

## 정상안압녹내장 환자에서 단기간 프로스타글란딘 제제 사용이 각막생체역학에 미치는 영향

### The Short-Term Effect of Prostaglandin Analog Monotherapy on Corneal Biomechanical Properties in Normal Tension Glaucoma Patients

박정열 · 이지웅 · 신종훈

Jung Yul Park, MD, Ji Woong Lee, MD, PhD, Jong Hoon Shin, MD

부산대학교 의학전문대학원 부산대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

**Purpose:** To evaluate the effects of short-term prostaglandin analogues treatment on the corneal biomechanics of patients with normal tension glaucoma.

**Methods:** This study included 52 eyes of 52 patients who were diagnosed with normal tension glaucoma. All patients were divided into two groups; one group (27 eyes) received tafluprost while the other group (25 eyes) received travoprost. Intraocular pressure, Biomechanical properties were measured by using goldmann applanation tonometer, ocular response analyzer before treatment and at 8-week after treatment.

**Results:** The mean decrease in intraocular pressure, Goldmann-correlated IOP (IOPg), corneal-compensated intraocular pressure by using Goldmann applanation tonometer, and Ocular response analyzer were statistically significant in total patients, tafluprost, and travoprost group after using prostaglandin analogues ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Corneal hysteresis showed no statistical differences after treatment in total, tafluprost and travoprost group but corneal resistance factor (CRF) showed statistically significant decrease after using prostaglandin analogues in total, tafluprost, and travoprost group ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.025$ ,  $p < 0.001$ ). Upon multivariate analysis, the higher initial IOPg and the lower initial CRF checked, the variation of CRF (CRF in baseline – CRF at 8 weeks) got higher ( $\beta = 0.134$ ,  $p = 0.017$ ).

**Conclusions:** It is needed to carefully monitor and evaluate the effects of prostaglandin analogues on intraocular pressure associated with initial intraocular pressure and the changes of CRF after prostaglandin treatment in normal tension glaucoma patients. CRF is sensitive factor to short-term changes of intraocular pressure after prostaglandin analogues treatment, and it is required to consider the properties of CRF when we evaluate between progression of glaucoma and corneal biomechanical properties.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(3):477-484

**Keywords:** Corneal biomechanical properties, Corneal Hysteresis, Corneal resistance factor, Normal tension glaucoma, Prostaglandin analogue

■ Received: 2015. 5. 15.      ■ Revised: 2015. 10. 13.

■ Accepted: 2016. 1. 14.

■ Address reprint requests to **Jong Hoon Shin, MD**  
Department of Ophthalmology, Pusan National University  
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea  
Tel: 82-51-240-7324, Fax: 82-51-242-7341  
E-mail: jjongggal@naver.com

\* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2014.

녹내장은 서서히 진행되는 시신경 병증으로 인해 시신경 유두의 변화, 망막신경섬유층의 결손, 그에 따른 시야결손의 기능적 변화를 보이는 질환이다.<sup>1,2</sup> 전 세계적으로 중요한 실명의 원인 중 하나이며, 특히 정상안압녹내장은 한국 인에서 높은 유병률을 보이는 녹내장으로 Namil Study에서 일차개방각녹내장의 77%를 차지한다고 보고한 바 있다.

정상안압녹내장의 병인은 정확히 규명되어 있지 않으며,<sup>2</sup> 안압상승 이외 연령, 성별, 인종, 근시, 얇은 중심각막두께, 시신경유두주위의 위축 등 여러 가지 위험인자가 발생과 진행에 관여할 것으로 생각되지만,<sup>1,3</sup> Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) study 및 이전 연구에 따르면 아직까지 정상안압녹내장의 가장 중요한 치료는 안압을 낮추는 것이다.<sup>1</sup> 안압하강제 중에서 프로스타글란딘 제제는 기존의 약물에 비해 낮은 농도를 하루 한 번 점안으로 유의한 안압 하강 효과를 보여, 현재 임상에서 정상안압녹내장의 일차치료제로 선택된다. 프로스타글란딘 제제는 포도막-공막유출로에서 맥락막 위쪽 공간과 공막바깥정맥으로의 방수흐름을 증가시켜 안압을 안전하고 효과적으로 낮추는 것으로 알려져 있는데<sup>4</sup> 전신적 부작용이 거의 없고 이 효과를 오랫동안 지속할 수 있는 장점이 있다.<sup>5,6</sup>

하지만 프로스타글란딘 제제는 결막충혈, 눈썹의 길어짐과 눈꺼풀 및 홍채의 색소침착, 낭포성황반부종, 염증세포의 증가, 헤르페스각막염의 재발 그리고 술 후 여과포 부위의 반흔조직 형성 등을 촉진하는 부작용을 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>1,6</sup> 또한 프로스타글란딘 제제는 포도막-공막유출로의 주변조직에서 콜라겐을 감소시키고 matrix metalloproteinases (MMPs)를 증가시키는 것으로 잘 알려져 있는데 이 중 콜라겐 섬유는 각막의 중요 구성 성분 중 하나로서, 프로스타글란딘 제제가 세포외 기질의 감소를 유발하여 각막 간질의 구조에 영향을 주는 것으로 생각된다.<sup>7</sup>

많은 연구에서 프로스타글란딘 제제는 녹내장 환자의 중심각막두께를 감소시키는 것으로 알려져 있기 때문에, 장기간 약물을 사용한 환자에서 안압측정 시에 주의가 필요하다는 보고가 있다. 하지만 각막두께를 보정한 안압측정은 쉽지 않으며 부정확한 경우가 많은데 그 이유는 접촉 시 각막의 저항은 각막의 두께보다는 각막의 점탄성 혹은 강도에 더 큰 영향을 받기 때문이다.<sup>8,9</sup>

