

비마토프로스트 점안 후 눈 주변 피부 색소침착이 발생한 환자에서 약물중단 후 경과

이동욱

전북대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적 : bimatoprost 점안 후 발생한 눈 주변 피부 색소침착의 경과를 관찰하였다.

대상과 방법 : 후향적 기록 조사로 bimatoprost 점안 후 피부 색소 침착이 발생한 13명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 나이, 성별, 색소침착이 발생까지의 기간, 침착정도를 조사하였다. 눈 주위 피부 색소침착은 0단계에서 3단계까지 한명의 검사자가 분류하였다. 연령, 색소침착 발생까지 투약기간, 색소침착의 정도가 색소침착 소멸까지 기간과 연관성을 조사하기 위해 단순 회귀분석을 사용하였다.

결과 : 색소침착 발견 당시 정도는 평균 1.53 ± 0.66 단계였다. 투약 후 색소침착의 발견까지 기간은 평균 4.3 ± 2.6 (1~10)개월 이었다. 점안 중지 후 색소 침착이 없어진 12명의 색소침착이 없어지기까지의 기간은 평균 6.8 ± 1.9 개월 이었다. 투약 기간이 길었던 환자에서 색소침착이 없어지는데 더 많은 시간이 필요하였다($R = +0.19$). 점안 중지 후 약 1년 후 검사에서 13명의 환자중 12명에서 색소침착이 완전히 없어졌고, 1명은 정도가 약해졌으나 희미하게 남아있었다.

결론 : bimatoprost 점안 후 발생한 눈 주변 색소침착은 대부분 호전 되거나 완전히 회복되는 경향을 보였다.
(한안지 48(8):1082-1087, 2007)

Bimatoprost (Lumigan®; Allergan, Irvine, CA)는 prostamide 합성유도체로 안압하강제로 사용되고 있다.¹ Bimatoprost의 부작용은 다른 prostaglandin제제와 유사하며 결막 충혈, 점모양각막병증, 포도막염, 낭포황반부종, 단순포진각막염의 재발 등이 보고되었다. 또한 속눈썹과다증, 눈 주변 모발증가, 홍채색소침착, 눈꺼풀 색소침착 등의 미용적 부작용도 발생한다.²⁻⁴ 피부 색소침착은 처음 latanoprost 점안 후 발생이 보고된 이후 내인성 PGF_{2a}나 bimatoprost와 관련된 연구들이 발표 되고 있다.⁵⁻⁷

Prostaglandin이나 prostamide 유도체들은 뛰어난 안압하강 효과와 적은 전신 부작용에도 불구하고 색소

침착 같은 미용적 문제 때문에 투약을 중단하거나 환자의 약에 대한 순응도가 떨어지는 경우가 종종 있다. 다행스러운 점은 눈 주변 색소침착과 속눈썹의 색소침착과 증가는 가역적인 양상을 보인다는 것이다.⁷

본 연구는 후향적 차트 조사를 통해 bimatoprost 점안 후 발생한 눈 주변 피부 색소침착 환자들의 1년 후 색소침착의 경과와 가역성에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되는 요소의 연관성을 조사하여 보았다.

대상과 방법

2005년 10월부터 본원에서 bimatoprost의 의약품 임상시험에 참여하였던 50명의 원발개방각녹내장과 고안압증 환자의 기록지를 후향적으로 조사하였다. 이 중 눈 주위 피부 색소침착이 관찰되어 점안을 중지한 환자를 대상으로 연령, 성별, 처음 점안 후 색소침착이 발생하기까지 기간, 색소침착의 정도, 점안 중지 후 색소침착이 없어지기까지 기간을 조사하여 보았다.

