

정상인에서 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용한 혈관 밀도 측정: 분석 영역에 따른 차이

Measurement of Vessel Density Using Optical Coherence Tomography-angiography in Normal Subjects: Difference by Analysis Area

임종찬

Jong Chan Im, MD

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Purpose: To evaluate the vessel density of macula according to analysis area in health subjects using optical coherence tomography angiography (OCTA).

Methods: We retrospectively analyzed 30 eyes of 20 healthy people who underwent OCTA. We measured vessel density (VD) according to analysis area and foveal avascular zone (FAZ) size of superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP). The analysis areas were classified as 3 × 3 mm scan area (Box), Box area excluding FAZ (Box-FAZ), fovea centered 3 mm circle area (Circle), Circle area excluding FAZ (Circle-FAZ) and area between fovea centered 1 mm circle and 3 mm circle (Ring).

Results: The SCP VDs were Box 34.00 ± 3.97 , Box-FAZ 35.37 ± 4.09 , Circle 31.70 ± 4.56 , Circle-FAZ 33.34 ± 4.72 , and Ring 35.22 ± 5.09 . The DCP VDs were Box 30.04 ± 3.51 , Circle 29.49 ± 3.57 , Box-FAZ 31.59 ± 3.65 , Circle-FAZ 31.46 ± 3.72 , and Ring 32.60 ± 4.00 . There was a significant difference according to analysis area from both SCP and DCP ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Comparison of the vessel density between SCP and DCP in the same analysis area were different in all areas ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.005$, $p = 0.001$, respectively).

Conclusions: This study shows different results according to analysis area when measuring VD using OCTA. Therefore, when comparing studies related to VD, it is necessary to pay attention to the analysis area in the interpretation of the results.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(4):355-361

Keywords: Analysis area, Foveal avascular zone, Healthy subjects, Optical coherence tomography angiography, Vessel density

빛간섭단층촬영의 발달로 조직학적 수준의 고해상도의 망막 단면 영상을 손쉽게 획득할 수 있게 되었으며 안과 진

료의 여러 분야에 널리 이용되고 있다. 빛간섭단층촬영 스캔 속도의 향상으로 선명한 망막 단층 영상을 획득할 수 있게 되었으며, 빠르게 반복되는 B 스캔을 통하여 정적인 망막 배경과 대비되는 움직이는 적혈구의 신호를 구분할 수 있게 되었다.^{1,2} 구분된 적혈구 신호는 반사율과 위상 변화에 대한 영상 처리를 통하여 증폭되어 혈액의 흐름을 가시화하고 선명한 망막 모세혈관의 구조를 보여준다.

빛간섭단층촬영혈관조영술로 기존의 망막 단면의 구조적 변화를 파악하는 수단을 넘어서 혈관병증의 형태와 깊이에 대한 정보를 제공해주며, 중심오목과 주위의 모세혈

■ Received: 2018. 9. 6. ■ Revised: 2018. 10. 27.

■ Accepted: 2019. 3. 18.

■ Address reprint requests to Jong Chan Im, MD

Department of Ophthalmology, Samsung Changwon Hospital,
#158 Paryong-ro, Masanhoewon-gu, Changwon 51353, Korea
Tel: 82-55-233-5400, Fax: 82-55-233-8357
E-mail: ijc81@hanmail.net

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

© 2019 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.

관총의 형태를 파악할 수 있게 되었다. 당뇨병망막병증,^{3,6} 망막정맥폐쇄증⁷⁻⁹을 포함한 여러 질환들에서 중심오목무혈관부위(foveal avascular zone, FAZ)의 면적과 혈관 밀도를 측정하여 임상적 의의를 확인하고자 하는 연구들이 진행되었으며, 여러 망막질환에서 중심오목무혈관부위의 면적과 형태의 변화, 혈관 밀도의 변화가 시기능과 관련 있는 것으로 보고되었다.^{5-7,10,11}

빛간섭단층촬영혈관조영술에 관한 기존 연구들에서 혈관 밀도를 측정하기 위한 분석 영역이 여러 가지 형태로 설정되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 중심오목을 중심으로 하는 3×3 mm의 영역의 혈관 밀도를 측정하는 방법,^{12,13} 중심오목을 중심으로 하는 3 mm 직경의 원 영역의 혈관 밀도를 측정하는 방법,¹⁴ 3×3 mm의 영역에서 중심오목무혈관부위를 제외하고 측정하는 방법,¹⁵ 3 mm 직경의 원 영역에서 중심오목무혈관부위를 제외하고 측정하는 방법,¹⁶ 마지막으로 고리 모양의 영역의 혈관 밀도를 측정하는 방법으로 중심오목을 중심으로 하는 내측 원과 외측 원 사이

의 영역에서 혈관 밀도를 측정하는 방법이다.^{17,18} 이처럼 분석 영역이 달라지면 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도가 다르게 측정될 수 있다고 예상할 수 있으나 분석 영역에 따른 혈관 밀도의 차이에 대해서는 연구된 바 없다. 본 연구에서는 정상인을 대상으로 빛간섭단층촬영혈관조영술을 시행하여 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도를 분석 영역을 다르게 설정하여 5가지 방법으로 측정하고 분석 영역 차이에 따른 혈관 밀도의 차이에 대하여 알아보하고자 하였다.

