Association of Immunoglobulin G at Birth with Late-Onset Sepsis and Related Mortality in Very Low Birth Weight Infants

Hye Ri Yun, Jeong Min Shin, Young Mi Yoon, Jae Seok Shin, Ji Hyun Kim, Hannah Cho, Seung Han Shin, Ee-Kyung Kim, and Han-Suk Kim

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: We aimed to evaluate the association between immunoglobulin G (IgG) at birth and late-onset sepsis (LoS) in preterm infants.

Methods: Medical records of very-low-birth-weight infants, born at gestational age <28 weeks, between 2013 and 2016, were retrospectively reviewed. Subjects were divided into two groups based on the occurrence of LoS (LoS vs. non-LoS), and IgG levels at 1 day, and at 2 weeks and 4 weeks after birth were investigated. IgG levels, other perinatal factors, and clinical factors were compared in the two groups. The relationship between IgG levels and mortality among infants in the LoS group was also analyzed.

Results: A total of 105 infants were analyzed after exclusion of cases with early onset sepsis or death at <72 hours of life. Gestational age in the LoS group was lower than in the non-LoS group (25.0 ± 1.8 vs. 26.3 ± 1.4 weeks, $P=0.004$). IgG levels at birth were similar between the two groups (236.4 ± 96.4 vs. 282.0 ± 104.7 mg/dL, $P=0.078$). Multi-variate analysis showed that IgG at birth was not an independent risk factor for LoS. In the LoS group, IgG levels at birth were comparable between survivors and cases involving mortality.

Conclusion: IgG levels at birth were not associated with the occurrence of LoS in extremely preterm infants.

Key Words: Immunoglobulin G, Extremely preterm infant, Late-onset sepsis, Gestational age

서론

신생아 중환자실의 발달로 미숙아 생존율이 증가하고 있으나 신생아 패혈증은 여전히 신생아의 주요 사망 원인으로 남아있다. 특히 생후 3일 이후에 발생하는 후기 패혈증은 극소 저체중 출생아 사망의 주 위험인자이며 재원기간을 연장시키는 요인이 된다¹⁾. 이러한 점을 고려할 때 미숙아에서 후기 패혈증을 효과적으로 예방하고 치료하는 것은 의학적, 사회적, 그리고 경제적인

Received: 12 July 2017

Revised: 19 September 2017

Accepted: 21 September 2017

Correspondence to: Seung Han Shin
Department of Pediatrics, Seoul
National University Children's
Hospital, 101 Daehak-ro Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-7230

Fax: +82-2-2072-3917

E-mail: revival421@snu.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

비용 면에서 중요한 의미를 지닌다.

면역글로불린은 감염 발생 시 형질 세포에서 생성되어 세균이나 바이러스와 같은 병원체를 중화시키는 역할을 하는 단백질로 1967년의 Hobbs와 Davis의 연구에서 미숙아의 생후 초기의 IgG와 재태주령은 선형 관계를 보였으며 재태주령 32주 미만으로 출생한 미숙아에서는 IgG값이 생후 6개월 동안 100 mg/dL로 감소하는 양상으로 나타났다²⁾. 태아의 IgG는 재태주령 17-22주 사이에 모체의 약 10% 농도까지 증가되며 28-32주 경에는 50%에 이르는 것으로 알려져 있고 만삭아에 비해 미숙아에서 낮은 수치를 보였으며 특히 32주 미만에 출생한 미숙아에서 이러한 차이가 두드러지는 경향을 보이는 것으로 알려져 있다³⁾.

이러한 IgG의 상대적인 결핍이 미숙아에서 감염에의 감수성을 높일 수 있는 요인으로 생각되어 예방적인 면역글로불린의 투여가 감염을 예방할 수 있는지가 관심이 되어 왔으나, Sandberg 등의 연구⁴⁾에서는 미숙아에서 낮은 면역글로불린(IgG)의 농도가 신생아 패혈증의 위험을 증가시키지만 면역글로불린의 예방적 투여가 패혈증의 발생을 감소시키는 효과를 보이지는 않았다. NICHD Neonatal Research Network에 등록된 2,416명의 미숙아를 대상으로 예방적 면역글로불린 투여의 패혈증 예방에 대한 효능을 연구하였을 때에도 사망률, 이환율 및 원내 감염의 빈도에 영향을 주지 않았다⁵⁾.

이에 본 연구에서는 면역글로불린 투여로 인한 영향을 배제하고 조미숙아에서 생후 첫날, 생후 2주경, 생후 4주경에 측정된 IgG 수치가 후기 패혈증의 발생과 관계가 있었는지, 그리고 후기 패혈증이 발생한 환자에서 생후 초기의 IgG 수치가 사망률과 관계가 있었는지에 대해 분석하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2013년 1월부터 2016년 12월까지 서울대학교병원에서 출생한 재태주령 28주 미만의 미숙아면서 출생 체중 1,500 g 미만인 미숙아를 대상으로 하였다.

