

## 혈관빛간섭단층촬영을 이용한 정상인과 당뇨병망막병증 환자에서의 망막중심오목 무혈관부위 분석

### Optical Coherence Tomography-angiography: Comparison of the Foveal Avascular Zone between Diabetic Retinopathy and Normal Subjects

김인근<sup>1</sup> · 이주은<sup>2</sup>

In Geun Kim, MD, PhD<sup>1</sup>, Joo Eun Lee, MD, PhD<sup>2</sup>

제승연 안과<sup>1</sup>, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실<sup>2</sup>

*J Eye Center<sup>1</sup>, Busan, Korea*

*Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>2</sup>, Busan, Korea*

**Purpose:** To evaluate the effectiveness of optical coherence tomography angiography (OCTA) in investigating changes in the area of the foveal avascular zone (FAZ) in patients with diabetic retinopathy (DR) and normal subjects.

**Methods:** Eighty-five eyes of 50 DR patients and 50 eyes of 25 normal subjects were included. OCTA images of the FAZ were acquired using the split-spectrum amplitude decorrelation angiography algorithm of Optovue Avanti RTVue XR OCT. Patients were divided into three groups according to DR severity: mild-to-moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group, severe NPDR group, and proliferative DR group. The area of the FAZ was measured using built-in software and was compared between the patients and normal subjects and among the three groups.

**Results:** The area of the FAZ in patients with diabetic retinopathy ( $0.46 \text{ mm}^2$ ) was significantly larger than that in normal subjects ( $0.30 \text{ mm}^2$ ,  $p = 0.001$ ). A significant difference was observed depending on DR severity:  $0.40 \text{ mm}^2$  in the mild-to-moderate NPDR group,  $0.45 \text{ mm}^2$  in the severe NPDR group, and  $0.53 \text{ mm}^2$  in the PDR group ( $p = 0.03$ ). Correlation between area of the foveal avascular zone and visual acuity showed a tendency toward reduction in visual acuity ( $p = 0.002$ ).

**Conclusions:** OCTA effectively detected changes in the FAZ area in DR patients. OCTA has the potential to be used for non-invasive quantification and monitoring of the FAZ.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):952-959

**Keywords:** Diabetic retinopathy, Foveal avascular zone, Optical coherence tomography angiography

당뇨망막병증은 시력 저하의 가장 흔한 원인 중 하나이

다.<sup>1</sup> 당뇨 황반허혈은 당뇨망막병증에서의 중요한 지표로 망막 모세혈관의 막힘, 위축으로 나타나고<sup>2</sup> 이러한 황반허혈은 vascular endothelial growth factor를 증가시켜 결과적으로 당뇨 황반 부종을 야기하며 결국 시력의 소실을 일으킨다.<sup>3,4</sup> 심한 경우에는 광범위한 망막 허혈이 영구적인 시력의 상실을 일으키기도 한다.<sup>5,6</sup> 황반허혈의 중요성은 1970년대 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography, FAG)을 기반으로 한 많은 연구에서 밝혀졌다.<sup>7,8</sup>

지난 50년 동안 FAG는 망막 및 맥락막 혈관을 관찰하는데 가장 널리 이용되어 왔다. FAG는 당뇨망막병증을 평가

■ Received: 2017. 5. 2.      ■ Revised: 2017. 7. 10.

■ Accepted: 2017. 7. 28.

■ Address reprint requests to Joo Eun Lee, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Inje University Haeundae Paik  
Hospital, # 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea  
Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-3534  
E-mail: jooeun2@paik.ac.kr

\* This work was supported by Grant from Inje University, 2011.

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

© 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.

함에 있어서 망막혈관의 변화에 대한 많은 유용한 정보를 주어 당뇨망막병증의 진단 및 치료에 없어서는 안 될 장비가 되었다. 그러나 이러한 FAG도 여러 제약이 있다. 침습적으로 혈관에 조영제를 투여해야 한다는 점 이외에도 조영제로 인한 오심, 구토 및 심한 과민성 쇼크가 발생할 수 있다. 그리고 FAG는 2차원적인 단면만 보여 주어서 표층 모세혈관층(superficial retinal capillary plexus)과 심층 모세혈관층(deep retinal capillary plexus) 같은 망막 각층의 혈관 구조를 볼 수 없고 조영제는 손상 받은 혈관을 통해 누출되어 혈관 및 주변 구조를 가리기 때문에 병변 부위를 정확히 관찰할 수 없다는 단점도 있다.

Optical coherence tomography (OCT)는 망막의 단면 구조를 잘 보여주어 망막 부종과 같은 망막의 구조적인 변화를 쉽게 관찰할 수 있게 되었다. 따라서 OCT는 당뇨망막병증의 진단 및 경과 관찰에 없어서는 안 되는 진단 기구가 되었지만 아직 망막의 혈액 순환을 알 수 없어 망막의 허혈을 관찰하는 데 이용되지 못하고 있었다. OCT의 발전에 힘입어 혈관빛간섭단층촬영(OCT angiography, OCTA)이 소개되었고 이를 통해 조영제 없이 망막혈관의 형태를 관찰할 수 있게 되었으며, 특히 망막중심오목 무혈관부위(foveal avascular zone, FAZ)는 비교적 선명하게 관찰할 수 있게 되었다.<sup>9</sup> 본 연구에서는 OCTA를 이용하여 당뇨망막병증 환자와 정상인의 FAZ를 측정하여 비교하고, OCTA의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

