

반복되는 쌕쌕거림이 있는 소아에서 IgG 아형 결핍의 진단과 치료 1예

정지은, 장윤영

대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과

Diagnosis and treatment of immunoglobulin G subclass deficiency in a school-age child with recurrent wheezing

Ji Eun Jeong, Yoon Young Jang

Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Differential diagnosis of recurrent wheezing in school-age children includes not only asthma but also immunodeficiency. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency is deficiency of 1 or more IgG subclasses (< 2 standard deviations below the mean for age). IgG subclass deficiency in children may be associated with frequent respiratory tract infection and wheezing. An 8-year-old female patient had recurrent respiratory tract infection and wheezing despite the use of inhaled corticosteroids after the first wheezing around 100 days of age. The results of chest radiography, high resolution computed tomography of the chest, and spirometry were normal. In methacholine challenge test, provocation concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second was 18.29 mg/mL. Her total IgG was within the normal limit on the immunologic evaluation, but the IgG3 and IgG4 levels were decreased. She was diagnosed with IgG3 and IgG4 subclass deficiency. After intravenous immunoglobulin G (IVIG) infusion every 4–6 weeks, the number of respiratory tract infection and wheezing, the doses of systemic corticosteroids, and duration of antibiotic therapy were reduced. This case suggests that even in pediatric patients, if there are frequent respiratory tract infection and poorly controlled asthma, IgG subclass deficiency is suspected and clinical symptoms can be alleviated through IVIG treatment. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2022;10:55-59)

Keywords: Dysgammaglobulinemia, Child, Wheezing, Respiratory infections

서론

반복적인 쌕쌕거림은 소아의 약 1/3에서 관찰되며, 대부분 5세 이전부터 시작된다. 반복적인 쌕쌕거림이 발생하면 흔히 천식을 의심하나, 면역결핍증, 해부학적 구조의 이상, 종양, 기도 내 이물, 폐색 성세기관지염, 간질성폐렴 등도 감별해야 한다.¹

면역결핍증 중 사람면역글로불린(human immunoglobulin, Ig) G 아형 결핍은 서로 구분되는 면역학적 특징을 가진 네 가지 아형 (G1, G2, G3, G4) 중 한 가지 이상이 결핍되는 질환이다. 외국의 연구에 의하면, 반복적인 기관지염이 있는 소아 중 3%–21%는 IgG3, 12%–38%는 IgG4 결핍을 가지고 있었고,² 중증 천식을 가진 소아

에서는 56%에서 IgG 아형 결핍이 관찰되었다.³ 그러나 반복적인 쌕쌕거림과 호흡기 감염을 가진 학동기 소아에게서 IgG 아형 결핍의 진단 및 치료에 대한 국내 보고는 아직 없다.

따라서 우리는 반복적인 쌕쌕거림과 호흡기 감염을 가진 학동기 소아에서 IgG3와 G4 아형의 동반 결핍을 진단하고 정맥내 면역글로불린 G 주입 후 증상의 빈도가 낮아진 경험을 하여 이에 대해 보고하는 바이다.

이 연구는 대구가톨릭대학교병원 임상연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 심의면제 승인을 받아 진행되었다(IRB number: CR-21-136).

Correspondence to: Yoon Young Jang  <https://orcid.org/0000-0002-0151-9758>
Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-4130, Fax: +82-53-650-4243, Email: yyjang0117@gmail.com
Received: July 7, 2021 Revised: October 27, 2021 Accepted: November 18, 2021

© 2022 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증례

환자: 여자 8세

주소: 잦은 쉼썩거림과 가슴답답함, 발열

현병력: 천식이 의심되어 흡입 스테로이드제와 류코트리엔 수용체 길항제로 유지치료를 했음에도 불구하고 쉼썩거림과 가슴답답함이 반복되어 2019년 9월에 면역검사를 시행하였다. 총 IgG는 617 mg/dL, IgA는 89.1 mg/dL, IgM은 184.1 mg/dL, IgE는 47.5 KU/L로 연령별 정상 범위⁴ 내에 속했다. 면역비탁법(immunonephelometry)으로 확인한 IgG 아형 검사(Siemens Healthineers, Munchen, Byern, German)에서는 IgG1과 IgG2는 4,310 mg/L, 1,690 mg/L로 연령 대비 2표준편차 내에 속했으나, IgG3와 IgG4는 111 mg/L, 5 mg/L로 연령 대비 -2표준편차인 170 mg/L, 10 mg/L⁵보다 낮았다. 12월에 다시 검사를 시행하였고, IgG3는 111 mg/L, IgG4는 5.1 mg/L로 여전히 연령 대비 -2표준편차보다 낮아 IgG3와 G4 아형의 동반 결핍으로 진단하였다. 이후 2020년 초 코로나바이러스감염증-19

범유행을 기점으로 사회적 거리두기가 실시되며 증상의 빈도가 줄어들어 추가적인 치료없이 경과를 관찰하였다. 그러나 등교를 지속적으로 하고 있지 않았음에도 5월부터 7월에 걸쳐 다시 증상의 빈도가 잦아들고, 이번 내원 시 하루 동안의 발열과 함께 쉼썩거림과 가슴답답함이 있어 이에 대한 치료를 위해 입원하였다.

과거력: 생후 100일 즈음에 처음으로 쉼썩거림이 발생하였고, 이후 호흡기 감염이 있을 때마다 쉼썩거림이 있어 타원에서 임상적으로 천식을 진단받고 수차례 폐렴 및 기관지염으로 입원 및 외래 치료를 받았다. 약 두 달 전부터는 규칙적으로 흡입 스테로이드/지속성 베타2-작용제 복합제를 투여하다가 정밀 검사를 위해 2018년 11월 본원에 내원하였다. 흡입 제제를 10일 동안 중단한 뒤 시행한 폐기능검사에서 1초간노력호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁) %예측값은 91%, 노력폐활량(forced vital capacity, FVC) %예측값은 89%, 유량 대 폐용적의 비(FEV₁/FVC)는 92%, 노력중간호기유량(forced expiratory flow between 25 and 75 percent of functional vital capacity, FEF_{25%-75%})의 %예측값은 74%였다. 메

