

류마티스관절염 환자에서 형광 안저 촬영을 이용한 미세혈관 변화의 관찰

여현정 · 이지현 · 이흥직 · 변기섭 · 임호준 · 김민정

메리놀병원 류마티스내과

Microvascular Findings in Patients with Rheumatoid Arthritis - Assessed, Using Fundus Photography and Fluorescein Angiography

Hyun Jung Yeo, Ji Hyun Lee, Hong Jik Lee, Ki Sup Byun, Ho Joon Im, Min Jung Kim

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Objective. Although a series of trials support that rheumatoid arthritis (RA) is associated with increased atherosclerosis, the link between microvascular structural changes and the disease activity of RA has not been clarified. We measured changes in the retinal microvasculature using fundus fluorescein angiography (FAG) and investigated the association between the retinal vasculature and clinical parameters of RA.

Methods. Seventy-five RA patients and sixty healthy control were included. Morphometric and quantitative features in the capillary images including retinal vascular signs and vessel diameters were measured with fundus photography and FAG. RA activity was assessed based on high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), disease activity score with 28 joints (DAS 28), and health assessment questionnaire (HAQ).

Results. Central retinal arteriolar equivalents (CRAE) was $118.1 \pm 31.3 \mu\text{m}$ in RA patients and $123.8 \pm 19.9 \mu\text{m}$ in control subjects, showing the tendency of retinal arteriolar nar-

rowing in patients with RA but without statistical significance. The mean central retinal venular equivalents (CRVE) was $162.4 \pm 26.4 \mu\text{m}$ which was significantly higher than that of control group ($144.1 \pm 23.1 \mu\text{m}$, $p < 0.001$). The prevalence of AVN was 34.7%, and significantly higher in RA group. Among retinal findings, the presence of early pinpoint hyperfluorescence and areas of delayed choroidal perfusion correlated with hsCRP. Age, disease duration, DAS 28, HAQ, and rheumatoid factor (RF) had no effect on CRAE and CRVE. In multivariate analysis, only hsCRP was found to be associated with wider venular caliber.

Conclusion. Retinal venular widening was more common in RA patients. Retinal venular diameter had significant correlation with disease activity of RA. Retinal imaging is a comparative method for the assessment of microvascular findings of RA patients.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Fundus photography, Central retinal arteriolar equivalents, Central retinal venular equivalents

서 론

류마티스관절염 환자의 평균 수명은 정상인과 비교하여 3년에서 10년 정도 짧으며 사망률은 1.1~2.9배 정도 높은 것

으로 보고되고 있다. 이 높은 사망률은 주로 동맥경화증의 악화로 인해 발생하는 심혈관계 질환이 가장 중요한 원인으로 알려져 있으며 류마티스관절염 환자의 사망 원인 중

<Received : March 12, 2013, Revised (1st: April 11, 2013, 2nd: May 24, 2013), Accepted : May 24, 2013>

Corresponding to : Ji Hyun Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, 12-9, Daechung-dong 4-ga, Jung-gu, Busan 600-730, Korea. E-mail : ete@lycos.co.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

30~40%를 차지하고 있다 (1-3). 특히나 류마티스관절염 환자에서는 중증 관상 동맥 질환과 무증상의 급성 심근 경색이 높은 빈도로 관찰되고 있고 급사의 발생률 또한 높게 보고되어 류마티스관절염에서 생성된 염증반응이 동맥경화의 발생에 중요한 역할을 할 가능성을 제시하고 있다 (4,5).

정상적인 혈관의 내피는 혈관긴장도의 조절과 응고 상태를 유지하기 위해 필수적이며 혈관 내피의 기능 장애는 동맥경화증의 전조로 생각되고 있다 (6). 혈관 내피의 기능을 평가 하기 위해 다양한 방법들이 사용되고 있으며 그 대표적인 검사로 맥파혈류 속도측정(pulse wave velocity), 혈관의 내피세포 의존성 확장반응(flow-mediated dilatation), 경동맥 내중막 두께(intima-media thickness)와 망막 혈관 영상(retinal vascular imaging) 등이 있다 (7). 형광안저혈관조영술(fundus fluorescein angiography)을 이용한 망막 혈관 영상은 비침습적으로 체내의 동맥 구조를 측정할 수 있는 장점을 가지고 있으며 노인이나 당뇨병 등 미세 혈관 질환의 의심되는 군에서 심혈관 예측을 위한 도구로 사용되어 왔다 (8,9).

동맥경화증의 진행 과정을 관찰한 이전의 연구에서 동맥벽의 염증이 동맥경화의 주요 기전으로 받아들여지고 있으며 (10), 실제로 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)과 fibrinogen 같은 전신의 염증을 나타내는 표지자들이 동맥경화증이나 심혈관 증상, 뇌혈관 증상들과 유의한 연관성을 보여왔다 (11,12). 만성적 염증상태인 류마티스관절염 환자에서 동맥경화 진행에서의 염증 표지자의 관련성은 보고에 따라 다소의 차이를 보이지만 유의한 관계가 보고되고 있다 (13,14).

최근 류마티스관절염 환자에서 망막 혈관의 변화를 관찰한 한 연구에서 환자군에서 망막 정맥의 확장이 관찰되고 망막 정맥의 직경은 질환 활성도의 상승과 관련이 있다고 제시하였으며 (15), 그 기전으로 망막 정맥의 관절염에서 동반된 염증 혹은 류마티스관절염에서 동반되는 심혈관 질환 위험도의 증가 등이 고려되고 있다. 본 연구에서는 심혈관 질환의 위험도를 최소화하기 위하여 연구대상을 적어도 5년 이내에 흡연력, 당뇨, 고혈압, 갑상선 기능 저하증이 없는 집단으로 제한한 후 류마티스관절염 환자에서 형광안저혈관조영술을 이용하여 망막의 미세혈관 징후를 측정하였으며 이를 염증 정도 및 류마티스관절염 활성도와 연관이 있는지를 조사하여 동맥경화증의 발생에 영향을 미치는 인자가 있는지 보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

미국류마티스학회 분류기준 (16)에 따라 75명의 류마티스관절염 환자(53.1±11.6세, 64명의 여성)가 류마티스 내과 외래로부터 선별되었고 건강검진센터로부터 60명의 건강한 지원자(52.1±12.0세, 51명의 여성)가 대조군으로 선별되었다. 환자군에서는 설문지와 진료기록을 통하여 발병 시

기 및 이환 기간, 현재의 약제 복용력을 확인하였으며 대조군의 hsCRP는 모두 정상 범위 내에 있었다. 두 그룹 모두에서 흡연(지난 5년 동안), 당뇨병, 고혈압, 임신, 신부전, 만성간질환, 신증후군, 갑상선 기능저하증이 있는 대상은 제외되었으며 지난 3개월 동안 지질강하제를 사용한 대상도 제외되었다. 류마티스관절염과 관련된 건강 상태 확인을 위하여 건강평가설문지(Health Assessment Questionnaire, HAQ) (17)와 질환 활성도 점수 (Disease Activity Score, DAS 28 [CRP]) (18)를 사용하였다. 이 연구는 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board)에 의해 승인되었고, 모든 대상자로부터 동의를 얻었다.

형광안저혈관조영술

안저촬영술은 안저카메라(Canon CF-1)를 사용하여 시행되었으며 대상자는 어두운 불빛 하에서 0.5% tropicamide 안약을 사용하여 동공산대 후 두 눈을 촬영하였다. 양안에서 시신경 원판 및 중심와를 중심으로 두 가지 영상을 촬영하였으며 망막혈관 직경은 computer based program (IVAN, University of Wisconsin, Madison)로 측정하였다. 각 사진으로부터 시신경 원판의 변연에서 0.5-1 disk 지름 거리 부위의 동맥과 정맥의 주행을 측정하고 평균 중심망막 소동맥량(Central Retinal Arteriolar Equivalent, CRAE)와 중심망막소정맥량(Central Retinal Venular Equivalent, CRVE)를 계산하였다 (19). 소동맥의 소정맥에 대한 비율(arteriole-to-venule ratio, AVR) 역시 동맥과 정맥의 연관된 직경에 의해 계산하였다.

