

원발개방각녹내장을 지닌 직계가족의 임상 특징

Clinical Characteristics of First-Degree Relatives with Primary Open-Angle Glaucoma

김민우 · 이종락 · 이경섭 · 성경림

Min Woo Kim, MD, Jong Rak Lee, MD, Kyoung Sub Lee, MD, Kyung Rim Sung, MD, PhD

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the clinical characteristics of first-degree relatives with primary open-angle glaucoma (POAG).

Methods: Forty-four POAG patients (22 pairs of eyes from 2 first-degree relatives) were followed for an average of 3.3 years. Baseline characteristics and follow-up data were analyzed. Baseline data consisted of baseline intraocular pressure (IOP), central corneal thickness (CCT), spherical equivalent, visual field mean deviation (VF MD) and average retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measured using optical coherence tomography (OCT). Follow-up data consisted of mean follow-up IOP, mean IOP reduction from baseline (%) and progression rates determined by linear regression analysis of either VF MD value or OCT RNFL thickness. Mean data of both eyes and the worse eye were compared between first-degree relatives of the same family.

Results: Among the 22 families, 16 pairs of eyes were from parent/offspring and 6 from siblings. No difference in mean baseline IOP and CCT were found between first-degree relatives. The older patients in parent-offspring families showed significantly more advanced glaucoma in terms of both VF and RNFL thickness, but were less myopic; however, no differences in variables were found between relatives in the 6 families composed of siblings. Among the 22 families, worse baseline VF MD was observed in younger patients compared with the older patients in 4 families. Mean follow-up IOP, mean IOP reduction from baseline, and progression rate did not differ between the older and the younger patient in each family.

Conclusions: In our study, similar characteristics in terms of baseline IOP, IOP response to medication, and glaucoma progression rate were found in members of the same family. However, in some of the families, the younger patient had poorer baseline severity and more aggressive characteristics compared with the older patient, suggesting the clinical course of the disease may vary among first-degree relatives.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(3):396-403

Key Words: Clinical course, First-degree relatives, Primary open-angle glaucoma

■ Received: 2014. 12. 19. ■ Revised: 2015. 1. 15.

■ Accepted: 2015. 2. 17.

■ Address reprint requests to **Kyung Rim Sung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, #88
Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-3010-3680, Fax: 82-2-470-6440
E-mail: sungeye@gmail.com

* This study was presented as a narration at the 109th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

원발개방각녹내장은 시신경유두의 점진적인 소실 및 이에 동반되는 시야이상을 유발하는 퇴행성 질환으로 가족력은 원발개방각녹내장의 발생에 중요한 위험요인으로 알려졌다. 또한 직계가족에서 원발개방각녹내장 발생의 위험성은 더 높으며,^{1,2} 형제자매는 부모 자식과 비교하였을 때 약 9에서 11% 정도의 더 높은 유병률을 가진다고 알려졌다.^{3,4}

원발개방각녹내장에 대한 대규모 인구기반의 유전연구가 많이 시행되었다.⁵⁻⁷ 여러 연구 결과에서 가족에서 더 높은 녹내장 유병률이 관찰되어, 녹내장과 관련된 유전적 특

© 2015 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.

성이 유전됨을 제시되었다. 그리하여 후기까지 무증상인 경우가 대부분인 원발개방각녹내장을 가진 환자의 친척들을 선별검사함으로써 조기진단에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. 또한 만약 원발개방각녹내장을 가진 직계가족에서 특징적인 임상양상을 공유한다면, 녹내장 치료에 유용할 것으로 생각한다. 예를 들어, 직계가족에서 진행속도나 항녹내장 약제에 대한 반응이 유사할 경우 가족 구성원에서 임상양상을 예측하는 것이 가능하다. 따라서 원발개방각녹내장이 있는 직계가족에서 유전자 분석이 임상적 특징의 유사성을 예측하는 데 잠재적으로 효율적인 방법일 수 있으나 유전자 분석은 아직은 임상에서 쉽게 적용 가능한 방법이 아니다. 이에 본 연구에서는 원발개방각녹내장이 있는 직계가족의 초기 특징과 장기간 추적 관찰하면서 얻은 자료를 분석하여 임상적 특징의 유사성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2008년 3월부터 2013년 7월까지 원발개방각녹내장으로 진단받은 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 녹내장은 특징적인 녹내장성 시신경 유두 소견(시신경유두에 소실 및 패임, 망막신경섬유층의 손상, 시신경출혈)을 가지며 2회 이상의 신뢰할 만한 시야검사에서 녹내장성 시야결손이 있는 경우로 정의하였다. 녹내장성 시야결손은 적어도 한 hemifield의 pattern deviation probability map에서 정상 5% 미만의 역치를 가진 3점이 인접해 있고 그중 적어도 1점이 1% 미만의 역치를 가지거나, 1% 미만의 역치를 가진 2점이 인접해 있는 경우, pattern standard deviation <5%이며 glaucoma hemifield test에서 outside normal limit 인 경우로 정의하였다. 초진 시 환자는 약물 복용력, 가족력 및 최대교정시력, 세극등검사, 골드만압평안압계를 이용한 안압검사, 앞방각경검사, 안저검사를 시행하였고 중심각막두께(DGH-550 instrument; DGH Technology Inc., Exton, PA), 시야검사(Humphrey field analyzer, Swedish Interactive Threshold Algorithm [SITA] 24-2; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), 빛간섭단층촬영(Cirrus HD Optical coherence tomography; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), 입체 시신경 유두 및 망막신경섬유층 사진촬영을 시행하였다. 시야검사에서 거짓양성반응(false positive response)이나 거짓음성반응(false negative response)이 15% 미만이고 주시실패(fixation loss)가 20% 미만일 때 검사의 신뢰도가 높다고 판단하여 포함하였다. 적어도 2년 이상의 외래 경과관찰을 한 환자를 포함하였고, 시야 이상에 결과를 미칠 수 있는 안과적 또는 신경학적 질환이 있거나 당뇨의 과거력이 있는 경

우는 제외하였다. 만약 한 직계가족의 복수에서 이러한 기준을 모두 만족한다면 그중 무작위로 두 명을 선택하였다. 본 연구는 임상시험심사위원회의 승인을 받았고 연구 디자인은 헬싱키 선언의 원칙을 따랐다.

진행여부는 시야결손 또는 시신경 및 망막신경섬유층 소실이 진행될 경우로 판단하였다. 시야결손의 진행 여부는 험프리 시야검사 소프트웨어(Humphrey Field Analyzer Guided Progression Analysis (GPA); Carl Zeiss Meditec)를 이용하여 평가하였다. 시신경유두 및 망막신경섬유층의 소실의 진행은 시신경유두에 소실 및 패임, 망막신경섬유층 두께 감소 등의 특징이 증가하거나 새로운 시신경출혈이 나타나는 경우로 정의하였고 연속적인 시신경 및 망막신경섬유층 사진을 이용하여 3명의 녹내장 전문가가 독립적으로 평가하여 동의가 있으면 진행한 것으로 간주하였다.⁸

두 명의 직계가족으로 구성된 각 그룹의 초진 시 안압, 중심각막두께, 구면대응치, 시야검사 평균편차(Mean Deviation), 빛간섭단층촬영을 이용하여 평균 망막신경섬유층 두께를 측정하였고 추적관찰하면서 평균 안압, 평균 안압하강률(%), 안압하강약제 사용개수를 조사하였고 시야 평균편차 또는 망막신경섬유층 두께를 측정하여 선형회귀분석을 통해 진행 정도를 알아보았다. 같은 가족구성원 간에 양안의 평균치를 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 알아보았다. 또한 가족 간에 초진 시 시행한 시야 평균편차에 의거하여 양안 중 더욱 진행된 눈을 각각 비교하였다. p 값이 0.05 미만일 경우 유의하다고 판정하였다.

결 과

원발개방각녹내장이 있는 총 22명의 가족이 포함되었다. 25명이 남자, 19명이 여자였으며 모두 한국인이었다. 평균 외래 경과관찰 기간은 3.3년이었다. 초진 시 전체 환자의 안압하강약제 투약 전 양안 평균 안압은 18.7 ± 5.9 mmHg, 시야 평균편차는 -5.55 ± 5.78 dB, 중심각막두께 539.7 ± 32.2 um, 망막신경섬유층 두께는 72.2 ± 6.6 um로 측정되었다. 기저 안압 21 mmHg 이하를 정상안압 녹내장으로 정의할 때 더 진행된 눈을 기준으로 전체 전체 44명 중 40명이 정상안압 녹내장에 포함되었다.

동일 가족 내 연상과 연하의 환자 사이에서 초진 시 측정된 자료의 비교

22군의 가족 중 16군은 부모 자식, 6군은 형제자매로 구성되었다. 동일 가족 내에서 연상과 연하의 환자로 각각 나누어 비교하였을 때, 연상에서는 안압하강약제 사용 개수는 1.1개, 연하에서는 0.7개로 연상과 연하 사이에 유의한

Table 1. Comparison of baseline characteristics between older and younger patients within the same family

	Older patient (n = 22)	Younger patient (n = 22)	p-value*
Age (years)	62.4 ± 12.7	40.9 ± 14.2	0.003
SE (mean of both eyes, diopter)	-1.09 ± 2.36	-4.03 ± 3.50	0.008
SE (worse eye, diopter)	-1.38 ± 2.56	-4.21 ± 3.57	0.014
Baseline IOP (mean of both eyes, mm Hg)	19.7 ± 7.5	17.7 ± 3.7	0.246
Baseline IOP (worse eye, mm Hg)	21.4 ± 10.3	18.8 ± 6.6	0.328
Baseline CCT (mean of both eyes, micron)	528.6 ± 34.8	546.9 ± 31.7	0.167
Baseline CCT (worse eye, micron)	525.5 ± 36.1	544.7 ± 31.8	0.165
Baseline VF MD (mean of both eyes, decibel)	-7.0 ± 7.2	-4.3 ± 4.0	0.045
Baseline VF MD (worse eye, decibel)	-9.4 ± 9.6	-6.3 ± 6.1	0.129
OCT RNFL thickness (mean of both eyes, micron)	66.9 ± 18.0	78.0 ± 12.8	0.014
OCT RNFL thickness (worse eye, micron)	64.1 ± 18.5	74.2 ± 13.6	0.036
Antiglaucoma medication (mean of both eye, number)	1.1 ± 0.8	0.7 ± 0.6	0.331
Axial length (mean of both eyes, mm)	23.91 ± 1.34	25.13 ± 2.27	0.111

Values are presented as mean ± SD.

SE = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; VF MD = visual field mean deviation; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Wilcoxon signed-rank test, p-value < 0.05 m statistically significant difference.

Table 2. Comparison of baseline characteristics between older and younger patients within the same family according to subgroup (parent-offspring group and sibling group)

	Parent-offspring relationship (n = 16)			Sibling relationship (n = 6)		
	Parent	Offspring	p-value*	Older sibling	Younger sibling	p-value*
Age (years)	65.3 ± 5.31	36.8 ± 12.8	<0.001	54.8 ± 13.8	51.7 ± 12.7	0.026
SE (mean of both eyes)	-0.49 ± 0.49	-4.68 ± 4.68	0.001	-2.90 ± 3.48	-2.09 ± 2.63	0.686
SE (myopic one between two eyes)	-0.77 ± 0.77	-4.88 ± 3.66	0.002	-3.20 ± 3.93	-2.20 ± 2.63	0.686
Baseline IOP (mean of both eyes)	20.9 ± 0.9	17.6 ± 7.6	0.083	16.7 ± 4.5	18.1 ± 6.1	0.753
Baseline IOP (higher one between two eyes)	23.0 ± 3.0	18.0 ± 8.0	0.073	17.0 ± 4.6	21.0 ± 12.5	0.752
Baseline CCT (mean of both eyes)	515.3 ± 34.8	549.2 ± 49.2	0.020	558.6 ± 13.2	541.8 ± 51.1	0.465
Baseline CCT (less one between two eyes)	512.2 ± 33.2	546.8 ± 46.8	0.028	555.3 ± 16.6	540.0 ± 51.1	0.465
Baseline VF MD (mean of both eyes)	-7.0 ± 7.9	-3.7 ± 3.0	0.140	-7.3 ± 5.5	-5.9 ± 6.2	0.500
Baseline VF MD (worse one between two eyes)	-9.5 ± 9.51	-5.1 ± 5.1	0.177	-9.2 ± 7.4	-9.5 ± 9.0	0.893
OCT RNFL thickness (mean of both eyes)	66.2 ± 16.6	80.5 ± 13.0	0.007	68.7 ± 23.7	71.1 ± 10.0	0.686
OCT RNFL thickness (lowest one between two eyes)	63.4 ± 16.9	77.6 ± 13.9	0.011	65.8 ± 24.7	64.6 ± 6.9	0.686

Values are presented as mean ± SD.

SE = spherical equivalent; IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; VF MD = visual field mean deviation; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Wilcoxon signed-rank test, p-value < 0.05 m statistically significant difference.

차이가 없었다(p=0.331). 초진 시 평균 안압 및 중심각막두께는 차이가 없었으며 연상에서 시야 및 망막신경섬유층 두께에서 모두 더욱 진행한 녹내장을 보이고 있었으나 연하에 비해 경한 근시를 보였고, 안축장의 길이는 연상은 23.91 mm, 연하는 25.13 mm로 연하에서 더 길게 측정되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1). 하지만 형제 자매군에서는 어떤 항목에서도 연하와 연상 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

22군의 가족 중, 2군의 부모 자식과 2군의 형제 자매를 포함한 총 4군에서 연상에 비해 연하에서 초진 시 더욱 나쁜 시야 MD를 보이고 있었다. 그중 한 군의 예를 들어보면 (Fig. 1), 54세의 남성은 초진 시 안압 28 mmHg, 중심각막 두께 576 um 측정되었다. 우안은 상외측과 하외측에서, 좌안은 상외측에서 경한 망막신경섬유층의 손상을 보이고 있으며(A) 우안에서는 초기 시야 손상이 있으나 좌안은 아직 뚜렷한 시야변화는 없다(B). 하지만 그의 24세 된 딸은 초

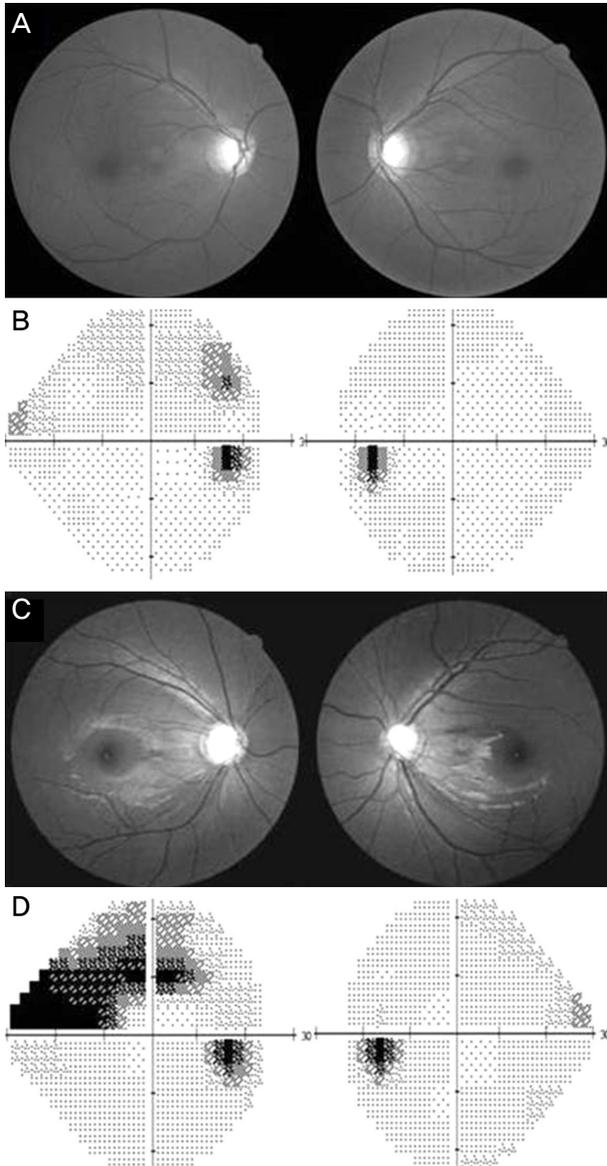


Figure 1. A 54-year-old man showed a mild RNFL defect in the supeotemporal and inferotemporal area of the right eye and the superotemporal area of the left eye (A), and an early VF defect in his right eye, with no definite VF change in the left eye (B). In contrast, his 24-year-old daughter showed more severe RNFL defects (C), and advanced VF defects in both eyes (D). RNFL = retinal nerve fiber layer; VF = visual field.

진 시 안압 20 mmHg, 중심각막두께 587 um 측정되었으며, 더욱 심한 망막신경섬유층의 손상을 보이고(C) 양안에 더욱 진행된 시야결손을 보이고 있다(D).

동일 가족 내 연상과 연하의 환자 사이에서 추적 관찰 시 측정된 자료의 비교

동일 가족 내에서 연상과 연하의 환자 사이에서 외래 경과와 시 평균 안압, 초진 시와 비교한 평균 안압의 하강정도, 평균 망막신경섬유층 두께 및 시야 평균편차를 이용한 진행률을 비교하였다. 또한 연상에서는 안압하강약제 사용 개수는 1.3개, 연하에서는 1개로 연상과 연하 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.797$). 양안의 평균 수치를 비교하였을 때, 같은 가족 구성원끼리 어떤 항목도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 부모자식 및 형제자매군 각각에서 연상과 연하로 나누어 비교하였을 때 역시 비슷한 결과를 보였다(Table 4). 5군의 가족 중 총 7명이 외래 경과기간 동안 녹내장이 진행되었으며 그중 4명은 같은 가족군으로 한 그룹은 형제 자매, 한 그룹은 부모 자식으로 이루어진 가족이었다. 또 이 7명의 환자를 분석하였을 때, 5명은 시야 검사 및 시신경 및 망막신경섬유층 사진 모두에서 진행된 소견을 보였고, 한 명은 시신경 및 망막신경섬유층 사진에서만, 다른 한 명은 시야검사에서만 진행소견을 보였다. 총 3명이 섬유주절제술을 받았고 2명은 빠른 녹내장 진행으로 인해, 1명은 안압 조절은 비교적 양호하였으나 항녹내장 약제에 심한 알레르기 반응을 보여 수술을 시행하였다. 3명의 환자 중에서 한 명은 이후 아메드밸브삽입술을 추가적으로 시행 받았다. 한 군의 임상 증례를 보면(Fig. 2), 치료 전 안압 9 mmHg, 중심각막두께 487 um로 측정된 30세의 여성은 외래 경과기간 동안 시야검사, 시신경 및 망막신경섬유층 사진에서 모두 진행된 소견을 보이지 않았으나(초기(A), 3년 뒤(B)), 그녀의 남동생은 29세로 치료 전 안압 18 mmHg, 중심각막두께 521 um로 측정되었으며, 외래 경과기간 동안 우안에서 유의하게 녹내장이 진행된 소견을 보였다(초기(C), 3년 뒤(D)).

Table 3. Comparison of follow-up data between older and younger patients within the same family

	Older patient	Younger patient	p-value*
Mean F/U IOP (mean of both eyes, mm Hg)	14.1 ± 2.1	14.0 ± 1.9	0.785
Mean IOP reduction from baseline (mean of both eyes, %)	19.9 ± 19.1	18.6 ± 11.1	0.444
MD rate (mean of both eyes, decibel)	-0.36 ± 0.78	-0.35 ± 0.75	0.631
OCT RNFL progression rate (mean of both eyes, micron)	-0.67 ± 3.13	-0.57 ± 2.71	0.570

Values are presented as mean ± SD.

F/U = follow-up; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Wilcoxon signed-rank test, p-value < 0.05 m statistically significant difference.

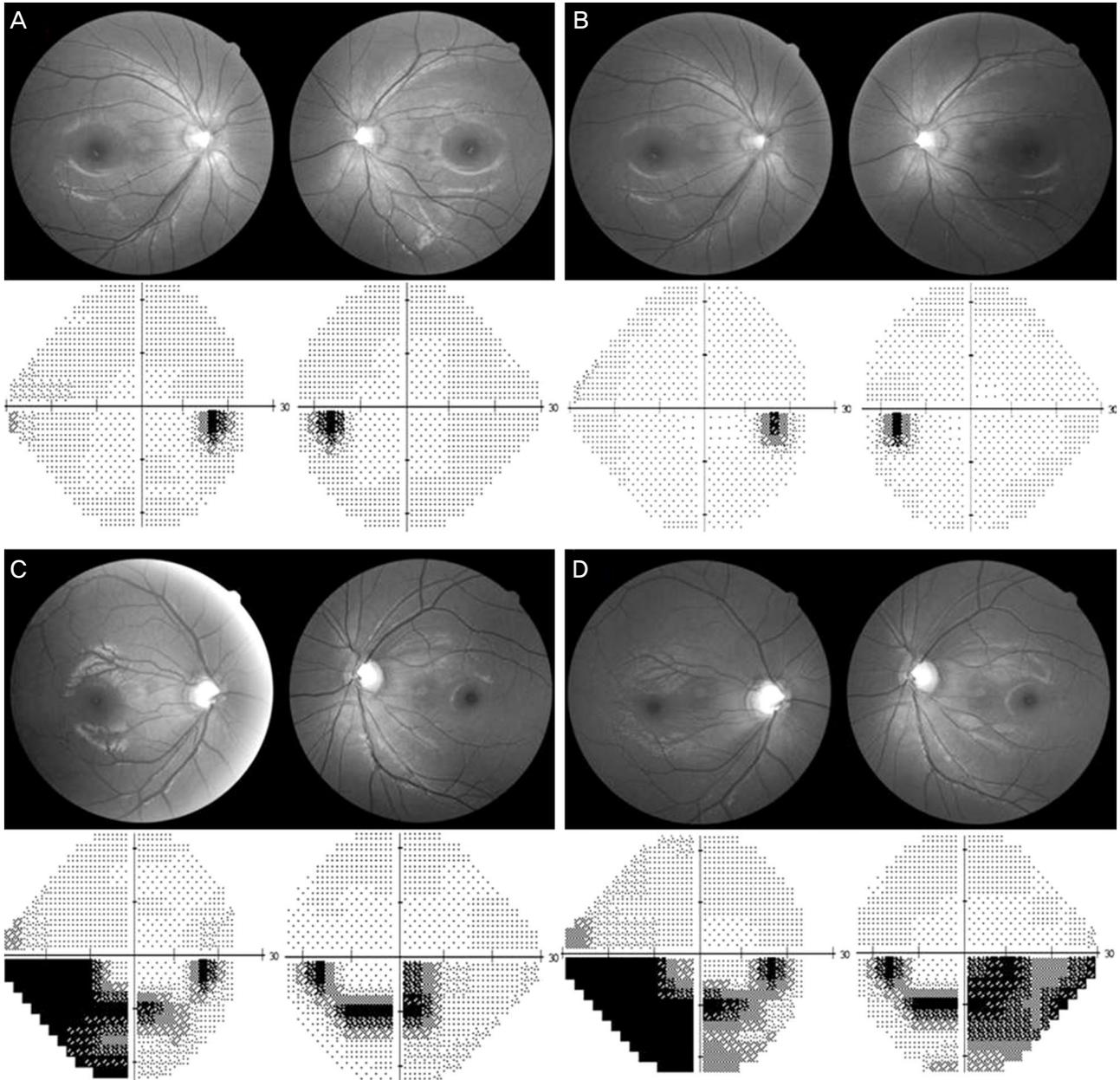


Figure 2. A 30-year-old woman who did not show progression in her optic disc/RNFL/VF exams during follow-up period (baseline (A) and 3 years later (B)); however, her younger brother showed significant progression in the right eye during the same follow-up period (baseline (C) and 3 years later (D)). RNFL = retinal nerve fiber layer; VF = visual field.

고 찰

본 연구에 따르면, 원발개방각녹내장이 있는 동일가족 내에서 초기 안압과 중심각막두께는 연상과 연하에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 예전부터 여러 연구에서 안압의 유전성에 대해 보고된 바 있다.⁹⁻¹⁴ Charlesworth et al⁹은 안압과 원발개방각녹내장의 발생 사이에 강력한 유전적 연관성이 있다고 보고하였고, Lee et al¹⁰은 몽골인에서 안압을 조절하는 유전적 요인이 원발개방각녹내장을 유발하는 유

전자에 잠복해 있으며 일반적인 유전적 요인은 정상적인 안압의 변화와 원발개방각녹내장의 발생에 모두 영향을 끼친다고 보고하였다. 또한 쌍둥이 환자를 대상으로 시행한 연구에서 안압의 유전성에 대해 보고된 바 있으며,¹¹⁻¹⁴ Carbonaro et al¹¹은 영국에서 시행한 쌍둥이 환자에서 안압을 결정짓는데 유전적 요인이 중요한 영향을 끼친다고 보고하였다. 하지만 중심각막두께의 유전성에 대해서는 아직 상반되는 결과를 보여주는데,^{9,15,16} 몇몇 연구에서는 원발개방각녹내장과 중심각막두께가 유전적 연관성이 있다고 밝힌 반면,

Table 4. Comparison of follow-up data between older and younger patients within the same family according to subgroup (parent-offspring group and sibling group)

	Parent-offspring relationship			Sibling relationship		
	Parent	Offspring	<i>p</i> -value*	Older sibling	Younger sibling	<i>p</i> -value*
Mean F/U IOP (mean of both eyes, mm Hg)	14.5 ± 2.8	13.9 ± 1.9	0.412	14.1 ± 3.0	14.2 ± 3.3	0.776
Mean IOP reduction from baseline (mean of both eyes, %)	20.2 ± 22.1	18.3 ± 11.0	0.341	19.5 ± 14.5	19.3 ± 15.1	0.811
MD rate (mean of both eyes, decibel)	-0.43 ± 1.1	-0.33 ± 0.7	0.354	-0.36 ± 0.48	-0.37 ± 2.63	0.656
OCT RNFL progression rate (mean of both eyes, micron)	-0.67 ± 3.13	-0.57 ± 2.71	0.289	-0.66 ± 3.93	-0.65 ± 3.01	0.654

Values are presented as mean ± SD.

F/U = follow-up; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; OCT = optical coherence tomography; RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Wilcoxon signed-rank test, *p*-value < 0.05 m statistically significant difference.

Charlesworth et al⁹은 유전적으로 연관성이 없다고 하였고, 최근 Freeman et al¹⁷은 중심각막두께와 각막이력이 매우 유전성이 높다고 보고하였다.

동일 가족 내에서 연상과 연하 사이에 초기 특징들을 비교하였을 때, 망막신경섬유층 두께와 시야 평균편차로 평가한 녹내장 진행 정도는 연상에서 더욱 진행된 소견을 보였다. 물론 환자들은 녹내장 경과에서 볼 때 각각 다른 시기에 진단을 받았기 때문에 비교 시 주의하여 해석을 해야 하나 모든 환자들은 새롭게 진단을 받았고 녹내장은 진행성이며 비가역적인 질환임을 고려하였을 때, 연상이 더욱 진행된 소견을 보이는 경향이 있는 것을 알 수 있다. 실제로 나이는 녹내장의 발생과 녹내장의 진행에 위험요인으로 알려졌다.¹⁸⁻²¹ 그럼에도 불구하고 몇몇 가족들에서(22쌍의 가족 중 4쌍)는 연하의 환자에서 연상에 비해 더욱 진행된 상태를 보이고 있었고(Fig. 1), 이것은 치료받지 않은 상태에서는 직계가족이라 해도 서로 다른 진행률을 가질 수 있음을 의미한다. 게다가 녹내장의 정도와 더불어 동일 가족 내에서 굴절이상도 차이가 있었고, 더 진행된 눈을 비교하였을 때, 연하에서 더욱 근시성 경향을 가지고 있었다. 한국 젊은이들에게 근시는 매우 흔하여 약 83.3%의 유병률을 가진다고 알려졌다.²² 게다가 근시는 녹내장 발생의 위험요인으로 알려졌지만, 녹내장의 진행에 대한 위험요인이라는 것에 대해서는 상반되는 연구들이 있다.²³⁻²⁸ 본 연구에서는 연하의 가족구성원이 유의하게 더 심한 근시를 보임에도 불구하고 더 높은 진행률을 가지지 않는 것을 알 수 있다. 또한 굴절이상도 차이를 보였으나 안축장 길이는 유의한 차이가 없어서 연상군의 백내장 정도가 굴절이상의 차이에 영향을 주었을 가능성도 있다. 추후 원발개방각녹내장의 진행에서 근시의 역할은 더욱 연구가 필요할 것으로 보이며 본 연구에서 비근시성의 연상과 근시의 연하로 구성된 아형에서 더욱 장기간의 추적관찰을 통하여 녹내장의 진행에 근시의 역할에 대한 자료를 제공할 수 있을 것으로 생각

한다.

비록 시신경유두 형태, 안압, 중심각막두께와 같은 녹내장과 연관된 안과적 특징을 보여준 여러 연구에서 이미 유전성에 대해 말하고 있지만 같은 가족 내에서 녹내장 환자의 특징에 대해 조사한 관찰 연구는 거의 없다. 게다가, 원발성개방각녹내장이 있는 직계가족 간의 임상 경과를 비교한 연구는 찾아 볼 수 없었다. 본 연구에 따르면, 동일 가족 내에서 외래 경과기간 동안 평균 안압 및 초기와 비교한 안압 하강정도, 진행률은 서로 유의한 차이가 없었다. 이전에 안압의 유전성에 대한 연구가 발표되었지만, 항녹내장 약제에 대한 반응으로 안압 하강에 영향을 미치는 유전자는 아직 연구되지 않았다. 본 연구결과는 가족구성원 사이에 녹내장의 진행 정도가 다를지라도, 가족 구성원 사이에 초기 안압 및 안압의 반응은 유사한 점을 확인하였다. 치료를 받는 상태에서 시야 평균편차 또는 빛간섭단층촬영을 이용한 망막신경섬유층 두께로 평가한 진행률은 직계가족 간에는 서로 유의한 차이가 없었다. 한편 전체적인 진행률은 가족 구성원끼리 유의한 차이가 없을지라도, 초기의 특징에서 보여주었듯이 몇몇 연하의 환자에서 연상보다 더 빠르게 진행되는 것을 알 수 있다. 하지만, 외래 경과기간 동안 28명의 환자 중 오직 5명만 진행하였고 더구나 오직 한 가족에서만 두 명 모두 녹내장성 진행을 보였기 때문에 진행에 대한 자료는 주의하여 해석이 필요하다.

본 연구는 다음과 같은 한계점을 가지고 있다. 연구에 포함된 환자수가 적기 때문에 좀 더 많은 수의 환자가 포함된 대규모 연구가 필요할 것이다. 그러나, 같은 가족 내에서 원발개방각녹내장의 표현형 특징을 비교한 장기간 관찰연구는 현재 존재하지 않기 때문에, 상대적으로 긴 추적관찰 동안 초기 및 외래경과에서 측정된 자료 모두를 비교한 본 연구가 의미가 있을 것으로 생각한다. 하지만 녹내장은 평생 동안 가져가야 할 질환이며, 진행 정도가 다양하기 때문에 본 연구가 임상적으로 도움이 되기 위해서는 좀 더 장기

간의 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로, 본 연구에서는 원발개방각녹내장을 지닌 직계가족 구성원끼리는 초기 안압, 약물에 대한 안압 하강 및 녹내장의 진행 정도에 대해 유사한 특징 및 경과를 보였다. 하지만 몇몇 가족에서는 연하가 연상보다 초기에 더욱 진행된 녹내장을 보이고 더욱 빨리 진행되는 경향을 보았을 때 직계가족 내에서도 녹내장의 임상 경과는 매우 다양할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Wilson RM. Epidemiological features of glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:153-60.
- 2) Teikari JM. Genetic influences in open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:161-8.
- 3) Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-5.
- 4) Hulsman CA, Houwing-Duistermaat JJ, Van Duijn CM, et al. Family score as an indicator of genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1726-31.
- 5) Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:59-62.
- 6) Chang TC, Congdon NG, Wojciechowski R, et al. Determinants and heritability of intraocular pressure and cup-to-disc ratio in a defined older population. *Ophthalmology* 2005;112:1186-91.
- 7) Viswanathan AC, Hitchings RA, Indar A, et al. Commingling analysis of intraocular pressure and glaucoma in an older Australian population. *Ann Hum Genet* 2004;68(Pt 5):489-97.
- 8) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:286-93.
- 9) Charlesworth J, Kramer PL, Dyer T, et al. The path to open-angle glaucoma gene discovery: endophenotypic status of intraocular pressure, cup-to-disc ratio, and central corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3509-14.
- 10) Lee MK, Woo SJ, Kim JI, et al. Replication of a glaucoma candidate gene on 5q22.1 for intraocular pressure in mongolian populations: the GENDISCAN Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:1335-40.
- 11) Carbonaro F, Andrew T, Mackey DA, et al. Heritability of intraocular pressure: a classical twin study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1125-8.
- 12) Zheng Y, Xiang F, Huang W, et al. Distribution and heritability of intraocular pressure in chinese children: the Guangzhou twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2040-3.
- 13) Pärssinen O, Era P, Tolvanen A, et al. Heritability of intraocular pressure in older female twins. *Ophthalmology* 2007;114:2227-31.
- 14) van Koolwijk LM, Despriet DD, van Duijn CM, et al. Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3669-76.
- 15) Landers JA, Hewitt AW, Dimasi DP, et al. Heritability of central corneal thickness in nuclear families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4087-90.
- 16) Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 2010;94:971-6.
- 17) Freeman EE, Roy-Gagnon MH, Descovich D, et al. The heritability of glaucoma-related traits corneal hysteresis, central corneal thickness, intraocular pressure, and choroidal blood flow pulsatility. *PLoS One* 2013;8:e55573.
- 18) Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-74.
- 19) Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
- 20) Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1981;65:46-9.
- 21) Kim YJ, Yun SC, Na JH, et al. Glaucoma progression in eyes with a history of refractive corneal surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4485-9.
- 22) Lee JH, Jee D, Kwon JW, Lee WK. Prevalence and risk factors for myopia in a rural Korean population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5466-71.
- 23) Leske MC, Rosenthal J. Epidemiologic aspects of open-angle glaucoma. *Am J Epidemiol* 1979;109:250-72.
- 24) Perkins ES, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma, and refraction. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1464-7.
- 25) Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, et al. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:33-5.
- 26) Sakata R, Aihara M, Murata H, et al. Contributing factors for progression of visual field loss in normal-tension glaucoma patients with medical treatment. *J Glaucoma* 2013;22:250-4.
- 27) Sohn SW, Song JS, Kee C. Influence of the extent of myopia on the progression of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:831-8.
- 28) Sung KR, Lee S, Park SB, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5266-74.

= 국문초록 =

원발개방각녹내장을 지닌 직계가족의 임상 특징

목적: 원발개방각녹내장이 있는 직계가족에서 나타나는 녹내장의 임상 특징을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 장기간 관찰연구로 원발개방각녹내장을 지닌 총 44명(22쌍)의 직계가족을 대상으로 평균 3.3년 경과관찰하였고, 초진 및 추적관찰 중 얻은 자료를 분석하였다. 초진 시 안압, 중심각막두께, 구면 대응치, 시야 평균 편차, 빛간섭단층촬영으로 측정된 망막 신경섬유층 두께를 알아보았다. 이후 안압, 평균 안압 하강률, 시야 평균편차 또는 망막신경섬유층 두께를 이용하여 선형 회귀 분석을 통해 진행률을 알아보았고 양안 및 녹내장이 더 진행된 눈의 자료를 가족 구성원끼리 비교하였다.

결과: 총 22쌍의 가족 중, 16가족은 부모 자식, 6가족은 형제자매로 구성되었다. 가족간 초진 시 평균 안압 및 중심각막두께는 차이가 없었다. 부모 자식군에서, 부모가 시야 및 망막신경섬유층 두께에서 모두 유의하게 더욱 진행된 소견을 보였으나 근시 정도는 자식에서 더 높았다. 하지만 형제자매군에서는 구성원 간에 측정된 모든 자료에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 22군 중 4군에서 연하의 환자에서 초기 더욱 나쁜 시야이상을 가지고 있었다. 각 그룹에서 평균 안압, 안압 하강 정도, 진행 정도는 서로 차이를 보이지 않았다.

결론: 본 연구에서, 초기 안압, 약물에 대한 안압의 반응 정도, 녹내장 진행률은 가족 간 유사한 특징을 보이거나 몇몇 가족에서 연하의 환자군에서 더욱 나쁜 초기 손상 및 진행의 특징을 가지는 것을 보았을 때 직계가족 간에서도 임상적 특징은 다양할 수 있을 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2015;56(3):396-403〉
