

정상안압녹내장 환자에서 타플루프로스트 0.0015%와 티몰롤 0.5% 혼합제제의 효과

The Effect of a Fixed Combination of 0.0015% Tafluprost-0.5% Timolol in Normal Tension Glaucoma Patients

신대환 · 배정훈 · 김준모

Dae Hwan Shin, 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 effect of a fixed combination of 0.0015% tafluprost-0.5% timolol (Tapcom[®], Santen, Osaka, Japan) in glaucoma patients.

Methods: This study included 23 patients who were diagnosed with normal tension glaucoma and treated with a fixed combination of 0.0015% tafluprost-0.5% timolol as the first therapy. Diurnal intraocular pressure (IOP) was measured every 2 and 0.5 hours between 9:00 am and 4:30 pm. The IOP change with respect to body position (positional IOP) was measured at baseline and at 6 months after eye-drop instillations. IOP fluctuation was defined as the standard deviation of IOP measurements. Throughout the study, all side effects were recorded and monitored by the investigators.

Results: The mean reduction in IOP in the 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination-treated eyes was -3.37 ± 2.39 mmHg ($-19.70 \pm 13.97\%$) for the right eye and -3.22 ± 2.27 mmHg ($-18.81 \pm 13.28\%$) for the left eye (paired *t*-test, $p < 0.001$). The mean positional IOP measured at 4 pm at 6 months after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation showed statistically significant reduction from the mean positional IOP at baseline. There was a significant difference in the number of patients with ≤ 3 mmHg IOP variation over four time points between baseline and at 6 months in the 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination-treated eyes (McNemar test, $p < 0.001$). There was no serious adverse event causing ocular damage.

Conclusions: Use of 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination was effective and well tolerated in reducing IOP and in maintaining its effectiveness in glaucoma patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(8):752-759

Keywords: Fixed combination, Glaucoma, Tafluprost, Timolol

녹내장은 서서히 진행되는 시신경병증으로 특징적인 시

신경의 형태학적 변화와 그에 따른 시야결손의 기능적 변화를 보이는 질환이다. 전 세계적으로 비가역적이고 중요한 실명의 원인 중 하나이며, 다양한 녹내장의 위험인자들이 밝혀졌지만 가장 명확하고 중요한 위험인자는 안압이다. Normal Tension Glaucoma Study Group에서는 안압을 30% 낮추었을 때 시야결손의 진행을 감소시킨다고 보고하였고,¹ Early Manifest Glaucoma Trial에서도 안압을 25% 낮추었을 때 녹내장 진행의 빈도가 절반으로 줄고 진행 시기도 늦출 수 있었다고 보고하였으며, 안압을 1 mmHg 낮추었을

■ Received: 2018. 4. 12. ■ Revised: 2018. 5. 28.

■ Accepted: 2018. 7. 27.

■ 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.

때 진행할 위험을 10% 줄일 수 있다고 하였다.² 또한 Ocular Hypertension Treatment Study에서도 안압을 20% 낮추었을 경우 50% 환자에서 개방각녹내장으로 진행을 막을 수 있다고 보고하였다.³

녹내장에서 효과가 있다고 확인된 치료는 안압을 하강시키는 것만이 아직까지 유일하게 증명된 방법이며,³ 국소 약물치료가 안압하강을 위한 가장 일반적인 방법이다. 상승된 안압을 낮추기 위해 다양한 종류의 약물이 개발되었지만 실제 임상에서는 한 가지 약물로는 목표 안압을 달성하기 쉽지 않고 추가적인 약물의 사용이 필요한 경우가 빈번하다. Ocular Hypertension Treatment Study에 의하면 안압 조절을 위해 약물 투여를 시작한 지 5년이 경과하면 환자의 40%는 목표 안압을 유지하기 위해 두 가지 이상의 약을 사용하게 되었다고 하였고,³ Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study에서는 약물 치료군의 75%의 환자에서 2년 후 두 가지 이상의 약을 필요로 했다고 하였다.⁴ 하지만 사용하는 약물의 종류가 늘어나면 환자들은 각 약물의 점안 시간, 점안 횟수를 혼동하기 쉽고, 이에 따라 순응도가 감소할 수 있다.⁵ 이러한 불편함을 줄이기 위해서 서로 다른 두 가지 약을 하나의 용기에 혼합한 혼합제제(fixed combination drug)가 개발되어 지금까지 널리 사용되고 있다.

