

경도 비증식당뇨망막병증에서 빛간섭단층혈관촬영술을 이용한 황반부 미세혈관의 초기변화

Foveal Microvascular Changes Based on Optical Coherence Tomography Angiography in Mild Nonproliferative Diabetic Retinopathy

지복준 · 김형찬

Bokjun Ji, MD, Hyung Chan Kim, MD, PhD

건국대학교 의학전문대학원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the microvascular change in diabetic patients with no diabetic retinopathy (DR) and mild nonproliferative DR (NPDR) using optical coherence tomography angiography (OCTA).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 44 eyes of 22 patients with no DR and 34 eyes of 17 patients with mild NPDR. OCTA was performed on a 3 × 3 mm region centered in the fovea and parafoveal areas. The foveal avascular zone (FAZ) and foveal and parafoveal flow density (FD) in superficial and deep vascular plexuses were analyzed using OCTA.

Results: The FAZ of deep capillary plexus in patients with mild NPDR was significantly larger than in patients with no DR ($p = 0.008$). The parafoveal deep FD, foveal and parafoveal thickness in patients with no DR was significantly larger than in patients with mild NPDR ($p = 0.013$, $p = 0.018$ and $p = 0.003$, respectively). Superficial FAZ, superficial foveal FD, superficial parafoveal FD and deep foveal FD were not significantly different between the patients with no DR and those with mild NPDR.

Conclusions: OCTA allows detection of deep FAZ enlargement, reduction in parafoveal deep FD as well as foveal and parafoveal thickness in patients with mild NPDR compared with patients with no DR.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(11):1723-1730

Keywords: Diabetic retinopathy, Flow density, Foveal avascular zone, Microvascular changes, Optical coherence tomography angiography

당뇨황반허혈(diabetic macular ischemia)은 당뇨망막병증의 중요 임상 양상으로 황반 근처 망막 모세혈관의 폐쇄 및

위축에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.¹ 저산소증에 노출된 조직에서는 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 같은 성장인자들의 발현이 증가되며,² 이러한 성장인자들의 증가는 당뇨환자에서 시력저하의 가장 흔한 원인인 당뇨황반부종(diabetic macular edema)을 초래할 수 있다.³ 또한 초기 황반부 모세혈관 비관류 구역의 존재가 항혈관내피세포성장인자 유리체주입술(intravitreal anti-VEGF therapy) 치료를 시행함에도 불구하고 증식당뇨망막병증으로 진행되는 것과 연관되어 있는 것으로 알려져 있어, 초기 당뇨황반허혈 평가는 매우 중요하다.⁴ 임상적으로 당뇨황반허혈은 오목무혈관부위(foveal avascular zone,

■ Received: 2016. 5. 4. ■ Revised: 2016. 8. 3.

■ Accepted: 2016. 10. 23.

■ Address reprint requests to Hyung Chan Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Konkuk University Medical Center, #120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: 82-2-2030-8179, Fax: 82-2-2030-5273
E-mail: eyekim@kuh.ac.kr

* This study was presented as a narration at the 115th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2016.

© 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.

FAZ)와 중심와 주변의 모세혈관 비관류로 평가하며,⁵ 형광 안저혈관조영술(fluorescein angiography)이 당뇨망막병증 및 당뇨황반하혈 평가의 필수적인 도구로 사용되고 있다.^{5,6} 현재까지 형광안저혈관조영술을 이용한 당뇨황반하혈의 평가에 관해 많은 연구가 진행되었지만 아직도 정확한 의미와 측정방법이 불분명하다.^{1,6,7} 또한 형광안저혈관조영술 시행시 조영제 사용에 따른 부작용 위험과 촬영에 많은 시간이 소비되는 단점이 있다.^{8,9}

근래에 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)의 사용이 늘어나면서, SD-OCT를 이용하여 망막을 구성하는 각 층의 손상 및 두께와 당뇨황반하혈의 연관성에 관한 연구가 진행되었다.^{10,11} 하지만 이러한 연구들에서는 당뇨황반부종이 동반되어 있는 당뇨안을 연구대상으로 포함하여 당뇨황반하혈의 영향을 독립적으로 알아낼 수 없다.

