

Canine herpesvirus 감염증의 병리발생에 관한 연구 II. 면역조직화학적 관찰

서 일 복 · 임 창 형

서울대학교 수의과대학
(1994년 7월 7일 접수)

Study on the pathogenesis of canine herpesvirus infection II. Immunohistochemical observation

Il-bok Seo, Chang-hyeong Lim

College of Veterinary Medicine, Seoul National University
(Received July 7, 1994)

Abstract : This study was carried out to investigate the pathogenesis of canine herpesvirus(CHV) infection in dogs. The 17 puppies, one day old, delivered from CHV seronegative 3 dams were divided into two groups. The 13 puppies were inoculated intranasally with 1ml of CHV-KK inoculum(5×10^6 TCID₅₀/ml) and 4 puppies were served as control. And then the puppies were sacrificed at 2, 4, 6 and 7 days after the treatment, and sampled nasal mucosa, trigeminal nerve, trigeminal ganglion, bone marrow, eye, brain and other major organs for the immunohistochemical examination.

Distribution of CHV antigens was limited in cytoplasm and nuclei of necrotic nasal epithelia at 2 days after infection. At 4 days after infection, CHV antigens were detected in vascular walls and peripheral nerves of nasal lamina propria, reticuloendothelial cells of spleen, interstitium of kidney, leptomeningeal vascular walls and alveolar walls. At 6 and 7 days after infection, CHV antigens were detected in all of the necrotic area.

CHV antigens were also detected in vascular endothelial cells of various organs and in blood leukocytes from 4 days after infection. Among the six puppies in which necrotic lesions of central nervous system were observed, CHV antigens were detected in trigeminal ganglion, trigeminal nerve and ventroposteromedial nucleus of four puppies and in spinal trigeminal nucleus of three puppies.

These results indicate that the generalized focal necrosis of all organs including brain and eyes in canine herpesvirus infection were resulted from generalized vasculitis with leukocyte-associated viremia, and also the hemonecrotizing meningoencephalitis was resulted from spreading of CHV via blood and nerve trunk.

Key words : canine herpesvirus infection, immunohistochemistry, pathogenesis, encephalitis

서 론

Canine herpesvirus(CHV)는 Herpesviridae의 alpha-herpesvirus속의 바이러스로서 개를 비롯한 늑대, 이리,

코요테 등과 같은 개과 동물에 감염되며, 신생자전에 감염시 급성의 전신성 패혈증을 일으키고 임신모전에 감염시 유산 또는 사산을 야기하는 개의 주요한 전염성 질병이다.^{8,13,21}

Carmichael et al^{4,5}에 의해서 CHV감염증이 최초로 보고된 이래 전세계적으로 보고되어 왔으며 국내에서는 김 등²³에 의해서 보고되었다.

신생자전에서 CHV감염증으로 인한 병변은 전신장기의 출혈괴사성 병변이 특징이며^{21,23} 괴사성 뇌염¹⁶과 괴사성 안염¹⁰이 동반된다고 하였다. Percy et al¹⁷은 CHV감염증에서 뇌염의 발생은 병변의 분포로 미루어 보아 혈액원으로 바이러스가 뇌조직으로 침입하여 야기된다고 하였으나 몇몇 예에서 삼차신경 및 삼차신경절에서 괴사성 병변과 더불어 형광항체법으로 바이러스 항원이 검출됨으로써 신경원으로 뇌염이 발생될 수 있음을 시사하였다.

필자는 국내에서 분리한 CHV-KK주를 신생자전에 실험감염하여 병리조직학적 및 전자현미경적 관찰을 통해서 CHV감염증에서의 전신장기의 괴사는 혈관내피세포에서의 바이러스 증식에 따른 괴사성 혈관염에 속발되어 발생되며 중추신경계의 괴사성 염증은 삼차신경경로의 괴사와 밀접한 관련성이 있다고 추정한 바 있다. 또한 지금까지 알려진 CHV감염증의 병리발생에 관한 지식은 병리조직학적 조건, 장기에서의 바이러스 검출 및 형광항체법에 의한 조직내 바이러스 항원의 검출에 국한된 것이었다.

따라서 본 연구는 CHV감염증의 병리발생을 보다 명확히 규명하기 위해서 국내분리 CHV-KK주를 신생자전에 실험감염시킨 후 면역조직화학적 방법을 이용하여 경시적인 바이러스의 조직내 이동경로를 확인하기 위해서 실시하였다.

재료 및 방법

공시 바이러스 : 실험에 사용된 바이러스는 국내분리 CHV-KK주를 초대개신장세포에서 5대 계대배양하여 5×10^5 TCID₅₀/ml 역가의 바이러스 부유액을 접종에 사용하였다.

공시동물 및 실험단계 : CHV에 대한 중화항체음성인 3두의 모견에서 분만된 1일령의 자견 17두를 모견과 합사해서 자연포유시키면서 실험에 공시하였으며 공시된 자견 17두 중 13두에 대해서는 양쪽 비강내로 바이러스 부유액을 0.5ml씩 1ml를 접종하였으며 접종 후 2, 4, 6일내에 각각 3두를, 접종 후 7일에 4두를 희생시켜 검사에 사용하였다. 4두는 음성대조군으로 양쪽 비강내로 생리식염수를 동일한 양으로 접종하였으며 접종 후 2, 4, 6, 7일에 각각 1두씩 희생하여 검사하였다.

