

약시 환자에서 스펙트럼 빛간섭단층촬영을 이용한 망막신경섬유층의 분석

The Analysis of Retinal Nerve Fiber Layer in Amblyopia Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography

박찬금¹ · 김수진²

Chan Keum Park, MD¹, Su Jin Kim, MD, PhD²

메리놀병원 안과¹, 창원경상대학교병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Maryknoll Hospital¹, Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Changwon Hospital², Changwon, Korea

Purpose: To determine whether retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and optic nerve head parameters differ in the amblyopic and normal fellow eyes of hyperopic anisometropic amblyopic patients using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).

Methods: This study included 30 patients with hyperopic anisometropic amblyopia; patient eyes were divided into 30 anisometropic amblyopic eyes and 30 normal fellow eyes. RNFL thickness, disc area, rim area, average cup-to-disc ratio, and cup volume were obtained using SD-OCT. Axial length was obtained using the IOL Master®, and the interocular differences between group were analyzed.

Results: Nasal quadrant RNFL thickness of amblyopic eyes was significantly thicker than that of normal fellow eyes in amblyopic patients ($p = 0.010$). Among optic nerve parameters, cup volume of amblyopic eyes was significantly smaller than that of normal fellow eyes ($p = 0.021$). No significant relationship between refractive error and RNFL thickness was observed, and a significant positive linear relationship was observed between neural rim area and RNFL thickness ($\rho = 0.426$, $p = 0.005$).

Conclusions: SD-OCT analysis of hyperopic anisometropic amblyopic eyes demonstrated a significant increase in nasal RNFL thickness compared to fellow non-amblyopic eyes. No optic nerve head parameters except cup volume showed significant change.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(10):1631-1639

Keywords: Amblyopia, Optic nerve head parameter, Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness

약시는 시각이 미성숙한 시기에 사시, 굴절부등, 형태시 결핍 등의 원인에 의해 한 눈 또는 두 눈에 나타나는 시력

저하로, 눈매체나 안저 소견 및 신경학적으로 정상이며, 적절한 치료로 시력 회복이 가능한 질환이다.¹ 약시는 그 원인에 따라 사시약시, 굴절부등약시, 시자극차단약시로 크게 나누고, 그 외 원인미상약시, 기질약시가 함께 포함된다.² 기질약시는 엄밀히 말하면 약시 정의에 포함되지 않아야 하나, von Noorden³은 약시를 발생시킬 만한 다른 이유가 없고, 육안으로 보이지 않는 망막 및 신경조직, 시각경로에 이상이 있는 경우를 기질약시라고 하였다. 그러나 실제 임상에서는 시신경형성부전, 시신경위축, 중심오목형성부전

■ Received: 2016. 5. 4. ■ Revised: 2016. 7. 18.

■ Accepted: 2016. 9. 20.

■ Address reprint requests to **Su Jin Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, #11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea
Tel: 82-55-214-2000, Fax: 82-55-214-1036
E-mail: pearlsj@hanmail.net

등 망막이나 시신경의 이상이 관찰되는 경우도 기질약시로 부르면서 상당히 혼용하고 있다.

과거 빛간섭단층촬영이 소개되기 이전부터 약시 환자에서 망막의 구조적 이상을 발견하고자 하는 연구가 있어 왔으나, 여러 연구에서 약시 환자의 망막 구조에는 특별한 이상이 없다는 것이 주된 의견이었다.^{4,7} 약시에서 비정상적인 시자극이 눈뿐 아니라 뇌에도 기능과 구조의 변화를 가져올 것이라는 가설하에 뇌에서의 약시와 관련된 신경병리학적인 연구가 이루어졌고, 대뇌의 시피질과 가쪽무릎체핵이 약시와 연관된 장소로 밝혀졌다.⁸⁻¹⁴ 동물실험에서 약시안의 시피질에 시각우세기둥이 위축되어 있음이 알려졌고,^{8,9} 동물 및 사람대상의 연구에서 약시안에서 연결된 가쪽무릎체핵이 위축되어 있음이 보고되었다.¹⁰⁻¹⁴ 이후 약시의 병인은 시각차단 및 양안에서 서로 다른 시각정보로 인한 비정상적 양안상호작용으로 인해 출생 후 시피질 및 가쪽무릎체에서 발생하는 발달 이상이라는 이론이 주를 이루었다. 90년대 후반부터 Lempert¹⁵⁻¹⁹에 의해 해부학적 시신경 이상이 약시의 병인과 관련이 있을 수도 있다는 주장이 제기되었다. 관련 연구에서 약시로 진단 받은 환자들의 45.4%에서 중심망막혈관의 주행이 이측으로 치우쳐서 기시하는(optic disc dysversion) 형태가 관찰되었고,¹⁵ 약시안에서 비약시안 및 정상대조안에 비해 시신경유두면적, 시신경유두테 면적이 감소되어 있었다.¹⁶⁻¹⁹ 이들은 출생 후 발생하는 발달 이상이 아닌 선천적 요인인 시신경의 상대적인 크기가 약시와의 관련성이 있다고 주장하였다.

2000년도 이후 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)이라는 조직의 단면을 관찰할 수 있는 비침습적인 진단기술이 도입된 이후로는 다시 약시의 병인이 망막에서의 이상과 관련이 있는지에 대한 연구가 진행되었다. 주로 황반 또는 중심오목과 유두주위망막신경섬유층에서의 망막 두께를 측정하여 약시의 종류에 따라 차이가 있는지 알아보는 연구로, 초기 시간영역 빛간섭단층촬영(time domain optical coherence tomography, TD-OCT)을 이용한 연구에서는 약시안에서 망막이 의미 있게 두껍다는 연구와 전혀 의미가 없다는 보고가 있었다.²⁰⁻²⁸ 이후 그보다 해상력이 좋고 측정속도가 빨라 망막 각층을 정교하게 구분할 수 있는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectrum domain optical coherence tomography, SD-OCT)이 소개된 이후로는 망막층을 세분화하여 연구할 수 있게 되었고 황반 또는 중심오목주위 망막과 유두주위망막신경섬유층에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나 결론에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다.²⁹⁻³⁵ 아직 약시를 대상으로 하여 망막신경섬유층 두께와 시신경유두 지표 모두를 포함하여 비교 분석한 국내 보고는 없다.

본 연구에서는 원시성 굴절부등약시 환자들을 대상으로 망막신경섬유층의 집결지인 유두주위망막신경층의 두께와 안축장/시신경유두면적 비, 시신경유두 관련 지표들을 SD-OCT로 측정하여 약시안과 정상안 사이의 시신경 및 망막신경섬유층에 구조적 차이가 있는지 분석하였다.

대상과 방법

2015년 1월부터 2015년 12월까지 메리놀병원 안과에 내원하여 원시성 굴절부등약시로 진단 받은 30명 60안을 대상으로 전향적인 연구를 시행하였다. 굴절부등약시의 경우 두 눈의 최대교정시력이 스넬렌시력으로 2줄 이상의 차이가 있는 경우로 정의하였고 나쁜 시력의 눈을 약시안, 좋은 시력의 눈을 비약시안으로 분류하였다. 모든 환자는 초진시 최대교정시력과 교대프리즘 가림검사를 통한 사시각을 측정한 후 조절마비검사를 시행하여 양안의 굴절력을 측정하였고 세극등 검사 및 안저검사를 시행하였다. 모든 환자에서 IOL Master[®] (Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany)를 이용하여 양안의 안축장을 측정하였고, 같은 검사자가 3번 이상 측정하여 기계에서 자동으로 도출한 평균값을 사용하였다.

그 후 빛간섭단층촬영을 모든 대상의 양안에 시행하였다. 빛간섭단층촬영은 Cirrus[™] HD-OCT Version 6.0.2.81 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)을 이용하여 유두주위망막신경섬유층, 시신경유두관련 지표를 측정하였다. Optic Disc Cube 200 × 200 scan mode를 이용하여 유두주위망막신경섬유층을 측정하였고 전체영역의 평균두께와 상측, 비측, 하측, 이측으로 나눈 사분면의 평균두께를 측정하였다. 또한 Optic Disc Cube 200 × 200 scan mode에서 제공하는 시신경유두 분석을 통해 시신경유두면적, 시신경유두테 면적, 평균시신경유두비, 유두용적을 측정하였다.

사시가 동반된 경우, 약시 이외의 다른 안과질환이 동반된 경우, 안내수술이나 사시수술을 시행 받았던 경우, 빛간섭단층촬영 영상의 신호강도가 6 미만인 경우는 대상에서 제외하였고 30명의 원시성 굴절부등약시 환자의 약시안 30안, 비약시안 30안을 대상으로 통계분석을 시행하였다.

Littmann 공식($t=p \cdot q \cdot s$)³⁵⁻³⁹을 이용하여 안축장에 따른 확대율변화로 인한 SD-OCT 검사 값의 왜곡을 보정하였다: t 가 실질적인 검사 값이라면, p 는 촬영기구의 고유의 확대율을 의미하고, q 는 안축장에 따른 안구의 확대율, s 는 OCT를 통해 얻어진 검사 값을 말한다. 또한 Littmann 공식은 면적이거나 용적이 아닌 확대율변화에 따른 길이변화를 반영하므로 Leung et al⁴⁰과 Kim et al³⁵이 제안한 대로 시신경유두면적과 시신경유두테 면적에 대해서는 $t^2=p^2 \cdot q^2 \cdot s^2$,

유두용적에 대해서는 $t^3 = p^3 \cdot q^3 \cdot s^3$ 의 공식을 적용하였다. 이후 보정된 측정값으로 하여 유두주위망막신경섬유층의 평균두께와 상측, 하측, 비측, 이측의 네 영역에서의 두께를 약시안과 비약시안에서 비교하였다. 또한 안축장을 시신경 유두면적으로 나눈 안축장/시신경유두면적 비를 두 군에서 비교하였다. 망막면적은 안구를 가상의 구로 가정하여 안축장의 반값을 반지름으로 이용해 구의 면적을 구하고 그것을 반으로 나누어 추정 망막면적으로 대신한 Lempert¹⁹의 방식을 차용하였다. 이 방법으로 계산한 망막면적을 시신경유두면적으로 나눈 망막면적/시신경유두면적 비를 두 군에서 비교하였다. 약시안과 비약시안에서의 망막신경섬유층의 두께 차이가 굴절이상과 관련되어 나타났는지 알아보기 위해 안축장으로 보정한 유두주위망막신경섬유층의 평균 두께 및 사분면에서의 두께를 구면렌즈대응치와 상관분석 시행하였다. 두 군의 비교는 SPSS 프로그램 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)의 Wilcoxon signed rank test를 사용하였고 각 인자들 간의 상관분석은 Spearman correlation coefficient를 사용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

30명의 약시 환자 중 남자는 8명, 여자는 22명이었으며, 연령은 4-9세, 평균 6.06 (± 1.61)세였다. 약시안의 평균 구면렌즈대응치는 +3.52 (± 1.72)D였고 비약시안의 평균 구면렌즈대응치는 +1.61 (± 0.79)D였으며 통계적으로 약시안에서 유의하게 높았다(Table 1).

약시안의 유두주위망막신경섬유층의 평균 두께는 비약시안의 평균과 차이가 없었다($86.55 \pm 10.63 \mu\text{m}$ vs. $87.90 \pm 7.51 \mu\text{m}$, $p=0.322$). 구역을 사분면으로 나누어 비교했을 때에 하측, 상측, 이측에서는 두 군의 차이가 없었으나($113.56 \pm 15.15 \mu\text{m}$ vs. $117.21 \pm 15.37 \mu\text{m}$, $111.89 \pm 20.24 \mu\text{m}$ vs. $113.53 \pm 13.86 \mu\text{m}$, $59.87 \pm 10.63 \mu\text{m}$ vs. $63.13 \pm 6.67 \mu\text{m}$, $p=0.357$, $p=0.357$, $p=0.305$) 비측 구역에서는 약시안의 평균두께가 비약시안보다 유의하게 두꺼웠다($64.23 \pm 8.09 \mu\text{m}$ vs. $57.59 \pm 8.30 \mu\text{m}$, $p=0.010$). 안축장은 비약시

