

극소 저출생체중아의 영아기 B형 간염 항체 생성률 조사

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 강릉아산병원 소아과*

김영득 · 한명기* · 김애란 · 김기수 · 피수영

Immune responses of hepatitis B vaccination among very low birth weight infant

Young-Deuk Kim, M.D., Myung-Ki Han, M.D.*, Ai-Rhan E. Kim, M.D.
Ki-Soo Kim, M.D. and Soo-Young Pi, M.D.

Department of Pediatrics and Division of Neonatology, Asan Medical Center,
Gangneung Asan Medical Hospital*, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To evaluate the immunogenicity of hepatitis B vaccine among very low birth weight infants(VLBWI) who were vaccinated at 0, 1, 6 months of chronological age and to determine the factors associated with antibody formations.

Methods : A total of 243 VLBWI admitted to Seoul and Gangneung Asan Medical Center neonatal intensive care units from 1997 to 2004 were included. Of 243, 13 infants were born to HBs Ag positive mother. All infants were given DNA recombinant vaccine at 0, 1, and 6 months of chronological age. Infants born to HBs Ag positive mothers received hepatitis B immunoglobulin at birth and a total of 4 doses of vaccinations. An antibody level over 10 mIU/mL, tested at 3-4 months after last vaccination, was regarded as a positive seroconversion.

Results : The seroconversion rates were 84.4 percent and 84.5 percent for VLBWI and extremely low birth weight infants(ELBWI), respectively. Of 28 seronegative infants who were given revaccinations, 60.7 percent seroconverted, resulting in 95.3 percent, 97.5 percent seroconversion rates for VLBWI and ELBWI, respectively. 76.9 percent of infants born to HBsAg positive mothers seroconverted and none became hepatitis B carriers. Factors such as gestational age, sex, various neonatal illness, and kinds of vaccinations did not influence the formation of the hepatitis B antibody, however, the higher the weight at time of first vaccination yielded better seroconversion rate.

Conclusion : Revaccination of seronegative VLBWI after 3 doses of hepatitis B vaccination is very effective. Therefore, testing the immune status after the hepatitis B vaccination, a practice not routinely done, is highly recommended. (Korean J Pediatr 2006;49:857-863)

Key Words : HBs Ab, Seroconversion, Very low birth weight infants

서 론

전세계적으로 B형 간염 바이러스에 감염되어 있는 사람은 약 3억 명 이상이 되며, 특히 아시아, 중동아시아, 아프리카, 그리고 남아메리카 지역은 질병의 이환율이 높은 지역으로 알려져 있다¹⁾. 한국에서 B형 간염 항원이 양성인 사람의 빈도는 성인에서

약 5-10%, 소아에서 4-6%이며, 1세 미만의 영아에서는 1% 미만으로 보고되고 있다^{2, 3)}. 1983년도부터 시행되어온 B형 간염 예방접종 사업으로 인하여 1990년대 초에 임신부의 감염률이 3.4%까지 감소되어 있으나⁴⁾ 아직도 항원 보유자 수가 많은 성인으로부터의 영아 감염 위험이 높은 것이 사실이다. 예방접종은 질병의 유병률과 사망률을 통제할 수 있는 전략 중 비용-효과 측면에서 매우 효과적인 방법이다⁵⁾. 면역 반응이 약한 극소 저출생 체중아들에게서 B형 간염 예방접종 후 항체 생성률에 대한 외국의 보고들은 아직도 그 결론이 불분명하다⁶⁻⁹⁾. 국내에서는 만삭아로 출생한 건강한 영아에서 B형 간염 항체 생성률에 대해서는 보고된 바 있으나 극소 저출생 체중아나 미숙아에서의 B형 간염 항체 생성률에 대한 연구는 되어 있지 않은 실정이다.

이 논문은 2005년도 제55차 대한소아과학회 추계학술대회에서 발표된 논문임.

접수 : 2006년 3월 17일, 승인 : 2006년 5월 12일

책임저자 : 김애란, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

Correspondence : Ai-Rhan E. Kim, M.D.

Tel : 02)3010-3382 Fax : 02)3010-6978

E-mail : arkim@amc.seoul.kr

이에 저자들은 극소 저출생 체중아에서 영아기 B형 간염 항체 생성에 관한 실제와 항체 생성 실패에 미치는 요인에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 연구는 1997년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원과 강릉아산병원 신생아 중환자실에 입원하였던 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아 중에서 영아기에 B형 간염 항체에 대해 검사 받은 243명을 대상으로 하였다. 연구에 포함된 243명 중 출생시 모체의 B형 간염 항원이 양성인 경우는 13명(5.3%)이었다.

