

장기 혈액투석이 당뇨망막병증환자의 시력과 중심망막두께에 미치는 영향

The Effects of Long-term Hemodialysis on Visual Acuity and Central Macular Thickness in Diabetic Retinopathy Patients

임준현 · 김창주 · 이승욱 · 이상준

Jun Hyun Lim, MD, Chang Zoo Kim, MD, Seung UK Lee, MD, Sang Joon Lee, MD

고신대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To investigate the changes of visual acuity and central macular thickness (CMT) in patients with diabetic retinopathy (DR) receiving long-term hemodialysis (HD).

Methods: From January 1, 2008, to December 31, 2018, the medical records of patients who were diagnosed with DR receiving HD three times a week for ≥ 18 months due to chronic kidney disease (CKD) were analyzed. Among them, patients diagnosed with DR 6 months before the start of HD were included. Patients with vitreous hemorrhage (VH) affecting visual acuity (VA), other retinal diseases, and cataract surgery after HD were excluded. The VA and CMT before HD and at 1, 3, 6, 12, and 18 months after HD were analyzed.

Results: Of the 222 eyes of 111 patients who were diagnosed with DR and received HD for CKD due to diabetes, 174 eyes with DR diagnosed after starting HD were excluded. Ten eyes with VH before starting HD, two eyes with epiretinal membrane, and four eyes with cataract surgery after starting HD were also excluded. Thirty-two eyes of 18 patients were included. The mean age of the patients was 53.71 ± 9.25 years. Twenty-four males and eight female patients were included in the study. The mean logMAR VA improved significantly from 0.36 ± 0.28 before starting HD to 0.26 ± 0.27 at 18 months after starting HD ($p = 0.002$). The mean CMT was significantly decreased from $307.12 \pm 89.52 \mu\text{m}$ before starting HD to $279.71 \pm 61.75 \mu\text{m}$ at 12 months after starting HD ($p = 0.02$).

Conclusions: In patients with DR who underwent long-term HD, CMT decreased and VA improved, when compared with these parameters before HD.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(11):1064-1071

Keywords: Central macular thickness, Diabetic retinopathy, Hemodialysis, Macular edema

■ Received: 2019. 5. 30.

■ Revised: 2019. 6. 26.

■ Accepted: 2019. 10. 24.

■ Address reprint requests to Sang Joon Lee, MD

Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel Hospital, #262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: 82-51-990-6228, Fax: 82-51-990-3026
E-mail: hhiatus@gmail.com

* This paper was carried out by the fund for Pusan National University industry university research complex establishment project, which is managed by Busan Institute of Science Technology Evaluation and Planning and supported by Busan metropolitan city in 2019.

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

당뇨망막병증은 당뇨병에 의한 망막의 미세혈관계의 순환 장애로 발생하며 실명을 일으키는 주요 질환 중의 하나이다.^{1,2} 당뇨망막병증에 의한 시력손상은 주로 증식당뇨망막병증에서의 유리체출혈, 황반의 견인망막박리와 허혈 및 부종으로 인한 황반병증이 원인이다.^{3,4} 당뇨황반허혈은 망막모세혈관의 폐쇄와 비관류로 인해 발생하며 혈관촬영에서 관찰되는 중심와무혈관부위(foveal avascular zone)의 확대가 특징적이다.⁵ 당뇨황반부종은 혈관내피세포의 치밀결

합으로 이루어진 혈액망막장벽(blood retinal barrier)의 손상으로 인한 혈액성분의 누출로 인해 발생하며 빛간섭단층촬영(optical coherence topography, OCT)에서 관찰되는 두꺼워진 황반부가 특징적이다.⁶

당뇨망막병증에 영향을 미칠 수 있는 전신질환으로는 만성 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 신장질환이 있다.⁷⁻⁹ 이 중 당뇨콩팥병증과 동반된 미세알부민뇨와 단백뇨는 당뇨망막병증의 위험 인자라고 알려져 있다.^{10,11} 최근 시행된 한국국민건강영양조사(2008-2010)에 따르면 당뇨병을 앓고 있는 환자 중 당뇨망막병증의 유병률은 11.39%였으며, 당뇨콩팥병증에 의한 만성콩팥병증 유병률은 10.62%였다. 만성콩팥병증환자 중 당뇨망막병증을 진단 받은 환자는 35.1%였으며, 유의한 황반부종이 있는 환자는 만성콩팥병증이 동반된 환자, 동반되지 않은 환자에서 각각 6.4%, 1.4%였다. Jin et al¹²이 발표한 연구에 따르면 2016년 말기 콩팥기능상실로 진단 받은 환자는 93,884명이었으며 이 중 혈액투석, 복막투석, 콩팥이식을 시행한 환자는 각각 68,853명, 6,842명, 18,189명이라고 보고하였다. 이처럼 만성콩팥병증을 진단 받고 장기적인 투석을 받는 환자는 많으나, 아직까지 장기적인 혈액투석이 당뇨망막병증에 미치는 영향에 대하여 보고된 바는 없다.

