

Petrolatum을 기질로 한 cyclosporine 국소 점안에 의한 개의 건성 각결막염 치료

이충호 · 정성목 · 김완희 · 박성민 · 남치주 · 권오경¹

서울대학교 수의과대학

Topical Administration of Petrolatum Based Cyclosporine for Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs

Chung-ho Lee, Seong Mok Jeong, Wan-Hee Kim, Sung-Min Park, Tchi-Chou Nam and Oh-kyeong Kweon

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

Abstract : Twenty-nine dogs with chronic keratoconjunctivitis sicca (KCS) were treated by topical administration of a petrolatum based 2% cyclosporine ointment twice daily. Causes and durations of KCS varied. Tear production increased in 25 of 32 eyes and clinical improvement in corneal health was noticed in 35 of 47 eyes. No serious adverse reactions were observed and only mild irritation was noticed by the owners immediately after the application of the ointment in some cases.

Key words : dog, keratoconjunctivitis sicca, cyclosporine

서 론

건성 각결막염 또는 안구 건조증은 눈물 부족으로 인한 각막과 결막의 진행성 염증으로, 개에서 발생하는 결막염의 가장 흔한 원인이다^{11,13,14}. 개에서 발생하는 건성 각결막염의 원인은 여러 가지라고 추정되고 있지만 대부분 특발성 질환이나 면역 매개성 질환으로 간주된다^{5,7,8,12,14}. 건성 각결막염에 이환된 개에서 보이는 임상증상으로는 결막염, 안구동통, 염색성 각막염, 만성 점액성 또는 점액화농성 삼출물, 각막궤양, 시력상실 등이 있으며, 진단은 임상증상과 schirmer tear test(STT)로 한다^{6,9,13,14}.

일반적으로, 건성 각결막염의 치료를 위해서는 인공눈물, 국소항생제, 항염제(코티손제제), 점액용해제 등을 국소 점안하거나, pilocarpine을 구강 또는 국소 점안해 눈물 분비를 자극시켜 치료하는 방법이 제안되고 있다^{6,9,11,15}. 그리고 이러한 내과적인 치료에 반응하지 않을 경우 마지막 방법으로서 이하선관을 누선으로 이식하는 수술적 방법도 제시되고 있다^{9,11}. 그러나 이러한 치료법들은 건성 각결막염의 근본적인 치료 방법이 아니므로, 눈물의 생산을 정상적으로 유발하는 치료법으로 면역억제제인 cyclosporine의 국소점안에 대한 보고가 최근 증가하고 있다^{6,8,9,12,19}.

Cyclosporine은 11개의 아미노산으로 구성된 cyclic polypeptide로, 강력한 면역억제제이다^{14,19}. 주로 장기나 조직 이식, 면역관련 질환의 치료를 위해 사용되며, 세포내 수용체에 결합하여 비세포독성 T세포를 억제하여 면역억제 기능을 수행한다고 알려져 있으나, 아직 정확한 작용기전은 알려진

바 없다¹²⁻¹⁴. 주로 구강투여 및 정맥주사로 사용되나, 개에서 건성 각결막염의 치료를 위해 안약제로 생산되고 있다^{6,14,19}. Kaswan⁶은 2% cyclosporine을 건성 각결막염 환축에 적용시 약 80%에서 임상증상의 호전이 있었다고 하였고, Morgan과 Abrams¹¹는 건성 각결막염에 이환된 100안중 75안에서 눈물 생산의 향상이 있었다고 하였다.

이에 본 연구에서는 1999~2000년도에 서울대학교 수의과대학 부속동물병원에 만성 건성 각결막염으로 내원한 개 29마리 47안에 대해 2% cyclosporine 국소 점안 치료후 눈물 생산량의 변화, 임상증상의 완화여부, 부작용 등을 조사, 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1999~2000년도 본 대학 부속동물병원에 건성 각결막염으로 내원한 개 29마리 47안에 대해 2% cyclosporine을 국소 점안 처치하였다. 건성 각결막염의 진단은 임상증상과 STT를 실시하여 10 mm/min 이하인 경우를 토대로 내려졌다. 가능한 한 모든 개에서 일반 신체검사와 안압검사, STT, 직·간접 검안경, fluorescein 염색 등의 일반적인 안검사가 행해졌다. 안검사시, 결막염, 염색성 각막염, 만성 점액성 또는 점액화농성 삼출물, 각막궤양, 각막의 신생혈관화, 시력상실 등, 건성 각결막염시 나타나는 증상들을 자세히 기록하였다.

건성 각결막염의 치료를 위해 사용된 cyclosporine(사이폴엔®, 중근당)은 white petrolatum(풍림백색바셀린®, 풍림무약주식회사)을 안연고용 기초재료로 사용하여 2%의 농도로 섞어 만들었다. 만들어진 cyclosporine은 구강 투약용 주사기(Monoject®, Sherwood Medical)에 2 ml씩 담아 하루 두 번의 용량으로 적용하였으며, 1회 적용시 사용량은 약 0.05 ml

¹Corresponding author.
E-mail : ohkweon@snu.ac.kr

정도로 하여, 보호자로 하여금 하안검 내에 적용하도록 하였다.

그 외 사용 약제로는 0.2% pilocarpine(염산 필로카르핀 점안액®, 삼일제약), antibiotics, 인공눈물, 히알우론산 나트륨(라큐아®, 삼일제약)을 증상에 따라 선택적으로 bid 또는 tid 로 국소 점안하였다.

모든 환측은 cyclosporine 점안 처치후 가능한 한 일주일 간격으로 눈물량의 변화, 안상태의 변화 등을 검사하였고, 상태호전시 2주 간격으로 하였다. 그 외 일반적인 안검사를 내원시마다 실시하였으며, 눈물생산량의 평가는 마취를 하지 않은 상태에서 60초동안 눈물의 생산량을 측정함으로써 확인하였다. 보호자에게는 본원에서 처방한 약물 이외의 처치는 피하도록 교육하였으며, 가능한 한 점안 시간을 지키도록 하였다. 각막의 병태생리학적인 변화는 직·간접 검안경 및 fluorescein 염색 등의 검사를 통해 평가되었다. Cyclosporine 점안 처치를 받는 동안 모든 환측은 elizabethan neck collar 를 적용하여 자발적인 안자극 등을 하지 못하도록 하였다.

결 과

건성 각결막염에 이환된 개의 평균 나이는 4.7 ± 3.6 세(2개월령-9년령)였고, 수컷이 15마리, 암컷이 14마리였다. 품종별로는 요크셔테리어가 8마리로 가장 많았고, 그 다음으로 시쥬(5), 말티즈(4), 퍼그(3), 페키니즈(2), 잡종(2), 아메리칸 코커스페니엘(2), 미니핀(1), 진도(1), 푸들(1) 순이었다. 총 29마리중 11마리에서 일측성 건성 각결막염(우안: 7, 좌안: 4)을 보였고, 18마리에서 양측성 건성 각결막염을 보였다. 내원 환측의 주된 임상증상으로는 점액화농성 안분비물, 결막염, 동통, 각막궤양, 각막색소침착 등이 있었다.

본 병원에 내원하기 전, 발증 기간은 평균 20.96 ± 29.29 주(4일-3년)였고, 이는 보호자와의 문진중에 조사되었다. 주요 발병 원인으로는 특발성이 대부분이었고, 외상(4), 제3안검선 절제(4), 사람 감기약(설파제) 섭취(3), 염색약 섭취 등의 약물중독(3) 등의 순이었다.

눈물생산량의 변화

Cyclosporine 투여전 STT의 값은 0에서 9 mm/min 사이였고, 평균값은 3.24 ± 3.09 mm/min이었다. Cyclosporine 투여후 평균 STT 변화량은 7.25 ± 5.33 mm/min(0-15 mm/min)이었고, STT 변화량이 ≥ 4 mm/min 인 경우를 눈물 생산량이 향상된 것으로 간주하였다. 총 47안중 32안에서 STT 변화량의 측정이 가능했고, 이중 25안(78%)에서 눈물생산량의 향상을 보였다(Table 1). STT 및 안상태의 향상을 보일 때까지 걸린 시간은 1주에서 24주까지 다양했으나 평균값은 8.53 ± 9.26 주였고, 눈물생산량이 향상된 25안중 16안(64%)에서는 2개월내에 향상을 보였다.

치료결과

총 47안중 35안(75%)에서 임상적으로 안상태가 양호하게

Table 1. Changes in STT value in response to topical administration of cyclosporine

Eye affected	No. of dogs	No. of eyes		Positive response(%)
		< 4 mm/min	≥ 4 mm/min	
Left	2	0	2	100
Right	6	4	2	33
Both	12	3	21	88
Total	20	7	25	78

되었고, 주로 보였던 점액 화농성 안분비물, 결막염, 각막궤양, 각막색소침착 등이 사라지거나 완화되는 양상을 보였다. 이 가운데 눈물생산량이 향상된 25안은 모두 눈물변화량이 증가함에 따라 임상증상이 완화되었고, 눈물생산량의 변화가 없던 3안의 경우도 임상적으로는 안상태가 호전되었다.

부작용

Cyclosporine 국소점안 후, 일시적인 안자극을 보여 발로 처치안을 긁으려 한 것을 제외한 다른 부작용은 보이지 않았다. 0.2% pilocarpine을 병용투여한 8예중 5예에서 약물 투여후 심한 안자극을 호소해 투여중지 시켰다.

고 찰

Cyclosporine은 1970년대 초 fungus인 *Tolypocladium inflatum*의 산물로서 처음 분리동정된 이래, 항진균효과와 항염효과로 인해, 이식 면역학 분야 및 임파구의 활동 기전과 관련된 분야에서 활발히 연구되어 왔다¹⁹. Cyclosporine은 주로 장기 이식과 자가면역질환에 사용되는 비 세포독성 면역억제제로, IL-2를 생산하거나 IL-2에 반응하는 specific T cell의 능력을 변화시킨다. 안과학분야에서 국소적용되는 cyclosporine은 각막 이식시 거부반응의 예방, 면역매개성 포도막염의 치료, herpes simplex 각막염의 억제 등의 분야를 포함하는 의학 및 실험동물 실험에서 연구되고 있다¹¹. Cyclosporine의 국소적용시, 약물은 쉽게 누선을 통과하여, 눈물 생산의 증가, 안내 병변부의 상태호전 등의 치료효과를 보이는 것으로 알려져 있으나 정확한 작용기전은 알려진 바 없다^{6,11}. 다만 눈물 생산과 관련된 cyclosporine의 작용기전에 대한 현재의 가설로는 (1) 누선에서 lymphocyte cytokine 생산의 조절, (2) 결막과 누선 등에서 자가면역과 관련된 기능을 하는 림프구의 기능억제, (3) lacrimal acinar 상피에서 분리동정되는 prolactin receptors와 관련된 cyclosporine의 직접적인 신경호르몬성 효과 등이 있다⁶.

수의 임상에서는 1987년 처음으로 개의 안염증성 질환과 건성 각결막염의 치료를 위해 2% cyclosporine을 국소적용하기 시작하였다. Kaswan 등⁸은 개에서 2% cyclosporine을 하루 두 번 안내 국소 적용할 경우, 초기 STT 값이 ≥ 3 mm인 예의 100%에서 ≥ 5 mm의 증가상을 보였고, 초기 STT값이 ≤ 2 mm인 예에서는 약 59%만이 눈물생산량의 증

가를 나타내었다고 하였으며, 이러한 결과는 다른 종에서도 반복되었다⁹. Olivero 등¹²은 다른 연구에서 1% cyclosporine을 한달 치료후 STT 값이 ≥ 5 mm으로 증가한 경우가 86.4%라고 하였다. 본 조사에서는 STT의 변화량이 측정가능한 처치안의 78%에서 눈물생산량의 향상이 확인되었고, 75%에서 임상증상의 향상이 확인되었다. Sansom 등¹⁴은 초기 STT 값이 0-1 mm/min인 만성 건성 각결막염환측에서는 cyclosporine의 적용후에도 눈물생산량의 변화가 보이지 않았다고 하였는데, 이는 누선이 위축되고 섬유화 되었기 때문이다. 그러나 Olivero 등¹²은 인공 누액과 함께 cyclosporine을 처치한 개 9.1%에서 눈물생산량의 증가는 보이지 않았으나 안상태가 호전되었다고 하였고, Kaswan 등⁹도 cyclosporine의 국소적인 항염효과와 섬유아세포의 억제 및 keratinocyte의 증식효과로 눈물생산량의 증가 없이도 안상태가 호전될 수 있다고 하였다. 본 조사에서도 초기 STT 값이 너무 낮은 경우 눈물생산량의 증가가 보이지 않는 예가 있었으나 이러한 경우에도 임상적으로 안상태는 양호해짐을 알 수 있었다.

Cyclosporine은 물에는 녹지 않고 알코올이나 기름에 잘 녹는 성질을 가지므로, 주로 olive oil과 corn oil이 보존제로 사용되며¹⁴, 상업적으로 판매되는 cyclosporine 점안제 (Optimmune®, 0.2% cyclosporine ointment, Schering Plough, UK)의 보존제로는 12.5% ethanol이 사용되고 있다¹². 지금까지 국소적인 cyclosporine 치료와 관련된 전신적인 독성은 알려진 바 없으나 olive oil과 같은 보존제에 의해 탈모성 안검염과 같은 국소적인 알러지가 발생하고, 토끼에 국소적으로 cyclosporine과 oil을 적용한 경우 비정상적인 각막 상피세포층의 탈락이 보이기도 하였다¹². 본 연구진도 초기에는 corn oil에 cyclosporine을 희석하여 건성 각결막염 환측에 적용해 보았으나 지속적인 안자극과 자가 창상의 위험, 그리고 심한 발적과 충혈 등의 부작용을 경험하였다. 이에 일반적으로 사용되는 안연고용 기초재료인 white petrolatum을 이용해, cyclosporine을 희석하여 이를 환안에 국소적용시 점안 직후 일시적인 안자극을 보이는 몇몇 예를 제외하고는 별다른 부작용을 보이지 않았다. Tsubota 등¹⁷은 white petrolatum이 안구 표면에서 약물의 효과를 지속시켜 주는 효과적인 보존제일 뿐 아니라, petrolatum 자체의 지질성분 때문에 안구 건조증에 치료효과가 있다고 하였다.

Cyclosporine의 치료 농도 결정은 이전 연구 결과에 근거하여 2%로 하였으며, Williams¹⁹는 cyclosporine 0.1% 점안 처치시부터 STT 값의 상승이 보이기 시작하여 그 이상의 농도에서는 큰 차이가 없다고 하였다.

개에서 발생하는 건성 각결막염의 원인으로는 창상, 디스 템퍼 바이러스 감염, 갑상선 기능 저하증, 당뇨, 만성 세균성 결막염, 외인성 누선체저, 그리고 설파제와 같은 누독성 약물의 전신투여 등이 알려져 있지만, 대부분의 건성 각결막염은 특발성 질환으로 간주된다^{4,5,7,8,10,12,14}. 본 연구에서는 디스 템퍼 바이러스에 의해 발생한 건성 각결막염에는 제외시켰다. 최근의 여러 연구에서 개의 자연발증 특발성 건성 각결막염은 누선의 면역대개성 염증과 관련이 있다고 하였다¹¹.

누선은 자가면역질환에 매우 높은 감수성을 가지는 조직이다⁷. 또한 건성 각결막염은 여러 내분비계 질환과도 관련이 있는데, Sansom과 Barnett¹⁴은 2례에서 갑상선 기능저하증과 건성 각결막염의 관계를 보고하였고, Barrera 등²은 당뇨와 건성 각결막염의 관계를 보고하였다. 본 연구에서도 당뇨와 병발하여 건성 각결막염, 야맹증, 그리고 시력약화를 보이는 개체가 1마리 있었다.

Sulfonamide 계열의 약물에 의해 유발된 건성 각결막염은 질소를 함유한 pyridine 환 때문에 누선에 비가역적인 독성 (lacrimotoxic)을 야기해 치료가 어렵다^{3,11}. 물론 대개 수개월에서 수년동안 사용해야 하지만 약 3일의 약물 처치만으로도 눈물의 감소를 일으킨 예가 있고¹⁸, 본 연구의 증례에서도 4일동안 설파제 치료후 눈물 분비량이 2 mm/min이하로 떨어진 예가 있었다. 물론 이 예에서는 약물 중지후 바로 눈물 분비량이 정상으로 회복되고 안상태도 양호해 졌지만, 치료 기간과 동물의 나이에 따라서는 비가역적인 건성 각결막염에 이환될 수 있다.

눈물분비 자극제인 pilocarpine은 건성 각결막염의 전통적인 치료제로 사용되고 있지만, 연구자에 따라 그 치료효과가 의문시되고 있다. Smith 등¹⁶은 pilocarpine을 국소적용해도 눈물생산에는 영향을 미치지 않아 건성 각결막염과 같은 안 질환시 치료에 도움이 되지 않는다고 하였고, pilocarpine의 국소 점안시 심한 안자극 때문에 국소적인 신경종말을 자극해 눈물량을 증가시킬 수는 있다고 하였다. 그리고 실험안에 pilocarpine을 적용했을 때, 반대안에서는 오히려 눈물분비가 감소한다고 하였다. 이에 대해 Slatter와 Severin¹⁵은 pilocarpine은 눈물생산에 영향을 미치고, pilocarpine적용시 안자극이 심하게 되는 이유는 사용할 때 낮은 pH (1.0-3.0)로 유지되기 때문이며, pilocarpine을 다른 항생제나 acetylcysteine, 인공누액 등과 혼합하여 개의 정상 눈물 pH (7.2-7.5)하에서 투여하면 안자극, 홍반, 과민반응 등은 관찰되지 않는다고 하였다. 본 증례에서도 pilocarpine 적용 환측에서 안자극을 호소하는 예가 있었으며, 안자극이 심한 경우 pilocarpine을 치료에서 제외시켰다.

대부분의 연구에서 개의 건성 각결막염의 발생에 있어 건성 특이성은 발견되지 않았으나, 본 연구에서는 요크셔테리어가 가장 많은 발병 빈도를 보였다. 이는 본원에 내원하는 환측중 요크셔테리어가 차지하는 빈도수가 높기 때문이라 사료되며, 영국에서는 west highland white terrier종에서 건성 각결막염이 다발하였다고 하였다¹⁴.

이상의 결과를 볼 때, 개의 건성 각결막염에 대해 petrolatum를 기질로 한 2% cyclosporine의 국소 점안 치료는 눈물생산의 증가, 안상태의 향상 등 임상증상의 완화를 보였고, 또한 부작용도 적어 건성 각결막염에 적용시 매우 효과적인 치료법이라 사료된다.

결론

1999~2000년도 서울대학교 부속동물병원에 건성 각결막염

으로 내원한 개 29마리 47안에 대해 white petrolatum을 안연고용 기초재료로 사용하여 제작한 2% cyclosporine을 국소 점안 처치해 본 결과, cyclosporine 투여후 평균 STT 변화량은 7.25 ± 5.33 mm/min이었고 눈물생산량의 향상은 78%에서 확인되었다. 총 47안중 35안에서 임상적으로 안상태가 양호하게 되었고 대부분의 임상증상은 사라지거나 완화되는 양상을 보였다. Cyclosporine 국소점안 후, 일시적인 안자극을 보여 발로 처치안을 긁으려 한 것을 제외한 다른 부작용은 보이지 않았다.

참 고 문 헌

- Barnett KC. Keratoconjunctivitis sicca and the treatment of canine colitis. *Vet Rec* 1986; 119: 363.
- Barrera R, Mañé MC, Rodríguez JF, Jiménez A. Keratoconjunctivitis sicca and diabetes mellitus in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200: 1967-1968.
- Berger SL, Scagliotti RH, Lund EM. A quantitative study of the effects of tribissen on canine tear production. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 236-241.
- Berry AP, Startup FG. Possible drug-induced keratoconjunctivitis sicca in a dog. *Vet Rec* 1985; 117: 367.
- Hicks SJ, Corfield AP, Kaswan RL, Hirsh S, Stern M, Bara J, Carrington SD. Biochemical analysis of ocular surface mucin abnormalities in dry eye: the canine model. *Exp Eye Res* 1998; 67: 709-718.
- Kaswan RL. Characteristics of a canine model of KCS: effective treatment with topical cyclosporine. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 583-594.
- Kaswan RL, Martin DL, Dawe DL. Keratoconjunctivitis sicca: Immunological evaluation of 62 canine cases. *Am J Vet Res* 1985; 46: 376-383.
- Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca, A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1210-1216.
- Kaswan RL, Salisbury MA. A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 1990; 20: 583-613.
- Manning PR. Keratoconjunctivitis sicca-an autoimmune condition? *Vet Rec* 1985; 117: 646.
- Morgan RV, Abrams KL. Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1043-1046.
- Olivero DK, Davison MG, English RV, Nasisse MP, Jamieson VE, Gerig TM. Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 199: 1039-1042.
- Salisbury MAR, Kaswan RL, Brown J. Microorganisms isolated from the corneal surface before and during topical cyclosporine treatment in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Am J Vet Res* 1995; 56: 880-884.
- Sansom J, Barnett KC, Neumann W, Schulte-Neumann A, Clerc B, Jegou JP, de Haas V, Weingarten A. Treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs with cyclosporine ophthalmic ointment: a European clinical field trial. *Vet Rec* 1995; 137: 504-507.
- Slatter D, Severin GA. Use of pilocarpine for treatment of keratoconjunctivitis sicca. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 287-289.
- Smith EM, Buyukmihci NC, Farver TB. Effect of topical pilocarpine treatment on tear production in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1286-1289.
- Tsubota K, Monden Y, Yagi Y, Goto E, Shimmura S. New treatment of dry eye: the effect of calcium ointment through eyelid skin delivery. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 767-770.
- Wilkie DA, Dan Wolf E. Sulfonamides and keratoconjunctivitis sicca. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 521-522.
- Williams DL. A comparative approach to topical cyclosporine therapy. *Eye* 1997; 11(Pt 4): 453-464.