최근 빛간섭단층혈관촬영(optical coherence tomography angiography, OCTA)의 도입으로 조영제를 사용하지 않고, 비침습적인 방법으로 빠르게 망막 및 맥락막 혈관을 3차원으로 관찰할 수 있게 되었다.¹²⁻¹⁴ 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 당뇨환자의 오목무혈관부위(FAZ) 및 황반부 모세혈관의 변화를 표층 및 심부 모세혈관층으로 세분화하여 관찰한 연구 결과도 있고,^{15,16} 당뇨안에서 정상안과 비교하여 오목무혈관부위가 넓어져 있다는 보고도 있다.^{17,18}

본 연구에는 당뇨 환자 중 당뇨망막병증이 없는 환자군(no diabetic retinopathy, no DR)과 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 환자군(mild nonproliferative diabetic retinopathy, mild NPDR)을 대상으로 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 초기 당뇨망막병증에서 나타나는 황반부의 혈관변화 및 오목무혈관부위의 변화와 관련된 인자를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 11월 11일부터 2015년 12월 2일까지 당뇨망막병증 검진을 위해 건국대학교병원 안과 외래를 방문하여 당뇨망막병증이 없는 환자(no DR)와 경도 비증식당뇨망막병증(mild NPDR)으로 진단 받은 환자를 대상으로 후향적 의무기록조사를 시행하였다.

혈당강하제 복용이나 인슐린으로 혈당을 조절 중인 당뇨병 환자를 대상으로 시력검사, 안저검사 및 컬러안저촬영을 시행하여 the international clinical DR severity scale¹⁹에 따라 당뇨망막병증이 없는 환자와 경도 비증식당뇨망막병증 환자로 분류하고 각각의 환자에서 빛간섭단층혈관촬영을 시행하여 그 결과를 분석하였다.

고도근시(refractive error > -6 diopter), 녹내장 등 다른 안과적 질환을 동반한 경우, 포도막염, 황반질환 및 망막혈관질환의 과거력이 있는 경우, 백내장 수술 이외의 안내 수술 과거력이 있는 경우, Lens Opacity Classification Scheme에 따른 백내장 단계가 nuclear opalescence 3 또는 nuclear color 3 이상인 경우, 빛간섭단층혈관촬영에서 화질이 낮은 경우(signal strength index <50)나 주시가 잘되지 않아 motion artifact가 심하여 미세구조를 구분하기 어려운 경우 및 황반부종 등을 포함한 빛간섭단층혈관촬영에서 이상소견을 보이는 환자는 대상에서 제외하였다.

한 명의 숙련된 검사자가 빛간섭단층혈관촬영(OCT angiography, RTVue XR AVANTI; Spectral Domain OCT, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA)을 시행하였고 AngioVue software (version 20150.0.90, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA)를 통해 사용하여 영상을 획득하였다. 본 연구에 사용된 OCTA 장비는 45 nm의 bandwidth와 840 nm의 파장을 광원으로 사용하여 초당 70,000개의 A-scan을 조사한다. 2개의 직각의 volume scan (수평과 수직)이 motion artifact와 fixation changes를 최소화하였고 Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA)는 혈류를 탐지하여 OCT angiography image를 생성한다. 더 좋은 해상도를 얻기 위해 6 × 6 mm의 구역이 아닌 중심와를 중심으로 중심와부근 3 × 3 mm의 구역을 촬영하였다.

내장된 software를 이용하여 자동으로 망막을 표층모세혈관층(superficial capillary plexus, SCP)과 심부모세혈관층(deep capillary plexus, DCP)으로 세분화하였다. 표층모세혈관층은 내경계막(internal limiting membrane)의 3 μm 아래에서 내망상층(inner plexiform layer)의 15 μm 아래까지로 주로 신경절세포층(ganglion cell layer)을 포함하도록 하였고, 심부모세혈관층은 내망상층의 15 μm 아래에서 70 μm 아래까지로 주로 내핵층(inner nuclear layer)을 포함하도록 하였다.

내장된 software를 이용하여 표층과 심부모세혈관층의 En face angiogram image에서 오목무혈관부위의 넓이(FAZ, mm²)를 자동으로 측정하고, 표층과 심부모세혈관층을 중심와(직경 1 mm)와 중심와부근(직경 2.5 mm)으로 나누어 혈류밀도(flow density [FD], %)를 측정하였다(Fig. 1). 혈류밀도는 분석 지역에서 혈류 지역의 비율을 백분율로 표현한 것이다. 오목무혈관부위의 경계가 제대로 설정되지 않아 넓이 측정 오류 발생 시 내장된 software를 이용하여 경계를 직접 재설정하여 수정된 오목무혈관부위의 넓이를 기록하였다(Fig. 2). 또한 내장된 software를 이용하여 중심와망막두께(fovea thickness) 및 중심와부근망막두께(parafovea thickness)도 같이 측정하였다.

