

수두 예방접종(Biken®)에 따른 항체가의 변동

전북대학교 의과대학 소아과학교실

최요섭 · 이병근 · 황평한 · 김정수

— Abstract —

Changes of Varicella-zoster Specific Antibody Response after Live Attenuated Varicella Vaccine (Biken®)

Joseph Choi, M.D., Byoung Geun Lee, M.D., Pyoung Han Hwang, M.D. and Jung Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chonbuk National University, Chonju, Korea

Varicella is benign but highly contagious childhood disease.

Occasionally, it can be fatal, especially when it develops in children who have a severe underlying diseases or who have been treated with immunosuppressive drugs.

Unpredictable occurrence of varicella in hospitalized children has been troublesome for many years because subsequent cases inevitably follow after one case of varicella due to long incubation period and high infectivity even before the onset of symptoms. A live varicella vaccine (Biken®) developed by Takahashi has been tried for many years to reduce the occurrence and severity of varicella infection on healthy and immunocompromised children.

This study was designed to clarify the effect of Biken® on varicella-zoster specific antibody response. Changes of varicella-zoster specific IgG were measured using ELISA on the sera of children vaccinated by Biken.

The results were as follows:

1) After vaccination, the optical density of varicella-zoster specific IgG was significantly increased from 0.084 ± 0.019 to 0.180 ± 0.019 ($p < 0.01$).

2) The values of varicella-zoster specific IgG in vaccinated group (0.18 ± 0.019) were similar to those of varicella infected group (0.207 ± 0.014), but lower than those of herpes zoster infected group (0.497 ± 0.051).

3) The values of varicella-zoster specific IgG in mothers (0.157 ± 0.038) were relatively higher than those of the infants (0.098 ± 0.023).

These results suggest that live attenuated varicella vaccine (Biken®) can be used effectively for protection of varicella infection.

서론

수두는 호흡기를 통하여 감염이 되는 전염성이 강한 질환으로 거의 모든 소아에서 감염이 되며, 잠복기가 2~3주로 비교적 길고, 증상이 나타나기 전부터 다른 사

람에게 감염을 일으킬 수 있다¹⁾. 임상증상으로는 주로 고열과 가려움을 동반한 특징적인 피부발진이 나타나며, 합병증이 발생하지 않는 한 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있다. 그러나 성인이나 신생아 및 악성종양 환자 또는 면역억제제를 투여받고 있는 환자에서의 감염은 합병증이 오는 경우가 많고 예후도 극히 불량하

다²⁾. 특히 백혈병을 가진 소아에서는 출혈성 수두를 앓는 경우가 많으며, 사망률도 10%에 이르고 있다³⁾.

Takahahi 등⁴⁾은 varicella-zoster virus (VZV)를 약독화시켜 생수두백신(Oka strain)을 개발하였고, 일본 뿐만 아니라 미국^{3,5,6)}과 유럽⁷⁾에서도 생수두백신을 이용하여 좋은 예방 효과를 얻을 수 있었으며, 신장질환 및 완해상태의 소아종양 환자에서도 높은 항체 양전률이 보고되고 있다⁹⁾. 아울러 Asano 등⁸⁾은 예방접종후 적어도 10년 동안은 수두에 대한 면역력을 유지하고 평생면역도 기대할 수 있다고 하였다. 면역 기능이 억제되어 있는 소아에서는 수두와 비슷한 반응을 보이는 경우도 보고⁷⁾되고 있다. 한국에서는 1988년 임상 이용이 공인되었으나 예방효과에 대한 보고는 거의 없다.

이에 저자는 수두예방접종을 받은 소아와 수두 및 대상포진에 이환되었던 소아 그리고 산모와 신생아를 대상으로 수두에 대한 특이 항체가를 측정, 비교하여 수두예방접종의 효과를 구명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 1월부터 1990년 6월까지 전북대학교병원 소아과 외래 및 입원환자 중 수두 예방접종을 받았던 26명(Group I), 과거 5년 이내에 수두에 이환되었던 병력이 있는 소아 20명(Group II), 대상포진에 감염된 과거력이 있는 소아 3명(Group III) 및 정상산모와 그 신생아 각각 14명(Group IV)을 대상으로 하였다. 수두예방접종을 받았던 26명을 수두예방접종전(Group I a)과

수두예방접종후(Group I b)로 구분하였고, 정상산모를 Group IVa로, 그 신생아들을 Group IVb로 구분하였다(Table 1).

2. 방 법

1) 예방접종 및 혈액 채취

Live attenuated varicella-zoster virus vaccine (Biken®, 제일제당) 0.5 ml (1000 plaque forming unit, PFU)을 피하주사하였고, 예방접종후 6주경에 혈액을 채취한 후 혈청을 분리하여 2% sodium azide (10 µl/ml)로 방부처리한 후 -70°C에 냉동보관하여 검사시 해방하여 사용하였다.

2) 실험 방법

혈청내 수두 특이 면역글로부린은 Voller 등^{10~11)}의 방법을 수정한 효소결합면역분석법(ELISA)으로 측정하였다.

(1) 항원의 부착

Human embryonic lung (HEL) fibroblast에서 배양하여 얻어진 VZV 단백질항원(Oka 주단백분획) 10 µg/ml을 도포 완충액(0.05 M carbonate-bicarbonate buffer, pH 9.6)으로 1 : 100 희석하여, 96-well micro-ELISA plate (Immunlon II, Dynatech Lab, U.S.A.)의 각 well에 100 µl씩 주입한 후 4°C에서 18시간 방치하고 인산완충액(phosphate buffered saline-Tween 20, pH 7.4, PBS-0T)으로 3회 세척한 후 냉장고에 보관하여 사용하였다.

2) 혈청희석

실험 혈청을 0.5% 우혈청 알부민(bovine serum albumin, Sigma, U.S.A.)을 함유한 인산완충액으로 1 : 100 희석한 후 100 µl를 항원을 부착시킨 2개의 well에 넣고 실온에서 2시간동안 반응시킨 후 인산완충액으로 3회 세척하고 conjugate를 반응시켰다.

(3) Conjugate Application 인산완충액으로 1 : 1000 희석한 alkaline phosphatase conjugated goat-antihuman IgG (γ-chain specific) (Sigma, U.S.A.) 100 µl를 각 well에 넣은 후 실온에서 1시간 반응시키고 인산완충액으로 3회 세척하였다.

(4) 기질용액(substrate) 및 반응정지

p-nitrophenyl phosphate disodium (Sigma, U.S.A.)을 10% diethanol-amine buffer (pH 9.8)에 녹여 (1 mg/ml) 10 µl를 각 well에 넣고 40분간 빛을 차단한 채

Table 1. Subjects

Group		No. of cases
Group I (Ia, Ib)	Varicella vaccination	26
Group II	Chickenpox	20
Group III	Herpes zoster	3
Group IV (IVa, IVb)	Mothers & neonates	28
Total No. of cases :		77 cases
Group Ia : prevaccination		
Group Ib : postvaccination		
Group IVa : healthy mothers		
Group IVb : healthy neonates		

실온에서 부치시킨 다음 2 N NaOH 50 μ l를 첨가하여 효소반응을 정지시켰다.

(5) 측정

전 과정이 끝난 micro-ELISA plate는 ELISA reader (Dynatech Co., Swiss)로 파장 410 nm에서 흡수광량(optical density: O.D.)을 측정하였다.

3. 통 계

통계처리는 students unpaired t-test에 의하였고, p-value가 최소 0.01이었을 때 유의한 차이의 한계로 간주하였으며, 실험치는 optical density (O.D.)로서 mean \pm S.E.로 표시하였다.

결 과

수두 예방접종에 따른 혈청내 varicella-zoster spe-

Table 2. The Values of Varicella-Zoster Specific IgG

Group		V-Z specific IgG* (O.D.)
Group Ia	Prevaccination	0.084 \pm 0.019
Group Ib	Postvaccination	0.180 \pm 0.019
Group II	Chickenpox history	0.207 \pm 0.014
Group III	Herpes zoster history	0.497 \pm 0.051
Group IVa	Healthy mother	0.157 \pm 0.038
Group IVb	Healthy neonate	0.098 \pm 0.023

* Varicella-zoster specific IgG

The values are Mean O.D. \pm S.E.