또한, 망막촬영술로 동정맥 상성(arteriovenous nicking, AVN), 지엽적 동맥 협착(focal arteriolar narrowing, FAN), 그리고 동맥벽의 혼탁도(opacification of the arteriolar wall, OAW)의 유무와 중증도를 연구하였다. FAN은 소동맥에 따른 국소적인 협착으로, AVN은 소동맥을 가로지를 때 정맥 양측의 협착으로, OAW는 동맥벽으로부터 중심 광반사의 증가로 정의하였으며 이들 망막 징후는 표준화 영상과 비교하여 없음, 경도, 중증도 등급으로 분류하였다 (20). 형광안저혈관조영술은 정맥 내로 0.1 mg/kg 10% sodium fluorescein dye와 등장성 식염수의 주입 후 시행되었다. 후극, 말초망막 그리고 섬유혈관 세포의 영상은 fluorescein dye 주입 1분 후 조영술의 모든 기간 동안 2초 간격으로 기록되었으며 early pinpoint hyperfluorescence, pinpoint pericapillary hyperfluorescence, disc hyperfluorescence, disc leakage, late pooling of fluorescein, late choroidal hyperfluorescence, choroidal striae 등의 소견 유무를 조사하였다.

검사실 검사

최소 12시간 금식 후 혈액검사를 시행하였으며 류마티스 인자(Rheumatoid factor, RF)는 turbid immunometry (Advia 1800, Siemens)를 사용하여 cut-off >15 IU/mL로 정량화하였다. high sensitivity CRP (hsCRP)의 혈장농도는 automated

turbid immunometry (Advia 1800, Siemens)를 사용하여 측정하였다.

통계 분석

통계분석은 통계프로그램 SPSS for Windows version 12.0 (Chicago, IL)를 사용하여 수행하였으며 결과 값은 평균±표준편차로 표시하였다. 비교 분석은 정량적 변수에 대해서는 Student T test 그리고 정성적 변수에 대해서는 chi-square or the exact Fisher test를 시행하였다. 변수 사이의 연관성은 Pearson correlation tests을 통한 상관계수를 계산하여 확인하였으며 통계학적 유의성은 p-value가 0.05 미만일 때로 정의하였다.

결 과

임상적 특징

두 군 사이에서는 임상적 요인에 대한 통계적 유의성이 없었다(Table 1). 류마티스관절염의 평균 유병기간은 2.76±2.57년, 류마티스인자는 환자의 80%에서 양성이었다. 안저 소견 관찰 당시 70명의 환자(93.3%)는 prednisone (≤7.5 mg/day)을 복용하였고, 18.7%는 bucillamine, 39.8%는 leflunomide, 8.9%는 tacrolimus, 4.5%는 infliximab, 3.4%는 etanercept, 1.1%는 adalimumab, 13.2%는 methotrexate, 그리고 54.2%는 non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를

복용하였다. 평균 DAS28 [CRP]은 2.63±1.24, 평균 hsCRP는 9.57±12.27 mmol/L이었다.

안저 소견

환자군과 대조군에서의 망막 미세혈관의 변화 값은 Table 1에 나타내었다. 평균 CRAE는 환자군에서 118.1±31.3 μm, 대조군에서 123.8±19.9 μm로 환자군에서 소동맥이 더 협착되었으나 통계적으로 유의성은 나타나지 않았다(p=0.226). 평균 CRVE는 환자군에서 162.4±26.4 μm로 대조군(144.1±23.1 μm, p<0.001)에서보다 통계학적으로 유의하게 넓었다. 평균 AVR은 환자군에서 0.70±0.08이고 대조군에서 0.69±0.08로 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

환자군에서 AVN의 빈도는 34.7% (80.8% mild, 19.2% severe)로 대조군의 빈도인 13% (88% mild, 12% severe)보다 통계학적으로 높았다(p=0.017). FAN의 빈도는 17.3% (69.2% mild, 30.8% severe) 그리고 OAW의 빈도는 37.3% (75% mild, 25% severe)로 대조군과 통계학적 차이를 보이지 않았다(Table 1). 심층분석을 위해 우리는 환자군을 AVN의 유무에 따라 2개의 소그룹으로 나누었다(Table 2). AVN을 가지고 있는 환자군은 그렇지 않은 환자군에 비해 나이가 많았다. 유병기간과 류마티스인자의 유무는 AVN의 유무와 연관성이 없었다. AVN을 가지고 있는 환자군은

Table 1. Clinical characteristics and parameters of the retinal vascular changes of the study population