대상과 방법

2017년 11월부터 12월까지 성균관대학교 삼성창원병원 안과 외래에 건강 검진을 목적으로 방문한 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 조사를 시행하였다. 그중 병력, 세극 등현미경검사, 안저검사 등에서 이상 소견이 관찰되지 않고, 전신질환이 없는 환자 20명 40안을 대상으로 하였다.

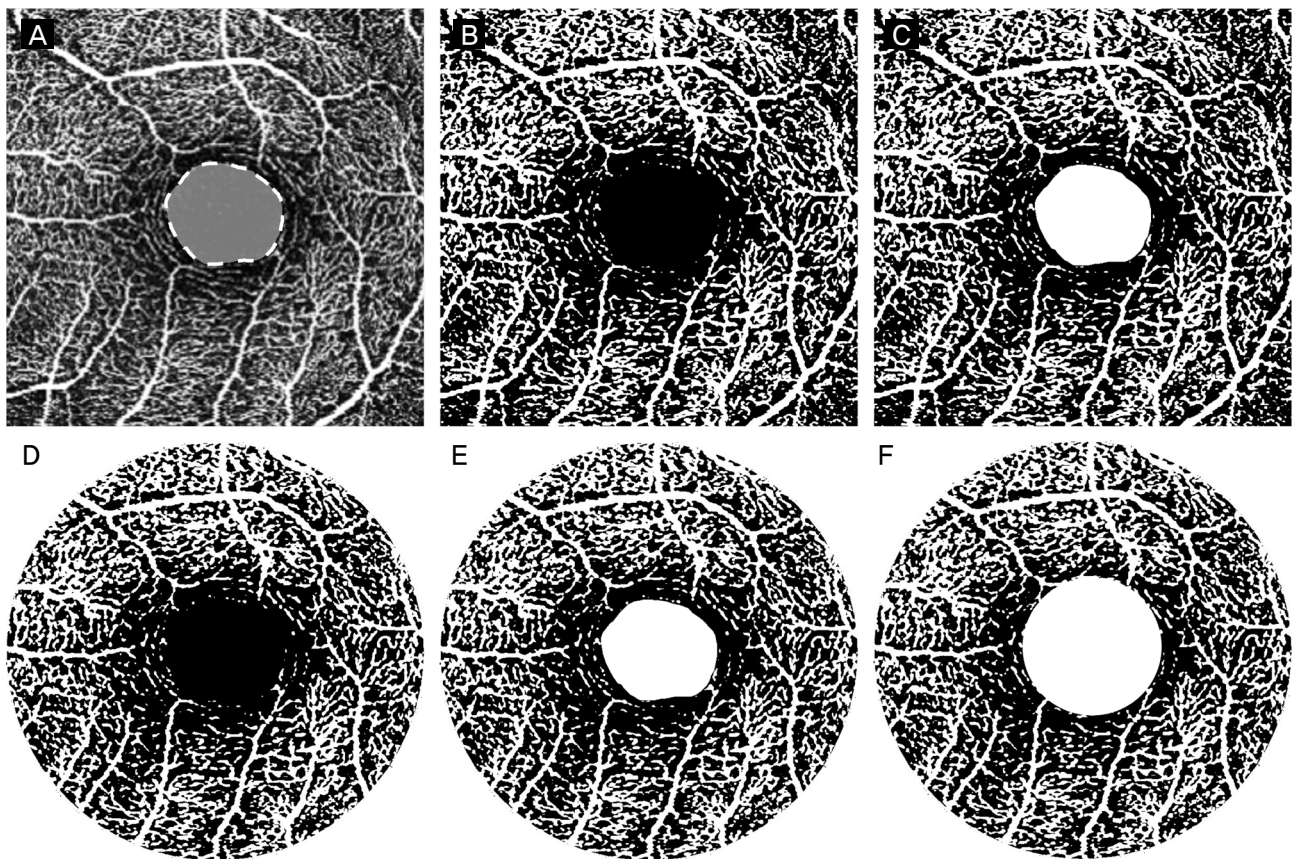


Figure 1. Optical coherence tomography angiography analysis areas. (A) Manual drawing of the foveal avascular zone (FAZ) area (gray) and boundary (white dot line). (B) Fovea centered 3×3 mm scan (Box). (C) Box area excluding FAZ (Box-FAZ). (D) Fovea centered 3 mm circle area (Circle). (E) Circle area excluding FAZ (Circle-FAZ). (F) Area between foveal centered 1 mm circle and 3 mm circle (Ring).

