

신경계 질환들에서 면역글로불린정맥주사와 혈장분리교환술의 임상 적용 및 치료 효과



안 석 원

중앙대학교병원 신경과학교실

Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis for the neurological diseases

Suk-Won Ahn, MD, PhD.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been used for nearly three decades and is proving to be efficient in a growing number of neurological diseases. IVIg therapy has been firmly established for the treatment of Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and multifocal motor neuropathy (MMN), either as first-line therapy or adjunctive treatment. IVIg is also recommended in patients with worsening myasthenia gravis and is beneficial as a second-line therapy for dermatomyositis. Therapeutic plasmapheresis has been used for intractable neurological diseases that cannot be cured by conventional immune therapy. Currently, the use of therapeutic plasmapheresis has been approved for immune-mediated neurological diseases. This review describes current therapeutic mechanisms in the immunobiology and clinical applications of IVIg and plasmapheresis in neurological diseases.

Key Words: Intravenous immunoglobulin, IVIg, Plasmapheresis, Plasma exchange, Neuroimmunology

1. 서 론

면역글로불린정맥주사(Intravenous immunoglobulin; IVIg)과 혈장교환술(plasmapheresis)은 다양한 면역매개성 신경계 질환의 치료에 이용되고 있다. 특히 IVIg는 길랭바레증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS), 만성염증성탈수초신경병증(chronic inflammatory demyelinating neuropathy, CIDP), 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy, MMN)와 다발성근염(polymyositis), 피부근염(dermatomyositis), 램버트이튼증후군(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS), 중증근무력증(myasthenia gravis, MG) 등의 면역 관련 신경계 질환들에서 비교적 안전한 치료법임이 밝혀져 왔으며, 현

재도 수많은 연구들에서 이의 유효성을 입증되고 있다. 혈장교환술(plasmapheresis)은 IVIg에 비해 접근성이 떨어지고, 부작용의 빈도가 비교적 높지만, 면역 관련 신경계 질환들에서 치료 효과를 보여주고 있다. 저자는 현재까지 알려진 IVIg와 혈장교환술의 작용기전 및 자가면역 신경계질환에서의 임상 적용 등에 관하여 알아보고자 한다.

2. Intravenous immunoglobulin (IVIg)

1) 신경계 질환들에서 임상 적용

성인 GBS 환자에서 IVIg는 혈장교환술과 마찬가지로 매우 효과적이다. 이미 이론적으로나 연구 결과에서 혈장교환술은 효과적인 GBS 치료로 잘 정립되어 있는데, IVIg 역시 비슷한 정도의 치료 효과를 보여주는 것으로 알려져 있다. 물론 아직까지 GBS의 치료를 위한 적절한 IVIg의 용량에 대한 권고사항을 만들기에는 연구 자료가 부족하다. 또한, 기존의 연구에서 혈장교환술과 IVIg 치료를 병행하는 것이 각각의 치료를 단독으로 시행하는 것보다 우월하지는 않은 것으로 여

Suk-Won Ahn, MD, PhD.

Department of Neurology, Chung-Ang University Hospital,
Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: +82-2-6299-1485 Fax: +82-2-6299-3152
E-mail: icandr@hanmail.net

겨진다. GBS에서 methylprednisolone 를 IVIg에 추가하여 병용하는 것에 대해서는 아직까지 지지하거나 반박할 만한 근거가 불충분하다. 소아 GBS 환자의 경우에는 IVIg의 효과가 지금까지의 데이터로만 보면 명확하지 않고, 소아 GBS 환자에게 IVIg을 사용하는 것은 그 효과에 대해 지지하거나 반박할 만한 근거가 불충분하다. 하지만 대다수의 전문가들은 IVIg의 투여가 성인에게 효과적인 것처럼, 소아 GBS 환자에서도 IVIg의 투여는 합당할 것이라고 생각하고 있다.

CIDP 환자의 임상 악화 및 장기적인 치료를 위해 IVIg의 투여는 매우 효과적인 것으로 알려져 있다. CIDP 치료에서 IVIg의 용량이나 투여 기간 및 빈도는 임상적 평가에 따라 매우 다양하다. CIDP 치료에 있어 다른 치료제(예: 스테로이드, 혈장분리교환술, 면역억제제)와의 비교에 대해서는 아직까지 자료가 부족하다.

MG 환자의 치료에 IVIg는 매우 효과적으로 사용된다. 주로 중증의 MG 환자들을 위해 사용되는데, 이는 기존의 연구에서 중증 MG 환자들을 포함한 연구에 기반하고 있다. 따라서, 경증의 MG 환자에서 IVIg를 적용할 때 안전성과 유효성을 고려하여 신중해야 한다. 또한 아직까지 MG 치료에 있어 IVIg와 혈장교환술의 치료 효과를 비교하기에는 근거가 부족하다.

LEMS 환자 10명을 대상으로 하여 IVIg의 효과를 평가하였을 때 위약과 비교하여 IVIg는 폐활량 및 사지 근력, 삼키는 시간 (drinking time), 항체 역가에 어느 정도의 효과를 보여주고 있어, IVIg는 LEMS의 치료로 고려될 수 있지만, 하지만 확실한 치료 효과를 입증하기 위해서는 향후 대규모 연구가 필요하다.

IVIg는 MMN의 치료에 매우 효과적인 것으로 알려져 있고 스테로이드의 치료 효과가 입증되지 못했기 때문에 일차 치료 요법으로 고려된다. MMN은 지속적인 치료를 필요로 하는 만성 질환으로 아직까지 정확한 치료제의 용량, 치료 간격이나 치료 기간에 대해서는 적절한 자료가 없는 상태이다.

IVIg는 스테로이드 치료에 반응이 없거나 진행되는 성인 피부근염 환자의 치료제로 고려될 수 있다. 하지만 다발근염이나 IBM의 치료에 있어 IVIg의 임상적인 효과가 일관되거나 유의하게 증명되지는 못했다. 다발근염의 경우 치료 효과가 있을 것으로 대부분의 전문가들이 받아 들이고 있으나 일차 치료제로는 스테로이드가 추천된다. 이에 반해 IBM의 IVIg 치료에 대해서는 지지하거나 반박할 근거가 불충분하다.

IgM 과라단백질 관련 말초신경병증에는 IVIg의 뚜렷한 효과가 입증되지는 못했다. 물론, 각 연구의 표본 수가 적어, 항

후 지속적인 연구가 필요하고 어느 정도 효과가 있는 것을 완전히 배제할 수는 없다.

소아마비증후군 환자에서 IVIg 치료가 유효하다는 연구 결과도 있으나, 근력향상에 대한 평가에서는 IVIg가 임상적으로 중요한 차이를 나타내지 못했다. 또 다른 연구에서는 근력과 피로에는 효과가 없으나 소아마비증후군의 통증에 대해서 IVIg가 효과가 있다는 것이 보고되었다. 소아마비증후군 환자에게서 IVIg의 관습적 사용에 대해서는 지지하거나 반박할 만한 근거가 부족하지만, 아직까지 소아마비증후군에서 IVIg를 대체할 만한 치료제는 없다.

그외에, 당뇨병성뿌리얼기신경병증, Miller-Fisher 증후군에서 IVIg의 효과를 평가한 대조 연구는 없다.

2) 신경계 질환에 IVIg의 치료 기전

IVIg는 3,000-60,000 명의 공여자로부터 얻은 혈장을 cold ethanol precipitation 방법으로 정제 생산하는데, 현재 치료 약물로 시판되고 있는 IVIg는 IgG를 95%이상 (IgG₁; 55-70%, IgG₂; 0-6%, IgG₄; 0.7-2.6%), IgA를 2.5%, IgM를 극소량 포함한다. 생산되는 IVIg 제품들이 농도, 안정화 제제, IgA 구성비, IgG 세부구성비, 산도 등에서 완벽하게 동일하지는 않으나, 그 생물학적 작용 기전이 제품마다 크게 다르지 않다. 약동학적으로 살펴보면, 2g/kg IVIg를 정주하면 혈청 중의 IgG가 5배 증가되나, 72시간에는 50%정도 감소되며, 21-28일 후에는 정주 전의 농도와 같아 진다. 제제의 반감기는 18-32일 이므로, 혈청에서 초기 72시간에 50%정도 감소되는 것은 혈

Table 1. Efficacy of intravenous IgG in neurological diseases: evidence from clinical trials

Indication	Level of Evidence
Guillain-Barré syndrome	Class I
CIDP	Class I
Multifocal motor neuropathy	Class I
Myasthenia gravis	Class I
Dermatomyositis	Class I
Stiff-person syndrome	Class I
Polymyositis	Class IV
Neuromyelitis optica	Class IV
Autoimmune encephalitis	Class IV
Reflex sympathetic dystrophy	Class IV
Necrotizing autoimmune myositis	Class IV
Multiple sclerosis	Class I (not effective)
Alzheimer disease	Class I (not effective)
Anti-MAG paraproteinemic neuropathy	Class I (not effective)
Inclusion body myositis	Class I (not effective)
Postpolio syndrome	Class I (not effective)

관외로 재배치 되기 때문이다. 혈청 IgG가 최고치인 정주 후 초기 48시간 동안, 뇌척수액에서는 IgG의 농도가 2배로 증가되며 1주일 후에는 정상으로 돌아온다.

a. 자가항체에 대한 작용(Effect on autoantibodies)

우선, 정주된 IVIG는 anti-idiotypic 항체로서 중화작용을 한다. IVIG의 Fab부위가 면역 질환과 관계있는 자가항체(autoantibodies; anti-acetylcholine receptor, anti-GM1, anti-thyroglobulin 등)에 결합하여 결국 자가항체의 자가항원(autoantigen)과의 결합을 방지하는 작용을 한다. 둘째로 IVIG의 anti-idiotypic 항체가 자가항체 생성에 관여하는 CD20+ B세포에 대하여 억제신호를 주어, 자가 항체의 생성을 억제한다. 셋째로 IVIG는 endocytic vesicle에 있는 protective transport receptor (FcRn) 를 포화 시킴으로써, 전체적으로 병을 일으키는 자가항체가 분해되어 줄어들게 된다.

b. 보체결합 억제와 세포막공격체 형성 방지 작용

(Inhibition of complement binding and prevention of membranolytic attack complex formation)

IVIG 치료는 보체(C3, C4)의 흡수 및 활성을 억제시킴으로써 질환 관련 보체의존성 면역작용이 감소하게 된다. C3의 활성화가 감소되면 C5 convertase assembly의 형성이 줄어들고 결국 MAC의 침착이 억제된다.

c. 대식세포에 대한 조절

(Modulation or blockade of Fc receptors on macrophage)

IVIG는 대식세포에 존재하는 Fc수용체를 포화시키고 Fc수용체의 친화도를 떨어뜨림으로써 대식작용을 억제시킨다. GBS와 CIDP에서 대식세포의 Fc수용체 기능을 막음으로써 항원을 나타낸 표적세포의 대식세포에 의한 포식작용을 억제하여 대식세포에 의한 탈수초화를 방지할 수 있다. d. 사이토카인 등 면역조절물질의 억제(Suppression of pathogenic cytokines and other immunoregulatory molecules)

대개의 자가면역 신경근육질환들에서 사이토카인이나 부착분자(adhesion molecule)의 활성이 증가하는데, IVIG는 dose-dependent하게 IL-1, TNF- α , IL1B, TGF- β , TGF- β mRNA, MHC-I, ICAM-I, LFA-1과 같은 사이토카인이나 부착분자(adhesion molecule)의 활성을 억제한다고 알려져 있다.

e. T세포에 대한 조절

(Modulation of T-cell function and antigen recognition)

IVIG는 T세포의 항원 인식을 간접하는 CD4, CD8, HLA-I, HLA-II, TGF- β 를 포함하고 있어 T 세포 자체의 기능이나 팽창을 억제한다.

f. 슈퍼항원에 대한 작용 (Effect on superantigen)

슈퍼항원은 V β chain을 나타내는 비감작 T세포를 자극하여 사이토카인을 분비시켜 자가면역신경근육질환을 일으키거나 질환의 재발을 유도한다. IVIG에는 이러한 슈퍼항원과 T세포 수용체의 V β_3 , V β_8 , V β_{17} 에 대한 항체를 포함하므로, 슈퍼항원의 자극에 의한 세포독성 T세포의 증가를 억제시킬 수 있다.

g. 항원소개세포와의 상호작용

(Interaction with antigen-presenting cells)

IVIG는 수지상세포(dendritic cell)의 분화와 성숙을 억제하며 사이토카인 분비와 항원소개와 연관된 자극물질들을 또한 억제시킨다. 이러한 기전은 자가면역질환 대부분의 치료에 적용된다.

3. 혈장교환술(혈장분리교환법, plasmapheresis)

치료적 혈장교환술은 정확하게 분류하자면 환자의 혈장 자체를 비선택적으로 제거하고 신선동결혈장과 같은 치환용액으로 보충하는 혈장교환술(therapeutic plasma exchange, TPE)과 환자의 혈장 내에 존재하는 병적인 물질을 여과 또는 흡착에 의해 선택적으로 제거하는 선택적 혈장성분제집술(selective plasmapheresis)로 분류할 수 있다. 혈장교환술이 진행되는 동안 병적 물질을 함유하고 있는 환자의 혈장은 제거되고 제거된 양만큼 치환용액으로 보충된다. 1회 혈장교환량은 대개 환자 혈장량의 1-1.5 배 범위에서 시행하는 데 이에 따른 혈장제거율은 63.2 - 77.7% 정도 된다. 혈장교환술을 시행하면 질병유발 항체 또는 독성물질뿐만 아니라 혈장 내 중요 단백질들도 함께 제거되는 데, 특히 제거되는 혈액응고 인자도 77% 이상 제거되므로 이때는 혈액응고인자를 보충하기 위해 반드시 신선동결혈장을 치환용액으로 사용해야 한다. 혈소판도 약 10% 이상 감소한다. 제거해야 할 물질의 생성 속도와 혈액내외의 분포가 제거 효율에 큰 영향을 준다. 예를 들어 IgM은 혈관내(intravascular)에 75%가 분포하고 생성 속도가 느리므로 제거가 잘 되지만, IgG인 경우에는 혈관내에 45%, 혈관외(extravascular)에 55% 정도로 분포하고 생성 속도가 빠르므로 제거 후 혈관외의 IgG가 재유입되고 재

생성되므로 반동반응(rebound reaction)이 나타나게 된다. 혈장교환술은 환자의 임상상태에 따라 대개 1주에 3-5회 시행한다. 혈장교환술의 임상적 효과는 혈장에서 병적 물질(circulating autoantibodies, immune complexes, cytokines including chemokines & complement, other inflammatory mediators)을 제거하여 나타난다. 하지만 임상적 효과는 오래 지속되지는 않는데, 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 병적 물질이 완전히 제거되지 않으면서 반복적인 항원 자극에 의해 지속적인 병적 물질의 합성이 일어난다. 둘째, 갑작스러운 항체 역가의 감소는 항체 생산을 오히려 증가시킬 수 있다. 셋째, 앞에서 언급했듯이 혈관내 항체가 제거됨으로써 혈관외에 존재하던 항체가 혈관내로 재분배(redistribution)되는 현상이 발생한다. 따라서 반복적인 혈장교환술이 필요하게 된다. 최근 연구에서는 혈장교환술이 항체 제거 뿐 아니라, 면역세포의 증식을 증가시키고, 면역글로불린의 생산을 증대시키며, 억제성 T 세포의 기능을 촉진하고, Th1과 Th2 세포의 균형을 재조정한다고 알려져 있다.

치환용액으로 대부분 5% 알부민 또는 신성동결혈장을 사용하며 필요에 따라 결정질 용액(crystalloid) 또는 헤타스타치(hydroxyethyl starch, HES) 등도 사용된다. 환자의 임상상태와 검사소견에 따라 복합적으로 사용되기도 하며, 이들은 각각 장단점을 가지고 있다. 5% 알부민은 염증매개물질이나 바이러스가 없으나, 가격이 고가이고 혈액 응고 인자 등의 감소를 가져올 수 있다. 신성동결혈장은 혈액응고 인자 등의 혈액내 단백질성분을 모두 포함하고 있으나 고가이고 바이러스 감염이나 알레르기 반응이나 구연산 독성의 위험성이 있다. HES는 가격이 저렴하다는 장점이 있으나 혈장 단백질성분이 없고 저혈압을 야기할 수 있고 체내 대사 속도가 느리다.

4. IVIg와 혈장교환술의 시행과 부작용

면역글로불린은 대개 2 g/kg를 투여하며 5일간 투여하는 것이 일반적이다. 정주속도는 200 ml/hr 또는 0.08 ml/kg/min을 넘지 않아야 한다. 일반적으로 IVIG 치료법의 부작용의 빈도는 10% 정도이다. 정도의 두통이 가장 흔한 부작용이며, 또한, 근육통, 가슴통증 등이 정주 1시간 내에 발생될 수 있고 30분 정도 정주 중단 시 대개 사라지며, 이 경우 정주 속도를 더 느리게 하여야 한다. 정주 후의 피로감, 열, 오심 등의 증세가 올 수 있고 24시간 정도 지속되기도 한다. 이러한 부작용의 원인은 뚜렷하지 않으나 보체 활성화에 따른 반응일 가능성이 높다. 심장질환, 울혈성심부전의 경우에는 정주 속도를 늦춘다.

다. 간혹 IVIg는 혈액의 점도를 올리는데 특히 hypercholesterolemia, cryoglobulinemia, hypergammaglobulinemia의 경우 점도는 더 올라갈 수 있다. 이 경우에 thromboembolic event의 위험이 증가되어 뇌경색, 심근경색, 폐색전 등이 발생할 수도 있다.

IVIg는 편두통을 유발시킬 수 있으므로 편두통 병력이 있는 경우는 propranolol을 전처치하여 예방하기도 한다. 무균성 수막염은 정주속도나 IVIg제제의 첨가성분 등과는 특별히 연관이 없으며, 강한 진통제에 반응하고 대개는 24-48시간 내에 두통은 가라앉는다. 특별한 진단적인 검사는 필요치 않다.

정주 후 2-5일 후에 다양한 피부 발진이 나타날 수 있으며 30일정도 지속되기도 한다. IgA가 없거나 감소된 환자들에서 Severe anaphylactic reaction 발생하기도 한다. IgA 감소는 비교적 흔하여 유병율은 1:1,000정도이며, IgA 감소 환자 모두에게 발생하는 것으로 아니며 환자 중 29%는 이러한 부작용이 나타나지 않는다. IVIG 가운데 소량 들어있는 IgA가 circulating anti-IgA 항체와 반응하여 macromolecular complex를 형성하여 나타난다.

급성 신세뇨관 괴사(Renal tubular necrosis)가 드물게 신장질환이 있고 탈수 상태, 노인, 당뇨 등을 지닌 환자에서 나타날 수 있다. 혈청 크레아티닌이 정주 후 1-10일 사이에 증가하며 정주를 중단하면 2-60일 후 정상화된다. 이는 IVIg제제 중 포함된 고농도의 sucrose와 관련 있으며 삼투압에 의한 세뇨관 손상의 결과이다. IVIg를 희석 또는 정주속도를 늦추거나 삼투압이 적은 제제를 사용하여 세뇨관괴사의 위험을 줄이도록 하며 신질환이 있는 경우 IVIg를 사용할 때 creatinine과 BUN을 잘 확인해야 한다. IVIg 투여 후 ESR이 6배까지 상승하기도 하는데 2-3주 지속되기도 하며, 저나트륨혈증이 관찰되기도 한다.

혈장교환술은 효과가 동등한 다른 치료방법이 존재하는 경우, 중심정맥(central venous access), 항응고제요법, 치환용액에 대한 부작용이 있으므로 시술에 신중해야 한다. 항응고제를 주입하기 위해서 사용한 citrate 또는 신성동결혈장이 저칼슘혈증 또는 산-염기 항상성의 변화를 야기할 수 있다. 반복적인 혈장교환술을 시행하면서 알부민을 치환용액을 사용한 경우, 응고인자의 결핍이나 면역글로불린의 감소를 유발하여 출혈과 감염을 일으키기도 하며, 중심정맥으로 인한 합병증으로 색전증, 패혈증, 기흉 등이 발생하기도 한다. 여과기법이 사용된다면 용혈과 저혈압을 유발할 수 있으며, 가능성은 낮지만 신성동결혈장으로 인한 바이러스 감염의 위험성도 존재한다.

5. 결론

IVIg와 혈장교환술은 면역이상에 의한 각종 신경계 질환의 치료에 이용되어 왔고 점차 임상 적용의 범위와 사용량이 증가하고 있다. 수많은 임상 연구 결과들을 바탕으로 IVIg와 혈장교환술의 치료 적응증이 점점 늘어나고 있지만, 아직까지 유용성이 확증되지 못한 신경계 면역 질환들에 대해 다양한 임상 연구가 요구된다. 더불어 유지용량, 투여빈도, 다른 치료법과의 병용요법에 따른 효과, 약물 안전성 등에 대해서도 연구가 활발히 이루어져야 한다.

References

1. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016;13:34-46.
2. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177-193.
3. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *Jama* 2004;291:2367-2375.
4. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003;50:172-175.
5. Goto H, Matsuo H, Nakane S, Izumoto H, Fukudome T, Kambara C, et al. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 2001;5:494-496.
6. Kambara C, Matsuo H, Fukudome T, Goto H, Shibuya N. Miller Fisher syndrome and plasmapheresis. *Ther Apher* 2002;6:450-453.
7. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
8. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
9. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
10. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
11. Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002;9:565-572.
12. Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-1281.
13. Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, Fukuda T, Nakao YK. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ther Apher* 2000;4:287-290.
14. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:235-238.
15. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004;363:192-196.
16. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-1146.
17. Trikha I, Singh S, Goyal V, Shukla G, Bhasin R, Behari M. Comparative efficacy of low dose, daily versus alternate day plasma exchange in severe myasthenia gravis: a randomised trial. *J Neurol* 2007;254:989-995.
18. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144.
19. Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:406-409.
20. Haas DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988;23:394-396.
21. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-1377.
22. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:549-552.