부르크막 개방 중심으로 측정한 망막신경섬유층두께 측정의 재현성과 진단력 분석

Diagnostic Ability and Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement Based on Bruch's Membrane Opening

문상우^{1,2}, 이지웅^{1,2}

Sang Woo Moon, MD^{1,2}, Ji Woong Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

¹Department of ophthalmology, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

²Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Purpose: To analyze the reproducibility of retinal nerve fiber layer (RNFL) measurement with Spectralis optical coherence tomography (OCT) in normal subjects and glaucoma patients and compare the diagnostic ability between Spectralis OCT and Cirrus OCT.

Methods: Spectralis OCT and Cirrus OCT were used to measure RNFL thickness of 58 healthy eyes and 62 glaucoma eyes. During Spectralis OCT, the RNFL thickness around the 3 peripapillary circle scans from the center of the Bruch's membrane opening was measured. Intraclass correlation coefficient (ICC), Coefficient of variation (CV), and intravisit repeatability were analyzed. The diagnostic ability was compared through area under receiver operating characteristic.

Results: Reproducibility of RNFL thickness measurement with Spectralis OCT according to 3 peripapillary circle scans is ICC 0.996/0.991/0.986, CV 1.30/2.04/2.09%, and intravisit repeatability 2.80/3.79/3.02 μ m, all three were the best at 3.5 mm. In Spectralis OCT, glaucoma diagnostic ability was high in the order of 4.1 mm, 4.7 mm, and 3.5 mm, but there was no statistically significant difference. When comparing the diagnostic ability of 3.5 mm Spectralis OCT and Cirrus OCT, there was no statistically significant difference ($p = 0.461$).

Conclusions: The Spectralis OCT showed excellent reproducibility and diagnostic ability in retinal nerve fiber layer thickness measurement, and the diagnostic ability was not significantly different from that of Cirrus OCT.

Key words: Bruch's membrane opening; Glaucoma diagnosis; Optical coherence tomography; Retinal nerve fiber layer thickness

녹내장은 망막신경절세포의 점진적인 손상으로 시신경유두의 형태학적인 변화, 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL)의 얇아짐, 시야손상을 특징으로 한다.¹ 녹내장은 전 세계 수백만 명에게 영향을 미치는 실명의 주요 원인이며, 오늘날의 인구통계학적 추세를 고려하면 유병률과 발병률이 모두 증가할 것

으로 예상된다.² 그러므로 초기에 녹내장을 진단하고 충분히 안압을 떨어뜨리면 환자의 예후를 향상시킬 수 있어, 초기에 구조적인 결함을 찾아내고 모니터링하는 것이 강조되고 있다.³

망막신경절세포의 손상과 시야 결손의 발생에 대한 이전 연구에서, Kerrigan-Baumrind et al⁴은 적어도 25-35% 정도의 망막신경절세포가 소실이 발생하면 자동시야검사에서 통계적으로 유의한 시야장애가 발생한다고 보고하였다. 그리고 Wollstein et al⁵은 약 17.3% 정도의 RNFL의 구조적 소실이 발생하면 시야장애가 발생할 수 있다고 보고하였다. 그러므로 비가역적인 시야손상 즉 기능적 소실이 발생하기 전에 녹내장성 구조적 손상을 조기에 발견하기 위해서는 RNFL, 시신경유두, 망막신경절세포의 검사가 매우 중요하다. 이러한 구조적 손상을 조기에 발견하고 녹내장 진단을 위해 빛간섭단층촬영기(optical coherence tomography, OCT)가 유용하게 사용되고 있다.⁶⁻⁸

Received: 2020. 12. 6.

Revised: 2020. 12. 20.

Accepted: 2020. 12. 22.

Corresponding Author: Ji Woong Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital,
#179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: +82-51-240-7326, Fax: +82-51-242-7341
E-mail: glaucoma@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2019.

RNFL의 두께를 정확하게 측정하기 위해서는 OCT 촬영 시 올바른 중심점을 정하는 것이 중요하다. 이전에는 검사자가 수동으로 중심점을 지정해 주었으나 경계선을 정의하기 모호하고 검사자마다 중심점이 달라 결과에 차이가 있었다. 따라서 최근에는 브루크막 개방(Bruch's membrane opening, BMO)을 기준으로 촬영하여 일관되는 결과값을 도출해내고 있다.⁹

Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)와 Cirrus OCT (Cirrus HD-OCT[®]; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)는 브루크막 개방 중심으로 RNFL 두께를 측정하는 기기로 녹내장 진단에 큰 도움이 되고 있다. 그러나 Spectralis OCT는 Cirrus OCT에 비해 스캔 속도가 약 1.5배 빠르며 축 해상도 또한 Spectralis OCT는 3.9 μ m, Cirrus OCT는 5.0 μ m로 두 기기 간 차이가 있다.¹⁰ 그리고 Spectralis OCT는 분석 소프트웨어의 5.3버전부터 RNFL 촬영 후 중심와-시신경 정렬(fovea-to-disc, FoDi) 프로그램을 이용하여 RNFL 두께 측정치를 정렬하여, Cirrus OCT와 RNFL 두께 측정치의 시작점과 종료점이 다르다는 차이점이 있다.¹¹

따라서 두 기기 간에 정상인과 녹내장 환자에서 RNFL 두께를 측정하고 진단하는 데 어떠한 차이점이 있는지 비교 분석하는 것이 필요하다고 생각된다. 이에 본 연구에서 Spectralis OCT를 사용하여 정상인과 녹내장 환자에서 RNFL 두께를 측정하여 재현성을 분석하고, Cirrus OCT의 진단력과 비교하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 단면적 비교 연구로서 녹내장 환자로 진단받은 62안과 정상안 58안을 대상으로 하였다. 본 연구에 대하여 부산대학교병원 임상윤리위원회의 승인을 받고(승인 번호: H-1510-001-034), 모든 환자들에게 임상연구에 대하여 충분히 설명하고 연구참여를 위한 동의서를 받고 검사를 시행하였다. 모든 대상자는 병력 청취, 최대교정시력, 세극등현미경검사, 골드만압평안압계를 이용한 안압측정, 전방각경검사, 산동안저검사, 시신경과 RNFL 촬영(AFC-210; Nidek, Gamagori, Japan), 안축장길이 측정, 초음파를 이용한 중심각막두께측정(Pachymate; DGH Technology Inc., Exton, PA, USA), 시야검사(Humphrey Field Analyzer, Swedish interactive threshold algorithm standard C24-2; Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA, USA) 등을 포함한 철저한 안과 검사를 시행하였다.

녹내장은 녹내장성 시신경손상과 이와 연관된 시야결손이 있는 경우로 정의하였다. 녹내장성 시신경손상은 시신경유두함몰비 ≥ 0.7 , 양안의 시신경유두함몰비 차이 ≥ 0.2 , 시신경유두테의 패임

이나 얇아짐, 시신경유두출혈, 시신경섬유결손 중 1가지 이상이 확인된 경우로 정의하였고, 녹내장성 시야결손은 신뢰할 수 있는 두 번의 연속적인 시야검사에서 Glaucoma hemifield test가 “outside normal limit”이 나타날 때 또는 pattern deviation plot에서 활 모양 영역에 있는 3개 이상 점의 역치가 정상치의 5% 미만에서 나타나고 그중 한 점이 1% 미만일 때이거나, pattern standard deviation (PSD) $< 5\%$ 경우로 정의하였다.¹² 시신경, 황반 또는 시야에 영향을 미칠 수 있는 안과적 혹은 신경과적 질환이 있는 경우는 연구에서 제외하였다. 정상안은 안압이 21 mmHg 이하이고, 안압상승의 기왕력이 없으며 녹내장성 시신경손상이 관찰되지 않고 시야검사가 정상인 경우로 정의하였다. 또한 최대교정시력 20/50 이상, 나이 18세 이상, 구면 대응치가 -8디옵터보다 크고, 난시는 3디옵터보다 작은 환자를 대상으로 하였으며, 시야검사에 영향을 미칠 수 있는 망막질환이나 시신경질환을 동반한 경우, 합병증 없이 이루어진 백내장수술을 제외한 이전의 안과 수술병력, 이전의 안외상력, 포도막염 등의 다른 안과적 병력이 있는 경우는 제외하였다.

