

선천적 면역결핍(Inborn Errors of Immunity)의 분자 병태생리학, 정밀 진단 알고리즘 및 질환별 치료 가이드라인에 관한 포괄적 연구 보고서

1. 서론: 면역결핍질환의 패러다임 전환과 IUIS 분류 체계의 진화

1.1. '일차성 면역결핍'에서 '선천적 면역결핍'으로의 개념 확장

면역학의 태동기부터 사용되어 온 '일차성 면역결핍증(Primary Immunodeficiency, PID)'이라는 용어는 감염에 대한 취약성을 주된 임상 양상으로 하는 질환군을 지칭해왔다. 그러나 최근 20여 년간 유전학적 분석 기술의 비약적인 발전, 특히 차세대 염기서열 분석(Next Generation Sequencing, NGS)의 도입은 이 분야에 혁명적인 변화를 가져왔다. 연구자들은 면역계의 단일 유전자 변이(monogenic defects)가 단순히 감염에 대한 방어벽을 허무는 것에 그치지 않고, 자가면역(autoimmunity), 자가염증(autoinflammation), 알레르기(allergy), 골수 부전(bone marrow failure), 그리고 악성 종양(malignancy)과 같은 광범위한 면역 조절 장애(immune dysregulation)를 유발한다는 사실을 규명해냈다.¹ 이러한 임상적 다양성을 포괄하기 위해 국제면역학회연합(International Union of Immunological Societies, IUIS) 산하 전문가 위원회는 질환군의 명칭을 '선천적 면역결핍(Inborn Errors of Immunity, IEI)'으로 공식 변경하고, 이를 통해 질병의 본질이 유전적 결함에 의한 면역계의 선천적 오류임을 명확히 하였다.²

1.2. 2022 IUIS 분류 체계 업데이트와 '표현형 모사(Phenocopy)'의 중요성

IUIS 위원회는 2년마다 IEI 분류 보고서를 업데이트하여 전 세계 임상가와 연구자들에게 진단과 치료의 기준을 제시한다. 2022년 최신 업데이트에 따르면, 현재까지 485개 이상의 단일 유전자 결함이 IEI의 원인으로 밝혀졌으며, 이는 이전 2020년 보고서 대비 55개의 새로운 유전자 결함이 추가된 수치이다.³ 이 보고서에서 주목할 만한 점은 '표현형 모사(Phenocopy)' 개념의 강조이다. 이는 서로 다른 유전자의 변이가 동일한 면역 신호 전달 경로(signaling pathway)에 영향을 미칠 경우, 임상적으로 구분하기 힘든 유사한 표현형을 나타낼 수 있음을 의미한다.¹ 예를 들어, *STAT1* 유전자의 기능 획득(Gain-of-Function, GOF) 변이와 *IL17RA* 유전자의 변이는 모두 만성 피부점막 칸디다증(CMC)이라는 동일한 임상 양상을 공유하는데, 이는 두 유전자 변이가 결과적으로 Th17 세포의 분화나 기능 부전이라는 공통된 병태생리로 수렴하기 때문이다. 이러한 기전 중심의 이해는 특정 분자 표적 치료제(예: JAK 억제제)가 유전적 원인은 다르지만 병태생리가 유사한 질환군에 공통적으로 적용될 수 있는 이론적 근거를 제공한다.³

1.3. 역학적 고찰 및 보고서의 목적

IEI는 과거 1/10,000에서 1/500,000 정도의 드문 질환으로 간주되었으나, 진단 기술의 발달과 질환 인지도 상승으로 실제 유병률은 이보다 훨씬 높을 것으로 추정된다. 특히 혈연관계가 가까운 집단이나 특정 인종에서는 설립자 효과(founder effect)로 인해 특정 IEI의 유병률이 높게 나타나기도 한다.⁵ 본 보고서는 이러한 배경 하에, 면역학에 깊은 관심을 가진 연구자와 임상가를 대상으로 IEI의 분자적 병태생리, 최신 진단 알고리즘, 그리고 정밀 의학에 기반한 치료 가이드라인을 심층적으로 분석하고 체계화하는 것을 목적으로 한다.

2. 병태생리학적 기전의 심층 분석 (Pathophysiology of IEI)

IEI의 병태생리는 면역 세포의 발달(development), 분화(differentiation), 활성화(activation), 그리고 사멸(apoptosis) 과정에 관여하는 핵심 단백질의 결함으로 설명된다. 각 질환군은 면역계의 특정 구성 요소(T세포, B세포, 식세포, 보체 등)의 결핍 또는 기능 장애로 특징지어지며, 이는 분자 수준에서의 정교한 신호 전달 체계의 붕괴를 의미한다.

2.1. 중증복합면역결핍증(SCID): 림프구 발달의 분자적 차단

중증복합면역결핍증(Severe Combined Immunodeficiency, SCID)은 '면역학적 응급 상황'으로 불리며, T세포의 심각한 결핍 또는 기능 부전을 특징으로 한다. T세포의 부재는 B세포의 항체 생성 기능 마비(T-cell help 부재)로 이어지므로, 결과적으로 세포성 면역과 체액성 면역이 모두 붕괴되는 치명적인 결과를 초래한다. SCID는 말초 혈액 내 B세포와 NK세포의 존재 여부에 따라 병태생리가 세분화된다.⁶

2.1.1. 사이토카인 신호 전달의 붕괴: T-B+NK- SCID의 기전

이 유형은 B세포는 존재하지만 기능을 하지 못하고, T세포와 NK세포는 결핍된 형태이다. 가장 대표적인 원인은 X-연관 SCID(X-SCID)와 *JAK3* 결핍 SCID이다.

