

개방각녹내장과 뇌척수압 및 사상판경유압력차의 관계: 제5기 국민건강영양조사 자료

Cerebrospinal Fluid Pressure and Trans-lamina Cribrosa Pressure Difference in Open-angle Glaucoma: KNHANES V

김윤경¹ · Undarmaa Tumurbaatar¹ · 온영훈¹ · 하승주² · 박가희¹

Yoon Kyung Kim, MD¹, Undarmaa Tumurbaatar, MD¹, Young-Hoon Ohn, MD, PhD¹,
Seung Joo Ha, MD, PhD², Ka Hee Park, MD¹

순천향대학교 의과대학 부천병원 안과학교실¹, 순천향대학교 의과대학 서울병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine¹, Bucheon, Korea
Department of Ophthalmology, Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To investigate the relationships between estimated cerebrospinal fluid pressure (CSFP) and trans-lamina cribrosa pressure difference (TLCPD) in open-angle glaucoma (OAG) in Korean population.

Methods: A total of 10,801 eyes were included from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V. All participants (aged 19 years or older) were classified as non-glaucomatous group, OAG suspect group and OAG group. CSFP was calculated as CSFP (mm Hg) = 0.44 body mass index (kg/m²) + 0.16 diastolic blood pressure (mm Hg) - 0.18 age (years) - 1.91. TLCPD was calculated by subtracting CSFP from intraocular pressure.

Results: The mean estimated CSFP was (8.7 ± 3.3 mm Hg vs. 11.6 ± 3.7 mm Hg, 11.2 ± 3.8 mm Hg vs. 11.6 ± 3.7 mm Hg) was lower, and the mean TLCPD (5.7 ± 4.4 mm Hg vs. 2.2 ± 4.4 mm Hg, 3 ± 4.7 mm Hg vs. 2.2 ± 4.4 mm Hg) was higher in the OAG group and in the OAG suspect group than in the non-glaucomatous control group, respectively ($p < 0.001$). After adjusting relating factor with CSFP and TLCPD using simple linear regression and multivariate analyses, the mean estimated CSFP was distributed lower ($p < 0.001$; beta: -0.12; B: -2.306; 95% confidence interval [CI]: -2.717, -1.895) in OAG group than in non-glaucomatous group and the mean TLCPD was distributed higher ($p < 0.001$; beta: 0.099; B: 1.349; 95% CI: 0.977, 1.72; $p < 0.001$; beta: 0.118; B: 2.776; 95% CI: 2.264, 3.289) in OAG suspect group and in OAG group than in non-glaucomatous group, respectively.

Conclusions: Estimated CSFP and calculated TLCPD showed essential association with OAG presence. It supports the potential role of low CSFP in the pathogenesis of OAG.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(9):1392-1399

Keywords: Cerebrospinal fluid pressure, Open-angle glaucoma, Trans-lamina cribrosa pressure difference

■ Received: 2016. 4. 28. ■ Revised: 2016. 6. 23.

■ Accepted: 2016. 8. 2.

■ Address reprint requests to Ka Hee Park, MD

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Bucheon Hospital, #170 Jomaru-ro, Bucheon 14584, Korea
Tel: 82-32-621-5424, Fax: 82-32-621-5018
E-mail: ophkh@schmc.ac.kr

* This work was supported by the Soonchunhyang University Research Fund.

* We would like to thank Bora Lee, of Biostatistic Consulting, Soon Chun Hyang University Medical Center, for her assistance with the statistical advice throughout the study and preparation of this manuscript.

녹내장은 시신경 위축과 시야 손상을 특징으로 하는 질환으로 세계적으로 실명의 주요한 원인이나 시신경 손상의 발병기전에 대해 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 현재까지 알려진 녹내장의 위험인자는 고안압 이외에 인종, 가족력, 고령, 근시, 당뇨병, 고혈압, 특정 식품과 약물 등이 있으며 최근에는 이 외에도 다른 구조적 위험요인들이 제시되고 있다.¹ 최근 여러 연구에서는 개방각녹내장에서 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)의 역할 및 사상판경유압력차(trans-lamina cribrosa pressure difference, TLCPD)가 증

가하는 것이 개방각녹내장의 병인이 될 수 있다는 보고가 발표되고 있다.^{2,5}

시신경 유두는 표층신경섬유층, 사상판전층, 사상판층으로 구분되며 이 중 사상판은 교원질 판의 연속된 구조로 망막혈관 및 신경세포의 축삭이 이곳을 지나간다. 시신경은 지주막하강(subarachnoid space)에 둘러싸여 있으며 따라서 이로 인해 안압의 영향뿐만 아니라 지주막하강 내의 뇌척수액에 의해 뇌척수압(cerebrospinal fluid pressure, CSFP)의 영향도 받게 된다. 사상판(laminar cribrosa)은 안구 내에서 작용하는 안압과 안구 외에서 작용하는 뇌척수압이 만나는 해부학적 지점이며 이러한 두 압력의 차이를 사상판경유압력차(TLCPD = intraocular pressure [IOP] - intracranial pressure [ICP])로 정의한다.^{6,7} 이러한 사상판경유압력차가 크면 사상판의 변형이 일어나고 시신경으로의 혈류에 변화가 생겨 이로 인해 시신경이 손상되는 녹내장이 발생하게 되는 것으로 생각되며, 정상 안압인 경우에도 뇌척수압이 낮은 경우에는 사상판경유압력차가 증가되므로 낮은 뇌척수압은 정상안압녹내장의 위험요인으로 간주될 수 있다.^{4,8}

