쇼그렌증후군 건성안 환자에서 0.1% 사이클로스포린 A 점안액의 순응도 조사

Assessment of the Compliance with 0.1% Cyclosporine A in Dry-Eye Patients with Sjögren's Syndrome

박도희 · 진형남 · 윤희수 · 윤현정 · 윤경철

Do Hee Park, MD, Hyung Nam Jin, MD, Hee Su Yoon, BS, Hyeon Jeong Yoon, MD,
Kyung-Chul Yoon, MD, PhD

전남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: To evaluate the compliance with 0.1% cyclosporine A in dry eye patients with Sjögren's syndrome and identify factors affecting the compliance.

Methods: This study included 67 dry eye patients with Sjögren's syndrome who had used 0.1% cyclosporine A for over 6 months. Clinical parameters including sex, age, the number of eye drops used, side effects, the use of steroid eye drops, and the visit interval were investigated. Additionally, the ocular surface disease index, tear break-up time (TBUT), Schirmer test score, and corneal fluorescein staining (CFS) score were assessed. Patients were classified into compliant and non-compliant groups, using a criterion of 50% compliance; relevant factors were evaluated accordingly.

Results: Of the 67 patients, 36 (53.7%) were classified into the compliant group and 31 (46.3%) into the non-compliant group. Compared to the non-compliant group, the compliant group showed a longer TBUT ($p = 0.03$) and a lower CFS score ($p = 0.04$) at 6 months of follow-up. Altogether, 39 subjects (58.2%) experienced side effects, of which the most common was stinging pain (71.8%). In the multivariate analysis, severe dry-eye symptoms ($p = 0.03$), non-use of the steroid eye drops ($p = 0.02$), and long-intervals between exam visits ($p = 0.02$) were identified as factors reducing compliance.

Conclusions: Factors related to a decrease in the compliance with 0.1% cyclosporine A in dry-eye patients with Sjögren's syndrome, included severe dry eye symptoms, long visit intervals, and non-use of steroid eye drops. Taking these factors into consideration may help increase patient compliance.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(7):895-903

Keywords: Cationic emulsion, Compliance, Cyclosporine A, Dry eye, Sjögren's syndrome

■ Received: 2021. 3. 4. ■ Revised: 2021. 4. 21.

■ Accepted: 2021. 6. 25.

■ Address reprint requests to **Kyung-Chul Yoon, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Chonnam National University
Hospital, #42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: 82-62-220-6753, Fax: 82-62-227-1642
E-mail: kcyoon@jnu.ac.kr

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

2017년에 발표된 International Dry Eye Workshop II (DEWS II)에 따르면 건성안은 눈물막의 항상성 상실을 특징으로, 안구 증상을 동반하고, 눈물막 불안정성과 고삼투압, 안구표면 염증 및 손상, 신경 감각 이상이 원인이 되는 안구표면의 다인성 질환으로, 유병률은 5-50%까지 다양하게 나타나고 있다.^{1,2} 건성안은 눈물막의 불안정성과 삼투압 및 안구표면 염증의 자체적인 악순환으로 인해 치료가 복잡하며, 치료하지 않을 경우 상태가 악화되어 이후 치료에

반응하지 않을 수 있다.^{3,4} 건성안의 기전으로 여러 염증 반응이 중요 기전으로 제시되면서, 국소 스테로이드 점안액, 싸이클로스포린 A 점안액 등의 항염증 제제들이 건성안치료에 도입되었다.^{5,6} 특히 쇼그렌증후군은 만성적인 전신염증질환으로 주로 외분비샘에 림프구 침윤과 염증성 매개물질에 의한 안구표면 및 눈물분비를 담당하는 신경의 파괴를 야기하는 질환으로, 비쇼그렌 건성안 환자에 비해 더 심한 임상양상을 보여, 보다 적극적인 항염증치료를 필요로 하는 경우가 많다.⁷⁻¹⁰ 국소 스테로이드 점안액은 항염증 효과가 뛰어나 건성안의 증상 완화에 도움이 되지만, 백내장, 안압상승 등의 부작용으로 이어질 수 있어 장기간 사용하기에는 제약이 있다.^{5,11,12} 이와 달리 싸이클로스포린 A 점안액은 인터루킨-2, 6 등의 사이토카인 생성을 막아 T세포의 활성화 및 증식을 억제하는 항염증 효과가 있으면서 안압상승과 같은 부작용이 없고, 사용 후에도 전신 흡수율이 매우 낮아 혈장 내에서 거의 탐지되지 않아 장기간 사용이 가능하다.¹³⁻¹⁵ 기존의 음이온 유성 제형의 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액은 생체 이용률이 및 내약성(tolerability)이 상대적으로 낮았으나, 2017년 국내에 출시된 0.1% 양이온 에멀전(cationic emulsion) 싸이클로스포린 A 점안액(Ikervis®, Santen, Evry, France)은 하루 한 번의 점안으로 각막 체류 시간 및 생체 이용률의 상승을 보이는 것으로 보고되었다.¹⁶⁻¹⁹ 특히 쇼그렌증후군 환자들에서 0.1% 싸이클로스포린 A 사용이 유의한 증상 및 임상지표의 호전을 보였으며, 중등도-중증 건성안 환자의 치료에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 효율성 및 안전성은 여러 해외 임상 연구를 통해 검증된 바 있다.²⁰⁻²³