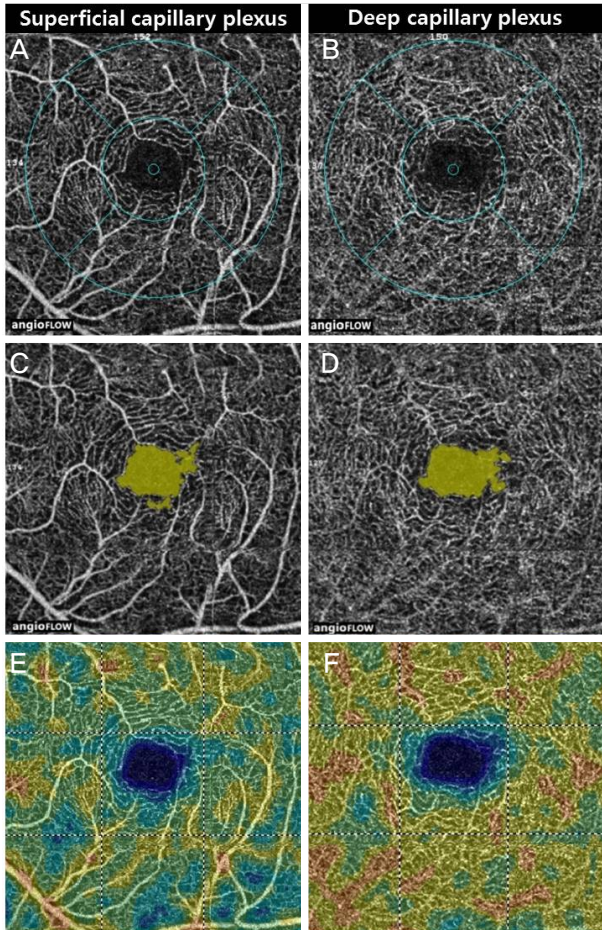


Figure 1. Optical coherence tomography angiography images of no diabetic retinopathy. 3 × 3 mm optical coherence tomography angiogram in superficial capillary plexus (A, C, E) and in deep capillary plexus (B, D, F). (A, B) Fovea and parafovea area in superficial and deep capillary plexus (inner ring: diameter 1 mm, fovea area, outer ring: diameter 2.5 mm, parafovea area). (C, D) Automated foveal avascular zone measurement of superficial and deep capillary plexus. (E, F) Pseudo-color map of flow density of superficial and deep capillary plexus.

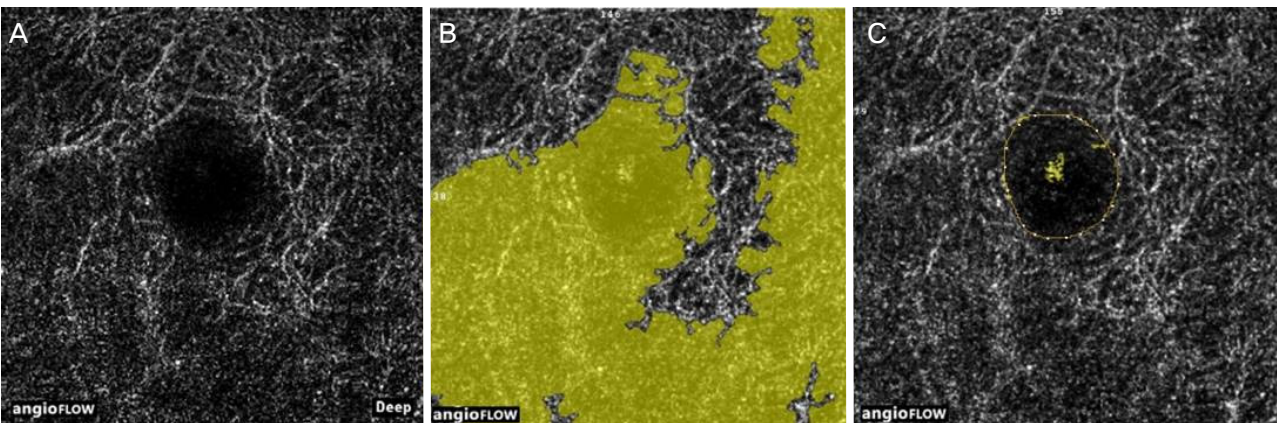


Figure 2. Manual adjustment of the foveal avascular zone (FAZ) boundary. (A) optical coherence tomography angiogram of the macula in the deep capillary plexus. (B) FAZ boundary misidentification by automated program. (C) Manually corrected boundary of FAZ using built-in software.

