

B형 간염 백신: 주산기 감염 예방과 무반응자 대책

경북대학교 의과대학 소아과학교실

최 병 호

Hepatitis B Vaccine: Prevention of Perinatal Infection and Management of Nonresponder

Byung-Ho Choe, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

The most effective way to prevent hepatitis B is by immunization Hepatitis B virus (HBV) vaccination. Protectable anti-HBs level after vaccination is achieved in 90% of healthy adult and in over 95% of children. Universal vaccination is recommended for all newborns. Prevention of perinatal HBV transmission and nonresponders after vaccination, especially in unhealthy populations give a big concern. Additional doses of immunization or a higher dose may give benefit to true nonresponders. Several vaccines are in development, which may prove to be more successful at conferring immunity in nonresponders than the S vaccines. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 10(Suppl 1): 91~100]

Key Words: Hepatitis B, Vaccine, Vertical transmission, Response, Antibody

서 론

우리나라처럼 B형 간염의 유병률이 높은 지역에서는 산모에서 영아에게 감염되는 것이 주 전파 경로이므로 B형 간염의 유병률과 합병증을 감소시키기 위해서는 신생아에 대한 예방접종과 더불어 산모에 대한 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus, HBV) 보유 여부 검사가 필수적이다¹⁾. 우리나라에 1983년부터 HBV 백신이 도입된 이후 1991년부터는 소아 예방 접종지침서에 기본접종으로 등재되어 모든 신생아에게 접종하도록 하였다. HBV 기본 접종 실시 이후 출생한 어린이들은 HBsAg 양성률의 현저한 감소를 이룰 수 있었다. 백신 도입 이전에 출생한 학동기 소아의 HBsAg 양성률이

1988년 3.2%였는데 백신 도입 이후에 출생한 영유아 검사(서울지역, 1995년)에서는 0.9%로 현저하게 감소하였다^{2,3)}. 1991~2년에 서울 지역 한 병원의 임신부 조사에서 HBsAg 양성률이 4.5%였지만⁴⁾, 현재 B형 간염 백신이 도입된 이후 출생한 어린이들이 성인이 되어 자녀를 가지는 시점이 되었으므로 앞으로 출생할 아기들의 HBsAg 양성률은 지속적으로 감소될 것이 예상되며 더불어 간경변증과 간세포암의 유병률도 향후 크게 감소될 것이 예상된다.

본 론

1. HBV 전파

HBV의 감염 시기가 신생아일 경우 90% 가까이에서

HBV 보유자가 되며 1~5세에 감염되면 30%, 큰 소아, 청소년, 성인기에 감염되면 2~8%가 HBV 보유자가 된다^{5~7)}.

우리나라 소아에서 HBV의 주된 전파는 수직 감염(주산기 감염)에 의한다. 수직 감염의 전파기전은 분만시 또는 자궁내 감염을 들 수 있다. 출생시 신생아의 대부분이 HBsAg 음성인 것으로 보아 분만시 감염이 대부분을 차지할 것으로 보인다. 분만시 감염의 경로로는 태반을 통한 HBV의 전파, 출생시 양수나 혈액의 흡입 등을 생각할 수 있는데 진통 기간 동안 자궁 수축에 의한 태반 용모의 박리가 생기면서 산모의 혈액이 아기에 수혈되는 것이 큰 원인일 것으로 생각한다^{8,9)}. 자궁내 감염의 위험 요인으로는 HBeAg 양성 산모이면서 절박 조기 산통이 있었던 경우를 들 수 있으며 태반 내의 용모 모세혈관 내피세포에서 HBV를 발견할 수 있었던 것으로 보아 HBV가 자궁 안에서 태아에게 넘어갈 수 있을 것으로 보인다¹⁰⁾.

HBV가 모유에서 검출은 되고 있지만 HBV 감염 산모의 아기에게 출생 후 예방접종과 HBIG를 투여하였다면 모유수유를 하여도 분유수유아와 비교하여 감염률에 차이가 없기 때문에 전세계적으로 모유수유를 금하지 않고 있다^{11,12)}.

2. 예방접종 지침

1) 접종 대상 및 방법: HBV 예방접종의 대상은 Table

Table 1. Indications for Pre-exposure Hepatitis B Vaccination-modified¹³⁾

| |
|------------------------------------------------------------|
| Universal |
| • All infants |
| • All children and adolescents not previously vaccinated |
| On the basis of risk |
| • Illicit injection drug users |
| • Sexual partners of HBV carriers |
| • Household contacts, including cellmates |
| • People in occupational contact with blood or body fluids |
| • Hemodialysis patients |
| • Recipients of clotting factor concentrates |
| • Inmates of long-term correctional facilities |
| • Travel to endemic area >6 months |

1과 같다.

모든 신생아는 HBV 백신 초회 접종을 출생 직후에 받아야 하며 산모가 HBsAg 음성이 확실한 경우에는 생후 2개월에 초회 접종을 하여도 좋다. 출생 당시 초회 접종을 한 경우에는 4회 접종을 해도 된다. 2회 접종의 시기는 최소 초회 접종 4주 후로 한다. 3회 접종은 초회 접종 최소 16주 후에 실시해야 하고 2회 접종 최소 8주 후에 실시하여야 한다. HBV 백신 3회 기본 접종 후의 anti-HBs 반응은 2회와 3회 접종간의 시간 간격이 중요하다¹⁴⁾. 3~4회를 기본으로 하는 접종에서 마지막 접종을 생후 6개월 이전에 실시하지 않도록 한다.

출생 체중이 2 kg이 되지 않는 미숙아의 경우에는 항체 형성에 장애가 있기 때문에 산모가 HBsAg 음성일 경우에는 생후 2개월 또는 체중이 2 kg이 되었을 때에 초회 접종을 실시한다. 산모의 HBsAg 여부를 생후 12 시간 이내에 알 수 없는 2 kg 이하 미숙아에게는 백신과 더불어 HBIG도 동시에 투여하여야 하는데 이 경우 접종한 백신은 초회 접종으로 간주하지 않는다¹⁵⁾.

HBV 백신은 다른 정기 예방접종과 같이 투여해도 괜찮으며 HBV 백신과 HBIG를 동시 투여하여도 백신 효과에는 영향을 주지 않는다. 초회 또는 2회 접종한 제품을 알 수 없을 경우 다른 종류의 제품으로 2회 또는 3회 접종을 하여도 한 종류의 제품으로 접종을 다한 만큼의 효과를 보인다⁵⁾. 투여 용량은 10세 이하에서는 성인 용량의 반인 0.5 mL를 주며 신생아에서도 마찬가지로 0.5 mL이다. 접종 부위는 1세 미만 영아에서는 대퇴 전외측부를 이용하고 18개월 이상의 소아와 성인에서는 삼각근을 사용한다⁵⁾. 엉덩이로 주사할 경우 백신의 근육 내 이동이 어려워지므로 피해야 한다.

2) 항원 및 항체 확인: HBV의 양성률이 높은 우리나라에서는 전국민적인 주의와 계몽이 필요하다. 즉 모든 어린이는 B형 간염 예방 접종을 받아야 하며 예방접종 후 자신과 자녀의 항원 항체를 확인해 두는 것은 간염의 전파 차단에도 도움이 될 뿐 아니라 항체 양성자와 그 부모들이 주위의 HBV 보유자로 인해 혹시 전염될까 불안해 할 필요 없이 심리적 안정을 가지게 하는데도 좋다. 그러나 유치원, 유아원, 어린이집 등에서 일률적으로 아이들의 HBsAg 여부를 다 검사할 필요는 없다.

항체 생성 여부는 기본 3회 접종 종료 1~2개월 후에

확인한다⁵⁾. 일반적으로 HBV 백신 기본 접종 후 항체 반응률이 높기 때문에 일률적인 anti-HBs 확인이 필요하지 않다¹⁶⁾. 그러므로 HBV 감염의 위험성이 높은 경우와 항체 반응이 약할 것으로 생각되는 사람들을 대상으로 확인하면 된다. 항체 생성에 영향을 줄 것으로 예상되는 인자를 가지고 있거나 HBV 함유 혈액이나 체액에 노출되기 쉬운 일을 하는 의료인이나 HBV 보유자 산모의 아기 등의 경우는 접종 후 항체 검사를 하여야 한다¹⁷⁾.

Anti-HBc만 단독으로 지속적인 양성을 보일 경우는 HBV 감염이 미약하게 있거나, anti-HBs가 현재 검출되지 않지만 면역을 기존에 가진 경우, 또는 위양성 검사 결과인 경우이다. 이런 경우 HBV 백신 1회 접종을 한 후 1개월 후 anti-HBs 정량 검사를 해보면 감별이 가능하다. Anti-HBs 항체가 높게 나온다면 면역기억(anamnesis) 반응으로 간주하여 더 이상 추가 접종이 필요 없으나 anti-HBs가 계속 음성이라면 HBV DNA를 검사해 보아야 한다¹⁸⁾.

3) 면역원성(immunogenicity) 및 백신의 효과: HBsAg 입자는 혈장 유도 백신과 유전자 재조합 백신 모두에서 면역원으로 작용한다. 만성 HBV 보유자의 혈장에서 분리하여 불활성화 시킨 혈장백신은 아직 세계적으로 80% 이상에서 사용되고 있으나 국내에서는 이미 유전자 재조합 백신으로 모두 교체되었다. HBV의 표면 단백질에는 몇 개의 대립유전자 아형(allelic subtype)을 구성하는 면역원 결정기가 존재하는데 그룹 특이 결정기 “a”만이 아형마다 공통적으로 가지고 있어 결정기 “a”를 함유한 HBV 백신은 다른 종류의 아형 HBV에도 교차 면역을 가지게 된다¹⁹⁾. 참고로 HBV 백신 접종 후 혈중에 HBsAg이 첫 24시간 동안 일시적으로 나타날 수도 있다.

HBV 백신을 적절하게 접종 받은 건강한 성인의 90%와 소아, 청소년의 95%에서 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상으로 생긴다. 국내 성인의 경우는 80~90% 정도이다²⁰⁾.

4) 추가접종: HBV 백신 접종 후 반응자의 13~60%가 수년 후 항체가 측정 이하 값으로 낮아질 수 있다¹⁷⁾. 이러한 면역 감퇴(waning immunity)는 완전 무반응자와 구분된다. 면역 감퇴자는 여전히 HBV에 대한 면역을 가지고 있다고 여겨진다.

HBV 백신 후 면역 감퇴와 백신 무반응자를 감별하기 위하여 HBV 백신 1회를 접종해 볼 수 있다. 추가 1회 접종 4~12 주 후 anti-HBs 반응이 강하게 나타나면 면역 감퇴에 의한 것으로 볼 수 있으나 anti-HBs 반응이 거의 없다면 완전 무반응자일 가능성이 높다²¹⁾.

HBV 백신의 효과는 항체가가 충분히 생긴 경우 나이에 상관없이 최소 15년은 지속되어 B형 간염으로부터 높은 방어력을 가지며, 항체가는 4세 이전에 접종한 경우 가장 빨리 감소하였다²²⁾. 항체가 확인된 정상 소아의 경우 12세까지 추가 접종은 필요 없는 것으로 보고되었으며 추가접종을 해주면 대부분에서 면역기억 반응을 보여 다시 anti-HBs가 생기게 되는데 이는 효과적인 면역기억 반응(anamnestic response) 때문인 것으로 보인다²³⁾.

에스키모인을 대상으로 한 대규모 연구에서 anti-HBs는 94%에서 생겼으며 76%에서 10년 추적 관찰 후에도 anti-HBs 값을 10 mIU/mL 이상으로 유지하였다. 한편 항체가 생겼던 10명에서 anti-HBc가 나타나 백신을 극복(breakthrough)한 HBV 감염이 발생하였으나 만성 감염으로 진행된 사람은 없었다²⁴⁾.

그러나 최근 대만의 보고에 의하면 HBeAg 양성인 산모에서 태어난 소아에서 신생아 시기에 HBV 백신을 접종한 후 anti-HBs가 10 mIU/mL 이상으로 생성된 것을 확인하였으나 15년 후에 검사한 결과 30%에서는 anti-HBs가 측정 수준 이하로 낮게 나타났으며 33%에서는 anti-HBc가 검출되었고 한 명의 소아에서는 HBsAg이 검출되었다고 하였다²⁵⁾. 그러므로 anti-HBs 면역 감퇴를 보이는 일부 사람에서는 백신을 극복한 HBV 감염의 위험이 존재한다. HBV가 만연한 지역에서는 기본 3회 접종 후 추가 접종이 필요할 수 있음을 제시하는 결과이다.

또한 혈액 투석을 받는 소아의 경우에는 매년 항체가를 확인하여 10 mIU/mL 미만인 경우에는 추가 접종을 해주어야 한다⁵⁾.

3. 수직 감염의 예방

신생아에게 수직 감염을 예방하기 위해 산모의 산전 검진은 꼭 필요하며 분만시 HBsAg의 확인이 필수적이다.

HBsAg 양성 산모에서 신생아로 수직 감염을 예방하

기 위해 출생 즉시, 늦어도 생후 12시간 이내에 HBV 백신과 HBIG 0.5 mL를 접종 부위를 달리하여 신생아에게 동시에 투여한다. 2회 접종은 생후 1~2개월에 실시하고 항원 항체 검사는 3회 접종을 끝낸 후 1~3개월에 하거나 생후 9~15개월에 실시하도록 한다.^{5,7)} 항원 항체가 둘 다 없는 경우에는 0, 1, 6개월 일정으로 다시 1~3회 더 접종을 하고 1달 후 항체 검사를 한다⁵⁾. HBsAg 양성 산모에서 태어난 신생아에게 첫 접종이 늦어지는 경우 HBV 감염의 위험이 증가한다²⁶⁾.

산모가 HBsAg과 HBeAg이 모두 양성인 경우에 수직 감염을 예방하지 않으면 신생아의 85~90%에서 HBsAg이 양성이다. 수평 감염 후 90% 이상에서 자연적으로 치유되는 성인과 달리 신생아에서는 면역 체계가 미숙하기 때문일 것으로 추정된다. HBsAg 양성인 산모가 HBeAg, HBV DNA 음성인 경우에는 수직 감염률이 5% 미만으로 현저히 감소한다.

수직 감염 예방조치를 통해서 HBV 감염을 85~95%에서 예방할 수 있으며 출생 24시간 이내에 B형 간염 백신만 투여하였더라도 70% 이상에서 예방이 된다⁷⁾. 우리나라에서 1997년 실시한 다기관 연구에서 HBsAg 양성 산모에게 태어난 신생아 435명에게 수직 감염 예방조치를 적절히 시행한 결과 감염률이 4.8%로 보고되었다²⁷⁾. 그러나 적절한 수직 감염 예방조치가 충분히 되지 않았을 것으로 추정되는 10~19세 자녀의 감염률은 35% (1999~2002년, 경인지역)로 나타나 수직 감염 예방조치의 중요성이 재차 강조된다²⁸⁾. 우리나라에서 2003년에 848개 병원을 대상으로 대규모로 설문 조사를 한 결과 연 100명 이상의 분만을 받는 341개 병원의 91.9%에서는 수직 감염 예방 조치를 90% 이상에서 실시한다고 응답하였다²⁹⁾.

전국적으로 신생아에게 예방접종 프로그램을 시행했던 대만의 보고에 의하면 HBsAg 양성률이 예방접종 사업 이전에 2세까지 9.8%이던 것이 예방접종 사업 시작 이후 출생한 15세 이하의 어린이에서는 0.7%까지 감소됨을 보고하였다^{30,31)}. 또한 예방접종이 이루어지기 이전에 출생한 6~9세 어린이의 간세포암 발병률이 10만 명당 0.52명에서 전국적 예방접종이 이루어지기 시작한 이후 출생한 같은 연령에서는 10만 명당 0.13명으로 현저하게 감소되었음을 보고하였다³²⁾. 반면에 HBsAg 양성 어린이의 S 유전자 돌연변이율은 1984년 7.8%이

었던 것이 1994년에는 28.1%까지 증가하였다고 보고되었다³³⁾.

신생아 감염의 대부분은 HBV 보유자 또는 만성 감염을 가진 산모에 의한 수직감염이지만 분만이 가까워질 무렵에 산모가 급성 감염에 걸린 경우에도 HBV가 전파되기도 한다. 그러므로 특별한 수평 감염의 위험에 노출된 적이 없고 환아의 가족력에서 부모 모두 anti-HBs를 가지고 있는 경우에도 수직 감염이 설명될 수 있다.

응급으로 분만하는 경우나 산전 검진을 받지 않은 경우 등과 같이 분만 당시 산모의 HBsAg 여부를 즉시 확인하기 어려운 경우에 출생한 신생아에게도 출생 즉시, 늦어도 12시간 이내에 초회 접종을 실시하여야 하며 이 경우 예방접종과 함께 HBIG도 초기에 투여할 것을 고려하여야 한다⁷⁾(Table 2). 우리나라에서 2003년 조사한 설문에 따르면 산모의 HBsAg 여부를 확인할 수 없는 경우에 84.4%의 병원에서는 HBIG를 산모의 HBsAg 결과를 알기 전에는 투여하지 않았다²⁹⁾.

HBeAg 양성인 산모에게 임신 마지막 달에 lamivudine

Table 2. Hepatitis B Immunoprophylaxis Scheme by Infant Birth Weight and Maternal HBsAg Status⁵⁾

| Maternal HBsAg Status | Infant ≥2,000 g | Infant <2,000 g |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| + | 1. HBV vaccine+ HBIG (≤12 h) 2. 1~2 mo 3. 6 mo | 1. HBV vaccine+ HBIG (≤12 h) 2. 1 mo 3. 2 mo 4. 7 mo |
| ? | 1. HBV vaccine (≤12 h), HBIG immediately if (+) maternal HBsAg 2. 1~2 mo 3. 6 mo | 1. HBV vaccine+ HBIG (≤12 h) 2. 1 mo 3. 2 mo 4. 7 mo |
| - | 1. HBV vaccine at birth (before discharge) 2. 1~2 mo 3. 6 mo | 1. HBV vaccine at 1~30 d if stable or at hospital discharge if before 30 d 2. 1 mo 3. 2 mo 4. 7 mo |

을 미리 사용하여 혈 중 HBV의 농도를 낮춘 후에 아기를 분만하게 되면 분만시 예방접종과 HBIG를 투여했음에도 불구하고 감염되는 아기를 줄일 수 있을 것으로 기대되지만 아직 논란이 되고 있다^{34,35)}.

분만시 HBV의 전파를 차단하기 위해 제왕절개술에 의한 분만도 시도된 적이 있으나 논란이 되고 있으며 권장되지는 않고 있다. 대만에서의 보고에 따르면 제왕절개술에 의한 분만아(6/62, 10%)보다 정상 자연 질식 분만아(96/385, 25%)에서 HBV 감염률이 높다고 하였다. 그러나 최근 중국에서 144명의 정상 자연 질식 분만아와 40명의 산과 검자 또는 진공 흡인에 의한 분만아, 117명의 제왕절개술에 의한 분만아를 비교 연구한 결과에 따르면 생후 12개월에서 아기의 anti-HBs 생성률은 각각 78.9%, 84.6%, 86.4%이었고 HBsAg 양성률

은 8.1%, 7.7%, 9.7%로 비슷하게 나타났다^{36,37)}.

4. HBV 백신 접종 후 무반응(nonresponse)

무반응자는 기본 3차 접종 후 1~6개월에 측정된 anti-HBs titer가 10 mIU/mL (10 IU/L) 미만인 경우를 말하며 저반응자는 anti-HBs titer가 10 이상 99 mIU/mL 이하로 정의한다³⁸⁾.

1) 백신 무반응자의 원인: HBV 백신 접종 후 anti-HBs 치가 대부분에서 10 mIU/mL 이상이 된다. 그러나 HBV 백신에 대한 항체 반응은 건강한 성인의 5~10%에서는 보이지 않으며 항체 형성에 어려움을 가진다 (Table 3)^{39~43)}.

HBsAg 양성 산모의 아기에게 HBV 백신 접종 후 항체 생성이 실패하는 경우는 자궁내 감염, 산모의 혈중 HBV 양이 많은 경우와 더불어 변종 HBV 감염(vaccine escape mutant), HBV의 재활성화, 유전적 저반응, 면역 결핍, 미숙아 등 백신 무반응자가 생기는 것이 문제이다. 백신 무반응의 원인에는 여러 요인이 있는데 외부요인, 숙주 및 바이러스 관련 요인으로 구분해 볼 수 있다(Table 4).

외부 요인으로는 백신의 보관과 이동에서 생기는 관리 방법의 문제, 잘못된 접종 시기와 접종 부위를 들 수 있다. 백신을 냉동 처리할 경우 면역 생성률이 떨어지게 된다. 초회 접종과 3회 접종의 간격을 2개월에서 6개월로 늘이면 항체 생성률을 증가시킬 수 있다고 한다¹⁴⁾. 둔부에 접종하는 경우 접종자의 50~85%에서 항체 생성이 부적절하게 된다⁴⁴⁾.

숙주 요인으로는 나이, 면역 상태, HLA haplotype을

Table 3. Risk Factors associated with Poor Anti-HBs Response to HBV Vaccine^{21,50~53)}

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Male gender |
| Increasing age (>30 yr) |
| Obesity |
| Immunocompromised from chronic disease (chronic cardiopulmonary disorders, chronic liver disease, chronic renal disease, organ transplantation, immunosuppression, HIV infection, etc.) |
| Alcoholism, Smoking |
| Genetic predisposition |

Table 4. Factors associated with the Failure of Immunoprophylaxis

| |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| Vaccination associated factors |
| Delayed in the initial dose of vaccine or HBIG ²⁶⁾ |
| Site of injection (buttock) ⁵⁴⁾ |
| Length of needle |
| Vaccine storage (freezing) |
| Suboptimal vaccination |
| Host factors |
| Immunocompromised host including prematurity |
| Genetically determined nonresponders to S vaccine |
| Virus associated factors |
| High HBV concentration in maternal blood (positive HBeAg, high HBV DNA titer) |
| In utero infection- placental leakage ^{8,55,56)} |
| Prolonged labor |
| History of preterm labor |
| Vaccine-breakthrough mutations ^{49,57~59)} |

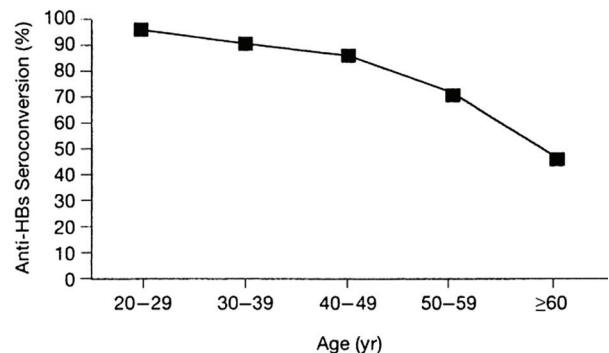


Fig. 1. Inverse relation between age and response to HBV vaccination.

들 수 있다. 소아와 젊은 성인은 90~95% 이상의 항체 생성률을 보이나 60세 이상에서는 50~75% 수준으로 반응률이 떨어진다(Fig. 1). 면역억제 요법을 받는 환자에서도 T세포의 기능이 약화되면서 백신에 대한 반응이 떨어진다⁴⁵⁾.

HBsAg에 대한 일반적인 반응은 MHC의 면역 반응 우성 유전자의 존재 여부에 달려 있다. HBV 백신에 무반응 또는 저반응을 보이는 3% 가량에서는 MHC haplotype [HLA-B8,SC01,DR3] 등의 특정 유전적 요인을 가진 사람이 주를 이루었다^{46~48)}. 즉 HBsAg에 대한 반응은 MHC에 주된 immune response (Ir) gene (면역반응 유전자)가 존재할 때 생기며 HBsAg에 대한 이상 반응이나 무반응은 MHC haplotype [HLA-B8,SC01,DR3] 등에서 Ir 유전자가 비정상이거나 존재하지 않을 경우에 특징적으로 일어날 수 있다. 특히 homozygotes인 경우에는 3회 추가 재접종을 하여도 항체 반응이 heterozygotes에 비하여 약하였다(1/5 vs. 9/9)⁴⁸⁾.

바이러스 관련 요인으로는 HBsAg의 유전자 변이에 의하여 현재 사용하는 HBV 백신이나 HBIG에 중화되지 않는 경우인데 국내에서는 예방조치 실패 원인으로서의 비중이 외국에 비하여 적었다는 연구가 있다⁴⁹⁾.

2) 백신 무반응자에 대한 대책: 완전 무반응자는 적절한 예방접종을 받았지만 항체가 생성되지 않았기 때문에 HBV에 노출될 경우 예방접종을 하지 않은 사람과 마찬가지로 방어력이 없다¹⁷⁾. 그러므로 HBV 백신을 기

본 3회 접종한 후에 항체 반응이 생기지 않아 일반적으로 무반응자로 추정되는 사람에게 추가로 접종을 고려하는데 일회 추가 재접종 후 15~25%에서 anti-HBs가 생성되고 0, 1, 6개월 일정으로 총 3회의 재접종 후에는 30~50%에서 항체가 생겼다^{7,17,42)}. 특히 무반응자보다 저반응자에서 항체가 다시 생길 확률이 높다⁶⁰⁾. 무반응자가 될 위험 요소를 가진 사람에게는 통상의 두배 용량(40 µg)을 사용하기도 한다²¹⁾(Fig. 2). 그러나 재접종 시 용량을 두 배로 하여 투여하여도 이득이 없었다는 보고도 있다⁶¹⁾. 반응률을 높이기 위해 백신의 횟수를 늘이거나 용량을 정상의 2배로 줄 경우 소아에서의 효과나 과다한 HBsAg과 백신 보강제(adjuvant) 투여에 대한 부작용에 대해 연구된 바는 없다^{5,62)}. 추가로 3회 재접종을 실시하여도 anti-HBs가 생기지 않는 무반응자인 경우는 완전 무반응자일 가능성이 높으므로 더 이상의 추가 접종을 하여도 적절한 항체가 생길 가능성이 낮다⁵⁾.

3) 실험 단계의 새 백신: HBV에 감염될 경우 pre-S 단백질은 간세포에 부착하여 포함(incorporation)되는데 중요한 역할을 하며 세포성 면역 반응을 유발한다⁶³⁾. HBV의 pre-S2와 pre-S1 domain은 방어 항체를 유도한다. Pre-S1 항원결정인자(epitopes)에 대한 T-helper cell의 좋은 반응도 항체 반응을 촉진할 수 있다. HB core 단백을 백신에 포함시킬 수 있다면 HBc의 major T-cell epitopes에 의하여 훨씬 좋은 T cell 반응을 유도할 수

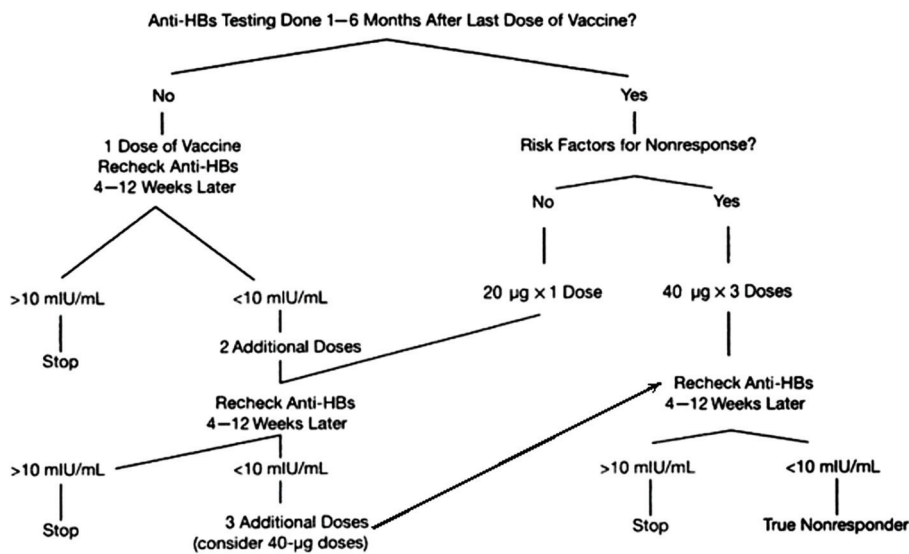


Fig. 2. Algorithm for hepatitis B revaccination in healthcare workers known to have or suspected of nonresponse to initial vaccination.

있을 것이다⁶⁴⁾.

Pre-S 포함 백신인 Hepagene이 개발되어 기존 백신을 여러 번 접종해도 항체가 생기지 않는 무반응자에게 투여한 결과 76%에서 항체가 생성되는 것을 확인할 수 있었다⁶⁵⁾.

Hepacare[®]는 rDNA HBV 백신으로서 pre-S1, pre-S2, S항원 인자를 포함하며 S 항원 subtypes으로 adw와 ayw를 가진다⁶⁶⁾. Hepacare[®] 투여시 기존의 단일 항원 HBV 백신에 반응이 낮을 것으로 예측되는 집단(Table 3)에서도 항체 생성률이 훨씬 좋아졌다^{66,67)}. 그러므로 triple antigen vaccine은 기존 백신의 무반응자와 저반응자에 사용될 수 있으며 긴급하게 항체 유도가 필요한 사람들에게도 쓰일 수 있다⁶⁸⁾.

다른 가능성 있는 방법으로 vaccine adjuvants (항원 보강제)를 사용하여 기존 백신의 면역원성을 증강시킬 수 있으며 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), MF59, ASO4 등을 이용하기도 한다^{69~73)}.

MF59 adjuvant와 결합한 pre-S2, S 항원 재조합백신 (HBV/MF59)을 건강한 성인에서 평가한 결과 1회 접종만으로 89%에서 anti-HBs level이 10 mIU/mL 이상으로 나타나 기존 백신 1회 접종 후의 12%보다 월등한 성적 ($p < 0.001$)을 보였으며, 3회 접종 후의 anti-HBs titer인 GMT (geometric mean titer)도 표준 백신보다 100배 이상 높았다($p < 0.001$)⁷⁰⁾.

알루미늄염(carrier 역할)에 면역활성물질(immunostimulant)인 MPL (monophoryl lipid A)을 결합한 ASO4를 항원보강제로 사용한 경우도 표준 백신보다 무반응자에게 의미 있게 효과적이었다⁷⁴⁾.

결 론

B형 간염 예방에 있어서 가장 장애가 되는 것은 예방접종을 하지 않거나 실패한 경우이다. 신생아, 소아 및 고위험군(HBV 보유자의 가족, 혈액투석 환자, 혈우병 등 혈액제제를 자주 맞아야 하는 환자, 의료인 등)에 대한 전반적 예방접종이 감염관리에 가장 중요하다.

새로 개발되는 B형 간염 예방 백신이 기존의 백신 무반응군을 해결해 줄 수 있을지 기대하고 있으며 면역관용기에 있는 만성 HBV 보유자에 대한 치료백신 연

구도 진행 중에 있다.

참 고 문 헌

- 1) 최병호. 소아 만성 B형 간염의 관리. In: 2003년 추계 소화기연관학회 합동세미나. p. 250-61.
- 2) 최연호, 서정기, 윤정환, 이효석. 학동기전 정상아동에서의 B형 간염 항원 및 항체 보유율에 관한 연구 - 1995년 현재, 서울 일부지역을 대상으로-. 소아과 1996;39:1254-9.
- 3) 심재건, 서정기, 서성제. 한국 아동에 있어서 1988년부터 1993년까지의 B형 간염 표면 항원과 항체 양성률 및 이의 변동에 관한 연구-서울 및 근교를 대상으로-. 소아과 1995;38:1535-9.
- 4) 김진숙, 윤영란, 김미경, 한혜경, 엄미령, 최경훈, et al. 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)을 이용한 보균산모와 신생아에서 B형 간염 Virus의 수직 감염에 관한 연구. 소아과 1994;37:231-9.
- 5) 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.
- 6) Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J 1993;12:433-7.
- 7) 대한소아과학회. B형 간염. In: 예방접종지침서 제5판: 대한소아과학회; 2002:48-60.
- 8) Ohto H, Lin HH, Kawana T, Etoh T, Tohyama H. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. J Med Virol 1987;21:1-6.
- 9) Stiehm ER, Ammann AJ, Cherry JD. Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections. N Engl J Med 1966;275:971-7.
- 10) Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J Med Virol 2002;67:20-6.
- 11) 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; 57:100-2.
- 12) Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. Obstet Gynecol 2002;99:1049-52.
- 13) Weinbaum C, Lyerla R, Margolis HS. Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003;52:1-36; quiz CE1-4.

- 14) Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Vaccination against hepatitis B: comparison of three different vaccination schedules. *J Infect Dis* 1989;160:766-9.
- 15) Immunization in Special Clinical Circumstances. 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; 2006:67-103.
- 16) West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019-27.
- 17) Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991;40:1-25.
- 18) Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001;43:187-90.
- 19) Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. *N Engl J Med* 1982;307:1481-6.
- 20) B형 간염. In: 예방접종 대상 전염병의 역학과 관리: 질병관리본부. 대한의사협회; 2006:57-84.
- 21) Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8.
- 22) McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med* 2005;142:333-41.
- 23) Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999;29:924-7.
- 24) Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population--results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
- 25) Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
- 26) Marion SA, Tomm Pastore M, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994;140:734-46.
- 27) 예방접종심의위원회. 국가 예방접종 사업의 목표 설정에 따른 예방접종 사업의 효율성 향상을 위한 평가 연구. 1997:62.
- 28) 이창홍. 국내 바이러스성 간염과 만성 간질환의 현황 -특히 B형간염을 중심으로-. 대한간학회지 제8차 추계 학술대회 초록집 2002:53S-54S.
- 29) 김보옥, 서경, 박숙경, 김영택, 박옥, 이현준, et al. 한국의 B형간염표면항원 양성산모에서 태어난 신생아의 수직감염 예방사업 평가. 대한산부인과학회지 2005;48:2067-72.
- 30) Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-7.
- 31) Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
- 32) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
- 33) Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, Ni YH, Chen HL. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999;30:1312-7.
- 34) Kazim SN, Wakil SM, Khan LA, Hasnain SE, Sarin SK. Vertical transmission of hepatitis B virus despite maternal lamivudine therapy. *Lancet* 2002;359:1488-9.
- 35) van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294-7.
- 36) Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:833-4.
- 37) Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1510-2.
- 38) Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers. Dealing with vaccine nonresponse. *Am J Prev Med* 1998;15:73-7.
- 39) Hsu HY, Chang MH, Ho HN, Hsieh RP, Lee SD, Chen DS, et al. Association of HLA-DR14-DR52 with low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;11:1437-40.
- 40) Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M,

- Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:27-30.
- 41) Fleming SJ, Moran DM, Cooksley WG, Faoagali JL. Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Infect* 1991;22:251-7.
 - 42) Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity, efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986;315:209-14.
 - 43) Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *Jama* 1985;254: 3187-9.
 - 44) Ukena T, Esber H, Bessette R, Parks T, Crocker B, Shaw FE, Jr. Site of injection, response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1985;313:579-80.
 - 45) Wagner D, Wagenbreth I, Stachan-Kunstyr R, Flik J. Failure of vaccination against hepatitis B with Gen H-B-Vax-D in immunosuppressed heart transplant recipients. *Clin Investig* 1992;70:585-7.
 - 46) 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.
 - 47) Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991;173:531-8.
 - 48) Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of non-response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321:708-12.
 - 49) 김중현. B형 간염 바이러스 주산기 감염-주산기 예방조치 실패 기전 중 바이러스 요인에 관하여-. *소아과* 1998;47:123-30.
 - 50) Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J, Fried MW, Boyer TD. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998;4:128-32.
 - 51) Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992;12:282-308.
 - 52) 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.
 - 53) Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *Jama* 1993;270:2935-9.
 - 54) Lindsay KL, Herbert DA, Gitnick GL. Hepatitis B vaccine: low postvaccination immunity in hospital personnel given gluteal injections. *Hepatology* 1985;5:1088-90.
 - 55) Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Vimolkeij L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns of hepatitis B carrier mothers? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28:365-9.
 - 56) Lin HH, Ohto H, Etoh T, Yoneyama T, Kawana T, Mizuno M. Studies on the risk factors of intrauterine infection of hepatitis B virus. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1985;37:2393-400.
 - 57) Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Lin HH, Wang SM, Chen DS. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-91.
 - 58) Okamoto H, Yano K, Nozaki Y, Matsui A, Miyazaki H, Yamamoto K, et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr Res* 1992;32:264-8.
 - 59) Zhu Q, Lu Q, Xiong S, Yu H, Duan S. Hepatitis B virus S gene mutants in infants infected despite immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2001;114:352-4.
 - 60) Ostrow DG, Goldsmith J, Kalish SB, Chmiel JS, Hadler SC, Phair JP. Nonresponse to hepatitis B vaccine in homosexual men. *Sex Transm Dis* 1987;14:92-7.
 - 61) Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine* 1997;15:353-6.
 - 62) Poirriez J. A preliminary experiment of absorption of antinuclear antibodies by the hepatitis B vaccine components, in a case of neurolupus. *Vaccine* 2004;22:3166-8.
 - 63) Milich DR, McNamara MK, McLachlan A, Thornton GB, Chisari FV. Distinct H-2-linked regulation of T-cell responses to the pre-S and S regions of the same hepatitis B surface antigen polypeptide allows circumvention of nonresponsiveness to the S region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:8168-72.
 - 64) Gerlich WH, Deepen R, Heermann KH, Krone B, Lu XY, Seifer M, et al. Protective potential of hepatitis B virus antigens other than the S gene protein. *Vaccine* 1990;8 (Suppl):63S-68S; discussion S79-80.
 - 65) McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Human leukocyte antigens influence the immune response to a pre-S/S hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1999;17: 330-9.
 - 66) Young MD, Gooch WM, 3rd, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Comparison of a triple antigen and a single antigen recombinant vaccine for adult hep-

- atitis B vaccination. *J Med Virol* 2001;64:290-8.
- 67) Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, Du W, Dickson B, Maddrey WC. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001;34:372-6.
- 68) Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Recombinant hepatitis B triple antigen vaccine: Hepacare. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:141-4.
- 69) Desombere I, Van der Wielen M, Van Damme P, Stoffel M, De Clercq N, Goilav C, et al. Immune response of HLA DQ2 positive subjects, vaccinated with HBsAg/AS04, a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *Vaccine* 2002;20:2597-602.
- 70) Heineman TC, Clements-Mann ML, Poland GA, Jacobson RM, Izu AE, Sakamoto D, et al. A randomized, controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. *Vaccine* 1999;17:2769-78.
- 71) Fabrizi F, Ganeshan SV, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: the adjuvant role of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:789-96.
- 72) Sasaki MG, Foccacia R, de Messias-Reason IJ. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B virus in patients with HIV infection. *Vaccine* 2003;21: 4545-9.
- 73) Carlsson T, Struve J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given as an adjuvant to persons not responding to hepatitis B vaccine. *Infection* 1997;25:129.
- 74) Jacques P, Moens G, Desombere I, Dewijngaert J, Leroux-Roels G, Wettendorff M, et al. The immunogenicity and reactogenicity profile of a candidate hepatitis B vaccine in an adult vaccine non-responder population. *Vaccine* 2002;20:3644-9.
-