

최근(2003-2005) 우리나라 중부지역 소아에서 B형 간염 항체 보유율과 백신의 면역학적 기억에 대한 연구

단국대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

안영원 · 정은희 · 임인수*

A study of the current(2003-2005) prevalence of anti-HBs and immunologic memory of hepatitis B vaccine in children from the central area of Korea

Young Won An, M.D., Eun Hee Chung, M.D. and Insoo Rheem, M.D.*

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine*,
College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Purpose : This study was conducted to assess the current(2003-2005) prevalence of anti-HBs and immunologic memory for Hepatitis B vaccine in children from the central area of Korea.

Methods : Subjects were chosen from children and adolescents who received tests for hepatitis B surface antigen(HBsAg) and anti-HBs at Dankook University Hospital from March 2003 to May 2005. Among these, antibodies to hepatitis B core antigen(IgG anti-HBc) were checked. A single booster vaccination was performed on children whose anti-HBs titers were under 10 mIU/mL. One month after booster vaccination we rechecked the anti-HBs titer.

Results : A total of 3,277 subjects were tested for HBsAg/anti-HBs, and 1,913(58.4 percent) of them were positive for anti-HBs. Of these, 29 subjects(0.9 percent) were positive for HBsAg. Positive results for anti-HBs by age were 78.6 percent for 6-12 months of age, 62.7 percent for 1-3 years of age, 51.9 percent for 4-6 years of age, 49.5 percent for 7-12 years of age, 63.4 percent for 13-15 years of age and 72.2 percent for 16-18 years of age. The 80 subjects who were tested negative for HBsAg/anti-HBs received a single booster vaccine, 71 subjects were tested positive for antibodies. IgG anti-HBc titer was checked for 169 of the subjects, 5 subjects were positive.

Conclusion : In our study, a significant anamnestic response was observed in 88.8 percent of children. This is believed to be a result of the relatively long immunologic memory effect of the hepatitis B vaccination in children from the central area of Korea. (*Korean J Pediatr* 2006;49:630-634)

Key Words : Hepatitis B vaccine, Booster vaccination, Immunologic memory

서론

우리나라에서 B형 간염백신은 1988년부터 학동기 연령에 대한 B형 간염 백신의 집단접종이 시작되었으나 이는 전 학동을 대상으로 하는 정기적인 것은 아니었고¹⁾ 1991년부터 대한 소아과학회 예방접종표에 처음으로 포함되어 접종되어 왔으며, 항체 생성률은 85-99%로 보고되고 있다²⁻⁵⁾. B형 간염 백신은 접종

후 시간이 경과하면서 항체가는 감소하나, 면역학적 기억(immunologic memory)은 약 10년 이상 유지되며, 항체가가 감소하더라도 임상적으로 의미있는 감염에 대한 예방효과가 있어 현재 정상 면역 기능을 가진 경우 3회 접종 후에는 추가 접종을 권장하고 있지 않다^{6,7)}. 그러나 소아들에서 간염 항체 검사를 하여 항체 음성으로 나오는 경우가 많아 저자들은 최근(2003-2005년) 우리나라 중부지역 소아의 B형 간염 항체 보유율과 B형 간염 백신의 면역학적 기억에 대해 알아보려고 하였다.

본 논문은 2005년도 단국대학교 대학연구비 보조에 의한 것임.

접수 : 2005년 11월 30일, 승인 : 2006년 2월 24일

책임저자 : 정은희, 단국대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Eun Hee Chung, M.D.

Tel : 041)550-3935 Fax : 041)550-3905

E-mail : ehchung@dankook.ac.kr

대상 및 방법

2003년 3월부터 2005년 5월까지 단국대학교병원(병동, 외래)

에서 수술 전 정규 검사와 소아과에서 B형 간염 항원(HBsAg), 항체(anti-HBs) 검사를 받은 소아와 청소년들(6개월-18세)을 대상으로 하였다. 단, 미숙아, 면역기능 저하자 및 검사 전에 수혈을 받거나 면역글로불린을 투여 받은 소아는 대상군에서 제외하였고 측정된 B형 간염 항체가(anti-HBs titer)가 10 mIU/mL 이상인 경우를 양성으로 하였다.

