

토끼의 바이러스性 肝炎에 關한 研究

I. 實驗的 感染兔의 急性肝炎組織의 電子顯微鏡的 觀察

李 且 秀 · 朴 清 圭

慶北大學校 獸醫科大學

(1989. 8. 11 접수)

Studies on the rabbit viral hepatitis

I. Electron microscopic observation of the acute hepatic lesions in experimentally infected rabbit

Cha-soo Lee, Cheong-kyu Park

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

(Received Aug 11, 1989)

Abstract: A new sudden death in rabbits appeared in China and Korea in 1984 and 1985, respectively, and was recognized to be an acute infectious disease caused by a virus. The disease was reported as a "new viral disease," and thereafter, a tentative name of "viral hemorrhagic disease", "hemorrhagic pneumonia" or "viral hemorrhagic pneumonia" has been described in the case reports. But authors had called the viral disease "rabbit viral hepatitis" due to picornavirus infection, because the principal lesion of the disease was an acute hepatitis.

The purpose of this report is to describe the electron microscopic findings on the livers in experimentally infected rabbits. All the livers of the affected rabbits were shown to have degenerative changes of a type that is characteristic of acute hepatitis.

In the liver cells, there were dilation of rER and mitochondria, vacuole formation of various sizes, and appearances of many virus-like particles in the vicinity of rER, granular bodies and crystalline arrays of viral particles in the cytoplasm with necrotic changes of the nucleus. Clusters of virus-like particles and viral crystals appeared in the cytoplasm of sinusoid endothelial cells and Kupffer's cells with morphological changes of organelles. Also viral crystals were demonstrated in the cytoplasm of macrophages among the liver cells. On the whole, the liver cells had many virus-like particles and a few crystalline arrays of viral particles. Therefore, this implies that the liver cells are the main site of the viral replication in inducing the viremia.

It was concluded that the liver was the primary target organ of this viral disease, and the pathological and the ultrastructural evidence suggest that the virus may be belong to genus enterovirus.

Key words: acute viral hepatitis, picornavirus, rabbit.

緒 論

지난 1985년도 부터 경기도 양주등지에서 처음 발생하여 전국적으로 대유행을 한 양고라토끼의 급성농성 질병은 지금까지 찾아 볼 수 없었던 강한 전염력을 가지고 集團斃死를 일으켰던 疾病으로 국내에서 크게 문제가 되어 왔던 것이다. 이에 李와 朴¹은 本疾病의 原因을 追究하여 picornavirus에 의한 급성 전염병이라는 것을 밝힌 바 있다. 이와같은 疾病이 中國에서도 1984년도 부터 散發的으로 發生하여 막대한 경제적 손실을 끼쳤다고 하는 사실²⁻⁶도 늦게나마 알게 되었다. 또한 Liu 등³과 Pu 등⁴도 本疾病의 原因體를 RNA virus 또는 picornavirus라고 보고한 바 있으며 국내에서도 朴 등⁷과 安 등⁸도 本疾病의 原因體를 picornavirus로 看做하고 보고한 바 있다.

本疾病의 국내발생이 中國에 비해 약 1년 정도 늦기는 하나 크게 차이는 없다. 그리고 국제적으로 本疾病의 발생에 대한 기타 諸外國에 있어서는 문헌 상 찾아 볼 수 없는 실정이다. 따라서 本疾病에 대한 연구가 크게 이루어져 있지 않았으며 本疾病을 報告者에 따라 “토끼의 새로운 病毒性 疾病”² “病毒性 出血症”^{3,9,10} “出血性 肺炎”^{4,5} “病毒性 出血性 肺炎”⁶ “토끼의 바이러스성 出血性 肺炎”⁷ 그리고 “토끼 picornavirus 出血熱”⁸ 등으로 잠정적인 명칭을 사용해서 보고 되고 있다. 이와같이 本疾病의 病名에 대해서는 여러가지로 表記되고 있으나 지금까지의 연구결과를 미루어 볼때 本疾病의 床臨所見과 病理學的 所見 그리고 病因學的 所見등이 報告者와는 관계없이 거의 一致된 所見으로 나타나고 있다. 다만 여러 연구자들이 本疾病을 보는 觀點에서 무엇을 중요시 하느냐에 따라 차이가 있었다고 본다. 그러나 本疾病이 처음 발견되었기 때문에 우선 통일된 代表的인 固有疾病名이 있어야 하는 것은 당연하다. 그러나 위에서 言及한 명칭중에는 “出血”이라는 용어는 각종장기에 나타나는 所見을 근거로 하여 命名한 것으로 思料되나 이 出血의 所見은 個體에 따라 차이가 있었으며 특히 肺에 있어서도 出血의 有無에 차이가 있었다.^{1,11} 그리고 “出血性 肺炎”은 肺의 出血과 氣管內의 充出血 및 死後에 血液性 泡沫液의 鼻腔內의 流出 등을 근거로 하여 命名된 것으로 본다. 이와같은 所見은 個體에 따라 차이가 있었을 뿐만 아니라 전혀 出血이 없는 예가 있었으며 飛沫에 의한 감염의 경우와 비교적 甚急性으로 斃死하는 예에서 多數 觀察할 수 있는 所見으로서 모든例의 통일된 所見은 아니었다.^{1,11} 따라서 出血 및 肺炎는 特정한 所見이 될 수 없었다고 하였다.¹

