

## 당뇨망막병증 진행 정도에 따른 빛간섭단층혈관촬영술

### Optical Coherence Tomography Angiography According to Severity of Diabetic Retinopathy

윤요셉 · 우종은 · 우제문

Yo Sep Yoon, MD, Jong Eun Woo, MD, Je Moon Woo, MD, PhD

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 안과학교실

*Department of Ophthalmology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea*

**Purpose:** To evaluate the extent of macular microvascular changes in diabetic retinopathy according to progression of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography (OCTA).

**Methods:** We retrospectively analyzed 46 diabetic patients and 10 normal patients who underwent OCTA. Diabetic patients were classified as mild, moderate, severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR), and proliferative diabetic retinopathy (PDR) according to international clinical diabetic retinopathy severity classification fundus findings. OCTA was performed on a 3 × 3 mm region centered on the fovea and parafoveal areas to measure the width of the fovea avascular zone (FAZ) of the superficial and deep capillary plexuses.

**Results:** Among the control group, NPDR, and PDR, the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) of the FAZ increased with progression of diabetic retinopathy. In the SCP ( $p < 0.001$ ) and DCP ( $p < 0.001$ ), there was a significant difference in size between the NPDR and PDR groups. In the NPDR group, there were meaningful differences in SCP ( $p = 0.011$ ) and DCP ( $p = 0.038$ ) size between the moderate and severe NPDR groups.

**Conclusions:** In this study, OCTA was used to measure the FAZ, and we aimed to determine if there was a significant difference in FAZ between the NPDR and the PDR groups and between the moderate and severe NPDR groups in terms of the degree of progression of diabetic retinopathy. The results suggest that the size of the FAZ could be a marker of progression of diabetic retinopathy, and noninvasive OCTA can be used to confirm such progression.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(6):653-662

**Keywords:** Diabetic retinopathy, Foveal avascular zone, Optical coherence tomography angiography

당뇨망막병증은 시력 상실을 일으키는 대표적인 질환 중 하나로 초기에는 망막모세혈관의 기저막(basal lamina)이 두꺼워지고, 혈관주위세포가 없어지며 미세혈관류가 발생하게 되고, 점차 당뇨망막병증이 진행함에 따라 망막모세

혈관의 비관류지역이 넓어지면서 망막 신생혈관이 망막 내에서 시신경 유두 표면이나 유리체강 내로 발생하게 된다.<sup>1-3</sup> 황반 주변부에서는 망막 모세혈관의 폐쇄와 위축으로 인해 당뇨황반허혈(diabetic macular ischemia)을 유발하며 이는 당뇨망막병증의 중요 임상 양상 중 하나이다.<sup>4,5</sup>

황반의 미세혈관층은 내망막(inner retina)에 혈액을 공급하는 3가지 모세혈관 망상층으로 구성되어 있는데, 표층망막층(superficial retinal layer)은 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer)에 위치하고, 나머지 두 개의 층은 내핵층(inner nuclear layer)의 내측과 외측에 위치하여 이 층들이

■ Received: 2017. 2. 23.      ■ Revised: 2017. 5. 4.

■ Accepted: 2017. 5. 29.

■ Address reprint requests to Je Moon Woo, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Ulsan University Hospital, #877  
Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea  
Tel: 82-52-250-7177, Fax: 82-52-250-7174  
E-mail: limbus68@naver.com

함께 심부망막층(deep retinal layer)을 구성한다.<sup>6,7</sup> 임상적으로 당뇨황반하혈은 오목무혈관부위(foveal avascular zone, FAZ) 및 중심와 주변 모세혈관의 비관류 정도로 평가하며,<sup>8</sup> 현재까지 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography)이 당뇨망막병증 및 당뇨황반하혈 평가의 필수적인 검사법으로 사용되고 있으나 아직까지는 정확한 측정 방법과 명확한 평가 기준이 없어 미세 혈관 상태 및 치료 효과의 평가 방법에 대한 연구가 필요하다.<sup>9</sup>

최근 빛간섭단층혈관촬영(optical coherence tomography angiography)의 도입으로 망막 및 맥락막 혈관을 확인하고 각 층의 손상을 확인하는 연구가 활발하게 진행되고 있다.<sup>10-12</sup> 빛간섭단층혈관촬영은 표층 및 심부모세혈관층(superficial and deep capillary plexuses)을 분리하여 각각의 망막 미세순환을 볼 수 있는 새로운 비침습적 방법이며 조영제도 사용하지 않는다. 게다가 망막 혈관들과 둘러싼 조직 사이의 명암차이가 크기에 망막 미세혈관의 분할과 정량화가 가능한 장점들이 있어 최근 각광받고 있다.<sup>12,13</sup> 최근 발표된 국내 연구에 따르면 경도 비증식당뇨망막병증 환자군에서 당뇨망막병증이 없는 군에 비해 빛간섭단층혈관촬영에서 심부모세혈관층의 오목무혈관부위가 증가하여 당뇨망막병증의 초기 혈류 변화를 측정하는 데 빛간섭단층혈관촬영이 유용할 것으로 보고되었다.<sup>5</sup>

본 연구에서는 당뇨 환자에서 경도 비증식당뇨망막병증에서부터 증식당뇨망막병증에 이르기까지 다양한 정도의 당뇨망막병증을 가진 환자들을 대상으로 황반 빛간섭단층혈관촬영을 통해 당뇨망막병증의 진행 정도에 따른 표층 및 심층 황반 오목무혈관부위의 변화를 비교하고 이를 정량화하고자 하였다.

## 대상과 방법

2016년 4월 1일부터 8월 31일까지 당뇨망막병증 검진을 위해 울산대학교병원 안과 외래를 방문한 환자들 중 비증식당뇨망막병증 및 증식당뇨망막병증으로 진단받은 환자를 대상으로 후향적 의무기록조사를 시행하였고, 대조군은 당뇨 환자 중 이전에 안과적 병력이나 다른 전신질환, 시각적 증상이 없으며 안저검사 및 황반 빛간섭단층촬영검사에서 정상 소견을 보이는 환자들을 대상으로 하였다. 본 연구는 울산대학교병원 임상연구심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인(UUH 2016-10-012)을 받아 진행하였으며 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

당뇨로 진단 받고 혈당강하제를 복용하거나 인슐린으로 혈당을 조절하는 환자를 대상으로 시력검사, 안저검사 및 형광안저촬영을 시행하여 국제 임상 당뇨망막병증 중증도

분류(the international clinical diabetic retinopathy [DR] severity scale)<sup>14</sup>에 따라 당뇨망막병증이 없는 환자(no DR), 경도(mild), 중등도(moderate), 중증(severe) 비증식당뇨망막병증(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR), 증식당뇨망막병증(proliferative diabetic retinopathy, PDR) 환자로 분류하고 빛간섭단층혈관촬영을 시행하여 결과를 분석하였다.

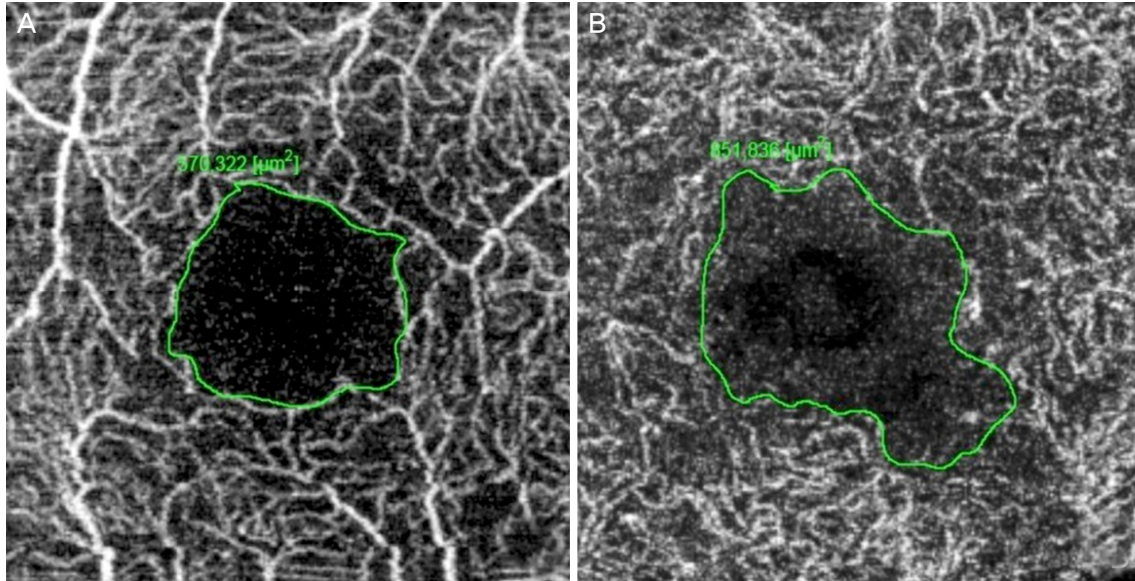
녹내장, 고도근시(refractive error > -6 diopter) 등 다른 안과적 질환을 동반한 경우, 망막혈관질환, 포도막염 및 황반질환의 과거력이 있는 경우, Lens Opacity Classification Scheme에 따른 백내장 단계가 nuclear opalescence 3 또는 nuclear color 3 이상으로 심한 백내장이나 각막 혼탁이 있어 빛간섭단층촬영이 어려운 경우, 백내장 수술 이외의 유리체절제술과 같은 안내 수술 과거력이 있는 경우, 빛간섭단층혈관촬영에서 주시가 잘되지 않아 motion artifact가 심하거나 화질이 낮아(signal strength index <50) 미세구조를 구분하기 어려운 경우와 황반부종 등을 포함한 빛간섭단층촬영에서 이상소견을 보이는 환자는 대상에서 제외하였다.

숙련된 한 명의 검사자가 빛간섭단층혈관촬영(OCT angiography, DRI OCT-1; Swept Source OCT (SS-OCT), TOPCON, Tokyo, Japan)을 시행하였고, SS-OCT Angio™ powered by OCTAR™ (version 1.17, TOPCON, Tokyo, Japan)을 통해 영상을 획득하였다. 본 연구에 사용된 빛간섭단층혈관촬영 장비는 1,050 nm의 파장을 광원으로 사용하여 초당 100,000개의 A-scan을 조사한다. 본 연구에서는 더 좋은 해상도를 얻기 위해 중심와를 중심으로 중심와부근 3 × 3 mm의 구역을 촬영하였다.

내장된 프로그램을 이용하여 자동으로 망막을 표층모세혈관층(superficial capillary plexus, SCP)과 심부모세혈관층(deep capillary plexus, DCP)으로 세분화하였다. 표층모세혈관층은 내경계막(internal limiting membrane)의 2.6 μm 아래에서 내망상층(inner plexiform layer)의 15.6 μm 아래까지로 주로 신경절세포층(ganglion cell layer)을 포함하도록 하였고, 심부모세혈관층은 내망상층의 15.6 μm 아래에서 70.2 μm 아래까지로 주로 내핵층(inner nuclear layer)을 포함하도록 하였다.

내장된 프로그램의 측정도구 measure (area)를 이용하여 표층과 심부모세혈관층의 오목무혈관부위의 면적을 직접 그려서(manual drawing) 측정하였다(Fig. 1). 오목무혈관부위는 모세혈관 네트워크의 중심보다 안으로 정의하였고 윤곽이 그려진 구역은 μm<sup>2</sup>로 자동으로 측정되었으며 이를 mm<sup>2</sup>로 변환하였다.

통계분석은 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 대조군 및 각 환자군 간의 나이,



**Figure 1.** Manual drawing of the foveal avascular zone boundary using intrinsic measure area software. (A) Example of manual drawing of 3 × 3 mm optical coherence tomography angiogram in superficial capillary plexuses in a non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) patient. (B) Example of manual drawing of 3 × 3 mm optical coherence tomography angiogram in deep capillary plexuses in a NPDR patient.

당뇨유병기간을 비교하기 위해 Mann-Whitney *U*-test를 시행하였으며, 성별과 고혈압 유병률을 비교하기 위해 Chi-square test를 시행하였다. 또 각 군 간의 빛간섭단층혈관촬영 결과를 비교분석하기 위해 Mann-Whitney *U*-test를 시행하였으며, 표층모세혈관총과 심부모세혈관총 간의 비교에는 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다.

## 결 과

당뇨망막병증 환자는 총 46명, 86안이 이 연구에 포함되었고 평균 나이는  $54.47 \pm 9.97$ 세였으며, 32명이 남자, 14명이 여자였다. 이 중 비증식당뇨망막병증 환자는 진행 정도에 따라 경도(mild)가 24안, 중등도(moderate) 22안, 중증(severe) 19안이었으며 증식성당뇨망막병증은 21안이 포함되었다. 대조군으로 당뇨 환자 중 눈에 특별한 병력이 없으며 다른 전신 질환이 없고 안저검사 및 황반 빛간섭단층촬영검사에서 정상 소견을 가진 사람의 10명 18안이 연구에 포함되었다. 이들의 평균나이는  $45.20 \pm 15.38$ 세였고 7명이 남자, 3명이 여자였다. 당뇨병의 유병기간은 당뇨망막병증이 없는 환자군이  $2.64 \pm 5.95$ 년, 비증식당뇨망막병증 환자군이  $12.59 \pm 8.88$ 년, 증식당뇨망막병증 환자군은  $13.21 \pm 5.45$ 년이였다. 또한 고혈압은 대조군에서 3명, 비증식당뇨망막병증 환자군에서 23명, 증식당뇨망막병증 환자군에서 9명이 포함되었다. 시력은 대조군에서  $0.08 \pm 0.14$  logMAR scale로 측정되었고 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.23 \pm$

$0.32$ , 증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.32 \pm 0.37$ 로 측정되어 대조군과 당뇨망막병증 환자군들 간에는 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(각각  $p=0.010$ ,  $0.001$ ) 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군 간에는 유의한 차이가 없었다( $p=0.078$ ). 안압은 세 군 간에 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 마찬가지로 비증식당뇨망막병증 환자군 내에서 중증도에 따라 경도, 중등도, 중증 비증식당뇨망막병증 세 군으로 세분화하였으며 그 결과는 Table 1과 같다. 세 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보인 것은 시력에서 경도 비증식당뇨망막병증과 중증 비증식당뇨망막병증군 간에 유의한 차이를 보였으며( $p=0.033$ ) 나머지는 모두 유의한 차이가 없었다.

빛간섭단층혈관촬영 검사 결과를 통해 비교한 표층 오목무혈관부위의 넓이는 대조군에서  $0.383 \pm 0.11$  mm<sup>2</sup>, 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.425 \pm 0.14$  mm<sup>2</sup>, 증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.517 \pm 0.12$  mm<sup>2</sup>였으며 대조군과 비증식당뇨망막병증 환자군 간에는 오목무혈관부위 넓이가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나( $p=0.530$ ) 대조군과 증식당뇨망막병증( $p<0.001$ ), 그리고 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군( $p<0.001$ ) 간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 마찬가지로 심층 오목무혈관부위 넓이 비교에서도 대조군은  $0.600 \pm 0.15$  mm<sup>2</sup>, 비증식당뇨망막병증 환자군에서는  $0.763 \pm 0.23$  mm<sup>2</sup>, 증식당뇨망막병증 환자군에서는  $1.211 \pm 0.46$  mm<sup>2</sup>로 나타나 대조군과 비증식당뇨망막병증 환자군 간에는 심층 오목무혈관부

**Table 1.** Baseline characteristics of all patients

	No DR (n = 10)	Mild (n = 12)	Moderate (n = 12)	Severe (n = 10)	NPDR (n = 34)	PDR (n = 12)	p-value*
Male (n)	7	10	8	7	25	7	0.775 <sup>†</sup> 0.778 <sup>‡</sup> 0.175 <sup>§</sup> 0.346 <sup>¶</sup> 0.457 <sup>#</sup> 0.867 <sup>**</sup>
Mean age (years)	45.20 ± 15.38	62.50 ± 4.87	58.42 ± 10.51	58.60 ± 9.00	57.68 ± 8.96	49.43 ± 9.65	0.009 <sup>†</sup> 0.385 <sup>‡</sup> 0.021 <sup>§</sup> 0.198 <sup>¶</sup> 0.254 <sup>#</sup> 0.923 <sup>**</sup>
Mean duration of DM (years)	2.64 ± 5.95	11.42 ± 8.30	13.33 ± 8.81	13.20 ± 6.70	12.59 ± 8.88	13.21 ± 5.45	0.028 <sup>†</sup> 0.016 <sup>‡</sup> 0.759 <sup>§</sup> 0.551 <sup>¶</sup> 0.456 <sup>#</sup> 0.872 <sup>**</sup>
HTN (n)	3	7	8	9	23	9	0.033 <sup>†</sup> 0.035 <sup>‡</sup> 0.634 <sup>§</sup> 0.673 <sup>¶</sup> 0.097 <sup>#</sup> 0.193 <sup>**</sup>
Visual acuity (logMAR)	0.08 ± 0.14	0.12 ± 0.14	0.23 ± 0.29	0.32 ± 0.43	0.23 ± 0.32	0.32 ± 0.37	0.010 <sup>†</sup> 0.001 <sup>‡</sup> 0.078 <sup>§</sup> 0.358 <sup>¶</sup> 0.033 <sup>#</sup> 0.224 <sup>**</sup>
IOP (mmHg)	16.22 ± 3.30	16.68 ± 2.34	16.06 ± 2.92	16.33 ± 2.51	16.34 ± 2.45	15.86 ± 2.36	0.817 <sup>†</sup> 0.705 <sup>‡</sup> 0.227 <sup>§</sup> 0.519 <sup>¶</sup> 0.863 <sup>#</sup> 0.762 <sup>**</sup>

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; IOP = intraocular pressure.

\*Mann-Whitney U-test: Mean age, Mean duration of DM, Chi-square test: Male, HTN; <sup>†</sup>Comparison between No DR and NPDR group;

<sup>‡</sup>Comparison between No DR and PDR group; <sup>§</sup>Comparison between NPDR and PDR group; <sup>¶</sup>Comparison between mild NPDR and moderate

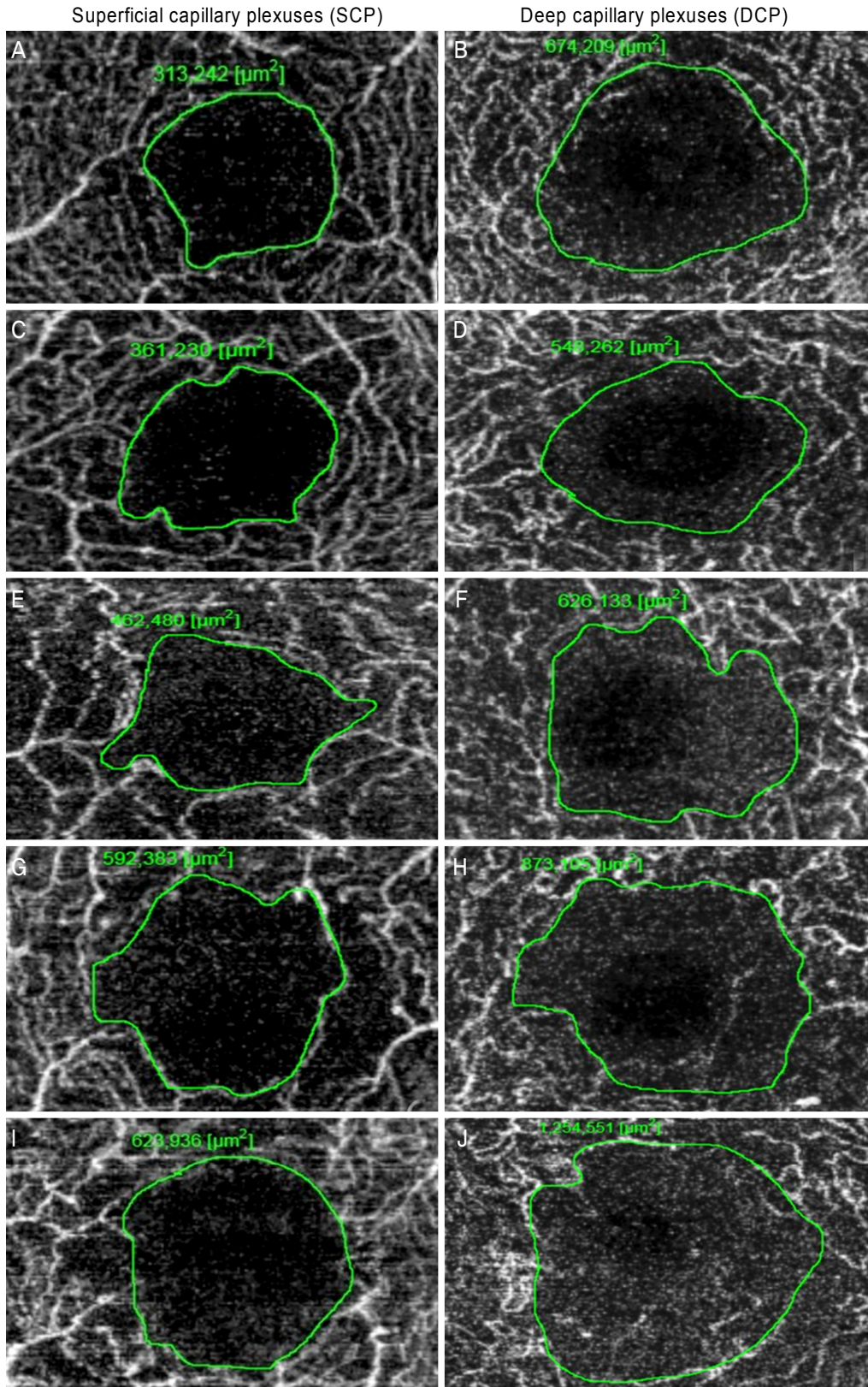
NPDR group; <sup>#</sup>Comparison between mild NPDR and severe NPDR group; <sup>\*\*</sup>Comparison between moderate NPDR and severe NPDR group.

위 넓이 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나( $p=0.052$ ) 대조군과 증식당뇨망막병증( $p<0.001$ ), 그리고 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군( $p<0.001$ ) 간에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 표층과 심층 오목무혈관 부위의 넓이의 비교는 각 군에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 2, 3).

한편 비증식당뇨망막병증의 임상 중증도에 따라 표층 및 심층 오목무혈관부위의 넓이 변화를 비교하기 위해 경도, 중등도, 중증 비증식당뇨망막병증 환자군으로 세분화하여

분석하였다. 먼저 표층 오목무혈관부위 넓이는 경도 비증식당뇨망막병증 환자군에서는  $0.364 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ , 중등도 비증식당뇨망막병증에서는  $0.393 \pm 0.11 \text{ mm}^2$ , 중증 비증식당뇨망막병증 환자군에서는  $0.542 \pm 0.15 \text{ mm}^2$ 로 측정되었으며 경도와 중등도 비증식당뇨망막병증 환자군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었으나( $p=0.470$ ) 경도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군 간에( $p=0.038$ ), 그리고 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군( $p=0.011$ ) 간에는 유의한 차이를 보였다. 마찬가지로 심층 오목무혈관부위 넓이에서





**Figure 2.** Manual drawing of the foveal avascular zone (FAZ) boundary. (A, B) FAZ of the SCP and DCP in no diabetic retinopathy patients. (C, D) FAZ of the SCP and DCP in mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) patients. (E, F) FAZ of the SCP and DCP in moderate NPDR patients. (G, H) FAZ of the SCP and DCP in severe NPDR patients. (I, J) FAZ of the SCP and DCP in proliferative diabetic retinopathy patients.

