

국내에서 1989년부터 2001년 사이에 세 번 돌발 유행한 홍역의 역학 및 임상적 비교

윤주연 · 이경일 · 강진한

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Epidemiologic and Clinical Comparisons of Three Measles Outbreaks in Korea(1989~2001)

Ju-Yun Yoon, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D. and Jin-Han Kang, M.D

Department of Pediatric, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose : We evaluated and compared clinical and laboratory characteristics of patients with measles in three epidemics(1989~90, 1993~94, and 2000~01) in Daejeon, Korea.

Methods : Retrospective analyses were performed using medical records of 520 patients with measles at the Catholic University of Korea, Daejeon St. Mary's Hospital during three epidemics. We divided the subjects into three groups, i.e., those who admitted during 1989~1990(group I, 116 patients), those during 1993~1994(group II, 127 patients), and those during 2000~2001(group III, 277 patients). We compared clinical, demographic and laboratory characteristics among these 3 groups.

Results : In age distribution, ratios of under 2 years of age in three groups were 61%, 58% and 57%, respectively with no statistical differences. However there are differences in age distribution above 2 years of age, as 21% in 2~5 years of group I, 28% in 6~9 years of group II, and 21% above 10 years of group III. No statistical differences were present between 3 groups in the male to female ratio, MMR vaccination rate in above 2 years of age, duration of fever, incidence of hepatitis. Hospitalization days($P=0.019$) and rate of complications($P=0.012$) were longer and higher in group I than in group III .

Conclusion : In three epidemics, the second peak age group(except 0~1 year) of children above 2 years of age who had mostly received MMR vaccination showed a trend for increased age with increasing time(statistical difference). This result suggest that secondary vaccine failure may have a role in each epidemics. So, if measles outbreaks is happened in the future, we will have consideration in this aspect

Key Words : Measles, Epidemics, Vaccine failure

서 론

홍역은 홍역 바이러스에 의한 열성 발진성 질환으로 전파력과 사망률이 높아 전세계적으로 깊은 관심과 체계적인 관리를 받고 있다¹⁾. 국내에서도 1960년대 중반부터 홍역 단독 백신, 1970년 후반에

책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541, Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@yahoo.com

홍역-볼거리-풍진 혼합 백신(MMR 백신)이 소개되고, 1985년부터 전국적으로 의무적 MMR 접종이 실시되어 1960년대에 비해 현저하게 홍역 발생의 감소가 있었다^{2,3)}. 그럼에도 불구하고 1989~90년, 1993~94년에 전국적인 홍역의 유행이 있었으며 최근 2000년 가을부터 2001년 봄까지 대유행이 있었다^{2~5)}.

국내에서 홍역은 예방 백신이 소개되기 전에는 대부분 어린 소아의 질환으로 연장아나 젊은 성인에서는 드물었으나, 체계적인 예방 접종이 실시된 후 이러한 연령층에서도 발생이 관찰된 보고가 있다^{2~7)}. 이러한 사실은 홍역 생백신 투여 후 95% 이상의 항체 형성과 95% 이상의 예방 효과가 알려져 있음에도 불구하고^{8,9)}, 홍역 백신 후 백신 실패가 존재함을 시사하며 이들의 원인을 찾고자하는 연구들이 있어 왔다^{9~13)}. 한편 홍역 바이러스는 경한 항원성 변이가 알려져 있으나 주 항원형(major antigenic type)은 아직 하나인 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 따라서 홍역 바이러스가 동일 종으로 추정 하의 임상 양상 차이는 감염된 환자의 영양 상태, 예방 접종 상태, 면역 상태 등에 영향을 받는다. 이에 저자들은 3차례의 홍역 유행 시의 환자들에서 연령 분포, 합병증을 포함한 임상 양상과 검사실 소견에서 차이가 있었는가를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1989~1990년, 1993~1994년 및 2000~2001년 홍역이 유행하였던 기간에 가톨릭대학교 대전 성모 병원에 홍역으로 입원한 환자 520명을 대상으로 하였다. 입원 환자들을 입원 시기에 따라 3군으로 나누었고, I군은 1989~1990년에 입원했던 116명, II군은 1993~1994년에 입원했던 127명, 그리고 III군은 1999~2000년에 277명으로 하였다. 홍역의 진단은 발열, 기침, 콧물, 결막 충혈, 홍역양 발진 및 Koplik spot의 임상 증상¹⁵⁾과 입원 시 실시한 항 홍역 IgM 항체(ELISA로 측정)에 기준을 두었다. 각 군에 대해 연령 분포는 0~1세, 2~5세, 6~9세, 10세 이상의 4아군으로 나누어 비교하였으며, 남녀비, 총 발열일, 입원일 및 합병증을 비교하였다. 홍역의 합병증은 폐렴을 비롯해 다양한 질환이 관찰되었으

