



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

갈색홍채에서 Brimonidine 0.15%안약
1일1회 점안이 암순응된 동공에 미치는 영향

아주대학교 대학원

의학과

노승수

갈색홍채에서 Brimonidine 0.15%안약
1일1회 점안이 암순응된 동공에 미치는 영향

지도교수 안재홍

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2007년 2월

아주대학교 대학원

의학과

노승수

노승수의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 안 재 홍 인

심사위원 유 호 민 인

심사위원 서 창 희 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2006년 12월 22일

감사의 글

먼저 본 논문의 주제 선정과 연구 계획에 대해 세밀한 지도편달을 아끼지 않으신 안재홍 선생님께 진심으로 감사의 글을 올립니다. 선생님의 넘치는 연구정신은 후배들에게 많은 귀감이 되고 있습니다. 그리고 제가 안과의사의 길을 걷도록 이끌어주신 유희민 과장님과 바쁘신 와중에도 중요한 조언을 주신 서창희 선생님께도 감사드리며 마지막까지 본문의 수정에 애정을 쏟아주신 양홍석 선생님과 힘든 수련과정 중에서도 서로에게 힘이 되어주는 아주대병원 안과 의국원들에게도 감사의 마음을 표합니다.

또한 제가 힘들 때마다 따끔한 질책과 격려를 주는 한양대학교 축구부 선후배님들과 항상 제 뒤에서 저를 받쳐주시고 계시는 아버님, 어머님, 그리고 자나깨나 제 안부를 걱정해주시는 두분 할머니와 하늘나라에서 저의 풋내기 의사생활을 지켜보고 계신 두분 할아버지께 사랑한다는 말을 전하고 싶습니다.

끝으로 제게 평생의 반려자를 인도해주시고 인생풍파 속에 굳건히 제 주춧돌이 되어주시는 하나님의 사랑이 저를 아껴주시는 모든 이들에게 깃들게 되는 놀라운 역사가 이루어지길 간절히 바랍니다.

2007년 1월 2일 이른 10시

갈색홍채에서 Brimonidine 0.15%안약 1일1회 점안이 암순응된 동공에 미치는 영향

목적 : brimonidine tartrate 0.15% 점안이 갈색홍채에서 암순응반응에 미치는 영향을 알아보려고 한다.

방법 : 전신질환이나 안과수술의 과거력이 없는 갈색홍채의 정상성인 남녀25명을 대상으로 brimonidine tartrate 0.15% 안약을 1일1회 우안에만 3주간 점적하여 baseline data를 기준으로 1주 후, 3주 후 그리고 중단1주 후 다시 1회 점안하여 양안의 야간동공크기를 비교분석하였다. 각각 점안 전, 점안 1시간째, 점안 4시간째 크기를 비교하였으며 조도 0.1 lux미만의 암실에서 5분간 암순응한 뒤 적외선 디지털사진기를 이용하여 측정하였다.

결과 : 점안 전 동공크기는 점안 3주까지도 통계적으로 유의한 감소를 유지하였고 ($p=0.011$) 중단1주 후에 동공은 원래 크기로 회복하였으나 ($p=0.672$), 점안 1시간째 최초 동공크기보다 0.5mm이상 감소하는 의미있는 항산동효과가 나타나는 비율은 점안 1주후, 점안 3주후, 중단 1주후에 점차 감소하는 양상을 보였다. 한편 좌안에도 점안 1주 후까지 유의한 항산동효과를 나타냈다 ($p<0.050$).

결론 : 갈색홍채에서 brimonidine tartrate 0.15%의 1일1회 점안으로 발생한 야간 항산동효과는 3주간 유지되었으나 청색홍채보다는 효과가 적었다. 그러나 속성내성은 청색홍채보다 늦게 나타났으며 당일 항산동효과도 더 오래 지속되는 것으로 생각되므로 굴절수술 후 야간눈부심현상을 예방하기 위해 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

핵심어: brimonidine, 갈색홍채, 암순응동공, 야간항산동효과, 야간눈부심현상

차 례

국문요약	i
차례	ii
그림 차례	iii
표 차례	iv
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	3
III. 결과	5
1. 우안의 각 주별 동공크기 비교	5
2. 우안의 당일 동공크기변화 비교	6
3. 좌안의 각 주별 동공크기 비교	7
4. 좌안의 당일 동공크기변화 비교	8
5. 이상동공반응	9
IV. 고찰	10
V. 결론	16
참고문헌	17
ABSTRACT	20

그림 차례

Fig. 1. Infrared photographs of baseline day(before drop and after 4hrs), administration day 7, and 21(before drop)	6
--	---

표 차례

Table. 1. The proportion of significant antimydrisis and paradoxical mydrisis	5
Table. 2. Comparison of scotopic PD(pupil diameter) of right eye in the order of time	7
Table. 3. Comparison of scotopic PD(pupil diameter) of left eye in the order of time	8
Table. 4. Comparision with other articles about brimonidine effect on pupil size	14

