0.03% Tacrolimus 연고의 소아 플릭텐각막염 치료 효과

The Therapeutic Effects of a 0.03% Tacrolimus Ointment on Childhood Phlyctenular Keratitis

조연지^{1,2} · 김재현^{1,2} · 이종수^{1,2}

Yeon Ji Jo, MD^{1,2}, Jae Hyun Kim, MD^{1,2}, Jong Soo Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교병원 안과¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital¹, Busan, Korea
Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Purpose: We explored the therapeutic effects of a 0.03% tacrolimus ointment (Protopic) on steroid-resistant phlyctenular keratitis in children.

Methods: We enrolled seven eyes of five children with recurrent phlyctenular keratitis despite 3 months of steroid treatment. The topical steroids were tapered and the patients treated with a combination of 0.03% tacrolimus and 0.3% ofloxacin ointment. The logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) visual acuity, corneal neovascularization status, and changes in corneal opacity between the baseline and final visit were checked on anterior photographs using Image J software.

Results: The average patient age was 6.8 ± 3.0 years (range, 3-9 years) and the treatment duration 8.0 ± 2.0 days (range, 5-10 days). The baseline logMAR visual acuity was 0.42 ± 0.32 and the final value 0.19 ± 0.22 . Visual acuity thus improved significantly after treatment ($p = 0.026$). Corneal neovascularization and phlyctenulosis improved in all seven eyes; the fibrotic corneal opacity decreased in two eyes.

Conclusions: Topical 0.03% tacrolimus ointment may usefully treat steroid-resistant phlyctenular keratitis of childhood.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(7):888-894

Keywords: Phlyctenular keratitis, Steroid resistant, Tacrolimus

플릭텐각막염은 용기된 투명한 결절(플릭텐)이 특징적인 질환으로, 플릭텐의 위치에 따라 각막염과 결막염으로 구분할 수 있다. 각막 및 결막에 지연형 과민반응(제 4형

과민반응)의 결과로 발생하는 것으로 알려져 있으며,¹ 흔한 항원으로는 *Staphylococcal* 또는 *Tuberculosis* 항원이 작용한다고 알려져 있다.^{2,3} 경한 플릭텐각막염은 각막표면의 플릭텐이 특징적으로 관찰되나, 중등도 이상의 심한 플릭텐각막염은 카타르성 궤양, 각막침윤 및 혼탁, 각막신생혈관 등의 변화가 발생하며 각막 중심부까지 침범할 경우 난시 및 시력저하를 유발할 수 있으며 조절되지 않는 심한 플릭텐각막염의 경우 각막천공이 발생하는 경우도 보고되었기에 임상적으로 주의가 필요한 질환이다.^{4,5}

경증의 플릭텐각막염은 눈꺼풀에 청소 및 경구 doxycycline 또는 erythromycin과 같은 항생제 복용을 통해 증상이 호전될 수 있으며, 중등도 이상의 플릭텐각막염은 국소 점안 스테로이드 제제로 치료할 경우 치료에 잘 반응하는 것

■ Received: 2021. 2. 1. ■ Revised: 2021. 3. 26.

■ Accepted: 2021. 6. 25.

■ Address reprint requests to **Jong Soo Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7321, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: jongsool@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2021.

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

© 2021 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 알려져 있다.⁶ 그러나 환자에 따라 점안 국소 스테로이드 치료에도 불구하고 병변이 악화되는 경우도 흔하게 관찰되며, 치료에 저항성을 보이는 경우도 있다고 보고되었다. 또한 장기간 국소 점안 스테로이드 치료를 시행할 경우 스테로이드 사용으로 인한 안압상승, 스테로이드 유발 백내장, 감염과 같은 합병증이 발생할 수 있어, 국소 스테로이드제 이외에 추가적인 치료제에 대한 필요성은 높은 상태이다.

Tacrolimus는 FK-506-binding protein에 결합하여 T세포에서 interleukin 2를 생성하는 것을 억제함으로써 염증반응을 조절하는 것으로 알려져 있다. 또한 국소 Tacrolimus 연고 제제는 Food and Drug Administration (FDA)에서 아토피 피부염 환자에 사용할 수 있도록 승인된 제제로, 최근 여러 보고에 따르면 아토피성 각결막염, 안검염, 스티븐스 존슨증후군, 각막이식환자 및 안구 이식편대숙주병 환자 등 다양한 안구표면 염증 및 면역질환에서 효능이 입증되었다.⁷⁻¹⁰ 특히 안구 이식편대숙주병 환자에서 장기간 Tacrolimus 연고를 이용하여 치료를 시행하였을 때 대부분의 환자에서 부작용 없이 증상의 호전을 보였다는 보고도 있었다.¹¹

이에 본 연구에서는 국소 스테로이드 치료를 3개월 이상 시행하였음에도 증상이 호전되지 않아 장기간 국소 스테로이드 사용에 따른 안압상승, 백내장 유발과 같은 부작용이 우려되었던 본원에 내원한 소아 플릭텐각막염 환자를 대상으로 국소 0.03% Tacrolimus 연고(Protopic®, Fujisawa Healthcare, Deerfield, IL, USA)를 점안하였을 때, 플릭텐각막염 치료 효과에 대해서 알아보고자 하였다.

대상과 방법

3개월 이상 국소 점안 스테로이드 치료를 시행하였으나 증상이 호전되지 않았던 소아 플릭텐각막염 환자 5명, 7안을 대상으로 0.03% Tacrolimus 연고의 치료 효과를 알아보기 위해 치료 종료 후 6개월까지 경과 관찰이 이루어졌던 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 본 연구는 본원의 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인 하에 진행되었다(IRB 승인 번호: 2012-021-098). 플릭텐각막염의 진단은 세극등검사를 통해 특징적으로 발생하는 플릭텐 결절과 동반되는 각막신생혈관을 확인하여 임상적으로 진단하였고, 각막의 1/4 이상에 플릭텐이 확인되거나, 시축을 가리는 경우를 포함하였다.

대상 환자 수는 총 5명 7안이었으며, 그 중 남자가 3명(60.0%), 여자가 2명(40.0%)이고, 평균 연령은 6.8 ± 3.0 세(3-9세)이며, 양측성 질환을 보인 경우가 2명(40.0%)이었

다. 3명(60.0%)에서 눈꺼풀에 발생한 다래끼로 치료 또는 수술을 받은 이력이 있었다. 첫 내원 시점에 플릭텐각막염이 발생한 눈에서 안검염이 동반된 경우는 5안(71.4%)이 확인되었고, 7안 중 2안(28.6%)에서 시축을 침범하는 플릭텐이 확인되었다(Table 1).

본원에 내원하기 전 사용한 점안 스테로이드 종류 및 사용 기간을 분석하였다. 0.5% Loteprednol을 하루 4회 사용한 경우가 3안(42.9%)이었고, 0.1% Fluorometholone을 하루 4회 사용한 경우가 4안(57.1%)이었다. 플릭텐각막염 치료로 점안 스테로이드제 사용하였던 평균 기간은 14.9 ± 2.2 주(12-6주)였다.

5명 7안에서 치료는 환자에서는 기존에 알려진 Tacrolimus 연고의 가장 흔한 부작용인 각막의 불편감을 줄이기 위해 0.3% Ofloxacin 항생제 연고(Effexin®, Ildong Pharm. Co., Seoul, Korea)와 0.03% Tacrolimus 연고(Protopic®, Fujisawa Healthcare, Deerfield, IL, USA)를 반 썬 섞어 자기 전에 1회 사용하도록 처방하였다. 사용하던 점안 스테로이드제는 0.1% Fluorometholone (Fumelon®, Hanlim Pharm Co., Yongin, Korea)으로 교체하고 Tacrolimus 연고를 사용하는 기간 동안 하루 2회 점안하도록 감량하였고, 점안 항생제는 0.3% Tosufloxacin (Ozex®, Samil Co., Ltd., Seoul, Korea) 하루 3회로 변경하여 처방하였다. 플릭텐 병변이 소실될 때까지 0.03% Tacrolimus 치료를 시행하였고, 병변 소실 후에는 0.15% Hyaluronate Na 인공눈물(Newhyaluni®, Taejoon Pharm, Seoul, Korea)만 사용하면서 경과 관찰을 시행하였다.

