

반복적인 호흡기 감염과 천식 악화가 동반된 IgG3 아형 결핍증 성인 환자에서 intravenous immunoglobulin 사용 1예

이홍열, 윤상원, 김 영, 조환준, 이주영, 구강모, 박태연, 최재철, 신종욱, 김재열, 박인원, 최병휘, 정재우
중앙대학교 의과대학 내과학교실

Intravenous immunoglobulin therapy in a selective IgG3 deficient patient with recurrent respiratory infections and asthma attacks

Hong Yeul Lee, Sang Won Yoon, Young Kim, Hwan Jun Cho, Joo Young Lee, Kang Mo Gu, Tae Yun Park, Jae Chol Choi, Jong Wook Shin, Jae Yeol Kim, In Won Park, Byoung Whui Choi, Jae-Woo Jung

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

The IgG subclass deficiency is defined as a significant decrease in the serum concentrations of one or more subclasses of IgG in a patient whose total IgG concentration is normal. IgG subclass deficiency can predispose to recurrent sinopulmonary infections. A 29-year-old female patient with a 4-year history of bronchial asthma presented with cough, sputum, dyspnea, and recurrent respiratory infections. She had frequently been treated with antibiotics and systemic steroids for recurrent respiratory infections and acute asthma exacerbations. Chest X-ray and computed tomography showed pectus excavatum and bronchial wall thickening without lung parenchymal abnormalities. On immunological evaluation, she was found to have a low serum IgG3, with normal total IgG concentration. Under diagnosis of selective IgG3 deficiency, she was started on monthly infusions of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. The frequency and severity of respiratory infections and acute asthma exacerbations were markedly decreased during 3 years of IVIg therapy. Our case report suggests that a patient who has underlying selective IgG3 deficiency and asthma may benefit from IVIg therapy as this can significantly reduce the incidence and severity of recurrent respiratory infections and acute asthma exacerbations. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:225-229)

Keywords: IgG deficiency, Intravenous immunoglobulin, Asthma

서 론

IgG 아형 결핍증은 총 IgG 농도는 정상이면서, 하나 혹은 그 이상의 IgG 아형의 농도가 감소된 경우를 말한다.¹ IgG는 화학적, 구조적 차이에 의해 네 가지 아형(G1, G2, G3, G4)으로 나누어진다. 일반 인구의 20%는 혈액검사에서 IgG 아형 결핍이 관찰되나, 대부분은 증상이 없고 일부에서만 반복적인 호흡기 감염이 나타나며, 호흡기 감염의 발생 빈도나 중증도는 개인에 따라 다양하다.² 주로 반복적인 중이염, 부비동염, 기관지염, 폐렴이 발생하며, 심한 경우에는 골수염, 뇌수막염, 패혈증 등으로 나타난다.³ IgG 아형 결핍증과 천식 사이의 연관성에 대한 연구는 아직 충분하지 않으며 일치

된 의견 또한 없지만, 국내의 한 연구에서 일차성 면역결핍 질환(primary immunodeficiency disease)을 가진 환자들의 60%에서 천식이 동반되었으며, 특히 IgG3 아형 결핍증이 가장 흔한 것으로 보고한 바 있다.⁴ 대부분의 IgG 아형 결핍증에 대한 연구들은 소아를 대상으로 하였으며, 성인에서의 IgG3 아형 결핍증에 대한 연구는 많지 않다.

이번 논문에서는 반복적인 호흡기 감염과 천식 악화가 동반된 IgG3 아형 결핍증 성인 환자에서 정맥용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIg) 투여를 하여 3년 동안 성공적으로 감염과 천식 악화가 감소된 증례와 이에 대한 문헌고찰을 하고자 한다.

Correspondence to: Jae-Woo Jung  <http://orcid.org/0000-0002-9414-5934>
Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine,
102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: +82-2-6299-1437, Fax: +82-2-825-7571, E-mail: jwjung@cau.ac.kr
Received: December 18, 2015 Revised: February 10, 2016 Accepted: March 10, 2016

© 2016 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
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증 례

환자: 여자, 29세

주소: 기침과 가래, 호흡곤란

현병력: 반복되는 호흡기 감염과 천식 악화로 이에 대한 정밀검사 및 치료를 위해 2012년 8월 외래로 내원하였다. 10세에 코피와 자색반으로 Idiopathic thrombocytopenic purpura 진단하에 경구 스테로이드 치료 및 정맥용 면역글로불린을 투여받고 호전되었으며, 현재는 특별한 치료 없이 경과 관찰 중이다.

