

## 뇌심근염 바이러스의 실험적 감염자돈에 대한 병리학적 소견과 바이러스 항원의 면역조직화학적 검출

조성환·주한수\*·김현수\*\*  
충남대학교 수의과대학·미네소타대학교 수의과대학\*  
미국 농무성 육용동물연구센터\*\*  
(1993년 3월 29일 접수)

### Immunohistochemical detection of viral antigen and pathological lesion in piglets experimentally infected with encephalomyocarditis virus

Sung-hwan Cho, Han-soo Joo\*, Hyun-soo Kim\*\*  
College of Veterinary Medicine, Chungnam National University  
College of Veterinary Medicine, University of Minnesota\*  
Meat Animal Research Center, United States Department of Agriculture\*\*  
(Received Mar 29, 1993)

**Abstract** : Three or 7day old piglets were infected experimentally with different encephalomyocarditis virus isolates to detect the viral antigen by the immunoperoxidase technique and to observe strain difference in their pathogenecity in newborn pigs by comparing clinical signs and pathologic lesions.

Clinical signs of the infected pigs were different depending on the virus strain, pig age and infection route. Encephalomyocarditis virus (EMCV) NVSL-PR isolate was more pathogenic than MN-25 and MN-30 isolate. Three day old piglets showed more severe illness than 7 day old piglets. Predominant clinical signs were sudden death without noticeable clinical signs and dyspnea manifested as heavy abdominal breathing. Contact-infection from infected piglets to controls was observed in the oro-nasally infected group but not the intramuscular group.

Common necropsy findings of dead piglets in both age groups infected with MN-25 and NVSL-PR were accumulation of excessive fluid in the body cavities and mild to diffuse necrotic areas observed in the hearts and occasionally in the livers.

Microscopically, myocarditis with inflammatory cell infiltration, necrosis of the myocardial muscle fibers and occasional mineralization were observed along with interstitial pneumonia and centrolobular necrosis in the liver.

Using an immunoperoxidase technique, viral antigen was detected in myocardial muscle fibers of piglets infected with EMCV.

**Key words** : encephalomyocarditis virus, pathological lesion, immunohistochemistry, piglet.

\* 이 논문은 1991년 교육부의 대학교수국비해외파견연구계획에 의하여 수행되었음.

## 서 론

뇌심근염 바이러스는 1958년 파나마에서 병돈으로부터 처음으로 분리보고된<sup>1</sup> 이후 여러나라에서 분리보고하였다.<sup>2-9</sup> 자돈에서는 뇌염과 심근염을 주병변으로 하여 폐사율이 높으며<sup>1-3,8</sup>, 모돈에서는 미이라, 유산 및 사산 등을 유발시킨다고 하였다.<sup>6,7,10-14</sup> 분리된 바이러스 독주들은 항원 및 혈청학적으로 그 차이를 구별할 수가 없다고 하였지만<sup>15</sup>, 태아개체 또는 동물에 따라 병변 및 병원성의 차이가 인정된다고도 하였다.<sup>16-21</sup> 또한 항원적 차이가 인정되는 변이된 독주들도 있다고 하였으며<sup>22-24</sup>, 감염된 돼지의 임상증상도 돼지의 연령과 바이러스 독주에 따라 다양하게 나타난다고 하였다.<sup>25-26</sup> 최근에는 뇌심근염 바이러스가 마우스에 당뇨병을 유발시키는 것을 이용하여 사람의 당뇨병에 관한 연구에도 이용되고 있다.<sup>18,27</sup> 한편 자돈이나 번식모돈에 뇌심근염 바이러스를 실험적으로 감염시켜 바이러스의 성장과 재분리, 혈청학적 및 면역학적으로 관찰한 예는 소수 찾아볼 수 있었으나<sup>12,15,17,22,23,26</sup>, 미국에서 분리된 뇌심근염 바이러스를 자돈에 감염시켜 연령 및 바이러스 독주에 따른 차이를 병리학적으로 비교하고 면역조직화학적으로 실험한 예는 찾아볼 수 없었다.

본 실험의 목적은 미국에서 분리된 뇌심근염 바이러스들을 자돈에 감염시켜 연령 및 바이러스 독주에 따른 차이를 병리학적으로 비교 관찰하고 동시에 면역조직화학적으로 항원을 관찰하기 위하여 수행하였다.