모든 환자는 1일 1회 0.03% bimatoprost를 점안 하였으며 이전에 색소침착에 영향을 줄 수 있는 다른 종류의 prostaglandin제제를 사용했거나 다른 녹내장 점안제와 병행 치료중인 환자는 대상에서는 제외하

〈접수일 : 2007년 5월 16일, 심사통과일 : 2007년 8월 7일〉

통신저자 : 이 동 욱
전라북도 전주시 덕진구 금암동 634-18
전북대학교병원 안과
Tel: 063-250-1965, Fax: 063-250-1960
E-mail: ldw@chonbuk.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제97회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

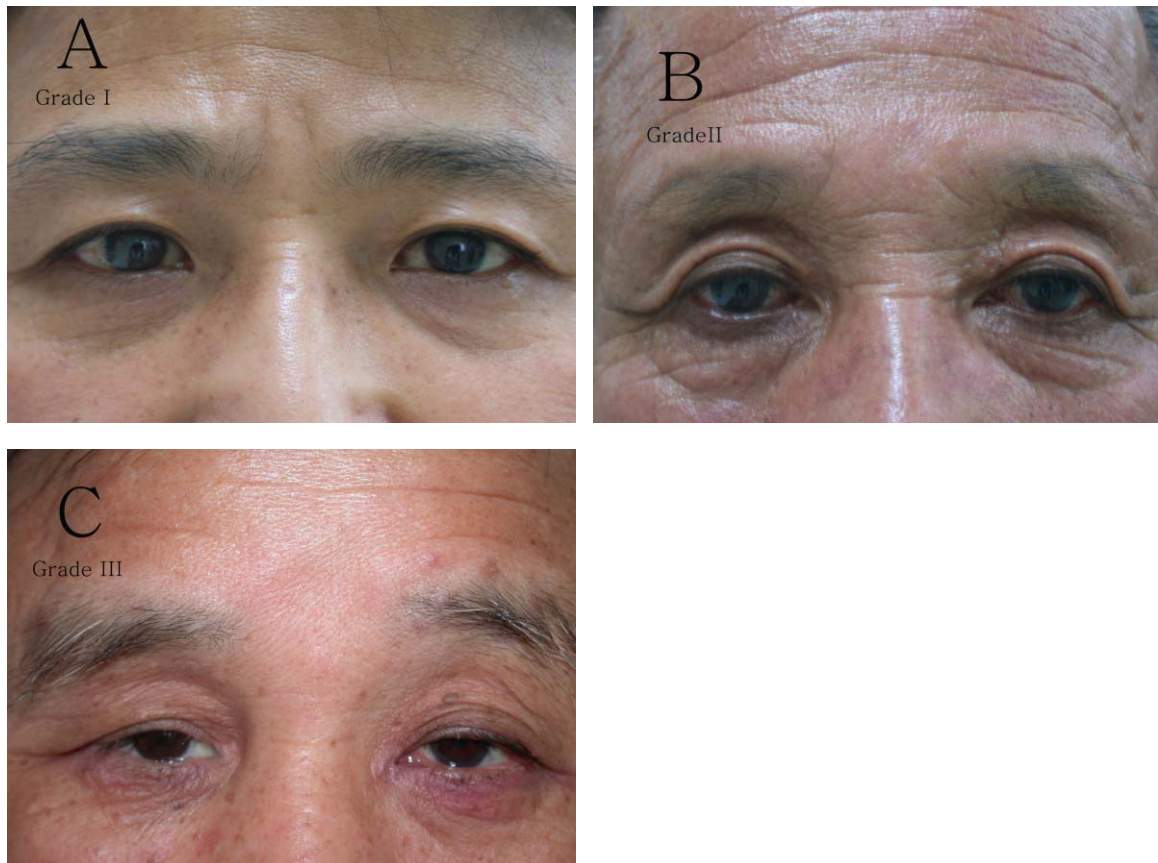


Figure 1. Photographs of a patient with periocular skin pigmentation. (A) Grade 1 pigmentation with periocular skin pigmentation mainly in the lower eyelids. (B) Grade 2 pigmentation located in both the upper and lower eyelids. (C) Grade 3 pigmentation with marked periocular skin pigmentation and erythema involving both the upper and lower eyelids.

였다. 대상 환자들의 경과 관찰은 첫 약물 점안 후 1주에 추적관찰 하였으며, 이후에는 부작용 발생이 없거나 안압이 목표 안압에 도달한 경우에는 대략 1개월 간격으로 경과 관찰 하였다. 색소침착이 발생하여 약물을 중단한 환자에서는 중단 12개월까지 색소침착의 경과를 관찰하였다.

눈 주변 피부 색소침착은 점안 후 경과 관찰 중 환자가 미용적 문제를 호소하여 의사가 확인 한 환자가 대상이 되었으며, 환자 스스로 호소하지 않았더라도 진료 중 의사에 의해 발견된 경우도 대상에 포함되었다. 발생까지의 기간은 처음 투여를 시작한 날에서 검사자에 의해 확인된 날까지로 정의하였다. 색소침착의 정도는 1명의 검사자에 의해 단계 0에서 3까지 4단계로 구분하였다. 색소침착이 없는 경우 단계 0, 경도의 색소침착이 주로 하안검 주변에 나타나는 경우 정도 1단계, 중등도의 색소침착이 상·하안검에 나타난 경우 2단계, 심한 색소침착이 상·하안검에 나타나고 안검의 모세혈관 확장, 홍반이 발견되는 경우를 3단계로 분류하였다 (Fig. 1). 색소침착이 사라지기까지 기간은 점안을 중지한 날부터 동일한 검사자가 단계 0으로 분류한 날까

지로 정의하였다. 외래 경과 관찰이 불규칙적이거나 추적관찰 기간이 1년 미만인 경우, 경과관찰 도중 안압강하를 위해 다시 bimatoprost를 점안한 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 연령, 색소침착 발생까지 투약기간, 색소침착의 정도가 색소침착 소멸까지 기간과 연관성을 조사하기위해 단순 회귀분석을(SPSS 12.0 for Windows[®]) 사용하였다.

결 과

13명의 피부 색소침착 환자가 대상에 포함되었으며 남자 6명 여자 7명 이었다. 평균 나이는 60.2 ± 15.0 (17~73)세였다. 13명의 대상 환자 중 12명은 색소침착 발견 후 바로 bimatoprost 점안을 중지하였으며 한 명은 두 달간 더 점안 후에 투약을 중지하였다. Bimatoprost 투약 중지 후 timolol (3명), timolol + dorzolamide 병합제제(6명), timolol + dorzolamide 병합제제와 brimonidine (4명)으로 대체하였다. 점안 후 색소침착까지의 기간은 평균 4.3 ± 2.6 (1~10)개월 이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of bimatoprost-induced periocular skin pigmentation

Case	Age/Gender	Months bimatoprost used	Pigmentation grade	Months to pigmentation resolution	Bimatoprost replacement drug
1	56/M	3	2	No resolution	TDFC*, Brimonidine
2	65/F	1	1	2	TDFC
3	72/F	2	1	7	TDFC
4	17/M	2	2	7	Timolol
5	46/F	3	1	7	TDFC, Brimonidine
6	55/F	4	1	6	TDFC
7	67/M	4	3	7	Timolol
8	68/M	4	2	8	Timolol
9	64/F	4	1	8	TDFC
10	70/F	4	2	10	TDFC
11	73/M	6	1	5	TDFC, Brimonidine
12	68/F	8	1	7	TDFC, Brimonidine
13	62/M	9	2	8	TDFC
Mean (SD [†])	60.2 (15.0)	4.3 (2.6)	1.53 (0.66)	6.8 (1.9)	

TDFC*=timolol-dorzolamide fixed combination.

SD[†]=standard deviation.

발견 당시 색소침착 정도는 1단계 7명(54%), 2단계 5명(38%), 3단계 1명(8%)으로 평균 색소침착은 1.53 ± 0.66 단계였다. 눈 주변 색소침착은 대부분 환자 자신이나 주변인에게 발견되어 병적인 외모를 진료 중 주로 호소하였으며 속눈썹과다증과 색소증가도 3예에서 동반되어 미용적인 문제가 약물 투여 중단에 크게 기여하였다. 색소침착은 대부분 하안검 내측이나 외측 눈구석에서 시작하여 점차 상안검까지 진행하는 양상으로 관찰되었다. 색소가 침착된 피부는 정상 부위와 쉽게 구분이 되었으며 피부염이나 소양증이 동반되는 경우도 3단계 한 명에서 있었다.

점안 중지 후 12명에서 평균 6.8 ± 1.9 개월 후에 색소침착이 완전히 없어졌으며 한 명은 점안 중단 12개월까지 정도가 약해졌으나 희미하게 남아있었다(Fig. 2).

단순 회귀분석을 이용한 연령, 성별, 색소침착 발생까지 투약 기간, 색소침착의 정도와 색소침착이 없어지는 데 걸린 시간과의 연관성 조사에서 연령($R = -0.11$), 남자 성별($R = +0.10$)과 색소침착의 정도($R = +0.07$)는 특별한 연관성을 찾지는 못하였으나 투약기간($R = +0.19$)은 유의수준($\alpha = 0.05$)에서 연관성이 있어 색소침착이 사라지는 것이 장기간 점안한 경우 더 많은 시간이 필요할 것으로 예측되었다(Fig. 3).

고 찰

Bimatoprost는 내인성 안압하강 물질인 prostamide

의 합성유도체로 전구물질이 아닌 활성화된 형태로 직접 각막에 흡수되어 포도막공막유출을 증가시키는 모양체근 이완이나 세포외간질과 섬유주에도 직접 영향을 주어 안압을 하강시키는 것으로 알려졌다.⁸

프로스타글란딘은 내인성 지방산으로 체내에서 arachidonic acid pathway를 통해 합성되고 혈장 내의 반감기가 짧기 때문에 전신적인 체내 농도가 낮아서 특별한 전신 부작용은 없으나 국소적인 프로스타글란딘 유사체 점안시 홍채색소침착, 눈 주위 피부 및 안검의 색소침착, 속눈썹의 색소침착 및 속눈썹과다증과 같은 미용적 부작용을 유발하여 약물 중단의 원인이 된다.

일반적 피부 색소침착은 개인의 내적 요인과 외적 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 자외선, 호르몬, 염증, 화학물질 노출, 약물 등의 자극은 진피 내 멜라닌세포 내에서 멜라닌소체(melanosomes)의 합성과 성숙을 자극하고 주변의 각질세포(keratinocytes)로 멜라닌을 분비하여 피부의 색 변화를 유발한다.^{9,10} Kapur et al¹¹은 bimatoprost에 의한 눈 주변 색소침착 부위를 생검하여 광학 현미경과 전자 현미경으로 관찰하고 진피 멜라닌세포와 주변 각질세포(keratinocytes) 내의 멜라닌소체 수가 대조부위와 비교하여 크게 증가였으나 멜라닌 세포 수는 차이가 없음을 관찰하고 색소침착은 멜라닌 세포 증가가 아니라 증가된 멜라닌 합성에 기인한 것으로 발표하였다. Kim and Kim¹²도 latanoprost가 배양된 사람 멜라닌세포의 멜라닌 생성을 증가시키고 고농도로 사용한 경우 내인성 프로스

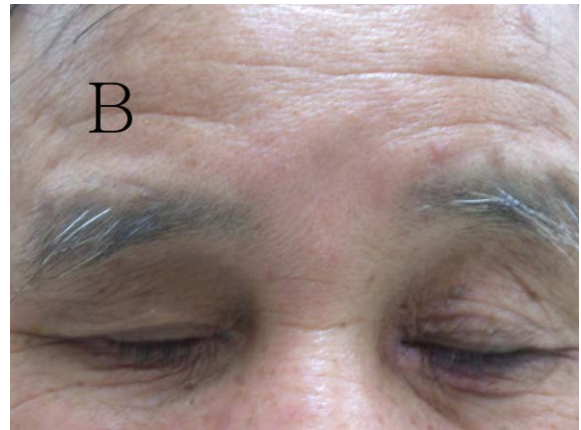
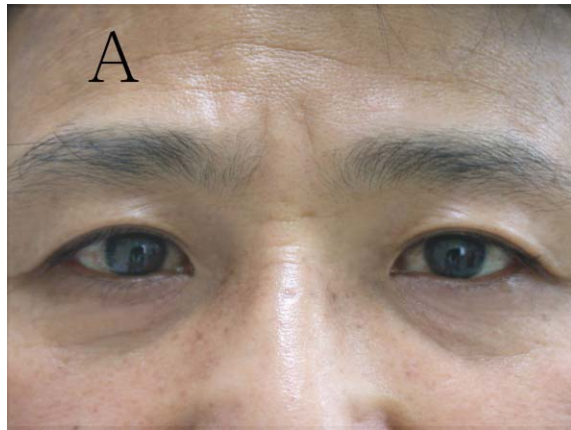


Figure 2. Resolution of periocular hyperpigmentation (A) 7 months after discontinuation of bimatoprost. (B) Improved grade 3 pigmentation and erythema at 6 months after discontinuation.

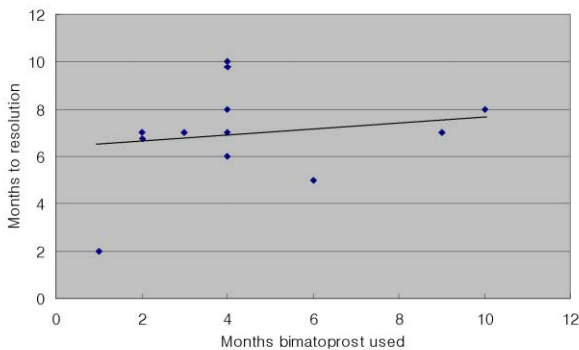


Figure 3. Scattergram of 12 patients completely resolved pigmentation showing the relationship between the number of months to resolution of hyperpigmentation and the number of months of bimatoprost treatment ($R=+0.19$, $\alpha=0.05$). The best-fit line portrays the weakly positive correlation.

타글란딘의 분비를 유발할 가능성이 있음을 발표하였다.

본 연구에서 Bimatoprost에 의해 유발된 눈 주변 피부 색소침착은 평균 점안 4.3개월 무렵 발견되었고 최소 1개월에서 최대 10개월 후에까지 발생하여 비교적 넓은 분포를 보였다. 발생기간이 다양한 것은 실제 발생일 측정이 부정확하고 내원하여 검사자에 처음 진단된 일을 기준으로 하였기 때문에 실제 발생시기 보다는 기간이 더 길게 측정되는 점 또한 고려해야 할 것이다. 많은 증례는 아니지만 지금까지 발표된 증례를 보면 bimatoprost 점안 후 색소침착 발생이 latanoprost와 비교하여 더 빠른 시간에 발생하는 경향이 있다.^{3,5,6} 이것은 latanoprost에 없는 bimatoprost의 아마이드기가 산화제 역할을 하고 활성화된 형태의 약물 농도가 더 높기 때문에 발생시기가 차이가 나지 않았을까 추측하고 있다.⁶ 그러나 모든 환자에서 색소침착이 발생하지 않는 점으로 보아 인종, 연령, 개인적 요소, 그

리고 약물 점안 방법 등도 작용할 것이라고 생각된다. Marco et al¹³은 bimatoprost 점안 후 흡착패드로 눈 주변 약물을 깨끗이 닦아낸 안이 반대편 대조군에 비해서 속눈썹자람과 내하측 안검의 색소침착이 뚜렷하게 감소하는 것을 보고하고 피부와 약물의 접촉을 최대한 줄이는 것이 미용적 부작용 감소에 중요하다고 하였다.

본 연구에서 눈 주변 색소침착은 점안 중단 수 주 후부터 벌어지기 시작하여 12명에서 평균 6.8개월 후에 색소침착이 완전히 없어졌으며, 한 명에서 1년 후까지 색소침착이 약하게 남아 있었다. 또한 노인, 안검연에 문신이 있는 경우 등은 약물에 의한 색소침착과 구분이 힘들어 정확한 평가가 이루어지지 않을 가능성도 있다.

눈 주변 색소침착은 대부분 가역적 반응을 보인다. 이는 홍채 색소침착이 잘 사라지지 않거나 더 서서히 벌어지는 경향을 보이는 것과 다른 점이다. 이것은 눈 주변 피부 진피층의 멜라닌세포가 계속해서 합성한 멜라닌과립을 피부 상피층으로 분비하고, 피부 상피세포가 탈락 재생을 반복하면서 색소침착이 사라지는 것으로 생각된다. 그러나 피부와 달리 홍채의 멜라닌세포는 멜라닌과립을 세포내에 저장하고 홍채 상피 탈락 주기도 느려 색소침착이 비가역적일 것으로 생각된다.¹¹ Wand et al³은 latanoprost와 연관된 색소침착 증례에서 피부 상피기저층의 멜라닌과립을 포함한 각질세포가 상피각질층으로 이동하는데 5주, 각질이 떨어져 나가는데 2주 정도가 소요되어 최소 7주가 색소침착이 사라지는데 필요하다고 하였다.

저자는 bimatoprost에 의해 유발된 눈 주변 색소침착이 없어지는데 걸리는 시간과 연관된 요소가 있는지 연관성 조사를 해봤다. 연령이나 색소침착의 정도는 유의한 연관성이 관찰되지 않았으나 약물의 점안 기간은 약한 연관성이 관찰되어 장기간 점안한 경우 좀 더 많은 시간이 필요할 것으로 예측되었다.

본 연구는 bimatoprost 점안 후 발생하는 눈 주위 피부 색소침착 환자의 후향적 연구로 발생률 조사가 빠져 있고 발생시기나 회복 시기를 정하는 것이 경과 관찰 간격에 따라 어느 정도 실제와 차이가 있다는 문제점이 있지만 1년 이상 장기간 경과에서 대부분 색소침착은 가역적으로 회복되거나 열어진다는 결론을 얻을 수 있었다.

참고문헌

- 1) Woodward DF, Krauss AHP, Chen J, et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:772-85.
- 2) Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002;47:185-202.
- 3) Wand M, Ritch R, Isbey EK Jr, Zimmerman TJ. Latanoprost and periocular skin color changes *Arch Ophthalmol* 2001;119:614-5.
- 4) Lee JW, Kim DY, Lee YK. Two Cases of Deepening of the Upper Lid Sulcus from Topical Bimatoprost Therapy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:332-6.
- 5) Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997;124:544-7.
- 6) Herndon LW, Williams RD, Wand M, Asrani S. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol* 2003;135:713-5.
- 7) Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and Pigmentation. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:602-12.
- 8) Woodward DF, Krauss AH, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol* 2001;45:337-45.
- 9) Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Mechanisms for hyperpigmentation in postinflammatory pigmentation, urticaria pigmentosa and sunburn. *Dermatologica* 1989;179:49-53.
- 10) Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res* 2001;14:236-42.
- 11) Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1541-6.
- 12) Kim EC, Kim JW. Effect of Latanoprost on the Cultured Human Uveal Melanocytes. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:893-97.
- 13) Marco C, Francesco O, Sergio C, Lucia T. Prevention of dermatologic side effects of bimatoprost 0.03% topical therapy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1059-60.

=ABSTRACT=

Clinical Course of Bimatoprost-induced Periocular Skin Hyperpigmentation after Stopping Bimatoprost Treatment

Dong Wook Lee, M.D.

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University, Medical School, Jeonju, Korea

Purpose: To evaluate the demographic and clinical characteristics of bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation.

Methods: The chart analyses of 16 patients in whom cosmetically noticeable periocular skin hyperpigmentation developed after starting bimatoprost therapy were reviewed. Data collated included age, medication history, dates of starting and stopping bimatoprost treatment, and the subjective assessment of the periocular hyperpigmentation at initial detection as well as follow-up visits.

Periocular hyperpigmentation was graded using an arbitrary scale from 0 to 3. The number of days to the onset of hyperpigmentation and to pigment resolution was determined and their associations to demographic and other clinical parameters were analyzed.

Results: Patients had variable grades of periocular hyperpigmentation at presentation (mean, 1.53 ± 0.66). Bimatoprost-induced periocular hyperpigmentation appeared 1-10 (mean, 4.3 ± 2.6) months after initiation of bimatoprost therapy. Resolution of skin hyperpigmentation was noted 2-10 (mean 6.8 ± 1.9) months after stopping bimatoprost treatment. There was a minor correlation ($R = +0.19$) between the number of days to resolution of hyperpigmentation and the number of days when bimatoprost was used. At 12 months after stopping bimatoprost treatment, 12 of the 13 patients had complete resolution of periocular hyperpigmentation. However, weak hyperpigmentation remained in one patient.

Conclusions: Bimatoprost-induced hyperpigmentation is benign and reversible.

J Korean Ophthalmol Soc 48(8):1082-1087, 2007

Key Words: Bimatoprost, Hyperpigmentation

Address Reprint requests to **Dong Wook Lee, M.D.**

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University, Medical School

#634-18 Geumam-dong, Dukjin-gu Jeonju, Jeonbuk 560-182, Korea

Tel: 82-63-250-1965, Fax: 82-63-250-1960, E-mail: ldw@chonbuk.ac.kr