

0.05% 사이클로스포린 마이크로에멀전과 나노에멀전에서 치료 후 건성안 지표 및 점안감 비교

Comparison of Efficacy and Sensation of Instillation between 0.05% Cyclosporine Nanoemulsion and Microemulsion Type

신은혜¹ · 임동희^{1,2} · 양찬민¹ · 정태영¹

Eun Hae Shin, MD¹, Dong Hui Lim, MD^{1,2}, PhD, Chan Min Yang, MD¹, Tae-Young Chung, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 가톨릭대학교 예방의학교실²

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Preventive Medicine, Graduate School, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Purpose: To evaluate and compare the efficacy and sensation of instillation between 0.05% cyclosporine nanoemulsion group and microemulsion group.

Methods: This is a double-blind, prospective randomized clinical trial. Patients had 2 weeks of wash-out period before the study. They were randomly assigned to either nanoemulsion group or microemulsion group and treated with each group's cyclosporine eye drop. Artificial eye drop and topical steroid were used together according to severity of dryness of cornea. We checked every patient's Break-up time (BUT), Schirmer test, Staining Score and Ocular surface disease index (OSDI) on baseline, 1 month and 3 months after. Patients also self-checked frequency of use of artificial eye drop and topical steroid. Sensation of instillation was also checked.

Results: Both nanoemulsion eye-drop and microemulsion eye-drop improved BUT, Schirmer test, Staining Score and OSDI throughout 12 weeks. The nanoemulsion type reduced OSDI significantly compared to the microemulsion type. The mean frequency of use of artificial tear and topical steroid was similar in both groups. Foreign body sense score was higher in microemulsion group.

Conclusions: 0.05% cyclosporine nanoemulsion type has similar efficacy and subjectively less foreign body sensation.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(3):239-245

Keywords: Cyclosporine, Dry eye syndromes, Microemulsion, Nanoemulsion

■ Received: 2018. 4. 19.

■ Revised: 2018. 5. 26.

■ Accepted: 2019. 2. 19.

■ Address reprint requests to **Tae-Young Chung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81
Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: 82-2-3410-3548, Fax: 82-2-3410-0074
E-mail: taeyoung15.chung@samsung.com

* Conflicts of Interest: This work was supported by the National Research Foundation of Korea grant funded by the Korea government Ministry of Education (NRF-2018R1D1A1A02045884; Seoul, Korea), which was received by DHL.

건성안증후군은 여러 요인에 의해 발생하는 눈물층과 안구 표면의 질환으로 안구 불편감과 시력저하를 유발하며, 눈물층의 불균형을 야기하여 안구 표면의 손상으로 이어질 수 있다.¹ 건성안증후군환자의 유병률은 일반적으로 14-35%로 알려져 있지만,²⁻⁴ 논문에 따라서는 적게는 4.3%에서 많게는 73.5%로 보고되는 경우도 있다.^{5,6} 기존 본원 안과학교실의 연구에 따르면 평균 연령 32.2 ± 11.4 세(18-64세)의 180안에서 건성안증후군 비율은 83안(46.1%)이었다.⁷ 이처럼 건성안증후군의 유병률은 높은 편으로 많은 환자들에게 있어 건성안증후군 치료법은 중요한 의미가 있을 것으로

생각된다.

2007년 International Dry Eye WorkShop (DEWS)에서 건성안증후군의 기전으로 여러 염증 반응이 있음을 제시하면서 국소 스테로이드 안약, 사이클로스포린 안약 등의 항염증제들이 건성안증후군 치료에 도입되었다.^{1,2} 국소 스테로이드 안약은 항염증 효과가 뛰어나 건성안증후군 증상 완화에 도움이 되지만,¹ 지속적인 사용은 안압상승 등의 부작용으로 이어질 수 있다.² 이와 달리 0.05% 사이클로스포린은 안압상승과 같은 부작용이 없고, 사용 후에도 전신 흡수율이 매우 낮아 혈장 내에서 거의 탐지되지 않는다.⁸ 또한 2017년에 새롭게 발표된 DEWS II에 따르면 사이클로스포린 점안액은 건성안증후군에서 extracellular matrix metalloproteinase inducer를 감소시켜 각막 상피 장벽의 손상을 유발하는 matrix metalloproteinases의 발현을 억제하는 효과가 있다.⁹

그러나 기존의 마이크로에멀전 형태의 사이클로스포린 점안액은 화끈거림, 통증, 이물감 등을 유발하는 것으로 알려져 있다.^{10,11} 이와 달리 나노에멀전은 역학적으로 안정적이고, 투명한 성상을 띠며 입자의 크기가 균일하여 각막 투과도 증가 및 점안감 개선이 있을 것으로 기대되어 왔다.¹² 이에 기존 마이크로에멀전 형태의 현탁액인 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, Restasis®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA)을 개선시킨 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, T-sporin®, Hanlim Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea)이 개발되었다. 따라서 저자들은 건성안증후군환자에서 나노에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린이 건성안증후군을 객관적 및 주관적으로 개선하는 정도를 평가하고자 하였고, 이를 위해 나노에멀전 방식의 시험약과 마이크로에멀전 방식의 대조약을 임상적으로 비교하였다.

대상과 방법

본 연구는 이중맹검의 전향적, 무작위-비교 연구로 진행하였다. 또한 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하여, 본원 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)의 승인 후에 진행되었다. 2016년 2월 1일부터 2017년 1월 5일까지 본원 전안부 외래에 내원한 건성안증후군환자 중에서 각막염색점수(Oxford grade)가 2점 이상이면서 21세 이상이고 임신 가능성이 없는 성인 중 통상적인 치료에도 불구하고 건성안증후군 징후 및 증상을 보이면서 본 임상시험에 참가하는 것을 자발적으로 동의한 환자들을 대상으로 연구를 진행하였다. 환자의 양안 중에서 연구 시작 전 건성안 지표 점수가 더 높은 안을 연구안으로 선택하였다.

다음과 같은 경우에는 본 임상시험에서 제외하였다. 스

크리닝 방문 3개월(12주) 내에 사이클로스포린 점안제에 대한 임상시험에 참여한 적이 있거나 전신 사이클로스포린 제제 또는 국소 안과용 사이클로스포린 제제를 사용한 적이 있는 경우, 비정상적인 안검 기능, 포진각막병증, 반흔 각결막염으로 인한 결막흉터, 익상편, 검열반, 선천성 눈물샘 결여, 신경성 각막염, 원추각막, 각막이식술 병력, 활동성 안구 감염, 본 임상시험에서 사용하는 약제에 과민 반응이 있는 환자, 임상시험기간 동안 콘택트렌즈 착용환자, 스크리닝 방문 1개월 내 눈물점 마개를 사용한 경우, 눈물점 폐쇄 수술을 받은 경우, 임부, 수유부, 임신 계획 중인 여성을 제외하였다.

반복측정 분산분석(repeated-measured analysis of variance [RM ANOVA] test)을 위해 효과 크기(effective size)에 따른 유의수준 0.05 (양측검정), 80% power를 주는 연구 표본수를 계산한 결과 최소 피험자 수는 24명이었다. 본 연구에서는 피험자 수를 각 군당 25명으로 산정하였다. 총 50명의 환자가 연구에 등록된 후에 환자의 양안 중에서 연구 시작 전 건성안 지표 점수가 더 높은 안이 두 가지 방식의 안약에 무작위로 배정되었으며, 연구는 시험자와 피험자 모두 눈가림을 하는 이중맹검으로 진행되었다. 나노에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, T-sporin®, Hanlim Pharm Co., Ltd.)을 사용한 경우 나노에멀전 군, 마이크로에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, Restasis®, Allergan, Inc.)을 사용한 경우를 마이크로에멀전 군으로 지정하였다.

연구에 앞서 사용 중인 안약을 모두 끊고, 2주간 0.5% carboxymethylcellulose sodium 2 mg/0.4 mL (Refresh plus®, Allergan, Inc.)만 점안하는 휴약 기간(wash-out period)을 가졌다. 연구 시작부터 12주간 피험자는 무작위 배정된 군에 따라 0.05% 사이클로스포린을 하루 두 번 점안하였다. 동시에 0.5% carboxymethylcellulose sodium 2 mg/0.4 mL (Refresh plus®, Allergan, Inc.)를 안구 건조감에 따라 충분히 병용하게 하였다. 또한 0.1% Fluorometholone (Fluorometholone®, Santen Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan)을 같이 처방하여 내원 시 상태에 따라 점안 횟수를 조절하였다.

