예 방 의 학 회 지 : 제20권 제 2 호
Korean J. of Preventive Medicine
Vol. 20, No. 2, November 1987

자연발생 또는 백신접종후 생긴 HBsAg에 대한 항체의 지속성과 Anamnestic Response

가톨릭대학 의학부 내과학교실
세계보건기구 합작 바이러스 간염 연구소

정환국 · 선희식 · 정규원 · 노재철 · 김부성

= Abstract =

Persistence and Anamnestic Response of Antibody to HBsAg Induced by Natural Immunization or Vaccine Treatment

Whan Kook Chung, M.D., Hee Sik Sun, M.D., Kyu Won Chung, M.D.,
Jae Chul Ro, M.D. and Boo Sung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College and WHO Collaborating Center for Research of Viral Hepatitis, Seoul, Korea

For evaluating the boosting (anamnestic) effects of the most recent commercially produced plasma derived heat-inactivated hepatitis B vaccine (A. Co.), 117 adults with naturally acquired antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) were selected at random. In addition, out of case immunized at zero and 1 month, and boosted at 6 months (primary boosting) by conventional vaccine (B. Co), inactivated by pepsin digestion and formalin treatment, 11 cases who showed elevated titer after primary boosting were also submitted to the study.

The results were as follows:

1) Out of the 117 subjects with naturally acquired anti-HBs, 6 (5.1%) showed isolated anti-HBs and the titers were below 10 ratio units (RU). Negative seroconversion was seen in 4 (3.4%) of the 117 cases at 12 months after the screening and, of these cases, 3 showed isolated anti-HBs and the titers were below 10 RU.

2) Eighty-three percent of the cases with naturally acquired isolated anti-HBs below 10 RU did not respond to a booster injection with 3 μg dose of A. Co. vaccine at all, but 90% of the other subjects responded.

3) The anti-HBs titers of all the 11 cases who showed a rise of more than 10 RU (increased GMT, 28.04) at one month after primary booster injection by 20 μg dose of B. Co. vaccine decreased at 19 months after the primary booster. And 3 subjects (27.3%) of the 11 reached negative seroconversion. All of the 11 cases, who had secondary booster injection with 3 μg dose of A. Co. vaccine at 19 months after primary boosting, showed increased anti-HBs titer at least 20 RU or more (increased GMT, 57.72) at one month after the boosting.

According to the above results in the anti-HBs screening survey for the purpose of immunization with hepatitis B vaccine, subjects with isolated anti-HBs below 10 RU should be regarded as being in an unimmunized state. In cases who are in risk circumstances, immunized primarily with a 20 μg dose of B. Co. vaccine, a secondary booster injection should be given within 2 years after initiation of primary immunization and a 3 μg booster dose of A. Co. vaccine can be reliably used.

* 본 연구는 세계보건기구에서 제공된 연구비(WPR/OCD/3/80)와 가톨릭중앙의료원에서 제공된 연구비로 이루어졌으며, A회사 제 백신을 동 회사에서 기증한 것으로 시행되었다.

I. 서 론

현재 혈청내 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 항체(antibody to heaptitis B surface antigen, anti-HBs) 검출에 가장 예민한 방법은 방사면역법(ratio immunoassay, RIA)이다. 그러나 너무 예민해서 이 방법으로 검출된 그 모두가 감염후에 나타난 것인지, 즉 HBV 특이성으로 HBV 감염을 예방할 수 있는 면역항체인지 문제가 많다(Millman 등, 1978; Dienstag 등, 1982; Hoofnagle 등, 1983; Sherertz 등, 1983; Brotman 등, 1984; Linneman 등, 1984; Hadler 등, 1984; Storch 등, 1985; Werner 등, 1985). 특히 자연발생 anti-HBs에 대해서 논란이 되고 있다. 교차반응이나 위양성일 경우가 있으며, 지속성이 아닐 수도 있다.

특히 그 역가(titer)가 10 RU 미만인 고립성(isolated)일 때 그러하다는 것이다. 또 이들 anti-HBs는 일회만의 예방접종으로는 소위 anamnestic response가 없는 경우가 있는 것으로 보아 진정한 HBV 항체가 아니라는 것이다. 따라서 선별검사(screening test)에서 자연발생 anti-HBs가 나타났을 때 예방접종을 하지 않아도 될 것인지, 한다면 1회만으로 족할 것인지에 대해서 판단이 필요하다.

