



ORIGINAL ARTICLE



난치중증근무력증 환자의 치료에 대한 권고합의안

이형수^{a,*} 정혜윤^{b,*} 김승우^c 손은희^d 남태승^e 신경진^f 강사윤^g 김현진^h 박진성ⁱ 윤별아^j 석흥열^k 봉정빈^l정연경^a 홍윤호^m 신하영^c

국립중앙의료원 신경과^a, 연세대학교 의과대학 용인세브란스병원 신경과^b, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과^c, 충남대학교 의과대학 충남대학교병원 신경과^d, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 신경과^e, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 신경과^f, 제주대학교 의과대학 제주대학교병원 신경과^g, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과^h, 경북대학교 의과대학 칠곡경북대학교병원 신경과ⁱ, 동아대학교 의과대학 동아대학교병원 신경과^j, 경북대학교 의과대학 경북대학교병원 신경과^k, 조선대학교 의과대학 조선대학교병원 신경과^l, 서울대학교 의과대학 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 신경과^m

National Consensus Guidance for Management of Refractory Myasthenia Gravis

Hyung-Soo Lee, MD^{a,*}, Hye Yoon Chung, MD^{b,*}, Seung Woo Kim, MD, PhD^c, Eunhee Sohn, MD, PhD^d,
 Tai-Seung Nam, MD, PhD^e, Kyong Jin Shin, MD, PhD^f, Sa-Yoon Kang, MD^g, Hyunjin Kim, MD, PhD^h,
 Jin-Sung Park, MD, PhDⁱ, Byeol-A Yoon, MD, PhD^j, Hung Youl Seok, MD^k, Jeong Bin Bong, MD^l,
 Yeon-Kyung Jung, MD, PhD^a, Yoon-Ho Hong, MD^m, Ha Young Shin, MD, PhD^c

Department of Neurology, National Medical Center, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Yongin Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Yongin, Korea^b

Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^c

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea^d

Department of Neurology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea^e

Department of Neurology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea^f

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea^g

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea^h

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Koreaⁱ

Department of Neurology, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea^j

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^k

Department of Neurology, Chosun University Hospital, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea^l

Department of Neurology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea^m

Address for correspondence: Seung Woo Kim, MD, PhD
 Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College
 of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
 Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705
 E-mail: kswneuro@yuhs.ac

*These authors contributed equally to this work.

Background: Despite advances in treatment, 10-15% of the patients with myasthenia gravis (MG) are refractory to convention therapies, have severe disease, and are more likely to experience frequent clinical exacerbation. Although various new treatments have been developed, the evidence regarding their applicability to refractory MG remains unclear. Additionally, most of these new treatments are not yet available in Korea. Thus, we aimed to develop the consensus guidance regarding the management of patients with refractory MG.

Methods: The Korean Society of Neuroimmunology formed a task force consisting of 11 experts and adopted the RAND/UCLA appropriateness methodology to develop national consensus guidance for management of refractory MG. The standard therapy for MG was first defined. Following a thorough review of the literature, initial guidance statements on five key topics were developed. Two rounds of anonymous voting were conducted to reach consensus on the guidance statements, with modifications made based on panel input.

Results: Comprehensive guidance statements were developed covering definition, treatment goal and treatment of refractory MG. In addition, specific treatment strategies for acetylcholine receptor antibody-positive MG and muscle-specific tyrosine kinase antibody-positive MG were covered.

Conclusion: This guidance represents a national consensus of experts and was developed as a valuable resource for clinicians managing Korean adult patients with refractory MG.

J Mult Scler Neuroimmunol 2024;15(2):59-71

Key Words: Myasthenia gravis; Guideline; Consensus

Received

October 30, 2024

Revised

December 16, 2024

Accepted

December 17, 2024

I 서론

중증근무력증(myasthenia gravis)은 신경근육접합부 연결 후막의 구조와 기능에 이상을 초래하는 만성 자가면역 신경근육질환으로 수의근육(voluntary muscle)의 쇠약(weakness)과 피로 현상이 특징적이다. 중증근무력증은 희귀질환으로 전 세계적으로 유병률은 100만 명당 150-250건이며, 연간 발생률은 100만 명·년당 8-10건으로 추정된다.¹ 우리나라의 중증근무력증 유병률은 100만 명당 97-130건, 연간 발생률은 100만 명·년당 7-24건으로 조사되었다.^{2,3} 중증근무력증 환자의 약 80%에서 아세틸콜린수용체(acetylcholine receptor)에 대한 자가항체가 발견되며, 아세틸콜린수용체에 대한 자가항체가 발견되지 않는 전신 중증근무력증 환자의 25-70%에서 muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) 항체가 검출된다. 그 외 아주 소수의 환자들에서 lipoprotein-receptor-related protein-4 (LRP4)나 agrin에 대한 자가항체가 확인된다.^{4,6} 신경근육접합부 연결 후막에 발현되는 이러한 단백질들에 대한 자가항체는 중증근무력증의 발병 기전에 매우 중요하다.⁵

중증근무력증은 호흡마비와 삼킴 장애 등을 일으켜 생명을 위협하게 할 수 있는 질환이다. 1900년대 초반까지만 해도

중증근무력증 환자의 절반 이상 사망하였다. 이후 중증근무력증의 치료에 기계환기(mechanical ventilation), 콜린에스터분해효소억제제(cholinesterase inhibitor), 흉선절제술(thymectomy), 코티코스테로이드(corticosteroids), 면역억제제(immunosuppressant agents), 치료적혈장교환술(plasma exchange), 정맥면역글로불린주사(intravenous immunoglobulin) 등이 순차적으로 도입되면서 1990년대 이후로는 중증근무력증의 사망률이 5% 이하로 현저히 낮아졌다.^{7,8} 하지만 이러한 치료법에도 불구하고 아직까지 10-15%의 중증근무력증 환자들은 질병이 잘 조절되지 않으며 이런 상황을 난치중증근무력증(refractory myasthenia gravis)이라 한다.

난치중증근무력증 환자들은 장기간의 코티코스테로이드와 비스테로이드면역억제제 치료에 반응을 보이지 않거나 심각한 부작용을 경험하며, 증상의 조절을 위해 정맥면역글로불린주사나 혈장교환술과 같은 치료를 지속적으로 받기도 한다.⁹ 이 환자들은 상당한 면역억제 치료에도 불구하고 극심한 피로감에 더하여 말하기, 삼키기, 거동, 숨쉬기 등의 장애를 경험하며, 이는 일상생활과 직업활동 그리고 전반적인 삶의 질에 매우 부정적인 영향을 미친다.^{9,10} 난치중증근무력증 환자들에서는 생명에 위협이 될 수 있을 정도로 심한 중증근무력증의 악화가 자주 나타

날 수 있다. 이로 인하여 환자들은 반복적으로 입원 치료를 받거나 심한 경우 호흡곤란으로 중환자실에서 기계환기 치료를 받기도 한다. 최근 보험청구자료 분석한 연구에 따르면 전체 중증근무력증 환자에 비하여 난치중증근무력증 환자에서 근무력위기(myasthenic crisis) 및 중증근무력증 악화의 발생, 입원 그리고 응급실 방문 빈도가 3배 더 높았다.¹¹

최근 난치중증근무력증을 치료하기 위해 리툽시맵(rituximab), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 에쿨리주맵(eculizumab) 등의 약제를 이용한 시도들이 있었다.¹²⁻¹⁴ 에쿨리주맵은 난치중증근무력증의 치료에 효과가 인정되어 2017년 미국 Food and Drug Administration 승인을 받았다.¹² 이에 더하여 신생아Fc수용체억제제(neonatal Fc receptor inhibitor)와 B세포 표적 치료(B cell targeted therapy) 등 새롭게 개발된 치료법들이 중증근무력증 치료에 적용되고 있으며, 최근 발표된 여러 진료지침에도 질병의 활성도가 높은 난치중증근무력증 환자의 치료에 새로 개발된 치료제들의 사용을 권고하고 있다.¹⁵⁻¹⁸

난치중증근무력증 환자들은 희귀질환인 중증근무력증 환자들 중에서도 10-15% 정도로 매우 소수이다. 따라서 일부 전문가들만이 난치중증근무력증 환자 진료에 필요한 전문적인 지식과 경험을 보유하고 있다. 또한 새로 개발된 약물들을 현재 우리나라에서는 중증근무력증의 치료에 이용할 수 없으며, 일부 전문가들만이 임상시험이나 임상시험용 의약품 치료 목적 사용 제도를 통하여 환자들에게 적용해 본 경험을 지니고 있다. 따라서 난치중증근무력증 환자의 치료는 거의 개별 전문가들의 경험을 바탕으로 수행되고 있다. 이에 우리나라 신경과 의사들에게 난치중증근무력증 환자 진료에 도움이 되고자 전문가패널을 구성하여 난치중증근무력증 환자 진료에 대한 권고합의안을 제시한다.

