



녹내장(Glaucoma) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

녹내장은 안구에 영양을 공급하는 동시에 안압을 유지해 주는 방수의 생성이 증가하거나 방수의 유출이 감소하면서 안압이 상승하고 이어 망막의 시신경이 손상되는 질환이다. 녹내장은 크게 개방각녹내장과 폐쇄각 녹내장으로 나눈다. 개방각녹내장은 전방각이 열려있기는 하지만 매우 좁아진 경우로 진행이 느려 자각증상을 거의 느끼지 못한다. 반면 폐쇄각녹내장은 전방각이 완전히 막힌 상황으로 안압이 급격하게 상승한다. 개방각 녹내장중에는 정상안압을 가진 녹내장도 있다. 정상안압녹내장은 안압이 10~21mmHg로 정상범위이지만 시신경 손상이 진행되는 경우로 우리나라와 일본 등 아시아권에서 많은 것으로 알려져 있다.

안압은 안구의 형태를 유지하는 눈의 압력을 뜻하며 안압의 상승은 방수의 생성과 유출의 불균형에 의해 발생한다. 방수는 모양체로부터 생성된 후 후안방을 가득 채우고 홍채의 동공을 통과해 다시 전안방을 가득 채우는데 전안방은 홍채와 경계를 접하고 있고 후안방은 각막과 수정체와 경계를 접하고 있다. 이후 방수는 섬유주통로 및 포도막공막통로를 통해 빠져 나간다.

전세계적으로 녹내장은 백내장에 이어 시력 상실의 2번째 원인이다. 녹내장은 특징적인 시신경 손상 및 시야 장애를 초래하는 진행성 질환으로 정의되고 있으며 아직까지 병인은 명확하게 밝혀져 있지 않다. 녹내장은 여러 가지 원인에 의해 망막신경섬유층의 점진적 축삭의 소실이 나타면서 기능적인 변화가 초래되는데 이러한 기능적 변화가 시야 검사에 나타나기까지는 신경섬유 30~50%정도의 손상이 있어야 한다고 알려져 있다. 이러한 시야 변화 이전에 시신경유두의 변화(시신경유두 함몰, optic disc cupping)가 선행한다고 보고 되고 있어 녹내장 환자의 진단 및 치료에 있어 시신경유두 형태의 변화를 알아내고 병의 진행 및 경과를 예측하는 것은 매우 중요하다.

현재 녹내장치료제중 안압강하제는 크게 방수생성억제제와 방수유출촉진제로 구분할 수 있다. 방수생성 억제제에는 탈탄산효소억제제, 베타차단제가 있다. 방수유출촉진제에는 부교감신경효능제, 프로스타글란딘 유사제 등이 있다. 알파2 효능제는 방수생성억제와 방수유출촉진 작용을 모두 가지고 있다. 삼투압이뇨제는

삼투압 작용으로 유리체 내의 수분을 혈관 쪽으로 이동시켜 유리체의 용적을 감소시킴으로써 안압을 하강시킨다.

최근 섬유주 및/또는 모양체근 세포의 세포 골격 형성을 변경하여 안방수 유출을 조절하는데 중요한 역할을 하는 Rho kinase의 기능이 밝혀졌다. 이에 따라 Rho kinase를 차단하면 섬유주를 이완시키며, 액틴스트레스 섬유와 초점접착역(focal adhesion)에 작용하여 섬유주를 통한 방수 유출을 촉진한다.

이러한 새로운 기전이며 최초의 Rho kinase 억제제로서 로프레싸(Rhopressa®), 성분명: 네타수딜, netarsudil)가 2017년 12월 미 FDA에서 ‘개방각녹내장 또는 고안압증 환자들에게서 상승한 안압을 감소시키는 치료’에 승인되었으면 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 1일 1회 사용하는 점안제 제형으로 정상 안압에서도 안압을 낮추고 충혈이나 피로감 같은 약물 부작용도 적은 장점이 있다.

또한 2017년 12월 미 FDA는 대사물질중 하나가 산화질소(nitric oxide, NO)가 되는 첫 번째 프로스타글란딘유사체로 바이줄타(Vyzulta®), 성분명: latanoprostene bunod)을 ‘개방각녹내장 또는 고안압증을 가진 환자에서 안압의 감소’에 승인하였고 국내에는 아직 소개되지 않았다. Latanoprostene bunod는 latanoprost acid와 butandiol mononitrate로 대사되어 latanoprost acid는 주로 포도막공막통로에서 방수의 유출을 증가시키고 butandiol mononitrate는 NO를 방출해 섬유주대 및 슈렘관을 통한 방수의 유출을 증가시키는 이중 작용을 가지고 있다. 이 약제는 1일 1회 점안하는 약제로 가장 흔한 부작용으로 결막출혈, 자극감, 안통, 점안부 통증 등이 있다. 또한 홍채 및 안와주위조직 색소침착 증가와 속눈썹 성장이 발생할 수도 있다.

따라서 기존 치료제에 방수 유출에 대한 새로운 기전의 약제들이 국내에도 도입이 되면 녹내장치료제 선택의 폭이 넓어질 것이고 환자의 삶의 질도 크게 향상될 것이라 예상된다.

녹내장(Glaucoma)

■ 약물치료

■ 목표안압

목표안압은 첫째 시신경의 손상 정도에 따라 설정해야 하며 초기 녹내장에 비해 심한 말기 녹내장일수록 목표안압을 낮게 설정한다. 둘째 환자의 평균 여명에 따라 설정해야 하며 젊은 환자일수록 더 엄격하게 안압을 조절해야 한다. 셋째 시신경 손상이 일어난 시점의 안압 정도에 따라 설정해야 하며 안압이 상대적으로 낮은 상태에서 시신경 손상이 일어나는 정상 안압녹내장의 경우 목표안압을 더욱 낮게 설정한다.

6년간 다기관 연구결과에 의하면 방문시마다 안압이 항상 18mmHg 미만으로 조절된 환자의 군에서는 시야장애의 진행이 없었으며 이들의 평균 안압은 12mmHg이었다.

■ 관리목표

관리목표는 시신경 손상을 피하고 시야를 보존하여 부작용을 최소화하면서 환자의 총체적 삶의 질을 유지하는 것이다. 이를 위해서는 적절한 진단 및 추적, 개별 환자에 대한 적절한 치료법 선택이 필요하다. 녹내장의 치료에는 약물요법, 레이저, 수술 등이 있으나 가장 안전하면서도 비교적 좋은 효과를 보여 가장 먼저 시도하는 것이 약물요법이다.

일반적으로 녹내장 치료약제의 투여 원칙은 부작용이 가장 적으면서 요구되는 치료효과를 달성할 수 있는 최소량을 사용하는 것이다. 하지만 치료효과는 녹내장의 종류에 따라, 환자에 따라 다르고, 약제에 따라 효과가 없거나 오히려 역효과를 나타내기도 한다. 특히 환자에 따라서는 약제의 농도와 효과가 비례하지 않거나 병용요법의 효과가 없는 경우도 있다. 따라서 최초의 약제를 선택할 경우 유의한 안과적 또는 전신적 부작용이 가장 적은 약제를 선택하는 것이 최선의 방법이다.

■ 약제의 선택

일반적으로 일차 약제로 베타차단제 또는 프로스타글란딘유사체를 사용하고 한 가지 약제로 안압 하강이 충분하지 않을 경우 두 제제를 병용하거나 일차 약제에 알파2 효능제, 점안용 탄산탈수효소억제제, 부교감신경 효능제 등을 순서대로 추가하면서 효과를 관찰한다.

약제 병용시는 단독으로 사용할 때의 효과가 그대로 누적되어 나타나지는 않는다. 예를 들어 A, B 약제가 각각 25% 안압 하강효과가 있을 경우 두 약제를 병용할 경우 50%의 안압 하강효과가 있는 것이 아니고 30~35%의 하강효과가 나타날 수 있다.

고정 복합제제(Fixed combination)는 두 가지 약제를 혼합한 약제로 각각의 약제를 병용할 때에 비하여 효과는 같으면서 점안횟수는 1~3회 줄어 순응도가 더 높아지는 효과가 있다. 점안약제들만으로 안압 하강이 충분히 조절되지 않으면 전신용 탄산탈수효소억제제를 추가로 복용하여 최대 약물치료를 할 수 있다.

■ 약제의 선택

일반적으로 일차 약제로 베타차단제 또는 프로스타글란딘유사체를 사용하고 한 가지 약제로 안압 하강이 충분하지 않을 경우 두 제제를 병용하거나 일차 약제에 알파2 효능제, 점안용 탄산탈수효소억제제, 부교감신경효능제 등을 순서대로 추가하면서 효과를 관찰한다.

약제 병용시는 단독으로 사용할 때의 효과가 그대로 누적되어 나타나지는 않는다. 예를 들어 A, B 약제가

각각 25% 안압 하강효과가 있을 경우 두 약제를 병용할 경우 50%의 안압 하강효과가 있는 것이 아니고 30~35%의 하강효과가 나타날 수 있다.

고정 복합제제(Fixed combination)는 두 가지 약제를 혼합한 약제로 각각의 약제를 병용할 때에 비하여 효과는 같으면서 점안횟수는 1~3회 줄어 순응도가 더 높아지는 효과가 있다. 점안약제들만으로 안압 하강이 충분히 조절되지 않으면 전신용 탄산탈수효소억제제를 추가로 복용하여 최대 약물치료를 할 수 있다.

■ 녹내장치료제의 종류

1990년대 초반까지 국내에서 사용 가능한 약제는 점안제로 pilocarpine, epinephrine, 베타차단제와 경구용 탄산탈수효소제 등 이었다. 1996년 미 FDA에서 프로스타글란딘유사체(prostaglandin $F2\alpha$ analogs)로 latanoprost가 최초로 승인되었으며 현재 프로스타글란딘유사체들은 전세계적으로 가장 선호하는 녹내장 치료제로 자리잡게 되었다. 이는 강력한 안압하강능력과 단순한 투약방법(1일 1회 점안), 적은 전신 부작용 등 때문이다.

녹내장치료제중 안압강하제는 크게 방수생성억제제와 방수유출촉진제로 구분할 수 있다. 방수생성억제제에는 탈탄산효소억제제, 베타차단제가 있다. 방수유출촉진제에는 부교감신경효능제, 프로스타글란딘유사체 등이 있다. 부교감신경흥분제는 섬유주유출로(trabecular outflow)를 통해, 프로스타글란딘유사체는 포도막공막유출로(uveoscleral outflow)를 통해 방수를 유출한다. 알파2 효능제는 방수생성억제제와 방수유출촉진 작용을 모두 가지고 있다. 삼투압이뇨제는 삼투압 작용으로 유리체 내의 수분을 혈관 쪽으로 이동시켜 유리체의 용적을 감소시킴으로써 안압을 하강시킨다.

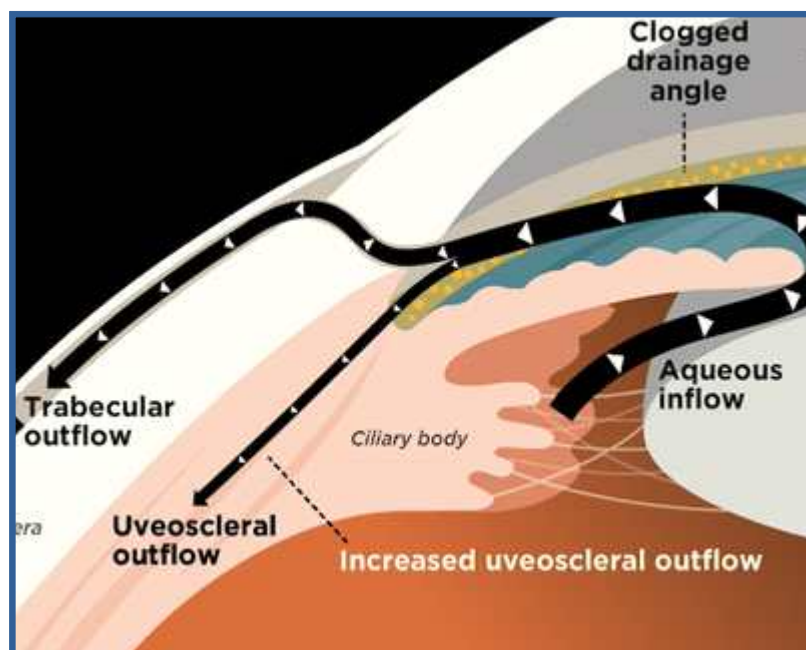


그림 11. Trabecular Outflow and Uveoscleral Outflow(출처: www.aao.org)

따라서 탄산탈수효소억제제는 안구의 모양체돌기(ciliary processes)로부터 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)를 억제하여 중탄산염 형성을 감소시킴으로써 방수 생성을 감소시킨다. 베타 차단제는 β 교감신경 수용체(β -adrenoreceptor)를 차단하여 방수의 유입을 억제하여 방수 생성을 감소시킨다. 부교감신경흥분제는 무스카린수용체(muscarinic receptor)를 자극하여 포도막공막통로를 개방하고 동공을 수축함으로써 섬유주 유출을 용이하게 한다. 프로스타글란딘 유사체는 프로스타글란딘(prostaglandin)수용체를 자극하여 포도막공막 통로를 개방하고 방수의 유출을 증가시킨다. 알파2 효능제는 $\alpha 2$ 교감신경수용체($\alpha 2$ -adrenoreceptor)을 자극하여 방수 생성을 감소시키고 유출을 증가시킨다.

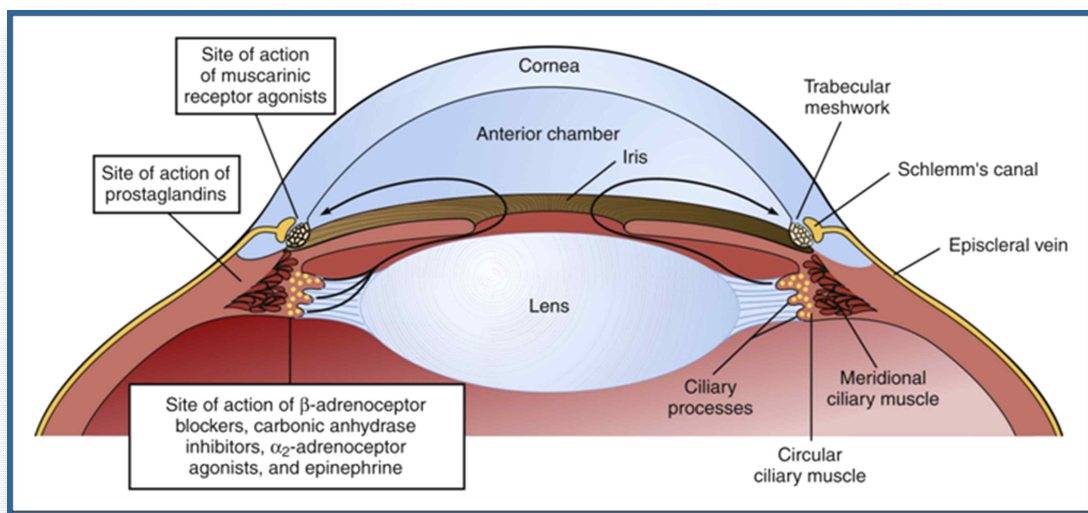


그림 12. Sites of Action of Glaucoma Therapy (출처: www.basicmedicalkey.com)

