

특발성혈소판감소성자반증 환자에서 정주용 면역 글로불린 투여 후 절대 호중구 수치의 변화

계명대학교 의과대학 소아과학교실

신현정 · 방인국 · 최병규 · 황진복 · 김준식 · 김홍식

Change of absolute neutrophil count after intravenous immunoglobulin administration for the children with idiopathic thrombocytopenic purpura

Hyun Jung Shin, M.D., In Kug Bang, M.D., Byung Kyu Choe, M.D.

Jin-Bok Hwang, M.D., Jun Sik Kim, M.D. and Heung Sik Kim, M.D.

Department of Pediatrics Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Intravenous immunoglobulin (IVIG) is effective for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in children. Recently, several reports have been published that show its impact on the absolute neutrophil count. The present study was performed to confirm these findings.

Methods : Data on 26 ITP patients were analyzed. Patients with febrile illness or increased C-reactive protein levels at presentation, which would influence the neutrophil counts, were excluded to determine the sole impact of IVIG. In addition, patients who received steroid treatment were also excluded.

Results : Sixteen boys and ten girls were analyzed. For patients who received an IVIG dose of 0.4 g/kg/day (n=17), the absolute neutrophil count (ANC) measured next day was significantly decreased. For patients who received an IVIG dose of 1 g/kg/day (n=9), the ANC measured the next day was also significantly decreased. However, the decrease was more profound in the high-dose group compared to the low-dose group. Among six cases with profoundly decreased ANC greater than 1,000/mm³, four patients (67%) received IVIG at a dose of 1 g/kg/day. All four cases with increased ANC were treated with IVIG dose of 0.4 g/kg/day, and three cases (75%) among them had a febrile reaction during IVIG administration. None of the cases with decreased ANC had a febrile reaction. No cases had infectious complications reported.

Conclusion : IVIG treatment for ITP patients appears to suppress the ANC. This decrease of ANC was more pronounced when a higher dose of IVIG was used. Some cases with increased ANC counts after IVIG use were found only in low-dose IVIG group, and was associated with febrile reactions during IVIG use. (Korean J Pediatr 2007;50:982-986)

Key Words : Idiopathic thrombocytopenic purpura, Absolute neutrophil count, Intravenous immunoglobulin

서 론

특발성혈소판감소성자반증은 비교적 건강한 소아에서 바이러스 감염 등의 경증 질환을 앓은 후 혈소판 수치가 감소되면서 점막과 피부의 출혈이 나타나는 것을 특징으로 하는 질환이다¹⁾. 혈소판에

대한 자가 항체가 생겨 혈소판에 부착한 후 비장과 같은 망상내피 세포계에서 파괴됨으로써 혈소판 감소증이 나타나는 것으로 생각되고 있다²⁾.

혈소판감소증의 정도와 출혈 정도에 따라 저절로 호전되는 것을 기대하며 관찰만 하는 경우도 있지만, 두개내 출혈과 같은 심각한 출혈을 예방하기 위하여 적극적인 치료를 하기도 한다³⁾. 치료 약제로는 면역 글로불린, 항-D 항체, 스테로이드 등이 사용되며 그 중 어린 소아에서는 면역 글로불린이 초기 치료로 사용되는 경우가 많다⁴⁾. 면역 글로불린의 사용에 있어 다양한 부작용이 보고된 바는 있으나 그 빈도는 낮은 편이며 심각한 부작용은 드물다

접수 : 2007년 5월 19일, 승인 : 2007년 7월 17일

책임저자 : 김홍식, 계명대 동산의료원 소아과

Correspondence : Heung Sik Kim, M.D.

Tel : (053)250-7516 Fax : (053)250-7783

E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

고 알려져 있다^{5,6)}.

