

돼지 생식기 호흡기 증후군 바이러스 자연감염 예의 병리학적 연구

김재훈, 황의경, 김용주, 손현주
수의과학연구소

Pathologic Studies in Piglets Naturally Infected with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus

Jae-Hoon Kim, Eui-Kyung Hwang, Yong-Joo Kim, Hyun-Joo Sohn

National Veterinary Research Institute

Abstract. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus infection (PRRSV), was confirmed by serology, histopathology, immunohistochemistry and bacteriologic examination in young pigs. Four suckling and six weaned piglets, submitted from three different farms, showed coughing, sneezing, labored rapid abdominal respiration, lethargy and anorexia. Grossly, apical and cardiac lung lobes appeared mottled with pale to dark tan discoloration. Submandibular and bronchial lymph nodes were tan and enlarged. All piglets were seropositive for PRRSV antibodies by the indirect immunofluorescent antibody (IFA) test. Microscopically, lung lesions were characterized by hyperplasia and hypertrophy of type 2 pneumocytes, infiltration of mononuclear cells in alveolar interstitium, accumulation of necrotic debris in alveolar spaces accompanied by proliferation of alveolar multinucleated syncytial cells. Using immunohistochemical technique, PRRSV antigens were demonstrated in alveolar macrophages and type 2 pneumocytes in histologic lung tissue sections. Also PRRSV antigens were detected in brain, lymph nodes, spleen and heart. Additionally, piglets showed nonsuppurative meningoencephalitis, mandibular necrotic lymphadenopathy, splenic atrophy and myocardial necrosis.

Key words : Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, piglet, IFA, immunohistochemistry

서 론

돼지 생식기 호흡기 증후군 바이러스(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus :PRRSV)는 1987년 미국의 Iowa, Minnesota, North Carolina 등지의 양돈장에서 발생하여 임신 모돈에서 임신 말기 유산, 조산, 사산, 미이라화, 허약자돈 분만 등의 번식장애와 호흡기 증상을 주증으로 하는 질병으로서 원인 미상의 "돼지 괴질(mystery swine disease)"이라 불려왔다.^{1,2} 유럽에서는 1990년부터 독일, 네델란드, 영국, 스페인, 벨기에 등³⁻⁷에서 미국의 경우와 유사한 번식장애와 호흡기 증

상을 나타내는 전염성 질병이 발생하였으나 임상증상이 나라마다 다소 상이하여 new pig disease, blue ear disease, pig plaque, swine infertility and respiratory syndrome(SIRS), porcine epidemic abortion and respiratory syndrome(PEARS) 등의 다양한 이름으로 불려졌다.^{4-5,8-11} 그러나 1991년 네델란드에서 본 질병의 원인체가 기존의 병원체와는 전혀 다른 새로운 바이러스임이 밝혀져 Lelystad virus라고 명명하였고,^{4,6} 미국에서도 병원체의 분리에 성공하여 SIRS virus라고 이름하였으나,¹² 현재까지 많은 연구자에 의해 두 바이러스간에 공통항

원이 인정되어 동일한 바이러스임이 밝혀졌다.

지금까지 알려진 바에 의하면 PRRSV는 Arterivirus에 속하고 직경 50~100nm의 RNA 바이러스이며 엔벨로프를 가지고 내부의 핵은 25~30nm 크기의 정이십면체로 구성되어 있음이 알려졌다.^{6,13,14} 1987년 본 질병 발생 당시부터 원인체의 규명까지 상당히 오랜 기간이 소요되었는데 이는 PRRSV의 배양이 어려우며, 바이러스 배양시 자주 사용되지 않는 배링거인겔하임 세포주 CL2621 세포에서만 증식하기 때문인 것으로 알려져있다.¹⁵

국내에서는 신 등¹⁶이 간접형광항체 기법을 이용하여 PRRSV 혈청 검사를 실시하였던 바 국내 돼지의 약 12.7%가 항체 양성율을 나타내고 있음이 보고되었고, 권 등¹⁷은 유사산 태아의 폐장과 청색증 소견을 나타내는 자돈으로부터 PRRSV의 원인체로 추정되는 바이러스주(KPRRSV)를 분리한 바 있다.

재료 및 방법

동물

1995년 2월부터 6월 사이 경기도 연천군과 충남 서산 지역의 3개 양돈장에서 사육 자돈의 약 20% 정도가 기침, 복식호흡 등의 호흡기 증상을 나타내었다. 식욕부진과 무기력증과 함께 심하게 위축된 포유자돈 4두와 이유자돈 6두가 수의과학연구소 병리진단과에 부검 의뢰되어 검사를 실시하였다.

