

산모의 HBsAg 보유 여부에 따른 만삭아의 B형간염 기본접종 및 무반응자에서 재접종 후 항체 양전율에 대한 연구

좋은문화병원 소아청소년과, 왈레스기넘 침례병원 소아청소년과*

강장희 · 문재원* · 공승현 · 황광수 · 목지선 · 이현정

= Abstract =

Comparison of the seroconversion rate after primary hepatitis B vaccination and after revaccination of non-responders in full-term infants according to mother's HBsAg seropositivity

Jang Hee Kang, M.D., Jae Won Moon, M.D.*, Seung Hyun Kong, M.D.
Kwang Su Hwang, M.D., Ji Sun Mok, M.D. and Hyeon Jung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Good Moonhwa Hospital, Busan, Korea
Department of Pediatrics*, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

Purpose : This study aimed to identify the true extent of non-responsiveness in full-term infants born from HBsAg-negative or HBsAg-positive mothers and vaccinated against hepatitis B virus (HBV) at 0, 1, and 6 months of age and to evaluate the effect of revaccination among non-responders.

Methods : The study included 716 full-term infants born in 2004-2007. Of 716, 662 infants (A group) were born to HBsAg-negative mothers and 54 infants (B group: 50, except HBsAg-positive infants) were born to HBsAg-positive mothers. All infants were administered DNA recombinant vaccines at 0, 1, and 6 months of age. B group infants received hepatitis B immunoglobulin at birth. Anti-HBs titers were tested at 7-12 and 9-15 months in A and B groups, respectively. Three revaccination doses were administered to non-responders whose anti-HBs titers were under 10 mIU/ml; revaccinated infants were retested at 1-3 months after last vaccination. The association between HBeAg seropositivity of mother and the failure of HBV immunoprophylaxis was evaluated.

Results : The seroconversion rates after primary hepatitis B vaccination were higher in A group (94.1%) than in B group (78% $P<0.001$). The seroconversion rates were high in revaccinated infants (A group non-responders: 96.9% B group non-responders: 87.5%). The failure of HBV immunoprophylaxis was significantly associated with maternal HBeAg seropositivity ($P<0.001$).

Conclusion : The seroconversion rates after primary hepatitis B vaccination were low in B group infants. Revaccination of non-responders in B group was very effective. Therefore, anti-HBs testing and revaccination of B group is very important. Revaccination of non-responders in A group was also very effective. Thus, testing the immune status of infants born to HBsAg-negative mothers even after primary hepatitis B vaccination should be considered. However, to realize this, further studies on the cost-effectiveness of anti-HBs testing in healthy full-term infants are necessary. (Korean J Pediatr 2008; 51:1165-1171)

Key Words : Hepatitis B revaccination, Anti-HBs, Non-responders

서론

우리나라는 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)의 만연 지역으로 연간 10만명 당 45.1명이 만성 간질환(22명) 혹은 간세포암(23.1명)으로 사망하고 있는데 이러한 만성 간질환의 약 70-80%가 HBV 감염과 연관되어 있다¹⁾. HBV의 감염 시기가 신생아일 경우 90% 가까이에서 보유자가 되며, 1-5세에 감염되

Received : 19 March 2008, Revised : 29 July 2008,
Accepted : 2 September 2008
Address for correspondence : Hyeon Jung Lee, MD,
Department of Pediatrics, Good Moonhwa Hospital
899-8 Beomil 2-dong, Dong-gu, Busan 601-803, Korea
Tel : +82.51-630-0714, Fax : +82.51-633-8552
Email : Leesoa07@yahoo.co.kr

면 30%, 큰 소아 및 청소년, 성인기에 감염되면 2-8%가 보유자가 된다^{2,3)}. 일단 감염이 되면 완전한 치료제가 없고, 나이가 어린 영아기에 감염 시 보유자가 될 위험성이 높으므로 출생 후 B형 간염 백신에 의한 예방은 매우 필수적이라고 할 수 있다. 이에 우리나라에서는 B형 간염 예방접종을 1983년 개정된 전염병 예방법 시행령에 의거 정기 예방접종 항목으로 명시하였고, 대한소아과학회에서는 1991년부터 기본 예방접종으로 분류되어 접종을 시행하고 있다⁴⁾.

B형 간염 표면항원(HBsAg) 양성률은 검사 방법이나 대상 집단의 성격에 따라 다양하게 보고되고 유사한 분포의 집단에서도 지역에 따라 상당한 차이를 보이는데^{1,5)}, 저자마다 차이는 있으나 우리나라에서의 HBsAg 양성률은 1995년부터 1999년까지 20세 이상 성인에서 각각 8.9%, 6.4%, 5.9%, 5.4%, 5.4%이었고, 6-19세의 소아, 청소년에서 각각 8.2%, 3.9%, 2.1%, 2.6%, 1.3%로 나타났다⁶⁾. 이처럼 예방접종이 도입된 후 점차적으로 HBsAg 양성률의 감소 추세를 보이나, 최근 성인에서의 연구에서는 아직도 2-8.9%^{1,5,7-9)}의 높은 양성률을 보이고 있으며, 제주 지역의 2000-2002년 소아 및 청소년(6개월-20세)을 대상으로 한 연구에서는 2.1%의 양성률을 보였다⁴⁾. 또한 한국 임산부에 대한 연구에서는 1990년 4.1%, 1992년 3.6%, 1995년 3.4%였으며, 2001년 3.2%, 2002년 3.3%로 나타나 1992년 이후 HBsAg 양성률이 별다른 감소를 보이지 않고 있다⁹⁾. 이와 같이 우리나라의 HBsAg 양성률은 아직도 서구 유럽이나 미국 등에서의 0.1-1% 미만의 양성률에 비하면 매우 높은 상태이며^{9,10)}, 특히 제주 지역은 모든 연령대에서 다른 지역보다 매우 높은 양성률을 나타내고 있다^{1,4,8,9)}.

B형 간염의 전파는 보유자인 산모로부터의 출생 시 수직감염 이외에도 보유자와의 밀접한 접촉으로 인한 수평감염이 가능한데, 특히 엄마로부터의 수평감염이 가장 빈도가 높았으며, 자녀의 수가 많을수록 그리고 아버지가 보유자인 경우에도 자녀들의 HBsAg 양성률이 그렇지 않은 경우에 비해 더 높았다^{11,12)}. 또한 학동전기 아이들의 어린이집(daycare center)에서의 수평감염도 가능하다고 했으며¹³⁾, 터키에서의 한 연구에 따르면 특히 7-11세의 학생들의 학교에서의 수평감염 위험이 높다고 하였다¹⁴⁾. 우리나라의 연구에서는 수건과 손수건, 음료 용기 등을 같이 사용할 경우에 HBV 전파 위험성이 증가한다고 했다¹⁵⁾.

이와 같이 우리나라의 높은 B형 간염 보유율과 영아기부터의 어린이집 등 단체생활 증가로 인한 수평감염의 위험성이 있고, 특히 가족 내 보유자가 있는 경우에는 수평감염의 위험성이 더욱 높으므로 영아기의 면역획득여부 확인은 매우 중요하다고 생각된다. 국내에서는 만삭아 및 저체중아의 기본접종 후 항체 양진율에 대한 연구는 보고된 바 있으나, 보유자인 산모들로부터 출생한 영아의 항체 양진율에 대한 연구는 없으며, 또한 무반응자에서 재접종 후 항체 양진율에 대한 연구는 저체중아를 대상으로 한 연구는 보고된 바 있으나, 건강한 만삭아 및 산모가 보유자인 영아를 대상으로 한 연구는 없는 실정이다.

이에 저자들은 산모의 B형 간염 보유여부에 따라서 B형 간염

백신을 접종한 만삭아들을 대상으로 항체검사를 실시하여 기본 접종 후 항체 양진율을 비교 평가하였으며, 산모의 보유여부에 따른 무반응자에서의 재접종 시 효과를 비교 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 10월부터 2007년 6월까지 문화병원에서 출생한 716명의 만삭아를 대상으로 하였으며, 이중에 산모가 보유자가 아닌 경우는 662명(남자:339, 여자:323명)이었고, 산모가 보유자인 경우는 54명(남자:26명, 여자:28명)이었다. 54명의 보유자인 산모로부터 출생한 영아 중 4명은 HBsAg 양성이었다.

2. 방법

총 716명의 만삭아는 문화병원 소아과에서 유전자 재조합 백신인 Euvax-B (0.5 mL, 20 µg/mL, LG생명과학, Korea)와 Hepavax-gene (0.5 mL, 20 µg/mL, 베르나 바이오텍, Korea)으로 0, 1, 6개월의 일정으로 대퇴부 전 외측(anterolateral side of thigh)에 근육 주사했고, 보유자인 산모로부터 출생한 모든 영아에서는 출생 후 12시간 이내에 B형 간염 백신과 B형 간염 면역글로불린(Hepabig: 100 IU/0.5 mL, 녹십자, Korea) 0.5 mL를 각각 다른 부위의 대퇴부에 근육 주사하였다. 3회의 기본접종을 시행한 영아는 최소한 마지막접종 후 1개월이 지난 생후 7-12개월(산모가 보유자인 경우는 생후 9-15개월)에 항체가를 측정하였다. 다른 연구에서와 같이 항체가가 <10 mIU/mL인 경우를 무반응자(non-responders)로 하였으며, 항체가가 ≥10 mIU/mL 경우를 항체 양전(seroconversion)으로 정의하였다^{16,17)}. 그리고 본 연구에서는 두 백신간의 면역효과의 차이에는 의미를 두지 않았다. 총 716명의 만삭아 중에서 산모가 보유자가 아닌 경우를 A군(662명), 산모가 보유자인 경우에서 HBsAg 양성인 감염된 영아 4명을 제외한 군을 B군(50명)으로 하여 기본접종 후 항체 양진율을 비교하였다. 그리고 각 군에서 마지막 기본접종 후 검사 시기에 따라서 항체 양진율에 영향을 미치는지 연구하였다. 항체생성에 영향을 미칠 수 있는 HIV감염아 및 면역결핍질환, 기형아, 심한 만성질환 및 출생 시 자궁 내 발육지연아, 제태기간 37주 미만, 출생체중 2.5 kg 미만인 경우는 연구에서 제외하였다. 또한 기본접종 후 무반응자 50명 중 추적이 가능했던 영아 40명(A군의 무반응자: 32명, B군의 무반응자: 8명)에게 기본 접종약과 같거나 다른 유전자 재조합 백신 0.5 mL (10 µg HBsAg 단백)를 0, 1, 6개월 일정으로 세 번 접종했으며, 돌전에는 대퇴부에 그 이후는 삼각근에 3회 근육주사를 시행했고, 마지막 재접종 후 1-3개월 사이에 항체가를 측정하여 재접종 후 항체 양진율을 비교하였다. 그리고 본원에서 총 54명의 보유자인 산모로부터 출생한 만삭아에서 산모의 HBeAg 보유여부에 따른 출생 후 주산기 예방조치의 실패율을 분석했다. 영아의 HBsAg검사는 기본접종 후 항체검사와 같이 시행하였다.

Anti-HBs와 HBsAg은 Immulite 2,500 kit (SIEMENS, USA)를 이용한 화학발광 효소면역검사(chemiluminescent enzyme immunoassay)으로 측정하였으며, 검사방법의 sensitivity는 99.5%이고, specificity는 99.7%이었다. Anti-HBs 측정 가능 구간은 3-2,000 mIU/mL이었으며, 2,000 mIU/mL 이상의 정확한 항체가 수치는 알 수 없었고 모두 2,000 mIU/mL 이상으로 기술하였다. HBeAg은 VIDAS (Biomérieux, France)를 이용한 효소면역법(Enzyme-linked fluorescent immunoassay)으로 측정하였다.

3. 통계 방법

연구의 통계처리는 SPSS for windows 12.0 (SPSS Inc., USA)를 이용하여 항체 양진을 비교와 성별차이분석 및 산모의 HBeAg양성 여부와 접종실패의 관련성 분석, 검사시기에 따른 항체양진율의 분석 등은 카이스퀘어 검정으로 분석하였고, 성별을 제외한 다른 변수들의 차이 분석은 독립표본 t검정(independent T test)의 방법을 사용하였으며, P값이 0.05 미만일 때를 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

A군의 평균 재태기간과 출생체중은 각각 38.6 ± 0.9 주, 3.3 ± 0.3 kg이었고, B군의 평균 재태기간과 출생체중은 38.7 ± 1.0 주, 3.2 ± 0.3 kg이었으며, 또한 A군은 남자 339명, 여자 323명이었고, B군은 남자 24명, 여자 26명으로 두 군에서 재태기간 및 출생체중, 성별의 차이는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1, $P > 0.05$). 그리고 A군에서 3차 기본접종을 실시한 평균나이는 6.2 ± 0.2 개월이었고, B군은 6.3 ± 0.2 개월로 두 군에서 유의한 차이가 없었다 ($P = 0.266$). 기본접종 후 항체검사를 실시한 평균나이는 A군은 9.0 ± 1.4 개월이었고, B군은 10.7 ± 1.0 개월로 두 군에서 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.001$). 각 군의 무반응자에게 실시한 3차 재접종 시 평균나이는 A군에서 16.0 ± 1.5 개월, B

군은 17.2 ± 1.2 개월로 나타났으며, 두 군에서 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.061$). 재접종 후 항체검사를 실시한 평균나이는 A군은 17.5 ± 1.5 개월, B군은 18.7 ± 1.0 개월로 두 군에서 유의한 차이가 있었다 ($P = 0.044$).

2. 기본접종 후 항체 양진율

A군 662명(남자: 339, 여자: 323명)에서 B형 간염 백신에 대한 항체 양진율은 94.1%(623/662)였으며, 감염된 영아를 제외한 B군 50명(남자: 24명, 여자: 26명) 중에서는 78% (39/50)로 A군에서 더 높게 나타났다(Table 2). 통계학적으로도 두 군에서 항체 양진율에 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.001$). 그러나 건강한 만삭아에서 95% 이상의 항체 양진율에 비하면 A군에서 94.1%로 약간 낮았는데, 이것은 백신 자체의 문제, 접종 기술의 미숙이 원인일 수 있겠으나, 본 연구에서는 명확한 원인을 알아낼 수가 없었다. 또한 두 군의 마지막 기본접종 후 항체검사 시기에 따른 항체 양진율은 거의 차이가 없었다(Table 3, A군: $P = 0.940$, B군: $P = 0.909$). 기본접종 후 항체가는 10-100 mIU인 경우 A군에서 28.8%, B군에서 16%였으며, 100-1,000 mIU은 각각 47.6%, 54%였고, 1,000-2,000 mIU는 각각 13.3%와 6%였으며, 2,000 mIU 이상인 경우는 각각 4.4%, 2%로 나타났다(Table 4). 그러나 본원에서는 측정 가능한 항체가의 범위는 3-2,000 mIU이고, 2,000 mIU 이상의 항체가는 측정하지 않아 두 군간의 기본접종 후 정확한 항체가의 형성정도는 비교할 수가 없었다.

Table 2. The Seroconversion Rate after Primary Hepatitis B Vaccination and after 3 doses of Revaccination in Non-responders of both Groups

	A group*	B group [†]	P value
No. [‡] (%)	623/662 (94.1)	39/50 (78)	<0.001
No. [§] (%)	31/32 (96.9)	7/8 (87.5)	0.277

*A group: Infants were born to HBsAg-negative mothers

[†]B group: Infants were born to HBsAg-positive mothers, except HBsAg-positive Infants

[‡]No. of seroconversion infants/No. of primary vaccinated infants

[§]No. of seroconversion infants/No. of revaccinated infants

Table 1. Characteristics of Vaccination Groups

Variables	A group*	B group [†]	P value
Gestational age (wks)	38.6 ± 0.9 [‡]	38.7 ± 1.0	0.987
Birth weight (kg)	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.122
Male : Female	339:323	24:26	0.662
3rd primary vaccination age (month)	6.2 ± 0.2	6.3 ± 0.2	0.266
Age of HBs ab exam after primary vaccination (month)	9.0 ± 1.4	10.7 ± 1.0	<0.001
3rd revaccination age (months)	16.0 ± 1.5	17.2 ± 1.2	0.061
Age of HBs ab exam after revaccination (months)	17.5 ± 1.5	18.7 ± 1.0	0.044

*Infants were born to HBsAg-negative mothers

[†]Infants were born to HBsAg-positive mothers except HBsAg-positive Infants

[‡]mean \pm standard deviation

Table 3. The Seroconversion Rate According to the Period of Anti-HBs Testing after the Third dose of Primary Vaccination in both Groups

Days after last vaccination	A group	B group
30 ≤ and <60	201/212 (94.8)*	
60 ≤ and <90	143/153 (93.5)	3/4 (75)*
90 ≤ and <120	106/114 (93)	12/15 (80)
120 ≤ and <150	97/102 (95.1)	16/21 (76.2)
150 ≤ and <180	76/81 (93.8)	6/7 (85.7)
180 ≤ and <210		1/2 (50)
210 ≤ and <240		1/1 (100)
Total	623/662 (94.1)	39/50 (78)
P value	0.940	0.909

*No. of seroconversion infants/No. of primary vaccinated infants (%)

Table 4. Anti-HBs Titer of Primary Vaccination Groups

anti-HBs titer (mIU/mL)	A group (n=662)	B Group (n=50)
	No (%)	No (%)
≤10	39 (5.9)	11 (22)
10 ≤ and <100	191 (28.8)	8 (16)
100 ≤ and <1,000	315 (47.6)	27 (54)
1,000 ≤ and <2,000	88 (13.3)	3 (6)
≥2,000	29 (4.4)	1 (2)

Table 5. Associations between HBeAg Seropositivity of Mother and the Failure of Hepatitis B Virus Immunoprophylaxis Against Vertical Transmission

HBeAg seropositivity of mother	HBeAg seropositivity of infant			P value
	Yes	No	Total	
Yes	4*	10	14	<0.001
No		40	40	

*No. of Infants

3. 무반응자에서 재접종 후 항체 양전율

A군과 B군의 무반응자 39명과 11명중, 각각 32명과 8명에서 3회 재접종하였는데, 재접종 후 A군에서는 31명(96.9%), B군에서는 7명(87.5%)이 항체 양전되었으며(Table 2), 통계학적으로 각 군의 무반응자간에 재접종 후 항체 양전율의 차이는 없었다 ($P=0.277$).

4. 보유자인 산모로부터 출생한 영아의 주산기 예방조치의 효과

산모가 보유자인 영아 54명중 4명(7.4%)에서 주산기 예방조치가 실패하였고, 실패한 4명의 영아 모두에서 산모가 HBeAg이 양성이었다. HBeAg이 음성이고 HBsAg만 양성인 산모로부터 출생한 영아 40명 모두 예방이 되었고, HBeAg과 HBsAg 모두 양성인 산모로부터 출생한 14명 중 4명(28.6%)에서 예방조치가

실패하였다(Table 5). 이와 같이 산모의 HBeAg 양성여부는 주산기 예방조치의 실패와 밀접한 관련이 있었다($P<0.001$).

고 찰

B형간염 백신 접종 후 항체 양전율은 1회 접종으로 50%, 2회로 90%, 3회로 95%정도로 그 효과는 매우 우수하다고 알려져 있다¹⁸⁾. 1980년대 중반 벨기에에서 유전자 재조합 백신이 개발되었으며, 현재 유전자 재조합 백신은 과거의 혈장백신 대신에 많이 사용되고 있는데 안정성, 면역성이 좋고 부작용이 거의 없으며 소아에서 저용량으로도 효과가 좋은 것으로 알려져 있으며, 국내에서는 1993년부터 대량 생산되어 사용되어지고 있다¹⁹⁾. 실제로 유전자 재조합 백신으로 기본 3회 접종 후 항체 양전율에 관한 연구를 보면, 보유자가 아닌 산모로부터 출생한 건강한 만삭아에서는 95% 이상의 항체 양전율을 보였고^{16, 17)}, 보유자인 산모로부터 출생한 경우는 78.4%²⁰⁾, 78%^{21, 22)}의 항체 양전율을 보였다. 이처럼 보유자인 산모로부터 출생한 영아에서 항체형성이 감소하는 이유는 아직 정확히 알려져 있지 않으나, 자궁 내에서 형성된 면역관용(utero-induced immune tolerance)으로 인하여 적은 양의 HBsAg (백신)에 대한 항체형성반응이 감소하기 때문이라는 가설이 거론되고 있다^{20, 22)}. 그리고 산모의 B형 간염 보유 여부에 관련 없이 각기 다른 효모균(*Hansenula polymorpha*, *Saccharomyces cerevisiae*)으로부터 제조된 2종류의 유전자 재조합 백신의 기본접종 후 항체 양전율에 대한 효과는 유의한 차이가 없다고 보고되고 있다^{17, 23)}.

B형 간염 백신 접종 후 anti-HBs의 획득수준은 여러 인자와 관련이 있는 것으로 알려져 있는데, 삼각근이 아닌 둔부에 접종 시 항체 양전율이 떨어지며²⁴⁾, 피내 접종보다는 근육주사가 반응이 좋고²⁵⁾, 나이가 증가할수록 백신효과가 감소한다²⁶⁾. 이외에 항체생성을 저해하여 무반응을 일으키는 요인으로는 저체중아^{19, 27)}, 비만, 흡연, 남성, 면역저하²⁸⁾, HIV감염²⁹⁾ 등이 알려져 있다. 또한 유전적인 소인도 관련이 있는데, major histocompatibility complex gene이 항체생성에 관련되어 있으며³⁰⁾, 감소된 Th1과 Th2 cytokine production도 관련되어 있다³¹⁾. 실제로 Kim 등¹⁹⁾의 연구에서 출생체중이 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아에서 2 kg 이상이 된 경우나 출생일로부터 2개월 이상 지난 경우에 0, 1, 6개월의 일정으로 기본접종 후 3-4개월에 실시한 항체검사에서 항체 양전율은 84.4%였고, 이들 무반응자에게 재접종 후 무반응자의 60.7%가 항체 양전되었으며, 1,000 g 미만의 영아에서는 똑같은 방법으로 기본접종 후 3-4개월에 실시한 항체검사에서 84.5%가 항체 양전되었고, 이들 무반응자에서 재접종 후 무반응자의 80%가 항체 양전되었다. Jafarzadeh 등³²⁾은 기본접종 후 항체검사에서 무반응인 건강한 영아에서 한 차례의 재접종으로 무반응자의 83%정도가 항체 양전되었다고 보고했다. Belloni 등¹⁶⁾에 의하면 보유자가 아닌 산모로부터 출생한 건강한 아이에서 기본접종 후 1개월에 실시한 항체검사에서 무반응자였던 영

아에서 두 차례의 재접종 후 무반응자의 95%정도가 항체 양전되었다고 보고했으며, Zhuang 등³³⁾은 산모가 보유자가 아닌 건강한 아이에서 기본접종 후 무반응인 영아에게 세 차례의 재접종 후 무반응자의 100%가 항체 양전되었다고 보고했다. Hasanjani 등²⁰⁾은 보유자인 산모로부터 출생한 아이에서 기본접종 후 6개월에 실시한 항체검사서 무반응자였던 영아가 두 차례의 재접종 후 무반응자의 94%가 항체 양전되었다고 보고했다. 또한 Kim 등³⁴⁾은 18세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서 기본접종 후 1-6개월에 실시한 항체검사서 무반응자였던 성인에게 두 차례의 고용량 HBV vaccine (40 μ g)으로 재접종 후 약 55% 정도의 항체 양전율을 보였다고 했다. 이처럼 기본접종 후 무반응자에서의 재접종 후 항체 양전율은 접종대상자의 나이, 출생체중, 재접종한 횟수에 따라 연구자마다 다양하게 보고되고 있다.

본 연구에서도 산모가 보유자가 아닌 군에서 기본접종 후 항체 양전율이 94.1%였으며, 산모가 보유자인 군에서는 78%로 나타나, 다른 연구에서처럼 산모가 보유자가 아닌 영아에서 항체 양전율이 더 높았다. 다른 연구에서와 같이 건강한 만삭 출생아에서 95% 이상의 항체 양전율에 비하면 본 연구에서는 94.1%로 약간 낮은 항체 양전율을 보였는데, 이것은 백신자체의 문제, 접종 기술의 미숙이 원인일 수 있겠으나 본 연구에서는 명확한 원인을 알아낼 수가 없었다. 두 군에서 마지막 접종 후 항체검사 시기에 따른 항체 양전율도 거의 차이가 없었으므로, 검사시기가 늦어져서 항체 양전율이 감소한 것은 아니라고 생각된다. 실제로 Hieu 등²³⁾에 의하면 생후 0, 1, 6개월의 일정으로 기본접종 후 생후 7개월, 12개월, 24개월에 각각 항체검사를 하였을 때 항체가는 점점 감소하였지만, 항체 양전율은 각각 약 94%, 94%, 92%로 거의 차이가 없었다고 하였다. 그리고 산모가 보유자가 아닌 군의 무반응자 32명에서 재접종 후 31명(96.9%)이 항체 양전되었고, 산모가 보유자인 군의 무반응자 8명에서는 7명(87.5%)이 항체 양전되어 두군 모두에서 무반응자에서의 재접종은 매우 효과적이었다. 또한 HBeAg이 음성이고 HBsAg만 양성인 산모로부터 출생한 영아 40명 모두에서 예방이 되었고, HBeAg과 HBsAg 모두 양성인 산모로부터 출생한 14명 중에서는 4명(28.6%)이 예방조치가 실패하였다. 이와 같이 산모의 HBeAg 양성여부는 주산기 예방조치의 실패와 밀접한 관련이 있었다. Song 등³⁵⁾은 HBeAg과 HBV-DNA가 양성인 산모일 경우 HBsAg만 양성인 산모보다 주산기 예방조치가 실패할 가능성이 높다고 했으며, 이러한 수직감염 예방의 실패 위험성을 예견하기 위해 출생 전에 산모의 HBsAg 뿐만 아니라 HBeAg과 HBV-DNA 검사가 필요하다고 했다. 또한 Jeong 등³⁶⁾은 출생 전 산모의 HBV-DNA 수치가 기준치 이상일 경우 현재의 주산기 예방조치로는 실패할 확률이 높다고 했으며, 이들에게는 보다 강력한 예방조치를 적용시켜야 할 것이라고 했다.

기본접종 후 항체가 10 mIU/mL 이상인 아이들에서는 면역 획득이 된 것으로 간주되며, 이들에게서 시간이 지나면서 항체가는 10 mIU/mL 이하로 감소하게 되지만 이후에 감염이 되면 기억

면역으로 인해 예방이 가능하나, 아직까지 그 예방 가능한 기간이 언제까지 지속되는지 명확히 알려지지 않았으며 대략 성년기까지는 지속되는 것으로 생각되어 현재 이들에 대한 추가접종은 권장되지 않는다³⁷⁾. Williams 등³⁸⁾은 5 μ g의 recombinant vaccine으로 기본 접종 후 항체 양전된 5년이 지난 아이들을 대상으로 한 연구에서 59%에서 10 mIU/mL 미만의 항체가를 보였으나, 1회의 추가접종 후 100%에서 anamnestic response (임의적 정의: 1회의 추가 접종 후 항체가가 undetectable 수치에서 10 mIU/mL 이상으로 전환되거나 또는 detectable수치에서 4배 이상의 항체가의 증가를 보이는 반응)을 보였다. Zanetti 등³⁹⁾은 10 μ g의 recombinant vaccine (Engerix-B)으로 기본접종 후 항체 양전 여부를 모르는 10년이 지난 아이를 대상으로 한 연구에서 36%에서 항체가가 10 mIU/mL 미만이었으며, 이들에게서 1회의 추가접종 후 97%에서 anamnestic response를 보여 기본접종을 받은 아이들은 약 10년까지는 기억면역이 존재하므로 이 기간 동안 추가접종은 필요하지 않다고 했다. 또한 추가접종 전 시행한 항체가가 10 mIU/mL 미만이라 하더라도 그 수치가 높을수록 추가접종 후 항체가가 더 높아 서로 상관관계가 있다고 하였다. Hammitt 등³⁷⁾은 2.5 μ g의 recombinant vaccine (Recombivax HB)으로 기본접종 후 항체 양전된 자들을 대상으로 15년이 지난 아이들(37명)의 B형 간염의 면역력을 평가하였는데, 이들에게 95%가 10 mIU/mL 미만의 항체가를 보였으며, 10 mIU/mL 미만을 보인 아이들 중 51%에서만 1회의 추가접종 후 anamnestic response를 보였다. 이것은 기본접종 후 항체가가 적절히 형성되었다고 15년이 지나면 이들의 약 반수에서 기억면역이 소실되었을 가능성이 있음을 의미한다고 하였으나, 이들 anamnestic response를 보이지 않은 사람이 나중에 HBV 감염 시 적절한 예방이 가능할지 안 할지는 더 연구가 필요하며, 만약에 장기적인 면역획득을 위해 성년기에서의 추가접종이 필요할 것이라는 연구가 뒷받침이 된다면 정기 예방접종 스케줄로 포함시켜야 한다고 했다. Samandari 등⁴⁰⁾도 과거에 기본접종을 받았던 5세와 14세의 대상자 중에 항체가가 10 mIU/mL 미만인 사람에서 추가접종 후 각각 97%, 60%의 anamnestic response를 보여 나이가 들수록 추가접종에 대한 anamnestic response가 감소한다고 했으며, 이것은 기억면역의 감소를 의미한다고 하였다. 그리고 성년기에서 장기적인 면역을 얻기 위해 추가접종의 필요성에 대한 연구가 더욱 필요하다고 하였다. 이와 같이 나이가 들수록 항체가가 점점 감소하기 때문에, 너무 늦은 나이에 항체검사를 하면 나이에 따른 항체가의 자연적인 감소인지 아니면 처음부터 무반응자였는지 구분할 수가 없다. 그러므로 현재 추천되고 있는 적절한 시기에 항체검사를 하여야 B형 간염 백신접종의 확실한 효과를 알아 볼 수가 있을 것이다. 현재 모든 소아에게 일률적으로 항체검사를 적용하진 않으며, 혈액투석 환자, HIV 감염아, 감염의 위험성이 높은 직업의 종사자, B형 간염에 노출될 위험이 있는 면역 결핍자, HBsAg 양성자와의 주기적인 성관계자, B형 간염 보유자인 산모로부터 분만된 영아들로 제한하고 있다¹⁸⁾.

본 연구의 결과처럼 보유자가 아닌 산모로부터 출생한 건강한 만삭아에서 기본접종 후 무반응자의 재접종은 효과가 매우 좋았고, 우리나라는 아직까지 성인 및 소아의 보유율이 외국에 비해 높고, 맞벌이 부부의 증가로 인한 영아기부터의 어린이집 등 단체생활 증가로 인한 수평감염의 위험성이 높다고 생각되므로, 가족 내에 보유자가 있거나 보유자가 없다 하더라도 확실한 효과를 위해 면역획득여부를 확인하는 것을 고려해야 한다고 생각된다. 특히 제주 지역은 성인 및 소아의 보유율이 다른 지역에 비해 더욱 높은 경향이므로, 항체검사를 고려해야 할 것으로 생각된다. 하지만 본 연구에서는 건강한 만삭아의 기본접종 후 항체 양전율이 다른 연구에 비해 약간 낮게 나타났기 때문에 무반응자의 재접종 후 항체 양전율이 더 높게 나타났을 가능성도 있으며, 또한 일반적으로 건강한 만삭아에서는 기본접종 후 항체 양전율이 매우 높으므로, 앞으로 항체검사의 비용효과적인 측면에 대한 연구가 필요할 것으로 사료되며, 이런 연구결과를 바탕으로 현재 시행되지 않고 있는 건강한 만삭아에서의 일률적인 항체검사의 시행여부를 결정해야 할 것이다. 그러나 산모가 보유자인 경우에는 항체 양전율이 감소하므로, 수직감염이 되지 않았다 하더라도 산모로부터 수평감염의 위험이 높기 때문에 현재 추천되는 방법으로 반드시 항체검사를 실시하여 항체 양전여부를 확인해야 할 것이다.

요 약

목적 : 현재 우리나라에서는 B형 간염 백신접종 후 일률적으로 항체검사를 권장하지는 않으나, 아직도 우리나라의 성인 및 소아의 보유율이 외국에 비해 매우 높고, 영아기의 어린이집 등 단체생활 증가와 이로 인한 수평감염의 위험성이 높다고 생각되므로 영아기의 면역획득여부를 확인하는 것이 중요하다고 생각된다. 이에 본 연구에서는 출생 후 B형 간염 백신을 접종한 만삭아들을 대상으로 항체검사를 실시하여 산모가 보유자인 경우와 그렇지 않은 경우의 두 군으로 나누어 기본접종 후 항체 양전율을 평가하였고, 무반응자에서의 재접종 시 효과를 비교 분석하였다.

방법 : 2004년 10월부터 2007년 6월까지 문화병원에서 출생한 716명의 만삭아들을 대상으로 산모의 B형 간염 보유여부에 따라 두 군으로 나누어 현재 추천되고 있는 일정으로 기본접종 후 생후 7-12개월(산모가 보유자인 경우는 생후 9-15개월)에 항체를 측정하여 기본접종의 효과를 비교하였다. 또한 각 군의 무반응자에게 3회 재접종을 실시하고 1-3개월 후 항체를 측정하여 재접종의 효과를 비교하였다. 또한 보유자인 산모로부터 출생한 영아에서 산모의 HBeAg 양성 여부가 주산기 예방조치의 실패와 관련이 있는지 알아보았다.

결과 : HBsAg이 음성인 산모에서 태어난 총 662명의 건강한 만삭아에서 B형 간염 기본접종 후 623명(94.1%)에서 항체 양전되었고, HBsAg이 양성인 산모에서 태어난 만삭아중 감염된 4명의 영아를 제외한 50명에서는 39명(78%)이 기본접종 후 항체 양

전되어 산모가 보유자가 아닌 경우가 더 높은 항체 양전율을 나타냈다($P<0.001$). 또한 건강한 만삭아의 무반응자 39명중 32명에서 재접종 후 31명(96.9%)에서 항체가 양전되었고, 산모가 보유자인 무반응자 11명 중 8명에서 재접종 후 7명(87.5%)이 항체 양전되어 두 군의 무반응자에서의 재접종은 매우 효과적이었다. 또한 두 군에서 마지막 기본접종 후 항체검사시기에 따른 항체 양전율은 거의 차이가 없었다($P>0.05$). HBeAg이 음성이고 HBsAg만 양성인 산모로부터 출생한 영아 40명 모두 예방이 되었고, HBeAg과 HBsAg 모두 양성인 산모로부터 출생한 14명중에서는 4명(28.6%)이 예방조치가 실패하였다. 이와 같이 산모의 HBeAg 양성여부는 주산기 예방조치의 실패와 밀접한 관련이 있었다($P<0.001$).

결론 : 보유자가 아닌 산모로부터 출생한 건강한 만삭아에서 기본접종 후 무반응자의 재접종의 효과는 매우 좋았기 때문에, 가족 내에 보유자가 있거나 보유자가 없다 하더라도 확실한 효과를 위해서 기본접종 후 항체검사 및 재접종을 고려해야 할 것으로 생각되나, 이를 위해서는 현재 시행되지 않고 있는 일률적인 항체검사의 비용효과적인 측면에 대한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 사료되며, 산모가 보유자인 경우에는 항체 양전율이 감소하므로 수직감염이 되지 않았다 하더라도 산모로부터 수평감염의 위험이 높으므로 현재 추천되는 방법으로 반드시 항체검사를 실시하여 항체 양전여부를 확인해야 할 것이다.

References

- 1) Kang HS, Song BC, Ji CX, Kim SY, Kim SK. Serologic markers of hepatitis B virus in pregnant women in Jeju Island. Korean J Hepatol 2004;10:191-6.
- 2) Choe BH. The management and treatment of chronic hepatitis B in Korean children. Korean J Pediatr 2007;50:823-34.
- 3) Hepatitis B. In: LK Pickering, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village, IL: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics 2006:335-55.
- 4) Seo JH. Hepatitis B surface antigen and antibody positive rates of children and adolescents in Jeju. Korean J Hepatol 2003;9:304-14.
- 5) Park KS, Lee YS, Lee SG, Hwang JY, Chung WJ, Cho KB, et al. A study on markers of viral hepatitis in adults living in Daegu and Gyungbuk area. Korean J Gastroenterol 2003; 41:473-9.
- 6) Jang MK, Lee JY, Lee JH, Kim YB, Kim HY, Lee MS, et al. Seroepidemiology of HBV infection in South Korea, 1995 through 1999. Korean J Intern Med 2001;16:153-9.
- 7) Shin BM, Yoo HM, Lee AS, Park SK. Seroprevalence of hepatitis B virus among health care workers in Korea. J Korean Med Sci 2006;21:58-62.
- 8) Lee DH, Kim JH, Nam JJ, Kim HR, Shin HR. Epidemiological findings of hepatitis B infection based on 1998 national health and nutrition survey in Korea. J Korean Med Sci 2002;17:457-62.

- 9) Seo K, Park SK, Kim YT, Park O. The prevalence of HBsAg positive parturients in Korea. *Korean J Obstet Gynecol* 2005;48:2119-24.
- 10) An YW, Chung EH, Rheem IS. A study of the current (2003-2005) prevalence of anti-HBs and immunologic memory of hepatitis B vaccine in children from the central area of Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:630-4.
- 11) Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:911-5.
- 12) Ucmak H, Faruk Kokoglu O, Celik M, Ergun UG. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in eastern Turkey. *Epidemiol Infect* 2007;135:1338-43.
- 13) Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989;1:889-93.
- 14) Deertekin H, Tuzcu A, Yalin K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000;114:411-2.
- 15) Kim YS, Ahn YO. Factors associated with intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection in Korea. *J Korean Med Sci* 1993;8:395-404.
- 16) Belloni C, Tinelli C, Orsolini P, Pistorio A, Avanzini A, Moretta A, et al. Revaccination against hepatitis B virus of non-responding and low-responding infants immunised at birth. A parallel evaluation of rubella and tetanus vaccine. *Vaccine* 1998;16:399-402.
- 17) Shivananda, Somani V, Srikanth BS, Mohan M, Kulkarni PS. Comparison of two hepatitis B vaccines (GeneVac-B and Engerix-B) in healthy infants in India. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:661-4.
- 18) Committee on Infectious Disease, Korean Pediatric Society. *Vaccine Q & A*. 2nd ed 2006:19-26.
- 19) Kim YD, Han MK, Kim AE, Kim KS, Pi SY. Immune responses of hepatitis B vaccination among very low birth weight infant. *Korean J Pediatr* 2006;49:857-63.
- 20) Hasanjani Roushan MR, Pasha YZ, Saghebi R, Kohi F. Revaccination of non-responding infants delivered by HBsAg-positive mothers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:434-5.
- 21) Prakash C, Bhatia R, Kumari S, Verghese T, Datta KK. Response to hepatitis B vaccination in high risk population. *J Commun Dis* 2000;32:17-21.
- 22) Lazizi Y, Badur S, Perk Y, Ilter O, Pillot J. Selective unresponsiveness to HBsAg vaccine in newborns related with an in utero passage of hepatitis B virus DNA. *Vaccine* 1997;15:1095-100.
- 23) Hieu NT, Kim KH, Janowicz Z, Timmermans I. Comparative efficacy, safety and immunogenicity of Hepavax-Gene and Engerix-B, recombinant hepatitis B vaccines, in infants born to HBsAg and HBeAg positive mothers in Vietnam: an assessment at 2 years. *Vaccine* 2002;20:1803-8.
- 24) Yen YH, Chen CH, Wang JH, Lee CM, Changchien CS, Lu SN. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan). *Liver Int* 2005;25:1162-8.
- 25) Ukena T, Esber H, Bessett R, Parks T, Crocker B, Shaw F. Site of injection and response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1985;313:579-80.
- 26) Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1368-75.
- 27) Lau YL, Tam A, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-6.
- 28) Bock HL, Kruppenbacher J, Snger R, Hbel W, Clemens R, Jilg W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996;156:2226-31.
- 29) Chan W, Petric M, Wang E, Koren G, Read S, Blanchette V. Response to hepatitis B immunization in children with hemophilia: relationship to infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1990;117:427-30.
- 30) Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z, Yunis EJ, Marcus-Bagley D. The immune response to hepatitis B vaccine in humans: inheritance patterns in families. *J Exp Med* 1992;175:495-502.
- 31) Jafarzadeh A, Shokri F. The antibody response to HBs antigen is regulated by coordinated Th1 and Th2 cytokine production in healthy neonates. *Clin Exp Immunol* 2003;131:451-6.
- 32) Jafarzadeh A, Zarei S, Shokri F. Low dose revaccination induces robust protective anti-HBs antibody response in the majority of healthy non-responder neonates. *Vaccine* 2008;26:269-76.
- 33) Zhuang GH, Yan H, Wang XL, Hwang LY, Wu Q, Wang LR, et al. Hepatitis B revaccination in healthy non-responder Chinese children: five-year follow-up of immune response and immunologic memory. *Vaccine* 2006;24:2186-92.
- 34) Kim MJ, Nafziger AN, Harro CD, Keyserling HL, Ramsey KM, Drusano GL, et al. Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response. *Vaccine* 2003;21:1174-9.
- 35) Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007;166:813-8.
- 36) Jeong O, Kim JH. The outcome of perinatal prophylaxis for HBeAg positive mothers according to the maternal HBV-DNA levels at the delivery time. *Korean J Pediatr* 2007;50:348-54.
- 37) Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007;25:6958-64.
- 38) Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauilli S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:157-63.
- 39) Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005;366:1379-84.
- 40) Samandari T, Fiore AE, Negus S, Williams JL, Kuhnert W, McMahon BJ, et al. Differences in response to a hepatitis B vaccine booster dose among Alaskan children and adolescents vaccinated during infancy. *Pediatrics* 2007;120:e373-81.