

간염백신

고려대학교 의과대학 내과학교실

이 창 홍

Vaccination against Hepatitis A and B

Chang Hong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea

B형 간염백신이 출현하고 15년이 지난 지금 이 백신의 안정성과 효과를 부인하는 사람은 없다. 문제가 있다면 좀 더 효율적인 예방 프로그램을 수립하는 것과 현재의 백신으로는 예방이 불가능한 사람들에게 대한 예방 방법을 찾는것이다. B형 간염 예방의 목표중 가장 중요한것은 B형 간염 바이러스 장기 보유자(chronic HBV carrier)를 감소시키는 것이다. 따라서 B형 간염백신 접종은 나이가 어릴수록 좋고 효과적이며 우리와 같은 환경에서는 모자감염(maternal fetal transmission)을 예방하기 위한 신생아 접종이 가장 큰 문제이며 성인 접종은 상대적으로 중요성이 감소된다고 할 수 있다. B형 간염백신은 성인 접종도 소아접종과 별로 차이점이 없어 분리하여 생각할 필요는 없다.

A형 간염도 2년전부터 효과적인 백신이 개발되어 판매되고 있다. A형 간염은 만성화의 염려가 없고 치명율도 낮아 임상적인 중요성은 B형 간염에 못 미치지만 이 질환도 예방백신이 출현한 이상 유행이 있다면 예방이 필요할 것이다. 우리나라는 근래 10여년간 현증 A형 간염 환자를 경험하기가 어려웠으나 최근에 성인 A형 간염이 갑자기 증가하고 있다. 현재의 추세라면 앞으로 수년내에 우리나라도 A형 간염백신의 사용이 필요할 것이다.

필자는 이들 B형 및 A형 간염백신의 사용과 연관되는 문제점들을 기술하려한다.

B형 간염백신

1. B형 간염백신의 면역효과

현재 사용되는 B형 간염백신은 혈장백신이나 유전자 조합 백신(recombinant vaccine)이며 최소한 3회 접종이 필요하다. 혈장 백신은 유전자 백신보다 저렴하지만 접종량, 효과, 안전성, 면역 지속기간 등은 큰 차이가 없다. 현재 우리나라에서는 혈장 백신이 주로 이용되며 정책적으로 신생아는 모두 B형 간염백신 접종을 하는 추세이고 항원 항체 검사가 일반화 되어 있으므로 성인의 접종 대상자는 점차 감소하고 있다.

B형 간염백신은 접종후 항체(anti-HBs) 역가가 10mIU/ml(10RU) 이상을 반응자로 취급한다. 그러나 아직 B형 간염백신에 의해 획득한 면역이 얼마나 지속되는지 확실치 않으며 따라서 추가접종의 필요성과 그 시기도 불확실하다. 또 현재의 백신에 반응이 없는 사람들(nonresponder 또는 hyporesponder)에 대한 대책도 확실치 않다. B형 간염백신에 반응이 없다는 것은 3회접종 직후 1-2개월에 항체 발현이 없거나(non responder: 정상인의 약 5% 이하) 항체의 역가가 소위 예방 가능한 항체가(anti-HBs: 10mIU/ml) 이하의 경우를 의미한다(hyporesponder). non-responder의 경우는 재접종을 했을 경우 일부는 항체가 발현되나 항체역가가 낮고 지속기간이 짧은것이 일반적인 경향이다. 그렇지만 hyporesponder의 경우는 재접종시에는 거의 대부분이 예방에 충분한 항체를 나타내며 상당기간 지속된다²⁾.

백신의 효과에 영향을 미치는 요인은 물론 백신 보

관 부주의 또는 부적당한 접종부위등도 관련되지만 주로 피접종자측의 연령과 건강상태와 관련이 있다. 40세 이상, 비만, 과도한 흡연 및 음주등이 백신의 효율을 감소시키고 만성 신부전(특히 투석중인) 환자, 장기 이식 수혜자를 비롯한 면역기능 저하상태에 있는 피접종자에서 효과가 떨어진다. 신생아도 약간 반응이 떨어지지만 그리 큰 문제는 되지 않으며 체중이 2kg 이하인 조산아는 체중이 늘기까지 접종을 연기한다. HBV-DNA 역가가 몹시 높은 산모의 신생아는 백신에 반응이 좋지 않다. 혈액투석 환자와 같은 면역 억제제에서의 추가접종은 1년마다 검사해서 항체가 10mIU/ml 이하로 저하되면 추천한다^{2, 3)}.

