

비증식당뇨망막병증을 가진 제2형 당뇨병환자에서 망막 각 층의 두께 변화

Changes of the Individual Retinal Layer Thickness in Non-proliferative Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes

김상엽^{1,2} · 정일원^{1,2} · 양연식^{1,2} · 최창욱^{1,2}

Sang Yeop Kim, MD^{1,2}, Il Won Jeong, MD^{1,2}, Yun Sik Yang, MD, PhD^{1,2}, Chang Wook Choi, MD^{1,2}

원광대학교 의과대학 안과학교실¹, 원광대학교 원광의과학연구소²

Department of Ophthalmology, Wonkwang University School of Medicine¹, Iksan, Korea
Institute of Wonkwang Medical Science, Wonkwang University², Iksan, Korea

Purpose: To compare retinal layer thickness in non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients as measured by optical coherence tomography.

Methods: A total of 108 eyes from 71 patients, between January 2015 and July 2016, were included in this study. Of these, 39 eyes were included in the control group, 38 eyes in the diabetic group without non-proliferative diabetic retinopathy, and 31 eyes in the non-proliferative diabetic retinopathy group (NPDR). We measured the thickness of each retinal layer by optical coherence tomography (OCT). A total of ten layers were evaluated including the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer (GCL), inner plexiform layer (IPL), inner nuclear layer (INL), outer plexiform layer (OPL), outer nuclear layer (ONL), retinal pigment epithelium (RPE), inner retinal layer (IRL), outer retinal layer (ORL), and the total retinal layer (TRL). We compared the superior, inferior, nasal, and temporal regions at 1-3mm from the central fovea.

Results: RNFL was thinner in the superior region of the NPDR, as compared with that of the control group, showing statistical significance ($p = 0.016$). The thickness of all regions in the GCL, IPL, and IRL were decreased in NPDR, as compared to the control group with statistical significance. In addition, the thickness of the superior region in the GCL, IPL, and IRL showed statistically significant differences between controls and the no diabetic retinopathy (DR) group ($p = 0.026, 0.003, 0.003$). The thickness of the INL, OPL plus ONL, RPE, and ORL in all three groups showed no significant difference. The differences in the decreased thickness in the IRL were similar to that of TRL.

Conclusions: Retinal neurodegeneration was observed in the IRL, which included changes to the RNFL, GCL, and IPL in early type 2 diabetes before microvascular injury was apparent. Thorough control of blood glucose is required in early diabetes, and further studies to delay retinal neurodegeneration are required. OCT might have an important role in early diagnosis and follow up of diabetic retinopathy.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(12):1376-1387

Keywords: Diabetic retinopathy, Ganglion cell layer, Inner plexiform layer, Inner retinal layer, Optical coherence tomography

■ Received: 2017. 8. 31 ■ Revised: 2017. 9. 29

■ Accepted: 2017. 11. 20.

■ Address reprint requests to **Chang Wook Choi, MD**
Department of Ophthalmology, Wonkwang University Hospital,
#895 Muwang-ro, Iksan 54538, Korea
Tel: 82-63-859-1370, Fax: 82-63-855-1801
E-mail: cuchoi77@hanmail.net

* This study was presented as a poster at the 117th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2017.

* This study was supported by research fund of Wonkwang University in 2016.

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

당뇨망막병증은 전 세계에 걸쳐 발병률이 증가하고 있으며 시력저하, 실명을 일으킬 수 있기 때문에 중요한 문제로 대두되고 있다. 당뇨망막병증은 미세혈관 합병증으로 알려져 있다. 미세혈관 합병증에서 혈관주위세포의 소실이 가장 먼저 나타나며, 임상적으로는 안저검사에서 나타나는 미세혈관류가 가장 빨리 발견할 수 있는 표지자이다. 이 질환은 진행함에 따라 혈관 누출로 인해 경성 삼출물이 관찰될 수 있으며, 면화반이나 신생혈관들이 보이게 된다.^{1,2} 또

© 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.

한 당뇨병망막병증은 경과진행 동안에 모든 망막층에서 세포자멸사 세포들이 관찰된다. 당뇨병자들은 여러 가지 대사 경로를 거치면서 내망막세포에서 외망막세포(신경절세포, 두극세포, 무축삭세포, 수평세포, 광수용체 세포)까지 형태의 변화, 기능적인 결손이 나타나면서 망막 신경변성이 진행하고 각 망막층의 두께가 감소하게 되는데, 최근 연구들은 이러한 신경변성이 임상적으로 당뇨병망막병증을 진단하는 미세혈관 손상이 나타나기 전에 나타난다고 보고되고 있다.³⁻⁷

빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)은 망막 각 층을 고해상도로 시각화하여 망막의 미세구조를 나타내주는 기구이다. 빛간섭단층촬영의 장점은 비침습적이며, 짧은 시간 내에 검사가 가능하고, 망막을 정량적으로 측정할 수 있다는 것이다. 그중 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)이 개발되면서 해상도의 비약적인 향상이 이루어지게 되어 시력을 위협하는 녹내장, 시신경병증, 황반병증이나 여러 망막질환들을 진단하고 추적관찰하는 데 유용하게 이용되고 있다.⁸⁻¹⁰

이에 저자들은 SD-OCT를 이용하여 임상적으로 당뇨병망막병증이 관찰되지 않는 당뇨병자와 초기 비증식당뇨망막병증 환자에서 망막 각 층의 두께를 비교하고 정량적으로 분석함으로써 당뇨의 진행이 각 층에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 1월부터 2016년 7월까지 본원 안과에 내원한 정상안 25명 39안, 당뇨병망막병증이 없는 당뇨병자 24명 38안, 경증 및 중등도 비증식당뇨망막병증 환자 22명 31안의 의무기록을 후향적으로 검토하여 연구를 진행하였다. 환자군

은 과거 American Diabetes Association (ADA)의 진단기준에 맞춰 제2형 당뇨병으로 진단 받았으며 혈당강하제 또는 인슐린을 투약 받고 있는 환자들을 대상으로 하였다. 각 층은 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL), 신경절세포층(ganglion cell layer, GCL), 내망상층(inner plexiform layer, IPL), 내핵층(inner nuclear layer, INL), 외망상층(outer plexiform layer, OPL), 외핵층(outer nuclear layer, ONL), 망막색소상피(retinal pigment epithelium, RPE), 내망막층(inner retinal layer, IRL), 외망막층(outer retinal layer, ORL), 전체망막층(total retinal layer, TRL)으로 총 10개의 층을 대상으로 하였다(Fig. 1). 내망막층 두께는 내경계막(internal limiting membrane, ILM)에서 외경계막(external limiting membrane, ELM) 상층 경계까지로 하였으며, 외망막층 두께는 외경계막 상층 경계에서 브루크막까지의 두께를 측정하였다. 전체망막층 두께는 내경계막에서 브루크막까지의 두께를 측정하였다. 본 연구는 원광대학교병원 임상연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받고, 연구관련 심의 규정 및 지침에 따라 진행하였다.

당뇨망막병증의 진단은 안저검사 및 안저촬영을 기준으로 하였으며 당뇨병망막병증의 소견이 보이거나 의심되는 경우 형광안저혈관조영술(Spectralis® HRA, Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 시행하였다. 당뇨병망막병증의 진행 정도에 대한 평가는 국제 임상 당뇨병망막병증 중등도 분류(International clinical diabetic retinopathy disease severity scale)를 이용하여 분류하였다. 정상군은 최대 교정시력 0.7 이상이며 정상 안압, 정상 세극동현미경 소견을 보이며 안저검사상 이상이 없는 경우를 연구대상으로 하였으며, 당뇨병 고혈압 등의 전신질환이나 대상안에 안과적 질환이 있는 경우는 대상자에서 제외하였다. 굴절력이 -6D 미만이나 +3D 초과, 중간 매체의 혼탁, 증식성 당뇨병망막병증이나 황반부종, 당뇨병망막병증 이외의 다른 망막질환, 망막질환으로 치료를 받은 과거력(유리체절제술, 레이저광응고술, 유리체강내 스테로이드, 항혈관내피세포인자 주입술 등), 녹내장 기왕력, 연령이 20세 이하이거나 80세 이상인 경우는 연구대상에서 제외하였다.

본 연구의 대상환자들은 본원 안과에서 시력검사와 비접촉식 안압계를 이용하여 안압검사를 측정하였으며, 자동굴절각곡률계를 이용하여 굴절력을 측정하였고 최대교정시력검사를 시행하였다. 시력검사와 최대교정시력검사는 한식표준 시시력표를 이용하였다. 그리고 0.5% Phenylephrine hydrochloride/tropicamide (Tropherine®, Hanmi, Seoul, Korea)를 이용하여 눈에 수회 점안한 후 안저검사와 안저촬영검사를 시행하였고 필요에 따라 형광안저촬영을 시행하였다. Heidelberg Spectralis® OCT version 1.9.10.0 (Heidelberg

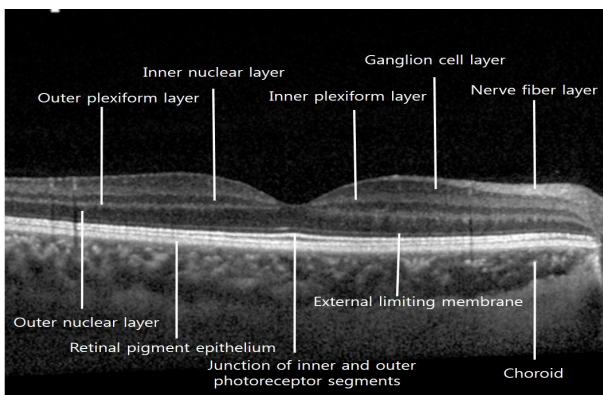


Figure 1. Optical coherence tomography image of right eye. The normal retinal layers are visible.

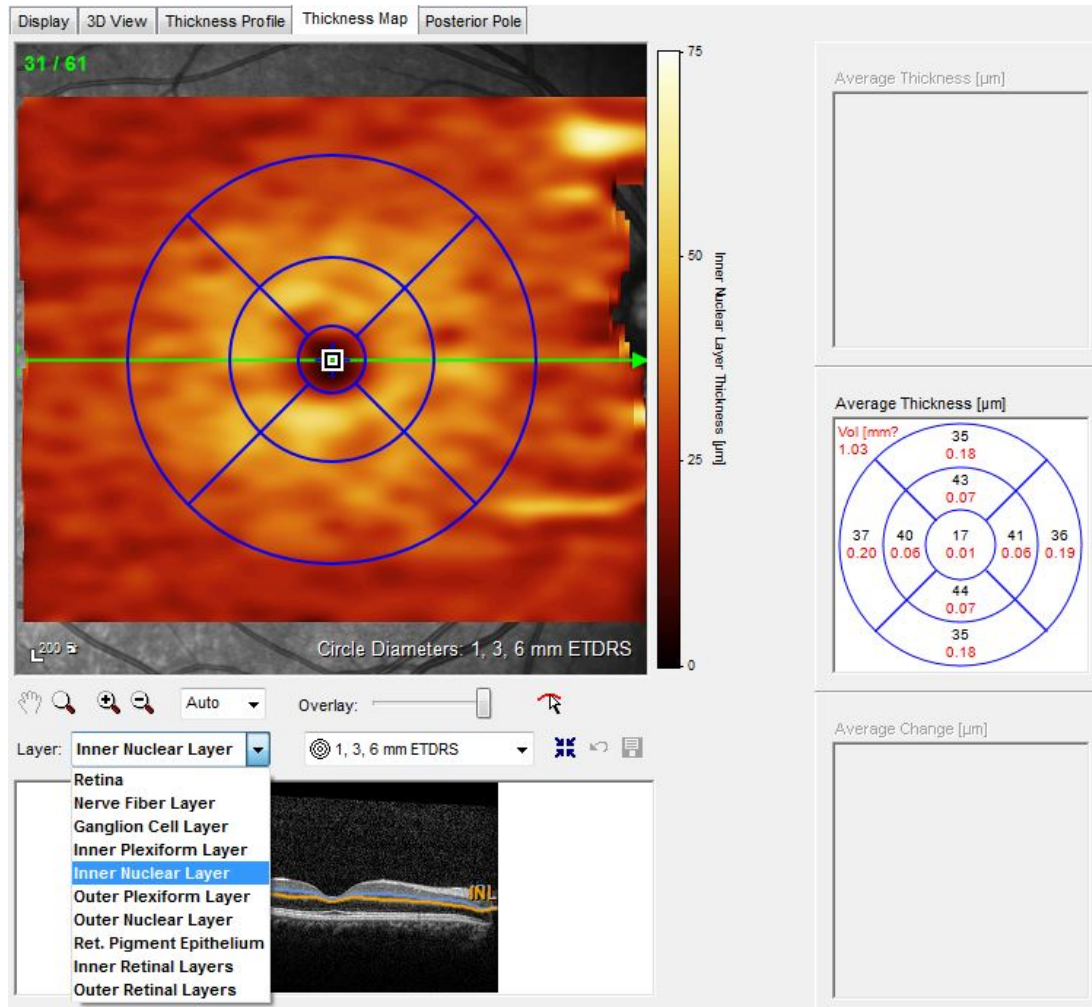


Figure 2. The Spectralis optical coherence tomography (OCT) can segment each retinal layer and measure thickness of each segmented layer by early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) grid through thickness map. The image below is analysis using inner nuclear layer.

engineering, Heidelberg, Germany)을 이용하여 망막층을 촬영하였다. OCT에서 사용된 표준 영상 프로토콜로는 고 해상도의 스캔당 평균 16개의 자동 실시간 영상(automatic real-time images, ART)을 포함하였다. 또한 61개의 B스캔을 촬영하였으며, 스캔당 간격이 120 μm 인 $30^\circ \times 25^\circ$ 용적의 스캔으로 구성하여 연구를 진행하였다. 그 후 Spectralis OCT에 내장되어 있는 프로그램인 segmentation mode를 이용하여 망막 각 층을 나누었으며 thickness map mode를 통해 망막 각 층의 두께를 비교하였다(Fig. 2). Thickness map mode는 망막의 각 층에 따라 두께를 서로 다른 색깔로 영상화시킬 수 있으며 early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) 격자를 사용하여 망막 각 구역별로 망막 두께를 측정하는 방식이다. 본 연구에서는 ETDRS 격자에서 1-3 mm 직경 사이의 상측, 하측, 비측, 이측 4개의 구역을 대상으로 각 층을 비교하였다(Fig. 3).

자료의 통계적인 분석은 PASW statistics ver. 18 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 정상안, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 세 군의 성별에 따른 비교를 위해 chi-square test를 사용하였고, 환자군 간의 당뇨 유병기간에 대한 분석은 independent T-test를 이용하여 분석하였다. 세 군 간의 망막 각 층들의 비교에는 one-way analysis of variance (ANOVA) test를 시행하였으며, 사후 분석에는 Bonferroni test와 Tamhane의 T2 test를 이용하여 통계적인 유의성을 검정하였다. p -value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

총 71명 108안을 대상으로 연구를 진행하였다. 정상안 25명 39안, 당뇨망막병증이 없는 당뇨환자 24명 38안, 비증

식 당뇨망막병증환자 22명 31인이었다. 평균나이는 정상군 56.74 ± 8.43 세, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군 57.95 ± 11.71 세, 비증식당뇨망막병증군 59.97 ± 6.01 세였으며 세 군 간의 나이에 대한 통계학적 유의성은 없었다. 또한 최대교정 시력, 안압, 굴절력에 대한 각 군 간의 유의한 차이는 없었다. 당뇨유병기간은 당뇨망막병증이 없는 당뇨군은 8.55 ± 6.66 년이었으며, 비증식당뇨망막병증군은 17.32 ± 8.15 년이였다(Table 1). 비증식당뇨망막병증군에서 질환의 정도는 정도 16안, 중등도 15안이였다.

정상군과 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 간의 망막신경섬유층, 신경절세포층, 내망상층의 두께(Table 2)와 내핵층, 외망상층과 외핵층의 합, 망막색소상피층의 두께(Table 3) 그리고 내망막층, 외망막층, 전체망막

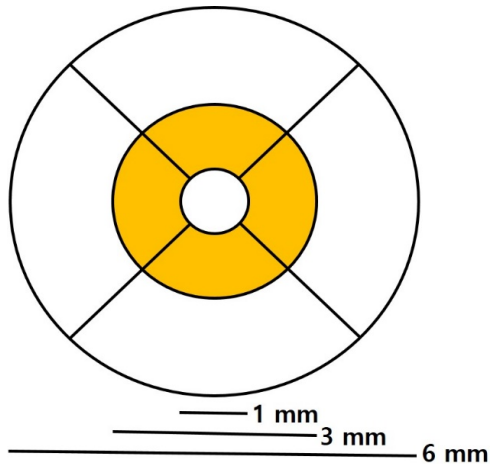


Figure 3. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) grid. First, draw circles by diameter of 1, 3, 6 mm with central fovea as its center. Then the areas are divided into quadrisected space of superior, inferior, nasal and temporal region in each inner circle (between 1 mm and 3 mm) and outer circle (between 3 mm and 6 mm). In this research, thickness of retinal layers are compared in superior, inferior, nasal and temporal region, respectively, at area between 1 mm and 3 mm of diameter (orange region).

층의 두께(Table 4)에 대한 내용을 3개의 표를 통해 나타내었으며, 9개의 각 층을 보기 쉽게 나타내기 위해 꺾은선형 그래프를 이용하여 나타내었다(Fig. 4).

망막신경섬유층의 평균 두께는 정상군, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군으로 갈수록 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나 상측 구역에서만 정상군과 비증식당뇨망막병증군 간의 통계학적 유의성이 관찰되었다($p=0.016$). 신경절세포층과 내망상층은 모든 구역에서 정상군, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 순으로 유의한 차이의 두께의 감소가 있었다. 사후분석을 통해 모든 구역에서 정상군과 비증식당뇨망막병증군 간의 통계학적 유의성이 관찰됨을 확인할 수 있었다. 특히 신경절세포층과 내망상층의 상측 구역에서 정상군과 당뇨망막병증이 없는 당뇨군 간의 두께에 의미 있는 차이를 보였다. 내핵층, 외망상층과 외핵층의 합, 망막색소상피층의 두께는 외망상층과 외핵층 두께의 합이 정상군에서 가장 두껍다는 것 이외에 세 군 간의 비슷한 패턴의 변화가 보이지 않았으며, 통계적인 유의성이 관찰되지 않았다. 내망막층과 전체망막층의 두께는 모든 구역에서 정상군, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 순으로의 두께 감소가 있었고 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 외망막층의 두께는 정상군에서 비증식당뇨망막병증군으로 갈수록 약간의 두께 감소는 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

고 찰

당뇨망막병증은 우리나라에서 실명을 일으키는 주요한 원인 중 하나이다. 최근 평균연령과 당뇨유병률이 증가함에 따라 당뇨망막병증 또한 꾸준히 증가하고 있는 추세이다.^{11,12} 최근 당뇨망막병증에서 혈관주위세포 소실과 같은 미세혈관 변화들이 발생하기 전에 망막 신경세포들은 변화한다고 보고되고 있다.¹³ 고혈당은 높은 advance glycation

Table 1. Demographic characteristics of control subjects and subjects with diabetes mellitus

Feature	Control	Diabetes mellitus		p-value
		No DR	DR	
Age	56.74 ± 8.43	57.95 ± 11.71	59.97 ± 6.01	0.346*
Gender (male/female)	12/13	15/9	7/15	0.115 [†]
BCVA (logMAR)	0.031 ± 0.063	0.053 ± 0.006	0.058 ± 0.061	0.143*
Refractive power (diopter)	0.199 ± 0.199	0.336 ± 0.336	0.508 ± 0.508	0.607*
IOP (mmHg)	9.31 ± 2.35	9.53 ± 1.84	8.84 ± 1.79	0.369*
Duration of DM (year)	-	8.55 ± 6.66	17.32 ± 8.15	<0.001 [‡]
HbA1c (%)	-	7.36 ± 1.15	8.23 ± 0.93	0.001 [‡]

The values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; BCVA = best corrected visual acuity; IOP = intraocular pressure; DM = diabetes mellitus.

*p-value for three-group comparison by One-way analysis of variance (ANOVA) test; [†]Chi-square test; [‡]Independent T-test.

Table 2. Retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer and inner plexiform layer thickness of control group and groups with diabetes

Layer thickness (μm)	Control	Diabetes Mellitus		p-value*	Post-hoc test
		No DR	NPDR		
RNFL					
Average	22.79 ± 1.59	22.24 ± 1.89	21.98 ± 1.86	0.150*	0.239 [†] 0.014 [‡] 0.694 [§]
Nasal	21.85 ± 2.12	21.18 ± 2.35	21.03 ± 2.27	0.262*	
Temporal	17.85 ± 1.25	17.50 ± 1.13	17.87 ± 1.12	0.321*	
Superior	25.82 ± 2.19	24.76 ± 2.80	24.00 ± 2.88	0.016*	
Inferior	25.64 ± 2.89	25.53 ± 3.19	25.00 ± 3.34	0.672*	
GCL					
Average	51.63 ± 3.47	49.22 ± 5.56	46.10 ± 4.81	<0.001*	0.076 [†] 0.000 [‡] 0.045 [§]
Nasal	52.92 ± 4.18	50.39 ± 6.09	46.55 ± 6.19	<0.001*	0.140 [†] 0.000 [‡] 0.014 [§]
Temporal	47.77 ± 3.75	45.34 ± 6.23	42.71 ± 5.44	0.001*	0.124 [†] 0.000 [‡] 0.184 [§]
Superior	53.59 ± 3.28	50.74 ± 5.61	47.87 ± 4.79	<0.001*	0.026 [†] 0.000 [‡] 0.074 [§]
Inferior	52.26 ± 4.19	50.39 ± 5.79	47.29 ± 5.46	0.001*	0.350 [†] 0.000 [‡] 0.044 [§]
IPL					
Average	41.42 ± 3.08	39.48 ± 3.18	37.98 ± 2.87	<0.001*	0.019 [†] 0.000 [‡] 0.137 [§]
Nasal	42.38 ± 3.35	40.55 ± 3.37	38.71 ± 3.68	<0.001*	0.065 [†] 0.000 [‡] 0.089 [§]
Temporal	40.92 ± 3.34	39.24 ± 3.45	38.23 ± 3.24	0.002*	0.067 [†] 0.002 [‡] 0.579 [§]
Superior	41.56 ± 3.34	39.00 ± 3.45	37.45 ± 3.24	<0.001*	0.003 [†] 0.000 [‡] 0.177 [§]
Inferior	40.82 ± 3.34	39.13 ± 3.67	37.55 ± 3.82	0.001*	0.126 [†] 0.001 [‡] 0.216 [§]

The values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; RNFL = retinal nerve fiber layer; GCL = ganglion cell layer; IPL = inner plexiform layer.

*p-value for three-group comparison by One-way analysis of variance (ANOVA) test; [†]Comparison between control and no DR group; [‡]Comparison between control and NPDR group; [§]Comparison between no DR and NPDR group.