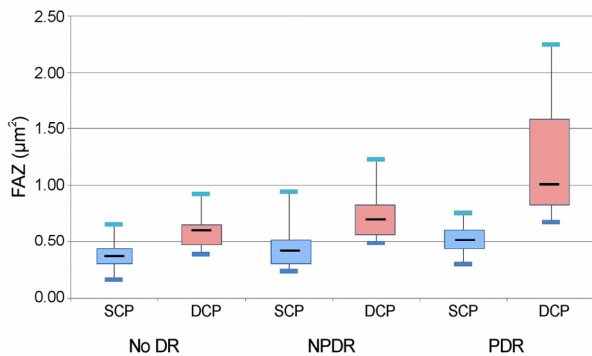
**Table 2.** Comparison of FAZ area by severity of DR

	No DR (n = 18)	Mild NPDR (n = 24)	Moderate NPDR (n = 22)	Severe NPDR (n = 19)	NPDR (n = 65)	PDR (n = 21)	p-value*
SCP (mm <sup>2</sup> )	0.383 ± 0.11	0.364 ± 0.09	0.393 ± 0.11	0.542 ± 0.15	0.425 ± 0.14	0.517 ± 0.12	0.530 <sup>†</sup> <0.001 <sup>‡</sup> <0.001 <sup>§</sup> 0.470 <sup>  </sup> 0.038 <sup>#</sup> 0.011 <sup>**</sup> 0.678 <sup>††</sup>
DCP (mm <sup>2</sup> )	0.600 ± 0.15	0.669 ± 0.13	0.675 ± 0.13	0.984 ± 0.26	0.763 ± 0.23	1.211 ± 0.46	0.052 <sup>†</sup> <0.001 <sup>‡</sup> <0.001 <sup>§</sup> 0.510 <sup>  </sup> 0.028 <sup>#</sup> 0.038 <sup>**</sup> 0.110 <sup>††</sup>
p-value**	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

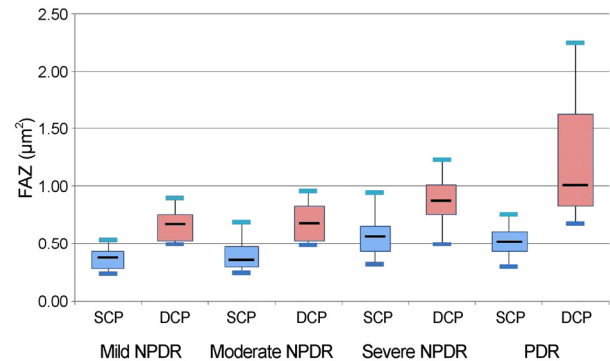
Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

FAZ = fovea avascular zone; DR = diabetic retinopathy; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; SCP = superficial capillary plexus; DCP = deep capillary plexus.

\*Mann-Whitney U-test; <sup>†</sup>Comparison between No DR and NPDR group; <sup>‡</sup>Comparison between No DR and PDR group; <sup>§</sup>Comparison between NPDR and PDR group; <sup>||</sup>Comparison between mild NPDR and moderate NPDR group; <sup>#</sup>Comparison between mild NPDR and severe NPDR group; <sup>\*\*</sup>Comparison between moderate NPDR and severe NPDR group; <sup>††</sup>Comparison between severe NPDR group and PDR group; <sup>\*\*</sup>Wilcoxon signed rank test.



**Figure 3.** Comparison of fovea avascular zone (FAZ) area between non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group and proliferative diabetic retinopathy (PDR) group. Boxplot showing the fovea avascular zone area in the superficial capillary plexuses (SCPs) and deep capillary plexuses (DCPs) in patients with no diabetic retinopathy (DR), NPDR and PDR.



**Figure 4.** Comparison of fovea avascular zone (FAZ) area according to the severity of diabetic retinopathy (DR). Boxplot showing the fovea avascular zone area in the superficial capillary plexuses (SCPs) and deep capillary plexuses (DCPs) in patients with mild, moderate, severe non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR).

도 경도 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.669 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ , 중등도 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.675 \pm 0.13 \text{ mm}^2$ , 중증 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.984 \pm 0.26 \text{ mm}^2$ 로 나타났으며 표층에서와 마찬가지로 경도와 중등도 비증식당뇨망막병증 환자군 간에는 심층 오목무혈관부위 넓이 차이가 통계적으로 유의하지 않았으나( $p=0.510$ ) 경도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군 간에( $p=0.028$ ), 그리고 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군( $p=0.038$ ) 간에는 유의

한 차이를 보였다(Table 2, Fig. 2, 4).

마지막으로 비증식당뇨망막병증 환자군 중에서도 중증 비증식당뇨망막병증 환자군과 증식당뇨망막병증 환자군 간의 표층 및 심층 오목무혈관부위의 넓이 변화를 분석하였다. 표층에서는 심한 비증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.542 \pm 0.15 \text{ mm}^2$ , 증식당뇨망막병증 환자군에서  $0.517 \pm 0.12 \text{ mm}^2$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며

( $p=0.678$ ), 심층에서도 심한 비증식당뇨망막병증 환자군은  $0.984 \pm 0.26 \text{ mm}^2$ , 증식당뇨망막병증 환자군에서는  $1.211 \pm 0.46 \text{ mm}^2$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ( $p=0.110$ , Table 2, Fig. 4).

## 고 찰

본 연구에서는 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 황반 모세혈관 네트워크의 오목무혈관부위의 넓이를 당뇨망막병증이 없는 환자 및 당뇨망막병증 환자에서 진행 정도에 따라 비교할 수 있었다. 이번 연구를 통해 황반 오목무혈관부위의 넓이는 당뇨망막병증이 진행함에 따라 증가한다는 결과를 보였고 이는 오목무혈관부위의 넓이가 당뇨망막병증의 진행 정도의 표지자가 될 수 있다는 것을 시사한다고 볼 수 있다. 기존의 전통적인 검사 방법인 형광안저조영술(fluorescein angiography) 등의 방법은 조영제를 사용하기 때문에 알레르기 반응이나 과민반응 등의 조영제 부작용을 유발할 수 있고 침습적이기 때문에 검사를 시행받는 환자들의 불편을 야기할 수 있는 단점이 있어 비침습적이고 조영제를 사용하지 않는 빛간섭단층혈관촬영술로 검사를 대체하고자 하는 연구가 활발히 진행 중이다.

안과 검사를 위해 정맥주사로 사용되는 형광안저조영술의 플루레신의 부작용으로는 흔히 오심과 구토<sup>15-18</sup>가 있으며, 드물게 심정지나 심근경색<sup>17-21</sup> 같은 심각한 부작용을 일으키기도 한다. 플루레신의 대부분은 소변을 통해 배설되는데 신기능의 장애가 있을 때 안전성은 명확히 밝혀지지 않았다.<sup>15</sup> 당뇨망막병증 환자는 당뇨병성 신병증이 동반되는 경우가 많아 형광안저조영술 시행을 결정하는 것이 안과 의사에게 어려운 과제가 될 수 있다. 더욱이 반복적으로 형광안저조영술을 시행하기가 쉽지 않다. 형광안저조영술과 달리 빛간섭단층혈관촬영술은 조영제를 사용하지 않는다는 큰 장점이 있어 환자에게 안전하게 반복적으로 검사할 수 있다. 또한 빛간섭단층혈관촬영술을 진행하는 시간은 1-2분 정도가 걸리므로 10분 이상의 시간이 소요되는 형광안저조영술에 비해 편의성도 높다. 빛간섭단층혈관촬영술은 표층과 심부층을 구분하여 3차원적으로 오목무혈관부위를 측정할 수 있지만 형광안저조영술은 2차원적이라는 한계도 있다. 또한 형광안저조영술은 백내장과 같이 매질 혼탁이 심한 경우나 형광차단으로 오목무혈관부위가 가려지면 정확한 면적측정이 어렵지만 빛간섭단층혈관조영술은 높은 투과성으로 형광차단의 영향을 적게 받아 오목무혈관부위 측정에 더욱 유리하다. 하지만 형광안저조영술은 조영제를 통해 망막혈관의 이상, 안구 내 혈류 순환 이상 등을 직접 확인할 수 있고 빛간섭단층혈관촬영술보다 더

넓은 범위를 촬영 가능하다는 장점이 있다.<sup>22</sup>

최근 빛간섭단층혈관촬영술을 통해 측정된 황반 오목무혈관부위의 넓이가 당뇨망막병증 환자군에서 증가한다는 보고들이 발표되고 있으며,<sup>23,24</sup> 국내 연구에서도 당뇨망막병증이 없는 정상 대조군과 비교하여 초기 정도 당뇨망막병증 환자군에서 황반 오목무혈관부위의 넓이 및 혈류 밀도(flow density)의 증가가 관찰되어 황반 오목무혈관부위의 확장이 진행됨을 확인하였고 당뇨망막병증의 진행 정도 평가에 유용할 것으로 보고되고 있다.<sup>5</sup> 당뇨황반하혈 평가에 있어서도 빛간섭단층혈관촬영술이 유용하며 기존 형광안저조영술을 대체할 수 있을 것이라는 보고도 있었으나,<sup>24,25</sup> 다른 연구에서는 당뇨황반하혈 평가에 있어 황반 오목무혈관부위의 넓이 단일 인자로는 형광안저조영술을 대체하기에는 부족하다는 보고도 있어<sup>26</sup> 빛간섭단층혈관촬영술에 있어 여러 측정 인자들에 대한 연구들이 진행되고 있으며 본 연구에서 사용된 황반 오목무혈관부위의 넓이 외에도 다른 연구에서는 모세혈관의 밀도(vessel density) 또는 망막 및 맥락막의 두께 측정을 통한 3차원적인 접근도 시도되고 있다.<sup>27</sup>

당뇨망막병증에서 빛간섭단층혈관촬영술은 망막 모세혈관의 각 층에서 미세동맥류, 황반 비관류 또는 허혈 및 신생혈관을 확인하는 데 유용하다. 빛간섭단층혈관촬영술을 통하여 오목무혈관부위 넓이의 증가 외에도 모세혈관의 밀도 및 분지 복잡성의 감소와 혈관 직경의 증가, 황반부 부종은 당뇨망막병증의 악화와 관련이 있음을 확인할 수 있다.<sup>28</sup> 또한 빛간섭단층혈관촬영술로 측정된 모세혈관의 밀도 및 오목무혈관부위의 넓이는 시력과 관련이 있음을 확인한 연구도 있다.<sup>29</sup> 당뇨망막병증에서 황반 부종이 있는 경우와 없는 경우를 비교하였을 때 심부모세혈관층에서 황반 부종이 있는 경우 모세혈관의 밀도가 더 낮고 오목무혈관부위의 넓이는 더 큰 것을 비교한 연구도 있다.<sup>30</sup> 이렇게 빛간섭단층혈관촬영술은 당뇨망막병증 및 망막혈관폐쇄 질환과 연관된 황반 부종의 발병기전을 이해하는 데 큰 도움을 주리라 여겨진다.

본 연구에서는 비증식당뇨망막병증에서 증식당뇨망막병증으로 진행할수록 오목무혈관부위의 넓이가 증가하는 양상을 보였는데 표층부나 심부모세혈관층 모두에서 전반적으로 당뇨망막병증의 진행 정도에 따라 오목무혈관부위가 확장되는 것은 이전의 다른 연구 결과들과 그 경향이 일치하며 비관류의 진행은 망막의 특정층에만 제한된 것이 아님을 암시하고 있다.<sup>31</sup> 다른 연구들에 따르면 오목무혈관부위의 확장은 표층에서보다 심층에서 더 큰 영향을 받는다는 보고들도 있다. 이를 뒷받침할 만한 결과가 망막정맥폐쇄 환자를 대상으로 빛간섭단층혈관촬영술로 연구한 결과

에서도 나타났는데 Coscas et al<sup>32</sup>은 망막정맥폐쇄환자에서 혈류변화에 의한 망막미세구조의 변화는 표층모세혈관층보다 심부모세혈관층에서 취약한 것으로 보고하였으며<sup>31</sup>, Ji and Kim<sup>5</sup>의 국내 연구에서도 당뇨망막병증 연구에서 표층모세혈관층에서는 정상 대조군과 비교하여 황반 오목무혈관부위의 넓이 차이가 없었으나 심부모세혈관층에서는 유의한 차이가 있는 것으로 보고되었다.<sup>5</sup> 아직까지 당뇨망막병증의 발생기전에 대한 여러 이론들이 있으나 확립되지 않았으며 특히 초기 당뇨망막병증에 있어서 모세혈관의 변화에 대해서는 알려진 바가 없어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 비록 대상 환자 수가 적고 후향적 분석이라는 한계로 인해 환자들의 진단 시기가 달라 당뇨병의 유병기간을 일정하고 정확하게 파악하는 데 제한이 있어 당뇨병의 유병기간과 오목무혈관부위의 넓이 증가 간의 선형 관련성을 통계적으로 입증하지는 못했지만 비증식당뇨망막병증에서 증식당뇨망막병증으로 진행할수록 오목무혈관부위의 넓이는 분명히 증가하였으며 그 차이는 표층에서보다 심층에서 더욱 현저히 증가하는 양상을 보였다(Fig. 3, 4). 따라서 당뇨망막병증에서 황반 오목무혈관부위의 확장은 표층 및 심부모세혈관층 모두에서 영향을 받으나 심층부에서 더 큰 영향을 받는 것으로 생각된다.

또한 주목할 만한 것은 비증식당뇨망막병증 환자군 내에서 중등도 비증식당뇨망막병증과 중증 비증식당뇨망막병증 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있다는 점이다. 경도 비증식당뇨망막병증과 중등도 비증식당뇨망막병증 환자군 간에는 표층 및 심층 오목무혈관부위의 넓이에 있어 유의한 차이를 보이지 않았으며(표층  $p=0.470$ , 심층  $p=0.510$ ) 중증 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군 간에도 유의한 차이를 보이지 않았다(표층  $p=0.678$ , 심층  $p=0.110$ ). 비증식당뇨망막병증을 세분화하였을 때 오직 중등도 비증식당뇨망막병증과 중증 당뇨망막병증 환자군 사이에서만 표층 및 심층 오목무혈관부위의 넓이가 유의한 차이를 보였으며(표층  $p=0.011$ , 심층  $p=0.038$ ), 이것은 임상적으로 중증 비증식당뇨망막병증이 증식당뇨망막병증과 더 유사한 양상을 보일 수 있음을 의미할 수 있다. 기존 비증식당뇨망막병증의 분류에 있어서 중증, 즉 심한(severe) 비증식당뇨망막병증을 다시 매우 심한(very severe) 비증식당뇨망막병증으로 세분화하는 것도 결국 증식당뇨망막병증으로 진행되는 양상을 예측하고 치료 시기를 결정하는데 있어 임상적으로 중요하기 때문임을 고려할 때 본 연구 결과는 시사하는 바가 크다고 생각된다. 즉 표층 및 심층 오목무혈관부위의 확장은 중증 비증식당뇨망막병증부터는 임상적으로 증식당뇨망막병증에 가까울 수 있을 것으로 추측할 수 있다. 본 연구에서 비증식당뇨망막병증 환자군을

세분화했을 때 각 군별 대상 환자수가 부족하여 통계 방법에 있어 비모수적인 방법을 사용하긴 하였으나 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증에서만 유의한 차이를 보인 것은 의미가 있다고 생각되며 추가적인 대규모의 연구가 반드시 필요하다고 사료된다. 이를 통해 안저소견에 의해 당뇨망막병증의 중증도를 분류하고 치료 시기나 예후 평가 등을 고려하던 기존 방법에서 추후 빛간섭단층촬영술을 통한 검사 방법의 발전으로 표층 및 심층 오목무혈관 부위의 넓이를 측정하여 당뇨망막병증 및 당뇨황반하혈의 진행 정도를 진단하고 이를 통해 치료 시기 및 예후 평가를 좀 더 조기에 정확하게 하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구의 제한점은 대상 환자 수가 적고 후향적 분석이었다는 점, 그리고 환자들에게서 한 번의 빛간섭단층촬영 촬영을 통하여 나온 결과를 통해 오목무혈관부위를 측정하였다는 점 등이다. 또한 빛간섭단층촬영촬영술의 영상 분석 시에 표층 및 심부모세혈관층으로 세분화가 제대로 되지 않거나 투사효과(projection artifacts)에 의해 표층모세혈관층의 혈관이 심부모세혈관층의 혈관으로 나타나 오목무혈관부위의 경계를 정확히 설정할 수 없는 제한점도 있었다. 이는 향후 망막을 각 층별로 정교하게 세분화할 수 있는 기술의 발전 및 투사효과를 배제시키는 소프트웨어의 발전을 통해 보완될 수 있을 것이다.

결론적으로 빛간섭단층촬영촬영술을 이용하여 당뇨망막병증 진행 정도에 따라 표층 및 심부모세혈관층에서 오목무혈관부위의 넓이를 확인할 수 있었고 당뇨망막병증 진행 정도에 따라 표층 및 심층에서 오목무혈관부위의 넓이는 증가하며 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군 간에, 그리고 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군 간에 표층 및 심층 오목무혈관부위 넓이는 유의한 차이를 보였다.

## REFERENCES

- 1) Varma R, Bressler NM, Doan QV, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1334-40.
- 2) Choi CW, Lee SJ, Kang HR, Yang YS. The change of microaneurysm in diabetic retinopathy patients who undergo intravitreal avastin (bevacizumab) injection. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014; 55:1481-6.
- 3) Chey JH, Park JM. Retinal vascular caliber changes in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation and additvd bevacizumab injections. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:917-23.
- 4) 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.
- 5) Ji B, Kim HC. Foveal microvascular changes based on optical co-



- herence tomography angiography in mild nonproliferative diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1723-30.
- 6) Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3907-13.
- 7) Snodderly DM, Weinhaus RS. Retinal vasculature of the fovea of the squirrel monkey saimiri sciureus: three-dimensional architecture, visual screening, and relationships to the neuronal layers. *J Comp Neurol* 1990;297:145-63.
- 8) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al. Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retinal laser doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6729-34.
- 9) Wiley HE, Ferris FL. Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Ryan SJ, Sadda S, Hinton D, eds. *Retina*, 5th ed. London: Elsevier Saunders, 2013; v. 2. chap. 2.
- 10) de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2015;122:1228-38.
- 11) Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35:2196-203.
- 12) Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:45-50.
- 13) Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012;20:4710-25.
- 14) Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-82.
- 15) Stein MR, Parker CW. Reactions following intravenous fluorescein. *Am J Ophthalmol* 1971;72:861-8.
- 16) Karhunen u, Raitta C, Kala R. Adverse reactions to fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986;64:282-6.
- 17) Lipson BK, Yannuzzi LA. Complication of intravenous fluorescein injections. *Int Ophthalmol Clin* 1989;29:200-5.
- 18) Amalric P, Biau C, Fénies MT. Incidents and accidents during fluorescein angiography. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1968;68:968-73.
- 19) Deglin SM, Deglin EA, Chung EK. Acute myocardial infarction following fluorescein angiography. *Heart Lung* 1977;6:505-9.
- 20) Cunningham EE, Balu V. Cardiac arrest following fluorescein angiography. *JAMA* 1979;242:2431.
- 21) Wons J, Pfau M, Wirth MA, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2016;235:195-202.
- 22) de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015;1:5. eCollection 2015.
- 23) 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.
- 24) Garcia JM, Lima TT, Louzada RN, et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography. *J Ophthalmol* 2016; 2016:3989310.
- 25) Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35:2371-6.
- 26) Dmuchowska DA, Krasnicki P, Mariak Z. Can optical coherence tomography replace fluorescein angiography in detection of ischemic diabetic maculopathy? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:731-8.
- 27) Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:190-6.
- 28) Falavarjani KG, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *J Curr Ophthalmol* 2017;29:1-4.
- 29) Samara WA, Shahlaee A, Adam MK, et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology* 2017;124:235-44.
- 30) Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology* 2016;123:2368-75.
- 31) de Carlo TE, 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.
- 32) 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.

= 국문초록 =

## 당뇨망막병증 진행 정도에 따른 빛간섭단층혈관촬영술

**목적:** 빛간섭단층혈관촬영술을 이용하여 당뇨 환자에서 당뇨망막병증 진행 정도에 따른 황반부 미세혈관의 변화 차이를 황반부 오목무혈관부위의 넓이 비교를 통해 분석하고자 하였다.

**대상과 방법:** 빛간섭단층혈관촬영술을 시행한 당뇨 환자 46명, 정상인 10명을 후향적으로 분석하였다. 당뇨 환자는 안저소견에 따른 국제 임상 당뇨망막병증 중증도 분류에 따라 경도, 중등도, 중증 비증식당뇨망막병증 및 증식당뇨망막병증으로 분류하였다. 빛간섭단층혈관촬영술은 중심와를 중심으로  $3 \times 3$  mm 범위를 촬영하여 표층 및 심부모세혈관층의 오목무혈관부위 넓이를 측정하였다.

**결과:** 대조군, 비증식당뇨망막병증, 증식당뇨망막병증 세 군 간 표층 및 심층 오목무혈관부위 넓이는 당뇨망막병증의 진행 정도에 따라 증가하였으며 표층( $p<0.001$ ) 및 심층( $p<0.001$ )에서 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군 간에 유의한 차이가 있었다. 또한 비증식당뇨망막병증 내에서는 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증군 간에 표층( $p=0.011$ ) 및 심층( $p=0.038$ )에서 유의한 차이를 보였다.

**결론:** 빛간섭단층혈관촬영술을 통하여 오목무혈관부위의 넓이를 측정할 수 있었고, 당뇨망막병증 진행 정도에 따라 오목무혈관부위의 넓이가 증가함을 확인하였다. 본 연구에서는 비증식당뇨망막병증과 증식당뇨망막병증 환자군 간에, 그리고 중등도와 중증 비증식당뇨망막병증 환자군 간에 표층 및 심층 오목무혈관부위 넓이 비교에서 유의한 차이를 보였다. 이는 오목무혈관부위의 넓이가 당뇨망막병증의 진행 정도의 표지자가 될 수 있다는 것을 시사하며, 비침습적인 빛간섭단층혈관촬영술이 당뇨망막병증의 진행 여부 확인에 유용하게 사용될 수 있다.

〈대한안과학회지 2017;58(6):653-662〉