면역조직화학적 관찰 : 각 부검일령에 살처분된 개체와 폐사된 개체를 부검하여 비점막, 인두점막, 편도선, 악하립프절, 흉선, 췌장, 소장, 대장, 간장, 신장, 비장, 부신, 폐장 및 골수를 적출하여 10% 중성포르말린용액에 고정하였다. CHV의 중추신경계로의 전파경로를 확인하기 위하여 삼차신경, 삼차신경절, 대뇌, 소뇌, 뇌줄기(brain stem) 및 척수를 함께 적출하여 고정하였으며, 대뇌의 전두엽, 측두엽, 시상, 교뇌, 소뇌, 연수 및 척수부위를 절편하여 검사하였다. 안구는 시신경과 함께 적출하여 섬모체부위를 예리한 칼로 절개한 후 고정하였다. 각 고정된 장기를 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀포매한 후 4 μ m의 두께로 절편하여 Hsu et al¹⁴이 사용한 ABC법을 변형하여 실시하였다. 1차항체는 CHV의 145/112Kd glycoprotein에 대한 단클론항체를 일본 동경대학 농수의학부에서 분양받아 32,000배로 희석하여 사용하였다. Biotin이 표지된 2차항체 및 avidin은 Elite ABC kit(Vector, USA)를 구입하여 사용하였다.

결 과

면역조직화학적으로 관찰한 항원의 분포는 병리조직학적으로 괴사성 병변이 관찰된 부위와 대개 일치하였으나 병변의 형성과는 상관없이 관찰되기도 하였다.

2일 : 감염 후 2일에는 소장 괴사소가 관찰된 비점막 상피세포의 핵과 세포질에서 갈색의 양성반응이 나타났으며 항원의 관찰부위는 점막상피층에만 국한되었다(Fig 1).

4일 : 괴사된 비점막상피세포 및 점막고유층에서 크게 양성반응이 나타났으며 비강내로 삼출된 호중구와 탈락된 상피세포에서도 양성반응이 관찰되었다. 점막고유층에는 결합조직, 혈관내피세포 및 말초신경조직에서 양성반응이 관찰되었다(Fig 2). 또한 후두점막 상피세포의 괴사부위, 부신의 소상피사부위 및 신장피질의 간질조직에서 양성반응이 관찰되었다(Fig 4).

비장에서는 혈관내피세포 및 세망내피세포에서 양성반응이 관찰되었으며 폐장에서는 소상피사소 부위의 핵과 세포질에서 양성반응이 관찰되었다.

6일 : 비점막에서는 부분적인 점막의 탈락으로 양성반응이 미약하게 나타났으나 정상적으로 점막이 유지되고 있는 부위에서는 여전히 강한 양성반응이 나타났다.

악하립프절의 피막에 분포된 혈관내피세포를 포함한 혈관벽에서 강한 양성반응이 관찰되었으며 피막하동 및 소주(trabecula)주위동에 분포된 세망내피세포에서 양성반응이 관찰되었으나 실질세포에서는 관찰되지 않

았다.

간장, 신장, 비장, 폐장에서는 소장 괴사소 부위에서 양성반응이 관찰되었다. 특히 비장에서는 비장에 분포된 대부분의 혈관내피세포와 혈관벽 및 세망내피세포에서 갈색으로 염색되는 양성반응이 관찰되어 비장의 혈관구조가 뚜렷하게 나타났다. 간장에서는 동양혈관의 내피세포 및 간문맥부에 분포된 혈관벽에서 양성반응이 나타났으며 간장의 소장괴사소로 양성반응이 확산되는 소견이 관찰되었다. 또한 확장된 중심정맥내에 충만되어 있는 혈액세포 중 백혈구에서 강한 양성반응이 관찰되었다. 삼차신경에서는 신경섬유의 주행방향에 따라서 양성반응이 관찰되었으며(Fig 8) 삼차신경절에서는 신경절세포(gangliocyte) 및 위성세포(amphicyte) (Fig 7)와 간질조직에서 양성 반응이 관찰되었다.

중추신경계의 항원의 분포는 괴사성병변이 관찰된 부위와 일치하였다. 소뇌 및 대뇌의 연막에 분포된 혈관과 혈관 주위에서 양성반응이 뚜렷하게 관찰되었으며 양성반응은 주변으로 확산되어 세포사이 신경망(neuropil)에서도 미약한 양성반응이 고르게 퍼져서 관찰되었다(Fig 10, 11). 시상후부의 내측무릎핵(medial geniculate nucleus)과 삼차신경척수핵(trigeminal spinal nucleus)에서도 양성 반응이 관찰되었다. 소뇌에서

는 항원의 분포가 괴사된 뇌막의 혈관과 접한 분자층, Purkinje 세포층 및 과립층에서 양성반응이 각각 관찰되었다(Fig 12). 교뇌 및 연수에서 관찰된 한국성 신경교증(gliosis)에서는 양성반응이 관찰되지 않았으며, 척수에서도 양성반응은 관찰되지 않았다.

