심대 초반 안압을 보이는 NTG 환자 중에 진행을 보인 환자들의 특성

Clinical Features of Progressor in Low-Teens Normal-Tension Glaucoma Patients

백성욱^{1,2}, 김영국^{1,2}, 하아늘^{1,2}, 정진욱^{1,2}, 박기호^{1,2}

Sung Uk Baek, MD^{1,2}, Young Kook Kim, MD^{1,2}, Ahnul Ha, MD^{1,2}, Jin Wook Jeoung, MD, PhD^{1,2}, Ki Ho Park, MD, PhD^{1,2}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 안과²

¹Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

목적: 치료 전 안압이 심대 초반을 보이는 정상안압녹내장(low-teens normal-tension glaucoma, NTG)에서 진행 소견을 보인 환자들의 임상 양상을 분석해 보았다.

대상과 방법: 치료 전 안압이 15 mmHg 미만이고 5년 이상 추적 관찰된 정상안압녹내장(NTG) 환자 중 진행 소견을 보인 46명(46명)을 후향적으로 분석하였다. 24시간 혈압과 안압의 일중 변동(diurnal variation)을 포함한 여러 임상적 특징을 분석했다. 아울러 전체 대상자를 평균 시야진행 속도에 따라 *slow progression*과 *fast progression*으로 나누어 두 군 사이의 임상 양상을 비교하고 연관된 위험인자를 분석하였다.

결과: 평균 관찰 기간은 8.8 ± 3.3 년이었으며 치료 전 안압은 13.41 ± 1.66 mmHg였다. 전체 대상자를 평균 시야진행 속도(-0.50 dB/year)에 따라 *slow progression* (24명)과 *fast progression* (22명)으로 나누었다. 두 군 간에 추적 관찰 기간, 치료 전 안압 및 초기 시야검사의 mean deviation는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.208$, 0.133 , and 0.152), *fast progression*군에서 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP)의 일중 변동(39.27 vs. 45.35 mmHg) 및 치료 전 안압의 일중 변동(3.25 vs. 4.17 mmHg)이 더 컸다($p=0.034$ and 0.029). 다변량 Cox 비례위험모형에서도 DBP의 일중 변동(hazard ratio [HR]= 1.080 , $p=0.002$) 및 치료 전 안압의 일중 변동(HR= 1.320 , $p=0.028$)이 클수록 *fast progression*의 위험도가 증가하였다.

결론: 조절되는 안압에도 불구하고 진행되는 low-teen NTG에서 빠른 녹내장의 진행은 DBP와 치료 전 안압의 일중 변동성과 유의한 상관관계를 보인다.

Key words: Normal tension glaucoma, Progression, Risk factors, Blood pressure, Intraocular pressure

서 론

녹내장은 진행성 시신경 병증으로 그 발생 및 진행 과정을 설명하기 위해 여러 이론이 제시되어 왔다.¹ 특히 안압은 녹내장 진행과 연관된 유일한 교정 가능한 위험 요소이다.^{2,3} 한편, 기계적 이론(mechanical theory)은 안압을 바탕으로 녹내장성 시신경병증의 병인을 설명하는데, 상승된 안압이 사상관을 후방으로 밀어내

고 그 결과 신경섬유다발에 squeezing force가 손상을 초래한다고 한다.^{4,5}

반대로 안압이 비교적 정상 범주여도 특징적인 녹내장성 변화를 보이는 경우가 있으며 이런 점에서 안압 이외의 다른 위험인자도 녹내장 발생 및 진행에 중요하게 작용할 수 있다.⁶ 혈류학적 이론(vascular theory)은 감소된 관류 압력(ocular perfusion pressure, OPP) 및 저하된 혈관 자동 조절(vascular dysregulation)에 기초하여 녹내장 원인을 설명하고 있다.^{6,7} 시신경유두(optic nerve head, ONH)의 저하된 OPP는 녹내장성 시신경 병증에서 중요한 역할을 하며 고안압에 비해 정상 범주의 안압에서 보다 더 중요한 역할을 할 수 있다.^{8,9}

이전 연구들에서 편두통, Raynaud 현상을 비롯한 혈관경련 장애의 병력이 있는 환자, 혹은 여성에서 정상안압녹내장(normal-tension glaucoma, NTG)의 유병률이 높은 것으로 보고하였다.⁹

Received: 2018. 11. 8.

Revised: 2018. 11. 23.

Accepted: 2018. 12. 10.

Corresponding Author: Young Kook Kim, MD

Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4310, Fax: +82-2-741-3187

E-mail: md092@naver.com

또한 치료하지 않은 NTG 환자에서 녹내장 진행의 위험도는 여성, 편두통 및 야간 저혈압을 보이는 경우 증가한다고 알려져 있다.¹⁰⁻¹⁴ 이러한 결과들은 비교적 낮거나 정상 범위의 안압 설정에서 진행성 시신경 손상과 혈관 기능 부전 사이의 유의한 연관성을 시사한다. 또한 Kim et al¹⁵은 시야 결손 및 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL) 손상의 메커니즘에서 심대 초반 안압의 NTG (low-teens NTG)와 고안압녹내장군 사이에 다른 기전이 작용할 수 있음을 제시하였다. 이런 임상적 의의에 근거하여 본 연구는 치료 전 안압이 15 mmHg 미만인 low-teens에서 녹내장 진행 소견을 보이는 환자의 임상적 특성을 분석해 보았다.

대상과 방법

본 연구는 서울대학교병원의 임상시험위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며 헬싱키선언의 모든 사항을 준수하여 수행되었다.

연구 대상자

연구 대상자는 서울대학교병원의 녹내장 클리닉에서 후향적으로 모집되었으며 5년 이상 추적 관찰된 NTG 환자의 의무기록을 연속적으로 검토하였다. Low-teens NTG는 치료 전 일중 안압 측정(오전 8시부터 오후 6시까지 2시간 간격으로 총 6회 측정)에서 그 평균값이 15 mmHg 미만인 경우로 정의하였다. Low-teens NTG는 추가적으로 다음 기준을 만족한 경우 연구에 등록하였다: 1) 18세 이상의 환자; 2) 전방각경검사 상 정상 개방각; 3) 매년 1개 이상의 시야검사와 RNFL 및 ONH 사진촬영.

제외 기준은 1) 굴절 수술의 병력; 2) 경과 관찰기간 동안 백내장 수술을 제외한 안구 수술을 시행한 이력; 3) 안외상의 병력; 4) 저시야검사의 mean deviation (MD)값이 Central 24-2 Program (Humphrey Field Analyzer Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA)에 의해 -20.00 dB보다 악화된 경우; 5) 시야검사 결과에 영향을 줄 수 있는 다른 안구 또는 전신 질환이 있는 경우로 정의하였다. 환자의 두 눈 모두가 연구 대상에 포함될 수 있는 경우, 한쪽 눈만을 무작위로 선택하였다.

연구 결과의 측정

의무기록상의 나이, 성별, 전신 질환의 병력, 체질량지수(BMI), 관찰 기간, 최대교정시력, 자동굴절검사의 굴절률, 각막두께검사, 24시간 동안의 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP), 이완기 혈압(diastolic blood pressure, DBP), 안압(기준선 안압, 치료 후 안압, 경과 관찰 기간 최저 및 최대 안압), 안압의 일중 변동(diurnal variation), 시야검사의 MD값(기준선 검사 및 최종 검사) 및 시

신경 유두출혈(disc hemorrhage, DH)의 발생을 평가하였다.

안압의 일중 변동 측정

안압하강제 치료를 하기 전에 안압의 일중 변동을 측정하거나 녹내장 약물 중단 후 최소 4주 후에 안압의 일중 변동을 측정하였다. 안압은 골드만 압평안압계로 측정하였으며 총 6회의 측정을 위해 오전 8시부터 오후 6시까지 2시간 간격으로 평가하였다. 안압 측정은 3회 측정 후 그 평균값을 택하였다.

전신 혈압의 24시간 변화 측정

24시간 혈압 측정검사(Ambulatory blood pressure monitoring)은 일상 활동과 수면 중에 혈압과 맥압(pulse pressure)을 측정하여 “흰색 코트” 효과를 제거하는 간단하고 비침습적인 방법이다. 주간 혈압 측정은 오전 7시부터 오후 10시 59분 사이 30분마다 자동으로 수행되며 야간 혈압측정은 오후 11시부터 오전 6시 59분까지 1시간 간격으로 측정하였다. 24시간 혈압 중 최대치(SBPmax 또는 DBPmax)와 최소치(SBPmin 또는 DBPmin)를 구하고, 혈압의 일중 변동치는 최대치와 최소치의 편차로 정의하였다.