2. 방 법

모체의 B형 간염 항원이 음성인 230명의 극소 저출생 체중아는 출생시에 B형 간염 예방접종을 시행 받지 않았으며 체중이 2 kg 이상이 된 경우나 출생일로부터 2개월 이상 지난 경우에 0, 1, 6개월의 일정으로 B형 간염 예방접종을 시행 받았다. 모체의 B형 간염 항원이 양성인 13명의 영아들은 출생시에 임신주수와 출생체중에 관계없이 B형 간염 면역글로블린과 B형 간염 예방접종을 시행한 뒤, 이후 접종은 다른 미숙아들과 동일하게 시행하였다. 초회 접종시는 대퇴부에 유전자 재조합 백신인 Euvax[®](0.5 mL, 10 µg/mL, LG, Iksan, Korea)를 접종하였으며, 그 이후에는 팔의 삼각근에 Euvax[®]나 뇌수막염 백신과 B형 간염 백신이 혼합되어 있는 Combax[®](0.5 mL/vial, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA)를 접종하였다. 항체 검사는 마지막 간염 예방접종 후 3-4개월에 시행하였고, 영아의 혈액을 4℃에서 원심분리 후 영하 20℃에서 냉장보관 한 뒤 항체 검사는 Radioimmunoassay Kit[®](Abbott Laboratory Diagnostic Division, Abbott Park, IL, USA)를 이용하였다. 항체 양전은 다른 연구에서와 마찬가지로 항체의 역가가 ≥ 10 mIU/mL로 정의하였다^{10, 11}. 항체 형성에 영향을 줄 수 있다고 생각되었던 각종 변수들(임신주수, 출생체중, 접종시기, 접종시 체중, 만성질환의 유무, 수혈횟수, 스테로이드의 사용 등)에 대한 조사와 항체 음성을 인지하고 나서 재접종을 시행받은 경우, 재접종 받은 백신의 종류는 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 추적관찰이 소실된 경우에는 전화문의를 실시하였다.

3. 통 계

연구의 통계처리는 SPSS for windows 12.0(SPSS Inc., USA)를 이용하여 카이제곱 검정, 독립된 두 평균치 비교(independent T test), 다중회귀분석 방법을 사용하였으며 P값이 0.05 미만일 때를 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 소견

전체 243명 영아의 평균 임신주수는 $29^{+1} \pm 2.6$ 주, 평균 출생 체중은 $1,117 \pm 264$ g이었으며, 이들 중 임신주수가 28주 미만인 경우가 32.5%(79/243명), 28-37주인 경우가 67.5%(164/243명)이었고 남아가 107명(44%), 여아가 136명(56%)이었다. 대상군의 예방접종 시기별 평균 역 연령은 1차는 40.0 ± 3.6 주, 2차는 44.5 ± 4.2 주, 3차는 6.1 ± 1.0 개월이었으며, 항체검사의 평균 시기는 9.4 ± 3.5 개월이었다. 대상군의 평균 입원기간은 67.2 ± 31.0 일이었으며, 이들 중 만성 폐질환이 있는 영아는 33.7%(82/243명), 3단계 이상의 뇌실 내 출혈이 있었던 영아는 4.1%(10/243명)이었고 입원기간 중 스테로이드를 사용한 경우가 33.3%(81/243명)이었다. 전체 243명의 영아 중 197명(81.1%)은 Euvax[®]만을 접종받았으며 46명(18.9%)은 Combax[®]를 혼합하여 접종받았다(Table 1). 모체의 B형 간염 항원이 양성이었던 영아는 5.3%(13/243명)이었다.

2. B형 간염 예방접종 후 항체 양전율

243명의 극소 저출생 체중아들에서 3차까지 B형 간염 예방접종 후 항체 양전율은 84.4%(205/243명)이었으며, 이들 모두의 B형 간염 항원은 음성이었다. 15.6%(38/243명)의 영아에서는 항

Table 1. Characteristics of Very Low Birth Weight Infants (VLBWI)

