

## 척수와 신경근육질환에서 코르티코스테로이드 치료

나상준

건양대학교 의과대학 신경과학교실

### Corticosteroids Treatment in Spinal Cord and Neuromuscular Disorders

Sang-Jun Na, MD, PhD

Department of Neurology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Corticosteroids are a class of steroid hormones that are produced in the adrenal cortex of the vertebrates, as well as the synthetic analogs of these hormones that are synthesized in the laboratories. Two main classes of corticosteroids, glucocorticoids, and mineralocorticoids, are involved in a wide range of physiologic processes, including stress response, immune response, and regulation of inflammation, carbohydrate metabolism, protein catabolism, blood electrolyte levels, and behavior. Corticosteroids have been used for almost 60 years in medicine and their roles in patients have always been discussed by researchers and clinicians dedicated in the related field. Currently, they are still used in the treatment of patients with neurological disorders. Usually, corticosteroids are used in the treatment of various inflammatory diseases and conditions. In this review, we present five key indications, i.e., neuromyelitis optica, acute spinal cord injury, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, myasthenia gravis, polymyositis/dermatomyositis for the systemic use of corticosteroids in neurology based on a mix of quality of evidence, prevalence, and impact on disease management.

J Neurocrit Care 2017;10(2):76-85

**Key words:** Corticosteroids; Neuromyelitis optica; Acute spinal cord injury; Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Myasthenia gravis; Polymyositis/dermatomyositis

Received October 31, 2017  
Revised December 11, 2017  
Accepted December 13, 2017

**Corresponding Author:**

Sang-Jun Na, MD, PhD  
Department of Neurology,  
Konyang University Hospital, 158  
Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon  
35365, Korea  
Tel: +82-42-600-8814  
Fax: +82-42-545-0050  
E-mail: nukedoc@hanmail.net;  
lukedoc@kyuh.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Neurocritical  
Care Society

## 서론

코르티코스테로이드(corticosteroid, CS)는 척추동물의 부신 피질에서 생성되는 스테로이드의 한 부류이며 이 호르몬의 합성 유사체를 포함한다.<sup>1</sup> CS의 주요 두 부류는 글루코코르티코이드(glucocorticoid)와 미네랄로코르티코이드이고 그 종류는 Table 1에서 보여준다. CS는 항염증, 면역억제, 항증식 및 혈관 수축 작용을 가지고 있다.<sup>2</sup> CS는 약 60년 전에 의학에 소개되었으며 많은 신경계 질환에서도 사용되고 있다. 현재 임상에서 주

로 사용하는 CS는 프레드니손(prednisone, PD), 프레드니솔론(prednisolone, PDS), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone, MP), 덱사메타손(dexamethasone, DMS)이다. 무작위 통제 시험, 체계적인 검토 및 메타분석으로부터 얻은 견고한 과학 데이터는 일부 질환에서 CS의 사용을 지지한다. 그러나 어떤 질환에서의 CS 적응증은 임상 경험 및 전문가 의견에 크게 의존한다. 이 논문에서는 신경학 분야에서 전신적 CS 사용의 주요 5가지 적응증을 제시한다. 적응증의 선택은 증거의 질, 유효성 및 질병 관리에 대한 영향을 종합하여 결정하였다.

## 본 론

### 1. 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)

#### 1) 급성 시신경척수염 사건의 치료(treatment of acute NMO events)

시신경척수염(NMO)의 초기 발현이나 악화시 치료의 주요 목표는 신경계의 돌이킬 수 없는 손상을 최소화하고 신경 기능을 신속하게 회복시키는 것이다. 이를 달성하기 위해서 가능한 한 빨리 치료를 시작하는 것이 중요하다. NMO 환자를 대상으로 급성기 고용량 치료에 대한 대조군 시험연구는 없지만 다발성 경화증, 횡단성 척수염, 특발성 시신경염의 급성 발작에 대한 치료를 근거로 하여 NMO의 급성 발병시 고용량 정맥내 메틸프레드니솔론(intravenous methylprednisolone, IVMP)을 하루 용량 1,000 mg을 3-5일 동안 투여한다.<sup>3</sup> IVMP 5일요법에 반응이 없거나 7-10일 치료 후 반응이 불량하거나 불충분한 경우에는 혈장 교환을 신속히 시작해야 한다.

급성 발작의 성공적인 치료 후 경구 CS는 추가 재발을 예방하기 위해 계속되어야 한다. 또한 경구 CS 유지는 단상질환(혈청 음성) 환자에서 급성 공격의 개선 이후 악화되는 반응을

방지한다. 따라서 점진적인 감소로 2-6개월 동안 경구 프레드니솔론(PDS)을 계속 사용하는 것이 좋다.

#### 2) 코르티코스테로이드(CS)

일반적으로 NMO 급성 발작 치료 후에도 CS 경구 복용을 지속한다. 그런 다음 스테로이드 보존 면역억제제(steroid-sparing immunosuppressant)가 효과적이 되면 경구 CS 용량을 천천히 줄여 CS의 장기 부작용 위험을 줄인다. 경구 PDS의 매일 또는 격일 요법은 일반적으로 1 mg/kg의 초기 용량으로 사용한다. 1차 스테로이드 보존 면역억제제를 사용하기 시작할 때도 여전히 경구 PDS를 동일한 용량으로 유지한다. PDS는 일반적으로 스테로이드 보존 면역억제제가 효과가 나타나는 6개월 동안 유지 용량까지 점차 감소한다. 이 기간 후에 환자가 안정을 유지한다면, PDS의 복용량을 더 감소해볼 수 있다. 그러나 중증근무력증과 같은 다른 항체 매개질환에 비해 환자를 심하게 무력화시키는 재발 위험 때문에 NMO에서 CS의 중단을 권장하기는 어렵다. 많은 NMO 환자는 스테로이드 의존성이며 저용량의 PDS(일일 10-20 mg 또는 이와 동등한 격일요법)로 유지하는 것이 공격 예방에 효과적이다(Table 2).<sup>4</sup>

**Table 1.** Comparison of representative glucocorticoid preparations<sup>2,74</sup>

	Equivalent doses* (mg)	Relative anti-inflammatory activity	Duration of action (hours)
Glucocorticoids			
Short-acting			
Hydrocortisone (cortisol)	20	1	8-12
Cortisone acetate	25	0.8	8-12
Intermediate-acting			
Prednisone	5	4	12-36
Prednisolone	5	4	12-36
Methylprednisolone	4	5	12-36
Triamcinolone	4	5	12-36
Long-acting			
Dexamethasone	0.75	30	36-72
Betamethasone	0.6	30	36-72
Mineralocorticoids			
Fludrocortisone	Not used to induce any anti-inflammatory effect <sup>†</sup>		12-36

\*Equivalent anti-inflammatory dose shown is for oral or intravenous (IV) administration. Relative potency for intra-articular or intramuscular administration may vary considerably.

<sup>†</sup>The anti-inflammatory potency is 10 to 15 times higher than hydrocortisone; however, fludrocortisone is not used clinically as an anti-inflammatory agent.

**Table 2.** Corticosteroids used for NMO treatment

Treatment	Typical dose
For acute attack (relapse)	
Methylprednisolone	1,000 mg daily for 3-5 days followed by continuation with oral corticosteroid
Relapse prevention	
Prednisolone	1 mg/kg daily or an equivalent alternative-day regimen followed by tapering
Maintenance	
Prednisolone	10-20 mg daily or an equivalent alternative-day regimen

NMO, neuromyelitis optica.

## 2. 급성 척수손상(acute spinal cord injury)

### 1) 초기 정맥내 메틸프레드니솔론(early IVMP)

메틸프레드니솔론(MP)은 항염증인자를 상향 조절하고 산화 스트레스를 감소시켜 척수손상의 동물 모델에서 내인성 세포 생존을 향상시키는 합성 CS다. National Spinal Cord Injury Study I, II 및 III의 주요 임상시험에서<sup>5-7</sup> 고용량 MP 프로토콜은 신경학적 회복에 대한 잠재적 이익보다 더 큰 패혈증과 같은 심각한 이상 반응을 보였다. 그러나 저용량 IVMP 프로토콜로 척수 손상 후 8시간 이내 환자에게 투여하였을 때 합병증 발생률이 현저히 낮았고 신경학적 결과를 향상시키는 것으로 나타났다. 이 시리즈의 연구 방법 및 하위 그룹 분석은 지난 수십 년 동안 광범위하게 논쟁되었다. 이 논쟁을 해결하기 위해 포괄적인 코크란 리뷰 메타분석 결과가 2012년에 6건의 무작위 통제연구와 몇 가지 핵심관측연구를 포함하여 발표되었다. 이 분석은 척수 손상 후 8시간 이내에 IVMP를 받은 환자에서 4점 American Spinal Injury Association 운동 점수 향상을 나타냈다.<sup>8</sup> 이것은 상대적인 측면에서 약간 개선된 것으로 보이지만, 딱쥐기, 삼두근 및 삼각근 기능과 같은 주요 근분절에서 4점 개선은 환자에게 중요한 기능적 이득을 나타낼 수 있다. 국제 및 학제 간 전문가위원회가 개발한 2016년 AOSpine 가이드라인은 부상 후 8시간 이내에 환자에게 가능한 경우 IVMP (30 mg/kg 단회주입+5.4 mg/kg/hour) 투여를 24시간 동안 하는 것을 치료 옵션으로 제안한다.<sup>9</sup>

## 3. 만성염증탈수초다발신경병(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

CIDP의 치료제로 다양한 면역조절제가 사용되었다. 대부분의 시리즈 연구에서 대체로 반응률은 좋았으며, CIDP 환자의 65-95%가 단독요법 또는 복합요법으로 치료를 받았다.<sup>10-13</sup> 그러나 어떤 단일요법에 대한 반응은 그다지 좋지 않고, 한 가지 치료법에 반응하지 않으면 다른 치료법으로 이어져야 한다. 한 시리즈 연구에서 단지 39%의 CIDP 환자에서만 CS 치료로 향상되었으며 또 다른 시리즈 연구에서는 39%에서 CS, 면역글로불린정맥주사 또는 혈장교환술로 첫 치료에 반응하였다.<sup>13,14</sup> CIDP 치료의 세 가지 기본 요소는 CS, 혈장교환술 및 면역글로불린정맥주사이다. 엄격한 무작위대조시험은 혈장교환술 및 면역글로불린정맥주사에 대해서만 존재한다.