李와 朴¹은 本疾病의 自然發生例에서 관찰된 통일된 所見은 急性肝炎의 所見이라고 지적한 바 있다. 동시에 張과 李¹¹는 실험적감염例에서 急性肝炎의 一致된 結果를 제시한 바 있다. 따라서 이 肝炎의 所見은 本疾病의 어떤 所見보다도 중요시 되며 target organ으로 여겨 李와 朴¹은 “토끼의 virus성 肝炎”으로 病名을 제안한 바 있다. 그리고 病理發生의 機轉을 살펴보면 肝에서 증식된 virus들이 viremia를 유발함과 동시에 hepatic coma와 순환장애로 斃死하는 것으로 看做되었다. 이와같은 사실은 安 등³이 바이러스 분포를 조사한 바 肝과 脾臟에서 높은 力價가 인정되었으나 腦腎臟 및 肺에서는 인정되지 않았다는 결과와 一致된다고 하겠다.

著者들은 위에서 言及한 바와 같이 自然感染例 및 人工感染例의 病理學的 관찰을 통해 一致된 所見으로 나타난 것은 急性肝炎이었다. 따라서 本疾病에 罹患된 토끼의 肝組織細胞의 微細構造的 變化를 더욱 具體的으로 파악하고자 實驗的 感染兔의 肝組織을 電子顯微鏡的으로 관찰하였던바 그 결과를 보고 하는 바이다.

材料 및 方法

接種材料로는 本疾病에 罹患된 양고라 토끼의 肝組織을 切除해서 생리적식염수로 10배 희석되게 乳劑로 하여 2,000rpm 10분간 원심분리한 후 上層液을 滅菌된 membrane filter(0.45um)로 여과시켜 사용하였다. 이와같이 作製된 接種材料를 0.2ml씩 4~5개월령의 在來家兔 12頭에 각각 筋肉注射하여 本疾病의 발병과 임상적 所見을 관찰하면서 斃死直前 接種後 2~4일에 屠殺解體한 肝組織을 切除하여 電子顯微鏡의 관찰을 위해 供試되었다. 한편 屠殺解體한 後 各장기의 變化를 肉眼的으로 관찰하고 동시에 일부의 肝組織과 기타 장기의 組織을 切除하여 光學顯微鏡의 관찰을 위해 供試되었으며 이들 組織所見을 自然發生例의 양고라 토끼의 組織所見과 비교 검토하여 本疾病 發生을 확인하였다.

電子顯微鏡의 관찰을 위해서는 供試된 肝組織을 3% glutaraldehyde-0.1M phosphate buffer(pH 7.4)로 2시간 前固定한 後 1% osmium tetroxide-0.1M phosphate buffer(pH 7.4)로 2시간 後 固定하여 alcohol 系列에 移行脫水, Epon 812로 包埋하였다. 이와같이 包埋한 組織을 Sorvall Porter Blum MT-2 ultramicrotome으로 細切片을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 2重染色하여 Hitachi 800 電子顯微鏡으로 관찰하였다.

結 果

人工感染시킨 本實驗의 家兎들은 臨床 및 肉眼의 所見 그리고 病理組織學的 所見에서 自然發生例의 양고라토끼의 本疾病과 一致하였으며 特히 肝組織에서 동일한 所見이 인정되었다. 즉 肝組織의 光學顯微鏡의 所見으로는 肝小葉周邊性壞死가 全例에서 일어났으며, 이 小葉周邊性壞死는 門脈周圍 portal triad에서 부터始作되어 中心靜脈을 向해 進行되었다(Fig 1). 그리고 壞死細胞의 所見으로는 肝細胞의 細胞質의 好酸性과 核의 濃縮, 崩壞 및 消失이 관찰되었고 洞樣血管內皮細胞 및 Kupffer cell의 核濃縮을 수반한 壞死所見이 인정되었다(Fig 2). 한편 實質細胞間에는 소수의 mononuclear cell과 heterophil이 出現하였으며 出血을 동반하는 例도 있었다.