I. 서 론

굴절교정술 후 야간시력의 질적 저하는 3-40%로 다양하게 보고되고 있으며 이는 눈부심 현상(glare)과 달무리 현상(halo)으로 인해 발생한다고 생각된다 (박 등, 2006). 눈부심은 술 후 창상치유과정에서 콜라겐이나 세포외기질의 재형성이 각막에 발생한 부분적 혼탁으로 빛을 산란시켜 발생하고, 달무리현상은 술후 잔여근시, 난시굴절이상, 동공크기와 광학부의 차이, 초기각막부종 등에 의해 발생할 수 있다고 하였다 (Lackner 등, 2003). 또한 눈부심(glare) 현상은 주로 각막상피하혼탁에 의하지만 이는 단시간 지속되는데 비해 달무리(halo) 현상은 지속적이고 불편의 정도가 심한 경향이 있다 (류지한 등, 1996; David 등, 1994). 특히 광학부의 경계에서 발생할 수 있는 야간운전장애는 어두운 조도에서 동공이 확대되어 광학부 크기보다 커지면서 생긴다고 볼수 있다 (David 등, 1994).

굴절교정술 후 발생할 수 있는 야간시기능장애를 개선하기 위한 약물요법은 크게 두가지 군으로 나눌 수 있다. 첫째는 brimonidine과 같은 교감신경계 억제제이고 (McDonald 등, 2001; Kesler 등, 2004) 둘째는 pilocarpine, carbachol, aceclidine같은 축동제라고 할 수 있겠는데 후자는 조절이상, 두통증상 등의 부작용으로 인해 사용이 어려울 것이며 (Alessandro 등, 2005), 따라서 brimonidine의 효과에 대한 연구가 활발히 있어온 것이 사실이다.

Brimonidine은 alpha-2 아드레날린수용체 효현약물로 방수의 생성을 억제하고 포도막공막유출을 증가시켜 안압을 낮추는 작용이 있어 녹내장 약물로서 장기사용에 대한 안정성이 검증되었다. 이 약물은 또한 동공을 축동시키는 작용이 있는데 이는 자율신경 말단에서 신경전달물질인 norepinephrine의 분비를 감소시켜 나타나는 작용이다. brimonidine 점안제로 현재 사용되고 있는 알파간-P[®](brimonidine, Allergan, Irvine, California)안약은 점안 시 동공을 확장시키는 근육에 도달하여 근육을 오히려 수축하게 만든다. 이 점을 이용하여 정상적인 야간 동공확장 효과를 감소시켜 레이저굴절교정수술 후 생길 수 있는 야간 눈부심 현상의 예방에 이용하는 연구가 시도되었다. 야간활동 20분 전에 brimonidine안

약을 점안하면 각막굴절교정술 후 동공확장을 방해하는 효과가 있다고 하였으며 (Marx-Gross 등, 2005), 큰 동공으로 인해 야간시기능장애를 호소하는 굴절교정술환자에서 brimonidine안약 점안이 도움될 수 있다고 하였다 (Thordsen 등, 2004). 하지만 서양인의 청색홍채에서는 약물의 속성내성(tachyphylaxis)과 중단시 반발현상(rebound phenomenon) 때문에 야간 눈부심 현상에 대한 지속적인 예방 효과가 없다는 보고도 있어 사용에 어려움이 있다 (Brown, 2005). 반면 갈색홍채와 청색홍채의 동공반응은 차이가 있다고 하며 (Bergamin 등, 1998) brimonidine의 항산동효과가 밝은색 홍채에서 더 크게 작용한다는 보고가 있어서 (Kesler 등, 2004) 멜라닌색소(melanin pigment)가 많은 아시아인의 갈색 홍채에서는 brimonidine tartrate 0.15% 점안이 암순응 반응에 어떤 영향을 미치고 청색홍채와는 어떤 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

II. 연구대상 및 방법

2006년 7월부터 2006년 8월까지 실험에 자원한 대한민국 국적의 20세 이상의 건강한 젊은 성인 남녀 28명을 대상으로 하였으며 임신 중이거나 임신계획이 있는 여성, 안과수술(레이저굴절교정술, 백내장수술 등)의 기왕력이 있는 사람, 심각한 안과질환(녹내장, 백내장, 각결막염 등)이 있는 사람, 직간접적으로 자율신경 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 충혈과 가려움을 호소한 2명과 어지러움으로 인해 점안 1주 이후 안약 사용을 계속할 수 없었던 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 1일1회 우안에만 Alphagan-p[®]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 동공 크기를 촬영하였다. 피검자는 양안을 감고 있는 상태에서 Minolta 조도 측정기로 확인된 0.1 lux이하 조도의 암실에서 5분간 머리받침대가 있는 의자에 앉아있도록 한 뒤 환자의 눈을 뜨도록 지시한 후 3m 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 연구 시작일과 시작 1주 후, 3주 후에 실시하고 그 후 1주간 안약점안을 중단한 뒤 다시 1주 후 1방울 우안점안 후 촬영하였다. 매번 촬영을 위한 내원 시 안약점안 전과 점안 1시간째, 4시간째 촬영하였으며 연구기간 동안 다른 안약 사용이나 콘택트렌즈의 사용은 중단하였다. 안약점안 후 안쪽 눈구석부위(눈물점부위)를 3-5분간 누르는 punctal occlusion을 시행하도록 하여 안약의 전신부작용을 예방하

였다. 동공의 직경은 Adobe® Photoshop® (Adobe systems Inc.) ver 7.0의 줄자 기능(ruler function)을 이용하여 눈금자를 지표로 실제 수평길이를 산출하여 측정했다. 통계적 검정은 SPSS® (SPSS Inc. Chicago) ver 12.0 통계프로그램을 사용하였으며 양안간 동공크기 비교, 각 촬영 주간, 동공크기 및 변화량 비교, 그리고 각 촬영 시간간 동공크기 및 변화량 비교는 paired samples t-test를 이용하였다.