본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며 성균관대학교 삼성창원병원 임상연구심의위원회(Institutional review board, IRB)의 승인을 받아 진행하였다.

대상자에서 제외된 기준은 다음과 같다. 고혈압, 당뇨병을 포함한 전신 질환이 있는 경우, 세극등현미경 및 안저검사서 각막, 유리체, 망막, 맥락막, 시신경의 질환이 있는 경우, 자동 굴절검사서 ± 3 디옵터 이상의 굴절 이상 및 1.5디옵터 이상의 난시를 가진 경우, 검사 협조가 불량하거나 영상의 허상(artifact)이 심한 경우는 대상에서 제외하였다.

모든 환자는 최대교정시력, 안압측정, 세극등현미경검사, 안저검사, 안저촬영, 빛간섭단층촬영혈관조영술을 시행하였다. 숙련된 한 명의 검사자에 의하여 빛간섭단층촬영기(Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 이용하여 중심오목을 중심으로 하는 $10 \times 10^\circ$ (3×3 mm) 영역에 $6 \mu\text{m}$ 간격으로 512개의 A 스캔을 시행하는 프로토콜로 빛간섭단층촬영혈관조영술을 촬영하였다. 내장된 소프트웨어(Heidelberg Eye Explorer, version 1.9.17.0, Heidelberg Engineering)를 이용하여 촬영된 표층 및 심부모세혈관층 영상을 jpg 파일로 추출하였다. 3×3 mm 영상에서 중심오목무혈관부위를 직접 그려 중심오목무혈관부위 영역의 화소 수를 측정하고 전체 영상의 화소 수의 비율을 이용하여 중심오목무혈관부위의 면적을 측정하였다(Fig. 1A). 3×3 mm 영상은 Image J (version 1.48, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) 프로그램을 이용하여 8 bit gray scale 영상으로 변환하고 Auto threshold 알고리즘을 이용하여 Binary 영상으로 변환하였다.^{17,19} 변환된 Binary 영상의 혈관 밀도를 Image J의 Vessel analyzer plugin을 이용하여 측정하였다. 혈관 밀도의 분석 영역 설정은 다음과 같다. 1) Box: 중심오목을 중심으로 하는 $3 \times$

3 mm 영역(Fig. 1B), 2) Box-FAZ: BOX에서 중심오목무혈관부위를 제외한 영역(Fig. 1C), 3) Circle: 중심오목을 중심으로 하는 직경 3 mm의 원 영역(Fig. 1D), 4) Circle-FAZ: Circle에서 중심오목무혈관부위를 제외한 영역(Fig. 1E), 5) Ring: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 원의 내측 고리에 해당하는 중심오목을 중심으로 하는 직경 1 mm와 3 mm 동심원 사이의 영역(Fig. 1F).

중심오목에서 거리에 따른 혈관 밀도의 변화를 알아보기 위하여 중심오목을 중심으로 하는 직경 1 mm 원 영역을 A 구역, 중심오목을 중심으로 하는 직경 1 mm와 3 mm 동심원 사이의 영역을 B 구역, 3×3 mm 영역에서 직경 3 mm 원 영역을 제외한 나머지 영역을 C 구역으로 설정하고 각 구역의 혈관 밀도도 측정하였다(Fig. 2).

통계 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 측정 영역에 따른 혈관 밀도의 비교를 위해서는 반복측정 분산분석을 사용하였으며, 사후검정으로 Bonferroni correction을 시행하였다. 표층모세혈관층과 심부모세혈관층의 비교를 위해서 paired *t*-test를 시행하였다. *p*값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

대상자는 20명, 40안으로 평균 연령은 36.8 ± 7.6 세, 남성 8명 16안, 여성 12명 24안으로 기본 특성은 Table 1에 기술하였다. 그중 빛간섭단층촬영혈관조영술에서 영상의 품질이 분석에 적합하지 않거나, 허상이 보이거나 층 분리가 적절하지 않은 10안을 제외한 30안을 대상으로 분석을 시행하였다. 대상자의 중심오목무혈관부위 면적은 표층모세혈관층 $0.35 \pm 0.10 \text{ mm}^2$, 심부모세혈관층 $0.44 \pm 0.11 \text{ mm}^2$

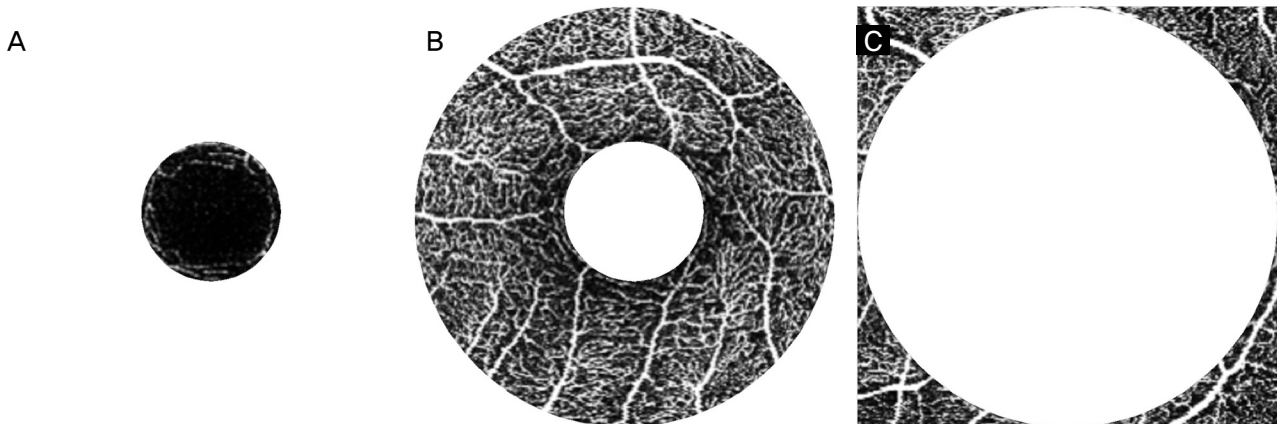


Figure 2. Zones divided by distance from the fovea. (A) Fovea centered 1 mm circle area (zone A). (B) Area between fovea centered 1 mm circle and 3 mm circle (zone B). (C) 3×3 mm scan area excluding foveal centered 3 mm circle (zone C).

로 측정되었으며, 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 중심오목무혈관부위 면적은 유의한 차이가 있었다($p<0.001$).

분석 영역에 따른 결과를 살펴보면, 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 Box 34.00 ± 3.97 , Box-FAZ 35.37 ± 4.09 , Circle 31.70 ± 4.56 , Circle-FAZ 33.34 ± 4.72 , Ring 35.22 ± 5.09 로 유의한 차이가 나타났다($p<0.001$) (Table 2). 심부모세혈관총의 혈관 밀도에서도 Box 30.04 ± 3.51 , Box-FAZ 31.59 ± 3.65 , Circle 29.49 ± 3.57 , Circle-FAZ 31.46 ± 3.72 , Ring 32.60 ± 4.00 으로 유의한 차이가 나타났다($p<0.001$). 하지만 사후검정에서 표층모세혈관총의 Box-FAZ와 Ring, 심부모세혈관총의 Box-FAZ와 Circle-FAZ의 혈관 밀도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 $p=0.582$, 0.474). 그리고 분석 영역에 따른 표층모세혈관총과 심부모세혈관총

에서 혈관 밀도의 비교는 Box, Box-FAZ, Circle, Circle-FAZ, Ring 모두에서 유의한 차이가 있음을 확인할 수 있었다(각각 $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.005$, $p=0.001$).

표층모세혈관총의 구역에 따른 혈관 밀도는 A 구역 3.51 ± 1.97 , B 구역 35.22 ± 5.09 , C 구역 42.39 ± 3.89 로 유의한 차이가 있었다($p<0.001$) (Table 3). 심부모세혈관총의 구역에 따른 혈관 밀도는 A 구역 4.65 ± 2.83 , B 구역 32.60 ± 4.00 , C 구역 32.02 ± 5.03 으로 유의한 차이가 있으나($p<0.001$), 사후검정에서 심부모세혈관총의 B 구역과 C 구역은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.465$). 추가적으로 A, B, C 구역의 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도의 비교에서는 유의한 차이가 있었다(각각 $p=0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$).

