



## 안구건조증의 새로운 어프로치, 인테그린 억제제 지이드라

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

샤이어(Shire)의 지이드라(Xiidra<sup>®</sup>, 성분명: 리피테그라스트, lifitegrast) 5% ophthalmic solution (점안액)은 lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1 또는 CD11a/CD18 또는  $\alpha\text{L}\beta 2$ )의 길항제로서 2016년 7월 미 FDA에 안구건조증 치료제로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 지이드라는 성인 환자들에서 나타나는 안구건조증의 제 징후 및 증상들을 치료하기 위해 1일 2회 안구 부위에 사용하는 점안약이다.



Xiidra<sup>®</sup> lifitegrast ophthalmic solution 5%

눈물에는 하루 종일 일정하게 눈을 적시고 있는 눈물과 슬프거나 기쁠 때 일시적으로 나오는 눈물이 있다. 이 중 일정하게 나오는 눈물이 여러 원인에 의해 부족해지면 간단히 안구건조증(건성안, dry eye syndrome, keratoconjunctivitis sicca)이라 할 수 있다.

2007년 DEWS (International Dry Eye WorkShop)에 따르면 안구건조증은 눈물과 안구표면의 다인성 질환으로 안구의 다양한 불편감을 유발함은 물론 시력 장애, 더 나아가 안구표면에 손상을 유발하는 눈물층의 불안정성을 일으킨다고 하였다.

현재 안구건조증에 사용하는 점안약으로 계면활성제, 히알루론산(hyaluronic acid) 성분 등의 인공눈물, 스테로이드, cyclosporine 등의 항염증제 및 눈물분비 촉진제인 P2Y2 수용체 효능제 디쿠아포솔(diquafosol)이 있고, 경구약으로 항생제 등을 사용하기도 한다.

안구건조증과 관련이 있는 염증은 T 림프구들과 관련 cytokines의 작용에 의해 나타나는데, 지이드라는 integrin를 억제하여 T 림프구에 의해 매개되는 염증 반응을 하향 조절한다(down-regulate). 따라서, 지이드라가 국내에 소개되면 안구건조증 약제의 선택의 폭이 넓어질 것이며 기존 항염증제의 부작용 등 개선에 도움이 될 것으로 예상된다.

## 안구건조증(dry eye disease, DED)이란 무엇인가?

안구건조증은 눈물 생성이 부족하거나 눈물막이 정상보다 빠르게 소멸되어 눈물막이 불안정하게 되고 이에 따라 이물감이나 따가움 등 여러 가지 증상이 발생하는 증후군으로, 시력 장애 및 불편감을 초래하기도 한다. 특히, 안구표면에 손상을 일으키는 경우는 눈물의 삼투압 증가로 발생한 안구표면의 염증이 주요 병인으로 알려져 있다.

따라서 안구건조증의 치료 목표는 환자의 증상을 경감시키고 동반된 안구표면의 손상을 개선함으로써 환자의 삶의 질을 향상시키는 데 있다. 그러나 치료에 앞서 쇼그렌 증후군 등의 류마티스 질환 등 전신질환 동반 여부를 확인해야 하고, 항히스타민제, 베타차단제, 삼환계 항우울제, 에스트로겐 등의 약제 사용 여부를 확인해야 한다.

## 눈물막(눈물층, tear film)은 어떻게 구성되어 있는가?

눈물막은 안구 표면(각막과 결막)을 덮고 있으며 점액층(mucin layer), 수성층(aqueous layer), 지방층(lipid layer)의 세 개 층으로 구성되어 있다. 가장 아래층인 점액층은 각결막 상피 표면을 덮고 있으며, 그 위에 수성층이 존재하고, 지방층이 수성층을 덮음으로써 눈물의 증발을 막는 역할을 한다.

그중 glycoprotein 성분인 점액(mucin)은 크게 막 점액(membrane-bound mucin)과 분비 점액(secretory mucin)으로 나누고, 분비 점액은 다시 겔-형성 점액(gel-forming mucin)과 소량 수용성 점액(small soluble mucin)으로 나눈다. 이러한 점액은 눈물막의 안정성에 중요한 역할을 한다.

점액층은 눈 쪽에 있는 층으로 눈물이 퍼지지 않게 잘 모아 주면서 각막의 습윤 및 눈물막을 고정시켜 눈물층을 일정하게 유지시킨다. 중간에 있는 수성층은 98%가 수분이고 적당한 수준의 산도와 염기도를 유지하며

눈물의 대부분을 차지한다. 가장 눈물 바깥에 있는 지방층은 지방 성분인 왁스, 콜레스테롤 에스테르 등으로 구성되어 수성층의 증발을 방지하고, 표면이 부드럽게 광학면을 유지하면서 눈물층의 파괴를 예방한다. 이 세 가지 눈물층 중에서 어느 하나라도 제 기능을 못하면 눈이 마르게 된다.

