



아토피 피부염에서 Dupilumab 주사 치료 후 지연성으로 발생한 단안의 충혈 및 이물감

Delayed-Onset Unilateral Hyperemia and Foreign-Body Sensation Following Dupilumab Therapy for Atopic Dermatitis

김승환 · 김경우

Seunghwan Kim, MD, 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 present a case of dupilumab-associated ocular surface disease presenting as atypical superior filamentary keratitis and describe our treatment approach.

Case summary: A 20-year-old male receiving dupilumab for atopic dermatitis was referred for bilateral ocular discomfort 2 months after treatment initiation. Examination revealed follicular hyperplasia of the left superior palpebral conjunctiva, limbal elevation and hyperemia, corneal infiltration, and superficial neovascularization, consistent with severe atopic keratoconjunctivitis. Considering the inflammation was refractory to prior long-term therapy, the patient was treated with topical corticosteroids, antibiotics, and a sub-Tenon triamcinolone injection; however, the clinical course fluctuated with repeated improvement and deterioration. Despite subsequent tacrolimus therapy, characteristic filaments developed in the superior cornea of both eyes with significant exacerbation following dupilumab administration. Subjective symptoms improved after the patient voluntarily discontinued dupilumab. Subsequently, the condition stabilized after extending the dupilumab dosing interval and the patient remains under observation with ongoing medication adjustments.

Conclusions: Dupilumab treatment can induce corneal filament formation, particularly in the superior area. Patients with a history of ocular disease or those receiving ophthalmic medications should be monitored closely during therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 2026;67(5):176-180

Keywords: Atopic dermatitis, Conjunctivitis, Dupilumab, Keratitis, Ocular surface disease

Dupilumab은 알레르기 질환에서 활성화되는 interleukin (IL)-4와 IL-13, Th2 cytokine을 막는 인간 단일클론항체

로,¹⁻³ 2017년 12세 이상의 국소도포제로 조절되지 않는 중등도-중증 아토피성피부염 환자에 대하여 U.S. Food and Drug Administration 최초로 승인받은 생물학적 제제이다. Dupilumab의 가장 흔한 부작용은 비인두염과 두통으로, 용량-비의존적인 관계를 보인다.³ 안구표면 질환 역시 dupilumab에 있어 중요한 부작용으로 알려져 있으며 이러한 일련의 안구 질환을 dupilumab-associated ocular surface disease (DAOSD)라 지칭하고 있다.¹

Dupilumab의 임상 3상 무작위배정시험 결과에 따르면, dupilumab을 사용한 아토피피부염 환자의 최대 22%에서 DAOSD가 발생한 것으로 나타났다.⁴ 아토피피부염 환자군

■ Received: 2025. 9. 25.

■ Revised: 2025. 11. 22.

■ Accepted: 2026. 5. 6.

■ 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

* This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (RS-2023-00209498).

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

© 2026 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.

과 달리, 비용종(nasal polyps) 및 중증 천식 치료를 위해 Dupilumab을 투여받은 환자군에서는 안구 증상이 거의 보고되지 않는다는 점도 특징적이다.⁵ 현재까지 보고된 DAOSD의 대표적인 임상양상에는 일시적 또는 지속적으로 나타나는 안구 불편감, 눈꺼풀결막염, 안와주위 피부염, 여포성 결막염, 표층성 점상 각막병증, 안구건조증 등이며, 이러한 증상은 경증-중등도 결막염의 형태로 가장 흔히 보인다.¹ 이중 성인에서 가장 많이 보이는 DAOSD의 임상 양상은 표층성 점상 각막병증을 동반한 건성안이라고 보고된 바 있다.⁶

DAOSD의 정확한 발생 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 IL-4 및 IL-13 신호 전달 차단으로 인한 결막 술잔 세포 감소와 뮤신 생성 부족이 가장 유력한 가설로 제시되고 있다.^{7,8} 과거 연구에서 DAOSD 환자의 눈물막에서 높은 농도의 dupilumab이 검출되었으며, 이와 동반된 결막 술잔 세포의 밀도 감소가 확인된 바 있다.^{7,8} 이는 약물에 의한 직접적인 신호 차단이 결막 상피의 손상과 뮤신층의 불안정성을 유발함을 시사한다. 구체적으로, 결막 상피에 발현된 IL-4R α 를 경유하는 IL-13 신호는 술잔세포의 분화와 점액 분비에 필수적인데,⁸ dupilumab이 이 경로를 억제함으로써 구조적인 장벽 손상을 초래하는 것으로 설명할 수 있다.

이러한 구조적 손상과 더불어 면역학적 불균형 또한 중요한 기전으로 제시된다. Dupilumab에 의한 강력한 Th2 경로 억제가 역설적으로 Th1 또는 Th17 경로의 보상적 활성화를 유도하여 안구 염증을 악화시킬 수 있다고 보고된 바 있다.^{7,9} DAOSD 환자의 결막 조직 전사체 분석에서 건선과 유사한 유전자 발현 양상이 관찰되었는데, 이는 안구 조직이 Th2 중심에서 염증성 표현형으로 전환되었음을 뒷받침한다.⁹ 또한, 눈물 내 사이토카인을 분석한 연구에서 IL-8 및 tumor necrosis factor- α 와 같은 염증성 사이토카인의 증가를 보였으며, 이는 전신적인 아토피 조절과는 별개로 안구의 국소적인 면역 활성화 기전이 작용하고 있음을 의미한다.¹⁰

DAOSD의 치료로 증상에 따라 인공눈물, 부신피질스테로이드 안약, 항히스타민제, 사이클로스포린, 타크로리무스 등이 활용되고 있다.^{1,7} 전 세계적으로 dupilumab 사용 후 발생한 다양한 외안부 질환이 보고되어 왔으나, 본 증례에서는 기존에 잘 알려지지 않았던 드문 임상 양상을 확인하였기에 이에 대한 진단 및 치료 경험을 공유하고자 한다.

증례보고

알레르기성 비염과 천식 과거력이 있는 20세 남환이 아토피성피부염으로 dupilumab (Dupixent[®]; Sanofi-Aventis,

Paris, France) 주사 초회 2바이알, 이후 2주 간격 1바이알 주사하였다. Dupilumab 투여 시작 2개월 후부터 결막염 증상이 발생하여 지역 안과에서 헤르페스결막염을 의심하고 치료하였으나 호전되지 않았다. 투여 시작 7개월 시점, 환자는 지속되는 양안의 불편감 및 자극감 주소로 안과에 의뢰되었다.

초진 시 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.8이었고, 안압은 우안 21 mmHg, 좌안 20 mmHg였다. 세극등현미경 검사상 좌측 상검결막의 여포성 증식, 좌안 구결막 상이측의 각막윤부 상승과 충혈, 좌안 상이측 각막의 중간부에서 주변부에 이르는 침윤과 하측의 표재성 혈관신생이 확인되었다(Fig. 1A-1D).

좌안 윤부결막염, 아토피성각결막염 진단하 좌안에 0.5% 목시플록사신 안약(Vigamox[®]; Alcon, Fort Worth, TX, USA), 1% 프레드니솔론 안약(Predbell[®]; Chonggeundang Pharm, Seoul, Korea), 텍사메타손/네오마이신 복합 연고(Maxitrol[®]) 점안 및 좌안 테논하 트리암시놀론 주사를 시행하였다. 치료 시작 후 1개월간 환자의 증상은 호전과 악화를 반복하는 양상을 보여 1개월 뒤 0.03% 타크로리무스(Protopic[®]; LEO Pharma, Ballerup, Denmark) 연고를 추가하자 주관적 증상이 호전되었다(Fig. 2A).

그러나 안약 치료 시작 3개월 경과 시점, 환자는 dupilumab 주사 후 뚜렷한 좌안의 충혈 및 불편감을 호소하였다. 세극등검사상 양안 각막 상측부의 필라멘트가 확인되었다(Fig. 2B). 이에 좌안 필라멘트 제거 후 좌안 무보존제 0.1% 플루오로메토론 안약(Fumelon[®]; Han Lim Pharm, Seoul, Korea) 추가하였다. 5개월간 지속한 안약 치료에도 증상 악화되고 양안 모두에서 필라멘트 발생하여 0.1% 타크로리무스 안약(Allymus[®]; Taejoon Pharm, Korea)을 추가하였으며, 기존에 좌안에 점안하던 약제들의 양안 점안으로 투약 변경하였다.

이후 안구 증상의 호전과 악화가 반복되었으며, 환자가 dupilumab 투여 자의 중단한 뒤 증상이 뚜렷하게 호전되었다(Fig. 2C). 이에 dupilumab 주사 투약 간격을 1달 간격으로 연장하였고, 증상이 안정적으로 유지되어(Fig. 2D) 약제 용량 조절하며 경과를 관찰하였다.

고 찰

현재까지 보고된 DAOSD는 일시적 또는 지속적 안구 불편감만을 호소하는 환자군, 하측의 표층성 점상 각막병증과 동반된 비특이적 결막염을 보이는 환자군, 중증의 여포성 결막염을 보이는 환자군, 눈꺼풀결막염 또는 안와주위 피부염을 보이는 환자군으로 분류할 수 있다.²

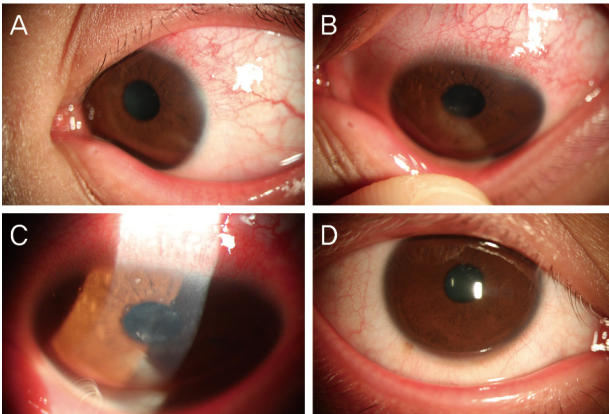


Figure 1. Initial manifestation of dupilumab-associated ocular surface disease in a case. Superotemporal limbal elevation with injection of the left eye (A, B). Superotemporal mid-peripheral infiltration (C) and irregular shaped inf. small pannus (D).

본 증례는 전형적인 DAOSD의 임상 양상과 달리, 상측부의 특징적인 필라멘트 각막염과 주변부 염증을 동반하였다는 점에서 비전형적이다. 또한, 본 증례에서 관찰된 병변이 일반적인 점안 치료에 반응하지 않고 dupilumab의 투약 간격 조절 후 호전되었다는 점은, 이 병변이 단순한 건조증이 아니라 약물의 기전과 밀접하게 연관된 면역학적 변화임을 시사한다.

DAOSD의 발생 기전으로 IL-13 차단으로 인한 결막 상피내 술잔세포의 부분적 결핍으로 인한 뮤신 생성의 감소와 그로 인한 눈물막 불안정성의 증가가 주된 원인으로 제시된다.^{7,8} 그러나 본 증례와 같은 주변부 염증과 필라멘트 형성은 눈물막 불안정성뿐만 아니라, 국소적인 면역 환경의 변화가 밀접하게 연관되어 있을 가능성을 시사한다.

각막윤부 및 주변부 각막기질부에는 조직 상주 대식세포가 분포한다.¹¹ 그중 상당수는 CD206+ M2-유사 표현형을 띠며, 이들은 면역 관용과 조직 항상성을 유지한다.¹² 이러한 M2-유사 표현형의 분화와 유지는 IL-4 및 IL-13 신호 전달 경로에 의존적이므로,¹³ dupilumab에 의한 이들 신호의 차단은 결과적으로 안구표면의 항상성 저해를 유발할 수 있다.

이는 아토피 피부염 치료를 위한 후천 면역의 억제가 역설적으로 안구표면에는 선천 면역의 항상성 저해를 초래할 수 있음을 시사한다. 특히 안구표면의 M2-유사 대식세포와 결막 술잔세포는 모두 IL-13 등의 Th2 사이토카인 신호에 의존하여 각각 항염증 작용과 점액 분비능을 유지한다.¹⁴ 앞서 기술한 바와 같이 이러한 M2-유사 대식세포는 각막 주변부 및 윤부에 밀집해 있으므로, dupilumab에 의한 신호 차단은 해당 부위의 방어 기전 약화와 염증 취약성을 유발

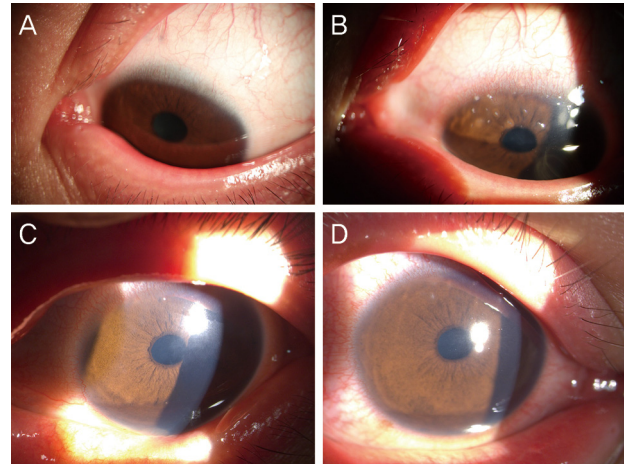


Figure 2. Clinical course of ocular surface disease during dupilumab treatment. (A) Improved conjunctival injection and limbal elevation of the left eye after applying 0.03% tacrolimus ointment. (B) Superotemporal mid-peripheral corneal infiltration with tiny filaments of the left eye accompanying ocular pain, 3 months of eyedrops treatment. (C) Superior subepithelial corneal haziness with absence of corneal filament of the left eye after voluntary interruption of dupilumab. (D) After extending the dupilumab dosing interval, absence of corneal filament of the left eye.

할 수 있다.^{11,12} 본 증례에서 관찰된 주변부 각막의 침윤과 필라멘트 형성은 이러한 대식세포 분포와 일치하는 소견으로, 약물 기전에 의한 국소적인 선천면역 항상성 저해가 임상적으로 발현된 것으로 해석할 수 있다. 특히 병변이 상측 주변부에 국한되어 나타나는 것은 해부학적 요인이 복합적으로 작용했을 가능성을 시사한다. Dupilumab에 의해 점액층이 얇아지고 면역학적으로 취약해진 주변부 각막에, 눈 깜빡임에 따라 상안검과 상측 각막 및 윤부 사이의 기계적 마찰이 가해짐으로써, 상피 손상과 필라멘트 형성이 해당 부위에 집중된 것으로 생각된다.

아토피성각결막염의 과거력을 포함한 안과적 질환 과거력 및 안과 약제 사용력이 DAOSD 발생에 유의한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 선행 연구에 따르면 아토피성피부염의 중증도를 나타내는 습진중증도평가지수(eczema area and severity index, EASI)가 DAOSD 발생에 영향을 미치는 것으로 알려졌다.¹¹ 하지만 해당 연구에 활용된 중증도 기준은 현재와 다른 점수 체계를 가지고 있고, 현재 유효한 기준인 HOME criteria에 따른 EASI를 활용한 연구에서는 아토피성피부염의 중증도와 DAOSD의 발생에는 연관이 없는 것으로 나타났다.¹⁵

일반적으로 DAOSD 환자에서 중증의 여포성 결막염이나 눈꺼풀염이 동반된 경우, 인공눈물 외에도 스테로이드, 타크로리무스, 사이클로스포린 등의 항염증 제제를 단계적

으로 사용할 수 있다.^{1,7} 그러나 이러한 적극적인 국소 치료에도 호전을 보이지 않는 난치성 증례에서는 dupilumab의 중단이나 투여 간격 연장이 필요할 수 있다. 실제로 국소 치료에 반응하지 않던 환자에서 dupilumab 중단 2개월 후 증상이 호전된 증례가 보고된 바 있으며,² 본 증례 역시 투약 간격 조절을 통해 안구표면의 염증과 필라멘트를 효과적으로 제어할 수 있었다.

결론적으로, DAOSD의 예방 및 적절한 치료를 위해 dupilumab 약제를 사용하기 전 안과 진료 및 적절한 평가가 권장된다. 특히 아토피성각결막염 등 안과적 질환 과거력이 있는 환자와 현재 안약을 투약 중인 환자에서는 더욱 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

REFERENCES

1. Bohner A, Topham C, Strunck J, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease: clinical characteristics, treatment, and follow-up. *Cornea* 2021;40:584-9.
2. Maudinet A, Law-Koune S, Duretz C, et al. Ocular surface diseases induced by dupilumab in severe atopic dermatitis. *Ophthalmol Ther* 2019;8:485-90.
3. Utine CA, Li G, Asbell P, et al. Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf* 2021;19:151-6.
4. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
5. Swisher AR, Kshirsagar RS, Vu PQ, Liang J. Ocular surface adverse events are not associated with dupilumab use in nasal polyp treatment. *Laryngoscope* 2024;134:2602-8.
6. Touhouche AT, Cassagne M, Bérard E, et al. Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:172-9.
7. Achten R, Thijs J, van der Wal M, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease in atopic dermatitis patients: clinical characteristics, ophthalmic treatment response and conjunctival goblet cell analysis. *Allergy* 2023;78:2266-76.
8. Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019;180:1248-9.
9. Cassagne M, Galiacy S, Kychygina A, et al. Superficial conjunctival cells from dupilumab-treated patients with atopic dermatitis with ocular adverse events display a transcriptomic psoriasis signature. *J Invest Dermatol* 2025;145:1050-9.e6.
10. Aranda C, Alba C, Garriga G, et al. Dupilumab-induced conjunctivitis in atopic dermatitis patients is associated to an increase of proinflammatory molecules in tears. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:AB4.
11. Yamagami S, Usui T, Amano S, Ebihara N. Bone marrow-derived cells in mouse and human cornea. *Cornea* 2005;24:S71-4.
12. Liu J, Xue Y, Dong D, et al. CCR2- and CCR2+ corneal macrophages exhibit distinct characteristics and balance inflammatory responses after epithelial abrasion. *Mucosal Immunol* 2017;10:1145-59.
13. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010;32:593-604.
14. Tukler Henriksson J, Coursey TG, Corry DB, et al. IL-13 stimulates proliferation and expression of mucin and immunomodulatory genes in cultured conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4186-97.
15. Achten RE, Van Luijk C, Van der Rijst L, et al. Identification of risk factors for dupilumab-associated ocular surface disease in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2022;102:adv00666.

= 국문초록 =

아토피 피부염에서 Dupilumab 주사 치료 후 지연성으로 발생한 단안의 충혈 및 이물감

목적: Dupilumab 치료 후 발생한 상측부 각막 필라멘트를 동반한 외안부 질환의 비전형적인 증례 및 그 치료 경험을 공유하고자 한다.

증례요약: 아토피성피부염 치료를 위해 dupilumab 주사 치료를 받은 20세 남환이 치료 2개월 후부터 시작된 양안의 불편감으로 의뢰되었다. 초진 시 좌측 상검결막의 여포성 증식, 좌안 각막윤부 상승과 충혈, 각막 침윤과 표재성 혈관신생 등 중증의 아토피각결막염 소견이 확인되었다. 이전의 장기간 치료에도 호전 없는 난치성 염증으로 판단하여 국소 스테로이드, 항생제 및 테논낭하 트리암시놀론 주사를 시행하였으나 호전과 악화를 반복하였다. 이후 타크로리무스 안연고 및 안약으로 치료하였으나 치료 도중 양안 각막 상측부에 특징적인 필라멘트가 발생하였으며, 이는 dupilumab 주사 투여 직후 증상이 악화되는 양상을 보였다. 환자가 dupilumab 주사 치료를 자의로 중단한 후 주관적 증상이 호전되었으며, 이후 투약 간격을 연장함으로써 증상이 호전되어 약제 조절하며 경과 관찰하였다.

결론: Dupilumab은 상측부 필라멘트를 동반한 외안부 질환을 유발할 수 있으며, 안과 질환의 병력이 있는 환자는 면밀한 경과 관찰이 필요하다.

〈대한안과학회지 2026;67(5):176-180〉

김승환 / Seunghwan Kim

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