

정상인에서 단기간 사용한 Xalatan®의 효과

김 상 길 · 성 공 제

= 요약 =

Xalatan®(Latanoprost solution)은 prostaglandin F-2 α analog이며 포도막공막 유출을 증가시켜 안압을 하강시키는 약물로서 전신적인 부작용이 적으며 동공의 크기에 영향을 별로 미치지 않고 투약횟수가 적어서 사용하기에 편리한 새로운 녹내장 치료제로 알려지고 있다.

저자들은 정상 한국인에서 Xalatan®(Pharmacia & Upjohn 사 제품)의 임상적 효용성을 알아보기 위해서 안압 하강효과와 부작용을 관찰하였다.

정상인 10명 (20안)을 대상으로 Xalatan®안 용액을 1일 1회 한 방울씩 점안하고, 점안 후 1일, 3일, 5일, 7일, 14일째에 Goldman 압평 안압계로 안압을 측정하였다. 대상안 모두에서 점안전과 비교하여 통계학적으로 유의하게 안압이 감소하였다($p < 0.05$). 또한 Xalatan®의 부작용을 파악하기 위해서 동공크기, 맥박, 혈압, 홍채색깔의 변화, 외안부 검사를 시행한 결과 결막 충혈을 나타내는 것 이외에 부작용은 없었다.

따라서 녹내장 환자에서도 Xalatan®의 효과가 클 것으로 기대된다(한안지 39:163~168, 1998).

= Abstract =

Short Term Effect of Xalatan® in Normal Koreans

Sang Gil Kim, M.D., Gong Je Seong, M.D.

Xalatan®(Prostaglandin F-2 α analog) is intraocular pressure reducing agent which increases uveoscleral outflow. It has little systemic side effect, has little effect on pupillary diameter prescribed a few times a day. As a result, it is an antiglaucoma drug convenient for usage.

〈접수일 : 1997년 7월 1일, 심사통과일 : 1997년 8월 20일〉

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발 연구소

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We observed the effect of intraocular pressure and side effect to investigate the clinical effectiveness of Xalatan in normal Koreans.

We instilled Xalatan single dose a day to 10 subjects (20 eyes). We measured intraocular pressure by Goldman applanation tonometer on the first, the third, the fifth, the seventh, and the fourteenth day after dropping of the drug.

Decreases in the intraocular pressure are statistically significant (p-value < 0.05) compared to the pressure previous to the instillation. To evaluate the side effect of Xalatan®, we investigated pupillary diameter, pulse rate, blood pressure, the change of iris color and performed external eye examination. However it didn't show any side effect except for conjunctival injection.

Therefore we expect that Xalatan® will have a great effect on glaucoma patients in Korea (J Korean Ophthalmol Soc 39:163~168, 1998).

Key Words : Intraocular pressure, Prostaglandin F-2 analog, Xalatan

Xalatan®(Latanoprost solution)은 prostaglandin F-2 α analog이며 포도막공막 유출을 증가시켜 안압을 하강시키는 약물로서 전신적인 부작용이 적으며 동공의 크기에 영향을 별로 미치지 않고 투약횟수가 적어서 사용하기에 편리한 새로운 녹내장 치료제로 알려지고 있다¹⁾.

저자들은 건강한 10명의 성인을 대상으로 Xalatan®안 용액의 안압하강 효과와 부작용의 유무를 관찰하여 향후 녹내장 환자에서의 사용가능성 여부를 알아보고자 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

건강한 10명의 지원자를 대상으로 하였으며, 안 질환이 있거나 과거에 안 수술을 받았던 사람, 심폐질환이 있는 사람, 교감신경계 약물을 복용한 사람은 대상에서 제외하였다. 대상의 성별, 연령

별, 분포는 다음과 같았다(Table 1).

사용된 약물은 Xalatan®(0.005% Latanoprost solution. Pharmacia & Upjohn사)이였으며 위약으로 인공눈물인 Optagent 를 사용하였다. 모든 약물은 같은 용기에 넣어 어떤 약물을 사용하고 있는지 대상자와 검사자가 모두 모르게 하는 이중 맹검법으로 연구를 진행하였다. 검사한 명의 숙련된 검사자가 시행하였으며 연구 전 기본검사로서 시력측정, Humphrey 자동시야검사(central 30-2), 세극등검사와 검안경 검사를 시행하였고 약제의 점안 전에 편안히 5분 동안 앉은 상태에서 수축기 및 이완기 혈압과 맥박을 측정하였고 Goldman시야계의 동공계기로 동공 크기를 측정하였다. 안압은 Goldman 압평 안압계로 양안에서 점안전과 점안 후 1일, 3일, 5일, 7일, 14일째에 측정하였으며 매 측정시 2회 측정하여 평균값을 구했다. 매회 혈압, 맥박, 동공크기, Schirmer검사를 시행하였으며 부작용은 세극등 검사와 문진으로 알아보았고 그 결과를 Student t-test 로 검정하였다.

결 과

Xalatan®투여 군의 점안 전 평균안압은 16.1± 2.47mmHg 이었으며 평균 안압은 1일, 3일, 5일, 7

Table 1. Age and sex distribution

Age	male	female	total
20 - 24	0	2	2
25 - 29	1	2	3
30 - 34	4	1	5
total	5	5	10

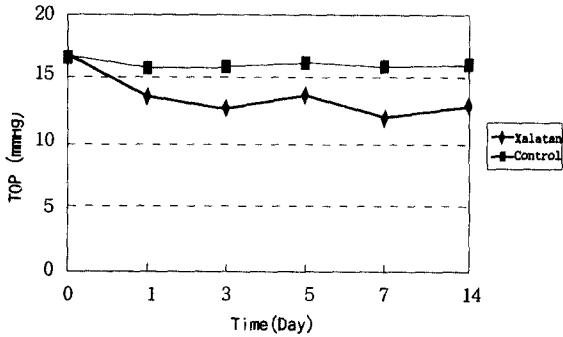


Fig. 1. The change of intraocular pressure between Xalatan® and Control group

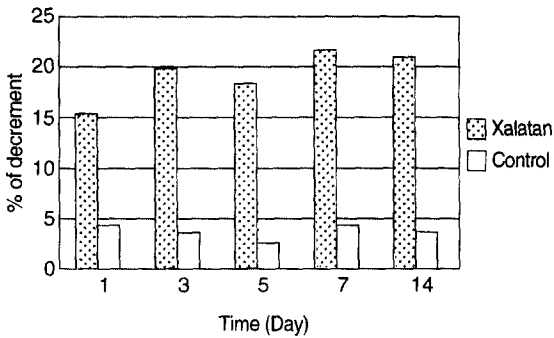


Fig. 2. The change of intraocular pressure between Xalatan® and Control group

일, 14일에 각각 13.6mmHg, 12.9mmHg, 13.2mmHg, 11.7mmHg, 12.6mmHg이었다. 평균 안압하강 효과는 각각 2.5mmHg(15.5%), 3.2mmHg(19.8%), 2.9mmHg(18.0%), 3.6mmHg(22.3%), 3.5mmHg(21.7%) 로써 통계학적으로 유의한 안압 하강을 보였다($p < 0.05$).

이에 비해 위약 투여 군의 점안 전 평균안압은 16.2 ± 2.74 mmHg 이었으며 점안 후 약간의 안압 하강 효과는 있었으나 통계학적 유의성은 없었다 ($p > 0.05$) (Fig. 1, 2, Table 2).

혈압은 Xalatan 투여 군에서 점안 전 수축기 혈압이 119.5 ± 11.17 mmHg, 이완기 혈압이 75.5 ± 7.62 mmHg 이었으며, 점안 14일 후 수축기 혈압이 122.0 ± 10.33 mmHg, 이완기 혈압이 77.0 ± 4.83 mmHg 로 통계학적 유의성은 없었다 (Fig. 3, Table 3).

동공 크기는 Xalatan 투여 군에서 점안 전 평

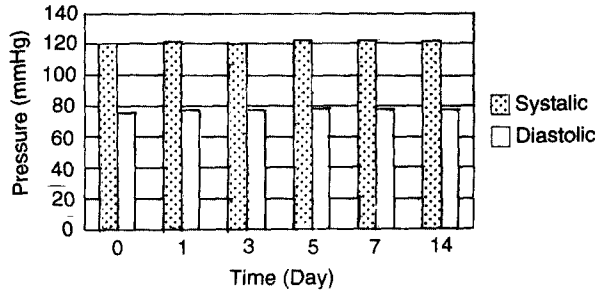


Fig. 3. The change of blood pressure in the Xalatan® treated group

Table 2. The change of intraocular pressure between Xalatan® and Control group

Time (day)	Xalatan IOP(mmHg(SD))	Control IOP(mmHg(SD))
0	16.1(2.47)	16.2(2.74)
1	13.6(1.90)*	15.5(2.12)
3	12.9(1.76)*	15.6(3.02)
5	13.2(1.78)*	15.8(1.93)
7	12.5(1.40)*	15.5(2.07)
14	12.6(1.56)*	15.6(2.32)

IOP : intraocular pressure

S.D : standard deviation

* : p value < 0.05

Table 3. The change of blood pressure in Xalatan® treated group

Time (Day)	Systolic BP (mmHg(S.D))	p-value	Diastolic BP (mmHg(S.D))	p-value
0	119.5 (11.17)		75.5 (7.61)	
1	121.5 (8.83)	> 0.05	77.0 (4.83)	> 0.05
3	119.5 (11.17)	> 0.05	77.0 (4.83)	> 0.05
5	122.0 (10.32)	> 0.05	77.5 (5.40)	> 0.05
7	122.0 (10.32)	> 0.05	77.5 (5.40)	> 0.05
14	122.0 (10.32)	> 0.05	77.0 (4.83)	> 0.05

BP : blood pressure

S.D : standard deviation

균크기는 3.45 ± 0.250 mm이었으며, 점안 후 14일째의 크기는 3.47 ± 0.240 mm로 통계학적 유의성은 없었다 (Fig. 4, Table 4).

맥박 수는 Xalatan®투여 군에서는 점안 전 평

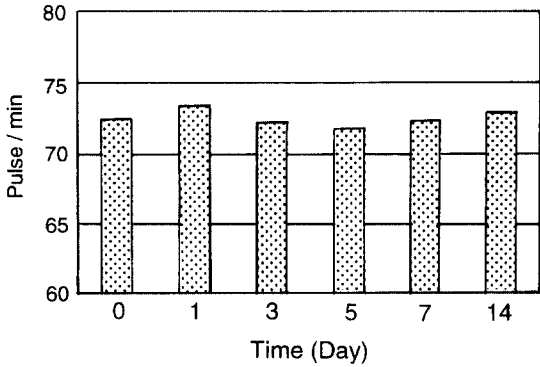


Fig. 4. The change of pulse rate in the Xalatan® treated group

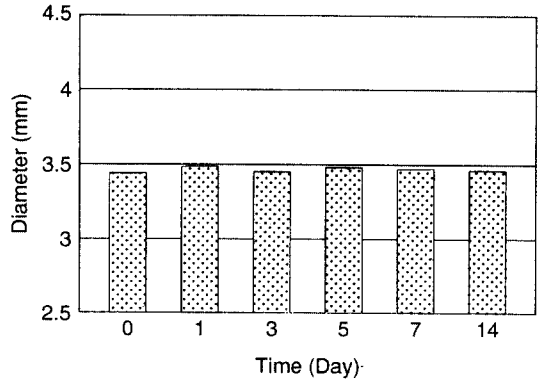


Fig. 5. The change of pupillary diameter in the Xalatan® treated group

Table 4. The change of pupillary diameter in the Xalatan® treated group

Time (Day)	Pulse rate	p-value
0	3.45 (0.250)	
1	3.49 (0.218)	> 0.05
3	3.46 (0.241)	> 0.05
5	3.48 (0.239)	> 0.05
7	3.47 (0.221)	> 0.05
14	3.47 (0.240)	> 0.05

S. D : standard deviation

Table 5. The change of pulse rate in the Xalatan® treated group

Time (Day)	Pupillary diameter	p-value
0	72.4 (6.07)	
1	73.3 (3.71)	> 0.05
3	72.1 (3.70)	> 0.05
5	71.7 (3.53)	> 0.05
7	72.3 (3.77)	> 0.05
14	72.9 (3.87)	> 0.05

S. D : standard deviation

균맥박 수는 72.4 ± 6.07 회/1분 이었으며, 점안 후 14일째 평균맥박 수는 72.9 ± 3.87 회/1분 로 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 5, Table 5).

부작용으로는 결막 충혈이 Xalatan 투여 안에서 3예가 관찰되었다. 결막 충혈은 두 세시간 지속되었으며 시간이 지남에 따라서 감소하였다. 1 예에서 결막혈관의 확장이 관찰되었으며 뚜렷한 홍채의 색소침착은 관찰할 수 없었다.

고 찰

1955년 Ambache는 토끼의 홍채에서 생체활성물질을 추출하였으며 이 것을 고양이 눈의 전방에 주입하였을 때 축동을 일으키는 것을 관찰하였고, 후에 이 물질이 prostaglandin의 일종으로

밝혀졌다. Prostaglandin은 대부분의 포유동물에서 세포막의 주성분인 인지질과 결합하고 있는 arachidonic acid의 생체활성형으로 안구에 염증 반응을 일으키는 중요한 매개체로 알려져 있다⁵⁾. 초기에 토끼에서 prostaglandin을 전방에 다량 주입하였을때 전방에서 단백질 양을 증가시킬 뿐만 아니라 혈액 방수 장벽의 파괴를 일으켜서 안압상승효과가 있는 것으로 알려졌다^{6,7)}. 그러나 최근에 결막에 prostaglandin을 소량 점안하여 염증성 변화 없이 안압하강 효과가 있는 것으로 밝혀졌다⁸⁾. Prostaglandin F-2 α 와 prostaglandin F-2 α esters는 고안압증, 녹내장 환자에서 포도막공막 유출을 증가시켜 안압하강 효과가 있는 것으로 알려져왔으나 이러한 약제가 이 물질, 결막충혈등의 국소적 부작용을 일으켜 임상

적 사용이 제한되어 왔었다^{1,3)}.

최근에 prostaglandin F-2 α esters에서 phenyl기를 대체한 PhXA34 (13, 14-dihydro-15(R,S)-18, 19, 20-trinor-PGF-2-isopropyl ester)를 합성하였으며 이 물질은 효과적인 안압하강을 일으키면서 전술한 부작용을 감소시켰다⁹⁾. Xalatan® (Latanoprost)은 PhXA34의 15R, 15S 이성체가 1:1로 섞여있는 것으로 부작용 없이 안압하강 효과가 더욱 크게 나타난다¹⁾. 본 연구에서 정상인에 1일 1회 점안으로 14일후 안압은 평균 21.7%의 감소를 보였고 (p<0.05) 반대측 눈의 안압하강은 통계학적으로 유의성이 없었다.

안구 충혈은 상공막 또는 결막혈관의 확장 때문이며¹²⁾, 장기간 사용한 경우 전체 2%정도에서 나타나는 것으로 알려졌다. 본 연구에서는 Xalatan®을 사용한 10안 중 3안에서 발견되었고 대체로 경한 정도를 보였으며 점안 후 약 2시간에서 3 시간정도 지속되었다.

장기간 사용할 때 prostaglandin이 홍채색깔의 변화를 일으킨다고 알려졌으며, 평균 빈도는 연구자마다 각각 1%에서 9% 정도까지 다양하게 보고되고 있다. 이러한 홍채색깔의 변화는 멜라닌 세포의 증가 때문이 아니라 멜라닌 색소 합성의 증가에 의한 것으로 알려지고 있다¹³⁾. 홍채색깔의 변화를 알 수 있는 객관적 방법이 없고 단기간 사용한 본 연구에서는 나타나지 않았으나 이것은 더욱 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

Xalatan®은 포도막공막의 유출을 증가시켜 안압을 하강시키며 이러한 기전 때문에 방수 생성을 억제시키는 다른 약물들과 병용하여 사용함으로써 효과적으로 안압을 하강시킬 수 있다¹⁴⁾. 특히 전신적 부작용 때문에 기존의 베타 차단제 안압하강제를 사용할 수 없었던 심폐질환자에서도 더욱 안전하고 유효하게 안압하강을 가져오리라 생각된다^{14, 15)}. 결론적으로 Xalatan®은 고안압증, 녹내장 환자에서 안압하강을 일으키는 새로운 약물이며 Xalatan의 사용이 좋은결과를 가져오리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Toris CB, Camras CB and Yablonskin ME. *Effect of PhXA41, a new prostaglandin F-2 α analog, on aqueous humor dynamic in human eyes. Ophthalmology* 100:1297-1304, 1993.
- 2) Selen G, Karlsson M, Astin M, Stjernschrantz J and Resul B. *Effect of PhXA34 and PhDA 100A, two phenylsubstituted prostaglandin esters, on aqueous humor dynamics and microcirculation in the monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:869, 1991.
- 3) Alm A, Villumsen J, Effect of topically applied PGF-2 and its isopropylester on normal and glaucomatous human eyes. In; Bito LZ, Stjernschantz J, eds. *The ocular effects of PG and other eicosanoids. New york; Alan R. Liss* 447-58, 1989.
- 4) Carl B Camras. *Effects of PhXA41, A new prostaglandin F-2 α analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. Ophthalmology* 100:1297-1304, 1993.
- 5) Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. *Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci* 16:1125-34, 1977.
- 6) Waitman MB, King CD. *Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. Am J PBR, Eakins physiol* 212:329-334, 1967.
- 7) Beith KE. *The effect of Prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. Br J Pharmacol* 37:158-167, 1969.
- 8) Stern FA, Bito LZ. *Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandin E-2 and F-2 on cat and rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:588-98, 1982.
- 9) Camras CB, Schmer RA, Marsk A, et al. *Intraocular pressure reduction in ocular hypertensive patients with PhXA34, a new PG analogu. Arch Ophthalmol* 110:1733-8, 1992.
- 10) Lee P, Podos SM, Severin C. *Effects of prostaglandin F-2 on aqueous humor dynamic of rabbit, cat, and monkey. Invest ophthalmol Vis Sci* 25:1087-93, 1984.

- 11) Camras CB, Podos SM, Rosenthal JS, Lee PY, Severin CH. *Multiple dosing of prostaglandin F-2 or epinephrine on cynomolgus monkey eyes, I. Aqueous humor dynamics. Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:463-9, 1987.
- 12) Jorgen Villumsen, Albert Alm, Prostaglandin F-2 α -isopropyl ester eye drops; *effects in normal human eyes. British Journal of ophthalmology* 73:419-426, 1989.
- 13) Alm A, Stjernschantz, Scandinavian Latanoprost Study Group; *Effects intraocular pressure and side effect of 0.005% latanoprost once daily, evening, morning: a comparison with timolol, Ophthalmology* 101(suppl):80, 1994
- 14) Carl B Camras. *Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular and glaucoma. Ophthalmology* 103:138-147, 1996.
- 15) Bito LZ, Stjernschantz J, Resul B, et al. *The ocular effects of PGs and the therapeutic potential of a new PGF-2 α analog, PhXA41, for glaucoma management. J Lipid Mediat* 6:535-43, 1993.