

B형간염바이러스의 수직감염 예방

¹건국대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

최원혁¹ · 이준성²

Preventing Vertical Transmission of Hepatitis B virus

Won Hyeok Choe¹ and June Sung Lee²

¹Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul;

²Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) is the main source of chronic infection in Korea, an HBV-endemic area, and chronically infected people are at high risk of developing liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Thus, preventing vertical transmission is an important step in eradicating or reducing the burden of chronic HBV infection. However, despite passive-active immunoprophylaxis provided to infants, up to 10% of infants born to highly viremic mothers still become infected with HBV. Therefore, antiviral treatments or management protocols to reduce vertical transmission should be considered for highly viremic mothers and infants born to these mothers. Additionally, in-depth discussions with the mothers about the risks, benefits, and limitations of the current published data are essential. This article reviews the potential mechanisms of vertical transmission and current intervention strategies to prevent vertical transmission of HBV. (Korean J Med 2014;87:557-564)

Keywords: Antiviral agents; Hepatitis B virus; Vertical transmission; Pregnancy

서 론

우리나라는 B형간염바이러스(hepatitis B virus; HBV) 감염에 의한 만성 간질환, 간경변증, 간암 등의 유병률이 높는데, 그 원인은 B형간염 산모로부터 출생한 자녀가 감염되는 수직감염(vertical transmission)이 우리나라 B형간염의 주된 감염 경로라는 점과 밀접한 관련이 있다[1]. 왜냐하면 B형간염의 만성화는 감염 당시의 나이와 반비례해서 성인에서 감염되면 약 5% 정도에서 만성화되지만, 1세에서 5세 사이에 감

염되는 경우 약 25-30%, 1세 미만에서 감염되면 약 90%까지 만성화로 이행하기 때문이다[2]. 2002년부터는 B형간염 산모에게 출생하는 모든 신생아에게 국가에서 무료로 B형간염 면역글로불린(HBIG)과 예방 백신을 접종하게 하는 'B형간염 주산기감염 예방사업'이 실시되었으며, 이 사업 이후 국내 수직감염률은 약 3%대로 현격하게 감소하였다[3]. 하지만 B형간염을 근절할 단계까지 접근하기 위해서는 수직 감염을 줄이기 위한 추가적인 대책이 필요하며, 이를 위해 감염 경로에 따른 고위험군을 분석하고 체계적으로 관리할

Correspondence to June Sung Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea.

Tel: +82-31-910-7823, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: jsleemd@paik.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

필요가 있다. 본 종설에서는 수직감염의 경로와 주산기감염 예방사업 이후에도 발생하는 고위험군이 어떤 대상인지를 파악하며, 이들을 어떻게 관리하고 적절하게 대처할 것인지에 대해 기술해보고자 한다.

수직감염의 경로

B형간염의 감염은 감염 보유자의 혈액 또는 체액에 노출되었을 때 발생하며, 이 중 혈액을 통한 감염 확률이 가장 높고, 타액, 정액 등 체액을 통한 감염 확률은 낮은 편이다[4]. 수직 감염도 모체의 혈액과 체액에 태아, 또는 신생아가 노출될 때 발생할 수 있으며, 시기별로 나누어 1) 출산 전 산모의 뱃속에서 태아가 감염되는 자궁내 감염(intrauterine transmission), 또는 분만 전 감염(antepartum transmission), 2) 분만 도중에 감염되는 분만기 감염(intrapartum transmission), 3) 출산 후 모유 수유나 엄마와의 긴밀한 신체 접촉을 통해 감염되는 분만 후 감염(postpartum transmission)으로 분류한다[5,6]. 주산기감염 예방사업이 실시되기 이전에는 모체 혈액에 가장 많이 노출되는 분만기 감염이 대부분을 차지했지만, 주산기감염 예방 이후에는 분만기 감염이나 분만 후 감염은 크게 줄어들고, 대신 주산기 이전에 발생하는 자궁내 감염은 크게 변하지 않아, 전체 수직감염 중 자궁내 감염이 차지하는 비율은 증가하였다[7].

자궁내 감염

임신 중 모체 혈액순환(maternal circulation)과 태아 혈액순환(fetal circulation)은 분리되어 있어 자궁내 감염은 잘 발생하지 않으며, 태반(placenta)은 이를 구분하는 장벽(barrier) 역할을 한다[8,9]. 그럼에도 불구하고 임신 중 태아가 모체의 혈액에 노출될 수 있는 몇 가지 상황이 존재하는데, 첫째, 임신 초·중기에 절박 유산(threatened abortion)이나 조기 진통(preterm labor)이 발생하면 태반이 손상되어 모체 혈액이 태아로 유입될 수 있다. 둘째, 임신 후반기에는 태반 막층이 얇아지면서 모체와 태아의 혈액을 분리하는 장벽 기능이 손실되면서 태아가 모체의 혈액에 존재하는 바이러스에 노출될 수 있다. 셋째, 태반이라는 조직 자체도 모체의 혈액에 존재하는 많은 양의 바이러스에 장기간 노출이 되면 결국 B형간염에 감염이 될 수 있으며, 따라서 모체 혈액의 유입이 없더라도 태반 조직 자체를 통해 태아가 감염될 수 있다. 넷째,

모체 혈액은 태아 혈액과 분리되어 있지만, 태반 손상 없이도 극소량의 모체 백혈구(leukocyte)나 단핵구(monocyte)는 태반을 통해 태아로 유입될 수 있으며, 이 경우에도 수직감염은 발생할 수 있다. 다섯째, 모체의 혈액에 존재하는 B형간염 e항원(Hepatitis B e antigen; HBeAg) 단백질은 태반을 통해 태아로 유입될 수 있으며, 태아로 유입된 HBeAg 단백질은 B형간염바이러스에 대한 태아의 면역관용(immune-tolerance)을 유도함으로써 극소량의 바이러스 노출에도 자궁내 감염을 유발할 수 있다. 이외에 질내 분비물의 상행성 감염(ascending infection)을 통해서도 자궁내 감염은 발생할 수 있다. 양수(amniotic fluid)는 모체의 혈청으로부터 형성된 체액이므로 B형간염바이러스에 감염될 수 있으며, 이론상 B형간염에 감염된 양수는 자궁내 감염을 유발할 수 있다. 하지만, 양수의 B형간염 감염률과 태아의 자궁내 감염률 사이에는 상관관계가 적어 양수 감염이 자궁내 감염에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다[10]. 다만, 모체 혈청의 바이러스양이 많은(10^7 copies/mL 이상) 산모에서 양수 천자를 시행하면 자궁내 감염이 증가한다는 연구 결과가 있으므로, 바이러스양이 많은 산모의 경우에는 꼭 필요한 경우만 시행하든지 아니면 예방적으로 경구용 항바이러스제를 일정 기간 투여한 후 양수천자를 시행하는 것도 고려해 볼 수 있다[11].

분만기 감염

앞서 언급한 대로 주산기감염 예방사업이 실시되기 이전에는 수직감염의 거의 대부분을 분만기 감염이 차지했다. 출생 도중 산도(birth canal)에서 신생아가 산모의 혈액이나 체액에 노출되어 발생할 수 있으며, 진통 과정에 발생하는 자궁 수축으로 태반의 용모나 혈관이 손상되면 산모의 혈액이 태아에 유입되면서 발생할 수 있다[12]. 산모의 혈액에 존재하는 B형간염바이러스양이 많을수록 그만큼 태아에 노출되는 바이러스가 많으므로 감염 확률도 높아지게 된다. 또한, 장기간 자궁 수축과 진통으로 태반의 용모나 혈관 손상이 광범위하게 발생한 경우, 분만 과정이 지연되어 신생아가 산도에서 산모의 혈액에 장기간 노출되는 경우, 출산 과정에서 대량의 산모 출혈이 발생한 경우에 분만기 감염이 발생할 수 있다.

