

당뇨황반부종 호전 후 황반부 신경절세포-내망상층 두께와 시력과의 관계

Correlation between Macular GCIPL Thickness and Visual Acuity after Resolution of Diabetic Macular Edema

박지만¹ · 이영창² · 김성택¹

Ji Man Park, MD¹, Young Chang Lee, MD, PhD², Seong Taeck Kim, MD, PhD¹

조선대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 아이안과²

Department of Ophthalmology, Chosun University School of Medicine¹, Gwangju, Korea
I Clinic², Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness and macular ganglion cell-inner plexiform layer (mGCIPL) thickness in eyes with resolved diabetic macular edema (DME).

Methods: Twenty eyes of diabetic retinopathy patients with resolved DME (DME group) after treatment, and 20 eyes of diabetic retinopathy patients without DME (no-DME group) were included in this study. The pRNFL thickness, mGCIPL thickness and central macular thickness (CMT) were measured using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). Analyses were performed to determine the correlation between the different thicknesses and the visual function.

Results: No significant difference in mean CMT was observed between the DME and no-DME groups. Average pRNFL thickness in the DME group was thicker than in the no-DME group ($p = 0.003$). Average mGCIPL thickness in the DME group was thinner than in the no-DME group ($p = 0.030$). Final visual acuity was significantly correlated with average mGCIPL thickness and minimum mGCIPL thickness, but not pRNFL thickness and CMT in the DME group.

Conclusions: mGCIPL thickness decreased in the DME group compared with the no-DME group and was correlated with the visual acuity. These results suggested that inner retinal injury in patients with DME might lead to poor visual outcome after treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(9):1345-1352

Key Words: Diabetic macular edema (DME), Ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL), Optical coherence tomography (OCT)

당뇨황반부종은 당뇨망막병증에 의한 시력손상의 흔한 원인으로, 내측혈액망막장벽의 파괴로 체액과 혈장 성분이 미세혈관류나 손상 받은 모세혈관으로부터 누출되어 황반

에 고임으로써 발생한다. 당뇨황반부종 환자에서 발생하는 시력 저하는 일반적으로 황반부 두께의 증가에서 비롯된다고 생각한다. 하지만 당뇨황반부종을 치료한 후 빛간섭단층촬영기를 이용해 측정된 황반부 두께가 정상으로 돌아왔음에도 시력이 호전되지 않는 경우가 종종 있다.¹ 이는 아마 당뇨황반부종으로 인해 치료 전에 이미 망막내층 및 시세포의 손상으로 망막 기능의 저하가 있었을 것으로 생각된다. 그동안 당뇨황반부종에서 시세포를 비롯한 망막외층의 손상과 시력과의 관련성에 대해 보고한 연구들은 있었다.^{2,4} 하지만 당뇨황반부종에서 망막내층의 변화에 대해서

- Received: 2015. 3. 27. ■ Revised: 2015. 6. 22.
- Accepted: 2015. 8. 14.
- Address reprint requests to **Seong Taeck Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chosun University Hospital,
#365 Pilmun-daero, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel: 82-62-220-3190, Fax: 82-62-225-9839
E-mail: s20age@hanmail.net

보고한 연구는 거의 없었다.

여러 동물이나 인체를 통한 연구에서, 당뇨가 있는 경우 망막신경섬유층 소실을 보고한 바 있으며, 망막 신경 세포의 위축이나 신경절 세포의 얇아짐이 보고되었다.^{5,6} 하지만 이러한 변화들이 허혈성 변화에 의한 것인지 아니면 만성적 고혈당증에 의한 시신경 자체의 직접적 손상인지에 대해서는 아직 논란이 되고 있다.⁷ 망막신경절세포는 전달 받은 시각정보를 축삭을 통해 뇌까지 전달하는 역할을 한다. 황반부에는 50% 이상의 신경절세포 세포체가 모여 있기 때문에, 빛간섭단층촬영기 등을 이용하여 황반부 망막두께를 측정하여 망막신경섬유층뿐만 아니라 신경절 세포의 측정도 가능하게 되었고, 그 객관성과 재현성은 여러 연구를 통해 입증되었다. 빛간섭단층촬영기(Cirrus™ OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)는 황반부의 Ganglion Cell Analysis (GCA) 알고리즘을 통해서 황반부에서 신경절 세포층과 내망상층의 복합체인 신경절세포-내망상층의 두께만을 측정할 수 있다.⁸ 황반부종이 있는 상태에서는 빛간섭단층촬영을 통한 층간 구분에 어려움이 있어, 신경절세포-내망상층의 두께가 부정확한 경우가 많지만, 황반부종 치료 후 가라앉은 망막에서의 망막층 두께 평가는 의미 있는 결론을 도출할 수 있는 대안책으로 생각된다.

