

한국인 임신부의 Cytomegalovirus 와 Herpes Simplex Virus 의 보체결합항체 보유에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 미생물학교실

박 혜 경

=ABSTRACT=

Study of Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Antibodies in Korean Pregnant Women with Complement Fixation Test

Hae Kyung Park, M.D.

Department of Microbiology, College of Medicine, Ewha Womans University

One hundred and thirteen sera from pregnant women and thirty sera from non pregnant women which were obtainable at several hospitals, Seoul Korea, during the period from June to November, 1983 were studied with complement fixation test in order to understand epidemiologic pattern of cytomegalovirus antibodies and herpes simplex virus antibodies in pregnant women.

The results showed cytomegalovirus antibodies were 98.87% and herpes simplex virus antibodies were 97.25% in pregnant women.

The complement fixation antibody titers of cytomegalovirus and herpes simplex virus in pregnant women were observed to have significant correlation.

서 론

임신중에 바이러스 감염이 되었을때는 모체의 건강에 주의를 해야함과 동시에 태아에 미치는 영향을 생각하게 된다.

실제로 임신중 태아에 바이러스는 감염이 일어나는 것은 드르나, 분만시 산도를 통과할때에 모체가 바이러스 보균자인 경우 혈액을 통하여 갈것이 가능하며 결과는 기형을 나타낼수도 있기에 비극적이다.

임신시에 급성감염을 일으키는 바이러스로 rubella virus cytomegalovirus (CMV 로 이하 약기) varicella virus herpes simplex virus (HSV 로 이하 약기) measles virus mumps virus 등이 있다.¹⁾²⁾

생존 출생아의 1%에서 CMV에 의한 자궁내 (intrauterine) 감염이 나타난다고 하며²⁾ 선천성 감염율은 0.5~2.4%에서 나타나는데³⁾⁴⁾ 신생아의 출생시에는 대부분이 증세없이 정상이나 계속적인 관찰을 하면 많은 영아 (infant)에서 청각장애나 지능저하를 나타낸다는 보고들⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 이 있다.

* 본 논문은 1983년도 생활과학연구원 연구비에 의한것임.

임신하기전 어머니가 CMV에 불현감염이 되는 경우가 많은데 이러한 경우 임신후반기에 자궁경부에서 바이러스가 배출되기에, 이때에 산도를 통과하는 태아는 모체의 태반을 통한 높은 역가의 항체를 보유하고도 감염이 가능하며, 이 감염된 영아는 계속 8~12주 동안 CMV를 뇨를 통해 배출하게 된다.²⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

HSV의 태아 감염은 산도를 통한 경우가 태반을 통한 경우보다 흔하며 extragenital herpes (HSV type 1) 이나 genital herpes (HSV type 2)의 감염시 유산을 일으킨다²⁾.

선천성기형은 드므나 HSV에 의한 호발 침범기관이 중추신경계이므로 심각한 문제를 갖고 있다는 보고들²⁾¹¹⁾¹²⁾이 있다. 이에 저자는 불현감염의 빈도가 높고 임신중에 바이러스에 감염되면 태아에 후유증을 남기는 CMV와 HSV type 1의 한국인 임신부에 대한 바이러스의 항체 연구는 거의 없기에 감염의 양상을 이해하기 위해서 연령별 주산기별 항체 보유율 및 역가의 분포를 흔히 많이 사용되며 간단하고 경제적인 보체결합반응 (complement fixation test, CFT로 이하 약기)을 이용하여 측정하고자 한다.¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

재료 및 방법

A. 재 료

1) 혈 청

서울특별시 소재하는 수개의 종합병원에 1983년 6월부터 11월까지의 기간중에 내원한 경제사정이 중산층인 임신부 (주산기 10주~42주) 68명과, 주산기가 불분명한 45명, 건강한 여성 30명에서 무균적으로 채취한 혈액으로 부터 혈청을 분리하여 -20℃냉장고에 보관하였다가 사용하였다.

2) 바이러스 항원과 기지의 항혈청과 기타 재료 및 기구들

(1) Cytomegalo virus antigen (HEF cells LOT 40613046) Flow Laboratory McLean Virginia 22102 U.S.A.

(2) Control cytomegalovirus antigen (HEF cells LOT 41613032)

(3) Herpes simplex virus antigen (Vero cells LOT 40607014)

(4) Control herpes simplex virus antigen (Vero cells LOT 41607014)

(5) Complement fixation buffer

(6) Cytomegalovirus immune serum for CF (LOT 42615007)

(7) Herpes simplex virus immune serum for CF (LOT 42605009)

(8) Complement viral for CF lysophlized (LOT 44010072)

(9) Hemolysin (LOT 44012014)

(10) Sheep red blood cells

(11) Microplate

(12) Automatic dilutor

(13) Micro shaker

(14) Mirror

B. 방 법

1) 영하 20℃에 보관하였던 임신부와 건강한 여성의 혈청을 녹인후 56℃ 30분간 비동화하여 1:8로 희석한 혈청 0.025ml을 microplate well에 넣는다.

2) 자동희석기를 이용하여 CF buffer를 첨가하고 계속 2배 계단희석하여 다음의 well들에 혈청이 1:16 1:32 1:64 1:128 1:256 되게 하였다.

3) 여기에 미리 titration한 CMV 항원 대조 CMV 항원 및 HSV 항원 대조 HSV 항원을 0.025ml을 첨가한다.

4) 보체를 3HD₅₀ 0.025ml을 첨가하여 4℃에서 밀폐한 용기에 넣어 16~20시간 (하룻밤) 방치하였다.

5) 37℃ 수조에서 30분간 작용시킨 2% 감각 양적혈구 (sensitized sheep sed blood cell) 0.025ml을 첨가한후 20분마다 microshaker에서 3회 진탕하면서 37℃에 부탄기에 넣어두었다가, 그후 실온에다 3시간 방치한다.

6) 판독은 용혈의 정도를 측정하였는데 mirror를통해서 적혈구가 대개 100% 남아있는 경우 (4+)와 용혈 25% 이고 적혈구가 75% 남아있는 경우 (3+)를 나타내는 well의 역가의 역수를 CF titer로 측정하였다.

성 적

A. 임신부에서 Cytomegalovirus 보체결합 항체

1) 임신부와 비임신부의 CMV CF 항체보유율

본 실험에서는 CF역가 1:8이하를 음성, 1:8 이상을 양성으로 판정하였다. 임신부 79명을 검사하였는데 78명이 양성으로 CMV CF 항체보유율은 98.87%를 나타내었고, 비임신부인 대조군에서도 30명중 30명이 모두 양성으로 100%를 나타내었다 (Table 1).

2) 임신부와 비임신부의 연령별 CMV CF 항체보유율

임신부와 비임신부의 각 연령층에서 100%의 CMV

Table 1. Cytomegalovirus antibodies in pregnant women and non pregnant women with complement fixation test by age group

Age (year)	No of examined		No of CF negative < 1:8		No of CF positive > 1:8		Positive rate %	
	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant
20 ~ 24	8	3	0	0	8	3	100	100
25 ~ 29	30	17	0	0	30	17	100	100
30 ~ 34	21	6	1	0	20	6	95.24	100
35 ~	20	4	0	0	20	4	100	100
Total	79	30	1	0	78	30	98.87	100

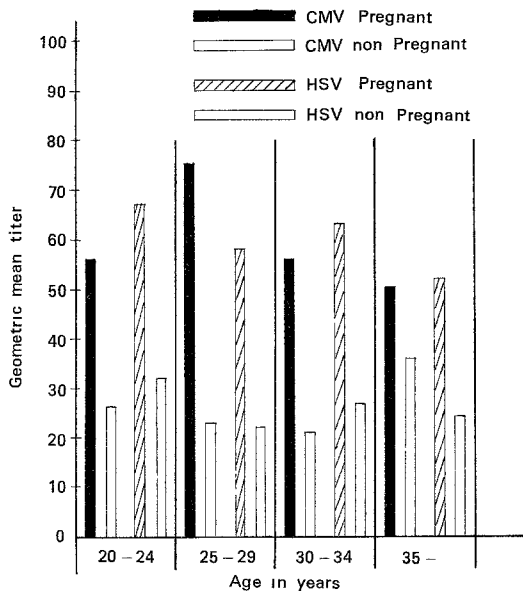


Fig. 1. Geometric mean titer of CMV and HSV antibodies in pregnant women and non pregnant women.

CF 항체를 가지고 있었고 임신부의 25~29 세군에서 95.24% (20 / 21) 항체를 보유하고 있다.

3) 임신부와 비임신부의 CMV CF 항체 역가의 비교

76 명의 임신부의 평균 CMV CF 항체의 역가(Geometric Mean Titer, GMT : 62) 가 비임신부의(GMT : 25) 보다 높게 나타났다. 그리고 연령별 역가의 분포는 Table 3 과 같으며 임신부의 25~29세군에서 GMT : 75.2 로 가장 높았다 (Fig. 1).

B. 임신부에서 Herpes simplex virus 보체결합항체

1) 임신부와 비임신부의 HSV CF 항체보유율

본 실험에서는 CF 역가 1:8 이하를 음성 1:8 이상을 양성으로 판정하였다. 임신부 109 명을 검사하였는데 106 명이 양성으로 HSV CF 항체보유율은 97.25% 를 나타내었고, 비임신부 30 명중 26 명이 양성을 나타내어 86.67%의 보유율을 나타내었다 (Table 2).

2) 임신부와 비임신부의 연령별 HSV CF 항체보유율

임신부에서는 각 연령층에서 HSV CF 항체를 가지

Table 2. Herpes simplex virus antibodies in pregnant women and non pregnant women with complement fixation test by age group

Age (year)	No of examined		No of CF negative < 1:8		No of CF positive > 1:8		Positive rate %	
	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant	Pregnant	non Pregnant
20 ~ 24	12	3	0	1	12	2	100	66.67
25 ~ 29	41	17	3	2	38	15	92.68	88.24
30 ~ 34	32	6	0	1	32	5	100	83.33
35 ~	24	4	0	0	24	4	100	100
Total	109	30	3	4	100	26	97.25	86.67

Table 3. Distribution of CMV CF antibodies in pregnant women and non pregnant women

Age titer	Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant	
	20~24		25~29		30~34		35~		Total	
> 8				2	1					1
8				10						2
16	2	1	5	3	2	4	3	1	12	16
32	1	2	8	2	8	2	12	2	29	9
64	4		8		6		3	1	21	3
128	1		7		4		1		13	
256			2				1		3	
Total	8	3	30	17	21	6	20	4	79	30
GMT	56	26.7	75.2	23.5	56.4	21.3	50.3	36	62	25

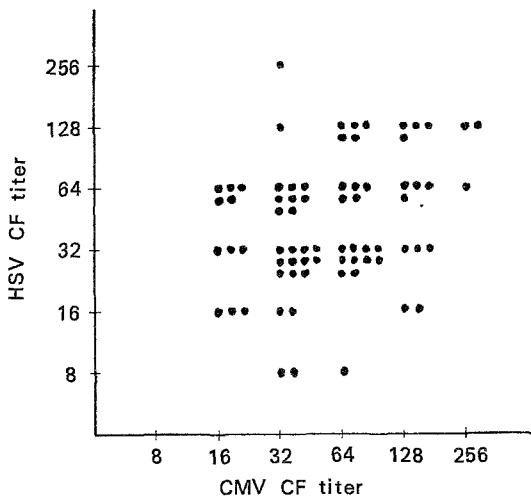


Fig. 2. Correlation between CMV and HSV Ab titer of 73 sera known to contain antibodies.

고 있었고 25~29세군에서는 92.68% 보유율을 나타내었다. 비임신부 HSV CF 항체보유율은 20~24세군 66.67%, 25~29세군 88.24%, 30~34세군 83.33%를 나타내었다.

3) 임신부와 비임신부의 HSV CF 항체 역가의 비교
109명의 임신부의 평균 HSV CF 항체역가 (GMT: 59.2)가 비임신부 (GMT: 24.3) 보다 높게 나타났다. 그리고 연령별 역가의 분포는 Table 4와 같으며 임신부의 30~34세군에서 GMT:63으로 가장 높았다(Fig. 1).

C. 임신부에서 CMV CF 항체 역가와 HSV CF 항체 역가의 비교

임신부에서 CF test 양성을 나타낸 73명의 CMV CF 역가 V와 V HSV CF 역가를 비교한 경우 그 관계는 Fig. 2와 같다. 두 바이러스의 항체의 역가의 관계는 상관계수 $r=0.29$ 로 $P<0.01$ 의 유의한 관계를 나타내었다 (Table 5).

고 안

임신부의 CMV 항체측정에서 좋은 항체를 사용시 간단한 CF test가 만족할만한 결과를 얻을수 있다는 보고가 있다. alkaline glycine extrated 항원이 CFtest의 감수성을 높혀 주었고, CF 항체 역가가 중화항체와 비교시 빠르시기에 최대역가에 달하며 경제적인이유에서 이용하였다¹³⁾¹⁶⁾.

본 실험에서 임신부의 CMV CF 항체 보유율 98.87%와 HSV CF 항체 보유율 97.25%로 아주 높은 보유율을 나타내었고 비임신부의 CMV CF 항체 보유율은 100% HSV CF 항체 보유율은 86.67%을 나타내었다.

김¹⁷⁾ 등의 1979년도 한국인에서 남자 여자 포함한 CMV CF 항체 보유율은 21~30세 80% 31~40세 86.9%, HSV CF 항체 보유율은 21~30세 76.0% 31~40세 86.9% 보다 본 실험의 결과가 약간 높았다.

Wentworthe¹⁴⁾ 등의 20~40세 여성에서 임신하거나 임신한 경험이 있는 여성이 비임신부 보다 CMV와 HSV 항체가 상당히 높다는 보고와 본 실험의 결과는 일치를 보였다. 또 CMV와 HSV CF 항체 보유율은 나이의

Table 4. Distribution of HSV CF antibodies in pregnant women and non pregnant women

Age titer	Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant		Pregnant non Pregnant	
	20~24		25~29		30~34		35~		Total	
> 8		1	3	2		1			3	4
8			1	3			2		3	3
16			7	4	4	2	3	2	14	8
32	3	1	7	7	13	2	9	2	32	12
64	7	1	14	1	10	1	8		39	3
128	2		9		3		1		15	
256					2		1		3	
Total	12	3	41	17	32	6	24	4	109	30
GMT	66.7	32	58.3	22.1	63	26.7	52	24	59.2	24.3

Table 5. Correlation between CMV and HSV antibodies detected in sera by CF test

Comparative by	r *	Sera	Significance
CMV CF titer and HSV CF titer	0.29	73	P < 0.01
CMV CF titer and gestation period	0.063	57	
HSV CF titer and gestation period	0.047	59	

* Correlation coefficient calculated by Sperman's rank correlation method.

더불어 증가하며 남녀 성별의 차이는 없다고 하였다.

Gerber¹⁵⁾ 등은 1968년 일반성인에서 85~90%의 HSV CF 항체를 가졌다고 보고하였다.

Numazaki¹⁸⁾ 등은 1970년 일본 센다이에서 20~29세 임신부 35.1% (13/37명)에서 CMV CF 항체를 보유하고 분만시 임신부 64.4% (47/73명)에서 항체를 보유하고 있다고 하였다.

Tobin⁶⁾ 등은 영국 북서부지역에서 1970년 CMV 항체를 CF test로 측정하였는데 사춘기와 성년이 되는 초기에 감염이 되어서 가임여성의 연령에 이르면 55~60%의 항체를 갖게 된다고 하였다.

Stern¹⁹⁾ 등에 의하면 CMV CF 항체 보유율은 영국인 25~34세 임신부에서 59% (240/407명)에서 양성율을 나타내고 아시아인 94% (117/124명)에서 양성율을 나타내었다. 또 아시아인 아프리카인에서 서유럽인 보다 CMV 항체를 보유하는율이 높다고 하였다.

저개발국과 미국의 사회경제 상태가 낮은 군에서 젊은 여성의 90% 이상이 CMV 항체를 보유한다고한 결과⁸⁾와 본 실험의 결과가 일치하였다.

CMV와 HSV 감염에서 임신 주산기와의 관계를 많이

연구하였는데⁸⁾¹²⁾, Knox²⁰⁾ 등은 주산기와 CMV와 HSV 감염과의 분간할 수 있는 영향을 주는것은 아니라는 결과와 본 실험은 일치 하였다. 또 CMV 배출이 나이와 더불어 감소한다고 하였는데 본 실험의 임신부의 CMV GMT가 낮아지는것과 일치하였다.

나이가 많은 연령에서 잠복감염이 지속되면 항원의 자극이 높은 항체가를 형성하게 된다고 하였다. 임신 중에 CMV reactivation이 나타나는데 이는 일시적인 CMV의 특이적 세포성면역(specific cellular immunity)의 억제인것 같다는 보고⁴⁾가 있다. 그러나 높은 피동 체액성면역(passive humoral immunity)도 분만직후의 영아에서 획득 일차감염(acquired primary infection)을 막지 못한다는 보고들도 있다¹⁰⁾²¹⁾.

결 론

저자는 1983년 6월부터 1983년 11월까지 서울 시내 수개의 종합병원에 내원한 중산층의 임신여성 113명과 비임신여성 30명에서 얻은 혈청을 사용하여 complement fixation test 방법으로 Cytomegalovirus

항체와 Herpes simplex virus 항체를 측정하였다.

1) Cytomegalovirus 의 CF 항체 보유율은 임신부 78/79 명으로 98.87% 비임신부 30/30 명으로 100% 이었다.

2) Cytomegalovirus 의 CF 항체 역가는 임신부 GMT: 62 비임신부 GMT: 25 이었다.

3) Herpes simplex 의 CF 항체 보유율은 임신부 106/109 명으로 97.25% 비임신부 26/30 명으로 86.67% 이었다.

4) Herpes simplex 의 CF 항체역가는 임신부 GMT : 59.2 비임신부 GMT : 24.3 이었다.

5) 동일한 임신부에서 Cytomegalovirus 와 Herpes simplex virus CF 항체를 보유한 73명에서 두 virus 의 역가의 상관관계는 $r=0.29$ $P<0.01$ 의 유의적인 상관관계를 나타내었다.

REFERENCES

- 1) Waterson AP: Viral infections (other than rubella) during pregnancy. Br Med J 1979, 594-566.
- 2) La Maza L and Peterson EM: Medical Virology Elsevire Science Publisher, New York 1982, 149-181.
- 3) Griffiths PD, Campbell-Benzic A, and Heath RB: A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Br J Ob Gyne 1980, 87: 308-314.
- 4) Gehrz RC, Christianson WR, Linner KM, Connroy MM, McCue SA, and Falfour Jr HH: Cytomegalovirus specific Humoral and cellular Immune Responses in Human pregnancy J of Inf Dis 1981, 143: 391-395.
- 5) Stagno S, Reynold ES, Thames SD, Smith RJ and Alford JR, CA: Congenital cytomegalovirus Infection. NEJM 1977, 296:1254-1258.
- 6) Schofeer K, Lauber E and Krech U: Congenital Cytomegalovirus infection in Newborn ingant of mothers infected before pregnancy. Arch. Dis. Child 1978, 53: 536-539.
- 7) Granstrom M, Leinikki P, Santavuori P. and Pettay O: Perinatal cytomegalo virus infection in man. Arch. Dis. Child 1977, 52: 354-359.
- 8) LaMaza L and Peterson EM: Medical Virology Elsevier Science Publishing 1982, 183-195.
- 9) Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, Tiller M, and Alford JR CA: Maternal cytomegalo virus Excretion and Perinatal Infection. NEJM 1973, 289: 1-5.
- 10) Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KG, and Riedel PA: Acquired cytomegalovirus infection in pretern Infants Am. J. Dis. Child 1979, 133: 482-485.
- 11) Florman AL, Gershon AA, Blackett PR and Nahmias AJ: Intrauterine Infection with Herpes Simplex Virus. JAMA 1973, 225:129-132
- 12) Tobin J O'8H: Herpes virus hominis infection in pregnancy. Proc. Roy. Soc. Med 1975, 68: 371-374.
- 13) Griffiths PD, Buie KJ and Heath RB: A comparision of complement fixation indirect immunofluorescence for viral late antigens and anti-complement immunofluorescence tests for the detection of cytomegalovirus specefic serum antibodies. J Clin Path 1978, 31: 827-831.
- 14) Wentworth BB and Alevander ER: Seroepidemiology of Infections due to Nembers of the Herpes Virus Group. Am J of Epi 1971, 94: 496-507.
- 15) Gerber P and Rosenblum EN: The Incidence of Complement-Fixing Antibodies to Herpes-like Viruses in Man and Rhesus Monkeys. Proc Soc Exp Biol Med 1968, 128: 541-546.
- 16) Andersen HK: Complement Fixing and Virus-Neutralizing Antibodies in Cytomegalovirus Infection as measured against Homologous and Heterologous Antigens. Acta Path Microbiol Scand Section B 1970, 78: 504-508.
- 17) 김경호 · 박경숙 · 조양벽 · 정희영 : 한국인의 각종 비루스 보체결합항체. 국립보건연구원 1979, 16: 267-277.
- 18) Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, Takai S and Ishida N: Primary Infection with Human Cytomegalovirus: Virus Isolation From Healthy Infant and Pregnant Women. Am J

- of Epi 1970, 91: 410 -417.
- 19) Stern H and Tucker SM·Prospective Study of Cytomegalovirus Infection in pregnancy Br Med J 1973, 2: 263 -270.
- 20) Knox GE, Pass RF, Reynold HW, Stagno S and Alford CA: Comparative prevalence of subclinical Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Infections in the Genital and Urinary Tract of Low Income, Urban Women J of Inf Dis 1979, 140: 419 -422.
- 21) Reynold DW, Stagno S, Reynolds R, and Alford JR CA: Perinatal Cytomegalovirus Infection : Influence of Placentally Transferred Maternal Antibody. J of Inf Dis 1978, 137: 564 -567.
-