



肌無力症

Myasthenia Gravis

臨床照護指引



出版方：台灣神經免疫醫學會

版本 / 日期：第一版 / 2024年12月

編輯委員名單*

編輯委員	服務單位
第一章 診斷	
張哲誠	輔大醫院神經科
劉安邦	花蓮慈濟神經科
蔡孟翰	高雄長庚神經內科
羅榮昇	林口長庚神經內科
第二章 胸腺切除術	
張益誠	新光醫院胸腔外科
張統優	雙和醫院胸腔外科
蘇真真	台大醫院神經部
第三章 眼肌型肌無力症	
李宜中	台北榮總周邊神經科
邱浩彰	雙和醫院神經內科
黃宥寧	雙和醫院神經內科
葉建宏	新光醫院神經科
廖述朗	台大醫院眼科
第四章 早發型全身型肌無力症	
李宜中	台北榮總周邊神經科
邱浩彰	雙和醫院神經內科
林志勝	成大醫院神經科
廖翊筑	台北榮總周邊神經科
鍾禎智	雙和醫院神經內科

編輯委員	服務單位
第五章 晚發型和極晚發型肌無力症	
李宜中	台北榮總周邊神經科
邱浩彰	雙和醫院神經內科
林志勝	成大醫院神經科
張國軒	林口長庚神經內科
趙書屏	雙和醫院神經內科
第六章 肌肉特異性酪氨酸激酶相關的肌無力症及雙重血清陰性肌無力症	
孫苑庭	成大醫院神經科
郭育呈	中國附醫神經免疫暨基因疾病科
黃錦章	林口長庚神經內科
葉建宏	新光醫院神經科
趙書屏	雙和醫院神經內科
第七章 肌無力症危象	
邱瑋婷	雙和醫院神經內科
陳瓊美	林口長庚神經內科
張名鑫	新光醫院神經科
葉旭霖	新光醫院神經科
趙啟超	台大醫院神經部
第八章 新生兒和青少年型肌無力症	
周正哲	雙和醫院小兒神經科
周怡君	林口長庚兒童神經內科

編輯委員	服務單位
孫苑庭	成大醫院神經部
郭雲鼎	雙和醫院小兒神經科
第九章 肌無力症合併自體免疫疾病	
張安妮	雙和醫院新陳代謝科
張振書	彰基神經醫學部
鄭美雲	林口長庚神經內科部 腦功能暨癲癇科
劉安邦	花蓮慈濟神經科
蘇真真	台大醫院神經部
第十章 難治型肌無力症	
林冠佑	新光醫院神經科
林恭平	台北榮總神經醫學中心
周怡君	林口長庚兒童神經內科
郭育呈	中國附醫神經免疫暨基因疾病科
陳威宏	新光醫院神經科
蘇真真	台大醫院神經部
第十一章 長期管理及病友支持團體	
邱浩彰	雙和醫院神經內科
徐榮隆	土城醫院神經內科
梁采葳	台灣肌無力症關懷協會
楊智超	台大醫院神經部
蔡乃文	高雄長庚神經內科

* 各章節編輯委員依據姓名筆劃數排列。

理事長的話

肌無力症 (myasthenia gravis, MG) 是一種神經肌肉交接處的自體免疫疾病，隨著新興致病抗體的發現及免疫藥物與生物製劑的進步，診斷更容易，病程控制更有效，現今重點已轉向改善病人的生活品質。

隨著臨床經驗與研究成果的進展，MG 的診斷與治療已更趨精準，特別是針對不同亞型 MG 的治療。為協助臨床醫師掌握 MG 的管理，台灣神經免疫醫學會集結專家共識，編撰《肌無力症臨床照護指引》，提供實用的照護建議，提升病人照護品質。

本書分為十一章，包括：疾病診斷方法、胸腺切除術建議、不同亞型治療指引、MG 危象與兒童型 MG 的處置、合併其他自體免疫疾病的治療、難治型 MG 的管理，以及長期照護與病友支持的重要性。

本指引期望成為臨床醫師診斷與治療 MG 的實用工具，提升病人的生活品質與照護水準。

台灣神經免疫醫學會理事長 葉建宏 醫師



Content 目錄

前言	06
指引發展流程及方法	07
第一章 診斷 Diagnosis	08
第二章 胸腺切除術 Thymectomy	12
第三章 眼肌型肌無力症 Ocular myasthenia gravis	17
第四章 早發型全身型肌無力症 Early-onset generalized myasthenia gravis	20
第五章 晚發型和極晚發型肌無力症 Late- and very late-onset generalized myasthenia gravis	25
第六章 肌肉特異性酪氨酸激酶相關的肌無力症及雙重血清陰性肌無力症 Muscle-specific tyrosine kinase-associated myasthenia gravis and double-negative myasthenia gravis	29

第七章 肌無力症危象 Myasthenic crisis	33
第八章 新生兒和青少年型肌無力症 Neonatal and juvenile myasthenia gravis	40
第九章 肌無力症合併自體免疫疾病 Myasthenia gravis with autoimmune disease	44
第十章 難治型肌無力症 Refractory myasthenia gravis	47
第十一章 長期管理及病友支持團體 Long-term management and patient support group	54

縮寫表

6MWT	六分鐘步行測試 (6-minute walk test)
AChE-I	乙醯膽鹼分解酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor)
AChR	乙醯膽鹼受體 (acetylcholine receptor)
App	應用程式 (application)
AZA	Azathioprine
CI	信賴區間 (confidence interval)
CNEMG	同心針電極肌電圖 (concentric needle electromyography)
CSR	完全穩定緩解 (complete stable remission)
DFPP	雙重過濾血漿分離術 (double filtration plasmapheresis)
DNMG	雙重血清陰性肌無力症 (double-negative myasthenia gravis)
EOMG	早發型肌無力症 (early-onset myasthenia gravis)
EQ-5D-5L	歐洲生活品質五面向五層級 (EuroQoL-5 dimensions-5 levels)
FcRn	新生兒 Fc 受體 (neonatal Fc receptor)
FDA	美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration)
FSS	疲勞嚴重程度量表 (fatigue severity scale)
FVC	用力呼氣肺活量 (forced vital capacity)
GMG	全身型肌無力症 (generalized myasthenia gravis)
Ham-D	漢密頓憂鬱量表 (Hamilton Depression Rating Scale-17 items)
HbA1c	糖化血色素 (glycated hemoglobin)
HR	風險比值 (hazard ratio)
HRQoL	健康相關生活品質 (health-related quality of life)
IQR	四分位距 (interquartile range)
IVIG	靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin)
LOMG	晚發型肌無力症 (late-onset myasthenia gravis)
LRP4	低密度脂蛋白受體相關蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-associated protein 4)
LS	最小平方法 (least squares)
MC	肌無力症危象 (myasthenic crisis)
mFVC	測得的用力呼氣肺活量 (measured forced vital capacity)
MG	肌無力症 (myasthenia gravis)
MG-ADL	肌無力症日常生活活動 (myasthenia gravis activities of daily living)
MG-MMT	肌無力症徒手肌肉測試 (myasthenia gravis manual muscle test)

縮寫表

MG-QoL15	肌無力症 - 生活品質 15 項 (myasthenia gravis-quality of life 15-item)
MGCS	肌無力症複合分數 (myasthenia gravis composite score)
MGFA	美國肌無力症協會 (Myasthenia Gravis Foundation of America)
MGFA-PIS	美國肌無力症協會 - 干預後狀態 (Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status)
MGII	肌無力症障礙指數 (myasthenia gravis impairment index)
MGSTI	肌無力症狀態與治療強度量表 (myasthenia gravis status and treatment intensity scale)
MM	輕微症狀 (minimal manifestation)
MMF	Mycophenolate mofetil
MMS	肌無力症評分 (myasthenic muscular score)
MuSK	肌肉特異性酪氨酸激酶 (muscle-specific tyrosine kinase)
MuSK MG	MuSK 相關的肌無力症 (MuSK-associated myasthenia gravis)
OMG	眼肌型肌無力症 (ocular myasthenia gravis)
OR	勝算比 (odds ratio)
PE	血漿置換術 (plasma exchange)
pFVC	預測的 FVC (predicted FVC)
PIS	干預後狀態 (post-intervention status)
PLAC	安慰劑 (placebo)
PP	血漿分離術 (plasmapheresis)
PR	藥物緩解 (pharmacological remission)
PRED	Prednisolone
PRR	比例報告勝算比 (proportional reporting odds ratio)
QMGS	肌無力症定量分數 (quantitative myasthenia gravis score)
RATS	機械手臂輔助胸腔鏡手術 (robot-assisted thoracoscopic surgery)
RCT	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)
RNS	重複神經刺激 (repetitive nerve stimulation)
ROC	接收器操作特徵 (receiver operating characteristic)
SFEMG	單纖維肌電圖 (single fiber electromyography)
TEAE	治療中出現的不良事件 (treatment emergent adverse event)
TNMG	新生兒暫時性肌無力症 (transient neonatal myasthenia gravis)
VAFS	視覺類比疲勞量表 (visual analog fatigue scale)
VATS	影像輔助胸腔鏡手術 (video-assisted thoracoscopic surgery)

前言

肌無力症 (myasthenia gravis, MG) 是一種神經肌肉接合處 (neuromuscular junction) 的自體免疫疾病，其特徵是出現針對乙醯膽鹼受體 (acetylcholine receptor)、肌肉特異性酪氨酸激酶 (muscle-specific tyrosine kinase) 或低密度脂蛋白受體相關蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-associated protein 4) 的自體抗體 (autoantibodies) 而造成神經肌肉傳遞的損害，導致骨骼肌無力和疲勞^{1,2}。MG 會影響許多肌肉功能，例如控制眼部、臉部、咀嚼、吞嚥、四肢以及呼吸等肌肉，常見症狀有眼皮下垂、複視、說話不清楚及吞嚥困難等³。

MG 可發生在任何的年齡層 (主要在 40 歲以下的女性和 60 歲以上的男性)、種族或性別，也可能由任何壓力源引起，其中感染是最常見的原因¹。MG 的全球盛行率為每百萬人 40-180 人，年發生率為每百萬人 4-12 人⁴。在台灣，MG 患病人數從 2013 年的 4,476 人增加到 2019 年的 5,752 人，盛行率則從每十萬人 19 人增加到 24 人⁵。全身型 MG (generalized MG, GMG) 患病人數從 2009 年的 1,576 人增加到 2019 年的 2,638 人，盛行率從每十萬人 6.83 人逐年增加到 11.18 人 ($p < 0.0001$)⁶。一項使用台灣健保資料庫 (National Health Insurance Research Database) 評估 GMG 病人的醫療資源利用 (healthcare resource utilization) 和醫療費用的回溯性配對研究指出，與沒有 GMG 的病人相比，GMG 病人在 2019 年平均增加了 10 次門診就診、0.62 次住院治療和 0.49 次急診就診 ($p < 0.0001$)，且醫療費用的平均差異為台幣 94,997 ± 76,431 元 (美金 3,133 ± 2,521 元)，並在所有類別的費用 (門診、住院、急診室、藥物) 均顯著較高 ($p < 0.0001$)⁷。

台灣的 MG 盛行率逐年增加且為醫療系統帶來沉重的負擔，顯示早期診斷和早期治療的重要性。有鑒於此，台灣神經免疫醫學會成立專家委員會，目的在於根據最新的科學證據和台灣的臨床實際情況，統一 MG 的治療方式，為台灣的醫師和其他醫療人員提供一份全面性的 MG 診斷與治療指引，提高台灣 MG 病人的醫療品質和健康成果，並鼓勵台灣醫學界在 MG 領域進行更多的研究及藥物開發。

參考資料

1. Jaiswal S, Shrivastava T. *Cureus* 2024;16:e59104.
2. Phillips WD, Vincent A. *F1000Res* 2016;5.
3. Mishra AK, Varma A. *Cureus* 2023;15:e50017.
4. Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Lancet Neurol* 2015;14:1023-1036.
5. Tsai NW, et al. *Neurol Ther* 2024;13:809-824.
6. Herr KJ, et al. *Front Neurol* 2023;14:1203679.
7. Shen SP, et al. *Front Neurol* 2023;14:1216595.

指引發展流程及方法

專家委員會共有 37 位肌無力症 (myasthenia gravis, MG) 相關的專家及一位病友代表 (台灣肌無力症關懷協會理事長) 根據 11 個不同的主題分組，包括診斷、胸腺切除術 (thymectomy)、眼肌型 MG (ocular MG)、早發型全身型 MG (early-onset generalized MG)、晚發型和極晚發型 MG (late-onset generalized MG and very late-onset generalized MG)、肌肉特異性酪氨酸激酶 (muscle-specific tyrosine kinase) 相關的 MG 及雙重血清陰性 MG (double-negative MG)、肌無力症危象 (myasthenic crisis)、新生兒和青少年型 MG (neonatal and juvenile MG)、MG 合併自體免疫疾病 (MG with autoimmune diseases)、難治型 MG (refractory MG) 以及長期管理及病友支持團體 (long-term management and patient support group)。

各專家共識小組成員首先搜尋 MEDLINE 資料庫近 10 年 (2015-2024) 的文獻，在仔細審閱資料庫中的文獻後，起草 MG 臨床診療的相關聲明。透過專家委員實體及線上討論，修改各項聲明後進行第一輪投票，問卷以李克特氏五點量表 (5-point Likert scale) 讓所有專家委員針對每一條聲明匿名投票。五分為完全同意 (accept completely)、四分為同意但帶部分保留 (accept with minor reservation)、三分為同意但帶較多保留 (accept with major reservation)、兩分為立場反對但帶有保留 (reject with reservation) 以及一分為完全反對 (reject completely)。超過 75% 的專家委員評分該聲明為四至五分即達成共識，60-74% 專家委員同意則該聲明由負責小組修改內容，若 <60% 專家委員同意則排除該聲明。第二輪投票針對前階段修正的聲明進行評分，≥75% 專家委員評分為四到五分則達到共識，若 <75% 專家委員同意則排除該聲明。聲明的共識程度 (level of consensus) >90% 則該聲明的建議強度 (strength of recommendation) 為強烈建議。



第一章 Chapter 01

診斷

Diagnosis



聲明 1-1

對於疑似肌無力症 (myasthenia gravis, MG) 的病人，建議進行血清抗體檢測，如乙醯膽鹼受體 (acetylcholine receptor, AChR) 抗體檢測；當結果與臨床表現相符合時，可以協助確認診斷。然而，由於非 MG 病人有時也可能出現陽性反應，因此，精確的結果解讀及持續的病情監測是相當重要的。

共識程度：100%，平均評分：4.84，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析 224 位乙醯膽鹼受體 (acetylcholine receptor, AChR) 結合抗體呈陽性的病人，其中 58 位已知診斷為肌無力症 (myasthenia gravis, MG) 和 11 位追蹤不完整的病人被排除。剩下的 155 位病人，其中 30 位是新診斷的 MG 病人，125 位是非 MG 病人；結果發現，相較於非 MG 病人，MG 病人更有可能出現疑似 MG 的初始臨床表現 (73.3% vs 10.4%, $p < 0.001$)，並且有顯著較高的 AChR 結合抗體 (8.2 ± 15.6 vs 0.4 ± 1.6 nmol/L, $p = 0.011$)，且異常的 AChR 調節抗體 (modulating antibody) 頻率也較高 (89.3% vs 23.9%, $p < 0.001$)。臨床上疑似 MG 的病人中，若合併出現 AChR 結合抗體 > 0.5 nmol/L 且調節抗體超過 20%，臨床實務上可以診斷為 MG¹。

AChR 血清抗體濃度也可作為 MG 臨床進展的指標。常規性測量 AChR 血清抗體可輔助調整病人的免疫抑制治療；對於正在服用免疫抑制劑的 MG 病人，AChR 血清抗體濃度與美國肌無力症協會 (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) 評分呈正相關，AChR 抗體濃度增加 10 nmol/L，MGFA 評分惡化的可能性就會增加 10% (常用勝算比 [odds ratio, OR] 1.13，95% 信賴區間 [confidence interval, CI] 1.06–1.20)，但是此相關性會隨著時間下降，因此需要注意

縱向監測 (longitudinal monitoring)。此外，AChR 血清抗體濃度與 MGFA 評分，在僅接受 pyridostigmine 治療的病人缺乏相關性，因此 AChR 血清抗體濃度對於這類病人的治療決策用處不大²。此外，MG 全身化的風險與診斷時的 AChR 或肌肉特異性酪氨酸激酶 (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) 血清抗體陽性有顯著相關，增加了血清抗體檢測的預後價值³。

聲明 1-2

為了準確診斷易疲勞肌肉無力，建議臨床醫師使用電生理檢查，如重複神經刺激 (repetitive nerve stimulation, RNS) 檢查或單纖維肌電圖 (single fiber electromyography, SFEMG)。這些工具提高了敏感度，有助於區分疾病的嚴重程度、減少誤診，並追蹤疾病惡化。

共識程度：100%，平均評分：4.92，建議強度：強
實證資料

電生理檢查包括重複神經刺激 (repetitive nerve stimulation, RNS) 檢查、單纖維肌電圖 (single fiber electromyography, SFEMG) 和同心針電極肌電圖 (concentric needle electromyography, CNEMG) 都是很好的、非侵入性的 MG 診斷工具^{4,5}。一項納入 72 項研究的系統性回顧顯示，RNS 和 SFEMG 檢查可以有效確認 MG 的臨床診斷。在臉部肌肉進行神經肌肉接合處檢查，可以增加此法的敏感性，尤其是 MuSK 血清抗體陽性的病人。CNEMG 的優點包含使用拋棄式電極、病人耐受性更佳，且成本更低廉，有可能成為 SFEMG 的替代方案。此外，增加 MG 病人的肢體溫度可能會提高檢查的敏感度⁶。另一項分析 75 位 MG 病人的回溯性研究發現，電刺激下抖動 (jitter) 和遞減 (decremental) 反應與有症狀的口咽肌和呼吸肌無力、檢查時四肢肌肉無力、全身型 MG

表一、透過抖動和遞減反應結果識別症狀和徵兆的 ROC 曲線下面積以及最佳閾值的敏感度和特異性 ⁷					
	最佳閾值	敏感度 (%)	特異性 (%)	p 值	ROC 曲線下面積
抖動					
症狀					
口咽肌無力	>89 μ s	74	72	<0.0001	0.75
呼吸肌無力	>91 μ s	89	75	<0.0001	0.82
四肢肌肉無力	>114 μ s	64	80	<0.001	0.74
檢查					
四肢肌肉無力	>94 μ s	62	68	0.03	0.82
遞減反應					
症狀					
口咽肌無力	\geq 4%	74	63	0.001	0.70
呼吸肌無力	\geq 7%	62	69	0.01	0.70
檢查					
眼瞼下垂	\geq 4%	63	65	0.01	0.66
四肢肌肉無力	\geq 7%	62	69	0.02	0.67

ROC, receiver operating characteristic.

(generalized MG, GMG) 的診斷和 MG 定量分數 (quantitative MG score, QMGs) 相關。識別各症狀和徵兆 (symptoms and signs) 的抖動接收器操作特徵 (receiver operating characteristic, ROC) 曲線下面積 (area under the curve) 為 0.74–0.82，最佳閾值 (optimal thresholds) 為 89–114 μ s；遞減反應的 ROC 曲線下面積為 0.66–0.70，最佳閾值為 4–7% (表一)。抖動 (>100 μ s) 和遞減反應 (>10%) 的簡化整數可以應用在臨床中快速區分 MG 的嚴重程度⁷。

聲明 1-3

對於出現眼部症狀的病人，可以使用冰敷測試 (ice pack test) 以及早診斷眼肌型肌無力症 (ocular myasthenia gravis, OMG)。SFEMG 可以提高 OMG 的診斷率。RNS 檢查和 SFEMG 可能與 MG 的嚴重程度相關。

共識程度：97%，平均評分：4.83，建議強度：強

實證資料

冰敷測試可作為在臨床上快速、非侵入性且具經濟效益的眼肌型肌無力症 (ocular myasthenia gravis, OMG) 初步篩檢工具⁸。一項分析 155 位臨床上疑似 OMG 病人的研究，其中有 102 位確診 OMG；結果顯示，冰敷測試對於診斷 OMG 的敏感度為 86% (95% CI 79–93%)，特異性為 79% (95% CI 68–90%)；SFEMG 的敏感度為 94% (95% CI 89–98%)，特異性為 79% (95% CI 68–90%)。結合兩者的檢查結果，如使用至少一項 OMG 檢查結果為陽性的方式，敏感度提高至 98% (95% CI 95–100%)，而特異性降低至 66% (95% CI 53–78%)；使用兩項檢查結果為陽性的方式，則敏感度為 82% (95% CI 75–90%)，特異性為 92% (95% CI 85–99%)⁹。另一項分析 232 位疑似 OMG 病人之前瞻性研究，其中 165 位確診 OMG；結果顯示，SFEMG 在診斷 OMG 的敏感度為 79% (95% CI 73–85%)，特異性為

80% (95% CI 71–90%)，對於有眼瞼下垂症狀病人的 ROC 曲線下面積為 0.88，有複視和眼瞼下垂症狀病人的 ROC 曲線下面積為 0.87，但是只有複視症狀病人的 ROC 曲線下面積為 0.66¹⁰。此外，RNS 檢查和 SFEMG 異常與 MG 的嚴重程度有關¹¹。

聲明 1-4

對疑似 MG 的病人，建議進行自體免疫性甲狀腺疾病 (autoimmune thyroid disease) 的篩檢，其中包括葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease)。考慮到這些疾病的高盛行率，這樣的篩檢是必要的。如果甲狀腺刺激素受體自體抗體 (thyroid-stimulating hormone receptor autoantibody) 呈陽性時，可能表示罹患葛瑞夫茲氏病及其嚴重程度。

共識程度：96%，平均評分：4.54，建議強度：強

實證資料

MG 病人發生自體免疫性甲狀腺疾病是常見的，其中以葛瑞夫茲氏病和橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis) 為主¹²⁻¹⁴。一項納入 39 項研究共 24,927 位 MG 病人的統合性分析顯示，在 MG 病人中，自體免疫性甲狀腺疾病的盛行率為 10.1% (95% CI 6.7–15.1%)，其中甲狀腺球蛋白抗體 (thyroglobulin antibody) 陽性盛行率為 12.6% (95% CI 8.1–19.1%)，葛瑞夫茲氏病盛行率為 6.0% (95% CI 4.2–8.5%)，橋本氏甲狀腺炎盛行率為 4.6% (95% CI 1.9–10.5%)。MG 與發生自體免疫性甲狀腺疾病的風險增加有關 (OR 2.86, 95% CI 1.54–5.28, p=0.001)¹⁵。另一項系統性回顧納入 26 項分析甲狀腺刺激素受體自體抗體與葛瑞夫茲氏眼病 (Graves' ophthalmopathy) 相關性的研究，結果顯示甲狀腺刺激素受體自體抗體的濃度與葛瑞夫茲氏眼病的盛行率、嚴重程度或活動性相關。甲狀

腺刺激抗體 (thyroid-stimulating antibody) 可作為可靠的生物標記，用於評估甲狀腺功能亢進 (hyperthyroidism) 治療前後葛瑞夫茲氏眼病的存在和嚴重程度¹⁶。

聲明 1-5

對於 MG 病人，建議進行胸部電腦斷層掃描 (chest computer tomography) 以排除胸腺異常，包含胸腺瘤以及胸腺增生。電腦斷層影像提供腫瘤特性的重要資訊，能區分低風險和高風險的胸腺瘤，並引導適當的手術方法。

共識程度：100%，平均評分：4.81，建議強度：強

實證資料

根據國際指引，針對每位 MG 病人，應使用胸部電腦斷層掃描或磁振造影評估是否有胸腺瘤。若懷疑有胸腺瘤，則應盡量完全切除胸腺與胸腺瘤。根據組織病理學結果，可能需要例如放射線治療和 / 或化療等進一步治療。即使胸腺瘤在兒童和青少年中罕見，也應根據影像形態學排除其診斷¹⁷。

參考資料

1. Sun F, et al. *Muscle Nerve* 2022;65:508–512.
2. Haldal AT, et al. *PLoS One* 2014;9:e114060.
3. Galassi G, et al. *Acta Neurol Belg* 2018;118:435–443.
4. Vahabi Z, et al. *Curr J Neurol* 2021;20:120–124.
5. Guan Y, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:253–257.
6. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. *Muscle Nerve* 2015;52:455–462.
7. Abraham A, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:445–448.
8. Sivakumar P, et al. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:1331–1337.
9. Giannoccaro MP, et al. *Neurology* 2020;95:e1800–e1806.
10. Giannoccaro MP, et al. *J Neurol* 2020;267:739–745.
11. Srivastava A, et al. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47:93–96.
12. Kubiszewska J, et al. *Brain Behav* 2016;6:e00537.
13. Kanazawa M, et al. *Eur J Neurol* 2007;14:1403–1404.
14. Nakata R, et al. *Eur J Neurol* 2013;20:1272–1276.
15. Song RH, et al. *Autoimmun Rev* 2019;18:102368.
16. Seo S, Sanchez Robledo M. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1457–1468.
17. Wiendl H, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231213240.



第二章

Chapter 02

胸腺切除術

Thymectomy



聲明 2-1

新診斷的 MG 病人，特別是 18–50 歲成年人和 AChR 抗體陽性全身型肌無力症 (generalized myasthenia gravis, GMG) 者，建議採取胸腺切除術與藥物合併治療。這種方法已證實可以改善臨床病程，減少免疫抑制治療的必要性，並增加完全停用 prednisolone 的可能性。特別是胸腺增生 (thymic hyperplasia)、早發型 MG (early-onset MG, EOMG) 和疾病病程時間短的病人，在胸腺切除術後達到完全且穩定的緩解的可能性更加明顯。對於患有全身型青少年型 MG 病人，胸腺切除術可能可提供益處。在晚發型 MG (late-onset myasthenia gravis, LOMG)、較年長的病人、身體質量指數 (body mass index) 較高、有吞嚥困難或病程較長的病人，因為前述因素已證實與胸腺切除術後反應不佳有關，所以胸腺切除術的施用應謹慎考慮。

共識程度：100%，平均評分：4.97，建議強度：強
實證資料

一項名為 Thymectomy Trial in NonThymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone Therapy (MGTX) 的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)，比較了 66 位全身型非胸腺瘤 AChR 抗體陽性 MG 病人接受胸腺切除術且隔日 (alternate-day) 使用 prednisone 治療，與 60 位僅接受隔日 prednisone 治療的療效。結果顯示，相較於僅隔日接受 prednisone 組，有接受胸腺切除術組在三年期間的時間加權平均 QMGs 較低 (6.15 vs 8.99, $p < 0.001$)，對隔日 prednisone 的平均需求量也較低 (44 mg vs 60 mg, $p < 0.001$)；且有接受胸腺切除的病人中，需要使用 azathioprine (AZA) (17% vs 48%, $p < 0.001$) 或因病情加重而需住院 (9% vs 37%, $p < 0.001$) 的病人也較少。每組的

prednisone 劑量均高於預期 (根據常規臨床用量)，這可能與試驗方案要求維持疾病的輕微症狀 (minimal manifestation, MM) 和減少使用非類固醇免疫抑制劑有關¹。在 MGTX 的兩年延伸試驗中也得到相似的結果，顯示胸腺切除術可以持續為全身型非胸腺瘤 MG 病人帶來益處²。MGTX 試驗的事後檢定分析研究則發現，與單獨使用 prednisolone 相比，接受胸腺切除術加 prednisolone 治療的 MG 病人達到持續輕微症狀狀態並且完全停用 prednisolone 的比例較高 (64% vs 38%)，且達標的時間較快 (中位數 30 個月 vs 未達到中位數時間, $p < 0.001$)³。此外，胸腺切除術合併藥物治療可以有效改善神經學症狀，提升 MG 病人的日常生活活動能力^{4,5}。

目前尚未確定晚發型 MG (late-onset myasthenia gravis, LOMG) 病人是否需要進行胸腺切除術。在 MGTX 試驗的次群組分析中，若將病人依照發病年齡 < 40 歲或 ≥ 40 歲分為兩組，結果顯示不論哪一個發病年齡層中，與單獨使用 prednisolone 相比，接受胸腺切除術加 prednisolone 治療的時間加權平均 QMGs 和 prednisolone 的平均需求量皆較低；若依照發病年齡 < 50 歲或 ≥ 50 歲分組，在發病年齡 ≥ 50 歲 (即 LOMG) 的族群中，兩種治療方式的結果沒有差異，這可能是因為病人數量較少 (胸腺切除術組九例，prednisolone 組八例)。MGTX 試驗說明，早期胸腺切除術對於全身性非胸腺瘤 AChR 抗體陽性 EOMG 有一定的益處，但是其對於 LOMG 的療效尚未確定，所以此類病人進行胸腺切除術前應仔細評估^{1,6}。另一項系統性回顧與統合分析納入 12 項觀察性研究，其中九項比較早發型 MG ($n = 766$) 和 LOMG ($n = 230$) 病人接受胸腺切除

術後的療效，另外三項比較胸腺切除術與保守治療在晚發型非胸腺瘤 MG 病人的療效。結果顯示，早發型非胸腺瘤 MG 病人達到臨床緩解的可能性比晚發型病人高 1.95 倍 (OR 1.95, 95% CI 1.39–2.73, $I^2 = 0\%$)。胸腺切除術與保守治療對於晚發型病人的臨床穩定緩解 (clinical stable remission) 或藥物緩解 (pharmacological remission, PR) 沒有任何差異⁷。此外，一項回溯性研究顯示，老年發病的 LOMG (≥ 65 歲) 病人接受胸腺切除術的比例低於 EOMG (≤ 49 歲發病) 和非老年發病的 LOMG (50–64 歲) 病人 ($p < 0.001$)。有胸腺瘤並接受胸腺切除、沒有胸腺瘤但接受胸腺切除，和沒有胸腺瘤也沒有接受胸腺切除的三組 LOMG 病人，在治療三年後美國肌無力症協會 - 干預後狀態 (Myasthenia Gravis Foundation of America Post-intervention Status, MGFA-PIS)、MG 日常生活活動 (MG activities of daily living, MG-ADL) 評分和需要的 prednisolone 劑量皆沒有差異⁸。不過，也有其他的回溯性研究顯示，LOMG (≥ 50 歲發病) 病人在接受胸腺切除術之前如果有胸腺增生，在術後兩年達到緩解的比例比胸腺退化的病人更高 (60% vs 26%)，且需要的 prednisolone 劑量較低 (0.8 vs 4.0 mg/day)⁹。

關於影響胸腺切除術預後的因子，數項回溯性研究顯示，MG 病人在接受胸腺切除術前的病程少於 12 個月、為 AChR 抗體陽性、有胸腺增生和發病年齡在 40–45 歲以下皆是術後預後良好的臨床影響因子^{10–13}。較年長、身體質量指數較高、吞嚥困難或病程較長則是術後預後不佳的相關因子¹⁴。

胸腺切除術在治療其他類型的 MG 方面，一項回溯性研究顯示 OMG 病人在接受胸腺切除術之後，術前有胸腺增生和 I 期胸腺瘤的病人

比術前有 II–III 期胸腺瘤的病人達到完全穩定緩解 (complete stable remission, CSR) 的機會更高 ($p = 0.014$)¹⁵。以胸腺切除術治療兒童和青少年型 MG 的證據有限，僅有回溯性研究和臨床經驗顯示胸腺切除術對於患有青少年型 MG 是安全性且有效的，而全身型青少年型 MG 病人應及早接受胸腺切除術^{16–19}。

聲明 2-2

臨床研究顯示，使用影像輔助胸腔鏡手術 (video-assisted thoracoscopic surgery) 或機械手臂輔助胸腔鏡手術 (robot-assisted thoracoscopic surgery) 進行胸腺切除術對於 MG 病人的治療效果相當；兩種方法都是安全且有效的，能改善神經學結果，減少類固醇療法的劑量，並可能導致完全穩定的緩解。儘管有一些併發症，但大多數病人在胸腺切除術後都獲得改善。

共識程度：94%，平均評分：4.50，建議強度：強

實證資料

使用機械手臂輔助胸腔鏡手術 (robot-assisted thoracoscopic surgery, RATS) 進行胸腺切除術的相關文獻方面，一項回溯性研究平均追蹤 RATS 後 33.9 ± 13.2 個月的數據顯示，在有胸腺瘤的 MG 病人中，76.5% (26/34) 神經學結果改善、61.7% (21/34) 減少類固醇療法的劑量，以及三年整體存活率為 96%²⁰。而另一項回溯性研究則顯示，在 RATS 後中位數追蹤時間 60 個月 (範圍 12–263 個月) 裡，在年紀大於 60 歲的 MG 病人中，達到 CSR 的比例為 7.8% (4/51)，改善率為 68.6% (35/51)；且與術前相比，最後追蹤時類固醇的平均每日劑量顯著減少 (17.6 ± 23.6 vs 2.6 ± 6.1 mg, $p = 0.0001$)²¹。此外，一項回溯性研究顯示，在 AChR 抗體陽性 MG 病人中，有胸腺瘤的病人在 RATS 後 30

天內發生併發症的比例比非胸腺瘤病人更多 (18.4% [14/76] vs 3.9% [6/154], $p < 0.001$)，而心房顫動 (atrial fibrillation) 是有胸腺瘤的病人常見的併發症²²。一項回溯性研究則比較了影像輔助胸腔鏡手術 (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) ($n=86$) 和 RATS ($n=61$) 對 MG 病人進行胸腺切除的療效，中位數追蹤時間在 VATS 組為 12 年 (四分位距 [interquartile range, IQR] 9–14 年)，RATS 組為五年 (IQR 3–6 年)。結果顯示，VATS 組的中位數住院時間為三天 (IQR 2–4 天)，RATS 組為兩天 (IQR 2–3 天) ($p = 0.013$)。VATS 組的 CSR 率為 18% (14/65)，而 RATS 組為 26% (16/44) ($p = 0.06$)。Cox 迴歸分析顯示年齡較輕、RATS 和術前症狀緩解為是否達到 CSR 的獨立預測因子²³。

聲明 2-3

對於即將接受胸腺切除術的早發型 GMG 病人，術前短期的血漿置換術 (plasma exchange, PE) 可以改善臨床結果。靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 是一種潛在的替代方案，或可提供相當的反應率並降低術後併發症。

共識程度：96%，平均評分：4.54，建議強度：強

實證資料

一項病例系列研究納入五位在接受胸腺切除術之前接受血漿置換術 (plasma exchange, PE) 的 EOMG (<50 歲發病) 病人；結果顯示，在術後一年的追蹤評估中，所有病人的改良版 Osserman 分類的臨床分級均有改善，且四位有全身無力病人的肌肉力量皆有所改善²⁴。然而，一項分析了 177 位接受胸腺切除術的 MG 病人的回溯性研究則發現，術前接受 PE 的病人，雖然未達統計學顯著，但術後發生肌無力

症危象 (myasthenic crisis, MC) 的可能性較高 (OR 3.59, 95% CI 0.92–14.04, $p = 0.066$)²⁵。另一項 RCT 則比較 MG 病人接受靜脈注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) ($n=12$) 或 PE ($n=12$) 作為胸腺切除術前準備的療效；結果顯示，在 PE 組中，有七位病人術後插管，插管期的中位數時間為 13 小時 (範圍 2–216 小時)，但在 IVIG 組中只有兩位病人插管，插管期的中位數時間為 0 小時 (範圍 2–22 小時； $p = 0.01$)。PE 組的平均手術時間比 IVIG 組多約半小時 (3.46 ± 0.68 vs 4.17 ± 1.03 , $p = 0.05$)，但住院時間、加護病房住院時間及類固醇劑量在兩組間無顯著差異。胸腺切除術前可以考慮 IVIG 作為 PE 的替代方法²⁶。

聲明 2-4

由於缺乏有關術後顯著改善臨床結果的充足證據，對肌肉特異性酪氨酸激酶相關的 MG (muscle-specific tyrosine kinase-associated MG, MuSK MG) 病人不建議進行胸腺切除術。

共識程度：96%，平均評分：4.73，建議強度：強

實證資料

一項納入 10 位 MuSK 相關的 MG (MuSK MG) 病人的回溯性研究顯示，胸腺切除術對於此類 MG 病人可能效果不佳，其術後一年沒有病人達到 CSR，而兩年後與五年後的 CSR 達成率分別僅有 10% 與 20%²⁷。另一項多中心回溯性研究比較 MuSK MG 病人接受胸腺切除術 ($n=26$) 和沒有接受胸腺切除術 ($n=29$) 的療效，其中位數追蹤時間分別為 70 (範圍 6–184 個月) 和 36 (範圍 6–148 個月) 個月；結果顯示，追蹤到最後，有 (35% [9/26]) 和沒有 (55% [16/29]) 接受胸腺切除術的病人在 MGFA-PIS 評分是否能達到 MM 狀態或更好的比

例沒有顯著差異 ($p=0.17$)，且胸腺切除術與達到較良好臨床結果的可能性無關 (OR 0.43, 95% CI 0.12–1.53, $p=0.19$)²⁸。此外，一項回溯性研究則顯示，在接受胸腺切除術的 MuSK MG 病人中，雖然有 50% 病人的 MGFA-PIS 評分達到 MM 狀態或更好，但長期 PIS 評分與未接受胸腺切除術的病人相當。另外，此研究所有接受胸腺切除術的病人也接受了免疫抑制治療，因此無法確認或排除胸腺切除術的益處²⁹。

參考資料

1. Wolfe GI, et al. *N Engl J Med* 2016;375:511–522.
2. Wolfe GI, et al. *Lancet Neurol* 2019;18:259–268.
3. Lee I, et al. *Neurology* 2020;95:e755–e766.
4. Chen R, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;30:1231–1240.
5. Jakubikova M, et al. *J Neurol Sci* 2015;358:101–106.
6. Akaishi T, et al. *Ann Transl Med* 2019;7:S208.
7. Zhang J, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:232.
8. Sakai W, et al. *eNeurologicalSci* 2016;2:17–20.
9. Uzawa A, et al. *J Neurol* 2015;262:1019–1023.
10. Yang J, et al. *Int J Neurosci* 2017;127:785–789.
11. Pang TB, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019;99:3232–3236.
12. Otsuka R, et al. *Ann Transl Med* 2019;7:4.
13. Menghesha H, et al. *Neurol Res Pract* 2023;5:24.
14. Khawaja I. *Cureus* 2023;15:e37584.
15. Zhang J, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:309.
16. Popperud TH, et al. *Front Neurol* 2021;12:596859.
17. Heng HS, et al. *Neuromuscul Disord* 2014;24:25–30.
18. Zhang Q, et al. *Eur J Pediatr Surg* 2022;32:543–549.
19. Lindner A, et al. *J Neurol* 1997;244:515–520.
20. Romano G, et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:890–895.
21. Li F, et al. *Ann Thorac Surg* 2019;108:912–919.
22. Marcuse F, et al. *Neuromuscul Disord* 2023;33:417–424.
23. Kauppi J, et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:827–833.
24. Siahaan YMT, et al. *Case Rep Neurol* 2021;13:1–8.
25. Leuzzi G, et al. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:e76–88.
26. Alipour-Faz A, et al. *Acta Neurol Belg* 2017;117:245–249.
27. Ponseti JM, et al. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:1–8.
28. Clifford KM, et al. *Muscle Nerve* 2019;59:404–410.
29. Gup till JT, et al. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40.





第三章

Chapter 03

眼肌型肌無力症

Ocular myasthenia gravis

聲明 3-1

建議對於因 OMG 導致的眼肌麻痺病人，第一線治療藥物為乙醯膽鹼分解酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor)，如 pyridostigmine。在較嚴重的情況下，可能需要使用類固醇。

共識程度：96%，平均評分：4.81，建議強度：強

實證資料

根據國際指引，OMG 病人可以使用 pyridostigmine 治療其症狀，但通常無法達到令人滿意的療效。若這些症狀對 OMG 病人造成困擾或對其功能造成限制，對於乙醯膽鹼分解酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor, AChE-I) 無反應的眼肌麻痺或眼瞼下垂應使用免疫抑制劑治療。OMG 的初始免疫抑制藥物應為類固醇，劑量為每公斤體重 0.5–1 mg，二到四週後通常可以達到滿意的效果^{1,2}。

聲明 3-2

對於 OMG 的治療，每日最高 15 mg 的低劑量 prednisolone 是常用的治療方法。此外，較高劑量的 prednisolone 以及其他類型的類固醇，如 methylprednisolone，也證實具有療效。然而，值得注意的是，如血糖耐受性不良和骨密度降低的可能副作用需要仔細監控。

共識程度：100%，平均評分：4.81，建議強度：強

實證資料

一項 RCT 比較安慰劑 (n=5) 和 prednisolone (n=6；起始劑量 10 mg 隔日服用，並在 16 週內逐漸增至每日最多 40 mg) 在 OMG 病人的療效；結果顯示，在第 16 週時，安慰劑組治療失敗率為 100% (95% CI 48–100)，而 prednisolone 組治療失敗率為 17% (95% CI 0–64%; p=0.02)。Prednisolone 組達到持續 MM 狀態的中位數時間為 14 週，需要的 prednisolone 中位數劑量為

15 mg/day (範圍 15–25 mg/day)。試驗過程中沒有出現新診斷的葡萄糖耐受性不良、糖尿病或骨質減少 / 骨質疏鬆症 (osteoporosis)³。然而，在一項回溯性研究發現，類固醇在 OMG 病人引起的葡萄糖耐受性不良比例為 67%，而骨質密度降低的比例為 20%⁴。

另一項追蹤至少三年的回溯性研究分析 87 位接受 prednisolone 治療的 OMG 病人，顯示在 54 位長期單獨使用低劑量 prednisolone (≤ 7.5 mg/day) 的病人中，有 47 位沒有轉變為 GMG 並恢復了雙眼單視 (binocular single vision)⁵。其他的回溯性研究則發現，若使用 prednisolone 作為 OMG 的初始治療，不論是使用平均每日最大劑量 10 mg 或 29 mg，治療一個月後的效果均相似⁶。另一項觀察性研究則評估了 87 位 MG 病人的持久性眼肌麻痺 (ophthalmoparesis) 在接受如 prednisolone 的免疫療法之後的效果；結果顯示，隨著免疫療法的進行，眼肌麻痺消失的平均時間為七個月，有 37% 病人的眼肌麻痺在三個月內消失。眼肌麻痺在三個月內緩解的病人跟其他較晚才緩解的病人相比，他們接受的初始 prednisolone 平均劑量較高 (0.5 vs 0.3 mg/kg/day, p=0.014)；然而其中 25% 的病人也接受了 IVIG/PE，在排除這些病人後，這個結論不具有統計顯著性⁷。此外，一項回溯性研究分析 29 位 AChR 抗體陽性的 OMG 病人接受 methylprednisolone 的療效，顯示治療後有 82.6% 的病人可以免於複視和眼瞼下垂的症狀，對治療有反應的平均治療時間為三週⁸。

相對於上述的研究結果，一項 RCT 比較 OMG 病人接受促腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone；八天總劑量 580 units) (n=21) 和安慰劑 (n=22) 的療效，顯示眼睛運動範圍和眼皮間距在兩組間沒有差異⁹。

聲明 3-3

早期使用類固醇治療 OMG 可能可以降低惡化為 GMG 的風險。

共識程度：97%，平均評分：4.89，建議強度：強

實證資料

一項統合性分析納入八項比較 prednisolone 或任何其他免疫抑制劑和 pyridostigmine 在 OMG 病人的療效之回溯性研究，共 547 位病人至少治療三個月，且在症狀出現一年內開始治療；結果顯示，與 pyridostigmine 組相比，prednisolone 等免疫抑制劑組發生 GMG 的 OR 為 0.19 (95% CI 0.11–0.30, $I^2=37%$)，顯示早期使用 prednisolone 等免疫抑制劑治療可以減少 GMG 的發生¹⁰。此外，多項回溯性研究也都一致顯示，使用類固醇和其他免疫抑制劑治療 OMG 可以有效降低 GMG 的風險¹¹⁻¹⁹。

聲明 3-4

對 prednisolone 無法耐受或無治療反應的 OMG 病人，建議使用如 azathioprine (AZA)、mycophenolate mofetil (MMF) 和 tacrolimus 等非類固醇免疫抑制劑 (steroid-sparing agents) 作為安全、可耐受且有效的選擇。這些藥物能減少對高劑量類固醇的依賴性、緩解長期使用類固醇的副作用、維持疾病程度，並改善整體症狀。

共識程度：100%，平均評分：4.81，建議強度：強

實證資料

一項開放標籤前瞻性觀察研究顯示，OMG 病人在合併使用 prednisolone 和 mycophenolate mofetil (MMF) 症狀緩解後，持續單獨使用 MMF，在平均追蹤 4.2 年的時間裡仍處於疾病的 I 期，且 MMF 1.0 g/day 作為 OMG 的長期免疫抑制劑是安全且可耐受的²⁰。此外，有多項回溯性研究也顯示 MMF、AZA 和 tacrolimus 對

於治療 OMG 病人的益處：MMF 可能對於無法耐受 prednisolone、或對 prednisolone 治療無反應的 OMG 病人有效¹⁴。短期類固醇和長期 AZA 的治療方案似乎足以使大多數 OMG 病人獲得緩解¹¹。Tacrolimus 合併 prednisolone 的治療可以減少或停止 OMG 病人對 prednisolone 的依賴，並且使疾病維持在 MM 狀態或更好²¹。從類固醇轉換使用 tacrolimus 可以改善 OMG 病人的眼部症狀，並防止 GMG 的發生²²。Tacrolimus 單獨使用可作為初始免疫治療，並且可以緩解 OMG 的所有常見症狀，特別是對於有眼瞼下垂和口咽肌無力的病人。此外，對於老年高血壓病人來說，密切監測腎功能至關重要^{23,24}。

對於兒童期發病的 OMG 病人，一項回溯性研究顯示，合併使用免疫抑制劑 (MMF、methotrexate 或 tacrolimus) 可以減少類固醇的使用劑量和不良反應。其中，tacrolimus 在 OMG 的早期治療中表現出較其他免疫抑制劑更好的療效²⁵。此外，tacrolimus 可用於誘導緩解對類固醇治療三個月後無反應的兒童期發病之難治型 OMG 病人²⁶。

參考資料

1. Wiendl H, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231213240.
2. Narayanaswami P, et al. *Neurology* 2021;96:114-122.
3. Benatar M, et al. *Muscle Nerve* 2016;53:363-369.
4. Bhanushali MJ, et al. *Neurology* 2008;71:1335-1341.
5. Verma R, et al. *J Neurol Sci* 2021;420:117274.
6. Shah YS, et al. *J Neuroophthalmol* 2021;41:e622-e626.
7. Europa TA, et al. *Muscle Nerve* 2018;58:542-549.
8. Lee YG, Kim US. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018;55:339-342.
9. Mount FW. *JAMA* 1964;189:55.
10. Li M, et al. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419876521.
11. Sommer N, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-162.
12. Monsul NT, et al. *J Neurol Sci* 2004;217:131-133.
13. Allen JA, et al. *Muscle Nerve* 2010;41:379-384.
14. Mittal MK, et al. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:46-52.
15. Kupersmith MJ. *J Neurol* 2009;256:1314-1320.
16. Mee J, et al. *J Neuroophthalmol* 2003;23:251-255.
17. Bi Z, et al. *Neurol Sci* 2023;44:1383-1391.
18. Li F, et al. *J Neurol* 2018;265:2773-2782.
19. Kupersmith MJ, et al. *Arch Neurol* 2003;60:243-248.
20. Chan JW. *J Neurol* 2008;255:510-513.
21. Isshiki Y, et al. *Jpn J Ophthalmol* 2020;64:628-634.
22. Oh S. *Neuromuscular Disorders* 2017;27:S96-S249.
23. Duan W, et al. *J Immunol Res* 2021;2021:9138548.
24. Fan Z, et al. *Front Neurol* 2020;11:594152.
25. Wang RY, et al. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2023;25:1034-1039.
26. Omata T, et al. *J Neurol Sci* 2019;396:30-32.



第四章

Chapter 04

早發型全身型肌無力症

Early-onset generalized myasthenia gravis



聲明 4-1

口服類固醇可能可以幫助控制早發型 GMG 病人的症狀。及早介入可能可以得到更有利的長期結果，並減少維持病情穩定的需要劑量。

共識程度：100%，平均評分：4.84，建議強度：強
實證資料

一項系統性回顧研究納入了兩項雙盲 RCT 試驗比較類固醇和安慰劑治療 GMG 的療效。第一項試驗顯示，在治療六個月後，prednisolone 組 (n=6) 和安慰劑組 (n=7) 皆有 3 位病人肌力改善。第二項短期試驗則顯示，在治療兩週後，methylprednisolone 組 (n=10) 的肌肉功能改善程度明顯比安慰劑組 (n=10) 更好 (p=0.006)。來自 RCT 的有限證據顯示，與安慰劑相比，類固醇對治療 MG 有顯著的短期益處¹。另一項回溯性研究比較 MG 病人早期接受單一類固醇治療 (發病六個月內接受治療) 和延遲接受單一類固醇治療的療效；結果顯示，早期接受治療組比延遲接受治療組有較高比例的病人可以更快達到 MM 狀態 (風險比值 [hazard ratio, HR], 1.66, p=0.011)。早期接受單一類固醇治療 (HR 1.50, p=0.043)、EOMG (<50 歲發病; HR 1.74, p=0.034) 和 OMG (HR 1.90, p=0.007) 與達到 MM 狀態或更好狀態有關。在 EOMG、OMG 和 AChR 抗體陽性的 MG 次群組中，早期接受治療組的口服類固醇維持劑量顯著低於延遲接受治療組 (5 [IQR 5–10] vs 10 [5–15] mg, p<0.05)²。

聲明 4-2

「隔日使用類固醇療法」是治療早發型 GMG 的一種有效策略，其副作用的發生率較低，且對症狀控制有較好的效果。

共識程度：100%，平均評分：4.70，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析 116 位 MG 病人每日使用 prednisolone 60–80 mg 進行治療，若連續三天觀察到改善後，改為低劑量的隔日治療並持續數年 (在當下或大約追蹤一個月後第一次減量 10 mg。如果病人維持或持續改善，則以每兩個月約 10 mg 的速度進一步減量)。結果顯示，80.2% 的病人可達到緩解 (27.6%) 或顯著改善 (52.6%)，14.7% 有中等程度的改善，5.2% 沒有改善。在有改善的病人中，平均治療 13.2±11.5 天 (範圍 12 小時到 60 天) 後出現持續改善。在 93 位達到緩解或顯著改善的病人中，治療達到最大改善出現的時間介於兩週到六年 (平均 9.4±8.8 個月)³。另一項病例系列研究納入接受隔日使用高劑量 prednisolone (75–115 mg) 的 15 位 MG 病人，結果顯示所有接受 prednisolone 治療的病人，其肌力均比治療前有所改善；但是在治療初期，有四位病人出現輕微至嚴重的肌力下降。另外，有 11 位病人在停用 prednisolone 期間 (off-prednisolone days)，運動表現改善出現波動，肌力呈現輕度至中度下降，這種情形隨著時間而減弱，並在 10–60 天後完全消失⁴。雖然隔日給藥被認為可以減少類固醇的副作用⁵，然而值得注意的是，一項系統性回顧納入五項使用隔日高劑量 prednisolone (100–120 mg) 治療 MG 的研究指出，共 51 位病人中有 16 位 (31.4%) 發生初始症狀惡化 (initial deteriorations)，但大部分的惡化是輕微的⁶。

聲明 4-3

GMG 病人初次使用高劑量類固醇治療 (如每日服用 40–80 mg prednisolone) 時，可能會經歷一段時間的症狀加重現象；此現象在年長者、有嚴重口咽肌無力症狀者，以及 MG 嚴重程度

聲明 4-4

AZA 是一種在治療 MG 症狀時相當有效的藥物，無論是單獨使用，或是與 prednisolone 合併使用。它有效地改善功能狀態，減少口咽肌無力的症狀，並顯著地減少 prednisolone 的維持症狀穩定所需劑量。AZA 的療效可能較為緩慢，為了獲得治療中重度 MG 的最佳結果，建議每天給予 AZA 每公斤體重 2–3 mg 劑量，並與 prednisolone 合併使用。

共識程度：100%，平均評分：5.00，建議強度：強

實證資料

AZA 是治療 MG 的有效藥物，與 prednisolone 合併使用時最有效的劑量為每日 2–3 mg/kg。這種組合通常被推薦作為需要免疫抑制療法的 GMG 病人首選治療方法，並且比單獨使用類固醇更有效益且副作用更少。AZA 的療效會延遲發生，從臨床經驗發現，通常在 6–15 個月後可以觀察到，並且可能在隨後的一到兩年內進一步增強⁵。

一項病例系列研究評估 40 位 MG 病人接受 AZA 作為單一免疫抑制藥物至少兩年的治療結果；所有病人均因 MG 而開始免疫抑制治療，在以 AZA 治療 3、12 和 24 個月後，分別有 82.5%、92.5% 和 97.5% 的病人表現出功能改善、口咽肌無力的症狀消失或兩者兼而有之；副作用僅包括輕微和短暫的胃腸道症狀和可逆性血球減少⁹。然而，另一項評估 MG 病人接受 AZA (n=5；初始劑量為每日 50 mg，增加至每日 2.5 mg/kg) 或 prednisolone (n=5) 作為初始免疫調節藥物的療效，並追蹤超過一年的 RCT 結果發現，在服用 AZA 的病人中，有兩位病人出現特殊反應 (idiosyncratic reaction)，並立即改用 prednisone；另有兩位病人在服用 AZA 一年後，功能幾乎沒有變化或完全沒有變化，但在交叉使用 prednisolone

量表 (MG severity scale) 評分較低的病人中較為常見。因此，在此期間密切監測病人的狀態變化至關重要。

共識程度：100%，平均評分：5.00，建議強度：強

實證資料

類固醇是 MG 的標準治療，但可能在治療初期的前兩週內導致暫時性症狀惡化，因此必須小心監測⁷。一項系統性回顧納入 27 項研究以評估使用類固醇治療 MG 後，症狀惡化的發生率、嚴重程度以及與類固醇種類和劑量的關係；結果顯示，類固醇對 MG 有效，但在治療開始後可能會導致初始症狀惡化 (惡化率為 33.3%)。Cortisone 的惡化率最高 (100%)，prednisolone 的惡化率中等 (35.1%)，methylprednisolone 的惡化率最低 (23%)⁶。與使用低劑量治療相比，每日或隔日高劑量 prednisolone 會導致更頻繁的症狀惡化，大多數惡化的嚴重程度為輕度至中度。症狀惡化的危險因子包括年齡較大、GMG、口咽肌無力、疾病嚴重程度、胸腺瘤和胸腺切除術⁶。此外，一項回溯性研究分析 116 位 MG 病人每日使用 prednisolone 60–80 mg 進行治療的結果，顯示 56 位病人 (48%) 出現初始症狀惡化，其中 10 位病人 (78.6%) 出現嚴重病情加重，需要插管或輔助通氣，九位病人 (7.8%) 出現中度惡化，37 位病人 (31.9%) 出現輕度惡化。惡化發生在第一天至第 17 天之間，平均數為第 4.9 天；惡化持續時間為 1–20 天，平均數為 4.2 天³。另一項回溯性研究分析 55 位 MG 病人每日使用 prednisolone 40–80 mg 進行治療的結果，顯示有 23 位病人 (42%) 在 prednisolone 治療後症狀明顯惡化；透過多變量邏輯迴歸分析 (multivariate logistic regression analysis) 發現，年齡較大、嚴重的口咽肌無力和 MG 嚴重程度量表 (MG severity scale) 評分較低是症狀惡化的重要臨床預測因子⁸。

後獲得改善；僅有一位服用 AZA 的病人有令人滿意的改善，並在第二年繼續服用；所有最初隨機接受 prednisolone 治療的病人均有所改善。因此，此研究不建議當症狀導致功能障礙時，使用 AZA 作為 MG 初始免疫抑制治療的單一藥物，而應作為類固醇節用劑¹⁰。另一項 RCT 比較 MG 病人接受 AZA (n=21; 3 mg/kg/day, 持續一年, 然後 2 mg/kg/day) 或 prednisolone (n=20) 治療的療效和安全性。由於 AZA 的療效會延遲發生，因此 AZA 組的病人在第一個月服用 prednisolone 每日 1 mg/kg。結果顯示，在平均 30 個月的追蹤期間，prednisolone 組有 12 位 (60%) 和 AZA 組有九位 (42.9%) 病人出現症狀惡化 (p=0.4)；prednisolone 組有 12 位 (60%)，AZA 組有五位 (23.8%) 病人治療失敗 (p=0.15)。與 prednisolone 組相比，AZA 組發生治療失敗的時間較晚 (p=0.02)，即使在針對預後特徵的不平衡進行調整後，AZA 組發生治療失敗的時間依然較晚 (p=0.05)，並且 prednisolone 組的失敗率仍然比 AZA 組高 2.8 倍 (p=0.5)。此外，prednisolone 組中有至少一種副作用的病人比例高於 AZA 組，儘管沒有統計學上顯著的差異 (80% vs 57%, p=0.18)¹¹。

一項多中心雙盲 RCT 針對 MG 病人進行了三年的追蹤，比較接受隔日 prednisolone 加 AZA (初始劑量為 50 mg，每日增加 25 mg 到總劑量為 2.5 mg/kg) (PRED+AZA, n=15) 或隔日 prednisolone 加安慰劑 (PRED+PLAC, n=19) 的 prednisolone 使用劑量和臨床結果。結果顯示，第一年兩組的 prednisolone 中位數劑量沒有顯著差異 (PRED+AZA, 隔日 37.5 mg；PRED+PLAC, 隔日 45 mg)，但是 PRED+AZA 組的 prednisolone 中位數劑量在第二和第三年

時有所減少 (第三年：PRED+AZA, 隔日 0 mg；PRED+PLAC, 隔日 40 mg；p=0.02)。此外，PRED+PLAC 組在三年內復發和未能緩解的情況更為頻繁。PRED+AZA 組的副作用發生率略低¹²。

聲明 4-5

在某些情況下，尤其是對其他免疫抑制劑不耐受的病人，得考慮使用 MMF。它可能可以降低所需的類固醇劑量。

共識程度：100%，平均評分：5.00，建議強度：強

實證資料

一項前瞻性雙盲 RCT 針對服用類固醇至少四週、AChR 抗體陽性且 MGFA 分級 II-IVa 的 MG 病人，被隨機分配至 MMF (n=88; 2 g/day) 或安慰劑組 (n=88)，為期 36 週的療效和安全性評估。結果顯示，MMF 組有 44% 的病人和安慰劑組有 39% 的病人達到 MM 或 PR 狀態，並按設定時間表減少類固醇劑量 (p=0.541)；兩組的平均 QMGs、MG-ADL 和 36 項簡短健康調查 (36-item short-form health survey) 評分改善相似。兩組的不良事件數量相似¹³。另一項多中心雙盲 RCT 在未接受過免疫抑制治療的輕度至中度全身型 AChR 血清陽性 MG 病人中比較 MMF 2.5 g/day 加 prednisolone 20 mg/day (n=41) 和安慰劑加 prednisolone 20 mg/day (n=39)，共追蹤 12 週評估其療效和安全性；療效的主要衡量指標是從基準線到第 12 週的 QMGs 變化。完成研究者可以再服用開放標籤 MMF 24 週，同時將 prednisolone 減少到最低有效劑量。結果顯示，MMF 組 (-4.4±5.1) 和安慰劑組 (-3.6±5.0) 的 QMGs 平均變化相似 (p=0.71)。在開放標籤階段，兩組減少的 prednisolone 劑量相似；受試者對研究藥物的耐受性良好，沒有預期外的

不良事件¹⁴。在這兩個 RCT 中，合併 MMF 與 prednisolone 作為初始治療並未顯示出額外的益處，因此不建議以 MMF 作為第一線治療⁵。

聲明 4-6

有單一研究顯示，在無胸腺瘤的早發型 GMG 病例中，對類固醇或免疫抑制療法（包括免疫抑制劑以及 rituximab）有早期反應者（定義為在疾病發病後的前兩年內對治療有正面反應，到第二年時能夠維持超過 12 個月的無症狀狀態）可能預示較良性的病程，並有較佳的預後；這強調制定個別化藥物策略的潛力。

共識程度：100%，平均評分：4.97，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析各 MG 次群組病人的治療結果，其中納入 48 位無胸腺瘤的早發型 (<50 歲發病) GMG 病人，接受的治療包含胸腺切除術 (85.4%)、prednisolone (72.9%)、AZA (33.3%)、MMF (4%)、methotrexate (4%)、IVIG (14.6%) 和 rituximab (8%)。結果顯示，病人在疾病發作的第一年沒有症狀的比例為 50.0%，第二年為 56.3%，第三年為 66.0%，第 10 年為 69.6%；對於治療有早期反應可能表示良性病程¹⁵。

聲明 4-7

對於長期使用類固醇治療的 MG 病人，補充 alendronate 和活性維生素 D3 製劑可能有助於改善骨密度。定期監測骨密度並使用骨質疏鬆症藥物可能有助於保護骨骼健康。

共識程度：96%，平均評分：4.57，建議強度：強

實證資料

一項前瞻性、開放標籤的單中心研究比較 alendronate 加 alfacalcidol (n=22) 和單獨使用 alfacalcidol (n=53) 對於接受類固醇治療的 MG 病人骨骼的影響。結果顯示，在治療 12 個月後，alendronate 加 alfacalcidol 組的腰椎 (lumbar spine)、股骨頸 (femoral neck) 和全髖部 (total hip) 的平均骨密度 (bone mineral density) 與基準線相比分別增加了 3.4% (p=0.002)、1.8% (p=0.21) 和 2.6% (p=0.02)。在單獨使用 alfacalcidol 組，病人的腰椎、股骨頸和全髖部的平均骨密度分別降低了 6.1%、3.2% 和 3.3% (所有 p<0.001)。單獨使用 alfacalcidol 對於減少類固醇在 MG 病人引起的骨質流失的效果並不強¹⁶。另一項統合分析和系統性回顧納入五項研究 (219 位 MG 病人，231 位健康對照組)，評估維生素 D 濃度改變與 MG 之間的相關性。結果顯示，MG 病人的整體平均維生素 D 濃度比對照組低 4.69 ng/ml (95% CI -6.17 to -3.22, p<0.05)。由於 MG 病人的維生素 D 濃度較低，因此建議常規檢查維生素 D 濃度並進行矯正¹⁷。

參考資料

- Schneider-Gold C, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005:CD002828.
- Zhen L, et al. *Front Neurol* 2023;14:1259484.
- Pascuzzi RM, et al. *Ann Neurol* 1984;15:291-298.
- Pinelli P, et al. *Eur Neurol* 1974;12:129-141.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Lancet Neurol* 2015;14:1023-1036.
- Lotan I, et al. *J Neurol* 2021;268:4573-4586.
- Narayanaswami P, et al. *Neurology* 2021;96:114-122.
- Bae JS, et al. *J Clin Neurosci* 2006;13:1006-1010.
- Cosi V, et al. *Acta Neurol (Napoli)* 1993;15:123-131.
- Bromberg MB, et al. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62.
- J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-1163.
- Palace J, et al. *Neurology* 1998;50:1778-1783.
- Sanders DB, et al. *Neurology* 2008;71:400-406.
- Muscle Study G. *Neurology* 2008;71:394-399.
- Tomschik M, et al. *Neurology* 2020;95:e1426-e1436.
- Lv F, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:380-387.
- Bonaccorso G. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2023;22:752-760.



第五章

Chapter 05

晚發型和極晚發型肌無力症

Late- and very late-onset generalized myasthenia gravis

聲明 5-1

EOMG 和 LOMG 病人都對相似的治療方法反應程度類似，但劑量應根據病人個別狀況來決定。

共識程度：100%，平均評分：4.92，建議強度：強

實證資料

一項多中心的回溯性研究分析 EOMG (≤ 49 歲發病； $n=71$) 和 LOMG (>49 歲發病； $n=27$) 病人的治療結果，接受的治療包括 pyridostigmine (89.8%)、prednisolone (64.3%)、MMF (15.3%)、AZA (27.6%)、IVIG (23.5%) 及 rituximab (2%)，最後一次追蹤時評估了 58 位病人的治療結果。結果顯示，EOMG 與 LOMG 的整體治療結果 (緩解+改善+惡化) 相似 ($p=0.165$)¹。其他的回溯性研究也發現，EOMG (<50 歲發病； $n=40$) 和 LOMG (≥ 50 歲發病； $n=72$) 病人接受了包括類固醇或 / 和免疫抑制劑、IVIG+免疫抑制劑±類固醇 (僅 LOMG 病人)，以及 PE+免疫抑制劑和類固醇 (僅 EOMG 病人) 在內的治療後，達到 MM 或 PR 狀態的比例相似，分別為 95% 和 94.4%；但 LOMG 病人需要的免疫抑制劑劑量較低 (MG 狀態與治療強度量表 [MG status and treatment intensity scale, MGSTI] <2 ； $p=0.048$)²。另一項回溯性研究則顯示，EOMG (<50 歲發病； $n=48$) 和 LOMG (≥ 50 歲發病； $n=92$) 病人在接受包括胸腺切除術、prednisolone、AZA、MMF、methotrexate、IVIG 和 rituximab 在內的治療後，在疾病發作的第一年沒有症狀的比例分別為 50.5% 和 60.9%，第二年分別為 56.3% 和 67.4%，第三年分別為 66.0% 和 69.3%，第 10 年分別為 69.9% 和 73.5%³。

聲明 5-2

對於被診斷為 MG 的 65 歲以上病人，prednisolone 是一種可以考慮使用的治療方法。

建議根據疾病的嚴重程度和病人的其他共病情況，個別化調整 prednisolone 的劑量。

共識程度：100%，平均評分：4.86，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析了極晚發型 (≥ 65 歲發病) MG 病人合併服用 tacrolimus 和類固醇 ($n=12$) 的療效。根據 MGFA-PIS 結果顯示，有 36% 的病人達到緩解，55% 的病人有所改善⁴。另有兩個病例報告研究則顯示 pyridostigmine 合併 prednisone 或 prednisolone 對於極晚發型 MG 病人的臨床改善是有效的^{5,6}。

聲明 5-3

根據有限的研究指出，單獨使用 prednisolone 或 AZA，以及兩者的合併療法在治療 LOMG 方面均有益處。然而，prednisolone 和 AZA 的合併療法似乎能帶來顯著的正面療效，並改善病人的狀態。

共識程度：100%，平均評分：4.76，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析 prednisolone ($n=22$)、AZA ($n=12$) 和 prednisolone 合併 AZA ($n=50$) 在全身性非胸腺瘤 LOMG (≥ 50 歲發病) 病人的療效；結果顯示，追蹤三年結束時，共有 59.5% 的病人預後良好 (MGFA-PIS 評分達到 CSR、PR 和 MM 持續一年)，其中 18% 病人接受 prednisolone 治療，有 12% 病人接受 AZA 治療，其餘 70% 病人則接受 prednisolone 合併 AZA 治療。邏輯迴歸分析顯示，使用 prednisolone 合併 AZA 對治療結果有顯著的正面影響 ($p=0.009$)⁷。另一項回溯性研究分析 prednisolone ($n=67$)、AZA ($n=7$) 和 prednisolone

合併 AZA (n=46) 對 LOMG (≥60 歲發病) 病人的療效；超過一年的追蹤結果顯示，各組中對治療效果良好的病人數分別為 prednisolone 組中有 51 位病人 (76.1%：七位緩解、20 位 PR、24 位顯著改善)，AZA 組有五位病人 (71.4%：一位 PR、四位顯著改善)，以及 prednisolone 合併 AZA 組有 41 位病人 (89.1%：11 位 PR、30 位顯著改善)⁸。

聲明 5-4

Rituximab 可能是無胸腺瘤的晚發型 GMG 病人可以考慮的治療選項之一。值得強調的是，對治療的早期反應可能預示著疾病進程的良好走向。

**共識程度：97%，平均評分：4.68，建議強度：強
實證資料**

一項回溯性病例系列研究分析 rituximab 在七位 AChR 抗體陽性 LOMG (>50 歲發病) 病人的療效；結果顯示，以 rituximab 治療後平均 18.5 週內，MGFA-PIS 在 MM-0 到 MM-3，MGFA 分類改善到 0-2，所有病人都能夠停止或顯著減少維持藥物，有兩位病人超過 12 個月不需要重複輸注 rituximab，且沒有發生重大不良事件⁹。

聲明 5-5

新診斷為 MG 的 65 歲以上病人，在疾病初期可能會出現較多危及生命的事件。與年輕病人相比，他們可能需要較少藥物就能達到良好的治療效果。然而，缺乏使用免疫療法可能與不良的預後有關。

**共識程度：92%，平均評分：4.78，建議強度：強
實證資料**

一項觀察性橫斷面多中心研究比較 EOMG (<50 歲發病；n=288)、LOMG (≥50 和 <65 歲

發病；n=227) 和極晚發型 MG (≥65 歲發病；n=424) 的臨床治療結果，顯示與 EOMG 和 LOMG 相比，雖然極晚發型 MG 病人在發病時出現更多危及生命的事件 (MGFA IVB 和 V；p=0.002)，但是他們控制疾病時需要的藥物數量較少 (p<0.0001)，且藥物難以治療的發生率較低 (p<0.0001)¹⁰。另一項回溯性研究則顯示，與 EOMG (<50 歲發病) 和 LOMG (50-65 歲發病) 相比，極晚發型 MG (≥65 歲發病) 病人保持 MM 或更好狀態的比例較低、發生 MG 相關死亡的比例較高 (p<0.001)，並且 MM 或更好狀態的維持時間較短 (p=0.007)。此外，非免疫治療可能與極晚發型 MG 病人的預後不良有關¹¹。其他多項回溯性研究也顯示極晚發型 MG (≥65 歲發病) 病人的治療反應及預後皆良好，且不到 20% 的病人需要兩種或多種免疫抑制劑來控制其疾病狀態^{4,12}。由於許多老年發病的 MG 病人不需要強力的免疫抑制，因此特別是對於 80 歲以上的高齡病人，建議採用最低限度的免疫抑制治療以避免不良事件發生¹³。

聲明 5-6

現存有限的證據顯示使用 tacrolimus (無論是否搭配類固醇使用) 可能對極晚發型 MG 是有效且安全的治療方法。在一些病人中，初始劑量使用每天 1.0 mg 已可達到控制症狀的效果。

**共識程度：100%，平均評分：4.56，建議強度：強
實證資料**

一項回溯性研究分析極晚發型 MG (≥65 歲發病) 病人服用 tacrolimus (n=36；每日兩次，初始劑量為 1.0 mg/day) 的療效，中位數追蹤時間為 28 個月 (IQR 27-29 個月)，tacrolimus 治療持續了 36 個月 (IQR 27-52 個月)。結果顯示，根據 MGFA-PIS，有 43% 的病人達到緩解，37%

的病人有所改善，MG-ADL 評分在追蹤期間保持穩定。Tacrolimus 有無合併皮質類固醇對於 MG 緩解率、改善率、無改變率和惡化率沒有顯著差異 ($p=0.578$)，對於 MG-ADL 評分的變化也沒有顯著差異 ($p=0.614$)。有 25% (9/36) 病人出現與 tacrolimus 相關的不良反應，其中大多數並不嚴重且可逆⁴。另一項回溯性病例系列研究納入三位在 80 歲以上才發病的 MG 病人，發病大約四年期間透過口服低劑量 prednisolone (5 mg/day) 和 tacrolimus (1–3 mg/day) 的合併治療，病人的症狀得到控制，沒有復發¹³。

參考資料

1. Binfalal MF, et al. *Neurosciences (Riyadh)* 2022;27:16–23.
2. Pasqualin F, et al. *Neurol Res Pract* 2020;2:45.
3. Tomschik M, et al. *Neurology* 2020;95:e1426–e1436.
4. Zheng Y, et al. *Front Neurol* 2022;13:843523.
5. Pugliese A, et al. *Neuromuscul Disord* 2023;33:145–147.
6. Oliveira R, et al. *Acta Neurol Belg* 2020;120:981–982.
7. Yildiz Celik S, et al. *Acta Neurol Belg* 2020;120:133–140.
8. Evoli A, et al. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1442–1448.
9. Sahai SK, et al. *Muscle Nerve* 2020;62:377–380.
10. Cortes-Vicente E, et al. *Neurology* 2020;94:e1171–e1180.
11. Tang YL, et al. *Neuromuscul Disord* 2023;33:358–366.
12. Vijayan J, et al. *Muscle Nerve* 2021;64:462–466.
13. Nishikawa N, et al. *Jpn Clin Med* 2015;6:9–13.





第六章 Chapter 6

肌肉特異性酪氨酸激酶相關的肌無力症及
雙重血清陰性肌無力症

**Muscle-specific tyrosine kinase-associated
myasthenia gravis and double-negative
myasthenia gravis**



聲明 6-1

對於 MuSK MG 病人來說，類固醇是一種有效的治療選項；雖然 prednisolone 可使用的劑量範圍為每天 10–60 mg，但常用的維持劑量是每天 30 mg。

共識程度：94%，平均評分：4.62，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析 pyridostigmine (30–360 mg/day)、類固醇 (10–60 mg/day) 和免疫抑制劑在 21 位 MuSK MG 病人的療效；其中有 81.0% (17/21) 的病人接受 pyridostigmine，90.5% (19/21) 的病人接受類固醇治療，主要的治療模式為合併 pyridostigmine、類固醇和免疫抑制劑，有 76.2% (16/21) 的病人在出現症狀後接受合併治療。結果顯示，在追蹤期結束時 (平均追蹤時間為 1,202.17±976.73 天)，有 4.8% (1/21) 的病人達到 CSR，42.9% (9/21) 達到 MM，19.0% (4/21) 有所改善，4.8% (1/21) 病情保持不變，9.5% (2/21) 死亡¹。另一項回溯性研究評估 MuSK MG 病人 (n=46) 以類固醇治療三個月內有良好反應時，是否對預後有任何預測作用，中位追蹤時間在最終有利結果組為六年，最終不利結果組為七年。結果顯示，在三個月內有良好反應的病人，與沒有良好反應的病人相比，在第三年的有利治療結果明顯較多；三個月內有良好反應對於預後的陽性預測值很高，第三年為 89%，最終追蹤時為 84%。從長遠來看，由於改善的病人數量不斷增加，陰性預測值從第三年的 85% 降至最終追蹤時的 67%；有 33% 的病人在三個月內有良好的反應及病程，並且直到追蹤結束為止，沒有出現嚴重惡化。三個月內對類固醇的良好反應可以預測 MuSK MG 病人的有利治療結果²。此外，其

他的回溯性研究也顯示，超過一半 (53%) 服用類固醇的 MuSK MG 病人病情得到改善³。以類固醇為基礎的免疫抑制療法可以考慮用於 MuSK MG 的治療⁴。

聲明 6-2

MuSK MG 病人使用 pyridostigmine 單方治療可能無法帶來臨床上的改善。

共識程度：100%，平均評分：4.73，建議強度：強

實證資料

一項病例系列研究分析 57 位 MuSK MG 病人對於治療的反應，追蹤時間為 0.5–29 年；結果顯示，所有病人都嘗試了 AChE-I，但反應普遍令人不滿意，只有 12 位病人 (21%) 表現出滿意的反應和良好的耐受性，並在長期治療中持續受益。由於 MG 嚴重程度和對於 AChE-I 的反應不理想，大多數的病人 (54/57) 需要免疫抑制治療，並且有 35 位病人接受了一個或多個療程的 PE 和 IVIG。此外，在追蹤期結束時，有八位病人的治療結果令人不滿意，其中包括三位僅接受 AChE-I 治療的病人⁵。另一項多中心病例系列研究則顯示，只有 16% (8/51) 接受 pyridostigmine 治療的 MuSK MG 病人表現臨床改善⁶。此外，一項病例系列研究則發現在接受 AChE-I 的 MuSK MG 病人中，有 57% 的病人表現出臨床改善。此外，對 AChE-I 的治療反應並不能預測病人對於 PE 或 IVIG 的反應，對 AChE-I 有反應者和無反應者所使用的免疫抑制藥物數量和最大 MGFA 分類相似；然而，對 AChE-I 有反應者比無反應者傾向於有更穩定的病程以及更好的治療結果⁶。

聲明 6-3

對過往治療反應不佳的 MuSK MG 病人，得以證實有效且安全的 rituximab 作為治療選項；劑量為每週 375 mg/m²、連續使用四週，或者每兩週給藥一次、每次 1 g。在 MuSK MG 病人中經 rituximab 誘導治療後，臨床研究一致顯示，prednisolone 及其他免疫抑制劑的平均使用劑量有顯著減少。

共識程度：97%，平均評分：4.68，建議強度：強

實證資料

一項多中心回溯性研究納入 25 位 MuSK MG 病人，其中 11 位接受方案 4+2 治療（使用 rituximab 375 mg/m² 連續四週，然後在接下來的兩個月每月一次），五位接受方案 1+1 治療（給予兩次 rituximab 1 g 劑量，間隔兩週），以及九位病人接受方案 4 治療（使用 375 mg/m²，連續四週）；平均追蹤時間為 5±3.3 年。結果顯示，方案 4+2、1+1 和 4 的復發率分別為 18.2%、80% 和 33.3%，平均復發時間分別為 3.5±1.5、1.1±0.4 和 2.5±1.4 年。以 Kaplan-Meier 估算，採用方案 4+2 治療的病人比採用其他兩種方案治療的病人復發率更低且更晚（ $p=0.0001$ ）；採用方案 1+1 治療的病人比採用方案 4+2 治療的病人復發風險更高（HR 112.8, 95% CI 5.7–2,250.4, $p=0.002$ ）；採用方案 4 治療的病人比採用方案 4+2 治療的病人傾向於有更高的復發風險（HR 9.2, 95% CI 0.9–91.8, $p=0.059$ ）⁷。另一項多中心、盲法、前瞻性審查（blinded prospective review）研究比較有接受（ $n=24$ ）和沒有接受（ $n=31$ ）rituximab 治療的 MuSK MG 病人之預後，兩組的中位數追蹤時間均超過 3.5 年。在最後一次訪視時，rituximab 組有 58%（14/24）的病人達到良好的結果（MGSTI ≤2），而對照組為 16%（5/31）（ $p=0.002$ ）；rituximab 組有服用 prednisolone 的

病人比例（29% vs 74%, $p=0.001$ ）和平均劑量（4.5 mg/day vs 13 mg/day, $p=0.005$ ）都比對照組顯著減少⁸。此外，其他多項臨床研究也有一致的結果，顯示 MuSK MG 病人接受 rituximab 治療後，MuSK 血清抗體減少且達到症狀改善、緩解或 MM 狀態，對於 prednisolone 劑量需求顯著減少，且其他的免疫抑制劑可以減少劑量或停用⁹⁻¹³。

聲明 6-4

從有限的病例系列報導顯示，PE 或血漿分離術（plasmapheresis, PP）與雙重過濾血漿分離術（double filtration plasmapheresis, DFPP）可能對 MuSK MG 病人有所幫助。PE 較 IVIG 顯示出較佳的臨床改善，因此在處理急性惡化症狀時可能是首選。持續進行 PE 可能可以提供長期的症狀控制。

共識程度：100%，平均評分：4.73，建議強度：強

實證資料

一項病例系列研究分析 110 位 MuSK MG 病人的臨床治療結果，顯示接受 PE 的病人臨床改善比例高於接受 IVIG 的病人比例（93% vs 61%）⁶。另一項病例系列研究則顯示在 12 位 MuSK MG 病人中，有 10 位接受過 PE 都有顯著的改善¹⁴。此外，一項病例系列研究則顯示，維持治療性 PE 可能是 MuSK MG 病人的有效選擇；在 12 位 MuSK MG 病人中，有三位接受維持治療性 PE 能夠達到相對較長時間的良好症狀控制¹⁵。有病例報告指出，MuSK MG 病人使用在右前臂建造的動靜脈瘻管內分流器，透過替代性 PE 和雙重過濾血漿分離術（double filtration plasmapheresis, DFPP），定期每週在門診進行血液淨化治療，可獲得病況改善¹⁶。此外，MuSK MG 病人接受 IVIG 可以獲得臨床和電生理結果改善，對於先前治療反應不佳的 MuSK MG 病人可以考慮 IVIG^{17,18}。

聲明 6-5

在處理雙重血清陰性 MG (double-negative MG, DNMG) 病人時 (包含低密度脂蛋白受體相關蛋白 4 [lowdensity lipoprotein receptor-associated protein 4] 和 cortactin 抗體陽性的病人) ， prednisolone 是建議的治療選項。然而，臨床醫師應該注意，這種治療的療效可能會有所不同；證據顯示，一些病人在使用 prednisolone 後可能症狀會出現緩解，而其他入也可能藥物療效不彰。

共識程度：94%，平均評分：4.61，建議強度：強

實證資料

一項多中心回溯性研究評估低密度脂蛋白受體相關蛋白 4 (low-density lipoprotein receptor-associated protein 4, LRP4) 抗體陽性 MG 病人的臨床特徵和治療結果，其中納入 13 名 LRP4 抗體陽性雙重血清陰性 MG (double-negative MG, DNMG) 病人；結果顯示，有 90.0% (9/10) 的 LRP4 抗體陽性 DNMG 病人對於 pyridostigmine 治療反應良好，87.5% (7/8) 對於 prednisolone 治療反應良好。整體治療結果顯示，有 41.7% (5/12) 的病人達到 CSR 或 MM，50% (6/12) 病情改善，而 8.3% (1/12) 沒有改變¹⁹。另一項病例系列研究納入兩名 LRP4 抗體陽性 DNMG 病人，結果顯示經過 AChE-I 和 prednisolone 治療後，兩名病人均獲得完全緩解²⁰。此外，一項觀察性回溯性橫斷面多中心研究評估藥物難治型 (drug-refractory) MG 的臨床特徵和治療結果，平均追蹤時間為 9.8±4.5 年，納入 10 位藥物難治型 DNMG 病人；結果顯示，80% 的藥物難治型 DNMG 病人對任何測試的藥物都沒有反應；在追蹤期結束時，只有 10% 的藥物難治型 DNMG 病人達到緩解或 MM 狀態²¹。

聲明 6-6

對於被診斷為 DNMG 的病人，可考慮使用免疫抑制劑改善長期預後。

共識程度：97%，平均評分：4.59，建議強度：強

實證資料

一項回溯性研究分析各 MG 次群組病人的治療結果，其中納入 17 位 DNMG 病人，接受的治療包含胸腺切除術 (58.8%) 、 prednisolone (52.9%) 、 AZA (35.3%) 、 MMF (29.4%) 、 methotrexate (6%) 、 IVIG (35.3%) 和 rituximab (17.6%) 。結果顯示，DNMG 病人在疾病發作的第一年沒有症狀的比例為 11.8%，第二年為 31.3%，第三年為 35.7%，到第 10 年為 66.7%²²。另一項回溯性研究針對 27 位 MG 病人在停用口服非類固醇免疫抑制劑後，評估開始使用 rituximab 的影響，其中納入四位 DNMG 病人；結果顯示，在 DNMG 病人中，有一半的病人可以減少類固醇劑量，但未達到統計學顯著性，而且該組規模較小，無法得出有意義的統計結論²³。

參考資料

- Huang Q, et al. *BMC Neurol* 2022;22:73.
- Gungor-Tuncer O, et al. *Eur Neurol* 2017;78:137-142.
- Pasnoor M, et al. *Muscle Nerve* 2010;41:370-374.
- Deymeer F, et al. *Neurology* 2007;68:609-611.
- Evoli A, et al. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:76-83.
- Guptill JT, et al. *Muscle Nerve* 2011;44:36-40.
- Cortes-Vicente E, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:710-716.
- Hehir MK, et al. *Neurology* 2017;89:1069-1077.
- Keung B, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1407-1409.
- Litchman T, et al. *J Neurol Sci* 2020;411:116690.
- Hain B, et al. *Muscle Nerve* 2006;33:575-580.
- Meng X, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:953-964.
- Diaz-Manera J, et al. *Neurology* 2012;78:189-193.
- Sanders DB, et al. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
- Yamada C, et al. *J Clin Apher* 2015;30:314-319.
- Deguchi K, et al. *Intern Med* 2018;57:1455-1458.
- Takahashi H, et al. *J Neurol Sci* 2006;247:239-241.
- Shibata-Hamaguchi A, et al. *Acta Neurol Scand* 2007;116:406-408.
- Li M, et al. *Eur J Neurol* 2019;26:1296-e1284.
- Li Y, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:938-942.
- Cortes-Vicente E, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:122-131.
- Tomschik M, et al. *Neurology* 2020;95:e1426-e1436.
- Roda RH, et al. *Neuromuscul Disord* 2019;29:554-561.



第七章

Chapter 07

肌無力症危象

Myasthenic crisis

聲明 7-1

在處理肌無力症危象 (myasthenic crisis, MC) 或 MG 急性惡化時，建議啟動 DFPP 或 PE，這些治療已證實可以改善病人預後。治療性 PE 或 DFPP 能有效改善身體和心理功能，且具有成本效益。

**共識程度：97%，平均評分：4.86，建議強度：強
實證資料**

PE 或免疫吸附 (immunoadsorption) 是 MC 的第一線治療，可以進行 5–6 次，甚至更多次治療，效果通常可以在幾天後觀察到¹。一項回溯性研究分析 26 位 MG 病人進行 PE (共 44 週期，171 次) 的治療結果，其中七位因 MC (MGFA IVb & V) 進行 PE，18 位因嚴重運動功能障礙，尤其是口咽肌無力的症狀，或類固醇導致的肌無力惡化 (MGFA IIIa & IIIb) 而進行 PE，另有一位是爲了準備胸腺切除手術預先進行 PE；結果顯示，PE 引起的感染率和死亡率爲零，所有病人都能從每次 PE 週期中立即受益，他們通常也同時接受 prednisolone 或其他免疫抑制劑治療，其中有 80.7% 的病人對於 PE 有良好的接受度²。一項台灣的回溯性研究納入 29 位 MG 病人，MC (定義爲肌肉無力導致呼吸衰竭且需要使用呼吸器) 佔 16 位，其中七位接受 PE 治療，兩位接受 PE 加靜脈注射 hydrocortisone 治療，效果令人滿意³。另一項回溯性研究評估 44 位經歷共 63 次 MC (定義爲呼吸衰竭需要使用呼吸器) 的 MG 病人，比較 pyridostigmine 治療 24 次、pyridostigmine 加 prednisolone 治療 18 次及 PE 治療 21 次的療效；結果顯示，三組病人於轉出加護病房時和三個月後的修改版 Oosterhuis 評分 (modified Oosterhuis score) 無顯著差異⁴。關於 DFPP，一項台灣的回溯性研究納入 15 位 MG 病人 (共有 20 次 MC，定義爲呼吸衰竭需要使用呼吸器)，經由 DFPP 治療後，其中有 12 次 (60%) 反應良好 (MC 中位數天數 ≤ 九天)，這 12 次中有八次在給予三次 DFPP 後脫離呼吸器⁵。

急性 MG 病人需要立即就醫，以防止症狀惡化，甚至死亡。大量證據顯示治療性 PE 可以改善急性 MG 病人的疾病嚴重程度和從危象中恢復⁶。一項回溯性研究分析 18 位 MG 病人 (MGFA IVa–V) 進行治療性 PE (共 18 週期，87 次) 的結果，其中 11 位因 MC、七位因病情惡化而進行 PE。結果顯示，每次治療性 PE 療程都可立即改善每位病人的臨床狀況，72.2% 的病人對療程接受度良好。接受治療性 PE 後，使用呼吸器的中位數時間爲 12 天，加護病房住院中位數時間爲 16 天 (最長爲 25 天)⁷。另外一項相似的研究則顯示，所有 MG 病人 (MGFA IVa–V；23 位 MC 和 12 位病情進行性惡化) 對每個週期的治療性 PE 都有短暫的良好反應，但沒有病人僅接受過此種治療，prednisolone 和 / 或 AZA 是最常用的免疫抑制劑。研究沒有觀察到發生感染，也沒有因治療性 PE 導致的死亡，74.2% 的病人對治療性 PE 接受度良好⁸。

在生活品質方面，一項前瞻性研究評估治療性 PE 對 11 位 MC 病人 (MGFA IIIa–V) 生活品質的影響；結果顯示，接受治療性 PE 後，所有病人的 MGFA 臨床分類均降低，生活品質顯著改善，可以觀察到身體機能的顯著變化 ($p < 0.05$)，心理功能有改善但沒有達到統計意義⁹。此外，一項回溯性研究顯示，10 位 MG 病情惡化的病人 (MGFA IIa–IVa) 在接受治療性 PE 兩週後，相對於基準線的 MG-ADL (中位數 -5.0， $p < 0.0033$)、MG-生活品質 15 項 (MG-quality of life 15-item, MG-QoL15) (中位數 -13.0， $p < 0.001$)、MG 徒手肌肉測試 (MG manual muscle test, MG-MMT；中位數 -10.0， $p < 0.0001$) 和 MG 複合分數 (MG composite score, MGCS；中位數 -10.0， $p < 0.005$) 的評分變化有顯著改善，表示治療性 PE 能夠快速地產生臨床效益¹⁰。

聲明 7-2

IVIG 對於 MC 或 MG 急性惡化是一種有效的治療方法。IVIG 可能促使症狀緩解，減少對免疫抑制劑的需求，並改善肌肉力量和功能。在幾天內給予總劑量為每公斤體重 1–2 g 的 IVIG 可能足以治療 MG 的惡化。

共識程度：100%，平均評分：4.81，建議強度：強

實證資料

IVIG 是 MG 惡化或迫在眉睫的危象首選，劑量為每日 0.4 g/kg，連續五天，或 1.5–2 g/kg，連續兩（至三）天，效果通常可以在幾天後觀察到¹。一項系統性回顧收錄四項 MG 急性惡化有關的 RCT，顯示 IVIG 對於治療中度至重度 MG 急性惡化的有效性；單日 IVIG 1 g/kg 可能足以治療 MG 惡化，其療效與 2 g/kg（連續兩天給予 1 g/kg）沒有顯著差異¹¹。另一項系統性回顧收錄五項與 MC 或 MG 惡化相關的研究也顯示，對於病情惡化的 MG 病人，IVIG 可能有幫助，且可能減少高劑量類固醇的需求¹²。此外，另一項系統性回顧收錄兩項 MG 相關研究，顯示 IVIG 建議用於治療 MC、使用其他藥物控制不佳的嚴重肌無力症病人，或用來替代 PE¹³。

在個別研究方面，一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究針對 MG 惡化病人，比較接受 IVIG（n=24；2 g/kg 分兩天給予）或安慰劑（n=27；靜脈注射等體積的 5% 葡萄糖水溶液，分兩天給予）的療效；結果顯示，和安慰劑組相比，IVIG 組在第 14 天的 QMGS 達到臨床顯著改善（-2.54 vs -0.89, p=0.047），IVIG 效果持續至第 28 天，但是和安慰劑組相比沒有達到統計意義（p=0.055）。若依疾病嚴重度分類，與安慰劑組相比，中度至重度 MG（QMGS >10.5）的病人對 IVIG 治療有顯著改善（-4.10 vs -0.71, p=0.010），而輕度 MG（QMGS <10.5）的病人對 IVIG 治療則無明顯反應（p=0.914）¹⁴。一項前瞻性開放標

籤研究評估 10 位 MG 急性惡化的病人接受 IVIG（初始劑量每日 400 mg/kg 連續注射五天後，接著每六週注射一次維持劑量 400 mg/kg）的療效；結果顯示，所有病人在 6±2 天內，Osseman 量表、疲勞變數、肌肉力量，以及呼吸功能測試皆獲得顯著改善；一年內 Osseman 量表減少 2.5±0.8 級（p<0.001），AZA、prednisolone 和 pyridostigmine 的使用劑量減少，且 AChR 抗體濃度顯著下降（p<0.01）¹⁵。

聲明 7-3

IVIG 和 PE 都是處理中重度 MC 可行的選項，兩者具有相當療效且效果持續的時間相似。然而，PE 或 PP 可能有較高的併發症比例，但有較佳的呼吸系統相關的效果。當無法進行 PE 或 PP 時，可考慮以 IVIG 作為替代方案。

共識程度 96%，平均評分 4.89，建議強度：強

實證資料

一項 RCT 比較 MG 惡化（定義為前一個月內出現下列症狀其中之一：吞嚥困難、急性呼吸衰竭、重大功能障礙導致必須停止身體活動）的病人接受三次隔日 PE（n = 46）或 IVIG 每日 0.4 g/kg（n = 46；連續三天[n = 23]、連續五天[n = 23]）的療效；結果顯示，在第 15 天時，相對於基準線，兩組的中位數肌無力症評分（myasthenic muscular score, MMS）變化無統計學上顯著差異（p=0.65）。IVIG 的耐受度較 PE 好，在九位病人中觀察到共 14 種副作用，其中 PE 組有八人，IVIG 組僅一人（p=0.01）。研究者認為，IVIG 可以做為 PE 的替代方案¹⁶。另一項單盲 RCT 針對中度至重度 MG（QMGS >10.5）並伴隨肌無力惡化病人，比較接受 IVIG 每日 1 g/kg 連續兩天（n=40）或五次隔日 PE（n=43）的療效；結果顯示，治療第 14 天的 QMGS 相較於基準線的變化，在全體病人平均下降 4.0 分（p<0.0001），在 IVIG 組下降 3.2±4.1 分（95% CI

2-4.5)，在PE組下降 4.7 ± 4.9 分(95% CI 3.2-6.2)，兩組之間無顯著差異($p=0.13$)。對治療有反應的比例在IVIG組為69%，PE組為65%。以Kaplan-Meier生存曲線分析兩組病人臨床改善的持續時間，並無顯著差異¹⁷。一項前瞻性研究納入56位MG病人(58次MC，定義為MGFA V)，其中40位病人為AChR抗體陽性，分派至PE組($n=12$ ；五次隔日進行)或IVIG組($n=28$ ；每日0.4 g/kg，連續五天)；結果顯示相較於IVIG組，PE組有更少的加護病房住院天數(8.92 ± 8.55 天 vs 19.46 ± 15.94 天， $p=0.018$)，在脫離呼吸器一週後的MGFA-QMGs($p=0.003$)、MG-MMT($p=0.020$)和MG-ADL($p=0.011$)評分改善也較多。但是在脫離呼吸器一個月後，兩組的評分改變沒有統計上的差異¹⁸。另一項多中心回溯性研究分析經歷54次MC(定義為肺活量[vital capacity] <20 ml/kg或需要呼吸器支持)的病人，其中26次($n=24$)使用IVIG治療，28次($n=27$)使用PE治療；在調整其他變因後，相較於IVIG組，PE組在第二週的呼吸狀況(偏[partial]F=6.2， $p=0.02$)及一個月的功能性結果(偏F=4.5， $p=0.04$)均較好；但是相對的，PE組也傾向有較高的併發症機率(13次 vs 5次， $p=0.07$)¹⁹。另一項使用美國 Nationwide Inpatient Sample database 分析MG治療的研究，共納入1,606位住院病人，其中有908位MG病人(以PE治療737人，IVIG治療171人)和698位MC病人(以PE治療529人，IVIG治療169人)；結果顯示，未校正其他變因前，在MC病人中，PE組的併發症機率顯著高於IVIG組(30.06% vs 14.79%， $p<0.001$)；經校正其他變因後，整體病人(MG+MC)在兩組的死亡率($p=0.21$)及併發症比例($p=0.07$)沒有顯著差異。無論是MG還是MC的病人，PE組的住院天數都較IVIG組長(MG：6天 vs 4天， $p<0.001$ ；MC：10天 vs 5天， $p<0.001$)²⁰。

其他回溯性研究則顯示在MC病人中，接受血漿分離術(plasmapheresis, PP)或IVIG治療的平均插管時間、平均住院天數和院內感染肺炎的比例沒有統計差異²¹。在AChR抗體陽性GMG伴隨惡化的病人中，接受免疫吸附血漿析離療法(immunoadsorption apheresis)的病人，與接受IVIG治療的病人相比，MG-ADL評分顯著改善²²。

聲明 7-4

在處理MC時，IVIG和DFPP或PE是處理MC的首選治療。合併使用DFPP/PE或IVIG與靜脈注射類固醇可能是一種更有效處理MC並防止其復發的策略，因為它可能會減少類固醇引起的病情初期惡化。

共識程度：97%，平均評分：4.86，建議強度：強

實證資料

一項單中心、縱向、12年回溯性研究比較高劑量類固醇($n=36$ ，51次MC；methylprednisolone 500 mg-1 g/day 持續3-5天)與標準治療($n=9$ ，14次MC；IVIG和/或PE)在MC病人的療效；結果顯示，與標準治療相比，高劑量類固醇可縮短住院時間(10.08 ± 7.39 天 vs 22.71 ± 15.97 天， $p=0.001$)、插管時間(1.84 ± 4.58 天 vs 10.86 ± 13.63 天， $p<0.001$)和加護病房住院時間(1.57 ± 4.15 天 vs 11.64 ± 10.46 天， $p<0.001$)。兩組的死亡率($p=0.187$)和MMS($p=0.281$)相似，標準治療組有較低的因危象再入院率(14% [2/14] vs 35% [18/51]， $p=0.097$)和較長的再入院時間(time to readmission； 1179.5 ± 337.29 天 vs 455.7 ± 654.41 天， $p=0.069$)的趨勢。在所有接受類固醇治療的病人中，並未發現因類固醇治療導致病情急性惡化；因此，在難以取得標準治療的資源匱乏地區，高劑量類固醇是可行的選擇²³。

聲明 7-5

考量到其可能的成本效益以及防止氣管插管和重新插管的可能性，非侵襲性通氣 (noninvasive ventilation) 可以視為處理 MC 的一個可能選項。

共識程度：100%，平均評分：4.84，建議強度：強

實證資料

一項多中心回溯性研究針對 MC 病人評估使用呼吸器 (mechanical ventilation) 的臨床結果，其中 35 位病人使用非侵襲性通氣，57 位病人使用非侵襲性通氣失敗後進行侵襲性通氣。結果顯示，非侵襲性通氣失敗的危險因子包括感染引起的 MC (OR 5, $p=0.0006$ ；大多數情況下是肺炎)，以及 MC 前的 MGFA III-IV 級 (OR 0.38, $p=0.047$)。延長使用呼吸器時間 (>15 天) 的相關因子包括年齡較大 ($p=0.0001$)、LOMG (OR 4.5, $p=0.0001$)、危象前 MGFA 分類較高 (IVb；OR=無限大, $p=0.0001$)、多種合併症 (> 三種；OR 2.99, $p=0.002$)、肺炎 (OR 3.13, $p=0.0001$) 和心肺復甦 (cardiopulmonary resuscitation；OR 9.15, $p=0.0008$)。使用非侵襲性通氣對於這 35 位病人 (92 次 MC) 是足夠的，不需要插管；和需要侵襲性通氣的病人相比，非侵襲性通氣病人的平均通氣時間 (6.7 天 vs 21.3 天, $p=0.0002$) 和平均加護病房住院時間 (11.1 天 vs 24.3 天, $p=0.003$) 均顯著縮短。此外，如果呼吸器使用時間和加護病房住院時間延長，則接續性合併 IVIG、PE 和免疫吸附療法的可能性增加 (OR 2.05, $p=0.0503$)。接受 PE 或免疫吸附療法作為第一線治療的病人，需要侵襲性通氣的頻率顯著降低 ($p=0.003$)²⁴。另一項回溯性研究分析 68 位 MG 病人，其中 23 位患有 MC (68 位 MG 病人中，其中 16 位接受非侵襲性通氣，16 位接受侵襲性通氣)；結果顯示，MC 的預測因子包括感染、口咽肌無力、MGFA >IIb 和 MC 病史。在接受非侵襲性通氣的 16 位病人中，有 7 位病人中僅使用非侵

襲性通氣作為唯一的呼吸支持，也避免了另外三位病人重新插管；有九位病人使用非侵襲性通氣失敗。使用非侵襲性通氣成功和失敗的病人在基準線的特徵並沒有任何差異²⁵。此外，一項回溯性研究則發現心臟疾病包括無論是陣發性或持續性心房顫動 (OR 3.05, $p<0.01$)、高血壓性心臟病 (hypertensive cardiopathy; OR 2.52, $p<0.01$) 和缺血性心臟病 (ischemic heart disease；OR 3.08, $p<0.01$) 是非侵襲性通氣失敗的獨立預測因子²⁶。

聲明 7-6

對於出現 MG 相關症狀突然惡化的病人，診斷工具可包括評估 AChR 抗體或 MuSK 抗體、RNS 檢測和 SFEMG 等來確診 MG。當確認因呼吸肌和口咽肌無力而導致呼吸衰竭，並透過降低的用力呼氣肺活量 (forced vital capacity, FVC)、最大吸氣壓力 (maximal inspiratory pressure) 和最大呼氣壓力 (maximal expiratory pressure) 來證實時，即可診斷為 MC。

共識程度：93%，平均評分：4.68，建議強度：強

實證資料

如果一位病人容易疲勞或有波動性的肌肉無力，並伴隨抗體 (AChR 或 MuSK)、RNS 檢查或 SFEMG 三種測試之一異常時，即可診斷為 MG^{27,28}。一項診斷準確性病例對照研究分析使用 RNS 檢查 26 位 MC 病人，其中 18 位病人 (69%) 以 MC 作為 MG 的首次表現；結果顯示，24 位病人 (92%) 的 RNS 檢查異常，任何四塊被測試的肌肉在低速率刺激 (low-rate stimulation) 下都會出現遞減反應。有兩位病人的外展小指肌 (abductor digiti quinti muscle)、尺側屈腕肌 (flexor carpi ulnaris muscle)、眼輪匝肌 (orbicularis oculi muscle) 和斜方肌 (trapezius muscle) 的 RNS 檢查正常，但是趾伸肌 (extensor digitorum muscle) 的 SFEMG 異常，證實了 MC 的診斷。有三種異常模式被發現：23 位病人

有 MG 模式 (低速率刺激出現遞減反應)、一位病人有藍伯 - 伊頓肌無力症 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) 模式、一位病人有膽鹼性危象 (cholinergic crisis) 模式。該研究指出，即使在血清學檢測 MG 的時代，RNS 檢查簡單且客觀，也是理想的檢測方法，並且在臨床實踐中可與 SFEMG 一起輔助實驗室檢測²⁹。

在預測接受胸腺切除術的病人術後發生 MC 的風險方面，一項統合分析顯示術前口咽肌無力 (OR 4.84, 95% CI 3.22–7.28, $p < 0.0001$)、過去有 MC 病史 (OR 6.28, 95% CI 2.98–13.24, $p < 0.0001$)、術前疾病嚴重程度 MGFA \geq III 或 Osserman \geq III (OR 4.29, 95% CI 2.61–7.05, $p < 0.0001$)，和術前肺活量百分比比較低 (平均差 -14.38, 95% CI -23.28 to -5.48, $p = 0.002$) 是術後發生 MC 的顯著風險因子³⁰。另一項回溯性研究則顯示，發病年齡 (OR 1.03, 95% CI 1.01–1.06, $p = 0.01$)、胸腺切除術前一週內 MGFA \geq III (OR 5.38, 95% CI 2.24–13.08, $p < 0.001$) 及使用經胸骨手術方法 (OR 3.10, 95% CI 1.48–6.40, $p = 0.002$) 是胸腺切除術後發生 MC 的潛在危險因子。該研究還利用五個變因，包括胸腺影像、發病年齡、MGFA 分類、術前治療方案和手術方法的列線圖 (nomogram) 來預測術後發生 MC 的機率，此評估模型的 ROC 驗證曲線下面積為 0.771 (95% CI 0.694–0.847)，Youden 指數計算得出的閾值機率為 0.113，用於區分高、低風險族群³¹。此外，另一項回溯性研究則發現，胸腺瘤 MG 病人的術前肺功能與胸腺切除術後是否發生 MC 密切相關；術前測得的用力呼氣肺活量 (measured forced vital capacity, mFVC) 與預測的用力呼氣肺活量 (predicted forced vital capacity, pFVC) 之比值是影響術後發生 MC 唯一的獨立因子 (OR 0.916, 95% CI 0.867–0.967, $p = 0.002$)。mFVC/pFVC 的 ROC 曲線下面積為 0.881 (95% CI 0.754–0.956, $p < 0.001$)，敏感性、特異性以及陽性和陰性預測值分別為 58.3%、97.2%、87.5% 和 90% (在 mFVC /pFVC

$\leq 65\%$ 的閾值下)³²。另一項回溯性研究則發現，在胸腺切除術後，在接受放射線治療的胸腺瘤 MG 病人中，與未惡化的病人相比，惡化的病人從 MG 發病到放射線治療之間的時間較長 (12 個月 [範圍 2–24 個月] vs 兩個月 [範圍 1–6 個月]， $p = 0.029$)；MG 惡化的病人有 MC 病史和口咽肌無力的比例也高於未惡化的病人，但沒有達到顯著差異³³。

聲明 7-7

為了有效管理有 MC 風險的 MG 病人，建議應辨識潛在的觸發因素，如感染 (包括 COVID-19)、壓力、特定藥物和共病等。MC 的重要危險因素包括 EOMG、呼吸道感染、心臟相關共病、使用高劑量 pyridostigmine、較差的美國肌無力症協會 (Myasthenia Gravis Foundation of America) 臨床分類，以及曾有 MC 病史。

共識程度：96%，平均評分：4.73，建議強度：強

實證資料

一項台灣的回溯性研究發現，在 16 位 MC (定義為肌肉無力導致呼吸衰竭且需要使用呼吸器) 病人中，誘發 MC 的事件包括：八位病人發生感染 (50%；五位肺炎，三位泌尿道感染)，三位病人 (18.75%) 治療不充分或停藥，一位病人 (6.25%) 電解質失衡，而四位病人 (25%) 在沒有確定的觸發因素情況下發展為 MC³。另一項回溯性研究分析 86 位 MG 病人首次急性呼吸困難發作的數據，其中 36 位 (41.9%) 最終惡化為 MC。多變量分析顯示，EOMG (OR 3.079, 95% CI 1.052–9.012) 和呼吸道感染 (OR 3.926, 95% CI 1.141–13.510) 作為觸發因素是惡化為 MC 的獨立危險因子，而使用呼吸器前接受 IVIG 治療 (OR 0.253, 95% CI 0.087–0.732) 是一個保護因子³⁴。此外，病例報告顯示，MG 病人在 COVID-19 感染後惡化為 MC，進行 PE/PP 可以

從 MC 中康復過來。MG 病人可能較容易受感染，需要加強監測和篩檢以防止重大的發病和死亡^{35,36}。

關於藥物引發 MC 方面，一項研究使用美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, FDA) 不良事件通報系統 (FDA Adverse Event Reporting System) 的數據，分析 durvalumab、atezolizumab、pembrolizumab、nivolumab、avelumab 和 ipilimumab 與 MG、肌無力症候群和 MC 相關的不良事件報告，並採用比例報告勝算比 (proportional reporting odds ratio, PRR) 方法評估六種藥物與三種不良事件之間的相關性。結果顯示，對於 MG 和肌無力症候群，pembrolizumab 的 PRR 風險訊號強度最高，其次依序是 nivolumab、durvalumab、atezolizumab、ipilimumab 和 avelumab。對於 MC，pembrolizumab 的風險訊號強度最高，nivolumab 次之，PRR 值分別為 16.54 和 9.20；但沒有 durvalumab、atezolizumab、avelumab 和 ipilimumab 的數據³⁷。另一項使用日本上市後調查的兩年安全性資料庫，分析免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors) 引起的 MG 臨床特徵，發現與 nivolumab 相關的口咽肌無力和 MC 的病人比例，高於病因不明 (idiopathic) 的 MG 病人³⁸。其他可能會加重 MG 疾病症狀的藥物，包括鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers)、利尿劑 (diuretics)、乙型阻斷劑 (beta-blockers)、鴉片類 (opioids)、肌肉鬆弛劑 (muscle relaxants)、抗膽鹼 / 解痙劑 (anticholinergics/antispasmodics)、吸入型 (inhaled) 抗膽鹼劑、三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants)、雙磷酸鹽類藥物 (bisphosphonates)、氟喹諾酮類抗生素 (fluoroquinolones)、巨環內酯類抗生素 (macrolides)、氯奎寧 (chloroquine)、氨基糖苷類抗生素 (aminoglycosides)、四環黴 (tetracyclines)、苯二氮平類藥物 (benzodiazepines)、

carbamazepine、gabapentin、levothyroxine、statins 以及 timolol。MG 病人需要謹慎的藥物管理，特別是可能會加劇症狀或引發 MC 的藥物³⁹。

關於胸腺切除術後發生 MC 的風險方面，一項回溯性研究分析 387 位非胸腺瘤 MG 病人接受胸腺切除術後的 MC 危險因子。結果顯示，有 45 位病人 (11.6%) 發生術後 MC，其中術前 MC 病史 (OR 19.823, 95% CI 1.892–207.705, $p=0.013$)、Osserman IIB、III、IV 級 (OR 29.575, 95% CI 5.981–146.237, $p<0.001$)、術前 pyridostigmine 的每日劑量 >240 mg (OR 6.897, 95% CI 2.544–18.693, $p<0.001$)、美國麻醉醫師學會 (American Society of Anesthesiologists) 身體狀況的評分等級二至三級 (OR 8.884, 95% CI 2.526–31.246, $p=0.001$) 是術後發生 MC 的獨立危險因子⁴⁰。

參考資料

1. Stetefeld H, Schroeter M. *Neurol Res Pract* 2019;1:19.
2. Carandina-Maffeis R, et al. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:391–395.
3. Wong YS, et al. *Acta Neurol Taiwan* 2016;25:129–135.
4. Berrouschoot J, et al. *Crit Care Med* 1997;25:1228–1235.
5. Yeh JH, et al. *Acta Neurol Scand* 2001;104:78–82.
6. Ipe TS, et al. *Front Neurol* 2021;12:662856.
7. Dogra A, et al. *J Family Med Prim Care* 2020;9:5971–5975.
8. Kumar R, et al. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:9–13.
9. Rozmilowska I, et al. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:418–424.
10. Raja SM, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:2114–2119.
11. Gajdos P, Chevret S. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:271–275.
12. Gajdos P, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002277.
13. Dalakas MC. *JAMA* 2004;291:2367–2375.
14. Zinman L, Bril V. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:264–270.
15. Achiron A, et al. *Muscle Nerve* 2000;23:551–555.
16. Gajdos P, et al. *Ann Neurol* 1997;41:789–796.
17. Barth D, et al. *Neurology* 2011;76:2017–2023.
18. Wang Y, et al. *Clin Immunol* 2022;241:109058.
19. Qureshi AI, et al. *Neurology* 1999;52:629–632.
20. Mandawat A, et al. *Ann Neurol* 2010;68:797–805.
21. Pittayanon R, et al. *J Med Assoc Thai* 2009;92:478–482.
22. Yasuda M, et al. *Scand J Immunol* 2022;95:e13122.
23. Figueroa Rabor JF, et al. *Neurol Sci Neurophysiol* 2023;40:70–80.
24. Neumann B, et al. *Neurology* 2020;94:e299–e313.
25. Misra UK, et al. *Neurol India* 2020;68:648–651.
26. Iori E, et al. *Acta Myol* 2022;41:15–23.
27. Oh SJ, et al. *Muscle Nerve* 1992;15:720–724.
28. Oh SJ, et al. *Muscle Nerve* 2009;39:328–332.
29. Oh SJ, et al. *Muscle Nerve* 2019;59:544–548.
30. Akaishi T, et al. *J Neurol Sci* 2019;407:116530.
31. Ruan Z, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10:644–655.
32. Choi KH, et al. *Neurol India* 2014;62:164–168.
33. Li Y, et al. *Neurol Sci* 2015;36:2121–2127.
34. Huang Y, et al. *Front Neurol* 2021;12:767961.
35. Spanier AM, Gragg JL. *Fed Pract* 2021;38:382–386.
36. Moschella P, Roth P. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2020;4:524–526.
37. Kong Q, et al. *Cancer Med* 2023;12:19491–19499.
38. Suzuki S, et al. *Neurology* 2017;89:1127–1134.
39. Machado-Alba JE, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:1041–1046.
40. Jiao P, et al. *J Cardiothorac Surg* 2023;18:20.



