

무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액의 안구건조증에서의 효과 및 안정성 비교

박준호¹ · 이준훈¹ · 박영정² · 김홍균¹

경북대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 제일안과병원²

목적: 건성안에서 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액의 효과와 안전성을 알아보고자 한다.

대상과 방법: 경증 혹은 중등도의 건성안을 대조군(Group I), 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액군(Group II), 방부제 함유 플루오로메토론 0.1% 점안액군(Group III)으로 나누어 2주, 4주, 8주, 12주에 안압, 눈물막파괴시간, 각결막표면형광염색검사, Ocular surface disease index (OSDI), 눈물삼투압검사를 측정하여 추적관찰하였다(시험 1). 중등도이상에서 1% 메칠프레드니솔론 단독요법군(Group I)과 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액으로 교체군(Group II)으로 나누어 동일한 방법으로 추적 관찰하였다(시험 2).

결과: 시험 1에서 Group II은 다른 두 군에 비해 각결막표면형광염색검사에서 2주, 4주째에 의미 있게 호전되었다($p < 0.05$). 시험 2에서는 두 군간에 유의한 차이 없이 비슷한 증상개선효과를 얻을 수 있었다.

결론: 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액은 경증과 중증의 건성안에서 유의한 증상 개선효과를 보였고, 방부제 함유 점안액에 비해 비교적 안전하게 사용할 수 있었다.

〈대한안과학회지 2013;54(2):215-223〉

건성안은 매우 흔한 안과 질환으로 눈에 다양한 자극 증상을 일으키며 매우 경한 경우에서 시력상실을 일으킬 수 있을 정도의 중증까지 다양한 임상양상을 보인다.¹ 건성안은 눈물의 생성부족이나 눈물막의 빠른 소멸로 인한 눈물막의 불안정성이 병리 기전으로 생각한다.²

하지만 최근 들어 건성안은 안구표면, 안검 그리고 눈물샘을 신경 되돌림 회로(neural feedback loop)와 연결되는 하나의 통합된 단위로 이해되고 있으며, 안구표면의 만성 염증 반응을 주된 발병기전으로 인식하고 있다.³⁻⁵ 여러 보고에서 눈물분비 부족을 가진 환자의 결막에서 T림파구를 비롯한 염증성 세포의 침윤이 관찰되고 염증성 사이토카인 및 염증매개물질의 발현이 증가됨이 증명되었다.⁶⁻⁹ 따라서 기존의 인공누액과 같이 단순히 윤활작용을 도와주는 소극적 치료에서 항염증치료가 추가로 사용하여 누액 분비를 촉진하는 적극적 치료로 경향이 변화하고 있다. 건성안의 치료에서 항염증 작용을 가지는 약제로는 0.05% 사이클로

스포린 A 점안액과 스테로이드 제제가 사용되고 있다. 0.05% 사이클로스포린 A 점안액은 결막 내 T 림파구의 수를 감소시키고 염증성 사이토카인 생성을 억제함으로써 안구표면의 염증반응을 조절하고 결막 배상세포의 수를 증가시켜 눈물의 생성을 촉진한다고 알려졌다.¹⁰⁻¹² 그러나 0.05% 사이클로스포린 A 점안액은 일정기간 이상 사용하여야 효과가 나타나며 초기에 증상개선 효과가 적어 환자들의 순응도가 떨어지는 경우가 있다. 따라서 중증이상의 건성안에서는 치료 시작 초기에 스테로이드 점안액을 병용 치료하여 즉각적인 증상 개선 효과를 거둬으로써 환자들의 순응도를 높이는 장점을 가진다.¹³⁻¹⁵ 그러나 스테로이드 점안액은 일부 환자에서 안압을 상승시키거나, 백내장이 발생하는 부작용이 나타날 수 있고 또한, 기존의 스테로이드 점안액은 방부제가 함유되어 이 방부제에 의해 안구표면의 불안정성이 증가되는 단점으로 인해 장기적인 치료가 필요한 건성안에 사용하기에 부적합한 점이 많았다.^{16,17}

무방부제성 플루오로메토론(unpreserved fluorometholone, FML) 0.1% 점안액(Fumeron eye drops 0.6 ml[®], Hanlim Pharm. Co., Korea)은 방부제를 포함하지 않은 1회용 안약으로 방부제에 의한 안구표면에 대한 독성이 없는 장점이 있고, 프레드니솔론계열의 스테로이드제제에 비해 안압의 상승이나 백내장과 같은 부작용이 상대적으로 적은 장점이 있어서 건성안의 치료에 중장기 치료에 적합 할 것으로 기대된다.

■ 접수 일: 2012년 4월 20일 ■ 심사통과일: 2012년 9월 25일
■ 게재허가일: 2013년 1월 21일

■ 책임저자: 김 홍 균

대구광역시 중구 동덕로 130
경북대학교병원 안과
Tel: 053-420-5801, Fax: 053-426-6552
E-mail: okeye@knu.ac.kr

* 이 논문은 2010학년도 경북대학교 신임교수정착연구비에 의하여 연구되었음.

본 임상 연구에서는 만성 안구표면 염증이 동반된 건성 안 환자를 대상으로 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액의 임상적 효과와 안전성을 기존의 방부제가 포함된 스테로이드 안약과 비교 분석하고자 한다.

대상과 방법

2010년 1월부터 2011년 1월까지 본원 및 제일안과병원을 내원한 18세 이상의 안 표면의 불편감을 호소하거나 각결막에 미란을 동반하는 안구표면 염증이 확인된 건성안 환자 중 총 106명 106안을 대상으로 무작위, 전향적 임상 시험을 시행하였다.

본 임상 시험은 본원 임상시험심사위원회와 윤리위원회의 심사를 통과하였으며, 각 환자들은 모두 자발적인 의사 하에 임상 시험 계획에 대한 충분한 설명을 듣고 이해한 후 동의서를 작성하였다.

18세 이상 환자 중 최소 7일 이내에 콘택트렌즈를 24시간 이상 착용한 환자, 안구표면 알레르기가 현성으로 존재하는 경우, 최근 1개월 이내에 테트라사이클린, 독시사이클린 등의 항생제를 복용한 경우, 최근 30일 이내에 스테로이드 안약을 점안한 경우, 스티븐스-존슨증후군, 화학화상, 눈유사물집중(ocular pemphigoid), hypovitaminosis A 등의 증세가 있었던 경우, 안구 표면에 영향을 줄 수 있는 모든 활동적인 안과적 질환, 임신 중이거나 임신을 계획중인 여성 혹은 수유중인 여성, 3개월 이상 경과 관찰할 수 없는 경우는 제외하였다.

만성 안구표면 염증이 있는 건성안 환자를 경증 혹은 중

등도 및 중증으로 나누고, 두 가지의 임상 연구를 시행하였다. 건성안의 중증도 분류는 2007년 International Dry eye workshop (DEWS)에서 제시한 중증도 체계¹⁸에 따라 level I은 경증, level II는 중등도, level III은 중증 건성안으로 하였다. DEWS 체계의 level IV와 같이 매우 심한 건성안은 본 연구의 대상에서 제외하였다.

시험 1은 경증 혹은 중등도의 건성안 증세를 가진 환자 58명 58안을 대상으로 임상시험에 대한 동의서를 취득한 후 세 개의 군으로 무작위 배정을 실시하였다. 대조군(Group I)에는 무방부제성 히알루론산 인공누액(Hyalain Mini 0.1%®, Santen Inc., Japan), 0.05% 사이클로스포린 A 점안액(Restasis®, Allergan Inc., USA)을 사용하였다. 무방부제성 스테로이드 점안군(Group II)에는 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액과 무방부제성 히알루론산 인공누액, 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 사용하였다. 방부제 함유 스테로이드 점안군(Group III)에는 0.02% Benzalkonium chloride (BAK)가 함유된 0.1% 플루오로메토론 점안액(Fumeron eye drops 0.1%®, Hanlim Pharm. Co., Korea)과 무방부제성 히알루론산 인공누액, 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 4주간 점안하도록 한다. 이때 스테로이드 점안액은 첫 2주간 4회, 3주째는 2회, 4주째는 1회로 감량하여 사용한다. 연구 시작 전, 연구 시작 후 2주, 4주 후에 안구표면 염증반응 개선효과를 주관적인 지표(Ocular Surface Disease Index, OSDI)와 객관적인 지표로서 눈물막 파괴시간(Tear film Break-up time, TF-BUT), 각결막표면형광염색검사(Oxford stain score, OSS), 눈물 오스몰 농도(Tear osmolarity, Tosm)로 나누어 검사하고 모든 군에서 무방부제

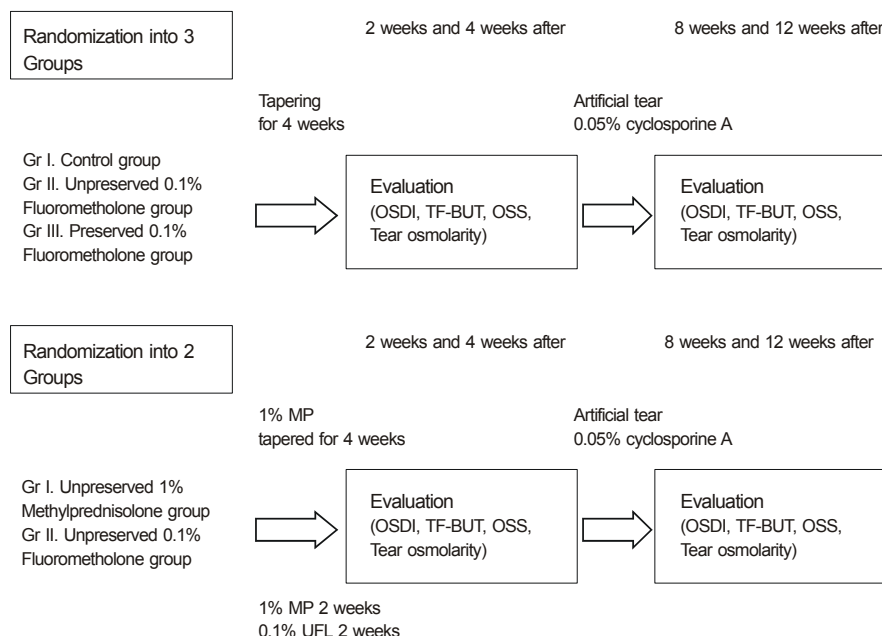


Figure 1. Trial 1 study flow chart. OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score.

Figure 2. Trial 2 study flow chart. UFL = unpreserved 0.1% Fluorometholone; MP = Methylprednisolone; OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score.

성 히알루론산 인공누액과 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 유지하고 8주 및 12주에 다시 주관적인 지표 및 객관적인 지표를 검사하여 각 군간의 임상적 효과를 비교하여 보았다(Fig. 1).

시험 2에서는 중등도의 이상의 건성안 증세를 가진 환자 48명 48안을 대상으로 임상시험에 대한 동의서를 취득한 후 두 군으로 무작위 배정을 실시하였다. 대조군(Group I)에는 무방부제성 1% Methylprednisolone (MP) 점안액, 무방부제성 히알루론산 인공누액, 0.05% 사이클로스포린 A 점안액을 4주간 점안한다. 무방부제성 1% MP는 첫 2주간 4회, 3주째는 2회, 4주째는 1회로 감량하여 사용한다. 실험군(Group II)은 무방부제성 히알루론산 인공누액,

0.05% 사이클로스포린 A 점안액 및 무방부제성 1% MP를 2주간 4회씩 점안하고, 나머지 2주간은 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액으로 바꾸어 3주째는 4회, 4주째는 2회로 감량하여 점안한다. 시험 1과 마찬가지로 연구 시작 전, 연구 시작 후 2주, 4주, 8주 및 12주째 OSDI, Tosm, TF-BUT, OSS를 검사하여 비교하도록 하였다(Fig. 2).

눈물 오스몰 농도는 환자의 하측 결막낭에서 자극을 최소화하여 Tear Lab Osmolarity System (TearLab system, TearLab Corp., USA)을 이용하여 1회 측정하였다. 통계분석은 SPSS V.18.0로 성별은 Fisher's exact test를 시행하였고, 세 군 간의 안구표면염증지표 비교를 위해 ANOVA분석 후 p -value가 0.05 미만인 경우를 세 군 간의 차이가 통

Table 1. Clinical characteristics and tear film and ocular surface parameters of the patients

Group	Trial 1			p -value	Trial 2		
	Group 1 (n = 19)	Group 2 (n = 25)	Group 3 (n = 14)		Group 1 (n = 22)	Group 2 (n = 26)	p -value
Age (mean \pm SD, year)	50.0 \pm 8.23	51.66 \pm 8.38	51.1 \pm 2.95	0.752 [†]	50.0 \pm 9.32	48.0 \pm 10.42	0.604 [‡]
Sex, n				0.075 [*]			0.516 [*]
Male	2	3	0		2	4	
Female	17	23	14		20	22	
OSDI (mean \pm SD)	53.21 \pm 19.21	51.71 \pm 19.76	54.15 \pm 18.87	0.926 [†]	60.15 \pm 28.07	59.15 \pm 19.27	0.605 [‡]
TF-BUT (mean \pm SD, sec)	2.82 \pm 1.24	2.72 \pm 0.84	2.86 \pm 1.51	0.927 [†]	2.65 \pm 1.38	2.44 \pm 1.42	0.504 [‡]
OSS (mean \pm SD, score)	3.93 \pm 1.38	3.64 \pm 1.68	3.86 \pm 1.56	0.838 [†]	5.55 \pm 3.25	5.6 \pm 2.53	0.836 [‡]
Tosm (mean \pm SD, mosm)	310.64 \pm 14.49	310.83 \pm 15.11	315.71 \pm 29.28	0.414 [†]	322.57 \pm 13.29	319.62 \pm 16.97	0.392 [‡]

OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score; Tosm = tear osmolarity; SD = standard deviation.

^{*}By Fisher's exact test; [†]By ANOVA test; [‡]By Two-sample t test.

Table 2. Changes in the tear film and ocular surface parameters in Trial 1

	Group I	Group II	Group III	p -value
OSDI (mean \pm SD)				
2 weeks	48.42 \pm 19.57	36.69 \pm 13.14	36.23 \pm 18.28	0.056
4 weeks	40.09 \pm 14.23	32.59 \pm 15.22	43.36 \pm 11.87	0.058
8 weeks	40.53 \pm 17.21	31.53 \pm 11.30	41.37 \pm 14.45	0.059
12 weeks	38.54 \pm 16.06	30.23 \pm 13.52	41.64 \pm 16.90	0.058
TF-BUT (mean \pm SD, sec)				
2 weeks	3.17 \pm 0.88	3.91 \pm 1.31	3.93 \pm 1.21	0.104
4 weeks	3.69 \pm 1.45	4.09 \pm 1.60	3.85 \pm 1.10	0.689
8 weeks	4.06 \pm 1.39	4.26 \pm 1.41	4.00 \pm 1.04	0.829
12 weeks	4.00 \pm 1.41	4.21 \pm 1.44	3.92 \pm 1.07	0.816
OSS (mean \pm SD, score)				
2 weeks	3.25 \pm 1.73	1.84 \pm 0.62	2.71 \pm 0.47	<0.001 ^{*,†}
4 weeks	3.34 \pm 1.54	1.76 \pm 0.83	2.86 \pm 1.10	<0.001 ^{*,†}
8 weeks	3.07 \pm 1.49	1.60 \pm 1.00	2.43 \pm 1.28	0.002 [*]
12 weeks	2.79 \pm 1.31	1.76 \pm 1.10	2.29 \pm 0.91	0.026 [*]
Tosm (mean \pm SD, mosm)				
4 weeks	306 \pm 14.40	295.2 \pm 19.11	306.67 \pm 12.70	0.382
8 weeks	299.6 \pm 14.36	288.33 \pm 7.64	306.75 \pm 15.22	0.254
12 weeks	294.0 \pm 10.98	283.33 \pm 5.77	301.50 \pm 6.36	0.108

OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score; Tosm = tear osmolarity; SD = standard deviation.

^{*}Significant ($p < 0.05$) difference between control group and UFL group; [†]Significant difference between UFL group and PFL group.

계학적 의의가 있는 것으로 정의하였으며 사후 분석을 위해 Bonferroni correction을 시행하였다. 두 군간의 지표 분석은 two-sample *t* test를 시행하였다.