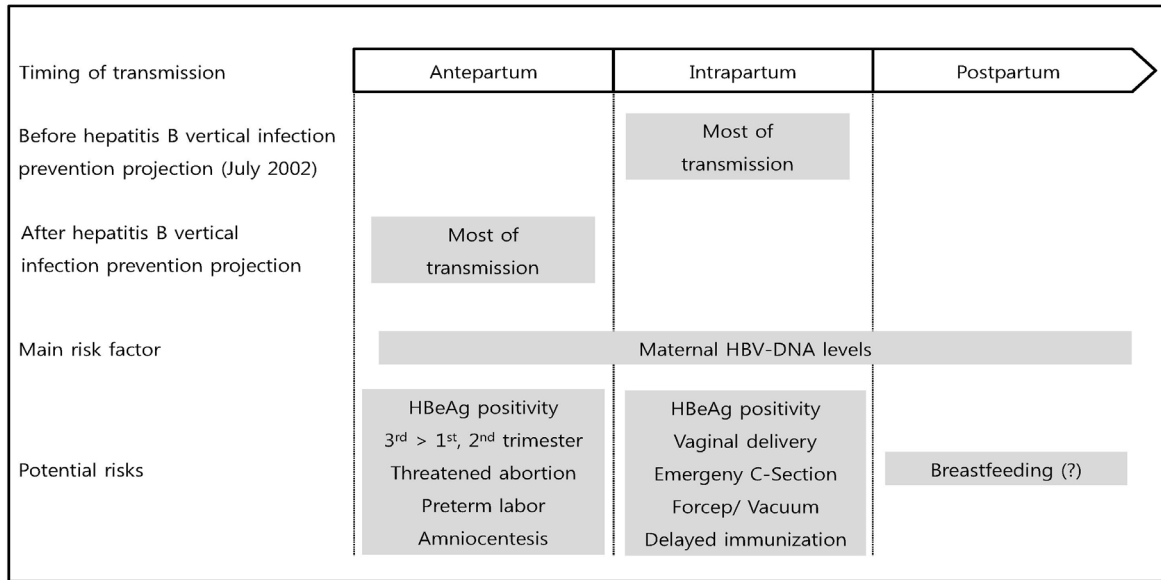


Figure 1. Timing and potential risks of vertical transmission of hepatitis B virus.

분만 후 감염

분만 후 감염은 출산 후 엄마와 아기의 긴밀한 신체 접촉을 통해 감염될 수 있으며, 모유 수유를 통해서도 감염될 수 있다[13]. 모유에는 B형간염 표면항원(Hepatitis B surface antigen; HBsAg) 단백질 뿐만 아니라 B형간염 DNA도 측정되기 때문에 이론상 감염원이 될 수 있다[14,15]. 또한 수유 중 엄마의 유두(nipple)가 상처받으면 모체 혈액이 아이에게 유입될 수 있다. 태아에게 주산기감염 면역예방을 접종하지 않는 경우 HBeAg 양성인 산모에서 출생한 신생아가 출산 당시 HBsAg가 음성이라도 6개월 후 HBsAg가 양성일 확률이 34%에 달한다는 연구 결과가 있으며, 이들이 모두 분만 후 감염이라고 할 수 없지만 주산기감염 예방사업 이전에는 분만기 감염뿐 아니라 적지 않은 분만 후 감염도 발생하였을 것으로 추정한다[6]. 하지만 이 역시 주산기감염 예방사업 이후 큰 폭으로 감소하였다.

수직감염의 위험 요소

수직감염은 모체의 혈액이나 체액을 통해 발생하므로 결국 모체의 혈액이나 체액에 바이러스양이 많을수록 감염의 위험도는 증가하며, 또한 출산 전후 과정에서 다량의 혈액이나 체액에 장기간 노출이 되면 이 또한 위험 요소가 될 수 있다(Fig. 1).

모체 혈액의 B형간염바이러스 상태

모체 혈액의 B형간염바이러스 상태는 수직감염의 각 시기별로 절대적인 영향을 미치며, 바이러스 상태를 평가할 수 있는 지표는 HBeAg 항원 유무와 B형간염바이러스양이다[4]. 주산기감염 예방사업이 실시되기 이전 HBeAg 양성 산모에서 출생한 경우 수직감염률은 70-90%이지만, HBeAg 음성 산모에서 출생한 경우 수직감염률은 10-40%로 훨씬 적었다. 주산기감염 예방사업 이후에도 HBeAg 양성 산모에서 출생한 경우 수직감염률은 약 10%인 반면, HBeAg 음성 산모에서 출생한 경우 0%에 근접해 있어 여전히 두 군간에는 큰 차이를 보이고 있다[16]. 이러한 차이는 태반을 통과한 HBeAg 단백질이 태아에 유입되어 면역관용을 유도하면 수직감염을 유발할 수 있다는 가설이 제안되고 있다[12]. 하지만, HBeAg 양성인 경우 HBeAg 음성에 비해 B형간염바이러스 양이 절대적으로 많기 때문에, HBeAg 단백질 자체의 존재가 독립적인 위험 요소라기보다는 많은 양의 바이러스가 결국 수직감염에 영향을 미친다는 의견이 더 설득력 있다. 산모 혈액의 B형간염바이러스양은 수직감염에 가장 절대적인 영향을 미치며, 따라서 수직감염을 예측할 수 있는 가장 강력한 지표이기도 하다. 산모 혈청의 바이러스양에 따른 수직감염률은 연구 결과마다 조금씩 차이를 보이지만 최근 연구 결과에서는 바이러스양이 10^5 copies/mL 이하, 10^5 - 10^6 copies/mL, 10^6 - 10^7 copies/mL, 10^7 - 10^8 copies/mL, 10^8 copies/mL 초과