電子顯微鏡의 所見에서 肝細胞의 所見으로는 細胞質內에 大小不同한 空胞가 出現하면서 rER 및 mitochondria의 확장과 mitochondria의 cristae의 消失이 관찰되었고 細胞質은 初期의 변화로서 電子密度가 높게 나타났다(Fig 3). 이어서 rER 周圍에 virus樣 粒子的 出現과 아울러 細胞質內에 많은 virus樣 粒子的 集合을 볼수 있었고(Fig 4, 5), 한편으로는 細胞質內에 virus樣 粒子的 集合에 의해 형성된것으로 보이는 顆粒狀의 封入體(Fig 6)가 出現함과 동시에 많은 virus樣 粒자가 核膜에 부착되면서 核內外膜의 分離와 파괴 核의 濃縮과 崩壞 및 消失등이 관찰되었다(Fig 5). 그리고 細胞質의 無構造한 樣狀과 아울러 細胞小器官 및 細胞膜의 파괴로 virus樣 粒子和 함께 細胞質內容物의 流出등이 관찰되었다(Fig 6). 이와같은 變化는 細胞에 따라 多樣하였으며 이들의 所見이 光學顯微鏡의 관찰에서 볼수 있었던 肝細胞의 壞死 정도에 따른 所見이라고 생각되었다. 또한 細胞에 따라서 차이가 있기는 하나 壞死된 細胞의 細胞質內에 多數의 virus樣 粒자들이 集合하여 virus結晶體를 形成하고 있는 것도 관찰할 수 있었으며 이들 結晶體의 內外에 微細한 原纖維의 出現이 있었다(Fig 7).

洞樣血管 內皮細胞 및 Kupffer cell에서도 肝細胞에서 볼수 있었던 것과 마찬가지로 細胞小器官 및 核의 病的變化를 관찰할 수 있었으며 역시 未熟한 virus樣 粒자들이 rER 周圍 및 細胞質內에 散在하였다(Fig 8, 9). 그리고 肝細胞의 壞死가 일어나는 部位에서는 洞樣血管 內皮細胞는 損傷이 甚하였거나 또는 파괴되어 거의 잔존하지 않았다(Fig 6).

한편 肝實質內에 少數의 macrophage가 出現하는 것을 관찰할 수 있었다. 이들 細胞의 細胞質內에서는

phagosome이 出現하였고 細胞質이 礫性하며 그리고 mitochondria의 확장과 cristae의 消失이 인정되었다. 또한 細胞質內에 virus粒子的 結晶體가 관찰되기도 하였다(Fig 10, 11). 이와같은 macrophage의 出現과 동시에 好中球(heterophil) 및 淋巴球의 出現을 관찰할 수 있었으나 이들 細胞에 있어서는 特記할만한 所見이 관찰되지 않았다.

本實驗例에서 관찰된 所見中 virus樣 粒子的 封入體와 virus 粒子的 結晶體들은 原因 virus 接種後 斃死까지의 시간경과에 따라 차이가 있었으며 斃死까지의 시간이 많이 경과된 例에서 多數의 virus樣 粒子的 封入體 및 virus粒子的 結晶體를 관찰할 수 있었다.

考 察

本實驗例에서 관찰된 肝의 病理組織學的 變化는 急性肝炎의 所見이었다. 李와朴¹은 本疾病의 自然發生例의 光學顯微鏡의 所見에서 肝小葉周邊性壞死가 先行되며 이 小葉周邊性壞死는 門脈周圍 portal triad에서 부터 始作된다고 하였다. 그리고 肝細胞의 核의 病的變化와 아울러 細胞質의 강한 好酸性을 지적한 바 있다. 本實驗例의 光學顯微鏡의 所見에서도 同一한 壞死所見이 나타났으며 電子顯微鏡下에서 관찰할 수 있었던 肝細胞質의 혼탁 無構造한 壞死產物과 細胞質內에 많은 virus樣 粒자의 生成 및 virus樣 粒자의 集合에 의해 形成된 것으로 보이는 封入體의 出現등은 光學顯微鏡下에서 관찰할 수 있었던 細胞質의 好酸性 所見에 부합되는 것으로 판단되었다. 이와같은 細胞質의 好酸性은 많은 RNA virus에서 細胞質內를 대부분 占有할 정도로 큰 封入體를 形成한다고 하는 事實¹²과 一致된다고 하겠으며 따라서 本疾病에서 나타나는 大小不同한 細胞質의 好酸性 物質도 하나의 封入體로 보아도 크게 無理는 아닐것으로 思料되었다.

