

## 반복적인 폐렴을 동반한 범저감마글로불린혈증 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-내과학교실

신정숙 · 김주희 · 최길순 · 김정은 · 예영민 · 박해심

### A Case of X-lined Agammaglobulinemia Presenting Recurrent Respiratory Infections

Jung-Sook Shin, Joo-Hee Kim, Gil-Soon Choi, Jeong-Eun Kim, Young-Min Ye and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary immunodeficiency disease caused by Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene mutation, resulting in the absence or low number of mature B cells, reduced levels of all immunoglobulin isotypes and lack of specific antibody production. Patients with XLA present recurrent bacterial infections including pneumonia, sinusitis, otitis and colitis, which may cause irreversible tissue damage. Infections usually improve or resolve with intravenous immunoglobulin therapy. We

report here a 32-year-old male with XLA. He had a history of recurrent upper and lower respiratory infections, showing marked pan-hypogammaglobulinemia and the absence of circulating B-lymphocytes with missense mutation (R525Q) of the Btk gene. After regular immunoglobulin replacement therapy, he has not suffered from further and has led a normal daily life. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:67-71)

**Key words:** Recurrent infection, Agammaglobulinemia, Bruton's tyrosine kinase, Mutation

## 서론

범저감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia)은 어린 나이부터 발생하는 반복적인 세균감염, 저감마글로불린혈증 및 혈액 내 B 림프구의 감소를 특징으로 하는 질환이다.<sup>1)</sup> 1952년 Bruton에 의해 처음 기술된 이래,<sup>2)</sup> 1993년 Tsukada 등에 의해 직접적인 병인으로써 B 림프구의 분화에 필수적인 신호전달을 담당하는 세포질내 Bruton's tyrosine kinase (Btk) 유전자 발현 혹은 단백질 기능장애가 보고되었다.<sup>3)</sup> 즉, Btk를 전사하는 유전자의 돌연변이에 의해 Btk 합성 혹은 기능부전이 초래되고, 골수의 정상적인 B 림프구 분화발달이 저해되게 된다. 따라서, 말초혈액 내의 성숙 B 림프구의 수와 면역글로불린의 생성이 감소하여 각종 세균성 감염이 빈발하게 된다.

이 논문은 2009년도 교육과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-0078646).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5  
아주대학교 의과대학 알레르기-내과학교실  
우: 442-749

Tel: 031) 219-5196, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2009년 12월 14일, 심사일: 2010년 4월 24일  
게재확정일: 2010년 5월 5일

서양의 경우, 약 20만명 중의 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으며,<sup>4)</sup> 국내에는 현재까지 성인에서 진단된 6예가 보고되어 있으나 이 중 3예는 Btk 유전자 돌연변이를 확인하지 않고 임상적으로 진단한 경우이며,<sup>5,6)</sup> 나머지 3예는 20~25세의 젊은 성인에서 전형적인 임상 증상과 함께 유전적 돌연변이를 확인한 경우이다.<sup>7,9)</sup>

저자들은 소아 때부터의 반복적인 상, 하기도 감염의 병력이 있는 32세의 남자가 폐렴과 기관지확장증으로 입원하여, 범저감마글로불린혈증으로 진단받고, 항생제 및 면역글로불린 투여로 호전된 후 추적 관찰 중인 1예를 경험하고, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 추○○

주소: 호흡곤란, 발열, 기침, 객담

현병력: 환자는 생후 5개월 후두개염으로 기관 절개 및 입원 치료했던 병력이 있으며, 이후 1년에 2~3회 반복적인 폐렴으로 타 병원에서 수 차례 입원치료 받았다. 2009년 1월 폐렴 및 부폐렴성 흉수로 인근 병원에 입원하여 치료 후 호전되었으나, 내원 2개월 전부터 다시 호흡곤란, 발열, 기침, 객담 증가 소견 보여 경구 항생제 복용하면서 지내오던 중,

호전 경과 보이지 않아 전원되었다.