그러나 싸이클로스포린 A 점안액의 경우 사용 시 통증 등의 부작용으로 인해 순응도가 낮을 수 있고 이로 인해 점안액의 효과가 달라질 수 있으므로, 환자의 점안 순응도를 높이기 위한 노력이 필요하다. 지금까지 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도에 대한 연구는 드물며 대부분 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액에 대한 연구였다.²⁴⁻²⁶ 또한 국내에서 쇼그렌증후군 환자들을 대상으로 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액에 대한 부작용 및 순응도에 영향을 미치는 인자들을 각각적으로 분석한 연구는 없었다. 따라서 본 연구에서는 쇼그렌증후군 건성안 환자들에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도와 이에 미치는 인자에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2018년 10월부터 2019년 3월까지 건성안으로 진단받아 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액(Ikervis®, Santen)을 사용하고

추적 관찰 기간이 6개월 이상인 쇼그렌증후군 환자 67명을 대상으로 조사를 시행하였다. 모든 연구 과정은 헬싱키선언을 준수하였고 전남대학교병원 생명의학연구윤리심의위원회의 승인에 따라 진행되었다(승인 번호: CNUH-2021-040). 치료 시작 6개월 후 외래 경과 관찰 시에 동의를 얻은 후 설문조사를 시행하였고, 순응도 관련 인자에 대해 조사하였다.

환자 정보

쇼그렌증후군의 진단 기준으로 2016 American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism criteria를 사용하였다. 침샘 생검 양성 및 항 SS-A 항체 양성 소견에 대해 각각 3점, 자극되지 않은 전체 타액 유속이 0.1 mL/min 이하인 경우 1점, 슈르머검사 결과값이 5 mm/5 minutes 이하인 경우 1점, 안구표면염색점수 5점 이상 또는 van Bijsterveld 점수 4점 이상인 경우에 대해 1점을 할당하여, 전체 가중 점수가 4점 이상일 때 진단하였다. 안구표면염색점수는 Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Ocular surface staining 점수에 따라 각막 및 결막의 염색되는 점상미란 정도를 각각 0-6점, 총 0-12점으로 점수를 산정하였다.^{9,27,28} 이전에 싸이클로스포린 A 점안액을 사용한 적이 없거나, 이전에 싸이클로스포린 A 점안액을 사용한 기왕력이 있더라도 최근 1개월 이상 점안을 중단하였던 환자를 대상으로 하였다. 급성 감염 또는 염증이 있는 경우, 약물에 의한 독성이 있는 경우, 최근 3개월 이내에 안구수술을 받은 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 환자들에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액을 1일 1회 투약하고 기존에 사용하던 점안액을 계속 유지하여 사용하였다. 설문조사 항목 외에 추가적으로 의무기록지를 통해 스테로이드 점안액의 사용 유무, 외래진료 간격을 확인하였다.

임상지표 평가

전체 대상자들은 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액 사용 시작 전 안구표면질환지수(ocular surface disease index)를 통해 건성안 증상의 정도를 평가하였다. 증상의 정도는 정도 이하인 경우와 중등도 이상인 경우로 구분하였고, 이는 DEWS II의 안구표면질환지수 점수 분포에 따라 정상(0-12점), 경도(13-22점), 중등도(23-32점), 중증(33점 이상)으로 구분하였다.²⁹ 치료 시작 전 및 추적 관찰 6개월 후 경과 관찰 시에 세극등현미경을 통해 슈르머검사, 눈물막파괴시간 측정 및 각막형광염색검사를 시행하였다. 슈르머검사는 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA)으로 점안마취 후 슈르머검사지(Eagle Vision,

Memphis, TN, USA)를 하결막낭 이측 1/3 지점에 넣고 5분 후 눈물로 인해 젖은 부위의 길이를 밀리미터 단위로 측정하였다. 눈물막파괴시간은 1.0% 플루오레신(fluorescein) 용액을 하안검 결막에 한 방울씩 점안한 후 피검자의 눈을 수차례 깜박이게 한 뒤, 염색된 눈물막에서 형광염색의 결손이 관찰될 때까지의 시간을 초 단위로 세극등현미경 코발트블루광원을 통하여 3회 측정하여 계산하였다. 각막상 피손상 정도의 평가는 플루오레신 용액을 이용하여 염색된 각막의 면적과 밀도를 점수화하여 각각 0 (no staining)부터 3 (intense staining)까지로 구분하고, 이를 곱한 수치로 나타내었다. 면적점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 염색 면적이 각막 전체의 1/3 이하인 경우를 1, 1/3과 2/3 사이를 2, 2/3 이상을 3으로 하였고 밀도점수는 염색이 되지 않은 경우를 0, 경도를 1, 중등도를 2, 밀도가 높으면서 병변이 서로 겹치는 경우를 3으로 나타내었다.³⁰

순응도 및 부작용 평가

0.1% 사이클로스포린 A 점안액(Ikervis®, Santen)은 한 세트에 30개의 날개 용기로 구성되어 있고, 날개 용기는 1회 점안할 때마다 1개를 사용하게 되어있으므로, 순응도는 예정된 다음 외래 일정에 맞게 안약을 처방한 후 다음 경과 관찰할 때마다 남은 안약의 수를 확인하여 순응도를 측정하였다. 기존의 연구를 바탕으로 처방된 안약을 사용한 빈도가 50% 이상인 환자들을 순응도가 좋은 군, 50% 미만인 경우를 순응도가 좋지 않은 군으로 하여 두 군으로

분류하였다.²⁴ 설문에는 나이, 성별, 전신질환의 동반 유무, 사용 안약의 수, 약물 사용 시 부작용 등의 순응도에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상되는 인자들에 대한 내용을 포함시켰다. 환자들에게 0.1% 사이클로스포린 A 점안액을 사용하면서 발생한 부작용으로 찌르는 듯한 통증(stinging), 타는 듯한 느낌(burning), 이물감(foreign body sensation), 충혈(hyperemia), 시야흐림(blurring), 분비물(discharge) 항목에 대해 1-10점으로 표현하도록 하였으며 중복 체크가 가능하도록 하였다. 1-3점은 경도, 4-7점은 중등도, 8-10점은 중증으로 구분하였으며, 중복 체크 항목 중 가장 높은 점수를 부작용 정도에 대한 평가에 사용하였다.

통계학적 분석

통계학적 분석은 SPSS ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 시행되었다. 순응도가 좋은 군과 좋지 않은 군의 비교는 student *t*-test, chi-square test, 단변량 로지스틱 회귀분석(univariate logistic regression analysis)을 이용하였다. 또한 단변량 로지스틱 회귀분석에서 *p*값이 0.1 미만인 이하인 변수를 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였고 *p*값이 0.05 미만인 경우를 의미가 있는 결과로 하였다.

결 과

총 67명의 환자 중 순응도가 좋은 군은 36명(53.7%), 순

Table 1. Demographics and characteristics of dry-eye patients with Sjögren's syndrome using 0.1% cyclosporine A cationic emulsion

Variable	Compliant group (n = 36)	Non-compliant group (n = 31)	<i>p</i> -value
Compliance (%)	92.29 ± 12.39	36.34 ± 9.81	<0.01*
Mean age (years)	56.4 ± 11.7	59.7 ± 10.5	0.22*
Sex (male/female)	0 (0)/36 (100)	1 (3.2)/30 (96.8)	0.28†
Ocular surface disease index	35.6 ± 24.6	42.1 ± 23.4	0.28*

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

*Compared using student *t*-test; †compared using Pearson's chi-square test.

Table 2. Clinical parameters of dry-eye patients with Sjögren's syndrome using 0.1% cyclosporine A cationic emulsion

Variable	Compliant group (n = 36)	Non-compliant group (n = 31)	<i>p</i> -value*
Initial clinical parameter			
Schirmer's test (mm/5 minutes)	5.00 ± 1.82	5.03 ± 2.04	0.95
Tear film break-up time (seconds)	4.11 ± 1.21	4.35 ± 1.11	0.40
Corneal staining score (0-9)	4.03 ± 1.95	4.32 ± 2.50	0.59
Final clinical parameter			
Schirmer's test (mm/5 minutes)	5.69 ± 1.77	5.06 ± 2.05	0.18
Tear film break-up time (seconds)	5.25 ± 1.54	4.52 ± 1.15	0.03
Corneal staining score (0-9)	2.92 ± 1.95	3.97 ± 2.14	0.04

Values are presented as mean ± standard deviation.

*Student *t*-test.

응도가 좋지 않은 군은 31명(46.3%)이었다. 평균 순응도는 순응도가 좋은 군과 좋지 않은 군이 각각 $92.29 \pm 12.39\%$, $36.34 \pm 9.81\%$ 였다. 순응도가 좋은 군의 환자들의 평균 나이는 56.4 ± 11.7 세 남자는 0명, 여자는 36명이었고, 순응도가 좋지 않은 군의 환자들의 평균 나이는 59.7 ± 10.5 세, 남자는 1명, 여자는 30명이었다. 두 군의 평균 나이($p=0.22$)

및 성별 구성의 차이($p=0.28$)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 시작 전 안구표면질환지수는 순응도가 좋은 군에서 35.6 ± 24.6 점, 순응도가 좋지 않은 군에서 42.1 ± 23.4 점이었으며, 두 군 사이의 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.28$) (Table 1).