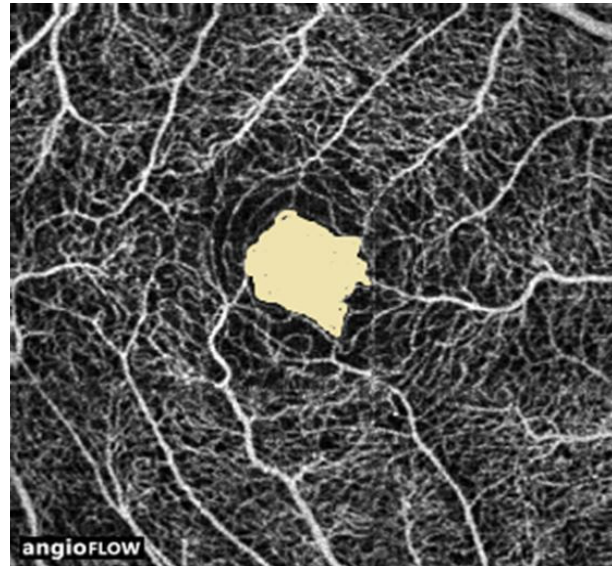
2014년 12월부터 2015년 2월까지 본원에 내원한 당뇨망막병증 50명 85안에서 혈관빛간섭단층촬영을 시행하여 정상 대조군 25명 50안과 비교하였다. 본 연구는 헬싱키 선언을 준수하여 시행되었으며, 기관 임상연구심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다(승인번호: HPIRB 2016-10-022-002).

당뇨망막병증의 진단은 안저 관찰 및 안저 사진을 기준으로 하였다. International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macula Edema Disease Severity Scales<sup>10</sup>에 따라 경도 비증식당뇨망막병증(mild non proliferative diabetic retinopathy, mild NPDR), 중등도 비증식당뇨망막병증(moderate NPDR), 심한 비증식당뇨망막병증(severe NPDR), 그리고 증식당뇨망막병증(proliferative diabetic retinopathy, PDR)으로 분류하였다. 그중 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군, 심한 비증식당뇨망막병증군, 그리고 증식당뇨망막병증군, 총 3군으로 분류하였다. 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군은 망막에 점상 망막출혈이 관찰되지만 심한 비증식당뇨

망막병증군보다 덜 관찰되는 경우로 정의하였고 심한 비증식당뇨망막병증군은 4분면 모두에서 망막출혈이 관찰되는 경우, 2분면에서 정맥염주(venous beading)가 관찰되는 경우, 또는 1분면에서 망막내 미세혈관이상(intraretinal microvascular abnormality)이 관찰되지만 증식당뇨망막병증의 증거가 없는 경우로 정의하였다. 증식당뇨망막병증군은 신생혈관, 유리체 출혈, 망막 앞 출혈, 홍채 신생혈관이 있는 경우로 정의하였다.<sup>10</sup> 당뇨망막병증은 경도-중등도의 비증식당뇨망막병증군(mild-moderate NPDR), 심한 비증식당뇨망막병증군(severe NPDR), 증식당뇨망막병증군(PDR)의 3군으로 나누어 각 군 간의 중심와 무혈관 부위의 면적을 비교하였다.

백내장, 당뇨망막병증 이외에 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 안질환을 가지고 있는 경우는 연구에서 제외하였으며, 고혈압 같은 심혈관계 질환 역시 혈관에 영향을 줄 수 있어 제외하였다. 조사기간 중에 안내수술을 받은 경우도 역시 연구에서 제외하였고 조사기간 중에 안내주사를 맞은 경우도 연구에서 제외하였다. OCT 상에서 황반 중심 망막두께가 300  $\mu\text{m}$  이상인 경우를 황반부종이라 정의하였다.

OCTA는 RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, CA, USA)를 이용하여 촬영하였으며, 황반부를 중심으로 한 3 × 3 mm, 6 × 6 mm 영상을 분석에 이용하였다. 단면 영상은 내경계막(internal limiting membrane) 아래로 3  $\mu\text{m}$ 에서 내망상층(inner plexiform layer) 아래 15  $\mu\text{m}$ 의 범위에



**Figure 1.** Foveal avascular zone (FAZ) measured by optical coherence tomography angiography. Optical coherence tomography angiography clearly shows the area of the FAZ of the superficial retinal capillary plexus around the fovea. The margin of the FAZ was automatically demarcated and the area was measured by the built-in software.

서 표면 망막모세혈관 영상을 얻었다.

FAZ는 망막중심오목 근처의 표층 모세혈관층(superficial capillary plexus) 사이의 범위를 측정하였고 그 범위의 양적인 측정은 RTVue XR Avanti (Optovue Inc., Fremont, CA, USA)에 내장되어 있는 Angio Analytics (Optovue) 프로그램을 이용하였다. 이 프로그램은 측정된 영상에서 혈관 부위, 무혈관 부위, 혈관의 면적에 대한 수치를 제공해 준다. 원하는 부위의 혈관 경계부위를 지정하면 프로그램은 그 혈관 사이의 면적을 자동으로 계산하여 그 수치를 보여준다. FAZ의 면적은 mm<sup>2</sup>로 표시하였고 평균 ± 표준편차로 표시하였다(Fig. 1).

통계적인 분석은 SPSS version 16.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 두 군 간의 FAZ 면적의 비교는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하였다. 세 군 간의 FAZ 면적의 비교는 Kruskal-Wallis test를 이용하였으며, 이후 사후검정으로 Mann-Whitney *U*-test를 이용하여 각각의 두 군 사이의 차이를 비교하였다. 최대교정시력과 FAZ와의 상관관계는 Pearson test를 이용하였다. 모든 통계분석에서 *p*값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판단하였

다. 시력은 한천석 시력표를 이용하여 측정하고 logMAR로 변환하여 통계 분석에 이용하였다.

