

한국의 B형간염표면항원 양성산모에서 태어난 신생아의 수직감염 예방사업 평가

연세대학교 의과대학 세브란스병원 산부인과, *질병관리본부 예방접종관리과, †질병관리본부 질병감시과

김보옥 · 서 경 · 박숙경* · 김영택* · 박 옥[†] · 이현준 · 홍원기 · 황한성

Evaluation of prevention program for neonatal vertical transmission from HBsAg positive mother in Korea

Bo Wook Kim, M.D., Kyung Seo, M.D., Sook Kyoung Park*, Young Tak Kim*, Ok Park[†],
Hyun Joon Lee, M.D., Won Ki Hong, M.D., Han Sung Whang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,

*Vaccine Preventable Disease Control & National Immunization Program Division,

Korea Center for Disease Control & Prevention (KCDC),

[†]Infectious Disease Surveillance Division, Korea Center for Disease Control & Prevention (KCDC)

Objective: For evaluation of prevention program for neonatal vertical transmission from HBsAg positive mother in Korea

Methods: From January 15th to February 15th 2003, the status of neonatal vaccination, immunoglobuline injection and breast feeding of HBsAg positive mother was evaluated by using mailed questionnaire in 848 hospitals with more than 100 deliveries in the year of 2001. 341 out of 848 (40.2%) hospitals returned questionnaires.

Results: 91.9% of total hospital reported that the vaccination of hepatitis B and immunoglobulin injection was done within 12 hours after birth in more than 90% of neonate. The most commonly used vaccine type was 0-1-6 method. In case of unknown result of HBsAg/HBsAb in mother, 84.4% of hospitals delayed immunoglobulin injection until complete report, however 63% of hospitals gave hepatitis vaccine without delay before complete result. The breast feeding of HBsAg positive mother was recommended according to the result of HBeAg in 66.3% of hospitals while 24.9% of hospitals recommend breast feeding.

Conclusion: Most hospitals in Korea reported that vaccination of Hepatitis B and immunoglobulin injection was done within 12 hours after in over 90% of neonate whose mother was HBsAg Positive. But continuous education and careful monitoring are required for injection method and vaccination policy in neonates of mothers with unknown result of HBsAg/HBsAb of mother.

Key Words: Vertical transmission, HBsAg positive mother, Neonatal immunization, Breast feeding

서 론

우리나라는 세계적으로 간질환 및 간암으로 인한 사망률이 높은 나라이며 이것의 중요한 원인들 중 하나로

B형간염이 지목되고 있다. B형간염의 감염원은 증상이 없는 HBsAg 양성 보균자가 유력하며, HBsAg 양성환자는 주로 출생 전후로 주산기에 모체로부터 감염된 경우에 많고, 모체가 HBsAg 양성인 경우 그 감염 확률이 높게는 70%에 달하는 것으로 보고되고 있다.¹ 태아와 신생아가 주산기에 B형간염에 감염되면 출생 후 대부분 만성 보균 상태로 되어 일생동안 타인에게 B형간염 바

접수일 : 2004. 12. 6.
주관책임자 : 서 경
E-mail: kyungseo@yumc.yonsei.ac.kr

이러스를 전파시킬 뿐만 아니라 궁극적으로 3분의 2 이상에서 만성간염, 간경변, 간암 등으로 발전하기 때문에 주산기 B형간염 예방이 시급하다.^{2,3}

B형간염의 수직감염 예방을 위해서 HBsAg 양성인 모든 임산부로부터 출생한 신생아에게 출생 후 12시간 이내에 면역글로부린 및 간염 예방접종을 시작하여 3차례의 예방접종을 실시하면 적어도 주산기 감염의 80% 이상을 예방할 수 있을 것으로 보고 있다.⁴⁻⁶

HBeAg 양성인 산모에서 태어난 신생아의 경우 특히 수직감염의 위험도가 높으나 Tong 등은 HBeAg가 음성이어도 신생아에게 감염이 발생할 수 있다고 하였고 anti-HBe 양성인 산모에서도 낮은 하지만 수직감염을 일으킨다는 보고가 있어 HBsAg 산모에게는 HBeAg와 anti-HBe의 양성 유무에 관계없이 모두 예방접종이 필요하다고 하였다.⁷ 신생아 예방접종 시 B형간염 면역글로부린을 간염백신과 함께 병용하는 것이 더 효과적인데 이는 anti-HBs가 생성될 때까지 감염을 지연시키는 데 도움이 되기 때문이다.⁸

2002년 7월부터 보건복지부 및 국립보건원의 주관하에 B형간염 수직감염 예방사업을 실시하고 있으며 HBsAg 양성 임산부를 가능한 임신 초기에 등록하여 HBsAg 양성 임산부로부터 출생한 영아에게 적기에 면역글로부린 및 B형간염 예방접종을 실시하여 B형간염 수직감염을 최대한 예방하는 관리체계를 구축하려고 계획하고 있다.

본 연구의 목적은 2003년 1월 15일부터 2003년 2월 15일까지 산전 관리 및 분만을 취급하는 전국의 산부인과 의원, 병원, 종합병원을 대상으로 신생아 수직감염 예방실태를 조사하여 의료기관의 신생아의 관리 및 문제점을 파악하고 개선방안을 수립하는데 있다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

표적 모집단은 우리나라에서 분만을 취급하는 산부인과 의원, 병원, 종합병원 등 1,563개 산부인과 병의원이

며, 이 기관들의 총 분만 건수는 538,783건이었다. 근접 모집단은 이들 병의원 중에서 2001년 국민건강보험공단에서 집계한 연간 100건 이상 분만이 발생한 868 병의원 중 2003년 1월 현재 폐업 중이거나 분만을 다루지 않고, 주소가 불확실한 병의원을 제외한 848곳으로 하였다. 이들 병의원의 2001년 총 분만 수는 507,151건으로 이는 2001년 국민건강보험공단에서 분만이 확인된 총 분만 538,783건의 94.1%에 해당된다. 대상 의료기관은 2001년 국민건강보험공단에서 집계한 총 분만 중 일부 소규모 의원에서의 분만, 가정분만 및 생활보호대상자들의 분만을 제외하였다.

2. 조사방법 및 자료수집

848 기관을 대상으로 2003년 1월 15일부터 2003년 2월 15일까지 우편을 이용한 설문조사를 실시하였다. 설문지의 조사내용은 2001, 2002년의 연간 분만한 임산부 및 HBsAg 양성 임산부 (HBsAg 양성율), 분만을 위한 내원시 HBsAg과 HBsAb 검사 여부, 면역글로부린 및 예방접종의 시기, 백신의 종류 및 접종 스케줄, 분만 후 모유수유 권유 여부 등으로 구성되어 있다.

우편 발송 시에는 공문과 설문지, 반송봉투를 함께 발송하였으며 다시 전화를 통하여 협조의뢰를 하였다. 회수된 설문지는 응답내용을 검토하여 내용이 불완전하거나 부정확할 시에는 다시 전화조사를 병행하여 설문지의 손실이 없도록 하였다. 우편조사의 회수건은 2003년 2월 15일까지 247건으로 전체의 29.1%에 해당되었다. 2차 자료수집 방법으로는 2003년 2월 15일부터 2003년 3월 10일까지 미회수된 병의원을 대상으로 전화 및 방문조사를 통해 조사하였으며 필요시 추가로 설문지를 우편이나 팩스를 이용하여 다시 우송 및 회수하였다.

최종 수집된 설문지는 341건으로 기관으로 전체 조사대상 848개 병의원의 40.2%에 해당하였다. 이는 분만 건수로는 2001년 기준 전국의 총 분만 건수인 507,151건 중 279,734건으로 조사대상 분만건의 55.2%에 해당하는 결과이다.

결 과

조사대상 병원에서 분만한 임신부중 B형간염 표면항원양성자의 비율을 보면 2001년의 경우 분만수 및 B형간염 표면항원 양성자 수가 조사된 219개 기관에서 분만한 임신부 176,424명 중 B형간염 표면항원 양성자는 5,690명으로서 그 양성율은 3.23%였다. 2002년의 경우 총 분만 수 및 B형간염 표면항원 양성수가 모두 보고된 241개 병원에서 분만한 총 임신부 169,236명 중 B형간염 표면항원 B형간염 표면항원 양성자수 5,593명으로서 그 양성율은 3.30%였다.

HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 출생 후 면역글로부린 및 1차 간염 백신투여 시기에 대해 분포를 조사해 보면 적기인 '12시간 이내에 투여하고 있는 경우가 90% 이상이다'고 보고한 병의원이 전체의 91.9%로서 대부분 적기인 12시간 이내에 투여하고 있는 것으로 보여진다 (Table 1). 그러나 응답한 병의원의 5.6%는 '12시간 이내에 투여하는 경우가 10% 미만이다'고 하여 투여 시기의 문제가 있었다. HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 출생 후 면역글로부린 및 1차 간염 백신투여 시기를 시간대에 따른 비율(%)을 비교하여 보면 '12시간 이내'가 92.3%, '12-24시간'이 7.4%, '24시간 이후' 0.2%의 분포를 보였다.

Table 1. The rate of Immunoglobulin and HBV vaccine injection to the neonate of HBsAg positive mother within 12 hours after birth

The rate of Injection within 12 hours (%)	Number of hospitals	Rate (%)
0-9	19	5.6
10-89	8	2.5
≥90	311	91.9
Total	338	100

분만병원에서 현재 사용 중인 신생아 간염백신의 종류를 보면 헤팍신[®]과 같은 0-1-2 백신이 24.2%, 헤

파박스[®]와 같은 0-1-6방식이 62.7% 두 가지 모두 사용하고 있는 병의원이 13.0%로서 0-1-6방식을 가장 많이 사용하는 것으로 나타났다 (Table 2).

Table 2. Type of HBV vaccine for neonate

Type of HBV vaccine	Number of hospitals	Rate (%)
0-1-2	80	24.3
0-1-6	207	62.7
0-1-2 and 0-1-6	43	13.0
Total	330	100

임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우 신생아의 면역글로부린 투여 실태를 보면 결과에 상관없이 '무조건 투여한다'는 9.3%이고, 84.4%에서 '검사 후 결과를 보고 결정'하는 것을 나타났다 (Table 3).

Table 3. The rate of immunoglobulin injection to neonate in case of unknown HBsAg, HBsAb result of mother

Immunoglobulin injection	Number of hospitals	Rate (%)
Injection without confirmation of the result	31	9.3
Injection after confirmation of the result	282	84.4
Other	21	6.3
Total	334	100

임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우 신생아의 1차 감염백신 투여 여부를 묻는 경우에는 32.4%에서 'HBsAg/HBsAb 검사 후 결과를 보고 투여여부를 결정한다'고 대답하였고 임신부의 'HBsAg/HBsAb의 결과와 상관없이 무조건 투여한다'가 64%로 가장 많았다 (Table 4). 이는 HBsAg/HBsAb 결과를 모르는 경우 84.4%에서 신생아에게 면역글로부린을 'HBsAg/HBsAb의 결과를 보고 투여한다'는 대답과 대조를 이루었다.

Table 4. The rate of first HBV vaccine injection to neonate in case of unknown HBsAg, HBsAb result of mother

Injection of Hepatitis B vaccine	Number of hospitals	Rate (%)
Injection without confirmation of the result	215	64.0
Injection after confirmation of the result	109	32.4
Other	12	3.6
Total	336	100

HBsAg 양성 임신부의 경우 모유수유의 권장여부를 조사하여 보면 '무조건 권장한다'가 24.9%, 'HBeAg 결과를 보고 권장을 결정한다'가 66.3%, '권장하지 않거나 금지한다'가 9.9%였다 (Table 5).

Table 5. Recommendation of Breast feeding to infant of HBsAg positive mother

Recommendation of breast feeding	Number of hospitals	Rate (%)
Recommend breast feeding	84	24.9
Recommend according to the result of HBeAg	224	66.3
Don't recommend or forbid of breast feeding	30	8.8
Total	338	100

고 찰

우리나라 임신부 중 HBsAg 양성자의 비율을 보면 2001년의 경우 그 양성율이 3.23%, 2002년의 경우 3.30%로서 3%대의 높은 양성율을 보이고 있다. 임신부의 HBsAg 양성율은 1980년대에는 감소추세였지만 1990년대에 들어서는 별다른 감소를 보이지 않고 있다. 전국의 12개 병원을 대상으로 1990년부터 1995년까지 6년간 후향적으로 133,825명의 산모에서 HBsAg 양성

율을 조사한 결과 1990년에는 4.1%, 1991년에 3.8%, 1992년에 3.6%, 1993년에 3.5%, 1994년에 3.4%, 1995년에 3.4%였으며 이들 중 HBeAg 양성자는 25.5%에 달하였다.⁹ 그리고 본 연구에서도 2001, 2002년 임신부의 HBsAg의 양성자의 비율이 3%대의 높은 양성율을 보이고 있다.

HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 출생 후 면역글로부린 및 1차 간염백신투여 시기에 대해 분포를 조사해 보면 91.9%에서 적기인 12시간 이내에 투여하고 있는 경우가 90% 이상을 보고한 병의원이 전체의 91.9%로서 대부분 적기인 12시간 이내에 투여하고 있었으나 응답한 병의원의 5.6%는 12시간 이내에 투여하는 경우가 10% 미만이라고 하여 투여시기의 문제가 있어 적기 투여에 대한 지속적인 교육이 필요하다.¹⁰

분만병의원에서 현재 사용 중인 신생아 간염백신의 종류를 보면 0-1-2백신이 24.2%, 0-1-6방식이 62.7%이고 두 가지 모두 사용하고 있는 병의원이 13.0%로서 0-1-6방식을 가장 많이 사용하는 것으로 나타났다. 아직 24.2%나 0-1-2백신을 사용하고 있어 접종후의 연령에 따른 항체 양전율의 추적조사가 필요하다.

1998년에 이루어진 임상시험 논문 결과 분석을 통한 국내 생산 B형간염 백신의 백신별 항체 양전율 비교에서, 접종시의 연령에 따른 항체 양전율은 Hepaccine[®]은 영아 85.1%, 소아 83.3%, 성인 62.9%로 대체적으로 낮았으며 특히 성인에서 항체 양전율이 의미 있게 낮게 나타났다. 그러나 Hepavax[®]의 항체 양전율은 영아에서 84.7%, 소아에서 81.1%, 성인에서 90.8%로 소아에서 낮게 나타났다. 접종 일정에 따른 Hepavax[®] 양전율은 0-1-6개월에 접종한 경우가 89.9%로 0-1-2개월에 접종한 경우의 73.2%보다 더 높게 나타났다. 따라서 0-1-2 방식의 예방접종접종은 항체 생성을 극대화하지 못하므로 주의할 필요가 있다. 따라서 HBsAg 양성 임신부에서 출생한 신생아의 경우 0-1-6방식의 백신으로 유도할 필요가 있겠다.⁹ 특히 1차 접종을 0-1-2백신으로 접종한 경우에도 그 이후 접종을 0-1-6방식으로 유도하거나 접종 스케줄 완료 후 신생아에 대한 항체생성

여부를 조사한 후 필요시에 추가 접종을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우 신생아의 면역글로부린 투여 실태를 보면 '결과에 상관없이 무조건 투여한다'는 9.3%이고, 84.4%에서 '검사 후 결과를 보고 결정한다'는 것으로 나타났다. 또한 1차 간염 백신 투여 여부의 경우에도 '임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과와 상관없이 무조건 투여한다'가 63%로 가장 많았으며, 32.4%는 '검사 후 결과를 보고 투여여부를 결정한다'고 대답하여 임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우 신생아의 면역글로부린 및 1차 간염백신투여지침에 대한 교육이 필요하다. 병원에서 HBsAg/HBsAb 결과를 모르는 경우 일단 1차 간염 백신을 투여하면서 차후에 HBsAg 검사 결과를 보아 면역글로부린을 투여하는 것을 지침으로 하면 일부의 경우에서 면역글로부린이 불필요하게 투여되고 있으며 적극적으로 1차 간염 백신의 경우 더욱 적극적으로 투여를 권장할 필요가 있다. 그러나 HBsAg 양성 가능성이 높은 경우에는 HBsAg 검사 결과를 확인하기 전이라도 신생아에게 적기에 면역글로부린을 투여하는 것을 고려할 수 있을 것이다.

HBsAg양성 임신부의 경우 모유수유의 권장여부를 조사하여 보면 '무조건 권장한다'가 24.9%, 'HBeAg 결과를 보고 권장을 결정한다'가 66.3%, '권장하지 않거나 금지한다'가 8.8%로서 HBsAg양성 임신부의 경우 모유수유의 권장여부에 대한 연구 및 지침이 필요하다. HBsAg양성 임신부라고 하더라도 신생아에게 적절하게 면역글로부린 및 1차 간염백신을 투여한 경우에는 모유수유를 하더라도 HBsAg 음성 임신부와 비교하여 그 수직감염의 위험이 차이가 없는 것으로 보고되었기 때문에 모유수유를 원할 경우 허용해도 된다고 보고하였다.^{11,12} 그러나 모유에서 소량의 HBsAg이 검출되며 특히 HBeAg 양성 임신부에 대해서는 상대적으로 그 바이러스의 양이 많을 가능성이 있으므로 우리나라 임신부에서 HBeAg 양성 임신부에 따른 수직감염 위험에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

산모의 HBsAg 양성 비율은 3% 대의 높은 양성율을

보이고 있으며 HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 면역글로부린 및 1차 간염 백신투여는 91.9% 병의원에서 적기인 12시간 이내에 투여하는 것으로 나타났으나 항체 생성의 극대화를 위해 0-1-6방식으로 접종 방식 유도가 필요하며, HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우와 HBeAg 양성 산모에 대해서는 투여지침에 대한 교육과 연구가 필요하다.

참고문헌

- Okada K, Yarnada T, Mijakawa Y, Mayumi M. Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 1975; 87: 360-3.
- ACOG. Viral Hepatitis in Pregnancy. Educational and Technical Bulletins 248, July 1998.
- E H Boxall, J Sira, R A Standish, P Davies, E Sleight, A P Dhillon, P J Scheuer, D A Kelly. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 456-60.
- Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319-25.
- Diane E Wallis, Elizabeth H Boxall. Immunisation of infants at risk of perinatal transmission of hepatitis B: retrospective audit of vaccine uptake. *BMJ* 1999; 318: 1112-3.
- Boxall EH. In: A Zuckerman, ed. Prevention of hepatitis B in the newborn, children and adolescent. London: Royal Collage of Physicians, 1996
- Tong MJ, Sinatra FR, Thomas DW, Nair PV, Merritt RJ, Wang DW. Need for immunoprophylaxis in infants born to HBsAg positive carrier mothers who are HBeAg negative. *J Pediatric* 1987; 105: 945-7.
- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens DE, Wang KY, Sun TS et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state initial report of randomized double-blind placebo controlled trial. *Lancet* 1981; 2: 388-93.
- 김정순, 손영모, 박승철, 최보율, 김용익. 국가예방접종사업의 목표설정 에 따른 예방접종사업의 효율성 향상을 위한 평가 연구, 보건복지부. 1999
- Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC; Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep*. 2002 Feb 8; 51(RR-2): 1-35.
- Teng RY, Lam CW, Tam J. Breastfeeding babies of HBsAg-positive mothers. *Lancet* 1988 Oct 29; 2(8618): 1032.
- Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 2003 Mar; 57(2): 100-2.

= 국문초록 =

목적: 본 연구 전국의 분만을 취급하는 산부인과 병의원을 대상으로 HBV 산모로부터 출생한 신생아의 백신 투여실태를 조사하는 것이다.

연구 방법: 2001년도 연간 분만 건수 100건 이상인 병원 848곳을 대상으로 2003년 1월 15일부터 2003년 2월 15일까지 우편을 통한 설문조사를 시행하여 HBsAg 양성 산모의 신생아에게 면역글로부린 및 간염백신의 투여와 모유수유 현황을 조사하였다. 설문을 보낸 848개의 병원 중 최종 회수된 설문지는 341건으로 40.2%가 회수되었다.

결과: HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 출생 후 면역글로부린 및 1차 간염 백신투여 시기에 대해 분포를 조사해 적기인 '12시간 이내에 투여하고 있는 경우가 90% 이상'이라고 보고한 병원이 전체의 91.9%이며 분만병원에서 현재 사용 중인 신생아 간염백신은 0-1-6방식을 가장 많이 사용하는 것으로 나타났다. 임신부의 HBsAg/HBsAb의 결과를 모르는 경우 신생아의 면역글로부린투여는 84.4%에서 '검사 후 결과를 보고 결정한다'는 것으로 나타났으나 간염백신 투여는 64%가 'HBsAg/HBsAb의 결과와 상관없이 투여한다'로 나타났다. HBsAg 양성 임신부의 경우 모유수유의 권장여부를 조사하여 보면 '권장한다'와 'HBeAg 결과를 보고 권장을 결정한다'가 24.9%와 66.3%로 보고되었다.

결론: HBsAg 양성 임신부에게 출생한 신생아에게 면역글로부린 및 1차 간염 백신투여는 91.9% 병원에서 적기인 12시간 이내에 투여하는 것으로 나타났으나 접종방식, HBsAg /HBsAb의 결과를 모르는 경우에 대해서는 투여지침에 대한 교육이 필요하다.

중심단어: 수직감염, HBsAg 양성 임신부, 신생아 간염백신투여, 모유수유