본 논문의 일차 종료점(primary endpoint)은 각막염색지수(Oxford grade)로서, 두 약물 간의 효능 비교를 위해 환자들에게서 연구 참여 전, 연구 참여 후 1달 뒤, 연구 참여 후 3달 뒤 시점에서 각막염색지수를 기록하였다. 본 논문의 이차 종료점(secondary endpoint)으로는 건성안증후군의 객관적 지표로서 눈물막파괴시간(tear film break-up time)과 쉬르머검사(Schirmer test) 지표를 기록하였으며, 건성안증후군 개선에 대한 주관적 지표인 안구표면질환지수(ocular surface disease index)를 연구 참여 전, 연구 참여 후 1달

뒤, 3달 뒤에 기록하였다. 피험자에게 점안 일지를 배부하여 인공눈물과 국소 스테로이드 안약 사용 횟수를 기록하게 하였으며, 마지막으로 점안감을 평가하기 위하여, 0.05% 사이클로스포린 안약 점안에 의한 화끈거림(burning), 시야흐림(blurring), 이물감(foreign body sensation)에 대하여 0점(불편감 없음), 1점(불편감 있음), 2점(불편감 심함)으로 부과하여 점수를 기록하게 하였다.

통계적 분석은 IBM SPSS ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 RM ANOVA test 및 independent *t*-test로 두 군을 비교하였으며, $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 보았다. 또한 Bonferroni correction을 이용하여 사후검정을 시행하였다.

결 과

2016년 2월 1일부터 2017년 1월 3일까지 총 50명의 환자를 등록하여 연구를 진행하였다. 치료 전 두 군의 인구학적 특성 및 건성안증후군 지표는 Table 1과 같다. 쇼그렌증후군환자가 나노에멀전 군에 2명, 마이크로에멀전 군에 3명이 포함되었고, 여성의 경우 나노에멀전 군에 24명, 마이크로에멀전 군에 17명이 포함되었으며, 평균 연령이 각각 57.84 ± 15.79 세, 58.96 ± 13.58 세로 세 가지 항목 모두 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 연구 시작 전, 눈물

막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수, 안구표면질환지수 또한 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

각 군에서 임상시험약 사용 후 1달 뒤, 3달 뒤의 눈물막 파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수 및 안구표면질환지수를 측정하였다. 반복측정 분산분석(RM-ANOVA)의 개체 내 효과 검정 결과에 따르면 시험에 참가한 환자들은 0.05% 사이클로스포린 안약을 사용한 뒤, 측정된 네 가지 건성안증후군 지표들이 시간에 따라 통계학적으로 유의하게 호전되었다(Table 2, Time $p < 0.05$). 한편 개체 내 효과 검정에서 두 군 간의 시간에 따른 변화 양상(교호작용 효과)은 각막염색지수 및 안구표면질환지수가 통계학적으로 유의하게 차이가 있었다(Table 2, Time-group $p < 0.05$). 또한 안구표면질환지수는 개체 간 효과 검정에서 시간이 일정할 때, 두 군 간 점수가 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다(Table 2, Between-subjects effects $p < 0.05$, Fig. 1). 눈물 막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수 결과는 모두 시간에 따라 호전되었으나 두 군 간의 시간에 따른 변화 양상은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 시간이 일정할 때, 두 군 간의 눈물막파괴시간과 쉬르머검사 및 각막염색지수는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

0.05% 사이클로스포린 안약을 12주간 점안하는 동안 인공눈물과 스테로이드 안약이 병용되었으며 점안 횟수가 기록되었다. 연구 1개월째, 인공눈물의 하루 평균 점안 횟수

Table 1. Demographics & baseline data of nanoemulsion and microemulsion group

	Nanoemulsion group	Microemulsion group	<i>p</i> -value
Patients	25	25	
Sjögren's syndrome	2:23	3:22	0.760*
Gender (male:female)	1:24	8:17	0.092*
Age (years)	57.84 ± 15.79	58.96 ± 13.58	0.554†
Baseline			
BUT	2.56 ± 1.19	2.72 ± 0.98	0.607†
Schirmer	4.76 ± 3.62	4.80 ± 2.58	0.964†
Staining score	2.24 ± 0.66	2.24 ± 0.60	1.000†
OSDI	53.62 ± 20.02	42.79 ± 19.59	0.059†

Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated.

BUT = break up time; OSDI = ocular surface disease index.

*Fisher's exact test; †Independent *t*-test.

Table 2. Comparison of result of RM-ANOVA test in BUT, Shirmer, Staining Score, OSDI between nanoemulsion and microemulsion group

	Tests of within-subjects effects		Test of between-subjects effects
	Time (<i>p</i> -value)	Time-group (<i>p</i> -value)	<i>p</i> -value
BUT	0.037	0.162	0.838
Shirmer	0.009	0.546	0.702
Staining Score	0.000	0.000	0.078
OSDI	0.000	0.009	0.036

RM-ANOVA = repeated-measured analysis of variance; BUT = break up time; OSDI = ocular surface disease index.

는 나노에멀전 군이 3.64 ± 2.16 회, 마이크로에멀전 군이 4.00 ± 1.97 회였고, 연구 3개월째에는 나노에멀전 군이 3.45 ± 2.30 회, 마이크로에멀전 군이 3.88 ± 2.19 회로 두 시점 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 마찬가지로 스테로이드 안약의 1개월째 하루 평균 점안 횟수는 나노에멀전 군이 1.64 ± 1.80 회, 마이크로에멀전 군이 1.00 ± 1.41 회였고, 3개월째에는 나노에멀전 군이 1.09 ± 1.64 회, 마이크로에멀전 군이 0.75 ± 1.39 회로 두 시점 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

0.05% 사이클로스포린 안약 사용 시의 점안감에 대한 분석 결과 두 군 간의 점안감 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 화끈거림 및 시야흐림 점수는 나노에멀전 군에서 1개월째보다 점안 3개월째에 감소하는 결과를 보였으며, 마이크로에멀전 군에서는 3개월째에 더 증가하는 결과를 보였다(Fig. 2). 이물감 점수는 두 군 모두에서 1개월째

보다 3개월째에 더 증가하는 결과를 보였으나, 안약 점안 후 1개월째 및 3개월째에 나노에멀전 군의 이물감 점수가 마이크로에멀전 군보다 낮게 나왔다(Fig. 2).

고 찰

건성안증후군을 치료하는 방법에는 인공눈물, 사이클로스포린 안약, 국소 스테로이드 안약, 자가혈청 등 다양한 종류가 있다. 이 중 0.05% 사이클로스포린은 진균에서 유래된 펩타이드 성분으로, 특이적으로 안구표면조직에서 T-helper 세포의 활성을 억제하여, 면역매개 염증성 사이토카인인 IL-2의 생성을 막는다. 점안액 형태의 사이클로스포린은 눈물샘으로의 림프구 유입을 줄여주고 세포 자멸사를 효과적으로 감소시킨다.¹³

사이클로스포린 점안액은 다양한 논문에서 건성안증후군에 대한 치료 효과가 입증된 바 있다. 2016년에 40명의 환자를 대상으로 진행된 0.05% 사이클로스포린 안약에 대한 임상 4상 시험 결과를 보면, 각막염색지수가 통계학적으로 유의하게 호전되었으며($p < 0.001$), 35%의 환자에서 쉬르머검사값이 5 mm 이상으로 호전되었고, 19%의 환자에서는 10 mm 이상으로 호전되었다. 주관적인 시력도 유의하게 개선되었다($p < 0.041$).¹⁴

또한 0.05% 사이클로스포린의 효과에 대해 진행된 29편의 논문에 대한 메타 분석에 따르면 사이클로스포린은 대조군에 비하여 안구표면질환지수를 4.10점 낮췄고($p = 0.04$), 눈물막파괴시간을 2.30초 증가시켰으며($p = 0.004$), 쉬르머검사값도 2.77 mm가량 호전시킨 것으로 나타났다($p < 0.001$). 각막염색지수도 0.61점 감소하였다($p = 0.03$).¹⁰ 이와 같이 사이클로스포린 점안액은 건성안증후군환자에서 염증 반응을 억제함으로써 눈물층을 안정화하고 눈물 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

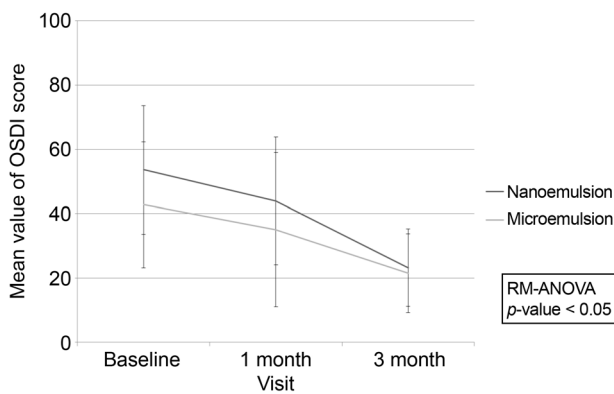


Figure 1. Comparison of OSDI between Nanoemulsion and Microemulsion group. Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. OSDI = ocular surface disease index; RM ANOVA = repeated-measured analysis of variance.