Table 3. Inner nuclear layer, outer plexiform plus outer nuclear layer and retinal pigment epithelium thickness of control group and groups with diabetes

Layer thickness (μm)	Control	Diabetes Mellitus		<i>p</i> -value*
		No DR	NPDR	
INL				
Average	41.24 ± 2.80	40.93 ± 2.97	41.06 ± 3.93	0.914
Nasal	42.05 ± 3.22	41.89 ± 4.31	41.74 ± 4.34	0.948
Temporal	39.05 ± 3.03	38.18 ± 2.70	39.35 ± 3.96	0.286
Superior	41.51 ± 2.99	41.34 ± 2.83	41.48 ± 4.55	0.974
Inferior	42.36 ± 3.47	42.32 ± 3.78	41.65 ± 4.74	0.715
OPL + ONL				
Average	103.94 ± 5.81	101.51 ± 9.22	101.48 ± 8.92	0.324
Nasal	106.23 ± 6.83	104.95 ± 9.64	103.35 ± 9.73	0.397
Temporal	104.95 ± 5.60	102.45 ± 9.73	102.45 ± 9.07	0.323
Superior	103.92 ± 5.96	100.79 ± 8.80	100.94 ± 9.94	0.184
Inferior	100.64 ± 6.40	97.87 ± 10.13	99.19 ± 8.44	0.358
RPE				
Average	15.19 ± 0.99	15.27 ± 1.32	15.66 ± 1.36	0.249
Nasal	15.51 ± 1.05	15.61 ± 1.29	16.06 ± 1.53	0.175
Temporal	14.82 ± 1.28	15.08 ± 1.76	15.06 ± 1.24	0.689
Superior	15.59 ± 1.27	15.55 ± 1.64	16.32 ± 1.80	0.083
Inferior	14.85 ± 1.160	14.84 ± 1.46	15.19 ± 1.62	0.510

The values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; INL = inner nuclear layer; OPL = outer plexiform layer; ONL = outer nuclear layer; RPE = retinal pigment epithelium.

*p-value for three-group comparison by One-way analysis of variance (ANOVA) test.

endproduct (AGE) 생성, 미세아교세포의 활성화, 산화적 스트레스, 글루탐산염 흥분독성 같은 수많은 메커니즘으로 신경 취약성과 세포자멸사를 일으키게 된다. 이어서 당뇨병환자

들에게 나타나는 신경망막의 결손에 따라 망막전위도 검사 이상, 암순응 소실, 색각 이상, 대비감도 소실 등의 다양한 기능 검사에서 이상이 나타난다고 밝혀지고 있다.^{5,14,15}

Table 4. Inner retinal layer, outer retinal layer and total retinal layer thickness of control group and groups with diabetes

Layer thickness (μm)	Control	Diabetes mellitus		<i>p</i> -value [*]	Post hoc test		
		No DR	NPDR				
IRL							
Average	260.97 ± 9.44	253.30 ± 14.89	248.56 ± 14.68	0.001 [*]	0.027 [†]	0.000 [‡]	0.468 [§]
Nasal	265.67 ± 10.83	258.79 ± 16.59	251.52 ± 17.78	0.001 [*]	0.103 [†]	0.001 [‡]	0.238 [§]
Temporal	250.31 ± 10.53	242.58 ± 14.62	240.58 ± 14.09	0.005 [*]	0.033 [†]	0.008 [‡]	1.000 [§]
Superior	266.28 ± 7.68	256.55 ± 15.51	251.61 ± 15.06	<0.001 [*]	0.003 [†]	0.000 [‡]	0.460 [§]
Inferior	261.62 ± 11.71	255.26 ± 15.61	250.52 ± 16.84	0.008 [*]	0.136 [†]	0.009 [‡]	0.549 [§]
ORL							
Average	82.80 ± 2.79	82.28 ± 3.15	81.88 ± 3.29	0.454 [*]			
Nasal	83.77 ± 2.94	83.37 ± 3.13	83.06 ± 3.27	0.636 [*]			
Temporal	83.38 ± 2.75	82.42 ± 3.41	82.00 ± 3.44	0.175 [*]			
Superior	82.74 ± 3.01	82.34 ± 3.36	82.06 ± 3.65	0.690 [*]			
Inferior	81.31 ± 3.01	81.00 ± 3.33	80.39 ± 3.33	0.490 [*]			
TRL							
Average	343.72 ± 10.71	335.36 ± 15.43	330.41 ± 15.98	0.001 [*]	0.022 [†]	0.001 [‡]	0.486 [§]
Nasal	349.44 ± 11.83	342.32 ± 16.92	334.42 ± 18.82	0.001 [*]	0.106 [†]	0.001 [‡]	0.208 [§]
Temporal	333.59 ± 11.83	325.16 ± 15.27	322.68 ± 15.28	0.004 [*]	0.030 [†]	0.005 [‡]	1.000 [§]
Superior	348.85 ± 8.93	338.92 ± 16.48	333.71 ± 16.45	<0.001 [*]	0.005 [†]	0.000 [‡]	0.480 [§]
Inferior	343.03 ± 12.76	335.03 ± 16.79	330.84 ± 17.90	0.006 [*]	0.064 [†]	0.007 [‡]	0.691 [§]

The values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; IRL = inner retinal layer; ORL = outer retinal layer; TRL = total retinal layer.

**p*-value for three-group comparison by One-way analysis of variance (ANOVA) test; [†]Comparison between control and no DR group; [‡]Comparison between control and NPDR group; [§]Comparison between no DR and NPDR group.

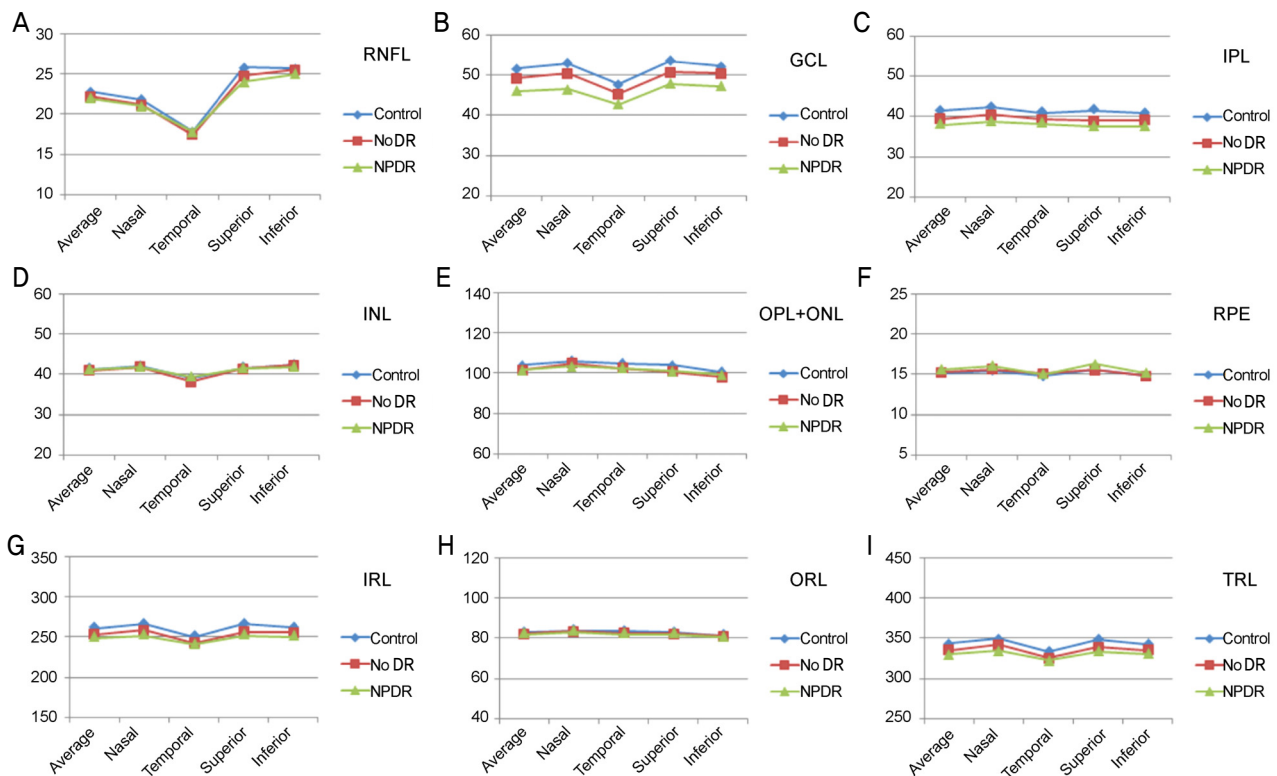


Figure 4. The graphs show thickness of all retinal layers automatically measured by early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) grid. (A) Retinal nerve fiber layer (RNFL). (B) Ganglion cell layer (GCL). (C) Inner plexiform layer (IPL). (D) Inner nuclear layer (INL). (E) Outer plexiform layer (OPL) and outer nuclear layer (ONL). (F) Retinal pigment epithelium (RPE). (G) Inner retinal layer (IRL). (H) Outer retinal layer (ORL). (I) Total retinal layer (TRL). DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy.

신경세포와 아교세포들은 혈관세포들과 신경혈관단위를 형성하면서 상호작용을 하는데, 물러세포는 혈관과 신경 사이에 의사소통의 역할을 한다. 물러세포는 고혈당증에서 망막혈관계가 반응하는 것보다 더 일찍 반응을 나타낸다. 이 과정에서 보이는 변화로는 물러세포의 비대와 세포 증식, 교섬유산성단백질(glial fibrillary acidic protein, GFAP)의 증가 등이 있다. 최근에는 물러세포의 활성화가 초기에는 고혈당에 의한 신경독성에 대항하여 신경보호 작용을 하며 점점 신경변성에 기여하여 최종적으로 물러세포의 활성화로 인해 망막신경섬유층의 소실이 나타나면서 후에 내피세포 간 접합부의 파괴를 일으킬 수 있다고 하였다.^{16,17}

OCT는 조직 내로 빛을 투과시켜 반향된 빛의 강도 차이를 이용하여 이미지를 얻어내는 기기이다. 연구에서 사용한 OCT 기기는 SD-OCT인 Spectralis OCT로 초당 40,000 번의 A 스캔을 조사하여 스캔속도가 빠르고, 축 해상도 또한 3.9 μm 로 높은 해상도를 가진 장점이 있으며, 황반부에서 각 망막층의 두께를 자동적으로 측정할 수 있다.¹⁸ Liu et al¹⁹은 SD-OCT를 이용하여 정상안의 황반부 8개 층에서 두께를 측정하였을 때 높은 반복성을 나타낸다고 보고하였다. 그러나 Lee et al²⁰은 여러 질환들에 의해 야기된 황반부 형태의 변화가 OCT의 반복성을 떨어뜨리며 이를 고려해야 한다고 하였다.²⁰ Chen et al²¹은 당뇨망막병증이 없는 초기 당뇨에서 신경변성에 의한 혈관 투과성의 변화 등으로 황반부의 형태학적 변화가 일어날 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 내망막층에서 정상군, 비증식당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 순으로 의미 있는 두께의 얇아짐이 나타났으며, 이러한 내망막층의 두께 감소 차이가 전체망막층의 두께 감소 차이와 거의 일치하는 경향을 보였다. 그리고 정상군보다 비증식당뇨망막병증이 없는 당뇨군과 비증식당뇨망막병증군에서 전체망막층과 내망막층 두께의 표준편차가 선택적으로 더 높게 측정되었으며, 외망막층 두께의 표준편차는 많은 차이를 보이지 않은 것으로 보았을 때 선택적으로 내망막층에 의한 황반부의 형태학적 변화가 발생하였음을 추정해 볼 수 있다. 이번 연구는 Appukuttan et al²²이 Spectralis OCT를 이용하여 정상안의 전체망막층에 대한 두께 측정에서 3 mm 직경이 1 mm, 6 mm 직경보다 모든 구역에서 두께가 더 높게 측정되었다는 연구결과와 여러 문헌들을 통해 내용을 참고로 하여 황반부에서 가장 두꺼운 망막층인 3 mm를 기준으로 각 층의 두께를 비교하였다. 또한 최근 연령이 증가함에 따라 황반부의 두께가 감소한다는 결과와 유의한 차이가 없다는 상반된 결과가 보고되고 있다.^{23,24} 저자들은 연령이 황반부 두께에 끼치는 영향을 배제하기 위하여 20대 이하와 80세 이상은 연구대상자에서 배제하였으며 본 연구에서 세 군 간

의 연령에 대한 통계학적 차이는 나타나지 않았다.

망막의 동맥 순환은 말단 순환계로 동정맥문합이나 다른 동맥계로부터 혈액이 공급되지 않고 각 사분역마다 서로 다른 혈관분포를 가지며 영양을 공급받는다. Jonas and Naumann²⁵은 망막의 상측 구역이 하측 구역보다 동맥과 정맥의 혈관 직경이 더 좁아 혈액 공급에 더 취약하다고 하였다. 당뇨망막병증에서 미세혈관류와 망막출혈 같은 병변이 망막의 상측 구역에서 더 흔하게 발견된다는 연구보고도 있다.²⁶ 본 연구에서도 구역에 따른 혈류 분포의 차이로 인하여 정상군보다 당뇨망막병증이 없는 당뇨군에서 상측구역의 신경절세포층, 내망상층의 의미 있는 두께 감소가 발생하였다고 고려해 볼 수 있으며, 망막신경섬유층에서 비증식당뇨망막병증군이 정상군에 비해 상측 구역에서 하측 구역보다 손상에 민감하여 통계적으로 유의한 차이를 가진 두께 감소가 나타났다고 추측해 볼 수 있다. 또한 망막의 수직단면에서의 혈류 순환에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다. 내망막은 망막 혈관으로부터 혈액 공급을 받기 때문에 맥락막 순환계로부터 혈액 공급을 받는 외망막에 비해 대사성 스트레스에 훨씬 취약하다. 망막 혈관계의 표층모세혈관층은 신경절세포층에서 내망상층까지 혈액공급을 담당하며, 심부모세혈관층은 주로 내핵층에 혈액공급을 담당한다. 그러나 중심망막동맥은 외망상층을 포함하여 바깥쪽으로는 혈액을 공급하지 않기 때문에 광수용체층은 맥락막모세혈관층으로부터 혈액을 공급받게 된다.²⁷ 최근 빛간섭단층혈관촬영(optical coherence tomography angiography, OCTA)의 개발로 망막의 각 층에 대한 혈관분포를 시각적으로 쉽게 확인할 수 있게 되면서 이와 관련하여 질환에 따른 표층 및 심부모세혈관층의 미세순환의 변화에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.²⁸ Couturier et al²⁹은 OCTA를 이용하여 당뇨망막병증 20안을 대상으로 한 중심와부근 모세혈관층 이상에 대한 연구에서, 표층모세혈관층에서는 모세혈관 비관류를 포함한 모세혈관의 밀도 감소가 모든 경우에서 나타났다고 하였으나 심부모세혈관층에서는 35%에서만 나타났다고 보고하였다. 또한 OCTA를 이용하였을 때 임상적으로 당뇨망막병증을 진단 받지 않은 당뇨환자는 21%에서 모세혈관 비관류가 관찰되었다고 하였으며, 대조군에서는 4%만이 관찰되었다고 한 연구결과도 있다.³⁰ 이를 토대로 본 연구결과를 분석하였을 때 당뇨망막병증이 없는 당뇨환자에서 임상적으로 보이지 않는 모세혈관 비관류가 나타나면서 망막신경변성이 서서히 진행할 수 있으며, 심부모세혈관층의 혈액 공급을 주로 받는 내핵층보다는 표층 모세혈관층의 혈액 공급을 주로 받는 망막신경섬유층, 신경절세포층, 내망상층에서 모세혈관 비관류가 나타나면서 초기 당뇨와 초기 당뇨망막병증에서 신경변성이 더 빨

리 진행하여 이 층들의 두께 감소가 나타났다고 생각해 볼 수 있다. 그리고 외망상층, 외핵층, 망막외층은 맥락막모세혈관층에서 조금 더 안정적으로 혈액 공급을 받으면서 유의한 두께 감소가 나타나지 않았음을 추측해 볼 수 있다. 그러나 당뇨병자들은 대조군과 비교하였을 때 망막신경변성의 특징들인 신경세포자멸사, 반응성 신경아교증이 미세혈관순환의 이상이 나타나기 전에 이미 관찰된다고 보고되고 있으며, 당뇨병에서 신경변성은 수많은 비혈관성 기전들(혈관형성 성장인자, AGE의 활성화, 세포외공간의 글루탐산염 축적, 산화적 스트레스, 신경방어인자 생성의 불규칙, 염증반응 등)이 축적된 결과로 나타나기 때문에 여러 가지 기전들에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.^{31,33}

신경절세포는 당뇨와 관련된 세포자멸사 과정에서 처음 관찰되는 망막 신경세포이며, 신경절세포층과 내망상층은 신경절세포의 핵과 수상돌기로 이루어져 있고, 망막신경섬유층은 신경절세포로부터 파생되는 축삭들로 구성되어 있다. 일반적으로 신경절세포의 핵과 수상돌기의 손상이 망막신경섬유층의 손상보다 더 빠르게 나타난다고 보고되고 있다.^{34,35} Qin et al¹³은 당뇨를 가진 쥐를 정상 쥐와 비교하였을 때 망막 신경절세포에서 세포체의 부피가 줄어들고 수상돌기 구역이 커지며 신경절세포의 소실이 일어나 전체 밀도가 감소하면서 형태학적인 변화를 일으킨다고 보고하였다. 이외에도 쥐를 이용한 동물실험과 인체의 면역조직화학적 연구에서 당뇨는 신경절세포의 손상과 소실에 영향을 준다는 이전 연구들이 많이 보고되어 왔다.^{36,37} Carpineto et al³⁸은 SD-OCT를 이용한 평균 망막신경섬유층, 신경절세포-내망상층 복합체의 두께 비교에서 2형 당뇨병을 가진 비증식당뇨망막병증 환자와 당뇨망막병증이 없는 2형 당뇨병 환자가 대조군보다 각 층 간의 두께가 유의하게 감소하였다고 하였다. 본 연구도 이와 유사한 결과로 망막의 각 층 가운데 신경절세포층과 내망상층에서 두께 변화가 가장 두드러지게 나타났다. 이어서 신경절세포의 축삭 부분인 망막신경섬유층은 정상군과 비증식당뇨망막병증군의 상측 구역에서만 의미 있는 두께 감소 차이가 나타나면서 신경절세포층에 뒤이은 손상이 나타나는 것을 추측해 볼 수 있었다. OCT를 이용한 당뇨망막병증이 없는 1형 당뇨병군과 2형 당뇨병군 그리고 대조군 간의 신경절세포-내망상층 복합체의 두께 비교연구에서, 1형 당뇨병은 대조군에 비해 모든 구역에서 두께 감소의 유의한 차이를 나타내었으며 2형 당뇨병은 대조군에 비해 모든 구역에서 두께 감소가 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 나타내지 않았다는 연구결과가 있다.²¹ 인슐린은 신경의 발달과 분화, 성장과 생존을 자극하는 신경보호 작용을 하는데, 1형 당뇨병은 혈청 인슐린 농도가 2형 당뇨병보다 낮게 측정되어 2형 당뇨병에서 신경변

성이 더 늦게 진행할 것으로 여겨진다고 하였다.³⁹ 본 연구에서는 2형 당뇨를 대상으로 하였으며 상측 구역에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 것으로 이 연구결과와 차이점이 있다.

내핵층과 외망상층은 조직학적으로 당뇨망막병증에서 황반부종이 발생하였을 때 세포외액이 저류하는 층으로 황반부의 두께 증가에 관여한다. 초기 비증식당뇨망막병증에서 당뇨황반부종은 심부모세혈관층의 혈액망막장벽 손상으로 인한 세포외액의 축적으로 나타나게 된다고 여겨지고 있다. 내핵층과 외망상층의 부종은 물러 세포와 광수용체의 세포간연접부위인 외경계막의 파열을 일으키는데, 이는 혈액 구성요소들을 외망막층으로 이동시키게 되어 외망막층과 광수용체의 손상을 촉진시키게 된다.⁴⁰⁻⁴² 저자들은 당뇨로 인한 고혈당증 자체만으로 나타나는 망막 각 층의 변화를 관찰하고자 하였고, 혈액망막장벽의 손상을 의미하는 황반부종으로 인한 영향을 배제시키고자 당뇨황반부종이 없는 초기 비증식당뇨망막병증 환자들을 선택적으로 모집하였으며 연구를 진행하였다. Picconi et al⁴³은 제1형 당뇨병 환자의 내핵층 두께에 대한 연구에서 당뇨망막병증이 없는 당뇨군과 비증식당뇨망막병증군이 대조군에 비해 평균 내핵층의 두께가 증가하였다고 하였고 이는 물러세포의 기능 부전으로 인한 신경혈관 단위의 변화로 발생할 수 있다고 설명하였다. 그러나 표본이 적었고 1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 결과였으며, 2형 당뇨를 대상으로 한 본 연구 결과에서는 내핵층에서 두께 증가가 나타나지 않은 것으로 보아 내핵층으로의 유의미한 세포외액의 축적이 이루어지지 않았으며 인접한 부위인 외망상층으로의 세포외액 이동도 미미하여 외망상층과 외핵층의 두께 또한 증가하지 않았을 것으로 사료된다.

외핵층은 광수용체의 핵을 구성하며 이 층의 두께 감소는 광수용체의 세포자멸사를 의미하므로 매우 중요한 층이다. 이에 더하여 외핵층과 외망막층의 두께는 중심장액맥락망막병증, 결절맥락막혈관병증 등과 같은 여러 질환에서 시력과 연관성이 있다고 보고되고 있다.⁴⁴ 그러나 OCT 영상을 통해 외망상층과 외핵층을 구별하는 것은 어렵다. 광수용체의 축삭은 헨레신경섬유층(Henle's fiber layer)을 형성하는데, 이 층은 외망상층의 바깥쪽 2/3로서 일반적으로 동공중앙으로 시축을 통해 들어간 빔으로 얻어지는 SD-OCT의 영상에서 저반사로 나타나기 때문에 외핵층으로 오인되어 구별하기가 어렵다. 외핵층의 SD-OCT 영상과 조직학적 소견을 비교한 연구에서, OCT 영상에서 나타난 외핵층은 조직학적으로 외핵층과 헨레신경섬유층을 모두 포함하고 있어 영상이 조직학적 소견보다 더 두껍게 측정되었으며 외핵층은 헨레섬유신경층이 포함되지 않아 더 얇게 측정되었

