갑상샘눈병증 환자에서 사용한 피하 토실리주맙의 효과

Subcutaneous Tocilizumab for Thyroid Eye Disease

박정열^{1,2} · 최희영^{1,2}

Jungyul Park, MD^{1,2}, Hee-young Choi, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Busan, Korea
Biomedical Research Institute of Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Purpose: To demonstrate the efficacy of subcutaneous tocilizumab (TCZ-SC) treatment for recalcitrant thyroid eye disease (TED) refractory to intravenous methylprednisolone (MP) and oral methotrexate (MTX).

Case summary: (Case 1) A 52-year-old man, smoker, with hyperthyroidism presented with a 3-months history of TED. The initial clinical activity score (CAS) was 5 (total score of 7). High-dose intravenous MP and oral MTX failed to improve the symptoms. He was treated with four doses of 162 mg TCZ-SC at an interval of 2 weeks. Pre-treatment laboratory test results were within normal limits. CAS was reduced to 2 weeks after the final injection, and there were no recurrences during the 6-month follow-up. (Case 2) A 37-year-old woman, non-smoker, with a 3-months history of hyperthyroidism presented with conjunctival injection and upper eyelid erythema. The initial CAS was 4, and thyroid-stimulating immunoglobulin level was raised (475% of normal). The symptoms did not improve with 7.5 g intravenous MP and oral MTX. The patient was treated with 162 mg TCZ-SC. Pre-treatment laboratory test results were within normal limits. CAS was reduced to 1 after the final injection, and there were no recurrences during the 6-months follow-up.

Conclusions: TCZ-SC improves symptoms of corticosteroid-resistant TED, and may be a reasonable option in recalcitrant TED cases. However, further studies are required to justify the use of TCZ-SC for TED.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(11):1553-1559

Keywords: Graves ophthalmopathy, Self administration, Subcutaneous, Thyroid eye disease, Tocilizumab

진행하는 염증성 갑상샘눈병증 환자의 치료는 부신피질 호르몬을 주사하거나 방사선치료를 시행하는 것이 일반적이다.¹ 치료에 대한 반응은 사람에 따라 다른데, 일부 환자

에서는 치료에 반응하지 않거나, 부신피질호르몬 주사치료가 종료된 이후 약 12%의 환자에서 갑상샘눈병증이 재발한다고 보고된다.² 최근 갑상샘눈병증의 임상증상을 유발하는 복잡한 생화학적 염증 발현 단계의 이해와 함께,³ interleukin-6 (IL-6) 생성의 증가가 다른 염증유발 물질들의 생성을 유발한다고 밝혀졌다.⁴

토실리주맙(RoActemra, Hoffman-La Roche Ltd., Basel, Switzerland)은 인간 IL-6 수용체에 대한 단 클론 항체로서 IL-6 수용체에 작용하여 T 세포 분화, B 세포의 활성화 및 염증성 물질의 분비 등 다양한 염증 경로를 억제하는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 미국식품의약국(Food and Drug Administration)에서 류마티스관절염, 소아특발관절염, 거대세포동맥염 등의 치료에 허가를 받았다.⁷

■ Received: 2020. 12. 30. ■ Revised: 2021. 4. 2.

■ Accepted: 2021. 10. 20.

■ Address reprint requests to Hee-young Choi, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7324, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: hychoi@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2020.

* 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.

현재 갑상샘병증에서 토실리주맵의 사용은 허가 외 사용으로 이용해야 하는 약물로서 최근 부신피질호르몬에 반응하지 않는 갑상샘병증 환자에서 사용한 토실리주맵 주사치료(tocilizumab [TCZ]-IV)가 환자의 임상증상과 염증을 호전시키는 데 효과가 있었다는 보고가 있다.⁸ 피하 토실리주맵(subcutaneous tocilizumab, TCZ-SC)의 경우 한 건의 증례 보고에서 병의 활성도와 안구돌출을 감소시키는 데 효과적이었다는 보고가 있다.⁹ TCZ-SC에 대한 연구에서 저자들은 162 mg을 2주 간격으로 4회 주사하여 염증,

안구운동제한, 그리고 안구돌출도가 호전되었다고 보고하였다.

국내에서는 토실리주맵 약제를 이용한 갑상샘병증 환자의 치료에 대한 보고가 없다. 이에 저자들은 2명의 환자에서 162 mg의 TCZ-SC를 이용하여 부신피질호르몬 주사치료 및 면역억제제치료에도 반응하지 않는 갑상샘병증 환자에 대한 증례를 보고하고자 한다. 이는 토실리주맵을 갑상샘병증 환자의 치료에 이용한 국내의 첫 보고이다. 치료 전 환자로부터 동의서(informed consent)를 받았으며,

Figure 1. The clinical picture of case 1 patient, 1-month before tocilizumab treatment. He had IV methylprednisolone and methotrexate treatment before applying the subcutaneous tocilizumab (TCZ-SC), but the symptoms were not fully subsided. The patient showed limitation of abduction on both eyes and limitation of elevation on the right eye. Proptosis, severe conjunctival injection, lower scleral show, temporal flare, and 25 prism diopters esotropia were also noticed. (A) The lower part of the picture showed the status of the patients, 2 weeks after TCZ-SC treatment. The patient showed 2 mm reduction of proptosis and improvement of eyelid retraction on both eyes. The lower scleral show, conjunctival injections which were shown before treatment were also reduced. His extraocular movement was improved on overall directions. However, the esotropia was not resolved after treatment and decreased marginal reflex distance on the left eye were observed. In terms of esotropia, it was not improved during follow-up period up to 6 months after treatment (B).

약제는 건강보험심사평가원장으로부터 허가 또는 신고 범위 초과 약제 비급여 사용 승인업무 운영규정 제4조 제1항에 따라 허가초과 사용약제의 비급여 사용 승인을 신청 후 사용하였다.

증례보고

증례 1

내원 한 달 전 갑상샘항진증으로 진단되어 methimazole 치료를 받는 52세 남성이 3개월 전부터 시작된 눈꺼풀부종,

안와통증, 이물감 및 간헐적인 복시를 주소로 내원하였다. 양안 시력 1.0, 우안 21 mmHg, 좌안 25 mmHg의 안압, 우안 18 mm, 좌안 20.5 mm의 안구돌출도가 관찰되었으며, 양안의 눈꺼풀후퇴가 관찰되었다. 임상활성도는 5점이었고, 내원 당시 안구움직임 제한은 뚜렷하지 않았고 사시와 복시는 관찰되지 않았다. 컴퓨터단층촬영상에서는 좌안 내직근에 집중된 근육 비후와 양안 하직근의 경한 비후, 양안의 levator/superior rectus complex의 비후를 특징으로 하는 중증도 이상 갑상샘눈병증으로 진단되었다. 혈액검사상 thyroid stimulating hormone (TSH)은 0 uIU/mL로 다소 낮

Figure 2. The clinical picture of case 2 patient before tocilizumab treatment. She had IV methylprednisolone and methotrexate treatment before applying the subcutaneous tocilizumab (TCZ-SC), but the symptoms were not fully subsided. The patient described her symptoms as swelling of eyelid in the morning, injection, caruncular hypertrophy, and retrobulbar ache before tocilizumab treatment. Proptosis and temporal flare on the left eye and pseudo-ptosis on the right eye were also noticed. (A) After TCZ-SC treatment, she showed reduction of 2/3 mm proptosis and improvement of pseudo-ptosis on the right eye. Eyelid swelling, retrobulbar ache was well subsided and the caruncular hypertrophy was also decreased. In terms of conjunctival injection, it was improved but still remained after treatment (B).

고, 정상 수치의 free thyroxine (fT4) 1.42 ng/dL, triiodothyronine (T3) 144 ng/dL를 보였으나 thyroid stimulating immunoglobulin (TSI)이 597%로 높게 측정되었다. 환자는 3 mg의 IV methylprednisolone (Reyon Pharm Co., Ltd., Seoul, Korea)을 3일에 나누어 주사하였으나 안구돌출이 증가하고 임상활성도가 감소하지 않아 추가적인 250 mg의 IV methylprednisolone 주사 12회, 20 mg methotrexate (MTX; Korea United Pharm. INC., Seoul, Korea)의 경구치료, 3회의 안와주변 triamcinolone acetonide (0.5 mL; Hanall Biopharma, Seoul, Korea)를 추가하였으나 임상활성도는 5점으로 감소가 없고, 간헐적인 복시의 시작, 안구돌출의 증가가 관찰되었다. 치료 10개월째 시력은 1.0으로 유지되지만, 30프리즘 디옵터의 내사시, 양안의 외전장애 -2, 상전장애 -1, 4점의 임상활성도, 23.5/24 mm의 안구돌출 증가, 눈꺼풀내림지연 증상의 악화가 관찰되었다(Fig. 1). 임상양상의 악화와 함께 컴퓨터단층촬영에서 근육비대의 증가, TSI 515%로 측정되어 환자는 2주 간격으로 총 4회의 TCZ-SC 162 mg을 처방받았다. 치료 전 측정한 complete blood count, liver function test, renal function test, chest anterior-posterior chest X-ray, hepatitis panel에서 이상 소견을 보이지 않았다. 4회의 주사치료 2주 후 환자의 임상활성도는 4에서 0으로 감소하였고, 안구운동장애는 외전장애가 -1, 상전장애 -1로 감소, 눈꺼풀내림지연과 눈꺼풀뒤당김의 호전, 치료 전 0.5 mm로 측정되었던 아래공막노출이 호전, 안구돌출도는 치료 직전 측정한 안구돌출도 양안 22.5/22 mm에서 20.5/20 mm로 감소하였다(Fig. 2). TSI는 치료 직후 221%, 치료 6개월째 72%로 감소하였다. 하지만 복시와 사시각은 호전되지 않았다. 주사는 환자의 집에서 스스로 시행되었고, 부작용은 없었으며, 치료 후 6개월의 경과 관찰에서 재발은 없었다.

증례 2

내원 3개월 전 갑상샘항진증이 진단된 37세의 비흡연 여성이 6개월 전에 시작된 충혈과 눈꺼풀 발적을 주소로 내원하였다. 4점의 임상활성도와 각각 21/23 mm의 안구돌출, 컴퓨터단층촬영상 왼쪽 levator/superior rectus complex의 비대가 관찰되었으며 안와지방의 비후가 관찰되었다. 안구운동장애 및 복시는 관찰되지 않았다. 양안 시력 1.0, 안압은 각각 19/18 mmHg였다. fT4 0.74 ng/dL, T3 70 ng/dL로 모두 감소되었고 TSH는 1.27 uIU/mL로 정상이었다. TSI는 475%로 높았다. 환자는 내원 전 타병원에서 총 7.5 g의 IV methylprednisolone을 시행한 상태였으며 본원에서 20 mg MTX와 경구 스테로이드 30 mg, 셀레늄, 3회의 안와주변 triamcinolone acetonide (0.5 mL) 주사에도 안구돌출이 각

각 22/24 mm로 진행하고 임상활성도는 3점과 5점 사이에서 호전과 악화를 반복했다. 치료 시작 6개월 후 TSI는 645%로 측정되고 임상활성도는 5점으로 측정되며 지속적인 불편감을 호소하였다. 환자는 2주 간격 총 4회의 TCZ-SC 162 mg을 처방받았으며 치료 전 혈액검사는 정상 범위 내로 관찰되었다. 1회 치료 후 임상활성도는 3점으로 감소했고 4회의 치료 한 달 후 임상활성도는 양안의 충혈 소견을 제외한 모든 증상이 호전되어 1점, 안구돌출도는 치료 직전 20/22 mm에서 18/19 mm로 각각 호전되었다. TSI는 치료 후 6개월째 452%로 측정되며 여전히 높은 수치를 보였다.

치료 후 6개월간 재발 없이 안정된 경과를 보였으며 주사로 인한 불편감이나 부작용은 호소하지 않았다. 두 환자 모두 주사 전과 한 달째, 마지막 주사 후 혈액검사를 시행하였고 이상반응의 경우 매 경과 관찰 시에 여부를 확인하였다.

고 찰

토실리주맵(RoActemra, Hoffman-LaRoche Ltd.)은 면역글로블린 G1 아형(immunoglobulin G1 subclass)의 재조합 인간화 항인간 단클론 항체(recombinant humanized anti human monoclonal antibody)로서 인간 IL-6 수용체에 직접적으로 작용한다.¹⁰ 토실리주맵은 IL-6 수용체에 특이적으로 부착해 IL-6이 관여하는 T세포 활성화, 면역글로블린의 분비, 급성반응단백의 합성, 그리고 조혈 과정의 자극을 억제한다. 여러 보고에서 갑상샘눈병증 환자에서 IL-6의 농도가 높고 질병의 병태생리 과정에 중요한 역할을 한다는 보고들이 있는데, 병이 진행함에 따라 T세포가 안와 내로 유입되어 면역반응이 활성화되고 B세포 반응이 증폭되어 prostaglandin과 IL-6 같은 사이토카인의 분비로 염증반응이 일어난다고 알려져 있다.^{11,12} 이로 인해 갑상샘눈병증에서 보이는 특징적인 안와연부조직의 팽창과 리모델링이 유발된다.¹³