李와朴¹은 自然發生한 本疾病의 양고라토끼의 肝組織에서 洞樣血管內皮細胞와 肝細胞의 細胞質內에 virus粒子的 結晶體와 virus樣 粒자의 出現을 電子顯微鏡의 으로 관찰한 바 있다. 역시 本實驗의 人工感染例의 在來家兎 肝組織에서도 肝細胞와 洞樣血管內皮細胞 그리고 Kupffer cell의 細胞質內에서 同一한 virus粒子的 結晶體와 virus樣 粒자의 出現을 관찰할 수 있었다. 그리고 細胞內에서 複製된 virus粒子的 離出은 대체로 出芽 또는 細胞의 融解에 의한 方法으로 일어난다고 하나 picornavirus는 細胞의 融解에 의한 細胞膜의 파괴로 virus粒자가 游離된다고 한다.¹³ 本疾病에서도 역시 肝細胞質內에서 複製 增殖된 virus粒자들은 細胞의 融解로 細胞膜의 파괴에 의해 游離되었으며 동시에 核

膜의 파괴와 핵의壞死가 일어났다.

以上과 같은 肝實質細胞의 현저한 病的變化와 肝細胞內에서 주로 virus의 複製가 일어난다고 하는 點은 순환장애만을 수반하는 他臟器에서는 찾아 볼 수 없으며 따라서 本疾病의 特徵의 所見은 急性肝炎이라고 思料되었다.

Picornavirus群에 所屬되는 virus들은 크기가 작은 RNA virus로서 細胞質內에서 多角形의 virus 粒子에 의한 結晶體를 形成하며 virus 粒子의 複製가 rER의 ribosome과 관계가 있다고 한다.¹³⁻¹⁶ 그리고 virus 粒子의 結晶體는 多角形으로 나타나며 微細한 原纖維가 이 結晶體 形成에 관여한다고 暗示한 바 있다.¹⁴ 著者 등이 관찰한 本實驗例에서도 크기가 작은 virus樣 粒子가 rER 周圍에 密集되어 出現하였고, 동시에 작은 結晶體가 形成되었으며 또한 典型的인 virus粒子의 結晶體를 관찰할 수 있었다는 點들은 picornavirus群에 所屬되는 virus의 形態學的 所見에 一致된다고 思料되었다.

Picornavirus群에 所屬되는 virus들은 처음에는 rhinovirus, enterovirus, aphthovirus 및 calicivirus 屬 등으로 분류되었으나 현재는 calicivirus는 caliciviridae로 별도로 분류하고 picornavirus 群에는 cardiovirus屬을 첨가하여 rhinovirus, enterovirus, aphthovirus屬들과 함께 4개의 屬으로 분류되고 있다.^{15,17} 그런데 calicivirus는 형태가 picornavirus와 극히 類似하나 크기가 picornavirus는 24~30nm인데 비해 calicivirus는 35~40nm로서 크기가 약간 더 크다고 한다.¹⁷ 그리고 calicivirus는 細胞質內에서 virus 粒子가 原纖維를 따라 대체로 線狀으로 배열된 結晶體를 형성한다고 한다.¹⁸ 本實驗例에서 관찰된 virus 粒子의 크기와 virus粒子의 結晶體의 형성과 형태가 calicivirus보다는 picornavirus와 극히 類似하다고 하는 點들은 本疾病의 原因體가 picornavirus임을 形態學的으로 더욱 뒷받침 해준다고 할 수 있다. 특히 enterovirus屬에 所屬되는 echovirus에서 관찰한 바 있는 3형의 virus封入體¹²中 結晶體狀의 封入體와 顆粒狀의 封入體를 本實驗例에서도 관찰할 수 있었다고 하는 事實은 重要的 所見으로 看做되는 바이다. 한편 本疾病의 原因 virus가 picornavirus群中 어느屬에 包含될지

는 알수 없으나 李와朴¹이 관찰한 本疾病의 臨床 및 病理學的의 所見 그리고 申과李¹⁶가 제시한 돼지 enterovirus의 電子顯微鏡의 所見과 아울러 本實驗例에서 관찰된 virus의 形態學的의 所見등을 고려해볼때 本疾病의 原因 virus는 enterovirus屬에 所屬될 것으로 추측되었다. 그러나 이 原因 virus에 대해서는 계속 연구되어 조직 배양이 성공됨으로써 이 새로운 virus에 대한 분류가 명확하게 될 것으로 思料되는 바이다.

