



전남의대 전남대학교병원 윤경철

건성안 환자에서 TRPM8 작동제의 효과



건성안은 눈물막의 항상성 상실과 동반 안구 증상을 특징으로 하는 안구 표면의 다인성 질환으로 유병률은 10~70%로 알려져 있다. 기존에 건성안의 기전으로 잘 알려진 눈물막의 불안전성, 고삼투압 및 안구표면의 염증과 손상과 더불어 최근에는 신경감각계의 이상 또한 건성안의 상태에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 각막에는 다양한 통각수용기(nociceptor)가 있어 다양한 물리, 화학적 자극 및 온도 자극에 반응하며, 이중 차가운 감각에 활성화되는 nociceptor인 TRPM8은 눈물막의 증발에 의한 각막의 냉각 및 고삼투압에 대한 반응을 통해 눈물샘의 눈물분비를 조절하는 것으로 밝혀져 있다. TRPM8을 활성화할 때, 시원한 감각을 유발함으로써 안구 불편감 자체를 호전시킬 수 있으며, 눈물샘의 눈물분비를 촉진시키는 작용을 통해 건성안의 치료의 도움이 될 수 있다(그림 1).

필자가 2017년에 발표한 TRPM8 작동제 연구를 소개하면, 건성안 동물모델에서 눈물 분비량의 증가가 관찰되었고, 60명의 참가자를 모집하여 하루에 4회 도포를 지시하였을 때 치료 1주째 및 2주째에 VAS 통증점수 및 OSDI 설문지 검사상 안구 불편감이 호전되었고, 2주째에 시행한 임상검사서 눈물 분비량이 증가하였다. 연구에 참여한 참가자들은 TRPM8 작동제를 사용하였을 때 5분 이내로 시원한 감각을 느꼈고, 이 효과는 평균적으로 46분

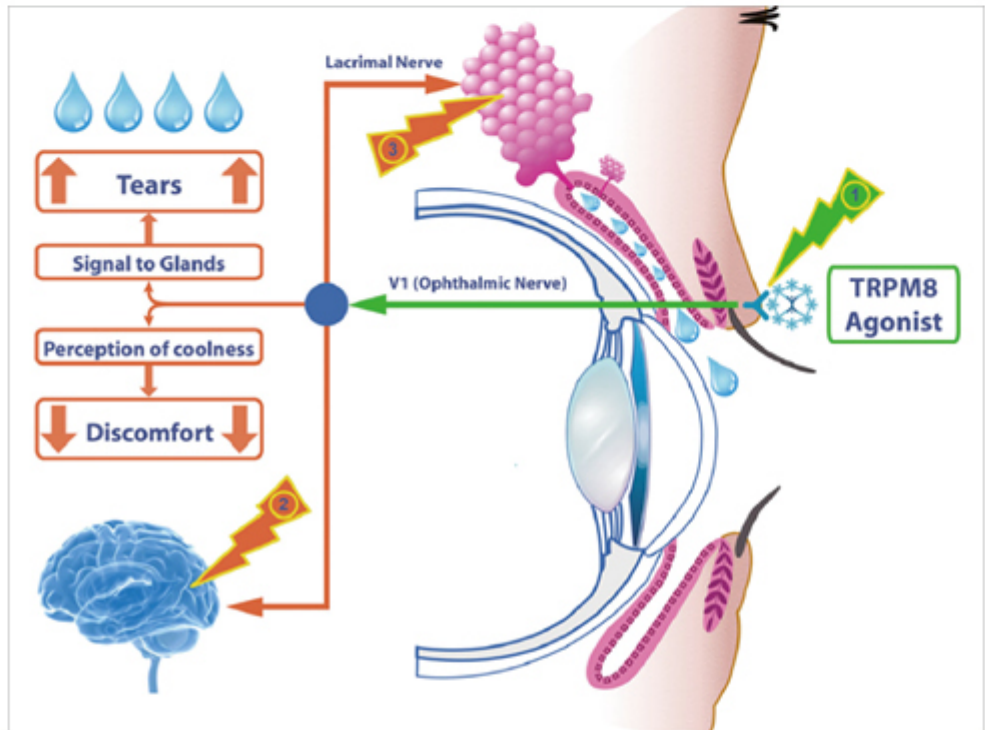


그림 1. 건성안에서 눈물분비량 증가 및 안구 불편감 완화에 대한 TRPM8 작동제의 기전(Yang JM et al, BMC ophthalmol, 2017)

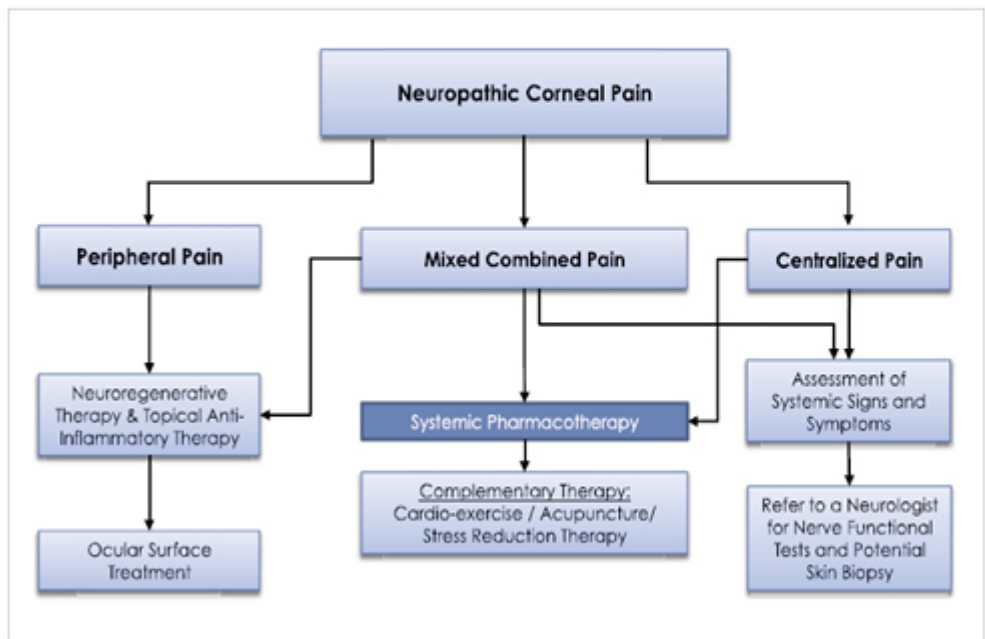


그림 2. 신경병성 각막 통증 환자에서 제안된 치료 방법(Dieckmann et al, Ophthalmology, 2017)

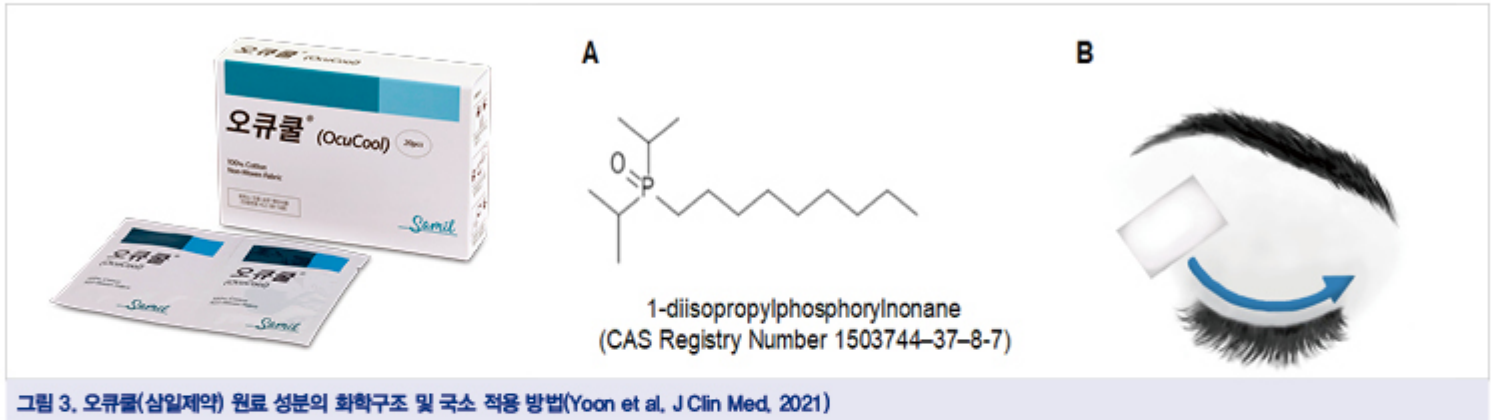


그림 3. 오큐쿨(삼일제약) 원료 성분의 화학구조 및 국소 적용 방법(Yoon et al, J Clin Med, 2021)

지속되었으며, 60분 정도 눈물양이 증가된 느낌을 받았다고 하였다.

건성안 환자 중 안구의 징후는 뚜렷하지 않으나 삶의 질을 저하시킬 정도의 지속적인 심한 안통을 동반하는 경우가 있다. 통증은 통각수용기성 통증(nociceptive pain) 및 신경병성 통증(neuropathic pain)으로 분류되는데, 이 중 신경병성 통증은 체성감각계(somatosensory system)에 영향을 주는 병변의 결과로 인해 지속적 또는 간헐적 통증이 3개월 이상 지속되는 신경 장애를 말한다. 신경병성 통증은 통각수용기의 활동 증가에 의해 유해한 자극이 없음에도 말초성 민감화(말초성 감각, peripheral sensitization)에 의해 통증을 느끼는 말초성 신경병성 통증과 말초성 통증이 지속됨에 따라 중추성 민감화(중추성 감각, central sensitization)에 의해 통증을 느끼는 중추성 신경병성 통증으로 분류할 수 있다. 특히 중추성 신경병성 통증을 가진 건성안 환자의 경우 특히 더 심한 안구 및 안구의 통증이 있으며, 작열감을 동반하는 경우가 많다.

그러나 현실적으로 이러한 통증을 동반한 건성안은 기존 치료로는 해결하기 어려운 문제가 있다. 사이클로스포린과 같은 국소제제는 신경에서 pro-inflammatory

neuropeptide 및 cytokines의 방출을 감소시켜 통각수용기성 통증과 말초성 민감화를 개선시킬 수 있으나, 이미 형태가 손상된 신경 및 중추성 민감화 상태는 개선하기 어렵다. 중추성 민감화로 인한 통증 상태를 개선할 수 있는 전신약제로는 안과영역에서 보험(상병코드: H57.1 안구 중등도 이상의 급/만성 통증)이 가능한 tramadol 단독 제제 및 acetaminophen 복합제제인 ultracet, semi-ultracet이 있다. Tramadol은 약한 m-opioid 작용제로서 norepinephrine과 serotonin 재흡수를 억제하며, 신경병성 각막 통증이 있을 경우 단기간 사용할 수 있는 약제이다. 또한 신경병증의 중추성 민감화를 감소시키는 calcium $\alpha 2\delta$ ligand는 대표적으로 gabapentin과 pregabalin이 있으며 포진 후 삼차신경통 외 안과 보험코드는 없어 가격 문제가 있을 수 있다. 또한 이와 같은 전신약제들은 중추신경계의 부작용

을 일으킬 수 있으며, 효과를 예측하기 어렵고, 신경과 또는 정신과의 협진이 필요한 경우가 많다.

TRPM8 작동제(Ocucool, 삼일제약)는 거즈에 약물이 적셔져 있어 눈꺼풀에 도포하는 형태이다(그림 3). 시행한 전임상 및 임상 연구에서 안구 불편감을 효과적으로 감소시키고 눈물분비를 증가시키는 결과를 보여, 통증을 동반한 건성안 환자의 치료에 특히 도움을 줄 것으로 기대하였다. TRPM8의 감각 섬유는 삼차 신경의 ophthalmic branch에 위치하기 때문에 눈꺼풀 가장자리를 통한 TRPM8 신호 또한 각막뿐만 아니라 전체 안구 표면의 신호로 뇌에서 인식될 수 있다. TRPM8가 활성화되며 신경말단에서 glutamate의 분비되면, 통각수용성 신경 말단의 억제 수용체를 통해 다른 비정상적인 통각 수용 입력을 억제할 수 있는 것으로 보인다(그림 4).