7일 : 감염 후 7일에는 전신 장기에서 양성반응이 더욱 강하게 나타났다. 비점막에서는 6일과 유사한 정도로 양성반응이 관찰되었으나 점막하 연결조직의 괴사부위에서는 양성반응이 관찰되지는 않았다. 7일에는 흉선의 수질부위 흉선소체에서 양성반응이 관찰되었다.

비장에서는 양성반응이 강하게 나타났으며 특히 혈관내피세포에서의 양성반응이 뚜렷하게 관찰 되었다. 또한 혈관내에 있는 많은 수의 백혈구에서도 양성반응이 관찰되었다(Fig 3). 폐장에서는 괴사된 세기관지상피세포와 폐포벽 그리고 대부분의 괴사되지 않은 폐포벽에서도 양성반응이 관찰되어 양성반응은 폐포벽의 구조를 유지하면서 나타났다. 신장에서는 현저한 출혈이 관찰되었던 신우부위의 혈관내피세포와 신유두점막상피의 괴사부위 및 강내로 탈락된 상피세포에서 양성반응이 관찰되었으며 한국성으로 증식 괴사된 요관상피세포와 탈락된 상피세포에서 양성반응이 관찰되었다(Fig 5).

Table 1. Antigenic distribution in each major organ or tissue of puppies infected with canine herpesvirus

Organs	Days after infection			
	2(n=3)	4(n=3)	6(n=3)	7(n=4)
Nasal mucosa				
Epithelium	++(2)	+++ (3)	++(3)	++(4)*
Lamina propria	-	++(3)	++(3)	++(4)
Spleen				
Vesicular or reticuloendothelial cell	-	+(2)	+++ (3)	+++ (4)
Lymph node				
Subcapsular or peritrabecular sinus	-	-	+(2)	++(4)
Vascular endothelial cell	-	+(1)	++(3)	++(4)
Parenchyma	-	-	+(1)	++(3)
Lung				
Alveolus	-	-	-	+(3)
Bronchiolar epithelium	-	+(2)	+++ (3)	+++ (4)
Kidney				
Interstitial	-	-	+(2)	++(3)
Glomerulus	-	+(2)	+++ (3)	+++ (4)
Tubular epithelium	-	-	+(2)	++(4)
Renal pelvis	-	-	+(3)	++(4)
Liver				
Portal triad	-	-	+(2)	+++ (4)
Parenchyma	-	-	++(3)	+++ (4)

- : absent, + : mild, ++ : moderate, +++ : strong.

* : Numbers in parenthesis indicate the number of puppies in which antigenic positive reaction were observed in their tissues or organs.

Table 2. Antigenic distribution in nervous system of puppies through duration of canine herpesvirus infection

Sites	Days after infection			
	2(n=3)	4(n=3)	6(n=3)	7(n=4)
Maxillary nerve	-	+(1)	+(1)	++(3)*
Trigeminal ganglion	-	-	+(1)	++(3)
Trigeminal nerve	-	-	+(1)	++(3)
Optic nerve	-	-	-	+(2)
Meninx	-	+	++(2)	+++ (4)
Frontal lobe	-	-	+(1)	++(4)
Parietal lobe	-	-	+(2)	++(4)
Thalamus	-	-	++(1)	++(3)
Mid brain	-	-	++(1)	++(3)
Pons	-	-	+(1)	+(3)
Medulla oblongata	-	-	+(1)	++(3)
Cerebellum	-	-	+++ (2)	+++ (4)
Spinal cord	-	-	-	-

- : absent, + : weak, ++ : moderate, +++ : strong.

* : Numbers in parenthesis indicate the number of puppies in which antigenic positive reaction were observed in their tissues or organs.

Table 3. Antigenic distribution in trigeminal pathways in 6 puppies in which necrotic lesions of central nervous system were observed

Sites	No of puppies
Trigeminal ganglion	++(4)*
Trigeminal nerve	++(4)
Spinal trigeminal nucleus	+(3)
Ventroposteriomedial nucleus	+++ (4)

+ : weak, ++ : moderate, +++ : strong.

* : Numbers in parenthesis indicate the number of puppies in which antigenic positive reaction was observed in their tissues or organs.