충분히 산동한 후, 숙련된 한 명의 검사자가 Cirrus OCT (소프트웨어 4.0버전)와 Spectralis OCT (소프트웨어 6.0버전)로 연속 촬영하였다. Cirrus OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc.)는 Optic disc cube mode를 이용하여 시신경유두의 영상을 획득하였고, 신호 강도가 6 미만이거나 중심이 이탈되어 있는 경우는 대상에서 제외하였으며, 시신경유두를 중심으로 가로 세로 6 mm 사각형 부위를 200개로 균등히 분할 후 단면당 200개의 A-scan을 통해 얻어진 자료에서 시신경유두 중심으로부터 3.46 mm 지름의 원에서 측정치를 추출하여 RNFL 두께의 측정값을 구하였다. Spectralis OCT (소프트웨어 6.0버전; Heidelberg Engineering)는 Peripapillary circle scan mode를 이용하여 RNFL 두께를 측정하였다. 눈추적 방식이 활성화된 상태에서 노이즈 감소를 위해 automatic real-time 기능을 사용하여 이미지를 획득하였다. BMO 중심을 기준으로 약 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 지름의 768개의 A-scan으로 이루어진 원형 스캔을 이용하여 동심원 상의 시신경유두주위 RNFL 두께를 5분 간격으로 세 번 측정하였다. 원형 스캔은 100번의 촬영 이미지를 평균하여 이미지 정확도를 높였다. Spectralis OCT를 이용한 이미지 획득은 중심와와 BMO 중심을 연결한 선을 기준으로 촬영되었다. 모든 스캔은 연구자가 확인하여 필요시 수정하였고, 영상 화질 점수 > 20 인 결과만을 분석 대상에 포함하였다.

데이터의 정규성 분포검사는 Kolmogorov-Smirnov 분석을 이용하였다. 정상인과 녹내장 환자군에서 Spectralis OCT RNFL 두께 측정의 직경별 재현성을 알아보기 위해 intraclass correla-

tion coefficient (ICC), coefficient of variation (CV), intravisit repeatability를 분석하였다. 각 군의 4개의 사분면과 평균 시신경 유두주위 RNFL 두께 측정값을 이용하여 녹내장과 정상안을 감별하는 receiver operating characteristic (ROC) curve를 그린 후, area under ROC (AUC)를 산출하였으며, 두 기기 간, 서로 다른 동심원 간의 진단력을 DeLong's method를 이용하여 비교하였다.¹³ 통계학적인 분석은 SPSS for Windows 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)과 MedCalc version 9.3.7.0 (MedCalc Software; Mariakerke, Belgium)을 사용하였다. 유의수준 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결과

정상인 58명 58안, 녹내장 환자 62명 62안이 본 연구에 참여하였고, 평균 나이는 각각 55.09 ± 13.19 세, 59.57 ± 13.44 세였다 ($p=0.052$). 검사 당시 골드만압평안압계로 측정한 안압의 평균값은 정상안에서 15.22 ± 3.64 mmHg, 녹내장안에서 15.65 ± 6.14 mmHg였다($p=0.660$). 시야검사 결과 Visual Field Index가 정상안에서 $96.22 \pm 9.64\%$, 녹내장안에서 $81.05 \pm 23.01\%$, mean deviation이 각각 -2.30 ± 3.44 dB, -7.47 ± 7.18 dB, PSD이 각각 2.46 ± 2.10 dB, 5.63 ± 4.08 dB로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(모든 $p<0.001$) (Table 1). 두 군 간에 성별, 당뇨, 고혈압, 구면대응치, 안축장의 길이, 중심각막두께는 통계적으로 유의한 차

이가 없었다(모든 $p \geq 0.365$) (Table 1).

정상인과 녹내장 환자군에서 Spectralis OCT 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 직경별로 나누어 평균 RNFL 두께를 비교하였다. 정상인 3.5 mm에서 $95.68 \pm 9.67 \mu\text{m}$, 4.1 mm에서 $82.78 \pm 8.31 \mu\text{m}$, 4.7 mm에서 $72.79 \pm 7.48 \mu\text{m}$ 였고, 각각의 직경 변화에 따라 $12.90 \pm 2.59 \mu\text{m}$, $9.99 \pm 1.91 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의하게 평균 RNFL 두께가 감소하였다(모두 $p<0.001$) (Table 2). 녹내장 환자군에서도 각각 $76.92 \pm 18.23 \mu\text{m}$, $66.50 \pm 14.80 \mu\text{m}$, $76.92 \pm 18.23 \mu\text{m}$ 였고, 직경에 따라 $10.42 \pm 3.95 \mu\text{m}$, $7.47 \pm 4.17 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였다(모두 $p<0.001$) (Table 2).

