

건성안 환자에서 0.05% Cyclosporine A 점안치료 후 장기간 추적관찰 결과

전남대학교 의과대학 안과학교실, ¹내과학교실, ²울산대학교 의과대학 울산병원 안과학교실, ³전남대학교 의과학연구소
정인영 · 박용욱^{1,3} · 이신석^{1,3} · 우제문² · 박영걸³ · 윤경철^{3*}

Long Term Follow-up Results of Topical 0.05% Cyclosporine A in Patient with Dry Eye

In Young Jeong, Yong Wook Park^{1,3}, Shin Seok Lee^{1,3}, Je-Moon Woo²,
Yeoung-Geol Park³ and Kyung-Chul Yoon^{3*}

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

To evaluate the therapeutic effects of 0.05% cyclosporine A eyedrops (Restasis, Allergan Inc., Irvine, CA, USA.) in patients with dry eye syndrome, one hundred thirty-five patients (270 eyes) with dry eye syndrome were treated with 0.05% cyclosporine A (CsA) and lubrication eyedrops for 12 months. Before and 1, 3, 6 and 12 months after treatment, symptom score, corneal sensitivity, tear film break-up time (BUT), keratoepitheliopathy score, basal tear secretion, tear clearance rate were measured. Before and 3 months after treatment, conjunctival impression cytology were done. One month after treatment, symptom score (2.38 ± 0.80), basal tear secretion (6.34 ± 3.26 mm), and keratoepitheliopathy score (1.10 ± 1.54) were improved from 2.87 ± 0.62 ($p < 0.01$), 5.89 ± 2.72 mm ($p < 0.01$) and 1.50 ± 1.82 ($p < 0.01$), respectively. Three months after treatment, tear film break-up time (5.70 ± 1.76 sec) and tear clearance test (13.52 ± 11.0) were improved from 5.24 ± 2.01 sec ($p = 0.01$) and 10.74 ± 8.48 ($p = 0.02$), respectively. Six months after treatment, corneal sensitivity were improved from 57.85 ± 4.27 mm to 57.57 ± 6.24 mm ($p = 0.01$) during the follow up period. Treatment of dry eye syndrome with topical CsA resulted in an increase in goblet cell numbers and decrease in conjunctival keratinization. Fourteen patients (10.4%) were discontinued instillation of topical CsA due to burning sensation and pain. Use of 0.05% topical CsA emulsion is effective for dry eye syndrome in helping to improve ocular symptom, and parameters of tear film and ocular surface during the follow-up period of 12 months.

Keywords: Dry eye syndromes; Cyclosporine; Ophthalmic solutions

서 론

싸이클로스포린은 실질장기의 이식거부반응 예방을 위해 처음 사용된 이후 최근 다양한 면역질환의 치료에 사용되는 강력한 면역조절물질이다.¹ 싸이클로스포린은 크게 전신투여와 국소투여방법으로 사용하게 되는데 전신 투여에 따른 흔한 부작용으로는 혈청크레아티닌 농도의 상승과 고혈압, 신기능부전 등이 있다.² 따라서 안과 질환의 치료에 있어서 전신투여에 따른 합병증으로 줄이고 효율적이고 안전한 약물전달을 위해 안염증질환과 안구건조증, 알레르기 질환 환자의 치료에 0.05% 싸이클로스포린 점안제의 사용이 점차 늘고 있다.³ 특히 싸이클로스포린 치료가 면역학적 이상과 연관이 있다는 전제하에 안구건조증에서의 이용이 증가하고 있다. 현재까지 안구건조증 환자에게 0.05% 싸이클로스포린 점안약을 사용할 경우 증상 및 눈물분비기능, 각막표면의 변화 등에 있어 단기간 결과에 관한 보고들이 일부 있으나, 한국인에서 일 년 이상 장기간 치료 후의 결과와 안정성에 대한 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 건성안 환자에서 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액을 사용하고 장기간의 추적관찰 후 안구건조 증상, 눈물막 및 안구표면검사를 시행하여 치료 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2006년 12월부터 2007년 12월까지 본원 안과에서 안구 자극증상이 있으면서 기본눈물분비검사서 5 mm 이하이고, 눈물막파괴시간이 10초 이내이며 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이는 안구건조증 환자 총 135명 270안을 대상으로 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액을 하루에 두 번 점안하였다.

건성안의 진단은 눈물막파괴시간이 10초 이내, 기본눈물분비검사가 5 mm 이하, 눈부심, 가려움, 이물감, 작열감, 통증 등의 안구자극증상, 각막노출로 인한 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이는 경우로 하였다. 급성 감염 또는 염증이 건성안에 동반된 경우, 약물독성반응이 있는 경우, 눈꺼풀이나 눈썹의 이상이 있는 경우 등 눈물막의 변화와 안구 표면의 이상을 초래할 수 있는 경우 및 최근 3개월 이내에 수술을 받은 경우는 조사 대상에서 제외하였다. 모든 환자에서 개개인의 동의를 얻어 연구를 시행하였다. 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액(Restasis, Allergan Inc., Irvine,

CA, USA)을 매 12시간마다 점안하고 보존제가 없는 인공누액제를 병행하여 사용하도록 하였다.

안구건조증상, 각막감각, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사를 통한 기본눈물분비, 눈물청소율, 형광색소염색을 통한 각막상피병증의 정도에 대한 검사를 싸이클로스포린 A 점안액 사용 전과 사용 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월째에 각각 시행하여 비교하였다.

안구건조증상은 0에서 4단계로 나누었으며, 이 때 0은 증상이 없는 경우로 4는 심한 안구 불편감으로 인해 일상생활에 지장을 주는 경우로 하였고 각막각각검사는 Cochet-Bonnet 축삭계(Luneau Optalmologie, Chartres Cedex, France)를 이용하여 나일론 세사를 최대한으로 늘린 후에 그 끝을 각막 중심부와 수직으로 접촉시켜 세사의 길이를 단계적으로 줄여가면서 피검자가 처음으로 감각을 느낄 때의 세사의 길이를 밀리미터로 기록하였다.

눈물막파괴시간 측정은 형광검사지를 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수 초간 몇 번 동안 눈을 깜박이게 한 후 눈을 뜬 상태에서 염색된 눈물막 층에서 검은 점, 또는 구멍의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 세극 등현미경의 코발트블루 광원을 이용하여 3회 측정하여 그 평균 값을 초로 기록하였다.

0.5%로 희석시킨 형광색소(Fluorescein, Alcon, Fort Worth, Tx, USA) 10 μ l와 0.5% proparacain hydrochloride (Alcaine, Alcon)를 하측 구결막에 넣고 5분 후 쉬르머 검사지(Eagle Vision, Memphis TN, USA)를 아래 눈꺼풀의 외측 1/3부분의 구결막에 5분간 접촉시킨 다음 젖은 부위의 길이를 재어 기본눈물분비량을 밀리미터 단위로 측정하고, 검사지의 끝부분의 염색된 정도를 표준 검사지와 비교하여 눈물청소율을 측정하였다. 표준 검사지는 점안된 형광색소에 대하여 각각 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256으로 희석한 것으로 형광색소의 농도가 연해짐에 따라 구분하였으며 염색정도의 수치적인 비교를 위하여 \log_2^{-1} 값으로 나타내었다.

각막상피병증의 정도는 형광색소(Hagg-Streit AG, CH-3098 Koniz, Switzerland) 염색으로 평가하였다.⁴ 형광색소염색에서 염색된 면적과 밀도를 점수화하여 각각을 0부터 3까지로 구분하고 이를 곱한 수치로 나타내었다. 형광염색은 각막이 염색되지 않은 경우를 0, 각막의 1/3 미만인 경우를 1, 1/3과 2/3 미만 사이를 2, 2/3 이상을 3으로 하였고, 밀도 점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 경도를 1, 중중도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.

결막압흔검사는 0.5% proparacaine hydrochloride로 점안 마취 후 6 mm 직경의 cellulose acetate 여과지(MFS membrane filter, Advante MFS, USA)를 적당한 원형 크기로 자른 후 무딘 면을 아래로 하여 각막윤부에 인접한 하비측 구결막에 접촉시켜 2~3초간 압박하였다.⁵ 여과지가 찢어지지 않도록 조심스럽게 접촉면으로부터 떼어낸 후 셀

라틴이 코팅된 유리슬라이드 위로 위치시키고 곧바로 95% 에탄올로 고정된 다음 Periodic acid-Schiff (PAS) 염색을 시행하였다. 광학 현미경하에서 400배로 확대한 사진을 촬영하여 편평상피의 화생정도와 술잔세포의 밀도를 평가하였으며, Nelson⁶의 분류에 따라 편평상피화생정도는 grade 0, 1, 2, 3으로 나누었고, 술잔세포의 밀도는 제곱 밀리미터 당

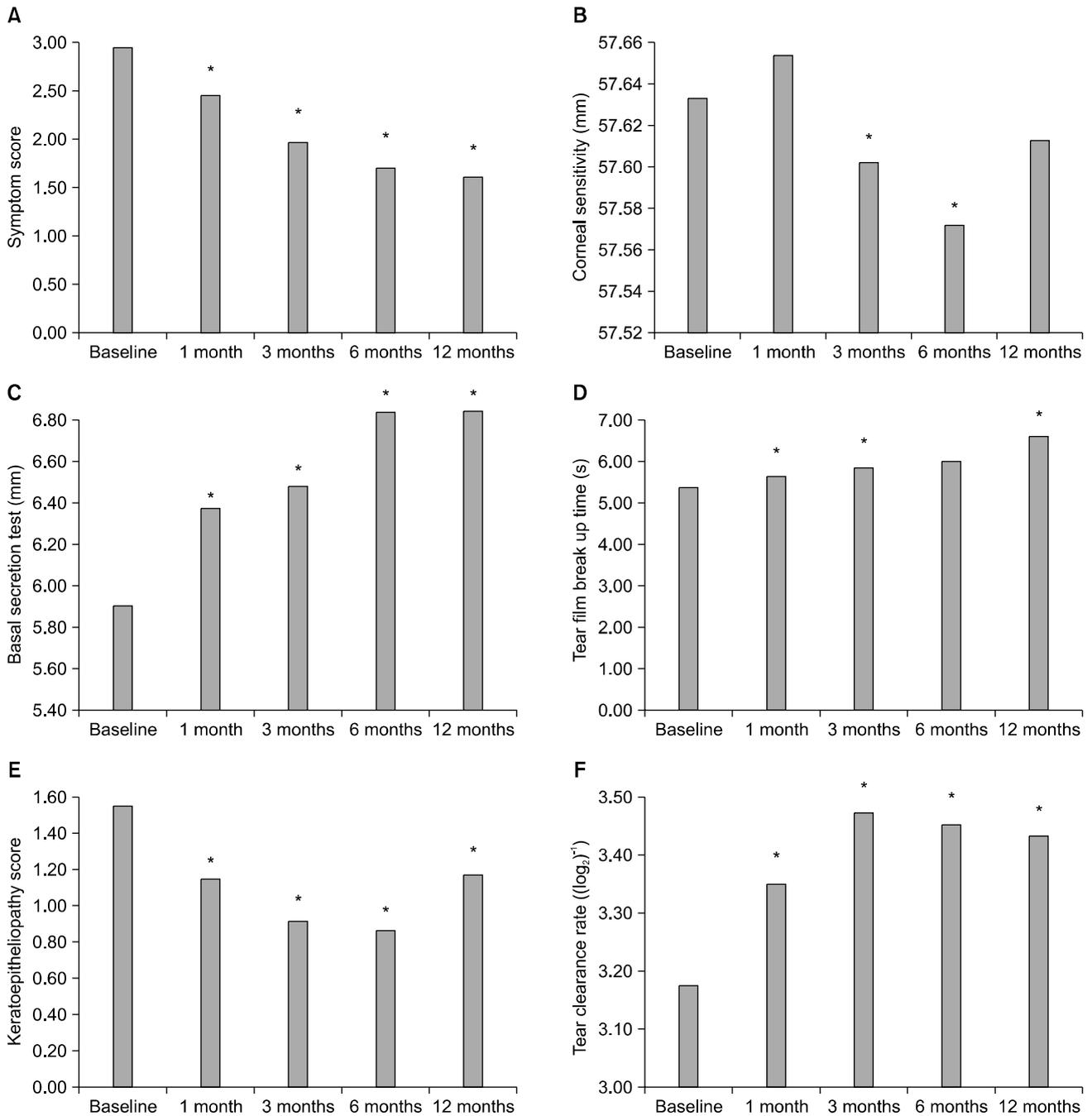


Fig. 1. Tear film and ocular surface changes after treatment with topical 0.05% cyclosporine A in patients with severe dry eye. (A) symptom score, (B) corneal sensitivity, (C) basal secretion test, (D) tear film break-up time, (E) keratoepitheliopathy score, (F) tear clearance rate. *p < 0.05 compared with baseline.

세포의 수로 나타내었다.

통계는 SPSS 14.0에서 paired-t test를 이용하였으며, p값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

안구건조증 환자 135명(270안) 중 남자는 27명(20%), 여자는 108명(80%)이었고, 평균 연령은 49.03 ± 13.72 세였다. 0.05% 싸이클로스포린 A 점안 치료 전과 치료 후 시간에 따른 증상의 변화, 안구표면 및 눈물막의 변화는 Fig. 1에 나타내었다.

치료 전 검사지수는 자각증상점수 2.87 ± 0.62 , 각막각각

57.63 ± 4.27 mm, 기본눈물분비 5.89 ± 2.72 mm, 눈물막 파괴 시간 5.24 ± 2.01 초, 각막상피병증점수 1.50 ± 1.82 , 눈물청소율 검사 3.17 ± 0.89 였다. 0.05% 싸이클로스포린 A를 점안 후 1개월째 증상점수 2.38 ± 0.80 ($p < 0.01$), 각막각각 57.65 ± 6.11 mm ($p = 0.58$), 기본눈물분비 6.34 ± 3.26 mm ($p < 0.01$), 눈물막 파괴시간 5.49 ± 1.75 초($p = 0.04$), 각막상피병증점수 1.10 ± 1.54 ($p < 0.01$), 눈물청소율 12.25 ± 8.58 ($p < 0.01$)이었고, 3개월째는 증상점수 1.91 ± 0.85 ($p < 0.01$), 각막각각 57.60 ± 5.04 mm ($p = 0.04$), 기본눈물분비 6.45 ± 3.09 mm ($p < 0.01$), 눈물막 파괴시간 5.70 ± 1.76 초($p = 0.01$), 각막상피병증점수 0.88 ± 1.33 ($p < 0.01$), 눈물청소율 3.47 ± 0.87 ($p < 0.01$)이었다. 6개월째와 12개월째 눈물지표에서 자각증상점수는 각각 1.65 ± 0.95 ($p < 0.01$), 1.57 ± 0.94 ($p < 0.01$), 각막

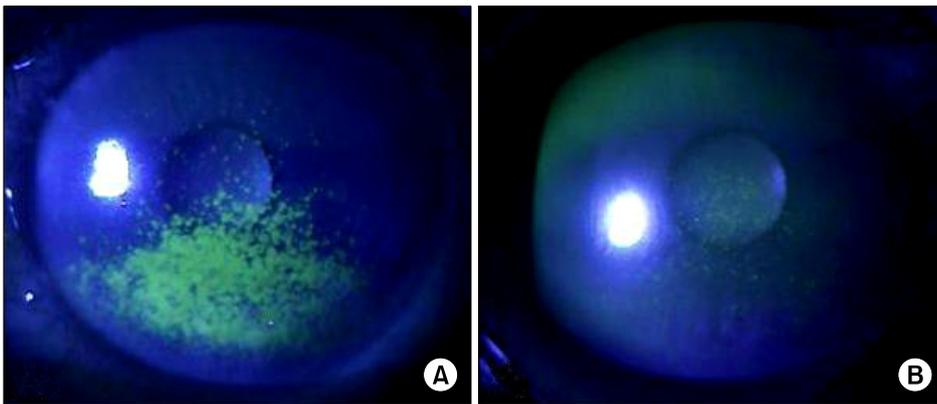


Fig. 2. Slit lamp photographs with fluorescein staining in dry eye syndrome patient before (A) and after (B) topical 0.05% cyclosporine A therapy. Note the marked improvement in the corneal epithelium.

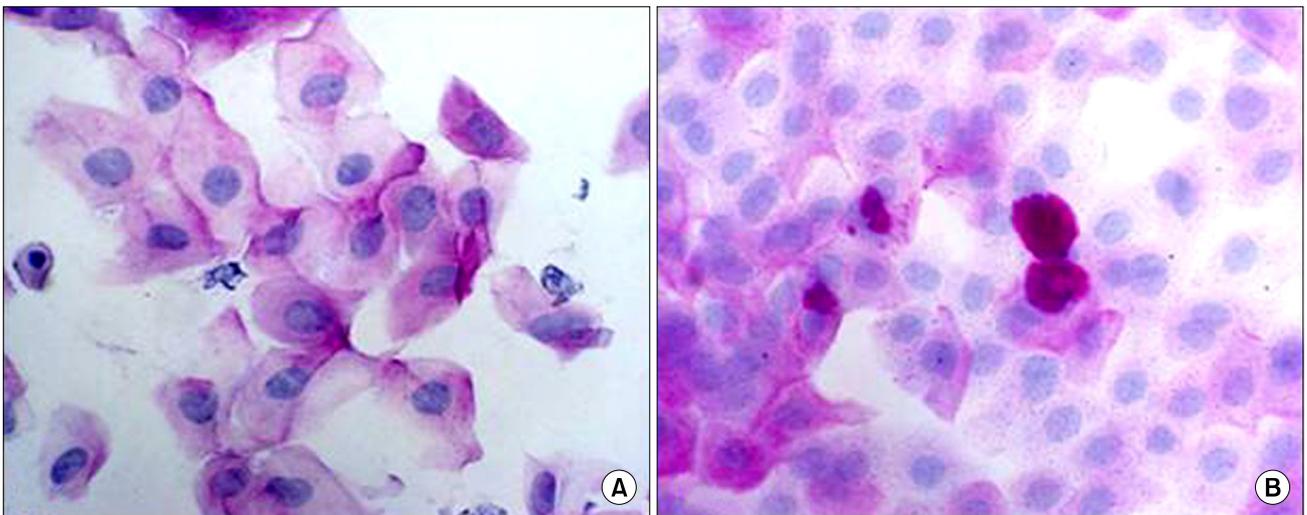


Fig. 3. Impression cytologic finding (PAS, $\times 400$). (A) Specimen from a patients with dry eye before treatment of 0.05% topical cyclosporin application shows a goblet cell loss and large, polygonal epithelial cells with a nucleocytoplasmic ratio of 1 : 3. (B) Specimen at three months after 0.05% topical cyclosporine application show many periodic acid-schiff positive goblet cells and round epithelial cells with a nucleocytoplasmic ratio of 1 : 1.

각각은 57.57 ± 6.24 mm ($p=0.01$), 57.61 ± 9.53 mm ($p=0.10$), 기본눈물분비는 6.79 ± 3.23 ($p < 0.01$), 6.80 ± 2.21 ($p < 0.01$), 눈물막 파괴시간은 5.86 ± 1.76 초($p=0.08$), 6.46 ± 1.43 초($p=0.04$), 눈물청소율은 3.45 ± 0.82 ($p=0.02$), 3.43 ± 0.74 ($p=0.04$), 각막상피병증의 정도는 0.84 ± 1.39 ($p < 0.01$), 1.14 ± 1.96 ($p < 0.01$)로 유의한 호전을 보였다. 결막압흔세포검사에서 술잔세포의 밀도는 치료 전과 치료 후 3개월째 각각 133.57 ± 55.14 cells/mm², 167.38 ± 56.38 cells/mm² ($p < 0.01$)였고 평편상피화생의 정도는 2.24 ± 0.72 , 1.92 ± 0.57 ($p < 0.01$)로 치료 후 유의한 호전을 보였다(Fig. 1~3).

검사 기간 내에 14명의(10.4%) 환자에서 자극감 및 통증이 발생하여 점안을 중단하였으나 전신적인 부작용은 나타나지 않았다.

고 찰

불편감, 작열감, 자극감과 눈부심 등의 증상을 호소하며 흐려보임, 안구표면 손상과 감염의 위험성도 증가시키는 안구건조증의 원인으로 눈물분비의 감소와 과도한 증발에 의한다는 이전 보고와 더불어 최근 정상 안구표면을 보호하고 유지시키기에 부적절한 눈물 성분으로 인해 안구건조증상이 발생한다는 보고가 있다.⁷

건성안에서 눈물막의 변화로는 눈물량의 감소와 오스몰 농도의 증가, 염증상태에 가까운 싸이토카인 균형의 파괴, Matrix Metalloproteinase의 증가가 있는데 이러한 건강하지 못한 눈물로 인해 면역반응이 활성화되고 결막과 샘상피의 세포고사를 유발하는 등의 안구표면의 병적 변화가 일어난다. 최근 건성안 환자의 발병에 이러한 면역학적 이상이 관여한다는 전제하에 눈물구성 성분을 정상화시키고자 싸이클로스포린 치료를 시행하고 있다.

임상적으로 싸이클로스포린의 전신적 투여는 포도막염, 건선관절염, 류마티스성 관절염, 근무력증, 당뇨 1형, 그레이브스병 안질염, 베세트병과 쇼그렌증후군 등이 있으며, 안과적 영역에서 싸이클로스포린 점안액은 건성안, 이식숙주편대 거부반응과 연관된 건성안, 각막이식술 후 면역억제, 알레르기성 결막염, 타이거슨 각막염, 상윤부각결막염, 안검의 마이봄샘 기능부전, 무륜각막케양, 괴사성공막염, 진균각막염 등의 다양한 염증성 및 비염증성 질환에 이용되고 있다.⁸⁻¹¹

Turner 등¹²은 6개월간 0.05% 싸이클로스포린 점안액을 사용한 중등도 이상의 건성안 환자의 결막상피에서 IL-6가

감소하였음을 보고하였으며 이를 통해 건성안이 면역기능과 연관된 염증 반응임을 확인할 수 있었다. 또한 쥐에서 실험적으로 유발된 건성각결막염의 경우 싸이클로스포린 점안액을 사용하여 결막 상피의 고사와 술잔세포의 소실을 억제하였음이 보고되었다.¹³

안구건조증에서 싸이클로스포린의 효과기전으로는 면역매개 염증 반응의 주된 싸이토카인인 인터류킨-2와 감마인테페론의 활성과 핵전사를 방해하여 보조 T 세포의 비활성화를 통해 결막과 눈물샘의 염증을 억제시켜 눈물분비를 늘리고 술잔세포 밀도를 증가시키는 것인데 기존 보고에 따르면 약 6개월간 치료를 시행한 경우 증상점수와 슈르머검사, 각막상피병증정도가 호전되었다.¹⁴

싸이클로스포린의 건성각결막염 치료에 대한 기존보고에 의하면 중등도 이상의 증상을 호소하는 건성안 환자 162명 중 129명을 대상으로 그룹을 나누어 4가지 농도의 싸이클로스포린(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.4%) 점안액을 하루에 두 번씩 12주간 사용하였다. 이 후 각결막염과 안구 자극 증상의 호전 정도를 검사한 결과 90명의 환자에서 결막의 로즈벵갈염색, 표층각막염, 안구자극 증상이 의미있게 호전되었고, 이 때 0.05% 농도의 점안액을 사용한 경우 환자의 주관적이 증상이 가장 호전되었다. 이 때 특별한 부작용은 보고되지 않았고 환자의 순응도 역시 잘 유지되었다.³ 중등도 이상의 심한 건성안 환자 877명을 대상으로 한 다른 보고에서 0.05%와 0.1%의 싸이클로스포린 점안액을 하루 2회 사용한 결과 두 군 모두에서 특별한 부작용 없이 대조군에 비해 통계적으로 유의한 호전 결과를 보였다.¹⁴ 또한 싸이클로스포린 A는 항 염증효과가 있는 스테로이드에 비하여 안압 상승, 수정체 혼탁 등의 부작용이 없다는 장점이 있으며 대식세포를 억제하지 않아 외부감염에 대한 방어력을 유지할 수 있다는 장점이 있다.^{10,15}

본 연구에서는 135명의 안구건조증환자에서 0.05% 싸이클로스포린 A 점안 후 12개월간 경과 관찰한 결과 싸이클로스포린 A가 건성안 환자에서 증상을 완화시키고 눈물인자를 호전시키며 안구표면의 손상을 감소시키는 효과가 있었다. 치료 후 1개월째 자각증상점수, 슈르머검사, 눈물막 파괴시간, 각막상피병증검사, 눈물청소율검사에서 통계적으로 유의있는 변화를 보였고, 3개월째는 각막각각검사가 호전되는 양상을 보였으나 경과 관찰 기간 중 약간의 유동성을 보였다. 이 경우 대부분의 지표들이 12개월째 최종 경과 관찰시까지 치료 후 유의한 호전을 보였다. 술잔세포의 밀도는 안구표면질환의 정도를 나타내는 가장 민감한 지표이며 건성안에서 안구표면의 손상 시 가장 먼저 결막 술잔세포의 밀도가 감소한다.¹⁶ 또한

술잔세포의 밀도 감소와 더불어 결막상피세포의 편평상피화생이나 크기 증가 등의 안구표면 변화가 나타나게 된다. 이러한 안구표면의 변화는 결막의 세포인상학검사를 통해서 관찰할 수 있는데, 본 연구에서는 싸이클로스포린 A 점안액사용 3개월 후 통계적으로 유의한 편평세포화생 정도의 감소와 술잔세포 밀도의 증가를 확인할 수 있었다. 따라서 중등도 이상의 심한 건성안 환자에서 0.05% 싸이클로스포린 점안 후 염증의 억제에 의해 눈물막 기능 지표들의 향상과 더불어 술잔세포의 밀도가 증가하고, 편평상피화생의 정도는 감소하여 안구표면이 정상화됨을 추측할 수 있었다.

Stevenson 등³이 중등도 또는 중증의 안구건조증 환자를 대상으로 0.05%부터 0.4%의 싸이클로스포린 A 점안액을 사용한 보고에 따르면 세균감염이나 혈청 내 싸이클로스포린 농도의 증가가 관찰되지 않았으며 자극감과 작열감 등의 증상을 호소하지 않았다 하였으나 2005년 Barber 등¹⁷의 연구에 따르면 0.1% 싸이클로스포린 점안액을 1년 이상 사용한 건성안 환자에서 10% 정도의 환자가 작열감을 호소하였고 결막 자극 등을 호소한 경우도 4% 정도에 달하며 약 5%에서 치료 중단을 원하였다. 본 연구에서는 0.05%의 더 낮은 농도를 사용하였음에도 약 10%에서 치료 시 자극감과 통증 등의 부작용과 이에 의한 사용 중단을 호소하였으므로, 향후 더 정확한 환자 순응도에 대한 평가와 약물 사용의 부작용에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 안구건조증 환자에서 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액을 이용한 치료는 눈물막과 안구표면에 기능적인 향상을 보이므로, 안구건조증이 있는 환자에서 인공누액 점안 등의 치료로 호전을 보이지 않는 경우에 보조적 치료로 효과적이라고 할 수 있다. 하지만 자극감과 통증 등의 부작용과 이에 의한 사용 중단의 빈도가 높았으므로 유용성을 확인하기 위해서는 긴 추적 관찰 시간을 두고 눈물막과 안구지표의 변화를 살피는 것이 필요할 것이다.

References

1. Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of ciclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet*

- 2005;44:247-61.
2. Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1107-12.
 3. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
 4. Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with cornea epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537-9.
 5. Anshu, Munshi MM, Sathe V, Ganar A. Conjunctival impression cytology in contact lens wearers. *Cytopathology* 2001;12:314-20.
 6. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81.
 7. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eyedrops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86-92.
 8. Dick AD, Azim M, Forrester JV. Immunosuppressive therapy for chronic uveitis: optimising therapy with steroids and cyclosporin A. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1107-12.
 9. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.
 10. Her J, Yu SI, Seo SG. Clinical effects of various antiinflammatory therapies in dry eye syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1901-10.
 11. Kaan G, Özden Ö. Therapeutic use of topical cyclosporine. *Ann Ophthalmol* 1993;25:182-6.
 12. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WJ, Stern M, Reis BL. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6.
 13. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24:80-5.
 14. Sall K, Stevenson OD, Mundorf 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.
 15. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006; 25:171-5.
 16. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1284-7.
 17. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005; 112:1790-4.