



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

의학 석사학위 논문

연속적인 입체 시신경유두 촬영
사진의 flicker 비교를 이용한
녹내장성 시신경 변화에 대한 진행
판정의 효과

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

유현규

연속적인 입체 시신경유두 촬영
사진의 flicker 비교를 이용한
녹내장성 시신경 변화에 대한 진행
판정의 효과

지도교수 안재홍

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2014년 2월

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

유현규

유현규의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 안 재 홍 인

심사위원 강 희 영 인

심사위원 국 경 훈 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2013년 12월 13일

연속적인 입체 시신경유두 촬영 사진의 flicker 비교를 이용한 녹내장성 시신경 변화에 대한 진행 판정의 효과

목적: 디지털 안저 사진기로 촬영된 입체 시신경유두 사진(ODP)으로 연속적인 flicker 사진을 제작한 뒤 이를 이용하여 녹내장성 시신경유두 변화를 평가하고 그 유용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 녹내장이 의심되어 경과관찰중인 녹내장의증 환자 및 치료중인 녹내장환자의 총 83안을 대상으로 최소 1년 이상의 간격을 두고 Humphrey 자동시야계로 시행한 시야검사, 빛간섭단층촬영(Stratus OCT) 검사를 시행하고 입체 시신경유두 사진을 촬영하여 연속적인 시신경유두 flicker 사진을 제작했다. 연속적인 시신경유두 flicker 사진에서의 녹내장 진행 판정 및 OCT에서의 진행 판정과 시야 검사상 녹내장에 의한 기능 손상 진행 판정의 일치도를 분석하였고 고전적인 방식의 입체 시신경유두 사진 판독과 비교하여 flicker 사진이 우수한지에 대해 알아보았다.

결과: Flicker 사진을 통한 녹내장의 진행 판정은 GPA criteria와 kappa(κ)계수 0.284(p=0.007)로 유의한 일치를 보였지만 OCT나 고전적인

시신경유두 사진 분석법은 그렇지 않았다. GPA criteria 와 OCT로 녹내장의 진행 판정을 할 경우 15안이 진행된 것으로 확인되었으며 Flicker 사진은 κ 계수 0.195($p=0.045$)로 유의한 일치를 보였지만 고전적인 시신경유두 사진분석법은 그렇지 않았다. OCT에서의 진행 판정과의 일치도는 고전적 ODP 비교법($\kappa=0.200$)과 Flicker 사진($\kappa=0.207$)이 비슷하였다. 검사자내 반복분석에 있어서는 Flicker 사진($\kappa=0.688$)이 고전적 분석법($\kappa=0.564$)보다 우수한 일치를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

결론: 시신경유두 flicker 사진 분석을 통한 녹내장성 시신경유두변화 관찰은 녹내장성 시신경유두 손상의 진행 판정에 유용하고 기능검사에서의 진행과도 잘 일치하는 결과를 보이며 고전적인 방식의 시신경유두 사진 비교법에 비해 기능검사와 우수한 일치를 보이므로 녹내장 환자의 경과 관찰에 함께 사용하여 진행을 감지하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

핵심어 : 자동화 flicker, 녹내장 진행, 빛간섭단층촬영, 입체 시신경유두 촬영, 자동시야계

차 례

국문요약	i
차례	iii
표차례	iv
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
III. 결과	7
IV. 고찰	14
V. 결론	21
참고문헌	22
ABSTRACT	27