지금까지 당뇨황반부종에서 치료 후 신경절세포층의 두께 변화 양상에 대해 보고된 바는 없다. 또한 신경절세포-내망상층의 두께와 최종 시력과의 관련성을 평가한 연구도 없었다. 따라서 저자들은 빛간섭단층촬영기를 이용하여 당뇨황반부종 치료 후에 황반부 신경절세포-내망상층과 더불어 시신경유두주위 신경섬유층의 두께 변화를 분석하고, 시력과의 관련성을 평가해 보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 1월부터 2014년 2월 사이에 본원에서 당뇨황반부종으로 진단 받고 치료 후 해부학적으로 회복된 환자 20안을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 대상군(diabetic macular edema [DME] 군)은 당뇨황반부종으로 진단 받고 유리체강내 스테로이드나 항혈관내피성장인자 주입술을 시행 받은 후 빛간섭단층촬영상 중심황반두께가 300 μm 이하로 회복되어 주사 후 최소 6개월 이상 추적관찰이 가능한 경우만을 대상으로 하였다. 허혈성 황반병증이 있는 경우, 국소 또는 격자 레이저 광응고술을 시행한 경우, 최근 6개월 이내에 범망막광응고술을 시행 받은 경우, 과거에 유리체 절제술을 받은 병력이 있는 경우, 유리체 황반견인이 있는 경우, 당뇨망막병증을 제외한 다른 망막 질환, 신경학적 질환, 매체혼탁, 포도막염, 녹내장, -6.0디옵터

이상의 병적 근시가 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 대조군(no-DME군)으로는 대상군과 나이와 당뇨 유병기간이 유사한 당뇨망막병증 환자 중에 당뇨황반부종은 없는 눈을 대상으로 하여 의무기록을 비교하였으며, 유리체강내 주사나 안내 수술의 기록이 있는 환자들은 배제되었다.

모든 대상 환자들은 나이, 성별, 최종 교정시력, 굴절력, 당뇨 유병기간, 당화혈색소, 이전에 시행한 안과적 치료력 등을 의무기록을 통해 조사하였다. 양안이 모두 포함 가능한 환자의 경우 단안만을 무작위로 선정하여 분석하였다. 최대 교정시력은 Snellen 시력표를 사용하여 측정된 뒤 logarithm of minimum angle of resolution (logMAR) 시력으로 변환하였다. 빛간섭단층촬영은 Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (Cirrus™ OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하였으며, 산동제 점안 후 어두운 방에서 한 명의 숙련된 검사자에 의해서 시행되었다. Macular cube 512×128 combination scan mode를 통해 황반부 6×6 mm에 해당하는 부위를 512 A-scan을 구성하는 128개의 Horizontal B-scan으로 측정하는 방식으로, 스캔으로 획득한 데이터 중 평균 황반부 두께(overall average thickness)를 분석에 이용하였다. 중심황반두께는 중심와 위치에서 내경계막으로부터 망막색소상피까지의 거리를 수직으로 측정하였다. 또한 이를 통해 얻어진 데이터를 GCA 알고리즘을 통해 분석하였다. GCA 알고리즘은 내망상층의 바깥쪽 경계선과 망막신경섬유층의 바깥쪽 경계선을 인식하여 그 사이에 존재하는 신경절세포층과 내망상층의 두께를 분석하는 방식으로, 황반부를 중심으로 하는 14.13 mm²의 타원형 도넛 모양 영역의 평균 두께와 최소 두께 및 6개 구역(상측, 상이측, 하이측, 하측, 하비측, 상비측)의 두께를 측정할 수 있다.⁹ Optic Disc Cube 200×200 스캔은 시신경 유두 중심을 기준으로 하는 3.46 mm의 직경을 가지는 원 부분에서 유두주위 망막신경섬유층 두께를 제공해 주며, 이들 평균 및 각 사분면별 두께를 분석에 이용하였다. 빛간섭단층촬영은 유리체강내 주사 후 당뇨황반부종이 안정된 후 최소 3개월 이상 지난 후 촬영한 것을 분석하였다. 측정의 정확성을 위해서 신호강도 6 이상인 것만을 검사결과에 포함시켰고, 중심이 이탈되어 있는 경우 및 경계부 인식에 명백한 이상을 보이는 경우는 대상에서 제외하였다.

통계분석은 SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 군 간 비교에는 Wilcoxon signed rank test, Pearson's Chi-square test를, 상관 관계 분석에는 Spearman's correlation test를 사용하였다. *p*값이 0.05 이하일 때 통계적 의미가 있다고 하였다.

결 과

본 연구에서 분석한 환자는 모두 40명으로 이 중 당뇨병반부종으로 진단 받고 치료 후 중심황반두께가 300 μm 이하로 회복된 20안(DME군)과 당뇨병망막병증으로 진단 받았으나 당뇨병반부종이 없는 20안(no-DME군)을 비교하였다. 나이, 성별, 굴절률, 당뇨 유병기간, 당화혈색소, 증식당뇨 망막병증 비율에 대해서 DME군과 no-DME군 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 1). DME군 중 16안(80%)에서 유리체강내 베바시주맙만 주사를 받았으며, 1안(5%)은 유리체강내 트리암시놀론만 주사를 받

았고, 3안(15%)은 베바시주맙과 트리암시놀론 주사를 병행하였다. 약물의 선택은 환자의 망막 및 유수정체 상태에 따라 결정하였으며, 신생 혈관이 동반된 경우는 베바시주맙을 우선적으로 고려하였다. DME군과 no-DME군 사이에 중심황반두께의 평균값은 의미 있는 차이를 보이지 않았다($p=0.724$).