고 찰

빛간섭단층촬영혈관조영술은 조영제 주입 없이 고해상도의 망막모세혈관총의 영상을 획득할 수 있는 새로운 기술이다. 빛간섭단층촬영혈관조영술이 기존의 형광안저촬영을 완전 대체할 수는 없겠지만 조영제를 이용한 형광안저촬영 검사의 상당 부분을 대체할 것으로 예측된다. 기존의 조영제를 이용한 형광안저촬영의 문제점으로 여겨지는 과민반응, 오심, 구토, 심정지와 같은 부작용에 대한 우려 없이 손상된 미세혈관의 변화를 자세하게 관찰할 수 있고, 검사 시간이 짧은 장점이 있지만, 촬영 범위가 좁아 주변부 망막에 대한 정보를 획득할 수 없고 혈관 투과성 변화나 누출에 의한 이상을 알 수 없으며, 기존 빛간섭단층촬영에 비해서는 검사 시간이 길고, 영상 처리에 소요되는 시간이 길다는 단점도 존재한다.^{3,20}

플루오레세인 형광안저촬영은 조영제의 과형광, 염색, 고임, 누출과 같은 특성을 이용한 망막 질환에 대한 가장 중요한 검사 중 하나이다. 주로 표층모세혈관총이 조영되며,

Table 1. Baseline characteristics of the study participants

	Value
Patients	20
Eyes	30
Age (years)	36.8 ± 7.6
Sex (male:female)	8:12
BCVA (logMAR)	-0.04 ± 0.06
IOP (mmHg)	12.6 ± 3.1
SE (diopter)	-0.71 ± 1.58
CSFT (μm)	260.6 ± 25.1
SCP FAZ (mm^2)	0.35 ± 0.10
DCP FAZ (mm^2)	0.44 ± 0.11

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; IOP = intraocular pressure; SE = spherical equivalent; CSFT = central subfield foveal thickness; SCP = superficial capillary plexus; FAZ = foveal avascular zone; DCP = deep capillary plexus.

Table 2. Comparison of the vessel density in the superficial capillary plexus and deep capillary plexus according to analysis area

	SCP VD (%)	DCP VD (%)	p -value*
Box	34.00 ± 3.97	30.04 ± 3.51	<0.001
Box-FAZ	35.37 ± 4.09	31.59 ± 3.65	<0.001
Circle	31.70 ± 4.56	29.49 ± 3.57	0.001
Circle-FAZ	33.34 ± 4.72	31.46 ± 3.72	0.005
Ring	35.22 ± 5.09	32.60 ± 4.00	0.001
p -value†	<0.001	<0.001	

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

SCP = superficial capillary plexus; VD = vessel density; DCP = deep capillary plexus; FAZ = foveal avascular zone.

* p -values derived from paired t -test; † p -values derived from repeated measures analysis of variance.

Table 3. Comparison of the vessel density in superficial capillary plexus and deep capillary plexus according to zones

	SCP VD (%)	DCP VD (%)	p -value*
Zone A	3.51 ± 1.97	4.65 ± 2.83	0.001
Zone B	35.22 ± 5.09	32.60 ± 4.00	0.001
Zone C	42.39 ± 3.89	32.02 ± 5.03	<0.001
p -value†	<0.001	<0.001	

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

SCP = superficial capillary plexus; VD = vessel density; DCP = deep capillary plexus.

* p -values derived from paired t -test; † p -values derived from repeated measures analysis of variance.

일부 중간, 심부 모세혈관층도 볼 수 있지만 해상도가 불충분하여 층 분리를 통한 모세혈관층의 분석에는 이용할 수 없다.^{20,21} 빛간섭단층촬영혈관조영술은 망막 모세혈관층을 층에 따라 분리하여 분석할 수 있다. 각 모세혈관층에서 신생혈관과 같은 망막모세혈관의 형태적 이상을 확인하는 것 외에도 혈관 밀도, 중심오목무혈관부위 면적, 망막 각층의 두께 등의 정량적 분석이 가능하여^{22,23} 임상 진료에서는 검사 수치들의 변화를 통하여 질환의 진행이나 치료에 대한 반응을 알아볼 수 있는 도구가 되기도 한다.

빛간섭단층촬영혈관조영술에서 혈관 밀도를 측정하는 과정은 망막 스캔을 시행하고, 영상을 추출하고, 분석 프로그램을 이용하는 과정을 거친다. 혈관 밀도에 영향을 미치는 여러 가지 요인이 있다. 검사에 사용한 빛간섭단층촬영기의 기종에 따라 스캔 프로토콜과 영상 처리 알고리즘이 다르며,²⁴ 움직임 허상(motion artifact), 눈깜빡임, 투사 효과 등이 영상의 품질에 영향을 미칠 수 있고,^{25,26} 소프트웨어에서 부적절한 층 분리 등이 검사와 관련된 요인이다. 분석 과정에서도 분석 영역을 어떻게 설정하였는지, Binary 영상 처리에 이용하는 Threshold 알고리즘의 종류에 따라 서로 결과에 영향을 미칠 수 있다. 기존 연구들에서도 위와 같은 변수들을 연구마다 기준을 세워 통제하였으나 표준화된 검사 프로토콜이나 결과에 대한 참고 자료는 부족하다.

