

시신경유두출혈을 보이는 녹내장 환자의 전신적인 자율신경계 상태와 사상판 소견에 대한 연구

Features of the Lamina Cribrosa and the Autonomic Nervous System in Glaucoma Patients with Disc Hemorrhages

김진우 · 박찬기 · 박혜영

Jinu Kim, MD, Chan Kee Park, MD, PhD, Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To assess the effects of structural changes in the lamina cribrosa (LC) and the status of the autonomic nervous system on disc hemorrhages (DHs).

Methods: A retrospective study was performed on 68 eyes of 68 patients with primary open-angle glaucoma and optic DHs. We divided the patients into two groups using optical coherence tomography according to the presence of LC defects, and then compared both groups. We also analyzed autonomic nervous system function using the heart rate variability test, and compared the two groups.

Results: Eyes with LC defects had significantly longer axial lengths than those without defects ($p = 0.029$), and the DH was located more proximally ($p < 0.001$). A significantly larger proportion of eyes without LC defects had configurational optic disc changes such as optic disc rim notching, focal rim thinning, or generalized thinning ($p = 0.001$). On heart rate variability testing, the group without LC defects had a significantly higher "low frequency/high frequency ratio" than the group with defects ($p = 0.008$).

Conclusions: There was a difference in the clinical features of DH between eyes with and without LC defects. Eyes with LC defects were more myopic and the proximal part of the DH tended to be on the disc cup or characterized by peripapillary atrophy. These results suggest that the DH developed due to a mechanical cause in eyes with LC defects. Patients without LC defects had a more dysregulated autonomic nervous system. The DH location was related to disc rim notching and neural rim losses, which implies ischemia as the pathogenic mechanism involved in the development of DH in eyes without LC defects. Therefore, more careful observations of the LC would facilitate a better understanding of the specific pathogenic mechanisms underlying DH.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(4):355-361

Keywords: Disc hemorrhage, Glaucoma, Heart rate variability, Lamina cribrosa

■ Received: 2017. 8. 24. ■ Revised: 2018. 1. 11.

■ Accepted: 2018. 3. 22.

■ Address reprint requests to **Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-6329, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: lopilly@hanmail.net

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

일반적으로 녹내장과 관련된 시신경유두출혈(disc hemorrhage, DH)은 시신경유두와 이를 둘러싼 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL)의 전사상판(prelaminar) 영역에 위치한다고 알려져 있다. DH는 주로 시신경유두테의 패임(notching)이나 국소적인 RNFL 결손의 2시각(2 clock hours) 내에 위치하며 재발 역시 초기 DH 위치의 2시각(2 clock hours) 내에 위치한다는 점을 미루어 보았을 때, 시신

경유두, RNFL 등의 구조에 녹내장성 변화가 일어나 시신경 유두 혈관들의 기계적인 파열을 일으켜 DH가 발생하는 것일 수 있다.¹ 반면 시신경유두 내의 미세경색이나 시신경유두에서의 국소적 혈관 부전에 의해 DH가 발생한다는 견해도 있다.¹⁻³

우선 사상판 수준에서의 구조적 변화는 녹내장의 발병기전의 중요한 요소라고 알려져 있으며^{4,6} Enhanced depth imaging (EDI)을 이용한 Spectral-domain optical coherence tomography (Spectral-domain OCT)가 출현한 이후 생체 내 (*in vivo*)에서도 사상판의 영상을 얻을 수 있게 되었다. 지금까지 연구들을 통해 부분적인 사상판의 결손은 국소적인 RNFL 결손, DH, 정상안압녹내장 진단, 근시성 굴절이상⁷⁻¹⁰과 연관이 있음이 밝혀졌다.

국소적 혹은 전신적 순환 장애는 녹내장의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있으며 따라서 혈액학적 조절에 핵심적인 역할을 하는 자율신경계의 부전이 녹내장의 발생과 연관이 있을 것으로 보고된 바 있다. 심박변이도 검사는 자율신경계 기능을 평가하는 방법 중 하나로 알려져 있다.¹¹⁻¹³

본 연구에서 저자들은 사상판의 구조적 변화가 DH의 양상에 어떤 영향을 미치는지 알아보기 위해 일회성 혹은 재발성 DH가 있는 개방각 녹내장 환자들을 대상으로 OCT에서 사상판의 구조적 이상이 있는 경우와 없는 경우를 나누어 비교하였다. 또한 심박변이도를 이용하여 자율신경계 기능을 평가하여 두 군 간에 어떤 차이가 있는지를 알아보았다.