통계분석은 SPSS version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 당뇨병이 없는 환자군과 경도비증식당뇨망막병증이 있는 환자군의 나이 및 당뇨병유병기간을 비교하기 위해 Mann-Whitney test를, 성별의 비율, 고혈압 및 고지혈증의 유병률을 비교하기 위해 Chi-square test를 시행하였다. 두 군 간의 빛간섭단층혈관촬영 결과 및 안압, 시력을 비교하기 위해 student *t*-test를, 표층모세혈관총과 심층모세혈관총의 비교를 위해서는 paired *t*-test를 시행하였다. 오목무혈관부위의 넓이와 다른 인자와의 연관성은 단변량 선형회귀분석을 통해 분석하였고, 이 중 통계적으로 유의한 인자들($p < 0.10$)을 대상으로 다변량 선형회귀분석을 후진제거법(backward elimination method)으로 시행하여 오목무혈관부위의 넓이와 관련된 인자를 연구하였다($p < 0.05$).

결 과

대상 환자는 총 39명, 78안이었으며 이 중 당뇨병망막병증이 없는 당뇨안이 22명, 44안, 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안이 17명, 34안이었다. 두 군 간의 평균 연령, 성별의 비율, 고혈압 및 고지혈증의 유병률은 통계적인 차이가 없었으나, 당뇨병의 이환기간은 당뇨병망막병증이 없는 환자군이 75.14 ± 78.85 개월, 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 환자군이 166.82 ± 95.01 개월로 경도 비증식당뇨망막병증이 유의하게 당뇨병 유병기간이 더 길었다($p = 0.002$, Table 1). 표층모세혈관총의 오목무혈관부위 넓이는 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나 심부모세혈관총의 오목무혈관부위 넓이는 당뇨병망막병증이 없는 당뇨안보다 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안이 넓었다(0.54 ± 0.15 vs. 0.68 ± 0.31 mm², $p = 0.008$, Table 2). 중심과 혈류밀도는 표층과 심부모세혈관총에서는 두 군 간의 차이가 없었고, 중

Table 1. Baseline characteristics of patients

| | No DR | Mild NPDR | <i>p</i> -value* |
|------------------------------|---------------|----------------|------------------|
| Patients (n) | 22 | 17 | |
| Mean age (years) | 57.18 ± 12.34 | 63.41 ± 11.60 | 0.081 |
| Mean duration of DM (months) | 75.14 ± 78.85 | 166.82 ± 95.01 | 0.002 |
| Male (n, %) | 12 (54.5) | 7 (41.2) | 0.408 |
| Hypertension (n, %) | 10 (45.5) | 9 (52.9) | 0.643 |
| Hyperlipidemia (n, %) | 11 (50) | 8 (47.1) | 0.855 |

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

DR = diabetic retinopathy; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; DM = diabetes mellitus.

*Mann-Whitney test: mean age, mean duration of DM, Chi-square test: Male, Hypertension, Hyperlipidemia.

Table 2. Comparison of no DR and mild NPDR

| | No DR (n = 44) | Mild NPDR (n = 34) | <i>p</i> -value* |
|------------------------|----------------|--------------------|------------------|
| FAZ (mm ²) | | | |
| Superficial | 0.39 ± 0.11 | 0.43 ± 0.12 | 0.098 |
| Deep | 0.54 ± 0.15 | 0.68 ± 0.31 | 0.008 |
| Fovea FD (%) | | | |
| Superficial | 27.16 ± 3.64 | 26.49 ± 4.70 | 0.478 |
| Deep | 25.58 ± 4.55 | 24.56 ± 5.36 | 0.367 |
| Parafovea FD (%) | | | |
| Superficial | 50.51 ± 4.56 | 49.06 ± 3.61 | 0.130 |
| Deep | 56.93 ± 4.14 | 54.61 ± 3.83 | 0.013 |
| Thickness (μm) | | | |
| Fovea | 243.34 ± 13.69 | 233.56 ± 21.89 | 0.018 |
| Parafovea | 313.09 ± 12.16 | 302.09 ± 19.84 | 0.003 |
| IOP (mm Hg) | 14.25 ± 2.70 | 15.24 ± 2.56 | 0.106 |
| BCVA (log MAR) | 0.04 ± 0.08 | 0.07 ± 0.11 | 0.112 |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy; FAZ = fovea avascular zone; FD = flow density; IOP = intra-ocular pressure; BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Student *t*-test.

Table 3. Comparison of superficial and deep layer

| | Superficial | Deep | <i>p</i> -value* |
|------------------------|--------------|--------------|------------------|
| No DR | | | |
| FAZ (mm ²) | 0.39 ± 0.11 | 0.54 ± 0.15 | <0.001 |
| Fovea FD (%) | 27.16 ± 3.64 | 25.58 ± 4.55 | 0.001 |
| Parafovea FD (%) | 50.51 ± 4.56 | 56.93 ± 4.14 | <0.001 |
| Mild NPDR | | | |
| FAZ (mm ²) | 0.43 ± 0.12 | 0.68 ± 0.31 | <0.001 |
| Fovea FD (%) | 26.49 ± 4.70 | 24.56 ± 5.36 | 0.003 |
| Parafovea FD (%) | 49.06 ± 3.61 | 54.61 ± 3.83 | <0.001 |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; FAZ = fovea avascular zone; FD = flow density; NPDR = nonproliferative diabetic retinopathy.