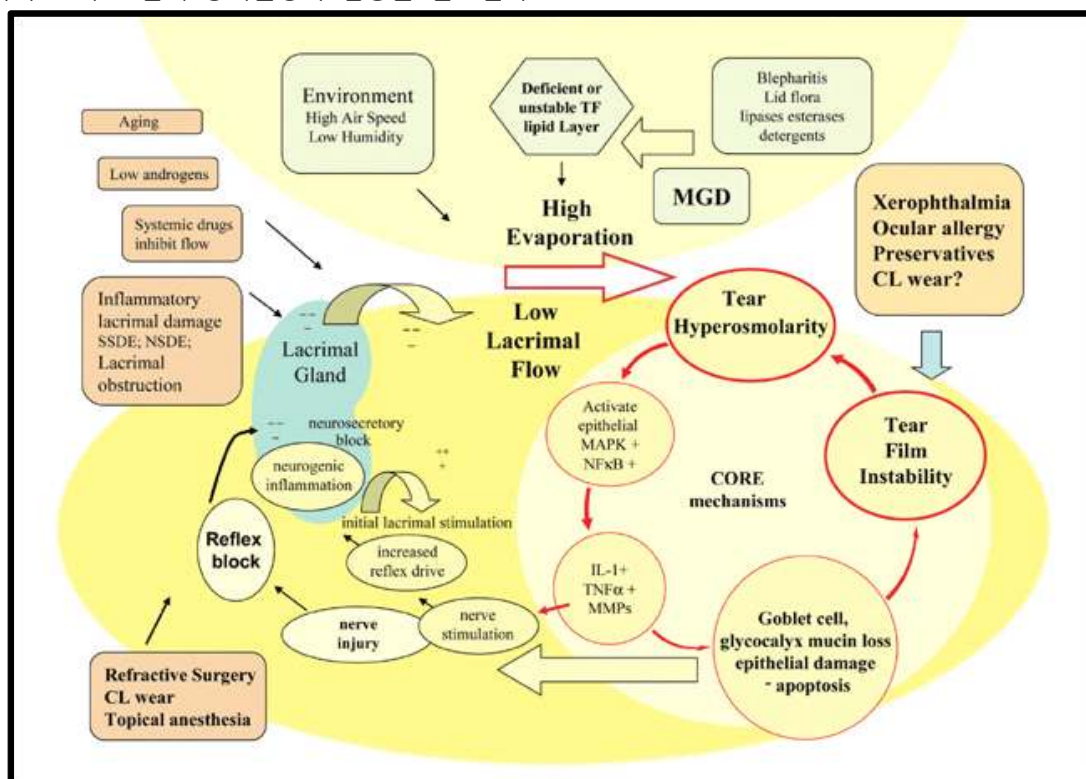
## 안구건조증의 발생기전은 무엇인가?

안구건조증은 크게 두 가지 기전으로 발생한다.

첫 번째, 눈물의 삼투압 증가(tear hyperosmolarity)에 따른 염증반응으로 인해 안구표면 상피의 손상과 눈물막의 기능장애를 일으킨다. 즉, 눈물샘에서 수성 성분의 눈물 분비가 감소되어 발생하는데, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome, Sicca syndrome)과 연관된 경우와 전신 약제와 연관된 경우로 구분할 수 있다.

두 번째, 눈물막의 불안정성(tear film instability)으로 인해 지방층의 장애로 눈물의 증발(evaporation)이 증가되어 발생하는데 마이봄샘(Meibomian gland) 기능부전 등과 관련이 있다. 안구건조증의 위험인자로는 고령, 여성, 눈 수술의 과거력, 갑상선질환 등이 있으며, 비타민 A나 오메가 3 지방산 부족 등의 영양소 결핍과의 연관성도 보고되고 있다.

아울러, 순간적으로 눈물막의 불안정성과 증발에 의한 눈물막 파괴(break-up)는 국소부위에 눈물의 삼투압을 증가시키고 이로 인해 상피손상과 염증을 일으킨다.



Mechanisms of Dry Eye (출처: [www.ophtalmologymanagement.com](http://www.ophtalmologymanagement.com))

## 안구건조증은 어떤 타입이 있는가?

안구건조증은 크게 aqueous-deficient (수분 부족)형과 evaporative (수분 증발)형으로 나눌 수 있다. 가장 흔한 aqueous-deficient형은 DEWS I, II, III 또는 IV의 단계로 안구표면 상피 손상(염증) 정도에 따라 분류하고, evaporative형은 눈물 분비보다는 눈물막의 불안정성에 따른 눈물막 파괴시간(break-up time, BUT)에 따라 중증도를 분류한다.

## 안구건조증은 어떻게 진단하고 평가하는가?

안구건조증을 진단하는 데 있어 가장 흔히 사용되는 방법은 Schirmer's test (쉬르머 검사), 눈물막 파괴시간 (tear break up time, BUT) 검사 등이 대표적이며 non-invasive break-up time (NIBUT), topographical analysis 등도 있다.

쉬르머 검사는 눈물의 분비량을 측정하는 방법으로 아래 눈꺼풀 결막낭 안쪽에 검사용지를 삽입하여 검사한다. BUT 검사는 눈물막의 안정성을 평가하는 방법으로 검사 전 형광 염색액을 안구에 점안하여 세극등 현미경의 청색광 필터를 선택한 후 환자의 눈을 깜빡이게 하여 처음으로 눈물막이 갈라지는 시간을 초 단위로 측정한다.

따라서, aqueous-deficient형은 쉬르머와 BUT 수치가 모두 감소하고 염색 점수(staining score)가 높은 반면 evaporative형, 특히 Short BUT형에서는 BUT 수치는 감소하지만 쉬르머와 염색점수는 상대적으로 정상이다.

## DEWS (International Dry Eye WorkShop) Level이란 무엇인가?

안구건조증의 중증도(dry eye severity level)는 Level 1, 2, 3 또는 4로 분류한다. Level 1은 경도 및 중등도 증상, Level 2는 경도의 각막 염색이 되는 경우, Level 3는 심한 증상으로 각막 중앙부까지 염색되는 경우, Level 4는 심한 각막 염색이 되고 미란이 있는 경우이다.

| Table 1. Dry eye severity grading scheme <sup>2</sup>                                               |                                                         |                                                   |                                                      |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Dry Eye Severity Level                                                                              | 1                                                       | 2                                                 | 3                                                    | 4*                                                               |
| Discomfort, severity & frequency                                                                    | Mild and/or episodic; occurs under environmental stress | Moderate episodic or chronic, stress or no stress | Severe frequent or constant without stress           | Severe and/or disabling and constant                             |
| Visual symptoms                                                                                     | None or episodic mild fatigue                           | Annoying and/or activity-limiting episodic        | Annoying, chronic and/or constant, limiting activity | Constant and/or possibly disabling                               |
| Conjunctival injection                                                                              | None to mild                                            | None to mild                                      | +/-                                                  | +/++                                                             |
| Conjunctival staining                                                                               | None to mild                                            | Variable                                          | Moderate to marked                                   | Marked                                                           |
| Corneal staining (severity/location)                                                                | None to mild                                            | Variable                                          | Marked central                                       | Severe punctate erosions                                         |
| Corneal/tear signs                                                                                  | None to mild                                            | Mild debris, ▽ meniscus                           | Filamentary keratitis, mucus clumping, △ tear debris | Filamentary keratitis, mucus clumping, △ tear debris, ulceration |
| Lid/meibomian                                                                                       | MGD variably present                                    | MGD variably present                              | Frequent                                             | Trichiasis, keratinization, symblepharon                         |
| TFBUT (sec)                                                                                         | Variable                                                | ≤ 10                                              | ≤ 5                                                  | Immediate                                                        |
| Schirmer score (mm/5 min)                                                                           | Variable                                                | ≤ 10                                              | ≤ 5                                                  | ≤ 2                                                              |
| * Must have signs and symptoms. TFBUT: fluorescein tear break-up time. MGD: meibomian gland disease |                                                         |                                                   |                                                      |                                                                  |

Dry Eye Severity Grading Scheme (출처: [www.ophtalmologymanagement.com](http://www.ophtalmologymanagement.com))

## 안구건조증의 약물요법은 무엇인가?

DEWS와 한국형 건성안 가이드라인에서 공통적으로 제시하고 있는 치료방법으로는 단계에 따라 인공눈물, 항염증제, 눈물분비 촉진제 등을 사용한다는 점이다. 현재 국내에는 점안약으로 hyaluronic acid, povidone 등의 인공눈물, 스테로이드와 cyclosporine 항염제 및 눈물분비 촉진제인 diquafosol 등이 있다.

### ● 경증 안구건조증

경증 안구건조증에 해당하는 DEWS 가이드라인 Level I의 경우, 환경조절 및 인공눈물의 사용이 추천된다. 그러나 안구건조증의 증상이 심한 환자에서는 인공눈물 보충뿐만 아니라 눈물분비 촉진제를 점안하면 더 나은 효과를 기대할 수 있다.

따라서, Level I에 해당하거나 불안정한 눈물막 소견(short BUT형)을 보이는 경우에는 인공눈물과 눈물분비 촉진제 병합요법이 효과적이라 할 수 있다.

### ● 중등증 및 중증 안구건조증

중등증 및 중증 안구건조증에 해당하는 Level II와 III의 경우, 인공눈물, 눈물분비 촉진제, 염증을 억제하는 항염증제 등을 사용할 수 있다. 한국형 건성안 치료 가이드라인에서는 인공눈물과 스테로이드, cyclosporine 등

의 약제를 기본적으로 권고하고 있다.

따라서, Level II 이상에서는 인공눈물 이외에 서로 다른 기전을 가진 항염증제와 눈물분비 촉진제를 같이 사용하는 것이 증상과 여러 눈물막 및 안구표면 인자들을 개선시키는데 효과적이라 할 수 있다.

## 안구건조증에 어떤 점안약을 사용하는가?

안구건조증에는 국소적으로 사용하는 점안약과 전신적으로 사용하는 약제가 있다. 그중 점안약은 점안액, 점안겔, 점안연고가 있으며, 점안액과 점안겔로는 인공눈물(눈물층을 보강하는 약제), 눈물샘을 자극하는 약제, 그리고 눈물샘의 염증을 줄여주는 약제 등으로 크게 구분할 수 있고 점안연고는 지방(lipid) 성분을 함유하고 있는 약제이다.

### 안구표면 윤활제(인공눈물)

안구표면 윤활제는 가장 흔하게 사용되는 약제로 인공눈물(인공누액)이라고 불린다. 국내에서 가장 많이 사용하는 인공눈물은 hyaluronic acid 제제와 methylcellulose base 제제 등이 있다. 인공눈물은 안구표면의 눈물을 보충해 줄 뿐만 아니라, 저삼투 성분으로 구성되어 있어 안구건조증에서 동반되는 고삼투 성분의 눈물층 삼투 농도를 낮추어 주고, 이로 인하여 안구표면 염증을 감소시키는 효과를 가져다 줄 수 있다.

#### ● Methylcellulose base, povidone, polyvinyl alcohol (PVA) 등 계면활성제

계면활성제를 주성분으로 하는 인공눈물들은 자연눈물처럼 습기를 제공하고 오랫동안 촉촉함을 지속시켜주기 때문에 습윤제 또는 윤활제(안구코팅제)라고도 불린다. 이들 약제는 주성분 외에도 보존제와 생리적 등장액 역할을 하고 pH를 유지하기 위해 무기 전해질 등을 함유하고 있다.

Methylcellulose base로 carboxymethylcellulose (CMC)와 hydroxymethylcellulose (HMC)가 있고, povidone (polyvinylpyrrolidone, PVP), polyvinyl alcohol (PVA), propylene glycol (PG), polyethylene glycol (PEG), polysorbate 80 등이 사용되고 있다.

#### ● Retinol, Retinal, Retinoic acid 등 비타민 A

비타민 A를 주성분으로 하는 인공눈물들은 각막 상피세포와 저장된 결막 술잔세포의 증식과 분화를 조절하는 것으로 알려져 있다.

#### ● Hyaluronic acid

Sodium hyaluronate는 세포외 기질에 존재하는 glycosaminoglycan으로, 이를 주성분으로 하는 약제들은 건강한 닭의 벼슬을 효소로 가수분해하여 만든 D-glucuronic acid와 N-acetyl glucosamine이 반복적으로

결합되어 구성된 다당체 생체 성분으로 점도가 높아 점탄성이 있으며, 이로 인해 안구표면에서 오래 지속된다. 또한 자기 무게의 100배 이상에 해당하는 물을 흡수할 수 있으며, 세포의 성숙, 대사, 증식, 이동 등에 관여하여 각막 치유작용이 있는 것으로 알려져 있다.

이 약제(sodium hyaluronate 0.1%, 0.18% 및 0.3% 점안액)는 각막 상피세포를 보호하기 위하여 안구건조증 환자에 많이 사용되며, 2007년 DEWS에서 안구건조증 분류 1단계(Level 1)부터 사용을 권장하고 있다. 그러나 multi-dose는 약제의 수명 연장 및 세균오염을 방지하기 위해 benzalkonium chloride, chlorobutanol, parahydroxybenzoate 등이 포함되어 제조되고 있다. 때문에 여러 연구에서 이러한 약제의 보존제가 각막 상피세포에 독성을 일으키고 상피세포의 재생을 지연한다는 보고가 있으므로, 현재 각막 상피층의 손상이 동반되는 경우에는 보존제를 첨가하지 않은 무보존제 인공눈물을 사용하여야 한다.

#### ● Lanolin, mineral oil, paraffin, petrolatum, wax 등 지방분

지방분을 주성분으로 하는 인공눈물은 점안연고(일명 눈물연고)로서 점탄성이 높아 안구표면에서 오래 지속되는 장점이 있으나, 시야가 흐려지고 끈적거리 불편하기 때문에 주로 밤에 취침 전에 사용하도록 권장된다.

### 눈물분비 촉진제

#### ● Diquafosol tetrasodium

Diquafosol은 uridine nucleotide analog로서 P2Y2 수용체 길항제인데, 물에 매우 잘 녹아 점안감이 좋다. 이 약제는 결막 상피세포에 있는 P2Y2 수용체에 결합하면서 물 분자를 분비하게 하고 결막 배상세포(술잔세포, goblet cell)에서는 점액 분비를 유도한다. 그 외 눈물샘(lacrimal gland)에서도 눈물 분비를 증가시키는 역할을 한다. P2Y 수용체는 G-protein과 작용하여 조금 더 선택적으로 눈물과 점액의 분비를 증가시킨다. P2Y 수용체는 결막, 결막 배상세포, 눈물샘, 각막상피, 각막내피, 수정체 상피세포, 망막 미세아교세포에 존재한다.

따라서 이 약제는 눈물샘을 자극하는 약제로서 결막 배상세포의 수용체에 작용하여 수분 및 점액 분비를 촉진시켜 안구표면의 환경인 점액층, 수분층, 지방층 중 점액 안구표면 피복을 정상 상태에 가깝게 하므로 각결막 상피의 장애를 가지고 있는 중증의 환자에서 효과적이라 할 수 있다.

### 항염증제

눈물막 불균형은 눈물의 삼투압 상승으로 인하여 안구표면의 염증반응이 유발되고 다시 이러한 염증반응이 눈물 분비 이상과 눈물막의 불균형을 야기하는 악순환을 가져오기 때문에 항염증 치료는 안구건조증 치료의 매우 중요한 부분을 차지하고 있다.

### ● 스테로이드제

국내에는 fluorometholone (플루오로메톨론) 0.02% 혹은 0.1% 제제를 흔히 사용하지만 경우에 따라 약효가 강한 loteprednol (로테프레드놀) 및 prednisolone 제제를 사용하기도 한다. 스테로이드 제제 사용 시 안압 상승, 백내장 촉발, 그리고 안구표면의 기회 감염 등의 부작용 발생을 유의해야 한다.

Fluorometholone 점안액은 외안부 및 전안부의 염증성 질환(안검염, 결막염, 각막염, 공막염, 상공막염, 홍채염, 홍채모양체염, 포도막염, 수술 후 염증 등)에 사용한다. Loteprednol 0.5% 점안현탁액(제품명: 로테맥스, Lotemax<sup>®</sup>)은 계절성 알러지성 결막염, 거대 유두 결막염의 스테로이드 반응성 염증 치료 및 안과 수술 후 염증의 치료에 사용한다.

### ● Cyclosporine 0.05% 점안액(제품명: 레스타시스, Restasis<sup>®</sup>)

안구건조증은 자가면역질환이나 전신적인 항암제 사용 등 여러 가지 전신질환에서 동반되는데, 조직학적으로 눈물분비 기관의 염증소견을 보이며 이는 주로 T 림프구에 의해 매개된다. 염증반응에서 활성화된 T 림프구는 더 많은 T 림프구를 유도하고, IL-1, TNF- $\alpha$  같은 각종 cytokine과 신경전달물질을 분비하여 안구표면 조직과 눈물샘을 직접적으로 손상시킴으로써 눈물의 생성을 방해한다.

원래 cyclosporine은 면역반응 및 염증반응에서 주로 T 림프구를 억제시킴으로써 건선, 신증후군, 류마티스성 관절염, 재생불량성빈혈 등에 사용하는 전신적인 면역억제제이다. Cyclosporine 0.05% 점안액은 안구건조증을 유발하는 안구표면 결막 배상세포나 눈물 분비기관 조직의 염증반응을 억제하여 눈물생성을 촉진시킨다.

Cyclosporine 0.05% 점안액은 최초의 눈물분비 촉진제로 안구건조증이 단순히 눈물의 부족에 의한 것만이 아니라 안구표면의 염증에 기인한다는 것이 밝혀져, 안구표면의 염증을 조절하는 약물로 개발되었다. 따라서 안구표면 및 눈물분비 기관의 만성적인 염증반응에 의해 유발된 안구건조증을 대상으로 사용할 수 있다.

특히 각결막 상피의 면역 활성 마커, 세포자멸사(apoptosis) 마커, 및 염증성 cytokine 등을 감소시키는 등 안구표면의 염증반응을 감소시켜 안구건조증의 증상 개선은 물론 눈물막 파괴시간 및 눈물 분비량을 증가시키고 결막 배상세포수도 증가시킨다. 또한 스테로이드 제제의 부작용을 줄일 수 있는 장점을 가지고 있다.

이 약제는 활동성인 염증이 있는 경우에는 금기이며 헤르페스성 각막염의 환자에서는 연구되지 않았다. 또한 임신부에는 사용하지 않는 것이 좋다. 가장 흔한 부작용은 약 17%에서 나타나는 작열감(ocular burning)이고 6개월 정도 투여하면 눈물 양이 현저하게 증가될 수 있다.

## 지이드라는 언제 어떻게 승인되었는가?

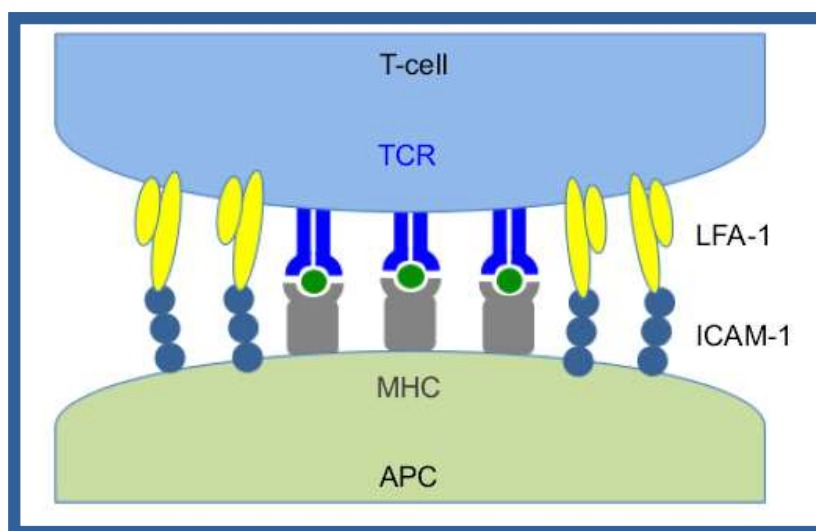
샤이어(Shire)의 '지이드라(Xiidra®)' 성분명: 리피테그라스트, lifitegrast) 5% 점안액은 lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1 또는 CD11a/CD18 또는  $\alpha\text{L}\beta 2$ )의 소분자 길항제(small molecule antagonist)로서 '성인 환자에서 나타나는 안구건조증의 제 징후 및 증상 치료'에 2016년 7월 미 FDA에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

지이드라는 1일 2회(total dose of 5 mg/eye/day, 50  $\mu\text{L}$  drop volume) 안구 부위에 사용하는 점안액이며, 약을 사용할 때에는 콘택트렌즈를 제거하고 약을 넣은 후 15분 후에 다시 삽입해야 한다.

## 지이드라는 어떤 약리 기전을 가지고 있는가?

LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1)은 T 림프구 표면에 존재하며 항원제시세포 (antigen-presenting cell, APC)에서 발현되어 있는 세포 간 접합분자-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)와 결합되어 있다. ICAM-1은 안구건조증 환자들의 각막 및 결막조직에서 과다 발현 (over-expressed)되어 T 림프구 세포들과 관련된 cytokines를 통해 염증반응을 일으키게 된다. 즉, LFA-1과 동족 리간드(cognate ligand) ICAM-1이 서로 상호작용하면 면역 시냅스들의 형성을 촉진시켜 T 림프구 활성화와 표적 조직들의 전위(轉位)를 유도해 만성적인 염증이 발생하게 된다.

지이드라는 integrin 길항제로서 integrin (LFA-1)과 결합하면서 LFA-1과 ICAM-1과의 상호작용 (LFA-1/ICAM-1 interaction)을 억제하여, T 림프구에 의해 매개되는 염증성 세포 활성화와 이동의 주요한 역할을 하는 면역학적 시냅스의 형성을 차단하여 눈물 분비를 촉진한다.



LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) and ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)

## 지이드라의 임상시험은 어떻게 진행되었는가?

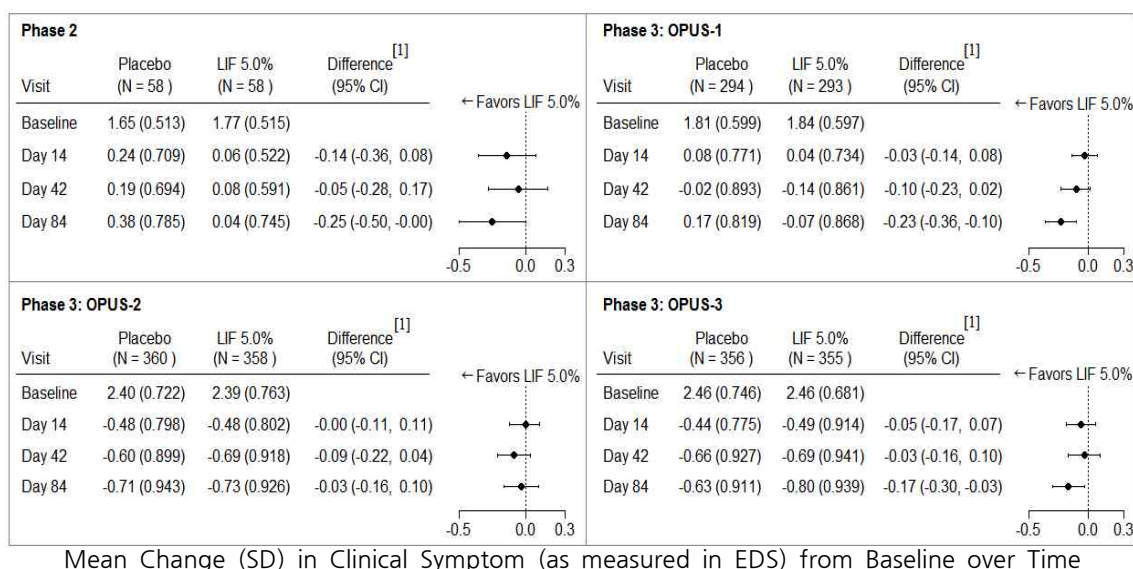
지이드라의 임상시험은 phase 2 study와 3개의 phase 3 study (OPUS-1, OPUS-2, OPUS-3)가 있으며 안구건조증의 치료에 있어 sign (객관적인 증상)과 symptom (주관적인 증상, 징후)으로 구분하여 진행하였다.

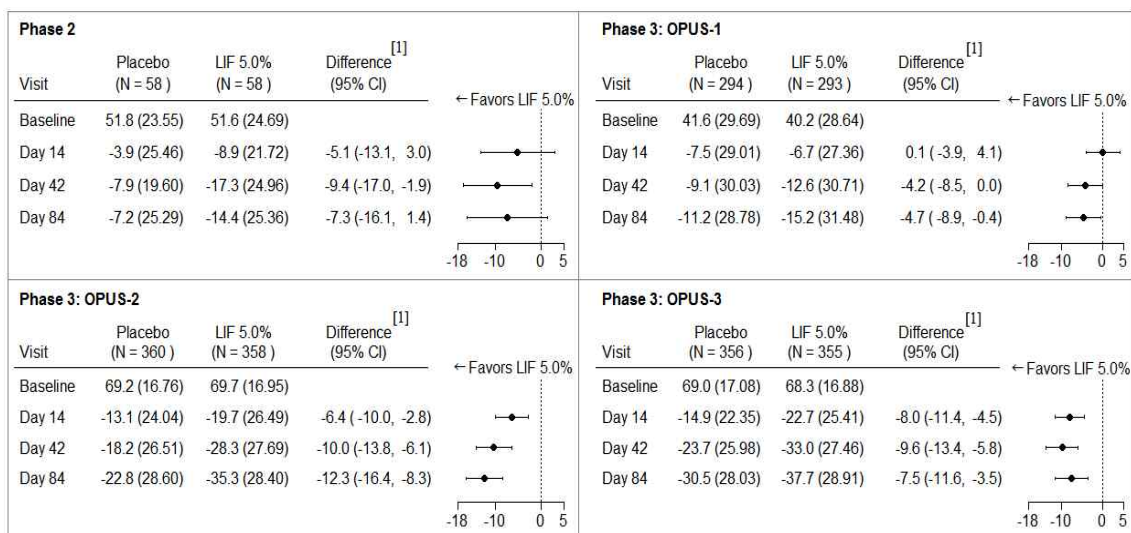
Symptom은 시각 유사 척도(visual analog scale, VAS)에 환자가 직접 기재하는 방법인 Eye Dryness Score (EDS)로 안구건조증의 평균 변화를 측정하였으며, sign은 하각막 혼탁지수(inferior corneal staining score, ICSS)에 의해 안구건조증의 평균 변화를 측정하였다.

총 1,181명의 환자들을 대상으로 12주 동안 진행되었던 4건의 대조 임상시험을 통해 효능 및 안전성을 평가하는 절차를 거쳤다. 이들 시험에서 지이드라가 안구건조증의 symptoms 및 signs에 미친 영향을 착수 시점과 2주, 6주 및 12주째 시점에 평가하였다.

연구 결과, 지이드라 점안군은 6주 및 12주째 시점에서 안구건조증 지수(EDS)가 가장 크게 감소되었다. 아울러 4건의 시험사례들 가운데 2건의 시험에서는 지이드라 점안군에서 2주가 경과했을 때에도 안구건조증 지수가 괄목할 만한 개선을 보였다.

아울러 4건 가운데 3건의 시험에서 12주가 경과했을 때 하각막 혼탁지수(ICSS)가 가장 크게 감소한 것으로 분석되었다. 피험자들의 5~25%에서 가장 높은 빈도로 수반된 부작용을 보면 점안부위 자극, 미각장애 및 시력저하 등이었다.





## 결론

안구건조증은 눈물 생성이 부족하거나 눈물막이 정상보다 불안정하여 빠르게 파괴되고 이에 따라 이물감이나 따가움 등 여러 가지 증상이 발생하는 증후군이다. 이러한 개념에 따라 약물치료로는 인공눈물 점안약을 보충 해주거나, 눈물길을 일시적 혹은 영구적으로 막아 주는 등의 보존적인 방법으로 일정량 이상의 눈물을 유지시켜주는 데 중점을 두었다.

그러나 최근 안구건조증은 눈물막의 불안정이라는 전통적인 개념에서 염증성 질환으로 변화되고 있고, 심한 안구건조증에 항염증제가 효과적이라는 사실이 보고되고 있다. 아울러 안구표면에서 T 림프구가 증가되어 있고, cytokine을 비롯한 여러 가지 염증 매개물질이 높은 농도로 검출되는 등 염증변화 소견이 확인되면서, 안구표면의 염증 억제가 안구건조증 치료의 주요 관심사가 되었다.

현재, cyclosporine 0.05% 점안액(제품명: 레스타시스, Restasis®)은 항염증제 중 하나이며 현재 제네릭 제품과 개량신약들도 출시되고 있다. Cyclosporine 점안액은 결막 조직내 T 림프구의 수를 감소시키고, cytokine 생성을 억제함으로써 안구표면과 눈물샘의 염증반응을 조절하고, 결막 배상세포의 수를 증가시켜 눈물의 생성을 촉진하는 기전을 가지고 있다.

지이드라 5% 점안액은 LFA-1 길항제로서, 최근 안구건조증의 제 징후 및 증상들을 대상으로 한 임상연구 결과를 바탕으로 신약으로 승인되었다. 안구건조증 환자들은 각막 및 결막조직에서 LFA-1과 동족 리간드인 ICAM-1이 과다 발현되며, T 림프구들과 관련된 cytokines에 의해 염증반응을 일으키게 되는데, 지이드라는 LFA-1을 차단하여 ICAM-1의 기능을 차단함으로써 염증반응이 줄어들게 하는 기전을 가지고 있다.

따라서, 지이드라가 국내에 승인되면 cyclosporine 점안액과의 임상적 유용성 및 안전성에 대한 비교가 필요할 것이며, 병용요법으로서 인공눈물 또는 눈물분비 촉진제 등과의 추가적인 임상연구가 필요할 것으로 예상된다.

## 참고자료

미 FDA 허가사항

J Korean Med Assoc 2016 September; 59(9):713-718

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(12):1945-1952

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(10):1583-1588

각종 인터넷 자료