

원발개방각녹내장 환자에서 브루크막 개방 최소 시신경 유두테 폭과 망막신경섬유층 두께의 진단력 비교

Diagnostic Accuracies of Bruch Membrane Opening-minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma

김소희¹ · 박건형¹ · 이지웅^{1,2}

So Hee Kim, MD¹, Keun Heung Park, MD¹, Ji Woong Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Busan, Korea
Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Purpose: To compare the diagnostic capability of Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness for the detection of primary open angle glaucoma.

Methods: Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) with 24 radial and 1 peripapillary B-scans centered on the Bruch membrane opening (BMO) was performed. Two SD-OCT parameters were computed globally and sectorally: (1) BMO-MRW, the minimum distance between BMO and internal limiting membrane; and (2) peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. The diagnostic performance of BMO-MRW and RNFL thickness were compared with receiver operating characteristic (ROC) analysis globally and sectorally. Areas under the ROC (AUC) were calculated and compared.

Results: One hundred fourteen eyes (52 healthy, 62 glaucomatous) of 114 participants were included. In global analyses, the performance of BMO-MRW was similar to that of RNFL thickness (AUC 0.95 [95% confidence interval {CI}, 0.91-0.99], and 0.95 [95% CI, 0.91-0.99], respectively, $p=0.93$). In sectoral analyses, the pair-wise comparison among the ROC curves showed no statistical difference for all sectors except for the superotemporal, superonasal, and nasal sectors, which had significantly larger AUCs in BMO-MRW compared to RNFL thickness ($p=0.03$, $p<0.001$, and $p=0.03$, respectively). The parameter with the largest AUC was the inferotemporal sector for both BMO-MRW and RNFL thickness (AUC 0.98 [95% CI, 0.96-1.00], and 0.98 [95% CI, 0.96-1.00], respectively, $p=0.99$).

Conclusions: Global BMO-MRW performed as well as global RNFL thickness for detection of glaucoma. In superotemporal, superonasal and nasal sectors, regional BMO-MRW performed better than regional RNFL thickness.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(7):836-845

Keywords: Bruch membrane opening-minimum rim width, Diagnostic capability, Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, Spectral-domain optical coherence tomography

■ Received: 2017. 4. 6.

■ Revised: 2017. 6. 17.

■ Accepted: 2017. 6. 30.

■ Address reprint requests to Ji Woong Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: glaucoma@pnu.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2017.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

녹내장은 망막신경섬유층과 시신경의 구조적인 손상이 점진적으로 선행되어 시야손상을 일으키는 질환으로, 망막 신경섬유층이 얇아지고 시신경유두 함몰이 커지는 특징을 갖는다. 망막신경섬유층결손과 시신경유두손상이 시야결손 보다 조기에 나타나며, 손상은 비가역적이기 때문에 망막 신경섬유층과 시신경유두의 손상을 조기에 발견하는 것이 매우 중요하고, 망막신경섬유층 검사, 빛간섭단층촬영 등의 정밀검사를 통해 가능하다.^{1,2}

© 2017 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.

안저검사나 안저사진 촬영으로 임상적으로 정의된 시신경 유두는 Elschnig's ring의 내측 가장자리 혹은 경계 조직으로 경계 지워지고, 해부학적 경계 조직은 공막이 브루크막(Brach membrane)으로 융합되는 둥근 띠 모양의 연결조직이다.³ 공초점주사레이저단층촬영기(confocal scanning laser tomography, CSLT)와 빛간섭단층촬영기(optical coherence tomography, OCT)를 이용하여 시신경유두와 망막신경섬유층을 관찰할 수 있다. 공초점주사레이저단층촬영기로 측정된 신경망막 시신경테 인자들은 임상적으로 관찰된 시신경유두경계에 근거한 지표들로서 녹내장의 진단과 경과관찰에 유용하게 사용되어 왔다.³ 또한 OCT를 이용하여 측정된 retinal nerve fiber layer (RNFL) 두께도 녹내장의 진단과 경과관찰에 유용하게 사용되고 있다.³

최근 기존의 안저사진, 안저검사 및 공초점주사레이저단층촬영기 등을 통해 정의된 시신경유두경계의 정확도에 대한 이의가 제기되고 있다.⁴ 첫 번째, SD-OCT를 이용한 연구를 통해 임상적으로 관찰된 시신경유두경계는 경계가 명확하게 지워지는 단순한 하나의 구조물이 아님을 알 수 있었다.⁴ 두 번째, 일부분의 시신경 유두에서 브루크막은 임상적 시신경유두경계보다 시신경유두 중심 방향으로 더 안쪽까지 확장되어 있는데, 이는 안저사진 상으로는 확인이 불가능하다.⁴ 해부학적으로 브루크막의 끝부분이 시신경유두테의 바깥 경계에 해당하고, 이는 안저사진으로 확인할 수 있는 시신경유두경계와 다르기 때문에 안저사진으로 평가되는 시신경유두테보다 더 얇을 수 있다. 따라서 Reis et al⁴은 현재의 시신경유두테 측정은 정확도와 해부학적 근거가 부족하다고 보고하고, 브루크막의 소실점 혹은 BMO를 시신경유두테의 새로운 경계로 정의하고, BMO에서부터 internal limiting membrane (ILM)까지의 최소거리인 BMO-MRW를 새로운 신경망막 시신경테 인자로 보고하였다.³ 최근 발표되고 있는 다양한 연구결과, BMO-MRW가 공초점주사레이저단층촬영기로 측정된 시신경테 면적(rim area) 혹은 OCT로 측정된 RNFL 두께보다 더 큰 녹내장 진단력을 가지고,^{3,5,6} 시야검사와 더 강한 관계를 가진다고 보고되었다.⁶⁻⁸

국내에서 SD-OCT로 측정된 RNFL 두께의 녹내장 진단력에 대한 연구들은 있으나, 아직 BMO-MRW의 녹내장 진단력을 분석하고, 이를 RNFL 두께의 녹내장 진단력과 비교한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 한국의 정상인과 원발개방각녹내장 환자를 대상으로 Spectralis OCT를 이용하여 측정한 BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력에 대해 비교 분석하고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 단면적 비교연구로서 원발개방각녹내장 환자로 진단 받은 62안과 정상안 52안을 대상으로 하였다. 본 연구에 대하여 부산대학교병원 임상윤리위원회의 승인을 받고(승인번호: 1510-001-034), 모든 환자들에게 임상연구에 대하여 충분히 설명하고 연구 참여를 위한 동의서를 받고 검사를 시행하였다. 모든 대상자는 병력 청취, 시력측정, 안축장길이측정, 세극등검사, 골드만압평 안압측정, 앞방각경 검사, 초음파를 이용한 중심각막두께측정(Pachymate; DGH technology Inc., Exton, PA, USA), Humphrey 자동 시야검사(Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA, Swedish Interactive Threshold Algorithm Standard Central 24-2), 그리고, 망막신경섬유층 및 시신경유두 촬영을 시행하였다.