*Paired *t*-test

심와부근 혈류밀도는 표층모세혈관층에서는 두 군 간의 차이가 없었으나, 심부모세혈관층에서는 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 환자군이 당뇨망막병증이 없는 환자군에 비해 낮았다(56.93 ± 4.14 vs. 54.61 ± 3.83 %, *p*=0.013, Table 2). 중심와 망막두께 및 중심와부근 망막두께는 당뇨망막병증이 없는 당뇨안보다 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안이 얇았다(fovea thickness: 343.34 ± 13.69 vs. 233.56 ±

21.89 μm, *p*=0.018, parafovea thickness: 313.09 ± 12.16 vs. 302.09 ± 19.84 μm, *p*=0.003, Table 2).

두 군 각각에서 표층모세혈관층과 심부모세혈관층의 같은 군내 비교를 위해 두 군에서 오목무혈관부위, 중심와 및 중심와부근 혈류밀도를 분석한 결과, 두 군 모두에서 오목무혈관부위는 심부모세혈관층이 더 넓었으며, 중심와 혈류밀도는 표층모세혈관층이 더 높았고, 중심와부근 혈류밀도는 심부모세혈

Table 4. Subgroup analysis

| | Hypertension | | | Hyperlipidemia | | | Gender | | |
|------------------------|------------------|---------------------|----------|------------------|---------------------|----------|------------------|--------------------|----------|
| | With (n = 40) | Without (n = 38) | p-value* | With (n = 40) | Without (n = 38) | p-value* | Male (n = 38) | Female (n = 40) | p-value* |
| FAZ (mm ²) | | | | | | | | | |
| Superficial | 0.40 ± 0.13 | 0.41 ± 0.11 | 0.57 | 0.58 ± 0.14 | 0.42 ± 0.10 | 0.45 | 0.41 ± 0.12 | 0.63 ± 0.30 | 0.52 |
| Deep | 0.66 ± 0.29 | 0.54 ± 0.16 | 0.02 | 0.62 ± 0.30 | 0.58 ± 0.17 | 0.44 | 0.63 ± 0.30 | 0.57 ± 0.17 | 0.29 |
| Fovea FD (%) | | | | | | | | | |
| Superficial | 25.53 ± 4.61 | 26.21 ± 3.85 | 0.15 | 27.36 ± 4.35 | 26.39 ± 3.89 | 0.30 | 26.42 ± 4.03 | 27.28 ± 4.21 | 0.36 |
| Deep | 24.73 ± 5.24 | 25.53 ± 4.61 | 0.47 | 25.30 ± 5.14 | 24.99 ± 4.74 | 0.78 | 25.19 ± 5.04 | 25.09 ± 4.84 | 0.92 |
| Parafovea FD (%) | | | | | | | | | |
| Superficial | 49.92 ± 3.62 | 49.84 ± 4.75 | 0.94 | 49.52 ± 4.23 | 50.22 ± 4.22 | 0.47 | 48.74 ± 4.65 | 50.96 ± 3.47 | 0.02 |
| Deep | 55.69 ± 4.81 | 56.14 ± 3.45 | 0.64 | 55.19 ± 4.75 | 56.62 ± 3.40 | 0.13 | 54.29 ± 4.57 | 57.47 ± 3.02 | <0.01 |
| Thickness (μm) | | | | | | | | | |
| Fovea | 240.42 ± 15.16 | 237.80 ± 20.93 | 0.53 | 240.40 ± 16.11 | 237.83 ± 20.25 | 0.54 | 242.40 ± 20.33 | 235.93 ± 15.70 | 0.12 |
| Parafovea | 207.32 ± 14.84 | 309.22 ± 18.57 | 0.62 | 306.61 ± 15.27 | 309.90 ± 18.14 | 0.39 | 309.37 ± 18.23 | 307.32 ± 15.43 | 0.60 |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

FAZ = fovea avascular zone; FD = flow density.

*Student *t*-test.