Spectralis OCT를 이용하여 측정한 평균 RNFL 두께를 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 직경별로 나누어 정상안과 녹내장안에서 재현성을 비교하였다. Intravisit repeatability는 정상안에서 직경별로 각각 $2.91 \mu\text{m}$, $2.36 \mu\text{m}$, $3.10 \mu\text{m}$ 이고, 녹내장안에서 각각 $2.69 \mu\text{m}$, $4.76 \mu\text{m}$, $2.94 \mu\text{m}$, CV는 정상안에서 각각 1.19%, 1.15%, 1.75%이고, 녹내장안에서 각각 1.39%, 2.62%, 2.36%, ICC는 정상안에서 각각 0.988, 0.990, 0.978이고, 녹내장안에서 각각 0.997, 0.987, 0.993이었다(Table 3). 정상안에서는 4.1 mm, 녹내장안에서는 3.5 mm가 재현성이 가장 우수하였다. 전체 군에서는 intravisit repeatability ($2.80/3.79/3.02 \mu\text{m}$), CV ($1.30/2.04/2.09\%$), ICC ($0.996/0.991/0.986$)으로 세 가지 모두 3.5 mm에서 재현성이 가장 우수하였다(Table 3).

Spectralis OCT를 이용하여 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 직경별

Table 1. Demographics and clinical characteristics of the normal subjects and glaucoma patients

Characteristic	Normal subject	Glaucoma patient	p-value
Number of subject (eyes)	58 (58)	62 (62)	-
Age (years)	55.09 ± 13.19	59.57 ± 13.44	0.052*
Gender (male/female)	24/34	31/31	0.365†
Diabetes mellitus	13 (22.4)	11 (17.7)	0.649†
Hypertension	18 (31.0)	24 (38.7)	0.445†
Spherical equivalent (diopters)	-0.73 ± 2.58	-1.02 ± 2.35	0.416*
≤ -6.00 diopters	3 (5.2)	2 (3.2)	0.672†
Goldmann applanation tonometry (mmHg)	15.22 ± 3.64	15.65 ± 6.14	0.660*
Axial length (mm)	23.69 ± 1.41	23.89 ± 1.63	0.489*
Central corneal thickness (μm)	549.05 ± 31.78	546.74 ± 38.00	0.977*
Visual field parameters			
Visual Field Index (%)	96.22 ± 9.64	81.05 ± 23.01	< 0.001*
Mean deviation (dB)	-2.30 ± 3.44	-7.47 ± 7.18	< 0.001*
Pattern standard deviation (dB)	2.46 ± 2.10	5.63 ± 4.08	< 0.001*

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

*Mann-Whitney U test; †Fisher's exact test.

Table 2. Comparison of average retinal nerve fiber layer thickness measurement with Spectralis optical coherence tomography according to 3 peripapillary circle scans

Peripapillary circle scans (mm)	Normal subject			Glaucoma patient		
	Average RNFL thickness (a) (μm)	Average RNFL thickness (b) (μm)	(a)-(b)	Average RNFL thickness (a) (μm)	Average RNFL thickness (b) (μm)	(a)-(b)
(a) 3.5 vs. (b) 4.1	95.68 ± 9.67	82.78 ± 8.31	12.90 ± 2.59	76.92 ± 18.23	66.50 ± 14.80	10.42 ± 3.95
(a) 4.1 vs. (b) 4.7	82.78 ± 8.31	72.79 ± 7.48	9.99 ± 1.91	66.50 ± 14.80	59.03 ± 12.53	7.47 ± 4.17
(a) 3.5 vs. (b) 4.7	95.68 ± 9.67	72.79 ± 7.48	22.89 ± 3.61	76.92 ± 18.23	59.03 ± 12.53	17.89 ± 6.83

Values are presented as mean ± standard deviation.

RNFL = retinal nerve fiber layer.

*Paired *t*-test.

Table 3. Reproducibility indices of average retinal nerve fiber layer thickness measurement in normal subjects and glaucoma patients by Spectralis optical coherence tomography according to 3 peripapillary circle scans

Peripapillary circle scans (degree)	Normal subject (n = 58)			Glaucoma patient (n = 62)		
	Intravisit repeatability (μm)	CV (%)	ICC	Intravisit repeatability (μm)	CV (%)	ICC
3.5 mm circle scan (12°)	2.91 (2.52 to 3.27)	1.19 (1.04 to 1.35)	0.988 (0.982 to 0.993)	2.69 (2.35 to 3.02)	1.39 (1.22 to 1.57)	0.997 (0.996 to 0.998)
4.1 mm circle scan (14°)	2.36 (2.05 to 2.66)	1.15 (1.00 to 1.30)	0.990 (0.984 to 0.993)	4.76 (4.18 to 5.35)	2.62 (2.29 to 2.95)	0.987 (0.980 to 0.991)
4.7 mm circle scan (16°)	3.10 (2.71 to 3.49)	1.75 (1.52 to 1.98)	0.978 (0.966 to 0.986)	2.94 (2.58 to 3.30)	2.36 (2.07 to 2.66)	0.993 (0.989 to 0.995)

Values are presented as median (95% confidence interval).