원발개방각녹내장의 진단은 전방각경 검사에서 개방각 소견을 보이고, 특이적인 녹내장성 시신경손상과 이에 상응하는 녹내장성 시야결손을 보이는 경우로 정의하였다. 특이적인 녹내장성 손상이란, 시신경 유두 패임, 양안의 수직 유두함몰비 차이가 0.2 이상, 망막신경섬유층 결손을 동반한 경우로 정의하였다. Glaucomatous hemifield는 Humphrey 자동시야계 검사에서 pattern deviation plot에서 인접한 3개 이상의 점의 역치가 정상의 5% 미만으로 나타나고 그중 한 개 이상은 1% 미만이거나 혹은 1% 미만인 두 점이 연결되어 있을 때, 그리고 Glaucoma hemifield test에서 outside normal limit 소견을 보이거나 pattern standard deviation이 정상의 5% 이하로 분류되는 경우로 정하였고, 녹내장성 시야손상이라고 정의하였다. 시야검사는 신뢰도 지표상 주시상실이 20% 미만, 가음성과 가양성 반응이 15% 미만인 경우에만 분석에 포함되었다. 정상안은 안압이 21 mmHg 이하이고, 안압 상승의 기왕력이 없으며 녹내장성 시신경손상이 관찰되지 않고 시야 검사가 정상인 경우로 정의하였다. 또한 최대 교정시력 20/50 이상, 나이 18세 이상, 구면대응치가 -8디옵터보다 크고, 난시는 3디옵터보다 작은 환자를 대상으로 하였으며, 시야검사에 영향을 미칠 수 있는 망막질환이나 시신경질환을 동반한 경우, 합병증 없이 이루어진 백내장 수술을 제외한 이전의 안과 수술병력, 이전의 안외상력, 포도막염 등의 다른 안과적 병력이 있는 경우는 제외하였다. 녹내장군에서 기능적 손상의 분포를 알기 위해, 녹내장성 반시야 손상도 조사하였다. 녹내장성 반시야 손상(glaucomatous hemifield loss)은 반시야(hemifield)의 pattern deviation plot에서 인접한 3개 이상의 점의 역치가 정상의 5% 미만으로 나타나고, 그중 한 개 이상은 1% 미만이거나 혹은 1% 미만인 두 점이 연결되어 있을 때라고 정의하였다.

충분히 산동한 후, 숙련된 한 명의 검사자가 Spectralis OCT (소프트웨어 6.0 버전; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)로 촬영하였다. 눈추적 방식이 활성화된 상태에서 노이즈 감소를 위해 Automatic Real-Time (ART) 기능을 사용하여 이미지를 획득하였다. BMO-MRW의 측정을 위해 BMO 중심을 기준으로 15° 간격으로 24개의 방사상 B-scan이 시행되었고, 각각의 B-scan은 1,536개의 A-scan으로 이루어지고, 25번의 촬영이미지를 평균하여 이미지 정확도를 높였다. BMO-MRW는 BMO와 ILM 사이의 최소 거리로 정의되어, 각각의 B-scan 당 두 BMO-MRW 수치가

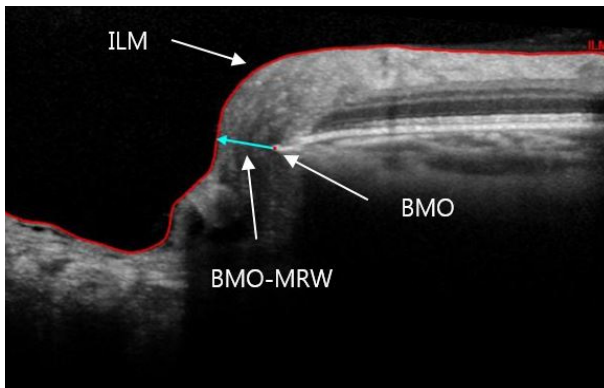


Figure 1. Neuroretinal rim parameters measured with Spectralis optical coherence tomography. B-scan illustrating Bruch membrane opening (BMO), and Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW), the minimum distance from BMO to the internal limiting membrane (ILM).

산출되어 평균값, 구열별(상이측, 이측, 하이측, 상비측, 비측, 하비측)로 계산되었다(Glaucoma Module Premium Edition, version 6.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). 필요할 경우 BMO와 ILM의 측정은 녹내장 전문의에 의해 수정되었다(Fig. 1).

BMO 중심을 기준으로 약 3.5 mm 지름의 768개의 A-scan으로 이루어진 원형 스캔을 이용하여 시신경 주위 RNFL 두께를 측정하였다. 원형 스캔은 100번의 촬영 이미지를 평균하여 이미지 정확도를 높였다. Spectralis OCT를 이용한 이미지 획득은 중심와와 BMO 중심을 연결한 선을 기준으로 촬영되었다. 모든 스캔은 연구자가 확인하여 필요시 수정하였고, 영상 화질 점수 > 20인 결과만을 분석 대상에 포함하였다.

