

국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석한 망막신경섬유층 결손과 전신적인 지표와의 관계

Associations between Retinal Nerve Fiber Layer Defect and Systemic Indices According to the KNHNES 2010-2012

정석훈 · 전수지 · 박찬기 · 박혜영

Suk Hoon Jung, MD, Sooji Jeon, MD, Chan Kee Park, MD, PhD, Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the associations between retinal nerve fiber layer (RNFL) defects and systemic factors in the Korean population.

Methods: Based on data from the 5th Korean National Health and Nutritional Examination Survey (2010-2012), 2,999 non-glaucomatous patients and 424 glaucoma patients were included. We compared body mass index (BMI), blood pressure, and blood test values according to the presence and location of RNFL defects in the groups and analyzed whether these defects were associated with various underlying diseases.

Results: In the non-glaucomatous group, RNFL defects were significantly and linearly related with BMI ($p = 0.035$), systolic blood pressure ($p < 0.001$), diastolic blood pressure ($p = 0.018$), fasting blood glucose ($p < 0.001$), HbA1c ($p < 0.001$), serum ferritin ($p = 0.008$), and RNFL defects were also significantly associated with diabetes mellitus ($p = 0.001$), hypertension ($p < 0.001$), dyslipidemia ($p = 0.003$), a history of myocardial infarction or angina ($p = 0.037$), and migraines ($p = 0.004$). In the glaucoma group, patients who had superior RNFL defects had a significantly lower systolic blood pressure ($p = 0.034$) than patients who had inferior RNFL defects. The other systemic indices did not differ significantly between these two subgroups. Superior RNFL defects were significantly associated with diabetes mellitus ($p = 0.047$) and a history of cerebrovascular accident ($p = 0.031$).

Conclusions: RNFL defects in both the non-glaucomatous and glaucoma groups were associated with systemic factors. We could identify that the possibility of RNFL defects can be deduced from these systemic abnormalities and active treatment is needed in abnormal systemic condition.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(11):1089-1097

Keywords: Blood pressure, Diabetes mellitus, Hypertension, Retinal nerve fiber layer defect

■ Received: 2019. 3. 7. ■ Revised: 2019. 4. 29.

■ Accepted: 2019. 10. 23.

■ Address reprint requests to Hae-Young Lopilly Park, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, #222
Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-6208, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: lopilly@catholic.ac.kr

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

50년 전 Hoyt et al¹에 의해 처음 기술된 망막신경섬유층 결손은 녹내장성 시신경병증에서의 주요 징후 중 하나이다. 망막신경섬유층 결손은 시신경유두의 모양과 시야검사에서 발견할 수 있는 변화들보다 더 선형할 수 있으며,² 자동 시야검사에 시야결손이 나타나려면 30-50%의 망막신경절 세포가 소실되어야 한다는 보고가 있다.^{3,4} 또한 녹내장을 진단하는 데 있어 망막신경섬유층 기저 상태의 평가가 시신경유두의 형태적 평가보다 더 우월한 것으로 보고되면

서,^{5,6} 녹내장이라는 질환 자체의 비가역적 특성을 고려하면, 망막신경섬유층결손의 조기 발견은 중요하다.

한 연구에 의하면, 국소적인 망막신경섬유층 결손은 이전의 혹은 급성으로 발생한 뇌혈관사고와 강한 연관이 있다고 보고하였으며,⁷ 다른 연구에서는 망막신경섬유층 결손이 당뇨병환자의 망막의 이른 구조적 변화일 수 있으며 당뇨병의 유병기간, 체질량지수, 중성지방, 당화혈색소와 관련이 있을 수 있다고 언급하였다.⁸ 제2형 당뇨병환자에서 소변의 알부민 배설이 망막신경섬유층결손과 연관이 있었다는 연구도 있었으며,⁹ 고혈압환자에서 혈압과 망막신경섬유층 두께의 상관성을 분석한 연구, 높은 평균동맥압과 높은 이완기혈압이 망막신경섬유층 결손과 관련이 있었다는 연구도 있었다.¹⁰ 또한 국소적인 망막신경섬유층 결손이 낮은 인지기능점수와 유의하게 관련이 있었다는 연구도 있었으며,¹¹ 고혈압, 말기신장병, 뇌혈관 질환이 다발성 망막신경섬유층 결손에 대한 전신적 혈관적 위험 요인으로 작용할 수 있는 것으로 보고한 연구들도 있었다.^{12,13}

최근 국민건강영양조사 자료를 이용한 망막신경섬유층 결손의 유병률 및 전신적인 요인과의 관계를 분석한 연구가 보고된 바 있다.¹⁴ 이에 본 연구에서는 국민건강영양조사 2010-2012 자료를 통하여 혈액검사, 신체측정 및 기저질환 여부 조사 등으로 보일 수 있는 전신적인 지표들 중 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손의 유무와 관련이 있는 인자를 찾고자 하였고, 녹내장군에서는 망막신경섬유층 결손을 동반하므로 그 위치와 관련이 있는 인자를 찾고자 하였다. 녹내장군에서 망막신경섬유층 결손의 위치는 국민건강영양조사 지침을 바탕으로 상, 하로 나누어 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 국민건강영양조사 제5기(2010-2012년) 자료를 이용하여 분석하였다. 국민건강영양조사는 한국의 질병관리본부에서 1998년부터 실시하고 있는 범국가적 단면역학조사이다. 국민건강영양조사에서는 계통추출방법과 순환표본 설계 방법(rolling survey sampling)을 사용하여 대한민국 국민을 대표하는 확률표본이 되게 하였다. 국민건강영양조사에 대한 자세한 사항은 여러 논문에 상세히 기술되어 있다.¹⁵⁻¹⁷ 본 연구는 헬싱키 생의학 연구 윤리 헌장을 준수하였고, 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원의 기관윤리심사(institutional review board)의 승인을 받았다(승인 번호: 2019-0228-001).

혈압은 수은혈압계(Baumanometer® Desk model 0320, Baum, OK, USA)로 측정하였으며 체질량지수(body mass

index, BMI)는 체중을 키의 제곱으로 나눈 수치를 사용하였다. 혈당, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방, 헤모글로빈, 당화혈색소, 혈청페리틴, 철, 철결합능, vitamin D의 측정은 최소 8시간 이상의 공복 후에 혈액을 채혈한 후, Hitachi 자동분석기(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 분석하였다. 또한 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 심근경색 또는 협심증, 갑상선 질환, 만성신장질환 유무는 건강설문조사를 통하여 확인하였으며, 안질환 가족력, 편두통, 수족냉증의 유무는 안검사 설문조사를 통하여 확인하였다.

국민건강영양조사의 안검진은 안과의사 또는 안과 전공의에 의하여 실시되었으며 안압은 골드만압평안압계(Haag-Streit, Inc., Bern, Switzerland)로 측정하였다. 평균안구관류압은 ‘mean ocular perfusion pressure = 2/3 (diastolic blood pressure + 1/3 [systolic blood pressure - diastolic blood pressure]) - intraocular pressure’의 공식을 이용하여 산출하였다. 시신경유두출혈과 당뇨망막병증의 여부 및 시신경유두함몰비는 세극등현미경 안저검사를 통해 확인하였다. 굴절력은 자동굴절검사기(KR-8800, Topcon, Tokyo, Japan)로 구면값과 원주값을 확인하여 구면대응치를 계산하였으며, 망막신경섬유층 결손의 유무와 부위는 안저촬영기(TRC-NW6S, Topcon)로 촬영한 안저사진을 통해 평가하였다. 망막신경섬유층 결손은 시신경유두와 연결되며, 시신경유두에서 부채꼴 모양 또는 썩기 모양으로 퍼져나가는 형태이고, 선모양이나 방추형 모양이 아닌 형태인 경우로 정의하였고, 그 부위는 상측, 하측으로 구분하여 평가하였다. 그리고 시야검사의 적용이 되는 대상자들은 시야검사계(Humphrey Matrix™ Perimeter, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)로 Frequency Doubling Technology 선별검사를 시행하여 시야 결손을 평가하였다. 시야검사는 1) Intraocular pressure ≥ 22 mmHg, 2) 시신경유두함몰비(수직 혹은 수평방향) 0.5 이상, 3) ISNT rule (정상안에서 시신경테 두께가 하측 ≥ 상측 ≥ 비측 ≥ 이측을 보이는 규칙) 불만족, 4) 시신경유두출혈, 5) 망막신경섬유층 결손 중 하나라도 해당될 경우에 실시하였다. 검사상 fixation errors, false positive나 false negative가 2회 이상이면 다시 검사 방법을 설명하고 재검사하였다. 2회의 재검사 후에도 fixation errors, false positive나 false negative가 2회 이상이면 그대로 진행하였다. 상기 검사 결과 전형적인 녹내장성 시신경 유두모양(유두함몰비[cup/disc ratio] 0.6 이상, 시신경유두출혈, 망막신경섬유층결손, 양안 수직 유두함몰비가 0.2 이상의 차이를 보이는 경우, ISNT rule을 만족하지 않는 경우)을 가지고 그에 상응하는 시야 결손을 보이는 경우(한 곳 이상에서 정상 1% 미만의 연속된 점이 존재하는 경우)를 녹내장으로

정의하였다.¹⁸ 녹내장군에서는 망막신경섬유층 결손의 상, 하 위치에 따라 구분해서 분석하기 위하여 상, 하 망막신경섬유층 결손이 둘 다 있는 경우는 대상에서 배제하였다. 이상을 바탕으로 19세 이상, 안과적 수술력이 없으며 녹내장이 아닌 대상자를 비녹내장군으로 정의하여 분석에 포함하였다.

통계분석은 SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 비녹내장군 및 녹내장군에서 망막신경섬유층 결손 유무 및 위치에 따른 나이, 성별, 안질환 가족력, 안검진 결과 및 체질량지수, 혈압, 혈액검사 결과 수치의 비교는 Student's *t*-test를 이용하였으며, 망막신경섬유층 결

Table 1. Clinical characteristics and comparisons according to existence of RNFL defect in non-glaucomatous subjects

Characteristic	RNFL defect		p-value
	With (n = 79)	Without (n = 2,920)	
Age (years)	42.2 ± 17.0	32.3 ± 9.4	<0.001*
Sex (male:female)	34:45	1,440:1,480	0.769
FHx of ocular disease	15 (19.0)	693 (23.7)	0.201
Ocular			
SE (diopters)	-2.43 ± 1.22	-2.75 ± 1.26	0.560
Intraocular pressure (mmHg)	13.8 ± 3.4	13.9 ± 2.8	0.926
Mean OPP (mmHg)	50.5 ± 9.1	47.6 ± 7.5	<0.001*
Disc hemorrhage	2 (2.5)	3 (0.1)	0.007 [†]
Diabetic retinopathy	1 (1.3)	7 (0.2)	0.144

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

RNFL = retinal nerve fiber layer; FHx = family history; SE = spherical equivalent; OPP = ocular perfusion pressure.