대상 환자들은 각막윤부를 포함한 각막병변으로 타병원

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients at the first visit

Characteristic	Value
Age (years)	6.8 ± 3.0
Sex (male:female)	3:2
Eye (right:left:both)	2:1:2
Baseline visual acuity (LogMAR)	0.42 ± 0.32
Baseline intra ocular pressure (mmHg)	13.3 ± 3.9
Treatment duration (days)	8.0 ± 2.0
Chalazion history (%)	60.0
Accompanying blepharitis proportion (%)	71.4
Cornea neovascularization area (range)	4.0 ± 2.0
Visual axis invasion (%)	28.6
Final visual acuity (LogMAR)	0.19 ± 0.22
Final intra ocular pressure (mmHg)	13.3 ± 3.2
Cornea opacity at final visit (%)	28.6

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number unless otherwise indicated.

LogMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

혹은 본원에서 점안 스테로이드를 최소 3개월 이상 사용한 이력이 있었고, 0.03% tacrolimus 안연고 치료 시작 당시 다른 전신적 질환이 있거나, 플릭텐각막염 이외에 바이러스 또는 박테리아 감염성 각막염이 동반된 경우는 배제하였다.

첫 진료시 환자의 나이, 성별, 편측성 및 양측성 여부를 확인하였다. 또한 치료 효과를 분석하기 위해 첫 진료와 0.03% Tacrolimus 연고 치료가 종료된 후 최대교정시력, 플릭텐 각막염 발병 위치, 각막신생혈관 범위, 각막혼탁 양상을 확인하여 분석을 시행하였다. 플릭텐의 각막 위치는 사분면으로 표현하였고, 각막에 가상의 원을 중심각이 90°가 되게 하여 위, 아래, 코쪽, 귀쪽 사분면으로 구분하였다. 각막신생혈관 및 각막혼탁 병변의 변화를 확인하기 위해 7안 모두에서 치료 전후의 외안부 사진을 Photoshop program (Photoshop 2021, Adobe system software, San Jose, CA, USA)을 이용하여 병변 영역을 확인하였고, 이후 Image J program (Image J, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)의 Measure analysis 기능을 이용하여 병변의 크기를 분석하였다(Fig. 1).

첫 진료와 치료 종료 시 시력호전을 확인하기 위해 Wilcoxon 부호순위 검정을 이용하여 비교하였고, 각막신생혈관 및 각막혼탁 병변의 범위의 호전을 확인하기 위해 침범 범위의 치료 전후의 면적을 대응표본 *t*-test 검정을 이용하여 비교하였다. 통계 프로그램으로 SPSS 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, $p < 0.05$ 일때 통계적으로

유의하다고 판단하였다.

결 과

본원에 내원하였던 플릭텐각막염의 위치는 7안 모두 아래 사분면에서 확인되었고, 치료 후 7안 모두에서 각막신생혈관은 소실되었다(Fig. 2). 치료를 종료한 시점은 각막의 신생혈관이 모두 소실될 때를 기준으로 하였으며, 플릭텐 각막염 치료를 위해 0.03% Tacrolimus 연고와 0.3% Ofloxacin 항생제 연고를 5명의 환자에서 평균 8.0 ± 2.0 일(범위, 5-10일) 사용하였다. 0.03% Tacrolimus 치료를 종료한 시점부터 이후 6개월까지 경과 관찰을 시행하였을 때 플릭텐각막염이 재발한 환자는 없었다.

첫 내원 시 logarithm of minimal angle of resolution (LogMAR) 평균 시력은 0.42 ± 0.32 였고, Tacrolimus 치료를 종료하였을 때 LogMAR 평균 시력은 0.19 ± 0.22 였다. 치료 전후의 LogMAR 평균 시력은 Wilcoxon 부호순위 검정으로 분석을 시행하였을 때 치료 후 통계적으로 유의하게 시력호전을 보였다($p=0.026$). 시축 침범 여부에 따라 시력을 분석하였을 때, 시축을 침범하지 않은 5안의 첫 내원 시 LogMAR 평균 시력은 0.38 ± 0.38 이었고, 시축을 침범한 2안의 LogMAR 평균 시력은 0.50 ± 0.14 였다. 두 그룹의 사이의 평균 시력은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.571$). 또한 치료 후 LogMAR 시력을 비교하였을 때, 시축을 침범하지 않은 5안의 LogMAR 평균 시력은 $0.20 \pm$

Figure 1. The Photographs show phlyctenulosis size measurement analysis of Image J program (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Phlyctenulosis lesion was applied on the cornea (yellow lined area).

