

자가면역 중증근무력증의 면역억제요법

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교병원, 서울보라매병원¹

김수연 · 홍윤호¹

Immunosuppressive Therapy for Autoimmune Myasthenia Gravis

Su-Yeon Kim, MD., Yoon-Ho Hong, MD., PhD.¹

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine,
Seoul National University Hospital, ¹Seoul Municipal Boramae Hospital, Seoul, Korea

Autoimmune myasthenia gravis (MG) is the neuromuscular junction disorder mostly caused by antibody against the acetylcholine receptor (AChR antibody) at the muscle endplate. The goal of treatment is to induce and maintain remission, i.e., absence of symptoms, with the least cost-to-benefit ratio. Although corticosteroids are effective in inducing remission in most patients, they have numerous potentially serious adverse effects with their long-term use. In addition, some patients do not respond or are intolerant to the conventional treatment. In this article, we discuss the difficulties encountered in long-term immunosuppressive treatment of MG, and review useful tips for the use of corticosteroids. Long-term immunosuppressive agents that can be used in steroid-refractory or -dependent patients will be reviewed with their safety profiles and efficacy in MG.

Key Words: Myasthenia gravis (MG), Immunosuppressive treatment, Corticosteroids

서 론

자가면역 중증근무력증(autoimmune myasthenia gravis, MG)은 대부분 신경근접합부에 위치하는 아세틸콜린 수용체(acetylcholine receptor; AChR)에 대한 항체와 연관되며, 최근 일부 AChR 항체 음성 예에서 muscle specific receptor tyrosine kinase (MuSK)에 대한 항체가 발견되었다.¹ MuSK 항체 관련 MG의 치료에 대해서는 AChR 항체 관련 예와 일부 다른 점이 있을 수 있어, 본 고에서는 AChR 항체 관련 MG에 대해서만 논하고자 한다. MG의 치료 원칙을 세우고 개별 환자에서 비용 대비 효과를 최대로 거두기

위해서는 MG가 대표적인 “자가면역” 질환이라는 점과 악화(exacerbation)와 완화(remission)를 반복하는 일반적인 자가면역질환의 경과에 대해 이해하는 것이 매우 중요하다. 이 점에 대해서는 본문에서 구체적인 내용을 통해 다시 언급하게 될 것이다.

본 고에서는 MG의 치료 방법 중 장기 면역억제요법에 대해 초점을 맞추었다. 스테로이드 사용과 관련된 일반적인 치료 원칙과 방법, 그 밖의 면역억제제, 특히 MG 치료로 최근 사용례를 확장하고 있는 새로운 약제들에 대해 살펴보고자 한다. 항아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase inhibitor, ACEI) 등의 대증요법 치료제와 면역글로불린이나 혈장교환술의 단기 면역조절요법과 가슴샘절제술에 대해서는 관련 문헌을 참고하기 바란다.

자가면역 중증근무력증의 발병기전 (Pathogenesis of autoimmune myasthenia gravis)

Address for correspondence;
Yoon-Ho Hong, M.D., Ph.D.
Department of Neurology,
Seoul Municipal Boramae Hospital,
Shindaebang-2-dong 395, Dongjak-ku, Seoul, 156-707, Korea
Tel: +82-2-840-2713 Fax: +82-2-831-2826
E-mail: nrhong@gmail.com

MG의 발병에 중추적인 역할을 하는 AChR 항체의 유도에서 가슴샘과의 관련성은 잘 알려져 있으나, 아직 명확하지 않은 부분이 많다. 이는 실제로 가슴샘절제술의 치료 효과에 대한 논란에 있어서 기존 임상 연구들의 제한점과 함께 자주 거론되는 내용들이다. 한편, 이에 반해 MG 발병기전의 다른 축, 즉 AChR 항체가 신경근접합부에서 신호전달에 병적 변화를 일으키는 기전에 대해서는 비교적 상세하게 밝혀져 있다. AChR 항체는 분비된 아세틸콜린이 그 수용체에 결합하는 것을 방해(blocking)하며, 또한, AChR 수용체와의 결합을 통한 항원 변조(antigenic modulation)를 통해 종말판의 AChR를 근육섬유 내부로 제거하는 기능을 한다. 그러나, 실제로 이들이 신경근육전달에 미치는 영향은 크지 않다.^{2,3} 신경근육전달의 병적 변화를 일으키는 중요한 영향은 AChR 항체가 항원과 결합 후 보체(complement) 활성화를 통해 유도하는 면역반응을 통해 일어나는데, 이는 궁극적으로 종말판을 파괴시키며, 이를 통해 AChR의 수를 현저히 떨어뜨리게 된다.^{4,5}

MG의 치료와 관련하여 발병기전에서 주목해야 할 흥미로운 사실 가운데 하나는 “epitope spreading”으로 불리는 현상이다. 이는 항원-항체 면역반응이 original epitope에 대한 초기 반응에서 점차 같은 항원(intramolecular), 혹은 인접한 항원의 다른 epitope(intermolecular)에 대한 것으로 진행되는 현상을 가리키는데, MG의 실험적동물 모델에서 확인되었다.^{6,7} AChR 항체 양성 환자에서 titin이나 rapsyn에 대한 항체가 일부 발견되는데, 이는 AChR에 대한 초기 면역반응의 결과, 이들 세포 내 분자들이 노출되고 이상 면역관용(immune tolerance)이 발생한 결과로 이해하고 있다.⁸⁻¹²

자가면역 중증근무력증의 치료 원칙(Principles in management of autoimmune myasthenia gravis)

대부분의 자가면역질환과 마찬가지로 MG 치료의 원칙은 부작용을 최소화하면서 완화(remission)를 유도하고 이를 유지하는 것이다. 완화란 약제를 사용하고 있거나, 혹은 그렇지 않은 상태에서 환자가 일상 활동을 영위하는 데 기능적인 문제가 전혀 없는 경우를 가리킨다. 현재 이를 위해 가장 광범위하게 사용되는 약제는 corticosteroids인데, 적어도 50~80%의 환자에서 완화 유도에 효과적이다.¹³ 문제는 corticosteroids의 장기 사용에 따라 심각한 부작용의 발현이 매우 흔하다는 점이다. 따라서, 완화를 유지하는 동안 이 부작용을 최소화하는 것이 치료의 관건이 된다. Corticoster-

oids 사용에 따른 부작용은 그 자체로도 심각한 문제가 될 수 있으며, 약제 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 한편, 치료자는 이 부작용에 대한 우려로 불충분한 치료를 제공하기도 하며, 이에 따라 환자는 완전한 완화를 유지하지 못한 채 만성적으로 근력이 저하된 상태에서 일상 활동의 정도와 범위를 조절하게 되기도 한다.

증상이 매우 경미한 경우, 면역억제요법 없이 ACEI만으로도 완화를 유도하고 유지하는 것이 일부 예에서 가능하다. 그러나, ACEI는 MG의 발병기전과 관련하여 자가면역반응에 어떤 영향도 미치지 못한다는 점을 기억해야 한다. 약제 내성 발현과 병의 진행에 따라 흔히 점차 용량을 증가해야 하고, 더구나 면역반응의 진행과 epitope spreading, 이로 인한 증상 악화에 대해 차폐(masking) 효과의 우려가 있다. 따라서, 초기에 충분한 효과가 없거나, 면역억제요법으로 완화가 유도된 후에는 ACEI의 사용을 점차 줄여 중단하도록 하는 것이 바람직하다. 한편, 류마티스관절염 등 다른 자가면역질환의 경우 epitope spreading과 관련하여 증상이 매우 경미한 경우라도 초기 강력한 면역억제요법이 장기 예후에 영향을 미친다는 연구 결과가 이들 질환의 치료 방침을 변화시키고 있다.¹⁴⁻¹⁶ 같은 원칙을 MG의 치료에 적용할 수 있을지에 대해서는 향후 연구가 필요하며, 안구형 MG에서 초기 면역억제요법의 효과에 대한 연구도 이런 맥락에서 그 임상적 의의를 찾을 수 있다.

Corticosteroids

Corticosteroids를 이용한 완화 유도에는 크게 두 가지 용법이 제시되어 있다. 우선, 고용량의 corticosteroids (prednisolone or prednisone 1 mg/kg/day)를 처음부터 사용하는 것이다. 이는 일부 환자에서 1~2주 내에 증상을 악화시킬 수 있어 주의를 요하나, 대개 1주를 넘지 않고, 혈장교환술이나 면역글로불린으로 조절이 가능하다. 이러한 초기 일시적 증상 악화에 대비하기 위해 대개의 경우 입원이 필요하지만, 빠른 완화를 유도할 수 있다는 점에서 더 적합한 방법으로 추천할 수 있다. 한편, 일정 기간, 즉 4~6주에 걸쳐 서서히 corticosteroids를 증량하는 방법이 있는데, 이는 초기 고용량 용법에 따른 일시적 증상 악화를 피하기 위해 사용할 수 있다.¹⁷ 증상 악화 정도에 따라 증량 속도를 다양하게 조절할 수 있으나, 이 경우에도 가능한 한 짧은 시간에 최고 용량에 도달하는 것을 목표로 한다. 처음부터 격일로 복용(120 mg AD)하는 것을 추천하기도 하는데, 대개는 일일 복용량이 100 mg을 넘지 않는 것이 좋다. 따라서, 완화 유도 후 corticosteroids의 감량 과정에서 점차로 격일 복용 용법

으로 전환하는 것이 바람직하다. 고용량의 corticosteroids는 완전 완화가 유도될 때까지 유지한다. 대개 2~3개월 정도면 완화를 유도할 수 있다. 일단, 완화가 유도된 후에는 감량하며, 대개 이전 용량의 5~10%씩 매월 감량하는 것을 추천한다. 증상 악화의 흔한 원인으로 빠른 감량 속도를 들 수 있으며, 대개 감량과 이로 인한 증상의 악화 사이에 3개월까지 시간 간격이 있을 수 있으므로 주의가 필요하다. 감량 과정에서 다시 증상의 악화가 있을 경우, 감량을 중단하고 관찰하며 계속 악화되면 완화 유도를 위해 다시 증량한다. 이때, 혈장교환술이나 면역글로불린치료를 이용하기도 하는데, 국내에서는 보험심사기준에 따라 증상 악화가 심각한 경우에만 제한적으로 사용할 수 있다.

Corticosteroids의 부작용과 예방법

Corticosteroid 장기 사용에 따라 당뇨병, 고혈압, 콩팥 기능장애, 면역억제, 간기능장애, 수면장애 등의 부작용이 나타날 수 있다. 116명의 MG 환자를 대상으로 한 연구에서 전형적인 용법으로 corticosteroid를 사용했을 때 대부분의 환자에서 부작용이 보고되었다. 부작용으로 쿠싱 양상의 얼굴(33%), 백내장(18%), 체중증가(18%), 당뇨병(12%), 고혈압(12%), 압박골절(5%) 등이 있다. 43명의 환자동맥염 환자를 대상으로 3년간 corticosteroid를 사용하여 25명(58%)에서 심각한 부작용이 발생하였다. 골절과 심각한 감염이 가장 흔하였으며 9명의 감염 환자 중 6명은 부작용으로 사망하였다. 격일 요법이 corticosteroids의 부작용을 줄이기 위해 더 바람직하며,¹⁸ see-saw 방법을 이용하여 단계적으로 전환한다(50 mg QD→45 mg QD + 55 mg QD→40 mg QD + 60 mg QD→35 mg QD + 65 mg QD→...→100 mg AD).

Azathioprine, cyclosporine A, cyclophosphamide

Azathioprine은 purine 합성을 억제하여 림프구 등 빠르게 분열하는 세포의 증식에 영향을 미친다. 백혈구와 혈소판 감소증 및 구토, 간기능 이상 등을 일으킬 수 있으나, corticosteroids보다 부작용이 적은 장점이 있다. 완화 유도를 위해 단독으로 사용하는 예는 드물고, 대개 corticosteroid-sparing 목적으로 사용하며 초기 1 mg/kg/day로 시작해서 점차 2~3 mg/kg/day로 증량하여 유지하고 장기 사용에 따른 비용을 최소화하기 위해 완화 유지 정도에 따라 역시 감량해야 한다. Palace 등은 34명을 대상으로 3년간 추적한 무작위 이중맹검, 위약 대조 다기관 연구를 통해 prednisone

과 azathioprine (2.5 mg/kg/day) 병합요법이 prednisone 단독에 비해 완화 유도도와 유지 및 부작용에서 모두 우월한 효과가 있음을 보고하였다.¹⁹ 참고로 이 연구에서 보여준 steroid의 감량 효과는 18개월이 경과한 시점부터 뚜렷하였다.

Cyclosporine A는 calcineurin 억제제로 IL-2 등 cytokine 발현에 영향을 미쳐 T-helper 림프구의 기능을 억제한다. Azathioprine과 마찬가지로 MG의 면역억제치료로 단독요법보다는 주로 corticosteroid-sparing agent로 연구되었다. Tindall 등은 corticosteroid 감량에 따른 증상 악화로 장기간 고용량의 corticosteroid를 복용하게 되는, 즉 corticosteroid-dependent 환자 39명에 대한 6개월간의 무작위 위약대조연구에서 5 mg/kg/day 용량의 cyclosporine은 비록 통계적으로 유의한 정도는 아니었으나 corticosteroid 감량의 효과가 있음을 보여주었다.²⁰ 그러나, 위약대조연구 기간이 짧았고, 뒤 이은 18개월간의 open-label 추적 연구에서 무려 35%의 환자가 콩팥독성(nephrotoxicity) 등의 부작용으로 결국 복용을 중단하게 되었다. Azathioprine과의 비교 연구는 없으나, 안정성 측면에서는 azathioprine이 유리하다고 볼 수 있으며, 부작용으로 azathioprine을 사용할 수 없는 환자에게 선별적으로 사용하는 것이 바람직하다. 혈청 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 필요하며, 대개 3~5 mg/kg/day를 분복하게 되는데, 약제의 경제적 비용 또한 적지 않다(한 달에 약 30만원 정도).

Cyclophosphamide는 강력한 alkylating agent로 DNA 복제 및 세포 증식을 방해한다. MG 환자에서 비록 무작위 배정 연구는 없으나, 단독요법으로 corticosteroids 만큼 효과적으로 완화를 유도할 수 있다고 알려져 있다.^{21,22} 그러나, 골수억제 및 기회 감염, 방광독성, 암 발생 등 심각한 부작용이 비교적 흔하여, corticosteroid에 반응하지 않거나 심각한 부작용으로 사용할 수 없는 일부 환자에 한해 선별적으로 사용하는 것이 바람직하다.

새로운 면역억제제 (Novel immunosuppressive agents)

최근 고전적인 면역억제요법, 특히 corticosteroids에 반응하지 않거나, 심각한 부작용으로 이를 사용할 수 없는 환자, 또는 감량에 따른 증상 악화로 장기간 고용량을 사용하게 되어 심각한 부작용이 발생하였거나 혹은 부작용이 예상되는 환자들에게 장기 사용할 수 있는 효과적이고 안전한 면역억제제에 대한 관심과 연구가 늘고 있다. 사실, 새로운 면역억제제라고는 하지만 이 약제들은 이미 대부분 장기가

식이나 다른 자가면역질환의 치료에 도입되어 효과와 안정성에 대한 검증이 이루어진 것들이다. 본 고에서는 대표적인 약제로 mycophenolate mofetil 및 tacrolimus, rituximab, etanercept 등에 대해 이들의 약리학적 특성과 작용기전, MG 치료에 사용되었던 예에 대한 보고들을 중심으로 살펴보고자 한다.

Mycophenolate mofetil (Table 1)

Mycophenolate mofetil (MMF; Cellcept)는 mycophenolic acid (MPA)로 대사되어 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH)를 가역적, 선택적으로 억제한다.²³ IMPDH 효소 활성은 T와 B 림프구의 증식에 필요한 세포 내 purine 합성에 필수적인 요소로, MPA에 의한 IMPDH 억제는 림프구 증식을 빠르고 강력하게 감소시킨다. 그러나, 증식하지 않는 림프구의 세포주기와 관련하여, MMF의 실제 면역억제 효과는 3~9개월 정도 지연되어 나타난다.²⁴ 한편, MMF는 purine 합성의 또 다른 경로(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase salvage pathway, HPGRT)에는 영향을 미치지 않으며, 따라서 이를 이용하는 백혈구나 적혈구의 전구세포에는 영향을 미치지 않는다.

Chaudry 등은 32명의 MG 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 MMF 사용으로 63%에서 corticosteroid를 효과적으로 감량하거나, 유의한 기능적 개선을 볼 수 있었다고 보고하였다.²⁵ 또 다른 후향적 연구에서 Meriggioli 등은 85명의 환자에서 통상적인 면역억제제(glucocorticosteroids, cyclosporine A, azathioprine, methotrexate)에 대한 추가 요법으로 mycophenolate를 사용하였다.²⁶ 73%에서 임상

적 호전이 있었는데, 이는 평균적으로 약 10.7주 후에 나타났다. Corticosteroids는 27% 환자에서 50% 이상 감량할 수 있었으며, 오직 5명에서만 심각한 부작용으로 약물을 중단하게 되었다. 최근 Sanders 등은 prednisone과 MMF 병합 요법의 효과에 대한 두 개의 전향적 무작위배정 위약대조연구 결과를 발표하였다(Sanders et al., 2007, The 11th international conference on myasthenia gravis and related disorders). AChR 항체 양성의 비교적 경미한 전신형 MG 환자를 대상으로 하였고, 첫번째 연구는 80명의 환자들이 prednisone (20 mg/day)에 MMF (2.5 g/day) 혹은 위약 병합군으로 무작위 배정되었다. 3개월 후 환자들에서 quantitative MG (QMG) score로 평가할 때 중증도의 개선이 있었으나, 두 치료군 간 결과의 유의한 차이는 없었다. 두번째 연구에서는 176명이 prednisone에 MMF (2 g/day) 혹은 위약 병합군으로 무작위 배정되어 36주간 치료를 받았다. Prednisone은 미리 정해진 규약에 따라 감량하였으며, 결과 변수는 prednisone 7.5 mg/day 용량에서의 완화율을 포함하였다. 그러나, 역시 MMF 병용의 추가적인 이득에 대한 증거는 없었다. 비교적 짧은 연구 기간과 대상 환자들의 경미한 중증도, 결과 변수 등이 위 두 가지 연구 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각되며, 향후 다양한 환자들에서 장기 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하다.

MMF의 부작용으로 복통이나 설사, 폐렴, 요로감염, 백혈구감소증 등이 발생할 수 있으나, 비교적 안전한 약제로 알려져 있다. Corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus 등 다른 면역억제제와 병용이 가능하나, azathioprine과 함께 사용 시 용량 조절이 필요하며, 림프종이나 비멜라노성 피부 종양의 발생 위험을 높일 수 있다고 알려져 있다.²⁷ 통상적인

Table 1. Clinical studies using mycophenolate mofetil

저자명	연구방법	환자수	대상환자 특성	용량	기간	결과요약
Chaudry et al. (2001)	후향적 연구	32	Adjunct or steroid sparing 목적으로 MMF 사용한 환자	1 g/2회/매일	12개월	63%에서 steroid 감량 또는 기능적 회복
Ciafaloni et al. (2001)	전향적, open-label pilot 연구	12	Refractory and steroid 의존적인 MG	1 g/2회/매일	6개월	67%에서 임상적 회복
Meriggioli et al. (2003)	후향적, 이중맹검, 위약 연구	85	Autoimmune MG	1~3 g/매일	3개월	73%에서 임상적 회복, Refractory 그룹에서 효과 적음, 6%에서 부작용으로 약물 중단함
Meriggioli et al. (2003)	무작위, 이중맹검, 위약 대조연구	14	Suboptimally controlled stable MG	1 g/twice/daily, placebo	5개월	위약 대조군에 비해 MM 군에서 임상적 호전(SFEMG에서 jitter value 호전)
Sanders et al. (2005)	무작위, 이중맹검 대조군 연구	80	MMF+PD vs. PD+ placebo in seropositive MG	2.5 g/매일	36주	추가적인 이득은 없음, 안전성 검증
Sanders et al. (2006)	이중맹검, 위약 대조 연구	176	MMF+PD vs PD+placebo	2 g/매일	36주	추가적인 이득은 없음, 안전성 검증

면역억제치료를 사용할 수 없거나, 이들에 반응하지 않는 환자에서 비교적 효과적으로 사용할 수 있는 이차 약제로 생각할 수 있다. 참고로 국내에서는 1일 2 g을 사용한다고 할 때 약 35만원의 비용이 든다.

Tacrolimus (Table 2)

Tacrolimus (FK506, Prograf)는 FK-binding protein-12 (FKBP-12)에 결합하여 복합체를 이룬 후 calcineurin 활성을 억제하며, 이를 통해 T 세포의 활성화 및 증식과 관련된 cytokines의 발현을 억제한다.²⁸ *In vitro*에서 림프구 증식 억제능은 cyclosporine A에 비해 10~100배 더 강력하며, 임상적으로 사용되는 용량은 대개 cyclosporine A의 25분의 1정도에 불과하다(0.1 mg/kg/day).²⁹ 또한, cyclosporine A와 달리 glucocorticosteroid 수용체의 hormone 결합 기능에 직접적으로 영향을 주며, 이를 통해 향상된 steroid의 치료 효과를 기대할 수 있다.³⁰ Tacrolimus는 주로 간에서 CYP3A4/cytochrome P450 3A4를 통해 대사되며 간기능장애가 있는 경우 혈장반감기가 매우 길어진다.²⁴

MG에서 tacrolimus의 효과와 안정성에 대한 임상 연구로

무작위 배정의 이중맹검연구는 현재까지 보고된 바가 없으며, 모두 소규모의 후향적 혹은 open-label 방식의 설계에 의한 전향적 연구 결과들만이 보고되었다. Ponseti 등에 의한 연구가 그 중 가장 큰 규모로 79명의 steroid와 cyclosporine 의존성 환자들을 대상으로 하였다.³¹ 가슴샘절제술 후 최소 3년이 경과한 환자들에서 cyclosporine을 대신해 tacrolimus를 평균 2.5년 동안 사용하였다(0.1 mg/kg/day, given in two divided doses, plasma trough levels between 7 and 8 ng/ml). 부작용으로 tacrolimus 사용을 중단한 5명의 환자를 제외하고는 거의 모든 환자에서 효과적으로 steroid를 감량하여 중단할 수 있었고, 장기간 고용량의 steroid 및 cyclosporine 사용과 연관된 부작용의 발현을 크게 낮출 수 있었으며, 임상적으로 완화를 유지할 수 있었다. AChR 항체 역가 또한 유의하게 감소하였다. 한편, 저용량의 tacrolimus (2~5 mg/day)를 사용한 연구들에서도 적은 부작용 발현율과 함께 효과적인 steroid 감량 및 완화 유지, 항체 역가의 감소 효과들이 보고되었다.³²⁻³⁵ 참고로 말초 단핵구(peripheral blood mononuclear cells, PBM)의 IL-2 생성능과 관련하여, 이것이 증가된 환자들에서 tacrolimus의 치료 효과가 더 크다는 보고도 있으며, 이는

Table 2. Clinical studies using Tacrolimus

저자명	연구방법	환자수	대상환자 특성	용량	기간	결과요약
Konishi et al. (2003)	Open clinical trial	19	Generalized MG	3-5 mg/day	16주	저용량으로 임상적 호전, 아세틸콜린 항체 역가낮춤
Utsugisawa et al. (2003)		19	PBL IL-2 생성이 정상인 MG 와 IL-2 증가(>1,250 pg/ml)된 MG	3 mg/daily		FK506이 PBM IL-2 생성이 증가된 MG 에서 더 효과적임
Kawaguchi et al. (2004)	Open clinical trial	17	Thymectomized steroid dependent MG	3 mg/day	19.2 개월	저용량의 tacrolimus는 additional therapy로써 이로움
Konishi et al. (2005)	Open label	12	Generalized MG	2-4.5 mg/day	2년	장기간 사용이 심각한 부작용 없이 효과적
Ponseti et al. (2005)	전향적, open-label	79	Cyclosporine and steroid dependent MG	혈장농도 7~8 ng/mL	2.5년	Prednisone과 cyclosporine 과 함께 장기간 치료제로 사용 가능함(tolerable)
Ponseti et al. (2005)	Open-label study	13	MG unresponsive to steroid and cyclosporine	0.1 mg/kg/ twice/daily	12개월	임상 호전이 있고 steroid 용량을 줄여서 끊게 됨
Nagane et al. (2005)	Randomized pilot study	34	De novo MG	3 mg daily	12개월	저용량의 tacrolimus를 조기에 투여시 methylprednisone과 혈장교환술 횟수를 줄임
Tada et al. (2006)	Open-label 전향적 임상연구	9	Steroid-dependent or -unresponsive, steroid complication 있는 MG	3 mg/day	3년	저용량의 치료가 intractable MG 증상호전 및 steroid 용량 줄일 수 있음. 또한 steroid에 adjunctive 약물임
Shimajima et al. (2006)	전향적	7	Refractory MG	3 mg/day	30개월	Refractory MG에서3-6개월에 임상적 호전, late phase에 악화 소견은 steroid 용량 줄이는 속도와 연관됨

PBL; phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood mononuclear cells

약제의 작용기전과 관련된 개별 환자의 특성에 따라 해당 약제의 치료 결과를 미리 예측하기 위한 시도로 의미가 있다.³⁶

Tacrolimus는 cyclosporine과 비교하여 고혈압이나 콩팥독성 등의 부작용 발현율이 유의하게 적다.³⁷ 그러나, 저마그네슘혈증 및 진전, 위염, 혈전형성 등의 부작용은 cyclosporine A보다 더 잘 발생하며, 콩팥 및 신경독성(peripheral neuropathy, leucoencephalopathy), 심근병증, 빈혈, 백혈구감소증, 기회감염, 당뇨병 등의 부작용에 대한 주의가 필요하다. 통상적인 면역억제요법에 불응하거나, steroid의 장기 사용으로 인한 부작용의 위험이 높은 환자에게 사용해 볼 수 있는 약제로 생각한다. 참고로 국내에서 1일 3 mg의 저용량을 사용한다고 할 때 월 36만원 정도의 비용이 든다.

Rituximab

Rituximab (Rituxan)은 CD20과 결합하는 단클론항체(monoclonal antibody)로 보체의존적 세포용해 또는 항체의존적 세포독성 작용을 함으로써 B 세포를 고갈시키는 작용을 한다.³⁸ 현재 B형 세포의 림프종에 대해서 FDA 승인을 받았으며 다양한 증종의 자가면역질환에서 시도되고 있다. Mark 등은 7세 불응성(refractory) MG 환자에 6-mercaptopurine과 rituximab (375 mg/m², weekly)을 사용하여 임상적 호전을 보고하였다.³⁹ Zaja 등은 급성 골수백혈병에서 골수 이식 후 MG가 발생한 환자에게 rituximab 투여 후 임상적 호전을 보고하기도 하였다.⁴⁰

Etanercept

Tumor necrosis factor (TNF)- α 는 MG를 포함한 자가면역질환의 발병기전에 관련된 전구염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)으로 세포 표면에 있는 수용체를 통해 염증반응을 일으킨다. Etanercept (recombinant TNF receptor Fc)는 TNF 수용체에서 TNF α 의 작용을 억제하여 염증반응을 차단하며, MG의 실험동물모델에서 그 효과가 보고되었다.⁴¹ Rowin 등은 최근 corticosteroid 의존성 MG 환자에서 1주일에 2회 etanercept를 투약했을 때 6개월 후 11명 중 5명에서 근력 개선과 steroid 감량 효과가 있었다고 보고하였다.⁴² Etanercept는 7년 전 FDA 승인을 받은 이후 전세계적으로 류마티스관절염 및 강직척추염(ankylosing spondylitis)에 이환된 44만 명 이상의 환자 치료에 사용되었으며, 장기 사용에 따른 내약성에 대한 정보가 비교적 잘 알려져 있다.^{43,44} 그러나, MG에 대한 치료 효과 및 안정성에

대한 검증은 아직 부족한 상태이다.

Leflunomide

면역반응과 염증반응에 중요한 효소인 dihydro-orotate dehydrogenase의 선택적인 억제제를 통해 pyrimidine 합성 억제와 항염증작용을 한다.⁴⁵ 현재까지 leflunomide는 전신형 루프스 질환, Wegener육아종증, Crohn 등에서 사용되었으나 MG 환자에서 사용된 예는 아직 없다. 실험동물모델에서 leflunomide 투여 시 MG 발생의 억제는 보고된 바 있다.⁴⁶

결론

이상으로 자가면역 MG의 장기 면역억제요법과 관련하여 발병기전과 치료의 원칙, corticosteroids를 비롯한 면역억제제의 실제적인 사용법과 부작용 등에 대해 살펴보았다. 결론적으로, 현재의 장기 면역억제요법은 많은 환자에서 완회 유도 및 유지에 효과적이지만, 대부분 면역계를 비롯한 인체의 여러 장기들에 걸친 영향으로 그 치료 효과 못지 않게 여러 심각한 부작용을 일으킨다. 따라서, 면역억제요법의 부작용을 최소화하면서 완회를 유지하기 위해서는 장기 면역억제요법에 대한 지식과 경험이 필수적이다. 특히, 이차 선택 약제, 즉 corticosteroids 등 통상적인 면역억제요법을 할 수 없거나(intolerant), 이에 불응하는(refractory), 혹은 의존성(dependent) 환자의 치료를 위해 사용할 수 있는 새로운 약제들의 효과와 안정성에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
2. Lefvert AK, Cuenoud S, Fulpius BW. Binding properties and subclass distribution of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1981;1:125-135.
3. Richman DP, Agius MA, Kirvan CA, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis. The complement hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:450-465.
4. Maselli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991; 41:1497-1504.
5. Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of

- complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. *Neurology* 1993;43:1167-1172.
6. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:85-95.
 7. Agius MA, Twaddle GM, Fairclough RH. Epitope spreading in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:365-367.
 8. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82:284-288.
 9. Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997;49:1454-1457.
 10. Mygland A, Aarli JA, Matre R, Gilhus NE. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:843-846.
 11. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-1600.
 12. Agius MA, Zhu S, Kirvan CA, et al. Rapsyn antibodies in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:516-521.
 13. Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61:1652-1661.
 14. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-1593.
 15. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-356.
 16. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46:283-285.
 17. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974;290:81-84.
 18. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972;286:17-20.
 19. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50:1778-1783.
 20. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539-551.
 21. Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, Bagabaldo ZG, Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:32-37.
 22. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:155-156.
 23. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.
 24. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve* 2006;34:284-291.
 25. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.
 26. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438-1440.
 27. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345:1321-1325.
 28. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1366-1380.
 29. Kino T, Inamura N, Sakai F, et al. Effect of FK-506 on human mixed lymphocyte reaction in vitro. *Transplant Proc* 1987;19:36-39.
 30. Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry* 2005;44:2030-2038.
 31. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:1641-1643.
 32. Kawaguchi N, Yoshiyama Y, Nemoto Y, Munakata S, Fukutake T, Hattori T. Low-dose tacrolimus treatment in thymectomized and steroid-dependent myasthenia gravis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1269-1273.
 33. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-574.
 34. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:448-450.
 35. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis—a randomized pilot study. *Eur Neurol* 2005;53:146-150.
 36. Utsugisawa K, Nagane Y, Yonezawa H, Obara D, Kondoh R, Tohgi H. Effects of FK506 on myasthenia gravis patients with high interleukin-2 productivity in peripheral blood mononuclear cells. *Muscle Nerve* 2003;27:245-248.
 37. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 2002;359:741-746.
 38. Cerny T, Borisch B, Inrona M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2002;13:S3-10.
 39. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143:674-677.
 40. Zaja F, Russo D, Fuga G, Perella G, Baccarani M. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant.

- Neurology* 2000;55:1062-1063.
41. Christadoss P, Goluszko E. Treatment of experimental autoimmune myasthenia gravis with recombinant human tumor necrosis factor receptor Fc protein. *J Neuroimmunol* 2002;122: 186-190.
 42. Rowin J, Meriggioli MN, Tuzun E, Leurgans S, Christadoss P. Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390-2392.
 43. Schotte H, Schluter B, Willeke P, et al. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine-secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:960-964.
 44. Davis JC, Jr., Huang F, Maksymowych W. New therapies for ankylosing spondylitis: etanercept, thalidomide, and pamidronate. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:481-494.
 45. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;93:198-208.
 46. Vidic-Dankovic B, Kosec D, Damjanovic M, Apostolski S, Isakovic K, Bartlett RR. Leflunomide prevents the development of experimentally induced myasthenia gravis. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:273-281.