



계명대학교 동산병원 전종화

Lotemax: 점안 스테로이드 제제의 적절한 선택과 사용



만약 부작용이 없는 점안 스테로이드 제제가 개발된다면 어떨까? 부작용의 우려가 없기 때문에 누구나 쉽게 약국에서 일반의약품(OTC drug : Over-the-counter drug)처럼 구입해서 이용할 수 있어 안과 의사의 역할이 급격히 줄어들게 될까? 아니면 염증성 질환(Inflammatory disease)을 진단하게 되었을 때, 스테로이드 유발 녹내장이나 백내장 발생의 걱정 없이 아주 마음 편히 오랫동안 이러한 약들을 처방하여 사용할 수 있게 될까? 안과 의사에게는 약물이 되거나 파라다이스이거나?

혹 어느 굴지의 제약회사의 연구실에서 이러한 약제가 개발되어 상용화를 앞두고 있을지도 모를 일이지만 근시일 내에 이러한 약제가 등장하기는 매우 어

렵거나, 사실상 불가능에 가깝지 않을까 한다. 그렇다면 안과 의사는 역시나 머리 아프게 어떤 약을(potency), 얼마나 자주(frequency), 얼마나 오래 사용할지(duration)를 잘 고려하여 점안스테로이드 제제를 선택하여야 한다. 그렇다면 전안부 염증성 질환의 치료에 있어 가장 우선적으로 고려하여야 할 점은 안과 의사가 진단한 질환의 염증을 확실하게 억제할 수 있는 충분한 efficacy를 가진 점안 스테로이드제를 선택하여야 한다는 점이다.

효능(Efficacy)과 역가(Potency)

다음의 Table 1을 보고 고개를 갸웃거리게 될 수 있다. 우리가 일반적으로 weak steroid 또는 soft steroid로서 아주 널리 사용하고 있는 Fluorometholone

Acetate(FA)의 potency는 hydrocortisone에 대비하여 약 50배 가까이 되지만 Prednisone Acetate(PA)의 경우 약 4배밖에 되지 않는다. 하지만 efficacy의 경우 PA가 최고 그룹으로 분류되어 있고 그 뒤를 이어 Loteprednol Etabonate(Lotemax)가 포함된 higher 그룹, 그리고 FA의 경우 moderate로 되어 있다. 이는 약제의 efficacy가 potency와 함께 다음과 같은 것들에 의해 좌우되기 때문이다.

※ 점안스테로이드 제제의 효능(efficacy)과 관련된 요인

1. Drug concentration (조직내 농도)
2. Vehicle (첨가제)
3. Duration of action (반감기)
4. Ocular penetration (각막 투과력)

표 1. Relative potency of topical corticosteroids
(modified table of Topical Corticosteroid and NSAID Therapies for Ocular Inflammation, CRST 2014)

Clinical Efficacy	Ingredient Name	Drug Potency (Relative to Hydrocortisone)	Average IOP rise (mmHg)	Half-life of Drug, h
Highest	Prednisone acetate	4	10.0 ± 1.7	18~36
Higher	Loteprednol etabonate	25	1.7% with spike >10 mmHg	n/a
Moderate	Fluorometholone acetate	40~50	6.1 ± 1.4	
Low	Hydrocortisone	1	3.2 ± 1.4	8-12

예를 들어 FA의 경우 놀랄 만큼 높은 potency를 가진 강력한 steroid지만 약제의 corneal penetration이 상당히 낮기 때문에 전반적인 efficacy가 낮아지게 된다. 하지만 이러한 점은 뒤에 얘기할 IOP 상승의 합병증에는 장점으로 작용한다. 이러한 점에서 점안 스테로이드 제제를 세 개의 group으로 나누다 고 보았을 때 Lotemax의 경우 potency, penetration, duration of action 등에서 가장 안정적인 약제라고 평가할 수 있다. 또 간과하기 쉬운 점 중 하나는 약제의 vehicle이 efficacy에 상당한 영향

을 미칠 수 있는 중요 요소 중 하나이므로 각 제조사간의 약제 효능에도 다소간의 차이가 발생할 가능성이 있다. 또한, 점안 스테로이드제제는 대부분 각막 투과도 향상을 위해 lipophilic한 acetate 형태로 제공되므로 약제사용 전 충분히 흔들어 사용하는 것이 중요하나 일부 약제의 경우 suspension의 불균일성이 보고된 바도 있다.¹

점안 스테로이드에 의한 합병증 (complications)

임상의가 질환 치료를 위해 약제의 효과와 함께 항상 염두에 최우선으로 두어야 할 점은 환자에게 부작용의 발생을 최소화하여야 한다는 것이다. 대부분의 점안 스테로이드 제제는 ketone steroid 그룹으로 분류되어 있는데 Lotemax만이 유일하게 ester steroid에 속해 있다. 그림 1을 참고로 할 때 loteprednol의 경우 prednisolone의 C-20 위치의 ketone group이 ester group으로 대체되어 있다. C-20 ketone은 수정체 단백질과 결

합하여 단백 변성을 일으키며 현재까지 스테로이드 백내장의 주기전으로 알려져 있다. 하지만 스테로이드 백내장은 시력에 결정적인 영향을 끼치지 않고 수술로 거의 완전히 해결할 수 있어 임상에 있어 주요한 고려 점은 아니다.

