

프로스타글란딘 제제의 장기 점안이 중심각막두께와 안압에 미치는 영향

The Long-term Effects of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness and Intraocular Pressure

송지은¹ · 이미연² · 정필욱³ · 김준모¹

Ji Eun Song, MD¹, Mi Yeon Lee, MPH², Pil-Wook Chung, MD, PhD³, Joon Mo Kim, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실¹, 강북삼성병원 의학통계파트², 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과학교실³

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Division of Biostatistics, Department of Medical Information, Kangbuk Samsung Hospital², Seoul, Korea

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the long-term effect of 0.005% latanoprost (LA) and 0.0015% tafluprost (TA) on intraocular pressure (IOP) and central corneal thickness (CCT) in glaucoma patients.

Methods: This study was a retrospective study, which enrolled open-angle glaucoma (OAG) patients treated with one of two prostaglandin analogues. The patients were observed for at least three years and underwent corneal thickness measurements at least once a year. Patients with a history of ocular surgery except cataract surgery or another glaucoma medication during the follow-up were excluded. Goldmann applanation tonometry and specular microscopy were used to measure the IOP and CCT, respectively. Changes in IOP and CCT were compared between the two groups.

Results: A total of 55 OAG patients (110 eyes) were enrolled. The patients were divided into two groups; one group (50 eyes) used LA as anti-glaucoma eye drops, and the other group (60 eyes) used TA. Statistically significant reductions in IOP and CCT were observed in both groups. The mean reduction in IOP over a three year period was -2.18 ± 2.83 mmHg in the LA group and -2.08 ± 2.40 mmHg in the TA group (paired *t*-test, $p < 0.001$, for both). In terms of CCT, the mean reduction was -20.24 ± 22.92 μ m in the LA group and -32.90 ± 32.04 μ m in the TA group (paired *t*-test, $p < 0.001$, for both) for three years. The decrease in CCT was not significantly different between the two groups ($p = 0.061$). There was no significant difference in the IOP reduction between the two drugs nor was there a significant correlation between the IOP and the CCT.

Conclusions: This study indicated that 0.005% LA and 0.0015% TA had similar effects on the reduction of IOP and CCT for three years without damaging the corneal endothelium.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):650-657

Keywords: Corneal thickness, Glaucoma, Intraocular pressure, Latanoprost, Tafluprost

■ Received: 2019. 12. 17. ■ Revised: 2020. 1. 22.

■ Accepted: 2020. 5. 18.

■ Address reprint requests to **Joon Mo Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital,
#29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: 82-2-2001-2250, Fax: 82-2-2001-2262
E-mail: kjoonmo1@gmail.com

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

전 세계적으로 비가역적인 실명을 야기하는 주된 원인 중의 하나인 녹내장은 안압상승, 혈액순환장애 등의 다양한 원인에 의해 진행되는 시신경 병증으로 시신경 손상으로 인한 특징적인 시야결손의 기능적인 변화를 보이는 만성적인 질환이다. 40세에서 60세 사이의 세계 인구 중 약 64만명의 인구에서 녹내장성 시신경병증이 관찰되며, 이는 2020년에 약 76만명, 2040년에는 111만명으로 점차 유행률

© 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.

이 증가될 것으로 예측된다.¹

다양한 녹내장의 위험인자들이 밝혀졌지만 가장 명확하고 중요한 위험인자는 안압이며 현재까지 알려진 녹내장의 일차적 치료는 안압을 낮추어 주는 것이다.² 안압하강제 중 프로스타글란딘 제제는 고안압증, 원발개방각녹내장, 정상안압녹내장 등의 환자에서 하루 일회 점안으로 순응도가 높고, 효과적으로 안압을 하강시켜 임상적으로 녹내장의 일차약제로 사용되고 있다.^{3,4} 프로스타글란딘 제제는 포도막-공막 유출로로의 방수 흐름을 증가시켜 효과적으로 안압을 하강시키고, 기타 약제들에 비해 낮은 농도와 적은 전신 부작용으로 장기 점안이 가능하다.³ 하지만 프로스타글란딘 제제는 결막충혈, 홍채 및 눈 주위 피부의 색소침착, 눈썹 길어짐과 두꺼워짐, 낭포황반부종, 안내염증, 헤르페스각막염 재발 등의 부작용이 발생할 수 있다.^{5,6}

