

이식편대숙주질환과 관련된 건성안 환자에서 사이클로스포린A와 제대혈청 병합치료의 효과

최정환 · 오한진 · 윤경철

전남대학교 의과대학 안과학교실

목적: 이식편대숙주질환과 관련된 건성안 환자에서 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액 병합치료의 효과를 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 이식편대숙주질환에서 심한 건성안이 발생한 18명의 환자를 0.05% 사이클로스포린 A와 20% 제대혈청을 같이 사용한 1군, 0.05% 사이클로스포린 A를 사용한 2군, 인공눈물만 사용한 3군으로 나누어 치료 전과 후 1, 3, 6개월째 눈물막파괴시간, 쉬르머검 사, 눈물청소율, 각막상피병증 검사를 시행하였다.
결과: 1군에서 눈물막파괴시간, 눈물청소율, 그리고 각막상피병증 검사는 치료 전과 후 6개월째 각각 3.25 ± 1.18 초와 6.63 ± 0.96 초 ($p < 0.01$), 2.38 ± 0.72 와 3.13 ± 0.72 ($p < 0.01$), 6.31 ± 2.15 와 0.88 ± 0.89 ($p < 0.01$)로 유의한 호전이 있었다. 1군이 2군과 3군보다 눈물막파괴시간은 3, 6개월째, 각막상피병증 검사는 1, 3, 그리고 6개월째 더 큰 효과를 보였다.
결론: 이식편대숙주질환과 관련된 건성안 환자에서 0.05% 사이클로스포린과 20% 제대혈청점안액 병합치료가 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각한다.
<대한안과학회지 2013;54(4):587-594>

조혈모세포이식술은 현재 혈액종양환자의 치료를 위해 시행되는 중요한 치료법의 하나이다.^{1,2} 이식편대숙주질환은 조혈모세포이식술 후 발생하는 가장 흔한 합병증으로 발생시기에 따라 급성 혹은 만성 이식편대숙주질환으로 구분할 수 있다. 급성 혹은 만성 이식편대숙주질환 환자의 45-60%에서는 안 증상이 발생하고 이 중 건성안은 가장 흔히 발생하는 합병증으로 조혈모세포이식술을 시행 받은 환자의 약 50% 정도에서 발생한다.³⁻⁶ 건성안은 점모양각막염, 지속성 각막상피결손, 각막의 각질화, 각막궤양, 그리고 각막천공 등을 야기하며 조혈모세포이식술을 시행 받은 환자의 삶의 질에 많은 영향을 미친다.^{5,7,8} 이식편대숙주질환과 연관된 건성안의 기전은 일반적으로 환자의 동종면역 반응에 의해 발생한다고 알려졌다.

이식편대숙주질환으로 인한 건성안을 치료하기 위해 다양한 방법들이 사용되고 있으며, 이에는 인공눈물, 누점폐쇄, 치료용 콘택트렌즈 착용, 보호안경착용, 레티노산(retinoic acid) 점안, 스테로이드 국소 혹은 전신투여, FK 506 등의 면역억제제가 이용되고 있으며, 심한 건성안 환자에서는 양막이식술

등의 수술적 치료도 시행될 수 있다.^{3,9-12} 건성안의 치료로 이용되는 사이클로스포린 A는 활성화된 T 림프구 및 결막의 전염증성 사이토카인을 억제하며, 결막 내의 술잔세포를 증가시키고 상피세포의 증식을 억제한다.¹³⁻¹⁷ 건성안 환자에서 0.05% 사이클로스포린 A 점안액(Restasis, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)을 사용할 경우 기본눈물분비가 증가되며 각결막상피병증이 호전되고 결막술잔세포의 밀도 및 형질전환성장인자β의 생산이 증가할 뿐만 아니라 주관적인 시력의 개선, 자극감의 감소, 인공눈물의 사용 횟수 감소 등이 나타난다.¹⁸⁻²¹ 최근에는 이식편대숙주질환으로 인한 건성안 환자에서 사이클로스포린 A 점안액을 사용하여 효과적으로 치료하였다는 보고도 있었다.¹⁹⁻²¹

혈청은 표피세포성장인자(epidermal growth factor), 비타민 A, 형질전환성장인자-β (transforming growth factor β), 피브로넥틴(fibronectin)과 같은 각결막상피의 성장과 유지에 필수적인 인자들과 여러 사이토카인들을 포함하고 있어 손상된 안구표면을 회복시킬 수 있으며, 최근에는 이식편대숙주질환과 연관된 안구건조증의 치료에 효과가 있다고 알려졌다.^{9,11,22} 최근 저자들은 제대혈청 또한 다양한 성장인자와 필수적인 눈물성분을 포함하고 있으며, 기존의 자가혈청에 비해 많은 농도의 표피세포성장인자, 형질전환성장인자-β, 신경성장인자를 함유하고 있음을 보고하였다.^{23,24} 제대혈청 점안액은 쇼그렌후군을 포함한 중증의 건성안과 함께 지속각막상피결손, 재발각막상피미란,

■ 접수 일: 2012년 6월 22일 ■ 심사통과일: 2012년 8월 11일
■ 게재허가일: 2013년 1월 15일

■ 책임저자: 윤 경 철
광주광역시 동구 제봉로 42
전남대학교병원 안과
Tel: 062-220-6742, Fax: 062-227-1642
E-mail: kcyoon@chonnam.ac.kr

신경영양각막염, 급성 각막화상 등의 치료에 효과적으로 사용되었으며 이식편대숙주질환과 관련된 건성안의 치료에도 시도되었다.²³⁻²⁸

이와 같이 이식편대숙주질환에서 발생한 심한 건성안의 치료에서 사이클로스포린 A나 혈청을 개별적으로 사용한 임상보고는 있었으나, 사이클로스포린 A와 혈청치료를 같이 사용하였던 환자들에 대한 임상연구는 없었다. 따라서 저자들은 심한 건성안이 발생한 이식편대숙주질환 환자에서 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액 동시에 사용한 후 임상적 효과를 평가하고 이를 사이클로스포린 A 점안액 또는 인공눈물을 사용하였던 경우와 비교 분석하고자 하였다.

대상과 방법

본원에서 이식편대숙주질환에 동반된 심한 건성안이 있으면서 인공눈물과 누점폐쇄 등 기존의 치료에 반응하지 않는 환자 중 치료 후 최소 6개월 이상 경과 관찰하여 후향적 의무기록 분석이 가능하였던 환자 18명 36안을 대상으로 하였다. 대상 환자들은 사용 약물에 따라 0.05% 사이클로스포린 A와 20% 제대혈청 점안액을 동시에 사용한 1군(8명 16안), 0.05% 사이클로스포린 A점안액과 인공눈물을 사용한 2군(5명 10안), 그리고 인공눈물만 사용한 3군(5명, 10안)으로 나누었다.

심한 건성안의 진단은 눈물막파괴시간이 5초 이내, 쉬르머검사가 5 mm 이하, 각막노출로 인한 각막상피병증이 있어 형광색소염색을 보이며 눈부심, 가려움, 이물감, 작열감, 통증 등의 안구 자극증상이 있는 경우로 하였다. 본 연구에서는 안구의 급성 감염 또는 염증이 있는 경우, 약물독성반응이 있는 경우, 눈꺼풀이나 눈썹의 이상이 있는 경우, 외상에 의한 손상이 있는 경우, 최근 3개월 이내에 전안부 또는 백내장과 같은 전안부를 통한 수술을 시행한 과거력이 있는 경우에서와 같이 이식편대숙주질환 외의 건성안의 원인이 될 수 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.^{29,30}

제대혈청 채취를 위해 질식 또는 제왕절개 분만이 예정되어 있고, B형 간염, C형 간염, 그리고 인간면역결핍 바이러스 검사상 음성 소견을 보이는 산모로부터 사전 동의 하에 제대혈을 얻은 후 수술 중 태아가 분만된 다음 제대정맥에 18 gauge 바늘이 연결된 주사기를 삽입하여 제대혈을 채취하였으며, 이를 5분간 1500 rpm으로 원심분리하여 혈청을 조심스럽게 분리하였다. 분리된 혈청을 보존액이 첨가되지 않은 정상 식염수 용액에 섞어 20%로 희석한 다음, 자외선에 의한 vitamin A의 분해를 방지하기 위해 은박지로 둘러싼 소독된 5 ml 병들에 나누어 담았다. 개봉이 되지

않은 병들은 -20°C 에 얼려 최대 6개월까지 보관하였다. 제대혈청 점안액을 사용하는 환자들의 경우, 제대혈청 점안액을 환자에게 줄 때 점안액을 4°C 냉장고에 보관하여 1개월까지 사용하도록 하였고, 1일 6-10회 점안하도록 하였다. 0.05% 사이클로스포린 A 점안액(Restasis)을 사용하는 환자들의 경우 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 매 12시간마다 점안하도록 하였고, 모든 환자들은 인공눈물(Hyalu mini, 0.1% sodium hyaluronate, Han-mi Pharm Co., Seoul, Korea)을 1일 6-10회 점안하도록 하였다.

눈물막파괴시간, 쉬르머검사를 통한 기본눈물분비, 눈물청소율, 형광색소염색을 통한 각막상피병증 정도에 대한 검사를 치료 전과 치료 후 1개월, 3개월, 6개월째에 각각 시행하여 비교하였다. 눈물막파괴시간 측정은 형광검사지를 결막낭에 접촉시킨 후 피검자가 수 초간 몇 번 동안 눈을 깜박이게 한 후 염색된 눈물막 층에서 검은 점, 구멍, 또는 줄의 형태로 형광 색소 염색의 결손이 관찰될 때까지 시간을 3회 측정하여 그 평균값을 초로 측정하였고, 세극등 현미경의 코발트블루 광원을 이용하여 측정하였다.³¹ 쉬르머검사는 1%로 희석시킨 형광색소(Fluorescein, Alcon, Fort Worth, Tx, USA) 10 μl 와 0.5% proparacain hydrochloride (Alcaine, Alcon)를 하측 구결막에 넣고 5분 후 쉬르머 검사지(Color BarTM, 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.³² 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.^{32,33} 염색정도의 수치적인 비교를 위하여 $(\log_2)^{-1}$ 값으로 나타내었다. 각막상피병증의 정도는 형광색소(Haag-Streit AG, CH-3098 Koniz, Switzerland) 염색으로 평가하였으며, 염색된 면적과 밀도를 점수화하여 각각 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 않는 경우를 0, 경도를 1, 중중도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.^{26,33}

통계는 SPSS 17.0 버전에서 치료 전과 후의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였으며 세 집단간의 비교의 경우 Kruskal-wallis test를 이용하였고, p 값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 하였다.

결 과

심한 건성안으로 고식적인 치료를 시행 받은 이식편대숙주질환 환자 18명 중 남자는 13명, 여자는 5명, 평균연령은 29.8 ± 15.4 세이었다. 조혈모세포이식술 후 건성안으로 진단받는데 까지 소요되는 평균기간은 17.2 ± 15.4 개월이었고, 총 18명의 환자 중 16명(88.9%)은 피부, 폐, 간, 구강 점막 등의 다른 장기로의 침범이 있었다. 대상자 중 급성 골수구성 림프종 8명, 급성 림프구성 림프종 3명, 재생불량성 빈혈 1명, 신경모세포종 1명 비호즈킨성 림프종 3명, 골수이형성증후군 1명, 만성골수구성 림프종으로 진단받은 환자가 1명이었다. 이 중 골수이식을 시행 받은 환자가 9명, 말초혈 조혈모세포이식술을 시행 받은 환자가 6명이었

고 골수이식과 말초혈 조혈모세포이식술 모두를 시행 받은 환자가 2명이었다. 대부분의 환자들은 사이클로스포린과 스테로이드를 전신으로 투여받고 있었으며, 건성안에 대하여 인공눈물, 누점폐쇄, 치료용 콘택트렌즈 사용 등의 기존의 치료를 받고 있었다(Table 1).

이식편대숙주질환과 연관된 심한 건성안 환자들 중 1군에서 치료 후 시간에 따른 안구표면 및 눈물막의 변화는 Table 2에 나타내었다. 치료 전 눈물막파괴시간은 3.25 ± 1.24 초이었고, 치료 후 1개월, 3개월, 6개월 후에 각각 4.75 ± 0.68 ($p<0.01$), 5.63 ± 0.62 ($p<0.01$), 6.63 ± 0.96 초 ($p<0.01$)로 점안 1개월 후부터 의미 있는 호전을 보여 최종관찰 때까지 유지되었다. 쉬르머검사는 치료 전 3.19 ± 1.33 mm였으나 치료 1, 3, 6개월 후에 각각 3.38 ± 1.45 ($p=0.61$),

Table 1. Characteristics of patients with severe dry eye associated with graft-versus-host disease

Group	No.	Age (years)	Sex	Original disease	SCT	Duration between SCT and dry eye (months)	Graft-versus-host disease other than the eyes	Systemic immunosuppression
1	1	56	M	Non-Hodgkin's lymphoma	PBSCT	4	Skin, oral mucosa	Steroid, cyclosporine A
1	2	62	M	Myelodysplastic syndrome	PBSCT	36	Skin, liver, intestine	Steroid, cyclosporine A
1	3	19	F	ALL	BMT	16	Skin	Cyclosporine A
1	4	26	F	Aplastic anemia	BMT	27		
1	5	35	M	AML	BMT	4	Skin, oral mucosa	
1	6	15	M	AML	BMT	45	Skin, oral mucosa	Steroid
1	7	32	M	AML	BMT	48		Steroid, cyclosporine A
1	8	45	M	Non-Hodgkin's lymphoma	PBSCT	4	Skin, liver, oral mucosa	Steroid, cyclosporine A
2	9	30	F	AML	PBSCT	7	Liver, oral mucosa	Steroid
2	10	16	F	AML	PBSCT	4	Skin, liver	Steroid, cyclosporine A
2	11	16	M	AML	BMT	39	Skin	Steroid
2	12	42	M	Non-Hodgkin's lymphoma	PBSCT	11	Skin, lung, oral mucosa	Cyclosporine A, tacrolimus
2	13	5	M	Neuroblastoma	PBSCT	9	Intestine	Steroid
3	14	32	M	AML	PBSCT	14	Liver	Steroid, cyclosporine A
3	15	45	F	AML	PBSCT	7	Skin, liver, oral mucosa	Steroid, cyclosporine A
3	16	26	M	CML	BMT	24	Lung, liver, spleen	Steroid, cyclosporine A
3	17	18	M	ALL	PBSCT	9	Lung	Steroid
3	18	17	M	ALL	BMT	1	Skin, liver, intestine	Steroid, tacrolimus

SCT = stem cell transplantation; PBSCT = peripheral blood stem cell transplantation; ALL = acute lymphoblastic leukemia; BMT = bone marrow transplantation; AML = acute myelogenous leukemia; CML = chronic myelogenous leukemia.

