

## 중증 건성안에서 헤파린과 인지질을 사용한 복합치료의 임상적 효과

주광식 · 전연숙 · 김재찬

중앙대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** 중증 건성안에서 기존의 치료에 점안 헤파린 제제인 Hylo-Parin<sup>®</sup>과 분무 형태의 인지질 제제인 Tears again<sup>®</sup>을 더한 복합 치료의 효과를 알아보려고 하였다.

**대상과 방법:** 만성적인 안표면질환 후 유발된 중증 건성안 환자 10명, 20안을 대상으로 기존의 치료와 함께 Tears again<sup>®</sup>을 하루 3회 분무하고, Hylo-parin<sup>®</sup>을 하루 2회 점안하여 약제 사용 전, 사용 후 1개월, 3개월에 안구표면질환척도, 눈물막 파괴시간, 쉬르머 검사, 각결막의 플루레신 염색상의 변화 관찰, 각막 실 모양체의 개수 변화를 관찰하였다.

**결과:** 복합 치료 후 안구표면질환 척도는 평균 64.13 ± 15.12점에서 43.80 ± 15.87점으로, 눈물막 파괴 검사는 평균 1.0 ± 0.65초에서 2.3 ± 0.73초로, 각결막의 플루레신 염색 결과는 평균 3.85 ± 0.75에서 평균 3.25 ± 0.97로 모두 유의하게 호전되었고( $p < 0.01$ ), 실 모양체의 수도 유의하게 감소했다( $p < 0.01$ ).

**결론:** 두 약제의 복합치료는 기존의 치료에 반응하지 않는 만성적인 안표면질환 환자의 건성안에 치료법의 하나로 고려해 볼 수 있으며, 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2010;51(8):1047-1053〉

스티븐스 존슨 증후군, 각종 자가면역 질환, 헤르페스성 안질환 등 다양한 원인에 의해 안구표면 및 주변 구조물이 손상을 입은 경우 기저 질환이 안정화되더라도, 안구표면에 지속적인 염증과 손상이 발생하면서 건성안이 유발되고, 건성안이 다시 안구표면의 염증과 손상을 일으키는 악순환을 반복한다.<sup>1</sup> 이런 건성안에서는 인공누액, 연고, 스테로이드, 싸이클로스포린 A 점안, 자가혈청 안약 치료, 눈물집 폐쇄술 등의 치료에도 잘 반응하지 않거나 호전과 악화를 반복하는 경우가 많다.<sup>1-3</sup> 특히, 여러 안구표면 질환을 앓은 후 발생한 건성안과 동반된 실 모양체 각막염은 더욱 치료가 힘들며, 이런 실 모양체 각막염을 동반하는 경우는 DEWS에 의한 건성안 중증 등급에서 3이나 4등급으로 기존의 다양한 병합치료에도 효과가 없거나 미비할 때 사용할 수 있는 치료제는 많지 않다.<sup>1-4</sup>

이에 기존에 잘 알려지지 않은 새로운 건성안 치료제로

서 독일에서 개발된 Tears Again<sup>®</sup> (Optima Pharmazeutische GmbH, Freising, Germany)과 Hylo-Parin<sup>®</sup> (Ursapharm Saarbrücken, Germany)을 사용해 보고자 하였다.

Tears Again<sup>®</sup>은 대두-레시틴(soy-Lecithin)과 비타민 A, 비타민 E가 포함된 분무 형태의 제제로(Table 1) 항염증, 항산화 작용과 눈물 지질층을 안정화하는 작용이 있는 것으로 생각된다.<sup>5-7</sup>

점안 제제인 Hylo-Parin<sup>®</sup>은 1300 IU/ml 헤파린(Heparin), 0.1% 히알루론산을 주요 성분으로 하는 방부제가 없는 약제이다(Table 1). 헤파린에는 항염증 작용 및 섬유소 분해 유도 작용이 있어서, 각막 실 모양체나 염증의 잔존물을 제거하는 약리학적 분해제(medical debridement)로서 효과가 있을 것으로 생각된다.<sup>8-10</sup>

이 두 가지 약제는 유럽에서 의사 처방 없이 구매할 수 있는 일반의약품(over-the-counter drugs)으로 우리가 흔히 사용하는 인공 누액처럼 간편하게 사용할 수 있다. 하지만 아직까지 국내에는 이 두 가지 약제를 사용한 보고가 없으며, 국외에서도 이런 두 약제로 실 모양체가 있는 건성안에서 그 치료 효과는 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 기존의 치료에 이 두 가지 약제를 더한 복합치료로 중증 건성안 치료 효과를 알아보려고 하였다.

■ 접수 일: 2010년 1월 18일 ■ 심사통과일: 2010년 6월 15일

■ 책임저자: 김 재 찬

서울시 용산구 한강로3가  
중앙대학교 부속 용산병원 안과  
Tel: 02-748-9838, Fax: 02-6381-9838  
E-mail: JCK50ey@kornet.net

\* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제101회 학술대회에서 외안부 구연으로 발표되었음.

\* 본 연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호: A084721).

**Table 1.** Constituents of Tears Again<sup>®</sup> and Hylo-Parin<sup>®</sup> (1 ml contains)

| Tears again <sup>®</sup> constituents | 1 ml contains | Hylo-Parin <sup>®</sup> constituents | 1 ml contains |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------|
| Soy lecithin                          | 10 mg         | Heparin                              | 1,300 IU      |
| Sodium chloride                       | 8 mg          | Sodium Hyaluronate                   | 1 mg          |
| Ethanol                               | 8 mg          | Glycerol                             | <0.1          |
| Phenoxyethanol                        | 5 mg          | Water                                | 1             |
| Vitamin A palmitate                   | 0.25 mg       | Preservatives                        | -             |
| Vitamin E                             | 0.02 mg       |                                      |               |
| Water                                 | 1             |                                      |               |
| Preservatives                         | -             |                                      |               |
| Total volume                          | 10 ml         | Total volume                         | 10 ml         |

**Table 2.** Demographic data

| No | Sex /Age | Systemic disease | Disease activity | Prior treatment           | Eye   | BUT. | Oxford grade | Filament (grade) |
|----|----------|------------------|------------------|---------------------------|-------|------|--------------|------------------|
| 1  | F/27     | SJS              | Stable           | Serum, CsA, Punc          | Right | 1    | 4            | 3                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 4            | 3                |
| 2  | F/66     | SS               | Stable           | Serum, steroid, Punc, BCL | Right | 0    | 5            | 3                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 0    | 5            | 0                |
| 3  | M/61     | Chemical burn    | Stable           | Serum, steroid, AMT       | Right | 2    | 3            | 0                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 2    | 3            | 2                |
| 4  | M/45     | GVHD             | Stable           | Serum, steroid, BCL       | Right | 2    | 4            | 2                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 2    | 4            | 1                |
| 5  | F/57     | SJS              | Stable           | Serum, steroid, AMT       | Right | 1    | 4            | 0                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 4            | 1                |
| 6  | M/67     | HSK              | Stable           | Steroid, Punc, BCL        | Right | 1    | 5            | 0                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 5            | 1                |
| 7  | F/70     | Chemical burn    | Stable           | Serum, steroid, AMT       | Right | 1    | 3            | 1                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 3            | 1                |
| 8  | F/79     | None             | -                | Serum, steroid, Punc      | Right | 1    | 3            | 0                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 0    | 3            | 0                |
| 9  | F/63     | SS               | Stable           | Serum, CsA, Steroid, Punc | Right | 0    | 4            | 1                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 4            | 2                |
| 10 | F/71     | SS               | Stable           | Serum, steroid, Punc, BCL | Right | 1    | 4            | 1                |
|    |          |                  |                  |                           | Left  | 1    | 3            | 0                |

The patients used artificial tears, gel, topical steroids, bandage contact lens and punctual occlusion. SJS=Stevens-Johnson syndrome; Serum=autologous serum; CsA=cyclosporine A; Punc=punctual occlusion; SS=Sjögren's syndrome; BCL=bandage contact lens; HSK=herpes simplex keratitis; Steroid=topical steroids; AMT=amniotic membrane transplantation.

## 대상과 방법

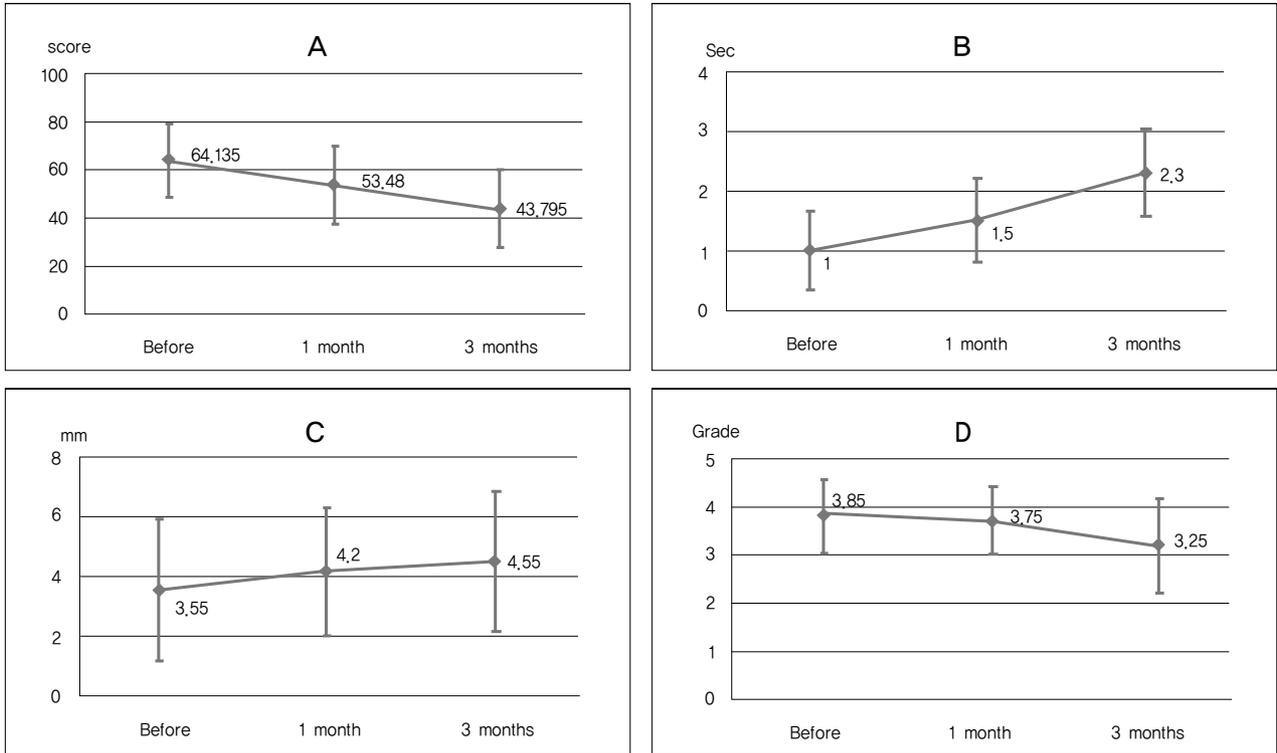
2008년 9월부터 2009년 7월까지 중앙대학교 용산 병원 안과에 내원한 환자 중 DEWS 건성안 분류상 3등급과 4등급으로 3개월 이상 인공 누액 점안과 눈물점 폐쇄술, 스테로이드, 싸이클로스포린 A 및 자가 혈청 안약 치료, 치료용 렌즈 착용 등의 일반적인 치료에 반응하지 않는 환자 10명, 20안을 대상으로 하였다(Table 2).<sup>1</sup> 이 환자군은 눈물막 파괴시간(BUT)이 2초 이하이면서, 각막상피병증이 있어 각결막의 플루레신 형광 염색에서 Oxford grading scheme<sup>11</sup>이 3등급 이상이면서 눈부심, 이물감, 작열감, 통증 등의 안구 자극증상 증상을 동반하고 있었다. 안구 건조와 관련이 없는 안구의 급성감염 또는 염증이 있는 경우, 최근 6개월 이내에 외상을 입거나 안과적 수술을 시행한 경우는 연구

대상에서 제외하였다. 대상 환자들은 기존의 치료를 유지하면서 Hylo-Parin<sup>®</sup>을 하루 2회 결막 낭 내 점안하게 하였고, Tears Again<sup>®</sup>은 눈을 감은 상태에서 눈 앞 15cm 거리에서 하루 3회 분무하게 하였다.

약제 사용 전, 사용 1개월과 3개월 후에 안구표면질환지수를 이용한 증상 점수, 눈물막 파괴 시간, 쉬르머검사, 세극등현미경검사 및 플루레신 염색을 통한 각결막 상피 손상 등급, 실 모양체 개수 변화를 단일 검사자가 일정하게 측정하였고 이를 전향적으로 분석하였다.

증상 점수는 안구표면질환척도(Ocular surface disease index: OSDI)를 사용하여 측정하였다. OSDI 점수는 0점에서 100점까지이며, 점수가 높을수록 심한 증상을 나타낸다.<sup>12,13</sup>

눈물막 파괴시간의 측정은 형광 검사지를 결막 낭에 점



**Figure 1.** Changes in ocular surface disease index score (A), Tear break-up time (B), Schirmer test (C) and Oxford grading (D) before and 1, 3 months after treatment with Hylo-Parin<sup>®</sup> and Tears Again<sup>®</sup>.

촉시킨 후 몇 번 눈을 깜빡이게 한 후 염색된 눈물막에 검은 점, 구멍, 또는 줄 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 세극등현미경의 cobalt blue 광원을 이용하여 측정하였다. 대부분의 대상 환자들은 각막이 고르지 못해 각막 미란이 없는 부위의 눈물막 파괴시간을 기준으로 하였으며 1개월, 3개월 후에도 동일한 각막 부위에서 측정하였다.

쉬르머검사는 점안 마취제를 점안하지 않고, 표준화된 쉬르머검사지(Color Bar<sup>™</sup>, Eagle Vision, USA)를 아래 눈꺼풀 외측 1/3에 5분간 접촉한 다음, 젖은 종이 부위의 길이를 mm로 표시하였다.

세극등현미경검사 및 플루레신 염색을 통해 기간 동안에 결막과 각막의 손상 정도를 Oxford grading scheme을 기준으로 비교하였다.<sup>11</sup>

본 연구에서는 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 후 실 모양체의 변화를 알아보기 위해 실 모양체의 양에 따라 등급을 구분하였다. 실 모양체가 5개 이내로 발견되는 경우를 1등급, 5개에서 9개까지 발견되는 경우를 2등급, 10개 이상 관찰되는 경우를 3등급으로 분류하고 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 후 1개월과 3개월에 그 변화를 확인하였다.

결과 분석을 위한 통계 방법으로 Wilcoxon signed rank

test를 사용하였고, *p*값이 0.01 이하인 경우를 의미 있는 것으로 하였다. 치료 후 실 모양체의 개수 변화는 Pearson's Chi-square test를 이용하여 분석하였다.

## 결 과

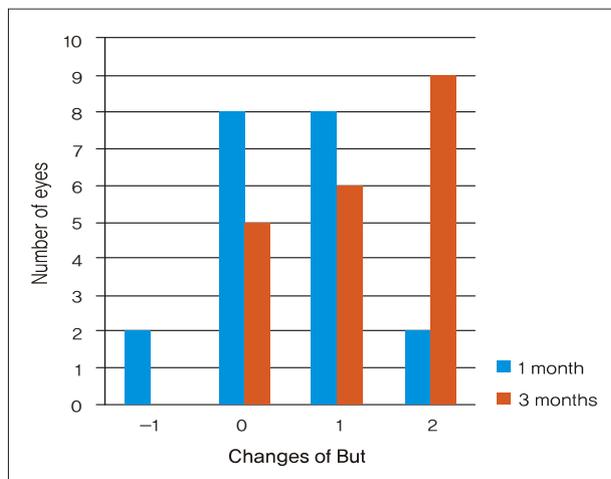
대상은 남자가 3명, 여자가 7명이었고, 평균 연령은 60.6 ± 14.9세 (27~79세), 평균 안구 건조증 병력은 4.3 ± 2.3년이었으며, 10명의 환자 모두 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 1개월, 3개월째에 경과관찰을 하였으며 사용 기간 내에 치료를 중단할 만한 부작용을 보이는 경우는 없었다. 하지만 사용 후 수초 내에 일시적인 작열감, 유루증 등의 부작용이 관찰되었으나 이는 곧 호전되었다.

안구표면질환척도(OSDI)를 이용한 설문조사 점수는 약제 사용 전에 비해 사용 후 점차 감소하였으며 사용 전 평균 64.1 ± 15.1점에서 사용 1개월 후 평균 53 ± 16.3점, 3개월 후 평균 43.8 ± 15.9점으로 모두 유의한 감소를 나타내었다(*p*<0.01). 치료 3개월 후에 1명은 치료 전에 비해 안구표면질환척도 점수가 변화 없었으며, 1명은 오히려 점수가 증가하였으나 나머지는 모두 감소하였다(Fig. 1).

눈물막 파괴시간은 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 전 평균 1.0 ± 0.65초에서 사용 1개월 후 평균 1.5 ± 0.69

초로, 3개월 후에는 평균  $2.3 \pm 0.73$ 초로 모두 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ).

치료 전에 비해 3개월 후 20안 중 9안에서 눈물막 파괴



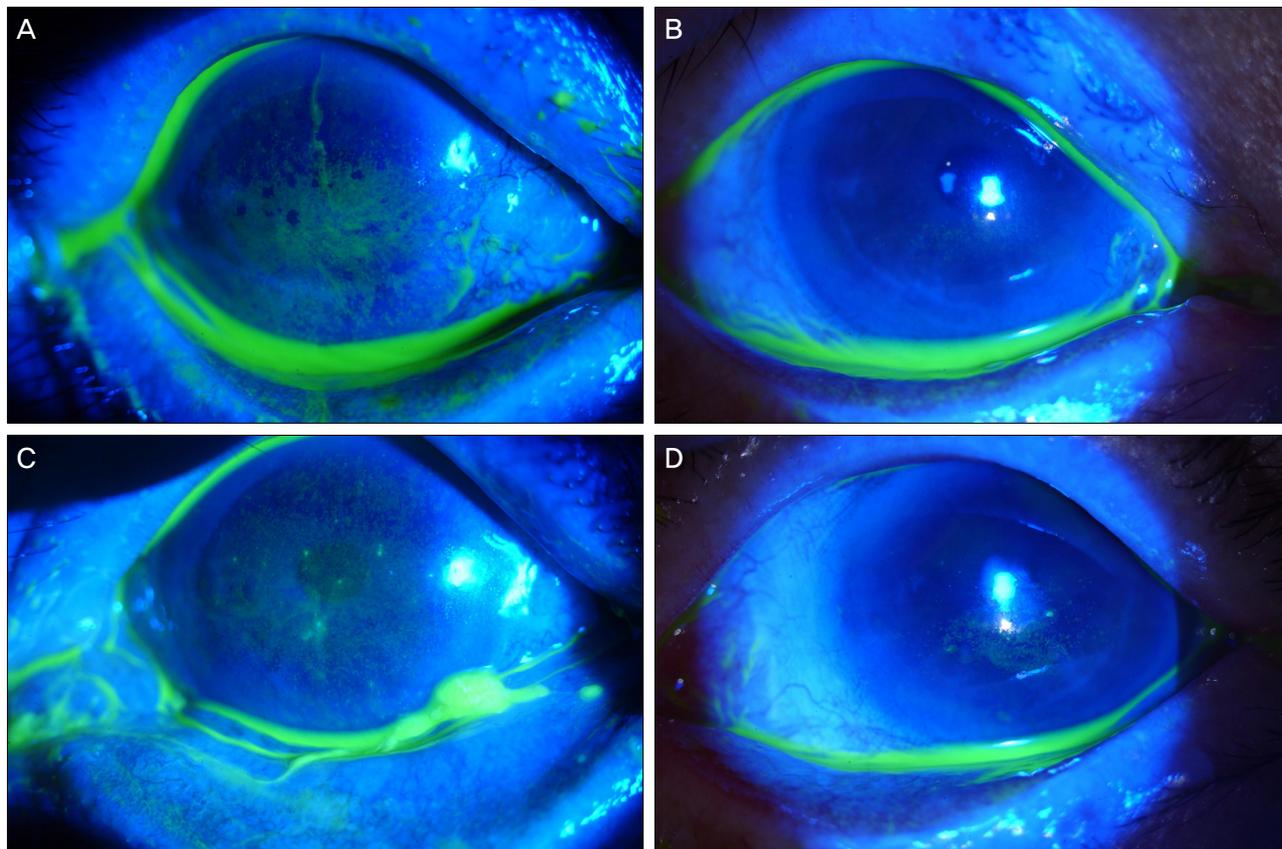
**Figure 2.** Amounts of BUT change in BUT 20 eyes. After treatment for 3 months, BUT increased by 2 seconds in 9 eyes and 1 second in 6 eyes. There was no interval change in BUT in 5 eyes.

시간이 2초 증가, 6안에서는 1초가 증가되었으며, 나머지 5안에서는 변화가 없었다(Fig. 2).

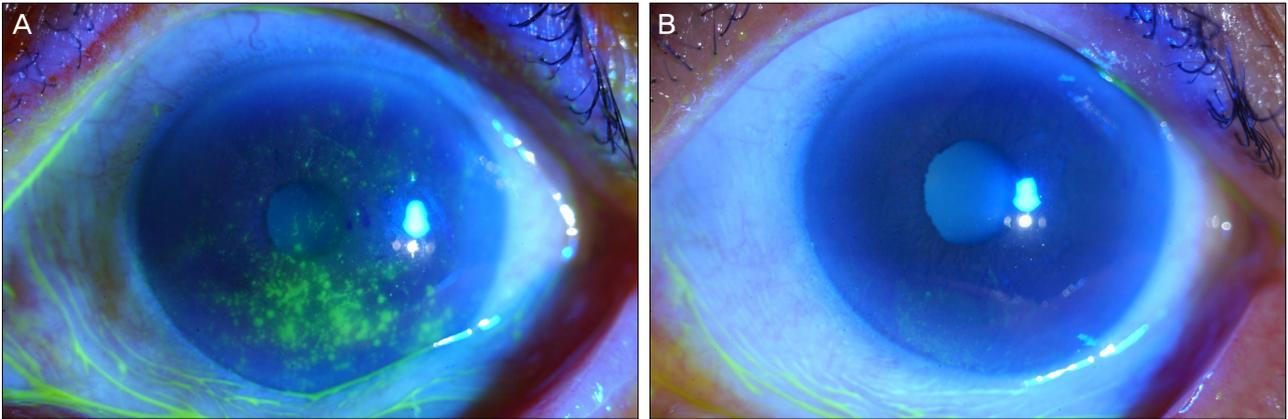
쉬르머검사는 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 전 평균  $3.55 \pm 2.35$  mm에 비해 사용 1개월 후 평균  $4.2 \pm 2.14$  mm, 3개월 후 평균  $4.55 \pm 2.35$  mm로 변화하였으나 통계적으로 유의하지 않았다( $p = 0.205$ ,  $p = 0.218$ ).

Oxford grading scheme에 따른 각 결막 플루레신 염색 점수는 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup> 사용 전 평균  $3.85 \pm 0.75$ 에서 1개월 후 평균  $3.75 \pm 0.72$ 였으며( $p = 0.480$ ), 3개월 후에는 평균  $3.25 \pm 0.97$ 로 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 치료 전 각 결막의 염색상 3등급 7안, 4등급 9안, 5등급은 3안이었으며, 치료 1개월에는 1안이 호전된 것을 제외하고서는 큰 변화가 없었으며, 치료 3개월 후에는 2등급 5안, 3등급 7안, 4등급 6안, 5등급 2안으로 변화하여 결과적으로 13안은 호전되었고 6안에서는 변화가 없었으며, 2안에서는 악화된 것으로 나타났다.

치료 전 실 모양체가 발견되지 않은 경우가 7안, 1등급이 7안, 2등급이 3안, 3등급은 3안이었고, 치료 1개월 후 2안에서는 등급의 변화가 없었으나 나머지는 11안에서는 모두



**Figure 3.** Patient with keratoconjunctivitis sicca and filamentary keratitis were treated with Tears Again<sup>®</sup> and Hylo-Parin<sup>®</sup>. The right eye shows severe corneal erosions (A). After 3-months treatment, corneal erosions are healed (B). Left eye shows severe corneal erosions and filaments (C). After 3-months treatment, corneal erosions and filaments are improved (D).



**Figure 4.** In patient with a history of recurrent herpetic epithelial keratitis, corneal erosion, plaque, and filaments are observed (A). Three months after treatment with Tears Again<sup>®</sup> and Hylo-Parin<sup>®</sup>, multiple filaments and corneal erosions disappeared completely (B).

감소하였다. 치료 3개월 후에 16안에서는 실 모양체가 발견되지 않았고, 2안에서는 1등급이었고, 2등급 및 3등급은 각각 1안씩으로 치료 전에 비해 유의한 차이가 있었다 ( $p < 0.01$ ) (Fig. 3, 4).

## 고 찰

안구 표면의 심한 손상을 입은 후 발생한 건성안은 그 기저 질환이 안정화되더라도 발생한 건성안, 실 모양체 각막염 등은 일반적인 여러 가지 치료에 잘 반응하지 않고, 호전과 악화를 반복하는 경우가 많아 그 치료 방법에 한계가 있다.<sup>1-4</sup> 이러한 한계점을 극복하기 위해 본 연구에서는 새로운 메커니즘으로 접근하는 간편한 안과적 용제 두 가지를 기존의 치료에 더한 복합치료를 통하여 중증 건성안 환자의 치료에 접근해 보았다.

본 연구에서는 두 약제의 복합 치료 후 안구표면질환척도의 유의한 감소를 보여 주관적인 증상이 호전되었을 뿐만 아니라 눈물막 파괴 시간의 증가, 각결막의 플루레신 염색 정도의 호전, 실 모양체의 소실 등의 건성안의 객관적인 징후도 호전되었으며 치료 1개월보다 3개월째에 객관적 검사 수치 및 주관적 호전이 더 컸다. 특히 대부분의 환자에서 실 모양체가 소실되거나 감소하는 결과를 얻어 건성안 및 실 모양체 각막염에 효과가 있는 것으로 추정할 수 있었다.

만성적인 안구 표면 질환에 의해 유발된 심한 건성안에서 여러 점안 약제와 일시적, 영구적 눈물점폐쇄 등의 치료에도 효과가 없는 경우 전신적인 항염증제의 투여 및 눈꺼풀 봉합술, 침샘 이식술, 양막 이식술 등의 수술적 방법을 고려하게 된다.<sup>2</sup> 하지만 이 경우 전신적인 약제 투여에 의한 부작용, 수술적인 치료 방법에 따르는 환자의 부담감, 수술적 합병증 등의 문제점이 있어 그 사용에 있어 제한점이

많다. 본 연구에서 사용된 약제들을 기존의 치료와 복합적으로 사용한 경우 이런 전신적인 항염증제 복용 및 수술적 치료를 빈도를 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

하지만 이 두 가지 약제는 모두 그 기전이 직접적으로 명확하게 알려져 있지 않아 본 연구에서 건성안의 여러 객관적, 주관적 호전을 준 요인을 명확하게 규명할 수 없으나 두 약제에 포함된 각각의 성분들의 작용 기전을 바탕으로 추정해 볼 수 있다.

Hylo-Parin<sup>®</sup>에 포함되어 있는 히파린은 잘 알려진 항응고 작용 이외에 항염증 작용이 있는데, 이는 여러 케모카인(chemokine), 싸이토카인(cytokine) 및 다양한 보체 인자에 결합하여 전염증 물질(pro-inflammatory molecule)이 다른 수용체와 상호작용하여 염증 반응을 일으키는 것을 억제하고 셀렉틴(selectin) 매개 세포 결합 및 NF- $\kappa$ B를 억제하며 TNF- $\alpha$ 를 변형시키는 등의 작용을 통해 이루어지며 이런 작용이 건성안의 여러 인자를 호전시키는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.<sup>8,10</sup> 이에 더해 Hylo-Parin<sup>®</sup>에는 일반 인공 누액에 사용되는 농도의 히알루론산이 함유되어 있어서 윤활효과 및 안구 표면에 약제가 끈고루 작용할 수 있게 해준다.<sup>2</sup>

또한 히파린은 플라스미노겐 활성화인자(plasminogen activator)를 자극시켜 플라스민(plasmin)을 증가시켜서 섬유소 분해(fibrinolysis)를 일으키는 것으로 알려져 있는데 플라스민은 serine protease로서 당단백질로 구성된 섬유소를 분해하듯, 절반이상이 serine 또는 threonine으로 구성된 당화단백질의 반복 구조인 점액질(mucin)에 대한 단백질 분해 작용을 통해 실 모양체를 분해할 수 있을 것으로 추정된다.<sup>8,10,14,15</sup>

실 모양체는 기존의 물리적으로 제거하는 방법, 고장성 생리식염수나 점액질 분해제인 10% Acetylcystein을 이용하는 방법, 치료용 콘택트렌즈의 사용 등이 있으나 재발과

약제 보존의 문제점 등으로 그 치료에 한계가 있었다.<sup>2</sup> 그러므로 Hylo-Parin<sup>®</sup>을 이용한 약리학적 분해(medical debridement)가 명확히 알려진다면 이는 실 모양체 각막염의 좋은 치료법의 하나로 생각할 수 있다.

Tears Again<sup>®</sup>의 주요 성분인 레시틴은 한쪽에는 친유성이 강한 지방산기를 갖고 있고, 다른 한쪽에는 친수성이 강한 인산, 콜린 부위를 갖고 있는 양 친매성 물질로 물과 유지의 혼합물을 안정화시켜 주는 유화제이다. 레시틴은 phosphatidylcholine을 주성분으로 하는 인지질(phospholipid) (주요성분 : phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol)과 트리글리세라이드(triglyceride), 당지질(glycolipid), 글리세롤(glycerol), 지방산(fatty acid)으로 구성된다.<sup>16</sup>

이러한 인지질의 항염증 작용에 대해 인지질 중 Phosphatidylserine liposome 의 경우 peroxisome proliferator-activated receptor를 활성화시켜서 염증을 줄인다고 하며, 양이온 지질(cationic lipid)은 nitric oxide, TNF- $\alpha$  등의 전염증 매개체가 대식세포에서 합성되는 것을 억제함으로써 항염증 효과를 나타낸다고 보고된 예도 있다.<sup>17-19</sup>

Yamada et al<sup>20</sup>은 눈물 내에 인지질의 농도가 정상 대조군에 비해 건성안 환자에서 유의하게 낮은 것을 설명하였고 이에 더하여 Tears Again<sup>®</sup>은 눈물의 지질층에 양극성 인지질을 공급함으로써, 표면장력을 낮춰서 눈물층을 안정화시키는 것도 본 연구의 여러 건성안 지표의 호전과 연관이 있을 수 있다.<sup>2</sup>

Nakamura et al은 눈 깜빡임을 억제시켜 건성안을 유발시킨 쥐 모델에서 산화적 스트레스가 각막 상피 손상과 관련이 있다고 보고하였다.<sup>21</sup> 이런 염증 반응에는 활성 산소가 관여되어 있으므로 항산화 작용 매개체를 이용하면 염증 반응과 각막 상피 손상을 줄일 수 있다. 비타민 A와 E는 항산화 작용이 있으며 특히 비타민 A는 각막 상처 치유를 돕고, 결막 내 술잔세포의 분화를 촉진하는 기능을 갖고 있다.<sup>5-7</sup> Tears Again<sup>®</sup>에 포함된 비타민 A와 E 성분은 각막 손상을 치유하고, 각막 손상을 방지하는 데 효과가 있을 것으로도 추측된다.

Hylo-Parin<sup>®</sup>과 Tears Again<sup>®</sup> 모두 특수로 제작된 용기에 들어있어서 보존제가 함유되어 있지 않으며, 보존제에 민감할 수 있는 중증 건성안 환자에게 유용하게 사용할 수 있다(Table 1).

이렇듯 두 가지 약제에 포함된 각 성분에 대한 여러 가지 효과는 이미 알려져 있으나 안과적인 사용에 있어서 그 기전이 명확히 규명되어 있지는 않다. 앞으로 약제에 대한 추가적인 연구를 통해 그 기전을 명확히 밝힐 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 대상 환자군의 수가 적고, 이중 맹검이 되지 않은 점, 관찰 기간이 3개월로 짧았다는 점 그리고 강화된 복합치료로 Tears Again<sup>®</sup>과 Hylo-Parin<sup>®</sup>을 함께 사용하여 단일 약제만의 효과를 보기 힘들다는 점 등의 한계가 있지만 심한 건성안에서 강화된 복합치료의 치료 효과를 확인할 수 있었다. 앞으로 1등급이나 2등급의 심하지 않은 건성안 환자에서도 각각의 단일 약제에 대한 장기간 효과를 확인하고, 염증성 싸이토카인 분석 등의 방법을 통해 그 작용기전 및 치료 효과를 분석하는 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, Tears Again<sup>®</sup>은 항염증 작용, 항산화 작용, 지질층 보충 작용과 Hylo-Parin<sup>®</sup>의 항염증 작용, 약리학적 분해작용을 갖고 있어 두 가지 약제를 이용한 치료는 안구 표면질환 환자의 중증 건성안에 치료법의 하나로 고려해 볼 수 있으며, 각각의 약제에 대한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

### 참고문헌

- 1) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocul Surf* 2007;5:75-92
- 2) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface* 2007;5:163-78.
- 3) Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004;78:347-60
- 4) Albiets J, Sanfilippo P, Troutbeck R, Lenton LM. Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80:420-30
- 5) Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH. Healing of experimental corneal wounds treated with topically applied retinoids. *Am J Ophthalmol* 1983;95:353-8
- 6) Hunt TK. Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:817-21.
- 7) Fujikawa A, Gong H, Amemiya T. Vitamin E prevents changes in the cornea and conjunctiva due to vitamin A deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:287-97.
- 8) Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res* 2008;122:743-52.
- 9) Rabenstein DL. Heparin and heparin sulfate : structure and function. *Nat Prod Rep* 2002;19:312-31.
- 10) Upchurch GR, Valeri CR, Khuri SF, et al. Effect of heparin on fibrinolytic activity and platelet function *in vivo*. *Am J Physiol* 1996;271:528-34
- 11) Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640-50
- 12) Schiffman RM, Christianson, MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615-21
- 13) Her J, Yu SI, Seo SG. Clinical effects of various antiinflammatory

- therapies in dry eye syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 2006 47;1901-10.
- 14) Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt, Messmore HL. Studies on the profibrinolytic actions of heparin and its function. Semin Thromb Hemost 1985;11:199-207
  - 15) Mousa S, Fareed J, Iqbal O, Kaiser B. Tissue factor pathway inhibitor in thrombosis and beyond. Methods Mol Med 2004;93: 133-55
  - 16) Kumar R, Katare OP. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery. AAPS Pharm Sci Tech 2005;6:298-310
  - 17) Filion MC, Phillips NC. Anti-inflammatory activity of cationic lipids. Br J Pharmacol 1997;122:551-7.
  - 18) Alving CR. Immunologic aspects of liposomes: presentation and processing of liposomal protein and phospholipid antigens. Biochim. Biophys. Acta 1992;1113:307-22
  - 19) Ramos CG, Fernandes D, Charão CT, et al. Apoptotic mimicry: phosphatidylserine liposomes reduce inflammation through activation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in vivo. Br Pharmacol 2007;151:844-50
  - 20) Yamada M, Mochizuki H, Kawashima M, Hata S. Phospholipids and their degrading enzyme in the tears of soft contact lens wearers. Cornea 2006;25:68-72.
  - 21) Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H. Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:1552-8.

=ABSTRACT=

## Clinical Effects of Combination Therapy Using Heparin and Phospholipid in Severe Dry Eye Syndrome

Kwang Sic Joo, MD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD, Jae Chan Kim, MD, PhD

*Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose:** To evaluate the therapeutic effects of topical heparin (Hilo-Parin<sup>®</sup>, Ursapharm Saarbrücken, Germany) and spray type phospholipids (Tears Again<sup>®</sup>, Optima Pharmazeutische GmbH, Freising, Germany) in severe dry eye syndrome resistant to conventional therapy.

**Methods:** Twenty eyes of ten patients with refractory severe dry eye were treated with Hilo-Parin<sup>®</sup> (two times a day) and Tears Again<sup>®</sup> (three times a day) for three months. Before and one and three months after treatment, a symptom questionnaire was administered to the patients. The ocular surface disease index (OSDI), tear film break-up time, Schirmer test, conjunctival fluorescein staining examinations and filamentary keratitis were evaluated.

**Results:** After using Tears Again<sup>®</sup> and Hilo-Parin<sup>®</sup>, the OSDI score improved from  $64.13 \pm 15.12$  to  $43.80 \pm 15.87$  ( $p < 0.01$ ). Tear film break-up time significantly increased from  $1.0 \pm 0.65$  to  $2.3 \pm 0.73$  seconds ( $p < 0.01$ ) and conjunctival staining score (Oxford scale) significantly decreased from  $3.85 \pm 0.75$  to  $3.25 \pm 0.97$  ( $p < 0.01$ ). Filamentary keratitis in the slit-lamp examination showed significant improvement ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** Tears Again<sup>®</sup> and Hilo-Parin<sup>®</sup> are considered as new treatment modalities for severe dry eye syndrome and filamentary keratitis in patients with chronic ocular surface disease resistant to conventional therapy. These treatments require additional research.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(8):1047-1053

**Key Words:** Dry eye, Filamentary keratitis, Heparin, Liposome, Phospholipid

---

Address reprint requests to **Jae Chan Kim, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Yongsan Hospital, Chungang University College of Medicine  
Hangangno 3-ga, Yongsan-gu, Seoul 140-757, Korea  
Tel: 82-2-748-9838, Fax: 82-2-6381-9838, E-mail: JCK50ey@kornet.net