안에 비해 약시안에서 유의하게 작은 것으로 나타났다($22.10 \pm 0.63 \text{ mm}$ vs. $22.54 \pm 0.65 \text{ mm}$, $p=0.040$). 안축장에서 도출한 추정 망막면적 또한 비약시안에 비해 약시안에서 유의하게 작은 것으로 나타났다($767.62 \pm 44.41 \text{ mm}^2$ vs. $798.65 \pm 46.25 \text{ mm}^2$, $p=0.042$). 시신경유두 지표들 중에서는 약시안이 비약시안에 비해 유두용적이 통계적으로 유의하게 작았고($0.084 \pm 0.053 \text{ mm}^3$ vs. $0.128 \pm 0.059 \text{ mm}^3$, $p=0.021$), 시신경유두비는 약시안이 비약시안에 비해 작은 경향을 보였으며(0.46 ± 0.08 vs. 0.53 ± 0.11 , $p=0.082$), 또한 시신경유두면적은 약시안이 비약시안에 비해 작게 나타난 것에 반해, 시신경유두면적은 오히려 약시안이 비약시안에 비해 큰 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($1.67 \pm 0.29 \text{ mm}^2$ vs. $1.82 \pm 0.24 \text{ mm}^2$, $1.27 \pm 0.27 \text{ mm}^2$ vs. $1.25 \pm 0.14 \text{ mm}^2$, $p=0.149$, $p=0.543$). 안축장/시신경유두면적 비도 약시안과 비약시안에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며(13.54 ± 1.92 vs. 12.55 ± 1.66 , $p=0.244$), 망막면적/시신경유두면적 비도 두 군에서 차이가 없는 것으로 나타났다(469.52 ± 63.96 vs. 444.62 ± 62.09 , $p=0.394$) (Table 2).

구면렌즈대응치를 안축장으로 보정한 유두주위망막신경섬유층의 평균 두께(Fig. 1) 및 각 사분면에서의 두께와 상관분석하였을 때 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다(Fig. 2). 시신경유두면적에 따른 유두주위망막신경섬유층 두께는 유의한 양의 선형관계를 보이는 것으로 나타났다($\rho=0.426$, $p=0.005$) (Fig. 3).

고 찰

약시는 안과적 검사상 해부학적 이상이 없는 눈에서 발생하는 부분적인 시력결손이라고 알려져 있다.⁴¹ 따라서 약시의 진단을 내리는 과정에서 기질적 이상이 있는 경우를 배제해야 하는데, 이는 순전히 진단기술의 수준에 의존해야 한다. 일반적인 안저검사상에서 나타나지 않는 기질적 이상이 있으면서, 약시로 진단 내려지는 경우가 있을 것이고 von Noorden³은 이에 대해 “기질적 약시”라는 용어의 필요성을 주창하였다. 진단기술이 발전함에 따라 약시 환자에

Table 1. Baseline characteristics in each group

	AE (n = 30)	FE (n = 30)	p-value*
Age (years)	6.06 \pm 1.61	6.06 \pm 1.61	
Male (n, %)	8 (26.6)	8 (26.6)	
BCVA (log MAR)	0.36 \pm 0.22	0.03 \pm 0.04	<0.001
Spherical equivalent (D)	3.52 \pm 1.72	1.61 \pm 0.79	<0.001

Values are presented as mean \pm SD or n (%) unless otherwise indicated.

AE = amblyopic eye; FE = fellow eye; BCVA = best corrected visual acuity; D = diopter.

*Wilcoxon signed rank test.

Table 2. Ocular measurement of amblyopic and normal fellow eye

	AE (n =30)	FE (n = 30)	p-value*
cpRNFL thickness (μm)			
Inferior	113.56 ± 15.15	117.21 ± 15.37	0.357
Superior	111.89 ± 20.24	113.53 ± 13.86	0.357
Nasal	64.23 ± 8.09	57.59 ± 8.30	0.010
Temporal	59.87 ± 10.63	63.13 ± 6.67	0.305
Average	86.55 ± 10.63	87.90 ± 7.51	0.322
Axial length (mm)	22.10 ± 0.63	22.54 ± 0.65	0.040
Retinal area (mm ²)	767.62 ± 44.4 1	798.65 ± 46.25	0.042
ONH parameters			
Optic disc area (mm ²)	1.67 ± 0.29	1.82 ± 0.24	0.149
Rim area (mm ²)	1.27 ± 0.27	1.25 ± 0.14	0.543
Average C/D ratio	0.46 ± 0.08	0.53 ± 0.11	0.082
Cup volume (mm ³)	0.084 ± 0.053	0.128 ± 0.059	0.021
Axial length/optic disc area	13.54 ± 1.92	12.55 ± 1.66	0.244
Retinal area/optic disc rim area	469.52 ± 63.96	444.62 ± 62.09	0.394

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

AE = amblyopic eye; FE = fellow eye; cpRNFL = circumpapillary retinal nerve fiber layer; ONH = optic nerve head; C/D = cup-to-disc.

*Wilcoxon signed rank test.

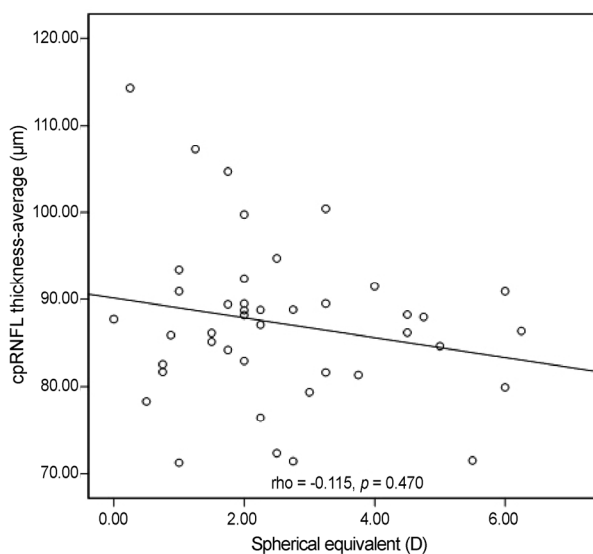


Figure 1. Spearman correlation between spherical equivalent and average circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness. It doesn't show a significant correlation. D = diopter.