## 결 과

당뇨망막병증 환자 50명 85안(남자: 37, 여자:13, 평균나이: 57.2 ± 12.4세, 범위: 34-87세)과 정상 대조군 25명 50안(남자:5, 여자:20, 평균나이: 33.4 ± 9.8세, 범위: 23-63세)을 대상으로 하였다. International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macula Edema Disease Severity Scales에 따라 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군, 심한 비증식당뇨망막병증군, 그리고 증식당뇨망막병증군, 총 3군으로 나누었을 때 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군이 19안, 심한 비증식당뇨망막병증군이 43안, 증식당뇨망막병증군이 23안이었다. 정상 대조군의 평균 시력(logMAR)은 0.07 ± 0.11이었고 당뇨망막병증 환자군은 0.28 ± 0.32였다. 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군의 평균시력(logMAR)은 0.12 ± 0.17, 심한 비증식당뇨망막병증군은 0.32 ± 0.29, 증식당뇨망막병증군은 0.43 ± 0.32로 측정되었다. 당뇨 망막병증 환

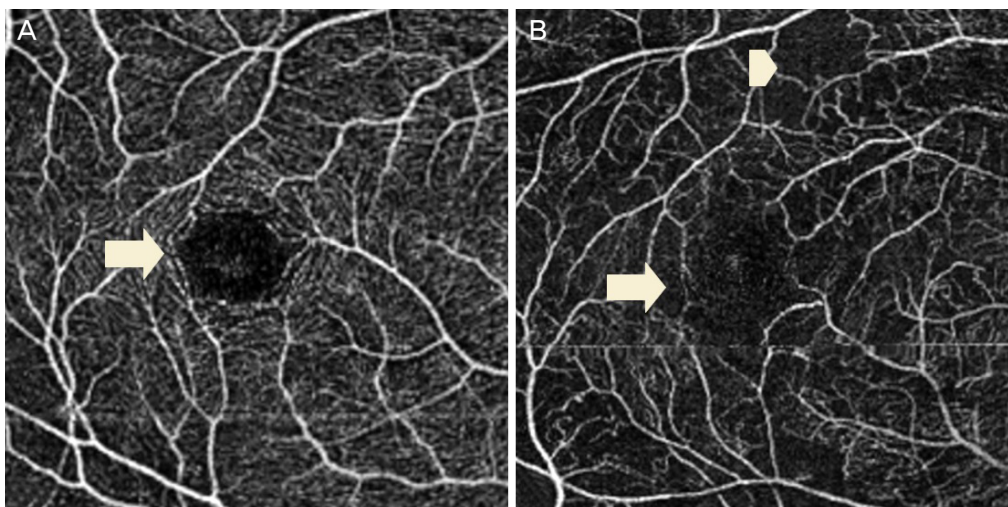
**Table 1.** Comparison of the mean area of the foveal avascular zone between patients with diabetic retinopathy and normal subjects

	Normal subjects (n= 50 eyes)	Eyes with DR (n= 85 eyes)	<i>p</i> -value*
Age (years)	33.4 ± 9.8	57.2 ± 12.4	
Sex (male:female)	5:20	37:13	
Area of FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.30 ± 0.10	0.46 ± 0.16	0.001*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; FAZ = foveal avascular zone.

\*Mann-Whitney *U*-test.



**Figure 2.** Optical coherence tomography angiography images of normal individuals and patients with diabetic retinopathy. (A) The foveal avascular zone (FAZ) in healthy individuals was round in shape and had regular borders (arrow). (B) The FAZ in patients with diabetic retinopathy had irregular borders (arrow). The pathologic capillary nonperfusion area was also frequently found outside the FAZ (arrowhead). The area of the FAZ in patients with diabetic retinopathy (B) was significantly larger than that in normal subjects.

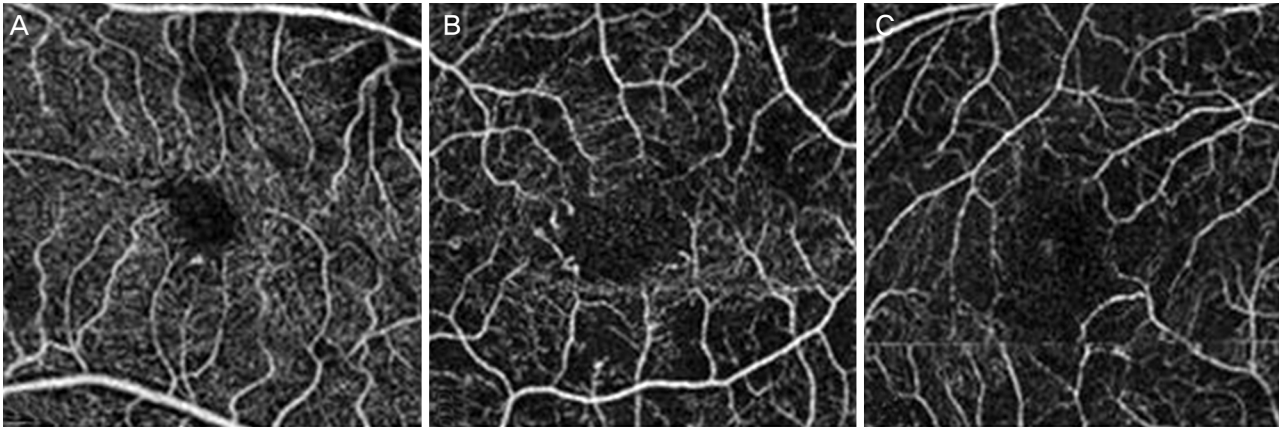
**Table 2.** Comparison of the foveal avascular zone among diabetic retinopathy patients