치료 시작 전 쉬르머검사값($p=0.95$), 눈물막파괴시간($p=0.40$), 각막형광염색점수($p=0.59$)에서 두 군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 추적 관찰 6개월 후 경과 관찰 시에 시행한 임상지표검사 및 쉬르머검사값에서는 두 군 간의 차이가 없었으나($p=0.18$), 순응도가 좋은 군의 눈물막 파괴시간($p=0.03$) 및 각막형광염색점수($p=0.04$)에서 유의한 호전을 보였다(Table 2).

부작용의 정도 및 종류에 대해 Table 3에 표시하였다. 0.1% 싸이클로스포린 A 사용에 따른 부작용의 발생 비율은 39명(58.2%)이었으며, 경도 20명(29.8%), 중등도 15명(22.4%), 중증 4명(6.0%)으로 나타났다. 또한 부작용의 종류에서는 찌르는 듯한 통증이 71.8%로 가장 흔하게 나타났고, 그 외 타는 듯한 느낌 17.9%, 이물감 15.4%, 시야 흐림 10.3%, 충혈 5.1%, 분비물 2.6%로 각각 나타났다.

0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도에 영향을 미치는 인자에 대한 분석에서 부작용의 정도($p=0.08$), 사용 안

Table 3. Degrees and types of side effects with use of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in dry-eye patients with Sjögren's syndrome

Side effects	Value
Degrees of side effects	
None	28 (41.8)
Mild	20 (29.8)
Moderate	15 (22.4)
Severe	4 (6.0)
Types of side effects (%)	
Stinging	71.8
Burning	17.9
Foreign body sensation	15.4
Hyperemia	10.3
Blurring	5.1
Discharge	2.6

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

Table 4. Factors affecting compliance with use of 0.1 % cyclosporine A cationic emulsion in dry-eye patients with Sjögren's syndrome

Variable		Compliant group (n = 36)	Non-compliant group (n = 31)	p-value
Symptom severity	Mild to moderate	25 (69.4)	11 (30.6)	0.01*
	Severe	11 (35.5)	20 (64.5)	
Topical steroids	Use	30 (63.8)	17 (36.2)	0.01*
	No use	6 (30.0)	14 (70.0)	
Degrees of side effects	None to mild	29 (60.4)	19 (39.6)	0.08*
	Moderate to severe	7 (36.8)	12 (63.2)	
Visit interval (days)		57.86 ± 19.44	76.26 ± 25.99	$<0.01^\dagger$
Number of topical ophthalmic solutions		3.86 ± 0.83	3.90 ± 1.25	$0.87^\dagger$

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

*Compared using Pearson's Chi-square test; † compared using student t-test.

Table 5. Factors affecting compliance with use of 0.01% cyclosporine A cationic emulsion in dry-eye patients with Sjögren's syndrome: logistic regression analysis

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age (years, $\leq 55 / > 55$)	2.19 (0.79-6.03)	0.13		
Symptom severity (mild to moderate/severe)	4.13 (1.49-11.48)	0.01	3.54 (1.11-11.32)	0.03
Topical steroid use (use/no use)	4.12 (1.33-12.70)	0.01	4.52 (1.22-16.81)	0.02
Degrees of side effects (none-mild/moderate-severe)	2.62 (0.87-7.84)	0.09	2.05 (0.55-7.68)	0.29
Visit interval ($\leq 2 / > 2$ months)	4.03 (1.42-11.41)	0.01	4.30 (1.28-14.47)	0.02
Number of topical ophthalmic solutions ($\geq 4 / \leq 3$)	0.69 (0.26-1.83)	0.45		

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

약의 수($p=0.87$)에 따른 두 군 사이의 유의한 차이를 보이지 않았으나, 건성안 증상이 심한 경우($p=0.01$), 스테로이드 점안액의 사용하지 않는 경우($p=0.01$), 외래진료 간격이 긴 경우($p<0.01$)에서 유의하게 순응도를 떨어뜨리는 인자로 분석되었다(Table 4). 추가로 스테로이드 점안액의 사용 여부와 건성안 증상의 정도 사이에는 유의한 연관성은 보이지 않았다($p=0.69$).

각각의 변수에 대해 단변량 로지스틱 분석을 시행한 결과 건성안 증상이 심한 경우($p=0.01$), 스테로이드 점안액을 사용하지 않는 경우($p=0.01$), 외래진료 간격이 긴 경우($p=0.01$)에서 통계적으로 의미 있는 결과를 보여 순응도를 떨어뜨리는 인자로 분석되었으며, 다변량 로지스틱 회귀분석에서도 세 가지 요인이 모두 유의하게 나타났다(각각 $p=0.03$, $p=0.02$, $p=0.02$) (Table 5).

