



## Review article

# 신경질환에서 정맥주사용 면역글로불린 치료의 임상적 이용

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김세희 · 이영목

## Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Neurological Diseases

Se Hee Kim, MD, Young-Mock Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Intravenous immunoglobulin (IVIg) is used in treating many cases of autoimmune and inflammatory conditions thanks to its multiple anti-inflammatory and immunomodulatory properties. The clinical use of IVIg has been for the patients with primary immunodeficiencies, but lately it is expanding its usage to the realms of treating patients with neurological conditions. Both the efficacy and safety of IVIg treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and Guillain-Barré syndrome have been studied successfully. However, the use of IVIg treatment in other neurological conditions still remains investigational despite several successful reports. Considerable numbers of mechanisms have been suggested in order to explain the effects of IVIg, but the exact mechanisms are not understood yet. This review covers the new developments in clinical fields and the possible ways in which IVIg could help in the future.

**Key Words:** Intravenous immunoglobulin, Neurology, Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Guillain-Barré syndrome

## 서론

면역글로불린 G(IgG) 항체는 오랜 기간 동안 치료를 위해 사용되어 왔다<sup>1)</sup>. 항생제가 발견되기 이전에는 많은 감염성 질환을 치료하기 위해서 면역글로불린 G가 사용되었고, 현재는 사람의 혈청에서 얻은 다클론성 면역글로불린 G가 정맥주사를 통해 투여되고 있다. 이것은 정맥주사용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)이라 불리며, 면역글로불린이 부족한 여러 환자에서 치료법으로 이용된다. 고용량으로 사용되는 경우 정맥주사용 면역글로불린은 여러 자가 면역 질환에서 항염증 효과와 면역조절 효과 등을 나타낸다<sup>2,3)</sup>.

미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 정맥주사용 면역글로불린 치료의 적응증을 제한하고 있으나, 많은 신경질환 전문의들이 이 약물의 잠재적인 긍정적 효과에 대해 보고하고 있다. 2008년 미국 식품의약국은 정맥 주사용 면역글로불린 치료에 대해 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)의 적응증을 허가하였으며, 2012년에는 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy)에 대해 적응증을 허가하였고, 이 적응증은 유럽에서도 허가되었다<sup>4)</sup>. 최근 몇 년 동안 정맥 주사용 면역글로불린 투여에 대한 요구는 증가하였으며, 적응증으로 허가되지 않은 질환에서의 약물 사용도 증가하였고, 이는 결국 제품의 부족과 비용의 증가를 유발하기도 하였다.

Submitted: 29 March, 2018

Revised: 1 April, 2018

Accepted: 1 April, 2018

Correspondence to Young-Mock Lee, MD, PhD  
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea  
Tel: +82-2-2019-3354, Fax: +82-2-3461-9473  
E-mail: ymleemd@yuhs.ac

본 종설에서는 면역글로불린 치료의 생물학적 작용 기전에 대해 알아보고, 특히 잠재적인 항염증 및 면역조절 효과에 대해 알아보고자 한다. 그리고, 신경 질환에서 정맥주사용 면역글로불린의 사용에 대해 알아보고, 실제 환자 진료에서의 현실적인 문제에 대해 논의하고자 한다.

## 각론

### 1. 정맥주사용 면역글로불린의 작용 기전

여러 가지 질병에서 정맥주사용 면역글로불린이 치료법으로 이용되고 있으며, 치료효과는 상당히 복잡하다(Table 1). 정맥 주사용 면역글로불린의 가능한 기전으로는 항감염 작용, 면역조절, 항염증 작용 등이 고려된다. 이러한 기전들은 여러 질환에서 다양한 범주로 작용할 것으로 생각된다. 정맥주사용 면역글로불린은 폭넓은 범위의 면역글로불린 G 뿐만 아니라 비록 적은 양이라 할지라도 혈장의 다른 성분 역시 포함하고 있음을 유의해야 한다. 이 성분들 역시 자가 면역 및 염증질환에서 중요한 면역 조절원으로서의 역할을 수행하고 있을 수 있기 때문이다.

#### 1) 항감염 기전

일차 면역결핍 질환(primary immunodeficiency disease)에서 감염을 예방하는 정맥주사용 면역글로불린의 역할은 정상 항체가로의 복원을 목표로 한다. 정상 항체가의 복원은 정상적인 체액성 면역의

회복을 의미하며, 이는 감염성 항원 및 세균독소와의 결합을 통한 무력화를 유도하거나, 바이러스와 세균이 표적 세포에 부착하는 것을 방지하며, 초항원(superantigen)의 중화(neutralization) 및 옹소닌 작용(opsonization)의 증가로 더 효과적인 식균 작용을 유발하는 등 여러 효과를 일으킬 수 있다<sup>5)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린은 체액성 면역의 복원뿐만 아니라 NK세포(natural killer cell)와 골수 대식세포의 기능을 높이고, 과량의 항원이 감지될 시 면역 억제를 유발하며, 면역을 억제하는 면역 복합체를 제거하고, 염증성 사이토카인(cytokine) 농도를 낮추는 기능 등으로 세포성 면역의 증강에도 도움을 줄 수 있다<sup>6)</sup>. 이 가운데 일부 기전들은 자가 면역 또는 염증성 질환에서 매우 의미 있는 역할을 할 것으로 추측된다.

#### 2) Fc 수용체 차단

특발성 혈소판감소성 자반병(idiopathic thrombocytopenic purpura) 및 다른 자가 항체 매개 혈구 감소증 치료에서 정맥주사용 면역글로불린의 주된 기전은 Fc수용체의 차단을 통해 일어나는 것으로 여겨진다<sup>7)</sup>. 면역글로불린은 대식세포 및 망상내피세포의 특정 Fc 수용체에 자신의 Fc 부위를 결합시킨다. 특발성 혈소판감소성 자반병에서의 경우, 정맥 주사용 면역글로불린은 대식세포의 Fc<sub>γ</sub> 수용체를 차단하여 비장과 간의 망상 내피 시스템이 감작된 혈소판을 제거하지 못하도록 작용한다. 뿐만 아니라, 옹소닌화된 혈소판의 제거를 막는 억제성 수용체인 Fc<sub>γ</sub>RIIb 수용체를 활성화시키는 역할을 할 수 있다<sup>8)</sup>. 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)과 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)의 치료에서는 정맥주사용 면역글로불린이 Fc수용체를 차단함으로써 항체의존 세포매개 독성을 막는 것으로 여겨지며, 이는 유사한 계통의 염증성 신경질환들에서 관찰되는 탈수초화 현상에 대한 정맥주사용 면역글로불린의 치료효과를 설명할 수 있는 기전으로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

#### 3) 항염증 기전

가와사키병(Kawasaki disease)과 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome)에서 보이는 바와 같이 정맥주사용 면역글로불린은 강력한 항염증 작용을 나타낸다<sup>10)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린은 사이토카인의 조절, 사이토카인 길항제의 생산, 보체매개 손상의 완화, 면역복합체 매개 염증의 감소, 내피세포 및 백혈구 활성화 억제, 세균 독소의 중화, 스테로이드에 대한 감수성 증가 등을 포함한 여러 가지 가능한 기전들을 통해 항염증 작용을 조절한다. 정맥주사용 면역글로불린의 중요한 항염증 기전 중의 한 가지는 사이토카인 연결의 조절이다<sup>11)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린에는 인터루킨-1(interleukin-1), 과립구 대식구 집락자극 인자(granulocyte macrophage colony-stimulating factor), 인터페론- $\alpha$ 와 같은 염증성 사이토카인을 중화시키거나 생산을 억제하는 항체들이 포함되어 있으며, 염증성 사이토카인 또는 그 수용체의 분비나 작용을 억제하는 것으로도 알려져 있다<sup>12)</sup>. 가와사키 병이나 길랭-바레 증후군에서 관찰되는 정맥주사용 면역글로불린의 치료효과는 각각 인터루킨-1 $\alpha$ 와 인터루킨-1 $\beta$ 의 혈중 농도 감소가 그 이유인 것으로 추정된다<sup>13,14)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린의 또다른

**Table 1.** Clinical Uses of Intravenous Immunoglobulin Therapy

#### 1. Replacement Therapy in Primary Immune Deficiency

- 1) Agammaglobulinemia
  - Bruton's disease/infantile X-linked agammaglobulinemia
  - Common variable immunodeficiencies
- 2) Hyper IgM syndromes
- 3) Specific antibody deficiency
- 4) Combined T- and B-cell deficiencies
  - Severe combined immunodeficiency diseases
  - Wiskott-Aldrich syndrome
  - Ataxia/telangiectasia

#### 2. Adjunct or Passive Immunotherapy

- 1) Chronic lymphocytic leukemia
- 2) Recurrent infections in children with AIDS
- 3) Bone marrow transplantation
  - Cytomegalovirus pneumonia
- 4) Parvovirus B19 infection-related diseases
- 5) Prophylaxis or treatment of sepsis in the preterm infant
- 6) Disorders related to staphylococcal or streptococcal exotoxins
  - Toxic shock syndrome
  - Kawasaki disease

#### 3. Autoimmune Disorders

- 1) Immune cytopenias
  - Idiopathic thrombocytopenic purpura
  - Neutropenia
- 2) Immune coagulopathies

IgM, immunoglobulin M; AIDS, acquired immune deficiency syndrome.

중요한 항염증 기전은 보체매개(complement-mediated) 손상의 완화이다. 보체 시스템의 C3b와 C4b 구성요소가 표적의 표면에 결합하고, C5b-C9 막공격복합체(membrane-attack complex)를 형성하여 보체매개 조직손상을 유발하는데, 정맥주사용 면역글로불린이 Fc 부위와의 결합을 두고 C3b, C4b 구성요소와 경쟁을 하면서 손상을 완화시킨다. 이러한 기전 원리를 뒷받침해주는 예시가 바로 피부근염(dermatomyositis)인데, 정맥주사용 면역글로불린 투여 시 표적 조직에서의 보체 구성요소의 흡수가 감소하는 현상을 볼 수 있다<sup>15)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린은 또한 세균 독소에 대한 중화 항체도 함유하고 있다. 포도상구균 독소(staphylococcal toxins)가 가와사키병과 독성 쇼크 증후군과 관련 있다는 보고가 있는데, 정맥주사용 면역글로불린에 존재하는 항체 성분으로 이 독소를 중화하여 이 두 질환에 대한 치료 효과를 가져왔을 가능성이 있다<sup>16,17)</sup>.

4) 자가 항체의 중화

정맥주사용 면역글로불린은 자가 항체에 대한 반유전형 항체(antiidiotype antibody)를 함유하고 있다. 자가 항체의 중화는 자가 면역 질환 환자들에게서 보이는 정맥주사용 면역글로불린 치료의 효과를 설명할 수 있는 또 하나의 기전이다. 정맥주사용 면역글로불린의 반유전형 항체 존재 가능성은 제8인자(factor VIII)에 대한 자가 면역 질환 치료 시 나타났던 반응 관찰 후 처음 제기되었다<sup>18)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린의 중화 작용은 반유전형 항체의 F(ab')<sub>2</sub> 부위에서 작용하며 면역조절 기능은 제8인자에 대한 자가 항체의 다양한 부위를 표적으로 삼는다. 이 외의 다른 보고에서는 항제8인자(antiFactor VIII)의 억제 외에도 정맥주사용 면역글로불린에서 추출한 F(ab')<sub>2</sub> 조각이 자가 면역 질환 환자들에게서 얻어낸 항타이로글로불린(antithyroglobulin), 항내인자(antiintrinsic factor), 항DNA항체(antiDNA antibodies) 등의 여러 자가 항체와 결합하여 억제 기능을 하는 것으로 보고하였다<sup>19)</sup>. 자가 항체를 감소시키는 다른 방법으로는 Fc receptor of the neonate (FcRn)를 매개로 생각해볼 수 있다. FcRn은 피부나 근육 등의 성숙된 많은 조직에서 관찰되며 특히 혈관 내피 세포에 많이 발현되어 있다. 라이소자임(lysozyme)은 순환 중인 면역글로불린 G의 분해를 담당하는데, 식균작용 소낭(endocytic vesicles)의 FcRn에 결합되면 이러한 활동이 억제된다. 고용량의 정맥주사용 면역글로불린이 투입될 경우에는 유입된 고용량의 면역글로불린 G가 FcRn을 포화시켜 자가 면역 질환에서 나타나는 병적인 면역글로불린 G의 이화작용을 가속시킴으로서 질환을 유발하는 자가 항체의 혈중 농도를 낮추게 된다<sup>20)</sup>.

2. 신경 질환에서 정맥주사용 면역글로불린의 임상적 효용

객관적인 결과 측정방법을 동원한 무작위 대조 실험을 바탕으로 얻은 일부 보고들의 증거는 각종 급성 또는 만성 탈수초성 신경병증(demyelinating neuropathies), 신경근 전달 장애(neuromuscular transmission defects), 감염성 근병증(inflammatory myopathies) 및 강직인간 증후군(stiff-person syndrome)에 대한 정맥주사용 면역글로불린의 효과를 뒷받침해 준다. 또한 정맥주사용 면역글로불린은 각종 신경염증성 또는 신경 퇴행성 질환들에 대한 치료 가능성이

지 제시해주고 있다(Table 2). 하지만, 정맥주사용 면역글로불린이 무작위 대조 실험을 통해 그 효과가 증명되었음에도 불구하고 아직까지 많은 신경 질환의 경우에서 허가 적응증 이외로 투여되고 있으며(off-label), 상대적으로 데이터가 충분하기 어려운 희귀난치성 질환에서도 정맥주사용 면역글로불린이 처방되기도 한다. 이러한 경우에는 효과가 일부 증명되더라도, 높은 가격을 빌미로 삼아 보험회사, 의료보건의기구, 또는 정부 기관 등에서 비용급여가 거부되는 경우가 종종 있다.

1) 길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)

무작위 임상 시험을 통해 길랭-바레 증후군에서의 정맥주사용 면역글로불린 치료 효과에 대해 평가할 때, 정맥주사용 면역글로불린의 투약은 혈장분리교환술(plasmapheresis)과 거의 같은 효과가 있는 것으로 나타났다. 따라서, 정맥주사용 면역글로불린과 혈장분리교환술은 1차 치료법으로써 동일한 효과를 가지며 환자 개인 및 환경의 특수성에 따라 알맞은 방법을 선택하면 될 것으로 판단된다. 정맥주사용 면역글로불린 투여와 혈장분리교환술을 병행하거나 스테로이드 정맥 투여를 병행하는 방법은 치료 효과를 향상시키지 못했다<sup>21,22)</sup>. 길랭-바레 증후군의 변형인 밀러 피셔 증후군(Miller Fisher syndrome) 같은 경우에도 정맥주사용 면역글로불린이 효과 있는 것으로 보이거나 대조군 연구가 시행된 적은 없다. 소아 길랭-바레 증후군에서 정맥주사용 면역글로불린은 빠른 회복과 이환 기간의 단축을 가져오는 최선의 치료법으로 인정되고 있으나 역시 대조군 연구 결과가 현재까지 없으며, 향후에도 시행하기 어려울 것으로 보인다. 다만 기계 호흡에 의지하는 소아에서의 경우는 정맥주사용 면역글로불린보다 혈장분리교환술이 더 나은 치료효과를 가져오는 것으로 보인다<sup>23)</sup>. 여러 증례의 결과에도 불구하고 첫 투약 후 호전이 보이지 않을 경우 정맥주사용 면역글로불린의 재투약이 도움이 되는가에 대해서는 확립된 바가 없다.

2) 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

기존의 연구 결과들에 따르면 스테로이드, 혈장분리교환술 및 정맥주사용 면역글로불린은 단기적으로 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 환자에게 동일한 효과를 보이는 것으로 나타났다<sup>24,25)</sup>. 정맥주사용 면역글로불린은 단기 뿐만 아니라 장기적으로도 안전하고 효과적인 치료법임이 입증되었으며, 여러 질환들 중 정맥주사용 면역글로불린에 대한 미국 식품의약품의 투약 인가를 최초로 받는 토대가 되

**Table 2.** Intravenous Immunoglobulin Therapy in Neurologic and Neuromuscular Diseases

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
Guillain-Barre syndrome
Multifocal motor neuropathy
Inflammatory myopathies
Dermatomyositis
Myasthenia gravis
Stiff Man syndrome
Relapsing-remitting multiple sclerosis



었고, 환자들에게 삶의 질 향상과 일부 전기생리학적 검사결과의 호전을 가져왔다. 환자들에 따라서 정맥주사용 면역글로불린, 프레드니손, 혈장교환분리술 중에서 개별 반응이 더 좋은 경우가 있기 때문에 특정 치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 지표가 필요하다. 임상적으로는 발병 1년 미만, 재발, 탈수초의 전기생리학적 소견을 보이는 환자가 정맥주사용 면역글로불린에 더 좋은 반응을 보일 가능성이 있는 것으로 나타났다. 치료받지 않은 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 환자의 경우 FcγRIIB의 발현이 감소되어 있었으나 정맥주사용 면역글로불린 치료 후 임상적으로 호전된 환자의 경우 그 발현도가 증가하였음을 볼 수 있었다<sup>26)</sup>. 다시 말하자면 FcγRIIB에 미치는 영향이 정맥주사용 면역글로불린에 대한 환자들의 반응을 예측할 수 있는 인자로서의 가능성이 있다.

### 3) 다초점성 운동신경병증(Multifocal motor neuropathy)

만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증이나 길랭-바레 증후군 환자들과는 달리 다초점성 운동신경병증 환자들은 스테로이드나 혈장분리교환술에는 반응하지 않고 오직 정맥주사용 면역글로불린 치료에만 반응하며 그 효과는 몇몇 연구에서 이미 입증되어 미국 식품의약국의 인가를 받은 상태이다<sup>27)</sup>. 투약 후 호전기간은 약 3-6 주간 지속되며 재투약 시기가 거의 예측 가능하다. 증상이 호전됨에 따라 전기생리학적 전도 차단이 사라지기도 하지만 일부 환자의 경우 치료가 장기적으로 진행됨에 따라 축삭돌기 소실이나 새로운 전도 차단이 나타나기도 한다<sup>28)</sup>. 재투약시의 정확한 용량과 시기는 바로 전 치료의 반응에 따라 결정하게 된다.

### 4) 중증 근무력증(Myasthenia gravis)

중증 근무력증은 항콜린에스테라제 억제제(anticholinesterase inhibitors), 스테로이드 또는 면역 억제제 등과 같은 여러 치료법에 비교적 잘 반응한다. 혈장분리교환술은 근무력증 위기나 급격한 증세 악화 시 효과를 보인다. 악화 소견을 보일시 교환술 대신 정맥주사용 면역글로불린 투여도 비슷한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>29,30)</sup>. 중등도 이상의 중증 근무력증 및 근력 약화가 진행되고 있는 환자군에서도 정맥주사용 면역글로불린 투여가 효과가 있다<sup>31)</sup>. 중증 근무력증에서 정맥주사용 면역글로불린은 단기적으로는 효과가 있으나 장기적인 효과 내지 스테로이드 감량의 역할을 할 수 있을 지에 대하여는 아직까지 확립된 바가 없다. 또한 혈청반응이 음성인 환자들에서의 효과는 검증되지 않았다. 현재로서는 정맥주사용 면역글로불린은 증상의 급격한 악화 시 혈장분리교환술의 대체요법으로서의 활용, 호흡기능 상실의 방지, 근력이 약해진 환자의 흉선절제술 준비요법 등으로 활용할 수 있다<sup>32)</sup>. 현재까지 정맥주사용 면역글로불린이 스테로이드나 면역 억제제 요법의 효과를 증가시키거나 장기 투여 시 부작용을 감소시킨다는 증거는 확실하지 않은 상태이다.

### 5) 염증성 근육병증(Inflammatory myopathies)

염증성 근육병증에 포함되는 세부 질환에는 피부근염(dermato-myositis), 다발성 근염(polymyositis), 괴사성 자가 면역 근염(necrotizing autoimmune myositis) 및 봉입체 근육염(inclusion

body myositis)이 있다. 피부근염은 주로 근위근의 약화를 유발하며 안면과 사지에 자색의 발진을 동반하는 특징을 보인다. 피부근염 환자에서 정맥주사용 면역글로불린을 투여 받은 경우에 근력과 근기능이 유의하게 향상되었으며 피부 발진까지도 호전되는 양상을 보였다<sup>33)</sup>. 근육조직 검사를 반복하여 시행한 결과, 정맥주사용 면역글로불린 치료 후 근섬유 직경 증가, 혈관 재형성, 염증반응의 감소, 보체 침전의 억제, 면역병리의 해소, 염증성 매개물질의 작용 감소 등 근육 세포 구조에서의 의미 있는 호전 소견을 관찰할 수 있었다<sup>34)</sup>. 정맥 주사용 면역글로불린 치료는 일부 다발성 근염 환자에게서도 효과가 있는 것으로 보이나 보고된 연구가 많지 않다.

### 6) 강직인간 증후군(Stiff-person syndrome)

강직인간 증후군을 앓고 있는 환자군을 대상으로 시행한 연구에서 정맥주사용 면역글로불린 치료 후 강직 점수가 의미 있게 낮아졌으며 보행 및 일상생활 기능도 유의하게 향상됨이 보고되었다<sup>35)</sup>. 이런 결과를 바탕으로 일부 연구자들이 정맥주사용 면역글로불린이 해당 증후군의 보조 치료법으로 효과가 있다고 주장한다.

### 7) 다발성 경화증(Multiple sclerosis)

정맥주사용 면역글로불린은 재발된 다발성 경화증 또는 재발 및 호전이 반복되거나 진행성의 다발성 경화증의 치료에 시도되었다. 급성 재발에는 효과를 보이지 않았고, 재발 및 호전이 반복되는 경우에도 재발률이나 병의 진행을 통계적으로 의미있게 감소시키지 못하였다<sup>36,37)</sup>. 임신성 또는 산후 다발성 경화증의 발병에는 간혹 선택적으로 쓰이는 경우가 있으나, 현재로서 정맥주사용 면역글로불린은 재발 호전성 또는 이차성 다발성 경화증의 일차 치료제로서는 추천되지 않는다.

### 8) 기타 신경질환

지금까지 여러 신경질환, 신경 퇴행성 질환에서도 정맥주사용 면역글로불린이 효과적이었다는 보고들이 있었다. 당뇨병성 근위축증(diabetic amyotrophy), 맥관염 신경병증(vasculitic neuropathy), 종양성 신경병증(paraneoplastic neuropathies) 등의 질환에서 정맥주사용 면역글로불린이 효과를 보이기도 하였다<sup>38-40)</sup>. 또한, 대표적인 미토콘드리아 질환인 리이 증후군(Leigh syndrome)과 미토콘드리아 근병증(mitochondrial myopathy)에서도 정맥주사용 면역글로불린이 효과적이라는 보고가 있다<sup>41,42)</sup>. 이런 질환들은 희귀 질환이라는 근본적인 한계 때문에 객관적인 증거를 확보할 수 있는 임상시험이 어렵다는 제한점이 있다. 하지만, 실제 임상 진료에서는 난치성 질환으로 근본적인 치료법이 없기 때문에 일차 치료 또는 보조치료로서 정맥주사용 면역글로불린이 고려될 수도 있다. 향후 정맥주사용 면역글로불린 치료의 적응증으로 고려하기 위해서 더 많은 연구가 필요하다는 사실은 분명하다.

## 요약

지난 오랜 기간 동안 여러 연구와 실험 보고는 정맥주사용 면역글로불린이 어떤 기전을 통하여 면역병리학적 반응을 완화시키는가에 대한 우리의 이해를 확장시켜주었다. 정맥주사용 면역글로불린 치료는 자가 면역 질환 또는 길랭-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 다초점성 운동신경병증과 같은 염증성 신경질환의 일차 또는 보조 치료제로 확고한 역할을 인정받고 있다. 다른 면역조절 약제와 마찬가지로 일부 환자들에서는 정맥주사용 면역글로불린 치료에 반응을 보이지 않지만, 아직까지는 어떤 환자가 반응을 보일지에 대한 예측이 어렵다. 앞으로 치료 시작부터 반응을 예측할 수 있는 변수나 요인에 대한 연구가 필요하지만, 현재까지는 더 추가적인 비교와 검증이 필요한 단계이다. 치료에 대한 반응을 확인하기 위한 임상 시험을 더 정교하게 시행하려면, 임상적 경과를 반영할 수 있는 생체 표지자를 찾고 개발하는 것도 중요하다. 더불어 새로운 동물 실험 모형은 인체 질환을 더 잘 반영하며 더 나은 임상시험의 설계는 정맥주사용 면역글로불린이 어떻게 도움을 주는가에 대한 통찰을 가져다 줄 것이다. 이런 노력들을 기반으로 가능성 있는 질환에 대한 추가적인 적응증을 확보한다면, 그동안 난치성 질환으로 알려진 여러 환자들에게서 더 정밀화된 면역치료의 길을 열어가갈 수 있으리라 기대한다.

## References

- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:695-703.
- Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol* 2007;87:206-18.
- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013;13:176-89.
- Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology-mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80-9.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- Gelfand EW. Antibody-directed therapy: past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S111-6.
- Daëron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997;15:203-34.
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
- Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-30.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome-a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
- Larroche C, Chanseaud Y, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Mouthon L. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *BioDrugs* 2002;16:47-55.
- Leung DY, Cotran RS, Kurt-Jones E, Burns JC, Newburger JW, Pober JS. Endothelial cell activation and high interleukin-1 secretion in the pathogenesis of acute Kawasaki disease. *Lancet* 1989;2:1298-302.
- Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ. I.V. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999;52:1833-8.
- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
- Leung DY. Kawasaki syndrome: immunomodulatory benefit and potential toxin neutralization by intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996;104:49-54.
- Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S107-10.
- Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984;2:765-8.
- Dietrich G, Kazatchkine MD. Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contain anti-idiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idio-type of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990;85:620-5.
- Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8.
- van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
- Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;158:34-42.
- Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome.

- Ann Neurol 2009;66:597–603.
- 24) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–45.
  - 25) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445–9.
  - 26) Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, Oertel WH, Sommer N, Nimmerjahn F, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4788–92.
  - 27) Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V; IVIG in MMN Study Team, Oh M, Empson VG, Leibl H, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:321–30.
  - 28) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–62.
  - 29) Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 1997;41:789–96.
  - 30) 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;62:1689–93.
  - 31) Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837–41.
  - 32) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004;291:2367–75.
  - 33) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993–2000.
  - 34) Raju R, Dalakas MC. Gene expression profile in the muscles of patients with inflammatory myopathies: effect of therapy with IVIg and biological validation of clinically relevant genes. *Brain* 2005;128:1887–96.
  - 35) Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870–6.
  - 36) Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M; TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004;63:2028–33.
  - 37) Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BM, Lee ML, Movig KL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004;10:89–91.
  - 38) Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. *Nat Biotechnol* 2005;23:1283–8.
  - 39) Barbosa D, Kahwaji J, Puliyaanda D, Mirocha J, Reinsmoen N, Lai CH, et al. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. *Transplantation* 2014;97:755–61.
  - 40) Jordan SC, Vo A, Lai CH, Reinsmoen N. Defining the benefits of desensitization therapy. *Transplantation* 2013;95:e31–2.
  - 41) Chuquilin M, Govindarajan R, Peck D, Font-Montgomery E. Response to immunotherapy in a patient with adult onset Leigh syndrome and T9176C mtDNA mutation. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:28–32.
  - 42) Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Ricci G, Ali G, Servadio A, et al. An "inflammatory" mitochondrial myopathy. A case report. *Neuromuscul Disord* 2013;23:907–10.