I 대상과 방법

준비위원회 및 전문가패널의 구성 절차

난치중증근무력증 환자의 진단 및 치료에 대한 합의안 도출을 위하여 2024년 2월에 준비위원회(HSL, HYC, SWK)가 구성되었다. 준비위원회는 난치중증근무력증에 대한 상세한 문헌고찰을 통해 진료 권고안 초안을 작성하였다. 2024년 10월에 11명의 전문가패널(expert panel)을 구성하였고, 전문가패널 위원(panelist)들에게 난치중증근무력증 환자의 진단 및 치료에 대한 합의안 도출의 배경과 합의안 도출 방법에 대하여 안내하였

다. 준비위원회는 진료 권고안 평가(rating) 과정에는 참여하지 않았고, 권고안 준비와 평가 진행에 필요한 업무를 담당하였다. 즉, 1차 평가를 위한 권고안 초안의 준비와 전자우편 발송, 1차 평가 결과 수집, 분석 및 회람, 2차 평가를 위한 모임에서 문헌고찰 결과의 발표와 토의 진행, 2차 평가를 위한 모임에서 제시된 의견을 반영하여 권고안 초안의 수정, 2차 평가를 위한 설문지 발송, 2차 평가 결과 분석 그리고 최종 합의안의 문서화 등을 수행하였다.

전문가패널

전문가패널은 중증근무력증 전문가들 중 난치중증근무력증의 진료에 대한 지식과 경험의 폭이 넓고 다양한 의견을 대변할 수 있는 전문가들을 대상으로 하였으며, 전문가패널 구성 시에 진료 수행 지역을 고려하여 최종 선정하였다(SYK, HK, JSP, BAY, JBB, EHS, KJS, YKJ, YHH, TSN, HYS). 지역별로 서울권 4명, 충청권 1명, 전라권 2명, 경상권 3명, 제주권 1명이었다. 진료 수행 의료기관 종류별로는 상급종합병원은 7명, 종합병원

난치중증근무력증의 치료에 대한 권고안 개발

준비위원회에서는 권고안 개발에 대한 전제 조건을 전문가패널에게 안내하였고 모든 전제 조건은 사전에 합의되었다. 전제 조건은 다음과 같다. 1) 본 문서의 권고안들은 전문가들의 합의안이며 강제적인 진료지침이 아니다. 2) 평가 당시 시점에서 검사 및 치료 비용과 처방 가능 여부는 고려 대상이 아니다. 3) 본 합의안은 성인 난치중증근무력증 환자의 진료를 대상으로 한다. 준비위원회에서는 상세한 문헌고찰을 통하여 다음과 같은 주제들에 대한 진료 권고안 초안을 작성하였다. 1) 난치중증근무력증의 정의, 2) 난치중증근무력증의 치료 목표, 3) 난치중증근무력증의 치료, 4) 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증의 치료, 5) MuSK항체 양성 난치중증근무력증의 치료.

권고안의 평가 및 합의 도출 과정

준비위원회에서는 문헌고찰을 통해 현 시점에서 중증근무력증의 표준 치료에 대한 초안을 작성하였다. 또한 문헌고찰을 통해 난치중증근무력증의 정의, 치료 목표, 치료 방법 등에 대한 권고안 초안을 작성하고 전자우편을 통해 전문가패널 위원들에게 발송하였다. 이번 권고안 준비 과정에서는 전문가패널의 합의 도출을 위하여 RAND/UCLA 적절성 방법(RAND/UCLA appropriateness method, RAM)을 이용하였다.¹⁹ RAM은 전문가 집단의 판단을 체계적으로 정량적화하여 의료행위의 적절

성을 평가하기 위하여 개발되었다. RAM은 의료 및 보건 관련 주제에서 과학적 문헌과 전문가 의견을 종합하기 위해 개발된 방법으로 수정된 델파이프로세스(Delphi process)를 활용하여 여러 차례 반복 평가를 진행한다. 이 방법은 과학적 증거와 전문가 판단을 통합하여 의료행위의 적절성을 평가하고, 실제 임상 환경에서 과학적 지식을 어떻게 해석하고 적용할지에 대해 체계적인 합의에 도달할 수 있는 구조화된 틀을 제공한다. RAM은 적절성(appropriateness)과 동의 여부(agreement)를 평가한다. 적절성은 치료나 검사 등 특정 중재(intervention)의 이득과 위험 사이의 상대적 중요성을 의미한다. 전문가패널 위원들은 각각의 권고안 초안이 적절한지를 판단하여 9점 척도(1, 가장 부적절하다; 9, 가장 적절하다)로 등급을 매겼다. 최종적인 적절성 평가에는 각각의 전문가패널 위원으로부터 취합한 9점 척도 등급의 중앙값(median)을 사용하였다. 동의 혹은 비동의는 이산 분포를 이용한 통계법을 따랐다. 패널 위원이 11명일 경우 RAM에서 제시하는 기준에 따라 중앙값이 포함된 3점 구역(1-3; 4-6; 7-9) 밖의 값을 선택한 위원 수가 3명을 넘지 않을 경우 동의로 정의하였다. 4명 이상의 위원이 1-3점 구역을 선택하고 또 다른 4명 이상의 위원이 7-9점 구역을 선택하였을 경우 비동의로 정의하였다. 그 이외의 경우는 동의도 비동의도 아닌 것으로 정의하였다. 적절성 판단 기준은 다음과 같다. 전문가패널이 매진 적절성 척도의 중앙값이 7-9 안에 있으면서 비동의가 없을 경우 적절(appropriate)로, 적절성 척도의 중앙값이 1-3 안에 있으면서 비동의가 없을 경우 부적절(inappropriate)로, 중앙값이 4-6 안에 있거나 비동의가 있는 경우 불분명(uncertain)으로 정의하였다. 2024년도 11월 4일에 첫 번째 권고안 초안이 전자우편으로 개별 전문가패널에게 전달되었고, 각각의 전문가패널 위원은 다른 위원들과 상의하지 않고 개별적으로 척도 등급을 매긴 다음 결과를 전자우편으로 회송하였다. 준비위원회는 1차 평가 결과를 취합 및 분석하여 결과를 패널 위원들에게 공유하였다. 준비위원회에서는 1차 평가 결과와 위원들의 제안을 바탕으로 추가 문헌고찰을 시행하고 권고안 초안을 수정하였다. 2024년 11월 18일 화상회의 시스템에서 전문가패널과 준비위원회가 모두 모여 1차 평가 결과를 공유 및 토의하였으며, 문항 중 수정이 필요하거나 의미가 불분명한 부분들에 대해 논의하였다. 패널 위원들이 적절하지 않다고 판단한 초안의 경우 수정안을 제시하도록 안내하였으며, 동의 기준을 만족하지 못한 초안에 대해서는 위원들의 제안에 기초하여 수정안을 작성하였다. LRP4 혹은 Agrin항체 양성 난치중증근무력증의 치료, 항체 음성 난치중증근무력증의 치료 등 전문가적 판단을 내리기에는 의학적 근거와 경험의 부족함은 이번 권고안의 내용에서 제외하였

다. 수정된 문항에 대해 온라인으로 2024년 11월 28일 2차 평가를 진행하였다.

I 결과

중증근무력증의 표준 치료

중증근무력증의 증상 조절을 위해 콜린에스터분해효소억제제를 사용한다. 피리도스티그민의 경우 일반적으로 30-60 mg 용량을 하루 3-6회 투약하고 환자의 증상과 부작용에 따라 용량을 조절한다. 일반적으로 하루 최대 480-720 mg까지 증량할 수 있다.^{15,17} 콜린에스터분해효소억제제에도 증상이 충분히 조절되지 않는 경우 코티코스테로이드나 비스테로이드면역억제제를 사용한다. 프레드니솔론의 경우 하루 10-20 mg 정도로 시작하여 점차 증량하는 방법도 있고, 환자의 체중에 따라 하루 50-80 mg의 고용량으로 시작하는 방법도 있다.^{15,18,20} 치료 목표에 도달할 경우 서서히 코티코스테로이드의 용량을 감량한다. 치료 목표를 유지하기 위해 장기간 저용량의 코티코스테로이드를 유지하는 것이 도움이 될 수 있다.¹⁰ 코티코스테로이드의 부작용이 심한 경우, 코티코스테로이드의 효과가 불충분한 경우, 또는 증상이 재발하여 일정 용량 이하로 코티코스테로이드를 감량할 수 없는 경우 비스테로이드면역억제제를 추가할 수 있다.¹⁰ 동반질환이나 부작용으로 코티코스테로이드 사용이 불가능한 경우 비스테로이드면역억제제를 단독으로 투여할 수 있다.¹⁰ 비스테로이드면역억제제는 아자씨오프린(azathioprine), 미코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil), 타크로리무스(tacrolimus), 싸이클로스포린(cyclosporine) 등이 이용된다.^{10,18,21} 비스테로이드면역억제제의 일반적인 치료 용량과 증상 발현까지의 기간은 다음과 같다. 아자씨오프린은 하루 2-3 mg/kg을 투여하며 효과가 나타나기까지 2-10개월이 소요된다. 미코페놀레이트모페틸은 하루 1,000-1,500 mg을 2회 투여하며 효과가 나타나기까지 2-12개월이 소요된다. 타크로리무스는 하루 3-5 mg을 투여하며, 혈중 약물농도를 확인하면서 용량을 조절한다. 효과가 나타나기까지 1-3개월이 필요하다. 싸이클로스포린은 하루 3-6 mg/kg을 투여하며 효과가 나타나기까지 1-3개월이 소요된다.^{15,21,22}

난치중증근무력증 환자의 치료에 대한 권고합의안(national consensus guidance for management of refractory myasthenia gravis)

2차 투표에서 다루어진 권고문들 중 적절성에 대한 합의가 이루어진 문항들을 본문에 기술하였으며, 그 외에 적절성에 대한

합의가 이루어지지 않은 문항들은 본문의 마지막 부분에 따로 기술하였다. 각각 권고문들에 전문가패널의 평가 결과를 중앙값(median)과 범위(range)로 표시하였다.

난치중증근무력증의 정의

난치중증근무력증은 일반적으로 해당 시점의 표준 치료에 반응하지 않는 중증근무력증을 의미한다. 중증근무력증의 표준 치료는 시간에 따라 계속 변화하기 때문에 난치중증근무력증의 정의도 지속적으로 변화하였다. 현재 난치중증근무력증을 어떻게 정의해야 할 것인지에 대해서는 다양한 의견이 존재한다. 충분한 기간과 용량의 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 재발이 없이 면역억제 치료를 줄일 수 없는 경우, 반복적으로 혈장교환술과 정맥면역글로불린주사와 같은 구제 치료(rescue therapy)가 필요한 경우, 부작용으로 인해 면역억제 치료를 시행할 수 없는 경우, 동반질환으로 인해 표준 치료를 적용할 수 없는 경우 등 다양한 기준이 제시되었다. 2016년 중증근무력증 치료에 대한 국제합의지침(International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis)에서는 코티코스테로이드와 두 개 이상의 비스테로이드면역억제제를 사용함에도 증상의 개선이 없어 신체 기능의 제한이 있거나 약물의 부작용으로 신체 기능의 제한이 있는 경우를 난치중증근무력증으로 정의하였다.¹⁰ 이 정의는 널리 사용되고 있으나 두 가지 측면에서 이견이 존재할 수 있다. 첫 번째는 표준 치료에 반응이 불충분하다고 판단하기 위해 어느 정도의 치료 시도를 해야 하는지에 대한 부분이다. 2016년 중증근무력증 치료에 대한 국제합의지침에 따르면 난치중증근무력증을 진단하기 위해서는 코티코스테로이드와 두 개 이상의 비스테로이드면역억제제에 대한 효과가 부족해야 한다. 반면 다른 문헌에서는 코티코스테로이드와 하나 이상의 비스테로이드면역억제제에 대한 치료 실패를 조건으로 제시한 경우도 있으며,²³ 코티코스테로이드를 포함한 두 개 이상의 면역억제제에 대한 치료 실패를 조건으로 제시한 경우도 있다.^{12,24,25} 두 번째는 신체 기능에 제한이 있는 상태를 구체적으로 어떻게 정의할 것인지에 대한 부분이다. 이에 대해서는 아직 합의된 기준은 없으나, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) 6점 이상,^{12,24} Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification III 이상,²⁵ MGFA clinical classification IIa 이상¹²이면서 최근 심각한 악화가 동반되었거나 MGFA clinical classification IIa 이상인 상태가 2년 이상 지속되는 경우 등 다양한 조작적 정의가 제시되었다.¹⁷

중증근무력증의 진료에서 질병의 중증도를 측정하고 치료에 대한 반응을 판단하기 위해서 중증근무력증의 평가를 위

해 고안된 다양한 임상척도검사가 이루어져야 한다.^{17,26} 여기에는 MGFA clinical classification,²⁷ MG-ADL,²⁸ Quantitative Myasthenia Gravis (QMG),²⁹ Myasthenia Gravis Composite score (MGC),³⁰ revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item score (MG-QoL15r) 등이 포함된다.³¹ 난치중증근무력증의 평가를 위해서 어떤 임상척도가 가장 적합한지에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않았으나, 난치중증근무력증 환자를 대상으로 에쿨리주맙의 치료 효과를 관찰한 연구에서는 치료 반응을 평가하기 위해 MG-ADL, QMG, MGC, MG-QoL15r의 네 가지 지표를 이용하였으며, 네 가지 지표 모두 치료 후 비슷한 경향을 보이면서 변화하였다.¹²

권고합의안

1. 중증근무력증 환자에게 코티코스테로이드와 적어도 두 종류의 비스테로이드면역억제제(non-steroidal immunosuppressants)를 이용한 치료가 실패하여 중증근무력증으로 인한 신체 기능 제한이 있는 상태를 난치중증근무력증으로 정의한다. 치료 실패는 각각의 약물을 적절한 용량으로 적절한 기간 투약하였음에도 불구하고 약물의 효과가 부족하여 중증근무력증의 상태가 충분히 조절되지 않아 중증근무력증 증상이 지속되는 상태와 위해 효과로 인하여 약물을 사용할 수 없는 경우를 포함한다. (중앙값 9, 범위 5-9)
2. 중증근무력증으로 인한 신체 기능에 제한이 있는 상태는 MGFA clinical classification II 또는 그보다 나쁜 상태가 지속되는 경우로 정의한다. (중앙값 8, 범위 2-9)
3. 난치중증근무력증 환자의 기능 평가에 Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), Myasthenia Gravis Composite (MGC) 등의 임상척도 이용을 권고한다. (중앙값 9, 범위 7-9)

난치중증근무력증의 치료 목표

일반적으로 중증근무력증 치료의 궁극적인 목표는 MGFA Post-Intervention Status를 기준으로 complete stable remission (CSR) 상태에 도달하는 것이다. CSR 상태란 1년 이상의 기간 동안 어떠한 중증근무력증 관련 치료 없이도 중증근무력증의 증상이나 징후가 관찰되지 않는 상태를 의미한다.²⁷ 하지만 안형중증근무력증 환자의 50%,³² 흉선절제를 받은 환자의 19-27% 정도만이 CSR 상태에 도달하며,³³ CSR 상태에 도달하기까지 수년 정도의 긴 시간이 필요하기 때문에 이를 중증근

무력증 치료의 일반적인 목표로 설정하는 것에는 제한이 있다. 따라서 많은 연구에서는 중증근무력증의 증상을 개선하고 치료에 따른 부작용을 최소화하는 것을 목표로 설정한다.¹⁵ 2016년 중증근무력증 치료에 대한 국제합의지침에서는 중증근무력증 치료의 목표를 MGFA Post-Intervention Status 기준으로 minimal manifestation status (MMS) 또는 그보다 나은 상태를 유지하면서 부작용은 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 1 이하로 유지하는 것을 제시하였다.¹⁰ CTCAE grade 1은 증상이 없거나 경미하여 추가적인 치료가 필요 없는 정도의 부작용을 의미한다. 일본의 2022년 중증근무력증 치료 권고안에서는 경구 프레드니솔론을 하루 5 mg 이하로 사용하면서 MMS가 유지되는 상태에 가능한 신속히 도달할 수 있도록 치료 전략을 수립할 것을 권고하였다.³⁴ 난치중증근무력증 치료의 목표를 구체적으로 제시한 기존 문헌은 매우 소수였으며, 한 연구에서는 환자의 기능과 삶의 질을 개선하는 것이 난치중증근무력증 환자의 보다 현실적인 치료 목표라고 언급하였다.³⁵

권고합의안

1. 난치중증근무력증 치료의 목표는 중증근무력증 치료의 부작용을 최소화하면서 가능한 빠르게 MGFA Post-Intervention Status의 minimal manifestation status (MMS)* 또는 그보다 나은 상태에 도달하는 것이다. *MMS: 중증근무력증으로 인한 증상이나 기능적 제한은 없지만 진찰을 했을 때 일부 근육에서 약간의 근력약화가 관찰되는 상태. (중양값 8, 범위 6-9)

2. 난치중증근무력증 환자를 치료할 때 치료의 유해 효과는 없거나 중등도 이하로 추가적인 치료 없이 관찰이 가능하거나 최소의 비침습적인 치료만 필요한 정도를 목표로 한다. (중양값 8, 범위 6-9)

난치중증근무력증의 치료

대부분의 중증근무력증 치료 권고안에서는 비스테로이드 면역억제제 중에서 아자씨오프린이나 미코페놀레이트모페틸을 우선적으로 사용할 것을 권고한다.^{10,15,17,20} 1차로 사용한 비스테로이드면역억제제에 효과가 부족하거나 부작용으로 인해 투약이 어려울 경우 미코페놀레이트모페틸, 타크로리무스, 사이클로스포린, 메토트렉세이트 등을 2차 치료로 사용할 수 있다.^{15,17,20} 벨기에의 중증근무력증 치료 가이드라인에서는 코티코스테로이드와 비스테로이드면역억제제를 투여해도 치료 목표

를 달성하지 못할 경우 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, B세포고갈 치료 등을 이용한 치료를 권고하였다.¹⁵ 최근 제시된 독일의 가이드라인의 경우 경도 또는 중등도의 질병 활성도를 보이는 중증근무력증에 대해서는 1차로 코티코스테로이드와 비스테로이드면역억제제를 투여할 것을 권고하나, 중증근무력증의 활성도가 높거나 난치중증근무력증인 경우 1차 치료로 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, 또는 B세포고갈 치료를 권고하였다.¹⁷ 일본의 중증근무력증 관련 가이드라인에서는 타크로리무스나 사이클로스포린과 같은 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor)를 1차로 사용할 것을 권고하며, 코티코스테로이드와 칼시뉴린억제제 투여 후에 반응이 불충분한 경우 스테로이드정맥주사, 면역글로불린정맥주사, 혈장교환술 등 치료 효과가 빠르게 나타나는 치료를 초기부터 병행할 것을 권유하였다.³⁴

대부분의 중증근무력증 관련 문헌 또는 치료 권고안에서 중증근무력증 치료제의 부작용을 주기적으로 모니터링할 것을 권고한다.^{15,22} 치료 관련 부작용을 확인하기 위해 주기적으로 검사해야 할 항목은 다음과 같다. 코티코스테로이드는 체중 증가, 혈압 상승, 혈당 상승, 골다공증 등을 확인하기 위해 체중, 혈압, 혈당, 골밀도에 대한 주기적인 평가가 필요하다. 아자씨오프린은 전혈구검사와 간기능검사, 사이클로스포린은 혈압, 신장기능검사, 간기능검사, 전혈구검사, 미코페놀레이트모페틸은 전혈구검사, 메토트렉세이트는 간기능검사와 전혈구검사가 필요하다. 타크로리무스는 신장기능검사, 간기능검사, 전해질검사, 혈당검사 그리고 혈압 확인이 필요하며 약물농도의 모니터링을 위해 혈중 약물농도를 확인할 수 있다. 보체억제제의 경우 수막구균감염의 위험성이 증가하기 때문에 이에 대한 예방접종이 필요하며, 투약 중에도 발열, 두통, 목경직, 피부발진 등 수막구균 감염의 증상이 나타나지 않는지 지속적인 확인이 필요하다.³⁶ B세포고갈 치료나 신생아Fc수용체억제제는 다양한 감염에 대한 주기적인 확인이 필요할 수 있으며, 두통, 발열, 과민 반응 등이 발생하지 않는지 확인해야 한다.¹²

최근 제시된 대부분의 중증근무력증 관련 치료 권고안에서는 자가항체의 종류를 고려한 치료 계획 수립을 권고한다.^{15,17,34} 이는 특히 흉선절제와 보체억제제의 사용 측면에서 뚜렷하게 나타난다. 독일 가이드라인에서는 아세틸콜린수용체항체 양성 중증근무력증에서는 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, B세포고갈 치료를 1차 치료로 제시한 반면, MuSK항체 양성 중증근무력증에서는 B세포고갈 치료만을 1차 치료로 제시하고 신생아Fc수용체억제제를 2차 치료로 제시하였다.¹⁷ 벨기에 가이드라인에서도 코티코스테로이드와 비스테로이드면역억제제로도 증상이 충분히 조절되지 않는 아세틸콜린수용체항체 양성 중증근무

력증 환자에게는 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, B세포고갈 치료를 권고하는 반면, 동일한 조건의 MuSK항체 양성 중증근무력증 환자에 대해서는 B세포고갈 치료를 권고하였다.¹⁵

권고합의안

1. 난치중증근무력증 치료를 위해 사용한 2개 이상의 비스테로이드면역억제제가 실패한 경우 정맥면역글로불린주사, 혈장교환술, 새로 개발된 치료제 등 효과가 빠르게 나타나는 치료법을 우선적으로 적용한다. (중앙값 8, 범위 7-9)
2. 난치중증근무력증 환자에서 사용 중인 치료 약물의 부작용에 대한 모니터링을 정기적으로 시행한다. (중앙값 9, 범위 7-9)
3. 중증근무력증과 연관된 자가항체의 종류(아세틸콜린수용체항체, MuSK항체 등)를 고려하여 난치중증근무력증의 치료 계획을 세운다. (중앙값 9, 범위 7-9)

