

개방각녹내장에서 야간혈압하강, 경동맥혈류저하, 뇌의 허혈성 변화가 녹내장 진행에 미치는 영향

서홍웅 · 진상욱 · 노세현

동아대학교 의과대학 안과학교실

목적: 목표 안압 이하로 안압이 일정하게 유지되는 개방각 녹내장 환자에서 야간 혈압 하강, 경동맥 혈류 저하, 그리고 뇌의 허혈성 변화가 녹내장의 진행에 미치는 영향에 대해 알아보고자 했다.

대상과 방법: 24시간 활동 혈압 측정, 경동맥 색조 도플러 조영술, 뇌 자기 공명 영상 촬영을 시행한 개방각 녹내장 환자 74명(148안)을 대상으로 야간 혈압 하강 유무, 경동맥 혈류 저하, 뇌의 허혈성 변화가 시야 결손의 진행에 미치는 영향을 살펴보았다.

결과: 야간 혈압 하강이 있는 정상 안압 녹내장, 원발성 개방각 녹내장에서 녹내장성 시야 결손의 진행이 야간 혈압 하강이 없는 경우에 비해 유의하게 높게 나타났으며(정상 안압 녹내장: p -value 0.007; 원발성 개방각 녹내장: p -value 0.006), 정상 안압 녹내장에서 경동맥의 혈류저하와 뇌의 허혈성 변화가 있는 경우 녹내장성 시야 결손 진행이 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 높게 나타났다(경동맥 색조 도플러 조영술: p -value 0.001; 뇌 자기 공명 영상 촬영: p -value 0.001). 하지만 원발성 개방각 녹내장에서는 통계적인 유의성을 발견하지 못했다.

결론: 목표 안압 이하로 안압이 일정하게 유지됨에도 불구하고 녹내장의 진행을 보이는 개방각 녹내장 환자에서 24시간 활동 혈압 측정, 경동맥 색조 도플러 조영술, 뇌 자기 공명 영상 촬영을 검사함으로써 허혈성 기전으로 인한 녹내장 진행 원인을 파악할 수 있으며, 녹내장의 진단, 경과 관찰 및 치료에 다양하게 활용할 수 있는 참고 자료가 될 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2013;54(9):1386-1394〉

녹내장은 특징적인 시신경 손상과 이에 따른 시야 장애가 서서히 진행되는 시신경병증이다.¹ 녹내장의 병인은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나 안압 상승이 녹내장의 중요한 위험인자로 알려졌다.² 하지만 일부 녹내장 특히 정상 안압 녹내장(normal tension glaucoma, NTG)에서 안압이 정상범위를 유지함에도 불구하고 녹내장성 시신경 손상과 시야결손이 진행된다는 연구들이 보고되고 있어 안압 이외의 다른 위험인자가 녹내장의 진행에 영향을 미친다는 이론이 제시되고 있다.^{3,4}

녹내장성 시야 결손의 진행과 관련된 위험인자는 높은 안압에 의한 기계적 손상과 안혈류의 감소에서 기인한 허혈성 기전으로 나눌 수 있다. 이러한 허혈성 손상 기전에

영향을 미치는 요인을 다시 전신적 요인과 국소적 요인으로 나누어 생각해 볼 수 있다. 전신적 요인으로는 야간 혈압의 하강(nocturnal hypotension), 혈관 경련(vasospasm), 혈압(blood pressure), 안관류압(ocular perfusion pressure), 뇌 및 심혈관허혈(cerebrovascular ischemia, cardiovascular ischemia) 수면 무호흡증(sleep apnea), 자가면역질환(autoimmune disease)과 비정상적인 혈관의 자가조절기능의 상실(vascular dysregulation) 등이 있고, 국소적 요인으로는 안압(intraocular pressure), 시신경 출혈(disc hemorrhage), 시신경유두주위 위축(peripapillary atrophy), 맥락막 경화(choroidal sclerosis) 등이 있다.⁵⁻¹⁰ 목표 안압 이하로 안압이 유지되는데도 불구하고 NTG와 POAG에서 시신경의 병변과 시야 결손이 진행할 수 있다.¹¹ 이는 목표 안압 이하로 조절되고 있는 녹내장 환자에서 안압 이외에 말초혈관의 조절 능력의 상실에 의한 혈류량의 감소가 시신경으로의 부적절한 혈류와 산소 공급의 부족을 야기하고 결국에는 시신경의 허혈성 변화를 일으켜 녹내장을 진행시킬 수 있음을 의미한다. 또한 목표 안압 이하로 조절되는 녹내장에서 시신경 손상과 시야 결손이 진행되는 것이 높은 안압에 의하여 축삭질 이동을 차단하여 시신경 손상을 초래한다는 기계적 이론과 더불어 시신경의 안관류압이

■ Received: 2013. 2. 15. ■ Revised: 2013. 3. 29.
■ Accepted: 2013. 6. 25.
■ Address reprint requests to Sae Heun Rho, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center, #26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: shrho@donga.ac.kr

* This study was presented as a poster at the 103th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2010.