효과적인 치료에 대한 최초의 보고는 CS의 쓰임새에 대해 설명하였다. 전향적 무작위비맹검 시험은 프레드니손(PD) 치료를 받지 않은 환자와 비교하여 PD 치료를 받은 CIDP 환자에서 작지만 의미 있는 향상을 보였다.<sup>15</sup> CIDP 치료를 위한 CS 사용에 대한 최근의 코크란 리뷰는 이 시험이 대상이 35명으로 적었고 증거의 무게가 약하였다고 지적하였다.<sup>16</sup> CS의 다른 통제된 임상시험은 없다. 통제된 시험의 부족에도 불구하고 CS는 CIDP에서 가장 일반적으로 이용한 치료 중의 하나이며, 효과적인 치료인지의 여부를 수년간 관찰해 왔다. PD의 효과는 즉각적으로 나타나지 않는다. 경구 복용법은 다양하지만, 일반적으로 2-4주 이상 60-100 mg/day에서 시작하여 점차적으로 용량을 감량한다.<sup>17</sup> 통제되지 않은 연구에서 간헐적인 펄스 경구 MP 또는 IVMP를 주당 500 mg 또는 1,000 mg 사용은 효능이 입증되었고 경구 PD보다 내약성이 우수하였다.<sup>18,19</sup>

PD에 아자티오프린을 추가한 결과 PD 단독치료보다 더 나은 결과를 보이지 않았던 작은 무작위대조군연구가 있다. 그러나 이 연구는 명확한 결과를 신뢰할 수 없는 충분한 방법론적 결함이 있는 것으로 간주한다.<sup>20</sup>

CIDP 초기 치료는 면역글로불린정맥주사, 혈장교환술 또는 PD로 이루어져야 한다. CIDP 환자 중 일부는 모두 도움이 되기 때문에 어떠한 치료를 초기 치료법으로 사용할지 결정은 환자의 장애의 심각성, 신속한 치료 효과 발생의 필요성, 부작용, 유용성, 편의성 및 비용과 같은 다른 요인을 고려해야 한다. 중등도 이상의 환자나 급속한 개선이 필요한 환자의 경우 면역글로불린정맥주사 또는 혈장교환술이 최선의 치료법이다. 경미한 환자의 경우 CS 또는 면역글로불린정맥주사가 합리적인 초기 치료법이다. 종종 일부 환자는 개선 효과가 오랫동안 지속되며, 장기간 CS 사용에 따른 부작용을 피할 수 있

기 때문에 면역글로불린정맥주사를 선호한다. 일반적으로 면역글로불린정맥주사가 널리 보급되면서 대부분의 신경과 전문의에게 첫 번째 치료법이 되었다. 정맥내면역글로불린은 2-3일 동안 2 g/kg으로 투여한다. 일부 환자에서는 면역글로불린정맥주사의 효과가 지속되고 질병의 진행 과정이 단상(monophasic)이 되어 추가적인 치료가 필요하지 않다. 개선이 이루어졌지만 지속되지 않고 환자가 재발하면, 면역글로불린정맥주사를 동일한 용량으로 다시 투여할 수 있지만, 매일 60-80 mg의 PD를 병행해서 투여해야 한다.<sup>21</sup> PD는 2-3개월 동안 이 용량으로 유지해야 하며, 3개월 이상 격일로 60 mg으로 용량을 점점 감량하며 그다음 3개월 이상 격일로 20 mg까지 용량을 점점 감량해야 한다. 이후 병의 완화 상태를 유지할 수 있는 최소 용량으로 격일요법으로 점점 감량한다. 아자티오프린 2-3 mg/kg 또는 다른 면역억제제를 추가하여 PD 용량을 최소화할 수 있다. 경한 CIDP 환자나 면역글로불린정맥주사 및 혈장교환술을 사용할 수 없거나 효과가 없는 중등도 CIDP 환자에게 PD를 투여할 수 있다.

#### 1) 코르티코스테로이드(CS)

CS는 일련의 무작위 및 비무작위 임상시험을 기반으로 한 CIDP 치료법 중 가장 오래되고 인정된 치료법 중 하나이다(Table 3). CS에 대한 권장 투여량은 일반적으로 매일 PD 60 mg 또는 격일로 PD 100 mg을 처방한 후 악화를 예방하는 최저 복용량을 달성하기 위해 5 mg/week씩 점점 감량하는 것을 제안한다.<sup>15,22</sup> 한 시리즈 연구에서 초기 개선의 평균 시간은 1.9개월이었고 임상 고원에 도달하는 평균 시간은 6.6개월이었다.<sup>12</sup> 보통 개선의 중간시간은 약 2개월이지만 몇 주에서 최대 6개월까지 걸릴 수 있다.<sup>23</sup>

매일 CS 치료법은 저렴하고 효과적이지만 장기간의 부작용 위험이 높으며, 펄스로 IVMP를 사용하거나 경구 텍사메타손(DMS)을 사용하는 격일요법은 효과적이고 내성이 더 적게 나타난다. 한 연구는 펄스 스테로이드가 면역 매개 조건을 치료하는 데 더 효과적일 수 있는 비유전자적 작용(nongenomic action)을 가지고 있다고 제시한다.<sup>24</sup> 비유전자적 작용이란 직접적으로 그리고 초기에 유전자 발현에 영향을 주지 않는 작용을 말하며 오히려 신호전달 체계의 활성화와 같은 보다 빠른 효과를 가져온다. 펄스 경구 MP 500 mg을 3개월 동안 1주일에 1회 복용한 이후 3개월간 점점 감량을 시행한 10명의 CIDP 환자에 대한 작은 개방표지시험(open-label trial)이 있었다. 평균 27개월 이후에 증상이 완화된 환자의 50% 이상에서 3-6개월 사이에 증상이 개선되었다. 완화된 환자의 질병 경과

**Table 3.** Standard dosing regimens of corticosteroids for treatment of CIDP

Therapy	Dosing strategy
Corticosteroids	Prednisone 60 mg orally once a day followed by tapering by 5 mg/week based on therapeutic response Dexamethasone 40 mg orally once a day for four consecutive days once per month IV methylprednisolone 2,000 mg over 4 days every 4 weeks or 1,000 mg over 3-10 days followed by 1,000 mg per day once a week followed by tapering based on therapeutic response

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

가 더 짧았다. 단기간의 부작용은 복용 직후에 주로 경미하게 나타났다. 칼슘과 비타민 D 보충에도 불구하고 많은 환자에서 골다공증이 발생하였으며, 나이가 많고 치료과정이 더 오래된 환자에서 골다공증이 더 흔하게 나타났다. 저자들은 비유전자 작용에 대한 천장 효과를 고려할 때 더 적은 용량인 펄스 경구 MP 250 mg을 투여하는 것이 합리적일 수 있다고 제안하였다.<sup>25</sup>

이중맹검무작위대조시험은 표준 용량인 일일 경구 PD(5주 동안 매일 60 mg 복용 후 이어서 32주까지 감량)를 복용하는 군과 고용량 매일 경구 DMS(매달 4일 동안 매일 40 mg 복용)를 복용하는 군을 비교하였다.<sup>22</sup> 두 치료군 모두 비슷한 비율인 약 40%의 환자에서 12개월째 완화가 있었으나 완화된 평균 치료시간은 DMS군에서 20주로 PD군 39주에 비해 짧았다. 저자들은 완화의 정의를 Rivermead Mobility Index에서 적어도 3점 이상 개선되고 염증성 신경병증 원인 및 치료(Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment)장애등급에서 적어도 1점 개선되었을 때로 정의하였다. 장기 추적관찰에서 재발은 PDS군에서 더 자주 그리고 더 빨리 발생하였다.<sup>26</sup> 치료 반응이 없는 환자의 대다수는 결국 대체 진단을 받는 것으로 나타났다. 이러한 경우를 제외하고 최종 CIDP 사례만 포함하면 장기관해율은 DMS군에서 40%, PDS군에서 12%가 된다. 부작용은 PDS군에서 쿠싱형 얼굴과 불면증이 더 많았던 것을 제외하고는 두 군 간에 유사하였다. 이러한 결과를 바탕으로 펄스 DMS요법을 선호하는 것이 합리적인 것처럼 보인다. 그 이유는 상대적으로 적은 부작용으로 더 빠른 개선과 약간 더 긴 완화를 유지하기 때문이다.

정맥 CS도 사용되며 내성이 더 좋을 수 있다. 다음과 같은 IVMP요법이 연구되었다. 4주마다 4일에 걸쳐 IVMP 2,000 mg

사용하거나 3-10일 동안 연속 IVMP 1,000 mg/day 사용한 이후 1주 동안 1,000 mg/day 사용하고 이후 2개월에서 5년까지 감량을 하는 것이다.<sup>18,27</sup> 한 후향적 연구에서 면역글로블린정맥주사나 경구 PD에 비해 IVMP군의 결과에 유의한 차이는 없었지만 IVMP군에서 체중증가와 쿠싱양 특징이 낮다고 보고하였다.<sup>18</sup> 또 다른 후향적 연구에서는 IVMP를 5년 동안 치료받은 15명의 CIDP 환자를 관찰하였고 치료 후 2개월부터 모든 환자에서 5년 동안 modified Rankin Scale (mRS) 점수가 향상되었다. 10년 추적조사에서 환자의 60%에서 증상 완화 또는 완치가 이루어졌으며 치료를 중단한 후 평균 9개월만에 40%가 재발하였다. 부작용은 주로 불면증, 속쓰림 및 체중증가였지만 골감소증은 일상적으로 평가되지는 않았다.<sup>28</sup>

#### 4. 중증근무력증(myasthenia gravis, MG)

##### 1) 코르티코스테로이드(CS)

대규모 무작위연구에서 경구 CS(보통 PD) 사용은 전신형 중증근무력증(generalized myasthenia gravis, GMG) 환자의 63-82%에서, 안구형 중증근무력증(ocular myasthenia gravis, OMG) 환자의 66-86%에서 완화 또는 현저한 개선이 나타났다(class IV evidence).<sup>29</sup> 이중맹검위약대조임상시험에서 MP의 효능은 확립되었지만 PD의 효능은 확립되지 않았다. GMG 환자에서 IVMP를 사용한 10명과 위약을 사용한 9명의 무작위 이중맹검임상시험에서 MP군은 치료 2주 후에 위약군보다 근육강도가 7.2배 더 호전되어 CS의 단기적인 이점이 유의하게 나타났다.<sup>30</sup> GMG에서 6명의 PD를 사용한 군과 7명의 위약을 사용한 군의 무작위 이중맹검임상시험은 치료 6개월에서 호전에 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>31</sup> 이 연구는 각 군의 환자 수가 적기 때문에 신뢰성이 부족하다. MP 대 면역글로블린정맥주사의 무작위통제임상시험에서 치료 14일째에 유의한 차이가 없었으며, 이는 MP가 면역글로블린정맥주사만큼 효과적임을 보여준다.<sup>32</sup> 이와 같이 CS는 단기 면역억제제로 유용하다(class II evidence). CS의 장기간 사용은 체중증가, 체액 저류, 당뇨병, 정신병, 녹내장, 백내장, 위장관 출혈 및 골다공증과 같은 많은 부작용을 일으킨다. 비록 장기간 CS 사용이 드물지 않지만 CS는 3-4개월 동안 하루 60 mg으로 단기간 사용하는 면역억제제로서 이상적으로 사용되어야 한다. 골다공증의 위험은 비스포스포네이트(bisphosphonate)를 투여함으로써 감소한다(class IV evidence).

MG에서 면역억제제가 필요할 경우, 경구용 PD가 가장 초기 약으로서 추천된다(class IV evidence). 왜냐하면 CS가 다양한

면역억제제 중에서 가장 빠른 호전을 유도하기 때문이다. 초기 치료 방법(매일 고용량, 격일 고용량, 격일 저용량, 점차적으로 증가하는 요법)에 관한 논란이 있다. 저용량(20-30 mg)은 4-10일 동안 고용량 치료를 받았을 때 환자에게 근무력증 위기를 포함한 스테로이드 악화(steroid dip)가 발생한다고 믿는 사람들에게 추천된다(class IV evidence). 초기에 저용량으로 복용을 시작한 환자는 몇 주 동안 점차적으로 고용량으로 복용량을 증가한다. 고용량의 일일 처방으로 개선이 더 빠르다고 믿고, 스테로이드 악화는 환자의 질병이 불안정하여 MG의 자연적 악화를 나타내는 것이라고 믿는 사람들에게는 초기 고용량(60 mg/day 이상)이 권장된다. 보통 스테로이드 악화는 과장된 것이라고 믿으며 아세틸콜린에스테라아제 억제제의 일일 용량을 줄여서 사용하기 때문에 요즈음은 극히 드문 일로 여긴다. 따라서 특별한 문제가 없다면 초기 고용량 처방을 권장하기도 한다. CS의 장기간 사용으로 인한 잠재적 영향 때문에 일단 최대 효과 또는 약리학적 완화가 달성되면 투여량을 최소 유효 투여량으로 서서히 줄이거나 중단하고 장기간 면역억제제의 동시 사용을 시작해야 한다.

##### 2) 전신형 중증근무력증(GMG)에서 CS 치료요법

CS 사용 초기에는 고용량으로 투여하였고 근무력증 위기를 포함한 근무력증 증상의 초기 악화가 종종 관찰되었다.<sup>33,34</sup> 이른바 스테로이드 악화는 대개 치료 개시 후 처음 4-10일 이내에 발생하며 며칠 동안 지속된다. 보고된 빈도는 25-75%이다.<sup>35</sup> 초기 악화의 이유는 잘 알려져 있지 않지만 가설은 분해된 림프구에서 방출된 항체의 작용, 신경근 접합부에서의 콜린에스테라아제의 증가된 활동, 일시적으로 강화된 림프구 감작 및 면역 반응의 전반적인 증가를 포함한다.<sup>35-37</sup> 고령, 질병의 중증도 및 구근 증상과 같은 임상적 요인은 CS에 의한 악화의 원인이 될 수 있으며, 이러한 경우 모니터링을 더욱 면밀하게 하거나 입원을 요하는 경우도 있다.<sup>35</sup> 1970년대에는 PD의 복용량을 점진적으로 증가시키는 방법이 PD에 의한 악화의 위험을 감소시켰고<sup>38</sup> 이 처방을 따라 좋은 결과를 얻은 것으로 관찰되었다.<sup>39,40</sup> 자가 면역 신경근 전달 장애 치료를 위한 EFNS 가이드라인에 따라 격일 PD 10-25 mg으로 치료를 시작해서 점진적으로 격일 PD 60-80 mg으로 증가하도록 한다.<sup>41</sup> 증상 조절이 만족스럽지 않다면 격일 PD 100 mg으로 복용량을 늘린다.<sup>38</sup> 최종 복용량은 보통 4-16주 후에 나타나는 최대 개선에 도달할 때까지 유지되며 이후 점진적으로 줄인다. 보통 격일 PD 30 mg 복용량이 될 때까지 2주마다 10 mg씩 복용량을 줄인다. 그 후 용량은 격일 PD 7.5 mg 이하의 유

지 용량에 도달할 때까지 2주마다 2.5 mg씩 줄인다.

용량 감량 속도가 낮고 PD의 마지막 투여량이 많아지면 용량 감량 성공 가능성이 높아지는 것으로 나타났다.<sup>42</sup> 장기간의 면역억제요법에 대한 무작위대조임상시험 자료에 따르면 위약군 환자에서도 PD를 28-36주 이내에 7-15 mg의 용량으로 점차 감량할 수 있었다.<sup>43-45</sup> 중증 환자의 경우, 매일 고농도의 CS 치료가 가능하지만, 일시적인 근무력증 증상의 악화를 극복하기 위해 혈장교환술 또는 면역글로불린정맥주사와 같은 빠른 작용치료로 임상적인 안정화를 이룬 후에만 투여해야 한다.