이상 언급한 요인이 없고 건강한 사람이 백신에 반응치 않는 경우 약 50%는 백신을 2-3회 추가접종하면 적절한 반응을 보인다⁴⁾. 그러나 이러한 사람중 일부는 현재 사용되는 B형 간염백신에 반응하지 못하는 유전자구조를 지닌 사람도 있다. 즉 HBsAg에 대한 immune response gene이 없는 사람은 anti-HBs가 발현될 수 없다 (hepatitis B vaccine non-responder genotype)⁵⁾.

B형 간염 면역글로부린 (hepatitis B immune globulin: HBIG)은 성인에서 단독 사용하는 경우는 거의 없다.

2. 면역 지속기간 및 추가접종(booster vaccination)의 필요성

B형 간염백신 접종후 10년이상 효과를 관찰한 대규모의 자료가 많지 않고 5년에 추가접종을 한 그룹과 하지 않은 그룹을 비교 관찰한 보고는 극히 적기 때문에 B형 간염백신의 면역 지속기간은 아직 확실치 않으며 추가접종의 필요성과 시기도 불확실하다. 추가접종에 관한 쟁점을 요약하면 예방에 필요한 최소한의 anti-HBs 역가가 정해져 있으므로 항체가 이러한 역가 이하로 감소하기 직전의 시점을 정하여 추가접종을 하자는 것과 대중을 상대로 하는 예방접종이므로 natural re-exposure보다 명백한 이익이 된다는 자료가 있어야 비로서 추가접종이 필요하다는 것으로 대별된다^{2, 3, 6-11)}.

예방에 필요한 최소한의 anti-HBs 역가는 10 mIU/ml (10 RU) 이상으로 생각되고 있다. 접종에 의해 획득한 anti-HBs 역가는 3회접종 1개월 후가

가장 높고 시간이 경과함에 따라 점차로 감소한다. 이에 의하면 면역 지속기간을 추정하는 가장 확실한 방법은 접종에 의해 획득한 anti-HBs가 이러한 역가 이하로 감소하기 직전의 시점을 산술적으로 추정하여 추가접종을 하는 것이다. 영국은 initial anti-HBs(3회 접종 1개월후 항체가) 10mIU/ml 이하에게는 다시 3회 재접종을 권유하며 10-100mIU/ml에는 1회의 추가접종을 나머지 responder에게는 3-5년당 1회의 추가접종을 권장하고 있다^{6, 7)}.

근래의 대표적인 보고를 인용하면 건강인은 접종 5년후 80% 정도가 10mIU/ml 이상의 항체가를 보이고 있고 접종 10년후 40-50%에서 항체 역가는 10 mIU/ml로 감소되거나 소실되어 있다^{8, 9)}. 중국의 보고를 인용하면 소아 피접종자의 약 10%에서 접종 9년후 anti-HBc가 양전됨을 보고한바도 있으며¹⁰⁾ 미국 남성 동성애자에서는 접종후 시간이 지나면 항체가에 역비례하여 소수에서 anti-HBc가 발현되는것을 보고한바도 있다⁸⁾. 그러나 이와같은 anti-HBc만의 양전은 임상적인 중요성이 없고 남성 동성애자의 결과를 일반인에게 적용하는것도 무리가 있다. 현재까지의 보고중 약간 걱정스러운 보고는 Zambia (HBV carrier rate: 5-8%)에서 접종 9년후 보고에서 3%에서 HBsAg가 양전됨을 보고한 것과 Senegal에서 시행된 소아접종 결과가 11-12년후 2%에서 HBsAg가 양전되었다는 것이다^{9, 10)}. 그러나 이러한 보고도 역시 접종후 9-11년내의 추가접종의 필요성과 효과에는 동의할 표하지 않고 있다.

그러면 “anti-HBs역가 10mIU/ml 이하”이면 B형 간염을 예방할 수 없는가? 일반 검사에서 10mIU/ml 이하의 anti-HBs는 곧 소실될 우려가 있는 낮은 항체일 뿐 아니라 위양성이 많고 재현성이 약한 항체로 취급되며 예방접종의 대상이 된다. 그러나 피접종자의 접종전 항체가가 10mIU/ml 이하인 경우를 백신접종후 initial anti-HBs가 10mIU/ml 이하인 경우 또는 백신접종후 initial anti-HBs가 적정수준으로 높았던 사람에게 다시 10mIU/ml 이하로 항체가가 감소되었을 경우와 같은 의미로 해석하기에는 무리가 있다. 실험적으로도 일단 백신에 반응했던 사람은 항체가 소실된 7-8년후에도 B세포의 immune memory가 보전되어 있음을 증명한 보고도 있으며 HBV의 자연 감염에 대해서도 적절한 항체 증폭효과(anamnestic

