

Scanning Laser Doppler Flowmetry (HRF: Heidelberg Retinal Flowmetry)를 이용한 정상안과 제1기 황반원공안에서 황반부 혈류역학의 분석

이형근 · 고형준 · 김순현 · 권오웅

= 요약 =

제1기 황반원공의 정확한 발생기전은 아직 이견이 많으나 발생과 진행에 관여한다고 생각되는 여러 위험인자들이 알려져 있다. 황반부 혈류역학이상 역시 이들 중 하나이며 본 연구는 제1기 황반원공이 있는 환자에서 정상인과 비교하였을 때 황반부 혈류역학의 차이가 있는지 Scanning Laser Doppler Flowmetry의 일종인 Heidelberg Retinal Flowmetry(HRF, Heidelberg Engineering, W. Germany)를 이용하여 규명해 보고자 하였다. 그 결과 혈류량에 있어 정상안과 비교한 제1기 황반원공 안에서 통계적으로 의미있는 차이가 있었으며 이러한 소견은 감소된 혈류량이 제1기 황반원공의 진행과 발생에 관여할 가능성을 시사하며 또 HRF가 황반부 혈류량 측정에 있어 새로운 측정 수단으로서 이용될 수 있을 것 같아 보고하는 바이다 (한안지 39:1446~1452, 1998).

= Abstract =

**Analysis of Foveal Hemodynamics between Normal and Stage I
Macular Hole with Scanning Laser Doppler Flowmetry
(HRF : Heidelberg Retinal Flowmetry)**

Hyung Keun Lee, M.D., Hyo Young Jun Koh, M.D.,
Soon Hyun Kim, M.D., Oh Woong Kwon, M.D.

<접수일 : 1997년 9월 30일, 심사통과일 : 1998년 3월 5일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기동 개발 연구소

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

* 본 논문의 요지는 1997년 제 78차 대한안과학회 춘계학술대회에서 구연으로 1997년 ARVO annual meeting, Fort Lauderdale, FL에서 포스터로 발표되었음.

The exact pathophysiology of stage I macular hole has been unknown. But several factors have been found that have a potentials to develop and progress of macular hole. The hemodynamic changes on macular hole was one of them and the purpose of this study was to evaluate the hemodynamic differences between the normal and the stage I macular hole. Blood volume, flow and velocity on fovea and parafoveal area were measured with Heidelberg Retinal Flowmetry(HRF, Heidelberg Engineering, W. Germany). After the evaluation, the blood flow was significantly decreased on the fovea in Stage I macular hole patients ($P<0.001$). These findings suggest that stage I macular hole maybe induced by decreased flood flow. And HRF has a potential for a new measuring modality of hemodynamics for mcular disease suggest(J Korean Ophthalmol Soc 39:1446~1452, 1998).

Key Words : Blood flow, HRF, Stage I macular hole

제1기 황반원공(stage I macular hole)은 황반 낭종(macular cyst), 절박 황반원공(impending macular hole) 등의 다른 이름으로 불려지기도 하며 세극등 검사상 노란색의 반점(I a), 혹은 고리(I b), 황반부 망막함몰의 소실과 함께 후유리체 박리가 없다는 형태학적 특징을 가지고 있고 이러한 특징은 진단적 기준이 되기도 한다^{1,2)}.

황반원공의 발생기전에 대해선 아직 논란의 여지가 많다^{3,4)}. 최근 보고들은 중심와에서의 유리체 망막의 상호 역할이 중요한 것으로 보고되고 있으나 이외에도 여러 연구자들에 의해 황반원공의 발생과 관련이 있을 것으로 알려진 위험 인자들이 있다^{1,6)}. 이 중, Morgan과 Schartz⁵⁾는 맥락막 혈류의 변화에 의한 중심와의 낭종성 변화와 망막 색소상피의 위축이 제1기 황반원공을 형성하는데 중요하게 관여하며 이렇게 형성된 제1기 황반원공에서 유리체 견인 등에 의해 전층 황반원공으로 진행한다고 주장하였으며 심혈관계 질환이 있는 경우 황반원공의 발생 빈도가 높다는 보고가 있다^{5,6)}. 따라서 저자들은 제1기 황반원공으로 진단된 환자들과 정상인들 사이에서 중심와와 주변 중심와에 혈류역학에 있어 차이가 있는가를 최근 새로 개발된 Heidelberg Retinal Flowmetry(HRF, Heidelberg Engineering, W. Germany)를 이용하여 연구해 보기로 하였다.

