당뇨를 가진 녹내장 환자에서 각막의 생체역학인자 분석

Corneal Biomechanical Properties in Patients with Glaucoma and Diabetes Mellitus

이지웅, 박재영

Ji-Woong Lee, MD, PhD, Jae Young Park, MD

부산대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

목적: 아시아인을 대상으로 비녹내장, 정상안압녹내장 환자, 원발성개방각녹내장 환자에서 각막 생체역학적 인자의 특성과 당뇨 유무에 따른 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 안구반응 분석기(Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instrument, Buffalo, NY, USA)를 이용하여 corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF), corneal compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann-correlated IOP (IOPg)를 측정하였다. 골드만 압평 안압계 (Goldmann applanation tonometry, GAT)로 안압을 측정하였고, 중심각막두께, 안축장의 길이, 굴절이상 검사, 각막 만곡도를 조사하였다.

결과: 비녹내장 군 463명 (당뇨 환자 76명), 정상안압녹내장 군 349명 (당뇨 환자 60명), 원발성개방각녹내장 군 242명 (당뇨 환자 42명) 대상으로 단면적 연구를 시행하였다. 비녹내장 군에서 CH는 당뇨 환자 11.31 ± 1.41 mmHg, 비당뇨 환자 10.80 ± 1.29 mmHg ($p = 0.002$)이었고, 녹내장 군에서 CH는 당뇨 환자 9.75 ± 1.37 mmHg, 비당뇨 환자 9.30 ± 1.39 mmHg ($p = 0.003$), 원발성개방각녹내장 군에서는 CH는 당뇨 환자 9.77 ± 1.41 mmHg, 비당뇨 환자 9.15 ± 1.54 mmHg ($p = 0.015$)이었다. 정상안압녹내장 군에서 CH는 당뇨 환자 9.72 ± 1.35 mmHg, 비당뇨 환자 9.40 ± 1.28 mmHg ($p = 0.075$)이었다.

결론: 비녹내장 군, 녹내장 군에서 당뇨 환자의 CH 측정치가 비당뇨환자의 측정치보다 유의하게 높았다. 녹내장 군을 세분화 하였을 때 원발성개방각녹내장 군에서도 당뇨 환자의 CH 측정치가 비당뇨환자의 측정치보다 유의하게 높았고, 정상안압녹내장 군에서는 경계역의 유의성을 가지고 높은 경향을 보임을 알 수 있었다.

Key words: 각막 생체역학적 인자, 당뇨, 녹내장

서론

녹내장 위험인자로서 당뇨는 논란의 여지가 있다. 당뇨의 미세 혈관병증 (microangiopathy) 때문에 당뇨가 녹내장의 위험인자로 인식되어 왔다.¹⁻³ 하지만 Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)에서 당뇨가 녹내장으로의 진행을 억제하는 방어인자로 작용한다는 연구결과를 보고하였다.⁴

녹내장은 진행성 시신경 병증으로서 안압 상승이 이 녹내장의 발생과 진행의 가장 큰 위험 인자이다.⁵ 따라서 안압 측정의 정확성은 매우 중요하고, 안압은 각막의 생체역학적 특성과 중심각막 두께의 영향을 받는다.⁶

또한, 당뇨가 각막에 미치는 영향은 임상적으로 보고된 바 있다.⁷ 이전 연구에서 만성적인 당 대사 장애에 의한 각막 상피, 기질, 내피의 변화가 보고되어 있고 기질 변화에는 콜라겐 교차결합(cross-linking)에 의한 구조적 변화를 포함한다.⁸⁻¹² 이전의 실험적 연구들에서 콜라겐 교차결합은 각막의 강직도를 증가시키는 데 따라 실제 안압보다 높게 측정된다고 보고되었다.¹³⁻¹⁵

현재까지 각막의 생체역학적 특성과 이에 영향을 끼치는 요소는 잘 알려지지 않았는데 생체학적으로 측정이 불가능 했기 때문이다. 그러므로 중심각막두께(Central corneal thickness, CCT) 만이 각막의 생체역학적 특성의 지표로 고려되어 왔다.^{4,16,17}

Received: 2015. 10. 2.

Revised: 2015. 10. 28.

Accepted: 2015. 11. 5.