## 재료 및 방법

**바이러스 :** 본 실험에서 사용된 바이러스는 3종의 독주를 사용하였다. 2종의 독주는 뇌심근염 바이러스 MN-25 및 MN-30이며 이들 독주들은 미네소타주 어느양돈장의 유산된 돼지 태아로부터 분리하여 미네소타대학교 수의과대학 병독학교실에서 보관하고 있는 바이러

스이며 그리고 나머지 하나는 Iowa, Ames에 있는 National Veterinary Services Laboratory(NVSL)로부터 얻은 바이러스 NVSL-PR를 사용하였다. 각 바이러스들은 Earle's salts와 3% bovine fetal serum 등이 함유된 Eagle's minimal essential medium에서 유지된 BHK-21(Baby hamster kidney)세포에서 5회이상 계대하였다.

**실험계획 :** 혈청학적으로 음성인 3두의 모돈으로부터 분만된 3내지 7일령 자돈 26마리를 3실험군으로 분류하여 제1군은 3일령 자돈에 바이러스 MN-25 및 NVSL-PR를 근육내로 각 3두씩 접종하고 대조군으로 2두를 사용하였다. 제2군은 7일령 자돈에 제1군과 같은 방법으로 접종하고 대조군으로 3두를 사용하였다. 바이러스 MN-30은 뒤에 분리하였기 때문에 제3군 실험은 제1군 및 제2군 실험이 끝난 후에 수행하였다. 제3군은 3일령 자돈에 바이러스 MN-25 및 MN-30를 구비강으로 각 3두씩 접종하고, 대조군으로 3두를 사용하였다(Table 1). 역가는  $10^{5.0}$ TCID<sub>50</sub>/0.1ml로 조정된 바이러스를 근육내 접종군에는 1ml 그리고 구비접종군에는 2ml씩 각각 접종하였다. 각 실험군은 격리된 돈사에서 모돈용 배합사료를 모돈에 급여하였고 자유급수하였으며 포유 중인 자돈에 접종시험을 수행하였다.

**임상증상 및 병리학적 소견 :** 접종후 매일 임상증상을 관찰하였으며, 폐사자돈 및 위약자돈들은 부검후 육안적으로 관찰하였다. 병리조직학적으로 관찰하기 위하여 심, 폐, 간, 신, 뇌 및 비장 등의 실질장기들을 절취하여 10% 중성포르말린에 고정한 후 통상방법에 따라 H-E 염색을 실시하였다.

**면역조직화학적 염색 :** 1차 항혈청은 EMCV에 대한 가토혈청을 이용하였으며, 역가 1:1024를 1:200, 1:400, 1:800, 1:1,200, 1:1600 및 1:2000배로 희석하여 사용하였다. Goat anti-rabbit IgG(1:50), PAP complex(1:100) 및 Normal goat serum으로 수행하였으며, 발색은 Diaminobenzidine-hydrogen peroxide를 사용

Table 1. Experimental design for the infection of newborn pigs with encephalomyocarditis virus(EMCV) isolates

Exp No.	Age*	No. of pigs	Virus	Route
I	3days	3	MN-25	Intramuscular
		3	NVSL-PR	Intramuscular
		2	Control	Contact
II	7days	3	MN-25	Intramuscular
		3	NVSL-PR	Intramuscular
		3	Control	Contact
III	3days	3	MN-25	Oro-nasal
		3	MN-30	Oro-nasal
		3	Control	Contact

\* age of pigs when infected

하였다.

## 결 과

**임상증상** : 실험자돈의 임상증상은 연령, 바이러스 및 접종부위에 따라서 차이가 인정되었으며 일반적인 임상증상은 식욕부진, 원기소침, 근진전, 호흡곤란 및 성장장애 등을 볼 수 있었다. 접종한 바이러스에 따른 차이를 보면 NVSL-PR를 접종한 3 및 7일령 자돈의 근육내 접종한 군에서는 6두중 5두가 특이한 임상증상 없이 3일 이내에 갑자기 폐사하였으며, 1두는 접종후 13일째에 폐사하였다. MN-25를 접종한 자돈에서는 6두중 4두가 접종후 8, 15, 20 및 21일째에 폐사하였으며, 2두는 거의 정상으로 회복하였기 때문에 접종 후 28일째에 도살하였다. 그리고 구비강으로 MN-25와 MN-30를 접종한 자돈에서는 특이한 증상을 일으키지 않았다. 연령별 차이를 보면 구비강으로 접종한 제3군을 제외한 근육내로 접종한 3일령 자돈에서는 6두중 6두 모두 임상증상을 나타내면서 폐사하였으나 7일령 자돈에서는 6두중 4두만 폐사하였으며 첫증상에서 폐사까지의 과정도 3일령 자돈에서 보다 더 만성화하는 경향이였다. 즉, MN-25를 접종한 3일령 자돈은 3두 모두 폐사하였지만 7일령에서는 1두만 폐사하였으며, NVSL-PR를 접종한 자돈에서도 3일령 자돈은 2일 이내에 폐사하였지만 7일령 자돈의 2두는 2일 이내에, 1두는 13일째에 폐사하였다. 접종부위별 차이를 보면 구비강으로 접종한 제3 실험군의 MN-25 및 MN-30를 접종한 3일령 자돈에서는 특이한 증상을 나타내지 않았지만 특이하게 대조군에서 3두 모두 5, 7 및 9일째에 각각 폐사하였고, 근육내로 접종한 제1실험군의 3일령 자돈에서는 6두 모두 폐사하였다(Table 2). 따라서 근육내로 접종한 자돈에서는 접촉감염이 이루어지지 않았고, 구비강으로 접종

한 자돈에서는 접촉감염이 일어났다.

**육안 및 병리조직학적 소견** : 육안적 소견에 있어서 폐사자돈들은 모두 장액성 흉수, 복수가 증가하였고, 급성으로 폐사된 2두에서는 심외막에 백색 및 회백색의 점상 및 반점을 볼 수 있었으며(Fig 1), 만성으로 폐사된 3두에서는 간표면에 백색의 피사점들이 산재해 있는 것을 볼 수 있었으나 바이러스의 독주, 자돈의 연령 및 접종부위에 따라서 병변의 차이는 거의 없었다. 그외에 장기 및 조직에는 특이한 소견을 관찰할 수 없었다.

병리조직학적으로는 폐사자돈들은 모두 심근에 병변을 관찰할 수 있었다. 심근에 병변이 심한 예에서는 미만성 염증세포의 침윤(Fig 2), 석회침착을 동반한 한국성 심근염(Fig 3), 석회침착물 동반하지 않는 한국성 심근염 및 미만성 심근섬유 피사 등을 관찰할 수 있었고, 병변이 경미한 예에서는 심내막하 한국성 염증세포 침윤소견을 볼 수 있었으며, 임상적으로 거의 정상적인 자돈에서도 염증세포 침윤소견을 인정할 수 있었다. 폐의 병변은 폐사자돈 12두중 7두에서 간질에 소수의 임파구 및 조직구의 침윤을 동반한 충혈 및 수종 등의 소견을 볼 수 있었고(Fig 4), 어떤 예에서는 폐포내에 장액 및 대식구로 충만된 소견을 관찰할 수 있었지만 기관지 및 소기관지에는 병변을 찾아볼 수 없었다. 간의 병변은 감염폐사자돈 12두중 6두에서 동양형관확장, 충혈 및 간세포피사(Fig 5)등의 소견을 관찰할 수 있었으며, 이러한 소견들은 만성으로 폐사된 자돈에서만 볼 수 있었다. 신장에서는 충출혈 및 피질부 세뇨관 상피세포의 피사소견(Fig 6)도 관찰되었다. 그리고 대뇌에서는 회백질의 충혈소견 외에 특이한 병변은 볼 수 없었다. 그의 실질장기에서는 특이한 소견을 관찰할 수 없었으며, 바이러스의 차이, 자돈의 연령 및 접종부위에 따라서 병리조직학적 소견의 차이는 거의 인정할 수 없었다.

**Table 2.** Fate and clinical signs of piglets infected with EMCV isolates

Exp. <sup>a</sup>	No. of piglets	Virus infected	No. of piglets		
			Dead	Euthanized	Clinical signs
I	1, 2, 3	MN-25	3(8, 15, 21) <sup>b</sup>	-	Dyspnea, slow gain
	4, 5, 6	NVSL-PR	3(2)	-	Sudden death
	7, 8	Control	-	2(21)	Normal
II	9, 10, 11	MN-25	1(20)	2(28)	Dyspnea, slow gain
	12, 13, 14	NVSL-PR	2(3), 1(3)	-	Sudden death
	15, 16, 17	Control	-	3(28)	Normal
III	18, 19, 20	MN-25	-	3(21)	Normal
	21, 22, 23	MN-30	-	3(21)	Normal
	24, 25, 26	Control	3(5, 7, 9)	-	Sudden death

<sup>a</sup> I : 3-day old/IM. II : 7-day old/IM. III : 3-day old/oro-nasal

<sup>b</sup> Dead or euthanized at days post-inoculation

**면역조직화학적 염색** : 파라핀 절편에서 뇌심근염 바이러스항원을 검출하기 위해 PAP염색을 수행한 바 심장의 괴사병변 주위 심근섬유 세포질내 산재성으로 갈색색소의 양성반응이 관찰되었다(Fig 7). 대조군에 대한 1차항체 무처리군 및 정상가토허정 처리군에서는 반응이 없었다. 1차 항체의 희석배수를 200, 400, 800, 1200, 1600, 2000배로 희석하여 반응시킨 결과 800배에서 가장 뚜렷한 반응을 보였다.

## 고 찰

뇌심근염 바이러스를 실험적으로 돼지에 감염시킨 예에서 Craighead 등<sup>28</sup>과 Littlejohns, Acland<sup>25</sup>는 체온이 41℃까지 올라가며 폐사는 보통 감염후 2일에서 11일 사이에 일어나며 주로 3일에서 5일 사이에 일어났다고 하였으며 어떤 경우에는 만성 심근염의 병변이 인정되면서도 회복되는 경우도 있다고 하였다. 본 실험에서도 NVSL-PR를 근육내 접종한 3 및 7일령 자돈군에서는 6두중 5두가 전구증상 없이 3일 이내에 갑자기 폐사하였으며, MN-25를 접종한 자돈군에서는 6두중 4두가 접종 후 각각 8, 15, 20 및 21일째에 폐사한 점은 2일에서 11일 사이에 일어난다는 점과 거의 일치하였다. 바이러스 독주에 따른 병원성의 차이에 관해서 Littlejohn와 Acland<sup>25</sup> 및 Homer와 Hunter<sup>26</sup>등은 실험적 감염돈에 있어서 Australian 독주는 New Zealand 독주보다 더 강하다고 하였고, 미국 Florida에서 분리한 독주는 폐사는 일으키지 않으나 심근염만 관찰되었다고 하였다.<sup>29</sup> 본 실험에 의 임상증상을 보면 NVSL-PR주가 MN-25 및 MN-30주보다 병원성이 더 강하다는 것을 알 수 있었고, 연령 및 접종방법에 따라서도 병원성의 차이가 인정된다고 사료되었다.

본 실험의 제3군에서 접종한 자돈 6두에서는 특이하게 임상증상없이 거의 정상으로 생존하여 접종 후 21일째에 도살하였으나 대조군에서 3두 모두 5, 7, 9일째에 각각 폐사한 점은 분명하게 알 수는 없으나 한가지 가능성은 MN-25 및 MN-30을 시험관 계대하는 동안 바이러스의 독력이 저독성으로 되었다가 생체에서 계대된 후 그 독력이 회복되었거나 더 강하게 되어 일어난 것으로 사료된다.

EMC 바이러스는 변이가 잘 일어나며 보균숙주에 따라서 병원성의 차이를 보여주며<sup>23, 25, 26, 30</sup> John와 Craighhead<sup>31</sup>는 동일한 지역에서 분리된 바이러스도 뇌조직에 만 계속 계대하면 신경친화성 바이러스로 변이되고, 복강내로 심근조직에 연속 계대하면 심근친화성 바이러스로 변이된다고 하였다. 또한 어떤 변이주는 마우스에 당뇨병을 유발시켜 사람질병의 연구모델로 이용하고

있다<sup>18, 22</sup>는 점으로 EMC 바이러스는 환경변화에 따라 그 성상 및 병원성이 쉽게 변이될 수 있는 것으로 사료된다.

병리조직학적 조건에 관해서 심근염은 자연발생에<sup>1-3, 12, 29</sup> 및 실험에<sup>21, 24, 25, 28, 30, 31</sup>에서 모두 관찰되고 있으나 뇌염소견은 거의 볼 수 없거나 경미한 병변을 일으킨다고 하였다.<sup>1, 3, 18</sup> 그러나 EMC 바이러스 D 변이주<sup>21, 24, 30</sup>는 설치류에서 심장, 뇌, 췌장 및 고환 등에도 병변을 관찰할 수 있었다고 하였으며, Kim 등<sup>12</sup>은 자연발생의 사산태아에서 뇌염과 심근염을 볼 수 있었다고 하였다. 본 실험예에서는 심근염만 관찰하였고, 뇌염소견은 찾아볼 수 없었던 점은 심근염만 관찰된 미국 Florida주에서 분리된 뇌심근염바이러스<sup>29</sup>와 그 병원성이 유사하였다.