본 연구에서 시신경 유두의 tilt와 torsion, 베타영역(zone β) 시신경유두주위위축의 존재 여부를 조사하였다. 시신경 유두의 tilt는 시신경의 긴 지름과 짧은 지름 사이의 비로 나타내었으며, 시신경 유두의 torsion은 시신경의 중심과 중심와를 연결한 선에 수직한 선이 시신경의 장축과 이루는 각으로 나타내었다. 상비측 torsion은 양수, 하이측 torsion은 음수로 표시하였고, 시신경 유두의 tilt와 torsion은 Image J (National institute of health, Bethesda, MD, USA)를 사용하여 측정하였다. 베타영역 시신경유두주위위축은 알파영역 시신경유두주위위축보다 시신경에 더 가까이 위치하고, 망막색소상피가 없거나 위축되어 공막 및 맥락막 혈관이 보이는 영역으로 정의하였다.⁹

데이터의 정규성 분포 검사는 Kolmogorov-Smirnov 분석

Table 1. Demographic and ocular characteristics of the included eyes

| | Normal group (n = 52 eyes) | Glaucoma patients (n = 62 eyes) | p-value |
|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------|
| Age (years) | 54.96 ± 13.69 | 60.88 ± 11.30 | 0.013* |
| Intraocular pressure (mmHg) | 14.54 ± 2.91 | 14.81 ± 3.27 | 0.648* |
| Central corneal thickness (μm) | 545.56 ± 39.04 | 540.78 ± 38.54 | 0.526* |
| Axial length (mm) | 23.79 ± 1.29 | 23.97 ± 1.50 | 0.889† |
| Spherical equivalent (diopter) | -0.96 ± 2.42 | -1.04 ± 2.70 | 0.984† |
| Gender (n) (male/female) | 24/28 | 34/28 | 0.356‡ |
| Eye laterality (n) (right/left) | 25/27 | 26/36 | 0.511‡ |
| Lens (n) (phakic/pseudophakic) | 48/4 | 57/5 | 0.941‡ |
| Visual field | | | |
| Mean deviation (dB) | -0.76 ± 1.74 | -7.64 ± 5.23 | <0.001† |
| Pattern standard deviation (dB) | 1.63 ± 0.45 | 7.33 ± 3.74 | <0.001† |
| Visual Field Index (%) | 99.1 ± 1.27 | 80.02 ± 16.49 | <0.001† |
| Comorbidity (n) | | | |
| Hypertension | 7 | 17 | 0.069‡ |
| Diabetes | 9 | 7 | 0.357‡ |
| Tilt ratio | 1.11 ± 0.09 | 1.11 ± 0.11 | 0.986* |
| Degree of rotation (°) | 2.35 ± 8.51 | 3.74 ± 9.03 | 0.404‡ |
| β-Zone PPA (n, %) | 11 (21.15) | 41 (66.13) | <0.001‡ |

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

PPA = parapapillary atrophy.

*Student's *t*-test; †Mann-Whitney *U*-test; ‡Chi-squared test.

을 이용하였다. 정상인과 원발개방각녹내장 환자군에서 측정된 평균 및 각 구역의 BMO-MRW와 RNFL 두께의 평균 값은 Student *t*-test 혹은 Mann-Whitney *U*-test로 비교하였다. 범주형 자료의 분석은 Chi-squared test를 이용하였다. Spectralis OCT를 이용하여 측정한 BMO-MRW와 RNFL 두께의 진단력은 전체평균, 구역별 평균 각각의 ROC curve를 그린 후 AUC를 산출하여 각각의 진단력을 비교하였다. 통계학적인 분석은 SPSS for Windows 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)과 MedCalc version 9.3.7.0 (MedCalc Software, Ma riakerke, Belgium)을 사용하였다. 유의수준 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

원발개방각녹내장 환자 62안, 정상인 52안이 본 연구에 참여하였고, 평균 나이는 각각 60.98 ± 11.38 세, 54.96 ± 13.69 세였다($p=0.013$). 검사 당시 골드만압평 안압계로 측정된 안압의 평균값은 녹내장안에서 14.81 ± 3.27 mmHg, 정상안에서 14.54 ± 2.91 mmHg였고($p=0.648$), 원발개방각 녹내장 환자들은 검사 당시 평균 2.39 ± 1.28 개의 안압 하강 점안약을 사용 중이었다. 시야검사 결과 Mean Deviation이 정상안에서 -0.76 ± 1.74 dB, 녹내장안에서 -7.64 ± 5.23 dB, Visual Field Index (VFI)가 각각 정상안 $99.10 \pm 1.27\%$, 녹내장안 $80.02 \pm 16.49\%$ 로 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$ for both) (Table 1). 두 군 간에 성별,

굴절력, 중심각막두께, 안축장 길이, 그리고 BMO 면적은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p \geq 0.36$ for all) (Table 1, 2).

Spectralis OCT를 이용하여 측정한 BMO-MRW 수치를 전체 평균값, 구역별 평균값으로 나누어 정상안과 녹내장안을 비교하였을 때, 전체 평균은 정상안, 녹내장안에서 각각 258.42 ± 49.84 μ m, 159.11 ± 44.02 μ m였다. 구역별 평균은 상이측에서 정상안은 261.86 ± 51.43 μ m, 녹내장안은 156.32 ± 63.13 μ m, 이측에서 정상안은 187.4 ± 45.06 μ m, 녹내장안은 129.12 ± 43.32 μ m였다. 하이측에서 BMO-MRW 수치는 정상안이 287.77 ± 55.7 μ m, 녹내장안이 126.24 ± 57.93 μ m였다. 상비측에서는 BMO-MRW이 정상안, 녹내장안에서 각각 303.23 ± 55.08 μ m, 194.03 ± 66.81 μ m, 비측에서 정상안은 271.23 ± 62.91 μ m, 녹내장안은 179.32 ± 52.82 μ m였다. 하비측에서 정상안은 305.29 ± 59.96 μ m, 녹내장안은 171.72 ± 58.78 μ m였고, 전체 평균과 구역별 평균 BMO-MRW 수치 모두 정상안이 녹내장안보다 통계적으로 유의하게 더 높았다($p<0.001$ for all) (Table 2).

