

산모와 신생아의 A형 간염 항체가에 관한 연구

김경범 · 신영규 · 이기형 · 은백린 · 임채승*

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*

= Abstract =

Hepatitis A Virus Antibodies in Korean Mothers and Their Neonates

Kyung Burm Kim, M.D., Young Kyoo Shin, M.D., Kee Hyung Lee, M.D.
Baik Lin Eun, M.D. and Chae Seung Lim, M.D.*

Department of Pediatrics and Clinical Pathology
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

Purpose : This study was performed to evaluate the seropositivities and levels of Hepatitis A Virus(Hav) antibody in term pregnant women and their neonates, and the transplacental transfer rate of maternal Hav-specific IgG(Hav IgG) from term pregnant women to their neonates.

Methods : During Jan. 1st, 1998 to May. 31th. 1998, we collected the 42 pairs of sera from pregnant women and umbilical cord of their neonates in Korea University Ansan Hospital. The serum levels of Hav IgG were measured by the RIA method.

Results :

1) The seropositivities of Hav IgG were 78.6% in mothers and 81.0% in neonates. There was no statistical difference of mean antibody(Ab) levels between mothers and neonates. There was significant correlation of Ab levels between maternal sera and neonatal umbilical cord sera(correlation coefficient $r=0.9285$, $P<0.001$).

2) There were no significant correlations between neonatal Hav IgG level and other factors such as maternal age, gestational age and initial body weight of neonates.

Conclusion : Seropositivities of Hav IgG term-pregnant women was comparable to those of their neonates. Pregnant women and their neonates can be protected from Hav infection.

Key Words : Hepatitis A Virus(Hav), Hav IgG, Term-pregnant women, Neonate

서 론

A형 간염의 발생, 전염, 역학적 특성은 사회, 경제적 수준과 주거환경에 따라 좌우되며 나라마다 큰 차이를 보이고 같은 나라에서도 지역과 시기에 따라 차이가 있다. 최근 10년간 국내에서 A형 간

염의 발생 양상은 1988년도부터 집중적으로 발생 되었고 사회 경제 및 교육 정도가 낮은 가정에서 증가추세에 있으며, 10세 이후 연령에서 주로 발생하는 양상을 보였다¹⁻³⁾. 이러한 소견은 위생상태 향상, 주거 환경 개선에 의하여 유소아에서 항체 보유율이 낮아지면서 상대적으로 감염원 노출이 혼한 소아와 성인에서 현증 감염이 증가하기 때문이다.

국내에서 A형 간염의 발생을 감소시키기 위해 간염 백신이 도입되어 사용중에 있는 실정이나 국

책임저자 : 신영규, 고려의대 안산병원 소아과
Tel : 0345)412-5090

내에서는 A형 간염 항체 보유 실태 및 그 특성의 파악이 부족하다. 일반적으로 감염 질환의 예방을 위해서는 그 질환의 발생률과 대상 집단의 항체 보유실태를 알아야 하며, 신생아기에는 임신한 모체로부터 태반을 통해 전이되는 항체가 방어 역할을 하기 때문에 모체의 항체와 신생아의 항체가 및 항체 소실 양상 등의 변화를 파악하는 것이 중요하다. 또한 항체의 경태반 전이율은 민족적 또는 지리적으로 차이가 있는 것으로 알려져 있기 때문에 국내의 산모와 신생아의 항체 양성을 및 항체 전이율에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