CV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient.

로 측정한 평균 RNFL 두께와 구역별 RNFL 두께를 이용하여 녹내장 진단력을 비교하였다. 평균 RNFL 두께 측정을 이용한 경우 AUC가 3.5 mm에서 0.816 (95% confidence interval [CI], 0.735-0.881), 4.1 mm에서 0.831 (95% CI, 0.752-0.893), 4.7 mm에서 0.829 (95% CI, 0.749-0.893)로 4.1 mm, 3.5 mm, 4.7 mm 순으로 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(모든 $p \geq 0.145$) (Table 4, 5). 구역별 RNFL 두께 측정을 통한 진단력에서 하이측 구역의 AUC가 3.5 mm에서 0.841 (95% CI, 0.763-0.3901), 4.1 mm에서 0.844 (95% CI, 0.766-0.904), 4.7 mm에서 0.854 (95% CI, 0.778-0.912)로 다른 구역보다 진단력이 높았다.

Cirrus OCT와 3.5 mm Spectralis OCT의 평균 RNFL 두께를 이용한 녹내장 진단력을 비교해보았다. AUC가 Cirrus OCT에서는 0.831 (95% CI, 0.752-0.893)이고, Spectralis OCT 3.5 mm 직경에서는 0.816 (95% CI, 0.735-0.881)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.461$) (Table 4, 5, Fig. 1). Spectralis OCT 4.1 mm, 4.7 mm 직경과 Cirrus OCT의 녹내장 진단력을 비교한 결과에서도 통계적으로 유의한 차이는 없었다(각각 AUC 0.831 vs. 0.831, $p=1.000$; AUC 0.829 vs. 0.831, $p=0.905$) (Table 5, Fig. 1). Spectralis OCT 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 각각의 직경에 따른 녹내장 진단력을 비교한 결과 3.5 mm와 4.1 mm (각각

의 AUC 0.816, AUC 0.831, $p=0.145$), 3.5 mm와 4.7 mm (각각의 AUC 0.816, AUC 0.829, $p=0.319$), 4.1 mm와 4.7 mm (각각의 AUC 0.831, AUC 0.829, $p=0.785$) 모두에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

고찰

본 연구에서 Spectralis OCT를 사용하여 직경에 따른 정상인과 녹내장 환자에서 RNFL 두께 측정의 재현성을 분석하고, Cirrus OCT와 녹내장 진단력에 대하여 비교하였다. 본 연구 결과 정상인과 녹내장 환자군에서 Spectralis OCT를 이용하여 측정한 평균 RNFL 두께 측정의 재현성은 정상인에서는 4.1 mm (intra-visit repeatability 2.36 μ m, CV 1.15%, ICC 0.990) 직경이, 녹내장안과 전체군에서는 3.5 mm (각각 2.69 μ m, 1.39%, 0.997과 2.80 μ m, 1.30%, 0.996) 직경이 검사의 재현성 측면에서 가장 우수하였다. Spectralis OCT를 이용하여 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 직경별로 측정한 평균 RNFL 두께와 구역별 RNFL 두께를 이용하여 녹내장 진단력을 비교하였다. Spectralis OCT를 이용하여 평균 RNFL 두께 측정을 이용한 진단력 비교에서 4.1 mm AUC 0.831 (95% CI, 0.752-0.893), 3.5 mm AUC 0.816

Table 4. Area under receiver operating characteristic curves of average retinal nerve fiber layer thickness for discrimination of glaucoma from normal eyes

Peripapillary circle scans	AUC	95% Confidence interval
Spectralis OCT		
3.5 mm circle scan	0.816	0.735 to 0.881
4.1 mm circle scan	0.831	0.752 to 0.893
4.7 mm circle scan	0.829	0.749 to 0.891
Cirrus OCT		
3.46 mm circle scan	0.831	0.752 to 0.893

AUC = area under receiver operating characteristic curves; OCT = optical coherence tomography.

Table 5. Pairwise comparison of area under receiver operating characteristic curves of average retinal nerve fiber layer thickness for discrimination of glaucoma from normal eyes

Peripapillary circle scans	Difference between areas	95% Confidence interval	p-value
Cirrus OCT 3.46 mm vs. Spectralis OCT 3.5 mm	0.015	-0.024 to 0.053	0.461
Cirrus OCT 3.46 mm vs. Spectralis OCT 4.1 mm	0.000	-0.034 to 0.034	1.000
Cirrus OCT 3.46 mm vs. Spectralis OCT 4.7 mm	0.002	-0.034 to 0.039	0.905
Spectralis OCT 3.5 mm vs. 4.1 mm	0.015	-0.005 to 0.034	0.145
Spectralis OCT 3.5 mm vs. 4.7 mm	0.012	-0.012 to 0.037	0.319
Spectralis OCT 4.1 mm vs. 4.7 mm	0.002	-0.014 to 0.018	0.785

OCT = optical coherence tomography.

