

단순포진바이러스 기질각막염에서 1% Cyclosporin A 점안약의 치료 효과

전남대학교 의과대학 안과학교실, ¹병리학교실, ²울산대학교 의과대학 울산병원 안과학교실, ³전남대학교 의학연구소
이광훈 · 박창수^{1,3} · 정상우^{1,3} · 우제문² · 박영걸³ · 윤경철^{3*}

Therapeutic Effects of 1% Cyclosporin A Eyedrops on Herpetic Stromal Keratitis

Kwang-Hoon Lee, Chang-Soo Park^{1,3}, Sang-Woo Juhng^{1,3}, Je-Moon Woo², Yeoung-Geol Park³ and Kyung-Chul Yoon^{3*}

Departments of Ophthalmology, ¹Pathology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju,
²Department of Ophthalmology, Ulsan Hospital, College of Medicine, Ulsan University, Ulsan,
³Chonnam National University Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

We evaluated the therapeutic effects of topical administration of 1% cyclosporin A on herpetic stromal keratitis. Sixteen eyes of 16 patients with non-necrotizing herpetic stromal keratitis were divided into two groups according to the use of topical cyclosporin A and retrospectively reviewed. Symptom duration, visual acuity, stromal haziness, and time to improvement of stromal inflammation were analyzed. Eight eyes of 8 patients were treated with 1% cyclosporin A eyedrops in addition to conventional medication and other 8 patients (8 eyes) with conventional treatment only. There were no differences in pre-treatment symptom duration, visual acuity and stromal haziness between two groups. In cyclosporin A treatment group, visual acuity ($p=0.018$) and stromal haziness ($p=0.034$) were significantly improved after treatment. There were no differences in time to improvement of stromal inflammation ($p=0.798$) and post-treatment visual acuity ($p=0.234$) between two groups, but post-treatment stromal haziness ($p=0.038$) significantly improved in cyclosporin A treatment group than in conventional treatment group. Topical cyclosporin A may be effectively used in treatment of herpetic stromal keratitis for reducing stromal haziness.

Keywords: Cyclosporine; Herpes simplex keratitis; Administration, Topical

서 론

단순포진바이러스에 의한 기질각막염은 기질침윤, 각막부종, 내피침착물, 면역고리와 같은 임상 양상을 나타내고 만성적 혹은 재발의 경과를 보임으로써 각막신생혈관 및 각막혼탁을 유도하여 시력을 저하시키는 주요 감염성 각막염의

하나이다.¹ 시력이 저하되는 주요 원인은 바이러스에 의한 직접 감염보다는 이차적으로 유발된 면역매개성 염증반응에 의한 각막혼탁 때문으로, 여기에는 CD4 양성 및 CD8 양성 T 림프구를 비롯하여 중성구, 대식구, 여러 사이토카인이 관여한다.²⁻⁵ 그중 CD4 양성 T 림프구와 인터루킨-2, 인터페론- γ 가 염증반응을 유발하는 중요한 면역인자로 알려져 있다.⁶⁻⁹ 치료는 항바이러스제와 함께 기질의 염증반응을 억제하는 스테로이드 점안약을 사용하는 것이 보편적이다. 하지만 스테로이드제제를 장기간 사용할 경우 심각한 합병증

게재결정: 2008년 10월 31일

*교신저자: 윤경철, 501-757, 전남대학교 의과대학 안과학교실, Phone: 062-220-6742, FAX: 062-227-1642, E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

이 생기거나 각막감염증이 발생할 수 있어 기질각막염의 치료에 있어 스테로이드제제를 보완할 다른 약물이 연구되고 있다.¹⁰

Cyclosporin A는 T 림프구를 억제하고 염증반응을 매개하는 다양한 사이토카인과 유전자의 전사를 막음으로써 단순포진기질각막염은 물론 면역반응과 연관된 많은 안구표면 질환의 치료에 사용되고 있다.¹¹⁻¹⁷ Yoon 등¹⁸은 동물 모델에 유발시킨 단순포진바이러스 기질각막염에서 0.1%와 1% 농도의 cyclosporin A 점안약을 사용하여 기질의 염증을 효과적으로 치료했다고 보고하였다. 하지만 임상에서 기질각막염 환자를 대상으로 cyclosporin A 점안약의 치료효과를 연구한 보고들은 매우 드물고 기존의 보고들도 대조군이 없는 예비연구의 형태를 보이고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 이에 저자들은 단순포진바이러스 비괴사성 기질각막염 환자를 대상으로 하여 1% cyclosporin A 점안액의 임상적 치료 효과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 12월부터 2007년 12월까지 본원에 내원한 비괴사성 기질각막염의 양상을 보이는 단순포진각막염 환자 중 3개월 이상 경과관찰이 가능하였던 16명 16안을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 단순포진각막염에서 상피의 손상 없이 기질 침윤과 각막침착물을 동반한 기질부종이 있는 경우 기질각막염으로 간주하였고, 이 중 세균성각막염에 병발하거나 자료가 불충분한 경우는 조사 대상에서 제외하였다.¹ 전체 환자를 사용여부에 따라 두 군(각각 8명 8안)으로 분류하여 성별과 나이, 증상의 지속기간, 각막염의 위치, 치료 전 시력과 기질혼탁의 정도를 조사하였다.

치료 시작부터 모든 환자에서 전신적 항바이러스제로 acyclovir (Zovirax, Dong-A, Seoul, Korea)를 경구 투여하였고, 국소적으로 acyclovir (Herphecide, Samil, Seoul, Korea) 안연고 또는 trifluorothymidine (Ocuflidine, Samil, Seoul, Korea) 안약을 점안하였으며 스테로이드(0.1% Ocu-metholone, Samil, Seoul, Korea) 및 항생제(Ocuflox, Samil, Seoul, Korea) 점안약을 병용하였다. Cyclosporin A 점안약은 Sandimmun (Novartis, Basel, Switzerland)을 Tears Naturelle II (Alcon, Fort Worth, Texas, USA)에 섞어 1% 농도로 제조하였고, 사용 전 충분히 흔들어 잘 섞은 후 점안하도록 하였다. Cyclosporin A 점안약을 병용한 군과 고식적인 약물치료만을 시행한 군에서 각각 각막염의 호전기간과 치료 후의 시력 및 기질혼탁의 정도, 추적관찰기간을 조사하였다. 각막염의 호전기간은 활동성의 기질염증이 보이지 않을 때를 기준으로 하였고, 기질혼탁은 정도에 따라 4단계로 분류하여 혼탁이 없으면 0, 경도의 혼탁은 +1, 중등도의 혼탁은 +2, 홍채가 보이는 고도의 혼탁은 +3, 홍채가 보이지 않는 고도의 혼탁은 +4로 구분하였다.¹⁹ 통계적인 방법으로 치료 전후의 시력과 각막혼탁의 비교는 Wilcoxon signed-rank test를, 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였다.

결 과

단순포진바이러스 기질각막염 환자 16명 16안 중 남자는 11명 11안, 여자는 5명 5안이었으며, 평균 연령은 62.31 ± 14.69 세(20~81세)였으며, 평균 추적관찰기간은 6.81 ± 3.04 개월(3~13개월)이었다(Table 1, 2). Cyclosporin A 점안약을 병용한 군과 고식적인 약물치료만을 시행한 군 간의

Table 1. Case series of patients with herpes simplex virus stromal keratitis who were treated with topical 1% cyclosporin A

No.	Age/Sex	Symptom duration (days)	Location	Pre-VA* (LogMAR)	Pre-SH [†] grade (0~4)	Time to improvement of stromal inflammation (days)	Post-VA (LogMAR)	Post-SH grade (0~4)	FU [‡] (ms)
1	58/M	20	Central	0.52	1	35	0.52	1	4
2	57/F	10	Central	1.70	2	42	1.00	1	6
3	76/M	14	Central	1.70	3	56	1.22	2	6
4	65/M	7	Paracentral	0.70	1	21	0.40	1	7
5	67/M	21	Central	3.00	3	63	1.00	2	6
6	48/M	14	Central	1.00	3	35	0.52	1	12
7	20/F	30	Paracentral	1.70	1	42	0.22	1	10
8	78/F	24	Paracentral	3.00	4	63	2.25	3	6

*VA, visual acuity; [†]SH, stromal haziness; [‡]FU, follow up.

Table 2. Case series of patients with herpes simplex virus stromal keratitis who were treated with conventional medication

No.	Age/Sex	Symptom duration (days)	Location	Pre-VA* (LogMAR)	Pre-SH [†] grade (0~4)	Time to improvement of stromal inflammation (days)	Post-VA (LogMAR)	Post-SH grade (0~4)	FU [‡] (ms)
1	81/M	18	Central	3.00	3	42	3.00	4	11
2	57/M	28	Paracentral	0.30	2	49	0.52	3	13
3	67/M	14	Paracentral	0.82	2	28	0.70	1	4
4	68/M	14	Peripheral	1.22	1	42	1.70	2	4
5	62/M	21	Peripheral	2.25	2	56	2.00	3	6
6	76/F	15	Central	3.00	4	56	2.50	4	3
7	65/M	3	Paracentral	1.10	3	35	0.52	2	5
8	52/F	22	Central	0.82	3	35	0.70	2	6

*VA, visual acuity; [†]SH, stromal haziness; [‡]FU, follow up.

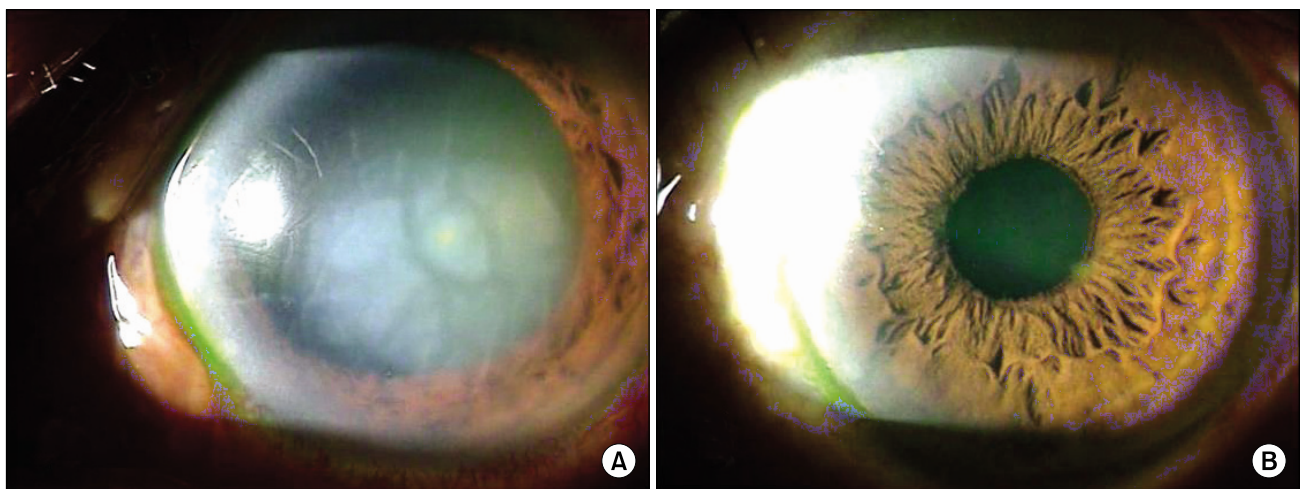


Fig. 1. Patient No. 6. (A) Preoperative anterior segment photograph showing generalized stromal inflammation involving the central cornea. (B) Four months after treatment, the stromal inflammation improved with mild haziness.

치료 전 비교에서 증상의 지속기간은 각각 17.50 ± 7.63 일(7~30일)과 16.88 ± 7.38 일(3~28일) ($p=0.959$), 시력(LogMAR)은 1.67 ± 0.95 (0.52~3.00)와 1.56 ± 1.04 (0.30~3.00) ($p=0.878$), 기질혼탁은 2.25 ± 1.16 (1~4)과 2.50 ± 0.93 (1~4) ($p=0.721$)으로 모두 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 치료 전후의 비교에서 cyclosporin A 점안군에서는 통계적으로 유의한 시력 호전($p=0.018$)과 기질혼탁의 감소($p=0.034$)를 보였다(Fig. 1). 그러나 고식적인 약물치료만 시행한 군에서는 치료 전에 비하여 치료 후 시력은 약간 호전($p=0.310$)되었고 기질혼탁은 오히려 증가($p=0.705$)하였으나, 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 두 군에서 각막염이 호전되는 데 걸리는 기간은 각각 44.63 ± 14.94 일(21~63일)과 42.88 ± 10.20 일(28~56일) ($p=0.798$)이었고, 치료 후 시력은 0.89 ± 0.65 (0.22~2.25)와 1.46 ± 0.98 (0.52~3.00) ($p=0.234$)로 통계적인 차이가 없었으나, 치료 후 기질혼탁은 1.50 ± 0.76 (1~3)과 2.63 ± 1.06 (1~4)

($p=0.038$)으로 고식적인 치료군보다 cyclosporin A 점안군에서 유의하게 적었다.

고 찰

단순포진바이러스 기질각막염의 병리 기전은 면역매개성 염증반응으로, T 림프구를 비롯하여 인터루킨-2, 인터페론- γ 가 중요한 역할을 한다.^{2,3,6,7} 특히 CD4 양성 T 림프구는 각막염증반응에서 가장 중요한 병원성 T 림프구로 염증반응을 일으키는 여러 림포카인들을 분비하고 다른 염증세포들을 활성화시킨다.^{2,3} 또한 type 1 사이토카인인 인터루킨-2, 인터페론- γ 는 감염의 초기부터 분비되어 T 림프구를 활성화시킴으로써 염증반응을 일으킨다.^{6,7} 여기에 더하여 염증반응 동안 동원된 중성구 및 대식구가 많은 염증매개물질을 분비하고 이로 인해 기질이 파괴된다.^{4,5} 국소적 스테

로이드는 이러한 염증반응을 억제하고 각막부종을 감소시키며 각막염의 이환기간을 줄여 기질각막염의 치료에 널리 사용되어 왔으나 이는 장기간 사용할 경우 녹내장, 백내장, 각막감염증, 각막융해와 같은 심각한 합병증이 발생할 수 있다.^{10,20,21}

Cyclosporin A는 진균 *Tolypocladium inflatum*에서 추출한 단백질로 세포독성 없이 일부 면역세포들을 억제한다. 특히 인터루킨-2의 전사를 막아 CD4 T 림프구의 활성을 선택적으로 저해하고, 인터페론- γ 와 같은 림포카인의 생산을 억제하며, 친화력이 높은 인터루킨-2 수용체의 발현을 감소시킨다.^{22,23} 또한 단순포진바이러스를 포함하여 우두바이러스, 제1형 사람 면역결핍바이러스, C형 간염바이러스에 대하여 항바이러스 효과가 있다.^{24,25} Yoon 등¹⁸은 쥐에 유발시킨 단순포진바이러스 기질각막염을 다양한 농도의 cyclosporin A 점안약으로 치료한 결과, 0.1% 이상 농도의 cyclosporin A로 치료한 군에서 치료 후 7일째부터 생체현미경 검사상 기질의 염증과 각막신생혈관이 유의하게 감소하였고, 이때 T 림프구를 포함한 염증세포들이 억제되었음을 조직학적으로 규명하였으며, 또한 유세포분석을 통해 염증세포들 중 CD4 양성 T 림프구가 치료 후에 유의하게 감소함을 증명하였다. 일부의 예비 임상연구들에서 단순포진바이러스 기질각막염에서 cyclosporin A의 치료효과가 보고되었다.¹⁵⁻¹⁷ 특히 Rao¹⁶는 국소적 스테로이드 치료에 효과가 없던 12명의 비괴사성 기질각막염 환자를 대상으로 하여 0.05% cyclosporin A 점안약을 투여한 결과 10명에서 한 달 이내에 기질염증이 호전되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 8명 8안을 대상으로 고식적인 약물치료와 병행하여 1% cyclosporin A 점안약을 투여한 후 유의한 시력 호전과 기질혼탁의 감소효과를 보였다. 이에 비하여 고식적인 약물치료만 시행한 군에서는 통계적으로 유의하지 않았지만 치료 후 시력은 약간 개선되었고 기질혼탁은 오히려 증가하였다. 또한 두 군 간의 비교에서 치료기간이나 최종시력은 차이가 없었으나 최종 추적관찰 시 기질혼탁은 고식적인 치료를 받은 군보다 cyclosporin A 점안군에서 유의하게 적었다. 이러한 결과로 볼 때 cyclosporin A가 기질염증반응에서 중심적 역할을 하는 림프구인 CD4 양성 T 세포를 억제하고, 인터루킨-2, 인터페론- γ 의 발현을 막아 기질의 부종 및 염증을 줄임으로써 기질혼탁을 감소시켜 치료 후 시력 호전에 도움을 주거나 시력의 질을 향상시키는 것을 알 수 있었다.^{2,3,6,7} 본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수가 많지 않았고 임상적으로 적용할 수 있는 cyclosporin A의 적

정 농도를 규명하지는 못했다는 점으로, 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 1% cyclosporin A 점안액은 단순포진바이러스 기질각막염에서 기질의 염증반응을 억제하여 치료 후 각막혼탁을 감소시킴으로써 기존의 치료에 보조적으로 이용할 수 있고, 특히 스테로이드제 부작용의 가능성이 높은 환자에서 안전하고 효과적으로 투여할 수 있는 약물이라고 생각한다.

References

- Holland EJ, Brilakis HS, Schwartz GS. Herpes simplex keratitis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. Cornea. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2005;1043-74.
- Keadle TL, Morris JL, Pepose JS, Stuart PM. CD4⁺ and CD8⁺ cells are key participants in the development of recurrent herpetic stromal keratitis in mice. *Microb Pathog* 2002;32:255-62.
- Newell CK, Martin S, Sendele D, Mercadal CM, Rouse BT. Herpes simplex virus-induced stromal keratitis: role of T-lymphocyte subsets in immunopathology. *J Virol* 1989;63:769-75.
- Thomas J, Gangappa S, Kanangat S, Rouse BT. On the essential involvement of neutrophils in the immunopathologic disease: herpetic stromal keratitis. *J Immunol* 1997;158:1383-91.
- Bauer D, Mrzyk S, van Rooijen N, Steuhl KP, Heiligenhaus A. Macrophage-depletion influences the course of murin HSK-1 keratitis. *Curr Eye Res* 2000;20:45-53.
- Gangappa S, Deshpande SP, Rouse BT. Bystander activation of CD4 (+) T cells can represent an exclusive means of immunopathology in a virus infection. *Eur J Immunol* 1999;29:3674-82.
- Heiligenhaus A, Bauer D, Zheng M, Mrzyk S, Steuhl KP. CD4⁺ T-cell type 1 and type 2 cytokines in the HSK-1 infected cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:399-406.
- Doymaz MZ, Rouse BT. Herpetic stromal keratitis: an immunopathologic disease mediated by CD4⁺ T lymphocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2165-73.
- Hendricks RL, Tumpey TM, Finnegan A. IFN-gamma and IL-2 are protective in the skin but pathologic in the corneas of HSV-1-infected mice. *J Immunol* 1992;149:3023-8.
- Tatlipinar S, Akpek EK. Topical cyclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.
- Hernández GL, Volpert OV, Iñiguez MA, Lorenzo E, Martínez-Martínez S, Grau R, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J Exp Med* 2001;193:607-20.
- Sall K, Stevenson OD, Mondorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- Avunduk AM, Avunduk MC, Erdöl H, Kapıcıoğlu Z, Akyol N. Cyclosporine effects on clinical findings and impression cytology specimens in severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica* 2001;215:290-3.

14. Akpek EK, Dart JK, Watson S, Christen W, Dursun D, Yoo S, *et al.* A randomized trial of topical cyclosporine 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82.
15. Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:435-8.
16. Rao SN. Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1% with topical cyclosporine 0.05%. *Am J Ophthalmol* 2006;141:771-2.
17. Gündüz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis. *Ophthalmic Res* 1997;29:405-8.
18. Yoon KC, Heo H, Kang IS, Lee MC, Kim KK, Park SH, *et al.* Effect of topical cyclosporine A on herpetic stromal keratitis in a mouse model. *Cornea* 2008;27:454-60.
19. Heiligenhaus A, Bauer D, Meller D, Steuhl KP, Tseng SC. Improvement of HSV-1 necrotizing keratitis with amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1969-74.
20. Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. *Ophthalmology* 2007;114:1476-81.
21. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, *et al.* Herpetic eye disease study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101:1883-95.
22. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporin: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 1986;31:159-69.
23. Belin MW, Bouchard CS, Phillips TM. Update on topical cyclosporin A. Background, immunology, and pharmacology. *Cornea* 1990;9:184-95.
24. Vahlne A, Larsson RA, Horal P, Ahlmén J, Svennerholm B, Gronowitz JS, *et al.* Inhibition of herpes simplex virus production in vitro by cyclosporine A. *Arch Virol* 1992;122:61-75.
25. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, *et al.* Cyclosporine suppress hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51-7.