

## 각종 신경계 질환에 있어서 면역글로불린 정맥내 주사 치료

대구효성가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이동국

### Intravenous Immunoglobulin Therapy in Various Neurologic Diseases

Dong Kuck Lee, M.D.

*Department of Neurology,  
Catholic University of Taegu-Hyosung, School of Medicine,  
Taegu, Korea*

#### =Abstract=

Intravenous immunoglobulin(IVIG) has emerged as an important therapy for various neurologic diseases, and is now used in a wide-range of neurological conditions. In controlled clinical trials, IVIG has been effective in treating the Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, and dermatomyositis. IVIG has only few side effects with a small risk of transmission of infectious agents.

I will review briefly about the history, preparation, safety, recommended laboratory tests before therapy, clinical pharmacology, mechanism of action, advantages, side effects and risk, and current effects of IVIG in various neurologic diseases.

In conclusion, IVIG is a promising immunomodulatory therapy that has been to be effective in some neurologic diseases. But its spectrum of efficacy has not been fully established, and additional controlled clinical trials are needed.

**Key Words:** Intravenous immunoglobulin, Immunomodulatory therapy, Neurologic diseases

#### 서 론

Imbach *et al* (1981)<sup>[1]</sup> 원인불명의 혈소판감소증 자반증을 면역글로불린 정맥내 주사 (intravenous immunoglobulin, IVIG)로 성공적인 치료를 한 이래 IVIG 치료는 다양한 형태의 자가면역 질환에서 널리 이용되고 있다 (Table 1). 지난 10 여년간 신경계의 다양한 자가면역질환에서 IVIG

의 임상적 응용은 눈부시게 증가하였으나 많은 경우에 있어서 그 질환의 병리기전이나 IVIG의 작용기전에 대해선 아직도 잘 모르고 있는 실정이다. 임상실험결과의 다양한 해석, IVIG 작용기전의 불완전한 이해, IVIG 치료와 동반되어 새롭게 드러나는 합병증등이 임상의사들을 혼돈스럽게 하고 있다.

저자는 현재 각종 신경계 질환에 널리 쓰이고

Table 1. Neurologic diseases treated with IVIG

In controlled clinical trials

Guillain-Barré syndrome

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Multifocal motor neuropathy

Dermatomyositis

In preliminary results from controlled trials, open-label trials, and case reports

Amyotrophic lateral sclerosis

Inclusion-body myositis

Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Myasthenia gravis

Paraproteinemic immunoglobulin M demyelinating polyneuropathy

Rasmussen syndrome Intractable childhood epilepsy

West syndrome

Lennox-Gastaut syndrome

Polymyositis

Relapsing-remitting multiple sclerosis

Optic neuritis

Stiff-man syndrome

Paraneoplastic cerebellar degeneration

Paraneoplastic encephalomyelitis and sensory neuropathy

Myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus-1 infection

Systemic vasculitis

Autoimmune diabetic neuropathy

Acute idiopathic dysautonomic neuropathy

Vogt-Koyanagi-Harada syndrome

Polyneuropathy of critical illness

Adrenoleukodystrophy

IVIG : intravenous immunoglobulin

Dalakas(1997)

있는 IVIG 치료에 대해 간략히 정리하는 의미에서 크게 총론과 각론으로 나누어 우선 총론에서는 IVIG 치료의 역사, 제제, 안전성, 치료시작전에 고려해야 할 사항, 임상약리학, 작용기전, 장점, 부작용과 위험성등에 대해 살펴본 후 각론에서는 각 질환별로 IVIG 의 치료효과와 다른 치료법과의 효과에 대해 비교 검토하여 보기로 하였다.

인불명의 혈소판감소성 자반병에서 IVIG 치료를 처음 시도한 이래 Fateh-Moghadam *et al* (1982)이 근무력증에서, Vermeulen *et al* (1985)이 만성 염증성 텔수초성 다발성 신경병증에서, Kleyweg *et al* (1988)이 길탕-바레 증후군 (Guillain-Barré syndrome, GBS)에서, Cherin *et al* (1991)과 Lang *et al* (1991)이 근염에서, 그리고 Charles *et al* (1992)과 Kaji *et al* (1992)이 다초점성 운동신경병증에서 각각 처음으로 IVIG 치료를 시도 하였다.

## 총 론

### 1. 역사

역사적으로 보아 Imbach, *et al* (1981)이 원

### 2. 제제 (preparation)

일회에 생산되는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig)제제는 3,000 ~ 10,000 명으로부

터 모은 혈장을 Cohn 과정을 거쳐 분석하여 만드는 것으로 최종생산품은 IgG 가 95%, IgA 가 2.5 % 미만이며 그외에 무시할 정도로 소량인 IgM 으로 구성되어 있으며 그중 IgG 는 IgG1 55-70%, IgG2 30-38%, IgG3 0-6%, 그리고 IgG4 0.7-2.6% 로 구성되어 있다 (Eibl & Wedgood, 1989; Dalakas, 1997).

### 3. 안정성

모든 혈액제제에서와 마찬가지로 IVIG 치료 시 가장 중요하게 고려되어야 할 사항은 전염병이 전파될 수도 있는 위험성에 관한 것이다. 이런 위험성을 줄이기 위해서는 선택된 공혈자의 혈액만 이용할 것이며 A 형, B 형, C 형 간염항원, 매독, 인간면역결핍바이러스, 인간 T 세포 림프영양성 바이러스에 대한 항체등을 철저히 점검해야 한다. 그러나 다행히도 인간면역결핍바이러스와 B 형 간염바이러스는 생산과정에서 불활성화된다 (Dalakas, 1997; Stangel *et al.*, 1998). 또한 생산과정 중의 용제 (solvents), 세정제 (detergents), 효소의 작용이나 낮은 pH 에서의 배양과정등은 C

형 간염바이러스나 기타 바이러스들을 불활성화 시킨다 (Schiff, 1994). 현재까지 IVIG 치료중 인간면역결핍바이러스가 전달된 경우는 없었다 (Thornton & Ballow, 1993). 그러나 1994년 미국에서는 Gammagard 란 Ig 제제를 사용후 C 형 간염이 의심되거나 확인된 경우가 적어도 137례나 있었다고 했다 (Dalakas, 1997).

### 4. 치료시작전에 고려해야 할 사항

우선 제일 먼저 생각해 봐야할 것은 이 치료가 그 병에 대해 적당한 것인가 하는 점이다. 만약 이 치료의 효과가 입증된 경우라면 공인된 용량과 용법에 따라 사용해야 한다. 과거력상 특이한 소견이 없고 응급이 아니라면 기초검사로서 혈액검사, 소변검사, 혈청 IgA 치, 간염검사, 전해질 검사, 신장기능검사, 간기능검사등의 결과를 확인한 후 치료를 시작한다. 만약 과거력상 특이한 소견은 없으나 응급을 요하는 경우라면 우선 검체부터 채취해 놓고 바로 치료를 시작한다 (Table 2). 그리고 장기치료를 해야되는 경우에는 주기적으로 간기능검사를 시행해서 간염의 가능성이 있는지

Table 2. Recommended laboratory tests before treatment with IVIG

#### Renal function

serum : creatinine, Na, K  
urine : protein

#### Serology

hepatitis  
*Campylobacter jejuni* in Guillain-Barré syndrome  
other relevant tests, including cerebrospinal fluid/serum indices

#### Other laboratory tests

erythrocyte sedimentation rate  
blood group  
'cross-match' of intravenous immunoglobulin with patient's blood

#### Important points in history

immunoglobulin A deficiency  
renal insufficiency  
previous side effects with intravenous immunoglobulin  
fructose intolerance  
diabetes mellitus

확인해야 한다. 한편 치료중인 병에 대해선 치료의 효과에 대해 적절히 조사하고 평가해서 계속 치료를 해야할지를 결정해야 한다. 또한 전처치로 chlorpheniramine과 hydrocortisone 등을 사용할지에 대해서도 생각해 봄아한다. 그리고 주사는 내성이 생길 때까지 천천히 주입해야 할 것이다 (Wills & Unsworth, 1998). 한편 IVIG의 장기치료가 들어남에 따라 임신중에도 치료를 계속할 것인지를 결정해야 될 때가 생긴다. 습관성 유산이 있는 여성에게 임신중 IVIG 치료를 했으나 부작용은 없었다 (Moghraby *et al*, 1993). 그러나 많은 자가면역질환들이 임신중 자주 자연적으로 호전되는 경우도 있기 때문에 그런 경우에도 Ig의 용량을 줄이려고 노력하고 만약 이런 호전이 없는 경우라면 다른 경우와 같은 용량으로 치료한다 (Voltz & Hohlfeld, 1996).

## 5. 임상약리학

현재 임상에서 가장 흔하게 사용되는 용법은 Imbach *et al* (1981)이 원인불명의 혈소판감소성 자반병에서 처음 사용한 것처럼 Ig를 0.4 g/kg로 5일간 연속으로 주는 방법이다. 그러나 문제는 일부 자가면역질환에서는 그 효과가 짧다는 점과 그렇기 때문에 자주 반복해서 IVIG 치료를 해야 될 경우가 있다는 점이다. 또한 아직도 효과가 있을 것으로 생각되는 최소용량과 용법에 대한 연구는 거의 없는 상태이나 많은 경우에 있어서 적은 용량으로도 효과가 있을 것으로 추정된다. 또한 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증같이 장기 치료가 필요한 경우에 왜 5일간 연속으로 주는 방법을 계속 써야 하는지는 아직도 모른다. 대신에 6주마다 한번씩 주거나 아니면 적당한 시기에 전체적인 장애를 평가하거나 주사용량도 개인의 반응에 따라 조절하는 것이 더 적당하리라 생각된다. 정상인에서 IgG의 반감기는 18~23일이나 IgG 중에서도 IgG1과 IgG2의 반감기는 20일 정도이고 IgG3는 7~9일밖에 안된다 (Waldmann & Strober, 1969; Voltz & Hohlfeld, 1996).

한편 IgG를 2 g/kg의 용량을 5일간 나누어 주사하면 혈청 IgG가 초기에는 평소의 5배까지

증가하나 72시간내에 반으로 감소해서 21~28일이 지나면 치료전의 수준으로 돌아간다. 이와같이 초기에 IgG가 급성으로 감소하는 이유는 주사된 IgG가 혈관외 (extravascular)로 재배치되기 때문이다. 그리고 IgG는 뇌척수액으로도 쉽게 들어가는데 주사후 48시간내에 혈청 IgG가 높은 시기동안에 뇌척수액의 IgG는 평소의 2배 가까이 증가한다. 그러나 뇌척수액의 IgG는 1주내에 정상수준으로 돌아온다 (Sekul *et al*, 1994).

## 6. 작용기전

자가면역질환은 보조성 및 억제성 T 임파구, B 임파구, 형질세포, 대식세포 및 기타 각 조직에 특징적인 단핵세포 등으로 구성된 신체면역망의 조절에 결함이 생긴 결과 발생되는 병이라고 추정된다. 그러므로 외부에서 Ig가 공급되면 이 신경망의 여러 곳에 변화가 생길 것이라고 추정할 수 있을 것이다. 이 사실에 대해선 일부분만이 실험적이거나 임상적인 연구로 밝혀져 있을 뿐이다. 그 결과 현재까진 Ig의 작용기전에 대해선 불명확한 상태로서 마법의 탄환보다는 산탄총같이 다 인자성 (multifactorial) 으로 작용할 것으로 추정된다. Table 3은 여러 신경계 자가면역질환에 있어서의 추정되는 작용기전에 대해 여러 연구자들의 결과를 정리한 것이다 (Voltz & Hohlfeld, 1996; Wills & Unsworth, 1997; Dalakas, 1997; Stangel *et al*, 1998).

## 7. 장점

다른 치료와 비교해서 IVIG 치료는 특별한 장치와 훈련이 필요하지 않으므로 더 신속하고 용이하게 시행할 수 있고, 중심정맥도자가 필요하지 않으며, 혈장단백이나 치료약제의 제거가 없고 또한 혈액량을 변동시키지 않으므로 저혈압이나 자율신경불안정이 생기지 않는 등의 장점이 있다.

## 8. 부작용과 위험성 (Table 4)

일반적으로 IVIG 치료는 안전한 것으로 생각된다. 그러나 치료받은 환자의 약 10% 에서는 부작용이 생기나 그 부작용은 대부분 가벼운 것들이

Table 3. Possible mechanisms of IVIG action

Possible mechanism of IVIG action	Comment
Anti-idiotypic antibodies	Anti-idiotype antibodies against auto-antibodies can bind these and neutralize them. There are some suggestions that this mechanism could be of importance in Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory polyneuropathy and anti-GM1 antibody associated polyneuropathy.
Inhibition of antibody production of $\beta$ -cells	Anti-idiotypes can also bind on membrane-bound antibodies on the surface of B-cells and shut down the immunoglobulin production.
Inhibition of CD5-positive cells	CD5 is expressed on the majority of T-cells and a subset of B-cells that synthesize low affinity polyreactive auto-antibodies. Antibodies against CD5 have been shown to be contained in IVIg. Intact IgG can bind with its constant region to Fc receptors of cells of the reticuloendothelial system. This mechanism seems to be important in idiopathic thrombocytopenic purpura.
Blockage of Fc-receptors	Soluble CD4-, CD8- and MHC molecules contained in IVIg can act as antagonists of the T-cell receptor and thus block activation.
Modulation of T-cell activation via soluble molecules	Antibodies against the T-cell receptor $\beta$ -chain can block T-cell activation. They were shown to be present in sera from healthy individuals.
Anti-idiotypic effect on T-cell receptors	Increased numbers of CD8-positive suppressor cells and increased
Enhancement of CD8 positive suppressor T-cell function	suppressor T-cell function was noted after IVIg treatment
Neutralization of superantigens	Neutralizing antibodies to bacterial or viral superantigens, which may activate T-cells non-specifically have been shown to be present in IVIg.
Neutralization of toxins and pathogens	Direct binding of antigens that initiate or perpetuate the autoimmune reaction
Modulation of cytokine production by immune cells	Modulation of expression of various cytokines was shown in vitro after addition of IVIg to lymphocyte cultures. Reduction of IL-1 production was demonstrated in Kawasaki syndrome.
Direct binding of cytokines	Decreased TNF-alpha production was suggested to be responsible for the therapeutic effect of IVIg in experimental allergic encephalomyelitis, an animal model resembling multiple sclerosis. Binding antibodies against IL-1, IL-6, IFN $\alpha$ and INF $\beta$ were shown to be present in IVIg preparations.
Inhibition of complement mediated effects	IgG can bind complement and thus inhibit the damage following complement activation.
Increase of immunoglobulin catabolism	Decrease of C3c was noted in IVIg treated patients with myasthenia and deposition of activated complement was blocked in dermatomyositis. The catabolic rate of immunoglobulins increases with higher serum concentrations and thus the half-life of autoantibodies is decreased.