Table 5. Association of superficial fovea avascular zone with parameters

| Variables | Univariate | | Multivariate* | |
|---------------------|------------|---------|---------------|---------|
| | Estimate | p-value | Estimate | p-value |
| Deep FAZ | 0.194 | <0.001 | 0.145 | 0.008 |
| Fovea thickness | -0.003 | <0.001 | -0.002 | 0.010 |
| Parafovea thickness | -0.001 | 0.068 | | |
| Age | 0.001 | 0.358 | - | - |
| Duration of DM | <0.001 | 0.103 | - | - |
| BCVA (log MAR) | 0.205 | 0.152 | - | - |

FAZ = fovea avascular zone; DM = diabetes mellitus; BCVA = best corrected Visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Multivariate linear regression analysis with backward elimination; *R*²: 0.227.

Table 6. Association of deep fovea avascular zone with parameters

| Variables | Univariate | | Multivariate* | |
|---------------------|------------|---------|---------------|---------|
| | Estimate | p-value | Estimate | p-value |
| Superficial FAZ | 0.792 | <0.001 | 0.677 | 0.004 |
| Fovea thickness | -0.005 | 0.002 | | |
| Parafovea thickness | -0.003 | 0.070 | | |
| Age | 0.005 | 0.025 | | |
| Duration of DM | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.002 |
| BCVA (log MAR) | 0.506 | 0.078 | | |

FAZ = fovea avascular zone; DM = diabetes mellitus; BCVA = best corrected visual acuity; log MAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

*Multivariate linear regression analysis with backward elimination; *R*²: 0.208.

관충이 더 높았다(no DR: 각각 $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, mild NPDR: 각각 $p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$, Table 3)

고혈압 및 고지혈증 유무와 성별에 따른 결과를 분석하였다. 고혈압 유병군에서 심부모세혈관충의 오목무혈관부위가 넓어져 있었고($p=0.02$, Table 4), 고지혈증 유무에 따른 차이는 없었으며, 여성이 남성보다 표층 및 심부모세혈관충의 중심와부근 혈류밀도가 높았다(각각 $p=0.02$, $p<0.01$, Table 4).

표층 및 심부모세혈관충의 오목무혈관부위의 넓이에 영향을 미치는 인자들을 분석하기 위해 다른 모세혈관충의 오목무혈관부위의 넓이, 중심와 및 중심와부근의 망막두께, 나이, 당뇨병의 유병기간 및 교정시력을 변수로 설정하여 단변량 및 다변량 선형회귀분석을 시행하였다. 심부모세혈관충의 오목무혈관부위가 넓을수록, 중심와 망막두께가 얇을수록 표층모세혈관충의 오목무혈관부위는 넓었다($p=0.008$, $p=0.010$, Table 5). 또한 표층모세혈관충의 오목무혈관부위가 넓을수록

록, 당뇨병의 유병기간이 길수록 심부모세혈관총의 오목무혈관부위는 넓었다($p=0.004$, $p=0.22$, Table 6).

고 찰

본 연구에서 저자들은 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 당뇨망막병증이 없는 눈과 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 눈에서 미세혈류의 변화와 그와 연관된 인자를 알아보고자 하였다. 과거 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography) 혹은 주사레이저검안경(scanning laser ophthalmoscope) 등으로 확인할 수 있었던 오목무혈관부위는 최근 빛간섭단층혈관촬영술의 발전으로 조영제 사용 없이도 표층과 심부모세혈관총으로 세분화하여 각각의 오목무혈관부위를 관찰할 수 있게 되었다.²⁰ 최근 당뇨안에서 빛간섭단층혈관촬영을 이용한 연구결과를 살펴보면, de Carlo et al¹⁷은 당뇨망막병증이 없는 당뇨안과 당뇨병이 없는 건강안을 비교하여 연구한 결과, 당뇨망막병증이 없는 당뇨안이 건강안보다 오목무혈관부위가 확장되어 있고, 모세혈관 비관류의 빈도가 더 많음을 보고하였다. 또한 Takase et al¹⁸은 당뇨병이 없는 건강안, 당뇨망막병증이 없는 당뇨안, 경도 혹은 중등도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안으로 나누어 오목무혈관부위의 넓이를 비교한 연구에서는 당뇨망막병증의 유무와 상관없이 당뇨안에서 건강안에 비해 표층 및 심부모세혈관총의 오목무혈관부위가 확장되어 있는 것을 확인하였다. 하지만 당뇨망막병증이 없는 당뇨안과 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안에서 오목무혈관부위는 유의한 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서도 표층모세혈관총의 오목무혈관부위는 두 군 사이에서 유의한 차이는 보이지 않았지만, 심부모세혈관총에서 당뇨망막병증이 없는 당뇨안보다 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안의 오목무혈관부위가 더 확장되어 있음을 알 수 있었다. 또한 다변량 선형회귀분석에서 심부모세혈관총의 오목무혈관부위는 표층모세혈관총의 오목무혈관부위뿐만 아니라, 당뇨 이환 기간과도 연관이 있었다. 따라서 심부모세혈관총이 표층모세혈관총보다 당뇨 이환기간이 긴 환자에서 당뇨병에 의한 초기 미세혈류의 변화에 쉽게 영향을 받는 것으로 추측할 수 있다. 비슷한 결과가 망막정맥폐쇄 환자를 빛간섭단층혈관촬영술로 연구한 결과에서도 나타났다. Coscas et al²¹은 망막정맥폐쇄환자에서 혈류변화에 의한 망막미세구조의 변화는 표층모세혈관총보다 심부모세혈관총에서 취약한 것으로 보고하여 위 가설을 뒷받침하고 있다. 심부모세혈관총이 표층모세혈관총과 비교하여 혈류 변화에 취약한 원인은 추후 연구가 필요할 것이다.