병리학적 검사

일반적인 부검 절차에 준하여 외관 검사를 실시한 후 개복하여 내부 실질장기를 관찰하였다. 특히 폐장은 퇴축상태, 경화소의 존재와 분포 등을 관찰하고 기관은 종축으로 절개하여 점막의 상태와 삼출물의 유무를 확인하였다.

조직학적 소견을 검사하기 위해 주요 실질 장기를 10% 중성 포르말린에 고정한 후 탈수, 파라핀 포매하여 3~4 μ m 두께의 절편을 제작하여 hematoxylin & eosin (H&E) 염색 후 광학현미경으로 검경하였다.

혈청 검사

포유자돈 및 이유자돈의 혈청을 분리해서 간접형광항체법을 이용하여 PRRS 바이러스에 대한 항체를 검사하였다. PRRSV가 감염된 MARC-14를 부착시킨 coverslip에 1:20으로 희석한 돼지 혈

Table 1. Comparative results of indirect immunofluorescent antibody(IFA) test and detection of PRRSV antigen from 10 naturally PRRSV infected piglets

Piglet No.	Age(weeks)	IFA	PRRSV antigen
1	2	+*	+ ^{**}
2	2	+	+
3	7	+	-
4	5	+	+
5	5	+	+
6	9	+	+
7	2	+	+
8	2	+	-
9	11	+	NT
10	12	+	NT

* : Serological test , NT: Not tested

** : PRRS virus antigen was detected in lungs by immunohistochemistry.

청을 37°C에서 1시간 반응시키고, PBS로 3회 세척한 다음 이차항체로는 fluorescein isothiocyanate conjugated anti-swine IgG를 1:50으로 희석하여 37°C에서 45분간 반응시킨 다음 형광현미경(MT-2, Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

면역조직화학 검사

돼지 폐장, 뇌, 림프절, 비장 및 심장에 대하여 Hsu 등¹⁸의 방법을 다소 변형시킨 면역조직화학 염색을 실시하였다. 포르말린 고정 파라핀 포매된 조직을 탈파라핀 시킨 다음 0.3% H₂O₂ 함유 무수메탄올에서 30분간 처리하고 0.01% protease XXVII (Sigma Chemical Co. st. Louis, USA)에 10분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 일차항체는 수의과학연구소 해외전염병과에서 분양받은 anti-PRRS monoclonal antibody를 1 : 1,000배로 희석하여 37°C에서 overnight 시킨 다음 PBS로 수세하였다. 이차항체는 biotinylated goat anti-mouse IgG (Vector Laboratories, Inc. Burlingame, USA)를 30분간 반응시키고 avidin-biotin complex 용액으로 1시간 적용시킨 후 DAB(3,3'-diaminobenzidin tetrachloride)로 발색시켰다. 핵 대조염색은 Mayer hematoxylin 염색을 실시하여 광학현미경으로 검경 확인하였다.

Table 2. Microscopic lesions in various organs of naturally PRRSV infected piglets

Organs (lesions)	No. of piglets	No. of piglets with lesions	Percentage
Lung (pneumonia)	10	10	100
Brain (encephalitis)	8	5	62.5
LN (necrosis)	5	4	80.0
Spleen (white pulp atrophy)	10	5	50.0
Heart (necrosis)	9	1	11.1

세균 검사

각 돼지의 폐장 병변 부위를 무균적으로 채취하여 혈액 배지, MacConkey 배지 및 Chocolate agar 등을 이용하여 세균 검사를 실시하였다.

결 과

병리해부학적 검사

10두의 돼지는 피모가 매우 거칠고 수척하였으며 간간히 기침, 재채기, 복식호흡 및 호흡곤란 등을 나타내었다. 악하림프절, 폐문림프절 및 기관지림프절은 담갈색조를 띠고 종창되어 있었다. 기관과 기관지강내에는 백색 또는 유백색의 끈끈한 포말성 거품액이 소량 또는 중등도 들어 있었다. 폐장은 퇴축이 불완전하고 반죽경도를 나타내거나 각 엽에 걸쳐 소엽성 내지 아대엽성의 담적색 또는 자적색의 경화소가 산재하여 있었다(Fig. 1). 일부의 예에서는 퇴축만 불완전할 뿐 뚜렷한 병변을 형성하고 있지 않은 경우도 있었다. 심장의 심관부 지방직은 유백색의 우무같은 내용물로 교양화되어 있었다. 한 예에서는 폐장의 폐홍막과 늑홍막이 서로 견고하게 유착되고 담황색조의 용모상 사상내용물로 덮혀 있었다. 기타 다른 장기에서는 뚜렷한 병변이 관찰되지 않았으며 일부에서는 뇌의 거미막하강 혈관이 다소 확장되어 있었다.

