

만성 안구 이식편대숙주병 환자에서 0.03% Tacrolimus 안약의 치료효과

Therapeutic Effects of 0.03% Tacrolimus Eye Drops for Chronic Ocular Graft-Versus-Host Disease

최순일 · 정소향

Soon Il Choi, MD, So Hyang Chung, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과 및 시과학교실

Department of Ophthalmology and Visual Science, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the therapeutic effects of 0.03% tacrolimus eye drops on dry eye associated with chronic ocular graft-versus-host disease (GVHD).

Methods: This study included 24 eyes of 12 patients with refractory dry eye associated with chronic ocular GVHD who were unresponsive to topical steroid and 0.05% topical cyclosporine. The topical steroid and cyclosporine were discontinued for 2 weeks before treatment and 0.03% tacrolimus eye drops were applied twice a day for 1 month. Artificial tears, ointment, and lid cleanser were used in the same manner before initiating tacrolimus treatment. Ocular staining score, tear break-up time, ocular surface disease index (OSDI), and Schirmer I test score were evaluated.

Results: Ocular staining score, tear break-up time, and OSDI improved with statistical significance ($p < 0.05$) after 28 days of treatment. Schirmer I test did not show statistical improvement after treatment.

Conclusions: The use of 0.03% tacrolimus eye drops were effective for refractory dry eye associated with chronic ocular GVHD. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(10):1505-1510

Key Words: Cyclosporine, Ocular graft-versus-host disease (GVHD), Tacrolimus

조혈모세포 이식은 혈액종양환자에게 있어 가장 중요한 치료법이나, 이식 후 이식편대숙주병이 발생할 경우 약 40-90%

에서 안구를 침범할 수 있다고 알려져 있다.¹ 만성 안구 이식편대숙주병의 발병기전은 아직까지 확실하지 않지만, 조혈모세포 이식 기증자의 항원전달세포(Antigen presenting cell, APC)와 T세포의 활성화로 인하여 눈물샘, 마이봄샘, 각막 및 결막에 걸쳐 유발되는 면역반응에 의한 것으로 보고되고 있다.² 이로 인해 눈물층의 수성층, 점액층, 및 지방층의 모든 눈물 성분이 부족하게 되어 심한 건성안이 발생하고, 때로 심각한 시력저하를 유발하기도 한다.^{3,4}

만성 이식편대숙주병의 치료로 항염증 물질인 스테로이드나 T세포 억제제인 cyclosporine, tacrolimus 등이 치료제로 개발되었다. 하지만 전신적 항염증 치료의 부작용으로 감염의 위험도 증가, 전신적 약물 독성 등이 발생하므로,⁵ 안구 이식편대숙주병에 대해서는 점안 스테로이드 제제,

■ Received: 2015. 5. 15. ■ Revised: 2015. 6. 22.

■ Accepted: 2015. 9. 4.

■ Address reprint requests to So Hyang Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405
E-mail: chungsh@catholic.ac.kr

* Supported by a grant of Ministry of Science, ICT and Future Planning, Korea and National research foundation of Korea (2014R1A1A3052852).

* This study was presented as a narration at the 110th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2013.

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

점안 cyclosporine 제제, 자가혈청 점안액 등을 사용하여 치료효과를 얻었음이 여러 연구에서 보고되었다.⁵⁻⁷

점안 스테로이드 제제는 안구 이식편대숙주병 환자에서 심한 염증이 동반되었을 때 주 치료제로 사용되고 있다.^{8,9} 하지만 장기간 사용 시 안압 상승과 백내장의 합병, 감염^{10,11} 등이 문제가 되어 부작용을 줄이고 효과를 발휘할 수 있도록 이식편대숙주병의 발병에 중요한 역할을 하는 T세포를 불활성화시킬 수 있는 cyclosporine과 tacrolimus의 사용이 대두되었다.