에 따라 수직감염률도 0.9%, 2.6%, 6.6%, 14.6%, 27.7%로 순차적으로 증가한다[17]. 이 연구 결과에서 바이러스양이 10^7 copies/mL부터 수직감염률의 증가 폭이 커지는데, 그 이유로는 수직감염의 위험요인 대부분이 모체 혈청의 B형간염바이러스양과 직·간접적으로 관련되어 있어 수직감염 발생에 가중적으로 작용하지 않았을까 추정하고 있다.

분만법

최근 메타분석에 의하면 주산기감염 면역예방 사업을 실시하기 이전이나, 또는 실시한 이후에도 선택적 제왕절개(elective cesarean section)가 질식분만(vaginal delivery)이나 응급 제왕절개에 비해 수직감염 발생률이 통계적으로 유의하게 적었다[18]. 최근 1,400예를 대상으로 분만법에 따라 분석한 결과 선택적 제왕절개의 경우 수직감염이 1.4%인 반면, 질식분만은 3.4%, 응급 제왕절개는 4.2%로 통계적으로 유의하게 수직감염률의 차이를 보였다[19]. 이러한 차이는 선택적 제왕절개가 질식분만이나 응급 제왕절개에 비해 상대적으로 출혈량이나 진통과 자궁수축으로 인한 태반 손상이 적어 태아가 모체 혈액에 노출될 위험이 적기 때문으로 추정되고 있다. 이 연구결과에서 또 다른 특이할 사항은 산모의 혈청 바이러스양이 10^6 copies/mL 이하이면 어떠한 분만법으로 출산하더라도 수직감염이 발생하지 않는다는 점이다. 비록 이 연구가 전향적·무작위 연구는 아니며 비용·효과(cost-effectiveness) 등 주요 사안에 대한 분석 결과는 없지만, 산모의 B형간염바이러스양에 따라 분만법을 선택하거나 개별화할 수 있음을 제안하고 있다. 현재 인간면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus; HIV)에 감염된 산모의 경우 수직감염을 줄이기 위해 제왕절개를 선호하고 있다[20]. 현재까지 연구 결과에서 겸자 분만(forcep delivery)이나 흡입 분만(vacuum delivery)은 수직감염을 증가시키지는 않는 것으로 보고하였다[21]. 하지만, 이 연구 결과가 적은 환자를 대상으로 매우 제한적인 상황에서 분석된 자료임을 감안할 필요는 있다.

모유 수유

세계 보건 기구(World Health Organization)에서는 B형간염 주산기감염 예방 접종을 실시한 경우 특별히 모유 수유를 제한할 필요가 없다고 권고한다[22]. 수유를 통해 B형간염바이러스가 신생아에 유입되더라도 수동면역을 위해 접종한 B

형간염 면역글로불린에 중화되어 소멸하기 때문이다. 또한 모유에 존재하는 B형간염바이러스가 신생아의 십이지장으로 흡수되면 신생아의 위장 점막에 존재하는 바이러스에 대한 면역 기능이 활성화되어 오히려 B형간염에 대한 면역 항체 형성을 유도할 수 있다는 연구 결과가 있다. 이외에도 모유에 존재하는 lactoferrin은 박테리아의 살균 효과뿐 아니라 B형간염바이러스를 억제하는 효과도 있다는 보고가 있다. 이러한 이론적 근거를 뒷받침하듯 대부분의 임상 연구에서 모유수유로 자란 아이와 분유로 자란 아기에게서 수직감염률의 통계적 차이는 보이지 않고 있다[23,24].