아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증의 치료

홍선종이 없는 아세틸콜린수용체항체 양성 중증근무력증 환자에서 홍선절제수술은 QMG 점수와 프레드니솔론 요구량을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 이런 효과를 평가한 무작위 대조 임상시험은 65세 이하의 발병 기간 5년 미만인 환자만을 대상으로 수행되었기 때문에³⁷ 난치중증근무력증 환자에 대한 치료 효과는 판단할 수 없다. 일부 연구에서는 홍선절제수술을 이미 받았던 난치중증근무력증 환자에서 남아있는 홍선 조직을 제거하는 재수술이 증상의 호전에 기여할 수 있다는 보고가 있다.³⁸ 홍선종이 있는 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자의 경우 종양의 치료를 위해 홍선절제수술이 필요하며, 이와 더불어 홍선절제로 인한 중증근무력증의 장기적 조절 효과도 기대할 수 있다.³⁹

정맥면역글로불린주사는 일반적으로 단기간에 중증근무력증 증상을 호전시키기 위해 사용되며, 특히 근무력위기 때 효과적인 치료 방법으로 알려져 있다. 초기 용량으로 5일간 0.4 g/kg/day 또는 2일간 1 g/kg/day를 투약한다.⁴⁰ 일부 연구에서는 난치중증근무력증에서 주기적인 정맥면역글로불린주사가 질병의 중증도 조절에 효과가 있는 것으로 나타났다. 약 4-12주 간격으로 반복적으로 정맥면역글로불린주사를 투약한 후 중증근무력증의 중증도가 Osserman scale 기준으로 2.5 ± 0.8 단계 감소하고 QMG 점수가 약 50% 감소하였다.⁴¹ 난치중증근무력증 환자에서 아자씨오프린이나 프레드니솔론, 피리도스티그민의 사용량도 감소하였다.⁴¹

혈장교환술은 일반적으로 2-3일 간격으로 총 5-7회 시행되며, 정맥면역글로불린주사와 마찬가지로 중증근무력증이 악화될 때 급성기 치료로 사용된다. 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증에서 치료 효과는 정맥면역글로불린주사와 비슷하다고 보고되어, 각 환자의 상황에 적합한 방법이 사용된다. 반면, 난치중증근무력증 환자에서 주기적인 혈장교환술을 이용한 장기간 치료의 효과에 대해서는 소수의 연구만이 수행되었다. 난치중증근무력증 환자 14명을 대상으로 한 후향적 관찰 연구에서는 1년간 4주 간격으로 주기적인 혈장교환술을 시행한 결과 MGC, MG-ADL 점수가 감소하였고 스테로이드 사용량도 줄일 수 있었다.⁴² 그러나 면역억제제 치료와 주기적 혈장교환술을 함께 사용한 중증근무력증 환자들과 면역억제제만 투약한 환자들을 비교한 다른 연구에서는 4-25회의 주기적인 혈장교환술이 중증근무력증의 장기 경과에 유의미한 치료 효과를 보이지 않았다.⁴³

리튬시맵은 CD20에 결합하는 B세포고갈 치료제이다. 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증에서 리튬시맵의 효과는 아직 확실하지 않다. 한 무작위 대조군 임상 연구에서는 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증 환자들에게 리튬시맵 375 mg/m²을 주 1회, 4주간 투약하였고, 6개월 후 동일한 용량의 리튬시맵을 다시 4주간 투약하였다. 이 연구에서 리튬시맵은 위약과 비교하여 환자에게 투여되는 프레드니솔론 용량을 감소시키는 효과를 보이지 않았다.⁴⁴ 반면, 다수의 관찰 연구들과 체계적 문헌 고찰들은 리튬시맵의 치료 효과를 보고하였다. 난치중증근무력증 환자들에게 리튬시맵을 투약한 후 QMG 점수와 MG-ADL이 각각 1.719 및 4.400점 감소하였고, 관해율이 36-61%로 증가하였으며, 사용하는 프레드니솔론의 용량이 50% 이상 감소하였다.^{45,46} 또한, 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증의 발병 기간이 1년 이하인 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 임상 연구에서는 500 mg의 리튬시맵을 1회 투약한 결과 MMS에 도달할 확률이 71%로 위약군 29%에 비해 높았으며, 고용량 프레드니솔론이나 혈장교환술, 정맥면역글로불린주사와 같은 급성기 치료가 필요할 확률이 4%로 위약군 36% 대비 낮게 나타났다.⁴⁷

사이클로포스파미드는 B림프구의 활동과 항체 합성을 강력하게 억제하는 알킬화제로 여러 자가면역질환에서 사용된다. 총 23명의 전신형 중증근무력증 환자를 대상으로 한 무작위 대조 시험에서 1년간 주기적으로 사이클로포스파미드를 투약한 결과 스테로이드 사용량이 감소하였으며, 심각한 부작용은 발생하지 않았다.⁴⁸ 또 다른 연구에서는 아세틸콜린수용체 양성 난치중증근무력증 환자 8명을 대상으로 고용량의 사이클로포스파미드를 투여한 후 임상 증상의 개선 효과가 있다고 보고하였다.¹³

보체억제제는 아세틸콜린수용체 항체에 의해 활성화된 면역

반응 과정에서 보체가 시냅스 후막을 파괴하는 경로를 차단하는 역할을 한다. 중증근무력증에 대한 효과가 입증된 대표적인 보체억제제로는 에쿨리주맙(eculizumab), 라블리주맙(ravulizumab) 그리고 질루코플란(zilucoplan)이 있다. 이 약제들을 전신형 중증근무력증 환자에게 투약한 3상 무작위 대조 임상시험에서 QMG, MG-ADL, MGC 등의 질병 중증도 점수가 치료 시작 후 약 1-2주부터 유의미하게 감소한 것으로 나타났다.^{12,49,50}

에쿨리주맙 임상시험은 난치중증근무력증 환자들을 대상으로 진행되었고, 라블리주맙과 질루코플란의 임상시험에는 각각 절반 정도의 대상자들이 난치중증근무력증 환자였다. 공개 연장 연구에서도 이 약제들은 장기간 지속적인 치료 효과를 보였다. 이전 3상 임상시험에서 위약을 투여받았던 환자들에게 공개 연장 기간에 시험약을 투약한 결과, 처음부터 시험약을 투약받았던 환자군과 유사한 치료 효과가 나타났다.

신생아Fc수용체는 세포 내에서 리소좀 분해에 의해 단백질이 파괴되는 것을 방지하고 단백질을 재활용하는 역할을 담당한다. 신생아Fc수용체억제제는 항체가 재활용되는 것을 차단하여 혈액 내에서 단일클론항체의 농도를 60% 이상 감소시킨다.⁵¹ 최근 3상 무작위 대조 임상시험이 이루어진 대표적인 신생아Fc수용체억제제로는 에프가티지모드(efgartigimod)와 로자놀릭시주맙(rosanolixizumab)이 있다. 이 두 약제는 전신형 중증근무력증 환자들에서 QMG, MG-ADL, MGC 등 질병 중증도 점수를 유의미하게 낮추는 효과를 보였다.^{52,53} 치료 효과는 투약 2주 이내에 나타나기 시작하였고 반복된 투약에도 지속되었다.