*Student *t*-test; [†]chi square test.

Table 2. Comparisons of systemic risk factors according to existence of RNFL defect in non-glaucomatous subjects

Characteristic	RNFL defect		p-value
	With (n = 79)	Without (n = 2,920)	
Systemic			
BMI (kg/m ²)	24.14 ± 3.51	23.99 ± 3.22	0.035*
Systolic BP (mmHg)	117.00 ± 16.26	110.74 ± 13.31	<0.001*
Diastolic BP (mmHg)	76.31 ± 11.52	73.51 ± 10.29	0.018*
Fasting blood glucose (mg/dL)	96.27 ± 15.16	90.34 ± 15.16	<0.001*
HbA1c (%)	5.78 ± 1.14	5.47 ± 0.64	<0.001*
Total cholesterol (mg/dL)	186.45 ± 39.56	179.39 ± 32.94	0.068
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.80 ± 11.55	54.60 ± 12.55	0.587
LDL-cholesterol (mg/dL)	105.96 ± 26.72	107.63 ± 29.91	0.787
Triglyceride (mg/dL)	125.57 ± 60.85	110.30 ± 86.60	0.129
Hb (g/dL)	14.09 ± 1.77	14.00 ± 1.67	0.670
Ferritin (ng/mL)	95.50 ± 89.44	91.09 ± 78.73	0.008*
Fe (µg/dL)	107.29 ± 50.65	114.37 ± 51.98	0.244
TIBC (µg/dL)	320.71 ± 47.10	320.68 ± 46.21	0.996
Vitamin D (ng/mL)	16.77 ± 5.92	15.80 ± 5.19	0.111
Diabetes mellitus	6 (7.8)	51 (1.8)	0.001 [†]
Systemic hypertension	14 (18.2)	112 (3.9)	<0.001 [†]
Dyslipidemia	7 (9.1)	75 (2.6)	0.003 [†]
Histry of CVA	0	5 (0.2)	0.829
History of MI or angina	2 (2.6)	10 (0.3)	0.037 [†]
Thyroid disease	0	68 (2.4)	0.343
CRF	1 (1.3)	6 (0.2)	0.132
Migraine	11 (13.9)	200 (6.8)	0.004 [†]
Cold extremity	8 (10.1)	371 (12.7)	0.599

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

RNFL = retinal nerve fiber layer; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; Hb = hemoglobin; TIBC = total iron binding capacity; CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction; CRF = chronic renal failure.

*Student *t*-test; [†]chi square test.

손 유무 및 위치와 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 뇌졸중, 심근경색 또는 협심증, 갑상선 질환, 만성신장질환, 편두통, 수축냉증 유무와의 연관성은 chi-square test를 이용하였다. 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손의 유무와 관련된 인자를 보기 위해 단변량 및 다변량 분석으로 로지스틱 회귀분석을 사용하였고, 단변량 분석에서 *p*값이 0.1 이하인 인자들의 경우 다변량 분석을 하였다. *p*값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

본 연구는 비녹내장군 2,999명, 녹내장군 424명을 대상으로 하였다. 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 79명이었고 평균 나이는 42.2세로 망막신경섬유층 결손이 없는 군 2,920명의 평균 나이 32.3세에 비해 유의하게 높았다(*p*<0.001). 그러나 성별이나 안질환 가족력 유무에 대한 유의한 차이는 없었다. 평균안구관류압은 망막신경섬유층 결손이 있는 군에서 50.5 mmHg, 망막신경섬유층 결

손이 없는 군에서는 47.6 mmHg로 망막신경섬유층 결손이 없는 군에서 유의하게 낮았다(*p*<0.001). 시신경유두출혈의 빈도는 79명 중에 2명으로 출혈이 발견된 경우는 망막신경섬유층 결손이 있는 군에서 유의하게 높았다(*p*=0.007). 그 외의 안과적 특성은 두 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

비녹내장군에서 전신적 지표를 망막신경섬유층 결손의 유무에 따라 비교해 보았을 때, 망막신경섬유층 결손이 있는 군이 망막신경섬유층 결손이 없는 군에 비해 체질량지수(*p*=0.035), 수축기 혈압(*p*<0.001), 이완기 혈압(*p*=0.018), 공복 혈당(*p*<0.001), 당화혈색소(*p*<0.001), 혈청페리틴(*p*=0.008)의 수치가 유의하게 높았으며, 망막신경섬유층 결손은 당뇨(*p*=0.001), 고혈압(*p*<0.001), 고지혈증(*p*=0.003), 심근경색 또는 협심증(*p*=0.037), 편두통(*p*=0.004)과 유의한 연관성을 보였다(Table 2). 이들 중 망막신경섬유층 결손의 유무에 영향을 미치는 인자들을 보기 위해 시행한 로지스틱 회귀분석에서 나이(*p*<0.001), 체질량지수(*p*=0.033), 수축기 혈압(*p*<0.001), 이완기 혈압(*p*=0.012), 공복혈당(*p*=0.003),

