

정맥용 면역글로불린 투여 후 발생한 무균성 수막염 3례

이준호 · 송은경 · 이진아 · 김남희 · 김동호* · 박기원[†] · 최은화 · 이환중

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 국립원자력병원 소아과*, 국립경찰병원 소아과[†]

= Abstract =

Three Cases of Aseptic Meningitis Following the Use of Intravenous Immune Globulin

Joon Ho Lee, M.D., Eun Kyoung Song, M.D., Jin A Lee, M.D.
Nam Hee Kim, M.D., Dong Ho Kim, M.D.*, Ki Won Park, M.D.[†]
Eun Hwa Choi, M.D. and Hoan Jong Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine,
Korea Cancer Center Hospital*, National Police Hospital[†], Seoul, Korea*

Intravenous immune globulin(IVIG) is widely used for immune thrombocytopenic purpura (ITP), Kawasaki disease and other autoimmune neuromuscular disease. Aseptic meningitis was one of the most serious neurologic complications reported following the use of IVIG. We experienced 4 episodes of aseptic meningitis associated with IVIG usage in 3 patients from 2003 to 2004. Underlying disease of each patients was ITP, Kawasaki disease and myathenia gravis and all of them received high dose IVIG treatment for their underlying disease. Within a days, they started to complain severe headache and diagnosed meningitis by cerebrospinal fluid analysis. Cerebrospinal fluid leukocyte counts varied from 92 to over a thound per microliter with dominance of polymorphonuclear leukocytes. Microbiologic studies revealed no organisms. All of them were free from headache within 2 days and did not suffer any neurological sequelae.

Key Words : Aseptic meningitis, Intravenous immunoglobulin

서 론

정맥주사용 면역글로불린(immune globulin, IVIG)은 1981년에 처음으로 체액성 면역 결핍 질환에 대한 치료로서 미국에 도입되기 시작한 이후 점점 활용 범위를 넓혀오고 있으며, 현재 원발성 및 2차성 항체 결핍 질환, 가와사키병, 특발성 혈소판 감

소성 자반증(immune thrombocytopenic purpura, ITP) 그리고 다양한 자가 면역 질환의 치료에 사용되고 있다. IVIG 사용에 따르는 부작용은 약 5~20%의 빈도를 보인다¹⁾. 원료가 되는 혈장으로부터 발생하는 감염증은 각 제조사들의 화학처리와 정제술의 향상으로 점점 개선되고 있으나, 그 외에 IgA 결핍 증 환자에서 발생하는 과민성 속을 비롯하여 다양한 혈액, 신장, 신경학적인 부작용들이 알려져 있다. 특히 신경학적인 부작용은 소아 대상의 한 소규모 연구 보고에서는 34%의 빈도를 보였는데, 가벼운 두통에서 심하게는 무균성 수막염까지 나타났

책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2072-3633, Fax : 02)745-4703
E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

다²⁾. IVIG 사용과 관련된 무균성 수막염은 1988년에 처음 보고되었으며³⁾, 이후 2002년까지 18세 미만 연령에서는 모두 20례가 보고되었다⁴⁾. 하지만 향후에도 IVIG의 사용은 점점 증가될 것으로 예상되며, 이에 따라 IVIG와 관련된 무균성 수막염의 증가도 예상되므로, 소아과 의사로서 이에 대해 숙지하고 있어야 할 것으로 생각된다. 본 연구자들은 서울대학교 어린이병원에서 2003년과 2004년에 걸쳐 3명의 소아에서 4례의 IVIG 사용과 관련된 무균성 수막염을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

증 례 1

환 아 : 권○○, 여아, 6세

주 소 : 발열과 두통

과거력 및 가족력 : 만삭 자연 분만으로 출생 체중 3.46 kg으로 출생하였고, 특별한 주산기 문제는 없었다. 내원 2년 전 수두를 앓았던 병력 외에는 과거력이나 가족력상 특이사항은 없었다.