Cyclosporine과 tacrolimus는 세포질에 존재하는 수용체인 cyclophilin, FK506-binding protein (FKBP)에 각각 결합하여 T세포의 활성화에 중요한 calcineurin을 불활성화시켜 Interleukin (IL)-2, interferon (IFN)- γ 및 tumor necrosis factor (TNF)- α 등의 전 염증성 사이토카인의 전사를 방해함으로써 장기이식이나 자가면역 질환에서 염증을 억제한다.¹²⁻¹⁵ Tacrolimus는 토양에 존재하는 곰팡이인 *Streptomyces tsukubaensis*에 의한 발효배지에서 추출한 macrolide 계열의 항생물질로 FK506이라고도 불린다. FKBP에 대한 결합친화성이 높아 생체 외에서 cyclosporine보다 역가가 50-100배 정도 강력하다고 보고되고 있다.^{16,17} 따라서 cyclosporine의 효과가 떨어지거나 부작용이 있을 때 치료제로 사용할 수 있고 현재 안과 영역에서는 각막이식환자, 아토피성 각결막염, 스티븐스 존슨 증후군, 안구 반흔성 천포창, 공막염 등 불응성 안 염증 질환들에 있어서 그 효능이 입증된 바 있다.^{18,19}

현재 tacrolimus를 안과적 용도로 사용할 수 있도록 허가된 바는 없지만 피부과 용도로 개발된 tacrolimus ointment (Protopic[®] 0.03%, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)를 사용하여 만성 안구 이식편대숙주병에서 효과와 안정성이 국내외에서 보고되었다.^{20,21} 하지만 tacrolimus 연고제제는 점성이 적고 잘 부스러지는 형태로 안구에 점안하기가 쉽지 않고 눈물막 안정성에 적합하지 않은 단점이 있다.²² 이러한 단점을 극복하기 위하여 국외에서 Prograf[®] 주사제를 희석하여 조제한 0.03% tacrolimus 안약의 형태로 임상에서 사용한 결과가 2건 보고된 바 있으나,^{23,24} 아직 국내 환자를 대상으로는 연구된 바가 없다.

본 연구에서는 단일기관에서 기존의 치료로 호전되지 않는 불응성 만성 안구 이식편대숙주병 건성안 환자에서 0.03% tacrolimus 조제 안약의 치료효과에 대해서 알아보고자 한다.

대상과 방법

만성 안구 이식편대숙주병으로 건성안이 동반된 총 12명의 24안 중 0.03% tacrolimus 안약 치료를 받은 환자를 대

상으로 후향적으로 분석하였다. 환자들은 점안 스테로이드 제(조제 1% methylprednisolone 안약을 3주일 동안 일주일 간격으로 하루 4회, 하루 3회 및 하루 2회로 줄이고 그 후 0.1% fluometholone 안약을 하루 2회 사용) 및 점안 cyclosporine제(Restasis[®]; 0.05% cyclosporine, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 하루 2회를 3개월 이상 사용해도 건성안 증상과 징후가 호전되지 않은 환자들을 대상으로 이 두 가지 안약을 2주 동안 중단하고 0.3% hyaluronic acid (Hyalain[®] mini 0.3%, Santen, Osaka, Japan), 눈물 연고(Liposic[®], Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA) 및 안검 세척제(Blephasol[®], Samil, Seoul, Korea)는 사용하게 한 뒤 0.03% tacrolimus 안약을 하루에 2회씩 한 달간 점안하였다. 0.03% tacrolimus 안약은 Prograf[®] 주사제(Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan)를 평형염액(Balanced Salt Solution, BSS)을 이용하여 조제하였으며, 0.3% Hyaluronic acid, 눈물 연고 및 안검 세척제는 점안 2주 전 용법과 동일하게 사용하였다. 모든 환자들은 0.03% tacrolimus 안약 치료 시작 당시 다른 장기의 이식편대숙주병 때문에 전신면역억제제를 사용하고 있었으며, 치료 시작 전부터 1달간의 임상경과 관찰 기간 동안 전신면역억제제의 용량을 그대로 사용하였다. 6개월 이내 안과적 수술병력이나 외상의 병력이 있는 경우, 6개월 이내 누점폐쇄술을 시행한 경우, 3개월 이내 치료용 콘택트렌즈를 사용한 경우, 안검 및 눈꺼풀의 구조적 이상이 있는 경우, 녹내장 안약을 사용하는 경우, 0.03% tacrolimus 안약 점안 치료 시작 3개월 내 안구의 감염으로 인해 항생제 안약을 사용한 경우 및 기타 건성안에 영향을 미칠 수 있는 전신질환이나 경구약물을 복용하고 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

점안 전날(D0), 점안 후 2주(D14)와 4주째(D28)에 안표면 염색검사(Ocular surface staining scores by Oxford Scheme), 눈물막 파괴검사(tear film break up time, TBUT)와 쉬르머 I 검사(Schirmer I test) 및 안구표면질환지수(Ocular surface disease index, OSDI)를 분석하였다.

안구표면 염색검사는 Oxford Scheme 6-point scale을 사용해서 평가하였다.²⁵ 눈물막 파괴검사는 생리식염수 한 방울을 문힌 형광검사지(Haag-Streit, Koeniz, Switzerland)를 하결막낭에 접촉시켜 피검자가 눈을 깜박이게 한 후 눈물막 층에서 형광색소 염색의 결손이 될 때까지의 시간을 초 단위로 3번 측정 후 평균값을 계산하였다. 쉬르머 I 검사는 기본 눈물 분비량을 측정하기 위해 점안마취제를 사용하지 않고 쉬르머 검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)의 한쪽 끝을 접은 후 하안검을 잡아당겨서 하안검 외측 1/3 부분에 검사지의 접은 부분이 결막낭 내로 들어가게 한 후 5분 후에 제거하여 쉬르머 검사지의 젖은 부분의 길이를

mm 단위로 측정하였다. 안구표면질환지수는 안구 증상(Ocular symptoms) 관련 항목 3가지, 시기능(Vision-related function) 관련 항목 6가지 및 환경 자극(Environmental triggers) 관련 항목 3가지에 대하여 각 항목당 0점에서 4점으로 하여 합산한 점수를 답변한 질문 수로 나누어 계산하였다.²⁶ 통계학적 분석을 위해서는 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 치료 전후 군 간의 비교를 위해 Wilcoxon signed rank test를 시행하였으며, p 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의한 값으로 간주하였다.

결 과

연구에 포함된 안구 이식편대숙주병 환자는 12명으로 남자 4명 여자 8명이었고, 환자들의 평균 나이는 40.36 ± 13.25 세(19-59세)였다. 대상 환자의 질환은 급성골수성백혈병 5명, 급성림프구성백혈병 3명, 만성골수성백혈병 1명, 골수형성이상증후군 2명, 비호지킨림프종 1명이었다.

환자의 증상지표인 OSDI는 0.03% tacrolimus 안약 치료 전 34.7 ± 10.1 점에서 점안 2주째에는 변화가 없었으나 점안 4주째 24.3 ± 6.2 점으로 통계적으로 유의하게 감소되었다($p=0.024$). 눈물막 파괴검사도 치료 전 2.2 ± 1.5 초에서 점안 2주째 변화가 없으나 점안 4주째 4.2 ± 2.0 초로 유의하게 증가하였다($p=0.015$). 안구표면 염색소견(Ocular surface staining scores by Oxford Scheme)은 치료 전 3.6 ± 1.2 점에서 점안 2주째에는 변화가 없었으나 점안 4주째 2.3 ± 0.8 점으로 통계적으로 유의하게 감소되었다($p=0.031$) (Fig. 1). 그러나 쉬르머 I 값은 치료 전 1.5 ± 1.8 mm에서

점안 2주째 1.7 ± 2.1 mm, 4주째 2.2 ± 1.9 mm로 모두 유의한 변화가 나타나지 않았다($p=0.362$) (Fig. 2).

한 명의 환자에서 안약 사용 3일 후부터 안구 작열감 및 통증이 있어 점안 2주째 사용을 중단하였고, 중단 후 증상은 호전되었다. 다른 한 명의 환자에서 안약 사용 직후부터 눈꺼풀이 붓는 증상이 있어 사용을 중단하였으며 역시 사용 중단 후 증상은 호전되었다. 전신 부작용이 나타난 환자는 없었다. 한 달 동안 점안을 마친 환자 12명의 결과가 최종 분석되었다.

고 찰

본 연구에서는 불응성 만성 안구 이식편대숙주병 환자에서 0.03% tacrolimus 조제 안약 점안 후 1달째 건성안의 증상 및 징후의 호전을 보이는 것을 확인하였다. 환자들은 안약 점안 후 1달째에 OSDI 감소, 눈물막파괴 검사 및 안표면 염색소견의 호전을 보였고 쉬르머 I 값의 변화는 관찰되지 않았다. 쇼그렌 건성안 환자에서 0.03% tacrolimus 안약 점안의 효과를 연구한 결과에서는 안약 사용 후 안표면 염색소견은 빠른 호전을 보이거나 눈물막 파괴 검사는 점안 1달 후부터, 쉬르머 I 검사는 점안 후 3개월이 지나야 호전된다고 보고하였고²³ 이는 본 연구의 결과와 유사한 결과이다. 만성 안구 이식편대숙주병 건성안 환자에서 0.03% tacrolimus 안약을 3개월간 사용한 연구에서도 OSDI, 눈물막파괴 검사, 안표면 염색소견, 쉬르머 I 값이 모두 호전되었다고 보고한 바 있다.²⁴

본 연구의 강점은 기존의 치료에 반응하지 않았던 환자들에게 0.03% tacrolimus 안약 효과를 검증하기 위해 연구

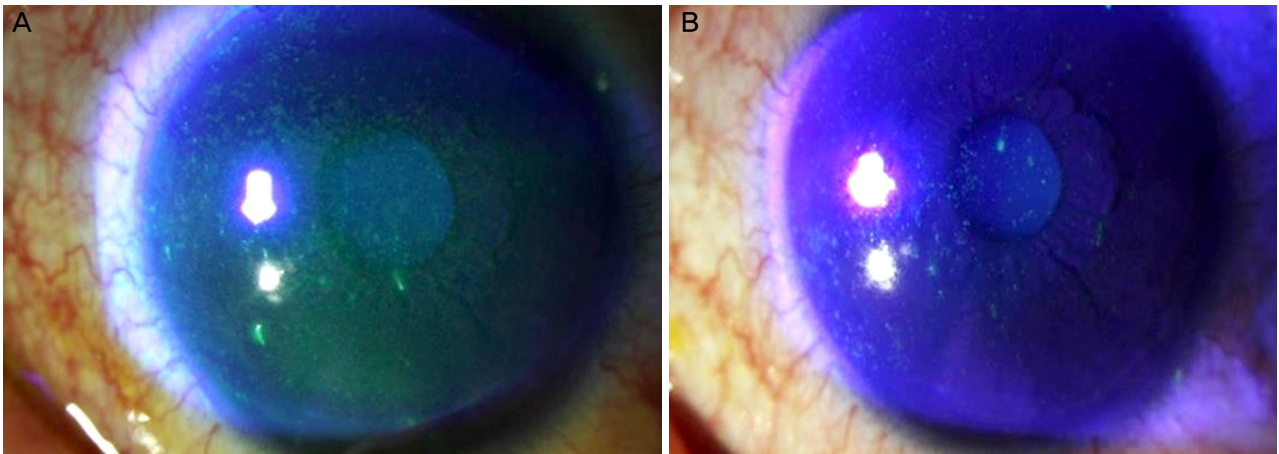


Figure 1. Slit lamp photographs with fluorescein staining in chronic ocular graft-versus-host disease patient with severe dry eye syndrome. (A) Prior to treatment, definite corneal lesions were noted (OSDI: 42 points, TBUT: 0 sec, staining score: 5 points, Schirmer I test: 0 mm). (B) After 28 days of treatment with topical 0.03% tacrolimus eye drops, the previous lesions showed improvements (OSDI: 32 points, TBUT: 2 sec, staining score: 2 points, Schirmer I test: 2 mm). OSDI = ocular surface disease index; TBUT = tear film break up time.