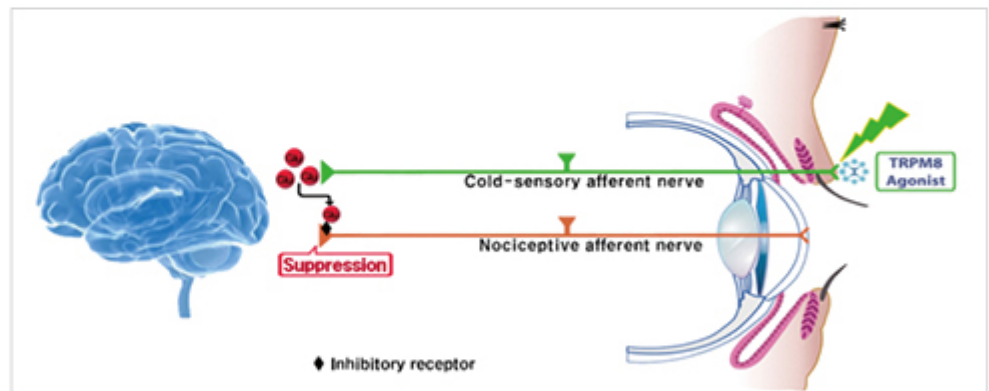


그림 4. 건성안 환자에서 TRPM8 작동제가 안구 통증 완화에 작용하는 기전의 모식도(Yoon et al, J Clin Med, 2021)

필자가 최근에 발표한 신경병성 안구통증에서 TRPM8 작동제의 효과를 확인한 연구를 소개하고자 한다. 항염증제 및 디쿠아포솔 등의 안약을 포함한 국소 치료에도 3개월 이상 반응이 없었으며, 통증 점수 10점 만점에서 4점 이상인 환자 15명을 대상으로 예비연구를 시행하였다. 치료 1주일 후 OPAS 설문 조사 결과, 눈의 통증 강도, 삶의 질(운전/TV 시청, 일반적인 활동, 수면 및 다른 사람과의 관계 점수) 및 안구 증상(화끈거림, 빛 민감성 및 눈물감)이 개선되었고, 눈의 통증 강도, 삶의 질 및 안구 증상 전체 점수는 1개월 후에도 개선된 상태를 유지하였다. OSDI 및 슈르머 점수 또한 치료 후 1개월에 개선된 결과를 보였다.

약물을 눈꺼풀 가장자리에 국소적으로 전달하는 방식은 각막 노출을 최소화하여 역설적인 안구통증 및 불편함을 줄일 수 있다. 또한 눈꺼풀을 닦는 방식은 기존의 안구 점안보다 환자에게 더 편한 방식이며 약 40분 동안 통증이 없는 시원한 감각을 제공할 수 있다. 약의 효과는 일시적일 수 있지만, 연구에 참여한 환자들은 특히 운전이나 수면 등 건성안으로 인해 심한 불편감을 경험하는 순간에 사용하였을 때 증상이 개선되는 효과가 있어 삶의 질이 좋아졌다고 진술하였다. 건성안 및 이로 인한 통증 치료를 위해 환자의 상태에 맞는 적절한 국소치료 및 전신치료를 결정하되, 보조적으로 TRPM8 작동제(오큐쿨)을 사용하는 것은 건성안 환자의 통증을 경감하고 삶의 질을 개선시킬 수 있는 새로운 접근 방법이 될 수 있다. *eye4u*

References

1. Yang JM, Li F, Liu Q, Rüedi M, Wei ET, Lentsman M, Lee HS, Choi W, Kim SJ, Yoon KC. A Novel TRPM8 Agonist Relieves Dry Eye Discomfort. *BMC Ophthalmol* 2017;17:101.
2. Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. TRPM8 Channels and Dry Eye. *Pharmaceuticals* 2018;11:125.
3. Dieckmann G, Goyal S, Hemrah P. Neuropathic corneal pain: approaches for management. *Ophthalmology* 2017;24:S34-47.
4. Kim J, Yoon HJ, You IC, Ko BY, Yoon KC. Clinical characteristics of dry eye with ocular neuropathic pain features: comparison according to the types of sensitization based on the Ocular Pain Assessment Survey. *BMC Ophthalmol*. 2020;20:455.
5. Yoon HJ, Kim J, Yoon KC. Treatment Response to Gabapentin in Neuropathic Ocular Pain Associated with Dry Eye. *J Clin Med*. 2020 Nov 22;9(11):3765.
6. Yoon HJ, Kim J, Yang JM, Wei ET, Kim SJ, Yoon KC. Topical TRPM8 Agonist for Relieving Neuropathic Ocular Pain in Patients with Dry Eye: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021;10:E250.

기초 눈물 분비 증가와
눈을 상쾌하게 유지시켜주는

오큐쿨로 만나는 새로운 **상쾌함**



오큐쿨® (OcuCool)