

## 재발성 호흡기 감염과 성장 부전을 보인 IgG 아형 결핍증 1례

최용성 · 홍정미 · 나영호 · 차성호

경희대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

### A Case of IgG Subclass Deficiency with Growth Failure

Yong-Sung Choi, M.D., Jung-Mi Hong, M.D.  
Young-Ho Rha, M.D. and Sung-Ho Cha, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea*

Immunodeficiency affected by antibody formation is most common among primary immunodeficiencies. Selective IgA deficiency is more common but, one or more IgG subclass level is low or deficient in some patients. Patients with antibody production deficiency are vulnerable to pneumococci, staphylococci and H.influenzae leading to sinusitis, otitis media and pneumonia. A 10-year-old girl had suffered from frequent upper respiratory infections, a history of tuberculous lymphadenitis tuberculosis medication, and frequent pneumonia that requires hospital admission. Her height and weight were below 3 percentile normal growth as a manifestation of failure to thrive. When she had another severe pneumonia, all the immunologic test was normal at first, and then we checked the IgG subclass levels. Her IgG1 was within normal, IgG2 was very low, IgG3 and IgG4 was not detected. We report a case of IgG subclass deficiency in frequent upper respiratory infection and failure to thrive.

**Key Words :** IgG subclass

### 서    론

소아는 나이가 어릴수록 호흡기 감염을 자주 경험한다. 영·연간 12회 정도의 호흡기 바이러스 감염을 앓게되고, 특히 1세 전후에 가장 많이 발생하는데, 면역 능력과 호흡기의 발달이 미숙하여 쉽게 감염되고, 또 증상도 더욱 두드러지게 나타나기 때문이다<sup>1)</sup>. 그러나 2번 이상의 전신적 세균성 감염, 1년에 3회 이상의 심한 호흡기 또는 다른 부위의

세균성 감염, 비전형적 부위의 감염, 비정형적 병원균에 의한 감염, 소아에서 흔한 병원균에 의한 감염이나 증상이 비정상적으로 심한 감염이 발생하는 경우에는 면역 결핍증을 의심하여야 한다<sup>2)</sup>. 저자들은 10회 이상의 입원이 필요한 폐렴과 연간 12회 이상의 호흡기 감염의 병력이 있고 성장부전(failure to thrive)이 있는 환아에게 면역 결핍검사를 시행하였다.

### 증    례

환 아 : 김○빈, 10세, 여아  
주 소 : 상기 환아는 상기도 감염을 주소로 본

책임저자 : 차성호, 경희대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)958-8303, Fax : 02)967-7382  
E-mail : sunghocha@khu.ac.kr

원에 내원하였으나 과거력상 자주 반복되는 감염 병력을 보이고 성장 부전을 동반하여 면역결핍에 대한 평가를 실시하였다.

**과거력** : 환자는 10세 여아로 출생시 검강하였고, 특별한 문제없이 호전을 보인 수두증(hydrocephalus)의 병력이 있었다. 그러나 이후 성장 지연이 지속되어 신장과 체중 모두에서 3백분위수 미만을 보여 8세 때 성장호르몬 결핍증 진단받고 1년간 성장호르몬 대체요법을 시행하였으나 반응을 보이지 않았다. 환이는 영아기 때부터 잦은 상기도 감염의 병력을 보였고, 심한 폐렴을 자주 앓아 현재까지 11회의 입원 치료가 필요하였다. 생후 8개월 때 결핵성 림프절염으로 항결핵치료를 시행하였다.

**진찰소견** : 환이는 신체검사상 몸무게, 키 모두에서 3백분위수 미만으로 확인되었다. 머리둘레는 나이에 비해서는 작았지만 키에 비해서는 정상이었다. 소화약증이 관찰되었고 높은 구개궁(high arched palate)이 관찰되었다. 귀바퀴, 외음부 등은 정상이었고 편도선의 크기가 작았다.