특발성혈소판감소성자반증에서 면역 글로불린을 사용한 후 절대 호중구수치가 감소되었다는 최근의 보고가 있어⁶⁻¹⁰⁾, 저자들은 특발성혈소판감소성자반증 환자에서 면역 글로불린을 사용한 후 절대 호중구 수치 변화 정도를 파악하고 사용된 면역 글로불린의 용량 등 관련된 인자가 어떤 영향을 미쳤는지 파악해 보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 2월부터 2006년 4월까지 계명대학교 동산의료원 소아과에 특발성혈소판감소성자반증으로 입원하여 면역 글로불린으로 치료하였던 환아를 대상으로 하였다. 입원 당시 발열이 있었던 경우들과 C-반응 단백이 증가되어 있었던 경우, 그리고 초기 치료로 스테로이드를 사용하였던 경우는 제외하여 백혈구 수치에 영향을 미칠 수 있는 요인을 가지지 않았던 환아들을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

면역 글로불린은 0.4 g/kg/day로 혈소판 수치가 상승될 때까지 최대 5일까지 사용하거나 1 g/kg/day의 용량으로 최대 2일까지 사용하였으며, 용량의 결정은 의료진의 주관적인 선택에 따라 결정되었다. 입원 당시의 절대 호중구 수치와 면역 글로불린을 1회 사용한 다음 날의 절대 호중구 수치를 조사하여 면역 글로불린 사용 후 절대 호중구 수치가 어떻게 변화하는지 알아보았고, 사용된 면역 글로불린의 용량과 관계가 있는지 알아보기 위하여 사용된 면역 글로불린의 용량이 0.4 g/kg/day이었던 군을 저용량군, 1 g/kg/day로 사용하였던 군을 고용량군으로 하여 면역 글로불린을 1일 사용한 후 면역 글로불린의 용량에 따라 절대 호중구 수치가 얼마나 변화하는지를 비교하였다. Microsoft Excel 2003과 SPSS version 12.0.1을 사용하여 그래프 작성 및 t-test, paired t-test, chi-square test를 시행하였으며 $P=0.05$ 이하인 경우를 통계적으로 의의가 있다고 하였다.

결 과

총 26례의 환아에서 분석이 가능하였고, 남아가 16례, 여아가 10례이었으며 연령은 0.1세에서 13세까지로 중간값은 1세이었다. 내원 당시의 혈소판 수치는 $1,000/\text{mm}^3$ 에서 $47,000/\text{mm}^3$ 까지로 중간값은 $7,000/\text{mm}^3$ 이었다. 면역 글로불린의 용량은 0.4 g/kg/day로 사용한 경우가 총 17례이었으며 면역 글로불린을 1 g/kg/day의 용량으로 사용한 경우는 총 9례이었다. 면역 글로불린의 용량을 0.4 mg/kg/day로 사용한 경우 1일간 사용하였던 경우가 5례, 2일간 사용하였던 경우가 5례, 3일간 사용하였던 경우가 2례, 4일간 사용하였던 경우가 2례, 5일간 사용하였던 경우가 3례이었다. 면역 글로불린을 1g/kg/day로 사용하였던 경우에는 모두 2일간 사용하였다. 26례 중 22례(84.6%)에서 면역 글로불린을 사용한 후 1일 후 호중구 수치가 감소하였고, 증가한 경우는 4례(15.4%)가 있었다. 면역 글로불린을 0.4 g/kg/day로 사용한 군과 1 g/kg/day로 사용한 군 간에 성별과 나이, 면역글로불린 사용중의 발열 빈도, 첫 혈소판 수치, 면역 글로불린 사용 1일 후의 혈소판 수치 상승 정도, 첫 백혈구 수치 및 첫 절대 중성구 수치 및 면역 글로불린 사용 1일 후의 절대 중성구 수치에는 차이가 없었다(Table 1). 면역 글로불린을 사용한 후 절대 중성구 수치가 감소된 정도는 고용량으로 면역 글로불린을 사용하였던 경우가 저용량으로 사용하였던 경우보다 통계적으로 의미 있게 높았다($P=0.006$, Table 1). 면역 글로불린의 용량을 0.4 g/kg/day로 사용한 1일 후의 절대 호중구 수치는 사용 전에 비하여 통계적으로 의미 있게 감소되었고($P=0.001$, Fig. 1), 면역 글로불린을 1 g/kg/day로 사용한 경우에도 사용 1일 후의 절대 호중구 수치가 사용 전에 비하여 의미 있게 감소되었다($P=0.017$, Fig. 2). 절대 호중구 수치의 감소가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상이었던 경우가 6례이었고 이 중 4례는 면역 글로불린 용량을 1 g/kg/day로 사용하였던 경우들이었다(Table 2). 면역 글로불린을 사용하면서 절대 호중구치가 증가하였던 4례는 모두 면역 글로불린 용량을 0.4 g/kg/day로 사용하였던 경우들이었고 이중 3례에서는 면역 글로불린 사용 중 발열이 동반되었

Table 1. Comparison of Groups according to Dosage of IVIG

	Dosage of IVIG		P-value
	0.4 g/kg/day (N=17)	1 g/kg/day (N=9)	
Age	2±3.2	3.1±3.9	0.40
Male/Female	11/6	5/4	0.69
Febrile reaction (Y/N)	3/14	0/9	0.18
Initial platelet count ($/\mu\text{L}$)	10.4±7.3	13.6±15.1	0.52
Increase of platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	22.4±25.9	49.2±54.3	0.09
Initial WBC count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,302±2,275	8,912±1,852	0.09
Initial ANC ($/\mu\text{L}$)	2,564±1,747	3,329±2,362	0.36
Next day ANC ($/\mu\text{L}$)	2,092±1,796	1,195±507	0.16
Decrease of ANC ($/\mu\text{L}$) after 1 day of IVIG	472±472	2,135±2,239	0.006

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; ANC, absolute neutrophil count

는데, 절대 호중구 수치가 감소되었던 다른 모든 예에서 발열은 없었다(Table 3). 만성 특발성혈소판감소성자반증으로 진행되었던 경우는 추적관찰이 가능하였던 14례 중 8례하였고 이중 3례에서 면역 글로불린 사용 이후 절대 호중구 수치가 증가되었다. 호

중구가 감소된 예의 의무기록에서 감염성 합병증이 발생되었다는 증거는 찾을 수 없었다.

고 찰

특발성혈소판감소성자반증에 약물 치료가 반드시 필요한 것인 지에 대하여 회의적인 의견들도 있지만^{11, 12)}, 두개내 출혈 등의 심각한 합병증³⁾에 대한 우려로 인하여 경험적인 약물 치료를 하게 되는 경우가 많다. 특발성혈소판감소성자반증의 치료에는 다양한 약물들이 사용될 수 있는데, 정주용 면역 글로불린, 항 D 항체^{13, 14)}, 그리고 스테로이드가 대표적이다. 이중 정주용 면역 글로불린은 Imbach 등¹⁵⁾에 의해 처음 특발성혈소판감소성자반증의 치료에 사용된 이래 현재까지 소아의 특발성혈소판감소성자반증의 치료에 널리 쓰이고 있다. 항 D 항체와는 달리 용혈로 인해 혈색소가 감소되는 경우가 적고, 스테로이드를 사용할 때 사용 전 악성 질환 감별을 위해 골수검사를 할 필요가 없고 스테로이드 사용에 따른 부작용을 피할 수 있다는 것이 정주용 면역 글로불린의 장점이라 할 수 있다¹⁶⁾. 또한 항 D 항체¹⁷⁾나 스테로이드¹⁸⁾와 비교해 보았을 때 혈소판 상승 정도가 더 우수하다는 보고도 있다. 하지만 가격이 비싸며, 드물지만 두통, 발열, 오한, 무균성 뇌수막염, 용혈성 빈혈, 신기능 부전 등의 부작용이 나타날 수도 있다^{5, 6)}. 최근에는 정주용 면역 글로불린을 특발성혈소판감소성자반증의 치료에 사용한 후 호중구 수치가 감소된다는 보고들⁶⁻¹⁰⁾이 있다. 면역 글로불린을 사용한 후 절대 호중구 수치가 감소하는 기전은 아직 불분명하나 Guillain-Barre 증후군 환자에서 면역 글로불린 사용후