빛간섭단층혈관촬영술의 발전으로 오목무혈관부위의 넓

이와 관련 인자에 대한 연구도 진행되고 있다. Samara et al²⁰은 건강한 눈의 오목무혈관부위를 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 측정된 연구에서 표층모세혈관총보다 심부모세혈관총의 오목무혈관부위가 더 넓은 것을 확인하였고, 오목무혈관부위의 넓이는 나이 및 성별과 연관성이 있다는 이전의 발표²²와 다르게 나이 및 성별과는 무관하며 중심황반두께(central macular thickness) 및 중심황반부피(central macular volume)와 음의 상관관계가 있다고 보고하였다. 당뇨망막병증이 없거나 경도 비증식당뇨망막병증 환자만을 포함한 본 연구에서도 기존의 빛간섭단층혈관촬영술을 이용한 연구 결과와 같이 당뇨망막병증이 없는 당뇨안과 경도 비증식당뇨망막병이 있는 당뇨안 모두에서 표층모세혈관총보다 심부모세혈관총의 오목무혈관부위가 더 넓었다. 그리고 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안이 당뇨망막병증이 없는 당뇨안보다 심부모세혈관총의 오목무혈관부위가 넓었으며 중심와 및 중심와부근 망막두께가 유의하게 얇아져 있었다. 다변량 선형회귀분석으로 표층모세혈관총의 오목무혈관부위와 연관된 인자로 심부모세혈관총의 오목무혈관부위뿐만 아니라, 중심와 망막두께와 음의 상관관계가 있었다. Sakata et al²³은 형광안저혈관조영술을 이용하여 건강안, 유의한 황반부종이 있는 당뇨안, 유의한 황반부종이 없는 당뇨안, 3군으로 나누어 중심와부근 혈류속도를 측정하였다. 중심와부근 모세혈관의 혈류속도는 중심와 망막두께, 오목무혈관부위의 넓이와 음의 상관관계가 있고, 장기적인 중심와부근 모세혈관의 혈류속도 저하는 당뇨황반부종의 발생에 중요한 역할을 할 수 있다는 보고를 하였다. 하지만 이러한 결과는 당뇨황반부종이 있는 환자를 포함한 연구 결과로, 추후 당뇨황반부종이 없는 당뇨안에서 혈류 변화 및 오목무혈관부위와 망막두께에 대한 연구가 필요할 것이다.

이번 연구에서는 혈류에 영향을 줄 수 있는 전신 질환으로 고혈압 및 고지혈증을 포함하여 하위 그룹 비교를 시행하였다. 고지혈증은 빛간섭단층혈관촬영술에서 당뇨망막병증의 유무에 따라 유의한 차이를 보이지 않았지만, 고혈압 유무에 따른 비교에서 고혈압 유병군이 심부모세혈관총의 오목무혈관부위 확장을 보였다. 성별에 따른 비교에서는 여성이 남성보다 표층 및 심부모세혈관총의 중심와부근 혈류밀도가 높았다. 고혈압 등과 같은 전신 질환과 성별에 따른 오목무혈관부위 및 혈류밀도의 변화는 추후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 당뇨망막병증이 없는 당뇨안과 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 당뇨안 모두에서 중심와 혈류밀도는 표층모세혈관총이 높고, 중심와부근 혈류밀도는 심부모세혈관총이 높은 결과가 나왔는데, 이것은 중심와 혈류밀도는 직경 1 mm 원