response)를 보인다는 사실이 거듭 보고되고 있다^{2, 8, 11)}. 이상의 보고를 살펴보면 접종 10년정도는 현증간염이나 HBsAg 양전자가 없음을 보아 역가에 관계없이 항체 측정이 가능한 시점까지는 예방이 지속된다는 관찰이 타당하다²⁾. 나아가서는 initial anti-HBs가 높았던 사람에서 현증간염, HBsAg 양전 및 만성화에 대한 예방은 항체의 소실 여부를 불문하고 10년이상 장기간 지속되는것으로 볼 수도 있다. 참고로 미국은 정상인에서 B형 간염백신의 효과 지속기간을 소수의 anti-HBc 양전을 포함하여 10년이상으로 정의하고 있다³⁾.

Krugman 등은 B형 간염백신 접종자는 그후 항체가 소실되어도 추가접종하면 항체 증폭현상(anamnestic antibody response)을 보인다고 보고한 바 있다¹²⁾. 이로 미루어 HBV 보유율이 높은 지역에서는 HBV의 자연 감염에 대한 항체 증폭현상도 당연히 있으리라 생각된다. 근래 홍콩의 Lai 등이 318명의 소아(3개월-11세)를 대상으로 접종 5년후의 결과를 보고한것을 보면 우리의 입장에서 참으로 흥미롭다¹¹⁾. 이들은 대상을 혈장백신을 준 그룹(10μg, 0, 1, 6 스케줄)과 유전자백신을 준 두그룹(5μg, 0, 1, 6 및 0, 1 스케줄)으로 분리하여 관찰한 결과 5년후 anti-HBs (10mIU/ml이상) 양성자는 이들 3그룹에서 75-87%였고 전례에서 anti-HBc를 포함한 모든 B형 간염바이러스 표지자가 검출되지 않았음을 보고한바 있다. 이들은 접종 12개월후 항체역가가 현저히 감소하였거나 소실된 피접종자중에서 HBV의 자연 감염에 대한 반응으로 생각되는 항체의 자연증폭현상(natural anamnestic response)을 42회나 관찰하였음을 보고하였다. 이들은 HBV 감염율이 높은 지역에서는 이러한 형상이 잦을것이고 위의 3그룹중 하나와 같이 백신의 2회 접종만으로도 5년이상 완벽한 예방이 가능했던 이유로 이러한 항체의 자연증폭현상(natural anamnestic response)의 역할이 컸을것으로 언급하고 있다. 이와 유사한 현상은 과거에도 Hadler 등⁸⁾, Gibas 등¹⁴⁾에 의해 보고된바 있으며 비록 대상에는 적지만 국내에서도 이미 성인 접종에서 빈번히 나타나는것이 보고된바 있다^{15, 16)}. 이러한 요인이 항체 지속기간에 변수로 작용한다면 과거에 산술적으로 추정되었던 3-5년 추가접종 스케줄은 재고 되어야 할 것이다. 그러나 신생아 백신 접종에서는 아직 이러한 현상

을 조사한 보고는 없다.

3. 우리나라의 입장

국내에서는 B형 간염백신 효과와 관련된 5년이상 의 대규모 연구는 없다. 그러나 소규모의 관찰보고는 몇개 있으며 이중에는 위에 언급된바와 같이 빈번한 항체의 자연 증폭현상을 보고한 논문들도 있으며 비록 탈락자는 많으나 9년간 관찰한 보고도 있다(9년후 79명중 21명만 추적가능). 후자는 필자가 주재한 논문이므로 간단히 소개한다¹⁶⁾.

국내 G사의 백신을 평균 25세 내외의 건강 성인 83명에게 0, 1, 6 스케줄로 접종후 8개월 항체 발현은 anti-HBs 10 RU (Ratio Unit)이상이 88%였고 이중 50 RU이상이 반응자의 78%였다. initial anti-HBs 50 RU이하는 5년간 84%에서 항체가 소실되었다. 초기 5년간은 매년 항체의 역가를 측정하였으며 접종 2년에서 4년사이 약 74%에서 항체의 자연 증폭현상이 관찰되었다. 9년후 1예에서 anti-HBc 양성자가 발견되었다. 물론 이 보고는 예수가 적고 탈락자가 많아 국내실정을 대표할 수는 없겠으나 접종 9년후에도 항체 잔존율(10 RU이상)이 외국의 경우보다 높아 70% 이상에 이르는것과 anti-HBc 양성자 1예를 제외하고는 감염자가 없었다는것, 항체의 자연 증폭현상이 빈번히 관찰되었다는것은 우리나라도 역시 성인에서 적절한 추가접종 시기를 정하기 어렵다는것을 보여주는 결과로 생각된다.