면역예방 스케줄

현재 우리나라에서 실시하는 주산기감염 예방사업은 모든 B형간염 산모를 대상으로 무료로 실시하며 표준 스케줄은 아기가 태어나자마자 12시간 이내에 B형간염 면역글로불린과 1차 예방백신을 접종한 후 생후 1개월, 6개월 후에 2차, 3차 예방접종을 실시한다[3]. 체중이 2 kg 미만이거나 임신 주수가 37주 미만인 미숙아의 경우 항체 형성이 잘 안되므로 출생 직후 B형간염 면역글로불린과 1차 예방백신을 접종하되 1개월, 2개월, 6개월에 각각 2, 3, 4차 예방접종을 실시한다. 9개월에서 15개월에 B형간염 항원·항체 검사를 실시한 후 항체가 형성되지 않으면 예방백신 3회 재접종을 추가로 실시한다. 주산기감염 예방사업을 우리보다 선도적으로 시행한 대만의 경우 B형간염 산모로부터 태어난 신생아에게 주산기감염 예방접종을 실시했음에도 불구하고 15년 후에 추적 관찰하였더니 HBsAg 양성률은 15%으로 상당수의 경우 주산기감염 예방에 실패했다. 특히, HBeAg 양성 산모에서 출생한 신생아에게 출산 당일날 B형간염 면역글로불린 접종을 시행하지 않고, 24시간 이후에 접종한 경우에는 HBsAg 양성률이 30%까지 달했다[25]. 이 연구결과를 통해 적절한 시기의 예방접종 스케줄이 수직감염에 얼마나 많은 영향을 미치는지 잘 알 수 있다. 현재 대만의 주산기감염 예방사업은 우리나라와 거의 동일하나, 특이할 사항은 HBeAg 산모의 경우 수동면역을 위한 B형간염 면역글로불린 접종은 자비로 시행한다는 점이다[16]. 이는 대부분의 임상 연구에서 HBeAg 산모에 출생한 신생아의 경우 면역글로불린 접종 없이도 3회의 예방백신 접종만으로도 거의 100% 수직감염을 예방할 수 있다는 연구 결과를 토대로 하고 있다. 이와 달리 중국에서는 수직감염률을 줄이기 위해 HBeAg 양성 산

모에게 출산 전에 면역글로불린, 또는 면역글로불린과 예방 백신을 접종하기도 하는데, 대부분의 연구 결과에서 임상 효과가 없었다[8,9].

가임 여성 및 산모의 항바이러스제 치료

B형간염 가임 여성 또는 산모에게 항바이러스제 치료를 고려할 때 염두할 사항은 첫째, 이들의 간질환 상태를 정확히 파악하여 항바이러스제 치료가 꼭 필요한지를 평가하며, 둘째, 항바이러스제 치료가 현재의 태아, 또는 미래의 가족 계획에 어떤 영향을 줄 수 있는지 파악해야 한다. 또한, 수직 감염을 예방하기 위해 항바이러스제 치료를 고려할 때에는 치료의 시작 시점, 종료 시점, 약물의 선택 등에 대해 올바르게 충분한 정보를 제공해 주어야 한다[26].

항바이러스제 쓰지 않고 있는 가임 여성

우선 간질환의 상태와 B형간염 상태를 우선적으로 파악한다. HBeAg 음성이고 B형간염바이러스양이 적은 비활동성 보유자(inactive carrier), HBeAg 양성이고 바이러스양이 많지만 간손상이 없는 면역 관용기(immune-tolerant phase) 여성, 바이러스양이 중등도 이상이고 간기능 수치도 상승되었지만 심한 간염이나 진행된 간섬유화증이 동반되지 않는 만성 B형간염의 경우에는 모두 특별한 약물 치료 없이 경과 관찰을 한다. 일반적으로 가임기 연령대의 여성은 이런 상태에서 B형간염의 급성악화(acute exacerbation)가 발생한다고 하더라도 심한 간부전이나 비대상성 간경변증으로 진행되는 경우가 매우 드물기 때문이다. 하지만 심한 간염이나 진행된 간섬유화증이 이미 동반되어 있다면 적극적인 항바이러스제 치료를 고려해야 한다. 왜냐하면 진행된 간섬유화증이나 간경변증이 동반한 B형간염 산모에서 적극적인 항바이러스 치료를 하지 않으면 임신 기간 동안 약 15%는 비대상성 간경변증으로 진행할 수 있으며, 약 2%의 산모사망과 약 5%의 태아 사망률을 보이기 때문이다[6]. 이에 비해 가임 여성이 향후 임신하게 되더라도 항바이러스제 치료가 태아에 미치는 부정적 영향은 훨씬 미미할 것이다. 항바이러스제 치료를 고려한다면 페실화 인터페론(pegylated interferon)을 우선 선택하며, 그 이유는 이 약제의 통상적인 치료기간이 1년으로 정해져 있고, 치료 효과가 있다면 임신 중에는 추가적인 항바이러스 치료가 필요 없기 때문이다. 다만, 이 약물은 임신