과거 토실리주맵을 통해 효과적으로 갑상샘눈병증을 조절한 치료에 대한 보고는 몇 차례 있었으나,⁹ 국내에서는 아직 보고가 없다. Perez-Moreiras et al⁸은 부신피질호르몬 주사에 반응하지 않는 갑상샘눈병증 환자 14명에서 TCZ-IV 이후 40주의 경과 관찰에서 TCZ-IV는 질병의 활성도(activity)와 심각도(severity)를 개선시켜주는 효과적인 치료라고 보고하였다. TCZ-IV의 부작용은 주로 피로감, 호중구감소증, 상기도감염 등이 보고되는데 상기 연구에서 상기도감염, 두통 등의 경미한 부작용은 15명 중 9명에서, 2명에서 AST, ALT의 상승과 급성 신우신염의 심각한 부작용이 보고되었다. TCZ-SC를 이용한 치료는 단 한차례 보고되었

는데, Copperman et al⁹은 중등도 이상의 갑상샘눈병증에서 TCZ-SC치료로 염증, 안구돌출도가 감소하고, 안구운동제한이 호전되며 삶의 질이 개선되었다고 보고하였다. 또한 치료에서 특별한 부작용은 없었으며, 질병의 경과와 심각도를 호전시켜 갑상샘눈병증과 관련된 안구변화에 긍정적인 역할을 하는 것이 주목할 만한 점이라 하였다. 정맥을 통한 주사를 이용할 경우 8 mg/kg을 4주에 걸쳐서 총 4회 주사하며, 주사마다 1시간 이상에 걸쳐서 천천히 주사하는데에 반해, 피하주사의 경우 162 mg의 표준화된 단일 용량으로 0.9 mL의 주사기를 이용한다. 100 kg 이하 환자의 경우 2주에 한번 주사하는 것이 권고되며, Burmester et al¹⁴은 기존의 치료에 반응하지 않는 불응성 류마티스관절염 환자에서 TCZ-SC 162 mg의 치료는 토실리주맙 주사치료와 비교해 그 효과가 동등하다고 보고하였다.

본 연구에서 두 환자 모두 TCZ-SC치료 후 증상의 호전을 보였는데, 둘에서 모두 눈꺼풀부종, 안와통증을 포함한 임상활성도가 감소하였다. 특히 안구돌출도가 두 환자 모두 양안 2 mm 이상 감소하였으며, 눈꺼풀후퇴가 개선되었다. 한 번의 주사에도 임상활성도 1-2점의 감소가 관찰되었으나 총 4회의 주사 이후 가장 높은 증상 호전을 보였다. 하지만 1번 환자에서 안구운동장애의 호전에도 불구하고 사시와 복시는 호전되지 않았다. TSI의 경우 1번 환자에서 4번의 주사 이후 515%에서 221%로 절반 이상의 감소를 보였으나, 2번 환자의 경우 4번의 주사에도 452%의 높은 수치를 보였다. TCZ의 흔한 부작용은 두통, 간수치 상승, 백혈구와 혈소판 수치감소, 콜레스테롤 증가 등이 있고 장천공으로 인한 심각한 상복통, 혈변, 출혈을 동반한 구토나 기침, 혈뇨 그리고 황달 등이 보고되어 있다. 또한 치료 시작 전 활동성 결핵 유무를 확인해야 한다. 심각한 감염의 비율은 다른 생물학적 제제와는 차이가 없는 것으로 알려져 있다.⁶ 두 환자 모두에서 임상적 이상반응이 발생할 경우 즉시 내원하도록 교육받았으며, 이에 대한 교육자료를 배포 받았다. 증례 1번 환자에서 첫 번째 주사에서 약간의 열감을 호소한 것을 제외하고는 두 환자 모두 치료 전, 한 달째, 그리고 치료 후 시행한 혈액검사와 임상검사서 혈액학적 이상 소견이나, 감염, 두통 등의 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

저자들의 연구 결과는 정맥주사를 통한 토실리주맙 치료를 보고한 Perez-Moreiras et al⁸의 연구와 TCZ-SC를 이용한 치료 효과를 보고한 Copperman et al⁹의 연구 결과와 부합한다. 비록 두 환자 모두 갑상샘눈병증 증상이 시작된 후 약 1년에서 1년 6개월째에 TCZ-SC치료를 시작하였다는 점에서 증상의 호전이 단순히 시간이 경과하여 좋아진 것인지, 실제 약물의 효과인지에 대한 해석이 어려울 수 있다.

하지만 앞선 연구들에서 일차 치료제로 이용한 TCZ-IV의 효과에 대한 보고¹⁵와 TCZ-SC의 앞선 보고, 갑상샘눈병증의 병태생리를 생각해볼 때 TCZ-SC의 치료 효과로 해석하여도 큰 이견이 없을 것 같다. 치료 이후 임상활성도 점수는 의미 있게 감소하였으며, 모든 연구에서 안구돌출도의 호전이 관찰되었다. 전자의 연구와 달리 Copperman et al⁹의 연구에서 환자들은 TCZ-SC치료 전 IV methylprednisolone 치료를 시행하지 않았던 환자들을 대상으로 했지만, 저자들의 연구 결과에서 알 수 있듯이 기존의 치료에 반응하지 않는 불응성 갑상샘눈병증에도 TCZ-SC는 병의 진행과 활성도를 효과적으로 감소시켰다. 비록 경과 관찰 기간이 6개월로 짧은 치료 효과의 지속에 관한 내용과 부작용의 발생은 추가적으로 관찰하고 연구되어야 할 부분이다. 또한 두 환자 모두 방사선치료를 시행하지 못한 상태에서 치료를 시행하여 일반적으로 알려진 치료법을 다 받지 못한 상태에서 시행한 TCZ-SC의 치료 효과라는 점도 고려하여야 한다.

TCZ-SC는 정맥주사를 통한 토실리주맙 치료와 비교했을 때 몇 가지 장점을 가지고 있다. 첫 번째는 주사치료의 편의성이다. TCZ-IV의 경우 주사 시간이 1시간 이상에 걸쳐서 주사를 해야 하기 때문에 환자가 주사실에서 대기하는 시간이 필요하거나, 입원이 필요하다. 특히 환자가 타지역에서 방문하였거나 시간의 제약이 많은 경우라면 더욱 불편을 느끼게 된다. 또한 안과의사에게 면역조절제의 치료는 익숙하지 않기 때문에 간혹 내과의사의 도움이 필요하다. 하지만 TCZ-SC를 통한 피하주사는 특별한 교육 없이 각자의 가정에서 펜 타입 형태로 준비되어 있는 주사기를 이용하여 스스로 주사할 수 있기 때문에 이러한 불편감은 최소한으로 줄어들게 되며 환자들의 치료에 대한 순응도도 높아진다. 주사 방법은 복부나 외측 허벅지에 알코올을 이용해 소독하여 본인이 간단하게 주사할 수 있으며, 본 연구의 환자들은 병원 내 약사의 교육을 다시 한번 받을 수 있었고, 주사하는 데 대한 어려움이 없었다. 두 번째는 가격적인 면인데 국내에서 TCZ-IV 400 mg/20 mL의 1회 주사를 위해서는 TCZ-SC에 비해 약 20-30%가량 많은 비용을 지불해야 하며, 추가로 주목해야 할 점은 현재 연구된 용량의 경우 8 mg/kg이지만 Perez-Moreiras et al⁸의 연구에서 기술하였듯이 갑상샘눈병증 환자에서 증상의 조절을 위한 적절한 용량에 대한 연구는 추가적인 연구가 더 필요한 상태이다. 하지만 TCZ-SC의 경우 162 mg 용량이 주사에 미리 채워진 형태의 펜 타입으로 준비되어 있어 따로 용량을 계산할 필요가 없고 Burmester et al¹⁴의 연구에서 주장하였듯 정맥주사를 통한 치료와 비교하여 동등한 효과를 보인다고 하였다. 물론 위 두 가지 형태의 치료는 모두 식

품의약품안전처의 허가외 사용으로 이용하여야 하며 보험의 혜택을 받을 수가 없고, 주사 전 병원내 시스템을 이용하여 갑상샘눈병증에 토실리주맙 성분 사용에 대한 허가를 거쳐야만 사용할 수 있는 절차상의 어려움은 있다.

갑상샘눈병증은 아직 완벽한 치료제나 치료법은 존재하지 않으며,¹ 조절되지 않거나 증상이 심한 갑상샘눈병증 환자에서 면역치료는 지속적으로 개발 단계에 있다. 앞선 연구와 함께 본 연구에서 TCZ-SC의 갑상샘눈병증에서 치료는 효과적인 결과를 보였고, TCZ-SC치료는 용량의 조절에 있어서 간편함과, 주사 방법의 편의성, 그리고 가격적인 장점이 있다. 비록 TCZ-SC의 효과를 입증하고 충분히 검증할 연구가 절대적으로 부족하며, 피하주사를 이용한 치료의 보고는 이번 연구를 포함하여 세계적으로 단 4명의 환자를 대상으로 하였다는 것, 그리고 후향적인 관찰 연구라는 것이 한계점이다. 하지만 이 연구는 피하를 통한 주사치료의 효과를 입증하는 추가적인 보고이며, TCZ-SC치료에 대한 이해도를 높이고, TCZ-IV 및 TCZ-SC의 갑상샘눈병증에 대한 추가적인 연구와 이용에 근거가 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26.
- 2) Bartalena L, Krassas G, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4454-63.
- 3) Lee CE, Choi SH, Yoon JS. Chemokine expression during adipogenesis and inflammation in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *Korean J Ophthalmol* 2020;34:192-202.
- 4) Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol* 2016;100:142-50.
- 5) Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009;69:609-32.
- 6) Genentech. Actemra (tocilizumab). Prescribing information [Internet]. South San Francisco (CA): Genentech, c2020 [cited 2020 Mar 22]. Available from: https://www.actemrahcp.com/?_ga=2.137041460.509331555.1584929819-505112783.1584929819.
- 7) Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018;23:943-7.
- 8) Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2018;195:181-90.
- 9) Copperman T, Idowu OO, Kersten RC, Vagefi MR. Subcutaneous tocilizumab for thyroid eye disease: simplified dosing and delivery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019;35:e64-6.
- 10) Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30:162-7.
- 11) Anvari M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, et al. Graves' disease and gene polymorphism of TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12, and IFN- γ . *Endocrine* 2010;37:344-8.
- 12) Slowik M, Urbaniak-Kujda D, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. CD8+CD28-lymphocytes in peripheral blood and serum concentrations of soluble interleukin 6 receptor are increased in patients with Graves' orbitopathy and correlate with disease activity. *Endocr Res* 2012;37:89-95.
- 13) Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP. Immune mechanisms in thyroid eye disease. *Thyroid* 2008;18:959-65.
- 14) Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMATA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:69-74.
- 15) Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD012984.

= 국문초록 =

갑상샘눈병증 환자에서 사용한 피하 토실리주맙의 효과

목적: 고식적인 치료에도 반응하지 않는 갑상샘눈병증 환자 2명에서 피하 토실리주맙 주사치료를 시행하여 효과를 보고하고자 한다.

증례요약: (증례 1) 52세 남성이 3개월 전 시작된 갑상샘눈병증으로 내원하였으며 임상활성도는 5점으로 측정되었다. 고용량부신피질 호르몬 주사요법 및 methotrexate 경구요법에도 증상의 호전을 보이지 않아 2주 간격 4회의 피하 토실리주맙 주사치료를 시행하였다. 치료 2주 후 임상활성도 점수는 0점으로 감소하였으며 6개월 이상의 경과 관찰에서 재발은 없었다. (증례 2) 내원 3개월 전 갑상샘 항진증이 진단된 37세 여성이 충혈과 눈꺼풀 발적을 주소로 내원하였다. 임상활성도는 4점, 갑상샘자극항체는 475%였다. 고용량부신피질호르몬 주사요법과 methotrexate 경구요법에도 호전이 없어 2주 간격 4회의 피하 토실리주맙 주사치료를 시행하였다. 주사치료 후 임상활성도 점수는 1점으로 감소하였으며 6개월의 경과 관찰에서 재발은 없었다.

결론: 고용량의 부신피질호르몬 주사치료와 면역억제제치료에도 반응하지 않는 갑상샘눈병증에서 피하 토실리주맙 주사치료는 간편하며 효과적으로 증상을 조절할 수 있는 치료의 선택이 될 수 있다.

〈대한안과학회지 2021;62(11):1553-1559〉

박정열 / Jungyul Park

부산대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Pusan National University
School of Medicine