Travoprost와 Tafluprost의 안압 및 안구박동 크기 변화에 대한 연구

Travoprost- and Tafluprost-induced Changes in Intraocular Pressure and Ocular Pulse Amplitude

이경민 · 하승주

Gyeong Min Lee, MD, Seung Joo Ha, MD, PhD

순천향대학교 의과대학 서울병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To compare the intraocular pressure reduction and changes in ocular pulse amplitude of travoprost 0.003% and tafluprost 0.0015%.

Methods: We assessed patients who were diagnosed with open-angle glaucoma from January 2017 to July 2019 for the first time at our hospital. Forty-two eyes were assigned to the travoprost group (23 patients) and 26 eyes were assigned to the tafluprost group (14 patients). Changes in intraocular pressure were measured by Goldmann applanation tonometry (GAT), and corrected ocular pulse amplitude (cOPA) was measured using dynamic contour tonometry. Changes in these parameters were observed and compared for 1 year.

Results: No significant differences were observed between the GAT measurements and the cOPA of patients treated with travoprost and tafluprost for 1 year ($p = 0.512$, $p = 0.105$). The change in initial intraocular pressure on GAT observed after 1 week was -5.32 ± 2.63 mmHg for travoprost and -3.79 ± 3.19 mmHg for tafluprost ($p = 0.0457$). The initial change in cOPA was $+0.04 \pm 0.9$ mmHg in the travoprost group and -0.76 ± 0.97 mmHg in the tafluprost group ($p = 0.0028$).

Conclusions: Travoprost and tafluprost reached the targeted intraocular pressure with no difference in the long-term effects of reduced intraocular pressure. However, travoprost was initially better at lowering intraocular pressure faster, and tafluprost had a greater effect on lowering OPA. Prostaglandin analogs can be selected individually by considering the aforementioned factors. J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(9):1235-1242

keywords: Goldmann applanation tonometry, Ocular pulse amplitude, Tafluprost, Travoprost

■ Received: 2021. 3. 19. ■ Revised: 2021. 5. 17.

■ Accepted: 2021. 8. 18.

■ Address reprint requests to **Seung Joo Ha, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Seoul Hospital, #59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401,
Korea
Tel: 82-2-709-9354, Fax: 82-2-798-7797
E-mail: sjha@schmc.ac.kr

* This work was supported by the Soonchunhyang University search Fund.

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

녹내장은 다양한 원인에 의해 발생하는 진행 가능한 시신경병증으로 시신경다발모양의 시야결손과 그에 상응하는 시신경의 변화를 보이는 만성 안질환이다.¹ 치료하지 않고 방치할 시 실명을 유발할 수 있고, 현재까지는 안압상승이 녹내장 진행의 가장 중요한 위험인자로 여겨지고 있다.^{2,3} 다양한 녹내장의 위험인자들이 밝혀졌지만 가장 명확하고 중요한 위험인자는 안압이며 이를 낮추는 것이 현재까지 알려진 녹내장치료의 일차 목표이다.⁴ 안압하강제 중 프로스타글란딘 제제는 고안압증, 원발개방각녹내장, 정상안압녹내장 등의 환자에서 하루에 1회 점안하는 사용법으

로 약제 순응도가 높고, 안압도 효과적으로 하강시켜 임상에서 녹내장의 일차치료 약제로 많이 선택되고 있다.^{5,6} 프로스타글란딘 제제는 포도막-공막 유출로로 방수 흐름을 증가시켜 효과적으로 안압을 하강시키고, 기타 약제들에 비하여 적은 전신 부작용으로 장기 점안이 가능하다는 장점이 있다.⁵ 하지만 프로스타글란딘 제제는 결막충혈, 홍채 및 눈 주위 피부의 색소침착, 눈썹 길어짐과 두꺼워짐, 낭포형반부종, 안내염증, 헤르페스각막염 재발 등의 부작용이 발생할 수 있다.^{7,8}