반면 전안부 염증성 질환의 치료과정 중 스테로이드로 인한 안압 상승에 의해 환자가 실명에 이른다면 이를 적절하며 효과적인 치료라 할 수 없을 것이다. 스테로이드제제에 의한 안압 상승을 살펴보면 중요한 factor는 다음과 같다.

- ※ 점안 스테로이드 제제에 의한 안압 상승 (IOP elevation)과 관련된 약제 요인
1. Potency (역가)
 2. Formulation (약제첨가물)
 3. Dose frequency (점안빈도)
 4. Duration of exposure (점안기간)

Table 1에 보는 것처럼 스테로이드 점안제에 의한 평균 안압 상승은 대부분의 연구가 세부적인 부분에서 일치되지 않

아 head-to-head로 비교하기는 어렵지만, 하루 네 번 점안(QID)을 기준으로 PA의 경우 12주 연속 점안 시 약 절반의 환자에서 약 10 내외, FA의 경우 6주간 점안 시 대부분 환자에서 3~6 정도의 안압 상승이 발생하는 것으로 보고된 바 있다. Lotemax의 경우 4주 점안 시 10%의 환자에서 약 10 mmHg 내외의 안압 상승이 있었다고 보고 하였다. 이는 Lotemax가 efficacy 대비 상당히 favorable한 결과를 보인다고 할 수 있다. 이는 Lotemax가 전방내에서 빠르게 활동성이 없는 물질로 대사되는 특징에 의한 것으로 생각된다.

소아환자에서 점안 스테로이드 제제의 사용

소아의 경우 심각한 염증성 질환으로 점안 스테로이드 제제를 사용하는 경우는 상당히 드물지만, 스테로이드 유발 녹내장 (Steroid induced glaucoma, SIG)의 경우 보고된 연구들에 의하면 성인에 서보다 소아에서 훨씬 심각한 형태로 발견되는 경우가 많으며 훨씬 높은 빈도로 아주 빠르게 진행되는 것으로 보고되고 있다.² 특히 소아 SIG에서는 약 36%가 양안 실명, 6.4%가 단안 실명으로 성인에 비해 훨씬 심각한 후유증을 남기는 것으로 알려졌다. 따라서 이러한 소아 환자의 항염증 치료에 있어 약제의 선택에 있어 성인보다 더욱더 신중하여야 하며 중등도 이상의 전안부 염증성 질환의 동반 시 항염증 치료를 위해서는 Lotemax를 일차 약제로 선택하는 것이 보다 안전하다. 또한, 최대 4주(28일) 이내, 하루 4회 이내로 사용하는 것이 SIG에 의한 안압 spike의 발생 빈도가 낮으므로 이러한 점을 염두에 두고 치료에 임하는 것이 좋겠다.

