

0.25% 알카프타딘 점안액 사용으로 인한 눈 부작용

Ocular Side Effects Induced by 0.25% Alcaftadine Ophthalmic Solution

이종수¹ · 박종문^{2,3} · 조현경^{2,3} · 김수진^{2,3} · 허현도^{2,3} · 박영민^{2,3}

Jong Soo Lee, MD, PhD¹, Jong Moon Park, MD, PhD^{2,3}, Hyun Kyung Cho, MD, PhD^{2,3}, Su Jin Kim, MD, PhD^{2,3},
Hyoun Do Huh, MD^{2,3}, Young Min Park, MD^{2,3}

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 경상대학교 의학전문대학원 안과학교실², 창원 경상대학교병원 안과³

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Yangsan, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine², Jinju, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Changwon Hospital³, Changwon, Korea

Purpose: To report a case series of patients experiencing side effects of 0.25% alcaftadine eye drops and to analyze the possible reasons for the side effects.

Case summary: Medical records of 90 patients who had a history of alcaftadine eye drop use were retrospectively analyzed. Eight out of the 90 patients (8.9%) showed ocular side effects that required discontinuation of the alcaftadine eye drops. All eight cases of alcaftadine side effects showed palpebral and bulbar conjunctival injection, watery discharge, and lid swelling. During additional history collection, all patients with alcaftadine side effects confessed of overuse (more than twice/day) of the eye drops. Anticipation for fast symptom relief was the main reason for the alcaftadine overuse. In all side effect cases, patients were asked to stop alcaftadine eye drops and use preservative-free artificial tears and steroid eye drops. After discontinuation of 0.25% alcaftadine eye drops, regression of palpebral and bulbar conjunctival injection and lid swelling was observed.

Conclusions: Overuse of 0.25% alcaftadine eye drops can induce ocular surface toxicity possibly due to toxicity of drug itself. The possible side effects of overuse of 0.25% alcaftadine eye drops should be fully explained to all patients before use.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(5):595-599

Keywords: Alcaftadine, Allergy, Conjunctivitis, Toxicity

알레르기 결막염은 인체가 꽃가루나 동물의 털, 집먼지 진드기와 같은 외부 항원을 인식하여 비만세포, 호염기구, 그리고 호산구를 매개로 발생하는 과민반응이다.¹⁻³ 알레르기 결막염의 치료로는 원인 항원의 제거 및 회피와 같은 근본적인 치료와, 혈관수축제, 경구 및 점안 항히스타민제, 점

안 비만세포 안정제, 점안 항히스타민/비만세포안정제 복합 제제, 경구 및 점안 비스테로이드성 항염증제와 스테로이드제 등의 사용이 있다.^{4,5}

0.25% Alcaftadine (알카프타딘, LASTACFT, Allergan, Irvine, CA, USA)은 알레르기 결막염 치료를 위해 흔히 사용되는 약제로 비만세포 안정화 효과도 지닌 항히스타민/비만세포안정제 복합제제이다. Olopatadine을 포함한 기존의 항히스타민/비만세포안정제 복합제제가 H1, H2 히스타민 수용체 길항제로 효과를 나타내는 것에 더하여, Alcaftadine 점안액은 H4 히스타민 수용체에도 길항제로 작용하여 추가적인 효과를 내는 것으로 알려져있다.⁶ Alcaftadine 점안액은 이미 여러 보고에서 그 효과가 확인되었으며, 알레르기 핵심 증상인 눈 가려움증의 해소에 있어 기존의 Olopatadine

■ Received: 2017. 1. 26.

■ Revised: 2017. 2. 16.

■ Accepted: 2017. 4. 18.