생후 72시간 이내 사망하거나 조기신생아패혈증이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 대상자 중 면역글로불린의 투여 여부를 조사하여 투여 후의 IgG 자료는 분석에서 제외하고 면역글로불린 투여 전의 IgG 자료만 포함하였다. 패혈증의 정의는 미국 Centers for Disease Control and Prevention의 지침에 근거하였고, 72시간 이후 발생한 패혈증을 후기 패혈증으로 정의하였다⁵⁾. 생후 72시간 이후부터 생후 4주 이내의 패혈증 발생 여부를 조사하여 후기 패혈증(late onset sepsis, LoS)이 발생한 군과 발생하지 않은(non-LoS) 군으로 나누어 연구를 진행하였다.

대상자에서 생후 첫날, 생후 2주경, 생후 4주경의 IgG를 조사하여 생후 첫날의 IgG 값이 재태주령과 상관성이 있는지 분석하였으

며, 면역글로불린을 정주했던 경우에는 투여 후의 IgG 자료는 포함하지 않았다. 재태주령, 성별, 출생 체중, 조기 양막 파수 여부, 분만 방식(제왕 절개 여부), 산전 스테로이드 사용 등의 주산기 인자와 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증, 임상적으로 의미 있는 동맥관 개존증, 2기 이상의 괴사성 장염, 뇌실내 출혈 등의 합병증 발생 여부, 정맥 영양 사용 기간, 재원 기간 등의 임상경과를 조사하였다. 조사된 자료를 비교하여 각 인자가 후기 패혈증과 연관이 있는지 분석하였고, 이 외에 후기 패혈증이 발생한 군에서 생후 초기의 IgG와 사망률이 연관이 있었는지도 추가로 분석하였다.

통계 분석은 SPSS for windows version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)과 STATA 11.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA)을 이용하였고 두 변수의 연관 관계 분석에는 Pearson 상관 분석을 적용하였다. 연속성 변수의 그룹 간 비교는 독립표본 T 검정을 이용하여 그 차이가 유의한지 확인하였고 비연속성 변수에 대해서는 Pearson Chi-square test를 이용하였으며 기대 빈도가 5 미만인 경우 Fisher의 정확한 검정을 이용하였다. 생후 2주, 4주의 IgG, 그리고 LoS 군에서의 사망률은 Mann-Whitney test를 이용하여 비교하였다. LoS 발생에 대한 위험인자 분석을 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하였다.

결과

총 121명의 환자 중 72시간 이내 사망한 환자(n=13)와 72시간 이내에 발생한 조기 패혈증(n=3)이 있었던 환자는 연구에서 제외하였다(Figure 1). 대상자들의 재태주령의 평균값(범위)은 26.0주(22.9-27.9), 출생 체중은 820 g (390-1,310)이었고 남녀 비는 1:1.3이었다. 이들 중 후기 패혈증에 이환된 환자는 총 20명(19.0%) 이었고 이환

Figure 1. Flow of study population.

되지 않은 환자는 85명(81.0%) 이었다. LoS군에서 7명(35%), non-LoS군에서 10명(11.8%)이 패혈증이 진단되거나 의심되면서 저혈압이 동반될 경우 면역글로불린을 투여 받았는데, 이 경우 투여 후의 IgG 값은 분석에서 제외하였다.

LoS군에서 non-LoS군에 비해 재태주령이 더 낮고(25.0 ± 1.8 주 vs. 26.3 ± 1.4 주, $P=0.004$), 출생 체중이 더 적은 것으로 나타났다(668.0 ± 206.6 g vs. 856.1 ± 204.7 g, $P<0.001$, Table 1). 3등급 이상의 뇌실내 출혈은 LoS군에서 높게 나타났다(40% vs. 12%, $P=0.006$).

