

정상안압녹내장에서 브린졸라미드 1%와 티몰롤 0.5% 혼합제제의 효과

The Effect of Fixed Combination of Brinzolamide 1% and Timolol 0.5% in Normal-Tension Glaucoma

박한석 · 최철영 · 배정훈 · 김준모

Han Seok Park, MD, Chul Young Choi, MD, Jeong Hun Bae, MD, Joon Mo Kim, MD

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실

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

Purpose: We conducted a study to evaluate the effects of brinzolamide/timolol fixed combination (BTFC) in normal-tension glaucoma (NTG) patients.

Methods: We reviewed the records of 33 normal-tension glaucoma patients treated with BTFC in the unilateral eye. We measured intraocular pressure (IOP) every 2 and 1/2 hours between 09:00 am and 04:30 pm. After using BTFC at 8:00 am and 8:00 pm for 6 months, we measured the IOP at the same time period. We analyzed and compared the IOP of eyes treated with BTFC and contralateral eyes.

Results: The mean reduction in IOP was -2.85 ± 1.43 mm Hg ($-18.36 \pm 8.58\%$) in the eyes treated with BTFC and -2.21 ± 1.73 mm Hg ($-13.90 \pm 10.66\%$) in the contralateral eyes. The IOP lowering effect was greater in the eyes treated with BTFC than in the contralateral eyes. After 6 months of BTFC instillation, the changes in IOP measurements were the lowest at 11:30 am and increased at each time point afterwards. The greatest reduction in IOP was observed at 1 month; however, significant IOP reduction was observed at 3 and 6 months in both BTFC and contralateral eyes. There was no serious adverse event causing ocular damage.

Conclusions: BTFC provided a significant IOP reduction in both BTFC and contralateral eyes in NTG patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(7):1056-1063

Key Words: Brinzolamide, Fixed combination, Intraocular pressure, Normal-tension glaucoma, Timolol

녹내장은 서서히 진행되는 시신경병증으로 특징적인 시신경의 형태학적 변화와 그에 따른 시야결손의 기능적 변화를 보이는 질환이다. 전 세계적으로 비가역적이고 중요

한 실명의 원인 중 하나이며, 다양한 녹내장의 위험인자들이 밝혀졌지만 가장 명확하고 중요한 위험인자는 안압이다. 정상안압녹내장 환자들을 대상으로 한 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 진행시기도 늦출 수 있으며, 안압을 1 mmHg 낮추면 진행 위험을 10% 줄일 수 있다고 보고하였다.² 또한 녹내장성 손상이 없는 고안압증 환자들을 대상으로 한 Ocular Hypertension Treatment Study에서도 안압을 20% 낮추었을 경우 50% 환자에서 개방각녹내장으로 진행을 막을 수 있다고 보고하였다.³

■ Received: 2013. 12. 23. ■ Revised: 2014. 4. 16.

■ Accepted: 2014. 6. 24.

■ Address reprint requests to **Joon Mo Kim, MD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: kjoonmol@gmail.com

* This study was presented as an e-poster at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

© 2014 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.

안압은 항상 일정하게 유지되는 것이 아니라 하루 변동 을 보이는 것으로 알려졌다.^{4,8} 그러므로 동일한 눈에서도 시간대에 따라 다르게 안압이 측정될 수 있으며 이는 녹내 장의 치료 효과나 예후 판단을 어렵게 한다. 따라서 다양한 시간대에 안압을 측정하는 것이 환자의 안압 상태를 더 정 확하게 대표할 수 있다고 볼 수 있다.

녹내장에서 효과가 있다고 확인된 치료는 안압을 하강시 키는 것만이 아직까지 유일하게 증명된 방법이며,³ 국소 약 물치료가 안압 하강을 위한 가장 일반적인 방법이다. 상승 된 안압하강을 위해 다양한 종류의 안약이 개발되었지만 실제 임상에서는 한 가지 약물로는 목표 안압을 달성하기 쉽지 않고 추가적인 약물의 사용이 필요한 경우가 빈번하 다. Ocular Hypertension Treatment Study에 의하면 안압 조 절을 위해 약물투여를 시작한 지 5년이 경과하면 환자의 40%는 목표안압을 유지하기 위해 두 가지 이상의 약을 사 용하게 되었다고 하였고,³ Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study에서는 약물치료군의 75%의 환자에서 2년 후 두 가지 이상의 약을 필요로 했다고 하였다.⁹ 사용하는 약물의 종류가 늘어나면 환자들은 각 약물의 점안 시간, 점 안 횟수를 혼동하기 쉽고, 이에 따라 순응도가 감소할 수 있다.¹⁰ 이러한 불편함을 줄이기 위해서 서로 다른 두 가지 약을 하나의 용기에 혼합한 혼합제제가 개발되어 지금까지 널리 사용되고 있다. 최근에는 brinzolamide 1%와 timolol 0.5% 혼합제제(Elazop[®], Alcon, USA)가 개발되어 사용되고 있으며, 안압 하강 효과에 대한 많은 연구들이 보고되었지만, 정상안압녹내장과 한국인을 대상으로 한 보고는 없었 다. 또한, 비점안안에서 안압 하강 효과에 대한 보고도 없 었다.