다. 비스테로이드성 항염제에 잘 듣는 경도나 중등도의 두통이 흔히 생긴다. 또한 주사후 1시간내에 오한, 근육통이나 흉부불쾌감이 생길 수도 있으나 주사를 중지하고 30분정도 있으면 증상이 소실되고 그 후 주사속도를 천천히 주면 된다. 또한 주사후 피로, 열이나 오심이 생겨 24시간 동안 지속할 수도 있다. 이와같은 부작용의 원인은 불분명하나 응집된 Ig 분자나 IVIG 제제에 들어있는 여러가지 안정제 (stabilizing agents)에 의해 보체가 활성화되기 때문으로 생각하고 있다. 그러므로 심혈관계가 손상된 환자나 울혈성 심부전환자에서는 급성 체액 과부하를 피하기 위해 주사속도를 천천히 하는 것이 좋다 (Dalakas, 1997).

### 1) 점도 (viscosity)

Woodruff *et al* (1986)은 4명의 자가면역성 혈소판감소증이 있는 노인에게 IVIG 치료를 시행한 결과 3명에서 치명적인 혈전성 부작용이 생긴 경우를 보고하였으며, Hague *et al* (1990)은 인간면역결핍바이러스에 감염된 소아에서는 IVIG 치료전에 이미 혈청 Ig 치가 증가된 상태이므로 IVIG 치료시 고점도증후군이 생긴다고 했다. 한편 Silbert *et al* (1992)은 뇌신경을 주로 침범한 GBS 환자에게 IVIG 치료를 한 결과 다발성 허혈성 및 출혈성 뇌경색이 생겨 사망한 경우를 보고하였다. Dalakas (1994)는 고농도의 Ig 는 혈청 점도를 증가시켜 혈류를 방해하여 심혈관계나 뇌혈관계에 혈전색전성 부작용을 일으킬 수 있으므로 조심해서 써야하며 특히 노인환자나 한랭글로불린, 단클론감마병증, 고지단백 또는 과거력상 혈관계병이 있었던 경우에는 혈청점도를 계속 검사해야 한다고 했다. Steg & Lefkowitz (1994)는 근무력증환자에게 IVIG 치료후 양측성 뇌경색이 생긴 경우를 보고하였고, Voltz *et al* (1996)은 GBS 환자에게 IVIG 치료결과 뇌혈관연축을 동반한 가역성 뇌병증이 생긴 경우를 보고하였다.

### 2) 편두통

Silbert *et al* (1992)은 편두통의 병력이 있는 젊은 여자에서는 IVIG 치료로 뇌졸중이 생기기도

한다고 했으며, Constantinesu *et al* (1993)은 편두통의 병력이 있었던 사람에서는 IVIG 치료로 편두통발작이 유발될 수도 있으므로 가끔은 propranolol 예방치료가 필요하다고 했다. 또한 Sekul *et al* (1994)은 편두통환자에서는 IVIG 치료로 무균성 수막염 반도가 증가한다고 했다.

### 3) 수막염

Sekul *et al* (1994)은 고농도의 IVIG 치료시 약 10%에서 무균성 수막염이 생긴다고 하면서 그 유발인자들로는 Ig에 포함되어있는 IgG, 다양한 안정제, IVIG 치료에 의해 유발되어 분비되는 cytokine, 편두통환자에서의 뇌혈관 과민성 등이 있다고 했다. 그러나 무균성 수막염의 발생은 Ig 제품의 종류나 주사속도와는 무관하다고 했다. Scribner *et al* (1994)은 문헌고찰을 통해 IVIG 치료후 무균성 수막염이 생긴 36례를 보고하면서 어떠한 IVIG 제품으로 치료하더라도 무균성 수막염이 생길수 있다는 것을 임상의사들이 알고 있어야 한다고 했다.

Dalakas (1995)는 IVIG 치료시 steroid 주사를 예방적으로 쓰는 것은 무균성 수막염의 발생을 억제시키는 데는 효과가 적다고 하면서 이런 무균성 수막염은 강력한 진통제에 잘 반응하고 24~48시간내에 증상이 소실되며 요추천자외에 추가적인 검사는 필요하지 않다고 했다. 그러나 Gabor (1997)는 IVIG 치료후 무균성 수막염이 생겨 9~14일동안 입원한 경우도 보고했다.

### 4) 피부반응

Chan-Lam *et al* (1984)은 IVIG 치료후 탈모증이 생긴 경우를 보고했으며 Boom *et al* (1988)은 한랭글로불린혈증환자에서 IVIG 치료후 적혈구파괴성 혈관염이 생긴 경우를 보고했다. 한편 Dalakas (1997)는 IVIG 치료에 의한 피부반응은 드물지만 두드러기, 손바닥의 가려움증, 사지의 점상출혈등이 주사후 2~5일 사이에 생겨 1개월까지 지속할 수도 있다고 했다.

### 5) 중증 과민성 반응

Table 4. Side effects of IVIG

Side effects of IVIG	
Generalized and Systemic reaction	Headache Myalgia Fever/chills Low back pain/chest pain Nausea/vomiting Elevated liver enzymes Transient neutropenia Hyperglycemia
Neurological complications	Aseptic meningitis Migraine Stroke Reversible encephalopathy with intracranial vasospasm
Hypersensitivity	Anaphylactic reactions (especially with IgA-deficiency) Haemolytic anemia Immune complex mediated arthritis Hypersensitivity myocarditis
Renal complications	Acute renal failure
Cardio-vascular reactions	Hypertension Cardiac failure Tachycardia Thromboembolic events
Miscellaneous effects	Uveitis Alopecia Hypothermia

IVIG : intravenous immunoglobulin

Stangel *et al*(1998)

Vyas *et al* (1968)은 IgA 만 결핍된 환자에게 혈액제제를 주면 IgA 에 대한 항체가 생겨 과민반응을 일으킨다는 사실을 최초로 보고하였다. 그후 Burks *et al* (1986)은 저감마글로불린혈증이 있는 환자에게 감마글로불린을 주사하면 과민반응이 생기는데 그 이유는 IgA 에 대해 IgE 항체가 생기기 때문이라는 것을 증명하였다. Brox *et al* (1987)은 면역성 혈소판감소증 환자에게 IVIG 치료를 한 결과 일시적인 혈관내 용혈이 생겨 용혈성 빈혈이 생기는데 그 이유는 감마글로불린에 포함된 IgA 항체 때문이라고 했다. 그 결과 Dalakas (1997)는 IVIG 치료를 시작하기 전에 혈청 IgA

치를 언제나 점검해야 한다고 하면서 Ig 제제중 Gammagard-SD에는 아주 적은 양의 IgA 만 포함되어 있으므로 혈청 IgA 치가 낮은 환자에게 추천할만하다고 했다. 그러나 일반인에서 IgA 결핍은 1/1000 이므로 실제 심한 과민반응은 드물다고 했다.

#### 6) 신기능에 대한 부작용

Ellie *et al* (1992)는 기존에 신장병이 있고, 특히 노인, 당뇨병 또는 수분섭취가 안된 경우같이 용적이 부족한 경우에는 IVIG 치료로 급성 신세뇨관괴사가 생길수 있는데 이런 신장손상은 대개

회복이 된다고 했다. Tan *et al* (1993)은 IVIG 치료후 급성신부전이 생긴 경우를 보고하면서 IVIG 치료시작전에 신기능평가의 중요성을 강조했다. 한편 Ahsan *et al* (1994)은 이런 신세뇨관과사는 Ig 제제에 포함된 고농도의 sucrose와 연관이 있다고 하면서 Ig 제제를 회색하고 천천히 주사함으로써 이런 위험성을 줄일수 있다고 했다.

#### 7) 과민성 심근염

Koehler & Koudstaal (1996)은 간질환자에서 GBS가 생긴 경우 평소대로 phenytoin을 복용시키면서 IVIG를 동시에 준 결과 치명적인 과민성 심근염이 생겼다고 했다.

#### 8) 기타 혈청검사에 미치는 영향

Koffman & Dalakas (1995)는 IVIG 치료 후 적혈구 침강속도가 10 배이상 증가할 수 있는 데 이는 주사된 감마글로불린 때문에 연전형성 (rouleaux formation)이 증가되고 표면적이 줄어들기 때문이라고 설명하면서 이런 현상은 2-3 주간 지속될 수 있으므로 이것을 혈관염이 진행되는 징후로 해석하는 안된다고 했다. 또한 IVIG 치료시 저나트륨혈증이 생기기도 한다고 했다. Dalakas (1997)는 IVIG 주사시 항바이러스나 항세균성 항체가 동시에 전달되기 때문에 바이러스 역가가 증가되어 IVIG 치료후 30 일까지 혈청검사결과에 영향을 줄 수 있다고 했다. Stangel *et al* (1998)은 IVIG 치료후 치료받은 환자의 43%에서 간효소 수치가 증가했고 17%에서는 적혈구가 감소했다고 했다.

### 각 론

#### 1. 길랑-바레 증후군 (Guillain-Barré syndrome, GBS)

Kleyweg *et al* (1988)은 최초로 8명의 중증 GBS 환자에게 IVIG 치료를 한 결과 6명에서 호전이 되었다고 했다. Kleyweg & van der Meché (1991)은 혈장교환치료를 실시한 72명의 GBS 환자중 6명에서는 처음 치료에는 반응이 있다가

재발하였고, 고농도의 IVIG 치료를 실시한 74명 중에서는 8명에서 나중에 재발한 것으로 보아 Ig의 생물학적 효과는 혈장교환치료와 비슷하다고 했다.

van der Meché *et al* (1992)은 급성 GBS 환자에게 IVIG 치료의 효과는 혈장교환치료와 비슷하거나 더 효과적이라고 했다. Irani *et al* (1993)는 7명의 GBS에서 IVIG 치료를 한 결과 초기에는 모두 호전을 보였으나 5명에선 치료후 1-16 일내에 재발되었으며 그런 환자에게 혈장교환치료를 실시한 결과 4명에서 호전되었다고 하면서 GBS에서는 혈장교환치료나 치료하지 않은 경우 보다 IVIG 치료후 재발이 더 흔하다고 했다. Castro & Ropper (1993)는 IVIG 치료를 실시한 15명의 GBS 환자중 7명에서 치료중이거나 치료후 5일내에 악화되었으며 그중 4명에서는 2.5 개월간 인공호흡기를 써야 했고, 5명에서는 혈장교환치료를 실시한 결과 2명에서 호전되었다고 하면서 IVIG 치료의 효과에 대해 부정적인 주장을 했다. The Dutch Guillain-Barré syndrome study group (1994)은 GBS 환자에게 Ig와 methyl prednisolone을 함께 주사한 결과 76%에서 호전되어 IVIG 단독치료때의 53% 보다 호전율이 더 높고 단독보행이 가능할 때까지 걸리는 평균시간도 더 짧아진다고 하면서 Ig와 methyl prednisolone의 병합치료가 더 효과적이라고 했다. Haupt *et al* (1996)은 GBS 환자에게 혈장교환치료만 시행한 경우, tryptophan-linked polyvinyl alcohol gel adsorbent를 이용한 선택적 흡수법을 이용한 경우, 선택적 흡수법을 쓰고나서 IgG를 주사한 경우로 나누어 그 효과를 비교한 결과 선택적 흡수법후 IgG 주사를 한 경우가 혈장교환치료만 한 경우보다 효과가 낫다고 하면서 병합치료의 경비가 비싸기는 하나 입원 기간이 짧아지게 되므로 결국 지출이 적게되어 서로 상쇄될 것이라고 했다.

Goodhew & Johnston (1996)은 소아에서 생긴 중증 GBS에서도 IVIG 치료는 특별한 부작용없이 유병기간을 줄일 수 있고, 혈장반출치료보다 손쉽게 할 수 있고 복잡한 기술이 필요한 것이

아니며 말초정맥에 쉽게 주사할 수 있는 좋은 방법이라고 했다. Bril *et al* (1996)은 GBS에서 IVIG 치료와 혈장교환치료의 효과를 각각 비교한 결과 서로의 효과는 비슷하였으나 혈장교환치료에서 합병증이 더 많다고 하면서 아직도 두가지의 병합치료의 효과에 대해서는 잘 모른다고 했다.

Korinthenberg & Mönting (1996)은 소아 GBS에서 IVIG 치료는 보행장애는 심하나 완전 사지마비는 아닌 환자에게서 특히 효과가 있으며, corticosteroid는 GBS에서는 효과가 없으나 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증이 의심되는 경우에만 써야 한다고 했다.

Farcas *et al* (1997)은 중증이면서 첫번째 IVIG 치료과정에 반응이 없는 GBS에서는 두번째 IVIG 치료에 효과가 있을 수도 있다고 했다. Mericle & Triggs (1997)은 GBS의 한 형태인 중증의 급성 범발성 자율신경장애가 있는 경우에도 IVIG 치료가 아주 효과가 있다고 했다. Abd-Allah *et al* (1997)은 IVIG 치료는 혈장반출치료와 효과가 비슷하면서도 합병증이 적으로 소아 GBS에서 가장 먼저 추천되는 치료라고 했다. Plasm exchange/Sandoglobulin GBS trial group (1997)은 신경병증 증상이 생긴후 2주내에 있는 중증의 GBS에서는 혈장교환치료와 IVIG 치료의 효과가 비슷하나 혈장교환치료와 IVIG의 병합치료는 더 이상의 유의한 효과가 없다고 했다. Gabriel *et al* (1997)은 GBS의 동물모형인 실험적인 자가면역 신경염에 Ig를 복부에 주사하면 이병의 회복 속도가 빨라지는데 그 기전은 쥐의 항수초항체치가 감소하기 때문에 탈수초된 신경섬유의 조기 재수초화가 되기 때문이라고 했다.

## 2. 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)

Vermeulen *et al* (1985)이 최초로 이 병에서 IVIG 치료의 효과를 보고한 아래 Albala *et al* (1987)도 CIDP에서 IVIG 치료가 효과가 있다고 했다. Faed *et al* (1989)도 9명의 CIDP 환자

에게 IVIG 치료를 한 결과 모든 환자에서 특별한 부작용없이 효과가 있었으며 그중 4명에서는 반복주사가 필요하다고 하였다. van der Meché *et al* (1989)은 신선동결혈장주사나 IVIG 치료에 호전을 보인 8명의 CIDP 환자에서 치료전후의 신경전도검사를 비교해 본 결과 치료후 복합근육활동전위의 진폭이 증가하였는데 그중 5명에서는 복합근육활동전위의 진폭의 증가와 근력의 호전 사이에 상관관계가 있었다고 했다. van Doorn *et al* (1990)은 IVIG에 효과를 보인 7명의 CIDP 중에서 치료중지후 7명 모두 재발하였으나 IVIG와 플라세보를 이용한 이중맹검사에서는 IVIG 치료에서만 효과가 있다는 것을 증명하였다. Cornblath *et al* (1991)은 15명의 CIDP 환자에게 IVIG 치료결과 거의 모든 환자에서 감각증상의 호전을 보였으나 단지 3명에서만 근력의 객관적인 호전을 보였다고 하면서 CIDP 중 일부에서만 IVIG 치료에 효과가 있다고 했다.

한편 van Doorn *et al* (1991)은 52명의 CIDP 환자에게 IVIG 치료결과 38%에서는 효과가 없었고, 4%에서는 일시적인 효과는 있었으나 추가주사에는 반응이 없었고 17%에서는 완전한 호전을 보였으나 40%에서는 호전을 유지시키기 위해서 간헐적인 주사가 필요하다고 했다. 결국 치료결과 90%에서 일상생활이 가능했는데, 특히 유병기간이 1년이내인 경우, 치료시작전까지 쇠약이 계속 진행했던 경우, 팔다리가 비슷하게 약해졌던 경우, 정중운동신경의 전도속도가 감소된 경우 등에서 더 호전이 있었으며, 이러한 조건들이 모두 충족된 경우에는 93%에서 호전을 보였다고 했다. Vedanarayanan *et al* (1991)은 4명의 소아 CIDP 환자에게 증상이 재발될 때마다 성인의 치료방법과 동일한 방법으로 IVIG 치료를 한 결과 4명 모두 확실한 운동력의 호전을 보여 혈장반출치료때의 효과와 비슷하였으며 특히 2명에 선 혈장반출치료 때 보다 더 효과적이었으므로 IVIG 치료는 소아 CIDP에서 효과적인 치료라고 하였다.

Dyck *et al* (1994)은 IVIG 치료와 혈장반출치료의 효과는 비슷하나 IVIG 치료는 특수한 장치

가 필요없고 가정에서도 치료가 가능하므로 더 손쉽게 할 수 있는 치료라고 하면서 호전된 상태를 유지시키기 위해 주사해야하는 면역글로불린 주사 빈도와 치료용량은 매 10 일 마다 0.025 g/kg 부터 매 2~4 일마다 0.4 g/kg로 주사해야 하는 경우까지 대단히 다양하다고 했다. Berger *et al* (1995)는 CIDP에서 처음 IVIG 치료시는 호전되었으나 그 후에는 Ig 용량을 더 높여도 악화되는 경우에도 단기간의 혈장교환치료후 Ig를 주사하면 치료효과가 더 장기간 지속되었다고 했다. Hahn *et al* (1996)은 CIDP에서 IVIG 치료의 효과를 평가하기 위해 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 검증한 결과 63%에서 효과가 있었는데 특히 만성진행성 CIDP 예선 56%에서 지속적으로 호전이 있었으나 만성재발성 CIDP 예선 71%에서 지속적인 호전이 있었고, 급성재발이나 유병기간이 1년이내인 경우 가장 효과가 있었으며 감각징후가 주로 있는 경우에는 효과가 적었다고 했다. Simmons *et al* (1997)은 소아 CIDP에서 prednisone, 혈장반출과 IVIG 치료는 모두 효과적이며 반복적인 Ig 주사는 지속적인 효과를 보인다고 했다. Gorson *et al* (1997)은 단클론 감마병증과 동반된 CIDP 예선 혈장교환, IVIG 치료와 steroid에 대한 치료반응은 비슷하다고 하면서 기능적인 호전은 혈장교환치료때 제일 저명하다고 했다. Briellmann *et al* (1998)은 장기간에 걸친 corticosteroid, 혈장교환 및 IVIG의 병합치료가 각각의 단일치료나 2 가지만의 병합치료보다 더 효과적이고 환자가 치료에 더 잘 견디다고 했다.

### 3. 다초점성 운동신경병증 (multifocal motor neuropathy, MMN)

Charles *et al* (1992)은 최초로 MMN에서 IVIG 치료를 실시한 결과 빠른 효과를 보였으며 또한 부작용이 적었으므로 이 치료는 cyclophosphamide를 대치할 수 있을 것이라고 했다. Kaji *et al* (1992)는 여러가지 치료에 반응이 없었던 2명의 MMN 환자에게 IVIG 치료결과 2명 모두 호전을 보였다고 했다. Chaudhry *et al* (1993)은 9

명의 MMN 환자에게 IVIG 치료결과 모든 환자들이 치료후 3~10 일내에 근력의 호전을 보였으며 이런 호전은 치료후 2주째에 가장 커고 호전상태는 평균 2 개월정도 지속되었다고 했다. 또한 가능적인 호전의 정도는 다양했고 8명중 7명에서 부분전도차단의 정도가 감소되는 소견을 보였으나 혈청 GM1 항체치는 변화가 없었다고 했다.

한편 Nobile-Orazio *et al* (1993)은 IVIG 치료를 받은 5명의 MMN 환자중 4명에서 치료시작후 수일내에 호전을 보였으며 특히 오래된 장애보다 최근에 사지에 국한되거나 병변을 보인 경우에서 더 저명한 호전을 보였고, 1명에선 완전회복을 보인후 1년까지 별다른 치료없이 회복된 상태를 유지하였고 3명에선 일시적인 호전을 보였으나 2 번째 IVIG 치료후 다시 호전을 보인후 주기적인 IVIG 치료로 8~12 개월까지 그 상태가 유지되었다고 했다. 또한 고농도의 항 asialo-GM1 항체를 가진 3명에서는 IVIG 치료후 3~10 일내에 모두 임상적 호전을 보였다고 했다. Azulay *et al* (1994)는 고농도의 항 GM1 항체를 가진 12명의 운동신경원증후군 환자에게 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 IVIG 치료의 효과를 분석해 본 결과 이 치료는 전도차단을 보인 환자에게서만 유의한 수준의 근력호전을 보였다고 했다.

Dalakas *et al* (1994)은 MMN에서 IVIG 치료는 효과적이라고 했으나, Elliott & Pestronk (1994)은 MMN에서 IVIG 치료시 초기에는 반응이 있다가 치료하는 중에 더 악화된 경우를 경험하고나서 IVIG 치료는 병의 진행을 막지는 못하므로 만성적인 경우에서만 IVIG 치료를 해야할 것이라고 했다. Bouche *et al* (1995)은 MMN 환자중 IVIG 치료에 호전을 보인 경우의 2/3는 항 GM1 항체치가 높았으나 치료전의 고농도의 항체치와 IVIG 치료에 대한 효과의 지속시간과는 상관관계가 없다고 했다.

van den Berg *et al* (1995 a)은 MMN에서 처음 IVIG 치료에 호전을 보인후 매주 Ig를 0.4 g/kg로 주사한 결과 임상적 및 신경생리학적으로 지속적인 호전을 보인 경우를 경험하고선 지속적인 IVIG 치료가 MMN을 더욱 호전시킬수 있을

것이며 소량의 Ig를 자주 주사하는 것이 더 효과적일 수도 있다고 했다. van den Berg *et al* (1995 b)은 6명의 MMN 환자에게 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 IVIG의 효과를 평가한 결과 5명에서 호전을 보였다고 하면서 IVIG 치료는 MMN의 근력호전에 효과가 있는 치료라고 했다.

Meucci *et al* (1997)는 IVIG 치료는 MMN의 증상을 호전시킬수는 있으나 병을 완치시킬 수는 없었다고 했다. van den Berg *et al* (1998)은 7명의 MMN 환자에게 IVIG 치료결과 6명에선 근력이 호전되었으나 그 효과가 12주 이상 지속되지는 않아 이후 매주 1회씩의 IVIG 치료를 2~4년 간 지속해야했다고 했다. 그러나 예외적으로 1명에서는 근력이 악화되는 시기에 IVIG 치료를 한 결과 1년 이상 그 효과가 지속되었다고 했다. 또한 신경생리검사로 추적검사한 결과 전도차단의 호전도 있었으나 IVIG 치료중이라도 새로운 곳에 전도차단이 생기거나 축삭변성이 진행되기도 한다고 했다.

#### 4. 근염 (myositis)

Cherin *et al* (1991)은 14명의 만성 난치성 다발성 근염과 6명의 피부근염에서 IVIG 치료를 실시한 결과 15명에서 유의한 임상적 호전을 보였다고 하면서 IVIG 치료는 다발성 근염과 피부근염에서 효과적인 새로운 치료이고 또한 스테로이드나 면역억제제를 대치하거나 감량하는데 도움되는 치료라고 했다. Lang *et al* (1991)은 5명의 난치성 연소성 (juvenile)피부근염에서 IVIG 치료결과 모든 환자에서 근력의 호전을 보이면서 피부발진도 소실되었다고 하면서 IVIG 치료는 피부근염에서 스테로이드를 절약할 수 있으면서 또한 세포독성치료를 대치할 수 있는 안전한 방법이라고 했다. Jann *et al* (1992)은 2명의 난치성 다발성 근염에서 IVIG 치료결과 2명 모두 2개월 내에 임상적 회복을 보였으며 혈청 creatine kinase 치도 정상으로 되면서 근력도 호전되었으나 특별한 부작용은 없었다고 했다.

한편 Dalakas *et al* (1993)은 15명의 난치성

피부근염에서 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 IVIG 치료의 효과를 분석해 본 결과 IVIG는 난치성 피부근염에서 안전하고 효과적인 치료라고 했다. Soueidan & Dalakas (1993)은 4명의 봉입체 근염환자에게 1개월에 2회씩 IVIG 치료결과 3명에선 근위부와 덜 위축된 근육의 근력을 정상화되거나 호전되어 2~4개월동안 지속되었다고 하면서 IVIG 치료가 비싸기는 하나 뛰밖의 좋은 결과를 가져올 수도 있다고 했다. 그러나 Amato *et al* (1994 a)는 9명의 봉입체 근염환자에서 IVIG 치료결과 호전된 경우가 전혀 없었다고 하면서 이 치료는 객관적인 호전이 없고 고가이므로 봉입체 근염의 치료에 있어 도움이 되지 않는다고 했다. 또한 Dalakas *et al* (1997)도 19명의 봉입체 근염환자에게 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 IVIG의 효과를 분석해 본 결과 IVIG 치료는 플라세보군과 유의한 차이가 없다고 했다.

Mastaglia *et al* (1998)은 16명의 난치성인 염증성 근병증에서 IVIG 치료결과 7명의 피부근염이나 다발성 근염증에선 5명이 호전을 보였고, 4명의 중복증후군에선 4명 모두 호전을 보였으나 5명의 봉입체 근염에선 아무도 기능적인 호전을 보이지 않았다고 하면서 IVIG는 난치성인 피부근염, 다발성 근염이나 중복증후군에서 효과적인 치료라고 하였다.

#### 5. 근무력증 (myasthenia gravis, MG)

Fateh-Moghadam *et al* (1982)의 MG에서 IVIG 치료를 최초로 시도한 이래 Gajdos *et al* (1984)은 5명의 중증 MG 환자에게 IVIG 치료결과 4명에서는 치료후 10~15일 사이에 유의한 호전을 보인후 25일까지 호전된 상태를 유지하면서 폐활량도 증가하였고, 인공호흡이나 비강영양튜브가 필요했던 4명중 3명에서는 이런 처치가 필요없게 되었다고 하면서 Ig는 MG의 치료에서 효과적이고 안전한 단기치료방법이라고 했다. Arsura *et al* (1986)은 전신적인 MG가 악화된 12명의 환자에게 IVIG 치료결과 8명에서 치료후  $3.6 \pm 2.7$  일에 호전되기 시작하여  $8.6 \pm 4.6$  일에 최고의 호전을 보인후 그 상태가  $52 \pm 37$

일까지 유지되었으며 폐활량도  $1748 \pm 510$ 에서  $2700 \pm 614$  ml 까지 증가하였으나 acetylcholine recetor 항체치는 변동이 없었다고 하면서 IVIG는 corticosteroid 보다 더 빠른 호전을 보이므로 MG 악화시 보조적인 치료로 쓰일 수 있다고 했다. Arsura *et al* (1988)은 전신적인 MG 가 악화된 9명에서 반복적인 IVIG 치료결과 23회의 치료중 20회에서 효과가 있으면서 폐활량도 증가하였다고 하면서 Ig는 MG 환자에게 반복주사해도 효과가 있다고 했다.

한편 Cosi *et al* (1991)은 37명의 전신성 MG 환자에게 IVIG 치료결과 장기간에 걸친 약물치료에 난치성인 안정상태의 MG 와 급성기의 MG 사이에는 호전되는 정도가 유의한 차이가 없었으며 또한 부작용은 전혀 없었으므로 IVIG는 어떤 상태의 MG 치료시도 안전하며 효과적인 치료라고 했다. Stricker *et al* (1993)은 근무력증위기이며 IVIG 치료에 반응이 없는 4명의 환자에게 혈장교환치료를 한 결과 모두 호전되었다고 하면서 근무력증위기상태에 빠진 환자들의 일부는 IVIG 보다 혈장교환치료가 더 효과적이라고 했다. Gajdos *et al* (1997)은 악화상태에 있는 87명의 MG 환자에게 혈장교환과 IVIG 치료를 무작위로 실시해서 그 치료효과를 비교해 본 결과 부작용은 IVIG 치료가 적었으나 치료효과는 서로 비슷했다고 하면서 IVIG는 근무력증위기의 치료시 혈장교환치료와 대치될 수 있는 치료라고 했다.

## 6. 단클론성 감마병증 (monoclonal gammopathy)

Cook *et al* (1990)은 2명의 난치성인 IgM 단클론성 파라프로테인힐증성 탈수초성 말초신경병증환자에게 매월 IVIG 치료결과 2명 모두 처음 주사후 5-10일에 빠른 임상적 호전을 보인후 3-6주간 이상태를 유지했으며 재치료시에도 매번 호전을 보였으나 부작용은 없었다고 하면서 Ig는 이 병에 효과적인 치료라고 했다. Dalakas *et al* (1996)은 11명의 단클론성 IgM 항체를 가진 탈수초성 신경병증환자에게 플라세보를 이용한 이중맹검법으로 Ig의 치료효과를 분석해 본 결과

단지 2명에서만 호전을 보였으며 MAG/SGPG 나 gangliosides에 대한 항체치는 변동이 없었다고 하면서 IVIG 치료는 IgM 파라프로테인힐증성 탈수초성 신경병증에서는 18%에서만 효과가 있었다고 했다. Yuki & Miyagi (1996)은 항GM1 항체에 의한 신경병증에 IVIG 치료를 하면 Ig의 가변부위가 항 GM1 항체와 결합함으로써 자가항체의 병적효과를 중화시키므로 치료효과가 나타난다고 했다.

## 7. 부수종양 증후군

Moll *et al* (1993)은 부수종양성 소뇌변성환자에서 신경학적 증상이 생긴지 2주만에 IVIG 치료결과 완전회복된 경우를 보고하면서 특수한 항신경원항체를 발견하여 비가역적인 신경손상이 생기기 전인 발병초기에 IVIG 치료를 하면 효과가 있을 것이라고 했다. Counsell *et al* (1994)은 소세포폐암에 동반되어 Lambert-Eaton 증후군이 있으면서 아급성 부수종양성 소뇌증후군이 생긴지 2주일되는 환자에게 IVIG 치료 결과 심한 소뇌증후군이 빠르게 호전되어 3개월까지 그 상태가 유지되었다고 한다. Uchuya *et al* (1996)은 IVIG가 부수종양성 신경계증후군의 임상경과와 자가항체치에 미치는 영향은 알아본 결과 IVIG 치료는 항신경원항체를 가진 부수종양성 증추신경계 증후군에서는 효과가 없었다고 했다. Takano *et al* (1994)은 소세포 폐암에 동반되어 Lambert-Eaton 증후군이 있는 환자가 항암화학치료, 혈장반출치료와 IVIG 치료에 반응을 보임에 따라 voltage-gated calcium channel에 대한 항체가 서서히 감소되었다고 했다. Bain *et al* (1996)은 IVIG 치료는 Lambert-Eaton증후군환자의 근력을 2개월정도 호전시키는데 그 기전은 아마도 calcium-channel 자가항체가 감소되기 때문일 것이라고 했다.

## 8. 다발성 경화증 (multiple sclerosis, MS)

Rodriguez & Lennon (1990)은 동물실험상 IgG는 증추신경계의 재수초화를 촉진시키며 또한 정제된 IgG를 전신적으로 주사하면 재수초화

되는 병변내의 선조 (progenitor)교세포의 증식을 유도한다고 했다. Cook *et al* (1992)은 진행성 MS에서 Ig와 methyl prednisolone을 매달 함께 주사한 결과 이 치료는 장기간 안전하게 줄 수는 있으나 80%의 환자에선 병이 악화되는 것을 억제할 수 없었다고 했다. Achiron *et al* (1992)은 재발과 완화를 반복하는 MS 환자에게 IVIG 치료결과 이 치료는 진행되는 병리과정을 억제시키므로 MS의 악화를 방지할 수 있는 좋은 치료가 될 것이라고 했다. van Engelen *et al* (1992)은 안정상태의 탈수초성 시신경염환자 5명에게 IVIG 치료결과 4명에서 1~2개월이나 시력이 호전되기 시작하여 1.7년까지 그 상태를 유지했다고 했다. Fazekas *et al* (1997)은 재발과 호전을 반복하는 MS에서 매달 IVIG 치료를 한 효과를 플라세보의 효과와 비교해 본 결과 IVIG 치료는 자주 재발하는 MS에서 효과적이고 부작용이 적은 치료라고 했다.

#### 9. Stiff-man 증후군

Amato *et al* (1994 b)은 3명의 Stiff-man 증후군환자에게 IVIG 치료결과 주관적이고 3명 모두 기능적인 호전을 보였다고 했다.

#### 10. 당뇨병성 신경병증

Krendel *et al* (1995)은 21명의 당뇨병성 신경병증환자에게 IVIG 치료결과 16명의 축삭형 신경병증증에선 10명에서 호전을 보였고, 6명의 탈수초성 신경병증증에선 2명에서 호전을 보였다고 했다.

#### 11. Issac 증후군

van Engelen *et al* (1995)은 IVIG 치료결과 일부 환자에서 근경련이 생겼는데 이는 근소포체로부터 calcium이 방출되기 때문에 생기는 것이라고 했다.

#### 미래의 방향

IVIG 치료는 다른 면역치료에 반응이 적은 심

각한 여러가지 신경계병의 치료에 상당한 효과가 있다. 그러나 이 치료의 문제점은 가격이 상당히 비싸다는 것이다. GBS같이 단상성 (monophasic) 병에서는 한차례의 주사로 치료가 가능하나 CIDP같이 반복주사가 필요한 다른 병에서는 치료비가 계속 증가하게 된다. 그러므로 IVIG 치료를 효과적으로 사용하기 위해선 엄격히 계획된 임상연구가 필수적이다. 현재로서는 IVIG 치료의 적절한 용량, 주사횟수, 상승효과 (synergistic effects), 투과성, 특수한 유전형 (idiotype)에 대한 공여자 선택, 장기사용에 따른 잠재독성, 정확한 작용기전등에 대해서 자세히 알기 위한 연구가 진행되고 있다.

#### 결 론

지난 10여년간 IVIG 치료는 신경계의 여러 질환에서 널리 쓰여 왔다. 그러나 이 치료는 가격이 비싸고 또한 감염물질이 전파될 가능성도 있으므로 엄격한 적응증과 효과를 생각해서 써야 할 것이다. 현재까진 IVIG 치료는 비교적 안전하고 일부 신경-근육병에선 편리하고 효과적인 치료로 알려져 있다. 지금까지의 연구결과로 봐서는 GBS, CIDP, 다초점성 운동신경병증, 난치성 근염과 일부 근무력증등에서는 효과가 있는 것으로 의견이 통일되고 있으나 기타 여러가지 신경계 질환에서는 아직도 그 효과에 대해 의견이 통일되지 않은 상태이므로 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

#### 참 고 문 헌

- Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, Perkin RM: Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 1997;12:376-380.
- Achiron A, Pras E, Gilad R, *et al*: Open controlled therapeutic trial of intravenous immune globulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;

- 49:1233-1236.
- Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, Greenlee RG Jr, Toto RD: Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1985-7.
- Albala M, McNamara ME, Sokol M, Wyshock E: Improvement of neurologic function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following intravenous gammaglobulin infusion. *Arch Neurol* 1987;44:248-249.
- Amato AA, Barohn RJ, Jackson CE, Pappert EJ, Sahenk Z, Kissel JT (a): Inclusion body myositis: Treatment with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44: 1516-1518.
- Amato AA, Cornman EW, Kissel JT (b): Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44:1652-1654.
- Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Grob D: Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988;295:438-443.
- Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D: High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986;146: 1365-1368.
- Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-432.
- Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al: Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678-683.
- Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S: The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology* 1995;45:1628-1629.
- Boom BW, Brand A, Bavinck JN, Eernisse JG, Daha MR, Vermeer BJ: Severe leukocytoclastic vasculitis of the skin in a patient with essential mixed cryoglobulinemia treated with high-dose gammaglobulin intravenously. *Arch Dermatol* 1988; 124:1550-1553.
- Bouche P, Moulonguet A, Younes-Chennoufi AB, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:38-44.
- Briellmann RS, Nydegger UE, Sturzenegger M, Fierz L, Hess CW, Hauser SP: Long-term treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Combination of corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulins. *Eur Neurol* 1998; 39:190-191.
- Bril V, Ilse W, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 46:100-103.
- Brox AG, Cournoyer D, Sternbach M, Spurll G: Hemolytic anemia following intravenous gamma globulin administration. *Am J Med* 1987;82:633-635.
- Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia : Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 27:560-564.

- Castro LHM, Ropper AH: Human immune globulin infusion in Guillain-Barré syndrome: Worsening during and after treatment. *Neurology* 1993;43:1034-1036.
- Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS: Alopecia after immunoglobulin infusion. *Lancet* 1982;1:1436.
- Charles N, Benoit P, Vial C, Bierme T, Moreau T, Bady B: Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Lancet* 1992;340:182.
- Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al: Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol* 1993;33:237-242.
- Cherin P, Herson S, Wechsler B, et al: Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91:162-168.
- Constantinescu CS, Chang AP, McClusky LF: Recurrent migraine and intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1993;329:583-584.
- Cook SD, Dalakas M, Galdi A, Biondi D, Porter H: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of demyelinating neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1990;40:212-214.
- Cook SD, Troiano R, Rohowsky-Kochin C, et al: Intravenous gamma globulin in progressive MS. *Acta Neurol Scand* 1992;86:171-175.
- Cornblath DR, Chaudhry V, Griffin JW: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Ann Neurol* 1991;30:104-106.
- Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A: Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991;84:81-84.
- Counsell CE, Mcleod M, Grant R: Reversal of subacute paraneoplastic cerebellar syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1994;44:1184-1185.
- Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: Risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.
- Dalakas MC: Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:316-317.
- Dalakas MC: Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997;127:721-730.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al: A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792-795.
- Dalakas MC, Sein DP, Otero C, Sekul E, Cupler EJ, McCrosky S: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *Arch Neurol* 1994;51:861-864.
- Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K: Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712-716.
- Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al: A

- plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-845.
- Eibl MM, Wedgood RJ: Intravenous immunoglobulin: a review. *Immunodef Rev* 1989;1(suppl):1-42.
- Ellie E, Combe C, Ferrer X: High-dose intravenous immune globulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 1992;27:1032-1033.
- Elliott JL, Pestronk A: Progression of multifocal motor neuropathy during apparently successful treatment with human immunoglobulin. *Neurology* 1994;44: 967-968.
- Faed JM, Day B, Pollock M, Taylor PK, Nukada H, Hammond-Tooke GD: High-dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989;39:422-425.
- Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I: Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;350:1747.
- Fateh-Moghadam A, Besinger U, Geursen RG: Ein klinisches modell zur regulation der humoralen immunantwort: Infusionstherapie. *Beitr Infusionsther Klin Ernähr* 1982; 9:69-79.
- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Hahler G, Mamoll B: Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remittingmultiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:589-593.
- Gabor EP: Meningitis and skin reaction after intravenous immune globulin therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:1130.
- Gabriel CM, Gregson NA, Redford EJ, Daviec M, Smith KJ, Hughes RAC: Human immunoglobulin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis. *Brain* 1997;120:1533-1540.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C, Myasthenia Gravis Clinical Study Group: Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796.
- Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, et al: High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;406-407.
- Goodhew PM, Johnston HM: Immune globulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:1490-1492.
- 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;48:321-328.
- Hague RA, Eden OB, Yap RL, Mok JY, Rae P: Hyperviscosity in HIV infected children a potential hazard during intravenous immunoglobulin therapy. *Blut* 1990; 61:66-67.
- Hahn, AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067-1077.
- Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G: Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1996;

- 137:145-149.
- Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;6:1228-1231.
- Irani DN, Cornblath DR, Chaudhry V, Borel C, Hanley DF: Relapse in Guillain-Barré syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* 1993;43:872-875.
- Jann S, Beretra S, Moggio M, Pellegrini G: High-dose intravenous human immunoglobulin in polymyositis resistant to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:60-62.
- Kaji R, Shibasaki H, Kimura J.: Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992;42:506-509.
- Kleyweg RP, var der Meché FGA: Treatment related fluctuation in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:957-960.
- Kleyweg RP, var der Meché FGA, Meulstee J: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high dose gammaglobulin. *Neurology* 1988;38:1639-1641.
- Koehler PJ, Koudstaal J: Lethal hypersensitivity myocarditis associated with the use of intravenous gammaglobulin for Guillain-Barré syndrome, in combination with phenytoin. *J Neurol* 1996;243:366-367.
- Koffman B, Dalakas MC: Effect of high dose intravenous immunoglobulin on hematological and serum chemistry profiles in the treatment of patients with neuromuscular diseases. *Neurology* 1995; 45(Suppl):235.
- Korinthenberg R, Munting JS: Natural history and treatment effects in Guillain-Barré syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child* 1996;74:281-287.
- Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC: Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1995;52:1053-1061.
- Lang BA, Laxer RM, Murphy G, Silverman ED, Roifman CM: Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med* 1991;91:169-172.
- Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ: Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:107-110.
- Mericle RA, Triggs WJ: Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:529-531.
- Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, Scarlato G, Nobile-Orazio E: Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:765-769.
- Moghraby SA, Al-Momen AK, Gad-El-Rab MO, Abdel-Gader AGM, Al-Meshari A: Immunoglobulin therapy for HLA-related recurrent fetal loss. *Transfus Sci* 1993; 14:183-187.
- Moll JWB, Henzen-Logmans SC, van der Meché FGA, Vecht CHJ: Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:112.
- Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, Carpo M, Scarlato G: High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993;43:537-

- 544.
- Plasma Exchange/ Sandoglobulin Guillain-Barré syndrome Trial Group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349:225-230.
- Rodriguez M, Lennon VA: Immunoglobulins promote remyelination in the central nervous system. *Ann Neurol* 1990;27: 12-17.
- Schiff RL: Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1994;31:1649-1650.
- Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, Rickles NM: Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. *Ann Intern Med* 1994;121:305-306.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: Frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
- Silbert PL, Knezevie WV, Bridge DT: Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology* 1992;42:257-258.
- Simmons Z, Wald JJ, Albers JW: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: long-term follow-up with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997;20:1569-1575.
- Soueidan SA, Dalakas MC: Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1993;43:876-879.
- Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R: Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune disease. *J Neurol* *Sci* 1998;153:203-214.
- Steg RE, Lefkowitz DM: Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1180-1181.
- Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiprov DD: Myasthenic crisis response to plasmapheresis following failure of intravenous - Globulin. *Arch Neurol* 1993; 50:837-840.
- Takano H, Tanaka M, Koike R, Nagai H, Arakawa M, Tsuji S: Effect of intravenous immunoglobulin in Lambert-Eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer: correlation with the titer of anti-voltage-gated calcium channel antibody. *Muscle Nerve* 1994;17:1073-1075.
- Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-139.
- The Dutch Guillain-Barré Study Group: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methyl prednisolone: A pilot study. *Ann Neurol* 1994;35:749-752.
- Thornton CA, Ballow M: Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 1993; 50:135-136.
- Uchuya M, Graus F, Vega F, Rene R, Delattre JY: Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:388-392.
- van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ (a): Improvement of multifocal motor neuropathy during long-term weekly treatment with human immunoglobulin. *Neurology* 1995;45:987-988.

- van den Berg LH, Franssen H, Wokke JHJ: The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 1998;121:421-428.
- van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al(b): Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248-252.
- van der Meché FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barré study group: A randomized trial comparison immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Eng J Med* 1992;326:1123-1129.
- van der Meché FGA, Vermeulen M, Busch HFM: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: conduction failure before and during immunoglobulin or plasma therapy. *Brain* 1989;112:1563-1571.
- van Doorn PA, Brand A, Strengers PFW, Meulstee J, Vermeulen M: High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40:209-212.
- van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, Mulder PGH, Busch HFM: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 1991;48:217-220.
- van Engelen BGM, Benders AAGM, Gabreëls FJM, Veeramp JH: Are muscle cramps in Isaacs' syndrome triggered by human immunoglobulin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:393.
- van Engelen BGM, Hommes OR, Pinckers A, Crusyberg RM, Barkhof F, Rodriguez M: Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis. *Ann Neurol* 1992;32:834-835.
- Vedanarayanan VV, Kandt RS, Lewis DV, Delong GR: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy of childhood: Treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1991; 41:828-830.
- Vermeulen M, van der Meché FGA, Speelman JD, Weber A, Busch HFM: Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1985;70:317-326.
- Voltz R, Hohlfeld R: The use of intravenous immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol* 1996;9:360-366.
- Voltz R, Rosen FV, Beck J, Hohlfeld R: Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barré syndrome patient treated with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1986;46:250-251.
- Vyas GN, Perkins HA, Fudenberg HH: Anaphylactoid transfusion reaction associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2:312-315.
- Waldmann TA, Strober W: Metabolism of immunoglobulins. *Prog Allergy* 1969;13:1-110.
- Wills AJ, Unsworth DJ: A practical approach to the use of intravenous immunoglobulin in neurological disease. *Eur Neurol* 1998;39:3-8.
- Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL: Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet* 1986;26:217-218.

Yuki N, Miyagi F: Possible mechanism of intravenous immunoglobulin treatment on

anti-GM1 antibody-mediated neuropathies. *J Neurol Sci* 1996;139:160-162.