Corresponding Author: Ji-Woong Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: glaucoma@pnu.ac.kr

최근에, 안구반응 분석기(Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instrument, Buffalo, NY, USA)의 개발로 인해서 각막의 이력현상(Corneal hysteresis, CH), 각막 저항 요소 (Corneal resistant factor, CRF)의 생체 측정이 가능해졌고, 골드만압평안압계 (Goldmann applanation tonometer, GAT)에 비해 중심각막두께, 각막 난시 등의 영향을 적게 받는 안압 (Corneal-compensated intraocular pressure, IOPcc)을 측정하는 것이 가능해졌다.^{18,19}

이전 연구에서 당뇨 환자와 원발성개방각녹내장 환자에서 각막의 생체역학적 특징이 보고된 바 있다.²⁰ 당뇨 환자에서 ORA로 측정된 각막 생체역학인자를 분석 하였을 때 비당뇨 환자 군에서 보다 CH값이 높은 것으로 보고되었다.^{21,22} 또한 원발성개방각녹내장 환자 중에서도 당뇨 환자가 비당뇨 환자 보다 CH값이 유의하게 높은 것으로 보고되었다.²⁰

그러나, 이전의 연구는 연구 대상자 수가 적었고 한국인을 대상으로 하여 녹내장을 가진 당뇨 환자의 각막 생체역학적 특징을 분석한 연구는 보고된 바 없었다. 이에 저자들은 한국인을 대상으로 ORA로 측정된 생체역학적 인자를 통해 비녹내장 군과 정상 안압녹내장 환자 군, 원발성개방각녹내장 환자 군 중 당뇨 유무에 따라 생체역학적 인자의 특성과 차이를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

부산대학교병원 안과 녹내장 클리닉에 내원한 1054명의 환자를 대상으로 조사하였다. 각막의 생체역학인자에 영향을 줄 수 있는 포도막염, 안외상, 안과 수술이나 레이저 시술, 콘택트렌즈 착용의 과거력이 있거나 알려지나 건성안, 각막질환으로 안과적 치료를 받은 환자는 모두 대상에서 제외하였다.

환자의 성별, 나이를 조사 하였고, 굴절이상 및 각막 만곡도는 자동굴절 검사기(ARK-510A, Nidek, Japan)로 측정하였고, 안축장 측정은 접촉식 초음파(Aviso, Quantel medical, Bozeman, USA)로 3회 이상 측정하여 중심값과 편차가 큰 측정치는 제외하여 표준편차가 0.5 이하일 때의 평균 측정치를 이용하였으며 초음파를 이용한 중심각막두께 측정(Pachette2® pachymetry, DGH Technology Inc., Exton, PA, USA)을 3회 이상 시행하여 평균값을 채택하였다.

모든 환자를 대상으로 녹내장 유무의 진단을 위해 세극등 현미경 검사를 통해 앞방각 폐쇄 여부, 시신경유두 관찰, 망막신경섬 유층결손을 판단하였다. 앞방각 검사는 중등도 암실에서 최소한의 세극등 불빛을 이용하여 Sussman 4-mirror gonioscopes로 실시하였고 시야검사는 Humphrey 자동시야계(Humphrey visual

field analyzer, Carl Zeiss ophthalmic system, Inc., Dublin, USA)의 central 30-2 SITA-standard strategy 프로그램을 사용하였다. 녹내장성 시야손상은 Humphrey 자동시야계 검사에서 pattern deviation plot에서 인접한 3개 이상의 점의 역치가 정상치의 5% 미만으로 나타나고 그 중 한 개 이상은 1% 미만이거나 혹은 1% 미만인 두 점이 연결되어 있을 때, 그리고 Glaucoma Hemifield Test (GHT)에서 outside normal limit 소견을 보이거나 Pattern Standard Deviation (PSD)이 정상치의 5% 이하로 분류되는 경우로 정의하였다. 시야검사는 신뢰도 지표상 주시 상실치 20% 미만, 가음성과 가양성 반응이 15% 미만인 경우에만 분석에 포함되었다.

안압 측정은 골드만 압평안압계(Haag-Streit, Konig, Switzerland)를 이용하였으며 2회 측정 하여 평균치를 구하였고 2 mmHg 이상 차이가 날 경우 1회 더 추가 측정하였다. 안구반응 분석기를 통한 각막의 생체역학인자를 측정하였고, 검사 신뢰도 지표인 waveform score가 5.0 이상이고 내향 및 외향 압평지점의 곡선이 대칭적으로 비슷하게 솟은 검사 결과를 good quality로 정의하고 최소 4개의 good quality의 ORA reading을 computer software (ORA version 3.01)가 선택한 가장 신뢰한 데이터를 이용하였다.