1. 탄산탈수효소억제제(Carbonic anhydrase inhibitor)

■ 전신용

전신용 탄산탈수효소억제제에는 acetazolamide, methazolamide가 있으며 강력한 안압하강제로 모양체에서 방수 생성을 억제함으로써 안압을 하강시킨다. 이 약제들은 안압 감소가 불충분한 경우 추가 약제로 사용할 수 있다. 전신적 부작용으로 acetazolamide는 손발저림, 소화장애, 무기력 등의 증상이 나타날 수 있고, 대사성 산증, 칼륨손실, 요로결석 등이 발생할 수 있다. Methazolamide는 상대적으로 부작용의 빈도가 적으나 국내외에서 심한 Stevens-Johnson 증후군이 보고된 바 있어 주의해서 사용해야 한다.

이 약제들은 신속하게 안압을 하강시킬 수 있으며 90%이상의 탄산탈수효소가 억제되어야 안압이 떨어지기 시작한다. 급성발작 초기에 loading dose로 성인 기준 500mg을 1회 복용하고 그후 정상 용량으로 전환한다. 방수 생성이 빨리 억제되기 때문에 전안방보다는 후안방의 안압이 보다 잘 떨어질 수 있으며 그 결과 동공의

모양이 편평해 지면서 동공 차단이 완화 또한 가능하다. 전신 부작용을 고려하여 안압조절이 원활할 경우 점안제 보다 먼저 사용 중단을 고려한다.

■ 점안용

점안용 탄산탈수효소억제제에는 brinzolamide(제품명: 아좁트 점안액), dorzolamide(제품명: 트루숍 점안액)가 있으며 기존에 전신용으로 개발된 약제의 전신 부작용을 줄일 목적으로 개발되었다. 이 약제들은 기저 안압 대비 15~20%의 안압 하강효과를 보여 효과면에서는 상용화된 약제들 중에서 낮은 편에 속한다. 또한 timolol과 복합제제가 개발되어 사용되고 있다. 따라서 탄산탈수효소억제제의 전신부작용이 우려되는 상황에서 추가 안압 하강효과를 얻고자 할 때 사용될 수 있다. 하루 2~3회 점안한다.

전신용 탄산탈수효소억제제에서 나타날 수 있는 전신부작용은 거의 없지만 작열감과 쓴맛, 충혈 등을 일으킬 수 있으며, 건강한 각막에는 거의 영향이 없으며 방울모양(gutatta)의 각막에서는 각막부종을 일으킬 수 있다. brinzolamide는 pH를 7.5로 조정하여 작열감과 자극감은 dorzolamide보다 적지만 흐려보임은 더 흔히 나타날 수 있다.

2. 알파2 효능제($\alpha 2$ agonist)

알파2 효능제(선택성 알파2 효능제, 교감신경흥분제)에는 apraclonidine(제품명: 아이오피딘 점안액), brimonidine(제품명: 알파간 점안액)이 있다. 이 약제들은 기저 안압 대비 20~25%의 하강효과를 보이며 방수 생성 억제와 포도막공막통로의 유출 증가 두가지 기전을 통해 안압을 하강시키며 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier)을 투과하여 중추신경계 장애를 유발할 수 있으므로 특히 소아에서는 거의 사용하지 않는다. 이 약제들의 가장 흔한 부작용은 눈 주위 피부에 발적, 부종, 비늘 등의 알러지성 피부염이 약 10% 이내에서 발생할 수 있다.

이 약제(말초 $\alpha 2$ 효능제)들은 중추 $\alpha 2$ 효능제에서 나타나는 교감신경을 감소시키는 작용과는 달리 혈관을 수축한다. 이 수축작용은 방수의 급성 감소로 설명되어진다. 또한 포도막공막유출의 증가는 교감신경 흥분에 기인한 프로스타글란딘의 방출을 증가시키는 것으로 설명되어지는데, 이는 모양체의 이완과 포도막공막 유출의 증가를 유도한다.

3. 베타차단제(β blocker)

베타차단제(교감신경억제제, 베타 교감신경차단제)에는 betaxolol(제품명: 베톱틱 점안액), carteolol(제품명:

미케란 점안액 1%, 2%), levobunolol(제품명: 베타간 점안액), nipradilol(제품명: 하이파딜 점안액), timolol(제품명: 티모프틱 점안액, 티모프틱 엑스이 점안액) 등이 있다.

이 약제들은 β 아드레날린수용체 길항제로 모양체 내피세포의 방수생성을 감소시킴으로써 안압을 하강시키는 약제로 점안시 눈에 대한 부작용이 거의 없고 안압 하강효과는 뛰어나 최근까지 일차적 선택 약제로 많이 사용되어 왔다. 이 약제들은 고안압녹내장에서는 일차약제로 흔히 사용되지만 시신경의 혈류에 영향을 줄 수 있다는 논란이 제기되고 있다. 이 약제들은 정상안압녹내장에서 주의를 요하며 사용할 것이 권장되고 있다.

이 약제들은 기저 안압 대비 20~25%의 하강효과를 보인다. 하지만 폐와 심혈관계에 나타날 수 있는 전신 부작용의 가능성이 있어 만성폐쇄성폐질환이 있는 환자 혹은 심혈관계 이상이 있는 환자에는 사용하지 않는 것이 안전하다. 만성폐쇄성 폐질환 환자에게는 선택적 β_1 차단제인 betaxolol을 사용해볼 수 있다. 따라서 기관지계통의 연축성 질환의 과거력을 가진 환자에게는 주의를 요하며 심박동을 감소시키고 울혈성 심장질환을 악화시킬 수 있어 실신, 부정서맥, 방실분리, 심세동 및 심근경색을 일으킬 위험이 있는 환자에서는 주의하여야 한다.

4. 부교감신경효능제(Parasympathomimetics)

부교감신경효능제(부교감신경유사제) 또는 축동제(miotics)에는 pilocarpine(제품명: 오큐카르핀 점안액)이 있다. 이 약제는 홍채 괄약근(iris sphincter muscle)을 수축시켜 동공 수축(축동)을 일으키고 공막극을 견인하여 안방수의 각도를 넓혀 방수 유출의 저항을 일으킴으로써 섬유주를 통한 방수 유출을 증가시켜 안압을 기저 안압 대비 약 20~25% 하강시킨다. 또한 모양체근을 수축하여 수정체-홍채 단면을 앞으로 움직이게 하여 전방이 얇아질 수 있다. 따라서 수정체의 굴곡을 증가시켜 근거리의 물체의 상이 망막에 잘 맺히게 하는 과정(near accommodation)을 일으킨다.

폐쇄각녹내장의 경우에는 주변부 홍채를 섬유주로 부터 떼어 놓아 발작을 완화시킬 수 있다. 안압이 높은 경우 동공수축근육의 허혈로 pilocarpine이 축동을 시키지 못할 수 있으나 모양체 근육수축은 영향을 받지 않으므로 역설적으로 폐쇄각녹내장 발작을 악화시킬 수 있다.