이에 저자들은 임신 말기 산모의 혈청 및 이들의 신생아 제대 혈청에서 A형 간염 바이러스에 대한 IgG 항체(Hav IgG)를 측정하여 산모와 신생아의 항체 양성을 및 항체가 수준, 모체 항체의 태반을 통한 전이율을 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1998년 1월 1일부터 5월 31일까지 6개월간 고려대학교 안산병원에 정상분만을 위해 내원한 산모와 그들의 신생아를 대상으로 분만 전 산모의 말초혈액 및 분만 후 신생아의 제대혈청에서 혈액을 채취하였다. 신생아 제대혈은 정확히 신생아의 상태를 반영하지는 못하지만 채혈이 용이하고, 간접적으로 신생아의 항체농도를 반영하며 경태반 항체 전이율을 알 수 있어 이 방법을 이용하였다. A형 간염의 병력은 정확히 알 수 없어 병력에 관계없이 채취하였으며, 모체 항체가 임신 말기에 주로 전이되는 점을 고려하여 대상아 중 재태 연령 37주 미만, 또는 출생 체중 2,500g 미만인 경우는 대상에서 제외하였다. 혈액은 혈청을 분리한 후 -70℃로 냉동 보관하였다가 방사성 면역 항체 검사법인 HEPVIDINE¹²⁵A(General Biologicals Corp. Hsin Chu, Taiwan)을 사용하여 Hav IgG를 측정하였다. 이 방법은 바이러스 항원을 함유한 구슬(bead)를 검체 중의 항체 및 방사성 동위원소 I¹²⁵로 표지한 항체에 경쟁적으로 결합시킨 후 세척하여 구슬에 결합된 I¹²⁵ 표지 항체만을 gamma counter로 측정하고, 대조액의 최고 CPM(Counter Per

Minute)에서 이 값을 감하여 각 혈청의 항체가(CPM)를 구하였다. 양성 기준치(cut-off value)는 동시에 측정된 양성 대조혈청 및 음성 대조혈청을 이용하여 구하였으며 본 연구에서는 4,903 CPM으로 정하였다.

결 과

대상 산모와 신생아는 42쌍(남아 23명, 여아 19명)이었으며, 산모 평균 연령 29.5±3.0세, 신생아 재태 연령 39.9±1.0주, 신생아 출생 체중 3.48 ± 0.39kg이었다.

Hav IgG 양성율은 산모 78.6%, 신생아 81.0 % 이었고, 항체의 CPM은 산모 7,528±2,819, 신생아 7,684±2,740이었다. 양군간에 항체 양성과 항체가의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

산모와 신생아 Hav IgG의 CPM 사이에는 유의한 상관관계가 있었으며(r=0.9285, P<0.001, Fig. 1), 산모 및 신생아의 CPM과 산모 연령, 재태 연령, 출생 체중 각각의 사이에는 유의한 상관관계는 없었

Table 1. Seropositivities and Antibody Levels of Hav IgG

	Antibody level(CPM)	Seropositivities
Mothers	7,528 ± 2,819	78.6%
Neonates	7,684 ± 2,740	81.0%

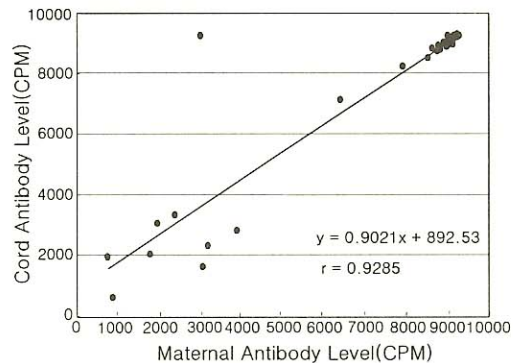


Fig. 1. Relationship of Hav IgG levels between Maternal and Their Neonatal cord sera (P<0.001).

Table 2. Correlations of Hav IgG and Other Factors

	Maternal Ab level R value	Cord Ab level R value
Maternal Age	0.2205	0.2229
Gestational Age	0.0551	0.0439
Initial Body Weight	0.1511	0.2627

다(Table 2).

고 찰

A형 간염 바이러스는 1973년 면역형광 현미경으로 최초로 관찰된 직경 27nm의 외피가 없는, single strand RNA로 picorna viridae family의 heparovirus genus에 속한다⁴⁾. A형 간염의 특성상 다른 enteroviruses와 비교시 핵인이 없고 장내 증식단계가 없으며 85°C의 고온에서 1분 이상 가열되어도 소멸되지 않는 열에 강한 내성을 지니는 특성이 있다⁵⁾. 또한 환경에 잘 적응하여 적당한 환경이 주어지면 인체 외에서도 1년 이상 생존할 수 있는데, 이런 요소가 전염의 주요 요인이 된다⁶⁾. 전파 경로는 감염된 환자와 접촉시 오염된 분변 경구 경로를 통하여 전파되거나 오염된 음식에 의해서 발생하며 다른 간염 바이러스와는 다르게 수혈 및 주사기 감염은 희박한 것으로 알려져 있다⁷⁾.

국내 지역의 A형 항체 양성율 및 항체가의 변화에서 1989년 전북지역의 항체 양성율은 6개월 미만 영유아에서 50%로 가장 높았고, 1세때 최저점을 보이다가 학동기 이후 현저히 높아지는 소견을 보이며 출산기 연령인 25~35세 성인 여성의 양성 발현율은 95.9%이었다¹⁾. 1996년 대전 지역에서 항체 양성율은 신생아에서 90.2%, 1~6개월 80%, 7~12개월 34.7%, 모체로부터 전이된 항체는 0~2개월 81%, 7~8개월 55%으로 보고하였다⁸⁾. 1996년 경기도 지역 항체 양성율의 조사에서 1세 미만 이 27.3%, 1~4세 0%, 15~19세 15%로 20세 미만 전체 연령층에서 항체 보유율이 5.4%로 감소하였고²⁾, 1997년 경기지역 조사에서는 1세군이 10.5%에서 항체 양성율을 보였으나 3, 5, 11세군에서는 항체가 음성으로 활동기 소아에서 항체가 거의 형성되지 않았다³⁾. 저자들의 경우 항체 양성율이 산

모 와 신생아가 각각 78.6%, 81.0%로 수동 항체가 약 80%의 양성율을 보이고 있어 모체에서 받은 수동 항체가 신생아의 A형 간염을 적절히 예방할 수 있다고 생각하였다.

A형 간염 바이러스 항체의 태반에서 전이는 다른 바이러스 항체의 전이 기전과 같은 양상으로 IgG 항체가 태반을 통해 산모에서 신생아로 전이된다. IgG는 임신 말기에 산모로부터 태반을 통해 태아에게 능동적으로 전이되므로 만삭아 제대혈의 총 IgG 농도는 산모보다 높고, 산모의 IgG 농도가 낮을 때 오히려 제대/모체 IgG 비율은 더 높아진다⁹⁾. Bright 등¹⁰⁾은 임신 초기에는 세포영양막(cytotrophoblast)이 IgG 전이를 방해하는 세포층을 형성하여 경태반 전이를 방해하지만, 태반의 성숙에 따라 합포영양막(syncytiotrophoblast) 세포층의 연속성이 깨지기 때문에 IgG의 전이 장애가 해소되어 임신 말기에 IgG가 태반을 통해 전이된다고 하였다. Leach 등¹¹⁾은 산모 태반의 합포영양막과 융모막 기질(villus stroma)의 상피세포 등에 존재하는 Fc gamma 수용체가 산모의 IgG를 태아에게 전이 시켜주는 매개체로 작용하며, pH 의존성 IgG 친화력을 가지고 있다고 보고하였다. 또한 Fc 수용체에서 산모의 IgG가 비특이적으로 pinocytosis되고 pH 격차에 의해 산성의 endosome으로부터 중성 pH인 합포영양막의 기저세포 측면부로 이동되어 태아 쪽으로 운반된다고 주장하였다.

산모와 신생아 제대 혈청의 검사를 통한 A형 간염의 경태반 전이를 연구에서 Christa 등¹²⁾은 114명의 산모와 신생아중 80명에서 동일한 수준의 높은 항체가가 검출되었고 31명에서 항체가가 낮았으며 이 항체가는 생후 3개월부터 감소하여 13개월에 소실된다고 보고하였다. Nehama 등¹³⁾은 만삭아 및 미숙아와 산모사이에 항체가 비교적 산모의 항체가와 비례하여 신생아의 항체가가 높으며 만삭아와 미숙아 사이에 항체가의 차이는 미숙아에서 낮으나 통계상의 의미가 없다고 하였다. 저자들은 임신 말기 산모의 혈청 및 신생아 제대 혈청에서 A형 간염 바이러스에 대한 IgG 항체를 측정할 결과 산모와 신생아간에 항체 양성율과 항체가는 양성관계에 있으나 유의한 차이는 없었고 산모 연령,

재태 연령, 출생 체중과 항체가 사이에는 유의한 상관관계는 없었다.

신생아에서는 태반을 통해 전이된 A형 간염항체가 수동면역 기능이 있기에 태아의 감염 위험성은 낮고¹⁴⁾ 선천성 기형, 조산, 자궁내 성장 지연을 초래하지 않는다고 보고하였다^{15, 16)}. 그러나 최근 들어 산모 감염에 이은 수직 감염, 오염된 혈액으로 인한 감염이 드물게 보고되고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾. 간염시 예방에 있어서 주산기 전염이 흔하지 않더라도 산모가 증세 후 2주내 태어난 신생아에서 면역글로불린의 투여가 권장된다. 수동면역인 면역 글로불린은 1944년 stocks에 의해 처음 사용되었으며 전염전이나 전염 후 2주 이내에 투여시 85%에서 간염 예방 효과가 있다고 보고되었다²⁰⁾.

근래의 연구에서 항체 양성율의 감소로 자연면역이 감소하고 이로인한 A형 간염의 집단적 발생 위험성에 대해 보고되고 있으며^{2, 3)}, 이에 대한 방지책으로 2차적인 A형 간염의 발생을 감소시키기 위하여 예방접종이 필요하다²¹⁾. 폭발적 발생시기에 폭로 위험군과 유행지역 여행시에 면역 글로불린을 사용할 수 있고 특히 2세 이전의 경우, 투여로 예방효과를 얻을 수 있다²²⁾. 예방 백신에는 약독화, 불활성화 두 종류가 있으며 불활성화 백신의 경우 불활성화 폴리오 백신과 비슷한 방법으로 제조된다¹⁸⁾. 1996년부터 우리 나라에도 불활성화 백신이 도입되었으며 2세 이후의 환아에서 첫 예방 접종 후 95~100%에서 예방이 가능하며 2차 접종은 6 내지 18개월 후 시행한다²³⁾. 접종 후 방어능력 유지기간은 아직 논란이 있으며 불활성화 백신의 연구에서 2세 이후의 소아에서 안전성과 면역성이 확립되었으나²⁴⁾, 아직까지 2세 이전의 소아 및 신생아시기에 기본접종으로 확립되어 있지는 않는 단계이다.

저자들은 국내의 산모에서 태반을 통해 전이된 A형 간염 수동 항체에 대한 모체와 신생아 항체가는 양성관계가 있으므로 모체 항체의 변화에 따라 신생아기 A형 간염의 발병에 영향을 줄 수 있다고 생각한다. 최근 들어 소아에서 항체가 소실에 대한 보고가 있으며 이로인해 향후 성인 및 소아의 항체 보유 수준의 감소가 예상된다^{2, 3, 8)}. 이런 경우

모체 및 신생아의 A형 간염 이환이 증가할 수 있으므로 앞으로도 계속적인 모체와 신생아의 항체 보유 실태와 경태반 전이 항체의 소실 시기에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 접촉을 통한 전과 경로를 차단하여 A형 간염의 발생을 줄이기 위해 신생아기에 A형 간염의 예방 접종에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목적 : 산모 혈청 및 그들의 신생아 제대혈청의 A형 간염 바이러스에 대한 IgG 항체(Hav IgG) 양성율 및 항체가 수준, 항체의 경태반 전이율에 대해 알아보려고 한다.

방법 : 1998년 1월 1일부터 5월 31일까지 고려대학교 안산병원에 정상분만을 위해 내원한 산모와 그들의 신생아 제대에서 혈액을 채취하여 Hav IgG를 측정하였다. 검사는 방사성 면역 항체 검사법인 HEPAVIDINE¹²⁵A(General Biologicals Corp. Hsin Chu, Taiwan)를 이용하였으며, 항체가는 정해진 방법에 따라 gamma counter를 이용해 counter per minute(CPM)로 측정하였고, CPM 값이 4,903 이상인 경우 양성으로 판정하였다. 신생아 중 재태 연령 37주 미만, 또는 출생 체중 2,500g 미만인 경우는 대상에서 제외하였다.

결 과 :

1) 대상 산모와 신생아는 42쌍(남아 23명, 여아 19명)이었으며 산모 평균 연령 29.5 ± 3.0 세, 신생아 재태 연령 39.9 ± 1.0 주, 신생아 출생 체중 3.48 ± 0.39 kg이었다.

2) Hav IgG 양성율은 산모 78.6%, 신생아 81.0%였고, 항체의 CPM은 산모 $7,528 \pm 2,819$, 신생아 $7,684 \pm 2,740$ 이었다. 양군간에 항체 양성율과 항체가의 유의한 차이는 없었다.

3) 산모와 신생아의 Hav IgG CPM 사이에는 유의한 상관관계가 있었으며($r=0.9285$, $P<0.001$), 산모 및 신생아의 항체가와 산모 연령, 재태 연령, 출생 체중 사이에는 유의한 상관관계가 없었다.

결론 : 산모와 신생아 제대혈의 Hav IgG는 비슷한 양성율과 항체가 수준을 보였고 모체와 신생

아 항체가는 양성관계에 있었다. 향후 항체 보유 수준의 변화를 알기위하여 지속적인 항체 보유 실태와 경태반 전이 항체의 소실 시기에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 임동석, 조규혜, 김학철. 1989년 전북 서북부 지역에서의 A형 바이러스성 간염의 역학적 조사. 대한내과학회지 1992;43:57-63.
- 2) 노혜옥, 손영모, 박민수, 최보울, 방금녀, 기모란 등. 경기도 지역의 건강한 소아와 청소년에서 A형 간염 바이러스의 항체 보유율에 대한 역학 조사. 소아감염 1997;4:232-8.
- 3) 권영세, 김종현, 김동언, 허재균. 최근 10년간 경기지역 소아에서 A Med 1967;276:737-9.
- 6) Ballegay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A virus, in princip형 간염의 역학적 변화 및 임상 에 관한 연구. 소아감염 1998;5:230-7.
- 4) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A : Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen association with acute illness. Science 1973;182:1026-8.
- 5) Kaff RS, Sear HS. Internal temperature of steamed clams. N Engl Jles and practice of infectious diseases. New York : Churchill Livingstone 1995; 1636-56.
- 7) Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious disease. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1998;1865-82.
- 8) 최진욱, 이경일, 이동준, 한지환, 황성수, 이정수 등. 1996년 대전시 서북부에서 발생한 A형 급성간염. 소아감염 1997;4:90-6.
- 9) Friden BE, Makiya R, Nilsson BM, Holm S, Stigbrand TI. The human placental immunoglobulin G receptor and immunoglobulin G transport. Am J Obstet Gynecol 1994;171:258-63.
- 10) Bright NA, Ockleford CD. Cytotrophoblast cells, a barrier to maternofetal transmission of passive immunity. J Histochem Cytochem 1995;43:933-4.
- 11) Leach JL, Sedmak DD, Osborne JM, Rahill B, Lairmore MD, Anderson CL. Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast, implications

for maternal-fetal antibody transport. J Immunol 1996;157:3317-22.

- 12) Franzen C. Placental transfer of hepatitis A antibody. N Eng J Med 1981;304:427.
- 13) Linder N. Placental transfer of hepatitis A antibody in full term and preterm infants. Pediatr Infect Dis J 1997;16:245-6.
- 14) Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit : Risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. J Infect Dis 1991;164:476-82.
- 15) Heiber JP. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr 1977;91:545.
- 16) Tong MJ. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981;80:999.
- 17) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen association with acute illness. Science 1973;182:1026-8.
- 18) Waston JC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1993;167:567.
- 19) Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D. Intrauterine trasmission of hepatitis A virus. Obstet Gynecol 1996;88:690-1.
- 20) Lemon, SM. Type A viral hepatitis, New developments in an old disease. N Engl J Med 1985; 313:1059-67.
- 21) Linder N, Karetnyi YV, Kwint J, Mendelson E, Dagan R. Symptomatic hepatitis A virus infection during the first year of life. Pediatr Infect Dis J 1995;14:628-9.
- 22) Stocks J Jr, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. JAMA 1945;127:144-5.
- 23) McMahon BJ, Williams J, Bulkow L. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska Native children and Native and non-Native adults. J Infect Dis 1995;171:676-9.
- 24) Fredric D, Ellen R, Jurie R, Richard A. Current Pediatric Therapy. 16th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1999:196-9.