이를 증명하기 위해서는 뇌척수압을 측정하는 것이 필요하나, 일반적으로 뇌척수압은 척수 천자로 측정하며 이때 두개 내 압력을 간접적으로 측정하게 된다. 척수 천자는 두개강내 출혈 및 감염을 일으킬 가능성이 있는 침습적인 술기이기 때문에 사상판경유압력차가 녹내장의 병인이 된다는 이론을 증명하는 데에는 위험이 뒤따를 수 있다. 이를 해결하기 위해 Xie et al⁹은 이완기 혈압(diastolic blood pressure, diastolic BP), 나이(age), 체질량 지수(body mass index, BMI)를 이용하여 두개내압 및 뇌척수압을 예측할 수 있는 공식($ICP = 0.44 \times BMI [kg/m^2] + 0.16 \times diastolic BP [mmHg] - 0.18 \times age [years] - 1.9$)을 만들었으며, 이러한 공식을 통하여 추론한 뇌척수압과 척추천자를 통해 측정한 뇌척수압이 통계적으로 의미 있는 차이가 발생하지 않았음을 보고하였다. 최근에는 이러한 공식을 이용하여 추론한 뇌척수압을 통해 개방각녹내장에서 뇌척수압과 사상판경유압력차의 역할에 대하여 연구하고 있다.¹⁰⁻¹² Jonas는 중국 인구를 대상으로 한 Beijing eye study¹¹와 인도 인구를 대상으로 한 Central India eye and medical study¹⁰에서 개방각녹내장을 예측하는 데 있어 안압보다 사상판경유압력차가 더 큰 상관관계를 보이며 낮은 뇌척수압이 개방각녹내장의 발생에 중요한 작용을 한다고 밝혔다.

이에 본 연구는 제5기 국민건강영양조사(the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES V) 자료를 바탕으로 한국인에서 개방각녹내장 및 녹내장 의심군으로 진단된 사람들과 정상 대조군의 뇌척수압 및 사상판경

유압력 차이를 확인하기 위해 위의 추론 공식을 통하여 도출해 보고, 이러한 계측치에 영향을 주는 인자를 확인하여 이를 보정한 뇌척수압과 사상판경유압력차를 확인하여 정상군과 개방각녹내장군에서의 차이를 확인해 보고자 하였다.

대상과 방법

대상

본 연구는 이미 공개된 국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석하였다. 국민건강영양조사는 국민건강증진법에 의거하여 국민의 건강과 영양에 관한 기초 통계를 산출하기 위한 목적으로 시행된 법정 조사로 질병관리본부 연구윤리심의위원회 승인을 받았다. 국민건강영양조사는 제1기(1998년)부터 제3기(2005년)까지 3년 주기로 실시하였으며, 제4기(2007-2009년)부터는 연중조사체제로 개편하여 조사를 실시하였고 제5기(2010-2012년) 조사까지 공개되었다. 국민건강영양조사는 조사 부문별로 건강설문조사, 영양조사, 검진조사로 구분할 수 있는데 본 연구는 건강설문조사 및 검진조사를 완료한 만 19세 이상의 성인 중 안압, 체질량 지수, 혈압을 측정하였으며 안저검사상 시신경 유두를 평가할 수 있었던 6,132명을 대상으로 분석하였다.

방법

국민건강영양조사의 자세한 진행 방법과 진단기준은 출판된 논문을 참조할 수 있다.¹³ 요약하면 전신 요인을 확인하기 위해 체질량 지수, 혈압(수축기혈압, 이완기혈압) 및 맥박을 측정하였으며 혈액검사를 통해 총 콜레스테롤, 중성지방, high-density lipoprotein (HDL) 콜레스테롤 수치를 확인하였다. 녹내장 및 녹내장 의심 환자를 진단하기 위해 Goldmann 압평안압계로 안압을 측정하고 무산동 안저촬영(TRC-NW6S, Topcon) 검사로 시신경 유두의 모양을 확인하고 frequency doubling perimetry (FDT) 시야검사(Humphrey Matrix; Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)를 시행하였으며 세극등 검사(Haag-Streit model BQ-900; Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland)를 통해 Van Herick method 법으로 전방각 깊이를 확인하고 다른 안질환의 유무를 파악하였다. 의식 또는 지적 능력의 장애로 질문의 내용을 잘 이해하지 못하거나 의사소통이 불가능한 경우, 문진을 통하여 스테로이드나 기타 약제를 복용하고 있는 경우는 제외하였다.

녹내장 환자의 진단 기준은 전형적인 녹내장성 시신경 유두모양(시신경 유두비[cup-to-disc ratio, C/D ratio] 0.6 이상, 시신경 유두 출혈, 망막 신경 섬유층 결손, 양안 수직 시신경 유두비[vertical cup-disc ratio, VCDR]가 0.2 이상의

차이를 보이는 경우, ISNT rule [that normal eyes show a characteristic configuration for disc rim thickness of inferior \geq superior \geq nasal \geq temporal]을 만족하지 않는 경우)을 가지고 그에 상응하는 시야 결손을 보이는 경우(한 곳 이상에서 정상의 1% 미만의 연속된 점이 존재하는 경우)로 녹내장 이외의 시신경이나 시야에 영향을 끼칠 수 있는 안과 질환이나 신경과 질환이 있는 경우는 제외하였다. 이 중 주변 전방 깊이가 각막두께의 25% 이상인 경우를 개방각녹내장으로 정의하였다. 녹내장이 의심되는 경우는 위의 진단 기준 중 시야는 정상이나 시신경 유두비가 0.6 이상이거나 양안 수직 시신경 유두비가 0.2 이상 차이를 보이는 경우, ISNT rule을 만족하지 않은 경우로 정의하였다.¹⁴ 대상군 중 개방각녹내장 이외의 형태의 녹내장을 진단 받았거나 세극등 현미경상 폐쇄각의 소견을 보이는 경우, 세극등 현미경상 수정체 및 각막 혼탁 같은 시력이나 시야에 영향을 끼칠 수 있는 상태의 경우, 시력 저하를 일으키는 안과 질환의 소견이 보이거나 녹내장 수술 및 백내장 수술, 유리체 절제술 등 눈 수술의 병력이 있는 경우, 시야 검사 및 안압 측정 과정에서 협조가 이루어지지 않는 경우, 시야 검사의 신뢰도가 떨어지는 경우는 대상에서 제외하였다.

뇌척수압을 계산하기 위해 이전에 발표된 논문을 참조하였다.¹¹ 본 연구에서는 뇌척수압 측정을 위한 공식으로 이전 연구와 같은 방법($\text{estimated CSFP} = 0.44 \times \text{BMI} [\text{kg/m}^2] + 0.16 \times \text{diastolic BP} [\text{mmHg}] - 0.18 \times \text{age} [\text{years}] - 1.91$)¹¹을 이용하였다. 사상판경유압력차는 추정한 뇌척수압에서 안압을 뺀 값으로 하였다.

통계 분석

데이터는 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차, 범주형 변수의 경우 빈도와 군별 백분율(%)로 표기하였다. 군별 기본 특성 및 임상적 특성의 통계적 차이를 검정하기 위하여 범주형 변수의 경우 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 사용하였고, 연속형 변수의 경우 정규성 검정 결과에 따라 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA) 또는 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test)을 사용하였다. 연속형 변수의 정규성과 등분산성을 확인하기 위하여 각각 샤피로-윌크 검정(Shapiro-Wilk test)과 레빈의 등분산성 검정(Levene's homogeneity of variance test)을 수행하였다. 사후검정으로는 연속형 변수의 경우 스케페(Scheffe)의 방법을 사용하였고, 범주형 변수의 경우 본페르니(Bonferroni) 방법을 적용하였다.

녹내장의 진행 정도에 따라 뇌척수압 및 사상판경유압력차의 분포에 차이가 있는지 확인하고, 그 외에 뇌척수압 및

사상판경유압력차와 연관성이 있는 인자를 찾기 위하여 단순 선형 회귀분석(simple linear regression)을 수행하였다. 단순 선형 회귀분석에서 유의했던 인자를 바탕으로 akaike information criterion를 기반으로 하는 후진제거법(backward selection)을 적용한 다중 선형 회귀분석(multiple linear regression)을 수행하였으며, 그 결과를 바탕으로 각 인자들의 영향력을 95% 신뢰구간을 포함한 회귀계수(regression coefficient, denoted by B)와 표준화 회귀계수(standardized regression coefficient, denoted by Beta)로 제시하였다. 단, 뇌척수압과 사상판경유압력차의 추정식에 사용되는 인자(뇌척수압의 경우, 연령, 체질량 지수, 이완기 혈압, 사상판경유압력차의 경우, 연령, 체질량 지수, 이완기 혈압, 안압)는 해당 변수에 대한 선형 회귀모형의 독립변수에서 제외하였다. 최종적으로 정리된 다중 선형 회귀모형을 바탕으로 각 개체들의 뇌척수압과 사상판경유압력차를 추정하여 녹내장 진행 정도에 따른 군별 분포를 그림으로 나타내었다.

모든 통계적인 검정은 양측 검정을 기반으로 유의수준 0.05보다 작은 유의확률을 보이는 경우 유의한 것으로 간주하였으며, 통계 프로그램은 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)과 R version 3.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였다.

결 과

전신 검사 및 안과 검사가 가능했던 19세 이상의 성인은 총 6,132명(10,801안)이었고 그중 개방각녹내장으로 진단 받은 사람은 326명(428안), 녹내장 의심소견이 있는 경우는 895명(1,224안), 녹내장 의심소견이 없는 정상군은 4,911명(9,149안)이었다. 정상군의 평균 연령은 50.8 ± 16.6 세, 녹내장의심군의 평균 연령은 54.4 ± 15.7 세, 녹내장군의 평균 연령은 65.5 ± 11.7 세로 세 군 간 의미 있는 차이를 보였으며($p < 0.001$), 남녀 비율은 정상군에서 남자가 40.6%, 녹내장의심군에서 51.6%, 녹내장군에서 36.6%로 정상군과 녹내장의심군 간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). 그 외에 세 군 간 의미 있는 차이를 보인 전신 요인은 수축기 혈압, HDL 콜레스테롤이었다($p < 0.001$). 이완기 혈압은 정상군과 녹내장의심군, 녹내장의심군과 녹내장군 간에 의미 있는 차이가 있었고($p < 0.001$), 중성지방은 정상군과 개방각녹내장군 간 의미 있는 차이가 있었다($p < 0.001$). 체질량과 총콜레스테롤은 세 군 간 의미 있는 차이가 없었다($p > 0.05$).

정상군의 평균 추정 뇌척수압은 11.6 ± 3.7 mmHg, 녹내장의심군의 평균 추정 뇌척수압은 11.2 ± 3.8 mmHg, 녹내장군의 평균 추정 뇌척수압은 8.7 ± 3.3 mmHg로 세 군 간 의미 있는 차이를 보였으며($p < 0.001$), 사상판경유압력 차이

Table 1. Characteristic per groups

Variable	Normal	Glaucoma suspect	Glaucoma	Total	Comparison (p-value [*])
By patient	N = 4,911	N = 895	N = 326	N = 6,132	
Age (years)	50.8 ± 16.6	54.4 ± 15.7	65.5 ± 11.7	52.1 ± 16.6	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
Sex (n, %)					
Male	1,995 (40.6)	462 (51.6)	152 (46.6)	2,609 (42.5)	<0.001 ¹⁻²
Female	2,916 (59.4)	433 (48.4)	174 (53.4)	3,523 (57.5)	
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 3.4	23.9 ± 3.2	23.7 ± 3.2	23.8 ± 3.4	0.510
Systolic BP (mm Hg)	119.3 ± 16.9	122.2 ± 18.1	126.6 ± 17.6	120.1 ± 17.2	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
Diastolic BP (mm Hg)	75.6 ± 10.4	76.7 ± 10.3	75.0 ± 10.1	75.7 ± 10.4	0.004 ^{1-2,2-3}
Pulse (beats/15 sec)	17.6 ± 2.0	14.1 ± 3.0	17.5 ± 2.1	17.1 ± 2.6	<0.001 ^{1-2,2-3}
Total cholesterol (mg/dL)	189.7 ± 36.6	188.1 ± 35.7	190.2 ± 36.2	189.5 ± 36.5	0.468
HDL cholesterol (mg/dL)	51.8 ± 12.7	50.5 ± 12.6	48.4 ± 11.1	51.5 ± 12.6	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
Triglycerides (mg/dL)	130.5 ± 130.9	137.1 ± 106.7	147.1 ± 81.0	132.3 ± 103.3	0.010 ¹⁻³
By eye	N = 9,149	N = 1,224	N = 428	N = 10,801	
Corneal refractive power (diopter)	-0.8 ± 2.2	-0.7 ± 2.1	-0.7 ± 3.0	-0.8 ± 2.2	0.048
ACD	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.8 ± 0.5	<0.001 ¹⁻³
Vertical CDR	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
Horizontal CDR	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
Estimated CSFP (mm Hg)	11.6 ± 3.7	11.2 ± 3.8	8.7 ± 3.3	11.4 ± 3.7	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}
IOP (mm Hg)	13.7 ± 2.7	14.2 ± 3.0	14.4 ± 3.4	13.8 ± 2.8	<0.001 ^{1-2,1-3}
TLCPD (mm Hg)	2.2 ± 4.4	3.0 ± 4.7	5.7 ± 4.4	2.4 ± 4.5	<0.001 ^{1-2,1-3,2-3}

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; ACD = anterior chamber depth; CDR = cup-to-disc ratio; CSFP = cerebrospinal fluid pressure; IOP = intraocular pressure; TLCPD = trans-lamina cribrosa pressure difference.

*p-values were calculated by analysis of variance (ANOVA) assuming unequal variance for continuous variables and Chi-square test for categorical variables. Posthoc comparison by Scheffe's method: i-j means that i-th group had significant differences (i, j = 1, 2, 3; Group 1 = Normal, Group 2 = Glaucoma suspect, Group 3 = Glaucoma).

는 정상군에서 2.2 ± 4.4 mmHg, 녹내장의심군에서 3.0 ± 4.7 mmHg, 녹내장군에서 5.7 ± 4.4 mmHg로 이 역시 세 군 간 의미 있는 차이를 보였다($p < 0.001$). 그 외 세 군 간 의미 있는 차이를 보인 안과적 변수는 수직 및 수평 시신경 유두비이며, 평균 안압은 정상군 13.7 ± 2.7 mmHg, 녹내장의심군 14.2 ± 3.0 mmHg, 녹내장군 14.4 ± 3.40 mmHg로 정상군과 녹내장의심군, 정상군과 녹내장군 간 의미 있는 차이를 보였다($p < 0.001$, Table 1).

뇌척수압의 분포

각 군에서 뇌척수압의 분포를 확인하기 위해 뇌척수압과 연관이 있는 인자를 단순 선형 회귀분석 및 다중 선형 회귀 분석을 시행하여 확인하였으며, 이를 보정하여 녹내장의심군과 개방각녹내장군에서 뇌척수압의 분포에 차이가 있는지 분석하였다. 단순 선형 회귀분석에서 뇌척수압과 관련 있는 인자로는 성별(남자) ($p < 0.001$), 맥박($p < 0.001$), 총 콜레스테롤($p < 0.001$), 중성지방($p < 0.001$), 각막 굴절률($p < 0.001$), 전방각 깊이($p < 0.001$), 수직 및 수평 시신경 유두비($p < 0.001$), 안압($p < 0.001$)이었다. 변수 중 유의한 상관관계를 보이지 않았던 수축기 혈압($p = 0.588$), HDL 콜레스테롤($p = 0.228$)을 제외하고 다중 선형 회귀분석을 시행하였다. 1차 다중

선형 회귀분석에서 수직 시신경 유두비와 수평 시신경 유두비는 variance inflation factor (VIF) 5 이상으로 서로 연관성이 크며 그중 수평 시신경 유두비는 유의한 상관관계를 보이지 않아($p = 0.092$) 제외하였다. 뇌척수압과 유의한 차이를 보인 성별(남자) ($p < 0.001$; beta: 0.120; B: 0.870; 95% CI: 0.730, 1.009), 맥박($p < 0.001$; beta: 0.063; B: 1.502; 95% CI: 0.969, 2.035), 총 콜레스테롤($p = 0.005$; beta: 0.028; B: 0.003; 95% CI: 0.001, 0.005), 중성지방($p < 0.001$; beta: 0.098; B: 0.599; 95% CI: 0.474, 0.724), 각막 굴절률($p < 0.001$; beta: -0.337; B: -0.539; 95% CI: -0.569, -0.509), 전방 깊이($p < 0.001$; beta: 0.089; B: 0.691; 95% CI: 0.548, 0.835), 수직 시신경 유두비($p < 0.001$; beta: -0.048; B: -1.178; 95% CI: -1.832, -0.525), 안압($p = 0.007$; beta: 0.027; B: 0.034; 95% CI: 0.009, 0.059)을 보정한 후 뇌척수압의 분포를 확인하였고 정상 대조군과 비교하였을 때 녹내장의심군은 통계적으로 의미 있는 뇌척수압 분포의 차이를 보이지 않았으나($p = 0.111$; beta: 0.022; B: 0.241; 95% CI: -0.056, 0.538), 녹내장군은 정상 대조군에 비해 유의하게 낮은 뇌척수압의 분포를 보였다($p < 0.001$; beta: -0.120; B: -2.306; 95% CI: -2.717, -1.895) (Table 2, Fig. 1).

Table 2. Linear regression analysis for cerebrospinal fluid pressure

Variable	Univariable				Multivariable				
	B	95% CI	Beta	p-value	B	95% CI	Beta	p-value	VIF
Glaucoma suspect (vs. Normal)	-0.348	-0.566, -0.130	-0.030	0.002	0.241	-0.056, 0.538	0.022	0.111	0.000
Glaucoma (vs. Normal)	-2.871	-3.226, -2.516	-0.151	<0.001	-2.306	-2.717, -1.895	-0.120	<0.001	2.594
Male (ref: Female)	0.869	0.728, 1.009	0.116	<0.001	0.870	0.730, 1.009	0.120	<0.001	1.093
Systolic BP (mm Hg)*	-0.140	-0.646, 0.366	-0.005	0.588					
Pulse (beats/15sec)*	1.992	1.514, 2.469	0.082	<0.001	1.502	0.969, 2.035	0.063	<0.001	1.485
Total cholesterol (mg/dL)	0.004	0.002, 0.006	0.041	<0.001	0.003	0.001, 0.005	0.028	0.005	1.162
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.003	-0.009, 0.002	-0.012	0.228					
Triglycerides (mg/dL)*	0.592	0.472, 0.712	0.095	<0.001	0.599	0.474, 0.724	0.098	<0.001	1.234
Corneal refractive power (diopter)	-0.579	-0.609, -0.549	-0.345	<0.001	-0.539	-0.569, -0.509	-0.337	<0.001	1.041
ACD	1.154	1.006, 1.032	0.146	<0.001	0.691	0.548, 0.835	0.089	<0.001	1.027
Vertical CDR	-2.578	-3.059, -2.097	-0.101	<0.001	-1.178	-1.832, -0.525	-0.048	<0.001	2.073
Horizontal CDR	-2.322	-2.817, -1.826	-0.088	<0.001					
IOP (mm Hg)	0.086	0.061, 0.111	0.065	<0.001	0.034	0.009, 0.059	0.027	0.007	1.110

B = regression coefficient; CI = confidence interval; Beta = standardized regression coefficient; VIF = variance inflation factor; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; ACD = anterior chamber depth; CDR = cup-to-disc ratio; IOP = intraocular pressure.

*Natural logarithmic transformations were performed before analysis.

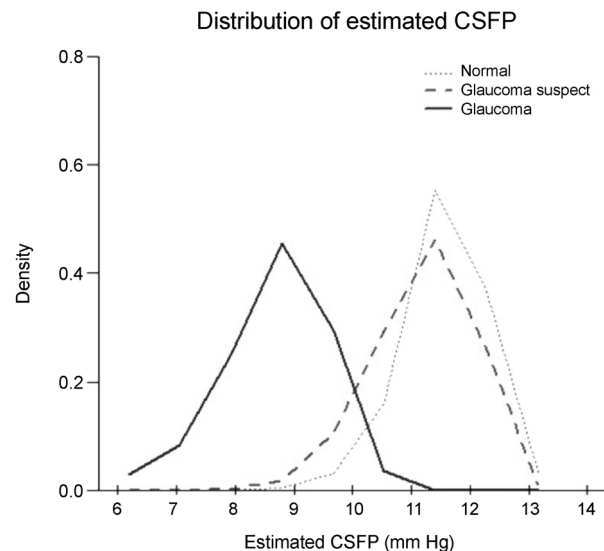


Figure 1. Distribution of estimated cerebrospinal fluid pressure. Estimated cerebrospinal fluid pressure (CSFP) was calculated after adjustment for glaucoma status, sex, log-transformed pulse, total cholesterol, log-transformed triglycerides, corneal refractive power, anterior chamber depth, vertical cup-to-ratio, and intraocular pressure.

사상판경유압력차의 분포

각 군에서 사상판경유압력차의 분포를 확인하기 위해 사상판경유압력차와 연관성이 있는 인자를 단순 선형 회귀분석 및 다중 선형 회귀분석을 시행하여 확인하였으며, 이를 보정하여 녹내장 의심군과 개방각녹내장군에서 사상판경유압력차의 분포에 차이가 있는지 분석하였다. 단순 선형 회귀분석에서 사상판경유압력차와 관련 있는 인자로는 성별(남자) ($p<0.001$), 수축기 혈압($p<0.001$), 맥박($p<0.001$),

HDL 콜레스테롤($p=0.015$), 각막 굴절률($p<0.001$), 전방각 깊이($p<0.001$), 수직 및 수평 시신경 유두비($p<0.001$)였다. 변수 중 유의한 상관관계를 보이지 않았던 총 콜레스테롤($p=0.538$), 중성지방($p=0.185$)을 제외하고 다중 선형 회귀분석을 시행하였다. 1차 다중 선형 회귀분석에서 수축기 혈압($p=0.055$), HDL 콜레스테롤($p=0.166$)은 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 수직 시신경 유두비와 수평 시신경 유두비는 VIF 5 이상으로 서로 연관성이 크며 그중 수평 시신경 유두비는 유의한 상관관계를 보이지 않아($p=0.127$) 제외하였다. 사상판경유압력차와 유의한 차이를 보인 성별(남자) ($p<0.001$; beta: -0.081; B: -0.740; 95% CI: -0.910, -0.570), 맥박($p<0.001$; beta: 0.155; B: 4.604; 95% CI: 3.964, 5.243), 각막 굴절률($p<0.001$; beta: 0.244; B: 0.492; 95% CI: 0.454, 0.530), 전방 깊이($p<0.001$; beta: -0.076; B: -0.729; 95% CI: -0.909, -0.549), 수직 시신경 유두비($p<0.001$; beta: 0.080; B: 2.446; 95% CI: 1.623, 3.268)를 보정한 후 사상판경유압력차의 분포를 확인하였을 때 정상 대조군과 비교하였을 때 녹내장의심군($p<0.001$; beta: 0.099; B: 1.349; 95% CI: 0.977, 1.720)과, 녹내장군($p<0.001$; beta: 0.118; B: 2.776; 95% CI: 2.264, 3.289)은 정상군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 사상판경유압력차의 분포를 보였다(Table 3, Fig. 2).

고찰

본 연구는 19세 이상의 한국인 성인을 대상으로 하여 정상군과 녹내장의심군, 개방각녹내장군에서 이전에 보고되었던 추론 공식을 통해 측정된 뇌척수압과 사상판경유압력

Table 3. Linear regression analysis trans-lamina cribrosa pressure difference

Variable	Univariable					Multivariable				
	B	95% CI	Beta	p-value		B	95% CI	Beta	p-value	VIF
Glaucoma suspect (vs. Normal)	0.798	0.533, 1.062	0.056	<0.001		1.349	0.977, 1.720	0.099	<0.001	0.000
Glaucoma (vs. Normal)	3.537	3.107, 3.967	0.154	<0.001		2.776	2.264, 3.289	0.118	<0.001	2.579
Male (ref: Female)	-0.614	-0.785, -0.442	-0.067	<0.001		-0.740	-0.910, -0.570	-0.081	<0.001	1.018
Systolic BP (mm Hg)*	2.257	1.644, 2.869	0.069	<0.001						
Pulse (beats/15 sec)*	2.090	1.509, 2.671	0.070	<0.001		4.604	3.964, 5.243	0.155	<0.001	1.362
Total cholesterol (mg/dL)	-0.001	-0.003, 0.002	-0.006	0.538						
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.008	-0.015, -0.002	-0.024	0.015						
Triglycerides (mg/dL)*	-0.100	-0.247, 0.047	-0.013	0.185						
Corneal refractive power (diopter)	0.506	0.468, 0.543	0.248	<0.001		0.492	0.454, 0.530	0.244	<0.001	1.030
ACD	-1.134	-1.314, -0.954	-0.118	<0.001		-0.729	-0.909, -0.549	-0.076	<0.001	1.026
Vertical CDR	4.303	3.722, 4.884	0.138	<0.001		2.446	1.623, 3.268	0.080	<0.001	2.090
Horizontal CDR	3.903	3.304, 4.501	0.122	<0.001						

B = regression coefficient; CI = confidence interval; Beta = standardized regression coefficient; VIF = variance inflation factor; BP = blood pressure; HDL = high-density lipoprotein; ACD = anterior chamber depth; CDR = cup-to-disc ratio.

*Natural logarithmic transformations were performed before analysis.

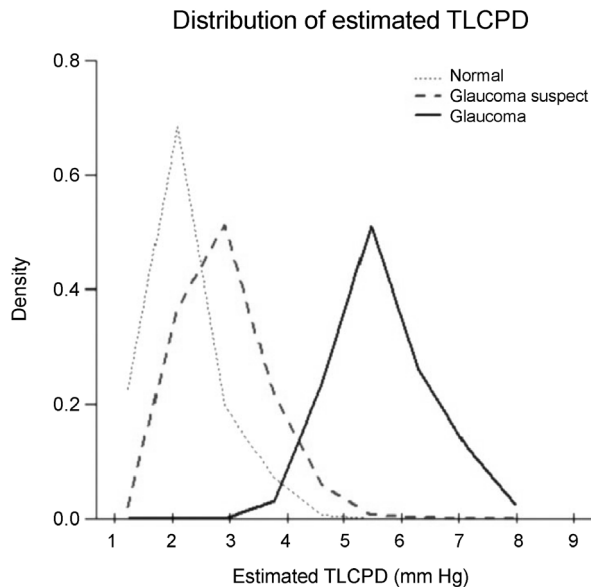


Figure 2. Distribution of estimated trans-lamina cribrosa pressure difference. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference (TLCPD) was calculated after adjustment for glaucoma status, sex, log-transformed pulse, corneal refractive power, anterior chamber depth, and vertical cup-to-disc ratio.

차의 분포를 확인해 보고자 시행한 연구이다. 단순히 추론 공식을 통하여 측정한 뇌척수압과 사상판경유압력차에서도 정상군과 녹내장의증군, 녹내장군 세 군 간에 유의한 차이가 있었으나, 이 계측치 외에도 세 군 간에 유의한 차이를 보이는 다양한 인자들이 존재하므로 이러한 인자들의 영향력을 확인하여 보정하는 과정을 거쳤으며, 각 인자들의 영향력을 배제한 이후 분포를 확인하였을 때에도 개방각 녹내장군에서는 정상군에 비하여 뇌척수압은 낮게, 사상판경유압력차는 높게 분포하는 것을 확인할 수 있었다.

이는 중국인과 인도인을 대상으로 시행한 대규모 연구들의 결과와 다르지 않았으며, 한국인에서도 뇌척수압 및 사상판경유압력차가 녹내장성 시신경 변화와 관련되어 있음을 보여준다.¹⁰⁻¹²

최근 여러 연구들에서 낮은 뇌척수압은 개방각녹내장의 주요한 위험인자로 보고되고 있다. Yablonski et al²은 고양이 두개 내 압력을 낮춘 눈과 두개 내 압력과 안압을 모두 낮춘 눈에서 시신경이 어떤 변화를 일으키는지에 대해 연구하였으며, 실험 3주 뒤 안압의 변화 없이 두개 내 압력만을 낮추어 사상판경유압력차가 컸던 눈에서는 전사상판의 축삭 부종, 시신경 유두의 확장 및 사상판의 후방 전위가 일어났으나 두개 내 압력과 안압을 동시에 낮춰 사상판경유압력차의 변화가 거의 없도록 한 눈에서는 시신경 유두의 변화가 없었음을 확인할 수 있었다. Berdahl et al^{15,16}은 척추천자를 시행한 30,000명의 환자의 결과를 후향적으로 분석하였을 때 개방각녹내장 환자에서 뇌척수압이 녹내장이 없는 대조군에 비해 의미 있게 낮았음을 보고하였고, 정상안압녹내장, 원발성 개방각녹내장, 녹내장이 없는 군에서의 뇌척수압을 비교한 또 다른 연구에서는 정상안압녹내장군에서 다른 두 군에 비해 의미 있게 뇌척수압이 낮게 측정되고 사상판경유압력차는 정상안압녹내장과 개방각녹내장군에서 정상군에 비해 의미 있게 높게 측정되었음을 보고하였으며, 이러한 뇌척수압과 사상판경유압력차는 녹내장성 시야 결손 정도와도 연관성이 있음을 확인하였다.

개방각녹내장과 뇌척수압의 연관성을 설명하는 데에는 사상판이 중요한 역할을 한다. 사상판은 안와 내에서 안압의 후방 힘과 뇌척수압의 전방 힘이 만나는 경계에 위치해 있기 때문에 두 압력의 차이를 이겨내고 모양을 유지하는 것이 이를 통과하는 구조들인 망막 신경절 세포 축삭, 중심

망막동맥, 중심 망막 정맥을 보호하는 데 있어 중요하다. 만약 사상판경유압력차가 커지면서 사상판의 모양이 변형이 일어난다면 이는 시신경의 신경절 세포에 기계적인 압박이 가해지고 통과하는 혈류의 장애로 인한 허혈이 일어나 시신경의 손상이 진행되게 된다.¹⁷

본 연구 중 관련성 있는 인자들을 확인하기 위하여 시행한 다중 선형 회귀분석에서 뇌척수압은 남자에서 유의하게 높았고 그 외에도 맥박, 총 콜레스테롤, 중성지방이 높은 경우, 각막 굴절률이 낮은 경우, 전방 깊이가 깊은 경우, 수직 시신경 유두함몰비가 작은 경우, 안압이 높은 경우 유의한 관련성이 있었다. 또한 사상판경유압력차는 남자에서 유의하게 낮았고, 높은 맥박, 각막 굴절률이 높은 경우, 전방 깊이가 낮은 경우, 수직 시신경 유두함몰비가 큰 경우 유의한 관련성을 보였다. Jonas et al¹⁰에 따르면 정상군에서 뇌척수압은 높은 맥박, 높은 안압과 관련성이 있었고 사상판경유압력차는 높은 맥박, 고콜레스테롤 혈증과 의미 있는 관련성을 보였으며 이러한 결과 본 연구에서의 결과와 어느 정도 일치한다.

본 연구는 이전에 보고된 발표에서 사용한 공식을 사용하여 19세 이상의 한국인을 대상으로 개방각녹내장과 뇌척수압 및 사상판경유압력차와의 관계를 밝혔으며 이 두 가지 인자가 한국인에서도 녹내장성 시신경 손상에 주요한 역할을 한다는 사실을 확인하였다는 데 의의가 있다. 이 공식은 중국에서 실시한 Beijing eye study¹¹에서 연구한 결과에서 도출된 것으로 한국인에게 같은 방식으로 적용할 수 있을 것인지에 대한 명백한 근거는 없다. 아직까지는 두 나라에서의 안압, 뇌척수압 및 사상판경유압력차에 대한 차이가 존재한다는 보고는 없지만 민족적 차이가 있을 수 있음을 고려해야 할 것이다. 또한 일반적으로 녹내장을 진단할 때 안압을 한쪽 눈에서 3번 측정하여 평균값을 기록하는 것을 원칙으로 하고 있으나 국민건강영양조사에서는 안압을 한 번 측정하며 이 값을 기록하였기 때문에 측정된 안압에 오차가 있을 수 있다는 점은 제한점으로 고려되어야 할 것으로 생각된다.

한 보고에 따르면 2020년까지 전 세계의 녹내장 환자는 7억 9천 6백만 명 이상일 것이며 그중 74%가 개방각녹내장일 것이라 하였다.^{18,19} 한국에서의 개방각녹내장의 유병률은 3.5%이며, 그중 안압이 21 mmHg 이하인 정상 안압 녹내장이 70% 이상을 차지한다.¹⁷ 본 연구에서는 녹내장이 없는 군, 개방각녹내장이 의심되는 군, 개방각녹내장으로 진단한 군을 바탕으로 뇌척수압 및 사상판경유압력차가 개방각녹내장의 발병에 또 다른 중요한 위험 인자가 될 수 있음을 밝혔다. 이 결과를 바탕으로 추후 개방각녹내장 환자들의 시야 결손의 진행 정도에 따른 뇌척수압 및 사상판경

유압력차의 분포를 비교해 본다면 녹내장과 뇌척수압 및 사상판경유압력차와의 관련성에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각되며, 녹내장의 발병과 진행에 있어서 이러한 인자들과의 연관성을 확인함으로써 녹내장 환자를 치료하고 예후를 파악하는 데 있어 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res* 2011;93:133-40.
- 2) Yablonski M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disk. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18(Suppl):165.
- 3) Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5189-95.
- 4) Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, et al. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1163-72.
- 5) Morgan WH, Chauhan BC, Yu DY, et al. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3236-42.
- 6) Morgan WH, Yu DY, Alder VA, et al. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1419-28.
- 7) Marek B, Harris A, Kanakamedala P, et al. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma: regulation of trans-lamina cribrosa pressure. *Br J Ophthalmol* 2014;98:721-5.
- 8) Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010;117:259-66.
- 9) Xie X, Zhang X, Fu J, et al. Noninvasive intracranial pressure estimation by orbital subarachnoid space measurement: the Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) study. *Crit Care* 2013;17:R162.
- 10) Jonas JB, Nangia V, Wang N, et al. Trans-lamina cribrosa pressure difference and open-angle glaucoma. The central India eye and medical study. *PLoS One* 2013;8:e82284.
- 11) Jonas JB, Wang NL, Wang YX, et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference versus intraocular pressure as biomarker for open-angle glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e7-e13.
- 12) Wang YX, Jonas JB, Wang N, et al. Intraocular pressure and estimated cerebrospinal fluid pressure. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One* 2014;9:e104267.
- 13) Yoon KC, Mun GH, Kim SD, et al. Prevalence of eye diseases in South Korea: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:421-33.
- 14) Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-42.
- 15) Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pres-

- sure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763-8.
- 16) Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5412-8.
- 17) Guidoboni G, Harris A, Carichino L, et al. Effect of intraocular pressure on the hemodynamics of the central retinal artery: a mathematical model. *Math Biosci Eng* 2014;11:523-46.
- 18) Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
- 19) Kim CS, Seong GJ, Lee NH, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology* 2011;118:1024-30.

= 국문초록 =

개방각녹내장과 뇌척수압 및 사상판경유압력차의 관계: 제5기 국민건강영양조사 자료

목적: 한국인에서 개방각녹내장과 뇌척수압 및 사상판경유압력차의 관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 본 연구는 제5기 국민건강영양조사 자료를 바탕으로 19세 이상의 성인 6,132명(10,801안)을 대상으로 정상안, 개방각녹내장 의심군, 개방각녹내장군으로 분류하였다. 대상군의 연령, 체질량 지수, 이완기 혈압 및 안압을 바탕으로 뇌척수압 및 사상판경유압력차를 추정하였고 각 군 간 뇌척수압 및 사상판경유압력차의 분포를 비교하였다.

결과: 정상안에서 추정된 평균 뇌척수압은 11.6 ± 3.7 mmHg였고 평균 사상판경유압력차는 2.2 ± 4.4 mmHg였다. 녹내장의심군의 평균 추정 뇌척수압은 11.2 ± 3.8 mmHg, 평균 사상판경유압력차는 3 ± 4.7 mmHg였으며 녹내장군의 평균 추정 뇌척수압은 8.7 ± 3.3 mmHg, 평균 사상판경유압력차는 5.7 ± 4.4 mmHg로 두 군 모두 정상군과 비교하여 뇌척수압은 유의하게 낮았으며($p < 0.001$) 사상판경유압력차는 유의하게 높았다($p < 0.001$). 단순 선형 회귀분석 및 다중 선형 회귀분석을 통해 뇌척수압 및 사상판경유압력차와 연관 있는 인자를 확인한 뒤 이를 보정하였을 때 녹내장의심군은 정상군과 비교하였을 때 유의한 뇌척수압 분포의 차이는 없었으며($p = 0.111$; beta: 0.022; B: 0.241; 95% CI: -0.056, 0.538) 사상판경유압력차는 유의하게 높은 분포를 보였고($p < 0.001$; beta: 0.099; B: 1.349; 95% CI: 0.977, 1.72), 녹내장군은 정상군보다 뇌척수압이 유의하게 낮게 분포하였으며($p < 0.001$; beta: -0.12; B: -2.306; 95% CI: -2.717, -1.895) 사상판경유압력차는 유의하게 높은 분포를 보였다($p < 0.001$; beta: 0.118; B: 2.776; 95% CI: 2.264, 3.289).

결론: 한국인에서 뇌척수압과 사상판경유압력차는 녹내장성 시신경 손상에 주요한 역할을 하며 개방각녹내장의 발병에 중요한 위험 인자가 될 수 있다.

〈대한안과학회지 2016;57(9):1392-1399〉