대상 및 방법

1996년 9월에서 12월까지 본원 안과로 내원한 환자 중, 제1기 황반원공으로 진단된 7명, 7안을 실험군으로 하였으며 과거력상 전신적인 질환이 없었으며 이학적 검사상 특이소견을 발견할 수 없었던 35명 70안을 대조군으로 하였다. 실험군에 대해선 안과 이학적 검사가 시행되었으며 황반부에 대한 정밀한 세극등검사를 시행하여 세극등검사상 노란색의 반점이나 고리, 황반부 망막 함몰의 소실, 후유리체 박리가 없다는 조건을 만족할 경우 제1기 황반원공으로 진단하였다. 세극등을 이용한 검사는 2명의 검사자에 의해 각기 시행되어 두 명 모두에서 같은 의견을 보일 때만 제1기 황반원공으로 진단하였다. 이렇게 진단된 환자에 대해서는 HRF(Heidelberg retinal flowmetry)를 이용하여 중심와와 중심와에서 각각 $100\mu\text{m}$ 떨어진 부위의 상, 하, 좌, 우 4곳에서 $10 \times 10 \text{ pixel}$ ($100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$)의 넓이를 갖는 부위에 대해 혈액량(blood volume), 혈류량(blood flow), 관류속도(blood velocity)를 측정하였다. 측정시 혈관은 피하여 측정하였으며 각각에 대하여 5번씩 동일 검사자에 의하여 측정하였으며 이렇게 정상인과 제1기 황반원공 환자에서 측정된 혈류량, 혈액량, 관류 속도는 Mann-Whitney nonparametric U-test를 이용

하여 통계 처리되었다.

혈류역학 측정에 이용된 HRF는 Scanning Laser Doppler Flowmetry의 일종으로 Scanning laser system과 Laser doppler flowmetry가 결합되어 짧은 시간 내에 비교적 정확히 원하는 망막부위에서의 혈액량, 혈류량, 관류속도 등을 측정할 수 있게 되어 있는 기기이다. Scanning laser doppler flowmetry는 광학적 도플러 효과에 기초를 두고 있다. 이 원리는 움직이는 물체에 단 파장의 빛을 조사한 후 반향되어져 나오는 빛은 조사 이전에 가지고 있던 고유의 주파수가 변한다는 원리이며 본 논문에서 이용한 이 장치는 망막부위에 단파장의 빛을 조사후 반향되어져 나오는 빛의 주파수를 측정하여 조사시의 빛이 가졌던 주파수와의 변화를 계산하고 이러한 주파수의 변동값을 근거로 알려져 있는 수학적 공식에 의해 컴퓨터가 움직이는 입자의 흐름(flow)과 양(volume)을 계산한다. 이 두 값을 구하면 관류 속도는 흐름을 양으로 나눈 값에 해당된다. 이렇게 계산된 수치들의 단위는 AU(arbitrary unit)로 표시하며 실제 혈류량, 혈류량, 관류속도가 아닌 상대적인 수치이다.

측정시 이용한 HRF의 특성은 $2.7\text{mm} \times 0.7\text{mm}$ 의 범위에 대해 256 points \times 64 lines으로 분해하여 각각의 선(line)에 대해 128 times/sec의 속도로 scanning하였으며, 측정에 이용한 레이저는 670 nm의 파장, 100mW의 에너지를 갖는 다이오드 적색 광 레이저를 이용하였으며 자료를 얻는데 걸리는 시간(data acquisition time)은 2.048초였다.

결 과

연구에 포함된 대상군에 있어서 남녀 비는 정상 안의 경우 12:18이었으며 제1기 황반원공 안에서

는 2:5로 양군 모두에 있어서 여자가 남자에 비해 많았다. 각 군에 있어 평균 연령은 정상안의 경우 43.7세였고 제1기 황반원공의 경우 40.7세로 두 군에 있어 통계학적인 차이는 없었다. 각 군에 있어서의 연령 분포는 다음과 같다(Table 1).

또, HRF를 이용하여 중심와와 주변 중심와에서 각각 측정한 측정값은 다음과 같다(Table 2). 정상안의 중심와(fovea)에서 혈액량은 17.3AU, 혈류량은 370.2AU, 관류 속도는 1.3AU였으며 주변부 중심와(parafovea)에서는 혈액량 17.8AU, 혈류량 370.2AU, 관류 속도 1.3AU 이었다. 제1기 황반원공 환자에서 중심와의 혈액량은 17.5AU, 혈류량 312.4AU, 관류 속도 1.3AU였으며 주변부 중심와에서 혈액량은 17.8AU, 혈류량 362.5AU, 관류 속도 1.2AU였다. 이상의 결과로 중심와에서 정상인과 제1기 황반원공 환자에서 혈류량만이 통계학적으로 의의 있는 차이가 있었으며 ($P<0.001$) 나머지 혈액량이나 관류 속도에 있어서는 통계학적으로 의의 있는 차이가 없었다. 주변부 중심와에서는 위 세 가지 parameter 모두에 있어 통계학적으로 의의 있는 차이가 없었다(Fig. 1, 2, 3). 제1기 황반원공 환

Table 1. Age distribution between the normal and stage 1 macular hole.

Age	Number	
	Normal	Stage I macular hole
20-29	2	1
30-39	3	1
40-49	5	0
50-59	9	2
60-69	11	3

Table 2. The comparison of the hemodynamics.

	Fovea		Parafovea	
	Normal	Macular Hole	Normal	Macular Hole
Blood volume	17.3 ± 2.9	17.5 ± 4.4	17.8 ± 4.8	17.8 ± 5.1
Blood flow	370.2 ± 54.4	312.4 ± 66.5	370.2 ± 70.4	362.5 ± 73.5
Blood velocity	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.3

Mean \pm SD, Unit : AU(Arbitrary Unit)

Fig. 1. Comparison of blood volume between the normal eye and macular hole.

* Group 1 : Mean value of normal eye.

Group 2 : Mean value of stage I macular hole.

Fig. 2. Comparison of blood flow between the normal eye and macular hole.

* Group 1 : Mean value of normal eye.

Group 2 : Mean value of stage I macular hole.

Fig. 3. Comparison of blood velocity between the normal eye and macular hole.

* Group 1 : Mean value of normal eye.

Group 2 : Mean value of stage I macular hole.

자에 대한 임상적 소견과 HRF 측정치는 다음과 같다(Table 3).

고 찰

황반원공은 중심화에 원공성 망막결손을 가져오

는 질환으로 이의 정확한 발생기전은 아직 알려져 있지 않다⁷. 과거에 황반원공의 발생 전단계라고 생각되는 망막의 병변부에 대해 여러 가지 의견이 많았었다. 황반원공 전단계 병변부에서 Aaberg 등⁸ 은 황반부의 투명성의 감소(decreased transparency)가 발견된다고 하였으며, Gass⁹는 작은

Table 3. Clinical data and measurement value of stage I macular hole patients.

	Sex	Age	Vision	OD/OS	Volume	Flow	Velocity
Case 1	F	27	20/30	*OD	19.5	348.5	2.3
			20/25	OS	20.3	392.3	2.1
Case 2	M	39	20/25	*OS	20.5	449.3	2.3
			20/25	OD	20.5	463.8	2.2
Case 3	F	69	20/20	*OD	20.4	391.1	1.8
			20/25	OS	21.2	445.8	2.0
Case 4	F	65	20/25	*OD	10.3	240.6	0.9
			20/25	OS	13.4	380.9	1.6
Case 5	F	57	20/30	*OD	17.5	345.3	1.3
			20/30	OS	17.7	404.4	1.5
Case 6	M	59	20/25	*OS	16.1	310.4	1.3
			20/30	OD	16.9	388.7	1.4
Case 7	F	68	20/25	*OS	17.3	305.2	1.8
			20/25	OD	18.2	391.3	1.9

* This values were measured at fovea (Volume, Flow, Velocity)

* : affected eye

노란 색의 침전물이 황반부 망막 아래에 있다고 하였으며 Bronstein 등¹⁰은 형광안저 촬영 소견에서 황반부 색소 결손에 의한 소견을 보인다고 하였다. Gass¹¹는 특발성 황반원공의 발생에 있어 임상적인 단계를 처음으로 구분하였으며 황반부 앞쪽의 유리체 견인이 황반원공의 발생에 매우 중요하다고 주장하였다. 이러한 구분에 의해 전총 황반원공이 시작되는 병변을 제1기 황반원공이라 하였으며 이는 절박 황반원공(impending macular hole), 황반낭종(macular cyst)과 같은 개념이다¹². 이러한 제1기 황반원공 환자의 11%에서 86%가 전총 황반원공으로 진행한다고 알려져 있으며¹³⁻¹⁶ 진행된 환자의 대부분에서는 시력의 감소와 중심부 암점등의 증상을 동반하게 된다. 따라서 이러한 질환을 조기에 진단하고 진행을 억제하는 것은 매우 중요하다고 하겠다. 현재까지 황반원공의 발생과 진행에 관여한다고 알려진 위험 인자로는 국소적 유리체 수축에 의한 유리체의 망막 견인^{5,11,13}, 나이든 여자^{14,16}, 에스트로겐 흘물제의 사용과 자궁 절제술의 과거력¹⁸, 심혈관계 질환^{5,19} 등이 알려져 있으나 이들 인자들이 진행에 관여하지 않는다는 보고들도 있다. 즉 황반원공의 발생과 진행에 관여하는 인자들에 대해선 아직 정확히 알려져 있지 않다. 그러나 대부분의 연구자들은 황반원공이 제1기 황반원

공상태에서 후유리체 견인에 의해 유리체와 접하고 있는 망막 부위가 파열되어 생긴다고 보고하고 있으며^{5,18-20} 포도막 허혈이 제1기 황반원공의 발생에 있어서 시작이라는 보고가 있다^{5,19}.

Bischoff 등²¹은 황반부는 단후모양체 동맥의 미세한 형태학적 변화에 의해서도 포도막 혈류량의 변화가 심하다고 하였으며 Hayreh 등²²은 황반부 포도막의 구조가 매우 특이하여 만성적인 포도막 허혈을 일으키는 어떤 질환에 의해서도 매우 민감하게 영향을 받는다고 보고하였다. 따라서 이 보고들은 황반부에서는 작은 혈액역학의 변화에 대해 매우 민감하게 영향을 받고 이러한 변화가 황반부 질환의 발생 및 진행에 영향을 줄 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 또 이러한 황반부의 특징적인 허혈성 경향을 바탕으로 Morgan과 Schartz⁹는 포도막의 허혈이 황반원공의 발생 원인이 된다고 보고하였다. 즉 황반원공의 발생에 있어 포도막 혈류의 변화가 황반부에 생기고 이로 인해 망막 색소상피와 그 위의 망막 부위가 허혈 상태가 되어 이로 인한 형태적인 변화가 생기고 이러한 변화가 1기 황반원공의 발생에 중요하게 관여한다고 한다^{5,18,19}.

본 연구에서는 Heidelberg Retinal Flowmetry (HRF, Heidelberg Engineering, W. Ger-

many)라는 새로운 기기를 사용하여 황반부 혈류역학을 측정하여 보았다. HRF는 Scanning laser doppler flowmetry의 일종으로 이 장치가 안저 혈류량 측정에 있어서 이용된 것은 최근의 일이며 이들의 측정치가 신뢰할 만하다는 최근 보고들이 있다^{23,24)}. 이러한 기기를 통해 측정된 중심와와 주변부 중심와에서 혈액량, 혈류량, 관류 속도에 대해, 제1기 황반원공으로 진단된 환자에서 정상인에 비해 황반부 중심와에서의 혈류량 감소를 발견할 수 있었다($P<0.001$).

이러한 혈류량의 차이가 1기 황반원공 형성에 있어 직접적으로 관여한 인자인지 혹은 1기 황반원공의 형성으로 인한 2차적인 변화인지를 규명하기는 본 연구에서는 불가능하였다. 그러나 본 연구에 포함된 제1기 황반원공안 모두($n=7$)에서 정상안의 평균치보다는 감소된 결과를 얻을 수 있었으며 제1기 황반원공안과 반대쪽 정상안을 비교한 경우에도 차이가 있음을 알 수 있었다($P=0.025$). 그러나 주변부 중심와에서 측정된 혈류량 값은 정상안과 제1기 황반원공안 모두에서 통계적으로 의의있는 차이는 없었으며 혈액량과 관류 속도는 두 군간에 있어 측정 부위에 관계없이 차이가 없었다($P=0.54$).

HRF를 이용한 황반부 혈류역학의 측정은 침습적이지 않다는 것과 여러 번 반복적인 측정이 가능하고 비교적 미세한 부위의 측정이 가능하며, 망막 모세혈관을 직접적으로 볼 수 있다는 장점이 있다²³⁾. 그러나 이 방법은 측정에 걸리는 시간이 2초로 비교적 길어 환자가 한 곳을 계속적으로 주시하지 못하고 안구를 움찔일 수 있다는 단점이 있다. 따라서 이 경우 반복적으로 다시 측정하여 환자가 정확히 주시한 상태에서의 측정치를 얻을 수 있도록 해야 한다. 본 연구에서도 주시를 정확히 하지 못하여 다시 촬영을 한 경우가 많았으나 반복 촬영하여 눈의 움직임이 없었던 경우를 측정치로 읽어 들였다. 이러한 긴 측정 시간(data acquisition time)으로 지속적인 주시가 어렵다는 점은 이 장치가 향후 보안해야 할 점으로 생각한다.

본 연구는 소수의 환자를 대상으로 단기간에 시행되어진 연구로 제1기 황반원공안이 정상안에 비해 중심와에서 Heidelberg Retinal Flow-

metry(HRF)로 측정된 혈류량 값이 감소되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 이런 연구는 좀더 많은 제1기 황반원공 환자를 대상으로 계속적인 연구가 있어야 할 것으로 생각되며 이러한 제1기 황반원공안에서의 혈류량 감소가 황반원공으로의 진행에 대하여 어떤 영향을 주는가 혹은 중심와에 혈류량이 감소되어 있는 정상안에서 황반원공으로 진행할 가능성이 있는가에 대하여 많은 수를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각되어 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Gass JDM, Joondeph BC : *Observations concerning patients with suspected impending macular holes*. Am J Ophthalmol 109:638-646, 1990.
- 2) Gass JDM : *Risk of developing macular hole (letter)*. Arch ophthalmol 109:610-611, 1991.
- 3) Frangieh GT, Green WR, Engel HM : *A histopathologic study of macular cysts and holes*. Retina 1:311-336, 1981.
- 4) Atmaca LS : *Follow-up of macular holes*. Ann Ophthalmol 16:1064-1065, 1986.
- 5) Morgan CM, Schartz H : *Involutorial macular thinning: a pre-macular hole condition*. Ophthalmology 93:153-161, 1986.
- 6) Reese AB, Jones IS, Cooper WC : *Macular changes secondary to vitreous traction*. Am J Ophthalmology 64:544-549, 1967.
- 7) Fisher YL, Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR : *A prospective natural history study and kinetic ultrasound evaluation of Idiopathic macular holes*. Ophthalmology 101:5-11, 1995.
- 8) Aaberg TM, Blair CJ, Gass JDM : *Macular holes*. Am J Ophthalmol 69:555-562, 1970.
- 9) Gass JDM : *Diagnosis and Treatment: Stereoscopic atlas of macular diseases*, 2nd ed, St Louis: CV Mosby, 1977, pp. 334-339.
- 10) Bronstein MA, Trempe CL, Freeman HM : *Fellow eyes of eyes with macular holes*. Am J Ophthalmol 92:757-761, 1981.
- 11) Gass JDM : *Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis*. Arch Ophthalmol 106:629-639, 1988.
- 12) McDonnell PJ, Fine SL, Hills A : *Clinical fea-*

- tures of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 93:777-786, 1982.
- 13) Bidwell AE, Jampol LM : Macular holes and excellent visual acuity. *Arch Ophthalmol* 106: 1350-1362, 1988.
- 14) Guyer DR, Bustros SD, Marie DW, Fine SL : Observations on patients with Idiopathic macular holes and cysts. *Arch Ophthalmol* 110: 1264-1268, 1992
- 15) Gass JDM : Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 106:620-639, 1988.
- 16) Johnson RN, Gass JDM : Idiopathic macular holes: observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology* 95:917-924, 1988.
- 17) Gass JDM : Lamella macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 94:793-800, 1976.
- 18) James M, Feman SS : Macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 215:59-63, 1980.
- 19) Morgan CM, Schartz H : Idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 99:437-444, 1985.
- 20) Schepens CL : Fundus changes caused by alterations of the vitreous body. *Am J Ophthalmol* 39:631-633, 1955.
- 21) Ring HG, Fujino T : Observations on the anatomy and pathology of the choroidal vasculature. *Arch Ophthalmol* 78:431-444, 1967.
- 22) Hayreh SS : Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br J Ophthalmol* 59:631-648, 1975.
- 23) Michelson G, Schmauss B : Two dimensional mapping of the perfusion of the retina and optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 79:1126-1132, 1995.
- 24) Groh MJM, Michelson G, Langhans MJ, Harezny J : Influence of age on retinal and optic nerve head blood circulation. *Ophthalmology* 103:529-534, 1996.