서 그동안에는 몰랐었던 안구 내 구조적 이상을 찾으려는 노력이 있었다. 그중 하나는 시신경에 관련된 연구였고, 다른 하나는 망막층에서 이상을 찾으려는 연구였다.

OCT는 망막의 해부학적인 구조를 비침습적, 객관적으로 시각화할 수 있는 기술로, 재현성이 높고, 망막의 조직학적 구조와도 밀접하게 일치하는 것으로 알려졌다.⁴²⁻⁴⁴ OCT는 TD-OCT와 SD-OCT로 구분할 수 있고, 2000년도 후반부터 도입된 SD-OCT는 기존의 TD-OCT보다 해상력이 좋고 측정시간이 짧아 신호잡음이 적고 망막의 각층을 정교하게 구분할 수 있다.⁴⁵ OCT라는 획기적인 진단장비가 개발된

이후 약시연구에서도 이를 이용하여 망막 내 구조적 이상을 찾으려는 노력이 있어 왔다. 특히 약시의 해부학적 이상이 있는 곳으로 알려진 대뇌시피질 및 가쪽무릎체와 직접적으로 연결되는 신경절세포와 그의 축삭들이 있는 망막내층에서 구조적 문제가 있을 것이라는 가정하에 활발한 연구가 진행되었고 다양한 결과가 관찰되었다.

TD-OCT를 이용한 여러 연구에서 부등시약시 환자에서 약시안의 유두주위망막신경섬유층 두께가 정상안보다 두껍다고 보고하였고²⁰⁻²², Yen et al²⁰은 약시안의 경우 출생 후 망막신경섬유층 내의 신경아교세포의 정상적인 감소에 이상이 있을 수도 있다는 가설을 제시하였다. 하지만 이와는 달리 약시안과 정상안 사이의 유두주위망막신경섬유층의 두께 차이가 없다는 보고도 있었다.²³⁻²⁸ SD-OCT를 이용한 연구에서, Wu et al²⁹은 원시성 부등시약시 환자에서 약시안의 유두주위망막신경섬유층의 두께가 정상안보다 두껍다고 보고하였고 Araki et al³⁰은 부등시 및 사시약시 환자에서 약시안이 비약시안보다 유두주위망막신경섬유층의 두께가 두껍다고 보고하였지만, 약시안과 정상안의 유두주위망막신경섬유층의 두께는 차이가 없다는 보고들도 있었다.³¹⁻³³

본 연구에서는 약시안과 비약시안 간에 평균 유두주위망막신경섬유층의 두께에는 차이가 없었고, 네 구역으로 나누어 비교한 검사에서는 유일하게 비측 영역에서만 약시안의 유두주위망막신경섬유층의 두께가 유의하게 증가된 소견이 관찰되었다. 최근의 Park et al³⁴의 연구에서는 굴절부등약시 환자와 사시약시 환자에서 약시안이 비약시안에 비해 유의하게 증가된 평균 유두주위망막신경섬유층 두께를 보였으며 네 구역으로 비교한 결과에서는 굴절부등약시 환