원발성개방각녹내장은 안압이 21 mmHg 초과이고 특징적인 녹내장성 시신경 손상과 시야결손이 있으며, 전방각은 개방되어 있고 안압상승의 원인이 될만한 뚜렷한 안과적 혹은 전신적 이상이 없는 상태로 정의하였다. 정상안압녹내장은 특징적인 녹내장성 시신경 손상과 시야 결손이 있고, 오전 8시부터 오후 5시까지 2시간 간격으로 6번 측정된 일중 안압을 측정하여 평균 안압이 21 mmHg 이하이고 전방각은 개방되어 있으며 시야결손의 원인이 될만한 안질환이나 전신질환이 없는 상태로 정의하였다.

ORA의 측정에 있어서 측정 전에 환자에게 안구에 공기가 닿을 것이라고 충분히 설명한 후 환자의 이마를 머리받침대 중앙에 두고 환자의 눈의 양끝을 기기의 표시점에 위치하게 만든 후, 고정된 주시점으로서 공기 구멍에 위치한 녹색 빛을 고정하여 주시하도록 했다. 빠른 공기압이 각막에 반복적인 힘을 가하여 각막을 안쪽으로 이동시키고 평평화 시킨다. 이때, 연속하여 공기 압력을 가하면 각막은 첫 번째 압평 지점을 지나고 오목하게 된다. 공기 압력을 중지하면 각막은 다시 본래의 볼록한 모양으로 외향 이동을 하는데 이 과정에서 두 번째 압평 지점을 지난다. 첫 번째와 두 번째 압평 지점에서 각각 독립적인 안압 수치를 구할 수 있으며 두 값의 평균값을 Goldmann-correlated IOP (IOPg), 두 값의 차이를 Corneal hysteresis (CH) 라고 정의한다. 또한 수학적 계산으로 다른 두 계측치, 즉 Corneal-compensated IOP (IOPcc)와

Corneal resistance factor (CRF)를 도출된다.¹⁹⁾

각 군 사이에 측정된 인자들의 차이를 독립 표본 T 검정을 통해 비교하고 공분산분석(Analysis of covariance)을 통해 나이, 안축장 길이, 각막 만곡도 등을 공변량으로 보정하여 CH를 비교하였다. 또한, 피어슨 상관분석을 통해 각 군에서 CH와 CCT사이의 관계를 알아보았고 다중회귀분석을 통해 CH값에 영향을 끼치는 인자들을 분석하였다. 통계적인 분석은 SPSS (version 18.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였고 *P* 값은 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

비녹내장 군 463명 (이 중 당뇨 환자 76명), 정상안압녹내장 군 349명 (이 중 당뇨 환자 60명), 원발성개방각녹내장 군 242명 (이 중 당뇨 환자 42명) 이 본 연구에 포함되었다. 환자들의 특성은 비녹내장 군, 녹내장 군, 녹내장 군은 정상안압녹내장 군, 원발성개방각녹내장 군으로 나누어 정리하였다(Tables 1, 2).

비녹내장 군에서 두 군간의 유의한 차이가 있는 인자로 나이, PSD가 당뇨 환자에서 더 높게 측정되었고 평균 구면 대응치, 각막만곡도, 안축장, Visual field Index, Mean deviation은 비당뇨 환자에서 높게 측정되었다(Table 1). 녹내장 군에서는 나이, 평균 구면 대응치는 당뇨 환자에서 유의하게 높았고, 각막만곡도, 안축장은 비당뇨환자에서 유의하게 높았다(Table 1).

녹내장 군을 세분화 하였을 때 정상안압녹내장 군에서는 나이는 당뇨 환자에서 많았고 안축장은 비당뇨 환자에서 유의하게 길게 측정 되었다. 원발성개방각녹내장 군에서 유의한 차이가 있는 인자로 나이가 당뇨 환자에서 많았으며 각막만곡도, 안축장은 비당뇨 환자에서 높게 나타났다(Table 2).

GAT 측정치와 ORA 분석을 통한 인자들이 각 그룹내에서 당뇨 환자와 비당뇨 환자 사이에 차이를 분석하였다(Tables. 3, 4). 비녹내장 군에서 두 군간의 유의한 차이가 있는 인자는 CH 11.31 ± 1.41 mmHg, CRF 11.21 ± 1.52 mmHg로 당뇨 환자에서 높게 측정 되었다. IOPcc-GAT는 비당뇨 환자에서 0.03 ± 2.42 mmHg로 당뇨 환자에 비해 더 높았다(Table 3).