각 농장별 호흡기 증상에 따른 피해로 발병율은 약 20~25%에 달하였으나 폐사율은 10% 이내로 비교적 낮은 수준이었고, 사료섭취량과 증체율은 현저하게 떨어져 있었다.

혈청 검사

간접형광항체법에 의한 돼지 혈청검사 결과 10두 모두 양성반응을 나타내었다(Table 1). 양성반응은 각 coverslip 위의 MARC-145 세포의 세포질내에서 특이적인 강한 형광을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

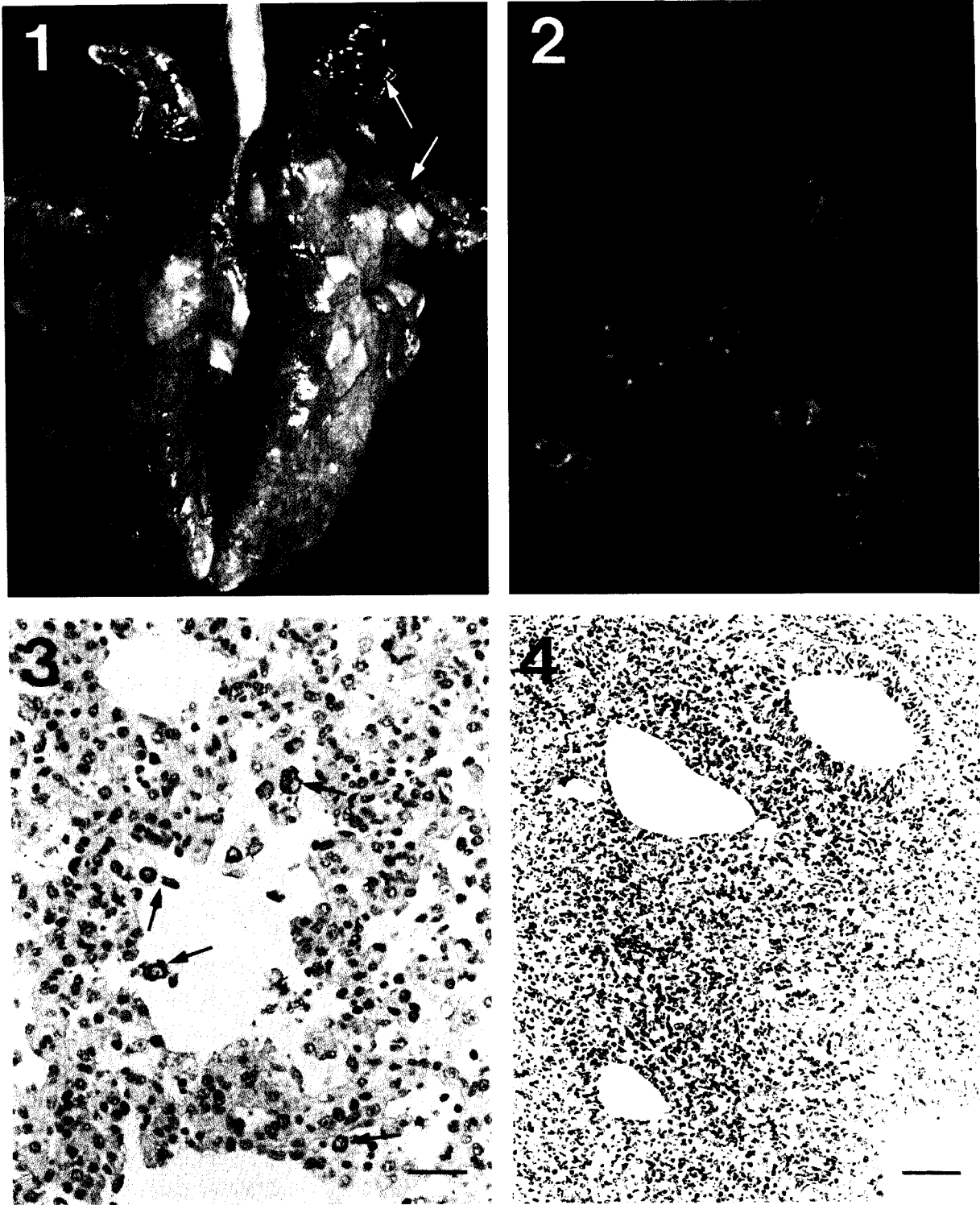
병리조직학적 검사

각 개체들의 조직학적 병변은 주로 폐장에 형성되어 있었고, 기타 장기로는 림프절, 중추신경계, 비장 및 심장에서도 병변을 확인할 수 있었다(Table 2). 폐장에서 폐렴병변은 10두 모두에서 관찰되었던 바, 간질성 폐렴 4예, 기관지 간질성 폐렴 4예, 기관지 폐렴과 섬유소성 폐렴이 각각 1예로 나타났다.

간질성 폐렴예의 경우 폐포벽은 다수의 림프구, 폐포 큰포식세포들이 침윤하여 현저하게 비후되어 있으며 기관지강내에 삼출물은 거의 없었다(Fig. 4). 일부의 예에서는 폐포상피세포의 탈락과 제2형 폐포상피세포(type II pneumocyte)가 증식된 상피화(epithelialization)소견이 나타나며 국소적으로 폐포벽의 변성 또는 괴사도 관찰되었다. 일부 병변이 심한 예에서는 다수의 폐포탈락상피, 큰포식세포와 함께 다핵거세포(multinucleated giant cell)의 광범위한 침윤으로 인해 폐포강이 거의 없는 무기폐소견이 관찰되었다(Fig. 5).

기관지 간질성 폐렴에는 전형적인 간질성 폐렴 병변과 함께 기관지강과 폐포강에 다수의 탈락상피와 중성호성 백혈구가 침윤되어 있는 기관지 폐렴소견이 관찰되었다.

섬유소성 폐렴 1예는 소엽간 결합조직은 수종성 변화와 섬유소의 석출로 비후되어 있으며, 림프관은



- Fig. 1.** Lung from a 2-week-old piglet(No. 7) naturally infected with PRRSV. Note the mild multifocal mottled-tan consolidation(arrows) of the lung that is failed to collapse.
- Fig. 2.** Indirect immunofluorescence staining of MARC-145 cells infected with PRRSV. Note the granular fluorescence in cytoplasm.
- Fig. 3.** Lung from a 9-week-old piglet(No. 6). PRRSV antigens(arrows) are stained intensely dark brown in alveolar macrophages. ABC stain. Bar=20 μ m
- Fig. 4.** Lung from a 5-week-old piglet(No. 4) with interstitial pneumonia. Alveolar walls are markedly thickened by infiltration of mononuclear cells. H&E. Bar=40 μ m

Table 3. Histopathologic patterns of pneumonia and identified or isolated causative agents from 10 naturally PRRSV infected piglets

Pig No.	Pneumonic pattern	Causative agents
1	Interstitial pneumonia	PRRS
2	Interstitial pneumonia	PRRS
3	Fibrinous pneumonia	PRRS + APP*
4	Bronchointerstitial pneumonia	PRRS + <i>P. multocida</i> **
5	Interstitial pneumonia	PRRS
6	Bronchointerstitial pneumonia	PRRS + <i>P. multocida</i>
7	Interstitial pneumonia	PRRS + <i>P. multocida</i>
8	Bronchopneumonia	PRRS + NT***
9	Bronchointerstitial pneumonia	PRRS + <i>P. multocida</i>
10	Bronchointerstitial pneumonia	PRRS + <i>P. multocida</i>

*APP : *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ***P. multocida* : *Pasteurella multocida*,
 ***NT : Not tested

섬유소성 화농성 삼출물의 침윤으로 확장되어 있었다. 폐포벽은 모세혈관의 확장과 섬유성 비후를 나타내고 폐포강내에는 섬유소, 중성호성 백혈구 및 큰포식세포가 침윤되어 있었다. 심한 병변부에는 폐소엽의 대상 괴사소와 소상 괴사소가 관찰되고 괴사소는 공포를 함유한 방추형의 세포가 소용돌이치는 집락을 형성하고 있었다. 또한 주변의 소엽에는 폐포벽에 다수의 폐포 큰포식세포와 림프구가 침윤되어 현저하게 비후되어 있는 간질성 폐렴소견을 나타내고 있었다.

중추신경계의 병변은 검사한 8예중 5예에서 확인되었던 바 대뇌반구, 소뇌 또는 일부 뇌줄기의 거미막하강에 소수의 림프구가 침윤되어 있는 경미한 뇌막뇌염소견이 관찰되었다. 또한 뇌실질내에는 혈관주위에 림프구가 침윤되어 있고 일부의 소교세포 증 소견도 확인할 수 있었다(Fig. 6).

악하림프절에서는 림프여포의 위축과 함께 림프구의 소실 또는 붕괴가 관찰되고 곳에 따라 국소적인 괴사소견도 관찰할 수 있었으며(Fig. 7), 비장에서는 백수의 현저한 위축이 관찰되었다. 또한 1예의 심장에서는 심근섬유의 괴사소견이 관찰되기도 하였다(Fig. 8).

면역조직화학 검사

면역조직화학 염색법을 이용하여 폐장조직내 PRRS 바이러스 항원을 검출하였던 바, 8두중 6두에서 양성

반응을 관찰할 수 있었다. PRRS 바이러스 항원은 주로 폐포벽 또는 폐포강에 침윤된 폐포 큰포식세포의 세포질내에서 갈색의 과립상으로 관찰되었다(Fig. 3). 또한 일부의 예에서는 기관지의 점막하직과 기관지주위 림프여포내에 존재하는 림프구 또는 큰포식세포에서도 양성반응을 관찰할 수 있었다. 조직학적 병변을 나타내고 있는 뇌, 림프절, 비장 및 심장에 대하여 PRRSV 항원을 검출하였던 바, 뇌에서는 주로 신경세포의 세포질, 림프절에서는 괴사소주위에 침윤된 큰포식세포의 세포질에서 양성반응을 확인하였다. 또한 비장의 세망내피세포, 심장의 괴사 주변에 침윤된 큰포식세포와 혈관내피세포에서도 양성반응을 관찰할 수 있었다.

세균 검사

돼지의 폐장에서 무균적으로 폐렴 원인 세균의 분리를 실시하여 5두에서 *Pasteurella multocida*, 1두에서 *Actinobacillus pleuropneumoniae*가 분리되었다.

각 개체별 조직학적 폐렴의 형태 및 PRRSV와 혼합감염된 원인체는 Table 3에 요약하였다.