DME군과 no-DME군의 평균 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께는 각각 $101.3 \pm 17.0 \mu\text{m}$ 와 $94.5 \pm 6.6 \mu\text{m}$ 로 DME군이 no-DME군에 비해서 통계적으로 유의하게 두꺼운 소견을 보였다($p=0.003$, Table 2). 이러한 경향은 두 군의 각 사분면별 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께 분

Table 1. Clinical characteristics of eyes with DME group and no-DME group

Baseline characteristics	DME (n = 20)	No-DME (n = 20)	p-value
Age (years)	59.32 \pm 11.69	60.46 \pm 13.35	0.782
Sex (M/F)	9/11	10/10	
BCVA (log MAR)	0.68 \pm 0.23	0.35 \pm 0.17	<0.001
SE (D)	0.02 \pm 1.56	-0.11 \pm 1.65	0.807
Duration of DM (years)	15.45 \pm 5.19	11.67 \pm 8.99	0.171
HbA1C (%)	8.12 \pm 1.94	7.93 \pm 1.27	0.775
NPDR/PDR	12/8	10/10	0.525
Duration of DME (months)	8.25 \pm 8.93	N/A	
Injection (B/TA/B + TA)	16/1/3	N/A	
CMT (μm)	253.17 \pm 18.94	255.23 \pm 18.37	0.724

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

DME = diabetic macular edema; M = male; F = female; BCVA = best corrected visual acuity; SE = spherical equivalent; DM = diabetes mellitus; NPDR = non proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; B = bevacizumab; TA = triamcinolone acetate; CMT = central macular thickness; N/A = not available.

Table 2. Comparison of pRNFL parameter between eyes with DME group and no-DME group measured by Cirrus OCT

Thickness (μm)	DME (n = 20)	No-DME (n = 20)	p-value
Average pRNFL	101.3 \pm 17.0	94.5 \pm 6.6	0.003
Superior	123.2 \pm 19.8	119.3 \pm 11.2	0.257
Inferior	126.9 \pm 26.9	122.6 \pm 14.1	0.382
Temporal	88.0 \pm 21.4	71.8 \pm 9.9	<0.001
Nasal	67.3 \pm 20.9	64.3 \pm 10.0	0.378

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer; DME = diabetic macular edema; OCT = optical coherence tomography.

Table 3. Comparison of mGCIPL parameter between eyes with DME group and no-DME group measured by Cirrus OCT

Thickness (μm)	DME (n = 20)	No-DME (n = 20)	p-value
Average GCIPL	71.4 \pm 18.7	82.2 \pm 10.3	0.030
Minimum GCIPL	50.0 \pm 25.1	67.7 \pm 18.4	0.015
Superotemporal	72.2 \pm 21.3	82.7 \pm 10.8	0.059
Superior	70.6 \pm 23.9	80.6 \pm 16.1	0.128
Superonasal	72.9 \pm 18.2	80.9 \pm 15.7	0.145
Inferonasal	73.0 \pm 17.9	82.6 \pm 15.6	0.079
Inferior	71.9 \pm 24.2	83.3 \pm 13.7	0.077
Inferotemporal	73.1 \pm 23.1	83.2 \pm 13.1	0.097

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

mGCIPL = macular ganglion cell-inner plexiform layer; DME = diabetic macular edema; OCT = optical coherence tomography; GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer.

Table 4. Comparison of mGCIPL parameter and CMT between PRP group and no-PRP group measured by Cirrus OCT

Thickness (μm)	DME (n = 20)			No-DME (n = 20)		
	No-PRP (n = 7)	PRP (n = 13)	p-value	No-PRP (n = 9)	PRP (n = 11)	p-value
Average GCIPL	74.2 \pm 20.6	66.3 \pm 14.5	0.384	80.8 \pm 7.8	83.5 \pm 12.6	0.573
Minimum GCIPL	54.7 \pm 27.3	41.3 \pm 18.9	0.265	62.1 \pm 12.7	73.3 \pm 22.0	0.185
CMT	249.4 \pm 21.7	259.9 \pm 10.3	0.248	261.1 \pm 19.4	249.2 \pm 16.0	0.152

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

mGCIPL = macular ganglion cell-inner plexiform layer; CMT = central macular thickness; PRP = panretinal photocoagulation; OCT = optical coherence tomography; DME = diabetic macular edema; GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer.

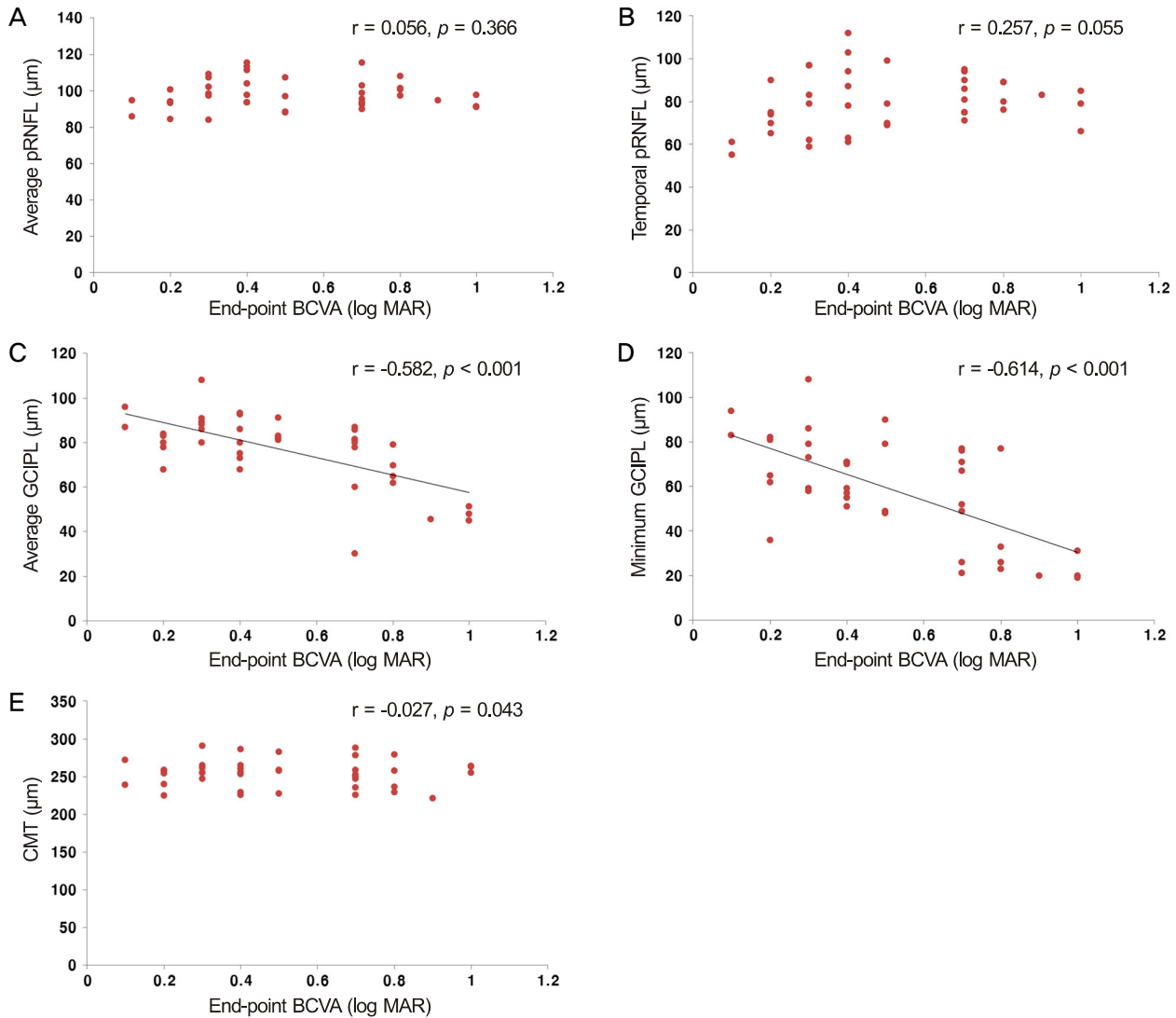


Figure 1. Scatter plot of end-point BCVA (log MAR) versus average pRNFL thickness, temporal pRNFL thickness, average GCIPL thickness, minimum GCIPL thickness and average CMT in DME eyes (n = 20). (A) Correlation between average pRNFL thickness and end-point BCVA. (B) Correlation between temporal pRNFL thickness and end-point BCVA. (C) Correlation between average GCIPL thickness and end-point BCVA. (D) Correlation between minimum GCIPL thickness and end-point BCVA. (E) Correlation between average CMT and end-point BCVA. BCVA = best corrected visual acuity; pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer; GCIPL = Ganglion cell-inner plexiform layer; CMT = central macular thickness; DME = diabetic macular edema.

석에서도 나타났으며, 특히 이측에서 DME군의 망막신경섬유층의 두께가 no-DME군에 비해서 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다($p < 0.001$). Table 3은 GCA 알고리즘을 통해 분

석한 DME 군과 no-DME군에서의 황반부 신경절세포-내망상층의 두께 차이를 보여주고 있다. 신경절 세포-내망상층 두께의 평균값은 DME군이 $71.4 \pm 18.7 \mu\text{m}$, no-DME군이

82.2 ± 10.3 μm로, DME군에서 더 얇았으며, 특히 두 군 간의 신경절 세포-내망상층 두께의 최소값의 차이는 더욱 극명하였다($p=0.015$, Table 3). 여섯 개의 측정 구역별로 분석하였을 때, 모든 영역에서 DME군이 no-DME에 비해 얇게 측정되었으나, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$). 두 군 사이의 망막외층 두께를 비교하기 위해 중심황반두께와 신경절 세포-내망상층 두께의 차이를 두 군에서 비교하였으나, 유의한 차이를 보이지 않았다. DME군에서 이전에 범망막광응고술을 받았던 경우는 13안(65%)이었다. DME군과 no-DME군에서 이전에 범망막광응고술을 받았던 눈들과 받지 않았던 눈들을 비교하였을 때, 중심황반두께 및 황반부 신경절세포-내망상층 두께의 평균값과 최소값은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). Fig. 1은 최종 시력과 시신경유두주위 망막신경섬유층 두께의 평균값, 이측 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께, 황반부 신경절세포-내망상층 두께의 평균값, 황반부 신경절세포-내망상층 두께의 최소값, 중심황반두께의 평균값 사이에서의 단순선형 상관관계를 보여주고 있다. DME군에서 최종 시력은 신경절세포-내망상층 두께의 평균값과 최소값 사이에 상당한 상관관계가 있는 반면에, 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께나 중심황반두께와는 상관관계가 없었다.

고 찰

당뇨황반부종은 당뇨병환자에서 시력저하를 일으키는 가장 중요한 원인으로, 효과적인 치료를 위한 많은 노력들이 있어 왔다. 일반적으로 당뇨황반부종 환자의 시력 저하는 황반부의 두께 증가와 연관이 있을 것으로 여겨진다. 그러나 효과가 증명된 여러 가지 방법을 이용하여 당뇨황반부종을 치료한 후 황반부의 두께가 정상으로 호전되었다라도 시력의 호전과 항상 일치하는 것은 아니다.¹⁰ 이는 아마도 당뇨황반부종이 단순한 망막두께의 증가뿐만 아니라 망막내층이나 시세포층의 손상으로 망막 기능의 저하를 초래하였기 때문이라고 생각된다. 당뇨황반부종의 시작은 뮐러세포 내 부종으로부터 시작되고, 부종이 지속되면 뮐러세포와 주위 신경세포들의 괴사가 일어나 세포외 공간으로 부종이 진행되어 낭포황반부종과 장액망막박리 형태로 진행하므로, 부종이 오래될수록 세포의 비가역적인 변화가 많아지게 된다.¹¹ 황반부 시세포층의 손상은 시력 예후와 밀접하게 연관된 인자로, 비록 당뇨황반부종이 성공적으로 치료되었다 하더라도 황반부 시세포층이 손상된 경우 시력의 호전은 제한적인 것으로 알려졌다.^{4,12} 이처럼, 망막외층의 이상과 시력과의 상관관계는 이전에 여러 차례 보고되었지만, 망막내층과 시력과의 상관관계에 대한 연구는 아

직 부족한 상태이다.¹³ Pelosini et al¹⁴은 빛간섭단층촬영기를 통해 두 개의 망막 망상층 사이 조직의 양과 시력과의 상관관계에 대해 조사하여, 망막조직의 손상 정도가 치료 전 시력의 예후 지표가 될 수 있다고 보고하였다. 망막신경절세포는 망막층의 내측에 분포해 있으며, 각각 세포의 축삭이 망막신경섬유층을 지나 시신경을 이루고 가쪽 무릎체 및 대뇌 시피질까지 연결되어 있다. 특히 이러한 망막신경절세포들은 특히 황반부에 집중되어 분포하는데, 신경절세포의 축삭이 형성하는 망막신경섬유층과 신경절세포의 세포돌기로 이루어진 내망상층까지 합하여 황반부 신경절세포-내망상층이라고 한다. 시신경유두주위 망막신경섬유층과 더불어 황반부 신경절세포-내망상층 또한 최근 정밀한 해상력과 측정시간이 짧은 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영기가 널리 이용되면서 정량적 측정이 가능해졌다. 이를 이용하여 Sung et al¹⁵은 황반부 신경절세포-내망상층의 두께는 녹내장으로 인한 망막의 구조적 변화의 평가에 유용하여 초기 녹내장 진단에 도움이 된다 하였고, Park et al¹⁶은 약시안의 황반부 신경절세포층의 두께가 정상인에 비해 얇다고 보고하였다. 따라서 저자들은 당뇨황반부종 치료 후에 측정된 시신경유두주위 망막신경섬유층과 황반부 신경절세포-내망상층 두께와 시력 예후와의 상관관계를 살펴 보아, 망막내층의 두께를 통해 시력 예후의 예측이 가능할 것이라는 가설하에 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 망막신경섬유층 및 신경절-내망상층의 두께와 시력과의 상관관계에 대해 평가하였지만, 사실 당뇨황반부종에서 시력 저하의 원인이 망막내층의 손상 때문이라고 단정하기는 어렵다. 본 연구에서는 망막외층의 손상이 고려되지 않았기 때문이다. 하지만 중심황반두께와 신경절-내망상층 두께의 차이로 구한 망막외층의 두께가 DME군과 no-DME군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다는 것은 망막외층보다 망막내층이 시력에 더 기여하고 있음을 유추해 볼 수 있다.

본 연구에서는 당뇨황반부종 치료 후에 빛간섭단층촬영기를 이용하여 시신경유두주위 망막신경섬유층 두께와 황반부 신경절세포-내망상층 두께를 측정하였다. 이전에 당뇨병환자에서 빛간섭단층촬영기를 이용하여 망막신경섬유층이나 신경절세포-내망상층의 두께를 비교한 연구들을 살펴 보면, 많은 연구에서 당뇨의 진행에 따라 망막신경섬유층과 신경절세포가 소실된다고 보고하고 있으며 이러한 변화는 당뇨망막병증이 발생하기 전부터 일어난다고 하였다.^{5,6} 임상적으로 당뇨망막병증이 발현되기 전에도 고혈당으로 인해 신경층 내 혈당의 증가가 발생하며, 혈관의 내피세포 변화뿐만 아니라 망막 교세포, 뮐러세포 등에도 손상을 일으키고, 특히 신경교세포의 손상이 당뇨에 의한 망막신경

섬유층 손상에 영향을 미친다고 한다.¹⁷ van Dijk et al⁷은 1형 당뇨병환자에서 당뇨망막병증이 있는 군과 없는 군, 정상군으로 분류하여 탑콘사의 3D OCT (3-D OCT-1000; Topcon Corp., Tokyo, Japan)를 통해 신경절 세포의 두께와 망막신경섬유층 두께를 비교한 연구에서 정상군보다 당뇨가 있는 경우 황반부 신경절 세포의 두께와 망막신경섬유층 두께가 더 얇아진다고 보고하였다. Cirrus OCT를 이용한 Park et al¹⁸의 연구에서는 당뇨 환자에서 상측의 황반부 망막신경섬유층 두께가 감소된다고 보고한 바 있다. Kim et al¹⁹은 비증식당뇨망막병증에서는 망막신경섬유층의 평균 두께와 코쪽 사분원의 두께가 감소하였고, 반면에 증식당뇨망막병증군에서는 귀쪽 사분원의 망막신경섬유층의 두께가 증가한 양상을 보였다고 하였다. 또한 당뇨 유병기간이 길수록 망막신경섬유층의 평균 두께 및 코쪽 사분원의 두께가 감소하였다고 보고하였다. Hwang et al²⁰은 당뇨황반부종이 있었던 군과 당뇨황반부종이 없는 당뇨망막병증 군에서의 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께 변화를 비교하였는데, 당뇨황반부종이 있었던 군에서 평균값 및 부위별 두께가 모두 통계학적으로 의미 있게 두꺼웠으며, 치료를 받은 후 중심황반두께가 정상화된 당뇨황반부종에서도 당뇨황반부종이 없었던 군에 비해 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께가 의미 있게 두꺼웠다고 하였다. 본 연구에서는 시신경유두주위 망막신경섬유층과 황반부 신경절세포-내망상층의 두께를 비교하였는데, 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께는 당뇨황반부종이 있던 군이 당뇨황반부종이 없는 당뇨망막병증 군에 비해 더 두꺼웠으며, 황반부 신경절세포-내망상층 두께는 당뇨황반부종이 있던 군이 더 얇았다. 하지만 사분역별로 분석한 결과에서는 Hwang et al²⁰의 보고와는 달리, 이측 시신경유두주위 망막신경섬유층의 두께만 유의한 차이가 있을 뿐, 나머지 영역에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 차이점의 원인에는 여러 가지가 있겠지만 환자 군의 차이, 당뇨 유병기간의 차이, 빛간섭단층촬영기 기종의 차이, 스캔 위치 차이 등이 원인이 될 수 있을 것으로 생각한다. 본 연구에서는 당뇨황반부종이 해부학적으로 호전된 후 시력이 호전되지 않는 원인의 하나로 망막내층의 손상을 평가하고자 하였고, 분석 결과 시신경유두주위 망막신경섬유층이 두껍고, 신경절-내망상층의 두께는 얇았다. 이들 두께와 최종 시력과 상관성을 조사한 결과, 신경절-내망상층 두께의 평균값과 최소값이 최종 시력과 상관관계가 있음을 확인하였다. 신경절-내망상층 알고리즘은 초기 녹내장에서 신경절 세포의 국소적인 손상을 발견하기 위해 사용해 온 방법이다. 녹내장 연구에서 보면, 신경절-내망상층 두께의 최소값이 신경절-내망상층 두께의 평균값보다 초기 녹내장을 감별하는 데 더 뛰

어나다고 보고하였는데, 본 연구에서도 유사한 결과가 나타났다.²¹ 그래서 신경절-내망상층 두께의 최소값이 당뇨망막병증에서 망막 신경절 세포의 소실을 발견하는 데 더 정확하다고 예상해 볼 수 있다. 본 연구에서는 신경절-내망상층 두께의 최소값과 시력 간에 큰 상관 관계가 있다는 결과를 보여 주었고, 이것은 당뇨황반부종의 최종 시력 예후의 중요한 지표로 사용될 수 있다고 생각한다.

신경절-내망상층이 얇아지는 원인은 여러 가지가 있겠지만, 혈관의 변화와 망막 신경의 변성이 일차적인 원인이다. 그로 인한 망막내 삼출물의 축적이 뮐러세포의 부종과 망막변성을 초래한다. 생각해 볼 수 있는 첫 번째 기전은 허혈성 변화이다. 허혈은 망막 신경절 세포의 변성을 초래하는데, 이것은 경증 당뇨망막병증에 비해 중증 당뇨망막병증 환자에서 더 잘 나타난다.²² 당뇨황반부종 눈에서 신경절-내망상층의 두께가 얇아지는 것은 이전의 혈당 조절이 잘 되지 않은 것을 반영하고 있다. 망막의 위쪽과 아래쪽의 모세혈관 구조 차이로 인해 아래쪽의 망막 혈관이 위쪽의 망막혈관에 비하여 혈류량이 더 많기 때문에 당뇨망막병증 변화 및 당뇨환자에서의 망막신경섬유층 소실이 주로 위쪽 망막에 발생한다고 하였다.^{23,24} 본 연구에서는 두 군 사이에 위쪽 및 아래쪽 망막신경섬유층과 신경절-내망상층의 유의한 차이는 발견하지 못하였는데, 이는 두 군 모두 당뇨망막병증이 있는 환자를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 하지만 해부학적 혈관 분포의 차이가 당뇨병성 변화에 의한 손상이 위쪽의 망막과 아래쪽의 망막에서 비대칭적으로 발생한 결과에 대한 하나의 설명이 될 수 있겠다. 두 번째 기전은 만성적 고혈당증에 의한 시신경 자체의 직접적 손상이다. 혈당 조절이 불량한 당뇨망막병증에서 발생한 당뇨병성 시신경병증에 대해서도 수차례 보고된 바 있다.²⁵ 대부분 최종당화산물인 시신경의 사상체 모양판과 시신경 주변 혈관에 축적되어 시신경에 손상을 가한다. 또한 당뇨가 망막 신경절세포를 선택적으로 손상시킴으로써, 역방향 축삭 이동에 영향을 주어 시신경 손상을 유발하고, 시신경의 직경도 감소하였다는 보고도 있다.²⁶ 세 번째 기전은 치료 약물의 독성이다. 본 연구에서 관찰한 대상군의 눈들은 대부분 항혈관내피성장인자 성분의 약물로 치료를 받았다. 혈관내피성장인자는 정상 망막에서도 중요한 역할을 담당하고 있다. 혈관내피성장인자가 동맥 평활근의 톤을 조절하는 산화 질소(nitric oxide)를 증가시켜, 망막의 혈관을 확장시키고 이를 통해 눈의 혈류를 증가시키는 역할을 하며, 또한 신경의 발달과 보호에도 중요한 작용을 한다.²⁷ 그러므로 항혈관내피성장인자 치료는 눈의 순환계와 신경계에 의도치 않은 부작용을 발생시킬 가능성이 존재한다. Foxton et al²⁸은 실험적 녹내장 모델에서 혈관내피성장인자를 억제

하는 연구를 하였는데 혈관내피성장인자 억제 후 신경세포들의 죽음이 유의하게 증가되는 것을 관찰하였다. 또한 Tatlipinar et al²⁹은 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 후 망막혈관의 직경이 감소된 것을 보고하였다. 만성적인 당뇨병반부종 환자에서 안내 배바시주입 주사 후 시력 감소를 일으키는 경우가 있었는데, 중심와 무혈관부위의 확대 및 허혈성 황반병증 발생이 시력 감소의 원인이 될 수 있다고 하였다.³⁰ 이는 안내 배바시주입 주사 후 망막 소동맥 및 소정맥의 혈관 직경의 감소가 망막 혈류의 감소에 의한 중심와무혈관 부위 확대와 관련될 수 있음을 시사한다. 하지만 본 연구에서는 형광안저촬영검사상 허혈성 황반병증이 관찰되는 경우는 대상에서 제외하였다. 비록 약물의 지속 기간이 짧기는 하지만, 당뇨병반부종에서 유리체내 항혈관내피성장인자의 반복주사가 필요한 경우가 많이 있으므로, 정상적으로 분비되는 인자들이 억제됨으로써 망막신경절세포의 생존이 영향을 받을 수 있는 가능성도 생각해 볼 수 있다.

본 연구에서는 이전에 범망막광응고술을 받은 환자들을 대상에 포함하였는데, 범망막광응고술 시행 후 황반부종이 흔하게 발생할 수 있으므로, 이에 대한 고려가 필요하다. Kim and Cho³¹와 Muqit et al³²은 범망막광응고술 시행 후 레이저로 인한 망막축삭의 부종이 발생하여 신경절세포-내망상층 두께와 망막신경섬유층의 두께가 일시적으로 상승하지만 6개월 이내에 정상화되며, 시간이 지나면서 부종과 레이저에 의한 직접적 손상으로 인해 축삭세포의 소실과 망막신경섬유층이 얇아진다고 하였다. 그래서 각 군에서 이전에 범망막광응고술을 받았던 눈들과 받지 않았던 눈들을 각각 비교하여 보았으나, 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 6개월 이내에 레이저 시술을 받은 환자들을 대상에서 배제함으로써, 범망막광응고술 시행 후에 발생할 수 있는 황반부종의 영향을 최소화하였다.

본 연구의 제한점으로는 의무기록의 후향적인 분석을 통하여 이루어졌다는 점, 대상 환자 수가 적다는 점, 당뇨병반부종의 중등도 및 형태학적 분류에 따른 차이점은 알 수 없었다는 점, 유리체강내 주사 약제 종류와 주입 횟수를 비교하지 않아서 치료 약물의 독성을 평가하지 못하였다는 점, 황반부종의 대상군 선정을 중심황반두께를 임의로 300 μm 이하로 정했다는 점이 있다. 본 연구를 통해 당뇨병반부종이 호전된 후, 중심황반두께의 해부학적인 회복에도 불구하고, 황반부 신경절-내망상층의 두께는 정상보다 낮고, 시력과도 상관관계가 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 당뇨병반부종에 따른 망막내층의 변화가 치료 후에도 시력저하에 관여한다는 것을 암시한다. 결론적으로 당뇨병반부종의 치료 후 경과 관찰에 있어서 스펙트럼영역 빛간

섭단층촬영을 이용한 황반부 신경절-내망상층의 두께 측정이 시력 예후인자의 하나로 생각해 볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
- 2) Alasil T, Keane PA, Updike JF, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:2379-86.
- 3) Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2012;153:710-7, 717.e1.
- 4) Sakamoto A, Nishijima K, Kita M, et al. Association between foveal photoreceptor status and visual acuity after resolution of diabetic macular edema by pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1325-30.
- 5) Takahashi H, Goto T, Shoji T, et al. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006;142:88-94.
- 6) Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, et al. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005;219:379-85.
- 7) van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3660-5.
- 8) Pierro L, Gagliardi M, Iuliano L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness reproducibility using seven different OCT instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5912-20.
- 9) Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-9.
- 10) Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-24.
- 11) Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 1984;28 Suppl:505-11.
- 12) Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:61-70.
- 13) Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Segmentational analysis of retinal thickness after vitrectomy in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6668-74.
- 14) Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2741-8.
- 15) Sung MS, Yoon JH, Park SW. Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using cirrus HD-OCT in preperimetric and early glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23:e144-51.
- 16) Park KA, Park DY, Oh SY. Analysis of spectral-domain optical coherence tomography measurements in amblyopia: a pilot study. *Br*

- J Ophthalmol 2011;95:1700-6.
- 17) Zhang L, Inoue M, Dong K, Yamamoto M. Retrograde axonal transport impairment of large- and medium-sized retinal ganglion cells in diabetic rat. *Curr Eye Res* 2000;20:131-6.
 - 18) Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1223-8.
 - 19) Kim JT, Lee JK, Moon NJ, Cho HK. Analysis of the optic nerve head and RNFL thickness using optical coherence tomography in diabetes. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:935-41.
 - 20) Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, et al. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4213-9.
 - 21) Takayama K, Hangai M, Durbin M, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6904-13.
 - 22) Howell SJ, Mekhail MN, Azem R, et al. Degeneration of retinal ganglion cells in diabetic dogs and mice: relationship to glycemic control and retinal capillary degeneration. *Mol Vis* 2013;19:1413-21.
 - 23) Chung HS, Harris A, Halter PJ, et al. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2448-53.
 - 24) Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1604-11.
 - 25) Königsreuther KA, Jonas JB. Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:200-4.
 - 26) Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Ophthalmologica* 2003;217:273-8.
 - 27) Tilton RG, Chang KC, LeJeune WS, et al. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:689-96.
 - 28) Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S, et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2013;182:1379-90.
 - 29) Tatlipinar S, Dinç UA, Yenerel NM, Görgün E. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom* 2012;95:94-8.
 - 30) Goel N, Kumar V, Ghosh B. Ischemic maculopathy following intravitreal bevacizumab for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2011;31:39-42.
 - 31) Kim HY, Cho HK. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness change after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:23-6.
 - 32) Muqit MM, Wakely L, Stanga PE, et al. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2010;24:1136-42.

= 국문초록 =

당뇨황반부종 호전 후 황반부 신경절세포-내망상층 두께와 시력과의 관계

목적: 호전된 당뇨황반부종 환자에서 빛간섭단층촬영기를 이용하여 황반부 신경절세포-내망상층과 시신경 유두주위 망막신경섬유층의 두께를 측정하고, 시력과의 관련성을 평가해 보고자 하였다.

대상과 방법: 당뇨황반부종으로 치료 받은 후 중심황반두께가 정상화된 환자 20안을 대상으로 하였으며, 당뇨황반부종이 없는 당뇨망막병증 환자 20안을 대조군으로 하여 비교하였다. 빛간섭단층촬영을 이용하여 황반부 신경절세포-내망상층과 시신경 유두주위 망막신경섬유층, 중심 황반의 두께를 측정하였으며, 각각의 두께와 시력과의 상관 관계를 조사하였다.

결과: 당뇨황반부종이 있던 군과 당뇨황반부종이 없는 군에서의 중심황반두께는 차이를 보이지 않았으나, 시신경 유두주위 망막신경섬유층의 두께는 당뇨황반부종이 있던 군이 더 두꺼웠으며, 황반부 신경절세포-내망상층 두께는 당뇨황반부종이 있던 군이 더 얇았다. 당뇨황반부종이 있던 군에서 최종 시력은 신경절세포-내망상층 두께와는 상관관계가 있는 반면에, 시신경 유두주위 망막신경섬유층 두께나 중심황반 두께와는 상관관계가 없었다.

결론: 당뇨황반부종 치료 후에 신경절세포-내망상층 두께는 당뇨황반부종이 있던 군에서 당뇨황반부종이 없는 군에 비해 얇았고, 최종 시력과도 연관성이 있었다. 이런 결과는 당뇨황반부종에서 발생하는 망막내층의 손상이 치료 이후에도 지속되는 시력 저하의 원인이 될 수 있음을 뜻한다.

〈대한안과학회지 2015;56(9):1345-1352〉