염증세포중 대식구에 관해서 Baek와 Yoon<sup>18, 27</sup>는 마우스에 당뇨병을 유발시키는 뇌심근염바이러스 D 변이주를 감염시켜 면역조직화학적방법으로 염색한 결과 접종후 초기 췌장조직에 출현하는 대식구들은 췌도의 베타세포병성 및 괴사에 결정적으로 작용한다고 하였으며 접종후 중간 및 늦게 출현하는 대식구는 초기에 출현하는 대식구와 다르다고 하였다. 그리고 심근염의 병변발생기전에 관해서 Matsumori et al<sup>32</sup>은 뇌심근염바이러스의 접종으로 만성화된 병변 즉, 심근의 섬유화 및 석회화된 병변주위에서 antimyosin antibody 항마이오신항체를 검출코 자가면역성 병변으로 설명하고 있다. 본 실험에서 심근에 미만성 및 한국성으로 침윤된 염증세포중 대식구들의 수는 다소 많은 경향이었으나, 심근의 괴사 및 석회화된 병변에서는 염증세포의 침윤소견을 거의 관찰할 수 없었던 점은 이들이 설명한 발생기전은 이해할 수 없었다. 그러나 실험동물 및 바이러스독주가 상이하기 때문에 확실한 것은 앞으로 더 연구해야 할 것이다.

면역조직화학적으로 뇌심근염바이러스항원은 심근섬유의 변성 및 괴사된 조직주위 심근섬유의 세포질내에서 관찰되었다. 이와같은 소견은 병변과 연관성이 있는 것으로 간주되며 뇌심근염바이러스가 심근섬유세포질내에서 증식하고 있는 과정으로 사료되었다.

## 결 론

3~7일령 자돈에 뇌심근염 바이러스독주들을 실험적으로 감염시켜 면역조직화적으로 바이러스항원을 검출하고 임상증상 및 병리병변을 비교하여 바이러스독주의 차이를 관찰하였다.

1. 임상적으로 감염자돈들은 바이러스독주, 연령 및 접종방법에 따라 차이가 있었다. 뇌심근염바이러스 N.

VSL-PR 독주는 MN-25 및 MN-30보다 병원성이 강하였고 3일령 자돈들은 7일령 자돈보다 더 심하였다. 주증상은 특이한 임상증상없이 갑자기 폐사하거나 복식호흡과 같은 심한 호흡곤란이 있었다. 감염된 자돈으로부터 대조군에 접촉감염은 비구감염군에서는 일어났으나 근육내 감염군에서는 관찰되지 않았다.

2. 육안적 소견으로 NVSL-PR 및 MN-25독주의 감염으로 폐사된 자돈들은 체강내에 장액저류와 심장 및

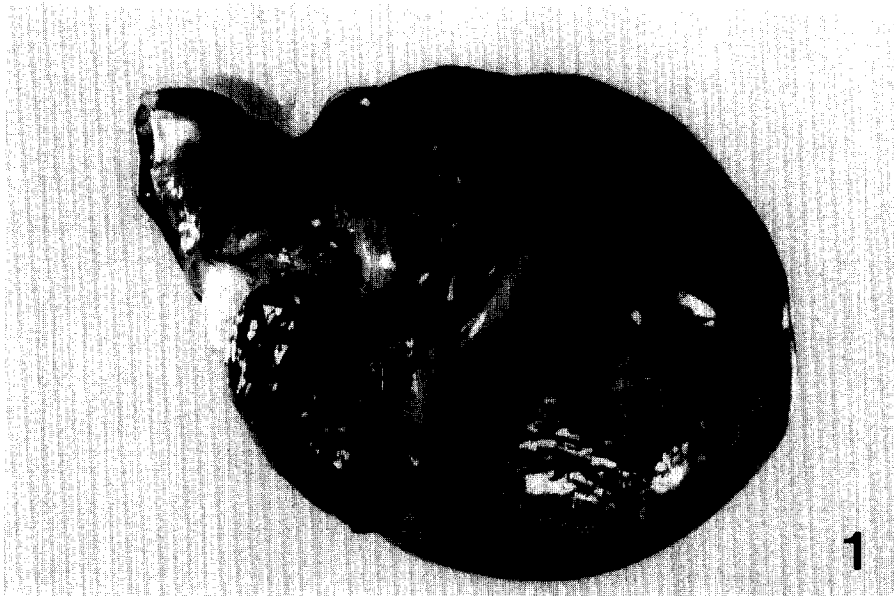
경우에 따라 간표면에 백색 및 회색점들을 관찰할 수 있었다.

