

망막분지정맥폐쇄에서 황반부미세혈관 변화와 주변부 허혈 간의 상관관계

Correlations between Macular Microvascular Alterations and Peripheral Ischemia in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion

박동근 · 류가형 · 김도연 · 사공민

Dong-Geun Park, MD, Gahyung Ryu, MD, Doyeon Kim, MD, Min Sagong, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We used optical coherence tomography angiography (OCTA) to investigate the correlation between retinal microvascular alteration and peripheral retinal ischemia (evaluated with the aid of ultra-widefield fluorescein angiography [UWFA]) in patients with branch retinal vein occlusion (BRVO).

Methods: We retrospectively analyzed 23 eyes of 23 patients with BRVO. Vessel density (VD) and the foveal avascular zone area were measured using OCTA; UWFA was employed to measure the peripheral ischemic area and the ischemic indices (ISIs) of the entire retina and concentric retinal zones. We derived correlations between these factors. Receiver operating characteristic curves were used to predict ISI employing OCTA parameters.

Results: The VDs of the superficial capillary plexus (SCP) correlated with the ischemic areas of all retinal zones, and the ISIs of all zones except the far-peripheral area (FPA). The VD of the deep capillary plexus (DCP) correlated significantly with the ischemic areas and ISIs of all retinal zones except those of the FPA. On multivariate linear regression analysis, the VD was significantly correlated with the ISI; when the VDs of the SCP and DCP decreased to 24.7 and 26.1% respectively, this raised a suspicion of severe ischemic conditions with ISI > 10%.

Conclusions: A decrease in the BRVO VD was associated with the severity of peripheral ischemia. Our findings may aid identification of high-risk patients who require invasive fluorescein angiography.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(5):491-499

Keywords: Branch retinal vein occlusion, Macular microvasculature, Optical coherence tomography angiography, Peripheral ischemic index, Ultra-widefield fluorescein angiography

망막정맥폐쇄는 망막혈관질환 중에서 당뇨망막병증에

이어 유병률이 높은 질환으로 알려져 있다.¹ 이러한 망막정맥폐쇄는 망막분지정맥폐쇄와 망막중심정맥폐쇄로 구분되며, 망막중심정맥폐쇄보다 망막분지정맥폐쇄가 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.² 망막분지정맥폐쇄로 인해 발생하는 시력저하의 주된 원인은 황반부종으로 알려져 있으며, 그밖에도 시력저하에 영향을 주는 요소로 유리체출혈, 황반부허혈 등을 들 수 있다.³⁻⁵ 이 중 황반부허혈의 경우, 비관류 형태의 망막분지정맥폐쇄에서 주로 생길 수 있는 합병증인 망막허혈로 인해 발생할 수 있으며 시력 회복

■ Received: 2019. 8. 9. ■ Revised: 2019. 10. 31.
■ Accepted: 2020. 4. 17.

■ Address reprint requests to **Min Sagong, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Hospital,
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-620-3443, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: msagong@ynu.ac.kr

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

© 2020 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.

을 제한하는 하나의 요인으로 알려져 있다.⁶ 망막 및 황반 부허혈을 평가하기 위한 표준적인 검사로 형광안저혈관조영이 쓰여 왔으나, 조영제를 사용하여야 하는 침습적인 검사로서 아나필락시스 반응이 드물지만 문제가 되어 왔다.⁷

최근 빛간섭단층촬영혈관조영(optical coherence tomography angiography [OCT angiography])의 발달로, 조영제 없이 망막과 맥락막의 혈관 상태를 평가할 수 있게 되었으며, 망막혈관의 경우 표층모세혈관층(superficial capillary plexus)과 심부모세혈관층(deep capillary plexus)으로 나누어 분석할 수 있게 되었다. 각각의 망막혈관 영역에서 혈관 밀도(vessel density), 망막중심오목무혈관부위(fovea avascular zone)의 넓이 등에 대한 다양한 값을 측정할 수 있게 되었으며, 망막혈관폐쇄에서도 이들에 대한 다양한 연구가 이루어져 왔다.⁸⁻¹⁰ 이러한 연구에 있어서 빛간섭단층촬영혈관조영은 형광안저혈관조영에서 나타나는 망막 순환이나 맥락막 순환으로부터의 혈관 누출이 없기 때문에 망막중심오목무혈관부위와 망막미세혈관의 분석에 있어서 더 나은 결과를 보여주고 있다.¹¹ 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용한 망막분지정맥폐쇄 연구에서 대조군 또는 반대안에 비해 병변 안에서 혈관 밀도가 감소하고 망막중심오목무혈관부위의 면적이 증가하는 것으로 보고하였다.^{12,13}

이후 연구들에서 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용한 망막미세혈관의 변화와 형광안저혈관조영으로부터의 망막허혈 간의 연관성을 보고하기도 했다.¹⁴⁻¹⁶ 하지만 황반부 미세혈관 변화에 대해 정성적 분석만 시행하거나,¹⁶ 고식적 형광안저혈관조영을 이용하였기 때문에 후극부 55° 영역만 관찰이 가능하여 전체 망막의 허혈 변화를 대변하기에는 한계가 있었다.¹⁵ 최근 한 번의 촬영으로 200°를 촬영할 수 있는 초광범위형광안저혈관조영(Optos, Dunfermline, UK)이 널리 쓰이게 되면서 더 넓은 영역의 병변을 촬영할 수 있게 되었고, 소프트웨어의 발달을 통해 본질적으로 존재하는 주변부 왜곡을 교정하면서 관심 영역을 정량화하여 평가할 수 있게 되었다.^{17,18} 이후 망막정맥폐쇄와 당뇨망막병증 등 망막혈관질환들에 대한 주변부 허혈에 대한 연구가 활발해지게 되었고, 넓은 영역의 주변부 허혈이 예후와 보다 밀접한 연관이 있음을 보고하였다.^{19,20} 이에 본 연구에서는 망막분지정맥폐쇄환자에서 빛간섭단층촬영혈관조영을 통해 측정된 혈관 밀도 및 망막중심오목무혈관부위 넓이를 포함한 망막미세혈관의 변화와 초광범위형광안저혈관조영을 통해 정량화한 주변부 망막허혈의 정도 및 분포 간의 연관성을 분석하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2019년 1월부터 2019년 5월까지 본원에 내원해 망막분지정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 진단 받고 유리체 내 항혈관내피세포성장인자 혹은 스테로이드주입술로 치료 받은 환자 23명, 23안을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 주변부 망막허혈과의 관계를 분석하기 위해 황반부에 국한된 망막분지정맥폐쇄인 경우는 제외하였다. 또한 이전 다른 치료 경험이 있는 환자(유리체절제술, 레이저광응고술)나, 다른 안과적 질환이나 병적 근시가 동반된 경우, 사진 분석에 방해가 될 만한 매체혼탁(각막혼탁, 백내장, 심한 유리체출혈 등)이 있는 경우, 빛간섭단층촬영혈관조영에서 화질이 낮은 경우(signal strength ≤ 7)도 연구에서 제외하였다. 본 연구는 영남대학교병원 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행하였으며(승인 번호: 2019-06-053) 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였다.

모든환자들은 초진과 방문 때마다 최대교정시력, 안저검사, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Spectral domain OCT; Spectralis OCT, Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany), 초광범위형광안저혈관조영, 빛간섭단층촬영혈관조영(OCT angiography; Optovue RTVue XR AVANTI, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA)을 포함한 검사들을 시행하였다.

최대교정시력은 통계분석을 위해서 Snellen 시력을 로그마 시력(logarithm of the minimal angle of resolution, logMAR)으로 변환하여 사용하였다. 중심황반두께(central macular thickness)는 중심와 직경 1 mm의 망막두께를 장비의 자동화프로그램(Heidelberg Eye, version 1.7.0.0; Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)을 이용하여 측정하였다. 빛간섭단층촬영 부피 스캔(volume scan)에서 망막내액과 망막하액이 관찰되지 않는 것을 황반부종이 흡수된 것으로 정의하였으며, 초진 시와 황반부종이 처음으로 흡수된 이후의 중심황반두께를 측정하였다. 또한 황반부종이 처음으로 흡수된 후에 빛간섭단층촬영을 통해서 망막내층손상(disorganization of retinal inner layer)의 유무를 측정하였는데, 신경절세포층, 내망상층, 내핵층 그리고 외망상층 사이의 어떤 경계라도 구분이 어려운 영역이 20 μm 넘게 평행하게 지속될 때 내층의 손상이 있는 것으로 정의하였다. 그리고 중심와 1 mm 이내 영역의 망막내층두께도 측정하였으며, 망막내층두께의 경우 내망상층에서부터 내경계막까지의 두께를 측정하였다. 빛수용체의 상태를 분석하기 위해, 중심와 1 mm 이내의 영역에서의 각 층의 연속성을 측정하였으며, 연속된 고반사선이 보존되는 정도에 따라 1에서 4로 정의하였다(4=외경계막 [+]; 타원체구역[+]; 원뿔의

측분절경계[+], 3=외경계막[+]); 타원체구역[+]; 원뿔외측분절경계[-], 2=외경계막[+]; 타원체구역[-]; 원뿔외측분절경계[-], 1=외경계막[-]; 타원체구역[-]; 원뿔외측분절경계[-].²¹

초광범위형광안저혈관조영은 장비 개발사에서 제공되는 소프트웨어를 이용해 평사도법(stereographic projection method)을 적용하여 주변부 왜곡현상을 보정한 후 허혈 면적을 정량적으로 분석하였다.^{22,23} 중심와를 기준으로 반지름 0.5-3 mm 영역을 황반주변 영역(perimacular area), 3-10 mm 영역을 근접주변부 영역(near-peripheral area), 10-15 mm 영역을 중간주변부 영역(mid-peripheral area), 15 mm-정상 망막혈류관류 영역을 바깥주변부 영역(far-peripheral area)으로 정의하였다.¹⁷ 모든 허혈 영역은 Image J 프로그램(National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)을 이용해 표시한 후 분석을 진행하였으며, 허혈 지수(ischemic index)는 전체 관찰 가능한 망막 영역에 대한 허혈 면적의 비로 구하였다.