안압의 큰 일중 변동은 정상 안압에서도 시야결손을 진행시키는 위험요인이 될 수 있어 정확한 평가가 필요하다.⁹ Ocular pulse amplitude (OPA)는 평균 수축기 안압과 이완기 안압 사이의 차이를 나타내며 맥락막 혈류 및 안혈류를 반영하는데, dynamic contour tonometry (DCT) 장비로 측정이 가능하다.^{10,11}

프로스타글란딘 제제들의 안압하강 효과는 주요 성분과 농도에 따라 차이가 날 수 있어 관련된 여러 논문들이 보고되고 있다. 보고된 문헌에 따르면 travoprost 0.004%와 tafluprost 0.0015%의 안압하강 효과에는 차이가 없었다는 보고가 있었고, 두 시간마다 검사한 안압의 일중 변동은 travoprost 0.004%가 안압을 더 낮추어 주는 것으로 보고된 바 있다.^{12,13} 최근에는 국소적 부작용을 줄이고자 더 낮은 농도의 travoprost 0.003% 약제가 개발되었지만 아직까지 안압하강 효과에 대해 기존 약물과 비교한 보고가 많지 않았고, 한국인을 대상으로 한 보고는 아직 없었다. 국내에는 개방각녹내장 환자들 중 정상안압녹내장 환자의 비중이 높아 그 양상이 해외 보고와는 상이하다.¹⁴ 이에 저자들은 한국인을 대상으로 travoprost 0.003%와 tafluprost 0.0015% 약제의 안압하강 효과를 장기간에 걸쳐 비교하고자 하였다.

대상과 방법

2017년 1월 1일부터 2019년 7월 22일까지 순천향대학교 서울병원 안센터에서 원발개방각녹내장 또는 정상안압녹내장으로 처음 진단받아 travoprost 0.003% (Izba[®], Alcon Laboratories Ltd., Camberley, UK), tafluprost 0.0015% (Taflotan[®], Santen Pharmaceutical Co. Ltd, Osaka, Japan) 중 한 가지 약제로 1년간 사용한 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 환자군 중 세극등현미경검사상 외안부 질환이 있거나 이전에 안내수술을 받은 경우, 녹내장에 대한 수술적 치료 및 레이저시술을 받은 환자는 대상에서 제외하였다. 또한 경과 관찰 기간 중 다른 안압하강제로 변경하거나 약제가 추가된 경우에는 연구에서 제외하였다. 본 연구는 순천향대학교 서울병원 임상연구심의위원회

회(Institutional Review Board [IRB])의 승인하(IRB 승인 번호: 2020-09-026) 헬싱키선언에 입각하여 수행되었다.

원발개방각녹내장의 진단은 치료 시작 전 최고 안압이 21 mmHg 이상일 때로 정의하였고, 정상안압녹내장의 진단은 치료 시작 전 최고 안압이 21 mmHg 미만일 때로 정의하였다. 모든 환자는 전형적인 녹내장성 시신경유두손상과 이에 상응하는 시야결손이 Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) 24-2 strategies를 이용한 자동시야검사(Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)상 관찰되었고 전방각경검사상 개방각을 보이며, 녹내장 이외의 시신경 손상을 일으킬 원인 질환이 없는 상태였다. 모든 환자들에게 프로스타글란딘 제제의 안압하강제(travoprost 0.003%, tafluprost 0.0015%) 중 한 가지를 초기 치료제로 사용하였다. 환자들이 처음 내원하였을 때 병력 청취를 통해 고혈압 또는 당뇨 과거력을 확인하였고, 치료 시작 시점에 초음파 각막두께측정계(Pachymeter-SP3000; Tomey Corp., Nagoya, Japan)로 중심각막두께(central corneal thickness, CCT)를 측정하였다. 안압은 한 명의 안과의사가 골드만압평안압계(Goldman applanation tonometry, GAT)를 이용하여 측정하였고, DCT (PASCAL, Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland)를 사용하여 quality score (Q)가 3 이하일 때 ocular pulse amplitude (OPA)를 측정하였다. 안압하강에 따른 OPA 하강 정도를 보정하여 corrected OPA (cOPA)를 $cOPA = OPA - (\Delta IOP \times 0.12)$ 로 계산하여 비교하였고, 치료 전 OPA는 cOPA와 동일한 값으로 계산하였다.¹⁵ 초기 변화를 비교하기 위해 치료 전과 약제 사용 후 1주 뒤에 검사한 GAT와 cOPA를 비교하였다. 또한 Keratograph[®] 5M (K5M, Oculus, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany)를 이용하여 충혈도를 정량적으로 측정하였고, 안약 사용 후 느끼는 점안감 및 건조감에 대해 visual analog scale (VAS, 0-10)을 이용해 설문 조사하였다. 이는 환자 본인이 느낀 주관적인 평가로 불편감이 전혀 없는 상태를 0점, 최대 불편한 상태를 10점으로 매기도록 하여 조사하였다. 환자들은 약제 사용 후 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년 간격으로 내원하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며 약제 사용 전후의 GAT와 cOPA의 변화를 일반화 추정 방정식(generalized estimating equation)으로 분석하였고 p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 일반화 추정 방정식으로 분석한 후 각 약제군에서 시점 간 차이와 각 시점별 두 약제군 간의 차이를 확인하였고, 다중실험문제를 해결하기 위해 Bonferroni correction을 사용했다. 약제를 사용한 뒤 초기 변화 정도를 비교하기 위하여 치료 전 GAT, OPA와

1주간 사용한 뒤 측정된 값의 변화량을 *t*-test를 이용하여 비교 분석하였다.

결 과

전체 연구 대상군은 68인(37명)으로 travoprost 0.003%로 치료한 42인(23명), tafluprost 0.0015%로 치료한 26인(14명)이 포함되었다. 두 군 간의 환자 특성을 비교하였을 때 평균연령은 각각 60.09 ± 12.74 세, 61.93 ± 8.97 세로 유의한 차이가 없었다. 대상자 중 travoprost 0.003%군에서 남자는 14명, 여자는 9명이었고 tafluprost 0.0015%군에서 남자는 5명, 여자는 9명이었다. 진단된 질환을 비교하였을 때, trav-

oprost 0.003%군은 정상안압녹내장이 9명, 원발개방각녹내장이 14명이었고, tafluprost 0.0015%군은 정상안압녹내장이 4명, 원발개방각녹내장이 10명으로 진단되었다. 치료 전 측정된 CCT는 travoprost 0.003%군에서 $538.23 \pm 8.51 \mu\text{m}$, tafluprost 0.0015%군에서 $549.88 \pm 11.4 \mu\text{m}$ 로 통계적으로 유의한 차이 없었다. 치료 전 GAT 및 OPA는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 1).

두 가지 약물을 1년간 장기 사용 후 안압하강 효과를 비교하였을 때, travoprost 0.003%군은 치료 전 $20.19 \pm 0.38 \text{ mmHg}$, 1년 후 $14.65 \pm 0.55 \text{ mmHg}$ 였고 tafluprost 0.0015%군은 치료 전 $19.96 \pm 0.71 \text{ mmHg}$, 치료 1년 후 $15.42 \pm 0.59 \text{ mmHg}$ 로 하강하여 각 군 내 비교에서는 모두 치료 전과 비교할

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Parameter	Travoprost 0.003% (42 eyes of 23 patients)	Tafluprost 0.0015% (26 eyes of 14 patients)	p-value
Age (years)	60.09 ± 12.74	61.93 ± 8.97	0.510*
Sex (male:female)	14:9	5:9	0.138†
Diagnosis (NTG:POAG)	9:14	4:10	0.724‡
CCT (μm)	538.23 ± 8.51	549.88 ± 11.4	0.412§
Pretreatment GAT (mmHg)	20.19 ± 0.38	19.96 ± 0.71	1.000§
Pretreatment OPA (mmHg)	2.84 ± 0.27	3.61 ± 0.33	1.000§

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation unless otherwise indicated.

NTG = normal tension glaucoma; POAG = primary open angle glaucoma; CCT = central corneal thickness; GAT = Goldmann applanation tonometry; OPA = ocular pulse amplitude.

*Mann-Whitney *U* test; †chi-squared test; ‡Fisher's Exact test; §generalized estimating equation.

Figure 1. Change of goldmann applanation tonometry (GAT) before and after long-term treatment of travoprost 0.003% (round dot) and tafluprost 0.0015% (square dot). Values are presented as mean $\pm$ standard deviation. *Statistically significant compared with pre medication state ($p < 0.05$, generalized estimating equation). Not significant, comparison between two groups ($p = 0.512$).

때 1주일 이후부터 1년간 유의한 안압하강이 관찰되었으나 ($p < 0.05$) 두 약제군 간 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.512$) (Fig. 1).

안압하강에 따른 OPA 하강 정도를 보정한 값인 corrected OPA (cOPA)의 장기적인 변화를 비교하였을 때, travoprost 0.003%군이 치료 전 2.84 ± 0.27 mmHg, 치료 1년 후 2.62 ± 0.25 mmHg로 장기 치료 전후 유의한 하강이 관찰되지 않았으나($p = 1.000$), tafluprost 0.0015%군은 치료 전 3.61 ± 0.33 mmHg, 치료 1년 후 2.57 ± 0.35 mmHg로 장기 치료 후 6개월, 1년 뒤 검사에서 유의한 하강을 보였다($p = 0.042$, $p = 0.039$). 두 군 간 비교에서는 cOPA의 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.105$) (Fig. 2).

초기 약제 반응성의 차이를 분석하기 위해 치료를 시작하고 1주째에 보인 변화들을 비교하였다. GAT로 측정된 안

압하강 정도는 travoprost 0.003%군에서 -5.32 ± 2.63 mmHg, tafluprost 0.0015%군에서 -3.79 ± 3.19 mmHg로 두 군 간에 유의한 차이가 있었고($p = 0.0457$), travoprost 0.003%군에서 비교적 초기에 빠른 안압하강 효과를 보이는 것을 확인하였다. cOPA 변화 정도는 travoprost 0.003%군이 $+0.04 \pm 0.9$ mmHg, tafluprost 0.0015%군이 -0.76 ± 0.97 mmHg로 tafluprost 0.0015%군에서 초기에 유의하게 더 cOPA를 감소시키는 것으로 확인되었다($p = 0.0028$) (Fig. 3).

기존의 travoprost 0.004%의 충혈, 눈썹 길어짐 등의 부작용을 최소화하기 위하여 더 낮은 농도의 travoprost 0.003%가 출시되었고, travoprost 0.003%를 장기 사용 후 부작용이 발생하는 정도를 확인하고자 하였다. 충혈이 발생하는 정도를 정량적으로 측정하기 위하여 Keratograph 5M의 자동화된 등급 체계로 충혈도를 평가하였고, 점안감

Figure 2. Change of corrected ocular pulse amplitude (cOPA) before and after long-term treatment of travoprost 0.003% (round dot) and tafluprost 0.0015% (square dot). Values are presented as mean $\pm$ standard deviation. *Statistically significant compared with pre medication state ($p < 0.05$, generalized estimating equation). Not significant, comparison between two groups ($p = 0.105$).

Figure 3. Initial change of following figures. (A) Change of goldmann applanation tonometry (GAT) before and after 1 week treatment of travoprost 0.003% (blue bar) and tafluprost 0.0015% (orange bar) ($p = 0.0457$). (B) Change of corrected ocular pulse amplitude (cOPA) before and after 1 week treatment of travoprost 0.003% (blue bar) and tafluprost 0.0015% (orange bar) ($p = 0.0028$). IOP = intraocular pressure. *t-test.

과 건조감에 대한 설문을 VAS를 이용하여 조사하였다. Travoprost 0.003%군에서 평균 결막충혈도가 치료 전 1.74 ± 0.14 에서 1달째까지 2.65 ± 0.70 으로 약간 증가하는 경향을 보였으나, 결국 치료 1년 후 1.88 ± 0.13 으로 처음과 비교하여 유의한 변화를 보이지는 않았다($p=1.000$). 1년 동안 장기간 travoprost 0.003% 사용 후 Grade 2 이상으로 충혈을 보인 경우는 42안 중 16안으로 38%에서 경미한 충혈을 보였다. 치료 전후의 점안감과 건조감에 대한 설문 결과, 사용 직후의 점안감이 0.88 ± 0.23 에서 1년 사용 후 1.07 ± 0.36 으로 통계적으로 유의한 변화는 없었고, 건조감은 치료 전 1.31 ± 0.45 에서 치료 1년 후 1.73 ± 0.42 로 마찬가지로

유의한 변화는 보이지 않았다($p=1.000$, $p=1.000$) (Fig. 4).

고 찰

녹내장 환자의 치료는 약물 요법을 통해 안압을 낮추어 녹내장의 진행을 예방하거나 늦추는 데 중점을 둔다. 치료하지 않을 시 안압이 상승하여 시간이 지남에 따라 실명으로 이어질 위험이 있어 장기간에 걸친 지속적인 치료가 필요하다. 따라서 환자의 순응도와 약물 지속성이 치료를 성공시키는 데 필수적인 요소이다. 순응도와 약물 지속성은 약물에 대한 환자의 만족도 및 약물의 비용, 약물 투여의

Figure 4. Minor side effect of travoprost 0.003% in long-term treatment. (A) Change of conjunctival hyperemia grade with Keratometry 5M (K5M). (B) Subjective pain score analyzed with a visual analog scale (VAS) system, with the improvement of subjective symptoms at 1 year treatment. Sensitivity (blue line) and dryness (orange line). No statistically significant differences ($p = 1.000$, $p = 1.000$, generalized estimating equation). (C) Automatic classification of hyperemia by K5M. (D) The VAS score is recorded by making a handwritten mark on survey that represents a continuum between “no pain” and “worst pain.”

용이성, 약물의 투여 횟수 등이 관련되어 있으나 그중 중요한 요인은 국소 및 전신 부작용 여부라고 할 수 있다.¹⁶

전통적으로 녹내장의 일차치료제로 선택되었던 베타차단제는 전신 부작용을 일으킬 가능성이 있어 현재는 프로스타글란딘 제제가 가장 널리 사용되고 있다.^{5,6,17} 프로스타글란딘 제제는 주로 포도막-공막 유출을 증가시킴으로써 안압을 감소시키는 작용을 한다. 또한 모든 프로스타글란딘 제제는 하루 1회 점안하여 사용하기 때문에 1일 2-3회 점안해야 하는 다른 안압하강제에 비하여 순응도가 좋은 편이다. 그러나 프로스타글란딘 치료 이후 결막충혈, 홍채 및 눈 주위 피부의 색소침착, 눈썹 길어짐과 두꺼워짐, 낭포형반부종, 안내염증, 헤르페스각막염 재발 등의 부작용들이 보고된 바 있어 그 사용이 제한되기도 한다.

동일한 프로스타글란딘 제제여도 화학 구조상 일부 다른 구조를 가지는데 이러한 차이로 인해 약제마다 효과에 차이를 보일 수 있다. 프로스타글란딘 제제의 안압하강제로는 latanoprost, travoprost, tafluprost, bimatoprost 등이 많이 사용되고 있다. 결막충혈 등의 국소 부작용으로 인해 travoprost는 travoprost 0.004% (TRAVATAN®, Alcon Laboratories Ltd., Camberley, UK)의 기존 약물에서 최근 저농도의 travoprost 0.003% (Izba®, Alcon Laboratories Ltd.)가 개발되었고 두 약제는 travoprost의 농도 이외에는 첨가제나 다른 구성 성분의 차이점은 없다고 알려져 있다. 저농도 travoprost 0.003%는 현재 일부 국가(한국, 루마니아, 캐나다, 덴마크, 스웨덴, 대만 등)에서만 사용 중으로 이 약제의 안압하강 효과에 대해서 기존 약물들과 비교한 연구가 드물고 국내에서는 이 약제를 사용한 연구가 보고된 바가 없었다. 본 연구에서는 최근에 임상적으로 사용이 증가되고 있는 tafluprost 0.0015% 대비 저농도 travoprost 0.003%를 비열등성 비교의 관점으로 조사하여 안압하강 효과에 차이가 있는지 알아보려고 하였다. 1년간 장기간 사용했을 때, 각 약제군에서는 모두 목표 안압에 도달하여 충분한 안압하강 효과가 있음이 확인되었고 두 약제 간에 유의한 차이는 없었다.

프로스타글란딘 제제는 안구 혈액 순환에도 영향을 준다는 보고가 많은데, tafluprost 0.0015%는 탄소 15번 위치의 hydroxyl group 대신 두 개의 불소 원자를 가지는 특징적인 화학구조가 있어 prostaglandin F2-alpha (FP) 수용체에 강한 친화성을 보이고 안구혈류의 흐름을 원활하게 하며, 일중안압을 보다 강하게 안정화시킬 수 있다는 연구 결과가 있다.¹⁸⁻²⁰ OPA는 수축기 안압과 이완기 안압의 차이로 심박수에 따른 안압의 변동폭을 의미하는데, 눈에 흐르는 박동성 혈액량은 OPA와 관련되어 있고 OPA는 맥락막관류 및 안혈류를 어느 정도 반영하기 때문에, OPA가 높고 불안

정한 경우 녹내장 진행을 예측하는 요인이 될 수 있다.²¹ 안압이 하강하는 경우 OPA도 같이 감소를 하기 때문에 안압하강에 따른 영향을 배제하고자 이를 보정한 cOPA 값을 비교하였다. 기존에 보고된 바에 따르면 안압이 1 mmHg 하강할 때 OPA는 0.12 mmHg 감소된다고 하여, $cOPA = OPA - (\Delta IOP \times 0.12)$ 로 정의하였다.¹⁵ 본 연구에서 두 약제의 cOPA를 1년 동안 조사한 결과, travoprost 0.003%군에서는 치료 1년간 유의한 변화는 보이지 않았으나 tafluprost 0.0015%군에서는 치료 전과 비교 시 치료 6개월 이후에 유의한 감소가 있는 것을 확인하였고 시기별로 두 약제를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

약제의 초기 반응성을 비교해보고자 치료를 시작하고 1주일 뒤 검사한 변화를 비교하였을 때, GAT로 측정한 안압하강 정도는 travoprost 0.003%군이 tafluprost 0.0015%군에 비해 더 크게 안압을 떨어뜨려 빠르게 목표 안압에 도달하는 것을 확인하였다. 이는 travoprost 0.003%에 보존제로 쓰인 폴리옥실40 수소화피마자유(Polyoxyl 40 Hydrogenated Castor Oil) 0.2%가 전구체를 안정화시켜 결막낭 내에서는 분해가 덜 되고 각막을 통과하여 유입된 후 방수 내에서 활성 상태인 travoprost acid 형태로 다량 분해되어 초기 더 많은 안압하강 효과를 가져온 것으로 추정되며 이는 폴리옥실40 수소화피마자유 0.5%가 포함된 latanoprost를 이용한 녹내장 유발 토끼실험에서 유사한 결과가 확인된 바 있다.²² 반대로 초기 cOPA의 변화 정도는 tafluprost 0.0015%군에서 travoprost 0.003%군에 비하여 유의하게 더 감소하는 것을 확인할 수 있었고 이는 tafluprost 0.0015%가 탄소 15번 위치에 불소를 가지는 특징적인 화학구조를 가져 FP 수용체와의 높은 친화성을 보이고 안구내 혈관에 혈관이완제로 작용하여 혈류의 흐름을 원활하게 해준 결과로 사료된다.

충혈은 안압하강제를 사용하는 환자에서 흔하게 보고되는 부작용으로 순응도를 떨어뜨리는 요인 중 하나이다. 프로스타글란딘 제제가 충혈을 일으키는 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 결막 혈관 확장을 유발하는 여러 요인에 의한 것으로 보인다. 결막충혈을 일으키는 요인 중 하나로 안약에 들어있는 방부제가 꼽히는데, 한 동물 실험에서 benzalkonium chloride가 포함된 tafluprost 0.0015%와 latanoprost에 비하여 polyquaternium-1을 사용한 travoprost는 상대적으로 결막염증을 덜 일으킨다는 보고가 있었다.^{23,24} 사람을 대상으로 하였던 연구에서 bimatoprost와 travoprost의 화학구조를 latanoprost와 비교하였을 때 C13-14번 위치에 이중결합을 가지는 차이점이 있고 이것이 결막충혈을 일으킬 가능성을 높인다는 보고도 있었다.^{7,25} 이처럼 프로스타글란딘 제제에서 발생하는 국소 부작용인 결막충혈에 대한

관심이 높아 다양한 연구 결과들이 보고되고 있다.

Travoprost 0.004%를 사용하여 결막충혈이 보고되었던 이전 연구에서는 치료 후 50-58% 환자에서 경미한 결막충혈이 보고된 바 있다.^{26,27} 본 연구에서는 저농도의 travoprost 0.003%를 사용한 환자에서 얼마나 충혈이 발생하는지 Keratography 5M 장비의 자동화된 Grading 시스템 (Grade 1-Grade 4)를 이용해 충혈도를 정량적으로 평가하고자 하였다. Travoprost 0.003%를 1년간 장기 사용 후에 발생한 충혈의 정도는 치료 전 평가하였던 충혈 정도와 비교하여 유의한 변화가 없었고 심한 충혈로 인하여 약제를 변경한 경우는 없었다. 장기 사용 후 충혈도검사에서 Grade 2 이상으로 평가되어 경미한 충혈을 보인 환자는 38%였다.^{23,28}

장기간 travoprost 0.003% 점안 후 환자들이 주관적으로 평가한 점안감과 건조감을 VAS score를 이용한 설문 방식으로 조사하였다. 이 결과 약제 사용 전과 장기간 사용 후에 유의한 점수 차이가 없었다.

안압하강 효과 및 결막충혈 등 국소 부작용에 있어서 프로스타글란딘 간에 차이는 언급되어 있는 분자구조의 차이 이외에도 각막투과도의 차이, 안내 약물대사의 약역동학적 차이 등 여러 요인이 관련되어 있다고 추측되고, 개별 약물에 대하여 그 감수성을 미리 예측하기 어렵다. 따라서 한 종류의 프로스타글란딘 제제로 충분한 효과를 보이지 않거나 경미한 부작용이 나타나는 경우 우선 다른 프로스타글란딘 제제로 바꾸어 사용하는 것도 좋은 대안이 될 수 있다.

본 연구는 대상 환자의 수가 적고, 동일 환자들을 대상으로 한 교차 연구를 진행하지 못한 점이 제한점이다. 또한 부작용에 대한 평가를 한 가지 약제에서만 시행하였기에 정확한 비교가 어려웠다는 것도 한계점이다.

결론적으로 travoprost 0.003%와 tafluprost 0.0015%의 장기간 사용 시에 약제 간에 안압하강 효과에는 차이 없이 목표 안압에 도달할 수 있었으나 초기 반응에서는 travoprost 0.003%가 더 빠르게 안압을 낮추는 효과를 보였고, OPA의 변화에서는 tafluprost 0.0015%가 더 효과적으로 OPA를 낮추는 경향을 보여 실제 환자 진료에서 치료 목표의 우선 순위에 따라 프로스타글란딘 제제의 일차 선택을 고려할 수 있는 중요한 자료가 되리라 사료된다.

REFERENCES

- 1) Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, et al. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40:341-9.
- 2) Pozarowska D. Safety and tolerability of tafluprost in treatment of

elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1229-36.

- 3) Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clin Ophthalmol* 2011;5:623-31.
- 4) Hoyng PF, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S116-24.
- 5) Alexander CL, Miller SJ, Abel SR. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:504-11.
- 6) Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785-93.
- 7) Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA, et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003;135:314-20.
- 8) Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005% (Xalatan). *Ophthalmologie* 2002;99:724-9.
- 9) Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2009;54:643-62.
- 10) Georgopoulos GT, Diestelhorst M, Fisher R, et al. The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:54-8.
- 11) Fogagnolo P, Figus M, Frezzotti P, et al. Test-retest variability of intraocular pressure and ocular pulse amplitude for dynamic contour tonometry: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2010;94:419-23.
- 12) Mizoguchi T, Ozaki M, Unoki K, et al. A randomized crossover study comparing tafluprost 0.0015% with travoprost 0.004% in patients with normal-tension glaucoma [corrected]. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1579-84.
- 13) Schnober D, Hofmann G, Maier H, et al. Diurnal IOP-lowering efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with tafluprost 0.0015% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1459-63.
- 14) 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.
- 15) Kac MJ, Solari HP, Velarde GC, et al. Ocular pulse amplitude in patients with asymmetric primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36:727-32.
- 16) Honrubia F, García-Sánchez J, Polo V, et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2009;93:316-21.
- 17) Stamper RL, Wigginton SA, Higginbotham EJ. Primary drug treatment for glaucoma: beta-blockers versus other medications. *Surv Ophthalmol* 2002;47:63-73.
- 18) Izumi N, Nagaoka T, Sato E, et al. Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24:521-6.
- 19) Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2010;4:163-70.
- 20) Ota T, Murata H, Sugimoto E, et al. Prostaglandin analogues and mouse intraocular pressure: effects of tafluprost, latanoprost, travoprost, and unoprostone, considering 24-hour variation. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2006-11.
- 21) Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. Arch Ophthalmol 2006;124:1104-8.
- 22) Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, et al. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. J Biochem Pharmacol Res 2014;2:175-84.
- 23) Kahook MY, Noecker RJ. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. Cornea 2008;27:339-43.
- 24) Gandolfi S, Paredes T, Goldberg I, et al. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. Eur J Ophthalmol 2012;22:34-44.
- 25) Stjernschantz JW. From PGF(2alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of xalatan: the Proctor Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:1134-45.
- 26) Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am J Ophthalmol 2003;135:688-703.
- 27) Yanagi M, Kiuchi Y, Yuasa Y, et al. Association between glaucoma eye drops and hyperemia. Jpn J Ophthalmol 2016;60:72-7.
- 28) Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. Adv Ther 2001;18:205-15.

= 국문초록 =

Travoprost와 Tafluprost의 안압 및 안구박동 크기 변화에 대한 연구

목적: 개방각녹내장 환자에서 travoprost 0.003%와 tafluprost 0.0015%를 장기 사용 후 안압하강 효과 및 안구박동 크기 변화에 대해 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 2017년 1월부터 2019년 7월까지 본원에서 개방각녹내장으로 처음 진단된 환자들 대상으로 travoprost군 42안(23명), tafluprost군 26안(14명)을 비교하였다. 골드만압평안압계(Goldmann applanation tonometry, GAT)로 측정한 안압과 Dynamic Contour Tonometry로 측정한 corrected Ocular Pulse Amplitude (cOPA)를 1년 동안 경과 관찰하여 비교하였다.

결과: 1년간 travoprost와 tafluprost의 GAT, cOPA를 비교하였을 때 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.512$, $p=0.105$). 초기 효과를 비교하였을 때 GAT의 변화량은 travoprost군이 -5.32 ± 2.63 mmHg, tafluprost군은 -3.79 ± 3.19 mmHg로 유의한 차이가 있었고($p=0.0457$), cOPA는 travoprost군이 $+0.04 \pm 0.9$ mmHg, tafluprost군이 -0.76 ± 0.97 mmHg로 유의한 차이를 보였다($p=0.0028$).

결론: Travoprost와 tafluprost는 장기 안압하강 효과에 차이가 없으나 초기 효과에서는 travoprost가 더 빠르게 안압을 낮춰주었고, tafluprost가 OPA 변화에 더 많은 영향을 주었다. 상기 요인들을 고려하여 치료 목표에 따라 프로스타글란딘 제제를 선택할 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2021;62(9):1235-1242〉

이경민 / Gyeong Min Lee

순천향대학교 의과대학 서울병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Soonchunhyang University Seoul Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine