

隔日大量腎上腺皮質素

對肌無力症的治療

黃錦章譯 林清臣醫師校正

為了探求一種最安全的治療方法，將 16 個肌無力症病人（8 男 8 女）分成三個治療組，以作比較研究。第一組三名病人一開始即停用抗膽素酯酶（Anticholinesterase）而間日給與大量的 Prednisolone，第二組六名病人兩種藥物混合使用，Prednisolone 由少量開始或每日半量服用，逐漸轉移成隔日服用或者原來服用的抗膽素酯酶減成半量，第三組七名病人大量 Prednisolone 間日投與同時繼續服用原來量的抗膽素酯酶。16 名病人包括各種型態的肌無力症患者，其中十名（62%）出現早期的惡化現象，大多在開頭三天內出現，維持不到三天，有 2 名病人早期惡化維持了三星期。

第一組病人在惡化時全數需作鼻胃管灌食（其中一名氣管切開與人工幫助呼吸），第二組病人一半需要扶助日常起居或注射 Neostigmine 以急救，第三組則全數均不必作特別的處理，因此吾人可以說如病人延髓部支配的肌肉或四肢肌肉有中度或重度無力，則採用第三組的治療方式，給予全量隔日皮質素之同時維持原來劑量的抗膽素酯酶，可能是最安全的方法。如病人只有眼肌病變或其他肌肉只有輕度無力，則可逕行採用第一組式治療，即一開始就停用抗膽素酯酶，並服用全量的皮質素，最後的效果三組皆相同，94% 的病人如給予足夠的時間治療，皆有良好的反應，病人大多在一兩週內出現良好反應，不過眼肌麻痺的病人也可能遲至三個月後才開始改善，究竟皮質素治療需維持多長，至今尚未確定，由本研究可知兩個月的治療時間是不夠的，也許需要一年或更長的時間才可維持好的效果。至於副作用都很輕微，不過吾人對每一病患還是需要很小心的注意觀察。

關鍵字：肌無力症 Myasthenia gravis

間日療法：Alternate-day therapy

自從 1972 年 Warmolts 和 Engel 發表隔日大量腎上腺皮質素對肌無力的顯著效果以後，對此種頑固的疾病，又重燃希望且引起醫學界的興趣。他們提出了一套方法：用大量皮質素，而完全停止使用抗膽素酯酶，結果顯示甚至對原以抗膽素酯酶一類藥物治療無效之眼球型肌無力症病人也有很好的治療效果，但早期的惡化現象仍是一個大問題，種種改良法不斷地嘗試，企圖找到一種最安全的方法，如採用漸漸降低抗膽素酯酶或慢慢地增加類固醇的劑量。

【材料和方法】

所有 16 個病人都住在台大神經精神科（8 個病人）或台北市立仁愛醫院神經科（8 個病人），包括八男八女，年齡由 5 歲到 73 歲，平均 32.1 歲（如表一），罹病時間由 2 個月至 20 年不等，平均 4 年 7 月，其程度根據改良的 Osserman 的分類由 type 1 到 type 3，侵犯肌肉系統如眼球肌、延髓部支配的肌肉或全身（四肢與軀幹）之肌肉，均詳列表 1，此 16 個病人皆曾服用過抗膽素酯酶藥物而效果不彰，其中一人已做過胸腺摘除手術（Case III-6），在嘗試新法前，醫生已向病人詳細地解釋此種療法會造成危險的可能性。

病人根據用藥的方式分成三組，第一組 3 人間日使用大量的 prednisolone（50 毫克 Case I-1，100 毫克 Case I-2、3），且停用抗膽素酯酶，第二組 6 人兩種藥物混合使用在 Case II-1，II-2 prednisolone 由 25 毫克開始，以後逐次增加 15 毫克至 100 毫克為止而抗膽素酯酶初期維持原量以後逐漸減少，在 Case II-3，II-4 由 85 毫克和 100 毫克的

於治療過程中發生之副作用也特別小心觀察，一旦有併發症立即糾正。

【結果】

早期常發生波動現象，服藥後第一天比第二天有力量，通常是服後數小時效果最大，至晚上呈穩定狀態，隔天就變壞（有些是失眠引起的），無力現象經過一晚的休息可稍微恢復。愈嚴重的病人波動的時間愈長，大部經一個月治療後波動就不明顯了，除了（Case II-3）波動現象維持了數月之久。Case I-2 在早期發生了兩次肌無力危象（Myasthenic Crisis）而接受氣管切開，其餘有九個初期有惡化現象（如表 2），常發生於第一天，第二天或遲至一星期約持續 1 至 3 天，唯 Case II-3 和 III-3 持續了 3 星期。主要的障礙為吞嚥、呼吸、發音、構音等發生困難，而 Case II-3 則肩胛帶和骨盆部肌肉發生無力使日常活動需人扶持，Case III-5 則發生了肺炎，不過在抗生素治療下仍繼續服用皮質素。

第一組開始時全數需依靠胃管攝食，Case I-2 則經氣管切開和使用 Bird 呼吸器幫助，第二組初期半數病人有惡化現象，Case II-3 日常活動需人扶助約三星期，另兩位以 Neostigmine 0.5 毫克肌肉注射即獲改善。第三組除了 III-5 得到吸入性肺炎以抗生素治療外其他均不需要任何幫助。數位病人在第二天症狀即有改善，但有些遲至 3 個月仍無明顯的進步，特別是眼球型

prednisolone 和半量的抗膽素酯酶開始，II-5，II-6 初期給予每天 50 毫克 Prednisolone 以後改為 40-60-30-70-20-80-10-90 至 100 毫克隔日給予而抗膽素酯酶則繼續服用，第三組七個病人給予全量 100 毫克或 80 毫克之 Prednisolone 隔日服用，抗膽素酯酶仍繼續服用，第二組，第三組之病人當症狀顯示改善時即逐漸減少抗膽素酯酶之劑量。

全部的 Prednisolone 在上午 8 點一次服完，制劑劑則一天服用 4 次，一些病人另加口服 5% KCl 10cc 每天三次，另一些則鼓勵多吃香蕉、橘子。所有的病人都經過詳細的實驗室檢查包括血球、血液生化、尿便檢查、胸部 X 光（去除胸腺腫瘤的可能性），血球沈降速率，甲狀腺功能，血清電泳分析檢查，抗細胞核因子等，對有潰瘍病史和飢餓痛之病人做上消化道照影術，部分病人則做尿液之 17-Ketosteroid 和 17-Hydroxycorticoid。

肌無力病人診斷乃根據(A)症狀隨運動與休息而波動(B)對 Anticholinesterase, Edrophonium(Tensilon) 或 Neostigmine 等藥物有反應。(C)根據 Lambert 方法對連續性電刺激神經產生反應波振幅漸減反應。（如圖 1）。

治療後的反應乃依據眼球的運動，延髓部支配肌和全身肌肉的力量為主，對於延髓部支配肌功能失常如吞嚥、飲食、呼吸和日常活動障礙都予以特別的護理，對

組別和編號	性別	年齡	分類		時間
			Osserman	侵犯位置	
1 I-1	男	5	2B	Oc. B. g.	2
2 I-2	女	35	2B	Oc. B. g.	1:0
3 I-3	女	35	2B	Oc. B. g.	2:0
4 II-1	女	14	2B	Oc. b. g.	2:0
5 II-2	男	36	2B	Oc. b. g.	9:0
6 II-3	女	45	2A	o. b. G.	14:0
7 II-4	男	40	2A	Oc. G.	20:0
8 II-5	女	23	2B	Oc. b.	4:0
9 II-6	男	41	3	B. g.	8
10 III-1	男	67	2B	o. B. G.	1:0
11 III-2	男	38	1	Oc.	1:0
12 III-3	男	73	2B	Oc. b.	4:0
13 III-4	女	18	1	o.	12:0
14 III-5	女	20	3	B.	6
15 III-6	女	24	3	B. G.	2:0
16 III-7	男	25	2B	b. G.	1:0

根據治療方式分成三組 I、II、III。

Oc, B, G, 嚴重侵犯眼肌、延髓部支配肌或全身肌肉。o, b, g 輕微侵犯眼肌、延髓部支配肌或全身肌肉。

組別和編號	治療後日期	主要的障礙	需要的治療
1 I-1	2-4	吞嚥困難	胃管攝食
2 I-2	*0-2	呼吸、吞嚥困難	氣管切開人工呼吸器胃管攝食
3 I-3	1-2	吞嚥困難	胃管攝食
4 II-1	x	x	x
5 II-2	x	x	x
6 II-3	2-24	四肢無力	日常起居扶助
7 II-4	x	x	x
8 II-5	7	吞嚥、發音困難	Neostigmine (一次)
9 II-6	5	吞嚥困難	Neostigmine
10 III-1	1	吞嚥、發音困難	x
11 III-2	x	x	x
12 III-3	3-21	呼吸困難(斷續)	x
13 III-4	x	x	x
14 III-5	2	肺炎	抗生素
15 III-6	2	飲食遲緩	x
16 III-7	x	x	x

*危象發生於住院開始使用類固醇治療之前。

肌無力者尤然。平均都在第一星期至第二星期症狀才開始好轉。Case I-1在治療後4個月症狀完全消失，於10個月內Prednisolone劑量漸減而停藥後病人仍完好如初。6個病人(Case I-2、I-3、II-2、II-5、III-4、III-6)僅需維持少量之Prednisolone，兩個病人(Case III-3、III-5)在治療2個月後情況很好，但停藥後分別在三個月(III-3)和一個月(III-5)後症狀復發，不得不再服抗膽素酯酶，一個病人(III-1)治療半個月無任何效果而出院，無法繼續追蹤，另一位(II-1)症狀持續很久，尤其眼球症狀更持續12個月而毫無進展，此乃對類固醇治療無效的兩病例約佔12.5%，而Case III-1可能為治療時間太短，故真正無效的僅6%，結果顯示在三組中沒有太大的差異性存在。

至於副作用輕微至中度的滿月型臉有五位，出現在治療後2至3個月而於Prednisolone減量後即消失，上腹部疼痛和大使潛血反應者三位，也都能以制酸劑控制，腿部水腫伴有輕微滿月型臉有一位，斷續給予利尿劑即獲得改善。有趣的是兩個病人在初期數週中發生失眠，第二天因睡眠不足而致症狀波動不定，服用Phenothiazine後才能成眠，幸好此種情形僅持續1至2個月，在八個女性病人中有一位未婚女子在第一個月產生不規則月經出血，第二個月就消失了，有些出現粉刺但減量後也都漸漸消失，有一個得了帶狀疱疹但不影響

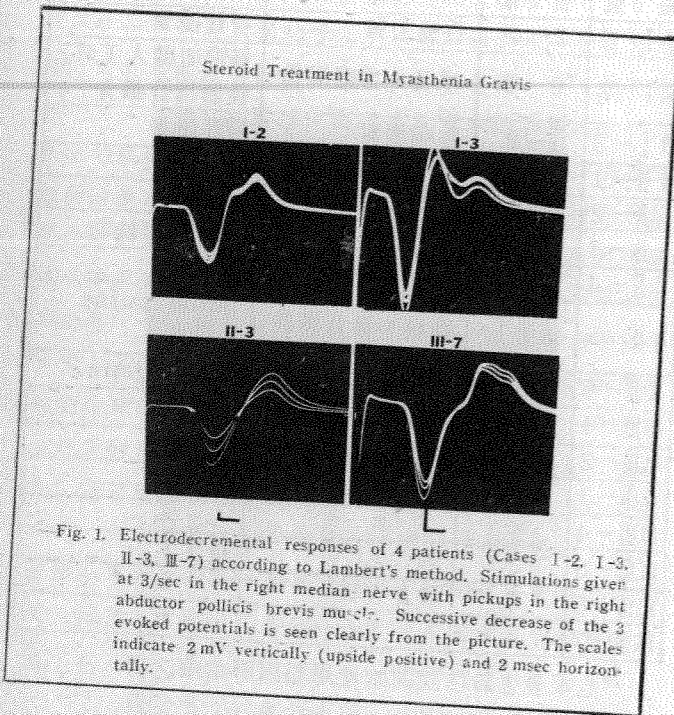


Fig. 1. Electrodcremental responses of 4 patients (Cases I-2, I-3, II-3, III-7) according to Lambert's method. Stimulation given at 3/sec in the right median nerve with pickups in the right abductor pollicis brevis muscle. Successive decrease of the 3 evoked potentials is seen clearly from the picture. The scales indicate 2 mV vertically (upside positive) and 2 msec horizontally.

組別和編號	治療後之日期	進追日期	類固醇治療時間(月)	最後情況
1 I-1	B: 5 Oc: 90	15	14	###
2 I-2	B: 3 Oc: 5	9	9	###
3 I-3	B: 3 Oc: 5	8	8	##
4 II-1	Gd B: 14	12	12	O (oa) # (GdB)
5 II-2	10	12	12	###
6 II-3	45	10	10	##
7 II-4	2	1	1	+
8 II-5	14	2	2	###
9 II-6	9	2	2	##
10 III-1		1/2	1/2	
11 III-2	10	5	5	##
12 III-3	30	6	6	##
13 III-4	4	2	2	
14 III-5	3	4	4	##
15 III-6	10	5	5	###
16 III-7	3	5	5	#

—：情況變壞 O：無變化
 +：稍微進步 ；：中度進步
 III：顯著進步步需繼續服用抗膽素酯酶
 ###：顯著進步但不需繼續服用抗膽素酯酶
 ###：顯著進步但不需藥物。

治療，沒有人發生電解質不平衡和糖尿或因副作用而停藥，有一位(Case III-5)反復得到肺炎但在抗生素治療一星期後，胸部X光即見改善而嚴重的延髓部支配的肌肉無力的現象也迅速好轉，臨床經過見於圖2、3、4。

【討論】

美國國立衛生研究所的學者們主張在開始使用類固醇治療時完全停用抗膽素酯酶，因害怕類固醇的使用會使抗膽素酯酶造成反效果，故其認為初期之惡化乃因同劑量的抗膽素酯酶受到類固醇的作用而產生協同作用；呈過強效果之膽素酯酶危象(Cholinergic crisis)，所以Jenkin主張開始以半量的抗膽素酯酶，而Seybold和Drachman則建議慢慢增加類固醇的量，然而由上面病例，第二組病人初期惡化可用neostigmine改善，第三組病人初期時其Edrophonium Test呈陽性，此却表示初期惡化乃是肌無力危象之無力(Myasthenic Weakness)而非膽素酯性無力(Cholinergic Weakness)，故於治療期發生危象時先做Edrophonium Test若呈陽性則立即以Neostigmine注射來消除此危象。

此病，或僅短暫地改善其症狀？而且至目前仍無可靠的根據來說明究竟皮質素需要服用多久？在(Case III-3、III-5)服用2個月結果都復發了，可見需要更久的時間來治療。在正確的結論尚未出現前，我們獨斷地定一個暫時的時間表，即當病人幾乎都沒有任何肌無力症候，而且不再服用抗膽素酯酶後至少一個月，我們才開始每月一次減少每天5毫克的prednisolone，如此的服用法至目前在我們的病人中證明是很安全的方式。

副作用	病例編號	總數
滿月型臉	I-1, I-3, II-1, II-2, II-3	5
上腹部疼痛	II-1, II-2	2
潛血反應	III-7	1
腿部水腫	II-3	1
水眠	II-2, II-3	2
月經障礙	III-6	1
粉刺	III-6	1
帶狀疱疹	III-3	1

由以上資料可以更進一步證實了Fischer和Schwartzman的觀察報告，對於用抗膽素酯酶無效之頑固性眼球肌無力症可改以類固醇來治療，故假如病人對類固醇無禁忌的話，我們極贊成立刻以類固醇而不加抗膽素酯酶藥物來治療僅有眼球肌無力的病人。

由第三組病人全數不必做特別處理得知，如病人延髓部支配的肌肉或四肢的肌肉有中度或重度無力時，則採用第三組的治療方式給予全量隔日皮質素之同時維持原來劑量之抗膽素酯酶，若病人的症狀輕微也可停用抗膽素酯酶，等到發生症狀時再給予即可。

類固醇之選擇在早晨給予乃因其較合乎生理週期而副作用也較小，但使用類固醇並非毫無危險，每一個病人皆需小心觀察，著者曾見因疼痛性眼肌麻痺服用大量類固醇而造成白壞死的病例。

肌無力症一般被認為是由於自體免疫障礙而引起神經肌肉傳導物缺少所致，故自然使人想起使用ACTH或類固醇來治療。Wilson等曾報告prednisolone可促使老鼠的膈神經一橫膈肌之聯合處釋放Acetylcholine，我們也在做反複神經刺激時在Case I-2靜注25毫克的prednisolone，但在10分鐘內却看不出有任何的反應。

有趣的是於胸腺切除的病人(Case III-6)也可看出類固醇的明顯效果，故曾經外科手術將胸腺摘除而效果不佳的病人仍可採用類固醇並無禁忌。

正常皮質素之分泌在早晨其血中濃度最高，至傍晚則降低下來，為了順應此種自然的生理規律性，故在早晨給予單一劑量的prednisolone，但類固醇在傍晚血中濃度降低可能與睡眠的機轉有關而高劑量的類固醇服用至晚上仍會有較生理狀態為高的濃度，2個病人(Case II-2、II-3)會失眠可能與此有關，幸運地人可以漸漸地對新的情況適應而得到平衡，故失眠一個月後終於消失了。

一個很重要的問題仍不得解決，即類固醇可否治療

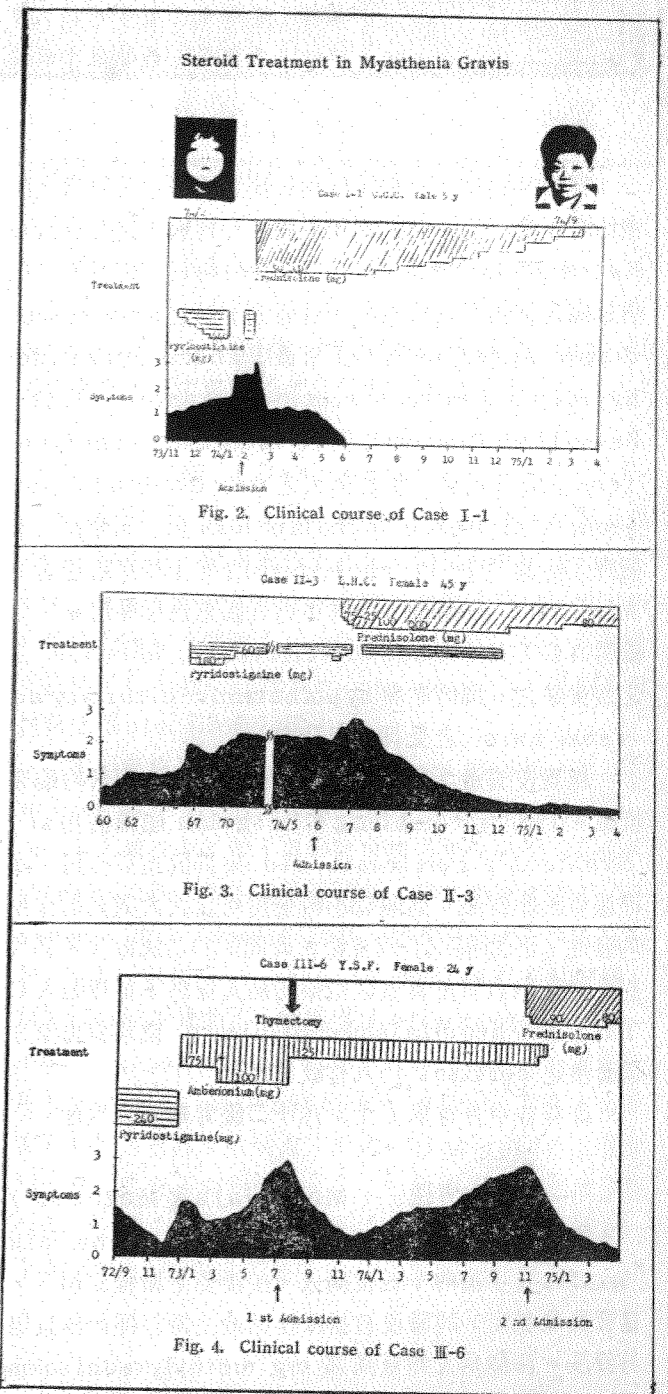


Fig. 4. Clinical course of Case III-6