* This study has been supported by the Dong-A University Research Fund.

감소하면서 허혈성 손상을 초래한다는 허혈성 이론이 동시에 작용함을 알 수 있다.¹²

24시간 활동 혈압 측정(24 hrs ambulatory blood pressure monitoring, 24 hrs ABPM)은 허혈성 이론에서 시신경의 혈액공급의 기준이 되는 안관류압에 영향을 미치는 평균동맥압을 측정하는 주요한 방법으로 이를 통하여 하루 중 변화하는 평균동맥압 뿐만 아니라 혈압, 야간 혈압 하강(nocturnal dip)을 측정하여 시신경으로의 혈류 공급을 간접적으로 판단할 수 있으며,¹³⁻¹⁵ 이전 여러 연구에서 24 hrs ABPM 측정결과와 녹내장 진행과의 상관관계에 대해 보고되어졌다.¹⁶⁻¹⁸

전신적인 혈류역학적 변화에 의한 시신경의 부적절한 혈류 공급을 측정하기 위한 또 다른 방법으로 알려져 있는 경동맥 색조 도플러 조영술(carotid artery color doppler ultrasonography, CAD)은 비침습적이고 통증이 없으며 여러 번 측정이 가능한 영상조영술이며,^{19,20} 여러 연구에서 색조 도플러 조영술(color doppler imaging)을 통한 구후 혈류역동학적 변화의 측정을 통해 구후 혈류역동학적 변화가 녹내장을 악화시킨다는 결과를 보고하였다.²¹⁻²⁵

뇌 자기 공명 영상 촬영(Brain MRI)은 뇌실질에서부터 뇌혈관에 이르기까지 다양한 병적인 정보를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 혈역동학에 대한 정보를 함께 제공하여 알츠하이머질환에서 뇌혈류량 측정을 위한 연구 등 다양한 뇌 허혈성 질환의 연구에 사용되어지고 있는 영상진단기구이며,²⁶⁻²⁹ 이를 이용하여 녹내장 진행과의 연관성도 여러 연구를 통해 보고되어지고 있다.^{30,31}

이에 저자들은 NTG 및 POAG 환자에서 24 hrs ABPM, CAD, Brain MRI를 통하여 시신경의 혈류 공급을 간접적으로 측정하여 녹내장 진행의 위험인자로서 시신경의 부적절한 혈류 공급이 어떻게 영향을 끼치는지에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년부터 2010년까지 본원에서 OAG로 진단받고 경과 관찰 중인 녹내장 환자의 의무 기록을 후향적으로 조사하여 이 중 추적 관찰 기간이 2년 이상이며, 이 기간 동안 목표 안압이 유지되고 최소 5회 이상 시야 검사를 실시하였으며, 24 hrs ABPM을 검사한 환자 중 CAD, Brain MRI를 1회 이상 측정한 환자 74명(148안)을 대상으로 하였다. 치료를 통해 기저 안압에 비해 30% 이상 감소된 안압을 목표 안압으로 정하였다.³² NTG 환자는 52명(104안), POAG 환자는 22명(44안)이었으며, 평균 나이는 NTG는 50.4세, POAG는 53.6세였다(Table 1). 녹내장 이외의 시력이나 시야에 영향을 끼칠 수 있는 안과 질환을 이미 진단받았거나 경과 관찰 중 진단받은 경우, 백내장 수술 등 눈 수술의 병력이 있거나 경과 관찰 중 받은 환자, 경과 관찰 기간 동안 안압 측정 시간이 제대로 기록되어 있는 않은 환자, 정기적으로 외래를 방문하지 못한 환자는 대상에서 제외하였다. 안압 검사는 낮 시간에 한 명의 동일 검사자가 골드만 압평 안압계를 이용하여 3회 측정한 평균치를 사용하였으며, 시야검사는 자동시야검사(Humphrey field analyzer, C24-2 Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) standard program, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 적어도 2년 이상 경과 관찰한 환자 중 최소 6개월 간격으로 4회 이상 시행하였으며, the Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) method를 이용하여 AGIS score상 적어도 2 unit 이상의 감소가 있거나 mean deviation (MD)이 2 dB 이상의 감소가 있을 때를 시야 결손의 진행이라고 정의하였다.^{33,34} 또한 시야 검사 결과를 잘못 해석하지 않기 위해서 거짓 양성반응(false positive response)이나 거짓 음성반응(false negative response)이 33%를 넘거나 주시실폐(fixation

Table 1. Demographics of patients in NTG and POAG

	NTG	POAG	p-value
M:F (n)	23:29	10:12	0.571*
Mean age (years)	50.4 ± 10.87	53.6 ± 12.82	0.546†
Mean IOP (mm Hg)	11.78 ± 1.97	16.35 ± 2.52	0.278†
Mean deviation of visual field (dB)	-9.7 ± 5.9	-6.8 ± 5.2	0.194†
Pattern standard deviation of visual field (dB)	-9.8 ± 4.3	-7.2 ± 4.3	0.214†
Mean nocturnal dip of SBP (%)	7.26 ± 4.32	7.42 ± 5.16	0.328†
Mean nocturnal dip of DBP (%)	8.68 ± 5.73	9.12 ± 6.14	0.274†
Abnormal brain MRI (n)	16	11	0.348*
Abnormal CAD (n)	18	12	0.317*

Values are presented as mean ± SD.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; IOP = intraocular pressure; CAD = carotid artery color Doppler U/S.

*Pearson chi-square test; †Student t-test.

loss)가 20% 이상일 때에는 검사의 신뢰도가 낮다고 판단하여 해당 시야 검사 결과를 분석에서 제외하였다. NTG군에서의 안압은 11.78 ± 1.97 mmHg이며, POAG군에서의 안압은 16.35 ± 2.52 mmHg였다. 자동시야검사 결과는 NTG군의 평균 MD가 -9.7 ± 5.9 dB, PSD가 9.8 ± 4.3 dB이며, POAG는 평균 MD가 -6.8 ± 5.2 dB, PSD는 7.2 ± 4.3 dB였다(Table 1).

24 hrs ABPM은 전자혈압계인 24시간 활동 혈압 측정기(TONOPORT V. GM Medical System, Germany)를 이용하여 비우세완(non-dominant arm)에서 측정하였다. 주간 혈압(오전 7시-오후 10시)은 30분 간격으로, 야간 혈압(오후 10시-오전 7시)은 1시간 간격으로 측정하였다. SBP, DBP, HR, MAP를 측정하여 최고치, 최저치, 평균치를 조사하였으며, 야간혈압하강(nocturnal dip)은 주간 혈압의 평균치에 비하여 야간 혈압의 평균치가 얼마나 감소

하는가를 나타낸 것으로, 다음의 식으로 구한다.³⁵⁻³⁷

$$\text{Nocturnal dip} = (\text{Average of day time blood pressure} - \text{Average of night time blood pressure}) / \text{Average of day time blood pressure} \times 100$$

위의 식을 바탕으로 야간혈압저하(nocturnal dip)가 10% 미만인 경우를 non-dipper, 10% 이상인 경우를 dipper로 정의하였다.^{38,39}

CAD 결과에서 총경동맥 내중막 두께가 커지고 경동맥 내부에 죽종이 발견되어 협착이 나타나는 경우를 이상 소견으로 정의하였으며(Fig. 1), brain MRI 결과에서는 white matter, gray matter, basal ganglia, brain stem에 patchy high signal들이 T2 강조영상 및 FLAIR sequence에서 관찰되어 만성허혈성변화(chronic ischemic change)와 뇌위축 소견을 보이는 것을 이상 소견으로 정의하였다(Fig. 2).³¹

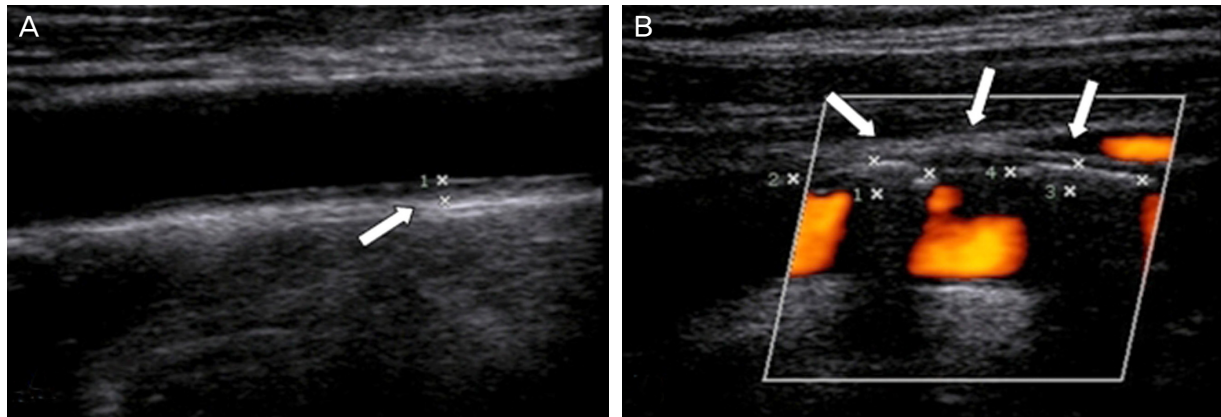


Figure 1. Abnormal findings of CAD. (A) Increased intima-media thickness in left common carotid artery (white arrow). (B) Multiple atheromas in left internal carotid artery (white arrows).