■ Address reprint requests to Young Min Park, MD

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University
Changwon Hospital, #11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon
51472, Korea

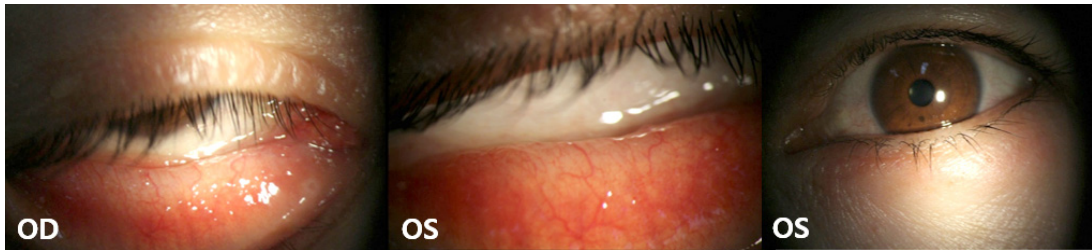
Tel: 82-55-214-3851, Fax: 82-55-214-3257

E-mail: loveis293@naver.com

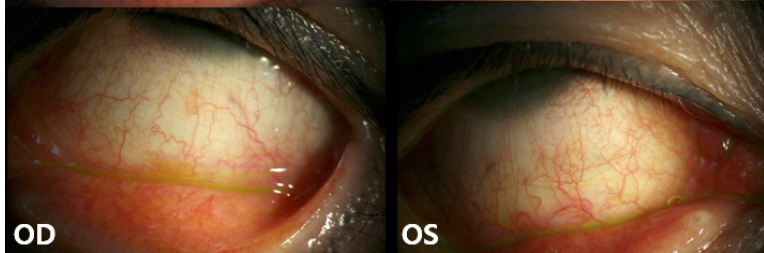
© 2017 The Korean Ophthalmological Society

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.

Case 2 (F/41)



Case 4 (F/65)



Case 6 (F/57)



Figure 1. Slit-lamp results of side effect cases concerning 0.25% Alcaftadine eye drop. Palpebral and bulbar conjunctival injection, watery discharge, lid swelling is observed. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; F = female.

점안액에 비해 좋은 효과를 보인다는 보고 또한 존재한다.⁵ 본 연구는 0.25% Alcaftadine 점안액 사용 후 약제를 중단해야 할 정도의 부작용을 나타낸 증례들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 그 원인을 알아보고자 하였으며, 0.25% Alcaftadine 점안액의 안전한 사용을 위한 기반을 마련하고자 하였다.

증례보고

2016년 1월부터 2017년 1월까지 본원에 내원하여 계절 알레르기 결막염으로 진단된 후 0.25% Alcaftadine 점안액을 처방 받아 사용한 환자 90명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 전체 90명 중 점안액 사용 후 약제를 중단해야 할 정도의 부작용을 나타낸 증례는 모두 8예(8.9%)였다. 0.25% Alcaftadine 점안액 부작용을 보인 8명 모두 눈 충혈과 눈꺼풀 부종을 주소로 안과를 방문하였으며, 일부 환자는 눈 통증을 호소하기도 하였다. 세극등현미경검사상 8예 모두에서 양안의 눈알 결막 및 눈꺼풀 결막의 충혈, 수성 분비물, 아래 위 눈꺼풀의 부종이 관찰되었으며, 일부에서는 표층점상각막염이 동반되었다(Fig. 1). 증례 모두에서 안압은 정상이었으며, 전방 및 홍채의 염증은 관찰되지 않았고, 수정체와 망막은 부작용 발생 전과 차이를 보이지 않았

다. 부작용을 보인 증례들의 요약은 Table 1과 같으며, 8예 모두 공통적으로 점안액을 2회 이상 투약한 것으로 확인되었다. 부작용 후 추가 병력 청취에서 환자 모두 빠른 증상 개선 및 부가적인 증상 개선 가능성을 염두에 두어 점안 횟수를 늘렸음을 확인할 수 있었다. 이후 모든 증례에서 0.25% Alcaftadine 점안액 사용이 중단되었으며, 무방부제 인공누액과 무방부제 스테로이드 점안액만 사용하도록 하였고, 경과 관찰상 모든 예에서 세극등현미경 검사상 호전이 관찰되어 스테로이드 점안액의 감량이 이루어졌다.

증례(case 2)

류마티스 관절염과 관련하여 안 질환 여부 확인을 위해 정기 검진 중이던 41세 여자 환자가 최근 발생한 가려움증을 주소로 내원하였다. 안과적 병력 및 수술력은 없었으며, 알레르기의 전신 병력이나 복용 및 점안 중인 약제 또한 없었다. 내원 당시 최대교정시력은 우안 20/25, 좌안 20/20으로 측정되었으며, 안압은 우안 15, 좌안 14 mmHg였고, 외사위가 2-4프리즘디옵터 관찰되었다. 계절성 알레르기 결막염으로 진단하고 무방부제 인공누액을 수시로, 0.25% Alcaftadine 점안액을 하루 한 번 사용하도록 한 뒤, 4달 뒤 경과 관찰 예약을 하였다. 약제 사용 후 2달째 환자는 눈이 붓고 충혈이 심해진 것을 주소로 예정보다 일찍 내원하였

Table 1. Summary of side effect cases concerning 0.25% Alcaftadine eye drop

	Sex	Age (years)	Hx. of systemic or drug allergy	Underlying disease	Duration of Alcaftadine usage	Concomittent eye drops	Frequency of Alcaftadine use (per day)
Case 1	F	37	-	Keratoconus	1 m	PF-AT	2
Case 2	F	41	-	Rheumatoid arthritis	1 m	PF-steroid	2
Case 3	F	53	-	Retinitis pigmentosa	1 m	PF-AT	2
Case 4	F	65	-	-	2 m	PF-AT	2
Case 5	M	33	-	-	2 m	PF-AT	2
Case 6	F	57	-	-	2.5 m	Cyclosporine	2
Case 7	F	49	-	-	2 m	PF-AT	2
Case 8	M	29	-	-	3 w	Diquafosol	2-3
						Steroid	

Hx. = history; F = female; M = male; m = month(s); w = weeks; PF = preservative free; AT = artificial tear.

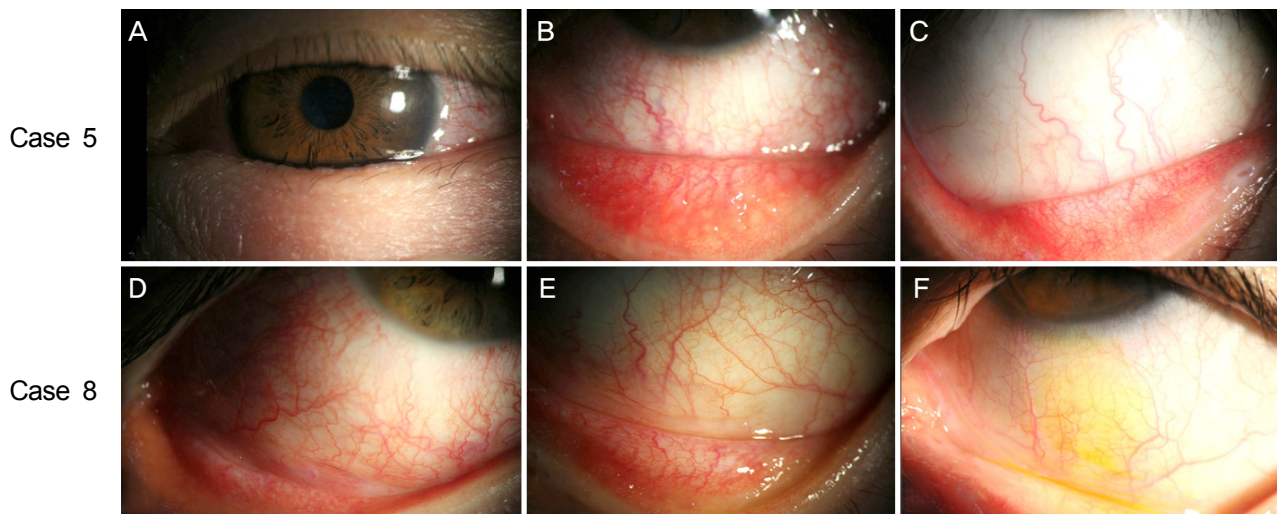


Figure 2. Two distinctive cases of 0.25% Alcaftadine eye drop side effect. Slit-lamp examination showing lid swelling (A) and conjunctival injection (B, D) with watery discharge (B, E) after use of 0.25% Alcaftadine eye drop. After discontinuation of 0.25% Alcaftadine eye drop, regression in palpebral and bulbar conjunctival injection and lid swelling is observed (C, F).

다. 세극등현미경 검사상 아래 눈꺼풀의 부종이 관찰되었으며, 양안의 눈알 결막 및 눈꺼풀 결막 충혈과 수성 분비물이 확인되었다(Fig. 1, Case 2). 병력 청취상 환자는 하루 두 번 0.25% Alcaftadine 점안액을 사용하고 있었으며, 이에 약제 독성 의심하 무방부제 인공누액은 유지하고 무방부제 스테로이드 점안액을 추가하였으며, 0.25% Alcaftadine 점안액은 중단한 뒤 2주 뒤 경과 관찰하였고 경과 관찰상 호전을 보였다.

증례(case 5)

33세 남자 환자가 양쪽 눈의 건조감과 가려움을 주소로 본원에 내원하였다. 안과적 병력이나 수술력은 없었으며, 알레르기를 포함한 전신적 병력이나 복용 및 점안 중인 약

제 또한 없었다. 초진 시 최대교정시력은 양안 모두 20/20으로 측정되었으며, 안압은 우안 13, 좌안 14 mmHg였다. 초진 후 계절성 알레르기 결막염 및 2차 안구건조증으로 진단하고 무방부제 인공누액을 수시로, 싸이클로스포린 점안액을 하루 두 번, 0.25% Alcaftadine 점안액을 하루 한 번 사용하도록 한 뒤 2달 뒤 경과 관찰 예약을 하였다. 약제 사용 후 2달째 환자는 최근 3-4일간의 충혈 악화와 눈꺼풀 부종 및 수성 분비물을 주소로 내원하였다. 세극등현미경 검사상 아래 위 눈꺼풀의 부종이 관찰되었으며(Fig. 2A), 양안의 눈알 결막 및 눈꺼풀 결막 충혈과 수성 분비물이 확인되었다(Fig. 2B). 병력 청취상 환자는 하루 두 번 0.25% Alcaftadine 점안액을 사용하고 있었으며, 이에 약제 독성 의심하 무방부제 인공누액은 유지하고 무방부제 스테로이

드 점안액을 추가하였으며, 0.25% Alcaftadine 점안액은 중단한 뒤 2주 뒤 경과 관찰하였고 경과 관찰상 호전을 보였다(Fig. 2C).

증례(case 8)

29세 남자 환자로 양쪽 눈의 충혈과 가려움을 주소로 본원에 내원하였으며, 안과적 수술력 및 알레르기를 포함한 전신 병력과 복용-점안 중인 약제는 없었다. 초진 시 최대 교정시력은 양안 모두 20/20으로 측정되었으며, 안압은 우안 20, 좌안 17 mmHg였다. 초진 후 계절성 알레르기 결막염 및 2차 안구건조증으로 진단하고 무방부제 인공누액을 수시로, Lotemax (Bausch & Lomb, Tampa, FL, USA) 점안액을 하루 네 번, 0.25% Alcaftadine 점안액을 하루 한 번 사용하도록 한 뒤 1달 뒤 경과 관찰 예약을 하였다. 약제 사용 후 3주째 환자는 최근 3일 전부터의 시작된 충혈 악화를 주소로 예약보다 이르게 내원하였다. 세극등현미경 검사상 양안의 눈알 결막 및 눈꺼풀 결막 충혈(Fig. 2D)과 수성 분비물이 확인되었다(Fig. 2E). 병력 청취상 환자는 하루 2-3번 0.25% Alcaftadine 점안액을 사용하고 있었으며, 이에 약제 독성 의심하 무방부제 인공누액은 유지하고 무방부제 스테로이드 점안액으로 기존 스테로이드 점안액을 변경하였으며, 0.25% Alcaftadine 점안액은 중단한 뒤 2주 뒤 경과 관찰하였고 경과 관찰상 호전을 보였다(Fig. 2F).

고 찰

0.25% Alcaftadine 점안액은 항히스타민/비만세포안정제 복합제제로, 알레르기 결막염의 효과적인 치료제이다.⁵ 0.25% Alcaftadine은 비만세포 안정 효과와 함께 H1과 H2 히스타민 수용체에 강한 친화력을 보일 뿐만 아니라, H4 수용체에도 친화력을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁷ 약제 지속 시간 면에서 0.25% Alcaftadine 점안액의 경우 1회 점안 시 16시간 이상의 효과를 유지하는 것으로 알려져 하루 1회 점안으로 충분하다 평가되며, 이에 높은 환자 만족도와 약제 순응도를 보인다.⁸

기존의 보고에 의하면 0.25% Alcaftadine 점안액은 6.7% 정도의 부작용을 나타내며, 눈 부작용으로 양안의 안구건조증과 단안의 시력 저하가 있었고, 기관지염이 비특이적으로 동반된 경우가 있었다고 하였다.⁷ 본 연구의 경우에서도 약제를 중단할 정도의 부작용은 8.9%로 나타나 기존의 보고와 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만 기존 보고의 부작용의 경우 Alcaftadine 사용과 연관성을 특징짓기 힘든 비특이적 양상이었던 것과는 달리,⁷ 본 연구의 증례들은 눈알 결막 및 눈꺼풀 결막의 충혈, 수성 분비물, 그리고 아래 위

눈꺼풀의 부종의 소견을 나타내어 점안액 사용 후 발생 가능한 약제 독성 및 알레르기의 특징적인 소견을 보였다.⁹⁻¹²

안과 약제는 다양한 형태의 안구 표면 장애를 유발한다. 약제 사용 중 발생하는 부작용에 대해서는 그 기전에 대한 여러 가지 의견이 존재하며, 약제 관련 알레르기, 약제 자체의 독성 또는 염증반응, Benzalkonium chloride와 같은 보존제에 의한 독성이 거론된다.⁹ 점안액 관련 알레르기 결막염은 임상적으로 가장 명확한 반응을 보이지만 흔치 않으며 치료 초기에만 발생하고, 실제적으로는 장기적인 약제 사용과 관련하여 무증상의 염증 반응이 더 흔한 것으로 알려져 있다. 현재까지 알레르기 유발이 가능한 것으로 알려진 점안액으로는 latanoprost,¹⁰ tobramycin,¹¹ 그리고 bromonidine tartrate¹² 등이 있다. 본 연구의 대부분의 환자가 약제 사용 초기보다는 한 달 이상의 점안액 사용 이후부터 부작용이 발생한 것으로 미루어 추측할 때, 약제 관련 알레르기라기보다는 0.25% Alcaftadine 점안액 내 포함된 0.005%의 Benzalkonium chloride 보존제의 누적 또는 약제 자체에 의한 안 표면 독성으로 생각할 수 있다. 특히 부작용 증례 모두에서 환자들이 점안액을 두 번 이상 사용하고 있었다는 것과, 하루 3회 점안을 시행한 증례(Case 8)에서 가장 빨리 부작용이 발생하였다는 점이 이를 뒷받침한다. 환자들이 약제를 권고보다 더 자주 사용한 것은 추가 병력 청취상에서 확인된 것처럼 빠른 증상 개선 및 부가적인 증상 개선의 욕구가 반영된 것으로 생각되나, 0.25% Alcaftadine 점안액 사용 이전에 짧은 효과 지속 시간으로 하루 2회 점안이 필요하였던 다른 항알레르기 약제를 사용한 경험과 약제 사용 전 불충분한 복약 지도도 일부 영향을 미쳤을 것으로 판단된다. 하지만 0.25% Alcaftadine 점안액의 경우 포함된 보존제의 농도가 낮은 편이며, 0.005%의 Benzalkonium chloride, 동일한 농도의 보존제를 포함하고 있는 다른 약제에서 잦은 점안으로 인한 유사 부작용이 보고된 바 없다. 이에 저자들은 본 부작용 증례들이 0.25% Alcaftadine 내 보존제에 의한 독성보다는 약제 자체의 누적에 의한 독성 가능성을 고려하고 있다. 저자들은 보다 명확한 원인 규명을 위하여 향후 동물 실험 모델을 통해 0.25% Alcaftadine 약제 점안 횟수 및 보존제 포함 유무가 각결막에 미치는 독성 여부를 조직학적으로 분석하여 상기 가설을 증명할 예정이다.

약제와 관련한 알레르기 결막염은 13.5%에서 치료 시작 후 평균 15일 이후에 알레르기 반응이 발생하는 것으로 알려져 있으며,¹³ 이는 알레르기 발생 기전 중 하나인 감작(sensitization) 과정과 연관된다. 본 연구의 증례들의 경우 1예를 제외하고는 모두 약제 점안 한 달 이후에 부작용이 발생한 것으로 미루어 볼 때, 부작용 발생 시기 면에서 약제

알레르기의 가능성은 낮아 보인다. 하지만 약제 알레르기 발생 시기의 다양성을 고려할 때 완전히 그 가능성일 배제할 수 없기에 0.25% Alcaftadine과 관련한 알레르기 실험 모델을 통한 추후 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 0.25% Alcaftadine 점안액 사용과 관련한 부작용을 보고하였다. 0.25% Alcaftadine 점안액의 잦은 사용은 약제 독성으로 인해 안구 표면 부작용을 유발할 수 있다. 이에 0.25% Alcaftadine 점안액 사용 전 점안 횟수와 관련하여 충분한 복약 지도가 필요할 것으로 생각되며, 부작용 발생 시 해당 약제의 중단이 필수적이고 무보존제 인공누액과 스테로이드 점안액의 사용이 질환의 호전에 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Brémond-Gignac D. The clinical spectrum of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:321-4.
- 2) Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
- 3) Weeke ER. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 1987;21:1-20.
- 4) Bielory L. Therapeutic targets in allergic eye disease. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:25-8.
- 5) Kam KW, Chen LJ, Wat N, Young AL. Topical olopatadine in the treatment of allergic conjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;1-15. doi: 10.3109/09273948.2016.1158282. [Epub ahead of print]
- 6) McLaurin EB, Marsico NP, Ackerman SL, et al. Ocular itch relief with alcaftadine 0.25% versus olopatadine 0.2% in allergic conjunctivitis: pooled analysis of two multicenter randomized clinical trials. *Adv Ther* 2014;31:1059-71.
- 7) Chigbu DI, Coyne AM. Update and clinical utility of alcaftadine ophthalmic solution 0.25% in the treatment of allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1215-25.
- 8) Torkildsen G, Shedden A. The safety and efficacy of alcaftadine 0.25% ophthalmic solution for the prevention of itching associated with allergic conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:623-31.
- 9) Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol* 1995;113:371-8.
- 10) Haverkamp F, Wuensch S, Fuchs M, Stewart WC. Intraocular pressure, safety and quality of life in glaucoma patients switching to latanoprost from adjunctive and monotherapy treatments. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:407-15.
- 11) González-Mendiola MR, Balda AG, Delgado MC, et al. Contact allergy from tobramycin eyedrops. *Allergy* 2005;60:527-8.
- 12) Becker HI, Walton RC, Diamant JI, Zegans ME. Anterior uveitis and concurrent allergic conjunctivitis associated with long-term use of topical 0.2% brimonidine tartrate. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1063-6.
- 13) Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:459-63.

= 국문초록 =

0.25% 알카프타딘 점안액 사용으로 인한 눈 부작용

목적: 0.25% Alcaftadine 점안액 사용 후 부작용을 나타낸 증례들을 분석하여 그 원인을 알아보고자 하였다.

증례요약: 0.25% Alcaftadine 점안액을 처방 받아 사용한 환자 90명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 전체 90명 중 점안액 사용 후 약제를 중단해야 할 정도의 부작용을 나타낸 증례는 모두 8예(8.9%)였다. 부작용을 보인 8예 모두에서 양안의 결막 충혈과 수성 분비물, 눈꺼풀의 부종이 관찰되었으며, 공통적으로 Alcaftadine 점안액을 2회 이상 투약한 것으로 확인되었다. 부작용 환자 모두에서 빠른 증상 개선 및 부가적인 증상 개선 가능성을 염두에 두어 점안 횟수를 늘렸음을 확인할 수 있었다. 이후 모든 증례에서 Alcaftadine 점안액 사용이 중단되었으며, 무방부제 인공누액과 무방부제 스테로이드 점안액만 사용하도록 한 후 모든 예에서 호전이 관찰되었다.

결론: 0.25% Alcaftadine 점안액의 잦은 사용은 약제 자체의 독성으로 인해 안구 표면 부작용을 유발할 수 있다. 이에 Alcaftadine 점안액 사용 전 점안 횟수와 관련하여 충분한 복약 지도가 필요할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(5):595-599〉