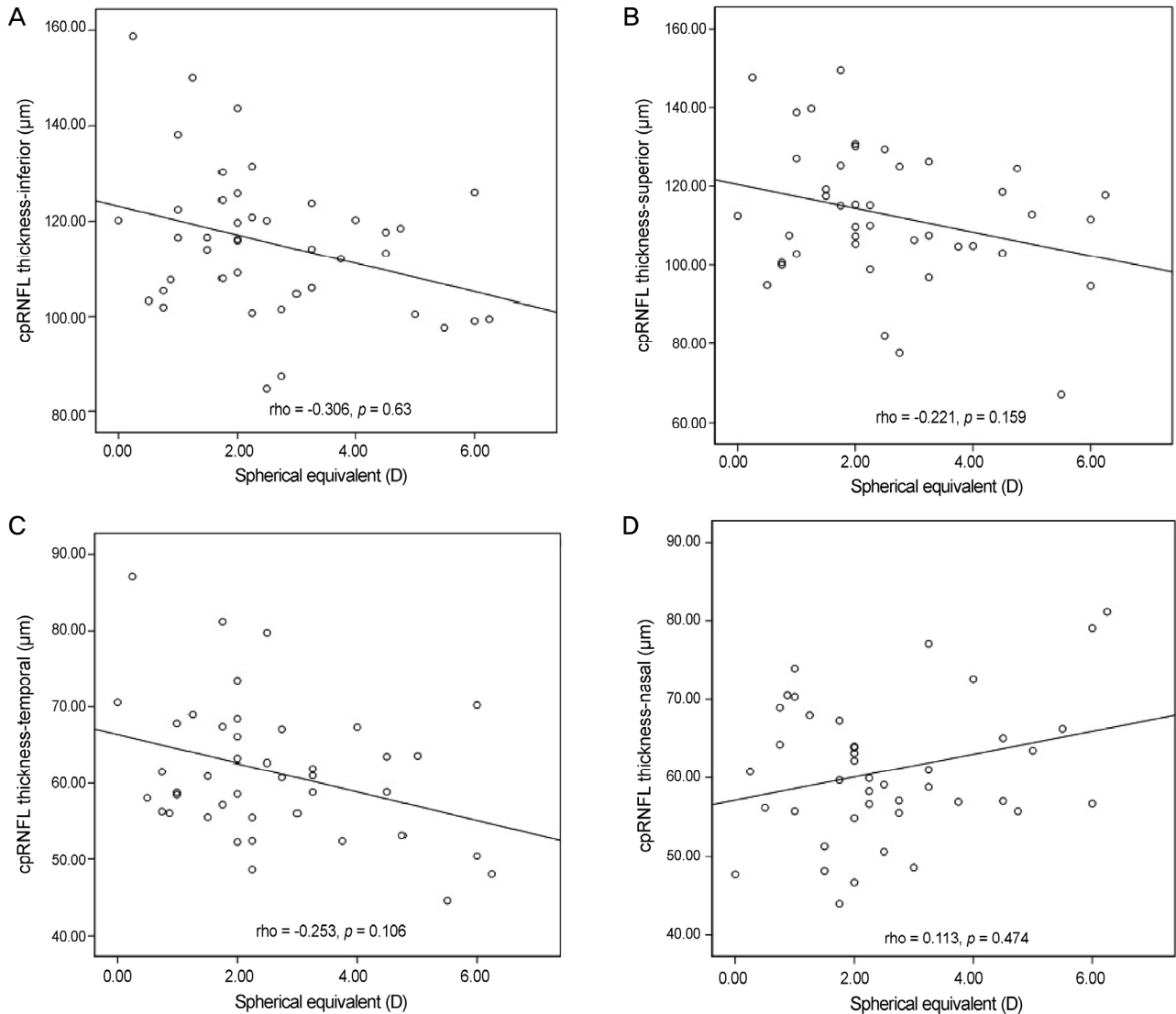


Figure 2. Spearman correlation between spherical equivalent and sectoral circumpapillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness. Correlation graphs between spherical equivalent and (A) inferior cpRNFL thickness, (B) superior cpRNFL thickness, (C) temporal cpRNFL thickness, (D) nasal cpRNFL thickness. D = diopter.

자에서는 하측, 비측에서, 사시약시 환자에서는 하측, 상측에서 약시안의 유두주위망막신경섬유층 두께가 증가된 소견이 보였다. Kim et al³⁵의 선천백내장 환자에서의 시자극 차단약시 연구에서는 약시안과 비약시안 및 대조군의 정상안 사이에 평균 유두주위망막신경섬유층 두께는 차이가 없었지만 비측 유두주위망막신경섬유층 두께는 약시안에서 유의하게 증가되어 있었다. 이에 대해 Kim et al³⁵은 시자극 차단약시 동물모델과 선천백내장 환자에서 비측 영역 시야의 민감도가 감소되어 있었고⁴⁶⁻⁵⁰ 비측 영역의 시야와 비측의 유두주위망막신경섬유층은 연관되어 있다는 것을 근거^{51,52}로 시자극차단약시의 발생기전이 비측 유두주위망막신경섬유층의 두께 증가와 관련이 있을 수 있다고 주장하였다. 하지

만 시자극차단약시 환자를 대상으로 하여 굴절부등약시 및 사시약시를 대상으로 한 기존의 연구와 직접적인 비교는 힘들다고 하였다. 본 연구의 대상이 원시성 굴절부등약시 환자라는 점을 생각해볼 때 Park et al³⁴의 굴절부등약시에서 비측 유두주위망막신경섬유층의 두께가 증가된 결과는 본 연구 결과와 유사하게 나타났다. 하지만 Firat et al³¹의 연구에서는 굴절부등약시 환자에서 약시안과 비약시안 간 유두주위망막신경섬유층의 평균 두께와 네 구역으로 나뉘었을 때의 두께 모두 차이가 없는 것으로 관찰되어 향후 약시기전에 따른 유두주위망막신경섬유층의 분획별 두께에 대한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이전의 연구에 따르면 약시는 대뇌시피질 및 가쪽무릎체

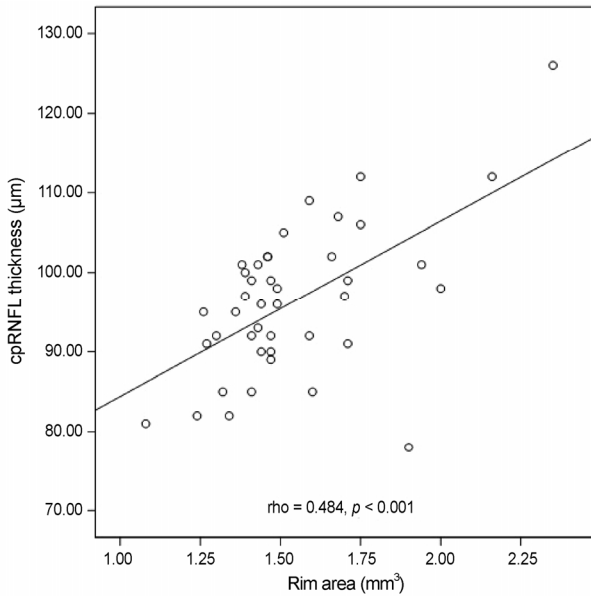


Figure 3. Spearman correlation between rim area and circum-papillary retinal nerve fiber layer (cpRNFL) thickness. There is a moderate positive correlation.

의 이상과 연관되어 나타나는 것으로 알려져 있었다.⁸⁻¹⁴ 따라서 기존의 연구는 선천적인 안구 내 이상에는 크게 주목하지 않았지만 90년대 후반부터 약시에서의 시력저하를 시신경의 구조적인 문제에서 찾으려는 연구가 Lempert¹⁵⁻¹⁹에 의해 진행되었다. 연구에 따르면 약시를 진단받았던 환자의 45.4%가 양안 시신경의 비대칭을 갖고 있었고 비대칭인 그룹에서 대칭인 그룹에 비해 부등시정도가 더 크게 나타났다.¹⁵ 후속연구에서는 약시안이 비약시안이나 대조군에 비해 시신경유두면적이 유의하게 작게 나타났으며 안축장도 짧았다.¹⁶ 이에 따라 원시비율이 높아 상대적으로 안구 크기가 작을 수 있는 약시안에서 시신경면적이 작게 나타날 수 있다는 의문이 제기되었고⁵³, 안구크기에 대한 상대적인 시신경면적을 비교하기 위해 안축장/시신경유두면적 비를 이용한 연구에서는 약시안이 비약시안 및 대조군에 비해 안축장/시신경유두면적 비가 유의하게 크게 나타나 안구크기와 상관없이 상대적인 시신경면적이 감소되어 있음이 관찰되었다.^{17,18} 2008년에 발표한 논문에서는 망막신경신호의 안구 내 최종집결지가 시신경이라는 점에 착안하여 시신경유두 면적에 대한 망막면적의 비를 비교하였고 비약시안 및 대조군에 비해 약시안에서 비율이 증가되어 있으며 시신경유두 면적은 대조군의 정상안, 약시군의 비약시안, 약시군의 약시안 순서로 갈수록 유의하게 감소하는 결과를 보였다.¹⁹ 이는 같은 면적의 시신경유두테일 때 상대적으로 넓은 망막면적에서의 신호를 처리해야 함을 의미하고, 이에 대한 공간식별의 부담이 약시안의 시력 및

시기능의 감소와 연관되었을 가능성이 제시되었다.

본 연구에서는 약시안과 비약시안 두 군 간의 시신경유두면적은 유의한 차이가 없었으며 안축장/시신경유두면적 비도 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한 시신경유두테 면적에서도 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 오히려 약시안에서 비약시안보다 큰 경향을 보였다. 망막면적/시신경유두테 면적 비는 안축장이 커서 상대적으로 추정 망막면적도 컸던 비약시안이 큰 것으로 나타나 전반적으로 Lempert^{16,18,19}의 연구 결과와 다른 것으로 나타났다. 이런 차이에 대한 이유로는 첫 번째로 시신경유두를 측정하는 방법에 차이가 있어서 직접적인 비교가 어렵다는 점(digital disc photograph vs. OCT), 두 번째로 Lempert¹⁶⁻¹⁸의 연구에서는 대상의 평균나이가 50대였고 본 연구에서는 4-9세로 차이가 있다는 점을 들 수 있다. 일반적인 건강한 눈에서도 나이가 들에 따라 시신경유두테 면적과 유두주위망막신경섬유층의 두께는 감소하는 것으로 알려져 있으며^{54,55} 약시안에서 노화에 따른 시신경유두의 변화에 대해서는 아직 충분히 알려진 바가 없다. 세 번째로 안축장에서 도출하여 추정 망막면적을 구한 Lempert¹⁹의 방법이 실제 망막면적을 정확히 반영했느냐는 의문이 남는다. 비슷한 연구결과로 시자극단약시안과 비약시안의 시신경유두 지표를 비교했던 Kim et al³⁵의 연구에서는 시신경유두지표, 안축장/시신경유두면적 비, 망막면적/시신경유두테 면적 비 모두에서 약시안과 비약시안 간의 차이가 없는 것으로 나타났다. 또한 Araki et al³⁰의 굴절부등약시 연구에서는 다른 시신경유두지표는 차이가 없었으나 평균 시신경유두비가 약시안에서 유의하게 작았고 시신경유두테 면적은 약시안에서 유의하게 증가되어 있는 결과를 보여, 약시안에서 유두용적의 유의한 감소가 관찰되고, 유의하진 않았지만 약시안에서 평균 시신경유두비의 감소와 시신경유두테 면적의 증가를 보인 본 연구와 비슷한 결과를 보였다.

기존의 녹내장 관련 동물 실험에서 시신경섬유의 개수와 시신경유두테 면적과의 높은 연관성이 제시되었다.^{56,57} 또한 Kanamori et al⁵⁸은 녹내장 환자에서 시신경유두테 면적과 유두주위망막신경섬유층 두께는 양의 선형관계를 보인다고 발표하였고 Araki et al³⁰은 약시안에서도 비슷한 결과를 보인다고 발표하였다. 본 연구에서도 유두주위망막신경섬유층 두께와 시신경유두테 면적은 유의한 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 따라서 유두주위망막신경섬유층과 시신경유두테 면적은 서로를 반영하는 지표로 생각할 수 있을 것이다. 본 연구에서도 통계적으로 유의하지는 않지만 약시안에서 시신경유두테의 면적과 유두주위망막신경섬유층 중 비측 영역의 두께가 큰 경향을 보인 것도 같은 맥락에서 생각해 볼 수 있겠다.

기존의 OCT를 이용한 연구에서 다양한 결과가 나왔던 것에 대해 Kim et al³⁵은 대부분의 연구가 대상의 안축장과 굴절이상으로 인한 OCT 검사결과와 확대율 변화를 보정하지 않았으며 약시의 심도, 치료의 유무, 치료받기 전까지의 기간 등이 균일하지 않은 연구 대상군이 결과에 미치는 영향을 확실히 알 수 없음을 들었다. Al-Haddad et al³²도 서로 다른 장비의 사용, 상대적으로 적은 수의 연구대상, 대상이 된 약시종류의 차이, 연구 대상자의 굴절이상 정도와 나이의 차이, 안축장 및 굴절이상의 보정 유무 및 보정공식의 차이가 원인이 될 것이라 분석하였다.

Aykut et al³⁶은 소아에서 SD-OCT를 이용한 검사 시, 안축장에 따른 확대율변화로 인해 안축장과 유두주위망막신경섬유층이 음적 상관관계를 가지지만, Littmann 공식을 사용하여 결과를 보정하였을 때 이런 효과가 상쇄되는 것을 확인하였다.³⁷ 본 연구에서는 Littmann 공식을 이용하여 신경섬유층의 두께 및 시신경유두지표를 보정하여 연구의 신뢰도를 높였다.

굴절이상이 SD-OCT 검사에 미치는 영향에 대해서, Lee et al⁵⁹은 원시성 굴절변화가 유두주위망막신경섬유층의 두께를 과대평가할 수 있다고 밝혔다. 하지만 연구가 성인에서 정시 및 근시환자를 대상으로 하였다는 점과 생리적인 굴절이상이 아닌 콘택트 렌즈로 유도한 굴절이상이라는 점에서 본 연구와 직접 비교는 힘들다. 비슷하게 성인의 근시환자에서 SD-OCT 검사의 확대율에 영향을 미치는 인자를 살펴본 Kang et al⁶⁰의 연구에서는, 안축장이 확대율과 약한 양의 상관관계를 보이지만 굴절이상은 Littmann 공식을 사용하여 결과값을 보정했을 때 유의한 영향을 미치지 않는다고 보고하였고, 소아를 대상으로 한 Aykut et al³⁶의 연구에서도 안축장과 구면대응수치는 강한 음의 상관관계를 보여, 굴절이상이 미치는 영향이 실제로는 안축장의 영향일 수 있음을 시사하였다.³⁷ 또한 학동기 소아에서 Stratus OCT를 이용하여 망막신경두께와 유두주위망막신경섬유층 두께를 측정된 Wang et al⁶¹은 안축장과 굴절률은 망막신경섬유층 두께 측정에서 유의한 영향을 주지 않는다고 보고하였다. 본 연구에서는 Littmann 공식으로 안축장의 영향을 배제한 뒤에도 굴절이상이 신경섬유층 두께 측정에 영향을 주는지 알아보기 위해, 유두주위망막신경섬유층의 평균 및 각 사분영에서의 두께와 구면대응수치를 상관분석하였고, 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다.

결론적으로 본 연구에서는 약시안과 비약시안 사이에 평균 유두주위망막신경섬유층 두께는 차이가 없는 것으로 나타났다. 비측 영역의 유두주위망막신경섬유층의 두께는 약시안에서 유의하게 증가되어 있는 결과를 보였다. 시신경유두와 관련해서는 약시안에서 유두용적은 유의한 감소

를 보였으나 나머지 지표들 사이에서는 차이가 없었고, 유의하지 않지만 평균시신경유두비는 약시안에서 감소되어 있는 소견을, 시신경유두면적은 약시안에서 증가되어 있는 소견을 보였다.

본 연구의 한계점으로 대상군의 수가 적고, 약시가 없는 정상대조군과 비교해 보지 못했다는 점을 들 수 있다. 그러나 굴절부등약시 환자를 대상으로, 안축장의 영향을 교정하여, 망막신경섬유층 두께와 시신경유두 지표를 모두 비교한 국내 논문은 아직 없기에, 이들 지표의 분석이 의미가 있다고 할 수 있겠다. 향후 약시의 종류에 따라 대규모 연구를 통해 망막 및 시신경의 구조적 문제를 찾기 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Noorden GK. Mechanisms of amblyopia. *Adv Ophthalmol* 1977; 34:93-115.
- Von Noorden GK, Campos EC. Amblyopia. In: Von Noorden GK, Campos EC, eds. *Binocular Vision and Ocular Motility*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2002; chap. 14.
- von Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1704-16.
- McNeil NL. Patterns on visual defects in children. *Br J Ophthalmol* 1955;39:688-701.
- Ikeda H, Tremaine KE. Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Exp Brain Res* 1979;35:559-82.
- Von Noorden GK, Crawford ML, Middleditch PR. Effect of lid suture on retinal ganglion cells in *Macaca mulatta*. *Brain Res* 1977;122:437-44.
- Hess RF. Amblyopia: site unseen. *Clin Exp Optom* 2001;84:321-36.
- Wiesel TN, Hubel DH. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 1963;26:1003-17.
- Kiorpes L, Kiper DC, O'Keefe LP, et al. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J Neurosci* 1998;18:6411-24.
- von Noorden GK. Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia. *Invest Ophthalmol* 1973;12:727-38.
- von Noorden GK, Middleditch PR. Histology of the monkey lateral geniculate nucleus after unilateral lid closure and experimental strabismus: further observations. *Invest Ophthalmol* 1975;14:674-83.
- von Noorden GK, Crawford ML. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2729-32.
- Miki A, Liu GT, Goldsmith ZG, et al. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometropic amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Ophthalmologica* 2003;217:365-9.
- Hess RF, Thompson B, Gole G, Mullen KT. Deficient responses from the lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *Eur J Neurosci* 2009;29:1064-70.

- 15) Lempert P, Porter L. Dysversion of the optic disc and axial length measurements in a presumed amblyopic population. *J AAPOS* 1998;2:207-13.
- 16) Lempert P. Optic nerve hypoplasia and small eyes in presumed amblyopia. *J AAPOS* 2000;4:258-66.
- 17) Lempert P. Axial length-disc area ratio in esotropic amblyopia. *Arch Ophthalmol* 2003;121:821-4.
- 18) Lempert P. The axial length/disc area ratio in anisometropic hyperopic amblyopia: a hypothesis for decreased unilateral vision associated with hyperopic anisometropia. *Ophthalmology* 2004;111:304-8.
- 19) Lempert P. Retinal area and optic disc rim area in amblyopic, fello, and normal hyperopic eyes: a hypothesis for decreased acuity in amblyopia. *Ophthalmology* 2008;115:2259-61.
- 20) Yen MY, Cheng CY, Wang AG. Retinal nerve fiber layer thickness in unilateral amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2224-30.
- 21) Yoon SW, Park WH, Baek SH, Kong SM. Thicknesses of macular retinal layer and peripapillary retinal nerve fiber layer in patients with hyperopic anisometropic amblyopia. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:62-7.
- 22) Quoc EB, Delepine B, Tran TH. Thickness of retinal nerve fiber layer and macular volume in children and adults with strabismic and anisometropic amblyopia. *J Fr Ophthalmol* 2009;32:488-95.
- 23) Altintas O, Yüksel N, Ozkan B, Caglar Y. Thickness of the retinal nerve fiber layer, macular thickness, and macular volume in patients with strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:216-21.
- 24) Repka MX, Goldenberg-Cohen N, Edwards AR. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2006;142:247-51.
- 25) Kee SY, Lee SY, Lee YC. Thicknesses of the fovea and retinal nerve fiber layer in amblyopic and normal eyes in children. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:177-81.
- 26) Huynh SC, Samarawickrama C, Wang XY, et al. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology* 2009;116:1604-9.
- 27) Andalib D, Javadzadeh A, Nabai R, Amizadeh Y. Macular and retinal nerve fiber layer thickness in unilateral anisometropic or strabismic amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:218-21.
- 28) Ersan I, Zengin N, Bozkurt B, Ozkagnici A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with anisometropic and strabismic amblyopia using optical coherence tomography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2013;50:113-7.
- 29) Wu SQ, Zhu LW, Xu QB, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *Int J Ophthalmol* 2013;6:85-9.
- 30) Araki S, Miki A, Yamashita T, et al. A comparison between amblyopic and fellow eyes in unilateral amblyopia using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2199-207.
- 31) Firat PG, Ozsoy E, Demirel S, et al. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2013;6:90-4.
- 32) Al-Haddad CE, Mollayess GM, Cherfan CG, et al. Retinal nerve fibre layer and macular thickness in amblyopia as measured by spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1696-9.
- 33) Dickmann A, Petroni S, Perrotta V, et al. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness, and foveal volume in amblyopic eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *J AAPOS* 2012;16:86-8.
- 34) Park JM, Choi YJ, Kim DH. The analysis of peripapillary RNFL, macula and macular ganglion cell layer thickness in patients with monocular amblyopia using SD-OCT. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:98-105.
- 35) Kim YW, Kim SJ, Yu YS. Spectral-domain optical coherence tomography analysis in deprivational amblyopia: a pilot study with unilateral pediatric cataract patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2811-9.
- 36) Aykut V, Öner V, Taş M, et al. Influence of axial length on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children: a study by RTVue spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2013;38:1241-7.
- 37) Öner V, Özgür G, Türkyilmaz K, et al. Effect of axial length on retinal nerve fiber layer thickness in children. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:265-72.
- 38) Littmann H. Determination of the real size of an object on the fundus of the living eye. *Klin Monbl Augenheilkd* 1982;180:286-9.
- 39) Bennett AG, Rudnicka AR, Edgar DF. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:361-7.
- 40) Leung CK, Mohamed S, Leung KS, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5171-6.
- 41) Taylor K, Powell C, Hatt SR, Stewart C. Interventions for unilateral and bilateral refractive amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD005137.
- 42) Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, et al. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003;110:190-5.
- 43) Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Pakter H, et al. Optical coherence tomography and histologic measurements of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3645-54.
- 44) Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye (Lond)* 2009;23:171-5.
- 45) de Boer JF, Cense B, Park BH, et al. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003;28:2067-9.
- 46) Sherman SM. Visual field defects in monocularly and binocularly deprived cats. *Brain Res* 1973;49:24-45.
- 47) Sparks DL, Mays LE, Gurski MR, Hickey TL. Long- and short-term monocular deprivation in the rhesus monkey: effects on visual fields and optokinetic nystagmus. *J Neurosci* 1986;6:1771-80.
- 48) Wilson JR, Lavalley KA, Joosse MV, et al. Visual fields of monocularly deprived macaque monkeys. *Behav Brain Res* 1989;33:13-22.
- 49) Maurer D, Lewis TL, Brent HP. Peripheral vision and optokinetic nystagmus in children with unilateral congenital cataract. *Behav Brain Res* 1983;10:151-61.
- 50) Bowering ER, Maurer D, Lewis TL, Brent HP. Sensitivity in the nasal and temporal hemifields in children treated for cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3501-9.
- 51) Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA.

- Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000;107:1809-15.
- 52) Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, et al. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1500-6.
- 53) Archer SM. Amblyopia? *J AAPOS* 2000;4:257.
- 54) Tsai CS, Ritch R, Shin DH, et al. Age-related decline of disc rim area in visually normal subjects. *Ophthalmology* 1992;99:29-35.
- 55) Leung CK, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a prospective analysis of age-related loss. *Ophthalmology* 2012;119:731-7.
- 56) Varma R, Quigley HA, Pease ME. Changes in optic disk characteristics and number of nerve fibers in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1992;114:554-9.
- 57) Yücel YH, Gupta N, Kalichman MW, et al. Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:493-7.
- 58) Kanamori A, Kusuhara A, Tatsumi Y, et al. Correlations among GDx-variable corneal compension, optical coherence tomography, and Heidelberg retina tomograph and relationships between these structural parameters and visual field indices. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2006;110:180-7.
- 59) Lee J, Kim NR, Kim H, et al. Negative refraction power causes underestimation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness in spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1284-9.
- 60) Kang SH, Hong SW, Im SK, et al. Effect of myopia on the thickness of the retinal nerve fiber layer measured by Cirrus HD optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4075-83.
- 61) Wang XY, Huynh SC, Burlutsky G, et al. Reproducibility of and effect of magnification on optical coherence tomography measurements in children. *Am J Ophthalmol* 2007;143:484-8.

= 국문초록 =

약시 환자에서 스펙트럼 빛간섭단층촬영을 이용한 망막신경섬유층의 분석

목적: 원시성 굴절부등 단안 약시 환자들을 대상으로 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 이용하여(spectrum domain optical coherence tomography, SD-OCT) 유두주위망막신경섬유층의 두께와 안축장/시신경유두면적 비, 망막면적/시신경유두면적 비, 시신경유두 관련 지표들을 측정하여 약시안과 정상안 사이에 구조적 차이를 분석하였다.

대상과 방법: 원시성 굴절부등 단안 약시를 진단 받은 30명의 환자를 대상으로 SD-OCT를 이용하여 유두주위망막신경섬유층의 두께와 시신경유두지표들을 측정한 후 약시안과 비약시안 간 차이를 비교 분석하였다. IOL Master®를 이용하여 안축장과 추정 망막면적을 구한 뒤 각각 시신경유두면적과 시신경유두면적으로 나눈 지표를 두 군 사이에 비교하였다.

결과: 유두주위망막신경섬유층은 비측 구역에서 비약시안에 비해 약시안의 두께가 유의하게 두꺼웠다($p=0.010$). 시신경유두 관련 지표들 중에서는 유두용적이 약시안에서 비약시안에 비해 유의하게 작게 나타났다($p=0.021$). 굴절이상에 따른 망막신경섬유층의 두께 변화는 관련이 없는 것으로 나타났다. 시신경유두면적과 유두주위망막신경섬유층 사이에는 유의한 양적 선형관계가 관찰되었다($\rho=0.426$, $p=0.005$).

결론: 원시성 굴절부등 단안 약시 환자에서 SD-OCT 분석상 약시안의 비측 구역의 유두주위망막신경섬유층이 비약시안에 비해 두꺼워져 있는 결과가 관찰되었다. 유두용적을 제외한 시신경유두 관련 지표들은 약시안과 비약시안 사이에 유의한 차이가 없었다.

〈대한안과학회지 2016;57(10):1631-1639〉