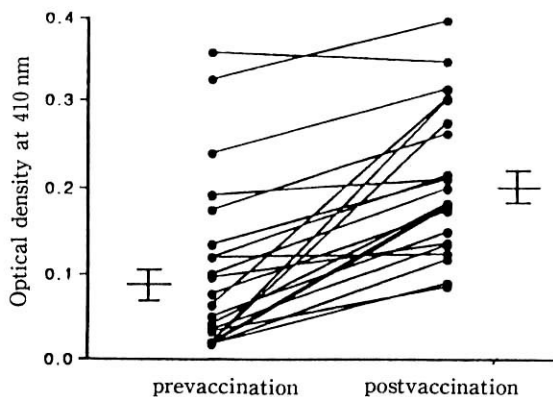


Fig. 1. Changes of varicella-zoster specific IgG response after varicella vaccination.

cific IgG의 변동을 보면 예방접종전의 0.084 \pm 0.019에서 예방접종후 0.18 \pm 0.019로 증가하였다. 예방접종을 시행하였던 26명 중 23명(88.5%)에서 항체가의 유의있는 증가를 관찰하였으며, 3명에서는 항체가가 비슷하였으며, 1예에서는 오히려 약간 감소하였다. 3예에서는 예방접종전에도 비교적 높은 항체가를 보였다. 수두예방접종군에서의 항체가는 0.180 \pm 0.019로 수두감염군의 0.207 \pm 0.014와 거의 비슷하였으나, 대상포진 감염군의 0.497 \pm 0.051보다는 낮았다.

산모에서 혈청내 varicella-zoster specific IgG는 0.157 \pm 0.038로 비교적 높았으나 신생아에서는 0.098 \pm 0.023으로 낮았다(Table 2, Fig. 1).

고 안

수두는 호흡기를 통하여 감염되는 전염성이 매우 강한 질병으로 거의 모든 소아가 감염되며 증상으로는 고열, 식욕부진 및 심한 가려움을 동반하는 발진등이 나타난다. 정상소아에서는 비교적 치유가 잘 되지만, 성인에서의 감염이나 백혈병등 악성 종양과 신증후군과 같은 신장질환등을 앓고 있는 소아에서의 감염은 심하게 앓는 경우가 많고 합병증이 발생하는 경우가 많아 예후가 극히 불량하다. 아울러 재순환 방식에 의한 실내온도 조절장치는 수두환자의 비인두에서 배출된 5 μ m 크기의 분비물을 공기흐름을 따라 많은 환자에게 노출시킬 수 있어 많은 입원 환자들의 활동을 제한하고 일부 병실이나 놀이방의 폐쇄를 필요로 한다¹²⁾.

근래 수두의 예방이나 고 위험 환자에서의 치료를 위하여 특이 면역글로부린(zoster immunoglobulin)이나 acyclovir가 효과적으로 사용되고 있으며, 능동면역에 대한 연구도 활발히 진행되어 1973년 처음으로 Takahashi등⁴⁾에 의해 Oka strain이 개발되어 범세계적으로 많은 연구가 진행되고 있다.

Oka strain은 수두환자의 수포에서 분리된 바이러스를 human embryonic lung (HEL) fibroblast, guinea pig embryonic fibroblast, human diploid cell (WI-38, MRC-5)에서 계대배양하여 얻었으며, Oka strain은 39 $^{\circ}$ C의 열에 민감하고, 야생 바이러스에 비하여 HEL fibroblast 보다 guinea pig embryonic fibroblast에서 더 높은 감염력을 보였고, 그 DNA는 한 개의 일정한 분절(K)을 가지고 있는 Oka strain의 Hpa I enzyme

을 이용하여 분해시켰으며, 야생 바이러스의 그것과는 운동성에 있어서 약간의 차이가 있었다¹⁴⁾. 수두바이러스 감염에 대한 면역반응은 항체 생성과 세포성 면역 반응이 모두 관여하며²³⁾, Oka strain을 이용한 예방접종 후에도 당지질(glycoprotein) 항원에 대한 항체 생성과 함께 임파구 증식반응, 피부반응등 세포성 면역 반응도 보고되고 있다. 그러나 예방접종 후에는 자연 감염과는 달리 분비성 항체 생성은 없는 것으로 알려져 있다.

특이 항체의 존재가 질병예방 능력과 일치하지는 않지만 검사 방법이 용이하고 항체가의 양전이나 변화정도를 구체적으로 표시할 수 있어 항원 특이 항체의 측정은 많은 예방접종에서 그 효과를 판정하는데 이용되고 있다.

항체의 측정방법으로는 형광 항체 측정법, 혈구응집 반응, 중화반응, Radial diffusion, ELISA 그리고 RIA 등이 주로 사용되고 있으며, 이 중 ELISA와 RIA가 비교적 감수성과 특이성이 높은 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 ELISA를 이용하여 수두바이러스 단백질 항원에 대한 항체(varicella-zoster specific IgG)를 측정하였다.

수두예방접종의 역가는 연구자마다 약간의 차이가 있으며, 일반적으로 500~1,500 PFU가 사용되고 있다. 예방접종의 효과는 피접종자의 건강 상태 뿐만 아니라, 예방접종 바이러스의 Lot 및 역가에 따라 다양하게 보고되고 있으며, 일반적으로 역가가 높을수록 높은 항체 생성을 보이며, 백혈병, 신장질환등 고위험 환자에 대한 예방접종시에는 낮은 항체 생성률과 함께 피부발진, 고열등 예방접종에 따른 부작용도 훨씬 많은 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 고위험 환자를 제외한 정상소아를 대상으로 예방접종을 시행하였으며, 약간의 보충은 있었지만 피부발진이나 고열 등 우려할만한 부작용은 관찰되지 않았다.

Horiuchi¹³⁾은 1978년부터 1982년까지 수두에 이환되지 않았던 915명을 대상으로 혈구응집반응을 이용한 수두 항체가를 측정한 결과 전 예에서 항체 양전을 보였으며, 수두 환자와 접촉했던 602명중 단 10명에서만 경한 수두증세를 관찰할 수 있어 수두 예방접종의 높은 예방효과를 보고하였다. Ozaki¹⁵⁾, Andre⁷⁾ 및 다른 연구들^{19~22)}에서도 건강한 아동들을 대상으로 수두예방접종 후 90~100%의 높은 항체 양전률을 보고하고 있다.

한편 Yabuuchi²⁾은 여러 가지 기저질환이 있는 663

명을 대상으로 예방접종을 실시하여 악성종양이 있는 74명중 24명(32.4%)과 다른 질환이 있던 591명중 2명(0.3%)에서 임상증상이 나타났으며, 7년간 추적 관찰한 결과 12명이 수두에 이환되었고, 이중 8명은 악성종양 환자였으며, 급성 백혈병이 있는 44명의 수두예방접종 환자중 4명(9.1%)에서 대상포진이 발생하여 수두 예방접종을 실시하지 않았던 급성 백혈병 환자의 대상포진 이환률(21.6%)에 비하여 현저히 낮았다고 보고하였다. 또한 Chiba¹⁶⁾, Diaz²⁴⁾ 및 Gershon⁶⁾도 급성 백혈병을 비롯한 여러 기저 질환이 있는 환자에서 예방접종을 실시하여 효과적인 면역효과가 있음을 보고하고 있다.

Katsushima¹⁾은 고위험군 35명을 포함한 163명에서 수두환자와 접촉한 후 10 시간 이내에 예방접종을 실시한 결과 모든 환자에서 수두예방이 가능하였다. 일반적으로 기저질환이 있는 경우에는 발진이나 고열등 부작용의 발생빈도가 약간 높았으며 항체양전률도 80~90% 정도로 정상 소아에 비해 약간 낮게 보고되고 있다. 아울러 세포성 면역 획득도 일반적으로 90% 이상으로 높은 면역 효과를 보여주고 있으며 예방접종에 의한 기저질환의 악화도 별로 없는 것으로 보고되고 있다.

Andre⁷⁾는 고위험군에서 Oka strain 600 PFU와 1,000 PFU를 투여하여 각각 63.6%와 84.4%의 항체 양전률을 관찰하였으며, 건강한 아동에서는 약 90%의 수두예방이 가능하였고, 생후 15개월에 MMR(measles, mumps & rubella)백신과 함께 Oka strain 1,000 PFU를 접종하였던 바 항체 양전률이 86%에서 36.4%로 감소하여 동시접종은 피하는 것이 안전하고, 어느 정도 면역능력이 있는 급성 백혈병 환자에서는 비교적 안전하고 효과적인 항체생성을 기대할 수 있으나, 심하게 면역이 억제되어 있는 환자(총림프구수: 1,200/mm³ 이하, PPD, Candida, DNCB 및 CMI 지연 피부반응이 없는 환자)나 항암치료의 도입단계 또는 방사선 치료를 받고 있는 도중에는 예방접종을 피하고, 유지요법 치료를 하고 있는 동안에는 예방접종 전후 각각 1주일간 투약을 중지하는 것이 좋다고 하였으나, Sato¹⁷⁾은 완해 도입 단계의 항암치료를 받고 있는 경우를 제외하고는 투약의 중단없이도 효과적인 예방접종이 가능하다고 하였다. Englund²²⁾도 홍역, 볼거리, 풍진과 수두예방접종을 동시에 시행한 후 각각의 질환에 대한 항체가를 측정한 결과 만족할 만한 결과를 얻었으며, 예방접종에

의한 방해 효과는 관찰할 수 없었다고 하였다.

Asano등⁹⁾은 수두예방접종후 면역 지속성을 보기 위하여 중화반응검사를 2년째, 5년째와 10년째 실시하여 각각 98%, 96%, 97.4% 혈청 양전률을 보였다. 따라서 수두예방접종후 적어도 7~10년간은 수두예방 능력이 있으며¹⁸⁾, 평생면역도 기대할 수 있다고 하였다.

본 연구에서도 건강한 소아 26명을 대상으로 1,000 PFU의 Oka strain을 피하주사하였으며, 이중 23명 (88.5%)에서만 유의있는 항체가의 증가를 보인 반면 나머지 3명에서는 항체가의 증가가 없었다. 이는 다른 연구에 비해 항체 양전률이 약간 낮았으나 접종예가 적어 별다른 의미는 없을 것으로 생각된다. 아울러 3예에서는 예방접종전에도 현저히 높은 항체가를 보였으며, 이는 음성대조군의 낮은 항체가를 고려할때 불현성감염에 의한 항체가의 증가에 기인되었으리라 사료된다. 아울러 본 연구에서는 항체가를 흡광도로 표시하여 면역효과를 인정할만한 정확한 항체가를 알수는 없으나 예방접종후 항체가의 유의있는 증가는 면역효과를 인정할 수 있을 것으로 생각된다. 대상포진에 이환되었던 소아보다는 낮았지만 과거에 수두를 앓았던 군과는 비슷하며, 한편 수두 예방접종의 필요성에 대해서도 다양한 의견을 보여 백혈병이나 신장질환등 고위험 환자에게만 실시해야 한다는 주장도 있으나, 실제로 수두가 이환율이 높고 전염성이 강하며 라이증후군이나 이차세균 감염 등의 합병증 발생이 많기 때문에 예방효과와 안전성이 인정되면 정상인에게도 적극적인 예방접종이 필요하리라 생각된다. 또한 정상인에 대한 적극적인 예방접종은 정상인에서의 수두이환률의 감소는 물론 이차적으로 고위험 환자에서의 수두발생을 감소시키는 효과를 가져 올 수 있다. 그러나 예방접종의 효과와 안전성에 대한 충분한 근거, 특히 장기적인 부작용에 대한 연구 없이 무분별한 예방접종의 남용은 지양되어야 하며, 앞으로 정상소아에서의 예방접종뿐만 아니라 고위험 환자에 대한 예방접종의 효과와 부작용, 항체 지속기간 및 다른 예방접종과의 동시투여 가능성에 대해서도 많은 연구가 필요하리라 생각되며, 흡광도 보다도 실제 항체가를 측정하므로써 정확한 항체 생성량, 항체 지속기간을 구명하고 아울러 적절한 항원량, 추가접종의 필요유무 및 시기등에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

수두 예방접종의 효과와 필요성을 알아보고자 수두 예방접종을 받았던 정상아 26명과 수두를 앓았던 환자 20명, 대상포진을 앓았던 환자 3명 및 산모와 신생아 각각 14명 등 총 77예를 대상으로 Vacicella specific IgG를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 수두예방접종에 따른 varicella-zoster specific IgG의 변동은 예방접종전 0.084 ± 0.019 에서 예방접종후 0.18 ± 0.019 로 유의있게 증가하였다 ($p < 0.01$).

2) 수두예방접종군에서의 항체가는 0.180 ± 0.019 로 수두 감염군의 0.207 ± 0.014 와 거의 비슷하였으나, 대상포진 감염군의 0.497 ± 0.051 보다는 낮았다.

3) 산모에서 Varicella-zoster specific IgG는 0.157 ± 0.038 로 비교적 높았으나, 신생아에서는 0.098 ± 0.023 으로 낮았다.

4) 부작용은 미열과 경한 피부발진이 소수에서 관찰되었다.

따라서 생수두백신은 건강한 소아에서 별다른 부작용 없이 효과적인 사용이 가능하리라 생각되며, 고위험 환자에서의 생수두백신 사용에 따른 효과와 부작용에 대한 연구가 더 필요하리라 사료된다.

REFERENCES

- 1) Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M: *Effect and follow-up study on varicella vaccine*. Biken J 27:51-58, 1984
- 2) Yabuuchi H, Baba K, Tsuda N, Okada S, Nose O, Seino Y, Tomita K, Ha K, Mimaki T, Ogawa M, Kanesaki T, Yoshida A, Takahashi M: *A live varicella vaccine in a pediatric community*. Biken J 27:43-49, 1984
- 3) Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Shehab ZM, Geiser C, Frierson LS, Cobb EK: *Administration of varicella vaccine to children with leukemia*. Biken J 27:83-88, 1984
- 4) Takahashi M, Ostuka T, Oknna Y: *Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital*. Lancet 2:1288-1290, 1974
- 5) Gershon AA, Steinberg S, Galasso P, Ferrara A, Gelb L: *Live attenuated varicella vaccine in children*

- with leukemia in remission. *Biken J* 27:77-81, 1984
- 6) Gershon AA, Steinberg SP: Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 320:892-897, 1989
 - 7) Andre FE: Summary of clinical studies with the Oka live varicella vaccine produced by Smith Kline-RIT. *Biken J* 27:89-98, 1984
 - 8) Konno T, Yamaguchi Y, Minegishi M, Goto Y, Tsuchiya S: A clinical trial of live attenuated varicella vaccine (Biken®) in children with malignant disease. *Biken J* 27:73-76, 1984
 - 9) Asano Y, Nagai T, Miyata T, Yazaki T, Ito S, Yamanishi K, Takahashi M: Persistence of protective immunity after inoculation with live varicella vaccine (Strain Oka). *Biken J* 27:123-128, 1984
 - 10) Voller A, Bidwell DE, Bartlette A: Enzyme immunoassay in diagnostic medicine: Theory and practice. *Bull WHO* 53:55-65, 1976
 - 11) Voller A, Bidwell DE, Bartlette A: The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Dynatech Labs Inc, Alexandria VA 1979
 - 12) Tsujino G, Sako M: Varicella infection in a children's hospital: Prevention by vaccine and an episode of airborne transmission. *Biken J* 27:129-132, 1984
 - 13) Horiuchi K: Chickenpox vaccination of healthy children: Immunological and clinical responses and protective effect in 1978-1982. *Biken J* 27:37-38, 1984
 - 14) Hayakawa Y, Torigoe R, Shiraki K, Yamanishi K, Takahashi M: Biological and biophysical markers of a varicella vaccine strain (Oka strain): Identification of clinical isolates from vaccine recipients. *J Infect Dis* 149:956-963, 1984
 - 15) Ozaki T, Ichikawa T, Asano Y, Yamanishi K, Takahashi M: Clinical trial of the Oka strain of live attenuated varicella vaccine on healthy children. *Biken J* 27:39-42, 1984
 - 16) Chiba Y, Miura J, Kumagai T, Makao T: Immune response induced by live attenuated varicella vaccine and short term follow-up on immunity of the vaccinated children. *Biken J* 27:67-72, 1984
 - 17) Sato Y, Miyano T, Kawauchi K, Yokoyama M: Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia and malignant lymphoma. *Biken J* 27:111-114, 1984
 - 18) Asano Y, Nagai T, Miyata T, et al: Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 75:667-671, 1987
 - 19) Johnson C, Rome LP, Stancin T, Kumar ML: Humoral immunity and clinical reinfections following varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 84:418-421, 1989
 - 20) Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al: Live attenuated varicella vaccine: Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 310:1409-1413, 1984
 - 21) Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, et al: Live attenuated varicella vaccine in 12-to 24-month old children. *Pediatrics* 81:512-518, 1988
 - 22) Englund JA, Suarez CS, Kelly J, et al: Placebo-controlled trial of varicella vaccine given with after measles-mumps-rubella vaccine. *J Pediatr* 114:37-44, 1989
 - 23) Arbeter AM, Starr SE, Weibel RE, Plotkin SA: Live attenuated varicella vaccine: Immunization of healthy children with the OKA strain. *J Pediatr* 100:886-893, 1982
 - 24) Pamela SD, Deborah AR, Susans, Michael A, Michael L, Stephen S, Ann MA: Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children of the immunization of their siblings. *Pediatrics* 87:166-170, 1991