	Mild-moderate NPDR (n= 19 eyes)	Severe NPDR (n= 43 eyes)	PDR (n= 15 eyes)	p-value*
Age (years)	55.3 ± 11.2	58.7 ± 12.9	57.3 ± 11.7	
Sex (male:female)	11:8	32:11	9:6	
Area of FAZ (mm <sup>2</sup> )	0.40 ± 0.12	0.45 ± 0.16	0.53 ± 0.14	0.03*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

NPDR = non proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; FAZ = foveal avascular zone.

\*Kruskal-Wallis test.



**Figure 3.** Comparison of the size of the foveal avascular zone (FAZ) according to diabetic retinopathy severity. Representative photographs of the mild-to-moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) (A), severe NPDR (B) and proliferative diabetic retinopathy (C) groups. A significant difference in the size of the FAZ was seen among the three groups.

**Table 3.** Comparison of the mild-moderate NPDR group, severe NPDR group and PDR group

	Mild-moderate NPDR vs. Severe NPDR	Severe NPDR vs. PDR	Mild-moderate NPDR vs. PDR
p-value*	0.030	0.046	0.001

NPDR = non proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy.

\*Mann-Whitney U-test.

자 15안에서는 백내장, 유리체 출혈, 망막 위축, 심한망막 부종 등으로 인해 OCTA로 혈관의 영상이 제대로 측정되지 않아 연구에서 제외하였다.

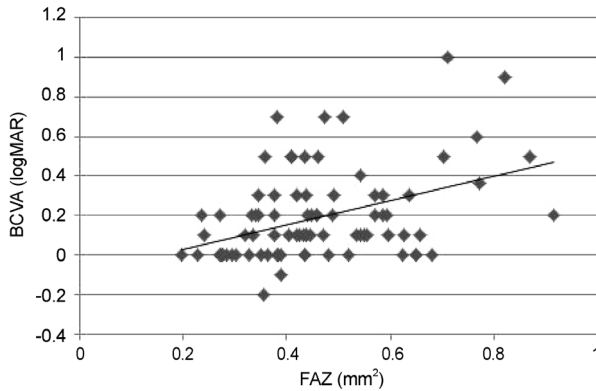
FAG에서 형광차단으로 검게 나타나는 FAZ가 OCTA에서도 이와 상응하는 부위에서 측정되었고 주위에 큰 망막 혈관 및 모세혈관도 선명하게 측정되었다. 당뇨망막병증 환자에서 넓어진 FAZ와 주위의 불규칙적인 미세 혈관 및 혈관의 막힘 및 탈락이 검게 모세혈관이 안보이는 부위로 OCTA에서 선명하게 측정되었다. OCTA로 측정한 당뇨망막병증 환자의 FAZ의 평균 면적은  $0.46 \pm 0.16 \text{ mm}^2$ 로 정상 대조군의  $0.30 \pm 0.10 \text{ mm}^2$ 보다 의미 있게 크게 측정되었다( $p=0.001$ ) (Table 1, Fig. 2).

FAZ를 당뇨망막병증 정도에 따라 분류하여 비교하였을 때 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군은  $0.40 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ , 심한 비증식당뇨망막병증군은  $0.45 \pm 0.16 \text{ mm}^2$ , 증식당뇨망막병증군은  $0.53 \pm 0.14 \text{ mm}^2$ 로 세 군 간에 의미 있는 차

이를 보였다( $p=0.03$ ) (Table 2, Fig. 3). 사후검정으로 두 군 간의 차이를 비교하였을 때 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군과 심한 비증식당뇨망막병증군( $p=0.030$ ), 심한 비증식당뇨망막병증군과 증식당뇨망막병증군( $p=0.046$ ), 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군과 증식당뇨망막병증군( $p=0.001$ )으로 각 두 군 사이에서도 의미 있는 차이를 보였다(Table 3).

OCT상 황반 중심 망막두께가  $300 \mu\text{m}$  이상인 경우를 황반부종이라 정의하였고 황반 부종이 있는 경우는 33안이었으며 황반부종이 없는 군의 평균 황반두께는  $319.8 \pm 17 \mu\text{m}$ 였고 황반부종이 없는 군의 평균 황반두께는  $273 \pm 21.2 \mu\text{m}$ 였다. 황반 부종이 있는 군의 FAZ의 평균 면적은  $0.44 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ 였다. 황반 부종이 없는 군의 FAZ의 평균 면적은  $0.47 \pm 0.18 \text{ mm}^2$ 로 측정되어 황반부종이 있는 경우와 의미 있는 차이를 보이지 않았다( $p=0.08$ ). FAZ의 면적과 최대교정시력과의 연관성을 조사하였을 때 FAZ가 넓어질수록 시력이 떨어지는 음의 상관관계를 보였다(Pearson correlation





**Figure 4.** Correlation between the foveal avascular zone and visual acuity. It showed a tendency towards reduction in visual acuity (Pearson correlation coefficient = 0.392,  $p = 0.002$ ). BCVA = best corrected visual acuity; FAZ = foveal avascular zone; logMAR = logarithm of minimum angle of resolution.

coefficient=0.392,  $p=0.002$ ) (Fig. 4).