Table 1. Demographics of Study Population According to the Late Onset Sepsis

	LoS (n=20)	non-LoS (n=85)	P-value
GA (wks)	25.0 ± 1.8	26.3 ± 1.4	0.004
Male	9 (45%)	39 (46%)	0.943
Birth weight (g)	668.0 ± 206.6	856.1 ± 204.7	<0.001
Birth weight (Z-score)	-0.366 ± 0.928	0.001 ± 0.814	0.081
Hospital days (d)	70.8 ± 52.9	88.5 ± 52.8	0.179
PPROM	11 (55%)	38 (45%)	0.406
C-sec	8 (40%)	45 (53%)	0.298
RDS	17 (85%)	74 (87%)	0.728
BPD	11 (55%)	43 (51%)	0.394
Symptomatic PDA	11 (55%)	50 (59%)	0.473
NEC $\geq$ Stage 2	5 (25%)	9 (11%)	0.136
IVH $\geq$ Grade 3	8 (40%)	10 (12%)	0.006
Antenatal Steroid	19 (95%)	73 (86%)	0.454
TPN duration (d)	24.4 ± 18.9	22.2 ± 17.6	0.624
IgG level (mg/dL)			
1 day	236.4 ± 96.4 (20)	282.0 ± 104.7 (85)	0.078
2 weeks	255.0 ± 105.0 (5)	261.6 ± 94.0 (37)	0.910
4 weeks	346.0 ± 91.2 (4)	165.1 ± 48.4 (37)	0.001
Death	9 (45%)	10 (12%)	0.002

Abbreviations: LoS, late-onset sepsis; GA, gestational age; PPRM, preterm premature rupture of membrane; C-sec, Cesarean section; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, Bronchopulmonary disease; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; TPN, total parenteral nutrition; IgG, immunoglobulin G.

LoS군에서 사망률은 non-LoS군에 비해 더 높았고(45% vs. 12%, $P=0.002$), 성별, 초기 양막 파수 여부, 분만 방식, 산전 스테로이드 사용 등의 주산기 인자와 호흡곤란 증후군, 기관지폐이형성증, 임상적으로 의미있는 동맥관 개존증, 2기 이상의 괴사성 장염 등의 합병증 발생 여부와 정맥 영양 사용 기간, 재원 기간 등의 임상경과는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 생후 첫날 IgG 값과 재태주령, 출생 체중의 표준 점수, 3등급 이상의 뇌실내 출혈을 공변량으로 하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 로지스틱 분석 결과 재태주령만이 후기 패혈증과 유의한 결과를 보였다(Table 2).

후기 패혈증이 발생한 총 20명 중 9명이 사망하였으며 모두 감염과 관련된 사망으로 조사되었다. 사망 여부에 따라 나누어 비교한 결과 재태주령, 성별, 출생 체중에서 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 3). 사망군과 생존군의 IgG값을 비교 분석하였을 때 생후 첫날과 생후 2주 경의 IgG값은 유의미한 차이를 보이지 않았으며 사망한 환자 중에서 생후 4주에 IgG를 측정한 환자는 없었다.

Table 3. Characteristics of Survivors and Non-Survivors among Late Onset Sepsis

	Death (n=9)	Survival (n=11)	P-value
GA (wks)	24.6 ± 1.4	25.3 ± 2.0	0.552
Male	3 (33%)	6 (55%)	0.369
Birth weight (g)	595.6 ± 159.6	727.3 ± 228.4	0.080
Antenatal Steroid	8 (89%)	11 (100%)	0.281
RDS	8 (89%)	9 (82%)	0.679
BPD	9 (100%)	8 (73%)	<0.001
Symptomatic PDA	4 (44%)	6 (55%)	0.673
NEC $\geq$ Stage 2	2 (22%)	3 (27%)	0.808
IVH $\geq$ Grade 3	7 (78%)	1 (9%)	0.001
IgG (mg/dL), PND 1	204.9 ± 56.3	262.2 ± 116.2	0.295

Abbreviations: GA, gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; BPD, Bronchopulmonary disease; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; IgG, immunoglobulin G; PND, postnatal day.

Table 2. Univariate and Multivariate Logistic Regression Analysis for the Late Onset Sepsis

	Univariate			Multivariate		
	OR	[95% CI]	P-value	Adjusted OR	[95% CI]	P-value
GA (wks)	0.583	[0.420, 0.809]	0.001	0.624	[0.413, 0.942]	0.025
Birth weight (z-score)	0.600	[0.336, 1.072]	0.085	0.584	[0.300, 1.134]	0.112
IVH $\geq$ Grade3	5.000	[1.645, 15.196]	0.005	3.285	[0.980, 11.016]	0.054
IgG (mg/dL), PND 1	0.995	[0.990, 1.001]	0.081	0.999	[0.993, 1.006]	0.849

Abbreviations: GA, gestational age; IVH, intraventricular hemorrhage; IgG, immunoglobulin G; PND, postnatal day; OR, odds ratio; CI, confidential interval.