최근에는 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제(Tapcom[®], Santen, Osaka, Japan)가 개발되었지만 아직까지 그 효과에 대한 보고가 많지 않으며, 한국인을 대상으로 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 안압하강 효과에 대한 보고는 없었다. 또한 40세 이상의 한국인 개방각 녹내장 환자들 중 77%가 정상안압녹내장이고,⁶ 한국인 개방각 녹내장 환자의 평균 안압이 15 mmHg라고 보고되어 있지만,⁷ 지금까지의 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 효과에 대한 연구들은 주로 고안압녹내장 환자군을 대상으로 진행되었다. 이에 저자들은 한국인 녹내장의 대부분을 차지하고 있는 정상안압녹내장 환자를 대상으로 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 안압하강 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2016년 9월 1일부터 2018년 3월 30일까지 강북삼성병원 녹내장 외래에서 정상안압녹내장으로 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제(Tapcom[®])를 처방받아 6개월 이상 사용한 환자군 중 세극등현미경검사상 외안부 질환이 있거나 안과수술의 기왕력, 동반된 전신 질환이 있는 경우, 그리고 경과관찰 기간 동안 다른 안압하강제를 사용

한 경우를 제외한 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 강북삼성병원 생명윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받아 시행하였다.

모든 환자는 치료 전 안압이 골드만압평안압계로 21 mmHg 이하였고, 전방각경검사상 개방각을 보이며, 전형적인 녹내장성 시신경유두손상과 험프리스야검사상 이에 부합하는 시야결손이 관찰되고 녹내장 이외의 시신경 손상을 일으킬 만한 원인 질환은 없는 상태였다. 안압은 외래에 내원한 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으로 측정하였으며, 오후 4시 30분에 각 자세별(좌위, 양와위, 우측와위, 좌측와위) 안압을 측정하여 기록하였다. 모든 환자들에게 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 오후 9시 (\pm 1시간), 하루 1회 점안하도록 하였으며, 외래 시간 동안 한 명의 정해진 안과 의사가 우안에서 좌안 순으로 안압을 측정하였다. 자세별 안압은 I-care rebound tonometer (ICare Finland Oy, Helsinki, Finland)를 사용하여 바로 앉아서(좌위), 천장을 보고(양와위), 오른쪽 옆으로 누워서(우측와위), 왼쪽으로 옆으로 누워서(좌측와위) 측정하였고, 우안에서 좌안 순으로, 자세 변동 시 5분 경과 후에 안압을 측정하였다. 측와위 안압 측정 시에는 머리의 위치가 척추와 평행의 위치에 있도록 베개를 사용하였다. 양안을 같이 분석하는 경우 사람 수에 비해 n 수가 많은 것처럼 보여 통계 결과의 왜곡을 가져 올 수 있다고 판단하여 단안을 분석하였으며, 무작위로 선택하는 것 보다는 우안과 좌안을 나누어 모두 분석하였다. 하루 안압변동량은 최고 안압과 최저 안압의 차이로 정의하였다. Tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 처방 후 1개월, 3개월에 외래 경과관찰 하였으며, 6개월 후에는 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으로 하루 안압을 다시 반복 측정하였다.

Tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 6개월간 점안한 후 안압하강 효과를 보기 위한 연구로서, 혼합제제를 점안한 눈에서 6개월간 점안 후에 시간별(09:00, 11:30, 14:00, 16:30) 안압, 자세 변화에 따른 안압, 하루 안압변동량, 시기별 안압(점안 전, 점안 후 1개월, 3개월, 6개월)을 비교하기 위해, 먼저 시간별, 자세안압법, 시기별의 각 군에 대해 Shapiro-Wilk test상 정규분포를 추종하고, histogram에서 치우침이 없는 것을 확인 후, paired t-test를 이용하여 분석하였다. 시기별 안압 비교에 대해서는 다변량검정에서 발생할 수 있는 type I 오류가 증가할 수 있어 Bonferroni correction을 통해 보정하였다. 또한 하루 안압변동량을 3 mmHg 이하인 군과 3 mmHg 초과인 군으로 나누어 그 비율이 혼합제제 사용 6개월 후에 변화가 있는지 McNemar test를 통하여 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS ver. 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, p값이 0.05