- **X-SCID (*IL2RG* 변이):** 전체 SCID의 약 40-50%를 차지하며, 인터류킨 수용체의 공통 감마 사슬(common gamma chain, γ_c /CD132)을 암호화하는 *IL2RG* 유전자의 변이로 발생한다.⁸ γ_c 는 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 수용체의 필수 구성 요소이다.
 - **IL-7 신호 결핍과 T세포:** 흉선(thymus)에서의 T세포 전구체 생존과 증식에 IL-7 신호는 절대적이다. γ_c 결함으로 IL-7 신호가 차단되면 T세포 발달이 초기 단계에서 멈추게 된다.⁹
 - **IL-15 신호 결핍과 NK세포:** IL-15는 NK세포의 분화와 생존에 필수적이다. 따라서 X-SCID 환자는 NK세포 또한 결핍된다.¹⁰
 - **IL-4, IL-21 신호 결핍과 B세포:** B세포 자체의 발달에는 γ_c 가 필수적이지 않아 B세포 수는 정상이거나 증가할 수 있다. 그러나 IL-4와 IL-21 신호의 부재로 인해 B세포의 클래스 스위칭(class switching)과 항체 생성 기능은 마비된다.⁹
- **JAK3 결핍 (*JAK3* 변이):** 상염색체 열성으로 유전되는 이 형태는 임상적으로 X-SCID와 구분이 불가능하다. 그 이유는 Janus Kinase 3 (JAK3) 효소가 세포질 내에서 γ_c 의 꼬리 부분에 결합하여 하위 신호(STAT5 등)를 전달하는 유일한 키나아제이기 때문이다.¹⁰ 즉, 수용체(γ_c)가 없거나 신호 전달자(JAK3)가 없거나 결과적으로 동일한 신호 전달 차단이 발생한다.¹²

2.1.2. 항원 수용체 재조합(V(D)J Recombination) 장애: T-B-NK+ SCID의 기전

T세포와 B세포는 다양한 항원을 인식하기 위해 유전자의 V(Variable), D(Diversity), J(Joining) 분절을 무작위로 재조합하여 고유한 항원 수용체(TCR, BCR)를 형성한다. 이 과정에 관여하는 효소의 결함은 림프구 성숙을 원천적으로 차단한다.

- **RAG1/RAG2 결핍:** Recombination Activating Gene (RAG) 1과 2는 DNA의 특정 부위를 인식하고 절단하여 V(D)J 재조합을 개시하는 효소 복합체를 형성한다. RAG 유전자의 변이는 DNA 이중 가닥 절단(DSB) 실패를 초래하여 림프구 전구세포가 성숙 단계로 진입하지 못하고 사멸하게 만든다. 반면, NK세포는 항원 수용체 재조합 과정을 거치지 않으므로 정상적으로 발달하여 말초 혈액에 존재한다.¹³
- **Artemis (*DCLRE1C*) 결핍:** RAG 효소가 DNA를 절단한 후, 열린 머리핀(hairpin) 구조를 처리하고 DNA 말단을 결합하는 과정에 Artemis 단백질이 관여한다. 이 유전자의 변이 역시 T세포와 B세포의 결핍을 유발하며, 방사선 감수성(radiosensitivity)이 증가하는 특징을 보인다.
- **Omenn 증후군의 병태생리:** RAG 유전자 등의 기능이 완전히 소실되지 않고 일부 잔존하는 경우(hypomorphic mutation), 소수의 T세포가 생성될 수 있다. 그러나 이들은 제한된 레퍼토리(oligoclonal)를 가지며, 흉선에서의 음성 선택(negative selection)을 제대로 거치지 않아 자가 반응성을 띠게 된다. 이 활성화된 T세포들은 피부, 간, 비장 등으로 침투하여 심각한 홍피증(erythroderma), 호산구 증가증(eosinophilia), 림프절 비대 등을 유발하는 Omenn 증후군을 일으킨다.¹⁴

2.1.3. 대사 독성에 의한 림프구 사멸: T-B-NK- SCID의 기전

아데노신 탈아미노효소(Adenosine Deaminase, ADA) 결핍은 퓨린 대사 경로(purine salvage pathway)의 치명적인 장애를 유발한다.⁶

- **독성 대사산물의 축적:** ADA는 아데노신(adenosine)과 디옥시아데노신(deoxyadenosine)을 분해하는 효소이다. 이 효소가 결핍되면 세포 내에 디옥시아데노신이 축적되고, 이는 dATP(deoxyadenosine triphosphate)로 전환된다.
- **Ribonucleotide Reductase 억제:** 축적된 dATP는 DNA 합성에 필요한 dNTP의 생성을 담당하는 효소인 Ribonucleotide Reductase를 강력하게 억제한다.
- **범림프구 사멸:** 림프구는 다른 세포에 비해 dATP를 분해하는 능력이 현저히 떨어지므로, DNA 합성 장애와 독성 효과에 의해 T세포, B세포, NK세포 전구체가 모두 조기에 사멸하게 된다.¹⁵ 또한 ADA는 모든 체세포에 존재하므로, 신경학적 결함(난청, 발달 지연), 폐포 단백질증(pulmonary alveolar proteinosis), 뼈의 이상(늑골 연골 접합부 이상) 등 비면역학적 증상을 동반하는 전신 대사 질환의 성격을 띤다.⁶

2.2. 체액성 면역결핍: B세포 발달 및 분화의 체크포인트 결함

2.2.1. X-연관 무감마글로불린혈증(XLA): Pre-B 세포 수용체 신호의 차단

XLA는 B세포 발달 과정의 초기 단계인 골수 내 Pre-B 세포 단계에서 성숙이 정지되는 질환이다. 원인 유전자인 *BTK*(Bruton's Tyrosine Kinase)는 X 염색체(Xq21.3-Xq22)에 위치한다.¹⁶

- **Pre-BCR Checkpoint:** 정상적인 B세포 발달 과정에서 Pro-B 세포는 중쇄(heavy chain, IgH) 유전자 재조합을 수행한다. 성공적으로 재조합된 μ 중쇄는 대체 경쇄(surrogate light chain)와 결합하여 Pre-B 세포 수용체(Pre-BCR)를 형성하고 세포 표면에 발현된다.
- **BTK의 신호 전달 역할:** Pre-BCR의 자극은 BTK를 활성화시키고, 이는 하위의 PLC γ 2, NF- κ B, MAPK 경로를 통해 세포 생존, 증식, 그리고 다음 단계인 경쇄(light chain) 재조합을 유도하는 신호를 보낸다.¹⁸
- **발달 정지와 아포토시스:** BTK 기능이 상실되면 Pre-BCR 신호가 전달되지 않아 세포는 '성공적인 재조합 실패'로 인식하고 아포토시스(apoptosis)에 빠지게 된다. 그 결과 말초 혈액에서 성숙한 B세포(CD19+)는 1% 미만으로 거의 관찰되지 않으며(absent B cells), 혈청 내 모든 종류의 면역글로불린(IgG, IgA, IgM) 수치가 검출 한계 이하로 떨어진다.²⁰
- **임상적 영향:** 모체로부터 받은 항체가 소실되는 생후 6개월 이후부터 피막이 있는 세균(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) 및 장바이러스(*Enterovirus*)에 의한 반복적인 중이염, 부비동염, 폐렴, 뇌수막염 등에 시달리게 된다.

2.2.2. 공통가변면역결핍증(CVID): 말초 B세포 분화 및 내성(Tolerance)의 붕괴

CVID는 임상 양상과 유전적 배경이 매우 이질적인 증후군으로, 말초 B세포 수는 대개 정상이거나 약간 감소해 있으나, 항원 자극에 반응하여 기억 B세포(Memory B cell)나 형질세포(Plasma cell)로 분화하는 과정에 장애가 있다.²²

- **유전적 다양성:** *ICOS*, *TACI*(*TNFRSF13B*), *CD19*, *CD20*, *CD21*, *CD81*, *BAFF-R*, *NFKB1*, *NFKB2* 등 다양한 유전자의 변이가 확인되었으나, 전체 환자의 10-20%에서만 원인 유전자가 밝혀졌다.²⁴
- **TACI와 자가면역의 기전:** *TACI* 유전자 변이는 CVID 환자에서 가장 흔하게 발견되는 변이 중 하나이다. *TACI*는 BAFF 및 APRIL 리간드와 결합하여 B세포의 생존과 클래스 스위칭(class switching)을 조절한다.
 - **중추 및 말초 내성 결함:** 연구에 따르면 *TACI* 유전자의 단일 대립유전자 변이(heterozygous mutation)는 B세포의 중추 내성(central tolerance) 체크포인트를 손상시켜 자가반응성 B세포의 제거를 실패하게 만든다. 또한 TLR7/9 경로와의 상호작용 장애로 인해 말초 내성(peripheral tolerance)까지 붕괴되어 자가면역 질환(혈소판 감소증, 용혈성 빈혈 등)의 발생 위험을 높인다.²⁶ 이는 CVID가 단순한 면역 결핍이 아니라 면역 조절 장애임을 시사한다.
- **ICOS 결함:** *ICOS*(Inducible Costimulator)는 T세포 활성화 시 발현되어 B세포 표면의 리간드와 상호작용한다. 이 신호는 배아중심(germinal center) 형성과 고친화력 항체(high-affinity antibody) 생성에 필수적이다. *ICOS* 결핍 환자는 배아중심 반응이 일어나지 않아 기억 B세포 형성이 차단된다.²⁸

2.3. 식세포 기능 장애: 만성 육아종성 질환(CGD)과 호흡 폭발의 실패

CGD는 호중구, 단핵구, 대식세포 등 식세포가 병원체를 탐식(phagocytosis)한 후 이를 살균하는 과정인 '호흡 폭발(respiratory burst)'에 결함이 있는 질환이다.⁸

- **NADPH 산화효소(NOX2) 복합체의 구조:** 활성산소종(ROS)을 생성하는 NOX2 효소는 5개의 주요 소단위로 구성된다.
 - **막 결합 소단위:** gp91phox (*CYBB* 유전자), p22phox (*CYBA* 유전자). 이들은 Flavocytochrome b558이라는 이성체(heterodimer)를 형성한다.
 - **세포질 소단위:** p47phox (*NCF1*), p67phox (*NCF2*), p40phox (*NCF4*).
 - **조절 단백질:** Rac1/2 (GTPase).
- **활성화 기전:** 식세포가 자극을 받으면 세포질 소단위들이 인산화되어 막 결합 소단위 쪽으로 이동(translocation)하고, 완전한 효소 복합체를 형성하여 전자를 NADPH에서 산소로 전달, 슈퍼옥사이드(superoxide anion, O₂⁻)를 생성한다.³⁰
- **유전형에 따른 병태생리:**
 - **X-연관 CGD (X-CGD, 약 70%):** *CYBB* 유전자 변이로 gp91phox 단백질이 생성되지 않는다. ROS 생성이 완전히 차단되는 경우가 많아 임상 증상이 가장 심각하고 조기에 발병한다.²⁹
 - **상염색체 열성 CGD (AR-CGD, 약 30%):** p47phox 결핍(*NCF1*)이 가장 흔하며, p67phox, p22phox 결핍도 포함된다. AR-CGD는 잔존 효소 활성이 일부 남아있는 경우가 있어 X-CGD에 비해 상대적으로 경미한 경과를 보이기도 한다.²⁹
- **육아종 형성:** 살균 실패로 인해 체내에 잔존한 병원체를 가두기 위해 면역세포들이 모여들어 육아종(granuloma)을 형성한다. 이는 만성적인 염증 상태를 유발하며, 위장관 폐쇄, 비뇨기계 폐쇄 등의 합병증을 초래한다.

2.4. 면역 조절 장애(Immune Dysregulation)와 신호 전달의 불균형

최근 발견된 많은 IET는 면역 결핍보다는 과도하거나 조절되지 않는 면역 반응을 특징으로 한다.

- **JAK-STAT 경로의 기능 획득(GOF) 변이:**
 - **STAT1 GOF:** 인터페론(IFN- α/β , IFN- γ) 및 IL-27 등에 의한 STAT1 인산화가 과도하게 지속된다. 이는 역설적으로 Th17 세포 분화를 억제하는 유전자 발현을 유도하여, 칸디다 방어에 필수적인 IL-17 면역을 저하시킨다(만성 피부점막 칸디다증 발생). 동시에 과도한 I형 인터페론 반응은 갑상선염, 당뇨병 등의 자가면역 질환을 유발한다.³³
 - **STAT3 GOF:** 정상적인 STAT3 신호 조절 기전인 SOCS3에 의한 피드백 억제가 작동하지 않아 림프구 증식, 자가면역, 저신장 등을 유발한다.³⁵
- **CTLA4 및 LRBA 결핍:** CTLA4는 T세포의 과도한 활성을 억제하는 면역관문 수용체이다. LRBA 단백질은 세포 내로 함입된 CTLA4가 리소좀에서 분해되지 않고 세포 표면으로 다시 재순환(recycling)되도록 돕는 역할을 한다. 따라서 *LRBA* 유전자 결핍은 기능적인 CTLA4 결핍 상태를 초래하며, 이는 조절 T세포(Treg)의 기능 저하와 심각한 다장기 자가면역 질환(장염, 간질성 폐질환 등)으로 이어진다.³⁷

3. 진단적 접근 및 감별 진단 (Diagnostic Approach & Differential Diagnosis)

IEI의 진단은 상세한 병력 청취와 신체 검진에서 시작하여, 단계적인 면역학적 스크리닝, 정밀 면역 표현형 분석, 그리고 유전학적 확진으로 이어지는 체계적인 접근이 필요하다.

3.1. 진단 알고리즘: 단계적 접근법 (Stepwise Diagnostic Algorithm)

3.1.1. 1단계: 선별 검사 (Screening Tests)

의심 증상(반복적인 감염, 가족력, 성장 부진 등)이 있는 환자에게 일차적으로 시행한다.⁵

- **일반 혈액 검사(CBC with Differential):**
 - **절대 림프구 수(ALC):** 연령별 정상치 대조가 필수적이다. 영아에서 2,500/ μ L 미만(지속적)은 SCID의 강력한 단서이다.
 - **호중구 수(ANC):** 선천성 호중구 감소증, 주기성 호중구 감소증 확인.
 - **혈소판 수:** 혈소판 감소증과 작은 혈소판 크기는 Wiskott-Aldrich 증후군(WAS)을 시사한다.
- **면역글로불린 정량 (IgG, IgA, IgM, IgE):**
 - IgG는 모체 항체가 소실되는 생후 4-6개월 이후에 정확한 평가가 가능하다.
 - IgE 증가는 Hyper-IgE 증후군(Job 증후군)이나 Omenn 증후군, Wiskott-Aldrich 증후군 등을 시사한다.
- **백신 반응 검사 (Functional Antibody Assay):**
 - 단백질 항원: 파상풍(Tetanus), 디프테리아(Diphtheria).
 - 다당류 항원: 폐렴구균(Pneumococcal) 백신(2세 이상).
 - 면역글로불린 수치가 정상이라도 백신에 대한 특이 항체(IgG titer)가 생성되지 않으면 '특이 항체 결핍증(Specific Antibody Deficiency)'으로 진단할 수 있다.³⁹

3.1.2. 2단계: 정밀 면역 표현형 분석 (Advanced Immunophenotyping)

- **림프구 아형 분석 (Flow Cytometry):** CD3(T세포), CD4(Th세포), CD8(Tc세포), CD19/CD20(B세포), CD16/CD56(NK세포)의 비율과 절대수를 측정하여 SCID의 유형(T-B+NK-등)을 분류한다.⁷
- **나이브/기억 T세포 분석:** CD45RA(나이브)와 CD45RO(기억) 마커를 사용하여 흥선 기능을 평가한다. 신생아에서 T세포가 존재하더라도 대부분이 CD45RO+ 표현형이라면 모체 T세포 생착이나 Omenn 증후군을 의심해야 한다.⁴⁰
- **B세포 아형 분석:** CD27과 IgD를 이용하여 나이브 B세포, 스위치 기억 B세포(Switched Memory B cells, CD27+IgD-), 비스위치 기억 B세포(Marginal Zone-like B cells, CD27+IgD+)를 구분한다. 스위치 기억 B세포의 감소는 CVID의 중요한 진단 기준 중 하나이다.⁴¹
- **식세포 기능 검사 (DHR 123 Assay):** 호중구를 자극(PMA 등)하여 생성된 ROS가

Dihydrorhodamine 123을 형광 물질인 Rhodamine 123으로 산화시키는 정도를 유세포 분석기로 측정한다.

- **NBT 검사와의 비교:** 과거의 NBT(Nitroblue Tetrazolium) 환원 검사는 현미경을 통한 주관적 판독이 필요하고 위음성률이 높았다. DHR 검사는 정량적 분석이 가능하여 보인자(carrier) 검출, 모자이크 현상 확인, 잔존 효소 활성 측정에 월등히 우수하다.³²

3.1.3. 3단계: 유전학적 확진 및 분자 진단 (Genetic Diagnosis)

- **TREC (T-cell Receptor Excision Circles) 선별 검사:** 신생아 선별 검사(Newborn Screening)로 도입되어 SCID 조기 발견에 혁명을 가져왔다. T세포 수용체 재조합 과정에서 생성되는 DNA 조각인 TREC을 PCR로 증폭하여 흉선에서의 T세포 생성 여부를 판단한다.⁴⁰
- **차세대 염기서열 분석(NGS):**
 - **Targeted Gene Panel:** 알려진 IEI 유전자 수백 개를 한 번에 분석한다. 비용 효율적이고 해석이 용이하여 1차 유전자 검사로 선호된다.
 - **전장 엑솜 분석(WES) / 전장 유전체 분석(WGS):** 패널 검사에서 원인을 찾지 못한 경우 시행한다. 새로운 유전자 변이 발굴에 유용하다.⁴⁴

3.2. 주요 질환별 진단 기준의 심층 비교

3.2.1. CVID 진단 기준: ESID vs PAGID

CVID는 단일 검사로 진단할 수 없는 증후군으로, 배제 진단이 중요하다. 진단 기준은 시대에 따라 변화해왔다.⁴⁵

기준 항목	PAGID (1999) / ESID (Old)	ESID Registry (2014)
필수 조건	IgG 현저한 감소 (2SD 미만) + IgA 또는 IgM 감소	IgG 현저한 감소 (2SD 미만) + IgA 감소 (IgM 불필요)
발병 연령	2세 이상	4세 이상
임상 증상	언급 없음 (검사 수치 중심)	증상 필수: 감염, 자가면역, 육아종, 림프종식, 가족력 중 하나 이상

백신 반응	불량 반응 (Poor response) 또는 동종혈구응집소 부재	백신 반응 불량 또는 스위치 기억 B세포 감소
배제 진단	이차성 원인 배제 필수	이차성 원인 및 T세포 결함(CD4 <200 등) 배제 필수

분석: 2014년 ESID 기준은 임상 증상을 필수 요건으로 포함하여 무증상 저감마글로불린혈증 환자를 CVID 진단에서 제외하였고, 기억 B세포 분석을 도입하여 진단의 특이도를 높였다. 이는 불필요한 면역글로불린 투여를 줄이고 진정한 병적 상태를 선별하기 위함이다.⁴¹

3.3. 일차성(PID) vs 이차성(SID) 면역결핍의 감별 진단

임상 현장에서는 약물, 영양, 감염, 종양 등에 의한 이차성 면역결핍(Secondary Immunodeficiency, SID)이 PID보다 훨씬 빈번하게 발생한다. 따라서 PID 진단 전 반드시 SID 원인을 철저히 배제해야 한다.⁴⁹

3.3.1. 이차성 저감마글로불린혈증의 주요 원인 및 감별 포인트

52

원인 범주	구체적 원인 및 감별점	기전 및 특징
약물 유발성	항경련제: Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid	B세포 분화 억제, 가역적인 경우가 많음.
	면역억제제: Corticosteroids, Rituximab (Anti-CD20)	Rituximab은 CD20+ B세포를 고갈시켜 장기간(6개월 이상) 항체 저하 유발.
	류마티스 약물: Sulfasalazine, Gold salts	드물게 저감마글로불린혈증 유발.
단백질 소실	신증후군 (Nephrotic Syndrome)	소변으로 IgG 소실 (선택적 단백뇨). 알부민 저하 동반.
	단백소실장병증	림프관 확장증, 염증성 장질환

	(Protein-losing Enteropathy)	등으로 대변으로 단백질 소실.
혈액 종양	만성 림프구 백혈병 (CLL)	종양성 B세포가 정상 B세포 기능을 억제.
	다발성 골수종 (Multiple Myeloma)	단일 클론 항체(M-protein)는 증가하나 정상 면역글로불린은 억제됨(Immunoparesis).
감염성	HIV / AIDS	CD4+ T세포 파괴로 인한 이차적 B세포 기능 장애.
대사/영양	영양실조, 비타민 결핍	중증 영양실조는 전반적인 면역 기능 저하 초래.

감별 체크리스트:

1. **발병 시점:** 성인기 발병, 특정 약물 복용 시작 후 증상 발생.
2. **동반 질환:** 신장 질환(부종, 단백뇨), 위장관 증상(만성 설사), 림프종/백혈병의 증거(B 증상).
3. **면역 패턴:** 단백소실의 경우 알부민 등 다른 혈청 단백질도 함께 감소하는 경향이 있음.

4. 질환별 치료 가이드라인 및 최신 치료 전략 (Treatment Guidelines & Strategies)

IEI의 치료는 크게 세 가지 축으로 구성된다: (1) 결핍된 면역 성분의 보충(IgRT), (2) 감염의 예방과 조절(Prophylaxis), (3) 면역계의 재건을 통한 완치(HSCT, Gene Therapy). 최근에는 병태생리에 기반한 표적 치료제(Targeted Therapy)가 새로운 축으로 부상하고 있다.

4.1. 면역글로불린 보충 요법 (Immunoglobulin Replacement Therapy, IgRT)

항체 결핍이 주된 환자군(XLA, CVID, SCID, Hyper-IgM 등)에게는 평생에 걸친 면역글로불린 투여가 생존을 위한 필수 치료이다.⁵⁵

4.1.1. 투여 경로 및 용량 설정

- **정맥 주사 (IVIG):**
 - 용량: 400-600 mg/kg/4주.
 - 특징: 병원 방문 필요, 투여 직후 높은 혈중 농도(Peak) 도달 후 급격히 감소. 전신 부작용(두통, 오한) 빈도가 상대적으로 높음.
- **피하 주사 (SCIG):**
 - 용량: 100-150 mg/kg/주 (주 1회 또는 2회 자가 투여).
 - 특징: 가정에서 자가 투여 가능, 혈중 농도 변동이 적고 안정적인 농도 유지 가능(Steady state). 전신 부작용이 적어 선호도 증가.⁵⁷

4.1.2. 목표 혈중 농도 (Target Trough Level) 관리

- 과거에는 IgG 최저 농도(trough level) 500 mg/dL(5 g/L)를 목표로 했으나, 이는 심각한 감염만 예방할 수 있는 최소 수준이다.
- **최신 가이드라인:** 감염 빈도를 획기적으로 낮추고 폐렴을 예방하기 위해 **최소 7-8 g/L (700-800 mg/dL) 이상**을 유지할 것을 권고한다.⁵⁷
- **생물학적 최저 농도 (Biological Trough Level):** 환자마다 감염을 예방하는 데 필요한 농도가 다르다. 특히 기관지 확장증이나 만성 부비동염이 있는 환자의 경우, 고정된 수치보다는 '환자가 감염 없이 지낼 수 있는 수준'까지 용량을 증량해야 한다. 일부 연구에서는 폐렴 예방을 위해 10 g/L 이상이 필요함을 시사한다.⁵⁷

4.2. 감염 예방 요법 (Prophylaxis Guidelines)

4.2.1. 만성 육아종성 질환(CGD)의 예방 요법

60

CGD 환자는 진단 즉시 평생에 걸친 예방 요법을 시작해야 한다.

- **항생제: Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-trimoxazole, Bactrim)**
 - **목표:** *S. aureus*, *Burkholderia*, *Nocardia*, *Serratia* 등 카탈라아제 양성 세균 예방.
 - **용량:** 소아 5-6 mg/kg (TMP 기준) 1일 2회 분복. 성인 160mg (TMP) 1일 2회 (즉, 1 Double Strength tablet 1일 1회 또는 1/2 tablet 1일 2회).
 - **장점:** 세포 내 침투력이 우수하여 식세포 내 세균 증식을 억제하고, 혐기성 장내 세균총을 보존하여 진균 과증식을 유발하지 않음.⁶¹
- **항진균제: Itraconazole**
 - **목표:** *Aspergillus* 종에 의한 침습적 진균 감염 예방.
 - **용량:** 소아 5 mg/kg/일 (최대 200mg), 성인 200 mg 1일 1회.⁶²
 - **대안:** Itraconazole 내약성이 없거나 효과가 불충분할 경우 Voriconazole, Posaconazole 사용 고려.
- **면역조절제: Interferon-gamma (IFN-γ)**
 - 미국 및 유럽 가이드라인에서 중증 감염 빈도를 약 70% 감소시키는 효과가 입증되어 피하 주사(50 mcg/m², 주 3회)로 권장된다.⁶¹

4.2.2. 기타 질환의 예방 요법

- **SCID, CD40L 결핍:** *Pneumocystis jirovecii* 폐렴(PJP) 예방을 위해 Co-trimoxazole 필수.
- **항체 결핍증:** IgRT에도 불구하고 감염이 반복되거나 구조적 폐질환이 있는 경우 Azithromycin(주 3회) 또는 Co-trimoxazole 예방 요법 병행.⁶⁴

4.3. 조혈모세포이식(HSCT): 표준 완치 요법

4.3.1. SCID의 이식 전략⁶⁵

- **시기:** 생후 3.5개월 이내, 감염이 발생하기 전에 이식하는 것이 생존율(>94%)에 결정적이다.⁶⁹
- **기증자 및 전처치(Conditioning):**
 - **일치 형제(MSD):** 전처치 없이(Unconditioned) 이식해도 T세포 생착이 우수함.
 - **유전자형에 따른 전략:** *RAG*, *Artemis* 결핍 등은 잔존 면역세포에 의한 거부 반응 위험이 있어 전처치가 필요하다. 반면, *IL2RG*, *JAK3*, *ADA* 결핍(T-NK-)은 전처치 없이도 T세포 생착은 가능하나, B세포 기능 회복(IgRT 중단)을 위해서는 저강도 전처치(Reduced Intensity Conditioning, RIC)가 권장된다. 최근 가이드라인은 장기적인 면역 재건을 위해 가능한 RIC 사용을 선호하는 추세이다.⁶⁶
 - **반일치 이식(Haploidentical HSCT):** MSD나 일치 비혈연(MUD) 기증자가 없을 경우 부모로부터 이식받는 반일치 이식이 시행된다. 과거에는 T세포 제거(T-cell depletion) 기술의 한계로 성적이 낮았으나, 최근 post-transplant cyclophosphamide (PTCy) 또는 TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion 기법의 도입으로 생존율이 비약적으로 향상되었다.⁷⁰

4.3.2. CGD의 이식 전략⁶⁰

과거에는 생명을 위협하는 감염이 있거나 약물 불응성인 경우에만 이식을 고려했으나, 최근에는 삶의 질 향상과 장기 생존을 위해, 장기 손상이 발생하기 전인 소아/청소년기에 조기 이식을 적극 권장한다. 특히 최근 연구들에서 90% 이상의 무병 생존율(Event-Free Survival)이 보고되고 있다.

4.4. 차세대 치료: 유전자 치료(Gene Therapy)와 표적 치료(Targeted Therapy)

4.4.1. 유전자 치료: 'Living Drug'의 시대

자가 조혈모세포를 채취하여 체외에서 정상 유전자를 삽입/교정한 후 다시 주입하는 방식이다. GVHD 위험이 없고 면역 억제제가 필요 없다는 점이 최대 장점이다.

- **ADA-SCID:** 렌티바이러스(Lentiviral) 벡터를 이용한 유전자 치료가 임상 시험에서 **100%의 전체 생존율(OS)**과 95% 이상의 무사고 생존율(EFS)을 기록하며, 효소 대체 요법(PEG-ADA)이나 HSCT의 강력한 대안, 혹은 1차 치료제로 자리 잡고 있다. 2024년 발표된 장기 추적 결과에서도 독성 대사산물 제거와 면역 기능 회복이 수년 이상 지속됨이 확인되었다.¹⁵
- **X-SCID:** 과거 레트로바이러스 벡터의 백혈병 유발 부작용을 극복한 렌티바이러스 벡터 연구가 진행 중이며, 특히 저용량 Busulfan 전처치를 병행하여 B세포 기능까지 회복시키는 성과를 거두고 있다.⁷⁵
- **CGD:** *NCF1* 유전자의 경우 유사 유전자(pseudogene) 문제로 기존 벡터 방식이 어려웠으나, 최근 크리스퍼(CRISPR/Cas9) 및 프라임 에디팅(Prime Editing) 기술을 적용한 임상 연구가 시작되었다. 초기 데이터에서 환자의 호중구 ROS 생성 능력이 정상 수준으로 회복되고 임상 증상이 개선되는 고무적인 결과가 보고되고 있다.⁷⁷

4.4.2. 병태생리 기반 표적 치료제 (Precision Medicine)

- **JAK 억제제 (Ruxolitinib, Baricitinib, Tofacitinib):**
 - **대상:** *STAT1* GOF, *STAT3* GOF, *SOCS1* 결핍 등 JAK-STAT 경로 과활성 질환.
 - **기전 및 효과:** 하위 신호 전달을 차단하여 자가면역 증상(갑상선염, 혈구감소증), CMC, 림프구 증식 등을 효과적으로 조절한다. 일부 *STAT1* GOF 환자에서 이식 전 염증 조절을 위한 'Bridging therapy'로도 중요하게 사용된다.⁴
 - **Abatacept (CTLA4-Ig Fusion Protein):**
 - **대상:** *CTLA4* 반수체 부족(Haploinsufficiency), *LRBA* 결핍.
 - **효과:** 가용성 CTLA4로서 T세포의 CD28과 APC의 CD80/86 결합을 차단하여 T세포 과활성을 억제한다. 난치성 설사, 간질성 폐질환 등의 자가면역 증상 개선에 탁월하다.⁸²
 - **PI3Kδ 억제제 (Leniolisib):**
 - **대상:** APDS (Activated PI3K Delta Syndrome).
 - **효과:** 과활성화된 PI3K 경로를 선택적으로 억제하여 림프절 비대와 면역 결핍을 동시에 개선하는 최초의 승인된 치료제이다.⁸³
-

5. 예후 및 결론 (Prognosis & Conclusion)

5.1. 장기 예후 및 삶의 질 (Quality of Life)

치료 기술의 발전으로 IEI는 더 이상 조기 사망하는 불치병이 아니다. SCID 환자의 경우 조기 진단과 이식으로 90% 이상이 생존하여 정상적인 삶을 영위할 수 있다. 그러나 성인기에 도달한 환자, 특히 CVID 환자들의 경우 감염보다는 **비감염성 합병증**이 예후를 좌우한다.⁸⁴

- **만성 폐질환:** 반복된 감염으로 인한 구조적 손상(기관지 확장증)은 삶의 질을 저하시키는 가장 큰 요인이다.
- **악성 종양:** CVID 환자는 림프종 발생 위험이 일반인 대비 10-40배 높으며, 위암 발생 위험도 증가한다. 따라서 정기적인 영상 검사와 내시경 검진이 필수적이다.⁸⁵
- **자가면역 질환:** 혈소판 감소증, 용혈성 빈혈 등은 치료가 까다롭고 스테로이드 장기 사용에 따른 부작용을 초래할 수 있다.

5.2. 결론 및 제언

선천적 면역결핍(IEI) 분야는 단순한 '감염 취약성' 질환에서 '면역 조절 장애' 질환으로 재정의되었으며, 그 진단과 치료는 분자 유전학적 기전에 기반한 정밀 의학의 시대로 진입하였다. 485개 이상의 유전자 결함이 밝혀짐에 따라, 임상가는 다음과 같은 접근이 필요하다.

1. **조기 진단 시스템 강화:** TREC 선별 검사의 보편화와 유전자 패널 검사의 적극적 활용.
2. **기전 중심의 치료:** 환자의 유전적 결함에 따른 맞춤형 표적 치료제(JAK 억제제 등)의 적용.
3. **다학제적 관리:** 감염내과, 면역학자, 혈액종양내과, 호흡기내과 등의 협진을 통한 장기 합병증 관리.

궁극적으로 IEI에 대한 연구는 희귀 질환 환자의 생존율을 높이는 것을 넘어, 인간 면역계의 정교한 조절 네트워크를 이해하고 이를 조작하여 암, 자가면역 질환 등 난치성 질환을 정복하는 데 핵심적인 열쇠를 제공할 것이다.

참고 자료

1. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification ..., 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9244088/>
2. Inborn Errors of Immunity Committee (IEI) - IUIS, 1월 27, 2026에 액세스, <https://iuis.org/committees/iei/>
3. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee - Mount Sinai Scholars Portal, 1월 27, 2026에 액세스, <https://scholars.mssm.edu/en/publications/human-inborn-errors-of-immunity-2022-update-on-the-classification/>
4. Emerging Place of JAK Inhibitors in the Treatment of Inborn Errors of Immunity - Frontiers, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.717388/full>
5. Diagnosis of Paediatric Inborn Errors of Immunity in a MENA Cohort Referred for Recurrent Infections Using a Structured Clinical Algorithm: A Real-Life Cross-Sectional Study - PubMed, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41498369/>
6. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert - AEDIP, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.aedip.com/pdf/clasificacion-actualizada-2022.pdf>
7. Application of Flow Cytometry in Primary Immunodeficiencies: Experience From India - Frontiers, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01248/full>
8. X-Linked Immunodeficiency - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562182/>
9. New insights into the regulation of T cells by γ c family cytokines - PMC - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2814538/>
10. Jak3 negatively regulates dendritic-cell cytokine production and survival - ASH Publications, 1월 27, 2026에 액세스, <https://ashpublications.org/blood/article/106/9/3227/21943/Jak3-negatively-regulates-dendritic-cell-cytokine>
11. JAK3 mutations in Italian patients affected by SCID: New molecular aspects of a long - known gene - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6160700/>
12. Genome profiling revealed the activation of IL2RG/JAK3/STAT5 in peripheral

- T-cell lymphoma expressing the ITK-SYK fusion gene - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6776186/>
13. Flow cytometry optimizing the diagnostic approach in inborn errors of immunity: experience from Egypt - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9164555/>
 14. Flow cytometry-based diagnostic approach for inborn errors of immunity: experience from Algeria - Frontiers, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1402038/full>
 15. Long-term outcomes of lentiviral gene therapy for ADA-deficient severe combined immunodeficiency | Contemporary Pediatrics, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.contemporarypediatrics.com/view/long-term-outcomes-of-lentiviral-gene-therapy-for-ada-deficient-severe-combined-immunodeficiency>
 16. X-Linked Agammaglobulinemia - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549865/>
 17. Novel BTK mutation in X-linked agammaglobulinemia: Report of a 17-year-old male, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.all-imm.com/index.php/aei/article/view/62/259>
 18. Role of Bruton's Tyrosine Kinase in B Cell Development - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2276078/>
 19. Igα: B all that you can B - JCI, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.jci.org/articles/view/8510>
 20. 1월 27, 2026에 액세스, [https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/x-linked-agammaglobulinemia#:~:text=Diagnosis%20of%20X%2Dlinked%20agammaglobulinemia%20is%20by%20detecting%20low%20\(at,neutropenia%20may%20also%20be%20present.](https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/x-linked-agammaglobulinemia#:~:text=Diagnosis%20of%20X%2Dlinked%20agammaglobulinemia%20is%20by%20detecting%20low%20(at,neutropenia%20may%20also%20be%20present.)
 21. X-linked Agammaglobulinemia - Immunology; Allergic Disorders - Merck Manuals, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/x-linked-agammaglobulinemia>
 22. Common Variable Immunodeficiency - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549787/>
 23. Common variable immune deficiency (CVID), 1월 27, 2026에 액세스, <https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/types-of-pi/common-variable-immune-deficiency-cvid>
 24. Genetic defects and the role of helper T-cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3929019/>
 25. Genetic defects in common variable immunodeficiency - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1974825/>
 26. CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation - JCI, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.jci.org/articles/view/69854>
 27. CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation - PMC, 1월 27, 2026에 액세스,

- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3786721/>
28. Common Variable Immunodeficiency - The Rheumatologist, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.the-rheumatologist.org/article/common-variable-immunodeficiency/?share=email&nb=1&singlepage=1>
 29. NADPH Oxidase Deficiency: A Multisystem Approach - PMC - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5753020/>
 30. DHR test for chronic granulomatous disease - ICCS eNewsletter, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.cytometry.org/newsletters/eICCS-2-1/article6.php>
 31. Staphylococcus aureus, phagocyte NADPH oxidase and chronic granulomatous disease | FEMS Microbiology Reviews | Oxford Academic, 1월 27, 2026에 액세스, <https://academic.oup.com/femsre/article/41/2/139/2674174>
 32. Case report: Chronic granulomatous disease presenting with early-onset inflammatory bowel disease and normal oxidative burst testing - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9874938/>
 33. Improved outcome of HSCT in STAT1 gain-of-function disease following JAK inhibition bridging - Rockefeller University Press, 1월 27, 2026에 액세스, <https://rupress.org/jhi/article/1/3/e20250027/278166/Improved-outcome-of-HSCT-in-STAT1-gain-of-function>
 34. STAT1 and STAT3 gain of function: clinically heterogeneous immune regulatory disorders - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11573110/>
 35. Janus kinase inhibitors ameliorate clinical symptoms in patients with STAT3 gain-of-function - Oxford Academic, 1월 27, 2026에 액세스, <https://academic.oup.com/immunotherapyadv/article/3/1/ltad027/7449568>
 36. JAK inhibitors to treat STAT3 gain-of-function: a single-center report and literature review, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11377292/>
 37. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies | Clinical and Vaccine Immunology - ASM Journals, 1월 27, 2026에 액세스, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cvi.00001-16>
 38. Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation - MDPI, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/14/4220>
 39. Common Variable Immunodeficiency | Choose the Right Test - ARUP Consult, 1월 27, 2026에 액세스, <https://arupconsult.com/content/common-variable-immune-deficiency-syndromes>
 40. Flow Cytometry Confirmation Post Newborn Screening for SCID in England - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8788557/>
 41. Application of the diagnostic criteria for Common Variable Immunodeficiency in resource-limited settings | Allergologia et Immunopathologia, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.all-imm.com/index.php/aei/article/view/496/928>
 42. DHR Test for CGD: Efficient Testing in CGD Diagnosis - For HCPs - CGD

- Pathways, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.cgdp pathways.com/testing/test-for-chronic-granulomatous-disease>
43. DHR Testing for Chronic Granulomatous Disease (CGD) | ACTIMMUNE®
(Interferon gamma-1b) HCP, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.actimmunehcp.com/chronic-granulomatous-disease/action-center/testing-for-cgd>
 44. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11039790/>
 45. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin - NIH, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3828823/>
 46. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder - NIH, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4164032/>
 47. Supplementary Table 3. Definitions of common variable immunodeficiency. ESID/PAGID ESID diagnostic criteria IUIS criteria WHO s - Frontiers, 1월 27, 2026에 액세스,
https://www.frontiersin.org/api/v4/articles/620709/file/Data_Sheet_3.PDF/620709_supplementary-materials_datasheets_3_pdf/1
 48. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder - PubMed, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309532/>
 49. Overview of Immunodeficiency Disorders - Immunology - Merck Manuals, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/overview-of-immunodeficiency-disorders>
 50. Primary vs. Secondary Immunodeficiency: What's the Difference? | California Specialty Pharmacy, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://csprx.com/pharmacy-blog/primary-vs-secondary-immunodeficiency/>
 51. Hypogammaglobulinemia - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/1058>
 52. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6376447/>
 53. Secondary Hypogammaglobulinemia: Diagnosis and Management of a Pediatric Condition of Clinical Importance - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11560679/>
 54. Hypogammaglobulinemia: Symptoms, Diagnosis & Treatment - Cleveland Clinic, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/25195-hypogammaglobulinemia>
 55. Hematopoietic stem cell transplantation - Immune Deficiency Foundation, 1월

- 27, 2026에 액세스,
<https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/treatment/hematopoietic-stem-cell-transplantation>
56. Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency - AAAAI, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/Media-Library-PDFs/Practice%20Management/Practice%20Tools/IVIG-guiding-principles.pdf>
57. Immunoglobulin therapies for primary immunodeficiency diseases (part 2): considerations for dosing strategies - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11457668/>
58. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy - PubMed Central, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9585546/>
59. Consider increasing Ig therapy for breakthrough infections - Immune Deficiency Foundation, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://primaryimmune.org/resources/news-articles/consider-increasing-ig-therapy-breakthrough-infections>
60. Chronic granulomatous disorder - CGD Society, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://cgdsociety.org/wp-content/uploads/CGDS-Medical-Guide.pdf>
61. Chronic granulomatous disease (CGD) and other phagocytic cell disorders, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://primaryimmune.org/understanding-primary-immunodeficiency/types-of-pi/chronic-granulomatous-disease-cgd-and-other>
62. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment - NJM, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=979>
63. Prevention of Infectious Complications in Patients With Chronic Granulomatous Disease, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5946879/>
64. The Treatment of Primary Immune Deficiencies: Lessons Learned and Future Opportunities - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9247903/>
65. EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES, 1월 27, 2026에 액세스,
https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/Inborn%20Errors%20Working%20Party%20ESID%20EBMT%20HSCT%20Guidelines%202017.pdf
66. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity, 1월 27, 2026에 액세스,
<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-07/EBMT%20ESID%20IEWP%20Guidelines%20for%20HSCT%20for%20inborn%20errors%20of%20immunity.pdf>
67. How I Treat Primary Immune Deficiencies with Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 1월 27, 2026에 액세스,

- <https://www.cpho.or.kr/journal/view.html?uid=848>
68. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation for IL2RG/JAK3 SCID: a cohort report | Blood - ASH Publications, 1월 27, 2026에 액세스, <https://ashpublications.org/blood/article/129/15/2198/36397/Long-term-outcome-of-hematopoietic-stem-cell>
 69. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications - PMC, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6019104/>
 70. Haploidentical HCT is viable alternative to matched sibling HCT in patients with AML in CR1, 1월 27, 2026에 액세스, <https://network.nmdp.org/research/research-publications/haploidentical-hct-is-viable-alternative-to-matched-sibling-hct-in-patients-with-aml-in-cr1>
 71. Comparable long-term outcomes between upfront haploidentical and identical sibling donor transplant in aplastic anemia: a national registry-based study | Haematologica, 1월 27, 2026에 액세스, <https://haematologica.org/article/view/10661>
 72. Similar outcomes between HLA-haploid and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter, retrospective study and severe aplastic anemia transplant-specific prognostic scoring system - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11868174/>
 73. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency, 1월 27, 2026에 액세스, <https://ashpublications.org/hematology/article/2020/1/649/474361/Allogeneic-hematopoietic-stem-cell-transplantation>
 74. Long-Term Safety and Efficacy of Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41092330/>
 75. Study Details | NCT03601286 | Lentiviral Gene Therapy for X-linked Severe Combined Immunodeficiency | ClinicalTrials.gov, 1월 27, 2026에 액세스, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03601286>
 76. Search for Severe Combined Immunodeficiency - Clinical Trials register, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Severe+Combined+Immunodeficiency>
 77. News: First-Ever Prime-Editing Therapy Shows Safety and Efficacy in Patient With Chronic Granulomatous Disease - CRISPR Medicine, 1월 27, 2026에 액세스, <https://crisprmedicineneeds.com/news/first-ever-prime-editing-therapy-shows-safety-and-efficacy-in-patient-with-chronic-granulomatous-dis/>
 78. CRISPR-mediated genotypic and phenotypic correction of a chronic granulomatous disease mutation in human iPS cells - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4596252/>
 79. Prime Medicine Announces Breakthrough Clinical Data Showing Rapid Restoration of DHR Positivity After Single Infusion of PM359, an Investigational Prime Editor for Chronic Granulomatous Disease, 1월 27, 2026에 액세스, <https://investors.primemedicine.com/news-releases/news-release-details/pri>

[me-medicine-announces-breakthrough-clinical-data-showing](#)

80. Emerging Place of JAK Inhibitors in the Treatment of Inborn Errors of Immunity - Frontiers, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.717388/pdf>
81. Successful Treatment of Interstitial Lung Disease in STAT3 Gain-of-Function Using JAK Inhibitors | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1월 27, 2026에 액세스, <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201906-1204LE>
82. Common variable immunodeficiency: autoimmune cytopenias and advances in molecular diagnosis - ASH Publications, 1월 27, 2026에 액세스, <https://ashpublications.org/hematology/article/2024/1/137/526160/Common-variable-immunodeficiency-autoimmune>
83. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity - PMC - PubMed Central - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8753954/>
84. Health Related Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency - PMC - NIH, 1월 27, 2026에 액세스, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3343431/>
85. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades | Blood, 1월 27, 2026에 액세스, <https://ashpublications.org/blood/article/119/7/1650/30111/Morbidity-and-mortality-in-common-variable-immune>