

한국인 정상안압녹내장에서 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2% 혼합제제의 임상 효과

Clinical Effectiveness of a Brinzolamide 1%-Brimonidine 0.2% Fixed Combination for Normal Tension Glaucoma in South Koreans

김인태 · 배정훈 · 김준모

In Tae Kim, MD, Jeong Hun Bae, MD, PhD, Joon Mo Kim, MD, PhD

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study evaluated the efficacy and safety of a brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination (BBFC) for normal tension glaucoma (NTG) in a South Korean population.

Methods: This study included 45 patients who were newly diagnosed with NTG and treated with BBFC as the first therapy from January 2016 through December 2016. The unilateral eye of NTG eyes of all patients were enrolled. If both eyes were eligible, the eye with the more severe glaucomatous change was selected. If the glaucomatous change was similar in both eyes, the right eye was selected. The patients received the BBFC twice a day. Diurnal intraocular pressure (IOP) was measured every 2 and 1/2 hours between 09:00 am and 04:30 pm. The IOP change with respect to body position (positional IOP) was measured at baseline and at 6 months after eyedrop instillation. Throughout the study, all side effects were recorded and monitored by the investigators.

Results: Ten patients were excluded due to an allergic reaction or follow-up loss. A total of 35 patients were enrolled in this study. The mean IOP was 15.32 ± 4.00 mmHg at baseline and 13.38 ± 3.30 mmHg at 6 months after BBFC instillation ($p < 0.001$). The IOP fluctuation decreased from 3.33 ± 3.10 to 2.35 ± 1.40 mmHg after BBFC instillation; however, the difference was not statistically significant ($p = 0.150$). The mean change in positional IOP showed a statistically significant reduction from 16.94 ± 3.18 to 14.80 ± 3.27 mmHg ($p = 0.025$). There was no serious adverse drug reaction except in three cases of allergic reaction.

Conclusions: BBFC is effective for the reduction of mean IOP and positional IOP in NTG patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(6):561-568

Keywords: Brinzolamide 1%-Brimonidine 0.2% fixed combination, Normal tension glaucoma

녹내장은 망막신경절세포와 그 축삭 돌기의 소멸로 인하

여 시신경 손상 및 특징적인 시야결손을 유발하는 만성적으로 진행되는 시신경병증이며, 한국인은 여러 녹내장 형태 중에서 정상안압녹내장의 비율이 다른 녹내장에 비해 높은 것으로 알려져 있다. 정상안압녹내장에서도 안압이 가장 중요한 위험인자로 알려져 있고, 그 밖에 주요한 위험인자로 사상판의 취약성, 안혈류의 장애 등으로 다양한 병인이 제시되고 있다.¹ 현재까지 알려진 녹내장의 일차적인 치료는 안압을 낮추어 녹내장 손상의 진행을 멈추도록 하는 것이라 할 수 있다.

■ Received: 2018. 2. 1. ■ Revised: 2018. 4. 4.

■ Accepted: 2018. 6. 4.

■ Address reprint requests to **Joon Mo Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: kjoonmo1@gmail.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2018 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근까지 다양한 녹내장 점안약이 개발되어 녹내장 환자의 치료에 널리 사용되고 있다. 하지만 많은 정상안압녹내장 환자들에서 단일 약제에 안압을 적절하게 유지하기 어려워지는 경우가 생기며, 이에 따라 두 개 이상의 녹내장 안약이 필요하게 되는 경우가 있다.^{2,3} 두 개 이상의 녹내장 안약을 사용함으로써 목표 안압을 유지할 수는 있지만, 일부 환자에서는 녹내장 안약의 사용 증가에 따른 순응도의 감소와 안약에 포함된 보존제에 노출이 많아지면서 생기는 알레르기 결막염, 건성안으로 이물감, 충혈, 가려움 등의 부작용이 유발될 수 있다.^{4,6} 이에 따라 서로 다른 두 가지 약을 하나의 용기에 혼합한 혼합제제가 개발되어 널리 사용되고 있다. 대부분의 복합제는 Timolol을 기준으로 다른 약제를 섞은 것이다. 하지만 천식, 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 동성서맥(sinus bradycardia)을 악화시킬 수 있는 β -Adrenoceptor antagonists 제제로서 사용에 제한이 있다.⁷

본 연구의 목적은 한국인 정상안압녹내장 환자들을 대상으로 하여, Timolol이 섞이지 않은, 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2% 혼합제제(brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination, BBFC) (Simbrinza[®], Alcon, Inc., Fort Worth, TX, USA)의 안압 하강 효과와 안정성에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2016년 1월부터 2016년 12월까지 본원 안과에 내원한 환자 중 시야검사를 포함한 녹내장 검사 후에 정상안압녹내장을 진단받고, 일중 안압과 체위변동안압을 측정하고, BBFC를 1일 2회 점안치료 받으며, 6개월 뒤 추적관찰 시 일중 안압, 체위변동안압 측정이 진행되었던 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 본 연구는 단일 기관에서 시행된 연구로, 강북삼성병원의 생명윤리심의 위원회의 승인을 받아 시행하였다.