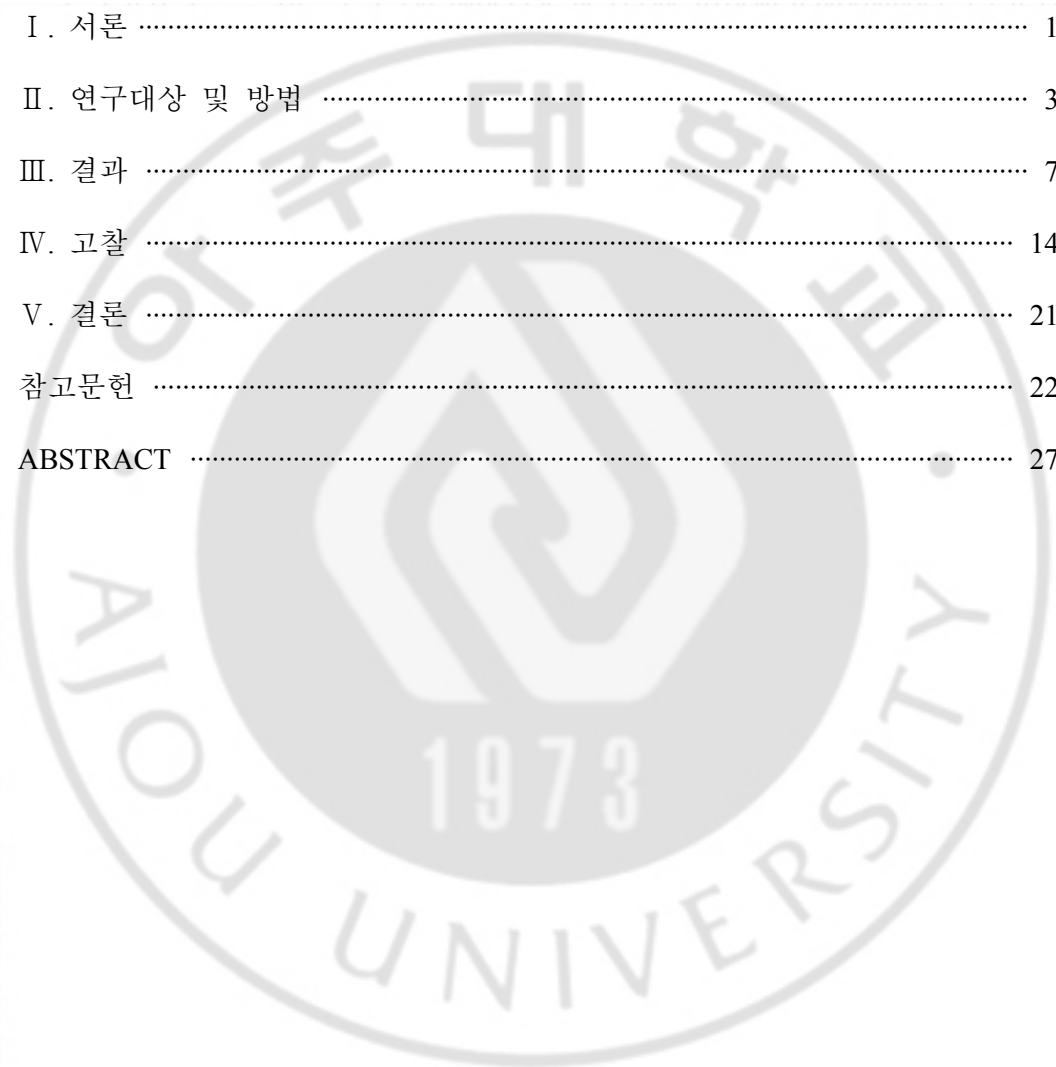


표 차례

Table 1. Descriptive statistics of enrolled subjects	8
Table 2. Correlation between changes in RNFL thickness, C/D ratio and changes in global indices on VF tests	9
Table 3. Intra-observer agreement for automated alternating flicker and traditional ODP comparisons	10
Table 4. Agreement between OCT, ODP and VF criteria in detection of glaucoma progression	11
Table 5. Agreement between OCT, ODP and GPA-OCT combined criteria in detection of glaucoma progression	12
Table 6. Agreement between structural tests in detection of glaucoma progression	13

I. 서론

녹내장은 신경절세포가 소실되어 망막신경섬유층의 두께가 얇아지고 유두함몰 증가와 같은 특징적인 시신경유두 손상 및 시야 결손을 초래하는 진행성 질환으로 아직까지 병인은 명확하게 밝혀져 있지 않다. 녹내장에서 나타나는 여러 변화 중 시신경유두와 망막신경섬유층의 두께 변화와 같은 구조적 손상이 시야검사로 측정되는 기능적 손상보다 선행하는 것으로 알려져 있어 시야결손이 나타나기 전에 구조적 손상을 조기에 감지하여 추가적인 시신경유두 손상 및 시야 결손의 진행을 막는 것이 중요하다(Quigley et al., 1980; Quigley et al., 1989; Sommer et al., 1991; Zeyen et al., 1993).

동일한 대상에게 연속적으로 시행한 시신경유두 사진을 시신경유두와 망막혈관 등의 주요 구조물이 중첩되도록 병합하고 검사자가 지정한 속도로 사진이 점멸하며 전환되도록 제작한 Flicker 사진을 이용한 녹내장성 시신경유두 변화에 대한 분석은 Bengtsson과 Krakau에 의해 처음 제시되었는데(Bengtsson et al., 1979), 초기에는 2개의 사진을 사용자가 직접 겹쳐서 정렬하는 방식으로 제작하였기 때문에 시간과 노력이 많이 소요되어 임상적으로 적용하는데 어려움이 있었다(Heijl et al., 1989). 그러나 Berger

등에 의해 자동화된 소프트웨어로 flicker 사진을 제작하는 방법이 소개되면서 사진의 회전이나 배율 등을 쉽고 정밀하게 보정하여 flicker 사진을 제작할 수 있게 되어 녹내장성 시신경유두 변화의 판정을 위한 임상과 연구 분야에서의 이용이 가능하게 되었다(Berger et al., 2000). 이를 바탕으로 진행된 다양한 임상 연구를 통해 자동 flicker 생성 프로그램으로 제작한 flicker 사진이 시신경유두 출혈, 유두주위 위축 진행과 같은 녹내장성 시신경유두 변화의 발견에 유용하다는 결과가 입증된 바 있다(Syed et al., 2012; Van der Beek et al., 2010; Syed et al., 2011). 이와 같이 flicker 사진을 이용한 시신경유두 변화 판정의 유용성을 분석한 연구는 수 차례 보고된 바 있으나, flicker 사진과 다른 녹내장 검사에서 보이는 손상 진행 판정의 일치 정도를 분석한 연구 결과는 없었다.

