

HBe항원 양성 산모에서 출생한 HBe항원 양성인 신생아의 추적관찰

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*, 이영아소아과[†]

박은숙 · 이해경 · 오창희 · 김성구 · 윤혜선 · 송원근* · 이영아[†]

Sequential Analysis of Hepatitis Be Antigen Status in Infants Born to Hepatitis Be Antigen-Positive Mothers

Eun Sook Park, M.D., Hae Kyung Lee, M.D., Chang Hee Oh, M.D.
Sung Ku Kim, M.D., Hae Sun Yun, M.D.
Won Keun Song, M.D.* and Young Ah Lee, M.D.[†]

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Hanlim University, Lee Young Ah Pediatric Clinic[†], Seoul, Korea*

Purpose : The objectives of this study are to evaluate the significance of HBeAg positivity in infants born to HBeAg and HBsAg positive mothers.

Methods : The HBeAg status of 22 HBeAg positive, HBsAg negative infants born to HBeAg and HBsAg positive mothers from December 1996 to March 1999 were evaluated by enzyme immunoassay.

Results : The number of HBsAg positive carrier mothers was 213(4.9%) out of 4,338 pregnant women. HBeAg was positive in 76(41.5%) out of 183 HBsAg positive mothers. Only 49 infants born to 76 HBeAg positive mothers could be evaluated; 36 infants were HBeAg positive and HBsAg negative. Laboratory follow up was possible in 22 infants. HBeAg disappeared in 7 cases within two months and in 20 cases within 12 months(over 90%). Ultimately, twenty-two babies who were HBsAg-negative and HBeAg-positive became negative for HBeAg, however, one showed HBsAg in follow up of 6 months of age.

Conclusion : HBeAg positivity in infants born to HBeAg positive mothers may result from the maternofetal transmission and this HBeAg eventually disappeared without clinical significance. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:727-731)

Key Words : HBsAg, HBeAg, Maternofetal transmission

서 론

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus; HBV)는 급·만성 감염을 일으키며 만성적으로 감염이 일어나

면 감염원이 될 뿐 아니라 만성 간질환과 원발성 간세포암을 동반해 이환율과 사망률의 증가를 초래한다. 전 세계적으로는 약 3억 이상의 인구가 B형 간염 바이러스에 만성적으로 감염되어 있으며 매년 25만명이상이 B형 간염과 연관된 급·만성 간질환으로 사망한다¹⁾. 국내의 HBs항원 양성률은 5-8%로 보고된 바 있으며²⁾ 그 후 능동 면역과 수동 면역의 적극적인 시행으로 인하여 계속적으로 감소되는 양상이며³⁾ 또한 위

접수 : 2001년 11월 15일, 승인 : 2002년 2월 15일
책임저자 : 윤혜선, 한림의대 강남성심병원 소아과
Tel : 02)829-5143 Fax : 02)835-1032
E-mail : ped2yoon@hanmail.net

의 보고와 유사하게 산모의 B형 간염 보균율은 약 6-9%^{4,5)}라고 보고되고 있다. B형 간염 바이러스 감염으로 인하여 보유자로 이행되는 경로는 전체 보균자의 40-50%가 임신 및 출산 중에 감염되는 주산기 수직 감염, 40-50%가 5세 경까지 가족내 보균자로부터 감염되는 수평 감염, 나머지 5-10%가 급성 간염 후에 이환 되는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

소아에서 가장 중요한 B형 간염 바이러스의 전파 형태인 주산기 감염이란 간염 보균자인 산모로부터 출생한 신생아에게 감염되는 것을 말하며, 그 전과 경로는 확실치 않으나 임신 중 태반을 통한 감염, 분만 시 감염, 출생 후 모체와의 긴밀한 접촉에 의한 감염 등 세 가지로 보고 있다. 재태기간 중의 감염은 매우 적으며, 대부분은 분만시 HBsAg 양성인 양수나 혈액을 흡입하여 감염되는 것으로 추정되고 있다. 특히 B형 간염 산모 중 HBeAg 양성인 경우 전염력이 강하여, 이러한 산모에 출생한 영유아의 90%가 보균자가 되었다는 보고가 있다⁷⁾. 그러나 혈장 백신의 도입으로 고위험군 신생아의 B형 간염 바이러스 감염율은 7-30%로 감소되었으며⁷⁻¹²⁾, B형 간염 면역글로불린을 같이 사용한 경우는 3-15%까지 낮아졌다⁷⁻¹²⁾.

