

## 다양한 안표면질환에 대한 0.05% 싸이클로스포린 점안제의 단기 효과

변여주 · 김태임 · 서경률

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발연구소

**목적** : 안표면의 염증성 질환으로 건성안 증상을 가진 환자에서 0.05% 싸이클로스포린 점안제(레스타시스)의 효과를 동반된 질환 별로 분석하고자 하였다.

**대상과 방법** : 안표면질환 환자 33명(쇼그렌 증후군 17명, 안검염 8명, Thygeson 4명, 아토피각결막염 4명)을 대상으로 3개월간 레스타시스를 하루에 2회 점안하면서, 자극감, 가려움, 이물감, 시야흐림, 광과민증, 통증에 대한 평가, 눈물막파괴시간, Schirmer, 인공누액 사용빈도, 호전시기, 만족도, 부작용을 조사하였다.

**결과** : 쇼그렌 증후군은 레스타시스 점안 후 이물감, 시야흐림, 광과민증, 통증이 완화되었고, Schirmer, 눈물막파괴 시간의 증가와 인공누액의 사용빈도의 감소가 있었다. 안검염은 광과민증이 완화되었고, 눈물막파괴시간과 인공누액 사용빈도는 2개월부터, Schirmer는 3개월째 호전되었다. Thygeson 각막염은 이물감, 광과민증이 완화되었고, Schirmer는 3개월째 증가하였다. 아토피각결막염은 증상과 Schirmer, 눈물막파괴검사에서 유의한 변화가 없었다. 55%의 환자가 3~5주에 증상의 호전을 느꼈다. 평균 만족도는 쇼그렌 증후군이 가장 높았다. 부작용은 일시적인 작열감이 2명 있었고, 1명은 쓴맛/작열감으로 점안을 중단하였다.

**결론** : 레스타시스는 쇼그렌 증후군에서 건성안 증상완화에 효과적이며, 안검염과 Thygeson 각막염에서 일부 호전이 있었으나, 아토피각결막염에서는 효과가 없었다.

〈한안지 49(3):401-408, 2008〉

건성안은 자극감, 이물감, 통증, 시야흐림 등의 증상을 느끼며, 심한 경우 일상생활에 심각한 지장을 초래한다. 점점 증가하는 환자 수에 비례하여 건성안에 대한 많은 연구가 이루어지면서, 눈물층의 부족 또는 눈물층의 불안정을 동반한 안표면의 질환으로 인식하여 최근 Delphi 패널에서는 Dysfunctional tear syndrome 이라는 개념을 제안하였다.<sup>1</sup> 임상에서 만나는 환자들의 중증도는 매우 다양하여, 경한 경우는 인

공 누액에 잘 반응하지만, 심한 경우는 누액의 보충만으로는 불충분하여, 누액층을 보존하기 위한 전기 소작법, 누점 마개를 통한 누점 폐쇄술, 스테로이드제의 사용 등 다양한 치료가 이루어져왔다.<sup>2-6</sup> 그러나, 이러한 고식적인 치료는 부작용의 위험성이 많고, 다양한 치료 방법에도 불구하고 증상 호전이 없이 만성화된 건성안 환자들에게 새로운 치료방법에 대한 기대가 큰 실정이다.<sup>7</sup> 최근 도입된 레스타시스는 0.05% cyclosporine A 점안액으로 염증성 cytokine 생성을 억제하고, T-cell 기능을 억제함으로써 손상된 눈물샘의 기능을 정상적으로 회복시켜 건강한 눈물 생성을 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>8-10</sup> 본 약제의 임상적 효과에 관한 연구는 다수 보고되어 있으나<sup>11-14</sup> 아직까지 국내 환자들에서의 연구는 보고된 바 없으며, 특히 건성안 증상에 동반한 기저 질환별로 임상효과를 검증한 보고는 없었다. 본 연구에서는 인공누액을 사용하고 있음에도 지속되는 건성안 증상을 가진 다양한 안표면 염증성 질환 환자들에게 레스타시스를 점안하고, 동반 질환별로 임상효과를 알아보려고 수행하였다.

〈접수일 : 2007년 4월 12일, 심사통과일 : 2007년 8월 21일〉

통신저자 : 서 경 른

서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 신촌세브란스병원 안과  
Tel: 02-2228-3570, Fax: 02-312-0541  
E-mail: seoky@yuhs.ac

\* 본 논문의 요지는 2006년 대한안과학회 제96회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