	RA patients (n=75)	Control (n=60)	p
Age, yrs	53.1±11.6	52.1±12.0	0.63
Female, n	64 (85%)	51 (85%)	0.99
BMI, kg/m ²	22.6±6.4	22.5±8.5	0.87
Disease duration, yrs	2.8±2.6		
Systolic blood pressure, mmHg	125.3±11.9	122.3±8.9	0.18
Diastolic blood pressure, mmHg	81.6±11.3	80.4±7.8	0.25
Total cholesterol, mg/dL	198.2±29.7	186.7±22.3	0.23
HsCRP, mmol/L	9.6±12.3		
DAS-28	2.6±1.2		
CRAE, μm	118.1±31.3	123.8±19.9	0.23
CRVE, μm	162.4±26.4	144.1±23.1	<0.001
AVR	0.70±0.08	0.69±0.08	0.68
AVN, n (mild/severe)	26 (21/5)	8 (7/1)	0.02
FAN, n (mild/severe)	13 (9/4)	9 (8/1)	0.53
OAW, n (mild/severe)	28 (21/7)	19 (19/0)	0.31
Fluorescein angiography features, n			
Early pinpoint hyperfluorescence	13 (17%)	2 (3%)	0.01
Areas of delayed choroidal perfusion	3 (4%)	2 (3%)	0.07
Pinpoint peripapillary hyperfluorescence	3 (4%)	0 (0%)	0.17
Disc leakage	3 (4%)	0 (0%)	0.19
Late pooling of fluorescein	2 (3%)	0 (0%)	0.31
Disc hyperfluorescence	1 (1%)	0 (0%)	0.56
Late choroidal hyperfluorescence	1 (1%)	0 (0%)	0.56

RA: rheumatoid arthritis, BMI: body mass index, CRAE: Central retinal arteriolar equivalents, CRVE: Central retinal venular equivalents, AVR: arteriole-to-venule ratio, AVN: arteriovenous nicking, FAN: focal arteriolar narrowing, OAW: opacification of the arteriolar wall.

그렇지 않은 환자군에 비해 hsCRP와 DAS28 [CRP]가 높은 경향성이 있었지만, 통계학적으로 유의성은 없었다. 형광 안저촬영에서 가장 흔히 관찰된 소견은 후극에서의 early pinpoint hyperfluorescence였다. 다른 흔한 소견은 delayed choroidal perfusion, pinpoint peripapillary hyperfluorescence, 그리고 late pooling of fluorescein이었다(Table 1).

Table 2. Characteristics of RA patients with and without AVN

	RA patients with AVN (n=26)	RA patients without AVN (n=49)	p
Age, yrs	56.8±13.2	51.0±10.3	0.04
Disease duration, yrs	3.36±3.31	2.45±2.06	0.22
hsCRP mmol/L	12.44±15.23	10.6±12.72	0.58
Rheumatoid factor, IU/mL	70.72±72.62	71.86±101.60	0.96
DAS 28	2.86±1.34	2.52±1.18	0.26
HAQ	0.51±0.99	0.43±0.58	0.31

All values are presented as mean±SD. RA: rheumatoid arthritis, AVN: arteriovenous nicking, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, DAS 28: disease activity score (28 joints analyzed), HAQ: health assessment questionnaire.

망막 소견과 류마티스관절염 관련 인자들과의 관계

망막 혈관의 직경에 연령, 유병기간, DAS 28 [CRP], HAQ 그리고 류마티스인자는 영향이 없었으며 단지 hsCRP만이 CRVE와 양의 상관관계가 있었다($R=0.438$, $p<0.001$) (Table 3). 다만 질병 활성도에 따라 DAS28 [CRP] 5.1 이상인 군(5명)과 5.1 미만인 군(70명)으로 나누어 보았을 때

Table 3. Correlation coefficients (p-value) between the parameters of retinal vascular diameter and clinical parameters of RA group (n=75)

	CRAE	CRVE
Age	0.021 (0.81)	0.037 (0.67)
Duration	0.036 (0.76)	-0.021 (0.86)
hsCRP	0.328 (0.15)	0.438 (<0.001)
Rheumatoid factor	0.159 (0.18)	0.178 (0.13)
DAS 28	-0.027 (0.82)	-0.062 (0.60)
HAQ	0.158 (0.18)	0.138 (0.24)

RA: rheumatoid arthritis, CRAE: central retinal arteriolar equivalents, CRVE: Central retinal venular equivalents, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, DAS 28: disease activity score with 28 joints, HAQ: health assessment questionnaire.

Table 4. Correlation coefficients between FFA features and clinical parameters of RA group (n=75)

	Early pinpoint hyperfluorescence	Areas of delayed choroidal perfusion	Pinpoint peripapillary hyperfluorescence	Disc leakage	Late pooling of fluorescein	Disc hyperfluorescence	Late choroidal hyperfluorescence
Age	0.201 (0.053)	0.194 (0.095)	0.058 (0.621)	0.111 (0.342)	0.136 (0.246)	0.050 (0.971)	0.090 (0.441)
Duration	-0.053 (0.651)	-0.115 (0.331)	-0.034 (0.773)	-0.088 (0.457)	-0.115 (0.330)	-0.103 (0.383)	-0.049 (0.676)
hsCRP	0.341 (0.003)	0.257 (0.027)	0.099 (0.399)	0.184 (0.117)	0.272 (0.019)	0.196 (0.094)	0.006 (0.958)
Rheumatoid factor	0.037 (0.754)	0.069 (0.562)	0.065 (0.579)	0.005 (0.968)	0.080 (0.490)	0.075 (0.527)	0.145 (0.219)
DAS 28	0.046 (0.700)	0.312 (0.070)	0.022 (0.852)	0.058 (0.648)	0.086 (0.468)	0.035 (0.767)	0.192 (0.101)
HAQ	0.176 (0.134)	0.145 (0.219)	0.094 (0.423)	0.006 (0.963)	0.167 (0.156)	0.030 (0.080)	0.167 (0.156)

FFA: fundus fluorescent angiography, RA: rheumatoid arthritis, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, DAS 28: Disease Activity Score with 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Table 5. Multiple linear regression analysis of CRVE and parameters of arterial stiffness of common carotid artery in RA groups

CRVE ($R^2=0.245$, adjusted $R^2=0.177$ in multivariate analysis)

	Univariate analysis				Multivariate analysis		
	Coefficient (β)	95% CI	p	R^2	Coefficient (β)	95% CI	p
Age	0.077	-0.358 to 0.706	0.516	0.006	0.005	-0.497 to 0.518	0.967
Disease duration	-0.021	-2.629 to 2.195	0.858	-0.013	0.004	-2.289 to 2.363	0.975
hsCRP	0.438	0.443 to 1.265	<0.001	0.181	0.456	0.411 to 1.366	<0.001
Rheumatoid factor	0.178	-0.015 to 0.117	0.130	0.018	0.198	-0.005 to 0.118	0.070
DAS 28	-0.062	-6.324 to 3.665	0.597	-0.010	-0.136	-8.357 to 2.577	0.295
HAQ	0.138	-3.234 to 12.582	0.243	0.005	0.008	-9.305 to 9.881	0.952

RA: rheumatoid arthritis, CRVE: Central retinal venular equivalents, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, DAS 28: Disease Activity Score with 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

DAS28 [CRP]가 5.1 이상인 군의 CRVE는 $206.4 \pm 10.74 \mu\text{m}$ 로 DAS28 [CRP]가 5.1 미만인 군의 $158.63 \pm 24.96 \mu\text{m}$ 보다 유의하게 넓었다($p=0.002$). 망막 소견 중에서는 early pinpoint hyperfluorescence와 areas of delayed choroidal perfusion의 유무가 hsCRP와 연관이 있었다(Table 4). 다변량 회귀 분석에서는 hsCRP만이 증가된 CRVE에 기여하는 인자로 규명되었다(Table 5).

고 찰

이 연구에서 우리는 망막의 이상 소견 및 미세 혈관의 변화가 류마티스관절염에서 더 빈번히 관찰되는지, 또한 이 소견들이 염증의 정도나 류마티스관절염 활동도와 관련이 있는지 알아보려고 하였다. 망막은 인체 내에서 동맥 구조의 평가를 비침습적으로 할 수 있는 특징을 가지고 있으며 이로 인해 미세 순환의 이상을 연구할 경우 이용되어 왔다. 또한 망막 혈관은 고혈압, 당뇨, 고지혈증과 같은 동맥 경화를 일으키는 질환에서 이상이 관찰되며 뇌의 소혈관과 해부학적, 생리학적, 태생학적으로 유사한 특징을 가지고 있어 뇌경색증 발생의 위험성을 미리 예측하는 데에도 이용되고 있다 (21-23).

최근 연구에 따르면 망막에서 관찰되는 동맥의 협착, 정맥의 확장 및 동정맥 비율의 감소가 고혈압, 뇌졸중 및 높은 심혈관 사망률과 관련이 있다고 하였다 (24). 또한 순환 장애가 있는 경우 망막 혈관의 협착이나 동정맥 교차, 망막 출혈, 삼출물 등의 이상 소견이 더 빈번히 관찰되었다 (25,26). 망막 혈관의 이상 소견이 경동맥 경화반의 존재나 고혈압, 염증과 von Willebrand factor 등과 관련이 있다는 보고는 망막 혈관의 이상과 동맥경화증과의 관계를 짐작하게 한다 (26). 이 외에도 말초 혈관 질환과 망막 동맥의 이상 소견이 관련이 있다는 보고도 있었다 (27).

본 연구에서는 류마티스관절염 환자에서 망막 정맥이 더 확장되어 있으며 이 정도가 염증 정도와 관련이 있다는 것을 확인하였다. 이전에 망막 정맥의 직경과 동맥경화증과의 관계를 본 다른 연구들에서도 망막 정맥의 확장이 높은 염증 표지자, 콜레스테롤 및 동맥경화증과 관련이 있다는 것을 보여주었다 (28-30). 또한 망막 혈관의 확장이 hsCRP와 같은 염증 수치 및 관상 동맥 질환과 관련이 있다는 보고도 있었다 (22). 그 외에도 본 연구에서 hsCRP는 early pinpoint hyperfluorescence와 areas of delayed choroidal perfusion의 유무와 연관이 있었다. 염증성 질환의 경우 황반 및 유두부 주변의 망막 색소상피로 염증이 진행하게 되면 이것이 early pinpoint hyperfluorescence로 나타나게 되므로 (31) hsCRP와 연관이 있으리라 생각된다. 또한 맥락막 혈관의 저관류는 맥락막의 중간층 안의 긴 혈관의 부분적인 폐쇄나 염증에 의한 망막 부종, 혹은 염증 물질들에 의해 맥락막 혈관의 혈류 저항을 저항시키는 혈관 수축에 의해 나타날 수 있어 hsCRP와 연관이 있을 수도 있으리라 생각되나 (32) 이들의 상관관계를 본 연구는 아직 없어 추가적

인 연구가 필요하리라 생각된다.

류마티스관절염 환자에서 망막 혈관의 변화를 관찰한 Van Doornum 등 (15)의 연구에 따르면 역시 환자군에서 망막 정맥의 확장이 관찰되고 망막 정맥의 직경은 DAS28의 상승과 관련이 있다고 제시하였으나 hsCRP와의 관련성을 관찰하지는 않았다. 본 연구에서는 망막 소견과 DAS28 [CRP] 간의 유의성이 관찰되지 않았으나 질병 활성도를 DAS28 [CRP] 5.1 이상인 군과 5.1 미만인 군으로 나누어 보았을 때 DAS28 [CRP]가 5.1 이상인 군의 CRVE는 $206.4 \pm 10.74 \mu\text{m}$ 로 DAS28 [CRP]가 5.1 미만인 군의 $158.63 \pm 24.96 \mu\text{m}$ 보다 유의하게 넓게 관찰되었다. 본 연구에서는 심혈관 질환의 위험도를 최소화하기 위하여 연구대상을 적어도 5년 이내에 흡연력, 당뇨, 고혈압, 갑상선 기능 저하증이 없는 집단으로 제한하였으며 이로 인해 고령이나 유병 기간이 오래된 환자들이 제외되었고 DAS28 [CRP]가 5.1 이상인 환자의 수가 5명으로, 포함된 환자군의 질병 활성도가 그리 높지 않았다. 향후 질병 활성도가 높은 환자를 더 많이 포함한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구의 환자군에서 관찰되는 망막 정맥의 확장의 원인은 명확하지는 않으나 관절염에서 동반된 만성적인 염증 반응으로 인한 미세 혈관의 변화, 혹은 류마티스관절염에서 동반되는 심혈관 질환 위험도의 증가 등을 그 기전으로 고려해 볼 수 있다. 본 연구에서는 심혈관 질환의 위험도를 최소화하기 위하여 연구대상을 적어도 5년 이내에 흡연력, 당뇨, 고혈압, 갑상선 기능 저하증이 없는 집단으로 제한하였다. 최근 3개월 내 statin이나 fibrate와 같은 지질저하제를 사용한 환자도 제외되었는데 이러한 약제의 사용 역시 심혈관 질환의 위험 인자로 알려져 있기 때문이다. 이로 인해 Van Doornum의 연구에서 평균 이환 기간이 9년인 것에 비하여 본 연구의 환자들은 상대적으로 이환 기간이 짧게 관찰되었다. 본 연구가 연구 대상을 보편적인 심혈관 질환의 위험이 없는 집단으로 제한하였음에도 환자군에서 망막 정맥의 확장이 관찰되고 망막 정맥 직경이 hsCRP와 유의한 관계가 있다는 결과를 보여준 것은 류마티스관절염에서 동반되는 심혈관 질환 위험도의 증가보다 류마티스관절염에서 동반된 염증이 망막 정맥의 확장과 더 관련이 있을 수 있음을 추측하게 한다.

이 연구는 적은 환자수로 인해 결과를 일반화하기 어렵다는 것과 연구 집단을 선택하는 방법에 있어서 한계점을 가진다. 이 한계를 극복하기 위해서는 더 큰 집단을 대상으로 한 연구가 필요하다. 또한 본 연구에서는 안저 측정 당시의 약제 복용력만 조사하고 과거 복용력을 조사하지 않았다. 약제에 따른 미세 혈관에 미치는 영향을 고려하여 향후 약제사용에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다. 또한 우리는 염증 수치인 hsCRP를 기준점에서 오직 한번만 측정을 하였고 시간이 지남에 따라 이 수치의 변화에 대한 평가를 하지 않았다. 염증 표지자의 시간에 따른 변화를 고려하지 않는 것이 잘못된 결과 도출을 야기할 수

있으므로 염증의 변화를 고려한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서는 망막의 이상 소견 및 미세 혈관의 변화가 류마티스관절염에서 더 빈번히 관찰되는지, 또한 이 소견들이 염증의 정도나 류마티스관절염 활동도와 관련이 있는지 알아보고자 하였다. 그 결과 환자군에서 망막 정맥의 직경이 더 넓었으며 염증의 정도와 유의성 있는 상관관계를 나타내었다. 향후 보다 많은 증례 분석을 통해 망막 미세 혈관의 변화가 류마티스관절염에서 관찰되는 동맥경화증과 관련이 있는지 확인하고 망막 혈관의 변화의 단계를 정량적으로 측정하는 방법이 개발되어 연구에 도입된다면 보다 정확한 연구 및 임상 적용이 가능할 것으로 생각된다.

References

- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
- Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:722-32.
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Alam TA, Seifalian AM, Baker D. A review of methods currently used for assessment of in vivo endothelial function. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:269-76.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. ARIC Investigators. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002;287:2528-33.
- Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742-6.
- Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III20-6.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- Kofoed SC, Wittrup HH, Sillesen H, Nordestgaard BG. Fibrinogen predicts ischaemic stroke and advanced atherosclerosis but not echolucent, rupture-prone carotid plaques: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2003;24:567-76.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-56.
- Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-9.
- Van Doornum S, Strickland G, Kawasaki R, Xie J, Wicks IP, Hodgson LA, et al. Retinal vascular calibre is altered in patients with rheumatoid arthritis: a biomarker of disease activity and cardiovascular risk? *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:939-43.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004;111:1183-90.
- Lindley RI. Multi-Centre Retinal Stroke Study Collaborative Group. Retinal microvascular signs: a key to understanding the underlying pathophysiology of different stroke subtypes? *Int J Stroke* 2008;3:297-305.
- Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003;42:534-41.
- Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A, de Jong PT. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *Hypertension* 2006;47:189-94.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
- Wang JJ, Liew G, Klein R, Rochtchina E, Knudtson MD,

- Klein BE, et al. Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations. *Eur Heart J* 2007;28:1984-92.
25. Chapman N, Dell'omo G, Sartini MS, Witt N, Hughes A, Thom S, et al. Peripheral vascular disease is associated with abnormal arteriolar diameter relationships at bifurcations in the human retina. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:111-6.
26. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-40.
27. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-50.
28. Liew G, Sharrett AR, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Mitchell P, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1404-10.
29. de Jong FJ, Ikram MK, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT, Breteler MM. Retinal vessel diameters and the role of inflammation in cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 2007;61:491-5.
30. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:87-94.
31. Chee SP, Jap A, Cheung CM. The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2010;150:888-93.
32. Isola V, Pece A, Brancato R. Circulatory changes in the choroidal vasculature after verteporfin-based photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2004;24:618-20.