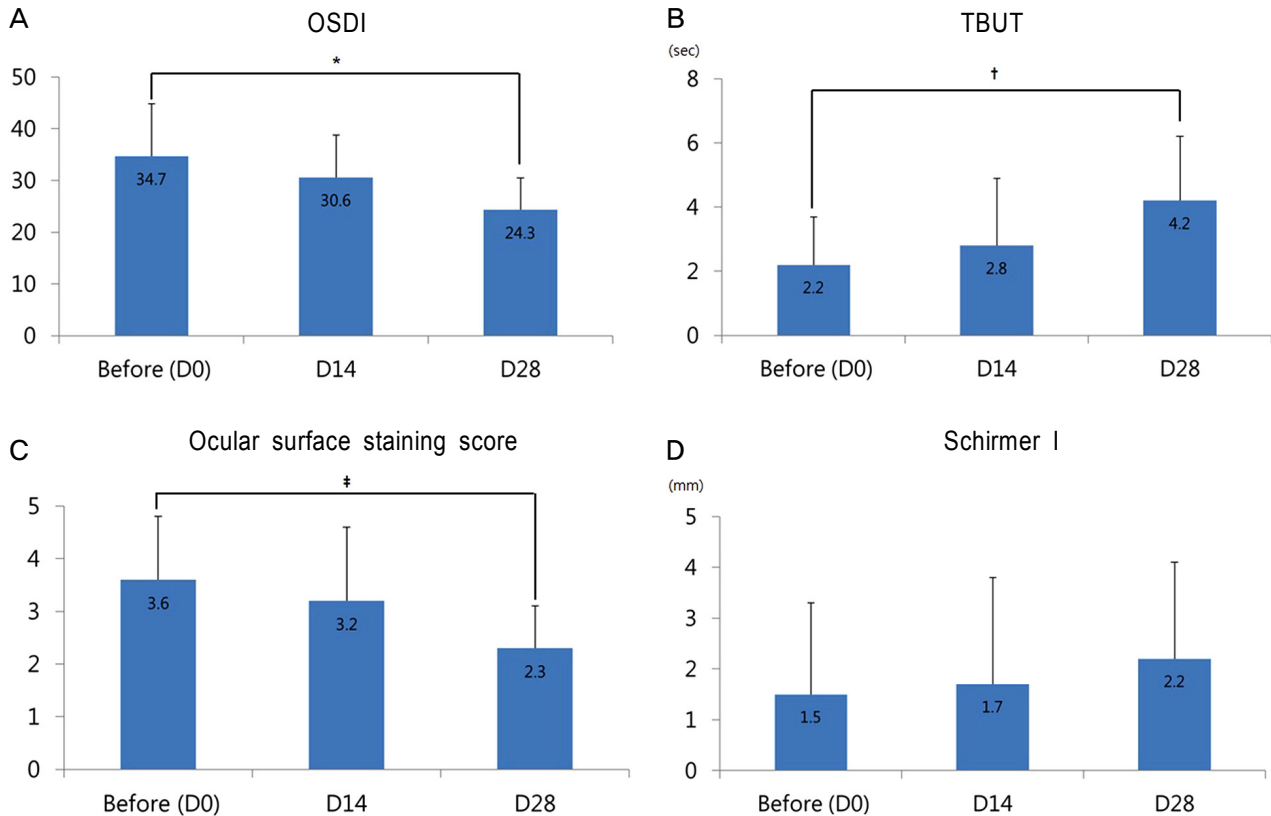


Figure 2. Changes before (D0) and after 14 (D14), 28 (D28) days of treatment with 0.03% tacrolimus eye drops in refractory dry eye associated with graft-versus-host disease. (A) OSDI. (B) TBUT. (C) Ocular surface staining score, and (D) Schirmer I test. The bars represent the mean of each value. The error bars indicate the standard deviation of the mean. OSDI = ocular surface disease index; TBUT = tear film break up time. * $p=0.024$; † $p=0.015$; ‡ $p=0.031$.

대상군을 엄격하게 포함시킨 점이다. 본 연구에서는 만성 안구 이식편대숙주병에서 환자들은 점안 스테로이드제(조제 1% methylprednisolone 안약을 3주일 동안 일주일 간격으로 하루 4회, 하루 3회 및 하루 2회로 줄이고 그 후 0.1% fluometholone 안약을 하루 2회 사용) 및 점안 cyclosporine 제(Restasis®; 0.05% cyclosporine, Allergan Inc., Irvine, CA, USA) 하루 2회를 3개월 이상 사용해도 건성안 증상과 징후가 호전되지 않은 환자들을 대상으로 이 두 가지 안약을 2주 동안 중단하고 0.3% hyaluronic acid (Hyalein® mini 0.3%, Santen, Osaka, Japan), 눈물 연고(Liposic®, Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) 및 안검 세척제(Blephasol®, Samil, Seoul, Korea)는 사용하게 한 뒤 0.03% tacrolimus 안약을 하루에 2회씩 한 달간 점안하였다. 두 가지 안약을 중단한 2주의 washout period 전후 건성안 증상과 징후는 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 또한 전신 면역억제제의 용량과 종류를 치료기간 동안 바꾸지 않은 환자들만 연구 대상에 포함시켰다. 다른 국외연구에서도 Sanz-Marco et al²⁴은 만성 안구 이식편대숙주병 건성안 환자에서 0.05% 점안 cyclosporine 안약을 1개월간 점안 후 호전

이 없거나 부적응을 보였을 경우 불응성 안구건조증으로 판단하였으며, 이후 cyclosporine 안약 대신 0.03% tacrolimus 안약을 사용하였다.

점안 스테로이드 제제는 만성 안구 이식편대숙주병 환자에서 활동성의 심한 염증이 동반되었을 때 주요 치료제로 사용되고 있으나, 그 효용성에 대해서는 입증된 대규모 연구가 부족하다.⁸ 또한 장기간 사용 시 안압 상승과 백내장의 합병, 감염^{10,11} 등의 문제가 발생할 수 있다. 이러한 부작용을 줄이기 위하여 점안 cyclosporine제의 사용이 시도되었다. Lee et al²⁷은 국내에서 만성 안구 이식편대숙주병에 동반된 건성안 환자들에게 1년간 0.05% cyclosporine 안약을 사용하고 수개월 내 눈물막 파괴시간, 안구증상, 기본 눈물분비, 눈물 분비량이 호전됨을 보고하였고, Lelli et al²⁸은 0.05% cyclosporine 안약을 3개월 동안 건성안이 심한 16명의 만성 이식편대숙주병 환자들에게 사용하여 10명의 환자에서 건성안의 증상이 호전되었다고 보고하였다.