내의 혈류밀도를 나타내는 것으로 대부분의 넓이를 오목무혈관부위가 차지하고 있고, 오목무혈관부위가 표층모세혈관층보다 심부모세혈관층이 넓어서 심부모세혈관층의 중심과 혈류밀도가 낮게 측정된 것으로 생각된다. 또한 중심와부근 혈류밀도는 직경 2.5 mm 원 내의 혈류밀도를 나타내는 것으로, 표층모세혈관층의 혈류는 상대적으로 두꺼운 거미줄 모양의 혈류를 보이지만 심부모세혈관의 혈류는 작은 혈류들이 높은 밀도로 모여있어 혈류밀도 측정에서는 심부모세혈관층이 높게 측정된 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은 대상 환자 수가 적고 후향적 분석이었다는 점, 그리고 빛간섭단층혈관촬영술의 영상 분석시에 표층 및 심부모세혈관층으로 세분화가 제대로 되지 않거나 투사효과(projection artifacts)에 의해 표층모세혈관층의 혈관이 심부모세혈관층의 혈관으로 나타나 오목무혈관부위의 경계를 정확히 설정할 수 없는 제한점도 있다. 이는 향후 망막 층별로 정교히 세분화할 수 있는 기술의 발전 및 투사효과를 배제시키는 소프트웨어의 발전을 통해 보완될 수 있을 것이다. 결론적으로 경도 비증식당뇨망막병이 있는 당뇨안에서 당뇨망막병증이 없는 당뇨안과 비교하여 심부모세혈관층 오목무혈관부위의 확장이 확인되었고, 이는 당뇨이환기간과 연관되어 있었다. 빛간섭단층혈관촬영술은 당뇨망막병증의 초기의 미세한 혈류의 변화를 측정할 수 있는 유용한 수단으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Arend O, Wolf S, Jung F, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol* 1991;75:514-8.
- 2) Grant MB, Afzal A, Spoerri P, et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1275-93.
- 3) Sim DA, Keane PA, Fung S, et al. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:417-23.
- 4) Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015;122:367-74.
- 5) Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. Predictive factors for the progression of diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2013;156:684-92.
- 6) Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322-6.
- 7) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1286-93.
- 8) Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98:1139-42.
- 9) Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-7.
- 10) Reznicek L, Kernt M, Haritoglou C, et al. In vivo characterization of ischemic retina in diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2010;5:31-5.
- 11) Lee DH, Kim JT, Jung DW, et al. The relationship between foveal ischemia and spectral-domain optical coherence tomography findings in ischemic diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1080-5.
- 12) de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122:1228-38.
- 13) Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2196-203.
- 14) Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
- 15) Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 2015;160:35-44.e1.
- 16) Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2384-91.
- 17) de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2364-70.
- 18) Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2377-83.
- 19) Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- 20) Samara WA, Say EA, Khoo CT, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2188-95.
- 21) Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa. *Am J Ophthalmol* 2016;161:160-71.e1-2.
- 22) Wu LZ, Huang ZS, Wu DZ, Chan E. Characteristics of the capillary-free zone in the normal human macula. *Jpn J Ophthalmol* 1985;29:406-11.
- 23) Sakata K, Funatsu H, Harino S, et al. Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1385-91.

= 국문초록 =

경도 비증식당뇨망막병증에서 빛간섭단층혈관촬영술을 이용한 황반부 미세혈관의 초기변화

목적: 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 당뇨환자에서 당뇨망막병증이 없는 환자와 경도 비증식당뇨망막병이 있는 환자의 미세혈류 변화에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 빛간섭단층혈관촬영술을 시행한 당뇨환자 39명을 후향적으로 분석하였다. 안저검사로 당뇨망막병증이 없는 군(22명, 44안)과 경도 비증식당뇨망막병증을 보인 군(17명, 34안)으로 분류하였다. 빛간섭단층혈관촬영술은 중심와를 중심으로 3×3 mm 범위를 촬영하였고, 이를 이용하여 표층과 심부모세혈관층의 오목무혈관부위와 중심와, 중심와부근 혈류밀도를 분석하였다.

결과: 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 환자군이 당뇨망막병증이 없는 환자군과 비교해서 심부모세혈관층의 오목무혈관부위의 유의한 증가($p=0.008$), 심부모세혈관층의 중심와부근 혈류밀도의 유의한 감소($p=0.013$), 중심와 및 중심와부근 두께의 유의한 감소($p=0.018$, $p=0.003$)를 보였다. 표층모세혈관층의 오목무혈관부위, 중심와 혈류밀도, 중심와부근 혈류밀도와 심부모세혈관층의 중심와 혈류밀도는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

결론: 경도 비증식당뇨망막병증이 있는 환자군이 당뇨망막병증이 없는 환자군에 비해 빛간섭단층혈관촬영술에서 심부모세혈관층의 오목무혈관부위의 증가, 심부 중심와부근 혈류밀도의 감소, 중심와 두께의 감소, 중심와부근 두께의 감소가 있다.

〈대한안과학회지 2016;57(11):1723-1730〉