B형 간염 항체가가 음성인 소아를 대상으로 B형 간염 백신을 1회(Euvax[®] 혹은 Hepavax-gene[®]) 추가 접종한 후 1개월 후에 간염 항체를 조사하였다. 추가 접종 후 1개월 뒤 측정된 항체가가 10 mIU/mL 이상의 양진을 보인 경우를 면역기억반응(anamnestic response)이 있다고 정의하였다⁸⁾.

HBsAg과 anti-HBs는 RIA(radioimmunoassay, AUSAB[®]; Abbott Laboratories, Abbott Park, U.S.A.)나 EIA(enzyme immunoassay, Enzygnost[®]; Dade Behring Inc. Newark, U.S.A.)로 측정하였다.

RIA로 측정된 anti-HBs의 역가는 다음 전환 방정식으로부터 mIU/mL 값으로 전환하였다^{9, 10)}.

$$mIU/mL = 130.75(e^{0.66765(S/P)} - 1) \text{ (reciprocal of dilution)}$$

$$S/P = \frac{\text{(sample CPM - negative control CPM)}}{\text{(positive control CPM - negative control CPM)}}$$

HBsAg, anti-HBs를 검사받은 대상 중에서 -20℃에 보관된 169명의 혈청에서 EIA(Enzygnost[®] Anti-HBc monoclonal; Dade Behring Inc. Newark, U.S.A.)로 IgG anti-HBc를 측정하였다. 조사대상자의 나이에 따른 anti-HBs 양성률과 HBsAg 보유률의 차이를 비교하기 위하여 Pearson χ^2 -test와 Fisher's exact test를 실시하였으며, 연구에 사용된 모든 자료처리와 분석은 통계 소프트웨어 SPSS(ver. 12.0)를 이용하였다. 그리고 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 2003년 3월부터 2005년 5월까지 총 3,448명이 RIA 또는 EIA로 HBsAg/anti-HBs 검사를 받았으며 미숙아, 면역기능 저하자, 검사 전 수혈을 받았거나 면역글로불린을 투여 받은 소아를 제외한 3,277명(남자 1,923명, 여자 1,354명)을 연구 대상으로 하였고, 1,913명(58.4%)이 anti-HBs가 양성이었다. Anti-HBs가 양성인 1,913명 중에서 남아는 1,115명(58.3%)이었고, RIA로 검사한 대상군에서는 54.8%, EIA로 검사한 대상군에서는 59.2%가 anti-HBs 양성을 보였다. 29명(0.9%)에서 HBsAg가 양성을 보였다.

2. 나이에 따른 anti-HBs 양성률은 6-12개월까지는 78.6% (88/112명), 1-3세는 62.7%(455/726명), 4-6세는 51.9%(407/784명), 7-12세는 49.5%(441/890명), 13-15세는 63.4%(220/347명) 그리고 16-18세까지는 72.2%(302/418명)였다(Fig. 1). 6-12개월과 1-3세, 1-3세와 4-6세, 7-12세와 13-15세 그리고 13-15세와

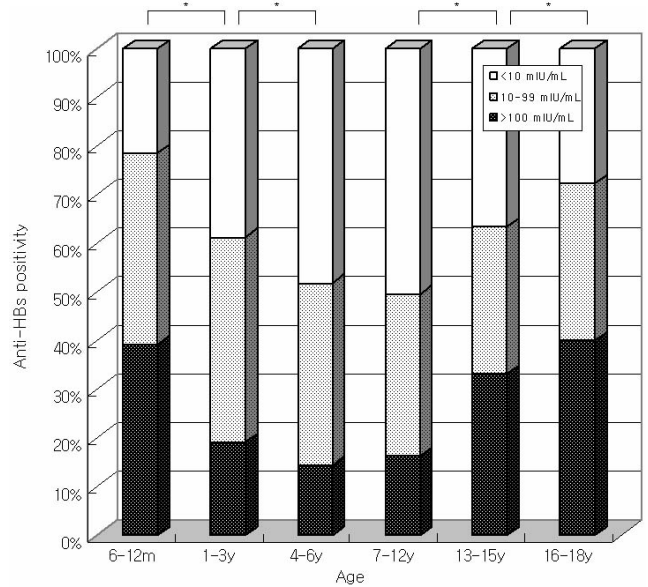


Fig. 1. Age-specific levels of anti-HBs titer in children and adolescent from the central area of Korea (*P<0.005, m: month, y: year).

16-18세 사이에서 anti-HBs 양성률의 차이는 통계적으로 의미가 있었다.

3. HBsAg가 양성인 29명은 검사당시 나이가 6-12개월에서 1명(1/112명, 0.9%), 7-12세는 7명(7/890명, 0.8%), 13-15세는 11명(11/347명, 3.2%) 그리고 16-18세에서 10명(10/418명, 2.4%)이었다. 이중 산모가 HBsAg 보유자로 확인된 경우는 26명이었다. 4-6세와 13-15세, 4-6세와 16-18세 그리고 7-12세와 13-15세에서 HBsAg 보유율의 차이는 통계적인 의미가 있었다.

4. HBsAg/anti-HBs 모두 음성을 보여 추가 접종을 받은 소아는 80명이었고 이들은 의무기록지를 통하여 모두 과거에 기본접종을 받았음을 확인하였으며, 1개월 뒤 측정된 간염 항체 검사 결과 양성률은 88.8%(71/80명), 무반응자는 9명이었다(Fig. 2).

5. IgG anti-HBc를 검사한 169명 중에서 5명(3.0%)이 양성을 보였다. 5명 모두 HBsAg이 음성이었다고 이중 anti-HBs가 음성인 소아가 4명으로 모두 1회 접종 후 항체 양진을 보였다.

고 찰

Hepatitis B virus(HBV)에 의해 생기는 B형 간염은 전 세계에서 발생되며 특히, 아프리카와 동남아시아, 대만 및 우리나라에서 발생률과 보유율이 높게 보고되고 있다.

우리나라에서는 19세 이하의 HBsAg 양성률이 1985년에는 6.1%였으나 1980년대말부터 적극적인 예방접종으로 1990년에는 5.2%, 1995년에는 3.5%, 1998년에는 1.6%로 감소하는 추세를 보였다¹¹⁾. 본 연구는 최근 2003년에서 2005년 동안에 소아와 청소년을 대상으로 우리나라 중부의 국한된 지역에서의 결과로 0.9

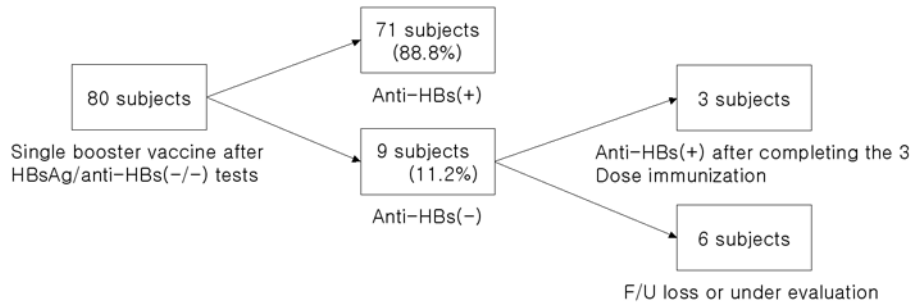


Fig. 2. Response to single booster vaccination in children and adolescent from the central area of Korea with anti-HBs <10 mIU/mL.

%의 HBsAg 양성률을 보이고 있으나 아직도 서구 유럽이나 미국 등에서 0.1%의 양성률에 비교하면 높은 상태이다¹²⁾. 그러나 본 조사에서는 나이가 어릴수록 HBsAg 양성자의 수가 감소함을 보여 우리나라 중부지역 HBsAg 양성률의 감소를 확인할 수 있었다.

B형 간염의 만성 보유자의 발생빈도는 감염 당시 나이와 반 비례하여 나타나는데, 특히 수직감염을 포함하여 신생아기에 감염된 경우 90%에서 만성 보유자로 이행된 후 간경화, 원발성 간암, 간부전 그리고 사망을 초래할 수 있어 B형 간염 예방접종은 국가 보건문제에 매우 중요하겠다. 그러나 영아기에 예방접종을 받은 소아들을 대상으로 한 장기간 추적조사에 의하면 B형 간염 항체가가 첫 수년 동안 급격히 감소하여 결국에는 많은 수에서 간염 항체가가 음전이 되는데¹³⁻¹⁶⁾, B형 간염의 유병률이 높은 지역인 남태평양의 사모아(Samoa)섬에서의 항체가 조사에 의하면 8세경에 측정시 39%에서만 양성을 보였고¹³⁾, 타이완에서는 7세에 71.1%, 12세에 37.4%로 간염 항체가가 감소하는 양상을 보였다¹⁶⁾. 본 연구에서의 나이에 따른 anti-HBs 양성률을 보면 나이가 증가할 수록 항체 양성률의 감소를 보이다가 13세부터 다시 항체 양성률의 증가를 보이고 있는데, 의무기록지의 미비로 간염 백신의 접종력에 대한 것을 확인할 수는 없었으나 이에 대한 현상을 다음으로 설명할 수 있다. 첫째로 13세 이후의 연령군에서는 활동량의 증가에 의해 B형 간염 바이러스의 노출빈도가 많아서 생긴 자연 추가 접종(natural booster) 영향 때문이라는 가설¹⁵⁾이 있고, 두번째로 일부 보고에 의하면 1세 이전에서 B형 간염예방접종을 받은 소아들보다 1세 이후 접종을 받은 소아들에서 항체가가 더 늦게 감소하는 것이 보였는데¹⁷⁾, 이는 우리나라에서 1983년부터 백신을 사용하기 시작해서 1988년부터 학동기 연령에 대한 B형 간염 백신의 집단 접종이 시작되었고¹⁾ 1991년부터 신생아에 대한 정기 예방접종이 시행되었기에, 그 당시 1세 이후에 접종받은 소아들이 본 조사에서 13세 이상에서의 항체가의 증가를 보여준 것이라고 생각된다. 마지막으로 1997년에 보건복지부 예방접종 심의위원회에서 발간한 표준예방접종 지침과 대한소아과학회에서 발간한 예방접종 지침서에서 그간 권유해 왔던 B형 간염 백신 추가접종시행을 특별한 경우를 제외하고는 삭제하였는데, 그 때 이전에 추가접종을 맞은 연령군이

기에 이런 결과가 나왔을 것이라고 추측된다.

B형 간염 백신을 접종 받은 사람들 중 항체가가 감소하고 바이러스에 노출되면 감염이 생길 수 있어 일부에서는 IgG anti-HBc가 양성이 될 수 있으나 좀처럼 보유자가 되지 않고 증상도 나타나지 않게 되는데, 이를 양성 감염 또는 무증상 감염(benign or subclinical infection)이라 한다^{18, 19)}. 본 조사에서 169명의 소아 중 5명에서 IgG anti-HBc 양성을 보였으나 모두 HBsAg은 음성이었고 과거 B형 간염의 임상양상이 있었는지는 알 수 없었으며, 이중 anti-HBs가 양성인 소아는 1명이었다. Anti-HBs가 음성인 4명은 특별한 병력은 없었고, 4명 모두 1회 접종 후 항체 양전을 보였다. B형 간염의 유병률이 높은 Yupik 에스 키모인과 중국인을 대상으로 연구한 외국의 보고들에서도 기본 접종 후 9-10년 후 추적 관찰한 결과 각각 10명(약 1,600명 중), 7명(98명 중)이 anti-HBc가 양성으로 나타났으나 HBsAg 양성자는 한사람도 없었다^{20, 21)}. 이는 B형 간염의 유병률이 비교적 높은 지역의 면역기능이 정상인 사람에서는 항체가의 감소가 B형 간염에 대한 예방능력의 상실을 의미하는 것이 아니라는 것을 보여주는 결과라 할 수 있겠다. 즉, 시간이 지날수록 B형 간염 항체는 사라지게 되나 B형 간염 바이러스에 대한 면역의 소실을 의미하는 것은 아니다²²⁾. 왜냐하면, 간염 항체가가 음성 이더라도 면역이 정상인 경우 항체를 형성하는 기억형 B 임파구(memory B lymphocytes)의 수는 감소하지 않아 면역학적 기억반응은 남아있게 되고²³⁾, B형 간염 바이러스의 잠복기는 4-12주로 긴 반면에 T 세포와 B 세포의 면역학적 기억체계는 추가 접종이나 B형 간염 바이러스에 노출 후 4일 이내로 빠르게 항체 형성반응을 보여 감염에 대항할 충분한 시간을 제공받게 되고 간염 항체가의 양전을 나타내게 되는 면역기억반응(anamnestic response)이 있기 때문이다²⁴⁾. 이러한 면역기억반응에 대한 명백한 정의는 없으나²²⁾, 이전 보고에 의하면 접종 1개월 뒤에 항체가가 4배 이상 증가된 경우²⁵⁾, 접종 1개월 뒤에 항체가가 10 mIU/mL 이상인 경우²⁶⁾, 혹은 20 mIU/mL 이상인 경우²⁷⁾, 혹은 50 mIU/mL 이상인 경우²⁸⁾, 기저 항체가가 10 mIU/mL 미만인 사람에게 추가 접종 후 10-14일 뒤 측정된 항체가가 10 mIU/mL 이상인 경우²⁹⁾, 4주 뒤 측정된 항체가가 2배 이상 증가하면서 적어도 100-200 mIU/mL 이상 측정된 경우³⁰⁾ 등이

사용되었다.

본 연구에서는 추가 접종 1개월 뒤에 항체가 10 mIU/mL 이상인 경우를 면역기억반응이 있다고 정의하였고, 과거에 기본 접종을 받았으나 간염 항체가 음성인 1회 추가 접종을 받은 80명의 소아 중 71명에서 면역기억반응을 확인할 수 있었다. 나머지 9명 중 3명은 3회의 추가접종을 완료 후 항체 양진을 보였고, 나머지 6명은 추적되지 못하였거나 추적 중으로 정확한 결과는 알 수 없었다.

출생 당시 B형 간염 예방접종을 받은 소아들을 대상으로 한국의 연구에서 예방접종 후 항체는 10 mIU/mL 이상이었으나 6년 뒤 반수에서 항체 음진을 보였고 추가 접종 후 한달 뒤 측정된 항체는 모두 10 mIU/mL 이상으로 항체 양진을 확인함으로 추가접종의 불필요성을 확인하였다⁸⁾. 이미 1991년에 ACIP (Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee)⁷⁾에서는 면역기능이 정상인 소아나 성인에게서 B형 간염 백신의 추가접종 및 항체가 확인을 위한 혈청검사가 필요하지 않다고 하였고, 2000년에는 유럽에서도 면역이 정상인 사람에게 추가접종의 필요성을 지지할 근거가 없다고 하였다²⁴⁾. 단, 혈액투석을 받는 환자, 만성 신부전이나 간질환 환자, HIV 양성 환자 등은 간염 항체의 감소로 중요한 B형 간염 감염을 겪게 되므로 이러한 환자들은 반드시 매년 항체를 측정하여 10 mIU/mL 미만시 추가접종을 시행하여야 한다^{7, 24)}. 과거에 기본 접종을 하였고 접종 후 항체를 측정할 적이 없는 사람에게서 항체의 측정 결과 음성이 나왔을 때 그 결과를 해석하기는 어렵다. 기본 접종후 백신에 대한 반응이 없는 무반응자(vaccine failure, 혹은 nonresponder)인지 아니면 항체가 시간이 지나면서 감소하여 음성으로 나왔는지를 구분할 수가 없기 때문이다. 이에 대한 처치 중 한가지는 무반응자로 가정하고 3번의 기본 접종을 다시 한 후에 항체를 다시 측정하는 것과 그 외 비용이 덜 드는 한가지 방법은 한번의 추가 접종 후 항체를 다시 측정하여 항체의 양진을 보일시에는 전에 항체가 양성되었던 경우 추가 접종 효과로 생각될 수 있으며 더 이상의 백신 투여 및 항체 측정이 필요 없다고 하였다³¹⁾.

얼마나 오랫동안 B형 간염 백신의 면역원성이 지속되는지에 대한 연구가 여러 나라에서 있었는데, B형 간염의 유병률이 적은 지역에서 영아기에 예방접종을 받은 소아들을 대상으로 시행한 조사에서 백신의 면역학적 기억의 기간은 최소 12년까지도 지속된다 하였고³²⁾, B형 간염의 유병률이 높은 타이완에서 백신의 장기간의 면역원성(long term immunogenicity)에 대하여 전향적 조사¹⁶⁾를 시행하였는데 백신의 면역성은 적어도 15년까지 지속됨을 확인하였다. 그러나 타이완은 B형 간염의 유병률이 높은 지역이기에 HBsAg에 자연적으로 자주 노출되어 항체가 상승하는 자연 추가 접종이 기여 인자로 포함되어 있을 것이라고 하였다.

결론적으로 본 연구에서 B형 간염의 유병률이 높은 우리나라의 소아들에서 간염 항체 검사를 하였을 때 항체 음성으로 나오

는 경우가 많았으나 1회의 추가접종으로 항체의 양진을 확인할 수 있었으며, B형 간염 백신의 장기간의 면역기억반응을 확인할 수 있었다.

요 약

목적 : B형 간염 백신은 접종 후 시간이 경과하면서 항체는 감소하나, 면역학적 기억은 약 10년 이상 유지되며, 항체가 감소하더라도 임상적으로 의미있는 감염에 대한 예방효과가 있어 현재 정상 면역 기능을 가진 경우 3회 접종 후 예방 가능한 항체가 형성된 경우는 추가접종을 권장하고 있지 않다. 저자들은 최근 우리나라 중부지역 소아의 B형 간염 항체 보유율과 B형 간염 백신의 면역학적 기억에 대해 연구하고자 하였다.

방법 : 2003년 3월부터 2005년 5월까지 단국대학교병원(병동, 외래)에서 간염 항원, 항체 검사(RIA, 혹은 EIA)를 받은 소아(6개월-18세)를 대상으로 하였고, 측정된 B형 간염 항체가 10 IU/mL 이상인 경우를 양성으로 하였다. B형 간염 항체가 음성인 소아 중 B형 간염 백신을 1회(Euvax[®] 혹은 Hepavax-gene[®]) 추가 접종한 후 1개월 후에 측정된 항체가 10 mIU/mL 이상의 양진을 보인 경우를 면역기억반응이 있다고 정의하였다. HBsAg, anti-HBs를 검사받은 대상 중에서 -20℃에 보관된 169명의 혈청에서 EIA로 IgG anti-HBc를 측정하였다.

결과 : 총 3,448명이 RIA 또는 EIA로 HBsAg/anti-HBs 검사를 받았으며 그 중 3,277명(남아 1,923명, 여아 1,354명)을 연구 대상으로 하였다. 미숙아, 면역기능 저하자, 검사 전 수혈을 받았거나 면역글로불린을 투여 받은 소아를 제외한 3,277명 중에서 1,913명(58.4%)이 anti-HBs가 양성되었고, 그 중에서 남아는 1,115명(58.3%)이었다. HBsAg 양성률은 29명(0.9%)였다. 나이에 따른 anti-HBs 양성률은 6-12개월까지는 78.6%(88/112명), 1-3세는 62.7%(455/726명), 4-6세는 51.9%(407/784명), 7-12세는 49.5%(441/890명), 13-15세는 63.4%(220/347명) 그리고 16-18세까지는 72.2%(302/418명)였다. 과거에 기본접종을 받았으나 HBsAg/anti-HBs 모두 음성을 보여 추가 접종을 받은 소아는 80명이었고, 1개월 뒤 측정된 간염 항체 검사 결과 양성률은 88.8%(71/80명), 무반응자는 9명이었다. IgG anti-HBc를 검사한 169명 중에서 5명(3.0%)이 양성을 보였고, 5명 모두 HBsAg이 음성이었다. 5명 중 anti-HBs가 음성인 소아가 4명으로 모두 1회 접종 후 항체 양진을 보였다.

결론 : 우리나라 중부지역 소아의 B형 간염 항체 양성률이 나이가 들면서 감소를 보이고 있으나 1회 접종으로 10 IU/mL 이상으로 항체가 증가를 보여 이는 B형 간염 백신의 장기간의 면역학적 기억을 보여 주는 것으로 생각된다.

References

- 1) Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of

- hepatitis B viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1535-8.
- 2) Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. *N Engl J Med* 1982;307:1481-6.
 - 3) Crosnier J, Jungers P, Courouce AM, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french haemodialysis units: II, Haemodialysis patients. *Lancet* 1981;1:797-800.
 - 4) Szmuness W, Stevens CE, Oleszko WR, Goodman A. Passive-active immunisation against hepatitis B: immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet* 1981;1:575-7.
 - 5) Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United State. *N Engl J Med* 1980;303:833-41.
 - 6) Guideline of Immunization, 5th ed. The Korean Pediatric Society 2002:57.
 - 7) Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee(ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1991;40:1-25.
 - 8) Seto D, West DJ, Ioli VA. Persistence of antibody and immunologic memory in children immunized with hepatitis B vaccine at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:793-5.
 - 9) Kim HW, Kim HS, Yang DO, Kim SJ. Immune responses of plasma derived HB vaccine for three years follow up. *Korean J Med* 1990;39:195-203.
 - 10) Lee SJ, Han HK, Um MR, Choi KH, Lee MN, Yoo BH. Immune response to hepatitis B revaccination. *Korean J Infect Dis* 1996;28:59-66.
 - 11) Chang JY, Jeong SJ, Kim SK, Son BK, Hong YJ, Hong KS. Positive rate of HBsAg in school children in Incheon area. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2003;10:153-8.
 - 12) Kim CY. Immunoprophylaxis of hepatitis B. *J Korean Med Assoc* 1984;27:804-14.
 - 13) Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:157-63.
 - 14) Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999;179:1319-25.
 - 15) Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:650-5.
 - 16) Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS. Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;187:134-8.
 - 17) Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, Parkinson AJ, Harpster AP. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. Seven-year results. *Arch Intern Med* 1991;151:1634-6.
 - 18) Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2000;19:877-85.
 - 19) Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8.
 - 20) Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-result of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997;175:674-7.
 - 21) Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993;17:475-9.
 - 22) Duval B, Gilca V, Boulianne N, De Wals P, Masse R, Trudeau G, et al. Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:213-8.
 - 23) West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996;14:1019-27.
 - 24) European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunization needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
 - 25) Waston BM, Di Prinzio S, West D. Persistence of hepatitis B antibody and anamnestic response to a booster dose in healthy adolescents and adults. Abstract 32, the 32nd National Immunization Conference: 1998 July 21-24: Atlanta, GA.
 - 26) Lai CL, Lau JY, Yeoh EK, Chang WK, Lin HJ. Significance of isolated anti-HBc seropositivity by ELISA: implications and the role of radioimmunoassay. *J Med Virol* 1992;36:180-3.
 - 27) Aoki SK, Finegold D, Kuramoto IK, Douville C, Richards C, Randell R, et al. Significance of antibody to hepatitis B core antigen in blood donors as determined by their serologic response to hepatitis B vaccine. *Transfusion* 1993;33:362-7.
 - 28) McIntyre A, Nimmo GR, Wood GM, Tinniswood RD, Kerlin P. Isolated hepatitis B core antibody - can response to hepatitis B vaccine help elucidate the cause? *Aust N Z J Med* 1992;22:19-22.
 - 29) Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, Mayers JS, et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001;19:4081-5.
 - 30) Lai CL, Wong BC, Yeoh EK, Lim WL, Chang WK, Lin HJ. Five-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine vs. plasma-derived vaccine in children: immunogenicity and anamnestic responses. *Hepatology* 1993;18:763-7.
 - 31) Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 8th ed. Published by National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. chapter 15. Hepatitis B. 2005:207.
 - 32) West DJ, Watson B, Lichtman J, Hesley TM, Hedberg K. Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:745-7.