結 論

中國과 韓國에서 1984년도와 1985년도부터 각각 발생하기 시작한 토끼의 急死病은 virus에 의한 急性 傳染病임이 밝혀졌고 本疾病은 “토끼의 새로운 疾病으로 처음 보고된 이래 “病毒性 出血症”, “出血性 肺炎” 및 “病毒性 出血性 胞炎” 등으로 暫定的인 病名을 사용해 오고 있다. 著者들은 本疾病의 重要的 所見은 picornavirus에 의한 急性肝炎으로 診斷코 本疾病을 “토끼의 바이러스性 肝炎”으로 命名하였다.

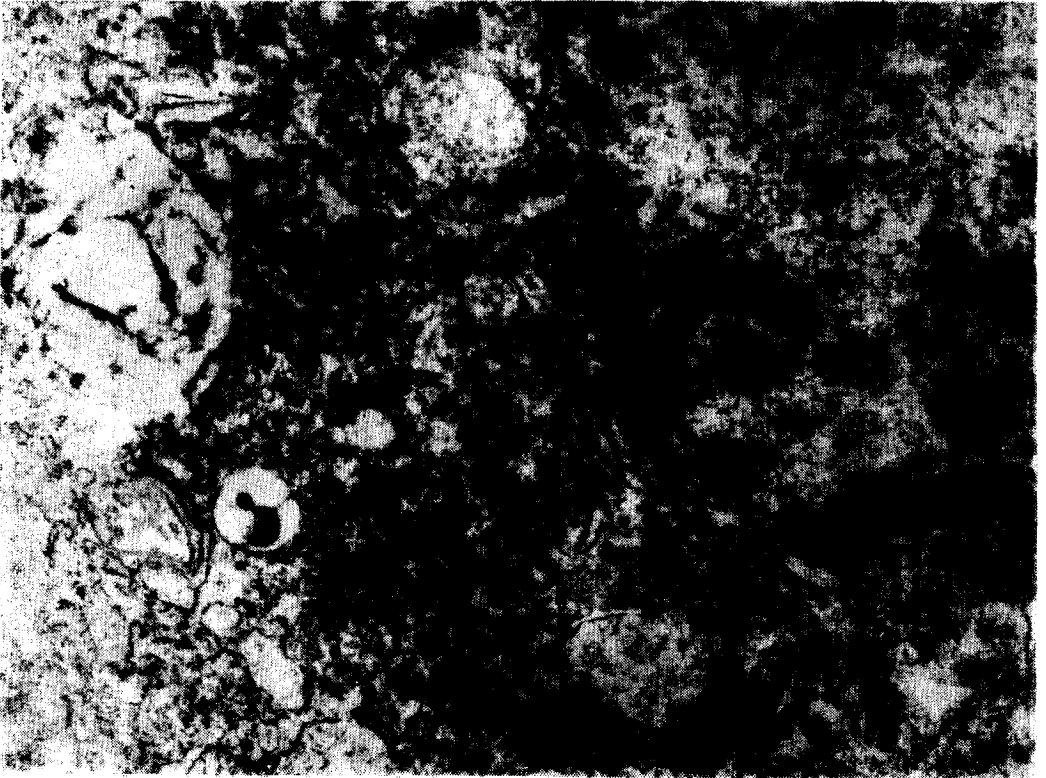
本研究에서는 實驗적으로 人工感染시킨 在來家兎(4~5個月齡)의 急性 肝炎을 확인코 이들 肝組織에 대해서 電子顯微鏡으로 관찰하였던 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