나 각 군에서 수량화하기 위해 입원 기간이 7일 이상인 경우로 하였다. 또한 백혈구 수와 분획, 비정상 간효소 치를 보인 비율, MMR 접종력과 항홍역 IgM 항체(anti-measles IgM)를 비교하였다.

통계처리는 각 군간의 지표를 one way Anova test와 chi square test를 이용하여 비교하였다(SPSS 10.0). 각 군의 일부 지표를 평균치±표준 편차로 표시하였으며, $P<0.05$ 의 경우 통계학적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

모든 환아는 발열, 발진, 기침 등 홍역에서 볼 수 있는 특징적 증상을 보였다. 연령 비교에서 평균 연령은 I군 2.5±3.5세, II군 3.0±3.4세, III군 4.0±4.9세로 III군이 I군에 비해 높았다. 각 군의 연령 분포는 Table 1의 내용을 보였다. 0~1세의 비율에서는 3군간의 통계학적 차이를 보이지 않았으나, 2~5세 비율에서는 I군에서, 6~9세 비율에서는 II군에서, 10세 이상 환자 비율에서는 III군에서 다른 군에 비해 유의한 차이를 보였다(Table 1, Fig. 1). 남녀비는 I군에서 1.5:1, II군 1.6:1, III군 1.3:1로 전체적으로는 1.4:1로 남아에서 많았다. 총 발열일에서는 세 군간의 차이가 없었으나, 입원일은 I군에서 6.4±2.9일로 II군의 5.7±2.0일에 비해 유의하게 길었다($P=0.02$). 백혈구 수에서 III군에서 I, II군에 비해 낮았으나 통계적 차이를 보이지 않았으며, 2배 이상의 간 수치가 증가된 증례 수(AST와 ALT가 각각 80 IU/L 이상)에서도 차이가 없었다. 합병증으로 7일 이상 입원한 환자의 비율은 각 군 29명(25%), 25명(20%) 및 36명(13%)으로 I군에서 III군에 비해 높았다($P=0.01$). 입원 중 실시한 항홍역 IgM 항체 검사에서 II군에서는 81명에서 실시되어 70명(86%), III군에서는 261명에서 실시되어 214명(82%)에서 양성을 보였으며 두 군간의 차이는 없었다. MMR 예방 접종력에서 I군에서 조사된 92명 중 41명(45%), II군에서 113명 중 53명(47%), III군에서 222명 중 78명(35%)에서 MMR 백신 접종력이 있었으며, 2세 이상의 환자에서는 I군에서 조사된 37명 중 31명(84%), II군에서 46명 중 41명(89%), III군에서 76명 중 64명(84%)으로 유의

Table 1. Characteristics of Three Measles Epidemics

Characteristics	1989~90(n=116)	1993~94(n=127)	2000~01(n=277)	P
Age(mean, y)	2.5±3.5*	3.0±3.4	4.0±4.9	<0.01
0~1 y(n,%)	71(61)	73(58)	156(57)	NS
2~5 y	24(21) [†]	15(12)	23(8)	<0.01
6~9 y	14(12)	36(28) [†]	36(13)	<0.01
>10 y	7(6)	3(2)	59(21) [†]	<0.01
Sex(M : F ratio)	69 : 47(1.5 : 1)	79 : 48(1.6 : 1)	156 : 121(1.3 : 1)	NS
Duration of fever(d)	5.3±1.9	5.4±2.2	5.0±1.9	NS
Hospitalization(d)	6.4±2.9*	6.2±2.0	5.7±2.2	0.02
Complication [‡] (n,%)	29(25)*	23(18)	36(13)	0.01
WBC(x1,000/mm3)	7.9±4.5	7.8±4.3	6.9±3.9	NS
Abnormal LFT [§] (n,%)	5(4.3%)	6(4.7%)	14(5.1%)	NS
Vaccination Hx(%)	41/92(45)	53/113(47)	78/222(35)	NS
<2 y(%)	10/55(18)	12/67(18)	14/146(10)	NS
>2 y(%)	31/37(84%)	41/46(89)	64/76(84)	NS
Anti-measles IgM	ND	70/81(86)	214/261(82)	NS

NS : not statistically significant, ND : not determined, Hx : history

* Data showing statistically significance compared to that of 2000~01

[†] Statistically significance in each age groups(see Fig. 1)

[‡] Number of cases who were hospitalized more than 7 days with complications

[§] LFT : liver fuction test, the levels of alanine aminotransferase(ALT) and aspartateaminotranseferase(AST) above 80 IU/L, respectively.

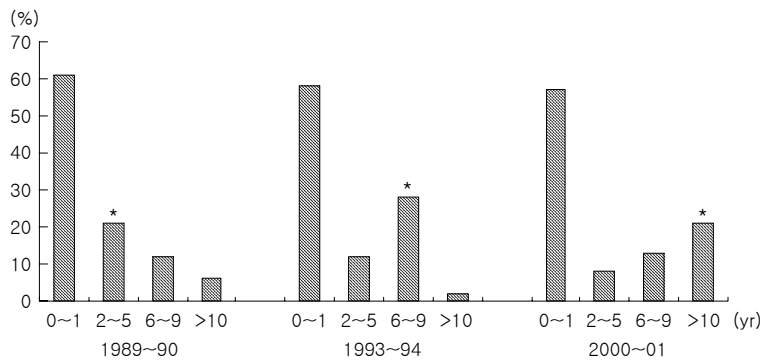


Fig. 1. Age distributions in three measles epidemics. *marks represent second peak age groups and show the statistical differences in each age group.

한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

고찰

홍역은 이를 예방할 수 있는 항체가 없는 사람에게 거의 100% 현성 발현을 보인다. 따라서 홍역의 유행 시에는 모체로부터 받은 항체가 소실된 6개월 이상의 영아 군과 홍역 예방 접종을 받았으나

항체 형성에 실패한 연령 군에서 폭발적으로 환자 수가 발생하며 대유행 후에는 수년간 발생이 줄어드는 양상을 보인다⁶⁾.

국내에서 법정 예방 접종 지침에 MMR 접종이 1985년부터 추가되어 전국적으로 실시되었다. 그러나 10여년 사이에 1989~90년, 1993~94년, 2000~2001년 3차례 전국적인 홍역이 유행하였다²⁻⁵⁾. 약독화 홍역 백신을 1960년 초반부터 실시한 미국에

서도 1989~90년 사이에 전국적으로 지역적인 홍역의 유행이 보고되었다^{6, 16, 17}. Gindler 등의 보고에 의하면 4세 이하의 학령전 아동(예방 접종률 20%)이 45%를 차지하였으며, 대부분 홍역 예방접종을 받았을 것으로 생각되는 학령기 연령(미국의 경우 초등학교 입학시 예방 접종을 확인)인 5~19세가 35%, 성인군이 20%를 차지하였다¹⁶). 따라서 홍역 백신을 받은 환아군에서도 상당수의 환자가 꾸준히 발생하고 있으며, 이러한 현상은 국내에서도 마찬가지로 보고되었다. 2000~01년 유행 후, 발표된 국립보건원의 조사에 의하면 홍역 환자 21,188명 중 74.8%인 15,852명이 1차 MMR 백신 접종을 받은 것으로 나타났다²). 또한 홍역 백신 접종률 연구에서 1985년 이후 출생자의 일차 접종률은 84.2%(초등학생 86.6%, 중학생 80.2%), 1993년 이후 출생자의 이차 접종률은 37.7%로 조사되었다²). 따라서 국내에서의 2세 이상 아동의 MMR 1차 백신 접종률은 1989년부터 2001년 사이에 85% 이상을 유지하였으며, 1993~94년 유행으로 MMR 2차 백신이 추천된 후 최근 유행 전까지 40% 정도의 이차 접종률이 유지되었을 것을 추정할 수 있다. 예방 접종 기록지에 의존하지 않는 국내에서의 예방 접종력 조사는 보호자의 진술에 의거해 조사되므로 정확한 빈도를 산출할 수는 없으나 추세를 반영할 수는 있다. 이번 연구에서도 예방접종 여부가 확실하지 않은 환아를 제외한 2세 이상 환아의 MMR 백신 1차 예방 접종률은 I군에서 조사된 37명 중 31명(84%), II군에서 46명 중 41명(89%), III군에서 76명 중 64명(84%)으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 예방 접종 여부가 확실치 않은 환아들을 모두 백신을 맞지 않았을 것으로 가정하였을 경우, I군 45명 중 31명(69%), II군 54명 중 41명(76%), III군 118명 중 64명(54%)으로 2세 이상 환아 총 217명 중 136명(63%)이 MMR 접종력이 있었다. 2차례의 백신을 투여받은 환아는 1명으로 조사되었다.

