

市内 國民學校 兒童들에 對한 B型肝炎感染樣相과
백신接種 後 抗體生成率 調查研究

微生物科 · 釜山市北區保健所

趙顯哲 · 沈宗煥 · 秦成絃 · 李美玉 · 李秉圭 · 金榮達

A Study on Hepatitis B Virus infection aspect
and antibody formation after Hepatitis
of Primary School Children in Pusan District

Microbiology division · Health center of bug gu, Pusan

H. C. Joe, J. H. Shim, S. H. Jin, M. O. Lee, B. G. Lee, O. D. Kim

Abstract

The authors studied the rate of HBV infection on 832 primary school children in Busan city area from april to june 1990, and In 607 children with negative HBs Ag and anti HBs take vaccination and studied the rate of antibody formation with HBs Ag, by RPHA and anti HBs by PHA, and HBe Ag, anti HBe, anti HBc by EIA method with the serum sample, 1st, 2nd, or 3rd vaccination of 445(male 219, female 226) from june to july 1991.

the results were as follows :

1. The HBs Ag before vaccination was detected in 30(male 18, female 12) among 832. positive rate was 3.61%.
2. Among 30 HBs Ag positive, the HBe Ag was detected in 21(male 10, female 11). positive rate was 70.0%.

3. Immune response after vaccination was male in 158 among 219. positive rate was 72.15 % and female in 173 among 226. positive rate was 76.55 %.

4. Immune response rate after 1st, 2nd, or 3rd vaccination were detected in 56.60 % (30/53), 63.44 % (59/93), or 80.94 % (242/299) respectively.

The positive rate of antibody after the 3rd vaccination was statistically significant than that after 1st and 2nd vaccination. ($P < 0.005$)

5. Comparison between nature antibody formation rate and antibody formation rate of after 1st, 2nd, or 3rd vaccination was 23.44 % and 60.38 %, 67.74 %, 82.94 % respectively. There were statistically significant. ($P < 0.005$)

6. none immune response rate after vaccination was 22.02 % (98/445). and HBV infection rate after vaccination was 0.9 % (4/445)

I. 緒 論

우리나라는 B型肝炎 Virus(이하 HBV로 약함)의 中等度 내지 高流行 地域에 속하는 나라로 B型肝炎의 表面抗原(이하 HBS Ag로 약함)의 陽性率이 6~12% 程度로 報告되고 있으며¹⁻³, 韓國成人의 急性感染, 漫成活動性肝炎, 肝硬變症 및 肝細胞癌의 90%⁴가 HBV의 感染과 關聯이 있는 것으로 알려져 우리나라에서 HBV의 感染은 國民保健上 매우 重要的 位置를 차지하고 있다.

1965年 Blumberg 등⁵에 의해 HBs Ag가 發見된 이래 HBV에 대한 많은 研究가 進行되어 診斷 및 臨床經過의 把握에 큰 도움을 주는 血清學的 標識者⁶는 現在로 HBs Ag 表面抗原, 表面抗體(anti HBs로 약함), 肝抗體(anti HBc로 약함), e抗原 및 e抗體(HBe Ag 및 anti HBe로 약함) 등이 存在하는 것으로 알려져 있다. 全世界적으로 B型肝炎은 아직까지 效果的인 治療法이 없기 때문에 保健上 重要的 問題의 하나로 그 豫防策이 摸索되어 오던 중, 1971年 krugman 등⁷이 豫防 및 退治를 위한 方法으로 HBs Ag를 含有한 血清을 加熱處理 後 人體에 能動免疫을 시킨 結果 接種者의 69%에서 豫防效果가 있었으며 慢性 HBV 保有者도 減少시킬 수 있었다고 報告함으로써 全世界적으로 B型肝炎 豫防策의 하나로 B型肝炎백신의 製造에 많은 勞力을 傾注하여 1980年경부터 臨床에서 使用할 수 있는 백신 製劑가 開發되어⁸⁻¹⁰ 現在는 美國의 MSD백신, 프랑스의 Pasteur백신, 韓國의 KGC백신, 네델란드의 CLB백신 등이 市販되고 있다.

우리나라 小兒의 HBs Ag 陽性率이 약 5%에 이르고 있고¹¹⁻¹³, beasley 등¹⁴은 垂直傳波된

HBs Ag 陽性 영아중 90%가 慢性 HBs Ag 保有者로 移行된다고 하였으며, B型肝炎의 有病率이 높은 우리나라에서 B型肝炎의 傳播를 막기 위해서는 豫防效果가 높은 영유아 및 小兒들에 대한 集中的인 豫防接種이 가장 效率的이라^{2,3)} 생각된다.