Table 1. Demographics and clinical characteristics of subjects in study sample

	Non-glaucoma			Glaucoma		
	Diabetes (n=76)	Non-diabetes (n=387)	<i>p</i> -value	Diabetes (n=104)	Non-diabetes (n=487)	<i>p</i> -value
Age(years)	61.22 ± 8.96	51.79 ± 13.97	0.000	62.43 ± 9.71	52.68 ± 15.90	0.000
Spherical equivalent (D)	-0.10 ± 1.83	-0.98 ± 2.68	0.001	-1.76 ± 3.28	-2.77 ± 3.90	0.006
Corneal curvature (mm)	7.65 ± 0.24	7.73 ± 0.27	0.016	7.68 ± 0.28	7.76 ± 0.27	0.005
Central corneal thickness (μm)	561.25 ± 34.47	556.91 ± 29.81	0.308	545.90 ± 31.86	545.50 ± 35.14	0.914
Axial length (mm)	23.34 ± 0.91	23.87 ± 1.45	0.000	24.04 ± 1.53	24.80 ± 1.79	0.000
Visual field Index (%)	98.09 ± 1.86	98.70 ± 1.66	0.009	79.04 ± 24.44	78.80 ± 24.29	0.929
Mean deviation (dB)	-2.66 ± 1.68	-1.76 ± 1.94	0.000	-8.49 ± 7.44	-8.03 ± 7.59	0.576
Pattern standard deviation (dB)	2.13 ± 0.82	1.88 ± 0.60	0.002	6.42 ± 4.21	6.88 ± 4.55	0.341

Table 2. Demographics and clinical characteristics of subjects with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma

	NTG			POAG		
	Diabetes (n=60)	Non-diabetes (n=289)	<i>p</i> -value	Diabetes (n=44)	Non-diabetes (n=198)	<i>p</i> -value
Age(years)	62.67 ± 9.04	50.93 ± 15.26	0.000	61.11 ± 10.64	55.24 ± 16.50	0.001
Spherical equivalent (D)	-2.00 ± 3.49	-3.01 ± 3.86	0.062	-1.43 ± 2.97	-2.43 ± 3.97	0.115
Corneal curvature (mm)	7.74 ± 0.26	7.79 ± 0.27	0.258	7.59 ± 0.28	7.73 ± 0.27	0.003
Central corneal thickness (μm)	538.78 ± 31.86	546.42 ± 33.01	0.102	555.61 ± 29.52	544.16 ± 38.08	0.062
Axial length (mm)	24.22 ± 1.77	24.93 ± 1.82	0.006	23.79 ± 1.09	24.63 ± 1.73	0.000
Visual field Index (%)	86.67 ± 17.04	83.55 ± 20.50	0.272	68.64 ± 29.00	71.88 ± 27.57	0.485
Mean deviation (dB)	-6.16 ± 5.59	-6.63 ± 6.57	0.607	-11.66 ± 8.49	-10.07 ± 8.48	0.264
Pattern standard deviation (dB)	5.56 ± 4.03	6.43 ± 4.52	0.167	7.60 ± 4.20	7.54 ± 4.52	0.944

Table 3. Goldmann appllation tonometer (GAT) and ocular response analyzer parameters in non-glaucoma and glaucoma groups depending on the presence of diabetes

	Non-glaucoma			Glaucoma		
	Diabetes (n=76)	Non-diabetes (n=387)	p-value	Diabetes (n=104)	Non-diabetes (n=487)	p-value
GAT (mmHg)	15.42 ± 2.75	15.10 ± 2.71	0.341	15.13 ± 3.41	15.89 ± 3.63	0.051
IOPg	15.66 ± 3.12	14.99 ± 3.46	0.121	14.51 ± 3.79	15.50 ± 4.26	0.029
IOPcc	15.14 ± 3.10	15.12 ± 3.17	0.963	15.75 ± 3.48	17.16 ± 4.05	0.001
CH	11.31 ± 1.41	10.80 ± 1.29	0.002	9.75 ± 1.37	9.30 ± 1.39	0.003
CRF	11.21 ± 1.52	10.60 ± 1.58	0.002	9.53 ± 1.70	9.48 ± 1.68	0.778
IOPg-GAT	0.09 ± 2.59	-0.11 ± 2.41	0.521	-0.63 ± 2.73	-0.38 ± 2.59	0.389
IOPcc-GAT	-0.14 ± 2.88	0.03 ± 2.42	0.598	0.62 ± 2.60	1.28 ± 2.53	0.016
IOPcc-IOPg	-0.52 ± 1.58	0.13 ± 1.52	0.001	1.24 ± 1.83	1.66 ± 1.58	0.017
Waveform score	7.08 ± 1.13	6.97 ± 1.14	0.426	7.02 ± 1.06	6.74 ± 1.20	0.021
Adjusted CH ¹⁾	11.19 ± 0.15	10.82 ± 0.06	0.026	9.66 ± 0.14	9.32 ± 0.06	0.009

Abbreviations: IOPg, Goldmann-correlated intraocular; IOPcc, corneal-compensated intraocular pressure; CH, corneal hysteresis; CRF, corneal resistant factor; GAT, Goldmann appllation tonometry.