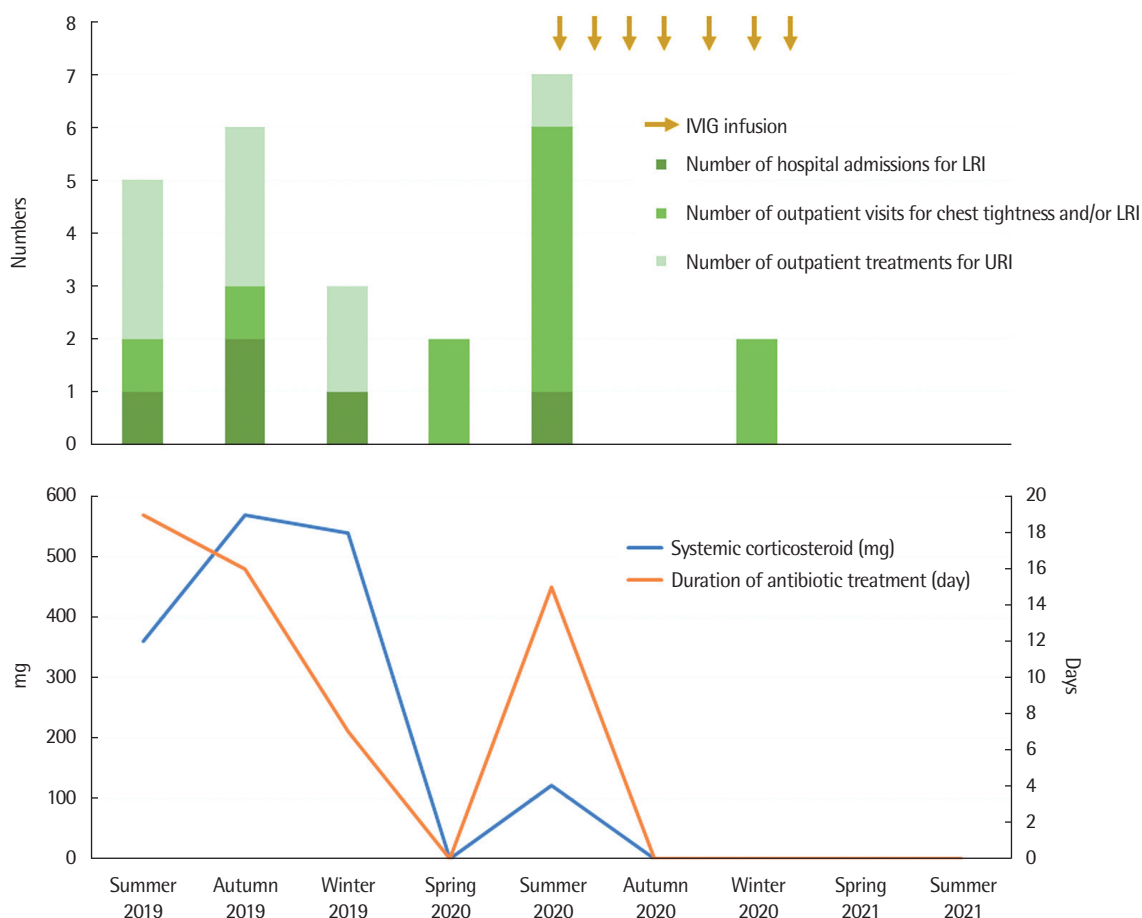


Fig. 1. Seasonal changes in the number of hospital admissions and outpatient visits, dose of systemic steroid, and duration of antibiotic treatment. The corticosteroid doses were converted to prednisolone equivalent doses.

타콜린유발검사에서 provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀)은 18.29 mg/mL로 측정되었다. 알레르기 혈청검사에서 총 면역글로불린 E는 36.1 KU/L, 유럽집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*)는 0.75 IU/mL, 북아메리카집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*)는 3.21 IU/mL였고 그 외 꽃가루, 개, 고양이, 곰팡이, 바퀴벌레는 음성이었다. 다른 기질적 원인을 찾기 위한 단순 흉부 방사선사진 및 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT)에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 메타콜린유발검사의 PC₂₀이 미국흉부학회에서 제시한 양성 절단값인 16 mg/mL보다는 높지만 음성의 정의인 메타콜린에 대한 무반응이 아니며, 쉼썩거림을 나타낼 다른 기질적인 요인이 발견되지 않아 우선 천식의 진단은 유보하였다. 이후 추적관찰이 중단되었다가 2019년 6월부터 다시 본원 외래 방문하였다. 본원에서의 추적 관찰이 중단된 시기에도 잦은 쉼썩거림과 가슴답답함이 있었고 콧물, 코막힘, 재채기, 목가다듬기 등의 알레르기성비염 증상 또한 지속적으로 관찰되었다. 본원 재내원 시에도 쉼썩거림이 청진되어, 알레르기성비염 뿐만 아니라 임상적으로 천식을 의심하고 흡입 스테로이드/지속성 베타2-작용제 복합제(fluticasone propionate 100 µg, salmeterol 50 µg) 하루 두 번, 류코트리엔 수용체 길항제(montelukast 5 mg), 항히스타민제(levocetirizine 10 mg)를 유지하였다. 그러나 이후에도 비부비동염, 기관지염, 폐렴 및 쉼썩거림으로 인해 약물 치료 및 입원을 반복하였다(Fig. 1). 천식의 진단을 명확하게 하기 위해 메타콜린유발검사를 다시 시행하려고 하였으나, 보호자가 흡입 스테로이드제의 중단을 거부하여 시행하지 못했다.

직업력: 학생

가족력: 형제 없음, 부모 - 알레르기비염, 외할아버지 - 천식

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.5°C, 경피적 산소포화도 98%였으며 의식은 명료하였다. 양측 폐야에서 쉼썩거림이 청진되었으며, 그 외 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 폐기능검사에서 FEV₁%예측값은 94%, FVC %예측값은 86%, FEV₁/FVC는 94%, FEF_{25%-75%} %예측값은 104%로 확인되었으며, 단순 흉부방사선사진에서는 이상이 없었다. 혈액검사에서 백혈구는 12,500/µL, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판

218,000/µL, 호중구 85.2%, 림프구 8%, 호산구 0.4%였으며, 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate) 19 mm/hr, C 반응성단백검사(C-reactive protein) 10.6 mg/L, 비인두흡인액을 이용한 호흡기 바이러스 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)에서는 rhinovirus가 검출되었다.

치료 및 경과: 입원 중 전신 및 흡입 스테로이드 치료와 함께 정맥내 면역글로불린 G 400 mg/kg를 투여하였다. 이후 2021년 2월까지 4-6주 간격으로 총 7회에 걸쳐 면역글로불린을 투여하였다. 2020년 8월부터는 천식 유지치료로서 흡입 스테로이드/지속성 베타2-작용제 복합제(budesonide 160 µg, formoterol fumarate 4.5 µg)만 하루 두 번 시행하고 이전에 복용하던 류코트리엔 수용체 길항제(montelukast 5 mg)와 항히스타민제(levocetirizine 10 mg)는 중단하였다.

계절별 호흡기 감염과 천식 악화 빈도를 보면 면역글로불린 투여 전에는 꾸준히 증상을 보이며 전신 스테로이드제 및 항생제 사용이 빈번하였으나, 면역글로불린 투여 후에는 모두 감소하였다. 2020년 가을부터는 호흡기 감염 없이 학교에 정상적으로 등교하였다. 12월에 산책 후 가슴답답함이 있었으나, 원래 시행하던 하루 두 차례의 흡입 이외 추가적인 흡입없이 호전되었다(Fig. 1). 2021년 5월부터 목가다듬기 증상이 다시 시작되었으나 일상 생활에 심각한 지장은 없어 6월부터 항히스타민제(levocetirizine 10 mg)를 추가 복용하며 경과 관찰 중이다. 면역글로불린 치료 시작 후 IgG4는 정상 범위에 들어섰으나, IgG3는 비슷한 추세로 유지되었다(Table 1).

고 찰

썩썩거림은 소아에서 나타나는 흔한 증상 중 하나로 학동기까지 반복되면 천식을 먼저 의심하고, 유발검사를 통해 기도과민성을 확인하거나 기관지확장제에 대한 기도가역성을 증명함으로써 진단한다. 그러나 반복적인 썩썩거림을 보이는 일부 환자는 면역결핍 증도 감별해야 한다. 면역결핍증 중 세포 면역결핍증과 복합 면역결핍증은 대부분 소아기까지 생존이 어렵지만, 체액 면역결핍증은 보다 연장아나 성인이 되어서야 진단된다.⁴ 따라서 재발성 호흡기 감염의 병력이 있고, 천식의 악화 인자로서 감염이 보고되며, 빈번한 발열 등이 있는 소아나 성인은 총 IgG, IgA, IgM 검사를 시행하고,

Table 1. Serial measurement of serum total IgG, IgG3, and IgG4

IgG	Sep 2019	Dec 2019	Jul 2020 (before 1st IVIG)	Aug 2020 (before 2nd IVIG)	Sep 2020 (before 3rd IVIG)	Oct 2020 (before 4th IVIG)	Dec 2020 (before 5th IVIG)	Jan 2021 (before 6th IVIG)	Feb 2021 (before 7th IVIG)
IgG (mg/dL)	617	757	662	1,034	971	917	1,034	921	982
IgG3 (mg/L)	111	111	81	117	99.6	108	94.1	105	103
IgG4 (mg/L)	5	5.1	5.1	31.3	25.7	21.5	23.1	20.8	-

IgG, immunoglobulin G; IVIG, intravenous immunoglobulin G.

총 IgG 수치가 정상이라 하더라도 병력상 1차성 면역결핍증이 강력히 의심되면 IgG 아형도 검사할 것을 권고하고 있다.⁶

이 증례의 환자는 PC₂₀이 16 mg/mL 이상으로 천식을 진단하는데 제한이 있지만, 기도과민성의 여부를 판정하는 엄격한 수치인 25 mg/mL보다 낮고 쉼썩거림이 반복되어 천식을 완전히 배제할 수는 없다고 생각한다. 그러나 기도과민성의 정도가 천식의 중증도와 관련 있음을 감안하였을 때, 이 환자는 천식 유지 치료를 하는 중에도 2019년 여름부터 2020년 여름까지 아홉 번의 쉼썩거림과 가슴답답함을 호소하여, 메타콜린유발검사서 확인된 PC₂₀에 비해 증상이 자주 반복되었다. 또한 같은 기간 동안 하기도감염으로 다섯 차례의 입원 치료를 받았으며, 외래에서는 발열을 동반한 인두염은 세 차례, 비부비동염은 한 차례, 감기는 네 차례로 치료를 받았다. 한 출생 코호트 연구에 따르면, 6-12세의 연간 평균 호흡기 감염 횟수는 1.12회, 기관지염은 0.07회, 폐렴은 0.02회로⁷ 이 환자는 나이에 비해 잦은 호흡기 감염을 보였다. 따라서 체액 면역결핍증의 진단을 위한 선별검사인 총 IgG, IgA, IgM 뿐만 아니라 IgG 아형도 검사하였다.

병원체의 항원에 반응하여 생성된 IgG3는 단핵구의 Fcγ 수용체 (FcγR) I, II, III에 부착하고 보체계(complements system)의 고전경로(classic pathway)에서 C1을 활성화시킨다. IgG4는 IgG3보다는 덜하지만 FcγRI에 부착함으로써 면역반응에 기여한다. 그러나 세균과 바이러스의 항원으로 인해 생성되는 체내 IgG 항체의 대부분은 G1이고, G3와 G4의 생성량은 상대적으로 적다. 하지만 중화능력(neutralizing capacity)은 항체 생산의 역가와 다르며 G3와 G4의 중화능력이 G1보다 높다는 연구가 있다.^{8,9} 따라서 IgG 아형 중 상대적으로 적은 수를 차지하고 있는 G3와 G4라도 결핍이 되면, 병원체들에 대한 감수성이 증가하여 호흡기 감염의 빈도가 높아지는 것으로 짐작한다. IgG 아형 결핍과 잦은 쉼썩거림 혹은 천식 악화 사이의 기전을 직접적으로 밝힌 연구는 없으나, 이러한 높은 감염의 빈도가 빈번한 기관지염과 호흡기바이러스 유발성 천식 악화를 일으켜 아형 결핍 환자에서 반복적인 쉼썩거림을 일으키는 것이라 추측한다.^{1,10}

IgG 아형의 결핍이 반드시 면역 결핍 증상을 일으키지는 않는다. IgG 아형의 결핍이 면역 결핍 증상을 일으키는지 증명하기 위해서는 접종 이후 환자의 체내에서 항체가 생산되는지 평가가 필요하지만,¹¹ 국내에서는 아직 검사가 불가능하다. 따라서 이 환자의 경우 항체 생성능에 대한 평가는 하지 못했으나, 지속적인 IgG 아형 결핍과 함께 반복적인 쉼썩거림과 호흡기 감염이 있어 임상적으로 진단하였다.

일차성 면역결핍증의 합병증으로 흔히 알려진 기관지확장증은 IgG 아형 결핍에서는 빈도가 높지 않다. IgG 아형 결핍증에 이환된 소아 환자 45명을 대상으로 한 네덜란드의 코호트 연구에서 환자들의 약 10%만 진단 당시 기관지확장증을 가지고 있었고,¹² 이 환자

또한 아직은 흉부 HRCT에서 잦은 호흡기 감염으로 인한 기관지확장증은 관찰되지 않았다. 그러나 일차성 면역결핍증 환자 중 기관지확장증을 가진 군은 그렇지 않은 군에 비해 증상의 발현 시점과 면역글로불린 치료 사이의 기간이 길었기 때문에⁶ 조기 진단 및 빠른 개입이 중요하다고 생각한다.

IgG 아형 결핍증의 발병 기전은 아직 명확하지 않다. 면역글로불린 중쇄의 불변 영역(immunoglobulin heavy chain constant region, IGHC)에서 발생하는 유전자 결실 때문이라는 보고도 있으나, 대부분은 IGHC 유전자 발현의 비정상적인 조절 때문이라고 본다. 후자의 경우 한 가지 아형 뿐만 아니라 여러 아형에 동시에 영향을 미치기도 한다.¹³ 이러한 유전자의 문제가 가족력에 어떠한 기여를 하는지에 관해서는 아직 불분명하며, 향후 이와 관련된 연구가 필요하다. 이 환자에서는 면역결핍증을 시사하는 가족력이 관찰되지 않아, 가족은 따로 검사를 시행하지 않았다.

IgG 아형 결핍이 있으면서 잦은 호흡기 감염이 있는 경우 가장 널리 알려진 치료는 면역글로불린 G의 투여이다. 2007년 스웨덴에서는 IgG 아형 결핍이 있는 성인 환자에서 면역글로불린 G의 효과에 대한 후향적 연구 결과가 보고되었다. 치료 개시 후 이들의 83%가 주관적인 증상의 개선을 보였고, 연간 호흡기 감염의 횟수 또한 통계적으로 유의하게 감소하였다($P < 0.001$).¹⁴ 소아에서는 2006년 벨기에 연구진이 6명의 IgG3 결핍 환자에 대해 보고하며, 이 중 감염의 빈도가 잦은 4명에게 면역글로불린을 투여하였고, 모두 감염의 빈도가 줄어들었다고 보고하였다.¹⁵ 따라서 한 종설에서는 IgG1, G2, 혹은 G3 결핍증이 있으면서 잦은 감염이 있는 소아에게 면역글로불린 대체 요법을 시행할 것을 권고하였다.¹²

IgG 아형 결핍 환자에게 면역글로불린을 주입하면 알레르기성 비염 증상이 호전된다는 보고는 없다. 그러나 이 환자는 면역글로불린 치료를 시행하고 알레르기비염 증상이 호전을 보였으며, 투여 중단 3개월 이후부터 목가다듬기 증상을 다시 호소하였다. 오래된 연구이기는 하지만 천식 환자에게 저용량의 면역글로불린 G를 6개월 동안 매달 근주한 이중맹검시험에서 면역글로불린 G를 투여한 군이 그렇지 않은 군에 비해 코증상이 현저하게 호전되었다.¹⁶ 동물 실험에서는 면역글로불린 G가 가지세포(dendritic cell)와 조절 T 세포를 통해서 알레르기성 반응을 감소시켰다.¹⁷ 따라서 면역글로불린의 치료가 알레르기비염 증상 완화에 영향을 끼칠 것이라 짐작할 수 있지만, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

추적 관찰 동안 반복해서 시행한 검사에서 IgG4는 정상으로 회복되었으나, IgG3는 지속적으로 낮은 수치를 보였다. 이는 IgG3가 단백질 분해에 대한 감수성이 높아 반감기가 9일로 다른 아형의 23일에 비해 짧기 때문인 것으로 짐작한다.¹¹ 그러나 혈청 내 IgG3의 농도가 낮음에도 증상이 호전되는 이유는 결핍된 IgG 아형의 양적 보충보다 환자에게 부족한 바이러스와 세균에 대한 항체를 수동적으로 주입하여 발생한 것으로 본다. IgG3 아형 단독 결핍 환자에게

IgG3가 함유되지 않은 면역글로불린 G를 투여하여도 증상이 호전되었다는 연구 결과가 이를 뒷받침해준다.¹⁸

국내 성인 코호트 연구에서는 일차성면역결핍증 중 IgG 아형 결핍이 67%로 가장 많은 수를 차지했으며, 그 중 IgG3와 G4 결핍이 가장 많았다. 또한 호흡기 감염과 천식이 가장 빈번하게 나타나는 환자군은 IgG3 아형 결핍증 환자이며 IgG4 아형 결핍과 두 개 이상의 여러 아형 결핍 환자가 그 뒤를 이었다.¹⁹ 그러나 2001-2005년 사이 국내 19세 미만 소아청소년의 일차성면역결핍증 유병률에 대한 연구를 보면, 전체 152명의 환자 중 아형 결핍이 4명이라고 보고하여,²⁰ 앞서 기술한 국내 성인 연구와 큰 차이를 보인다. 이는 원래 IgG 아형의 생산량이 정상이었다가 나이가 들면서 IgG 아형의 결핍이 발생하여 생긴 현상인지, 소아에서도 IgG 아형 결핍이 있으나 진단이 늦어진 것인지 알 수 없다. 그러나 외국의 소아 대상 연구들을 참조하면 우리 나라에서도 잦은 호흡기 감염과 썩썩거림을 가진 경우 IgG 아형 검사를 적극적으로 하여 환자를 찾아내고 임상적인 양상에 맞추어 치료를 고려해야 한다고 생각한다.

결론적으로, 저자들은 빈번한 썩썩거림을 보이는 소아에서 IgG3와 IgG4 아형의 동반 결핍을 진단하고 정맥내 면역글로불린 G 치료 이후 증상의 호전을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr* 2016;5:31-6.
2. DeBaets F, Kint J, Pauwels R, Leroy J. IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *Eur J Pediatr* 1992;151:274-8.
3. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:195-202.
4. Ahn HS, Shin HY. In: Hong Chang Yee textbook of pediatrics. 12th ed. Seoul (Korea): MiraeN, 2020.
5. Lepage N, Huang SH, Nieuwenhuys E, Filler G. Pediatric reference intervals for immunoglobulin G and its subclasses with Siemens immunonephelometric assays. *Clin Biochem* 2010;43:694-6.
6. Berger M, Geng B, Cameron DW, Murphy LM, Schulman ES. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med* 2017;132:181-8.
7. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:505-12.
8. Mathiesen T, Persson MA, Sundqvist VA, Wahren B. Neutralization capacity and antibody dependent cell-mediated cytotoxicity of separated IgG subclasses 1, 3 and 4 against herpes simplex virus. *Clin Exp Immunol* 1988;72:211-5.
9. Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990;81:357-67.
10. Kim JH, Ye YM, Ban GY, Shin YS, Lee HY, Nam YH, et al. Effects of immunoglobulin replacement on asthma exacerbation in adult asthmatics with igit subclass deficiency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:526-33.
11. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:356-60.
12. Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:521-4.
13. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol Rev* 2000;178:99-110.
14. Olander-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Björkander J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007;39:44-50.
15. 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.
16. Smith TF, Muldoon MF, Bain RP, Wells EL, Tiller TL, Kutner MH, et al. Clinical results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous gamma-globulin in children with chronic chest symptoms. *Monogr Allergy* 1988;23:168-76.
17. Massoud AH, Yona M, Xue D, Chouiali F, Alturaihi H, Ablona A, et al. Dendritic cell immunoreceptor: a novel receptor for intravenous immunoglobulin mediates induction of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:853-63.e5.
18. Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:353-5.
19. Kim JH, Park HJ, Choi GS, Kim JE, Ye YM, Nahm DH, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci* 2010;25:824-8.
20. Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27:788-93.