\* 본 논문은 2006년도 연세대학교 학술연구비 지원에 의하여 이루어진 것임

## 대상 및 방법

2006년 1월부터 2006년 12월까지 본원 안과에 내원한 환자 중 지속적인 인공누액의 사용에도 건성안 증상과 안표면의 불편감을 호소하는 다양한 안표면 염증성 질환을 가진 환자 33명 66안(쇼그렌 증후군 34안, 안검염 16안, Thygeson 8안, 아토피각결막염 8안)에게 레스타시스를 하루에 2회 점안하면서 3개월간 추적 관찰하였다. 본 연구는 본원의 IRB 심의를 획득하였으며, 대상 환자들에게는 자발적인 동의서를 받았다. 쇼그렌 증후군의 경우 임상적으로 건성안 증상과 지속적인 구강건조 증상이 있으며, 형광염색검사로 안구표면의 변화가 있고, 혈청내 자가항체(Anti SSA/SSB, RF, ANA)가 있는 경우에 진단하였다. 객관적인 건성안 증후군은 초진시 Schirmer 검사상 5분 후 5 mm, TBUT상 5초 이내인 경우에 쇼그렌 증후군으로 진단으로 하였고, 병리검사는 시행하지 않았다. 안검염 환자는 감염성 안검염을 제외하고 후안검염 환자들만을 포함하였고, Thygeson 각막염은 특징적인 각막병변이 있으며, 과거에 재발병력이 있는 환자들이 포함되었으며, 아토피각결막염 환자들의 경우 과거 병력 및 각결막에 병변은 존재하지만, 심한 상피결손이 있거나 스테로이드 제제가 필요한 경우는 제외하였다. 대상이 된 환자들은 이전에 공통적으로 방부제가 없는 인공누액을 사용하고 있었으며, 레스타시스를 사용하면서도 인공누액은 필요에 따라 사용하면서 빈도를 기록하도록 교육하였고, 치료기간 중 레스타시스 이외의 항염증 치료는 하지 않았으며, 안검염 환자의 경우 안검 주위 문지르기와 온찜질을 계속하도록 하였다. 레스타시스를 점안하기 전, 사용 후 1달 간격으로 3개월 추적 관찰하여 증상 호전 정도를 설문지를 통하여 스스로 평가하도록 하였으며, 눈물막 파괴시간, Schirmer 변화, 증상 호전 시기, 부작용을 조사하였다. 증상의 평가는 안표면 질환의 대표적인 증상들인 자극감, 가려움, 이물감, 시야흐림, 광과민증, 통증의 6개 항목으로 나누어 증상의 심각도에 따라 0~4점(4점이 가장 심함)으로 환자 스스로 점수를 매겨 평가하도록 하였다. Schirmer 검사는 점안용 마취제(Alcaine, Alcon, Texas, USA)를 점안 후 5분후 시행하였다. 1개월마다 전반적인 증상의 변화를 %로 표현(악화, 변화없음, 25%, 50%, 75%, 90% 호전)하도록 하였으며, 호전을 처음 느낀 시기는 1주 이내, 1주~3주, 3주~5주, 5주~12주, 아직 호전없음으로 나누어 응답할 수 있도록 하였다. 3개월의 치료과정이 끝난 후 전반적인 만족도를 0~10점으로 표현하도록 하였고, 부작용은 환자가 경험한 것을 답하도록 하였으며, 나타난 시기, 지속기간, 부작용으로 인한

투약 중단 여부를 조사하였다. 임상효과는 SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)을 이용하여 각 질환별로 레스타시스 투약 전과 투약 후의 임상지표를 paired *t*-test와 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 통계적으로 비교하였으며,  $p<0.05$  일 때 의미있는 변화로 간주하였다.

