

유전자 재조합 B형 간염백신(Engerix B)의 면역원성 및 안전성에 대한 임상적 연구

한림대학교 의과대학 소아과학교실¹, 미생물학교실², 내과학교실³, 임상병리과학교실⁴

이경자¹ · 조민기² · 장웅기³ · 윤혜선¹ · 차재국¹ · 최정은³ · 박종영¹ · 주상언³ · 강희정⁴

Immunogenicity and Safety of Recombinant Hepatitis B Vaccine(Engerix B)

Kyung Ja Lee, M.D.¹, Min Kee Cho, Ph.D.², Woong Ki Chang, M.D.³, Hae Sun Yoon, M.D.¹
Jae Kook Cha, M.D.¹, Jeong Eun Choi, M.D.³, Chong Young Park, M.D.¹, Sang Aun Joo, M.D.³
and Hee Jung Kang, M.D.⁴

Department of Pediatrics¹, Microbiology², Internal Medicine³ and Clinical Pathology⁴,
College of Medicine, Hallym University, Kangwondo, Korea

Background : Several studies on the efficacy and safety of the hepatitis B vaccine have shown variable immunogenicity. In this study we reexamined the immunogenicity and safety of recombinant hepatitis B vaccine, Engerix B which have currently been administered to the children in Korea.

Methods : Serum samples were collected from 126 children and 111 adults who were immunized according to the 0, 1, 2-month and 0, 1, 6-month vaccination schedule. Anti-HBs antibody titers were measured by ELISA in sera obtained after each immunization, and compared by immunization schedules.

Results : In 62 children with 0, 1, 2-month immunization schedule seroconversion rate was 83.9% after 1st vaccination, 96.8% after 2nd, and 98.4% after 3rd. In 64 children with 0, 1, 6-month immunization schedule seroconversion rates was 78.1% after 1st vaccination, 87.5% after 2nd and 100% after 3rd. In 50 adults immunized with 0, 1, 2-month schedule seroconversion

rates was 48.0% after 1st vaccination, 74.0% after 2nd and 90.0% after 3rd. In 61 adults immunized with 0, 1, 6-month schedule seroconversion rate was 44.3% after 1st vaccination, 65.6% after 2nd and 93.4% after 3rd. Seroconversion rate after 0, 1, 2-month vaccination schedule were 98.4% in children and 90.0% in adults. Seroconversion rate after 0, 1, 6-month schedule were 100% in children and 93.4% in adults. There were no significant local and systemic untoward reactions among vaccinees.

Conclusion : The recombinant Engerix B is excellent in immunogenicity with 93.4% and 100% seroconversion rates in adults and children, respectively. There is no significant difference in seroconversion rate between two vaccination schedule. The vaccine is safe.

Key Words : Hepatitis B vaccine, Recombinant, Immunogenicity, Safety

서 론

B형간염은 세계적으로 많은지역에서 발생하는 바이러스성 간염질환으로 우리나라에서도 B형 간염 바이러스

감염율과 B형 간염 발생율이 높으며 1980년대의 B형 간염 바이러스 표면항원 양성율은 평균 5~9%인 것으로 알려지고 있다¹⁻⁹⁾.

B형 간염은 만성간염, 간경변증 및 원발성간세포암으로 진행되기 쉽고 특이한 치료법이 없는 질환으로 크게 문제되고 있으며^{1, 10-13)} 감수성이 있는 인구에 대한 예방접종으로 감염 방어항체를 형성시켜 예방하는 길 밖에는 별다른 대책이 없기 때문에 예방접종이 특히 강조되고

접수: 1998년 1월 30일, 승인: 1998년 2월 5일

교신저자: 조민기, 강원도 춘천시 옥천동 1번지

한림대학교 의과대학 미생물학교실

Tel: 0361)240-1662, Fax: 0361)53-1664

이에 많은 노력을 기울이고 있다. 다행히 우리나라에서는 1983년 이후 B형 간염백신이 생산되어 대다수의 소아에게 예방접종이 시행되어 왔으며 근래에는 유전자재조합 B형 간염백신이 도입되어 유통되고 있고 그 유효성이 인정되어 왔다.