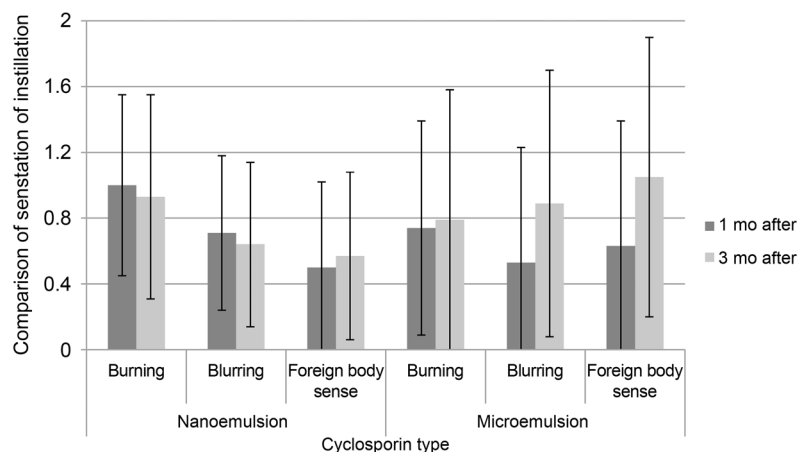


Figure 2. Comparison of sensation of instillation between nanoemulsion and microemulsion group. Values are presented as mean \pm standard deviation unless otherwise indicated. There was no statistically significant difference between 2 groups by Independent *t*-test. Mo = months.

대표적인 약제인 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, Restasis®, Allergan, Inc.)은 사이클로스포린을 폴리소르베이트 80, 피마자유, 카보머 1342 등과 혼합하여 제조한 마이크로에멀전 형태의 안약이다.⁸ 에멀전은 서로 섞이지 않는 두 액체가 일정한 비를 갖고 작은 액적의 형태로 다른 액체에 분산되어 있는 상태이며, 마이크로에멀전은 물-기름-계면활성물질의 혼합계로 열역학적인 자기조립성(self-assembly)을 통하여 에멀전 중 각 성분이 서로 상평형 상태를 이루고 있다. 마이크로에멀전은 평형상태에서 온도와 조성 등 다양한 열역학적 요소의 영향을 받아 라멜라 쉬트(lamella sheets), 육면체 모양 등 여러 형태의 입자가 공존하며, 마이크로에멀전 내부의 입자 크기도 67-2,489 nm로 다양한 양상을 나타낸다. 이러한 성질로 인해 전체적인 용액이 푸른빛을 띠는 현탁액의 모습을 보인다.^{15,16} 따라서 마이크로에멀전으로 제조된 사이클로스포린은 현탁성 에멀전으로 입자의 크기가 균일하지 못하며,¹⁶ 안구 자극상이 있다는 단점이 있다.⁸

나노에멀전은 대체로 크기가 100-200 nm 이하로 균일하여, 통상의 제균여과 즉, 220 nm 필터를 사용한 제균여과를 사용할 수 있다는 장점이 있으며, 최근 난용성 약물의 운반체로서 새롭게 조명되고 있다.¹⁶ 나노에멀전은 난용성 약물을 더욱 물에 잘 녹이며 입자가 작아 중력의 영향을 거의 받지 않고, 열역학적으로는 비평형 상태이나 변화 속도가 몇 개월에 걸쳐 느리게 일어나므로 역학적으로 안정적인 성질이 있어 투명한 성상을 띠고 용액의 분리가 잘 일어나지 않는다는 특징이 있다.^{12,16}

이와 같은 나노에멀전 방식을 차용한 새로운 사이클로스포린 안약은 입자의 크기가 균일하여 마이크로에멀전 방식에 비하여 점안 시 각막 투과도 및 약효가 증가되고, 용해도가 증가하여 자극적인 점증제의 사용을 줄일 수 있을 것이라는 기대를 바탕으로 개발되었다. 이에 관해 본 연구는 보다 정확한 연구 결과를 얻기 위하여 단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림의 전향적 연구 방식으로 마이크로에멀전 방식과 나노에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린 안약을 각각 사용한 두 군에서 건성안증후군 지표의 호전 정도와 점안감을 비교하였다.

12주간 마이크로에멀전 방식과 나노에멀전 방식의 사이클로스포린을 점안한 결과 각 군 내에서 시간에 따라 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수, 안구표면질환지수가 유의하게 호전되는 양상을 보였다. 따라서 두 가지 방식의 사이클로스포린 모두 건성안증후군 지표를 호전시킴을 확인할 수 있었다.

건성안증후군 지표들의 시간에 따른 변화를 두 군 사이에 RM-ANOVA로 비교 분석하였을 때, 객관적 지표인 눈

물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수는 시간이 일정할 때, 두 군 간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 주관적 지표인 안구표면질환지수는 마이크로에멀전 군에 비해 나노에멀전 군에서 통계학적으로 유의하게 호전되었다. 따라서 나노에멀전의 0.05% 사이클로스포린의 건성안증후군의 객관적 개선 효과는 마이크로에멀전 방식과 통계적으로 유의한 차이가 없으나, 주관적인 지표의 개선은 더 높았다.

본 연구 결과 통계적 유의성은 없었으나 점안 1개월째 및 3개월째 이물감 점수가 나노에멀전 군에서 더 낮았다. 0.05% 사이클로스포린 안약의 점안감에 대하여 기존의 마이크로에멀전 방식과 나노에멀전 방식을 비교한 Khan et al¹⁷의 동물실험에 따르면, 나노스피어인 CsA-NS 안약을 토끼의 안구에 사용한 후에 안구 자극이 더 적게 나타났다. 본 연구 결과에 따르면 안약 사용 이물감 점수가 마이크로에멀전 군에서 더 높은 경향성을 보였다. 안약에 사용되는 계면활성제 또는 완충제는 과량 점안 시 작열감이 심하다고 알려져 있으며, 마이크로에멀전 방식의 사이클로스포린에 사용된 폴리솔베이트 80은 안약 내 농도가 높을수록 각막 및 결막 독성이 높아지는 것으로 알려져 있다.¹⁸ 이에 비하여 나노에멀전은 마이크로에멀전에 비하여 입자가 안정적이어서 더 적은 양의 완충제를 사용할 수 있다는 장점이 있고, 본 연구에서 사용된 나노에멀전 타입의 사이클로스포린은 유화제로 폴리솔베이트 80을 사용하지 않았다는 점 등의 이유로 인하여 기존의 사이클로스포린에 비하여 이물감을 줄여주는 것으로 보인다.

점안감 중 시야흐림 점수는 안약 점안 1개월째에 나노에멀전 군에서 다소 높은 것으로 나타났으나 그 차이에 통계학적 유의성은 없었으며, 점안 3개월째에는 나노에멀전 군의 시야흐림 점수는 감소한 반면 마이크로에멀전 군의 시야흐림 점수는 증가하였다.

또한 나노에멀전 군에서 화끈거림 점수가 다소 높은 것으로 나타났으나 그 차이에 통계학적 유의성은 없었으며, 점안 3개월째에 나노에멀전 군의 화끈거림 점수는 감소한 반면 마이크로에멀전 군의 점수는 증가하였다. 연구 진행 당시 나노에멀전 방식 사이클로스포린의 완충제는 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨 일수화물이었고, 인산 성분은 안구에 화끈거림 등의 자극을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 해당 안약에 대하여서는 완충제를 붕산, 붕사로 변경 및 점도조절제 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈을 추가하여 2017년 11월부터 새롭게 시판되었다. 성분 변경 후에는 이전 조성에 비하여 화끈거림의 개선이 있을 것으로 보이며 이에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

나노에멀전 군과 마이크로에멀전 군에서 병용 약물의 사

용 횡수 결과를 보면, 인공눈물 사용 횡수는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며, 연구 기간에 걸쳐 두 군 모두 사용 횡수가 감소하는 양상을 보였다. 스테로이드 안약 역시 연구 기간 동안 평균 사용 횡수는 점차 감소하였으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 연구 기간 전체에서 스테로이드 안약이 두 군의 치료 효과에 미치는 영향은 비슷했을 것으로 보인다.