이 약제는 동공을 수축시키고 모양체근을 수축시키는 작용이 있어 이로 인한 부작용 때문에 요즘엔 점차 사용빈도가 줄고 있는 약제이다. 모양체근이 수축되면 눈 주위나 이마 부위에 통증이 유발될 수 있으며 동공이 수축된 상태로 오랜 시간이 지날 경우 홍채가 수정체에 유착되는 현상이 일어날 수 있다. 하루 네번을 점안해야 하는 불편함도 있다.

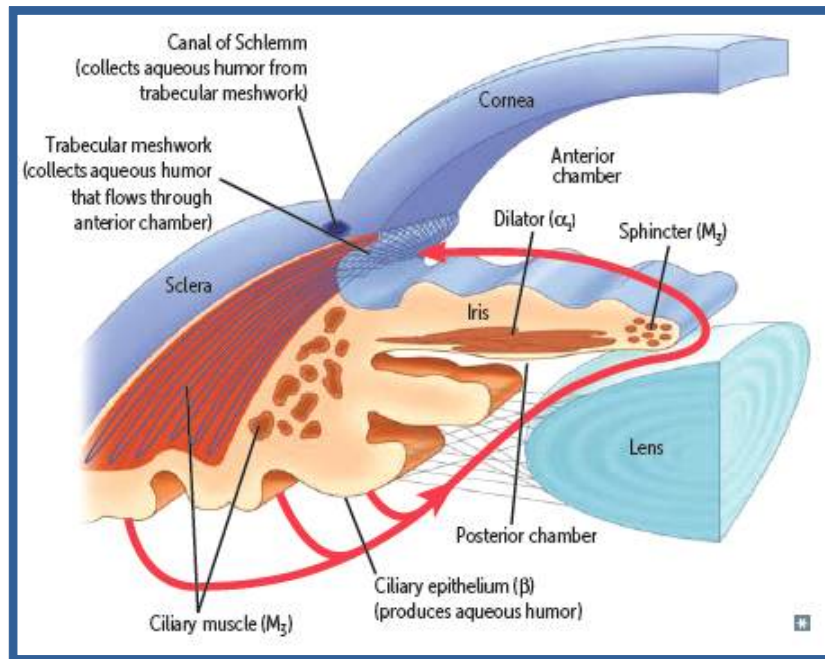


그림 13. Autonomic Nervous System in Aqueous Humor formation and Outflow

5. 프로스타글란딘유사체(Prostaglandin analogs, PGA)

프로스타글란딘유사체에는 latanoprost(제품명: 잘라탄 점안액), bimatoprost(제품명: 루미간 점안액), tafluprost(제품명: 타플로탄 점안액), travoprost(제품명: 트라바탄 점안액) 등 있다. 이 약제들은 현재까지 개발된 점안제 중에서 안압하강효과가 가장 강력한 약제이며 안압 하강효과는 포도막공막유출로를 통한 방수의 유출을 증가시킴으로써 이루어지며 기저안압 대비 25~30%의 하강효과를 나타낸다. 다른 약제들과의 fixed combination 제제도 거의 유사한 안압하강효과를 가진다.

이 약제들은 1일 1회 사용으로 점안용 안압하강제 중 가장 간편하다. 특히 저녁에 단 한번의 사용이 환자의 순응도를 높여 치료효과를 극대화 시킬 수 있다. 이 약제들은 베타차단제에 비해 점안시 자극감 및 충혈이 종종 발생하는 단점이 있지만 전신 부작용이 없고 안압 하강효과가 높고 투약의 편리성으로 인하여 최근 1차 약제로 사용하고 있다. 또한 이 약제들은 현재 개방각녹내장 뿐만 아니라 폐쇄각녹내장환자에서도 레이저홍채 절개술 후 사용하는 1차 치료약제로 선택되고 있다.

※ 프로스타글란딘수용체(Prostaglandin receptors)

Prostaglandin은 prostacyclin, thromboxane, leukotriene과 함께 eicosanoid의 일종이다. 눈에서는 염증을 일으키는 물질로 발견되었지만 적은 농도로 눈에 투여될 경우 안압을 하강시키는 것이 확인되었다. 인체의

눈에는 다섯 가지의 prostaglandin 수용체(DP, EP, FP, IP, TP)가 있다. 그중 EP3와 FP 수용체를 자극할 때가 가장 강력한 안압하강효과를 보인다.

현재 사용되는 약제들은 FP 수용체를 자극하는 약제들로 주로 포도막공막유출로를 통한 방수유출을 촉진시킨다. 따라서 프로스타글란딘 유사체는 포도막공막유출로의 기능뿐 아니라 구조도 변화시킨다. 즉 세포외 기질의 재구성이 일어나고 섬모체종주근(longitudinal ciliary muscle) 사이의 간격이 넓어지며 1형, 3형, 4형 collagen이 분해되거나 밀도가 감소된다. 세포외 기질이 소실되고 재구성이 일어나는 것은 metalloproteinase의 생성이 증가되기 때문으로 추측되고 있다.

6. 전신용 고삼투압 약제

전신용 고삼투압 약제에는 mannitol, glycerin 등이 있다. 이 약제들은 안압을 급격하게 낮추어야 할 상황에서는 사용하는데, 삼투압 작용으로 유리체 내의 수분을 혈관 쪽으로 이동시켜 유리체의 용적을 감소시킴으로써 안압을 하강시킨다. 즉 급성으로 안압이 상승하여 환자의 증상을 빨리 완화시키고 급성 발작을 풀어줄 목적으로 흔히 사용한다.

이 약제들에는 경구용(glycerol, isosorbide)과 주사용(mannitol, urea)이 있다. glycerol은 그램당 4.32kcal의 열량을 가지고 탈수를 동반하는 삼투성 이뇨작용이 있으므로 당뇨병환자에서 반복 투여시 주의하여야 하며 mannitol은 혈액량이 일시적으로 증가할 수 있어 심박출량이 불량한 환자나 신기능이 저하된 환자에서 특별히 주의하여야 한다.

7. 점안제 혼합제제(Fixed combination)

혼합제제에는 베타차단제와 프로스타글란딘 유사체 복합제제로 간포트 점안액(timolol + bimatoprost), 듀오트라브 점안액(timolol + travoprost), 잘라콤 점안액(timolol + latanoprost)가 있고 베타차단제와 교감 신경흥분제 복합제제로 코썽 점안액(timolol + dorzolamide), 콤비간 점안액(timolol + brimonidine)이 있다.

녹내장 환자의 경우 사용하는 약물의 종류가 증가함에 따라 환자들은 각 약물의 점안 시간, 점안 회수에 혼동을 일으키고 순응도가 감소하게 된다. 따라서 두가지의 다른 약제를 하나의 용기에 혼합하여 사용하는 혼합제제는 휴대와 보관을 간편하게 하고 비용을 줄이며 보존제 독성에 노출되는 회수를 줄일 수 있게 되었다.

혼합제제 사용시 안압하강 효과나 부작용이 어떤 성분의 의한 것인지 알 수 없다는 단점이 있으나 단일 제제보다는 안압하강 효과가 크고 서로 다른 병에 든 두 약물을 동시에 사용했을 때와는 대등한 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다.

8. 안압이외의 치료(신경보호 약제)

녹내장에 가장 중요한 위험인자는 안압의 상승이지만 안압이 정상범위인 정상안압녹내장의 경우는 혈류 장애가 녹내장의 발병에 중요한 역할을 할 것으로 알려졌다. 시신경으로의 혈액공급에 영향을 줄 것으로 예상되는 전신질환으로 당뇨병, 고혈압, 저혈압을 들 수 있다. 저혈압은 눈으로의 관류압을 저하시켜 시신경으로의 혈류를 감소시킬 수 있으며 특히 안압이 상승하는 한밤중 혹은 새벽에는 더욱 치명적일 수 있으므로 저혈압에 대한 내과적 치료를 받아야 한다.

최근 시신경세포인 망막신경절세포에 대한 직접적인 치료로 신경보호치료에 대한 많은 연구들이 진행되고 있다. 신경보호치료에 대한 관심과 이에 대한 연구는 녹내장의 발생기전에 관계없이 신경세포가 사멸하는 최종 공통경로가 세포 자멸사(apoptosis)라는 점이 밝혀지면서 더욱 활발해졌다.

현재 임상연구중에 있는 약제에는 NMDA(N-methyl D-Aspartate) 수용체 차단제로서 glutamate의 증가로부터 유발되는 excitotoxic pathway를 차단하는 알츠하이머 치료제 memantin과 항산화 효과와 말초혈액순환 개선효과가 알려진 ginkgo biloba extract가 있다. 또한 외부의 스트레스에 대한 세포의 자체 방어 기능인 heat shock protein을 유발시킴으로써 시신경을 보호하는 연구결과도 동물실험에서 보고되었다.

항산화작용이 있는 종합비타민제제도 이론적으로는 시신경에 도움이 될 수 있다. 기존의 안압하강제 중에서는 betaxolol과 brimonidine은 안압하강작용 이외에도 in vitro 실험과 동물실험에서 신경보호효과가 있음이 보고된 바 있다. 또한 dorzolamide는 안압하강 외에 시신경으로의 혈류를 증가시킨다는 연구결과도 발표되고 있다.

분류	성분	제품명(제조사)	용법용량	적응증
방수생성억제				
전신용 탄산산 효소억제제	Acetazolamide	아세타졸 정(한림) 졸라딘 주(비씨월드)	250mg ~ 1,000mg 분할 투여	녹내장 완화
	Methazolamide	메조민 정(비씨월드)	1회 50 ~ 100mg 1일 2 ~ 3회	만성 개방각녹내장, 속 발성녹내장, 급성 폐쇄 각녹내장, 수술전 안압 하강
점안용 탄산산 효소억제제	Brinzolamide	아즘트 점안액(알콘)	1회 1방울 1일 2 ~ 3회	개방각녹내장, 고안압증
	Dorzolamide	트루습 점안액(엠에스디)	1회 1방울 1일 2 ~ 3회	개방각녹내장, 고안압증
알파 2 효능제	Apraclonidine	아이오피딘 점안액(알콘)	1회 1 ~ 2방울 1일 3회	안압 하강
	Brimonidine	알파간피 점안액(삼일)	1회 1방울 1일 3회 (8시간 간격)	개방각녹내장, 고안압증
베타차단제	Betaxolol	베토틱 점안액(알콘)	1회 1방울 1일 2회	개방각녹내장, 고안압증
		베토틱에스 점안액(알콘)	1회 1방울 1일 2회	개방각녹내장, 고안압증, 호흡기질환을 수반한 녹 내장, 안구고혈압
	Carteolol	미케란엘에이 점안액 1%, 2%(오츠카)	1회 1방울 1일 1회	녹내장, 고안압증

	Levobunolol	베타간 점안액 (앨러간)	1회 1방울 1일 2회	개방각녹내장, 고안압증
	Nipradilol	하이파딜 점안액(현대)	1회 1방울 1일 2회	녹내장, 고안압증
	Timolol	티모프틱 점안액(엠에스디)	1회 1방울 1일 2회	개방각녹내장, 무수정체 성녹내장, 속발성녹내장 고안압증
		티모프틱 엑시이 점안액 (엠에스디)	1회 1방울 1일 1회	
방수유출촉진				
부교감신경 효능제	Pilocarpine	오큐카르핀 점안액 (삼일엘러간)	1회 1~2방울 1일 3-5회	녹내장 축동(진단용)
프로스타글란딘 유사체	Bimatoprost	루미간 점안액(삼일)	1회 1방울 1일 1회 저녁	개방각녹내장, 고안압증
	Latanoprost	잘라탄 점안액(화이자)	1회 1방울 1일 1회 저녁	개방각녹내장, 만성폐쇄 성녹내장, 고안압증
	Tafluprost	타플로탄 점안액(산텐)	1회 1방울 1일 1회 저녁	개방각녹내장, 고안압증
	Travoprost	트라바탄 점안액(알콘)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증
방수생성억제 + 방수유출촉진				
알파 2 효능제	Apraclonidine	아이오피딘 점안액(알콘)	1회 1~2방울 1일 3회	안압 하강
	Brimonidine	알파간피 점안액(삼일)	1회 1방울 1일 3회 (8시간 간격)	개방각녹내장, 고안압증
유리체 용적 감소				
삼투압이뇨제	Mannitol	대한 만니톨 주사액(대한)	-	안내압 강하가 필요시
	Glycerin + fructose + sodium chloride	세로스테릴 주(보령)	-	안내압 강하가 필요시
기타				
고정혼합제제	timolol + bimatoprost	간포트 점안액(앨러간)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증
	timolol + travoprost	듀오톤라브 점안액(알콘)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증
	timolol + latanoprost	잘라콤 점안액(화이자)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증
	timolol + dorzolamide	코습 점안액, 코습에스 점 안액(엠에스디)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증
	timolol + brimonidine	콤비간 점안액(앨러간)	1회 1방울 1일 1회	개방각녹내장, 고안압증

표 1. 국내 안압하강제 현황

신약

■ Latanoprostene bunod(라타노프로스텐 부노드, 제품명: 바이줄타 점안액, Vyzulta®, Valeant)

바이줄타(Vyzulta®)는 대사물중 하나가 산화질소(nitric oxid, NO)가 되는 첫 번째 프로스타글란딘유사체로 2017년 12월 미 FDA에서 '개방각녹내장 또는 고안압증을 가진 환자에서 안압의 감소'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

Latanoprostene bunod는 latanoprost acid와 butandiol mononitrate로 대사되어 latanoprost acid는 주로 포도막공막통로에서 방수의 유출을 증가시키고 butandiol mononitrate는 NO를 방출해 섬유주대 및 슈렘관을 통한 방수의 유출을 증가시키는 이중작용을 가지고 있다.

이 약제는 1일 1회 점안하는 약제로 가장 흔한 부작용으로 결막출혈, 자극감, 안통, 점안부 통증 등이 있다. 또한 홍채 및 안와주위조직 색소침착 증가와 속눈썹 성장이 발생할 수도 있다.