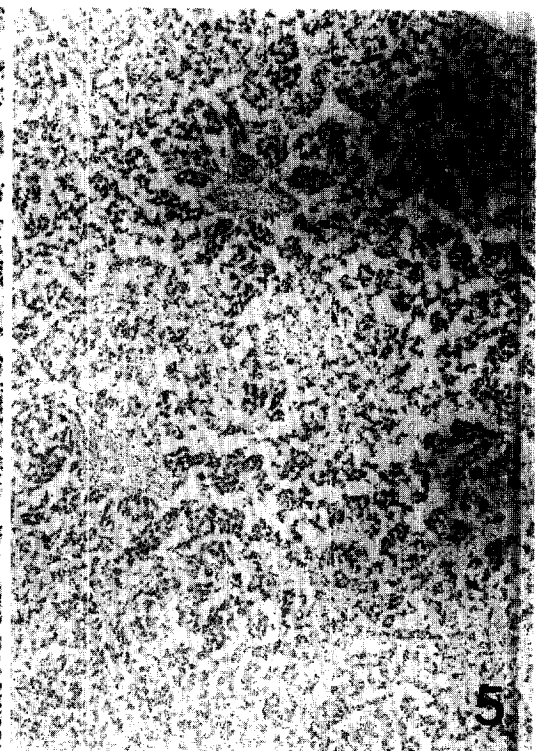
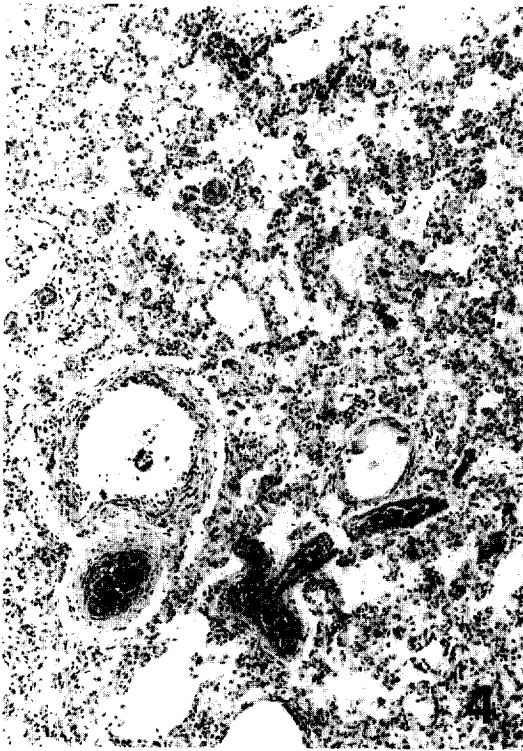
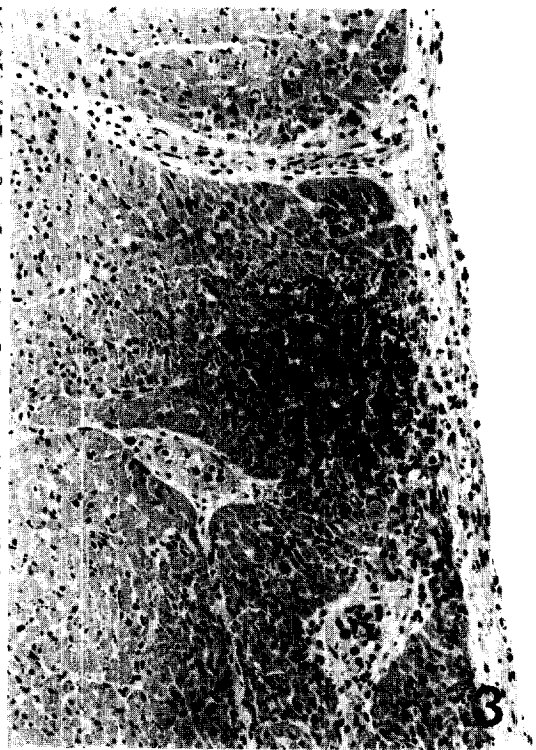
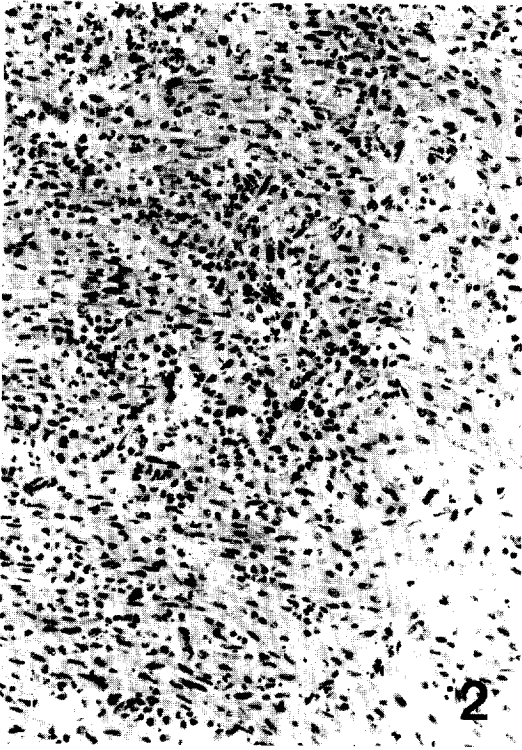
3. 병리조직학적 소견으로 심근의 변성, 괴사, 석회화 및 염증세포침윤 등의 소견, 폐의 임파구 및 조직구성 간질성 폐염 그리고 간의 총혈 및 괴사 등을 관찰할 수 있었다.

