



눈마름 증후군의 최근 개념과 약물치료

Current Concepts and Therapeutic Management of Dry Eye

전 연 숙 | 중앙의대 안과 | Yeoun Sook Chun, MD

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University College of Medicine

E-mail : yschun100@hanmail.net

J Korean Med Assoc 2007; 50(9): 842 - 847

Abstract

The majority of dry eye symptoms are due to a chronic inflammation of the lacrimal functional unit resulting in a loss of tear film integrity and normal function. The tear secretion is controlled by the lacrimal functional unit consisting of the ocular surface (cornea, conjunctiva, and meibomian glands), the main lacrimal gland, and the interconnecting innervation. A lack of systemic androgen support to the lacrimal gland has been shown to be a facilitating factor in the initiation of ocular inflammation. If any portion of this functional unit is compromised, lacrimal gland support to the ocular surface is impeded. In this review, the classification and treatment of dry eye syndrome will be presented according to the A Delphi approach.

Keywords : Cyclosporine; Dysfunctional tear syndrome; Lacrimal functional unit

핵심용어 : 눈물기능단위; 눈물기능이상증; 사이클로스포린; 인공눈물

눈마름증후군(dry eye syndrome)은 눈물 분비 감소 또는 과도한 눈물 증발에 의해 발생하는 안 표면의 손상 및 그로 인한 증상을 말한다. 그러나 최근 안구표면, 안검 및 눈물샘의 lacrimal functional unit의 개념이 소개되면서 눈마름 증후군의 치료에 있어서도 안구표면 및 안검의 염증을 줄이는 방향으로 바뀌어 가고 있다.

Lacrimal functional unit(1)란, 각 결막의 안구표면상피가 삼차 신경을 통하여 뇌와 긴밀한 관계를 갖고 있고 신경 신호전달에 의해 부교감신경이 눈물샘과 마이봄샘, 결막의 술잔세포를 자극해서 눈물을 분비하고 있는데 어느 한 경로라도 이상이 생기면 눈물 양과 조성의 항상성이 파괴되어 안구표면의 염증이 발생한다는 개념이다. 눈물 분비 감소 또는 과도한 눈물증발에 의해 눈물이 고 삼투압이 되면 안구표면의 염증반응유도와 함께 눈물에 포함된 염증성매개물질에 의해 안구표면상피세포들이 손상을 받게 되어 세포

자멸사, 술잔세포의 소실, 점액조성의 변화로 인해 눈물층이 불안정하게 된다. 눈물층에 이상이 생겨도 lacrimal functional unit가 정상적으로 작동되지 않아 눈물층이 회복되지 않고, 악순환을 일으키게 되며 그 중심부에 안구 표면 및 눈물샘의 염증이 중요한 역할을 한다는 것이다. 그 증거로는(2) 눈마름 증후군 환자의 눈물에서 interleukin-1, 6, 8 및 TNF- α 와 같은 염증물질들이 증가되고 결막상피세포에서 HLA-DR 및 ICAM-1 등이 과도하게 표현되며 눈물샘에서도 T-lymphocyte의 침윤이 관찰된다는 보고가 있다.

눈마름 증후군의 병태생리는 앞서 말한 안구 표면 및 눈물샘의 염증뿐 아니라 안드로겐호르몬과 세포자멸사가 관여한다. 눈물샘과 마이봄샘에는 안드로겐 결합수용체가 있어 안드로겐이 영양을 공급하고 항염증작용을 하고 있는데 노화, 임신, 수유, 폐경, 호르몬치료 등으로 인하여 안드로겐

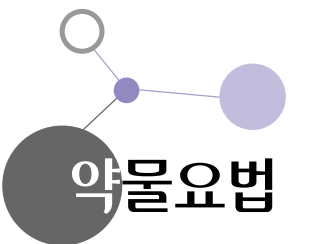


Table 1. Three major subsets of dysfunctional tear syndrome

Dysfunctional Tear Syndrome
1. With Lid Margin Disease
Anterior
Posterior
2. Tear Distribution and clearance
Conjunctivochalsis
Lid and Lash Malposition
Elevated surface lesions
Reduced or Incomplete Blinking
Other
3. Without Lid Margin Disease
Severity Level 1
Severity Level 2
Severity Level 3
Severity Level 4

호르몬이 부족하게 되면 눈물샘에 영양공급이 차단되고 염증반응이 일어나게 되는 것이다. 또한 결막과 눈물샘의 상피세포 세포자멸사가 증가하고 염증세포의 세포자멸사는 감소하여 염증이 지속되며 그 증거로는 안구 표면에서 Fas, Fas ligand, APO 2.7, CD40, CD40 ligand 등이 발견되는 것으로 알 수 있다.