Figure 1. The receiver operating characteristic curves. Receiver operating characteristic (ROC) curves illustrating the diagnostic performance of average retinal nerve fiber layer thickness. Graphs comparing the methods of optical coherence tomography between Spectralis (3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm) and Cirrus optical coherence tomography (3.46 mm).

(95% CI, 0.735-0.881), 4.7 mm AUC 0.829 (95% CI, 0.749-0.893) 순으로 높게 나타났으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(모든 $p \geq 0.145$). 구역별 RNFL 두께 측정을 통한 진단력에서 하이측 구역의 AUC가 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 모두에서 다른 구역보다 진단력이 높았다. Cirrus OCT와 Spectralis OCT의 평균 RNFL 두께를 이용한 녹내장 진단력 비교에서 Cirrus OCT AUC 0.831 (95% CI, 0.752-0.893), Spectralis OCT 3.5 mm AUC 0.816 (95% CI, 0.735-0.881), 4.1 mm AUC 0.831 (95% CI, 0.752-0.893), 4.7 mm AUC 0.829 (95% CI, 0.749-0.893)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(모든 $p \geq 0.461$).

이번에 시행한 Spectralis OCT의 재현성을 분석한 결과는 이전에 보고된 Cirrus OCT의 재현성과 유사하다. Cirrus OCT의 재현성에 대한 보고에서 평균 RNFL 두께 측정에서 5.12 μm 의 반복성을 보였으며, 이러한 반복성의 차이가 측정 한 기기에 따라 10 μm 가 넘을 경우에는 이에 영향을 미치는 다른 인자를 고려하여야 한다고 주장하였다.¹⁴ 그리고 Tan et al¹⁵은 Spectralis OCT의 평균 RNFL 두께 측정의 반복성이 산동 전 4.95 μm , 산동 후 4.82 μm 로 보고하였다. 이번 연구에서 시행한 Spectralis OCT 3.5 mm, 4.1 mm, 4.7 mm 직경별 재현성을 정상 인과 녹내장 환자에서 분석한 결과, 반복성이 최소 2.36 μm 에서

최대 4.76 μm 정도로 우수한 재현성을 보였다.

Gabriele et al¹⁶은 high-speed, ultrahigh-resolution OCT (hsUHR-OCT)를 이용하여 3.45 mm의 직경에서 500 μm 의 수직 이동(vertical shift)이 일어난 경우 평균 RNFL 두께가 약 11.67 μm 의 변화를 초래한다고 보고하였다. 이는 스캔 변위(scan displacement)로 인해 RNFL의 측정에 상당한 오류가 발생할 수 있음을 시사한다.¹⁶ 스캔 변위에 의한 RNFL 측정의 오류는 아니지만 이번 연구에서는 Spectralis OCT의 직경에 따른 평균 RNFL 두께의 변화를 비교하였다. 정상군에서는 직경이 600 μm 커질 때마다 약 12.90 μm , 9.99 μm 평균 RNFL 두께가 감소하였고, 녹내장군에서는 각각 10.42 μm , 7.47 μm 의 평균 RNFL 두께 감소가 나타났다(모두 $p < 0.001$). 하지만 정상군과 녹내장 환자군에서 직경 변화에 의한 평균 RNFL 두께 감소한 정도는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(3.5 mm vs. 4.1 mm, 4.1 mm vs. 4.7 mm, 각각 $p = 0.252$, $p = 0.356$).

본 연구에서 두 기기의 녹내장 진단에 대한 진단력은 기존의 보고와 유사하다. Choi et al¹⁷은 원발개방각녹내장 환자와 정상인을 대상으로 Cirrus OCT와 Spectralis OCT (3.5 mm)의 평균 RNFL 두께측정을 통한 녹내장 진단력이 각각 AUC 0.87 (95% CI, 0.78-0.91), 0.85 (95% CI, 0.80-0.92)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.296$). Cho et al¹⁸ 녹내장 환자와 정상인을 대상으로 SD-scanning laser ophthalmoscopy/OCT (spectral domain)와 Stratus OCT (time domain)의 녹내장 진단력을 분석한 결과, 두 기기 모두에서 가장 녹내장 진단력이 높은 측정치는 평균 RNFL 두께이고, AUC는 각각 0.959 (95% CI, 0.90-0.99)와 0.969 (95% CI, 0.91-0.99)였다. Leung et al¹⁴은 Cirrus OCT (spectral domain)와 Stratus OCT (time domain) 분석을 통하여, 두 기기 모두 진단력이 가장 높은 측정치는 평균 RNFL 두께이고, AUC는 각각 0.962 (95% CI, 0.923-0.985), 0.956 (95% CI, 0.914-0.981)이었다. Leite et al¹⁹은 Spectralis OCT, Cirrus OCT, RTVue OCT를 이용하여 녹내장의 진단력에 대한 분석을 한 결과, Spectralis OCT는 상측 사분면 RNFL 두께의 AUC가 0.88 (95% CI, 0.83-0.94)로 가장 높았고, Cirrus OCT와 RTVue OCT에서는 평균 RNFL 두께의 AUC가 각각 0.88 (95% CI, 0.82-0.94), 0.87 (95% CI, 0.81-0.93)로 가장 높은 진단력을 보였다.

본 연구에서도 Cirrus OCT와 3.5 mm Spectralis OCT의 평균 RNFL 두께를 이용한 녹내장 진단력을 비교한 결과 AUC가 Cirrus OCT 0.831, Spectralis OCT 0.816으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Spectralis OCT 4.1 mm, 4.7 mm와 Cirrus OCT의 평균 RNFL 두께를 통한 진단력에서도 두 기기 간의 AUC 값은 유의한 차이가 없었다. 하지만 본 연구에서 시행한 구역별

RNFL 두께 측정을 통한 진단력에서는 하이측 구역의 AUC가 3.5 mm에서 0.841, 4.1 mm에서 0.844, 4.7 mm에서 0.854로 평균 RNFL을 포함하여 다른 구역보다 진단력이 가장 높았다.

Leung et al²⁰은 직경의 크기가 작을수록 시신경유두 주위 RNFL 두께의 영역이 더 조밀하게 놓여 있어 조기 발견을 방해할 가능성이 있으므로, 4 mm 직경이 녹내장 변화를 감지하는데 가장 우수하다고 보고하였다. 본 연구에서 시행한 직경별 평균 RNFL 두께 측정을 통한 녹내장 진단력은 비록 4.1 mm에서 AUC가 가장 높았으나 3.5 mm, 4.7 mm 직경과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

이번 연구에서 확인된 평균 RNFL 두께 측정을 통한 우수한 녹내장 진단 능력은 이미지 촬영과 분석에 FoDi 프로그램을 사용함으로써, 개인의 혹은 개인 간 차이로 인해 발생할 수 있는 오차를 최소화하고, 데이터의 신뢰구간을 좁혀 검사의 재현성 및 녹내장 진단력을 향상시켰을 것으로 생각된다.^{11,21} He et al²¹ 연구에서 따르면, 시신경유두와 중심와의 위치 관계가 매우 다양하며, 안구의 회선 또는 해부학적인 차이에 의해 유발되는 개인의 혹은 개인 간의 측정 변동을 최소화하고 시신경유두 구역화(regionalization)를 표준화하기 위해서 중심와와 브루크막 개방 중심을 연결한 선(fovea-BMO axis)의 사용을 제안하였다.

본 연구의 제한점으로 정상군과 녹내장 환자의 평균 나이는 각각 55.09 ± 13.19세, 59.57 ± 13.44세로 녹내장 환자가 더 고령이었다($p=0.052$). 그러나 Spectralis OCT와 Cirrus OCT로 측정된 RNFL 두께의 비교는 동일한 환자군에서 시행되어, 이러한 나이 차이로 인한 재현성, 진단력 등의 상대적인 비교 결과는 영향을 받지 않았을 것으로 생각된다.²² Spectralis OCT의 BMO를 인지하는 능력은 고도근시, 특히 녹내장이 동반된 고도근시에서는 많이 떨어지는 것으로 알려져 있다.²³ 이로 인하여 직접 수정(manual correction)을 요하는 경우가 많으며, 수정이 어려워 BMO의 위치를 찾는 것이 어려운 경우도 종종 있다.²³ 따라서 고도근시 혹은 고도근시가 동반된 녹내장 환자에서 BMO 중심으로 RNFL 두께를 측정하는 것에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에 등록된 환자들은 구면 대응치가 -8디옵터보다 크고, 난시는 3디옵터보다 작은 환자를 대상으로 하였으며, 구면 대응치가 -6디옵터보다 작은 고도근시안의 비율은 정상인 3안(5.2%), 녹내장 환자군 2안(3.2%)으로 비율이 낮고 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.672$). 따라서 재현성, 진단력의 비교 결과에 유의한 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구를 통해 Spectralis OCT로 브루크막 개방 중심으로 측정한 RNFL 두께 측정의 재현성과 진단력은 우수하

였고, 진단력은 Cirrus OCT와 유의한 차이가 없었다. 그러므로 기기의 종류와 관계없이 스펙트럼영역의 빛간섭단층촬영기는 녹내장의 진단에 유용하게 사용 가능한 것으로 생각된다.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts to disclose.