이에 본 연구는 HBsAg과 HBeAg에 모두 양성인 간염 보균산모에서 분만 전이나 분만 중에 신생아로 태반을 통한 HBeAg의 전파 빈도와 추적 관찰을 통해 HBeAg의 소실율과 소실시기에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1996년 12월부터 1999년 3월까지 한림의대 강남성심병원에서 출산한 산모 총 4,338명 중 HBsAg 양성인 산모에서 HBeAg 검사를 시행하였으며 그 중 HBeAg 양성인 산모에서 출생한 신생아에서 HBsAg과 HBeAg 검사를 시행하였다. 이들 신생아에서 수동 및 능동 면역 투여 직전인 출생 후 수 시간 내에 정맥에서 채혈하였으며 검사는 효소면역측정법(enzyme immunoassay)으로 측정하였다. 그 중 HBsAg 음성이며 HBeAg 양성인 신생아를 대상으로 HBeAg의 양상을 추적 관찰하였다. 이들 신생아의 간기능 검사에서는 이상 소견이 보이지 않아 특별히 언급하지 않았다. B형 간염 보균산모에서 출생한 모든 신생아에게 출생 직후 HBIG 0.5 mL와 간염 백신 0.5 mL를

대퇴부의 양쪽에 각각 근육 주사하여 수동 및 능동 면역을 실시하였다. HBeAg에 대한 추적검사는 생후 1개월부터 시작하여 주로 2-6개월에 시행되었다.

결 과

1996년 12월부터 1999년 3월까지 분만한 산모의 총 수는 4,338명이었으며 이중 HBsAg 양성은 213명으로 4.9%의 양성률을 보였다. 213명의 B형 간염 보균 산모 중 183명의 산모에서 HBeAg 검사를 시행하였고 HBeAg 양성은 76명(41.5%)이었다.

HBsAg 양성이면서 HBeAg 양성인 산모에서 출생한 신생아 76명 중 HBeAg 검사를 시행 받은 신생아는 49례였고 그 중에서 HBsAg은 음성이면서 HBeAg 양성은 36례로 73.5%의 양성률을 보였다.

Table 1. Laboratory Follow up in Infants with HBeAg at birth Born to HBeAg Positive Mother (n=22)

Case	First follow up		Second follow up	
	Age (months)	Result	Age (months)	Result
1	23	-		
2	6	-		
3	2	-		
4	8	-		
5	8	-		
6	11	-		
7	10	-		
8	2	-		
9	15	-		
10	1	+	7	-
11	4	-		
12	3	-		
13	2	-		
14	2	-		
15	2	-		
16	12	-		
17	11	-		
18	3	-		
19	5	-		
20	1	-		
21	2	-		
22*	6	-		(HBsAg +)

*This case with HBsAg-negative and HBeAg-positive at birth showed HBsAg-positive in follow up at 6 months of age

이들 HBeAg 양성인 신생아 중 추적관찰이 가능하였던 경우는 22례로 1개월에서부터 추적검사가 시행되었다. 되도록이면 2-6개월 사이에 추적검사를 시행하고자 하였으나 몇 경우에는는 이루어지지 않았으며 6개월 이후의 추적검사는 대개 규칙적인 방문이 없었기 때문이다. 6개월 이내에 추적검사가 가능하였던 14례(63.6%) 모두에서 HBeAg이 소실되었다. 이들 22례 중 1례에서 6개월에 시행한 추적검사서 HBeAg은 소실되었으나 HBsAg은 양성으로 나왔다 (Table 1).

고 찰

B형 간염 바이러스가 모체에서 신생아로 감염되는 기전은 아직까지 확실하게 밝혀지지는 않았으나 태반을 통해, 분만시, 출생 후 초기의 긴밀한 접촉에 의해 주산기 감염이 일어날 수 있다¹³⁾. B형 간염 바이러스는 태반을 통하여 감염되어 신생아에서 HBsAg 양성으로 검출될 수도 있으나 흔하지 않으며, 대부분의 신생아에서 HBsAg이 생후 6-8주 경에 양성으로 검출되는 것으로 보아 경태반 감염보다는 분만시나 그후에 B형 간염 바이러스 감염이 일어나는 것을 시사한다고 할 수 있다. Beasley와 Hwang¹⁴⁾은 신생아를 평균 1년 6개월 동안 추적 관찰한 결과 38.1%에서 감염되어 대부분 출생 후 3-5개월 사이에 HBsAg이 양성으로 나타나기 때문에 경태반 감염보다는 분만시 및 산욕기에 감염이 일어난다고 주장하였다.

우리나라 산모의 HBsAg 양성률은 7.6%¹⁵⁾, 4.7%¹⁶⁾, 4.5%¹⁷⁾로 각기 보고된 바 있으며 본 연구에서는 4.9%로 이와 유사했다.

HBsAg 양성 산모에서의 HBeAg 양성률은 41.5%이었으며, 서 등¹⁶⁾은 43.5%, 김 등¹⁷⁾은 55.4%로 보고하였다. HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 산모에서 출생한 신생아에서 HBeAg의 양성률은 서 등¹⁶⁾은 71.9%, 김 등¹⁷⁾은 75%로 보고하였으며 본 연구에서는 HBsAg은 음성이면서 HBeAg은 양성인 신생아는 73.5%로 유사하였다. Arakawa 등¹⁸⁾, Lee 등⁸⁾, Goudeau 등¹⁹⁾은 신생아의 제대 혈청에서 시행한 검사에서 HBeAg 양성률을 88%, 63%, 54%로 보고하여 HBeAg이 양성인 산모로부터 태반을 통해 이동한 것이라는 것을 뒷받침한다. 한편 HBeAg이 적은 분자량이므로 태반을 통과하여 태아에게 감염을 일으킨다는

주장도 있으나²⁰⁾, 신생아에서 HBsAg 음성이면서 HBeAg이 검출된 것은 B형 간염 바이러스에 감염된 증거로 보기보다는 태반을 통해 HBeAg이 이동한 것으로 추측된다²¹⁾.

HBeAg은 HBsAg이 양성인 혈청에서 검출되는 가용성의 nonparticulate Ag으로서, 분자량이 약 19,000 dalton 인 free-HBeAg과 분자량이 300,000 dalton 이상인 IgG-HBeAg의 두 형태로 존재한다²²⁾. Takahashi 등²¹⁾은 실험적으로 B형 간염 바이러스에 감염된 침팬지에서 처음에는 free HBeAg이 혈액 중에 나타난 후 점차적으로 IgG와 결합한 형태의 HBeAg으로 이행되며 감염의 마지막 단계에서 free HBeAg은 사라지고 IgG-bound HBeAg이 나타나서 HBeAg의 작용을 보여주고 마침내는 IgG-bound HBeAg이 사라지면서 anti-HBe가 나타난다고 보고하였다. Free HBeAg은 태반을 통과하지 못하지만 IgG-bound HBeAg은 IgG 수용체에 의해 태반의 표면에 부착한 뒤에 태아의 혈액 내로 전달된다고 한다²³⁾.

이에 본 연구에서 HBsAg과 HBeAg이 양성인 산모에서 출생한 신생아 중에서 HBsAg은 음성이면서 HBeAg은 양성인 36례 중 22례를 추적하여 관찰한 결과 22례 모두에서 HBeAg은 소실되었으며 그 중 1례에서 생후 6개월에 HBeAg은 소실되었으나 HBsAg이 양성이었다. 22례 모두는 출생 후 HBIG 0.5 mL와 간염 백신 0.5 mL를 대퇴부의 양쪽에 각각 근육 주사하여 수동 및 능동 면역을 받았다. 22례가 모두 일정한 기간을 두고 검사를 시행하지 않아 정확히 어느 시기에 HBeAg이 소실하는 지는 알 수 없었으나 생후 1개월에 시행한 경우가 2례 있었으며 1례는 생후 1개월에 음성이 되었고 다른 1례는 양성이었고 7개월에 다시 시행한 검사에서는 소실되었다. 생후 2개월에 추적 검사를 시행한 6례 모두에서는 음성이었으며 다른 예는 추적검사가 더 일찍 되지 못하였고 일정한 간격으로 검사되지 않았으며 항원가도 측정하지 않아 HBeAg이 음성이 되는 시기를 정확히 추정할 수는 없었다. 그러나 반 이상에서 2-6개월 사이에는 소실되는 경우가 많아 이 시기에 대개 소실되는 것으로 추정된다. 이와 유사하게 Inaba 등²⁴⁾이 제대 혈청에서 HBsAg 음성이면서 HBeAg 양성인 신생아의 HBeAg의 역가를 추적한 결과 생후 1개월에 출생당시에 비해 급격히 감소하며 2개월에 2/3가 사라지고 5개월에는 모두 HBeAg이 소실되었다고 보고하고

있다. Wang과 Zhu²⁵⁾는 HBeAg 양성인 보건산모 15례 중 HBeAg 양성인 신생아는 7례였고 1례만 HBsAg과 HBeAg이 양성이었으며 생후 1개월에 시행한 결과는 새로운 HBsAg 양성은 없었고 출생시 갖고 있던 HBsAg이 지속되었다고 보고하고 HBeAg에 대한 더 이상의 언급은 없었다. 또한 이 저자들은 이 결과로 보아 HBeAg이 산모에서 신생아로 태반을 통과하여 이동한 것으로 설명할 수 있다고 보고하고 있다. 산모에서 태반을 통해 전달된 HBeAg의 역할 및 소실 시기에 대한 보고는 드물지만 산모로부터 전달된 anti-HBc에 대한 소실 시기와 영향에 대한 보고와 비교해 본다면 Lee 등²⁶⁾은 anti-HBc 양성 산모에서 출생한 신생아 모두가 anti-HBc 양성이었으며 2/3이상이 12개월 이내 소실되고 1례를 제외한 모두가 2년 이내 소실되었다. 또한 이들 신생아에게 HBIG을 주었으며 이것과 anti-HBc의 추적검사에서 산모로부터 전달된 anti-HBc에는 영향을 주지 않는 것으로 보아 태반을 통해 산모로부터 이동한 것으로 생각된다고 하였다. Lo 등²⁷⁾은 anti-HBc 양성이 1년 이상이 19.7%, 2년 이상 유지하는 경우는 2.9%였으며 3년까지는 유지되지 않고 모두 소실되었다고 하였다. 또한 Chung 등²⁸⁾은 산모로부터 전달된 anti-HBc의 소실시기는 모든 예에서 6개월 미만에 소실되었다고 보고하고 있다. 본 연구는 HBeAg이 양성인 간염 보건산모에서 전달되는 신생아의 HBeAg은 감염이라기 보다는 태반을 통과한 산모의 HBeAg으로 일시적인 양성으로 나타났다가 대개 수개월 내에 특이한 임상적인 문제없이 소실되는 것으로 생각된다. 그러나 일정한 추적검사 시기와 항원 역가의 측정으로 좀 더 정확한 소실시기 및 anti-HBc나 HBcAg과 같은 표식자와의 관계와 함께 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

요 약

목적 : HBsAg 양성이면서 HBeAg 양성인 산모에서 태어난 신생아에서 출생 직후 HBsAg은 음성이면서 HBeAg 양성이 어떤 의미가 있는 것인지에 대해 알아보았다.

방법 : 1996년 12월부터 1999년 3월까지 HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 산모로부터 출생한 신생아 중에서 HBsAg 음성이면서 HBeAg 양성인 신생아 22명을 대상으로 추적 관찰하였다.

결 과 :

1) 분만 산모의 총 수 4,338명 중 HBsAg 양성은 4.9%(213/4338), HBsAg 양성인 산모에서 HBeAg을 검사한 183례 중 HBeAg 양성은 41.5%(76/183)이었다.

2) HBeAg 양성인 산모에서 출생한 신생아에서 HBeAg 검사를 시행 받은 49례에서 HBsAg 음성이고 HBeAg 양성인 신생아는 36례로 73.5%이었다. 이중 추적관찰이 가능했던 22례에서 태반을 통해 전달된 HBeAg이 2개월 내에 소실된 경우가 7례(31.3%)로 가장 많았으며 90%이상이 12개월 내에 소실되었으며 결국 22례 모두에서 소실되는 소견을 보였다. 단 1례에서 HBeAg은 소실되었으나 6개월에 HBsAg이 양성이었다.

결론 : HBeAg이 양성인 간염 보건산모에서 신생아의 HBeAg은 감염이라기 보다는 태반을 통해 전달되는 산모의 HBeAg으로 일시적인 현상이며 임상적인 문제없이 소실되는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Maynard JE, Hepatitis B. Global importance and need for control. *Vaccine* 1990;8:18-20.
- 2) 천병렬, 이미경, 노윤경. 문헌 분석에 의한 한국인의 B형 간염 바이러스 표면 항원 양성률. *한국역학회지* 1992;14:54-62.
- 3) 보건복지부 예방 접종 심의 위원회. B형 간염의 평가. 우리나라 예방 접종 사업의 평가 연구 1995:159-89.
- 4) 현재란, 김옥경. 미증상 보건 모체의 신생아에 대한 B형 간염 표식자 및 수직 감염에 대한 연구. *대한임상병리학회지* 1984;4:85-94.
- 5) 정 영, 전재윤, 김경석, 최홍재, 유경자, 이미나. 한국에서의 B형 간염 바이러스 주산기 감염 및 그 예방에 관한 연구. *연세의대 논문집* 1985;18:267-80.
- 6) Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-4.
- 7) Beasley RP, Hwang LY, Lee GC. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102.
- 8) Lee SD, Lo KJ, Wu JC. Prevention of maternal-infant hepatitis B virus transmission by immunization: the role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1986;6:369-73.
- 9) Lo KJ, Tsai YT, Lee SD. Immunoprophylaxis of

infection with hepatitis B virus in infants born to hepatitis B surface antigen-positive carrier mothers. *J Infect Dis* 1985;152:817-22.

- 10) Farmer K, Gunn T, Woodfield DG. A combination of hepatitis B vaccine and immunoglobulin does not protect all infants born to hepatitis Be antigen positive mothers. *NZ Med J* 1987;100:412-4.
- 11) Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W. Protection efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA* 1989;261:3278-81.
- 12) Lee SD, Lo KJ, Tsai YT. Maternal hepatitis B virus DNA in mother-infant transmission. *Lancet* 1989;1:719.
- 13) Lee AK, Wong VCW, Ip HMH. Transmission of HBsAg from symptom-free carrier mother to fetus and infant. *British J of Obstet Gynecol* 1980;87:958-65.
- 14) Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *J Infect Dis* 1983;147:185-90.
- 15) 백승진, 이상인, 이혜선, 김경석, 유경자, 최홍재. 한국에서의 B형 간염 바이러스의 수직감염에 관한 연구. *대한의학협회지* 1984;27:331-8.
- 16) 서정완, 김혜승, 이 근. HBsAg 양성 모체에서 태어난 신생아에서의 B형 간염 바이러스 항원 항체의 분포. *소아과* 1985;28:236-41.
- 17) 김진숙, 윤영란, 김미경, 한혜경, 엄미령, 최경훈 등. 중합효소반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 보균 산모와 신생아에서 B형 간염 virus의 수직 감염에 관한 연구. *소아과* 1994;37:231-9.
- 18) Arakawa K, Tsuda F, Takahashi K. Maternofetal transmission of IgG-bound hepatitis B e antigen. *Pediatr Res* 1982;16:247-50.
- 19) Goudeau A, Lesage G, Denis F. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argue against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983;2:1103-4.
- 20) Milich DR. Immune response to hepatitis B virus proteins: Relevance of the murine model. *Semin Liver Dis* 1991;11:93-112.
- 21) Takahashi K, Miyakawa Y, Gotanda T, Mishiro S, Imai M, Mayumi M. Shift from free "small" hepatitis Be antigen to IgG-bound "large" form in the circulation of humans and a chimpanzee acutely infected with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1979;77:1193-9.
- 22) Takahashi K, Imai M, Miyakawa Y, Iwakiri S, Mayumi M. Duality of hepatitis Be antigen in serum of persons infected with hepatitis B virus. evidence for the non-identity of e antigen with immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:1952-6.
- 23) Arakawa K, Tsuda F, Takahashi K, Ise I, Naito S, Kosugi E, et al. Maternofetal transmission of IgG-bound hepatitis B e antigen. *Pediatr Res* 1982;16:247-50.
- 24) Inaba N, Ijichi M, Ohkawa R, Takamizawa H. Placental transmission of hepatitis Be antigen and clinical significance of hepatitis Be antigen titers in children born to hepatitis Be antigen-positive carrier women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:580-1.
- 25) Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis Be antigen via the placenta. *Lancet* 2000;355:989.
- 26) Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis Be antigen. *J Pediatr* 1995;126:716-21.
- 27) Lo KJ, Lee SD, Tsai YT, Wu TC, Chan CY, Chen GH, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8:1647-50.
- 28) Chung WK, Yoo JY, Sun HS, Lee HY, Lee IJ, Kim SM, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: a comparison between the efficacy of passive and passive-active immunization in Korea. *J Infect Dis* 1985;151:280-6.