현재 시중에서는 혈장내 hepatitis B surface antigen (HBsAg)으로 만들어진 1세대 백신이 수종이 나와있고, 또 앞으로 2세대, 3세대 백신상품이 나타나게 될 것이다. 또한 제품과정을 달리하므로 같은 성인 1회양도 3 μg에서 20 μg(HBsAg protein/dose)으로 구구하다. 따라서 이들로 인한 면역항체의 지속기간이 얼마나 되는지, 증강면역은 어느 시기에 해야 할 것인지, 또 HBV 감염 예방에 이들 백신의 혼용이 가능한지 특히, 일차면역후 타제품으로 증강면역(booster immunization)을 해도 되는지에 대해서 논란이 많다(선회식 등, 1987). 그러나 이에 관한 임상보고가 별로 없기 때문에 일선 의료종사원은 물론 지도층의 보건 당국자들까지도 혼선을 일으키고 있다.

본 연구자들은 이러한 문제들을 밝혀내기 위하여 국산 혈장제 백신(A 회사제, CSC제)의 면역 지속성과 B 회사제(KGC)백신을 써서 그 증강면역효과를 조사 보고한 바 있다(선회식 등, 1987).

이번에는 자연발생 anti-HBs 및 B 회사제 백신접종후 생긴 anti-HBs의 지속성과 이들에 대해 A 회사제 백신을 주사한 후 생기는 anamrestic response를 조사 관찰하여 이에 보고하는 바이다.

II. 대상 및 방법

1. 대 상

성인에서 자연발생 anti-HBs의 성별 및 연령별 분포를 알아보기 위하여 서울 및 인천지역에 근무하는 모회사 직원 2182명중 RIA법으로 HBsAg가 음성이면서 혈청 alanine aminotransferase와 aspartate aminotransferase치가 정상이었던 사람 441명을 선택 anti-HBs와 antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBs)를 검사 (RIA 법)하였다. 이들 441명은 선별검사 당시까지 HBV 감염에 대한 예방접종을 받은 바 없다. 상기 441명중 무작위로 117명을 선택하여 screening 12개월후 채혈하고, 즉시 A 회사제 백신 3 μg을 근육주사 하였다. 그후 1개월만에 다시 채혈하여 앞에 것과 같이 anti-HBs, anti-HBc을 검사하였다. 이들 117명은 남자 100, 여자 17명으로 구성되었으며, 평균연령은 29세로서 17세부터 46세 사이였다.

또 HBsAg와 anti-HBs가 모두 음성인 성인 68명에게 B 회사제 B형 간염백신으로 그 원법에 따라 20 μg dose을 0, 1개월에 주사하고 6개월째 1차 증강면역 주사를 하였다. 1개월만에 anti-HBs가 10 RU이상 증강된 예중 그로부터 18개월후(1차 면역개시후 25개월후) A 회사제 3 μg dose로 2차 증강접종을 하여 그 결과 관찰이 가능하였던 전예인 11예를 선택 anti-HBs의 지속성과 2차 증강면역시 타 사제로서의 면역증강 효과를 검토하여 보았다. 이들 11예는 모두 남자였으며, 평균연령은 35 (26~48)세이었다. 이들 68예중 1예는 비록 1차 증강면역후 anti-HBs치가 10 RU까지는 상승하지 않았으나 관찰기간중 그 역가가 계속 상승된 예이다.

2. 백 신

모두 혈청제제로서 A 회사제는 가열 비 활동화 시킨것으로 성인 1회 용량 3 μg(HBsAg protein)인 것이며(정 등, 1985), B 회사제는 pepsin과 formalin 등으로 불활화시킨 것으로 성인 1회 용량 20 μg(HBsAg protein)인 것이다(Chung 등, 1987).

3. 예방접종 및 채혈

HBsAg 및 anti-HBc가 음성인 성인에서 본 조사참여에 승락한 사람에 한하여 B회사제품 20 μg dose를 0, 1개월에 그리고 6개월(1985년 3월 20일)에 제 1 차 증강접종을 하였다. 그후 19개월(1986년 10월 8일)만에 B회사제 3 μg을 접종(2차 증강)하였다. 1차 증강접종시와 그후 1개월째인 1985년 4월 19일 그리고 2차 증강접종 11개월만인 1986년 1월 7일에 각각 채혈하였다. 예방접종은 상박부 삼각근내로 하였으며, 채혈된 혈액은 혈청을 분리하여 −20℃에 냉동 보관하였다가 검사하였다.