하지만 실제 환자를 볼 때 심한 안구 이식편대숙주병 환자의 건성안을 기존의 점안 cyclosporine제와 점안 스테로이드제의 사용만으로는 해결하기 어려운 경우가 많다. Lee

et al²⁷에 의하면 0.05% cyclosporine 안약 점안 시 각막상피 병증의 염색소견은 사용 후 12개월 후이나 유의하게 호전되었다. 또한 Sanz-Marco et al²⁴은 29명의 안구 이식편대숙주병 환자를 대상으로 0.05% cyclosporine 안약을 1개월간 사용하였을 때 14명(48.27%)의 환자에서 호전이 없거나 안약에 대한 부작용을 보였다. 본 연구에서는 0.03% tacrolimus 안약을 점안하고 1달만에 안구증상 및 각막상태의 호전을 확인하였으며, 2명의 환자에서 가역적인 점안 시 안구 불편감을 호소한 것 외에는 특이 부작용이 없었다.

국내 안구 이식편대숙주병 환자를 대상으로 0.02% tacrolimus 연고를 6개월 이상 유지 치료하였을 때 큰 부작용 없이 안구 증상 및 징후의 개선을 보였고,²⁰ 0.03% tacrolimus 연고를 8주간 사용한 연구에서도 마찬가지로 좋은 결과를 보고하였다.²¹ 그러나 피부과에서 사용하는 용도로 생산되는 tacrolimus 연고는 점성이 적고 잘 부스러지는 형태로 안구에 점안하기가 쉽지 않고 눈물막 안정성에 적합하지가 않아²² 다른 안 연고와 섞어서 사용하는 방법이 소개되고 있다.²⁰ 안약으로 사용하는 경우 정확한 농도를 유지할 수가 있으며, 연고성분이 눈에 들어감으로 인해서 발생하는 시야 흐림과 점안 시 불편감 등을 없앨 수 있다는 장점이 있다. Moscovici et al²³에 의하면 0.03% tacrolimus 안약 사용 시 점안 시 자극감 등의 부작용이 있었지만 모든 환자들 이 안약 사용을 유지하기를 원하였다고 하며 Sanz-Marco et al²⁴은 대다수의 안구 이식편대숙주병 환자들이 3개월 동안 큰 불편 없이 점안을 지속하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 2명의 환자에서 안약 점안 후 부작용이 발생하였으나, 안약 사용을 중단 후 특이 후유증 없이 호전되었다.

Yuan et al²⁹에 의하면 0.05% tacrolimus 안약은 안조직에서 효과를 나타내기 위해 필요한 최소한의 혈장 농도인 2-10 mg/mL³⁰를 상회한다고 보고하였고, 이전에 보고된 연구들^{21,23,24,31}에서 tacrolimus 안약의 농도를 0.03%에서 1%까지 사용 시 큰 부작용이 없었다. 본 연구에서 사용한 tacrolimus 0.03% 안약을 하루에 2회 점안할 시 모든 양이 완전히 체내 흡수된다고 가정할 경우 하루에 약 0.50 mg의 tacrolimus가 흡수된다고 하며, 이는 60 kg 성인 기준으로 tacrolimus를 전신적으로 투여했을 때 부작용이 발생한다고 보고된 용량보다 적은 정도이다.²³ 본 연구에서는 전신적 부작용이 발생한 환자는 없었으며, 0.03% tacrolimus 안약을 3개월간 사용했던 연구에서도 전신 부작용은 보고되지 않았다.²⁴

본 연구는 0.03% tacrolimus 안약 점안 시작 후 1달까지의 경과를 보고한 연구로서 장기 관찰 결과나 안약 점안 후 재발에 대한 결과를 관찰할 수 없었다. 또한 치료기간 한 달 동안 전신면역억제제의 용량을 조절하지 않은 환자

점안 스테로이드제 및 점안 cyclosporine제를 3개월 이상 사용해도 건성안 증상과 징후가 호전되지 않은 환자들을 대상으로 연구가 진행되었기 때문에 연구에 포함된 환자 수가 적었다. 추후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 초기 항염증제로 0.03% tacrolimus 안약을 장기적으로 점안하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 만성 안구 이식편대숙주병 환자 중에서 기존의 항염증 치료로 호전되지 않는 심한 건성안 환자에서 0.03% tacrolimus 안약을 단기간 사용하여 큰 부작용 없이 증상 및 징후를 호전시킬 수 있음을 확인하였다.

참고문헌

- 1) Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
- 2) Anderson BE, McNiff JM, Jain D, et al. Distinct roles for donor- and host-derived antigen-presenting cells and costimulatory molecules in murine chronic graft-versus-host disease: requirements depend on target organ. *Blood* 2005;105:2227-34.
- 3) Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F, et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009;116:1624-9.
- 4) Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010;29:758-63.
- 5) 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.
- 6) Tam PM, Young AL, Cheng LL, Lam PT. Topical 0.03% tacrolimus ointment in the management of ocular surface inflammation in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:957-8.
- 7) 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.
- 8) Espana EM, Shah S, Santhiago MR, Singh AD. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1257-66.
- 9) Robinson MR, Lee SS, Rubin BI, et al. Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1031-5.
- 10) Cheng AC, Yuen K, Chan W. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2006;25:634; author reply 634.
- 11) Frandsen E. Glaucoma and cataract as complications to topical steroid therapy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966;44:307-12.
- 12) Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40:1249-55.
- 13) Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998;30:1216-8.

- 14) Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation* 1994;57:848-51.
- 15) Aqel BA, Machicao V, Rosser B, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805-9.
- 16) Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today* 1992;13:136-42.
- 17) Fung JJ, Eliasziw M, Todo S, et al. The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 1996;183:117-25.
- 18) Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol* 2013;155:804-13.
- 19) Zhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the treatment of ocular diseases. *BioDrugs* 2011;25:89-103.
- 20) Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159:519-27.e1.
- 21) Ryu EH, Kim JM, Laddha PM, et al. Therapeutic effect of 0.03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:241-7.
- 22) Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A, et al. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2008;115:988-92.e5.
- 23) Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, et al. Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea* 2012;31:945-9.
- 24) Sanz-Marco E, Udaondo P, Garcia-Delpech S, et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:776-83.
- 25) 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.
- 26) Hyon JY, Kim HM, Lee D, et al. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:197-206.
- 27) 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.
- 28) Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea* 2006;25:635-8.
- 29) Yuan J, Zhai JJ, Chen JQ, et al. Preparation of 0.05% FK506 suspension eyedrops and its pharmacokinetics after topical ocular administration. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:345-50.
- 30) Thomson AW. Interspecies comparison of the immunosuppressive efficacy and safety of FK 506. *Transplant Proc* 1990;22:100-5.
- 31) Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:165-74.

= 국문초록 =

만성 안구 이식편대숙주병 환자에서 0.03% Tacrolimus 안약의 치료효과

목적: 불응성 만성 안구 이식편대숙주병 건성안 환자에서 0.03% tacrolimus 안약의 치료효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 만성 안구 이식편대숙주병으로 건성안이 동반된 환자 12명의 24안, 점안 스테로이드제 및 0.05% cyclosporine제로 건성안 증상과 징후가 호전되지 않은 환자들을 대상으로, 상기 두 가지 안약을 2주간 중단 후 0.03% tacrolimus 안약을 하루에 2회씩 한 달간 점안하였다. 눈물막, 눈물 연고 및 안검 세척제는 점안 전 용법과 동일하게 사용하였다. 안구표면질환지수, 눈물막 파괴 검사, 눈물분비량 및 각결막 염색검사를 시행하였다.

결과: 각결막염색과 눈물막파괴 검사, 안구표면질환지수는 점안 4주째 통계적으로 유의하게 향상되었다($p < 0.05$). 눈물분비량은 유의한 변화가 나타나지 않았다($p > 0.05$).

결론: 불응성 만성 안구 이식편대숙주병 환자에서 0.03% tacrolimus 안약은 큰 부작용 없이 건성안 증상 및 징후를 호전시킬 수 있다. (대한안과학회지 2015;56(10):1505-1510)