백신을 투여 받은 환아에서의 홍역 이환은 홍역 백신의 실패의 결과로 백신 자체의 결함이나 생체 내 면역 반응의 실패 등으로 인한 일차 백신 실패와 백신에 의한 항체 반응을 보였으나 홍역에 노출시 효과적인 면역 반응을 보이지 못하는 이차 백신 실패로 나눌 수 있고, 군집면역을 얻을 수 있는 접

종률이 유지되지 않았을 경우 돌발 유행이 발생된다. 저자들의 연구 결과를 보면 국내에서 홍역 백신 접종을 받은 대부분 환아군의 홍역 이환은 95% 이상의 홍역 예방 접종률이 유지되지 않은 상태에서 이차 백신 실패에 의한 돌발 유행이 있음을 시사하는 근거가 일부 보인다. 즉 연구 기간 중 대부분 예방 접종을 받지 못한 0~1세 군 사이에서는 큰 차이를 보이지 않았으나, 대부분 MMR 백신을 1차례 받았던 2세 이상의 연령에서 1989~90년 유행에서는 2~5세 군, 1993~94년 유행에서는 6~10세 군, 2000~01년 유행에서는 11세 이상 군에서 유의하게 발생이 높은 점이다. 1989~90년을 기준으로 처음 백신을 받은 연령에서 세월이 지나감에 따라 주 발생 군의 연령이 증가하였으며, 이는 홍역을 예방할 수 있는 항체량이 시간이 지나감에 따라 소실되는 것도 이차 백신 실패의 가능성을 의심하게 하는 근거이다. 홍역 예방 접종의 일차 백신 실패율은 5% 정도를 나타나는 것으로 알려져 있다^{9, 10}). 만일 일차 백신 실패가 주로 관여하고 있다면, 1차 MMR 접종률은 이번 연구 기간 중 큰 차이를 보이지 않았으므로, 1차 및 2차 유행 시기의 연령 분포는 비교적 각 연령에 고르게 분포하고, 또한 각 유행시에 큰 차이를 보이지 않았을 것으로 추측된다.

홍역 백신 실패에 대한 연구들은 역학적 방법과 홍역 항체를 통한 연구로 일차 백신 실패가 주로 주장되어 왔으며, 항홍역 IgM 항체의 검출로 일차 백신 실패로 판정한 연구들이 있었다^{9~11}). 한편 이차 백신 실패에 대한 연구는 주로 홍역 항체의 변화로 연구되었으며^{12, 13}), 이번 연구와 같은 역학적으로 추정한 연구 결과는 매우 드문 것 같다. 어떤 항원에 대한 1차 면역 반응에서 IgM 항체 생성 후 IgG가 생성되며, 같은 항원에 대한 2차 면역 반응은 IgG만 생성되나 여기에는 기억 보조 T 세포가 관여하며(memory helper T cell), 따라서 첫 MMR 백신 후 생성된 기억 T 세포가 wild virus에 노출 후 나타나는 이차 면역반응에 대응을 하지 못하거나, 또는 시간이 지나감에 따라 소실되었을 가능성도 이차 백신 실패의 하나로 가정할 수도 있다. 이러한 경우 항홍역 IgM 항체가 형성될 수 있다. 더 나아가 IgM 항체의 유무로 일차 및 이차

백신 실패를 판정할 수 없었다는 보고도 있다¹³⁾.

홍역 바이러스는 주 항원형은 아직까지 하나인 것으로 추정되며¹⁴⁾, 따라서 각 유행 시의 임상 양상 차이는 감염된 환자의 영양 상태, 예방 접종 상태, 면역 상태 등에 영향을 받는다. 개발 도상국에서 영양 상태가 좋지 않은 영아들이 홍역에 이환 시 2차적 세균 감염 등에 의한 높은 사망률은 잘 알려져 있다^{6, 18)}. 이번 연구에서 3차례 유행에서 총 발열 기간에서는 차이가 없었으나, 1989~90년 유행 시에 입원 기간과 합병증의 빈도가 높은 경향을 보였다. 이는 홍역 바이러스의 항원성 변이, 예방 접종률의 향상 또는 10년 사이 경제 상태의 호전에 따른 면역력의 강화의 가능성 등으로 설명할 수 있으나 증명하기는 어려울 것으로 보인다. 홍역 백신이 임상 양상에 영향으로 예방 접종을 받은 환자군에서 더 경한 임상 증상을 보였다는 연구 결과들이 있으나^{19, 20)}, 저자들의 연구의 하나로 2000~01년 유행시 연령에 따른 임상 양상 비교에서, MMR 백신을 대부분 받지 않은 0~1세 군과, 대부분 투여받은 9~11세 군의 IgM 홍역 항체 양성률과 임상적 양상에서 차이가 없는 것으로 나타났다²¹⁾.

홍역 백신을 받은 환자에서의 홍역 이환이 증가함에 따라 추가 접종의 필요성이 대두하게 되었다. 미국에서도 1989~90년 홍역 유행 후 미국 소아과 학회에서 1989년부터 2차례의 접종을 권유한 이후²²⁾, 홍역 유행은 감소하는 추세를 보이고 있다²³⁾. 국내에서도 1993~94년 유행 후 대한소아과학회에서 15개월 기본 MMR 접종 후 6세에 재접종을 추천한 바 있으며, 이번 대 유행 후 12~15개월과 4~6세 2차례의 기본접종이 확정되었고²⁴⁾, 국립보건원 방역과에서 2001에 대규모 홍역퇴치 운동을 전개한 바 있다.

결론적으로 저자들의 연구 결과는 홍역 유행 시 MMR 백신을 1차례 투여 받은 소아에서도 많은 발병이 있었음을 확인하였고, 유행시기에 따라 점차적으로 발병 연령이 증가한 양상을 알 수 있었다. 이런 사실들은 시간이 지나감에 따라 홍역 예방백신의 효과가 떨어지는 이차 백신 실패의 가능성도 배제 할 수 없음을 시사하는 바 이에 대한 향후 지속적인 관심과 연구가 필요할 것이라 사료되며, 홍역의 효과적인 예방을 위해서는 모든 소아와

감수성이 있는 젊은 성인에서 추가 접종이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적 : 1989~1990, 1993~94, 2000~01년 3차례 홍역 유행 시기의 홍역 환자들에서 역학 및 임상적 차이가 있는가를 알아보려고 하였다.

방 법 : 3차례의 홍역 유행시 입원한 환자 총 502명의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 환자군을 유행 시기에 따라 I군(1989~90년, 116명), II군(1993~94년, 127명) 및 III군(2000~01년, 227명)으로 나눈 후 각 군간의 역학적, 임상적 특징에 대해 비교 분석하였다.

결 과 : 연령 분포에서 2세 미만의 비율은 각 군에서 각각 61%, 58% 및 57%로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 2세 이상의 연령 분포에서 I군의 2~5세 비율이 21%로, II군의 6~9세 비율이 28% 및 II군의 10세 이상 비율이 21%로 각 군의 같은 연령군에서 유의한 차이를 보였다. 남녀비, MMR 예방 접종률, 총 발열일 및 간염의 빈도에서는 3군간에서 차이를 보이지 않았다. 총 입원일($P=0.019$)과 합병증 발생률($P=0.012$)에서 III군에 비해 I군에서 유의한 차이를 보였다.

결 론 : 3차례의 연속적으로 유행한 홍역에서, MMR 접종을 받았으나 홍역에 이환된 경우도 있었고, 또한 발생 연령이 세월이 지나감에 따라 유의하게 증가하는 것이 관찰되었다. 이는 홍역 예방접종의 이차적 실패의 가능성도 있음을 시사하는 것으로 향후 지속적인 관심과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Hopkins DR, Hinman AR, Koplan JP, Lane JM. The case for global measles eradication. Lancet 1982;6:1396-8.
- 2) 국립보건원. 2000년 전국 홍역면역도 조사 결과. 감염병 발생 정보 2001;12:33-8.
- 3) 최용목, 김창휘, 서정기, 손영모, 오성희, 이환중 등. 우리나라에서 현재 시행되고 있는 홍역

- 예방 접종에 대한 재평가. 소아과 1991;34:435-40.
- 4) 손영모, 홍창호, 이승규. 최근 서울 강남지역에서 유행한 홍역의 발생 양상, 1989~1990. 대한의학협회지 1991;380:960-8.
 - 5) 문신혜, 길홍양, 유재홍, 이견수, 정용현, 이재원 등. 93년도 대전지역에서 유행한 홍역 질환의 임상적 및 혈청학적 고찰. 감염 1994;26:125-32.
 - 6) Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:603-49.
 - 7) Leibovici L, Sharir T, Kalter-Leivovici O, Alpert G, Epstein LM. An outbreak of measles among young adults. Clinical and laboratory features in 461 patients. *J Adolesc Health Care* 1988;9:203-7.
 - 8) Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes J Jr, Whiteman JE, Leagus MB. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA* 1968;206:587-90.
 - 9) Davis RM, Whiteman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A Persistent outbreak of measles despite appropriate control measures. *Am J Epidemiol* 1987;126:438-49.
 - 10) Gustafson TL, Lievens AW, Brunell PA, Moellenberg RG, BATTERY CM, Schulster LM. Measles outbreak in a full immunized secondary school population. *N Engl J Med* 1987;316:771-4.
 - 11) Linnenman CC, Hegg ME, Rotte TC, Phair JP, Schiff GM. Measles IgM response during reinfection of previously vaccinated children. *J Pediatr* 1973;82:798-801.
 - 12) Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schecter MT. The role of secondary vaccine failure in measles outbreaks. *Am J Public Health* 1989;79:475-8.
 - 13) Hidaka Y, Aoki T, Akeda H, Miyazaki C, Ueda K. Serologic and clinical characteristics of measles vaccine failure in Japan. *Scand J Infect Dis* 1994;26:725-30.
 - 13) Hirose M, Hidaka Y, Miyazaki C, Ueda K, Yoshikawa H. Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. *Scand J Infect Dis* 1997;29:187-90.
 - 14) Bellini WJ, Rota JS, Rota PA. Viology of measles virus. *J Infect Dis* 1994;170(suppl 1):S15-23.
 - 15) Center for disease control. Classification of measles cases and catagorization of measles elimination programs. *MMWR* 1983;31:707-11.
 - 16) Gindler JS, Atkinson WL, Markowitz LE, Hutchins SS. Epidemiology of measles in the United States in 1989 and 1990. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:841-6.
 - 17) Mason WH, Ross LA, Lanson J, Wright HT. Epidemiologic measles in the postvaccine era : evaluation of epidemiology, clinical presentation and complications during an urban outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:42-8.
 - 18) Barkin RM. Measles mortality. *Am J Dis Child* 1975;129:307-9.
 - 19) Wyll SA, Witte JJ. Measles in previously vaccinated children. An epidemiological study. *JAMA* 1971;216:1306-10.
 - 20) Lerman SJ, Gold E. Measles in children previously vaccinated against measles. *JAMA* 1971;216:1311-4.
 - 21) 은성은, 최상립, 이경일, 이형신, 홍자현, 강진한, 황경태. 홍역에서 연령별 임상상 비교. 소아과 2003;46:33-6.
 - 22) Center for disease control. Measles prevention. Recommendation of the immunization practice advisory committee(ACIP). *MMWR* 1989;38:5-9.
 - 23) Center for disease control. Measles : United States, 1999. *MMWR* 2000;49:557-60.
 - 24) 대한소아과학회 감염위원회. 예방접종 지침서. 제5판, 서울 : 광문출판사, 2002:88.