과거력: 2008년 처음 본원에 내원하여 폐렴과 천식을 진단받았고, 이후로 천식에 대해서는 지속적으로 치료를 받았다. 당시 시행한 폐기능검사 결과는 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), 2.21 L (예측치의 67%); forced expiratory volume (FVC), 2.40 L (58%); FEV₁/FVC는 92%였으며, 기도과역성검사는 음성이었으나, 메타콜린 기관지유발시험 결과는 양성 소견(PC₂₀=1 mg/mL)이었다. 알레르기 피부단자시험 결과는 55종의 흡입 항원에 대해 모두 음성 소견이었으며, 혈청 총 IgE는 72.3 IU/L (2-100 IU/L)이었다. 단순 흉부촬영은 정상이었으나, 흉부 고해상도 전산화 단층촬영에서는 오목가슴(pectus excavatum)과 기관지 폐렴을 시사하는 소견을 보였다. 이에 폐렴에 대한 항생제 치료를 하였고, 천식에 대하여서는 필요 시 속효성 베타2-작용제(salbutamol)를, 유지치료로 흡입 스테로이드/지속성 베타2-작용제 복합제(budesonide 320 µg+formoterol 9 µg), 류코트리엔 수용체 길항제(montelukast 10 mg) 투여를 시작하였다. 2008년부터 금번 내원할 때까지 반복적인 폐렴과 급성 기관지염 및 빈번한 천식 악화가 동반되어 이에 대한

치료를 지속하였다. 흡입기에 대한 순응도는 좋았으며, 부비동 단순 촬영 검사에서 비부비동염을 시사하는 소견은 없었다. 역류성 식도염, 흡연력, 아스피린 과민반응 또한 없었다. 반복되는 호흡기 감염 이외에 조절되지 않는 천식을 유발할 만한 악화 요인과 이와 관련된 위험 인자 동반은 없었다.

직업력: 회사 사무직

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 수는 분당 70회, 호흡 수는 분당 20회, 체온 36.8°C였으며 의식은 명료하였다. 양측 폐야에서 호기성 천명을 청진되었으며, 복부 및 사지 검사에서 특이 사항은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 폐기능검사 결과는 FEV₁, 2.29 L (71%); FVC, 2.72 L (67%); FEV₁/FVC는 84%였다. 부비동 단순 촬영 검사는 정상이었으나, 단순 흉부촬영에서는 우하폐야에 음영이 증가되어 폐렴을 의심케 하는 소견이 보이거나 이는 이전의 영상검사에서도 지속적으로 관찰되었던 소견이었다. 흉부 고해상도 전산화 단층촬영에서는 폐실질에는 이상 소견이 없으나, 기관지벽의 비후로 기관지염을 시사하는 소견이 있었다. 이와 함께 오른쪽 구역기관지 가지들(subsegmental bronchi)의 밀집현상이 우폐중엽에서 관찰되는데, 이는 오목가슴에 의한 것으로 생각되며, 단순 흉부촬영에서 지속적으로 보이는 우하폐야의 음영 증가 소견도 동일한 원인에 의해 관찰되는 것으로 판단되었다(Fig. 1). 혈액검사상에서 혈색소 13.0 g/dL; 백혈구 8,320/mm³ (3,000-9,000/mm³); 호중구 71%, 호산구 3.4%, 혈소판 258,000/mm³, 적혈구 침강속도 8 mm/hr (0-20 mm/hr), C-반응단백질은 0.28 mg/L (0.0-1.0 mg/L)이었다. 혈청

