

# 肌無力症及藥物治療

西園醫院藥劑科藥師 黃玉瑩、龔紹龍

## 摘要

肌無力 (myasthenia gravis)，my 是肌肉的意思，asthenia 是無力的意思，gravis 是嚴重的意思，為一種神經肌肉交接處的疾病，其病因常與自體免疫 (autoimmune) 反應有關；而在現在的醫療，由於免疫學的發展，對於此病已有良好的治療成效。台灣肌無力病人發生率約有十萬分之八<sup>1</sup>；它好發的年齡男女有別：男性發生於50歲以上，而發生的高峰期約在70歲左右；女性則有兩個高峰期，一個發生在20至40歲之間，另一個則是在70歲左右<sup>2,3</sup>，但此症仍可能發生在任何年齡層的男女。目前尚未發現此病與種族或遺傳基因有關。

關鍵字：myasthenia gravis、autoimmune、acetylcholine、肌無力、自體免疫、乙醯膽鹼

## 壹、致病機轉

欲對此症作治療，必須先了解神經肌肉交接處的生理：簡要地說，當動作電位 (action potential) 到達神經末梢，乙醯膽鹼 (acetylcholine；ACh) 就由神經末梢釋放，並與胞突後接合處 (postsynaptics) 的接受器接合，而產生去極化反應 (depolarization)，引發一傳至肌纖維的動作電位，造成肌肉收縮反應；這一連串的過程快速地在 ACh 流失和被乙醯膽鹼酶 (acetylcholinesterase) 水解後結束<sup>4</sup>。

肌無力症就是胞突後接合處的肌膜上，因 ACh 接受器數量的減少所導致。它被視為是一種後天免疫的疾病，在此類患者的血液中，常常會發現 ACh 接受器的抗體。

## 貳、臨床表徵

此症的特徵是患者會感到骨骼肌間歇

性的虛弱而且容易疲倦，當肌肉施力時，症狀更為嚴重；而休息可使症狀緩解。但是所有骨骼肌都可能因病程、或時間而會有程度不等的症狀，因此症狀呈現多元化。大部分病人初期會出現複視 (diplopia) 或視覺模糊 (blurry vision) 的現象，尤其在黃昏時。而因為上眼瞼提肌的無力所造成單邊的眼瞼下垂最為常見。臉部肌肉的病變會造成咀嚼困難發出鼻音；而舌與顎部的肌肉無力所導致的吞嚥困難 (dysphasia) 易造成吸入性肺疾亦應特別留意，若吞嚥困難的情形嚴重到無法吞嚥口水時，就必須使用餵食管和口腔的抽引 (suction)<sup>5-7</sup>。

此疾病最嚴重的症狀是呼吸困難，若患者呼吸肌無力，嚴重到必須使用呼吸器時，就可能有生命的危險，約有15到20%的病人會發生此種危險，但由於適當的醫療輔助，可將死亡率降至6%。

此類病人多數會漸漸地發生四肢無力的症狀，即所謂全身性的肌無力症 (generalized myasthenia)，病人通常會在梳頭、穿衣、握物、甚至走路等方面發生困難，但患者深部腱反應 (deep tendon reflex) 並不受此症的影響。而病情輕重的分級，將有助於治療計畫的施行並可預估病人的預後。

### 參、病情加重的因素

高溫、感染、壓力、營養不良、疼痛、藥物等均會加重此症，尤其是藥物，常見的有抗生素，例如：胺基糖苷類 (aminoglycosides) 及喹諾酮類 (quinolone) 和第一型的抗心律不整 (class I) 藥物：quinidine 和 procainamide 等。還有降血壓藥物： $\beta$ -blocker 和鈣離子阻斷劑 (calcium channel blocker)<sup>8</sup>。特別是 penicillamine，因為它與造成此症的免疫反應有關 (表一)<sup>9</sup>，故決不可以用於罹患此症的患者<sup>10</sup>。

表一 可能加重肌無力症的藥物<sup>9</sup>

免疫抑制劑	steroids
抗生素	aminoglycosides, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin
抗心律不整藥	procainamide, quinidine
降血壓藥物	$\beta$ -blocker (propranolol, timolol), calcium channel blockers (verapamil)
神經肌肉阻斷劑	succinylcholine, curare derivatives, botulinum toxin
神經精神用藥	phenytoin, lithium
其他	magnesium sulfate

### 肆、與肌無力有關的疾病

約有10到28%的成年患者合併有胸腺瘤 (thymoma)，3到15%病人有甲狀腺的疾病，4%有風濕性關節炎，2%有紅斑性狼瘡，因此對此類患者而言，胸部的電腦斷層掃描 (CT scan)，甲狀腺功能之測定，類風濕性因子 (rheumatoid factor) 及抗核抗體 (antinuclear

antibody) 之檢定皆十分重要。

### 伍、診斷

首先要詳查病人之病史及用藥史，以判定病人之病情特徵並檢定其與藥物之關聯。由一般症狀檢查 (如 ice-pack 之眼瞼檢查…等) 懷疑是重症肌無力症之後，就可進一步作更為精確的藥物檢定<sup>11</sup>。

### 陸、治療

治療肌無力症的一般性原則。

#### 一、胸腺切除 (thymectomy)

對於已過青春期而未滿60歲的患者，不管是否罹患胸腺瘤，胸腺切除是已被廣泛使用的處理方式。而超過60歲患者，胸腺切除的效益尚未確定，至於未達青春期的孩童或幼兒，因為有免疫機能發育不全的顧慮，故對於此種處理應做個別的評估。

胸腺切除後的病人，大多數情況良好，有時候甚至可能完全康復；然而，若有惡化或復發情形發生，則需使用藥物治療。

#### 二、抗乙醯膽鹼酶之藥物 (anticholinesterase drugs)

此類藥品對大多數病人有效。能提升神經衝動的傳遞，增加肌力，故常作為第一線用藥。病情較輕的病人使用單一藥品即可控制病情，但對於較重度之患者，單一藥品療法就嫌不足了。

Pyridostigmine 因為作用時間長，且具有較少的副作用，因此為最常見的一種治療用藥<sup>11</sup>，起始劑量為每3到6小時口服15至60 mg；幼兒則為每4到6小時給予1 mg/kg；另有糖漿 (syrup) 之劑型，除了對幼兒較適合外，對於使用鼻管或胃管之病人亦可應用。另外此類藥品尚有 neostigmine, ambenonium

chloride。

若患者對此類藥品反應不佳而調高使用劑量，此時，過高的劑量可能會造成 Ach 接受器的毒性，而導致膽鹼性的危象 (cholinergic crisis)，其結果將是肌無力的症狀加重，伴隨著蕈毒性 (muscarinic) 的副作用，如：排泄失禁、痙攣、噁心、嘔吐、唾液增加、流汗、心跳減慢等。而不幸的是，鑑別肌無力症的惡化和此種 cholinergic crisis 是相當困難的。若是病人的情況穩定，可作 edrophonium test (tensilon test)：首先，靜注 2 mg edrophonium，觀察其病情如未惡化，再給予第二次 8 mg 之劑量；若病人呼吸衰弱或沒有顯著改善，表示病人是屬於 cholinergic crisis，此時的處置是立即停用抗乙醯膽鹼酶藥物，而通常抗藥性會在停藥數天後消失<sup>11,12</sup>。一般都以 病史做判斷，有時相當困難，過去常以 edrophonium test (tensilon test) 做鑑別，由於此法不可靠，甚至於加重病情，因此很多醫師已不再採用。

### 三、類固醇

此類藥品用於輕至中度的肌無力患者，可單獨使用或與其他藥物合併治療，但其劑量仍難定論。高劑量的 prednisolone (100 mg/day)，可獲致最快的療效，但有胃腸道出血，非血管性壞死和白內障等副作用；而低劑量 prednisolone 療程 (5 mg/day)，效果就差的多，因此，對於乙醯膽鹼酶單一藥品治療效果不彰的患者，最好是再加低劑量的類固醇，依反應情形酌量調整劑量。

### 四、免疫抑制劑

此類藥品通常是用於乙醯膽鹼酶抑制劑藥物治療成效不彰的病人；若是作完胸腺切除手術而病情未有預期改善者亦可應用。

Azathioprine (Imuran) 是最常用的，療效通常在使用3到8個月後才會顯現。起始劑量通常是每日 50 mg，接著以每3天 50 mg 的劑量來調整，極量為每日 150 mg。其主要副作用為抑制骨髓生成及破壞肝功能，故在用藥期間，應密切監視病人之白血球數量，若是數量降至  $3000/\text{mm}^2$ ，則須暫時停藥，另外，肝功能之監測亦不應忽略。

Mycophenolate mofetil (Cellcept) 為器官移植預防排斥用藥，是選擇性 IMPDH II (inosine monophosphate dehydrogenase type II) 抑制劑<sup>13</sup>。2006年1月9日 FDA 核准用於治療肌無力症。治療劑量為 1至1.5 g 每日兩次，與類固醇搭配使用，可降低類固醇之劑量<sup>14</sup>。其副作用少，常見的有腸胃不適、貧血及白血球減少症。

Tacrolimus (Prograf) 由 *streptomyces tsukubanesis* 所分離出來<sup>13</sup>，署核適應症為器官移植之第二線用藥。能抑制T細胞的細胞因子基因轉錄，阻斷T細胞產生 IL-2，干擾T細胞活化。肝腎功能障礙者、高齡者及有感染症者應慎重給藥，其副作用有：腎毒性、高血壓、高血糖、高鉀血症、震顫、發熱、腹部膨脹感等。

其它證明有效而可應用的免疫抑制劑有 cyclophosphamide 及 cyclosporine，但副作用比 azathioprine 更大，且會造成腎功能不良及高血壓，因此被列為第二線用藥。

### 五、血漿置換術 (plasmapheresis)

血漿置換術對於此症急性惡化的病人是一種有效的即時處理方式，亦可於胸腺切除術前使用；或是長期性且間歇性地運用。血漿置換術可短暫地降低體內 Ach 接受器抗體的數量，幾乎所有患者病情都會有暫時性地改善，其效果可維持數週至數月，之後症狀

會再度漸漸產生。單獨以血漿置換術反覆治療並非良策，應該輔以免疫抑制劑療法才能使療效維持<sup>15</sup>。

### 柒、預後

肌無力症的罹病率 (morbidity) 和死亡率 (mortality)，通常和未察覺的呼吸衰竭或是藥物治療的併發症有關；如同前文所述，胸腺切除施行的時機亦扮演著重要的角色；若能及早作胸腺之切除，多數患者皆能有不錯的預後，有些患者甚至不需要用免疫抑制劑

或類固醇治療；若是病況復原時，亦可以前述兩種藥品協同治療以獲得良好的療效。

### 捌、結論

肌無力症的標準療法對大多數的患者而言，是及早作胸腺切除，接著輔以因人制宜的藥物治療計畫，包括：乙醯膽鹼酶抑制劑、類固醇以及免疫抑制劑。雖說此症是一種慢性病，但它仍可以在病人良好的治療順從性下獲得治療效果，因此對病人的衛教是十分重要的。

## Myasthenia Gravis & Treatment

Yu-Ying Huang, Siu-Lung Kung

Department of Pharmacy, West Garden Hospital

### Abstract

Myasthenia gravis is a type of disease that affects the neuromuscular junction; it's caused by the lack of acetylcholine (Ach) receptor on the sarcolemma at the junction of the neuro cell synaptic. There is a large variety of clinical symptoms, and the most obvious and common one is the blepharoptosis. Depending on the patient's condition, they'll receive the appropriate treatment to best cure the patient. The treatment of myasthenia gravis includes thymectomy, medicine treatment, and therapeutic hemapheresis.

### 參考資料：

1. 台灣肌無力症關懷協會。 <http://www.fmg.org.tw/understand.php?id=1> /引用日期2015.04.08
2. Sanders DB, Andrews PI, Howard JF, et al: Seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 1997;48 (suppl 5):S40-S45.
3. Phillips LH II, Torner JC, Anderson MS, et al: The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology*. 1992;42:1888-1893.
4. Drachman DB. Myasthenia gravis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al: *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2118-20, 1991.
5. Giagheddu M, Puggioni G, Sanna G, et al: Epidemiological study of myasthenia gravis in Sardinia, Italy (1958-1986). *Acta Neurol Scand*. 1989;79:326-333.
6. Oosterhuis HJ. The ocular signs and symptoms of myasthenia gravis. *Doc Ophthalmol*. 1982;52:363-378.
7. Sneddon J. Myasthenia gravis: the difficult diagnosis. *Br Psychiatry*. 1980;136:92-93.
8. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis: an update. *Arch Intern Med* 1997;157:399-408.
9. Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthe-

- nia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:568-583.
10. Sanders DB. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Proceedings of American Academy of Neurology Annual Meeting*. Boston: American Academy of Neurology, 1-26, 33-40, 1991.
  11. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA*. 293(15):1906-14, 2005 Apr 20.
  12. Simpson JA, Thomaides T. Treatment of myasthenia gravis: an audit. *QJ Med*; 10(1):70-82, 1987.
  13. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle & Nerve*. 34(3):284-91, 2006 Sep.
  14. Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, et al: Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. 6(6):373-8, 2007 Jun.
  15. Antozzi C, Gemma M, Regi B, et al: A short plasma exchange protocol is effective in severe myasthenia gravis. *J Neurol*; 238(2):103-7, 1991.

## 中東呼吸症候群

### 專有名詞介紹

中東呼吸症候群 (Middle East Respiratory Syndrome, 簡稱MERS), 世界衛生組織 (WHO) 於2012年9月公布全球第一例病患, 病因是一種冠狀病毒所致, 因此稱之為中東呼吸症候群冠狀病毒 (簡稱 MERS-CoV) 感染症。冠狀病毒家族成員繁多, 從一般的感冒到2003年造成全球恐慌的 SARS 都是冠狀病毒所引起的。MERS-CoV 傳播途徑仍不明,

目前研究推測, 可能因接觸或吸入患病駱駝之飛沫或分泌物而感染, 人與人間的傳播主要以院內感染為主, 病毒的潛伏期2-14天, 其症狀主要是發生急性的嚴重呼吸系統疾病, 症 包括發燒、咳嗽、呼吸急促與呼吸困難, 部分病人會出現腎衰竭、心包膜炎、血管內瀰漫性凝血 (DIC) 或死亡。目前治療以症狀治療為主, 尚無有效可施打之疫苗。

本期專有名詞介紹小組編寫人/審查人: 林梅芳/陳世欽