본 연구는 앞서 언급한 여러 요소 중 분석 영역에 따른 혈관 밀도의 차이에 대하여 알아보았다. 분석 영역의 형태에 따라 혈관 밀도는 표층모세혈관층과 심부모세혈관층 모두에서 유의한 차이가 있었다. 사후검정에서 각 층의 일부 분석 영역 사이에 차이가 유의하지 않은 이유를 알아보기 위하여 중심오목으로부터 거리에 따라 구역을 나누어 추가 분석을 시행하였다. 표층모세혈관층은 각 구역의 혈관 밀도가 차이가 있고 중심오목에서 멀어질수록 혈관 밀도가 높았다. 하지만 심부모세혈관층에서는 중심오목무혈관부위를 포함하는 A 구역의 혈관 밀도는 낮았지만, B 구역과 C 구역의 혈관 밀도는 차이가 없었다. 이를 통하여 표층모세혈관층과 심부모세혈관층의 모세혈관의 분포 양상이 다르다는 것을 알 수 있었다. 심부모세혈관층에서 Box-FAZ와 Circle-FAZ의 혈관 밀도의 차이가 유의하지 않았던 것이 심부모세혈관층에서는 B 구역과 C 구역의 혈관 밀도가 차이가 없었기 때문이며, 표층모세혈관층에서 Box-FAZ와 Ring의 혈관 밀도가 유의한 차이가 나지 않은 것은 중심오목을 중심으로 하는 직경 1 mm 원과 중심오목무혈관부위 사이의 영역의 혈관 밀도는 낮은 데에 비하여 3 mm 원 밖의 영역은 혈관 밀도가 높기 때문에, 차이 나는 두 구역의 혈관 밀도값이 상쇄되었기 때문이라고 설명할 수 있다. 이를 통하여 동일 기종의 빛간섭단층촬영기를 이용한 연구라

도 분석 영역이 다르게 설정되었다면 결과를 해석할 때 동일한 기준으로 비교하면 안 된다는 것을 알 수 있었다.

중심오목무혈관부위는 황반의 중심에 모세혈관이 분포하지 않고 외절이 길어진 원뿔세포가 분포하는 부분으로 표층과 심부 모세혈관층의 혈관은 중심오목무혈관부위의 경계에서 고리 모양으로 연결되어 둘러싸인 구조를 가진다. 중심오목무혈관부위 면적은 망막혈관질환의 진단과 경과 관찰에 유용하게 이용될 수 있다.^{27,28} 본 연구에서 중심오목무혈관부위 면적은 표층모세혈관층에서 $0.35 \pm 0.10 \text{ mm}^2$ 로 심부모세혈관층의 $0.44 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ 보다 좁게 측정되었다. 이러한 측정치는 기존 연구에서 제시된 중심오목무혈관부위 면적과 유사한 결과를 나타냈다.^{5,6,12,15,29} 망막혈관질환은 이전 연구들에서 중심오목무혈관부위 면적에 영향을 미친다고 한다.^{27,28} 본 연구에서는 설정된 분석 영역에 중심오목무혈관부위의 포함 여부가 혈관 밀도에 영향을 미치는 인자로 확인되었다. 그렇다면 망막혈관질환에 대한 연구에서 중심오목무혈관부위를 포함하여 혈관 밀도를 측정한 경우에는 측정치가 중심오목무혈관부위 밖의 망막 모세혈관의 손상에 의한 것인지, 중심오목무혈관부위 면적의 변화에 의한 것인지, 두 가지 모두에 영향을 받은 것인지 살펴보아야 할 것이다.

빛간섭단층촬영혈관조영술의 혈관 밀도에 대하여 살펴볼 때에는 빛간섭단층촬영기 기종에 따른 차이도 고려해야 한다. 여러 기종의 빛간섭단층촬영기를 비교한 연구들에 따르면,^{12,24} Munk et al²⁴은 4종의 빛간섭단층촬영기를 대상으로 비교한 연구에서 기종 간 혈관 밀도의 유의한 차이는 없다고 하였다. 이에 반해 Corvi et al¹²은 정상인을 대상으로 7종의 빛간섭단층촬영기를 이용하여 빛간섭단층촬영혈관조영술을 시행하였고 표층과 심부 모세혈관층의 중심오목무혈관부위, 혈관 밀도가 기종별로 유의한 차이가 있다고 하였다. 심지어 동일한 알고리즘과 층 분리를 위한 경계 설정을 공유하는 장비들 사이에서도 혈관 밀도의 결과가 다르게 나타났으므로, 다른 기종 간의 빛간섭단층촬영혈관조영술의 측정치의 비교는 적절치 않다고 한다.

망막모세혈관층의 층 분리 경계 설정도 빛간섭단층촬영기의 기종별로 다르게 설정되어있다.^{12,24} 본 연구에서 사용한 장비를 포함하여 일부 기종들은 신경섬유층과 신경절세포층을 표층모세혈관층으로, 내망상층으로부터 외망상층의 모세혈관층은 심부모세혈관층으로 나눈다.³⁰ 다른 기종들은 내과립층 내측 절반에 해당하는 영역을 중간모세혈관층으로 분류하여 표층, 중간, 심부 모세혈관층으로 나누어 분석하기도 한다.²⁹ 공초점현미경을 이용한 망막 모세혈관층의 구조에 대한 연구에서 망막 모세혈관층은 분포하는 층에 따라 4개의 층으로 분류된다.³¹ 신경섬유층, 신경절세

포층, 내망상층의 경계로부터 표층내과립층까지 심부내과립층으로부터 외망상층까지로 구분되며, 4층의 망막 모세혈관층은 각 층의 3차원적 구조가 다르다.³² 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용하여 망막 모세혈관층에 대한 3차원적 분석이 가능하게 되었지만, 혈관 밀도는 평면 영상으로 분석되므로 실제 망막 모세혈관층의 3차원적 구조를 반영하지 못한다. 그리고 각 모세혈관층이 빛간섭단층촬영혈관조영술에서 어느 층에 포함되어 나누어지는지, 그에 따른 모세혈관층의 3차원적 구조가 혈관 밀도에 어떤 영향을 미치는지에 대해서도 알려져 있지 않다. 이에 대한 조직학적, 영상학적 연구가 더 필요할 것이며 모세혈관층의 층 분리에 대한 경계 설정도 표준화가 필요하다고 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상자 수가 적었고, 10안의 경우 움직임 허상, 투사효과, 층 분리의 오류로 인하여 배제되었다. 본 연구에 이용된 소프트웨어에서는 자동으로 층을 분리하여 주지만, 층 분리가 적절하지 않은 경우에 수동으로 수정할 수 있는 기능이 추가되지 않았기 때문에 층 분리가 적절하지 않은 경우 분석에서 배제하였다. 이는 향후 소프트웨어 업데이트를 통하여 개선될 부분이다. 중심오목으로부터 거리에 따라 표층 및 심부 모세혈관층의 밀도가 다른 것을 확인하였고 이를 통하여 각 층의 모세혈관층의 분포가 다를 것이라고 판단하였으나 이를 확인하기 위한 모세혈관층 분포에 대한 조직검사 또는 공초점현미경을 통한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 일중변동에 따른 망막 모세혈관층의 밀도가 차이가 있다고 알려져 있으나,³³ 실제 환자의 방문 시간을 동일하게 제한할 수는 없었기 때문에 각기 다른 시간에 측정될 수밖에 없었다.

결론적으로 분석 영역이 어떤 모양으로 설정되었는지에 따라 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용한 혈관 밀도 결과의 차이가 있다는 것을 확인하였다. 여러 연구들이 다양한 망막질환에 대한 혈관 밀도, 중심오목무혈관부위 면적 등의 결과를 제시할 것이고, 이를 실제 임상 진료에 적용하게 될 것이다. 본 연구에서 살펴보았듯 빛간섭단층촬영혈관조영술의 연구들이 제시하는 결과가 설정에 따라 달라질 수 있으므로 결과를 해석할 때 주의를 필요로 한다.

REFERENCES

- 1) Wang RK, Jacques SL, Ma Z, et al. Three dimensional optical angiography. *Opt Express* 2007;15:4083-97.
- 2) Zhang A, Zhang Q, Chen CL, Wang RK. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *J Biomed Opt* 2015;20:100901.
- 3) Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*

- Retina* 2014;45:510-5.
- 4) Yoon YS, Woo JE, Woo JM. Optical coherence tomography angiography according to severity of diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:653-62.
- 5) Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35:2371-6.
- 6) Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015;35:2353-63.
- 7) Winegarner A, Wakabayashi T, Hara-Ueno C, et al. Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in eyes with central retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Retina* 2018;38:2067-72.
- 8) Kang JW, Yoo R, Jo YH, Kim HC. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37:1700-9.
- 9) Seknazi D, Coscas F, Sellam A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography. *Retina* 2018;38:1562-70.
- 10) 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.
- 11) Conrath J, Giorgi R, Raccach D, Ridings B. Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)* 2005;19:322-6.
- 12) Corvi F, Pellegrini M, Erba S, et al. Reproducibility of vessel density, fractal dimension and foveal avascular zone using 7 different optical coherence tomography angiography devices. *Am J Ophthalmol* 2018;186:25-31.
- 13) Noh D, Ryu G, Sagong M. Analysis of foveal microvascular structures using optical coherence tomography angiography in age-stratified healthy Koreans. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:1058-65.
- 14) Fenner BJ, Tan GSW, Tan ACS, et al. Identification of imaging features that determine quality and repeatability of retinal capillary plexus density measurements in OCT angiography. *Br J Ophthalmol* 2018;102:509-14.
- 15) Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: an examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2017;12:e0188572.
- 16) Wang Q, Chan S, Yang JY, et al. Vascular density in retina and choriocapillaris as measured by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;168:95-109.
- 17) Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol* 2016;165:39-46.
- 18) Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2018;38:976-85.
- 19) Hartig SM. Basic image analysis and manipulation in ImageJ. *Curr Protoc Mol Biol* 2013;102:14-5.
- 20) Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
- 21) Lipson BK, Yannuzzi LA. Complications of intravenous fluo-

- rescein injections. Int Ophthalmol Clin 1989;29:200-5.
- 22) Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:E2395-402.
 - 23) Wei E, Jia Y, Tan O, et al. Parafoveal retinal vascular response to pattern visual stimulation assessed with OCT angiography. PLoS One 2013;8:e81343.
 - 24) Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, et al. OCT-angiography: a qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. PLoS One 2017;12:e0177059.
 - 25) Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. Retina 2015;35:2163-80.
 - 26) Ghasemi Falavarjani K, Al-Sheikh M, Akil H, Sadda SR. Image artefacts in swept-source optical coherence tomography angiography. Br J Ophthalmol 2017;101:564-8.
 - 27) Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa. Am J Ophthalmol 2016;161:160-71.e1-2.
 - 28) Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2016;254:1051-8.
 - 29) Garrity ST, Iafe NA, Phasukkijwatana N, et al. Quantitative analysis of three distinct retinal capillary plexuses in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58:5548-55.
 - 30) Dansingani KK, Inoue M, Engelbert M, Freund KB. Optical coherence tomographic angiography shows reduced deep capillary flow in paracentral acute middle maculopathy. Eye (Lond) 2015;29:1620-4.
 - 31) Tan PE, Yu PK, Balaratnasingam C, et al. Quantitative confocal imaging of the retinal microvasculature in the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:5728-36.
 - 32) Chan G, Balaratnasingam C, Yu PK, et al. Quantitative morphometry of perifoveal capillary networks in the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:5502-14.
 - 33) Yanik Odaş Ö, Demirel S, Özmert E, Batioğlu F. Repeatability of automated vessel density and superficial and deep foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography: diurnal findings. Retina 2018;38:1238-45.

= 국문초록 =

정상인에서 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용한 혈관 밀도 측정: 분석 영역에 따른 차이

목적: 정상인을 대상으로 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용하여 분석 영역에 따른 중심오목 주위의 혈관 밀도의 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 정상인 20명을 대상으로 빛간섭단층촬영혈관조영술을 시행하였다. 분석 영역을 3 × 3 mm 영역(Box), Box에서 중심오목무혈관부위(foveal avascular zone, FAZ)를 제외한 영역(Box-FAZ), 직경 3 mm 원 영역(Circle), Circle에서 FAZ를 제외한 영역(Circle-FAZ), 직경 1 mm와 3 mm 동심원 사이의 영역(Ring)으로 설정하고 분석 영역에 따른 혈관 밀도와 FAZ 면적을 측정하였다.

결과: 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 Box 34.00 ± 3.97, Box-FAZ 35.37 ± 4.09, Circle 31.70 ± 4.56, Circle-FAZ 33.34 ± 4.72, Ring 35.22 ± 5.09로 차이가 난다($p < 0.001$). 심부모세혈관총도 Box 30.04 ± 3.51, Box-FAZ 31.59 ± 3.65, Circle 29.49 ± 3.57, Circle-FAZ 31.46 ± 3.72, Ring 32.60 ± 4.00로 차이가 있었다($p < 0.001$). 표층과 심부 모세혈관총 간 혈관 밀도의 비교는 모든 분석 영역에서 차이가 있었다(각각 $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.005$, $p = 0.001$).

결론: 분석 영역이 다르게 설정되었다면, 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이용한 혈관 밀도 결과의 차이가 있었다. 그러므로 연구 결과를 비교할 때 분석 영역이 다르게 설정되었다면 결과 해석에 주의를 요한다.

(대한안과학회지 2019;60(4):355-361)

임종찬 / Jong Chan Im

성균관대학교 의과대학 삼성창원병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Samsung Changwon Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine

