



연세의대 신촌세브란스병원 김태임

안구건조증 치료에서 아이포린의 적용



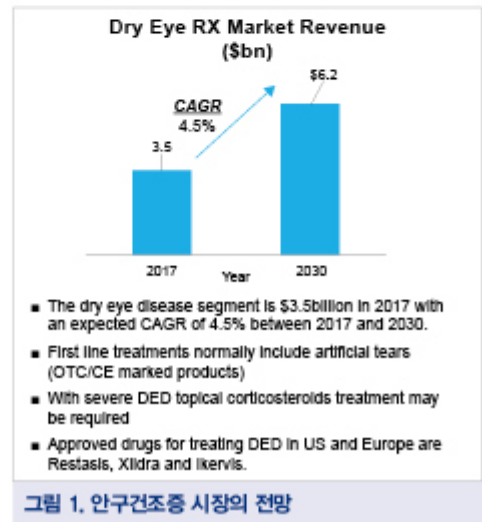
특정 질환의 치료를 위한 새로운 약제가 소개될 때마다 의료의 패턴은 크게 영향을 받게 됩니다. 안과 영역에서 이 과정을 가장 잘 보여주었던 약제가 바로 cyclosporine(CsA)이라고 생각됩니다. 지금이야 안구건조증은 염증 질환으로 이해하고 이를 유발하는 core mechanism이 수성층 부족과 증발의 증가에 따른 눈물의 고삼투압으로 인한 안구표면의 손상의 결과로 생각하는 것이 당연합니다. 하지만 이렇게 안구건조증이 질환으로 자리 잡고 관련한 많은 연구가 시작되게 된 배경에는 안구건조증 치료제로서의 CsA의 도입이 큰 역할을 했음이 분명합니다.

2017년 DEWS II 보고에 따르면 건성안은 안구 표면의 항상성 소실, 눈물층의 불안정, 눈물 내 고삼투압 및 신경 감각 이상의 다인성 질환이며, 눈물의 고삼투압 상태와 이로 인한 염증성 사이토카인 분비의 자극 및 안구 표면의 염증 증가에 이르는 악순환을 개선시키기 위한 목적으로 항염증제제가 사용됩니다.¹ 지금까지도 눈물층의 안정을 위해 부족한 수성층을 공급하는 것은 안구건조증 치료에 있어 가장 기본이 되는 일차 치료입니다. 최근 수성층의 증발을 막는데 중요한 마이봄샘의 기능을 정상화하는데 다양한 노력들이 시도되고 있습니다. 그 과정을 통해 마이봄의 성분을 개선시키고 정상적인 분비를 유도함으로써 수성층 증발을 막아줄 뿐만 아니라, 변성된 지질성분으로 인한 안구표면

의 염증에 대한 억제가 가능하다는 사실도 밝혀졌습니다.

이처럼 부족 부분을 채워주는 것이 기본적인 치료가 되겠으나 여러 가지 원인의 결과로 나타나는 안구표면의 염증 자체를 줄이는 것으로 가장 빠른 효과를 기대할 수 있습니다. 잘 알려진 대로 안약으로 사용되는 스테로이드는 안과의사에게 있어 없어서는 안 될 가장 강력한 치료 수단입니다. 하지만 부작용 등으로 인해 장기간 사용에 제한이 있는 상황에서는 이를 대신할 수 있는 효과적인 항염증제 안약이 필요했는데 이런 측면에서 CsA점안액은 가장 안전하고 효과적인 안구표면 염증의 치료제로 볼 수 있습니다. CsA은 염증성 사이토카인 생성을 억제하고 T-세포 기능을 억제함으로써 손상된 눈물샘의 기능을 효과적으로 회복시키고 면역 관련 부작용을 걱정할 필요가 없기에 임상에서 널리 사용할 수 있는 약제입니다. 최근에는 다양한 항염증 안약제제들이 소개되고 있어 안구표면 염증을 조절하여 안구표면의 안정성을 회복시키는 치료에 사용되고 있습니다.

안구건조증은 특히 pandemic으로 인한 비대면 시대에 다른 어떤 질환보다 발생이 증가할 것으로 예상됩니다. 환경과 생활습관의 변화로 인해 줄어드는 질환도 있지만, 안구건조증은 앞으로도 가파른 증가를 보일 것으로 예상되는 질환입니다. 실제로도 향후 세계적인 안구건조증시장을 예측하고



있는 보고를 보면 2030년까지 4.5%의 성장을 이어 갈 것으로 보고 있습니다(그림 1). 그러한 시장의 성장에는 CsA를 비롯한 항염증 안약의 개발이 중요한 부분을 차지할 것입니다.

건성안에서 CsA의 치료 효과에 대한 많은 연구들이 있었습니다. 건성안 환자들에게 CsA를 3개월간 점안했을 때, 쉬르머 I, II 그리고 눈물막파괴시간 검사 결과가 유의하게 호전되었습니다.² 또한 CsA은 전신적 염증, 면역 반응에 합병된 건성안에서 상대적으로 큰 효과가 있었으며, 쇼그렌 증후군 환자에서 건성안 증상을 경감시키는 것으로 알려져 있습니다. 마이봄샘 기능부전과 동반된 건성안에서 CsA 점안은 Tobramycin, dexamethasone 복합제 점안보다 우수한 치료효과를 보였으며,³ hyaluronate 단독 점안보다 hyaluronate와 CsA 병합 점안을 한 경우에 치료 효과

가 더 우수하였습니다.⁴ 또한 마이봄샘기능 부전과 동반된 건성안 환자에서 CsA 점안이 눈물막 안정성을 개선시킨다고 알려져 있습니다.

뿐만 아니라 백내장 수술 후 발생하는 건성안 치료에도 CsA 점안이 우수한 효과를 보이는데 22.1%의 경우 백내장 수술 전 이미 건성안을 진단받은 것으로 보고되었을 정도로 실제 임상에서 백내장 수술 예정인 환자의 안구 건조증 발생률은 예상보다 높습니다. 백내장 수술 후 발생하는 건성안은 각막 붕합, 각막 절개, 수술 후 사용 안약의 보존제, 수술 중 수술 현미경 광선 노출이 원인으로 알려져 있습니다. 백내장 수술 후 대부분의 건성안과 마이봄샘기능부전 검사 지표들은 백내장 수술 후 2개월까지 악화되고 시간에 따라 서서히 호전된다고 알려져 있으나, 환자가 호소하는 증상과 술잔 세포 밀도는 수술 3개월까지도 회복되지 않는다고 알려져 있습니다.⁵ 백내장 수술 후 발생하는 건성안에서 0.1% 인공 눈물과 0.05% CsA 점안은 눈물막 지표들을 호전시켰으며, 특히 다초점 인공수정체를 삽입한 경우에는 0.05% CsA 점안으로 건성안 증상의 호전과 시력의 질이 향상되었습니다.⁶

수용성 약제의 경우 안약으로 만드는데 용이한 반면 CsA는 물에 녹지 않기 때문에 이를 가장 안정적으로 안구표면에 전달하기 위해 국내에서 다양한 제제의 개발이 이뤄져 왔습니다. 가장 먼저 시장에 소개되었던 레스타시스의 경우 micelle 타입의 반투명 emulsion으로 만들어졌는데 이후 소개된 약제들은 나노입자를 이용하여 투명한 제제로 개발되었습니다. 좀 더 나은 안정성과 약물전달, 점안감 개선을 위해 이미 개발된 CsA 안약에 더하여 새로운 약제들이 지속적으로 소개되고 있습니다.

현재 국내에서 시판되고 있는 CsA 점안액의 경우 아이포린, 레스타시스 등이 있습니다(표 1). 이 중 레스타시스는 중등도 이상의 안구건조증 치료제로 FDA의 승인을 가장 먼저 받았으며, 국내외 임상 시험들을 통해 그 효과가 인정되어 현재 안구 건조증 치료에 널리 사용되고 있습니다. 주성분인 CsA에 더하여 안정화제로 사용된 carbomer1342는 염증 조절 외에 인공 눈물 기능, 안표면의 윤활 기능 및 지질 부족 눈물층에 지질도 일부 공급할 수 있다는 장점을 가집니다. 유화제로 사용된 polysorbate 80은 안구표면의 점액층 보강

의 작용을 합니다. 추가적으로 아이포린의 경우에는 조성물이 레스타시스와 동일하면서 pH를 눈물과 유사하게 맞추고 viscosity를 낮춰 점안감을 개선한 장점이 있습니다. 또한 약가가 시판된 CsA 점안액 중 가장 경제적이라는 장점이 있습니다. 종종 점안감 때문에 CsA사용을 주저하는 환자나 장기간 사용해야 되는 약제의 특성상 약가가 부담스러운 환자에서 아이포린의 향상된 점안감과 경제적인 약가는 환자 순응도를 증진에 기여할 것으로 생각됩니다. *eyefit*

표 1. 다양한 CsA 점안제제물

제명명	아이포린	레스타시스	티스포린	클레이서	싸이포린액
제조사	한미	일려간	한림	알콘	태준
형태	반투명 현탁액 (Suspension)		무색투명 (Solution)		
보험약가	659원/0.4mL 19,770원/1Box	879원/0.4mL 26,370원/1Box	879원/0.4mL 26,370원/1Box	879원/0.4mL 26,370원/1Box	879원/0.4mL 26,370원/1Box
주성분	cyclosporine A 0.05%				
첨가제	원충제	농글리세린 수산화나트륨	인산수소나트륨수화물 인산이수소나트륨수화물	인산수소나트륨수화물 인산이수소나트륨수화물 농글리세린	농산 진탄검
	안정화제 (점도 및 안정성 조절)	카보메 342			
	용해보조제	피마자유, 주사용수	프로필렌글리콜디카 프릴레이트 중쇄트리글리세리드	에탄올 주사용수	피마자유 프로필렌글리콜 400 프로필렌글리콜
	유화제 (계면활성제)	폴리소르베이트80	폴리옥실35 피마자유	폴리옥실35 피마자유	폴리옥실35 피마자유
특징점 (제조사 Key Message)	1. 레스타시스와 유사 (99%) 2. 경제적인 보험약가	1. 오리지널제제 2. 검증된 임상 경험과 자료	Micro Emulsion 맑은 Solution 제제로써 안구내 침투력과 점안감을 개선한 제품임		



References

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II definition and classification report. The ocular surface, 2017.15(3): p. 276-283.
2. Byun YS, Jeon EJ, Chung SK. Clinical Effect of cyclosporine 0.05% Eye Drops in Dry Eye Syndrome Patients. J Korean Ophthalmol Soc, 2008.49(10): p. 1583-1588.
3. Rubin, M, Rao RN, Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics, 2006.22(1): p. 47-53.
4. Chang IB, Park JH, Kim MS et al. Effect of Sodium hyaluronate and cyclosporine A on Tear Film in Dry Eye Syndrome. J Korean Ophthalmol Soc, 2013.54(2): p. 231-236.
5. Oh TH, Jung Y, Chang D et. al. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. Japanese journal of ophthalmology, 2012.56(2): p. 113-118.
6. Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW et. al. cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2010.36(7): p. 1095-1100.

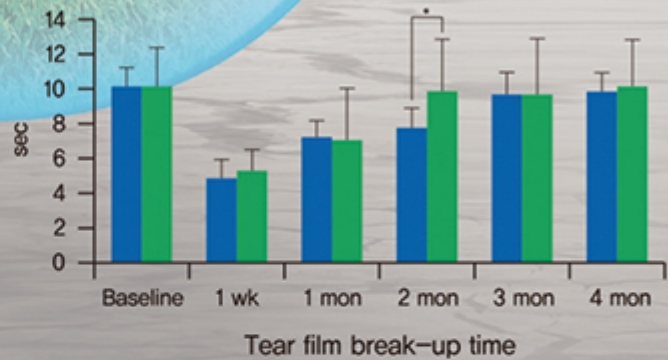
HA+CsA 병행 요법으로 효과적인 안구건조증 치료

히알루 미니TM 점안액 + 아이포린[®] 점안액 0.05% (Sodium Hyaluronate) (Cyclosporine)



HA와 CsA 0.05% 병용요법은 안구건조증 개선에 더 효과적입니다.

*Ref) J Korean Ophthalmol Soc, 2011 Jul;52(7):800-806, Korean, Choi W, Yoon KC, Effect of 0.1% Sodium Hyaluronate and 0.05% Cyclosporine on Tear Film Parameters after Cataract Surgery.



건성안 Lv1부터
히알루 미니TM 점안액 0.1%
Sodium Hyaluronate 0.1%



고농도 저삼투압 (오스몰 147)
히알루 미니TM 점안액 0.18%
Sodium Hyaluronate 0.18%



점안액 대응 고농도
히알루 미니TM 점안액 0.3%
Sodium Hyaluronate 0.3%

+



CsA 성분 중 가장 경제적인
아이포린[®] 점안액 0.05%
Cyclosporine 0.05%