

## IgG<sub>3</sub>결핍 천식 환자에서 면역 글로불린 치료로 호전된 1례

김희규 · 옥철호 · 정만홍

고신대학교 의과대학 내과학교실

### A Case of Intravenous Immunoglobulin Treatment in IgG<sub>3</sub> Deficient with Asthma

Hee-Kyoo Kim · Chul-Ho Ok · Mann-Hong Jung

Department of Internal Medicine Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

#### Abstract

Asthma is precipitated into acute episode of airway obstruction by respiratory infection. Also, some immunological abnormalities including deficiencies of IgG subclasses are reported in patients with asthma. A 65 year old woman, who has a 20 years history of bronchial asthma and allergic rhinitis, has been suffering from recurrent upper and lower respiratory infection for 2 years. She has been admitted frequently by asthma exacerbation. We evaluated her immunoglobulin level. IgG subclass III level was reduced at 14.3 mg/dl (normal range 23.0~196.0 mg/dl) with other IgG subclass profiles in the normal range. So, we administrated IVIG (intravenous immunoglobulin) monthly 0.4 g/kg dose for symptomatic IgG<sub>3</sub> deficiency. She was much improved in clinical course : without asthma exacerbation, recurrent respiratory infection, and need for antibiotics. So, the symptomatic IgG subclass deficient patients may be candidates for IVIG replacement.

**Key words** : Asthma, Immune deficiency, Immunoglobulin

#### 서 론

기관지 천식은 기관지 수축과 같은 급성 천식 악화가 호흡기 감염에 의해 유발될 수 있는 기도 질환이다. 또한, 잦은 호흡기 감염은 선천성 혹은 후천적으로 면역 결핍에 의해 발생할 수 있으며 천식 환자에게 동반될 경우에는 치명적인 문제를 발생시킬 수 있다.<sup>1)</sup> 성인에서 IgG 결핍은 호흡기 감염과 관련이 높으며 천식과 같은 기도 질환은 바이러스 감염으로 급성 악화가 발생할 수 있는데 IgG<sub>3</sub>결핍이 관련이 높다.<sup>2)</sup> 국내에서는 유상용 등<sup>3)</sup>이 IgG 아형 결핍이 동반된 중증 천식 환자에게 면역 글로불린 투여로 치료한 예가 있다. 저자는 20년 전부터 기관지 천식으로 진단받고 최근 들어 잦은 호흡기 감염과 천식 악화가 발생한 환자에서 IgG<sub>3</sub>결핍을 확인하여 면역 글로블

린 투여 후 임상적으로 호전된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

#### 증 례

환자 : 65세 여자

주소 : 잦은 천식 악화

현병력 : 환자는 20년 전 기관지 천식으로 진단받았고 3년 전부터 잦은 호흡기 감염과 급성 천식 악화로 1년에 5~6차례 입원 치료받았다. 호흡기 감염은 특별한 계절적인 차이는 없었지만 겨울에 더 심한 편이었다. 동반 증상으로 콧물, 재채기도 호소하였다. 사용하고 있는 항천식 약제는 흡입스테로이드와 지속성 베타<sub>2</sub> 항진제가 혼합된 복합제, 류코트리엔 조절제, 그리고 경구 프레드니솔론 10 mg을 격일로 복용 중이었다. 비염약으로는 항히스타민제를 매일 복용하였다.

과거력 : 2년전 객담 항산균 도말 검사에서 결핵균이 검

교신저자 : 김희규  
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지  
고신대학교 의과대학 내과학교실  
TEL : 051)990-6152 FAX : 051)990-3005  
E-mail : naum67@naver.com

출되었고 기관지결핵이 의심되어 12개월간 항결핵제를 표준 요법으로 시행받았고 완치 판정 받았다.

2년전 고혈압으로 진단받고 칼슘차단제(Amlodipine)를 복용 중이다.

가족력 : 특이 소견 없었다.

사회력 : 특이 소견 없었다.

진찰 소견 : 환자는 만성 병색을 보였으며, 내원 당시 혈압은 130/90 mmHg, 맥박수는 분당 90회, 호흡수는 분당 20회, 그리고 체온은 36.7°C였다. 두경부상에 특이 소견은 관찰되지 않았고 흉쇄유돌근을 포함한 보조호흡근의 사용은 관찰되지 않았다. 흉부 진찰에서 흉곽은 정상형태였고, 심음은 정상이었으나 호흡음은 양 폐야에서 호기시 경한 천명음이 관찰되었다. 그 외 신체 검사에서는 특이 소견이 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 혈액 검사에서 백혈구 수치는 4,700 cells/ $\mu$ L (호산구 분율 2.7%), 혈색소 수치는 13.0 g/dL, 혈소판 수치는 353,000 cells/ $\mu$ L였고, 혈청 신기능, 전해질 및 간기능 검사는 정상이었다. 전신 염증을 나타내는 지표로서 CRP는 0.5 mg/dl, ESR은 9 mm/hr로 정상 범위였다. 혈액내 총 IgE는 13.5 IU/ml로 정상 범위였다. MAST 흡입 항원 알레르기 검사에서 유럽 및 미국 집먼지 진드기에 양성 소견이었다. 동맥혈 가스 분석에서는 pH가 7.446, PaO<sub>2</sub> 83.3 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 32.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.8 mmol/L, 산소포화도는 96.7%였다. 폐기능 검사에서 FVC는 3.12 L(예측치의 112%), FEV1은 1.46 L(예측치의 65%), 그리고 FEV1/FVC는 47%로 중증도의 폐쇄성 환기장애 소견이었다. 메타콜린 기관지 유발 검사에서는 PC<sub>20</sub>가 1.768 mg으로 중증도의 기관지과민반응을 보였다. 객담 검사에서는 항산균이 검출되지 않았다. 잦은 호흡기 감염과 급성 악화로 면역 결핍이 의심되어 면역기능평가 중 혈청 항체가를 측정(nephelometry법)하였으며 IgG 782 mg/dl(650-1600 mg/dl), IgA 153 mg/dl(93-365 mg/dl), IgM 55 mg/dl(40-260 mg/dl)는 각각 정상 범위내에 있었으나 IgG아형 검사에서 IgG<sub>1</sub> 315.0 mg/dl (315.0-855.0 mg/dl), IgG<sub>2</sub> 439.0 mg/dl(64.0-495.0 mg/dl), IgG<sub>3</sub> 14.3 mg(23.0-196.0 mg/dl), 그리고 IgG<sub>4</sub>는 24.8 mg/dl(11.0-157.0 mg/dl)로 IgG<sub>3</sub>의 현저한 감소 소견이 관찰되었다.

방사선 소견 : 흉부 단순 촬영에서 좌측 폐야에 음영 증가 부위가 관찰되었고(Fig. 1), 흉부 전산화 단층 촬영에서는 설상엽부위에 3×4 cm크기의 내부에 석회화결절이 동반된 연부 조직 음영이 관찰되었다. (Fig. 2).

진단 및 치료 : 환자는 흉부 방사선 검사에서 관찰되고 있는 음영 증가 병변을 확인하기 위해 경피적 폐생검을 시행하였고, 조직 검사에서 과거 감염의 후유증으로 발생한 염증성 섬유화 반응으로 확인되어 추가적인 치료는 필요없이 경과 관찰을 하기로 하였다. 또한, IgG<sub>3</sub>아형의 면역 결핍 소견에 대해서는 환자의 임상적인 증상을 유발할 수 있는 원인으로 판단되어 면역글로불린을 몸무게 kg당 400 mg을 투여하였고 4주 간격으로 총 3차례에 걸쳐 투약하였다. 항 천식 및 비염 치료는 부데소나이드 320 mcg/포모테롤 4.5 mcg을 하루 2회 흡입하고, 지속성 항콜린제제(tiotropium)를 추가하였고, 경구 약제로 류코트리엔 조절제 및 스테로이드 비강 분무제를 투약하고 있으며 현재까지 호흡기 감염은 현저히 감소된 상태이며 이후 급성 천식 악화로 입원하지 않고 외래에서 경과 관찰 중이다.

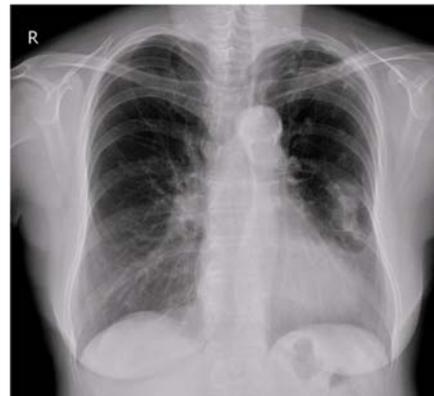


Fig. 1. Chest PA. Increased soft tissue densities in left middle lung field.

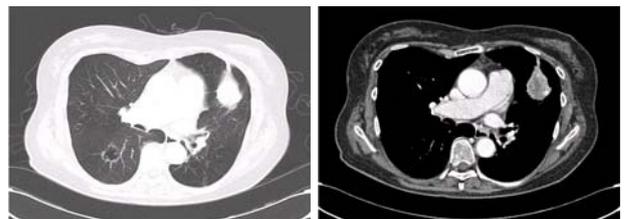


Fig. 2. Chest CT. 3 ×4 cm sized mass like lesion with well demarcated margin and inner calcified nodules in left lingular segment.

## 고 찰

면역결핍증은 반복적인 또는 지속적인 감염이 있으면서, 항생제치료에 잘 반응하지 않으며, 흔치 않은 균주에

의한 감염 또는 기회 감염이 있을 때 의심해야 한다.<sup>3)</sup> 이러한 면역 결핍증은 선천성(일차성)으로 초래되기도 하며 악성 종양, 대사성질환, 영양실조 등의 의하여 이차적으로 오기도 한다. 면역 결핍이 의심되는 환자에게 시행하는 검사로는 숙주 방어의 주요 4가지 기전에 대해 선별 검사를 시행하는데 항체, T림프구, 탐식 세포, 그리고 보체가 대상 항목이다.<sup>4,5)</sup> 선천적인 면역결핍증 중 생명에 치명적인 영향을 미치지 않는 B세포 분화와 항체 생성에 결핍이 있는 환자는 잦은 세균 혹은 바이러스 감염이 발생할 수 있다. IgG 아형은 IgG<sub>1</sub>부터 IgG<sub>4</sub>까지 4가지로 분류하고 있다. 그런데, 총 혈액내 총 IgG수치가 정상 일지라도 특정 IgG아형이 현저하게 감소할 수 있다. 이중 IgG<sub>3</sub>는 폐쇄성 기도질환에서 반복적인 바이러스 감염과 관련이 있고 IgG<sub>1</sub>의 감소와 동반될 수 있다.<sup>6)</sup> 반복적인 증상이 있는 환자에게는 예방적 항생제 투여를 시행할 수 있으며 면역 글로불린 정주로 현저한 임상적인 호전이 보고 될 수 있다.<sup>7)</sup>

천식 환자에서 IgG는 항원 특이 IgG와 비특이적 IgG의 역할은 차이가 난다.<sup>8)</sup> 특이 IgG는 알레르기와 관련된 기능을 보여주며 아토피 환자에서 특이 IgG<sub>4</sub>의 증가가 있으며 면역 치료후에는 특이 IgG<sub>3</sub>가 증가된다는 보고가 있다. 또한, 외인성 폐렴에서 직업적으로 폭로되는 항원에 대한 IgG증가가 있을 수 있으며 IgE에 대한 자가 항체인 IgG가 알레르기 환자에서 증가한다. 비특이 IgG의 아형은 IgG<sub>1</sub>과 IgG<sub>4</sub>가 높은 데 중증 천식환자에서 IgG<sub>4</sub>가 경증 천식환자보다 높다.<sup>9)</sup> 한편, 기관지 천식 환자의 약 12%에서 저감마글로불린혈증이 관찰되고 있으며 일부 전신 부신피질스테로이드 사용과 관련성이 있을 것으로 보고 있다.<sup>8)</sup> 이들 환자 중 재발하는 상기도 감염으로 천식 증상 악화와 IgG 아형의 결핍 사이의 연관성이 있으며, 면역글로불린 주사가 임상 증상의 호전과 부신피질스테로이드제의 요구량을 줄일 수 있을 것으로 제시하고 있다.<sup>10)</sup>

IgG<sub>3</sub>는 총 IgG의 약 4-8%를 구성하고 있는데, IgG<sub>3</sub>는 다른 아형에 비해 높은 분자량을 가지고 있으며 단백질분해 효소에 취약하므로 짧은 반감기를 가지고 있다.<sup>6,10)</sup> IgG<sub>3</sub> 결핍은 반복적인 감염이 있는 환자에서 약 5%에서 관찰되고 있고 천식 환자에서 그 빈도는 확실하지 않으나 24%라는 보고가 있다.<sup>10)</sup> 현재까지 IgG<sub>3</sub> 면역결핍 환자에서 면역 글로불린의 투약이 효용성이 있을지에 대해서는 아직 논란이 있다. 우선 무증상이 사람에게는 특별한 치료가 필요없고 재발성 중증 호흡기 감염이 있는 IgG<sub>3</sub>

결핍 환자에게 선별적으로 투약하는 것을 고려하고 있다.<sup>6,10)</sup> 그럼에도 상용화되어 있는 정주용 면역글로불린 제제는 IgG<sub>3</sub>가 결핍되어 있어 직접적인 효과에 대해서 의문이 있다.<sup>7)</sup> 최근에는 이러한 문제점을 보완하기 위해 제조과정에서 IgG<sub>3</sub>와 IgG<sub>4</sub>가 소실되지 않도록 분리하고 보존하는 기술이 개발되고 있다.<sup>11)</sup> 또한, 투여를 중단한 이후 호흡기 감염이 재발할 수 있어 투약기간에 대해서는 더 연구가 필요하다.<sup>7,10)</sup> 이 환자에게는 반복적인 호흡기 감염이 있었고 이로 인해 급성 천식 악화가 발생하였으므로 면역글로불린제를 투약하는 것이 필요하다고 판단하였다.

면역글로불린의 투여를 고려할 수 있는 질환은 광범위한데 주로 자가면역질환과 염증성 질환이 대상이 된다.<sup>12,13)</sup> 투여 용량은 면역 글로불린 보충을 목표로 할 때는 하루에 몸무게 kg당 300-400 mg이며 유지 치료를 필요로 할 때는 3-4주 간격으로 실시한다. 치료적인 면역조절은 고용량인 2g/kg으로 한번 또는 5일간 나누어서 투약한다. 이 환자의 경우는 용량을 400 mg/kg로 4주 간격으로 투약하였다. 세 차례의 투약 후 IgG<sub>3</sub> 수치는 26.3 mg/dl로 증가되었다. 중증 천식에서 면역조절을 목표로 면역글로불린을 고려할 수 있으며 한 연구에서는 스테로이드 사용량이 의미 있게 감소되었고 입원 횟수도 감소되었다는 보고를 하였으나 현재까지 무작위 통제 연구에서는 그 효용성이 입증되지 못했다.<sup>14)</sup>

면역글로불린은 비교적 안전하나 경한 부작용으로 두통, 오심, 오한, 그리고 일시적인 혈압 상승이 발생할 수 있으며 드물지만 중대한 부작용으로 아나필락시스, 특히 IgA 결핍 환자에서 높으며, 노인이나 당뇨병 신병증이 동반될 경우 신부전이 보고되고 있으며 간혹 투여 24-48시간 내에 급성 뇌막염 증상이 생길 수 있으나 대부분 자연 소실되며 항염증약 투여로 예방할 수 있다. 과거에는 바이러스의 전파로 인한 감염이 우려되었으나 새로운 생산과정의 도입으로 현재는 대부분이 제거되어 제조되고 있다.<sup>11-13)</sup>

## 요 약

반복적인 호흡기 감염으로 천식 악화가 재발되는 환자는 면역 결핍이 그 원인일 수 있다. 저자들은 20년 전부터 기관지 천식으로 진단받고 최근 들어 잦은 호흡기 감염과 천식 악화가 발생한 환자에서 IgG<sub>3</sub>결핍을 확인하여

면역 글로불린 투여 후 임상적으로 호전된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Dougherty RH, Fahy John V : Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 39:193-202, 2009
- 2) 장안수 : 천식 환자에서 혈청 IgG와 IgG아형. 천식 및 알레르기 23:738-739, 2003
- 3) Yoo SY, Ahn SG, Han DS, Kim HY, Nahm DH, Park HS : A case of intravenous immunoglobulin therapy in severe aspirin-sensitive asthma patient combined with IgG<sub>1</sub> and IgG<sub>3</sub> subclass deficiency. *Asthma Allergy Clin Immunol* 19:610-614, 1999
- 4) 김동수 : 선천성 면역 결핍증의 진단 및 치료. 천식 및 알레르기 20(3):447-458, 2000
- 5) James DF, John LS : Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 111:S702-711, 2003
- 6) Henry GH : IgG subclass deficiency. *Allergy Perc* 13:299-302, 1992
- 7) Snowden JA, Milford-Ward A, Reilly JT : Symptomatic IgG<sub>3</sub> deficiency successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Postgrad Med J* 70:924-926, 1994
- 8) 홍천수 : 알레르기 질환에서의 IgG의 역할. 알레르기 16:155-161, 1996
- 9) Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G : Age related IgG subclass concentrations in asthma. 70:179-782, 1994
- 10) Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B : Isolated IgG<sub>3</sub> deficiency in children : to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol* 17:544-550, 2006
- 11) Martin TD : IGIV;contents, properties, and methods of industrial production-evolving closer to a more physiologic product. *Int Immunopharma* 6:517-522, 2006
- 12) Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA : Use of intravenous immunoglobulin in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 117:S525-553, 2006
- 13) Ronald AS : Intravenous immunoglobulin consensus statement. *J Allergy Clin Immunol* 108:S139-146, 2001
- 14) Haque S, Boyce N, Thien FC, O'hehir RE, Douglass J : Role of intravenous immunoglobulin in severe steroid-dependent asthma. *Int Medicine J* 33:341-344, 2003