고 찰

싸이클로스포린은 건성안 환자에서 인터루킨-2, 6 등의 사이토카인 발현을 막아 T세포의 증식 및 활성화를 억제함으로써 안구표면과 눈물샘의 염증 반응을 조절하며, HLA-DR과 같은 면역 활성 표지 인자 및 세포사멸 표지자의 감소, 술잔세포 밀도 증가 등의 다양한 작용을 하는 것으로 밝혀지고 있다.^{13-15,31,32} 또한 눈물 분비를 촉진시켜 건성안 환자에서 쉬르머검사값 증가, 각막손상 회복의 효과를 보이는 것으로 나타났으며, 건성안, 마이봄샘기능장애 외에도 봄철 각결막염, 아토피각결막염 등을 포함하는 다양한 염증성 안구표면질환에 사용되고 있다.^{33,34} 특히 0.1% 양이온 에멀전 싸이클로스포린 A 점안액은 기존의 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액에 비해 각막 체류 시간 증가 및 생체 이용률의 상승을 보이며 SANSIKA 및 SICCANOVE 연구 등을 통해 중등도-중증 건성안 환자에서 각막손상 및 안구표면염증을 줄여주는 등의 효과가 있는 것으로 보고되었다.¹⁷⁻²² 특히 SANSIKA 및 SICCANOVE 연구에서 쇼그렌증후군 환자들에서도 0.1% 싸이클로스포린 A 사용이 유의한 증상 및 임상지표의 호전을 보였으며, 쇼그렌 환자의 비중이 48.7%인 코호트 연구에서도 0.1% 싸이클로스포린 A가 심한 건성안 환자에서 증상 및 각막손상을 완화시키는 데 효과가 있음이 보고된 바 있는데, 이는 쇼그렌 환자에서 자가면역 형태의 수성눈물부족 건성안이 쇼그렌증후군 등의 전신질환이 없는 건성안 환자에 비해 증상이 심하며 치료가 어렵기 때문에 중요성을 갖는다.^{23,35}

본 연구에서는 쇼그렌증후군 건성안 환자에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액 사용의 순응도에 따른 효과 및 순응도에 미치는 인자에 대해 알아보았다. 실제로 6개월 이상

점안 순응도가 좋았던 군에서 눈물막파괴시간 증가 및 각막형광염색점수의 호전을 보여 임상적으로 효과가 있음을 확인하였다. 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액을 사용한 환자들의 58.2%에서 통증 및 불편감 등의 부작용을 호소하였고, 그 중 찌르는 듯한 통증이 71.8%로 가장 흔하게 나타났다. 순응도가 좋은 군과 좋지 않은 군을 비교하였을 때, 건성안 증상이 심한 경우, 스테로이드 점안액을 사용하지 않은 경우, 외래 진료 간격이 긴 경우에서 순응도가 떨어질 수 있음을 확인하였다.

기존 저자들이 시행한 건성안 환자에서 0.05% 싸이클로스포린의 순응도에 대한 연구에서는 증상이 심한 경우, 외래진료 간격이 긴 경우, 작업감, 통증 등의 부작용이 있는 경우, 사회경제적 상태가 낮은 경우, 자세한 설명을 듣지 못한 경우 등이 점안 순응도를 떨어뜨리는 요인으로 생각되었다.²⁶ Trattler et al²⁴의 3,145명의 건성안 환자를 대상으로 한 연구에서 2,477명(78.8%)의 환자들이 의사의 처방대로 점안하였고, 189명(6.0%)의 환자에서 처방 용량의 50% 이하로 점안하였음을 보고하였다. 또한 환자의 순응도가 좋을수록 싸이클로스포린 A 점안액에 의한 눈물분비의 효과가 더 빨리 나타남을 보고하였고, 본 연구에서도 순응도가 좋은 환자군에서 임상적인 호전을 확인하여, 순응도가 건성안 환자의 치료에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.²⁴

싸이클로스포린 A 점안액의 주요 부작용은 쑤시는 듯한 통증, 타는 듯한 통증, 찌르는 듯한 통증을 포함하는 안구표면 통증이 있고, 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액 사용 중단 원인의 60%가 타는 듯한 통증 및 찌르는 듯한 통증 때문임이 보고된 바 있다.^{33,36} 0.05% 싸이클로스포린 A 점안액에 국내의 연구에서는 부작용의 비율이 안통 11.0%, 안자극감 5.9%로 나타났다.³⁷ 한편 여러 임상 연구를 종합한 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액 가장 흔한 부작용은 안통 19.0%, 안자극감 17.5%, 충혈 5.5%, 눈물 증가 4.9%, 안검 홍반 1.7%로 보고되었다.³⁸ 3년 이상 경과 관찰한 다른 연구에서는, 점안 후 발생한 부작용은 22.1%였으며, 타는 듯한 통증 10.9%, 찌르는 듯한 통증 3.9%, 결막 충혈 3.4% 순으로 나타났다.³¹ 또한 환자 설문조사에 응답한 147명 중 64명(43.8%)에서 타는 듯한 통증 혹은 찌르는 듯한 통증을 느꼈다고 하였으며, 그 중 67.1%는 통증의 정도가 견딜 만하였다고 답하였다.³¹ 본 연구에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 사용에 따른 부작용은 전체 환자의 58.2%로 나타났다. 가장 흔한 부작용은 찌르는 듯한 통증(stinging, 71.8%)이었고, 그 다음으로 타는 듯한 느낌 17.9%, 이물감 15.4%, 시야 흐림 10.3%, 충혈 5.1%, 분비물 2.6% 순으로 나타났다. 순응도가 좋은 군과 좋지 않은 군 사이에서 부작용

용 정도에 대한 유의한 차이는 보이지 않았다.

스테로이드 점안액은 안압상승, 백내장 등의 부작용 발생 위험이 있어 장기간 사용은 권유되지 않지만, 약 2-4주간의 짧은 사용으로 염증 및 증상 완화 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{11,12,39} 또한 만성 건성안 환자에서 스테로이드 점안액 사용이 사이클로스포린으로 인한 찌르는 듯한 통증을 줄여줄 수 있음이 보고된 바 있다.⁴⁰ Marsh and Pflugfelder¹¹는 메틸프레드니솔론 점안액이 중등도-중증의 쇼그렌 관련 건성 각막결막 환자들에서 증상의 완화, 각막염색점수 호전, 실모양각막염 호전을 보여 효과적인 치료가 될 수 있음을 보고하였다. 또한 Hong et al⁴¹의 연구에서는 53명의 쇼그렌 환자에게 메틸프레드니솔론 안약을 점안하였을 때 각막염색점수 감소, 쉬르머검사값 증가 및 눈물막파괴시간 증가로 임상지표의 호전을 보였으며, Sainz De La Maza Serra et al⁴²의 30명을 대상으로 한 전향적 연구에서 스테로이드 점안액을 사용한 쇼그렌 환자군에서 증상의 호전 및 각막염색점수의 감소를 보고하였다. 한편 본 연구에서 증상이 심한 환자들에서 점안 순응도가 유의하게 떨어지는 것으로 나타났다. 사이클로스포린 A 점안액의 경우에는 T-림프구 매개성 메커니즘을 이용한 항염증 작용의 효과가 나타나기까지는 적어도 점안액을 사용한 후 최소한 3주 이상이 필요하다는 연구들이 발표된 바 있는데, 증상이 심한 경우 치료 초기에 환자가 느끼는 증상 완화 효과가 적어 순응도를 낮추는 결과를 보일 것으로 생각된다.⁴³⁻⁴⁶ Boujnah et al⁴⁷의 연구에서는 평균 458 ± 292일의 경과 관찰 기간 동안 장기간 0.1% 사이클로스포린 A 점안액을 사용한 환자들에서 각막 및 결막염색점수의 호전과 함께 안구표면질환지수가 유의하게 감소하였다. 또한 부작용 등으로 사이클로스포린 A 점안 치료를 중단하였던 환자들에서 충분한 설명과 함께 재치료를 시작하였을 경우 치료 지속 기간이 증가되었음이 보고되었다.³⁶ 따라서 증상이 심한 환자의 경우 초기 치료 시 스테로이드 점안액을 함께 처방하거나, 0.1% 사이클로스포린 A 점안액의 효과가 나타나는데 시간이 소요될 수 있다는 충분한 설명이 순응도를 높이는 데에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서 외래 진료 간격이 긴 환자들에서 순응도가 유의하게 낮은 것으로 나타났는데, 이는 0.05% 사이클로스포린 A 점안액의 순응도에 대한 이전 연구와 같은 결과로서,²⁶ 외래 진료 간격이 길어 환자와 의사의 접촉이 적을수록 환자의 약물 사용에 대한 필요성을 덜 느끼게 되는 영향을 줄 수 있으며, 환자의 안약 점안 습관에 대한 교육 및 관리가 부족할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 67명의 쇼그렌증후군 환자들을 처방된 안약을 사용한 빈도에 따라, 사용 빈도가 50% 이상인 환자들

을 순응도가 좋은 군으로 분류하였고, 순응도가 좋은 군은 총 36명(53.7%)으로 나타났다. 이는 이전의 0.05% 사이클로스포린 A 점안액의 순응도에 대한 연구들^{24,26}에 비해 상대적으로 낮게 나타난 것으로, 순응도가 낮게 나타난 첫 번째 원인으로 0.05% 사이클로스포린 A에 비해 농도가 높아 이로 인한 안통, 안자극 등의 부작용이 상대적으로 높아 전체적인 순응도가 감소하였을 수 있겠다. 또한 쇼그렌증후군의 경우 다른 건성안 환자에 비해 더 심한 임상양상을 보이며, 각막의 신경병증으로 인해 비슷한 정도의 임상양상에서 더 심한 증상을 호소하게 되는데, 이러한 특성이 전체 환자군의 순응도를 떨어뜨리는 원인이 되었을 것으로 생각된다.⁷⁻⁹ 이는 건성안 증상이 심한 경우 순응도가 더 낮게 나타난 본 연구의 결과와 같은 맥락으로 해석할 수 있겠다. 마지막으로 녹내장 환자의 약물 순응도 조사에서 안약을 점안하지 않는 이유 중 깜빡 잊어버리는 것이 가장 흔한 원인으로 나타났는데, 하루 1회 점안하는 0.1% 사이클로스포린 A 점안액의 경우에도 점안을 잊어버리는 것이 순응도를 떨어뜨리는 원인으로 작용하였을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.^{48,49} 이는 알람 등을 활용하는 방법 등을 통해 일정한 시간에 점안하도록 교육하는 방법이 도움이 될 수 있겠다.

본 연구의 제한점으로 전체 대상자의 수가 67명으로 적으며, 대부분 여성 환자로 이루어진 점이 있다. 그러나 성별에 따른 쇼그렌증후군의 진단 비율이 9대 1로 여성의 비율이 높으며, 남성의 경우 자가항체검사서 다른 양상을 보이거나 임상적으로 다른 안구 합병증을 동반하는 경우가 많으므로 본 연구에서는 더 일관된 결과를 보였을 가능성이 있다.⁵⁰⁻⁵² 본 연구에서 순응도가 좋은 군에서 임상적으로 유의한 호전을 확인하였는데, 치료 후 안구표면질환지수 점수에 따른 주관적인 증상의 호전 정도를 비교하지 않은 점, 치료 전후 결막염색점수 평가를 하지 않은 점은 추가적인 제한점이 될 수 있겠다. 또한 순응도는 점안액의 처방량을 확인하여 분석한 것으로 실제 환자들의 객관적인 점안액 사용 행태 및 순응도를 정확하게 반영하지 못하였을 수 있다는 제한점을 가지고 있으며, 교육 수준, 직업, 경제수준, 거주지역 등의 사회경제적인 요인을 다루지 못한 점 역시 추후 보완이 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로 쇼그렌증후군 건성안 환자들에서 0.1% 사이클로스포린 A 점안액 사용 시 환자의 증상 정도가 심할수록, 외래진료 간격이 길수록, 스테로이드 점안액은 사용하지 않을 때 순응도를 떨어뜨리는 것으로 나타났다. 따라서 순응도가 낮은 환자들에서 스테로이드 점안액의 병합 사용 등을 통한 증상 완화, 0.1% 사이클로스포린 A 점안액의 효과 등에 대한 충분한 설명 및 진료 간격을 좁히는 것이 순응도를 높이는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- 2) Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017;15:334-65.
- 3) Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11:246-58.
- 4) Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:239-46.
- 5) Foulks GN, Lemp M, Jester J, et al. 2007 Report of the international dry eye workshop (DEWS). *Ocul Surf* 2007;5:65-204.
- 6) Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15:438-510.
- 7) Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, et al. Tear evaporation rates in Sjögren syndrome and non-Sjögren dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2007;144:81-5.
- 8) Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1364-8.
- 9) Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjögren's syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol* 2019;203:81-121.
- 10) Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf* 2015;13:118-32.
- 11) Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-6.
- 12) Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004;137:337-42.
- 13) Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96.
- 14) Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.
- 15) Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* 2009;54:321-38.
- 16) 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.
- 17) Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012;2012:604204.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Br J Ophthalmol* 2019;103:125-31.
- 24) Trattler W, Katsev D, Kerney D. Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0.05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys. *Clin Ther* 2006;28:1848-56.
- 25) Chiang TH, Walt JG, McMahon JP Jr, et al. Real-world utilization patterns of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% within managed care. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:e240-5.
- 26) Im SK, Yoon KC. Factors affecting compliance with 0.05% cyclosporine emulsion in patients with dry eye syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:921-6.
- 27) 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.
- 28) Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:35-45.
- 29) Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-74.
- 30) Miyata K, Amano S, Sawa M, Nishida T. A novel grading method for superficial punctate keratopathy magnitude and its correlation with corneal epithelial permeability. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1537-9.
- 31) Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-4.
- 32) Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM. An evaluation of the efficacy of a cyclosporine-based dry eye therapy when used with marketed artificial tears as supportive therapy in dry eye. *Eye Contact Lens* 2006;32:21-6.
- 33) 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.
- 34) Boboridis KG, Konstas AGP. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1027-39.
- 35) Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, et al. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol* 2018;12:289-99.
- 36) Mah F, Milner M, Yiu S, et al. PERSIST: physician's evaluation of restasis(R) satisfaction in second trial of topical cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% for dry eye: a retrospective review. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1971-6.

- 37) 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.
- 38) Electronic Medicines Compendium. IKERVIS 1 mg/mL eye drops, emulsion [Internet]. Leatherhead (UK): Electronic Medicines Compendium, c2020 [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6937/smpe>.
- 39) Byun YJ, Kim TI, Kwon SM, et al. Efficacy of combined 0.05% cyclosporine and 1% methylprednisolone treatment for chronic dry eye. *Cornea* 2012;31:509-13.
- 40) Sheppard JD, Donnenfeld ED, Holland EJ, et al. Effect of loteprednol etabonate 0.5% on initiation of dry eye treatment with topical cyclosporine 0.05%. *Eye Contact Lens* 2014;40:289-96.
- 41) Hong S, Kim T, Chung SH, et al. Recurrence after topical non-preserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:78-82.
- 42) Sainz De La Maza Serra M, Simón Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75: 751-6.
- 43) Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, et al. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1095-100.
- 44) Chung YW, Oh TH, Chung SK. The effect of topical cyclosporine 0.05% on dry eye after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:167-71.
- 45) Sahli E, Hoşal BM, Zilelioğlu G, et al. The effect of topical cyclosporine A on clinical findings and cytological grade of the disease in patients with dry eye. *Cornea* 2010;29:1412-6.
- 46) Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, et al. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1312-5.
- 47) Boujnah Y, Mouchel R, El-Chehab H, et al. Prospective, monocentric, uncontrolled study of efficacy, tolerance and adherence of cyclosporin 0.1 % for severe dry eye syndrome. *J Fr Ophtalmol* 2018;41:129-35.
- 48) Park MH, Kang KD, Moon J; Korean Glaucoma Compliance Study Group. Noncompliance with glaucoma medication in Korean patients: a multicenter qualitative study. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57:47-56.
- 49) Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:401-9.
- 50) Gondran G, Fauchais A, Lambert M, et al. Primary Sjogren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-5.
- 51) Beckman KA, Luchs J, Milner MS, Ambrus JL Jr. The potential role for early biomarker testing as part of a modern, multidisciplinary approach to Sjögren's syndrome diagnosis. *Adv Ther* 2017;34: 799-812.
- 52) Mathews PM, Hahn S, Hessen M, et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am J Ophthalmol* 2015;160: 447-52.

= 국문초록 =

쇼그렌증후군 건성안 환자에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도 조사

목적: 쇼그렌증후군 건성안 환자에서 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도와 이에 영향을 미치는 인자를 알아보고자 하였다.
대상과 방법: 6개월 이상 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액을 사용한 쇼그렌증후군 건성안 환자 67명을 대상으로 조사를 시행하였다. 성별, 나이, 사용 안약의 수, 약물 사용 시 부작용, 스테로이드 점안액의 사용 유무, 외래진료 간격을 조사하였으며, 안구표면질환지수, 눈물막파괴시간, 쉬르머검사 수치, 각막형광염색점수를 평가하였다. 대상 환자를 순응도 50% 기준으로 나누어, 순응도가 좋은 군과 좋지 않은 군에 따른 관련 인자를 비교 분석하였다.

결과: 67명의 환자 중 순응도가 좋은 군은 36명(53.7%), 순응도가 좋지 않은 군은 31명(46.3%)이었다. 경과 관찰 6개월째, 순응도가 좋은 군에서 순응도가 좋지 않은 군에 비해 긴 눈물막파괴시간($p=0.03$) 및 낮은 각막형광염색점수($p=0.04$)를 보였다. 부작용 발생 비율은 39명(58.2%)이었으며, 가장 흔한 부작용의 종류는 찌르는 듯한 통증(71.8%)이었다. 다변량 로지스틱 회귀분석에서 건성안 증상이 심한 경우($p=0.03$), 스테로이드 점안액을 사용하지 않는 경우($p=0.02$), 외래진료 간격이 긴 경우($p=0.02$)가 순응도를 떨어뜨리는 인자로 나타났다.

결론: 쇼그렌증후군 건성안 환자의 0.1% 싸이클로스포린 A 점안액의 순응도를 떨어뜨리는 인자로 건성안 증상이 심한 경우, 외래진료 간격이 긴 경우, 스테로이드 점안액을 사용하지 않는 경우가 있으며 상기 인자들을 고려하는 것이 순응도를 높이는 데에 도움이 될 수 있겠다.

〈대한안과학회지 2021;62(7):895-903〉

박도희 / Do Hee Park

전남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Chonnam
National University Medical School