Table 3. Factors associated with the presence of RNFL defect in non-glaucomatous subjects

Characteristic	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Age (years)	1.06	1.04-1.07	<0.001*	1.06	1.03-1.09	<0.001*
Systemic						
BMI (kg/m ²)	1.06	1.01-1.12	0.033*	0.98	0.95-1.01	0.201
Systolic BP (mmHg)	1.03	1.02-1.04	<0.001*	1.02	1.01-1.03	0.020*
Diastolic BP (mmHg)	1.03	1.01-1.05	0.012*	1.05	0.97-1.14	0.233
Fasting blood glucose (mg/dL)	1.01	1.00-1.02	0.003*	1.03	1.00-1.06	0.016*
HbA1c (%)	1.39	1.11-1.72	0.003*	0.98	0.49-1.96	0.949
Total cholesterol (mg/dL)	1.01	1.00-1.01	0.068	1.01	0.99-1.01	0.241
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.99	0.98-1.01	0.587			
LDL-cholesterol (mg/dL)	1	0.98-1.01	0.787			
Triglyceride (mg/dL)	1	1.00-1.00	0.130			
Hb (g/dL)	1.03	0.90-1.18	0.670			
Ferritin (ng/mL)	1	1.00-1.00	0.020*	1	0.99-1.00	0.314
Fe (µg/dL)	0.99	0.99-1.00	0.245			
TIBC (µg/dL)	1	0.99-1.00	0.996			
Vitamin D (ng/mL)	1.03	0.99-1.08	0.111			
Diabetes mellitus	1.09	0.79-1.49	0.604			
Systemic hypertension	1.21	0.97-1.50	0.092	2.12	0.80-5.61	0.130
Dyslipidemia	1.1	0.81-1.49	0.559			
History of CVA	0.01	0.00-0.02	0.996			
History of MI or angina	7.54	1.63-35.01	0.010*	4.02	0.53-30.57	0.179
Thyroid disease	0.01	0.00-0.02	0.999			
CRF	6.21	0.74-52.21	0.093	1.97	0.09-39.31	0.656
Migraine	1.67	1.00-3.25	0.025*	1.94	0.75-5.00	0.171
Cold extremity	0.43	0.20-0.90	0.131			

RNFL = retinal nerve fiber layer; OR = odds ratio; CI = confidence intervals; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; Hb = hemoglobin; TIBC = total iron binding capacity; CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction; CRF = chronic renal failure.

*Statistically significant. Statistics were analyzed in logistic regression. Factors with *p* < 0.10 were entered in the multivariate analysis.

당화혈색소($p=0.003$), 혈청페리틴($p=0.020$), 심근경색 또는 협심증($p=0.010$), 편두통($p=0.025$)이 단변량 분석에서 의미 있게 나왔으며, 이 중 나이($p<0.001$), 수축기 혈압($p=0.020$),

공복혈당($p=0.016$)이 다변량 분석에서도 의미있게 나왔다 (Table 3). 녹내장군에서는 망막신경섬유층 결손의 위치에 따라 상,

Table 4. Clinical characteristics and comparisons according to location of RNFL defect in glaucoma subjects

Characteristic	RNFL defect		p-value
	Inferior (n = 155)	Superior (n = 269)	
Age (years)	62.1 ± 11.8	62.0 ± 11.1	0.949
Sex (male:female)	78:77	140:129	0.769
FHx of ocular disease	25 (16.1)	39 (14.5)	0.375
Ocular			
SE (diopters)	-0.54 ± 1.24	-0.37 ± 1.05	0.188
Intraocular pressure (mmHg)	14.1 ± 2.8	14.3 ± 2.8	0.529
Vertical CDR	0.56 ± 0.17	0.52 ± 0.17	<0.001*
Horizontal CDR	0.50 ± 0.18	0.48 ± 0.17	0.014*
Mean OPP (mmHg)	50.6 ± 8.3	48.8 ± 8.2	0.034*
Disc hemorrhage	3 (1.9)	9 (3.3)	0.303
Diabetic retinopathy	8 (5.2)	12 (4.5)	0.880

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

RNFL = retinal nerve fiber layer; FHx = family history; SE = spherical equivalent; CDR = cup-to-disc ratio; OPP = ocular perfusion pressure.

*Student *t*-test; †chi square test.

Table 5. Comparisons of systemic risk factors according to location of RNFL defect in glaucoma subjects