다고 보고하였다.⁴⁵ Otani et al⁴⁶은 동공의 중앙 부위로 통과시키지 않고 편향되게 치우쳐져서 빔을 통과시켰을 때 편향된 부분의 중심과 반대쪽 부분에서 고반사를 가지는 헨레섬유신경층을 관찰할 수 있다고 하였다. 또한 Lujan et al⁴⁷은 동공 중앙 부분으로 빔이 통과하였을 경우에는 외핵층의 52%까지도 두께 증가를 나타낼 수 있으며, Directional OCT (D-OCT) 기법을 이용하여 헨레섬유신경층의 두께를 측정할 수 있다고 설명하였다. Ouyang et al⁴⁸은 분명하지 않은 외망상층과 외핵층을 함께 묶어 photoreceptor nuclear axonal complex (PNAC)로 명명하는 것이 더 정확하다고 하였다. 이렇게 OCT 촬영 방식에 따라 외망상층과 외핵층에 대한 측정오차가 발생할 수 있기 때문에 본 연구에서는 외망상층과 외핵층 두께의 합을 측정하여 연구의 신뢰성을 높이고자 하였으며 간접적으로 외망상층과 외핵층의 두께 변화를 추정하고자 하였다. 외망상층과 외핵층 두께의 합은 정상군에서 나머지 두 군보다 모든 구역에서 미미한 두께 증가가 관찰되었으나 통계학적으로 유의한 수준의 두께 증가는 이루어지지 않았다. 또한 외망상층의 두께 역시 의미 있는 변화는 나타나지 않았고, 이로 인하여 최대교정시력에서도 세 군 간의 통계적 유의성이 나타나지 않았을 것으로 사료된다. 결론적으로 초기 비증식당뇨망막병증에서 외핵층과 외망상층이 받는 영향은 거의 없거나 내망상층인 망막신경섬유층, 신경절세포, 내망상층보다는 미미할 것으로 사료된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 제2형 당뇨병의 경우 초기에는 무증상인 경우가 대부분이다. 정상군의 경우 당뇨진단기준에 맞춰 정확하게 진단을 한 것은 아니기 때문에 일부의 정상군에서는 제2형 당뇨병을 완전히 배제하지 못했을 것으로 생각된다. 둘째로 빛간섭단층촬영의 해상도와 자동화 측정 프로그램의 문제이다. 정상 망막에서 빛간섭단층촬영의 해상도가 매우 뛰어난 것은 사실이나 질환이 있을 경우 thickness map mode 프로그램을 이용하여 망막의 세밀한 층을 정량적으로 정확히 표현하기에는 아직 더 많은 발전이 필요하다. 저자들이 이용한 OCT 기기의 축 해상도는 $3.87 \mu\text{m}/\text{pixel}$ 이다. 본 연구에서는 주로 정상군과 비증식당뇨망막병증군 간에 각 층들의 유의성이 나타났다는데, 이 차이는 $3.87 \mu\text{m}$ 와 비슷하거나 초과하고 있어 문제가 되지 않을 것으로 보인다. 그러나 정상군과 당뇨망막병증이 없는 당뇨군의 비교에서 유의미한 결과가 나타나는 상측 구역의 경우 $3.87 \mu\text{m}$ 와 비슷하거나 밀도는데, 다수의 환자들을 대상으로 하였기 때문에 의미 있는 결과로 생각되며 향후 OCT 해상도의 더 나은 발전이 필요할 것으로 생각된다. 또한 저자들은 최대한 선명한 영상을 얻기 위하여 중간매체의 혼탁이 있는 경우에는 연구대상자에서 배

제하여 측정오차를 줄이기 위해 노력하였다. 셋째로 이번 연구는 후향적 연구로써, 일반적으로 한 환자에서 단안을 선택하여 비교하는 것이 원칙이나 더 많은 증례를 확보하여 통계의 신뢰도를 높이기 위해 불가피하게 한 환자에서 두 눈을 활용한 경우가 있어 결과의 신뢰도에 영향을 줄 수 있었을 것으로 사료된다. 또한 단면연구로써 당뇨환자에서 망막신경섬유층, 신경절세포, 내망상층의 얇아짐은 확인할 수 있으나 진행속도는 예측할 수 없다는 한계가 있다. Sohn et al⁴⁹은 당뇨망막병증이 없는 당뇨환자와 초기 당뇨망막병증환자 45안을 대상으로 한 종단 연구에서 망막신경섬유층 $0.25 \mu\text{m}/\text{y}$, 신경절세포-내망상층 복합체 $0.29 \mu\text{m}/\text{y}$ 의 속도로 점진적인 두께 소실을 관찰하였다고 발표하여 본 연구의 한계점에 대한 더 나아간 연구를 보고하였다. 마지막으로 당뇨 조절 정도와 당뇨 유병기간이 신경층의 두께에 영향이 있을 수 있을 것으로 보이나 본 연구는 후향적 연구로써 분석하는 데 한계가 있어 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들의 연구결과는 임상적으로 당뇨망막병증이 나타나지 않는 초기 당뇨에 망막의 신경변성이 발생한다는 것을 확인할 수 있었으며, 특히 내망상층인 신경절세포층과 내망상층에서 두드러지게 나타난다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 외망상층의 변화는 초기 비증식당뇨망막병증으로 진행할 때까지는 유의한 두께 차이는 발생하지 않는 것으로 관찰되었다. 그러나 망막은 신경세포, 아교세포, 혈관들이 신경혈관 단위를 형성하고 있고 이들이 여러 환경에서 적응하기 때문에 혈액학적 기전과 망막신경변성이 둘 다 발생하면 서로 상호작용을 하면서 영향을 줄 수 있다는 것을 고려해야 할 것이다. 최근 OCT를 이용하여 당뇨에 따른 망막 각 층의 두께 변화에 대한 연구 결과들이 다수 보고되고 있다. 대부분의 연구들은 같은 방향의 비슷한 연구결과들을 보고하기도 하나, 때로는 서로 다른 결과들을 발표하기도 한다. 이는 환자군의 표본 차이, 연구 방법 설정의 차이, OCT 기기의 차이, 내장화된 프로그램이나 측정 방법의 차이 등 다양한 요인이 발생할 수 있을 것으로 사료되며 여러 연구결과들을 토대로 하여 향후 초기 당뇨에서 각 망막층의 변화에 대해 더 자세히 밝혀낼 수 있을 것이라 사료된다. 본 연구는 망막 전체층에 대한 개개의 망막층을 각 구역 간의 비교를 시행하였다는 점, 망막 각 층을 정량적으로 관찰하였다는 점에서 의의를 얻을 수 있다. 망막의 상측 구역이 하측구역에 비해서 손상에 더 취약하며 신경의 손상 역시 상측 구역에서 두드러진다는 점, 또한 비증식당뇨망막병증 환자군은 망막신경섬유층, 신경절세포층, 내망상층의 두께가 의미 있게 얇아진다는 것을 보여주었다.

