

## 미숙아와 저출생체중아의 예방접종

부산대학교 의과대학 소아과학교실

박 수 은

### Immunization of preterm and low birth weight infant

Su-Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Infants who are born prematurely or with low birth weight should be immunized at the same post-natal chronologic age. They should receive BCG, DTaP, IPV vaccines according to the same recommended schedule as full term infants. Hepatitis B vaccine schedule is modified when hepatitis B vaccine is administered a infant with birth weight less than 2,000 g. The recommended standard dose of each vaccine should be administered. Proportion of children experiencing vaccine-related adverse events dose not differ between full-term and preterm infants. Immunization with routinely recommended childhood vaccines is safe for preterm and low birth weight infants. (**Korean J Pediatr** 2006;49:14-17)

**Key Words :** Immunization, Preterm

#### 서 론

재태주수 37주 미만, 출생체중 2,500 g 미만으로 출생한 미숙아와 저출생체중아는 적절한 시기에 예방접종을 받지 못하는 경우가 많다. 이들은 출생시부터 여러 가지 질환을 앓고 있어 접종할 시기를 놓치거나, 의사들이 예방접종 후의 부작용이나 면역반응의 미숙함을 우려하여 접종을 지연시키기 때문이다.

백신에 대한 면역반응은 재태주수보다는 출생 후 나이에 따라 생기게 된다<sup>1)</sup>. 미숙아에서는 만삭아와 비교하여 태반을 통해 얻어진 산모의 항체(경태반 항체)가 낮고, 따라서 경태반 항체에 의한 백신의 면역원성 저하는 만삭아와 비교하여 적게 나타날 수 있다<sup>1)</sup>. B형 간염, DTaP, 주사용 소아마비 사백신(IPV), Haemophilus influenzae type B(Hib)-단백결합 백신, influenza, 폐렴구균 단백질합 백신을 미숙아나 저출생체중아에게 접종하여 안정성, 면역원성, 면역반응의 지속기간, 효과 등을 조사한 연구들에서, 각 백신에 대해서 미숙아에서도 만족할만한 안정성, 면역원성, 효과 등이 입증되었다. 그러나, 연구에 포함된 대상아들의 수가 비교적 적다는 제한점 때문에, 향후 더 많은 연구가 필요한 부분이다.

#### BCG 백신

현재까지 BCG 예방접종을 할 수 있는 출생 시 몸무게나 재태주수에 대한 연구는 거의 없다. The World Health Organization(WHO)은 미숙아로 분만한 아기는 40주가 되면 접종하도록 하고 있다. 그러나, WHO의 지침에 따라서 접종하였을 때 BCG 접종률이 만삭아에 비해서 1.5-3배 정도 낮았다<sup>2)</sup>.

Kar 등<sup>3)</sup>이 만삭아와 미숙아를 대상으로 BCG 백신의 안전성과 반흔 형성률을 알아보기 위한 연구를 하였다. 만삭아는 90명, 미숙아는 53명, 저출생체중아는 78명이었고, 2,000 g 이하(mean  $\pm$ SD 1,644 $\pm$ 222) 35명, 2,000-2,499 g 43명, 2,500 g 이상 65명이었다. 대상 백신은 Danish 1331 strain이었으며 생후 7일에 0.1 mL를 피내 접종하였고, 경구용 소아마비 백신을 동시에 접종하였다. 접종 후 12주에 BCG 반흔 형성률은 2,500 g 미만에서는 45.4%, 2,500 g 이상에서는 50%로 차이가 없었다. BCG 림프절염은 2,500 g 미만에서 7명, 2,500 g 이상에서 7명이 발생하였으며, 만삭아에서는 5명, 미숙아에서는 9명이었다. 즉, 미숙아에게 BCG를 출생 7일에 접종하여도 반흔 형성률은 만삭아와 동일하였고, 이상반응의 비율도 만삭아와 비슷하여 미숙아라고 해서 이상반응이 증가하지 않음을 알 수 있었다.

Roth 등<sup>2)</sup>이 Guinea-Bissau 지역에서 BCG 접종에 대한 반흔 형성률을 후향적으로 분석했을 때, 2,500 g 미만의 저출생체중아에서 출생 1주일에 접종한 군과 출생 1주 이후에(8-193일)

접수 : 2005년 12월 1일, 승인 : 2005년 12월 5일  
 책임저자 : 박수은, 부산대학교 의과대학 소아과학교실  
 Correspondence : Su-Eun Park, M.D.  
 Tel : 051)240-7674 Fax : 051)248-6205  
 E-mail : psepse@naver.com

접종한 군 사이에 만혼 형성률의 차이는 없었다.

위의 두 연구를 종합해 보면 BCG를 출생 7일에 접종하더라도 저출생체중아와 만삭아의 BCG 만혼 형성률은 유사하고 BCG에 의한 이상반응의 발생률도 비슷하기 때문에 저출생체중아라고 해서 BCG 접종을 연기할 이유는 없어 보인다. 하지만 결론을 도출하기 위해서는 더 많은 수의 저출생체중아를 대상으로 한 연구가 있어야 하겠다.

### B형 간염 백신

1994년 미국소아과학회는 HBs Ag 음성인 산모에게서 출생한 2,000 g 미만의 신생아에게는 B형 간염 접종을 체중이 2,000 g 이상 되거나 출생 2개월에 하도록 권고하였다. 이는 Lau 등<sup>4)</sup>의 연구에 기초한 것이었다. Lau 등은 Engerix-B 백신을 group 1에게는 출생체중이 1,000 g 이상이면 출생한 날에(1,000 g 미만일 때는 1,000 g될 때), group 2에게는 체중이 2,000 g이 되면 접종하도록 하였다. 두 번째 접종은 첫 번째 접종 1개월 뒤에 세 번째 접종은 각각 두 번째 접종 115±22일, 112±21일 뒤에 하였다. Group 1의 항체 양전율은 79%, 항체가의 geometric mean titer(GMT)는 61 mIU/mL이었고, group 2는 각각 91%, 262 mIU/mL이었다. 한편 만삭아는 항체 양전율이 100%, GMT 769 mIU/mL이었다. 이 연구 결과에 따라 2,000 g 미만으로 출생한 미숙아는 출생 2,000 g이 되면 B형 간염 접종을 시작하도

록 권장하였다. 그러나 이후에 이루어진 연구에서 저출생체중아 또는 미숙아로 출생한 신생아에게 B형 간염 접종을 이보다 더 빨리 하더라도 우수한 면역반응을 기대할 수 있다고 하였다. 이런 연구 중에서 미국에서 이루어진 미숙아의 B형 간염 백신의 항체 양전율에 대한 연구<sup>5-7)</sup>에서는 B형 간염을 출생 7-30일 사이에 접종하면 출생시 몸무게나 재태주수와 상관없이 의미있는 항체 양전율을 보였다. 이탈리아<sup>8)</sup>와 이스라엘<sup>9)</sup>에서 실시된 연구에서도 B형 미숙아에게 B형 간염 백신을 출생1-4일에 투여하여도 항체 양전율은 만삭아와 비슷하였다. 이들의 연구에서 출생 후 1개월이 되면 출생시 몸무게나 재태주수와 무관하게 미숙아도 B형 간염 백신에 대해서 충분히 면역원성이 있음을 알 수 있었다.

항체가의 GMT는 출생시 몸무게가 작을수록 낮았지만, 3회 접종 후 3년<sup>10)</sup>과 7년<sup>11)</sup> 뒤에 항체가의 감소를 본 연구에서 미숙아도 만삭아와 비슷한 항체가를 유지하고 있었으며, 일정 시간이 경과한 후에 항체 양성인 비율도 비슷하였다.

미숙아들은 수혈을 받을 기회가 많고 수술을 할 위험도 많기 때문에 B형 간염의 감염 기회도 많아 조기에 예방접종을 해 주는 것이 바람직하겠다. 이에 미국소아과학회는 2003년<sup>12)</sup>에 HBs Ag 음성인 산모에게서 출생한 2,000 g 미만의 신생아에게 B형 간염 백신을 출생 30일에 또는 30일이 되기 전 퇴원할 때에는 몸무게가 꾸준히 늘고 있고 다른 문제가 없다면 퇴원하는 날에 첫 번째 접종을 하도록 권고사항을 변경하였다(Table 1).

**Table 1.** Hepatitis B Immunoprophylaxis Scheme for PT and LBW Infants<sup>12)</sup>

Maternal status	Infant ≥2,000 g	Infant <2,000 g
HBsAg positive	Hepatitis B vaccine+HBIG(within 12 h birth) Immunize with 3 vaccine doses at 0, 1, and 6 mo of chronologic age Check anti-HBs and HBsAg at 9-15 mo of age <sup>†</sup> If infant is HBsAg and anti-HBs negative, reimmunize with 3 doses at 2-mo intervals and retest	Hepatitis B vaccine+HBIG(with 12 h of birth) Immunize with 4 vaccine doses at 0, 1, 2-3, and 6-7 mo of chronologic age Check anti-HBs and HBsAg ant 9-15 mo of age <sup>†</sup> If infant is HBsAg and anti-HBs negative, reimmunize with 3 doses at 2-mo intervals and retest
HBsAg status unknown	Hepatitis B vaccine(by 12 h)+HBIG(within 7 days) if mother tests HBsAg positive Test mother for HBsAg immediately	Hepatitis B vaccine+HBIG(by 12 h) Test mother for HBsAg immediately and if results are unavailable within 12 h, give infant HBIG
HBsAg negative	Hepatitis B vaccine at birth preferred Immunize with 3 doses at 0-2, 1-4, and 6-18 mo of chronologic age May give hepatitis B-containing combination vaccine beginning at 6-8 wk of chronologic age Follow-up anti-HBs and HBsAg testing not needed	Hepatitis B vaccine dose 1 at 30 days of chronologic age if medically stable, or at hospital discharge if before 30 days of chronologic age Immunize with 3 doses at 1-2, 2-4, and 6-18 mo of chronologic age May give hepatitis B-containing combination vaccine beginning at 6-8 wk of chronologic age Follow-up anti-HBs and HBsAg testing not needed

\*Extremes of gestational age and birth weight no longer a consideration for timing of HBV doses

†Some experts prefer to perform serologic testing 1 to 3 months after completion of the primary series

### HBs Ag 양성 산모에서 출생한 2,000 g 미만의 신생아

출생 직후에(늦어도 12시간 이내) B형 간염 백신과 HBIG를 투여한다. 출생 1개월이 되면 다시 B형 간염을 3회 더 접종한다. 총 4회 접종 후 HBs Ag과 Anti-HBs Ab를 생후 9-15개월에 검사한다. 또는 마지막 접종 1-3개월 뒤에 항원-항체검사를 한다.

B형 간염을 포함하는 혼합백신(예; COMVAX)은 HBs Ag 양성 산모에서 출생한 신생아에 대한 방어효과에 대한 연구가 없어 사용하지 않는다.

### HBs Ag 상태를 모르는 산모에서 출생한 신생아

#### 1. 2,000 g 미만인 신생아

출생 12시간 이내에 B형 간염 접종을 실시한다. 2,000 g 미만의 신생아는 B형 간염 백신에 대한 반응이 낮을 수 있어 산모의 결과를 12시간 이내에 알 수 없는 경우에는 HBIG도 같이 투여한다. 이 경우에도 이 때 접종한 것은 기본접종에 포함시키지 않고 출생 1개월부터 다시 3회 접종을 한다.

#### 2. 2,000 g 이상인 신생아

출생시 B형 간염을 접종하고 산모의 결과를 기다린다. HBs Ag 양성이면 출생 7일 이내에 HBIG를 주사한다.

### DTaP와 소아마비 접종

여러 연구에서 미숙아에게 DTaP와 주사용 소아마비 사백신을 생후 2개월에 접종했을 때 비교적 안전하고 면역원성과 백신의 효과가 증명되었다.

DTaP의 경우 출생 시 몸무게나 재태주수와 무관하게 항체가 상승함을 알 수 있었으나, 항체가의 GMT는 만삭아와 비교하여 낮았다. Faldell 등<sup>13)</sup>이 DTaP와 B형 간염 혼합백신을 만삭아와 미숙아에게 접종하여 면역원성을 평가한 연구에서 미숙아와 만삭아 모두에서 면역원성이 우수하였고 항체 양전율도 비슷하였다. 그러나, 31주 미만의 미숙아는 31주 이상의 신생아와 비교하여 pertussis toxin에 대한 항체가와 HBs Ag에 대한 항체가가 의미있게 낮았다.

전세포 백일해 사백신을 미숙아로 출생하여 출생 후 6-8주에 접종한 연구들에서 무호흡이 발생하였다는 보고<sup>14)</sup>가 있다. 보고된 예들은 대부분 31주 미만으로 출생한 미숙아들이었다. 현재까지 개량 백일해(aP) 백신을 접종 받은 저출생체중아에서 무호흡이 발생하였다는 보고는 없다.

경구용 소아마비 백신의 경우 대변으로 소아마비 바이러스가 배출되어 다른 미숙아를 감염시킬 수 있기 때문에 출생 2개월째까지 신생아실에 입원하고 있는 미숙아에 대해서는 접종 금기이

다. 그러나 우리나라에서는 더 이상 경구용 소아마비 백신이 사용되지 않고 있다.

주사용 소아마비 사백신(IPV)은 Adenyi-Jones 등<sup>15)</sup>이 미숙아와 만삭아를 대상으로 2, 4, 12개월에 접종하여 3회 접종하여 혈청의 중화 항체와 인후두의 IgA를 측정된 연구에서 두 군 모두 소아마비 1, 2, 3형에 대해서 95% 이상의 항체 양전율을 보였다. 따라서 IPV를 미숙아에게 출생 2개월부터 접종하더라도 만삭아와 유사한 면역원성을 기대할 수 있다.

### Influenza 백신

Groothuis 등<sup>16)</sup>이 18명의 influenza 접종하지 않은 건강한 만삭아, 15명의 influenza 접종하지 않은 BPD를 앓고 있는 미숙아, 15명의 influenza 접종한 BPD에서 회복한 미숙아, 15명의 influenza 접종한 BPD를 앓고 있는 미숙아를 대상으로 하여 influenza 접종 후 항체 반응과 세포성 면역반응을 평가하는 연구를 하였다. 이전에 접종하지 않은 만삭아와 미숙아는 4주 간격으로 2회 접종받았으며, 이전에 접종한 미숙아들은 1회 접종 받았다. 미숙아에 비교하여 만삭아가 접종 후 항체가가 높았으며 이미 접종력이 있는 미숙아에 비교해서도 항체가가 높았다. 그러나 접종 20주 후에는 모든 군에서 비슷한 항체가를 보였다. BPD에서 회복되지 못한 미숙아들은 회복한 미숙아에 비해서 더 높은 항체 반응을 보였다. 세포성 면역의 경우 미숙아는 건강상태와 무관하게 만삭아에 비해서 낮았다. 결론적으로 미숙아에서도 influenza 백신에 대해서 의미있는 면역반응을 보임을 알 수 있었다.

6-24개월의 소아와 마찬가지로 미숙아 또는 저출생체중아로 출생한 신생아는 influenza 감염의 고위험군이다. 따라서 미숙아로 출생한 아기가 influenza 유행시기 직전이나 유행시기에 6개월이 되면 influenza 접종을 받도록 한다. 접종 첫 때에는 4주 간격으로 2회 접종한다.

### Hib-단백결합 백신과 폐렴구균 단백질결합 백신

두 백신 모두 미숙아와 저출생체중아에게 접종했을 때 만삭아와 비슷한 항체 양성률을 보였다. 따라서 미국과 같이 두 백신을 정규 예방접종으로 실시하고 있는 지역에서는 미숙아도 출생 2개월이 되면 접종을 시작한다. 그러나, 우리나라에서는 두 백신 모두 정규 접종에 포함되어 있지 않다.

미숙아에게 전세포 DTP 백신과 폐렴구균 단백질결합 백신을 동시에 접종했을 때 만삭아와 비교하여 열성경련의 발생이 많았다. 그러나 이는 예방접종 때문이라기 보다는 미숙아 자체가 열성경련의 위험성이 더 높기 때문일 것이다.

## 결 론

미숙아와 저출생체중아는 만삭아와 마찬가지로 출생 후 연령에 따라서(B형 간염 제외) 동일한 접종 스케줄로 접종하며, 백신 용량도 같은 용량을 투여한다. 근육 주사할 때에는 허벅지의 전외측 부위에 한다. 만삭아 접종에 사용되는 주사 바늘 길이는 일반적으로 2-2.5 cm(7/8-1 inch)이며, 아주 작은 미숙아에게 접종할 때에는 근육의 양을 고려하여 이 보다 더 짧은 바늘(5/8 inch)을 사용한다<sup>1, 12)</sup>.

## References

- 1) Atkinson WL, Pickering LK, Watson JC, Peter G. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004: 108-9.
- 2) Roth A, Jensen H, Garly ML, Djana Q, Martins CL, Sodemann M, et al. Low birth weight infants and Calmette-Guerin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:544-50.
- 3) Kaur S, Faridi MM, Agarwal KN. BCG vaccination reaction in low birth weight infants. *Indian J Med Res* 2002; 116:64-9.
- 4) Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-5.
- 5) Patel DM, Butler J, Feldman S, Graves GR, Rhodes PG. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr* 1997;131:641-3.
- 6) Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, DeMaio J, West DJ, Jawad AF, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997;99:534-6.
- 7) Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, Mahoney F, Armstrong P, Gumpper K, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103:E14.
- 8) Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:336-8.
- 9) Blondheim O, Bader D, Abend M, Peniakov M, Reich D, Potesman I, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:F206-8.
- 10) Kesler K, Nasenbeny J, Wainwright R, McMahon B, Bulkow L. Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:116-9.
- 11) Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, Voloshen T, D'Angio CT. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504.
- 12) Saari TN; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
- 13) Faldella G, Alessandrini R, Magini GM, Perrone A, Sabatini MR, Vancini A, et al. The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1998;16:1646-9.
- 14) Slack MH, Schapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F67-8.
- 15) Adenyi-Jones SC, Faden H, Ferdon MB, Kwong MS, Ogra PL. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr* 1992;120:686-9.
- 16) Groothuis JR, Levin MJ, Lehr MV, Weston JA, Hayward AR. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 1992;10:221-5.