에 금기이므로 치료 기간 중에는 반드시 피임해야 하고, 6개월간의 휴약기(wash-out period)를 고려하여, 가족 계획은 치료 시작 후 18개월 이후에 하도록 한다. 심한 간염이나 진행된 간섬유화증이 동반된 B형간염 가임 여성에서 곧 임신을 계획하거나 인터페론 치료에 실패했거나, 또는 인터페론에 금기증이면 경구용 항바이러스제 치료를 고려하도록 한다. 이때에는 임신하게 되더라도 제1분기(first trimester)부터 중단 없이 약물을 복용하게 될 가능성이 있으므로 미국 식품의약청(Food and Drug Administration; FDA) 규정에 따라 category B로 분류된 테노포비어나 텔비부딘을 권고한다. 최근 개정된 유럽간학회에서는 이 중에도 내성 발생 없이 항바이러스 효능이 우수한 테노포비어를 우선적으로 고려할 것을 권고하고 있다[26].

항바이러스제 쓰지 않고 있는 산모

항바이러스제를 쓰지 않는 산모의 경우 간질환 상태를 먼저 파악해서 심한 간염이나 진행된 간섬유화증이 동반되어 지속적인 간손상이 예상된다면 임신 제1분기라도 경구용 항바이러스제를 고려해야 하며, 이때 FDA category B 중 내성 발생이 적고 효능이 강한 테노포비어를 우선적으로 선택한다[26]. 산모가 약제에 대한 거부감으로 항바이러스제 치료가 여의치 않는 경우 지속적으로 간기능 상태를 모니터 하면서 어떠한 변화가 있는지 수시로 평가해야 한다. 수직감염의 가능성이 높은 산모는 이를 예방하기 위한 목적으로 제2분기(the second trimester) 후반, 또는 제3분기(the third trimester) 전반부터 항바이러스제 투여를 고려할 수 있다. 투약 대상은 HBeAg 양성이면서 바이러스양이 많은 산모이며, 많은 바이러스양의 기준은 정해져 있지 않지만 일반적으로 10^6 - 5.0×10^7 copies/mL 사이에서 결정된다. 대부분의 전문가는 수직감염을 최소화하기 위해 10^6 copies/mL을 기준으로 삼는 반면, B형간염 유병률이 낮은 영국간학회에서는 5.0×10^7 copies/mL을 기준으로 삼고 있다[27]. 하지만 이외에도 고려해야 할 사항은 경산부의 경우 이전에 출생한 아이가 주산기감염 예방접종에도 불구하고 B형간염 보유자라면 현재 임신부터는 수직감염 예방을 위한 항바이러스제 치료를 받도록 권고해야 한다(Fig. 2). 또한 산모가 젊은 연령에서 발생한 간경변증, 간암의 가족력이 있다면 역시 항바이러스제 투약을 좀 더 적극적으로 검토할 필요가 있다. 제2분기 후반부터 투약 가능한 약물로는 category B인 테노포비어, 텔비

