0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안감 및 순응도에 미치는 영향력 인자 분석

Contributing Factors Affecting Ocular Discomfort on Instillation and Compliance of 0.1% Cyclosporine A Cationic Nanoemulsion

이원준 · 전연숙 · 김경우

Won Jun Lee, MD, Yeoun Sook Chun, MD, PhD, Kyoung Woo Kim, MD, PhD

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We investigated the contributing factors affecting the ocular discomfort on instillation and compliance of 0.1% cyclosporin A (CsA) cationic nanoemulsion eye drops.

Methods: We enrolled patients who were prescribed 0.1% CsA eye drops (Ikervis®) and who filled out an eye drop satisfaction questionnaire to assess ocular discomfort on instillation (questions Q1-Q4) and compliance of eye drops (Q5-Q7). First, to identify the contributing factors affecting the early ocular discomfort of 0.1% CsA instillation and compliance, Q1-Q7 scores were correlated with respect to age, sex, instillation period duration, meibomian gland dysfunction, tear secretion, corneal sensitivity, corneal erosions, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance ocular staining score (OSS), tear matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), and ocular surface disease index in patients who completed the first questionnaire within the first 3 months of instillation of 0.1% CsA (referred to as Cohort 1). Second, to evaluate the change in ocular discomfort on instillation and compliance, along with the prolonged instillation of 0.1% CsA, the changes in individual scores for questions Q1-Q7 were analyzed in patients who completed at least two or more serial questionnaires (corresponding to Cohort 2).

Results: In Cohort 1 (74 eyes in 39 patients), the scores for ocular discomfort on instillation (Q1-Q4) were higher in females and correlated negatively with the instillation period duration and age and positively with tear secretion, corneal erosions, OSS, and tear MMP-9 grades. The higher the grade of tear MMP-9, the lower the compliance score of Q5. In Cohort 2 (34 patients), the scores for ocular discomfort on instillation tended to decrease as the cumulative instillation period lengthened.

Conclusions: The results of this study may aid clinicians in explaining to patients the ocular discomfort on instillation of 0.1% CsA, so as to improve treatment compliance.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):429-438

Keywords: 0.1% Cyclosporin A, Compliance, Ocular discomfort

- Received: 2020. 9. 8. ■ Revised: 2020. 9. 16.
- Accepted: 2021. 3. 30.
- Address reprint requests to Kyoung Woo Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital,
#102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: 82-2-6299-1689, Fax: 82-504-178-6026
E-mail: kkanssa@cau.ac.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

최근 알려진 Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) Dry Eye WorkShop (DEWS) II 리포트에 따르면, 안구건조증은 눈물층의 불안정성, 눈물 내 고삼투압, 안구 표면의 염증 및 손상, 감각신경 이상의 다인성 병태생리가 관여하는 질환군이다.¹ 안구건조증은 안구 자극감, 통증, 건조감, 작열감, 이물감, 시력 변동 등의 다양한 증상을 유발하며,² 중증이나 만성 환자에서는 결막반흔, 실모양 각막염, 각막

상피 까짐 혹은 궤양을 초래하기 때문에 삶의 질을 떨어뜨리고 의료비 부담을 가중시키게 된다.³

연쇄적인 염증 반응이 안구건조증 환자의 악순환 고리에 있어 핵심적인 역할을 차지하고 있기 때문에⁴ 안구건조증의 치료로 스테로이드 또는 사이클로스포린(Cyclosporine A) 등의 항염증성 제제의 점안이 널리 이용되어 왔다. 그중 점안 코르티코스테로이드는 증상과 안구 표면의 비정상 소견을 호전시킬 수 있지만, 고안압, 백내장 발생 등의 부작용 때문에 현실적으로 장기간 사용하기 어렵다.⁵ 이에 스테로이드 제제의 대안으로서 2003년 0.05% 사이클로스포린 음이온 에멀전(Restasis[®]; Allergan, Irvine, CA, USA)이 안구건조증 치료제로서 미국 식품의약국의 승인을 받았고, 이후 장기간 안전성을 가진 약물로서 널리 이용되어 왔다.^{5,6} 최근 2015년에는 양이온 에멀전 형태의 0.1% 사이클로로린 점안제(Ikervis[®], Santen SAS, Evry, France)가 유럽에서 최초 출시되었고 중등도 또는 중증의 안구건조증 환자에서 효과적이라고 알려졌다.⁷⁻⁹ 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전은 기존의 0.05% 음이온 제제와 달리 양이온을 띄기 때문에 음이온 세포막에 더 쉽게 근접할 수 있고,¹⁰ 농도 역시 기존 대비 2배로 높였기 때문에 안구 표면에서 사이클로스포린의 잔존 시간 및 생체 이용률을 향상시키고 점안 횟수 역시 1일 1회로 줄일 수 있게 되었다.¹¹⁻¹⁴

사이클로스포린은 분자량이 크고 친지질성(lipophilic) 물질로서 물에 잘 녹지 않는다.¹⁵ 이 때문에 상용 안약으로 생산 시 피마자유(castor oil) 혹은 중쇄트리글리세리드(medium-chain tryglyceride) 등의 유기 용매에 녹인 후 계면활성제(surfactant)의 도움을 받아 물 속에서 에멀전 혼합된 형태(oil-in-water emulsion)로 생산하게 되는데,¹² 이러한 독특한 형태의 성분으로 인하여 점안 시 통증, 화끈거림, 시야 흐림 등의 불편감을 유발한다.^{10,16} 최근 출시된 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 안약제 역시 여러 임상 시험에서 점안 시 통증 혹은 자극감이 13.0-29.2%의 환자에서 발생한다고 보고되었다.^{8,9,17}

안약 점안 시의 불편감은 일반적으로 약제 순응도를 떨어뜨리고 결과적으로 치료 효과 역시 감소시킨다.¹⁸ 0.1% 사이클로스포린 점안제는 실제 중등도 이상의 심한 안구건조증에서 주로 사용하게 되며, 이들 환자들은 약제의 적절한 사용이 성공적인 치료에 있어 중요하다. 이에 본 연구에서는 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 사용 시 사전에 환자 설명에 도움이 될 수 있는 적절한 지침을 마련하기 위해 약제 점안감 및 순응도와 연관성이 있는 안구건조증 및 안구 표면 염증 지표들을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 의무기록 조사 연구로서, 본원의 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board [IRB])의 승인 하(IRB 승인 번호: 2004-007-19310) 헬싱키선언에 입각하여 수행되었다.

대상 환자

2019년 9월부터 2020년 8월 사이에 눈물 내 matrix metalloproteinase (MMP)-9 발현이 양성인 안구건조증, 마이봄샘 기능장애 및 주변부 각막궤양, 쇼그렌증후군, 신경영양성 각막염, 스티븐스-존슨증후군, 눈 홍터성 유천포창(ocular cicatricial pemphigoid), 눈 주사(rosacea), 눈 이식편대숙주 반응 때문에 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전(Ikervis[®], Santen SAS)을 하루 1회 용법으로 처방 받은 환자들 중 최소 2주 이상 점안하였고, 최소 1회 이상 약제 점안감 및 순응도 설문 평가를 수행한 환자들을 전체 대상으로 하였다.

점안감 및 순응도 설문 평가

본 연구에서 사용한 설문지는 과거 녹내장 약제의 점안 시 불편감을 평가하기 위해 영어와 불어로 동시에 개발된 Eye-drop satisfaction questionnaire (EDSQ) 설문지^{19,20}의 설문 세부 주제를 근간으로 한글로 풀어서 써서 마련하였다. EDSQ 설문지는 안과적 점안 치료 중인 환자에서 질환에 대한 생각, 치료 만족도, 점안감 및 치료 순응도를 종합적으로 자가 평가하는 설문지로서, 1) 치료에 대한 걱정 평가 영역(concerns about treatment), 2) 질병에 대한 걱정 및 우려 평가 영역(concerns about disease), 3) 환자-의사 간 관계 만족도 평가 영역(satisfaction with patient-clinician relationship), 4) 치료 과정에서의 긍정적인 믿음 평가 영역(positive belief), 5) 치료 편리성 평가 영역(treatment convenience), 6) 자가 순응도 평가 영역(self-declared compliance)의 6개 영역에서 총 21개의 설문을 시행하여 점수를 매긴다.¹⁹ 본 연구에서는 EDSQ 설문지의 6개 영역 중 안약 점안감을 평가하는 영역인 1) 치료에 대한 걱정 평가 영역에서 4개의 질문: 질문 1) 점안 직후 눈이 불편했는지(discomfort), 질문 2) 점안감이 불편할까봐 미리 걱정이 되었는지(worries about putting things in eyes), 질문 3) 점안 직후 나도 모르게 눈이 깜빡였는지(blinking reflex), 질문 4) 점안 불편감이 심적 부담이 되었는지(treatment as a burden)와 약제 사용의 순응도를 평가하는 영역인 6) 자가 순응도 평가 영역에서 3개의 질문: 질문 5) 지난 4주간 나름 잘 점안했다고 생각하는지(self-assessed compliance over the last

4 weeks), 질문 6) 점안하는 것을 잘 잊어버렸는지(frequency treatment is forgotten in general), 질문 7) 일부러 점안을 안하기도 했는지(frequency of voluntary break from treatment)라는 총 7개의 질문을 한글로 제작하였고, 질문 당 0에서 5점 사이에서 1점 단위로 그 정도에 따라 점수를 매기도록 하였다(Fig. 1). EDSQ 설문지 중 2-5 영역의 질문들은 환자가 느끼는 질병 치료에 대한 추상적인 생각과 믿음, 의사-환자 관계의 만족도, 안약 사용의 편리함 등을 평가하기 때문에 본 연구에서는 포함하지 않았다. 설문지는 외래

대기 공간에서 환자가 직접 출력물을 읽어보면서 체크하는 방식으로 작성하였다.

연구 설계

전체 대상 환자군 내에서 2개의 코호트를 별개로 설정한 후 코호트 1을 대상으로는 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 초기 점안감 및 순응도 설문 점수에 영향을 미치는 안구건조증 평가 항목에 대한 분석을 시행하였고, 코호트 2를 대상으로는 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에

0.1% CsA 안약 점안감 평가지 (EDSQ)

20____년 ____월 ____일 이름: _____ 등록번호: _____

(환자분께서 느끼는 증상 정도에 따라 0~5점 칸에 동그라미 해주세요)

질문1. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약을 점안한 직후 눈이 불편하셨나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 그랬습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문2. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약을 넣기 직전 안약이 불편할까봐 미리 걱정이 되셨나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 그랬습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문3. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약을 넣은 직후에 나도 모르게 눈이 깜빡여지곤 하셨나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 그랬습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문4. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약이 불편해서 정기적으로 넣는 것이 마음에 부담이 되셨나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 그렇습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문5. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약을 나름 잘 넣어왔다고 생각하시나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 잘 넣었습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문6. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약을 넣어야 하는 것을 잘 잊어버리셨나요?

아니요, 전혀 안 잊고 잘 넣었습니다.

네, 거의 대부분 잊어버렸습니다.

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

질문7. (지난 1달 간) 0.1% CsA 안약이 불편해서 일부러 안 넣기도 하셨나요?

아니요, 전혀 그렇지 않습니다.

네, 항상 그랬습니다.

(안불편해서 아주 잘 넣었다)

(불편해서 일부러 안 넣었다)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

Figure 1. Questionnaire to evaluate the ocular discomfort and compliance of eye drops in this study. The questions of this questionnaire are reproduced in Korean and are adapted from the originally pre-established Eye-drop satisfaction questionnaire (EDSQ).

멸전 점안 누적 기간에 따른 점안감 및 순응도 설문 점수의 추이 분석을 시행하였다.

초기 점안감 및 순응도 설문 점수에 영향을 미치는 인자 분석(코호트 1)

0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안 후 초기 점안감 및 순응도 평가를 위해 전체 대상 환자 중 점안 시작 후 3개월 이내에 첫 설문 평가를 시행한 환자들을 코호트 1로 설정하였다. 설문지 내 7개 항목의 각각의 점수와 연령, 성별, 첫 설문 평가 시의 점안 기간(개월), 안구건조증 평가 항목으로서 마이봄샘의 압출능(expressibility), 마이봄의 혼탁도(turbidity), 눈물 분비량, 각막지각 역치, 각막미란, 안구표면염색지수(ocular staining score, OSS), 눈물 내 matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) 발현 등급 및 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI) 설문 점수를 포함한 총 11개 항목 간 상관관계를 분석하였다. 안구건조증 평가 항목들은 설문 평가 시행일 포함 과거 2주 이내에 시행한 검사 결과만을 분석 대상으로 하였다.

점안 누적 기간에 따른 점안감 및 순응도 설문 점수의 추이 분석(코호트 2)

0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안 누적 기간에 따른 점안감 및 순응도 변화 여부를 확인하기 위해, 전체 대상 환자 중 최소 2개월 이상 간격으로 2회 이상의 설문을 시행한 적이 있는 환자들을 코호트 2로 설정하였다. 코호트 2 내에서 최초 설문과 이후 최소 2개월 이상의 간격의 연 이은 2회의 추가 설문을 대상으로 하여, 총 3회의 설문지에서 7개 항목 각각의 점수의 시간에 따른 변화를 분석하였다.

안구건조증 평가 항목

마이봄샘의 압출능은 면봉으로 위눈꺼풀판을 가볍게 눌렀을 때 중심 5개의 마이봄샘 중에서 압출 가능한 마이봄샘의 개수에 따라서, 5개는 0등급, 3-4개는 1등급, 1-2개는 2등급, 0개는 3등급으로 분류하였다.²¹ 마이봄샘 분비물의 혼탁도는 아래 눈꺼풀판 중심을 손가락 끝으로 눌렀을 때 중심부 8개의 개구부에서 분비되는 마이봄을 관찰하여 투명하면 0등급, 단순 혼탁하면(cloudy) 1등급, 노폐물 가루를 동반한 혼탁 시(cloudy with debris) 2등급, 두껍고 치약 같이 배출되면 3등급으로 분류하였다.²² 쉬르머검사는 점안마취 없이 표준 검사지(Eagle Vision, Memphis, TN, USA)를 아래눈꺼풀 바깥 1/3 지점에서 아래 눈꺼풀낭에 5분간 위치시킨 후 눈물이 젖은 길이(mm)를 측정하였다. 눈물 내 MMP-9 측정은 InflammDry[®] (Quidel, San Diego, CA,

USA)을 사용하였다. 점안마취 없이 아래 눈꺼풀 결막의 여러 위치에 6-8회 이상 샘플 수집기 끝을 접촉시켜 눈물을 흡수시킨 후 검사 카세트에 결합시키고, 완충액에 팁 끝을 20초 이상 담그고 10분 후에 검사창에 나타나는 빨간색의 선의 진한 정도에 따라 음성(0등급), trace (1등급), 약양성(2등급), 양성(3등급), 강양성(4등급)의 5단계의 등급으로 판단하였다.²³ 각막지각능은 Cochet-Bonnet 각막지각계(Luneau ophthalmology, Chartres Cedex, France)를 이용하여 각막 중심부에서 평가하였으며, 나일론사를 각막면에 수직으로 최소한의 구부러짐이 생길 때까지 압박해 최초로 양성 반응을 나타낼 때의 나일론사의 길이를 각막지각 역치값(mm)으로 표시하였다. 각막미란의 정도는 생리식염수를 묻힌 플루오레세인 종이(Haag-Streit international, Koniz, Switzerland)를 이용한 각막형광염색 점수로 판단하였으며, 미국국립안연구소(The National Eye Institute/Industry, Scale) 기준으로 각막을 5등분하여 각각 0-3점으로 점수를 부여하고 총 15점으로 각막미란의 중증도를 평가하였다.²⁴ 안구표면염색지수는 Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) OSS를 기준으로 각막과 결막의 점수를 합산하여 표기하였다.²⁵

통계 분석

코호트 1에서 연령, 첫 설문 평가 시의 점안 기간 및 안구건조증 평가 항목 결과와 점안감 및 순응도 설문 점수 간 상관관계는 Spearman's rank 상관 분석을 이용하였으며, 성별에 따른 점안감 및 순응도 설문 점수의 차이는 Mann-Whitney U 분석을 이용하였다. 코호트 2에서 점안

Table 1. Demographics and parameters for dry eye disease in cohort 1

Variable	Value (Cohort 1)
Total number of patients/eyes	39/74
Age (years)	52.5 ± 19.2
Male/female (% female)	8/31 (79)
Duration of eyedrops (months)	1.35 ± 0.75
MG expressibility (Gr)	1.78 ± 0.76
Meibum quality (Gr)	1.68 ± 0.90
Tear secretion (mm)	8.26 ± 8.50
Corneal sensitivity (mm)	5.24 ± 1.24
Corneal erosion score	3.19 ± 2.48
OSS	4.36 ± 2.61
Tear MMP-9 (Gr)	2.95 ± 1.10
OSDI score	36.72 ± 23.30

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

MG = meibomian gland; OSS = ocular staining score; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; OSDI = ocular surface disease index.

누적 기간에 따른 설문 점수의 추세적 변화를 분석하기 위해 각 설문 회차 간의 점수를 짝지어 Wilcoxon signed rank 분석을 시행하였다. 통계적 처리는 SPSS for Window (SPSS Version 26.0 Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA) 통계 프로그램을 이용하였고 유의 확률(p -value)이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 결과 값들은 평균 $\pm$ 표준편차의 형식으로 표시하였다.

결 과

코호트 1에는 총 39명 74안이 포함되었으며 해당 인구학

Table 2. Demographics in cohort 2

Variable	Value (Cohort 2)
Total number of patients/eyes	34
Age (years, mean $\pm$ standard deviation)	54.5 $\pm$ 15.7
Male/female (female, %)	11/23 (68)

Table 3. Correlations of demographics and parameters for dry eye disease with scores of questions in 'concerns about treatment' dimension of the questionnaire in cohort 1

Variable*			Dimension: concerns about treatment			
			Q1	Q2	Q3	Q4
Score			2.59 $\pm$ 1.85	2.05 $\pm$ 2.01	2.18 $\pm$ 2.02	1.69 $\pm$ 1.91
vs. Age (years)	r_s coefficient		-0.143	-0.101	-0.138	-0.247
	p -value		0.261	0.430	0.277	0.049 [†]
vs. Duration of eyedrops (months)	r_s coefficient		-0.122	-0.389	-0.029	-0.199
	p -value		0.337	0.002 [‡]	0.821	0.115
vs. MG expressibility (Gr)	r_s coefficient		0.063	-0.005	0.182	0.117
	p -value		0.613	0.970	0.140	0.345
vs. Meibum quality (Gr)	r_s coefficient		-0.179	-0.041	0.172	-0.120
	p -value		0.148	0.740	0.163	0.334
vs. Tear secretion (mm)	r_s coefficient		0.083	0.289	0.174	0.048
	p -value		0.569	0.042 [†]	0.234	0.743
vs. Corneal sensitivity (mm)	r_s coefficient		-0.127	0.122	-0.046	-0.005
	p -value		0.423	0.441	0.771	0.977
vs. Corneal erosion score	r_s coefficient		0.027	-0.025	0.297	0.204
	p -value		0.826	0.843	0.015 [†]	0.098
vs. OSS	r_s coefficient		0.265	0.107	0.009	0.298
	p -value		0.079	0.485	0.952	0.047 [†]
vs. Tear MMP-9 (Gr)	r_s coefficient		-0.099	0.140	-0.106	0.287
	p -value		0.467	0.303	0.436	0.032 [†]
vs. OSDI score	r_s coefficient		0.246	0.154	0.228	0.210
	p -value		0.175	0.401	0.209	0.249
Variable [§]			Q1	Q2	Q3	Q4
Sex	Male	Score	1.38 $\pm$ 2.00	2.13 $\pm$ 2.17	1.38 $\pm$ 1.77	1.13 $\pm$ 1.89
	Female		2.90 $\pm$ 1.70	2.03 $\pm$ 2.01	2.39 $\pm$ 2.06	1.84 $\pm$ 1.92
		p -value	0.048 [†]	0.827	0.269	0.259

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

Q = question; MG = meibomian gland; OSS = ocular staining score; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; OSDI = ocular surface disease index.

[†]Spearman rank correlation test; [‡] $p < 0.05$; [§] $p < 0.01$; [§]Mann-Whitney U test.

적 분포와 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안 시작 3개월 이내에 처음 시행한 안구건조증 평가 항목들은 Table 1에 나타내었다. 코호트 2는 총 34명을 포함하였고 해당 인구학적 분포는 Table 2에 나타내었다.

초기 점안감 및 순응도 설문 점수에 영향을 미치는 인자 분석(코호트 1)

치료에 대한 걱정 평가 영역의 4가지 질문: 질문 1) 점안 직후 눈이 불편했는지의 점수는 여성에서 유의하게 더 높았고($p=0.048$), 질문 2) 점안감이 불편할까봐 미리 걱정이 되었는지의 점수는 안약 점안 기간과 유의한 음의 상관관계를 보였으며($r=-0.389$, $p=0.002$), 눈물 분비량과는 유의한 양의 상관관계를 보였으며($r=0.289$, $p=0.042$), 질문 3) 점안 직후 나도 모르게 눈이 깜빡였는지의 점수는 각막형광염색 점수와 유의한 양의 상관관계를 보였($r=0.297$, $p=0.015$). 질문 4) 점안 불편감이 심적 부담이 되었는지의 점수는 연령과 음의 상관관계를($r=-0.247$, $p=0.049$), 안구표면염색지수($r=0.298$,

$p=0.047$) 및 눈물 내 MMP-9 발현 등급과는 유의한 양의 상관관계($r=0.287$, $p=0.032$)를 보였다(Table 3). 자가 순응도 평가 영역의 3가지 질문 중 질문 5) 지난 4주간 나름 잘 점안했다고 생각하는지의 점수는 눈물 내 MMP-9 발현 등급과 유의한 음의 상관관계를 보였으며($r=-0.320$, $p=0.016$), 질문 6) 점안하는 것을 잘 잊어버렸는지의 점수와 질문 7) 일부러 점안을 안하기도 했는지의 점수와 유의한 상관관계를 보인 인자는 없었다(Table 4).

점안 누적 기간에 따른 점안감 및 순응도 설문 점수의 추이 분석(코호트 2)

최소 2개월 간격의 연이은 3회의 설문 중 첫 번째 설문 시까지의 점안 기간은 3.56 ± 2.80 개월, 두 번째 설문 시까지는 6.21 ± 3.31 개월, 그리고 세 번째 설문 시까지는 8.83 ± 2.87 개월이었다. 치료에 대한 걱정 평가 영역 중 질문 1-3의 각 평균 점수들은 누적 점안 기간이 길어질수록 감소하는 경향을 보였고(Fig. 2A-C), 그중 특히, 질문 1) 점안 직

후 눈이 불편했는지의 점수는 2회차 설문 시 최초 설문 시 대비 유의하게 감소하였다($p=0.031$, Fig. 2A). 질문 4-7의 점수는 누적 점안 기간에 따라 변하지 않았다(Fig. 2D-G).

고 찰

안구 표면 질환들의 치료에 있어 일반적으로 안약제의 국소적 투약이 매우 큰 비중을 차지하는데, 환자의 약제 순응도가 성공적인 치료에 있어 매우 중요하다. 각막의 굴절 교정수술이나 백내장수술 등의 수술 후 안약 사용은 대개 점안 기간이 1주-1달 정도로 짧고 명확한 투약 목적을 환자가 이미 인지하고 있으며, 감염성 각막염과 같은 급성기 질환에서는 효과적인 안약 사용이 단기간 내 환자가 자각할 수 있을 정도로 증상의 호전을 가져오곤 하기 때문에 약제 사용의 순응도가 대개 좋은 편이다. 반면, 안구건조증, 녹내장 등의 장기간 꾸준한 안약 점안을 필요로 하는 만성 질환에서는 상대적으로 안약제의 순응도가 떨어진다. 안구건조

Table 4. Correlations of demographics and parameters for dry eye disease with scores of questions in 'self-declared compliance' dimension of the questionnaire in cohort 1

Variable*			Dimension: self-declared compliance		
			Q5	Q6	Q7
Score			3.77 ± 1.60	1.15 ± 1.50	1.41 ± 1.92
vs. Age (years)	<i>rs</i> coefficient		0.300	-0.103	-0.050
	<i>p</i> -value		0.064	0.533	0.764
vs. Duration of eyedrops (months)	<i>rs</i> coefficient		0.166	-0.142	0.028
	<i>p</i> -value		0.313	0.389	0.867
vs. MG expressibility (Gr)	<i>rs</i> coefficient		-0.094	-0.107	-0.050
	<i>p</i> -value		0.450	0.391	0.690
vs. Meibum quality (Gr)	<i>rs</i> coefficient		<-0.001	-0.065	-0.181
	<i>p</i> -value		0.998	0.599	0.142
vs. Tear secretion (mm)	<i>rs</i> coefficient		0.053	-0.189	0.018
	<i>p</i> -value		0.714	0.190	0.900
vs. Corneal sensitivity (mm)	<i>rs</i> coefficient		-0.251	0.231	0.194
	<i>p</i> -value		0.109	0.141	0.218
vs. Corneal erosion score	<i>rs</i> coefficient		0.050	0.110	-0.087
	<i>p</i> -value		0.690	0.375	0.483
vs. OSS	<i>rs</i> coefficient		-0.203	-0.038	-0.096
	<i>p</i> -value		0.181	0.803	0.532
vs. Tear MMP-9 (Gr)	<i>rs</i> coefficient		-0.320	0.178	0.149
	<i>p</i> -value		0.016 [†]	0.190	0.273
vs. OSDI score	<i>rs</i> coefficient		-0.001	-0.052	0.007
	<i>p</i> -value		0.994	0.776	0.968
Variable [‡]			Q5	Q6	Q7
Sex	Male	Score	3.50 ± 2.20	0.38 ± 0.74	0.75 ± 1.75
	Female		3.84 ± 1.44	1.36 ± 1.58	1.58 ± 1.95
		<i>p</i> -value	0.955	0.092	0.222

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation.

Q = question; MG = meibomian gland; OSS = ocular staining score; MMP-9 = matrix metalloproteinase 9; OSDI = ocular surface disease index.

[†]Spearman rank correlation test; [‡] $p < 0.05$; [§]Mann-Whitney *U* test.

Figure 2. Analysis of the serial change of the scores of questions 1 to 7 with the use of 0.1% cyclosporine A cationic nanoemulsion instillation in cohort 2. (A-D) Serial scores of questions 1 to 4 over the three times of periodic questionnaire in the dimension 'concerns about treatment' to verify the ocular discomfort on instillation. (E-G) Serial scores of questions 5 to 7 over the three times of periodic questionnaire in the dimension 'self-declared compliance' to verify the drug compliance. Q = question. * p -values were calculated using Wilcoxon signed rank test, $p < 0.05$.

증 환자에서 안약제의 비순응(non-compliance)은 시력저하 뿐만 아니라, 업무 생산성의 저하 및 삶의 질 저하 등의 사회적 문제로 이어질 수 있으며,²⁶ 그중 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 점안제와 같이 실제 중등도 이상의 심한 안구건조증에서 주로 사용되기 안약제에 있어서는 꾸준한 점안이 치료 효과 판단 및 성공적인 치료에 있어 매우 중요하다. 그러나, 0.05% 사이클로스포린이나 리피테그라스트(lifitegrast) 등의 외안부 항염증 점안제 사용 환자 중 점안 시 통증, 가려움, 작열감 때문에 약물을 사용하지 않거나 중단한 바 있었다고 알려진 환자는 2.5-60%의 다양한 빈도로 보고된 것처럼,^{10,27,28} 안약제의 비순응도는 환자마다 상이하다. 이에 본 연구를 통해 항염증 효과가 우수한 반면, 점안 시 통증 및 자극감의 발생이 알려진 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안감 및 순응도에 미치는 영향력 인자를 탐색하였다. 그 결과 여성과 상대적으로 젊은 환자에서, 각막미란, 안구표면염색지수, 눈물 내 MMP-9 발현 정도, 눈물 분비량이 보다 높은 환자에서, 그리고 점안 기간이 상대적으로 짧은 환자에서 점안 시 불편감을 더 크게 호소한 반면, 점안 누적 기간이 증가할수록 점안 시 불편감은 감소하였으며, 눈물 내 MMP-9 발현 정도가 높을수록 점안 순응도가 떨어진다는 결과를 얻었다.

코호트 1에서 치료에 대한 걱정 평가 영역의 4가지 질문

중 질문 1) 점안 직후 눈이 불편했는지의 점수는 여성에서 더 높게 나타났다. 과거 한 연구에 따르면 안구 통증 자체는 성별이 아닌 OSDI와 같은 중증도 지표와 유의한 상관성을 보인다고 알려진 바 있는데,²⁹ 비록 본 연구의 코호트 1에서 남성과 여성 간 OSDI 점수의 유의한 차이는 없었지만, 여성에서 연령이 더 높았고 각막미란이 더 심했으며, 눈물 분비량이 5.53 ± 3.72 mm로 남성에 비해 훨씬 더 낮았던 점(data not shown) 질문 1의 성별 간 점수 차이를 유발하였을 것이라 추정된다. 또한, 남녀 간 점수 차이의 유의성이 경계성($p=0.048$)이었던 점은 질문 1 점수의 남녀 차이가 적은 표본 수 때문이었을 가능성 역시 시사한다.

코호트 1에서 질문 2) 점안감이 불편할까봐 미리 걱정이 되었는지의 점수는 점안 기간이 길수록 낮았는데 이는 점안 시 불편감에 대한 학습 효과 때문이라고 판단되며, 코호트 2에서 질문 1의 점수가 최소 2개월 이상 점안하였을 시 유의하게 낮아진 점 역시 이와 상통한다. 눈물 분비는 각막의 구심성 지각 신경의 자극에서 시작해서 눈물샘에서 눈물이 분비되는 눈물 기능 단위(lacrimal functional unit)에 의해 정상적으로 조절되는데,³⁰ 코호트 1에서 질문 2의 점수가 눈물 분비량과 양의 상관관계를 보인 점은 각막의 지각 신경이 비교적 정상적인 환자에서 불편감 역시 더 잘 느낄 수 있다는 점을 추정하게 한다. 코호트 1에서 질문 3) 점

안 직후 나노 모르게 눈이 깜빡였는지의 점수가 각막미란 정도와 유의한 양의 상관관계를 보인 점은 아마도 각막미란으로 인해 평상 시 각막의 지각 신경이 쉽게 자극될 수 있는 환경에서 나타나는 활성화된 눈깜빡임 반사 때문일 것이다. 질문 4) 점안 불편감이 심적 부담이 되었는지의 점수가 고령일수록 유의하게 낮았던 결과는 통상적으로 연령이 증가할수록 각막의 지각능이 감소한다고 알려진 과거 연구 결과들과 그 기전을 일부 공유할 것이라 판단된다.³¹ 반면, 코호트 1에서 질문 1-7의 점수 모두 각막지각 역치와 상관관계를 보이지 않았는데, 이는 코호트 1에서의 평균 각막지각 역치값이 5.24 ± 1.24 mm로 비교적 정상 범위에 가까웠기 때문이라고 생각되며 만약 신경영양성 각막병증과 같이 각막지각 역치가 명백하게 감소한 환자들이 대거 포함되었더라면 설문 점수들과 각막지각 역치가 유의한 상관관계를 보였을 수도 있겠다. 하지만, 고령이라는 점 자체가 다양한 다른 병적 인자들의 교호 작용의 존재 가능성을 시사하기 때문에, 나이가 많을수록 점안 불편감이 더 적을 것이라고 단정지어서는 안 될 것으로 생각된다. 코호트 1에서 질문 4의 점수는 안구표면염색지수와 눈물 내 MMP-9의 발현 등급과도 유의한 양의 상관관계를 보여 안구 표면의 염증 수준과 연관성이 있음을 나타냈다. 질문 2와 질문 4 모두 점안 불편감에 대한 심리 반응을 평가하는 유사 항목임에도 불구하고 상관관계를 보인 변수들은 서로 달랐는데, 이는 질문 2가 점안 직전에 환자가 느끼는 불편감을 평가하여 그 목적이 점안 당시의 점안감 평가에 주안점을 두었고, 질문 4는 점안 불편감에 대한 평상시의 심리적 스트레스 수준을 평가하기 때문에 건성안의 중증도와 높은 상관성을 보였다고 생각된다.

질문 5) 지난 4주간 나름 잘 점안하였다고 생각하는지의 점수는 눈물 내 MMP-9의 발현 등급과 음의 상관관계를 보여 안구 표면의 염증이 높을수록 약제 순응도가 낮음을 나타내었다. 결막의 미란은 안구건조증 환자에서 인터루킨-6, 인터루킨-17, 인터페론 감마, MMP-9 발현을 포함한 안구 표면의 염증과 뚜렷하게 연관된다고 알려졌고,³² 최근 2017년 TFOS DEWS II 리포트에 의하면 안구 표면의 염증과 건조는 다형식 통각수용기(polymodal nociceptor)를 통한 둔한 통증과 기계 통각수용기(mechano-nociceptor)를 통한 날카로운 통증을 유발한다고 알려진 사실을 근거로,³³ 안구 표면의 보다 심한 염증이 점안 시 통각수용기 자극을 통한 불편감과 그로 인한 낮은 순응도를 유발했다고 생각된다.

사이클로스포린 안약제의 점안 시 왜 자극감이 발생하는지에 대한 세부 기전은 아직까지 잘 알려진 바 없다. 다만, 사이클로스포린을 에멀전 혼합제 형태로 만들기 위해 0.05% 사이클로스포린 음이온 에멀전 점안제(Restasis®, Allergan)

는 사이클로스포린을 피마자유에 녹인 후 polysorbate 80을 계면활성제로 사용하고, 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 점안제(Ikervis®, Santen SAS)는 사이클로스포린을 중쇄트리글리세리드에 녹인 후 Tyloxapol과 Poloxamer 188을 계면활성제로 사용하는데,¹² 이 계면활성제가 일명 캡사이신 수용체라고 알려진 transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) 통각수용기를 자극하여 안구 표면의 자극감을 유발할 수 있다.³⁴ 과거 한 연구에서 안구건조증 랫드 모델에서 TRPV1과 transient receptor potential melastatin 8 채널 중 특히 TRPV1 수용기가 안구건조증에서 특히 더 과장된 통증을 유발한다고 알려진 사실은 이를 뒷받침하며,³⁵ 안구 표면의 만성 염증은 각막의 말초 지각 신경을 감작시키고 TRPV1을 변형시켜 쉽게, 저절로 혹은 과장되게 자극되는 신경가소성(neuroplastic) 변화를 가져온다는 점 역시 상대적으로 심한 염증을 동반한 안구건조증 환자에서 질문 4의 점수가 더 높게 나온 결과를 설명할 수 있다.³⁶

코호트 2에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 점안제를 점안하고 최초 약 2.65개월 이후 질문 1의 점안 직후 불편감 점수는 유의하게 감소하였고, 이후 추가적인 2.61개월의 점안 후에도 감소한 불편감 점수는 유지되었다. 본 연구가 설문 시행마다 모든 안구건조증 평가 항목을 동반 평가하는 전향적 연구가 아니기 때문에, 질문 점수가 호전된 시점에서 눈물 내 MMP-9 발현 및 SICCA 안구표면염색지수의 변화가 동반되었는지는 확인할 수 없었다. 따라서, 점안 시 불편감이 완화된 이유가 안구건조증 염증이 호전되어서인지 아니면 장기간 점안하면서 환자가 약제 점안 시의 불편감에 익숙되고 적응이 된 것인지를 본 연구에서는 구분할 수 없다. 향후 보다 많은 수의 환자 수를 대상으로 일정한 간격으로 설문을 시행하고 안과적 검사를 동반 시행하도록 설계된 전향적인 연구를 시행한다면 추가적이고 보다 명확한 결과를 모색해볼 수 있겠다.

본 연구는 EDSQ라는 잘 알려져 있지 않은 설문지 중 일부를 차용하였고 설문지 내 각 항목들이 안약 점안 시 불편감의 종류를 구분해서 보여주거나 순응도와 비순응도를 세부적으로 나타내지 못하는 한계점이 있다. 하지만, 안구건조증 평가 설문지와는 다르게 안약 점안감을 평가할 수 있는 설문지는 다양하지 않다. 또한, 사이클로스포린 안약의 점안감 및 순응도에 미치는 영향력 인자에 대해 이제껏 국내외 연구된 바는 없었다. 이에 국내에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 점안제의 점안 직후 불편감과 이로 인한 비순응이 실제 임상 환경에서 중요한 이슈가 되고 있는 지금, 본 연구의 결과를 적절하게 활용한다면 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 점안제의 점안감에 대

한 환자별 맞춤 설명과 순응도 향상에 도움을 줄 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- Bartlett JD, Keith MS, Sudharshan L, Snedecor SJ. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1719-30.
- McDonald M, Patel DA, Keith MS, Snedecor SJ. Economic and humanistic burden of dry eye disease in Europe, North America, and Asia: a systematic literature review. *Ocul Surf* 2016;14:144-67.
- Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:DES192-9.
- Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
- Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005;24:80-5.
- Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:678-85.
- Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol* 2017;27:520-30.
- Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:287-96.
- Byun YS, Rho CR, Cho K, et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:369-74.
- Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cationic lipid emulsion for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2014;66:531-41.
- Lallemand F, Schmitt M, Bourges JL, et al. Cyclosporine A delivery to the eye: a comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm* 2017;117:14-28.
- Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012;2012:604204.
- Daull P, Lallemand F, Philips B, et al. Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A cationic emulsions to pigmented rabbits. *Cornea* 2013;32:345-54.
- Lallemand F, Felt-Baeyens O, Besseghir K, et al. Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;56:307-18.
- de Oliveira RC, Wilson SE. Practical guidance for the use of cyclosporine ophthalmic solutions in the management of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1115-22.
- Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA study. *Clin Ther* 2018;40:1894-906.
- Van Buskirk EM. The compliance factor. *Am J Ophthalmol* 1986;101:609-10.
- Regnault A, Viala-Danten M, Gilet H, Berdeaux G. Scoring and psychometric properties of the Eye-Drop Satisfaction Questionnaire (EDSQ), an instrument to assess satisfaction and compliance with glaucoma treatment. *BMC Ophthalmol* 2010;10:1.
- Nordmann JP, Denis P, Vigneux M, et al. Development of the conceptual framework for the Eye-Drop Satisfaction Questionnaire (EDSQ) in glaucoma using a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2007;7:124.
- Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2006-49.
- Park JY, Kim BG, Kim JS, Hwang JH. Matrix metalloproteinase 9 point-of-care immunoassay result predicts response to topical cyclosporine treatment in dry eye disease. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7:31.
- Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21:221-32.
- Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405-15.
- Epitropoulos AT, Therattil A, Periman LM, Rosenberg ED. Improving tolerance and compliance with topical immunomodulators using micro-emulsion lipid layer artificial tears. *Clin Ophthalmol* 2020;14:1921-9.
- Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1046-50.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- Li W, Graham AD, Lin MC. Understanding ocular discomfort and dryness using the pain sensitivity questionnaire. *PLoS One* 2016;11:e0154753.
- Stern ME, Gao J, Siemasko KF, et al. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* 2004;78:409-16.
- Roszkowska AM, Colosi P, Ferreri FM, Galasso S. Age-related modifications of corneal sensitivity. *Ophthalmologica* 2004;218:350-5.
- Yang S, Lee HJ, Kim DY, et al. The use of conjunctival staining to measure ocular surface inflammation in patients with dry eye. *Cornea* 2019;38:698-705.
- Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15:404-37.
- Lilja J, Lindegren H, Forsby A. Surfactant-induced TRPV1 activity--a novel mechanism for eye irritation? *Toxicol Sci* 2007;99:174-80.
- Bereiter DA, Rahman M, Thompson R, et al. TRPV1 and TRPM8 channels and nocifensive behavior in a rat model for dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:3739-46.
- Galor A, Moein HR, Lee C, et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018;16:31-44.

= 국문초록 =

0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전의 점안감 및 순응도에 미치는 영향력 인자 분석

목적: 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전 안약의 점안감 및 순응도에 미치는 영향력 인자를 탐색하고자 하였다.

대상과 방법: 0.1% 사이클로스포린 양이온 나노 에멀전(Ikervis[®])을 처방받은 환자 중 점안감 및 순응도를 평가하는 EDSQ 설문지(점안감 평가: 질문 1-4, 순응도 평가: 질문 5-7)를 작성한 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 초기 점안감 및 순응도에 영향을 미치는 인자를 분석하기 위해 점안 초기 3개월 내 최초 설문을 시행한 환자군(코호트 1)에서 각 질문의 점수와 연령, 성별, 점안 기간, 마이봄샘 기능장애, 눈물 분비량, 각막지각 역치, 각막미란, 안구표면염색지수, 눈물 내 matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) 발현 등급 및 안구 표면질환지수 간 상관관계를 분석하였다. 또한, 점안 지속에 따른 점안감 및 순응도의 변화를 평가하기 위해 2회 이상의 설문을 시행한 환자군(코호트 2)에서 각 질문 점수들의 시간에 따른 변화를 분석하였다.

결과: 코호트 1 (39명, 74안)에서 질문 1-4의 점안 시 불편감 점수들은 여성에서 유의하게 더 높았고, 안약 점안 기간 및 연령과는 음의 상관관계를, 눈물 분비량, 각막미란, 안구표면염색지수 및 눈물 내 MMP-9 발현 등급과는 양의 상관관계를 보였다. 눈물 내 MMP-9 발현 등급이 높을수록 질문 5의 약제 순응도 점수가 유의하게 낮았다. 코호트 2 (34명)에서 점안 시 불편감 점수들은 누적 점안 기간이 길어지면서 감소하는 경향을 보였다.

결론: 본 연구 결과를 통해 0.1% 사이클로스포린 안약의 점안감에 대한 환자별 맞춤 설명과 순응도 향상에 도움을 줄 것으로 기대된다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):429-438〉

이원준 / Won Jun Lee

중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chung-Ang
University Hospital, Chung-Ang University
College of Medicine