고 찰

경기도와 충남지역의 3개 양돈장에서 호흡기 질환이 문제시되는 10두의 돼지에 대하여 임상증상, 혈청검사, 병리검사 및 면역조직화학 염색을 통하여

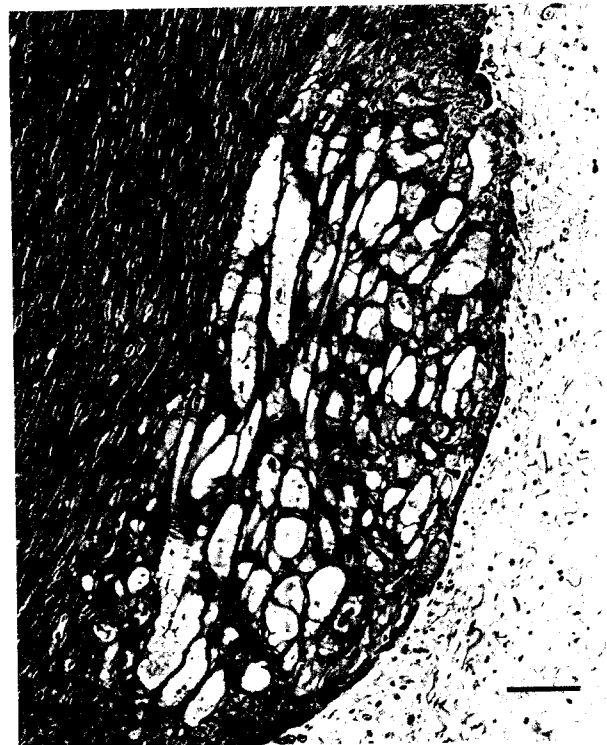
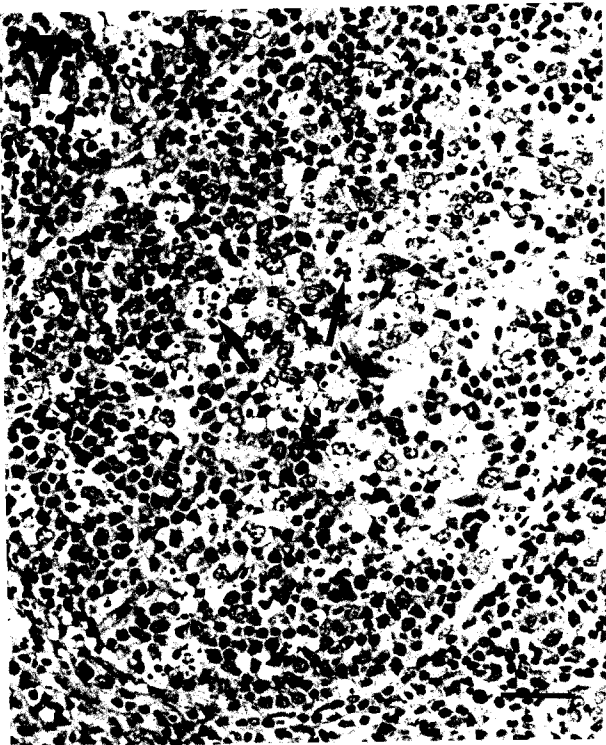
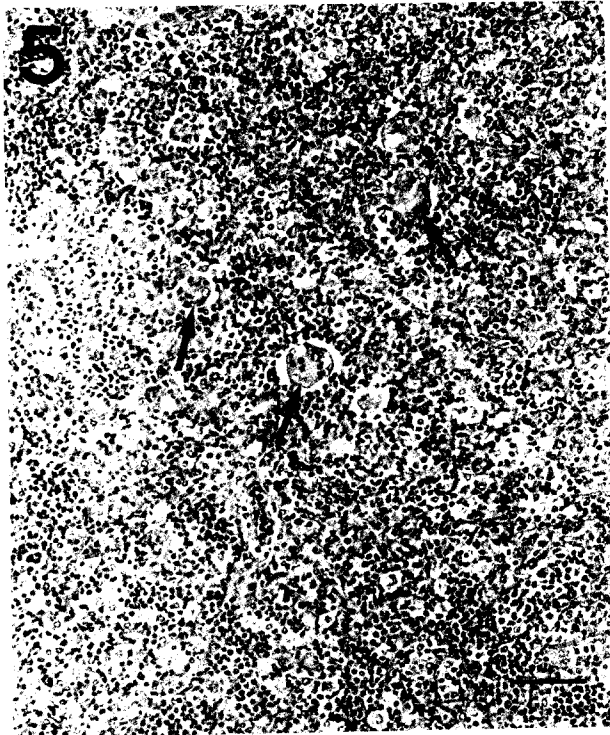


Fig. 5. Lung from a 12-week-old piglet(No. 10). Numerous mononuclear cells, macrophages and multinucleated syncytial cells(arrows) accumulated in alveolar lumen. H&E. Bar=40 μ m

Fig. 6. Cerebellum from a 2-week-old piglet(No. 7). Note nonsuppurative meningoencephalitis. H&E. Bar = 40 μ m

Fig. 7. Mandibular lymph node from a 9-week-old piglet(No. 6). Germinal center showing lymphoid necrosis and karyorrhectic debris(arrows). H&E. Bar=20 μ m

Fig. 8. Heart from a 5-week-old piglet(No. 5). Focal myocardial necrosis are seen. H&E. Bar=40 μ m

PRRS에 감염되어 있음을 증명할 수 있었다. 특히 본 연구는 PRRS에 자연감염된 돼지의 여러 실질장기에서 병리조직학적 병변과 PRRS 바이러스 단클론 항체를 이용하여 폐장을 비롯한 뇌, 림프절, 비장 내 바이러스 항원의 분포를 확인하였다.

PRRSV에 자연감염된 돼지는 간헐적인 기침, 재채기, 복식호흡, 노력성 호흡 및 호흡곤란 등의 임상 증상을 나타내며 피모가 거칠고 증체가 되지 않아 매우 수척하였다. PRRS 단독 감염시 육안병변은 폐장과 림프절에서만 관찰되어 Halbur 등^{19,20}의 보고와 일치하였다. 폐장은 퇴축이 불완전하고 반죽경도를 나타내며 주로 전엽의 앞쪽에 소엽성 내지 아대엽성의 담적색 내지 자적색의 경화소가 산재하여 있었다. 일부의 예에서는 경화소가 형성되어 있지 않더라도 폐장의 퇴축은 불완전한 상태를 나타내었다. 기타 이차적인 세균감염이 동반되어 있는 경우에 폐렴병변은 더욱 광범위하게 확대되고 때로 흉막염이 공존하기도 하였다. 또한 악하림프절과 폐문림프절은 중등도로 종창되고 담갈색조를 띠고 있었다.

폐장의 특징적인 조직학적 병변은 폐포벽에 단핵세포의 광범위한 침윤, 2형 폐포상피세포의 증식 및 비대, 폐포강내 탁락상피, 폐포 큰포식세포 및 세포붕괴산물의 축적 등을 특징으로 하는 간질성 폐렴이었다. 이러한 병변은 PRRSV를 인공접종하여 폐장병변을 관찰한 다른 연구자들의 보고와 대체로 일치하였다.¹⁹⁻²² 특히 다핵거대세포가 4두 폐포강 내에서 다병소성으로 관찰되어 다핵거대세포의 출현이 PRRS 감염의 또다른 특징임을 시사하였다. 기타 *Pasteurelia multocida* 또는 *Actinobacillus pleuropneumoniae*와 혼합감염된 6두의 경우 광범위한 기관지 간질성 폐렴 또는 섬유소성 대엽성 폐렴이 관찰되어 병변이 확대되고 있음을 알 수 있었다. 기타 장기의 병변으로는 단핵세포가 침윤된 비화농성 뇌막뇌염, 국소 괴사성 림프 선증(necrotic lymphadenopathy), 심장의 염증 및 괴사 등이 관찰되었다. 특히 림프절에서는 림프여포의 위축과 림프여포내 림프구의 붕괴 및 소실과 국소적인 괴사가 관찰되어, Rossow 등²³의 보고하였던 PRRS 선천감염시 돼지의 림프절 병변과 대체로 일치하였다. Rossow 등²⁴과 Halbur 등²⁵은 PRRSV를 인공감

염시킨 돼지에서 면역조직화학 염색법을 이용하여 폐장, 심장, 림프절, 편도, 흉선, 비장, 신장 및 간장 등에서 바이러스 항원이 검출되었다고 하였다. 본 연구에서 파라핀에 포매된 폐장조직에서 PRRSV 항원은 주로 폐포강 또는 폐포벽에 침윤된 큰포식세포의 세포질과 일부의 2형 폐포상피세포에서 관찰할 수 있었다. 또한 기타장기로 뇌, 림프절, 비장 및 심장에서도 PRRSV 항원을 검출할 수 있었다. 따라서 PRRSV는 폐장내에서 가장 중요한 방어기관인 폐포 큰포식세포에 감염되어 그 기능을 손상시킴으로써 바이러스혈증이 유발되고 간질성 폐렴뿐만 아니라 뇌, 림프절, 심장 등의 실질장기에 바이러스가 파급되어 병변을 형성하는 것으로 사료된다. 또한 이러한 폐포 큰포식세포의 손상으로 인해 기타 이차적인 폐렴 원인체의 감염이 증폭되리라 생각된다.

검사개체 10두는 모두 간접형광항체법을 통하여 PRRS 바이러스 특이 항체가 검출되었고, 이 중 6두는 면역조직화학 염색을 이용하여 폐장내에서 바이러스의 항원도 검출할 수 있었다. 그러나 2두(개체 번호 : 3, 8)는 바이러스 항원을 검출하지 못하였다. 이는 포르말린에 장기간 고정되었던 관계로 항원성에 영향을 끼쳤기 때문인 것으로 추측된다.

현재까지 PRRSV 감염은 병리조직검사, 혈청검사, 바이러스 분리동정 및 면역조직화학 염색법 등을 기초로 하여 진단하고 있다. PRRSV 감염은 기타 다른 간질성 폐렴 원인체인 돼지 인플루엔자, 호흡기형 코로나 바이러스 및 오제스키병 등과 폐장 병변이 매우 유사하기 때문에 병리조직학적 진단을 위해서는 폐장 뿐만 아니라 심장, 중추신경계 및 림프절 등과 같은 다른 장기의 검사가 반드시 병행되어야 한다는 것이 본 연구를 통하여 확인되었다. 또한 면역조직화학 염색법을 이용한 조직내 PRRSV의 항원 증명은 진단적 가치가 매우 높으며, PRRSV의 병인을 연구하는데 중요하리라 판단된다.

우리나라에서는 1995년 이후 PRRSV 백신이 사용되고 있기 때문에 혈청학적 방법을 통한 항체의 검출은 진단상 다소 제약이 따르고 있다. 그러므로 PRRSV 감염의 진단을 위해서는 병리검사뿐만 아니라 효과적인 침단진단기법이 조속한 기일내에 이루어져야 하리라 사료된다.

참 고 문 헌

- 1 Keffaber KK. Reproductive failure of unknown etiology. *Am Assoc Swine Pract Newsl* 1:19. 1989.
- 2 Loula T. Mystery pig disease. *Agri-Practice* 12:23~34. 1991.
- 3 Paton DJ, Brown IH, et al. Blue ear disease of pig. *Vet Rec* 128:617. 1991.
- 4 Wensvoort G. Lelystad virus and the porcine epidemic abortion and respiratory syndrome. *Vet Res* 24:117~124. 1993.
- 5 Wensvoort G, Terpstra C, et al. Blue ear disease of pigs. *Vet Rec* 128:547. 1991.
- 6 Wensvoort G, Terpstra C, et al. Mystery swine disease in the Netherlands ; the isolation of Lelystad virus. *Vet Q* 13:121~130. 1991.
- 7 White M. Blue ear disease of pigs. *Vet Rec* 128:574. 1991.
- 8 Benfield DA, Harris I, et al. Properties of SIRS virus isolate ATCC VR-2332 in the United States and preliminary characterization of a monoclonal antibody to this virus. *American Assoc Swine Pract News* 4:19~21. 1992.
- 9 Blaha T. Epidemiologic investigations into PEARs in Germany : consequences in fattening pigs. *12th Int Pig Soc* 8:17~20. 1992.
- 10 Edwards S, Robertson IB, et al. PRRS (blue-eared pig disease) in Great Britain. *American Assoc Swine Pract News* 4:32~36. 1992.
- 11 Plana Duran, Vayrena JM, et al. PEARs (Mystery swine disease)-summary of the work conducted by our group. *American Assoc Swine Pract News* 4:16~18. 1992.
- 12 Collins JE. Newly recognized respiratory syndromes in North American swine herds. *American Assoc Swine Pract News* 3:7~11. 1991.
- 13 Benfield DA, Nelson E, et al. Characterization of swine infertility and respiratory syndrome (SIRS) virus(isolate ATTC VR-2332). *J Vet Diagn Invest* 4:127~133. 1992.
- 14 Meulenbergh JJM, Hust MM, et al. Lelystad virus, the cause of porcine epidemic abortion and respiratory syndrome(PEARs), is related to LDV and EAV. *Virology* 192:62~72. 1993.
- 15 Bautista EM, Goyal SH, et al. Comparison of porcine alveolar macrophages and CL2621 for the detection of porcine reproductive and respiratory syndrome(PRRS) virus and anti-PRRS antibody. *J Vet Diagn Invest* 5:163~165. 1993.
- 16 Shin JH, Kang YB, et al. Seroepidemiological studies on Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome in Korea. I. Detection of Indirect Fluorescent Antibodies RDA *J Agri Sci* 35(2):572~576. 1993.
- 17 Kweon CH, Kwon BJ, et al. Isolation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus(PRRS) in Korea. *Kor J Vet Res* 34(1):77~84. 1994.
- 18 Hsu SM, Rained L, et al. Use of avidin-biotin-peroxidase complex(ABC) in immunoperoxidase techniques : A comparison between ABC and unlabeled antibody(PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 29:577~580. 1981.
- 19 Halbur PG, Paul PS, et al. Comparison of the Pathogenicity of Two US Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Isolates with that of the Lelystad virus. *Vet Pathol* 32:648~660. 1995.
- 20 Halbur PG, Paul PS, et al. Comparative pathogenicity of nine US porcine reproductive and respiratory syndrome virus(PRRSV) isolates in a five-week-old cesarean-derived, colostrum-deprived pig model. *J Vet Diagn Invest* 8:11~20. 1996.
- 21 Pol JMA, van Dijk JE, et al. Pathological, ultrastructural, and immunohistochemical changes caused by Lelystad virus in experimentally induced infections of mystery swine disease. *Vet Q* 13:137~143. 1991.
- 22 Rossow KD, Bautista EM, et al. Experimental

- porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in one-, four-, and 10-week-old pigs. *J Vet Diagn Invest* **6**:3~12. 1994.
- 23 Rossow KD, Morrison RB, et al. Lymph node lesions in neonatal pigs congenitally exposed to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Vet Diagn Invest* **6**:363~371. 1994.
- 24 Rossow KD, Benfield DA, et al. Chronological Immunohistochemical Detection and Localization of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Gnotobiotic Pigs. *Vet Pathol* **33**:551~556. 1996.
- 25 Halbur PG, Paul PS, et al. Comparison of the Antigen Distribution of Two US Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Isolates with that of the Lelystad Virus. *Vet Pathol* **33**:159~170. 1996.