Variables	VLBWI(n=243)
Gestational age(wks)	$29^{+1} \pm 2.6$
Birth weight(g)	$1,117 \pm 264$
Sex(M/F)(%)	107/136(44/56%)
1st vaccination age(wks)	40.0 ± 3.6
1st vaccination weight(kg)	2.5 ± 4.5
2nd vaccination age(weeks)	44.5 ± 4.2
2nd vaccination weight(kg)	3.9 ± 2.0
3rd vaccination age(months)	6.1 ± 1.0
3rd vaccination weight(kg)	7.2 ± 0.9
Age of HBs Ab exam(months)	9.4 ± 3.5
Weight at HBs Ab exam(kg)	8.3 ± 1.2
Duration of hospitalization(days)	67.2 ± 31.0
Chronic lung disease(%)	82/243(33.7%)
ROP stage III, IV(%)	39(16.0%)
IVH grade III, IV(%)	10(4.1%)
Proven sepsis(%)	48(19.8%)
Steroid use(%)	81(33.3%)
No. of FFP transfusion(%)	17(7.0%)
Type of vaccine(monovalent/multivalent)	197/46(81.1/18.9%)
Hepatitis B carrier mother(%)	13(5.3%)

The values are expressed as mean \pm standard deviation
Abbreviations: ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intra-ventricular hemorrhage; FFP, fresh frozen plasma

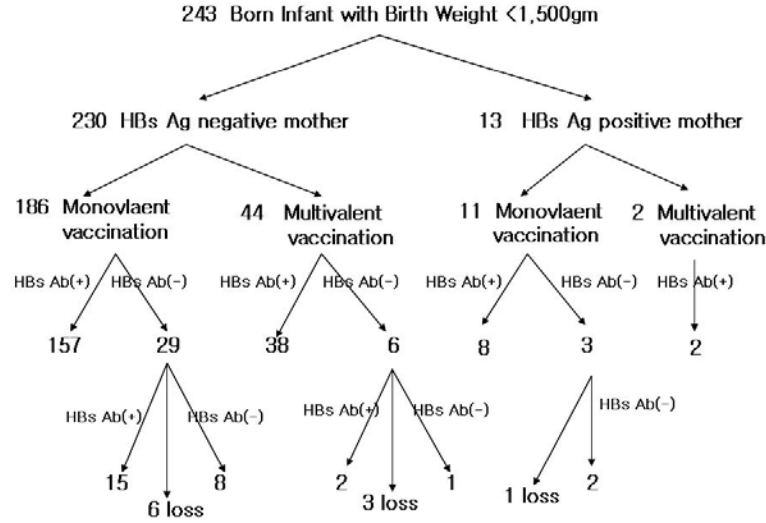


Fig. 1. HBs antibody formation after immunization of very low birth weight infant.

체가 생성되지 않았거나 낮은 항체 역가를 나타내고 있었다(항체역가 <10 mIU/mL). 항체가 음성인 38명의 영아 중에서 항체 음성을 인지하고 나서 재접종을 시행받은 영아는 28명이었다. 이들에게 재접종을 한 후 시행한 항체 검사상 60.7%(17/28명)에서 항체가 양성으로 전환되어(Fig. 1) 재접종 후의 항체 양전율은 95.3%로 향상되었다(Fig. 2). 출생체중이 1,000 g 이하의 영아는 전체의 34.6%(84/243명)이었으며 3차까지 간염 예방접종 후 항체 양전율은 84.5%(71/84명)이었다. 13명의 항체가 음성인 영아 중 10명이 재접종을 시행 받았으며 이 중 8명이 항체가 양전되어 재접종 후에는 총 97.5%(79/81명)에서 항체가 양전되었다. 1,000-1,500 g의 출생체중을 가진 영아에서도 비슷한 결과를 얻을 수 있었다(Fig. 3).

항체 양전율을 출생시의 임신주수와 연관시켜 보았을 때 28⁺⁰ 주 미만인 79명의 영아 중에서 3차까지 간염 예방접종 후 항체 양전율은 83.5%(66/79명)이었으며, 13명의 항체 음성인 영아 중 9명이 재접종을 시행 받은 후 6명이 항체가 양전되어 재접종 후에는 총 96.0%(72/75명)에서 항체가 양전되었다. 또한 출생 시 임신주수가 28⁺⁰-36⁺⁶주인 영아에서는 3차까지 간염 예방접종 후의 항체 양전율은 84.8%(139/164명)이었으며, 25명의 항체 음성인 영아 중 19명이 재접종을 시행 받은 후 11명이 항체가 양전되어 재접종 후에는 총 94.9%(150/158명)에서 항체가 양전되었음을 알 수 있었다(Fig. 4).

본 연구에 포함된 13명의 간염 항원이 양성인 모체를 둔 영아에서는 76.9%(10/13명)에서 항체가 양전되었으며 이들의 B형 간염 항원은 모두 음성이었다. 또한 전체 영아에서 단독백신으로 접종한 경우 83.7%(165/197명), 혼합하여 백신을 접종한 경우 86.9%(40/46명)에서 항체양전율을 보이고 있었다.

