

갈색홍채에서 브리모니딘 0.15%의 야간 항산동 효과

노승수 · 양흥석 · 유호민 · 안재홍

아주대학교 의과대학 안과학교실

목적: Brimonidine 0.15% 1일 1회 점안이 갈색홍채에서 암순응반응에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

대상과 방법: 갈색홍채의 정상 성인 25명의 우안에 brimonidine 0.15% 안약을 1일 1회 3주간 점안하여 최초값을 기준으로 1주, 3주 후 그리고 중단 1주 후에 각각 점안 전, 점안 1시간, 4시간째 조도 0.1 lux 미만의 암실에서 5분 간 암순응한 뒤 적외선 디지털 사진기로 촬영하여 동공크기를 측정하였다.

결과: 점안 후 4시간째 동공크기는 최초값에 비해 점안 시작일, 1주, 3주에 각각 0.95 ± 0.74 mm, 1.03 ± 0.94 mm, 0.61 ± 0.85 mm만큼 감소했고($p < 0.01$), 3주간 항산동효과가 유지됐으나($p < 0.05$), 점안 후 4시간째 최초값보다 0.5 mm 이상 감소한 비율은 점안 시작일, 1주, 3주, 중단 1주 후 재점안시 각각 84%, 76%, 68%, 52%로 점차 줄었다.

결론: 갈색홍채에 brimonidine 0.15%를 3주간 점안하는 동안 야간 항산동효과를 보였으나 투약기간의 증가에 따라 효과가 감소하는 경향을 보이므로 축동 목적으로 사용시 이를 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2008;49(10):1649-1657〉

굴절교정술 후 야간시력의 질적 저하는 30~40%로 다양하게 보고되고 있으며 이는 술 후 발생한 각막 혼탁에 의한 빛의 산란, 술 후 잔여근시, 난시, 동공크기와 광학부의 차이, 초기각막부종 등에 의해 발생할 수 있다.^{1,2} 야간시력의 질적 저하와 동공크기 사이에 직접적인 인과관계가 있는지에 대해서는 아직 논란이 있으나,^{3,4} 야간 시기능의 저하로 인한 불편함을 덜어주기 위한 목적으로 축동을 유발하는 약물들에 대한 연구가 진행되어 왔다. Alpha-2 아드레날린수용체 작용제인 brimonidine은 녹내장 약물로서 장기사용에 대한 안정성이 검증되었고, pilocarpine과는 달리 수정체의 전방이동이나 근시를 유발하지 않으면서도 동공을 축동시키는 작용이 있다고 보고되었다.^{5,6} Brimonidine을 지속적으로 점안하고 안압 하강 효과를 본 일련의 연구에서는 이 약물의 축동 효과가 거의 없는 것으로 보고

되었지만,^{7,8} 이 후 정확한 동공 측정법을 사용한 여러 연구들을 통해 brimonidine 점안이 의미 있는 축동을 유발할 수 있음이 밝혀지면서⁹⁻¹² brimonidine의 점안이 큰 동공으로 인해 야간 시기능 장애를 호소하는 굴절교정술환자의 증상을 완화시키는 방법으로 제시되었다.^{10,11} 그러나 brimonidine의 지속적인 투약은 약물의 속성 내성(tachyphylaxis)과 중단시 반동 현상(rebound phenomenon)을 유발하여 야간 눈부심현상에 대한 지속적인 예방 효과가 없다는 보고도 있었다.¹³ 한편 갈색홍채와 청색홍채의 암순응 동공반응은 차이가 있는 것으로 알려져 있고,¹⁴ brimonidine의 항산동효과가 밝은색 홍채에서 더 크게 작용한다는 보고도 있었으나¹² brimonidine의 지속적인 점안에 따른 축동효과에 관한 멜라닌색소가 많은 갈색 홍채만을 대상으로 한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 한국인의 갈색 홍채에서 brimonidine tartrate 0.15% (Alphagan® P, Allergan, TX, USA)의 지속적인 점안이 암순응상태(scotopic condition)에서의 동공 크기에 어떤 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

〈접수일 : 2007년 10월 17일, 심사통과일 : 2008년 7월 10일〉

통신저자 : 안 재 홍
경기도 수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교병원 안과
Tel: 031-219-5671, Fax: 031-219-5259
E-mail: chrisahn@ajou.ac.kr

대상과 방법

2006년 7월부터 2006년 8월까지 실험에 자원한 대한민국 국적의 20세 이상의 건강한 젊은 성인 남녀 28명을 대상으로 하였으며 임신 중이거나 임신계획이 있

* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제96회 추계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

는 여성, 안과수술(레이저굴절교정술, 백내장수술 등)의 기왕력이 있는 사람, 심각한 안과질환(녹내장, 백내장, 각결막염 등)이 있는 사람, 직간접적으로 자율 신경 기능 및 혈액학적 문제를 일으킬 수 있는 전신질환(고혈압, 당뇨, 혈우병, 다발성 시신경병증 등)의 과거력 및 증상이 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 28명의 환자 중 점안 1주 이후 안약 사용을 계속할 수 없었던 충혈과 가려움을 호소한 2명과 어지러움을 호소한 1명은 점안을 중단하여 결과 분석에서 제외되었고 최종적인 분석은 총 25명을 대상으로 진행하였다. 본 실험은 아주대 병원 의료윤리심의위원회(IRB)의 승인을 받은 후 시행되었고 모든 환자에게 사전에 연구의 진행과 사용약제의 부작용 등에 대한 세부사항들을 설명하였다.