### 3) 안구형 중증근무력증(OMG)

OMG에서 CS 사용과 관련하여 진행 중인 논쟁이 있다. 관심사의 한 가지는 안구 증상의 조절이 CS의 전신 부작용을 증가시키는 것이다. 질문에 대한 답변은 이 주제에 사용할 수 있는 제한된 데이터로 인해 방해받고 있다. 최근의 리뷰는 OMG 치료에서 안구 증상의 개선이나 OMG에서 GMG로의 진행에 대하여 CS가 미치는 효과에 관해서는 권고할 수 없다고 결론지었다.<sup>46</sup> 그러나 아세틸콜린에스테라아제 억제제로 치료하는 것은 안구 근무력증 증상 조절에 종종 불충분하다.<sup>47</sup> OMG 환자의 CS 치료에 대한 유일한 무작위통제임상시험은 긍정적인 효과를 나타내지 못하였다.<sup>48</sup> 4개의 통제되지 않은 연구는 OMG 치료에 대한 CS의 효과를 조사하였다.<sup>47,49-51</sup> CS는 모든 연구에서 효과적이었으며 72-96%의 개선율을 보였다. 최근 보고에 따르면 아세틸콜린에스테라아제 억제제 단독 치료시 OMG 환자의 29%에서, CS 치료를 받은 OMG 환자의 70%에서 안구증상의 약리학적 완화(pharmacologic remission)를 보였다.<sup>52</sup>

OMG에서 CS 치료에 반대하는 한 가지 주장은 약물감량 시도 중 임상 재발로 인해 장기치료가 필요할 수도 있다는 것이다. 실제로 위에서 언급한 연구들에서 CS 평균 치료 기간은 수개월에서 수년까지였으며 한 연구에서는 32.3개월까지 높았다.<sup>51</sup> 그러나 최근에는 83명의 OMG 환자에서 PD 감량은 2명을 제외한 모든 환자에서 4개월 이내에 일일 10 mg의 용량까지 가능하였으며 평균 일일 유지 용량은 5 mg/day였다.<sup>53</sup>

MG는 약 50% 환자에서 순전히 안구 증상으로 처음 나타난다.<sup>54</sup> OMG에서 CS를 조기에 사용하면 GMG로의 변환 위험이 감소한다는 증거가 있다. 몇몇 후향적 연구에서 아세틸콜린에스테라아제 억제제로 치료한 OMG 환자의 36-83%에서 전신화율을 보고하였고 CS로 치료한 OMG 환자의 7-17%에서 전신화율을 보고하였다.<sup>55-57</sup> 그 이유는 잘 알려져 있지 않지만 한 가지 가설은 질병 초기에 자가면역 공격이 오래 지속

되면 신경근 접합부에서 자가 항원의 파괴와 구조적 변화를 일으키고 자가 면역 공격을 강화시키는 새로운 자가 항원의 또 다른 노출을 유도한다는 것이다.<sup>58</sup> 따라서 초기 CS 치료는 OMG로 고통받고 있는 모든 환자들과 논의되어야 하며 금기 사항이 없는 경우 좋은 치료 옵션이라고 여겨진다. 상대적으로 격일 PD 20-40 mg의 적은 용량만으로도 안구 증상을 조절하기에 충분하며 최대 개선 효과에 도달한 후에 위에서 설명한대로 점차적으로 감량한다. 스테로이드 악화의 위험은 OMG 환자에게서 무시할 수 있는 것으로 보인다.<sup>49,59</sup>

## 5. 다발근염/피부근염(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)

### 1) 초기 치료: CS의 역할

통제된 임상시험의 부족에도 불구하고 PD는 경험에 근거하여 PM/DM 환자에게 우선 선택되는 약물이다. PD는 혈청 근육 효소를 정상화시키고 근력을 향상시키거나 보존한다.<sup>60</sup> PD 치료법의 효과와 상대적 안전성<sup>61-67</sup>은 향후 강력한 면역억제제에 대한 필요성을 결정하기 때문에 질병 초기에 고용량 PD로 시작하는 것이 좋다. 일반적으로 PD를 1 mg/kg/day 용량으로 투여하고, 종종 1일 80 mg을 초과하지 않게 나누어 투여한다. 4-6주간의 고용량 PD 치료 후, 기존 복용량을 매일 20-25%씩 줄이는 일반지침을 사용하여 최소 유효 복용량으로 PD를 천천히 감량한다. 일일 PD 용량이 5-10 mg/day에 도달하려면 감량 기간은 보통 6-12개월이 걸린다(Table 4).

심각한 근력약화, 중증 연하곤란이나 급성 진행성 간질성 폐질환과 같은 중증 질병 양상을 가진 환자의 경우 펄스 IVMP 1,000 mg/day를 3일 동안 연속적으로 투여하며 이어서 위에서 언급한 고용량 경구 PD 요법을 시행해야 한다.<sup>68</sup> 이 환자들은 일반적으로 스테로이드 보존 면역억제제를 시작해야 한다.

PD 치료에 반응하는 환자의 궁극적인 목표는 부작용을 최소화하면서 질병을 조절하는 가장 낮은 용량을 찾는 것이다. 이것은 종종 PD 용량을 줄이면서 동시에 스테로이드 보존 면역억제제를 첨가함으로써 이루어진다. 질병이 매우 공격적이며 환자가 급속도로 악화되는 경우를 제외하고는 치료 시작부터 다른 면역억제제와 PD를 병용하는 것은 지지되지 않는다.

경구 PD 치료의 전체 기간은 일반적으로 9-12개월이지만, 염증성 근육병 환자의 약 50%는 PD 단독에 완전하게 반응하지는 못한다.<sup>69</sup> 염증성 근육병 환자 113명에 대한 후향적 코호트 연구에서 PD 단독요법에 반응한 사람들 중 많은 수가 PD를 감량하였을 때 정상적인 근력을 회복하지 못하였다.<sup>60</sup> PD 치료

**Table 4.** Corticosteroid used in the treatment of PM/DM

Drug	Dose	Level of evidence for use in inflammatory myopathy
Prednisone	Begin at 1 mg/kg/day, often in divided doses and generally not exceeding 80 mg daily Taper by 20-25% of the existing dose monthly until 5-10 mg/day is reached Hold tapering for a total duration of therapy of 6-12 months	Retrospective study <sup>60</sup>

PM/DM, polymyositis/dermatomyositis.

에 대한 초기 반응이 없거나 오히려 질병이 악화되는 경우 근염 진단을 위해 재검토도 필요하지만, 스테로이드 근육병 또는 확인되지 않은 악성 종양을 고려하는 것도 필요하다.

일부 경증 PM/DM 환자는 PD 단독요법으로 치료할 수 있지만, 대부분의 근염 환자는 난치성 질환이고 반복으로 질병이 발생하기 때문에, 또는 PD의 치료용량, 치료 기간 및 약 부작용을 줄이기 위해 다른 면역억제제를 추가해야 한다. 초기 치료법의 선택에 관계없이 초기 치료는 근육 손상을 줄이는 것과 관련이 있다.<sup>60</sup>

2) 유지 CS 요법 동안 재발

재발은 PD 복용량이 환자의 한계 수준 이하로 감소되는 경우, 즉 외관상으로는 안정적이지만 바이러스성 질병 후 회복되지 않은 경우, 동시 감염이 있는 경우, 질환이 악화된 경우 발생할 수 있다. 많은 재발 환자의 경우 PD 복용량을 초기 사용한 용량만큼 고용량 단회 일일 복용량으로 증량하거나 또는 재발이 경미한 경우 고용량 격일 복용량으로 증량한 후 한 달 동안 천천히 감량하면 통제된다. 그러나 재발이 자주 발생하는 경우 면역글로불린정맥주사나 면역억제제의 추가와 같은 보다 공격적인 전략이 필요하다.

**결론**

CS의 부작용을 최소화하기 위해 모든 환자는 치료 시작부터 엄격한 저탄수화물, 저염식, 고단백식이요법을 해야 한다. 환자가 위장 장애를 경험하면 제산제 또는 히스타민 H2 수용체 길항제 중 하나가 사용한다. 칼슘 보충제(1 g/day)와 비타민 D(주당 50,000 units)를 함께 투여하면 장기 CS 투여에 유용하다. 폐경기 여성에서 장기요법이 필요할 때, CS 관련 골다공증 예방에 대한 입증된 효능을 토대로 매주 한 번 알렌드론네이트(alendronate)를 추가하는 것을 고려한다. 이중에너지

방사선흡수계측법(dual-energy x-ray absorptiometry)으로 골다공증을 모니터링하면 도움이 될 수 있다.

NMO의 급성 발병시 고용량 IVMP를 하루 용량 1,000 mg을 3-5일 동안 사용한다. 재발 방지를 위해 경구 PDS를 매일 1 mg/kg의 초기 용량 또는 이와 동등한 격일요법으로 시작한 후 감량한다. 유지를 위해서는 일일 10-20 mg 또는 이와 동등한 격일요법을 사용한다. 급성 척수 손상은 부상 후 8시간 이내에 환자에게 가능한 경우 IVMP (30 mg/kg 단회주입+5.4 mg/kg/hour) 투여를 24시간 동안 하는 것을 치료 옵션으로 제안한다.

류마티스 관절염에서 CS를 사용한 초기 임상 경험은 지속되는 치료요법을 확립하고 실질적인 변형이 거의 없이 신경근육질환에 사용되었다.<sup>70,71</sup> 소수의 무작위대조임상시험에도 불구하고 일반적으로 다음과 같은 요법이 시행된다. 초기 고용량으로 매일 PD 60 mg 이상이 일반적으로 사용된다. 초기 격일요법은 시작 복용량과 마찬가지로 논쟁의 여지가 있다. 일시적인 악화는 MG에서 그리고 때로는 CIDP에서 초기 고용량으로 투여하였을 때 발생할 수 있다. 초기 저용량 PD를 요구하는 임상적으로 중요하게 수반하는 몇 가지 요인이 있고 에스트로겐을 함유한 피임약을 복용하는 환자와 노인에게 고려되어야 한다. 초기 PD 투여는 일반적으로 임상 증상이 호전될 때까지 대개 4-6주 이내 계속된다. 기저 질환의 인지된 임상적 심각성은 초기 용량을 선택하는 중요한 요소이며 감량을 시작하기 전에 초기 용량을 얼마나 지속해야 하는지 결정하는데도 중요하다. 감량일정은 지침에 대한 통제된 시험 없이 상당히 다르다. 개별 환자의 질병 중증도는 감량일정을 결정하는데 중요하며 대부분의 케이스 시리즈에서 악화가 관찰된다. 느린 감량률은 악화를 줄이는 것과 관련이 있다. CS 부작용은 약물 사용 역사 초기에 인지되었으며,<sup>72</sup> 감량 일정 결정에 중요한 요소로 남아있다. 격일요법은 부작용의 발생을 줄이기 위한 수단으로 발전되었지만, 그러한 부작용 범위의 차이점을 확인하기 위한 신경근육질환에 대한 통제

된 연구가 없다.

신경근육질환에서 CS 치료는 개별 환자의 질병 심각성, 공존하는 의학적 문제 및 임상 경험을 고려하여 사용해야 한다.<sup>73</sup>

## REFERENCES

- Nussey S, Whitehead S. *Endocrinology: An Integrated Approach*. 1st ed. Oxford: BIOS Scientific Publishers 2001;115-68.
- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
- Biswas A, Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18(Suppl 1):S16-23.
- Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984;251:45-52.
- Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990;322:1405-11.
- Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilizad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 1997;277:1597-604.
- Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD001046.
- Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, et al. Traumatic spinal cord injury-repair and regeneration. *Neurosurgery* 2017;80(3S):S9-22.
- McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110(Pt 6):1617-30.
- Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878-84.
- Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1993;43:2202-9.
- Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48:321-8.
- Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-37.
- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136-41.
- Mehndiratta MM, Hughes RA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002062.
- Brannagan TH 3rd. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2009;39:563-78.
- Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol* 2005;62:249-54.
- Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol* 2008;65:1460-4.
- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003280.
- Simmons Z. Treatment and Management of Autoimmune Neuropathies. In: Bertorini TE. *Neuromuscular Disorders: Treatment and Management*, 1st ed. Philadelphia: Saunders. 2011;215-35.
- van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT



- study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:245-53.
23. Dalakas MC; Medscape. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507-17.
  24. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
  25. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:326-33.
  26. Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brusse E, van Schaik IN; PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012;78:1079-84.
  27. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:493-502.
  28. Börü ÜT, Erdoğan H, Alp R, Taşdemir M, Yıldırım S, Bilgiç A, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high dose intravenous methylprednisolone monthly for five years: 10-year follow up. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:89-93.
  29. Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:317-27.
  30. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-3.
  31. Howard FM Jr, Duane DD, Lambert EH, Daube JR. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:596-607.
  32. Schuchardt V, Kohler W, Hund E, Scheglmann K, Fleisher E, Jung K: A randomized, controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in moderate exacerbations of myasthenia gravis: final analysis after early termination (unpublished data). Cited in Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR: Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002828.
  33. Millikan CH, Eaton LM. Clinical-evaluation of ACTH and cortisone in myasthenia gravis. *Neurology* 1951;1:145-52.
  34. Grob D, Harvey AM. Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of onset of myasthenia gravis during prolonged cortisone administration. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1952;91:124-36.
  35. Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid induced exacerbation in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2006;13:1006-10.
  36. Abramsky O, Aharonov A, Teitelbaum D, Fuchs S. Myasthenia gravis and acetylcholine receptor. Effect of steroids in clinical course and cellular immune response to acetylcholine receptor. *Arch Neurol* 1975;32:684-7.
  37. Cohen IR, Stavy L, Feldman M. Glucocorticoids and cellular immunity in vitro. Facilitation of the sensitization phase and inhibition of the effector phase of a lymphocyte anti-fibroblast reaction. *J Exp Med* 1970;132:1055-70.
  38. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974;290:81-4.
  39. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.
  40. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S, Bergamini L. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-11.
  41. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
  42. Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, Reed J, Sergott RC, Savino PJ, et al. Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:919-21.
  43. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394-9.
  44. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-6.
  45. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970-7.
  46. Benatar M, Kaminski HJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the

- American academy of neurology. *Neurology* 2007;68:2144-9.
47. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, Lo Monaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988;77:31-5.
  48. Mount FW. Corticotropin in treatment of ocular myasthenia; a controlled clinical trial. *Arch Neurol* 1964;11:114-24.
  49. Fisher KC, Schwartzman RJ. Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:652-8.
  50. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Fukuda M, et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:371-5.
  51. Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-62.
  52. Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:1335-41.
  53. Bruce BB, Kupersmith MJ. Safety of prednisone for ocular myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2012;32:212-5.
  54. Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996;53:802-4.
  55. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243-8.
  56. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003;23:251-5.
  57. Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve* 2010;41:379-84.
  58. Agius MA. Treatment of ocular myasthenia with corticosteroids: yes. *Arch Neurol* 2000;57:750-1.
  59. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001;11:208-16.
  60. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-87.
  61. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nature Review Rheumatol* 2010;6:129-37.
  62. Dalakas MC. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 2003;23:199-206.
  63. Hohlfeld R, Dalakas MC. Basic principles of immunotherapy for neurologic diseases. *Semin Neurol* 2003;23:121-32.
  64. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko P. Treatment of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 1997;20:651-64.
  65. Mastaglia FL. Treatment of autoimmune inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2000;13:507-9.
  66. Dalakas MC. Therapy for immune-mediated inflammatory myopathies. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC. *Current Therapy in Neurologic Disease*. 7th ed. Vol. 7. Philadelphia: Mosby. 2006;396-402.
  67. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill. 2001;2524-9.
  68. Bolosiu HD, Man L, Rednic S. The effect of methylprednisolone pulse therapy in polymyositis/ dermatomyositis. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:349-57.
  69. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
  70. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effects of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:181-97.
  71. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)* 1950;85:545-666.
  72. Polley HF. Present therapeutic status of cortisone and its derivatives, with special reference to rheumatic diseases. *Br Med J* 1956;2:1253-9.
  73. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:126-46.
  74. Schimmer BP, Funder JW. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Brunton L, Chabner BA, Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. New York: McGraw-Hill Education 2011;1209-36.