국내에서 본 논문과 유사한 연구로는 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, cyporin N[®], Taejoon Pharm, Seoul, Korea)과 0.05% 사이클로스포린(cyclosporine, Restasis[®], Allergan, Inc.)을 비교한 제3상 임상시험이 진행된 바 있다.²⁰ 본 연구와 같이 12주에 걸쳐 상기 안약을 투여한 위 연구에서는 각막염색지수, 안구표면질환지수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사를 측정하였으며 병용약물로 인공눈물인 Carboxymethyl cellulose sodium (Infresh Plus[®], Taejoon Pharm)을 사용하였다. 연구 시작 전 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 각막염색지수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 안구표면질환지수를 분석한 결과 각 군에서 각 시점마다 네 가지 건성안 지표들이 모두 통계학적으로 유의한 변화를 보여 두 가지 약제 모두 건성안 개선 효과가 있음을 알 수 있었다. 그러나 두 군 간 비교 시 각막염색지수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 안구표면질환지수의 변화량은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 이에 대하여 해당 논문에서는 나노에멀전 방식의 사이클로스포린은 기존의 사이클로스포린 안약과 같이 효과적인 약물이라 결론을 내렸다.

본 논문에서는 RM-ANOVA로 비교 분석하였을 때, 안구표면질환지수가 마이크로에멀전 군에 비해 나노에멀전 군에서 시간에 따라 통계학적으로 유의하게 호전되었으나 객관적인 지표는 통계적 차이를 보이지 않아 나노에멀전 타입의 사이클로스포린의 건성안증후군 개선 효과에는 차이가 없다는 결론을 얻었다. 그러나 주관적 점수인 안구표면질환지수는 나노에멀전 군에서 통계적으로 유의하게 호전되는 결과가 있었다. 두 논문의 대조군에 사용된 안약은 동일하였으나, 시험군에 사용한 안약이 동일하지 않기 때문에 추후에는 서로 다른 나노에멀전 타입의 사이클로스포린의 효과를 비교하는 후속 연구도 필요할 것이다.

본 연구는 등록된 피실험자를 무작위로 두 안약 군에 배정하여 비교 가능성을 높이고자 하였으며, 연구자와 피실험자 모두에게 사용 안약에 대한 정보를 제한한 이중 맹검 방식을 채택하여 연구자의 개입을 최소화하고자 하였다. 따라서 객관성이 높은 연구라고 할 수 있겠다. 또한 나노에멀전 및 마이크로에멀전 사이클로스포린의 점안감을 비교함으로써 임상에서 환자에게 사용 시 참고할 수 있는 결과를 제시하였다는 의의가 있다.

본 연구의 제한점은 첫째로, 쇼그렌증후군에 의한 건성안증후군환자와 특발건성안증후군환자가 연구에 같이 포함되어 있다는 점이나, 두 군 사이에 쇼그렌증후군환자의 비율에는 통계학적으로 유의한 차이는 없으며, 포함환자수가 적어 연구 결과에 유의한 영향을 끼치지 않는 것이라 사료된다. 다만 추후에는 쇼그렌증후군에 의한 건성안증후군환자만을 대상으로 한 비교 연구가 별도로 필요할 것이다.

둘째로 나노에멀전 군과 마이크로에멀전 군에서 두 군 간 안구표면질환지수만 통계적으로 유의한 차이가 있다는 결론이 나왔는데, 두 군의 연구 시작 전 네 가지 건성안 지표는 통계학적으로 유의한 차이가 없었기 때문에 두 군 사이의 연구 시작 전 건성안 정도는 비슷한 것으로 생각된다. 안구표면질환지수는 피험자의 주관적인 판단에 의한 점수 체계인 반면, 각막의 상태를 보고 측정하는 눈물막파괴시간, 쉬르머검사 및 각막염색지수는 객관적인 점수 체계이기 때문에 통계적으로 다른 결과를 얻은 것으로 생각된다. 또한 나노에멀전 군이 주관적인 점수체계에서 더 높은 점수를 얻은 만큼 사용 후 환자가 느끼는 만족도는 더 높을 것이라 생각된다.