이에 저자들은 한국인을 대상으로 정상안압녹내장에서 brinzolamide/timolol 혼합제제를 6개월간 단안에만 점안한 후 안압 하강 효과에 대해 알아보고 점안안과 비점안안을 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2012년 11월 29일부터 2014년 4월 7일까지 강 북삼성병원 녹내장 외래에서 정상안압녹내장으로 진단받 은 후 brinzolamide/timolol 혼합제제를 처방 받아 단안에만 사용한 환자의 의무기록을 후향적으로 모두 조사하였다. 이 중에서 외래 추적관찰이 6개월 이상이면서 시간대별 안 압을 혼합제제 사용 전과 6개월간 사용 후 2차례 측정된 환 자를 대상으로 하였으며, 백내장 수술 등 안과 수술의 기왕 력이 있거나 정상안압녹내장 이외에 안압에 영향을 미칠 수 있는 안과적 질환이 있는 경우는 제외하였다. 대상자 모

두에서 고혈압과 당뇨를 포함한 전신 질환에 대하여 자세 한 병력청취를 하였고, 현성굴절검사를 시행하여 구면렌즈 대응치(spherical equivalent)로 변환하여 굴절 상태를 검사 하였다. 또한 모든 환자의 안축장은 IOL master[®] (Carl Zeiss, Jena, Germany)를 이용하여 측정하였으며, 중심각막 두께는 초음파각막두께검사계(Axis II PR[®]; Quantel Medical, Bozeman, Montana, USA)를 이용하여 측정하였다. 당뇨나 고혈압을 제외한 내과적 질환이 있는 경우와 경과관찰기간 동안 다른 안압하강제를 사용한 경우 모두 제외하였다. 본 연구는 강북삼성병원 생명윤리심의위원회(IRB)의 승인을 받아 시행하였다.

정상안압녹내장의 진단을 위해 전안부 검사, 골드만압평 안압계(Goldmann applanation tonometry)를 이용한 안압 측정, 전방각 검사(angle evaluation), 시신경유두입체촬영(disc stereo photograph), 망막신경섬유층촬영(retinal nerve fiber layer photograph), Humphrey field analyzer (HFA)를 이용 한 시야 검사를 시행하였다. 정상안압녹내장의 진단은 녹 내장성 시신경손상과 시야결손이 있으며 안압이 21 mmHg 이하이고 전방각은 개방되어 있으며 시야결손의 원인이 될 만한 안질환이나 전신질환이 없는 경우로 정의하였다.

안압은 외래에 내원한 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으로 측정하였으며, proparacaine 0.5%로 점안마취하고 누액을 형광염색제로 염색한 후 Goldmann 압평안압계로 3회 연속 측정하여 평균값을 측정치로 기록 하였다. 모든 환자들에게 brinzolamide/timolol 혼합제제를 오전 8시(±1시간)와 오후 8시(±1시간), 하루 2회 점안하도 록 하였으며, 외래 시간 동안 한 명의 정해진 안과 의사가 우안에서 좌안 순으로 안압을 측정하였다. 하루 안압변동 량은 최고 안압과 최저 안압의 차이로 정의하였다. 혼합제 제 처방 후 1개월, 3개월에도 외래 경과관찰하였으며, 6개 월 후 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으 로 동일한 시간에 안압을 다시 측정하였다.

본 연구는 실제 임상 상황에서 brinzolamide/timolol 혼합 제제를 6개월간 단안 점안한 환자를 대상으로 안압 하강 효과를 보기 위한 연구로서, 점안안과 비점안안에서 평균 안압과 시간대별 안압, 그리고 최고 안압, 최저 안압, 안압 변동량을 대응표본 T검정(paired t-test)을 이용하여 비교 분 석하였다. 또한 점안안과 비점안안 사이의 상관관계를 알 아보기 위해 선형회귀분석(linear regression analysis)을 이 용하였으며, 혼합제제 점안 후 시간에 따른 안압의 변동 양 상에 차이가 있는지 알아보기 위해 반복측정 분산분석 (repeated measure ANOVA)을 이용하였다. 통계학적 분석 은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로

판단하였다.