최근 개발된 Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Inc., Depew, NY, USA)를 이용한 corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF)의 측정을 통하여, 각막의 점탄성 및 강도의 평가가 가능해졌고 여러 연구에서 ORA로 측정된 정상안압녹내장 환자에서 측정된 CH 및 CRF는 정상인에 비해 유의하게 낮다고 보고되었다.<sup>3,10-12</sup>

프로스타글란딘 제제가 각막기질의 변성에 미치는 영향으로 인해 기존에 보고되었던 녹내장과 CH 및 CRF와의 연관성에 대한 결과에 프로스타글란딘 제제의 사용이 영향을 줄 가능성이 있다. 따라서 저자들은 프로스타글란딘 제제가 각막생체역학인자에 미치는 영향을 알아보기 위해, 프로스타글란딘 계열의 안압하강제를 내원 후 처음 사용한 정상안압녹내장 환자에서 단기간 사용 후 각막생체역학인

자의 변화 여부에 대해 알아보았다.

## 대상과 방법

2013년 1월부터 2014년 1월까지 부산대학교병원 안과 외래를 방문한 환자들 중 정상안압녹내장으로 진단 받고 처음으로 프로스타글란딘 제제를 사용하기 시작한 환자들의 단안을 대상으로 하였으며 양안이 정상안압녹내장으로 진단되었을 경우 우안을 대상으로 하여 전향적으로 분석하였다. 모든 환자에서 인지동의를 받았으며, 본 연구는 부산대학교병원 임상시험위원회로부터 승인을 받았다(승인번호: E-2014-121). 모든 환자에서 나이, 성별을 조사하였으며, 자동곡률굴절검사(ARK-510A, Nidek, Tokyo, Japan), 안축장검사(Contact ultrasonic A-scan, I<sup>3</sup>, Innovative Imaging Inc., Sacramento, CA, USA), Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Inc.), 골드만압평안압(Haag-Streit Kormig, Konig, Switzerland), 중심각막두께(SP-3000, Tomey, Nagoya, Japan), 시야검사(Humphrey visual field analyzer, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA)를 시행하였다. 정상안압녹내장은 다음과 같은 조건을 충족하는 것으로 하였다: 1) 전방각경 검사를 통해 전방각이 개방되어 있고, 2) 안압하강제를 사용하지 않은 상태에서 3회 측정된 최고 안압이 21 mmHg 이하이면서, 3) 녹내장성 시신경 변화 혹은 망막신경섬유층의 결손과 함께 자동시야검사상 이에 상응하는 시야 이상이 있고, 4) 다른 감별 질환이 존재하지 않는 개방각녹내장 환자로 정의하였다. 과거 녹내장 치료제를 점안한 경우, 안압이나 Ocular response analyzer 측정에 영향을 미칠 수 있는 각막질환이 있거나 콘택트렌즈를 착용하고 있는 경우, 폐쇄각녹내장, 이차녹내장이 있는 경우, 망막 이상이나 비녹내장성 시신경병증으로 인한 시력 저하, 시야 이상을 유발할 수 있는 시각로의 이상이 있는 경우, 안과수술의 병력이 있는 경우, 당뇨, 고혈압 등의 전신질환을 가진 자는 연구에서 제외하였다. 시야검사의 경우 위 양성률 혹은 위 음성률이 30% 이상인 경우나 주시 소실이 20% 이상인 경우, 시야 검사상 신뢰도가 낮은 경우(low test reliability) 역시 대상군에서 제외하였다.<sup>1,3</sup>

Ocular Response Analyzer는 역동적인 양방향성 압평 과정을 응용하여 각막의 생체역학적 인자와 안압을 측정한다. 빠른 공기압이 반복적으로 각막에 힘을 가하게 되면 각막은 첫 번째 압평 지점을 지나고 오목하게 되며 공기압이 중지되면 다시 볼록한 모양으로 외향 이동하며 두 번째 압평 지점을 지난다. Electro-optical applanation detection system 이 이 과정들에서 각막의 모양을 측정하여 독립적인 안압의 수치를 측정하게 되고, 내향과 외향의 압평지점 두 값의

## 결 과

평균값을 Goldmann-correlated IOP (IOPg), 두 값의 차이를 corneal hysteresis (CH)라고 하며 CH는 각막조직의 점성감소의 결과치를 나타내게 된다. 추가적으로 각막 성질에 비교적 독립적인 corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc)와 각막의 전반적인 저항계수를 나타내는 corneal resistance factor (CRF)를 수학적으로 도출해 낼 수 있다. ORA는 각각의 눈에 대해 최소 2회 이상 측정하여 5.0 이상의 신호강도(signal strength)를 보이는 결과 중 신호강도가 가장 높고, 공기압 곡선 위로 앞평 지점의 높이가 비슷하게 관찰되는 수치를 이용하였다.

본 연구에서 프로스타글란딘 치료 약제 종류에 따라 tafluprost 0.0015%와 travoprost 0.004%를 사용한 군으로 각각 나누었으며, ORA를 측정하기 전 자동굴절검사를 시행하였고 ORA 측정 후 점안마취제(Paracaine, Hanmi Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea)를 점안한 뒤 골드만압평안압(Goldmann applanation tonometer, GAT)과 중심각막두께(central corneal thickness, CCT), 안축장(axial length)을 측정하였다. ORA와 골드만압평안압은 프로스타글란딘 제제의 치료 시작 전과 치료 후 8주째 각각 시행되었다.

통계학적 분석은 SPSS (SPSSWIN, ver. 18.0; SPSS science, Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다. 전체 군과 각 군에서의 약물치료 전과 후의 비교는 Paired *t*-test를 이용하였고 두 군 간의 비교는 chi-square test를 이용하여 분석하였다. Pearson's correlation coefficient analysis, 다중회귀분석으로 CH, CRF 및 안압(GAT, IOPg, IOPcc)에 영향을 미치는 인자를 알아보고 성별, 구면렌즈대응치, Mean deviation (MD)과 pattern standard deviation (PSD), Visual Field Index (VFI), 초기안압, 중심각막두께를 각막 생체역학 인자의 위험인자로 설정하였다. CRF 변화량에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위하여 다중회귀분석을 적용하였다.

대상안은 총 52안(52명)이었으며 평균 나이는 53.8 ± 15.2세(29-77세), 남자 29안(29명), 여자 23안(23명)이었다. Tafluprost 군은 27안(27명), Travoprost 군은 25안(25명)이었다. 평균 연령은 Tafluprost 군이 54.9 ± 16.6세, Travoprost 군이 52.6 ± 13.9세였다. 총 8주의 경과관찰 동안 안압은 유의하게 감소하였고 CRF 역시 유의하게 감소하였다( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

두 군의 성별(Chi-square test), 나이, GAT를 이용한 초기안압, 초기중심각막두께(CCT), 구면대응치 그리고 안축장(Mann-Whitney test)은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 정상안압녹내장 환자들은 ORA 측정 전과 측정 당시 안압하강제를 포함한 어떠한 점안제도 사용하지 않고 있었으며 험프리 자동시야검사계를 통한 평균 MD, PSD는 각각 -7.39 ± 4.95 dB, 7.33 ± 4.62 dB을 보이며 중등도의 시야이상을 보였고 각 군을 대상으로 조사한 결과 각각 tafluprost 군이 -7.4 ± 5.04 dB, 7.71 ± 4.36 dB, Travoprost 군은 -7.38 ± 4.98 dB, 6.99 ± 4.91 dB이었으며 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다( $p = 0.491$ ,  $p = 0.232$ , respectively; Table 1).

프로스타글란딘 제제 사용에 따른 안압의 변화와 각막생체인자의 변화를 알아보기 위해 치료 전과 치료 8주 후 Goldmann applanation tonometer를 이용한 안압(GAT) 및 ORA를 이용한 IOPg, IOPcc를 분석하였고 결과는 전체 대상에서 각각 16.29 ± 3.70 mmHg에서 14.13 ± 3.14 mmHg, 16.59 ± 4.48 mmHg에서 13.90 ± 3.57 mmHg, 17.02 ± 4.13 mmHg에서 14.70 ± 3.26 mmHg로 약물 사용 후 안압이 유의하게 감소하였다( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). 전체 대상의 각막생체역학인자의 치료 전과 치료 8주 후의 값은 CH가 10.29 ± 1.78 mmHg에서 10.61 ± 2.06 mmHg로 유의

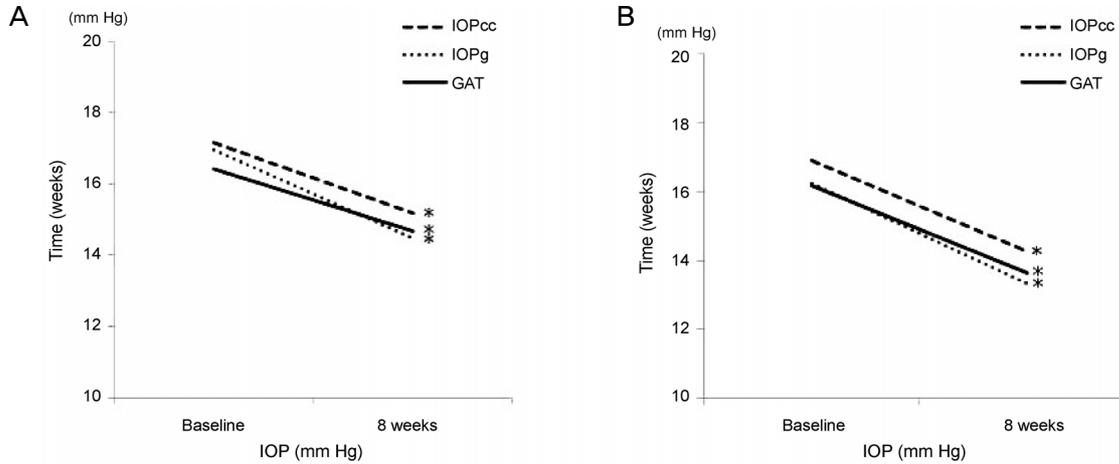
**Table 1.** Clinical and ocular characteristics of the normal tension glaucoma patients groups

	Total (n = 52)	Tafluprost (n = 27)	Travoprost (n = 25)	p-value
Age (years)	53.8 ± 15.2	52.3 ± 14	55.1 ± 16.3	0.301 <sup>†</sup>
Female (%)	44.2	43.0	41.4	0.788 <sup>†</sup>
CCT (μm)	555 ± 39.2	555 ± 40	554 ± 39.2	0.697 <sup>*</sup>
Axial length (mm)	24.84 ± 1.71	24.79 ± 1.71	24.89 ± 1.75	0.800 <sup>*</sup>
Baseline IOP (mm Hg)	16.29 ± 3.70	16.44 ± 3.68	16.15 ± 3.79	0.795 <sup>*</sup>
SE (diopters)	-2.43 ± 3.22	-2.76 ± 3.36	-2.12 ± 3.12	0.442 <sup>*</sup>
Visual field index	82.58 ± 15.38	81.39 ± 14.99	83.69 ± 15.95	0.258 <sup>*</sup>
MD (dB)	-7.39 ± 4.96	-7.4 ± 5.04	-7.38 ± 4.98	0.491 <sup>*</sup>
PSD (dB)	7.34 ± 4.62	7.71 ± 4.36	6.99 ± 4.91	0.232 <sup>*</sup>

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

CCT = central corneal thickness; IOP = intraocular pressure; SE = spherical equivalent; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation; dB = decibel.

<sup>\*</sup>Mann-Whitney U-test between travoprost and tafluprost group; <sup>†</sup>Chi-square test between tafluprost and travoprost group.



**Figure 1.** Comparison of intraocular pressure (IOP) changes after dosing of tafluprost and travoprost. (A) Intraocular pressure at baseline and after 8 weeks with tafluprost. (B) Intraocular pressure at baseline and after 8 weeks with travoprost. IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure; GAT = goldmann applanation tonometer. \*  $p < 0.001$ .

한 변화가 없었으나( $p=0.981$ ), corneal resistance factor (CRF)는  $10.64 \pm 2.07$  mmHg에서  $9.86 \pm 2.08$  mmHg로 유의한 감소가 나타났다( $p<0.001$ ). Tafluprost 군의 경우 치료 전과 치료 8주 후 GAT, IOPg 그리고 IOPcc는 각각  $16.44 \pm 3.68$  mmHg에서  $14.68 \pm 3.40$  mmHg,  $16.97 \pm 4.14$  mmHg에서  $14.50 \pm 3.57$  mmHg,  $17.16 \pm 4.10$  mmHg에서  $15.20 \pm 3.41$  mmHg로 유의한 안압의 감소를 보였다 ( $p=0.002$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively; Fig. 1A). 각막 생체 역학 인자 중 CH는  $10.49 \pm 1.65$  mmHg에서  $10.36 \pm 1.81$  mmHg ( $p=0.542$ )로 유의한 변화를 보이지 않았고, CRF는  $10.92 \pm 1.80$ 에서  $10.07 \pm 1.98$  ( $p=0.025$ )로 유의하게 감소하는 결과를 보였다.

Travoprost 군은 GAT, IOPg 그리고 IOPcc가 각각  $16.15 \pm 3.79$  mmHg에서  $13.63 \pm 2.86$  mmHg,  $16.24 \pm 4.84$  mmHg에서  $13.34 \pm 3.53$  mmHg,  $16.87 \pm 4.23$  mmHg에서  $14.25 \pm 3.10$  mmHg로 치료 후 유의한 감소를 보였다 ( $p=0.033$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively; Fig. 1B). 각막 생체 역학 인자 중 CH는  $10.11 \pm 1.67$  mmHg에서  $10.23 \pm 1.80$  mmHg ( $p=0.633$ )로 유의한 변화를 보이지 않았고, CRF는  $10.39 \pm 2.30$  mmHg에서  $9.66 \pm 2.19$  mmHg ( $p<0.001$ )로 통계적으로 유의한 감소를 나타내며, tafluprost와 동일한 결과를 보였다(Table 2).

치료 전후의 CRF 변화량에 미치는 인자에 대한 상관분석에서, CRF 변화량(치료 전 CRF-치료 후 CRF)은 나이, 안축장, 치료 전 IOPcc (Model 1) 및 IOPg (Model 2)가 유의한 상관관계를 보였고(Model 1:  $\beta=0.101$ /Model 2:  $\beta=0.134$ ;  $p<0.001$ ) 다중회귀분석 결과 치료 전 안압이 높을수록 더 커지는 것으로 나타났으며( $p=0.017$ ) 성별, 연령, 구면대응치, 안축장,

**Table 2.** Corneal biomechanical parameters by Ocular Response Analyzer in normal tension glaucoma patient groups; baseline and after 8 weeks of total patients, tafluprost, and travoprost

	Baseline	8 weeks	p-value*
<b>Total</b>			
IOPcc (mm Hg)	$17.02 \pm 4.13$	$14.70 \pm 3.26$	<0.001
IOPg (mm Hg)	$16.59 \pm 4.48$	$13.90 \pm 3.57$	<0.001
GAT (mm Hg)	$16.29 \pm 3.70$	$14.13 \pm 3.14$	<0.001
CH (mm Hg)	$10.29 \pm 1.65$	$10.29 \pm 1.79$	0.981
CRF (mm Hg)	$10.64 \pm 2.07$	$9.85 \pm 2.08$	<0.001
<b>Tafluprost</b>			
IOPcc (mm Hg)	$17.16 \pm 4.10$	$15.20 \pm 3.41$	0.001
IOPg (mm Hg)	$16.97 \pm 4.14$	$14.50 \pm 3.57$	<0.001
GAT (mm Hg)	$16.44 \pm 3.68$	$14.68 \pm 3.4$	0.002
CH (mm Hg)	$10.49 \pm 1.65$	$10.36 \pm 1.81$	0.542
CRF (mm Hg)	$10.92 \pm 1.80$	$10.07 \pm 1.98$	0.025
<b>Travoprost</b>			
IOPcc (mm Hg)	$16.87 \pm 4.23$	$14.25 \pm 3.10$	0.001
IOPg (mm Hg)	$16.24 \pm 4.84$	$13.34 \pm 3.53$	<0.001
GAT (mm Hg)	$16.15 \pm 3.79$	$13.63 \pm 2.86$	0.033
CH (mm Hg)	$10.11 \pm 1.67$	$10.23 \pm 1.80$	0.633
CRF (mm Hg)	$10.39 \pm 2.30$	$9.66 \pm 2.19$	<0.001

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated. IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure; GAT = Goldmann applanation tonometer; CH = corneal hysteresis; CRF = corneal resistance factor.

\*Paired-t test between baseline and 8 weeks using tafluprost or travoprost.

중심각막두께, 치료 전 골드만압평안압, Corneal hysteresis는 유의한 상관성을 보이지 않았다(Table 3, Fig. 2).

## 고찰

본 연구에서 정상안압녹내장 환자에서 8주의 단기간 프

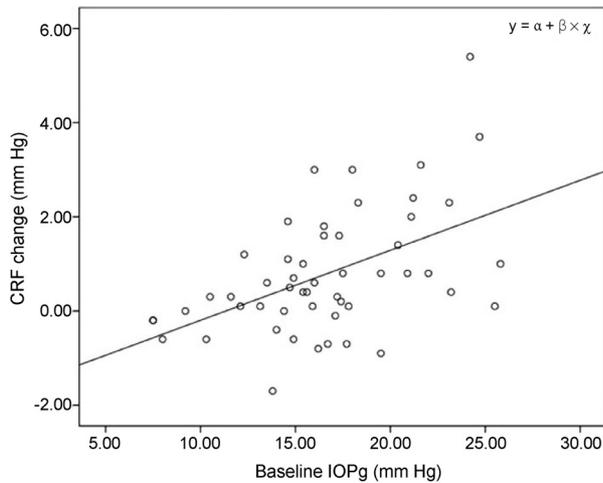
**Table 3.** Result of multiple linear regression analysis with CRF variations obtained with Ocular Response Analyzer as dependent variable in normal tension glaucoma patients being treated with tafluprost or travoprost

	CRF variations (initial CRF-final CRF)	
	$\beta$	<i>p</i> -value
Model 1		
Age	-0.019	0.192
IOPcc	0.101	0.118
GAT	0.006	0.936
AXL	0.076	0.557
Model 2		
Age	-0.018	0.211
IOPg	0.134	0.017*
GAT	-0.034	0.610
AXL	0.104	0.380

Multiple regression models for analyzing relationship between CRF variations and other clinical variables including intraocular pressure parameters (IOPcc in Model 1, IOPg in Model 2).

CRF = corneal resistance factor; IOPcc = corneal-compensated intraocular pressure; GAT = Goldmann applanation tonometer; AXL = axial length; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure.

\*By enter method.



**Figure 2.** A relationship between CRF changes and baseline IOPg. A scatter plot illustrates significantly positive relationships between IOPg measurements in baseline and CRF variation (CRF in baseline - CRF in 8 weeks using treatment) for each patient treated with tafluprost or travoprost. CRF = corneal resistance factor; IOPg = Goldmann-correlated intraocular pressure.

로스타글란딘 제제 사용 후 IOPcc, IOPg, GAT는 유의한 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 정상안압녹내장에서, 프로스타글란딘 제제의 단기간 사용이 안압을 효과적으로 감소시키며, 각막의 탄성도를 나타내는 CRF는 프로스타글란딘 제제 사용 전에 비해 사용 후 유의한 감소를 보이는 결과를 통해

프로스타글란딘 점안제가 각막의 전반적인 저항에 영향을 끼치는 것을 알 수 있었다. 게다가 CRF의 변화에 영향을 미치는 인자에 대한 조사를 위해 다중회귀분석을 한 결과, 치료 전 안압이 높을수록 치료 후 CRF가 더 많이 감소하는 것으로 나타났다( $p = 0.017$ ).

프로스타글란딘 약물은 포도막공막유출<sup>13</sup>을 증가시켜 안압을 감소시키는데 그중 가장 전반적으로 알려진 기전은 방수유출로의 세포외물질 재구성이다. 프로스타글란딘 제제에 의한 Prostaglandin F2a의 활성화는 섬모체 근육세포에서 Protein kinase C와 세포의 신호로 조절되는 Protein kinase 1/2-dependent pathway를 통해 matrix metalloproteinase (MMP)를 발현시키게 된다. MMP-1, -2, -3로 인한 결합조직내의 1형과 3형 콜라겐의 분해는 섬모체근육의 조직공간을 넓히게 되고 튜브모양의 공간으로 길어져 포도막공막유출을 증가시킨다.<sup>14</sup> 두 번째 기전은 결막하 테논의 섬유모세포나 섬모체 평활근세포에서의 matrix metalloproteinases MMP-1과 MMP 증가에 의한 방수유출로의 증가이다.<sup>4</sup> 이러한 기전은 결국 각막 섬유모세포의 변화를 일으키고 서로 다른 종류의 콜라겐(I, II, IV, VI)<sup>15-19</sup>을 감소시켜 각막 기질의 생화학적 변화를 야기할 수 있을 것으로 사료된다.

각막의 형태와 두께를 결정하는데, 각막 섬유모세포로 구성된 각막 실질과 대부분 1형 콜라겐으로 구성된 세포외 기질이 중요한데<sup>4</sup> 프로스타글란딘 점안제는 결합조직내의 1형 콜라겐을 분해시키는 것과 동시에 각막 섬유모세포의 수축력을 증가시키고 이를 통해 콜라겐 겔의 수축을 유발해 각막형태의 변화가 발생한다. 프로스타글란딘 제제가 작용하는 Prostaglandin F2a 수용체는 각막의 상피와 실질의 mRNA, protein에 발현되어 있는데, Prostaglandin F2a 수용체가 활성화되면 phospholipase C가 활성화되고 이를 통해 세포내 자유 칼슘농도와 protein kinase C 활성이 증가하게 되며, Rho 신호전달경로가 활성화되어 미세섬유의 분해, 연속적인 세포원형화와 분리가 이루어져 세포형태의 변화를 야기한다.<sup>20,21</sup> 이러한 기전들을 통해 프로스타글란딘 점안제 사용 후, 각막두께의 변화와 동시에 각막생체역학인자의 변화가 나타나게 된다. 따라서 본 연구에서 8주간 프로스타글란딘 제제 사용은 정상안압녹내장 환자에서 효과적인 안압의 감소를 나타냈고 각막생체역학인자 중 각막탄성도를 나타내는 CRF는 효과적인 안압의 감소와 함께 유의한 감소를 보였다. CRF는 각막 조직성분의 특성을 반영하여 각막의 저항력과 탄성을 잘 반영하는데<sup>21</sup> 프로스타글란딘 제제 점안 후 CRF 값의 유의한 감소는 각막의 탄성이 떨어지고 각막의 저항성이 정상보다 낮아진 것을 의미하며 이는 프로스타글란딘 제제에 의한 각막손상의 지표가 될 수 있다.<sup>22</sup>

개방각녹내장 환자를 대상으로 약 2.2 ± 2.5개월간의 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 안압과 각막생체역학인자의 변화를 알아본 타 연구에서는 약물치료 후 IOPg는 유의하게 감소하였고 CH는 유의하게 증가했다는 보고가 있으며 낮은 CH 값은 높은 IOP와 관련이 있고 CH가 낮을수록 프로스타글란딘 제제에 대한 IOP의 감소 정도가 크다고 보고했다.<sup>23</sup> 또한 Schachtschabel et al<sup>13</sup>은 CH는 각막의 점성도를 반영하여 수용력을 대변하는 각막생체역학의 직접적인 측정치이며, 낮은 CH 값은 CCT 값과 독립적으로 녹내장의 진행과 시야결손에 위험인자라고 보고하였고,<sup>12,24</sup> 안압이 높을수록 CH는 낮아지며 프로스타글란딘 제제의 사용에 따라 IOP가 조절될 때 CH는 다시 유의하게 증가된다고 보고되었다. 특히 개방각녹내장 환자를 대상으로 3년간의 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 CH 변화를 연구한 보고에서는 프로스타글란딘 제제를 사용한 첫 6개월째 CH의 감소가 가장 컸다는 보고가 있다.<sup>25</sup> 하지만 정상안압녹내장 환자를 대상으로 한 이번 연구에서 8주의 단기간 프로스타글란딘 제제 사용은 효과적인 IOPg, IOPcc, GAT의 유의한 감소를 보였으나 CH 값에 따른 IOP와 IOP 변화량의 유의한 연관성은 보이지 않았고 약물사용에 따른 CH의 유의한 변화 또한 야기하지 않았다. Tafloprust와 Travoprost로 구분한 분석에서도 CH는 유의한 변화를 보여주지 않았다.

이러한 결과가 나타난 이유는 첫 번째, 8주의 짧은 기간에서의 관찰이라는 점이다. 약물을 이용한 실험 연구에 따르면 각막섬유세포의 수축과 이에 따른 각막생체역학의 변화는 약물의 농도와 시간이 관련된다고<sup>4</sup> 보고하였고 Emre et al<sup>26</sup>은 CRF가 CH에 비해 짧은 시간 동안 변하는 안압에 더 큰 영향을 가진다고 보고하였다. 두 번째, 이번 연구는 개방각녹내장과 대조적으로 정상범위의 안압을 보이는 환자를 대상으로 한 점이다. 이와 관련하여 Agarwal et al<sup>23</sup>은 초기의 안압이 낮고 CH 값이 클수록 CH 변화의 정도는 줄어든다고 보고하여 개방각녹내장에 비해 상대적으로 정상범위의 낮은 안압을 보이는 정상안압녹내장 환자에서 CH의 변화량은 감소하는 것을 알 수 있다. 마지막으로 CH는 녹내장 질병 자체의 진행 정도를 반영하며 시신경유두의 형태적 변화와 시야결손의 진행 정도를 반영한다고 알려져 있는데<sup>4,27,28</sup> 개방각녹내장과 정상안압녹내장은 다른 패턴의 시야장애, 시신경유두의 형태적 차이, 신경섬유다발소실의 형태적 차이를 보인다고 알려져 있어 개방각녹내장 환자에서 관찰된 CH 변화를 정상안압녹내장 환자에서 적용할 수 없다.<sup>29,30</sup> 그리고 정상안압녹내장 환자의 각막은 개방각녹내장 환자에 비해 안압의 변화에 대한 탄성수용도가 낮다고 보고되어<sup>31</sup> 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 콜라겐 감소와 MMPs의 증가에 따른 각막 간질

구조의 변화<sup>7</sup>로 일어나는 각막의 탄성도와 저항의 변화를 보다 민감하게 반영하는 CRF는 정상안압녹내장 환자에서 보다 유용한 인자라고 생각된다.<sup>10</sup> 또한 CRF는 CH에 비해 안압의 변동에 보다 높은 연관성을 보인다는 이전 보고<sup>25,32</sup>들은 이번 연구 결과가 개방각녹내장 환자들을 대상으로 한 앞선 보고와 차이를 보이는데 대한 근거를 제공한다.

CH는 녹내장의 발생 및 진행과 관련이 있는 인자로 보고되고 있으며<sup>24,33</sup> 특히 CH는 개방각녹내장 환자에서 시야결손 진행 정도를 잘 반영한다.<sup>23</sup> CRF는 몇몇 연구에서 CH 값과 더불어 녹내장과 관련이 있다는 보고도 있고,<sup>10,34,35</sup> 관련이 없다는 보고도 있는데<sup>10-12,25</sup> 보고들에 따르면 CRF는 초기의 안압변동에 민감하며 각막탄성에 대한 정보를 보다 잘 반영한다.<sup>26</sup> Grise-Dulac et al<sup>31</sup>은 정상안압녹내장 환자에서 개방각녹내장 환자에 비해 유의하게 낮은 CRF 값을 보인다고 보고했고, Hager et al<sup>36</sup>은 CRF의 증가가 안압의 과소평가로 이어진다고 보고한 바 있다. 이는 정상안압녹내장 환자의 각막탄성은 개방각녹내장 환자에 비해 MMP의 증가를 유도하여 각막 섬유모세포의 변화를 일으키고 각막 기질의 생화학적 변화를 유도하는 프로스타글란딘 제제에 대한 저항성이 보다 취약하며<sup>15-19</sup> 단기간 프로스타글란딘 약물 사용에 따른 CRF의 유의한 감소는 안압이 실제 안압보다 높게 측정될 수 있는 것을 의미한다. 치료 전 높은 안압은 각막의 경직과 각막탄성의 감소를 유발하고<sup>34,35</sup> 이에 따라 각막은 프로스타글란딘 제제 사용으로 인한 MMP 증가와 세포외물질 재구성, 그리고 각막기질의 생화학적 변화에 좀 더 취약해지기 때문에 치료 전 안압이 높을수록 CRF의 변화량은 커지게 된다. 정상안압녹내장 환자를 대상으로 8주의 단기간 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 CRF의 유의한 감소를 보인 이번 연구 결과를 볼 때 정상안압녹내장 환자에서 프로스타글란딘 제제 사용에 따라 목표 안압에 도달했음에도 불구하고 CRF의 감소에 따라 안압이 실제보다 높게 측정됨으로 인해 약물의 안압하강효과에 대한 과소평가로 이어져 약물의 변경 및 약물의 추가 사용으로 이어질 수 있다. 불필요한 약물의 추가사용과 변경은 안압하강제에 대한 부작용과 내성으로 이어지거나 수술적 치료에 대한 조기선택으로 이어질 수 있다. 따라서 프로스타글란딘 제제 사용 시작 전 초기 안압과 CRF의 변화에 따른 안압의 평가와 약물의 안압하강효과 판정에 주의가 필요하다.

이번 연구에서 경과관찰 기간이 짧아 장기간 약물 노출에 따른 변화에 대한 결과를 알 수 없고 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 각막두께의 변화를 측정하지 못해 각막두께와 각막생체인자의 복합적인 상관관계를 알 수 없었다. 또한 외래에서 측정된 환자들의 안압의 경우 일중변동을 제

대로 반영할 수 없다는 단점이 있으며, 환자마다 안압을 측정하는 시간이 달라 일증변화의 영향을 배제할 수 없다는 한계가 있지만 GAT와 ORA는 연속적으로 측정되었기 때문에 이에 대한 일증변동은 배제할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 다른 녹내장약물에 의해 한 번도 영향을 받지 않고 나이, 성별, 안축장, 근시의 정도가 유사한 정상안압녹내장 환자에서 프로스타글란딘 제제의 단기 사용에 따라 CRF가 유의하게 낮아졌다. 따라서 ORA로 측정한 각막생체역학인자인 CRF는 CH에 비해 프로스타글란딘 제제 사용 후 단기간의 일시적 안압 변화에 대해 민감하게 반응하는 지표이며, 녹내장의 진행 정도와 각막생체역학인자간의 연관성에 대한 평가 및 연구에서 CRF가 가지는 이러한 특성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Hoyng PF, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S116-24.
- Kim CS, Seong GJ, Lee NH, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology* 2011;118:1024-30.
- Rhew JY, Choi KR. Corneal biomechanical properties of normal tension glaucoma in young patients evaluated with the ocular response analyzer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:280-8.
- Liu Y, Yanai R, Lu Y, et al. Effects of antiglaucoma drugs on collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblasts. *J Glaucoma* 2006;15:255-9.
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1993;100:1297-304.
- Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:23-35.
- Wu KY, Wang HZ, Hong SJ. Effect of latanoprost on cultured porcine corneal stromal cells. *Curr Eye Res* 2005;30:871-9.
- Gunvant P, O'Leary DJ, Baskaran M, et al. Evaluation of tonometric correction factors. *J Glaucoma* 2005;14:337-43.
- Schroeder B, Hager A, Kutschan A, Wiegand W. Measurement of viscoelastic corneal parameters (corneal hysteresis) in patients with primary open angle glaucoma. *Ophthalmologie* 2008;105:916-20.
- Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, Cunliffe I. Ocular response analyzer to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:508-13.
- Sullivan-Mee M, Billingsley SC, Patel AD, et al. Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma. *Optom Vis Sci* 2008;85:463-70.
- Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3262-8.
- Schachtschabel U, Lindsey JD, Weinreb RN. The mechanism of action of prostaglandins on uveoscleral outflow. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:112-5.
- Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997;41 Suppl 2:S53-9.
- Mietz H, Esser JM, Welsandt G, et al. Latanoprost stimulates secretion of matrix metalloproteinases in tenon fibroblasts both in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5182-8.
- Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res* 1998;67:179-91.
- Oh DJ, Martin JL, Williams AJ, et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3887-95.
- Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD, et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999;117:794-801.
- Wang N, Lindsey JD, Angert M, Weinreb RN. Latanoprost and matrix metalloproteinase-1 in human choroid organ cultures. *Curr Eye Res* 2001;22:198-207.
- Rasmussen CA, Kaufman PL. Medical therapy for glaucoma: the next 20 years. *Journal of Current Glaucoma Practice* 2008;2:1-5.
- Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006;15:364-70.
- Luce D, Taylor D. Reichert Ocular Response Analyzer Measures Corneal Biomechanical Properties and IOP, 1st ed. New York: Reichert Ophthalmic Instruments Publication, 2006;4-7.
- Agarwal DR, Ehrlich JR, Shimmyo M, Radcliffe NM. The relationship between corneal hysteresis and the magnitude of intraocular pressure reduction with topical prostaglandin therapy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:254-7.
- Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:868-75.
- Tsikripis P, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. The effect of prostaglandin analogs on the biomechanical properties and central thickness of the cornea of patients with open-angle glaucoma: a 3-year study on 108 eyes. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1149-56.
- Emre S, Kayikçioğlu O, Ateş H, et al. Corneal hysteresis, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using the reichert ocular response analyzer. *Cornea* 2010;29:628-31.
- Ang GS, Bochmann F, Townend J, Azuara-Blanco A. Corneal biomechanical properties in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:259-62.
- Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.
- Park KH, Park SJ, Lee YJ, et al. Ability of peripapillary atrophy parameters to differentiate normal-tension glaucoma from glaucoma-like disk. *J Glaucoma* 2001;10:95-101.
- Woo SJ, Park KH, Kim DM. Comparison of localized nerve fibre layer defects in normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:695-8.
- Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and compar-

- ison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. *J Glaucoma* 2012;21:486-9.
- 32) Sellem E, Rouland JF, Baudouin C, et al. Predictors of additional intraocular pressure reduction in patients changed to latanoprost/timolol fixed combination. *BMC Ophthalmol* 2010;10:10.
- 33) De Moraes CV, Hill V, Tello C, et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012;21:209-13.
- 34) Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, et al. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:717-22.
- 35) Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
- 36) Hager A, Loge K, Schroeder B, et al. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2008;17:361-5.

= 국문초록 =

## 정상안압녹내장 환자에서 단기간 프로스타글란딘 제제 사용이 각막생체역학에 미치는 영향

**목적:** 정상안압녹내장 환자에서 단기간 프로스타글란딘 제제 사용이 각막생체역학인자에 미치는 영향에 대해 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 본원에서 정상안압녹내장으로 진단 받은 52안(52명) 중, tafluprost를 사용한 환자는 27안(27명), travoprost 25안(25명)이며, 모든 환자는 치료 전과 8주 후 각각 goldmann applanation tonometer (GAT), ocular response analyzer (ORA)를 이용하여, 안압 및 각막생체역학인자를 측정하였다.

**결과:** 치료 전과 8주 후 GAT를 이용한 안압 및 ORA를 이용한 Goldmann-correlated intraocular pressure, corneal-compensated intraocular pressure 값은 전체 대상에서 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다(각각  $p < 0.001$ ). 각막생체역학인자들의 치료 전후의 값은 전체 대상에서, corneal hysteresis는  $10.29 \pm 1.78$  mmHg에서  $10.61 \pm 2.06$  mmHg, corneal resistance factor (CRF)는  $10.64 \pm 2.07$  mmHg에서  $9.86 \pm 2.08$  mmHg로 CRF만이 유의하게 감소하였다. Tafluprost 사용군과 travoprost 사용군 역시 CRF만이 각각  $10.39 \pm 2.29$  mmHg에서  $9.66 \pm 2.19$  mmHg로,  $10.91 \pm 1.80$  mmHg에서  $10.07 \pm 1.98$  mmHg로 통계적으로 유의하게 감소하는 결과를 보였다(각각  $p < 0.001$ ,  $p = 0.025$ ,  $p < 0.001$ ). CRF 변화량(치료 전 CRF-치료 후 CRF)은 다중회귀분석결과 치료 전 안압이 높을수록 더 커지는 것으로 나타났다( $\beta = 0.134$ ,  $p = 0.017$ ).

**결론:** 정상안압녹내장 환자에서 프로스타글란딘 제제 사용에 따른 CRF의 유의한 감소로 치료 후 안압이 실제의 안압보다 높게 측정될 수 있으므로 이에 따른 약물의 안압하강효과 판정에 주의가 필요하다. CRF는 프로스타글란딘 제제 사용 후 단기간의 일시적 안압 변화에 대해 민감하게 반응하는 지표이다.

<대한안과학회지 2016;57(3):477-484>