

건성안을 동반한 갑상샘안병증에서 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용 후 눈물막과 안구표면의 변화

최 원¹ · 박영걸¹ · 조재갑² · 윤경철¹

전남대학교 의과대학 안과학교실¹, 서남대학교 의과대학 안과학교실²

목적: 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서 0.1% 히알루론산나트륨과 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 병합사용 후 눈물막과 안구 표면의 변화에 대하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 0.1% 히알루론산나트륨만 사용한 18명 36안을 1군, 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 동시에 사용한 18명 36안을 2군으로 나누어 사용 전과 사용 후 1, 3, 6개월에 각각 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증과 각막감각을 측정하고, 점안액 사용 전과 사용 후 3개월 때 인상세포 검사 및 눈물 내 CXCL (Chemokine (C-X-C motif) ligand) 11 농도를 측정하여 비교하였다.

결과: 1군에서는 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증과 각막감각이 6개월째 호전되었으며($p < 0.05$), 2군에서는 3개월째 호전되었다($p < 0.05$). 편평상피화생, 술잔세포밀도와 CXCL11 농도는 1군에서는 3개월째 차이가 없었으나, 2군에서는 3개월째 호전되었다($p < 0.05$).

결론: 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서 0.1% 히알루론산나트륨과 0.05% 사이클로스포린 A의 점안액의 병합 사용은 눈물막과 안구 표면 지표의 빠른 호전을 보이므로 효과적이라고 생각된다.

〈대한안과학회지 2010;51(10):1319-1326〉

갑상샘안병증은 눈 주위의 조직에 영향을 주는 자가면역성 염증성 질환으로, 여러 사이토카인들과 체액성 및 세포성 면역반응에 의해 외안근을 포함한 안와 주변조직의 섬유아세포의 항원항체반응이 증가한다고 알려져 있다.¹ 그 결과 안와 조직의 섬유화와 부종이 유발되며, 안와, 안검, 외안근을 침범하여 심각한 합병증을 일으키기도 한다. 다양한 임상양상을 보이는 것이 특징인데, 눈꺼풀과 안와 조직에 염증성 변화를 일으켜 눈에 불편감을 주고 눈꺼풀 위치 이상, 안구 돌출 등으로 인하여 외모상에도 변화를 초래할 뿐만 아니라 외안근이나 각막, 시신경에 영향을 주어 시기능에 심각한 이상까지도 초래할 수 있으며 약 30%에서는 건성안을 동반한다.² 갑상샘안병증에서의 건성안은 자가면역반응으로 활성화된 T 림프구가 안구표면과 주 눈물샘에 침윤하여 전염증성 사이토카인을 다량 분비하고, 이러한 염증반응은 만성적인 경과를 거치며 눈물샘이나 안구표면의 상피세포들에 손상을 주어 발생한다고 알려져 있다.³⁻⁵

사이클로스포린은 면역반응에 의해 활성화된 T 림프구를 억제하고 결막의 전염증성 사이토카인을 하향 조절한다.⁶⁻¹⁰ 또한 사이클로스포린의 점안으로 결막 내의 술잔세포가 증가하고 상피세포의 증식이 억제된다. 건성안 환자에서 사이클로스포린 점안액을 사용하는 경우 기본눈물분비가 증가하고 각결막상피병증이 호전되며 결막술잔세포의 밀도 및 transforming growth factor (TGF)- β 2의 생산이 증가되고, 시력개선, 자극감 감소, 인공눈액 사용 횟수 감소 등의 주관적인 증상에 효과가 있음이 보고 되었다.¹¹⁻¹⁶

지금까지 일반 건성안 환자에서 0.05% 사이클로스포린 A의 효과에 대한 연구는 많이 시행되어 왔으나, 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액의 효과에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다.¹⁴⁻¹⁶ 따라서 본 연구에서는 갑상샘안병증이 있는 환자들에서 흔히 동반되는 건성안의 치료에서 0.1% sodium hyaluronate와 면역억제 효과를 갖는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 사용한 후 눈물막과 안구표면의 변화에 대한 관찰을 통해 그 효과를 알아보고자 하였다.

■ 접수 일: 2009년 7월 24일 ■ 심사통과일: 2010년 6월 25일

■ 책임저자: 윤 경 철

광주광역시 동구 학동 8번지
전남대학교병원 안과
Tel: 062-220-6742, Fax: 062-227-1642
E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr

대상과 방법

2007년 4월부터 2009년 5월까지 본원에서 갑상샘안병증이 있으면서 건성안이 동반된 환자 중 최소 6개월 이상 추적

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제102회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

관찰이 가능하였던 38명 76안을 0.1% sodium hyaluronate 만 사용한 1군(18명, 36안), 0.1% sodium hyaluronate와 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 동시에 사용한 2군(20명, 40안)으로 무작위로 나누어 전향적 조사를 실시하였다. 모든 환자에서 개개인의 동의를 얻었으며 본원 임상시험윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았다. 본 연구에서는 2군에서 2명의 환자가 불편감을 호소하여 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용을 중지하였으며 이 경우는 대상에서 제외하였다. 총 36명의 환자 중 남자는 10명(27.8%), 여자는 26명(72.2%)이었으며 평균 나이는 45.9 ± 11.8 세였다. 1군(18명, 36안)의 평균 나이는 44.8 ± 11.9 세였고 남자는 4명(22.2%), 여자는 14명(77.8%)였으며, 2군의 평균나이는 47.0 ± 12.0 세였으며 남자는 6명(33.3%), 여자는 12명(66.7%)으로 이 두 군 간 나이와 성별은 통계적으로 유의하지 않았다. 1군과 2군에서 갑상샘기능항진증은 각각 13명(72.2%), 14명(77.8%), 갑상샘기능이 정상은 2명(11.1%), 1명(5.5%), 갑상샘기능 저하증은 두 군 모두에서 3명(16.7%)으로 두 군 간 갑상샘 기능은 차이가 없었으며, 안구돌출계 값은 1군에서 16.11 ± 2.95 mm, 2군에서 16.39 ± 3.55 mm로 두 군간 차이가 없었다.

갑상샘안병증의 진단은 안와주위 연부조직의 부종, 안구 돌출, 안구운동의 장애 및 각막병증이 있으면서 전산화단층촬영에서 갑상샘안병증에 특징적인 외안근의 비대가 있는 경우로 하였다. 이들 환자 중 기본눈물분비검사서 7 mm 이하, 눈물막파괴시간이 10초 이내, 눈부심, 가려움, 이물감, 작열감, 통증 등의 안구자극증상, 그리고 각막노출로 인한 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이는 건성안이 동반된 환자를 대상으로 각각의 군에서 0.1% sodium hyaluronate (Hyalein, Santen, Osaka, Japan)는 매 4시간마다 0.05% 사이클로스포린 A (Restasis, Allergan Inc., Irvine, U.S.A.) 점안액은 매 12시간마다 양안에 점안하도록 했다. 점안 시 안구의 따끔거림 등의 불편감이 심하게 지속된 경우는 사용을 중지하였으며 본 연구의 대상에서 제외하였다. 또한, 사이클로스포린 A 점안액 효과를 간섭할 수 있는 안구의 급성 감염 또는 염증이 있는 경우, 외상에 의한 손상이 있는 경우, 안구 알레르기가 있는 경우, 눈꺼풀의 이상 또는 염증이 있는 경우, 최근 3개월 이내에 전안부 또는 백내장과 같은 수술을 시행한 과거력이 있는 경우에서처럼 갑상샘안병증 이외의 건성안의 원인이 될 수 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 그리고 Mourits et al¹⁷이 제안한 갑상샘안병증 환자에서 임상 활동도(clinical activity score)가 4점 이상인 경우, 최근 3개월 이내 및 연구기간 내에 스테로이드를 전신적 또는 국소적으로 사용한 경우, 사이클로스포린을 전신적으로 사용한 경우, 최근에 건성안을 일으킬 수 있는 전신적 약물을 투여

받은 경우, 연구 기간 내에 콘택트렌즈를 사용하는 경우, 눈물점막개 등을 사용하고 있는 경우, 약물에 대한 과민성반응이 있는 경우도 대상에서 제외하였다.

눈물막 기능과 안구표면의 변화를 알기 위해 눈물막파괴 시간, 쉬르머검사를 통한 기본눈물분비, 눈물청소율검사, 형광색소염색을 통한 각막상피병증의 정도와 각막각각을 점안액 사용 전과 사용 후 1개월, 3개월과 6개월째 시행하여 비교하였다. 결막 인상세포 검사와 눈물 내 CXCL11/Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (I-TAC) 농도는 점안액 사용 전과 사용 후 3개월째에 시행하여 결막평평 상피화생 정도, 술잔세포의 밀도와 눈물 내 CXCL11 농도를 서로 비교하였다.

눈물막파괴시간 측정은 형광검사지를 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수초간 몇 번 눈을 깜박이게 한 후 염색된 눈물막 층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 세극등현미경의 코발트블루광원을 이용하여 측정하였다. 0.5%로 희석시킨 형광색소(Fluorescein, Alcon, USA) 10 μ l와 0.5% proparacain hydrochloride (Alcaine, Alcon, Forthworth, TX, USA)를 하측 구결막에 넣고 5분 후 쉬르머 검사지(Eagle Vision, Memphis TN, USA)를 아래 눈꺼풀의 외측 1/3 부분의 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 9단계로 구분하였다.^{18,19} 염색정도의 수치적인 비교를 위하여 \log_2^{-1} 값으로 나타내었다.

각막상피병증의 정도는 형광색소(Hagg-Streit AG, CH-3098 Koniz, Switzerland) 염색으로 평가하였으며, 염색된 면적과 밀도를 점수화하여 각각을 0부터 3까지로 구분하고 이를 곱한 수치로 나타내었다. 형광색소 염색은 각막이 염색되지 않은 경우를 0, 각막의 1/3 미만이 염색되는 경우를 1, 1/3과 2/3미만 사이가 염색되는 경우를 2, 2/3 이상 염색되는 경우를 3으로 하였고, 밀도 점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 경도를 1, 중중도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.^{19,20}

각막감각검사는 Cochet-Bonnet 촉각계(Luneau Optalmologie, Chartres Cedex, France)를 이용하였는데 나일론 세사를 최대한으로 늘린 후 그 끝을 각막 중심부와 수직으로 접촉시켰다. 세사의 길이를 5밀리미터 단위로 단계적으로 줄여가면서 피검자가 처음으로 감각을 느낄 때의 촉각계의 길이를 밀리미터로 기록하였다. 결막 인상세포 검사는 0.5% proparacain

hydrochloride로 점안마취 후 cellulose acetate 여과지(MFS membrane filter, Advantec MFS, USA)를 각막윤부에 인접한 하비측 구결막에 접촉시켜 압박하였다. 그 후 여과지가 찢어지지 않도록 조심스럽게 떼어낸 후 젤라틴이 코팅된 유리슬라이드 위로 위치시키고 곧바로 95% 에탄올에 고정하고 Periodic Acid Schiff (PAS) 염색을 시행하였다. 편평상피화생 정도와 술잔세포의 밀도를 평가는 Nelson의 분류를 이용하였다.^{21,22}

눈물의 CXCL11 농도를 측정하기 위해 치료 전과 치료 후 3개월째 유리 모세관을 이용하여 최소 자극으로 눈물을 채취하였고 채취 직후 영하 70도 냉동고에 보관하였다. CXCL11의 농도는 human CXCL11/I-TAC assay kit (R&D systems Inc., Minneapolis, MN, USA)를 이용한 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)를 시행하여 측정하였다. CXCL11의 최소 민감도는 5 pg/ml이었다.

통계는 SPSS 17.0에서 각각의 군에서 치료 전과 치료 후는 paired *t*-test, 두 군 간 비교는 student *t*-test를 이용하였고, *p*값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1군(18명, 36안)에서 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증과 각막감각은 점안액 사용 전 3.94 ± 1.24 초, 4.61 ± 2.09 mm, 2.75 ± 0.73 , 2.75 ± 0.73 , 54.36 ± 4.13 mm에서 치료 3개월 후 각각 3.78 ± 1.17 초($p = 0.50$), 4.28 ± 2.24 mm ($p = 0.54$), 2.39 ± 0.49 ($p = 0.06$), 2.75 ± 0.73 ($p = 0.90$), 55.75 ± 3.05 mm ($p = 0.50$)로, 치료 6개월 후 각각 6.17 ± 2.91 초($p < 0.01$), 8.14 ± 2.59 mm ($p < 0.01$), 5.78 ± 0.93 ($p < 0.01$), 1.56 ± 0.69 ($p < 0.01$), 58.33 ± 2.39 mm ($p < 0.01$)로, 2군(18명, 36안)

에서는 각각 점안액 사용 전 4.19 ± 1.26 초, 4.83 ± 2.30 mm, 2.83 ± 2.44 , 2.44 ± 1.16 , 54.86 ± 4.22 mm에서 치료 3개월 후 5.89 ± 2.88 초($p = 0.01$), 7.78 ± 2.50 mm ($p < 0.01$), 5.28 ± 1.16 ($p = 0.01$), 1.39 ± 0.93 ($p = 0.02$), 57.92 ± 2.50 mm ($p < 0.01$)로, 치료 6개월 후 7.58 ± 2.60 초($p < 0.01$), 9.28 ± 2.08 mm ($p < 0.01$), 5.44 ± 0.84 ($p < 0.01$), 1.33 ± 0.86 ($p = 0.03$), 58.06 ± 2.47 mm ($p < 0.01$)로, 치료 후 1군에서는 6개월, 2군에서는 3개월 후부터 점안액 사용 전에 비해 호전되었다(Table 1). 결막 인상세포 검사에서 편평상피화생 정도는 점안액 사용 전 1군과 2군에서 각각 2.22 ± 0.88 , 2.33 ± 0.84 에서 치료 3개월 후 2.00 ± 0.84 ($p = 0.48$), 0.89 ± 0.76 ($p < 0.01$)로 변하였고, 술잔세포의 밀도는 점안액 사용 전 1군과 2군에서 각각 132.89 ± 60.00 cells/mm², 134.56 ± 57.19 cells/mm²에서 치료 3개월 후 127.39 ± 51.91 cells/mm² ($p = 0.78$), 199.06 ± 39.68 cells/mm² ($p = 0.01$)로 변화하였다(Fig. 1, Table 2). 눈물 내 CXCL11 농도는 치료 전 1군과 2군에서 각각 1460.44 ± 142.3 pg/ml (1250~1686 pg/ml)와 1454.61 ± 172.69 pg/ml (1200~1805 pg/ml)에서 치료 3개월 후 1477.22 ± 124.33 pg/m (1298~1691 pg/ml) ($p = 0.77$)와 737.5 ± 306.0 pg/m (350~1521 pg/ml) ($p = 0.01$)로 변화하였다(Fig. 2). 점안액 사용 전 두 군 간의 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증, 각막감각, 편평상피화생, 술잔세포 밀도와 눈물내 CXCL11 농도는 차이가 없었으나($p > 0.05$), 치료 3개월째 모든 지표에서, 치료 6개월째 눈물막파괴시간과 기본눈물분비가 두 군 간에 차이가 있었다($p < 0.05$)(Fig. 2, Table 1). 관찰기간 중 더 이상의 재발은 관찰되지 않았다.

고 찰

Table 1. Changes in tear film and ocular surface parameters before and after treatment with topical 0.1% sodium hyaluronate alone (Group 1) or topical 0.1% sodium hyaluronate and 0.05% cyclosporine A (Group 2)

		Baseline	1 month after treatment	3 months after treatment	6 months after treatment
Tear break up time (sec)	Group 1	3.94 ± 1.24	3.81 ± 1.19	3.78 ± 1.17	$6.17 \pm 2.91^*$
	Group 2	4.19 ± 1.26	4.19 ± 1.28	$5.89 \pm 2.88^{*†}$	$7.58 \pm 2.60^{*†}$
Basal tear secretion (mm)	Group 1	4.61 ± 2.09	5.03 ± 2.44	4.28 ± 2.24	$8.14 \pm 2.59^*$
	Group 2	4.83 ± 2.30	4.47 ± 1.93	$7.78 \pm 2.50^{*†}$	$9.28 \pm 2.08^{*†}$
Tear clearance rate ((log2) ⁻¹)	Group 1	2.75 ± 0.73	2.56 ± 0.69	2.39 ± 0.49	$5.78 \pm 0.93^*$
	Group 2	2.83 ± 2.44	2.78 ± 0.72	$5.28 \pm 1.16^{*†}$	$5.44 \pm 0.84^*$
Fluorescein staining score	Group 1	2.75 ± 0.73	2.72 ± 0.74	2.75 ± 0.73	$1.56 \pm 0.69^*$
	Group 2	2.44 ± 1.16	2.44 ± 1.18	$1.39 \pm 0.93^{*†}$	$1.33 \pm 0.86^*$
Corneal sensitivity (mm)	Group 1	54.36 ± 4.13	55.56 ± 4.30	55.75 ± 3.05	$58.33 \pm 2.39^*$
	Group 2	54.86 ± 4.22	55.28 ± 4.30	$57.92 \pm 2.50^{*†}$	$58.06 \pm 2.47^*$

* $p < 0.05$ compared with baseline; † $p < 0.05$ compared with group 1.

