

개방각녹내장에서 수지온도 회복지연과 야간 혈압하강 및 녹내장성 시야진행의 상관관계

The Relationships among Delayed Recovery in Finger Temperature, Nocturnal Dip, and Glaucoma Progression

김남영¹ · 서흥용² · 노세현¹

Nam Yeong Kim, MD¹, Hong Ryung Seo, MD, PhD², Sae Heun Rho, MD, PhD¹

동아대학교 의과대학 안과학교실¹, 월레스기념 침례병원 안과²

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Wallace Memorial Baptist Hospital², Busan, Korea

Purpose: To investigate the effects of a delay in finger temperature recovery rate on the hand cold provocation test (HCPT) and a nocturnal dip greater than 10% (dipper) on the progression of glaucomatous visual field (VF) defects in open-angle glaucoma patients when the intraocular pressure (IOP) was well controlled lower than the target pressure.

Methods: 30 patients (58 eyes) with normal tension glaucoma (NTG) and 13 patients (24 eyes) with primary open angle glaucoma, and 12 normal controls (24 eyes) were retrospectively enrolled in this study. We performed HCPT, 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (24-hr ABPM), Goldmann applanation tonometer measurements, and VF tests on all subjects. The delay in finger temperature recovery rate was defined as a delay longer than 15% of the mean finger temperature of normal controls over 2 intervals among 5, 10, 15, and 20 minutes after the immersion of cold water. We examined the relationships among the delay in finger temperature recovery rate, dipper, and the progression of glaucomatous VF defects.

Results: The finger temperature recovery rate in NTG patients was significantly delayed more than that of normal controls at 5, 10, and 15 minutes after the immersion. The delay in finger temperature recovery rate significantly correlated with dipper in NTG patients. Glaucomatous VF defects were significantly progressed in the presence of dipper in NTG patients. Delay in finger temperature recovery rate was significantly related to the progression of glaucomatous VF defects in NTG patients. In the binary logistic regression test, delay in finger temperature recovery rate was the only factor that was strongly related to the progression of glaucomatous visual field in NTG patients.

Conclusions: When glaucomatous VF defects progressed despite the IOP being well controlled, 24-hr ABPM and HCPT for detecting vascular dysregulation might be helpful for diagnosis and treatment of glaucoma.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(1):70-79

Key Words: Autonomic dysregulation, Hand cold provocation test, Nocturnal dip, Vascular dysregulation

■ Received: 2014. 1. 17.

■ Revised: 2014. 5. 14.

■ Accepted: 2014. 12. 20.

■ Address reprint requests to Sae Heun Rho, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Dong-A University Hospital,
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: shrho@dau.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 109th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

* This study has been supported by the Dong-A University Research Fund.

녹내장 환자에서 시신경손상과 시야 결손의 진행을 일으키는 기전은 먼저 상승된 안압에 의해 사상판이 후방으로 밀리면서 사상판 열공이 뒤틀리고 축삭형질의 흐름이 차단되어 신경축삭의 손상을 일으키는 기계적 손상이 있다. 하지만 안압이 목표안압 이하로 유지되는데도 불구하고 정상 안압녹내장(normal tension glaucoma, NTG)의 12%와 원발 개방각녹내장(primary open angle glaucoma, POAG)의 45%에서 시신경의 녹내장성 변화와 녹내장성 시야결손이 진행

하였다는 보고가 있다.¹³ 이는 시신경에 기계적 손상을 주는 안압 이외에 다른 인자의 영향이 있음을 의미하고 있다.⁴⁶

당뇨, 고혈압과 같은 심혈관 질환 환자나 편두통, 말초 혈액 순환장애를 갖는 환자에서 녹내장의 발생빈도가 높다는 여러 보고들을 비추어볼 때, 높은 안압에 의한 시신경의 기계적 손상 이외에도 안압과는 독립적으로 혈액순환 장애에 의한 시신경 손상을 의심해볼 수 있다.⁷⁻¹² 안압 외에 시신경에 손상을 주는 전신적 요인으로는 야간 혈압하강(nocturnal hypotension), 혈관경련(vasospasm), 혈압(blood pressure), 관류압(perfusion pressure), 심뇌혈관허혈, 수면무호흡증 및 자가면역질환과 비정상적인 혈관의 자가조절기능의 상실(vascular dysregulation) 등이 있고, 국소적 요인으로는 시신경 출혈, 시신경유두주위 위축 및 맥락막 경화 등이 있다.¹³⁻¹⁵

허혈성 손상으로 인한 녹내장성 신경병증에 대한 연구로 POAG에서 20% 이상의 야간 혈압하강(nocturnal dip)이 있는 경우 구후혈류 속도의 감소를 보이고,¹⁶ POAG에서 시야결손의 진행이 있는 경우는 없는 경우에 비해 구후혈류 속도가 감소하며,¹⁷ 정상인에 비해 POAG 및 고안압증(ocular hypertension, OHT)에서 혈류속도가 현저히 저하되고,¹⁸ POAG 환자에서 안혈류 속도가 높은 군보다 낮은 군에서 시야결손이 진행한 경우가 더 많다는 보고가 있다.¹⁹

이와 같이 녹내장 환자에서 안혈류의 안정성을 평가하기 위해서 먼저 저혈압의 유무 및 24시간 활동혈압을 조사하여 야간의 혈압이 주간혈압보다 얼마나 떨어지는지를 확인할 필요가 있다. 혈압은 24시간 항상 변화하며 주간보다는 야간의 혈압이 더 낮다. 야간에는 카테콜아민(catecholamine)이 적게 분비되어 교감신경의 활동을 약화시켜서 야간 혈압을 떨어뜨리며, 이로 인해 심박동수(heart rate, HR)를 느리게 하고 심박출량(cardiac output)을 감소시키며 말초 혈관의 저항을 약화시킨다. 따라서 24시간 중 한 시점에서 측정 한 혈압은 임상적으로 크게 의미가 없다. 야간혈압하강이 정상범위보다 심하게 나타나거나 안혈류의 자가조절기능이 떨어지면 혈류량은 감소되고 시신경에 허혈성 손상을 초래하여 녹내장성 시야결손의 진행을 야기할 수 있다.^{18,20,21}

혈관의 자가조절기능상실(vascular dysregulation)이 눈 이외의 다른 여러 신체기관에도 관련된 증상을 유발할 때를 혈관수축성 증후군(vasospastic syndrome)이라고 한다. 정상인보다 감정적 스트레스나 추위와 같은 유발인자에 의해 혈관조절 이상이 쉽게 유발되는 증후군을 원발성 혈관수축성 증후군(primary vasospastic syndrome)이라 하고, 자가면역질환이나 뇌출혈 등의 기저 질환에 의하여 혈관조절 이상을 초래하는 경우는 이차성 혈관수축성 증후군(secondary vasospastic syndrome)이라고 한다. 저혈압과 원발성 혈관조절장애(primary vascular dysregulation, PVD)는 시신경에

혈류공급을 감소시키고 유리산소와 MMP(matrix metal-proteinase) 등과 같은 조직에 유해한 물질을 생성하여 신경 조직을 손상시킬 수 있다.²²

혈관의 자율조절기능을 평가하는 방법으로는 심박수의 변동성(heart rate variability) 측정, 발살바 호흡법(Valsalva maneuver), 혈압 하강 유발검사, 하지 음압검사, 경동맥 압박법, 상지 거상법, 냉자극검사 등이 있다.²³⁻²⁵ 이 중 수지냉자극검사(hand cold provocation test, HCPT)는 차가운 물에 손을 침수시킨 후 교감신경계를 활성화하여 수지온도의 회복지연을 살펴보는 검사방법으로 주로 레이노 증후군 등의 말초 혈관 이상을 평가하는 데 사용되며 혈관의 자율조절 능력과 혈류의 안정성을 추정할 수 있다.²⁶

이에 저자들은 안압이 목표안압 이하로 유지됨에도 불구하고 녹내장성 시야결손의 진행을 보이는 OAG 환자를 대상으로 24시간 활동혈압검사(24 hrs-ambulatory blood pressure monitoring; 24 hrs ABPM)와 HCPT를 시행하여 10% 이상의 야간 혈압하강과 수지온도의 회복지연 및 녹내장성 시야결손의 진행과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2011년 1월부터 2013년 5월 사이 본원에서 OAG를 진단 받은 환자 98명을 POAG군과 NTG군으로 나누어 안압이 목표안압 이하로 유지되고 최소 4회 이상의 자동시야검사를 시행하였으며 외래 경과관찰 중 24 hrs ABPM와 HCPT를 시행한 환자를 대상으로 하였다.

녹내장 이외의 시력이나 시야에 영향을 끼칠 수 있는 안 질환을 진단받았거나 백내장 수술, 유리체 및 망막 수술 등은 수술의 병력이 있거나 경과 관찰 중인 환자, 경과 관찰 기간 동안 안압 측정이 제대로 이루어지지 않은 환자, 정기적으로 외래를 방문하지 못한 환자는 대상에서 제외하였다. Secondary vasospastic syndrome을 제외하기 위해 전신 질환으로 당뇨 및 고혈압 고지혈증과 뇌출혈, 뇌경색 및 심근경색 등의 뇌심혈관계 병력이 있는 환자와 류마티스성 질환을 진단받은 환자는 대상에서 제외하였다.

안압 측정은 낮 시간에 한 명의 동일 검사자가 골드만압평안압계를 이용하여 3회 측정한 평균치를 사용하였다. 목표안압은 기저안압에 비해 NTG군은 20% 이상, POAG군은 30% 이상 감소된 안압으로 정의하였고 항녹내장 안약만을 사용하여 조절하였다.^{27,28}

시야검사는 자동시야검사(Humphrey field analyzer, 24-2 Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) standard program, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 적어도 2년 이상 경과 관찰한 환자 중 최소 6개월 간