Characteristic	RNFL defect		p-value
	Inferior (n = 155)	Superior (n = 269)	
Systemic			
BMI (kg/m ²)	24.19 ± 3.49	24.00 ± 3.25	0.577
Systolic BP (mmHg)	131.99 ± 18.89	128.11 ± 17.67	0.034*
Diastolic BP (mmHg)	79.72 ± 11.45	77.95 ± 10.91	0.119
Fasting blood glucose (mg/dL)	106.171 ± 31.07	105.46 ± 27.37	0.813
HbA1c (%)	6.16 ± 1.12	6.18 ± 1.17	0.880
Total cholesterol (mg/dL)	192.66 ± 36.17	187.01 ± 36.63	0.137
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.19 ± 11.83	49.96 ± 11.52	0.229
LDL-cholesterol (mg/dL)	108.97 ± 32.79	107.12 ± 37.69	0.810
Triglyceride (mg/dL)	171.89 ± 168.69	157.85 ± 137.62	0.369
Hb (g/dL)	13.96 ± 1.62	14.09 ± 1.67	0.351
Ferritin (ng/mL)	98.11 ± 105.24	122.88 ± 242.62	0.239
Fe (µg/dL)	110.23 ± 45.13	115.47 ± 51.53	0.307
TIBC (µg/dL)	315.26 ± 45.33	313.14 ± 42.28	0.639
Vitamin D (ng/mL)	17.64 ± 6.60	17.92 ± 6.15	0.671
Diabetesmellitus	22 (14.3)	54 (20.9)	0.047†
Systemic hypertension	75 (48.7)	118 (45.7)	0.362
Dyslipidemia	26 (16.9)	46 (17.8)	0.388
History of CVA	3 (1.9)	18 (7.0)	0.031†
History of MI or angina	13 (8.4)	20 (7.8)	0.484
Thyroid disease	5 (3.2)	8 (3.1)	0.405
CRF	0	2 (0.8)	0.221
Migraine	25 (16.1)	46 (17.1)	0.553
Cold extremity	15 (9.7)	35 (13.0)	0.346

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

RNFL = retinal nerve fiber layer; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; Hb = hemoglobin; TIBC = total iron binding capacity; CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction; CRF = chronic renal failure.

*Student *t*-test; †chi square test.

하부 두 군으로 나누어 여러 지표를 비교하였다. 상, 하부 모두 망막신경섬유층 결손이 있는 경우 결손 위치에 따른 분석을 위하여 대상에서 제외되었다. 하부 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 155명이었고, 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 269명이었으며 두 군 간의 나이, 성별, 안질환 가족력 유무에 대한 유의한 차이는 없었다. 그러나 수직 시신경유두함몰비($p<0.001$), 수평 시신경유두함몰비($p=0.014$), 평균안구관류압($p=0.034$)은 하부 망막신경섬유층 결손이 있는 군이 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군에 비해 유의하게 높았다(Table 4).

또한 녹내장군에서 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군이 하부 망막신경섬유층 결손이 있는 군에 비해 수축기 혈압($p=0.034$)이 유의하게 낮은 것 외에 체질량지수, 혈액검사에서의 기타 항목에 대한 수치는 두 군 간에 유의하지 않았으며, 상부 망막신경섬유층 결손은 당뇨($p=0.047$), 뇌졸중($p=0.031$)과 유의한 연관성을 보였다(Table 5).

정리하면, 비녹내장군 중 망막신경섬유층 결손이 있는 군에서 비교적 높은 체질량지수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복 혈당, 당화혈색소, 혈청 페리틴 수치를 보였으며, 당뇨, 고혈압, 고지혈증, 심근경색 또는 협심증, 편두통과 같은 전신 질환과의 연관성을 보였다. 또한 녹내장군 중 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군에서는 비교적 낮은 수축기 혈압 수치를 보였으며, 당뇨, 뇌졸중과 같은 전신 질환과의 연관성을 보였다.

고 찰

녹내장성 시신경병증은 망막신경절세포의 축삭에 해당하는 신경섬유층의 소실을 특징으로 하며, 이러한 변화가 시신경 유두의 형태학적 함몰과 함께 일어나게 된다. 녹내장에 의한 여러 변화들 중 망막신경섬유층의 변화가 시야 손실보다 선행하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 그러나 망막신경섬유층 결손이 녹내장에서 특징적인 소견이기는 하나, 녹내장이 아닌 당뇨환자에게서도 망막신경섬유층 결손이 발견되고 있으며,²⁰ 다양한 연구를 통해 전신적 상태와 망막신경섬유층 결손의 상관관계가 보고되었다. 철결핍성빈혈이 국소적인 망막신경섬유층 두께 감소를 유발할 수 있다고 하였으며,²¹ 당뇨병성망막병증이 있는 환자들에서 망막신경섬유층 두께 감소가 혈청 urea, creatinine 농도와 양의 상관관계를 보였다고 하였다.²² 또한 lipoprotein lipase의 감소와 내장지방의 축적은 망막신경섬유층 두께를 감소시키는 망막신경퇴행성질환의 잠재적 요인이 될 수 있다고 하였으며,²³ 전조 증상이 없는 편두통환자들에서 정상인에 비해 편두통과 상비측의 시신경유두 주변 망막신경섬유층 두

께가 감소되어 있었다고 보고하였다.²⁴ 이 외에도 심한 수면무호흡증환자에서 망막신경유층 두께의 감소를 확인하였으며,²⁵ 알츠하이머병이 상당한 망막신경섬유층 두께 감소를 초래할 수 있다고 하였다.²⁶ 이전의 많은 연구들은 망막신경섬유층의 결손이 다양한 전신적인 요인에 의하여 영향을 받을 수 있음을 보고하였다. 본 연구는 비녹내장 및 녹내장군에서 혈액검사, 기저질환 여부 조사, 신체 측정 및 안검진으로 망막신경섬유층의 결손이 다양한 전신적인 지표와 어떠한 관계가 있는지 분석하고자 하였다.

비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 망막신경섬유층 결손이 없는 군에 비하여 연령이 평균 9.9세 더 높게 나타났으며, 이 차이는 유의하였다($p<0.001$). 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 체질량지수($p=0.035$), 수축기 혈압($p<0.001$), 이완기 혈압($p=0.018$), 공복 혈당($p<0.001$), 당화혈색소($p<0.001$), 혈청 페리틴($p=0.008$)이 높았으며, 당뇨($p=0.001$), 고혈압($p<0.001$), 고지혈증($p=0.003$), 심근경색 또는 협심증($p=0.037$), 편두통($p=0.004$)과 연관성을 보였다. 비만, 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등으로 대표되는 대사증후군 그리고 그로 인한 심혈관계의 합병증들이 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손과 상관관계가 있을 것으로 추정되나 두 군 간의 연령이 통계적으로 차이가 있어 이에 의한 차이일 가능성을 배제하기 어렵다. 연령이 증가하면 혈압, 공복혈당, 당화혈색소 증가 및 당뇨, 고혈압, 고지혈증 그리고 기타 내과적 질환의 발생 가능성이 높아지며 이들 전신적 지표가 망막신경섬유층 결손을 일으킬 수 있다. 따라서 나이의 영향을 배제하고 분석하기 위하여 나이를 보정한 회귀분석을 시행하였다. 나이를 보정한 후에도 수축기 혈압과 공복혈당은, 회귀분석 시 망막신경섬유층 결손과 의미있는 연관을 보여주었다. Khawaja et al²⁷은 체질량지수 수치가 높을수록 망막신경섬유층 두께가 감소하는 상관관계를 보고한 바 있다. 최근 Lamparter et al²⁸이 Gutenberg Health Study의 자료에서 분석한 결과에 따르면 망막신경섬유층두께와 유의한 상관관계를 보이는 요인으로 나이, 성별, 안압, 고혈압, 수축기 혈압, 이전의 안과 수술력, 콜레스테롤, 호모시스테인, 관상동맥질환의 과거력, 심근경색의 과거력, 무호흡, 당뇨 그리고 음주를 제시하였다. 본 연구의 결과 및 상기의 연구 결과들을 고려해볼 때, 녹내장으로 진단받지 않은 대상자에서도 망막신경섬유층 결손이 보이는 경우에는 연령, 고혈압과 당뇨, 심근경색 등 여러 가지 요인을 고려해야 할 것으로 판단된다. 또한, 녹내장 진행의 유의한 위험요인으로 알려져 있는 시신경유두 출혈 및 편두통의 빈도가 망막신경섬유층 결손이 있는 군에서 유의하게 증가되어 있었으므로, 녹내장으로의 진행 여부에 대한 경과 관찰도 필요할 것으로 보인다.

녹내장군에서는 비녹내장군에서 의미있었던 다양한 전신 인자와 망막신경섬유층 결손과의 연관성은 보이지 않았다. 녹내장군에서 망막신경섬유층 결손을 상부와 하부로 나누어서 분석하였을 때 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군은 하부 망막신경섬유층 결손이 있는 군에 비하여 유의하게 수축기 혈압($p=0.034$)이 낮았으며, 당뇨($p=0.047$), 뇌졸중($p=0.031$)과 연관성을 보였다. 이 결과는 녹내장군에서 상부 망막신경섬유층 결손이 하부 망막신경섬유층 결손에 비해 낮은 수축기 혈압, 당뇨 그리고 뇌졸중과 상관관계가 있다는 것으로 해석할 수 있다. Dhasmana et al²⁹의 연구에서도 당뇨망막병증이 있던 당뇨환자들의 상부 망막신경섬유층의 두께가 유의하게 얇아져 있었고 이는 본 연구 결과와 유사한 면을 보인다. 상부 망막은 중력 효과에 의하여 허혈성 변화에 좀 더 민감한 것으로 알려져 있는데³⁰ 낮은 수축기 혈압과 뇌졸중의 기왕력이 상부 망막신경섬유층 결손과 관련있게 나타난 것도 이와 같은 맥락에서 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

최근 들어 녹내장성 시신경 손상의 발병기전으로 부적절하거나 불안정한 안구 혈류가 시신경 조직과 축삭에 허혈성 손상 혹은 재관류 손상을 일으킨다는 혈관 기전에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며 이와 관련하여 평균안구관류압에 대해서도 많은 연구가 진행되어 왔다. 안구관류압은 안구 혈류의 중요한 결정 요소이며,³¹ 혈관의 자동조절이 이루어지지 않을 때 안구관류압의 감소는 안구혈류의 상당한 감소를 야기시킬 수 있다.³² 녹내장환자에서 안구관류압과 도플러 초음파를 이용한 안동맥과 중심망막동맥의 구후 혈류량의 관계를 분석한 한 연구에서는 정상인과 비교하여 녹내장환자의 평균안구관류압이 유의하게 낮았으며, 진행되는 녹내장환자에서 평균안구관류압과 안동맥, 중심망막동맥의 이완기말속도가 양의 상관관계를 보였다고 하였다.³³ 개방각녹내장과 안구관류압의 관계를 분석한 다른 연구에서도 낮은 평균안구관류압이 개방각녹내장의 독립적인 위험인자가 될 수 있음을 밝힌 바 있다.³⁴ 본 연구에서는 비녹내장군에서 높은 평균안구관류압이 망막신경섬유층 결손과 유의한 관계가 있었으며(Table 1), 녹내장군에서는 낮은 평균안구관류압이 상부 망막신경섬유층 결손과 유의한 관계를 보였다(Table 4). 녹내장군에서 상부 망막신경섬유층 결손이 있던 환자들의 평균안구관류압이 유의하게 낮게 나타난 것은 상부 망막신경섬유층이 하부 망막신경섬유층에 비해 낮은 평균안구관류압으로 인한 허혈성 기전으로도 결손에 영향을 받았을 것으로 생각된다. 하지만 녹내장에서는 하부 망막신경섬유층 결손이 상부보다 먼저 나타나는 경우가 많고, 정상안압녹내장에서 하부 망막신경섬유층 결손의 빈도가 더 많음을 고려할 때 허혈성 기전으로만 녹

내장성 상부 망막신경섬유층 결손을 설명할 수는 없다. 본 연구에서 사용된 국민건강영양조사 자료의 녹내장환자에서 하부보다는 상부 결손의 빈도가 높았던 것도 상부 망막신경섬유층 결손군이 허혈성 기전이 아닌 다른 기전에 의해 나타날 가능성도 있어 결과 해석에 신중을 기해야 할 것이다. 낮은 평균안구관류압으로 인한 허혈 기전과 함께 다른 기전이 복합적으로 작용하여 망막신경섬유층 결손이 나타났을 가능성도 고려해야 하며 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것이다. 반대로 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손이 있던 환자들의 평균안구관류압이 유의하게 높게 나타난 것은, 수축기와 이완기 혈압이 모두 높았던 것과 관련지어 생각해 보았을 때, 혈압 상승으로 인한 혈관벽의 구조적인 변화로 적절한 혈류 순환에 장애를 일으켜 망막신경섬유층 결손이 발생했을 가능성이 있을 것으로 생각되며 이 역시 자세한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 비녹내장군과 녹내장군의 국민건강영양조사 자료를 활용하여 분석하였으며 자료에서 나타나는 전신적인 요인과 망막신경섬유층과의 관련성을 중점적으로 보고자 하였다. 본 연구에서 안과적 검사는 안압, 굴절검사, 안저검사가 시행되었으나 빛간섭단층촬영, 안축장 길이, 중심각막두께 등 기타 추가 검사를 국민건강영양조사의 한계로 시행하지 못하여 이에 대한 아쉬움이 있다. 또한 전신적인 요인 조사와 관련하여 흡연, 음주, 운동 여부 등과 같은 전반적인 생활 방식 요인의 활용이 부족한 점, 인지 기능 인 및 기타 신경퇴행성 질환 여부 등의 사실 활용이 부족한 부분에 제한점이 있다. 하지만 본 연구는 국민건강영양조사 자료를 기반으로 하여 비녹내장군에서 전신적인 요인과 망막신경섬유층의 상관관계, 녹내장군에서 전신적인 요인과 상부 망막신경섬유층의 상관관계를 밝힌 것에 의의가 있다.

결론적으로 본 연구 결과, 비녹내장군 및 녹내장군에서 국민건강영양조사 자료의 전신적인 지표와 망막신경섬유층 결손과의 유의한 상관관계를 확인하였다. 전신적인 지표가 좋지 않을 경우 망막신경섬유층 결손이 더 잘 생길 수 있으므로 더 적극적인 관찰 및 치료가 필요하다는 사실을 다시 한번 확인할 수 있었다. 추후 연구를 통하여 망막신경섬유층 결손에 영향을 미치는 다양한 다른 인자들에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각되며 그 기전에 대한 자세한 분석이 의의가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Hoyt WF, Schlicke B, Eckelhoff RJ. Fundoscopic appearance of a nerve-fibre-bundle defect. Br J Ophthalmol 1972;56:577-83.