결 과

대상 기간 동안 brinzolamide/timolol 혼합제제를 처방받아 6개월간 단안에 사용한 정상안압녹내장 환자는 33명이였다. 남자가 21명, 여자가 12명이였으며, 평균 연령은 49.41 ± 10.76 세(30-68세)이였다. 고혈압과 당뇨로 진단받은 경우가 각각 6명과 5명이였고, 구면렌즈대응치는 혼합제제 점안안에서 평균 $-3.08 \pm 3.30D$, 비점안안에서 $-3.27 \pm 3.30D$, 최대교정시력은 점안안에서 평균 0.97 ± 0.07 , 비점안안에서 0.96 ± 0.09 , 안축장은 점안안에서 평균 25.23 ± 1.74 mm, 비점안안에서 25.29 ± 1.77 mm, 중심각막두께는 점안안에서 평균 $535.82 \pm 30.52 \mu\text{m}$, 비점안안에서 $537.58 \pm 27.90 \mu\text{m}$, 안압은 점안안에서 평균 15.33 ± 2.22 mmHg, 비점안안에서 15.23 ± 2.33 mmHg이였으며, 양안의 유의한 차이는 없었다.

혼합제제를 6개월간 점안 후 전체 대상 환자의 점안안과 비점안안의 안압을 Table 1에 정리하였다. 점안안과 비점안안에서 모두 6개월 후 평균 안압과 각 시간대별 안압은 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 하루 안압 중 최고 안압과 최저 안압도 모두 유의하게 감소하였다. 하루 안압변동량은 통계적으로 유의한 변화는 없었다. 혼합제제 점안안과 비점안안을 비교해보았을 때 안압 하강 효과는 점안안에서 더 크게 나타났다.

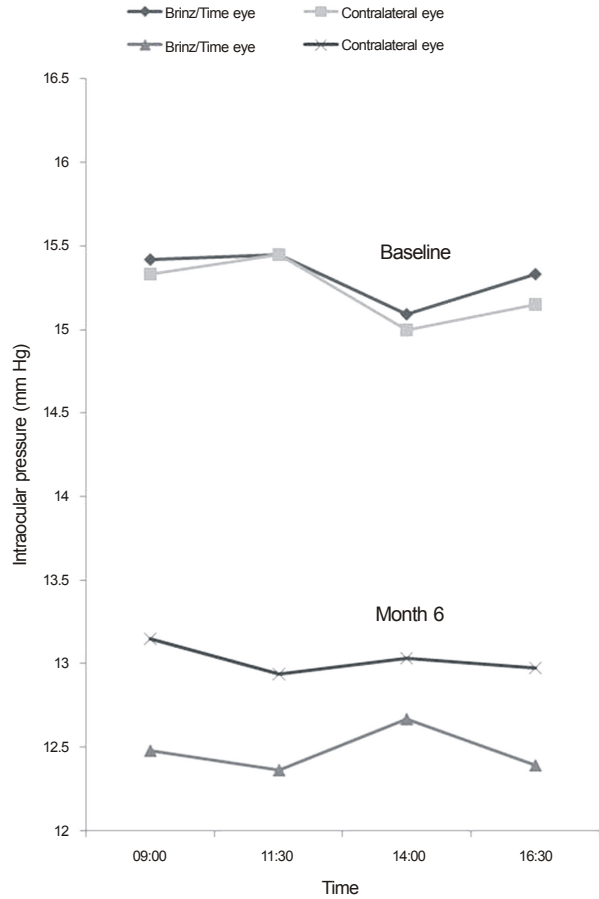


Figure 1. Diurnal intraocular pressure of Brinz/Tim eye and contralateral eye at baseline and month 6. Brinz/Tim = brinzolamide 1% + timolol 0.5% eye drops.

Table 1. Mean baseline and month 6 IOP (mm Hg) in Brinz/Tim and contralateral eye

	Baseline	Month 6	Difference (%)	p-value*
Brinz/Tim eye				
Mean IOP	15.33 ± 2.22	12.48 ± 2.03	-2.85 ± 1.43 (-18.36 ± 8.58%)	<0.001
09:00 hour	15.42 ± 2.62	12.48 ± 2.64	-2.94 ± 1.95 (-18.66 ± 12.51%)	<0.001
11:30 hour	15.45 ± 2.15	12.36 ± 2.30	-3.09 ± 1.96 (-19.77 ± 11.67%)	<0.001
14:00 hour	15.09 ± 2.30	12.67 ± 2.15	-2.42 ± 1.68 (-15.69 ± 10.60%)	<0.001
16:30 hour	15.33 ± 2.27	12.39 ± 1.82	-2.94 ± 1.70 (-18.62 ± 9.16%)	<0.001
IOP maximum	16.21 ± 2.37	13.55 ± 2.36	-2.67 ± 1.71 (-16.22 ± 10.08%)	<0.001
IOP minimum	14.61 ± 2.41	11.52 ± 1.97	-3.09 ± 1.77 (-20.48 ± 10.82%)	<0.001
IOP fluctuation	1.61 ± 1.00	2.03 ± 1.13	+0.42 ± 1.42 (+48.44 ± 100.27%)	0.095
Contralateral eye				
Mean IOP	15.23 ± 2.33	13.02 ± 2.05	-2.21 ± 1.73 (-13.90 ± 10.66%)	<0.001
09:00 hour	15.33 ± 2.83	13.15 ± 2.64	-2.18 ± 2.40 (-13.03 ± 15.75%)	<0.001
11:30 hour	15.45 ± 2.54	12.94 ± 2.41	-2.52 ± 2.33 (-15.42 ± 13.93%)	<0.001
14:00 hour	15.00 ± 2.40	13.03 ± 1.96	-1.97 ± 1.99 (-12.19 ± 12.40%)	<0.001
16:30 hour	15.15 ± 2.12	12.97 ± 1.94	-2.18 ± 1.72 (-13.87 ± 10.48%)	<0.001
IOP maximum	16.18 ± 2.44	14.12 ± 2.34	-2.06 ± 1.73 (-12.35 ± 10.22%)	<0.001
IOP minimum	14.36 ± 2.46	12.09 ± 2.08	-2.27 ± 2.28 (-14.52 ± 14.93%)	<0.001
IOP fluctuation	1.82 ± 1.31	2.03 ± 1.16	+0.21 ± 2.01 (+35.52 ± 114.40%)	0.549

Values are presented as mean ± SD.

IOP = intraocular pressure; Brinz/Tim = brinzolamide 1% + timolol 0.5% eye drops.

*Paired t-test.

혼합제제 점안 전 양안의 평균 안압 차이는 0.09 ± 0.56 mmHg이었지만 통계적 유의성은 없었다($p=0.872$). 6개월간 단안 점안 후 양안의 차이는 0.55 ± 0.50 mmHg로 증가하였지만 통계적 유의성은 없었고($p=0.282$), 각 시간대별 안압에서도 유의한 차이는 없었다.

양안의 하루 안압 변동의 양상을 비교하였을 때 혼합제제를 사용하기 전 점안안과 비점안안 모두 오전 11시 30분에 가장 높고 오후 2시에 가장 낮은 양상을 보였다(Fig. 1).

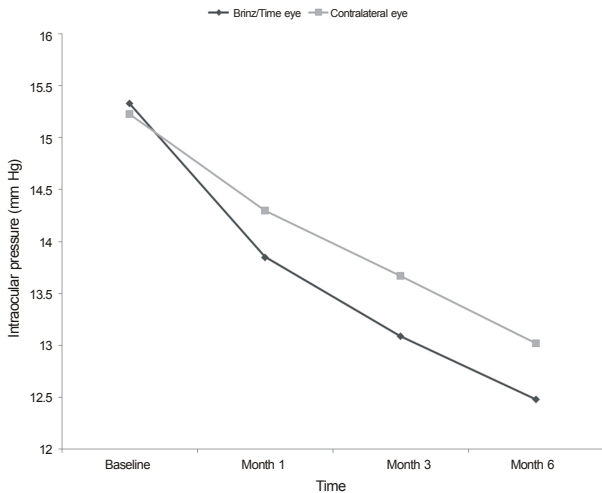


Figure 2. Mean intraocular pressure of Brinz/Tim eye and contralateral eye at each visit point. Brinz/Tim = brinzolamide 1% + timolol 0.5% eye drops.

혼합제제 6개월간 단안 점안 후에는 점안안과 비점안안 모두 오전 11시 30분에 안압이 가장 낮고 이후 증가하는 양상으로 변화를 보였다(repeated measures ANOVA, $p=0.239$ and $p=0.487$, respectively).

혼합제제 단안 점안 후 1개월, 3개월, 6개월에 측정한 평균 안압의 변화를 살펴보면 점안안과 비점안안 모두 시간에 따라 유의한 변화를 보였다($p<0.001$) (Fig. 2). 또한 구간별로 살펴보면 초기 안압과 비교하여 1개월, 3개월, 6개월째 점안안과 비점안안에서 모두 유의한 안압 감소가 있었다(Table 2).

평균 안압과 시간대별 안압에서 혼합제제 점안안과 비점안안의 상관관계를 Table 3에 정리하였다. 혼합제제 점안 전에 비해 6개월간 점안 후 점안안과 비점안안 사이의 결정계수(coefficients, r^2)는 좀 더 낮은 값을 보였지만, 전체적으로 점안 전과 6개월간 점안 후 모두 높은 결정계수를 보였다.

본 연구에서는 brinzolamide/timolol 혼합제제 사용 후 33명의 환자 중 16명(48.48%)의 환자에서 부작용을 호소하였다. 작열감은 7명, 시야흐림은 1명, 충혈은 3명, 간헐적인 미각이상(쓴맛)은 9명이 호소하였으며, 이외의 다른 부작용은 나타나지 않았다. 안과적 손상을 유발할 만한 심각한 부작용은 나타나지 않았으며, 부작용으로 인해 혼합제제 사용을 중단한 경우는 없었다.

Table 2. Mean IOP (mm Hg) changes according to the time interval from baseline to month 6

	Baseline-month 1	Baseline-month 3	Baseline-month 6
Brinz/Tim eye	-1.48 ± 1.84	-2.24 ± 2.53	-2.85 ± 1.43
<i>p</i> -value*	<0.001	<0.001	<0.001
Contralateral eye	-0.93 ± 2.03	-1.57 ± 2.47	-2.21 ± 1.73
<i>p</i> -value*	0.013	0.001	<0.001

Values are presented as mean \pm SD.

IOP = intraocular pressure; Brinz/Tim = brinzolamide 1% + timolol 0.5% eye drops.

*Paired *t*-test.

Table 3. Mean IOP (mm Hg) of Brinz/Tim and contralateral eyes showing high correlation between fellow eyes

IOP	Baseline			Month 6		
	Brinz/Tim eye	Contralateral eye	r^{2*}	Brinz/Tim eye	Contralateral eye	r^2
Mean	15.33 ± 2.22	15.23 ± 2.33	0.934	12.48 ± 2.03	13.02 ± 2.05	0.876
09:00 hr	15.42 ± 2.62	15.33 ± 2.83	0.912	12.48 ± 2.64	13.15 ± 2.64	0.806
11:30 hr	15.45 ± 2.15	15.45 ± 2.54	0.829	12.36 ± 2.30	12.94 ± 2.41	0.769
14:00 hr	15.09 ± 2.30	15.00 ± 2.40	0.888	12.67 ± 2.15	13.03 ± 1.96	0.813
16:30 hr	15.33 ± 2.73	15.15 ± 2.12	0.861	12.39 ± 1.82	12.97 ± 1.94	0.835
Maximum	16.21 ± 2.37	16.18 ± 2.44	0.831	13.55 ± 2.36	14.12 ± 2.34	0.827
Minimum	14.61 ± 2.41	14.36 ± 2.46	0.918	11.52 ± 1.97	12.09 ± 2.08	0.734

Values are presented as mean \pm SD.

IOP = intraocular pressure; Brinz/Tim = brinzolamide 1% + timolol 0.5% eye drops.

*Linear regression analysis.

고찰

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study에서 정상안압녹내장은 안압하강치료를 하지 않을 때 약 1/2 환자에서 천천히 국소적인 시야결손 진행을 보이고 일부 환자들은 빠른 진행을 보이지만 치료를 하면 진행이 더 적게 나타난다고 보고하였다.¹¹ 정상안압녹내장의 시야결손 진행의 위험인자들 중에서 안압은 실제로 조절이 가능한 위험인자로서 치료 전 안압보다 30% 이상 낮추었을 때 시야결손의 진행이 줄었다고 보고되었으며,¹² 두 눈 모두 정상안압녹내장으로 진단받은 환자에서 시야결손이 더 심한 눈의 안압이 반대 눈의 안압보다 높았다는 보고도 있었다.^{13,14} 따라서 안압은 정상안압녹내장에서 시야결손 진행의 중요한 위험인자이며 치료에서 중요한 역할을 한다고 생각해 볼 수 있다.

본 연구 결과 6개월간 brinzolamide/timolol 혼합제제 사용 후 점안안과 비점안안 모두 통계적으로 유의한 안압 감소가 있었으며, 점안안의 안압 하강 효과는 평균 -2.85 ± 1.43 mmHg ($-18.36 \pm 8.58\%$)이었다. Kaback et al¹⁵은 개방각녹내장이나 고안압증 환자에서 혼합제제의 안압 하강 효과가 $-8.0 \sim -8.7$ mmHg ($-29.6 \sim -33.5\%$)로 단독제제 brinzolamide의 $-5.1 \sim -5.6$ mmHg ($-18.9 \sim -20.8\%$)와 timolol의 $-5.7 \sim -6.9$ mmHg ($-22.8 \sim -26.1\%$)보다 더 높다고 보고하였으며, Manni et al¹⁶은 개방각녹내장과 고안압증 환자에서 brinzolamide/timolol 혼합제제의 안압 하강 효과가 $-7.2 \sim -9.1$ mmHg ($-28.4 \sim -34.9\%$)라고 보고하였다. 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 한 이전 연구들과 다르게 본 연구에서는 정상안압녹내장을 대상으로 하였기 때문에 안압 하강 효과에 차이가 있는 것으로 보인다. 연구마다 디자인이 다르기 때문에 직접 비교는 힘들지만 정상안압녹내장에서 다른 안압하강제와 비교해보면 Oh and Park¹⁷은 latanoprost를 6개월 사용 후 -2.4 ± 0.2 mmHg (-16.0%), Cho et al¹⁸은 brimodine/timolol 혼합제제를 6개월 사용 후 -2.7 ± 2.6 mmHg (-19.3%)의 안압 하강 효과가 있다고 보고하였고, Suh et al¹⁹은 travoprost를 6개월 사용 후 -3.71 ± 2.07 mmHg (-25.1%), Kim et al²⁰은 dorzolamide/timolol 혼합제제를 3개월 사용 후 -3.7 mmHg (-23.7%)의 안압 하강 효과가 있다고 보고하였다. 따라서 brinzolamide/Timolol 혼합제제는 정상안압녹내장에서도 다른 약제와 비교할 만한 충분한 안압 하강 효과가 있다고 볼 수 있다.

Kim et al²¹은 한국인을 대상으로 정상안압녹내장에서 안압이 14 mmHg보다 높을 때 시야결손의 진행이 더 많았다고 보고하였으며, Han et al²²도 시야결손이 진행된 군에서 기저 안압이 유의하게 높았다고 보고하였다. 또한 안압은 항상 일정하게 유지되는 것이 아니라 하루 변동을 보이는

것으로 알려졌기 때문에 Jonas et al²³은 안압이 높을 때를 놓치지 않기 위해서 24시간 안압 측정을 권유하였으며, 안압의 하루 변동에서도 안압이 높은 때가 있는 경우 시야결손이 더 많이 진행된다고 알려졌다. 따라서 다양한 시간대에 안압을 측정하는 것이 환자의 안압 상태를 더 정확하게 대표할 수 있다고 볼 수 있다. 하지만 실제 임상에서 모든 외래 환자들의 24시간 안압을 측정하는 일은 쉽지 않다. 본 연구는 실제 외래 시간에 시행하는 다양한 시간대별 안압을 이용하여 분석하였으며, 혼합제제 점안 후 평균 안압은 14 mmHg 이하로 낮아졌고, 오전 9시부터 오후 4시까지 4차례 측정된 시간대별 안압에서 모두 유의한 안압 하강 효과를 보였다.

안압의 일내 변동에 대해 보고한 이전 연구들과 동일하게, 본 연구에서도 혼합제제 점안 전 안압은 오전에 높고 오후에 낮아지는 경향을 보였다.¹⁸ 하지만 6개월간 혼합제제 점안 후 오전 11시 30분 안압이 가장 낮고 오후 2시에 증가한 후 감소하는 양상으로 변화하였다. Manni et al¹⁶은 안압을 오전 8시, 오전 10시, 오후 4시에 측정하였으며, 혼합제제 점안(오전 8시) 후 오전 10시 안압이 가장 낮고 오후 4시에는 상대적으로 높다고 보고하였다. Cho et al¹⁸도 brimonidine/timolol 혼합제제를 정상안압녹내장에서 점안(오전 8시) 후 오후 12시 안압이 가장 낮고 오후 2시에 상대적으로 높다고 보고하였다. Timolol은 각막을 잘 투과하여 점안 1-2시간 내에 방수 내에서 최대농도에 도달하기 때문에 점안 후 신속하게 안압을 하강시켜 약 2시간에 최대 안압 하강 효과를 나타내며, 최대 하강은 3-4시간에 일어나는 것으로 알려졌다. 본 연구에서도 혼합제제를 오전 8시(± 1 시간)에 점안 후 최대 안압 하강 효과가 11-12시에 나타났다고 볼 수 있으며, 약효소실시간을 통해 상대적으로 오후 2시에는 안압 하강 효과가 적을 가능성이 있다.

시기별 안압 하강 효과를 살펴보면 Kaback et al¹⁵과 Manni et al¹⁶은 혼합제제 점안 후 2주간 안압 하강 효과가 가장 크게 나타났고, 이후 6개월 동안 낮아진 안압이 효과적으로 유지되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 혼합제제 점안 후 초기 안압과 비교하여 1개월째 안압 하강 효과가 가장 크게 나타났으며, 3개월과 6개월째에도 유의한 안압 하강 효과가 지속되었다. 따라서 개방각녹내장과 고안압증 환자를 대상으로 한 Kaback et al¹⁵과 Manni et al¹⁶의 연구와 정상안압녹내장을 대상으로 한 본 연구에 따르면, 혼합제제는 고안압과 정상안압 모두 1개월 내에 안압 하강 효과가 가장 크고, 이후에도 유의하게 안압 하강 효과가 지속된다는 것을 알 수 있다. 다만, 본 연구는 1개월과 3개월에는 시간대별 안압을 측정하지 못했기 때문에 안압의 일내 변동을 고려했을 때 정확한 안압의 변화를 반영하지 못했

을 가능성이 있다.

Zimmerman and Kaufman²⁴이 베타차단제를 단안에 점안 후 점안하지 않은 반대쪽 눈에도 안압을 떨어뜨리는 효과가 나타난다는 사실을 보고한 이후 베타차단제의 비점안안압하강 효과에 대한 많은 연구들이 보고되었다.²⁵⁻²⁸ 대표적으로 Ocular Hypertension Treatment Study 환자들을 대상으로 한 Piltz et al²⁹의 연구에 의하면 베타차단제 점안안은 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.

혼합제제 중 단안에만 점안 후 양안의 효과를 보고한 경우는 드문데, Cho et al¹⁸은 brimonidine/timolol 혼합제제에 대한 연구에서 점안안은 평균 -2.7 ± 2.6 mmHg (-19.3%), 비점안안은 평균 -1.3 ± 2.0 mmHg (-9.5%)로 유의한 안압하강 효과를 보였다고 보고하였다. 본 연구에서 brinzolamide/timolol 혼합제제의 단안 점안 후 점안안과 비점안안 모두 통계적으로 유의한 안압 감소 효과가 나타났으며, 점안안이 비점안안에 비해 안압하강 효과가 더 크게 나타났다. 이러한 효과는 주로 혼합제제에 포함된 베타차단제인 timolol에 의한 것으로 생각한다. 베타차단제에 의한 비점안안의 안압 감소 효과는 비루관 점막을 통해 전신으로 약제가 흡수되어 혈액을 통해 반대쪽 눈에도 효과를 나타낸다는 것이 가장 대표적인 기전이지만,^{26,30-35} 약제가 전신으로 흡수되어 반대편 안의 안압을 조절하는 중추 매개 효과를 유발할 수 있다는 보고도 있으며,^{31,36} 점안하는 과정에서 비점안안으로 약제가 잘못 들어가서 안압하강 효과가 발생했다는 보고도 있다.^{24,26,36} 또한 단안의 안압 변화에 대한 간접반응이 비점안안의 안압 변화를 유발시킬 수 있다는 가설도 있다.³⁷

Sherwood et al³⁸은 brinzolamide/timolol 혼합제제의 가장 흔한 부작용으로 충혈(14.5%), 작열감(6.2%), 소양감(5.5%), 알리지결막염(5.2%), 여포결막염(4.9%), 구강건조증(2.1%) 등을 보고하였다. Manni et al¹⁶은 혼합제제의 부작용으로 미각이상(3.2%), 시야흐림(3.6%), 작열감(2.7%), 안구통(2.7%), 이물감(1.4%), 충혈(0.5%)을 보고하였다. 작열감은 brinzolamide 단독치료에 비해 혼합제제에서 더 흔하지만 그 외에 다른 부작용은 혼합제제에서 발생 빈도가 적었다고 보고되고 있다. 본 연구에서도 33명 중에서 16명의 환자에서 부작용을 호소하였다. 7명의 환자에서 작열감, 1명의 환자에서 시야흐림, 3명의 환자에서 충혈, 9명의 환자에서 간헐적인 미각이상(쓴맛)을 호소하였지만 안과적 손상을 유발할 만한 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

본 연구가 갖는 제한점은 우선 대상자 수가 33명으로 적고, 점안 전과 6개월 후에 측정된 하루 안압을 24시간 동안 측정된 것이 아니라 외래 방문시간에 2시간 30분마다 4회

만 측정하였다는 것이다. 하지만 본 연구는 후향적 연구임에도 불구하고 안압 측정 시간과 외래 방문의 간격이 비교적 규칙적이었으며, 혼합제제를 단안에만 사용한 환자들을 대상으로 하여 이전 연구들에서는 확인하지 못한 정상안압 녹내장에서 혼합제제 점안안과 비점안안의 안압하강 효과를 모두 확인하고 비교할 수 있었다는 점에서 의미가 있다.

결론적으로 Brinzolamid 1%와 Timolol 0.5% 혼합제제는 정상안압녹내장에서 안전하고 효과적으로 안압을 하강시켰다.

REFERENCES

- 1) Schulzer M. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. The Normal Tension Glaucoma Study Group. *Ophthalmology* 1992;99:1468-70.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Sacca SC, Rolando M, Marletta A, et al. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica* 1998;212:115-9.
- 5) De Vivo C, O'Brien C, Lanigan L, Hitchings R. Diurnal intraocular pressure variation in low-tension glaucoma. *Eye (Lond)* 1994;8 (Pt 5):521-3.
- 6) David R, Zangwill L, Briscoe D, et al. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol* 1992;76:280-3.
- 7) Kano K, Kuwayama Y. [Diurnal variation of intraocular pressure in normal-tension glaucoma]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107:375-9.
- 8) Wilensky JT, Gieser DK, Dietsche ML, et al. Individual variability in the diurnal intraocular pressure curve. *Ophthalmology* 1993; 100:940-4.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:247-53.
- 12) Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.
- 13) Cartwright MJ, Anderson DR. Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma). *Arch Ophthalmol* 1988;106:898-900.

- 14) Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1989;96:1312-4.
- 15) Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology* 2008;115:1728-34, 34 e1-2.
- 16) Manni G, Denis P, Chew P, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2009;18:293-300.
- 17) Oh JY, Park KH. The effect of latanoprost on intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:297-301.
- 18) Cho SW, Kim JM, Park KH, Choi CY. Effects of brimonidine 0.2%-timolol 0.5% fixed-combination therapy for glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:407-13.
- 19) Suh MH, Park KH, Kim DM. Effect of travoprost on intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:18-23.
- 20) Kim TW, Kim M, Lee EJ, et al. Intraocular Pressure-lowering Efficacy of Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Normal-tension Glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23:329-32.
- 21) Kim NJ, Lee SM, Park KH, Kim DM. Factors associated with progression of visual field defect in normal tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2003;44:1351-5.
- 22) Han ES, Kim MJ, Park KH. The relationship between intraocular pressure and visual field defect progression in normal-tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1548-54.
- 23) Jonas JB, Budde W, Stroux A, et al. Single intraocular pressure measurements and diurnal intraocular pressure profiles. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1136-7.
- 24) Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:601-4.
- 25) Drance SM. The unocular therapeutic trial in the management of elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 1980;25:203-5.
- 26) Kwitko GM, Shin DH, Ahn BH, Hong YJ. Bilateral effects of long-term monocular timolol therapy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:591-4.
- 27) 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.
- 28) Martin XD, Rabineau PA. Intraocular pressure effects of timolol after unilateral instillation. *Ophthalmology* 1988;95:1620-3.
- 29) 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.
- 30) Bartels SP. Aqueous humor flow measured with fluorophotometry in timolol-treated primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1498-504.
- 31) Dunham CN, Spaide RF, Dunham G. The contralateral reduction of intraocular pressure by timolol. *Br J Ophthalmol* 1994;78:38-40.
- 32) Huupponen R, Kaila T, Salminen L, Urtti A. The pharmacokinetics of ocularly applied timolol in rabbits. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:63-6.
- 33) Lutjen-Drecoll E, Kaufman PL, Eichhorn M. Long-term timolol and epinephrine in monkeys. I. Functional morphology of the ciliary processes. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1986;105 (Pt 2):180-95.
- 34) Lutjen-Drecoll E, Kaufman PL. Long-term timolol and epinephrine in monkeys. II. Morphological alterations in trabecular meshwork and ciliary muscle. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1986;105 (Pt 2):196-207.
- 35) Saari KM, Ali-Melkkila T, Vuori ML, et al. Absorption of ocular timolol: drug concentrations and beta-receptor binding activity in the aqueous humour of the treated and contralateral eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:671-6.
- 36) Radius RL, Diamond GR, Pollack IP, Langham ME. Timolol. A new drug for management of chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1003-8.
- 37) Gibbens MV. The consensual ophthalmotonic reaction. *Br J Ophthalmol* 1988;72:746-9.
- 38) Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1230-8.

= 국문초록 =

정상안압녹내장에서 브린졸라미드 1%와 티몰롤 0.5% 혼합제제의 효과

목적: 정상안압녹내장에서 Brinzolamide 1%와 Timolol 0.5% 혼합제제의 안압 하강 효과에 대해 알아보고자 한다.

대상과 방법: 단안에만 brinzolamide/timolol 혼합제제를 사용하고 있는 정상안압녹내장 환자 33명을 대상으로 하였다. 녹내장 외래에서 오전 9시부터 오후 4시 30분까지 2시간 30분 간격으로 안압을 측정하였으며, 혼합제제를 하루 2회(오전 8시, 오후 8시), 6개월간 단안 점안 후 동일한 시간대에 안압을 다시 측정하였다. 점안안과 비점안안에서 안압 하강 효과에 대해 비교 분석하였다.

결과: 혼합제제 점안 후 점안안에서 평균 -2.85 ± 1.43 mmHg ($-18.36 \pm 8.58\%$), 비점안안에서 평균 -2.21 ± 1.73 mmHg($-13.90 \pm 10.66\%$)로 양안 모두 유의한 안압 하강 효과를 보였으며, 점안안에서 안압 하강 효과가 더 크게 나타났다. 혼합제제 점안 후 점안안과 비점안안에서 시간대별 안압은 오전 11시 30분에 가장 낮고 이후 증가하는 양상으로 변화를 보였다. 또한 점안 후 초기 안압과 비교하여 1개월째 안압 하강 효과가 가장 크게 나타났으며, 3개월과 6개월째에도 유의한 안압 하강 효과가 지속되었다. 안과적 손상을 유발할 만한 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

결론: 정상안압녹내장에서 brinzolamide/timolol 혼합제제는 점안안과 비점안안에서 효과적으로 안압을 하강시켰다.
(대한안과학회지 2014;55(7):1056-1063)