결론적으로 빛간섭단층촬영을 이용하여 망막 각 층의 두

계를 비교한 연구에서 제2형 당뇨병을 가진 비증식당뇨망막병증군은 정상군과 비교하였을 때 망막신경섬유층, 신경절 세포층, 내망상층에서 두께가 의미 있게 얇아졌으며, 이로 인한 결과로 내망막층의 두께가 선택적으로 의미 있게 감소하였다. 또한 당뇨병망막병증이 없는 당뇨병군에서는 상측 구역에서 신경절세포층, 내망상층을 포함한 신경변성이 의미 있게 나타났다. 초기 비증식당뇨망막병증에서 내핵층, 외망상층과 외핵층, 외망막층의 의미 있는 두께 변화는 관찰되지 않았다. 그리고 비증식당뇨망막병증의 내망막층에 나타난 두께 감소가 전체망막층의 두께 감소와 거의 일치하였다. 현재 비증식당뇨망막병증에서의 치료는 당뇨병반 부중에 국한되어 있으나 당뇨병망막병증이 진단되지 않은 당뇨병환자와 초기 비증식당뇨망막병증 환자에서 망막신경변성이 진행한다는 사실을 염두에 두고 당뇨병 초기 때부터 철저한 혈당 조절에 대한 교육이 필요하며 망막 신경변성을 늦출 수 있는 다른 치료법에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 빛간섭단층촬영이 초기 당뇨병망막병증을 진단하는 데 도움을 주고 추적관찰하는 도구로서 역할을 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Group ETDRSR. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):786-806.
- 2) Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-78.
- 3) Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3143-50.
- 4) Ly A, Yee P, Vessey KA, et al. Early inner retinal astrocyte dysfunction during diabetes and development of hypoxia, retinal stress, and neuronal functional loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:9316-26.
- 5) Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1156-63.
- 6) Fletcher EL, Phipps JA, Wilkinson-Berka JL. Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes. *Clin Exp Optom* 2005;88:132-45.
- 7) Villarroel M, Ciudad A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2010;1:57-64.
- 8) Chhablani J, Rao HB, Begum VU, et al. Retinal ganglion cells thinning in eyes with nonproliferative idiopathic macular telangiectasia type 2A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1416-22.
- 9) Araie M, Saito H, Tomidokoro A, et al. Relationship between macular inner retinal layer thickness and corresponding retinal sensitivity in normal eyes inner retinal layer thickness effect on sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:7199-205.
- 10) Sabater AL, Velázquez-Villoria Á, Zapata MA, et al. Evaluation of macular retinal ganglion cell-inner plexiform layer thickness after vitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Biomed Res Int* 2014;2014:458631.
- 11) Yang JY, Kim NK, Lee YJ, et al. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy in a Korean adult population: the 2008–2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:218-24.
- 12) Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with type II diabetes: baseline characteristics of Seoul Metropolitan City-Diabetes Prevention Program (SMC-DPP) participants. *Br J Ophthalmol* 2012;96:151-5.
- 13) Qin Y, Xu G, Wang W. Dendritic abnormalities in retinal ganglion cells of three-month diabetic rats. *Curr Eye Res* 2006;31:967-74.
- 14) Kadhıbowska J, Malaguarnera L, Wąz P, Zorena K. Neurodegeneration and neuroinflammation in diabetic retinopathy: potential approaches to delay neuronal loss. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:831-9.
- 15) van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M, et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res* 2011;51:224-8.
- 16) Vujosevic S, Micera A, Bini S, et al. Aqueous humor biomarkers of Müller cell activation in diabetic eyes Müller cell activation in diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:3913-8.
- 17) Matteucci A, Gaddini L, Villa M, et al. Neuroprotection by rat Müller glia against high glucose-induced neurodegeneration through a mechanism involving ERK1/2 activation. *Exp Eye Res* 2014;125:20-9.
- 18) Faghihi H, Hajizadeh F, Hashemi H, Khabazkhoob M. Agreement of two different spectral domain optical coherence tomography instruments for retinal nerve fiber layer measurements. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9:31-7.
- 19) Liu X, Shen M, Huang S, et al. Repeatability and reproducibility of eight macular intra-retinal layer thicknesses determined by an automated segmentation algorithm using two SD-OCT instruments. *PLoS One* 2014;9:e87996.
- 20) Lee HJ, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Ganglion cell–inner plexiform layer thickness in retinal diseases: Repeatability study of spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2015;160:283-9.e1.
- 21) Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol* 2016;16:12.
- 22) Appukuttan B, Giridhar A, Gopalakrishnan M, Sivaprasad S. Normative spectral domain optical coherence tomography data on macular and retinal nerve fiber layer thickness in Indians. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:316-21.
- 23) Kang JH, Kim SA, Song WG, Yoon HS. Macular thickness changes with age in normal subjects measured by optical coherence tomography. *J Korean Ophthalmol Soc* 2004;45:592-8.
- 24) Kim CH, Jin SY, Lee YH, Chang YS. Analysis of macular layer thickness measured using spectral domain optical coherence tomography in Korean subjects. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:264-75.
- 25) Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci 1989;30:1604-11.
- 26) Kern TS, Engerman RL. Vascular lesions in diabetes are distributed non-uniformly within the retina. *Exp Eye Res* 1995;60:545-9.
- 27) Anand-Apte B, Hollyfield JG. Developmental anatomy of the retinal and choroidal vasculature. Cleveland: Elsevier Ltd., 2010; 9-15.
- 28) Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2196-203.
- 29) Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2384-91.
- 30) Talisa E, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2364-70.
- 31) Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2009;52:2633-41.
- 32) Valverde AM, Miranda S, García-Ramírez M, et al. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2013;19:47-53.
- 33) Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2014;37:893-9.
- 34) Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008;586:4401-8.
- 35) Padhy D, Rao A. Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurements by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurements. *Am J Ophthalmol* 2014;158:211.
- 36) Abu El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Geboes K. Expression of antiapoptotic and proapoptotic molecules in diabetic retinas. *Eye (Lond)* 2007;21:238-45.
- 37) Abu-El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, et al. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2760-6.
- 38) Carpineto P, Toto L, Aloia R, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2016;30:673-9.
- 39) Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2001;276:32814-21.
- 40) Fine BS, Brucker AJ. Macular edema and cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1981;92:466-81.
- 41) Murakami T, Nishijima K, Akagi T, et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1506-11.
- 42) Bandello F, Tejerina AN, Vujosevic S, et al. Retinal layer location of increased retinal thickness in eyes with subclinical and clinical macular edema in diabetes type 2. *Ophthalmic Res* 2015;54:112-7.
- 43) Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol* 2017;54:489-97.
- 44) Matsumoto H, Sato T, Kishi S. Outer nuclear layer thickness at the fovea determines visual outcomes in resolved central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:105-10.e1.
- 45) Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, et al. Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3943-54.
- 46) Otani T, Yamaguchi Y, Kishi S. Improved visualization of Henle fiber layer by changing the measurement beam angle on optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:497-501.
- 47) Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1486-92.
- 48) Ouyang Y, Walsh AC, Keane PA, et al. Different phenotypes of the appearance of the outer plexiform layer on optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2311-7.
- 49) Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:E2655-64.

= 국문초록 =

비증식당뇨망막병증을 가진 제2형 당뇨병환자에서 망막 각 층의 두께 변화

목적: 제2형 당뇨병을 가진 비증식당뇨망막병증 환자에서 빛간섭단층촬영을 이용한 망막 각 층의 두께 변화를 비교하고자 하였다.
대상과 방법: 2015년 1월부터 2016년 7월까지 정상군 39안, 비증식당뇨망막병증이 없는 당뇨군 38안, 비증식당뇨망막병증군 31안으로 총 108안을 대상으로 빛간섭단층촬영을 이용한 망막 각 층의 두께를 후향적으로 비교하였다. 각 층은 망막신경섬유층, 신경절세포층, 내망상층, 내핵층, 외망상층, 외핵층, 망막색소상피, 내망막층, 외망막층, 전체망막층으로 총 10개의 층을 대상으로 하였다. 중심와로부터 1-3 mm 직경 사이의 상측, 하측, 비측, 이측 4개의 구역을 대상으로 각 층을 비교하였다.

결과: 망막신경섬유층은 상측 구역에서만 비증식당뇨망막병증군이 정상군에 비해 두께가 얇았으며 이는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.016$). 신경절세포층과 내망상층, 내망막층은 모든 구역에서 정상군, 당뇨망막병증이 없는 당뇨군, 비증식당뇨망막병증군 순으로 두께가 감소하는 경향을 보였으며 모든 구역에서 정상군과 비증식당뇨망막병증군 사이의 통계학적 유의성이 관찰되었다. 또한 신경절세포층과 내망상층, 내망막층의 상측 구역에서 정상군과 당뇨망막병증이 없는 당뇨군 간의 두께에 의미 있는 차이를 보였다 ($p=0.026, 0.003, 0.003$). 내핵층과 외망상층과 외핵층의 합, 망막색소상피층, 외망막층의 두께는 세 군 간에 통계학적으로 유의미한 변화를 보이지 않았다. 또한 내망막층에 나타난 두께 감소 차이가 전체망막층의 두께 감소와 거의 일치하였다.

결론: 결론적으로 미세혈관 손상이 나타나기 전 초기 제2형 당뇨에서 망막신경섬유층, 신경절세포층, 내망상층을 포함한 내망막층의 망막신경변성을 확인할 수 있었다. 당뇨 초기 때부터 철저한 혈당 조절에 대한 교육이 필요하며 망막 신경변성을 늦출 수 있는 다른 치료법에 대해 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 빛간섭단층촬영이 초기 당뇨망막병증을 진단하는 데 도움을 주고 추적 관찰하는 도구로서 역할을 할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(12):1376-1387〉