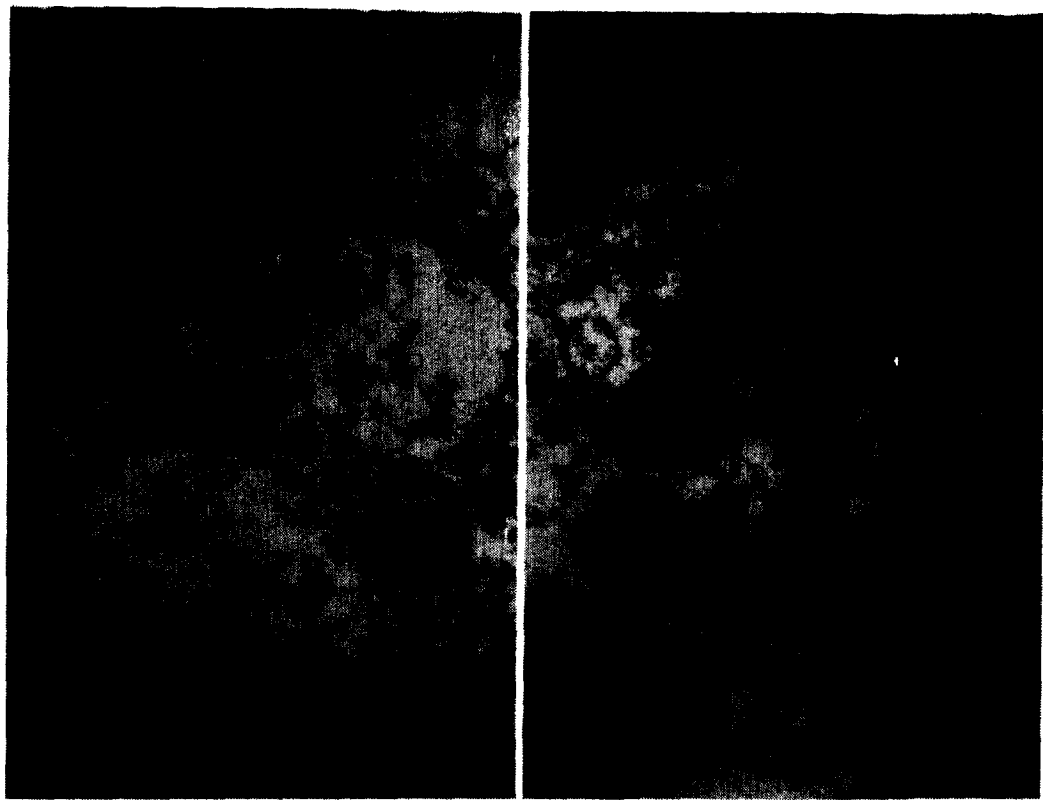
肝細胞의 所見으로는 細胞質內에 大小空胞의 출현과 rER 및 mitochondria의 확장, rER周圍에 많은 virus樣 粒子의 출현과 virus樣 粒子의 顆粒狀小體 및 virus 結晶體 등의 출현이 있었고 동시에 核의 壞死所見이 관찰되었다. 그리고 洞樣血管內皮細胞 및 Kupffer cell에서도 細胞小器官의 病的變化와 아울러 細胞質內에 virus樣 粒子의 集合體 및 virus結晶體가 출현하였으며 實質內에 출현한 macrophage의 細胞質內에서도 virus 結晶體가 관찰되었다.

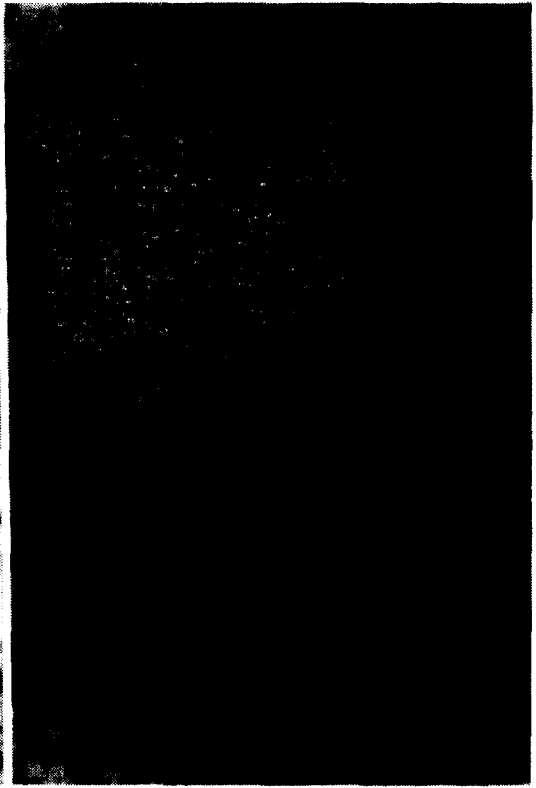
한편 많은 virus樣 粒子와 少新의 virus結晶體가 主로 肝細胞에서 관찰된 點으로 보아 여기서 複製된 많은 virus들이 viremia를 惹起시키는 것으로 思料되었다. 따라서 本疾病의 target organ은 肝이라고 看做되었으며 本疾病의 病理學的의 所見과 virus의 形態學的의 所見을 통해 本疾病의 原因virus는 enterovirus 屬에 包含될 것으로 추측되었다.

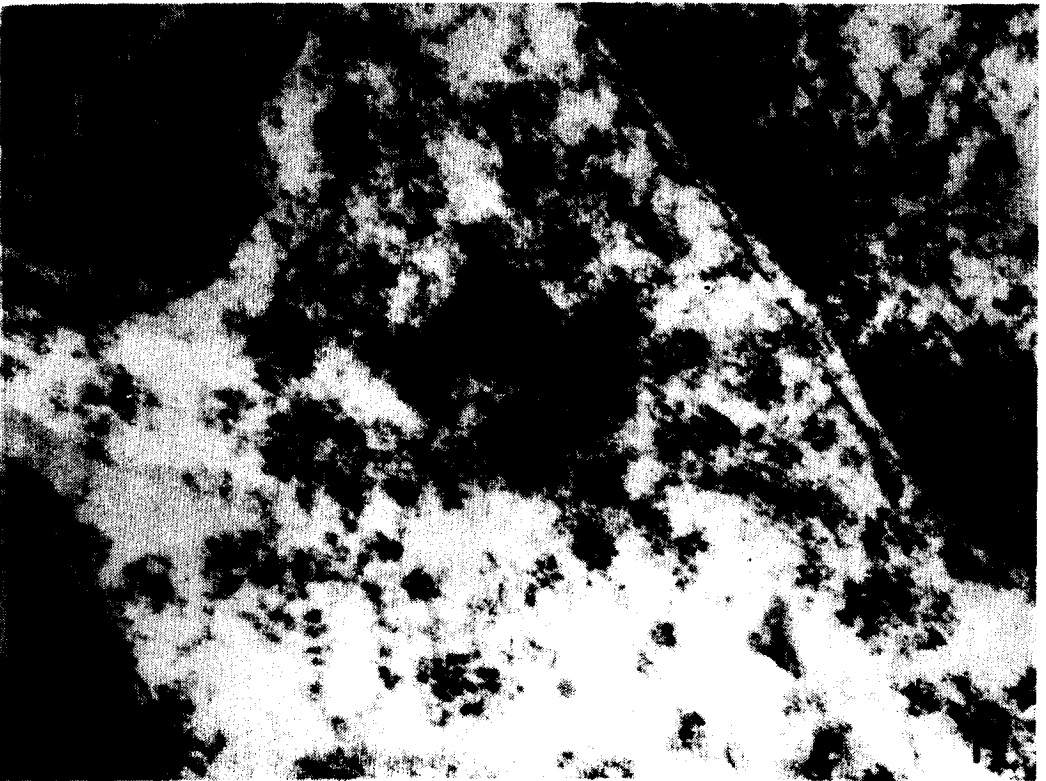
Legends for figures

- Fig 1.** Light micrograph of the hepatic tissue. Peripheral necrosis of the lobules is evident. H-E. $\times 50$.
- Fig 2.** Light micrograph of the hepatic tissue. Necrosis of hepatic cells and sinusoid endothelial cells is obvious. The cytoplasm of the numerous necrotic cells is more eosinophilic. H-E. $\times 132$.
- Fig 3.** Electron micrograph showing the cytoplasmic vacuoles and dilated rER in the infected hepatic cell with electron-dense cytoplasm. $\times 10,000$.
- Fig 4.** Electron micrograph of hepatic cell. The swollen mitochondria with sparse cristae and many virus-like particles in the vicinity of rER are observed in the hepatic cell. Arrows show clusters of virus-like particles. $\times 19,000$.
- Fig 5.** This electron micrograph of the hepatic cell shows the clusters of virus-like particles in the cytoplasm, mitochondria with paucity of cristae and pyknotic nucleus. $\times 29,000$.
- Fig 6.** Electron micrograph of hepatic cell. Necrosis is evident and granular inclusions (arrows) of virus-like particles are seen in the cytoplasm. $\times 19,000$.
- Fig 7.** Electron micrograph showing immatured viral crystals with fibrils in the cytoplasm of necrotic liver cell. $\times 30,000$.
- Fig 8.** Electron micrograph of sinusoid endothelial cells. The clusters of virus-like particles (arrows) are present in the cytoplasm. Also destruction of the endothelial cell and structureless opaque materials within sinusoidal lumen are seen. $\times 19,000$.
- Fig 9.** Electron micrograph showing the clusters of virus-like particles in the vicinity of rER, destruction of nuclear membrane and dilated mitochondria in the Kupffer's cell. $\times 19,000$.
- Fig 10.** Electron micrograph of a macrophage showing the sparsity of cytoplasm with phagosomes. A arrow is viral crystals. $\times 5,800$.
- Fig 11.** High power view of arrow part in Fig 10. The viral crystals are seen in the cytoplasm of the macrophage. $\times 35,000$.