빛간섭단층촬영혈관조영술은 병변안에서 황반부종이 처음으로 흡수된 후에 황반을 중심으로 한 6 × 6 mm 영역을 스캔하여 분석하였다. 표층모세혈관층은 내경계막(internal limiting membrane)의 3 μm 아래에서부터 아래에서 내망상층(inner plexiform layer)의 30 μm 아래까지로 정의하였으며, 심부모세혈관층은 내망상층의 아래 30 μm에서 60 μm까지로 정의하였다. 망막중심오목무혈관부위 면적과 이환측 혈관 밀도의 측정을 위해서 각 이미지를 이치화(binazation)

Table 1. Baseline characteristics

Parameter at initial visit	Value
Age (years)	64.8 ± 9.2
Sex (male:female)	7 (30.4):16 (69.6)
Affected eye (right:left)	12 (52.2):11 (47.8)
Involved side (superior:inferior)	13 (56.5):10 (43.5)
BCVA (logMAR)	0.67 ± 0.43
Central macular thickness (μm)	611.47 ± 178.15
Peripheral ischemia on ultra-widefield FA	
Non perfusion area (mm ²)	105.37 ± 156.16
PMA	3.92 ± 5.68
NPA	38.48 ± 57.69
MPA	44.41 ± 68.35
FPA	18.44 ± 30.37
Ischemic index (%)	11.22 ± 11.13
PMA	9.94 ± 9.15
NPA	10.01 ± 10.91
MPA	10.65 ± 12.48
FPA	17.56 ± 19.09

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; FA = fluorescein angiography; PMA = peri-macular area; NPA = near-peripheral area; MPA = mid-peripheral area; FPA = far peripheral area.

하였으며, 망막중심오목무혈관부위의 면적의 경우 Image J 프로그램을 이용하여 수동으로 측정하였다. 혈관 밀도는 Image J 프로그램을 이용하여 이환측의 이미지 영역과 혈관 면적의 비로 구하였다. 수동으로 측정한 결과값에 대해 두 판독자 사이의 오차를 확인하기 위해 급내상관계수 (intraclass correlation coefficient)를 통하여 비교 분석하였다.

통계분석을 위해서 SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 소프트웨어를 이용하였다. 빛간섭단층촬영혈관 조영의 혈관 밀도 및 망막중심오목무혈관부위의 면적과 초광범위형광안저혈관조영에서 측정한 각 영역별 허혈 면적 및 허혈 지수와의 상관관계를 분석하기 위하여 Spearman 상관관계 분석을 사용하였고, 어떤 임상적 변수가 혈관 밀도와 망막중심오목무혈관부위의 면적에 영향을 미치는지 분석하기 위해서 단변량 및 다변량선형회귀분석을 사용하였고, 단변량선형회귀분석에서 *p*값이 0.05 미만인 변수를 대상으로 다변량선형회귀분석을 시행하였다. 허혈 지수의 정도에 따라 분류한 환자군 사이의 임상적 특징을 분석하기 위해 Mann Whitney *U*-test와 Fisher's exact test를 시행하였고, 평균값 이상의 심한 허혈 지수를 예측할 수 있는 지표의 능력을 평가하고자 receiver operating characteristic (ROC)

Table 2. Clinical and imaging features at the first remission of macular edema

Parameter at the first remission of macular edema	Value
BCVA (logMAR)	0.33 ± 0.30
Central macular thickness (μm)	275.08 ± 31.83
OCT parameter	
DRIL (presence:absence)	5 (21.7):18 (78.3)
Photoreceptor integrity*	3.0 ± 0.9
Inner thickness (μm)	50.04 ± 11.17
Microvascular alterations on OCT angiography	
SCP parameter	
FAZ (mm ²)	0.60 ± 0.32
VD (%)	27.06 ± 6.56
DCP parameter	
FAZ (mm ²)	0.49 ± 0.31
VD (%)	26.34 ± 6.27

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; OCT = optical coherence tomography; DRIL = disorganization of the retinal inner layer; SCP = superficial capillary plexus; FAZ = foveal avascular zone; VD = vessel density; DCP = deep capillary plexus; ELM = external limiting membrane; EZ = ellipsoid zone; COST = cone outer segment tips.

*4 = ELM (+), EZ (+), COST (+); 3 = ELM (+), EZ (+), COST (-); 2 = ELM (+), EZ (-), COST (-); 1 = ELM (-), EZ (-), COST (-).

곡선 분석을 시행하여 각 지표의 cut-off값에서의 특이도, 민감도를 계산하고, ROC 곡선 아래의 면적도 계산하였다. *p*값은 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상환자 23명 모두의 평균 나이는 64.8 ± 9.2세였고, 7명(30.4%)이 남자, 16명(69.6%)이 여자였다. 12안(52.2%)에서 우안에 발병하였으며, 13안(56.5%)에서 상측 영역에서 망막분지정맥폐쇄가 발생하였다. 평균 최대교정시력은 0.67 ± 0.43 logMAR, 평균 중심황반두께는 611.47 ± 178.15 μm

였다. 초광범위형광안저혈관조영에서 측정된 전체 망막 영역의 허혈 면적은 105.37 ± 156.16 mm², 허혈 지수는 11.22 ± 11.13%였다(Table 1). 황반부종이 처음으로 해소된 후의 평균시력은 0.33 ± 0.30 logMAR였으며, 중심황반두께는 275.08 ± 31.83 μm였다. 망막내층손상은 5안(21.7%)에서 존재했으며, 빛수용체 상태의 평균 분류값은 3.0 ± 0.9였고, 평균 망막내층두께는 50.04 ± 11.17 μm였다. 빛간섭단층촬영 혈관조영술에서 측정된 표층모세혈관층의 망막중심오목 무혈관부위의 면적은 0.60 ± 0.32 mm², 혈관 밀도는 27.06 ± 6.56%였다. 심부모세혈관층의 경우, 망막중심오목무혈관 부위의 면적은 0.49 ± 0.31 mm², 혈관 밀도는 26.34 ±

Table 3. Correlation between OCTA parameters and severity and distribution of peripheral ischemia