## 고 찰

망막에서 황반은 외절이 길어진 광수용체(원뿔세포)가 많이 분포되어 있고 황반의 중심에는 모세혈관이 없어 이 부분을 망막중심 무혈관 부위(FAZ)라고 한다. FAZ는 서로 연결된 모세혈관들로 둘러싸여 있다. 이러한 모세혈관은 방사모양유두주위 모세혈관(peripapillary capillary plexus), 표층망막 모세혈관층(superficial capillary plexus), 심층망막 모세혈관층(deep capillary plexus)으로 구성되어 있다.<sup>11</sup> 황반부에서 표층, 심층망막모세혈관층이 황반의 경계에서 서로 고리 모양으로 연결되어 FAZ를 이룬다.<sup>12</sup> 이러한 혈관은 망막의 안쪽, 신경섬유층(nerve fiber layer), 신경절 세포층(ganglion cell layer, superficial plexus), 내핵층(inner nuclear layer, deep plexus)에 위치하여 망막내층에 혈액을 공급한다. 망막 외층은 맥락막 모세혈관에서 혈액의 공급을 받는다.<sup>13,14</sup>

FAZ의 크기는 망막의 혈관의 상태를 잘 반영한다. 그러므로 이러한 FAZ를 측정하는 것은 당뇨병성 망막질환과 같은 여러 망막혈관 질환의 진단 및 경과 관찰에 유용하게 사용될 수 있다.<sup>15-17</sup> FAZ는 조직학적인 방법, 면역조직화학적 방법, 형광안저혈관조영술, 인도사이아닌그린 혈관조영술 등의 방법을 이용하여 다양한 연구에 이용되어 왔다.<sup>18,19</sup> 1960년대 이후 FAG는 망막혈관질환의 진단에 가장 중요한 진단방법으로 이용되었다.<sup>20</sup> 하지만 FAG는 표층망막 모세혈관층만 보여주고 방사모양유두주위 모세혈관과 심층망막 모세혈관층은 보여주지 못한다.<sup>14,21</sup>

최근 이용되고 있는 OCTA에서는 이러한 3가지의 혈관

구조를 비침습적인 방법을 통해 쉽게 관찰할 수 있다.<sup>14,22</sup> 기존의 OCT가 정적인 물체를 영상화했던 것과 달리, OCTA는 움직이는 물체를 영상화하는 기술을 이용한다. 이것은 spectral domain OCT (SD OCT)와 swept source OCT (SS OCT)와 같은 OCT 장비의 발달로 인해 영상 스캔 속도가 빨라진 것과 더불어, 영상을 재조합하는 수학적 알고리즘의 발전에 힘입어 획득한 영상의 잡음을 줄일 수 있기 때문에 비교적 선명한 혈관 영상을 얻을 수 있게 되었다.<sup>9</sup>

Optovue Avanti RTVue XR OCT (Optovue Inc., Fremont, CA, USA)는 SD OCT로 A-scan 속도는 초당 70,000회이며 광원은 840 nm를 사용한다. 영상의 잡음 비율을 줄이기 위하여 split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA) algorithm을 이용한다.<sup>9</sup> 실시간 OCT 구조 영상은 움직이지 않는 조직에서 빠른 시간에 많은 신호를 얻어 증폭시킨다. 연속적인 B 스캔을 이용하여 움직이는 조직과 움직이지 않는 조직에서 나오는 신호의 차이를 증폭, 계산하여 혈액의 흐름을 볼 수 있게 해준다. 이러한 기술로 인해 움직이는 물체에 대하여 비교적 선명한 영상을 얻을 수 있어 OCTA가 가능하게 되었다.<sup>9</sup> 이러한 OCTA를 이용하여 망막중심오목 무혈관부위,<sup>18,23</sup> 표층 및 심층의 모세혈관망,<sup>24</sup> 맥락막모세혈관과 같은 정상 혈관 조직뿐만 아니라 모세혈관 비관류 부위, 맥락막 신혈관,<sup>9</sup> 중심와부근 모세혈관확장증(macular telangiectasia)<sup>25</sup>과 같은 비정상적인 혈관을 촬영한 여러 연구가 보고되고 있다.

FAG를 이용하여 FAZ를 포함한 모세혈관 비혈관부위를 측정한 연구에서 FAZ는 정상인에서 평균  $0.405 \text{ mm}^2$ 로 당뇨병성 망막병증 환자와 비교하였을 때 비증식당뇨망막병증군은 평균  $0.737 \text{ mm}^2$ , 증식당뇨망막병증군에서는 평균  $0.866 \text{ mm}^2$ 로 측정되어 당뇨병성 망막병증 환자에서 보다 넓게 측정되었다.<sup>26,27</sup> 본 연구에서도 OCTA를 이용하여 비침습적인 방법으로 정상 대조군( $0.3 \pm 0.10 \text{ mm}^2$ )에 비해 당뇨병성 망막병증의 환자( $0.46 \pm 0.16 \text{ mm}^2$ )에서 망막중심오목 무혈관부위가 의미 있게 넓다는 것을 알 수 있었다( $p=0.001$ ) (Table 1, Fig. 2).