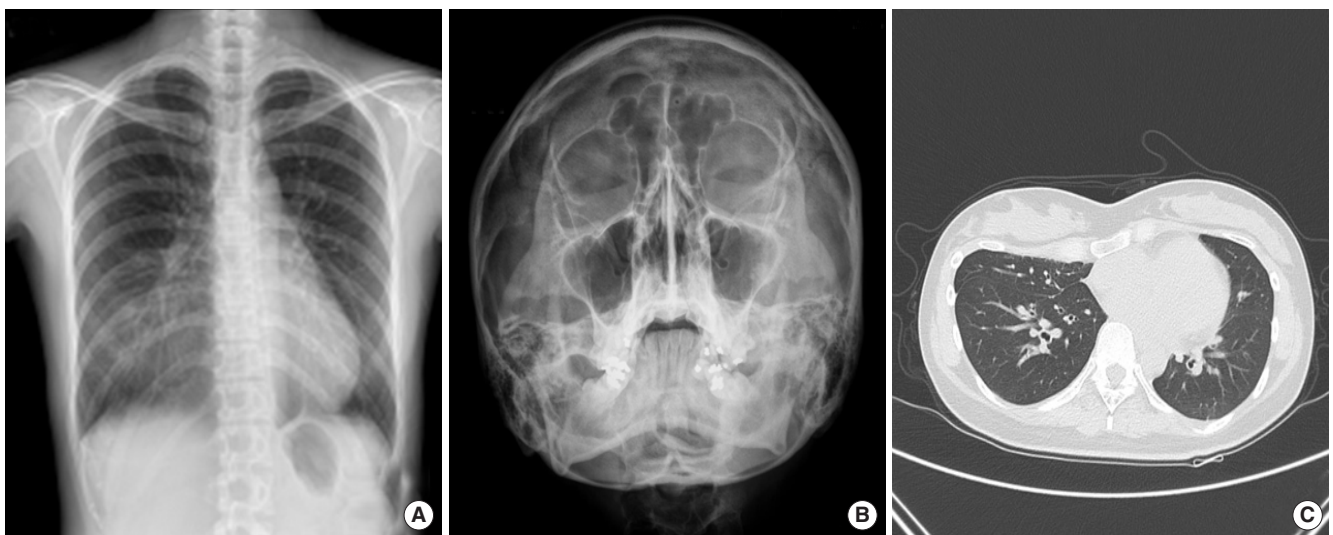


Fig. 1. (A) Chest X-ray shows increased opacity in right lower lung field, probably due to pectus excavatum. (B) Paranasal sinus waters view shows no abnormality in paranasal sinuses. (C) High resolution computed tomography of chest reveals crowding of subsegmental bronchi, medial segment of right middle lobe, probably due to pectus excavatum and bronchial wall thickening without lung parenchymal abnormalities.

총 IgE는 24.0 IU/L (2–100 IU/L)이었고, 신기능 및 간기능검사 결과는 정상이었다. IgG 952 mg/dL (700–1,600 mg/dL), IgA 188 mg/dL (70–400 mg/dL), IgM 40 mg/dL (40–230 mg/dL), IgG1 489.9 mg/dL (382–928 mg/dL), IgG2 369 mg/dL (241–700 mg/dL), IgG4 5.5 mg/dL (3.9–86.4 mg/dL)로 정상이었으나, IgG3는 9.5 mg/dL (21.8–176.1 mg/dL)로 감소된 소견을 보였다.

치료 및 경과: 두 달 뒤에 다시 시행한 혈액검사에서도 동일하게 IgG3가 감소된 소견을 보였다. 반복되는 호흡기 감염과 지속적으로 감소된 혈청 내 IgG3 소견 등을 종합하여 IgG3 아형 결핍증을 진단하였다. 이에 대해 2012년 11월부터 400 mg/kg의 정맥용 면역글로불린 치료를 4–12주 간격으로 2015년 11월까지 총 3년간 18회 투여하였고, 투여와 관련된 부작용은 없었다. 정맥용 면역글로불린 치료 후 호흡기 감염 및 천식 악화로 인한 비정기 외래 방문 횟수 및 연간 항생제 및 경구 스테로이드 투여 일수와 횟수가 모두 감소하였다(Fig. 2). 연간 폐렴 및 급성기관지염의 빈도와 항생제 투여 일수를 보면 2011년에는 2회, 3회 및 33일, 2012년에는 1회, 2회 및 21일이었다. 정맥용 면역글로불린 치료 시작 후 2013년에는 한번도 폐

렴 및 급성 기관지염의 발생이 없었으며, 2014년에는 0회, 2회 및 15일, 2015년의 경우 1회, 1회 및 항생제 16일을 투여 받았다. 급성 천식 악화 및 이에 의한 경구 스테로이드 투여 일수를 보면, 2011년의 경우 총 7회의 급성 악화로, 총 49일 스테로이드를 사용하였고, 2012년에는 총 5회의 급성 악화로, 37일의 스테로이드 투여가 있었다. 정맥용 면역글로불린 치료 시작 후 2013년에는 급성 악화가 한번도 없어 전신스테로이드 사용이 없었고, 2014년의 경우 1번의 급성 악화가 있어 5일간의 전신스테로이드를 투여받았고, 2015년에는 급성 악화가 없어 전신스테로이드 사용이 없었다. 정맥용 면역글로불린 치료 시작 후에도 IgG3 아형은 7.7–12.9 mg/dL 사이로 지속적으로 낮게 유지되었으며, 그 외 IgG 아형은 이전과 같이 정상이었다(Table 1). 추적한 폐기능검사에서는 FEV₁은 2.22–2.6 L (67%–80%)로 이전과 큰 변화 없이 유지되었다.

고찰

IgG는 혈청에 가장 많이 존재하는 면역글로불린으로 4가지 아

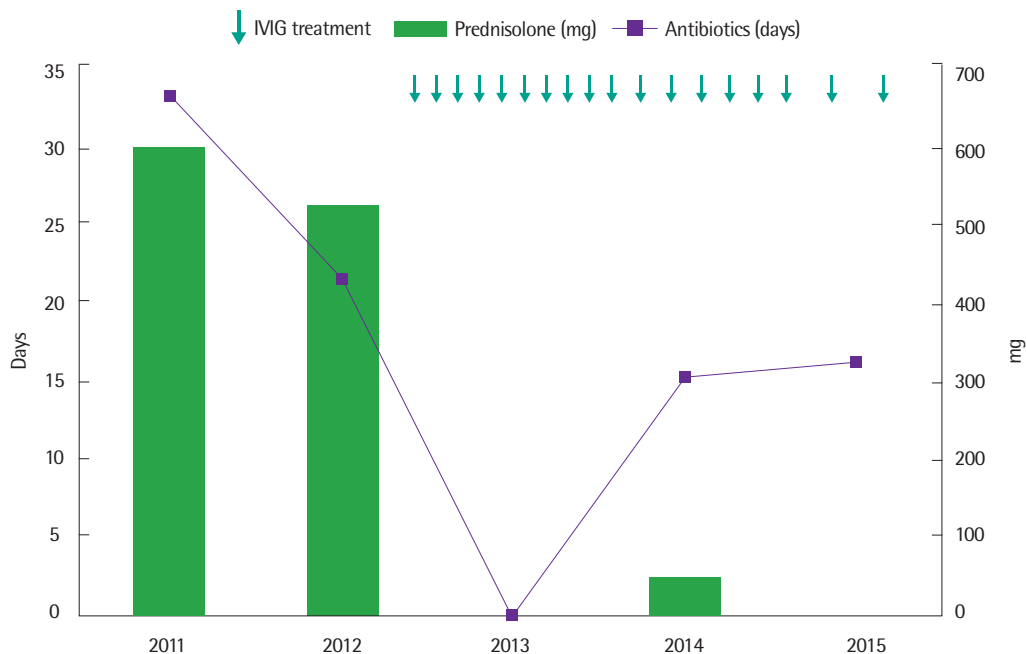


Fig. 2. Changes in duration of antibiotics and total dose of systemic steroids per year according to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment.

Table 1. The change of serum IgG and IgG subclass levels according to intravenous immunoglobulin treatment

IgG subclass	Normal range	Initial (Sep, 2012)	At 6 months (Apr, 2013)	At 12 months (Oct, 2013)
IgG (mg/dL)	700–1,600	952	1,175	1,274
IgG1 (mg/dL)	382–928	489.9	667.5	727
IgG2 (mg/dL)	241–700	369	431.2	475
IgG3 (mg/dL)	21.8–176.1	9.5	12.2	8.8
IgG4 (mg/dL)	3.9–86.4	5.5	5.7	7.7

형으로 구성되어 있으며, IgG1이 60%, IgG2는 25%, IgG3는 10%, IgG4는 5%를 차지하고 있다.⁵ IgG1 아형이 전체 총량의 60%를 차지하기 때문에, IgG1 아형 결핍은 저감마글로불린혈증이 흔하게 나타난다. IgG1 아형 결핍이 IgA나 IgM 결핍과 동반되는 경우 분류 불능형 면역결핍증(common variable immunodeficiency)으로 진단할 수 있다. 이 결핍증 환자의 70%에서 재발성 상기도 감염이, 30%에서는 천식이 나타난다.⁶ IgG3 아형은 *Moraxella catarrhalis*와 *Streptococcus pyogenes*의 M component에 대한 면역 반응과 관련이 있으며, IgG3 아형 결핍증 환자에서는 이런 균들이 흔하게 감염을 일으킨다.⁷ IgG3 아형 결핍증은 성인에서 더 흔하게 나타나며, 단독으로 나타나는 경우도 있고 다른 IgG 아형들과 동반하여 결핍되는 경우도 있는데, 후자의 경우에는 주로 IgG1 아형 결핍과 동반된다.⁸ 임상적으로 IgG3 아형 결핍증 환자들은 주로 반복되는 호흡기 감염을 특징으로 한다. 그 외로 천식, 만성 기관지염, 소화기계 감염과 뇌수막염 등으로 나타난 환자도 보고되었다.⁹