안구의 괴사성병변이 관찰되었던 예에서는 망막의 내분절층(inner segments), 외핵층(external nuclear layer) 및 외열기층(external plexiform layer)에 걸쳐서 양성반응이 관찰되었으며(Fig 6) 괴사가 관찰되었던 섬모체 및 각막상피층에서도 양성반응이 관찰되었다. 시신경에서는 신경섬유의 주행방향을 따라서 양성반응이 관찰되었다. 삼차신경절, 삼차신경에서는 4두중 3두에서 감염 후 6일에서와 유사한 양성반응이 관찰되었으며 중추신경계에서도 항원의 관찰부위는 감염 후 6일에서와 유사하게 나타났다. 특히 대뇌의 측두엽의 백질 부위에 분포된 모세혈관의 백혈구내에서 양성반응이 관찰되었다. 감염 후 7일의 대조군으로 설정한 자견에서는 괴사된 비점막상피세포에서 강한 양성반응이 관

찰되었고, 비장에서는 일부분의 혈관내피세포 및 세망내피세포에서, 부신에서는 한국성 괴사부위에서 양성반응이 관찰되었으며 폐장에서는 비후된 폐포벽에서 국소적으로 양성반응이 관찰되었다.

Table 1과 2에 주요 장기 및 조직과 신경계에서 관찰된 경시적인 항원의 분포 및 항원이 검출된 개체를 요약하였다. Table 3에 중추신경계의 괴사성병변이 관찰된 6두 중 삼차신경 전달경로인 삼차신경절, 삼차신경, 삼차신경척수핵(trigeminal spinal nucleus) 및 내측후복면핵(ventroposteriomedial nucleus)에서의 항원의 분포 및 항원이 검출된 개체수를 표시하였다.

고 찰

CHV감염증의 병리발생에 대한 많은 연구에서 바이러스의 침입문호는 비강이며 비점막상피세포에서 바이러스가 일차 증식한 후 점막과유층에 분포된 혈관에 침입하여 leukocyte-associated viremia로 전신장기에 파급되거나 또는 림프장에서 이차증식한 후 전신으로 파급되어 중추신경계를 비롯한 모든 장기에서 소상괴사를 일으키는 것으로 알려져 있다^{2,6,13,17}.

감염 후 7일의 무처치 대조군으로 설정한 자견에서 비점막 상피세포의 핵과 세포질에서 면역조직화학적 방법으로 바이러스 항원이 검출되었다. 이러한 소견은 바이러스의 침입문호는 비강이라는 사실을 입증하는

것이며 감염자전과의 접촉에 의해서 바이러스가 쉽게 전파될 수 있음을 뒷받침하는 결과라 생각되었다.

본 연구에서 관찰한 경시적인 괴사성 병변의 분포와 면역조직화학적 바이러스항원의 분포는 대개 일치하여 관찰되었으나 각 장기 및 조직에서 괴사성 병변이 형성되기 이전부터 바이러스항원이 검출되기 시작하였다. 감염 후 2일에 비점막의 괴사성 병변에서 바이러스항원이 검출되었다. 바이러스항원이 실질세포보다는 혈관내피세포에서부터 관찰되기 시작하였으며 감염 후 6일부터 비장 및 폐장에서의 바이러스항원은 장기에 분포된 대부분의 혈관의 분포와 일치되어 관찰되었다. 또한 필자의 앞선 연구에서도 전자현미경으로도 폐장 및 간장의 혈관내피세포에서 바이러스의 증식이 관찰된 바 있다. CHV감염증에서 전신장기의 괴사는 괴사성혈관염에 속발되어 나타난다는 많은 보고^{3,7,15, 22}가 있으나 혈관내피세포에서 바이러스의 증식이 관찰된 것은 필자의 앞선 연구에서 처음으로 확인되었으며, 본 연구에서 면역조직화학적 방법으로도 혈관내피세포에서 바이러스항원을 뚜렷하게 확인 할 수 있었다. 간장, 비장 및 대뇌의 혈관내 백혈구에서 면역조직화학적 방법으로 바이러스항원을 검출할 수 있었다. 본 연구에서 관찰된 이상과 같은 소견은 CHV감염증은 leukocyte associated viremia와 연관되어 전신장기의 괴사성 혈관염과 소상괴사가 진행된다는 기존의 병리발생을 더욱 확실하게 뒷받침하는 결과라고 사료된다.

림프절에서의 바이러스항원의 분포는 감염 후 4일부터 피막하층에서 관찰되기 시작했을 뿐 실질조직에서는 7일야 관찰되었다. 이와 같은 소견으로 미루어 보아 CHV감염증의 병리발생에 있어서 림프계 장기는 바이러스의 복제장소와는 관련이 없다고 사료된다.

감염 후 7일의 2마리에서 요관상피세포에서 강한 갈색의 양성반응이 나타났다. 이러한 소견은 CHV감염 개체의 요를 통해서도 바이러스가 쉽게 주변환경으로 배출될 수 있음을 입증하는 결과라 사료되었다.

Alpha-herpesvirus속의 바이러스는 신경전화성이 있어서 여러 동물에서 중추신경계에 병변을 형성하는 것으로 알려져 있으며 CHV감염증에서도 중추신경계에 병변은 일반적으로 관찰되어진다^{9,17,18}.

본 연구에서 면역조직화학적 방법으로 검출한 항원의 분포는 최초로 연막에 분포된 혈관벽에서 확인되었고 시간의 경과에 따라서 모든 조직의 괴사성 병변부와 일치하여 관찰되었으며 특히 소뇌의 회백질에서 가장 강한 양성반응을 보였다. 이와 같은 소견은 CHV감염증에서 뇌염은 혈액원성으로 기인된다는 기존의 병리발생을 뒷받침하는 결과라 할 수 있다.