단회 또는 단기간의 혈액투석으로 인한 안내 환경의 변화를 보고한 연구들이 몇몇 있지만, 서로 상반된 결과들을 보고하고 있다. Chelala et al¹³은 다양한 질환에 의한 만성콩팥병증환자 49명을 대상으로 단회 혈액투석 1시간 후에 안압이 유의하게 감소하였으나 최대교정시력, 중심망막두께 등은 유의한 변화를 보이지 않았다고 보고하였다. 이와는 다른 결과로, Jung et al¹⁴은 만성콩팥병증환자 30명을 대상으로 단회 혈액투석 1시간 전후로 안압, 최대교정시력, 중심망막두께, 중심각막두께가 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

당뇨망막병증환자들을 대상으로 시행한 연구들도 서로 상반된 결과를 보이고 있다. Azem et al¹⁵은 빛간섭단층촬영을 이용하여 측정한 중심망막두께는 혈액투석 30분 전후로 유의한 변화를 보이지 않았다고 보고하였으나, Theodossiadis et al¹⁶은 빛간섭단층촬영을 이용하여 측정한 중심망막두께는 혈액투석 30분 전후로 유의하게 감소하였다고 보고하였다. Hwang et al¹⁷은 당뇨콩팥병증으로 혈액투석 또는 복막투석을 받는 15명 26안을 대상으로 투석을 한 달 동안 실시한 후에 중심망막두께와 중심와밀맥락막두께가 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 이상과 같이 단회 또는 단기간의 혈액투석 후 시력, 안압, 중심망막두께, 당뇨망막병증의 변화를 살펴본 연구들이 대부분일 뿐 아니라 서로 상반된 결과를 보고하고 있다. 그러나 당뇨망막병증환자에서

장기간의 혈액투석 후 시력과 중심망막두께가 어떻게 변하는지에 대한 보고는 없었다. 이에 저자들은 당뇨망막병증을 진단받고 만성콩팥병증으로 혈액투석을 시행한 환자를 대상으로 시력, 중심망막두께, 안압의 변화를 알아보았다.

대상과 방법

본원에서 2009년 1월부터 2018년 12월까지 당뇨망막병증을 진단 받고 당뇨병콩팥병증에 의한 만성콩팥병증으로 주 3회 정기적인 혈액투석을 받은 환자 111명 222안을 대상으로 후향적인 의무기록 분석을 시행하였다. 연구 대상은 다음과 같은 기준을 만족시키는 환자로 이루어졌다. 1) 혈액투석을 시작하기 6개월 이전에 당뇨망막병증을 진단 받은 환자, 2) 혈액투석 후 최소 18개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자였다. 연구 제외 기준은 1) 혈액투석 전 3개월 이내에 유리체출혈이 발생한 경우, 2) 당뇨망막병증 이외에 다른 망막질환이 동반된 경우, 3) 혈액투석 후 백내장 수술을 시행한 경우, 4) 혈액투석 전 3개월 이내에 유리체내혈관내피성장인자주입술, 유리체내텍사메타손 임플란트삽입술, 안구주위 스테로이드주입술 등을 시행 받은 경우, 5) 범망막광응고술 완료 후 6개월 이내의 시력, 중심망막두께, 안압의 값은 제외하였다. 6) 유리체내주입술, 안구주위 스테로이드주입술 시행 후 3개월 이내의 시력, 중심망막두께, 안압의 값은 제외하였다. 연구는 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, 승인 번호: 2019-05-027)의 승인을 받았고 헬싱키선언을 준수하여 진행되었다.

모든 환자는 외래 내원 시 최대교정시력, 안압(CT-80, Topcon, Tokyo, Japan), 자동굴절검사기(KR-8800, Topcon)를 이용한 굴절검사, 산동제(Mydrin-P®, Santen, Osaka, Japan)를 점안 후 세극등검사, 안저검사, 안저촬영(Kowa Nonmyd 7, Kowa Company Ltd., Nagoya, Japan), 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 빛간섭단층촬영은 Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA), Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc.), Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 사용하였다. 망막두께 측정은 Stratus OCT, Cirrus HD-OCT, Spectralis HRA+OCT 각각 macular thickness map scan, macular cube 512 × 128 scan, fast scanning 모드를 이용하였다. 중심망막두께는 빛간섭단층촬영에서 측정된 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) subfield에서 중심소와를 중심으로 하는 직경 1 mm 이내의 평균 망막두께로 정의하였다. 촬영 기계에 따른 중심망막두께 측정값 차이는 Wolf-Schnurrbusch et al¹⁸의 보고를 참고하여 보정하였다. Stratus OCT로 촬영한

경우 우안 75 μm , 좌안 78 μm 를 더하였고, Cirrus HD-OCT로 촬영한 경우 우안 12 μm , 좌안 13 μm 를 더하였다.

모든 환자들의 나이, 성별, 혈액투석 전까지 당뇨병 및 당뇨망막병증의 유병기간, 당뇨병의 유형, 혈액투석 전 당뇨망막병증의 중등도, 고혈압 과거력, 백내장수술 유무, 음주 및 흡연력, 혈액투석 전후 1년 이내 유리체내항혈관내피

성장인자주입술 횟수, 유리체강내텍사메타손 임플란트삽입술 또는 테논낭하 트리암시놀론주입술 횟수, 범망막광응고술 시행 유무, 유리체출혈 발생 유무, 당화혈색소 및 혈액요소질소, 크레아티닌, 추정 사구체여과율, 알부민 등의 혈액 검사 결과 등을 분석하였다. 최대교정시력, 중심망막두께, 안압은 혈액투석 전, 혈액투석 후 1, 3, 6, 12, 18개월째 측정하였으며, 당뇨황반부종은 빛간섭단층촬영에서 ETDRS subfield에서 중심소와를 중심으로 하는 직경 1 mm 이내의 평균 망막두께가 300 μm 이상인 경우로 정의하였다.

모든 통계학적 분석은 Prism GraphPad 7.0 version (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 이용하였으며, paired *t*-test를 통계분석에 사용하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우 통계학적 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

본원에서 당뇨망막병증을 진단 받고 만성콩팥병증으로 혈액투석을 받은 111명 222안 중, 혈액투석 후 당뇨망막병증을 진단 받은 174안을 제외하였다. 혈액투석 시작 전 3개월 이내 유리체출혈이 발생한 10안, 혈액투석 후 망막전막이 발생한 2안, 혈액투석 후 백내장수술을 받은 4안을 제외

Table 1. Clinical characteristics of included patients

Characteristic	Eyes (n = 32)
Age (1st visit, years)	51.00 \pm 8.83
Age (HD start, years)	53.71 \pm 9.25
Sex (male/female)	24/8
Duration of DM (years)	11.68 \pm 7.30
Duration of DR (years)	3.07 \pm 2.43
Type of DM (1/2)	4/28
Type of DR	
Mild NPDR	0
Moderate NPDR	2
Severe NPDR	5
PDR	25
Lens (phakic/pseudophakic)	14/18
Smoking	13 (40.62)
Alcohol	18 (56.25)
HTN	28 (87.50)
HbA1c (%)*	
Before HD	7.80 \pm 1.70
After HD	7.60 \pm 1.22
Lab before HD	
BUN (mg/dL)	70.72 \pm 26.98
Creatinine (mg/dL)	6.14 \pm 2.20
eGFR	12.04 \pm 9.69
Albumin (g/dL)	3.03 \pm 0.53
Intravitreal anti-VEGF injection†	
Before HD	0.59 \pm 1.01
After HD	0.40 \pm 0.71
Intravitreal dexamethasone implant or STTA injection‡	
Before HD	0.21 \pm 0.55
After HD	0.12 \pm 0.42
PRP status before HD	
None	5
Incompleted	2
Completed	25
Occurrence of VH	3

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

HD = hemodialysis; DM = diabetes mellitus; DR = diabetic retinopathy; NPDR = non proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; HTN = hypertension; BUN = blood urea nitrogen; GFR = glomerular filtration rate; VEGF = vascular endothelial growth factor; STTA = subtenon triamcinolone acetonide; VH = vitreous hemorrhage.

**p* = 0.185; †*p* = 0.136; ‡*p* = 0.447, determined using the paired *t*-test.

Table 2. Long term change of BCVA, CMT, and IOP before HD, 1 month, 3 months, 6 months, 12 months, and 18 months after HD

Variable	Eyes (n = 34)	<i>p</i> -value*
BCVA		
Before HD	0.36 \pm 0.28	-
HD 1 month	0.39 \pm 0.27	0.34
HD 3 months	0.33 \pm 0.31	0.21
HD 6 months	0.40 \pm 0.36	0.73
HD 12 months	0.33 \pm 0.28	0.31
HD 18 months	0.28 \pm 0.27	0.002
CMT (μm)		
Before HD	307.12 \pm 89.52	
HD 1 month	300.90 \pm 66.52	0.66
HD 3 months	290.50 \pm 72.72	0.04
HD 6 months	297.12 \pm 93.97	0.35
HD 12 months	279.71 \pm 61.75	0.02
HD 18 months	271.43 \pm 49.87	0.07
IOP (mmHg)		
Before HD	14.96 \pm 3.11	
HD 1 month	14.40 \pm 3.54	0.42
HD 3 months	15.15 \pm 3.36	0.55
HD 6 months	15.34 \pm 3.91	0.72
HD 12 months	15.28 \pm 3.29	0.73
HD 18 months	15.46 \pm 4.92	0.89

BCVA = best corrected visual acuity; CMT = central macular thickness; IOP = intraocular pressure; HD = hemodialysis.

*Determined using the paired *t*-test.

하고 총 18명 32안이 연구에 포함되었다. 환자들의 인구통계학적 특성은 Table 1에 요약하였다.