전체 대상자 중 정상안압녹내장 이외의 안압 또는 시야에 영향을 끼칠 수 있는 안질환을 이미 진단받았거나 경과 관찰 중 진단받은 경우, 활동성 안질환이 있는 경우, 과거 백내장수술 등 눈 수술의 병력이 있거나 경과관찰 중 수술 받은 환자, 녹내장 이외의 시신경 손상을 일으킬 만한 원인 질환이 있는 경우, 경과관찰 기간 동안 안압 측정 시간이 제대로 기록되어 있지 않은 환자, 정기적으로 외래를 방문하지 못한 환자와 BBFC 외에 다른 안압하강제를 병합하여 사용하는 환자는 대상에서 제외하였다. 정상안압녹내장의 진단은 골드만압평안압계를 이용하여 측정된 기저 안압과 내원 시 측정된 일중 안압이 모든 시점에서 20 mmHg 이하

이며, 전방각이 열려 있는 경우에 한하여 시신경유두입체 사진 및 망막신경섬유층 사진상 녹내장성 변화가 보이며, 빛간섭단층촬영에서 시신경, 시신경섬유층 손상이 보이고, 험프리카동시야검사 검사상 이에 상응하는 시야 결손을 보이는 경우로 정의하였다.

정상안압녹내장을 진단받은 환자는 BBFC 투약 전(baseline)에 일중 안압(9 a.m., 11:30 a.m., 2 p.m., 4:30 p.m.)과 오후 4시 30분에 각 자세별(Sitting, Supine, Right decubitus, Left decubitus) 안압을 측정하고 BBFC를 하루 2회 점안하였다. 투약은 오전 9시와 오후 9시를 기준으로 전후 1시간 이내에 투약하도록 권고하였다. 내원 시 약제의 부작용 유무를 확인하기 위해 안구의 통증, 이물감, 소양감 및 전신 부작용 유무를 문진하였고, 세극등검사를 통해 전안부 이상 유무를 관찰하였다.

대상자들은 BBFC 점안 후 6개월째 방문 시에 시력, 골드만압평안압계를 이용한 안압측정, 험프리카동시야검사, 빛간섭단층촬영(CirrusTM HD-OCT Model 4000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany), 망막신경섬유층사진, 시신경유두 사진을 촬영하도록 하였다. 안압의 측정은 BBFC 투약 전과 마찬가지로 일중 안압(9 a.m., 11:30 a.m., 2 p.m., 4:30 p.m.)과 오후 4시 30분에 각 자세별(Sitting, Supine, Right decubitus, Left decubitus) 안압을 측정하였다. 일중 안압은 한 명의 검사자가 각 시간대별로 골드만압평안압계를 이용하여 측정하였고, 오후 4시 30분에 측정된 각 자세별 안압은 I-care rebound tonometer(Tiolat Oy, Helsinki, Finland)를 이용하여 검사자가 각각의 자세에 따라 양안의 안압을 측정했으며, 6회 측정 평균값의 표준편차가 정상 범주일 때 수치를 채택하였다. 안압은 바로 앉아서(sitting position), 천장을 보고(supine position), 오른쪽 옆으로 누워서(right decubitus position), 왼쪽 옆으로 누워서(left decubitus position) 측정하였고, 자세 변동 시 5분의 안정기를 가진 후에 안압을 측정하였다. 측외위 안압 측정 시에는 머리의 위치가 척추와 평행의 위치에 오도록 베개를 사용하였다. 우안에 BBFC 점안 시 우측와위에서 양안 안압과, 좌안에 BBFC 점안 시 좌측와위에서 양안 안압을 측정하였고, 또한 양안을 점안하는 경우와 단안을 점안하는 경우를 나누어서 분석하였다. 일중변동은 골드만 압평안압계를 이용한 안압을 이용하였고, 자세변동의 안압 변동 분석에는 I-care rebound tonometer의 안압을 사용하였다. 또한 중간 1개월, 3개월 치료 후의 안압은 일중 안압이 아닌 내원 당시 측정된 비특정 시간대의 안압이지만 BBFC 점안 후 중간 변화를 확인하기 위해, 치료 전과 6개월 치료 후 일중안압의 평균치를 포함하여 비교하였다.