III. 결과

점안을 중단한 3명을 제외한 25명으로 연구가 진행되었다. 남자가 19명, 여자가 6명이었으며 평균연령은 24.68±3.25세 (20-33세)였고 점안 시작 전의 양안 동공크기 평균은 우안6.66±0.92mm (4.32-8.28mm), 좌안 6.73±0.97mm (3.96-8.16mm)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (paired samples t-test, p=0.293).

Table. 1. The proportion of significant antimydriasis and paradoxical mydriasis.

Measure time		Right eye		Left eye	
		significant antimydriasis	paradoxical mydriasis	significant antimydriasis	paradoxical mydriasis
start day	1hr	64%(16)	0%(0)	20%(5)	0%(0)
	4hr	84%(21)	4%(1)	12%(3)	8%(2)
administration day 7	before	36%(9)	8%(2)	12%(3)	16%(4)
	1hr	76%(19)	0%(0)	40%(10)	8%(2)
	4hr	76%(19)	8%(2)	28%(7)	12%(3)
	before	36%(9)	12%(3)	24%(6)	16%(4)
administration day 21	1hr	68%(17)	8%(2)	16%(4)	0%(0)
	4hr	68%(17)	12%(3)	20%(5)	12%(3)
	before	12%(3)	24%(6)	28%(7)	12%(3)
	1hr	52%(13)	4%(1)	24%(6)	0%(0)
washout day 7	4hr	52%(13)	4%(1)	24%(6)	8%(2)

1. 우안의 각 주별 동공크기 비교

실험 시작일의 점안 전 동공크기에 비해 0.50mm이상의 축동을 보이는 것을 의미있는 항산동효과(significant antimydriasis)라고 정의해보면, 각 주의 점안 전 동공크기를 비교할 때 우안의 점안시작주에 비해 점안 1주 후, 점안 3주 후의 점안 전에 의미있는 항산동효과를 나타낸 비율은 36%였고 (Table. 1), 동공크기도 통계적으로 유의하게 작았다 (paired samples t-test, p=0.029, 0.011). 그러나, 중단 1주 후에는 의미있는 항산동효과의 비율이 12%로 감소하고 통계적으로 유의

한 감소도 나타내지 않았다 (paired samples t-test, $p=0.672$). 이는 점안하는 3주 동안 항산동효과가 유지되고 중단 1주 후에는 다시 회복되는 것으로 해석할 수 있다 (Table. 1.).

2. 우안의 당일 동공크기변화 비교

우안의 경우 점안 시작주에 측정된 점안전 암순응된 평균 동공크기 $6.66\pm 0.92\text{mm}$ 에 비해 점안 1시간째 $5.76\pm 1.10\text{mm}$ 로 통계적으로 유의있게 감소하였고 점안 4시간째에도 $5.72\pm 1.07\text{mm}$ 로 유의있는 감소를 보여서 (paired sample t-test, $p<0.001$) 점안 후 4시간까지는 항산동효과가 지속되는 것으로 나타났다 (Table. 2.)(Fig. 1.).

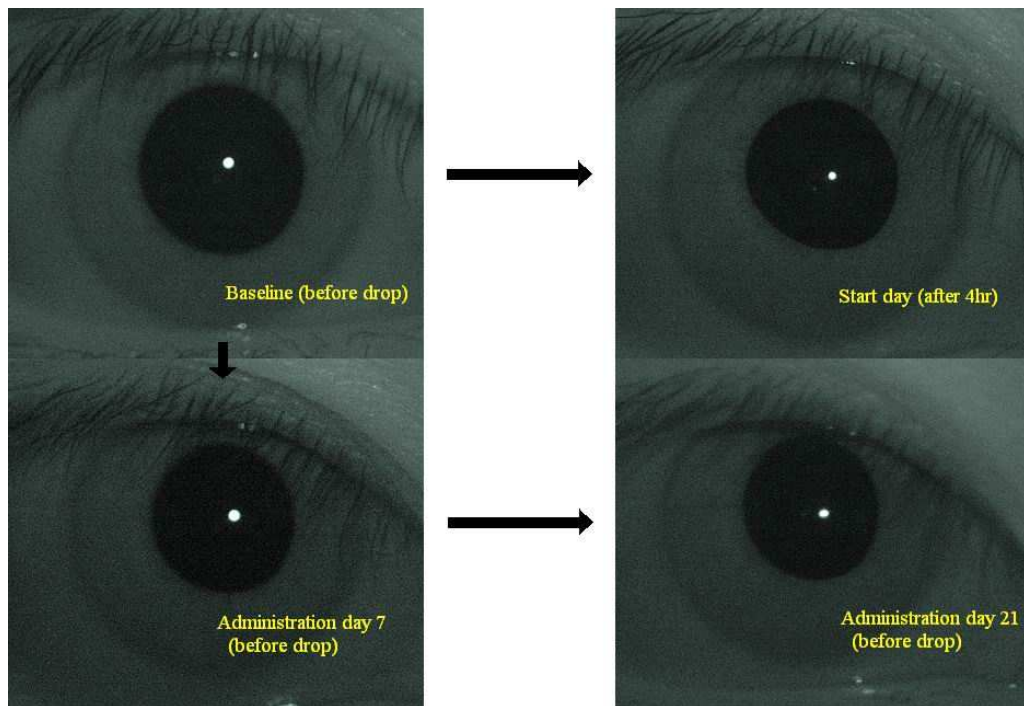


Fig. 1. Infrared photographs of start day (before drop and after 4hrs), administration day 7, and 21 (before drop). Note that the antymydriatic effect of Brimonidine tartrate 0.15% instillation was maintained until next visit.

Table. 2. Comparison of scotopic PD(pupil diameter) of right eye in the order of time.

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

a : each data was compared with the data of before administration at respective day.

b : each data was compared with the data of before administration at start day.

한편 점안 1주 후 당일 점안전 암순응된 동공크기에 비해 점안 1시간째, 4시간째에 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 (paired samples t-test, $p < 0.001$), 점안 3주째 측정된 점안1시간 혹은 4시간 후 동공크기는 당일 점안전에 비해 유의한 감소를 보이지 않았다 (paired samples t-test, $p = 0.384, 0.392$, respectively)(Table. 2.).

그러나 3주간의 점안을 마치고 중단 1주 후 내원하여 측정한 우안의 암순응된 평균 동공크기 $6.72 \pm 0.95\text{mm}$ 에 비해 점안 1시간 후, 4시간 후 각각 $5.93 \pm 1.28\text{mm}$, $6.00 \pm 1.06\text{mm}$ 로 통계적으로 유의한 감소를 보였다 (paired samples t-test, $p < 0.001$)(Table. 2.).

3. 좌안의 각 주별 동공크기 비교

각 주간 점안 전 동공크기의 비교에서는 점안 시작 주와 비교해서 점안 1주

후, 3주 후, 중단 1주후 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (paired samples t-test, $p=0.546, 0.343, 0.540$, respectively)(Table. 3.). 그러나 점안 시작주, 점안 1주 후, 점안 3주 후, 중단 1주 후의 점안 1시간째에는 점안 시작 주의 점안 전 동공크기와 비교하면 유의한 크기 감소를 나타내고 있다 (paired samples t-test, $p=0.014, 0.002, 0.007, 0.021$, respectively)(Table. 3.).

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

time	PD (mm)	pupil size change(p-value ^a)	pupil size change(p-value ^b)
Start day	before	6.73±0.97(3.96~8.16)	
	1hr	6.51±1.10(3.46~8.61)	0.22±0.41(0.014)
	4hr	6.61±0.86(3.58~8.10)	0.12±0.44(0.173)
Administration day 7	before	6.80±0.67(5.23~7.95)	-0.07±0.55(0.546)
	1hr	6.39±0.91(4.31~7.83)	0.41±0.54(0.001)
	4hr	6.59±0.77(4.08~7.88)	0.21±0.47(0.034)
Administration day 21	before	6.61±0.92(3.60~8.28)	0.13±0.64(0.340)
	1hr	6.49±1.07(3.61~8.26)	0.11±0.76(0.464)
	4hr	6.67±0.70(4.45~7.94)	-0.06±0.56(0.589)
Washout day 7	before	6.66±0.78(4.99~8.16)	0.07±0.65(0.590)
	1hr	6.47±1.16(3.28~8.10)	0.19±0.65(0.155)
	4hr	6.56±0.83(4.15~7.89)	0.10±0.44(0.258)

a : each data was compared with the data of before administration at respective day.

b : each data was compared with the data of before administration at start day.

4. 좌안의 당일 동공크기변화 비교

좌안의 경우 점안 시작 주에 측정된 점안 전 암순응된 평균 동공크기 6.72±0.92mm에 비해 점안 1시간 후, 4시간 후 각각 6.49±1.06mm, 6.57±0.83mm로 우안에 비해 정도는 작지만 감소하는 경향을 보였다 (paired samples t-test, $p=0.009, 0.110$)(Table. 3.). 한편 점안 1주 짜에도 점안 전에 비해 점안 1시간 후, 4시간 후 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였으나 (paired samples t-test,

p=0.001, 0.025), 점안 3주 짜와 중단 1주 후에는 통계적으로 의미있는 변화는 없었다 (paired samples t-test, $p>0.100$)(Table. 3.).

5. 이상 동공 반응

우안의 경우 점안 전 동공크기가 점안시작 주의 점안 전 동공크기에 비해 0.50mm이상 증가한 경우가 점안 1주 후에는 0.50mm, 1.00mm로 2명(8%)에서 관찰되었고 점안 3주 후에는 0.50mm, 0.69mm, 1.16mm로 3명(12%)에서 관찰되었다. 3주간 점안 후에 중단하였더니 1주 후 6명(24%)에서 관찰되었다 (rebound mydriasis). 또한 점안3주 후 3.06mm, 1.37mm, 2.35mm로 3명(12%)에서는 점안1시간 짜 오히려 0.50mm이상 동공크기가 증가하였다 (paradoxical mydriasis) (Table. 1.).

IV. 고찰

동공은 들어오는 빛의 양과 주시거리에 따라 크기가 계속 변화함으로써 충분한 시야를 확보하고 선명한 시력을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 동공의 크기에 영향을 미치는 인자로는 조도, 연령, 주시거리 등이 있으며 그 외 인종에 따른 홍채색소량의 차이나 각막의 크기도 관련이 있다고 한다 (Douglas 등, 1991).

동공의 크기를 측정하는 방법은 여러 가지가 있으나 (Larry 등, 1977), 적외선을 이용하여 양안의 동공을 각각의 비디오 카메라로 촬영한 후 연결컴퓨터에 저장하고 처리하는 적외선동공측정기(infrared pupillometry)를 이용할 수도 있고 (Jay 등, 1992) 자를 대고 직접 측정할 수도 있으나 (박종철 등, 1994) 최근에는 적외선 디지털동공측정기 (digital infrared pupillometry)가 굴절교정술 전 동공측정의 gold standard로 각광받고 있다 (Rosen 등, 2002; Netto 등, 2004).

본 연구에서는 적외선 디지털사진기 (Cybershot digital still camera, DSC-F828, Sony, Japan)와 근접렌즈 (AC close-up lens, VCL-M3358, Sony, Japan)를 이용하여 상안검에 자를 대어 촬영한 후 필름의 확대율을 계산하여 실제 동공크기를 측정하였다. 이 방법은 Colvard pupillometer의 검사값과 좋은 일치도를 나타냈고, 서로다른 검사자간의 재현성은 적외선 디지털 사진기를 이용한 측정이 더 우수하다고 하였다 (Yang 등, 2006; Twa 등, 2004). 한편 외부에서 측정된 동공크기는 광학적으로 각막에 의한 확대 때문에 실제크기보다 크게 나타나며 이를 보정하고자 측정된 동공크기를 14% 축소시켜 보고한 경우도 있었으나 (Douglas 등, 1991), 각막에 의해 빛이 굴절된 후 동공면에 진입한다고 볼 때 외부에서 측정된 동공크기가 실제 동공크기보다 더 중요하다고 생각되며 본 논문에서는 따라서 각막확대율을 보정하지 않았다.

동공의 크기는 동공중심을 기준으로 각도마다 다를 수 있으므로 가장 긴 쪽이 실제 야간눈부심현상에 더 큰 영향을 준다고 생각할 수 있겠으나 동양인에서 혼한 좁은 검열을 가진 경우 수직보다 노출이 많은 수평동공직경이 더 중요할

수 있으며 (류지한 등, 1996; Khanani 등, 2004), 본 연구에서는 수평동공직경을 기준으로 비교하였다.

동공크기에 연구 중 조도와 홍채색깔에 의한 차이에 대한 연구들이 많았는데 Kesler 등은 brimonidine의 짙은 홍채(dark iris)에서의 축동반응이 옅은 홍채(light iris)보다 적은 것으로 보고하였다. 하지만 청색과 갈색이 아닌 dark와 light iris로 다소 애매한 용어를 사용하였는데 dark iris의 축동반응이 light iris의 축동반응에 비해 적었다고 하였으나 dark iris만의 축동 정도도 본 논문에 비해 크게 보고하였다. 또 이들은 모든 경우에서 점안 후 30분, 4시간, 6시간에 축동이 다 일어났고 산동된 경우는 없었다고 보고하였다. 본 연구에서는 점안 시작 일 1시간째에는 의미 있는 산동이 없었지만 점안 4시간 후 1안(4%)에서 0.5 mm 이상 산동된 경우가 관찰되었다. 그리고 지속적인 투약 시 사용기간이 길어짐에 따라 점안 후 산동되는 빈도가 3주 째는 3안(12%)으로 증가되는 경향을 보였다 (Kesler 등, 2004).

또한 Thordsen 등의 연구에 의하면 scotopic(0.0cd/m²), mesopic(0.2cd/m²), photopic(150cd/m²)로 나누어 반응을 비교하였고 0.15% brimonidine 점안 후 30분, 4시간, 6시간 째 동공크기를 colvard pupillometer를 이용하여 측정하였다 (Thordsen 등, 2004). 15명의 성인 남녀 중 남자는 12명, 여자가 3명이었다. 점안 30분 후 동공은 각각 1.60mm, 1.1mm, 0.9mm로 축동되었다. 홍채 색에 대한 언급은 없었다. 이들은 세 가지 조명 조건 하에서 모두 의미 있는 축동이 일어났다고 하였다. 본 연구의 scotopic illumination과 이들 연구의 mesopic illumination의 조건이 유사한 것으로 생각되며 이들의 mesopic illumination하에서 축동 정도는 1.1mm로 다른 논문에 비해 이들의 축동 정도도 적으며 본 논문과 유사한 축동정도를 보여준다. 이들은 1.0mm 이상의 축동을 의미 있는 축동으로 보았을 때 각 시간대 별로 scotopic은 100%, 86%, 60%, mesopic은 93%, 73%, 40%의 축동효과를 보인다고 하였다. 본 논문은 기준이 0.5mm로 다르기는 하지만 점안 당일 64%, 84%의 축동효과를 보여 주었으며 이는 이들의 결과가 시간이 지나면서 의미 있는 반응을 보이는 경우가 줄어드는 반면 본 연구에서는 시간이 지나

면서 오히려 반응이 증가되는 것을 보여준다. 또한 점안 당일을 제외하면 지속적인 투약시 점안 1시간과 4시간 째 의미 있는 축동을 보여주는 빈도에 차이가 없는 것을 볼 수 있다. 이는 최초 투약시 갈색홍채의 반응이 늦게 나타나지만 축동이 일어난 후에는 효과가 오래 지속됨을 보여주는 것이다. 하루 1회 점안 시 투약 후 3주 까지 24시간 0.5mm이상의 축동이 일어나는 경우가 36%에서 관찰되었다. 이들은 1명도 부작용이 없다는 것을 강조하였는데 본 연구에서도 첫 투약시는 이상이 없었으나 3명의 환자에서 2일에서 5일 사이에 충혈, 가려움, 어지러움 등의 부작용이 나타나 투약을 중단하였다.

한편 Brown 등에 의하면 brimonidine 0.15%의 1일1회 사용은 약물의 속성내성(tachyphylaxis)과 중단후 산대현상(rebound mydriasis)이 발생한다고 하며 반대편 눈에도 영향을 준다고 하였다. 0.5mm 이상의 축동을 의미 있는 것으로 보았을 때 점안 당일 10명 중 1명(10%)에서 반응하지 않는 경우가 관찰되었다. 본 연구에서는 4명(16%)에서 의미 있는 축동이 일어나지 않았다. 이들은 baseline pupil diameter에 대한 언급이 없었지만 점안 후 바로 이전 측정치에 비해 0.5mm 이상 동공이 커지는 것을 속성내성(tachyphylaxis)으로 정의하였을 때 11일 째 9안 중 8안에서 18일 째는 9안 모두에서 속성내성을 경험하였다고 하였다. 최초 점안 전의 동공크기를 기준으로 하여 0.5mm이상의 산동이 일어난 경우를 중단후 산대현상(rebound mydriasis)으로 정의하였을 때 5명(56%)에서 나타났다고 하였는데 그 시기는 명시하지 않았다. 2명(22%)에서 반대 쪽 눈에도 축동이 일어났고, 2명(22%)에서는 약물을 중단 후 2일 째에 반대 쪽 눈에 rebound mydriasis가 나타났다. 1(11%)명에서는 점안 18일 째 반대 쪽 눈에서 산동이 나타났다 (paradoxical direct mydriatic effect)(Brown 등, 2005). 본 연구에서는 약물이 최초 동공크기에 미치는 영향을 보는 것이 약물의 효과로 가장 적합하다고 생각되어 최초 동공크기를 기준으로 축동 및 산동 정도를 비교하였다. 최초 동공크기에 비해 0.5mm 이상 증가된 경우는 21일 째 까지 0%에서 12%까지 관찰되었으나 약물 중단 후 1주 째 약 24%에서 관찰되었다. 본 연구는 이들의 보고보다 낮은 빈도를 보여주나 이들의 연구가 발생 시기를 명시하지 않아 직접적인

비교가 어렵다. 반대 쪽의 축동은 12%에서 40%까지 관찰되어 이들의 보고보다 높은 축동효과를 보여주었고 산동은 0%에서 16%로 약물 중단시 뿐만 아니라 약물 사용 중에도 산동이 일어나는 것을 관찰하였다. 본 연구는 이들의 연구와 유사한 기간 동안 갈색동공을 대상으로 진행되었으며 최초 동공크기와 비교시 약물을 사용하는 동안 축동효과가 지속되는 것을 볼 수 있으나 시간의 경과에 따라 반응하는 경우가 점차 감소하는 것을 알 수 있었다 (Table. 1.).

본 연구에서 brimonidine 0.15%의 1일1회 사용에 의해 점안 1주 후까지는 점안 1시간 쯤 통계적으로 유의한 항산동 효과가 나타났으나 3주 후에는 통계적으로 유의있는 차이가 없었다. 또한 각 항산동의 정도(점안 후 당일 동공크기 변화량비교)는 점안1주 후나 중단1주 후 점안 시에는 점안시작 주와 비슷하였으나 점안3주 쯤에는 변화량이 현저히 감소한 것으로 나타났고, 각 촬영 주의 점안전 동공크기는 점안시작 주에 비해 1주, 3주 후 모두 통계적으로 유의하게 작은 것으로 미루어보아 점안으로 인한 당일의 점안으로 인한 추가 항산동 효과는 감소하는 양상을 보였지만 점안하지 않아도 3주 간은 이전의 점안 효과가 지속되는 것으로 판단된다. 그리고 중단1주 뒤 점안 전 동공이 점안 시작주의 점안 전 동공과 비슷한 것으로 나타나 1주 후엔 이전의 점안효과가 사라지는 것 (wash out)으로 생각된다. 하지만 1주간 약물 중단 후 6명(24%)에서 오히려 0.50mm이상의 동공크기증가를 나타냈으며 (중단시 반발현상, rebound mydriasis), 점안 시작주, 점안 1주, 중단 1주 후에는 없었으나, 점안 3주 후 8%에서는 점안 1시간 후 오히려 0.50mm이상의 동공크기 증가를 나타내기도 했다 (역설적 산대현상, paradoxical mydriasis). 한편 점안시작주와 점안1주 쯤 좌안에서도 항산동효과가 나타나는 것으로 보아 약물의 전신흡수를 시사하는 것으로 생각된다. 결론적으로 brimonidine을 하루 한 번 점안하는 경우 사용하는 기간이 길어질수록 의미있는 축동을 유발하는 대상안의 수가 점차로 줄어들게 되며 3 주 사용 후 1주 간의 휴식기간을 주고 다시 사용했을 때에도 의미 있는 축동이 일어나는 대상안의 수가 늘어나지 않음을 알 수 있다. 역설적 산동은 약물을 계속 사용하는 동안에는 그 빈도가 높지 않으나 3주간 사용 후 1주 간 약물을 중단하였을 때 약 1/4에서

점안 전보다 동공이 의미 있게 커지는 것을 관찰할 수 있는데 이러한 산동효과는 약물을 다시 점안 하였을 때 4% 정도로 감소하는 것을 알 수 있었다 (Table. 1.).

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

author	pupil change	check time	baseline pupil(mm)	age (years old)	measure equipment	brown iris ratio
McDonald (2001) ^a	-1.60mm	30min	5.8±0.7	34.6(20-52)	Colvard	n-c
Brown (2004)	-1.63mm	4-6hr	n-c	31(18-42)	Digital camera	n-c
Kesler (2004) ^a	-1.65mm	30min	6.22±0.73	30.2(20-56)	Colvard	55.6%
Thordsen (2004)	-1.10mm	30min	7.0±0.2	29(21-44)	Colvard	n-c
Marx (2005)	-2.24mm	40min	6.74	n-c	Procyon	n-c
This article	-0.90mm ^b	1hr	6.66±0.92	24.8(20-33)	Digital camera	100%

Antimydriatic effect of Brimonidine on brown iris was less than other article.

a : brimonidine 0.2% (all others 0.15%), b : on start day, 1hr after 1st drop,

n-c : not commented.

갈색홍채와 청색홍채의 동공반응은 차이가 있는 것으로 알려져 있으며 (Bergamin 등, 1998) 본 연구에서 밝혀진 brimonidine tartrate 0.15% 1일1회 점안으로 인한 압순응된 동공의 항산동효과크기는 0.90mm로 청색홍채를 대상으로 한 다른 논문들에 비해(Table 5) 다소 낮은 수치를 보였다. 이는 brimonidine의 항산동효과가 밝은색 홍채에서 더 크게 작용하는 것으로 알려진 바와 다름없으나 (Kesler 등, 2004), 인종적 차이(단일민족인 극동 아시아인)와 측정방법의 차

이(Colvard vs Digital camera), 그리고 20-30대의 젊은 나이를 대상으로 한 점 등에 의한 영향도 있을 것으로 생각된다.

추후 본 연구의 자료를 토대로 실제 향산동효과와 야간시기능장애 방지의 연관성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며 이와 더불어 야간시기능장애를 객관적으로 측정할만한 방법과 안약의 장기 점안시 부작용에 대한 고려가 필요하다.

V. 결론

레이저굴절교정술 후 발생할 수 있는 야간눈부심현상을 줄이려는 약물요법에 대한 여러 연구보고가 있었으나 약물의 속성내성이나 중단후 동공산대현상 때문에 그리 큰 효과를 기대하기 어려웠다. 하지만 예전의 연구들이 상대적으로 멜라닌색소가 적은 청색홍채에 대한 결과였기 때문에 갈색홍채의 동양인에 적용할 수는 없었다.

본 연구의 결과에서 brimonidine tartrate 0.15% 1일1회 점안으로 인해 각내원시의 점안 전 동공크기가 최초 동공크기에 비해 유의한 감소를 나타내고 있어서 항산동효과가 적어도 3주 이상 지속되며 점안 4시간째까지 유지되는 것으로 생각된다. 점안을 중단한 후 1주후에는 동공크기가 원상복귀되므로 1주가 지나면 항산동효과는 사라지는 것 (washout)으로 생각할 수 있으나 점안 1시간 짜 최초 동공크기보다 0.5mm이상 감소하는 의미있는 항산동효과가 나타나는 비율은 점안 1주 후, 점안 3주 후, 중단 1주 후에 점차 감소하는 양상을 보였으며 점안시 반대편 눈에도 영향을 주는 것으로 보여 이는 일부 brimonidine의 전신적 흡수를 시사한다고 생각된다.

결론적으로 갈색홍채에서 brimonidine tartrate 0.15%의 1일1회 점안으로 얻을 수 있는 야간항산동효과는 3주간 유지되었으나 청색홍채보다는 효과가 적었다. 그러나 속성내성은 청색홍채보다 늦게 나타났으며 당일 항산동효과도 더 오래 지속되는 것으로 생각되므로 굴절수술 후 야간눈부심현상을 예방하기 위해 사용할 수 있을 것으로 기대되며 약물 사용시 정기적 관찰을 통해 개인에 따른 효과와 부작용에 대해 확인하면서 사용하는 것이 현명할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. 김의정, 정해륜: 한국 신생아의 동공크기. *한안지* 33: 1099-1103, 1992.
2. 류지한, 김혜원, 박미경, 백혜정: 정상인에서 암순응상태의 동공크기. *한안지* 37: 1722-1729, 1996
3. 박종철, 유중하, 송백란: 미숙아와 만삭아의 동공크기. *한안지* 35: 1275-1278, 1994
4. Alessandro R, Francesco N, Luca R, Nicola O, Paolo V: Pharmacological management of night vision disturbances after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 31: 1764-1772, 2005
5. Bergamin O, Schoetzau A, Sugimoto K, Zulauf M: The influence of iris color on the pupillary light reflex. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 236: 567-570, 1998
6. Brown SM, Khanani AM, McCartney DL: The effect of daily use of brimonidine tartrate on the dark-adapted pupil diameter. *Am J Ophthalmol* 138: 149-151, 2004
7. David PSO, Chris PL, Fred WF, Gregory K, Melanie CC, Malcolm GK, John M: Disturbance in Night Vision after Excimer Laser Photorefractive Keratectomy. *Eye* 8: 46-51, 1994
8. Douglas DK, Steven WS, Elizabeth AH, Lawrence MM: Pupillary size and responsiveness. *Ophthalmology* 98: 1030-1035, 1991
9. Yang HS, Lee MV, Kim JB, Ahn JH: Burst-shot infrared digital photography to determine scotopic pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 32: 2113-2117, 2006

10. Jay WM, Jay CE, Richard FB: Computerized Analysis of Pupillograms of Alertness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33: 671-676, 1992
11. Kesler A, Shemesh G, Rothkoff L, Lazar M: Effect of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution on pupil size. *J Cataract Refract Surg* 30: 1707-1710, 2004
12. Khanani AM, Archer SM, Brown SM: Horizontal versus vertical dark-adapted pupil diameters in normal individuals. *J Cataract Refract Surg* 30: 2557-2558, 2004
13. Lackner B, Pieh S, Schmidinger G, Hanselmayer G, Simader C, Reitner A, Skorpik C: Glare and halo phenomena after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 29: 444-450, 2003
14. Larry JA: Use of "Black Light" in Assessing Pupillary Responses. *Am Optometry & Physiological Optics* 54: 792-794, 1977
15. 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* 27: 560-564, 2001
16. Netto MV, Ambrosio R Jr. Wilson SE: Pupil size in refractive surgery candidates. *J Refract Surg* 20: 337-342, 2004
17. Rosen ES, Gore CL, Taylor D, Chitkara D, Howes F, Kowalewski E: Use of a digital infrared pupillometer to assess patient suitability for refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 28: 1433-1438, 2002
18. Thorden JE, Bower KS, Warren BB, Stutzman R: Miotic effect of brimonidine tartrate 0.15% ophthalmic solution in normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 30: 1702-1706, 2004

19. Twa MD, Bailey MD, Hayes J, Bullimore M: Estimation of pupil size by digital photography. *J Cataract Refract Surg* 30: 381-389, 2004

-ABSTRACT-

**The Effect of Once Daily Use of Brimonidine tartrate
0.15% solution on the Dark-adapted Pupil Size in Dark
Brown Irides**

Seungsoo Rho

Department of Medical Science

The Graduate school, Ajou University

(Supervised by Assistant Professor Jaehong Ahn)

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

Methods : 25 normal volunteers without any medical past history or ocular pathology administered brimonidine tartrate 0.15% to their right eyes once daily for 3 weeks. Infrared pupil photographs were taken after dark adaptation (at 0.1-lux ambient illumination for 5 minutes) before administration of 1 drop of brimonidine tartrate 0.15%, and 1 and 4 hours after administration. Both pupils were measured at baseline day, administration day 7, 21, and washout day 7.

Results : The pupil diameter was significantly decreased from start day at all measurements till 3 weeks($p=0.011$), and restored after 1 week of washout($p=0.672$). Over week, however, the proportion of significant antimydrasis which means decrease of more than 0.5mm after 1hr compared to start day was decreased. By the way, antimydratic effect on fellow eye was also noted till 1 week($p<0.050$).

Conclusions : Nocturnal antidyriatic effect on brown irides produced by once daily use of brimonidine tartrate 0.15% was weaker than blue irides even though it maintained till administration day 21. However, slow appearing tachyphylaxis and long-standing antidyriatic effect on brown irides may allow us using this eyedrop as prophylaxis for night glare after laser refractive surgery.

Key words : brimonidine, brown iris, dark-adapted pupil, antidyriatic effect, night glare