혈액투석을 시작한 평균 나이는 53.71 ± 9.25 세였다. 남녀 구성은 남자 24안(13명), 여자 8안(5명)이었다. 혈액투석 전 당뇨병의 평균 유병기간은 11.68 ± 7.30 년이었고 당뇨망막병증의 평균 유병기간은 3.07 ± 2.43 년이였다. 당뇨병의 유형은 제1형 당뇨가 4안(2명), 제2형 당뇨가 28안(16명)이었다. 혈액투석 당시 당뇨망막병증의 유형은 중등도 비증식당뇨망막병증 2안(1명), 심한 비증식당뇨망막병증 5안(3명), 증식당뇨망막병증 25안(14명)이었다. 고혈압 과거력은 28안(16명)이었다. 음주력 및 흡연력은 각각 13안(7명), 18안(9명)이었다. 혈액투석 전 백내장수술을 받지 않은 눈은 14안(8명), 백내장수술을 받은 눈은 18안(10명)이었다. 혈액투석 전 시행한 혈액검사상에서 평균 혈액요소질소 농도는 70.72 ± 26.98 mg/dL, 크레아티닌 6.14 ± 2.20 mg/dL, 추정 사구체 여과율 12.04 ± 9.69 , 알부민 3.03 ± 0.53 g/dL로 측정되었다. 혈액투석 전 평균 당화혈색소는 $7.80 \pm 1.70\%$ 였으며,

혈액투석 후 12개월째 평균 당화혈색소는 $7.60 \pm 1.22\%$ 였다. 혈액투석 전후로 당화혈색소는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.185$).

유리체내항혈관내피성장인자주입술의 평균 횟수는 혈액투석 전 0.59 ± 1.01 회, 혈액투석 후 0.40 ± 0.71 회였으며 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.136$). 유리체내항혈관내피성장인자주입술을 받은 모든 환자는 유리체내베바시주맵(Avastin®, Roche Pharma Schweiz AG, Zurich, Switzerland) 주입술(1.25 mg/ 0.05 mL)을 시행 받았다. 유리체내 텍사메타손임플란트삽입술 또는 테논낭하 트리암시놀론주입술의 평균 횟수는 혈액투석 전 0.21 ± 0.55 회, 혈액투석 후 0.12 ± 0.42 회였으며 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.447$). 유리체강내텍사메타손 임플란트(Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA)삽입술을 시행한 눈은 1안이었으며 혈액투석 시작 1개월 전에 시행 받았다. 나머지 모든 환자는 테논낭하 트리암시놀론주입술(Udenolon Injection 40 mg/mL; Kukje Pharm., Seoul, Korea) 40 mg/ 1.0 mL를 시행 받았다. 혈액

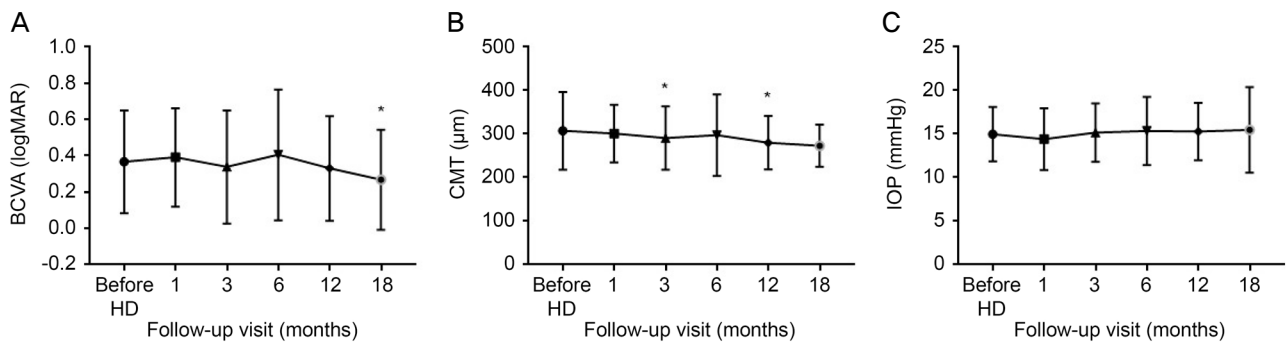


Figure 1. Long term changes of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), and intraocular pressure (IOP) before hemodialysis (HD), 1 month, 3 months, 6 months, 12 months, and 18 months after HD. (A) BCVA improved significantly at 18 months after HD compared with before HD. (B) CMT decreased significantly at 3, 12, 18 months after HD compared with before HD. (C) IOP did not show statistically significantly difference at 18 months after HD compared with before HD. * $p < 0.05$.

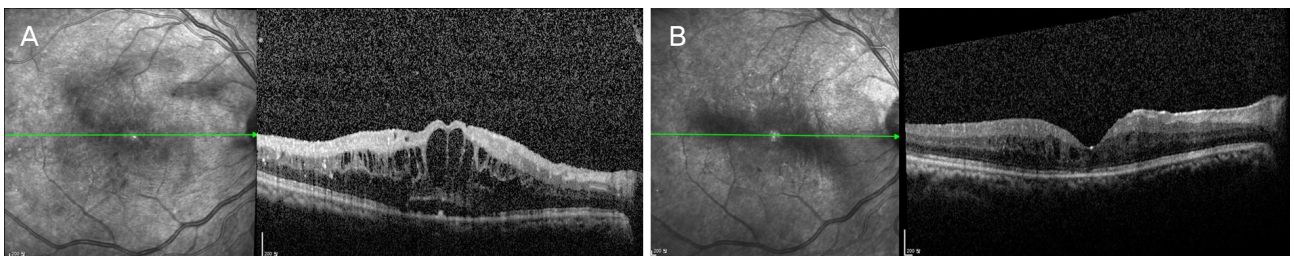


Figure 2. The representative case of changes in spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) findings before and after hemodialysis (HD). A 47-year-old man with diabetic chronic kidney disease who was diagnosed with diabetes retinopathy 3 years previously before HD. He received intravitreal bevacizumab injection for the right eye due to diabetic macular edema three times before HD and twice after HD. (A) SD-OCT shows severe macular edema in his right eye before HD. (B) SD-OCT shows significantly reduced macular edema in his right eye at 18 months after HD.

투석 12개월 이후로 유리체내항혈관내피성장인자주입술, 유리체내 텍사메타손임플란트삽입술, 테논낭하 트리암시놀론주입술을 시행 받은 환자는 없었다.

혈액투석 전 범망막광응고술을 완료한 눈은 25안, 완료하지 못한 눈은 2안, 시행하지 않은 눈은 5안이었다. 범망막광응고술을 완료하지 못한 눈 2안은 혈액투석 후 1개월 내 범망막광응고술을 완료하였다. 범망막광응고술을 시행하지 않은 5안 중 3안은 혈액투석 후 범망막광응고술을 완료하였으며 이 중 2안은 혈액투석 후 14개월째, 1안은 1개월째 완료하였다. 나머지 2안은 중등도 비증식당뇨망막병증으로 혈액투석 후에도 범망막광응고술을 시행하지 않았다.

혈액투석 후 유리체출혈이 발생한 눈은 3안이었으며 발생하지 않은 눈은 31안이었다. 유리체출혈이 발생한 3안 모두 유리체전절제술을 시행 받았으며, 혈액투석 후 각각 2, 5, 10개월째에 시행하였다.

평균 최대교정시력은 본원 초진 내원 시, 혈액투석 전, 혈액투석 1개월 후, 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후, 18개월 후 각각 0.49 ± 0.60 , 0.36 ± 0.28 , 0.39 ± 0.27 , 0.33 ± 0.31 , 0.40 ± 0.36 , 0.33 ± 0.28 , 0.28 ± 0.27 이었다. 혈액투석 18개월 후 최대교정시력은 혈액투석 전과 비교하여 유의하게 호전된 결과를 보였다($p=0.002$).

평균 중심망막두께는 본원 초진 내원 시, 혈액투석 전, 혈액투석 1개월 후, 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후, 18개월 후 각각 $362.21 \pm 176.34 \mu\text{m}$, $307.12 \pm 89.52 \mu\text{m}$, $300.90 \pm 66.52 \mu\text{m}$, $290.50 \pm 72.72 \mu\text{m}$, $297.12 \pm 93.97 \mu\text{m}$, $279.71 \pm 61.75 \mu\text{m}$, $271.43 \pm 49.87 \mu\text{m}$ 였다. 혈액투석을 시작하고 3, 12개월 후 중심망막두께는 혈액투석 전과 비교하여 유의하게 감소된 결과를 보였다($p=0.04$, $p=0.02$). 하지만 18개월째 중심망막두께는 감소하는 경향을 보였으나 혈액투석 전과 비교하여 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.07$). 혈액투석 시작 후 18개월째 최대교정시력과 중심망막두께는 단순 상관분석(simple correlation analysis)에서 중등도의 양의 상관관계를 보였으며 유의한 결과를 보였다(pearson correlation coefficient=0.599, $p=0.001$).

평균 안압은 본원 초진 내원 시, 혈액투석 전, 혈액투석 1개월 후, 3개월 후, 6개월 후, 12개월 후, 18개월 후 각각 $17.34 \pm 2.26 \text{ mmHg}$, $14.96 \pm 3.11 \text{ mmHg}$, $14.40 \pm 3.54 \text{ mmHg}$, $15.15 \pm 3.36 \text{ mmHg}$, $15.34 \pm 3.91 \text{ mmHg}$, $15.28 \pm 3.29 \text{ mmHg}$, $15.46 \pm 4.92 \text{ mmHg}$ 였다. 안압은 혈액투석 전후로 유의한 변화를 보이지 않았다($p=0.89$) (Table 2, Fig. 1).

혈액투석 전 빛간섭단층촬영에서 중심망막두께가 $300 \mu\text{m}$ 이상으로 측정된 당뇨병반부종이 있는 군은 10안으로 31.25%였다. 당뇨병반부종이 있는 군의 혈액투석 전 평균 중심망

막두께는 $397.20 \pm 112.42 \mu\text{m}$ 였으며, 혈액투석 후 18개월째 평균 중심망막두께는 $286.10 \pm 53.67 \mu\text{m}$ 로 평균 중심망막두께의 평균 감소량은 $112.10 \pm 150.95 \mu\text{m}$ 였다. Fig. 2에서는 혈액투석 전 당뇨병반부종이 관찰되었던 환자의 혈액투석 전과 혈액투석 후 18개월째 빛간섭단층촬영 사진으로 중심망막두께가 혈액투석 후 현저하게 감소한 것을 확인할 수 있다.

고 찰

본 연구에서 당뇨병망막병증을 진단 받고 정기적인 혈액투석을 받는 환자들은 혈액투석 전과 비교하여 혈액투석 후 18개월째 시력과 혈액투석 후 3, 12개월째 중심망막두께가 각각 유의하게 호전 및 감소하였다.

혈액투석은 콩팥 기능이 저하된 만성콩팥병증환자를 위해서 치료 목적으로 사용한다. 혈액투석 중 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN), 나트륨(sodium), 칼륨(kalium) 및 포도당(glucose) 등의 다양한 대사 물질의 농도가 바뀔 수 있다. 이러한 변화는 혈액, 방수, 유리체 및 세포외체액의 삼투압을 변화시켜 우리 눈에 영향을 줄 수 있다.¹³ 그러나 혈액투석이 망막에 어떻게 영향을 미치는지에 대해서는 논란이 있다. 단회 투석이 망막에 미치는 영향을 보고한 논문을 살펴보면 Chelala et al¹³은 혈액투석 전후로 시력이 호전되는 경향을 보였으나 유의한 차이는 보이지 않았다고 하였다. Theodossiadis et al¹⁶은 혈액투석 전후로 유의한 시력의 변화는 없었다고 하였다. Jung et al¹⁴은 혈액투석 전후로 시력이 유의하게 감소하였으며, 그 이유로 눈물막과 괴시간과 기초 눈물 분비가 줄어든 것으로 설명하였다. 혈액투석 전후에 중심망막두께를 연구한 자료를 살펴보면 Azem et al¹⁵는 혈액투석 전후로 측정된 중심망막두께는 감소하는 경향을 보였으나 유의한 차이가 없었다고 하였다. Azem et al¹⁵는 추가적으로 당뇨병반부종의 유무에 따라 두 그룹으로 나누어서 비교하였으며 당뇨병반부종이 있는 그룹에서는 중심망막두께가 감소하고, 당뇨병반부종이 없는 그룹에서는 중심망막두께가 증가하는 경향이 있었으나, 두 그룹 간 유의한 차이는 보이지 않았다. Auyanet et al¹⁹은 혈액투석 전후로 유의한 중심망막두께의 변화는 없었다고 하였다. 그러나 Theodossiadis et al¹⁶은 당뇨병반부종이 있는 환자에서 혈액투석 전후로 유의하게 중심망막두께가 감소하였고, 혈액투석 후 체액이 감소하여 중심망막두께가 줄어들었다고 설명하였다.

단회 혈액투석의 영향으로 각막, 수정체, 망막의 상태 및 안축장의 길이가 변하여 시력에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{14,20} 단회 혈액투석 후 감소한 안압이 각막두께와

각각굴절력을 변화시켜 시력에 영향을 미칠 수 있다. 혈당 변화는 혈장 삼투압을 변화시키며 이러한 변화가 안압, 섬모체 긴장도, 전방 깊이, 수정체두께 등에 영향을 미쳐 시력에 영향을 미칠 수도 있다.²¹

단기간의 투석 후에 Hwang et al¹⁷은 당뇨콩팥병증으로 혈액투석 또는 복막투석을 처음으로 시행 받은 당뇨망막병증환자 15명 26안을 대상으로 투석 전과 투석 한 달 후 최대교정시력, 안압, 중심망막두께, 중심와밑 맥락막두께를 비교하였다. 투석 전과 투석 한 달 후의 중심망막두께는 $317.92 \pm 91.41 \mu\text{m}$, $287.77 \pm 57.55 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이를 보였다($p=0.024$). 투석 전과 투석 한 달 후의 중심와밑 맥락막두께는 $313.31 \pm 85.29 \mu\text{m}$, $288.81 \pm 92.02 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이를 보였다($p=0.001$). 하지만, 최대교정시력은 투석 전, 투석 한 달 후 0.53 ± 0.38 , 0.42 ± 0.24 로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.088$). Hwang et al¹⁷의 연구와 본 연구 결과를 비교해보면, 본 연구에서는 혈액투석 전과 혈액투석 후 1개월째 평균 최대교정시력과 중심망막두께는 각각 0.36 ± 0.28 과 0.39 ± 0.27 , $307.12 \pm 89.52 \mu\text{m}$, $300.90 \pm 66.52 \mu\text{m}$ 로 유의한 차이가 없었다($p=0.34$, 0.66).

본 연구에서는 혈액투석 시작 후 18개월째 평균 최대교정시력은 0.28 ± 0.27 로 유의하게 호전되었다($p=0.002$). 정기적으로 혈액투석을 받는 당뇨망막병증환자에서 장기적인 시력 변화를 관찰한 것으로 단회 혈액투석 후 시력의 변화로 제시한 가설들로 본 연구의 결과를 설명하기는 쉽지 않다.

본 연구에서 평균 중심망막두께는 혈액투석 후 3개월째, 12개월째 $290.50 \pm 72.72 \mu\text{m}$, $279.71 \pm 61.75 \mu\text{m}$ 로 혈액투석 전 평균 중심망막두께 $300.90 \pm 66.52 \mu\text{m}$ 에 비해 통계적으로 유의하게 감소한 결과를 보였다($p=0.04$, $p=0.02$). 당뇨황반부종환자에서 중심망막두께와 시력은 중등도의 양의 상관관계가 있다고 보고되었으며,²² 본 연구 또한 혈액투석 후 18개월째 최대교정시력과 중심망막두께는 단순 상관분석(simple correlation analysis)에서 중등도의 양의 상관 관계를 보였으며 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Pearson correlation coefficient=0.599, $p=0.001$).

본 연구에서 혈액투석 전 범망막광응고술을 완료한 눈은 25안이었으며 범망막광응고술 완료 후 혈액투석까지의 평균 기간은 22.00 ± 17.26 개월이었다. 혈액투석 전 범망막광응고술을 완료하지 못한 3안은 혈액투석 후 1개월 내 범망막광응고술을 완료하였다. 범망막광응고술을 시행하지 않은 5안 중 2안은 혈액투석 시작 후 14개월째 완료하였다.

범망막광응고술 후 염증 반응과 망막혈류 변화로 인하여 망막부종이 생길 수 있다고 알려져 있다.^{23,24} Shimura et al²⁵은 심한 비중식당뇨망막병증환자 36명 72안을 대상으

로 범망막광응고술 후 중심망막두께의 변화를 관찰하였다. Shimura et al²⁵의 연구에서 같은 눈에 2주 간격으로 범망막광응고술을 3회에 걸쳐 시행한 군의 초기 평균 중심망막두께는 $191 \pm 10.7 \mu\text{m}$ 였다. 범망막광응고술 후 7주째 평균 중심망막두께는 초기 중심망막두께의 1.16 ± 0.03 배로 최대였으며 4개월 후 평균 중심망막두께는 $201 \pm 5.7 \mu\text{m}$ 로 감소하였다. Gaucher et al²⁶은 당뇨황반부종이 동반된 증식당뇨망막병증환자 10명 17안을 대상으로 빛간섭단층촬영을 시행하여 범망막광응고술 시행 전후 중심망막두께를 비교하였다. Gaucher et al²⁶의 연구에서 범망막광응고술 시행하기 전 중심망막두께는 평균 $468.23 \pm 113.63 \mu\text{m}$ 였으며, 7.1 \pm 2.69개월 이후 중심망막두께는 최소치를 보였고 그 값은 $268.12 \pm 54.67 \mu\text{m}$ 였다.

범망막광응고술 후 망막의 두께에 영향을 줄 수 있어 본 연구에서는 범망막광응고술 후 6개월 이내의 값은 제외하였다. 본 연구는 혈액투석 후 최소 18개월을 경과 관찰하였으며, 이러한 장기적인 경과 관찰은 범망막광응고술이 시력과 중심망막두께에 미치는 기간을 벗어나는 것으로 생각된다.

혈액투석이 어떤 기전으로 당뇨망막병증에 영향을 미치는지는 명확하게 알려져 있지 않다. 그러나 Tarakçioğlu et al²⁷은 혈액투석을 받는 21명을 대상으로 혈액투석 30분 전후로 혈장의 interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , 용해성 인터루킨-2수용체(Soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)의 농도 변화를 비교하였으며 혈액투석 후 IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 농도가 유의하게 감소했다고 보고하였다. Kuo et al²⁸은 주 3회 혈액투석을 받는 17명의 환자들을 대상으로 혈액투석 전과 혈액투석 후 6개월째 혈장의 TNF- α , IL-6, IL-18의 농도 변화를 비교하였으며 혈액투석 6개월 후 TNF- α , IL-18의 농도가 유의하게 감소했다고 보고하였다. 이러한 혈액투석 후의 체내 성장인자, 염증 사이토카인 및 케모카인 등의 감소는 혈액망막장벽의 손상을 줄이고, 혈액성분의 누출을 감소시켜 망막에 부종과 삼출물의 축적을 줄여 시세포층의 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

Chelala et al,¹³ Jung et al,¹⁴ Azem et al¹⁵은 단회 혈액투석 후 혈압이 유의하게 감소하였다고 하였다. 고혈압은 혈액망막장벽에 손상을 준다고 알려져 있으며, 혈액투석 후의 혈압 조절이 고혈압에 의한 혈액망막장벽의 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. Hwang et al¹⁷은 1개월 투석 후 빈혈이 유의하게 호전되었다고 하였다. 빈혈에 의한 망막의 저산소증과 허혈은 혈액망막장벽에 손상을 주며 당뇨황반부종을 악화시킨다고 알려져 있다.²⁹ 혈액투석 후의 빈혈의 교정이 이러한 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 당뇨병망막병증을 진단 받고 경과 관찰하던 중 만성콩팥병증으로 장기적인 혈액투석을 시행 받은 환자들의 장기적인 시력과 중심망막두께의 변화를 분석하였다. 그러나 후향적으로 의무기록을 분석하였다는 점, 연구에 포함된 환자의 수가 충분하지 못한 점, 대조군이 없다는 점은 제한점이라고 할 수 있다. 본 연구는 장기적으로 혈액투석을 시행 받은 당뇨병망막병증환자에서 혈액투석 후 시력 및 중심망막두께가 호전되는 결과를 보였으며, 18개월의 결과는 환자를 치료하고 추적 관찰함에 있어 장기간의 예후를 예측하는 데 임상적 근거로 활용될 수 있음에 그 의의가 있다고 할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
- 2) Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:489-99.
- 3) Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
- 4) Ticho U, Patz A. The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1973;76:880-6.
- 5) 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.
- 6) Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016;2016:2156273.
- 7) Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497-503.
- 8) Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S107-8.
- 9) Leslie RD. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS): what now or so what? *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:65-71.
- 10) Lloyd CE, Klein R, Maser RE, et al. The progression of retinopathy over 2 years: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study. *J Diabetes Complications* 1995;9:140-8.
- 11) Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:862-7.
- 12) Jin DC, Yun SR, Lee SW, et al. Current characteristics of dialysis therapy in Korea: 2016 registry data focusing on diabetic patients. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37:20-9.
- 13) Chelala E, Dirani A, Fadlallah A, et al. Effect of hemodialysis on visual acuity, intraocular pressure, and macular thickness in patients with chronic kidney disease. *Clin Ophthalmol* 2015;9:109-14.
- 14) Jung JW, Yoon MH, Lee SW, Chin HS. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:153-62.
- 15) Azem N, Spierer O, Shaked M, Neudorfer M. Effect of hemodialysis on retinal thickness in patients with diabetic retinopathy, with and without macular edema, using optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2014;2014:709862.
- 16) Theodossiadi PG, Theodoropoulou S, Neamonitou G, et al. Hemodialysis-induced alterations in macular thickness measured by optical coherence tomography in diabetic patients with end-stage renal disease. *Ophthalmologica* 2012;227:90-4.
- 17) Hwang H, Chae JB, Kim JY, et al. Changes in optical coherence tomography findings in patients with chronic renal failure undergoing dialysis for the first time. *Retina* 2018 Aug 30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hwang+H%2C+Chae+JB%2C+Kim+JY%2C+et+al.+Changes+in+optical+coherence+tomography+findings+in+patients+with+chronic+renal+failure+undergoing+dialysis+for+the+first+time>. Accessed Aug 30, 2018.
- 18) Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3432-7.
- 19) Auyanet I, Rodríguez LJ, Bosch E, et al. Measurement of foveal thickness by optical coherence tomography in adult haemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia* 2011;31:66-9.
- 20) Yang SJ, Han YH, Song GI, et al. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. *Clin Exp Optom* 2013;96:494-9.
- 21) Furushima M, Imaizumi M, Nakatsuka K. Changes in refraction caused by induction of acute hyperglycemia in healthy volunteers. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:398-403.
- 22) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:525-36.
- 23) Landers MB 3rd, Stefansson E, Wolbarsht ML. Panretinal photocoagulation and retinal oxygenation. *Retina* 1982;2:167-75.
- 24) Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204-9.
- 25) Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110:2386-94.
- 26) Gaucher D, Fortunato P, LeClerc-Collet A, et al. Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29:1282-8.
- 27) Tarakçioğlu M, Erbağcı AB, Usalan C, et al. Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm* 2003;12:15-9.
- 28) Kuo HL, Chou CY, Liu YL, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Ren Fail* 2008;30:796-800.
- 29) Hernández C, Fonollosa A, García-Ramírez M, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2006;29:2028-33.

= 국문초록 =

장기 혈액투석이 당뇨망막병증환자의 시력과 중심망막두께에 미치는 영향

목적: 장기 혈액투석이 당뇨망막병증환자의 시력과 중심망막두께에 미치는 변화를 살펴보았다.

대상과 방법: 2008년 1월 1일부터 2018년 12월 31일까지 당뇨망막병증을 진단받고 만성콩팥병증으로 혈액투석을 받은 환자의 의무기록을 분석하였다. 대상 환자는 혈액투석을 주 3회, 18개월 이상 받은 환자들 중 혈액투석을 시작하기 6개월 이전에 당뇨망막병증을 진단 받을 자로, 시력에 영향을 미치는 유리체출혈 발생, 다른 망막질환 동반, 혈액투석 후 안내수술을 받은 환자는 제외하였다. 혈액투석 전, 혈액투석 후 1, 3, 6, 12, 18개월째 시력, 중심망막두께를 분석하였다.

결과: 본원에서 당뇨망막병증을 진단 받고 당뇨로 인한 만성콩팥병증으로 혈액투석을 받은 111명 222안 중, 혈액투석 후 당뇨망막병증이 진단된 174안을 제외하였다. 혈액투석 시작 전 3개월 이내 유리체출혈이 발생한 10안, 망막전막이 동반된 2안, 혈액투석 후 백내장 수술을 받은 4안을 제외하고 18명 32안이 포함되었다. 평균 나이는 53.71 ± 9.25 세, 남성 24안, 여성 8안이었다. LogMAR 시력은 혈액투석 전, 혈액투석 18개월 후에 각각 0.36 ± 0.28 , 0.28 ± 0.27 로 유의하게 향상되었다($p=0.002$). 평균 중심망막두께는 혈액투석 전, 혈액투석 12개월 후에 각각 $307.12 \pm 89.52 \mu\text{m}$, $279.71 \pm 61.75 \mu\text{m}$ 로 유의하게 감소하였다($p=0.02$).

결론: 장기적인 혈액투석을 받은 당뇨망막병증환자에서 투석 전에 비하여 중심망막두께가 감소하고 시력이 호전되었다.

〈대한안과학회지 2019;60(11):1064-1071〉

임준현 / Jun Hyun Lim

고신대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kosin University College of Medicine