대상과 방법

대상 환자

본 연구에서는 2012년 3월부터 2015년 2월까지 가톨릭대학교 서울성모병원 녹내장 클리닉에서 개방각 녹내장 진단 하에 진료를 받은 환자 중 DH가 있는 68안의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 승인번호 KC13RISI0431로 심의 승인을 받았으며, 헬싱키 선언에 의거하여 연구를 시행하였다.

시신경유두 사진 및 망막신경섬유층 사진

전체 경과관찰 기간 동안 두 명의 녹내장 전문의가 각각의 시신경유두 및 망막신경섬유층 사진을 평가하였다. 이 기간 동안 환자들은 정기적으로 시신경유두 및 망막신경섬유층 사진 촬영을 시행받았다. 첫 2년간은 6개월마다 간격으로 시행하였고 그 이후로는 12개월마다 시행하였다. 관찰자들은 환자의 임상적 정보나 검사 결과에 대해 가림처리된 상태였다. 시신경유두의 형태는 Nicoletta and Drance¹⁴가

제시한 기준에 따라 국소성, 전반적, 근시성으로 나누어 분류하였다.

DH는 시신경유두의 경계를 가로지르는 시신경유두나 유두주위 영역의 독립된 불꽃 모양 혹은 선상의 출혈로 정의하였다. DH의 근위부 위치를 시신경유두함몰의 기저, 시신경유두테 혹은 유두함몰의 테두리, 그리고 유두주위 위축으로 나누어 기술하였다. 또한 국소적 RNFL 결손의 경계에서 발생한 DH는 'RNFL 결손에 동반된 DH'라고 따로 분류하였다. DH의 존재 여부, 근위부 위치, 그리고 RNFL 결손에 동반된 DH를 평가하는 데 있어 두 연구자 간의 의견 차이는 합의를 통해 해결하였다.

사상판의 OCT 촬영

Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)의 EDI를 통하여 시신경유두를 포함한 수평과 수직의 단면 B-scan 영상을 얻었다.¹⁵ 한 안당 영상 품질 점수 15점 이상의 65-70개의 단면 사진을 촬영하였고 환자의 임상적 정보나 안저 사진이 주어지지 않은 상태에서 숙련된 녹내장 전문의 의해 완전한 곡선의 U- 혹은 W 모양의 사상판 단면 윤곽이 깨져 있는지 검토하여 사상판의 결손을 확인하였다. 사상판 변형의 정의는 Kiumehr et al⁸이 명시한 가이드라인을 따라 규정하였다. 사상판 결손은 개구부에서의 직경이 적어도 100 μ m 이상이며 깊이가 30 μ m 이상이어야 했으며 위양성을 막기 위해 적어도 2개의 인접한 단층촬영 상에서 합당한 소견이 보일 때 인정하였다.

심박변이도(Heart rate variability assessment)

심박변이도는 심박수의 박동간 변동으로 교감신경과 부교감신경의 상호작용을 반영하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 30분간 바로 누운 자세에서 휴식을 취한 이후 5분간 심전도를 측정하였고 측정된 심전도 신호는 Medicore Heart Rate Analyzer (model SA-3000P; Medicore, Seoul, Korea)를 이용하여 분석하였다. 심박변이도 분석법은 크게 시계열분석법과 주파수계열 분석법이 있다. 시계열 분석법에서는 정상 QRS 복합체 간의 시간 간격 혹은 특정 시점에서의 순간심박수를 측정한다. Standard deviation of the NN intervals (SDNN)은 24시간의 심전도 기록 전체에서 정상적인 RR 간격의 표준편차를 msec 단위로 나타낸 값이다. 이번 연구에서는 조절된 환경에서 시행한 5분간의 심전도 기록을 가지고 SDNN을 계산하였다. SDNN 값의 감소는 심박변이도의 감소를 나타내며 이는 심장활동에 있어서 교감신경의 항진을 의미한다.

주파수계열 분석법은 주파수에 따라 파워 분포가 어떻게 나타나는지 보여주어 자율신경계의 균형을 정량화하여 보

여준다. 5분간의 심박수 타코그램의 파워 스펙트럼은 일반적으로 주파수에 따라 3개의 스펙트럼으로 나누어질 수 있다. 0.15 Hz에서 0.4 Hz까지를 고주파수(high frequency, HF), 0.04 Hz부터 0.15 Hz까지를 저주파수(low frequency, LF), 그리고 0.0033부터 0.04 Hz까지를 초저주파수(very low frequency, VLF)로 나눌 수 있다. HF는 부교감신경에 의한 빠른 박동간 변화를 나타낸다고 알려져 있으며 LF는 비교적 교감신경의 활동을 주로 보여준다고 여겨지고 있다. VLF는 교감신경의 자극을 나타낸다. 5분 총 파워(5-minute total power)는 각 5분 분절 총파워의 평균으로 VLF, LF, HF 파워스펙트럼 대역을 포함한다. 5분 총 파워는 전반적 자율신경계 활성도의 지표이나 교감신경계 활성도가 주 요소이다. LF/HF ratio는 LF 대역과 HF 대역 파워의 비이며 높은 경우 교감신경이 활성화되었거나 부교감신경의 활성이 억제되었다는 것을 의미한다. 이 비는 교감신경계와 부교감신경계 사이의 전반적 균형을 정상화하는 데 도움이 된다.¹⁶

통계적 검정

데이터의 정규 분포성을 검증하기 위해 Shapiro-Wilk test를 시행하였고, $p > 0.05$ 일 경우 정규 분포성이 있는 것으로 간주하였다. SPSS 18.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 결과변수가 연속형인 독립된 두 군의 크기를 비교할 때 Student's *t*-test를 사용하였고 결과변수가 범주형 변수를 가지는 경우 Chi-square test를 이용하여 연관성을 알아보았다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유

의한 것으로 간주하였다.

결 과

DH를 가진 총 68안을 대상으로 연구가 진행되었다. 이 중 24안에서 사상판 결손이 확인되었고(평균 연령, 57.33 ± 13.76 세; 8안 여성) 나머지 44안에서는 OCT 상 사상판에서 특이소견이 보이지 않았다(평균 연령, 54.09 ± 15.68 세; 24안 여성). 모든 대상자는 아시아인이었고 모두 2년 이상 경과관찰이 이루어졌다(Table 1). 사상판 결손군과 사상판 결손이 없는 군의 정규 분포성 검증에서 각 군이 ' $p=0.228$ '과 ' $p=0.230$ '을 보여 정규 분포성이 있음을 알 수 있었고 검정력은 0.97이었다.

구면렌즈대응치(spherical equivalent, SE)는 사상판 결손이 있던 군(사상판 결손군)에서 -3.29 ± 2.27 디옵터, 사상판 결손이 없던 군(대조군)에서 -2.08 ± 3.52 디옵터로 유의한 차이를 보였다($p=0.041$). 안축 길이는 사상판 결손군이 26.47 ± 1.23 mm로 대조군 24.41 ± 1.40 mm보다 유의하게 길었다($p=0.029$). 그 외 중심각막두께는 사상판 결손군에서 526.25 ± 27.34 μ m, 대조군에서 526.32 ± 33.36 μ m였으며, 기저 안압은 사상판 결손군에서 12.25 ± 2.87 mmHg, 대조군에서 11.81 ± 3.01 mmHg, 평균 RNFL 두께는 사상판 결손군에서 74.50 ± 15.95 , 대조군에서 86.04 ± 12.01 , 시야검사의 mean deviation은 사상판 결손군에서 -5.35 ± 9.74 , 대조군에서 -3.92 ± 3.49 로 확인되었고 모두 통계학적으로

Table 1. Characteristics of open-angle glaucoma patients with single or recurrent disc hemorrhage during follow-up periods

	Eyes with LC defect (n = 24)	Eyes without LC defect (n = 44)	p-value
Follow-up periods (months)	50.24 ± 7.96	50.48 ± 8.33	0.917*
Age (years)	57.33 ± 13.76	54.09 ± 15.68	0.774*
Gender (male:female)	16:8	20:24	0.573 [†]
Central corneal thickness (μ m)	526.25 ± 27.34	526.32 ± 33.36	0.316*
Spherical equivalent (diopters)	-3.29 ± 2.27	-2.08 ± 3.52	0.041*
Axial length (mm)	26.47 ± 1.23	24.41 ± 1.40	0.029*
Baseline intraocular pressure (mmHg)	15.53 ± 3.08	14.96 ± 3.17	0.620*
Follow-up mean intraocular pressure (mmHg)	12.25 ± 2.87	11.81 ± 3.01	0.784*
Average RNFL thickness (μ m)	74.50 ± 15.95	86.04 ± 12.01	0.194*
Mean deviation of VF (dB)	-5.35 ± 9.74	-3.92 ± 3.49	0.534*
DH characteristics			
Proximal location (n, %)			$<0.001^{\dagger}$
Cup base	12 (50.0)	4 (9.1)	
Disc rim or Cup-rim margin	4 (16.7)	32 (72.7)	
Peripapillary atrophy	8 (33.3)	8 (18.2)	
At localized RNFL defect margin (n, %)	4 (16.7)	32 (72.7)	$<0.001^{\dagger}$
Recurrent DH (n, %)	8 (33.3)	10 (22.7)	0.253 [†]

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

LC = lamina cribrosa; RNFL = retinal nerve fiber layer; VF = visual field; DH = disc hemorrhage.

*Student's *t*-test; [†]Chi-square test.

유의미한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

DH의 근위부는 사상판 결손군에서 12안(50%)은 시신경 함몰의 기저, 4안(16.7%)은 시신경유두테 혹은 시신경유두 함몰의 경계, 8안(33.3%)은 유두주위 위축에 위치해 있었고, 대조군에서는 4안(9.1%)이 시신경함몰의 기저, 32안(72.7%)이 시신경유두테 혹은 시신경유두함몰의 경계에, 8안(18.2%)이 유두주위 위축에 위치해 있었다. 두 군에서 관찰된 DH의 근위부의 위치는 서로 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$) 사상판 결손군에서 대조군에 비해 시신경유두 함몰 기저부에 DH의 근위부가 위치하는 비율이 높았다(Table 1).

RNFL 결손이 동반된 DH는 사상판 결손군에서 4안(16.7%), 대조군에서 32안(72.7%)에서 발견되어 대조군에서 유의하게 비율이 높았다($p<0.001$). 관찰 기간 중 DH의 재발은 사상판 결손군에서 8안(33.3%), 대조군에서 10안(22.7%)에서 관찰되었고 두 군 간의 유의미한 차이는 없었다(Table 1).

시신경유두 촬영을 이용하여 시신경유두의 형태학적인 모습도 비교해 보았다. 사상판 결손군에서 시신경유두테 패임이 0안(0%), 국소적 유두테의 얇아짐이 4안(16.7%), 전반적 유두테의 얇아짐이 4안(16.7%), 근시성 시신경유두 변화가 16안(66.6%)에서 관찰되었고 대조군에서는 시신경유두테 패임이 10안(22.7%), 국소적 유두테의 얇아짐이 14안(31.8%), 전반적 유두테의 얇아짐이 14안(31.8%), 근시성 시

신경유두 변화가 6안(13.6%)에서 관찰되었다. 두 군은 유의미하게 시신경유두의 형태학적 차이를 가지는 것으로 확인되었으며($p=0.001$) 사상판 결손군에서는 상대적으로 근시성 시신경유두가 많았고 대조군에서는 유두테의 패임, 국소적 혹은 전반적 유두테의 얇아짐을 보이는 경우가 많았다(Table 2).

사상판 결손군에서 수축기 혈압은 126.00 ± 13.53 mmHg, 대조군에서는 125.00 ± 14.08 mmHg로 두 군 간의 유의한 차이는 없었으나 이완기 혈압은 사상판 결손군에서 90.00 ± 9.46 mmHg, 대조군에서 78.11 ± 6.44 mmHg로 사상판 결손군에 비해 대조군에서 유의하게 낮게 관찰되었다($p=0.001$). 심박변이도의 저주파수(LF)/고주파수(HF) 값은 사상판 결손군에서 2.72 ± 1.81 , 대조군에서 3.83 ± 4.41 로 대조군에서 유의하게 높은 값을 보였다($p=0.008$) (Table 3).

고 찰

녹내장이란 시신경병증으로 인하여 시신경의 특징적인 형태학적 변화와 그에 따른 시야 결손의 기능적 변화를 보이는 질환들의 총칭이다. 시신경유두출혈(DH)은 녹내장의 대표적인 특징 중 하나^{17,18}로 The Ocular Hypertension Treatment Study에서 DH가 녹내장의 발전에 있어 중요한

Table 2. Characteristics of open-angle glaucoma patients with single or recurrent disc hemorrhage during follow-up periods

	Eyes with LC defect (n = 24)	Eyes without LC defect (n = 44)	p-value*
Disc rim notching	0 (0)	10 (22.7)	0.001*
Focal rim thinning	4 (16.7)	14 (31.8)	
Generalized thinning	4 (16.7)	14 (31.8)	
Myopic	16 (66.6)	6 (13.6)	

Values are presented as n (%) unless otherwise indicated.

LC = lamina cribrosa.

*Fisher's exact test.

Table 3. Characteristics of open-angle glaucoma patients with single or recurrent disc hemorrhage during follow-up periods

	Eyes with LC defect (n = 24)	Eyes without LC defect (n = 44)	p-value*
Systolic BP (mmHg)	126.00 ± 13.53	125.00 ± 14.08	0.120
Diastolic BP (mmHg)	90.00 ± 9.46	78.11 ± 6.44	0.001
HR (beats/min)	64.00 ± 7.09	67.38 ± 7.38	0.818
SDNN (ms)	27.96 ± 4.11	31.06 ± 15.42	0.124
TP (ms ²)	263.05 ± 171.17	$123.05 \pm 1,934.42$	0.072
VLF (ms ²)	145.70 ± 86.33	$879.00 \pm 1,795.83$	0.197
LF (ms ²)	66.68 ± 61.85	246.36 ± 291.61	0.033
HF (ms ²)	25.13 ± 33.54	74.38 ± 83.27	0.050
LF/HF ratio	2.72 ± 1.81	3.83 ± 4.41	0.008

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

LC = lamina cribrosa; BP = blood pressure; HR = heart rate; SDNN = standard deviation of the NN intervals; TP = total power; VLF = very low frequency power; LF = low frequency power; HF = high frequency power.

*Student's t-test.

위험 인자라는 것이 확인되었다.¹⁹ 또한 The Early Manifest Glaucoma Trial²⁰과 Collaborative Normal-Tension Glaucoma study²¹에서는 DH가 녹내장의 진행에 있어 큰 연관성을 가진다고 보고하였다.

DH의 발생 원인으로는 크게 두 가지를 생각하고 있는데 하나는 시신경유두 및 시신경섬유층의 구조적인 변화로 인해 발생한 혈관의 기계적인 손상이고 다른 하나는 시신경유두 주위의 혈관의 기능 부전이다. DH가 시신경유두테의 패임, 시신경유두테의 진행하는 변화(progressive change of rim), 국소적인 RNFL 결손의 발생 및 확대와 연관되어 있다는 사실^{3,22-24}은 DH가 혈관의 기계적인 손상에 의해 발생한다는 이론을 뒷받침한다.

반면 DH는 일차성 개방각 녹내장보다는 혈관적 요소에 더욱 영향을 많이 받는 것으로 생각되는²⁵⁻²⁹ 정상안압 녹내장에서 더 빈번히 관찰된다고 알려져 있으며,¹⁸ 일차성 혈관부전(primary vascular dysregulation) 환자에서 DH가 관찰되었다는 점 등²을 미루어 보았을 때 혈관의 부전이 DH를 유발하는 또 다른 원인이라고 생각된다.

본 연구에서는 OCT를 통해 사상판에 구조적 이상이 있는 군과 그렇지 않은 군에서 나타나는 DH의 양상을 비교하여 구조적 결함이 실제로 DH의 발생에 영향을 미치는지 확인해 보았다. 사상판에 결손이 있는 군(사상판 결손군)에서, 사상판에 이상 소견이 보이지 않는 군에 비해 구면렌즈대응치(SE)가 유의하게 근시성이었고 안축이 더 긴 것으로 확인되었다. 이는 안축이 길어질수록 사상판이 비스듬하게 부착되는 경향을 보았을 때 사상판이 구조적으로 더 취약하기 때문이라고 생각할 수 있다.

DH 위치의 경우 사상판 결손군에서는 정상 사상판군보다 근위부, 즉 시신경유두 함몰의 기저부에 위치한 경우가 유의하게 많았다. 시신경유두 함몰 기저의 DH는 사상판에서 기원한 출혈로 생각할 수 있기에 사상판의 구조적 결함이 결국 이 부위의 혈관의 취약성을 높여 출혈이 발생했을 것으로 생각된다. 또한 시신경유두주위 위축에 기시부가 있는 시신경유두출혈도 많이 발견되어 근시와 관련된 시신경유두주위 공막의 구조적인 변화가 기계적인 원인으로 작용하여 시신경유두출혈의 원인이 되었을 가능성이 있다. 정상 사상판군에서는 주로 시신경유두의 주변부, 즉 시신경유두테 혹은 시신경유두함몰의 경계에서 DH가 더 빈번하게 관찰되었으며 이는 사상판의 구조적인 결함에 더해져서 주로 혈관의 위치변화가 일어나는 부분에 출혈이 발생했기 때문이라고 생각된다.³⁰

혈관의 기능적, 구조적 부전은 녹내장의 진행에 영향을 미치며, 자율신경실조증(autonomic dysfunction)과 말초 미세혈액순환 장애(abnormal peripheral microcirculation)가 시

신경의 혈관 부전에 영향을 미친다고 알려져 있다.³¹ 심박변이도는 전신의 자율신경 기능을 평가하는 대표적인 방법으로 LF/HF 비는 교감신경의 긴장도를 정량화한 수치로 해석할 수 있으며 LF/HF 비가 높을수록 교감신경의 긴장도가 높고, LF/HF ratio가 낮을수록 부교감신경의 긴장이 지배적이라고 볼 수 있다.³²⁻³⁴

자율신경계와 혈관의 기능은 서로 밀접한 영향을 가지고 있다고 알려져 있으며 특히 자율신경계의 활성화(sympathetic nervous activation)는 혈관의 기능 및 구조적 완전성(structural integrity)에 악영향을 미친다.³⁵ 또한 자율신경계 불균형이 있는 환자들의 경우에는 불안정한 혈압 변동과 저혈압을 보여 시신경 혈류장애나 허혈을 유발할 가능성이 높다. 본 연구에서 정상 사상판군의 경우 사상판 결손군보다 LF/HF 비가 높아 교감신경이 더 지배적인 경향을 보였으며, 이로 인해 이완기 혈압이 낮았고 이러한 불안정한 혈압과 이완기 저혈압이 시신경유두출혈의 발생에 상대적으로 더 큰 영향을 미쳤다고 볼 수 있다. 즉 이 환자들은 사상판의 구조적인 변화가 관찰되지 않았으나 전신적인 혈액학적 요인이 시신경유두출혈에 기여하였을 가능성이 있다고 하겠다.

경과관찰 기간 중 사상판 결손군에 비해 정상 사상판군에서 시신경유두테의 패임, 국소적 혹은 전반적 유두테의 얇아짐 소견이 유의하게 더 높은 빈도로 관찰되었다. 사상판 결손군은 주로 근시안이며 이 때문에 사상판이 물리적으로 당겨지면서 결손이 만들어지고, 결국 이러한 구조적 변화가 시신경유두출혈에 기여한 것으로 생각된다. 반면 정상 사상판군의 경우 교감신경 활성화 및 이에 따른 저혈압 등 혈액학적 이상에 의해 먼저 시신경이 손상을 받고 이에 따라 진행되는 녹내장성 변화에 의해 유두테의 얇아짐이 발생하면 이 부위에서 혈관의 총검모양의 변화(bayoneting)가 발생하고 혈류의 정체가 야기되어 시신경유두출혈이 생기는 것으로 이해할 수 있다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다. 우선 대상자 수가 많지 않으며 이에 따라 DH 위치에 선택편향(selection bias)이 있을 수 있다. 또한 시신경유두테와 혈관 아래에 있는 사상판 영역은 시각화에 한계가 있기 때문에 이 영역에서의 사상판 변화를 일부 놓쳤을 수 있다. 또한 비록 이전 연구들의 정의를 따르기는 하였으나 사상판 결손의 정의 자체에 대한 이견이 있을 수도 있다. 시신경유두출혈이 있고 특히 반복적으로 발생하는 경우 관찰기간 중에 치료를 강화했을 가능성이 있다. 하지만 본 연구는 녹내장의 진행이나 경과를 보고자 했던 연구는 아니므로 치료에 의한 영향이 적을 것으로 생각하였다. 마지막으로 이 연구의 관찰 기간은 그리 길지 않았다. 따라서 사상판의 구조적 이상이 DH 및 녹내장 진행에 어떤 영향을 미치는지 확인하기 위해서는 추

후 추가적인 연구가 필요할 것을 생각된다.

요약하면 본 연구에서 발견한 주요한 소견은 다음과 같다. 첫째는 근시에 의해 사상판이 당겨지면서 구조적으로 사상판에 결손이 생긴 경우 이러한 구조적인 변화가 DH의 발생과 관련이 있다는 것이며, 둘째는 전신적으로 자율신경계 불균형이 있으면서 이완기 저혈압을 보인 경우 이러한 혈액학적인 요인이 DH의 발생과 관련이 있을 수 있으며 이러한 경우에는 사상판 변화는 없으면서 DH가 주로 녹내장에 의한 시신경유두나 RNFL의 변화의 경계에 발생한다는 것이다. 본 연구는 사상판의 구조적 변화와 전신적인 혈액학적 인자가 DH의 발생 양상에 어떤 영향을 미치는지 확인하였고 더 나아가 시신경의 녹내장성 변화에 사상판의 구조적 결함 및 그 외의 요인이 어떻게 영향을 미치는지 간접적으로나마 확인하였다는 데 의미가 있다.

REFERENCES

- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol* 1981;99:635-49.
- Grieshaber MC, Terhorst T, Flammer J. The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: a new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:62-8.
- Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, et al. The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1926-33.
- Morrison JC, Jerdan JA, Dorman ME, Quigley HA. Structural proteins of the neonatal and adult lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1220-4.
- Morrison JC, L'Hernault NL, Jerdan JA, Quigley HA. Ultrastructural location of extracellular matrix components in the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1989;107:123-9.
- Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res* 2011;93:120-32.
- Park SC, Hsu AT, Su D, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:8401-7.
- Kiamehr S, Park SC, Syril D, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130:552-9.
- You JY, Park SC, Su D, et al. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:314-20.
- Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, et al. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology* 2014;121:110-8.
- Brown CM, Dutsch M, Michelson G, et al. Impaired cardiovascular responses to baroreflex stimulation in open-angle and normal-pressure glaucoma. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:623-30.
- Clark CV, Mapstone R. Systemic autonomic neuropathy in open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1986;64:179-85.
- Kashiwagi K, Tsumura T, Ishii H, et al. Circadian rhythm of autonomic nervous function in patients with normal-tension glaucoma compared with normal subjects using ambulatory electrocardiography. *J Glaucoma* 2000;9:239-46.
- Nicolela MT, Drance SM. Various glaucomatous optic nerve appearances: clinical correlations. *Ophthalmology* 1996;103:640-9.
- Park HY, Hwang YS, Park CK. Ocular characteristics associated with the location of focal lamina cribrosa defects in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)* 2017;31:578-87.
- Choi BM, Noh GJ. Heart rate variability. *Intraven Anesth* 2004;8:45-86.
- Drance SM. Disc hemorrhages in the glaucomas. *Surv Ophthalmol* 1989;33:331-7.
- Sonnjö B, Dokmo Y, Krakau T. Disc haemorrhages, precursors of open angle glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:35-56.
- Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113:2137-43.
- Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, et al. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008;115:2044-8.
- Drance S, Anderson DR, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
- Jonas JB, Martus P, Budde WM, Hayler J. Morphologic predictive factors for development of optic disc hemorrhages in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2956-61.
- Ahn JK, Park KH. Morphometric change analysis of the optic nerve head in unilateral disk hemorrhage cases. *Am J Ophthalmol* 2002;134:920-2.
- Nitta K, Sugiyama K, Higashide T, et al. Does the enlargement of retinal nerve fiber layer defects relate to disc hemorrhage or progressive visual field loss in normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2011;20:189-95.
- Choi J, Kim KH, Jeong J, et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:104-11.
- Delaney Y, Walshe TE, O'Brien C. Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects. *Optom Vis Sci* 2006;83:406-14.
- Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
- Sugiyama T, Utsunomiya K, Ota H, et al. Comparative study of cerebral blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 2006;141:394-6.
- Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H. Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 1991;75:224-6.
- Park HY, Jeong HJ, Kim YH, Park CK. Optic disc hemorrhage is related to various hemodynamic findings by disc angiography. *PLoS One* 2015;10:e0120000. doi: 10.1371/journal.pone.0120000. eCollection 2015.
- Park HY, Jung KI, Na KS, et al. Visual field characteristics in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction and abnormal peripheral microcirculation. *Am J Ophthalmol* 2012;154:466-75.e1.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral density of

- heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. J Hypertens Suppl 1984;2: S383-5.
- 33) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 1986;59:178-93.
- 34) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 1991;84:482-92.
- 35) Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. Hypertension 2009;54:690-7.

= 국문초록 =

시신경유두출혈을 보이는 녹내장 환자의 전신적인 자율신경계 상태와 사상판 소견에 대한 연구

목적: 사상판의 구조적 변화 및 자율신경계 상태가 시신경유두출혈의 임상 양상에 어떤 영향을 미치는지 알아보았다.

대상과 방법: 시신경유두출혈 소견이 보이는 개방각 녹내장 환자의 총 68안을 대상으로 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography)을 이용하여 사상판에 결손이 있는 환자군(사상판 결손군)과 사상판 결손이 없는 군으로 나누어 각 군에서 나타나는 시신경유두출혈의 양상에 어떤 차이가 있는지 분석하였다. 또한 심박변이도검사를 통해 두 군 간의 자율신경계 기능에 어떤 차이가 있는지 알아보았다.

결과: 사상판 결손군에서 사상판 결손이 없는 군에 비해 유의하게 안축 길이가 길었으며($p=0.029$) 시신경유두출혈이 더 근위부에 발생하였다($p<0.001$). 사상판 결손군에 비해 사상판 결손이 없는 군에서 시신경유두테의 패임(notching), 국소적 유두테의 얇아짐, 전반적 유두테의 얇아짐 등의 시신경의 형태학적 변화가 더 빈번하게 관찰되었다($p=0.001$). 심박변이도 검사에서는 사상판 결손이 없는 군에서 사상판 결손군보다 저주파수/고주파수 비가 유의하게 높은 것으로 확인되었다($p=0.008$).

결론: 시신경유두출혈이 있는 개방각 녹내장 환자에서 사상판의 결손이 관찰되는 군과 관찰되지 않는 군은 서로 다른 임상 특징을 보였다. 사상판 결손이 관찰되는 군의 경우 더 근시였고, 사상판 결손이 관찰되지 않는 군의 경우 자율신경계 불균형 소견이 있고, 시신경유두출혈의 발생 위치가 시신경유두테의 패임이나 유두테 소실과 관련이 있어 허혈성 발생 원인이 관여할 가능성을 시사하였다. 따라서 시신경유두출혈 환자에서 사상판을 관찰하는 것은 환자의 시신경유두출혈 원인을 유추하는 데 도움이 될 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2018;59(4):355-361〉