고찰

본 연구에서는 28주 미만 출생아에서 생후 첫날의 IgG 값이 후기 패혈증 발생에 영향을 미치지 않고 있음을 보고하였다. 태아에서 IgM과 IgA가 상대적으로 태반을 잘 통과하지 못하는 것과는 달리 IgG는 임신 제 2분기 동안 태반을 통해 모체에게서 태아로 이동하여 성인과 비슷한 수준의 수치를 보인다²⁾. 특히 재태주령 20-22주는 IgG의 태반 통과가 가속화되는 시기로⁶⁾, 모체의 IgG는 활성화된 Fc 수용체가 매개하는 과정에 의해 태아에게 전달되고 출생 후 한 달간 다양한 감염으로부터 신생아를 보호하는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

미숙아로 태어난 경우 태반을 통한 IgG의 전달이 완전하지 못한 채 출생하게 되므로 만삭아에 비해 IgG 수치가 낮다. Hobbs 등의 연구에서 미숙아들의 재태주령과 출생 직후의 IgG 수치는 선형 관계를 보였으며 특히 재태주령 32주 미만에 출생한 미숙아는 거의 모든 경우에서 IgG가 400 mg/dL 미만으로 나타났다²⁾. 이러한 IgG의 부족으로 미숙아는 감염에 취약할 가능성이 있고 주산기 감염시 미숙아의 합병증의 빈도 및 사망의 위험이 만삭아에 비해 증가한다는 주장이 있어왔다⁸⁾. 그러나 출생 후 10개월까지의 IgG 수치를 추적 관찰했던 연구에서 저감마글로불린혈증이 있었던 미숙아 중 침습적인 감염을 보였던 경우가 없었고 예방접종 시에도 적절한 항체 형성을 보여 저감마글로불린혈증이 있는 신생아라 할지라도 적절한 면역 반응을 보일 수 있다는 의견이 제시되기도 하였다⁹⁾.

Sandberg 등⁴⁾의 연구에서는 재태주령 32주 미만 출생아에서 생후 24시간 이내의 IgG가 400 mg/dL 이상인 경우, 통계학적으로 유의하게 감염의 발생률이 낮았다고 보고하였다. 하지만 해당 연구에서 IgG가 낮았던 환자들의 재태주령은 평균 27.7주이었으며, IgG가 높았던 환자들의 재태주령은 29.9주로 두 군간에 차이를 보였기 때문에 이를 해석하는 데에는 주의가 필요하다. 게다가 해당연구에서 400 mg/dL 미만인 경우 예방적으로 면역글로불린을 투여하였을 때 감염을 줄이는 효과를 보이지 않았다. 즉, IgG가 면역기능에 관련이 있다 할지라도 미숙아에서 측정되는 면역글로불린의 수치와 감염 억제 기능의 연관성에 대해서는 쉽게 단정지를 수 없다고 하겠다. 앞서 언급한 바와 같이 출생 직후의 IgG 수치는 출생 체중 및 재태주령 각각과 독립적이고 유의한 관계를 갖는데¹⁰⁾ 본 연구에서도 유의한 상관 관계를 보였다. 그러나 생후 첫날, 생후 2주경, 생후 4주경에 측정된 각각의 IgG 수치는 후기 패혈증과 유의한 관계를 보이지 않았고 후기 패혈증에 이환된 환자에서의 사망률과도 유의한 관계를 보이지 않았다.

미숙아에서 IgG의 정상치는 재태주령 및 출생 체중 등의 영향을 받기 때문에 아직도 정립된 정상치의 기준이 없으며 감염을 전후로 측정된 IgG 수치의 해석 역시 어려움이 있다. 따라서 본 연구에서는 감염 발생이나 다양한 종류의 혈장 제제들이 투여되기 이전인 생후 초기의 IgG를 대상으로 연구를 진행하게 되었다. 이는 적은 수를 대

상으로 한 후향적 연구로 면역인자로 IgG를 중점적으로 다루었으나 미숙아의 면역에는 IgG 외에도 IgA, IgM, 보체, 중성구 등 다양한 면역 인자가 영향을 미칠 수 있기 때문에 IgG 외의 면역인자가 교란변수로 작용했을 가능성이 있고, IgG의 다양한 아형에 대한 조사도 이루어지지 않아 그 의미를 해석하는 데에는 분명히 한계가 있다¹⁰⁾. 초미숙아에서 감염의 예방과 효과적인 치료를 위해 면역글로불린을 사용하는 것에는 더 의미 있는 근거가 있어야 할 것이며, 면역글로불린이 어떤 특성을 지닌 아이들에게 사용되는 것이 효과적인지에 대한 추가적인 연구 또한 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- 2) Hobbs JR, Davis JA. Serum gamma-G-globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* 1967;1:757-9.
- 3) van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev* 2011;87:67-72.
- 4) Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000;137:623-8.
- 5) Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.
- 6) Kohler PF, Farr RS. Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: evidence for an active placental IgG transport. *Nature* 1966;210:1070-1.
- 7) Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:248-55.
- 8) Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294:753-6.
- 9) Ballou M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986;20:899-904.
- 10) Conway SP, Dear PR, Smith I. Immunoglobulin profile of the preterm baby. *Arch Dis Child* 1985;60:208-12.