사람의 herpes simplex virus를 비롯한 돼지의 Aujeszky's disease virus 및 송아지의 bovine herpesvirus 1의 감염에 의한 뇌염은 혈액원성과 더불어 신경경로를 통한 바이러스의 침입으로 발생됨이 알려져 왔다^{11,12,20}. Aujeszky's disease virus의 신경로를 통한 전파는 말초신경에서 흡수된 바이러스가 축삭원형질을 통해 이동되어 신경세포의 핵내에서 증식한 후 신경연접종말부위에서 축삭내부의 신경세관을 통해 바이러스입자가 신경전달 물질과 함께 역방향으로 이동하여 상위 신경세포로 전파되는 것으로 알려져 있다¹⁹. CHV감염증에서의 뇌염은 주로 혈액원성으로 발생된다고 알려져 왔으나 몇몇 연구에서는 삼차신경, 삼차신경절 등에서 괴사성 병변이 관찰되었고 형광항체법으로 바이러스항원을 검출하여 다른 herpesvirus감염증에서와 같이 신경경로를 통한 뇌염의 발생이 시사되어 왔다^{5,17}.

삼차신경절세포의 말초돌기는 눈신경, 상악신경 및 하악신경가지를 내어 종말되며 가장 큰 뇌신경인 삼차신경으로 연결된다. 삼차신경은 교뇌의 삼차신경주요 감각핵(principal sensory nucleus of the trigeminal nerve)에서 내림뿌리를 내어 삼차신경척수수와 핵(spinal trigeminal tract and nucleus)을 형성하고 올림뿌리를 내어 시상의 내측후복면핵(ventroposteromedial nucleus)에 종지한다²⁴. 본 연구에서는 중추신경계에 괴사성병변이 관찰되었던 예에서 삼차신경절, 삼차신경, 시상의 내측후복면핵 과 삼차신경척수핵에서 바이러스항원을 검출할 수 있었다. 특히 삼차신경절의 신경절세포(gangliocyte)에서 강한 양성반응이 확인되었고 삼차신경에서는 신경섬유의 주행방향을 따라서 양성반응이 관찰되었다. 시상의 내측후복면핵에서는 대부분의 신경세포와 교세포에서 강한 양성반응이 확인되었다. 또한 2예에서 시상후부의 내측무릎핵(medial geniculate nucleus)에서는 세포의 괴사와 더불어 뇌실질의 연화로 인해서 공동이 형성되어 있었으며 이 부위에서 바이러스항원이 현저히 관찰되었다.

이상과 같은 결과로 미루어 보아 CHV감염증에서 야기되는 뇌염은 혈액원으로 발생됨과 더불어 비점막 고유층에 종지되는 상악신경가지로 바이러스가 침입하여 삼차신경절로 이동된 후 삼차신경로를 따라 중추신경계로 전파되어 뇌염이 발생됨을 확인할 수 있었다.

결 론

CHV감염증의 병리발생을 규명하기 위하여 CHV 중화항체음성인 3두의 모견에서 분만된 1일령의 자견

17두를 대상으로 국내분리 CHV-KK주를 실험감염시킨 후 면역조직화학적 방법으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