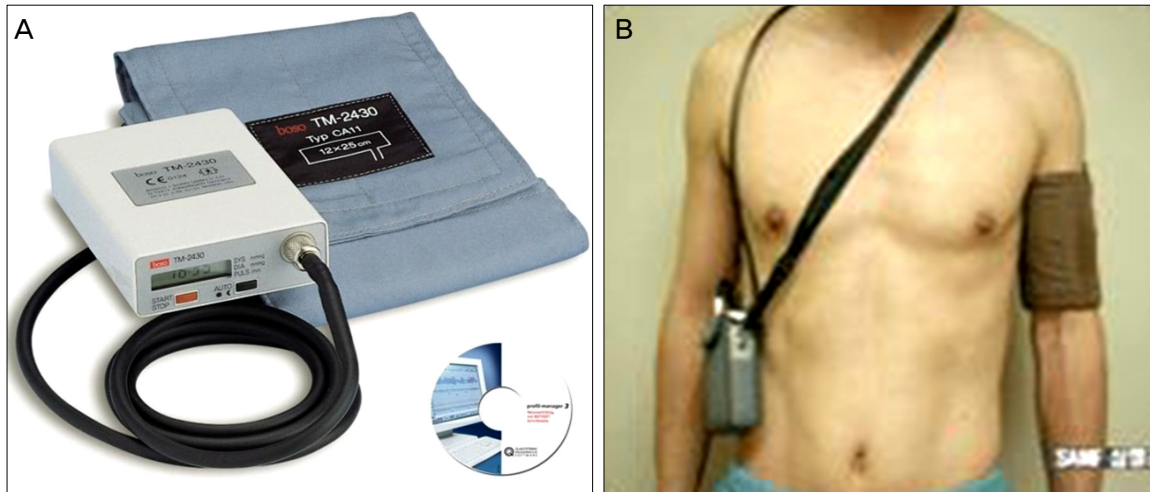


Figure 1. (A) TONOPORT V.™, (B) 24 hrs-ambulatory blood pressure monitoring performed.

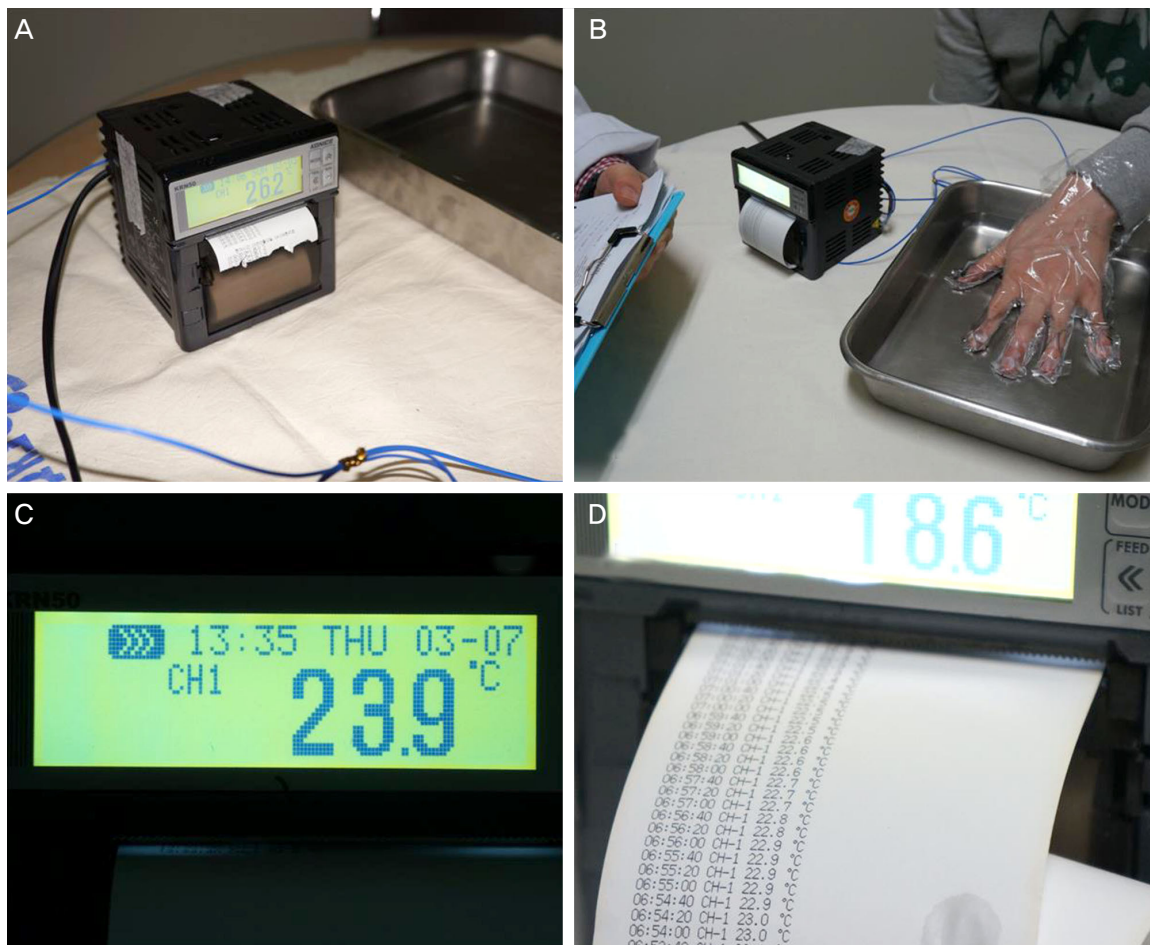


Figure 2. Hand Cold Provocation Tester (Rose HCPT™). (A) Rose HCPT™, (B) hand cold provocation test performed, (C) information about date, time and temperature is displayed on screen, (D) temperature date printed every 20 second (preset time).

격으로 4회 이상 시행하였다. 거짓양성반응(false positive response)이나 거짓음성반응(false negative response)이 33%를 넘거나 주시실폐(fixation loss)가 20% 이상일 때에는 검사

의 신뢰도가 낮다고 판단하여 분석에서 제외하였다. 녹내장성 시야결손의 진행은 the Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) method를 이용하여 AGIS score상 적어도 2

unit 이상의 감소가 있거나 mean deviation (MD)이 2 dB 이상의 감소가 있는 경우로 정의하였다.^{29,30}



Figure 3. Ear Thermometer (Anytem™ MS Tec-Vision, Korea).

24 hrs ABPM은 전자혈압계인 24시간 활동 혈압 측정기 (TONOPORT V. GM Medical System, Germany)를 이용하여 실제 생활환경에서 비우세완(non-dominant arm)에서 측정하였다(Fig. 1). 주간 혈압(오전 7시-오후 10시)은 30분 간격으로, 야간 혈압(오후 10시-오전 7시)은 1시간 간격으로 측정하였다. SBP, DBP, HR, MAP를 측정하여 최고치, 최저치와 평균치 등을 조사하였으며, 야간 혈압하강(nocturnal dip)은 주간 혈압의 평균치에 비하여 야간 혈압의 평균치가 얼마나 감소하는가를 나타낸 것으로, 다음의 식으로 구한다.^{27,28}

Nocturnal dip (%) = (Average of day time blood pressure - Average of night time blood pressure) / (Average of day time blood pressure) × 100

위의 식을 바탕으로 야간 혈압하강이 10% 미만인 경우를 non-dipper, 10% 이상인 경우를 dipper로 정의하였다.³¹

HCPT는 본원의 의공학과와 공동 제작한 말초 체온 측정계(Rose HCPT™)를 이용하였으며 현재 특허 출원 중이다(Fig. 2). 먼저 가벼운 복장의 환자를 20-25℃의 상온에서



Figure 4. The measurement process of hand cold provocation test. (A) Sensor of finger thermometer placed at proximal portion of middle finger, (B) baseline finger temperature is measured for about 5 minutes, (C) immersion process for 5 minutes in 10℃ cold water, (D) after immersion process, finger temperature recovery for 20 minutes.

30분간 안정시킨 후 귀 체온계(Anytem™, MS tec, Korea) (Fig. 3)를 이용하여 심부체온을 측정하였다. 말초 체온 측정계의 센서를 비우세완(nondominant arm)의 중지에 부착한(Fig. 4A) 후 5분간 기저 수지온도(baseline finger temperature)를 측정하였다(Fig. 4B). 기저 수지온도 측정 이후 10℃의 냉수가 담긴 수조를 준비하여 센서가 부착된 환자의 손을 손등 높이까지 5분간 침수시켰다(immersion process) (Fig. 4C). 이때 냉자극 후 증발열에 의한 열 손실을 막기 위해 환자의 손에 비닐장갑을 착용시켰으며 침수 과정이 끝나면 장갑을 벗긴 후 상온에서 20분간 안정을 취하며 수지온도의 회복을 관찰하였다(Fig. 4D). 수지 온도의 회복률

은 정상대조군의 냉자극 후 각 구간별 평균 수지온도에 비해 피검사자의 냉자극 후 각 구간별 수지온도가 저하된 비율을 나타낸 것으로 다음과 같이 구하였다.

수지온도 회복률(%) = (정상대조군의 냉자극 후 각 구간별의 평균 수지온도 - 피검사자의 냉자극 후 각 구간별 수지온도) / (정상대조군의 냉자극 후 각 구간별의 평균 수지온도) × 100

정상대조군의 수지온도의 회복률에 대한 ROC curve를 이용하여 cut off value (15%)를 구하였고, 수지온도의 회복률 지연은 냉자극 후 5분, 10분, 15분, 20분의 수지온도 회복률이 최소 두 구간에서 정상대조군의 각 구간별 평균 수지온도보다 15% 이하인 경우를 수지온도의 회복률 지연으로 정의하였다(Fig. 5).

통계분석은 Chi-square test를 이용하여 24 hrs ABPM상 10% 이상의 야간 혈압하강 및 HCPT상 수지온도의 회복률 지연과 녹내장성 시야결손의 진행과의 상관관계를 조사하였다($p < 0.05$). 이항회귀분석(Binary logistic regression test)을 이용하여 성별, 60세 이상의 고령, 10% 이상의 야간 혈압하강과 수지온도 회복률의 지연이 녹내장성 시야결손의 진행에 미치는 영향을 분석하였다($p < 0.05$).

결 과

총 98명의 OAG 환자 중 POAG군 13명(24안), NTG군 30명(58안)을 대상으로 선별하였다. 정상 대조군은 40-60대의 비질환자 12명(24안)이 포함되었다. 평균 연령은 NTG군 55.55세, POAG군 58.72세였고 대조군은 54.55세이었다 (Table 1).

기저 평균 안압은 NTG군 17.13 mmHg, POAG군 22.78

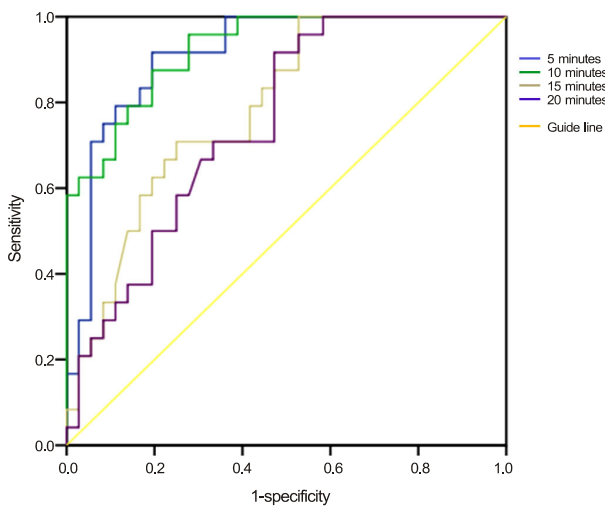


Figure 5. ROC curve of finger temperature recovery rate in normal controls. Cut off value of delayed recovery rate of finger temperature: over 15%, sensitivity: 0.667, AUC: 0.732. ROC = receiver operating characteristic; AUC = area under the ROC curve.

Table 1. Demographics of patients in NTG & POAG

	NTG	POAG	Control
M:F (eyes)	4:34	7:17	12:12
Mean age (years)	55.55 ± 11.62	58.72 ± 12.90	54.55 ± 10.32
Mean baseline IOP (mm Hg)	17.13 ± 2.78	22.78 ± 5.42	16.84 ± 3.84
Mean controlled IOP (mm Hg)	12.24 ± 1.89	15.03 ± 2.51	-
Mean Δ IOP decrease (mm Hg)	4.82 ± 1.59	7.46 ± 3.74	-
Mean Δ IOP decrease (%)	28.54 ± 2.57	32.02 ± 3.41	-
Mean deviation of visual field (dB)	-6.87 ± 4.21	-7.42 ± 5.49	-0.48 ± 1.07
Pattern standard deviation of visual field (dB)	-4.07 ± 2.74	-4.92 ± 3.48	-0.37 ± 0.89
Mean deviation change of visual field (dB)	-2.48 ± 1.58	-4.42 ± 1.84	-0.04 ± 0.00
Mean AGIS score change (scores)	-3.34 ± 3.16	-3.82 ± 2.56	-0.12 ± 0.00
Mean nocturnal dip of SBP (%)	8.42 ± 10.81	8.21 ± 8.8	4.24 ± 3.54
Mean nocturnal dip of DBP (%)	9.2 ± 8.67	8.63 ± 8.94	6.41 ± 4.25

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; IOP = intraocular pressure; AGIS = Advanced Glaucoma Intervention Study; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; Mean Δ IOP decrease = the difference between baseline IOP and controlled IOP.

Table 2. Result of hand cold provocation test in all subjects

	Baseline (°C)		Immersion (°C)	Recovery (°C)			
	Ear	Hand		5 min	10 min	15 min	20 min
NTG	36.24 ± 0.43	34.52 ± 2.16	19.37 ± 4.10	26.24 ± 5.33 (45.55 ± 27.11%) (<i>p</i> < 0.000)*	30.51 ± 5.32 (71.99 ± 31.34%) (<i>p</i> < 0.000)*	32.14 ± 5.08 (82.58 ± 29.02%) (<i>p</i> = 0.013)*	33.24 ± 4.22 (88.78 ± 23.43%) (<i>p</i> = 0.057)*
POAG	36.18 ± 0.44	34.63 ± 2.19	20.42 ± 4.10	27.78 ± 4.87 (56.59 ± 27.65%) (<i>p</i> = 0.285)*	32.02 ± 3.94 (79.14 ± 26.28%) (<i>p</i> = 0.552)*	33.33 ± 3.20 (91.63 ± 26.06%) (<i>p</i> = 0.968)*	34.44 ± 2.29 (93.91 ± 14.63%) (<i>p</i> = 0.812)*
Control	35.90 ± 0.67	35.83 ± 0.52	20.99 ± 4.98	31.87 ± 2.75 (75.18%)	35.03 ± 0.73 (94.25%)	35.49 ± 0.73 (97.28%)	35.89 ± 0.41 (99.83%)

Values are presented as mean ± SD.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma.

*Mann-Whitney's test, statistical significance is *p* < 0.05.

Table 3. Relationship of HCPT and nocturnal dip in NTG & POAG

	Dipper		<i>p</i> -value*	Chi-square test	
	Yes	No		Odds ratio	CI†
NTG					
Abnormal HCPT	30	9	0.020	7.000	2.070-32.748
Normal HCPT	5	14			
POAG					
Abnormal HCPT	7	2	0.063	2.571	1.293-37.909
Normal HCPT	4	11			

HCPT = hand cold provocation test; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; Dipper = nocturnal dip over 10%; CI = confidence interval.

*Pearson's chi-square test, statistical significance: *p* < 0.05; †Calculated at 95 percentile.

Table 4. Relationship of nocturnal dip and VF progression in NTG & POAG

	VF progression		<i>p</i> -value*	Chi-square test	
	Yes	No		Odds ratio	CI†
NTG					
Dipper	23	12	0.028	6.000	1.172-30.725
Non-dipper	5	18			
POAG					
Dipper	5	6	0.805	0.750	0.084-6.710
Non-dipper	8	5			

VF = visual field; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; Dipper = nocturnal dip over 10%; Non-dipper = nocturnal dip under 10%; CI = confidence interval.

*Pearson's chi-square test, statistical significance: *p* < 0.05; †Calculated at 95 percentile.

Table 5. Relationship of HCPT and VF progression in NTG & POAG

	VF progression		<i>p</i> -value*	Chi-square test	
	Yes	No		Odds ratio	CI†
NTG					
Abnormal HCPT	25	14	0.022	7.429	1.226-45.005
Normal HCPT	3	16			
POAG					
Abnormal HCPT	7	2	0.151	6.667	0.487-91.331
Normal HCPT	6	9			

HCPT = hand cold provocation test; VF = visual field; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; CI = confidence interval.

*Pearson's chi-square test, statistical significance: *p* < 0.05; †Calculated at 95 percentile.

Table 6. Risk factors associated with glaucomatous VF progression in NTG & POAG

	<i>p</i> -value*	Odds ratio	CI†
NTG			
Sex	0.395	0.527	0.012-2.304
Age over 60 years	0.428	0.544	0.121-2.450
Dipper	0.135	3.237	0.694-15.101
Abnormal HCPT	0.002	11.845	2.428-57.774
POAG			
Sex	0.871	1.226	0.105-14.369
Age over 60 years	0.414	2.649	0.255-27.486
Dipper	0.563	2.435	0.120-49.617
Abnormal HCPT	0.632	0.486	0.025-9.312

VF = visual field; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; Dipper = nocturnal dip over 10%; HCPT = hand cold provocation test; CI = confidence interval.

*Binary logistic regression test, statistical significance: $p < 0.05$; †Calculated at 95 percentile.

mmHg이었고 조절된 평균 안압은 NTG군 12.24 mmHg, POAG군 15.03 mmHg이었으며 기저 안압에 비해 NTG군 28.54%, POAG군 34.02%의 안압 하강을 보였다(Table 1).

HCPT상 심부온도와 기저 수지온도는 NTG, POAG군과 정상대조군 사이에 의미 있는 차이는 보이지 않았으나, 냉 자극 후 20분 동안의 회복과정에서 NTG군은 정상대조군과 비교하여 5분, 10분, 15분 구간에서 수지온도의 회복률이 저하된 소견을 보였다(5분: $p<0.000$, 10분: $p<0.000$, 15분: $p=0.013$) (Table 2).

10% 이상의 야간 혈압하강 유무와 수지온도 회복률 지연과의 상관관계를 분석한 결과 NTG군에서 상관관계를 보였다($p=0.020$, OR=7.000) (Table 3).

10% 이상의 야간 혈압하강과 녹내장성 시야결손의 진행과의 상관분석에서는 NTG군에서 통계적으로 유의한 결과를 보였다($p=0.028$, OR=6.000) (Table 4). 이는 이전에 저자들의 연구에서도 이미 밝힌 바 있다.³²

수지온도의 회복률 지연과 녹내장성 시야결손의 진행과의 상관분석에서는 NTG군에서 유의한 상관관계를 보였다($p=0.022$, OR=7.429) (Table 5).

이항회귀분석(Binary logistic regression test)을 이용하여 성별, 60세 이상의 고령, 10% 이상의 야간 혈압하강과 수지온도의 회복률 지연이 녹내장성 시야결손의 진행에 미치는 영향을 분석한 결과 수지온도의 회복률 지연만이 NTG군에서 통계학적으로 유의한 위험요인으로 나타났다($p=0.002$, OR=11.845) (Table 6).

고 찰

시신경에 공급되는 혈류량에 관여하는 안압류압은 평균동맥압과 안압의 차이($2/3 \times \text{평균동맥압} - \text{안압}$)로 결정된다.³³ 안압이 상승하면 안압류압이 떨어지게 되고 시신경에 공급되

는 혈류는 감소되어 시신경에 허혈성 손상을 일으킬 수 있다. 따라서 상승된 안압은 기계적 손상뿐만 아니라 허혈성 손상에도 관여한다.¹² 녹내장 환자에서 목표안압 이하로 안압이 조절되어도 시야결손이 진행된다면 기계적 손상보다 허혈성 손상이 시야결손의 진행에 더 영향을 줄 수 있다.³⁴ 시신경의 허혈성 손상을 가져올 수 있는 안압 외의 요인들과 녹내장과의 관계에 관한 연구는 많이 보고되어 왔으며 이런 요인의 교정을 통해 안혈류량을 개선하여 녹내장의 진행을 억제했다는 보고가 있다.³⁵

시신경으로 공급되는 혈류량을 측정하는 방법은 the Ocular Blood Flow System, color Doppler imaging, angiography, laser Doppler flowmetry, Heidelberg Retinal Flowmeter 등이 있다.^{33,36-39} 그러나 이 방법들은 사용되는 기구의 계측 기능과 nomogram의 한계로 인해 제한적인 결과만을 얻을 수 있다. 또한 24 hrs ABPM으로 측정된 평균동맥압과 안압에 의해 안압류압을 구하기 위하여 야간에 수면 중인 환자를 깨워 안압을 측정하는 것은 수면상태를 방해하여 혈압과 안압에 영향을 줄 수 있다. 따라서 본 연구에서는 간접적이지는 하지만 안압류압을 추정할 수 있는 24 hrs ABPM만을 사용하였다.

OAG 환자에서 24 hrs ABPM상 야간 혈압하강과 녹내장성 시야결손의 진행과의 관련성에 대해 많은 보고가 있다. Kaiser et al^{40,41}은 목표안압 이하로 안압이 조절되는 OAG 환자에서 주간보다 낮은 야간의 수축기 및 이완기 저혈압이 녹내장성 시야결손의 진행을 야기하였다고 보고하였다. 또 Leske et al⁴²은 OAG 환자에서 수축기 혈압이 101 mmHg 미만일 때와 이완기 혈압이 55 mmHg 미만일 때 녹내장 진행의 위험률이 약 3배로 증가한다고 하였다.

본 저자들의 이전 연구에서 안압이 목표안압 이하로 유지되는 OAG 환자에서 10% 이상의 야간 혈압저하가 녹내장성 시야결손 진행의 위험인자임을 보고한 바 있다.³² 이

를 근거로 생각해 볼 때 안압이 목표안압 이하로 유지됨에도 불구하고 평균 혈압이 감소하거나 야간 혈압하강이 심한 경우 안관류압이 감소하며 시신경 유두의 혈류감소로 인한 허혈성 손상이 발생하여 녹내장성 시신경 변화 및 녹내장성 시야 결손의 진행을 유발하는 것으로 생각한다.

안혈류를 감소시키는 요인 중 활동 혈압의 변화(ambulatory blood pressure variability)뿐만 아니라 자율신경계의 조절 이상에 대한 평가도 중요하다.⁴³⁻⁴⁵ 자율 신경계는 전신 상황의 변화에 따라 신체의 항상성(homeostasis)을 유지하기 위해 교감 신경과 부교감 신경의 균형을 조절한다. 일반적으로 교감신경계가 활성화될 경우 근육의 세동맥은 확장되고 심장박동수가 증가하며 피부와 소화관의 세동맥은 수축하여 혈압이 상승하게 되고 부교감 신경의 활성화 시에는 이와 반대되는 반응이 일어난다. 안혈류는 안구에 적절한 산소와 영양분을 공급하고 안내 온도와 안용적을 적절히 유지하며 안관류압과 국소혈관의 직경을 조절함으로써 혈류에 대한 국소저항을 자가 조절한다.⁴⁶ 이것을 혈관성 자가 조절(vascular autoregulation)이라고 하는데 교감신경계, 혈중 호르몬, 혈관 내피세포층과 같은 많은 요인들이 관여하고 있다.^{47,48} 혈관성 자가조절이 원활하지 못하면 안구 내 혈관이 부적절하게 수축되거나 확장되어 주변조직의 동맥과 정맥의 확장이 동반되게 되어 혈관의 자가조절 기능상실(vascular dysregulation)이 발생되고 혈압이 정상이더라도 안혈류량의 감소가 발생할 수 있다.^{19,49}

혈관의 자가조절 기능의 평가하는 방법 중 24시간의 활동 심박수의 변동성을 알아볼 수도 있다. Na et al,⁵⁰ Park et al⁵¹은 정상인에 비해 NTG 환자군에서 24시간 활동 심박수의 변동성이 규칙적이었다고 보고하였다. 이것은 정상인은 교감 신경과 부교감 신경의 끊임없는 상호 조절을 통해 환경의 변화에 따라 심박수가 불규칙하게 변하는 반면 NTG 환자는 환경의 변화에 적응이 떨어져 심박수 변화의 불규칙성이 떨어진다는 것이다.

본 연구에서 실시한 HCPT는 냉자극(cold stimuli)으로 자율신경계의 자가조절기능을 자극하여 말초혈관의 자가조절 기능과 혈류의 안정성을 추정할 수 있는 검사방법으로서 안혈류의 직접적인 변화를 살펴볼 수는 없으나 전신 혈관계의 변화를 유추할 수 있기 때문에 녹내장과 연관성을 알아보기 위한 간단하면서도 편리한 검사방법으로 알려졌다. 이를 이용한 Kóthy et al⁵²의 연구에선 혈관 수축성 증후군이 있는 OAG 환자군이 혈관 수축성 증후군이 없는 환자군에 비해 HCPT상 수지온도의 회복률이 지연되고 Heidelberg Retina Flowmeter를 이용한 망막의 혈류속도 측정에서 의미 있는 감소를 보고하였다.

본 연구에서는 NTG군에서 정상 대조군에 비해 수지온도

의 회복이 통계적으로 의미 있게 지연되었고 10% 이상의 야간 혈압하강과 수지온도의 회복지연의 발현 빈도가 높았다. 야간혈압의 하강보다 수지온도의 회복률 지연이 녹내장성 시야결손의 진행에 더 유의한 위험 인자로 나타난 것은 단순한 활동혈압의 변동성보다는 자율 신경계의 조절기능 장애가 안관류압에 영향을 주어 녹내장성 시야결손의 진행을 야기하는 것이 아닌가 추정된다. 그러므로 HCPT는 목표안압 이하로 안압이 일정하게 유지되는 NTG 환자에서 녹내장성 시야결손의 진행에 미치는 자율신경계의 상태와 혈관의 자가조절 기능의 영향을 간접적으로 측정, 평가할 수 있는 유용한 방법으로 생각한다.

이번 연구는 전체 환자수가 적고 NTG 환자에 비해 POAG 환자의 비율이 작았다. 그리고 심박수의 변동성, 발살바 호흡법, 혈압 하강 유발검사, 하지 음압검사, 경동맥 압박법, 상지 거상법 등과 같은 자율신경계 기능을 함께 비교, 검토하지 않은 점에서 한계가 있다. 하지만 목표 안압 이하로 안압이 유지됨에도 불구하고 녹내장성 시야 결손의 진행을 보이는 NTG 환자에서 24 hrs ABPM을 통해 야간 혈압하강과 HCPT를 이용한 수지온도의 회복률 측정은 환자의 혈관의 자가조절기능상실(vascular dysregulation)을 평가하여 녹내장의 진단과 치료에 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120:701-13.
- 2) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002;120:1268-79.
- 3) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998;126:487-97.
- 4) Levene RZ. Low tension glaucoma: a critical review and new material. Surv Ophthalmol 1980;24:621-64.
- 5) Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003;121:48-56.
- 6) The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol 2000;130:429-40.
- 7) Becker B. Diabetes mellitus and primary open-angle glaucoma. The XXVII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 1971;71(1 Pt 1):1-16.
- 8) McLeod SD, West SK, Quigley HA, Fozard JL. A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressures.

- Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:2361-6.
- 9) Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
- 10) Pradaliere A, Hamard P, Sellem E, Bringer L. Migraine and glaucoma: an epidemiologic survey of French ophthalmologists. *Cephalalgia* 1998;18:74-6.
- 11) Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998;82:862-70.
- 12) Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:73-8.
- 13) Hayreh SS. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:26-35.
- 14) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N. Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1440-4.
- 15) Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;129:707-14.
- 16) Gherghel D, Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol* 2001;132:641-7.
- 17) Gherghel D, Orgül S, Gugleta K, et al. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597-605.
- 18) Osusky R, Rohr P, Schötzau A, Flammer J. Nocturnal dip in the optic nerve head perfusion. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:128-31.
- 19) Emre M, Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol* 2004;88:662-6.
- 20) Choi J, Jeong J, Cho HS, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:831-6.
- 21) Choi J, Kim KH, Jeong J, et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:104-11.
- 22) Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013;4:14.
- 23) SARNOFF SJ, HARDENBERGH E, WHITTENBERGER JL. Mechanism of the arterial pressure response to the Valsalva test: the basis for its use as an indicator of the intactness of the sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1948;154:316-27.
- 24) Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol* 1999;276(4 Pt 2):H1273-80.
- 25) Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:287-305.
- 26) Nicoletta MT, Ferrier SN, Morrison CA, et al. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2565-72.
- 27) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
- 28) Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994;101:1445-55.
- 29) Plange N, Kaup M, Daneljan L, et al. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2006;20:137-42.
- 30) Graham SL, Drance SM, Wijsman K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995;102:61-9.
- 31) Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998;22:19-25.
- 32) Seo HR, Ryu WY, Rho SH. Correlation between nocturnal dip and progression of glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1471-8.
- 33) Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1706-12.
- 34) Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:563-93.
- 35) Harris A, Rechtman E, Siesky B, et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:345-53.
- 36) Riva CE, Loeb M. Autoregulation of blood flow in the capillaries of the human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:568-71.
- 37) Riva CE, Geiser M, Petrig BL; Beijing 100193, PR China Ocular Blood Flow Research Association. Ocular blood flow assessment using continuous laser Doppler flowmetry. *Acta Ophthalmol* 2010;88:622-9.
- 38) Pournaras CJ, Riva CE. Retinal blood flow evaluation. *Ophthalmologica* 2013;229:61-74.
- 39) Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-24.
- 40) Kaiser HJ, Flammer J. Systemic hypotension: a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 1991;203:105-8.
- 41) Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stümpfig D. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;31:677-80.
- 42) Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-9.
- 43) Gherghel D, Hosking SL, Orgül S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2004;49:491-508.
- 44) Riccadonna M, Covi G, Pancera P, et al. Autonomic system activity and 24-hour blood pressure variations in subjects with normal- and high-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:156-63.
- 45) Kashiwagi K, Tsumura T, Ishii H, et al. Circadian rhythm of autonomic nervous function in patients with normal-tension glaucoma compared with normal subjects using ambulatory electrocardiography. *J Glaucoma* 2000;9:239-46.
- 46) Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol* 2008;43:317-21.
- 47) Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 1973;15:15-29.
- 48) Schmid D, Boltz A, Kaya S, et al. Comparison of choroidal and optic nerve head blood flow regulation during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4337-46.
- 49) Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link be-

- tween vascular dysregulation and glaucoma? Surv Ophthalmol 2007;52 Suppl 2:S144-54.
- 50) Na KS, Lee NY, Park SH, Park CK. Autonomic dysfunction in normal tension glaucoma: the short-term heart rate variability analysis. J Glaucoma 2010;19:377-81.
- 51) Park HY, Jung KI, Na KS, et al. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. Am J Ophthalmol 2012; 154:466-75.e1.
- 52) Kóthy P, Süveges I, Vargha P, Holló G. Cold pressor test and retinal capillary perfusion in vasospastic subjects with and without capsular glaucoma (a preliminary study). Acta Physiol Hung 1999;86: 245-52.

= 국문초록 =

개방각녹내장에서 수지온도 회복지연과 야간 혈압하강 및 녹내장성 시야진행의 상관관계

목적: 안압이 조절되는 개방각녹내장(OAG)에서 수지온도 회복지연과 야간 혈압하강이 녹내장성 시야결손의 진행에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 정상안압녹내장(NTG) 30명(58안), 원발성개방각녹내장(POAG) 13명(24안) 및 정상대조군은 12명(24안)을 대상으로 수지냉자극검사 후 5, 10, 15, 20분의 수지온도 회복률이 최소 두 구간에서 정상대조군보다 15% 이상 감소될 때를 수지온도 회복지연으로 정의하였다. 10% 이상의 야간 혈압하강, 수지온도 회복지연, 녹내장성 시야결손의 진행과의 상관관계를 분석하였다.

결과: NTG는 정상대조군에 비해 5, 10, 15분에서 유의한 수지온도 회복지연을 보였다. 수지온도 회복지연과 10% 이상의 야간 혈압하강과의 상관관계는 NTG ($p=0.020$)에서 유의하였다. 10% 이상의 야간 혈압하강은 NTG에서 녹내장성 시야결손 진행을 야기하였다 ($p=0.028$). 수지온도 회복지연과 녹내장성 시야결손 진행과 사이에는 NTG ($p=0.022$)에서 유의한 상관성을 보였다. NTG에서 수지온도 회복지연만이 녹내장성 시야결손 진행에 영향을 주는 위험인자로 의미가 있었다($p=0.002$).

결론: 안압이 조절됨에도 진행을 보이는 녹내장 환자에서 수지온도 회복지연과 야간 혈압하강을 통해 혈관의 자가조절기능상실을 평가하는 것은 녹내장의 진단과 치료에 도움이 될 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2015;56(1):70-79〉