Table 2. Tear film and ocular surface change after treatment with cyclosporine A and umbilical cord serum eye drops in severe dry eye associated with graft-versus-host disease

	Before	1 month	3 months	6 months	P1	P2	P3
Tear film break up time (s)	3.25 ± 1.24	4.75 ± 0.68	5.63 ± 0.62	6.63 ± 0.96	<0.01	<0.01	<0.01
Schirmer test (mm)	3.19 ± 1.33	3.38 ± 1.45	3.81 ± 1.68	3.94 ± 2.26	0.61	0.10	0.20
Tear clearance rate ($(\log_2)^{-1}$)	2.38 ± 0.62	2.69 ± 0.95	3.13 ± 0.62	3.13 ± 0.72	0.28	0.01	<0.01
Keratoepitheliopathy score	6.31 ± 2.12	2.75 ± 1.24	1.63 ± 0.89	0.88 ± 0.89	<0.01	<0.01	<0.01

Values are mean \pm SD (n = 16).

P1 = statistical values between before and 1 month after treatment; P2 = statistical values between before and 3 months after treatment; P3 = statistical values between before and 6 months after treatment.

Table 3. Tear film and ocular surface change after treatment with cyclosporine A eye drops in severe dry eye associated with graft-versus-host disease

	Before	1 month	3 months	6 months	P1	P2	P3
Tear film break up time (s)	3.32 ± 1.34	3.90 ± 1.20	4.50 ± 0.97	5.10 ± 0.88	0.13	0.02	0.07
Schirmer test (mm)	3.10 ± 0.88	3.30 ± 1.16	3.70 ± 1.16	3.90 ± 1.10	0.52	0.08	<0.01
Tear clearance rate ((log ₂) ⁻¹)	2.20 ± 0.63	2.27 ± 0.79	2.63 ± 0.52	2.87 ± 0.63	0.89	0.10	0.08
Keratoepitheliopathy score	5.20 ± 1.32	4.23 ± 0.79	3.37 ± 0.67	2.52 ± 0.70	0.12	0.01	0.01

Values are mean ± SD (n = 10).

P1 = statistical values between before and 1 month after treatment; P2 = statistical values between before and 3 months after treatment; P3 = statistical values between before and 6 months after treatment.

Table 4. Tear film and ocular surface change after treatment with 0.1% sodium hyaluronate eye drops in severe dry eye associated with graft-versus-host disease

	Before	1 month	3 months	6 months	P1	P2	P3
Tear film break up time (s)	3.55 ± 1.08	3.77 ± 1.50	3.82 ± 1.40	3.75 ± 1.16	0.57	0.50	0.57
Schirmer test (mm)	3.44 ± 1.07	3.40 ± 1.17	3.52 ± 0.92	3.65 ± 1.03	0.95	0.41	0.59
Tear clearance rate ((log ₂) ⁻¹)	2.33 ± 0.48	2.55 ± 0.53	2.43 ± 0.57	2.55 ± 0.53	0.16	0.66	0.41
Keratoepitheliopathy score	5.27 ± 1.03	4.41 ± 1.43	4.05 ± 1.20	3.22 ± 0.92	0.13	0.09	<0.01

Values are mean ± SD (n = 10).

P1 = statistical values between before and 1 month after treatment; P2 = statistical values between before and 3 months after treatment; P3 = statistical values between before and 6 months after treatment.