4. 새로운 B형 간염백신

현재와 같은 3회 접종의 약점은 피접종자들의 3번째 접종율이 감소한다는 것이다¹⁷⁾. 3회가 아니고 1회 또는 2회로 끝나고 경구용 백신이 출현한다면 이러한 문제는 해결될 것이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 면역 증강제(adjuvant)를 백신과 혼합한 제제가 출현할 가능성도 있으며 HBcAg/Pre-S 입자를 지닌 비독성 Salmonella 생균 (fused hybrid)을 경구 복용 하므로써 anti HBc와 ant-Pre-S의 발현을 유도하는 새로운 B형 간염백신도 연구되고 있다¹⁸⁾. 그러나 HBcAg 또는 Pre-S가 포함된 백신도 실제 사용보고를 보면 현재의 백신보다 효과가 개선된점이 없어 nonresponder에게 효과가 있다는 것은 아직 불확실하다¹⁹⁾.

그밖에 HBsAg의 immuno-epitope와 유사하다고 하는 anti-idiotypic antibody를 이용한 백신²⁰⁾, HBsAg를 생산하는 HBV-DNA를 직접 근주하는 방법²¹⁾ 등도 실험적으로 보고되고 있으며 또 만일 현재 보고되는 vaccine escape mutant가 증가될 우려가 있다면 이러한 변종의 항원도 백신에 포함시켜야 할 것이다.

A형 간염백신

우리나라는 근래 10여년간 현증 A형 간염 환자를 경험하기가 극히 어려웠으나 최근에는 성인 A형 간염

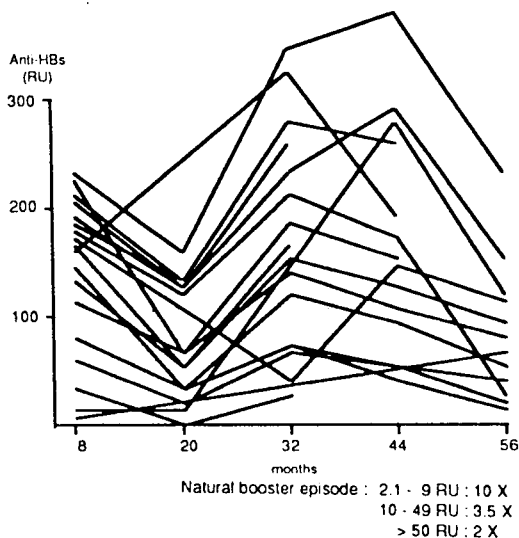


Fig. 1. 건강성인에서 3회 접종후 항체의 자연증폭 현상¹⁶⁾.

예들이 갑자기 증가하고 있고 앞으로도 발생율이 더욱 높아지리라 생각되고 있다. A형 간염은 생활환경이 개선되고 위생상태가 호전되면 특별한 예방대책이 없더라도 급격히 감소된다. 그러므로 지역적, 사회적, 경제적인 발전 정도에 따라 그지역 인구의 항체(anti-HAV) 보유율이 크게 차이를 보이게 된다(Fig. 1)^{22, 23)}. 먼저 A형 간염의 일반적인 역학에 관하여 간단히 언급한 후 우리나라의 실정을 소개한다.

1. A형 간염의 역학

A형 간염은 일반적으로 6세 이하에서는 대다수가 증상이 없으며 증상이 있더라도 경미하여 간염으로 인지하지 못하고 지나는 경우가 많다. 그러므로 Fig. 1의 (A)와 같은 지역(아프리카 및 아시아의 일부, 중남미 일부 저개발 지역)에서는 전체 인구중 대부분이 항체를 보유하고 있고 유아들을 제외하고는 현주민에서는 현증 A형 간염을 찾기는 매우 어렵다. 그러나 대체로 6세 이후에 발생한 경우에는 70% 이상이 전형적인 간염 증상을 보이고 연령이 증가할수록 현증간염의 발현율과 치명율이 증가한다²⁴⁾.