4. 면역학적 혈청 검사

1984년 1차 선별검사만은 HBsAg와 anti-HBs 모두 RPHA법으로 하였으며, 그후에는 모두 RIA법으로 검사하였다. 즉, HBsAg와 anti-HBs는 Austria II-125와 Ausab (Abbott laboratory, North Chicago, Ill)으로 anti-HBc는 Corab(Abbott)로 검사하였다.

5. 판 정

면역반응 판정은 Abbott사의 설명서에 제시된 Ratio Unit(RU)로 표시하였다. 인공면역시 anti-HBs역가가 10 RU미만은 HBV 감염에 대한 방어능력이 불충분하다고 되어 있다(Hadler등, 1986). 따라서 증강접종후 1개월 이내에 anti-HBs가 10 RU이상 상승했을 경우를 증가효과가 있는 것으로 정하였다.

III. 성 적

인공면역없이 자연발생하는 anti-HBs의 양성율은 한국성인의 약 18%에서 나타나며, 20대에 11%이던 것이 연령이 증가함에 따라 높아가서 60대에서는 33%로 증가하였다(Table 1). 남자에서보다 여자에서 약간 높은 듯하나 통계학적으로 의의있는 차는 아니었다.

Anti-HBc의 동시 출현여부와 상관없이 anti-HBs 선별검사 당시 RU가 10미만인 경우에는 12개월내에서 14%, 즉 29예중 4예는 음전화 되었다(Table 2). 4예중 3예는 anti-HBc을 병합하지 않은 경우이었다(고립성 anti-HBs). 따라서 자연발생 anti-HBs의 1년내 소실율은 3.4%이며, 그 대부분은 역가가 10 RU 미만인 고립성 anti-HBs이었다. 그러나 이들 선별검사시 anti-HBs가 10 RU 이상인 예들을 12개월동안 그 역가의 감소예가 98%나 되었으나 음전되는 경우는 전혀 없었다.

Anti-HBs 선별검사후 12개월째 A회사제 백신 3 μg dose로 증강주사후 1개월에 그 anti-HBs의 소장상태를 살펴본 바 표 3에 제시한 바와 같다. 그 역가가 10 RU 미만인 고립성항체소유자 83%가 anti-HBs 역가의 증가를 보여주지 않았으며, 증가되어도 10 RU미만이었다. 그러나 anti-HBc를 같이 가지고 있는 병합성 anti-HBs (associated anti-HBs)예들은 선별검사시 anti-HBs RU가 10이 넘고 안넘고 상관없이 주사후 1개월에 그 증가된 역가가 10 RU가 넘었던 예들이 50%가 넘었으며, 또 반응이 없었던 경우도 양군 모두에서 10%내외로 그 차이가 없었다.

Table 1. Positive rate of anti-HBs in healthy adults

Sex / Age	Male (%)	Female (%)	Total
20 – 29	1/9 (11.1)	1/9 (11.1)	2/18 (11.1)
30 – 39	7/64 (10.9)	10/46 (21.7)	17/110 (15.5)
40 – 49	22/136 (16.2)	8/47 (17.0)	30/183 (16.4)
50 – 59	18/75 (24.0)	7/34 (20.6)	25/109 (22.9)
60 ≤	2/9 (22.2)	5/12 (41.7)	7/21 (33.3)
Total	50/293 (17.1)	31/148 (20.9)	81/441 (18.4)

/ = No. of positive cases/No. of tested cases

Table 2. Incidence of subjects with naturally decreased anti-HBs titer at 12 months after anti-HBs screening

Range of anti-HBs at the time of screening		Anti-HBs titer, decreased				Same or increased
		Negative seroconversion (%)	1 – 10 RU >	10 – 49 RU	50 RU <	
Group 1. 10 RU >	n=29	13.8	65.5	0.0	0.0	20.7
Group 2. 10–99 RU	n=44	0.0	11.4	72.7	11.4	4.5
Group 3. 100 RU ≤	n=44	0.0	0.0	47.7	52.3	0.0
Total	n=117	3.4	17.1	45.3	23.9	6.8

Table 3. Incidence of subjects with increased anti-HBs titer one month after booster dose

Range of anti-HBs titers, just before the booster injection		Same or decreased	Anti-HBs titer, increased		
			1 – 10 RU > (%)	10 – 49 RU (%)	50 RU < (%)
Group 1. Anti-HBs$^+$ & anti-HBc$^-$					
a. 10 RU >	n=6	83.3	16.7	0.0	0.0
b. 10 RU ≤	n=7	0.0	0.0	42.8	57.2
Group 2. Anti-HBs$^+$ & anti-HBc$^+$					
a. 10 RU >	n=23	8.7	34.8	47.8	8.7
b. 10 RU ≤	n=81	11.1	18.5	50.6	19.8
Total	n=117	13.6	20.6	47.0	18.8

RU가 10미만인 고립성군으로 anti-HBs의 geometric mean titer (GMT)는 12개월간의 자연소장기간 또는 증강접종 1개월간의 증감에 있어 통계학적으로 의의있는 차이가 없었으나 고립성인 예라도 그 RU가 10이상일 경우나 anti-HBc을 가진 군에서는 선별 검사시 RU에 상관없이 증강접종 1개월후 그 역가가 현저하게 증가하였다(Table 4). 총 117예중 RU가 10미만인 고립성 anti-HBs 보유자 6명을 제외한 111명에서 A 회사제 백신 3 μg dose로 증강면역후 1개월에 그 역가가 증가된 경우는 100예(90.0%)나 되었다.

B 회사 백신 20 μg dose로 0, 1개월에 접종하고 6개월에 증강주사(1차 증강)후 1개월만에 그 효과를 알아본 바 그간 GMT는 28.04(증가범위 : 11.7~55.8)로 증가하였다(Fig. 1).

1차 증강으로 면역반응이 증강되었던 11예는 1차 증강주사후 19개월째 검사에서 11예 전예에서 그 역가가 감소되고 그중 3예(27.2%)는 음전화 되었다. 그러나 1예에서는 계속 anti-HBs 역가가 증가되는 경우도 관찰되었다.

1차 증강접종후 19개월만에 A 회사제 3 μg dose로 2차 증강접종을 실시하고, 그후 1개월만에 anti-HBs치를 검사해본 바 그 역가가 감소된 11예 전예는 현저한 면역반응의 증강을 나타냈으며, 증가된 GMT가 57.72나 되었다. 그러나 1차 면역후 25개월까지도 계속 anti-HBs 역가가 증가된 1예는 2차 증강반응이 있었으나 타에 비해 미약하였다(Fig. 1).

B 회사제로 1차 면역후 A 회사제로 증강접종을 시행한 경우 그 부작용에 있어 이들 단독주사 때에 비하여 특별한 차이는 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

성인에서의 자연발생 anti-HBs는 연령이 증가하면서 그 발현율이 높아갔으며, 성별로는 HBsAg와는 달리 남자에서 보다 여자에서 높았다. 그러나 1년동안 90%이상의 예에서 그 역가는 감소되었다. 또 1년동안 음성전환

Table 4. Responses to vaccine challenge between 2 groups of volunteers with different levels of naturally acquired anti-HBs

Groups (Anti-HBs at the time of 12 months before challenge)		Geometric mean titer of antibody to hepatitis B surface antigen		
		Before challenge		One month after booster dose
		12 month	A day	
Group 1. Anti-HBs$^+$ & anti-HBc$^-$				
a. 10 RU >	n= 6	4.2	3.0	3.6
b. 10 RU ≤	n= 7	111.1	62.9	79.0
Group 2. Anti-HBs$^+$ & anti-HBc$^+$				
a. 10 RU >	n=23	12.6	5.3	16.8
b. 10 RU ≤	n=81	74.2	46.6	69.5
Total	n=117			

율은 3.4%이었다. 이러한 현상으로 미루어 자연발생 anti-HBs는 HBsAg와 달리 그 지속기간이 짧지만 한국과 같이 B형 간염 바이러스의 보유율이 높은 지역에서는 계속되는 자연노출로 새로 또는 증강면역에 의하여 연