안구표면의 염증과 이에 따른 근본적인 치료로 면역억제제인 steroid와 cyclosporine A의 사용이 강조되는 가운데 국제적으로 눈마름 증후군의 전문가들로 구성된 Delphi panel recommendation에서는 눈마름 증후군을 눈물기능 이상증(Dysfunctional Tear Syndrome, DTS)으로 정의하고, 증상 및 징후에 따라 치료지침을 발표하였다(3). 눈마름 증후군의 약물치료는 그 약의 기전이나 부작용 등이 중요한 것이 아니라 병태생리기전에 따라 어떤 약을 선택하는 것이 중요하기 때문에 Delphi panel에서 제시한 증상 정도에 따라 약을 설명해 나가고자 한다.

눈물기능이상증은 안검염을 동반하는 경우와 동반하지 않는 경우, 눈물분포와 배출의 이상을 동반하는 경우 이렇게 3가지로 구분하였다(Table 1). 안검염을 동반하지 않는 눈마름 증후군은 증상과 징후에 따라 그 심한 정도를 4단계(Table 2)로 나누어 각각의 단계에 맞는 치료(Table 3)를 제시하였고 해당 단계로 호전되지 않으면 다음 단계의 치료를 첨가하여 치료한다.

안검염의 치료

1. 눈꺼풀 청소

- 온찜질(5 ~ 10분), 눈꺼풀 마사지(마이봄샘의 분비물을 짜내듯이), 닦아내기
- 아침에 하는 것이 더 효과적 (밤사이 쌓인 각질 제거)

2. 국소적 항생제 연고 (Erythromycin 안연고)

눈꺼풀의 상주균인 *Staphylococcus. epidermidis*, *Propionibacterium. acnes*, *Corynebacterium species* 조절

3. 전신적 항생제

(1) Tetracycline

1) 기 능

- 세균의 bacterial lipases를 억제하여 마이봄샘 기름이 염증을 유발시키는 free fatty acids로 변화하는 것을 억제
- 백혈구에서 Nitric Oxide와 활성화 산소 생성을 억제하여 항염증작용
- Matrix metalloproteinase (MMP) 생성과 활성 억제

2) 용 법: tetracycline 250mg 하루 4번, 수 주 ~ 수 개월

3) 주의점: 기형아 가능, 어린이 치아 이상, 광 과민증, 제산제 사용시 효과 감소, 항응혈제나 혈당 강하제의 효과 증가

(2) Doxycycline (Long-acting Semisynthetic Tetracycline)

- 용 법: doxycycline 50mg 하루 2번, 수 주 ~ 수 개월

4. 스테로이드

- 0.1% ocumetholone: 밤에 한 방울씩 점안
- 항생제와 스테로이드 복합 안연고 (Tobradex[®], Maxitrol[®] Ointment)

5. 안드로겐 호르몬

(1) 기 능

- 눈물샘과 마이봄샘의 영양에 관여
- 항염증작용을 하는 cytokine TGF- β 생성

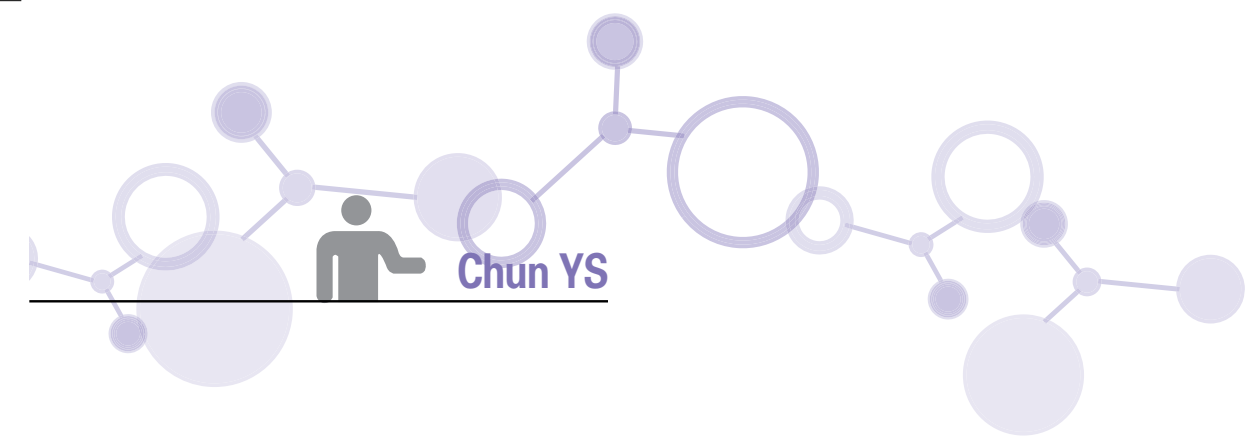


Table 2. Guidelines for determining the severity level of DTS

	DTS severity			
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Symptoms*	mild–moderate	moderate–severe	severe	severe
Signs [†]	mild–moderate conjunctival signs [†]	tear film signs [§]	filamentary keratitis	corneal erosions
		fluctuation of vision		conjunctival scarring
staining	none	mild punctate corneal staining	central corneal staining	severe corneal staining
		conjunctival staining		

* : itching, scratch, burn, foreign body sensation, photophobia
 + : abnormal features of lid, tear film, conjunctiva, cornea and vision
 ‡ : luster, hyperemia, wrinkle, staining, symblepharon, cicatrization
 § : meniscus, foam, mucus, debris, oil excess

Table 3. Guidelines for treatment of DTS at each severity level

	DTS severity			
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
Treatment	Patient education	Unpreserved tears	Oral tetracyclines	Systemic anti-inflammatory
	Environmental modification	Gels, ointment	Autologous serum	Acetylcystein
	Preserved tears	Topical cyclosporin A	Puntal plug*	Moisture goggles
	Control allergy	Topical steroids		Topical vitamin A
		Secretagogues		Surgery
		Nutritional support		

* : punctual plug after control of inflammation

(2) 용 법

- 경구 testosterone: 하루 120mg, 60일 (실험적 시도)
- androgen 점안제 (현재 국내에서 사용할 수 없음)

6. 필수지방산 섭취 (4)

(Gamma linoleic acid, Linoleic acid, Fish oil, Omega 3&6 essential fatty acids)

(1) 기 능

- 눈물 분비 자극
- 눈물의 지방층을 두껍고 강하게
- 항염증작용 (omega 3 필수지방산의 분해과정에서 나오는 PGE3와 LTB5, omega 6 필수지방산에서 나오는 PGE1)

(2) 종류

- 1) Thera Tears Nutrition, Bioteares, Biosyntrx, Hydrate
Essentail, Ocusoft, Optibiol AMD, nutrayes, hydro-
plus, 허브(달맞이꽃기름, 아마씨기름)

눈물분포와 배출의 이상

각각의 상황에 맞게 치료하며 최종적으로 수술적 치료가 필요할 수 있다.

- 결막이완증: 윤활제, 스테로이드 점안제, 수술적 제거
- 눈꺼풀과 눈썹 이상: 윤활제, 콘택트렌즈, 수술적 교정
- 돌출된 안구표면 장애: 윤활제, 압박치료, 스테로이드 점안, 수술적 제거
- 불완전한 눈감박임: 교육, 윤활제, 콘택트렌즈, 수술적 교정

안검 질환이 없는 눈물기능이상증

눈물기능이상증의 증상과 징후에 따라 심한 정도를 4단계로 나누었고 진단적 검사(플루오르신 염색법, 눈물막파괴시간, 쉬르머 테스트 등)는 이 질병을 확인할 때 사용될 뿐이지 진단, 정도, 치료 효과를 평가하는 데 필요한 지표는 아니다.

1. Level 1 치료

(1) 환자 교육

- 눈이 마를 수 있는 환경 개선(가습기 사용, 간접 냉방 또는 난방)
- 눈물분비량을 감소시키는 전신적 약제나 상황에 대해 알려줌(항히스타민제, 항콜린 제제, 여드름치료제인 isotretinoin, 임신, 수유, 폐경호르몬 치료).
- 적당한 수분섭취 및 눈감박임 운동

(2) 보존제 함유 인공눈물(Preserved Artificial Tears)

- 가장 일반적이고 대중적인 치료
- 기능: 부족한 눈물 성분을 대치하고 수분을 유지시킴.
- 제한점: 정상눈물에 존재하는 지질층, 수성층, 점액층을 모두 함유할 수 없다. 각종 방어 효소(lysozyme, lactoferin, defensins), 단백질, 성장인자 (EGF, TGF- α , β , VEGF 등) 및 비타민, 신경펩타이드 등이 없다. 자주 점안 하여야 한다.
- 종류

눈물기능이상증에서는 눈물이 고삼투압이 되므로 대부분 저장성이거나 등장성 용액을 사용하나 심한 경우는 고장성의 점도가 높은 안약을 사용하기도 한다.

① Cellulose derivatives

- Hydroxypropylmethylcellulose: Tears naturale II[®]
- Carboxymethylcellulose

② Polyvinyl derivatives

- Polyvinylalcohol (Liquifilm[®]),
- polyvinylpyrrolidone, polyvinylcarboxylic acid

③ Sodium hyaluronate

닭벼슬 추출물의 mucopolysaccharide로 눈물막 파괴시간 증가, 안구 표면 안정성 증가, 각막상피재생 효과, 각막실질 혼탁 및 염증 감소, 항산화 효과 등이 알려져 있다, Hyalein[®]

④ Chondroitin sulfate mucopolysaccharide

Lacrypos[®]

⑤ Povidone (polyvinylpyrrolidone)

점액층에 주로 작용, 2% Optagent[®]

⑥ Glycol (polyethylene Glycol, Propylene Glycol)

점액층에 주로 작용, Systane[®]

(3) 알레르기 조절(Control of Allergy)

알레르기 결막염에 의해 안구 표면에 만성 염증이 발생하면 눈물기능이상증이 발생하므로 지속적인 알레르기 치료가 필요하다.

2. Level 2 치료

(1) 무보존제 인공눈물(Unpreserved Artificial Tears)

- 1) 1단계 치료로 호전이 없을 때 benzalkonium chloride 같은 보존제 (상피세포 손상, 염증 악화)가 없는 점안액을 사용한다.
- 2) 보존제가 없기 때문에 사용 후 튜브 및 남은 용액을 폐기해야 한다.
- 3) 보존제 함유 인공눈물의 일부가 무보존제로 상용화되어 있다.

① Cellulose derivatives

- Hydroxypropylmethylcellulose: Tears naturale free[®]
- Carboxymethylcellulose: 0.5% Refresh plus[®], 0.42% Thera tears ATF[®]

② Sodium hyaluronate

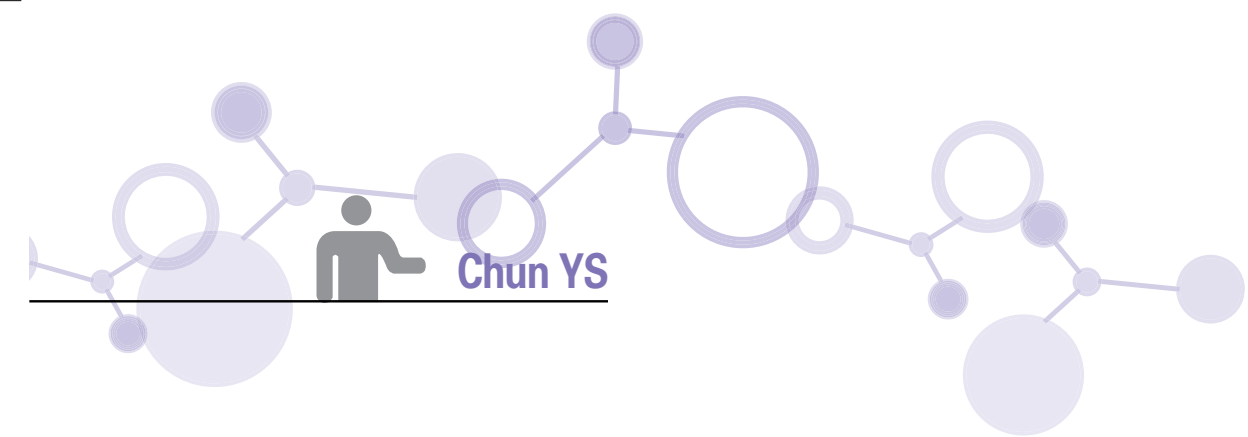
0.1%, 0.3% hyaluronic acid Na

(2) 겔, 연고(Gels, Ointments)

- 1) 유기지방성분함유(Carbomer gel, Cetrimide gel, lanolin, petrolatum, lecithin)
- 2) 점도 높아 유지시간 길고, 눈물의 지질층에 도움 주며, 취침시 주로 사용
- 3) 제한점: 일시적 시야 흐림 및 끈적임

(3) 사이클로스포린 A 점안액(Topical Cyclosporine A)(5)

- 1) 곰팡이 유래 펩타이드(*Tolypocladium inflatum*gans)
- 2) 성분의 특징: 소수성 성분을 caster oil과 혼합하여 안구 침투를 증가
- 3) 기능
 - ① 면역조절: T 세포 활성화억제
 - ② 항염증작용: TGF- β 증가, IL-2 감소
 - ③ 미토콘트리아 관련 세포자멸사 억제



(4) 0.05% cyclosporin A (Restasis[®], Allergan, USA)

용법 및 특징

- ① 1회 1방울, 1일 2회, 사용 전 균일한 유탁액이 되도록 뒤집을 것
- ② 실온 보관 (15~25℃)
- ③ 인공눈물, 렌즈 사용시 15~30분 간격을 둘 것
- ④ 임상양상의 호전은 1개월부터 시작이나 의미있는 호전은 3개월부터 시작
- ⑤ 눈물 분비량의 증가(59%), 각막염의 감소, 시력 증가, 술잔세포 증가, 인공눈물사용량 감소, 주관적 증상 호전 (이물감, 소양감, 눈부심)
- ⑥ 이상반응: 작열감(17%), 따가움(3.4%), 충혈(3.1%), 전신부작용 없음.
- ⑦ 임신부, 16세 미만 소아(안전성 미확립), 급성 감염증에서는 금기
- ⑧ 눈물기능이상증 외에 안구표면이식술(각막이식, 윤부이식)시 면역저하제, 심한 봄철각결막염, 류마티즘과 관련된 포도막염, 각막신생혈관, 무렌케양 등에서도 사용

(4) 스테로이드 점안액(Topical Steroid)

- 1) 0.1% fluorometholone, 0.12% prednisolone, 1일 3~4번
- 2) 기 능
 - ① 염증성 사이토카인, 케모카인 억제
 - ② Matrix metalloproteinase (MMP) 생성 억제
 - ③ 지질성 염증매개물질이 prostaglandin 생성 억제
 - ④ Adhesion molecules (ICAM-1) 표현 억제
 - ⑤ 림프구 세포 자멸사 증가
- 3) 제한점: 안압상승, 백내장

(5) 눈물과 점액 분비촉진제(Secretagogues)

- 1) 눈물분비촉진제
 - ① Salagen[®]: systemic cholinergic agents, pilocarpine (살라겐 정, 현대약품)
 - ② Evoxac[®]: cholinergic agonist cevimeline(국내에는 소개 안됨)
 - ③ 제한점: 전신적 cholinergic 효과(땀, 오심, 조절경련,

위경련)

2) 점액분비촉진제

- ① Topical UTP (P2Y2 purinergic receptor stimulator)

결막에서 나트륨의 농도 변화시켜 술잔세포에서 점액 분비 촉진시킴.
- ② 15(S)-HETE

결막, 각막 상피세포에 존재하는 MUC 1 gene를 발현시켜 점액분비 시킴.

(6) 영양조절, 필수지방산 섭취

눈물샘과 마이봄샘의 영양 공급, 항염증작용

3. Level 3 치료

(1) 자가혈청(Autologous Serum)

- 1) 상용화된 인공눈물의 제한점을 극복
- 2) 환자 혈액 10ml 채취 후 원심분리(3,000rpm, 10분) 하여 → 5ml 혈청 얻음.
- 3) 식염수 또는 평형염액으로 희석하여 사용(20 ~ 30% 혈청)
- 4) 정상눈물과 유사한 조성 가짐

fibronectin, vitamin A, 성장인자 (EGF, TGF- β , IGF-1), 염증유발 사이토카인 억제물질(IL-1 receptor antagonist, MMP inhibitor)
- 5) 제한점: 원심분리기 필요, 감염 가능성

(2) 눈물점 패쇄(Punctal Plugs)

눈물점 패쇄 전에 반드시 안구 표면 염증을 조절한 후 시행하여야 한다.

4. Level 4 치료

(1) 전신염증억제제

(Systemic Anti-inflammatory Drugs)

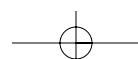
경구 스테로이드, 경구 사이클로스포린

(2) 아세틸시스테인(Acetylcysteine)

점액을 파괴하여 사상체를 없앴, 국소점안제로는 상용화되어 있지 않음.

(3) 수분유지 보호안경(Moisture goggles)

(4) 비타민(Topical Vitamine A, B, C)



- 1) 정상상피세포 성장을 위한 필수인자
- 2) 눈물기능이상증의 증상 호전 및 편평상피화생의 호전

결론

눈물기능이상증은 14~34% 정도의 높은 빈도를 보이는 질환으로 현대사회가 점차 노령화가 되고 컴퓨터의 이용이 높아지며 라식 수술과 폐경 후 호르몬 치료 등이 널리 사용되면서 그 빈도는 계속 증가하고 있다. 안구불편감, 찌르고 타는 느낌, 이물감, 시력 감소 등 주관적인 증상과 치료 효과는 환자마다 매우 다양하고 증상호전을 위해 수 많은 안약과 다양한 치료방법이 나와 있어 혼란이 발생한다. 앞으로 이 질환을 앞서 말한 단계적 접근법을 이용하면 좀 더 체계적이며 효과적인 진단과 치료효과를 거둘 수 있을 것으로 기대된다. 또한 눈물기능이상증의 병태생리가 염증임이 밝혀졌기 때문에 기존의 틀에서 벗어나 적극적인 항염증제 사용을 시도하는 것이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004; 78: 409-416.
2. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, Laibson P, McCulley J, Murube J, Pflugfelder SC, Rolando M, Toda I. 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.
3. Behrens A, Doyle JJ, MPH, Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, Lemp MA, Meisler DM, Del Castillo JM, O'Brien TP, Pflugfelder SC, Rolando M, Schein OD, Seitz B, Tseng SC, van Setten G, Wilson SE, Yiu SC; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25: 900-907.
4. Aragona P, Bucolo C, Spinella R, Giuffrida S, Ferreri G. Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and pge1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4474-4479.
5. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* 2007; 114: 76-79.



Peer Reviewer Commentary

김 재 찬 (중앙의대 안과)

눈마름 증후군은 안과 외래 환자에서 가장 자주 보는 질환이다. 시력을 유지하기 위해 안구 표면을 덮는 눈물막의 부족으로 생기며 여러 해부학적 구조의 변화와 여러 원인 요소들이 관여하기 때문에 이를 정복하고 치료하는 것은 생로병사의 비밀을 푸는 것만큼 복잡하다. 또한 실제로 임상에서 정확히 표준화된 진단방법이 없으니 치료에도 한계가 있어 완치라는 개념보다는 증상을 완화시키고 개선시키는 정도이다. 이에 본 논문은 최근 병인인 염증 개념에 산화적 스트레스 및 노화에 의한 호르몬의 불균형에 따른 자가면역염증의 새로운 병인에 대해서 최신지견을 정리했고 국제적으로 표준화된 기준에 따라 약물치료에 대해서 독자들에게 많은 도움을 줄 수 있게 정리를 하였다. 새로운 염증 개념에 따른 약물치료의 효과가 어느 정도 입증된 상태이지만 장기간 사용에 대해 예상되는 부작용, 주의사항 및 새로운 적응증에 대한 논의가 필요할 것이다. 그리고 자가면역염증이 생기는 근본적인 세포 분자 생물학적, 유전적 기서의 최신 연구에 대한 고찰이 이루어져 앞으로는 개개인을 위한 맞춤치료에 대한 것도 고려되어야 할 것이다.