미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

대상 기간 동안 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 처방받아 사용한 환자군 중에서 대상 기준에 적합한 환자는 23명이었다. 대상자 중 남자는 18명, 여자는 5명이었으며, 평균 연령은 57.30 ± 12.09 세였고, 23명 모두 양안에 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 사용하였다(Table 1). 혼합제제 점안안의 평균 안압은 우안 17.11 ± 2.42 mmHg, 좌안 17.12 ± 2.21 mmHg였다.

Tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 6개월간 사용 후 시간대별 안압하강 효과는 우안에서 평균 -3.37 ± 2.39 mmHg ($-19.70 \pm 13.97\%$), 오전 9시 -3.74 ± 2.68 mmHg ($-20.48 \pm 13.97\%$), 오전 11시 30분 -3.52 ± 2.37 mmHg ($-19.49 \pm 13.17\%$), 오후 2시 -3.65 ± 3.04 mmHg ($-19.68 \pm 15.25\%$), 오후 4시 30분 -2.61 ± 3.54 mmHg

($-13.13 \pm 19.70\%$), 좌안에서 평균 -3.22 ± 2.27 mmHg ($-18.81 \pm 13.28\%$), 오전 9시 -3.52 ± 3.01 mmHg ($-18.44 \pm 14.89\%$), 오전 11시 30분 -2.87 ± 2.53 mmHg ($-15.78 \pm 14.08\%$), 오후 2시 -3.52 ± 2.63 mmHg ($-19.40 \pm 13.48\%$), 오후 4시 30분 -2.74 ± 3.15 mmHg ($-14.49 \pm 17.22\%$)로 점안 전에 비해 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였다. 하루 안압변동량은 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 사용 전과 6개월간 사용 후, 우안 -0.65 ± 2.38 mmHg, 좌안 -1.00 ± 2.52 mmHg로 통계적으로 유의하지 않았다(우안 $p=0.203$, 좌안 $p=0.070$) (Table 2).

Tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 6개월간 사용한 환자군 중 치료 전과 6개월 사용 후 자세별 안압을 측정 완료한 환자는 총 14명이었으며, 자세별 안압하강 효과는 우안에서 평균 -3.39 ± 2.42 mmHg ($-18.06 \pm 12.34\%$), 좌위 -3.29 ± 2.81 mmHg ($-18.81 \pm 14.45\%$), 양와위 -3.20 ± 3.10 mmHg ($-16.14 \pm 15.96\%$), 우측와위 -3.13 ± 2.90 mmHg ($-15.51 \pm 13.92\%$), 좌측와위 -3.87 ± 3.11 mmHg ($-20.63 \pm 15.08\%$), 좌안에서 평균 -3.47 ± 2.56 mmHg ($-17.85 \pm 12.36\%$), 좌위 -3.77 ± 2.48 mmHg ($-21.20 \pm 12.24\%$), 양와위 -3.05 ± 3.27 mmHg ($-15.26 \pm 17.11\%$), 우측와위 -3.88 ± 3.11 mmHg ($-21.10 \pm 14.50\%$), 좌측와위 -2.92 ± 3.32 mmHg ($-14.74 \pm 14.30\%$)로 점안 전에 비해 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Table 3).

안압변동량을 3 mmHg 기준으로 분석하였을 때 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 점안안(46안)은 처음에 안압변동량이 3 mmHg 이하는 22안, 3 mmHg 초과

Table 1. Profile and demographics of the patients (n = 23)

Number of final patients used TTFC	Value
Mean age (years)	57.30 ± 12.09
Sex (male:female) (n, %)	18 (78.26):5 (21.74)
DM (n, %)	4 (17.39)
HTN (n, %)	8 (34.78)

Values are presented as mean \pm standard deviation or n (%) unless otherwise indicated.

TTFC = tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% fixed combination; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension.

Table 2. Intraocular pressure (IOP) changes at 6 months after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation from baseline

Diurnal IOP	IOP (mmHg)		Measured IOP change (mmHg)	<i>p</i> -value *
	At baseline	At 6 months after eye-drop instillation		
Right eye (n = 23)				
9:00 am	17.65 ± 2.53	13.91 ± 2.64	3.74 (20.48%)	<0.001
11:30 am	17.39 ± 2.92	13.87 ± 2.65	3.52 (19.49%)	<0.001
2:00 pm	17.09 ± 2.73	13.43 ± 1.80	3.65 (19.68%)	<0.001
4:30 pm	16.30 ± 3.02	13.70 ± 1.79	2.61 (13.13%)	0.002
Mean	17.11 ± 2.42	13.74 ± 1.89	3.37 (19.70%)	<0.001
IOP fluctuation (Highest IOP-Lowest IOP)	3.30 ± 1.79	2.65 ± 1.47	-	0.203
Left eye (n = 23)				
9:00 am	17.83 ± 2.50	14.30 ± 2.05	3.52 (18.44%)	<0.001
11:30 am	17.04 ± 2.75	14.17 ± 2.29	2.87 (15.78%)	<0.001
2:00 pm	17.13 ± 2.28	13.61 ± 1.70	3.52 (19.40%)	<0.001
4:30 pm	16.48 ± 2.97	13.74 ± 2.00	2.74 (14.49%)	<0.001
Mean	17.12 ± 2.21	13.90 ± 1.73	3.22 (18.81%)	<0.001
IOP fluctuation (Highest IOP-Lowest IOP)	3.39 ± 1.78	2.39 ± 1.50	-	0.070

Values are presented as mean \pm standard deviation or n (%) unless otherwise indicated.

% = percentage changes from baseline.

*Analyzed with the paired t-test.

는 24안이었으며, 6개월 후 3 mmHg 이하는 39안, 3 mmHg 초과는 7안으로 통계적으로 유의하게 변동폭이 감소하였다 (McNemar test, $p < 0.001$) (Table 4). 또한 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 점안 전, 점안 후, 1개월, 3개월, 6개월 모두 경과관찰이 완료된 15명의 환자군을 대상으로 시기별 안압 효과를 분석했을 때, 점안 전과 비교하여 점안 후 1개월에서 6개월까지 모두 통계적으로 유의한 안압감소가 있었지만 (paired t -test, bonferroni corrected, $p \leq 0.001$), 1개월에서 3개월, 3개월에서 6개월 사이에서의 유의한 안압감소는 없었다 (Table 5, Fig. 1).

본 연구에서 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 사용한 23명의 환자 중 총 4명(17.39%)의 환자에서 부작용을 호소하였고, 이 중 작열감은 1명(4.35%), 소양감은 1명(4.35%), 충혈은 2명(8.70%)이며, 이외의 다른 부작용은 나타나지 않았다 (Table 6). 부작용으로 인해 혼합제제 사용을 중단한 경우는 없었다.

고 찰

본 연구 결과 6개월간 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5%

혼합제제 사용 후, 평균 효과는 우안 -3.37 ± 2.39 mmHg ($-19.70 \pm 13.97\%$), 좌안 -3.22 ± 2.27 mmHg ($-18.81 \pm 13.28\%$)로 통계적으로 유의한 안압감소가 있었으며, 모든 시간대와 모든 자세 변화 시에 유의한 안압하강 효과를 보였다. Pfeiffer et al⁸은 개방각녹내장이나 고안압증 환자에서 3개월간 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 사용 후 안압하강 효과가 $-8.55 \sim -8.61$ mmHg ($-32 \sim -33\%$)로 단독제제인 timolol의 -7.35 mmHg (-28%)와 tafluprost의 -7.23 mmHg (-28%)보다 더 높다고 보고하였으며, Holló et al⁹의 연구에서는 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 안압하강 효과가 $-7.3 \sim -9.1$ mmHg ($-29.6 \sim -34.6\%$)로, 본 연구의 결과보다 더 많은 안압하강을 보였다. Latanoprost 0.005%에 대한 선행 연구들에서, 정상안압녹내장 환자군을 대상으로 한 Ang et al¹⁰의 연구에서는 latanoprost 0.005% 점안 후 6개월 후 평균 안압하강 효과가 -2.8 mmHg로 보고하였고, 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 한 Camras¹¹의 연구에서는 latanoprost 0.005% 점안 후 6개월 후 평균 안압하강 효과를 -6.7 mmHg로 보고하여, 정상안압녹내장에서 latanoprost 0.005%로 인한 안압의 하강 정도가 더 낮은 것

Table 3. Positional intraocular pressure (IOP) changes at 6 months after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation from baseline (at 4:30 pm)

Position	IOP (mmHg)		Measured IOP change (mmHg)	p -value*
	At baseline	At 6 months after eye-drop instillation		
Right eye (n = 14)				
Sitting	16.75 ± 1.40	13.36 ± 1.78	3.29 (18.81%)	0.001
Supine	18.64 ± 2.06	15.14 ± 2.45	3.20 (16.14%)	0.002
Right decubitus	19.41 ± 2.16	15.86 ± 2.74	3.13 (15.51%)	0.001
Left decubitus	17.91 ± 2.22	13.79 ± 1.76	3.87 (20.63%)	<0.001
Mean	18.18 ± 2.29	14.54 ± 2.39	3.39 (18.06%)	<0.001
Left eye (n = 14)				
Sitting	17.06 ± 2.22	13.36 ± 1.60	3.77 (21.20%)	<0.001
Supine	18.50 ± 2.52	15.43 ± 2.68	3.05 (15.26%)	0.004
Right decubitus	17.88 ± 2.34	13.93 ± 2.06	3.88 (21.10%)	<0.001
Left decubitus	19.44 ± 2.44	16.29 ± 2.16	2.92 (14.74%)	0.006
Mean	18.22 ± 2.49	14.75 ± 2.41	3.47 (17.85%)	<0.001

Values are presented as mean \pm standard deviation or n (%) unless otherwise indicated.

% = percentage changes from baseline.

* Analyzed with the paired t -test.

Table 4. Intraocular pressure (IOP) fluctuation change after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation from baseline to month 6

Instilled eye (n = 46)	Baseline (n)	Month 6 (n)	p -value
IOP fluctuation			<0.001*
≤ 3 mmHg	24	39	
> 3 mmHg	22	7	

* Analyzed with McNemar test.

으로 보이는데, 본 연구에서도 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 한 이전 연구들과 다르게, 정상안압녹내장 환자가 대상이었기 때문에 안압하강 효과에 차이가 있는 것으로 보인다.

본 연구에서 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 저녁 시간(오후 9 ± 1시)에 점안하도록 하였는데, Konstas et al^{12,13}의 보고에 따르면, prostaglandin과 timolol 혼합제제를 저녁 시간에 점안한 군이 오전 시간에 점안한 군에 비해 하루 안압의 평균 하강 효과가 더 크며, 더 작은 안압변동량을 보인다고 보고하였다. 또한 Pfeiffer et al⁸의 연구는 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 점안이 오전

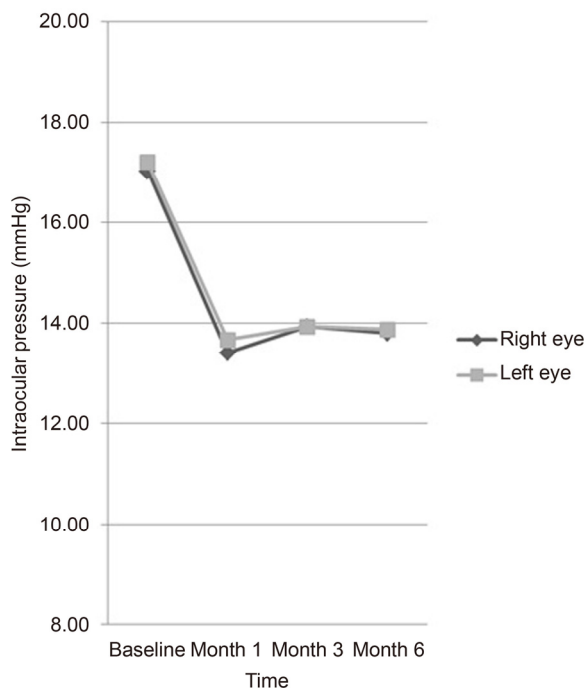


Figure 1. Mean intraocular pressure changes after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation according to the time interval from baseline to month 6. The mean intraocular pressure at 1, 3, 6 months after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation showed statistically significant reduction from the mean intraocular pressure at baseline.

시간(오전 8시)으로 본 연구와 차이가 있었지만, 하루 중 안압하강 효과를 보면 본 연구에서는 오전 9시에 우안 3.74 ± 2.68 mmHg, 좌안 3.52 ± 3.01 mmHg로 평균 안압하강 효과가 가장 크며($p < 0.001$), Pfeiffer et al⁸의 연구에서도 오전 8시에서 평균 안압하강 효과가 가장 크다고 보고하여, tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 점안시간에 관계없이 오전 8시와 오전 9시 사이에서 평균 안압하강 효과가 가장 클 것으로 생각되며, 그 외 유의한 경향성을 보이는 결과들은 관찰되지 않았다.

안압은 자세나 머리 위치에 영향을 받을 수 있다고 알려져 있는데, Prata et al¹⁴의 연구에 의하면 와위 또는 측와위를 취하게 될 경우 양와위에 비해 안압이 상승하고, 상승하는 안압의 정도는 정상인보다 정상안압녹내장 환자에서 더 크다고 발표하였으며, 측와위 시 아래에 위치한 눈의 안압이 더 높다는 연구 결과도 있었다.¹⁵ 이러한 안압의 변화는 자세 변화 시 두개강 내 혈압상승으로 인한 혈류의 증가와 상공막정맥압 상승 정도의 차이의 영향과 더불어 항상성을 유지하려는 자가 조절기전에 의한 결과로 추정되지만 아직 정확히 밝혀진 바가 없다.¹⁶ 본 연구에서 각 자세별 안압은 모두 유의한 감소를 보였는데, 특정 자세에서의 유의한 안압하강 효과의 차이는 보이지 않아, tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제가 자세와 관계없이 유효한 안압하강 효과를 가진다고 생각된다.

Varma et al¹⁷은 latanoprost와 timolol 혼합제제의 하루 안압을 3회(오전 8시, 오전 10시, 오후 4시) 측정 후, 하루 안압변동량에 대해 분석한 결과, 6 mmHg 이하의 안압변동

Table 6. Frequency and incidence of patients with adverse drug reactions

Patients with adverse drug reactions*	Value
Pruritis	1 (4.35)
Burning sensation	1 (4.35)
Ocular hyperemia	2 (8.70)
Total	4 (17.39)

Values are presented as n (%).

*'Adverse drug reaction' means 'treatment-related adverse event'.

Table 5. Mean intraocular pressure (IOP) changes after 0.0015% tafluprost-0.5% timolol fixed combination instillation according to the time interval from baseline to month 6

	Baseline-Month 1	Month 1-Month 3	Month 3-Month 6	Month 1-Month 6
Right eye (n = 15)	-3.62 ± 0.85	0.53 ± 0.67	-0.13 ± 0.67	0.40 ± 0.41
p-value*	0.001*	0.438	0.846	0.341
Left eye (n = 15)	-3.53 ± 0.80	0.27 ± 0.42	-0.06 ± 0.53	0.20 ± 0.49
p-value*	0.001*	0.535	0.906	0.683

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

*Analyzed with the paired t-test, Bonferroni corrected.

량 비율이 유의하게 증가하였다고 발표하였다. 본 연구에서는 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 점안한 눈에서 6개월 후 안압의 하루변동량에 대해 점안 전과 비교하여 paired *t*-test를 통해 분석했을 때 유의한 차이를 보이지 않았지만(우안 $p=0.203$ 좌안 $p=0.070$), 3 mmHg 이하의 안압변동량을 보이는 환자의 비율은 통계적으로 유의하게 증가하였다($p<0.001$). 이때 골드만안압계의 측정 안압의 오차범위가 1-2 mmHg로 보고되고 있어¹⁸ 2 mmHg 이하의 변화는 오차 범위로 인한 해석의 혼란을 가져올 수 있고, 기존의 연구 결과에서 보면, Spaeth et al¹⁹은 brimonidin과 timolol 혼합제제의 하루 안압변동량의 효과를 2 mmHg와 3 mmHg를 기준으로 분석하였으며, 안압변동량이 3 mmHg 이상에서 유의한 녹내장성 시야변화의 악화가 발생한다고 보고하는 등 3 mmHg를 분석의 기준으로 사용하고 있어,²⁰ 본 연구에서도 안압변동량의 분석 기준을 3 mmHg로 설정하였다. 본 연구는 정상안압녹내장 환자를 대상으로 하고 있어, 추후 한국인을 대상으로 한 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 고안압군에서의 하루 안압변동량에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

시기별 안압하강 효과를 살펴보면 Pfeiffer et al⁸과 Holló et al⁹은 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 점안 후 2주 동안 안압하강 효과가 가장 크게 나타난 것으로 보고하였다. 또한 Nakano et al²¹은 tafluprost 0.0015% 사용 시 안압하강이 늦게 나타나는 late responder에 대해 보고한 바 있다. 이러한 보고를 고려하여 본 연구에서는 시간경과에 따른 안압하강 정도를 분석하였는데, tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 점안 후 1개월 동안 유의한 안압하강 효과가 가장 크게 나타났지만, 1개월 이후에는 유의한 추가 안압 변화가 관찰되지 않아 혼합제제가 점안 초기인 2주에서 1개월 사이에 안압하강 효과가 가장 크며, 그 이후에도 감소된 안압을 안정적으로 유지시키는 것으로 생각된다. 향후 6개월 이후에도 지속적으로 안압하강 효과가 유지되는지에 대한 장기적인 추적관찰 및 다른 녹내장 약제들과의 비교연구가 필요할 것으로 생각된다.

Zimmerman and Kaufman²²이 베타차단제를 단안에 점안 후 점안하지 않은 반대쪽 눈에도 안압을 떨어뜨리는 효과가 나타난다는 사실을 보고한 이후 베타차단제의 비점안안 안압하강 효과에 대한 많은 연구들이 보고되었다.²³⁻²⁶ 대표적으로 Ocular Hypertension Treatment Study 환자들을 대상으로 한 Piltz et al²⁷의 연구에 의하면 베타차단제 점안은 평균 -5.9 ± 3.4 mmHg ($-22 \pm 12\%$), 비점안안은 평균 -1.5 ± 3.0 mmHg ($-5.8 \pm 12\%$)로 통계적으로 유의한 안압하강 효과를 보였다. 본 연구에서는 양안 모두 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 사용한 환자군을 대상

으로 하였기 때문에, 향후 단안에만 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 사용한 대상자들을 추가적으로 모집하여 연구가 이뤄져야 할 것으로 생각된다.

Holló et al⁹은 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제의 가장 흔한 부작용으로 충혈(6.47%), 이물감(1.99%), 안구통(1.99%), 소양감(1.49) 등을 보고하였고, Takagi et al²⁸은 혼합제제의 부작용으로 충혈(1.14%), 안검염(0.91%), 점상각막염(0.46%)을 보고하였다. 본 연구에서도 충혈이 2명(8.70%)으로 가장 흔한 부작용으로 나타나고 있어, tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제 사용 전 안구 충혈 발생에 대해 충분한 설명이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 의무기록 분석을 이용한 후향적 연구로, 대상자 수가 23명으로 적고, 정상안압녹내장 환자만을 대상으로 하였으며, 점안 전과 6개월 후에 측정한 하루 안압을 24시간 동안 측정한 것이 아니라 외래 방문시간에만 2시간 30분마다 4회만 측정하였다는 점이다. 따라서 본 연구의 제한점을 보완한 대규모의 장기적, 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 결론적으로 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제는 정상안압녹내장 환자에서 안압을 효과적으로 하강시키고, 안정적으로 유지시키는 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology* 1992;99:1468-70.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
- Bron A, Baudouin C, Denis P, et al. Satisfaction and compliance of ocular hypertensive and glaucoma patients topically treated with a combination therapy. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:659-65.
- 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.
- Kim KE, Kim MJ, Park KH, et al. Prevalence, awareness, and risk factors of primary open-angle glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology* 2016;123:532-41.
- Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K, et al. A 6-month study compar-

- ing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther* 2014;31: 1228-46.
- 9) Holló G, Hommer A, Antón López A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:468-75.
- 10) Ang A, Reddy MA, Shepstone L, Broadway DC. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:630-4.
- 11) Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996;103:138-47.
- 12) Konstas AG, Tsironi S, Vakalis AN, et al. Intraocular pressure control over 24 h using travoprost and timolol fixed combination administered in the morning or evening in primary open-angle glaucoma and exfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2009;87:71-6.
- 13) Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D, et al. Twentyfour-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010;94:209-13.
- 14) 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.
- 15) Kim HJ, Yi K. Comparison of intraocular pressures according to position using icare rebound tonometer. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1049-55.
- 16) 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.
- 17) Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:80-4.
- 18) McCafferty S, Lim G, Duncan W, et al. Goldmann tonometer error correcting prism: clinical evaluation. *Clin Ophthalmol* 2017;11:835-40.
- 19) Spaeth G, Bernstein P, Caprioli J, Schiffman RM. Control of intraocular pressure and fluctuation with fixed-combination brimonidine-timolol versus brimonidine or timolol monotherapy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:93-9.
- 20) Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-35.
- 21) Nakano T, Yoshikawa K, Kimura T, et al. Efficacy and safety of tafluprost in normal-tension glaucoma with intraocular pressure of 16 mmHg or less. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55:605-13.
- 22) Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:601-4.
- 23) Drance SM. The uniocular therapeutic trial in the management of elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 1980;25:203-5.
- 24) Kwitko GM, Shin DH, Ahn BH, Hong YJ. Bilateral effects of long-term monocular timolol therapy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:591-4.
- 25) The Glaucoma Laser Trial: 4. Contralateral effects of timolol on the intraocular pressure of eyes treated with ALT. GLT Research Group. *Ophthalmic Surg* 1991;22:324-9.
- 26) Martin XD, Rabineau PA. Intraocular pressure effects of timolol after unilateral instillation. *Ophthalmology* 1988;95:1620-3.
- 27) Piltz J, Gross R, Shin DH, et al. Contralateral effect of topical beta-adrenergic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2000;130:441-53.
- 28) Takagi Y, Osaki H, Yamashita T, Kai Y. Prospective observational post-marketing study of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% combination ophthalmic solution for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety. *Ophthalmol Ther* 2016;5:191-206.

= 국문초록 =

정상안압녹내장 환자에서 타플루프로스트 0.0015%와 티몰롤 0.5% 혼합제제의 효과

목적: 정상안압녹내장 환자에서 tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제(Tapcom[®], Santen, Osaka, Japan)의 안압하강 효과에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: Tafluprost 0.0015%와 timolol 0.5% 혼합제제를 사용하고 있는 정상안압녹내장 환자 23명을 대상으로 혼합제제를 사용하기 전 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으로 하루 안압을 측정하고, 오후 4시 30분에 자세별 안압을 측정하였으며, 혼합제제를 6개월간 사용한 후 하루 안압 및 자세별 안압을 다시 측정하여 안압하강 효과에 대해 분석하였다.

결과: 6개월간 tafluprost 0.0015%-timolol 0.5% 혼합제제 점안 후 안압하강 효과는 우안 -3.37 ± 2.39 mmHg ($-19.70 \pm 13.97\%$), 좌안 -3.22 ± 2.27 mmHg ($-18.81 \pm 13.28\%$)로 통계적으로 유의한 감소를 보였으며, 오후 4시 30분에 측정한 자세별 안압에서 치료 전과 비교하여 양안 모두 통계적으로 유의한 하강을 보였다. 점안안에서 하루 안압의 변동 양상은 변동량이 3 mmHg 이하인 군의 비율이 6개월간 혼합제제 점안 후 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 안압하강 효과는 혼합제제 점안 후 처음 1개월 동안 가장 크게 나타났고, 안과적 손상을 유발할 만한 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

결론: 녹내장 환자에서 tafluprost 0.0015%-timolol 0.5% 혼합제제는 안전하며 안압을 하강시키고, 안정적으로 유지시키는 데 효과적이다.

〈대한안과학회지 2018;59(8):752-759〉