Spectralis OCT를 이용하여 측정한 RNFL 두께의 전체 평균값은 정상안, 녹내장안에서 각각 97.62 ± 9.68 μ m, 68.11 ± 15.09 μ m였다. 구역별 평균은 상이측에서 정상안 128.56 ± 20.16 μ m, 녹내장안 87.53 ± 31.24 μ m였고, 이측에서 정상안 74.64 ± 12.49 μ m, 녹내장안 55.81 ± 15.02 μ m, 하이측에서 정상안 151.19 ± 16.74 μ m, 녹내장안 69.69 ± 30.34 μ m였다. 상비측에서는 정상안 20.75 ± 22.79 μ m, 녹내장안 88.79 ± 26.41 μ m, 비측에서는 정상안 74.08 ± 13.09 μ m,

Table 2. Comparison of global and regional Bruch membrane opening-minimum rim and retinal nerve fiber layer thickness measurements in the healthy and glaucomatous eyes

| OCT parameters | Normal group | Glaucoma patients | <i>p</i> -value |
|----------------|--------------------|--------------------|------------------|
| BMO-MRW | | | |
| BMO area | 2.14 ± 0.46 | 2.18 ± 0.39 | 0.627* |
| Global | 258.42 ± 49.84 | 159.11 ± 44.02 | $<0.001^*$ |
| Temporal | 187.4 ± 45.06 | 129.12 ± 43.32 | $<0.001^*$ |
| Superotemporal | 261.86 ± 51.43 | 156.32 ± 63.13 | $<0.001^*$ |
| Inferotemporal | 287.77 ± 55.7 | 126.24 ± 57.93 | $<0.001^\dagger$ |
| Nasal | 271.23 ± 62.91 | 179.32 ± 52.82 | $<0.001^\dagger$ |
| Superonasal | 303.23 ± 55.08 | 194.03 ± 66.81 | $<0.001^*$ |
| Inferonasal | 305.29 ± 59.96 | 171.72 ± 58.78 | $<0.001^\dagger$ |
| RNFL thickness | | | |
| Global | 97.62 ± 9.68 | 68.11 ± 15.09 | $<0.001^*$ |
| Temporal | 74.64 ± 12.49 | 55.81 ± 15.02 | $<0.001^*$ |
| Superotemporal | 128.56 ± 20.16 | 87.53 ± 31.24 | $<0.001^\dagger$ |
| Inferotemporal | 151.19 ± 16.74 | 69.69 ± 30.34 | $<0.001^\dagger$ |
| Nasal | 74.08 ± 13.09 | 62.26 ± 14.66 | $<0.001^*$ |
| Superonasal | 120.75 ± 22.79 | 88.79 ± 26.41 | $<0.001^*$ |
| Inferonasal | 107.62 ± 20.2 | 70.63 ± 20.2 | $<0.001^*$ |

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

OCT = optical coherence tomography; BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; BMO = Bruch membrane opening; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Student's *t*-test; † Mann-Whitney *U*-test.

Table 3. Areas under receiver operating characteristic curves (95% confidence interval) for Bruch membrane opening-minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness

| Parameter | BMO-MRW | RNFL thickness | p-value* |
|----------------|---------------------|---------------------|----------|
| Global | 0.951 (0.911-0.991) | 0.953 (0.914-0.992) | 0.932 |
| Temporal | 0.832 (0.759-0.906) | 0.866 (0.797-0.935) | 0.371 |
| Superotemporal | 0.914 (0.861-0.967) | 0.852 (0.785-0.920) | 0.033 |
| Inferotemporal | 0.981 (0.959-1.000) | 0.981 (0.960-1.000) | 0.991 |
| Nasal | 0.889 (0.829-0.949) | 0.720 (0.627-0.813) | <0.001 |
| Superonasal | 0.897 (0.840-0.954) | 0.815 (0.738-0.893) | 0.032 |
| Inferonasal | 0.950 (0.908-0.992) | 0.908 (0.855-0.961) | 0.178 |

BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*p-value obtained from the pairwise comparison between 2 parameters.

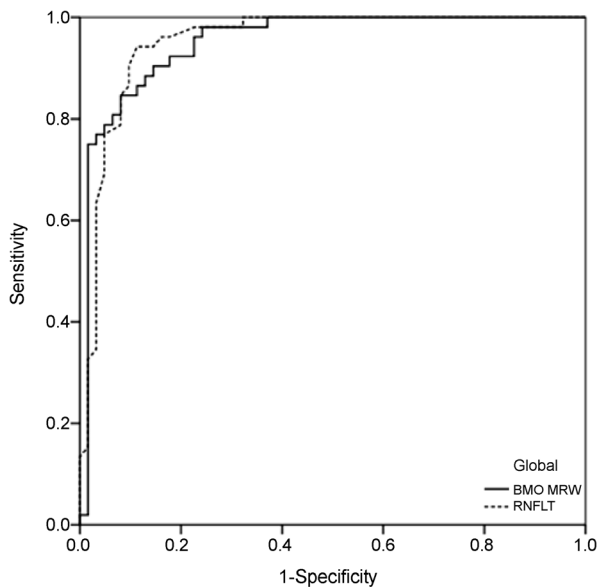


Figure 2. The receiver operating characteristic (ROC) curves. ROC curves illustrating the diagnostic performance of global Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT).

녹내장안 $62.26 \pm 14.66 \mu\text{m}$ 였다. 하이측에서는 정상안 $107.62 \pm 20.2 \mu\text{m}$, 녹내장안 $70.63 \pm 20.2 \mu\text{m}$ 였다. 전체 평균 및 구역별 평균 RNFL 두께 수치 모두 녹내장안에서 정상안보다 통계학적으로도 유의하게 더 작았다($p < 0.001$ for all) (Table 2).

BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력은 전체 평균 수치의 경우, 모두 AUC 0.95 (95% CI, 0.91-0.99)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3) (Fig. 2). BMO-MRW와 RNFL 두께의 구역별 평균 수치의 녹내장 진단력은 상이측에서 BMO-MRW가 AUC 0.91 (95% CI, 0.86-0.97)로 RNFL 두께의 AUC 0.85 (95% CI, 0.78-0.92)보다 높았고, 상비측에서 BMO-MRW가 AUC 0.90 (95% CI, 0.84-0.95), RNFL 두께가 AUC 0.82 (95% CI, 0.74-0.89)로 BMO-MRW의 AUC가 더 높았다. 비측에서도 BMO-MRW가 AUC 0.89

(95% CI, 0.83-0.95), RNFL두께가 AUC 0.72 (95% CI, 0.63-0.81)로 BMO-MRW가 RNFL두께보다 높은 AUC값을 나타내어 통계학적으로도 유의하게 더 우수한 녹내장 진단력을 나타내었다(Table 3) (Fig. 3).