혈장유래 백신의 항체양전율을 90~95%이상으로 보고된 바 있고^{14, 15)} 유전자 재조합 효모유래 백신의 항체 양전율도 84~97%이상으로 보고된 바 있으나^{16, 17)} 보고자마다 그 결과의 차이가 있고 더욱이 근래에 생산되어 유통되고 있는 백신에 대한 임상적인 평가가 극히 드문편으로 근래에 생산되어 유통되고 있는 백신들의 면역원성과 부작용을 점검하기 위한 국가적 시도의 일환으로 저자들은 동신제약에서 생산되는 유전자재조합 B형 간염 백신인 “엔제릭스B주”의 면역원성과 안전성을 확인하였다.

재료 및 방법

1. 대 상

1996년 3월부터 12월 사이에 한림대학교부속 춘천성심병원, 동산성심병원 및 한강성심병원에서 백신접종 경험이 없었던 소아 및 성인을 대상으로 시행되었다. 진찰 및 혈액검사 등으로 건강 상태가 양호한 것으로 확인되고 HBs 항원, HBs 항체, HBc 항체 등을 보유하지 않고, 이전에 B형 간염백신을 투여받은 경험이 없는 사람 중 본 시험에 참여할 것을 서면으로 동의한 사람을 대상으로 하였으며 이중 약물 과민증의 기왕력이 있는 사람, 심각한 심폐장에 등의 기초질환이 있는 사람, 임신부 혹은 수유부, 기타 시험대상으로서 부적합하다고 판단되는 사람은 시험대상에서 제외하였다.

각 병원당 소아 및 성인 각 30명(0, 1, 2개월방식 각 15명, 0, 1, 6개월 방식 각 15명)을 목표로 하였으며, 소아대상자는 중도탈락자 71명을 제외한 126명으로 남자 69명, 여자 57명이었으며 연령층은 6세부터 9세까지였다. 성인 대상자는 중도 탈락자 64명을 제외한 111명으로 남자 55명, 여자 56명이었으며 연령층은 10세부터 69세까지로 다양하였다.

2. 방 법

1) 백신 투여량 및 투여방법

소아 1회 0.5ml(5 μ g), 성인 1회 1.0ml(10 μ g)을 근육 주사하였으며 0, 1, 2개월 접종방식에서는 1개월 간격으

로 3회접종하고 0, 1, 6개월 접종방식에서는 1차접종 후 1개월 및 5개월 후에 2차 및 3차접종 하였다.

2) 채혈 및 항체가 측정

0, 1, 2개월 접종방식에서는 1차 접종 후 1개월 후와 2차 접종 후 1개월 후(1차 접종 2개월 후) 및 3차 접종 1개월 후(1차 접종 3개월 후)에 채혈하고, 0, 1, 6개월 접종방식에서는 1차 접종 1개월 후, 2차 접종 1개월 후(1차 접종 2개월 후) 및 3차 접종 1개월 후(1차 접종 7개월 후)에 채혈하여 혈청을 분리하고 ELISA방법으로 혈청내 항체가를 측정하였으며 anti-HBs 항체 역가를 mIU/ml로 표시하고 10mIU/ml 이상인 경우를 양전 양성으로 간주하였다.

3) 부작용 조사

접종시 수반되는 부작용을 조사하기 위하여 부작용에 대한 check list를 작성하여 접종일로부터 일정 기간동안 관찰하여 기록하였다. 국소반응에는 통증, 부종 등을, 전신 반응에는 발열, 두통 등을 주로 관찰하였다. 부작용의 평가는 WHO평가기준에 준하여 그 심각도를 1, 2, 3 등급으로 구분하여 기록하였다(1:경미함, 2:중등도, 3:심함).

3. 통계처리

접종방식에 따른, 소아 및 성인에 따른, 접종횟수에 따른 양전율을 비교함에 있어 Fisher's exact test로 P value를 산정하여 유의차를 분석하였다.

결 과

1. 면역원성

0, 1, 2개월 접종방식에 의한 항체 양전율은 소아에서 1차 접종 후 83.9%, 2차 접종 후 96.8%, 3차 접종 후 98.4%이었으며, 성인에서는 1차접종 후 48.0%, 2차 접종 후 74.0%, 3차 접종 후 90.0%이었다(Table 1, Table 3).