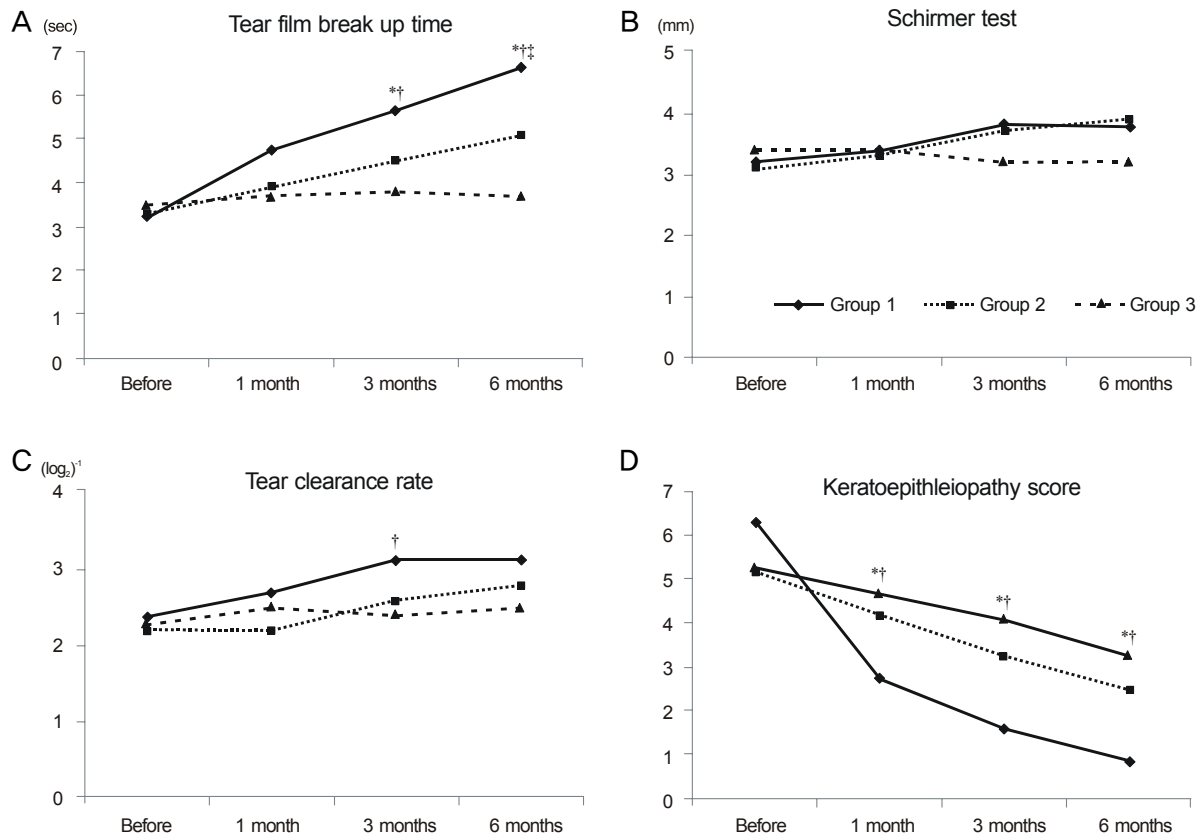


Figure 1. Comparison of tear film break up time (A), schirmer test (B), tear clearance rate (C), and keratoepitheliopathy score (D) between the groups. *Statistically difference between group 1 and group 2, †Statistically difference between group 1 and group 3, ‡Statistically difference between group 2 and group 3.

3.81 ± 1.68 ($p=0.10$), 3.94 ± 2.26 mm ($p=0.20$)로 경과관찰 중 유의한 변화가 없었다. 눈물청소술검사는 치료

1, 3, 6개월 후에 각각 2.69 ± 0.95 ($p=0.28$), 3.13 ± 0.62 ($p=0.01$), 3.13 ± 0.72 ($p<0.01$)로 치료 전 2.38 ±

0.62과 비교하여 치료 3개월과 6개월째 의미 있는 호전을 보였다. 각막상피병증검사는 치료 전 6.31 ± 2.12 였고, 치료 1, 3, 6개월 후에 각각 2.75 ± 1.24 ($p < 0.01$), 1.63 ± 0.89 ($p < 0.01$), 0.88 ± 0.89 ($p < 0.01$)로 사용 전과 비교할 때 점안 1개월 후부터 의미 있는 호전을 보였다.

2군에서 치료 후 시간에 따른 안구표면 및 눈물막의 변화는 3개월째 눈물막파괴시간, 각막상피병증과 6개월째 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막상피병증에서 유의한 호전을 보였고(Table 3), 3군에서는 치료 후 6개월째 각막상피병증에서만 유의한 호전을 보였다(Table 4). 모든 군에서 점안액 사용 6개월 동안 의미 있는 합병증은 발생하지 않았다.

1군과 2군을 비교한 경우 1개월째 각막상피병증($p < 0.01$), 3개월 및 6개월째의 눈물막 파괴시간($p = 0.02$, $p < 0.01$)과 각막상피병증($p < 0.01$, $p < 0.01$)에서 유의한 차이를 보였으며, 1군과 3군의 비교한 경우 1개월째 각막상피병증($p < 0.01$), 3개월째 눈물막 파괴시간($p < 0.01$), 눈물청소율($p = 0.01$), 각막상피병증($p < 0.01$) 그리고 6개월째 눈물막 파괴시간($p < 0.01$)과 각막 상피병증($p < 0.01$)에서 차이가 있었다. 2군과 3군간의 비교에서는 2군이 6개월째 눈물막 파괴시간($p = 0.02$)만 차이가 있었다. 쉬르머검사는 각 군간 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

고 찰

최근 조혈모세포 이식술은 혈액종양의 중요한 치료법으로 점차 시술이 증가하고 있다. 건성안은 만성 이식편대숙주질환 환자에서 가장 흔히 발생하는 안과적 합병증이며 이식편대숙주질환의 중등도와 마이봄샘기능부전이 건성안의 증상과 관련된다고 알려졌다.^{5,6,34-36} 이식편대 숙주반응으로 발생한 건성안의 발생기전에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았으나, 환자의 결막에서는 T 세포 위주의 림프구가 발견되고 눈물샘을 포함한 눈물관 주위, 눈물관 상피에 T 세포의 침윤이 관찰되며 눈물관과 혈관 주위에는 섬유화가 나타난다.¹² 이는 혈관의 치밀판 손상으로 인한 T 세포의 결막과 눈물샘으로 이동이 건성안으로 진행되는 일련의 과정에서 주요한 역할을 한다는 것을 의미한다. 또한 활성화된 T 세포는 눈물관 주위와 혈관 주변으로 이동하여 눈물관과 결막상피를 손상시키고, T 세포와 같은 염증세포들이 분비하는 사이토카인에 의해 CD34 양성 간질섬유모세포가 쉽게 활성화 된다.^{12,37,38} 이러한 일련의 반응은 안구표면의 만성염증을 야기하여 술잔세포의 감소, 결막평평상피화생과 같은 결막표면의 변화를 일으킨다.^{3,38}

이식편대숙주질환에서 발생한 건성안의 치료로 인공눈액점안이나 눈점폐쇄, 보호안경착용, 레티노산 점안 등의

비수술적 치료가 있으며 Ogawa et al¹²은 이식편대숙주질환으로 인한 건성안환자 2명에게 전신적으로 스테로이드와 FK506을 투여하여 치료하여 보고한 바 있다. 또한 만성이 식편대숙주질환 환자에서 건성안의 증상이 심각하거나 석회각막변성이 있는 경우 양막이식술과 같은 수술치료를 고려해볼 수 있다.

사이클로스포린 A는 안표면 조직에서 면역 매개 염증반응의 주된 사이토카인인 IL-2의 생성을 억제시키며, 감소된 IL-2는 보조 T세포의 비활성화를 초래하여 눈물샘의 림프구의 침윤을 줄여 눈물생성을 호전시킨다고 알려졌다. 건성안환자에서 눈물분비를 증가시키기 위해 사용되고 있으며, 다양한 염증성 및 비염증성 질환에서 사이클로스포린 A 점안액의 사용이 시도되고 있다.^{18,21} Lelli et al¹⁹은 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 3개월 동안 건성안이 심한 이식편대숙주질환 환자 16명에게 사용하여 증상 및 눈물분비기능, 각막표면의 변화 등을 관찰한 결과 10명의 환자에서 건성안의 증상이 호전되었고 16명 모두에서 각막상피병증이 호전되었다. Wang et al²⁰은 이식편대숙주질환으로 인한 심한 건성안을 갖고 있는 15명을 대상으로 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 사용하고 1개월 후에 증상점수, 각막감각, 눈물중발율, 눈물막파괴시간, 각막상피병증의 정도, 술잔세포의 밀도, 결막평평상피화생 정도, 염증세포의 수 및 MUC5AC 발현이 의미 있게 호전되는 것을 관찰하여 발표하였다. 또한 Lee et al²¹은 심한 건성안을 갖고 있는 이식편대숙주질환 환자 8명을 대상으로 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 사용하였을 때 수개월 내 기본 눈물분비량과 눈물막의 상태 및 안구건조증상의 호전을 보이고, 1년 이상의 사용시 각막상태의 호전이 나타남을 보고하였다.

혈청은 이론적으로 성장인자와 필수적인 눈물성분을 포함하여 안구표면의 상피재생에 필요한 기본 물질을 공급할 수 있어, 안구건조증을 포함한 안구표면의 질환의 치료에 사용되어 질 수 있다.³⁹ 표피세포성장인자의 농도는 눈물에서 더 높고, 비타민 A와 형질전환성장인자-β의 농도는 혈청에서 더 높다고 알려졌다.⁴⁰ 또한 혈청은 면역글로불린 G, 라이소자임, 보체등의 인자를 포함하여 세균의 발육과 증식을 억제할 수 있고, 보존제를 사용하지 않고 이용하므로 이와 관련된 독성을 피할 수 있어 실험적으로 비보존상태의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropyl-methylcellulose)와 비교하여 독성이 적은 것으로 발표되었다.^{9,41,42} 자가혈청은 1984년 Fox et al⁴³이 처음으로 쇼그렌증후군에서 발생한 건성안의 치료에 사용하여 효과가 있다고 발표한 이래 지금까지 외안부질환의 치료에서 자가혈청 치료의 효과, 안정성에 대한 몇 가지 보고들이 있어 왔다.^{9,22,41,42,44} Ogawa et

al⁹은 만성 이식편대숙주질환 환자에서의 심한 건성안의 치료에 자가혈청을 사용하였다. 그러나 자가혈청 치료에는 신선한 혈청을 얻기 위해 환자로부터 주기적으로 혈액을 채취해야 하므로 환자의 불편감과 치료거부를 초래할 수 있고, 혈청점안액을 만드는 과정이 복잡하고 시간이 걸리므로 외래에서 환자의 대기시간이 길어질 수 있다. 또한 이식편대숙주질환과 같이 혈액질환이 있거나 전신상태가 불량한 경우 혈액채취가 어렵다는 점이 있다.

제대혈청은 자가혈청처럼 다양한 성장인자와 필수적인 눈물 성분을 포함하고 있으며 성장인자 중 표피세포성장인자, 형질전환성장인자- β , 신경성장인자의 농도는 자가혈청보다 몇 배 더 높다고 알려졌다.^{23,24} Yoon et al²⁵은 14명의 지속각막미란 환자에서 제대혈청 점안액을 사용하여 효과적으로 치료하였고, Sharma et al²⁸은 각막화상 환자에서 제대혈청 점안액을 이용한 치료가 자가혈청 또는 인공눈물을 이용한 치료보다 효과가 있다고 하였으며 Yoon et al²⁶은 12명의 이식편대숙주질환 환자에서 발생한 중등도 이상의 건성안에서 제대혈청 점안액을 6개월간 사용하여 안전하고 효과적임을 보고하였다. 또한 임상적으로 제대혈청 치료는 자가혈청에 비해 한 번에 산모로부터 많은 양의 혈액을 얻어 여러 환자에게 혈청을 공급할 수 있으며, 또한 혈액암 환자와 같이 전신상태가 불량하여 환자 본인에서의 혈액채취가 곤란한 경우에서도 혈청치료가 가능하다.

지금까지 이식편대숙주질환으로 인한 건성안의 치료에서 제대혈청 점안액 또는 사이클로스포린 A 점안액을 이용한 연구는 있었으나 동시에 사용한 경우의 보고는 없었다. 본 연구에서는 이식편대숙주질환으로 인한 건성안의 치료에서 제대혈청 점안액과 사이클로스포린 A를 같이 사용할 경우 건성안의 치료에 더 효과적일 것으로 생각하여 중등도 이상의 건성안을 갖고 있는 이식편대숙주질환 환자에서 0.05% 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액을 같이 사용하여 1, 3, 6개월 후의 눈물막의 기능, 각막표면의 변화에 대해 관찰하였다. 그 결과 치료 후 1, 3, 6개월째 눈물막과 괴시간의 증가, 각막상피병증의 호전이 유의하게 나타났고, 3, 6개월째 눈물청소율의 유의한 증가가 나타났다. 경과관찰 중 점안액 치료와 관련된 합병증은 관찰되지 않았다.

또한 사이클로스포린 A 점안액을 사용한 군 및 인공눈물만 점안한 군과 비교하였을 때 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액을 같이 점안한 군이 1개월째 각막상피병증, 3개월과 6개월째 눈물막과 괴시간 및 각막상피병증에서 더 큰 호전이 있었다. 이는 사이클로스포린 A 점안액만 사용한 경우보다 사이클로스포린 A와 혈청을 같이 사용하는 것이 건성안의 치료에 더 효과적임을 의미하며 0.05% 사이클로스포린 A의 항염증 인자와 제대혈청 포함된 필수 눈물성분

이 같이 작용하여 서로 보완하기 때문에 생각한다. 또한 본 연구의 대상인 이식편대숙주질환에 의한 건성안 환자의 경우 대부분 2007년 International Dry Eye Workshop (DEWS)에서 제시한 중등도 분류에서 3단계 이상의 심한 경우에 속한다. DEWS에서 제시한 치료지침에 따르면 중등도가 2단계인 경우 사이클로스포린 A, 3단계인 경우 혈청을 이용한 치료가 권장되고 있어 본 연구에서 이식편대숙주질환으로 인한 심한 건성안 환자를 대상으로 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액을 같이 사용하는 것은 DEWS의 치료지침에도 부합한다고 할 수 있다.⁴⁵ 본 연구의 제한점으로는 연구에 포함될 수 있는 이식편대숙주질환자의 수가 많지 않아 각 군의 환자 수가 적어 실험군 및 대조군의 수가 적었고, 연구가 차폐되지 않아 편견이 있을 수 있다는 점이 있다. 또한 연구에 포함된 세 군간에 연령, 성별, 조혈모세포이식술과 건성안 발생사이의 기간 그리고 전신적 면역억제제의 사용량이나 종류가 달라서 건성안의 지표들에 영향을 줄 수 있다는 점과 중등도 분류 시 필요한 증상과 인지도에 관한 변수가 명확히 제시되지 않은 점도 한계점이다.

결론적으로 이식편대숙주질환으로 인한 건성안 환자에서 0.05% 사이클로스포린 A와 제대혈청 점안액의 병합치료는 눈물막과 괴시간의 증가 및 각막상피의 상태를 호전시키는 효과가 있으며 기존의 0.05% 사이클로스포린 A나 혈청을 점안하는 경우에 비해 이식편대숙주질환으로 인한 건성안을 더 효과적으로 치료할 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Applebaum FR, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 3rd ed. Blackwell: Malden, MA, 2004; v. 1. chap. 2.
- 2) Martin PJ. Overview of hematopoietic cell transplantation immunology. In: Blume KG, Forman SJ, Applebaum FR, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 3rd ed. Blackwell: Malden, MA, 2004; v. 1. chap. 3.
- 3) Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2003;22:S19-27.
- 4) Franklin RM, Kenyon KR, Tutschka PJ, et al. Ocular manifestations of graft-vs-host disease. *Ophthalmology* 1983;90:4-13.
- 5) Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1125-30.
- 6) Hirst LW, Jabs DA, Tutschka PJ, Green WR, Santos GW. The eye in bone marrow transplantation. I. Clinical study. *Arch Ophthalmol* 1983;101:580-4.
- 7) Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:503-7.
- 8) Johnson DA, Jabs DA. The ocular manifestations of graft-ver-

- sus-host disease. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:119-33.
- 9) Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:579-83.
- 10) Murphy PT, Sivakumaran M, Fahy G, Hutchinson RM. Successful use of topical retinoic acid in severe dry eye due to chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:641-2.
- 11) Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, et al. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1101-3.
- 12) Ogawa Y, Okamoto S, Kuwana M, et al. Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids. *Cornea* 2001;20:430-4.
- 13) Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
- 14) Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 1986;31:159-69.
- 15) Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991;35:369-85.
- 16) Jabs DA, Wingard J, Green WR, et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1343-8.
- 17) Bhan AK, Fujikawa LS, Foster CS. T-cell subsets and Langerhans cells in normal and diseased conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1982;94:205-12.
- 18) Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.
- 19) Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea* 2006;25:635-8.
- 20) Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:293-302.
- 21) Lee SH, Im SK, Woo JM, Yoon KC. Long-term evaluation after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with graft-versus-host disease. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:27-33.
- 22) Poon AC, Geerling G, Dart JK, et al. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1188-97.
- 23) Yoon KC, Im SK, Park YG, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of dry eye syndrome. *Cornea* 2006;25:268-72.
- 24) Yoon KC, You IC, Im SK, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2007;114:1637-42.
- 25) Yoon KC, Heo H, Jeong IY, Park YG. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for persistent corneal epithelial defect. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:174-8.
- 26) 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.
- 27) Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1312-6.
- 28) Sharma N, Goel M, Velpandian T, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1087-92.
- 29) 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.
- 30) Djalilian AR, Nussenblatt RB, Holland EJ. Immunosuppressive therapy in ocular surface transplantation. In: Holland EJ, Mannis MJ, eds. *Ocular Surface Disease Medical and Surgical Management*, 1st ed. New York: Springer, 2002; v. 1. chap. 22.
- 31) Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:568-92.
- 32) Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:565-96.
- 33) Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004;111:895-900.
- 34) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980;69:204-17.
- 35) Mencucci R, Rossi Ferrini C, Bosi A, et al. Ophthalmological aspects in allogeneic bone marrow transplantation: Sjögren-like syndrome in graft-versus-host disease. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:13-8.
- 36) Tichelli A, Duell T, Weiss M, et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group on Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1105-11.
- 37) Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1888-96.
- 38) Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:111-9.
- 39) del Castillo JM, de la Casa JM, Sardiña RC, et al. Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum. *Cornea* 2002;21:781-3.
- 40) Tsubota K, Higuchi A. Serum application for the treatment of ocular surface disorders. *Int Ophthalmol Clin* 2000;40:113-22.
- 41) Noble BA, Loh RS, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88:647-52.
- 42) Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20:802-6.
- 43) Fox RI, Chan R, Michelson JB, et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27:459-61.
- 44) Tsubota K, Goto E, Fujita H, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:390-5.
- 45) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-78.

=ABSTRACT=

Effect of Combined Treatment with Cyclosporine A and Cord Serum for Dry Eye Associated with Graft-Versus-Host-Disease

Jung Han Choi, MD, Han Jin Oh, MD, Kyung Chul Yoon, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To investigate the efficacy of combined treatment with 0.05% cyclosporine A and 20% umbilical cord serum eye drops for severe dry eye associated with graft-versus-host disease (GVHD).

Methods: Eighteen patients with severe dry eye associated with GVHD were treated with 0.05% cyclosporine A and 20% umbilical cord serum eye drops (group 1, n = 16), 0.05% cyclosporine A eye drops (group 2, n = 10) or artificial tears only (group 3, n = 10). Tear film break up time (BUT), Schirmer test, tear clearance rate (TCR), and keratoepithelio pathy score were measured before and 1, 3 and 6 months after treatment.

Results: In group 1, significant improvement was observed in tear film BUT (from 3.25 ± 1.18 s to 6.63 ± 0.96 s, $p < 0.01$), TCR (from 2.38 ± 0.72 to 3.13 ± 0.72 , $p < 0.01$) and keratoepithelio pathy score (from 6.31 ± 2.15 to 0.88 ± 0.89 , $p < 0.01$) 6 months after treatment. Compared with group 2 and group 3, group 1 showed significant improvement in BUT (3 and 6 months after treatment) and keratoepitheliopathy score (1, 3 and 6 months after treatment).

Conclusions: Combined treatment with 0.05% cyclosporine A and 20% umbilical cord serum eye drops is effective for severe dry eye associated with GVHD.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(4):587-594

Key Words: Cyclosporin A, Dry eye, Graft-versus-host disease, Umbilical cord serum

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

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Hospital

#42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

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