모든 환자의 단안을 대상으로 연구를 진행하였으며, 양

안 녹내장인 경우에는 양안에 BBFC를 점안하면서 시야검사상 손상이 심한 눈을 선택하였고, 비슷한 경우에는 우안을 선택하였다. 또한 BBFC를 단안 점안 시, 6개월 치료 후 반대안에 안압 하강 효과가 있는지 확인하였다. 통계적 분석은 범주형 변수는 cross table test를 이용하여 검증하였고, 약물 치료 전 평균 안압과 치료 후 평균 안압이 각각의 평가 기간에서 안압 하강 효과를 paired *t*-test (SPSS statistics version 24.0; IBM Corp, Armonk, NY, USA)를 이용하여 분석하였으며, *p*값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 안압은 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 나타내었다.

결 과

2016년 1월부터 2016년 12월까지 정상안압녹내장 진단 받고, BBFC를 처방받아 사용한 환자 총 45명 중에 약물 알

Table 1. Profile and demographics of the patients

Variables	Value
Patients who prescribed BBFC	45
Stop BBFC due to allergy	3
Stop BBFC due to ineffectiveness	3
Follow up loss	4
Number of final patients used BBFC	35
	(unilateral 10, bilateral 25)
Mean age (years)	50.59 ± 4.16
Sex (male:female) (n, %)	20 (57.1):15 (42.9)
DM (n, %)	7 (20.0)
HTN (n, %)	6 (17.1)
Baseline BCVA	0.82 ± 0.16
Mean MD (dB)	-2.35 ± 0.18
CCT (µm)	551.3 ± 12.9

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

BBFC = brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination; DM = diabetic mellitus; HTN = hypertension; BCVA = best corrected visual acuity; MD = mean deviation; CCT = central corneal thickness.

레르기로 중단한 3명, 안압 하강 효과가 적어 중단한 3명, 추적관찰이 되지 못한 못한 4명을 제외하고 총 35명이 연구에 포함되었다. 전체 환자 평균 연령은 50.59 ± 4.16세로 남자는 20명(57.1%), 여자는 15명(42.9%)이었다. 당뇨를 진단받은 환자는 7명(20.0%), 고혈압을 진단받은 환자는 6명(17.1%)이었다. 치료 전 평균 최대교정시력은 0.82 ± 0.16이었고, 시야검사상 평균 mean deviation은 -2.35 ± 0.18 dB이었으며, 중심각막두께는 551.3 ± 12.9 mm였다 (Table 1). BBFC 치료 전후 안압의 변화량을 비교하였을 때 치료 전 평균 안압은 15.32 ± 4.00 mmHg에서 치료 6개월째 13.38 ± 3.30 mmHg로 1.94 (12.65%) mmHg의 유의한 안압 감소를 보였다(*p*<0.001). 각 시간대별로 보았을 때, 치료 전 안압이 오전 9시 16.12 ± 4.02 mmHg, 오전 11시 30분 16.10 ± 4.47 mmHg, 오후 2시 14.94 ± 3.90 mmHg, 오후 4시 30분 15.10 ± 3.52 mmHg에서, 6개월 치료 후 오전 9시 14.06 ± 3.20 mmHg (*p*<0.001), 오전 11시 30분 13.66 ± 3.66 mmHg (*p*<0.001), 오후 2시 13.36 ± 3.21 mmHg (*p*=0.001), 오후 4시 30분 13.94 ± 3.54 mmHg (*p*=0.018)로 하강하였다(Table 2, Fig. 1). 치료 전과 비교하여 각각 모든 시간대에서 통계적으로 유의하게 안압 하강 효과를 보여주었다. 최고 안압과 최저 안압의 차이로 분석한 안압의 변동성은 BBFC 사용 전과 후를 비교하였을 때, 치료 전 3.33 ± 3.10 mmHg, 치료 6개월째 2.35 ± 1.40 mmHg로 유의한 차이를 보이지 않았다(*p*=0.150) (Table 2).

Table 3는 BBFC 치료 전후 오후 4시 30분에 측정된 각 자세별 안압을 나타내었다. 양안 점안 시와 단안 점안 시 모두 6개월간 BBFC 점안 후 각 자세별 안압은 치료 전에 비해 유의한 감소를 보였다. 양안 점안 시 우안이 분석을 위해 연구에 선택된 경우에는 우측와위 시 안압을 측정하였고, 좌안이 선택된 경우는 좌측와위 시 안압을 측정하였는데 모두 유의한 감소를 보였다. 단안 점안 시에는 우측와위, 좌측와위 시 모두 안압을 측정하였고, BBFC 치료 후 모든 자세에서 유의한 감소를 보였다(Table 3, Fig. 2). 전체

Table 2. IOP changes at 6 months after BBFC instillation from baseline

Diurnal IOP	IOP (mmHg)		Measured IOP change (mmHg)	<i>p</i> -value*
	At baseline	At 6 months after eyedrop instillation		
9 a.m.	16.12 ± 4.02	14.06 ± 3.20	3.09 (19.20)	<0.001
11:30 a.m.	16.10 ± 4.47	13.66 ± 3.66	2.26 (14.08)	<0.001
2 p.m.	14.94 ± 3.90	13.36 ± 3.21	1.60 (10.70)	0.001
4:30 p.m.	15.10 ± 3.52	13.94 ± 3.54	0.98 (6.48)	0.018
Mean	15.32 ± 4.00	13.38 ± 3.30	1.94 (12.65)	<0.001
IOP fluctuation (Highest IOP – Lowest IOP)	3.33 ± 3.10	2.35 ± 1.40	-	0.150

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

IOP = intraocular pressure; BBFC = brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination.

*Analyzed with the paired *t*-test.

환자 중 우안이 선택된 20안에서 우측 좌위 시 우안 안압은 치료 전 17.52 ± 3.49 mmHg에서 15.20 ± 3.67 mmHg

($p=0.010$)로 하강하였고, 환자 중 좌안이 선택된 15안에서 좌측좌위 시 좌안 안압은 치료 전 16.99 ± 3.30 mmHg에서

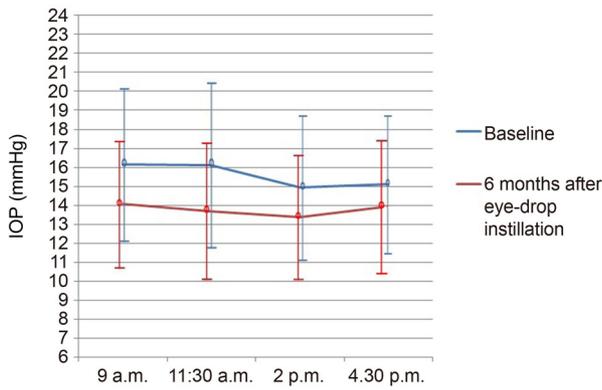


Figure 1. Time course data for intraocular pressure (IOP) at baseline and 6 months after brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination (BBFC) instillation. The mean change of IOP showed significant reduction at each time.

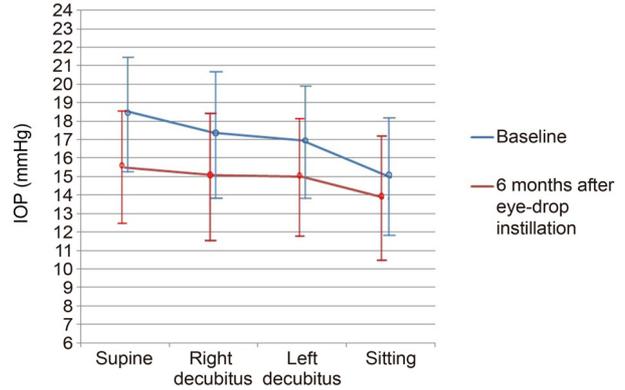


Figure 2. Positional intraocular pressure (IOP) changes at baseline and 6 months after brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination (BBFC) instillation. The mean change of positional IOP showed significant reduction at each position.

Table 3. IOP changes dependent on body position at 6 months after BBFC instillation

Position	IOP (mmHg)		Measured IOP change (mmHg) (n, %)	p-value*
	At baseline	At 6 months after eye-drop instillation		
Both eye BBFC use (n = 25) [†]				
Supine	18.86 ± 3.32	15.63 ± 3.12	3.15 (16.70)	<0.001
Right lateral decubitus				
Right case [‡] (n = 15) [†]				
Right eye	17.49 ± 3.48	15.12 ± 3.61	2.37 (13.55)	0.005
Left eye	17.19 ± 3.38	14.98 ± 3.50	2.21 (12.85)	0.012
Left lateral decubitus				
Left case [‡] (n = 10) [†]				
Right eye	16.69 ± 3.45	14.72 ± 3.05	1.97 (11.80)	0.015
Left eye	16.98 ± 2.95	15.02 ± 2.81	1.96 (11.54)	0.040
Single eye BBFC use (n = 10) [†]				
Right BBFC eye (n = 5) [†]				
Supine	18.22 ± 3.09	15.23 ± 2.89	2.99 (16.41)	0.011
Right lateral decubitus				
Right eye	17.62 ± 3.52	15.45 ± 3.83	2.17 (12.32)	0.042
Left eye	16.89 ± 3.08	14.70 ± 3.49	2.19 (12.97)	0.031
Left lateral decubitus				
Right eye	17.04 ± 3.41	14.98 ± 3.77	2.06 (12.09)	0.045
Left eye	17.32 ± 3.69	15.24 ± 3.73	2.08 (12.01)	0.029
Left BBFC eye (n = 5) [†]				
Supine	18.39 ± 3.15	15.36 ± 3.02	3.03 (16.47)	0.005
Right lateral decubitus				
Right eye	17.42 ± 3.70	15.49 ± 3.22	1.93 (11.08)	0.035
Left eye	17.02 ± 4.01	15.10 ± 3.19	1.92 (11.28)	0.028
Left lateral decubitus				
Right eye	16.59 ± 4.11	14.71 ± 3.01	1.88 (11.33)	0.048
Left eye	17.22 ± 3.86	15.32 ± 3.17	1.90 (11.03)	0.033
Sitting	14.93 ± 3.17	13.73 ± 3.44	1.23 (8.36)	0.022
Mean	16.94 ± 3.18	14.80 ± 3.27	2.13 (12.63)	0.025

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

IOP = intraocular pressure; BBFC = brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination.

*Analyzed with the paired t-test; [†]Number of cases included this study; [‡]Case was defined as enrolled eye of the patients using BBFC in both eye.

고찰

14.83 ± 2.94 mmHg ($p=0.026$)로 하강하였다(Table 4). 사용 전후 안압의 변화량은 양와위, 측와위, 좌위 순으로 컸다.

Fig. 3는 BBFC 치료 전후의 안압 변화를 나타낸 그래프이다. 치료 전 일중 평균 안압은 15.32 ± 4.00 mmHg, 1개월 치료 후 평균 안압은 13.62 ± 4.22 mmHg, 3개월 치료 후 평균 안압은 13.44 ± 3.80 mmHg, 6개월 치료 후 일중 평균 안압은 13.38 ± 3.30 mmHg였다. 각 시점에서 치료 전 안압과 비교해보면, BBFC 1개월 치료 후 평균 안압의 변화는 1.70 (11.10%) mmHg였고($p<0.001$), 3개월 치료 후에는 1.88 (12.27%) mmHg ($p<0.001$), 6개월 치료 후에는 1.94 (12.65%) mmHg의 변화를 보였다($p<0.001$). 단안 치료 환자 10명에서 BBFC 치료 전 반대안의 평균 안압은 14.50 ± 3.10 mmHg였으며 치료 6개월째 14.42 ± 3.25 mmHg로 유의한 안압 감소를 보이지 않았다($p=0.185$).

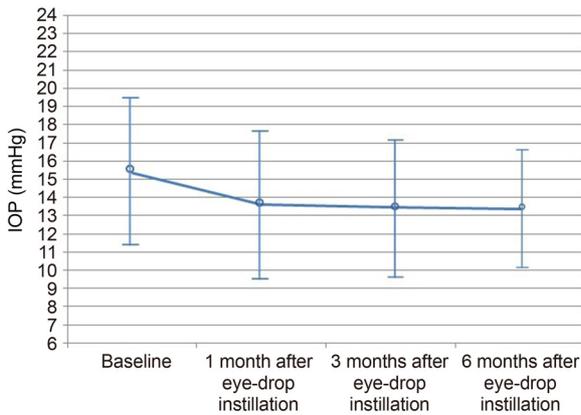


Figure 3. Intraocular pressure (IOP) change after instillation of brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination (BBFC) drug. The baseline IOP was 15.32 ± 4.00 mmHg. After use of BBFC, the mean IOP was decreased to 13.62 ± 4.22 mmHg (1 month) 13.44 ± 3.80 mmHg (3 months) and 13.38 ± 3.30 mmHg (6 months).

일반적으로 녹내장 약물 요법은 하나의 재제로 시작하지만, 지속적으로 사용 시 여러 가지 이유들에 의해 약제의 효과가 감소하게 되고, 목표 안압을 달성할 수 없게 된다.⁸ 고안압증 치료에 관한 연구에 따르면 5년 기준으로 20%의 안압 감소를 달성하기 위해 약 40% 환자에서 2가지 약물을 사용하였고, 9%에서는 3가지 이상의 약물이 필요했다고 하였다. 하지만 여러 가지 약제를 점안하게 되면 약제에 대한 부작용 이외에도 보존제에 대한 노출 증가와 점안 횟수 증가 등의 불편으로 환자가 약제 점안을 잘 하지 않는 상황이 올 수 있다.⁹ 또한 두 가지 이상의 약제를 사용할 때 나타날 수 있는 wash out 효과 등을 고려하면 많은 약제를 사용할 경우 기대만큼 좋은 효과를 보지 못할 수도 있기 때문에, 서로 다른 종류의 두 가지 약물의 고정된 조합 제제를 사용하여 약제점안 수를 줄이고자 하는 노력들이 있어 왔고, BBFC는 그러한 노력의 산물 중 하나이다.

BBFC는 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2%의 혼합제제이다. 탄산탈수효소억제제인 브린졸라미드는 섬모체상피의 탄산탈수효소(Carbonic anhydrase-II)의 비경쟁적, 가역적 억제를 통하여 중탄산이온의 생성을 감소시키게 되고, 이것은 섬모체상피를 통과하는 나트륨 및 체액을 감소시켜 방수 생성을 억제시키게 된다.¹⁰ 이러한 효과 외에도 알파2-아드레날린작용제인 브리모니딘이 함유되어 있어, 베타2-수용체에 길항하여 방수 생성을 억제하고 알파1-수용체에 길항하여 포도막공막유출을 증가시키고, 또한 알파2-수용체에 작용하여 방수 생성 및 포도막공막유출을 증가시키는 효과를 얻을 수 있다. 이렇게 BBFC는 두 가지 약제를 통하여 안압 하강의 이중 메커니즘을 갖추고 있다.¹¹

본 연구에서 보면 정상안압녹내장 환자에서 BBFC 사용 후 안압의 변화량을 비교하였을 때 유의한 안압 감소를 보였다. 모든 시간대에서 유의한 안압 하강 효과를 보여주었으며, 오전 시간에 가장 큰 안압 하강을 보여주었다. 안압

Table 4. IOP changes of dependent eye (lower position) at lateral decubitus position after BBFC instillation

Position	IOP (mmHg)		Measured IOP change (mmHg) (n, %)	<i>p</i> -value*
	At baseline	At 6 months after eye-drop instillation		
Right eye BBFC use (n = 20) [†]				
Right lateral decubitus				
Right eye	17.52 ± 3.49	15.20 ± 3.67	2.32 (13.24)	0.010
Left eye BBFC use (n = 15) [†]				
Left lateral decubitus				
Left eye	16.99 ± 3.30	14.83 ± 2.94	2.16 (12.71)	0.026

Values are presented as mean ± SD or n (%) unless otherwise indicated.

IOP = intraocular pressure; BBFC = brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination.

*Analyzed with the paired *t*-test; [†]Number of cases included this study.

의 변동성은 치료 전 3.33 ± 3.10 mmHg에서 치료 6개월째 2.35 ± 1.40 mmHg로 감소하였지만 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 아마도 대상 숫자가 적어서 나타난 결과로 생각되며 추후 대규모 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

또한 본 연구에서 각 자세별 안압은 모든 자세에서 유의한 감소를 보였으며, 그 변화량은 양와위, 측와위, 좌위 순으로 컸다. 안압은 자세나 머리 위치에 영향을 받을 수 있다고 알려져 있는데, 와위 또는 측와위를 취하게 될 경우 양와위에 비해 안압이 상승하고, 상승하는 안압의 정도는 정상인보다 정상안압녹내장 환자에서 더 크다는 연구결과가 있으며¹² 측와위 시 아래에 위치한 눈의 안압이 더 높다는 연구결과도 있었다.¹³ 이러한 안압의 변화는 자세 변화 시 두개강 내 혈압 상승으로 인한 혈류의 증가와 상공막정맥압 상승 정도의 차이의 영향¹⁴과 더불어 항상성을 유지하려는 자가 조절기전에 의한 결과로 추정되지만 아직 정확히 밝혀진 바가 없다.

브린졸라미드와 브리모니딘을 함께 사용한 군과 BBFC를 단독으로 사용한 군을 비교한 연구를 살펴보면, Shin and Jin¹⁵은 정상안압녹내장에서 브린졸라미드와 브리모니딘을 함께 사용하던 환자에서 BBFC로 교체하였을 경우 의미있는 안압의 변동을 보이지는 않았다고 하였으며, Gandolfi et al¹⁶의 연구에서도 원발성개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 브린졸라미드와 브리모니딘을 사용한 군과 BBFC를 사용한 군 사이에 안압 하강 효과에서 유의한 차이가 없다고 하였고, BBFC를 6개월 사용한 환자에서 8.5 ± 0.16 mmHg의 안압 하강 효과를 보고하였다. Realini et al¹⁷의 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 한 연구에서는 BBFC를 사용하여 $5.5-8.9$ mmHg (22.5-34.5%)의 안압 하강 효과를 보고하였고, Aung et al¹¹의 연구에서는 원발성개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 BBFC를 사용하였을 때, 26.7-36.0%의 안압 하강 효과를 보고하였다. 또한 개별 약제 간의 비교를 진행한 연구를 살펴보면, Whitson et al¹⁸의 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 브린졸라미드 또는 브리모니딘 개별 약제와의 6개월 사용 효과를 비교한 연구에서는 BBFC가 안전성과 안압 하강 효과에서 우위를 보였다고 하였다. Katz et al¹⁹의 연구에서도 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 BBFC를 3개월 사용 후 치료 전 안압에 비해 24.1-34.9%의 안압 하강 효과를 보고하였고, 브린졸라미드와 브리모니딘 단독제제에 비해서는 각각 12%와 9%의 추가 안압 하강 효과가 나타났다고 하였다.

본 연구에서는 BBFC를 6개월 사용하여 9시 안압이 평균 19.2%의 안압하강을 보였고, 일중안압은 평균 12.65%의

안압 하강 효과를 보였으며, 이러한 안압 하강의 차이는 본 연구의 경우 치료 전 평균 안압이 15.32 ± 4.00 mmHg로, 안압이 높지 않은 정상안압녹내장 환자가 대상인 것과, 한국인만을 대상으로 한 것 등이 영향을 주었을 것으로 생각된다. 일부 약제의 경우 단안에 점안하여도 양안 모두 안압의 하강을 가져올 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 단안 점안 시 전신 순환을 통하여 반대안에 영향을 준 것으로 보인다.^{20,21} 하지만 본 연구에서는 BBFC를 단안 점안 시 반대안의 안압 하강 효과는 보이지 않아 전신흡수를 통한 영향은 없을 것으로 보이지만 이에 대한 확인을 위하여 많은 수의 대상을 통한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

또한 본 연구에서 BBFC의 사용 후 알레르기성 결막염이 3명의 환자에서 발생하였고, 그 이외에는 약제를 중단할 만한 심각한 부작용은 발생하지 않았지만, 다른 연구에서는 부작용으로 충혈, 안구자극감 및 시야흐림 등의 안구적인 증상 외에도 미각장애, 입마름증, 피로함 등의 안구 외적인 부작용도 7.7%에서 발생하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 타 연구에 비하여 부작용이 적게 보고되었는데, 이는 한국인에서 부작용이 적게 나타난다고 볼 수도 있겠지만, 상대적으로 표본수가 적고 경과관찰 기간을 6개월로 한정하는 것이 영향을 미쳤을 수 있다. 우리 연구에 포함된 환자들 중 항알레르기 약제를 사용한 사람은 없었지만 후향적 연구의 특성상 인공누액의 사용을 제한하지는 못했다. 안구자극감 및 충혈 등의 안과적 부작용이 있을 시 인공 눈물의 사용이 영향을 주었을 가능성도 고려해야 한다.

본 연구의 제한점으로는 의무기록 분석을 이용한 후향적 연구로, 표본수가 적었다는 점, BBFC의 6개월 이후 장기적인 영향을 확인하지 못한 점, 기존의 다른 약제와 비교 분석하지 못한 점, 안압에 영향을 미칠 수 있는 전신적인 인자들이 고려되지 않았다는 점을 들 수 있다. 또한 BBFC의 안압 하강 효과가 적어 6개월 이상 사용하지 못하고 3명이 제외된 결과로 약제에 긍정적 결과를 보인 환자만을 대상으로 했다는 점에서 한계가 있다. 이는 사전 계획된 전향적 연구가 아닌 후향적 연구의 특성으로 실제 임상현장에서 사용되는 방법이 반영된 결과이다. 추후 무작위 맹검 전향적 연구가 필요할 것이다. 하지만 본 연구에서는 기존 연구와는 달리 정상안압녹내장 환자를 대상으로 일중 안압을 측정하여 각 시간대에서 안압 하강 효과 및 차이를 비교할 수 있었고, 자세에 따른 안압 변화를 관찰하였으며, 한국인에서 약제의 효과를 확인한 점에서 의미가 있다.

결론적으로 정상안압녹내장에서 BBFC의 단독 치료는 유의한 일중 전 시간대에서 안압 하강 효과를 보였고, 특히 아침 안압이 많은 하강을 보였으며, 자세 변화 시에도 유의한 안압 하강 효과를 보였다. 향후 더 많은 환자를 대상으

로 BBFC의 장기적인 안압 하강 효과에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, et al. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:341-9.
- 2) Quigley HA, Enger C, Katz J, et al. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-9.
- 3) 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.
- 4) Collin BH, Grabsch BE. The effect of ophthalmic preservatives on the healing rate of the rabbit corneal epithelium after keratectomy. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:215-22.
- 5) Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:308-13.
- 6) Burstein NL. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30.
- 7) Tonjum AM. Effects of benzalkonium chloride upon the corneal epithelium studied with scanning electron microscopy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53:358-66.
- 8) Boger WP 3rd. Shortterm "escape" and longterm "drift." The dissipation effects of the beta adrenergic blocking agents. *Surv Ophthalmol* 1983;28 Suppl:235-42.
- 9) Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology* 2015;122:1308-16.
- 10) Cvetkovic RS, Perry CM. Brinzolamide. *Drugs Aging* 2003;20:91-9-47.
- 11) Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, et al. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2014;121:2348-55.
- 12) Prata TS, De Moraes CG, Kanadani FN, et al. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol* 2010;55:445-53.
- 13) Kim HJ, Yi K. Comparison of intraocular pressures according to position using icare rebound tonometer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1049-55.
- 14) Ahn JH, Kil HK, Lee MV. Positional change of intraocular pressure and its relationship to ocular pulse amplitude. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:234-40.
- 15) Shin HU, Jin SW. The efficacy of brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% fixed combination in normal tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1619-24.
- 16) Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, et al. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2014;31:1213-27.
- 17) Realini T, Nguyen QH, Katz G, Dubiner H. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies. *Eye* 2013;27:841.
- 18) Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, et al. Six-month results from a phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1%+brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1053-60.
- 19) Katz G, Dubiner H, Samples J, et al. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:724-30.
- 20) King AJ, Rotchford AP. Validity of the monocular trial of intraocular pressure-lowering at different time points in patients starting topical glaucoma medication. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:742-7.
- 21) King AJ, Uppal S, Rotchford AP, et al. Monocular trial of intraocular pressure-lowering medication: a prospective study. *Ophthalmology* 2011;118:2190-5.

= 국문초록 =

한국인 정상안압녹내장에서 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2% 혼합제제의 임상 효과

목적: 한국인 정상안압녹내장 환자들을 대상으로 하여 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2% 혼합제제(brinzolamide 1%–brimonidine 0.2% fixed combination, BBFC)의 안압 하강 효과와 안정성에 대해 알아보려고 한다.

대상과 방법: 2016년 1월부터 2016년 12월까지 정상안압녹내장을 처음 진단받고 BBFC를 점안 시작한 45명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자의 녹내장안 중 단안이 연구에 포함되었다. 양안에 녹내장이 있는 경우 녹내장성 변화가 더 심한 눈이 선택되었고, 비슷한 경우에는 우안이 선택되었다. 모든 환자는 BBFC를 하루에 두 번 점안하였다. BBFC 점안 전과 6개월 점안 후, 일중 안압을 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 매 2시간 30분마다 측정하였고, 체위변동안압을 확인하였다. 연구 전반에 걸쳐 모든 부작용은 연구자에 의해 기록되고 모니터링되었다.

결과: 10명의 환자가 알레르기 반응 또는 추적관찰이 되지 못하여 제외되었고, 총 35명이 연구에 포함되었다. 평균 안압은 BBFC 점안 전 15.32 ± 4.00 mmHg, 6개월 점안 후 13.38 ± 3.30 mmHg였다($p < 0.001$). 또한 안압 변화량은 BBFC 점안 후 3.33 ± 3.10 mmHg에서 2.35 ± 1.40 mmHg로 감소를 보였으나 통계적 유의성은 없었고($p = 0.150$), 평균 체위변동안압의 차이는 16.94 ± 3.18 mmHg에서 14.80 ± 3.27 mmHg로 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p = 0.025$). 3건의 약물 알레르기 이외에 약제를 중단할 만한 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

결론: 정상안압녹내장 환자들에게 브린졸라미드 1%와 브리모니딘 0.2% 혼합제제(BBFC)는 평균 안압, 체위변동안압을 감소시키는 데 효과적이었다.

〈대한안과학회지 2018;59(6):561–568〉