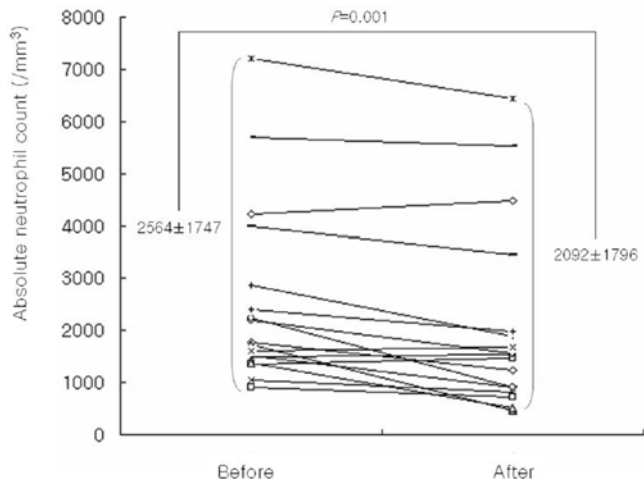


Fig. 1. Absolute neutrophil count (/mm³) before and after 1 day of IVIG (0.4 g/kg/day) administration in children with ITP.

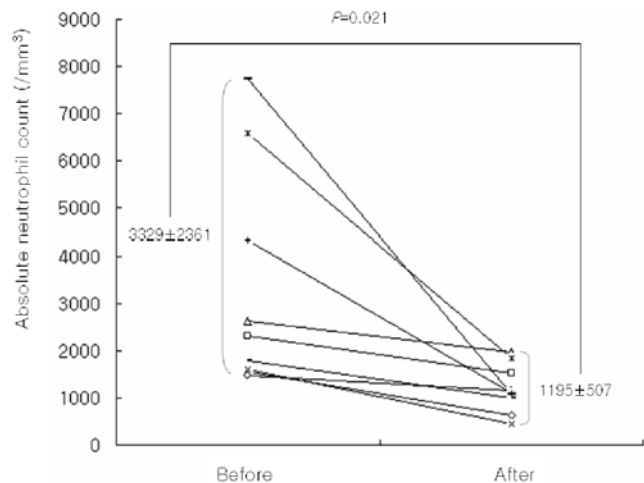


Fig. 2. Absolute neutrophil count (/mm³) before and after 1 day of IVIG (1 g/kg/day) administration in children with ITP.

Table 2. Cases of Profoundly Decreased Absolute Neutrophil Count (>1,000/mm³) after IVIG Administration

Cases	Sex	Age (year)	Initial ANC (/mm ³)	Next day ANC (/mm ³)	IVIG dosage (g/kg/day)
1	F	0.6	7,735	1,074	1
2	F	6.9	6,588	1,842	1
3	M	11.5	4,323	1,113	1
4	F	0.3	1,736	476	0.4
5	M	0.3	1,533	453	1
6	M	0.8	2,239	900	0.4

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; ANC, absolute neutrophil count

Table 3. Cases of Increased Absolute Neutrophil Count after IVIG Administration

Cases	Sex	Age (year)	Initial ANC (/mm ³)	Next day ANC (/mm ³)	IVIG dose (g/kg/day)	Progression to chronic ITP	Fever during IVIG administration
1	M	3.1	1,344	1,463	0.4	No	Yes
2	M	1	4,217	4,481	0.4	Yes	Yes
3	M	1.7	1,489	1,539	0.4	Yes	No
4	F	0.4	1,620	1,672	0.4	Yes	Yes

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; ANC, absolute neutrophil count

호중구 수치가 감소되었던 증례보고에서 항-호중구 항체가 면역 글로불린 제제에 들어있어 그럴 것으로 추측한 바 있었고¹⁹⁾, 다른 보고들에서는 면역 글로불린에 의한 호중구의 세포자멸사(apoptosis)가 유도된다는 가설²⁰⁻²²⁾도 주장하고 있다. 본 연구에서도 면역 글로불린을 사용한 후 절대 호중구 수치가 감소된 경우들이 많아 다른 연구들의 경우와 비슷한 결과를 얻었다. 특발성혈소판감소성자반증의 가장 많은 원인인 바이러스 감염이 지속되는 상태에서 호중구가 감소되었을 가능성도 있을 것으로 생각되나 이 연구는 면역 글로불린을 단기간(1일) 사용한 후의 호중구 수치 변화를 보았으므로 그러한 영향은 크지 않을 것으로 생각된다. 바이러스 감염의 영향에 대해서는 전향적인 관찰이 필요하리라 생각된다.

특발성혈소판감소성자반증의 치료에 있어 어느 정도의 용량으로 면역 글로불린을 사용해야 하는가에 대해서는 논란이 있는데 Lee와 Lee²³⁾는 가급적이면 저용량으로 면역 글로불린을 사용하다가 혈소판 수치가 정상화되는 대로 빨리 사용을 중지하는 것이 좋겠다고 한 반면, 혈소판 수치가 낮을 때 고용량의 면역 글로불린을 사용하여 빨리 혈소판 수치를 올리는 것이 좋겠다는 주장도 있다²⁴⁾. 이 연구에서 면역 글로불린의 용량은 당시 환자의 전반적인 상황을 고려한 의료진의 주관적인 선택에 따른 것이었지만 결과적으로는 저용량으로 면역 글로불린을 사용하였던 경우와 고용량으로 면역 글로불린을 사용하였던 경우에 있어 초기 혈소판 수치에 의미 있는 차이가 없었다. 고용량으로 면역 글로불린을 사용하였을 때 혈소판이 더 증가하였으나 통계적인 차이는 없었고 임상적으로도 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다. 절대 중성구 수치는 면역 글로불린의 용량에 관계없이 모두 감소되었으나 그 감소 정도는 면역 글로불린의 용량과 관계가 있어 고용량으로 사용되었을 때 절대 중성구 수치의 감소 정도가 심하였다. 면역 글로불린을 사용한 후 절대 중성구 수치가 상승하였던 경우에는 고용량 면역 글로불린이 사용된 예가 없었고, 면역 글로불린 사용 후 절대 중성구치가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상 감소되었던 경우에 고용량으로 면역 글로불린이 사용된 예가 더 많았다는 점도 면역 글로불린의 용량과 절대 중성구 수치의 감소 정도가 관련이 있을 가능성을 시사해 준다. 저용량으로 면역 글로불린을 사용하였을 때 절대 호중구 수치의 감소가 더 현저하였다는 보고⁷⁾도 있어 본 연구의 결과와 상충되었는데 두 보고 모두 증례수가 적었다는 점에서 명확한 결론을 내리기는 어려울 것으로 보인다. 면역 글로불린 사용도중 발열이 있었던 경우에는 모두 절대 호중구 수치가 증가된 반면, 발열이 없었던 경우에는 절대 호중구 수치가 감소된 경우가 많았으므로 발열의 동반 여부 또한 면역 글로불린 사용후 절대 호중구 수치에 영향을 미치는 요인이 될 수 있을 것으로 생각된다. 왜 고용량으로 면역 글로불린을 사용하였을 때 절대 호중구 수치가 더 많이 감소되었고, 발열이 있었던 경우에는 호중구 수치가 감소된 예가 없었던가에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

만성 특발성혈소판감소성자반증으로 진행된 경우는 면역 글로

불린 사용후 절대 호중구 수치가 증가된 경우와 감소된 경우가 모두 관찰되었으므로 만성 특발성혈소판감소성자반증으로의 진행 여부가 면역 글로불린 사용 후 절대 호중구 수치에 미치는 영향은 적을 것으로 생각된다.

증례의 수가 적어 절대 호중구 수치가 감소되는 인자에 대한 다변량분석을 시도하지 못한 것이 본 연구의 한계로, 좀 더 많은 수를 대상으로 연구를 할 필요가 있을 것으로 생각되며 감염성 합병증이 호중구 감소시기에 발생한 기록을 찾지 못하였기에 그러한 합병증이 많이 발생되지는 않았을 것으로 보이나, 이에 대해서도 앞으로 추가적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 특발성혈소판감소성자반증의 치료로 정주용 면역 글로불린을 사용한 후 절대 중성구치의 변화에 대하여 조사하였다.

방 법 : 내원 당시 발열이나 CRP 증가, 스테로이드 사용 등 백혈구수치에 영향을 받을 수 있는 인자를 가지지 않은 특발성혈소판감소성자반증 환자 26례를 대상으로 사용된 정주용 면역 글로불린의 용량과 사용중 발열 여부 등에 따라 정주용 면역 글로불린을 1일간 사용한 전후의 절대 중성구 수치의 변화를 후향적으로 관찰하였다.

결 과 : 특발성혈소판감소성자반증의 치료로 면역 글로불린을 사용한 후 1일이 지났을 때 절대 호중구 수치는 감소되었던 경우가 많았고 절대 호중구 수치의 감소 정도는 면역 글로불린의 용량과 관계가 있었다. 면역 글로불린 사용 후 절대 호중구 수치가 증가되었던 경우는 면역 글로불린 사용 중 발열을 동반하거나 저용량의 면역 글로불린을 사용하였던 경우들이었다. 절대 호중구 수치가 감소된 경우에도 감염성 합병증이 있었다고 기술되었던 경우는 찾을 수 없었다.

결 론 : 특발성혈소판감소성자반증의 치료에 면역 글로불린을 사용하고 1일 후 절대 호중구 수치가 감소되는 현상을 관찰할 수 있었다. 심각한 감염성 합병증이 있었다는 기록은 찾기 어려웠으나 이러한 현상이 환자에게 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 앞으로 계속 관찰할 필요가 있겠다.

References

- 1) Bolton-Maggs PH. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch Dis Child 2000;83:220-2.
- 2) Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002;346:995-1008.
- 3) Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25(Suppl 1):S47-51.
- 4) Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP) from the Inter-

- continental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143:605-8.
- 5) Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature. *Haematologica* 1993;78:35-40.
- 6) Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:173-84.
- 7) Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, Aladjem M, Kaplinsky C. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:411-5.
- 8) Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:145-7.
- 9) Sugita K, Eguchi M. Suppressive effect of intravenous immunoglobulin on peripheral blood neutrophil count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:7-10.
- 10) Park JA, Park SS, Lim YT. Neutropenia following IVIG treatment in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. In: Program & Abstract, the 56th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2006. p. 113.
- 11) Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JL, Elinder G, Rosthoj S. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704-7.
- 12) Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr(Phila)* 2004;43:691-702.
- 13) Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, Patel CC, Bertolone SJ. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134:21-6.
- 14) Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148:489-94.
- 15) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.
- 16) Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:97-103.
- 17) Blanchette V, Carcao M. Intravenous immunoglobulin G and anti-D as therapeutic interventions in immune thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:279-88.
- 18) Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147:521-7.
- 19) Tam DA, Morton LD, Stronck DF, Leshner RT. Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin. *J Neuroimmunol* 1996;64:175-8.
- 20) Altnauer F, von Gunten S, Spath P, Simon HU. Concurrent presence of agonistic and antagonistic anti-CD95 autoantibodies in intravenous Ig preparations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1185-90.
- 21) Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease. *Clin Immunol* 2002;103:161-8.
- 22) Teeling JL, De Groot ER, Eerenberg AJ, Bleeker WK, Van Mierlo G, Aarden LA, et al. Human intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations degranulate human neutrophils in vitro. *Clin Exp Immunol* 1998;114:264-70.
- 23) Lee JH, Lee KS. Efficacy of very low-dose (200 mg/kg/d) with short-term intravenous immunoglobulin G therapy according to individual response of acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2006;13:143-9.
- 24) Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:797-800.