경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장에서 무보존제 라타노프로스트의 임상효과

Efficacy of Preservative-free Latanoprost in Normal-tension Glaucoma with Mild to Moderate Dry Eye

이송민 · 진상욱

Song Min Lee, MD, Sang Wook Jin, MD

동아대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of preservative-free latanoprost in patients with normal-tension glaucoma who had mild to moderate dry eye after switching from preserved latanoprost.

Methods: This retrospective study was conducted in patients with normal-tension glaucoma who had mild to moderate dry eye. All enrolled patients had used preserved latanoprost and switched to preservative-free Latanoprost. The study consisted of a baseline visit (treatment with preserved latanoprost) and four follow-up visits conducted after 1, 3, 6, and 12 months of treatment with preservative-free latanoprost. Intraocular pressure (IOP), mean deviation (MD), ocular surface disease index (OSDI), Shimer's test score, tear break-up time (TBUT), corneo-conjunctival fluorescein staining, and adverse drug reactions were evaluated.

Results: The mean IOP and MD values during treatment with preserved latanoprost were 14.1 ± 2.6 mmHg and -2.68 ± 0.11 dB, respectively. The mean IOP and MD values at 12 months after switching to preservative-free latanoprost were 13.9 ± 1.9 mmHg and -2.66 ± 0.12 dB, respectively. The OSDI, Shimer's test score, BUT, and corneo-conjunctival fluorescein staining during treatment with preserved latanoprost were 53.15 ± 8.86 , 4.97 ± 1.71 mm, 4.92 ± 1.72 seconds, and 2.92 ± 1.05 , respectively. The OSDI, Shimer's test score, TBUT, and corneo-conjunctival fluorescein staining at 12 months after switching to preservative-free latanoprost were 49.07 ± 6.97 , 5.51 ± 1.48 mm, 5.49 ± 1.46 seconds, and 2.47 ± 1.09 , respectively. There were no serious adverse drug reactions causing ocular damage.

Conclusions: Preservative-free latanoprost was effective for improving objective and subjective symptoms compared to preserved latanoprost; it maintained a stable IOP and visual field value in patients with normal-tension glaucoma who had mild to moderate dry eye.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):639-644

Keywords: Dry eye, Normal tension glaucoma, Monoprost®, Preservative free latanoprost

■ Received: 2019. 12. 23.

■ Revised: 2020. 1. 12.

■ Accepted: 2020. 5. 18.

■ Address reprint requests to Sang Wook Jin, MD

Department of Ophthalmology, Dong-A University Hospital,
#26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: 82-51-240-5227, Fax: 82-51-254-1987
E-mail: swjin@dau.ac.kr

* This work was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korean government (Ministry of Science, ICT & Future Planning) (No, NRF-2018R1C1B5086094).

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

녹내장은 망막신경절세포와 그 축삭 돌기의 소멸과 시야 장애가 만성적으로 진행되는 시신경병증으로 녹내장을 진행시키는 위험인자는 높은 안압, 가족력, 인종 등 다양한 인자가 알려져 있지만 이런 다양한 위험인자들을 조절하여 녹내장의 진행을 억제하는 것이 중요한데 이 중 안압을 낮추는 치료만이 시신경과 망막신경절세포의 세포사멸을 멈추어 녹내장 진행을 억제하는 데 가장 효과적이며 유일한

치료법으로 알려져 있다.^{1,2}

현재까지 안압을 낮출 수 있는 치료법으로는 녹내장 안약의 점안, 레이저 치료, 수술적 치료 등의 방법이 있으며, 이 중에서 녹내장의 일차 치료법으로 녹내장 안약의 점안이 가장 널리 알려져 있다.³ 하지만 장기간 녹내장 안약을 사용하는 환자의 45-60%가 충혈, 점상각막염, 작열감, 안구 건조증 같은 안구표면 질환을 경험하고 있는데 이는 안약에 포함되어 있는 유효 성분, 보존제, 완충제(buffers), pH 값, 그리고 오스몰 농도가 각결막에 독성을 초래하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 이 중에 보존제에 의한 독성이 안구 표면 질환에 가장 큰 영향을 미치게 된다.⁴ 이런 녹내장 안약의 장기간 사용에 따른 안구표면 질환의 악화는 녹내장 안약 사용에 대한 환자 순응도를 감소시켜 녹내장 경과에 악영향을 미칠 수 있다. 따라서 기준에 안구표면 질환을 가지고 있는 환자에서 녹내장 안약을 선택하는 데 있어서 보존제 포함 여부는 중요한 고려 대상이 될 수 있다.^{4,6}

무보존제 라타노프로스트 제제(Monoprost®, Thea, Clermont-Ferrand, France)는 50 µg의 라타노프로스트를 함유한 무보존제 녹내장 안약으로 포도공막유출을 증가시켜 안압을 낮추는 기전을 가지고 있다. 자기 전 하루에 한 번 점안하며 실온 보관이 가능하게 개발되었다. 본 연구는 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용 중인 정도에서 중등도의 안구건조증을 가진 녹내장 환자에서 무보존제 라타노프로스트 제제로 녹내장 약제를 변경하였을 경우 변경된 약제의 효용성 및 안정성에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 동아대학교병원 안과에 내원하는 정도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자 중 기준에 사용 중이던 보존제가 함유된 라타노프로스트 제제(Xalost®, Taejoon Pharm., Seoul, Korea)에서 무보존제 라타노프로스트 제제(Monoprost®, Thea)로 변경한 환자를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 본 연구는 동아대학교병원 생명윤리심의위원회의 승인을 받아 시행하였다(DAUHIRB-19-256).

정상안압녹내장의 진단은 골드만압평안압계로 측정된 기저 안압과 매번 내원 시 측정된 안압이 모두 20 mmHg 이하이고 전방각경검사에서 전방각이 열려 있는 환자 중 시신경유두 침체 사진에서 녹내장성 변화 또는 빛간섭단층촬영 시 특징적인 시신경 및 시신경섬유층 손상이 보이면서 이에 상응하는 녹내장성 시야 결손을 보이는 경우로 정의하였다.

안구건조증에 관련된 환자의 선정 기준은 다음과 같다;

1) 만 20세 이상의 연령, 2) 2007년 International Dry Eye Workshop에서 제시한 중등도 체계에 따라 정도인 level 1, 중등도인 level 2에 해당하는 환자.^{7,8}

다음과 같은 환자들은 연구에서 제외하였다; 1) 녹내장 수술이나 레이저 시술을 포함한 이 전에 안과 수술의 과거력이 있는 환자, 2) 녹내장 안약, 무보존제 인공눈물 이외의 안약을 점안 중인 환자, 3) 콘택트렌즈 사용자, 만성 각막미란, 중증 이상의 알레르기결막염, 그리고 각막 이영양증, 4) 안구건조증을 유발할 수 있는 전신질환의 기왕력이 있는 환자.

모든 환자들의 단안만을 연구에 이용하였는데 양안 모두 선정 기준에 해당하는 경우 우안을 선택하였다. 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용하던 때와 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 시야검사, ocular surface disease index (OSDI)를 이용한 설문지 점수 결과, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각결막 염색 지수, 그리고 안압을 비교 분석하였다.

시야검사는 험프리 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer, Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)를 이용하여 C24-2 Swedish Interactive Thresholding Algorithm standard program으로 측정하였다. 가양성률과 가음성률이 33% 미만이고, 주시상실이 20% 미만일 때의 시야검사를 적절한 것으로 보았다.

OSDI 설문지는 12가지 질문으로 구성되어 있으며, 각 질문마다 0에서 4점으로 응답하여 각 점수의 총합을 답변한 질문 수로 나누어 전체 점수를 측정한다. 0점에서 100점까지 점수로 표현이 되며 점수가 클수록 증상이 심하다는 것을 의미한다. 점수 분포에 따라 정상(0-12점), 정도(mild, 13-22점), 중등도(moderate, 23-32점), 중증(severe, 33점 이상)으로 등급을 나누고 있다.⁹

눈물층파괴시간은 Fluorescein 종이를 아래 눈꺼풀 결막낭에 접촉하고 제거한다. 이후 정면을 바라보고 눈을 수초간 깜박이게 한 뒤, 염색된 눈물막 층에서 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 세극등현미경 코발트 블루광원을 통해 측정하였다. 10초 이상의 눈물층파괴시간을 정상 범위로 판단하였다.¹⁰

쉬르머 I 검사는 점안마취제를 사용하지 않은 상태에서 쉬르머 검사지(Color Bar™, Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 아래눈꺼풀 바깥 1/3 지점에서 아래눈꺼풀을 당긴 후, 검사지를 결막낭 내로 들어가게 한 뒤 정면을 보게 한 후 정상적인 눈 깜빡임을 하는 상태에서 5분간 접촉시킨 후, 젖은 부위의 길이를 밀리미터 단위로 측정하였다.¹¹

각결막 염색검사는 Fluorescein을 점안하여 Oxford scheme에 따라 각막과 비측, 이측 결막의 염색 정도를 측정하여

0점에서 5점까지 점수를 부여하였다.¹² 안압의 측정은 다른 검사 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 제일 마지막에 시행하였으며, 한 명의 동일 검사자(S. W. J)가 골드만압평안압계를 이용하여 3회 측정한 평균치를 사용하였다.

통계적 분석은 SPSS[®] version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 약제 변경 전과 후의 시야 검사의 MD값, OSDI를 이용한 설문지 점수 결과, 눈물막파괴 시간, 쉬르머검사, 각결막 염색검사, 그리고 안압의 변화를 Paired *t*-test를 이용하여 검증하였다. 통계학적 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

본 연구에 포함된 환자는 73명이었으며 이 중 남자는 32명(43.8%), 여자는 41명(56.2%)이었다. 평균 나이는 52.7 ± 11.2 세였다. 보존제가 포함된 라타노프로스트를 사용 시 평균 안압은 14.1 ± 2.6 mmHg였으며 시야 검사상 MD값은 -2.68 ± 0.11 dB이었다(Table 1).

보존제가 포함된 라타노프로스트 제제에서 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 평균 안압은 각각 13.8 ± 3.2 mmHg, 13.6 ± 2.7 mmHg, 13.7 ± 2.4 mmHg, 그리고 13.9 ± 1.9 mmHg로 변경 전과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않

았다($p=0.347$, $p=0.126$, $p=0.216$, $p=0.528$) (Table 2).

보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용할 때의 평균 MD값은 -2.68 ± 0.11 dB이었으며 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 평균 MD값은 각각 -2.70 ± 0.09 dB, -2.64 ± 0.12 dB, -2.69 ± 0.14 dB, 그리고 -2.66 ± 0.12 dB로 변경 전과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.270$, $p=0.106$, $p=0.541$, $p=0.352$) (Table 2).

보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용할 때의 평균 OSDI 점수는 53.15 ± 8.86 이었으며 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 평균 점수는 각각 52.41 ± 9.01 , 49.52 ± 7.43 , 48.98 ± 7.01 , 그리고 49.07 ± 6.97 로 변경 전과 비교하여 변경 후 3개월째부터 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.604$, $p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.002$). 평균 눈물막파괴시간은 약제 변경 전에 4.92 ± 1.72 초에서 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 각각 4.97 ± 1.68 초, 5.47 ± 1.50 초, 5.53 ± 1.49 초, 그리고 5.49 ± 1.46 초로 변경 전과 비교하여 변경 후 3개월째부터 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.845$, $p=0.041$, $p=0.022$, $p=0.031$). 쉬르머 I 검사에서는 약제 변경 전에 4.97 ± 1.71 mm에서 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 각각 5.12 ± 1.61 mm, 5.29 ± 1.51 mm, 5.53 ± 1.46 mm, 그리고 5.51 ± 1.48 mm로 변경 전과 비교하여 변경 후 6개월째부터 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.584$, $p=0.240$, $p=0.035$, $p=0.044$). 각결막염색 결과에서는 약제 변경 전에 2.92 ± 1.05 에서 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 각각 2.55 ± 1.12 , 2.56 ± 1.09 , 2.49 ± 1.12 , 그리고 2.47 ± 1.09 로 변경 전과 비교하여 변경 후 1개월째부터 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p=0.038$, $p=0.047$, $p=0.019$, $p=0.012$) (Table 3).

보존제를 포함한 라타노프로스트 제제를 사용 중인 환자 중 약제 부작용이 발생한 환자는 31명(42.5%)이었다. 안검염이 8명으로 가장 높은 빈도로 발생하였으며, 다음으로 결막 충혈, 이물감, 안구 자극감이 각각 6명, 소양감 4명, 그

Table 1. Clinical and demographic data of the patients

Characteristic	Value (n = 73)
Age (years)	52.7 ± 11.2
Sex (female)	41 (56.2)
Baseline IOP (mmHg)	14.1 ± 2.6
Mean MD (dB)	-2.68 ± 0.11
CCT (μ m)	537.4 ± 12.5

Values are presented as the mean $\pm$ standard deviation or number (%).

Baseline IOP = intraocular pressure using preserved latanoprost preparation; MD = mean deviation; CCT = central corneal thickness.

Table 2. Changes in IOP and MD value before and after 1, 3, 6 and 12 months of treatment with preservative free latanoprost

Variable	Baseline	1 month	3 months	6 months	12 months
IOP (mmHg)	14.1 ± 2.6	13.8 ± 3.2	13.6 ± 2.7	13.7 ± 2.4	13.9 ± 1.9
<i>p</i> -value*	N/A	0.347	0.126	0.216	0.528
MD (dB)	-2.68 ± 0.11	-2.70 ± 0.09	-2.64 ± 0.12	-2.69 ± 0.14	-2.66 ± 0.12
<i>p</i> -value*	N/A	0.270	0.106	0.541	0.352

Values are presented as the mean $\pm$ standard deviation.

IOP = intraocular pressure; MD = mean deviation; Baseline = intraocular pressure using preserved latanoprost preparation; N/A = not applicable.

*Paired *t*-test statistical significance: $p < 0.05$, vs. baseline.

리고 점상각막염 2명이었다. 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 12개월째 8명의 안검염 환자 중 2명이 증상이 소실되었고, 1명의 이물감 환자, 2명의 안구 자극감 환자, 그리고 1명의 소양감 환자에서 증상이 소실되었다. 그리고 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 약제를 중단할 만한 심각한 약제 부작용은 발생하지 않았다(Table 4).

고 찰

안압을 낮춰서 녹내장 진행을 억제하는 방법으로는 약물 치료, 레이저 치료, 수술 치료가 있으며 이 중 약물치료는 레이저 치료나 수술 치료에 비해 심각한 합병증 발생의 위험성이 적어서 일차 치료로 주로 이용되고 있으며 약물치료는 평생 동안 유지해야 되는 경우가 대부분이다.¹³ 녹내장 약제를 이용한 약물치료에서 가장 많이 이용되고 있는 제제는 라타노프로스트를 포함한 프로스타글란딘 제제이다. 하지만 일부 환자는 녹내장 약제에 포함된 보존제로 인해 안구건조증, 안구 불편감, 소양감, 충혈 등 다양한 안구 표면질환을 호소하고 있으며 이는 녹내장 치료의 순응도에 좋지 않은 영향을 미쳐 안압 조절의 실패와 녹내장성 시신경 손상을 악화시키게 된다.^{5,14-16} 보존제 성분 중 안구표면질환에 가장 많은 영향을 미치는 성분은 benzalkonium chloride (BAK)이다. BAK는 Alkylbenzyltrimethylammonium chlorides의 혼합제로서 미생물에 독성을 유발하여 안약이 오염되는 것을 방지하는 역할을 하지만, 진핵세포에도 독성을 유발하여 각막, 결막의 상피에 손상 및 염증을 유발시킬 수 있고, 각결막에 축적되어 지속적인 부작용을 일으킬 수 있다.¹⁶ 따라서 기존의 보존제가 포함된 녹내장 약제를 사용 중인 환자를 무보존제 녹내장 약제로 변경함으로써, 안압하강 효과와 더불어 보존제에 포함된 BAK에 의해 발

생하는 안구표면질환을 호전시켜 녹내장 약제에 대한 순응도를 높이는 것이 녹내장 치료에 있어서 중요한 요소가 될 수 있다. 본 연구에서는 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용 중인 정도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자에서 무보존제 약제로 변경하여 약제의 효용성과 안정성을 확인한 결과 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제와 비교하여 동등한 수준의 안압하강 효과, 녹내장성 시야 결손 진행 억제 효과를 확인할 수 있었으며 여러 지표들을 통해 유의한 안구표면질환의 호전을 확인할 수 있었다.

보존제가 포함된 녹내장 안약과 무보존제 녹내장 안약 사이에 효용성과 안정성을 비교한 기존의 여러 연구가 있었다.¹⁴⁻¹⁶ Rouland et al¹⁴은 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용 중인 원발개방각녹내장과 고안압증을 대상으로, 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 그대로 사용하는 군과 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경한 군을 무작위로 나누어 두 군을 비교한 결과, 두 군에서 동등한 안압하강 효과를 보였고, 무보존제 라타노프로스트를 사용한 군에서 결막충혈의 빈도가 낮았고 주관적인 안구 증상의 호전을 보였다고 보고하였다. 또한 Aptel et al¹⁵의 원발

Table 4. Adverse drug reactions

Factor	Preserved latanoprost	Preservative free latanoprost
Blepharitis	8 (11.0)	6 (8.2)
Conjunctival hyperemia	6 (8.2)	6 (8.2)
Foreign body sensation	6 (8.2)	5 (6.8)
Eye irritation	6 (8.2)	4 (5.5)
Eye pruritus	4 (5.5)	3 (4.1)
Punctate keratitis	2 (2.7)	2 (2.7)

Values are presented as number (%).

Table 3. Changes in the OSDI score, BUT, Schirmer I test value, and Oxford scheme score after 1, 3, 6 and 12 months of treatment with preservative free latanoprost

Follow-up period	OSDI (score)	BUT (seconds)	Schirmer I test (mm)	Oxford scheme (score)
Baseline	53.15 ± 8.86	4.92 ± 1.72	4.97 ± 1.71	2.92 ± 1.05
1 month	52.41 ± 9.01	4.97 ± 1.68	5.12 ± 1.61	2.55 ± 1.12
p-value*	0.604	0.845	0.584	0.038
3 months	49.52 ± 7.43	5.47 ± 1.50	5.29 ± 1.51	2.56 ± 1.09
p-value*	0.008	0.041	0.240	0.047
6 months	48.98 ± 7.01	5.53 ± 1.49	5.53 ± 1.46	2.49 ± 1.12
p-value*	0.002	0.022	0.035	0.019
12 months	49.07 ± 6.97	5.49 ± 1.46	5.51 ± 1.48	2.47 ± 1.09
p-value*	0.002	0.031	0.044	0.012

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

OSDI = ocular surface disease index; BUT = tear film break-up time; Baseline = values using preserved latanoprost preparation.

*Paired t-test statistical significance: $p < 0.05$, vs. baseline.

개방각녹내장과 고안압증 대상의 연구에서도 두 가지 제제가 동등한 안압하강 효과를 보였고 내성에서도 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 Uusitalo et al¹⁶가 보고한 연구 결과에서는 원발개방각녹내장, 고안압증, 그리고 수정체낭녹내장을 대상으로 보존제를 포함한 라타노프로스트 제제에서 무보존제 타플루프로스트 제제로 변경하였을 경우 무보존제 타플루프로스트가 보존제가 포함된 라타노프로스트와 비슷한 안압하강 효과를 보였으며 더 좋은 내성을 보였다고 보고하였다. 하지만 이 연구들은 원발개방각녹내장과 고안압증을 대상으로 한 연구였고 단일 모집단에서 약제 변경 전과 후를 비교한 연구가 아니라 보존제를 포함한 녹내장 안약을 사용한 군과 무보존제 녹내장 안약을 사용한 군을 비교한 연구였다.

본 연구는 경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자를 대상으로 하였으며 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제에서 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경하였을 경우 안압하강 효과, 녹내장성 시야 결손의 진행 정도, 안구표면질환의 호전 여부를 비교하였다. 안압하강 효과를 비교한 연구 결과에서는 무보존제 라타노프로스트 제제가 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제와 동일한 안압하강 효과를 보였으며 시야 검사 결과에서는 약제 변경 전과 변경 후 12개월간 녹내장성 시야 결손의 진행하지 않았다. OSDI를 이용한 설문지 점수 결과, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 그리고 각결막 염색 지수를 이용하여 약제 변경 전과 후의 안구표면질환의 호전 여부를 비교한 연구 결과에서는 보존제가 포함된 라타노프로스트에서 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경하였을 경우 유의한 안구 표면 질환의 호전을 보였다. 따라서 본 연구를 통해 경도 및 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자에서 무보존제 라타노프로스트 제제가 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제와 비교하여 동일한 안압하강 효과와 녹내장성 시야 결손 진행의 억제 효과를 가지고 있고 유의한 안구 표면 질환의 호전 효과가 있다는 것을 확인할 수 있었다.

무보존제 라타노프로스트 제제의 약제 부작용은 안검염과 결막 충혈이 각각 6명(8.2%)으로 가장 많았고 다음으로 이물감 5명(6.8%), 안구자극감 4명(5.5%), 소양감 3명(4.1%), 점상각막염 2명(2.7%) 순으로 발생하였으나 약제를 중단할 만큼의 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 또한 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용하였을 당시 발생한 약제 부작용 중 일부는 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경 후 호전된 결과를 보였다.

본 연구의 제한점으로는 후향적으로 의무 기록을 분석하였고 3차 의료 기관을 대상으로 한 연구여서 선택적 편향(selection bias)가 발생할 수 있다는 점, 연구 대상자가 주

로 초기 정상안압녹내장에 국한되어 다양한 진행 정도의 정상안압녹내장이 포함되지 못하였다는 점, 약제 변경 전과 변경 후 12개월째 시야검사 결과를 비교하여 녹내장성 시야 결손의 진행을 평가하였으나 정상안압녹내장 환자를 대상으로 한 연구에서 시야 결손의 진행을 평가하기에는 12개월이 충분한 기간이 아니라는 점, 안구표면 질환이 시야검사 결과에 영향을 미칠 수 있는데 이를 통제하지 못하였다는 점, 안구표면 질환에 영향을 미칠 수 있는 무보존제 인공눈물 사용에 대한 통제가 충분히 이루어지지 않았다는 점, 그리고 보존제를 사용한 총 기간에 따른 결과의 차이를 분석하지 못하였다는 점이다. 하지만 기존 연구¹³⁻¹⁵와 달리 경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자를 대상으로 무보존제 라타노프로스트 제제의 효용성 및 안정성을 확인할 수 있었다는 점에서 의미가 있다.

결론적으로 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용 중인 경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자에서 무보존제 라타노프로스트 제제로 변경하였을 경우, 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제와 비교하여 동등한 안압하강 효과, 녹내장성 시야 결손 진행 억제 효과를 보였고 안구표면 질환의 유의한 개선 효과를 보였다.

REFERENCES

- 1) Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, et al. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:774-86.
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8.
- 3) 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.
- 4) Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma* 2016;25:122-7.
- 5) Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-9.
- 6) Lee SY, Wong TT, Chua J, et al. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye (Lond)* 2013;27:1142-50.
- 7) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- 8) Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 9) Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability

- and validity of the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol 2000;118:615-21.
- 10) Yoon KC, Im SK, Kim HG, You IC. Usefulness of double vital staining with 1% fluorescein and 1% lissamine green in patients with dry eye syndrome. Cornea 2011;30:972-6.
- 11) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. Prog Retin Eye Res 1998;17:565-96.
- 12) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea 2003;22:640-50.
- 13) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol 1998;126:498-505.
- 14) Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Br J Ophthalmol 2013;97:196-200.
- 15) Aptel F, Choudhry R, Stalmans I. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Curr Med Res Opin 2016;32:1457-63.
- 16) Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. Acta Ophthalmol 2010;88:329-36.

= 국문초록 =

경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장에서 무보존제 라타노프로스트의 임상효과

목적: 경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자에서 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제에서 무보존제 제제로 변경 시 임상 효과에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 경도에서 중등도의 안구건조증을 가진 정상안압녹내장 환자 중 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제에서 무보존제 제제로 변경한 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 약제 변경 전과 변경 후 1개월, 3개월, 6개월, 그리고 12개월째 안압, mean deviation (MD), Ocular Surface Disease Index (OSDI) 점수, 쉬르머 I 검사, 눈물막파괴시간, 그리고 각막 및 결막염색 지수를 비교 분석하였다.

결과: 보존제가 포함된 라타노프로스트를 사용한 경우 안압과 MD값은 각각 14.1 ± 2.6 mmHg, -2.68 ± 0.11 dB이었고, 무보존제로 변경 후 12개월째 안압과 MD값은 각각 13.9 ± 1.9 mmHg, -2.66 ± 0.12 dB로 보존제가 포함된 라타노프로스트를 사용한 경우와 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 약제 변경 전 OSDI 점수, 쉬르머 I 검사, 눈물막파괴시간, 그리고 각막 및 결막염색 지수 결과는 각각 53.15 ± 8.86 , 4.97 ± 1.71 mm, 4.92 ± 1.72 초, 그리고 2.92 ± 1.05 였고, 약제 변경 후 12개월째 OSDI 점수, 쉬르머 I 검사, 눈물막파괴시간, 그리고 각막 및 결막염색 지수 결과는 각각 49.07 ± 6.97 , 5.51 ± 1.48 mm, 5.49 ± 1.46 초, 그리고 2.47 ± 1.09 로 약제 변경 전과 비교하여 유의하게 호전된 결과를 보였다. 약제를 중단할 만한 심각한 부작용은 발생하지 않았다.

결론: 보존제가 포함된 라타노프로스트 제제를 사용 중인 안구건조증을 가진 정상안압녹내장에서 무보존제 제제로 변경할 경우, 보존제가 포함된 제제와 비교하여 동등한 안압하강 효과와 시야 결손 진행 억제 효과를 보였고 안구표면 질환의 유의한 개선 효과를 보였다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):639-644〉

이송민 / Song Min Lee

동아대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Dong-A University College of Medicine