- 2) Tuulonen A, Lehtola J, Airaksinen PJ. Nerve fiber layer defects with normal visual fields. Do normal optic disc and normal visual field indicate absence of glaucomatous abnormality? *Ophthalmology* 1993;100:587-97; discussion 597-8.
- 3) Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-46.
- 4) Mikelberg FS, Yidegiligne HM, Schulzer M. Optic nerve axon count and axon diameter in patients with ocular hypertension and normal visual fields. *Ophthalmology* 1995;102:342-8.
- 5) Leung CK, Medeiros FA, Zangwill LM, et al. American Chinese glaucoma imaging study: a comparison of the optic disc and retinal nerve fiber layer in detecting glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2644-52.
- 6) Medeiros FA, Vizzeri G, Zangwill LM, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer and optic disc imaging for diagnosing glaucoma in patients suspected of having the disease. *Ophthalmology* 2008;115:1340-6.
- 7) Wang D, Li Y, Wang C, et al. Localized retinal nerve fiber layer defects and stroke. *Stroke* 2014;45:1651-6.
- 8) Shi R, Guo Z, Wang F, et al. Alterations in retinal nerve fiber layer thickness in early stages of diabetic retinopathy and potential risk factors. *Curr Eye Res* 2018;43:244-53.
- 9) Choi JA, Ko SH, Park YR, et al. Retinal nerve fiber layer loss is associated with urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. *Ophthalmology* 2015;122:976-81.
- 10) Gangwani RA, Lee JW, Mo HY, et al. The correlation of retinal nerve fiber layer thickness with blood pressure in a Chinese hypertensive population. *Medicine* 2015;94:e947.
- 11) Li J. 10-year incidence and risk factors of localized retina nerve fiber layer defect in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4286.
- 12) Jung KI, Kim SJ, Park CK. Systemic vascular risk factors for multiple retinal nerve fiber layer defects. *Sci Rep* 2018;8:7797.
- 13) Xu L, Zhou JQ, Wang S, et al. Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2013;26:511-7.
- 14) Na KI, Jeoung JW. Prevalence of retinal nerve fiber layer defects: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2012. *PLoS One* 2017;12:e0186032.
- 15) Park HA. The Korea national health and nutrition examination survey as a primary data source. *Korean J Fam Med* 2013;34:79.
- 16) Kim Y, Park S, Kim NS, Lee BK. Inappropriate survey design analysis of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey may produce biased results. *J Prev Med Public Health* 2013;46:96-104.
- 17) Rim HT, Park SY, Yoon JS. Hormone Replacement Therapy and Eye Diseases: KNHANES IV. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:1445-50.
- 18) Kim YK, Tumurbaatar U, Ohn YH, et al. Cerebrospinal fluid pressure and trans-lamina cribrosa pressure difference in open-angle glaucoma: KNHANES V. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1392-9.
- 19) Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
- 20) Jeon SJ, Kwon JW, La TY, et al. Characteristics of retinal nerve fiber layer defect in nonglaucomatous eyes with type II diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4008-15.
- 21) Acir NO, Dadaci Z, Cetiner F, et al. Evaluation of the peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer measurements in patients with iron deficiency anemia with optical coherence tomography. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;35:131-6.
- 22) Srivastav K, Saxena S, Mahdi AA, et al. Increased serum urea and creatinine levels correlate with decreased retinal nerve fibre layer thickness in diabetic retinopathy. *Biomarkers* 2015;20:470-3.
- 23) Shiba C, Shiba T, Takahashi M, et al. Relationships among serum lipoprotein lipase mass, visceral fat, and retinal nerve fiber layer thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253:1883-8.
- 24) Acer S, Oguzhanoglu A, Cetin EN, et al. Ocular pulse amplitude and retina nerve fiber layer thickness in migraine patients without aura. *BMC Ophthalmol* 2016;16:1.
- 25) Ozge G, Dogan D, Koylu MT, et al. Retina nerve fiber layer and choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome. *Postgrad Med* 2016;128:317-22.
- 26) Günes A, Demirci S, TÖK L, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Turk J Med Sci* 2015;45:1094-7.
- 27) Khawaja AP, Chan MP, Garway-Heath DF, et al. Associations with retinal nerve fiber layer measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5028-34.
- 28) Lamparter J, Schmidtman I, Schuster AK, et al. Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS One* 2018;13:e0197682.
- 29) Dhasmana R, Sah S, Gupta N. Study of retinal nerve fibre layer thickness in patients with diabetes mellitus using fourier domain optical coherence tomography. *J Clin Diagn Res* 2016;10:NC05-9.
- 30) Tang J, Mohr S, Du YD, Kern TS. Non-uniform distribution of lesions and biochemical abnormalities within the retina of diabetic humans. *Curr Eye Res* 2003;27:7-13.
- 31) Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:595-624.
- 32) Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007;52:S162-73.
- 33) Gherghel D, Orgul 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.
- 34) Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3399-404.

= 국문초록 =

국민건강영양조사 자료를 이용하여 분석한 망막신경섬유층 결손과 전신적인 지표와의 관계

목적: 한국인에서 망막신경섬유층 결손과 전신적인 지표와의 관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 제5기 국민건강영양조사(2010-2012) 자료를 바탕으로 녹내장이 아닌 2,999명, 녹내장인 424명을 대상으로 망막신경섬유층 결손의 유무 및 위치에 따라 체질량지수, 혈압 그리고 혈액검사 수치들을 비교하였으며 여러 기저 질환들과 연관이 있는지 분석하였다.

결과: 비녹내장군에서 망막신경섬유층 결손이 있는 군이 없는 군에 비해 체질량지수($p=0.035$), 수축기 혈압($p<0.001$), 이완기 혈압($p=0.018$), 공복 혈당($p<0.001$), 당화혈색소($p<0.001$), 혈청페리틴($p=0.008$)의 수치가 유의하게 높았으며, 망막신경섬유층 결손은 당뇨($p=0.001$), 고혈압($p<0.001$), 고지혈증($p=0.003$), 심근경색 또는 협심증($p=0.037$), 편두통($p=0.004$)과 유의한 연관성을 보였다. 녹내장군에서 상부 망막신경섬유층 결손이 있는 군이 하부 망막신경섬유층 결손이 있는 군에 비해 수축기 혈압($p=0.034$)이 유의하게 낮았고, 이외 체질량지수, 혈액검사에서의 기타 항목에 대한 차이는 두 군 간에 유의하지 않았으며, 상부 망막신경섬유층 결손은 당뇨($p=0.047$), 뇌졸중($p=0.031$)과 유의한 연관성을 보였다.

결론: 비녹내장군 및 녹내장군의 망막신경섬유층 결손은 전신적 지표와 관련이 있었다. 이러한 전신적 지표 이상의 경우 망막신경섬유층 결손의 가능성을 유추해 볼 수 있으며, 더 적극적인 치료가 필요함을 확인할 수 있었다.

<대한안과학회지 2019;60(11):1089-1097>

정석훈 / Suk Hoon Jung

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's
Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea