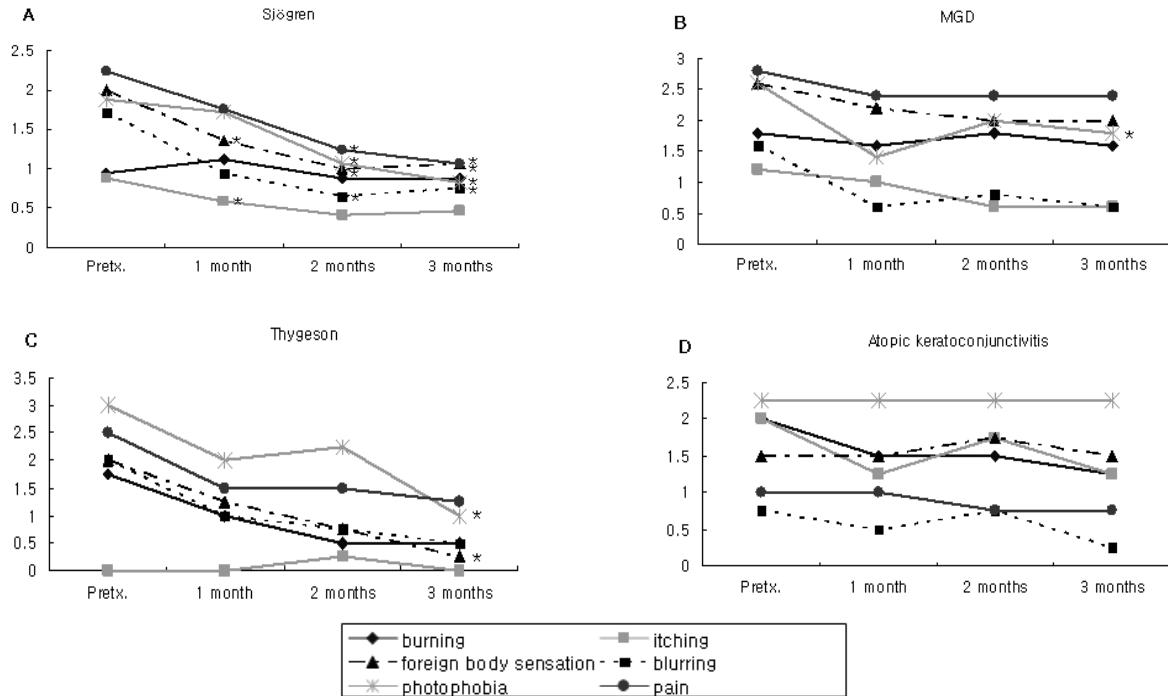
## 결 과

대상 환자 수는 총 33명이었으며, 그 중 남자가 5명이었고 여자가 28명이었으며, 평균 연령은  $46.0\pm 16.0$ 세(22세~70세)였다. 치료받기 전 인공 눈물 평균 투약 횟수는  $10\text{회}(\pm 4.0)$ 였으며, 건성안 증상은 1~5년 동안 지속된 환자가 가장 많았다(Table 1).

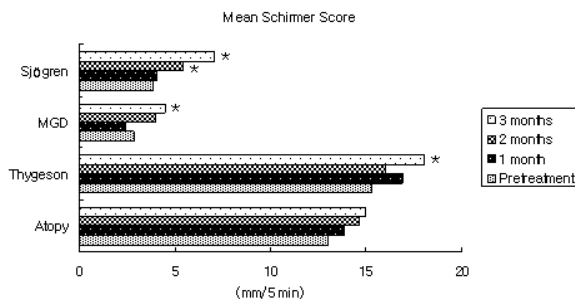
동반하는 안표면 질환별로 증상 변화를 레스타시스 사용 전과 사용 후 3개월 간의 설문 조사를 통해 조사해 본 결과 쇼그렌 증후군 환자에서는 이물감( $p=0.002$ ), 시야흐림( $p=0.011$ ), 광과민증( $p=0.0005$ ), 통증( $p=0.024$ )에서 유의한 효과가 있었으며(Fig. 1A), 안검염 환자에서는 광과민증에서( $p=0.016$ ) 유의한 효과가 있었으며(Fig. 1B), Thygeson 각막염 환자에서는 이물감( $p=0.035$ ), 광과민증( $p=0.016$ )에서 유의한 효과가 있었으며(Fig. 1C), 아토피각결막염 환자에서는 6가지 항목에 대해서 통계적으로 유의한 효과가 없었다(Fig. 1D).

Table 1. Patient demographics

Characteristic	Value
Total number of participants completing the study	33
Sex (M:F)	5:28
Mean age	$46.0\pm 16.0$
Associated disorder (No)	
Sjögren's syndrome	17
Meibomian gland dysfunction	8
Thygeson keratitis	4
Atopic keratoconjunctivitis	4
Used artificial tears prior (Mean number of times/day)	$10.0\pm 4.0$
Sjögren's syndrome	$12.4\pm 2.7$
Meibomian gland dysfunction	$10.8\pm 1.1$
Thygeson keratitis	$3.5\pm 1.3$
Atopic keratoconjunctivitis	$8.0\pm 2.8$
Duration of dry eye symptom (No)	
<1 years	6
1-5 years	18
6-10 years	7
>10 years	2



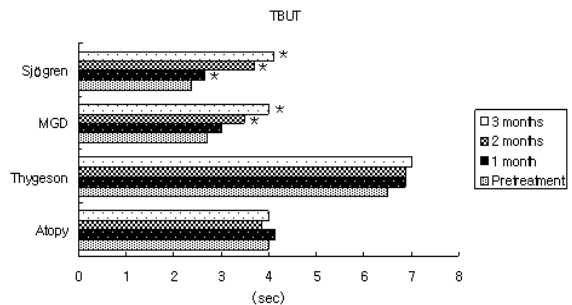
**Figure 1.** Change in symptom severity ratings before and after Restasis treatment. Six Ocular symptoms (burning, itching, foreign body sensation, blurring, photophobia, pain) were graded from 0 to 4 depending on severity. Average ratings according to patient groups: (A)=Sjögren syndrome; (B)=MGD (Meibomian gland dysfunction); (C)=Thygeson keratitis; (D)=atopic keratoconjunctivitis. (\* significantly different from pretreatment,  $p < 0.05$ )



**Figure 2.** Change of mean schirmer score before and after Restasis treatment. \* Significantly different from pretreatment,  $p < 0.05$ .

Schirmer 변화는 레스타시스 사용 전과 비교했을 때 쇼그렌 증후군에서 레스타시스 사용 후 2, 3개월째 유의하게 증가하였고(각각의  $p = 0.024$ ,  $p = 0.001$ ), 안검염과 Thygeson 각막염 환자에서 3개월째 유의하게 증가하였으며(각각의  $p = 0.033$ ,  $p = 0.049$ ), 아토피각결막염 환자에서는 통계학적으로 유의한 증가가 없었다(Fig. 2).

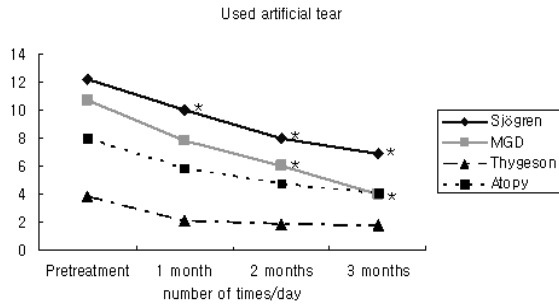
눈물막파괴시간 변화는 레스타시스 사용 전과 비교했을 때 쇼그렌 증후군에서 레스타시스 사용 후 1개월



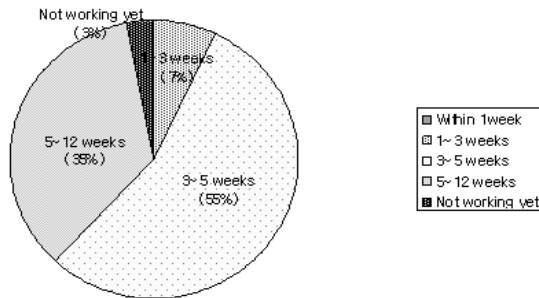
**Figure 3.** Change of TBUT before and after Restasis treatment. \* Significantly different from pretreatment,  $p < 0.05$ .

부터 유의하게 증가하였고( $p = 0.027$ ), 2개월 이후에는 더욱 증가 양상이 뚜렷하였다( $p < 0.001$ ). 안검염 환자에서는 2개월째부터( $p = 0.01$ ) 유의하게 증가하였으며, Thygeson 각막염과 아토피각결막염 환자에서는 유의한 증가가 없었다(Fig. 3).

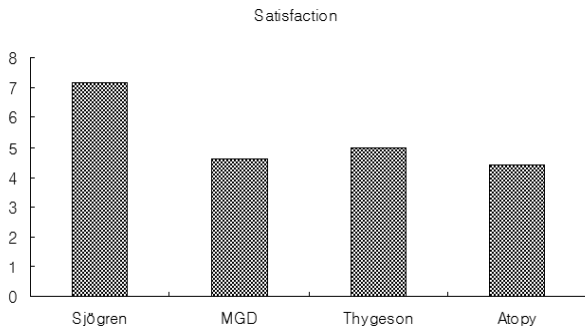
인공눈물의 사용횟수는 쇼그렌증후군 환자에서 레스타시스 사용 후 1개월째부터 유의하게 감소하였으며( $p = 0.01$ ), 치료기간이 길어질수록 더욱 감소하였다( $p < 0.001$ ). 안검염 환자에서는 2개월이후부터( $p = 0.026$ ) 유의하게 감소하였다(Fig. 4).



**Figure 4.** Change of frequencies of artificial tear instillation per day before and after Restasis treatment. \* Significantly different from pretreatment,  $p < 0.05$ .



**Figure 5.** Distribution by time from treatment initiation to experience of symptom relief after Restasis instillation.



**Figure 6.** Mean subjective satisfaction score (0 to 10) after completion of 3-month Restasis treatment.

증상의 호전을 느낀 시기를 묻는 질문에는 1주 이내가 0%, 1주~3주가 7%, 3주~5주가 55%, 5주~12주가 35%, 아직 호전 없음이 3%가 응답하였다(Fig. 5).

연구 종료 시점에서의 레스타시스 사용 후 3개월째의 만족도는 쇼그렌 증후군 환자에서 70%이상의 만족도를 보였으며, 다른 환자들에 비해 상대적으로 높은 것으로 나타났다(Fig. 6).

레스타시스 사용 후 나타난 부작용은 일시적인 작열감을 호소하는 환자가 2명 있었으나 점안시에만 일시적으로 나타났던 경우로 3개월의 치료과정을 마쳤으며, 쓴맛, 식도의 작열감 등이 생겨 2달 사용 후 중단한 환자가 1명 있었다. 그외 특별한 부작용을 호소한 경우는 없었다.

## 고찰

건성안 증상은 임상에서 가장 빈번히 만날 수 있는 주호소의 하나이며, 그간 다양한 병인과 관련하여 여러 치료방법이 소개되어 왔으나 여전히 많은 환자들이 고통 받고 있다. 안구표면의 항상성 유지에 있어서 건전한 눈물막의 중요한 역할이 강조되고, 건성안의 병태생리적 연구가 활발히 진행되면서 1990년대에 들어서는 건성안을 만성적인 안구표면의 염증질환으로 이해하게 되었다.<sup>7,15</sup> 최근에는 안구표면, 주눈물샘, 그리고 이들을 연결하는 신경망으로 구성된 눈물분비의 기능적 단위(lacrimal functional unit)에 대한 개념이 정립되었으며, 만성 건성안으로 불리던 과거의 진단도 안표면 질환으로서의 개념이 강조된 Dysfunctional tear syndrome 이란 진단명이 제안되었다.<sup>1,16</sup>

이러한 병인에 대한 이해를 바탕으로 치료적 접근도 단순한 수성층 눈물을 보충하던 단계에서 건전한 눈물층을 유지하는 쪽으로 관심이 전환되었고, 항염증제인 스테로이드가 심한 건성안 증상의 치료에 도입되었다.<sup>4-6</sup> 이는 안구의 염증이 건성안 중요한 원인이 될 수 있음을 인식하고 병인에 입각한 치료적 접근이라는 점에서 기존의 치료법에 비해 진일보한 접근임에 틀림이 없지만, 백내장, 안압상승과 같은 합병증을 유발할 수 있으며, 감염의 기회를 높일 수 있기 때문에 장기적으로 사용할 수 없다는 단점이 있다. 많은 연구자들이 스테로이드 점안액을 이용한 건성안의 치료의 효과를 보고하고 있으나, 대부분 단기간의 고용량 요법을 선호하고 있는 것도 이러한 이유 때문이다.<sup>17,18</sup> 최근에는 면역억제제의 일종인 Cyclosporine 점안액이 다양한 안구 표면 질환에 효과적이라는 보고가 다수 발표되었다.<sup>9-11</sup> 특히, 0.05% topical cyclosporine A (Restasis, Allergan, Irvine, CA)가 FDA의 승인을 받고, 대규모 3상 스터디에서 심한 안구건조증 환자에서 주관적, 객관적 향상을 보고한 이래,<sup>12,13</sup> 국외의 여러 기관에서 본 제제의 임상효과와 안정성에 관한 보고가 이루어지고 있으며,<sup>9-14</sup> 인공눈물만으로 잘 치료되지 않는 건성안에서 가장 먼저 처방할 수 있는 약제로 인식되고 있다. 국내에서도 본 약제가 도입된 지 얼마 되지 않았으나, 건성안 증상을 호소하는 많은 환자에게

처방되고 있으며, 면역반응과 염증반응을 일으키는 다양한 안표면 질환으로 적용범위가 확대될 것으로 기대하고 있다. 본 연구는 국내 환자들을 대상으로 레스타시스의 임상효과 및 안전성을 검증해보고자 하였으며, 특히 안구표면의 염증으로 건성안 증상을 보이는 환자들에게 동반질환에 따라 임상효과에 차이가 있는지를 살펴보고자 계획되었다. 기존의 여러 보고들에서 레스타시스가 무작위 표본에 의한 중등도 이상의 건성안 환자에 임상 효과가 있음을 보고하였으나, 동반질환에 따른 효과를 분석한 시도는 없었으며, 심한 건성안을 유발하는 가장 흔한 기저질환 중 하나인 쇼그렌 증후군에서조차 그 임상효과를 비쇼그렌 증후군의 경우와 분리해서 살펴본 경우는 없었다. 쇼그렌 증후군의 경우 염증반응이 중요한 병인으로 작용하며, 이에 더하여 눈물샘 내 CD4+ T세포와 B세포의 침윤, 눈물샘 파리세포의 세포자멸사 등이 유발되는 자가면역질환으로, 수성눈물층의 공급뿐만 아니라 항염증치료가 함께 이루어져야 한다고 알려져 있다.<sup>5,17,18</sup> 본 연구의 주 대상이 된 쇼그렌 증후군 환자들 역시 수년 이상의 건성안 병력을 가지고 있고, 과거에 자가혈청이나 스테로이드 치료를 받아본 경험이 있는 환자들을 포함하고 있으며, 인공눈액만으로 잘 조절되지 않는 환자들이었다. 저자들의 연구에 따르면 쇼그렌 증후군 환자에게 레스타시스는 효과적이라고 판단된다. 6개의 주관적 증상 항목에 따라 약간의 차이는 있으나 대부분의 항목과 객관적인 임상 수치인 Schirmer 검사와 눈물막파괴시간 검사에서 레스타시스 사용 후 측정지표가 호전되는 양상이 일관적으로 나타나고 있으며, 특히 3개월의 치료기간동안 점점 증가하는 추세로 나타난다는 점도 본 질환에 대한 임상적인 효과를 입증하는 것이라고 생각된다(Fig. 1A, 2, 3). 한편, 비쇼그렌증후군 환자들 경우에는 쇼그렌 증후군 환자들 경우보다는 효과가 뚜렷하지 않은 것으로 생각된다.

안검염의 경우 임상에서 건성안 증상을 호소하는 환자들의 동반질환으로 적지않게 만나게 된다. 안검염에서 유발하는 건성안 증상은 쇼그렌 증후군의 경우와 달리 수성층 눈물 생성의 부족 보다는 눈물막 증발 증가의 형태로 나타나고, 눈물띠 부유물이 나타나기도 하는 것이 일반적이다. 치료적 접근에서도 안검주위의 온찜질과 문지르기 등의 치료와 tetracycline계열의 항생제의 치료가 근간이 되어야 하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 본 연구진 역시 안검염이 심한 환자들에게 일차적으로 안검주위 위생의 유지를 지속적으로 교육하였으며, 전신적인 doxycycline 제제를 사용하고 있다. 안검염에서의 레스타시스 사용 효과에 관한 연구는 현재까지 많지 않으며, 확립된 적용기준은 없으나, 최근 연구에 의

하면 후안검염 환자에서 레스타시스 사용 후 안구 자극 증상의 호전과 안검주위 마이봄샘 개구부 및 안검주위 혈관병변이 호전되었다는 보고가 있다.<sup>20,21</sup> 저자들은 감염성 안검염을 제외하고, 안검후부의 염증성 변화와 마이봄샘 개구부의 변화, 마이봄샘 분비물 양상의 변화를 동반한 환자들에게 안검주위 위생치료는 유지하고, 전신적인 항생제는 사용하지 않은 상태에서 레스타시스 점안을 시작하였다. 본 연구의 결과를 보면, 대상수가 많지 않아 통계적으로 유의한 변화를 보인 항목이 많지 않으나, Schirmer와 눈물막파괴시간, 그리고 증상의 일부 항목에서 3개월 후 호전을 보이고 있으며, 약물에 대한 순응도가 나쁘지 않았다는 점으로 보아 기존의 치료법에 보완적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 물론 안검염은 안검위생 치료의 정도에 따라 영향을 받을 수 있으며, 눈물생성의 증가로 인한 건조증의 증상 호전 역시 가능할 것이기 때문에 임상적 효과를 판단하기 어려운 점이 있으나, 쇼그렌 증후군의 경우와는 달리 3개월 정도 지난 후에야 증상 및 객관적인 수치들의 호전이 나타나는 것으로 미루어 마이봄샘 주변의 염증 억제에 의한 호전의 가능성도 배제할 수 없으며, 이를 위해서는 추후 안검 주변의 해부학적 변화에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Thygeson 각막염은 대개 양쪽에 나타나며, 각막상피면에 잘 염색되지 않는 점상의 병변이 생기며, 호전과 악화를 반복하는 질환으로 알려져 있다. 바이러스성 각막염과 혼동이 되기도 하지만 스테로이드에 잘 반응하는 것으로 보아 면역반응과 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>22</sup> Reinhard and Sundmacher<sup>23</sup>에 의하면, 레스타시스가 개발되기 전에 cyclosporine 2% 점안약을 사용하여 2/3 이상(31안중 21안)의 환자에서 각막상피와 상피하 병변을 억제하는 효과가 있었고, 이 중 6안에서 약물을 끊으면서 재발이 되었다고 발표하였다. 본 연구에 포함된 Thygeson 각막염 환자들의 경우 이전의 연구와는 달리 약물의 용량의 변동없이 레스타시스를 3개월간 하루 2번씩 점안하였으나, 치료기간 동안 각막병변이 재발하거나 스테로이드 치료가 추가적으로 더 필요한 경우는 없었다. 개체수가 적어 통계적인 의미는 약하지만 각막병변의 감소와 관련한 이물감과 광과민증의 증상이 치료 후 호전되었으며, Schirmer 측정치도 3개월 후 호전되었다. 눈물막파괴시간을 비롯한 다른 지표에서 뚜렷한 호전 양상은 보이지 않으나 이는 연구에 포함된 대상환자들이 연구시작 시점에 다른 환자들에 비해, 눈물층의 불안정 현상이 상대적으로 미약했기 때문이라고 생각된다(Fig. 2, 3). Thygeson 각막염 환자들 건성안과 관련된 증상인 이물감, 시야흐림, 광과민증을 호소하고 있으며, 인

공누액을 치료약으로 많이 사용하고 있으나, 이들의 불편감이 건성안의 심각도와는 직접적으로 관련성이 크지 않을 수도 있으므로 건성안 증상과 관련된 지표만으로 임상효과를 판단하는 것을 한계점으로 지적할 수 있다.

아토피각결막염 환자들의 경우 각막병변으로 인해 광과민증, 이물감, 자극감 등의 증상이 있었고, 가려움증을 호소하였으나, 인공눈물과 레스타시스의 처방이 의미있는 증상의 호전을 나타내지 않았다. 아토피각결막염의 병인에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않은 면이 있으나, 복잡한 면역조절계의 이상으로 인해 안표면 이상을 유발한다고 알려져 있다. 문헌을 살펴보면, 아토피와 봄철 각결막염에 대한 2% cyclosporine 점안제의 효과를 보고하였으며,<sup>25,26</sup> 최근에는 스테로이드 저항성 아토피각결막염에 대한 0.05% 제제인 레스타시스의 효과도 보고 되었다.<sup>29</sup> 저자들은 cyclosporine 제제가 CD4+ T-cell을 억제하는 면역조절작용이 있으므로, 아토피 질환에서도 임상적인 효과가 있을 것으로 판단하고, 비만세포억제제나 스테로이드와 같은 항염증제를 처방하지 않고 레스타시스와 인공누액만을 처방하였으나, 결과에서 보는 것처럼 증상완화에 효과를 나타내지 않았다. 기존의 보고에서는 cyclosporine 점안제제를 기존의 스테로이드나 비만세포억제제를 사용하면서 부가적으로 사용하면서, 스테로이드 사용을 줄이거나 없앨 수 있었다는 효과를 보고하고 있으므로, 아토피성 안표면 질환에 대한 레스타시스의 임상효과는 단독요법 보다는 기존의 치료약제에 대한 부가적인 효과의 측면을 검토해 보아야 할 가능성이 있다. 또한 기존의 보고들과는 달리 본 연구에서는 cyclosporin 제제의 농도가 적고, 용량도 하루 두번으로 상대적으로 적다는 것이 임상적인 효과가 없는 이유가 될 수도 있다. Daniell et al<sup>30</sup>의 보고에 의하면 레스타시스가 스테로이드 의존성 아토피각결막염에서 스테로이드 감량 효과가 없었다는 보고도 있으므로, 이 질환군에서 레스타시스의 적용기준을 확립하려면 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

부작용의 측면에서는 약제의 처방시 약간의 작열감이 있을 수 있음을 공지하였기 때문인지 모르나 2명의 환자에서만 작열감, 자극감을 불편사항으로 응답하였고, 1명의 환자에서 쓴맛과 식도의 작열감을 이유로 치료과정을 중단하였다. 흥미로운 것은 대부분의 환자에서 6개 증상항목 중 자극감이 호전된 경우는 거의 없었다는 점이며, 이는 레스타시스 투약시의 일시적인 작열감과 관련이 있을 수 있다. 증상의 호전시기를 묻는 질문에 55%의 환자들 이 3~5주라고 응답하였다. 이는 레스타시스를 사용 후 효과를 보려면, T-세포 관련 염증반응을 조절하고 이로인해 면역조절계가 조절되고,

정상적인 눈물샘의 기능이 회복되고, 눈물생성이 증가하는 효과에 도달하기까지 어느정도의 시간이 필요하기 때문으로 생각된다. 실제로 눈물생성의 증가나 눈물막이 안정화되는 것을 평가하는 검사인 Schirmer 검사와 눈물막파괴시간 검사에서의 유의한 증가가 1개월 또는 2개월에 나타난 것을 볼 때, 처음 증상이 호전되는 것을 느끼는 시점과 거의 일치한다는 점 또한 본 약물의 작용을 유추하게 하는 간접적인 증거라고 생각된다.

본 연구의 결과를 정리해보면, 쇼그렌증후군에서는 레스타시스 사용 후 건성안과 관련한 증상의 호전 및 Schirmer와 눈물막파괴시간, 주관적인 만족도에서 모두 호전되는 결과를 보였다. 안검염의 경우 기존의 안검위생 치료에 레스타시스를 추가한 결과 3개월째 일부 증상과 Schiremr, 눈물막파괴시간의 호전이 나타났다. Thygeson 각막염의 경우는 치료기간동안 각막병변의 악화가 관찰되지 않았으며, 이와 관련한 증상인 이물감과 광과민증에서 호전을 보였다. 아토피각결막염의 경우 레스타시스의 단독요법으로는 임상적인 호전이 나타나지 않았다. 본 연구에 참여한 대상군의 수가 적어, 이들을 동반질환 별로 구분하여 임상효과를 살펴보는 것이 의미가 약할 수 있으나, 추후 레스타시스의 임상효과에 관한 적용기준을 세우기 위한 선별자료로 활용될 수 있을 것으로 기대한다. 본 연구에서는 레스타시스의 작용기전에 관한 내용이 포함되어 있지 않으나, 기존의 여러 연구를 검토해보면, 레스타시스가 염증 반응 억제와 이로인한 눈물샘기능의 회복으로 건강한 눈물 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>8-10,28</sup> 염증은 건성안 증상을 유발하는 원인이 될 수 있음과 동시에 건성안으로 인해 유발되는 안표면의 변화가 결국 염증을 더욱 조장할 수 있는 악화회로를 이루고 있기 때문에, 레스타시스는 면역계 이상과 염증이 관여하는 다양한 안표면질환에서 임상적인 유용성을 확보할 수 있을 것으로 생각한다. 하지만, 저자들의 생각으로는 레스타시스의 장기적인 안정성에 관한 보고가 미흡하고, 다양한 질환에서의 적용기준이 아직 확립되어 있지 않기 때문에, 염증성 안표면 환자들에서 동반질환에 따른 임상적 고찰이 필요할 것이다. 본 연구의 제한점으로는 개체수가 적다는 점 이외에, 임상 호전의 지표를 주관적인 안표면 증상의 개선여부 위주로 이루어져 있고, 객관적인 평가항목이 질환별로 구분되어 설정하지 않았다는 점을 들 수 있다. 후속 연구에서는 각 질환의 임상 정도를 객관적으로 판단할 수 있는 별도의 기준을 마련하고, 각막 혹은 결막의 점상 진무를 병변의 정도 혹은 결막에서의 압흔세포 검사법, 혹은 눈물내 염증성 사이토카인의 수준 등의 객관적인 지표를 보여줄 수 있는 항목을 추가하는 것이 유용할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:900-7.
- 2) Paik SH, Lee TS. The effect of Punctal Plug on Dry Eye Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1994;35:737-44.
- 3) Yi JY, Paik HJ. The clinical effect of the silicone intracanalicular plug in dry eye syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:1847-53.
- 4) 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.
- 5) Marsh P, Pflugfelder SC. Topical non preserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6.
- 6) Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
- 7) O'Brien PD, Collum LM. Dry eye: diagnosis and current treatment strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:3:314-9.
- 8) Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 1489-96.
- 9) Perry HD, Donnenfeld ED. Topical 0.05% cyclosporine A in the treatment of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5: 2099-107.
- 10) Brignole F, Pisella P J, de Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5.
- 11) Stonecipher K, Perry HD, Gross RH, Kerney DL. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1057-63.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a dose ranging randomized trial [The cyclosporine A phase 2 Study Group]. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- 15) Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. *Ocular Surface* 2004;2:124-30.
- 16) Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
- 17) Dogru M, Tsubota K. New insights into the diagnosis and treatment of dry eye. *Ocular Surface* 2004;2:59-75.
- 18) Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:78-82.
- 19) Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 1996;40:343-67.
- 20) Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, et al. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25: 171-5.
- 21) Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:47-53.
- 22) Hardten DR, Doughman DJ, Holland EJ, et al. Persistent superficial punctate keratitis after resolution of chlamydial follicular conjunctivitis. *Cornea* 1992;11:360-3.
- 23) Rдинhard T, Sundmacher R. Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:109-12.
- 24) Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, et al. Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1556-65.
- 25) Kilic A, Gurler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 2006;41:693-8.
- 26) Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomized, placebo controlled trial of topical cyclosporin A in steroid-dependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:1715-20.
- 27) Tang Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:247-61.
- 28) Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24: 80-5.
- 29) Akpek EK, Dart JK, Watson S, et al. A randomized trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82.
- 30) Daniell M, Constantinou M, Vu HT, Tralor HR. Randomised controlled trial of topical cyclosporin A in steroid dependent allergic conjunctivitis *Br J Ophthalmol* 2006;90:461-4.

**=ABSTRACT=**

## **The Short-Term Effect of Topical Cyclosporine A 0.05% in Various Ocular Surface Disorder**

**Yeo-Jue Byun, M.D., Tae-Im Kim, M.D., Kyung Yul Seo, M.D.**

*The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

**Purpose:** To evaluate the efficacy of topical cyclosporine A 0.05% (Restasis) in the treatment of dry eye symptoms caused by various ocular surface inflammatory disorders.

**Methods:** Thirty three patients with ocular surface diseases, including 17 with Sjögren syndrome, 8 with meibomian gland dysfunction (MGD), 4 with Thygeson's keratitis, and 4 with atopic keratoconjunctivitis (AKC) were treated with Restasis twice a day for 3 months. During follow up, the symptom severity assessment (burning, itching, foreign body sensation, blurring, photophobia, and pain), TBUT (tear break up time), Schirmer score, frequencies of artificial tear use, onset of symptomatic relief, subjective satisfaction score, and side effects were evaluated.

**Results:** In patients with Sjögren syndrome, foreign body sensation, blurring, photophobia, and pain were reduced after treatment, and the mean Schirmer score, TBUT increased and frequencies of artificial tear use decreased significantly. In patients with MGD, photophobia was reduced after treatment, TBUT and artificial tear use improved after 2 months, and the Schirmer score increased at 3 months. In patient's with Thygeson's keratitis, foreign body sensation and photophobia reduced, and the Schirmer score was increased at 3 months. No significant changes in symptoms, Schirmer score, or TBUT were observed in patients with AKC. Of all subjects, 55% reported symptomatic relief between 3 and 5 weeks after treatment. The mean satisfaction score after treatment was the highest for patients with Sjögren syndrome. Two subjects reported a temporary burning sensation, and one subject quit using Restasis because of bitter taste and a burning sensation.

**Conclusions:** Treatment with Restasis appeared to be effective in treating dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. It was shown to be partially helpful in patients with MGD and Thygeson's keratitis, while it showed no beneficial effect in patients with AKC.

J Korean Ophthalmol Soc 49(3):401-408, 2008

**Key Words:** Cycosporin A, Dry eye, Meibomian gland dysfunction, Sjögren syndrome, Thygeson keratitis

---

Address reprint requests to **Kyung Yul Seo, M.D.**

Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine

#134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: 82-2-2228-3570, Fax: 82-2-312-0541, E-mail: seoky@yumc.yonsei.ac.kr