개발 도상에 있는 국가나 지역의 유, 소아들은 상당수가 어릴때 감염되지 않고 성장하게 되어 (B)와 같이 청소년기의 감염율이 높아지므로 현증 A형 간염예가 (A) 지역보다 오히려 증가된다. 이러한 지역은 대체로 주위가 (A)와 같은 유행지역과 인접해 있고 이들과 교류가 잦으므로 주민의 위생교육만으로는 이러한 유행을 예방하기 쉽지 않다. 뿐만 아니라 일단 유행이 지나가서 일정 연령의 청소년들이 모두 항체를 가지게 되면 5-10년간 조용했다가 미감아들이 성장하

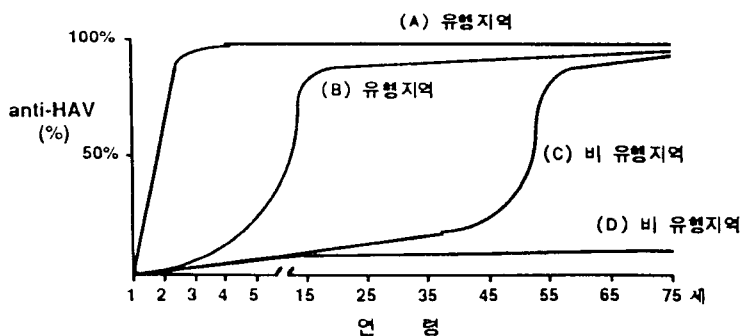


Fig. 2. 연령에 따른 A형 간염항체 보유율.

면 다시 유행이 시작되는 주기적인 양상을 보이기도 한다. 중국의 상해가 이러한 유행의 대표적인 지역중 하나이며 지리적인 조건도 위에 언급한 바와 같이 인접한 주위가 모두 (A)에 해당되는 지역이다. 1980년도 상해 인구중 30세 이하의 anti-HAV 보유율은 50%였다²⁵⁾. 상해에서는 1883년 약 30,000명의 환자가 발생한 A형 간염의 유행이 있었고 다시 1988년 초 금세기 최대인 약 30만명의 폭발적인 A형 간염의 발생이 있었다²⁶⁾. 이 유행은 오염된 대합조개를 먹고 발생한 것이며 이러한 많은 환자가 단지 2개월간에 집중적으로 발생한 것이다.

생활환경과 위생상태가 선진국 수준에 이르면 A형 간염의 이환율은 급격히 감소하여 사회적인 접촉이 제한된 유아나 소아에서의 이환율은 아주 낮아지고 주로 성인층에서 환자와의 접촉을 통한 현증간염이 발생되지만 물론 이때도 큰 유행이 일어날 환경은 조성되어 있는 것이다(C: 대부분의 선진국). 사회가 좀 더 발전되면 A형 간염은 군인, 유행지역으로의 해외 여행자, 마약 중독자, 탁아소 근무자 등 특정한 감염 위험군(risk group)에서 주로 발생된다(D: 북미지역, 북, 서구라파). 이 경우도 환자들은 대부분 성인들로서 입원 치료를 필요로 하는 현증간염의 빈도가 증가하여 미국의 자료를 보면 현증 A형 간염의 연간 발생수는 50,000명 정도이고 이중 입원예가 1,300예, 사망이 70-80예 정도로서 이에 소요되는 경비가 연간 2억불 정도라 한다²⁷⁾.

2. 우리나라의 실정

1980년의 홍동이 보고한 우리나라 A형 간염항체의 발현율을 보면 1970년대 후반까지 우리나라의 실정이 Fig. 1의 (B)와 비슷하였음을 알 수 있다(Fig. 2)²⁸⁾. 당시 이 논문의 요점은 15세후는 우리나라 인구의 90%이상이 항체를 보유하고 있으므로 A형 간염이 유행해도 소년기 이후에는 환자가 생기지 않는다는 것이다. 그러나 이 당시의 자료에서 흥미있는것은 2세부터 7세까지의 항체 보유율의 변화이다. 2-3세의 항체 보유율이 12%정도이고 4-7세가 25-50%라는 의미(Ref. 9 참조)는 이미 우리나라에서는 이 논문이 발표되기 5-6년전부터 A형 간염의 발생 자체가 둔화되었음을 암시하는 자료로 볼 수 있다.

이러한 사실은 그후 1990년 및 1995년 변, 정등이 과거 홍동의 방법과 동일하게 우리나라 A형 간염 항체의 발현율을 조사함으로써 명백해졌다^{29, 30)}. 홍동의 보고후 15년이 지난 현재 우리나라 20세 미만의 항체 보유율은 0-20%에 불과하며 모체항체(maternal antibody)까지도 현저히 감소된 것으로 미루어 근래 15-20년간 우리나라에서 A형 간염의 발생은 미미하였고 그동안 주기적인 유행의 흔적도 없었음을 알 수 있다. 이러한 현상은 서울뿐 아니라 지방도 비슷하며 우리뿐 아니라 대만, 싱가포르 등 인근 국가도 비슷한 양상을 보인다^{29, 31, 32)} 이제 우리는 우리나라가 선진국들과 마찬가지로 (C)에 해당되는 지역인 것이다. 이와함께 우리나라도 현증 A형 간염의 빈도가 증가할 수 있으며 집단 발생의 위험성도 있는 사회가 된 것이다.

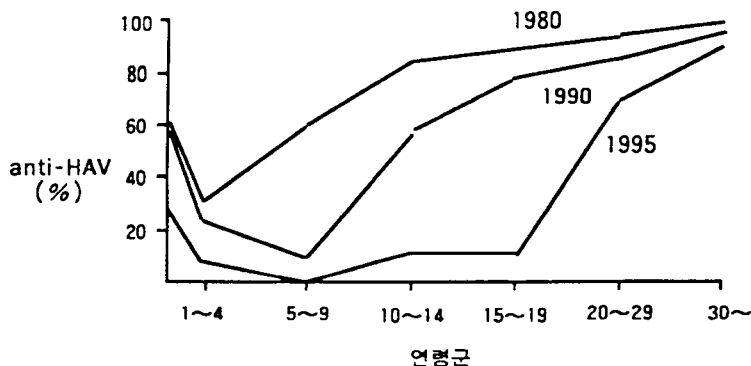


Fig. 3. 서울 거주민의 A형 간염 항체의 변화²⁸⁻³⁰⁾.

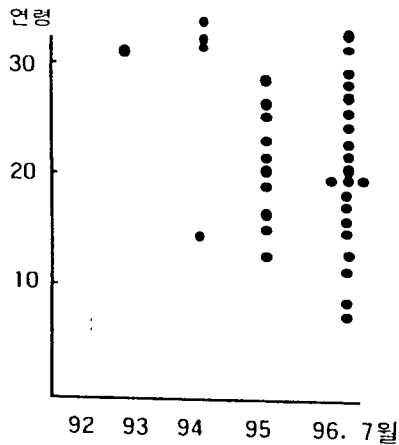


Fig. 4. 현증 A형 간염의 연별별 발생률.

전반적인 통계는 없으나 근래 우리나라 성인 A형 간염의 발생이 점차 증가하고 있음은 서로가 경험하고 있는 실정이다. 필자가 조사한 연도별 현증 A형 간염 발생은 Fig. 4(unpublished)과 같으며 특히 1991-1993년 까지는 현증 A형 간염을 거의 찾아볼 수 없었으나 1995년부터 증가하기 시작하여 1996년에는 벌써 전년도에 두배가 넘는 발생을 보여주고 있다. 비록 소규모나 필자가 조사한 급성의 현증 급성바이러스 간염 환자 발생수를 보면 현증 A형 간염 환자가 오히려 급성 B형 간염보다 많음을 알 수 있다(Fig. 5)(unpublished)). 그동안 주기적인 유행이 없었던 이유는 불확실하나 1970년대 중반 이후의 급속한 발전과 더불어 그간의 인적, 물적 교류가 거의 선진 개발국에 제한되었던 것도 원인의 하나가 될 것이다. 근래 국제화의 물결을 타고 인근 유행지역으로의 여행, 노동 인력의 유입, 각종 식품의 수입, 북한과의 관계개선 등이 앞으로 A형 간염의 발생에 변수로 작용할 우려가 있다.

3. A형 간염 예방백신

HAV는 구조중 중화항체가 결합하는 부위는 두곳이며 이들 부위가 특정한 3차원적인 배열하에 항체와 결합된다. A형 간염의 유전자백신 제조가 어려운 것은 이러한 특성 때문이다. 그러나 이 특이부분은 보존이 잘 되어 있어(highly conserved area) 어떤 strain을 이용하더라도 효과적인 불활성 백신제조가 가능하다. 현재 상품화된 백신들은 “formalin in-

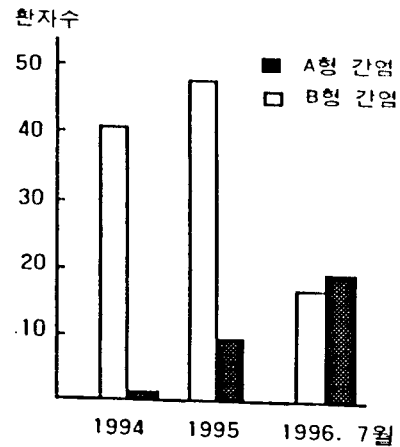


Fig. 5. 현증 A형 및 B형 급성간염 발생률.

activated whole virus vaccine”으로 안전성과 함께 우수한 효과가 보고 되고 있지만(접종 2주~4주후 방어율: ~100%) 효과 지속기간도 분명치 않으며 제조공정이 간단치 않고 판매단가가 높다. 접종 스케줄은 아직까지 통일되어 있지 않은 상태이나 초회 접종을 1회 또는 격월로 2회 (백신 투여량이 다름) 후 6~12개월에 1회의 추가접종을(booster)을 하는 방법이 보편적이며 모체 항체와의 관계가 불확실하여 적용대상은 2세 이상으로 하고 있다³³⁻³⁵⁾.

접종후의 항체는 자연감염후 획득한 항체에 비해 역가가 낮으므로 진단 목적의 검사법으로는 감지되지 않는 경우가 있다 (HAVAV-M-Abbott: 200mIU/ml 이상의 항체를 인지). 그러나 immune globulin 사용에 따른 A형 간염의 예방에 대한 경험으로 미루어 볼때 A형 간염은 10-20mIU/ml의 낮은 항체로도 예방이 가능하다고 알려지고 있어 이를 기준으로 하면 현재의 백신은 항체의 지속기간이 10년 정도로 추산되고 있다. 이렇다면 소아접종이 시행될 경우 10년후에는 성인에서 A형 간염이 발생될 위험이 있으므로 추가 접종이 한번 더 필요할 것이다. 물론 항체가 소실되어도 immune memory에 의한 예방효과가 지속될 가능성도 있고 환경에 따라서는 당분간은 “natural boosting effect”도 기여할 것이라고 생각된다. 그러나 현 시점에서는 이러한 문제들에 관한 해답은 없다³³⁻³⁵⁾.

인구의 90-100%가 평생면역을 얻을 수 있는 환경에서 A형 간염백신의 사용은 전혀 급한 일이 아니다.

그러나 성인의 대부분이 항체가 없는 환경에서는 감염 위험군(risk group)을 설정하여 이들을 대상으로 접종하는것이 바람직하다³⁶⁾. 우리나라도 현재의 추세라면 앞으로 수년내에 A형 간염백신의 사용이 필요할 것이다. 그러나 A형 간염은 특별한 위험군과 무관한 환자의 발생율이 전체의 50%를 상회한다. 앞으로 효과가 높으면서 지속기간이 길고 안전하고 저렴하고 편리한 경구용 백신이 개발된다면 A형 간염의 확실한 퇴치방법은 백신을 이용한 “universal vaccination” 일 것이다.