0, 1, 6 접종방식에서는 에서 항체가 10mIU/ml 이상의 반응을 보인 것은 소아에서 1차접종 후 78.1%, 2차접종 후 87.5%, 3차접종 후 100%이었으며, 성인에서는 1차 접종 후 44.3%, 2차 접종 후 65.6%, 3차 접종 후 93.4%이었다(Table 2, 3).

0, 1, 2 접종방식과 0, 1, 6 접종방식에서의 양전을 비교 및 접종대상 소아군과 성인군간의 양전율을 비교하면 3차 접종 후의 0, 1, 2 접종방식과 0, 1, 6 접종방식의 양전을 비교에서는 소아군에서 $P=0.492$ 로 유의차가 없었으며, 성인군에서도 $P=0.729$ 로 유의차가 없었다(Table 4). 3차접종

후의 소아군과 성인군의 비교에서는 0, 1, 2 방식에서 $P=0.087$ 로 유의한 차가 없는것으로 나타났으며, 0, 1, 6 접종방식에서도 $P=0.054$ 로 유의한 차이가 없는것으로 나타났다(Table 5).

2. 부작용

기초조사에서 AST, ALT, γ -GT 등 간기능검사와 혈액학적 검사, 혈압, 맥박, 호흡횟수 등 이상치를 보인 예는 없었으며 백신을 3회 주사하는 동안 나타난 부작용은

Table 1. Anti-HBs Antibody Titer on 0, 1, 2-Month Vaccination Schedule

Antibody titer (mIU/ml)	1st vaccination		2nd vaccination		3rd vaccination	
	No. of child (%)	No. of adult (%)	No. of child (%)	No. of adult (%)	No. of child (%)	No. of adult (%)
0~ 9	10(16.1)	26(52.0)	2(3.2)	13(26.0)	1(1.6)	5(10.0)
10~ 99	12(19.4)	7(14.0)	11(17.8)	14(28.0)	6(9.7)	7(14.0)
100~999	30(48.4)	14(28.0)	26(41.9)	11(22.0)	33(53.2)	25(50.0)
1000 이상	10(16.1)	3(6.0)	23(37.1)	12(24.0)	22(35.5)	13(26.0)
Total	62(100)	50(100)	62(100)	50(100)	62(100)	50(100)

Table 2. Anti-HBs Antibody Titer on 0, 1, 6-Month Vaccination Schedule

Antibody titer (mIU/ml)	1st vaccination		2nd vaccination		3rd vaccination	
	No. of child(%)	No. of adult(%)	No. of child(%)	No. of adult(%)	No. of child(%)	No. of adult(%)
0~ 9	14(21.9)	34(55.7)	8(12.5)	21(34.4)	0(0.0)	4(6.6)
10~ 99	21(32.8)	17(27.9)	16(25.0)	14(23.0)	7(10.9)	5(8.2)
100~999	23(35.9)	9(14.8)	26(40.6)	22(36.1)	22(34.4)	24(39.3)
1000 이상	6(9.4)	1(1.6)	14(21.9)	4(6.6)	35(54.7)	28(45.9)
Total	64(100)	61(100)	64(100)	61(100)	64(100)	61(100)

Table 3. Seroconversion Rates by the Two Vaccination Schedules

Vaccination schedule	1st vaccination		2nd vaccination		3rd vaccination	
	child(%)	adult(%)	child(%)	adult(%)	child(%)	adult(%)
0, 1, 2	52/62(83.9)*	24/50(48.0)	60/62(96.8)	37/50(74.0)	61/62(98.4)	45/50(90.0)
0, 1, 6	50/64(78.1)	27/61(44.3)	56/64(87.5)	40/61(65.6)	64/64(100)	57/61(93.4)

* : No. of positive/No. of vaccines

Table 4. Comparison of Seroconversion Rates Between Two Different Vaccination Schedules

Vaccination schedule	Conversion rate	
	Child	Adult
0, 1, 2-month schedule	61/62	45/50
0, 1, 6-month schedule	64/64	57/61
<i>P</i> value*	0.492	0.729

* : Fisher's exact test

Table 5. Comparison of Seroconversion Rates Between Children and Adults

Vaccinee	Conversion rate(after 3rd vaccination)	
	012 schedule	016 schedule
Child	61/62	64/64
Adult	45/50	57/61
<i>P</i> value*	0.087	0.054

* : Fisher's exact test

Table 6. Frequencies of Untoward Reactions with Vaccinations

	No. of subject		Local(%)			Systemic(%)	
			pain	erythema	edema	Headache	fever
After 1st Vaccination	Child	126	9(7.1)	8(6.4)	2(1.6)	6(4.8)	4(3.2)
	Adult	111	7(6.3)	2(1.8)	5(4.5)	1(0.9)	2(1.8)
	Total	237	16(6.8)	10(4.2)	7(3.0)	7(3.0)	6(2.5)
After 2nd Vaccination	Child	126	11(8.7)	5(4.0)	3(2.4)	3(2.4)	2(1.6)
	Adult	111	4(3.6)	2(1.8)	2(1.8)	2(1.8)	1(0.9)
	Total	237	15(6.3)	7(3.0)	5(2.1)	5(2.1)	3(1.3)
After 3rd Vaccination	Child	126	5(4.0)	5(4.0)	4(3.2)	1(0.8)	1(0.8)
	Adult	111	6(5.4)	3(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.8)
	Total	237	11(4.6)	8(3.4)	4(1.7)	1(0.4)	3(1.3)

1차 접종때보다 2차 접종때가 적게, 2차 접종때보다 3차 접종때 더욱 적게 나타났으며 일반적으로 1~2일후 소실되는 가벼운 증상이었다. 부작용을 보인 대상자들은 모두 등급 1의 경미한 증상을 보였으며, 등급 2(중등도)이상의 증상을 보인 예는 극히 드물었다. 1차 접종때 나타난 부작용의 빈도는 주사 부위의 통증이 6.8%, 발진 4.2%, 부종 3.0%, 발열 2.5%, 두통이 3.0%이었다(Table 6).

고 찰

B형간염백신 접종은 B형간염바이러스 감염율이 높은 우리나라에서 필수적이라 하겠다. 다행히 우리나라에서는 B형 간염 백신이 생산 보급되어 그동안 B형 간염 예방에 크게 이바지 하여왔다^{1-9, 16, 17)}. 현재 우리나라에서 사용되고 있는 B형 간염 백신은 건강 만성 감염자로부터의 혈장유래 백신과 대장균, 효모에서 발현된 유전자 재조합 백신 등이 있으며 그의 효능이 인정되고 있다.

백신의 유효성은 접종 후 감염여부 및 발병여부를 조사함으로써 정확하게 파악할 수 있으나 조사의 현실적인 어려움 때문에 피접종자의 방어수준 항체형성을 파악하는 면역원성 조사가 많이 이용되고 있다. 일반적으로 유효 방어항체역가는 10mIU/ml로 인정하고 있으며 항체를 지속적으로 10mIU/ml이상으로 유지시키는 것이 권유되고 있다¹⁸⁻²¹⁾.

국내에서 유통되고 있는 백신 중 재조합 DNA기법으로 효모에서 유래된 B형간염백신 Engerix B의 접종 후 양전율은 과거에 조사된바 있지만^{16, 17)} 현재 유통되고 있

는 백신의 유효성을 재평가 하기 위하여 소아 및 성인군 별로 0, 1, 2개월 접종방식과 0, 1, 6개월 접종방식에 따른 항체형성 경향을 검토하고자 하였다.

소아에서는 0, 1, 2개월 접종방식과 0, 1, 6개월 접종방식에서 공히 높은 양전율을 나타냈으며(1차 접종 후 78.1~83.1%, 2차 접종 후 87.5~96.8%, 3차 접종 후 98.4~100%), 성인에서는 0, 1, 2개월 접종방식과 0, 1, 6개월 접종방식에서 소아에서보다 낮은 양전율을 보였다(1차 접종 후 44.3~48.0%, 2차 접종 후 65.6~74%, 3차 접종 후 90.0~93.4%). 이러한 결과는 1985년과 1990년에 시행된 민 등^{16, 17)}의 결과와 약간의 차이는 있으나 유사한 결과이다.

한국에서 공인된 접종방식은 주로 0, 1, 6개월 접종방법으로 임상시험결과 항체산생에 있어서 유효한 것으로 인정된 바 있다^{1, 5, 8, 22)}. 그러나 이 접종방법은 예방접종의 시작으로부터 기초면역 완성시기까지 6개월이상 소요되며 그간 많은 대상자들이 탈락하므로써 불완전면역으로 끝나는 경우가 많다. 이러한 단점을 보완하기 위해 0, 1, 2개월 방식의 기초면역 12개월 후 추가면역을 실시하는 방안이 제기되고 있으며^{3, 6, 7)} 이러한 접종방식이 보다 유리한 혈중항체가를 보장할 수 있는 것으로 본다²³⁻²⁵⁾.

따라서 본 연구에서는 0, 1, 2개월 접종방식과 0, 1, 6개월 접종방식을 비교 검토한 결과 0, 1, 2개월 접종방식에 의한 면역이 0, 1, 6개월 접종방식에 의한 면역과 동등한 면역효과를 나타내고 있음이 관찰되었다.

정상인에서의 B형간염백신에 대한 무반응자는 약 10~15%까지로 보고되고 있으나²⁶⁾ 그 요인은 분명하지

않다. 이번 실험에서도 성인 111명중 항체가 양전되지 않은 사람은 9명(8.1%)이었고 소아 126명중 1명(0.8%)에서 항체가 상승이 되지 않았다.

일반적으로 소아군에서 성인보다 항체양전율이 높았으며 1차접종후 항체가가 100mIU/ml이상으로 상승한 예도 53명 있었다. 이는 대상 소아 연령이 6~9세로서 면역계가 완전히 성숙된 연령층이었기 때문에 신생아에서의 결과²⁷⁾보다 높게 나타난 것으로 본다.

성인에서는 소아에서보다 항체 양전율이 낮았는데 이는 면역기능이 저하된 고령자가 상당수 포함되어 있었기 때문으로 간주된다.

요 약

목 적 : 근래에 국내에 유통하고 있는 B형 간염 백신의 면역원성과 부작용을 점검하기 위한 국가적 시도의 일환으로 동신제약(주)에서 생산되는 유전자재조합 B형 간염백신(엔젤릭스 B 주)의 면역원성과 안전성을 확인하고자 하였다.

방 법 : 1996년 3월부터 12월 사이에 한림대학 부속 춘천성심병원, 한강성심병원, 동산성심병원 등 3개 병원에서 B형간염백신을 접종받은 경험이 없고 HBs항원, HBs항체, HBc항체 등이 음성인 소아 126명 및 성인 111명을 대상으로 0, 1, 2개월 접종방식과 0, 1, 6개월 접종방식으로 접종하고 매 접종후의 혈청내 항체가를 ELISA 방법으로 측정하여 항체양전율을 조사하였고 HBs항체가가 10mIU/ml 이상일때를 양성으로 간주하였다. 각각의 백신접종후에 국소 및 전신적 부작용도 조사하였다.

결 과 : 0, 1, 2개월 접종방식으로 접종된 소아 62명에서 1차 접종 후, 2차 접종 후 및 3차 접종 후의 HBs항체 양성율은 각각 83.9%, 96.8% 및 98.4%이었다. 0, 1, 6개월 접종방식으로 접종된 소아 64명에서 1차 접종 후, 2차 접종 후 및 3차 접종 후의 항체 양성율은 각각 78.1%, 87.5%, 100%이었다. 0, 1, 2개월 접종방식에 의해 접종된 성인 50명에서 1차 접종 후, 2차 접종 후 및 3차 접종 후의 항체 양성율은 각각 48.0%, 74.0%, 90.0%이었다. 0, 1, 6개월 접종방식에 의해 접종된 성인 61명에서 1차 접종 후, 2차 접종 후 및 3차 접종 후의 항체 양성율은 각각 44.3%, 65.6%, 93.4%이었다.

접종후의 국소 및 전신성 부작용에 대한 조사에서 통증, 발적, 부종, 발열, 두통 등의 증상은 각각 6.8%, 4.2

%, 3.0%, 2.5%, 3.0%로 관찰되었으나 모두 1~2일 후에 소실되는 경미한 증상이었다.

결 론 : 0, 1, 2개월 접종방식에서 3차접종후의 양전율은 소아에서 98.4% 성인에서 90.0%이었고, 0, 1, 6개월 접종방식에서 3차접종후 양전율은 소아에서 100%, 성인에서 93.4%로 0, 1, 2개월 접종방식 및 0, 1, 6개월 접종방식에서 모두 90%이상의 양전율을 보였으며 두 접종방식에 따른 양전율의 통계학적 유의하는 관찰할 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) 김정용. B형간염백신에 관한 연구. 대한의학협회지 22: 1013-1016, 1979
- 2) 김선희. 가열 불활화한 B형간염백신의 소아에서의 임상 효과에 관한 연구. 감염학회지 18:39, 1986
- 3) 김순호, 손한철, 문한규. B형간염백신의 임상효과에 관한 연구. 대한소화기병학회잡지 17:381-386, 1985
- 4) 민창홍, 김교명, 이규만. 효모재조합 DNA B형간염백신의 면역효과에 관한 연구. 대한미생물학회지 21:243-249, 1986
- 5) 서동진, 김진길, 최중호, 신광순, 김정길. B형간염백신의 임상적 효과. 대한의학협회지 26:863-869, 1983
- 6) 서정삼, 배창환. B형간염백신의 안전성 및 면역성에 대한 상적 고찰. 최신의학 28:813, 1985
- 7) 선희식. 성인에 있어서의 혈장제 백신의 면역 지속성과 면역증강 반응. 대한내과학회잡지 32:755-760, 1987
- 8) 정환국, 선희식, 정규일. 가열 비활동화한 B형간염백신의 안전성과 면역성에 대한 임상적 관찰(제1보). 대한의학협회지 28:675-680, 1985
- 9) 정환국. 자연발생 또는 백신접종 후 생긴 HBsAg에 대한 항체의 지속성과 Anamnestic Response. 예방의학회지 20:280-286, 1987
- 10) Prince AM, Gershon RK. The Etiology of Chronic Active Hepatitis in Korea. Yale J Biol Med 52:159-167, 1979
- 11) Prince AM, Fuji H, Gershon PK. Immunohistochemical Studies the Etiology of Anicteric Hepatitis in Korea. Am J Hygiene 79:365-381, 1964
- 12) Chung WK, Moon SK, Gershon RK. Anicteric Hepatitis in Korea. 1. Clinical and Laboratory Studies. Arch Intern Med 113:526-534, 1964
- 13) 사망원인 통계. 경제기획원 조사통계국, 1982
- 14) 강지혜, 홍영미, 이승주. B형간염 예방접종 후 항체가 변화에 관한 연구. 대한소아과학회지 33:598-604, 1990
- 15) 이준영, 민용식, 김창휘, 이상주. 신생아기 B형간염 예방접종 후 용량 및 시간경과에 따른 항체가 변동에 관한 연구. 소아과 36:656-663, 1993
- 16) 민창홍, 김교명, 이규만. 효모재조합 DNA B형간염백신의 면역효과에 관한 연구. 대한미생물학회지 21(2):243-

- 249, 1986
- 17) 김교명, 주상언, 이해란, 윤혜선, 이국만, 민창홍. 효모재조합 DNA B형 간염백신의 면역효과에 관한 연구. 대한 미생물학회지 26(6):493-498,
- 18) Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenverg DF et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N Engl J Med 315:209-214, 1986
- 19) Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune response to hepatitis B revaccination. J Med Virol 24:377-384, 1988
- 20) Cousaget P, Yvonnet B, Girkls WR, Wang C, Day NE, Chiron JP et al. Scheduling of revaccination against hepatitis B virus. Lancet 337:1180-1183, 1991
- 21) 대한소아과학회 예방접종지침 1991
- 22) Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ. Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in al high risk population in the united states. New Engl J Med 303:833-841, 1980
- 23) Davidson M, Krugman S. Immunogenicity of recombinant yeast hepatitis B vaccine. Lancet 11:108-109, 1985
- 24) Hollinger FB, Troisi CI, Pepe PE: Anti-HBs responses to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in Yeast. JID 153:156-159, 1986
- 25) Jilg W, Lorbeer B, Schmidt N, Wilske B, Zoulek G, Deinhardt F: Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. Lancet 11:1774-1775, 1984
- 26) Chiou SS, Yamauchi K, Nakanish K, Obata H: Nature of immunological nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health individuals. Immunology 64:545-550, 1988
- 27) 이성자, 한혜경, 엄미령, 최경훈, 이미나, 유병훈: B형간염 백신의 접종횟수에 따른 항체생성률에 대한 고찰. 감염 28(1):59-66, 1996