



중앙의대 중앙대학교병원 김경우

히아루론맥스 점안액 0.3% : 손상된 눈물샘을 위한 효과적인 보조제



현대인에서 건성안은 남녀 모두, 청년층에서 장년층까지 이미 상당수의 사람에게서 흔히 경험하는 질환군이 되어 버렸다. 건성안은 질환군의 이름에 '건성(乾性)'이라고 명시되어 있기 때문에 건성 피부 질환에서 보습제를 흔히 사용하는 것처럼 일반인이나 환자들에 있어 인공 눈물이 건성안의 기본 치료제로 받아들여지고 있으며, 그에 걸맞게 수많은 종류의 인공 눈물이 시판 중에 있다. 하지만 과거에 비해 건성안에 인공 눈물을 쉽게 처방하게 되었고 환자 역시 인공 눈물을 쉽게 구할 수 있게 되면서 안과 의사가 느끼는 건성안이라는 질환군의 무게감은 점차 가벼워지는 경향이 있으며 이로 인해 저자 개인적으로는 건성안 환자들의 진짜 불편감들이 소외된다는 불편한 진실을 때때로 느끼곤 한다.

사실 2017년 발표된 TFOS Dry Eye Workshop II(DEWS II) 보고에 따르면 건성안은 안구 표면의 항상성 소실, 눈물층의 불안정, 눈물 내 고삼투압 및 신경감각의 이상의 다인성 질환으로서, 특히 눈물의 고삼투압 상태와 이로 인한 염증성 사이토카인 분비의 자극 및 안구 표면의 염증 증가에 이르는 악순환 고리가 병태생리의 핵심축을 차지하기 때문에 건성안이 안구 표면의 대표적인 염증 질환으로 점차 이해되고 있다. 따라서 환자 개개인에 부합하는 '건성안' 속 세부 병태생리와 건성안의 하위 타입들을 염두에

두지 않고 단순히 눈물을 외부에서 공급해주는 것에 치중한다면 때로는 환자의 주관적 호전을 가져오기 힘들 수 있다.

건성안에서 인공 눈물의 일상적 사용의 제한적 효용성

DEWS II report에서 권고하는 건성안의 진단적 접근법에 따르면 건성안의 주관적 평가(DEQ-5 상 6점 이상 혹은 OSDI 상 13점 이상), 눈물막 파괴시간 검사(10초 미만), 눈물 내 삼투압 검사(308 mOsm/L 이상 혹은 양안 차이 8 mOsm/L 초과) 및 안구 표면 염색(각막 염색 5 spot 초과, 결막 염색 9 spot 초과 혹은 눈꺼플 테두리의 2mm 이상 및 25% 폭 이상의 염색) 등을 이용하여 우선 건성안을 진단하고, 그다음 마이봄샘 기능장애로 대표되는 눈물 증발형(evaporative) 건성안과 눈물 분비량이 감소한 눈물 부족형(aqueous deficient) 건성안을 구분하게 된다.¹ 우리가 흔히 인공 눈물이라고 부르는 안약은 외국에서는 대개 처방전 없이 살 수 있는(over-the-counter, OTC) 눈물 대체제를 일컬으며 우리 나라에서도 1차 진료를 통해 쉽게 얻을 수 있다. 건성안의 복잡한 병태 생리를 모두 아우를 수 있기보다는 부족한 눈물을 대치하기 위한 목적으로 사용되기 때문에 인공 눈물의 사용은 이론적으로 눈물 부족형 건성안 환자에 보다 더 부합한다. 또한, 인공 눈물은 건성안의 병태생리들 중 마이봄샘 기능

장애의 지질층을 보완해주거나, 염증을 직접적으로 완화시키거나, 뮤신층을 보강해주거나, 눈물 생성을 촉진해주는 목적을 일차적으로 우수하게 충족시킬 수 없는 한계점이 있으며, 이미 이러한 각각의 목적을 우선적으로 가지는 지질 성분의 안약, 스테로이드, 사이클로스포린, lifitegrast 등의 항염증 안약, diquafosol sodium 등의 수성 눈물 및 뮤신 생성 촉진제 등이 국내외 출시되어 있는 상태이다. 따라서 주관적 안구 건조감이 주된 불편감인 건성안 환자에게 있어서 불편시 점안하는 인공 눈물의 사용 패턴이 아닌, 건성안의 치료 목적으로 인공 눈물의 효용성을 너무 높게 평가하는 것은 의사-환자 간의 질병 치료에 있어 동상이몽(同床異夢)을 초래할 수 있다.

점성 물질로서 히아루론산 인공 눈물의 치료 기전

인공 눈물은 공통적으로 수성 물질을 풍부하게 보유하기 위해 점성 물질을 함유한다. 대표적인 점성물질로 carbomer 940(polyacrylic acid), carboxymethyl cellulose(CMC), dextran, 히아루론산(hyaluronic acid, HA), HP-guar, hydroxypropyl methylcellulose(HPMC), polyvinyl alcohol(PVA), polyvinylpyrrolidone(PVP), polyethylene glycol 등이 있다. 앞서 얘기했듯이 건성안에서 무조건적인 인공 눈물의 사용은 저자 개인적으로

는 회의적이지만, 점성 물질을 함유한 인공 눈물이 눈물층을 두껍게 하고 그 결과 눈물막의 건조를 예방하고, 생리학적인 각막 두께를 증가시켜 광학적인 질을 향상시키며, 결막의 술잔 세포의 건강도를 증진시켜 결과적으로 건성안 증상을 완화시키는 장점이 있다는 점은 명백하게 알려져 있다.²⁻⁴ 국내에서도 다양한 점성 물질의 인공 눈물이 출시되어 있으며 히아루론산 성분의 인공 눈물이 가장 대표적이다. 히아루론산은 결체 조직, 상피 조직 및 신경 조직에 널리 분포하는 자연 물질로 대표적으로 관절 연골의 중요 조직이기도 하고 유리체 및 전방수의 성분이기도 하다.⁵ 다양한 연구에서 히아루론산은 안구 표면 세포에 결합하여 창상 치유의 잠재력을 보인다고 밝혀진 바 역시 있다.⁶⁻⁸ 또한, 히아루론산은 Newtonian shear rate(전단율)-shear stress(전단응력)의 법칙에 따르지 않기 때문에, 눈깜빡임에 의해 발생하는 전단율 상승에도 오히려 점성이 감소하는 장점을 가지고 있기 때문에⁹ 인공 눈물의 점성 성분으로서의 강점이 있다.

0.3% 히아루론산 인공 눈물의 임상 적응증과 치료 효과

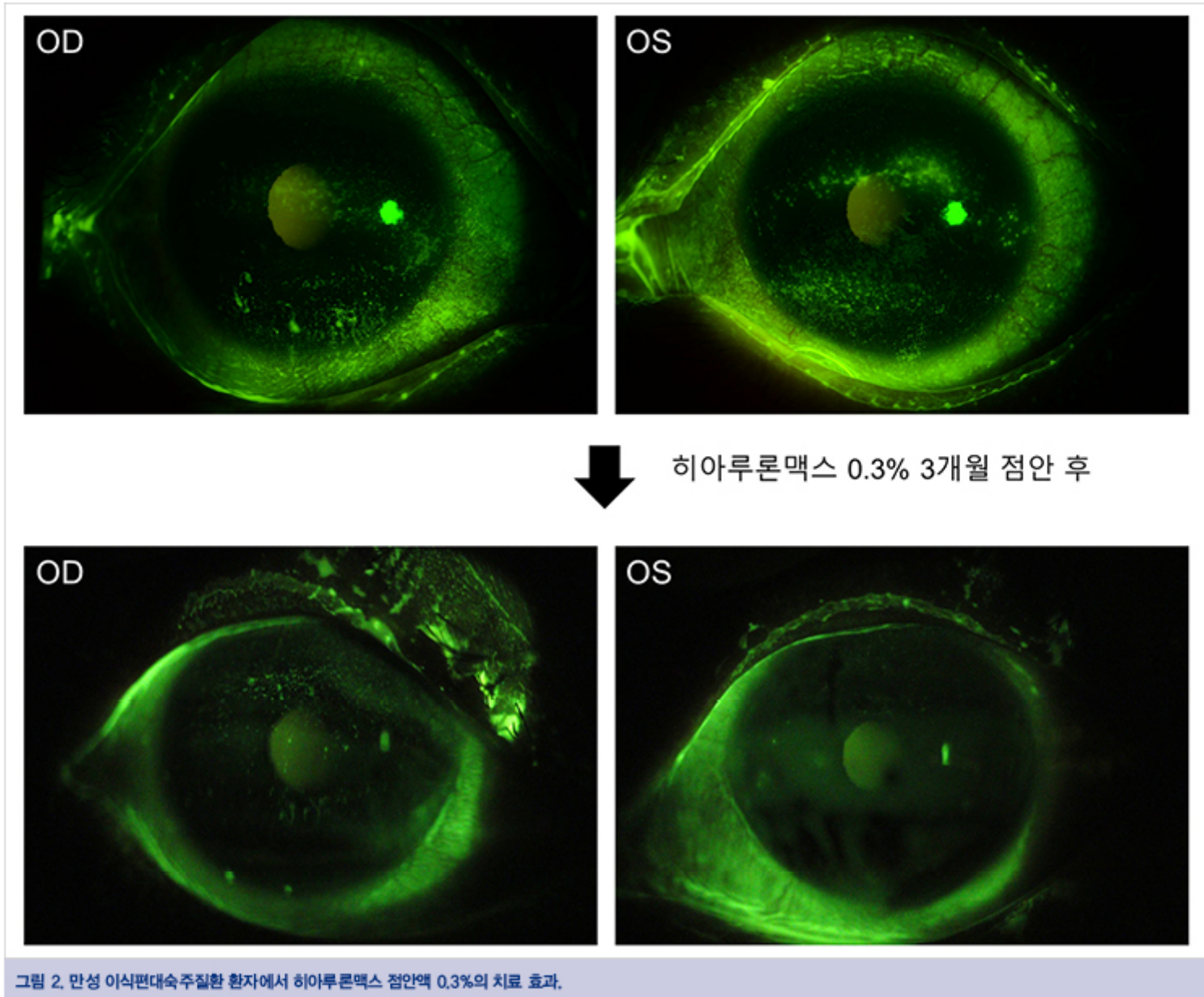
국내에서 히아루론산 성분의 인공 눈물은 0.1%, 0.15%, 0.18%, 0.3%의 다양한 농도로 출시되어 있다. 2018년도에 발표된 한 연구 논문에 의하면, 건성안 마우스 모델에서 0.1%, 0.18%, 0.3%의 3가지 농도의 히아루론산 인공 눈물을 각각 점안했을 때 0.3% 농도에서 1달간 눈물막 파괴시간과 각막미란의 호전 정도, 각막 표면의 매끄러움(smoothness) 등급, 결막의 술잔세포 밀도가 가장 높았으며, 각막의 자멸사 세포(apoptotic cell)의 수가 가장 적었다.¹⁰ 이렇듯 0.3% 농도의 히아루론산

성분의 인공 눈물은 건성안의 질병 자체의 치료에는 가장 효과적일 수 있는 반면, 점성 물질의 농도가 높아질수록 눈물의 보유능은 좋아지나 실제 임상에서 시야 흐림의 발생 빈도가 높아질 수 있는 단점이 있다. 따라서 저자 개인적인 생각으로는 0.3%와 같은 고농도의 히아루론산 인공 눈물은 눈물샘이 심하게 손상되어 눈물 분비량이 매우 낮은 쇼그렌 증후군, 안구 이식편대숙주질환, 스티븐스-존슨 증후군/독성표피괴사증후군 등에서 제한적으로 사용하는 것이 바람직하며, 대신 이러한 질환에서 적절히 사용하면 0.1~0.18%의 저농도의 히아루론산 인공 눈물 대비 약물의 존도와 환자의 주관적 불편감을 낮추는 데 큰 도움을 얻을 수 있다.

최근 출시된 한림제약의 히아루론맥스 점안액 0.3%는 0.3% 농도의 히아루론산을 함유하는 300 mOsm/L의 등장성의 무보존제 인공 눈물로서(그림 1), 제조 공정상 용기의 원료를 직접 녹여 사출하면서 용기성형과 동시에 점안액을 충전하는 BFS(blow-fill-seal) 방식으로 생산되고 용기 성형 및 충전과 마감 작업을 연속 작업으로 진행하므로 외부로부터의 오염(이물질, 먼지, 미생물 오염 등)을 최소화시킬 수 있는 무균제제 생산 시스템을 이용하는 장점을 가진다. 또한, 용기 성형 과정에서 원료 수지를 low density polyethylene를 사용함으로써 cap의 절단면이 훨씬 깨끗하기 때문에 cap 개봉 시 생길 수 있는 원료 수지의 탈락을 최소화할 수 있는 장점 역시 있



그림 1. 한림제약의 히아루론맥스점안액 0.3% 0.5mL 30관.



다. 저자는 실제 임상에서 만성 중복 증후군 (chronic overlap syndrome) 형태의 안구이식편대속질환을 가지고 있으며 쉬르머 검사상 양안 모두 5mm 미만으로 눈물샘의 기능이 소실된 41세 여자 환자에서 자가혈청안약, 0.1% 무방부제 prednisolone acetate 안약, 0.1% 사이클로스포린 안약과 더불어 0.15% 히아루론산 인공 눈물을 사용하던 중 히아루론맥스 점안액 0.3%로 교체한 3개월 후 환자의 주관적 만족도가 개선되고 각결막미란 역시 감소한 경험을 한 바 있었다(그림 2).

결론

중등도 이상의 건성안은 종종 치료가 어렵지만, 눈물 내 삼투압, matrix metalloproteinase(MMP)-9과 같은 염증 관련 생체지표의 측정, 눈물 분비량 검사, 눈물막파괴시간 검사, 각막/결막의 미란 지수 측정, 각막지각검사, 마이봄샘 기능장애의 세부 등급 판정, 눈꺼플 테두리의 상피 벗겨짐 여부 확인, 모낭충 검사, 류마티스성 관절염, 쇼그렌 증후군, 전신홍반성루푸스 등의 자가면

역질환 동반 여부 검사 등의 건성안의 복잡한 병태생리를 아우르는 다각적인 검사와 해당 결과에 타당한 치료를 시행하였을 때 치료가 어려웠던 증례들에서 비로소 건성안의 소견이 호전되고 환자 역시 주관적으로 호전되는 치료 경험을 해 볼 수 있다. 외안부를 전공하는 안과 의사들 개개인이 가지고 있는 나름의 복잡한 건성안 치료적 flow와 노하우 안에서 0.3%의 고농도 히아루론산 제제의 무보존제 인공 눈물 역시 특히 이식편대속주질환을 비롯한 눈물샘의 기능이 심하게 손상되거나 사라진 환자의 안구 표면에

서 그야말로 풍부한 수성 눈물을 다시금 되찾게 해주는 나름 중요한 치료제로 자리 잡고 있다. *eyefit*

References

1. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
2. Wegener AR, Meyer LM, Schonfeld CL. Effect of Viscous Agents on Corneal Density in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015;31:504-8.
3. Yu F, Liu X, Zhong Y, et al. Sodium hyaluronate decreases ocular surface toxicity induced by benzalkonium chloride-preserved latanoprost: an in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3385-93.
4. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017;15:575-628.
5. Rah MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry* 2011;82:38-43.
6. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, et al. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004;88:821-5.
7. Camillieri G, Bucolo C, Rossi S, et al. Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:548-53.
8. Inoue M, Katakami C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2313-5.
9. Pisarcik M, Bakos D, Ceppan M. Non-Newtonian properties of hyaluronic acid aqueous solution. *Colloids Surf A* 1995;97:197e202.
10. You IC, Li Y, Jin R, et al. Comparison of 0.1%, 0.18%, and 0.3% Hyaluronic Acid Eye Drops in the Treatment of Experimental Dry Eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34:557-64.