

기관지확장증 환자에서 면역글로블린 G 아강 결핍증의 빈도 및 특성

¹세종병원 내과 및 세종의학연구소, ²한림대학교 의과대학 내과학교실

김창환¹, 김동규², 박성훈², 최정희², 이창률², 황용일², 신태림², 박상면², 박용범², 이재영², 장승훈², 김철홍², 모은경², 이명규², 현인규², 정기석²

Incidence of Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Patients with Bronchiectasis and the Clinical Characteristics of Patients with Immunoglobulin G Subclass Deficiency and Bronchiectasis

Chang Hwan Kim, M.D.¹, Dong-Gyu Kim, M.D.², Sung Hoon Park, M.D.², Jeong-Hee Choi, M.D.², Chang Youl Lee, M.D.², Yong Il Hwang, M.D.², Tae Rim Shin, M.D.², Sang Myeon Park, M.D.², Yong Bum Park, M.D.², Jae Young Lee, M.D.², Seung Hun Jang, M.D.², Cheol-Hong Kim, M.D.², Eun Kyung Mo, M.D.², Myung Goo Lee, M.D.², In-Gyu Hyun, M.D.², Ki-Suck Jung, M.D.²

¹Department of Internal Medicine and Sejong Medical Research Institute, Sejong General Hospital, Bucheon, ²Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background: There are various etiologies causing bronchiectasis, but the cases without definite causes account for a quite high proportion. It is also uncertain that immunoglobulin G subclass deficiency (IgGSD) is associated with bronchiectasis. Therefore, we tried to measure the frequency of IgGSD in patients with bronchiectasis of unclear etiology, and to observe the clinical features of those patients with bronchiectasis and IgGSD.

Methods: For the outpatients of a university hospital who were diagnosed as bronchiectasis by chest CT, we produced comprehensive history taking and physical examinations, and finally selected 31 patients with bronchiectasis of unclear etiology.

Results: Two patients had total immunoglobulin G deficiency. The frequency of IgGSD was comparatively high (n=14). When we compared IgGSD group to normal immunoglobulin G subclass group, there were no significant differences in sex, age, and the frequency of sinusitis, bronchial asthma, and the abnormal lung function.

Conclusion: In cases of bronchiectasis without definite causes, it can be considered to measure the level of immunoglobulin G subclass. It is also probably worthwhile to further evaluate the relationship between IgGSD and bronchiectasis.

Key Words: Bronchiectasis, Etiology, Immunoglobulins

서론

기관지확장증은 기침과 객담배출, 호흡곤란, 객혈, 그

리고 반복적인 호흡기 감염증을 유발하는 만성 호흡기 질환으로, 그 유병률은 아직 정확히 알려져 있지 않다¹. 미국의 한 코호트 연구에서는 여성에서 유병률이 보다 높고 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하며, 약 11만 명이 기관지확장증으로 치료받고 있는 것으로 추정되어 연간 6억 달러 이상의 추가 의료비 지출이 발생하는 것으로 보고된 바 있다². 우리나라에서도 기관지확장증은 실제로 임상에서 흔히 접하게 되고 입원이 필요한 상황이 빈번히 발생하는 질환이지만, 그 역학이나 병인에 관련된 국내 연구는 전무한 실정이다.

Address for correspondence: Dong-Gyu Kim, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy & Critical Care Medicine,
Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University
College of Medicine, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu,
Anyang 431-070, Korea
Phone: 82-31-380-3715, Fax: 82-31-380-3973
E-mail: dongyu@hallym.ac.kr

Received: Mar. 7, 2009

Accepted: Apr. 15, 2009

기관지확장증의 원인은 매우 다양하여 백일해, 풍진, 결핵 등 호흡기 감염, 알파1-항트립신 결핍증, 낭성섬유증 등의 선천적 이상, 결체조직질환 등에 의해 발생하기도 하고, 섬모운동이상증이나 체액성 면역결핍, 후천성면역 결핍증 등 숙주 방어기전 결함이 원인이 되기도 한다¹. 또한 원인이 불분명한 경우가 29~49%에 이를 정도로 높은 비중을 차지하는 것으로 알려져 있고⁵, 원발성 면역결핍 환자에서 감마글로불린을 투여함으로써 반복적인 폐감염의 발생을 줄일 수 있었고 특히 만성폐질환이 동반된 경우에는 폐기능의 호전을 보였다는 보고도 있어⁴, 기관지확장증 환자의 진단 검사에 면역글로불린 측정을 포함시키는 것이 반드시 필요하다고 하겠다. 하지만 면역글로불린 G 아강 결핍증이 기관지확장증의 원인이 되는지에 대한 연구는 긍정 또는 부정의 상반된 결과를 보이고 있다^{3,5,7}.

따라서 본 연구는 원인이 불분명한 기관지확장증 환자에서 면역글로불린 G 아강 결핍증을 포함한 면역글로불린 결핍증의 빈도를 측정하고, 이들 중 면역글로불린 G 아강 결핍을 보이는 환자의 임상적 특징을 살펴볼 목적으로 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2007년 3월 1일부터 2008년 8월 30일까지 총 18개월간 한림대학교성심병원 호흡기내과 외래에 방문한 환자 중 18세 이상이면서 흉부 CT에서 기관지확장증이 확인된 환자를 대상으로 하였다. 흉부 CT에서 결핵의 반흔이 의심되거나, 비결핵성 마이코박테리아 폐질환, 미만성 범세기관지염 등을 시사하는 병변이 있는 경우를 제외한 총 58명의 환자에 대해 병력청취를 다시 시행하고 연구 대상으로 포함시킬지 여부를 결정하였다. 그 중 14명은 폐결핵 또는 비결핵성 마이코박테리아 폐질환으로 치료받았거나 치료 중이었고, 3명은 백일해 또는 풍진의 감염력이 있었으며, 6명은 연구에 동의하지 않아 제외하였다. 나머지 35명의 환자를 대상으로 검사를 진행하였고, 그 중 2명은 류마티스 인자가 높고 관절증상이 있어서, 또 다른 2명은 백혈구증다증과 CRP의 증가를 보여 제외하였으며, 나머지 총 31명의 환자를 대상으로 분석을 시행하였다.

환자의 제외 기준은 다음과 같다.

- 1) 입원 환자
- 2) 급성 감염증이나 객혈이 있는 환자
- 3) 폐결핵이나 비결핵성 마이코박테리아 폐질환으로 치료받았거나 치료중인 환자

- 4) 백일해나 홍역 등의 감염 과거력이 있는 환자
- 5) 류마티스 관절염 환자
- 6) 면역억제치료를 받았거나 받고 있는 환자
- 7) 선천성 또는 후천성 면역결핍증 환자
- 8) 임신 또는 수유부
- 9) 최근 1개월 이내에 수술을 받은 적이 있는 환자
- 10) 최근 1개월 이내에 다른 임상시험에 참여하였던 환자
- 11) 기타 연구자가 연구에 부적합하다고 판단한 환자

2. 검사 및 방법

대상 환자의 혈액에서 전혈구계산, C-반응성 단백, 류마티스 인자, 면역글로불린 G, A, M, 면역글로불린 G 아강의 농도를 측정하였고, 객담검사와 부비동 방사선 검사 및 폐기능 검사를 시행하였다.

면역글로불린 G 아강 농도를 측정하는 데는 혼탁측정법(nephelometry)을 이용하였고, 정상범위의 기준치는 2005년 발표된 지침에 근거하였다⁸.

3. 통계분석

모든 자료는 달리 언급하지 않으면 숫자(%) 또는 평균 ± 표준편차로 기술하였다. 면역글로불린 G 아강의 농도가 정상인 군과 면역글로불린 G3 결핍을 보이는 군에서 연령의 차이를 평가하기 위해 독립표본 T 검정을, 성별, 부비동염과 천식의 빈도 등의 차이를 평가하기 위해 chi-square 검정을 이용하였다. 또한 두 군간의 면역글로불린 농도를 비교하기 위해 chi-square 검정을 이용하였고, 연령과 면역글로불린 농도와의 관계는 Pearson 상관 계수를 이용하여 평가하였다. 모든 분석은 $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

분석 대상인 총 31명의 원인이 불분명한 기관지확장증 환자의 평균 연령은 53.8 ± 13.7 세였으며, 남녀 비는 1 : 2였다. 기관지천식이 11명(35.5%), 부비동염이 10명(32.3%)에서 동반되어 있었고, 객담 배양검사에서는 4명에서 *Pseudomonas aeruginosa*, 1명에서 *Hemophilus influenzae*가 분리되었다. 폐기능 검사에서 이상을 보인 환자는 총 9명으로, 7명이 폐쇄성 환기장애, 2명이 제한성 환기장애를 나타냈다(Table 1).

Table 1. The characteristics of patients with bronchiectasis of unclear etiology

Gender (male : female)	1 : 2.1
Age (years)	53.8±13.7 (18~71)
Accompanying diseases (n)	
Bronchial asthma	11
Sinusitis	10
Allergic rhinitis	4
Diabetes	3
Osteoarthritis	1
Abnormal PFT (n)	9
Obstructive pattern	7
Restrictive pattern	2
Total patients (n)	31

Table 2. Comparison of the patients' characteristics between IgG3 deficiency group and normal IgG group

	IgG3 deficiency (n=14)	Normal IgG subclass (n=15)	p-value
Gender* (male, n)	6	4	0.359
Age [†] (years)	54.4±14.9	51.7±13.0	0.598
Sinusitis* (n)	5	4	0.599
Bronchial asthma* (n)	4	5	0.782
Abnormal PFT* (n)	3	4	0.742

Two patients with total IgG deficiency were excluded.
*Pearson chi-square test, [†]Independent sample t-test.

2. 면역글로불린 결핍증의 빈도

면역글로불린 농도 측정 결과 총면역글로불린 G 결핍을 보인 환자는 2명(6.5%)이었다. 면역글로불린 G 아강 결핍을 보인 환자는 14명(45.2%)으로 높은 빈도를 나타냈는데, 그 중 13명의 환자가 면역글로불린 G3 단독결핍을 보였고, 나머지 1명에서 면역글로불린 G3와 G4의 복합결핍을 보였다.

3. 면역글로불린 G 아강 결핍군의 임상적 특징

31명의 대상환자 중 총면역글로불린 G 결핍증 환자 2명을 제외한 29명을 면역글로불린 G3 결핍을 보이는 14명과 정상 농도를 보이는 15명으로 나누어 비교하였을 때, 성별과 연령에 차이가 없었고, 부비동염과 천식의 빈도, 폐기능 이상의 빈도에 있어서도 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 또한 두 군간에 면역글로불린 G3를 제외한 다른 면역글로불린 농도 및 면역글로불린 G 아강의

Table 3. Comparison of the immunoglobulin levels between IgG3 deficiency group and normal IgG group

	IgG3 deficiency (n=14, g/L)	Normal IgG subclass (n=15, g/L)	p-value
IgG	1,343.4±392.2	1,387.3±354.2	0.753
IgA	335.5±140.5	288.9±74.7	0.270
IgM	98.4±35.1	117.5±50.1	0.248
IgG1	6.64±1.78	7.48±2.30	0.283
IgG2	5.16±2.44	5.40±1.88	0.765
IgG3	0.19±0.11	0.67±0.25	<0.001
gG4	0.29±0.28	0.36±0.24	0.509

Two patients with total IgG deficiency were excluded.

농도에도 의미 있는 차이가 없었다(Table 3).

한편 전체 환자에서 연령과 면역글로불린 농도는 의미 있는 연관관계를 보이지 않았다.

고 찰

서론에서 언급한 대로 기관지확장증 환자 중 원인이 분명하지 않은 경우가 매우 많고, 면역글로불린 G 아강 결핍증이 기관지확장증의 유발 원인이 되는지는 아직 불분명하며, 이에 대한 연구도 부족한 실정이다.

우선 면역글로불린 G 아강의 특성과 기능에 대해 살펴보면 다음과 같다. 면역글로불린 G1은 총면역글로불린 G의 약 70%를 차지하므로, 농도가 낮은 경우 대부분 총면역글로불린 G 결핍과 연관이 있다. 면역글로불린 G2는 *Streptococcus pneumoniae*나 *Hemophilus influenzae* 등의 다당체 항원에 반응하고, 결핍 시 세균감염의 위험이 증가하며, 단독 또는 면역글로불린 A, 면역글로불린 G4 결핍과 동반되어 나타난다⁹. 면역글로불린 G3는 혈중 면역글로불린 G의 4~8%를 차지하는데, 분자량이 크고 반감기가 9일로 다른 아강에 비해 상대적으로 짧으며, Fc 수용체에 결합하여 보체경로를 활성화시키고, 폐포 대식세포와 활발히 결합하여 항체매개 포식작용을 용이하게 하는 것으로 알려져있다¹⁰. 또한 면역글로불린 G3는 호흡기세포융합 바이러스나 *Moraxella catarrhalis* 등 단백질 항원에 대한 항체반응과 관련이 있으므로, 면역글로불린 G3 결핍은 반복적인 상기도 감염증과 관련이 있을 것으로 추정된다⁹. 면역글로불린 G4 결핍은 단독 또는 면역글로불린 G2 결핍과 동반되어 나타날 수 있으며, G4 결핍 역시 기관지확장증과 관련이 있을 가능성도 제기된 바 있다^{7,9}.

한편 면역글로불린 G 아강 결핍증과 기관지확장증과의 관련성에 관한 연구는 국내에서는 전무하며, 해외 문헌 고찰을 한 결과를 정리해보면 아래와 같다. 2006년 보고된 한 연구에서는 원인이 불분명한 기관지확장증 환자 90명 중 17명(19%)에서 면역글로불린 G 아강 결핍을 보였고, 그 중 13명에서 면역글로불린 G3 농도가 낮은 것으로 나타났으나 그 의미에 대한 견해를 제시하지 못하였다⁵. 반면 1996년 65명의 원인 불명의 기관지확장증 환자를 대상으로 한 연구에서는 31명(48%)의 환자에서 면역글로불린 G 아강 결핍을 보였고, 그 중 면역글로불린 G2 농도가 낮은 환자가 19명으로 가장 많게 나타났다. 그리고 면역글로불린 G 아강 결핍을 보인 환자들에서 *Hemophilus influenzae* type B 결합 백신에 대한 항체반응이 떨어지는 것으로 나타나 아강 결핍이 기관지확장증의 드물지 않은 원인일 것으로 추정하였다. 또한 면역글로불린 G 아강 결핍군과 정상군을 나누어 분석한 결과 부비동염과 기관지천식의 빈도는 유사한 것으로 나타났다³.

한편 면역글로불린 G3 결핍과 부비동염의 관계에 대한 연구에서는 만성부비동염 환자군에서 G3 농도가 의미 있게 낮은 것으로 나타나, 면역글로불린 G3 결핍이 반복적인 상기도 감염의 원인이 될 가능성이 있음을 제기한 바 있다¹¹.

본 연구 결과를 정리하면, 원인이 불분명한 기관지확장증 환자 31명 중 총면역글로불린 결핍증 환자는 2명이었고, 면역글로불린 G 아강 결핍은 14명(45%)으로 매우 빈도가 높았으며, 면역글로불린 G3 결핍을 보인 환자군과 정상인 환자군을 나누어 비교하였을 때 성, 연령, 부비동염과 천식의 빈도, 폐기능 이상의 빈도에 있어 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이같은 결과의 임상적 의의는 해석하기 어려운데, 그 이유는 본 연구가 대상 환자의 수가 적고, 건강 대조군이 없어 낮은 면역글로불린 G 아강의 농도가 진정한 결핍증을 의미하는 것인지 불분명하며, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증, 알파1-항트립신 결핍증, 낭성섬유증, 섬모운동이상증 등 기관지확장증의 흔하지 않은 다른 원인에 대한 검사를 철저히 시행하지 못하였으며, 항체반응을 평가하지 못하였다는 제한점을 지니고 있기 때문이다. 향후 이런 제한점들에 대한 보강 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

연구배경: 기관지확장증의 원인은 체액성 면역결핍증

을 포함해 매우 다양하지만 원인이 불분명한 경우도 높은 비중을 차지하는 것으로 알려져있다. 그러나 면역글로불린 G 아강 결핍이 기관지확장증과 관련이 있는지는 불분명하며, 이에 대한 연구도 매우 드물다. 이에 저자들은 원인이 불분명한 기관지확장증 환자에서 면역글로불린 G 아강 결핍증을 포함한 면역글로불린 결핍증의 빈도를 측정하고, 이들 중 면역글로불린 G 아강 결핍을 보이는 환자들의 임상적 특징을 살펴보고자 하였다.

방 법: 한 대학병원 호흡기내과 외래 방문객 중 흉부 CT에서 기관지확장증이 확인된 환자들에 대해 문진과 검사를 시행하여 기관지확장증의 원인이 불분명한 것으로 판단되는 환자 31명을 선정하였다.

결 과: 대상 환자 31명 중 총면역글로불린 결핍증 환자는 2명이었고, 면역글로불린 G 아강 결핍은 14명(45%)으로 매우 빈도가 높았으며, 면역글로불린 G3 결핍을 보인 환자군과 정상인 환자군을 나누어 비교하였을 때 성, 연령, 부비동염과 천식의 빈도, 폐기능 이상의 빈도에 있어 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

결 론: 기관지확장증 환자에서 그 원인이 분명하지 않은 경우 면역글로불린 G 아강의 농도를 측정해 볼 필요가 있으며, 향후 병인과의 관련성에 대한 추가적인 연구를 진행할 가치가 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346:1383-93.
2. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 2005;12:205-9.
3. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, Vendrell M, Miravittles M, Cruz MJ, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:650-5.
4. De Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, De la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int Immunopharmacol 2004;4:745-53.
5. King PT, Hutchinson P, Holmes PW, Freezer NJ, Bennett-Wood V, Robins-Browne R, et al. Assessing immune function in adult bronchiectasis. Clin Exp Immunol 2006;144:440-6.
6. Stead A, Douglas JG, Broadfoot CJ, Kaminski ER, Herriot R. Humoral immunity and bronchiectasis. Clin Exp

- Immunol 2002;130:325-30.
7. Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998;53:463-8.
 8. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1-63.
 9. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem* 2002;39:374-7.
 10. Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:544-50.
 11. Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy* 1994;72:507-14.
-