Parameter	Superficial capillary plexus				Deep capillary plexus			
	VD		FAZ		VD		FAZ	
	R-value	<i>p</i> -value*	R-value	<i>p</i> -value*	R-value	<i>p</i> -value*	R-value	<i>p</i> -value*
Area total	-0.570	0.005	0.322	0.134	-0.567	0.005	0.206	0.347
PMA	-0.565	0.005	0.236	0.278	-0.532	0.009	0.349	0.103
NPA	-0.544	0.007	0.324	0.131	-0.592	0.003	0.411	0.051
MPA	-0.609	0.002	0.369	0.083	-0.621	0.002	0.189	0.389
FPA	-0.416	0.049	0.240	0.269	-0.307	0.155	0.034	0.879
ISI total	-0.551	0.006	0.229	0.293	-0.528	0.010	0.069	0.754
PMA	-0.537	0.008	0.125	0.568	-0.481	0.020	0.204	0.352
NPA	-0.522	0.011	0.210	0.335	-0.546	0.007	0.252	0.246
MPA	-0.594	0.003	0.306	0.156	-0.589	0.003	0.064	0.771
FPA	-0.368	0.084	0.078	0.722	-0.289	0.181	-0.165	0.452

OCTA = optical coherence tomography angiography; VD = vessel density; FAZ = foveal avascular zone; PMA = peri-macular area; NPA = near-peripheral area; MPA = mid-peripheral area; FPA = far peripheral area; ISI = ischemic index.

*Spearman correlation analysis.

Table 4. Association between vessel density from each capillary plexus and other variables

Variable	Superficial capillary plexus VD				Deep capillary plexus VD			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	B	<i>p</i> -value*	B	<i>p</i> -value*	B	<i>p</i> -value*	B	<i>p</i> -value*
Age	0.277	0.201	-	-	0.297	0.168	-	-
Sex (M:F)	-0.240	0.270	-	-	-0.025	0.912	-	-
Symptom duration (months)	0.209	0.363	-	-	0.129	0.578	-	-
Treatment period (months)	-0.224	0.305	-	-	-0.174	0.426	-	-
Treatment (IVB:DEX)	-0.107	0.626	-	-	-0.132	0.548	-	-
Baseline VA	-0.470	0.024	-0.144	0.441	-0.329	0.126	-	-
Final VA	-0.370	0.081	-	-	-0.145	0.509	-	-
Baseline CMT	-0.295	0.172	-	-	-0.246	0.257	-	-
Final CMT	0.347	0.105	-	-	0.270	0.213	-	-
DRIL	-0.518	0.011	-0.308	0.077	-0.486	0.019	-0.386	0.051
Photoreceptor integrity	0.587	0.003	0.030	0.879	0.477	0.021	0.019	0.922
Inner retinal thickness	0.562	0.005	0.327	0.036	0.490	0.018	0.260	0.153
ISI in FA	-0.577	0.004	-0.529	0.003	-0.513	0.012	-0.499	0.013

VD = vessel density; M:F = male:female; IVB = intravitreal bevacizumab injection; DEX = dexamethasone intravitreal implant; VA = visual acuity; CMT = central macular thickness; DRIL = disorganization of the retinal inner layer; ISI = ischemic index; FA = fluorescein angiography.

*Multivariate linear regression test.

6.27%였다(Table 2).

독립된 두 망막 전문의(D.P, G.R.) 사이의 급내상관계수 (intraclass correlation coefficient)는 초광범위형광안저혈관 조영을 이용한 허혈 면적 측정에서 0.965, 허혈 지수 측정에서는 0.960을 보였으며, 빛간섭단층촬영혈관조영술을 이

용한 혈관 밀도 측정에서 0.975, 망막중심오목무혈관부위 면적 측정에서 0.988의 높은 일치도를 보여주었다.

빛간섭단층촬영혈관조영에서 분석한 혈관 밀도 및 망막 중심오목무혈관부위의 면적과 초광범위형광안저혈관조영을 통해 측정한 허혈 면적 및 허혈 지수와의 상관관계를 알

Table 5. Comparison of variables according to severity of ISI

Factor	ISI < 10% (n = 14)	ISI ≥ 10% (n = 9)	p-value
BCVA at baseline	0.56 ± 0.29	0.84 ± 0.56	0.310*
BCVA at resolved ME	0.30 ± 0.30	0.37 ± 0.32	0.467*
Type of treatment (IVB: DEX)	12:02	6:03	0.342†
CMT at baseline (μm)	616.07 ± 183.18	604.33 ± 180.70	0.900*
CMT at resolved ME (μm)	276.00 ± 31.73	273.66 ± 33.86	0.729*
DRIL (presence: absence)	2:12	3:06	0.341†
Photoreceptor integrity‡	3.35 ± 0.63	2.44 ± 1.01	0.025*
Inner retinal thickness (μm)	52.07 ± 12.48	46.88 ± 8.44	0.269*
SCP parameters			
FAZ (mm ²)	0.52 ± 0.22	0.72 ± 0.43	0.313*
VD (%)	30.60 ± 4.19	21.57 ± 5.84	0.001*
DCP parameters			
FAZ (mm ²)	0.43 ± 0.18	0.59 ± 0.44	0.450*
VD (%)	29.63 ± 4.02	21.22 ± 5.79	0.001*

Values are presented as mean ± standard deviation or number.

ISI = ischemic index; BCVA = best-corrected visual acuity; ME = macular edema; IVB = intravitreal bevacizumab injection; DEX = dexamethasone intravitreal implant; CMT = central macular thickness; DRIL = disorganization of the retinal inner layer; SCP = superficial capillary plexus; FAZ = foveal avascular zone; VD = vessel density; DCP = deep capillary plexus; ELM = external limiting membrane; EZ = ellipsoid zone; COST = cone outer segment tips.

*Mann Whitney U-test; †Fisher's exact test; ‡4 = ELM (+), EZ (+), (COST) (+); 3 = ELM (+), EZ (+), COST (-); 2 = ELM (+), EZ (-), COST (-); 1 = ELM (-), EZ (-), COST (-).

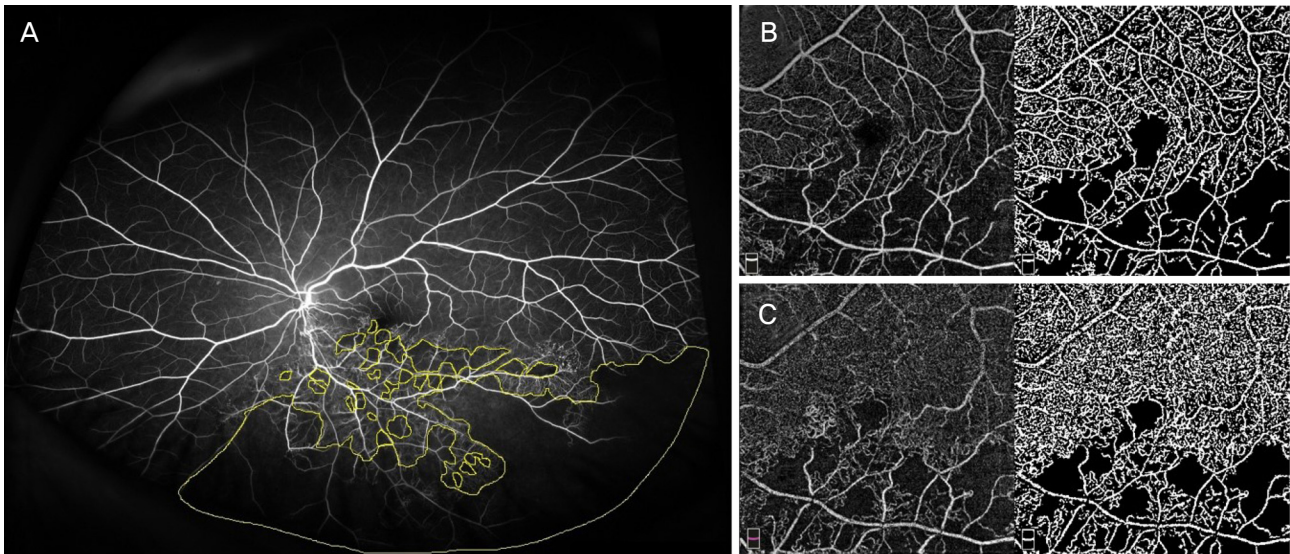


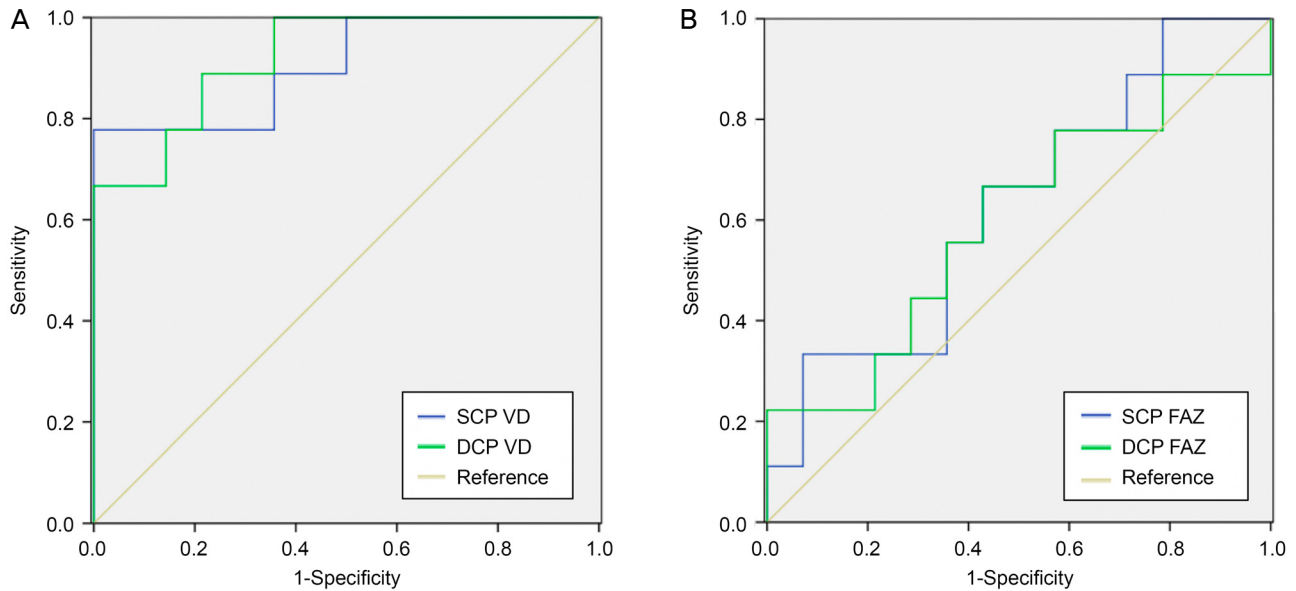
Figure 1. A 55-year-old female with branch retinal vein occlusion. (A) Ultra-widefield fluorescein angiographic image shows retinal ischemic area, demarcated by a yellow line. The ischemic index was 24.31%. (B) Optical coherence tomography angiography (OCTA) and binary image of superficial capillary plexus. The vessel density calculated to 23.14%. (C) OCTA and binary images of deep capillary plexus. The vessel density was 24.83%.

아보았다. 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 모든 구획된 영역에서 허혈 면적과 유의한 상관관계를 보였고, 바깥주변부 영역을 제외한 모든 영역에서 허혈 지수와 유의한 상관관계를 보였다. 심부모세혈관총의 혈관 밀도는 바깥주변부 영역을 제외한 모든 구획된 망막 영역에서 허혈 면적 및 허혈 지수와 의미 있는 상관관계를 보였다. 망막중심오목무혈관부위의 면적과는 모든 구획된 영역에서 허혈 면적 및 허혈 지수와 의미 있는 연관성을 보이지 않았다(Table 3).

빛간섭단층촬영혈관조영술로 분석할 수 있는 망막 미세혈관의 변화에 영향을 미치는 인자들을 분석하기 위해 나이, 성별, 증상기간, 치료기간, 치료의 종류, 시력, 중심황반두께, 망막내층손상, 망막내층두께, 빛수용체 상태, 허혈 지수를 변수로 설정하여 다변량선형회귀분석을 시행하였다. 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 다변량분석에서 망막내층두께 및 허혈 지수와 유의한 연관성을 보였고($p=0.036$,

$p=0.003$), 심부모세혈관총의 혈관 밀도는 허혈 지수와 유의한 연관성을 보였다($p=0.013$) (Table 4).

초광범위형광안저혈관조영에서 평균 허혈 지수 10%를 기준으로 하여 두 군으로 나누어 분석하였을 때, 허혈 지수가 10% 미만인 환자는 모두 14인이었으며, 10% 이상인 환자는 9인이었다. 두 군 사이의 빛수용체 상태의 평균 분류값과 표층모세혈관총과 심부모세혈관총 영역의 혈관 밀도는 허혈 지수가 10% 이상인 군에서 의미 있게 낮았다($p=0.025$, $p=0.001$, $p=0.001$) (Table 5, Fig. 1). 허혈 지수 10% 이상을 예측할 수 있는 ROC 곡선 분석에서는 표층모세혈관총 혈관 밀도의 경우 ROC 곡선 아래의 면적을 구한 값(area under the curve, AUC) 0.905를 보였으며, cut-off값 24.7%로 정했을 때, 민감도 77.8%, 특이도 100.0%를 보였으며, 심부모세혈관총 혈관 밀도의 경우 AUC값 0.921을 보였고, cut-off값 26.1%로 민감도 88.9%, 특이도 78.6%를 보였다(Fig. 2).



	SCP VD	DCP VD	SCP FAZ	DCP FAZ
AUC	0.905	0.921	0.627	0.595
Sensitivity, %	77.8	88.9	66.7	55.6
Specificity, %	100.0	78.6	57.1	64.3
Cut off value	24.66 %	26.08 %	0.51 mm ²	0.43 mm ²

SCP, superficial capillary plexus; DCP, deep capillary plexus; FAZ, foveal avascular zone
VD, vessel density; AUC, area under the curve

Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis comparing optical coherence tomography angiography parameters in predicting ischemic index (ISI) $\geq 10\%$. (A) Prediction of ISI $\geq 10\%$ based on ROC curve of affected superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) vessel density (VD). (B) Prediction of ISI $\geq 10\%$ based on ROC curve of affected SCP and DCP foveal avascular zone (FAZ). AUC of SCP and DCP VD was 0.905 and 0.921 respectively, which was higher than that for SCP FAZ (0.627) and DCP FAZ (0.595). If the reference level of SCP and DCP VD in the lesion was defined as 24.66% and 26.08%, the sensitivity and specificity for ischemic branch retinal vein occlusion detection were 77.8% and 100.0%, respectively at SCP VD, and 88.9% and 78.6%, respectively at DCP VD.

고찰

본 연구에서 빛간섭단층촬영혈관조영을 통해 분석한 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도 감소는 초광범위형광안저혈관조영에서 측정된 전체 망막 영역의 허혈 면적과 허혈 지수와 유의미한 연관성을 보였으며, 황반부혈관 밀도 변화를 통해서 심한 허혈 지수를 예측할 수 있었다. 본 연구에서는 초광범위형광안저혈관조영을 이용하여 황반을 중심으로 구획된 영역별 허혈 지수를 구하였다. 주변으로 갈수록 허혈 지수가 높았으며, 이는 주변부가 중심부에 가까운 영역에 비해 허혈에 취약함을 의미한다고 할 수 있다. 주변부의 경우, 충분한 관류를 위해서는 후극부보다 더 높은 관류압이 필요하고, 이러한 이유로 미세한 혈류의 변화에도 쉽게 영향을 받는 것으로 생각된다.²⁴ 그러나 상대적으로 좁은 영역을 측정하는 고식적 형광안저혈관촬영에서는 이러한 주변부 망막허혈을 관찰할 수 없기 때문에 이에 대한 해석이 어렵다. 따라서 초광범위형광안저혈관조영이 망막분지정맥폐쇄와 같은 망막허혈 질환들을 연구하는 데 있어서 임상적 의미가 크다고 하겠다.

또한 황반부혈관 밀도는 전체 망막 영역의 허혈 면적과 허혈 지수와 높은 상관관계를 보였다. 그러나 망막을 구획화하여 각 망막 영역에 따른 허혈 면적과 허혈 지수를 구하여 황반부혈관 밀도와와의 상관관계를 분석하였을 때, 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도는 바깥주변부 영역의 허혈 지수와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이는 바깥주변부 영역이 다른 영역에 비해서 허혈에 취약하여 황반부혈관 밀도 변화가 생기기 전에 주변부 영역이 빠르게 허혈이 진행되기 때문으로 추측해 볼 수 있다. 대신 본 연구에 따르면 다른 영역에 비해 바깥주변부 영역에서 급격한 허혈 지수와와의 연관성 증가를 관찰할 수 있었다.

다변량회귀분석을 통해 망막분지정맥폐쇄환자들의 황반부혈관 밀도 변화에 영향을 미치는 인자와의 연관성을 분석해 본 결과, 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도는 나이, 성별, 증상 기간, 치료 기간, 그리고 치료의 종류와는 연관성이 없었다. 이러한 결과는 기존 연구에서 12개월 간 평균 3.7회의 안구내 항혈관내피성장인자 주사에도 혈관 밀도 변화가 나타나지 않은 것과 일치한다. 그러나 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 망막내층두께와 허혈 지수와 연관성이 있었고, 심부모세혈관총은 허혈 지수만 연관성이 있음을 보여주었다. 망막내층두께와 표층모세혈관총이 연관성을 보이는 이유는 표층모세혈관총이 신경절세포층에 혈액을 공급하기 때문에 표층모세혈관총의 혈관 밀도 변화가 신경절세포층을 포함한 망막내층두께 변화에 영향을 주었기 때문으로 판단된다.^{25,26} 표층모세혈관총 및 심부모세

혈관총의 혈관 밀도 모두가 전체 망막의 허혈 지수와 유의한 연관성을 보였는데, 이는 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용하여 측정된 망막미세혈관의 변화와 고식적인 형광안저혈관촬영을 이용해 측정된 망막허혈 영역 간의 연관성을 비교했던 이전 연구와 유사한 결과를 보여준다.^{15,16} 본 연구에서는 초광범위형광안저혈관조영에서 측정된 보다 넓은 영역으로부터의 허혈 지수도 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용한 황반부혈관 밀도 변화를 통해 예측해 볼 수 있음을 의미한다.

본 연구에서 전체 환자의 평균 허혈 지수는 10%였는데 이를 기준으로 더 심한 허혈을 보였던 환자에서 빛수용체 손상 상태가 유의하게 더 심하고 혈관 밀도 감소가 더 크게 나타남을 알 수 있었다. 이에 ROC 곡선 분석을 이용하여 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도와 망막중심오목무혈관부위의 면적이 망막 전체의 심한 허혈을 예측할 수 있는지를 분석해 보았다. 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도 모두 높은 판별력을 보여주었고(AUC=0.905, AUC=0.921), 각 층에서 이환측 혈관 밀도가 24.7%, 26.1% 이하로 감소할 때 허혈 지수가 10% 이상인 심한 허혈을 예측할 수 있었다. 그러나 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 망막중심오목무혈관부위의 면적은 상대적으로 낮은 판별력을 보여주었다(AUC=0.627, AUC=0.595). 이는 이전 연구에서 망막중심오목무혈관부위 면적 보다 혈관 밀도를 포함한 망막미세혈관의 변화가 고식적 형광안저혈관촬영에서 관찰되는 망막허혈을 더 잘 예측할 수 있다는 보고와 유사한 결과를 보여준다.^{15,27-29}

본 연구의 한계점으로는 대상자 수가 상대적으로 적었는데 조금 더 높은 검증력을 위해 추후 더 많은 환자를 대상으로 하는 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 정확한 분석이 어려운 낮은 화질의 이미지는 배제하였기 때문에 선택오차(selection bias)가 포함되었을 수 있다. 또한 빛간섭단층촬영혈관조영이 가지는 한계로 투사 허상(projection artifacts)나 움직임 허상(motion artifact)으로 인해 망막미세혈관들이 영향을 받았을 가능성이 있다. 또한 허혈 면적, 허혈 지수, 망막중심오목무혈관부위 면적, 그리고 혈관 밀도를 구하기 위한 이치화 과정에서 수동 분석이 필연적으로 포함되었기 때문에 그로 인한 오차가 발생할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 독립된 두 망막전문의 사이의 일치도를 확인하여 결과에 미치는 영향을 최소화하고자 하였다.

결론적으로 망막분지정맥폐쇄환자에서 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도 감소는 주변부 허혈 면적 및 허혈 지수의 심한 정도와 연관성을 가지고 있었다. 또한 병변안에서 이환측 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도가 25% 이하로 감소하는 경우 초광범위형광안저

혈관조영에서 10% 이상의 허혈 지수를 동반한 비교적 심한 허혈을 예측할 수 있었다. 이는 임상적으로 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용해 심한 망막허혈 동반으로 합병증 발생 위험이 높은 고위험 망막분지혈관폐쇄환자를 구분해 침습적인 형광안저혈관조영을 시행할 수 있음을 의미한다. 향후 파장가변 빛간섭단층촬영을 기반으로 한 더 넓은 영역에서의 망막 미세혈관의 변화와 초광범위형광안저혈관조영을 이용한 전체 망막에서의 허혈과 누출, 신생혈관 등을 포함한 다양한 병변들과의 연관성 연구들이 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117:313-9.e1.
- 2) Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513-8.
- 3) Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1243-7.
- 4) Shilling J, Jones C. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1984;68:196-8.
- 5) Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984;98:271-82.
- 6) Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina* 2015;35:29-42.
- 7) Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindell LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986;93:611-7.
- 8) Adhi M, Bonini Filho MA, Louzada RN, et al. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:OCT486-94.
- 9) Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, et al. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016;161:126-32.e1.
- 10) Lee S, Min JK, Woo JM. Efficacy of optical coherence tomography angiography in measuring the foveal avascular zone area in patients with branch retinal vein occlusion. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:818-27.
- 11) Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015;35:2371-6.
- 12) Kang JW, Yoo R, Jo YH, Kim HC. Correlation of microvascular structures on optical coherence tomography angiography with visual acuity in retinal vein occlusion. *Retina* 2017;37:1700-9.
- 13) Samara WA, Shahlaee A, Sridhar J, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography features and visual function in eyes with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016; 166:76-83.
- 14) Kuehlewein L, An L, Durbin MK, Sadda SR. Imaging areas of retinal nonperfusion in ischemic branch retinal vein occlusion with swept-source OCT microangiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:249-52.
- 15) Seknazi D, Coscas F, Sellam A, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography. *Retina* 2018;38:1562-70.
- 16) 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.
- 17) Wang K, Ghasemi Falavarjani K, Nittala MG, et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography-guided normalization of ischemic index calculation in eyes with retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3278-85.
- 18) Fan W, Wang K, Falavarjani KG, et al. Distribution of nonperfusion area on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes with diabetic macular edema: DAVE study. *Am J Ophthalmol* 2017;180:110-6.
- 19) Singer M, Tan CS, Bell D, Sadda SR. Area of peripheral retinal nonperfusion and treatment response in branch and central retinal vein occlusion. *Retina* 2014;34:1736-42.
- 20) Wessel MM, Nair N, Aaker GD, et al. Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2012;96:694-8.
- 21) Winegarner A, Wakabayashi T, Hara-Ueno C, et al. Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in eyes with central retinal vein occlusion: an optical coherence tomography angiography study. *Retina* 2018;38:2067-72.
- 22) Singer M, Sagong M, van Hemert J, et al. Ultra-widefield imaging of the peripheral retinal vasculature in normal subjects. *Ophthalmology* 2016;123:1053-9.
- 23) Croft DE, van Hemert J, Wykoff CC, et al. Precise montaging and metric quantification of retinal surface area from ultra-widefield fundus photography and fluorescein angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:312-7.
- 24) Seo EJ, Kim JG. Analysis of the normal peripheral retinal vascular pattern and its correlation with microvascular abnormalities using ultra-widefield fluorescein angiography. *Retina* 2019;39:530-6.
- 25) Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, et al. Retinal microvasculature and visual acuity in eyes with branch retinal vein occlusion: imaging analysis by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:2087-94.
- 26) Iwasaki M, Inomata H. Relation between superficial capillaries and foveal structures in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:1698-705.
- 27) Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, et al. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. *Retina* 2015; 35:2323-31.
- 28) Nobre Cardoso J, Keane PA, Sim DA, et al. Systematic evaluation of optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2016;163:93-107.e6.
- 29) Cabral D, Coscas F, Glacet-Bernard A, et al. Biomarkers of peripheral nonperfusion in retinal venous occlusions using optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8:7.

= 국문초록 =

망막분지정맥폐쇄에서 황반부미세혈관 변화와 주변부 허혈 간의 상관관계

목적: 망막분지정맥폐쇄환자에서 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용한 망막미세혈관 변화와 초광범위형광안저혈관조영에서 측정된 주변부 망막허혈 간의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 망막분지정맥폐쇄환자 23명 23안을 후향적으로 분석하였다. 빛간섭단층촬영혈관조영을 이용해 혈관 밀도와 망막중심오목무혈관부위 면적을 측정하였고, 초광범위형광안저혈관조영을 이용해 중심와를 중심으로 망막을 구획하여 주변부 허혈 면적과 허혈 지수를 측정하였으며, 이들 간의 관계를 분석하였다. 빛간섭단층촬영혈관조영 인자들을 이용해 허혈 지수를 예측하기 위한 receiver operating characteristic 곡선 분석을 시행하였다.

결과: 표층모세혈관총의 혈관 밀도는 허혈 면적에 대해서는 모든 망막 영역에서 연관성을 보였고 허혈 지수에 대해선 바깥주변부 영역을 제외한 모든 망막 영역의 허혈 지수와 상관관계를 보였다. 심부모세혈관총의 혈관 밀도는 바깥주변부 영역을 제외한 모든 망막 영역의 허혈 면적 및 허혈 지수와 유의한 상관관계를 보였다. 다변량선형회귀분석에서 혈관 밀도는 허혈 지수와 유의한 상관관계를 보였고, 표층모세혈관총과 심부모세혈관총의 혈관 밀도가 24.7%, 26.1% 이하로 감소하는 경우 10% 이상의 허혈 지수를 보이는 심한 허혈 상태를 예측할 수 있었다.

결론: 망막분지정맥폐쇄에서 혈관 밀도 감소는 주변부 허혈의 심한 정도와 연관을 보였다. 이는 임상적으로 망막분지정맥폐쇄환자에게 침습적 형광안저혈관조영이 필요한 고위험군을 감별하는 데 도움을 준다.

<대한안과학회지 2020;61(5):491-499>

박동근 / Dong-Geun Park

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yeungnam University College of Medicine