95%의 특이도를 기준으로 BMO-MRW와 RNFL 두께의 민감도를 비교하였을 때, 상이측 구역에서 BMO-MRW의 민감도는 77.42%, RNFL 두께의 민감도는 50.00%, 상비측 구역에서 BMO-MRW의 민감도가 62.90%, RNFL 두께의 민감도는 36.77%, 그리고 비측 구역에서 BMO-MRW의 민감도가 45.16%, RNFL 두께의 민감도는 29.35%로 BMO-MRW의 민감도가 RNFL 두께의 민감도보다 1.54배(비측), 1.55배(상이측), 그리고 1.71배(상비측) 더 높았다(Table 4).

시신경 유두의 tilt는 정상군에서 1.11 ± 0.09 , 녹내장안에서 1.11 ± 0.11 이었다($p=0.986$). 시신경 유두의 torsion은 정상군에서 $2.35 \pm 8.51^\circ$, 녹내장안에서 $3.74 \pm 9.03^\circ$ 였다($p=0.404$). 베타영역 유두주위 위축은 정상안 52안 중 11안 (21.15%), 녹내장안 62안 중 41안(66.13%)에서 관찰되었다($p < 0.001$). 녹내장성 반시야 결손은 녹내장안 62안 중, 상측 반시야결손만 있는 경우가 26안, 하측 반시야결손만 있는 경우가 7안이었고, 상하측 반시야 결손이 모두 있는 경우가 29안이었다.

고 찰

본 연구결과 원발개방각녹내장 환자에서 Spectralis OCT로 측정된 BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력은 전체 평균 수치에서는 유의한 차이가 없었다. 그러나 상이측, 상비측, 비측 구역에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력이 RNFL 두께보다 더 높았다. 전체 평균 BMO-MRW의 진단력은 AUC 0.95 (95% CI, 0.91-0.99)이고, RNFL 두께의 진단력은 AUC 0.95 (95% CI, 0.91-0.99)로 두 인자들 간에 유의한 차이가 없었다($p=0.93$). 구역별 평균 BMO-MRW의 진단력은 상이측에서 BMO-MRW가 AUC 0.91 (95% CI, 0.86-0.97)로 RNFL 두께의 AUC 0.85 (95% CI, 0.78-0.92),

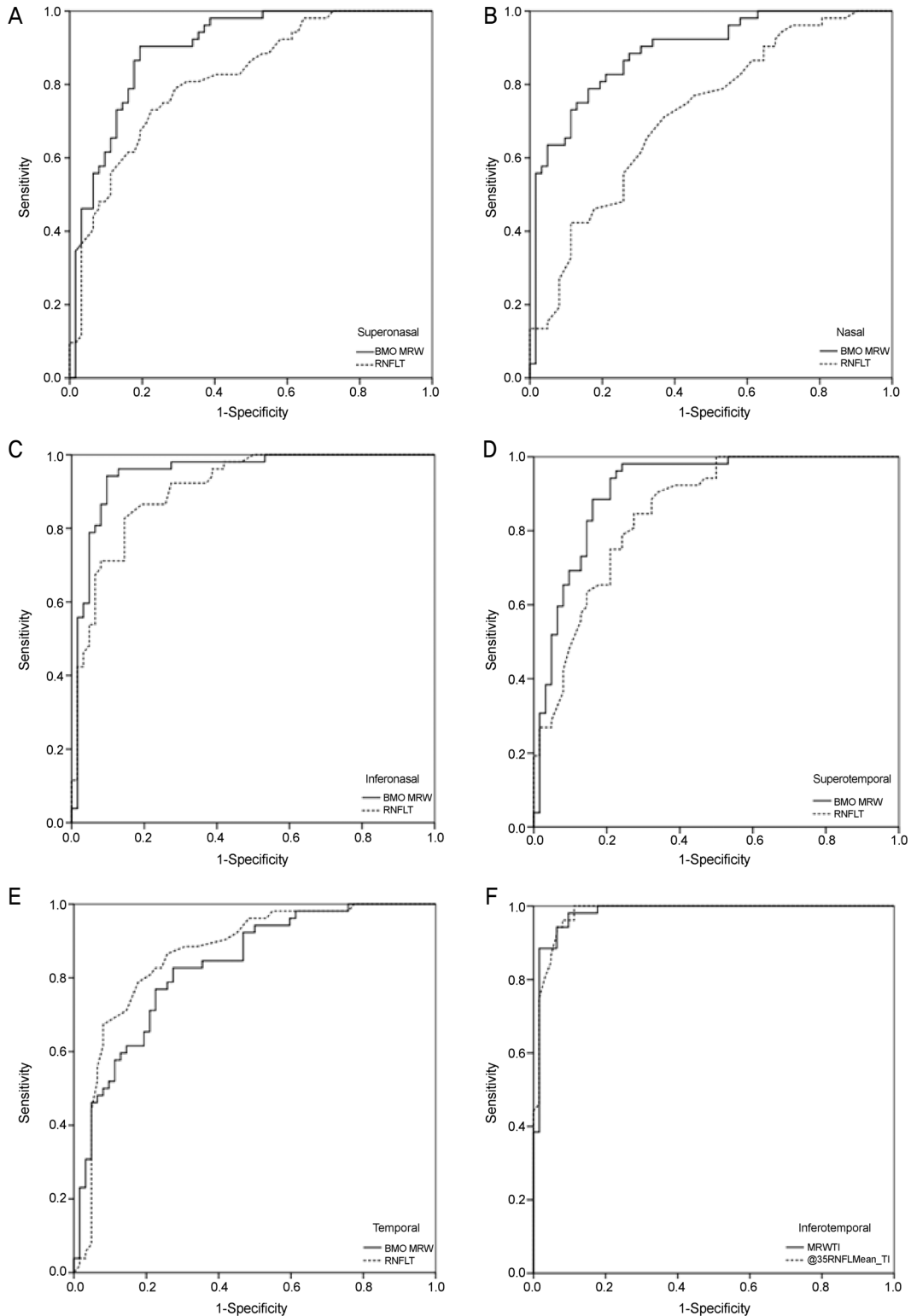


Figure 3. The receiver operating characteristic curves illustrating the diagnostic performance of sectoral Bruch membrane opening-minimum rim width (BMO-MRW) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT). (A) Superonasal. (B) Nasal. (C) Inferonasal. (D) Superotemporal. (E) Temporal. (F) Inferotemporal.