3주간 매일 1일 1회 우안에 brimonidine tart rate 0.15%를 점안한 후 적외선 디지털사진기(Cybershot® digital still camera, DSC-F828, Sony, Japan)와 근접렌즈(AC close-up lens, VCL-M3358, Sony, Japan)를 이용하여 night shot mode로 양안의 동공크기를 촬영하였다¹⁵. 피검자는 양안을 감고 있는 상태에서 Minolta 조도 측정기로 확인된 0.1 lux 이하 조도의 암실에서 5분간 머리받침대가 있는 의자에 앉아있도록 한 뒤 환자의 눈을 뜨도록 지시한 후 3 m 앞의 어두운 공간을 주시하도록 하여 근접반사를 최소화하였다. 동일한 눈금자를 상안검 부위에 부착하여 나중에 사진상 실제 확대율을 정하는데 지표로 삼았으며 카메라와 동공축의 오차를 줄이기 위해 피검자의 시선은 카메라 바로 위를 지나도록 하였다. 각 촬영은 연구시작일과 시작 1주 후, 3주 후와 그 후 1주간 안약점안을 중단한 뒤 실시하였다. 매번 촬영을 위한 내원시 안약점안 전과 점안 1시간째, 4시간째 촬영하였으며 연구기간 동안 다른 안약 사용이나 콘택트 렌즈의 사용은 중단하였다. 안약점안 후 안쪽 눈구석부위(눈물점부위)를 3~5분간 누르는 눈물점폐쇄를 시행하도록 하여 안약의 전신부작용을 예방하였다. 동공의 직경은 눈꺼풀틈새의 긴 축에 평행하게 상측 안와연에 눈금자를 위치시키고 Adobe® Photo shop® (Adobe systems Inc.) version 7.0의 줄자기능(ruler function)을 이용하여 눈금자를 지표로 실제 동공의 수평길이를 산출하는 방법을 이용하여 측정하였다.¹⁵

본 연구에서는 brimonidine tartrate 0.15% 1일 1회 점안이 최초 동공 크기를 얼마나 효과적으로 감소시킬 수 있는지를 알아보기 위해 점안 시작 전의 동공 크기를 기준으로 비교하였고, 또한 약물의 지속적인 투약시 점안 직후 1시간과 4시간째 동공크기가 각 검사일의 점안 전 동공크기에 비해 감소되는 지를 알아보기 위해 매 측정일의 점안 전 동공크기를 다른 하나의 기준

으로 하여 비교하였다. 투약을 하는 우안과 투약을 하지 않는 좌안의 동공크기를 측정하여 국소점안에 의한 축동효과와 전신흡수에 의한 축동효과를 비교 연구하였다. 통계적 검정은 SPSS® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) version 12.0 통계프로그램을 사용하였으며 양안 간 동공크기 비교, 각 촬영 주간, 동공크기 및 변화량 비교, 그리고 각 촬영 시간간 동공크기 및 변화량 비교는 paired samples *t*-test를 이용하여 *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연구에 참여한 25명 중 남자가 19명, 여자가 6명이었으며 평균연령은 24.68±3.25세(20~33세)였다. 점안 시작 전의 양안 동공크기 평균은 우안 6.66±0.92 mm (4.32 mm~8.28 mm), 좌안 6.73±0.97 mm (3.96 mm~8.16 mm)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*p*=0.293).

최초 동공 크기(Before administration on start day)를 기준으로 한 brimonidine의 축동효과

가. 우안(점안한 눈)의 축동효과

Brimonidine 점안 후 동공크기의 감소량은 시작주에 측정한 점안 전 암순응된 평균 동공크기 6.66±0.92 mm를 기준으로 점안 시작일의 경우 점안 1시간 후에는 0.90±0.75 mm (*p*<0.001), 점안 4시간 후에는 0.95±0.74 mm (*p*<0.001)로 유의한 감소가 있었다. 점안 시작 1주째 동공크기의 감소량은 점안 전(1주간 하루 1회씩 점안한 상태이므로 결국 전일 점안 후 24시간 후, 이하 생략) 0.33±0.72 mm (*p*=0.029), 점안 1시간 후 1.09±0.79 mm (*p*<0.001), 점안 4시간 후 1.03±0.94 mm (*p*<0.001)로 유의한 변화를 보였다. 점안 시작 3주째 동공크기의 감소량은 점안 전(3주간 하루 1회씩 점안한 상태이므로 결국 전일 점안 후 24시간 후, 이하 생략) 0.48±0.88 mm (*p*=0.011), 점안 1시간 후 0.68±0.73 mm (*p*<0.001), 점안 4시간 후 0.61±0.85 mm (*p*=0.002)로 유의한 감소가 있었으나 점안 당일과 점안 1주째에 비해 축동량의 평균이 감소하는 소견을 보였다(Table 1). 3주간 투약 후 1주간 점안을 중단한 후 측정한 동공크기는 최초 동공크기에 비해 점안 전에는 유의한 차이가 없었으며(*p*=0.672), 점안 1시간 후와 4시간 후 동공크기 감소량은 모두 0.74±0.78 mm (*p*<0.001)로 유의하게 감소되었다(Table 1)(Fig. 1).

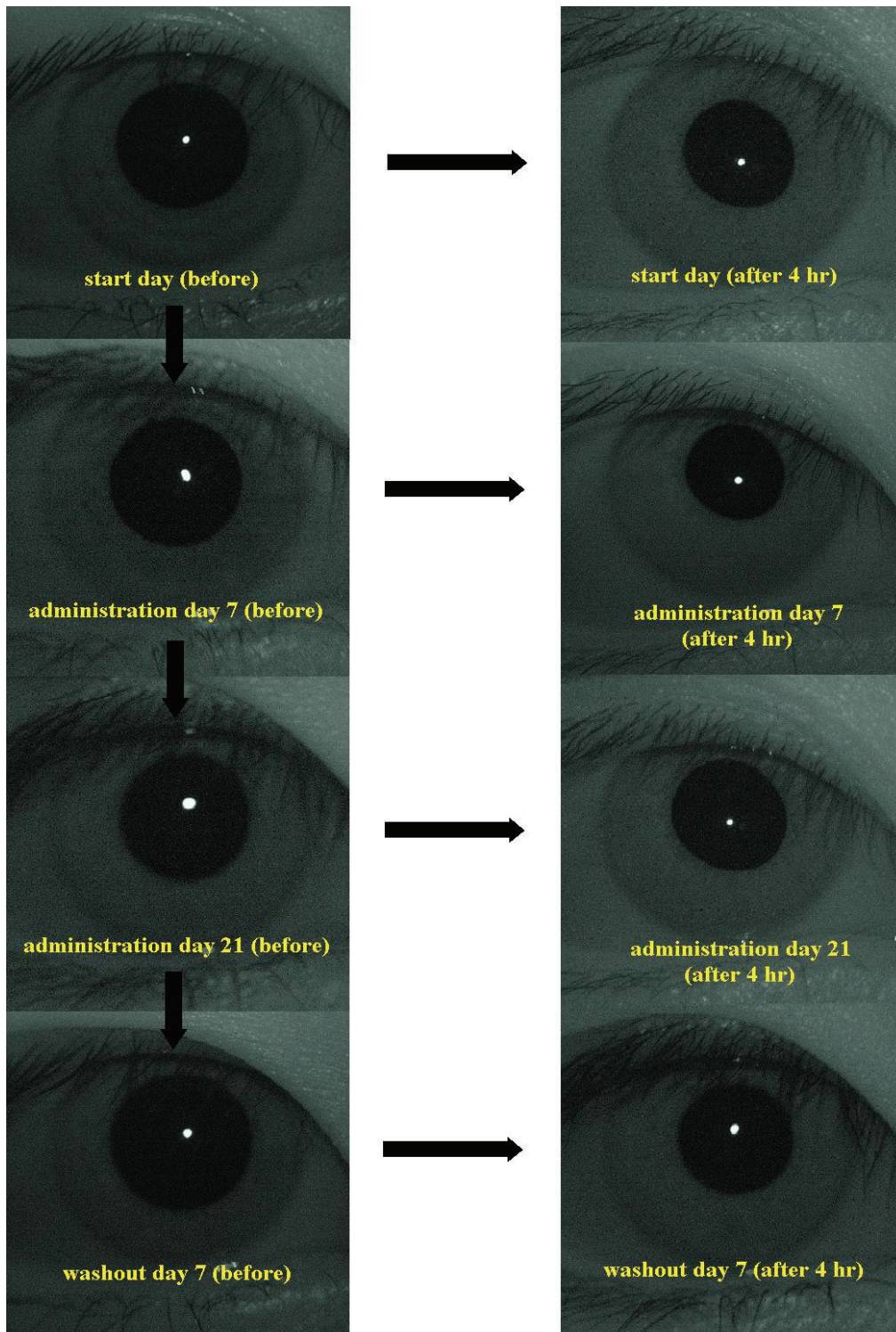


Figure 1. The effect of brimonidine tartrate 0.15% on the pupil size under scotopic condition. Infrared digital photography was taken under scotopic condition (less than 0.1 lux) before (left column) and 1 hour and 4 hour (right column) after instillation of brimonidine on start day, administration days 7, 21, and washout day 7. The pupil diameter was decreased after instillation of brimonidine compared to before administration on each day. The pre-administration diameter of pupil on administration days 7 (6.33 ± 0.73 mm) and 21 (6.18 ± 1.07 mm) was also decreased compared to the baseline pupil diameter of start day (6.66 ± 0.92 mm). Note that the pre-administration diameter of pupil on washout day 7 was increased when compared to the baseline of start day.

Table 1. Comparison of scotopic pupil diameter (PD) of the right eye in the order of time

Measure time		PD (range)	Δ PD* (p-value)	Δ PD [†] (p-value)
Start day	before	6.66±0.92 mm (4.32~8.28)		
	1 hr	5.76±1.10 mm (2.48~7.36)	0.90±0.75 mm (<0.001)	0.90±0.75 mm (<0.001)
	4 hr	5.72±1.07 mm (3.16~7.14)	0.95±0.74 mm (<0.001)	0.95±0.74 mm (<0.001)
Administration day 7	before	6.33±0.73 mm (5.07~7.43)		0.33±0.72 mm (0.029)
	1 hr	5.57±0.92 mm (4.14~7.16)	0.76±0.56 mm (<0.001)	1.09±0.79 mm (<0.001)
	4 hr	5.63±1.05 mm (3.30~7.50)	0.70±0.63 mm (<0.001)	1.03±0.94 mm (<0.001)
Administration day 21	before	6.18±1.07 mm (3.39~7.97)		0.48±0.88 mm (0.011)
	1 hr	5.98±1.25 mm (2.99~7.98)	0.20±1.12 mm (0.384)	0.68±0.73 mm (<0.001)
	4 hr	6.06±0.99 mm (3.79~8.10)	0.12±0.70 mm (0.392)	0.61±0.85 mm (0.002)
Washout day 7	before	6.72±0.95 mm (4.33~8.13)		-0.06±0.64 mm (0.672)
	1 hr	5.93±1.28 mm (2.72~7.97)	0.79±0.79 mm (<0.001)	0.74±0.78 mm (<0.001)
	4 hr	6.00±1.06 mm (3.68~8.13)	0.71±0.67 mm (<0.001)	0.66±0.71 mm (<0.001)

Δ PD=baseline PD-PD after instillation of brimonidine; * Each data was compared with the data before administration at respective day; [†] Each data was compared with the data before administration at start day.

Table 2. The proportion of significant anti-mydrasis and mydrasis

Measure time	Right eye		Left eye		
	Significant anti-mydrasis*	Significant mydrasis [†]	Significant anti-mydrasis*	Significant mydrasis [†]	
start day	1 hr	64% (16)	0% (0)	20% (5)	0% (0)
	4 hr	84% (21)	4% (1)	12% (3)	8% (2)
administration day 7	before	36% (9)	8% (2)	12% (3)	16% (4)
	1 hr	76% (19)	0% (0)	40% (10)	8% (2)
	4 hr	76% (19)	8% (2)	28% (7)	12% (3)
administration day 21	before	36% (9)	12% (3)	24% (6)	16% (4)
	1 hr	68% (17)	8% (2)	16% (4)	0% (0)
	4 hr	68% (17)	12% (3)	20% (5)	12% (3)
washout day 7	before	12% (3)	24% (6)	28% (7)	12% (3)
	1 hr	52% (13)	4% (1)	24% (6)	0% (0)
	4 hr	52% (13)	4% (1)	24% (6)	8% (2)

()=number of eyes; * pupil size is 0.5 mm smaller than baseline data of start day; [†] pupil size is 0.5 mm larger than baseline data of start day.

실험 시작일의 점안 전 동공크기에 비해 0.50 mm 이상 축소된 경우를 의미 있는 항산동 효과(significant anti-mydrasis)라고 정의하였을 때, brimonidine 을 점안한 25안 중 의미 있는 항산동 효과를 보인 경우는 점안 후 1시간의 경우 점안 당일 16안(64%), 점안 1주째 19안(76%), 점안 3주째 17안(68%)이었고, 점안 후 4시간의 경우 점안 당일 21안(84%), 점안 1주째 19안(76%), 점안 3주째 17안(68%)이었

다. 투약 시작 후 1주째의 점안 전과 3주째의 점안 전에는 각각 9안(36%)에서 의미 있는 항산동 효과를 보였다 (Table 2).

점안 후 1주간 투약 중단 후 점안 전에는 의미 있는 항산동 효과를 보인 경우가 3안(12%)으로 대부분의 경우 동공크기가 원래의 크기로 회복되었으나 다시 점안을 하였을 때 1시간 후와 4시간 후 모두 13안(52%)에서 의미 있는 항산동 효과를 보였다(Table 2).

나. 좌안(점안하지 않은 눈)의 축동효과

좌안의 경우에는 점안 전 동공크기에 비해 점안 당일, 점안 1주째, 점안 3주째 그리고 투약 중단 후 1주째 모든 시점에서 점안 후 1시간 후 동공크기가 유의하게 감소하는 소견을 보였으나($p<0.05$), 그 정도가 0.22 mm에서 0.34 mm 사이로 우안에 비하여 적었고 다른 경우에는 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 3). 의미 있는 항산동 효과를 보인 비율도 점안 시작 후 1주째 점안 후 1시간의 경우 40%를 제외하고 12%에서 28%의 낮은 빈도를 보였다(Table 2).

각 검사일의 점안 전 동공크기를 기준으로 한 brimonidine의 축동효과

가. 우안(점안한 눈)의 축동효과

점안 시작일과 점안 1주째 측정된 동공크기는 당일 점안전 암순응된 동공크기에 비해 점안 1시간 후, 4시간 후 모두 유의한 감소를 보였으나($p<0.001$), 점안 3주째 측정된 점안 1시간 혹은 4시간 후 동공크기는 당일 점안전에 비해 유의한 감소를 보이지 않았다($p=0.384, 0.392$, respectively)(Table 1). 그러나 3주간의 점안을 마치고 중단 1주 후 내원하여 측정된 우안의 동공크기는 당일 점안 전 동공크기에 비해 점안 1시간 후와 4시간 후 모두 유의한 감소를 보였다($p<0.001$)(Table 1).

나. 좌안(점안하지 않은 눈)의 축동효과

좌안의 동공크기는 점안 시작일의 점안 1시간 후와

점안 1주째의 점안 1시간 후 측정치($p<0.05$) 외에는 모든 경우에서 당일 점안 전 동공크기와 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

이상 동공반응

Brimonidine 점안 시작 전 최초 동공크기에 비해 0.5 mm 이상 산동되는 경우를 의미 있는 산동이라 정의하였을 때 우안의 경우 의미 있는 산동이 점안 1주째에는 0.50 mm, 1.00 mm로 2안(8%)에서 관찰되었고 점안 3주째에는 0.50 mm, 0.69 mm, 1.16 mm로 3안(12%)에서 관찰되었다. 그 다음 1주간 중단하고 재점안하였더니 의미 있는 산동이 6안(24%)에서 관찰되었다(반동성 산동, rebound mydriasis). Brimonidine 점안 후 1시간 후의 의미 있는 산동비율은 점안 1주째 0%, 점안 3주째 8%, 점안 중단 후 1주째 4%로 각 시점에서 brimonidine의 점안이 반동성 산동을 줄이는 경향을 보였으나, 점안 4시간 후에는 점안 1주째 8%, 점안 3주째 12%로 의미 있는 산동이 각 시점의 점안 전과 유사한 빈도로 회귀되는 경향을 보였다. 그러나 점안 중단 후 1주째는 brimonidine의 점안이 4시간 후에도 1시간 후와 같은 4%의 의미 있는 산동 비율을 보여주었다(Table 2). 또한 점안 3주째 3명(12%)에서는 3.06 mm, 1.37 mm, 2.35 mm로 점안 1시간과 4시간 후 당일 점안 전 동공크기에 비해 0.50 mm 이상 동공크기가 증가하는 경우도 관찰되었다(paradoxical mydriasis). 좌안의 경우도 각 시점의 점안 후 1시간의 경우가 의미 있는 산동이 나타나는 비

Table 3. Comparison of scotopic pupil diameter (PD) of the left eye in the order of time

Measure time		PD (range)	Δ PD* (p-value)	Δ PD† (p-value)
Start day	before	6.73±0.97 mm (3.96~8.16)		
	1 hr	6.51±1.10 mm (3.46~8.61)	0.22±0.41 mm (0.014)	0.22±0.41 mm (0.014)
	4 hr	6.61±0.86 mm (3.58~8.10)	0.12±0.44 mm (0.173)	0.12±0.44 mm (0.173)
Administration day 7	before	6.80±0.67 mm (5.23~7.95)		-0.07±0.55 mm (0.546)
	1 hr	6.39±0.91 mm (4.31~7.83)	0.41±0.54 mm (0.001)	0.34±0.49 mm (0.002)
	4 hr	6.59±0.77 mm (4.08~7.88)	0.21±0.47 mm (0.034)	0.15±0.75 mm (0.343)
Administration day 21	before	6.61±0.92 mm (3.60~8.28)		0.13±0.64 mm (0.340)
	1 hr	6.49±1.07 mm (3.61~8.26)	0.11±0.76 mm (0.464)	0.24±0.40 mm (0.007)
	4 hr	6.67±0.70 mm (4.45~7.94)	-0.06±0.56 mm (0.589)	0.06±0.79 mm (0.691)
Washout day 7	before	6.66±0.78 mm (4.99~8.16)		0.07±0.65 mm (0.590)
	1 hr	6.47±1.16 mm (3.28~8.10)	0.19±0.65 mm (0.155)	0.26±0.53 mm (0.021)
	4 hr	6.56±0.83 mm (4.15~7.89)	0.10±0.44 mm (0.258)	0.17±0.74 mm (0.259)

Δ PD=baseline PD-PD after instillation of brimonidine; * Each data was compared with the data before administration at respective day; † Each data was compared with the data before administration at start day.

율이 가장 적었으며 점안 전과 점안 후 4시간의 경우 8%에서 16%까지 의미 있는 산동이 나타났다(Table 2).

고 찰

Brimonidine의 축동효과에 대한 초기 연구에서는 brimonidine의 지속적인 점안이 의미 있는 축동을 유발하지 않는 것으로 보고되었다.^{7,8} Brimonidine에 의한 의미 있는 축동은 암순응상태(scotopic condition)에서만 일어난다는 보고도 있고,⁹ 명순응상태(photopic condition)에서도 의미 있는 축동이 일어날 수 있다는 보고도 있었으나,¹¹ 대부분의 연구 결과는 brimonidine의 축동효과는 암순응상태에서 더 강하게 나타남을 보여주고 있다.⁹⁻¹² 이러한 결과는 이 연구들의 목적이 안압하강 효과와 약물의 부작용을 확인하는 것이었기 때문에 동공크기를 측정하는 시기와 방법에 대한 연구설계가 부족했기 때문이며,^{16,11} 또한 brimonidine의 축동효과에 영향을 미치는 중요한 요소인 조도(luminance)⁹⁻¹²에 대한 설정이 없이 측정되었기 때문이라 생각된다.

본 연구에서도 brimonidine 0.15%의 1일 1회 점안은 암순응상태에서의 홍채크기를 3주간의 점안 기간 동안 축동효과가 기존의 연구 결과보다는 적게 나타남을 볼 수 있었는데(Table 4), 이는 동공의 크기가 조도나 주시 거리, 연령, 인종에 따른 홍채색소량의 차이나 각막의 크기 등에 영향을 받는데 기인한 것으로 생각된다.¹⁷ 동공의 암순응반응 역시 홍채색소량에 영향을 받을 수 있다는 보고가 있으며,¹⁴ 아드레날린성 약물의 효과는 홍채색깔에 영향을 받아 짙은 갈색홍채보다 밝은 청색홍채에서의 효과가 더 큰 것으로 보고 되었다.^{18,19} Kesler et al¹²은 brimonidine의 짙은 홍채(dark iris)에서의 축동반응이 옅은 홍채(light iris)보다 적으며, 30세 이하의 연령과 남성에서 축동반응이

더 적게 나타난다고 하였다. 따라서 본 연구의 대상이 100% 갈색홍채로 구성된 것이 암순응된 동공에 대한 brimonidine의 축동효과가 기존 연구에 비해 적은 이유 중 하나라 생각된다. 또한 Kesler et al¹²의 연구에서 언급된 것처럼 본 연구의 대상이 대부분 30세 이하였고 남성이 차지하는 비율(76%)이 높았다는 점과 인종적 차이(단일민족인 극동 아시아인)와 측정방법의 차이 등도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

Brimonidine은 아드레날린 α-2 수용체 작용체로 아드레날린 α-2 수용체에 대한 강한 친화력을 갖고 있으며 α-1 수용체에 대해서도 약하지만 친화력을 갖고 있다. 아드레날린 α-1 수용체는 동공확대근(iris dilator muscle)에 존재하여 자극시 산동을 일으키며 아드레날린 α-2 수용체는 시냅스 전 교감신경말단(presynaptic sympathetic nerve terminal)에 위치하여 자극시 신경말단에서의 norepinephrine의 생성과 분비를 억제함으로써 동공조임근(iris sphincter muscle)에 대항하는 힘이 약화되어 축동이 유발된다.^{9,20,21} 이러한 기전 때문에 brimonidine의 축동효과는 동공확대근이 작용해야 하는 어두운 조도 하에서 더 크게 나타날 수 있는 것으로 생각된다. Brimonidine의 축동효과의 기전을 고려할 때 이 약물을 장기간 사용하게 되면 신경말단에서 norepinephrine이 고갈되어 Horner 증후군과 같이 동공확대근에 분포하는 아드레날린 α-1 수용체가 상향조절(up-regulation) 될 수 있다(탈신경과민, denervation hypersensitivity).^{21,22}

Horner 증후군 환자에서 이환된 동공은 brimonidine의 점안에 의해 오히려 산동이 유발되는 것으로 보고 되었는데,²⁰ 이는 brimonidine은 약하지만 아드레날린 α-1 수용체에 대한 친화력을 갖고 있기 때문에 norepinephrine의 고갈로 상향조절되어 있는 아드레날린 α-1 수용체가 민감하게 반응하여 나타나는 현상으로 설명되고 있다.²²

Table 4. Comparison with other articles about brimonidine effect on pupil size

Author	Pupil change	Check time	Baseline pupil (mm)	Age (mean age, years)	Measure equipment	Brown iris ratio
McDonald (2001)*	-1.78 mm	4 hr	5.8±0.7	34.6	Colvard	n-c
Brown (2004)	-1.63 mm	4-6 hr	n-c	31.0	Digital cam	n-c
Kesler (2004)*	-1.65 mm	4 hr	6.22±0.73	30.2	Colvard	55.6%
Thordsen (2004)	-1.50 mm	4 hr	7.0±0.2	29.0	Colvard	n-c
Marx-Gross (2005)	-2.24 mm	3 hr	6.74	n-c	Procyon	n-c
Current study	-0.95 mm [†]	4 hr	6.66±0.92	24.8	Digital cam	100%

* Brimonidine 0.2% (all others 0.15%); [†] On start day, at 4 hours after first administration; n-c=not commented; Colvard pupillometer (Oasismedical, Glendora, California, USA); Procyon pupillometer (Haag-Streit, UK).

Brown et al¹³은 brimonidine 0.15%의 1일 1회 사용은 약물의 속성 내성(tachyphylaxis)과 반동성 산동(rebound mydriasis)을 유발하여 굴절수술 후 축소 목적으로 사용하기에는 부적합하다고 하였다. 기존 연구에서 디지털 카메라를 이용한 동공 크기 측정시 같은 조건 하에서 동일한 동공이 0.5 mm 이상의 변동을 보일 확률이 매우 낮음이 보고되었기 때문에,²³ 0.5 mm 이상의 축동을 의미 있는 것으로 보았을 때 점안 당일 10명 중 1명(10%)에서 의미 있는 축동이 관찰되지 않았다고 하였다. 점안 후 바로 이전 측정치에 비해 0.5 mm 이상의 산동이 일어나는 것을 속성 내성(tachyphylaxis)으로 정의하였을 때 11일째 9안 중 8안에서 18일째는 9안 모두에서 속성내성을 경험하였다고 하였다. 최초 점안 전의 동공크기를 기준으로 하여 0.5 mm 이상의 산동이 일어난 경우를 반동성 산동(rebound mydriasis)으로 정의하였을 때 5명(50%)에서 나타났다고 하였다. 또한 Brown et al¹³은 2명(22%)에서 반대 쪽 눈에도 축동이 일어났고, 2명(22%)에서는 약물을 중단 후 2일째 반대 쪽 눈에 반동성 산동(rebound mydriasis)이 나타났다. 1명(11%)에서는 점안 18일째는 점안 후 오히려 산동 되는 현상이 나타났다(paradoxical mydriasis).

본 연구는 Brown et al¹³의 연구와 유사한 기간 동안 갈색동공을 대상으로 진행되었으며, 약물의 최초 동공크기에 미치는 영향을 보는 것이 약물의 효과를 확인하는데 임상적으로 유용하다고 생각되어 최초 동공크기를 기준으로 축동 및 산동 정도를 비교하였다. 최초 동공크기와 비교시 약물을 사용하는 3주 동안은 축동효과가 유의하게 유지되는 것을 볼 수 있었으나 시간의 경과에 따라 축동 반응의 정도가 감소하는 유사한 결과를 보여주었다(Table 1). 본 연구에서도 Brown et al¹³의 보고와 같이 점안 당일 의미 있는 축동이 일어나지 않은 경우가 4명(16%)에서 관찰되었다. 반동성 산동 현상은 투약하는 3주간은 최대 12%에서 나타났고 점안을 중단하고 1주 뒤 점안 전에는 24%로 증가되는 소견을 보였으나 Brown et al¹³의 보고(50%)보다는 낮은 빈도를 보여주었다. 반대 쪽의 축동은 12~40%, 반대 쪽의 산동은 0~16%로 Brown et al¹³의 보고(각각 20%, 10%)와 유사했다. 본 연구에서는 Brown et al¹³과 같은 방법으로 속성 내성의 빈도를 조사하지는 않았으나 각 점안일의 동공크기를 기준으로 비교한 결과를 보면 점안 후 3주째 당일 동공크기에 비해 점안 후 유의한 변화가 없는 것으로 관찰되어(Table 1), 갈색 홍채에서도 점안 후 3주째는 많은 빈도의 속성 내성을 보일 것으로 생각된다.

Brimonidine의 축동효과는 점안하지 않은 반대쪽

눈에서는 나타나지 않는다는 보고들이 있었으나,^{5,10} 본 연구(Table 2, 3)와 Brown et al¹³의 연구에서는 반대 쪽 눈에도 동공크기의 변화가 관찰되었다. 이에 대해 Brown et al¹³은 점안 후 눈물점폐쇄에도 불구하고 반대쪽 눈의 동공변화를 유발할 정도의 brimonidine이 전신적으로 흡수되어 나타나는 현상으로 이해할 수 있다고 하였다. 그러나 가토의 결막낭에 3H-radiolabeled brimonidine을 점안하여 안구와 시신경 조직에서 brimonidine의 분포를 보았던 한 연구²⁴에 따르면 brimonidine은 양쪽 시신경과 시각로(optic tract)에서 높은 농도로 검출되는 반면 혈중 농도는 매우 낮게 검출되어 시신경이나 코 점막을 통한 후각신경(olfactory nerve)을 매개로 한 약물의 이동에 의해 brimonidine이 중추신경계나 반대쪽 눈으로 전달될 가능성이 높다고 하였고, brimonidine의 안구 조직 내 농도는 점안한 쪽에서는 모양체, 맥락막 그리고 홍채에서 높았던 반면, 반대쪽 눈에서는 모양체와 맥락막은 높았지만 홍채는 상대적으로 낮았다고 하였다. 따라서 brimonidine의 축동효과는 눈물점폐쇄에도 불구하고 양측성으로 나타날 수 있으며 점안 후 안구 조직 내 약물의 분포가 양안의 축동반응의 차이를 설명할 수 있다고 생각된다.

동공차단에 의한 급성 폐쇄각녹내장에서 pilocarpine의 점안은 수정체의 전방이동을 유발하여 동공차단을 악화시킬 수 있어, 전방구조의 변화 없이 축동을 일으킬 수 있는 brimonidine을 동공차단 녹내장에 사용하고자 하는 시도가 있었으며,^{25,26} Faulkner는 2명의 동공차단 녹내장 환자에서 Alphagan® P (Allergan, TX, USA)의 점안으로 동공차단이 해소된 경우를 보고하였다.²⁵ Kesler et al¹⁰은 brimonidine을 점안한 모든 경우에 점안 후 30분, 4시간, 6시간 후 모두 유의한 축동이 일어났고 산동된 경우는 없었다고 보고하였으나, 본 연구에서는 최초 점안일에 점안 1시간 내에는 의미 있는 산동이 나타나지 않았으나 점안 4시간 후 1안에서 의미 있는 산동이 관찰되었고 4안에서는 의미 있는 축동이 일어나지 않았다. 따라서 동공차단 녹내장에서 brimonidine을 축소 목적으로 사용하려 한다면 이러한 점을 유의해야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 임신용된 갈색홍채에서 brimonidine tartrate 0.15%를 1일 1회 3주간 점안하였을 때 항산동효과는 약물을 사용하는 기간 동안 유지되었으나 점차 효과가 감소하는 경향을 보이며 투약 일수에 따라 산동 되는 빈도가 증가하는 경향을 보여, 축소 목적으로 사용시 정기적 관찰을 통해 개인에 따른 효과와 부작용에 대해 확인하면서 사용하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Lackner B, Pieh S, Schmidinger G, et al. Glare and halo phenomena after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:444-50.
- 2) O'Brart DP, Lohmann CP, Fitzke FW, et al. Disturbance in night vision after excimer laser photorefractive keratectomy. *Eye* 1994;8:46-51.
- 3) Schmidt GW, Yoon M, McGwin G, et al. Evaluation of the relationship between ablation diameter, pupil size, and visual function with vision-specific quality-of-life measures after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1037-42.
- 4) Martinez CE, Applegate RA, Klyce SD, et al. Effect of pupillary dilation on corneal optical aberrations after photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1053-62.
- 5) Marchini G, Babighian S, Tosi R, Bonomi L. Effects of 0.2% brimonidine on ocular anterior structures. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:337-44.
- 6) Brogliatti B, Bogetto C, Prandi B, Boles Carenini B. Pupillographic, tonographic and refractive parameter changes after topical instillation of Brimonidine tartrate 0.2% in healthy subjects. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;227:S34-5.
- 7) Derick RJ, Robin AL, Walters TR, et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology* 1997;104:131-6.
- 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. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997;115:847-52.
- 9) McDonald JE II, El-moatasseem Kotb AM, Decker BB. Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:560-4.
- 10) Marx-Gross S, Krummenauer F, Dick B, Pfeiffer N. Brimonidine versus dapiprazole: Influence on pupil size at various illumination levels. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1372-6.
- 11) Thorden JE, Bower KS, Warren BB, Stutzman R. Miotic effect of brimonidine tartrate 0.15% ophthalmic solution in normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1702-6.
- 12) Kesler A, Shemesh G, Rothkoff L, Lazar M. Effect of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution on pupil size. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1707-10.
- 13) Brown SM, Khanani AM, McCartney DL. The effect of daily use of brimonidine tartrate on the dark-adapted pupil diameter. *Am J Ophthalmol* 2004;138:149-51.
- 14) Bergamin O, Schoetzau A, Sugimoto K, Zulauf M. The influence of iris color on the pupillary light reflex. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:567-70.
- 15) Yang HS, Lee MV, Kim JB, Ahn JH. Burst-shot infrared digital photography to determine scotopic pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:2113-7.
- 16) Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M. Brimonidine and pupillary diameter. *Ophthalmology* 1998;105:1352-3.
- 17) Douglas DK, Steven WS, Elizabeth AH, Lawrence MM. Pupillary size and responsiveness. *Ophthalmology* 1991;98:1030-5.
- 18) Duffin RM, Pettit TH, Straatsma BR. 2.5% vs 10% phenylephrine in maintaining mydriasis during cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1903-6.
- 19) Patil PM, Jacobowitz D. Unequal accumulation of adrenergic drugs by pigmented and nonpigmented iris. *Am J Ophthalmol* 1974;78:470-7.
- 20) deSousa JL, Malhotra R. Brimonidine for anisocoria. *Ophthalmology* 2007;114:1419.
- 21) Brown SM, Khanani AM. Effect of brimonidine on pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1686-7.
- 22) Morales J, Brown SM, Abdul-Rahim AS, Crosson CE. Ocular effects of apraclonidine in Horner syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:951-4.
- 23) Brown SM, Khanani AM, Xu KT. Day to day variability of the dark-adapted pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:639-44.
- 24) Abdulrazik M, Tamilvanan S, Benita S. Non-systemic delivery of topical brimonidine to the brain: a neuro-ocular tissue distribution study. *J Drug Target* 2006;14:670-9.
- 25) Faulkner W. Miotic effect of alphagan P. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:423.
- 26) Yuen NS, Cheung P, Hui SP. Comparing brimonidine 0.2% to apraclonidine 1.0% in the prevention of intraocular pressure elevation and their pupillary effects following laser peripheral iridotomy. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:89-92.

=ABSTRACT=

The Antimydratic Effect of Brimonidine 0.15% on the Dark-adapted Pupil in Dark Brown Irides

Seung Soo Rho, M.D., Hong Seok Yang, M.D., Ho Min Lew, M.D., Jae Hong Ahn, M.D.

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To analyze the effect of the daily use of brimonidine tartrate 0.15% on the dark-adapted pupil diameter in dark brown irides.

Methods: Twenty-five healthy volunteers administered brimonidine tartrate 0.15% to their right eyes once daily for 3 weeks. Infrared digital photographs of the pupil were taken before administration and 1 hour and 4 hours after administration after dark adaptation (at <0.1 lux ambient illumination for 5 minutes). The diameters of both pupils were measured on the first day, on administration days 7 and 21, and on washout day 7.

Results: Four hours after the first administration, pupils showed a decrease of 0.95 ± 0.74 mm, 1.03 ± 0.94 mm, 0.61 ± 0.85 mm on the first day, administration day 7, and administration day 21, respectively ($p<0.01$), compared with baseline data. The anti-mydratic effect of brimonidine was sustained for 3 weeks, but the proportions of the eyes showing a reduction in pupil diameter by 0.5 mm or more were 84%, 76%, 68%, and 52% at 4 hours on the first day, administration days 7 and 21, and washout day 7, respectively.

Conclusions: The anti-mydratic effect of the daily use of brimonidine 0.15% on dark brown irides in a scotopic condition is maintained during the instillation period but has a tendency to fade over time. This point should be considered when using this compound as a miotic agent.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(10):1649-1657

Key Words: Anti-mydratic effect, Brimonidine tartrate 0.15%, Brown iris, Dark-adapted pupil

Address reprint requests to **Jae Hong Ahn, M.D.**

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine

#San 5 Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon 442-721 Korea

Tel: 82-31-219-567, Fax: 82-31-219-5259, E-mail: chrisahn@ajou.ac.kr