本 研究는 國民學校 就學兒童(8~12歲群)을 對象으로 하여 백신接種을 위해 B型肝炎 血清學的 標識者檢査를 하여 兒童들의 B型肝炎 感染 樣相을 把握하고, HBs Ag와 anti HBs가 둘다 陰性인 兒童들에게 백신接種을 받게한 後 B型肝炎 血清學的 標識者 檢査를 하여 백신非接種群, 接種群에서의 肝炎標識者 陽性率을 比較하여 肝炎豫防에 있어서 肝炎백신接種의 效率性을 測定하여 疫學基礎資料로 活用하고, 自然抗體成群과 1次, 2次, 혹은 3次 接種群의 抗體生成率 間에 統計的으로 有意한 差異를 觀察하여 그 結果를 報告하는 まい다.

II. 對象 및 實驗方法

1. 調査對象

1990年 5月~6월에 釜山市內 國民學校兒童(8~12歲群) 832名(남자 431名, 女子 401名)을 調査對象으로 HBV의 血清學的 標識者檢査(HBs Ag, anti HBs, HBe Ag, anti HBe)를 하여 HBV 感染樣相을 調査하고, HBs Ag, anti HBs가 둘다 陰性인 607名에 對해 1次, 2次 혹은 3次 백신接種을 받게한 後,

1991年 6월~7월에 백신接種을 받은 445名(男子 219名, 女子 226名)을 無作爲로 抽出한 後 이들의 血液을 약 5ml 採血하여 無菌的으로 血清을 分離하여 HBV 血清學的 標識者檢査(HBs Ag, anti HBs, HBe Ag, anti HBe, anti HBc)를 하였다.

2. 實驗方法

HBs Ag와 anti HBs檢査는 Enzygnost HBs 試藥(Behring사)과 ASAN製藥 anti HBs 試藥을 使用하여 製造會社의 使用法을 嚴格히 遵守하여 HBs Ag의 檢出을 위해서는 RPHA(reversed passive hemagglutination assay)法으로 anti HBs의 檢出을 위해서는 PHA(passive hemagglutination assay)法으로 檢査하였다. HBe Ag와 anti HBe Ag와 anti HBe, HBc Ag 檢査는 Enzygnost HBe 試藥(Behring사)을 使用하여 ELA(Enzyme Immuno assay) 法으로 檢査하여 結果 判讀은 製造會社의 判定基準值(cut off value) 算出方法에 따라 陰性 또는 陽性으로 判定하였다. 그리고 表 7과 같이 說文書를 使用하여 백신 接種後의 副作用과 豫防接種 施行 與否를 調査하였고 또한 抗體生成率間에 比較는 X^2 test를 利用하였다.

III. 觀察成績

1. 백신接種前 國民學校 兒童들의 B型肝炎 感染實態.

Table 1에서 보는 바와 같이 調査對象者 總 832名中 男子 431名(51.80%), 女子 401名(48.20%)으로 이中 HBs Ag 陽性者는 男子 18名, 女子 12名으로 總 30名(3.61%)이고, anti HBs 陽性者(自然抗體 生成者)는 男子 98名, 女子 97名으로 總 195名(23.44%)이며 B型肝炎 接種對象者인 들다 陽性者는 男子 315名, 女子 292名으로 總 607名(72.96%)이었다. Table 2에서 陽性者 30名中 HBe Ag 出現者는 男子 10名, 女子 11名으로 모두 21名(70%)이고, HBe Ag 非出現者(anti HBe 陽性者 包含)은 男子 8名, 女子 1名으로 모두 9名(30.0%)이었다.