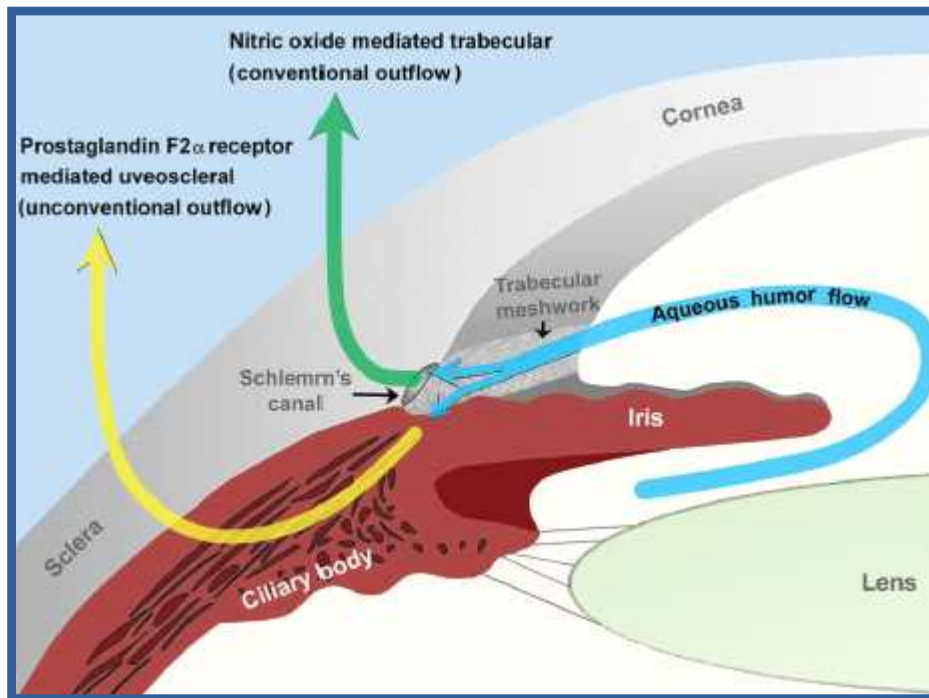


그림 14. Vyzulta®(출처: www.touchophthalmology.com)

■ Rho kinase inhibitor(로키나제 억제제, RKI)

Rho kinase는 Ras 계열에 속하는 단백질로 액틴 세포골격(actin cytoskeleton)의 조절을 통하여 세포의

모양과 운동성을 조절한다고 알려져 있다. Rho kinase는 세포막 수용체로 부터 다양한 신호를 받아 인지질의 생성과 대사, 단백질의 인산화 반응, 단백질간의 결합, 액틴 세포골격의 재배열, 세포주기 진행 및 유전자 발현 등을 포함하는 다양한 세포내 반응들을 유발시킬 수 있다. 또한 Rho kinase는 섬유주 및/또는 모양체근 세포의 세포 골격 형성을 변경하여 안방수 유출을 조절하는 데 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다.

ROCK 저해제(Rho kinase inhibitor, RKI)의 주된 기전은 섬유주를 통한 방수 유출을 촉진하는 작용으로 섬유주를 이완시키며 액틴스트레스 섬유와 초점접착역(focal adhesion)에 작용하여 세포 주변을 통해 방수 유출을 촉진하는 것이다. 또 다른 작용으로 혈관내피세포를 이용한 연구에서 eNOS mRNA의 발현과 NO(nitric oxide)의 생성을 증가시키는 것으로 보고되었으나 섬유주세포에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았다.

먼저, 섬유주세포는 녹내장에서 방수유출의 조절에 중요한 역할을 하는데, 이는 섬유주의 변성으로 방수 유출로의 저항이 증가되면 개방각녹내장을 유발할 수 있기 때문이다. 따라서 ROCK 저해제는 액틴 세포 골격을 억제함으로써 작용하여 섬유주의 형태 변화(이완)를 유발하고 방수유출을 증가시킨다. 즉 ROCK 저해제는 F-액틴의 중합을 저해하고 세포내 칼슘을 조절함으로써 세포간 밀착연접(tight junction)을 해체시켜 섬유주를 통한 방수 유출을 증가시킨다. 아울러 망막혈관을 이완시켜 신경보호작용을 나타내며 섬유아세포의 분화에 영향을 미쳐 섬유주절제술 후 여과포의 생존을 증가시키는 작용을 나타낸다.

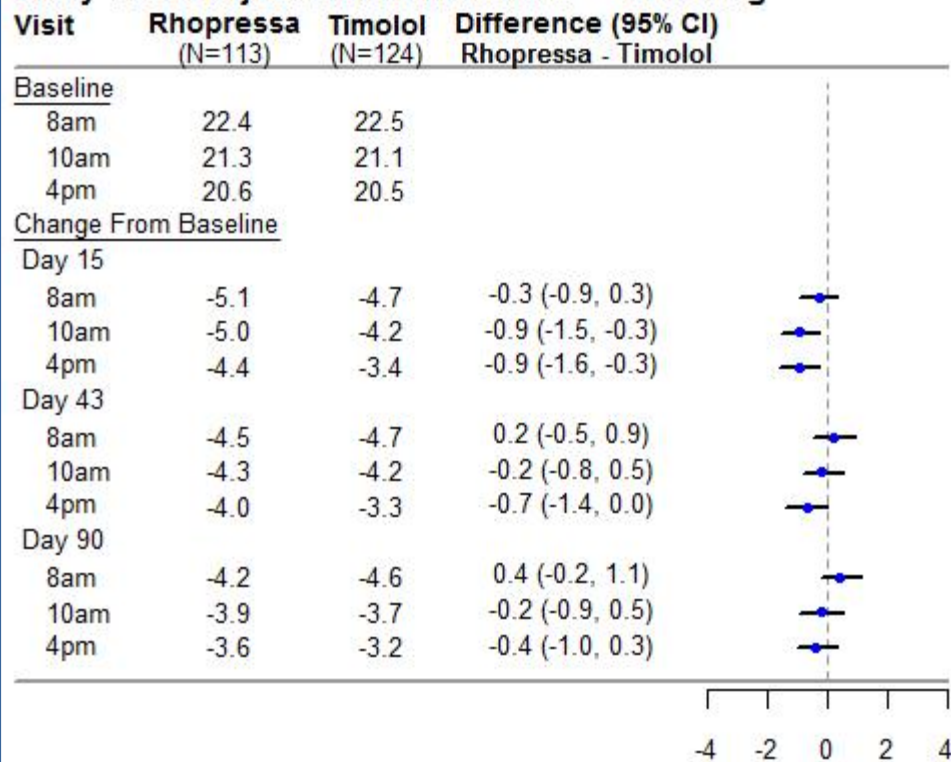
다음, 섬유주세포는 형태학적 연구와 전기생리학적 연구에서 안구 내 혈관내피세포와 평활근 세포와 유사한 성질을 가지고 있으므로 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)에서 생성되는 NO는 자유유리기(free radical)로 섬유주를 이완시켜 방수 유출을 촉진하는 것으로 알려져 있다.

■ Netarsudil(네타수딜, 제품명: 로프레싸 점안액, Rhopressa®, Aerie Pharmaceuticals)

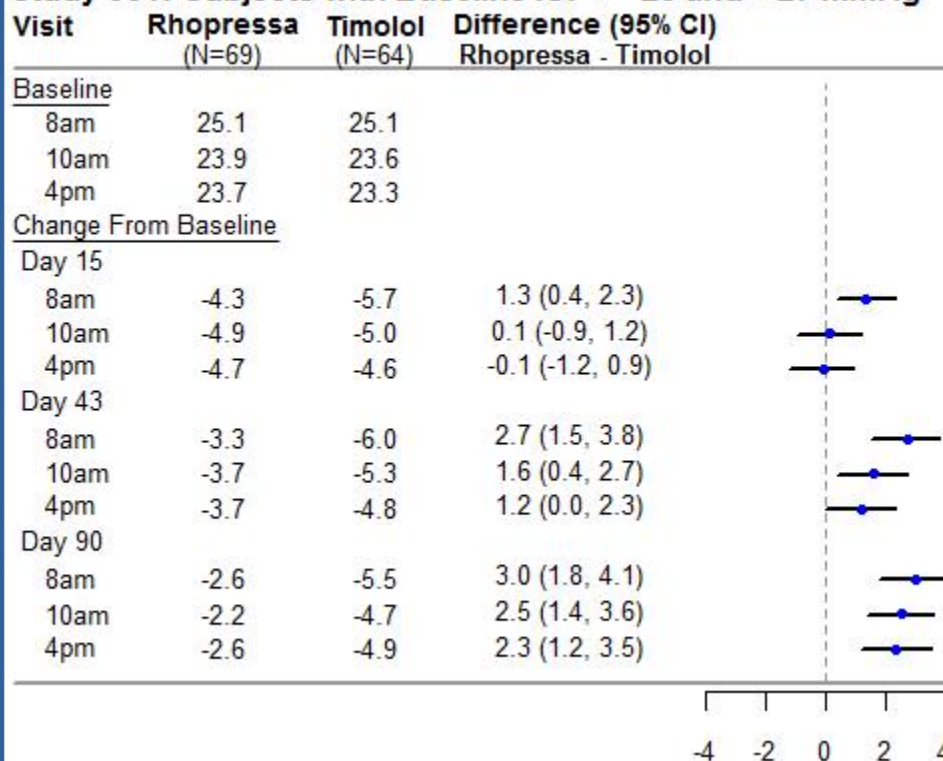
로프레싸(Rhopressa®)는 Rho 인산화효소(ROCK) 및 노르에피네프린 전달체(NET) 억제로 2017년 12월 미 FDA에서 ‘개방각녹내장과 안압성고혈압의 치료’에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 최초의 Rho ROCK 및 NET 억제는 코와제약(Kowa)의 글라나텍(Glanatec®, 성분명: ripasudil)으로 미 FDA에는 승인되지 않았다. 로프레싸는 기존 약제와는 달리 방수가 흘러나가는 배수구로 녹내장 환자의 안압상승에 관여하는 섬유주대에 작용해 안압을 낮추는 작용을 한다. 또한 로클라탄(Roclatan®, 성분명: netarsudil + latanoprost)는 fixed-combination으로 미 아직 미 FDA에서 승인되지 않았다.

로프레싸는 3중 작용을 가지고 있으며 ROCK 억제작용으로 섬유주(TM)을 이완하여 방수 유출 증가시키고 상공막 정맥압(episcleral vein pressure, EVP)을 낮추며, norepinephrine 수송체(norepinephrine transporter, NET)를 억제하여 방수 생성을 감소시킨다.

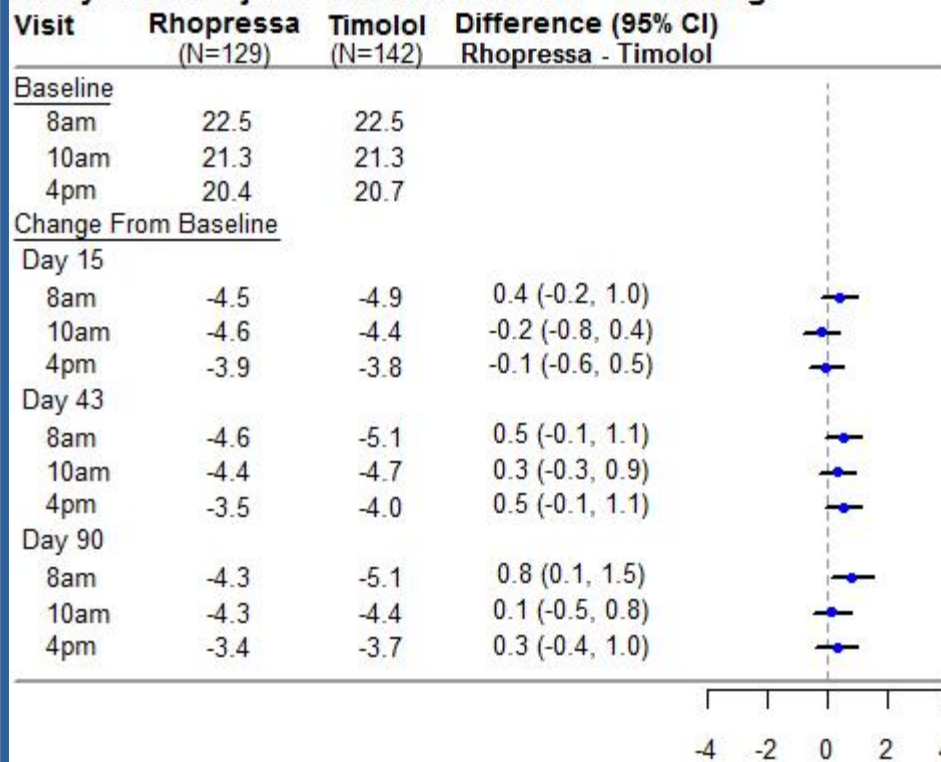
Study 301: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg



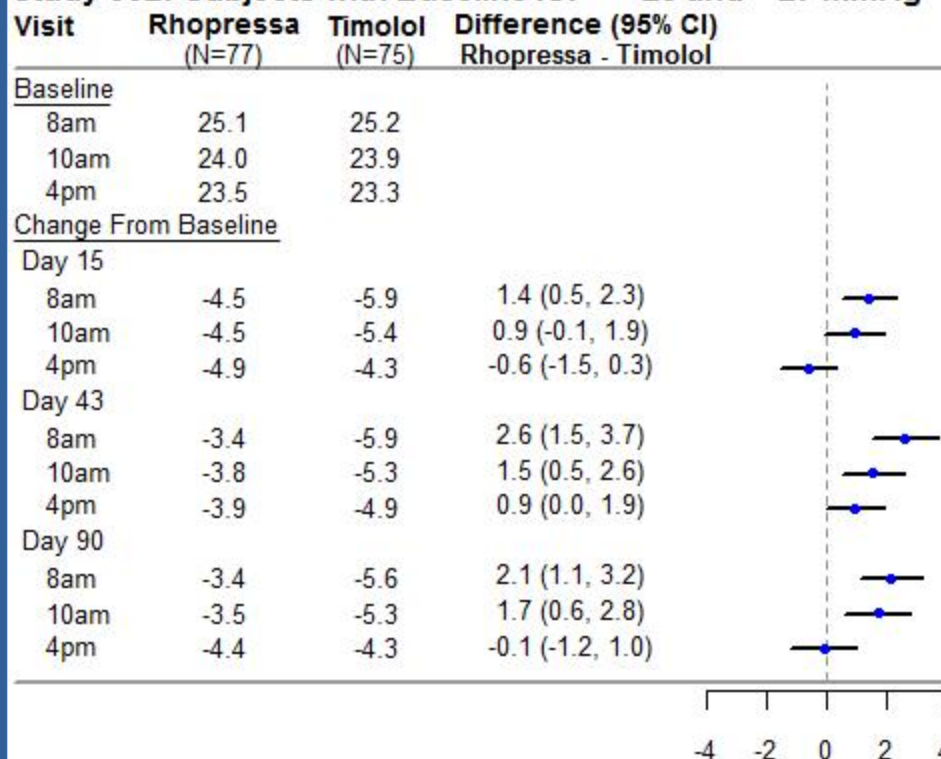
Study 301: Subjects with Baseline IOP ≥ 25 and < 27 mmHg



Study 302: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg



Study 302: Subjects with Baseline IOP ≥ 25 and < 27 mmHg



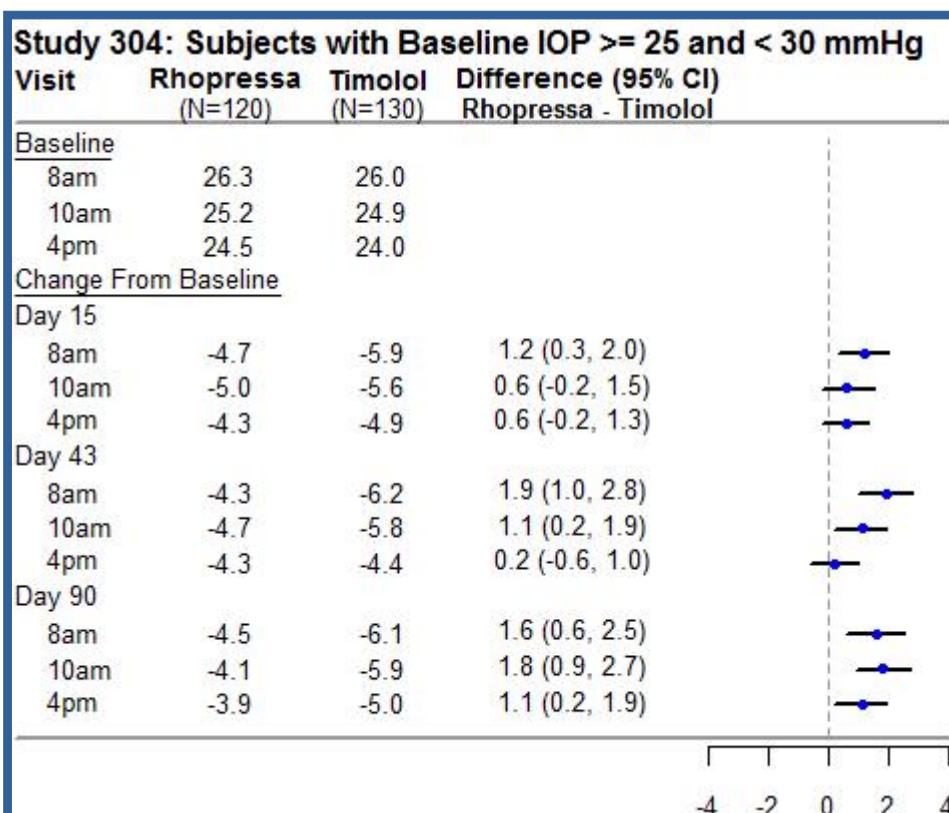
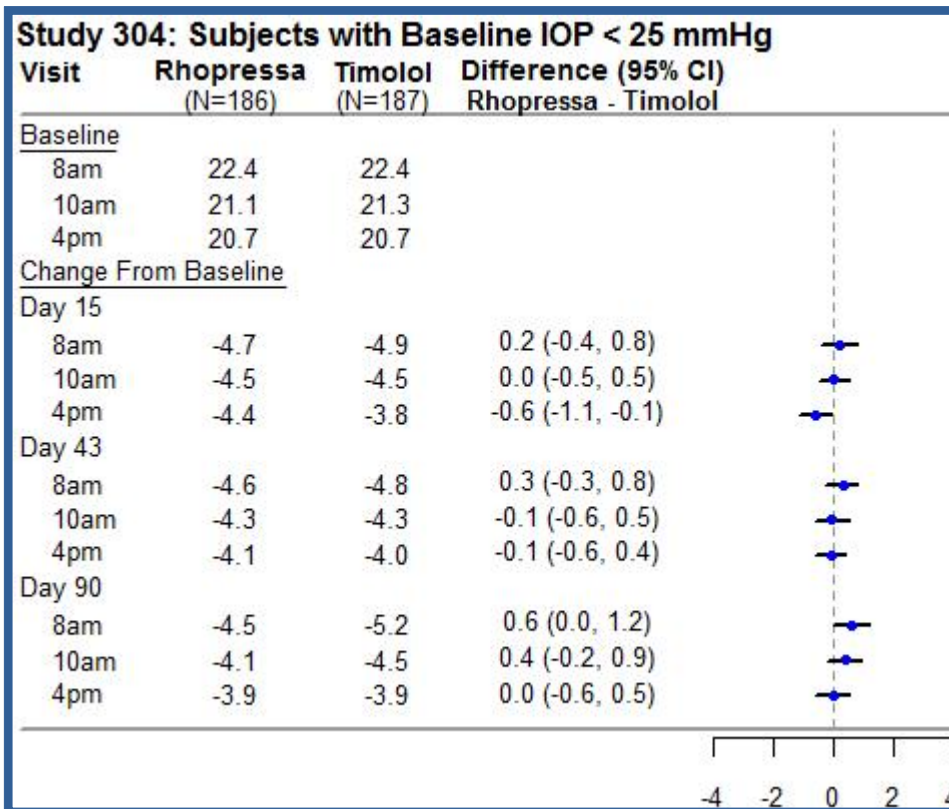


그림 16. Mean IOP Change from Baseline of Study Eye (mmHg) by Visit and Time

결론

현재 녹내장 치료에 사용하는 약제들은 각 약제 마다 약 20~40% 정도의 안압하강 효과가 있다. 이 약제들로 효과가 불충분한 경우 서로 다른 기전을 갖는 약제들을 혼합 투여하게 된다. 하지만 3~4개의 약제를 혼합 사용함에도 불구하고 목표했던 안압에 도달하지 못하는 경우가 있다. 또한 약물치료로 안압이 충분히 떨어졌음에도 불구하고 시신경 손상의 진행이 멈추지 않는 경우에는 현재 안정성 및 유효성이 확립된 약제가 없다. 따라서 고안압녹내장보다 정상안압녹내장이 훨씬 많은 한국에서는 그 중요성이 점차 부각되고 있다.

최근 미 FDA에서 Rho 인산화효소(ROCK) 및 노르에피네프린 전달체(NET) 억제제 로프레사(Rhopressa®)는 ‘개방각녹내장과 안압성고혈압의 치료’에 승인되었다. 이 약제는 기존 약제와는 달리 방수가 흘러나가는 배수구로 녹내장 환자의 안압상승에 관여하는 섬유주대에 작용해 안압을 낮추는 작용을 한다. 이 약제는 ROCK 억제작용으로 섬유주를 이완하여 방수 유출 증가시키고 상공막 정맥압(EVP)을 낮추며, NET 수송체를 억제하여 방수 생성을 감소시킨다.

또한 대사물질중 하나가 산화질소(NO)가 되는 첫 번째 프로스타글란딘유사체로 바이줄타(Vyzulta®)도 ‘개방각 녹내장 또는 고안압증을 가진 환자에서 안압의 감소’에 승인되었다. 이 약제는 기존의 프로스타글란딘유사체 기전에 NO를 방출해 섬유주대 및 슈렘관을 통한 유출을 증가시키는 이중작용을 가지고 있다.

녹내장 치료약제는 많은 경우 장기간 서서히 진행되는 만성 질환인 녹내장의 특성상으로 치료 효과를 입증하려면 장기간의 관찰이 필요하고 이에 따라 많은 비용이 소요되므로 신약 개발이 그리 쉬운 일은 아니다. 하지만 새로운 기전의 안압강하제의 개발이 필요하고 시신경 손상의 진행을 막을 수 있는 약제의 개발도 시급하다고 생각한다.

참고자료

국내 허가사항

미 FDA 허가사항

Clin Neuroophthalmol 7(1):1-6, June 2017

대한안과학회지 2016년 제 57 권 제 4 호

대한안과학회지 제48권 제9호 2007

기타 각종 인터넷 자료