

## B형간염표면항원 보균산모로부터 출생한 신생아에서 수동 및 조기능동면역에 의한 주산기 수직감염의 예방효과에 관한 연구\*

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

이 승 주

= Abstract =

### Passive and Active Immunization to Prevent Perinatal Vertical Transmission in Infants Born to HBsAg Carrier Mothers

Seung Joo Lee

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University*

Most of the perinatally infected infants from their HBsAg carrier mothers become chronic carrier and develop chronic liver disease. Prevention of vertical transmission is most important in eliminating hepatitis B virus infection. CDC recommended passive and early active immunization in neonatal infants born to HBsAg carrier mothers to prevent perinatal vertical transmission.

The author checked anti-HBs titer at 7~9 month of age in 112 infants who were born to HBsAg carrier mothers and were received HBIG 0.5cc at birth and 0.5cc Hepavax at 0, 1, 6 month of age by CDC recommendation and studied the preventive effect of passive and early active immunization.

The results were as follows :

1) Anti-HBs was positive in 98 infants(87.5%) and negative in 14 infants(12.5%). Because 6 positive infants had anti-HBs below 10mIU/ml, only 92 infants(82.1%) had minimal protective anti-HBs.

2) Anti-HBs positive rate in infants of HBeAg (+) mothers was 77.8% (35/45) which was significantly lower than 94.0% (63/67) in infants of HBeAg(-) mothers( $p < 0.05$ ).

3) Anti-HBs positive rate in infants of positive neonatal HBeAg was 77.8% (28/46) which was significantly lower than 92.1% (70/76) in infants of negative neonatal HBeAg( $p < 0.05$ ).

4) Perinatal vertical transmission has occurred in 2 infants of 14 anti-HBs(-) infants(14.3%). Among 8 anti-HBs(-) infants of HBeAg(+) mothers, HBsAg was perinatally transmitted in 2 infants(25%). Six anti-HBs(-) infants of HBeAg(-) mothers were not infected.

5) Among 7 anti-HBs(-) infants with positive neonatal HBeAg, 2 infants(28.6%) was peri-

\*본 연구는 1990년도 교수연구기금 연구비에 의한 것임.

naturally infected. Seven other anti-HBs(-) infants with negative neonatal HBeAg were not infected.

6) The maximum titer of 98 anti-HBs(+) infants by passive and early active immunization was as follows: 6 infants: <10mIU/ml, 8 infants: 11~100 mIU/ml, 21 infants: 101~1000 mIU/ml, 36 infants: 1001~10000mIU/ml, 28 infants: >10000mIU/ml The anti-HBs titer was below 1000mIU/ml in 35.9% (35/98) of anti-HBs(+) infants.

In conclusion, the preventive effect of passive and early active immunization was not complete especially in HBeAg(+) infants whose mothers had HBeAg.

## 서 론

B형간염 표면항원(Hepatitis B surface antigen, HBsAg) 보균 산모로부터 수직감염된 신생아는 대부분이 만성보균자가 되고<sup>1)2)</sup> 때로는 만성간염, 간경변 또는 간암으로 진행되면서<sup>3)4)</sup> 간염전파의 주 감염원이 되고 있다. 그러므로 B형간염의 퇴치를 위해서는 무엇보다도 수직 감염의 예방이 중요하다. 따라서 모든 임신부에게 HBsAg 선별검사를 시행하고 주산기 수직감염을 막기위한 적절한 예방접종을 조기에 시행하도록 권장하고 있다<sup>5)6)</sup>. 현재까지 B형간염 면역 글로부린(Hepatitis B immunoglobulin, HBIG)과 B형간염 백신을 이용한 수동 및 조기능동 면역이 가장 효과적인 예방법으로 알려져 있으나<sup>2)5)6)</sup> 기본 접종방법, 시기, 용량, 무반응자에 대한 대책 및 추가 접종시기등에 대해서는 아직도 논란이 되고 있다<sup>6)</sup>. 1984년 미국의 Center for disease control (CDC)에서는 B형간염의 일반적인 예방법으로 노출직후 HBIG과 B형간염백신을 동시에 각기 다른 부위에 접종하고 1개월과 6개월에 2, 3차 백신을 접종하도록 권장하였다<sup>7)</sup>. 신생아의 주산기 수직감염 예방을 위하여서도 이에 근거한 수동면역과 조기능동면역의 효과가 인정되었으며<sup>8~12)</sup> 대한소아과학회 감염위원회에서도 상기방법의 유효성을 입증하였다<sup>13)</sup>. 그러나 5~15%는 여전히 감염의 위험성을 갖고 있으며<sup>6)</sup> 그 원인으로는 경태반 수직감염이 있으며 그외에도 B형 간염 e항원(Hepatitis B e antigen, HBeAg), B형 간염바이러스 DNA(Hepatitis B virus DNA, HBV DNA), DNA polymerase 존재등이 미숙한 면역능력을 가진 신생아에서 면역 실패의 한 요인으로 관여할 것이라고 추정되고 있다<sup>6)14)15)</sup>. 최근 Schalm등<sup>15)</sup>은

생후 즉시 투여한 HBIG가 상당기간 동안 수직감염을 예방할 수 있으므로 능동면역의 시기를 면역능력이 미숙한 생후 즉시보다 3개월 이후로 연기하는 것이 더 높은 항체반응과 지속적인 면역효과를 보인다고 보고하였다. 이는 현재 수직감염의 예방법으로 보편화되어 있는 수동 및 조기능동면역의 예방효과와 면역 지속기간에 대한 보다 더 면밀한 연구의 필요성을 제시하였다. 이에 저자는 HBsAg보균산모에서 출생한 모든 신생아에게 CDC의 권장에 따른 수동 및 조기능동면역을 실시하였고 3차접종 1~3개월 후에 B형간염 표면항원과 B형간염 표면항체(Anti-HBs titer)를 측정하여 상기방법의 면역효과와 주산기 수직감염에 대한 예방효과를 관찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1990년 1월부터 1991년 9월까지 분만을 위해 이화여자대학교 부속병원에 내원한 산모 3912명에서 실시한 HBsAg 선별검사상 무증상 B형간염항원 보균자로 확인된 산모는 159명(4.1%)이었다. HBsAg 양성인 산모는 B형간염 e항원(HBeAg)과 B형간염 e항체(Anti-HBe) 유무를 검사하였고, 신생아에서는 출생 수시간내 HBsAg과 HBeAg을 검사하였다. 신생아 159명중 6명(3.8%)에서 HBsAg 양성으로 나타나 경태반 수직감염이 확진되었으며 이들중 6명 모두에서 산모의 HBeAg이 양성이었다. 경태반 수직감염이 없었던 신생아 153명에게 수동 및 조기능동면역을 실시하였으며 이중 추적 항체검사가 가능했던 112명을 대상으로 하였다. 대상군인 112명의 HBsAg양성 산모중 HBeAg양성은 45명인 40.2%였다. 67명인 59.8%는 HBeAg 음성인

였으며 이중 45명(40.2%)은 Anti-HBe 양성이었다고 22명(19.6%)은 음성이었다. 신생아에서는 HBeAg 양성인 36명(32.1%), 음성인 76명(67.9%)이었다 (Table 1).

신생아는 출생 직후 CDC의 권장에 따라 녹십자의 HBIG 0.5cc와 Hepavax 0.5cc(10U)를 동시에 각기 다른 부위에 근육주사하였으며 생후 1개월과 6개월에는 Hepavax 0.5cc로 2, 3차 접종하였다. 대상환아는 기본 접종 후 최고 항체가를 보이는 시기로 알려진 생후 7~9개월에 HBsAg과 Anti-HBs역가를 검사하여 수동면역과 조기능동면역의 면역반응과 주산기 수직감염에 대한 예방효과를 관찰하고 HBeAg 양성유무에 따른 차이와 항체가에 따른 신생아의 항체 생성능력을 평가하고자 하였다. HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBs는 방사면역 측정법(Radioimmunoassay, RIA)으로 시행하였다(AUSRIA II-125, Abbott HBe, AUSAB, Abbott Laboratories, North Chicago, IL)<sup>16)</sup>. Anti-HBs는 S/N(sample cpm/negative control cpm)비 2.1 이상을 양성으로 판정하였고 Anti-HBs역가는 다음 공식에 의해 RIA단위를 계산한 후 WHO기준과 비교한 Hollinger등의 calibration curve를 이용하여 mIU/ml로 전환하였다<sup>17)</sup>. RIA 단위 40인 10mIU/ml 이상인 경우를 최소예방항체가 양성으로 판정하였다<sup>18)</sup>.

#### RIA 단위

$$\frac{\text{Sample(cpm)} - \text{Negative control(cpm)}}{\text{Positive control(cpm)} - \text{Negative control(cpm)}} \times \text{Dilution factor}$$

#### Hollinger등의 calibration curve

$$M = \beta[\text{esp}(\alpha S) - 1] \quad \alpha : 0.668 \quad \beta : 130.79$$

통계는 Chi squared analysis를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 수동 및 조기능동면역의 anti-HBs 양성률

기본접종 1~3개월 후 즉 생후 7~9개월에 시행한 anti-HBs검사에서 112명의 영아중 98명인 87.5%에서 양성을 보였다. 14명에서는 anti-HBs 음성으로 12.5%에서 표면항체 생성에 실패하였다(Table 2). anti-HBs 양성인 112명중 6명인 5.4%는 anti-HBs 역가가 10mIU/ml 이하로서 최소예방항체가 이상을 보인 영아는 92명인 82.1%였다(Table 2).

Table 1. Hepatitis B virus markers in 112 HBsAg(+) mothers and their HBsAg(-) neonates who received passive and early active immunization

HBsAg(+) mother	No	HBsAg(-) neonate	
		HBeAg(+)	HBeAg(-)
HBeAg(+)	45(40.2%)	34	11
HBeAg(-)	67(59.8%)	2	65
Anti-HBe(+)	45(40.2%)	0	45
Anti-HBe(-)	22(19.6%)	2	20
Total	112(100%)	36(32.1%)	76(67.9%)

Table 2. Positive anti-HBs(S/N ratio > 2.1) rate and minimal protective anti-HBs(> 10 mIU/ml) rate after passive and early active immunization

Minimal protective anti-HBs	Anti-HBs		
	Positive	Negative	Total
Positive	92(82.1%)	0	92(82.1%)
Negative	6(5.4%)	14(12.5%)	20(17.9%)
Total	98(87.5%)	14(12.5%)	112(100%)

### 2. 산모의 HBeAg 양성 유무에 따른 anti-HBs 양성률

Anti-HBs 양성율은 산모의 HBeAg이 양성이었던 영아 45명중에는 35명인 77.8%, 산모의 HBeAg이 음성이었던 영아 67명중에는 63명인 94.0%로 HBeAg 양성 산모의 영아에서 anti-HBs 양성율이 유의하게 낮았다(p<0.05). 반면 산모의 HBeAg이 음성이면서 anti-HBe가 양성이었던 영아 45명중에는 43명인 95.6%에서, anti-HBe가 음성이었던 영아 22명중에는 20명인 90.9%에서 anti-HBs 양성율을 보여 산모의 anti-HBe 유무에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 3).

마찬가지로 anti-HBe생성 실패율도 산모의 HBeAg 양성인 경우가 22.2%로 산모의 HBeAg이 음성인 경우의 6.0%에 비해 유의하게 높았다(p<0.05). 그러나 Anti-HBe양성의 경우는 6.7%로 Anti-HBe 음성의 경우 4.6%에 비해 유의한 차이는 없었다(Table 3).

### 3. 신생아의 HBeAg 양성 유무에 따른 Anti-HBs 양성률

Anti-HBs 양성율은 신생아기의 HBeAg이 양성인 36명중에는 28명인 77.8%였으며, HBeAg음성인 76

Table 3. Anti-HBs positive rate after passive and early active immunization according to maternal HBeAg status

HBeAg status of HBsAg(+) mother	No	Anti-HBs(+) infant	Anti-HBs(-) infant
HBeAg(+)	45	38(77.8%)	10(22.2%)
HBeAg(-)	67	70(94.0%)	4(6.0%)
Anti-HBe(+)	45	70(95.6%)	3(6.7%)
Anti-HBe(-)	22	20(90.9%)	1(4.6%)
Total	112	98(87.5%)	14(12.5%)

\*p<0.05

Table 4. Anti-HBs positive rate after passive and early active immunization according to neonatal HBeAg status

Neonatal HBeAg status	No	Anti-HBs(+) infant	Anti-HBs(-) infant
HBeAg(+)	36	28(77.8%)	8(22.2%)
HBeAg(-)	76	70(92.1%)	6(7.9%)
Total	112	98(87.5%)	14(12.5%)

\*p<0.05

명중에는 70명인 92.1%로 신생아기에 HBeAg이 양성인 경우 Anti-HBs양성율이 유의하게 낮았다(p<0.05). 마찬가지로 anti-HBs 생성 실패율도 신생아기의 HBeAg이 양성인 경우 22.2%로 HBeAg이 음성인 경우의 7.9%에 비해 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

#### 4. 산모의 HBeAg 양성유무에 따른 수직감염 예방의 실패율

Anti-HBs 생성에 실패한 14명중 2명에서 HBsAg 양성으로 판명되어 anti-HBs 생성에 실패한 영아의 14.3%에서 수직감염되었으며 2명 모두 산모의 HBeAg이 양성이었다. 산모의 HBeAg이 양성이고 Anti-HBs 생성에 실패한 8명의 영아중에는 25.0%에서 수직감염된 반면 HBeAg이 음성인 경우 6명에서는 Anti-HBe 존재 유무와 관계없이 Anti-HBs 생성에 실패하더라도 수직감염된 예는 없었다(Table 5).

#### 5. 신생아의 HBeAg 양성유무에 따른 수직감염 예방의 실패율

Anti-HBs 생성에 실패한 14명중 신생아기 HBeAg이 양성이었던 경우는 7명이었으며 이중 2명인 28.6%에서 수직감염되었다. 그러나 HBeAg이 음성이었던 7명에서는 한명도 수직감염되지 않았다(Table 6).

Table 5. Perinatal vertical transmission rate in anti-HBs(-) infants after passive and active immunization according to maternal HBeAg status

HBeAg status of HBsAg(+) mother	Anti-HBs(-) infant	HBsAg(+) infant
HBeAg(+)	8	2(25.0%)
HBeAg(-)	6	0
Anti-HBe(+)	4	0
Anti-HBe(-)	2	0
Total	14	2(14.3%)

Table 6. Perinatal vertical transmission rate in anti-HBs(-) infants after passive and early active immunization according to neonatal HBeAg status

Neonatal HBsAg status	Anti-HBs(-) infant	HBsAg(+) infant
HBeAg(+)	7	2(28.6%)
HBeAg(-)	7	0
Total	14	2(14.3%)

#### 6. 수동 및 조기능동 면역에 의한 B형간염 표 면항체가

Anti-HBs 양성자 98명의 최고항체역가는 최소에 방항체가인 10mIU/ml이하가 6명이나 되었으며 11~100mIU/ml 8명, 101~1000mIU/ml 21명, 1001~10000mIU/ml 35명, 10001mIU/ml이상 28명의

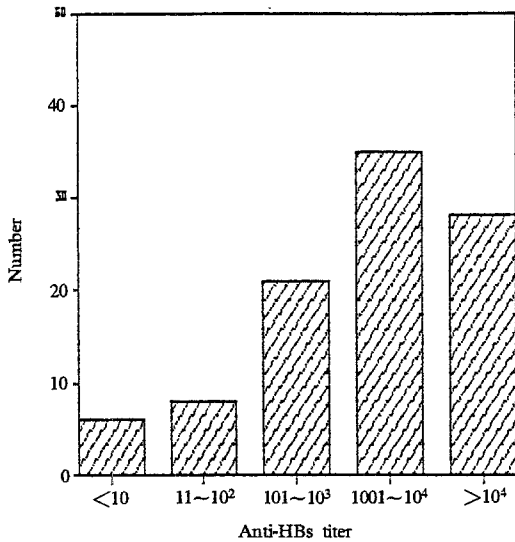


Fig. 1. Distribution of anti-HBs titer at 7~9 months of age after passive and active immunization.

다양한 분포로 나타났으며 35명인 35.9%에서 최고항체가 1000mIU/ml 이하였다(Fig. 1).

## 고 안

본 연구에서 B형간염의 수직감염을 예방하기 위해 시행한 수동 및 조기능동면역은 12.5%에서 anti-HBs 생성에 실패하였고 이중 14.3%에서 수직감염되었다. 또한 anti-HBs가 생성된 98명중에서도 6명은 최소예방항체가인 10mIU/ml 이하였으며 35명에서는 항체역가가 1000mIU/ml 이하였다.

B형간염표면항원 보균 산모로부터 신생아로의 자연 수직감염율은 지역마다 큰 차이가 있으며 서양은 6.7~14%로 낮으나<sup>19~21)</sup> 한국을 포함한 동양에서는 40~88%로 매우 높게 보고되고 있다<sup>22~24)</sup>. 이런 차이는 HBeAg, HBV DNA 및 DNA polymerase 등의 존재와 밀접한 것으로 알려져 있다<sup>15)25~29)</sup>. 특히 감염성과 활동성의 지표로 잘 알려진 HBeAg 양성인 모체로부터의 수직감염율은 70~100%에 이르는 것으로 보고되었다<sup>25~27)</sup>. 최근에는 HBeAg과 고농도의 HBV DNA가 조기능동면역의 효율성을 떨어뜨려 수동 및 조기능동면역을 받은 영아에서조차도 수직감염의 위험성을 갖게 된다고 보고하였으<sup>14)</sup> 본 연구에서도 12.5%인 14명에서

조기능동면역에 실패하였고 이들중 산모의 HBeAg과 신생아기의 HBeAg이 양성이었던 영아 2명에서 수직감염되었다.

감염된 신생아는 90%정도까지 만성보균자가 되어 성인에 이르며<sup>1)2)</sup> 성인 보균자의 약 50%를 이룬다고 한다<sup>2)</sup>. 이들은 수평전파와 또 다른 수직전파의 감염원이 될뿐 아니라 25%에서는 만성간염, 간경변 또는 간암으로 진행되기도 하므로<sup>3)4)</sup> 수직감염의 예방은 특히 중요하다<sup>5)6)</sup>.

수직감염을 예방하기 위한 첫 단계는 우선 감염항원 보균산모를 선별하여야 한다. 산모의 B형간염 표면항원 보균율은 지역에 따라 3.3~25%로 다양하게 보고되고 있으며<sup>6)</sup> 우리 나라에서는 산모나 성인에서 5~12.3%<sup>30~32)</sup>, 소아에서 3~10%<sup>33~34)</sup>에 이르고 있다. 더우기 HBeAg 양성율도 40~45% 정도로 높기 때문에<sup>24)30)</sup> 수직감염의 예방이 보다 더 절실히 요구된다 하겠다. 본 연구의 기본조사에서 산모의 HBsAg보균율은 4.1%로 타보고에 비해 비교적 낮은 편이나 이는 최근 생활환경의 개선 및 백신의 영향으로 생각되며 HBsAg 보균산모에서 HBeAg의 양성율이 40.2%로 타보고와 비슷하게 높은 것은 수직감염의 위험성이 여전히 매우 높을 것임을 시사한다. HBeAg 양성 산모로부터 출생한 신생아의 상당수는 HBeAg이 양성으로 나타났는데 이는 분자량이 작은 유리 HBeAg이나 IgG와 결합한 HBeAg이 쉽게 태반을 통과할 수 있었기 때문에 자궁내 감염을 의미하는 것은 아니며 수동면역과 조기능동면역에 의해 음성이 될수 있다고 하였으<sup>나35)</sup> 본연구에서 조기능동면역에 실패한 후 수직감염된 2명의 영아에서 신생아기의 HBeAg이 양성이었던 점은 주목할 만하다. 신생아기에 HBsAg이 양성이었던 6명(3.8%)만이 경태반 수직감염을 의미하며 Tada<sup>36)</sup>가 보고한 2.5%와 비슷하였고 이때의 예방요법은 실패하기 때문에<sup>10)11)</sup> 본 예방접종 대상에서는 제외되었다.

B형간염 표면항원 보균율이 높은 우리나라에서 전국민이 B형간염백신의 접종대상이 된다고 할 수 있지만<sup>37)</sup> 만성보균자의 절반정도가 주산기감염에 의한다는 것을 고려할때<sup>2)</sup> 보균산모로부터 수직감염의 예방은 국민 보건 차원에서 특히 중요하다 하겠다<sup>5)6)</sup>. B형간염 표면항원 보균산모로부터 신생아로의 수직감염 예방은 우선 생후 즉시 투여한

HBIG에 의한 수동면역의 역할이 중요하지만<sup>38)39)</sup> HBIG 투여만으로는 완전예방이 어렵고 능동면역에 의한 항체의 자가생산이 이루어져야만 수직감염을 막을 수 있다. 능동면역에 의해 항체가 형성되기까지는 수주 내지 수개월이 걸리며 이 기간 동안 수동면역의 역할은 매우 중요하므로 HBIG와 간염백신의 동시 투여를 권장하고 있다<sup>2)5)6)</sup>. HBIG는 생후 가능하면 빨리 투여하여야 효과적이며 백신도 생후 수일내에 접종하도록 권장하고 있다. 동시 투여시 이론적으로는 anti-HBs인 HBIG가 백신의 능동면역을 방해하거나 면역복합체 형성을 초래할 가능성이 있으나 실제 임상에서 사용되는 적은 용량으로는 이러한 현상이 전혀 관찰되지 않았으며 안전한 것으로 확인 되었다<sup>8)39)</sup>. CDC에서 B형간염의 예방 방법으로 노출직후 HBIG와 B형 간염백신을 동시에 각각 다른 부위에 접종하고 1개월과 5개월후에 2, 3차 백신을 접종하도록 권장하였고<sup>7)</sup> 수직감염의 예방을 위한 신생아에서도 이에 준한 수동면역과 조기능동면역이 시행되고 있으며<sup>5)6)8~11)</sup> 대한소아과학회 감염위원회에서도 상기방법에 의한 높은 항체생성율을 보고하였다<sup>13)</sup>. 그러나 5~15%는 여전히 감염의 위험성이 있는 것으로 보고되고 있으며 그 원인으로 경태반 수직감염이 있으며 HBeAg, HBV DNA의 농도, DNA Polymerase, 신생아의 미숙한 면역능력 등이 관여할 것으로 생각된다. HBeAg, 고농도의 HBV DNA, DNA polymerase등이 조기능동면역의 효율성을 떨어뜨린다는 보고가 있다<sup>4)15)</sup>. 본 연구에서 HBeAg이 양성인 보균산모에서 태어났거나 신생아기에 HBeAg이 양성이었던 경우 anti-HBs생성에 실패하는율이 높았으며 이들중 일부에서 수직감염되었으므로 HBeAg 양성군에서의 항체생성 여부를 감시하는 것은 특히 중요할 것으로 생각된다. 신생아의 면역능력이 미숙하여 항체형성에 실패하거나 형성된 항체역가가 낮아 최소예방항체가의 지속기간이 짧으면 언젠가는 감염성이 높은 모체로부터 감염될 수 있다고 한다<sup>42)</sup>. Schalm등<sup>15)</sup>은 생후 즉시 시행한 조기 능동면역보다 3개월 이후에 시작하는 능동면역이 더 효과적이고 지속적이었다고 보고하였다. B형간염 표면항원 보균산모로부터 출생한 신생아처럼 계속적으로 위험에 노출되어 있는 경우는 anti-HBs가 예방에 필요한

최소예방항체가인 10mIU/ml 이상을 계속 유지하여야 하는데 조기능동면역에 의한 항체역가가 낮을 때도 문제가 된다. 전반적인 항체가 소실경향에 따르면<sup>40)</sup> 최고 항체가가 1000mIU/ml 이하로 낮으면 단기간내에 최소 예방항체가 이하로 감소될 수 있다. 이는 5년후 추가접종이 시행되기 이전에라도 감염될 수 있음을 시사하며 따라서 처음부터 높은 항체가를 얻는 것은 지속적인 예방효과를 유지하는데 필요한 것으로 생각되며 추가접종시기를 결정하는 중요 요소가 될 것으로 보인다. 본 연구에서 최고항체가가 10mIU/ml 이하였던 6명중에서 생후 7~9 개월내에 수직감염된 경우는 없었지만 지속적인 추적관찰을 하여야만 감염여부를 결론지을 수 있을 것으로 생각되며 최고항체가가 1000mIU/ml이하이었던 35명을 포함한 나머지 anti-HBs 양성자에 대하여서도 추적검사가 필요하다고 생각한다.

적절한 추가접종시기에 대하여서는 아직도 논란의 여지가 많다. Tayler와 Stevens는<sup>41)</sup> 일단 능동면역에 성공한 경우는 최소예방항체가 이하로 떨어지더라도 면역 기억반응이 있으므로 추가접종의 필요성이 없다고 하였지만 많은 보고들은 최소방어치인 10mIU/ml를 기준으로 5년후에는 추가접종하여야 한다고<sup>42~48)</sup> 하였으며 CDC에서도 5년 후로 권장하고 있다<sup>49)</sup>. 그러나 우리 나라에서 성인과 신생아기의 접종대상자를 기준한 보고는 항체의 지속기간이 짧아 접종 3년 후에는 상당수에서 최소 예방항체가 이하로 저하되는 것을 보고하였다<sup>30)51)</sup>. Jilg등<sup>40)</sup>은 3차접종후의 최고항체가에 따라 추가접종시기를 결정하는 것이 바람직하다고 하였으며 최고 항체가에 따라 적절한 시기에 추적 검사하여 최소 예방항체가 이하로 떨어지면 언제라도 추가접종이 필요하다고 하였다. Hadler등<sup>52)</sup>도 예방접종후 반드시 항체양성 여부와 최고항체가를 측정하는 것이 항체유효기간을 판단하는 지표가 된다고 하였다.

본 조사에서 능동면역 후 최고항체가를 보이는 시기로 알려진 접종후 1~3개월에 시행한 anti-HBs검사에서 12.5%가 면역생성에 실패하였고 그중 14.3%에서 수직감염 되었다. 또한 anti-HBs 양성아 중에서도 상당수는 최고 항체가가 낮아서 지속기간이 짧을 것으로 생각되며 생후 어느 시

기엔가 위험상태에 이를 것으로 생각된다. 생후즉시 시행한 수동면역이 수개월동안은 감염으로부터 보호할 수 있으므로 면역 기능이 미숙한 시기에 조기능동면역을 유도하는 것이 의심스러우며 생후 지속적인 감염의 위험을 갖고 있는 고위험 신생아에서 조기능동면역의 효과와 지속기간에 대한 보다 광범위한 전향적 연구가 이루어져야 될 것으로 생각된다.

현재로서는 주산기 수직감염의 위험성이 많은 신생아에서 매년 최소예방항체를 갖고 있는지를 추적 검사하는 것이 필요하지만 이는 현실적으로 어려움이 많으므로 당분간은 적어도 1~3개월후 최고 항체가만이라도 측정하여 면역생성 여부와 최고항체에 의한 유효역가의 지속기간을 추정하여 적절한 시기에 추적검사하고 최소예방항체가 이하로 떨어지면 언제라도 추가접종을 시행하는 것이 수직감염의 예방에 바람직한 것으로 보인다.

## 결 론

B형간염 표면항원 보균산모로부터 출생한 신생아 112명에게 수동 및 조기능동면역(HBIG+Hepavax 0, 1, 6개월)을 시행한 후 최고항체를 보이는 시기인 생후 7~9개월에 anti-HBs와 HBsAg를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Anti-HBs는 대상아 112명중 98명인 87.5%에서 양성이었으며 14명인 12.5%에서는 항체생성에 실패하였다. 항체양성자중 6명은 역가가 10mIU/ml 이하로서 92명인 82.1%만이 최소예방항체가 이상이었다.

2) Anti-HBs 양성율은 산모의 HBeAg이 양성인 경우 77.8%였으며 음성인 경우의 94.0%에 비해 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ). 산모의 Anti-HBe의 양성 유무와는 무관하였다.

3) 신생아의 HBeAg이 양성인 경우 anti-HBs 양성율은 77.8%로 음성인 경우의 92.1%에 비해 유의하게 낮았다( $p < 0.05$ ).

4) Anti-HBs생성에 실패한 14명중 2명인 14.3%에 수직감염되었다. 산모의 HBeAg이 양성인 8명중 2명인 25.0%에서 수직감염되었고 음성인 6명은 anti-HBe 유무에 관계없이 감염되지 않았다.

5) Anti-HBs 생성에 실패한 14명에서 신생아기

HBeAg이 양성이었던 7명중 2명인 28.6%에서 수직감염되었고 음성인 7명은 감염되지 않았다.

6) Anti-HBs 양성자 98명의 역가는 6명에서 최소예방항체가인 10mIU/ml 이하였고 11~100mIU/ml 8명, 101~1000mIU/ml 21명, 1001~10000mIU/ml 35명, 1001mIU/ml 이상 28명의 분포였다. 결론적으로 B형간염 표면항원 보균 산모로부터 주산기 수직감염에 대한 수동 및 조기능동면역의 예방효과는 완전하지 못하며 특히 산모나 신생아의 HBeAg이 양성인 경우 감염의 위험성이 있었다. Anti-HBs 양성자의 역가도 낮은 편으로 항체의 지속기간과 예방효과에 대한 보다 광범위한 전향적인 연구가 필요하다.

## References

- 1) Stevene E, Beasley RP, Tsui J, Lee YE : *Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.* N Engl J Med 1975 : 292 : 771-774
- 2) Behrman RE, Vaughan VC : *Nelson's textbook of Pediatrics.* 14th eds. Philadelphia, W.B. Saunders co. 1992, pp818-822
- 3) Prince Am, Gershon PK : *The etiology of chronic active hepatitis in Korea* Yale J Biol Med 1979 : 52 : 159-167
- 4) Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS : *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus.* Lancet 1981 : i : 1129-1232
- 5) Center for Disease control. Protection against viral hepatitis : *Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee(ACIP)* MMWR 1990 : 39 : 5-22
- 6) Committee on infectious disease, American academy of pediatrics : *Universal hepatitis B immunization.* Pediatrics 1992 : 89 : 795-800
- 7) Center for disease control : *Postexposure prophylaxis of hepatitis B.* MMWR 1984 : 33 : 285-289
- 8) Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL : *Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine.* Lancet 1983 : 2 : 1099-1102
- 9) Zachovar R, Jilg W, Lorbeer B, Schmidt M, Deinhardt F : *Passive active immunization against hepatitis B.* Br J Infect Dis 1984 : 150 : 112-116

- 10) Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, Wu TC, Wang JY, Chen GH, Yeh CL, Chiang BN, Yeh SH, Goudeau A, Coursaget P, Tong MJ : *Immunoprophylaxis of infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen positive carrier mother. J Infect Dis* 1985 : 152 : 817-822
- 11) Lo KJ, Tsai YT, Lee SD, Wu TC, Wang JY, Chen GH, Yeh CL, Chiang BN, Yeh SH, Goudeau A, Coursaget P, Tong MJ : *Combined passive active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. Hepatogastroenterology* 1985 : 32 : 817-822
- 12) 김호택 · 김병길 · 홍창호 · 이 철 : B형간염 보균 산모에서 출생한 신생아의 예방접종효과. 소아과 1987 : 30 : 1228-1235
- 13) 최용묵 · 박종영 · 이환중 · 홍창호 · 김창휘 · 전정식 · 안창일 : 신생아기 B형간염예방접종의 효과에 관한 연구 : 용량과 시기에따른 항체생성에 관해. 대한소아과학회 초록집 1988 : pp13
- 14) Lee SD, Lo KJ, Wu JC, Tsai YT, Wang JU, Ting LP, Tong MJ : *Prevention of maternal infant hepatitis B virus transmission by immunization : The role of serum hepatitis B virus DNA. Hepatology* 1986 : 6 : 369-373
- 15) Schalm SW, Mazel JA, DeGast G, et al : *Prevention of hepatitis B infection in newborn through mass screening and delayed vaccination of all infants of mothers with hepatitis B surface antigen. Pediatrics* 1989 : 83 : 1041-1047
- 16) Abbott Laboratory : *Antibody to hepatitis B surface antigen. 1985, p1-16*
- 17) Richardson SC, Papaevangelou G, Karayannis AR : *Standardization of the antibody to hepatitis surface antigen concentration. J of biological Standardization* 1985 : 13 : 101-106
- 18) Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Syndman DR, Craven DE, Platt R, Crumpacker CS, Ouellet-Hellstrom R, Grady GF : *Hepatitis B vaccine in health care personnel : safety, immunogenicity and indicator of efficacy. Ann Intern Med* 1984 : 101 : 34-40
- 19) Chandhary PK : *Perinatal transmission of hepatitis B virus. Gastroenterology* 1973 : 65 : 277-279
- 20) Schweitzer IL : *Vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Med Science* 1975 : 270 : 287-291
- 21) Derso A, Boxall E, Tarlow MJ and Flewett TH : *Transmission of HBsAg from mother to infants in four ethnic groups. Br Med J* 1978 : 1 : 949
- 22) Wong VCW, Lee AKY, Ip HMH : *Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. Br J Obst Gynecology* 1980 : 87 : 958-965
- 23) Tong MJ, Thursby MW, Lin JH, et al : *Studies on the maternal infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. Prog Med Virol* 1981 : 27 : 137-147
- 24) 백승진 · 이상인 · 이해선 · 김경석 · 류경자 · 최홍재 : 한국에서의 B형 간염바이러스의 수직감염에 관한 연구. 대한의학협회지 1984 : 27 : 331-339
- 25) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al : *E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med* 1976 : 294 : 746-749
- 26) Schweitzer IL, Edwards VM, and Brezina M : *e antigen in HBsAg carrier mothers. N Engl J Med* 1975 : 292 : 771
- 27) Yeh YS, Tsai YT, Lay CS, et al : *The significance of HBsAg, HBeAg and anti-HBcIgM in maternal infant transmission of hepatitis B virus infection. Chinese J Gastroenterology* 1984 : 1 : 153 : 160
- 28) Takahashi K, Miyakawa Y, Gotanda T, mishiroy S, Imai M, and Mayumi M : *Shift from free "small" hepatitis B e antigen to IgG-bound "large" form in the circulation of human beings and a chimpanzee acutely infected with hepatitis B virus. Gastroenterology* 1979 : 77 : 1195
- 29) Alter HJ, Seef LB, Kaplan PM, et al : *The infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needle stick exposure. N Engl J Med* 1976 : 295 : 909-913
- 30) 안윤옥 · 김정룡 · 이정빈 · 박병주 · 권이혁 · 이장훈 · 김노경 : 한국인 헌혈자에서 간염 B표면항원 발현양태에 관한 연구. 대한의학협회지 1983 : 26 : 425-437
- 31) 서정완 · 김혜승 · 이 근 : HBsAg 양성모체에서 태어난 신생아에서의 B형간염바이러스 항원항체의 분포. 소아과 1985 : 28 : 236-241
- 32) 최홍재 · 김영수 · 박계숙 · 이상인 · 문영명 · 강진경 · 박인서 : 한국인의 B형간염 표식자 양성율에 관한 연구. 대한소화기학회잡지 1983 : 15 : 163-167



- 33) 권혜숙 · 신정인 · 김세옥 · 오의숙 · 손근찬 · 민창동 : 소아과 영역에 있어서 간염항원의 양성빈도에 대하여. *소아과* 1977 : 20 : 699-703
- 34) 김상인 · 조한익 · 박명희 · 김승원 · 윤종구 : 국민학교 아동의 건강기준 확립을 위한 혈액의 생화학적 및 혈액학적 성분에 대한 조사연구. *대한의학협회지* 1979 : 22 : 631-668
- 35) Arakawa K, Tsuda F, Takahashi K, et al : *Meternal fetal transmission of IgG bound hepatitis B e antigen. Pediatr Res* 1982 : 16 : 247-250
- 36) Tada H, Yanagida M, Mishina J, Fujii T, Baba K, Ishikawa S, Aihara S, Tsuda F, Miyakawa Y and Mayumi M : *Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Pediatrics* 1982 : 70 : 613
- 37) 김정룡 : B형간염의 예방접종. *대한의학협회지* 1984 : 27 : 809-81
- 38) Dosik H, Jhaveri R : *Prevention of neonatal hepatitis B infection by high dose hepatitis B immune globulin. N Engl J Med* 1978 : 298 : 602-603
- 39) Center for disease control : *Immune globulin for protection against viral hepatitis. Am Intern Med* 1982 : 96 : 193-197
- 40) Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F, Zachovel R : *Hepatitis B vaccination : How does protection last ? Lancet* 1984 : 2 : 458
- 41) Taylor PE, Stevens CE : *Persistence of antibody to hepatitis B surface antigen after vaccination with hepatitis B vaccine : In Zukerman(ed) : Viral hepatitis and liver disease, New York, Alan R. Liss Inc, 1988, p995-997*
- 42) Laplanche A, Courouze AM, Jungers P, et al : *Hepatitis B Vaccination : How long does protection last ? Lancet* 1984 : 2 : 866
- 43) Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al : *Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med* 1986 : 315 : 209-214
- 44) Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, et al : *Seven year study of hepatitis B vaccine efficacy in infants from an endemic area(Senegal). Lancet* 1986 : 2 : 1143-1144
- 45) Yvonnet B, Coursaget P, Chotard J, Sarr M, Doye RN, Chiron JP, Diop-Mar I : *Hepatitis B vaccine in infants from an endemic area : Long-term Anti-HBs persistence and revaccination. J Medical Virology* 1987 : 22 : 315-321
- 46) Gibas A, Watkins E, Hinkle C, Dienstag JL : *Longterm persistence of protective antibody after hepatitis B vaccination of healthy adults : In Zukerman AJ(ed) : Viral hepatitis and liver disease, New York, Alan R Liss Inc, 1988, p998-1001*
- 47) 유 건 : 한국인에서의 B형간염백신 접종후의 장기적인 면역원성. *대한내과학회잡지* 1989 : 35 : 112-117
- 48) Normensner FE, Go ST, McClaren DM : *Half life of HBs Antibody after hepatitis B vaccination : An aid to timing of booster vaccination. Lancet* 1989 : 1 : 847
- 49) Center for disease control : *Update on hepatitis B prevention Recommendations of the immunization practice advisory committee. Ann Int Med* 1987 : 107 : 353
- 50) 김영석 · 허봉열 · 안윤옥 : B형간염백신 접종후 50개월이상 경과시점에서의 항체보유에 관한 조사연구. *대한의학협회지* 1989 : 32 : 1084-1090
- 51) 강지혜 · 홍영미 · 이승주 : B형간염 예방접종후 항체가 변화에 관한 연구. *소아과* 1990 : 33 : 598-605
- 52) Hadler SSC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenverg DF, Ostrow DG, O'Malley PM, Penley KA, Altman NL, Braff E, Shipman GF, Coleman PJ, Mandel EJ : *Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual man. N Engl J Med* 1986 : 315 : 209-214