권고합의안

1. 흉선종이 없는 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자가 흉선절제수술을 받지 않은 경우 흉선절제수술을 시행할 수 있다. (중양값 8, 범위 7-9)

2. 흉선종이 있는 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자가 흉선절제수술을 받지 않은 경우 흉선절제수술을 시행한다. (중양값 9, 범위 8-9)

3. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 주기적인 정맥면역글로불린주사 유지요법을 시행할 수 있다. (중양값 7, 범위 6-8)

4. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 리툽시맙(rituximab) 등 B세포고갈 치료를 시행할 수 있다. (중양값 7, 범위 2-9)

5. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 에쿨리주맙(eculizumab), 라블리주맙(ravulizumab), 질루코

플란(zilucoplan) 등 보체억제제 치료 시행을 권고한다. (중양값 8, 범위 7-9)

6. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 에프가티지모드(efgartigimod), 로자놀릭시주맙(rosanolixizumab) 등 신생아Fc수용체억제제 치료를 시행할 수 있다. (중양값 8, 범위 7-9)

MuSK항체 양성 난치중증근무력증의 치료

아세틸콜린수용체항체의 면역글로불린아형(immunoglobulin subclass)은 대개 IgG1과 IgG3인 반면 MuSK항체의 면역글로불린아형은 대부분 IgG4 이다. 따라서 약물의 기전에 따라 특정 치료는 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증에는 효과가 있지만 MuSK항체 양성 중증근무력증에서는 효과가 적을 수 있으며, 반대로 B세포고갈 치료제인 리툽시맙은 아세틸콜린수용체 양성 중증근무력증에 비해 MuSK항체 양성 중증근무력증의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. MuSK항체 양성 중증근무력증 환자를 대상으로 한 여러 후향적 연구에서 리툽시맙 투여 후 MGFA Post-Intervention Status가 MMS 이상으로 회복된 것으로 보고되었으며,^{54,55} 전향적 연구에서도 일관된 효과가 확인되었다.^{56,57} 여러 후향적 연구에서 혈장교환술이 MuSK항체 양성 중증근무력증 환자의 임상 증상을 호전시키는 효과가 보고되었으며,⁵⁸ 주기적 혈장교환술이 면역억제제 사용량을 감소시켰다는 보고가 있다.⁵⁹ 또한 정맥글로불린주사치료가 일부 MuSK항체 양성 중증근무력증 환자의 임상 증상을 호전시킨 것이 보고되었으나⁵⁸ 난치성 환자를 대상으로 한 연구는 없었다. 난치중증근무력증 환자를 대상으로 사이클로포스파미드를 사용한 일부 관찰 연구에 소수의 MuSK항체 양성 환자가 포함되었으며, 면역억제제 사용량 감소와 임상 증상 회복이 보고되었다.¹³ 신생아Fc수용체억제제인 에프가티지모드와 로자놀릭시주맙의 3상 무작위 대조 임상시험들에 MuSK항체 양성 중증근무력증 환자가 포함되었으며, 이 약물들이 투약된 중증근무력증 환자들에서 질병 중증도 척도 점수가 대조군과 비교하여 유의미하게 감소하였음이 확인되었다.^{52,53}

권고합의안

1. MuSK항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 리툽시맙(rituximab) 등 B세포고갈 치료 시행을 권고한다. (중양값 8, 범위 7-9)

2. MuSK항체 양성 난치중증근무력증 환자에게 에프가티지

모드(efgartigimod), 로자놀릭시주맵(rosanolixizumab) 등 신생아Fc수용체억제제 치료를 시행할 수 있다. (중양값 7, 범위 6-8)

기타 적절성에 대한 합의가 이루어지지 않은 문항

아래의 문항들은 2차 투표에서 평가가 이루어졌으나 적절성에 대한 합의가 이루어지지 않은 문항들이다.

1. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치성중증근무력증 환자에게 주기적 혈장교환술을 시행할 수 있다. (중양값 6, 범위 5-8)
2. 아세틸콜린수용체항체 양성 난치성중증근무력증 환자에게 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 치료를 시행할 수 있다. (중양값 7, 범위 2-7)
3. MuSK항체 양성 난치성중증근무력증 환자에게 주기적인 혈장교환술을 시행할 수 있다. (중양값 6, 범위 3-8)
4. MuSK항체 양성 난치성중증근무력증 환자에게 주기적인 정맥면역글로불린주사 유지요법을 시행할 수 있다. (중양값 6, 범위 1-8)
5. MuSK항체 양성 난치성중증근무력증 환자에게 사이클로포스파미드 치료를 시행할 수 있다. (중양값 6, 범위 2-7)

I 고찰

성인 난치성중증근무력증 환자 진료에 대한 광범위한 문헌고찰을 바탕으로 권고안의 초안을 제시하고, 전문가패널의 RAND/UCLA 적절성 방법을 이용한 합의 과정을 통하여 이번 성인 난치성중증근무력증 환자 치료에 대한 권고합의안을 도출하였다. 중증근무력증은 희귀질환이며, 그중에서도 일부만이 난치성중증근무력증이기 때문에 실제 진료 환경에서 난치성중증근무력증 환자를 접할 기회는 많지 않다. 이번 권고안은 우리나라에서 성인 난치성중증근무력증 환자들을 진료하는 신경과 의사들에게 진료와 치료 선택에 도움을 제공하기 위한 목적으로 개발되었다. 하지만 난치성중증근무력증 환자들을 진료하는 의사들이 활동하는 배경이 매우 다양하며, 지역이나 의료기관에 따라 진료 환경과 이용 가능한 치료 방법이 다르기 때문에 이 권고합의안을 절대적인 진료지침으로 적용하는 것은 적절하지 않다.

이번 권고안에서는 2016년 중증근무력증 치료에 대한 국제합의지침의 지침과 동일하게 코티코스테로이드와 두 개 이상의 비스테로이드면역억제제를 사용함에도 증상의 개선이 없거나 약물의 부작용으로 신체 기능의 제한이 있는 경우를 난치성중증근무력증

으로 정의하였다.¹⁰ 하지만 본문에서 밝힌 바와 같이 코티코스테로이드와 하나 이상의 비스테로이드면역억제제에 대한 치료 실패를 난치성중증근무력증의 조건으로 제시한 경우도 있으며,²³ 코티코스테로이드를 포함한 두 개 이상의 면역억제제에 대한 치료 실패를 조건으로 제시한 경우도 있다.^{12,24,25} 하나의 비스테로이드면역억제제로 치료 목표를 달성하지 못하였을 때 두 번째 비스테로이드면역억제제의 사용이 효과적인지는 불분명하다. 실제로 최근 개발된 많은 권고안에서는 질병의 활성이 높거나 질병이 조절되지 않는 상태가 지속될 경우 빠르게 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, B세포고갈 치료 등을 적용할 것을 권고한다.^{17,34} 이번 진료권고안의 개발을 위한 회의 과정에서도 두 개 이상의 비스테로이드면역억제제 사용을 조건에 포함하는 것이 난치성중증근무력증의 진단을 늦추고 보다 효과적인 수 있는 새로운 치료법의 시도를 지연시킬 수도 있다는 우려가 제기되었다. 향후 개발될 진료권고안에서는 이 부분에 대한 추가적인 고찰과 논의가 필요할 것이다.

난치성중증근무력증의 진단 기준 중에서 신체 기능에 제한이 있는 상태를 어떻게 정의할 것인지에 대해서도 다양한 의견이 존재하였다. 실제로 기존 연구들에서는 신체 기능 제한에 대한 조작적 정의를 위해 MG-ADL 6점 이상,^{12,24} MGFA clinical classification III 이상,²⁵ MGFA clinical classification IIa 이상¹⁷이면서 최근 심각한 악화가 동반되었거나 MGFA clinical classification IIa 이상이 2년 이상 지속되는 경우 등 다양한 조작적 정의를 제시하였다.¹⁷ 이번 권고안 개발 과정에서도 MGFA clinical classification과 MG-ADL 점수 중에서 어느 지표를 기능 제한의 기준으로 설정할 것인지에 대한 많은 논의가 진행되었다. 현재 중증근무력증 환자 진료에 MG-ADL이 국내 모든 의료기관에서 사용되고 있지는 않기 때문에 이번 권고안에서는 MGFA clinical classification II 이상을 신체 기능 제한의 기준으로 제시하였다. 향후 난치성중증근무력증의 정의를 위해 어떤 척도가 가장 적합한지에 대한 추가적인 연구와 논의가 필요하다.

이번 권고안에서는 난치성중증근무력증 치료 목표의 기본적인 형식을 2016년 중증근무력증 치료에 대한 국제합의지침에 제시된 중증근무력증 치료 목표에서 차용하면서 두 가지 부분을 수정하였다. 첫 번째는 치료 목표에 “가능한 빠르게” 도달하는 것으로 목표로 제시하였다. 난치성중증근무력증 환자는 중증근무력증 증상으로 인한 기능 제한, 장기간 약물 사용으로 인한 부작용 등으로 삶의 질이 저하된다.⁶⁰ 따라서 난치성중증근무력증 환자들에게 적극적인 치료를 통해 가급적 빨리 증상을 개선시켜 삶의 질을 회복하는 것이 매우 중요하다. 최근 개발된 치료제의

경우 비교적 빠른 시간 내에 중증근무력증의 증상을 개선한다. 보체억제제의 경우 1-4주,⁶¹ 신생아Fc수용체억제제의 경우 1-2주 이내에 약물의 효과가 나타나기 때문에^{52,53} 난치중증근무력증 환자들에게 새롭게 개발된 약제의 시도를 고려할 수 있다. 두 번째는 치료의 유해 효과를 중등도 이하로 조절하는 것을 목표로 한 것이다. 2016년 중증근무력증 관리에 대한 국제합의지침에서는 유해 효과가 없거나 경미하여 추가적인 치료가 필요 없는 정도(CTCAE grade 1)를 목표로 제시하였다. 하지만 상당수의 난치중증근무력증 환자가 장기간 코티코스테로이드 사용 등에 의한 부작용을 이미 경험하고 있을 가능성이 높아 CTCAE grade 1을 목표로 설정하는 것은 현실적이지 않다는 지적이 있었다. 또한 일정 정도의 부작용이 있더라도 빠른 증상의 개선에 조금 더 초점을 맞춘다는 측면에서 부작용을 중등도(grade 2) 이하로 유지하는 것을 목표로 설정하였다. 하지만 난치중증근무력증의 치료 목표로 어느 수준의 유해 효과가 적절한지에 대해서는 다양한 의견이 존재하였으며 추가적인 논의가 필요하다.

아세틸콜린수용체항체와 MuSK항체 양성 난치중증근무력증에서 주기적 혈장교환술의 적용은 적절성에 대한 합의에 도달하지 못하였다. 심각한 중증근무력증 상태에서 혈장교환술의 단기적인 치료 효과는 여러 연구들에서 보고되었고, 심각한 악화를 겪는 중증근무력증 환자들에게 매우 효과적인 치료법으로 널리 사용되고 있다.⁶² 하지만 장기적인 치료 효과에 대해서는 아직 연구가 부족하다. 또한 우리나라에서는 거의 대부분 중심정맥관을 이용하여 치료 목적의 혈장교환술을 시행하고 있다. 주기적 혈장교환술을 시행할 때마다 중심정맥관을 삽입해야 하는 국내 상황을 고려할 때 기흉, 동맥손상, 출혈, 감염, 공기색전증(air embolism), 혈전증(thrombosis) 등 중심정맥관 시술의 합병증이 반복적인 혈장교환술 치료를 쉽게 선택하지 못하게 한다. 하지만 말초정맥으로 접근하여도 혈장교환술을 시행할 수 있으며 이 방법은 중심정맥관을 이용한 방법보다 빠르고 쉽게 정맥에 도관을 삽입할 수 있고 합병증도 훨씬 적게 발생한다.⁶³ 이미 외국의 많은 의료기관에서는 중심정맥이 아닌 말초정맥으로 접근하여 외래에서 혈장교환술을 시행하고 있다. 말초정맥으로 접근하는 혈장교환술을 이용한 치료 경험이 늘어나고 이에 대한 연구들이 수행되면 주기적 혈장교환술의 적정성을 재평가할 필요가 있다.

본 성인 난치중증근무력증 환자 진료 권고합의안에서 이용한 합의에 기반한 결정 과정의 제한점으로 패널 구성의 편향(bias)이 있을 수 있다. 서로 비슷한 의견을 지닌 위원들로 패널이 구성될 잠재적인 개연성이 있고 이런 편향된 패널로부터의 합의안이 실제 전문가들의 의견과 다를 가능성이 있다. 본 권고합의안의

패널위원들도 모두 상급종합병원 혹은 종합병원에서 중증근무력증 환자를 진료하고 있는 신경과 전문의인 점을 고려할 때 이러한 편향에서 자유로울 수는 없다. 하지만 난치중증근무력증은 매우 희귀한 질병 상태이며 이 환자들의 진료는 매우 복잡하고 난이도가 높아 난치중증근무력증의 전문가들은 상급종합병원 혹은 종합병원에서 근무하는 신경과 의사들일 수밖에 없다. 이러한 제한점을 최소화하기 위하여 준비위원회는 진료 수행 지역, 전문의 경력 등을 고려하여 패널을 구성하였고, 합의안 도출에 체계적인 방법인 RAND/UCLA 적절성 방법을 이용하였다.

최근 중증근무력증의 새로운 치료법들이 개발되고 임상 시험들도 활발히 진행되고 있다. 난치중증근무력증 환자들의 치료에도 보체억제제, 신생아Fc수용체억제제, B세포표적 치료, 키메라항원수용체T세포(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T cell) 치료 등 새로운 치료법들이 시도되고 있다.^{12,49,50,52,53,64} 이러한 치료법들은 중증근무력증 발병 이전에 기초하여 개발된 치료법들로 난치중증근무력증 환자에서 근무력 증상을 개선하고 스테로이드와 면역억제제의 투여량을 줄여 스테로이드와 면역억제제의 부작용 혹은 합병증을 예방하거나 완화시킬 수 있을 것으로 기대된다. 새로운 연구들의 결과가 축적되고 새로운 치료법들의 효과가 증명되면 이 합의안의 개정이 필요하며, 근거에 기반한 진료지침을 개발할 수도 있을 것이다.

이번 권고합의안 개발의 전제 조건에서 밝혔듯, 평가 시점에서 치료 비용과 처방 가능 여부를 고려하지 않고 난치중증근무력증의 치료에 대한 권고안을 평가하였다. 이런 이유로 현재 우리나라에서 중증근무력증 환자들에게 이용이 가능하지 않은 보체억제제와 신생아Fc수용체억제제를 이용한 치료 관련 권고 합의안이 제시되었다. 보체억제제와 신생아Fc수용체억제제들은 기존 치료법에 비하여 매우 고가의 치료법이다. 신생아Fc수용체억제제 중 에프가티지모드는 신속심사(global innovative product of fast track) 대상으로 포함되었고, 로자놀릭시주맵은 희귀의약품으로 지정되었다. 보체억제제 중 라불리주맵과 질루코플란은 중증근무력증 치료제로 식품의약품안전처의 허가를 받았다. 하지만 건강보험심사평가원과 제약사들 사이에 약가 협상이 이루어지지 않아 아직 난치중증근무력증 환자들의 치료에 이용할 수 없는 상황이다. 정부와 제약사 양측 모두 난치중증근무력증으로 고통받는 환자를 중심에 두고 합리적으로 협상하여 난치중증근무력증 치료에 필요한 신약들이 급여 등재되어야 난치중증근무력증 환자들 이들 신약을 이용한 치료를 받을 수 있을 것이다.

본 난치중증근무력증 환자 진료에 대한 권고합의안이 난치중증근무력증 환자들의 일상생활 활동 기능을 회복하고 삶의 질

을 향상시키기 위하여 노력하는 신경과 의사들에게 유익한 안내서가 되기를 기대한다.

Acknowledgement

The authors are grateful for the support of the Korean Society of Neuroimmunology. And exceptional references were approved by editorial committee for the necessity in this manuscript.

Authors Contributions

Conceptualization: HSL, HYC, SWK, HYS. Data curation: HSL, HYC, SWK, HYS. Investigation: HSL, HYC, SWK, HYS. Methodology: all authors. Project administration: HSL, HYC, SWK, HYS. Supervision: SWK, HYS. Validation: all authors. Writing—original draft: HSL, HYC, SWK, HYS. Writing—review & editing: all authors.

Conflicts of Interest

HSL has no conflicts of interest to declare. HYC has no conflicts of interest to declare. SWK received a grant from the National Research Foundation of Korea and research support from Myung In Pharm; received consultancy/speaker fees from AstraZeneca, Daewoong Pharmaceutical, Dianthus Therapeutics, Sanofi and UCB. ES has no conflicts of interest to declare. TSN has no conflicts of interest to declare. KJS has no conflicts of interest to declare. SYK has no conflicts of interest to declare. HK has no conflicts of interest to declare. JSP has no conflicts of interest to declare. BAY has no conflicts of interest to declare. HYS has no conflicts of interest to declare. YKJ has no conflicts of interest to declare. YHH has no conflicts of interest to declare. JBB has no conflicts of interest to declare. HYS has received a grant from the National Research Foundation of Korea and research support from Hanmi, Myung In Pharm, and Yuhan; received consultancy/speaker fees from Alexion, Astellas, AstraZeneca, Biogen, Daewoong Pharmaceutical, Eisai, Euroimmun, GC Pharma, Genuv, Genzyme, Handok Pharmaceutical, Janssen, Merck Serono, Mitsubishi Tanabe Pharma, Roche, Sanofi, and UCB; is an associated editor for the Journal of Clinical Neurology.

Funding Statement

None.

Data Availability Statement

No data are available.

Ethical Approval

Not applicable.

Patient Consent for Publication

Not applicable.

I References

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
2. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi YC, Kim SM. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016;57:419-425.
3. Park SY, Lee JY, Lim NG, Hong YH. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the National Health Insurance Claims Database. *J Clin Neurol* 2016;12:340-344.
4. Chung HY, Kim MJ, Kim SW, Oh J, Shin HY. Development and application of a cell-based assay for LRP4 antibody associated with myasthenia gravis. *J Clin Neurol* 2023;19:60-66.
5. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:30.
6. Kim MJ, Kim SW, Kim M, Choi YC, Kim SM, Shin HY. Evaluating an in-house cell-based assay for detecting antibodies against muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Clin Neurol* 2021;17:400-408.
7. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
8. Keeseey JC. A history of treatments for myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004;24:5-16.
9. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013;86:255-260.
10. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87:419-425.
11. Hughes T, Howard JF Jr, Silvestri NJ, Anderson AEL, Sato M, Suchotliff S, et al. The economic burden of individuals

- living with generalized myasthenia gravis and facing social determinants of health challenges. *Front Public Health* 2023;11:1247931.
12. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16:976-986.
 13. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:305-314.
 14. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2015;262:1115-1119.
 15. De Bleecker JL, Remiche G, Alonso-Jiménez A, Van Parys V, Bissay V, Delstanche S, et al. Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta Neurol Belg* 2024;124:1371-1383.
 16. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96:114-122.
 17. Wiendl H, Abicht A, Chan A, Della Marina A, Hagenacker T, Hekmat K, et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231213240.
 18. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: a guidance for treatment. *Eur J Neurol* 2024;31:e16229.
 19. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual [Internet]. Santa Monica (CA): RAND Corporation, 2001 [cited 2024 Dec 13]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf.
 20. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: association of british neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199-206.
 21. Menon D, Bril V. Pharmacotherapy of generalized myasthenia gravis with special emphasis on newer biologicals. *Drugs* 2022;82:865-887.
 22. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018;36:311-337.
 23. Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756285617749134.
 24. Xin H, Harris LA, Aban IB, Cutter G. Examining the impact of refractory myasthenia gravis on healthcare resource utilization in the United States: analysis of a myasthenia gravis foundation of America patient registry sample. *J Clin Neurol* 2019;15:376-385.
 25. Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2020;267:1004-1011.
 26. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring clinical treatment response in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 2018;36:339-353.
 27. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
 28. Muppidi S. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1274:114-119.
 29. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769-772.
 30. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
 31. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016;54:1015-1022.
 32. Zhu K, Li J, Huang X, Xu W, Liu W, Chen J, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017;38:1753-1760.
 33. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2016;28:561-568.
 34. Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol* 2023;14:19-27.
 35. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med* 2022;11:1597.
 36. Mantegazza R, Vanoli F, Frangiamore R, Cavalcante P. Complement inhibition for the treatment of myasthenia gravis. *Immunotargets Ther* 2020;9:317-331.
 37. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2006-2007.
 38. Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Lau KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:376-380.
 39. Aprile V, Korasidis S, Bacchin D, Petralli G, Petrini I, Ric-

- ciardi R, et al. Thymectomy in myasthenic patients with thymoma: killing two birds with one stone. *Ann Thorac Surg* 2021;112:1782-1789.
40. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-1693.
 41. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23:551-555.
 42. Sheckley H, Malhotra K, Katyal N, Narula N, Govindarajan R. Clinical experience with maintenance therapeutic plasma exchange in refractory generalized myasthenia gravis. *J Clin Apher* 2021;36:727-736.
 43. Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;1:464-468.
 44. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the beatMG study. *Neurology* 2022;98:e376-e389.
 45. Feng X, Song Z, Wu M, Liu Y, Luo S, Zhao C, et al. Efficacy and safety of immunotherapies in refractory myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2021;12:725700.
 46. Di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, Di Muzio A, Brighina F, Rodolico C. Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:392-395.
 47. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:1105-1112.
 48. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31-36.
 49. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM Evid* 2022;1:EVI-Doa2100066.
 50. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023;22:395-406.
 51. Bhandari V, Bril V. FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. *Front Neurol* 2023;14:1229112.
 52. Bril V, Druzdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023;22:383-394.
 53. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:526-536.
 54. Caballero-Ávila M, Álvarez-Velasco R, Moga E, Rojas-García R, Turon-Sans J, Querol L, et al. Rituximab in myasthenia gravis: efficacy, associated infections and risk of induced hypogammaglobulinemia. *Neuromuscul Disord* 2022;32:664-671.
 55. Castiglione JI, Rivero AD, Barroso F, Brand P, Lautre A, Kohler AA. Long-term remission with low-dose rituximab in myasthenia gravis: a retrospective study. *J Clin Neuromuscul Dis* 2022;24:18-25.
 56. Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:552-555.
 57. Heckmann JM. A single low-dose rituximab infusion in severe chronic refractory myasthenia gravis in resource-limited settings. *J Neurol Sci* 2022;442:120394.
 58. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-40.
 59. Yamada C, Teener JW, Davenport RD, Cooling L. Maintenance plasma exchange treatment for muscle specific kinase antibody positive myasthenia gravis patients. *J Clin Apher* 2015;30:314-319.
 60. Aggelina A, Karampli E, Mavrovounis G, Boutsikos I, Pantazopoulos I, Kakavas S, et al. Evaluation of the quality of life of patients with myasthenia gravis in Greece. *J Pers Med* 2023;13:1130.
 61. Zhou A, Ho S, Vickers A. Eculizumab in myasthenia gravis: a review. *Saudi J Ophthalmol* 2024;38:34-40.
 62. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2002:CD002275.
 63. Barth D, Sanchez A, Thomsen AM, Garcia A, Malachowski R, Weldon R, et al. Peripheral vascular access for therapeutic plasma exchange: a practical approach to increased utilization and selecting the most appropriate vascular access. *J Clin Apher* 2020;35:178-187.
 64. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol* 2023;22:578-590.