따라서 본 연구에서는 무작위로 선별한 대상에게 시행한 연속적인 입체 시신경유두 사진과 자동 flicker 생성 프로그램을 이용하여 flicker 사진을 제작한 뒤 녹내장성 시신경유두 손상의 진행 여부를 판정하고, 이를 시신경유두의 구조 변화를 감지하기 위해 임상에서 흔히 사용하는 OCT 및 고전적인 입체 시신경유두 사진 판독과 비교하여 시야검사상 진행과의 일치도에 대해 알아보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

본 연구는 아주대병원 안과를 방문하여 입체 시신경유두 사진 촬영과 시야검사, 그리고 OCT 검사를 1년 이상의 간격으로 2회 이상 시행한 환자를 무작위로 선별하여 그 중 녹내장을 제외한 시력에 영향을 줄 수 있는 다른 안과 및 신경계 질환이 없으며 백내장 및 녹내장을 포함한 안과수술을 시행한 적이 없는 83안을 대상으로 한 후향적 의무 기록 분석에 의한 단면 연구이다. 모든 환자들은 시행되는 검사에 대하여 설명을 받고 동의를 하였고, 모든 검사 과정 및 분석은 Declaration of Helsinki에 의거하여 시행되었다. 각 대상에 대하여 시력검사, 굴절검사, 기본적인 세극등을 이용한 전안부 및 시신경유두 검사, 골드만 압평안압계를 이용한 안압 측정 외에도 디지털 망막 사진기(AFC-210, Nidek Inc., Fremont, CA, USA)을 이용하여 입체 시신경유두 사진 촬영, Humphrey 자동시야검사계(Humphrey field analyzer 750, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용한 24-2 full threshold test를 3회 이상 시행하여 Guided progression analysis(GPA)에 의한 진행 판정을 획득하였다. 시야검사 결과 중 에서 주시상실도(fixation loss)가 20% 이상, 가양성률(false positive)이 33% 이상, 가음성률(false negative)이 33% 이상 중에 하나라도

해당된 경우에는 분석대상에서 제외하였다. 빛간섭단층촬영은 1% tropicamide와 2.5% phenylephrine hydrochloride를 검사 예정인 눈에 점안하여 산동시킨 후 빛간섭단층촬영기(Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 시신경유두주위 망막신경섬유층 두께를 측정하고 장비 내에 탑재되어 있는 정상 데이터를 근거로 제시되는 color code를 기록하였다. 빛간섭단층촬영 결과 얻은 영상의 신호강도가 7.0 이상인 경우에만 연구에 포함하였다. 각각의 검사는 최대 3개월 이내의 비슷한 시기에 시행된 결과를 사용하였고, 1년 이상의 간격을 두고 촬영한 2개의 입체 시신경유두 사진을 MatchedFlicker8 software(V1.2; EyeIC, Narberth, PA, USA)에 입력하여 2Hz 속도의 flicker를 제작하였다. Flicker 제작에 사용된 2장의 입체 시신경유두 사진과 semi-automated planimetry (NAVIS-Lite, software version 3.1.2.0: Nidek Inc., Fremont, CA, USA)를 이용하여 각각의 수직, 수평, 면적 시신경유두 함몰비를 측정하였다.

제작한 Flicker 사진을 이용한 진행 판정 및 2개의 모니터에 출력된 사진을 병렬적으로 비교하는 고전적 입체 시신경유두 사진을 이용한 진행 판정은 숙련된 단일 검사자가 5 point(1: 확실히 진행이 없다, 2: 진행이 없는 것 같다, 3: 확실하지 않다, 4: 진행한 것 같다, 5: 확실한 진행이 있다)의 판정

기준을 바탕으로 하여 각각 2회 반복적으로 시행하고 4 또는 5에 해당하는 경우 진행한 것으로 판정하였다. 시야검사에서의 진행은 GPA criteria를 기준으로 판정하였는데, 첫 2회의 시야검사를 기준점으로 표준지표인 pattern deviation상 3개 이상의 지점에서의 감도 역치 저하가 2번의 시야검사상에서 연속적으로 발견되었을 때 ‘Possible progression’, 3번의 시야검사상에서 연속적으로 발견되었을 때 ‘Likely progression’으로 정의하였다. OCT에서의 진행은 망막신경섬유층의 사분면 두께의 변화, 기록된 color code의 변화에 따라 판정하였다. 망막신경섬유층의 사분면 두께의 변화는 Budenz 등이 Stratus OCT를 이용하여 시행한 test-retest variability 연구 결과에 따라 각각 8 μ m 이상의 두께 감소를 보일 경우 진행으로 판정하였고(Budenz et al., 2008), OCT 장비 내에 내장되어 있는 color code는 정상치의 1% 미만일 경우 빨간색, 1% 이상 ~ 5% 미만일 경우 노란색, 5% 이상 ~ 95% 미만일 경우 녹색, 그리고 95% 이상일 경우 백색으로 표시되므로 하위 기준으로의 색 변화를 보일 경우 진행으로 판정하였다. 또한 보다 엄격한 진행 판정을 적용하여 시야검사상 GPA criteria에서 ‘possible progression’으로 판정된 대상 중 앞서 적용한 OCT에서 의미 있는 망막신경섬유층의 사분면 두께 감소 소견을 동시에 보인 대상을 따로 분류한 뒤 각 검사 지표와의 일치도를 분석하였다.

통계학적 분석은 SPSS software version 18.0 for Windows(SPSS. Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 시야검사에서의 MD, PSD, CIGTS 점수의 변화량과 OCT에서 나타난 망막신경섬유층의 평균 및 각 사분면 두께의 변화 및 입체 시신경유두 사진으로 측정된 시신경유두 함몰비의 변화량 사이의 상관분석을 통해 Pearson 상관계수를 구하였다. Flicker 및 고전적 입체 시신경유두 사진 판독과 시야검사, OCT의 진행 판정 결과의 일치도를 알아보기 위하여 Cohen's kappa value를 구하였으며, 한 검사자가 flicker 사진 및 고전적인 입체 시신경유두 사진을 2회 판독한 뒤 결과간의 신뢰도 계수를 Cohen's kappa value로 표현하였고, 각각의 통계분석 결과, P값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 해석하였다.

III. 결 과

무작위로 선별한 정상안, 개방각녹내장안, 폐쇄각녹내장안이 모두 포함되어있는 83명의 83안이 분석에 포함되었다. 전체 환자의 초진 시 및 마지막 검사 시의 시야검사상 MD 값은 각각 -2.07 ± 3.54 dB, -2.52 ± 3.97 dB ($p=0.030$), CIGTS 점수는 각각 28.93 ± 32.73 , 36.31 ± 34.58 ($p=0.004$)로 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고, PSD 값은 각각 5.25 ± 4.07 dB, 5.59 ± 4.40 dB였으나 통계적으로 의미는 없었다($p=0.052$). OCT상 망막신경섬유층은 평균 두께가 각각 87.17 ± 15.03 μ m, 81.86 ± 15.48 μ m, 이측 사분면 두께는 각각 69.33 ± 15.05 μ m, 65.86 ± 14.58 μ m, 상측 사분면 두께는 각각 108.07 ± 21.55 μ m, 101.06 ± 22.09 μ m, 비측 사분면 두께는 각각 72.67 ± 16.22 μ m, 69.93 ± 16.29 μ m, 하측 사분면 두께는 각각 98.05 ± 27.67 μ m, 91.39 ± 28.15 μ m로 통계적으로 유의한 감소가 관찰되었고($p<0.05$), 입체 시신경유두 사진상에서도 수직 시신경유두 함몰비는 각각 0.63 ± 0.10 , 0.66 ± 0.10 , 수평 시신경유두 함몰비는 각각 0.64 ± 0.09 , 0.66 ± 0.08 , 면적 시신경유두 함몰비는 각각 0.41 ± 0.10 , 0.43 ± 0.11 로 역시 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었다($p<0.05$, Table 1).

Table 1. Descriptive statistics of enrolled subjects (means \pm SD)

	Baseline examination	Last examination	p value
MD, dB	-2.07 \pm 3.54	-2.52 \pm 3.97	0.030
PSD, dB	5.25 \pm 4.07	5.59 \pm 4.40	0.052
CIGTS	28.93 \pm 32.73	36.31 \pm 34.58	0.004
RNFL thickness, μ m			
Average	87.17 \pm 15.03	81.86 \pm 15.48	< 0.001
Temporal quadrant	69.33 \pm 15.05	65.86 \pm 14.58	< 0.001
Superior quadrant	108.07 \pm 21.55	101.06 \pm 22.09	< 0.001
Nasal quadrant	72.67 \pm 16.22	69.93 \pm 16.29	0.016
Inferior quadrant	98.05 \pm 27.67	91.39 \pm 28.15	< 0.001
Vertical C/D ratio	0.63 \pm 0.10	0.66 \pm 0.10	< 0.001
Horizontal C/D ratio	0.64 \pm 0.09	0.66 \pm 0.08	< 0.001
Area C/D ratio	0.41 \pm 0.10	0.43 \pm 0.11	< 0.001

Statistical significance was evaluated by paired T-test

MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation; CIGTS: collaborative initial glaucoma treatment study visual field score; RNFL: retinal nerve fiber layer; OCT: optical coherence tomography

녹내장에 의한 시신경유두의 구조적 변화를 판단하기 위한 OCT와 입체 시신경유두 사진상의 각 수치의 변화량과 녹내장에 의한 기능적 변화를 판단하기 위한 시야검사상 각 수치의 변화량 사이의 상관관계를 분석한 결과, 유의한 상관관계를 보인 지표는 없었다(Table 2).

Table 2. Correlation between changes in RNFL thickness, C/D ratio and changes in global indices on VF tests

		dOCT Avg	dOCT TempQ	dOCT SupQ	dOCT NasQ	dOCT InfQ	dVCD	dHCD	dAreaCD
dMD	Pearson r	0.008	0.019	-0.049	0.067	0.029	-0.083	-0.025	-0.024
	p value	0.941	0.867	0.657	0.550	0.796	0.458	0.820	0.828
dPSD	Pearson r	-0.089	-0.087	-0.054	-0.142	0.005	-0.042	0.068	0.006
	p value	0.422	0.432	0.627	0.200	0.963	0.706	0.540	0.956
dCIGTS	Pearson r	0.094	0.140	-0.062	0.187	0.079	-0.014	0.071	0.022
	p value	0.396	0.207	0.580	0.090	0.475	0.903	0.524	0.840

dOCT: change in RNFL thickness; TempQ: temporal quadrant; SupQ: superior quadrant; NasQ: nasal quadrant; InfQ: inferior quadrant; dVCD: change in vertical C/D ratio; dHCD: change in horizontal C/D ratio; dAreaCD: change in area C/D ratio; dMD: change in mean deviation; dPSD: change in pattern standard deviation; dCIGTS: change in collaborative initial glaucoma treatment study visual field score

동일 검사자가 flicker 사진과 고전적인 입체 시신경유두 사진을 2회 판독한 뒤 검사자 내 판정의 일치도 (intra-observer assessment)를 분석한 결과는 kappa 계수가 각각 0.688 (95% CI 0.582 ~ 0.797, $p < 0.001$),

0.564(95% CI 0.406 ~ 0.722, $p < 0.001$)로 flicker 사진을 이용한 판정이 고전적인 방법에 비해 더 높은 재현성을 보임을 확인할 수 있었고(Table 3), 각 판정 사이에 유의한 차이를 보이지 않았기 때문에 OCT 및 시야검사 지표를 이용한 진행 판정과의 비교에는 첫 번째 시행한 판독 결과를 사용하였다.

Table 3. Intra-observer agreement for automated alternating flicker and traditional ODP comparisons

	κ	95% CI	p value
5-point criteria	0.688	0.582 ~ 0.797	< 0.001
3-point criteria	0.564	0.406 ~ 0.722	< 0.001

ODP: optic disc stereophotography; κ : Kappa coefficient; CI: confidence interval

시야검사상 GPA criteria를 이용한 기능적 측면에서의 녹내장의 진행 판정과 OCT상 망막신경섬유층의 사분면 두께의 변화, 기록된 color code의 변화, flicker 사진 판독 및 고전적 입체 시신경유두 촬영사진 판독을 이용한 구조적 측면에서의 녹내장의 진행 판정간의 일치도를 분석한 결과, OCT 지표와 고전적인 입체 시신경유두 판독의 경우 GPA criteria에서의 진행 판정과 유의한 일치도를 보이지 않았으나, flicker 사진의 경우 GPA criteria에서의 ‘Possible progression’ 및 ‘Likely progression’ 사이의 kappa 계수는 각각 0.284($p=0.007$), 0.195($p=0.023$)로 유의한 일치도를 보였다(Table 4).

Table 4. Agreement between OCT, ODP and VF criteria in detection of glaucoma progression

	GPA criteria(Possible progression)				GPA criteria(Likely progression)			
	Stable	Progress	κ	p value	Stable	Progress	κ	p value
Thickness-Q								
Stable	24	6	0.067	0.403	27	3	0.024	0.666
Progression	38	15			46	7		
Color-Q								
Stable	36	10	0.083	0.405	40	6	0.024	0.756
Progression	26	11			33	4		
Flicker method								
Stable	44	8	0.284	0.007	49	3	0.195	0.023
Progression	18	13			24	7		
Traditional method								
Stable	47	20	-0.211	0.050	57	10	0.174	0.099
Progression	15	1			16	0		

OCT: optical coherence tomography; ODP: optic disc stereophotograph; VF: Humphrey visual field; GPA: glaucoma progression analysis; κ : Kappa coefficient; Thickness-Q: quadrant RNFL thickness; Color-Q: color code in quadrant RNFL thickness

GPA criteria상 ‘possible progression’으로 판정과 OCT상 의미 있는 망막신경섬유층의 두께 감소를 동시에 적용한 GPA-OCT combination criteria의 경우 OCT상 망막신경섬유층의 사분면 두께의 변화, flicker 사진에서 판정된 진행간의 kappa 계수가 각각 0.222(p=0.001), 0.172(p=0.045)로 정도의 의미있는 일치를 보였다(Table 5).

Table 5. Agreement between OCT, ODP and GPA-OCT combined criteria in detection of glaucoma progression

	GPA-OCT combined criteria			
	Stable	Progress	κ	p value
Thickness-Q				
Stable	30	0	0.222	0.001
Progression	38	15		
Color-Q				
Stable	41	5	0.172	0.057
Progression	27	10		
Flicker method				
Stable	46	6	0.195	0.045
Progression	22	9		
Traditional method				
Stable	53	14	-0.150	0.171
Progression	15	1		

OCT: optical coherence tomography; ODP: optic disc stereophotograph; GPA: glaucoma progression analysis; κ : Kappa coefficient; Thickness-Q: quadrant RNFL thickness; Color-Q: color code in quadrant RNFL thickness

녹내장의 구조적 변화를 감지하는 OCT와 flicker 사진 및 고전적인 입체 시신경유두 사진 판독 간의 진행 판정에 대한 일치도를 분석한 결과에서는 flicker와 고전적인 입체 시신경유두 사진 판독간의 kappa 계수가 0.458 ($p < 0.001$)로 중등도의 일치도를 보였고, flicker 사진과 OCT 지표는 유의한 일치도를 보이지 않았으나 고전적인 입체 시신경유두 사진 판독과 OCT의 사분면 color code 지표간의 kappa 계수가 0.200 ($p = 0.030$)으로 경도의 일치도를 보였다(Table 6).

Table 6. Agreement between structural tests in detection of glaucoma progression

	Flicker method				Traditional method			
	Stable	Progress	κ	P value	Stable	Progress	κ	P value
Thickness-Q								
Stable	19	11	0.009	0.923	26	4	0.073	0.302
Progression	33	20			41	12		
Color-Q								
Stable	33	13	0.207	0.056	41	5	0.200	0.030
Progression	19	18			26	11		
Flicker method								
Stable	.	.	0.458	<0.001	50	2	0.458	<0.001
Progression	.	.			17	14		
Traditional method								
Stable	50	17	0.458	<0.001
Progression	2	14			.	.		

κ : Kappa coefficient; Thickness-Q: quadrant RNFL thickness; Color-Q: color code in quadrant RNFL thickness

IV. 고 찰

녹내장은 진행성 시신경 손상으로 비가역적 시야결손이 발생하는 질환이기 때문에 이와 관련된 여러 변화를 조기에 진단하여 질환의 진행을 억제하는 치료를 시작하는 것이 필요하다. Quigley 등은 녹내장성 손상이 시신경과 망막신경섬유층의 선택적이고 국소적인 손상에서 시작되어 시야결손으로 이어지기 때문에 표준자동시야검사에서 시야결손이 발생한 경우 이미 40%의 시신경 손상이 일어났음을 의미한다고 하였다(Quigley et al., 1980; Quigley et al., 1989). 따라서 표준자동시야검사상 시야결손이 발견되기 전에 녹내장을 조기진단하기 위한 시도가 활발히 이루어져 왔는데, 그 중 녹내장에 의한 기능적 손상을 비교적 초기에 감지할 수 있다는 것이 보고된 바 있는 단파장시야측정(Short wavelength automated perimetry, SWAP)과 주파수배가시야검사계(Frequency doubling technology, FDT)가 녹내장의 조기진단을 위해 사용되고 있다(Ferreras et al., 2007; Nomoto et al., 2009; Liu et al., 2011). 또한 비가역적인 시야 손상에 선행하는 유두주위 망막신경섬유층의 두께를 정량적으로 측정하여 녹내장에 의한 구조적 손상을 조기에 발견해내기 위한 진단 장비들이 개발되었고 그 임상적 유용성이 보고된

바 있다(Soliman et al., 2002; Medeiros et al., 2005; Lisboa et al., 2012).

이와 같은 녹내장에 의한 기능적, 구조적 손상을 감지하는 다양한 장비들이 질환의 조기 진단 뿐만 아니라 경과 관찰 중 변화에 대한 조기 발견을 통해 질환의 진행을 억제하기 위한 목적으로 임상에서 녹내장 환자 진료에

필수적으로 사용되고 있다. 실제로 기존의 다양한 연구를 통해 녹내장의 기능검사인 시야검사와 시신경유두 단층촬영(Heidelberg retinal tomography, HRT)이나 주사 레이저 편광측정계(Scanning laser polarimetry)등의 구조검사간의 진행 판정 일치도를 알아보기 위한 시도가 활발하게 이루어져 왔다(Leung et al., 2010; Strouthidis et al., 2010; Alencar et al., 2010). 특히 Lee 등은 OCT에서의 망막신경섬유층 두께 변화와 Humphrey 자동시야검사계를 이용한 GPA criteria간의 진행 판정 일치도 분석 결과 kappa 계수 0.42로 기존의 연구에 비해 비교적 높은 수준의 일치도를 보였다고 보고한 바 있다(Lee et al., 2013).

본 연구에서 사용한 연속적인 입체 시신경유두 촬영 flicker 사진은 망막신경섬유층 결손, 유두테 얇아짐, 유두출혈의 발생 등과 같은 녹내장의 진행을 시사하는 다양한 녹내장성 시신경유두 변화를 보다 쉽고 빠르게 감지할 수 있도록 고안된 방법으로, 임상에서 흔히 시행하는 입체 시신경유두 촬영

사진을 바탕으로 자동화된 flicker 생성 프로그램을 통해 쉽게 제작할 수 있다.

기존의 입체 시신경유두 사진의 판독은 한 개의 화면에서 수동적으로 번갈아가며 확인을 하거나 두 개 이상의 화면에 사진이 나란히 출력되도록 한 뒤 번갈아 보며 변화 여부를 비교하는 방식으로 이루어져 왔기 때문에

시신경유두의 미세한 변화까지 발견해내기에는 어려움이 있었다. 실제로 Cymbor 등은 녹내장성 시신경 손상이 있는 14안과 정상 15안을 대상으로 하여 각각 flicker 사진을 제작하고 flicker 사진을 이용한 판독과 사진을 나란히 배열한 뒤 판독하는 고전적 방법의 판독 결과의 검사자간 일치도를 분석했고(Cymbor et al., 2009), 그 결과 flicker 사진을 이용한 판독에서 더 높은 검사자간 일치도를 보여 녹내장성 시신경유두 손상의 진행을 판정하는데 더 유용하다고 주장했다. 하지만 아직까지 flicker 연구는 시신경유두의 구조 변화만을 관찰하는 데에 국한되어 flicker와 다른 녹내장 검사와의 연관성에 대해 분석한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 다양한 녹내장의 구조 검사 방법 중에서 비교적 저비용으로 시행할 수 있는 입체 시신경유두 촬영 사진과 이를 이용한 flicker 사진으로 시신경유두의 구조적 손상 진행 여부를 판정하고 OCT 및 시야 검사에서의 진행 판정 결과와 일치하는지에 대해 분석하고자 하였다.

시야검사에서 확인된 GPA criteria를 이용한 녹내장 진행 판정 결과와 OCT에서의 망막신경섬유층의 사분면 두께의 변화 및 기록된 color code의 변화를 비교하여 일치도를 분석한 결과에서는 기존의 연구 결과와는 달리 두 검사 장비간의 유의한 수준의 일치도를 보이는 지표는 없었다. 반면 flicker 사진 판독의 경우 GPA criteria에서의 ‘possible progression’과 ‘likely progression’ 사이의 kappa 계수가 각각 0.284, 0.195로 정도의 의미 있는 일치를 보였다. Lee et al.²¹의 연구에 비해 두 검사간 일치도의 강도가 높지는 않았으나 녹내장의 기능과 구조검사간 일치도를 분석한 기존의 다양한 연구와 비교하였을 때 동등하거나 더 우수한 일치도를 보였다(Leung et al., 2010; Strouthidis et al., 2010; Alencar et al., 2010). 고전적인 입체 시신경유두 촬영 사진 판독의 경우 flicker 사진 판독에 비해 검사자내 재현성도 떨어지고 시야검사와 의미 있는 일치를 보이지 않았기 때문에 동일한 사진을 이용하더라도 두 개의 모니터에 각각의 사진을 출력한 뒤 번갈아 가며 관찰하여 판독하는 고전적인 방식에 비해 한 개의 모니터에서 자동으로 점멸하며 사진이 변환되는 flicker를 이용한 판독이 더 정확하고 유용할 것으로 생각한다.

이번 연구에서는 flicker 사진을 이용한 녹내장성 구조 변화의 판정이 OCT에 비해 시야검사상 진행과의 일치도가 더 높았는데, 이러한 결과의

원인으로는 다음과 같이 분석해볼 수 있다. 첫째, flicker 사진은 검사자가 눈으로 보이는 변화를 감지하여 판정하는 반면, OCT는 육안적으로 확인이 어려운 미세한 두께 변화를 감지하기 때문에 생각해볼 수 있다. 즉, OCT가 시신경유두의 거시적인 구조 변화나 시야 결손이 나타나기 전의 미세한 수준의 변화를 감지하기 때문에 OCT를 이용한 진행 판정을 시행할 경우 flicker 사진이나 시야검사에 비해 더 많은 수의 대상이 진행된 것으로 판정될 수 있다. 본 연구 결과에서도 OCT상 사분면 망막신경섬유층 두께나 color code를 이용한 진행 판정을 시행한 경우 각각 53안, 37안이 진행된 것으로 나타나 GPA criteria상 ‘possible progression’과 ‘likely progression’으로 판정된 21안, 10안이나 flicker 사진의 31안, 고전적 입체 시신경유두 사진의 16안에 비해 더 높은 비율의 진행 판정을 보였다. 둘째, OCT 장비에 내장된 망막신경섬유층 두께의 정상수치 및 color code가 한국인의 정상 유두주위 망막신경섬유층 두께를 정확히 반영한다고 보기 어렵다는 점과 대상마다 근시성 시신경유두, 유두주위 위축, 시신경유두의 크기 차이와 같은 특수한 상황에 의해 부정확한 검사 수치를 얻을 수 있다는 점이다. 본 연구에서 사용한 Stratus OCT의 정상수치는 대부분 서양인으로 구성된 328명의 자료를 수집한 후 분석하여 만든 것으로, 실제 대상의 검사수치를 Stratus OCT 자체에 내장된 정상수치와

비교하여 판정한다. 기존의 다양한 연구를 통해 각 인종마다 시신경유두 측정치와 망막신경섬유층 두께의 차이가 있고, 시신경유두의 크기도 OCT를 비롯한 여러 시신경유두 구조검사의 정확도에 영향을 준다는 것이 알려져 있다(Poinosawmy et al., 1997; Iester et al., 1997; Savini et al., 2005).

본 연구가 갖는 임상적 의의로는 flicker 사진을 이용한 시신경유두의 구조 변화와 시야검사간의 진행 판정에 대한 일치도를 분석한 첫 결과라는 점 들 수 있다. 즉, 기존의 여러 연구를 통해 입증된 시신경유두 변화 감지에 대한 flicker 사진의 유용성을 바탕으로(Syed et al., 2012; Van der Beek et al., 2010; Syed et al., 2011), 실제 기능검사와의 비교 분석을 통해 녹내장의 진행을 판정하기 위한 검사 도구가 될 수 있음을 밝혀냈다는 점에서 의의가 있다고 하겠다. 또한 단일 검사자가 반복적으로 2회 측정한 결과를 바탕으로 검사자내 신뢰도를 분석하여 높은 일치도를 얻어냈기 때문에 기존의 연구에서 입증된 flicker 사진을 이용한 판독의 재현성을 강화하여 검사의 신뢰도를 입증하는 역할을 했다고 할 수 있다. 기존에 사용해 오던 CSLO나 OCT와 같은 녹내장 구조검사가 대부분 고가의 검사장비를 필요로 하고 검사비용 또한 비교적 고가라는 점을 고려할 때, 본 연구를 통해 입체 시신경유두 사진만으로 쉽게 제작이 가능한 flicker 사진의 유용성과 신뢰도가 증명되었기 때문에

flicker 사진이 보다 경제적인 녹내장 구조 검사로 그 역할을 할 수 있을 것으로 기대한다.

본 연구의 한계점으로는 정상안과 녹내장안을 구분하여 분석하지 않았다는 점을 들 수 있다. 녹내장 진단 여부 등과 관계없이 무작위로 선별한 대상이었기 때문에 실제 녹내장 유무나 질환의 정도에 따른 개별 분석을 시행하지 못했다. 그러나 무작위로 선별한 대상으로 진행된 연구이기 때문에 녹내장 환자에 국한되지 않은 일반적인 외래 환경에서 맞닥뜨릴 수 있는 다양한 일반 환자군을 반영할 수 있는 결과로 생각하며, 추후 녹내장 진단 여부 및 중등도에 따라 세분화한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 본 연구에서는 flicker 사진과 고전적인 입체 시신경유두 사진 판독을 단일 검사자가 시행하여 검사자의 주관적인 요소가 완전히 배제될 수 없었기 때문에 향후 검사의 재현성이나 검사자 간의 일치도에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

V. 결 론

외래 진료 환경에서 연속적인 입체 시신경유두 flicker 사진을 이용한 시신경유두의 구조 변화 관찰은 녹내장성 시신경유두 손상의 진행 판정에 유용하고 이는 실제 기능적인 측면을 평가하는 녹내장성 시야 손상의 진행과 우수한 일치도를 보인다. 따라서 연속적인 입체 시신경유두 flicker 사진 분석은 녹내장 환자의 경과 관찰에 있어서 비교적 간편하게 시행할 수 있는 경제적인 검사법으로 사용하여 녹내장의 진행을 감지하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol* 98:1564-1571, 1980
2. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107:453-464, 1989
3. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 109:77-83, 1991
4. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 111:62-65, 1993
5. Bengtsson B, Krakau CET. Flicker comparison of fundus photographs: a technical note. *Acta Ophthalmol* 57:503-506, 1979
6. Heijl A, Bengtsson B. Diagnosis of early glaucoma with flicker comparisons of serial disc photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:2376-2384, 1989

7. Berger J, Patel T, Shin D, et al. Computerized stereochronoscopy and alternation flicker to detect optic nerve head contour change. *Ophthalmology* 107:1316–1320, 2000
8. Syed ZA, Radcliffe NM, De Moraes CG, Smith SD, Liebmann JM, et al. Automated alternation flicker for the detection of optic disc haemorrhages. *Acta Ophthalmol* 90:645–650, 2012
9. Van der Beek BL, Smith SD, Radcliffe NM. Comparing the detection and agreement of parapapillary atrophy progression using digital optic disk photographs and alternation flicker. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248:1313–1317, 2010
10. Syed ZA, Radcliffe NM, De Moraes CG, et al. Detection of progressive glaucomatous optic neuropathy using automated alternation flicker with stereophotography. *Acta Ophthalmol* 129:521–522, 2011
11. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 115:661–666, 2008
12. Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, et al. Can frequency–doubling technology and

short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma? *J Glaucoma* 16:372-383, 2007

13. Nomoto H, Matsumoto C, Takada S, et al. Detectability of glaucomatous changes using SAP, FDT, flicker perimetry, and OCT. *J Glaucoma* 18:165-171, 2009
14. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7325-7331, 2011
15. Soliman MA, Van Der Berg TJ, Ismaeil AA, et al. Retinal nerve fiber layer analysis: relationship between optical coherence tomography and red-free photography. *Am J Ophthalmol* 133:187-195, 2002
16. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 139:44-55, 2005
17. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, et al. Diagnosing preperimetric glaucoma with

spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 119:2261–2269, 2012

18. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided

progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51:217–222, 2010

19. Strouthidis NG, Demirel S, Asaoka R, et al. The Heidelberg retina tomograph glaucoma probability score: reproducibility and measurement of progression.

Ophthalmology 117:724–729, 2010

20. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 117:462–470, 2010

21. Lee M, Yang H, Kim J, et al. Comparison of event-based methods using optical coherence tomography and automated perimetry to detect the progression of glaucoma in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 229:106–112,

2013

22. Cymbor M, Lear L, Mastrine M. Concordance of flicker comparison versus side-by-side comparison in glaucoma. *Optometry* 80:437–441, 2009

23. Poinosawmy D, Fontana L, Wu JX, et al. Variation of nerve fiber layer thickness measurements with age and ethnicity by scanning laser polarimetry. *Br J Ophthalmol* 81:350–354, 1997
24. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 104:545–548, 1997
25. Savini G, Zanini M, Carelli V, et al. Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 89:489–492, 2005



- ABSTRACT -

Effect of assessing glaucomatous optic disc changes using
automated alternation flicker comparisons of serial optic disc
stereophotographs

Hyungyu Yoo

Department of Medical Sciences

The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Jaehong Ahn)

Purpose: To determine the degree of concordance among automated alternation flicker, traditional optic coherence tomography(OCT), and standard automated perimetry(SAP) in detecting progression of structural and functional glaucomatous damage.

Methods: A total of 83 eyes were selected randomly from patient records at authors' institution. Serial sets of stereoscopic disc photography, SAP, and Stratus OCT were obtained with at least 1 year interval. Alternation flicker of superimposed, sequential images was

made using computerized software. Single glaucoma specialist graded whether the tests represented progression of glaucoma or no progression using serial sets of tests, and assessed the degree of concordance among three diagnostic tests for glaucoma progression.

Results: There was slight but significant agreement between automated alternation flicker and GPA criteria of SAP($\kappa=0.284$, $p=0.007$). However, agreement between traditional OCT and SAP was poor. 15 eyes were detected as progression using GPA criteria of SAP and OCT which showed significant agreement with automated alternation flicker($\kappa=0.195$, $p=0.045$). Agreement between OCT and traditional ODP comparison($\kappa=0.200$) was similar to agreement between OCT and automated alternation flicker($\kappa=0.207$). Intra-observer agreement of automated alternation flicker($\kappa=0.688$) was superior to that of traditional ODP comparison($\kappa=0.564$).

Conclusions: Automated alternation flicker showed more significant agreement with functional test compared to traditional ODP comparison in detecting structural glaucoma progression. Automated alternation flicker is useful method that can be easily used in clinical follow up of glaucoma patients.

Key words: automated alternation flicker, glaucoma progression, optic coherence tomography, optic disc stereophotography, standard automated perimetry