REFERENCES

- Centers for Disease Control: *Protection against viral hepatitis*. MMWR 39:1, 1990
- Dienstag JL: *Prevention of hepatitis B* In: AASLD postgraduate course-viral hepatitis A to F: an update. 162, 1994
- Koff RS: *Immunoprophylaxis of viral hepatitis* In: AGA postgraduate course-Latest advances and clinical challenges in Gastrointestinal and liver disease. 21, 1996
- Stuve J, Aronsson B, Frenning B, et al.: *Sero-conversion after additional vaccine doses to non-responders to three doses of intradermally administered recombinant hepatitis B vaccine*. Scand J Infect Dis 26:468, 1994
- Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagley BS, et al.: *Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine*. N Engl J Med 321:708, 1989
- British National Formulary: *British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*. Vol 9. Bath: The Bath Press, 1991
- Nommensen FE, Go ST, MacLaren DM: *Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: An aid to timing of booster vaccination*. Lancet 2:847, 1989
- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al.: *Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men*. N Engl J Med 315:209, 1986
- Tabor E, Cairns J, Gerety RJ, Bayley AC: *Nine-year follow-up study of a plasmaderived hepatitis B vaccine in a rural african setting*. J Med Virol 40:204, 1993
- Coursaget P, Lebouilleux D, Soumare M, et al.: *Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants*. J Hepatology 21:250, 1994
- Lieming D, Mintai Z, Yinfu W, et al.: *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 17:475, 1993
- Krugman S, Davidson M: *Hepatitis B vaccine: Prospects for duration of immunity*. Yale J Med 60:333, 1987
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F: *Immune response to hepatitis B revaccination*. J Med Virol 24:377, 1988
- Gibas A, Watkins E, Hinkle C, Dienstag J: *Long-term persistence of protective antibody after Hepatitis B vaccination of healthy adults*. In: Zuckerman AJ, ed. Viral hepatitis and liver disease. New York: Alan R. Liss, Knc. 988, 1988
- 김순호, 손한철; 가열 비활성화한 B형 간염백신에 대한 혈청 Anti-HBs response의 장기 관찰. 대한소화기병학회지 21:503, 1989
- 박상훈, 연종은, 박영태 등: B형 간염 vaccine의 장기적 예방효과 - 9년간 추적 관찰(초록). 대한내과학회지 45(Suppl 1):22, 1993
- Chang MH, Chen HL, Hsu HY, Ni YH, Lee PI, Lee CY, Chen DS: *Effect of a nation wide hepatitis B vaccination program in a hyper-endemic area: A 10-year sequential seroepidemiologic study in Taiwan(abstract)*. Hepatology 22:223A, 1995
- Schodel F, Kelly SM, Peterson DL, Milich DR, Durtiss R: *Hybrid hepatitis B virus core-pre-S proteins synthesized in avirulent Salmonella typhimurium and Salmonella typhi for oral vaccination*. Infection and Immunity 62:1669, 1994
- Pillot J, Poynard T, Elias A, et al.: *Weak immunogenicity of the preS2 sequence and lack of circumventing effect on the unresponsiveness to the hepatitis B virus vaccine*. Vaccine 13:289, 1995
- Rajadhyaskha M, Thanavala Y: *Delineation of the minimal hepatitis B surface antigen-specific B-and T-cell epitope contained within an anti-idiotypic-derived pentadecapeptide*. PNAS 92:1575, 1995
- Davis HL, Michel M-L, Mancini M, et al.: *Direct gene transfer in skeletal muscle: Plasmid DNA-based immunization against the hepatitis B virus surface antigen*. Vaccine 12:1503, 1994

- 22) Dienstag JL, Szmuness W, Stevens CE, Purcell RH: *Hepatitis A virus infection: New insights from seroepidemiologic studies. J Infect Dis* 137:328, 1978
- 23) Mathiesen LR: *The hepatitis A virus infection. Liver* 1:81, 1981
- 24) Cust ID, Lehmann NI, Lucas CR: *Relationship between prevalence of antibody to hepatitis A antigen and age: A cohort effect ? J Infect Dis* 138:425, 1978
- 25) Hu M, Schenzle D, Deinhardt F, Scheid R: *Epidemiology of hepatitis A and B in the Shanghai area: Prevalence of serum markers. Am J Epidemiol* 120:404, 1984
- 26) Halliday ML, Kang LY, Zhou TK, et al.: *An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of clams in Shanghai, China. J Infect Dis* 164:852, 1991
- 27) Feinstone TJ: *Hepatitis A: Epidemiology and prevention. Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:300, 1996
- 28) 홍원선, 김정룡: 서울지역에 있어서의 A형 간염 및 B형 간염 바이러스 감염에 관한 혈청 역학적 조사. *대한내과학회지* 25:19, 1982
- 29) 변관수, 권소용, 신상원, 김진호, 이창홍, 조경환, 홍명호, 김주현: 경인지역에서의 A형 간염 바이러스 감염의 역학적 연구(초록). *대한내과학회지*(제 43차 추계 학술대회 초록집) 20, 1991
- 30) 정길만, 연종은, 박영태, 김진호, 권소영, 변관수, 이창홍: 서울 지역에서 A형 간염바이러스의 감염에 관한 역학적 조사(초록). *대한소화기학회지* 27(Suppl 2): 117, 1995
- 31) 임동석, 조규혜, 김학철: 1989년 전북 서북부지역에서의 A형 바이러스성 간염의 역학적 조사. *대한내과학회지* 43:57, 1992
- 32) Shapiro CN, Margolis HS: *Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. J Hepatol* 18(Suppl 2):S11, 1993
- 33) Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al.: *A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N Engl J Med* 327:453, 1992
- 34) Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Miller W, Kuter B, et al.: *Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: Effects of single and booster injections, and comparison to administration of immune globulin. J Hepatol* 18(Suppl 2):S32, 1993
- 35) Kozik CA, et al.: *Protection against hepatitis a by an inactivated vaccine. JAMA* 271:1328, 1994
- 36) Margolis HS, Shapiro CN: *Considerations for the development of recommendations for the use of hepatitis a vaccine. J Hepatol* 18(Suppl 2):S56, 1993