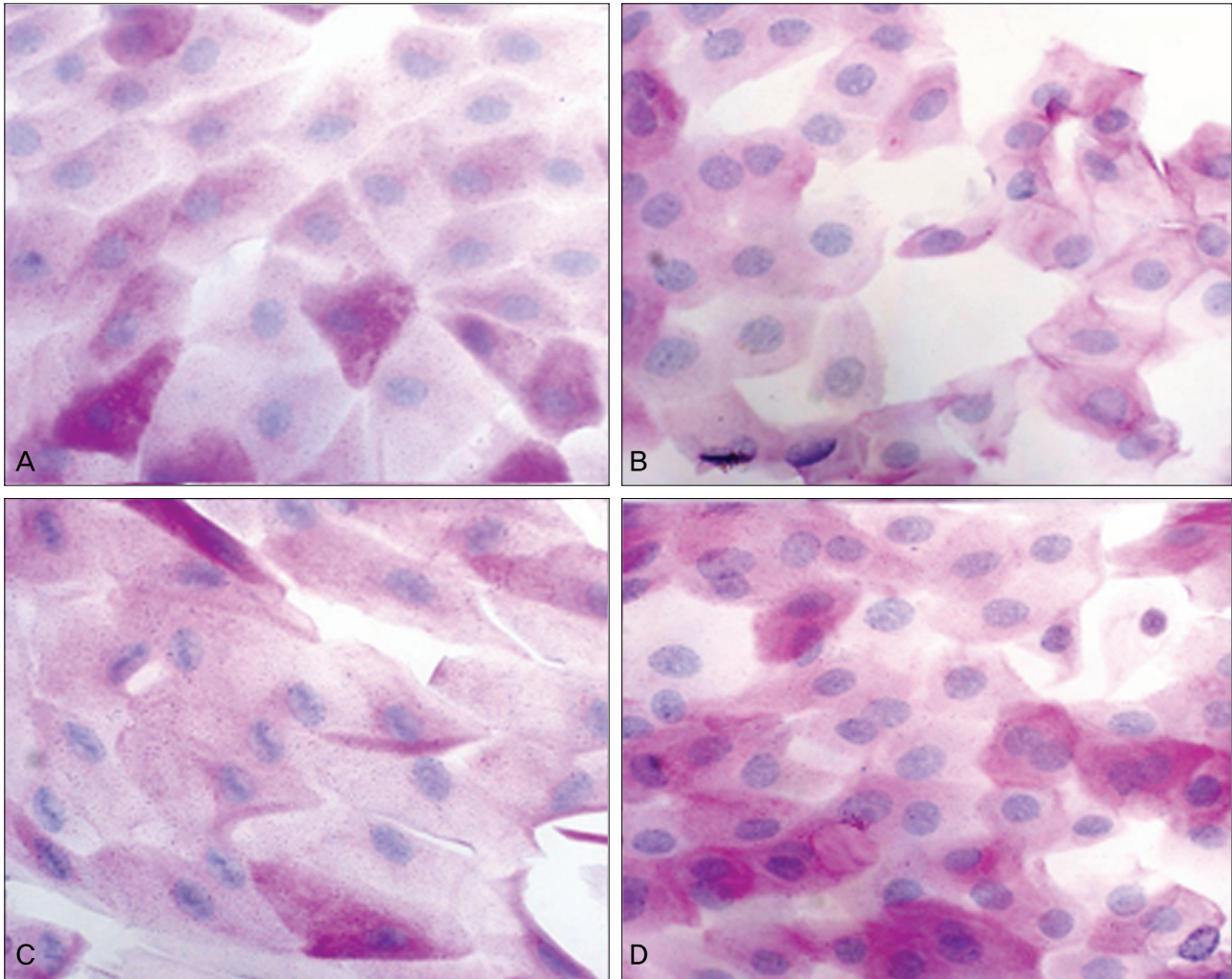


Figure 1. Impression cytologic findings (PAS, $\times 400$) (A,B). Specimen before (A) and 3 months after (B) treatment of topical 0.1% sodium hyaluronate. (A) Loss of goblet cell and large, polygonal epithelial cells with a nucleocytoplasmic ratio of 1:4 or 1:5 (squamous metaplasia grade 2) is visible. (B) Goblet cell density and microscopic findings did not changed after 3 months of treatment. (C, D) Specimen before (C) and 3 months after (D) treatment of topical 0.1% sodium hyaluronate and 0.05% cyclosporine A. (C) Loss of goblet cell and large, polygonal epithelial cells with a nucleocytoplasmic ratio of 1:4 or 1:5 (squamous metaplasia grade 2) were visible. (D) Increased periodic acid-Schiff positive goblet cells and round epithelial cells with a nucleocytoplasmic ratio of 1:3 (squamous metaplasia grade 1) are shown after 3 months of treatment.

Table 2. Changes in impression cytologic findings before and 3 months after treatment in the both groups

		Baseline	3 months after treatment
Group 1	Conjunctival squamous cell metaplasia (grade)	2.22 \pm 0.88	2.00 \pm 0.84
	Goblet cell density (cell/mm ²)	132.89 \pm 60.00	127.39 \pm 51.91
Group 2	Conjunctival squamous cell metaplasia (grade)	2.33 \pm 0.84	0.89 \pm 0.76 [*]
	Goblet cell density (cell/mm ²)	134.56 \pm 57.19	199.06 \pm 39.68 ^{**}

^{*} $p < 0.05$ compared with the baseline; ^{**} $p < 0.05$ compared with group 1.

건성안은 임상에서 가장 흔하게 접할 수 있는 질환 중의 하나로서 약 430만명의 미국 사람이 이환되었다고 보고되었다.²³ 많은 자가면역 질환이 건성안과 관련이 있고 갑상샘안 병증 또한 그 중 하나라고 알려져 있다. 안구 표면의 항상성 유지에 있어서 눈물막의 중요한 역할이 강조되고, 병태생리

적 연구가 활발히 진행되면서 건성안 환자에서 안표면 및 눈물샘의 만성 염증이 관찰되어 건성안은 최근 염증 질환으로 이해되기 시작하였다.²⁴ 이러한 병인에 대한 이해를 바탕으로 치료적 접근도 단순한 수성층 눈물을 보충하던 단계에서 누액이 분비되어 눈물층을 유지하는 쪽으로 관심이 전환되

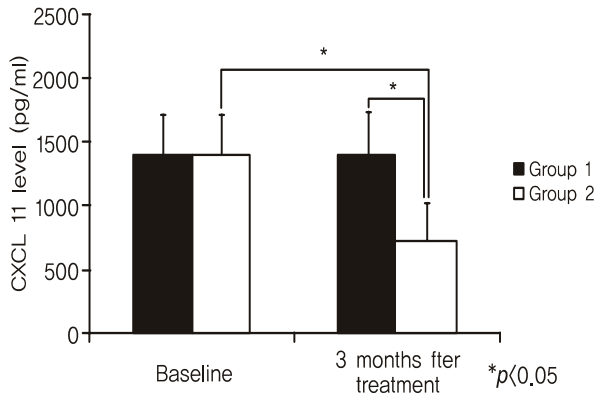


Figure 2. Comparison of tear CXCL11 levels between before and 3 months after treatment with topical 0.1% sodium hyaluronate alone (Group 1) or topical 0.1% sodium hyaluronate and 0.05% cyclosporine A (Group 2).

었고, 최근에는 이러한 면역 반응 및 염증반응에서 0.05% 사이클로스포린 A를 주성분으로 하는 레스타시스가 사용되고 있다.

사이클로스포린 A은 Tolypocladium에서 추출한 hydrophobic, cyclic undecapeptide 물질로서 cyclophilin으로 알려진 세포 내 펩타이드에 결합하여 helper T세포에 의한 IL-2의 발현을 방해하고, T세포 증식을 억제하는 작용을 나타낸다.^{7,25} 건성안에서 사이클로스포린 A 점안액 사용은 Laibovitz et al²⁶이 1993년 처음으로 보고하였고 눈물샘과 결막의 림프구침윤과 세포자멸사를 효과적으로 감소시킨다고 하였다. 또한, 건성안 환자에서 사이클로스포린 A 사용 후 IL-6 농도를 감소시키고 HLA-DR과 CD11A 발현 및 결막 인상세포 검사상 술잔세포의 밀도를 증가시킨다고 보고되었다.²⁷⁻²⁹ Stevenson et al³⁰은 건성안 환자에서 사이클로스포린 A 점안액이 결막의 로즈벵갈염색 정도와 OSDI (ocular surface disease index) 점수를 감소시킨다고 하였고, Moon et al³¹은 건성안 환자에서 눈물층의 안정화와 수성층의 분비 증가를 보인다고 하였다. 즉, 건성안 환자에서 사이클로스포린 A 점안액은 T세포의 활성화를 억제하여 결막과 눈물샘의 염증을 감소시키는 것으로 요약할 수 있다.

갑상샘안병증에서 안구표면의 손상은 안검열 사이의 거리 증가, 안구돌출 등으로 인한 안구표면의 노출 증가에 의하고 이러한 안구표면의 노출은 눈물의 증발을 촉진시킨다. 따라서 눈물의 삼투압과 산성도가 증가하여 건성안과 유사한 변화를 일으키게 된다.³⁻⁵ Khurana et al⁴은 갑상샘안병증 환자에서 병이 진행할수록 눈물막파괴시간이 감소하고 로즈벵갈 염색을 통한 각결막병증의 정도가 증가하여 눈물이 더 산성화가 된다고 하였으며, 눈물분비는 갑상샘안병증과 특별한 연관이 없다고 하였다. Gilbard and Farris⁵는 갑상샘안병증에서 안검열 사이의 크기가 증가할수록 안구표면의 건성화

를 야기한다고 하였으나 눈물분비는 큰 영향을 받지 않는다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용 전에 눈물막파괴시간과 기본눈물분비가 각각 4.07 ± 1.25 초와 4.72 ± 2.18 mm로 건성안의 값을 나타내었으며, 결막 인상세포 검사를 통한 결막평편상피화생의 증가와 술잔 세포의 밀도의 감소의 소견을 보여 갑상샘안병증과 동반된 건성안은 안구표면의 노출 증가와 관련된 눈물의 증발과 함께 만성적인 염증에 의한 눈물분비 감소 또한 원인이 될 수 있음을 알 수 있었다. 하지만 본 연구에서는 대상이 되는 환자군의 돌출정도가 심하지 않고, 안구돌출계 값이 두 군 간에 차이가 없어 노출군과 비노출군을 따로 구분하여 제시하지 않았다.

본 연구에서는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액과 인공눈물 사용 후 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증과 각막감각은 3개월째 호전되어 6개월까지 유지되었으며, 결막 인상세포 검사상 술잔세포의 밀도, 편평상피화생의 정도와 눈물내 CXCL11의 농도 또한 치료 후 3개월째 호전되었다. 인공눈물만 사용한 군에서는 치료 후 6개월째 눈물막파괴시간, 기본눈물분비, 눈물청소율, 각막상피병증이 호전되었으며, 결막 인상세포 검사상 술잔세포의 밀도, 편평상피화생의 정도와 눈물내 CXCL11의 농도는 치료 3개월 후에도 치료 전과 통계적으로 차이가 없었다. Altiparmak et al³²은 인공눈물(Refresh Tears, Allergan, Waco, TX, USA)만 사용한 군과 인공눈물과 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 사용한 군을 6개월 후 비교하였을 때 두 군 간 유의한 차이가 없다고 하여 본 연구와 상이한 결과를 보였다. 이는 사용 전과 사용 후 6개월째 검사를 시행해 0.05% 사이클로스포린과 인공눈물만 점안한 경우 회복되는 속도를 비교하지 못했으며, 인공눈물과 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 동시에 사용한 군에서 점안을 중단한 경우와 추적관찰이 불가능한 경우가 인공눈물만 사용한 군보다 많아 결과에 오류가 생겼을 수 있기 때문으로 생각된다.⁴ Oh et al³³은 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서 0.1% 사이클로스포린 A 점안액을 하루 4회 사용하였을 때, 1개월째 기본눈물분비와 눈물막파괴시간이, 3개월째 각막감각과 결막 인상세포 검사상 술잔세포밀도와 편평상피화생 정도가 호전된다고 하였고, 이는 본 연구에서 사용한 0.05% 사이클로스포린 A 농도보다 높은 농도를 사용하여 본 연구결과와 부합한다고 할 수 있다.

술잔세포의 밀도는 안구표면질환의 정도를 나타내는 가장 민감한 지표이다. 병이 진행함에 따라 술잔세포의 밀도는 더욱 감소하며, 이어서 결막상피세포의 편평상피화생이나 크기 증가 등의 안구표면 변화가 나타나게 된다.^{21,28} 각막감각, 눈물막파괴시간, 그리고 기본눈물분비의 호전과 관련된 안구표

면의 변화는 결막 인상세포 검사를 통해서 관찰할 수 있는데, 본 연구에서는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용 3개월 후 통계적으로 유의한 편평세포화생 정도의 감소와 술잔세포 밀도의 증가를 확인할 수 있었다. 따라서 갑상샘안병증에서 사이클로스포린 A 점안 후 염증의 억제에 의해 눈물막 기능 지표들의 향상과 더불어 술잔세포의 밀도가 증가하고, 편평상피화생의 정도는 감소하여 안구표면이 정상화됨을 추측할 수 있다.

CXCL11은 α -케모카인군에 속하는 ELR-negative군의 케모카인으로 활성화된 T세포와 NK세포에서 발견되는 CXCR3 수용체에 작용하여 세포매개면역반응에 중심적인 역할을 한다.³⁴ Interleukin(IL)-2에 의해 활성화된 T세포에 CXCR3이 발현되면 이 수용체의 리간드인 MIG (monokine induced by γ -interferon), IP-10 (interferon- γ inducible protein of 10 kDa), I-TAC이 선택적으로 결합하며, 이 중 특히 I-TAC이 높은 결합력을 갖는다고 알려져 있다.³⁵ 또한, 이 중 I-TAC의 농도는 건성안의 중등도와 비례하고 눈물막 및 안구표면 인자들과 상관성이 있다고 최근 알려져 있다.³⁶ 본 연구에서는 0.1% sodium hyaluronate와 0.05% cyclosporine A 점안액 치료 후 눈물 내 I-TAC의 농도가 치료 전에 비해 유의하게 감소함을 알 수 있었고 이는 안구표면에서 T세포매개 염증반응이 감소함을 의미한다고 할 수 있다.

본 연구의 제한점은 대상환자의 수가 적고 갑상샘안병증에서 눈물막 기능에 영향을 줄 수 있는 안구돌출과 안구표면 노출 정도에 대한 고려가 이루어지지 않았고 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용 시 불편감을 호소하는 경우는 대상에서 제외하였기 때문에 결과에 오류가 있을 수 있다는 점이다. 본 연구에서는 총 38명의 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서 2명의 환자가 불편감을 호소하여 0.05% 사이클로스포린 A 점안액 사용을 중지하였으며 이 경우는 대상에서 제외하였다. 또한, 본 연구에서는 주관적 증상의 비교분석을 객관적 자료로 제시하지 못했지만, 대부분의 환자에서 객관적 지표의 호전과 함께 주관적 증상도 호전을 보였으며, 이에 대해 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 건성안을 동반한 갑상샘안병증 환자에서 인공눈물만 단독으로 사용하는 경우보다 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 병합하여 사용하는 경우가 더 효과적이라고 할 수 있겠다.

참고문헌

- 1) Char DH. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:922-6.
- 2) Im WI, Choi SS, Yoo HR, Yoon YS. Correlation between the thyroid associated ophthalmopathy and thyroid function state. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:431-6.

- 3) Wiersinga WM, Prummel MF. Grave's ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:280-7.
- 4) Khurana A, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol* 1992;70:346-9.
- 5) Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol* 1983;61:108-16.
- 6) Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
- 7) Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine A: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 1986;31:159-69.
- 8) Hemady R, Tauber J, Foster SC. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991;35:369-85.
- 9) Jabs DA, Wingard J, Green R, et al. The eye in bone marrow transplantation. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1343-8.
- 10) Bhan AK, Fujikawa LS, Foster CS. T-cell subsets and Langerhans cells in normal and diseased conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1982;94:205-12.
- 11) Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Heyda KG. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorder. *CLAO J* 1989;15:216-8.
- 12) Lee EH, Jang JW, Lew HM. The changes of tear osmolarity and protein after silicone punctal plug insertion in dry eye. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:1509-14.
- 13) Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol* 2001;131:314-23.
- 14) Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine A emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor- β 2 production. *Cornea* 2008;27:64-9.
- 15) Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine A treatment. *Ophthalmology* 2007;114:76-9.
- 16) Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine A, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26:805-9.
- 17) Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73:639-44.
- 18) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
- 19) Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion for Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111:895-900.
- 20) Yoon KC, Jeong IY, Im SK, et al. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:231-5.
- 21) Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81.
- 22) Yoon KC, Heo H, Im SK, et al. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144:86-92.
- 23) Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:299-304.
- 24) O'Brien PD, Collum LM. Dry eye: Diagnosis and current treatment strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:314-9.
- 25) Small DS, Acheampong A, Reis B, et al. Blood concentrations of cyclosporin during long term treatment with cyclosporin oph-

- thalmic emulsion in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:411-8.
- 26) Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23.
- 27) Raphael M, Bellefquih S, Piette JCH, et al. Conjunctival biopsy in Sjögren's syndrome: correlations between histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 1988;13:191-202.
- 28) Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine A treatment of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96.
- 29) Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine A ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6.
- 30) 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.
- 31) Moon JW, Lee HJ, Shin KC, et al. Short term effects of topical cyclosporine A and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:189-194.
- 32) Altiparmak UE, Acar DE, Ozer PA, et al. Topical cyclosporine A for the dry eye findings of thyroid orbitopathy patients. *Eye (Lond)* 2009 Oct 16[Epub ahead of print]
- 33) Oh HJ, You IC, Yoon KC. Changes of tear parameters after using cyclosporine A in dry eye with thyroid ophthalmopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:630-6.
- 34) McInnis KA, Britain A, Lausch RN, Oakes JE. Human corneal epithelial cells synthesize ELR(-)alpha-chemokines in response to proinflammatory mediators. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:295-302.
- 35) Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, et al. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J Exp Med* 1998;187:2009-21.
- 36) Yoon KC, Park CS, You IC, et al. Expression of CXCL9, -10, -11, and CXCR3 in the tear film and ocular surface of patients with dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:643-50.

=ABSTRACT=

Effect of Topical 0.05 % Cyclosporine A in Dry Eye Associated With Thyroid Ophthalmopathy

Won Choi, MD¹, Yeoung-Geol Park, MD¹, Jae-Kap Cho, MD², Kyung-Chul Yoon, MD, PhD¹

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, Medical School¹, Gwangju, Korea

Department of Ophthalmology, Seonam University College of Medicine², Namwon, Korea

Purpose: The present study was performed to evaluate the changes in tear film and ocular surface parameters after using sodium hyaluronate (SH) 0.1% alone or in combination with cyclosporine A (CsA) 0.05% in patients with thyroid-associated ophthalmopathy accompanied by dry eye.

Methods: A total of 72 eyes from 36 patients were divided into two groups; 36 eyes of 18 patients were treated with 0.1% SH alone (group 1), and 36 eyes of 18 patients were treated with SH 0.1% and CsA 0.05% (group 2). Tear break-up time (BUT), basal tear secretion test (BST), tear clearance rate (TCR), fluorescein staining (FS) and corneal sensitivity test (CST) were evaluated at pre-treatment and one, three and six months post-treatment. Conjunctival impression cytology was performed and tear CXCL11 (Chemokine (C-X-C motif) ligand) levels were measured pre-treatment and three months post-treatment.

Results: BUT, BST, TCR, KEP and CST were significantly improved at six months in group 1 ($p < 0.05$) and at three months in group 2 ($p < 0.05$). The degree of conjunctival squamous cell metaplasia, goblet cell density and tear CXCL11 levels were significantly changed at three months in group 2 ($p < 0.05$). However, there were no significant changes in group 1 after 3 months.

Conclusions: Combined use of topical 0.1% SH and 0.05% CsA can result in early improvement in tear films and ocular surface parameters in patients with thyroid-associated ophthalmopathy accompanied by dry eye.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(10):1319-1326

Key Words: Cyclosporine, Dry eye syndrome, Sodium hyaluronate, Thyroid associated ophthalmopathy

Address reprint requests to **Kyung-Chul Yoon, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital, Medical School

#8 Hak-dong, Dong-gu, Gwang-ju 501-757, Korea

Tel: 82-62-220-6742, Fax: 82-62-227-1642, E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr