

난치성 포도막염에서 아달리무맙 치료 효과

The Effect of Adalimumab on Refractory Uveitis

이상협 · 유용성 · 오현섭

Sang Hyup Lee, MD, Yong Sung Yoo, MD, PhD, Hyun Sub Oh, MD

누네안과병원

Nune Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To assess the efficacy and safety of Adalimumab (Humira[®], AbbVie, Chicago, IL, USA) for repeated refractory uveitis during systemic steroid or immunosuppressive therapy.

Methods: We retrospectively reviewed clinical records on 30 eyes of 18 patients with non-infectious refractory uveitis who underwent Adalimumab injection therapy from December 2017 to July 2019. The therapeutic effect was assessed based on intraocular inflammation grade, central macular thickness, and best corrected visual acuity, and the efficacy was assessed based on control of inflammation and macular edema, as well as corticosteroid sparing effects. The safety was assessed based on adverse events.

Results: The mean duration of uveitis at baseline was 55.4 months (13-121 months) and the mean follow-up was 9.2 months (6-18 months). All 30 eyes of 18 patients stopped using systemic steroids and maintained clinical quiescence. Anterior chamber inflammation, vitreous inflammation, and best corrected visual acuity showed significant improvement, and there was no difference in central macular thickness. Uveitis recurred in 5 eyes, but 4 eyes showed controlled inflammation after single posterior sub-tenon steroid injection. One eye was controlled after methotrexate co-administration. Urticaria (two patients) and injection-site reaction (one patient) were reported as adverse events.

Conclusions: Adalimumab is an effective treatment for decreasing inflammatory activity and reducing corticosteroid burden in refractory uveitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(7):746-754

Keywords: Adalimumab (Humira[®], AbbVie), Refractory uveitis, Tumor necrosis factor- α

포도막염은 안내 염증성 질환으로 다양한 기저 질환을 원인으로 가지며 시력저하를 유발하여 약 10%에서는 실명에 이르는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 비정상적인 T세포 매개 면역반응이 포도막염의 발생기전으로 알려져 있으며, 이를

억제하는 면역억제제가 치료법으로 사용된다.³ 스테로이드는 포도막염 치료의 일차 약제로 항염증 효과가 좋으나 전신적으로 투여했을 때 부작용이 발생할 수 있어 장기간 투약이 어려우므로, 스테로이드 사용을 줄이고 다른 면역억제제를 병용하여 재발을 줄이는 것이 포도막염 치료의 주요 전략이다.⁴

포도막염의 치료는 여러 면역억제제의 개발 및 도입으로 선택의 폭이 다양해졌으나 여전히 많은 문제들을 가지고 있다. 많은 환자들이 치료에 반응하지 않거나 재발하며, 포도막염 발작(uveitic flare)이 반복될수록 시력손상이 누적된다.⁵ 난치성 포도막염은 다량의 면역억제제를 복합적으로 사용함에도 불구하고 염증 상태가 지속되거나 재발을 반복

■ Received: 2019. 10. 25. ■ Revised: 2020. 1. 17.

■ Accepted: 2020. 6. 24.

■ Address reprint requests to **Hyun Sub Oh, MD**
Nune Eye Hospital, #404 Seolleung-ro, Gangnam-gu, Seoul
06198, Korea
Tel: 82-2-1661-1175, Fax: 82-2-2086-7779
E-mail: docohs@naver.com

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

© 2020 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.

하여 시력상실의 위험성이 높으며, 장기간의 면역억제제 사용으로 인한 약물 부작용도 흔히 동반된다. 그러므로 더 효과적이고 안전한 새로운 치료법이 필요하다.

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)는 T세포 매개 염증 반응을 발생시키는 주요 인자로 여러 자가면역 질환에서 중추적인 역할을 한다고 알려졌다^{6,7} 포도막염 환자의 혈청과 전방수에서 TNF- α 가 고농도로 검출됨이 확인되었다.⁸ Adalimumab (Humira[®], AbbVie, Chicago, IL, USA)는 완전 인간 단일 클론 IgG1 TNF- α 항체로 비감염성 포도막염의 치료에 효과가 있는 것으로 입증된 생물학적제제⁹⁻¹¹ 강직성 척추염과 소아 포도막염, 그리고 난치성 포도막염에서도 효과가 있음이 보고된 바 있다.¹²⁻¹⁵

국내에서는 코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비감염성 포도막염과 후포도막염, 전체 포도막염의 치료에 2016년 12월 식품의약품안전처에서 사용이 허가되었으며 2017년 11월부터 보험 급여가 인정되었다. 그러나 국내의 실제 임상에서 난치성 포도막염에 Adalimumab (Humira[®], AbbVie)을 사용한 치료 결과 보고는 아직 없다. 따라서 본 연구에서는 난치성 포도막염 환자에서 Adalimumab (Humira[®], AbbVie)의 안전성과 효과를 평가해보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언(Declaration of Helsinki)을 준수하였으며 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(승인 번호: N-1909-002-999). 2017년

12월부터 2019년 7월까지 본원에서 난치성 포도막염으로 Adalimumab (Humira[®], AbbVie)을 투여받은 환자 20명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 포도막염이 1) 고농도의 스테로이드(45 mg/day) 또는 면역억제제 병합 사용에도 불구하고 염증을 조절하지 못하였거나, 2) 면역억제제 부작용이 발생하여 염증 조절이 가능한 약물 농도를 유지하기 어려운 경우, 3) 면역억제제 치료를 유지하는 동안에도 1년 내 1회 이상의 재발이 발생한 경우 난치성 포도막염으로 정의하였다.¹⁵

본 연구의 포함 기준은 Adalimumab (Humira[®], AbbVie) 투여 전 1년 이상 비감염성 포도막염으로 진단받고 치료받은 기록이 있으며 Adalimumab (Humira[®], AbbVie) 투여 전 적어도 4주 동안 일정한 면역억제제 치료를 유지 중이었고, 기타 다른 감염이나 악성질환이 없어야 했다. 치료에 의한 부작용이 아닌 다른 사유로 Adalimumab (Humira[®], AbbVie)을 6개월 이상 유지하지 못하고 종료해야만 했던 경우(비용 문제로 기존 치료로 전환 1명, 자가중단 후 추적 소실 1명) 연구 대상에서 제외되었다. 수집된 데이터에는 환자의 성별과 연령, 원인질환과 포도막염의 유형, 이전 사용한 국소 및 전신적 면역억제치료의 종류와 치료 기간, 치료에 대한 반응 및 부작용, Adalimumab (Humira[®], AbbVie) 투여 전과 추적 관찰 시의 안구검사 소견이 포함되었다.

모든 환자에서 Adalimumab (Humira[®], AbbVie) 투여 전 자세한 병력 청취를 시행하였으며 흉부 방사선 촬영 및 interferon-gamma release assays (IGRAs)를 포함한 혈액검사를 통하여 잠복결핵 및 다른 감염 여부를 확인 후 치료를 진행하였다. 대상자들은 첫 회 Adalimumab (Humira[®], AbbVie)

Table 1. Demographics and clinical characteristics of refractory uveitis

Patient characteristic	Value
Number of patients (eyes affected)	18 (30)
Mean age (years, range)	46.2 (27-77)
Sex (male)	13 (72)
Bilateral disease at baseline	12 (67)
Type of uveitis	
Panuveitis	8 (44)
Posterior uveitis	8 (44)
Intermediate uveitis	2 (11)
Retinal vasculitis	6 (33)
Diagnosis	
Idiopathic uveitis	10 (55)
Behcet's disease	4 (22)
Ankylosing spondylitis	1 (5)
Multifocal choroiditis with panuveitis	1 (5)
Vogt-Koyanagi-Harada disease	1 (5)
Pars planitis	1 (5)

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

Table 2. Baseline characteristics with previous treatment and ocular complications before Adalimumab treatment

Characteristic	Value
Mean duration of uveitis (months, range)	55.4 (13-121)
Eyes with active inflammation at baseline	14 (47)
Concomitant immunomodulators	
Methotrexate	12 (67)
Cyclosporine	11 (61)
Mycophenolate mofetil	10 (56)
Complications (before Adalimumab treatment)	
Steroid-induced glaucoma, increased IOP	11
Papillitis	2
Band keratopathy	4
Vitreous opacity	2
Increased liver enzyme	2
Varicella-zoster	1
Steroid-induced gastric ulcer	1
Hyperglycemia	1

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. IOP = intraocular pressure.

80 mg을 피하주사(subcutaneous injection)로 투여 받고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40 mg을 2주마다 투여 받았으며, 첫 투여 6주 후부터 의사의 판단에 따라 스테로이드 또는 다른 면역억제제의 투여를 감량 또는 중단하였다. Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 6주 후부터 4주마다 병원에 내원하여 시력검사, 안압 측정, 세극등현미경검사, 정밀 안저검사, 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 내원 시 전방과 유리체의 염증 정도를 Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group criteria (SUN criteria)¹⁶ 및 National Eye Institute criteria (NEI criteria, adapted by SUN)¹⁷에 따라 평가하였으며 치료제로 인해 나타날 수 있는 부작용 등을 정밀 관찰하였다.

난치성 포도막염의 재발은 다음 항목 중 어느 하나라도 만족 시 재발한 것으로 정의하였다. 1) 전방 또는 유리체의

염증이 2단계 이상 상승하거나 4+에 도달한 경우, 2) 빛간섭단층촬영검사상 황반부종이 관찰된 경우, 3) 지난 내원 시보다 Snellen 시력검사에서 0.2 이상 시력이 감소한 경우. 포도막염의 재발이 확인된 경우 테논낭하 스테로이드주입술을 시행하였으며 필요 시 다른 면역억제제의 병용 투여를 고려하였다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 전과 마지막 추적 관찰 시의 검사 결과를 비교 분석하였다. Snellen 교정시력과 황반부 두께는 paired *t*-test로, 전방 및 유리체의 염증 점수는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하여 분석하였으며 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. SPSS 17.0 (SPSS 17.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하였다.