상비측에서 BMO-MRW가 AUC 0.90 (95% CI, 0.84-0.95), RNFL 두께가 AUC 0.82 (95% CI, 0.74-0.89), 비측에서

BMO-MRW가 AUC 0.89 (95% CI, 0.83-0.95), RNFL 두께가 AUC 0.72 (95% CI, 0.63-0.81)로 BMO-MRW가 RNFL

Table 4. Sensitivities and specificities set at 80% and 95% according to Bruch membrane opening-minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness

| | BMO-MRW | | RNFL thickness | |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Specificity at 80% | Specificity at 95% | Specificity at 80% | Specificity at 95% |
| Global | 93.55 | 77.42 | 91.94 | 84.84 |
| Temporal | 72.58 | 40.32 | 80.32 | 52.58 |
| Superotemporal | 85.48 | 77.42 | 73.87 | 50.00 |
| Inferotemporal | 98.39 | 90.32 | 96.99 | 91.94 |
| Nasal | 80.65 | 45.16 | 45.32 | 29.35 |
| Superonasal | 82.26 | 62.90 | 69.03 | 36.77 |
| Inferonasal | 93.55 | 87.10 | 85.48 | 61.29 |

Values are presented as percentage (%).

BMO-MRW = Bruch membrane opening-minimum rim width; RNFL = retinal nerve fiber layer.

두께보다 통계학적으로도 유의하게 더 우수한 녹내장 진단력을 보였다($p \leq 0.033$ for all). 본 연구에서 비측에서의 BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력의 일치도가 다른 사분면보다 낮게 관찰되었다. 이는 비측에서 RNFL 두께의 녹내장 진단력이 AUC 0.72로 다른 다섯 개의 사분면에서의 AUC와 비교했을 때 낮은 것과 관련이 있으며, 레이저 광선의 입사각으로 인하여 비측 사분면이 어두운 것과 관련이 있다고 하였다.¹⁰

본 연구의 결과는 107명의 개방각녹내장 환자와 48명의 정상인을 대상으로 BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력을 비교한 이전 연구의 결과와 유사하다. Chauhan et al³은 전체 평균수치뿐만 아니라 상비측을 제외한 모든 구역에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력이 RNFL 두께보다 높다고 보고하였다.³ 그들의 연구에서 95% 특이도일 때, 전체 평균 수치의 민감도는 BMO-MRW가 81%, RNFL 두께가 70%였다. 구역별로 95% 특이도일 때, BMO-MRW의 민감도는 54-79%였고, RNFL 두께의 민감도는 35-64%였다.

이전의 연구에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력이 RNFL 두께보다 더 좋은 이유를 아래와 같이 제시하고 있다. Chauhan et al³은 신경 손상 후 발생하는 조직 재형성의 정도와 방법이 시신경 유두와 RNFL이 다르고, 시신경 유두의 변화가 이를 더 정확히 반영한다고 주장하였다.³ 따라서 BMO-MRW가 RNFL의 변화보다 더 선행하여 시신경유두의 구조적 변화를 더 민감하게 반영할 수 있고, RNFL의 변화와 직접적인 관련이 없을 수도 있다고 하였다. 또한 시신경유두 주위 망막의 측정점은 시신경 유두의 측정점과 위치상으로 관련이 부족할 수도 있으므로, 두 인자 간에 녹내장 진단력의 차이가 있을 수 있을 것으로 생각된다.^{11,12}

본 연구의 분석에 사용된 모든 Spectralis OCT 이미지는 중심와와 BMO 중심을 연결한 선(Fovea-BMO axis, FoBMO axis)을 기준으로 촬영되고, 이 FoBMO axis를 기준으로 시신경 유두의 구역이 결정되었다. He et al¹³과 Chauhan and Burgoyne¹⁴은 개인별로 시신경유두와 중심와의 위치 관계

는 매우 다양하고, 안구회선으로 인해 개인의 혹은 개인별 측정 변동이 나타날 수 있으므로, 이를 최소화하기 위해 OCT 이미지 촬영과 분석은 이미지에 수평축에 평행한 선이 아니라 FoBMO axis를 기준으로 사용할 것을 제시하였다. 따라서 본 연구에서 확인된 BMO-MRW, RNFL 두께의 우수한 녹내장 진단능력은 이미지 촬영과 분석에 FoBMO axis를 사용함으로써, 개인 간 차이로 인해 발생할 수 있는 오차를 최소화하고, 데이터의 신뢰구간을 좁혀 인자들의 진단력 및 정확도를 향상시켰을 것으로 생각된다.^{13,14}

최근 Malik et al¹⁵은 근시를 가진 녹내장 환자 56명과 녹내장성 시신경 손상이 없는 정상 근시 대조군 74명에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력을 분석하였다. Malik et al¹⁵은 근시안에서 Spectralis OCT로 측정된 BMO-MRW가 CSLT로 측정된 시신경유두에 면적보다 더 우수하였고, RNFL 두께와는 유사하였으며, 구역별로 분석하였을 때, 하이측에서 BMO-MRW의 녹내장 진단력이 RNFL 두께보다 더 높았다고 보고하였다. 90% 특이도에서 전체 평균 시신경유두에 면적의 민감도 30.0%, BMO-MRW와 RNFL 두께의 민감도는 71.4%로 Chauhan et al³의 연구와 본 연구의 결과들보다는 낮았다. Malik et al¹⁵은 근시안에서 CSLT로 측정된 시신경유두에 면적의 녹내장 진단능력이 낮은 이유는 다음과 같이 설명하였다. 첫째, 공막 터널로 비스듬하게 들어가는 시신경 섬유, 둘째, 유두함몰이 얇고 기울어져 있어 유두함몰과 시신경유두테의 경계 확인이 어려운 점, 셋째, 근시안에서 종종 발견되는 큰 시신경주위위축, 넷째, 비정상적으로 크거나 작은 근시안의 시신경 유두 크기로 인해 임상적으로 결정된 시신경유두경계를 바탕으로 한 시신경유두테 면적의 녹내장 진단능력이 감소한다고 보고하였다.¹⁵

Danthurebandara et al⁸은 1° 간격으로 세분화하여 도출된 BMO-MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단력을 본 연구에서 사용된 구역별 수치의 녹내장 진단력과 비교하였는데, BMO-MRW의 구역별 수치의 녹내장 진단력은 87%의 민감도와 92%의 특이도를 나타내었고, 1° 간격으로 검출된

수치를 이용한 방법은 동일한 92%의 특이도에서 88%의 민감도를 나타내었다.⁸ 구역별 RNFL 두께의 녹내장 진단력은 민감도 85%, 특이도 95%를, 1° 간격으로 검출된 수치를 이용한 방법은 민감도 83%, 특이도 95%를 나타냈다. 따라서 구역별로 분석하는 것과 1° 간격으로 분석하는 방법 간에 녹내장 진단력은 차이가 없었고, 이러한 결과는 BMO-MRW와 RNFL 두께 변화는 구역별로 분석하여도 감지될 정도로 충분히 넓고, 깊게 나타난다는 것을 시사한다.

현재 시신경유두경계를 기반으로 정의한 시신경유두테는 안저검사로 관찰되는 시신경유두경계를 기준으로 하며, 시신경유두경계가 실제 해부학적 경계를 갖고, 깊이, 면적, 부피 측정이 가능하다는 가정하에 정의된다. Chauhan et al.³은 최근 안저검사로 관찰되는 시신경유두가 실제 구조와 일치하지 않고, 안저검사와 안저촬영으로는 보이지 않지만 SD-OCT로 브루크막과 그 종결점을 감지하여 이것이 실제 시신경유두경계 조직이라고 보고하였다.³ 이 두 가지 이유로, 현재까지 널리 사용되던 녹내장 환자 및 정상인의 시신경유두 기반의 시신경유두테 조직 측정은 중요한 오류가 있다고 할 수 있다. 또한 시신경유두경계는 경계가 명확하게 지워지는 단순한 하나의 구조물이 아니므로 안저검사를 통해 확인한 경계는 그 정확도가 떨어지고, 일부분의 시신경 유두에서 브루크막은 안저검사로 관찰되는 시신경유두경계보다 시신경유두 중심 방향으로 더 안쪽까지 확장되어 있어 이는 안저검사만으로는 확인이 불가능하다.⁴ 그러나 BMO-MRW는 SD-OCT로 확인된 확실한 해부학적 구조물로부터 측정되고, 시신경 축삭의 껍적을 고려하므로, 시신경 유두 함몰과 시신경유두테를 구분하는 임의의 기준면으로부터 자유롭다는 장점이 있다. 따라서 BMO-MRW를 이용하여 녹내장을 진단하는 것은 기존의 안저검사로 시신경유두테를 확인하는 방법보다 더 높은 정확도와 진단력을 가질 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 녹내장군의 기능적 손상의 분포를 조사한 결과 녹내장안 62안 중, 상측 반시야 결손만 있는 경우가 26안, 하측 반시야 손상만 있는 경우가 7안, 상하측 반시야 결손 모두 있는 경우가 29안에서 발견되어, 시야검사 결과 상측 반시야 결손을 가진 환자가 더 많은 것으로 조사되었다.

녹내장성 시야손상이 상하측 시야 중에서 단측에만 국한된 경우에 시야가 정상인 망막 부분에서도 RNFL, 황반부 신경절세포 복합체(macular ganglion Cell complex, mGCC), 시신경유두주위와 황반 혈관의 밀도가 감소되어 있다는 보고들이 있다.¹⁶⁻¹⁹ Fortune et al.^{20,21}은 영장류를 대상으로 한 종적 연구에서 BMO-MRW와 같은 시신경 유두 인자들이 시신경 유두 주위 인자인 RNFL보다 녹내장성 시신경 손상에 더 민감하게 반응한다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서

는 상측 시야 손상에 비해 적은 빈도로 발견된 하측 시야와 상호 대응되는 상측의 구조적 손상을 BMO-MRW가 RNFL 두께보다 더 민감하게 반영하여 상측의 BMO-MRW가 RNFL 두께보다 더 나은 진단력을 보인 것으로 추정된다.

또한, 이전의 RNFL 두께 측정의 재현성을 연구한 보고들에서 비측의 RNFL 두께 측정 재현성은 다른 구역에 비해 낮고, 이는 레이저 광선의 입사각으로 인하여 비측 사분면이 어두운 것과 관련이 있다고 하였다.¹⁰ 비측에서 이러한 낮은 측정 재현성은 비측에서 RNFL 두께의 낮은 녹내장 진단력과 관련 있을 수 있다.²²⁻²⁴ 이에 반해 현재 심사중인 본 연구 그룹의 연구에서 비측 BMO-MRW 측정 재현성은 Intraclass correlation coefficient (ICC) 0.997로 이전에 보고된 RNFL 두께 측정 재현성(ICC 0.879-0.962)보다 더 높음이 확인되어, 측정 재현성의 차이도 녹내장 진단능력에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 원발개방각녹내장 환자와 대조군의 평균 나이는 각각 60.88 ± 11.30 세, 54.96 ± 13.69 세로 녹내장 환자가 더 고령이었다. 따라서 본 연구에서 분석대상인 구조적 인자들이 더 좋은 녹내장 진단능력 결과를 나타내었을 가능성이 있다. 그러나 Spectralis OCT로 측정된 BMO-MRW와 RNFL 두께의 비교는 동일한 환자군에서 시행되었으므로, 이러한 나이 차이로 인해 구조적 인자의 상대적인 비교 결과는 영향을 받지 않았을 것으로 생각된다.³