References

- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311:1901-11.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-8.
- Wollstein G, Kagemann L, Bilonick RA, et al. Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br J Ophthalmol* 2012;96:47-52.
- Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for detection of localized retinal nerve fiber layer defects in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1121-8.
- Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Ability of cirrus high-definition spectral-domain optical coherence tomography clock-hour, deviation, and thickness maps in detecting photographic retinal nerve fiber layer abnormalities. *Ophthalmology* 2013;120:1380-7.
- Park K, Kim J, Lee J. Reproducibility of Bruch membrane opening-minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2017;26:1041-50.
- Lee EJ, Lee KM, Kim H, Kim TW. Glaucoma diagnostic ability of the new circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness analysis based on Bruch's membrane opening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:4194-204.
- Faghihi H, Hajizadeh F, Hashemi H, Khabazkhoob M. Agreement of two different spectral domain optical coherence tomography instruments for retinal nerve fiber layer measurements. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9:31-7.
- Valverde-Megías A, Martínez-de-la-Casa JM, Serrador-

- García M, et al. Clinical relevance of foveal location on retinal nerve fiber layer thickness using the new FoDi software in spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:5771-6.
12. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-42.
 13. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
 14. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009;116:1257-63.e1-2.
 15. Tan BB, Natividad M, Chua KC, Yip LW. Comparison of retinal nerve fiber layer measurement between 2 spectral domain OCT instruments. *J Glaucoma* 2012;21:266-73.
 16. Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, et al. Optical coherence tomography scan circle location and mean retinal nerve fiber layer measurement variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2315-21.
 17. Choi BS, Jang SG, Shin J, Lee JW. Retinal nerve fiber layer thickness measured with two different spectral domain optical coherence tomography devices. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1118-25.
 18. Cho JW, Sung KR, Hong JT, et al. Detection of glaucoma by spectral domain-scanning laser ophthalmoscopy/optical coherence tomography (SD-SLO/OCT) and time domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20:15-20.
 19. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1334-9.
 20. Leung CKS, Yu M, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. *Ophthalmology* 2012;119:1858-66.
 21. He L, Ren R, Yang H, et al. Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PLoS One* 2014;9:e92225.
 22. Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013;120:535-43.
 23. Zheng F, Wu Z, Leung CK. Detection of Bruch's membrane opening in healthy individuals and glaucoma patients with and without high myopia. *Ophthalmology* 2018;125:1537-46.

국문초록

부르크막 개방 중심으로 측정한 망막신경섬유층두께 측정의 재현성과 진단력 분석

목적: Spectralis optical coherence tomography (OCT)를 사용하여 정상인과 녹내장 환자에서 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL) 두께 측정의 재현성을 분석하고, Cirrus OCT의 진단력과 비교하고자 하였다.

대상과 방법: Spectralis OCT와 Cirrus OCT를 사용하여 정상인 58명과 녹내장 환자 62명의 RNFL 두께를 촬영하였다. Spectralis OCT 촬영 시에는 부르크막 개방의 중심으로부터 3가지 직경으로 측정하였다. Intraclass correlation coefficient (ICC), coefficient of variation (CV), intravisit repeatability, area under receiver operating characteristic로 재현성과 진단력을 분석하였다.

결과: Spectralis OCT의 RNFL 두께 측정 직경별 재현성은 ICC 0.996/0.991/0.986, CV 1.30/2.04/2.09%, repeatability 2.80/3.79/3.02 μ m로 3.5 mm가 가장 우수하였다. Spectralis OCT의 녹내장 진단력은 4.1 mm, 4.7 mm, 3.5 mm 순으로 높았으나, 유의한 차이는 없었다. 3.5 mm Spectralis OCT와 Cirrus OCT의 진단력 비교에서 유의한 차이는 없었다($p=0.461$).

결론: 부르크막 개방 중심 Spectralis OCT로 측정한 RNFL 두께 측정의 재현성은 우수하였고, 진단력은 Cirrus OCT와 유의한 차이가 없었다.