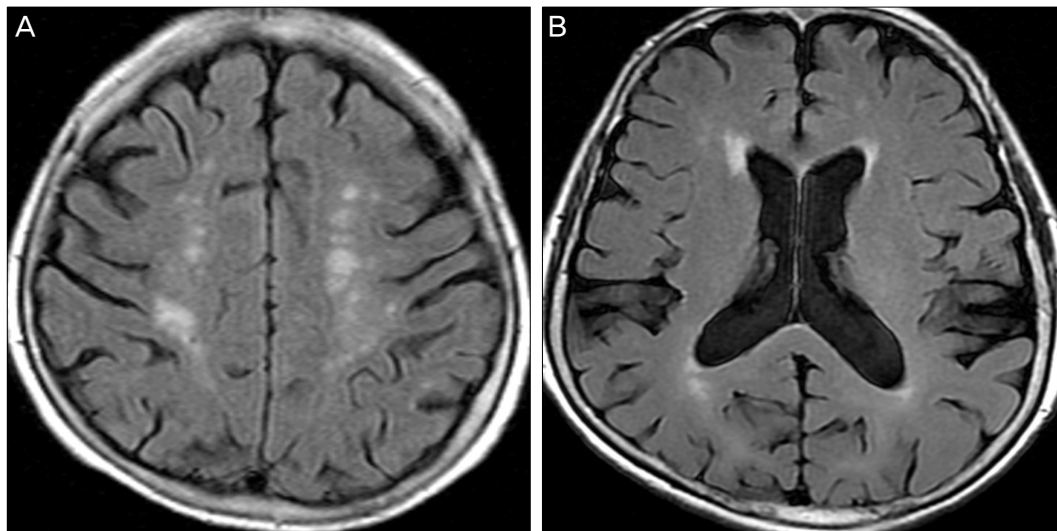


Figure 2. Abnormal findings of brain MRI. (A) Chronic ischemic change deep white matter, basal ganglia. (B) Brain atrophy. widening of the sulci, thinning of the corpus callosum, enlargement of the lateral ventricles.

위의 검사 내용을 근거로 dipper 유무, 경동맥 혈류 저하, 뇌허혈성 변화가 시야결손 진행에 미치는 영향을 조사하였다. Chi square test와 Fisher's exact test를 이용하여 시야결손 진행과 dipper, CAD, Brain MRI 결과의 이상유무를 비교하였다. 통계는 SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) 프로그램을 사용하였고 $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

24 hrs ABPM을 통해 OAG군에서 야간혈압하강을 보인 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 38안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 22안이었다. 또한 야간혈압하강을 보이지 않은 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 28안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 60안이었다. 이는 통계적으로 유의한 상관성을 나타내었다($p=0.000$). 이를 근거로 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 relative risk를 살펴보았을 때, OAG군에서 야간혈압하강이 있는 경우 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 1.99배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 2).

이를 NTG와 POAG와 나누어서 비교하면 NTG, POAG 두 군 모두에서 야간혈압하강과 시야진행과의 관계에서 통계적으로 의미있는 결과를 보였으며(NTG: $p=0.007$, POAG: $p=0.006$) 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 rel-

ative risk를 살펴보았을 때, 뇌의 허혈성 변화가 있는 NTG 환자에서 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 1.74배 높았으며 POAG환자에서는 2.92배 높았고 이는 통계적으로 유의하였다(Table 2).

CAD에서 정상소견을 보인 군의 수축기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $14.19 \pm 4.40\%$, 이완기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $14.56 \pm 4.21\%$ 였으며, 경동맥 혈류 저하를 보인 군에서의 수축기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $13.77 \pm 4.73\%$, 이완기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $16.16 \pm 4.74\%$ 였다. CAD와 야간혈압하강과의 관계에서는 통계적인 유의성을 보여주지는 않았다(SBP: $p=0.582$, DBP: $p=0.224$)(Table 3).

CAD와 시야결손의 진행과의 관계를 비교 분석하였다. OAG군에서는 CAD에서 경동맥혈류저하 소견을 보인 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 24안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 16안이었다. CAD가 정상인 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 16안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 48안이었다. 이는 통계적으로 유의한 상관성을 나타내었다($p=0.000$). 이를 근거로 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 relative risk를 살펴보았을 때, OAG군에서 경동맥혈류저하소견이 있는 OAG환자에서 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 2.40배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 4).

이를 NTG와 POAG로 나누어서 비교하면 NTG에서는 경

Table 2. Association of Nocturnal dip and V/F progression in OAG & NTG & POAG

	V/F progression		p-value*	Chi-square test	
	Yes	No		Odd ratio	Relative risk
OAG			0.000		
Dipper	38	22		3.701	1.990
Non-dipper	28	60		(CI†: 1.855-7.384)	(CI†: 1.387-2.857)
NTG			0.007		
Dipper	28	16		3.023	1.736
Non-dipper	22	38		(CI†: 1.347-6.782)	(CI†: 1.163-2.591)
POAG			0.006		
Dipper	10	6		6.111	2.917
Non-dipper	6	22		(CI†: 1.574-23.719)	(CI†: 1.305-6.520)

V/F = visual field; OAG = open angle glaucoma; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma.

*Statistical significance: $p < 0.05$; †Confidence interval, CI was calculated at 95 percentile.

Table 3. Association of CAD findings and Nocturnal dip in NTG & POAG

	Abnormal CAD findings	Normal CAD findings	p-value*
The mean of nocturnal dip of SBP (%)	13.77 ± 4.73	14.19 ± 4.40	0.582
The mean of nocturnal dip of DBP (%)	16.16 ± 4.74	14.56 ± 4.21	0.224

Values are presented as mean \pm SD.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; CAD = carotid artery color Doppler U/S.

*Student t-test, statistical significance: $p < 0.05$.

동맥혈류저하 소견과 시야진행과의 관계에서 통계적으로 의미있는 결과를 보였으나($p=0.001$) POAG에서는 통계적인 유의성을 발견하지 못하였다($p=0.211$). 또한 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 relative risk를 살펴보았을 때, 경동맥혈류저하 소견을 가진 NTG환자에서 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 2.50배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 4).

Brain MRI에서 정상소견을 보인 군의 수축기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $13.90 \pm 4.36\%$, 이완기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $15.48 \pm 4.56\%$ 였으며 뇌의 허혈성 변화를 나타낸 군에서의 수축기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $14.50 \pm 4.68\%$, 이완기 혈압의 야간혈압하강의 평균값은 $15.42 \pm 4.49\%$ 였다. Brain MRI 결과와 야간혈

압하강과의 관계에서 통계적인 유의성을 보여주지는 않았다(SBP: $p=0.627$, DBP: $p=0.841$)(Table 5).

Brain MRI와 시야결손의 진행과의 관계도 각 군간 비교 분석하였다. OAG군에서는 brain MRI에서 허혈성 변화 소견을 보인 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 26안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 20안이였다. Brain MRI가 정상인 환자에서 시야결손이 진행된 경우는 18안이었으며 시야결손이 진행되지 않은 경우는 56안이였다. 이는 통계적으로 유의한 상관성을 나타내었다($p=0.000$). 이를 근거로 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 relative risk를 살펴보았을 때, OAG군에서 뇌의 허혈성 변화가 있는 OAG환자에서 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 2.32배 높았으며 이는 통계

Table 4. Association of CAD findings and V/F progression in OAG & NTG & POAG

	V/F progression		p-value	Chi-square test	
	Yes	No		Odd ratio	Relative risk
OAG			0.000*		
Abnormal CAD	24	16		4.500	2.400
Normal CAD	16	48		(CI†: 1.926-10.515)	(CI†: 1.464-3.933)
NTG			0.001*		
Abnormal CAD	18	12		4.750	2.500
Normal CAD	12	38		(CI†: 1.788-12.620)	(CI†: 1.409-4.435)
POAG			0.211‡		
Abnormal CAD	6	4		3.750	2.100
Normal CAD	4	10		(CI†: 0.674-20.861)	(CI†: 0.796-5.543)

V/F = visual field; OAG = open angle glaucoma; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; CAD = Carotid artery color Doppler U/S.

*Statistical significance: $p < 0.05$; †Confidence interval, CI was calculated at 95 percentile; ‡Fisher's exact test, statistical significance: $p < 0.05$.

Table 5. Association of brain MRI findings and Nocturnal dip in NTG & POAG

	Abnormal brain MRI findings	Normal brain MRI findings	p-value*
The mean of nocturnal dip of SBP (%)	14.50 ± 4.68	13.90 ± 4.36	0.627
The mean of nocturnal dip of DBP (%)	15.42 ± 4.49	15.48 ± 4.56	0.841

Values are presented as mean \pm SD.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

*Student t-test, statistical significance: $p < 0.05$.

Table 6. Association of brain MRI findings and V/F progression in OAG & NTG & POAG

	V/F progression		p-value	Chi-square test	
	Yes	No		Odd ratio	Relative risk
OAG			0.000*		
Abnormal brain MRI	26	20		4.044	2.324
Normal brain MRI	18	56		(CI†: 1.838-8.899)	(CI†: 1.445-3.737)
NTG			0.001*		
Abnormal brain MRI	16	10		5.029	2.549
Normal brain MRI	14	44		(CI†: 1.863-13.573)	(CI†: 1.474-4.411)
POAG			0.176‡		
Abnormal brain MRI	10	10		3.000	2.000
Normal brain MRI	4	12		(CI†: 0.717-12.553)	(CI†: 0.769-5.198)

V/F = visual field; OAG = open angle glaucoma; NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma.

*Statistical significance: $p < 0.05$; †Confidence interval, CI was calculated at 95 percentile; ‡Fisher's exact test, statistical significance: $p < 0.05$.

적으로 유의하였다(Table 6).

이를 NTG와 POAG와 나누어서 비교하면 NTG에서는 brain MRI와 시야진행과의 관계에서 통계적으로 의미있는 결과를 보였으나($p=0.001$) POAG에서는 통계적인 유의성을 발견하지 못하였다($p=0.176$). 또한 신뢰구간(confidence interval, CI) 95%에서 relative risk를 살펴보았을 때, 뇌의 허혈성 변화가 있는 NTG환자에서 녹내장성 시야 결손 진행의 위험성은 그렇지 않은 경우에 비해 2.00배 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다(Table 6).

고 찰

녹내장 환자의 진행되는 시신경 손상과 시야결손을 설명하는 기전으로 안압 상승으로 인한 기계적 요인과 시신경에 공급되는 혈액관류압의 감소에 의한 시신경 손상을 일으킨다는 허혈성 요인이 널리 받아들여지고 있다.¹ 현재 많은 연구에서 녹내장의 진행에 안압의 역할이 무엇보다도 중요함이 보고되고 있으나 녹내장 환자의 치료에서 목표안압 이하로 안압이 일정하게 유지됨에도 불구하고 시신경의 녹내장성 변화와 녹내장성 시야 결손의 진행이 보고되고 있으며,¹¹ 이는 안압 이외의 다른 여러 요소들이 녹내장에 영향을 미치고 있음을 시사하고 있다. 이런 요소들을 찾기 위한 여러 연구에서 허혈성 이론을 바탕으로 둔 시신경에 공급되는 혈류량의 이상이 녹내장의 진행에 영향을 미치며 이런 혈류량 이상의 개선을 통해 병의 진행을 억제할 수 있다는 이론이 설득력을 얻고 있다.⁴⁰

이런 시신경에 공급되는 혈류량의 이상을 측정하기 위한 여러 가지 방법들이 제시되고 있으며 이 중 녹내장 환자들의 24시간 활동 혈압을 측정하여 야간혈압하강을 가진 환자에서 녹내장의 진행이 많음이 보고된 바 있다.¹⁶⁻¹⁸ Hayreh¹⁶는 NTG, POAG, 앞허혈성시신경병증 환자를 대상으로 24시간 활동혈압을 측정하여 NTG가 앞허혈성시신경병증보다 평균 야간이완기혈압이 더 낮고, 야간의 이완기 혈압의 dip은 더 크지만, NTG와 POAG를 비교한 것에서는 두 군간 통계학적 유의한 차이는 없다고 보고하였다. Bechetoille and Bresson-Dumont¹⁷은 NTG가 POAG보다 주간의 수축기 혈압과 이완기 혈압이 더 낮다고 보고하였다. 본 저자들은 이전 연구에서 야간혈압저하가 10% 이상인 dipper는 NTG에서 시야 결손의 진행을 유발하며, 이러한 dipper는 NTG와 POAG에서 고혈압 치료에 영향을 받는다고 보고하였다.¹⁸ 이런 보고들은 안압 외에도 평균 혈압의 감소만으로도 평균동맥압이 하강하여 안혈류압의 감소가 발생하며 이는 시신경 유두의 혈류감소와 허혈성 손상을 유발시켜 시신경의 녹내장성 변화 및 시야

결손을 진행시킨다는 사실을 확인시켜 주는 것이다.¹⁶⁻¹⁸ 본 연구에서도 NTG, POAG 모든 군에서 야간혈압하강이 시야결손의 진행에 중요한 위험인자가 될 수 있음을 확인할 수 있었다.

시신경에 공급되는 혈류량의 이상을 측정하는 또 다른 방법으로 CAD를 이용하여 경동맥으로부터 안동맥으로 전달되는 혈류량을 측정하여 혈류량의 감소에 따른 녹내장의 진행을 확인하는 여러 연구가 보고되고 있다.^{21-24,41,42} Nicoletta et al²³은 녹내장 환자들이 중심망막동맥에서의 낮은 혈류속도를 보인다고 보고하였으며, Galassi et al²²은 녹내장 환자가 정상인에 비해 안동맥에서 수축기 평균 최고 혈류량(mean systolic peak flow)이 감소되어 있음을 보고하였다. Akarsu and Bilgili⁴¹은 고안압증 환자와 POAG 환자들의 구후 혈류의 변화를 CAD를 이용하여 측정하여 정상인과 고안압증 환자에서 POAG 환자들과는 다르게 정상적인 혈류량을 보였으며 이를 통해 녹내장과 혈류량의 관계를 보고한 바 있다. Fernando et al⁴²은 거짓비늘녹내장 환자에서 CAD를 통한 구후 혈류역동학을 측정하여 거짓비늘녹내장 환자에서 일반인에 비해 구후 혈류의 변화가 더 악화된 상태이며 이런 불안정한 안구의 혈류량은 녹내장을 악화시킨다고 보고하였다.

