한국인 녹내장 환자에서 브린졸라미드 1.0%/브리모니딘 0.2% 복합제제의 알레르기 임상양상

Clinical Characteristics of Allergy to a Brinzolamide 1.0%/Brimonidine 0.2% Fixed Combination in Korean Glaucoma Patients

박인기¹ · 배선휘² · 김경우² · 전연숙²

In Ki Park, MD, PhD¹, Seon Ha Bae, MD², Kyoung Woo Kim, MD, PhD², Yeoun Sook Chun, MD, PhD²

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실¹, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: We describe the clinical aspects of allergy to a brinzolamide 1.0%/brimonidine 0.2% fixed combination (BBFC) in Korean patients with glaucoma.

Methods: The medical records of 117 glaucoma patients treated with BBFC were retrospectively analyzed in terms of sex, age, glaucoma type, follow-up period after prescription of eyedrops, number of eyedrop preparations used, allergy onset, and clinical characteristics.

Results: The incidence of ocular allergy during BBFC use was 12.8%. Allergy developed after an average of 8.58 months (range, 0.93-25.80 months); half of all allergies were evident within the first 5 months. The most common type of allergy was follicular conjunctivitis (53.4%), followed by papillary conjunctivitis and blepharoconjunctivitis. Systemic side-effects and eye discomfort (0.09%) were largely confined to non-allergic patients.

Conclusions: An understanding of the clinical pattern of BBFC allergy in Korean glaucoma patients could facilitate treatment compliance and patients' education.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(9):1065-1071

Keywords: Allergy, Brinzolamide 1.0%/Brimonidine 0.2% Fixed Combination (BBFC), Glaucoma

녹내장은 만성적으로 진행되는 시신경병증으로 시신경의 특징적인 변화와 그에 상응하는 비가역적인 시야손실로 인해 실명에 이를 수 있는 질환이다. 현재까지 알려진 가장 확실한 녹내장 치료는 안압하강으로, 이를 위해 방수 생산

과 배출 과정에 관여하는 다양한 약제가 사용되고 있다.¹⁻³ 그러나 녹내장이라는 질병 특성상 장기간 약제를 점안하게 되면서 여러 부작용을 경험하게 되고 이로 인한 약제 순응도 저하는 녹내장의 진행에 많은 영향을 미치게 되며 환자의 삶의 질도 떨어지게 된다.⁴⁻⁶

2013년 미국식품의약국(US Food and Drug administration, FDA)의 승인을 받은 브린졸라미드 1.0%/브리모니딘 0.2% 고정복합제제(1% brinzolamide/0.2% brimonidine fixed combination, BBFC) (Simbrinza[®]; Alcon Inc., Fort Worth, TX, USA)는 심장과 폐질환을 동반하는 고령인구의 증가로 베타차단제 사용이 제한 받게 되면서 유용한 대안으로 제

■ Received: 2020. 3. 9. ■ Revised: 2020. 4. 18.

■ Accepted: 2020. 8. 21.

■ Address reprint requests to Yeoun Sook Chun, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: 82-2-6299-1666, Fax: 82-2-825-1666
E-mail: yschun100@hanmail.net

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

© 2020 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.

시되었다.⁷ 또한, 강력한 안압하강이 필요한 경우 베타차단제를 함유하는 프로스타글란딘 복합제제와 함께 사용하게 되면 2개의 약제로 4개의 성분을 투여할 수 있는 조합이 가능해지면서 편리성과 약제 순응도 향상을 기대할 수 있게 되었다.

그러나 녹내장 약제 중 브리모니딘은 알레르기를 가장 많이 유발하는 약제로 점안 횟수와 농도에 따라 그 발생률이 다양하게 보고되고 있다.⁸⁻¹⁴ 특히, 색소가 짙은 갈색 홍채를 갖는 한국인에서 장기간의 브리모니딘 사용 성적을 보았을 때 0.2% 브리모니딘과 0.5% 티몰롤 복합제제인 콤비간[®] (Allergan Inc., Irvine, CA, USA)은 10.14%에서 알레르기가 발생하는 반면, 그 보다 농도가 낮은 0.15% 브리모니딘 단일 제제인 알파칸-피[®] (Allergan Inc.)에서는 22.02%의 알레르기가 발생하여 각각의 약제 특성으로 인해 알레르기 발생률도 큰 차이가 있음이 밝혀졌다.¹⁵

한국인 녹내장 환자에서 BBFC의 안압하강 효과에 대한 임상성적은 보고된 바 있으나 본 약제 사용한 후 안구알레르기 발생률에 관한 보고는 없었다.¹⁶⁻¹⁸ 이에 본 연구에서는 한국인 녹내장 환자에서 0.2% 브리모니딘을 포함하는 BBFC의 알레르기 발생률과 그에 관련된 임상양상을 알아보고자 한다.

대상과 방법

본 연구는 2015년 3월부터 2019년 9월까지 중앙대학교 병원 안과에서 녹내장으로 치료를 받은 환자 중 BBFC를 1일 2회 사용한 환자 128명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 안구알레르기 발생률과 임상양상을 조사하였으며 중앙대학교병원의 생명윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 진행되었다(승인 번호: 2002-008-19302). 과거 브리모니딘 또는 브린졸라미드 함유 점안액에 안구알레르기를 보인 환자는 제외하였다. 단순 계절알레르기결막

염으로 치료받은 과거력이 있거나, 알레르기 비염, 천식, 아토피 피부염, 조영제 등 전신알레르기 과거력이 있는 환자도 제외하였다. 베타차단제를 함유한 프로스타글란딘 고정 복합제(잘라콤[®], 타프콤[®], 듀오프라브[®])를 함께 사용하는 환자는 98명(83.7%)으로 BBFC를 단독 사용한 10명, 프로스타글란딘과 함께 병용한 9명에 비해 월등히 많았다(Fig. 1).

최종 연구 대상인 117명 환자의 성별, 나이, 녹내장 형태, 점안액 치료 시작 후 경과 관찰 기간, 알레르기 발생 유무, 알레르기 발생 시기 및 알레르기의 임상특징을 조사하였고 알레르기 발생군과 비발생군을 비교하였다. 녹내장 형태는 원발개방각녹내장, 정상안압녹내장, 원발폐쇄각녹내장, 이차녹내장으로 분류하였다. 이차녹내장은 신생혈관녹내장, 포도막염에 의한 녹내장, 외상녹내장, 스테로이드 유발 녹내장으로 정의하였다. 점안액 치료 시작 후 경과 관찰 기간은 BBFC를 점안한 날부터 마지막 내원일까지로 계산하였고, 안구 또는 전신알레르기나 부작용이 발생하였거나 점안액 치료의 변경이 필요하여 사용을 중단한 경우 점안액 사용을 중단한 날까지로 계산하였다.

브리모니딘 유발 안구알레르기의 정의는 눈꺼풀부종과 발적, 안구 가려움을 호소하거나 결막충혈과 함께 결막여포나 유두가 동반되어 약제를 중단한 경우로 하였다.¹⁴ 안구알레르기는 여포결막염, 유두결막염, 눈꺼풀결막염으로 총 3가지로 분류하였다. 잘 알려진 구강건조감, 졸림, 어지럼증 등의 증상은 따로 분류하였다. 안구불편감은 약제 점안 후 눈이 조이면서 압박감을 느끼고, 둔탁한 느낌, 타는 듯한 느낌이 나는 경우로, 전신불편감은 약제 점안 후 목이 아프거나 소화기 안 된다고 하여 약제를 중단하여 호전된 경우로 하였다.

통계적 분석은 SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 두 군 간의 차이를 알아보기 위하여 Mann-Whitney test, chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였고 *p*-value가 0.05보다 작은 경우를 유의한 것으로 정의하였다.

Figure 1. Flow chart of retrospective chart review patients. A total 117 patients were enrolled in this study.

결 과

알레르기 발생군과 비발생군의 나이, 녹내장의 유형, 병용한 녹내장 약제 숫자는 차이가 없었다. BBFC를 사용한 117명 환자 중 알레르기가 발생한 경우는 15명(12.8%)으로 평균 8.58개월에 알레르기가 발생하였다. 가장 빨리 발생한 경우는 28일, 가장 늦게 발생한 경우는 25.8개월이었으며 알레르기의 약 절반(46.6%, 7/15)은 점안 후 5개월 이내에 발생하여 비교적 이른 시기에 알레르기가 발생함을 알 수 있었다. 여성은 22.7% (10/44)에서 알레르기가 발생한 반면, 남성은 6.8% (5/73)에서 알레르기가 발생하여 성별의 차이를 보였다(Table 1).

BBFC 사용 후 발생한 안구알레르기 중 가장 적은 형태는 눈꺼풀부종과 발적, 가려움을 주로 하는 눈꺼풀결막염으로 13.3%를 차지하였다(Fig. 2A). 가장 많은 형태는 여포결막염으로 전체 알레르기의 53.4% (8/15)를 차지하였다. 결막여포는 주로 검결막에 존재하였고 작은 물질 모양부터 지름 1.0 mm 이상의 노란색의 불투명한 거대여포까지 다양하게 관찰되었다. 동시에 검결막과 구결막의 충혈과 결막조직비대가 자주 동반되었다(Fig. 2B). 유두결막염은 33.3% (5/15)를 차지하였으며 계절알레르기와 달리 장기간

유두혈관에서 새어 나온 조직액으로 인해 창백한 유두가 명확한 경계를 보이는 거대유두로 검결막 표면 위로 두드러져 올라오는 형태를 보였다(Fig. 2C). 안구알레르기 외 발생한 부작용은 9.4% (11/117)로 대표적인 전신 부작용인 입마름과 졸림, 어지러움, 미각장애는 모두 비알레르기군에서 관찰되었으며, 인후통, 소화 불량도 비알레르기군에서 관찰되었다. 전신 부작용이 발생한 7명은 모두 점안 초기 3주 이내에 발생하였고 이 중 입마름, 어지러움, 인후통, 소화 불량을 호소한 5명이 약제를 중단하였다. 경과 관찰 기간 동안 인공눈물을 사용한 환자는 총 27명으로 알레르기군은 6.7% (1/15), 비알레르기군은 25.5% (26/102)로 양군 간 차이는 없었다($p=0.186$). 그러나, 비특이적인 안구불편감은 알레르기군에서 13.3% (2/15)로 비알레르기군의 1.9% (2/102)에 비해 많이 관찰되었다. 전신 부작용과 안구알레르기 간의 관련성은 확인할 수 없었다(Table 2).

베타차단제를 함유한 프로스타글란딘 약제와 병용 사용은 알레르기 발생에 영향을 미치지 않았다(Table 3). 안구알레르기 발생은 7월에 5명으로 가장 많았고, 5월에 3명, 9월과 11월에 각각 2명, 2, 8, 10월에 각 1명씩 발생하여 계절과의 관련성은 없었다.

Table 1. Comparison of demographics between allergic and non-allergic groups

Characteristic	Total	Allergic group	Non-allergic group	<i>p</i> -value
Number of patients	117 (100)	15 (12.8)	102 (87.2)	-
Mean age (years)	63.61 ± 15.81	63.07 ± 18.03	63.69 ± 15.55	0.890 [†]
Sex (male/female)	73/44	5/10	68/34	0.010 [*]
Allergy free period (months)	19.98 ± 12.41 (0.23-42.10)	8.58 ± 7.94 (0.93-25.80)	21.66 ± 12.08 (0.23-42.10)	<0.001 [†]
Number of concurrent topical glaucoma medications	-	0.67 ± 0.48	0.91 ± 0.29	0.070 [†]
Combined use of artificial tears	27	1	26	0.190 [†]
Type of glaucoma				0.280 [*]
Primary open-angle	22 (18.8)	0	22 (21.6)	
Normal tension	71 (60.7)	11 (73.4)	60 (58.8)	
Primary closed-angle	9 (7.7)	2 (13.3)	7 (6.9)	
Secondary	15 (12.8)	2 (13.3)	13 (12.7)	

Values are presented as mean ± standard deviation (range) or number (%).

^{*}*p*-value by chi-square test or a Fisher's exact test for two-by-two tables, significance set at <0.05; [†]*p*-value by Mann-Whitney test, significance set at <0.05.

Figure 2. Representative ocular allergy induced by brinzolamide 1.0%/brimonidine 0.2% fixed combination. (A) Blepharoconjunctivitis, (B) follicular conjunctivitis, and (C) papillary conjunctivitis.

고 찰

BBFC의 장, 단기간의 안압하강 효과는 두 가지 성분의 약제가 각각 다른 메커니즘으로 작용하는데, 브린졸라미드는 탄산탈수효소억제제로 섬모체상피세포의 탄산탈수효소 II (Carbonic anhydrase II) 작용을 비경쟁적, 가역적으로 억제하여 중탄산이온의 생성을 감소시키고 이는 직접적으로 섬모체상피를 통과하는 나트륨과 체액을 억제하여 방수 생성을 감소시키게 된다. 브리모니딘은 선택적인 알파2-아드레날린작용제로 알파2 수용체에 작용하여 홍채와 섬모체혈관을 수축시키고 아데닐 사이클라아제(adenyl cyclase)를 억제하여 방수 생성을 억제하고, 방수내 프로스타글란딘을 증가시키며 포도막공막유출을 증가시킨다. BBFC는 cytochrome P450에 의해 빠르게 분해되어 심혈관과 폐기능에 거의 영향을 미치지 않는다.¹⁹ 따라서, 베타차단제의 전신 부작용인 저혈압, 서맥, 심정지, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 저혈당, 우울증, 발기부전 등의 위험성이 있는 환자에게 안전하게 사용될 수 있으며,²⁰ 강력한 안압하강이 필요한 경우 베타차단제를 함유하는 프로스타글란딘 복합제제와 함께 사용하면 적은 점안 횟수로 원하는 효과를 얻을 수 있어 유용하게 사용되었다.

지금까지 알려진 BBFC의 가장 흔한 안구 부작용은 충

혈, 시야흐림, 안구알레르기이며 전신 부작용은 미각장애, 입마름, 졸림 등이 있다. 최장 6개월 사용 후 보고한 해외 임상성적에 따르면 안구알레르기는 4.6-9.9%로 다양하게 보고되고 있다. 브린졸라미드 단독에서 알레르기가 0.3%로 드물게 발생하는 것으로 보아 BBFC 유발 알레르기는 주로 브리모니딘에 의해 발생된 것으로 추정된다.²¹⁻²³ 대표적인 브리모니딘 유발 알레르기결막염은 유두결막염과 여포결막염이다.¹² 브리모니딘이 결막상피세포의 부피를 감소시켜 세포 사이 공간이 확장되면서 결막 외부에 존재하는 많은 잠재적인 염증 유발물질들이 넓어진 세포 사이 공간을 통해 결막하 조직으로 유입되면서 알레르기 반응을 일으키는 데,²⁴ 유두 안에 삼출물이 장기간 쌓이게 되면서 거대유두 형태로 나타나게 된다. 여포결막염은 브리모니딘이 정상적으로 존재하는 결막점막 면역세포인 T와 B 림프구를 증식 및 활성화시켜 평상시 잘 관찰되지 않던 여포에 림프구가 쌓이면서 결막 충혈과 함께 불투명한 노란색으로 보이게 된다.²⁵ 본 연구에서는 여포결막염, 유두결막염, 눈꺼풀결막염 순으로 관찰되었으며 항알레르기약이나 스테로이드 치료 없이 약제 중단만으로 저절로 호전되는 것을 확인하여 약제 유발 알레르기로 확인할 수 있었다. 일반적으로 유두결막염은 전형적인 알레르기 증상인 충혈, 간지러움, 눈곱, 이물감을 자주 동반하지만 여포결막염은 여포의

Table 2. Comparison of ocular manifestations and systemic adverse events between allergic and non-allergic groups

	Total (n = 117)	Allergic group (n = 15)	Non-allergic group (n = 102)
Onset of allergy (months)		8.58 ± 7.94	
Ocular allergy			
Follicular conjunctivitis	8	8 (53.4)	0
Papillary conjunctivitis	5	5 (33.3)	0
Blepharoconjunctivitis	2	2 (13.3)	0
Other adverse events			
Dry mouth	2	0	2 (1.9)
Dizziness	2	0	2 (1.9)
Systemic discomfort*	3	0	3 (2.9)
Ocular discomfort†	4	2 (13.3)	2 (1.9)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

*Systemic discomforts include feeling of throat hurt and indigestion; †ocular discomfort includes ocular tightness and dullness, burning sensation when application.

Table 3. Differences in allergic rates whether β-blocker combination therapy

	Total	Allergic group	Non-allergic group	p-value*
Total	117	15 (12.8)	102 (87.2)	-
Concurrent β-blocker use	98	10 (66.7)	88 (86.3)	0.068
Non concurrent β-Blocker use	19	5 (33.3)	14 (13.7)	-

Values are presented as number (%).

*p-values by Fisher's exact test, significance set at <0.05.

증식이 주된 병리기전으로 충혈에 비해 간지러움과 눈곱이 적은 것이 특징이다.

본 연구는 이전 해외 연구 결과보다 조금 더 높은 12.8%의 알레르기 발생률을 보였다. 그 이유는 경과 관찰 기간과 인종의 차이를 고려해 볼 수 있다. 기존 해외 보고는 6개월까지의 임상결과였으나, 본 연구는 평균 19.98개월, 최대 42개월의 장기간 관찰을 하여 후기 알레르기 발생을 충분히 확인할 수 있었다. 또한 연구 대상이 주로 백인이었던 이전 보고와 달리 본 연구는 모두 한국인으로 짙은 갈색 홍채에서 알파작용제가 더 큰 효과를 나타낸 것으로 생각된다.²⁶⁻²⁸ 무색소 홍채를 지닌 백색증 쥐보다 짙은 홍채를 지닌 색소성 쥐에서 눈에 점안된 브리모니딘의 대사가 느려지며 높은 약제 농도가 유지되는 것으로 보아, 홍채 색소량에 비례하여 브리모니딘이 영향을 받아 짙은 갈색 홍채 눈에서 브리모니딘의 농도가 상대적으로 높은 것이 알레르기 발생률을 높였다고 추측해볼 수 있다.²⁸

브리모니딘의 알레르기 발생은 약제의 점안 횟수와 농도와 관련이 있다고 알려져 있다.^{13,14} 현재 사용하고 있는 알파간-피® (Allergan Inc.)는 0.15% 브리모니딘에 퓨라이트(purite) 보존제를 넣은 약제로 초기 개발된 0.2% 브리모니딘에 벤잘코니움 클로라이드를 함유한 약제보다 알레르기 발생률이 반으로 줄어들었다. 그러나, BBFC에 함유된 브리모니딘의 농도는 0.2%로 알파간-피® (Allergan Inc.)의 브리모니딘보다 높은 농도이며 벤잘코니움 클로라이드를 보존제로 함유함에도 불구하고 알레르기 발생률은 12.8%로 알파간-피® (Allergan Inc.)의 22.02%보다 낮았다. 오히려 브리모니딘 0.2%와 티몰롤 0.5% 복합제제인 콤비간® (Allergan Inc.)의 알레르기 발생률인 10.14%에 가까웠다.¹⁵ 콤비간® (Allergan Inc.)의 낮은 알레르기 발생은 약제에 함유된 베타길항제인 티몰롤이 브리모니딘의 세포부피 감소 작용을 직접적으로 억제하여 알레르기 발생을 줄인다고 알려져 있으나,²⁹ BBFC가 0.2%라는 높은 농도의 브리모니딘을 함유하고 티몰롤도 포함되지 않았는데 알레르기 발생률이 12.8%로 낮은 이유는 실험적으로 증명된 바가 없어 현재로서는 정확하게 알 수 없다. 간접적으로 티몰롤의 효과를 확인하기 위해 티몰롤이 함유된 프로스타글란딘 고정복합제를 함께 사용하였을 때와 그렇지 않은 경우의 알레르기 발생을 비교하였을 때 통계적인 차이가 없었기 때문에 함께 사용한 티몰롤이 알레르기 발생을 줄인 것으로 생각되지 않는다. 따라서, 브린졸라미드의 알레르기 반응이 0.3%로 매우 낮고, 알레르기 반응이 약 12%로 보고되는 티몰롤 0.5%를 브린졸라미드 1%와 섞은 고정복합제인 엘라좁® (Novartis Europharm Ltd., Dublin, Ireland)의 알레르기 반응이 낮은 것으로 보아 브린졸라미드 약제 고유의 특징

에 의해 0.2% 브리모니딘이라는 농도에도 불구하고 BBFC의 알레르기 발생이 상대적으로 낮았던 것으로 추정해볼 수 있다.

브리모니딘 유발 알레르기 발생은 전신알레르기 여부와 상관없이 없고,¹² 알레르기결막염의 중증도 또한 전신알레르기 여부와 무관하다고 밝혀져 있다.³⁰ 따라서, 전형적인 전신 부작용뿐만 아니라 비특이적인 전신 부작용이 비알레르기군에서만 발견된 것은 알레르기군이 약제를 빨리 중단하면서 전신 부작용이 덜 관찰되었을 가능성이 있다. 약제 점안 시 눈이 조이면서 압박감을 느끼고, 둔탁한 느낌, 타는 듯한 느낌이 나는 경우를 비특이적인 안구 불편감으로 분류하고 비교하였을 때 알레르기군에서 조금 더 많이 관찰되었다. 본 연구가 후향적 의무기록 조사여서 눈물막파괴 시간이나 눈물분비량, 각막미란 등을 확인할 수는 없었으나 안구건조증이 있는 경우 알레르기결막염이 더 많이 발생한다고 알려져 있으므로 아마도 환자가 약제 점안 시 느꼈던 증상은 안구건조증 증상이 약제 점안으로 더 심화되었기 때문일 것으로 추정된다.¹² 또한, 통계적인 차이는 없었지만 알레르기군은 비알레르기군에 비해 인공눈물 사용 비율이 적었으므로 인공눈물에 의한 약제 독성의 희석 효과, 안구건조증 증상의 호전이 적었을 가능성도 있다.

본 연구는 BBFC 사용 후 발생한 안구알레르기의 발생률을 평균 19.9개월, 최장 42개월까지 관찰한 결과 비록 0.2% 브리모니딘을 함유하였지만 기존의 알파간-피® (Allergan Inc.) 알레르기보다 훨씬 적고 티몰롤을 함유한 콤비간® (Allergan Inc.)과 유사한 알레르기 발생률을 보였다. 이는 함께 사용한 베타차단제와는 관계가 없는 것으로 보이지만, 알레르기 발생 수가 많지 않아 통계적 편향이 발생하였을 가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

BBFC의 사용은 12.8%에서 안구알레르기를 유발하며 평균 발생 시기는 8.6개월로 알레르기의 절반은 점안 후 5개월 이내에 발생하였고, 여포결막염의 형태가 53.4%를 차지하였다. 따라서, 약제 처방 초기 알레르기 발생 여부를 염두에 두고 자세한 병력청취 및 세극등현미경검사를 통해 확인하는 것이 중요하다. 한국 녹내장 환자에서 본 약제 사용 시 약제의 효과와 안전성을 파악하고, 알레르기 발생률과 발생 시기, 알레르기 임상양상을 숙지하여 약제 처방을 하고 환자 교육을 하면 약제 순응도 향상에 도움을 줄 것으로 기대한다.

REFERENCES

- 1) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126:498-505.

- 2) 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.
- 3) Friedman DS, Wilson MR, Liebmann JM, et al. An evidence-based assessment of risk factors for the progression of ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3 Suppl):S19-31.
- 4) Kim CY, Park KH, Ahn J, et al. A path analysis of effects of patients' underlying conditions, treatment satisfaction, and adherence on quality of life among Korea glaucoma patients. *J Glaucoma* 2019;28:785-9.
- 5) Sung KR, Chun YS, Park CK, et al. Vision-related quality of life in Korean glaucoma patients. *J Glaucoma* 2017;26:159-65.
- 6) Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens* 2019;45:11-8.
- 7) Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *P T* 2013;38:323-4.
- 8) Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, et al. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension: a controlled, randomized, multicenter clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:847-52.
- 9) Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice-daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127:20-6.
- 10) Melanmed A, David R. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. *Clin Ther* 2000;22:103-11.
- 11) Bondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2002;37:21-6.
- 12) Manni G, Centofanti M, Sacchetti M, et al. Demographic and clinical factors associated with development of brimonidine tartrate 0.2%-induced ocular allergy. *J Glaucoma* 2004;13:163-7.
- 13) Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002;11:119-26.
- 14) Kim CY, Hong S, Seong GJ. Brimonidine 0.2% versus brimonidine Purite 0.15% in Asian ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:481-6.
- 15) Park EJ, Chun YS. Comparison of allergy prevalence between brimonidine/timolol fixed combination and 0.15% Brimonidine in glaucoma patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018;59:451-8.
- 16) Park HS, Choi CY, Bae JH, Kim JM. The effect of fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in normal-tension glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:1056-63.
- 17) 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.
- 18) Kim IT, Bae JH, Kim JM. Clinical effectiveness of a brinzolamide 1%-brimonidine 0.2% fixed combination for normal tension glaucoma in South Koreans. *J Korean Ophthalmol Soc* 2018;59:561-8.
- 19) 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.
- 20) Taniguchi T, Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied β -blockers in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:55-8.
- 21) Nguyen QH, McMenemy MG, Realini T, et al. Phase 3 randomized 3-month trial with an ongoing 3-month safety extension of fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2%. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:290-7.
- 22) 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.
- 23) 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 (Lond)* 2013;27:841-7.
- 24) Butler P, Mannschreck M, Lin S, et al. Clinical experience with the long-term use of 1% apraclonidine. Incidence of allergic reactions. *Arch Ophthalmol* 1995;113:293-6.
- 25) Hwang HB, Kim SY, Ohn K, Kim SY. Histopathologic analysis of conjunctival lymphoproliferative disease after topical brimonidine use. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019;35:503-11.
- 26) Duffin RM, Pettit TH, Straatsma BR. 2.5% v 10% phenylephrine in maintaining mydriasis during cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1903-6.
- 27) Patil PM, Jacobowitz D. Unequal accumulation of adrenergic drugs by pigmented and nonpigmented iris. *Am J Ophthalmol* 1974;78:470-7.
- 28) Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu DD. Comparative ocular pharmacokinetics of brimonidine after a single dose application to the eyes of albino and pigmented rabbits. *Drug Metab Dispos* 1995;23:708-12.
- 29) Alvarado JA. Reduced ocular allergy with fixed-combination 0.2% brimonidine-0.5% timolol. *Arch Ophthalmol* 2007;125:717-8.
- 30) Han J, Choi W, Lee WS, et al. The relationship between allergic conjunctivitis due to brimonidine and systemic allergic disease in glaucoma patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:233-8.

= 국문초록 =

한국인 녹내장 환자에서 브린졸라미드 1.0%/브리모니딘 0.2% 복합제제의 알레르기 임상양상

목적: 한국 녹내장 환자에서 브린졸라미드 1.0%/브리모니딘 0.2% 고정복합제제(brinzolamide 1.0%/brimonidine 0.2% fixed combination, BBFC)의 알레르기 임상양상을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 녹내장으로 진단 받고 BBFC를 사용 중인 환자 117명을 대상으로 후향적 의무기록을 분석하였다. 성별, 나이, 녹내장 형태, 점안약 사용 후 경과 관찰 기간, 병용 약제 수, 알레르기 발생 시기 및 임상특징을 조사하였다.

결과: BBFC 치료 후 알레르기 발생률은 12.8%로 평균 8.58개월(범위: 0.93-25.80개월)에 발생하였으며 알레르기의 절반은 초기 5개월 내에 발생하였다. BBFC에 의한 알레르기는 여포결막염 형태가 53.4%로 가장 많았고, 유두결막염, 눈꺼풀결막염 순이었다. 알레르기를 제외한 전신 부작용과 눈 불편감은 0.09%로 주로 비알레르기군에서 관찰되었다.

결론: 한국 녹내장 환자에서 BBFC 관련 알레르기 임상양상의 파악은 환자 교육 및 점안 순응도 향상에 도움을 줄 것으로 기대한다.
<대한안과학회지 2020;61(9):1065-1071>

박인기 / In Ki Park

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kyung Hee University Hospital,
Kyung Hee University School of Medicine