녹내장 진행의 결정

녹내장 진행은 ONH/RNFL의 구조적 변화와 이에 상응하는 시야검사 상의 기능적 변화로 정의하였다. 일련의 컬러 사진(Vx-10; Kowa Optimed, Inc., Tokyo, Japan)을 비교하여 ONH의 변화를 평가하였는데 시신경유두테의 패임이나 얇아짐, 시신경유두의 유두함몰비 증가, 혈관 변화가 관찰되는 경우를 진행의 marker로 삼았다. RNFL의 진행은 일련의 무색색광 안저사진을 비교함으로써 평가되었다. 진행의 지표로서 RNFL 결함(defect)의 깊이 또는 폭의 증가와 새로운 결함이 사용되었다.

시야진행은 Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Inc)의 Guided Progression Analysis 소프트웨어를 사용하여 event-based 분석에 의해 판단하였다. 시야진행은 소프트웨어에 의해 ‘possible progression’ 또는 ‘likely progression’으로 분류되는, 세 개 이상의 지점에서 기준선에 비해 감소된 감도를 보이는 경우가 2회 이상의 연속된 시야검사에서 보이는 경우로 정의하였다.¹⁵

통계

전체 대상자를 평균 시야진행 속도(rate of visual field progression MD change/year)를 기준으로 *slow progression*과 *fast*

*progression group*으로 나누었다. 두 그룹 간의 임상 특성은 연속 변수에 대한 독립적인 *t*-검정과 범주형 변수에 대한 카이제곱 검정을 사용하여 비교하였다. 단변량과 다변량 Cox 비례 위험 모델을 사용하여 *fast progression*의 위험인자를 확인하였으며 위험비(hazard ratio, HR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)를 산출하였다. 산점도와 Pearson 상관관계수를 이용하여 *fast progression*의 위험인자와 시야진행 속도 사이의 연관성을 분석하였다. 통계학적 분석은 PASW Statistics version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 통계처리 프로그램을 이용하였다. 모든 경우에서 *p*-value는 0.05 미만인 경우 통계적으로 의미가 있는 것으로 해석하였다.

결 과

2000년 1월부터 2011년 12월까지 치료 전 안압이 15 mmHg 미만이고 5년 이상 추적 관찰되었으며 안압의 일중 변동 및 24시간 혈압 측정이 완료된 125명의 low-teens NTG 환자가 확인되었다. 이 중 57명이 경과 관찰 기간 동안 녹내장 진행이 확인되었다. 57명의 환자 중 굴절수술 이력(3명), 최대교정시력이 20/40 이하인 환자(3명), 경과 관찰 동안 백내장수술을 제외한 안과수술을 받은 경우(2명), 시야검사에 영향을 주는 중등도 이상의 백내장(2명), 안구 외상, 포도막염 병력이 있는 경우(1명)가 제외되었다. 그 결과 총 46명(46안)이 최종적으로 분석되었다.

기준시점의 임상 특성은 Table 1에 요약되어 있다. 모든 환자는 한국인이었고 여성의 비율(65.2%)이 상대적으로 높았다. 초기 검사에서 평균 연령은 63.8세(범위 27-76세)였고 평균 경과 관찰 기간은 8.8년(범위 5-12년)이었다. 치료 전 일중 변동 안압의 평균값은 13.41 ± 1.66 mmHg였고 치료 후 감소한 초기 안압은 10.72 ± 1.11 mmHg였다. 기준 시야검사의 평균 MD값은 -3.87 ± 3.63 dB이고, 전체 경과 관찰 기간 동안 22안(47.8%)에서 DH가 관찰되었다.

전체 대상자의 평균 시야진행 속도는 -0.50 ± 0.42 dB/year이었다. 이에 따라 -0.50 dB/year를 기준으로 하여 전체 대상자를 *slow progression* (24명)과 *fast progression group* (22명)으로 분류하였다. Table 2는 두 그룹 간의 임상 양상을 비교한 것이다. 두 군 간에 추적 관찰 기간, 치료 전 안압 및 초기 시야검사의 MD는 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.208, 0.133, 0.152$), *fast progression*군에서 DBP의 일중 변동(39.27 ± 12.57 vs. 45.35 ± 21.42 mmHg) 및 안압의 일중 변동(3.25 ± 1.55 vs. 4.17 ± 1.12 mmHg)이 더 컸다($p=0.034, 0.029$).

안구 및 혈류학적 인자 중 DBP의 일중 변동과 치료 전 안압의 일중 변동이 단변량 Cox의 비례위험모델(Table 3)에서 *fast pro-*

*gression*과 관련성이 있는 것으로 나타났다. 다변량분석에서도 DBP의 일중 변동(HR=1.065, 95 % CI, 1.030 -1.112, $p=0.026$)과 치료 전 안압의 일중 변동(HR=1.620, 1.174 - 2.322, $p=0.004$)은 *fast progression*의 유의한 위험인자로 분석되었다.

다변량분석에서 확인된 *fast progression*의 위험인자와 시야진행 속도(MD change per year)사이의 상관관계를 분석하였다(Fig. 1). 시야진행 속도와 DBP 및 치료 전 안압의 일중 변동 사이에 유의한 양의 상관관계를 보이고 있다(상관계수: 0.02 및 0.12, 각각 $p=0.011$ 및 0.003).

Table 1. Demographics and baseline characteristics (n = 46)

Variable	
Age (years)	63.8 $\pm$ 13.7
Sex ratio (male/female)	16:30
Systemic hypertension	21 (50.0)
Diabetes mellitus	7 (15.2)
Body mass index (kg/m ²)	22.97 $\pm$ 2.35
Refraction (diopters)	-1.97 $\pm$ 3.24
Central corneal thickness (μ m)	520.20 $\pm$ 25.76
Duration of follow-up (years)	8.8 $\pm$ 3.3
Systemic blood pressure in 24 hours (mmHg)	
SBP	123.57 $\pm$ 13.08
DBP	76.96 $\pm$ 8.56
Fluctuation of SBP in 24 hours BP	56.23 $\pm$ 17.45
Fluctuation of DBP in 24 hours BP	42.74 $\pm$ 12.42
Diurnal IOP without medication (mmHg)	
Maximum	15.79 $\pm$ 2.16
Minimum (mmHg)	12.10 $\pm$ 1.87
Fluctuation of diurnal IOP with untreated	3.69 $\pm$ 1.40
IOP during follow-up (mmHg)	
IOP without medication*	13.41 $\pm$ 1.66
IOP with medication	10.72 $\pm$ 1.11
Percent reduction in IOP (%)	20.06 $\pm$ 4.60
Fluctuation of IOP with medication	4.54 $\pm$ 1.67
Initial visual field MD (dB)	-3.87 $\pm$ 3.63
Last visual field MD (dB)	-7.88 $\pm$ 4.58
Disc hemorrhage (%)	22 (47.8)

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

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BP = blood pressure; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation.

*Baseline IOP, adopted by mean value of the diurnal IOP without medication.

고 찰

본 연구는 low-teens NTG에서 녹내장 진행 소견을 보였던 환자들의 혈압과 안압의 변동성을 조사했다. 46명의 대상자 중 평균 8.8년의 경과 관찰 동안 약 절반은 -0.50 dB/year 이상의 녹내장 진행 속도를 보였다. 본 연구 결과 안구 관류압과 연관된 DBP 및 치료 전 안압의 일중 변동성이 low-teens NTG에서 빠른 녹내장 진행의 위험 요인으로 작용할 수 있음을 알 수 있다.

여러 연구에서 혈류 변화와 말단기관(end-organ)의 손상 사이의 연관성이 보고되었다. 변화된 혈압의 일중 리듬은 대뇌 혈류의

변화와 연관되어 있어 뇌 혈관 손상 및 진행을 유발할 수 있다고 한다.^{16,17} 허혈 및 재관류 과정에서 유래된 활성 산소(free radical)는 세포 손상의 가역적 또는 비가역적 발현에 기여할 수 있다.^{18,19} 그러므로 만성적으로 높은 혈류 변화의 일중 변동이 반복되면 시신경의 허혈 및 재관류에 영향을 주게 되고 그 결과 RNFL의 손상과 이에 상응하는 시야결손이 보일 수 있다. 최근 연구에 따르면 안구 혈류의 큰 일중 변동은 녹내장의 병인과 관련되어 있음이 보고되었다.²⁰ 본 연구에서 전신 혈압과 관련된 인자들 중 녹내장 진행과 관련된 요인은 DBP의 일중 변동이었으며 일중 변동의 폭이 클수록 녹내장 진행의 위험도도 증가하였다. 이는 혈압의 절

Table 2. Comparison of oculo- and hemo-dynamic parameters between *slow progression* and *fast progression*

	<i>Slow progression</i> (n = 24)	<i>Fast progression</i> (n = 22)	p-value
Rate of visual field loss (dB/year)	-0.30 ± 0.10	-0.93 ± 0.40	0.000*
Age (years)	63.6 ± 12.9	65.4 ± 14.0	0.663*
Sex ratio (male/female)	8:16	8:14	0.242 [‡]
Systemic hypertension	11 (45.8)	10 (45.5)	0.534 [†]
Diabetes mellitus	4 (16.7)	3 (13.6)	0.594 [†]
Body mass index (kg/m ²)	22.72 ± 2.06	23.23 ± 2.66	0.477*
Refraction (diopters)	-2.38 ± 3.21	-1.53 ± 3.28	0.383*
Central corneal thickness (μm)	521.08 ± 25.63	519.23 ± 26.48	0.810*
Duration of follow-up (years)	9.03 ± 3.77	8.58 ± 2.43	0.208*
Systemic blood pressure in 24 hours (mmHg)			
SBP	125.06 ± 13.32	121.67 ± 11.94	0.429*
DBP	78.55 ± 9.57	77.15 ± 9.62	0.191*
Fluctuation of SBP in 24 hours BP	54.07 ± 14.50	57.15 ± 19.63	0.097*
Fluctuation of DBP in 24 hours BP	39.27 ± 12.57	45.35 ± 21.42	0.034*
Diurnal IOP without medication (mmHg)			
Maximum	15.50 ± 2.34	16.11 ± 1.95	0.325*
Minimum	12.15 ± 1.81	12.05 ± 1.96	0.583*
Fluctuation of diurnal IOP	3.25 ± 1.55	4.17 ± 1.12	0.029*
IOP during follow-up (mmHg)			
IOP without medication [‡]	13.47 ± 1.60	13.35 ± 1.76	0.133*
IOP with medication	10.81 ± 0.98	10.68 ± 1.22	0.254*
Reduction in IOP (%)	19.74 ± 4.69	20.02 ± 4.35	0.543*
Fluctuation of IOP with medication	4.62 ± 2.03	4.45 ± 1.18	0.092*
Initial visual field MD (dB)	-3.11 ± 3.37	-4.66 ± 4.19	0.152*
Last visual field MD (dB)	-5.91 ± 3.74	-10.05 ± 6.07	0.009*
Disc hemorrhage (positive, %)	11 (45.8)	11 (50.30)	0.664 [†]

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%), unless otherwise indicated.

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation.

*Independent *t*-test; [†]Chi-square test, the bolded values represent significant ($p < 0.05$); [‡]Baseline IOP, adopted by mean value of the diurnal IOP without medication.

Table 3. Univariate and multivariate Cox proportional hazards model data for prediction of fast progression, defined by structural or functional changes

Variable	Univariate				Multivariate			
	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p-value	HR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p-value
Age	0.994	0.962	1.028	0.727				
Sex (female)	0.986	0.408	2.241	0.918				
Systemic hypertension	1.011	0.875	1.177	0.624				
Diabetic mellitus	1.018	0.961	1.188	0.830				
Body mass index	1.046	0.867	1.261	0.640				
Refraction	1.035	0.900	1.189	0.633				
Central corneal thickness	0.997	0.989	1.004	0.373				
Systemic blood pressure in 24 hours								
Systolic blood pressure	0.987	0.956	1.019	0.413				
Diastolic blood pressure	0.972	0.928	1.018	0.233				
Fluctuation of SBP	1.034	0.994	1.076	0.096				
Fluctuation of DBP	1.075	1.042	1.108	0.000	1.080	1.028	1.135	0.002
Diurnal fluctuation of IOP without medication	1.391	1.017	1.699	0.011	1.320	1.074	1.622	0.028
IOP during follow-up (mmHg)								
IOP without medication	0.982	0.780	1.237	0.878				
IOP with medication	1.104	0.765	1.593	0.598				
Percent reduction in IOP	0.966	0.900	1.037	0.340				
Fluctuation of IOP at FU	0.863	0.645	1.155	0.323				
Initial VF MD	0.919	0.848	0.973	0.076				
Disc hemorrhage	1.053	0.456	2.433	0.904				

The numbers in bold and italics denote that the association is statistically significant ($p < 0.05$).

HR = hazard ratio; CI = confidence interval; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; IOP = intraocular pressure; FU = follow-up; VF = visual field test; MD = mean deviation.

Figure 1. Scatter plot of rate of visual field progression according to diurnal fluctuation of DBP and IOP without medication. It represents the relationship between changes in (A) fluctuation of DBP and (B) fluctuation of diurnal IOP (X-axis) according to rate of visual field progression (dB/year) (Y-axis), the solid line represents equation of correlation ($Y = 0.02 X - 0.12$, $r^2 = 0.228$, $p = 0.011$) and ($Y = 0.12 X + 0.15$, $r^2 = 0.160$, $p = 0.003$). DBP = diastolic blood pressure; IOP = intraocular pressure.

대적인 수치 이외에 일중 변동성(diurnal fluctuation)도 녹내장의 혈류학적 병인에서 중요하다는 것을 시사한다.

녹내장에서 OPP의 역할을 연구한 이전의 연구들은 감소된 DBP^{21,22}과 낮은 diastolic OPP²²⁻²⁴이 녹내장 진행의 위험인자라고 밝혔다. 해당 연구에서, 낮은 OPP를 반영하는 낮은 DBP값이 주로 관심 대상이었다 즉, DBP의 절대 수치가 중요한 위험인자였으나 본 연구에서는 DBP 수치 자체보다는 그 변동성이 중요한 인자였다. 이런 점에서 본 연구는 녹내장의 진행과 관련하여 DBP의 일중 변동성을 상기시킨 첫 번째 연구라는 점에 의의가 있다고 본다. 본 연구 결과를 토대로, low-teens NTG 환자에서 전신인자를 평가할 때 저혈압 및 고혈압 여부 이외에 혈압의 일중 변동을 확인하는 것도 필요하다고 생각한다.

안압의 일중 변동성은 녹내장 진행과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{25,26} 하지만 다른 연구에서는 연관성이 없다는 보고도 있다.²⁷ 상반되는 연구 결과에도 불구하고 많은 연구들은 안압 변동이 녹내장 환자의 평가와 관리에 중요하다고 주장한다.²⁸ 안압의 변동성은 사상판과 신경절세포의 축삭돌기에 반복적인 전단 응력(shearing stress)을 가하여 녹내장성 손상을 일으킬 수 있다. 본 연구에서 안압과 연관된 지표 중 치료 전 안압의 일중 변동성이 유일한 녹내장 진행의 위험인자였으며, 안압의 일중 변동이 1 mmHg의 증가 시 녹내장 진행의 가능성이 32.0% 더 증가하였다(CI: 1.074-1.622, $p=0.028$). 한편 안압 일중 변동의 평균 범위는 정상안의 경우 3.17-6.5 mmHg, 치료받지 않은 녹내장의 경우 4.8-8.4 mmHg로 보고되었다.²⁹⁻³¹ 본 연구에서 치료 전 안압의 일중 변동은 3.69 ± 1.40 mmHg로 이전 연구와 비교하여 상대적으로 낮았다. 물론 기저안압이 더 낮기 때문에 안압의 변동성도 더 낮은 것으로 예측해볼 수 있지만, 이를 통해 기저안압이 낮을 경우 작은 일중 변동성에도 시신경 손상에 취약할 수 있음을 알 수 있다.

본 연구 결과를 해석할 때 몇 가지 사항을 고려해야 한다. 첫째, 24시간 혈압과 안압의 일중 변동은 동시에 시행되지 않았기 때문에 OPP를 정확히 측정할 수 없다. 안압 변동과 24시간 혈압 측정이 동시에 시행되지 않기 때문에 직접적으로 OPP를 산출하지 못하는 한계가 있다. 둘째, 본 연구에서 24시간 동안 측정된 혈압과는 달리 안압은 자정 및 수면 중에는 측정되지 않았다. 그 결과 환자가 수면을 취하는 동안 발생하는 야간 안압 변화는 평가가 제한된다.³² 추후 24시간 안압 센서를 활용한 보완 연구가 필요하다. 끝으로, low-teens IOP에도 불구하고 안압하강이 불충분했을 가능성이 있다. 본 연구에서 잘 조절된 안압으로 정의된 기준(<15 mmHg)은 임의로 설정된 값이면 실제 임상적으로는 해당 안압에서도 녹내장 진행을 지연시키기에 충분히 낮지 않을 수 있

다.³³ 아울러 본 연구는 약물치료 이외에 녹내장수술을 받은 경우를 제외하여 심한 녹내장의 경우나 녹내장수술의 효과를 평가하기에는 제한이 된다.

본 연구에서 low-teens IOP (<15 mmHg)에도 불구하고 진행되는 녹내장의 임상적 특성을 확인하였다. 특히 DBP 및 치료 전 안압의 일중 변동성이 클수록 빠른 녹내장 진행을 보였다. DBP의 변동이 녹내장 진행과 관련이 있다는 결과는 임상의가 환자의 혈압 상태를 체크하고 필요 시 24시간 혈압검사를 의뢰해야 함을 시사한다. 아울러 녹내장 약물치료 전 안압의 일중 변동을 측정하는 것이 질병의 경과를 예측하는데 도움이 되며, 일중 변동이 큰 환자는 보다 엄격한 관리가 요구된다.

References

- Gupta N, Weinreb RN. New definitions of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:38-41.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13.
- Landers J, Goldberg I, Graham SL. Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30:242-7.
- Dongqi H, Zeqin R. A biomathematical model for pressure-dependent lamina cribrosa behavior. *J Biomech* 1999;32:579-84.
- Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:673-91.
- Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-93.
- Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:252-8.
- Choi J, Kim KH, Jeong J, et al. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:104-11.
- Drance S, Anderson DR, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.

10. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, et al. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact?: the Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6875-81.
11. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:820-9.
12. Phelps C, Corbett J. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-8.
13. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-24.
14. Kaiser H, Flammer J. Systemic hypotension: a risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 1991;203:105-8.
15. Kim DM, Seo JH, Kim SH, Hwang SS. Comparison of localized retinal nerve fiber layer defects between a low-teen intraocular pressure group and a high-teen intraocular pressure group in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2007;16:293-6.
16. Manabe Y, Murakami T, Iwatsuki K, et al. Nocturnal blood pressure dip in CADASIL. *J Neurol Sci* 2001;193:13-6.
17. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
18. Reimer K, Tanaka M, Murry C, et al. Evaluation of free radical injury in myocardium. *Toxicol Pathol* 1990;18(4 Pt 1):470-80.
19. Aliev G, Obrenovich M, Seyidova D, de la Torre J. Exploring ischemia-induced vascular lesions and potential pharmacological intervention strategies. *Histol Histopathol* 2005;20:261-73.
20. Pemp B, Georgopoulos M, Vass C, et al. Diurnal fluctuation of ocular blood flow parameters in patients with primary open-angle glaucoma and healthy subjects. *Br J Ophthalmol* 2009;93:486-91.
21. Leske MC, Connell A, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-24.
22. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
23. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
24. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol* 2002;120:954-9.
25. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-42.
26. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008;115:1123-9.e3.
27. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, et al. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:205-9.
28. Katz LJ, Myers JS. Smoothing the intraocular pressure roller coaster: a new goal? *Am J Ophthalmol* 2009;148:177-8.
29. David R, Zangwill L, Briscoe D, et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992;76:280-3.
30. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;79:557-66.
31. Yamagami J, Araie M, Aihara M, Yamamoto S. Diurnal variation in intraocular pressure of normal-tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 1993;100:643-50.
32. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1586-90.
33. Iverson SM, Schultz SK, Shi W, et al. Effectiveness of single-digit IOP targets on decreasing global and localized visual field progression after filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25:408-14.