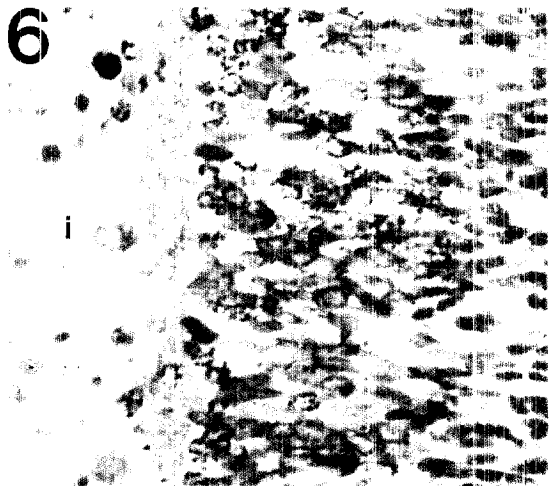
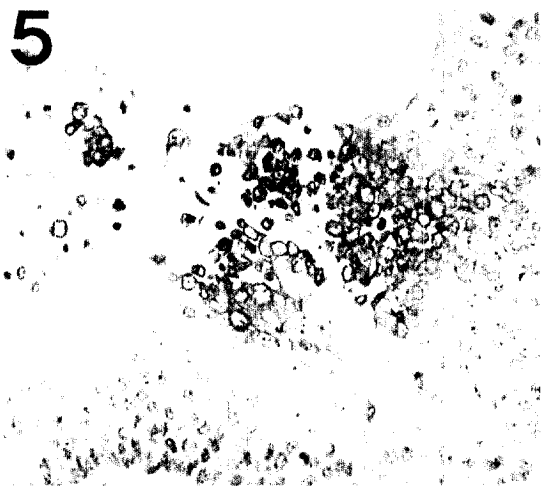
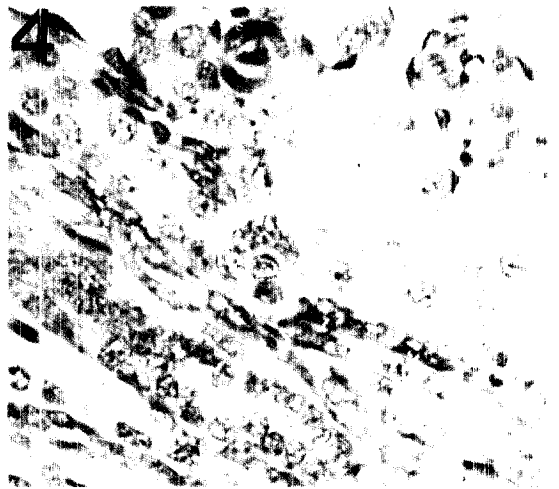
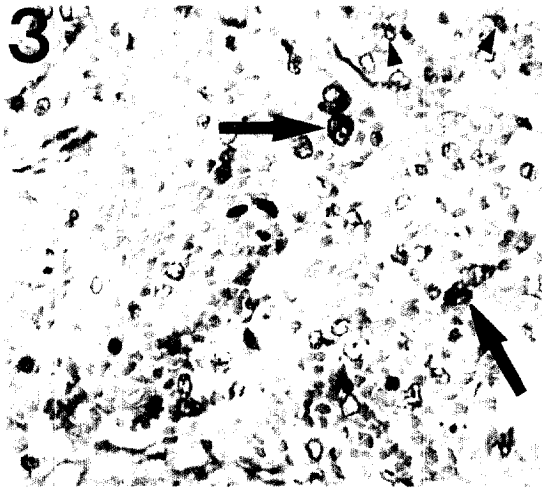
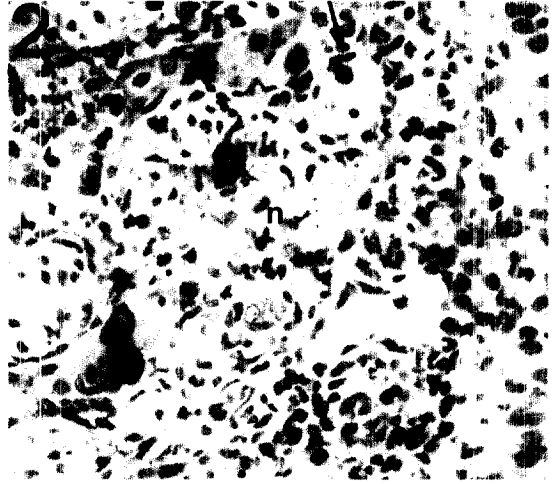
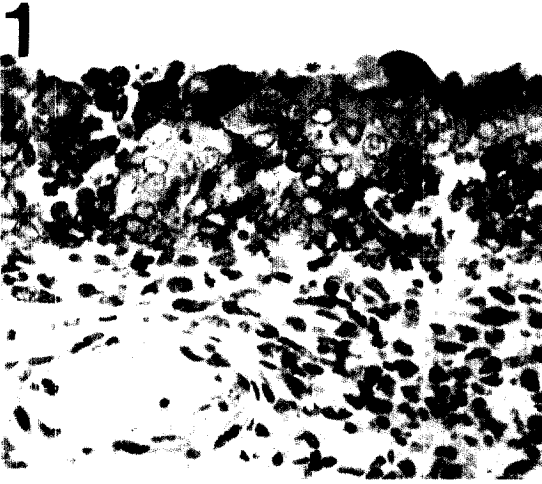
면역조직화학적으로 CHV항원 양성반응은 접종 후 2일에는 비점막상피 세포에 국한되어 관찰되었고 접종 후 4일부터 비점막 고유층의 혈관 및 삼차신경가지, 비장의 세망내피세포, 폐포모세혈관, 신장의 간질조직, 뇌막혈관에서 관찰되었으며 접종 후 6일부터는 모든 장기의 괴사성 병변부위와 일치하여 관찰되었다. 또한 감염 후 4일부터는 여러 장기의 혈관내피세포 및 간장, 비장, 대뇌에 분포된 혈관내 백혈구에서 CHV 항원이 검출되었다.