Figure 2. The anterior photos of the cornea of all patient cases to compare the first visit and after treatment. (A-G) White color-elevated lesion with neovascularization and accompanying opacity of phylctenulosis at the first visit. (H-N) Anterior photographs of corneal phylctenulosis after treatment.

0.24였고, 시축을 침범한 2안의 LogMAR 평균 시력은 0.15 ± 0.21 로 두 그룹 사이의 최종 평균 시력도 통계적으로 유

의한 차이가 없었다($p=0.524$). 시축을 침범한 2안에서는 치료 후에 각막혼탁은 호전되었으나, 일부 병변은 지속되었다.

첫 내원 시 평균 안압은 13.3 ± 3.9 mmHg (범위, 11-19 mmHg)였고, 치료 종료 시점의 평균 안압은 13.3 ± 3.2 mmHg (범위, 11-18 mmHg)였다. 치료 전후의 안압을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.638$). 치료 전후의 각막난시의 변화는 첫 내원 시 각막난시의 절대값은 1.38 ± 0.65 였고, Tacrolimus 치료 후 각막난시의 절대값은 1.08 ± 0.75 로 약간 감소하였으나, Wilcoxon 부호순위 검정을 시행하였을 때 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.465$).

Image J program의 measure analysis 기능으로 각막신생혈관 및 각막혼탁 영역의 넓이를 측정하였다. 치료 전 병변의 평균 넓이는 $87,791.1 \pm 18,487.0$ 픽셀이었고, 치료 후 병변의 평균 넓이는 $2,703.1 \pm 3,732.6$ 픽셀로 치료 전후의 면적을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 호전을 보였다($p<0.001$). 본원에서 5명 7안을 대상으로 0.03% Tacrolimus 연고를 사용한 경우 흔하게 발생하는 부작용으로 알려진 작열감, 안구이물감과 같은 부작용을 호소한 경우는 없었고, 치료 기간 중 바이러스 또는 세균성 감염과 같은 다른 안과적 이상 반응도 확인되지 않았다.

고 찰

플릭텐각막염은 감별진단을 통해 정확한 진단을 하는 것이 중요한 질환으로, 각막에 결절을 형성하는 잘쓰만결절변성, 검열반염, 결절형 상공막염과 감별이 필요하고, 궤양과 치유기의 병변은 감염성 각막궤양, 주변성 각막궤양, 단순포진각막염 등의 질환과 감별하는 것이 중요하다. 플릭텐각막염의 특징적인 소견으로는 각막윤부에 기저를 둔 분홍색 결절을 형성하는 것이 다른 질환과 감별할 수 있는 특징이고, 주 증상으로는 이물감, 안통, 눈부심, 눈물흘림과 같은 증상이 1-2주 정도 지속되는 것으로 알려져 있다.¹²

플릭텐 각결막염은 각막 및 결막에 관찰되는 염증성 결절을 특징으로 하는 질환으로, 과거 *Tuberculosis* 균과 관련성이 높다고 알려져 있으나, 최근 *Tuberculosis*의 유병률이 감소하면서 눈꺼풀염 또는 *Staphylococcal* 균주와 동반되는 경우가 많이 보고되었다.^{2,3} 여러 항원에 대한 Type 4 지연성 과민반응이 발병기전으로 알려져 있으며, 중증도에 따라 다양한 치료 방법을 고려할 수 있으나, 대체로 염증을 조절하기 위해 국소 점안 스테로이드 치료를 시행하는 것이 일반적이다. 플릭텐각막염 소견이 관찰되는 대부분의 환자에서 국소 점안 스테로이드 치료로 각막신생혈관 및 각막 침윤 소견이 호전되는 것으로 알려져 있으나, 몇몇의

환자에서는 스테로이드 치료에 반응하지 않거나, 스테로이드 의존성 경향을 보이는 경우도 있다. 또한 조절되지 않는 플릭텐각막염의 경우 플릭텐의 시축 침범으로 인하여 시력 저하가 발생하거나 심한 경우 각막천공이 발생할 수도 있어 특히 국소 스테로이드 치료 이외에 다른 대안적 치료가 필요한 상태이다.

그러나 환자에 따라 국소 점안 스테로이드로 증상이 조절되지 않고 진행되는 경우도 있다고 알려져 있다.^{13,14} 특히 소아 환자에서 장기간 국소 점안 스테로이드 치료를 사용하는 경우에는 눈에서 발생할 수 있는 부작용을 항상 염두에 두어야 한다. 따라서 본 연구에서는 3개월 이상 국소 점안 스테로이드 치료를 시행하였음에도 불구하고, 병변이 호전되지 않았던 플릭텐각막염 환자를 대상으로 국소 점안 스테로이드 치료는 감량하고, 0.03% Tacrolimus 연고를 사용하였을 때 치료 효과를 알아보고자 하였다.

본 증례에 포함된 환자 5명은 모두 10세 이하의 소아 환자였고, 각막 하측에 플릭텐 병변이 확인되었다. 5명의 환자에서 단안에 발생한 경우가 3명, 양안에 발생한 경우가 2명이었다. 이전의 보고와 비교하였을 때, 단안에 발생하는 경우가 59%, 양안에 발생하는 경우는 41%로 본 연구와 비슷한 결과를 보였다.¹⁵

국소 Tacrolimus 연고는 미국 FDA에서 중등도 이상의 아토피 피부염 환자에서 사용할 수 있도록 승인된 상태로, 최근 다양한 보고에서 안구 표면의 염증을 유발하는 질환에서 치료제로 사용하였을 때 치료 효과를 보였다. Kymionis et al¹⁶의 보고에 따르면 2명의 소아 플릭텐각막염 환자에서 0.03% 국소 Tacrolimus 연고를 하루에 2회씩 점안하였을 때 좋은 치료 결과를 보였다고 보고하였다. 또한 Yoon et al¹⁷의 보고에서도 5명의 환자를 대상으로 0.03% 국소 Tacrolimus 연고를 하루에 한 번 사용하였을 때 증상의 유의한 호전을 보였다. 또한 국소 Tacrolimus 연고를 이용한 치료는 스테로이드 치료에도 호전을 보이지 않았던 안구 이식편대숙주병, 봄철각결막염, 눈꺼풀염에서 치료에 적용되었고, 치료에 효과가 있었다.^{5,7,8} 기존의 연구에서 보고된 0.03% 국소 Tacrolimus 연고의 가장 흔한 부작용은 안구 표면의 작열감으로 연고의 사용 초기에 불편감을 발생시켜 환자들이 안약을 사용하는 데에 순응도를 떨어뜨릴 수 있으며, 불편감으로 인해 국소 Tacrolimus 연고 치료를 중단한 경우도 보고되었다.¹⁷ 본 연구에서는 환자의 안구 불편감을 줄이기 위해 Tacrolimus 연고와 Ofloxacin 항생제 연고를 반 씩 섞어서 자기 전에 1회 점안하였다. 치료 결과 5명의 환자 모두 부작용으로 인해 치료에 어려움을 겪은 경우는 없었다.

또한 장기적으로 0.1% Tacrolimus 연고를 사용하였을

때, 각막 감염의 위험도를 높일 수 있다는 보고가 있었으나 본 연구에서 사용한 경우보다 Tacrolimus 약물 농도보다 높았고,¹⁸ Tacrolimus 연고의 안정성에 대해 시행한 코호트 연구에서 세균성 또는 바이러스성 각막 감염의 빈도가 높아질 수 있다는 보고가 있었지만, 임상적으로 감염이 보고된 경우는 없었다.¹⁹ 또한 현재까지 플릭텐각막염 환자들을 대상으로 0.03% 국소 Tacrolimus 연고를 사용하였을 때 각막감염이나 각막 이상이 발생하였다는 보고는 없었다.

이외에 Tacrolimus 제제를 사용할 때 발생할 수 있는 전신적 부작용으로 알려진 것은, T 림프구 세포와 B 림프구 세포의 기능을 감소시켜 림프종과 같은 질환을 유발할 수 있을 가능성이 있다고 알려져 있으나,²⁰ 아직까지 국소 Tacrolimus 연고를 사용한 경우에 전신 부작용이 보고된 경우는 없었고, 소아를 대상으로 장기간 동안 Tacrolimus 연고를 사용하였을 때에도 전신 혈중 Tacrolimus 농도는 부작용이 발생한다고 보고된 용량보다 낮았다.²¹

본 연구에 포함된 5명의 환자는 최소 3개월부터 최대 6개월 동안 국소 스테로이드 제제로 치료를 시행하였으나 플릭텐각막염의 호전을 보이지 않았던 환자로 0.03% Tacrolimus 연고로 최소 5일부터 최대 10일 동안 치료를 시행하고, 이후 각막신생혈관 및 플릭텐이 유의하게 호전되었고 국소 Tacrolimus 연고를 중단한 이후에도 재발 없이 증상이 호전되었다. 기존에 시행되었던 연구에서 점안 스테로이드 치료에 대해 내성을 보였던 플릭텐각막염 환자에서 증상이 호전되는 데에 소요되었던 기간이 보고에 따라 평균 7.0일에서 25.2일이었고, 급성기 치료 후 재발을 방지하기 위해 유지 치료를 최소 3주에서 최대 13개월 동안 시행하였다.^{16,17} 본 연구에서는 급성기 증상이 호전되는 데에 소요된 시간이 평균 8.0일로 기존에 보고된 연구와 일치하였다. 치료 후 재발 방지를 위해 0.03% Tacrolimus 연고를 단독으로 사용한 유지 기간은 없었으나, 5명 7안 모두에서 치료 후 플릭텐각막염의 재발은 없었다.

플릭텐각막염 환자에서 0.03% Tacrolimus 안연고를 단기간 사용하였을 때 효과를 비교한 논문은 아직까지 발표되지 않았다. 안검염 환자들을 대상으로 0.03% Tacrolimus 안연고 치료를 최대 4주간 사용하는 단기간의 점안 치료에서 치료 2주 후 각막과 결막의 병변이 통계적으로 유의한 호전이 있었다는 결과가 있었고,⁹ 봄철각결막염 환자에서 0.1% Tacrolimus 점안액을 사용하였을 때, 치료 3주 후 유의한 치료 효과가 있었다.²²

본 연구의 제한점으로는 단일 기관에서 이루어진 연구로 포함된 대상 환자의 수가 적은 후향적 연구가 가지고 있는 제한점이 있어 충분한 숫자의 환자를 대상으로 0.03% Tacrolimus 연고의 치료 효과에 대한 추가 연구가 필요하

다. 그러나 본 연구의 강점으로 장기간의 국소 스테로이드 점안치료에도 플릭텐각막염이 호전되지 않았던 환자들을 대상으로 0.03% Tacrolimus 연고의 치료 효과를 알아보고자 하였다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 생각된다. 추후 다기관 대규모 환자를 대상으로 시행하는 전향적 연구를 통해 점안 스테로이드와 0.03% Tacrolimus 연고의 치료 효과를 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각되며, 0.03% Tacrolimus 연고 치료 기간 및 유지 기간, 약물의 안과적 안정성에 대한 추가적인 대규모 연구 또한 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 본 연구에 따르면 장기간의 국소 점안 스테로이드 제제 치료에도 호전을 보이지 않았던 환자를 대상으로 0.03% Tacrolimus 연고를 이용하여 치료를 시행하였을 때, 각막신생혈관 및 플릭텐 병변의 유의한 호전을 보였으며 특별한 부작용은 발생하지 않았다. 따라서 장기간의 치료에도 반응하지 않는 소아 플릭텐각막염 환자의 경우 백내장 발생과 안압상승이 가능성이 적은 0.03% Tacrolimus 연고를 이용하여 치료를 고려해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

- 1) Abu el Asrar AM, Geboes K, Maudgal PC, et al. Immunocytological study of phlyctenular eye disease. *Int Ophthalmol* 1987;10:33-9.
- 2) Sorsby A. The aetiology of phlyctenular ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1942;26:189-215.
- 3) Singal A, Aggarwal P, Pandhi D, Rohatgi J. Cutaneous tuberculosis and phlyctenular keratoconjunctivitis: a forgotten association. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:290-2.
- 4) Ostler HB. Corneal perforation in nontuberculous (staphylococcal) phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1975;79:446-8.
- 5) Ahn YS, Lee JA, Cho YK. Corneal perforation in phlyctenular keratitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2014;55:298-303.
- 6) Thygeson P. The etiology and treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1951;34:1217-36.
- 7) Bertelmann E, Pleyer U. Immunomodulatory therapy in ophthalmology-is there a place for topical application? *Ophthalmologica* 2004;218:359-67.
- 8) Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, et al. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003;135:297-302.
- 9) Sakasegawa-Naves FE, Ricci HMM, Moscovici BK, et al. Tacrolimus ointment for refractory posterior blepharitis. *Curr Eye Res* 2017;42:1440-4.
- 10) Choi SI, Chung SH. Therapeutic effects of 0.03% tacrolimus eye drops for chronic ocular graft-versus-host disease. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1505-10.
- 11) Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2015;159:519-27.e1.
- 12) Jo DH, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Analysis of clinical characteristics in phlyctenular keratoconjunctivitis at a tertiary center. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:7-13.
- 13) Valério Sequeira Valadares J, Bastos-Carvalho A, Pedrosa Franco JM, et al. Phlyctenular keratoconjunctivitis - an atypically severe case treated with systemic biologic immunosuppressive therapy. *GMS Ophthalmol Cases*. 2014;4:Doc02.
- 14) Doan S, Gabison E, Gatineau D, et al. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2006;141:62-6.
- 15) Rohatgi J, Dhaliwal U. Phlyctenular eye disease: a reappraisal. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:146-50.
- 16) Kymionis GD, Kankariya VP, Kontadakis GA. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea* 2012;31:950-2.
- 17) Yoon CH, Kim MK, Oh YJ. Topical tacrolimus 0.03% for maintenance therapy in steroid-dependent, recurrent phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea* 2018;37:168-71.
- 18) Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:165-74.
- 19) Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, et al. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1023-7.
- 20) Müller GG, José NK, de Castro RS, de Holanda EC. Long-term use of topical tacrolimus ointment: a safe and effective option for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82:119-23.
- 21) McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010;27:425-36.
- 22) Pucci N, Caputo R, di Grande L, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: a randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:256-61.

= 국문초록 =

0.03% Tacrolimus 연고의 소아 플릭텐각막염 치료 효과

목적: 장기간의 점안 스테로이드 치료에도 호전이 없거나 안압상승 또는 백내장과 같은 부작용이 우려되는 소아 플릭텐각막염 환자에서 0.03% Tacrolimus 연고(Protopic)의 치료 효과를 알아보고자 한다.

대상과 방법: 국소 스테로이드 치료를 최소 3개월 이상 장기간 시행하였으나, 치료에 반응이 없었던 플릭텐각막염 환자 5명 7안이 포함되었다. 사용하던 국소 스테로이드는 점안 횟수를 감량하면서, 0.03% Tacrolimus 연고와 0.3% Ofloxacin 연고를 함께 하루에 1회 1-2주간 사용하도록 처방하였다. 첫 방문과 치료 종료 시점에서 logarithm of minimal angle of resolution (LogMAR) 시력과 치료 전후의 전안부 사진을 통해 각막신생혈관 범위 및 각막혼탁 범위를 Image J 프로그램을 이용하여 병변 크기 변화를 비교하였다.

결과: 평균 나이는 6.8 ± 3.0 세(범위, 3-9세)였고, 평균 치료 기간은 8.0 ± 2.0 일(범위, 5-10일)이었다. 치료 전 시력은 LogMAR 0.42 ± 0.32 , 치료 후 시력은 LogMAR 0.19 ± 0.22 로 치료 후 시력이 유의하게 호전되었다($p=0.026$). 치료 후 7안 모두에서 각막신생혈관과 플릭텐은 호전되었고, 2안에서 각막혼탁도 호전되었다.

결론: 0.03% Tacrolimus 연고는 3개월 이상 장기간 스테로이드 치료에 반응하지 않는 소아 플릭텐각막염에서 안전한 치료의 한 가지 방법으로 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2021;62(7):888-894〉

조연지 / Yeon Ji Jo

부산대학교병원 안과
Department of Ophthalmology,
Pusan National University Hospital