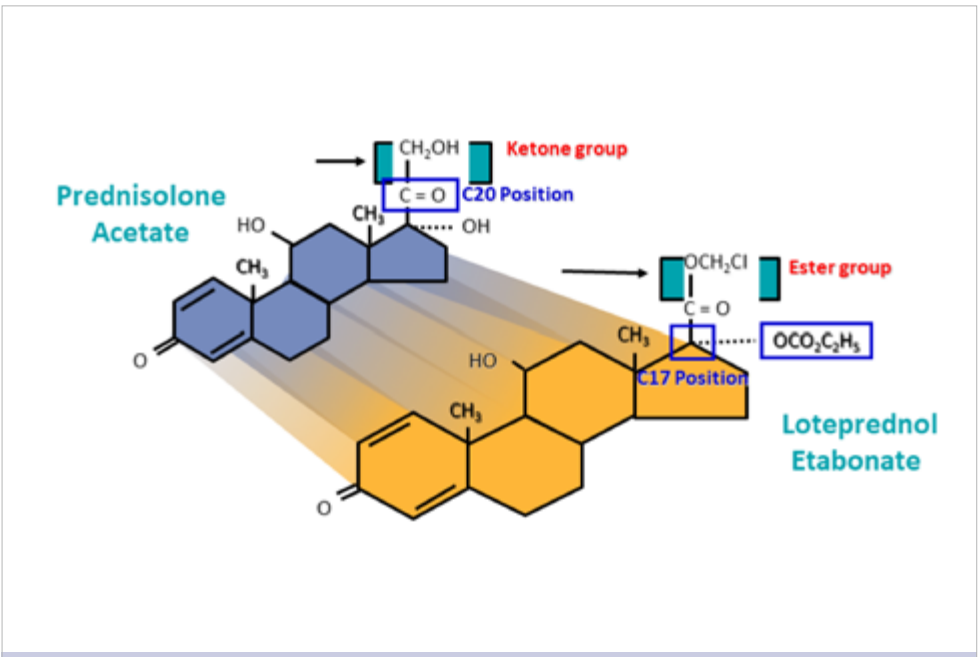


그림 1. Lotemax는 첫 번째 ester형 steroid로서 C20의 Ketone이 Ester group으로 대체되어 있는 Retrometabolic design을 가지고 있다.

임상에서 Lotemax의 사용

흔히 외래에서 전원 환자나 안과의 다른 파트 교수님들로부터 협진 의뢰된 환자에서 염증성 질환이 있을 때 사용된 약제들을 살펴보면 상당히 많은 경우에서 efficacy가 낮은 FA만 사용하다 호전이 없거나 일부의 경우 염증성 질환을 진단하였음에도 부작용의 우려로 moderate 이상 efficacy의 스테로이드 제제의 사용을 거부하기도 한다. 또한, steroid potency가 높은 PA를 처방했더라도 부작용에 대한 우려로 충분하지 못한 용량 및 빈도로 사용하거나 성급한 중단으로 재발하는 경우를 종종 보게 된다. 이러한 경우 steroid 제제의 부작용이라는 부분이 안과의 임상적 선택에 있어 얼마나 큰 집인가 하는 생각도 든다.

이러한 점에서 Lotemax라는 “soft steroid”의 등장은 항염증의 efficacy는 비슷하게 유지하면서 IOP 상승이나 백내장과 같은 부작용은 대폭 감소되어 안과 의사가 비교적 안전하게 임상에서 사용할 수 있게 해 주었다. 하지만 Lotemax를 사용하는 경우에도 반드시 적절한 용량을 최소한의 유효한 기간 동안 사용하고 빠르게 줄이거나 Cyclosporin(CsA), Tacrolimus와 같은 부작용이 적은 제제들로 전환해주는 것이 스테로이드 점안제 사용의 핵심이라 하겠다. 또한, 부작용의 발생이 적더라도 항염증 효과가 적으면 그 또한 임상에서 상당히 불리한 점이라 할 수 있는데 다행인 것은 비교적 최근에 시행된 각막 이식 환자의 무작위 대조연구에서 1년간 장기적으로 사용하더라도 스테로이드 유발 녹내장의 빈도는 18 vs 4% 정도로 Lotemax가 적고 이식거부반응의 발생은 비슷한 정도였다고 보고되었다. 또한, 백내장 술 후나 비

감염성 홍채염, 굴절 수술 후, 각 결막염에서 사용되었을 때 PA와 임상적으로 거의 차이가 없는 항염증 효과를 보이는 것으로 보고되었다. 또한 중증의 건성안에서 cyclosporin과 조합하여 사용되었을 때 CsA의 점안에 의한 통증을 유의하게 감소시키는 효과가 있고 또한 건성안의 증상과 징후를 CsA와 인공누액만 사용한 경우에 비해 유의하게 더 향상시키는 효과가 보고된 바도 있다.³ 또한 안검염의 경우도 눈물에서 염증 관련 인자를 효과적으로 유의하게 억제하는 효과 등이 보고되어 있어 부작용이 적은 장점 외에도 다양하게 그 사용범위를 넓힐 수 있다.⁴ *cyfit*

References

1. Stringer W, Bryant R. Dose uniformity of topical corticosteroid preparations: difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% versus branded and generic prednisolone acetate ophthalmic suspension 1%. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1119-1124.
2. Gloria Roberti, Francesco Oddone, Luca Agnifili, Andreas Katsanos, Manuele Michelessi, Leonardo Mastropasqua, Luciano Quaranta, Ivano Riva, Lucia Tanga, Gianluca Manni Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):458-472. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.01.002. Epub 2020 Feb 11.
3. Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens.* 2014;40(5):289-296. doi:10.1097/ICL.0000000000000049.
4. Lee H, Chung B, Kim KS, Seo KY, Choi BJ, Kim TI. Effects of topical loteprednol etabonate on tear cytokines and clinical outcomes in moderate and severe meibomian gland dysfunction: randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(6):1172-1183.e1. doi:10.1016/j.jajo.2014.08.015.