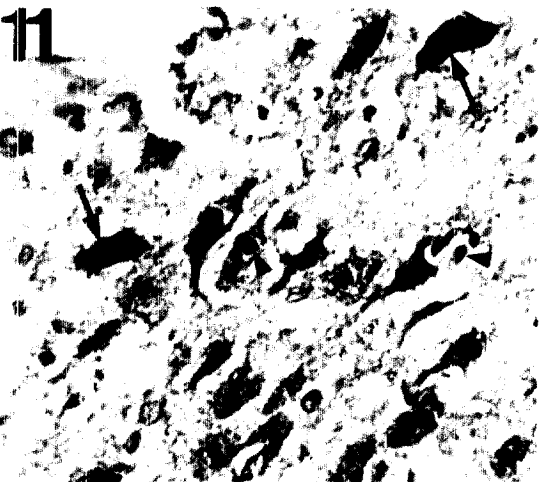
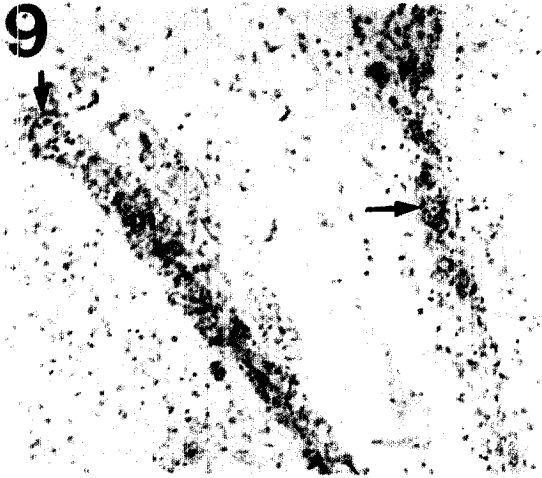
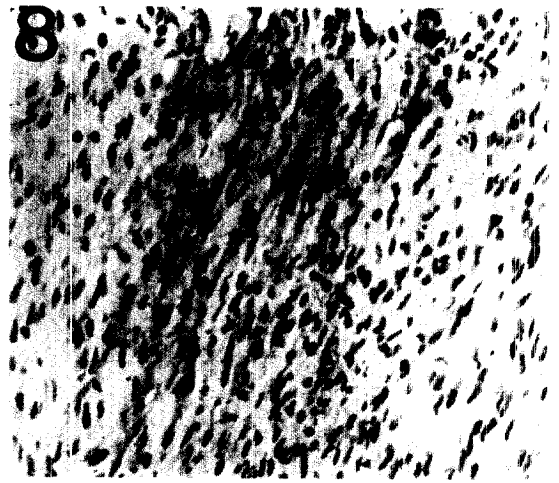
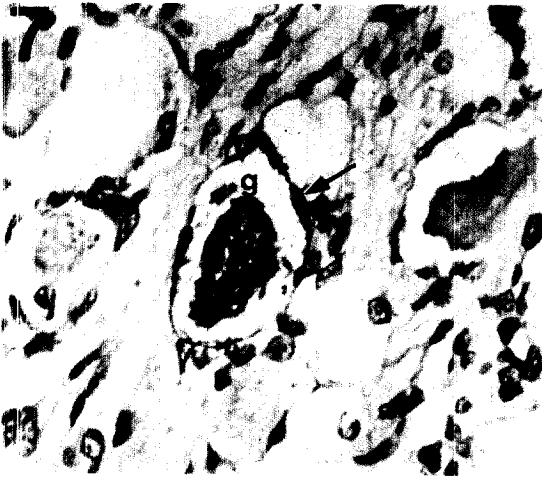
중추신경계의 괴사성병변이 관찰되었던 6두 중 4두의 삼차신경 및 시상의 내측후복면핵(ventroposterio-medial nucleus)에서, 3두의 삼차신경척수핵(trigeminal spinal nucleus)에서 강한 CHV 항원 양성반응이 확인 되었다.

이상과 같은 결과로 미루어 보아 CHV감염증의 병리발생은 비강내로 침입한 바이러스가 비점막상피세포에서 증식한 후 점막고유층에 분포된 혈관에 침입하여 leukocyte associated viremia를 일으킨 후 각 장기에서 괴사성 혈관염을 유발하고 이에 속발되어 전신 장기의 괴사성 염증으로 진행되며, 중추신경계의 괴사성염증은 삼차신경경로를 통해서도 발생된다고 사료되었다.

Legends for figures

- Fig 1. Nasal mucosa of the CHV infected pup, 2 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in the nuclei and cytoplasm of necrotic epithelia. ABC stain, $\times 400$.
- Fig 2. Nasal mucosa of the CHV infected pup, 4 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in endothelial cells(arrow) and peripheral nerves(n) of lamina propria. ABC stain, $\times 400$.
- Fig 3. Spleen of the CHV infected pup, 7 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in peripheral blood leukocytes(arrows) and in reticuloendothelial cells(arrow heads) of red pulp. ABC stain, $\times 400$.
- Fig 4. Kidney of the CHV infected pup, 4 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in cortical interstitium. ABC stain, $\times 400$.
- Fig 5. Ureter of the CHV infected pup, 7 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in focal necrotic ureteral epithelia and desquamated cells in lumen. ABC stain, $\times 400$.
- Fig 6. Retina of the CHV infected pup, 7 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in necrotic inner segments(i) and external nuclear layer(e). ABC stain, $\times 400$.
- Fig 7. Trigeminal ganglion of the CHV infected pup, 6 days after infection, showing strongly positive reaction of viral antigens in gangliocyte(g) and amphicyte(arrow). ABC stain $\times 400$.
- Fig 8. Trigeminal nerve of the CHV infected pup, 6 days after infection, showing positive reaction of viral antigens along the direction of nerve tissue. ABC stain, $\times 200$.
- Fig 9. Cerebrum of the CHV infected pup, 6 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in blood vessels(arrow) and leptomeninx(m). ABC stain, $\times 200$.
- Fig 10. Thalamus of the CHV infected pup, 6 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in ventroposteriomedial nucleus(n). ABC stain, $\times 40$.
- Fig 11. Higher magnification of Fig. 26 showing marked positive reaction of viral antigens in nuclei and cytoplasm of neurons(arrows) and glial cells(arrow heads), and weak positive reaction in neuropil(n). ABC stain, $\times 400$.
- Fig 12. Cerebellum of the CHV infected pup, 7 days after infection, showing positive reaction of viral antigens in focal necrotic area of granular(g), Purkinje cell(p) and molecular(m) layers. ABC stain, $\times 400$.