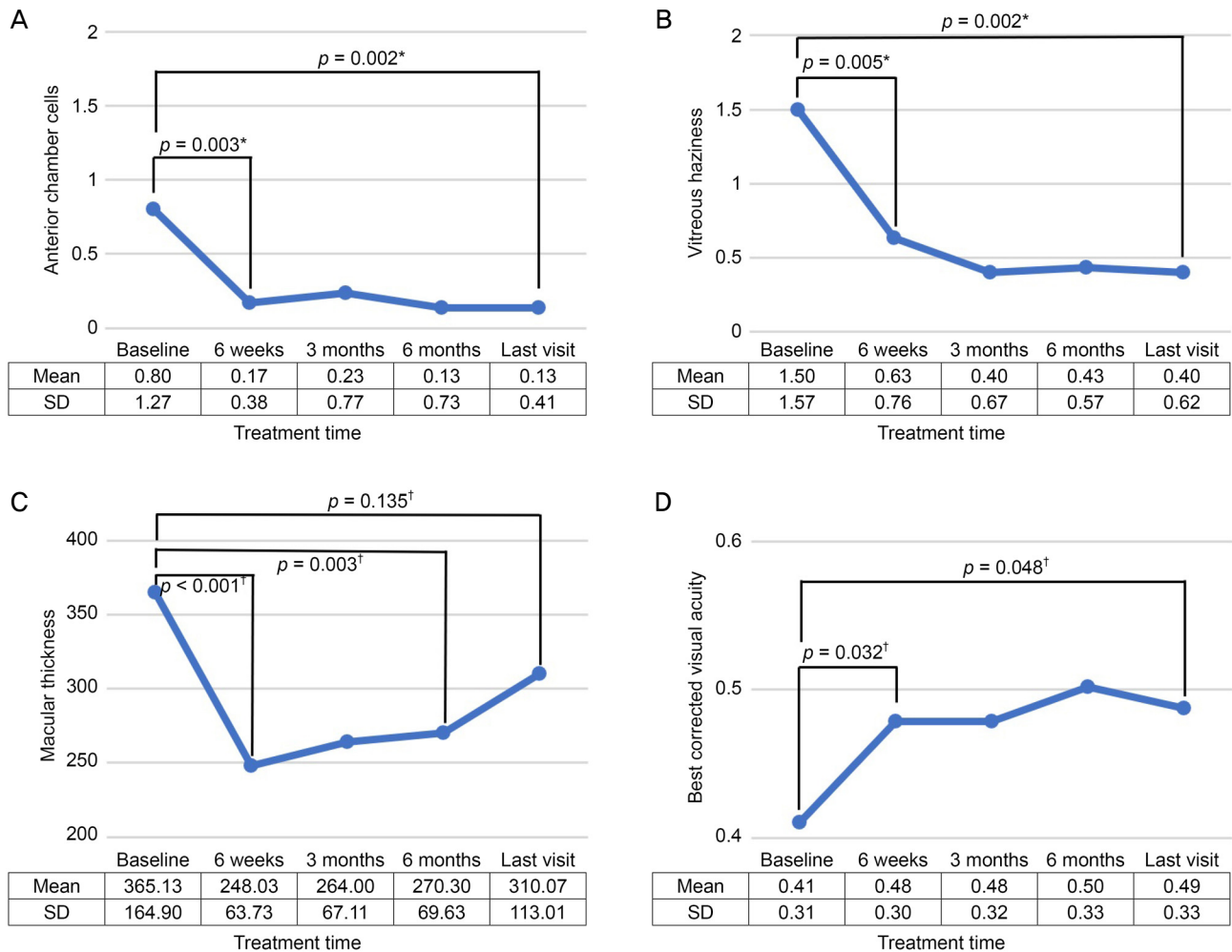


Figure 1. The changes in mean value of outcomes over time. (A) Anterior chamber cells, (B) vitreous haziness, (C) macular thickness, (D) best corrected visual acuity (Snellen). Six weeks after Adalimumab (Humira®, AbbVie, Chicago, IL, USA) treatment, all four outcomes showed significant improvement. These improvements have maintained until last visit except macular thickness. SD = standard deviation. *Wilcoxon signed-rank test; †paired *t*-test.

결 과

대상자는 18명 30안으로 남자 13명(72%), 여자 5명(28%)이며, 평균 나이는 46.2세(27-77세)였다(Table 1). 12명(67%)

에서 양안을 침범하였으나, 단안성 6명 중 5명은 반대안의 시력이 상실된 단일안 상태였다. 포도막염의 원인 질환은 원인 미상의 포도막염 10명, 베체트병 4명, 강직성 척추염 1명, 다초점맥락막염 1명, 보그트-고야나기-하라다병 1명,

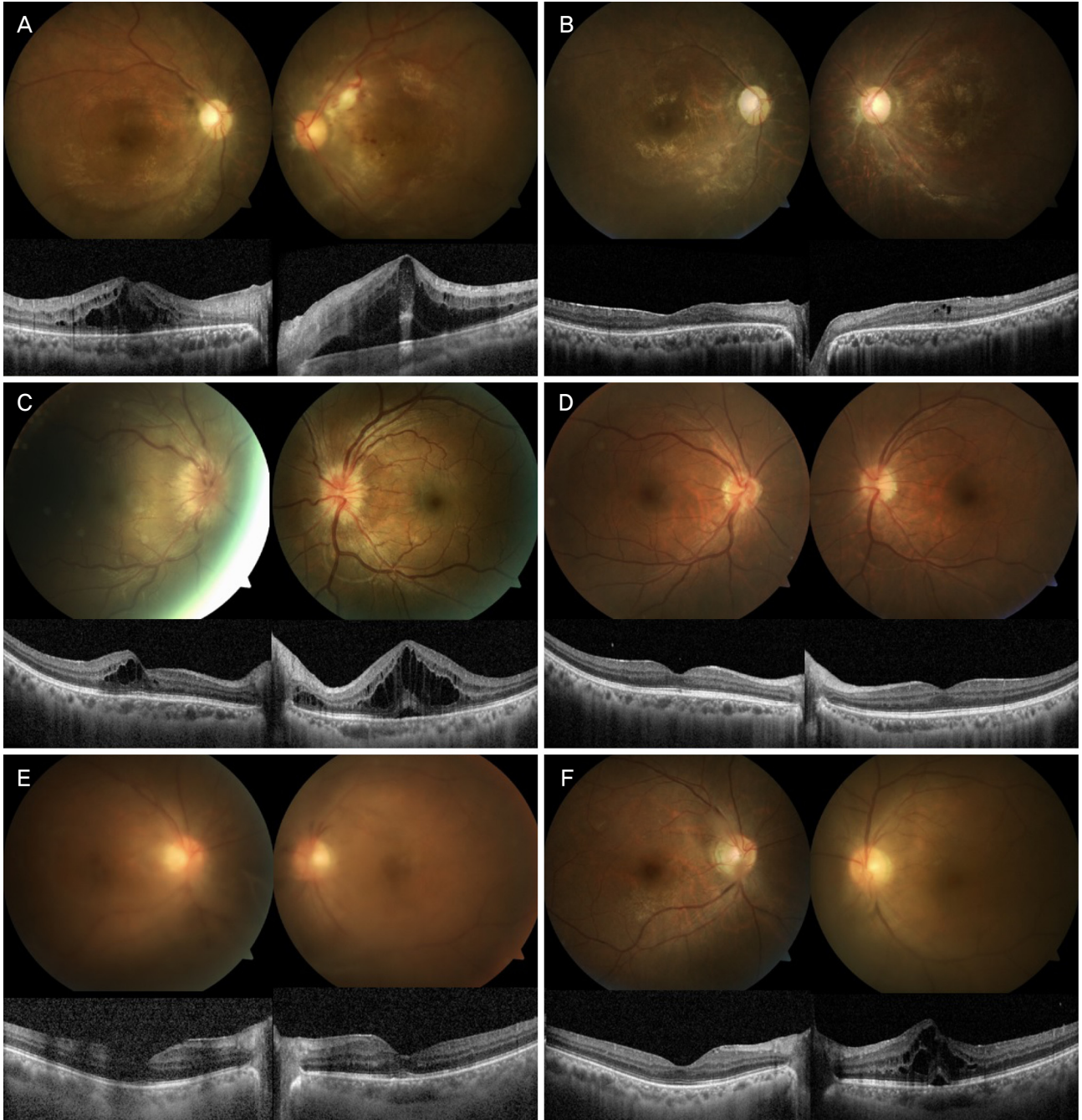


Figure 2. Fundus photography and optical coherence tomography of three patients. In patients 15 with Behcet's disease, (A) vitreous haze and retinal vasculitis and cystoid macular edema were observed at baseline, but (B) complete resolved at 6 months after Adalimumab (Humira®, AbbVie) treatment. In patients 10 with Vogt-Koyanagi-Harada disease, (C) bilateral vitreous opacity and cystoid macular edema were observed with papillitis at baseline, but (D) resolved after Adalimumab (Humira®, AbbVie) treatment. In patients 12 with idiopathic uveitis, (E, F) the right eye improved vitreous haze and decreased retinal edema, but cystoid macular edema occurred in the left eye (relapse development).

평면부염 1명이었다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 시작 당시 포도막염의 평균 이환 기간은 55.4개월(13-121개월)이었고 전신적 스테로이드를 포함한 면역억제제를 사용 중이었으며, 14안은 염증이 조절되지 않은 상태였다(Table 2). 포도막염 및 면역억제제 사용으로 인한 합병증은 스테로이드 유발 녹내장이 11명으로 가장 많았으며 그중 5명은 녹내장수술을 시행하였다. 베체트병 환자 1명과 보그트-고야나기-하라다병 1명은 시신경 유두염(papillitis)이 발생하였으며, 유리체혼탁 2명은 유리체절제술을 시행하였다. 간기능검사 이상 2명과 대상포진 1명, 위궤양 1명, 고혈당이 발생한 환자 1명은 투약을 중단하고 내과적 치료를 받아야 했다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 관찰 기간은 평균 9.2개월(6-18개월)이었으며 투여 후 6주 후부터 모든 대상자에서 유의한 호전을 보였다(Fig. 1, 2A-D). 전방 염증은 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 전 0.80에서 투여 후 6주에 0.17로 유의하게 호전되었으며(SUN criteria, $p=0.003$) 마지막 추적 관찰 시점에 0.13으로 유지되었다($p=0.002$). 유리체 염증도 투여 전 1.50에서 투여 후 6주에 0.63으로 호전되었으며(NEI criteria, $p=0.005$), 마지막 관찰 시점에 0.40으로 유지되었다($p=0.002$). 황반부 두께는 투여 전 365.13 μm 에서 투여 후 6주에는 248.03 μm 로 호전되었고($p<0.001$), 투여 후 6개월까지 투여 전과 유의한 차이를 보였으나(270.30 μm , $p=0.003$), 마지막 추적 관찰 시에는

310.07 μm 로 투여 전과 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.135$). 최대교정시력은 0.41에서 투여 후 6주에는 0.48로 호전되었으며(Snellen chart, $p=0.032$) 최종적으로 0.49로 유지되었다($p=0.048$).

추적 관찰 중 5명(27.8%)에서는 포도막염의 재발이 발생하여 테논낭하 스테로이드주입술이 필요하였다(Table 3, Fig. 2E, F). 발생 시점은 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 평균 6 ± 2.35 개월이었으며 1회의 주사 요법 후 염증 소실이 확인되었다. 2회 이상의 재발을 보인 3명은 평균 5.25 ± 1.71 개월의 간격을 보였다. 5명 중 1명은 3회의 재발이 발생하여 methotrexate를 병합 사용하였으며 마지막 추적 관찰 시까지 7개월간의 관해 상태를 유지하였고(환자 1), 다른 4명은 주사 단일 요법 후 면역억제제 증량이 필요하지 않았다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 전과 후의 면역억제제 사용의 변화를 비교한 표에서(Table 3), 18명의 환자 모두 경구 스테로이드 제제를 중단할 수 있었다. 그중 13명(72%)은 완전한 스테로이드 사용 중단이 가능하였으며, 녹내장을 동반한 11명 중 7명이 이에 해당되었다. 마지막 추적 관찰에서 18명 중 7명은 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 단일요법, 11명은 Adalimumab (Humira®, AbbVie)과 methotrexate 병합요법으로 투여 받았으며 cyclosporine과 mycophenolate mofetil 제제는 모두 중단하였다. Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 중 발생한 부작용은 6명에서 나타

Table 3. Treatment changes, recurrences, and adverse effects after Adalimumab treatment

Patient	Previous medications	Last follow-up medication	Follow-up (months)	Number of relapse	Previous comorbidity at baseline	Adverse effect
1	S + MTX + CyA	ADA + MTX	18	3	SG, PAP, LE	-
2	S + MMF	ADA	15	2	SG	Urticaria
3	S + MTX + CyA + MMF	ADA + MTX	13	-	SG	Nausea
4	S + MMF	ADA + MTX	9	-	BK, VO	-
5	S + CyA + MMF	ADA	9	-	-	Urticaria
6	S + MMF	ADA	7	-	Gastric ulcer	-
7	S + MMF	ADA + MTX	6	-	LE	LE
8	S + MTX	ADA + MTX	13	1	SG, BK, Hyperglycemia	LE
9	S	ADA	6	-	BK	-
10	S + MTX + CyA + MMF	ADA + MTX	6	-	SG, PAP	-
11	S + MTX + CyA	ADA	10	-	SG, varicella-zoster	-
12	S + MTX + CyA	ADA + MTX	15	2	-	-
13	S + MTX + CyA	ADA + MTX	7	1	SG	-
14	S + MTX + CyA	ADA + MTX	6	-	SG, VO	Injection site reaction (discontinued)
15	S + MTX + CyA + MMF	ADA + MTX	7	-	SG, BK	-
16	S + MTX + CyA + MMF	ADA	7	-	-	-
17	S + MTX + MMF	ADA	6	-	SG	-
18	S + MTX + CyA	ADA + MTX	6	-	SG, BK	-

S = steroid; MTX = methotrexate; CyA = cyclosporine; MMF = mycophenolate mofetil; ADA = Adalimumab; SG = steroid-induced glaucoma; PAP = papillitis; LE = increased liver enzyme; BK = band keratopathy; VO = vitreous opacity.

났다. 간수치 상승과 구역질 증상은 methotrexate 투여로 인한 것으로, methotrexate의 일시적 중단 후 호전되었으며 회복 후 methotrexate 병용 투여를 재개하였고 재발 없이 유지할 수 있었다. 두드러기 증상과 주사부위 반응은 Adalimumab (Humira®, AbbVie)에 의한 부작용이었으며 두드러기는 피부과적 처치 후 호전되었으나, 주사부위 반응이 발생한 환자 14는 이로 인해 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여를 중단해야 했다.

고 찰

포도막염의 기전은 아직도 명확하지 않으나 interleukin 2나 TNF- α 등의 사이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 따라서 포도막염 뿐만 아니라 다른 전신 류마티스 질환에서와 같이 스테로이드나 면역억제제가 치료제로 사용되며 TNF- α inhibitor로 Etanercept, Infliximab, Adalimumab (Humira®, AbbVie) 등의 생물학적제제가 개발 및 도입되었다. Infliximab과 Adalimumab (Humira®, AbbVie)은 포도막염에 효과적이었으나, Etanercept는 두 제제보다 못한 것으로 알려졌다.¹⁸ Biester et al¹⁹은 Adalimumab (Humira®, AbbVie)이 Infliximab보다 과민반응이나 감염 등의 부작용이 적게 나타나며 Infliximab에 반응이 없는 포도막염에서도 염증을 감소시켰다고 보고하였는데, 이는 키메라 항체(chimeric antibody)인 Infliximab과 완전 인간 항체(fully human antibody)인 Adalimumab (Humira®, AbbVie)이 항원성과 용법 등에서 차이를 보이기 때문이라 생각된다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie)은 비감염성 포도막염의 치료로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 허가된 최초의 생물학적제제로 여러 연구에서 그 효과가 입증된 바 있다. 대표적인 연구인 VISUAL I⁹는 염증이 지속되는 비감염성 포도막염 환자에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie)을 투여하여 전방과 유리체 염증의 호전과 스테로이드 투여의 감량을 보였으며, 과반수에서 약 24주간의 관해 유지가 가능함을 확인하였다. 그리고 VISUAL II¹⁰에서는 비활동성 포도막염에서 재발 시기를 늦추는 유지치료로서의 역할을 검증하였다. 그러나 상기 연구들은 스테로이드 외에 다른 면역억제제들은 사용하지 않고 초기에 Adalimumab (Humira®, AbbVie)를 사용하여 그 효과를 평가한 것으로 실제 국내 임상과는 차이가 있다. 본 연구에서는 1년 이상의 유병 기간을 가졌고, 다른 면역억제제를 복합적으로 사용하였음에도 염증이 조절되지 않는 난치성 포도막염을 대상으로 하였기에 연구 설계에 차이가 있으며, 장기간의 유효력에 의한 합병증과 치료의 부작용이 동반되

어 있어 Adalimumab (Humira®, AbbVie)의 효과를 다각적으로 평가해야 할 필요가 있었다.

본 연구에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie)을 투여 후 첫 평가 시점인 6주부터 유의미한 호전이 확인되었다. 전방과 유리체의 염증이 감소하였으며 황반부종이 완화되고 교정시력의 향상이 관찰되어 Adalimumab (Humira®, AbbVie)이 난치성 포도막염에서도 염증 완화에 효과가 있음을 확인할 수 있었다. Vazquez-Cobian et al²⁰는 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 치료 후 2-6주부터 염증 호전을 확인하였고, Dobner et al²¹는 황반부종의 감소와 시력 향상을 보고하여, 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 본 연구의 결과 중 황반부 두께가 6개월 이후 점차 증가하는 양상을 보였는데, 이는 일부 환자에서 발생한 포도막염 재발로 황반부종이 나타났기 때문이었다.

평균 6개월에 27.8%에서 포도막염의 재발이 관찰되었는데, 이는 Díaz-Llopis et al¹⁵가 보고한 6개월 내 38.2%의 재발률과 유사하다. 여러 연구에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 장기간 추적 관찰 시 과반수 이상에서 포도막염 재발이 발생하는 것으로 알려져 있으며,^{9,14} Suhler et al²²은 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 10주에서 68%, 50주에서 39%로 치료 효과가 감소되는 것을 확인하였다. 따라서 본 연구에서도 Adalimumab (Humira®, AbbVie)의 투여 기간이 장기화될수록 그 효과는 감소할 가능성이 있으며 재발률의 상승이 나타날 수 있음을 염두해야 한다. Adalimumab (Humira®, AbbVie)만으로 포도막염의 완치를 기대하기는 어려우며 정기적 추적 관찰을 시행하고 재발 시 추가적인 치료가 필요하다고 생각된다.

난치성 포도막염의 치료에는 여전히 어려움이 있다. 스테로이드나 다른 면역억제제의 사용에도 불구하고 재발로 인한 시력상실의 위험성과 약물에 의한 부작용은 여전히 높은 빈도로 나타나고 있으며 만성적인 경과로 인해 환자의 시간적, 비용적 부담을 가중시킨다.^{9,14,15,23} 포도막염 치료의 주요 전략은 1) 염증 상태를 빠르고 효과적으로 완화시키고, 2) 관해 상태를 장기간 유지하고 재발 위험을 줄여 실명 위험을 비롯한 합병증을 감소시키며, 3) 장기간의 면역억제 치료로 인한 부작용을 최소화하는 것이다.⁵ 따라서 유지치료로서 약제의 효능만이 아니라 부작용 등의 위험성도 평가되어야 한다.

본 연구에서 대상자들은 대부분 만성적인 포도막염으로 인한 합병증을 가지고 있었으며 장기간의 면역억제제 사용으로 인한 부작용으로 적절한 치료가 어려워 염증이 조절되지 않았고 잦은 재발을 보이고 있었다. 따라서 스테로이드를 감량하면서 동시에 효과적인 항염증치료가 요구되었으며 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 사용은 이에 부합하

는 결과를 보였다. 투여 후 모든 환자에서 염증 완화가 이루어졌으며 전신적 스테로이드 사용을 중단할 수 있었다. 병합 사용 중인 다른 면역억제제도 감량이 가능하여, 마지막 추적 관찰시에는 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 단일 용법 또는 Adalimumab (Humira®, AbbVie)과 methotrexate 병합요법으로 통합될 수 있었다. 따라서, 높은 빈도로 부작용을 유발하는 전신적 스테로이드 및 다른 면역억제제의 사용을 중단 또는 감량할 수 있게 하는 점(corticoid-sparing effect)에서, 생물학적제제인 Adalimumab (Humira®, AbbVie)은 난치성 포도막염의 효과적이고 유효한 치료 수단이라고 생각된다.

Adalimumab (Humira®, AbbVie)과 병용 투여할 면역억제제로 methotrexate를 선택한 것은 anti-Adalimumab (Humira®, AbbVie) 항체의 발생을 감소시키기 위해서였다. Infliximab보다 드물지만, anti-Adalimumab (Humira®, AbbVie) 항체의 발생은 약제 내성을 유발시키며, methotrexate의 병용 투여는 항체 발생을 12%에서 1%로 감소시켜 준다고 알려져 있다.²⁴ 또한 Anti-TNF- α 와 methotrexate의 병용 투여가 anti-TNF- α 단일요법보다 효과가 우수하다는 보고도 있으나,²⁵ 이는 아직 논란이 있다.^{26,27}

본 연구에서 3명(16%)에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 사용으로 인한 부작용이 나타났으며 양상은 두드러기 2명, 주사부위 반응 1명으로 기존의 보고에서 가장 빈번한 것으로 알려진 부작용이었다. 그 외 면역억제로 인한 결핵이나 다른 감염의 위험성이 상승하고, 위장관 계통의 유암종(carcinoid tumor of gastrointestinal tract)이나 탈수초 질환 등이 보고된 바 있으나^{9,10,15,21} 본 연구에서는 발생하지 않았다. 주사부위 반응 1명은 결국 부작용으로 인하여 마지막 추적 관찰 이후 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여를 중단하고 기존의 치료로 변경하게 되었다.

이 외에도 다양한 질환에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie)를 투여하고 그 효과를 확인한 연구가 다수 보고된 바 있다. 소아 특발성 관절염과 관련된 만성 비감염성 포도막염 환자를 대상으로 한 연구에서 Tynjälä et al²⁸는 다른 생물학적제제에 저항을 보인 환자의 35%에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 염증이 호전되었음을 발표하였으며, Huis Het Veld et al²⁹는 산탄맥락망막병증에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie)을 투여하여 완전 관해는 도달하지 못했으나 시력의 호전을 확인하였다. Couto et al³⁰은 보그트-고야나기-하라다병에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 후 스테로이드 및 기타 면역억제제의 감량 효과를 보고하였으며, Hiyama et al³¹은 교감성안내염의 치료로도 Adalimumab (Humira®, AbbVie)이 효과가 있음을 보고하였다. 난치성 포도막염에서 Adalimumab (Humira®,

AbbVie)을 유리체강내 주사로 투여한 시도도 있었으나 효과와 안전성에 대해서는 논란이 있다.^{32,33}

Adalimumab은 매 2주마다 피하주사로 투여하므로, 정맥 주사 및 입원치료를 요하는 Infliximab과 달리 간단하고 가정에서 시행할 수 있어 잦은 내원이 필요하지 않아 환자의 순응도를 유지하기 좋으며, 비용적 측면에서도 다른 생물학적제제보다는 저렴한 편이다. 그러나 기존 면역억제치료보다는 고가의 약재이며, 국내 여건상 일차 치료제로 사용하기 어렵다. Anti-TNF- α 치료는 투여 중단 시 과반수에서 재발하는 것으로 알려져 있어 지속적인 치료가 권장되므로 비용-효과적 측면에서 득실을 고려해야 한다.³⁴ Martín-Varillas et al³⁵은 관해 상태에 도달한 베체트병 환자에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 투여 간격을 점진적으로 늘려 포도막염의 악화 없이 치료 비용을 절감할 수 있음을 보였으나, 재발의 위험성을 경계해야 하며 약제의 감량은 신중한 판단을 요한다고 하였다.

본 연구의 한계는 적은 표본수로 통계적 타당성이 낮으며 대조군을 설정하여 비교 평가하지 못하였다는 점이다. 또한 난치성 포도막염으로 장기간의 치료를 받아왔으며 다양한 합병증과 약물 부작용을 동반한 환자를 대상으로 하였기에 Adalimumab (Humira®, AbbVie)을 초기 치료로 사용하지 않았으며 단일 효과로 평가할 수 없었다. Adalimumab (Humira®, AbbVie) 치료의 안정성을 보다 면밀하게 평가하기 위해서는 대규모의 전향적 무작위 임상 시험이 이루어져야 하며 장기간의 추적 관찰이 필요하다고 생각된다.

그러나 난치성 포도막염 환자를 대상으로 Adalimumab (Humira®, AbbVie) 치료 효과를 평가한 국내의 첫 연구라는 점에서 본 연구는 의의가 있다. 결론적으로 Adalimumab (Humira®, AbbVie)은 한국인의 난치성 포도막염에서 염증을 완화시키고 재발을 줄이는 데 효과적이며 스테로이드 및 기존 면역억제치료를 줄일 수 있어 치료로 인한 부작용을 감소시켜 줄 수 있다.

REFERENCES

- 1) Smit RL, Baarsma GS. Epidemiology of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995;6:57-61.
- 2) Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2005;45:1-13.
- 3) Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303-8.
- 4) Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.
- 5) Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology* 2018;125:193-202.

- 6) Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3034-41.
- 7) Becker MD, Adamus G, Davey MP, Rosenbaum JT. The role of T cells in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000;8:93-100.
- 8) Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251-5.
- 9) Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932-43.
- 10) Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;17;388:1183-92.
- 11) Neri P, Zucchi M, Allegri P, et al. Adalimumab (Humira): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2011;31:165-73.
- 12) Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696-701.
- 13) Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:274-6.
- 14) Lee JT, Yates WB, Rogers S, et al. Adalimumab for the treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1672-8.
- 15) Díaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with Adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology* 2012;119:1575-81.
- 16) Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
- 17) Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985;92:467-71.
- 18) Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumor necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631-4.
- 19) Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91:319-24.
- 20) Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149:572-5.
- 21) Dobner BC, Max R, Becker MD, et al. A three-centre experience with Adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol* 2013;97:134-8.
- 22) Suhler EB, Lowder CY, Goldstein DA, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: results of a multicentre, open-label, prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2013;97:481-6.
- 23) Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, et al. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:713-20.
- 24) Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5 Suppl 1):19-22.
- 25) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or Adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- 26) Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
- 27) van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-83.
- 28) Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:339-44.
- 29) Huis Het Veld PI, van Asten F, Kuijpers RWAM, et al. Adalimumab therapy for refractory birdshot chorioretinopathy. *Retina* 2019;39:2189-97.
- 30) Couto C, Schlaen A, Frick M, et al. Adalimumab treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26:485-9.
- 31) Hiyama T, Harada Y, Kiuchi Y. Effective treatment of refractory sympathetic ophthalmia with glaucoma using Adalimumab. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019;25:1-4.
- 32) Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, et al. Intravitreal Adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1612-6.
- 33) Kheir WJ, Mehanna CJ, Abdul Fattah M, et al. Intravitreal Adalimumab for the control of breakthrough intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26:1206-11.
- 34) Adán A, Hernandez V, Ortiz S, et al. Effects of infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis of Behçet's disease after withdrawal of infusions. *Int Ophthalmol* 2010;30:577-81.
- 35) Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Beltrán E, et al. Successful optimization of Adalimumab therapy in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Ophthalmology* 2018;125:1444-51.

= 국문초록 =

난치성 포도막염에서 아달리무맙 치료 효과

목적: 전신 스테로이드나 면역억제제 치료 중에도 반복하여 재발하는 난치성 포도막염에서 Adalimumab (Humira®, AbbVie, Chicago, IL, USA)을 사용하여 치료 결과를 평가하고 효용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 비감염성 난치성 포도막염으로 Adalimumab 주사치료를 시행한 환자들을 대상으로 후향적으로 임상양상을 비교 분석하였다. 기저질환, 포도막염 양상, 병용치료 약물의 유무, 기존 치료로 발생한 부작용을 조사하였고 치료 전후의 전방과 유리체강 내 세포 및 혼탁, 중심황반두께 및 최대교정시력을 비교하였다. 염증과 황반부종의 재발 유무, 병용치료 약물의 조절 여부, 이상반응 발생 사례를 확인하여 Adalimumab 투여의 안전성과 효용성을 평가하였다.

결과: Adalimumab 투여 전 유병기간은 평균 55.4개월(13-121개월)이었으며 주사 후 추적 관찰 기간은 평균 9.2개월(6-18개월)이었다. 18명 30안 모두에서 전신 스테로이드 사용을 중단할 수 있었으며 염증 완화가 확인되었다. 전방과 유리체강내 염증, 최대교정시력은 유의한 호전을 보였으며 중심황반두께는 차이를 보이지 않았다. 5안에서 포도막염의 재발이 발생하였으나 4안은 테논낭하 스테로이드주입술로 염증 조절이 가능하였으며, 1안은 methotrexate 병용 투여 후 조절이 가능했다. Adalimumab 투약 중 발생한 이상 반응은 두드러기(2명)와 주사부위 반응(1명)이 발생하였으며 주사부위 반응 1명은 투약을 중단해야 했다.

결론: Adalimumab은 난치성 포도막염 환자들에서 염증을 완화시키고 전신 스테로이드 투약을 줄일 수 있는 효과적인 치료법이다. <대한안과학회지 2020;61(7):746-754>

이상협 / Sang Hyup Lee

누네안과병원
Nune Eye Hospital