현병력 : 환아는 내원 2년 전인 생후 4세경에 정상 출혈과 잦은 코피를 주소로 내원하여 검사를 시행하여 ITP로 진단받고, IVIG를 투여한 후 호전되었다. 이후 본원 소아과 외래를 다니며 재발할 때마다 IVIG를 투여 받았으며, 이번 내원 전까지 IVIG를 총 4회 투여받았다. 환아는 내원 4일 전부터 발열이 있어 인근 소아과의원을 방문하여 목이 부었다고 듣고 투약하며 지냈으며, 내원 2일 전부터 코피가 생겨 응급실을 방문하였다. 당시 혈소판 수가 7,000/ μ L을 보여 IVIG를 1 g/kg로 각각 11시간, 13시간에 걸쳐 2일간 사용하였으며, 코피가 멈추고 혈소판 수가 53,000/ μ L로 증가하여 귀가하였다. 귀가 직후에 39°C의 열이 나고, 이후 수시간 내에 심한 두통과 하지의 근육통이 생겨 응급실을 방문하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 환아의 혈압 119/74 mmHg, 심박수 분당 152회, 호흡수 28회, 체온 38.8°C였다. 환아는 급성 병색을 보였고, 의식 저하는 없었다. 경한 정도의 인후 발적이 있었고, 간지 1 cm 축지되었다. 경부 강직을 보였으나 Kernig 징후

와 Brudzinki 징후는 보이지 않았다. 그 밖의 신체적, 신경학적인 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 혈액 검사상 백혈구 수 6,990/ μ L(호중구 75.1%, 림프구 12.4%, 단핵구 11.7%, 호산구 0.1%), 혈색소 8.9 g/dL, 헤마토크리트 25.6%, 혈소판 수 169,000/ μ L였다. 생화학 검사에서 C반응 단백 7.51 mg/dL였다. 요검사는 정상이었다. 척수액 검사에서 백혈구 수 >1,000/ μ L(다핵구 66%, 림프구 6%, 기타 28%), 적혈구 수 160/ μ L, 단백 11 mg/dL, 포도당 69 mg/dL 보였다. 뇌 단층촬영 검사상 출혈 등의 이상 소견은 발견되지 않았다.

치료 및 경과 : 환아는 수막염 진단하에 mannitol과 함께 vancomycin과 cefotaxime을 투여 받기 시작하여 총 9일간 항생제를 정맥투여 받았다. 환아의 척수액과 혈액 배양 검사에서 자라는 세균은 없었다. 폐구균, 인플루엔자균, 수막구균, B군 연쇄상구균에 대한 라텍스 응집 반응에 의한 항원 검출 검사와 장바이러스에 대한 배양 검사와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사는 음성이었다. 두통과 발열은 내원 다음 날로 호전을 보였고, 후유증 및 장애 없이 퇴원하였다. 이후 외래에서 경과 관찰 중 2004년 10월 27일 ITP가 재발하여 코피와 함께 혈소판 수 14,000/ μ L을 보여 응급실에 내원하였다. 환아는 응급실에서 IVIG를 1 g/kg로 2일간 투여받은 후 귀가하였다. IVIG 투여 종료하고 26시간 후부터 환아는 38.5°C의 발열과 심한 두통을 호소하였고 경부 강직 소견을 보여 다시 응급실에 방문하였고, 척수액 천자 검사를 시행하였다. 척수액 검사상 백혈구 수 918/ μ L(다핵구 88%, 림프구 2%, 기타 10%), 적혈구 수 20/ μ L, 단백 26 mg/dL, 포도당 67 mg/dL을 보였다. 척수액과 혈액 배양 검사에서 자라는 세균은 없었다. 폐구균, 인플루엔자균, 수막구균, B군 연쇄상구균에 대한 척수액 라텍스 응집 반응 검사와 장바이러스에 대한 배양 검사와 PCR 검사에 모두 음성이었다. 환아는 vancomycin과 cefotaxime을 5일간 정맥투여 받았고, 입원 다음 날부터 증상이 호전되어 5일간 입원 후 후유증 및 장애 없이 퇴원하였다.

증 례 2

환 아 : 박○○, 남아, 10세

주 소 : 발열

과거력 및 가족력 : 만삭 자연 분만으로 출생 체중이 3.7 kg이었으며 특별한 주산기 문제는 없었다. 환아는 생후 1개월경에 선천성 부신 과형성증으로 진단받았고 이후 본원 소아과 외래에 다니며 hydrocortisone과 fludrocortisone을 복용하였다.

현병력 : 환아는 내원 6일 전부터 38~40℃의 발열과 인후통이 발생하였다. 내원 4일 전에는 인근 병원에 방문하여 인후편도염으로 진단받았고 항생제를 포함한 경구투약을 시작하였다. 환아는 내원 3일 전부터 양 눈의 결막 충혈과 입술의 홍조를 보여 응급실에 방문하였다.

진찰 소견 : 응급실 내원 당시 환아의 혈압 138/92 mmHg, 심박수 분당 90회, 호흡수 분당 24회, 체온 37.0℃였다. 환아는 그다지 아파 보이지 않았고 의식 상태는 명료하였다. 환아는 양안의 결막 충혈을 보였고, 우안에 결막 출혈의 소견이 있었다. 입술의 홍조를 보였고, 인후 발적과 편도 비대 소견이 있었다. 양측 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 호흡음은 청명하였고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부에 특이 소견은 없었다. 부정형 발진과 손, 발의 경성 부종과 낙설은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 환아의 혈액 검사상 백혈구 수 8,400/ μ L(호중구 72.9%, 림프구 17.9%, 단핵구 7.4%, 호산구 1.8%), 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 35.8%, 혈소판 수 204,000/ μ L였고, 적혈구 침강속도는 121 mm/hr였다. 생화학 검사에서 C반응 단백질이 9.38 mg/dL였다. 요검사는 정상이었다. 응급실에서 시행한 심초음파상 관상 동맥류는 관찰되지 않았으나 승모관 역류가 관찰되었다.

치료 및 경과 : 환아는 가와사키병이 의심되어 IVIG를 2 g/kg로 1일간 투여받았다. 환아는 IVIG 투여 후에 발열이 소실되었으나, IVIG 주입 종료 6시간 후부터 심한 두통과 경부 강직을 호소하였다. 당시의 진찰 소견상 환아는 의식 저하는 없었으며, 경부 강직을 보였으나 Kernig 징후와 Brudzinko 징후는 보이지 않았고 그 외의 신경학적 이상은 관찰되지 않았다. 환아의 척수액 검사에서 백혈구 수 92/ μ L(다핵구 82%, 림프구 10%, 기타 8%), 적혈구 수 0/ μ L, 단백 31 mg/dL, 포도당 50 mg/dL을 보였다. 뇌 영상 검사는 시행하지 않았다. 환아는 무균

성 수막염이 의심되어 mannitol만 투여받았으며, 환아의 두통은 다음 날에 바로 호전되었다. 척수액과 혈액 배양 검사에서 자라는 세균은 없었으며, 폐구균, 인플루엔자균, 수막구균, B군 연쇄상구균에 대한 척수액 라텍스 응집 반응 검사와 장바이러스에 대한 배양 검사와 PCR 검사에 모두 음성이었다. 환아는 총 6일간 입원하며 관찰한 후 후유증 및 장애 없이 퇴원하였다.

증 례 3

환 아 : 김○○, 여아, 8세

주 소 : 안검 하수, 구음 장애

과거력 및 가족력 : 재태 연령 41주, 출생 체중 3.6 kg으로 출생하였고, 특별한 주산기 문제는 없었다. 생후 2세경 우안 사시로 수술 시행받았다.

현병력 : 환아는 생후 22개월경에 안검 하수를 보여 중증근무력증으로 진단 받았고 이후 prednisolone, azathioprine, pyridostigmine을 투여받았다. 내원 2년 전에 스테로이드에 의한 녹내장이 발생하여 스테로이드를 감량하였으며 내원 당시에는 붉은 상태였다. 환아는 내원 10일 전부터 양안의 안검 하수가 심해지고, 구음 장애와 저작 기능의 장애를 보여 응급실을 방문하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 환아의 혈압 106/50 mmHg, 심박수 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5℃였다. 환아는 그다지 아파보이지 않았고, 의식 상태는 명료하였다. 신경학적 검사상 환아의 우안의 외측 주시에 장애가 있었고, 양안 모두 눈을 감는데 장애가 있었고 양안의 안검 하수가 있었다. 환아는 양측 저작근 근력의 약화와 우측 입꼬리가 처지는 증상을 보였다. 그 외의 신경학적인 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 환아의 혈액 검사상 백혈구 수 7,390/ μ L(호중구 73.5%, 림프구 20.7%, 단핵구 5.0%, 호산구 0.5%), 혈색소 12.2 g/dL, 헤마토크리트 35.8%, 혈소판 수 277,000/ μ L였다. 생화학 검사에서 C반응 단백질이 1.57 mg/dL였다. 아세틸콜린 수용체 항체는 6.36 nmoL/L로 증가되어 있었다. 요검사는 정상이었다.

치료 및 경과 : 환아는 중증 근무력증의 악화에 대한 치료로써 IVIG를 1 g/kg로 2일간 투여받았다.

2일째의 IVIG 사용 종료 2시간 후부터 환이는 심한 두통과 비사출성의 구토, 38.6℃의 발열을 보였다. 당시 진찰 소견상 환이는 의식 저하는 없었으

며, 경부 강직, Kernig 징후와 Brudzinki 징후는 뚜렷하지 않았다. 척수액 검사에서 백혈구 수 100/μL (다핵구 98%, 림프구 0%, 기타 2%), 적혈구 수 0/

Table 1. Clinical Manifestations and Laboratory Findings of Aseptic Meningitis Following IVIG Administration

Patient	1	2	3	
Age at diagnosis(years)	6	7	10	8
Sex(M/F)	F		M	F
Weight(kg)	19.5	24.8	50.2	28
Underlying disease	ITP*		Kawasaki, CAH [†]	MG [‡]
Previous History of IVIG administration	(+)	(+)	(-)	(+)
Symptom onset after IVIG(hours)	<24	26	6	2
Symptom & Sign				
Headache	(+)	(+)	(+)	(+)
Vomiting	(-)	(-)	(-)	(+)
Altered mentality	(-)	(-)	(-)	(-)
Nuchal rigidity	(+)	(+)	(+)	(±)
Neurologic Symptom	(-)	(-)	(-)	(-)
Body temperature(℃)	37.3	38.5	37	38.6
Peripheral Blood				
Leukocyte count(/μL)	6,990	6,500	10,240	7,390
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	No data	No data	121	No data
C-reactive protein(mg/dL)	7.51	0.24	9.38	1.57
Cerebrospinal fluid				
Leukocyte count(/μL)	>1,000	918	92	100
Poly	66%	88%	82%	98%
Lympho	6%	2%	11%	0%
Other	28%	10%	7%	2%
Red blood cell count(/μL)	160	20	0	0
Protein(mg/dL)	11	26	31	14
Glucose(mg/dL)	69	67	50	57
Culture for bacteria	No growth	No growth	No growth	No growth
Latex agglutination test for <i>S. pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N. meningitis</i> , <i>S. agalactiae</i>	(-)	(-)	(-)	(-)
Virus culture/PCR for HSV, Enterovirus	Entero (-)	HSV/Entero (-) [§]	Entero (-)	HSV/Entero (-)
Brain image(MR/CT)	Within normal limit	Within normal limit	(-)	(-)
History of migraine		(-)	(-)	(-)
IVIG				
Product	Greencross 'γ-globulin INJ'	Greencross 'γ-globulin INJ'	Greencross 'γ-globulin INJ'	Greencross 'γ-globulin INJ'
Dose	2 g/kg	2 g/kg	2 g/kg	2 g/kg
Schedule	1 g/kg 2 day	1 g/kg 2 day	2 g/kg 1 day	1 g/kg 2 day
Rate(mL/kg/hr)	0.5 -> 2	0.5 -> 2	0.6 -> 1.8	0.7 -> 5.4
Premedication	(-)	(-)	(-)	Antihistamine
Antibiotics	VM, CTX 9 day	VM, CTX 5 day	(-)	VM, CTX 7 day
Time to resolution(day)	1	1	1	2

*ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura, [†]CAH : congenital adrenal hyperplasia, [‡]MG : myathenia gravis, [§]HSV : herpes simplex virus, ^{||}VM : vancomycin, CTX : cefotaxime

μL , 단백 14 mg/dL, 포도당 57 mg/dL 보였다. 뇌 영상 검사는 시행하지 않았다. 환아는 수막염 진단 하에 mannitol과 함께 vancomycin과 cefotaxime을 7일간 정맥투여 받았으며, 두통과 발열은 증상 발생 2일 후에 호전되었다. 척수액 배양 검사와 혈액 배양 검사에서 자라는 세균은 없었으며, 폐구균, 인플루엔자균, 수막구균, B군 연쇄상구균에 대한 척수액 라텍스 응집 반응 검사와 장바이러스에 대한 배양 검사와 PCR 검사에 모두 음성이었다. 중증근무력증 증상이 IVIG 투여로 호전되지 않아 환아는 입원 3주째부터 6주 동안 혈장교환술을 시행 받았으며, 증상이 호전되어 퇴원하였다. 수막염에 의한 후유증 및 장애는 없었다.

고 찰

현재까지 IVIG의 투여에 의해 수막염에 관련된 연구는 몇몇 증례 보고에 국한되어 있으며, 그 이전이나 위험인자, 발생률 등에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 특히 IVIG를 투여하였을 때 두통을 보이는 빈도는 상당히 흔한 편이나, 대부분의 경우 척수액 천자 검사를 시행하지 않기 때문에 실제 수막염의 유병률을 알기가 어렵고, 따라서 실제 유병률이 저평가되고 있을 가능성을 기존의 여러 보고들이 제시하고 있다. Sekul 등³⁾에 의해 54명의 원발성 근신경 질환 환자들에 대해 후향적으로 수행된 연구는 IVIG에 관련된 수막염에서 빈도와 위험인자를 분석한 유일한 연구인데, 이 연구에서 총 54명의 환자중 56%가 두통을 호소하였고, 6명의 환자에서 무균성 뇌수막염이 발생하여 11%의 발생률을 보였다.

본 증례보고에서 경험한 3명의 환자의 인구학적 자료, 임상증상, 검사결과 및 치료를 다음의 Table 1로 정리하였다.

본 증례에서 경험한 3명의 환자들은 ITP, 가와사키병, 중증 근무력증으로 서로 다른 기저 질환을 가지고 있었다. IVIG 사용과 관련된 수막염에 관한 기존의 보고에서 ITP 환자에서 보고된 경우가 가장 많지만^{2, 6)}, 본 증례에서와 같이 가와사키병과 중증 근무력증을 포함한 다양한 기저 질환에서 보고되어 있다^{7, 8)}. 다만 면역결핍 환자에서는 발생한 증례의

보고가 없어 투여한 IVIG의 용량이나 기저 질환과의 상관 관계가 있을 가능성은 있다⁴⁾.

IVIG 투여에 의해 무균성 수막염이 발생하는 기전에 대해서는 현재 잘 알려져 있지 않다. Sekul 등은 그들의 연구에서 몇몇 환자에서 보였던 척수액내 IgG의 증가와 호산구 소견을 바탕으로 IgG의 척수액내 유입에 따른 과민반응에 의한 것이라고 가설을 제시하였으나, 대규모 연구보고가 없기 때문에 검증되지 않았다. 같은 연구에서 뇌수막염과 유의한 상관관계를 보인 것은 편두통의 유무였으며, 그 외의 인구학적 자료나 전처치 여부, 기저 질환 등은 수막염의 발생과 상관관계를 밝힐 수 없었다. 본 증례에서의 3명의 환자에서 모두 편두통의 병력이 없었다. 스테로이드나 항히스타민제 등의 전처치는 무균성 수막염을 예방하는 데 도움이 되지 않는 것으로 보고되고 있다⁵⁾.

기존의 보고들에서 알려진 IVIG 투여와 연관된 무균성 수막염의 임상 양상은 대부분의 증례들에서 IVIG 투여 후 갑자기 시작되는 두통과 발열, 뇌막 자극 징후를 보이며, 일부에서는 의식 장애를 동반하고, 대부분 투여 종료 후 24시간 이내에 증상이 시작되나 일부에서는 만 7일까지도 지연될 수 있다³⁾. 척수액 검사상 백혈구 수는 수백에서 수천 사이의 다양한 분포를 보이며 한 증례에서는 $7,440/\mu\text{L}$ 까지도 보고되었다⁴⁾. 대부분의 증례에서 80% 이상의 다핵구 편중을 보였으며, 일부 보고에는 척수액 호산구가 관찰되었으나 일관된 소견은 아니다^{5, 9)}. 본 증례들에서는 척수액 다핵구 분포에 대한 검사는 시행되지 않아 호산구 유무는 알 수 없었다. 척수액 단백질은 경한 정도의 증가를 보이거나 정상이고, 당은 대부분 정상이거나 약간의 감소를 보였다.

보고된 모든 증례들에서 후유증 및 장애 없이 회복되었고, 회복까지 걸린 시간은 항생제 투여 여부와 관계 없이 대부분 3일에서 5일 이내였으며, 본 증례들 중 한 환자에서는 항생제를 투여하지 않았으나, 다음 날 바로 회복을 보였다. 질환의 양성 경과를 볼 때 치료에 있어서는 항생제를 투여하지 않는 것이 합리적이겠으나, 그 증상이 세균성 수막염과 구분할 수 없고, 기존의 보고에서 척수액 백혈구 수의 분포가 다양하여 수천까지도 보일 수 있으며 대부분 다핵구로 구성되어 있어 척수액 소견

만으로는 세균성 수막염과 구별이 어렵다. 따라서 본 보고의 첫 번째 증례에서와 같이 1,000/ μ L 이상의 높은 백혈구 수를 보이는 경우라면 IVIG 투여와 관련된 것으로 의심되더라도 경험적 항생제를 투여한 후 배양 검사를 확인하는 것이 더 합리적인 것으로 생각된다.

기존의 보고에서 IVIG를 재투여하였을 때 재발을 보였던 증례들도 보고되어 있으며^{3, 5, 10)}, 본 보고에서도 ITP 환자에서 수막염이 재발한 예가 있었다. 본 3명의 환자에서 발생한 4례의 증례에서는 모두 (주)녹십자의 '감마글로블린 주'를 사용하였으나, 기존의 보고에서 같은 환자에서 다른 제품을 사용했던 경우에 재발을 보인 증례도 있고⁵⁾, 같은 제품을 재투여했던 경우에 재발하지 않은 증례도 있어⁴⁾, 특정 IVIG 제품에 국한된 첨가물보다는 면역글로블린 자체가 발병 기전에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

요 약

IVIG 투여에 의해 무균성 수막염은 그 기전이 밝혀지지 않았으나 IVIG 투여와 관련된 신경학적 부작용 중 가장 중한 합병증의 하나이다. 저자들은 서울대학교 어린이병원에서 2003년부터 2004년까지 3명의 환자에서 확인된 IVIG 투여와 관련된 무균성 수막염 4례를 경험하여 보고하였다. 3명의 환자는 ITP, 가와사키병, 중증 근무력증으로 기저질환은 각각 상이하였으나 기저질환에 대한 치료를 위해 모두 고용량의 IVIG를 투여받았으며, IVIG를 투여받은 후 1~2일 이내에 심한 두통과 뇌막 자극 징후를 보였다. 척수액 소견상 백혈구 수는 100/ μ L 미만에서부터 1,000/ μ L 이상까지 다양하였으나 주로 다핵구로 구성된 척수액 백혈구 분포를 보였고 (66~98%), 세균 배양검사와 장바이러스 배양과 PCR 검사에서 음성 결과를 보였다. 3명의 환자 모두 수막염 발생 2일 후까지는 증상이 호전되었으며, 후유증 및 장애가 없었다.

참 고 문 헌

1) Finlayson JS. Passive immunization. In : Long

SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious disease. 2nd ed. New York : Churchill Livingstone, 2003:38-45.

- 2) Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997;130:281-3.
- 3) Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y, et al. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. *JAMA* 1988;259:3269-71.
- 4) Obando I, Duran I, Martin-Rosa L, Cano JM, Garcia-Martin FJ. Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:429-32.
- 5) Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy : frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-62.
- 6) De Vlieghere FC, Peetermans WE, Vermeylen J. Aseptic granulocytic meningitis following treatment with intravenous immunoglobulin. *Clin Infect Dis* 1994;18:1008-10.
- 7) Boyce TG, Spearman P. Acute aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin in a patient with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1054-6.
- 8) Meiner Z, Ben-Hur T, River Y, Reches A. Aseptic meningitis as complication of intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:830-1.
- 9) Picton P, Chisholm M. Aseptic meningitis associated with high dose immunoglobulin : case report. *BMJ* 1997;315:1203-4.
- 10) Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. *N Engl J Med* 1990;323:614-5.