**과거력:** 2004년 타 병원에서 기관지확장증을 진단받았다.

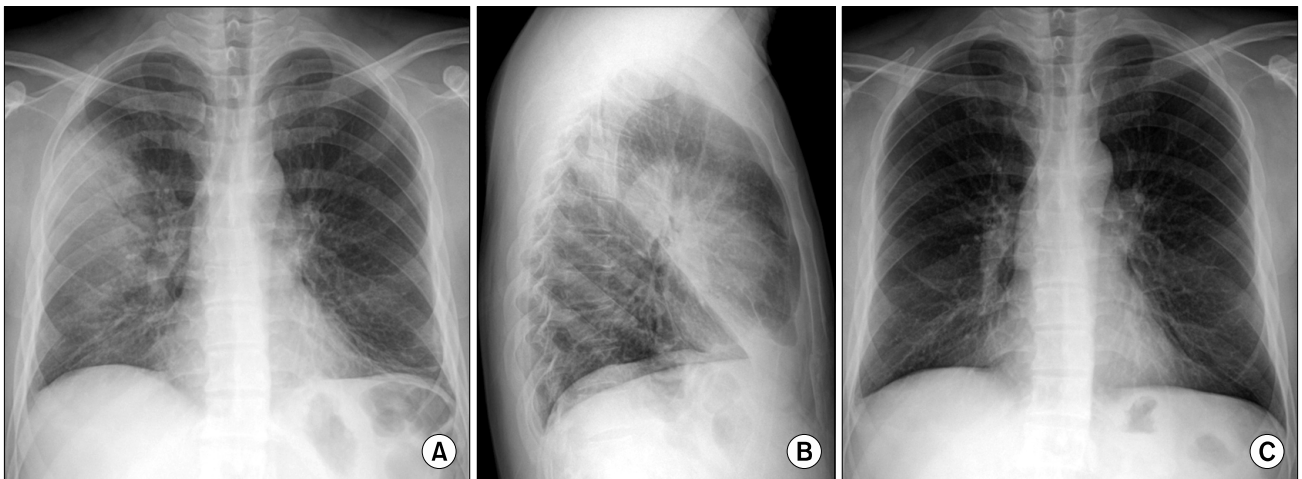
**가족력:** 아버지가 간암으로 사망 하였으며, 남동생이 알레르기성 비염의 병력 이외에 빈번한 감염이나 면역질환을 포함한 질환력은 없었다.

**이학적 소견:** 환자의 신장은 175 cm 체중은 65 kg이었고, 외모에 기형은 없었다. 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 78회/분, 체온은 37.4°C였으며, 급성병색을 보이고 있었다. 흉부 청진에서 우측 폐야에서 수포음이 청진되었다. 심청진상 맥박은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 경부, 액와부, 서혜부에 림프절 비대는 없었고, 편도선 비대도 없었으며, 복부에서 간비종대는 촉진되지 않았다.

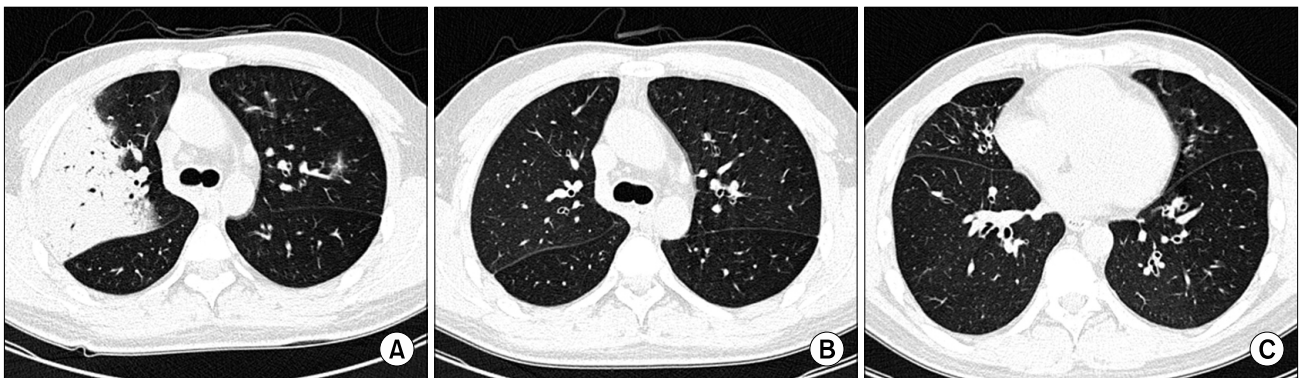
**검사실 소견:** 말초혈액검사 상 혈색소 14.6 g/dL, 백혈구 14,300/uL (호중구 80.0%, 림프구 10.0%), 혈소판 328,000/uL이었으며, C-반응성 단백질은 15.58 mg/dL (참고치: 0.02~0.8

mg/dL)로 증가되어 있었다. 일반 화학 검사상 BUN 16.7 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, AST 22 IU/L, ALT 22 IU/L, 총 단백질 5.7 mg/dL, 알부민 3.7 mg/dL로 총 단백질 중 글로불린 양이 감소되어 있었다. 혈청 IgG, IgA, IgM 치는 각각 65 mg/dL (참고치: 916~1,796 mg/dL), <15.0 mg/dL (93~365 mg/dL), 8 mg/dL (40~260 mg/dL)로 모두 감소되어 있었다. 말초혈액에서 B 림프구는 0% (참고치: 6~23%)로 측정되지 않았다. 폐렴사슬알균에 대한 요항원 검사는 양성하였고, 혈액배양검사에서도 동일균이 배양 되었다.

**방사선 소견:** 입원 시 시행한 단순 흉부 방사선 촬영상 우상엽에 폐경화 소견이 관찰되었고(Fig. 1A, B), 부비동 방사선 촬영에서 양측 상악동에 전반적인 음영 증가와 골막 비후 소견이 관찰되었다. 흉부 전산화 단층촬영에서도 우상엽에 광범위한 폐경화와 함께 양측 폐 중하엽에 미만성 기관지확장증이 관찰되었다(Fig. 2A). 2주간 항생제와 면역글로불린 투



**Fig. 1.** Plain chest radiographs show pneumonic consolidation on the right upper lobe on admission (A, B). Consolidation disappeared after 2 weeks treatment of antibiotics and immunoglobulin (C).



**Fig. 2.** Chest CT scan images show pneumonic consolidation on the right upper lobe on admission (A). After 3 months, the pneumonic consolidation disappeared and multifocal mild bronchiectasis show on the right middle and both lower lobes (B, C).

여 후 시행한 단순 흉부방사선 촬영에서 우측 폐경화 소견이 호전되었다(Fig. 1C). 3개월 후 외래에서 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 폐경화는 완전히 소실되었지만 기관지확장증 소견은 지속되었다(Fig. 2B, C).

**임상경과 및 치료:** 반복적인 폐렴과 부비동염의 소견으로 면역 결핍상태를 의심하여 시행한 검사실 소견상 혈청 IgG, IgA, IgM 치의 심한 감소와 림프구 분획 검사에서 B 림프구 수의 결핍 소견을 보여 범저감마글로불린혈증 소견을 보였다. 직접 염기서열에서, Btk 유전자의 TK 도메인 중 17번 엑손의 525번째 codon이 Arginine에서 Glutamine으로 바뀌는 돌연 변이가 관찰되었다. 폐렴 치료를 위하여 항생제 정주하고, 면역 글로불린(400 mg/kg, 25 g)을 투여하였으나 발열과 호흡 곤란, 기침, 객담 등의 증상이 지속되고, 흉부 방사선 소견상 뚜렷한 호전 소견이 보이지 않아 면역 글로불린(350 mg/kg)을 추가로 투여하였다. 2주간 항생제 정주 후, 폐렴이 호전되어 퇴원하였고, 외래에서 4주 간격으로 면역 글로불린을 투여 받은 후 현재 더 이상의 감염이 없는 상태로 추적 관찰 중이다. 환자의 가족 상담을 시행한 결과, 환자와 같이 반복적인 감염을 경험한 가족은 없었으나, 추후 환자의 13개월 딸과 어머니에 대해서 직접염기서열 분석을 시행할 예정이다.

**고 찰**

일차 면역결핍질환은 면역계에서 필수적인 역할을 담당하는 세포들의 염색체 이상 혹은 각종 유전자 돌연변이에 의해 궁극적으로 면역계의 발달과 기능장애를 초래하게 되는 유전 질환이다. 대개는 영, 유아 및 소아시절 진단되지만 분류 불능형 면역부전증(common variable immunodeficiency), 범저감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia), IgG 아군 결핍증(selective deficiency of IgG subclass), 선택적 IgA 결핍증(selective IgA deficiency) 등의 일부의 체액성 면역결핍질환이나 경증의 임상 양상을 보이는 경우 성인기에 진단되기도 한다.<sup>10)</sup>

그 중 본 증례와 같은 범저감마글로불린혈증은, 대표적인 체액성 면역결핍질환 중의 하나로, 주요 면역세포인 B 세포의 형성 또는 기능장애에 의해 반복적인 세균감염 및 합병증을 동반하게 된다. Pan-American group for immunodeficiency와 European society for immunodeficiency에서 제시한 확정(definitive) 진단 기준은 남자 환자로, CD19 양성인 B 림프구가 2% 미만이고, 아래 제시한 네 가지 중 한 가지 이상이 증명되면 가능한데, 1) Btk 유전자 변이, 2) Northern blot을 통해 중성 백혈구나 단핵구에서 Btk mRNA의 부재, 3) 단핵구 또는 혈소판에서 Btk 단백질의 부재, 4) CD19 양성 B 림프구 2% 이

하인 모계 친척이 존재 하는 경우 중에서 적어도 한 가지 이상의 소견이 있어야 한다.<sup>1)</sup> 본 환자는 전형적인 임상 증상과 함께 말초 혈액에서 CD19 양성인 B 세포가 측정되지 않았고, Btk 유전자 변이 분석을 시행한 결과, 17번 엑손의 525번째 codon이 Arginine에서 Glutamine으로 바뀌는 돌연 변이가 관찰되어 범저감마글로불린혈증으로 확인할 수 있었다.

Btk 유전자는 pleckstrin homology domain (PH), Tec, Src homology (SH3), SH2 및 SH1 등 5개의 도메인 구조로 이루어져 있다. 돌연 변이는 이들 5개의 도메인 전역에서 발견되며, 현재까지 Btk 유전자와 연관된 1,000여개 이상의 변이가 밝혀져 있다(<http://bioinf.uta.fi/BTKbase>). 국내 성인에서 범저감마글로불린혈증으로 진단되어 유전자 변이를 확인한 세 건은 각각 다른 변이를 나타내고 있었는데, 첫 번째 경우는 각각 16번 엑손의 염기서열 치환에 의한 과오돌연변이(missense mutation),<sup>9)</sup> 두 번째 경우는 인트론 2의 염기서열이 치환에 의한 짜집기 돌연변이(splicing mutation)였으며,<sup>7)</sup> 나머지 한 경우는 인트론 15~18 부위의 대량 결손이 발견되었다.<sup>8)</sup> 보고된 3명의 성인 환자 모두 20~24세의 젊은 나이에 진단되었고, 진단 전 수 차례 반복적인 호흡기 감염의 과거력이 있으며 흉부 방사선 소견상 기관지확장증이 동반되어 있는 공통점이 있었다. 그러나 본 증례의 경우, 32세의 비교적 늦은 나이에 진단되었으며, 이 환자에서 나타난 17번 엑손의 525번째 codon 돌연변이는 국내에서는 처음 보고하는 돌연변이다.

임상적으로 범저감마글로불린혈증 환자들은 모체로부터 받은 면역 글로불린의 영향으로 생후 6~9개월까지는 비교적 건강하게 지내다가 이후 중이염, 부비동염, 결막염, 폐렴, 피부 감염 등 반복적인 감염이 발생한다. 이러한 감염은 대부분 헤모필루스(*Haemophilus influenza*), 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumonia*) 및 포도상알균(*Staphylococcus aureus*)와 같은 피막(capsule)을 갖는 세균에 의해 발생한다. 특히 호흡기에 대한 반복적인 감염은 해부학적 손상을 초래하게 되고 이로 인해 기관지확장증이 발생할 수 있다.<sup>11)</sup> 본 환자는 반복적인 폐렴이 주된 증상이고, 혈액 배양 검사에서 폐렴사슬알균이 동정되었으며 기관지확장증이 확인되어 전형적인 범저감마글로불린혈증의 임상 양상을 보였다. 국내에서 범저감마글로불린혈증으로 진단된 소아환자 19명을 대상으로 시행하였던 연구에서도 폐렴이 68.4%로 가장 흔한 임상증상이었고, 다음으로 급성 중이염 31.6%, 세균성 관절염 26.3%, 피부감염 26.3% 등의 순이었다.<sup>12)</sup>

범저감마글로불린혈증에서 반복적인 감염이 주 증상이며 소아의 경우 일반적으로 성인보다 임상 증상이 심하다. 그리고 인트론 15~18부위의 대량 결손이 있었던 성인 환자의 경우에 호흡기 감염 이외에 반복적인 골수염과 화농성 관절염도 동반되었다. 유전적 변이에 따른 임상양상의 차이에 관한

연구에 따르면, 다음의 5가지 중 하나에 속하는 경우 보다 중증의 유전적 변이를 가진다고 알려져 있다.<sup>13,14)</sup> Tyrosine kinases의 Btk family (Itk and Tec)에서 공통적으로 보존되고 있는 부위에서 아미노산 치환이 일어나거나, 격자이동 돌연변이(frame-shift mutations)가 발생하는 경우, 접합부 변이가 인트론의 시작과 끝부위의 불변성 염기쌍에서 발생한 경우(splice-site alterations that occur at the invariant 2 base pairs at the beginning and end of an intron), 조기종결코돈(premature stop codon)이 발생한 경우, 그리고 인프레임 결손(in-frame deletions)이 나타나는 경우이다. 비보존성 부위의 아미노산 치환(amino acid substitutions at non-conserved sites)이 발생하거나, 불변성이 아닌 부분의 염기쌍에서 접합부 결손(splice-site defects at base pairs that are conserved but not invariant)이 나타나는 경우는 비교적 경증의 유전적 변이로 분류된다. 이러한 유전적 변이의 종류와 질환의 중증도가 연관성이 있다고 알려져 있으며, 중증의 유전적 변이가 동반된 환자는 어린 나이에 진단되고, 심한 감염이 나타나는 것으로 밝혀져 있다. 위의 분류에 따르면 본 환자를 포함하여 성인에서 진단된 국내의 환자들은 경증의 유전적 변이에 속하였다. 그러나 인트론 15~18부위의 대량 결손을 보인 환자는 중증의 유전적 변이를 가지는 것으로 확인하였다.

범저감마글로불린혈증의 치료는 감염이 발생하였을 때 적절한 항생제를 사용하고 주기적으로 면역글로불린을 정주하는 것이다. 일부에서는 현증 감염이 없을 때에도 예방적 항생제를 사용하여 감염의 빈도를 감소시킨다는 보고가 있기도 하지만, 현재까지 예방적 항생제 사용에 대해서는 논란의 여지가 많으며, 무작위 배정-위약대조 실험을 통한 검증은 없었다.<sup>15)</sup> 주된 치료는 면역글로불린의 정주인데 3~4주마다 400~600 mg/kg로 시작하여 혈중 IgG 정상 하한치의 농도가 500 mg/dL 이상으로 유지하는 것을 권유하고 있다. 일부에서는 혈중 IgG 정상 하한치의 농도가 800 mg/dL 이상으로 유지되는 경우에 중증의 세균감염 및 바이러스에 의한 뇌막염의 빈도를 낮추고 기관지확장증 등의 호흡기계 합병증을 줄일 수 있다고 보고하고 있다.<sup>16)</sup> 또한 최근에는 혈중 IgG 농도를 지표로 삼는 것이 아니라 환자 개개인의 biologic IgG level을 기준으로 면역글로불린의 투여 용량을 조절해야 한다는 의견도 제시되고 있다.<sup>17)</sup> 혈중 IgG 농도가 500 mg/dL 이상으로 유지되더라도 감염의 합병증이 반복되는 환자들이 있으며, 이들에게서 감염의 합병증이 발생하지 않는 혈중 IgG 농도를 biologic IgG level로 정하고, 이를 기준으로 면역글로불린 용량을 조절하였을 때 더 이상 감염이 발생하지 않았다. 본 환자에서도 입원 후 면역글로불린을 400 mg/kg로 투여하였으나 발열이 지속되고 임상증상이 호전되지 않아 350 mg/kg로 다시 한 번 투여 후 증상의 호전을 나타내었다.

아직 동물실험 단계이지만 Btk와 Tec 결핍 마우스 모델에서 Btk 유전자를 레트로바이러스(retrovirus)를 이용하여 조혈 줄기세포에 형질도입(transduction)시킨 후 이를 다시 이식하였을 때, 마우스 B 림프구의 발달과 기능의 정상화를 증명한 실험이 있으며,<sup>18)</sup> 최근 lenti-viral vector를 이용하여, 인간의 제대혈 조혈 모세포에서 Btk 단백질의 발현을 증명한 예도 있어, 유전자 치료의 가능성을 보여주기도 한다.<sup>19)</sup>

범저감마글로불린혈증은 조기 진단 후 면역글로불린 정주 요법을 시행할 경우, 감염의 합병증이 없이 정상 생활이 가능하고 삶의 질을 개선시킨다는 연구 결과가 있다.<sup>20)</sup> 따라서 반복적인 상기도 및 하기도 호흡기 감염이 있는 젊은 성인 환자들에서, 면역결핍증을 의심하여 확진 검사를 시행하면, 조기 진단이 가능하며, 그 이후 정기적 감마글로불린 투여로 정상적인 생활이 가능하다.

## 결 론

저자들은 폐렴으로 내원한 32세 남자에서 반복적인 호흡기 감염의 과거력과 저감마글로불린혈증 및 Btk 유전자 변이를 통해 범저감마글로불린혈증을 진단하였으며, 면역 글로불린 정주 후 호전을 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7
- 2) Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8
- 3) Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993;72:279-90
- 4) Sideras P, Smith CI. Molecular and cellular aspects of X-linked agammaglobulinemia. *Adv Immunol* 1995;59:135-223
- 5) Kim HS, Chung CH, Shin YG, Lee MD, Kim MJ, Kim HY, et al. A case of X-linked agammaglobulinemia with delayed growth. *J Korean Soc Endocrinol* 1999;14:153-9
- 6) Jang SH, Kho WJ, Kim CH, Chung KH, Lee JH, Chung HS, et al. A case of X-linked agammaglobulinemia. *Korean J Med* 1997;53:426-30
- 7) Chung MJ, Jung JY, Son JY, Ku CR, Park BH, Byun MK, et al. A case of X-Linked agammaglobulinemia with Btk gene intron 2 mutation. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:207-11
- 8) Lee HJ, Ko JS, Kwon SS, Yoo JH, Min JK. A case of X-linked agammaglobulinemia with deletion of introns 15-18 of Btk gene

- mediated by Alu-Alu recombination. *Korean J Med* 2003;65: S798-804
- 9) Yu CM, Koh WJ, Kim KC, Lee BH, Hwang JH, Kang EH, et al. X-linked agammaglobulinemia associated with bronchiectasis: a case report. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:628-34
  - 10) Sicherer SH, Winkelstein JA. Primary immunodeficiency diseases in adults. *JAMA* 1998;279:58-61
  - 11) Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-6
  - 12) Chun JK, Lee TJ, Song JW, Linton JA, Kim DS. Analysis of clinical presentations of Bruton disease: a review of 20 years of accumulated data from pediatric patients at Severance Hospital. *Yonsei Med J* 2008;49:28-36
  - 13) Lopez-Granados E, Perez de Diego R, Ferreira Cerdan A, Fontan Casariego G, Garcia Rodriguez MC. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:690-7
  - 14) Lee PP, Chen TX, Jiang LP, Chan KW, Yang W, Lee BW, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2010;30:121-31
  - 15) Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9: 525-30
  - 16) Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S525-53
  - 17) Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:210-2
  - 18) Yu PW, Tabuchi RS, Kato RM, Astrakhan A, Humblet-Baron S, Kipp K, et al. Sustained correction of B-cell development and function in a murine model of X-linked agammaglobulinemia (XLA) using retroviral-mediated gene transfer. *Blood* 2004;104: 1281-90
  - 19) Moreau T, Calmels B, Barlogis V, Michel G, Tonnelle C, Chabannon C. Potential application of gene therapy to X-linked agammaglobulinemia. *Curr Gene Ther* 2007;7:284-94
  - 20) Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and reproductive attitudes. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:253-8