당뇨망막병증에서 FAZ는 당뇨병성 망막병증의 정도가 심해짐에 따라 면적이 증가한다는 보고가 있었고,<sup>28</sup> OCTA를 이용한 본 연구에서 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군은  $0.40 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ , 심한 비증식당뇨망막병증군은  $0.45 \pm 0.16 \text{ mm}^2$ , 증식당뇨망막병증군은  $0.53 \pm 0.14 \text{ mm}^2$ 로 세 군간에 의미 있는 차이를 보였다( $p=0.03$ ) (Table 2, Fig. 3). 사후검정으로 두 군간의 차이를 비교하였을 때 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군과 심한 비증식당뇨망막병증군( $p=0.03$ ), 심한 비증식당뇨망막병증군과 증식당뇨망막병증군( $p=0.046$ ), 경도-중등도 비증식당뇨망막병증군과 증식당뇨망막병증군( $p=0.001$ )으로 각 두 군 사이에서도 의미 있

는 차이를 보였다(Table 3).

OCTA는 비침습적인 방법으로 혈관의 상태를 알 수 있는 장점이 있지만 아직은 몇 가지 한계가 있다. 우선 OCTA로 촬영할 수 있는 범위가 좁아서 주변부 망막의 모세혈관 변화를 측정하기 쉽지 않다. 당뇨망막병증의 진단과 치료에 있어서 주변부의 모세혈관 비관류도 중요한 소견이라는 점을 감안하면 아쉬운 부분이다. 차후 A-scan의 속도의 발전으로 넓은 범위에서 충분한 해상도로 혈관 영상을 얻을 수 있게 될 것으로 기대된다. OCTA에서 보이는 영상은 혈류의 속도가 측정 한계점 이내에만 있을 때 기록되므로, 혈류가 너무 빠르거나 느리면 무혈관 부위로 나타날 수 있어 실제 혈관형태와 다를 수 있다.

또한 OCTA는 FAG에서 형광누출로 나타나는 혈관망막장벽의 이상을 측정할 수 없다. 이러한 혈관의 과투과성은 망막부종이나 신생혈관의 활성도를 나타내는 중요한 지표인데, OCTA에서는 이런 활성도 정도를 측정하기가 힘들다.<sup>28</sup> 하지만 다른 관점에서 보면 OCTA는 형광 누출로 인해 혈관의 구조가 가리는 현상이 없기 때문에, 미세 혈관 변화를 더 쉽게 측정할 수 있다는 장점이 있다.<sup>29</sup> 또한 FAG에서는 2차원적인 단면 영상만 제공함으로써 표층망막모세혈관망과 심층모세혈관망을 구별할 수는 없었지만, OCTA에서는 3차원적으로 각 단면의 영상을 제공함으로써 각 망막층의 혈관 영상을 얻을 수 있다. 최근 심층모세혈관층의 변화가 당뇨망막병증에서 중요하다는 연구가 보고되고 있다.<sup>30-32</sup>

표층망막모세혈관망과 심층망막모세혈관망은 다른 구조로 이루어져 있고<sup>14</sup> 정상인에서는 표층망막모세혈관망은 소동맥과 소정맥이 서로 수평적으로 모세혈관으로 연결되어 있는 반면 심층망막모세혈관망은 또아리 모세혈관에서 나온 혈관들이 가운데로 모여 위에 있는 표층망막모세혈관망과 연결된다.<sup>33</sup> 심층(deep capillary plexus) FAZ는 표층(superficial capillary plexus) FAZ보다 크게 측정되는 경우도 있는데 이는 심층 FAZ에서는 둘러싸고 있는 혈관들이 연속적이지 못한 고리 모양을 이루고 있는데 비해 표층 FAZ에서는 주위의 혈관들이 연속적인 고리 모양을 이루고 있어 이러한 결과를 보일 수 있다.<sup>34,35</sup> 조직학적인 방법과 OCTA를 이용한 연구에서 심층망막모세혈관은 표층망막모세혈관처럼 황반 중심까지 도달하지 않는다고 하였다. OCTA 영상에서 심층에서는 작은 동맥과 정맥이 관찰되지 않았고 조직학적인 연구에서는 일부 조직에서 심층망막모세혈관과 연결되는 작은 동맥들이 발견되었다.<sup>36</sup>

심층망막모세혈관망은 정상에서는 그 경계부위가 비교적 선명히 유지되나 당뇨망막병증이 있는 경우 심층으로 내려갈수록 혈관망에 틈이 발생하고 경계가 불분명해지면

서 FAZ가 넓어진다고 한다.<sup>37</sup> 본 연구에서는 표층망막모세혈관망에만 초점을 두고 분석하였기에, 심층망막모세혈관망에 대한 분석을 시행하지 못하였다는 아쉬움이 있다. 향후 OCTA 장비의 발달, 촬영속련도의 향상, 분석도구의 발달을 통해 심층망막모세혈관망의 역할에 대한 이해가 더욱 깊어질 것으로 생각된다.

FAZ를 측정할 때 황반 부종이 있는 경우 현재 측정방법으로는 혈관의 탈락으로 인한 무혈관 부위와 망막부종으로 인해 생긴 빈 공간을 구별하지 못하여 이로 인해 오차가 발생할 수 있다. 따라서 망막부종이 있는 경우에는 FAZ가 실제보다 크게 측정될 수 있으므로 영상 분석에 주의가 필요하다. 본 연구에서는 황반부종이 있는 FAZ의 평균 면적과 황반 부종이 없는 FAZ의 평균 면적을 비교하였을 때 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 이는 본 연구에 포함된 환자들의 황반 부종이 심하지 않았기 때문으로 생각되며, 심한 황반부종 환자가 포함되었다면 측정 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

그리고 망막 부종과 같은 이상이 있는 망막을 측정하는 경우 분할(segmentation) 오류가 생길 수 있다. 만약 이러한 망막층의 자동 분할에 오류가 생기면 그 층에 있는 혈관이 측정이 안 되거나 다른 층에 있는 혈관들이 같이 측정될 수 있다.<sup>9</sup> 마찬가지로 FAZ에 이러한 분할 오류가 발생하면 그 부위의 측정이 잘못되어 면적 계산에 오류가 생길 수 있다. 그러므로 때로는 수동적으로 망막의 자동 분할이 정확히 이루어졌는지 확인이 필요하다. 본 연구에서 망막층의 자동 분할을 이용하였지만 분할이 잘못되어 있는 경우 저자들이 수동으로 조정하였다.