참 고 문 헌

1. Albert DM, Lahav M, Carmichael, LE, et al. Canine herpes-induced retinal dysplasia and associated ocular anomalies. *Investig Ophthalmol* 1976; 15: 267-278.
2. Appel MJG, Menegus M, Parsonson IM, et al. Pathogenesis of canine herpesvirus in specific pathogen free dogs: 5 to 12 weeks old pups. *Am J Vet Res* 1969; 30(12): 2067-2073.
3. Bartsch RC, Hubschle OJB, Els HJ. Canine herpesvirus infection : Literature review and case report. *Jl S Afr Vet Ass* 1974; 45: 81-85.
4. Carmichael LE, Standberg JD, Barnes FD. Identification of a cytopathogenic agent infectious for puppies as a canine herpesvirus. *Proc soc Exp Biol M* 1965; 120: 644-650.
5. Carmichael LE, Squire RA, Krook L. Clinical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn pups. *Am J Vet Res* 1965; 26(113): 803-814.
6. Carmichael LE. Herpesvirus canis : Aspect of pathogenesis and immune response. *JAVMA* 1970; 156: 1714-1721.
7. Durham PJK, Poole WSH. Experimental canine herpesvirus infection in newborn puppies using a Newzealand isolate. *N Z Vet J* 1979; 27: 14-16.
8. Evermann JF, LeaMaster BR, McElwain TF, et al. Natural infection of captive coyote pups with a herpesvirus antigenically related to canine herpesvirus. *JAVMA* 1984; 185: 1288-1290.
9. Fenner F, gibbs EPL, Murphy FA, et al. Herpesviridae, *Veterinary virology*. Academic press, 1987, pp 339-373.
10. Gelatt KN, Whitley RD, Samuelson DA, et al. Ocular manifestation of viral diseases in small animals. *Compend Cont Ed* 1985; 7(12): 968-976.
11. Gibbs EPJ, Rweyemamu MM. Bovine herpesviruses part1 : Bovine herpesvirus 1, *Vet Bull* 1977; 47: 317-334
12. Gillespie JH, Timoney JF. Hagan and Bruner's infectious disease of domestic animals. 7th Cornell university press, 1981, pp 552-560.
13. Greene CE. Canine herpesvirus infection; Infectious diseases of the dog and cat, 1st ed WB Saunders 1990; 252-258.
14. Hsu SM, Raine L, Fanger, H. Use of avidin-biotin peroxidase complex(ABC) in immunoperoxidase techniques : A comparison between ABC and unlabeled antibody(PAP) procedures. *J Histoche Cytoche* 1981; 29: 577-580
15. Kojima A, Fujinami F, Takeshita M, et al. Outbreak of neonatal canine herpesvirus infection in a specific pathogen-free beagle colony. *Jpn J Vet Sci* 1990; 52: 145-154.
16. Percy DH. Comments on canine herpesvirus: Pathogens in immune response. *JAVMA* 1970; 156: 1721-1724.
17. Percy DH, Munnell JF, Olander HJ, et al. Pathogenesis of canine herpesvirus encephalitis. *Am J Vet Res* 1970; 31: 145-156.
18. Rouse BT. Pathogenesis of the herpesviruses. *Lab Animal Sci* 1993; 43: 11-14.
19. Stack AM, Sawyer WB, Hughes JH, et al. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Research* 1989; 491: 156-162.
20. Ugolini G, Kuypers HGJM, Strick PL. Transneuronal transfer of herpes virus from peripheral nerves to cortex and brain stem. *Science* 1989; 243: 89-91.
21. Wright NG, Cornwell HJC. Experimental herpesvirus infection in young puppies. *Res Vet Sci* 1969; 9: 295-299.
22. Wright NG, Cornwell HJC. Further studies on experimental canine herpesvirus infection in young puppies. *Res Vet Sci* 1970; 11: 221-225.
23. 김옥진, 박응복, 안수환 등. Canine herpesvirus (CHV) 감염증의 자연발생에 관찰과 감염실험. 대한수의학회지 1992; 32(2): 217-225.
24. 배춘상, 백선용, 조희중 등. 신경 해부학, 4판, 고문사, 1993, pp 172-177.