Table 1. Distribution of Positive to HBs Ag and anti HBs by sex

Markers	Test group				Total	
	Male		Female		NO	%
	NO	%	NO	%		
HBs Ag positive	18	(4.17) *	12	(2.99) *	30	(3.61)*
anti HBs psotive	98	(22.74)*	97	(24.19)*	195	(23.44)
none	315	(73.09)	292	(72.82)	◆607	(72.96)
Total	431	(100.0)	401	(100.0)	832	(100.0)

(* : $P > 0.10$, NS) (◆ : B型肝炎백신接種對象)

Table 2. Distribution of positive rate to HBe Ag and anti HBe by sex

Markers	Test group				Total	
	Male		Female		NO	%
	NO	%	NO	%		
HBe Ag positive	10	(55.56)	11	(91.67)	21	(70.0)
anti HBe psotive	4	(22.22)	1	(8.33)	5	(16.67)
none	4	(22.22)	0		4	(13.33)
Total	18	(100.0)	12	(100.0)	30	(100.0)

2. 백신接種 後 性別間의 免疫應答率

Table 3에서 總 調査對象者 445名 가운데 男子 219名(49.21%), 女子 226名(50.79%)으로 男子 219名中 免疫이 이루어져 防禦抗體인 anti HBs 生成者(- + -, - + +)는 158名으로 72.15%를 나타냈으며, 過去 自然感染으로 vaccine 刺戟에 의한 anti HBc 生成者는 7名으로 3.2% 이었고 免疫反應에서 陰性期를 나타내는 免疫不應答者는 50名으로 22.83%이었으며, HBs Ag 陽性을 나타낸 者는 4名으로 1.83%를 나타내었다. 女子接種者 226名中 防禦抗體인 anti HBs(- + -, - + +) 生成者는 173名으로 76.55%를 나타냈으며 이전의 自然感染으로 vaccine 刺戟에 의한 anti HBc 生成者는 5名으로 2.21%이고 免疫反應에서 陰性期를 나타내는 免疫不應答者는 48名으로 21.24%를, 그리고 HBs Ag 陽性을 나타낸 者는 없었다. 백신接種 後 性別別 抗體生成率은 統計的으로 有意한 差를 볼 수 없었다($P>0.10$)

Table 3. Immune Response to the Inoculation of Hepatitis B Vaccine by sex

Markers			Test group				Total	
			Male		Female			
HBsAg	antiHBs	antiHBc	NO	%	NO	%	NO	%
-	-	+	7	(3.20) *	5	(2.21) *	12	(2.70)*
-	+	-	122	(55.71)*	137	(60.62)*	259	(58.20)
-	+	+	36	(16.44)*	36	(15.93)*	72	(16.18)
-	-	-	50	(22.83)	48	(21.24)	98	(22.02)
+	-	-	4	(1.83)	0		4	(0.90)
Total			219	(100.0)	226	(100.0)	445	(100.0)

(* $P>0.10$, NS)

3. 接種回數에 의한 免疫應答率

Table 4에서 總 對象者 445名中 1次 接種者는 53名(11.91%), 2次 接種者는 93名(20.90%), 3次 接種者는 299名(67.19%)이었다. 防禦抗體인 antiHBS 生成者(- + -, - + +)는 1次 接種者 53名中에서 30名으로 56.60%이고, 2次 接種者 93名中 59名으로 63.44%, 그리고 3次 接種者 299名中 242名으로 80.94%를 나타내었다.

이전의 自然感染으로 생각되며 vaccine 刺戟에 의한 anti HBc 生成者는 1次 接種者 53名中 2名으로 3.77%, 2次 接種者 93名中 4名으로 4.3%, 3次 接種者 299名中 6名으로 2.01%를 나

타내었다. 免疫不응答者는 1次 接種者에서 39.62%, 2次 接種者에서 32.26%, 3次 接種者에서 15.72% 이었다. 接種者中에서 B型肝炎 感染者는 1,2次는 없고 3次 接種者에서 4名으로 1.34% 를 나타내었다. 그리고 HBs Ag 陽性인 4名中에 HBe Ag 陽性은 2名이고 anti HBe 陽性은 2名이었다.

vaccine 接種回數에 따른 防禦抗體인 anti HBs 生成은 1次와 2次 接種間에는 別差異가 없으나 3次 接種에 의한 防禦抗體 anti HBs 生成은 1次와 2次 接種에 의한 것보다 統計적으로 有意한 差異를 나타내었다.($P < 0.005$)

Table 4. Immune Response to 1st 2nd and 3rd Injection of Hepatitis B Vaccine

Markers			Vaccination							
			1st		2nd		3rd		Total	
HBsAg	antiHBs	antiHBc	NO	%	NO	%	NO	%	NO	%
-	-	+	2	(3.77)	4	(4.30)	6	(2.01)	12	(2.70)
-	+	-	22	(41.51)*	40	(43.01)◇	197	(65.89)*◇	259	(58.20)
-	+	+	8	(15.09)*	19	(20.43)◇	45	(15.05)*◇	72	(16.18)
-	-	-	21	(39.62)	30	(32.26)	47	(15.72)	98	(22.02)
+	-	-	0		-		4	(1.34)	4	(0.90)
Total			53	(100.0)	93	(100.0)	299	(100.0)	445	(100.0)

(* , ◇ $P < 0.005$)

4. 接種前 抗體生成群과 接種後 抗體生成群의 比較

백신接種前 防禦抗體(自然能動免疫) anti HBs 生成者는 總對象者 832名中 195名으로 23.44% 이고 백신接種後 防禦抗體(人工能動免疫) anti HBs 生成者(anti HBc 生成者 包含)는 1次 60.38%, 2次 67.74%, 3次 82.94% 로 接種前과 接種後 抗體 生成率의 比較는 統計적으로 有意한 差異를 나타내었다.($P < 0.005$)

Table 5. Comparison of results of Serological markers between none Inoculation and Inoculation

Markers	none Inoculation		Inoculation					
			1st		2nd		3rd	
	NO	%	NO	%	NO	%	NO	%
HBs Ag positive	30	(3.61)	0		0		4	(1.34)
anti HBs positive	195	(23.44)*	32	(60.38)*	63	(67.74)*	248	(82.94)*
none	607	(72.96)	21	(39.62)	30	(32.26)	47	(15.72)
	832	(100.0)	53	(100.0)	93	(100.0)	299	(100.0)

(* P<0.005)

5. 接種後의 不作用

Table 6의 B型肝炎 백신接種後 接種部位의 疼痛이 2.47%, 發赤이 1.12%, 疲勞感은 6.29%, 頭痛이 1.8%, 眩氣症이 2.25%였으며 이런 局所 및 全身反應은 一過性으로 接種後 1-2日後에 自然消失되었다.

Table 6. Side Effect of Hepatitis B Vaccine

Injection vaccination	NO of	local reaction		systemic reaction							
		soreness	redness	fatigue	headach	dezziness					
							NO	%	NO	%	NO
1st	53	2	(3.77)	0		3	(5.66)	2	(3.77)	1	(1.89)
2nd	93	1	(1.08)	1	(1.08)	3	(3.23)	1	(1.08)	1	(1.08)
3rd	299	8	(2.68)	4	(1.34)	22	(7.36)	5	(1.67)	8	(2.68)
	445	11	(2.47)	5	(1.12)	28	(6.29)	8	(1.80)	10	(2.25)

한편 表 7과 같은 設問調査를 使用하여 家族中 肝炎이나 黃疸患者가 있는지 與否를 把握하여 家族内 垂直 혹은 垂平傳染을 調査한 바 標本調査對象이 不足하여 統計資料로 不適當하여 除外시켰다. 統計資料로 不適當한 理由는 X^2 檢定시 기대값이 5 以下가 되어 吳次가 크므로 使用할 수 없고 全體調査數가 $20 < n < 40$ 일 때 使用하는 Fisher's exact X^2 檢定으로도 適用시킬 수 없었다.

IV. 考 察

本 研究는 부산市內 北區 구남國民學校 兒童들을 對象으로 함으로써 全國兒童들을 代表할 수 있는 標本集團은 아닐지라도 백신接種群과 非接種群과의 肝炎標植者 陽性率을 比較하여 肝炎 豫防 寄與度를 測定하는데 도움이 되리라 생각된다. HBs Ag 및 anti HBs 陽性率은 地域에 따라 또는 檢査方法에 따라 그 結果가 多樣하게 나타남은 널리 알려진 事實이다. HBs Ag 陽性率은 우리나라에서 供血者를 對象으로 RPHA 法으로 研究한 結果는 김등²¹이 7.8% (男子 8.4%, 女子 6.0%)였고 장등²² 및 최등²³은 放射免疫測定法을 利用하여 調査한 結果는 8.6%, 12.3%의 陽性率을 報告하였다. 그리고 小兒의 HBs Ag 陽性率은 전²⁴, 황²⁵ 등이 약 5% 있었다. 本 研究는 RPHA 法으로 檢査하여 3.61%(男子 4.17%, 女子 2.99%)였는데 장²², 최²³, 김²¹ 등의 正常人들을 對象으로 調査한 것과 전²⁴, 황²⁵ 등의 小兒를 對象으로 한 것보다 낮게 나왔다.

正常人에서 B型肝炎 백신接種 後 나타나는 抗體의 陽轉率은 대개 1次 接種 後 18~71% 2次 接種 後 66~92%, 3次 接種 後 85~100%로 報告되고 있으며,²⁶⁻²⁸ Denis 等²⁹은 B型肝炎 豫防接種 後 抗體陽轉率은 低 年齡에서 잘 생긴다고 하였으며, 小兒의 경우 김등³⁰ 報告에 의하면 0, 1, 6個月에 3回 接種하였을 때 anti HBs 陽轉率은 3次 接種 後 89.2%였고 김등³⁰은 94.6%를 보였으나 本 研究에서는 1次 接種 後 60.38%, 2次 接種 後 67.74%, 3次 接種 後 82.94%로 김등³⁰보다 낮은 陽轉率을 보였다. B型肝炎 백신接種群에서의 肝炎 感染率은 Maupas 等³¹은 2.9%, Crosnier 等³²은 3.6%, szmuness 等³³은 1.4%로 報告하였는데 本 研究에서는 백신接種群에서의 B型肝炎感染率은 0.9%로 他 報告보다 낮게 나타났다.

性別에 따른 anti HBs 陽轉率은 女子에서 더 높다는 報告³⁴도 있으나 最近에는 性別에 따른 差異는 없는 것으로 報告되고 있으며³⁵⁻³⁷, 本 研究에서도 兒童들에서 性別에 따른 抗體陽轉率의 差異를 볼 수 없었다. B型 肝炎 接種 後의 副作用으로 微熱 및 疲勞感등의 全身反應과 接種部位의 疼痛, 發赤, 浮腫 등의 局所反應이 나타나는 것으로 알려진 바^{38,39}, 使用 백신 및 報告者들에 따라 약간의 差異가 있으나 이러한 副作用들은 모두 一過性으로 接種 後 2~3日內에 消失된다고 한다. 本 研究에서도 一過性인 症末들 이외엔 다른 副作用은 없었다.

B型肝炎의 豫防效果는 抗體의 陽轉 뿐만 아니라 陽轉된 抗體의 力價 및 그 持續期間이 問題가 되고 있고⁴⁰, 追加 接種時期, 백신接種 後 HBV 肝炎에 대한 保護力의 期間, 血清 抗體量과 保護力과의 關係, 效果的인 백신의 接種量 및 接種方法 등의 問題는 明確히 闡明되지 않아 이에 대한 많은 研究가 必要하다 하겠다.

5. 김영철, 김장섭, 김시환, 이승모, 심원보, 문한규 : HBs Ag 양성 공혈자의 간기능검사 소견 및 역학적 조사에 관한 연구. 대한내과학회지 27 : 1, 1984.
6. 홍원선, 김정룡 : 서울지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염 virus 감염에 관한 혈청 역학적 조사, 대한내과학회지 29 : 19-26, 1982.
7. 유건, 김정룡 : 한국 성인에 있어서의 간염 B 표면 항원 보유양상에 관한 역학적 추구 검사. 대한내과학회지 29 : 649, 1980.
8. 김정룡 : 한국인 의료봉사자에 있어서의 간염 B 항원 발현빈도. 대한내과학회지 18 : 705, 1975.
9. 김세종, 범희승, 조기현, 남광우, 홍경표, 김진석 : 1984년 전남 및 제주지방 공무원의 HBs Ag 및 anti HBs 양성율에 관한연구. 대한내과학회지 31 : 313, 1986.
10. 김순호 : 한국인 각종 간질환에 있어서 간염 B virus의 혈청학적 표지자들에 관한 연구. 부산의대잡지 98 : 1984.
11. blumberg BS, Alter HJ, Visinch S : A new antigen in leukemia sera. JAMA. 191 : 541, 1965.
12. Overby LR : Viral diagnosis of hepatitis. In : Deinhardt F. Deinhardt, eds. Viral hepatitis : Laboratory and clinical science. p 159 new york Marcel Dekker Inc 1983.
13. krugman S. Giles JP. Hammond J : Viral hepatitis, type B(MS-strain) studies on active immunization. JAMA 217 : 41, 1971.
14. Sherlock : Hepatitis B vaccine : An introduction. In : Krugman S, eds. Proceedings of the European symposium on hepatitis B. Baltimore, Waverly Prees Inc 1981.
15. Melnick JL : Historical aspects of hepatitis B vaccine. In : Maupas P, Guesry P, eds. Hepatitis B vaccine, In serm symposium No 18. p 23, new york Elsevier Noth Holland Inc, 1981.
16. 전귀화, 김정주, 신동학, 윤성도 : 경북대구지역의 건강한 국교생과 중학생 및 산모에 있어서의 HBs Ag 보유율에 대하여. 소아과 26 : 1118, 1983.
17. 황규호, 김원경, 김경태, 이정희 : 부산지방 소아 입원 환자 및 유치원아의 간염 B 항원과 항체의 출현빈도. 소아과 27 : 61. 1984.
18. Beasley RP, Hwang Ly, Lee GCY, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL : Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. Lancet 2 : 1099. 1983 a.
19. Hilleman MR, Buynak EB, McAleer WJ, Malcan AA : Human hepatitis B vaccine, proceedings of the European Symposium on hepatitis B. Edited by Krugman S, Sherlock S, Rashway, new jersey, Merck sharp and Dohme International. pp. 120~139, 1981.
20. Maupas P, Chiron JP, Barin F, Coursaget P, Goudeau A, Perrin J, Denis F, Mar ID

- : Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBs Ag carrier state in children : controlled trial in an endemic area(Sengal). *Lancet* 1 : 289, 1981 a.
21. 김선희, 김정경, 조병래, 이명익, 손근찬 : 가열불활화한 B형 간염 vaccine의 소아에서의 임상효과에 관한 연구. *감염* 18 : 39-44, 1986.
 22. Dienstag JL, Werner BG, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Platt R, Crumpacker CS, Ouellet-Hells-trom R, Frady GFR : Hepatitis vaccine in health care personnel : Safety, immunogenicity and indicators of efficacy. *Ann Intern Med* 101 : 34, 1984.
 23. Crosnier J, Jungers P, Courouce AM, Laplanche A, Benhamou E, Degos P, Lacour B, Prunet P, Cerisier Y, Guesry P : Randomized placebo controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French Haemodialysis Units : II Hemodialysis patients. *Lancet* 1 : 797, 1981.
 24. 정환국, 선희식, 정규원 : 가열비동화한 B형 간염 vaccine의 안정성과 면역성에 대한 임상적관찰(제1보). *대한의학협회지* 28 : 675, 1985.
 25. 김순호, 손한철, 문한규 : B형 간염백신의 임상효과에 관한 연구. *대한소화기병학회지* 17 : 381, 1985.
 26. 강진경, 김용범, 김경희, 하성규 : 효모로부터 생산된 B형 간염백신의 면역성 및 안정성. *대한내과학회지* 31 : 318, 1986.
 27. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, Willam DC, Sadovsky R Morrison JM : Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 303 : 833, 1980.
 28. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, De Vera A, George Chen TS, Kellner A : Dialysis vaccine trial study group : Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. *N Engl J Med* 307 : 1481, 1982.
 29. Goudeau A, Dubois F, Brain G, Dubois Mc, Coursaget P : Hepatitis B vaccine : Clinical trials in high risk settings in France(September 1975 September 1982). *Develop Biol Standard* 54 : 267, 1983.
 30. 윤명순, 김영훈, 한상영, 조근제, 문한규 : Recombinant B형 간염 vaccine의 안정성과 면역성에 대한 임상적 관찰. *대한의학 협회지* 29 : 884, 1986.
 31. 서동진, 김진호, 최중호, 신광순, 김경호 : B형 간염 백신의 임상적 효과. *대한의학협회지* 26 : 863, 1983.
 32. 김정식, 전종민 : B형 간염백신의 임상적 효과. *대한내과학회지*. 31 : 374, 1986.
 33. 김세중, 문희식, 남광우, 홍경표, 이상혁, 유주용 : B형 간염백신의 면역성 및 안정성에 관한 연구. *대한내과학회지* 33 : 96, 1987.
 34. Dinis F, Mounier N, Hessel L, Michel JP, Gualde N, Dubois F, Barin F, Goudeau A

- : Hepatitis B vaccination in the elderly. *J Infect* 149 : 1019, 1984.
35. 김병길, 김호택, 김규언, 송경순 : B형 간염 예방 접종 후의 항체생성효과에 대한 조사연구. *소아과* 29 : 1077-1079, 1986.
36. Stevens CE, Szmuness W, Goodman AI, Weseley SA, Fotino M : Hepatitis B vaccine : Immune responses in hemodialysis patients, *Lancet* 2 : 1211, 1980.
37. Popper H : *Progress in liver diseases*, 1985. p 26, Freiburg i Br. W-Germany, Falk-Foundation ev 1985.