결 과

시험 1에서 Group I이 19안, Group II가 25안, Group III가 14안 포함되었다. 세 군 모두 여성의 비율이 남성에게 많았으나, 각 군간 성비의 차이는 없었다. 각군간에 비교한 연령 또한 통계적인 차이가 없었다. 초진 당시 주관적 증상과 객관적인 지표인 OSDI, TF-BUT, OSS, Tosm는 모두 각군간에 통계적인 차이가 없었다(Table 1).

점안약을 사용 후 비교한 지표에서 OSDI는 Group II에서 가장 많이 감소하는 경향을 보이고 있지만, 통계적인 차이는 보이지는 않았다($p > 0.05$). TF-BUT와 Tosm은 각 경과관찰 기간 중에 호전되는 경향을 보이지만 세 군간의

유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 각결막미란정도를 나타내는 지표인 OSS는 Group I에 비교하여 Group II에서는 2주, 4주, 8주, 12주의 모든 추적관찰기간 동안 통계적으로 유의하게 낮은 각결막미란정도가 측정되었다($p < 0.05$). 또한 스테로이드를 사용한 두 군간에 비교하였을 때, 2주째와 4주째에 Group II가 Group III에 비해 통계적으로 유의하게 많이 호전되는 결과를 보였다($p < 0.05$) (Table 2). 그러나

Table 3. Abnormal response to eyedrops

	UFL	PFL
FB sensation	1	1
Stinging/Burning sensation	1	1
Pain/Discomfort	0	3
Tearing	0	0
Itching	0	0
	8% (2/22)	35.7% (5/14)

FB = foreign body; UFL = unpreserved 0.1% fluorometholone; PFL = preserved 0.1% fluorometholone.

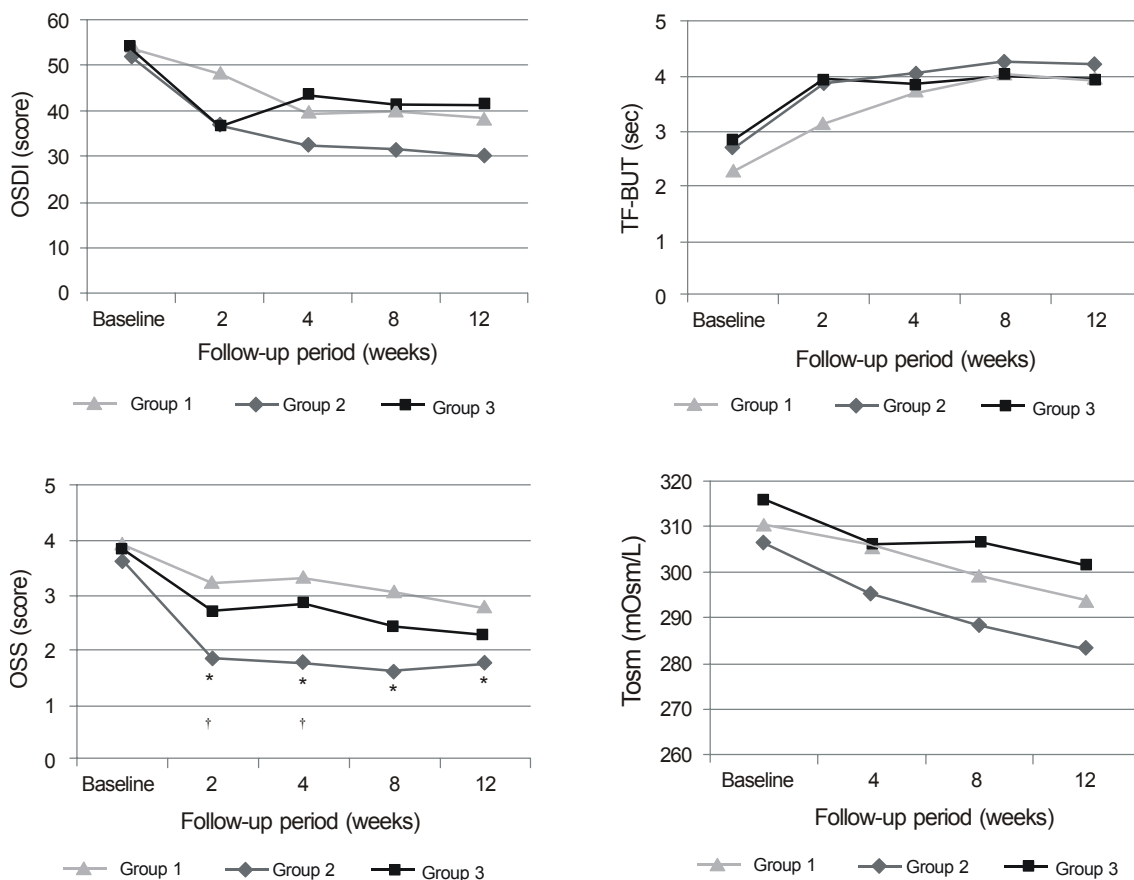


Figure 3. Changes in the tear film and ocular surface parameters in Trial 1. OSS scores of Group II are lower than other groups at 2 weeks and 4 weeks ($p < 0.05$). The other parameters were not significant between the 3 groups. Pairwise comparison p-values are represented by * significant ($p < 0.05$) difference between control group and UFL group; † significant difference between UFL group and PFL group. UFL = unpreserved 0.1% fluorometholone; PFL = preserved 0.1% fluorometholone; OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score; Tosm = tear osmolarity.

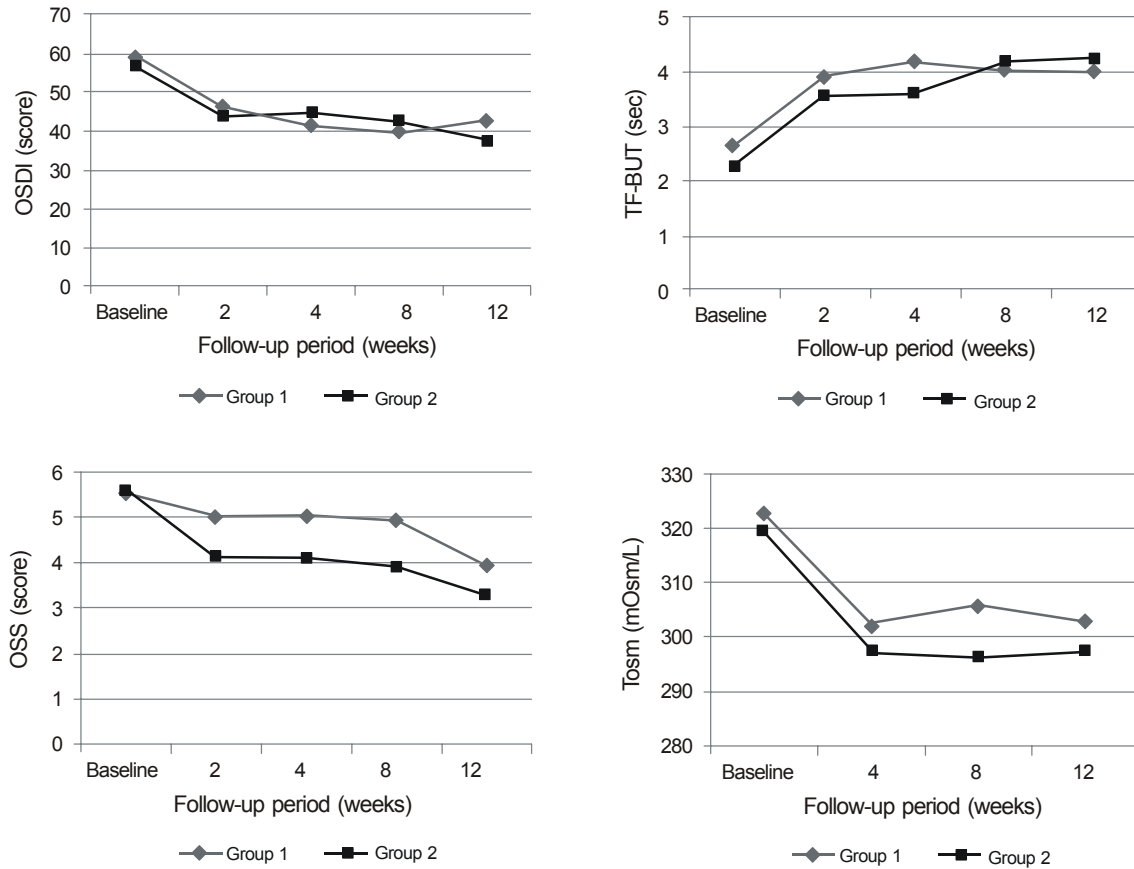


Figure 4. Changes in the tear film and ocular surface parameters in Trial 2. There were no significant differences in all parameters between the 2 groups. UFL = unpreserved 0.1% fluorometholone; MP = methylprednisolone; OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score; Tosm = tear osmolarity.

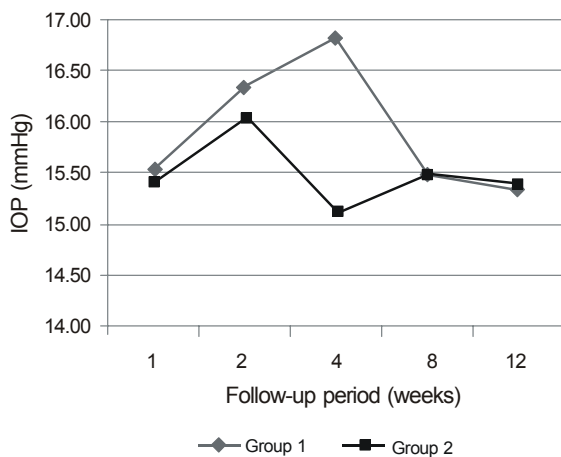


Figure 5. Changes in the intraocular pressure in Trial 2. Group 1 showed higher mean IOP at 4 weeks than group 2. But the value was not statistically significant ($p = 0.077$). UFL = unpreserved 0.1% fluorometholone; MP = methylprednisolone; IOP = intraocular pressure.

보이는 경우가 Group II은 2안(8%)이 보인 반면, Group III은 5안(35.7%)에서 나타났다(Table 3).

시험 2에는 Group I은 22안, Group II은 26안이 포함되었다. 두 군 모두 여성의 비율이 높았으나, 각 군간 성비와 연령의 통계적 차이는 없었다. 두 군간의 치료 전 모든 검사지표(OSDI, TF-BUT, OSS, Tosm)는 양 군간의 차이를 보이지 않았다(Table 1). 점안액을 사용하기 시작한 이후 모든 추적관찰 기간 동안 측정된 모든 검사지표에서 양군 모두 호전되는 양상을 보이지만, 두 군간의 통계적인 차이는 보이지 않았다(Fig. 4) (Table 4). 두 군간의 안압을 비교해 보았을 때 4주째 안압이 Group I에서 Group II에 비해 높은 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.077$) (Fig. 5). 그리고 Group I에서는 4주째 5 mmHg 이상의 안압 상승이 3안(13.6%)에서 나타났으나 Group II에서는 안압 상승은 관찰되지 않았다.

고 찰

플루오로메토론을 중단한 4주 이후에는 양군간 통계적인 차이는 보이지 않았다(Fig. 3). 점안액 사용 후 이상 반응을

2007년 International Dry eye workshop (DEWS)에서

Table 4. Changes in the tear film and ocular surface parameters in Trial 2

	Group I	Group II	p-value
OSDI (mean \pm SD)			
2 weeks	45.99 \pm 21.63	43.82 \pm 23.22	0.761
4 weeks	41.41 \pm 20.59	44.79 \pm 20.27	0.578
8 weeks	39.71 \pm 21.71	42.48 \pm 19.67	0.713
12 weeks	42.86 \pm 21.51	37.36 \pm 17.29	0.406
TF-BUT (mean \pm SD, sec)			
2 weeks	3.90 \pm 2.17	3.56 \pm 1.72	0.594
4 weeks	4.15 \pm 1.93	3.59 \pm 1.97	0.401
8 weeks	4.00 \pm 1.72	4.17 \pm 2.12	0.814
12 weeks	4.00 \pm 1.46	4.30 \pm 2.36	0.691
OSS (mean \pm SD, score)			
2 weeks	5.00 \pm 2.92	5.05 \pm 2.16	0.334
4 weeks	5.05 \pm 2.16	4.12 \pm 2.12	0.208
8 weeks	4.94 \pm 3.34	3.91 \pm 3.60	0.446
12 weeks	3.93 \pm 2.12	3.30 \pm 3.27	0.561
Tosm (mean \pm SD, mosm)			
4 weeks	302.18 \pm 18.93	296.25 \pm 16.49	0.431
8 weeks	305.89 \pm 16.20	296.55 \pm 12.18	0.158
12 weeks	302.89 \pm 12.22	297.5 \pm 12.40	0.354

OSDI = ocular surface disease index; TF-BUT = tear film break-up time; OSS = oxford stain score; Tosm = tear osmolarity; SD = standard deviation.

건성안은 복합적인 요인에 의해 발생하는 눈물 및 안구표면의 질환으로 안구 불편감과 시력 장애의 증상을 유발하고 눈물막의 불안정성을 야기하여 안구표면에 손상으로 일으키는 질환으로 눈물막의 오스몰농도 증가와 안구표면염증을 동반한다고 정의하였다.¹⁹⁾

건성안은 안과에서 가장 빈번하게 만날 수 있는 질환으로 국내에서 시행한 1,978명의 안과전문의를 대상으로 한 역학연구에서도 안과를 찾는 외래 환자들 중 건성안을 호소하는 환자가 20-30%로 가장 많은 빈도를 보였다고 보고한 바 있다.²⁰⁾ 이렇게 빈번한 건성안은 많은 연구에서 병리학적으로 면역학적 기전과 염증 물질이 관여함이 보고되었다. 결막상피와 눈물샘에서 Interleukin-1 β , Interleukin-2, Tumor necrosis factor- α , Interferon- γ (IFN- γ) 등의 염증성 사이토카인의 증가와 더불어 면역활성표지자인 Human leukocyte antigen DR (HLA-DR)과 Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)이 증가되는 것으로 밝혀졌다.⁶⁻⁹⁾

이러한 병인에 대한 이해를 바탕으로 치료적 접근도 단순한 수성층 눈물을 보충하던 단계에서 만성 염증을 조절하는 항염증치료가 도입되었다. DEWS에서 제시한 치료 가이드라인뿐만 아니라 최근 연구되고 있는 한국형 건성안 치료 가이드라인에서도 0.05% 사이클로스포린 A 점안액이나 스테로이드 제제 같은 항염증치료가 병용될 것을 권고하고 있다. 사이클로스포린 A 점안액은 일정기간 이상 사용하여야 효과가 나타나 환자 순응도가 떨어지는 경우

가 있어 중증 건성안에서는 스테로이드 제제가 환자 순응도를 높이는 장점이 있다. 하지만 기존의 스테로이드 안약은 Benzalkonium Chloride (BAK) 방부제가 통상적으로 0.01%에서 0.05%까지 첨가되어 있다. 방부제는 안약이 미생물로 오염되는 것을 막는 역할을 하지만, 과산화수소로 분해 되어 각막, 결막의 상피에 손상 및 염증을 유발시킬 수 있고, 각결막에 축적되어 지속적인 부작용을 일으킬 수 있다.²¹⁻²⁴⁾ Pisella et al²⁵⁾은 0.02% BAK가 포함된 0.005% Latanoprost군과, 0.02% BAK가 포함된 0.5% Timolol군, 방부제가 포함되지 않은 0.5% Timolol군의 독성을 비교하였다. 방부제가 포함된 Latanoprost군과 Timolol군에서는 세포사멸을 유발하는 독성을 보인 반면, 방부제가 포함되지 않은 Timolol군에서는 그러한 결과가 나타나지 않았다. Pisella et al²⁵⁾은 그러한 결과를 일으키는 원인을 염증 유발 물질의 발현으로 설명하였는데, 방부제가 포함된 군에서 방부제가 포함되지 않은 군에 비해 HLA-DR과 ICAM-1이 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다. de Jong et al²⁶⁾은 BAK가 포함된 Timolol을 2주간 사용한 후 BAK가 포함되지 않은 Timolol을 사용하고 두 군간의 각막 자가형광을 비교하였다. 각막 자가형광은 BAK가 포함되지 않은 Timolol을 사용한 후 유의하게 증가되었다. 각막 자가형광은 각막의 metabolism을 나타내는 것으로 이것의 상승은 각막 치유 능력과도 연관이 있다. 또한 Lee and Ryu²⁴⁾와 De Saint Jean et al²⁷⁾의 실험실 연구에서는 BAK가 농도에 비례해서 각결막 독성을 보였다.

많은 연구들에서 BAK의 독성과 그로 인한 각막과 결막의 손상과 염증을 보이고 Tear film에도 영향을 미침을 보여주었다. 장기간 사용해야 되는 녹내장 약물에서도 BAK에 의한 부작용을 줄이기 위해 노력하고 있을 뿐 아니라 자주 점안해야 하는 인공눈물의 경우 방부제가 첨가되지 않은 인공눈물 또한 상품화되어 점차 사용영역을 넓히고 있다.¹⁹ 본 연구에서는 건성안 치료제로 사용되는 스테로이드제제의 방부제 함유 유무에 따른 임상 효과 및 안전성을 비교해 보았다. 시험 1에서 대조군과 무방부제성 플루오로메토론 0.1%군, 그리고 방부제 함유 플루오로메토론 0.1%군을 비교 분석하였다. 안구표면 염증지표 중 객관적 지표를 나타내는 TF-BUT 및 Tosm에서는 큰 차이를 보이지 않았으나, OSS에서는 다중 비교 분석에서 모든 추적관찰 시점에서 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 군이 대조군에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였고, 무방부제성 플루오로메토론 0.1%와 방부제 함유 플루오로메토론 0.1%를 비교하였을 때에도 스테로이드를 사용하는 2, 4주째에는 두 군간의 유의한 차이를 보였다. 각결막미란은 진단과 예후에 가장 영향을 주는 중요한 지표이며, 이는 안구표면의 염증을 나타내는 직간접적인 소견이라 할 수 있다. 뿐만 아니라 각결막미란은 임상에서도 건성안의 치료효과를 판단하는데 중요한 기준이 된다. 본 임상연구에서와 같은 결과는 플루오로메토론 0.1%의 치료효과가 없었다기 보다는 BAK의 독성에 의한 것으로 생각한다. 건성안은 병리 기전에서 볼 수 있듯이 염증성 매개물질인 사이토카인 뿐 아니라 면역활성표지자 또한 증가되어있으며, 이러한 염증성 매개물질을 감소시키기 위해 스테로이드가 건성안의 치료제로 사용한다. 하지만 스테로이드 안약에 함유된 BAK는 면역활성표지자를 증가시켜 염증을 오히려 조장하기 때문에 스테로이드의 효과가 감소될 수가 있다.²⁵

그뿐만 아니라 본 임상시험에서 살피본 바와 같이 점안액 사용 후 발생하는 이상반응에서도 방부제 함유군에서 좀 더 높은 빈도를 보였다. Jaenen et al²⁸의 연구에서도 방부제가 함유된 녹내장 약물을 사용하는 환자군에서 통증, 이물감, 가려움 등을 많이 호소한다고 보고하였다. 건성안의 중요 치료 중 하나인 인공 눈물이 최근에 방부제를 함유하지 않은 상품으로 대체 되었는데 스테로이드 점안액 또한 방부제의 각결막 부작용을 최소화하기 위해 무방부제성 점안액으로 대체 사용하는 것을 고려해볼 수 있겠다.

Methylpredisolone은 방부제 없이 수성으로 준비할 수 있어 방부제의 독성을 줄이면서도 안구표면 염증에 효과적이어서 중증 건성안 환자에서 점안액으로 사용된다. 하지만 안압 상승이나 백내장 등의 합병증이 다른 스테로이드에 비해 많다. Marsh and Pflugfelder²⁹은 쇼그렌후군에서 발생

하는 건성각결막염 환자 21명에서 무방부제성 1% methylpredisolone 효과에 대해 보고하였는데, 무방부제성 1% methylpredisolone은 중증의 건성각결막염 환자에서 증상 뿐 아니라 각결막미란정도에서도 분명한 효과를 보였다. 하지만 1명의 환자군에서는 2주간의 사용 후 안압상승의 부작용으로 인해 낮은 역가의 스테로이드로 교체사용하였다. 플루오로메토론은 역가는 낮으나, 친수성의 성질을 가지고 있어 투여시 각막상피에 잘 축적되어 각막 염증에서는 1% predisolone과 상응하는 치료효과를 보인다. 또한 Lower-risk ketone corticosteroids로 분류되어 합병증도 적은 장점이 있다.³⁰ 본 연구에서는 무방부제성 1% Methylpredisolone 단독군과 무방부제성 1% Methylpredisolone을 2주간 사용하고 플루오로메토론 0.1% 점안액을 2주간 교체 사용한 후의 안구 표면 염증 지표 및 안압 상승 정도를 비교해보았다. 두 군 간에는 안구표면 염증지표 개선 효과는 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 단독군에서는 22안 중에 3안(13.6%)에서 안압상승의 부작용이 나타났으나 교체군에서는 안압상승등의 부작용이 나타나지 않았다. 통계학적 의미를 보이지는 않으나 단독군보다는 안압상승의 빈도가 교체군에서는 낮은 경향을 보였다.

중증의 건성안 환자에서 무방부제성 1% methylpredisolone 2주간 사용 후 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액으로 교체 사용 시 안구표면 염증 지표도 개선시킬 수 있을 뿐 아니라, 안압상승 등의 부작용을 줄일 수 있어 중증 이상의 건성안 환자의 치료에서 효과적이고 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 대상수가 적다는 점과 임상 호전의 지표를 안표면 증상의 개선 여부위주로 이루어져 있어 압흔세포진단법, 조직검사 등을 통한 술잔세포의 밀도나, 염증성 사이토카인 및 염증매개물질의 감소를 확인하지 못한 단점이 있다. 그 외에도 본 연구에서는 Tear Lab Osmolarity System을 이용하여 눈물 오스몰 농도를 측정하여 비교해 보았지만 세 군간에는 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과가 플루오로메토론 0.1%가 눈물 오스몰 농도에 영향을 미치지 못한다는 것을 보인다고 보다는 Tear Lab Osmolarity system의 재현성의 문제도 생각해 볼 수 있다. Khanal and Millar³¹은 Tear Lab의 측정 오차가 35 mosm/L라고 보고하였다. 이러한 오차를 극복하기 위해서는 좀더 많은 대상자에 대해 추후 임상연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 본 임상시험에서 살피본 바와 같이 무방부제성 플루오로메토론 0.1% 점안액은 기존의 스테로이드제제의 치료적 효과를 가지고 있으면서도 방부제에 의한 부작용이 없으므로 만성적인 안구표면 염증이 동반된 건성안에서 효과적이고 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Brewitt H, Sistani F. Dry eye disease: the scale of the problem. *Surv Ophthalmol* 2001;45:199-202.
- 2) Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
- 3) Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9.
- 4) Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
- 5) Dana M, Hamrah P. Role of immunity and inflammation in corneal and ocular surface disease associated with dry eye. *Adv Exp Med Biol* 2002;506:729-38.
- 6) Barton K, Monroy DC, Nava A, Pflugfelder SC. Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. *Ophthalmology* 1997;104:1868-74.
- 7) Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201-11.
- 8) Tishler M, Yaron I, Geyer O, et al. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327-9.
- 9) Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26:431-7.
- 10) 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.
- 11) Power WJ, Mullaney P, Farrell M, Collum LM. Effect of topical cyclosporin A on conjunctival T cells in patients with secondary Sjögren's syndrome. *Cornea* 1993;12:507-11.
- 12) Borel JF, Baumann G, Chapman I, et al. In vivo Pharmacological effects of ciclosporin and some analogues. *Adv Pharmacol* 1996;35:115-246.
- 13) Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6.
- 14) Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical non-preserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:78-82.
- 15) Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602.
- 16) Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:308-13.
- 17) Burstein NL. Corneal cytotoxicity of topically applied drugs, vehicles and preservatives. *Surv Ophthalmol* 1980;25:15-30.
- 18) Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26:284-9.
- 19) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 20) Kim WJ, Kim HS, Kim MS. Current trends in the recognition and treatment of dry eye: a survey of ophthalmologists. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1614-22.
- 21) Lee JS, Jung DY, Oum BS, Kim CD. Cytotoxicity of benzalkonium chloride on the corneal epithelial cell of rabbit. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:1326-33.
- 22) Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:415-24.
- 23) Epstein SP, Ahdoot M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:113-9.
- 24) Lee JK, Ryu YH. The effect of antiglaucoma medication on cultured human conjunctival epithelial cells. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:1811-8.
- 25) Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-8.
- 26) de Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, et al. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:221-4.
- 27) De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:619-30.
- 28) Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-9.
- 29) Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6.
- 30) Albert DM, Miller JW, Azar DT, et al. *Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology*, 3rd ed. v. 1. Philadelphia: Elsevier, 2008:249-58.
- 31) Khanal S, Millar TJ. Barriers to clinical uptake of tear osmolarity measurements. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:341-4.

=ABSTRACT=

Efficacy and Safety of Topical Unpreserved 0.1 % Fluorometholone Ophthalmic Solution on Dry Eye Syndrome

Joon Ho Park, MD¹, Jun Hun Lee, MD¹, Young Jeung Park, MD, PhD², Hong Kyun Kim, MD, PhD¹

*Department of Ophthalmology, Kyungpook National University School of Medicine¹, Daegu, Korea
Cheil Eye Hospital², Daegu, Korea*

Purpose: To evaluate the efficacy and safety of topical unpreserved 0.1% fluorometholone (FML) ophthalmic solution in patients with dry eye syndrome.

Methods: Patients with mild to moderate dry eye syndrome were divided into the control group (Group I), topical unpreserved 0.1% FML group (Group II), and topical preserved 0.1% FML group (Group III). Intraocular pressure (IOP), Ocular Surface Disease Index (OSDI), tear film break-up time (TF-BUT), Oxford stain score (OSS), and tear osmolarity (Tosm) were evaluated at 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks (Trial 1). Patients with severe dry eye syndrome were divided into 1% methylprednisolone (MP) group (Group I) and 0.1% unpreserved FML group (Group II). Same parameters were evaluated in both groups (Trial 2).

Results: In clinical trial I, OSS scores of Group II were lower than other groups ($p < 0.05$). For severe dry eye patients in clinical trial 2, there were no significant differences in all parameters between the 2 groups.

Conclusions: Topical unpreserved 0.1% fluorometholone was shown to be an effective and relatively safe treatment in patients with dry eye syndrome.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(2):215-223

Key Words: Dry eye syndrome, Tear film parameters, Topical unpreserved 0.1% fluorometholone

Address reprint requests to **Hong Kyun Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kyungpook National University Hospital
#130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: 82-53-420-5801, Fax: 82-53-426-6552, E-mail: okeye@knu.ac.kr