본 연구에서 FAZ의 면적과 최대교정시력과 연관성을 조사하였을 때 FAZ가 넓어질수록 시력이 떨어지는 음의 상관관계를 보였다(Pearson correlation coefficient=0.392,  $p=0.002$ ). FAZ와 시력과의 연관성은 아직 상반된 연구결과들이 있다. Samara et al<sup>33</sup>은 OCTA를 이용하여 70명의 superficial FAZ를 측정하였고 FAZ의 면적은 0.071-0.527 mm<sup>2</sup>의 다양한 결과를 보였지만 시력은 모두 20/20 이상의 시력을 보였다고 하였다. Arend et al<sup>5</sup>은 FAG를 이용하여 당뇨망막병증환자에서 시력이 좋은 군(20/25 이상), 시력이 나쁜 군으로 나누었을 때(20/50 이하) 시력이 나쁜 군에서 FAZ의 면적이 73% 증가하였다고 하였다. Parodi et al<sup>37</sup>은 FAG를 이용하여 BRVO 환자 20명과 정상대조군 41명을 비교하여 BRVO (0.56 ± 0.34 mm<sup>2</sup>)에서 정상대조군(0.26 ± 0.07 mm<sup>2</sup>)보다 크게 측정되었다. 당뇨망막병증과 망막혈관 폐쇄 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 다변량 분석을 통해 FAZ 면적이 시력과 연관이 있다고 하였고 대상군의 평균 나이를 대상으로 하였을 때 FAZ 면적이 증가할수록

시력이 감소됨을 보였으나 나이에 따라 다른 결과를 보였다.<sup>38</sup>

황반의 항상성은 망막 신경교세포(glial cell)에 의해 조절되고 있고 성상세포(astrocyte)와 물러세포가 이러한 신경교세포의 대부분을 차지한다. 망막의 발달 시기에 성상세포의 발달양상은 망막혈관의 발달과 유사하며 많은 연구에서 이러한 신경교세포가 망막혈관의 발달과 연관이 있다고 보고하고 있다.<sup>39,40</sup> 큰 FAZ에서는 이러한 신경교세포, 혈관의 수가 상대적으로 작고 정상적인 상황에서는 적은 수의 신경교세포, 혈관들로도 충분히 황반의 항상성을 유지할 수 있지만 황반의 대사량이 증가되는 병적인 경우 황반의 항상성을 유지하기 위해 뉴런들의 에너지 요구량이 많아지게 되고 적은 신경교세포, 혈관들로는 이를 보충할 수 없게 된다.<sup>41</sup> 그리하여 넓은 FAZ의 경우 적은 양은 혈관과 신경교세포로 인해 병적인 상태에서의 에너지의 요구에 충분히 대응하지 못할 수 있다.<sup>38</sup> 이러한 이유로 넓은 FAZ의 경우 황반 기능이 떨어져 시력이 떨어질 것으로 생각된다.

본 연구에서 시력과 FAZ 면적을 비교하였을 때 빛수용체 타원체구역(ellipsoid zone)의 파괴와 같은 망막의 구조적인 변화를 고려하지 않아 이러한 구조적 이상이 결과에 미치는 영향을 조사하지 못하였다는 한계점이 있다. 본 연구는 후향적으로 진행되었다는 점과 대상군의 크기가 크지 않다는 한계점이 있다. 그리고 FAZ 분석에 기존의 FAG를 동시에 시행하지 못하여 FAG와 OCTA와의 직접적인 비교를 할 수가 없었고, 황반부허혈을 정확히 분석할 수 없었던 점도 본 연구의 한계점이다.

결론적으로 본 연구에서 OCTA를 이용하여 비침습적으로 FAZ를 선명하게 측정할 수 있고 그 면적을 정확화할 수 있음을 알게 되었다. 검사를 비침습적으로 시행할 수 있어 FAG보다 자주 시행할 수 있어 당뇨망막병증의 진행에 따른 FAZ의 변화, 치료에 따른 FAZ의 변화에 대한 새로운 정보를 줄 수 있을 것으로 생각된다. 차후 다른 연구를 통해 OCTA의 다양한 망막 질환의 활용도에 대해 밝혀질 것이다. OCTA는 당뇨망막병증의 경과에 따라 나타나는 망막의 모세혈관 이상을 비침습적으로 관찰할 수 있어 당뇨망막병증, 망막 혈관 질환과 같은 허혈성 망막질환의 진단 및 경과 관찰에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-32.
- 2) 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.
- 3) Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. Kidney Int Suppl 2000;77:S113-9.
- 4) 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.
- 5) Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. Arch Ophthalmol 1995;113:610-4.
- 6) Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J, et al. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:2353-60.
- 7) Kohner EM, Henkind P. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1970;69:403-14.
- 8) Bresnick GH, De Venecia G, Myers FL, et al. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1975;93:1300-10.
- 9) Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2014;121:1435-44.
- 10) 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.
- 11) Tick S, Rossant F, Ghorbel I, et al. Foveal shape and structure in a normal population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:5105-10.
- 12) Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC. Neural-vascular relationships in central retina of macaque monkeys (Macaca fascicularis). J Neurosci 1992;12:1169-93.
- 13) Paques M, Tadayoni R, Sercombe R, et al. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4960-7.
- 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) Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho AC. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. Am J Ophthalmol 2016;161:50-5.e1.
- 16) Matsunaga DR, Yi JJ, De Koo LO, et al. Optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy in human subjects. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2015;46:796-805.
- 17) Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, et al. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. Retina 2015;35:2323-31.
- 18) Kim DY, Fingler J, Zawadzki RJ, et al. Noninvasive imaging of the foveal avascular zone with high-speed, phase-variance optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:85-92.
- 19) Popovic Z, Knutsson P, Thaug J, et al. Noninvasive imaging of human foveal capillary network using dual conjugate adaptive optics. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2649-55.
- 20) Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. Circulation 1961;24:82-6.
- 21) Mendis KR, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Correlation of histologic and clinical images to determine the diagnostic value of fluorescein angiography for studying retinal capillary detail. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:5864-9.
- 22) Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of

- retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2196-203.
- 23) 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.
  - 24) Huang Y, Zhang Q, Thorell MR, et al. Swept-source OCT angiography of the retinal vasculature using intensity differentiation-based optical microangiography algorithms. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:382-9.
  - 25) Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers in macular telangiectasia type 2 imaged by optical coherence tomographic angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:66-73.
  - 26) Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* 1993;13:125-8.
  - 27) Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, et al. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1286-93.
  - 28) Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322-6.
  - 29) Novais EA, Adhi M, Moulton EM, et al. Choroidal neovascularization analyzed on ultrahigh-speed swept-source optical coherence tomography angiography compared to spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;164:80-8.
  - 30) Scarinci F, Nesper P, Fawzi AA. Deep retinal capillary non-perfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol* 2016;168:129-38.
  - 31) Scarinci F, Jampel LM, Linsenmeier RA, Fawzi AA. Association of diabetic macular nonperfusion with outer retinal disruption on optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1036-44.
  - 32) Yi J, Liu W, Chen S, et al. Visible light optical coherence tomography measures retinal oxygen metabolic response to systemic oxygenation. *Light Sci Appl* 2015;4. pii: e334. Epub 2015 Sep 25.
  - 33) 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.
  - 34) Gadde SG, Anegondi N, Bhanushali D, et al. Quantification of vessel density in retinal optical coherence tomography angiography images using local fractal dimension vessel density in OCTA images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:246-52.
  - 35) Mammo Z, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Quantitative noninvasive angiography of the fovea centralis using speckle variance optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5074-86.
  - 36) Bonnin S, Mane V, Couturier A, et al. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2347-52.
  - 37) Parodi MB, Visintin F, Della Rupe P, Ravalico G. Foveal avascular zone in macular branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 1995;19:25-8.
  - 38) Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 2016;123:2352-67.
  - 39) Distler C, Weigel H, Hoffmann KP. Glia cells of the monkey retina. I. Astrocytes. *J Comp Neurol* 1993;333:134-47.
  - 40) Gariano RF, Sage EH, Kaplan HJ, Hendrickson AE. Development of astrocytes and their relation to blood vessels in fetal monkey retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2367-75.
  - 41) Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond)* 2002;16:242-60.

## = 국문초록 =

# 혈관빛간섭단층촬영을 이용한 정상인과 당뇨망막병증 환자에서의 망막중심오목 무혈관부위 분석

**목적:** 당뇨망막병증 환자를 대상으로 혈관빛간섭단층촬영을 이용하여 망막중심오목 무혈관부위를 측정하고 정상 대조군과 비교하여 혈관빛간섭단층촬영의 임상적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

**대상과 방법:** 당뇨망막병증 50명 85안과 정상 대조군 25명 50안을 비교 대상으로 하였다. Optovue Avanti RTVue XR optical coherence tomography를 이용하여 망막중심오목 무혈관부위의 혈관 영상을 얻은 후 면적측정 기능을 이용하여 망막중심오목 무혈관부위의 면적을 측정하고, 정상인과 당뇨망막병증 환자에서의 차이, 당뇨망막병증의 진행정도에 따른 차이를 비교하였다. 당뇨망막병증 환자는 진행 정도에 따라 경도-중등도 비증식당뇨망막병증, 심한 비증식당뇨망막병증, 그리고 증식성당뇨망막병증으로 나누어 비교하였다.

**결과:** 당뇨망막병증 환자의 망막중심오목 무혈관부위( $0.46 \text{ mm}^2$ )는 정상 대조군( $0.30 \text{ mm}^2$ )에 비해 의미 있게 넓게 측정되었다( $p=0.001$ ). 망막중심오목 무혈관부위를 당뇨망막병증의 정도에 따라 비교했을 때 세 군 간의 의미 있는 차이를 보였다(경도-중등도 비증식당뇨망막병증:  $0.40 \text{ mm}^2$ , 심한 비증식당뇨망막병증:  $0.45 \text{ mm}^2$ , 증식성당뇨망막병증:  $0.53 \text{ mm}^2$ ,  $p=0.03$ ). FAZ의 면적과 최대 교정시력과의 연관성을 조사하였을 때 FAZ가 넓어질수록 시력이 떨어지는 음의 상관관계를 보였다( $p=0.002$ ).

**결론:** 혈관빛간섭단층촬영은 당뇨망막병증 환자에서 망막중심오목 무혈관부위를 비침습적으로 측정하고 이를 정량화할 수 있어, 당뇨망막병증의 경과 관찰에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

(대한안과학회지 2017;58(8):952-959)