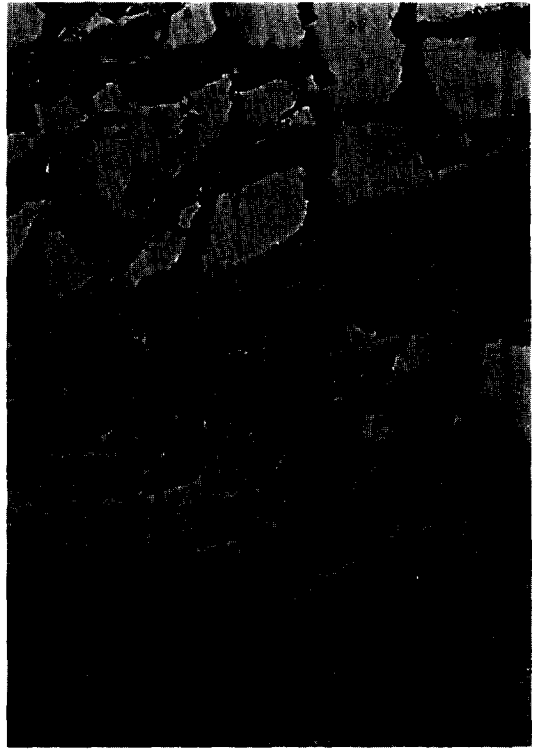
4. 면역효소법에 의한 염색에서는 뇌심근염바이러스를 감염시킨 자돈의 심근섬유내에서 관찰하였다.

### Legends for figures

- Fig 1. Heart of piglet infected with EMCV NVSL-PR isolate at 3 days of age and died 2 days post-infection.  
 Fig 2. Diffuse inflammatory cell infiltration in the myocardium of piglet infected intramuscularly with EMCV NVSL-PR isolate at 7 day old and died 3 days post-infection. H&E  $\times$  200.  
 Fig 3. Dystrophic calcification in the right ventricle of the piglet infected intramuscularly with EMCV MN-25 isolate at 3 days of age and died 8 days post-infection. H&E  $\times$  200.  
 Fig 4. Interstitial pneumonia in the lung of the piglets infected intramuscularly with EMCV MN-25 at 3-day old and died 15 days post-infection. H&E  $\times$  100.  
 Fig 5. Necrosis in the liver of piglets infected intramuscularly with EMCV NVSL-PR isolate at 7-day old and died 13 days post-infection. H&E  $\times$  100.  
 Fig 6. Renal tubular necrosis in the kidney of piglet infected intramuscularly with EMCV NVSL-PR isolate at 7-day old and died 13 days post-infection. H&E  $\times$  100.  
 Fig 7. Viral antigens in the myocardial fiber of piglet infected with EMCV MN-25 isolate at 3-day old and died 15 days post-infection. PA and H  $\times$  400.







### 참 고 문 헌

1. Murnane TG, Mondragon H, Sgelokov A. Fatal disease of swine due to encephalomyocarditis virus. *Science* 1960 ; 131 : 498~499.
2. Gainer JH. Encephalomyocarditis virus infections in Florida, 1960~1966. *J Am Vet Med Assoc* 1967 ; 151 : 421~424.
3. Alcand HM, Littlejohns IR. Encephalomyocarditis virus infection of pigs. I. An outbreak in New South Wales. *Aust Vet J* 1975 ; 51 : 409~415.
4. Sangar DV, Rowlandsf DJ, Brown F. Encephalomyocarditis virus antibodies in sera from apparently normal pigs. *Vet Rec* 1977 ; 100 : 240~241.
5. Williams MC. Encephalomyocarditis virus infection. *JS Afri Vet Assoc* 1981 ; 52 : 76.
6. Gomez L, Lorenao M, Ramos JR. Isolation of the encephalomyocarditis virus in a sow and her fetus. *Rev Cub Cienc Vet* 1982 ; 13 : 21~24.
7. Links IJ, Whittington RJ, Kennedy DJ. An association and reproductive failure in pigs. *Aust Vet J* 1986 ; 63 : 150~152.
8. Sanford SE, Rehmtulla AJ, Josephson GKA. Encephalomyocarditis virus outbreak among suckling pigs. *Can Vet J* 1989 ; 30 : 178.
9. Dea SA, Bilodeau R, Martineau GP. Isolation of encephalomyocarditis virus among stillborn and post-weaning pigs in Quebec. *Arch Virol* 1991 ; 117 : 121~128.
10. Littlejohns IR. Encephalomyocarditis virus from stillborn pigs. *Aust Vet J* 1984 ; 61 : 93.
11. Joo HS, Kim HS, Leman AD. Detection of antibody to encephalomyocarditis virus in mummified or stillborn pigs. *Arch Virol* 1988 ; 100 : 131~134.
12. Kim HS, Joo HS, Bergeland ME. Serologic, virologic, and histopathologic observations of encephalomyocarditis virus infection in mummified and stillborn pigs. *J Vet Diagn Invest* 1989 ; 1 : 101~104.
13. Christianson WT, Kim HS, Joo HS. Reproductive and neonatal losses associated with possible encephalomyocarditis virus infection in pigs. *Vet Rec* 1990 ; 126 : 54~57.
14. Love RJ, Grewal AS. Reproductive failure in pigs caused by encephalomyocarditis virus. *Aust Vet J*

