

개방각녹내장 환자에서 탄산탈수효소 억제제 전신 복용제와 국소 점안제 복합 사용에 따른 안압의 변화

박태경¹ · 문정일¹ · 박찬기²

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 안과학교실¹, 강남성모병원 안과학교실²

목적: 개방각 녹내장 환자를 대상으로 탄산탈수효소 억제제(Carbonic anhydrase inhibitor, CAI)의 전신적 복용제(acetazolamide, methazolamide)와 국소적 점안제(Trusopt[®], Azopt[®])를 복합 사용하였을 경우에 추가적인 안압 하강 효과가 있는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 두 군으로 나누어 제 1군은 acetazolamide 만을 사용하고 있는 환자 10명(20안), 제 2군은 dorzolamide (Trusopt[®])만을 사용하고 있는 환자 10명(20안)을 대상으로 하여, 제 1군의 경우는 dorzolamide를 하루 3회 추가 점안하게 하고, 제 2군의 경우는 acetazolamide 를 250 mg씩 하루 3회 추가 복용하게 하여 시행 전에 비해 시행 후 1, 2, 4주에 안압의 변화와 CAI 과다사용에 따른 부작용을 조사하였다.

결과: 안압 하강 효과는 복합사용 전의 기준 안압에서 제 1군의 경우는 $1.0 \pm 2.9\%$ (N=20) (P>0.05), 제 2군의 경우는 $13.2 \pm 3.6\%$ (N=16)의 추가적인 안압 하강 효과를 보였다(P<0.01). 그리고 CAI 복합사용에 따른 합병증은 발견되지 않았다.

결론: 이상의 결과로 개방각 녹내장 환자에서 CAI 국소 점안제 사용 후에 전신적 복용제 추가 사용은 추가적인 안압 하강 효과를 기대할 수 있으나, 그 반대의 경우에는 추가 안압 하강 효과가 없는 것을 알 수 있었다.

<한안지 44(1):81-85, 2003>

녹내장 치료 약물로 사용하고 있는 탄산탈수효소 억제제에는 전신적 복용제(acetazolamide, methazolamide)와 국소적 점안제(Trusopt[®], Azopt[®])가 있다. 경구용 탄산탈수효소 억제제는 피로감, 식욕부진, 소화 장애, 대사성산증 등의 전신적 부작용으로 인해 장기 복용에 부적합하여 제한적으로 사용되어 왔다. 이러한 부작용을 줄이기 위해 탄산탈수효소 억제제의 국소적 점안이 시도되었으나 초기에 개발된 약제들은 안압 하강 효과가 크지 않았다. 방수 생산을 억제하기 위해서는 모양체의 탄산탈수효소 작용이 완전히 차단되어야 하는데¹ 국소 점안시

각막 투과성이 낮아 이러한 효과를 나타낼 수 있는 농도에 도달하기가 어렵기 때문이다. 국소 점안제의 효과를 높이기 위해 수용성이며 각막 투과성이 좋고 제 2형 탄산탈수효소 억제 효과가 크며^{2,3} 전신, 국소적 부작용이 적은 약물 개발에 초점이 맞추어져 왔다. 2% Dorzolamide hydrochloride는 이러한 조건을 비교적 잘 충족시키는 약물로 녹내장 환자에서 임상적으로 널리 사용된 첫 국소 점안용 탄산탈수효소 억제제이다.⁴⁻⁷

점안제의 복합사용이 늘고 있는 현재, 녹내장 치료에서 점안제를 여러 가지 사용하였는데도 안압이 조절되지 않고 이때 수술로 즉시 이행할 수 없는 경우에 복용제 첨가여부에 대해서는 많은 논란이 있어왔다. 일반적으로 국소 점안용 탄산탈수효소 억제제의 안압 하강 효과는 전신적 제제와 유의한 차이가 없다고 받아들여지고 있으나⁸ 복합사용 시 효과가 더 증대되는지에 대해서는 뚜렷이 확립된 바가 없다. 이에 저자들은 개방각 녹내장 환자들을 대상으로 이 두 가지 종류의 약제를 복합 사용하였을 경우에 추가적인 안압 하강 효과가 있는지, 투여 순서에 따른 차이가 있는지, 아울러 과다 사용에 따른 합병증에 대하여 알아

<접수일 : 2002년 5월 13일, 심사통과일 : 2002년 12월 4일>

통신저자 : 문 정 일

서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 안과학교실
Tel : 82-2-3779-1243, Fax : 82-2-761-6869
E-mail : jimoon@catholic.ac.kr

* 본 논문의 요지는 대한 안과학회 제85회 학술대회에서 발표되었음.

* 본 논문은 가톨릭 중앙 의료원에서 연구비 일부를 보조 받았음.

보고자 하였다.

대상과 방법

개방각 녹내장 환자 20명을 두 군으로 나누어 제 1군은 acetazolamide (Diamox[®], 한국 와이어스)만을 사용하고 있는 환자 10명(20안), 제 2군은 dorzolamide (Trusopt[®], MSD, U.S.A)만을 사용하고 있는 환자 10명 (20안)을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 과거력 상 베타차단제나 필로카르핀 점안액에 과민반응을 나타내어 요청에 따라 복용약으로 대체하였던 환자들과 다른 점안제, 즉 dorzolamide로 대체하였던 환자들로 그 중 실험 참가에 동의하는 20명이 선택되었다. 대상 환자들의 평균 나이는 50.5세(40-62세)로 제 1군 50.2세, 제 2군 51.5세였다. 두 군 모두 남녀의 비율은 같았다(Table 1).

환자에게 동의를 구한 후 제 1군의 경우는 dor-

zolamide를 하루 3회 추가 점안하게 하고, 제 2군의 경우는 acetazolamide를 250 mg씩 하루 3회 추가 복용하게 하였다. 투여시간은 오전 9시, 오후 2시, 7시로 지시하였다. 실험 전 안압은 3회 측정된 평균치를 기준으로 하였고 실험 후 1, 2, 4주에 안압의 변화를 측정하였다. 탄산탈수효소 억제제 과다 사용에 따른 혈액이상, 대사성 산증, 과민 반응 및 부작용을 알아보기 위해 환자에게 직접 증상을 물어보는 한편 4주째에는 혈액검사(동맥혈가스분석, 전혈구측정검사)를 시행하여 실험 전 검사치와 비교하였다. 약제의 전신적 또는 국소적인 부작용으로 환자 스스로 약제사용을 거부하거나 연속 검사가 어려운 경우, 정확한 추적관찰이 되지 않는 경우는 대상에서 제외하였다. 복합사용 전후 두 군간 안압 하강 효과 차이의 통계학적 검증은 paired t-test를 이용하였다.

결 과

제 1군에서는 10명 모두 4주간의 추적관찰이 가능했으나 제 2군에서는 2명의 환자가 소화 장애 등의 부작용으로 경구용 약제사용을 거부하여 8명(16안)만이 4주간의 추적관찰이 가능했다.

실험 전 안압은 1군에서 16.3±0.9 mmHg, 2군에서 16.1±1.0 mmHg으로 비슷하였다. 안압 하강 효과는 복합사용 전의 기준 안압에서 제 1군의 경우는 4주째 측정된 안압이 16.1±0.9 mmHg으로 1.0±2.9% 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(P>0.05). 제 2군의 경우는 4주째 측정된 안압이 13.3±1.3 mmHg로 13.2±3.6% 감소하여 통계적으로 유의한 안압 하강 효과를 보였다

Table 1. Patients characteristics.

| | Group 1* | Group 2 [†] |
|---------------------------|------------------------|------------------------|
| Number of patients (eyes) | 10 (20) | 8 (16) |
| Mean age (yr) | 50.2±4.06 | 51.5±3.45 |
| Sex ratio (M:F) | 5 : 5 | 4 : 4 |
| Diagnosis | open angle glaucoma | open angle glaucoma |
| Follow up period | 4 weeks | 4 weeks |

* : Group 1 : Acetazolamide + additional dorzolamide

[†] : Group 2 : Dorzolamide + additional acetazolamide

Table 2. Comparison of intraocular pressure between the two groups.

| | Intraocular pressure (Mean±SD, mmHg) | | Paired Differences | | |
|--------|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Group 1* (N=20) | Group 2 [†] (N=16) | Group 1* (N=20) | Group 2 [†] (N=16) | |
| Before | ATZ [‡] only | DOZ [§] only | - | - | |
| | 16.3±0.9 | 16.1±1.0 | - | - | |
| After | ATZ+add DOZ | DOZ+add ATZ | ATZ+add DOZ | DOZ+add ATZ | |
| | Week 1 | 16.3±0.8 | 13.7±1.0 | 0.0±1.0 [#] | 2.4±1.0 ^π |
| | Week 2 | 16.1±1.1 | 12.6±1.2 | 0.3±0.9 [#] | 3.6±1.2 ^π |
| | Week 4 | 16.1±0.9 | 13.3±1.3 | 0.2±0.7 [#] | 2.8±1.3 ^π |

* Group 1 : Acetazolamide + additional dorzolamide

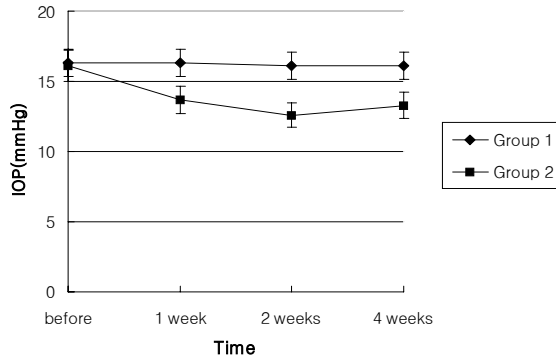
[†] Group 2 : Dorzolamide + additional acetazolamide

[‡] ATZ : Acetazolamide

[§] DOZ : Dorzolamide

[#] p>0.05

^π p<0.01



Group 1 : Acetazolamide + additional dorzolamide
 Group 2 : Dorzolamide + additional acetazolamide

Figure 1. Comparison of intraocular pressure between the two groups.

Table 3. Complications.

| | Group 1* | Group 2† |
|------------------------|----------|----------|
| paresthesia | 0 | 7 |
| malaise | 0 | 2 |
| gastrointestinal upset | 0 | 2 |
| ocular irritation | 4 | 0 |
| visual disturbance | 1 | 1 |
| metabolic acidosis | 0 | 0 |
| hematologic disorder | 0 | 0 |

* Group 1 : Acetazolamide + additional dorzolamide

† Group 2 : Dorzolamide + additional acetazolamide

($P < 0.01$) (Table 2, Fig. 1). 경구용 또는 국소 점안용 탄산탈수효소 억제제 사용 시 나타날 수 있는 무력감, 식욕부진 또는 결막자극, 시력저하 등의 증세는 각 군에서 몇 예씩 관찰되었으나 혈액 검사에서 두 군 모두 pH 7.35에서 7.45 사이의 값으로 대사성 산증 보이지 않았고 혈구 감소증 등의 이상 소견도 관찰되지 않아 복합사용 시 과다 사용에 따를 수 있는 심각한 부작용은 본 연구에서는 발견되지 않았다(Table 3).

고찰

탄산탈수효소 억제제는 모양체에서의 방수 생산을 억제함으로써 안압을 하강시킨다. 방수 생산을 억제하기 위해서는 모양체의 탄산탈수효소의 작용이 완전히 억제되어야 하는데,¹ 따라서 경구용 제제의 전신적 부

작용을 피하기 위해 개발된 국소 점안제는 이러한 효과를 나타내는 충분한 농도에 도달하기 위해 수용성이며 각막 투과율이 좋고 제 2형 탄산탈수효소를 효과적으로 억제하는 약물이어야 한다.^{2,3} 한편 탄산탈수효소 억제제가 효과를 나타내기 위해서는 이 효소의 작용이 지속적으로 거의 100%에 가깝게 억제되어야 하는데, 국소 점안제의 경우 전신적 흡수가 이에 미치지 못하므로 모양체에 작용하여 안압을 하강시키는 효과는 있으나 부적절한 전신적 부작용은 거의 나타내지 않게 된다.⁹

경구용 탄산탈수효소 억제제는 방수 생산을 27-35% 정도 감소시키나 무감각증, 전신적 권태감, 식욕부진, 우울증, 발모증, 혈소관 감소, 대사성 산증 등의 부작용을 일으킬 수 있다. 경구용 제재로는 acetazolamide와 methazolamide가 흔히 쓰이는데 methazolamide는 acetazolamide에 비해 대사성 산증의 위험성이 낮으며 분배 계수가 좋아 전신 및 국소 흡수가 더 잘 되고 혈청 내 반감기가 길다는 장점이 있으나 안압 하강 효과가 떨어지고 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)의 가능성이 있다는 단점이 있다.

국소 점안용 탄산탈수효소 억제제는 방수 생산을 17-25% 정도 감소시키며 경구용으로 올 수 있는 전신적인 부작용 및 대사성 산증 등의 빈도가 낮다는 장점이 있다. 국소 점안제 사용 시 올 수 있는 부작용은 비교적 경미하며 쓴 맛, 작열감, 시력저하, 결막의 자극 증세 및 충혈 등이 있을 수 있다.¹⁰ 국소 점안용 제재로 널리 쓰이는 dorzolamide는 23-40% 정도의 안압 하강 효과가 있다고 알려져 있다. Maus 등¹¹은 acetazolamide의 안압 하강 효과가 30%, dorzolamide가 17%로 국소 점안제의 안압 하강 효과가 경구용 보다는 떨어진다고 보고하고 있는 반면 Yamazaki 등¹²은 dorzolamide와 같은 성분이나 낮은 농도의 약물인 1% MK-507 1회 점안 시와 acetazolamide 250 mg 1회 경구 복용 시 안압 하강과 방수 생산 감소는 같았다고 보고하였다. Brechue와 Maren¹³ 또한 methazolamide와 ethoxzolamide 정맥내 주사 시와 실험적 국소 점안용 탄산탈수효소 억제제인 MK-927 점안 시 방수 생산 억제 효과는 같았다고 하였다. 국내에서의 결과로서는 김 등¹⁴이 6주간 dorzolamide 대 위약의 안압 하강효과 및 안전성을 추적 관찰해 본 결과 dorzolamide 군의 안압 하강 효과 $18.2 \pm 8.7\%$, 위약군 $10.4 \pm 10.4\%$ 로 유의한 효과가 있다고 하였으며($p < 0.01$) 투여 중 작열감은 dorzolamide 군에서 발생률이 유의하게 높다고 보고하였다. 녹내장 치료에서 탄산탈수효소억제제를 포함한 여러 가지 점안제를 사용하였는데도 안

압이 조절되지 않는 경우 복용제 첨가여부에 대해서는 많은 논란이 있어왔는데 Maus 등¹¹은 dorzolamide에 acetazolamide를 추가로 사용했을 때 16%의 추가적 안압 하강 효과가 있는 반면 acetazolamide 사용 중인 환자에서 dorzolamide를 추가로 사용한 경우에는 더 이상의 안압 하강 효과가 없다고 하였다. 그러나 Rosenberg 등¹⁵은 두 약제는 각각 사용시 이미 최대 효과가 나타나며 복합사용시 추가적인 안압 하강 효과는 없다고 보고하였다.

본 연구에서도 개방각 녹내장 환자들을 대상으로 이 두 가지 종류의 약제를 복합 사용하였을 경우에 추가적인 안압 하강 효과가 있는지 알아보려고 하였는데 경구용 제제만을 사용하던 환자들에게 국소 점안용 제제를 추가로 사용하게 하여 4주간 추적 관찰 후 측정된 안압은 복합사용 전의 안압에 비해 $1.0 \pm 2.9\%$ 감소로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 ($p > 0.05$), 국소 점안제 만을 사용하던 환자들에게 경구용 제제를 추가적으로 복용하게 한 경우 $13.2 \pm 3.6\%$ 감소하여 통계적으로 유의한 안압의 감소 효과를 보였다($p < 0.01$).

경구용 acetazolamide와 국소 점안용 dorzolamide의 안압하강 효과의 차이 및 복합사용시의 효과에 대해 상반되는 견해들이 발표되어 왔는데 본 실험에서 dorzolamide를 쓰고 있던 환자군에 acetazolamide를 추가한 경우 유의 있는 안압 하강이 추가적으로 일어나고 그 반대의 경우 그렇지 못하다는 결과는 적어도 국내 시판되는 acetazolamide의 경우 dorzolamide 보다 안압 하강 효과가 더 크다는 사실을 반영하고 있지 않나 생각된다. 이러한 결과의 원인으로 Maus 등¹¹은 국소 점안제는 탄산탈수효소가 존재하는 모든 곳에 도달하기가 어렵기 때문일 수 있다고 추측하였는데 이는 명확히 밝혀진 바가 없다. 또한 이들 약제의 복합사용에 따른 합병증은 4주의 단기간 동안에는 발견되지 않았으나(Table 3) 앞으로 추가적인 관찰이 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Maren RH, Haywood JR, Chapman SK, Zimmerman TZ. The pharmacology of methazolamide in relation to the treatment of glaucoma. Invest Ophthalmol 1977;16:730-42.
- 2) Wistrand PJ, Garg LCL. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. Invest

- Ophthalmol Vis Sci 1979;18:802-6.
- 3) Wistrand PJ, Schenholm M, Lonnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA 1 and CA 2 in human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986;27:419-28.
- 4) Lippa EA, Schuman JS, Higginbotham EJ, et al. MK-507 versus sezoamide. Comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. Ophthalmology 1991; 98:308-13.
- 5) Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide a topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1992;110:495-9.
- 6) Wikerson M, Cyrilin M, Lippa EA, et al. Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel active topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1993;111: 1343-50.
- 7) Strahlman E, Tipping R, Voger R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide, (Trusopt), timolol, and betaxalol. Arch Ophthalmol 1995;113:1009-16.
- 8) Kitazawa Y, Yamamoto T, Azuma I. Effect of MK-507 switch-over from oral carbonic anhydrase inhibitors in primary open-angle glaucoma. Folia Ophthalmol Jpn 1994;45: 914-20.
- 9) Biollaz J, Munafo A, Buclin T, et al. Whole-blood pharmacokinetics and metabolic effects of the topical carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide. Eur J Clin Pharmacol 1995;47:455-60.
- 10) 이종준, 정진, 백남호. 보조적 요법으로 국소점안제인 2% dorzolamide(Trusopt) 사용 후 임상적 고찰. 한안지 1997; 38:443-9.
- 11) Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. Arch Ophthalmol 1997;115:45-9.
- 12) Yamazaki Y, Miyamoto S, Sawa M. Effect of MK-507 on aqueous humor dynamics in normal human eyes. Jpn J Ophthalmol 1994;38:92-6.
- 13) Brechue WF, Maren TH. A comparison between the effect of topical and systemic carbonic-anhydrase inhibitors on aqueous-humor secretion. Exp Eye Res 1993;57:67-78.
- 14) 김동명, 안병현, 박기호, 기창원. 2% Dorzolamide 점안액 대 위약의 안압하강효과 및 안전성 평가를 위한 6주간, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조, 다기관 임상시험. 한안지 1999;40:2575-82.
- 15) Rosenberg LF, Krupin T, Tang LQ, et al. Combination of systemic acetazolamide and topical dorzolamide in reducing intraocular pressure and aqueous humor formation. Ophthalmology 1998;105:88-93.

=ABSTRACT=

The Changes in Intraocular Pressure Following the Combined Treatment of Systemic Acetazolamide and Topical Dorzolamide

Tae Kyung Park, M.D., Jung Il Moon, M.D.¹, Chan Kee Park, M.D.²

*Department of Ophthalmology St.Mary's Hospital¹, Kang-Nam St. Mary's Hospital²
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Purpose : This study is to determine whether topical dorzolamide and systemic acetazolamide have an additive effect on the changes in intraocular pressure (IOP) in patients with open angle glaucoma.

Methods : Twenty eyes of 10 patients being treated with only acetazolamide (Group 1) and 20 eyes of 10 patients being treated with only dorzolamide (Group 2) were included in this study. Dorzolamide was additionally applied three times a day to Group 1 and acetazolamide 250 mg three times a day was additionally given to Group 2. Changes in intraocular pressure and complications due to overdose of carbonic anhydrase inhibitors (CAIs) were checked 1, 2, and 4 weeks after the additional treatment.

Results : The IOP was reduced $1.0 \pm 2.9\%$ (N=20) ($p > 0.05$) from the baseline pressure checked before the additional treatment in Group 1 and $13.2 \pm 3.6\%$ (N=16) ($p < 0.01$) in Group 2. No significant complication due to CAI usage was observed.

Conclusions : In patients with open angle glaucoma, combination therapy of systemic and topical CAIs was effective only when additional systemic CAI was given to the cases using topical agents.

J Korean Ophthalmol Soc 44(1):81-85, 2003

Key Words : Acetazolamide, Dorzolamide, Open angle glaucoma

Address reprint requests to **Jung Il Moon, M.D.**

Department of Ophthalmology, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea
#62 Yoido-dong, Youngdeungpo-ku, Seoul 150-713, Korea

Tel : 82-2-3779-1243, Fax : 82-2-761-6869, E-mail : jimoon@catholic.ac.kr