임상적으로 IgG 아형 결핍증 진단에 있어서는 크게 두 가지 요소가 중요하다.¹⁰ 첫 번째로는 혈청 내 IgG의 총량은 정상이거나 정상에 가까우면서 하나 혹은 그 이상의 IgG 아형의 결핍이 있어야 한다. IgG의 정상 농도는 전체 인구의 ± 2 표준편차 범위 내로 정의를 한다. 혈청 내 IgG의 농도는 시간에 따라 편차를 보일 수 있고, 검사실마다 정상 범위는 차이가 있을 수 있기에 혈액검사는 환자가 감염이 없는 상태에서 최소한 두 차례는 시행되어야 한다. 두 번째로는 IgG 아형의 기능을 평가하는 것으로 환자의 이전의 백신 접종에 대한 반응과 감염에 대한 반응을 살펴보는 것이다. 우선 자연 감염이나 백신 접종에 의한 환자의 기저 면역 정도를 측정한다. 백신 접종에 대한 반응의 경우, 파상풍균과 디프테리아균에 대한 특이 항체 역가를 통하여 단백질 항원의 기저 면역을 측정할 수 있고, 폐렴구균에 대한 특이항체 역가를 통하여 다당체 항원의 기저 면역 반응을 측정할 수 있다. 이미 항원에 대한 특이항체 역가가 적절한 경우에는 환자의 항체 기능은 정상으로 생각하고 추가 검사를 할 필요가 없으며, 적절하지 않은 경우에는 백신 주입 전과 후의 항체 역가를 측정하여 백신반응검사(vaccine challenge)를 한다.¹¹

이번 환자의 경우 IgG3 아형 결핍증의 진단을 위해서는 특이항체결핍(specific Ab deficiency)의 동반 여부를 vaccine challenge 검사를 통하여 확인해야 하나, 국내에서는 시행할 수 있는 표준화된 검사법이 없어 본 증례에서는 시행하지 못한 제한점이 있다. 하지만, 두 차례의 혈액검사서서 IgG3 아형 결핍이 발견되었으며, 반복적인 호흡기 감염의 임상적 특징을 통하여 IgG3 아형 결핍증을 진단하였다.

이와 같은 면역결핍증이 있는 환자에서는 호흡기 감염으로 인해 악화될 수 있는 다른 요소들(천식, 비염)에 대한 적극적인 조절, 감염에 대한 예방 및 적절한 항생제 사용, 정맥용 면역글로불린 투여 등의 치료를 시행할 수 있다. 정맥용 면역글로불린 치료의 표준 용

량은 400–600 mg/kg이며, 4주에 한 번씩 주사가 가능하다.¹² IgG3 혹은 IgG4 아형의 단독 결핍이 있는 환자들은 주로 단백질 항원이나 다당체 항원에 대한 반응이 적절하기에, 정맥용 면역글로불린 치료의 효용성에 대해서는 의견이 일치하지 않는다. 하지만 여러 연구들에서 IgG3 아형 결핍증이 있을 때 정맥용 면역글로불린 치료 효용성이 있음을 보고하고 있다.^{9,13,14} IgG 아형 결핍증이 진단된 350명의 성인을 대상으로 시행한 한 후향적 연구는 호흡기 감염의 빈도가 정맥용 면역글로불린 치료를 시작하기 이전보다 치료를 시작한 이후에 통계적으로 유의하게 61% 감소함을 보고하였다.⁹ IgG3 아형 결핍증 환자에서 정맥용 면역글로불린 치료가 감염을 줄이는 기전은 단순히 IgG3가 보충이 되어서가 아니라, 다수의 병원균에 대한 특이 항체들이 정맥용 면역글로불린 치료를 통해 체내로 수동 전달되어 바이러스나 세균들을 옵소닌화(opsonize)하여 숙주 세포의 식균작용을 강화시키거나 직접적으로 바이러스나 세균들을 죽이는 것으로 설명하고 있다.^{9,15} 정맥용 면역글로불린 치료의 효과 평가는 투여 후 첫 1–2년에 하며 환자의 감염의 빈도와 중증도의 호전 여부를 확인해야 한다. 치료의 효과가 없는 환자에서 정맥용 면역글로불린 투여를 중단해야 한다.¹⁴ 일차성 면역결핍 질환(primary immunodeficiency disease)이 있는 환자에서 정맥용 면역글로불린을 주입하기 전에 측정된 최저 총 IgG 농도(trough IgG)를 500 mg/dL으로 유지하는 것보다 1,000 mg/dL 이상으로 유지하는 것이 폐렴의 발생을 5배 줄인다고 알려져 있다.¹⁶ 그러나 앞서 언급한 것 같이 정맥용 면역글로불린 치료는 단순히 IgG를 보충하는 것만으로 효과를 내는 것이 아니며, IgG3 아형이 포함되지 않은 정맥용 면역글로불린을 IgG3 아형 결핍증 환자들에게 투여했을 때에도 반복적인 감염이 조절된 연구도 보고되었다.¹⁷ 본 증례의 경우에는 정맥용 면역글로불린 치료 전에는 연 4–6회의 호흡기 감염과 천식 악화가 발생하였으나, 치료 첫 해에는 호흡기 감염과 천식 악화 발생이 없었으며 그 이후에도 연 2회 정도로 이전에 비해 호흡기 감염과 천식 악화의 빈도와 중증도가 감소하였음을 확인하였다. 정맥용 면역글로불린 치료하는 기간 동안 측정된 최저 IgG3 농도는 지속적으로 낮게 유지되었는데 이는 정맥용 면역글로불린의 반감기가 14–24일 정도이며, 치료를 4주 간격으로 시행하지 못하고 6–12주 간격으로 시행한 점이 영향을 주었을 것으로 생각한다. 최저 IgG3 농도가 낮게 유지되었음에도 호흡기 감염의 빈도 및 중증도를 줄여 천식 조절 정도를 호전시킬 수 있었는데, 이는 앞서 언급한 것과 같이 다수의 병원균에 대한 특이 항체들이 정맥용 면역글로불린 치료를 통해 체내로 수동 전달되어 효과를 나타냈을 것으로 생각한다. 정맥용 면역글로불린 치료 첫해인 2013년에는 폐렴이나 기관지염 및 천식 악화 발생이 없었는데 비해, 2014년과 2015년에는 연 2회 정도로 발생하였다. 이는 정맥용 면역글로불린 치료의 연 평균 간격이 2013년에는 6주, 2014년에는 8주, 2015년에는 12주 간격으로 길어지면서 치료의 효과가 감소한 것

로 생각한다.

결론적으로, 반복적인 호흡기 감염과 천식 악화를 보이는 성인 환자에서 면역결핍 질환에 대한 평가를 고려해야 한다. 또한 본 증례와 같이 IgG3 아형 결핍증이 진단된 경우에는 정맥용 면역글로불린 치료가 환자의 호흡기 감염의 빈도 및 중증도를 줄여 천식 조절 정도를 호전시킬 수 있기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:696-9.
2. Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998;53:463-8.
3. Knutsen AP. Spectrum of antibody deficiency disorders with normal or near-normal immunoglobulin levels. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2006;19:51-62.
4. 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.
5. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:356-60.
6. Chong CY, Lee TL, Ho MH, Lee SL, Lau YL. Review of IgG subclass and IgA deficiency in a tertiary center. *HK J Paediatr* 2006;11:205-9.
7. 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.
8. Oxelius VA. Serum IgG and IgG subclass contents in different Gm phenotypes. *Scand J Immunol* 1993;37:149-53.
9. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159:344-50.
10. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205.e1-78.
11. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3 Suppl):S1-24.
12. Shearer WT, Buckley RH, Engler RJ, Finn AF Jr, Fleisher TA, Freeman TM, et al. Practice parameters for the diagnosis and management of immunodeficiency. The Clinical and Laboratory Immunology Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (CLIC-AAAAI). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:282-94.
13. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:267-74.
14. Olander-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, Friman V, Vietorisz A, Bjorkander 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. Krause I, Wu R, Sherer Y, Patanik M, Peter JB, Shoenfeld Y. In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations--a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus Med* 2002;12:133-9.
16. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
17. 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.