參 考 文 獻

1. 李且秀, 朴清圭. 양고라토끼의 急性斃死性疾病의 病因學的研究: 所謂토끼의 바이러스性急死病. 大韓獸醫學會誌 1987;27:277~290.
2. Liu SJ, Xue HP, Pu BQ, et al. A new viral disease in rabbit. *Ani Husb & Vet Med* 1984; 16(6):253~255.
3. Xu FN, Shen WP, Liu SJ. Study of the pathology of viral haemorrhagic disease in rabbits. *Ani Husb & Vet Med* 1985;17(4):153~155.
4. Pu BQ, Qian NH, Cui SJ. Micro HA and HI tests for the detection of antibody titres to so-called "haemorrhagic pneumonia" in rabbits. *Chin J Vet Med* 1985;11(10):16~17.
5. Gu ZD, Wang XX, Li QZ, et al. An inactivated vaccine against haemorrhagic pneumonia in rabbits. *Chin J Vet Med* 1986;12(2):50~51.
6. Cao SZ, Liu SG, Gan MH, et al. A preliminary report on viral haemorrhagic pneumonia(tentative name) in rabbits. *Chin J Vet Med* 1986; 12(4):9~11.
7. 朴南鏞, 丁治榮, 金濤鎬 等. 토끼의 바이러스性 出血性肺炎(暫定名稱)發生. 大韓獸醫師會誌 1987; 23(9):253-258.
8. 安壽漢, 金柄漢, 李重馥 等. 토끼 picornavirus 出血熱(暫定名)에 關한 研究. 1. 原因 바이러스의 物理學의 特性. 農試論文集(家畜衛生篇) 1988;30(1): 55~61.
9. She RP, Chen DW, Gao QY. Observation on the ultrastructures of host cells in rabbit viral haemorrhagic disease. *Chin J Vet Med* 1986;12 (9):2~4.
10. Wei JS, Yu NS, Yang YF, et al. Investigations on a viral haemorrhagic disease in rabbits in Yunnan Province. *Chin J Vet Sci & Tech* 1987; 8:20~24.
11. 張聖準, 李且秀. Dexamethasone 投與가 토끼 virus性 肝炎誘起에 미치는 影響. 大韓獸醫學會誌 1988;28:371~377.
12. Ghadially FN. Viral inclusions, in *Ultrastructural pathology of the cell and matrix*(Vol. 2). 3rd ed. London: Butterworths, 1988;1026~1027.
13. Grimley PM, Henson DE. Electron microscopy in virus infections. In: Trump BF, Jones RT. ed. *Diagnostic electron microscopy*(Vol. 4). New York: John Wiley & Sons, 1983;1~73.
14. Godman GC. Picornaviruses. In: Dalton AJ, Haguenu F. ed. *Ultrastructure of animal viruses and bacteriophage. An atlas*. New York: Academic Press, 1973;133~153.
15. Fraenkel-Conrat H, Kimball PC, Levy PC. Picornaviridae, Caliciviridae, in *Virology*. 2nd ed. New Jersey: Prentice Hall, 1988;83~95.
16. 申台均, 李且秀. Porcine enterovirus 感染仔豚의 中樞神經系 血管內皮細胞의 電子顯微鏡的 觀察. 大韓獸醫學會誌 1988;28:137~143.
17. Timoney JF, Gillespie JH, Scott FW, et al. The picornaviridae, The caliciviridae, *Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals*. 8th ed. Ithaca and London: Comstock Publishing Associates, 1988;647~697.
18. Studdert MJ. Caliciviruses. *Arch Virol* 1978; 58:157~191.