이번 연구에서는 안압이 정상으로 유지되고 있는 NTG 환자에서 CAD 결과에서 이상을 보이는 경우 녹내장성 시야 변화가 발생한 위험성이 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 높음을 확인할 수 있었으나 POAG 환자에서는 연관성을 발견하지 못하였다. 이는 총경동맥 내중막 두께가 커지고 경동맥 내부에 죽종이 발견되어 협착이 나타남으로써 총경동맥에서 안동맥으로 전달되는 혈류량의 감소를 유발하게 되고 이는 다시 시신경 유두의 혈액공급을 감소시켜 시신경의 상대적인 허혈이 발생하여 녹내장성 시신경 손상이나 시야손상을 일으킬 수 있을 것으로 보이며 이런 손상이 POAG보다는 NTG에서 더 많은 영향을 미치는 것으로 생각한다.

또한 Brain MRI를 통한 뇌의 허혈성 변화와 시신경 혈류공급 감소에 의한 녹내장의 진행과의 연관성을 확인해 보았으며 본 연구에서는 OAG 환자 중 NTG에서만 뇌의 허혈성 변화가 있는 경우 녹내장성 시신경 손상이나 시야손상의 위험성이 높음을 확인할 수 있었다. 이는 Ong et al³⁰이 보고한 저안압성 녹내장(low-tension glaucoma)에서 뇌경색과 뇌량위축의 범위가 더 광범위하며, 이는 저혈압성 녹내장에서 허혈성 원인에 의한 더 광범위한 신경원의 손상을 의미하는 것일 수 있다는 보고와 Leung et al³¹이 보고한 무증상 뇌경색은 NTG 환자에서 시야결손 진행의 독립적인 위험인자로 작용할 가능성이 있다는 보고와 비슷한

결과를 나타내었다.

이번 연구에서 NTG나 POAG환자들 중 안압이 정상적으로 유지됨에도 불구하고 CAD상 혈류량 감소를 시사하는 소견이나 brain MRI에서 허혈성 변화를 보이는 환자들에서 녹내장성 시야손상이 진행되는 소견을 보였으며 이는 시신경으로의 혈류량 감소가 녹내장의 진행을 야기하는 중요한 인자로 작용할 수 있음을 뒷받침해 주는 근거로 제시될 수 있으며 특히 POAG보다는 NTG에서 이런 영향이 더 크게 나타남을 확인할 수 있었다. 이를 바탕으로 NTG나 POAG환자에서 24 hrs ABPM, CAD, Brain MRI를 촬영함으로써 향후 녹내장의 진단, 경과관찰 및 치료에 다양하게 활용될 수 있을 것으로 생각한다.

다만 CAD를 통한 혈류량의 측정에서 혈류량의 정량적인 측정이 불가능하여 실제 어느 정도의 혈류량 감소가 녹내장의 진행에 영향을 미치는가에 대한 정보가 부족하고, 경동맥 혈류량을 측정한 값으로 안혈류량을 간접적으로 확인했다는 점이 제한점으로 작용할 수 있으며, 마찬가지로 brain MRI 결과에서도 정량적인 측정이 불가능하고 간접적인 측정치라는 비슷한 제한점이 있다. 또한 허혈성 인자 이외에 녹내장을 진행시키는 다른 인자들과의 비교에 대한 연구도 앞으로 필요할 것으로 생각한다. 또한 NTG에 비해 POAG 환자의 대상군이 부족한 부분도 추가적인 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

- 1) Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992;113:447-52.
- 2) Armary MF. Ocular pressure and visual fields. A ten-year follow-up study. *Arch Ophthalmol* 1969;81:25-40.
- 3) Levens RZ. Low tension glaucoma: a critical review and new material. *Surv Ophthalmol* 1980;24:621-64.
- 4) Perkins ES. The Bedford glaucoma survey. I. Long-term follow-up of borderline cases. *Br J Ophthalmol* 1973;57:179-85.
- 5) Hayreh SS. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:26-35.
- 6) Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106:898-900.
- 7) Araie M, Sekine M, Suzuki Y, Koseki N. Factors contributing to the progression of visual field damage in eyes with normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1440-4.
- 8) Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;129:707-14.
- 9) Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
- 10) Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK, Viana MA. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. *Ophthalmology* 1991;98:64-9.
- 11) Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1996;121:473-83.
- 12) Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it: myth and reality. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:563-93.
- 13) Gherghel D, Orgül S, Gugleta K, et al. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597-605.
- 14) Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, et al. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:561-7.
- 15) Hayreh SS. Duke-elder Lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye (Lond)* 1996;10(Pt 1):5-28.
- 16) Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-24.
- 17) Béchetoille A, Bresson-Dumont H. Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:675-9.
- 18) Seo HR, Ryu WY, Rho SH. Correlation between nocturnal dip and progression of glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1471-8.
- 19) Baxter GM, Williamson TH. Color Doppler imaging of the eye: normal ranges, reproducibility, and observer variation. *J Ultrasound Med* 1995;14:91-6.
- 20) Niwa Y, Yamamoto T, Kawakami H, et al. Reproducibility of color Doppler imaging for orbital arteries in Japanese patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:389-92.
- 21) Birinci H, Danaci M, Oge I, Erkan ND. Ocular blood flow in healthy and primary open-angle glaucomatous eyes. *Ophthalmologica* 2002;216:434-7.
- 22) Galassi F, Nuzzaci G, Sodi A, et al. Color Doppler imaging in evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol* 1992;16:273-6.
- 23) Nicoleta MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma* 1996;5:308-10.
- 24) Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-93.
- 25) Schumann J, Orgül S, Gugleta K, et al. Interocular difference in progression of glaucoma correlates with interocular differences in retrobulbar circulation. *Am J Ophthalmol* 2000;129:728-33.
- 26) Arsava EM. The role of MRI as a prognostic tool in ischemic stroke. *J Neurochem* 2012;123 Suppl 2:22-8.
- 27) Taha MM, Maeda M, Sakaida H, et al. Cerebral ischemic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery stenting: Comparison of several anti-embolic protection devices. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:386-93.
- 28) Kim SJ, Roh HG, Jeon P, et al. Cerebral ischemia detected with diffusion-weighted MR imaging after protected carotid artery stenting: comparison of distal balloon and filter device. *Korean J Radiol* 2007;8:276-85.
- 29) Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:599-611.
- 30) Ong K, Farinelli A, Billson F, et al. Comparative study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with low-tension

- glaucoma and control subjects. *Ophthalmology* 1995;102:1632-8.
- 31) Leung DY, Tham CC, Li FC, et al. Silent cerebral infarct and visual field progression in newly diagnosed normal-tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology* 2009;116:1250-6.
- 32) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
- 33) Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994;101:1445-55.
- 34) Kim J, Dally LG, Ederer F, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 14. Distinguishing progression of glaucoma from visual field fluctuations. *Ophthalmology* 2004;111:2109-16.
- 35) Plange N, Kaup M, Daneljan L, et al. 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *J Hum Hypertens* 2006;20:137-42.
- 36) Graham SL, Drance SM, Wijsman K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995;102:61-9.
- 37) Hirotsu C, Ohta E, Hirose N, Shimizu K. Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. *Biometrics* 2003;59:907-15.
- 38) Choi J, Jeong J, Cho H, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:831-6.
- 39) Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1998;22:19-25.
- 40) Harris A, Rechtman E, Siesky B, et al. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:345-53, v.
- 41) Akarsu C, Bilgili MY. Color Doppler imaging in ocular hypertension and open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:125-9.
- 42) Galassi F, Giambene B, Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:411-6.

=ABSTRACT=

Relationship Between Nocturnal Dip, Carotid Artery Blood Flow, Brain Ischemic Change in Open Angle Glaucoma

Hong Ryung Seo, MD, Sang Wook Jin, MD, Sae Heun Rho, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To investigate the effect of nocturnal dip, carotid artery blood flow, and brain ischemic change on the progression of glaucomatous visual field defect in open-angle glaucoma (OAG) when IOP is less than the target pressure.

Methods: We classified OAG patients (74 patients, 148 eyes) who maintained IOP less than the target pressure as normal tension glaucoma (NTG; 52 patients, 104 eyes) or primary OAG (POAG; 22 patients, 44 eyes). Additionally, we performed 24-hr ambulatory blood pressure monitoring (24-hr ABPM), carotid artery color Doppler U/S (CAD), brain MRI, and visual field (V/F) tests on the patients. Nocturnal dips less than 10% were classified as non-dippers, and dips greater than 10% as dippers. The relationships among nocturnal dip, carotid artery blood flow, brain ischemic change, and progression of glaucomatous V/F defect were examined.

Results: In the case of dippers, glaucomatous V/F defects were aggravated, with a relative risk of approximately 1.74 (NTG) and 2.91 (POAG) times that of non-dippers. In NTG, decreased carotid artery blood flow and brain ischemic change furthered glaucomatous V/F defects, with a relative risk of approximately 2.40 and 2.54 times that of normal carotid artery blood flow and brain MRI findings, respectively. However, in POAG, decreased carotid artery blood flow and brain ischemic change were not influenced by the progression of glaucomatous V/F defects.

Conclusions: In dippers, decreased carotid artery blood flow and brain ischemic change caused a progression of glaucomatous V/F defects in NTG and POAG patients. Thus, performing 24-hr ABPM, CAD, and brain MRI should be helpful for glaucoma patients with progression of glaucomatous V/F defects even when the IOP is less than the target pressure. In addition, this analysis provides useful information regarding glaucoma diagnosis and treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(9):1386-1394

Key Words: Brain ischemia, Carotid artery blood flow, Dipper, Progression of visual field defect, 24-hour blood pressure monitoring

Address reprint requests to **Sae Heun Rho, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Dong-A University Medical Center

#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987, E-mail: shrho@donga.ac.kr