



눈에손안과 손정윤

## 최근 수입되지 않는 Acitazanolast 제제(알러쿨®)의 대안은?



### 요점

건알레르기 결막염의 치료는 알레르기 질환을 치료하는 것뿐만 아니라 잇따르는 안구건조증을 예방하고 치료하는 데 매우 중요하다. Acitazanolast 제제는 알레르기성 결막염 초기부터 Cytokine과 염증세포에 의해 유발되는 후기반응까지 농도 의존적으로 제어할 수 있고, 비만세포 안정화를 통한 예방효과까지 있는 점안제로 알레르기성 결막염의 진행 전 과정에서 폭넓게 사용할 수 있다. 또한, 콘택트렌즈를 착용한 상태에서 점안이 가능하여 환자의 호응도가 높다. 그러나 최근 일본에서 Acitazanolast 제제가 더 이상 수입되지 않아 알레르기성 결막염의 치료 시 약제 선택의 폭이 좁아졌다. 다시 수입되는 시점 또한 알 수 없어서 필자는 그 대안으로 Cyclosporin A 점안제의 조기 사용을 추천한다.

올해 COVID-19의 대유행으로 마스크를 착용하고 하루 종일 답답한 생활을 한 지 벌써 8개월째다. 아이러니하게도 근래 경험해 본 적 없는 맑고 청명한 하늘이 자주 보이고, 여행과 이동을 자제하다 보니 산과 들에서 접할 수 있는 알레르겐 항원에 대한 노출 빈도가 적어서인지, 최근 5년간 점점 심해지던 알레르기 환자는 오히려 전체적으로 감소하는 추세이다. 그러나, 본원에 내원하는 환

자들을 비교해 보면 집안에서 생활하는 시간이 늘어나다 보니 집먼지, 집먼지진드기(D. farinase, D. pteronyss), 곰팡이, 동물 털 등에 대한 알레르기는 증가하고, 특이하게도 음식물에 의한 알레르기 증상이 증가하고 있다. 따라서 약물에 의한 직접적인 치료 외에도 질환과 생활 속 환자 교육이 중요해지고 있다. 이에 필자는 알레르기 치료에 대한 단계별 접근을 제시해 보고자 한다.

알레르기 치료는 약물을 사용하기 전 예방이 가장 중요하다. 알레르겐 회피는 SAC와 PAC에서 가장 효과가 크며, GPC의 경우 매일 교체하는 원 데이 렌즈 사용이 도움 된다. 하지만 피부단자 검사나 MAST검사, UniCAP검사가 시행되지 않은 경우 환자의 정확한 알레르겐을 알 수 없으므로 일상생활에서 회피가 쉽지 않다. 대표적인 알레르겐으로 D. farinase, D. pteronyss 같은 집먼지 진드기는 실내 습도를 35~50%로 유지하고, 진드기 제거 청소기 사용, 알레르기 예방 침구류를 사용하거나 자주 침구를 세탁하고 일광 소독해야 하며, 실내공기 정화를 위해 HEPA 필터가 있는 공기청정기를 사용해야 된다. 논란은 있으나 최적의 항원 제거를 위해서 60도 이상에서 침구류와 잠옷의 세탁이 도움이 되는 것으로 보고되었다.

꽃가루나 수목이 알레르겐인 경우는 해

당 기간에 얼굴에 밀착되는 고글형 안경을 착용하여 안구표면에 직접 알레르겐이 닿지 않게 하고, 인공 누액으로 안구 표면의 알레르겐을 자주 충분히 씻어 낸다. 이때 눈 주변 피부도 닦도록 하나, 수돗물로는 눈을 자주 씻지 않도록 교육한다.

충혈 등 알레르기 증상이 시작되면, 곧바로 냉찜질을 시행하도록 한다. 결막혈관의 수축을 유도하여 가려움증을 완화시키며 cytokine이 증가하는 것을 지연시켜 부종을 줄일 수 있다. 한번 시작된 알레르기 반응은 마치 폭포에서 물이 떨어지듯이 히스타민이 증가하는 early phase를 거쳐 neutrophil과 eosinophil이 증가하는 late phase로 진행된다. 비만세포 안정제는 비만세포의 탈과립을 억제하고 매개체인 히스타민, 류코트리엔, 트롬 복산A2의 방출을 억제하여 IgE매개 I형 알레르기에 대한 초기 단계 반응을 억제하고 염증세포의 결막 국소 침윤을 감소시켜 후기 반응을 감소시킨다.

히스타민 H1 수용체 길항제는 히스타민 H1 수용체를 차단하여 충혈 및 안구 가려움증을 억제한다. 이중작용(dual-action) 항알레르기 점안제로 ketotifen 0.025%, olopatadine 0.1%, 0.2%, 0.7%, bepotastine besilate 1.5% 등이 거론되고 있으나, 그 효과에 대해선 환자에 따라 차이가 많다. 알레르기의 정도와 결막염에 따라 성분이나 농도 선택을 잘해야

되며, benzalkonium chloride 보존제에 의한 부작용도 잘 관찰해야 한다.

항 알레르기 점안제만으로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우 증상에 따라 적절한 농도의 스테로이드 점안제를 추가한다. 부작용으로 백내장, 고 안압증, 녹내장, 감염 등이 발생할 수 있으므로 안압 등의 경과를 잘 관찰해야 된다.

알레르기성 비염이 중등도 이상으로 결막염과 동반하여 증상이 지속되는 경우 fluticasone furoate 와 mometasone furoate 스테로이드 비강 분무제를 사용하여 증상을 감소시킬 수 있는데 비강-안구 반사를 줄여주고 수면 시 증상을

줄일 수 있다. 효과는 경구용 펙소페나딘 제제와 비교 시 나은 효과를 보고하였고, 장기간 사용에 따른 안압 상승은 크지 않은 것으로 보고되었다. 하지만 스테로이드 성분이므로 안압 상승 외에도 발생할 수 있는 부작용은 주의 깊게 관찰해야 된다. 다년간 사용해 본 결과 결막염과 비염으로 수면장애가 생기는 환자에서 단기간에 취침 전 1회 사용하는 것을 추천한다.

경구용 항히스타민제는 약국에서 OTC 약품으로 쉽게 구할 수 있고, 안과 이외의 모든 과에서 처방되는 가장 쉽게 접할 수 있는 알레르기 치료제이다. Diphenhydramine, pheniramine 같

은 1세대부터, 졸음 진정 같은 부작용을 줄인 2세대 cetirizine, azelastine, loratadine, ebastine, epinastine 같은 제제가 있으나 효과는 1세대보다 낮은 편이다. 2세대 항히스타민제 중 bepotastine besilate는 가장 최근에 개발된 속효성(15분 이내) 약물이며 간독성이 없어 장기간 복용이 가능한 약이다. 3세대로는 Fexofenadine, levocetirizine, desloratadine이 있으며 진정작용 등 부작용이 최소화되어 하루 중 언제든지 복용 가능하나 중등도 이상의 알레르기에서는 효과가 크지 않다.

IgE의 FCεR3 부분에 결합하는 인간화 단일 클론 항체로 Omalizumab을 이용

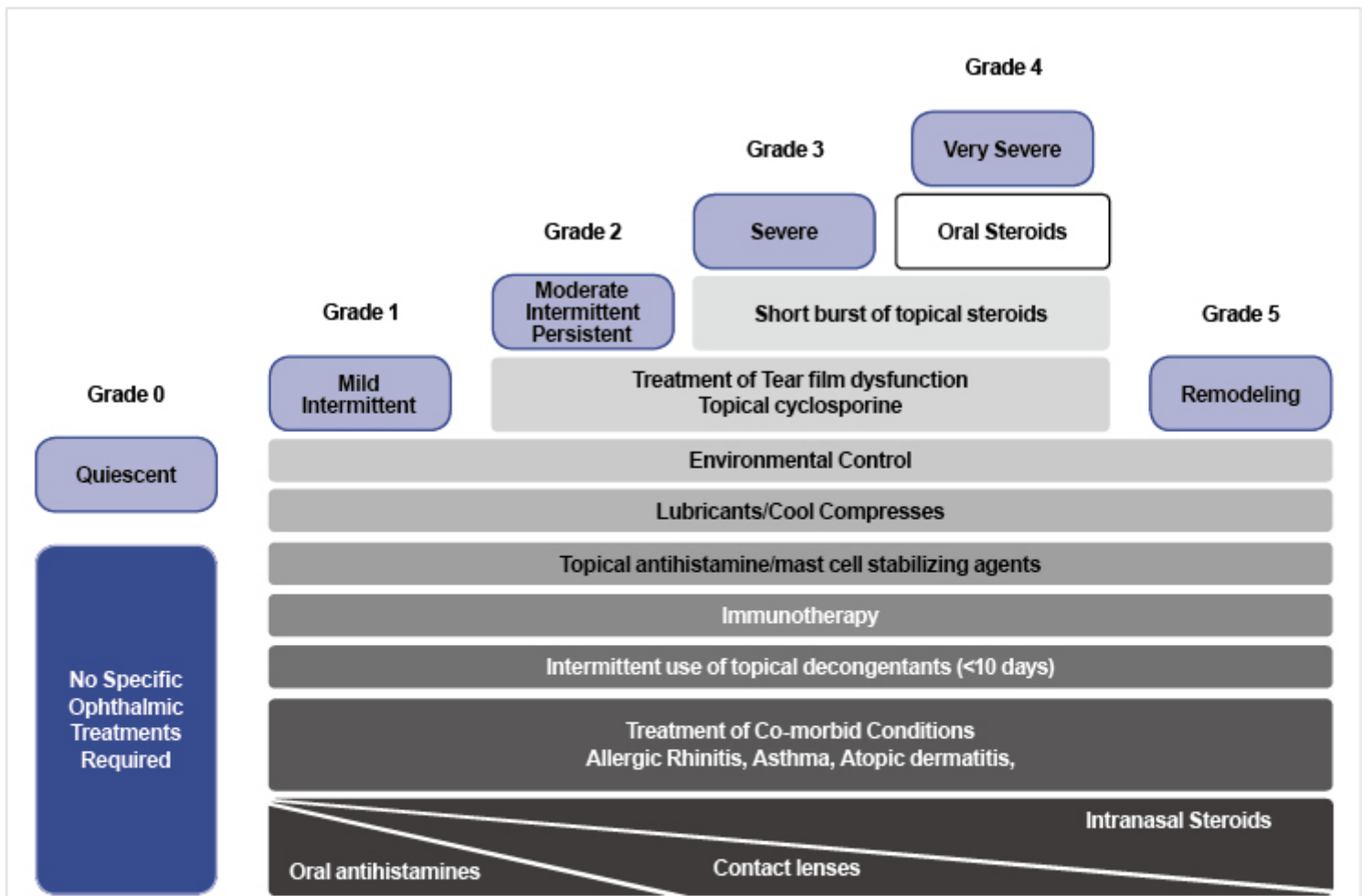


그림 1. 알레르기치료의 알고리즘.

\*출처: Kimchi, Nofar a Bielory, Leonard b The allergic eye: recommendations about pharmacotherapy and recent therapeutic agents, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology: August 2020 - Volume 20 - Issue 4 - p414-420 doi: 10.1097/ACI.0000000000000669

한 연구들이 보고되고 있으나, 아직 안전성에는 허용되지 않았다. 그 외 면역요법으로 sublingual immunotherapy (SLIT) and subcutaneous immunotherapy (SCIT)이 있으나 현재 의료보험이 적용되지 않고, 장기치료가 필요하며, 비용도 고가인 이유로 잘 활용되지 않고 있다.

Cyclosporine A는 CD4+T cell의 증식을 억제하여 간접적으로 IL-2 수용체의 발현을 억제한다. 또 호산구와 비만세포 활성화를 억제하여 cytokine 등이 유리되지 못하도록 직접 작용한다. 과거 약물의 안전한 치료농도와 치료 기간에 대한 논란이 있어서 많이 사용되지 못하다가 최근 많은 연구가 이루어졌고, 현재 4세

이상의 소아를 대상으로 한 많은 연구에서 0.05%~2% 농도로 6개월~12개월 연구에서 안정성과 치료 효과가 보고되어 있다. 최근 Cyclosporin A의 efficacy에 대한 연구들도 증상의 개선과 난치성 VKC의 치료에서 좋은 결과를 보였다. 향후 cyclosporine A는 중등도 이상의 알레르기성 결막염이 있는 환자에서 스테로이드 사용을 줄이고, 알레르기 반응 자체와 치료 과정에서 발생하는 안구건조증을 동시에 치료할 수 있는 효과적이고 안전한 약물로 기대된다.

최근 알레르기 결막염 치료의 알고리즘은 세부 진단에서 증상 위주로 바뀌고 있고, 새로운 면역 치료제들이 개발되

고 있다. 특히, 결막염은 비염과 같이 진행되는 알레르기성 비-결막염(allergic rhino-conjunctivitis)으로 정의하고 알레르기성 비염과 같은 알고리즘으로 치료를 권하고 있다. 또한, 스테로이드제제의 부작용을 줄이기 위해 스테로이드 점안제와 연고의 사용은 줄이고 면역조절제를 조기에 사용할 것을 권하고 있다. 즉, Cyclosporine A 점안제를 스테로이드보다 먼저 사용하도록 권하고 있다. (그림1.)

알레르기 결막염 치료 시 Acitazanolast 제제의 대안으로 비약물적 치료인 항원의 회피부터 단계적인 접근을 하며, 항원에 맞춘 세밀한 환자 교육을 시행하고, 증상이 중등도 이상으로 심해지기 전 조기에 Cyclosporine A를 사용한다면 히스타민 H1수용체 길항제의 효과를 보완하고 스테로이드 제제의 사용을 줄여 안압 상승 등의 부작용을 최소화할 수 있을 것으로 생각된다. *eyefit*



그림 2. 한미약품 아이포린 점안액

\*출처: 한미약품 제공

## References

1. Kimchi, Nofara; Bielory, Leonardb The allergic eye: recommendations about pharmacotherapy and recent therapeutic agents, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*: August 2020 - Volume 20 - Issue 4 - p414-420 doi: 10.1097/ACI.0000000000000669
2. Lightman S, Scadding GK. Should intranasal corticosteroids be used for the treatment of ocular symptoms of allergic rhinoconjunctivitis? A review of their efficacy and safety profile. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(4):317-25. doi: 10.1159/000333100. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22488416.
3. Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. Bremond-Gignac, Dominique et al. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 212, 116 – 126
4. Dupuis, P, Prokopich, C., Hynes, A. et al. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 16, 5 (2020).
5. Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Naroo SA, et al. Effectiveness of nonpharmacologic treatments for acute seasonal allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 2014; 121:72.
6. Wollenberg A, Lieneke A, Thureau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1778.e1–1780.e1.
7. Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7:52–67.
8. Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:429–435.
9. Wade L, Bielory L, Rudner S. Ophthalmic antihistamines and H1–H4 receptors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:510–516.
10. Yücel OE, Ulus ND. Efficacy and safety of topical cyclosporine A 0.05% in vernal keratoconjunctivitis. *Singapore Med J*. 2016;57(9):507-510. doi:10.11622/smedj.2015161