본 연구 결과 마이크로에멀전과 나노에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린은 모두 건성안증후군 지표의 유의한 개선 효과를 보였다. 또한 나노에멀전은 마이크로에멀전 방식에 비하여 안구표면질환지수가 통계적으로 유의하게 개선되었다. 점안감을 비교했을 때 화끈거림 및 시야흐림 점수가 나노에멀전 군에서 1개월째보다 3개월째 더 낮았으며, 나노에멀전 군이 마이크로에멀전 군에 비하여 이물감 점수가 낮은 장점이 있었다. 결론적으로 0.05% 사이클로스포린 나노에멀전 방식은 마이크로에멀전 방식의 대조약과 비교 시 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수와 같은 건성안의 객관적 지표에서는 비슷한 효과를 보였으나 안구표면질환지수와 같은 주관적 지표에서는 더 우월한 결과를 보였다.

REFERENCES

- 1) Foulks GN, Lemp M, Jester J, et al. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:65-204.
- 2) Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.
- 3) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- 4) Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27 Suppl 1:3-47.
- 5) Uchino M, Dogru M, Yagi Y, et al. The features of dry eye disease

- in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83:797-802.
- 6) Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763-8.
 - 7) Son DY, Hwang SS, Hyun J, et al. Prevalence and risk factors of dry eye disease after refractive surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:782-7.
 - 8) Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009;54:321-38.
 - 9) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
 - 10) Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2015;13:213-25.
 - 11) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:631-9.
 - 12) Sengupta P, Chatterjee B. Potential and future scope of nano-emulgel formulation for topical delivery of lipophilic drugs. *Int J Pharm* 2017;526:353-65.
 - 13) Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonidis VF, Siganos C. Treatment of chronic dry eye: focus on cyclosporine. *Clin Ophthalmol* 2008;2:829-36.
 - 14) Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW 3rd, et al. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol* 2016;10:887-95.
 - 15) Kale SN, Deore SL. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. *Sys Rev Pharm* 2017;8:39-47.
 - 16) Anton N, Vandamme TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharm Res* 2011;28:978-85.
 - 17) Khan W, Aldouby YH, Avramoff A, Domb AJ. Cyclosporin nanosphere formulation for ophthalmic administration. *Int J Pharm* 2012;437:275-6.
 - 18) Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36:553-9.
 - 19) Weiner ML, Salminen WF, Larson PR, et al. Toxicological review of inorganic phosphates. *Food Chem Toxicol* 2001;39:759-86.
 - 20) Yang S, Byun YS, Rho CR, et al. Comparisons for evaluation of efficacy and safety of cyclosporin a 0.05% ophthalmic emulsion treatment groups. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:1849-56.

= 국문초록 =

0.05% 사이클로스포린 마이크로에멀전과 나노에멀전에서 치료 후 건성안 지표 및 점안감 비교

목적: 건성안증후군환자에게 나노에멀전 방식과 마이크로에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린 점안액을 사용한 후 건성안증후군 지표 변화 및 점안감 비교를 통한 나노에멀전 방식의 효과를 확인하고자 하였다.

대상과 방법: 본 임상시험은 단일기관, 무작위배정, 이중 눈가림의 전향적 연구 방식을 채택하였다. 서면 동의를 받은 시험자 군에 대해 2주간의 휴약 기간을 가진 뒤 나노에멀전 군과 마이크로에멀전 군으로 무작위 배정하여 12주간 점안하였고, 인공눈물과 국소 스테로이드 점안제를 건성안증후군 정도에 따라 병행하였다. 연구 시작 전, 연구 1달 뒤, 연구 3달 뒤의 눈물막파괴시간, 쉬르머검사, 각막염색지수, 안구표면질환지수를 기록하였고, 병행약물의 점안일지와 점안감에 대하여 기록하였다.

결과: 0.05% 사이클로스포린의 나노에멀전 방식과 마이크로에멀전 방식 모두 각 군 내 12주간 건성안증후군 지표가 개선되었으며, 두 군 간 변화를 비교 시 안구표면질환지수가 나노에멀전 방식에서 더 많이 감소하였다. 연구 기간 동안 인공눈물 및 국소 스테로이드 점안액 병용 평균 횟수는 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 점안감은 마이크로에멀전 군에서 이물감 점수가 높았다.

결론: 0.05% 사이클로스포린 나노에멀전 방식은 마이크로에멀전 방식의 대조약과 비교 시 건성안증후군 치료 효과가 비슷하며, 주관적 점안감이 좀 더 좋은 약제로 사료된다.

〈대한안과학회지 2019;60(3):239-245〉

신은혜 / Eun Hae Shin

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine