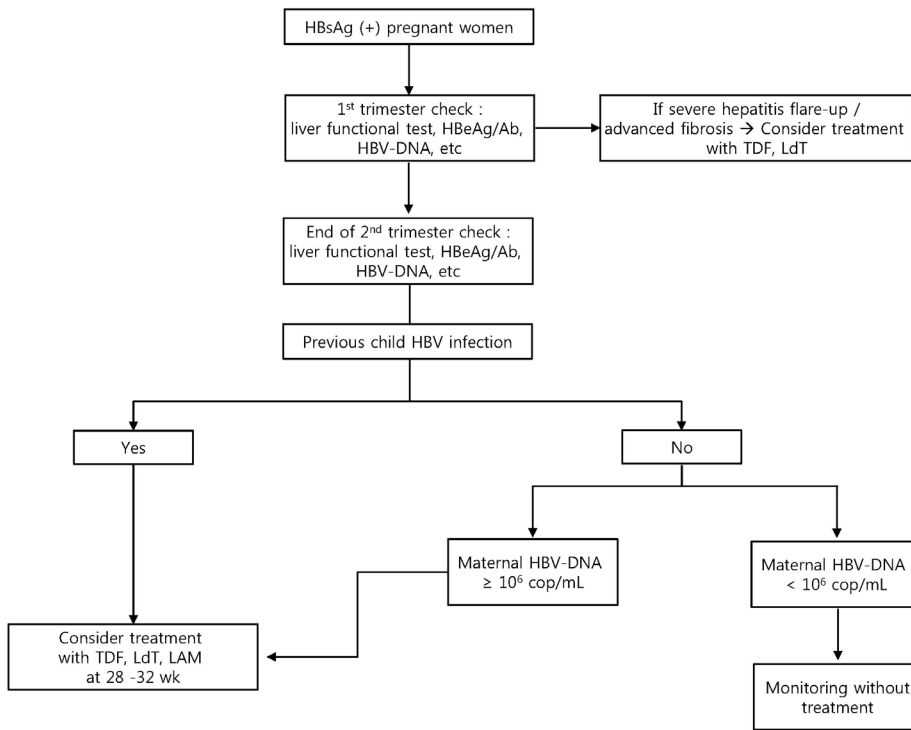


Figure 2. Suggested management of vertical transmission of hepatitis B virus in pregnant women. cop, copies; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; TDF, tenofovir.

부딘과 category C이지만 충분한 임상 자료가 확보된 라미부딘이 있다. 라미부딘은 비록 category C로 분류되지만 산모에게 투약한 임상 결과가 상당히 오랫동안 축적되어 있으며, 임신 중 사용해도 기형아 발생률을 증가시키지 않았다[28-31]. 또한 산모에게 라미부딘을 투약하고 신생아에게 적절한 수동·능동 면역예방을 실시한 대부분의 임상 연구 결과에서 수직감염을 거의 100% 예방한다고 보고하였다. 텔비부딘이나 테노포비어의 경우에도 라미부딘과 마찬가지로 100% 가까이 수직감염을 막을 수 있다고 보고하였으며, 최근 전향적·대조 연구에서 대조군인 비투약군에 비해 통계적으로 유의하게 수직감염률을 줄여주면서 신생아의 기형발생률을 증가시키지 않았다[31-36]. 하지만 반드시 염두할 사항은 이들 연구결과가 신생아의 추적 기간이 1년 이하로 짧기 때문에 장기적으로도 안전한지에 대해서는 확신할 수 없음을 명심해야 한다. 수직감염을 예방할 목적으로 임신 중 항바이러스제를 처방받은 경우에는 출산하고 3개월 이내에 복용을 중단하도록 하며, 모유 수유를 고려한다면 출산 1개월 이내에 복용을 중단한다. 항바이러스제 복용을 중단하게 되면 급격한 간손상이나 급성 악화 등이 발생할 수 있으므로 간기능 수치와 B형간염바이러스양을 수시로 모니터 해야 한다. 항

바이러스제는 모유에 잔존하므로 원칙적으로 항바이러스제 복용 중인 산모는 모유 수유를 하지 않도록 한다. 다만, 테노포비어는 전구약물(pro-drug)이므로 모유에 잔존하는 양이 극히 소량이며, 따라서 산모가 복용을 중단하면 바로 모유 수유를 시작해도 무방하다.

현재 항바이러스제를 복용 중인 가임 여성 또는 산모

현재 항바이러스제를 복용 중인 가임 여성이나 산모는 처음 항바이러스제를 복용할 당시 어떤 치료 적응증으로 약물 치료를 시작하게 되었는지 재평가해야 한다. 만일 치료를 시작할 당시에 진행된 간섬유화증이나 간경변증이 있었다면 현재 치료 중인 항바이러스 치료를 중단 없이 지속해 나가야 하며, 이때 라미부딘을 제외한 category C 약제를 처방 받고 있었다면 category B 약제로 교체해서 처방해 주어야 한다. 산모나 가임 여성이 라미부딘과 텔비부딘을 복용하고 있고 이 약물에 오랜 기간 잘 반응하고 있다면 현재 치료약을 계속 유지하도록 한다. 하지만 이들 약제에 불충분한 반응(suboptimal response)을 보인다면 테노포비어로 교체하는 것이 좋다[26]. 투약 당시 치료 적응증이 명확하지 않거나 올바르게 아니었다고 판단되면, 복용 중인 항바이러스제를 중단할

수 있다. 하지만 이러한 경우 만성 B형간염의 급성 악화가 발생할 가능성이 있으므로 혈청 바이러스양과 간기능 수치를 주기적으로 모니터 해야 한다.

결 론

국가적인 주산기감염 예방사업이 2002년부터 전면적으로 실시되면서 우리나라 B형간염의 주된 감염 경로인 수직감염은 크게 감소하였으며, 이 중에도 특히 분만기 감염이나 분만 후 감염의 발생 비율은 현격하게 줄어들었다. 하지만 이 예방사업이 주산기 이전에 감염이 발생하는 자궁 내 감염까지 방지할 수는 없으며, 따라서 현재 발생하는 수직감염의 주 원인은 자궁 내 감염이라고 할 수 있다. 자궁 내 감염의 발생 빈도는 분만기 감염이나 분만 후 감염과 마찬가지로 모체 혈액에 존재하는 B형간염의 바이러스양에 절대적인 영향을 받는다. 따라서 수직감염을 근절하기 위한 단계에 접근하기 위해서는 바이러스양이 많은 산모에 대한 보다 적극적이고 효율적인 관리가 필요하다. 과거에는 태아에 미칠 영향을 고려해 B형간염 가임 여성이나 산모를 적절하게 관리하고 치료하기가 여의치 않았지만, 현재에는 이들에게 비교적 안전한 경구용 항바이러스제가 보급되어 수직감염을 예방하기 위한 효과적이고 안전한 대응책이 가능해졌다. 그러나 그 안정성이 장기간의 추적 결과를 바탕으로 한 충분한 자료는 아니므로, 이들에게 항바이러스제 치료 등을 고려할 때에는 반드시 향후 가족계획, 간질환 상태, 약물이 태아에게 미치는 영향, 약물 투여의 시작 시점이나 종료 시점 등도 동시에 감안해서 신중하게 선택하도록 하며, 경우에 따라서는 산모의 상태에 따른 개별화된 예방책을 제시할 수 있어야 한다. 항바이러스제 치료제 이외에도 수직감염을 예방하기 위해서는 위험요소를 가급적 피하고, 수직감염 가능성이 적은 분만법이나 접근 방법 등에 관해서는 참조해 볼 필요가 있다. 하지만, 모유 수유와 같이 이미 여러 임상결과에서 수직감염에 영향을 주지 않는다고 인식되는 요인은 특별히 제한을 둘 필요가 없다.

중심 단어: 항바이러스제; B형간염바이러스; 수직감염; 임신

REFERENCES

1. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
2. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Biol Sci* 1993;253:197-201.
3. Kim JH, Kim JS, Lee JJ, et al. Survey of perinatal hepatitis B virus transmission after Korean National Prevention Program in a tertiary hospital. *Korean J Intern Med* 2014;29:307-314.
4. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:402-409.
5. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452-459.
6. Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol* 2014 Jun 23[Epub]. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1801>.
7. Bleich LM, Swenson ES. Prevention of neonatal hepatitis B virus transmission. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:765-772.
8. Wong F, Pai R, Van Schalkwyk J, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol* 2014;13:187-195.
9. Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy. *Front Med* 2014; 8:158-165.
10. López M1, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:1-8.
11. Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014;60:523-529.
12. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40:355-372.
13. Zhang L, Gui X, Fan J, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:182-186.
14. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:958-965.
15. Mitsuda T, Yokota S, Mori T, et al. Demonstration of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus by means of polymerase chain reaction. *Lancet* 1989;2:886-888.

16. Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-781.
17. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013;59:24-30.
18. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J* 2008;5:100.
19. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1349-1355.
20. Senise J, Bonafe S, Castelo A. The management of HIV-infected pregnant women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24: 395-401.
21. 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;115:1510-1512.
22. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, et al. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta analysis. *BMC Public Health* 2011; 11:502.
23. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
24. 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;99:1049-1052.
25. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-1420.
26. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185.
27. Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* 2013;33:138-146.
28. Dusheiko G. Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis? *Lancet* 2012;379:2019-2021.
29. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
30. van Nunen AB, de Man RA, Heijtkink RA, Niesters HG, Schalm SW. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2000;32:1040-1041.
31. Sarkar M, Terrault NA. Ending vertical transmission of hepatitis B: the third trimester intervention. *Hepatology* 2014;60:448-451.
32. Wu Q, Huang H, Sun X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women high viral loads: a prospective long-term study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 Sep 20[Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.043>.
33. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014;60:468-476.
34. Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol* 2013;19:9377-9382.
35. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61: 502-507.
36. Tsai PJ, Chang A, Yamada S, Tsai N, Bartholomew ML. Use of tenofovir disoproxil fumarate in highly viremic, Hepatitis B mono-infected pregnant women. *Dig Dis Sci* 2014 Jun 5[Epub].