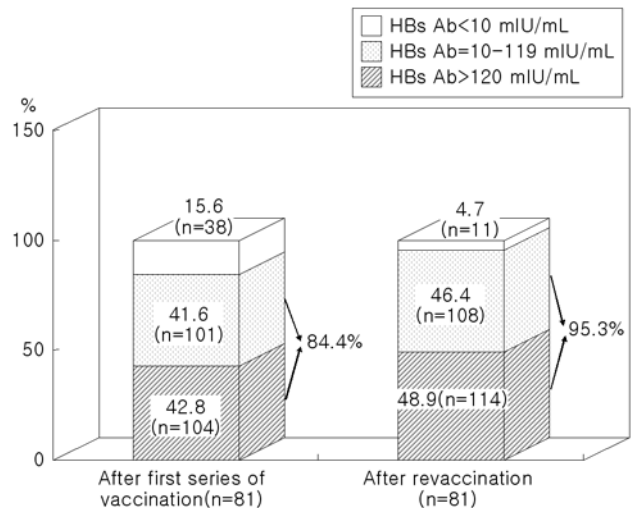


Fig. 2. The rate of HBs antibody formation after immunization of very low birth weight infant with three doses of hepatitis B vaccination followed by revaccination of those with negative seroconversion(n=28).

3. B형 간염 예방접종 후 항체 양전율에 영향을 미치는 요소

항체 양전율에 영향을 미칠 수 있다고 생각된 가능한 요소 중 임신주수나 출생체중을 포함한 그 외의 백신 접종시기, 성별, 입원기간, 패혈증의 유무, 만성폐질환의 유무, 스테로이드의 사용 여부, 신선동결혈장의 수혈여부, 백신종류는 항체 양전에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었으나 첫 간염 예방접종시의 체중이 클수록 항체 양전율이 높아짐을 알 수 있었다(P<0.05, Table 2).

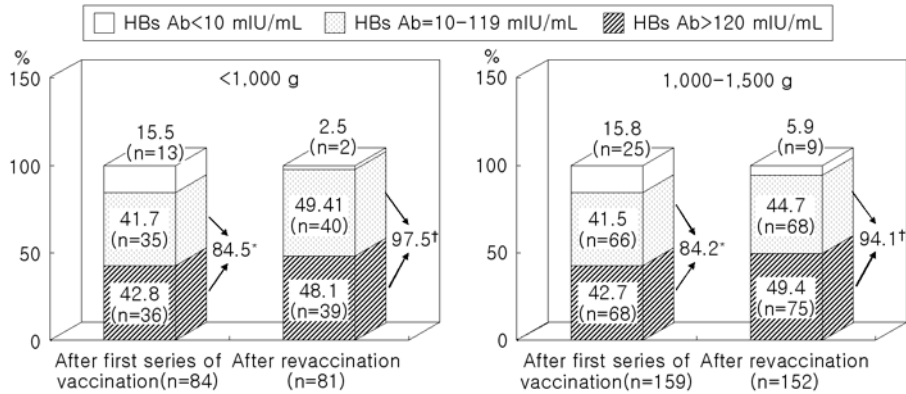


Fig. 3. The rate of HBs antibody formation according to birth weight after three doses of hepatitis B vaccination followed by revaccination of those with negative seroconversion (n=10 for <1,000 g, n=18 for 1,000-1,500 g). * †P>0.05.

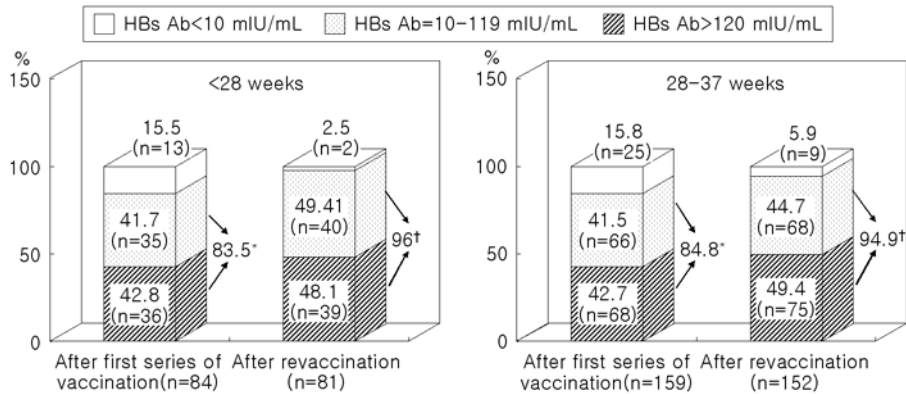


Fig. 4. The rate of HBs antibody formation according to gestational age after three doses of hepatitis B vaccination followed by revaccination of those with negative seroconversion (n=9 for <28⁺⁰ weeks, n=19 for 28⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks). * †P>0.05.