¹⁾Adjusted for Age, Spherical equivalent, Corneal curvature, Axial length, Visual field Index, Mean deviation, Pattern standard deviation (non-glaucoma) and Age, Spherical equivalent, Corneal curvature, Axial length, Waveform score (glaucoma).

Table 4. Goldmann appllation tonometer (GAT) and ocular response analyzer parameters in subjects with normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma.

	NTG			POAG		
	Diabetes (n=60)	Non-diabetes (n=289)	p-value	Diabetes (n=44)	Non-diabetes (n=198)	p-value
GAT(mmHg)	14.10 ± 2.14	14.87 ± 2.38	0.021	16.55 ± 4.25	17.39 ± 4.51	0.259
IOPg	13.73 ± 3.16	14.62 ± 3.59	0.075	15.57 ± 4.33	16.78 ± 4.83	0.126
IOPcc	15.19 ± 2.83	16.31 ± 3.20	0.013	16.51 ± 4.12	18.40 ± 4.79	0.016
CH	9.72 ± 1.35	9.40 ± 1.28	0.075	9.77 ± 1.41	9.15 ± 1.54	0.015
CRF	9.31 ± 1.61	9.30 ± 1.63	0.974	9.84 ± 1.78	9.75 ± 1.74	0.747
IOPg-GAT	-0.37 ± 2.47	-0.24 ± 2.46	0.724	-0.98 ± 3.03	-0.58 ± 2.76	0.401
IOPcc-GAT	1.09 ± 2.08	1.44 ± 2.39	0.295	-0.37 ± 3.09	1.04 ± 2.71	0.021
IOPcc-IOPg	1.46 ± 1.60	1.69 ± 1.54	0.308	0.94 ± 2.08	1.62 ± 1.64	0.019
Waveform score	7.09 ± 1.07	6.86 ± 1.21	0.168	6.92 ± 1.05	6.58 ± 1.18	0.082
Adjusted CH ¹⁾	9.72 ± 0.17	9.40 ± 0.08	0.097	9.69 ± 0.23	9.17 ± 0.11	0.049

¹⁾Adjusted for Age, Axial length, Goldman's appllation tonometer (NTG) and Age, Corneal curvature, Axial length (POAG).

녹내장 군에서는 CH가 9.75 ± 1.37 mmHg로 당뇨 환자에서 높게 측정 되었고 IOPg 15.50 ± 4.26mmHg, IOPcc 17.16 ± 4.05 mmHg, IOPcc-GAT 1.28 ± 2.53 mmHg 에서 비당뇨 환자에서 유의하게 높았다(Table. 3).

녹내장 군을 세분화 하였을 때, 정상안압녹내장 군에서는 당뇨환자보다 비당뇨환자에서 GAT 14.87 ± 2.38 mmHg, IOPcc 16.31 ± 3.20 mmHg로 유의하게 높았고, 그리고 각막 생체역학인

자 중, CH는 9.72 ± 1.35 mmHg로 당뇨 환자에서 비당뇨환자보다 경계역의 유의성을 가지면서 높게 나타났다. 원발성개방각녹내장 군에서는 당뇨 환자에서 CH 값이 9.77 ± 1.41 mmHg로 비당뇨환자보다 유의하게 높았고 비당뇨 환자에서 IOPcc 18.40 ± 4.79 mmHg, IOPcc-GAT 1.04 ± 2.71 mmHg가 유의하게 높았다 (Table 4).

공분산분석(ANCOVA)를 통해 당뇨 환자와 비당뇨 환자 간에 유

Table 5. Multiple linear regression models for the factors associated with corneal hysteresis in non-glaucoma and glaucoma group.

	Non-glaucoma		Glaucoma	
	β (95% CI)	p-value	β (95% CI)	p-value
Diabetes	0.361 (0.061 to 0.662)	0.000	0.296 (0.020 to 0.571)	0.035
Sex	0.494 (0.271 to 0.717)	0.000	0.052 (-0.157 to 0.261)	0.018
Age	-0.006 (-0.016 to 0.003)	0.172	0.006 (-0.003 to 0.014)	0.062
Spherical equivalent	0.125 (0.078 to 0.172)	0.000	0.020 (-0.013 to 0.054)	0.227
Cornea curvature	-0.756 (-1.166 to -0.346)	0.000	-0.818 (-1.206 to -0.430)	0.000
CCT	0.016 (0.012 to 0.019)	0.000	0.018 (0.021 to 0.917)	0.000

의한 차이가 있는 인자들을 보정하여 CH를 비교하였다(Table 3, 4) 비녹내장 군에서 나이, 평균 구면대응치, 각막만곡도, 안축장, Visual field Index, Mean deviation, Pattern standard deviation 등을 보정한 CH값이 11.19 ± 0.15 mmHg로 당뇨 환자에서 높게 측정되었고, 녹내장 군에서는 나이, 평균 구면대응치, 각막만곡도, 안축장, Waveform score 등을 보정한 CH값이 9.66 ± 0.14 mmHg로 당뇨 환자에서 높게 측정되었다 (Table 3).

정상안압녹내장 군에서 나이, 안축장, GAT 등을 보정한 CH값이 CH값은 9.72 ± 0.17 mmHg로 경계역의 유의성을 가지며 당뇨 환자에서 높았고, 원발성개방각녹내장 군에서는 나이, 각막만곡도, 안축장 등을 보정한 CH값이 9.69 ± 0.23 mmHg로 당뇨 환자에서 높았다(Table 4).

다중회귀분석을 통해 CH값에 유의한 영향을 끼치는 인자들을 분석하였다(Table 5). 비녹내장 군에서 당뇨, 성별, 평균 구면대응치, CCT는 CH와 양의 관계를 나타내었다. 녹내장 군에서는 당뇨, 성별, CCT값이 CH 수치와 양의 관계를 보이는 인자였다 (Table 5).

고찰

안압 측정의 기준으로 평가되는 골드만압평안압계는 Imbert-Fick law를 원리로 하고 있다. 그러나, Imbert-Fick law는 액체로 채워져 있으면서, 두께가 무한히 얇고 경성이 없는 구의 내부 압력을 계산하는 법칙으로 일정한 두께와 경성을 갖고 있는 각막에 적용할 경우, 필연적으로 오류를 야기하게 된다. 이러한 오류를 보정하기 위해 골드만압평안압 수치를 수학적 공식으로 보정하여 적용하려는 시도가 있어왔지만 지금까지 임상적으로 합당한 것은 없었다.

ORA는 처음으로 비침습적인 방법으로 단순히 중심각막두께를 넘어 각막의 생체역학적인 성질인 점탄성과 전반적인 각막의 경성을 의미하는 Corneal Hysteresis(CH)와 Corneal Resistant

Factor (CRF)를 생체 내에서 측정하였으며 이를 보정한 안압(Corneal-compensated IOP, IOPcc)을 제시하였다. 물리학적 용어인 이력현상(hysteresis)을 이해하기 위해서는 점성(viscosity)과 탄성(elasticity)에 대한 개념이 필요하다. 탄성을 가진 물질은 적용된 힘에 비례하여 즉각적인 변형을 보이며 시간의 길이나 적용되는 힘의 속도에 독립적인 특성을 지닌다. 또한 점성을 가진 물질은 힘과 변형의 관계에서 시간과 속도에 의존하며 힘에 관계된 저항은 속도와 깊은 연관을 가지고 있다 (즉, 속도가 크면 저항이 크다). 흔히 점탄 물질이라 불리는 매체는 이 두 가지 성질을 모두 포함하고 있다.²³

인간의 각막 조직은 가해진 힘에 대하여 흡수 및 감쇠가 가능한 복잡한 점탄 구조를 지니고 있는데, 이런 각막의 생체역학적 특징은 각막질환의 병인이나 굴절교정수술 전후 안압의 측정에 있어서 중요도가 높아지게 되었다. 최근 소개된 ORA는 동적 양방향성 압평 과정을 가진 측정기계로 각막의 생체역학적 요소들에 대한 독립적인 안압 측정이 가능하다.¹⁹ 점탄의 성질을 가진 각막은 내향(inward)과 외향(outward)의 압력차이를 가지고 있는데 각막의 생체역학적 성질(점성에 의한 에너지 흡수)로 인하여 측정시 내향 및 외향으로의 압평 과정에서 압력의 차이를 야기 시키고 결과적으로 두 측정값의 불일치가 나타나게 되며, ORA에서는 이를 전기광학적 압평탐지계(electro-optical applanation detection system)가 전 과정에 걸쳐 각막의 모양을 관찰하여 내향과 외향의 압평 지점 동안의 독립적인 압력을 측정하게 된다. 이 두 측정값의 차이(P1-P2)가 corneal hysteresis (CH)이다.

본 연구에서 모든 환자 군에서 각막의 생체 역학인자를 보정한 CH값이 당뇨 환자에서 높은 것을 볼 수 있었다. 이는 이전의 당뇨 환자에서 ORA 분석 논문들과 일치한다.²⁰⁻²² 그러나 당뇨 환자에서 각막 생체 역학인자의 차이에 대해서만 연구하였고 녹내장과 함께 연구한 논문은 한가지였다. 또한 녹내장 연구 역시 원발성개방각녹내장 환자들만을 대상으로 조사하였다. 연구대상자 수도 각각 80명, 484안, 44명으로 812명을 대상으로 연구한 본 연

구보다 적었다. 본 연구에서는 원발성개방각녹내장 환자뿐 아니라 정상안압녹내장 환자들을 추가하여 조사하였고 이전 결과와 없는 아시아인을 대상으로 연구했다는 데 의의가 있다.

당뇨는 인간의 각막에 형태학적, 대사적, 생리학적, 그리고 임상적으로 현저한 영향을 미치는데, 당뇨와 CH간에 상관관계를 갖는 것의 원인에 대해서는 정확하게 알고 있지는 못하다. 하지만 우리는 몇 가지 기전에 대해 추측해 볼 수 있다. 당뇨병성 변화는 여러 요소에 의해 나타나지만, 특히 후기 당화작용의 생화학적 과정이 중요한 영향을 미친다. 후기 당화작용은 advanced glycated end-products(AGEs)를 생산한다. 이 반응은 포도당이 단백질, 지질, 핵산과 상호 작용을 통한 비효소반응에 의해 발생한다. 이러한 AGEs의 존재와 축적이 세포외, 세포내 구조 그리고 기능에 영향을 끼친다.²¹

당뇨 환자의 각막에서 당화반응에 의해 콜라겐이 변형되는 것을 볼 수 있다. Krueger와 Ramos-Esteban이 기술한 논문에서 볼 수 있듯이 당뇨 환자에서, 고혈당 상태는 콜라겐 가교(cross-linking)를 야기하고 이러한 각막 콜라겐 가교 때문에 포도당 매개 각막 경직성 증가가 CH 값이 높은데 기여한다.^{15,24} 또한 기저막의 laminin에 존재하는 당화 최종 산물이 CH에 영향을 끼친다.²⁵ 당뇨 환자에서 matrix proteoglycan의 유의한 변화를 보인다. 콜라겐 섬유와 달리 glycosaminoglycan(GAG) 형태 구조는 세포외 기질을 단단하게 압축시켜 준다. 당뇨 환자에서 CH가 증가하는데 GAGs가 큰 역할을 한다고 추측해 볼 수 있다.

당뇨가 녹내장의 위험인자로 인식되어 왔던 이전 연구가 있었다. 당뇨는 미세혈관 손상을 야기한다고 알려졌고 망막과 시신경의 혈관의 자가조절에 영향을 끼친다. 시신경의 앞쪽 부분에 혈관 장애가 시신경 유두 변화의 원인이 되고 녹내장성 시신경 병증을 야기하는 증거가 밝혀졌다.

게다가 당뇨는 안압 상승과 같은 개방각녹내장의 부가적인 스트레스를 주는 망막 신경절세포의 민감성을 증가시킨다. 당뇨의 오랜 유병기간이 혈관성, 신경교성, 신경성 요소를 통해 망막과 시신경에 손상을 주어 개방각녹내장의 위험을 증가시킨다고 고려되었다.²⁶

하지만 Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)에서 당뇨가 녹내장 진행을 억제하는 방어인으로 작용한다는 연구결과를 내놓았다. 방어인으로 작용하는 기전에 대해서 제시하지는 못하였지만 당뇨 병력이 있는 191명의 대상자 중 원발성개방각녹내장으로 진행한 환자가 6명(3.1%)인 반면 당뇨 병력이 없는 1,427명의 대상자 중 원발성개방각녹내장으로 진행한 환자가 119명(8.3%)으로 당뇨 병력이 있는 대상자가 녹내장 진행이 더 적다는 임상결과를 보고하였다.²⁷

그리고 CH 값이 낮을수록 녹내장 시야 손상의 진행의 위험성이 높아진다는 연구들도 있다.^{28,29} 추가적인 이론적 가설은 당뇨 환자에서 사상판의 생체 역학적 변화가 발생한다는 것이다. 당뇨 환자에서 각막의 강직도가 증가하는 것과 유사한 과정이 콜라겐 섬유를 포함하고 있는 다른 안구 구조에서 나타날 수 있다. Burgoyne et al.³⁰의 연구에서 사상판의 강직도 감소로 인한 변형 증가가 녹내장성 손상을 증가시킨다는 것을 보여준다.

Lesk et al.³¹은 각막의 두께와 사상판의 강직도 간의 연관성을 연구하였는데, 낮은 강직도와 얇은 각막은 사상판의 더 많은 변형을 야기하고 안압 변동 이후 더 많은 신경 축삭의 손상을 야기한다고 밝혔다. 따라서, 각막의 강직도의 증가는 사상판의 강직도의 증가와 연관이 있고 이는 녹내장성 손상에 대해 방어인자로 작용하게 된다고 주장하였다.³¹

본 연구의 한계로는 당뇨 환자들의 중증도를 반영한 결과를 내놓지 못했다는 것이다. 당뇨 환자들의 중증도와 각막의 변화와의 관계가 더 연구되어야 할 숙제이다. 또한 glycosylated Hemoglobin의 수치를 분석에 포함하지 못하였다.

요약하면 비녹내장 군, 녹내장 군, 원발성개방각녹내장 군에서 모두 당뇨 환자에서 비당뇨환자보다 CH 값이 유의하게 높았으며 정상안압녹내장 군에서도 경계역의 유의성을 가지고 높은 것을 알 수 있었다. CH와 CCT결과는 당뇨 유무에 관계없이 양의 상관관계가 있었다. 그러나 CCT는 당뇨 환자 군과 비당뇨 환자 군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나왔다. 이는 CH가 당뇨 환자에서의 세포외 기질(extracellular matrix)의 변화에 대해 CCT보다 더 많은 정보를 제공해 주는 것으로 생각된다.

References

1. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-5.
2. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1173-7.
3. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-8.
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* Chic Ill 1960. 2002;120:714-20; discussion 829-30.
5. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of in-

- traocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2002;120:1268-79.
6. Brandt JD. The influence of corneal thickness on the diagnosis and management of glaucoma. *J Glaucoma* 2001;10(5 Suppl 1):S65-S67.
 7. Sánchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:19-36.
 8. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1989;107:1520-3.
 9. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 1992;110:537-40.
 10. Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic corneas: a possible mechanism of basement membrane and integrin alterations. *Am J Pathol* 2001;158:723-34.
 11. Lee JS, Oum BS, Choi HY, et al. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye Lond Engl* 2006;20:315-8.
 12. Monnier VM, Sell DR, Abdul-Karim FW, Emancipator SN. Collagen browning and cross-linking are increased in chronic experimental hyperglycemia. Relevance to diabetes and aging. *Diabetes* 1988;37:867-72.
 13. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
 14. Dupps WJ, Netto MV, Herekar S, Krueger RR. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 2007;23:66-75.
 15. Krueger RR, Ramos-Esteban JC. How might corneal elasticity help us understand diabetes and intraocular pressure? *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 2007;23:85-8.
 16. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and frequency doubling technology perimetry abnormalities in ocular hypertensive eyes. *Ophthalmology* 2003;110:1903-8.
 17. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Corneal thickness measurements and visual function abnormalities in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):131-7.
 18. Moreno-Montañés J, Maldonado MJ, García N, et al. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:968-74.
 19. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:156-62.
 20. Castro DP, Prata TS, Lima VC, et al. Corneal viscoelasticity differences between diabetic and nondiabetic glaucomatous patients. *J Glaucoma* 2010;19:341-3.
 21. Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1369-74.
 22. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:715-9.
 23. Dupps WJ. Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1499-501.
 24. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:793-7.
 25. Kaji Y, Usui T, Oshika T, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:362-8.
 26. Chopra V, Varma R, Francis BA, et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:227-32. e1.
 27. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108:1779-88.
 28. De Moraes CV, Hill V, Tello C, et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012;21:209-13.
 29. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013;120:1533-40.
 30. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:39-73.
 31. Lesk MR, Hafez AS, Descovich D. Relationship between central corneal thickness and changes of optic nerve head topography and blood flow after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960 2006;124:1568-72.