

내경계막제거술 후 신경절세포-내망상층 두께 변화

Analysis of Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness after Internal Limiting Membrane Peeling

이상곤 · 박정민

Jeffrey Lee, MD, Jung Min Park, MD, PhD

메리놀병원 안과

Department of Ophthalmology, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) thickness after internal limiting membrane (ILM) peeling with or without intravitreal gas injection (IVGI) or surgical induction of posterior vitreous detachment (PVD).

Methods: Eighty patients who were diagnosed with epiretinal membrane (ERM) or macular hole and who received surgical intervention were retrospectively reviewed. Forty patients were treated with ILM peeling and forty patients were treated with ERM removal, but not with ILM peeling. The patients were categorized according to ILM peeling, IVGI, and surgical induction of PVD. The GCIPL thickness was measured using optical coherence tomography, and the average and sectorial thickness of GCIPL were compared.

Results: The GCIPL thickness in the ILM peeling group significantly decreased ($-13.80 \pm 22.63 \mu\text{m}$; $p < 0.001$), but was not significantly different in the ERM removal without ILM peeling group, compared with the preoperative GCIPL thickness ($+1.21 \pm 22.53 \mu\text{m}$; $p = 0.546$). The difference was statistically significant between the two groups ($p = 0.038$). In the ILM peeling group, GCIPL thickness was not significantly different in the IVGI group ($-17.41 \pm 23.92 \mu\text{m}$ vs. $-7.25 \pm 19.05 \mu\text{m}$; $p = 0.109$) and was significantly decreased in the surgical induction of the PVD group ($-23.06 \pm 23.92 \mu\text{m}$ vs. $-7.25 \pm 19.05 \mu\text{m}$; $p = 0.020$). On sectorial analysis, reduction of the temporal GCIPL thickness was the largest and was significantly different compared with the nasal GCIPL thickness in ILM peeling group ($-19.73 \pm 28.55 \mu\text{m}$ vs. $-7.42 \pm 19.90 \mu\text{m}$; $p = 0.005$).

Conclusions: ILM peeling and surgical induction of PVD may damage ganglion cells. Therefore, gentle ILM peeling and surgical induction of PVD may be needed to minimize ganglion cell damage, especially when ILM peeling is performed in glaucomatous patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(9):1369-1377

Keywords: Ganglion cell-inner plexiform layer, Internal limiting membrane peeling, Intravitreal gas injection, Posterior vitreous detachment induction

■ Received: 2016. 3. 24. ■ Revised: 2016. 5. 20.

■ Accepted: 2016. 7. 7.

■ 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: 82-51-465-7470
E-mail: pjml438@hanmail.net

* This study was presented as a narration at the 114th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

내경계막은 망막과 유리체 사이의 해부학적 경계를 이루는 막이며 세포 증식의 골격으로 작용하고 견인력을 유발하여 황반원공, 망막전막, 유리체 황반 견인 등의 발생과 관련된다.¹⁻³ 따라서 이러한 질환들에서 내경계막제거술이 황반부의 구조적 회복, 재발의 방지에 도움을 준다는 여러 보고가 있다.⁴⁻⁶

하지만 내경계막제거술 시 물리세포의 손상,⁷ 신경섬유층의 기계적인 손상으로 인한 망막 민감도의 감소와 미세암점의 발생,^{8,9} 내경계막을 염색하는 데에 사용되는 인도시

아닌 그린 용액의 독성^{10,11} 등이 보고되고 있다. 또한 내경계막제거술 후 유두주위 망막신경섬유층 두께의 감소,^{10,12} 황반부의 신경절세포-내망상층의 두께 감소가 발견되었고,¹³⁻¹⁶ 특히 황반부 이측 부위의 두께가 감소되었다는 보고가 있다.^{14,15}

최근에는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)의 발달로 망막층의 미세구조를 보다 자세히 관찰할 수 있게 되었다. 망막신경섬유층과 내과립층 사이에 위치한 신경절세포-내망상층은 SD-OCT에 내재된 프로그램으로 쉽게 구분되어 두께가 측정 가능하다. 신경절세포-내망상층은 망막내층의 기능과 연관되어 있으며 녹내장 환자에서 두께가 의미 있게 감소하는 것으로 밝혀져 있다.¹⁷ 이에 저자들은 망막전막, 황반원공 환자들을 대상으로 내경계막제거술을 시행한 후 신경절세포-내망상층 두께를 분석하여 그 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2013년 1월부터 2014년 12월까지 본원에서 망막전막 또는 황반원공으로 진단 받고 유리체절제술과 내경계막제거술을 시행 받은 82명(82안)의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 2명(2안)은 유리체출혈이 동반한 경우로 빛간섭단층촬영이 측정되지 않아 배제하였다. 내경계막제거술의 시행 유무, 유리체강내 가스주입술의 시행 유무, 후유리체박리의 수술적 유도 유무에 따라 대상군을 나누었다.

모든 수술은 내경계막제거술을 이전에 많이 시행하여 술기에 어려움이 없었던 한 명의 집도위가 시행하였기에 시간에 따른 술기의 숙련도 변화를 배제할 수 있었다. 23게이지 평면부 유리체절제술을 시행하였고 후유리체박리가 없는 경우, 수술적으로 후유리체박리를 유도하였다. 희석된 인도시아닌 그린(indocyanine green) 용액을 사용하여 내경계막을 염색한 후 내경계막 집계를 이용하여 망막전막 및

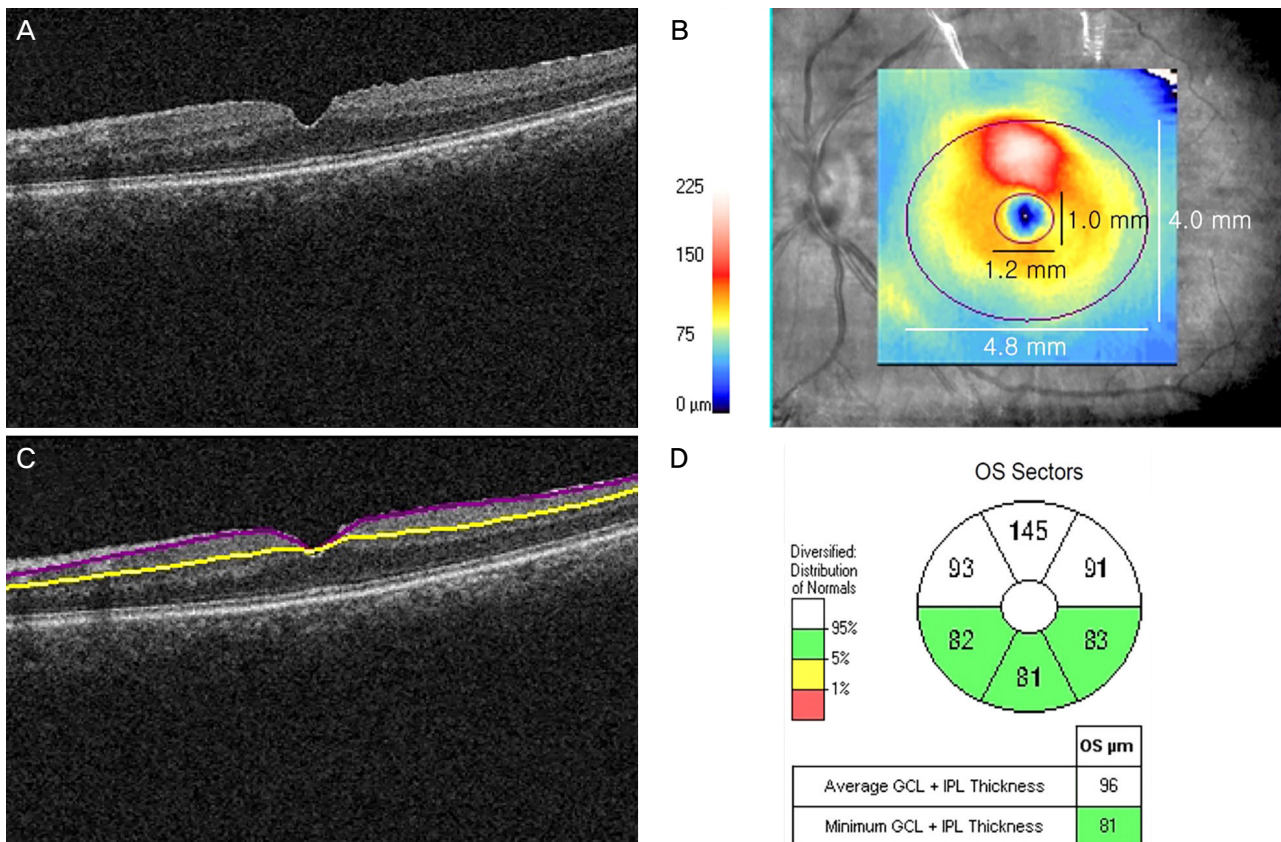


Figure 1. Preoperative optical coherence tomography (OCT) findings. (A) The spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) images of a patient showing epiretinal membrane. (B) An elliptical annulus (vertical inner and outer diameter of 1.0 mm and 4.0 mm; horizontal inner and outer diameter of 1.2 mm and 4.8 mm, respectively) around the fovea. (C) The ganglion cell analysis algorithm identifies the outer boundary of the retinal nerve fiber layer (purple line) and the outer boundary of the inner plexiform layer (yellow line). (D) The average, minimum, and sectoral (superior, superiorotemporal, inferotemporal, inferior, inferonasal, superonasal) thicknesses of the ganglion cell-inner plexiform layer (GCL-IPL) are measured in an elliptical annulus. OS = oculus sinister.

내경계막을 제거하였다. 내경계막제거술의 범위는 망막중심와를 중심으로 아래, 위 혈관궁을 직경으로 갖는 타원모양으로 설정하여 내경계막제거술을 시행하였다. 망막전막환자를 Kinoshita et al¹⁸ 연구에서 제시한 망막전막의 형태학적 분류에 따라 4가지(광범위 부종형, 낭성 부종형, 가성충판원공형, 유리체-황반견인형)로 분류하고, 가성충판원공형, 유리체-황반견인형인 경우 내경계막제거술을 시행하였다. 모든 황반원공 환자에서 내경계막제거술을 시행하였다.

SD-OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)에 내재되어 있는 프로그램(Ganglion cell analysis software)을 통해 수술 전과 수술 1년 후의 신경절세포-내망상층 두께를 측정하였다. Ganglion cell analysis는 Macular Cube 512 × 128 scan을 이용하여 황반부위의 6 × 6 × 2 mm 육면체에서 한 면당 128개의 A-scan과 512개의 B-scan을 측정한다. 이 프로그램은 중심와를 중심으로 가로 1.2 mm, 세로 1.0 mm의 타원형 고리를 제외한 가로 4.8 mm, 세로 4.0 mm의 타원형 고리를 측정한다(Fig. 1). 이 범위에서 망막신경섬유층의 바깥경계부터 내망상층의 바깥경계까지의 두께를 측정하는데 이는 신경절세포층과 내망상층의 두께의 합이 된다. 평균 및 최소 두께와 부채꼴 구역별(상측, 상이측, 하이측, 하측, 하비측, 상비측) 두께가 측정된다. 이측과 비측의 신경절세포-내망상층 두께를 비교하기 위해 이측 두께를 상이측과 하이측 두께의 평균값으로 정의하였고, 비측 두께를 상비측과 하비측 두께의 평균값으로 정의하였다.

Ganglion cell analysis software는 큰 타원형 고리에서 안의 작은 타원형 고리를 제외한 부위의 신경절세포-내망상층 두께를 측정하는 것으로 자동으로 중심와를 찾아 타원형 고리의 중심이 위치하게 된다. 심한 황반부종으로 중심와를 정확히 찾지 못하고 타원형 고리의 중심이 잘못 위치했을 경우, 술 후 줄어든 황반부종으로 드러난 중심와의 위치로 타원형 고리의 중심을 수동으로 이동시켰다. 신경절세포-내망상층 두께가 숫자로 표기되지 않는 경우는 대상에서 제외하였다.

통계학적 분석은 paired *t*-test, Student's *t*-test, Mann-Whitney test, Wilcoxon signed rank test를 이용하여 분석하였고 통계 프로그램은 SPSS 18.0 for windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 통계학적 유의 수준은 *p*-value가 0.05 이하인 경우로 하였다.

Table 1. Demographic features of patients

Procedure	n	Procedure	n
ILM peeling(+)	40	PVD induced (+)	15
		PVD induced (-)	25
		IVGI (+)	24
		IVGI (-)	16
ILM peeling(-)	40	PVD induced (+)	13
		PVD induced (-)	27
		IVGI (+)	8
		IVGI (-)	32

ILM = internal limiting membrane; PVD = posterior vitreous detachment; IVGI = intravitreal gas injection.

Table 2. Comparison of GCIPL thickness between the ILM peeling group and the ERM removal without ILM peeling group

GCIPL thickness	ILM peeling (+/-)	Preoperative (μm)	Postoperative (μm)	<i>p</i> -value*	Difference (μm)	<i>p</i> -value†
Average	(+)	67.67 ± 20.83	53.87 ± 19.86	<0.001	-13.80 ± 22.63	0.038
	(-)	58.05 ± 15.05	59.26 ± 20.14	0.546	1.21 ± 22.53	
Superior	(+)	71.89 ± 30.56	54.40 ± 22.48	0.003	-17.49 ± 36.94	0.103
	(-)	57.11 ± 39.04	56.11 ± 25.82	0.872	-1.00 ± 37.68	
Superotemporal	(+)	75.11 ± 29.99	51.89 ± 21.56	<0.001	-23.22 ± 35.06	0.027
	(-)	65.31 ± 25.77	63.47 ± 23.03	0.904	-1.84 ± 27.14	
Inferotemporal	(+)	67.80 ± 29.04	51.56 ± 22.58	0.001	-16.24 ± 30.50	0.088
	(-)	60.05 ± 21.48	58.74 ± 22.92	0.931	-1.32 ± 33.98	
Inferior	(+)	60.91 ± 29.06	49.80 ± 21.58	0.023	-11.11 ± 31.52	0.015
	(-)	46.68 ± 27.21	55.05 ± 23.44	0.151	8.37 ± 35.02	
Inferonasal	(+)	62.71 ± 27.15	56.38 ± 21.37	0.088	-6.33 ± 24.36	0.183
	(-)	56.63 ± 13.54	60.53 ± 21.06	0.629	3.89 ± 23.48	
Superonasal	(+)	67.82 ± 27.78	59.31 ± 23.82	0.032	-8.51 ± 25.70	0.328
	(-)	61.74 ± 23.42	61.32 ± 19.03	0.904	-0.42 ± 22.87	
Temporal	(+)	71.46 ± 25.51	51.72 ± 21.35	<0.001	-19.73 ± 28.55	0.019
	(-)	62.68 ± 19.73	61.11 ± 21.78	0.778	-1.58 ± 27.66	
Nasal	(+)	65.27 ± 23.86	57.84 ± 21.48	0.016	-7.42 ± 19.90	0.160
	(-)	59.18 ± 14.77	60.92 ± 19.33	0.673	1.74 ± 20.21	

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; ILM = internal limiting membrane; ERM = epiretinal membrane.

*Paired *t*-test; †Student's *t*-test.

결 과

총 80명(80안) 중 남자는 33명(%), 여자는 47명(%)이었고, 나이는 46-82세로 평균 67.3세였다. 평균 추적관찰기간은 10.2개월이었다. 망막전막으로 진단 받은 환자는 60안(75%)이었고, 황반원공으로 진단 받은 환자는 20안(25%)이었다. 40안은 평면부 유리체절제술과 내경계막제거술을 시행하였고, 40안은 내경계막제거술을 시행하지 않고 평면부 유리체절제술과 망막전막제거술만 시행하였다. 후유리체 박리 및 유리체강내 가스 주입술 시행 유무에 따른 분포는 다음과 같았다(Table 1). 모든 환자는 재수술을 받지 않았고 황반원공의 경우 모든 환자에서 해부학적으로 원공의 폐쇄를 이루었다. 모든 환자에서 안압상승을 포함한 수술 후 합병증은 관찰되지 않았다.

먼저 내경계막제거술을 시행한 군과 망막전막만 제거한 군을 비교하였다(Table 2). 술 전과 술 후 1년 후를 비교하였을 때 내경계막제거술을 시행한 군에서 신경절세포-내망상층의 평균 두께는 의미 있게 감소하였고($-13.80 \pm 22.63 \mu\text{m}$, $p < 0.001$) 내경계막제거술 없이 망막전막만을 제거한 군에서 평균 두께 변화는 유의하지 않았다($+1.21 \pm 22.53 \mu\text{m}$, $p = 0.546$). 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p = 0.038$). 내경계막제거술을 시행한 군에서 이측 신경절세포-내망상층의 두께가 가장 많이 감소하였고 상측, 하측, 비측 순으로 두께의 감소를 보였다. 망막전막만을 제거한 군과의 비교 시 이측, 하측만이 통계학적으로 유의한 차이

를 보였다($p = 0.019$, $p = 0.015$).

내경계막제거술을 시행한 군에서 후유리체박리의 유도 여부에 따라 군을 나누어 비교하였다(Table 3). 내경계막제거술을 시행한 군에서 후유리체박리를 유도한 경우 평균 두께가 의미 있게 감소하였고($-23.06 \pm 23.18 \mu\text{m}$, $p < 0.001$), 후유리체박리를 유도하지 않은 군에서는 평균 두께가 감소하였지만 통계학적으로 유의하진 않았다($-7.63 \pm 20.42 \mu\text{m}$, $p = 0.107$). 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p = 0.020$). 후유리체박리를 유도한 군에서 상측 두께가 가장 많이 감소하였고, 하측, 이측, 비측 순으로 두께의 감소를 보였다. 후유리체박리를 유도하지 않은 군과 비교 시 상측, 하측, 비측만이 유의한 차이를 보였다($p = 0.036$, $p = 0.016$, $p = 0.014$).

내경계막제거술을 시행한 군에서 유리체강내 가스주입술의 시행 여부에 따라 군을 나누어 비교하였다(Table 4). 내경계막제거술을 시행한 군에서 유리체강내 가스주입술을 시행한 경우 신경절세포-내망상층의 평균 두께가 유의하게 감소하였고($-17.41 \pm 23.92 \mu\text{m}$, $p < 0.001$), 유리체강내 가스주입술을 시행하지 않은 군에서는 평균 두께가 감소하였지만 통계학적으로 유의하진 않았다($-7.25 \pm 19.05 \mu\text{m}$, $p = 0.214$). 두 군 간의 차이도 유의하지 않았다($p = 0.109$). 유리체강내 가스주입술을 시행한 군에서 상측의 두께가 가장 많이 감소하였고, 이측, 비측 순으로 두께의 감소가 관찰되었다. 유리체강내 가스주입술을 시행하지 않은 군과 비교하였을 때 상이측, 상비측만이 유의한 차이를 보였다($p = 0.034$,

Table 3. Comparison of GCIPL thickness between with or without PVD induction in the ILM peeling group

GCIPL thickness	PVD induction (+/-)	Preoperative (μm)	Postoperative (μm)	p-value*	Difference (μm)	p-value†
Average	(+)	77.06 ± 20.86	54.00 ± 22.44	< 0.001	-23.06 ± 23.18	0.020
	(-)	61.41 ± 18.66	53.78 ± 18.38	0.107	-7.63 ± 20.42	
Superior	(+)	81.89 ± 26.34	50.22 ± 24.34	0.002	-31.67 ± 34.09	0.036
	(-)	65.22 ± 57.19	57.19 ± 21.17	0.442	-8.04 ± 36.29	
Superotemporal	(+)	83.17 ± 33.66	51.56 ± 23.19	0.009	-31.61 ± 38.90	0.281
	(-)	69.74 ± 26.58	52.11 ± 20.86	0.012	-17.63 ± 31.78	
Inferotemporal	(+)	68.50 ± 28.30	52.33 ± 24.43	0.042	-16.17 ± 30.60	0.763
	(-)	67.33 ± 30.05	51.04 ± 21.73	0.013	-16.30 ± 31.01	
Inferior	(+)	74.33 ± 33.39	48.89 ± 23.58	0.007	-25.44 ± 33.60	0.016
	(-)	51.96 ± 22.19	50.41 ± 20.57	0.782	-1.56 ± 26.58	
Inferonasal	(+)	75.17 ± 32.13	58.17 ± 25.26	0.035	-17.00 ± 29.59	0.057
	(-)	54.41 ± 19.83	55.19 ± 18.76	0.849	0.78 ± 17.33	
Superonasal	(+)	79.83 ± 29.64	62.78 ± 27.99	0.021	-17.06 ± 29.03	0.080
	(-)	59.81 ± 23.77	57.00 ± 20.84	0.866	-2.81 ± 21.97	
Temporal	(+)	75.83 ± 26.88	51.94 ± 23.42	0.004	-23.89 ± 30.58	0.431
	(-)	68.54 ± 24.62	51.57 ± 20.32	0.006	-16.96 ± 27.35	
Nasal	(+)	77.50 ± 26.42	60.47 ± 25.68	0.004	-17.03 ± 22.01	0.014
	(-)	57.11 ± 18.29	56.09 ± 18.49	0.904	-1.02 ± 15.71	

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

GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; PVD = posterior vitreous detachment; ILM = internal limiting membrane.

*Mann-Whitney test; †Wilcoxon signed rank test.

Table 4. Comparison of GCIPL thickness between with or without intravitreal gas injection in the ILM peeling group

GCIPL thickness	IVGI (+/-)	Preoperative (μm)	Postoperative (μm)	<i>p</i> -value*	Difference (μm)	<i>p</i> -value†
Average	(+)	69.55 \pm 21.00	52.14 \pm 20.51	0.001	-17.41 \pm 23.92	0.109
	(-)	64.25 \pm 20.75	57.00 \pm 18.85	0.214	-7.25 \pm 19.05	
Superior	(+)	77.07 \pm 29.46	51.10 \pm 22.79	0.001	-25.97 \pm 35.64	0.053
	(-)	62.50 \pm 31.22	60.38 \pm 21.30	0.959	-2.13 \pm 35.22	
Superotemporal	(+)	78.41 \pm 30.33	48.38 \pm 22.80	<0.001	-30.03 \pm 35.27	0.034
	(-)	69.13 \pm 29.37	58.25 \pm 18.06	0.501	-10.88 \pm 32.12	
Inferotemporal	(+)	69.21 \pm 29.88	50.72 \pm 33.37	0.010	-18.48 \pm 33.37	0.887
	(-)	65.25 \pm 28.24	53.06 \pm 21.59	0.036	-12.19 \pm 24.96	
Inferior	(+)	61.41 \pm 26.24	50.21 \pm 21.56	0.101	-11.21 \pm 31.30	0.850
	(-)	60.00 \pm 34.50	49.06 \pm 22.30	0.244	-10.94 \pm 32.96	
Inferonasal	(+)	61.86 \pm 24.89	55.76 \pm 22.32	0.202	-6.10 \pm 22.59	0.661
	(-)	64.25 \pm 31.66	57.50 \pm 20.17	0.589	-6.75 \pm 28.07	
Superonasal	(+)	69.59 \pm 27.27	56.59 \pm 24.08	0.013	-13.00 \pm 24.94	0.038
	(-)	64.63 \pm 29.30	64.25 \pm 23.28	0.280	-0.38 \pm 25.83	
Temporal	(+)	73.81 \pm 26.68	49.55 \pm 22.76	<0.001	-24.26 \pm 30.90	0.135
	(-)	67.19 \pm 23.44	55.66 \pm 18.58	0.083	-11.53 \pm 22.29	
Nasal	(+)	65.72 \pm 22.57	56.17 \pm 22.15	0.016	-9.55 \pm 17.79	0.165
	(-)	64.44 \pm 26.79	60.88 \pm 20.55	0.093	-3.56 \pm 23.38	

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

GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; ILM = internal limiting membrane; IVGI = intravitreal gas injection.

*Mann-Whitney test; †Wilcoxon signed rank test.

Table 5. Comparison of temporal and nasal GCIPL thickness in various groups

GCIPL thickness	Sector	Preoperative (μm)	Postoperative (μm)	<i>p</i> -value	Difference (μm)	<i>p</i> -value
ILM peeling(+)	Temporal	71.46 \pm 25.51	51.72 \pm 21.35	<0.001*	-19.73 \pm 28.55	0.005†
	Nasal	65.27 \pm 23.86	57.84 \pm 21.48	0.016*	-7.42 \pm 19.90	
ILM peeling(-)	Temporal	62.68 \pm 19.73	61.11 \pm 21.78	0.778*	-1.58 \pm 27.66	0.573†
	Nasal	59.18 \pm 14.77	60.92 \pm 19.33	0.673*	1.74 \pm 20.21	
ILM peeling with PVD induction	Temporal	75.83 \pm 26.88	51.94 \pm 23.42	0.004‡	-23.89 \pm 30.58	0.287§
	Nasal	77.50 \pm 26.42	60.47 \pm 25.68	0.004‡	-17.03 \pm 22.01	
ILM peeling without PVD induction	Temporal	68.54 \pm 24.62	51.57 \pm 20.32	0.006‡	-16.96 \pm 27.35	0.004§
	Nasal	57.11 \pm 18.29	56.09 \pm 18.49	0.904‡	-1.02 \pm 15.71	
ILM peeling with IVGI	Temporal	73.81 \pm 26.68	49.55 \pm 22.76	<0.001‡	-24.26 \pm 30.90	0.005§
	Nasal	65.72 \pm 22.57	56.17 \pm 22.15	0.016‡	-9.55 \pm 17.79	
ILM peeling without IVGI	Temporal	67.19 \pm 23.44	55.66 \pm 18.58	0.083‡	-11.53 \pm 22.29	0.352§
	Nasal	64.44 \pm 26.79	60.88 \pm 20.55	0.093‡	-3.56 \pm 23.38	

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

GCIPL = ganglion cell-inner plexiform layer; ILM = internal limiting membrane; PVD = posterior vitreous detachment; IVGI = intravitreal gas injection.

*Paired *t*-test; †Student's *t*-test; ‡Mann-Whitney test; §Wilcoxon signed rank test.

$p=0.038$). 반면, 내경계막제거술을 시행하지 않은 군에서는 유리체박리 유도 여부 또는 유리체강내 가스주입술 시행 여부에 따른 신경절세포-내망상층의 두께 변화는 모두 유의하지 않게 나왔다.

이측과 비측의 신경절세포-내망상층의 술 전, 술 후 두께 변화를 여러 군에서 비교하였다(Table 5). 내경계막제거술을 시행한 경우 이측의 두께 변화는 $-19.73 \pm 28.55 \mu\text{m}$ 였으며 비측의 두께 변화는 $-7.42 \pm 19.90 \mu\text{m}$ 였다. 이측과 비측의 두께 변화 차이는 통계학적으로 유의하였다($p=0.005$). 내경계막제거술을 시행하지 않은 경우 이측과 비측의 두께

변화 차이가 유의하지 않았다($p=0.573$). 내경계막제거술을 시행하고 후유리체박리 유도를 시행하지 않은 군에서는 이측이 비측보다 더 많이 감소하였고($-16.96 \pm 27.35 \mu\text{m}$ vs. $-1.02 \pm 15.71 \mu\text{m}$) 이측과 비측의 두께 변화 차이가 유의하였다($p=0.004$). 내경계막제거술을 시행하고 후유리체박리 유도를 시행한 군에서는 이측이 비측보다 더 많이 감소하였으나($-23.89 \pm 30.58 \mu\text{m}$ vs. $-17.03 \pm 22.01 \mu\text{m}$) 그 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다($p=0.287$).

고 찰

망막전막은 내경계막에서 세포증식으로 인해 발생한다.¹⁹ 따라서 내경계막제거술은 근육섬모세포 등을 포함한 세포들이 증식하는 막을 제거하는 것이기 때문에 망막전막의 재발을 효과적으로 예방할 수 있다.^{4,6} 특발성 황반원공의 발생기전은 명확하지 않지만 중심와부근에서 유리체에 의한 접선방향의 견인력이 주된 원인으로 알려져 있다.²⁰ 그러나 최근에는 내경계막이 망막표면으로부터 견인력을 유발하고 내경계막 내측면으로 섬유아세포증식이 일어나서 증식된 세포가 근섬유성분화를 하게 되고 이러한 세포의 수축에 의해 원공이 커진다는 이론이 받아들여지고 있다.²¹ 황반원공에 있어 내경계막제거술이 물리세포와 섬유아세포의 증식을 도와 황반원공의 폐쇄에 도움을 줄 수 있고,²² 망막표면으로부터 견인력을 완화시키고 증식조직의 발판을 제거할 수 있다.²¹

특발성 황반원공 환자의 30-73%에서 망막전막이 동반된다.^{3,20,23} 황반원공과 동반되어 발견되는 망막전막이 황반원공의 형성과 재발에 기여한다는 보고가 있으나,²⁴⁻²⁶ 황반원공이 생김으로써 망막전막이 발생한다고 주장하는 보고도 있다.²⁷ 황반원공에서 덮개(operculum)를 수술적으로 제거하여 분석한 결과 교세포와 섬유성 성상세포, 뿔러 세포를 발견했다는 보고가 있으며,²⁸ 이러한 섬유성 성상세포, 뿔러 세포, 교세포 등은 망막전막의 형성에도 기여하는 것으로 알려져 있다. 또한 전층황반원공이 발생하던 중 불완전한 병적 진행으로 발생하는 것으로 여겨지는 표층황반원공에서 망막전막이 대부분 동반되어 있고, 망막전막의 수축으로 인한 접선방향의 견인력이 표층황반원공의 발병, 형태, 진행에 영향을 미치거나 원인이 될 수 있다고 보고되어 있다.²⁹⁻³¹ 이러한 점을 보아 황반원공과 망막전막은 각기 다른 질환이나 연관관계가 많고 표층황반원공과 같은 하나의 질병 범위(disease spectrum)를 공유하는 질환일 수 있으나 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 내경계막제거술을 시행하였을 경우 신경절세포-내망상층의 두께 감소를 보였는데 이에 대한 원인으로서는, 먼저 내경계막의 조작으로 인한 신경절세포-내망상층에 직접적인 손상을 들 수 있다. 황반의 제거된 내경계막을 면역화학염색하여 뉴런세포와 신경절세포를 발견했다는 것이 이를 뒷받침한다.³² 또한 Kim et al¹²은 내경계막제거술 시 내경계막을 잡아당기는 힘으로 인해 일시적인 허혈상태가 야기될 수 있고, 허혈성 변화에 민감한 신경절세포의 손상으로 신경절세포-내망상층의 두께가 감소될 수 있다는 가설을 제시하였다. 또 다른 원인으로는 내경계막을 염색하는 데에 사용되는 인도시아닌 그린 용액이 가지

는 신경절세포에 대한 독성이다.^{10,11}

Yamashita et al¹⁰은 황반원공 환자를 대상으로 인도시아닌 그린을 사용하여 내경계막제거술을 시행하였을 때 시야결손을 보이는 환자가 망막신경섬유층의 두께가 의미 있게 감소하였고 이러한 시야결손은 인도시아닌 그린에 망막신경섬유층에 손상을 줌서 나타날 수 있다고 하였다. 또한 내경계막을 염색할 때 Brilliant Blue G를 사용하여 내경계막제거술을 시행하니 신경절세포층의 두께가 줄어들지 않았다는 보고가 있다.³³ 반면, Baba et al¹³은 내경계막 염색 용액으로 Brilliant Blue G 또는 인도시아닌 그린을 사용하였을 때 Brilliant Blue G를 사용한 경우 술 후 시력, 망막민감도가 더 좋았고 속분절-바깥분절 경계의 재생이 더 빨랐지만 신경절세포복합체의 두께는 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 내경계막제거술을 시행한 환자를 대상으로 트리암시놀론과 인도시아닌 그린을 비교하였을 때, 심부 망막내층의 결손 빈도 차이가 없는 것으로 보아 내경계막을 염색하는 용액의 독성보다 내경계막제거술 자체로 인해서 시신경다발층 해리와 심부 망막내층의 결손이 나타났을 것이라는 보고도 있다.³⁴ 따라서 내경계막제거술을 염색하는 데에 사용되는 인도시아닌 그린에 신경절세포에 독성은 가지지만, 신경절세포-내망상층의 두께 감소, 시신경다발층 해리 등의 구조적인 변화를 야기시킨다고 주장하기에는 아직 논란이 있다.

본 연구에서 내경계막제거 시 사분면 중 이측의 신경절세포-내망상층의 두께가 의미 있게 더 많이 감소되었다. 그러한 이유는 3가지로 설명될 수 있다. 첫 번째로 내경계막제거술이 주로 망막 이측 부위의 내경계막을 망막집게로 집는 것으로부터 시작하기 때문이다. 신경 섬유층의 말단이 망막 이측 부위에 위치하기 때문에 이측 부위에서부터 내경계막제거술을 시행하는 것이 안전하다고 생각되어 주로 이측 부위에서 내경계막제거술이 시작된다. 따라서 망막집게로 내경계막을 집는 것이 망막에 직접적인 손상을 주어 이측 부위의 신경절세포-내망상층의 두께가 더 많이 감소될 수 있다.¹⁴ 두 번째로 중심소와의 비측보다 이측의 신경절세포의 밀도가 더 낮고 신경섬유층이 이측에서 가장 얇기 때문이다.³⁵ 낮은 밀도의 신경절세포와 얇은 신경섬유층으로 내경계막제거술로 인한 기계적 손상에 더 취약해질 수 있다. 망막의 상측 또는 하측에서 내경계막제거술을 시행한 경우에도 이측에 시신경다발층의 해리가 더 많이 발생했다는 보고가 이를 뒷받침한다.³⁴ 세 번째로 황반원공의 폐쇄가 일어난 후 망막이 시신경 쪽으로 전위가 일어나기 때문이다.³⁶ 망막의 전위가 일어나면서 이측의 망막이 늘어나 이측 망막의 두께가 감소하고 신경절세포-내망상층의 두께 또한 감소하게 된다.

내경계막제거술을 시행하고 후유리체박리를 유도한 경우 이측, 비측의 신경절세포-내망상층 두께가 모두 유의하게 감소하였으나 내경계막제거술을 시행하고 후유리체박리를 유도하지 않은 군과 비교 시, 두 군 간의 이측의 두께 차이는 유의하지 않았다. 또한 내경계막제거술을 시행하고 후유리체박리를 유도한 군에서 이측과 비측 간의 두께 변화 차이가 유의하지 않고 그 차이가 후유리체박리를 유도하지 않은 군보다 감소한 것은 후유리체박리를 수술적으로 유도하였을 때 비측이 이측의 두께보다 더 많이 감소하였기 때문으로 사료된다. 이는 후유리체박리를 시신경유두 경계 부위로부터 시행하기 때문에 황반의 비측 부위가 가장 손상이 많이 되고 그 부위로부터 거리가 멀어질수록 손상이 적게 가는 것으로 설명될 수 있다.

내경계막제거술을 시행하지 않은 군에서는 후유리체박리 유도 여부 또는 유리체강내 가스주입술 시행 여부와 관계없이 모든 결과치가 유의하지 않게 나왔으며 내경계막제거술을 시행한 군에서 후유리체박리 유도, 유리체강내 가스주입술에 따라 평균값 또는 분획적으로 유의하게 감소된 신경절세포-내망상층 두께를 보였다. 이를 통해 내경계막제거술을 시행한 군이 후유리체박리 유도, 유리체강내 가스주입술에 취약해짐을 유추할 수 있었다.

Lee et al³⁷은 황반부종이나 황반위축 환자에서 SD-OCT에 내재된 프로그램을 이용하여 신경절세포-내망상층 두께를 자동 측정하였을 경우 검사의 재현성이 정상인을 측정하였을 때보다 낮다고 하였다. 하지만 황반부종 환자에서 평균 intraclass correlation coefficient (ICC) 값이 0.845로 정상인(평균 ICC, 0.994)보다 낮지만 매우 신뢰할 만한 수치이고 이 논문과 동일하게 신경절세포-내망상층 두께가 숫자로 표기되지 않는 경우는 대상에서 제외하였기에 본 연구 결과의 신뢰도는 높다 할 수 있다. 또한 심한 황반부종 환자에서 Ganglion cell analysis software의 타원형 고리의 중심이 잘못 위치했을 경우, 술 후 줄어든 황반부종으로 드러난 중심와의 위치로 타원형 고리의 중심을 수동으로 이동시켜 검사의 정확도를 높였다.

본 연구의 한계점은 적은 수의 환자군, 모든 환자에서 동일한 기간을 두어 빛간섭단층촬영을 촬영하지 못하였고, 내경계막 염색 용액에 따른 대조군의 부재로 염색 용액의 독성을 배제하지 못하였다는 점이다. 또한 시야검사, 미세시야계 등으로 망막기능, 망막민감도를 측정하여 신경절세포-내망상층의 두께의 상관관계를 확인하는 연구가 추가로 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 내경계막제거술과 후유리체박리의 수술적 유도 시 최대한 조심하고 부드럽게 술기를 진행하는 것이 신경절세포 손상을 최소화하는 데 도움이 될 것이며 특히

내경계막제거술을 시행했을 경우나 망막신경섬유층의 손상이 있는 녹내장 환자에서는 더 세심한 주의가 요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Smiddy WE, Green WR, Michels RG, de la Cruz Z. Ultrastructural studies of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989;107:177-85.
- 2) Smiddy WE, Michels RG, Green WR. Morphology, pathology, and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina* 1990;10:288-96.
- 3) Guyer DR, Green WR, de Bustros S, Fine SL. Histopathologic features of idiopathic macular holes and cysts. *Ophthalmology* 1990;97:1045-51.
- 4) Kwok AK, Lai TY, Li WW, et al. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:194-9.
- 5) Brooks HL Jr. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 2000;107:1939-48; discussion 1948-9.
- 6) Almony A, Nudleman E, Shah GK, et al. Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. *Retina* 2012;32:877-91.
- 7) Wolf S, Schnurbusch U, Wiedemann P, et al. Peeling of the basal membrane in the human retina: ultrastructural effects. *Ophthalmology* 2004;111:238-43.
- 8) Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, et al. Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2001;132:363-8.
- 9) Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, et al. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1513-6.
- 10) Yamashita T, Uemura A, Kita H, Sakamoto T. Analysis of the retinal nerve fiber layer after indocyanine green-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2006;113:280-4.
- 11) Yip HK, Lai TY, So KF, Kwok AK. Retinal ganglion cells toxicity caused by photosensitising effects of intravitreal indocyanine green with illumination in rat eyes. *Br J Ophthalmol* 2006;90:99-102.
- 12) Kim KY, Yu SY, Kim MS, et al. Changes of parafoveal retinal nerve fiber layer thickness analyzed by spectral-domain optical coherence tomography after pars plana vitrectomy. *Retina* 2013;33:776-84.
- 13) Baba T, Hagiwara A, Sato E, et al. Comparison of vitrectomy with brilliant blue G or indocyanine green on retinal microstructure and function of eyes with macular hole. *Ophthalmology* 2012;119:2609-15.
- 14) Baba T, Sato E, Oshitari T, Yamamoto S. Regional reduction of ganglion cell complex after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *J Ophthalmol* 2014;2014:372589.
- 15) Seo KH, Yu SY, Kwak HW. Topographic changes in macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness after vitrectomy with indocyanine green-guided internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Retina* 2015;35:1828-35.
- 16) Pierro L, Iuliano L, Gagliardi M, et al. Role of ganglion cell complex in visual recovery following surgical internal limiting membrane peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:37-45.

- 17) Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:2305-14.e1-2.
- 18) Kinoshita T, Kovacs KD, Wagley S, Arroyo JG. Morphologic differences in epiretinal membranes on ocular coherence tomography as a predictive factor for surgical outcome. *Retina* 2011;31:1692-8.
- 19) Snead DR, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye (Lond)* 2008;22:1310-7.
- 20) Johnson RN, Gass JD. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology* 1988;95:917-24.
- 21) Yoo HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, et al. Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 1996;122:67-75.
- 22) Madreperla SA, Geiger GL, Funata M, et al. Clinicopathologic correlation of a macular hole treated by cortical vitreous peeling and gas tamponade. *Ophthalmology* 1994;101:682-6.
- 23) Akiba J, Ishiko S, Hikichi T, et al. Imaging of epiretinal membranes in macular holes by scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:177-80.
- 24) Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A. Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:248-54.
- 25) Gordon LW, Glaser BM, Ie D, et al. Full-thickness macular hole formation in eyes with a pre-existing complete posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1995;102:1702-5.
- 26) Fekrat S, Wendel RT, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic correlation of an epiretinal membrane associated with a recurrent macular hole. *Retina* 1995;15:53-7.
- 27) Blain P, Paques M, Massin P, et al. Epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. *Retina* 1998;18:316-21.
- 28) Ezra E, Munro PM, Charteris DG, et al. Macular hole opercula. Ultrastructural features and clinicopathological correlation. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1381-7.
- 29) Garretson BR, Pollack JS, Ruby AJ, et al. Vitrectomy for a symptomatic lamellar macular hole. *Ophthalmology* 2008;115:884-6.e1.
- 30) Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2006;113:388-97.
- 31) Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, et al. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;138:732-9.
- 32) La Heij EC, Dieudonné SC, Mooy CM, et al. Immunohistochemical analysis of the internal limiting membrane peeled with intracyanine green. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1123-5.
- 33) Sevim MS, Sanisoglu H. Analysis of retinal ganglion cell complex thickness after Brilliant Blue-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Curr Eye Res* 2013;38:180-4.
- 34) Nukada K, Hangai M, Ooto S, et al. Tomographic features of macula after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2417-28.
- 35) Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25.
- 36) Kawano K, Ito Y, Kondo M, et al. Displacement of foveal area toward optic disc after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Eye (Lond)* 2013;27:871-7.
- 37) Lee HJ, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in retinal diseases: repeatability study of spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2015;160:283-9.e1.

= 국문초록 =

내경계막제거술 후 신경절세포-내망상층 두께 변화

목적: 망막전막 또는 황반원공 환자에서 유리체절제술과 내경계막제거술을 시행한 후 신경절세포-내망상층 두께를 분석하여 그 상관 관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 망막전막 또는 황반원공으로 유리체절제술과 내경계막제거술을 시행한 환자 40명과 내경계막제거술을 시행하지 않고 유리체절제술과 망막전막제거술만 시행한 환자 40명을 후향적으로 분석하였다. 내경계막제거술의 시행 유무, 유리체강내 가스주입술의 시행 유무, 후유리체박리의 수술적 유도 유무에 따라 대상군을 나누었다. 빛간섭단층촬영기로 신경절세포-내망상층 두께를 측정하였고 평균 두께와 부채꼴 구역별 두께를 비교하였다.

결과: 내경계막제거술을 시행한 군에서 신경절세포-내망상층의 평균 두께가 유의하게 감소하였고($-13.80 \pm 22.63 \mu\text{m}$; $p < 0.001$) 망막전막제거술만 시행한 군에서는 평균 두께가 증가하였지만 통계학적으로 유의하지는 않았다($+1.21 \pm 22.53 \mu\text{m}$; $p = 0.546$). 이 두 군 간의 차이는 유의하였다($p = 0.038$). 내경계막제거술을 시행한 군에서 유리체강내 가스주입술을 시행에 따른 신경절세포-내망상층 평균 두께의 차이는 유의하지 않았고($-17.41 \pm 23.92 \mu\text{m}$ vs. $-7.25 \pm 19.05 \mu\text{m}$; $p = 0.109$), 후유리체박리를 유도한 군에서 평균 두께가 의미 있게 감소하였다($-23.06 \pm 23.92 \mu\text{m}$ vs. $-7.25 \pm 19.05 \mu\text{m}$; $p = 0.020$). 부채꼴 구역별 두께를 비교하였을 때 이측의 두께가 가장 많이 감소하였고, 비측의 두께에 비해 유의한 차이를 보였다($-19.73 \pm 28.55 \mu\text{m}$ vs. $-7.42 \pm 19.90 \mu\text{m}$; $p = 0.005$).

결론: 내경계막제거술과 후유리체박리의 수술적 유도는 신경절세포에 손상을 줄 수 있다. 따라서 내경계막제거술과 후유리체박리의 수술적 유도 시 최대한 조심하고 부드럽게 술기를 진행하는 것이 신경절세포 손상을 최소화하는 데 도움이 될 것이며 특히 내경계막제거술을 시행했을 경우나 망막신경섬유층의 손상이 있는 녹내장 환자에서는 더 세심한 주의가 요할 것으로 사료된다.

〈대한안과학회지 2016;57(9):1369-1377〉