고찰

1971년도에 Krugman 등은 B형 간염의 예방접종이 예방적 효과가 있으며 만성 보유자의 수를 감소시킬 수 있다고 보고하였다¹²⁾. 1982년도부터 B형 간염 백신이 도입되었으나 아직도 B형 간염은 전세계적으로 흔하며 약 전세계인구의 5% 정도가 만성 B형 간염을 앓고 있다¹³⁾. 현재 국내에도 B형 간염 항원이 양성인 성인은 약 5-10%, 소아는 4-6%, 1세 미만의 영아는 1% 미만 정도로 보고되며 간염 예방접종 사업이 이루어진 1983년도 이후부터 보유자의 수가 많이 감소하여 소아에게서의 유행률이 많이 감소²⁻⁴⁾하고 있으나 보유자인 성인으로부터의 감염 위험은 아직도 높은 상태이다.

B형 간염 바이러스의 전파 중에서 수직감염은 새로 발견된 B형 간염 바이러스 감염의 35-40% 정도를 차지하고 있으며²⁾, 수직감염은 엄마의 생식기내 분비물이나 혈액의 주산기 노출을 통해 전파된다¹⁴⁾. 따라서 주산기 관리는 B형 간염 바이러스 감염

을 통제하는데 아주 중요한 것으로 사료된다.

미국에서는 B형 간염 바이러스의 예방에 B형 간염 백신의 접종이 효과가 있는 것으로 알려져 있었음에도 1992년도 이전에는 B형 간염항원 보유자인 모체에서 태어난 고위험의 영아에게서만 제한적으로 사용되었다¹⁵⁾. 이러한 선택적 접종은 B형 간염을 통제하는데 효과가 없었으며 B형 간염의 예방률이 매우 낮은 것으로 보고되었다¹⁾.

1980년대 중반 벨기에에서 유전자 재조합-바이러스 백신이 개발되었으며 유전자 재조합 백신은 혈장백신 대신에 많이 이용되고 있는데 안정성, 면역성이 높으며 부작용이 거의 없고 소아에서 저용량으로도 효과가 좋은 것으로 알려져 있으며, 국내에서는 1993년부터 대량 생산되어 사용되어지고 있다^{16, 17)}. 이처럼 B형 간염 백신이 대량 생산체제를 갖추게 되고, 선택적 예방접종 사업은 그 효과가 미미하다는 보고가 있음에 따라 1992년부터 미국 소아과학회에서는 B형 간염을 감소시키기 위해 미국에서 출생하는 모든 신생아에게 출생시 B형 간염 예방접종을 실시하였으며¹⁸⁾, 1994년도에 미국 소아과학회 감염분과위원회에서는 원

Table 2. Comparison between Seroconverted and Nonconverted VLBWI after Initial Hepatitis B Vaccination

Variables	Seroconverted group(N=205)	Nonconverted group(N=38)	P-value
Gestational age(wks)	29.1±2.5	29.5±3.0	NS
Birth weight(g)	1,113±243	1,136±263	NS
Sex(M/F)(%)	88/117(42.9/57.1%)	19/19(50/50%)	NS
1st vaccination age(wks)	40.1±3.5	39.7±3.8	NS
1st vaccination weight(kg)	2.6±0.5	2.4±0.4	0.01
2nd vaccination age(wks)	44.4±4.3	44.7±3.4	NS
2nd vaccination weight(kg)	4.0±2.1	3.8±0.5	NS
3rd vaccination age(months)	6.1±1.0	6.1±1.0	NS
3rd vaccination weight(kg)	7.2±0.9	7.2±1.0	NS
Age of HBs Ab exam(months)	9.2±3.0	10.6±5.5	NS
Weight at HBs Ab exam(kg)	8.3±1.2	8.5±1.5	NS
Duration of hospitalization(days)	67.4±31.0	66.5±33.1	NS
Chronic lung disease(%)	67(26.8%)	15(39.5%)	NS
ROP stage III, IV(%)	52(25.4%)	9(23.7%)	NS
IVH grade III, IV(%)	9(4.3%)	23(60.5%)	NS
Proven sepsis(%)	40(19.5%)	8(21.0%)	NS
Steroid use(%)	68(33.1%)	13(34.2%)	NS
No. of FFP transfusion(%)	12(5.9%)	5(13.2%)	NS
Type of vaccine(monovalent/multivalent, %)	165/40(80.5/19.5%)	32/6(84.2/15.8%)	NS
Hepatitis B carrier mother(%)	10(4.9%)	3(7.9%)	NS
No. of HBs Ag positive infant	0	0	

The values are expressed as mean±standard deviation

Abbreviations : ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intraventricular hemorrhage; FFP, fresh frozen plasma; NS, not significant

칙적으로 모든 신생아는 3회 접종을 시행하며, B형 간염 항원이 음성인 산모에서 출생한 신생아의 초회 접종은 생후 2개월에 시작하여 2차 접종은 초회 접종 후 1-2개월에, 3차 접종은 생후 6-18개월에 시행하도록 하며, B형 간염 감염의 위험 요소가 없는 미숙아에서는 체중이 2 kg이 되거나 생후 2개월이 지난 뒤에 B형 간염 예방접종을 실시하는 것을 권고하였다. 또한 모체가 B형 간염 항원이 양성인 산모에서 출생한 경우에는 가능하면 12시간 이내에 B형 간염 면역글로불린을 투여하고 간염 예방접종은 이와 동시에 또는 늦어도 생후 일주일 이내에 따로 접종하는 것을 권고하였다¹⁹⁾. 본 연구에 포함된 미숙아들도 상기의 조건에 따라 예방접종을 실시하였다. 그러나 어떤 연구자들은 B형 간염 항원이 음성인 산모에게서 출생한 미숙아들에서도 0, 1, 6개월의 접종 시기를 추천하고 있으며^{6, 20)}. 미숙아로 출생한 영아도 출생 체중에 관계없이 만삭 출생아처럼 역연령에 따라 예방접종을 실시하여야 한다고 주장하고 있으나²¹⁾, 아직 이러한 주장은 일반화 되지 않은 상태이다.

건강한 만삭 출생아의 경우 예방접종을 통해서 B형 간염을 대부분 예방할 수 있다고 알려져 있다. Kag 등²²⁾은 2,234명의 만삭 신생아에서 0, 1, 6개월의 접종 방식으로 간염 예방접종 후 항체 양전율은 99.6%라고 보고하였으며 이는 외국에서 보고된 건강한 영아와 소아들에서의 약 90-100% 정도의 항체 양전율과 비슷하다²³⁻²⁵⁾. 연구자들에 따라 미숙아에게 B형 간염 예방접종을 하더라도 항체 생성률이 떨어지지 않는다는 보고를 하기도 하는데^{8, 9)}, Belloni 등의 연구에 의하면 37주 미만의 미숙아에서

B형 간염 예방접종 후 7개월시의 항체 양전율은 97.5%라고 보고하였다³⁾. 반면에 Chawareewong 등과 Lau 등은 만삭아에 비해 미숙아로 출생한 영아에서의 항체 생성률은 떨어진다고 보고하였다. Lau 등⁷⁾에 의하면 출생체중이 1,750 g 미만인 미숙아들에서 체중이 2 kg 이상된 경우 접종을 시작하여 0, 1, 6개월에 예방접종 후 항체 양전율을 조사한 결과 91%의 항체 양전율을 확인하였으며, 체중이 2 kg이 안되더라도 출생 당시에 예방접종을 실시하여, 0, 1, 6개월의 접종방법으로 접종한 미숙아들에서의 항체 양전율은 79%라고 보고하였다. 또한 Chawareewong 등⁶⁾에 의하면 33-37주 사이의 1,300-2,000 g인 미숙아들에서 0, 1, 6개월의 접종 시기대로 접종한 경우 모든 미숙아들에서 항체 양전이 되었으나, 28-32주 사이에 출생한 미숙아들에서는 78%만이 항체가 양전되었다고 보고하였다. 국내의 한 연구에 의하면 0, 1, 6개월의 접종방식으로 예방접종을 실시한 결과 만삭아에서의 B형 간염 항체 양전율은 94.1%, 미숙아에서는 85.7%의 항체 양전율을 보였다고 보고하였다²⁶⁾. 이 보고는 미숙아가 7명, 만삭아가 27명으로 영아의 수가 매우 적었음에도 불구하고 출생 체중이 1,500 g 이하, 출생시의 임신주수가 다양한 (28⁺⁰-36⁺⁶주) 미숙아를 대상으로 한 본 연구 결과와 유사하였다. 본 연구는 만삭아에 대한 항체 검사를 시행하지 않은 관계로 만삭아와 극소 저출생 체중아 사이에 항체 생성률을 직접적으로 비교 할 수 없지만, 일반적으로 알려진 만삭 출생아에서의 항체 생성률을 감안하여 볼 때 극소 저출생 체중아에서의 항체 생성률이 많이 감소된 것으로 사료된다. B형 간염에 걸릴 고위험 요인이 없는 미

숙아에게 미국 소아과학회에서는 B형 간염 예방접종 후 항체 생성 검사를 따로 실시할 것을 권고하지는 않고 있으나, B형 간염 보유자가 많은 국내에서는 항체 검사를 시행하는 것은 고려해 보아야 할 부분이다. 본 연구 결과 즉, 총 243명의 극소 저출생아 중 3차까지의 간염 예방접종 후 84.4%의 항체 양성률을 보이다가 음성인 영아들을 재접종한 뒤에는 항체 양전율이 95% 이상으로 증가됨을 볼 때 항체가 음성인 극소 저출생 체중아에게서의 재접종은 예방접종의 종류와는 무관하게 B형 간염의 예방에 매우 효과적인 방법이며 나아가서는 국민보건 향상에 기여할 수 있을 것으로 생각된다. 이에 저자들은 현재 많은 국내 소아과 의사들이 공통적으로 실시하고 있지 않은 극소 저출생 체중아에서 B형 간염 예방접종 후 항체 검사를 적극적으로 추천하는 바이다.

본 연구 결과에 의하면 첫 B형 예방접종시의 체중만이 항체 생성률에 영향을 주는 유일한 요소로 밝혀졌으나 앞으로의 극소 저출생 체중아에서의 B형 간염 예방접종에 대한 연구 과제로는 항체 생성률에 영향을 미치는 기타 요소들, 면역기억 기간, 적절한 예방접종 시기 및 두 번째의 간염 예방접종 후에도 항체 양전이 이루어지지 않고 있는 극소 저출생 체중아의 추적관찰 등이 있을 것이다.

요 약

목적 : 의료기술과 신생아학의 발전으로 생존된 극소 저출생 체중아의 질병에 대한 관리가 더욱 필요한 시점이다. 이에 본 연구는 극소 저출생 체중아에서 영아기 B형 간염 항체 생성률과 항체 생성 실패에 미치는 요인에 대하여 알아보고자 하였다.

방법 : 1997년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원과 강릉아산병원 신생아 중환자실에 입원하였던 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아 중에서 영아기에 B형 간염 항체에 대해 검사받은 243명을 대상으로 하였다. 영아들은 역 연령 약 40주경에 첫 간염 예방접종시행 받았으며 1개월 후, 6개월 후에 간염 예방접종을 시행 받았다. 그러나 모체의 B형 간염 항원이 양성인 13명의 영아들은 출생 시에 임신주수와 출생체중과 관계없이 B형 간염 면역글로불린과 B형 간염 예방접종을 1회 더 시행 받았다. 항체검사는 마지막 간염 예방접종 3-4개월 후에 시행하였고 B형 간염 예방접종후의 항체 양전은 항체의 역가가 ≥ 10 mIU/mL로 정의하였다.

결과 : 총 243명의 극소 저출생 체중아들의 B형 간염 예방접종 후 항체 양전율은 84.4%(205/243명)였다. 항체가 음성인 38명의 극소 저출생 체중아 중에서 재접종이 가능하였던 28명 중 17명(60.7%)에서 항체가 양성으로 전환되었다. 총 243명 중 34.6%(84/243명)을 차지한 초극소 저출생체중아의 항체 양전율은 84.5%(71/84명)이었다. 13명의 항체 음성인 초극소 저출생체중아 중 재접종이 가능하였던 10명의 항체 양전율은 80%(8/10명)로 재접종 후의 극소 저출생 체중아와 초극소 저출생 체중아

의 항체 양전율은 각각 95.3%, 97.5%으로 향상되었다. 출생시 임신주수별 항체 양전율은 28⁺⁰주 미만과 28⁺⁰-36⁺⁶주인 영아들에서 각각 83.5%(66/79), 84.8%(139/164명)이었다. 이들 중 항체가 생기지 않았던 영아에서 재접종 후 각 군에서의 항체 양전율은 각각 96%, 94.9%로 향상되었다. B형 간염 보유자에게 태어난 극소 저출생 체중아의 항체 양전율은 76.9%(10/13명)였고 모두에게서 B형 간염의 항원은 음성이었다. 항체 양전율에 영향을 미치는 요소로는 첫 B형 간염 예방접종시의 체중이 작을수록 항체 양전율이 저하됨을 알 수 있었다.

결론 : 세 번의 B형 간염 예방접종 후 항체 생성이 되지 않은 극소 저출생 체중아들에서의 재접종은 항체 양전율을 매우 향상시킬 수 있으므로 저자들은 극소 저출생 체중아들에게 아직 국내에서 보편적으로 실시되고 있지 않는 예방접종 후 항체검사를 적극적으로 권장하는 바이다.

References

- 1) Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high incidence countries. J Virol Methods 1987;17:69-79.
- 2) An YO, Kim JL, Lee JB, Park BJ, Kwon YH. Epidemal studies on expression form on hepatitis B surface antigen from Korean blood donor. J Korea Med Assoc 1983;26:425-37.
- 3) Hwang KK, Kim WK, Kim KT, Lee JH. The expression frequency of hepatitis B antigen and antibody in pediatric in patient and kindergarden pupil in Pusan. J Korean Pediatr Soc 1984;27:61-7.
- 4) Committee on Infectious Disease, Korean Pediatric Society. Korean guideline of Immunization. 5th ed 2002:49-59.
- 5) Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. JAMA 1990;263:1218-22.
- 6) Chawareewong S, Jirapongsa A, Lokaphadhana K. Immune response to hepatitis B vaccine in premature neonate. Southeast Asian J Trop Med Public Health 991;22:39-40.
- 7) Lau YL, Tam AYC, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Clinical and laboratory observations: responses of preterm infants to hepatitis B vaccine. J Pediatrics 1992;121: 962-5.
- 8) Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. Acta Pediatr 1998;87:336-8.
- 9) Del CR, Grosheide PM, Gerards LJ, Heijtkink RA, Schalm SW. Hepatitis B vaccination and preterm infants. Pediatr Infect Dis J 1993;12:407-8.
- 10) Rubia K, Michael EP, Carl TD. Three year follow up of vaccine response in extremely preterm infants. Pediatrics 1998;101:597-603.
- 11) Huang FY, Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang LY, Liu SC. Hepatitis B vaccination in preterm infant. Arch Dis Child 1997;77:135-8.
- 12) Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS-2, strain): studies on active immunization. JAMA 1971;217:41-5.

- 13) McMahon BJ, Alward WLM, Hall DBL. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
- 14) Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:433-7.
- 15) Center for Disease Control. Protection against viral hepatitis: recommendations of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1990;39:5-22.
- 16) Kim YS. Immunogenicity of recombinant DNA yeast derived hepatitis B vaccine(Euvax B). *Korean J Clin Pharmacol Therapy* 1993;1:192-6.
- 17) Steven DE, Taylor PE, Rubinstein P, Ting Rcr, Bodner AJ, Sarngahaman MG, et al. Safety of the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1985;312:375-6.
- 18) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics. Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992;89:795-9.
- 19) Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics. Update on timing of hepatitis B vaccine for pre-term infants and for children with lapsed immunization. *Pediatrics* 1994;108:403-4.
- 20) Belson A, Reif S, Peled Y, Bujanover. Immune response to hepatitis B virus vaccine in 1-year-old preterm and term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:252-5.
- 21) Center for Disease Control. General recommendation on Immunization. recommendation of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1994;43:RR1(1-34).
- 22) Kang AS, Kim JS, Huh JW, Lee CY, Jung HG, Park JS. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B virus vaccine compared with a plasma derived hepatitis B vaccine and of vaccination schedule in neonates. *J Korean Pediatric Soc* 1995;38:1525-34.
- 23) West DJ, Calandra GB, Ellis RW. Vaccination of infants and children against hepatitis B. *Pediatr Clin North M* 1990;37:585-601.
- 24) Seto D, Diwan A, Hesley T, Calandra G, Miller W. Hepatitis B vaccine alternative vaccination schedules in healthy babies of noncarrier mothers(abstract). *Pediatr Res* 1992;31:179.
- 25) Jilg W, Lorbeer B, Schmidt N, Wilske B, Zoulek G, Deinhardt F. Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984;2:1174-5.
- 26) Choi SH, Choi YY, Hwang TJ, Kook MH. Immunogenicity and safety of a combined Hepa-PDT vaccine. *Chonnam Med J* 1997;33:311-7.