- 1986 ; 63 : 128~129.
15. Craighead JE. Some properties of the encephalomyocarditis, Columbia SK and Mengo viruses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965 ; 119 : 408~412.
  16. Tesh RB, Wallace GD. Observation on the natural history of encephalomyocarditis virus. *Am J Trop Med Hyg* 1978 ; 27 : 133~143.
  17. Kim HS, Christianson WT, Joo HS. Pathogenic properties of encephalomyocarditis virus isolates in swine fetuses. *Arch Virol* 1989 ; 109 : 51~57.
  18. Baek HS, Yoon JW. Role of macrophages in the pathogenesis of encephalomyocarditis virus-induced diabetes in mice. *J Virol* 1990 ; 64 : 5708~5715.
  19. Hirasawa K, Takeda M, Matsuzaki H, Doi K. Encephalomyocarditis (EMC) virus-induced orchitis in Syrian hamsters. *Int J Exp Pathol* 1991 ; 72 : 617~622.
  20. Barger MT, Craighead JE. Immunomodulation of encephalomyocarditis virus-induced disease in A/J mice. *J Virol* 1991 ; 65 : 2676~2681.
  21. Matsuzaki H, Doi K, Mitsuoka T, et al. Experimental encephalomyocarditis virus infection in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Vet Pathol* 1989 ; 26 : 11~17.
  22. Yoon JW, Ko W, Bae YS. Identification of antigenic differences between the diabetogenic and non-diabetogenic variants of encephalomyocarditis virus using monoclonal antibodies. *J Gen Virol* 1988 ; 69 : 1085~1090.
  23. Craighead JE, Huber SA, Haynes MK. Diverse patterns of immune and non-immune-mediated disease in EMC-M-variant-infected mice. *J Autoimmun* 1990 ; 1 : 27~29.
  24. Takeda M, Hirasawa K, Doi K. Lesions in the central nervous system of DBA/2 mice infected with the D variant of encephalomyocarditis virus (EMC-D). *J Vet Med Sci* 1991 ; 53 : 1013~1017.
  25. Littlejohns IR, Acland HM. Encephalomyocarditis virus infection of pigs. II. Experimental disease. *Aust Vet J* 1975 ; 51 : 412~416.
  26. Horner GW, Hunter R. Experimental infection in pigs with encephalomyocarditis virus. *NZ Vet J* 1979 ; 27 : 202~203.
  27. Baek HS, Yoon JW. Direct involvement of macrophages in destruction of beta-cells leading to development of diabetes in virus-infected mice. *Diabetes* 1991 ; 40 : 1586~1597.
  28. Craighead JE, Peralta PH, Mumane TG, et al. Oral infection of swine with the encephalomyocarditis virus. *J Infect Dis* 1963 ; 112 : 205~212.
  29. Gainer LH, Saudefur JR, Bigler WJ. High mortality in a Florida swine herd infected with the encephalomyocarditis virus. An accompanying epizootiologic survey. *Conell Vet* 1968 ; 58 : 31~47.
  30. Sugawara Y, Hirasawa K, Takeda M, et al. Acute infection of encephalomyocarditis (EMC) virus in Syrian hamsters. *J Vet Med Sci* 1991 ; 53 : 463~468.
  31. Craighead JE. Pathogenicity of the M and E variants of the encephalomyocarditis (EMC) virus. I. Myocardiotropic and neurotropic properties. *Am J Pathol* 1966 ; 48 : 333~345.
  32. Matsumori A, Okada I, Yamada T, et al. Pathogenesis of myocardial injury in myocarditis and cardiomyopathy. *Jpn Cir J* 1991 ; 55 : 1132~1137.