최근 발표된 연구들에 따르면 프로스타글란딘 제제는 녹내장 환자들의 중심각막두께를 유의하게 감소시킨다고 보고되었다.⁷ 안약을 장기간 투약해야 하는 녹내장환자들에게 있어 각막두께의 변화는 안압측정값에 영향을 미칠 수 있기 때문에 주의 깊게 관찰해 볼 필요가 있다.^{8,9} 프로스타글란딘 제제의 사용에 따른 각막두께 변화에 대한 여러 연구들이 있었으나, 대부분 latanoprost (LA)에 대한 연구이며 tafluprost (TA)의 경우에는 단기 사용에 따른 중심각막두께의 변화에 대한 연구는 있으나, 3년 이상의 장기간 사용에 대한 각막두께 변화에 대한 연구는 많지 않다.^{7,10-12} 따라서 본 연구는 개방각녹내장 환자를 대상으로 3년 이상의 프로스타글란딘 제제(LA, TA) 장기 점안이 중심각막두께 변화에 미치는 영향 및 각막두께 변화와 안압하강 효과의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 2010년 6월부터 2018년 12월까지 강북삼성병원 안과 외래에 내원하여 개방각녹내장으로 진단받은 환자 중 LA, TA 중 한 가지 안약을 처방 받아 1년에 1회 이상 정기 방문하고 3년 이상 장기 투약한 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 강북삼성병원 생명윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 시행하였다(승인 번호: 2019-03-024).

총 55명의 환자 중 LA (Latanoprost 0.005%; Xalatan, Pfizer Inc., New York, NY, USA) 사용한 군이 25명 50안(남자 11명, 44.00%), TA (Tafluprost 0.0015%; Taflotan, Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) 사용한 군이 30명 60안(남자 14명, 46.67%)이었다. 모든 환자에서 성별, 나이, 기저질환을 조사하였으며 정기적인 녹내장 상태 관찰을 위

해 골드만압평안압계(Haag-Streit Kornig, Switzerland)를 이용한 안압측정, 시야검사(Humphrey visual field analyzer, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, OH, USA), 빛간섭단층촬영(Cirrus HD-OCT Model 4000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany), 망막신경섬유층사진, 시신경유두사진, 각막내피세포검사(NSP-9900, Konan medical Inc., Nishinomiya, Japan)를 측정하였다. 대상자 중 세극등현미경검사상 각막 병변이 있는 경우, 백내장수술을 제외한 안내 수술의 과거력이 있는 경우, 활동성 안질환이 있는 경우, 정기적 진료 기록이 없는 환자의 경우, 경과 관찰기간 동안 경구 약제를 포함한 안압에 영향을 줄 수 있는 기타 약제 투약력을 가진 환자의 경우에는 대상에서 제외되었다.

환자의 안압은 외래 내원 시 Proparacaine 0.5%로 점안마취하고 누액을 형광염색지로 염색한 후 골드만압평안압계로 3회 연속 측정하여 평균값을 측정치로 기록하였으며, 한 명의 정해진 안과 의사에 의해 측정되었다. 각막내피세포 촬영검사를 사용하여 비접촉되는 방법으로 중심각막두께(central corneal thickness, CCT), 각막내피세포밀도(corneal endothelial cell density), 변동계수(coefficient of variation), 육각형세포의 출현율(appearance rate of hexagonal cells)을 측정하여 기록하였다. 대상자들의 측정치는 매 분석시점

Table 1. Profile and demographics of the patients

Characteristic	LA group	TA group	p-value
Numbers of patients	25	30	
Age (years)	63.88 ± 17.55	66.47 ± 10.86	0.525*
Sex (male)	11 (44)	14 (46.67)	0.843†
DM	6 (24)	13 (43.33)	0.133†
HTN	11 (44)	13 (43.33)	0.960†
Smoke	3 (12)	9 (30)	0.189‡
Renal disease	1 (4)	2 (6.67)	1.000‡
Number of eyes	50	60	
Baseline IOP (mmHg)	14.56 ± 3.17	14.62 ± 2.10	0.914*
Baseline CCT (μm)	551.00 ± 28.92	552.00 ± 27.70	0.854*
SE (diopters)	-2.36 ± 3.46	-0.77 ± 2.72	0.080*
MD	-6.45 ± 6.41	-6.92 ± 7.22	0.720*
PSD	5.67 ± 4.05	5.29 ± 3.90	0.617*
VFI (%)	85.37 ± 17.32	81.50 ± 22.70	0.329*
AL (mm)	24.94 ± 1.97	24.56 ± 2.30	0.489*

Quantitative values are presented as mean ± standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

LA = latanoprost 0.005%; TA = tafluprost 0.015%; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; SE = spherical equivalent; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation; VFI = visual field index; AL = axial length.

*t-test; †chi-square test; ‡Fisher's exact test.

전후 1개월 이내의 값을 취하여 분석하였다.

프로스타글란딘 제제 점안 전과 각각의 평가 기간에서의 안압하강 효과와 각막 변화를 관찰하기 위해 repeated measures analysis of variance (ANOVA)를 이용하였으며, 사용 전후 값 차이를 알아보기 위해 paired *t*-test 방법을 사용하였다. 두 군 간의 비교를 위해 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를, 연속형 변수의 경우에는 *t*-test를 사용하였고 모든 변수는 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation) 값으로 나타내었다. 두 군의 약제 사용

후 3년간 매 시점마다의 변화 양상을 통계적으로 비교하기 위해 repeated measures ANOVA를 이용하여 경향성을 분석하였으며, Baseline과 3년 시점에서 측정된 안압 및 각막 두께의 변화값에 대한 연관성을 나타내기 위해 Pearson's correlation analysis를 사용하였다. *p*-value 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있다고 보았으나, 다변량 분석의 경우 Bonferroni adjustment를 이용하여 type 1 error를 조정하여 0.0167 미만(0.05/3)의 경우 유의한 값으로 판단하였다. 본 연구의 통계학적 분석은 SPSS 24.0 (IBM Corp.,

Table 2. IOP and CCT in the 0.005% LA and 0.0015% TA groups

Parameter	Baseline	1 year	2 years	3 years	<i>p</i> -value*	<i>p</i> -value†	<i>p</i> -value‡
LA group							
IOP (mmHg)	14.56 ± 3.17	12.96 ± 2.31	12.56 ± 2.05	12.38 ± 1.87	0.001	<0.001	<0.001
CCT (μm)	551.00 ± 28.92	538.86 ± 33.96	537.48 ± 33.99	530.76 ± 35.00	<0.001	<0.001	<0.001
TA group							
IOP (mmHg)	14.62 ± 2.10	12.82 ± 2.24	12.65 ± 1.47	12.53 ± 1.81	<0.001	<0.001	<0.001
CCT (μm)	552.00 ± 27.70	537.83 ± 29.24	535.90 ± 31.65	519.10 ± 30.93	0.001	<0.001	<0.001

Quantitative values are presented as mean ± standard deviation.

IOP = intraocular pressure; CCT = central corneal thickness; LA = latanoprost 0.005%; TA = tafluprost 0.015%.

*Analyzed using the paired *t*-test between baseline and 1 year; †analyzed using the paired *t*-test between baseline and 2 years; ‡analyzed using the paired *t*-test between baseline and 3 years.

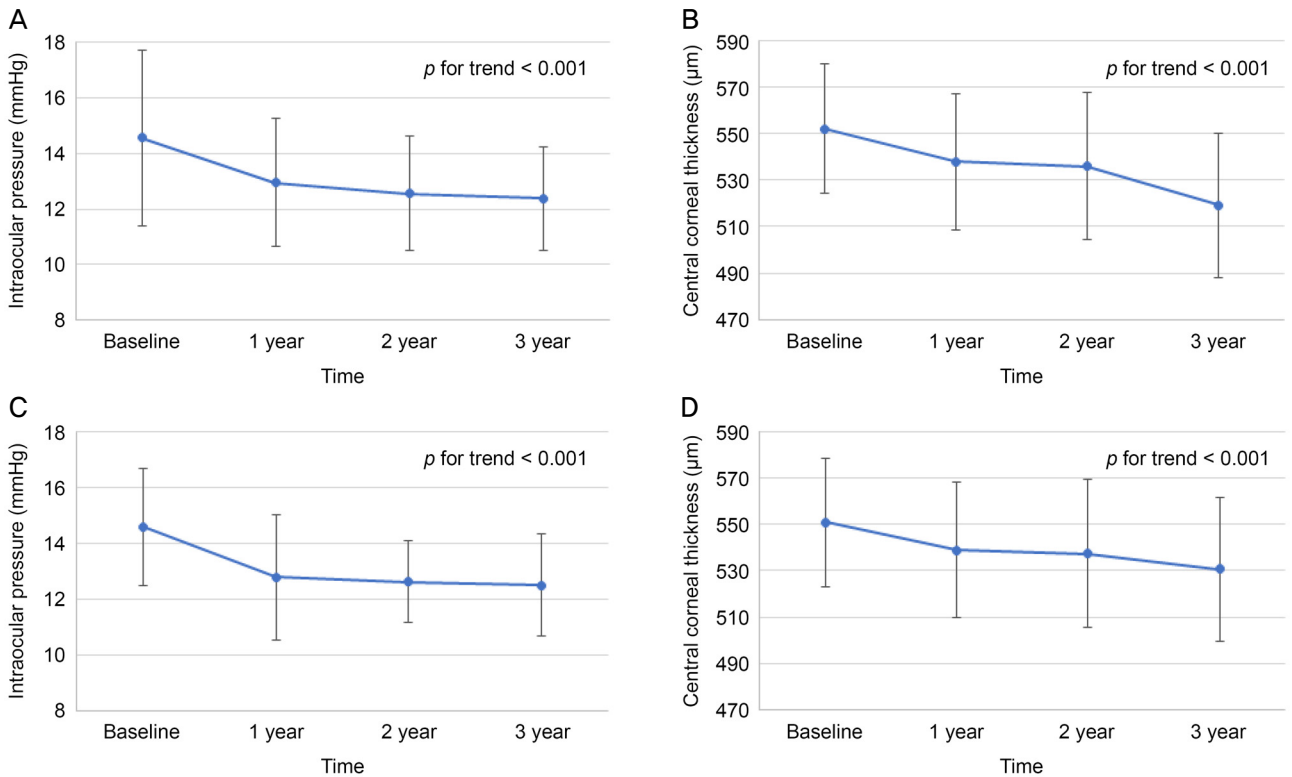


Figure 1. Mean intraocular pressure and central corneal thickness changes in patients administered 0.005% latanoprost (LA) or 0.0015% tafluprost (TA) at baseline, 1 year, 2 years, and 3 years are showed by repeated measures analysis of variance. (A, B) For group using 0.005% LA; (C, D) for group using 0.0015% TA (error bars represent ± standard deviation).

Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

월말개방각녹내장 또는 정상안압녹내장 환자 중 프로스타글란딘 단일 제제로 치료 중이면서 1년에 1회 이상 본원 안과 외래 방문하여 정기적인 안과 검사를 시행한 환자 55명 (남자 25명, 여자 30명)의 110안을 대상으로 하였다. 평균 연령은 LA, TA 사용군에서 각각 66.47 ± 10.86세, 63.88 ± 17.55세로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다. 프로스타글란딘 제제 점안 전 평균 안압은 LA군에서 14.56 ± 3.17 mmHg, TA군에서 14.62 ± 2.10 mmHg였으며, 각막두께는 551.00 ± 28.92 μm, TA군에서는 552.00 ± 27.70 μm로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

프로스타글란딘 제제 사용 후 3년 동안의 시기별 안압은 LA군의 경우 초진 시 14.56 ± 3.17 mmHg, 1년 사용 후 12.96 ± 2.31 mmHg, 2년 사용 후 12.56 ± 2.05 mmHg, 3년 사용 후 12.38 ± 1.87 mmHg이었고 안압하강 효과는 초진 시 안압에 비해 안약 점안 1년 후 평균 -1.60 ± 3.33 mmHg (-7.55 ± 22.28%) ($p=0.001$), 2년 후까지는 -2.00 ± 2.66 mmHg (-11.02 ± 18.68%) ($p<0.001$), 3년 후까지는 -2.18 ± 2.83 mmHg (-11.87 ± 20.76%) ($p<0.001$)으로 점안 전에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다. TA군의 경우 시기별 안압은 초진 시 14.62 ± 2.10 mmHg, 1년 사용 후 12.82 ± 2.24 mmHg, 2년 사용 후 12.65 ± 1.47 mmHg, 3년 사용 후 12.53 ± 1.81 mmHg으로 안압하강 효과는 초진 시 안압에 비해 안약 점안 1년 후 -1.80 ± 2.26 mmHg (-11.49 ± 15.03%) ($p<0.001$), 2년 후 -1.97 ± 2.40 mmHg (-11.86 ± 14.91%) ($p<0.001$), 3년 후 -2.08 ± 2.40 mmHg (-12.98 ± 15.32%) ($p<0.001$)으로 점안 전에 비해 모두 통계적으로 유의한 감

소를 보였다(Table 2, Fig. 1). 이러한 안압 변화는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.921$, repeated measures ANOVA).

프로스타글란딘 제제 사용에 따른 시기별 중심각막두께는 LA 사용군에서 초진 시 551.00 ± 28.92 μm, 점안 1년 후 538.86 ± 33.96 μm, 2년 후 537.48 ± 33.99 μm, 3년 후 530.78 ± 34.98 μm로 나타났고 사용 시기별 각막두께 변화는 초진 시에 비해 안약 점안 1년 후 평균 -12.14 ± 20.40 μm (-2.20 ± 3.70%) ($p<0.001$), 2년 후 -13.52 ± 18.46 μm (-2.46 ± 3.36%) ($p<0.001$), 3년 후 -20.24 ± 22.92 μm (-3.66 ± 4.29%) ($p<0.001$)로 점안 전에 비해 유의하게 감소한 것으로 나타났다. TA 사용군의 중심각막두께의 경우 초진 시 552.00 ± 27.70 μm, 점안 1년 후 537.83 ± 29.24 μm, 2년 후 535.90 ± 31.65 μm, 3년 후 519.10 ± 30.93 μm이며 각막두께 변화는 사용 전에 비해 1년 후 -14.17 ± 31.65 μm (-2.50 ± 5.73%) ($p=0.001$), 2년 후 -16.10 ± 30.60 μm (-2.82 ± 5.43%) ($p<0.001$), 3년 후 -32.90 ± 32.04 μm (-5.90 ± 5.73%) ($p<0.001$)로 점안 전에 비해 유의하게 감소한 것으로 나타났다(Table 2, Fig. 1). 중심각막두께의 감소 정도는 TA군이 조금 큰 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.061$, repeated measures ANOVA), 중심각막두께의 감소와 안압하강 두 수치 간의 의미 있는 상관관계는 보이지 않았다(Fig. 2). 또한 프로스타글란딘 제제 사용 전후 각막내피세포밀도, 변동계수, 육각형세포의 출현율에 대한 측정값도 두 군 모두에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 3).

사용 기간에 따른 누적된 안압하강 정도를 분석하였을 때 안약 사용 후 첫 1년 시점에 LA군과 TA군에서 각각 -1.60 ± 3.33 mmHg, -1.80 ± 2.26 mmHg으로 관찰되었고, 안약 사용 후 3년까지의 안압하강 효과는 -2.18 ± 2.83 mmHg,

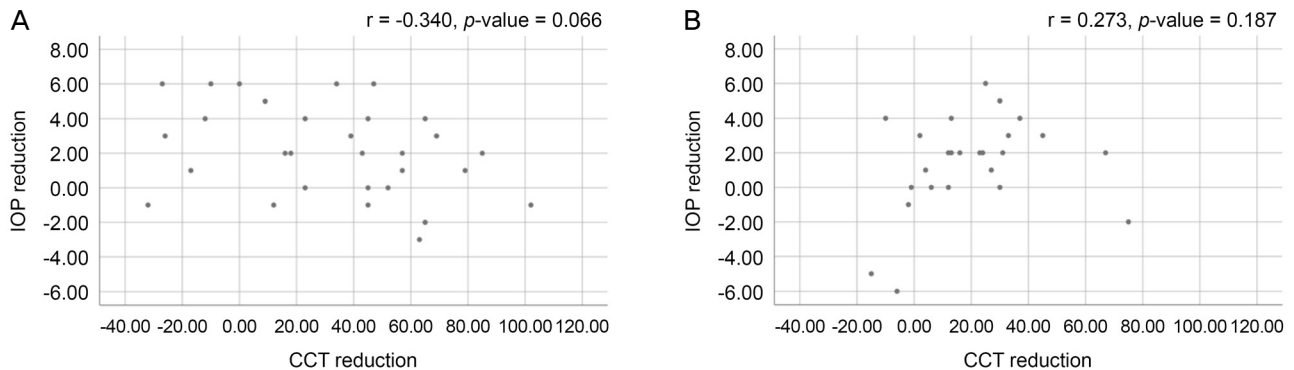


Figure 2. The relationship between intraocular pressure (IOP) and central corneal thickness (CCT) change. IOP reduction (y-axis) and CCT reduction (x-axis) from baseline to three years are shown in the graphs by Pearson's correlation analysis. The reductions in IOP and CCT were not correlated. (A) The group using 0.005% latanoprost (LA). (B) The group using 0.0015% tafluprost (TA).

Table 3. Corneal endothelial parameters from baseline to three years

Parameter	Baseline	At 3 years	p-value*
LA group			
6A (%)	57.48 ± 9.43	54.72 ± 10.40	0.42
CV	32.70 ± 4.54	37.04 ± 6.17	0.24
CD (cells/mm ²)	2,592.36 ± 390.68	2,565.78 ± 371.90	0.49
TA group			
6A (%)	53.45 ± 10.49	50.98 ± 8.99	0.14
CV	34.47 ± 6.69	39.53 ± 6.69	0.29
CD (cells/mm ²)	2,534.97 ± 278.40	2,542.65 ± 264.75	0.40

Values are presented as mean ± standard deviation.

LA = latanoprost 0.005%; 6A = hexagonality; CV = coefficient of variation; CD = cell density; TA = tafluprost 0.015%.

*Analyzed with the paired t-test.

-2.08 ± 2.40 mmHg으로 가장 높았으나, 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(p=0.921, repeated measures ANOVA).

본 연구에 참여한 환자 55명 중 7명(12.72%)에서 안약 사용 후 부작용을 호소하였다. LA 사용군에서 소양감은 2명(8%), 충혈은 5명(20%)이 호소하였으며, TA군의 경우 3명(10%)의 환자에서 소양감 호소한 것 이외의 다른 부작용은 나타나지 않았다. 부작용으로 인해 안압하강제의 사용을 중단한 경우는 없었다.

고 찰

본 연구에서 LA와 TA 점안한 환자들에서 초진 시와 점안 3년 후 안압을 비교해 봤을 때, LA군의 경우 -2.18 ± 2.83 mmHg (11.87 ± 20.76%), TA군의 경우 -2.08 ± 2.40 mmHg (-12.98 ± 15.32%)로 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며, 중심각막두께 변화는 초진 시에 비해 LA, TA 두 군 각각에서 -20.24 ± 22.92 μm (-3.66 ± 4.29%), -32.90 ± 32.04 μm (-5.90 ± 5.73%)로 유의한 차이는 없었지만 TA군의 감소가 상대적으로 조금 큰 경향을 보였다. 두 군 모두에서 안압하강과 중심각막두께 감소의 연관성은 없었으며, 안약 사용 3년 후의 결과치를 사용 전과 비교했을 때, 매년 측정된 각막내피세포밀도, 변동계수, 육각형세포의 출현율을 포함한 기타 각막내피세포 수치들에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 결과적으로 LA와 TA는 안압하강 효과뿐 아니라 안정성 면에서도 비슷한 결과를 보여주었다.

프로스타글란딘 제제는 주로 포도막-공막 유출을 증가시킴으로써 안압을 감소시킨다. 현재까지 알려진 가장 주된 이론은 세포외간질의 재구성으로 인해 방수의 포도막-공막 유출이 증가된다는 것이다. 프로스타글란딘 제제에 의해 Prostaglandin F2a가 활성화되면 모양체근에서 기질단백분해효소(matrix metalloproteinases, MMPs)가 발현되고, 발현된 MMPs에 의해 여러 타입의 콜라겐(collagen)이 분해되

어 모양체근 조직을 넓히게 되고 결국 포도막-공막유출을 증가시켜 안압하강 효과를 야기한다.¹³⁻¹⁵ 프로스타글란딘 제제가 각막에서 활성화되어 MMP의 발현이 상승하면, 이는 각막기질과 상피에 작용하여 섬유모세포 및 각막기질의 생화학적 변화를 야기하는데, 각막에서의 MMPs 증가는 원추각막환자에서 MMPs로 인한 각막두께 감소와 같은 비슷한 기전으로 각막두께에 변화를 줄 것으로 사료된다.^{10,16} 하지만 원추각막의 경우 MMPs 이외에도 다양한 외부적 요인 및 유전적 기전으로 인한 세포자멸사 등의 다양한 원인에 의해 각막 얇아짐이 진행되어 프로스타글란딘 제제 사용에 의한 각막 변화와는 엄연히 구분된다.

안압은 녹내장의 진행과 관련성이 높은 요인 중 하나이기 때문에 녹내장 환자들에게 있어서 안압 변화에 대한 평가는 매우 중요하다. 우리가 사용하는 goldmann 안압계는 520-550 μm의 각막두께를 기준으로 측정되는 안압을 뜻하며, modified Imbert-Fick's law에 따르면 각막두께가 두껍거나 얇으면 각막을 편평하게 만드는 힘이 다르기 때문에 안압이 실제보다 높게 또는 낮게 측정되는 오차가 생기게 되기 때문에 안압 측정 시 각막두께를 고려하여야 한다.¹⁷ 프로스타글란딘 제제의 장기 사용에 따른 안압 변화와 중심각막두께의 변화에 대한 이전 여러 연구들이 있다. Brandt et al¹¹은 Ocular Hypertension Treatment Study에서 녹내장 안약의 사용 후 발생하는 중심각막두께의 감소에 대해 설명하였는데, 프로스타글란딘 제제가 베타차단제 등의 다른 녹내장 안약에 비해 유의한 정도로 각막두께를 감소시킨다고 하였다. 또한 Yoo et al⁹은 LA를 치료제로 사용 중인 녹내장 환자들을 대상으로 한 연구에서 안약 사용 전의 중심각막두께는 544.4 ± 35.8 μm인데 반해 안약 사용 5년 후엔 531.4 ± 32.5 μm로 -13.0 μm 정도의 유의한 감소가 있었다고 보고하였다. 또한 사용 중인 LA를 2년간 중단한 후 측정된 각막두께가 안약 사용 전 수치와 흡사한 정도로 회복되었다고 발표하였다. Zhong et al¹⁰은 LA, travoprost 그리

고 bimatoprost 사용군으로 나뉘어 비교한 연구에서 안약 사용에 따른 중심각막두께 감소 효과는 세 군 모두에서 비슷하게 나타났다고 밝혔다. TA의 장기 점안에 따른 각막두께 변화에 대한 논문은 많지 않으나, 본 연구에서는 3년 이상의 기간 동안 TA 사용에 따른 각막두께 감소가 LA를 사용한 군에서의 각막두께 감소 정도보다 상대적으로 조금 큰 경향을 보였지만, 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 결국 지난 연구들을 토대로 살펴봤을 때 현재 녹내장 안약으로 사용되고 있는 다양한 프로스타글란딘 제제들이 각막에 미치는 영향은 비슷한 것으로 생각된다.

본 연구에서는 다루지 않았으나, 녹내장 여부와는 상관없이 정상적인 노화 과정에서 각막두께의 변화가 있는지도 연구해 볼 필요가 있을 것으로 사료된다. Hahn et al,¹⁸ Galgauskas et al¹⁹의 연구에서는 노화가 진행됨에 따라 각각 1년에 $-0.29 \mu\text{m}$, 10년에 $2-7 \mu\text{m}$ 의 각막두께 변화가 관찰된다고 보고하였으나 본 연구에서 나타나는 안압하강제 사용에 따른 각막두께 감소량에 비해 극히 적은 양임을 알 수 있다. Wolfs et al²⁰에 따르면 IOP와 CCT는 상관관계를 가지며, CCT가 $10 \mu\text{m}$ 증가함에 따라 IOP도 0.19 mm 증가한다고 보고하였다. 하지만 본 연구의 경우 안압하강제 사용 후 감소한 안압에 비해 각막두께는 매우 적은 수치로 감소하였고, 두 변화값 간에 유의미한 상관관계는 보이지 않았다. 또한 녹내장 안약 사용에 따른 시기별 효과를 살펴보면, 약제 사용 후 첫 일 년 동안 안압하강 효과 및 각막두께 감소가 가장 큰 것으로 관찰되었으며, 그 이후에는 감소된 안압이 비교적 안정적으로 유지되었고, 각막두께 감소량 또한 시간이 지남에 따라 줄어든 것으로 나타났다.

녹내장 약제를 평생 투약하는 녹내장 환자들의 경우 각막에 안전성을 확인하기 위해 정기적으로 각막내피세포 상태를 평가하는데, 각막내피세포의 경우 한 번 손상이 되면 재생되지 못하고 손상 주변부 내피세포들의 이동과 남아있는 내피세포의 확장에 의해 회복된다.²¹ 녹내장 및 녹내장 치료를 위한 안압하강제 사용에 따른 각막내피세포 손상에 대해 보고된 몇몇 사례들이 있었고, 앞선 연구들에 의하면 대부분의 안압하강제의 보존제에 첨가된 benzalconium chloride가 각막내피손상 및 안구 표면의 염증을 유발할 수 있다고 하였다.²²⁻²⁵ 하지만 현재까지 녹내장 안약의 사용과 각막내피세포 손상과의 관계가 명확하게 밝혀지지는 않았다. 본 연구에서는 LA, TA가 보존제를 포함하고 있음에도 불구하고 3년 이상 사용한 환자들에서 각막내피세포의 육각형세포 출현율, 세포면적 변이계수, 각막내피세포 밀도에서는 안압약 사용 전후로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 3). 그러나 본 연구에서는 LA, TA 단일제제를 사용하는 55명의 제한된 환자군을 대상으로 하였기 때문에 앞

으로 다양한 녹내장 약제를 사용하는 많은 대상안에 대한 연구가 필요하겠다.

El Hajj Moussa et al²⁶은 Latanoprost 0.005%과 Tafluprost 0.0015% 점안 환자에서 발생하는 부작용으로 각각 결막충혈 (71.4%, 100%), 각막염(57.1%, 33.3%), 결막염(57.1%, 55%) 이 나타났고, Latanoprost 0.005% 군에서는 추가적으로 눈썹 길어짐(57.1%), 홍채색소침착(28.6%), 헤르페스각막염 (14.3%)이 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 충혈이 5명 (9.09%)으로 가장 흔한 부작용이었으나, 기존 연구에 비해 매우 적은 수에서 나타났다. 이는 아마도 본 연구가 장기간 안압하강제를 문제없이 사용하고 있는 환자들을 대상으로 한 후향적 연구이기 때문으로 생각되며, 3년 이상의 장기간의 연구에서는 부작용을 호소하는 환자가 더 증가할 수 있을 거라 사료된다.

본 연구의 제한점은 대상자 수가 55명으로 다소 적은 후향적 연구이며, 각막두께를 ultrasono pachymetry로 측정하지 않고 specular microscope로 측정된 결과값을 이용하였으며, 안압하강제 사용 후 경과 관찰기간을 3년으로 한정하여 그 이후의 장기적인 영향을 확인하지 못했다는 점이다. 또한 후향적 연구의 한계로 인해 안압과 중심각막두께의 일중 변화를 제시하지 못한 점들을 들 수 있겠다. 본 연구에서는 환자군 선정 시 백내장수술을 제외한 안과적 수술력 있는 환자는 제외하였으나 백내장수술로 인한 각막의 변화를 배제하기는 어렵기 때문에 이 역시 한계점으로 볼 수도 있겠다. 하지만 백내장수술의 경우, 연구 시작 전에 수술을 받은 환자는 대상에 포함되어 있으나 연구 기간 중 백내장수술을 받은 환자는 대상군에 포함되어 있지 않기 때문에 본 연구 결과에 큰 영향은 미치지 않을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 specular microscopy를 통해 각막두께를 측정하였고, 이는 초음파 측정계(ultrasonic pachymeter) 또는 Orbscan을 이용한 결과와는 차이가 있을 수 있다. 하지만 Suzuki et al²⁷은 specular microscopy가 ultrasonic pachymeter, Orbscan에 비해 각막두께가 과소평가되어 측정되긴 하나(small value) 서로 선형 상관관계가 있으며 재현성이 높아 결과값에서 큰 차이가 나지 않아 각막두께 측정 시 임상에서 충분히 활용될 수 있다고 하였다. 결론적으로 본 연구에서는 Latanoprost 0.005%과 Tafluprost 0.0015%를 36개월의 기간 동안 점안한 환자군에서 유의한 안압하강과 각막두께 감소가 관찰되었으나, 각막두께의 감소가 안압 측정 시의 오차를 발생시킬 정도의 의미 있는 변화는 아니었다. 하지만 녹내장 안약의 경우 평생 동안 점안해야 하고, 추가적 안약이 필요할 수 있기 때문에 다양한 녹내장 약제에 대한 장기간에 걸친 각막두께 및 각막내피세포의 변화, 누적 효과 그리고 안약 투약을 중단했을 때의 각막두

계의 회복 여부에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-90.
- 2) Hoyng PF, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 1:S116-24.
- 3) Alexander CL, Miller SJ, Abel SR. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:504-11.
- 4) Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol* 2015;9:785-93.
- 5) 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.
- 6) Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005% (Xalatan). *Ophthalmologie* 2002;99:724-9.
- 7) Maruyama Y, Mori K, Ikeda Y, et al. Effects of long-term topical prostaglandin therapy on central corneal thickness. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:440-4.
- 8) Fanny A, Ouattara A, Coulibaly F, et al. Central corneal thickness and potential error in Goldmann applanation tonometry of the Black African patient suffering from primary open-angle glaucoma: 340 eyes surveyed. *J Fr Ophtalmol* 2008;31:405-8.
- 9) Yoo R, Choi YA, Cho BJ. Change in central corneal thickness after the discontinuation of latanoprost in normal tension glaucoma-change in central corneal thickness after stop of latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:57-61.
- 10) Zhong Y, Shen X, Yu J, et al. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea* 2011;30:861-4.
- 11) Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, et al. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2008;115:1550-6, 1556.e1.
- 12) Panos GD, Konstantinidis A, Mendrinis E, et al. Effect of tafluprost 0.0015% on central corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res* 2013;38:977-82.
- 13) Lindsey JD, Kashiwagi K, Boyle D, et al. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells. *Curr Eye Res* 1996;15:869-75.
- 14) Lim KS, Nau CB, O'Byrne MM, et al. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A cross-over study. *Ophthalmology* 2008;115:790-5.e4.
- 15) Sagara T, Gatton DD, Lindsey JD, et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999;117:794-801.
- 16) Collier SA, Madigan MC, Penfold PL. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res* 2000;21:662-8.
- 17) Lu SH, Chong IT, Leung SYY, Lam DCC. Characterization of corneal biomechanical properties and determination of natural intraocular pressure using CID-GAT. *Transl Vis Sci Technol* 2019;8:10.
- 18) Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, et al. Central corneal thickness in Latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1508-12.
- 19) Galguskas S, Juodkaite G, Tutkuvienė J. Age-related changes in central corneal thickness in normal eyes among the adult Lithuanian population. *Clin Interv Aging* 2014;9:1145-51.
- 20) Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* 1997;123:767-72.
- 21) Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol* 2018;10:2515841418815802.
- 22) Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006;25:1046-52.
- 23) Janson BJ, Alward WL, Kwon YH, et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: a review. *Surv Ophthalmol* 2018;63:500-6.
- 24) Park WT, Kim KS. The changes of ultrastructure and function of the corneal endothelial cell caused by benzalkonium chloride. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:2423-30.
- 25) Hahn YH, Park SK, Hur B. Toxicity of benzalkonium chloride on corneal endothelium of rabbits. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:1155-61.
- 26) El Hajj Moussa WG, Farhat RG, Nehme JC, et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between bimatoprost, latanoprost, travoprost, and tafluprost in glaucoma patients. *J Ophthalmol* 2018;2018:1319628.
- 27) Suzuki S, Oshika T, Oki K, et al. Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1313-8.

= 국문초록 =

프로스타글란딘 제제의 장기 점안이 중심각막두께와 안압에 미치는 영향

목적: 개방각녹내장 환자에서 Latanoprost 0.005% (LA)와 Tafluprost 0.0015% (TA)의 장기점안이 안압과 중심각막두께 변화에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 두 가지 종류의 약제, LA와 TA를 각각 최소 3년 이상 사용하고 매년 경과 관찰된 개방각녹내장 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구를 하였다. 다른 안압하강제 사용력이나, 각막병변 또는 백내장수술을 제외한 안내 수술의 과거력을 가진 환자는 대상에서 제외하였다. 대상안은 약제에 따라 두 군으로 나눠 약제 사용 전부터 사용 후 3년 동안 1년 간격으로 측정된 안압, 중심각막두께, 각막내피세포 측정치를 비교하였다.

결과: 총 55명(110안)의 환자가 연구에 포함되었으며, 이 중 LA군이 25명(50안), TA군이 30명(60안)이었다. 두 군 모두에서 안약 사용 후 안압과 중심각막두께가 유의한 정도로 감소하였으나 내피세포측정치는 유의한 변화를 보이지 않았다. 약제 사용 전과 3년 후를 비교해보면, LA와 TA군 각각 평균 안압 변화는 -2.18 ± 2.83 mmHg, -2.08 ± 2.40 mmHg으로 통계적으로 유의한 감소를 보였고, 중심각막두께 변화는 안약 사용 3년 후 LA, TA군에서 각각 -20.24 ± 22.92 μ m, -32.90 ± 32.04 μ m로 약제 사용 전에 비해 유의한 감소를 보였다. 두 약제 간 안압하강 효과에는 유의한 차이는 보이지 않았으며, 안압과 각막두께 감소 간의 유의한 관련성은 관찰되지 않았다.

결론: LA와 TA는 3년 이상 장기 점안 시 안압하강에 효과적이었으며 각막내피세포의 특이적 손상없이 중심각막두께를 유의하게 감소시켰다.

〈대한안과학회지 2020;61(6):650-657〉

송지은 / Ji Eun Song

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine

