

당뇨망막병증에서 범망막광응고술과 추가적 베바시주맙 주입술이 망막혈관 직경에 미치는 영향

Retinal Vascular Caliber Changes in Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation and Additive Bevacizumab Injections

최지형 · 박정민

Ji Hyoung Chey, MD, Jung Min Park, MD, PhD

메리놀병원 안과

Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the effect of panretinal photocoagulation and additive intravitreal bevacizumab injections on central retinal vessel diameters and characteristic retinal vascular caliber changes in diabetic retinopathy.

Methods: Changes in central retinal vessel diameters were retrospectively analyzed before and 6 months after panretinal photocoagulation with or without additive intravitreal bevacizumab injections in 64 eyes first diagnosed with diabetic retinopathy. Vessel diameters and arteriovenous ratio (AVR) were measured using Interactive Vessel Analysis (IVAN) software and the Big six formula.

Results: There were significant decreases in central retinal artery equivalent (CRAE) and central retinal vein equivalent (CRVE) in both groups, with and without additive intravitreal bevacizumab injections, 6 months after completion of panretinal photocoagulation ($p < 0.001$, $p = 0.008$), but no significant change in AVR ($p = 0.338$). Additive intravitreal bevacizumab injections did not produce significant changes in central retinal vessel diameters after 6 months compared to vessel diameters treated with panretinal photocoagulation only. Retinal vascular caliber of progressed diabetic retinopathy showed smaller CRAE, larger CRVE, and smaller AVR compared to those of normal or diabetic Korean subjects in a previous study and showed no significant association with age.

Conclusions: CRAE and CRVE decreased significantly 6 months after panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy, but additive intravitreal bevacizumab injections did not cause significant additive changes to central retinal vascular calibers in this study. We established the standard retinal vascular caliber of Korean subjects in diabetic retinopathy and analyzed the effects of retinopathy on retinal vessel caliber.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(6):917-923

Keywords: Bevacizumab, Diabetic retinopathy, Panretinal photocoagulation, Retinal vascular caliber

당뇨망막병증은 당뇨병의 미세혈관 합병증에 해당하며

전 세계적으로 실명을 일으키는 주요 원인질환이다. 당뇨망막병증에서는 망막의 허혈이 발생하며 망막혈류순환을 유지하는 자기조절에 변화가 생겨 망막의 순환 증가를 초래하게 되고 이는 결과적으로 망막동맥 직경의 증가를 초래하게 된다.¹ 넓은 망막동맥 직경은 당뇨병성 미세혈관합병증의 전조로 작용하며 넓은 망막혈관 직경이 당뇨병성망막병증의 발생과 상관관계가 있다고 알려져 있어 당뇨망막

■ Received: 2016. 2. 18. ■ Revised: 2016. 4. 8.
■ Accepted: 2016. 5. 18.
■ Address reprint requests to Jung Min Park, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center,
#121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea
Tel: 82-51-461-2540, Fax: 82-51-466-5198
E-mail: pjm1438@hanmail.net

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

병증에서 망막혈관 직경의 중요성을 보여주고 있다.^{2,3} 또한 망막의 허혈변화에 의해 혈관신생이 촉진되게 되고, 이에 관여하는 혈관형성인자들 중 혈관내피성장인자가 핵심적인 역할을 한다. 이 중 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor)로 대표되는 베바시주맵(Avastin, Genethch Inc., San Francisco, CA, USA) 주사가 많이 이루어지고 있지만 약동학적인 이유로 효과의 지속기간이 짧아 최대의 효과를 위해서는 반복적인 주입술이 권유된다.⁴

이런 당뇨망막병증의 허혈변화에 망막의 산소 요구량을 줄이기 위해 범망막광응고술이 주된 치료로 이루어지고 있으며, 황반부종이 동반되는 등 경우에 따라 신생혈관역제를 위해 항혈관내피성장인자 주사가 이루어지고 있다. 이렇듯 당뇨망막병증의 혈역학적 측면이 강조되면서 특히 망막병증이 있을 때의 혈관 직경의 변화, 그리고 망막병증의 치료효과, 진행 및 예후와의 연관성에 대해서 주목하고 있다. 그러나 아직까지 범망막광응고술과 베바시주맵 주입술이 있었을 시 각각의 망막혈관 직경 변화를 본 연구는 있었지만, 둘을 비교한 결과는 없었으며, 다른 인종의 당뇨망막병증에서의 망막혈관 직경 변화는 연구되었지만 한국인에서는 당뇨망막병증이 없는 당뇨환자를 대상으로 한 결과가 있을 뿐이다.⁵⁻⁷

이 논문에서는 당뇨망막병증에서 범망막광응고술과 추가적인 유리체내 베바시주맵 주입술이 중심망막혈관 직경에 미치는 영향을 알아보고자 하였으며, 당뇨망막병증 환자의 망막혈관 직경이 기존에 알려진 한국인의 망막혈관 직경과 어떤 차이를 가지는지 알아보았다.

대상과 방법

2013-2015년까지 메리놀병원 안과 외래를 방문한 환자 중 당뇨망막병증을 처음 진단 받고 범망막광응고술을 시작하여 완료한 64안을 대상으로 후향적으로 자료를 수집, 분석하였다. 64안 중 범망막광응고술 치료 중에 베바시주맵 안내주사를 맞은 30안이 포함되었으며, 초진 시와 범망막광응고술 완료 6개월 후의 망막혈관 직경을 분석하였다. 범망막광응고술 완료에 걸리는 기간은 모두 2개월 이내였으며, 범망막광응고술 치료의 적응증이 되어야 했으므로 당뇨망막병증의 단계에서 severe non-proliferative diabetic retinopathy 이상의 환자들이 대상이 되었다.

망막혈관 직경에 영향을 미칠 수 있는 요인을 배제하기 위해 백내장 외에 녹내장 등 다른 안질환을 가지고 있는 경우는 연구에서 제외하였으며, 고혈압 같은 심혈관계 질환 역시 혈관 직경에 영향을 줄 수 있어 질환을 가진 경우 제외하였고 만약 포함시킬 경우, 추적기간 내에 악화가 되지

않을 것을 조건으로 하였다. 범망막광응고술 시작 전에 백내장 수술 외에 다른 안내수술을 받았거나 완료 6개월 이전에 안내수술을 받은 경우도 역시 연구에서 제외하였다. 또한 조사기간 중에 베바시주맵 외에 다른 성분의 안내주사를 맞은 경우도 연구에서 제외하였다. 범망막광응고술 치료 도중 맞은 베바시주맵 주사는 3회 이하로, 범망막광응고술과 병행하며 이루어졌으며 레이저 완료 시점으로부터 1개월 안에 모두 시행되었다.

범망막광응고술의 시행에 파스칼 레이저(Pascal Photocoagulator, OptiMedica, Santa Clara, CA, USA)가 사용되었으며 단안당 1번 또는 2번에 걸쳐 모든 사분면에 광응고가 이루어졌다.

유리체내 베바시주맵 주입술은 수술실에서 무균적으로 시행되었다. 수술 안을 충분히 산동 및 국소마취제 점안 후 10% 포타딘과 식염수로 눈꺼풀과 안구표면을 세척하고 30 게이지 주사바늘을 이용하여 각막윤부에서 3.5 mm/4 mm (인공수정체안 유/무에 따라) 떨어진 부위에 베바시주맵 1.25 mg/0.05 mL를 주입하였다. 망막혈관 직경을 재기 위해서 초진과 범망막광응고술 완료 6개월 후의 안저검사 자료가 필요하였고, 안저 카메라(ZEISS FF450 IR, Carl Zeiss, Meditec, Jena, Germany)로 촬영된 50° 안저사진이 분석에 이용되었다.

혈관 직경은 안저사진으로부터 반자동화 망막혈관 분석 컴퓨터 프로그램(IVAN, University of Wisconsin, Madison, WI, USA)을 통해 측정하였고 자세한 방법은 Chang et al⁸이 보고한 바와 같다. 간단히 요약하면 촬영된 50° 안저사진을 IVAN 프로그램을 통해 시신경이 중앙에 위치하도록 나타낸 후 시신경 직경만큼 떨어진 원과 시신경 직경의 1/2만큼 떨어진 원 사이 구역에서 혈관 직경이 측정되었다. 망막 동맥 및 정맥을 각각 6개씩 가장 큰 혈관을 선정하여 직경을 구한 후 중심 망막동맥 및 중심 망막정맥의 크기는 원래의 Parr-Hubbard 공식을 수정하여 나온 “Big 6” 공식을 이용하여 구하였다.⁴

통계적 분석은 SPSS 18.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며 같은 군에서 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였고, 두 군의 비교는 Mann-Whitney U-Test를 이용하였다. 연령대 별 그룹 간 비교는 Jonckheere-Terpstra test를 이용하였다. *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 의미를 가지는 것으로 판단하였다.

결 과

본 연구에는 42명(남 21명, 여 13명), 64안(우 31안, 좌 33안)이 포함되었으며 평균연령 59.9 (최소연령 37세, 최고

Table 1. Baseline characteristics of participants

Characteristics	All	Group 1	Group 2
Number of patients (eyes)	42 (64)	21 (34)	21 (30)
Male:female (n)	28:14	12:9	16:5
Age (years)	59.9 ± 11.1 (37-74)	59.5 ± 11.3 (37-74)	60.4 ± 11.1 (37-74)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'panretinal photocoagulation only' and 'Group 2' is 'panretinal photocoagulation + intravitreal bevacizumab injection'.

Table 2. Mean changes of central retinal vascular caliber after panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy

	CRAE (μm)		CRVE (μm)		AVR	
	Before	6 months	Before	6 months	Before	6 months
All	137.82 ± 5.10	128.12 ± 5.58	212.66 ± 15.30	205.31 ± 15.88	0.62 ± 0.07	0.60 ± 0.06
<i>p</i> -value*	<0.001		0.008		0.338	
Group 1	138.80 ± 4.57	129.30 ± 6.24	213.79 ± 18.04	207.96 ± 17.89	0.62 ± 0.06	0.60 ± 0.06
<i>p</i> -value*	<0.001		0.004		0.303	
Group2	136.28 ± 5.85	127.39 ± 5.26	211.29 ± 11.66	202.32 ± 13.19	0.62 ± 0.08	0.60 ± 0.06
<i>p</i> -value*	0.001		0.013		0.217	
Control†	148.30 ± 2.61	-	205.20 ± 3.52	-	0.72 ± 0.04	-
<i>p</i> -value‡	0.069		0.256		0.837	

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. 'Group 1' is 'panretinal photocoagulation only' and 'Group 2' is 'panretinal photocoagulation + intravitreal bevacizumab injection'.

CRAE = central retinal artery equivalent; CRVE = central retinal vein equivalent; AVR = arteriovenous ratio.

*Comparison between before and after by Wilcoxon signed rank test; †Retinal vascular calibers of diabetic mellitus diagnosed Korean patients.

Data obtained from previous study²¹; ‡Comparison between group 1 and group 2 by Mann-Whitney *U*-test.

연령 79세)였다. 고혈압을 가진 4명(7안)이 포함되었으나 추적기간 동안 고혈압의 악화 소견은 없었다. 범망막광응고술만 완료한 군은 34안이 포함되었고 범망막광응고술과 추가적 유리체내 베바시주맵 주사를 시행한 군은 30안이 포함되었다(Table 1).

연구에 포함된 모든 안에서 술 전, 범망막광응고술 완료 6개월 후 평균 중심망막동맥 직경은 각각 137.82 ± 5.10 μm, 128.12 ± 5.58 μm, 평균 중심망막정맥 직경은 각각 212.66 ± 15.30 μm, 205.31 ± 15.88 μm, 동정맥 비는 0.62 ± 0.07, 0.60 ± 0.06으로, 범망막광응고술 완료 후 중심망막동맥 직경과 중심망막정맥 직경에서 유의한 혈관 직경감소가 관찰되었지만($p < 0.001$, $p = 0.008$). 동정맥 비에서는 유의한 변화가 없었다($p < 0.338$).

범망막광응고술만 완료한 군만 보면 술 전과 6개월 후 평균 중심망막동맥 직경은 각각 138.80 ± 4.57 μm, 129.30 ± 6.24 μm 평균 중심망막정맥 직경은 각각 213.79 ± 18.04 μm, 207.96 ± 17.89 μm, 동정맥 비는 0.62 ± 0.06, 0.60 ± 0.06으로, 중심망막동맥 직경과 중심망막정맥 직경에서 모두 유의한 혈관 직경감소가 관찰되었지만($p < 0.001$, $p = 0.004$) 동정맥 비에서는 유의한 변화가 없었다($p < 0.303$).

범망막광응고술과 추가적 유리체내 베바시주맵 주사를 시행 받은 군은 술 전과 완료 6개월 후 평균 중심망막동맥 직경은 각각 136.28 ± 5.85 μm, 127.39 ± 5.26 μm, 평균 중심망막정맥 직경은 각각 211.29 ± 11.66 μm, 202.32 ±

13.19 μm, 동정맥 비는 0.62 ± 0.08, 0.60 ± 0.06으로, 앞의 결과와 같이 중심망막동맥 직경에서 유의한 혈관 직경감소와 중심망막정맥 직경의 유의한 혈관 직경 감소를 보였지만($p = 0.001$, $p = 0.013$) 동정맥 비의 변화는 유의하지 않았다($p = 0.217$) (Table 2).

추가적인 유리체내 베바시주맵 주사가 혈관 직경에 미치는 차이를 보기 위해서 Mann-Whitney *U*-Test를 이용하여 두 군 사이의 비교가 이루어졌다. 범망막광응고술 단독만 시행했을 때의 직경의 변화와 추가적 베바시주맵 안내주사가 있을 때의 직경의 변화를 비교하였을 때, 중심망막동맥 직경에는 유의한 차이가 없었다($p = 0.069$). 중심망막정맥 직경에서도 역시 추가적인 베바시주맵 주사에 따른 유의한 차이는 없는 것으로 나타났으며($p = 0.256$) 동정맥 비에서도 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p = 0.837$) (Table 2).

당뇨망막병증에서 망막혈관 직경 및 동정맥 비에 미치는 영향을 알기 위해 기존의 연구에서 밝혀진 한국인의 연령대별 망막혈관직경 데이터와 당뇨망막병증은 없지만 당뇨를 진단 받은 환자들의 데이터를 비교하였다. 그 결과 본 연구에서 레이저치료가 필요한 당뇨망막병증을 진단 받은 환자들에서 당뇨환자들보다 중심망막동맥 직경이 더 작게, 중심망막정맥 직경은 더 크게, 동정맥 비는 더 작게 나타났다(Table 2). 본 연구에서 당뇨망막병증 환자의 중심망막동맥 및 중심망막정맥은 기존 한국인의 연령별 중심망막혈관 데이터와 달리 나이와 연관을 보이지 않았으며($p = 0.782$,

Table 3. Comparison of central retinal vascular caliber with age group and sex in patients diagnosed with diabetic retinopathy

	Age (years)	CRAE (μ m)	CRVE (μ m)	AVR
All	40-49	138.28 \pm 3.17	218.59 \pm 25.95	0.64 \pm 0.09
	50-59	136.15 \pm 2.08	203.52 \pm 7.74	0.62 \pm 0.06
	60-69	143.37 \pm 2.78	217.02 \pm 9.66	0.60 \pm 0.05
	70-79	130.61 \pm 3.76	204.5 \pm 15.88	0.60 \pm 0.08
	Total	137.82 \pm 5.10	212.66 \pm 15.30	0.62 \pm 0.07
	<i>p</i> -value*	0.782	0.468	0.200
Control [†]	40-49	149.50 \pm 7.36	210.34 \pm 10.32	0.71 \pm 0.03
	50-59	148.61 \pm 7.56	207.53 \pm 12.01	0.72 \pm 0.04
	60-69	146.28 \pm 9.01	204.60 \pm 8.86	0.72 \pm 0.04
	70-79	142.18 \pm 7.28	199.59 \pm 8.86	0.71 \pm 0.02
	Total	149.70 \pm 9.01	209.33 \pm 12.19	0.72 \pm 0.04
	<i>p</i> -value*	<0.001	<0.001	0.657
Male	Total	136.48 \pm 4.60	215.50 \pm 19.56	0.61 \pm 0.07
Control [†]	Total	151.05 \pm 8.44	212.19 \pm 10.14	0.71 \pm 0.04
Female	Total	139.16 \pm 5.47	210.32 \pm 10.74	0.62 \pm 0.07
Control [†]	Total	148.07 \pm 9.45	205.88 \pm 13.55	0.72 \pm 0.04

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

CRAE = central retinal artery equivalent; CRVE = central retinal vein equivalent; AVR = arteriovenous ratio.

*Comparison among age groups by Jonckheere-Terpstra test; [†]Retinal vascular calibers of different age groups of Koreans. Data obtained from previous study.²¹

$p=0.468$) 남자와 여자에서 모두 중심망막동맥 직경은 더 작게, 중심망막정맥 직경은 더 크게, 동정맥 비는 더 작게 나타났다(Table 3).

고 찰

망막혈관 직경의 증가는 당뇨병망막병증에서는 유병률과 진행에 상관관계가 있다는 것은 연구결과로 알려져 있으며, 특히 중심망막동맥 직경은 조절되지 않는 혈당과, 중심망막정맥 직경의 경우 당뇨병망막병증의 중증도와 연관이 있다는 연구결과가 있다.^{2,5,9,10} 또한 당뇨병망막병증 뿐만 아니라 고혈압과 같은 다른 질환에서도 망막혈관 직경 변화가 질환의 경과와 연관이 있어 망막혈관 직경의 중요성을 알 수 있게 해준다.^{11,12}

범망막광응고술은 망막의 혈액학적 요구를 줄임으로써 전반적인 망막혈관 직경의 감소를 초래하는 것으로 몇몇 이전 연구에서 밝혀져 있다.^{13,14} Diabetic Retinopathy Study에서 이루어진 연구에서는 대조군과 비교하여 범망막광응고술 후에 소동맥과 소정맥의 각각 10%, 15%의 협착이 일어난 것이 관찰되었다.¹⁵ Stefánsson¹⁶은 “the oxygen theory”로 망막혈관의 수축을 설명했는데, 광응고치료는 광수용체의 파괴를 가져오며 산소요구량을 줄임으로써 상대적으로 망막내층의 산소화를 촉진하게 되고, 이는 망막의 자가조절기전에 의해 망막혈관의 수축과 혈류감소를 초래하게 된다는 것이다.

국소/격자 레이저치료가 망막혈관에 미치는 영향에 대한

연구도 있었는데, 흥미롭게도 국소레이저 후에 황반부 소동맥과 소정맥은 의미 있는 감소를 보였으나, 중심망막동맥 직경과 중심망막정맥 직경에는 유의한 감소를 가져오지 않았다. 이것은 국소레이저치료는 망막 전체에 광범위하게 영향을 주지 못하고 레이저치료를 받은 부위의 국소적인 혈관수축효과만을 가져온다는 것을 알게 해 주었다.¹

유리체내 항혈관내피성장인자 주사 후 일어나는 망막혈관변화에 대해서도 이전의 몇몇 연구에서 보고되었다. 혈관내피성장인자는 혈관확장제인 산화질소를 매개체로 삼아 혈관에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 항혈관내피성장인자는 이런 혈관에 미치는 작용을 직접적으로 차단함으로써 망막혈류를 감소시킨다.¹⁷⁻¹⁹

Tatlipinar et al¹⁷은 당뇨병황반부종 환자에서 유리체내 베바시주맵 주사 후 7일째 소동맥과 소정맥의 망막혈관의 수축이 있었다고 보고하였으며, Vinten et al²⁰은 Triamcinolone의 유리체내주사 1주 후 망막혈관의 직경감소를 보고하였고, 망막분지정맥폐쇄 환자에서 유리체내 베바시주맵 주사 1주 후 망막혈관 직경과 혈관 굴곡의 감소를 보고한 증례도 있다.²¹

그러나 당뇨병황반부종 환자에서 유리체내 라니비주맵 주사 3개월까지의 연구결과와 같이, 항혈관내피성장인자 주사가 망막혈관 직경의 유의한 감소를 일으키지 않았다는 보고도 있다.²² 또한 Soliman et al²³이 보고하였듯이 당뇨병황반부종 환자에서 유리체내 베바시주맵 주사 후 4개월까지도 망막혈관 직경이 감소하는 경향을 가진다는 연구결과도 있지만, 대부분의 연구에서는 항혈관내피성장인자주사 1개

월 이내는 유의한 망막혈관 직경 변화가 보이더라도, 장기적으로는 유의한 변화를 가져오지 못하는 것으로 보고되었다.⁴

이는 베바시주맵 등 항혈관내피성장인자의 효과 지속시간이 짧은, 약동학적 특성과 연관이 있을 것으로 생각되며,²⁴ 임상에서도 항혈관신생 작용을 유지하기 위해서는 약 1개월 간격으로 항혈관내피성장인자의 반복적인 주입술이 이루어지고 있다. 본 연구에서는 범망막광응고술 완료 후 6개월 뒤에 당뇨망막병증 환자에서 유의한 중심망막동맥 직경과 중심망막정맥 직경이 감소한 결과를 보여주었다. 이는 기존의 연구결과와 일치하며 “the oxygen theory”를 뒷받침하는 결과로 볼 수 있다. 그러나 중심망막정맥 직경은 당뇨망막병증의 진행과 유병률에 연관 있는 지표로 제시되고 있어 당뇨망막병증이 진행될수록 중심망막정맥 직경이 증가하게 된다.¹⁰ 때문에 6개월 후의 중심망막정맥 직경은 범망막광응고술 후 감소하였지만, 범망막광응고술이 당뇨망막병증의 진행을 늦출 수 있지만 완전히 억제하지 못한다는 점에서 중심망막정맥 직경을 본 연구보다 더 장기적인 시점에서 본다면 다른 결과가 나올 수도 있을 것이다.

본 연구에서 시행한 두 번째 연구결과는 범망막광응고술만 시행한 군과 비교하여 추가적인 유리체내 베바시주맵 주사가 6개월 후 중심망막혈관 직경에 유의한 변화를 가져오지 않았다는 것이다. 기존의 연구들은 약물의 약동학적 이유로 1개월 이내의 혈관 직경의 변화에 주목했던 것과 달리 6개월 이후의 혈관직경을 보았으며, 베바시주맵 주사와 범망막광응고술을 병행한 경우의 혈관 직경 변화는 아직 연구된 바 없었다. 결국 이 연구의 결과로 볼 때는 범망막광응고술과 병행하여도 유리체내 베바시주맵 주사는 장기적 효과로 보았을 때 혈관 직경의 측면에서는 차이가 없었다. 그러나 최근의 연구에서 당뇨망막병증에서 유리체내 베바시주맵 주사는 범망막광응고술만 시행한 군과 비교하여 장기적으로 유의한 중심망막 두께 감소와 시력호전을 가져온다는 결과가 있어, 당뇨망막병증의 예후 및 진행 억제에는 혈관 직경 말고도 다른 인자들이 연관되어 있음을 알 수 있다.²⁵

본 연구에서 나온 세 번째 연구결과는 기존의 연구에서 밝혀진 한국인의 중심망막혈관 직경과 동정맥 비와 비교해서 당뇨망막병증이 중심망막혈관 직경에 미치는 영향이었다. 다양한 인종에서 각기 다른 인자들과 관련된 중심망막혈관 직경이 연구된 적 있으나 한국인의 망막혈관 직경에 대한 연구는 아직까지 많이 이루어지지 않았으며 당뇨망막병증 환자에서 연령, 성별 망막혈관 직경에 대한 연구는 아직 없었다. 여러 인종을 대상으로 한 연구에서, 당뇨병이 있을 때 정상인보다 망막동맥 직경과 망막정맥 직경은 커지며 동정맥 비의 감소를 가져오는 것으로 알려져 있으며

망막허혈로 인한 과관류에 의한 혈관 확장이 기전으로 제시되고 있다.^{5,26} 그러나 Rotterdam study²⁷에서는 중심망막동맥 직경이 감소할수록 당뇨환자에서 당 조절이 잘 되지 않는다는 결과가 있으며, Singapore Malay eye study⁵에서 유의성은 없지만 망막병증이 없는 환자보다 심한 망막병증에서 중심망막동맥 직경이 감소하는 경향을 보였다. 기존의 한국인을 대상으로 한 연구데이터에서는 당뇨망막병증을 제외한 당뇨군과 비당뇨군의 망막혈관 직경에는 유의한 차이가 없다고 보고되었다.⁶ 그러나 본 연구 결과를 비교한 결과, 정상인과 당뇨 환자보다 당뇨망막병증에서 망막동맥 직경은 더 작고, 망막정맥 직경은 커져 더 작은 동정맥 비가 측정되었다. 타 인종을 대상으로 한 연구 결과와 비교하여 망막동맥 직경의 변화만이 일치하지 않았는데, 이는 본 연구가 레이저치료가 필요한 심한 당뇨망막병증 환자를 대상으로 하면서 당 조절이 불량한 대상이 선정됨에 따라 중심망막동맥 직경이 영향을 받았을 것으로 이해할 수 있다. 또한 정상 한국인의 망막혈관 직경은 나이에 따라 감소하는 경향, 남자가 여자보다 더 큰 망막혈관 직경을 가지는 경향을 가지지만, 본 연구에서는 유의한 경향이 나타나지 않았고, 이는 당뇨망막병증이 혈관에 미치는 다양한 영향 때문인 것으로 여겨진다.^{5,6,26-28}

이 논문의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 대조군으로 비교할 범망막광응고술을 시행하지 않은 당뇨망막병증 환자의 중심망막혈관 직경이 없었다. Diabetic retinopathy study²⁹에서는 범망막광응고술을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 무작위로 선별하여, 치료를 시행한 군과 대조군을 비교한 연구결과를 발표하였고, 망막정맥 직경의 이상이 시력저하에 영향을 주는 인자라는 것을 밝혀냈다. 본 연구에서는 당뇨망막병증의 중증도의 차이를 줄이기 위해, 레이저 치료를 받아야 하는 단계의 환자들을 대상으로 하였기 때문에 치료를 하지 않고 경과관찰할 수 없어 대조군을 설정하지 못하였다. 그러나 본 연구에서는 치료를 받기 전과 받은 후의 유의한 혈관 직경의 변화량에 주목하였고, 연령, 성별대로 망막혈관 직경을 기존의 논문 결과와 비교한 결과에서는 범망막광응고술 치료를 받기 전의 혈관 직경을 비교하여 레이저 치료의 영향을 최대한 배제하였다(Table 2, 3). 둘째, 고혈압과 같이 망막혈관 직경에 영향을 미칠 수 있는 다른 질환을 가진 환자들을 완전히 배제하지 못하였다. 그러나 이들 환자들은 추적기간 중 고혈압의 악화가 되지 않은 환자들만을 포함하여 제한점을 줄이고자 하였다. 셋째, 고혈당, 당뇨 유병 기간, 당화혈색소, 혈청 콜레스테롤, 염증인자, 체질량지수, 흡연, 굴절률, 안축장 등 혈관 직경에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들에 대한 분석이 부족하였다.³⁰⁻³³ 넷째, 완료 후 6개월보다 이전, 그리고 이후 경과관찰

시의 혈관 직경이 포함되었다면 시간에 따른 변화의 추이를 좀 더 잘 알 수 있었을 것이다. 그러나 단기간의 결과에 대해서는 이미 기존 연구에서 보았기 때문에 장기적인 연구결과에 주목하는 것은 또 다른 의미가 있을 것이다. 넷째, 더 많은 눈의 결과가 포함되면 더욱 신뢰할 수 있는 결과 및 망막 혈관 직경에 대한 기준을 만들 수 있었을 것이다.

향후 범망막광응고술 후 혈관 직경의 변화에 따른 당뇨 망막병증의 장기적 예후에 대한 추가적 연구가 이루어진다면, 범망막광응고술의 효과나 레이저치료 완료 후 예후의 예측에 중심망막혈관 직경이 의미 있는 지표로 사용될 수 있을 것으로 보인다. 또한 국소적인 망막 허혈 부위를 볼 수 있도록 분지망막동정맥 두께를 측정하는 새로운 분자동맥혈관 두께측정 프로그램을 소개한 최근 연구도 있어 망막혈관 직경을 측정하는 새로운 방법을 고안하는 연구도 지속적으로 이루어질 것으로 보인다.³⁴

결론적으로, 범망막광응고술은 완료 6개월 후 중심망막 혈관 직경의 의미 있는 감소를 가져왔으며, 추가적인 유리 체내 베바시주맙 주사로 인한 중심망막혈관 직경의 변화는 유의하지 않았다. 본 연구의 결과로 당뇨망막병증이 있는 한국인에서 망막혈관 직경의 기준을 세울 수 있을 것이며, 정상인이나 당뇨인에 비해 심한 당뇨망막병증 환자는 작은 망막동맥 직경, 큰 망막정맥 직경, 동정맥 비 감소를 보임을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Lundberg K, Kawasaki R, Siølie AK, et al. Localized changes in retinal vessel caliber after focal/grid laser treatment in patients with diabetic macular edema: a measure of treatment response? *Retina* 2013;33:2089-95.
- 2) Falck A, Laatikainen L. Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:119-24.
- 3) Nguyen TT, Wang JJ, Sharrett AR, et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2008;31:544-9.
- 4) Kang JY, Lee SU, Nam KY, et al. The effect of bevacizumab on retinal vessel diameter, intraocular pressure, retinal nerve fiber layer and the optic disc. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:216-21.
- 5) Islam FM, Nguyen TT, Wang JJ, et al. Quantitative retinal vascular calibre changes in diabetes and retinopathy: the Singapore Malay eye study. *Eye (Lond)* 2009;23:1719-24.
- 6) Im JC, Shin JP, Kim IT, et al. Analysis of factors associated with retinal vascular caliber in normal Korean subjects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:548-54.
- 7) Myers CE, Klein R, Knudtson MD, et al. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2012;119:2563-71.
- 8) Chang M, Yoo C, Kim SW, Kim YY. Retinal vessel diameter, retinal nerve fiber layer thickness, and intraocular pressure in Korean patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:100-5.e1.
- 9) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:76-83.
- 10) Klein R, Myers CE, Lee KE, et al. Changes in retinal vessel diameter and incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2012;130:749-55.
- 11) Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:263-70.
- 12) Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006;47:189-94.
- 13) Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al. Effect of panretinal photocoagulation on retinal blood flow in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93:590-5.
- 14) Grauslund J, Hodgson L, Kawasaki R, et al. Retinal vessel calibre and micro- and macrovascular complications in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2213-7.
- 15) Wilson CA, Stefánsson E, Klombers L, et al. Optic disk neovascularization and retinal vessel diameter in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988;106:131-4.
- 16) Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2006;51:364-80.
- 17) 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.
- 18) Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1491-5.
- 19) 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.
- 20) Vinten M, Larsen M, Lund-Andersen H, et al. Short-term effects of intravitreal triamcinolone on retinal vascular leakage and trunk vessel diameters in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:21-6.
- 21) Kelkar A, Shah R, Kelkar J, et al. Changes in the retinal vascular network morphology (diameter and tortuosity) after administration of intravitreal bevacizumab in a patient with ischaemic branch retinal vein occlusion. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5:411-5.
- 22) Terai N, Haustein M, Siegel A, et al. Diameter of retinal vessels in patients with diabetic macular edema is not altered by intravitreal ranibizumab (lucentis). *Retina* 2014;34:1466-72.
- 23) Soliman W, Vinten M, Sander B, et al. Optical coherence tomography and vessel diameter changes after intravitreal bevacizumab in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:365-71.
- 24) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 25) Ho AC, Scott IU, Kim SJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2012; 119:2179-88.
- 26) Jeganathan VS, Sabanayagam C, Tai ES, et al. Retinal vascular caliber and diabetes in a multiethnic Asian population. *Microcirculation* 2009;16:534-43.
- 27) Ikram MK, Janssen JA, Roos AM, et al. Retinal vessel diameters

- and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes* 2006;55:506-10.
- 28) Kim YJ, Kim HE, Song WK, Kim SS. Retinal vascular caliber changes on OCT after intravitreal bevacizumab injection in diabetic macular edema. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:262-7.
- 29) Rand LI, Prud'homme GJ, Ederer F, Canner PL. Factors influencing the development of visual loss in advanced diabetic retinopathy. *Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report No. 10. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:983-91.
- 30) Chang MW, Kim YY. Comparison of the central retinal vessel diameter between glaucomatous and normal eye. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:738-42.
- 31) Hwang CJ, Lee SH. Intraocular pressure dependent retinal vascular caliber change in glaucoma patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:326-31.
- 32) Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1404-10.
- 33) Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:87-94.
- 34) Jin KH, Shin JH, Kang JH. Analysis of retinal vascular calibers with cardiovascular risk factors. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:925-30.

= 국문초록 =

당뇨망막병증에서 범망막광응고술과 추가적 베바시주맵 주입술이 망막혈관 직경에 미치는 영향

목적: 당뇨병망막병증에서 범망막광응고술과 추가적인 유리체내 베바시주맵 주입술이 중심망막혈관 직경에 미치는 영향을 알아보고, 당뇨병망막병증에서 망막혈관 직경의 특징을 알아보았다.

대상과 방법: 치료 받지 않은 당뇨병망막병증으로 내원한 64안에 대하여 범망막광응고술 시행 전과 완료 6개월 후 중심망막혈관 변화를 후향적으로 분석하고 추가적으로 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행한 군에서 중심망막혈관 직경에 미치는 영향도 분석하였다. 중심망막혈관 직경 및 동정맥 비는 안저사진으로부터 Interactive Vessel Analysis (IVAN) 프로그램과 Big 6 공식을 이용하여 구하였다.

결과: 6개월 뒤 두 군 모두에서 통계학적으로 유의한 중심망막동맥과 중심망막정맥 직경의 감소가 있었으나($p < 0.001$, $p = 0.008$) 동정맥 비의 변화는 유의하지 않았다($p = 0.338$). 추가적인 유리체내 베바시주맵 주입술은 범망막광응고술만 시행한 군과 비교하여 중심망막혈관 직경에 유의한 변화를 가져오지 않았다. 진행한 당뇨병망막병증의 망막혈관 직경은 기존에 알려진 당뇨가 없거나 있는 한국인의 망막혈관 직경과 비교 시 더 작은 중심망막동맥 직경, 더 큰 중심망막정맥 직경, 감소한 동정맥 비를 보였으며 연령에 따른 유의한 변화는 없었다.

결론: 당뇨병망막병증 환자에서 범망막광응고술 완료 6개월 후 유의한 중심망막혈관 직경의 감소가 있었으며 추가적인 유리체내 베바시주맵 주입술은 추가적인 중심망막혈관 직경의 유의한 변화를 가져오지 못하였다. 본 연구의 결과를 통하여 당뇨병망막병증 환자에서 평균적인 망막혈관 직경의 기준을 세울 수 있으며 망막병증이 있을 시 혈관 직경에 미치는 영향을 알아볼 수 있었다.

〈대한안과학회지 2016;57(6):917-923〉