결론적으로, 본 연구를 통해 한국인 원발개방각녹내장 환자에서 BMO-MRW가 RNFL 두께와 유사하게 우수한 녹내장 진단력을 가지고, 일부 구역에서는 더 우수한 진단력을 보인다는 것을 알 수 있었다. 본 연구 결과, BMO-MRW는 한국인 원발개방각녹내장 환자의 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Sommer A, Miller NR, Pollack I, et al. The nerve fiber layer in the diagnosis of glaucoma. Arch Ophthalmol 1977;95:2149-56.
- 2) Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol 1982;100:135-46.
- 3) Chauhan BC, O'Leary N, Almobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. Ophthalmology 2013;120:535-43.
- 4) Reis AS, Sharpe GP, Yang H, et al. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. Ophthalmology 2012;119:738-47.
- 5) Mizumoto K, Goshio M, Zako M. Correlation between optic nerve head structural parameters and glaucomatous visual field indices. Clin Ophthalmol 2014;8:1203-8.

- 6) Pollet-Villard F, Chiquet C, Romanet JP, et al. Structure-function relationships with spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2953-62.
- 7) Gardiner SK, Ren R, Yang H, et al. A method to estimate the amount of neuroretinal rim tissue in glaucoma: comparison with current methods for measuring rim area. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:540-9.e1-2.
- 8) Danthurebandara VM, Sharpe GP, Hutchison DM, et al. Enhanced structure-function relationship in glaucoma with an anatomically and geometrically accurate neuroretinal rim measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;56:98-105.
- 9) Kim M, Kim TW, Weinreb RN, Lee EJ. Differentiation of parapapillary atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120:1790-7.
- 10) Knighton RW, Qian C. An optical model of the human retinal nerve fiber layer: implications of directional reflectance for variability of clinical measurements. *J Glaucoma* 2000;9:56-62.
- 11) Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:369-80.
- 12) Jeoung JW, Kim TW, Kang KB, et al. Overlapping of retinal nerve fibers in the horizontal plane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1753-7.
- 13) He L, Ren R, Yang H, et al. Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PLoS One* 2014;9:e92225.
- 14) Chauhan BC, Burgoyne CF. From clinical examination of the optic disc to clinical assessment of the optic nerve head: a paradigm change. *Am J Ophthalmol* 2013;156:218-27.e2.
- 15) Malik R, Belliveau AC, Sharpe GP, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and scanning laser tomography for identifying glaucoma in myopic eyes. *Ophthalmology* 2016;123: 1181-9.
- 16) Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with glaucoma and single-hemifield visual field defect. *Ophthalmology* 2017;124:709-19.
- 17) Kook MS, Sung K, Kim S, et al. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1167-70.
- 18) Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma* 2012;21:318-25.
- 19) Na JH, Kook MS, Lee Y, et al. Detection of macular and circum-papillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:595-602.
- 20) Fortune B, Hardin C, Reynaud J, et al. Comparing optic nerve head rim width, rim area, and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness to axon count in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT404-12.
- 21) Fortune B, Reynaud J, Hardin C, et al. Experimental glaucoma causes optic nerve head neural rim tissue compression: a potentially important mechanism of axon injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4403-11.
- 22) Lee SH, Kim SH, Kim TW, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the test-retest function of spectral OCT/SLO in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2010;19:637-42.
- 23) Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5724-30.
- 24) Hwang YH, Song M, Kim DW, Uhm KB. Retinal nerve fiber layer thickness measurement repeatability for cirrus HD-OCT retinal tracking system during eye movement. *J Glaucoma* 2016;25:e214-9.

= 국문초록 =

원발개방각녹내장 환자에서 브루크막 개방 최소 시신경 유두테 폭과 망막신경섬유층 두께의 진단력 비교

목적: 원발개방각녹내장 환자에서 브루크막 개방 최소 시신경 유두테 폭(Brach membrane opening–minimum rim width, BMO–MRW)과 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL) 두께 간의 진단력을 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Spectral Domain Optical Coherence Tomography, SD–OCT)인 Spectralis OCT® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 사용하여 브루크막 개방(Brach membrane opening, BMO)을 중심으로 24방향의 방사형, 1개의 유두 주위 B–scan을 시행하였다. BMO와 내경계막(internal limiting membrane, ILM) 사이의 최소거리와 RNFL 두께에 대하여 전체 평균 및 구역별 평균을 구하였다. 전체 평균 및 구역별 평균 BMO–MRW와 RNFL 두께의 녹내장 진단능력 비교는 area under the receiver operating characteristic curve (AUC)로 분석하였다.

결과: 114안(정상 52안, 녹내장 62안)이 연구에 포함되었다. 전체 평균 BMO–MRW의 진단력은 RNFL 두께의 진단력과 통계적으로 유의한 차이는 없었다(AUC 0.95 [95% confidence interval {CI}, 0.91–0.99], 0.95 [95% CI, 0.91–0.99], $p=0.93$). 구역별 평균은 상이측, 상비측, 비측 구역에서 BMO–MRW가 RNFL 두께보다 더 높은 녹내장 진단력을 보였고($p=0.033$, $p<0.001$, $p=0.032$), 나머지 구간에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 가장 큰 AUC를 갖는 것은 BMO–MRW와 RNFL 두께 모두에서 하이측 영역이었다(AUC 0.98 [95% CI, 0.96–1.00], 0.98 [95% CI, 0.96–1.00], $p=0.99$).

결론: 한국인 원발개방각녹내장 환자에서 전체 평균 BMO–MRW는 전체 평균 RNFL 두께와 유사한 녹내장 진단능력을 나타내었다. 상이측, 상비측과 비측 영역에서 BMO–MRW는 RNFL 두께보다 더 우수한 녹내장 진단력을 보였다.

〈대한안과학회지 2017;58(7):836–845〉