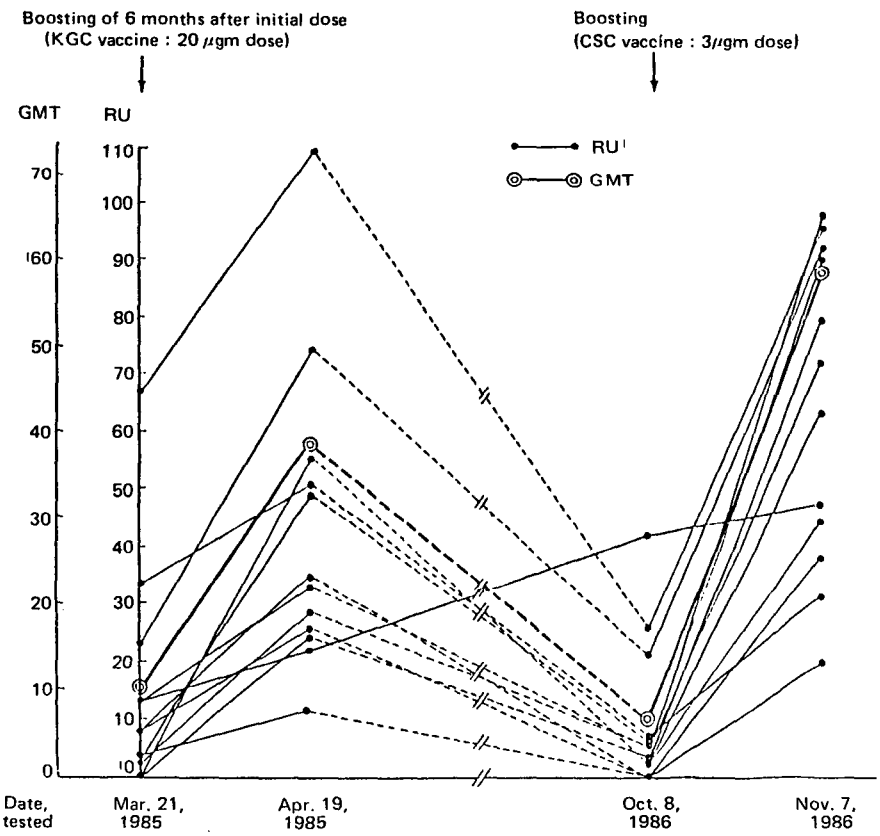

Fig. 1. Responses of boosting challenge of 2 different vaccines in different stage of same cases.
GMT : Geometric mean titer

령이 증가할수록 발현율이 높아지는 것 같다. HBsAg의 발현율은 남자에 높고, anti-HBs는 오히려 여자측이 높은듯 한 것은 여자가 보다 면역반응에 예민한 관계도 있겠지만 남자보다 감염율이 낮은 것도 한가지 가능한 설명일 수도 있다.

현재 anti-HBs 검사에서 가장 예민한 것은 RIA 법으로 이 방법으로 검출된 모든 자연발생 항체가 과연 HBV 감염후 생긴 특이 면역항체인지 그 생물학적 의의에 대해서는 여러가지 문제점이 제기되고 있다. 즉 1) 영장류에서도 비특이성 고립성 anti-HBs가 나타난다고 하며(Millman 등, 1983; Hoofnagle 등, 1983), 2) HBV 감염을 방어할 수 없는 경우가 있다는 것이고(Sherertz 등, 1983; Brotman 등, 1984; Linneman 등, 1984), 3) 또 그럴 경우는 그 역가가 낮은 고립성 anti-HBs로서 지속성이 없다는 것이다(Dienstag 등, 1982; Hadler 등, 1984; Starch 등, 1985; Werner 등, 1985). 4) 이들 고립성 저역가 anti-HBs는 anamnestic response가 없으며(Hadler 등, 1982; Werner 등, 1985; Chung 등, 1987), 5) 이들은 IgM anti-HBs라는 것이다(Hoofnagle 등, 1983; Brotman 등, 1984; Kessler 등, 1985). 6) anti-HBc가 병합나타날 경우만은 특이 항체일 가능성이 있다는 것이다(Kane 등, 1985).

저자들의 성적에서 자연발생 anti-HBs 중 그 역가가 10 RU미만이고, anti-HBc를 동반하지 않은 예에서는 대부분 1년이내에 음전되는 불안정한 것이며, 또 백신으로 증강면역을 해도 다른 경우(즉, 고립성일지라도 역가가 10 RU 이상이든가 anti-HBc를 동반했을 경우)와는 달리 anamnestic response가 전혀 없었다. 따라서 백신을 주기위한 anti-HBs의 선별검사에서 RIA 법 검사로 RU가 10미만인 고립성 anti-HBs 보유자일 경우는 항체가 나타난다해도 백신을 3회 이상 주는 충분한 면역접종법이 요망된다.

117예중 B형 간염 바이러스의 특이 항체 가능성이 없는 10 RU미만의 고립성 anti-HBs 보유자 6예를 제외하면 111예가 된다. 이들은 A 회사제 백신의 면역성이 우수하다는 것을 말해주는 것은 물론 이들은 1회만의 증강면역으로 충분하다는 것을 뒷받침 한다.

anti-HBs의 역가가 10 RU미만인 것을 미약한 면역반응으로 규정하고 있다(Hadler 등, 1984; Hadler 등, 1986). 또 anamnestic response가 있다는 것은 증강면역후 1개월 이내에 항체가 뚜렷하게 증가되는 경우를 말한다(Perrillo 등, 1984; Werner 등, 1985). 따라서 저자들은 본 연구에서 증강면역접종을 주고 1개월후 증강면역 직전에 비하여 10 RU 이상인 경우를 anamnestic response가 있다고 규정하였다.

B 회사제 20 μg으로 1차 증강면역시 소위 anamnestic response가 있었던 예중 19개월 후 A 회사제 3 μg으로 2차 증강면역을 시킨 바 관찰가능하였던 전예인 11예에서 1차 증강시보다 현저하게 강한 anamnestic response가 있었다. 따라서 A 회사제 백신 20 μg으로 1차 증강면역후 B회사 3 μg dose로 2차 증강면역이 가능하고 충분하다는 것을 말할 수 있겠다.

B 회사제로 1차 증강면역후 증강된 항체들은 1년 반(1차 면역시작후 2년)이면 전예에서 그 역가가 떨어지며, 약 30%는 완전 음전화 되었다. 음전화된 예일지라도 그 모두가 anamnestic response가 있었다. 이와 역으로 A 회사제 3 μg으로 1차 증강면역후 증강된 항체는 전예에서 2년후 역시 그 역가가 떨어지고, 36%는 음전화되었다(선등, 1987). 또 음전화된 예들이라도 모두 B 회사제 20 μg으로 2차 증강면역 효과가 뚜렷하였다. 이를 요약해보면 A 또는 B 회사제 20 μg으로 2차 증강 면역 효과가 뚜렷하였다. 이를 요약해보면 A 또는 B 회사제 국산 백신에 의한 면역은 모두 2년이면 위험에 노출된 예 일적에는 증강면역이 요망되며, 또 2차 증강면역에 관한한 혼용을 해도 무방하다고 본다.

또 일단 면역된 예는 그후 B형 간염 바이러스가 침입하면 증강접종 역할을 할 뿐 감염은 되지않는 것이라는 생각을 해보게 한다. 본 관찰에서도 1예에 있어서는 1차 면역후 2년에 그 항체의 역가가 감소되지 않고, 오히려 증가된 것은 그와 같은 자연면역 증강이 있었을 가능성이 있다. 그렇다면 극단적으로 말해서 2차 증강면역은 필요가 없다는 이론이 서게된다. 이점 앞으로 더욱 탐구해 볼 필요가 있다고 본다.

V. 결 론

최근 시중에서 판매되고 있는 혈청제제 B형 간염백신 중 가열 비 활동화한 것(A 회사제, CSC제)의 면역증강 효과를 알아보기 위하여 성인에서 자연발생 B형 간염 바이러스 표면 항원에 대한 항체(anti-HBs)보유자중 무작위로 선택된 117명과 pepsin 및 formalin 등으로 비활동시킨 재래식 백신(B 회사제, KGC제)으로 일차 면역

증강된 11예를 선택 A 회사제 백신으로 2차 면역 증강을 시도해 본 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 자연발생 anti-HBs 보유자 117명중 ratio unit (RU)가 10미만인 저역가 고립성 보유자는 6예(5.1%)이었다. 이들 117예중 12개월후 음전된 예는 4예(3.4%)로서 저역가 보유자들이었다. 그중 3명은 고립성 보유자이었다.

2) 그 역가가 10 RU 미만인 고립성 anti-HBs 보유자는 83%예에서는 증강접종후 전혀 증강효과가 나타나지 않았으나 기타 예에서는 90% 내외의 증강효과를 보여 주었다.

3) B 회사제 20 μg dose로 1차 증강면역을 하여 anti-HBs의 역가가 10 RU 이상(증강된 GMT, 28.04)증강된 11예는 19개월후 모든 예에서 그 역가가 감소되었으며, 3예(27.3%)는 음전되었다. 이때 A 회사제 3 μg dose로 2차 증강접종을 실시한 바 전 예에서 20 RU가 넘는(증강된 GMT, 57.72)현저한 면역 증강효과를 나타내었다.

이상 성적으로 미루어 B형 간염백신 접종을 위한 anti-HBs 선별검사에서 RU가 10미만의 저역가 자연발생 고립성 anti-HBs 보유자는 전혀 면역이 되어있지 않은 사람으로 취급되어야 할 것이다. 그리고 B 회사제 20 μg dose로 면역후 A 회사제 3 μg dose로 증강접종을 해도 그 증강효과가 충분하다고 생각한다. 또 B 회사제로 면역시 감염의 위험에 노출된 예는 2차 증강면역을 2년 이내에 고려되어야 할 것 같다.

참 고 문 헌

선희식, 정규원, 김부성, 노재철, 정환국. 성인에 있어서의 혈장제 백신의 면역지속성과 면역증강 반응. 대한내과학회잡지 *1987; 23:755-759*

정환국, 선희식, 정규원. 가열비활동화한 *B*형 간염 *vaccine*의 안정성과 면역성에 대한 임상적 관찰(제 *1* 보). 대한의학협회지 *1985; 28:675-680*

Brotman B, Prince AM. *Occurrence of Ausab test positivity unrelated to prior exposure to hepatitis B virus. J Infect Dis 1984; 150:714-720*

Chung WK, Choi KY, Lee CD, Chung JW, Sun HS, Chung KW, Kim BS, Chun CS, Cho KH, KIM SJ. *Immunogenicity study of low dose administration of hepatitis B virus vaccine in newborn infants: A cost reduction trial. J Gastroenterol & Hepatol 1987; 2: 13-17*

Dienstag JL, Ryan DM. *Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: Infection or immunization ? Am J Epidemiol 1982; 115:26-39*

Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, Heyward WL, Francis DP, Kane MA. *Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. J Clin Microbiol 1984; 19:521-525*

Hadler SC, Francis DP, Maynard JE et al. *Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. New Engl J Med 1986; 315: 209-214*

Hoofnagle JH, Schafter DF, Perenci P, Waggoner JG, Vergalla, J, April M, Phillips L. *Antibody to hepatitis B surface antigen in nonprimate animal species. Gastroenterology 1983; 84:1478-1482*

Kane MA, Hadler SC, Maynard JE. *Antibody to hepatitis B surface antigen and screening before hepatitis B vaccination (Editorial). Ann Intern Med 1985; 103: 791-793*

Kessler HA, Harris AA, Payne JA, Hudson E, Potkin B, Levin S. *Antibodies to heaptitis B surface antigen as the sole hepatitis B marker in hospital personnel. Ann Intern Med 1985; 103:21-26*

Linnemann CC, Askey PA. *Susceptibility to heaptitis B despite high titer anti-HBs antibody (Letter). Lancet 1984; 1:345-346*

Millman I, McMichael JE. *Glycoproteins of natural origin with an affinity for hepatitis B surface antigen. Infect Immun 1978; 21:879-885*

Perrillo RP, Bodicky C, Campbell C, Sanders GE. *Response to hepatitis B virus vaccine in subjects with low levels of antibody to hepatitis B surface antigen (Letter). New Engl J Med 1984; 310:1463*

Sherertz RJ, Spindel E, Hoofnagle JH. *Antibody to hepatitis B surface antigen may not always indicate immunity to hepatitis B virus infection (Letter). New Engl J Med 1983; 309:1509-1519*

Storch GA, Perrillo RP, Miller JP, Benz B, Kahn RA. *Prevalence of hepatitis B antibodies in personnel at a children's hospital. Pediatrics 1985; 76:29-35*

Werner BG, Dienstag JL, Kuter BJ, Polk BF, Syndman DR, Craven DE, Crupacker CS, Platt R, Grady GF. *Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. Ann Intern Med 1985; 103:201-205*