第八章

Chapter 08

新生兒和青少年型肌無力症

Neonatal and juvenile myasthenia gravis



聲明 8-1

診斷為 MG 的孕婦在妊娠期可能會出現症狀惡化，特別當疾病病程較短、臨床嚴重度評分較高，或在懷孕期間中止免疫抑制治療的情況下。未經計劃的懷孕可能導致 MG 急性發作和住院次數增加，且剖腹產的決定應根據產科醫師指示。儘管面臨這些挑戰，MG 婦女產下的嬰兒並不會面臨較高的新生兒併發症風險，即使他們的出生日期較一般新生兒平均提早兩天。

**共識程度：100%，平均評分：5.00，建議強度：強
實證資料**

一項評估 MG 女性在懷孕期間可能的臨床相關危險因子及預後的統合分析，納入 15 項研究共 734 次懷孕，其中 193 次病情惡化，51 次病情改善；結果顯示，整體、產前和產後期間的惡化比例分別為 0.36 (95% CI 0.25–0.40)、0.23 (95% CI 0.14–0.34) 和 0.11 (95% CI 0.04–0.22)。納入的病人中與懷孕相關的改善比例為 0.28 (95% CI 0.17–0.40)，其中懷孕期間為 0.07 (95% CI 0.00–0.28)，懷孕後為 0.14 (95% CI 0.02–0.34)。分娩前胸腺切除術是產後 MG 改善的強力預測因子 (OR 4.85, 95% CI 1.88–12.50, $p=0.001$)；但沒有發現與 MG 惡化的相關臨床因素。分娩前進行胸腺切除術可能有助於與懷孕相關的臨床改善¹。另一項評估懷孕期間 MG 相關風險的系統性回顧納入 32 項研究，共 824 次懷孕；結果顯示，發生 MG 惡化的比例為 33.8% (181/535)，懷孕期間發生 MC 的比例為 6.4% (23/357)，產後發生 MC 的比例為 8.2% (31/380)；發生新生兒暫時性 MG (transient neonatal MG, TNMG) 的比例為 13.0% (89/686)²。

在個別研究方面，一項前瞻性研究分析 21 位 MG 病人 (35 次懷孕) 懷孕的臨床結果，顯示在 30 次懷孕活產的過程中，50% MG 症狀

惡化 (主要在第二孕期, $p=0.028$)、30% 改善、20% 維持不變。惡化組在懷孕前有較頻繁的 RNS 檢查異常 ($p=0.028$) 和較低的 MGCS ($p=0.045$)；改善組與懷孕前較高的 MGCS 相關 ($p=0.012$)；維持不變組與懷孕前有較長的 MG 病程 ($p=0.026$) 和 RNS 檢查正常 ($p=0.008$) 相關。有 65.3% 的病例第二次懷孕時的 MG 病程與前次懷孕的情況不同。有 20 次懷孕發生婦產科併發症：最常見的是早期破水 (preterm premature rupture of membranes; 25.8%)，最嚴重的是流產 (11.4%) 和死胎 (2.9%)³。一項台灣的回溯性研究評估懷孕時期是否會影響 MG 病程及嬰幼兒，共納入 12 位 MG 孕婦、13 次懷孕；有 2 名病人經陰道分娩，10 位病人則通過剖腹產分娩。結果顯示，有 38.5% 的病人出現 MG 惡化；產後除了一位病人在第一孕期時伴有上呼吸道感染而惡化外，所有 MG 病人都出現了惡化，但母親中沒有人需要進加護病房治療。共產出 14 位嬰兒，平均孕週為 37.2 ± 2.0 週，平均出生體重為 $2,838.6 \pm 724.2$ g；兩名新生兒 (14.2%) 患有先天性畸形，一位 (7.1%) 被診斷為 TNMG，而母親的 AChR 抗體濃度與發生 TNMG 無關。此研究中，高比例 (33%) 的 MG 病人選擇剖腹產可能有助於預防與陰道分娩相關的併發症發生⁴。另一項回溯性研究使用挪威國家出生嬰兒登錄系統資料庫，分析 73 位 MG 孕婦及 135 位新生兒的懷孕相關併發症及不良結果，顯示如果母親在分娩前接受了胸腺切除術，新生兒 MG 的發生率較低 (13% vs 27%, $p=0.03$)。疑似患有新生兒 MG 的嬰兒，在分娩期間更容易出現呼吸窘迫和缺氧的徵象，以及羊水中呈現胎便染色 (31% vs 15%, $p=0.05$)。在 135 次懷孕中有 41 次產婦接受了神經科醫師的檢查，和沒有看神經科相比，這些病人在懷孕期間更常使用 MG 藥物 (66% vs 36%, $p=0.001$)，

並且更有可能接受胸腺切除手術 (71% vs 46%, $p=0.007$)，而且選擇剖腹產的比例較高 (17% vs 3%, $p=0.009$)⁵。另一項研究使用瑞典國家健康登錄資料庫，分析 443 位在懷孕前或懷孕期間被診斷為 MG 的女性，發現患有 MG 的產婦其懷孕併發症的風險並未增加；患有 MG 的產婦，自然產的比例低於無 MG 的產婦 (69.8% vs 79.5%；調整後 OR 0.59, $p<0.001$)，且引產率和選擇性剖腹產比例較高 (引產率 16.0% vs 12.3%，調整後 OR 1.42, $p=0.02$ ；剖腹產率 12.0% vs 8.1%，調整後 OR 1.59, $p=0.009$)。患有 MG 的產婦其嬰兒出生時間平均提早兩天 ($p=0.002$)；然而，這些嬰兒有低新生兒生命指數 (Apgar score)、妊娠週數 (gestational age) 小或先天畸形的風險並不較高⁶。另一項使用美國醫療保健成本和利用項目全國住院病人樣本 (Healthcare Cost and Utilization Project, Nationwide Inpatient Sample) 資料庫分析患有 MG 產婦的分娩 (974 次) 情況；結果顯示，和沒有 MG 的產婦相比，患有 MG 的產婦有較高的可能性患有慢性高血壓、孕前糖尿病、甲狀腺功能低下 (hypothyroidism) 和長期使用類固醇，發生急性呼吸衰竭的風險較大 (OR 13.7, 95% CI 8.9–21.2, $p<0.0001$)、住院時間較長 (OR 2.5, 95% CI 1.9–3.3, $p<0.0001$)。早期破水、剖腹產或陰道助產的風險在有無 MG 的產婦無顯著差異。患有 MG 的產婦，新生兒早產的可能性較大 (OR 1.4, 95% CI 1.2–1.8, $p=0.001$)⁷。另一項回溯性研究分析 20 位患有 MG 的孕婦共 28 次懷孕的臨床結果，顯示 50% 的懷孕有病情惡化：18% 發生在懷孕期間，25% 發生在分娩後，7% 兩者皆有發生。有 66.7% MG 病程為兩年或以內的病人在懷孕期間病情惡化，有三位在懷孕期間停止免疫抑制治療而發生病情惡化，其中一位出現危象。約 29% 的懷孕進行了

剖腹產，分娩併發症發生率為 7%，新生兒 MG 發生率為 7%⁸。

在計劃懷孕方面，一項橫斷面研究評估計劃懷孕是否會影響孕產婦和新生兒結果、MG 惡化和懷孕相關併發症；共納入 58 位在 MG 診斷後懷孕 (共 90 次) 的病人，其中 56 次 (62.2%) 是計劃懷孕，34 次 (37.8%) 是非計劃懷孕。結果顯示，和計劃懷孕相比，非計劃懷孕有較高比例發生 MG 惡化 (37.1% vs 13.7%, $p=0.04$)、懷孕期間住院 (26.5% vs 11%, $p=0.05$) 和入住加護病房 (17.6% vs 8.9%, $p=0.05$)。兩組之間的新生兒結果 (TNMG、新生兒加護病房住院、黃疸和出生時呼吸困難，需要協助) 沒有顯著差異 ($p=0.14$)⁹。

聲明 8-2

MG 母親產下的新生兒有 6–10% 有新生兒暫時性肌無力症 (transient neonatal myasthenia gravis, TNMG)。因此，建議應對這些新生兒至少監測四天，以便早期發現任何 TNMG 的跡象並給予治療，需特別留意他們是否有餵食困難或肌肉張力低下的情況。值得強調的是，儘管風險有所提高，TNMG 的症狀通常不會致命，且在適當的支持性照護後可自行恢復。

共識程度：96%，平均評分：4.76，建議強度：強

實證資料

一項橫斷面研究評估 TNMG 新生兒的臨床表現，結果顯示在 62 位患有 MG 母親的新生兒中，四位 (6.4%) 在出生第三天出現 TNMG 症狀，其中兩位新生兒在出生第二天出現輕微呼吸窘迫症狀，呼吸頻率分別為每分鐘 42 次和 46 次，持續時間長達 12–18 小時，但不需要治療；一位新生兒在出生後 25 小時出現中度 TNMG 表

現，呼吸急促，呼吸頻率為每分鐘 56 次；一位新生兒在出生後第一個小時就患有嚴重的 TNMG 症狀，包括心搏過緩、流涎過多和呼吸抑制，該名嬰兒需要 AChE-I (pyridostigmine) 和抗膽鹼藥物 (atropine) 治療以及使用呼吸器 30 天¹⁰。

另一項回溯性研究分析當地 (密西根大學新生兒加護病房) 患有 MG 的產婦所生的 37 位嬰兒，並整合文獻中三項病例研究 (共 110 個病例) 及五個病例報告，記錄其 TNMG 發生的時間，是否需要治療及恢復時間。結果顯示，三項病例系列研究和當地數據共有 147 位其母親患有 MG 的嬰兒，其中 15 位嬰兒 (10%) 出現 TNMG 症狀。加上五個病例報告中的病例，共有 20 位嬰兒出現肌無力症狀，中位數時間為出生後的第一天 (IQR 1-2 天，範圍 1-4 天)，其中有一位嬰兒在出生後的第四天才出現症狀。出生後幾天內出現肌無力症狀的平均值 ± 3 倍標準差 (95% CI) 為 1.5 ± 2.6 天 (1.1-2.0)，這說明如果嬰兒在第四天仍無症狀，就不太可能發生肌無力症狀。關於 TNMG 最常見的表現徵兆，發現八位嬰兒出現進食困難，其次是七位嬰兒出現低張力。患有 TNMG 的嬰兒很少需要插管進行呼吸不足的治療 (三項病例系列和當地數據的 147 個病例中只有一例)。TNMG 的徵兆通常在出生後的第一週內緩解 (中位數為五天，IQR 2-18 天，範圍 2-60 天)。TNMG 徵兆大多不會危及生命。該研究建議對於母親患有 MG 的嬰兒，僅需進行四天的常規產後觀察¹¹。

聲明 8-3

對於青少年型 MG 的病人，首選的免疫療法是類固醇。在需要長期使用類固醇治療或疾病對傳統治療反應不佳的情況下，得考慮使用免疫抑制劑，如 AZA、rituximab 和 tacrolimus。

共識程度：100%，平均評分：4.78，建議強度：強

實證資料

一項多中心回溯性研究評估使用 rituximab 對於青少年型 MG 的療效和安全性；結果顯示，在 37 位需要免疫抑制治療的病人中，有 27 位接受 rituximab 治療。使用 rituximab 治療的病人比使用傳統免疫抑制劑治療的病人有更好的結果 ($p=0.006$)。和 rituximab 作為第二線或第三線免疫抑制治療相比，使用 rituximab 作為第一線免疫抑制劑的病人有更好的療效，並且有更多的病人停用免疫抑制劑 (75% vs 25%, $p=0.04$) 和減少 cortisone 劑量 (42% vs 92%, $p=0.03$)。Rituximab 耐受性良好，沒有觀察到不良反應¹²。另一項前瞻性研究則是評估 tacrolimus 在 14 位青少年型 MG 病人的療效和安全性；結果顯示，以 tacrolimus 治療一年後，prednisolone 劑量顯著減少 (26.15 ± 14.02 mg/day 降至 1.15 ± 2.19 mg/day, $p < 0.05$)，QMGS (5.00 ± 1.73 降至 1.54 ± 2.11 , $p < 0.05$)、MG-MMT (6.46 ± 2.26 降至 2.08 ± 2.18 , $p < 0.01$) 和 MG-ADL (5.08 ± 2.36 降至 1.38 ± 1.56 , $p < 0.05$) 評分顯著改善。有 10 位病人 (76.9%) 完全停用 prednisolone，其主要副作用停藥後幾乎消失。AChR 抗體平均濃度從 1.96 ± 2.62 nmol/L 顯著下降至 0.70 ± 1.04 nmol/L ($p < 0.05$)，沒有發現嚴重不良事件¹³。

參考資料

1. Su M, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:52.
2. Banner H, et al. *Obstet Med* 2022;15:108-117.
3. Ducci RD, et al. *Neuromuscul Disord* 2017;27:352-357.
4. Cheng I, et al. *Acta Paediatr Taiwan* 2007;48:141-145.
5. Hoff JM, et al. *Eur J Neurol* 2007;14:38-43.
6. O'Connor L, et al. *Eur J Neurol* 2024;31:e16100.
7. Nicholls-Dempsey L, et al. *J Perinat Med* 2020;48:793-798.
8. Alharbi M, et al. *Can J Neurol Sci* 2021;48:767-771.
9. Anabusi S, et al. *Muscle Nerve* 2024;69:318-324.
10. Jovandarcic MZ, et al. *Fetal Pediatr Pathol* 2016;35:167-172.
11. Kochhar PK, et al. *J Perinatol* 2021;41:2279-2283.
12. Molimard A, et al. *Neurology* 2022;98:e2368-e2376.
13. Liu C, et al. *Pediatr Neurol* 2017;77:42-47.



第九章

Chapter 09

肌無力症合併自體免疫疾病

Myasthenia gravis with autoimmune disease



聲明 9-1

建議對於同時有 MG 和自體免疫疾病的病人進行治療整合，包括免疫抑制治療和胸腺切除術。早期介入對於合併 MG 和紅斑性狼瘡的病人尤為重要。

**共識程度：96%，平均評分：4.81，建議強度：強
實證資料**

一項系統性回顧研究顯示，與一般人相比，MG 病人合併有其他自體免疫疾病共病的頻率更高，其中女性病人的風險更為明顯；大多數的自體免疫合併症與 AChR 抗體陽性 MG 有關。此外，胸腺瘤相關的 AChR 抗體陽性 MG 與自體免疫腦炎 (autoimmune encephalitis) 和發炎性肌病變 (inflammatory myopathy) 風險增加有關，而視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica) 和多發性硬化症 (multiple sclerosis) 則與胸腺增生有關。MG 和自體免疫疾病的共存可能歸因於不同標靶器官有相似的免疫機制和共同的遺傳因素傾向 (genetic factor predisposition)¹。

在個別研究方面，一項針對 984 位 MG 病人的回溯性研究分析發現，185 位 (18.8%) 病人被診斷出 214 個自體免疫疾病；EOMG 病人 (96/390) 患有一種或多種自體免疫疾病的頻率高於與胸腺瘤相關的 MG (43/255, $p=0.02$) 和 LOMG 病人 (34/259, $p<0.001$)。最常見的自體免疫疾病是甲狀腺疾病 (40.6%)，而白斑症 (vitiligo) 和血小板減少症 (thrombocytopenia) 也是在所有 MG 亞型中相對頻繁出現的共病。多變量分析顯示，免疫抑制治療是影響自體免疫疾病發生風險的唯一獨立變數 (OR 0.12, 95% CI 0.08–0.17, $p<0.001$; Hosmer-Lemeshow 檢定=0.007, $p=0.935$)。這可能部分解釋了 EOMG 病人的自體免疫疾病盛行率較高，因為這些病人對於免疫抑制治療的需求最低，藥物緩解率也最低²。另一項在 796 位 MG 病人的回溯性橫斷面研究分析，有 92 位病人合併自

體免疫疾病 (11.6%)，其中主要是甲狀腺功能亢進 (6.7%)、甲狀腺功能低下 (2.6%) 和白斑症 (0.8%)；合併自體免疫疾病的 MG 病人主要為女性 (57.0%)，出現 MG 相關症狀時的年齡較為年輕 (<50 歲發病, 67.5%)，且胸腺瘤發生率較低 (26.9%)。與一般人相比，合併自體免疫疾病的 MG 病人有較高比例的甲狀腺功能亢進 (增加 8.5 倍, $p<0.001$)、甲狀腺功能低下 (增加 2.6 倍, $p<0.001$)、白斑症 (增加 1.3 倍, $p<0.001$)、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis; 增加 1.4 倍, $p<0.001$)、免疫性血小板減少性紫斑症 (immune thrombocytopenic purpura; 增加 193.1 倍, $p<0.001$)、自體免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia; 增加 7.4 倍, $p<0.001$)、自體免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; 增加 5.1 倍, $p<0.001$)、及多發性肌炎 (polymyositis; 增加 11.5 倍, $p<0.001$)³。另一項使用瑞典多世代 (multi-generation) 登錄資料庫的研究也顯示，與非 MG 者相比，MG 病人罹患另一種自體免疫疾病的風險增加 (22.0% vs 8.9%, OR 2.82, 95% CI 2.49–3.20)，其中年輕人和女性的風險更大。多發性肌炎 / 皮肌炎 (polymyositis/dermatomyositis)、全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 和艾迪森氏病 (Addison's disease) 這三種受 HLA-B8-DR3 單倍型 (haplotype) 調控的疾病與 MG 最為密切相關，尤其是早發型 MG⁴。

在 MG 與其他自體免疫疾病之間的因果關係方面，一項根據七項已發表，包括 MG (1,873 位病人與 36,370 位對照者)、自體免疫性甲狀腺功能低下 (22,997 位病人與 175,475 位對照者)、自體免疫性甲狀腺功能亢進 (962 位病人與 172,976 位對照者)、多發性硬化症 (47,429 位病人與 68,374 位對照者)、類風濕性關節炎 (14,361 位病人與 43,923 位對照者)、全身性紅斑狼瘡 (4,222 位病人與 8,431 位對照者) 和第一型糖尿病 (type 1 diabetes; 9,266 位病人與 15,574 位對照者) 的全基因組相關研

究 (genome-wide association studies) 所進行的雙向孟德爾隨機化 (bidirectional Mendelian randomization) 研究結果顯示，MG 與下列疾病的風險增加有關：第一型糖尿病 (OR 1.94, 95% CI 1.16–3.26, $p=0.012$)、全身性紅斑狼瘡 (OR 1.47, 95% CI 1.02–2.13, $p=0.04$)、甲狀腺功能低下 (OR 1.31, 95% CI 1.02–1.68, $p=0.039$)、甲狀腺功能亢進 (OR 1.55, 95% CI 1.15–2.09, $p=0.004$) 和多發性硬化症 (OR 1.46, 95% CI 1.01–2.09, $p=0.041$)。使用方差加權 (inverse variance weighted) 方法則發現 MG 風險會隨著罹患類風濕性關節炎 (OR 1.21, 95% CI 1.08–1.37, $p=0.002$)、第一型糖尿病 (OR 1.09, 95% CI 1.02–1.16, $p=0.006$) 和全身性紅斑狼瘡 (OR 1.12, 95% CI 1.02–1.23, $p=0.018$) 而增加。這項研究的結果支持 MG 與全身性紅斑狼瘡或第一型糖尿病之間存在雙向因果關係，MG 與自體免疫性甲狀腺功能亢進或低下的風險增加有關。同時，類風濕性關節炎可能是 MG 風險增加的因果驅動因素 (causal driver)⁵。此外，一項台灣的研究顯示在患有過敏性結膜炎 (allergic conjunctivitis)、過敏性鼻炎、橋本氏甲狀腺炎和葛瑞夫茲氏病的病人中也可以觀察到他們發生 MG 的風險增加；發生 MG 的風險增加與合併過敏性疾病和自體免疫甲狀腺疾病有累積效應，其中以合併過敏性結膜炎和橋本氏甲狀腺炎的風險最高⁶。

在 MG 與全身性紅斑狼瘡相關性的深入研究方面，一項使用美國 IBM Watson Health Explorys 平台和退伍軍人事務部百萬退伍軍人計畫 (Million Veteran Program) 的資料庫分析 MG 和全身性紅斑狼瘡的相關性研究，包括 MG 的 25,750 人，全身性紅斑狼瘡的 65,370 人，其中有 370 人同時罹患有兩種疾病。結果顯示，MG 病人罹患全身性紅斑狼瘡的可能性是沒有罹患 MG 病人的 10 倍以上；與沒有全身性紅斑狼瘡的 MG 病人相比，患有這兩種疾病的人以女性、非裔美國人的可能性較高，而且年齡也較為輕。

此外，與未接受胸腺切除術的 MG 病人相比，接受胸腺切除術的 MG 病人發生全身性紅斑狼瘡的風險增加 (OR 3.11, 95% CI 2.12–4.55)。而且在患有全身性紅斑狼瘡的 MG 病人中，很明顯的會經常合併惡性貧血 (pernicious anemia) 等自體免疫疾病及慢性腎臟病⁷。

在胸腺切除術增加 MG 病人發生其他自體免疫疾病方面，一項回溯性的研究分析則發現，在 455 位接受胸腺切除術的 MG 病人當中，共有 47 位病人 (10.6%) 在術前被診斷患有自體免疫疾病，19 位病人 (4.3%) 在術後出現新的自體免疫疾病，中位數追蹤間為 72 個月 (範圍 12–135 個月)。胸腺切除術後最常見的新發作自體免疫疾病是橋本氏甲狀腺炎和類風濕性關節炎，這與術前新發作的自體免疫疾病 (甲狀腺功能亢進和橋本氏甲狀腺炎) 不盡相同。新發作的類風濕性關節炎在術後的發生率 (1.35%) 會高於術前的發生率 (0.45%)。術後發生新發作自體免疫疾病的女性比例較高 ($p=0.026$)。在非胸腺瘤 MG 病人中，接受手術的年齡較小，發生新發作自體免疫疾病的風險可能會增加 ($p=0.040$)。胸腺切除術的治療效果，在術後有無新發作自體免疫疾病的病人之間是相似的 (術後無自體免疫疾病 vs 術後有自體免疫疾病：CSR 29.8% vs 41.2%， $p=0.254$ ；CSR+PR+MM+改善 85.7% vs 84.2%， $p=0.858$)⁸。此外，MG 合併自體免疫疾病的病人在胸腺切除術後，良好的預後因子包括較長的術後追蹤時間，以及胸腺瘤病人有較大的腫瘤直徑⁹。

參考資料

1. Zhu Y, et al. *Front Immunol* 2023;14:1223322.
2. Evoli A, et al. *Autoimmunity* 2015;48:412–417.
3. Shi J, Huan X, et al. *Front Neurol* 2021;12:790941.
4. Fang F, et al. *J Intern Med* 2015;277:594–604.
5. Li K, et al. *Neurol Sci* 2024;45:1699–1706.
6. Yeh JH, et al. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e835.
7. Igoe A, et al. *Clin Immunol* 2024;260:109810.
8. Tian W, et al. *Thorac Cancer* 2023;14:135–142.
9. Liu L, et al. *Updates Surg* 2023;75(8):2321–2326.



第十章

Chapter 10

難治型肌無力症

Refractory myasthenia gravis

聲明 10-1

當處理難治型 MG 時，臨床醫師應主動考量並監控如自體免疫疾病、腎臟疾病、糖尿病以及高血壓等共病狀況，因其可能加劇 MG 的嚴重性，包括增加住院天數、死亡風險，而導致難治型 MG 的發生。

共識程度：96%，平均評分：4.73，建議強度：強實證資料

一項使用英國 Clinical Practice Research Datalink 和 Hospital Episode Statistics 資料庫分析 1,149 位 MG 病人的回溯性研究，中位數追蹤時間為 47.2 個月 (IQR 19.7–90.3)，其中 66 位 (5.7%) 被歸類為難治型疾病；結果顯示，難治型 MG 病人在被診斷時最常見 ($\geq 10\%$) 的合併症是高血壓 (33.3%)、無伴隨併發症的糖尿病 (12.1%)、僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis；13.6%) 和腎臟疾病 (12.1%)。從疾病發生後的 10 年內，與非難治型 MG 病人相比，難治型 MG 病人的平均病情加重次數 (8.71 ± 15.21 vs 3.09 ± 9.04 , $p < 0.001$) 以及與 MG 相關的住院治療次數 (5.00 ± 11.08 vs 1.79 ± 1.42 , $p = 0.0011$) 顯著增加，但發生 MG 急性復發的次數則沒有顯著不同 (2.00 ± 2.27 vs 1.71 ± 1.77 , $p = 0.97$)。考慮整個追蹤期並根據被診斷時臨床特徵進行配對調整，也有相似的結果。在追蹤期間，難治型 MG 病人比非難治型 MG 病人有較高的合併症比例，包括乾癬 (6.1% vs 1.9%, $p = 0.03$)、乾癬性關節炎 (3% vs 0.4%, $p < 0.01$)、腎臟疾病 (33.3% vs 22.4%, $p = 0.04$) 和高血壓 (24.2% vs 14.4%, $p = 0.03$)。難治型族群對比年齡和性別匹配的非 MG 對照組，也更常有乾癬、乾癬性關節炎、腎臟疾病、高血壓、伴隨或不伴隨併發症的糖尿病，以及充血性心臟衰竭 (congestive heart failure)。全因死亡率 (all-cause mortality) 在難治性型 MG 病人 (15.2%) 和非難治型 MG 病人

(23.3%, $p = 0.13$) 或性別年齡配對的一般非 MG 對照組病人 (11.5%, $p = 0.42$) 之間沒有顯著差異¹。

另一項回溯性研究納入 62 位 MG 病人 (89 次 MC)，其中 17 位病人 (27.4%) 是難治型 MG，包括 10 位免疫治療未達成臨床控制 (58.8%)、三位 (17.6%) 無法在減少免疫治療的情況下沒有臨床復發、一位 (5.8%) 有免疫治療的副作用、三位 (17.6%) 因合併症而限制了治療。難治型 MG 相關的特徵包括：持續性口咽肌無力 (OR 11.47, 95% CI 3.72–35.31, $p < 0.001$)、合併神經精神疾病 (neuropsychiatric illness；OR 13.23, CI 1.66–105.23, $p < 0.001$)，以及合併其他共病 (OR 1.68, 95% CI 1.16–2.44, $p < 0.02$)²。此外，也有病例報告發現，難治型 MG 同時合併發炎性肌肉病變 (inflammatory myopathy) 和嚴重的眼皮炎 (severe blepharitis)^{3,4}。另一項回溯性研究則發現，在 76 位難治型 MG 病人中，22 位 (28.94%) 患有糖尿病，而其中 21 位 (95.45%) 有血脂異常，平均糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c) 為 8.6 ± 2.33 ；有 68.18% (15/22) 的病人 HbA1C $\geq 8\%$ ，只有 9.09% (2/22) 的病人 HbA1C $< 7\%$ 。難治型 MG 病人的糖尿病控制不佳 (HbA1C $> 8\%$) 和血脂異常的盛行率較高，可能是因類固醇使用增加所致⁵。

聲明 10-2

對於具有對 AChR 或 MuSK 抗體陽性的難治型 MG 病人，得考慮使用 rituximab。其使用已證實可有效減少症狀、降低對 prednisolone 的需求、減少住院次數，改善肌肉功能，並改善疾病的嚴重程度。

共識程度：100%，平均評分：4.76，建議強度：強實證資料

一項系統性回顧評估 rituximab 在難治型 MG

的療效，共納入 13 項相關研究；結果顯示，rituximab 為難治型 MG 病人帶來了正面的臨床結果，並有助於減少傳統免疫抑制劑的劑量，進而減少與這些藥物相關的不良反應，並提升病人的生活品質。此外，rituximab 作為誘導治療是有效的，對於難治型 MG 病人的持續緩解也有效⁶。另一項統合分析評估 rituximab 在難治型 MG 的療效，納入 10 項回溯性病例分析和一項觀察性研究，共 160 位服用 rituximab 的 MG 病人，其中 88 位為 AChR 抗體陽性、65 位為 MuSK 抗體陽性；結果顯示，rituximab 治療 AChR 抗體陽性的難治型 MG 病人其整體有效率為 77% (95% CI 0.642–0.899, $p=0.030$)，而治療 MuSK 抗體陽性的難治型 MG 病人其整體有效率為 73% (95% CI 0.631–0.829, $p=0.048$)。Rituximab 可顯著降低類固醇的平均每日劑量：治療前為 31.81 mg (20.00–45.90)，治療後為 6.81 mg (3.44–8.00)，減少 21.70 mg (15.50–42.46, $Z=2.366$, $p=0.018$)⁷。

在個別研究方面，一項前瞻性多中心前導二期試驗針對 11 位 AChR 抗體陽性難治型 MG 病人，分析接受 rituximab (兩次 1 g 輸注，間隔兩週，然後六個月輸注 1 g) 的療效。結果顯示，在第一次輸注 rituximab 後的 12 個月，只有一位病人在 MMS 表現出至少 20 分的改善 (有兩位病人提高了至少 18 分)，有 55% 的病人的 MGFA-PIS 得到改善。此外，臨床改善與免疫抑制劑負擔的減少無關⁸。另一項難治型 MG 的前瞻性、開放標籤研究，納入 22 位病人 (10 位 AChR 抗體陽性、九位 MuSK 抗體陽性、三位抗體陰性)，分派接受兩種 rituximab 誘導方案中的一種。方案一：每週輸注一次 375 mg/m²，持續四週，然後另外兩次輸注為每四週一次。方案二：兩次輸注 750 mg/m² (每次劑量最多 1 g)，兩次輸注間隔兩週；平均追蹤時間為 28.8±19.0 個月

(範圍 6–66 個月)。結果顯示，平均 MMT 評分從 10.6±5.4 下降至 3.3±3.1 ($p<0.0001$)，平均 prednisolone 劑量從 25.2±15.1 下降至 7.3±7.1 mg/day ($p=0.002$)。共 10 次復發，首次復發的平均時間為 17.1±5.5 個月 (範圍 9–23 個月)⁹。另一項前瞻性、開放標籤研究分析 14 位難治型 MG 病人的治療結果，平均追蹤時間為 22.6±2.4 個月；結果顯示，與基準線相比，在追蹤期結束時 rituximab 顯著降低 MMT 評分 (13.1±1.9 降至 3.5±0.8, $p<0.001$)、prednisolone 劑量 (27.2±6.0 mg 降至 4.7±1.7mg, $p=0.02$)，以及給予 IVIG 和 PE 的次數 ($p=0.02$)¹⁰。一項回溯性研究分析八位 AChR 抗體陽性難治型病人的結果，顯示 rituximab 治療前和治療後 18 個月的中位數 prednisolone 劑量顯著下降，分別為 50 mg (IQR 30–50 mg) 和 10 mg (IQR 0–20 mg, $p=0.011$)，以及中位數 MGCS 顯著改善，分別為 19.5 (IQR 11–31) 和 6 (IQR 0–16, $p=0.012$)。在 18 個月的評估中，所有病人的 MGFA-PIS 分類均為 MM-3¹¹。在一項病例系列研究中，16 位 AChR 抗體陽性難治型 MG 病人接受 rituximab 治療並追蹤 18–84 個月，所有病人均觀察到臨床改善；有九位病人在最後一個治療週期後平均 36 個月內復發，其餘七位病人在平均 47 個月的追蹤期間持續維持臨床效益。Rituximab 可能是 AChR 抗體陽性難治型 MG 病人，在治療後具有持續長期益處的有效選擇¹²。此外，一項回溯性研究則發現以低劑量 rituximab 方案在 16 位難治型 MG 病人 (八位 AChR 抗體陽性、八位 MuSK 抗體陽性) 中誘導治療後 12 個月，血液中檢測不到 CD19 或 CD20 陽性之淋巴球，且在追蹤期間未觀察到新的復發¹³。

關於青少年難治型 MG，一項回溯性研究共納入五位青少年難治型 MG 病人 (四位 AChR 抗體陽性、一位 MuSK 抗體陽性)，結果顯示在開

始 rituximab 治療後，所有病人在追蹤期間（平均 11.6 個月，範圍 4–24 個月）的免疫調節藥物數量均減少；有四位病人與青少年型 MG 相關的入院次數減少，且 MGFA 分類有所改善，而且沒有病人在接受 rituximab 治療後出現中度或嚴重的 MG 症狀。所有病人在接受 rituximab 治療後，AChR 或 MuSK 抗體濃度均下降，其中三例檢測不到抗體¹⁴。

聲明 10-3

建議考慮使用口服 tacrolimus 作為難治型 MG 病人之輔助長期治療選項，因其已證實能顯著改善症狀、提高生活品質、減少類固醇使用，且一般來說有安全的藥物特性，目前僅有少數輕微不良事件報導。

共識程度：100%，平均評分：4.61，建議強度：強

實證資料

一項研究納入 24 位難治型 MG 病人，每日口服 3 mg tacrolimus，並在治療前及治療後 2、6、12 個月時評估療效。結果顯示在治療後不同時間點的 QMGs、MMT、MG-ADL 和 MG-QoL15 評分下降 ($p < 0.05$)，這反映病人的臨床症狀和生活品質顯著改善。研究期間結束時 QMGs、MMT、MG-ADL 和 MG-QoL15 的平均分數顯著下降，分別為減少 5.38、8.75、3.33 和 8.21。有 23 位病人 (95.8%) 在最後一次就診時減少了 prednisolone 的用量，中位數劑量減少了 61.25% ($p < 0.001$)¹⁵。另一項相似的研究納入 32 位難治型 MG 病人，也顯示每日口服 3 mg tacrolimus 連續一年，可顯著改善難治型 MG 病人的臨床症狀，包括 QMGs、MMT、MG-ADL 和 MG-QoL-15 評分顯著降低，以及每日口服 prednisolone 劑量減少 ($p < 0.0001$)¹⁶。

關於特定族群的難治型 MG，一項開放標籤觀察性研究分析 13 位兒童難治型 MG 病人，每日口服 1–2 g tacrolimus 持續一年的療效和安全性。結果顯示治療一年後，prednisolone 劑量顯著減少 ($p < 0.05$)，症狀評估包括 QMGs、MG-MMT 和 MG-ADL 評分也顯著改善（分別為 $p < 0.05$ ， $p < 0.01$ ， $p < 0.05$ ）。更重要的是，有 10 位病人 (76.9%) 完全停用 prednisolone，以及三位兒童的庫欣反應 (Cushing reaction) 消失，五位身材發育不良的兒童長得與同齡青少年一樣高。AChR 抗體濃度顯著下降 ($p < 0.05$)。沒有發生嚴重不良事件¹⁷。另一項前瞻性開放標籤研究納入九位女性 MG 病人，其中六位 (66.7%) 具有類固醇依賴性，他們在減少 prednisolone 劑量後復發和 / 或承受 prednisolone 的不良反應，這六位病人之中，有四位病人對口服 prednisolone 和 cyclosporine 合併治療完全沒有反應。另外三位病人 (33.3%) 開始接受 tacrolimus 單一藥物治療，以防止 prednisolone 的副作用導致現有的併發症惡化，包括糖尿病、白內障 (cataract)、骨質疏鬆症和高膽固醇血症 (hypercholesterolemia)。所有病人均接受 tacrolimus 治療超過 24 個月 (觀察期 24–46 個月)，並在 tacrolimus 治療前均接受了擴大胸腺切除術。結果顯示 tacrolimus 給藥一年後，在六位有類固醇依賴性的 MG 病人中，有三位觀察到類固醇劑量減少了 50%，且症狀沒有惡化。在九位病人中，分別有六位 (66.7%) 和七位 (77.8%) 在 tacrolimus 給藥六個月和一年後，QMGs 總分改善了三分以上。Tacrolimus 的療效維持了兩年以上。雖然有三位病人 (33.3%) 觀察到不良反應，但是並不嚴重¹⁸。

聲明 10-4

可考慮使用包括 eculizumab、efgartigimod、ravulizumab、rozanolixizumab 和 zilucoplan 在內的新型生物製劑來治療免疫療法控制不佳的 GMG 成年病人。這些療法經大規模臨床試驗證實能夠提供臨床上有意義的改善，並具有良好的安全性。

共識程度：97%，平均評分：4.94，建議強度：強

實證資料

Eculizumab (補體 C5 抑制劑 [complement C5 inhibitor])

一項隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照研究 (REGAIN 試驗) 比較患有難治型 GMG 的病人，接受 eculizumab (n=62；第一天以及第一、二和三週誘導劑量 900 mg；第四週 1,200 mg；維持劑量每兩週 1,200 mg) 或安慰劑 (n=63) 的療效和安全性。結果顯示從基準線到第 26 週的 MG-ADL 總分變化在兩組間無顯著差異 (-11.7, 95% CI -24.3–0.96, p=0.0698)，但對於 QMGS 變化，與安慰劑相比，eculizumab 具有益處 (-16.0, 95% CI -28.5 to -3.4, p=0.0129)。Eculizumab 組有六位病人 (10%)，安慰劑組有 15 位病人 (24%) 出現肌無力症狀加重，且其中 eculizumab 組有六位病人 (10%) 和安慰劑組有 12 位病人 (19%) 需要救援治療 (rescue therapy)。此外，eculizumab 組有九位病人 (15%) 和安慰劑組有 18 位病人 (29%) 發生嚴重不良事件¹⁹。在 REGAIN 開放標籤延伸試驗中，納入了 117 位難治型 GMG 病人，這些病人過去至少一年接受過兩種以上免疫抑制療法，或一年內雖然接受一種以上免疫抑制療法加 IVIG 或四次以上的 PE，但症狀仍未控制。這些病人每兩週接受 1,200 mg eculizumab 治療，並記錄同時使用的免疫抑制療法，包含 prednisolone 及其相關類固醇、AZA 和 MMF，持續長達四年。結果顯示

48.7% (57/117) 的病人可以因 MG 症狀改善而停止或減少一種以上的免疫抑制療法，佔所有免疫抑制療法改變事件的 38.9% (280/719)。在減少和 / 或停止一種以上免疫抑制療法的病人中，prednisolone 及其相關類固醇、AZA 和 MMF 的平均每日劑量在基準線和最後一次評估之間分別減少了 60.8±28.07% (p<0.0001)、89.1±25.77% (p<0.0001) 和 56.0±32.99% (p<0.0001)。試驗期間，不論是否變更免疫抑制療法，eculizumab 均可改善臨床結果 (MG-ADL 和 QMGS)，且安全性和 prednisolone 及其相關類固醇、AZA 和 MMF 相似。Eculizumab 可以維持難治型 MG 病人的臨床效益²⁰。此外，多項回溯性研究評估 eculizumab 在難治型 GMG 病人的療效，也發現 eculizumab 可以改善 MG-ADL 總分、減少症狀惡化和 prednisolone 的劑量²¹⁻²³。一項網絡統合分析也顯示 eculizumab 可以改善 QMGS，是推薦用於難治型 MG 的最有效和最耐受的治療替代方案²⁴。

Efgartigimod (新生兒 Fc 受體拮抗劑 [neonatal Fc receptor, FcRn, antagonist])

一項 RCT (ADAPT 試驗) 比較患有 GMG 的病人，接受 efgartigimod (n=84；10 mg/kg 每個治療週期四次輸注，共三個治療週期) 或安慰劑 (n=83) 的療效和安全性。結果顯示對於 AChR 抗體陽性病人在第一週期，與安慰劑組相比，efgartigimod 組 MG-ADL 評分和 QMGS 有改善的比例較高 (MG-ADL: 68% [44/65] vs 30% [19/64], OR 4.95, 95% CI 2.21–11.53, p<0.0001; QMGS: 63% [41/65] vs 14% [9/64], OR 10.84, 95% CI 4.18–31.20, p<0.0001)。對於所有病人族群，MG-ADL 有改善的比例也有相似的結果 (68% [57/84] vs 37% [31/83]; OR 3.70, 95% CI 1.85–7.58, p<0.0001)。Efgartigimod 組的不良

反應發生率為 77%，安慰劑組為 84%²⁵。另一項研究針對 ADAPT 試驗中納入的 129 位 AChR 抗體陽性的病人，評估 efgartigimod 對於健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的影響。結果顯示與安慰劑相比，efgartigimod 組的 MG-QoL15 修訂版評分、歐洲生活品質五面向五層級 (EuroQoL-5 dimensions-5 levels, EQ-5D-5L) 的所有五個面向以及 EQ-5D-5L 視覺類比量表 (visual analogue scale) 評分均顯示出快速且顯著的改善，表示 HRQoL 的改善，且 MG-QoL15 修訂版和 EQ-5D-5L 評分在治療週期一和二的第一次輸注後，改善可維持長達八週²⁶。

Ravulizumab (補體 C5 抑制劑)

一項隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗 (CHAMPION MG 試驗) 比較患有全身性 AChR 抗體陽性 MG 的病人，接受 ravulizumab (n=86；第一天接受負載劑量 2,400、2,700 或 3,000 mg，隨後在第 15 天接受維持劑量 3,000、3,300 或 3,600 mg，此後每八週接受一次) 或安慰劑 (n=89) 的療效和安全性。結果顯示與安慰劑相比，ravulizumab 顯著增加了 MG-ADL (-3.1 [95% CI -3.8 to -2.3] vs -1.4 [95% CI -2.1 to -0.7], p<0.001) 和 QMGs (-2.8 [95% CI -3.7 to -1.9] vs -0.8 [95% CI -1.7-0.1], p<0.001) 總分從基準線到第 26 週的最小平方法 (least squares, LS) 平均變化。這兩項指標的改善均在 ravulizumab 開始使用後一週內發生，並持續到第 26 週。兩組之間發生不良事件的病人比例相似²⁷。在 CHAMPION MG 開放標籤延伸試驗中，兩組病人分別接受長達四年的 ravulizumab 治療，包括 ravulizumab-ravulizumab 組 (n=78) 和安慰劑-ravulizumab 組 (n=81)。結果顯示，ravulizumab-ravulizumab 組的病人在 60 週內所有評分指標 (MG-ADL 和 QMGs) 均維持改善，

MG-ADL 評分從 CHAMPION MG 試驗基準線到第 60 週的 LS 平均變化為 -4.0 (95% CI -4.8 to -3.1, p<0.0001)。此外，安慰劑-ravulizumab 組也在治療兩週內出現快速和持續的改善，從開放標籤延伸試驗基準線到第 60 週，MG-ADL 評分的 LS 平均變化為 -1.7 (95% CI -2.7 to -0.8, p=0.0007)。QMGS 也有類似的趨勢²⁸。

Rozanolixizumab (FcRn 拮抗劑)

一項隨機、雙盲、安慰劑對照、適應性三期研究 (MycarinG 試驗) 評估 rozanolixizumab 在 GMG 病人的療效和安全性。病人被隨機分配以皮下輸注接受每週一次，持續六週的 rozanolixizumab 7 mg/kg (n=66)、rozanolixizumab 10 mg/kg (n=67) 或安慰劑 (n=67)。結果顯示 MG-ADL 評分從基準線到第 43 天的 LS 平均變化在 rozanolixizumab 7 mg/kg 組 (-3.37 [標準誤差 0.49]) 和 rozanolixizumab 10 mg/kg 組 (-3.40 [標準誤差 0.49]) 均高於安慰劑組 (0.78 [標準誤差 0.49])；LS 平均差相對於 7 mg/kg 組為 -2.59 [95% CI -4.09 to -1.25]，p<0.0001；相對於 10 mg/kg 組為 -2.62 [-3.99 to -1.16]；p<0.0001。Rozanolixizumab 7 mg/kg 組有 81% (52/64) 的病人，rozanolixizumab 10 mg/kg 組有 83% (57/69) 的病人，以及安慰劑組有 67% (45/67) 的病人，發生治療緊急不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE)²⁹。

Zilucoplan (補體 C5 抑制劑)

一項隨機、雙盲、安慰劑對照三期研究 (RAISE 試驗) 評估 zilucoplan 在 GMG 病人的療效和安全性。病人被隨機分配為每天一次自行皮下注射 zilucoplan 0.3 mg/kg (n=86) 或安慰劑 (n=88)，為期 12 週。結果顯示與安慰劑組相比，zilucoplan 組從基準線到第 12 週的 MG-ADL 評分有較多的改善 (LS 平均變化:-4.39 [95%

CI -5.28 to -3.50] vs -2.30 [-3.17 to -1.43] ; LS 平均差: -2.09 [-3.24 to -0.95] , $p=0.0004$) 。 Zilucoplan 組有 66 位病人 (77%) 以及安慰劑組有 62 位病人 (70%) 發生 TEAE³⁰ 。

有一項統合分析和網絡統合分析納入七項 MG 試驗共 941 位 GMG 病人，比較評估了各種創新療法的療效：治療 26 週的 eculizumab 和 ravulizumab、28 天的 efgartigimod、43 天的 rozanolixizumab、12 週的 zilucoplan 以及 16、24 或 52 週的 rituximab。結果顯示與安慰劑相比，補體抑制劑和 FcRn 拮抗劑的整體平均 MG-ADL 評分變化為 -2.17 (95% CI -2.67 to -1.67, $p<0.001$)。補體抑制劑和 FcRn 拮抗劑治療之間沒有顯著差異 ($p=0.16$)。與安慰劑相比，補體抑制劑和 FcRn 拮抗劑的 QMGS 變化為 -3.46 (95% CI -4.53 to -2.39, $p<0.001$)，但是 FcRn 拮抗劑降低的幅度更大 (-4.78 vs -2.60, $p<0.001$)。Rituximab 沒有顯著改善 MG-ADL (-0.92 [95% CI -2.24-0.39], $p=0.17$) 或 QMGS (-1.9 [95% CI -3.97-0.18], $p=0.07$) 評分。在網絡統合分析中，efgartigimod 成爲最佳治療的可能性最高，其次是 rozanolixizumab³¹。另一項網絡統合分析納入 13 項 RCT 共 1,167 位 GMG 病人，評估創新療法的療效：rozanolixizumab、batoclimab、zilucoplan、nipocalimab、

eculizumab、ravulizumab、iscalimab、rituximab、efgartigimod 和 belimumab。結果顯示 rozanolixizumab 在治療 GMG 表現出優越的療效，batoclimab 340 mg 和 680 mg 可有效改善 QMGS。Belimumab 的安全性結果累積排行曲線下面積 (surface under the cumulative ranking curve) 最高，爲 89.8%³²。

參考資料

- Harris L, et al. *BMC Neurol* 2022;22:172.
- Sivadasan A, et al. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22:464-471.
- Huang K, Shojania K, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:745-751.
- Arnon R, Yahalomi T, et al. *Case Rep Ophthalmol* 2020;11:322-329.
- Sudulagunta SR, et al. *Ger Med Sci* 2016;14:Doc12.
- Bastakoti S, et al. *Cureus* 2021;13:e19416.
- Chu SS, et al. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg* 2018;18:494-500.
- Landon-Cardinal O, et al. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:241-249.
- Beecher G, et al. *Muscle Nerve* 2018;58:452-455.
- Anderson D, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:552-555.
- Lopez-Hernandez JC, Sr., et al. *Cureus* 2021;13:e13226.
- Robeson KR, et al. *JAMA Neurol* 2017;74:60-66.
- Castiglione JI, et al. *J Clin Neuromuscul Dis* 2022;24:18-25.
- Zingariello CD, et al. *Pediatr Neurol* 2020;111:40-43.
- Wu H, et al. *Eur Neurol* 2020;83:500-507.
- Wu H, Chen L, et al. *J Neuroimmunol* 2022;372:577955.
- Liu C, et al. *Pediatr Neurol* 2017;77:42-47.
- Tada M, et al. *J Neurol Sci* 2006;247:17-20.
- Howard JF, Jr., et al. *Lancet Neurol* 2017;16:976-986.
- Nowak RJ, et al. *Front Neurol* 2020;11:556104.
- Suh J, et al. *Muscle Nerve* 2022;66:348-353.
- Katyal N, et al. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:287-294.
- Datta S, et al. *J Neuromuscul Dis* 2020;7:269-277.
- Wang L, et al. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:647-658.
- Howard JF, et al. *Lancet Neurol* 2021;20:526-536.
- Sacca F, et al. *J Neurol* 2023;270:2096-2105.
- Vu T, et al. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoA2100066.
- Meisel A, et al. *J Neurol* 2023;270:3862-3875.
- Bril V, Druzdz A, et al. *Lancet Neurol* 2023;22:383-394.
- Howard JF, et al. *Lancet Neurol* 2023;22:395-406.
- Sacca F, et al. *Eur J Neurol* 2023;30:3854-3867.
- Chen H, et al. *Front Immunol* 2023;14:1280226.



第十一章

Chapter 11

長期管理及病友支持團體

Long-term management and patient support group



聲明 11-1

MG 因為不同肌肉的無力造成生活的不便影響其生活品質，另外因疾病的關係焦慮、憂鬱指數也較一般人高。對於 MG 的長期管理，建議提供全面的支援和量身訂製的醫療方式，包括病友支持團體，以及排解壓力和憂鬱等情緒因素。當這些介入措施與傳統療法結合使用時，可以提高與健康相關的生活品質、增強肌肉力量、改善功能、減少疲勞，並可能緩解憂鬱症狀。然而，值得注意的是，每個人的反應有所不同，制定這些計畫時應考量病人自身狀況與安全性。

**共識程度：100%，平均評分：4.95，建議強度：強
實證資料**

MG 病人的 HRQoL 降低不僅與性別和疾病嚴重程度有關，還與憂鬱、焦慮、疲勞和自我效能 (self-efficacy) 等主觀經驗以及失業、社會支援有關。在治療過程中，HRQoL 應納入 MG 病人的常規評估。此外，應提倡心理治療、社會支援和健康教育也應成為 MG 常規治療方案的一部分^{1,2}。

德國對於 MG 的疾病負擔的研究，針對 3,262 例病友協會會員發出問卷，在 2019 年七月收件完成，共有 1,660 病例回覆問卷，另外有 2,556 位對照組，針對病人疾病負擔及人口學特性分析病人與對照組的差別³。其結果顯示 MG 病人的 HRQoL 評分顯著比對照組低，而女性病人、年長病人、低收入病人，參與活動性較低病人，以及憂鬱焦慮指數較高者與較低的評分相關。在新光醫院 2017 年五月到八月，也對 MG 病人的壓力源、社會支持力及復原力進行研究，在該院肌無力特別門診的病人做問卷分析，總共 150 人參加。除問卷之外，也分析了肌無力量化評估、MG-QoL 量表、壓力量表，以及醫療結果研究社會支持量表及復原力量表 (Connor-Davidson Resilience Scale)。結果顯示病人來自醫療人員或關懷幹部的社會支

持程度越高，復原力越高。病人得病初確診時對疾病並不了解，擔心病情惡化，憂鬱焦慮指數增加，醫療人員讓病人了解疾病的可能發展資訊，了解病人情緒及情感支持可增加病人對於疾病醫療照護的信心，減少擔憂而增加復原力，在生活品質指標的疾病負擔因復原力的增加而減少⁴。國立健康護理大學與新光醫院合作研究心理健康 BMI (B 為友善 [befriend]、M 為情緒 [mindfulness]、I 為認同 [identity]) 的幸福新指標。研究發現 100 位 MG 病人的情緒狀態，其焦慮與憂鬱指數分別為 50% 和 32%，較一般正常人高。幸福正向指標 BMI 比正常人低，經過團體衛教介入之後，BMI 指數有顯著的改善⁵，可見 MG 病人在生活品質方面的疾病負擔是可以用團體輔導的方式來改善⁶。

其他真實世界的研究方面，歐洲五國真實世界的報告⁷，包括 2020 年英國 144 位醫師的報告及 2020 年六月到九月法國、德國、義大利及西班牙 778 份病人的問卷調查結果，病人平均發病年齡為 48 歲，發病到診斷需要 332 天和大部分的疾病都為廣泛性。在 657 位長期追蹤的病人當中，一年平均看病 6.2 次，23% 有住院，60% 為中重度等級，病人的治療效果並不是很好，會影響其生活品質。2019 年在歐美國家及日本七國合作的觀察性研究 (MyRealWorld MG)。病人利用智慧型手機的應用程式 (application, App) 回答多種問卷：EQ-5D-5L (評估 HRQoL，包括描述系統的問卷有行動力、自我照顧、平常活動力、痛與不舒服，以及焦慮與憂鬱) 及對應 MG 特別評量附加項目 (bolt-on) 有視力、呼吸、疲勞、睡眠、社交關係和自信心的評估、MG-ADL、MG-QoL、焦慮憂鬱指數和健康效用指數量表第三版 (health utilities index III)。問卷的調查評估讓病人主動回報他們的現況⁸。這些研究的缺

點之一主要是病人從 App 端輸入自己的情況並沒有經過看診醫師的確認，資料正確性有待確認，且不熟悉電腦操作或病重的病人無法自行輸入，但這是一前瞻性的研究，為期兩年，在第六個月、12 個月、18 個月及 24 個月，病人都必須使用 App 輸入問卷現況，所需時間大約一個小時左右，需要病人充分的合作才能夠完成資料收集。2019 年 2 月英國首先開始執行，其他國家也在 2020 及 2021 年陸續參與為期兩年的前瞻性研究。問卷評估的結果可以很容易讓醫師了解病人治療的資訊及治療現況。2023 年初步的研究結果發表，共收集 841 份問卷。平均發病年齡為 47 歲，女性占 70%，眼肌型只佔 14%，MG-ADL 量表和 EQ-5D-5L 量表與疾病的嚴重度成正相關，填表率不高，只有 70%⁹。如何增加生活品質確實是病人未滿足的需求中一個重要項目。

此外，MG 病人的情緒會影響疾病的發展。一項回溯性研究納入 49 位有憂鬱症並服用抗憂鬱藥物的 MG 病人，以及 73 位沒有憂鬱症的 MG 病人。40.16% 的 MG 病人被診斷出有憂鬱症的共病。在接受抗憂鬱治療的 MG 病人中，基準線的平均 MG-ADL 評分為 7.73 ± 5.05 ，平均 QMGs 評分為 18.40 ± 8.61 ，漢密頓憂鬱量表 (Hamilton Depression Rating Scale-17 items, Ham-D) 平均分數為 21.53 ± 7.49 。六個月後，MG-ADL (2.92 ± 1.82)、QMGs (7.15 ± 4.46) 和 Ham-D 評分 (11.16 ± 7.49) 顯著下降 ($p < 0.0001$)。這些結果表示 MG 嚴重程度與 Ham-D 憂鬱評分增加存在顯著相關性¹⁰。另一項前瞻性縱向世代研究納入 155 位 MG 病人，在基準線和六個月或 MG 復發時進行評估。在兩次就診中，病人都接受了臨床評估，並被要求填寫有關疾病嚴重程度、慢性壓力和憂鬱的自填問卷。人格類型僅在基準線時評估。復發者

定義為 MG 障礙指數 (MG impairment index, MGII) 評分從訪視一到訪視二增加超過 5.5 分的病人。結果顯示和沒有復發的病人相比，復發者的憂鬱基準線評分較高 ($p=0.01$)，且疾病嚴重程度的變化與憂鬱評分的變化相關 ($r=0.2534$, $p=0.0015$, 95% CI 0.098–0.3961)。在基準線時的壓力和神經質程度越高，復發率越高 (分別為 $p=0.01$ 和 $p < 0.0001$)。在線性迴歸模型中，以 MGII 分數的變化作為因變量，憂鬱分數的變化 ($p=0.0004$) 和年齡 ($p=0.03$) 可預測疾病嚴重程度的變化¹¹。

聲明 11-2

對於 MG 的長期管理，建議提供全面的支援和量身訂製的醫療方式，包括結構化和個人化的運動計畫。當這些介入措施與傳統療法結合使用時，可以提高與健康相關的生活品質、增強肌肉力量、改善功能、減少疲勞，並可能緩解憂鬱症狀。然而，值得注意的是，每個人的反應有所不同，制定這些計畫時應考量病人自身狀況與安全性。

共識程度：100%，平均評分：4.97，建議強度：強

實證資料

在運動練習對於 MG 病人的益處方面，一項單中心開放標籤 RCT 比較 40 位輕度至中度 MG 病人，除了標準治療外，步行 30 分鐘或休息的療效及安全性。結果顯示運動組的生活品質顯著改善 (MG-QoL15, $p=0.02$)。六分鐘步行測試 (6-minute walk test, 6MWT) 的距離在運動組中也更好 ($p=0.007$)。沒有任何不良事件¹²。另一項納入 85 位 MG 病人的橫斷面研究則顯示當身體活動和久坐行為模式結合時，在身體活動量較高 (每週 >150 分鐘) 以及久坐時間減少 (每天 <10 小時) 的病人中觀察到疲勞程度

較低 ($R^2=0.213$)、生活品質較高 ($R^2=0.364$)、行走限制減少 ($R^2=0.341$) 和平衡信心較高 ($R^2=0.279$)¹³。

一項 RCT 則評估漸進式阻力訓練 (progressive resistance training) 和有氧訓練 (aerobic training) 對於 MG 病人是否可行且有益處，15 位患有 GMG 的受試者 (MGFA II-IV) 被隨機分配到八週 20 次漸進式阻力訓練或有氧訓練。共 12 位受試者 (MGFA II, n=11; MGFA III, n=1) 完成訓練，平均依順率 (adherence) 為 $95\pm 8\%$ 。兩組均觀察到不良事件，包括口咽肌無力 (n=2) 和疲勞增加 (n=3)，但兩組均未觀察到 QMGs 評分變化。此外，漸進式阻力訓練組的最大力量和功能能力 (functional capacity) 增加¹⁴。另外，有多項前瞻性研究發現 MG 病人對於有氧運動和阻力訓練的體能鍛鍊方案耐受性良好¹⁵⁻¹⁷。QMGs 評分和握力參數有所改善，但是身體組成沒有明顯變化。高強度運動 (每週 ≥ 56.3 分鐘) 使手臂肌肉量下降幅度更大，但是用力呼氣肺活量 (forced vital capacity, FVC)、行走速度和症狀嚴重程度卻有更大的改善¹⁵。此外，有氧和阻力訓練可以使肱二頭肌 (biceps brachii muscle) 的肌肉阻力重量 (muscle resistance weights) 和複合運動動作電位 (compound motor action potential) 的幅度增加，股直肌 (rectus femoris muscle) 的複合運動動作電位、等長肌力 (isometric muscle force) 和超音波肌肉厚度皆增加^{16,17}。

一項平行組、多中心前瞻性 RCT 評估運動作為輔助療法是否具有好的耐受性，並且可以改善穩定的 GMG 病人的 HRQoL。運動組有 23 人，進行為期三個月、每週三次、每次 40 分鐘、無人監督、中等強度的室內划船計劃，控制組有 20 人僅常規照護。結果顯示雖然運動的耐受性良好，但治療意向分析 (intention-to-treat

analysis) 顯示，與常規照護相比，沒有證據表明 HRQoL 有所改善 (MG-QoL15 法語版：平均調整組間差異為 -0.8 分，95% CI -5.4-3.7)¹⁸。在另一項單盲、隨機交叉試驗中，納入 10 位輕度至中度的 MG 病人進行脊椎穩定練習 (spinal stabilization exercises) 和在家運動計畫，為期六週，每個運動計畫之間間隔四週。疲勞的評估透過疲勞嚴重程度量表 (fatigue severity scale, FSS) 和視覺類比疲勞量表 (visual analog fatigue scale, VAFS)。肌肉力量的評估則透過動力計測量 (dynamometric measures)。其他參數還包括呼吸功能測試、6MWT、QMGs、MG-QoL15。結果顯示脊椎穩定練習組的所有參數均得到改善，但是在家運動計畫組的頸部肌肉力量、QMGs 和呼吸功能沒有改善。此外，FSS、VAFS、肌肉力量、6MWT 和 MG-QoL15 數值在脊椎穩定練習組中有顯著變化 (所有參數 $p=0.005$)¹⁹。此外，多模式平衡策略訓練方法 (multimodal balance strategy training approach) 也被報導對 MG 病人的 QMGs、定時起身行走 (timed up and go) 的認知部分以及閉眼在泡沫上站立的穩定性達到顯著的改善 ($>15\%$)²⁰。

除了運動訓練之外，呼吸肌肉耐力訓練 (respiratory muscle endurance training) 也對 MG 病人有益處。一項研究評估呼吸肌肉耐力訓練對於呼吸耐力 (respiratory endurance)、MG 症狀、肺功能和體能的影響，並將結果與對照組進行比較。訓練期包括四週密集訓練 (每週五次 30 分鐘的訓練課程)，接著是 12 個月的維持訓練 (兩週內五次 30 分鐘的訓練課程)。共 18 位輕中度 MG 病人作為訓練組，其中 12 位完成訓練。對照組為 6 位沒有接受訓練的病人。結果顯示，13 個月的訓練顯著地將呼吸耐力 (以精疲力竭的時間測量) 增加至基準線的 412% ($p<0.001$)。MG 評分從

0.67±0.09 改善到 0.41±0.1 (p=0.004)，並且身體健康指標 (每分鐘深蹲次數) 增加到基準線的 160% (p=0.015)。雖然肺功能在訓練期間沒有變化，但是觀察到呼吸模式在休息時，呼氣時間延長 (基準線的 122%，p=0.028)。此外，訓練組的 MG 症狀、呼吸道症狀和體能主觀改善分別為 49%、58% 和 64% (p<0.001)。對照組未觀察到顯著的變化²¹。另一項台灣的前瞻性研究納入 18 位輕中度 MG 病人作為訓練組 (每週進行三次在家呼吸肌肉訓練，持續 12 週) 以及 16 位病人為對照組沒有接受訓練。結果顯示 12 週呼吸肌肉訓練使 FVC 從 77.9±12.6% 顯著增加至 83.8±17.7% (p=0.03)，第一秒用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second) 從 75.2±18.3% 增加到 83.3±19.0% (p=0.002)，6MWT 距離從 403.4±72.2 公尺增加到 466.1±68.5 公尺 (p=0.003)。QMGS 從 9.6±4.1 改善到 8.1±4.3 (p=0.04)，MGCS 從 4.4±3.5 改善到 2.7±2.9 (p=0.02)。疲勞評分 (短型多軸向疲倦測量表 [multidimensional fatigue symptom inventory-short form]) 從 17.1±14.7 降至 13.5±16.9 (p=0.03)²²。

參考資料

1. Fan X, et al. *J Clin Neurosci* 2020;79:84-89.
2. Stankovic M, et al. *Acta Neurol Belg* 2018;118:423-427.
3. Lehnerer S, et al. *J Neurol* 2022;269:3050-3063.
4. Wang YC, et al. *Formosan J Med* 2021;25:707-719.
5. Yeh JH, et al. *Formosan J Med* 2022;26:21-32.
6. Chiu HC. *Formosan J Med* 2024;28:595-600.
7. Mahic M, et al. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:169.
8. Berrih-Aknin S, et al. *BMJ Open* 2021;11:e048198.
9. Dewilde S, et al. *BMJ Open* 2023;13:e066445.
10. Mihalache OA, et al. *Medicina (Kaunas)* 2023;60.
11. Bogdan A, et al. *BMC Neurol* 2020;20:261.
12. Misra UK, et al. *Eur Neurol* 2021;84:168-174.
13. Alsop T, et al. *J Neuromuscul Dis* 2022;9:137-146.
14. Rahbek MA, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:700-709.
15. Chang CC, et al. *J Clin Med* 2021;10.
16. Westerberg E, et al. *Muscle Nerve* 2017;56:207-214.
17. Westerberg E, et al. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11510.
18. Birnbaum S, et al. *Neuromuscul Disord* 2021;31:726-735.
19. Ceren AN, et al. *Disabil Rehabil* 2022;44:8442-8449.
20. Wong SH, et al. *Muscle Nerve* 2014;49:654-660.
21. Freitag S, et al. *Respir Med* 2018;144:7-15.
22. Hsu CW, et al. *Biomed Res Int* 2020;2020:2923907.





本手冊係提供肌無力症之醫學相關資訊供專科醫師、照護者、病友參酌，目的為提升醫界與國人對於肌無力症之正確認知與了解。本手冊由台灣神經免疫醫學會編修，臺灣阿斯特捷利康股份有限公司協助製作。本手冊內容僅做為醫學教育用途，提供醫療專業人員治療參考，並不能取代專科醫師獨立專業之判斷，亦不代表臺灣阿斯特捷利康股份有限公司之意見。醫師開立處方藥物前，請詳閱仿單說明。

版權所有:台灣神經免疫醫學會 翻印必究