**검사소견** : 면역결핍 검사상 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgG 아형(subclass)검사와, PPD test, 칸디다 피부반응 검사(Candida skin test), 백혈구 수 및 형태검사, 그리고 C3, C4 검사를 시행하였다. 이중에서 total IgG 값을 포함한 모든 검사에서 정상이었으나, IgG 아형에서 이상소견을 보였다. IgG1 6.26 g/L(정상 4.0~9.89 g/L)로 정상이었고 IgG2가 0.67 g/L(정상1.23~5.34 g/L)로 낮았고, IgG3, IgG4가 측정불가로 결핍을 보였다. 동시에 실시한 염색체 이

상검사 및 아미노산 농도 검사는 정상이었다. 갑상선 기능 검사도 정상이었다. 골연령은 8세 정도로 약 1~2년 정도 역연령에 비해 작았다. 복부, 골반 초음파 소견은 정상이었고 흉추 X-선 검사상에 측만증이 보였고 요추 X-선상에서 척수 이분증이 관찰되었다. 이비인후과적으로는 이상소견 없었고 안과적으로 가성 외사시가 관찰되었다.

이상에서 환이는 IgG 아형의 결핍을 보였으나 검사 시행시에 상기도 감염의 징후가 경미하여 정맥용 글로불린 등의 적극적인 치료가 필요하지 않아 추적관찰 중이다(Fig. 1)

### 고 찰

이 증례는 성장 부전(growth failure)이 있고 IgG 아형결핍을 보인 1례를 보고하였다. 재발성의 세균성 감염, 성장부전이 있는 경우는 반드시 면역결핍을 생각해 보아야 하는데, 상기 10세의 환이는 1년에 12회 이상의 잦은 상기도 감염의 병력을 가지고 있고 현재까지 입원치료가 필요한 폐렴의 병력이 10회 이상이었다. 면역 결핍검사상 T 세포, 식세포 및 보체의 기능은 정상이었으나 IgG 아형의 결핍을 보였다.

면역 결핍증은 1차 면역 결핍증(primary immune deficiency)과 2차 면역 결핍증(secondary immune deficiency)으로 구분할 수 있다. 2차 면역 결핍증은 면역 기능이 정상인 사람이 어떤 질병으로 인하여 면역 기능에 결함이 생긴 경우로 사람 면역 결핍



Fig. 1. Chest PA and lateral X-ray of pneumonic episode.

바이러스(HIV)감염이 예이다. 1차 면역 결핍증은 선천적으로 발생하며, 결함이 있는 면역계에 따라 4개의 군, 즉 B세포계, T세포계, 보체계와 식세포계의 이상증으로 분류할 수 있다. 그러나 하나의 면역계의 결함은 다른 면역계의 기능 이상을 유발시킬 수 있다. 체액성 면역 결핍인 경우에는 화농성 세균에 의한 감염이 흔하고, 세포성 면역 결핍인 경우에는 곰팡이, 바이러스, 기생충, 마이코박테리아 등의 기회감염이 흔하다. 반복적인 감염을 겪는 환자중 면역세포수 및 면역항체 정량 검사 등의 기본적인 검사상 면역 결핍증후군의 증거가 없는 환자가 흔히 있으며 이러한 환자에서 IgG 아형 항체 결핍증과 선택적 항체 결핍증 등을 고려할 수 있다. IgG 아형 항체 결핍증은 최근에 많이 연구되고 있는 질환으로 하나 혹은 그 이상의 복합적인 아형 결핍증을 가질 수 있다<sup>2,3</sup>.

IgG에는 4종류의 항체 아형(subclass), 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4가 있으며, 정상인에서 IgG1이 66%, IgG2가 23%, IgG3가 7%, IgG4가 4% 존재한다. 혈청 IgG의 농도는 정상이거나 증가되어 있으면서 1개 이상의 IgG 아형이 저하되어 있는 증례가 보고되었다<sup>4</sup>. 각각의 IgG는 서로 다른 특성이 있다. 대체로 바이러스의 capsid와 같은 단백질 항원은 IgG1과 IgG3 항체를 유도하며 탄수화물 항원은 IgG2 항체를 유도한다고 알려져 있다<sup>3,5,6</sup>. IgG 아형 결핍증이 있는 대부분의 환자에서 총 혈청 IgG 농도는 정상이다. 단, IgG1 아형 결핍증인 경우에는 IgG1 아형이 전체에서 차지하는 총 비율이 크기 때문에 총 IgG의 감소를 보이거나 나머지의 경우는 보상성으로 다른 아형들이 증가되어 전체 농도가 정상인 경우가 많다<sup>3</sup>. 이 증례에서도 총 IgG 값은 정상이었으나, IgG2, IgG3 및 IgG4의 3개의 IgG 아형이 현저히 감소해 있었다.

IgG 아형 결핍 환자에서 IgG3 아형 결핍증이 단독으로 오는 경우가 59.9% 정도로 가장 많고<sup>7</sup>, IgG1-IgG3, IgG2-IgG4의 복합적인 아형 결핍증이 되는 경우가 많은데 이는 14번 염색체에 위치한 면역 글로불린의 heavy chain에 있는 IgG1과 IgG3, IgG2와 IgG4의 유전자의 위치가 밀접해 있기 때문으로 생각된다<sup>3,8-10</sup>.

IgG 아형 결핍 환자에서 가장 흔히 관찰되는 질

병으로는 반복적인 호흡기 감염으로 부비동염, 중이염, 기관지폐렴 등을 포함한다. 또한 골수염, 뇌수막염, 패혈증, 각종의 피부감염을 일으킬 수 있고, 특히 IgG4 결핍증 환자에서 폐구균, 포도구균, 헤모필루스균(*H.influenzae*) 등에 의한 부비동염, 중이염, 폐렴 등이 반복된다<sup>3,11</sup>. IgG2 농도가 저하된 환자의 대부분이 IgA 결핍을 동반하며, 일부는 분류불능형 면역결핍증(common variable immunodeficiency, CVID)과 같은 다른 면역 결핍증으로 전환되기도 하는데, 이는 IgG 아형 결핍이 보다 전반적인 면역결핍일 수 있다는 것을 시사한다<sup>4</sup>. 이 증례에서는 IgA 결핍을 동반하지는 않았으나, 임상적으로 빈번한 상기도 및 하기도 감염을 앓았고, IgG2, 3, 4의 아형 결핍을 보였으므로 IgG 아형 결핍증에 의한 면역결핍증으로 진단할 수 있다.

1970년에 Schur 등<sup>12</sup>이 IgG1 아형의 결핍과 재발성 화농성 감염을 보이는 3명의 증례를 기술한 이후로 IgG 아형 결핍과 호흡기 감염 등의 세균성 감염에 대한 감수성간의 연관성에 대한 연구는 오래전부터 있어왔다. French 등<sup>13</sup>은 45명의 만성 호흡기 감염환자와 16명의 재발성 호흡기 감염 환자를 대상으로 면역글로불린 검사를 시행하였는데 IgA 결핍이 동반되지 않은 환자들 중에 IgG2 아형 결핍환자에서 만성 호흡기 감염 및, 재발성 호흡기 감염이 많음을 보고하였다. Stanley 등<sup>14</sup>도 47명의 만성 호흡기 감염환자와 53명의 재발성 호흡기 환자에서 66명의 정상인과 비교해서 IgG2 아형에 결핍이 있었다. 이처럼 호흡기 감염에 있어 그 성격이 만성적이거나 재발성인 환자에서는 IgG 아형 결핍과 같은 면역결핍이 비교적 많은 비율로 발견될 수 있다. Gross 등<sup>15</sup>에 의하면 267명의 재발성 호흡기 감염환자를 대상으로 체액성 면역검사를 시행하였는데, 58%에서 1개 이상의 면역글로불린 혹은 IgG 아형의 결핍이 있었다. 그 중에서 가장 흔한 것은 부분형 IgA 결핍으로 1/3에 해당하였고, 25명은 IgG 아형 결핍과 관련된 환자들이었다. Ozkan 등<sup>16</sup>은 IgA, IgG 결핍증 환자들의 만성 폐손상에 대하여 연구하였는데, 기관지 확장증(bronchiectasis), 섬유화 변성(fibrotic change), 폐쇄성 세기관지 기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans) 등을 CT 결과로 비교할 수 있었고, IgA, IgG 결핍환자에서

폐손상이 심하다고 보고한 바 있다.

지난 40여년간 총 IgG 값은 정상이면서 한가지 혹은 그 이상의 IgG 아형의 결핍을 보이는 많은 환자들이 보고되었다. 그러나 IgG2 아형의 농도가 결여 혹은 극심하게 적거나 다당류 항원에 대한 항체형성능이 없는 경우가 아니라면, 이러한 증례들이 생물학적으로 의미를 가지기란 어려운데, 이는 IgG 아형의 측정이 특정 단백, 다당류 혹은 바이러스 항원에 대한 항체 형성능과 관련된 정보를 전혀 제공하지 못하기 때문이다<sup>17, 18)</sup>. 따라서 이러한 주제에 있어 더 많은 임상적인 증거와 연구가 필요할 것으로 본다.

### 요 약

원발성 면역 결핍증에는 항체형성에 영향을 주는 질환이 가장 흔하고 그중 선택적으로 분비성 IgA 결핍이 많으나 IgG 농도가 정상 혹은 증가되어 있는 어떤 환자에서는 4가지의 IgG 아형 중에서 한 두 개 이상의 결핍이 발견된다. 대부분의 환자, 특히 IgG4 결핍증 환자에서 폐구균, 포도구균, 헤모필루스균 등에 의한 부비동염, 중이염, 폐렴 등이 반복된다. 상기 10세 여아는 평소에 잦은 상기도 감염을 앓아 왔고, 결핵성 림프절염으로 약물요법을 시행한 병력이 있으며, 매년 2~3차례 폐렴으로 입원치료를 받아왔다. 키와 몸무게가 모두 3백분위수 미만으로 성장부전(growth failure)가 지속되었다. 2003년 9월 심한 폐렴으로 입원 치료 중에 면역결핍 검사를 시행하였다. IgG, IgM level은 정상이었으나 IgG subclass 2, 3, 4에서 모두 감소된 수치를 보여 IgG 아형 결핍을 보였다. 저자들은 반복적인 호흡기 질환을 앓는 환아에서 성장부전이 동반된 IgG 아형 결핍 1례를 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) 홍창의. 소아과학. 8th ed. 대한교과서(주), 2004;606.
- 2) 홍창의. 소아과학. 8th ed. 대한교과서(주), 2004;231-39.
- 3) Herrod HG. Management of the patient with IgG

- subclass deficiency and/or selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 1993;70:3-8.
- 4) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Saunders. 2004; 671.
- 5) Snowden JA, Milford-Ward A, Reilly JT. Symptomatic IgG3 deficiency successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Postgard Med J* 1994;70:924-6.
- 6) 김경호 B세포 면역 결핍증. 대한 의학 협회지 1995;38:548-58.
- 7) Flanagan JG, Rabbits T. Arrangement of immunoglobulin heavy chain constant region genes implies evolutionary duplication of a segment containing g, band agenes. *Nature* 1982;300: 709-14.
- 8) Oxelius VA, Hanson LA, Bjorkander J, Hammarstrom L, Sjoholm A. IgG subclass deficiencies. *Monogr Allergy* 1986;20:106-15.
- 9) Hanson LA, Ruzena Soderstrom, Avanzini A, Bengtsson U, Bjorkander J, Soderstrom T. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1986;7:17-21.
- 10) Wedgwood RJ, Ochs HD, Oxelius VA. IgG subclass levels in the serum of patients with primary immunodeficiency. *Monogr Allergy* 1986; 20:80-9.
- 11) Liguina Romani. The T cell response against fungal infections. *Current Opinion Immunol* 1997; 9:484-90.
- 12) Shield JP, Strobel S, Levinsky RJ, Morgan G. Immunodeficiency presenting as hypergamma-globulinaemia with IgG2 subclass deficiency. *Lancet* 1992;22;340:448-50.
- 13) French MA, Harrison G. Serum IgG subclasses in patients with an increased susceptibility to respiratory tract infections. *Aust N Z J Med* 1987;17:402-6.
- 14) Stanley PJ, Corbo G, Cole PJ. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol* 1984;58:703-8.
- 15) Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent

- infection in children. *J Pediatr* 1999;121:516-22.
- 16) Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:69-74.
- 17) Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:356-60.
- 18) Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem* 2002;39:374-7.