070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지70 2동양출력02-852-9307

돼지 호흡기 질병에 대한 국내외 연구동향



김 재 훈 교수
제주대학교 수의과대학

공동집필 : 강 상 철 박사 (몬티엄)

양돈 산업의 발달과 더불어 돼지의 사육 시스템은 한정된 공간에 다수의 돼지를 집약적으로 생산 · 관리함으로써 경제적 이익을 극대화시키는 데 중점을 두고 발전되어 왔다. 이러한 농장 내 사육밀도의 증가로 인한 대표적인 문제점 중 하나는 돈군 내 질병의 전파가 더욱 쉽게 이루어진다는 것이다. 특히, 돈군 간 공기전파 병원체의 수평 전염은 세계적으로 양돈 생산성 저하의 주요 요인 중 하나로 문제시되고 있다.

호흡기 계통은 폐포(alveoli)를 통해 외부로부터 유입된 공기에서 산소를 받아들이고 체내의 이산화탄소를 배출하는 내부 기관으로 순환기 및 신경계통과 더불어 생명유지에 필수적이다. 호흡기 계통은 비강, 비인두, 후두, 기관, 폐장(기관지, 세기관지, 폐포) 등으로 구성되어 있으며, 기도를 통해 외부의 공기가 출입하는 기관이므로 고도로 특수화된 방어체계를 갖추고 있다(표 1). 이러한 방어체계를 통해 미생물을 비롯한 외부로부터 유입되는 다양한 물질들의 침입을 방지할 수 있다. 하지만 다양한 호흡기질병 관련 병원체들은 해당 방어체계를 직접 무력화시킬 수 있으며, 돼지의 방어 능력이 저하된 틈을 이용하여 감염을 유발할 수도 있다.

비강부터 후두에 이르는 상부 호흡기계통에서는 정상적으로 다양한 미생물이 존재하고 있다. Haemophilus (H) parasuis 및 Mycoplasma (M) hyorhinis 등과 같은 세균은 건강한 돼지에서도 존재하는 대표적인 정상 세균총에 포함된다. 이렇게 건강한 돼지에서 자연적으로 서식하고 있는 미생물 중에는 잠재적으로 병원성을 가지고 있어 돼지가 정상적인 면역상태

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지71 2동양출력02-852-9307

(표 1) 호흡기계통의 방어기전(VanAstine, 2012)

구분	주요 방어기전
물리/화학적 방어기전 (physical/chemical)	① 고털 ② 기침 ③ 비갑개(nasal turbinate) ④ 섬모상피세포(ciliated epithelium) ⑤ 점액(mucus)
체액성 방어기전 (humoral)	① 점액 내 함유성분 및 면역반응 조절인자 예) 림포카인(lymphokines), 사이토카인(cytokines)
세포성 방어기전 (cellular)	① 폐포큰포식세포(alveolar macrophage) ② 혈관 내 큰포식세포(intravascular macrophage) ③ 단핵구(monocyte) ④ 호중구(neutrophil) / ⑤ 호산구(eosinophil) ⑥ 형질세포(plasma cell) / ⑦ T 림프구(T lymphocyte)

(표 2) 돼지의 주요 호흡기계 감염 병원체

구분	병원체
바이러스	① 돼지생식기호흡기증후군바이러스(porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV) ② 돼지써코바이러스 2형(porcine circovirus type 2, PCV2) ③ 돼지인플루엔자바이러스(swine influenza virus, SIV) ④ 돼지호흡기코로나바이러스(porcine respiratory coronavirus) ⑤ 돼지열병바이러스(classical swine fever virus) ⑥ 오제스키병바이러스(*Aujeszky's* disease virus) ⑦ 돼지사이토메갈로바이러스(porcine cytomegalovirus) ⑧ 아프라카돼지열병바이러스(African *swine* fever virus)
세균	① 스트렙토코커스 수이스 2형(*S. suis* type 2) ② 파스튜렐라 멀토시다(*P. multocida*) ③ 액티노바실러스 플루로뉴모니애(*A. pleuropneumoniae*) ④ 액티노바실러스 수이스(*A. suis*) ⑤ 보데텔라 브론키셉티카(*B. bronchiseptica*) ⑥ 마이코플라즈마 하이오뉴모니애(*M. hyopneumoniae*) ⑦ 마이코플라즈마 하이오리이니스(*M. hyorhinis*) ⑧ 헤모필러스 파라수이스(*H. parasuis*)
기생충	① 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*) ② 돼지폐충(*Metastrongylus elongatus*) ③ 돼지회충(*Ascaris suum*)

를 유지한 상태에서는 문제가 되지 않으나 호흡기 방어기전이 저하되면 과잉으로 증식하여 2차 감염 병원체로 작용할 수 있다. 대표적으로 *M. hyorhinis, Streptococcus (S) suis,*

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지72 2동양출력02-852-9307

Staphylococci, *Pasteurella (P) multocida*, *Trueperella pyogenes*, *Actinobacillus (A) suis*, *Bordetella (B) bronchiseptica*, *H. parasuis*와 같은 세균들이 이에 해당된다.

양돈 농장에서 주로 문제시되는 호흡기 질병은 병원체에 의한 감염성 질병으로 크게 바이러스성 및 세균성 질병으로 구분되며, 최근에는 사양방식의 개선으로 발병이 급격하게 감소한 일부 기생충성 질병도 포함되어 있다(표 2).

1. 국내 호흡기 질병 발생 양상에 대한 연구

국내 호흡기 질병의 특징은 다양한 병원체가 복합적으로 감염되어 치료 및 증상의 개선이 어렵고 출하에 이르기까지 만성적인 질병으로 진행되는 돼지호흡기질병복합체(porcine respiratory disease complex, PRDC)가 널리 퍼져 있다는 점이다. Lee 및 Song(2014)은 2005년부터 2006년까지 전국 16개 시도에서 PRDC로 진단된 461개 검체를 분석한 결과, 75.5%가 2종 이상의 혼합 감염이었다. PRDC 발생상황을 주령별로 분석하여 보면, PRDC를 정의할 때의 기준이 되는 연령대인 10주~20주령 구간은 18.7%였으며, 이보다 앞선 3주~10주령 미만 구간은 73.4%로 나타나 가장 높은 빈도로 보고하였다. 혼합감염 양상은 2종 또는 3종의 혼합감염이 62.4%로 가장 많았으며, 2종 혼합감염은 PRRSV/PCV2가 44.6%, 3종 혼합감염은 PRRSV/PCV2/H. *parasuis*가 34.8%로 가장 높았다(Lee 및 Song, 2014).

도축돈을 대상으로 PRDC 감염상을 조사한 보고를 살펴보면, 경남 북부 12개 농가 120두의 도축돈에서 PRRSV, PCV2, SIV, *M. hyopneumoniae* 및 *A. pleuropneumoniae*의 감염정도를 조사한 결과, PCV2(100두, 83.3%), PRRSV(90두, 75.0%), MH(80두, 66.7%), SIV(50두, 41.7%) 순으로 확인되었으며, *A. pleuropneumoniae*는 검출되지 않았다. 혼합감염은 PRRSV/PCV2/M. *hyopneumoniae*/SIV가 41.7%로 가장 높고, 그다음으로 PCV2/*M. hyopneumoniae*가 16.7%로 확인되었다(김 등, 2011). 전북 남원지역 도축장에 출하된 200두의 돼지를 대상으로 PRRSV, PCV2, SIV, *M. hyopneumoniae*, A. *pleuropneumoniae* 및 *P. multocida*에 대한 항원검사에서 바이러스는 PCV2가 153두(76.5%)로 가장 많이 검출되었으며, SIV(12두, 6.0%), PRRSV(10두, 5.0%) 순으로 확인되었다. 세균은 *M. hyopneumoniae*가 18두(9.0%)로 가장 높았으며, *P. multocida*(12두, 6.0%), *A.*

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지73 2동양출력02-852-9307

pleuropneumoniae(9두, 4.5%) 순으로 확인되었다(강 등, 2013). 또한 230개의 혈청을 대상으로 호흡기 질병 8종에 대한 혈청 항체가를 측정한 결과, 위축성비염을 제외한 PRRSV, PCV2, *M. hyopneumoniae*, *A. pleuropneumoniae* 2형 및 5형, *H. parasuis*, P. multocida는 항체형성률이 93.0% 이상으로 높게 확인되었다(강 등, 2013).

최근 돈군 모니터링에 대한 관심이 증가하고 있는 가운데, 검체 채취 과정에서 돼지에게 스트레스를 적게 주면서 비교적 검체 채취가 쉬운 구강액에 대한 검사가 주목을 받고 있다. 최근 Cheong 등(2016)은 3주령부터 26주령까지의 자돈 총 214두에서 채취한 구강액을 이용하여 PRDC와 연관된 호흡기 8종 병원체에 대한 중합효소연쇄반응(PCR)을 수행하였다(표 3). 또한 자돈의 연령대별로 3~7주령, 8~12주령, 13~16주령 및 17~26주령 네 단계로 구분하여 병원체의 양성률을 살펴본 결과, PCV2와 *M. hyopneumoniae*는 연령이 증가함에 따라 양성률이 증가하였으나, 반대로 *S. suis*는 연령이 증가하면서 양성률이 감소하였다(Cheong 등, 2016).

(표 3) 돼지 구강액을 이용한 PCR 결과(Cheong 등, 2016)

병원체*		검체수(총 214개)		농장수(총 56가소)	
		양성수	양성률(%)	양성수	양성률(%)
바이러스	PRRSV	112	52.3	48	85.7
	PCV2	63	29.4	29	51.8
세균	PM	26	12.2	18	32.1
	HPS	149	69.6	51	91.1
	APP	53	24.8	26	46.4
	MHP	145	67.8	49	87.5
	MHR	97	45.3	37	66.1
	SS	120	56.1	45	80.4

* *P. multocida* (PM); *H. parasuis* (HPS); *A. pleuropneumoniae* (APP); *M. hyopneumoniae* (MHP); *M. hyorhinis* (MHR); *S. suis* (SS).

2. 돼지생식기호흡기증후군(PRRS)

1980년 후반 북미지역에서 심한 번식장애, 자돈의 호흡기 증상, 성장 지연 및 폐사율 증가를 특징으로 하는 새로운 질병이 발병한 이후, 1991년 네덜란드에서 최초로 PRRSV

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지74 2동양출력02-852-9307

(Lelystad virus)가 분리되었다(Zimmerman 등, 2012). PRRSV는 PRDC에 관여하는 주요 바이러스 병원체로 우리나라를 비롯하여 세계적으로 분포하고 있다. 미국의 경우, PRRSV에 의해 백신, 치료, 진단, 방역과 관련된 간접비용을 제외하고도 연간 약 6.64억 달러 정도의 경제적 손해가 발생하여 감염에 의한 경제적 피해가 심각한 것으로 보고되고 있다(Holtkamp 등, 2013). 국내에서는 PRRSV에 의한 경제적 피해가 대략 1천억 원 정도의 수준에 달하는 것으로 파악되어(서 등, 2014) PRRS 개선에 대한 지속적인 대책이 요구되고 있다.

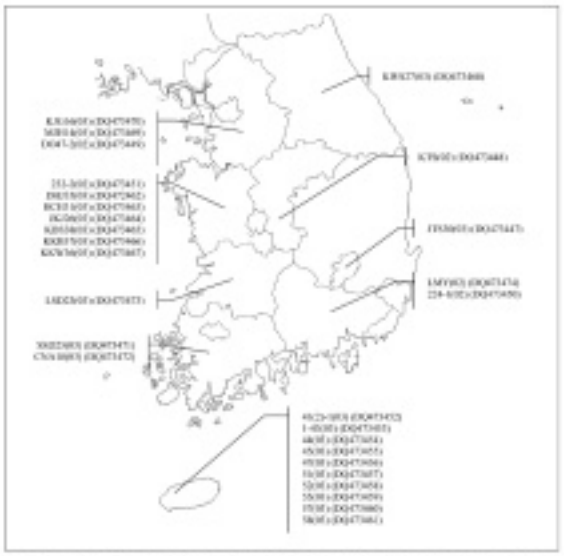
1) 염기서열 분석을 통한 PRRSV 분포 관련 연구 동향

PRRSV는 9개의 열린해독틀(open reading frame, ORF)을 포함하는데, 이 중 ORF5는 바이러스 표면 단백질을 발현시키는 유전자로 바이러스 사이에 유전자 변이가 높아 유전자 염기서열 분석에 주로 사용된다(Key 등, 2001). 반면, 유전자 변이가 낮은 것으로 알려진 ORF7은 PRRSV 감염 유무를 판단하는 항원 검사에서 주로 이용되고 있다. 최근에는 기존 염기서열분석의 단점을 보완하는 신규 분석법으로 차세대염기서열분석법(next generation sequencing, NGS)이 개발되었다. 문 등(2016)은 북미형 표준바이러스(VR2332)와 항바이러스 제제인 리바비 린을 처리한 변이주(VR2332-R)에 대하여 NGS를 이용한 전장 염기서열 분석을 수행한 바 있다.

PRRSV는 유전자 분석에 따라 type 1 및 type 2의 2가지 유전형으로 구분된다. PRRSV type 1은 유럽에서 type 2는 북미지역에서 분리되었으며(Zimmerman 등, 2012), 일반적으로 지역에 따라 각각 유럽형 및 북미형으로 부르기도 한다. 대개 type 1은 유럽지역에 type 2는 북미와 아시아 지역을 중심으로 우세하게 검출되나 최근에는 두 바이러스가 혼재되어 있는 경우도 점차 증가하고 있다. 국내 관련 연구에서 Cha 등(2006)의 보고에 의하면 2002년부터 2003년 사이에 전국 97개 농장에서 채취한 혈청 및 조직 검체를 대상으로 PRRSV를 검사한 결과, 총 28개의 바이러스를 확인하였다(그림 1). ORF5 유전자 분석을 통하여 바이러스는 모두 PRRSV type 2였으며, 이 중 4종의 바이러스만이 VR2332와 유사한 바이러스로 분류되고 나머지는 VR2332와는 다른 군으로 분류되었다. Kim 등(2006)은 2005년 유산태아의 폐장 조직에서 PRRSV type 1을 처음 확인하였으며, 면역형광법을 통하여 돼지 혈청 내 type 1 및 type 2 바이러스 항체가 모두 검출되었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 국내에서

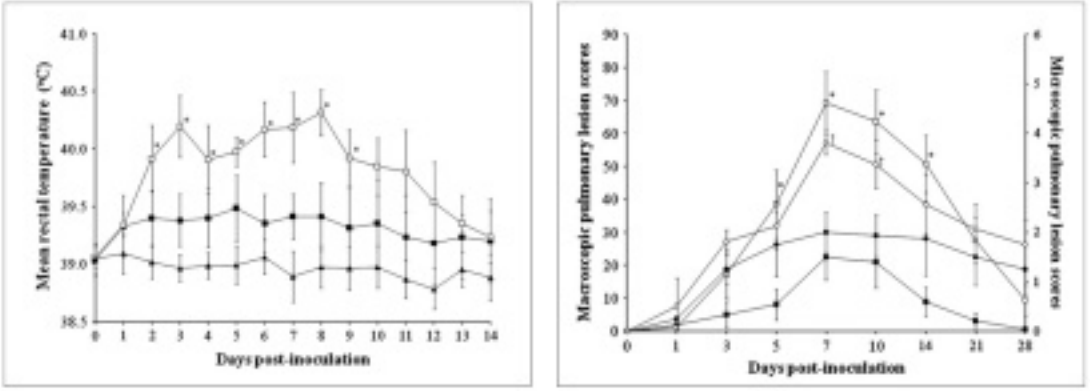
070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지75 2동양출력02-852-9307

type 1 바이러스의 존재는 type 1 바이러스가 확인된 유럽 국가들로부터 번식돈을 수입하는 것과 관련이 있을 것으로 판단하였다. 이후 Kim 등(2010)은 2006년부터 2009년 사이에 총 119개 농장에서 의뢰된 193개 장기 조직을 검사한 결과, 25개 검체에서는 type 1, 58개 검체에서는 type 2 및 9개 검체에서는 두 바이러스를 모두 확인하였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 국내에도 type 1 바이러스가 광범위하게 분포하고 있음을 알 수 있었다.



〈그림 1〉 연구를 통하여 확인된 PRRSV의 지역별 분포 상황 (Cha 등 2006)

국내에서 분리된 type 1 및 type 2 바이러스에 대한 병원성 평가와 관련하여 Han 등(2013)은 실험 감염시킨 돼지에서 임상증상, 혈액 내 바이러스, 폐장과 림프절 병변지수 및 바이러스 배출정도를 분석한 결과, type 2 바이러스의 병원성이 더 강한 것으로 보고하였다(그림 2). 반면, Kim 등(2011, Virol J)은 type 1 바이러스를 실험 감염시킨 돼지의 폐장 병변이 type 2 바이러스에 비하여 더욱 심하게 나타나 서로 상반된 결과를 보이기도 하였다. 유럽에서는 이전의 European subtype 1 바이러스와는 다르게 병원성이 강한 East



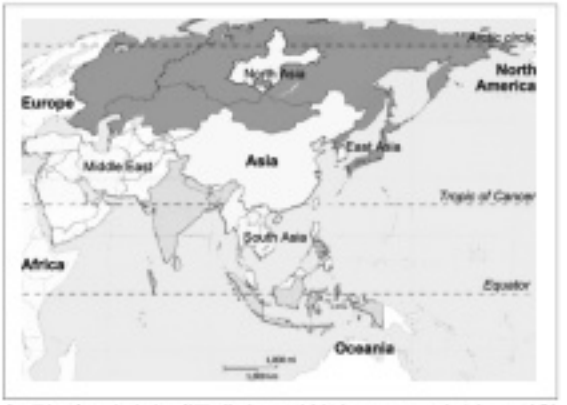
〈그림 2〉 바이러스 실험 감염 후 직장 온도 변화(왼쪽; ■: type 1; □: type 2; ▲: negative) 및 폐장 병변에 대한 분석 결과(오른쪽; ■: type 1 육안소견; □: type 2 육안소견; ●: type 1 병리조직소견; ○: type 2 병리조직소견)

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지76 2동양출력02-852-9307

European subtype 3(Lena) 바이러스가 출현하여 유행 지역에서는 심한 임상증상을 나타내기도 하였다(Karniychuk 등, 2010). 이처럼 국내에서 분리된 바이러스에 대한 병원성 평가는 바이러스 변이 등을 고려하여 지속적인 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

2) 고병원성 PRRSV(highly pathogenic PRRSV)의 출현

2006년 중국 동부 지역 농장에 40℃ 이상의 고열, 피부 발적, 식욕부진, 호흡곤란 및 심한 청색증(cyanosis) 증상을 가진 돼지들이 관찰되었다. 증상은 매우 빠르게 확산되는 경향을 나타내었으며 90%에 육박하는 높은 폐사율로 마치 돼지열병과 같은 양상으로 전개되었다. 질병 분석 결과, 원인은 기존 type 2 바이러스의 비구조단백질(NSP2)의 아미노산 서열 30개가 결여된 변이주 바이러스 감염으로 확인되었다(Li 등, 2007; Tian 등, 2008). 최초 중국에서 확인된 바이러스는 〈그림 3〉과 같이 인접 국가인 부탄을 비롯하여 캄보디아, 라오스, 말레이시아, 미얀마, 태국, 필리핀, 싱가포르와 같은 동남아 국가로 확산되었으며 발병 국가에서의 피해는 심각한 실정이다(An 등, 2011). 최근 Han 등(2014)은 특정병원체부재(SPF) 돼지에 고병원성 PRRSV를 접종하여 병변을 살펴본 결과, 저병원성 바이러스에 비하여 심한 급성 폐장 병변을 확인하였다. Wei 등(2013)은 기존의 type 2 바이러스 유래 PRRSV 생독백신을 접종한 뒤 고병원성 PRRSV를 실험 감염하여 백신에 의한 방어효과를 확인하였다. 아울러 고병원성 PRRSV를 이용한 백신 개발이 꾸준히 진행되고 있으며, 현재 미국에서 유행하는 type 2 바이러스에 대한 방어능 평가 또한 연구되고 있다(Galliher-Beckley 등, 2015).



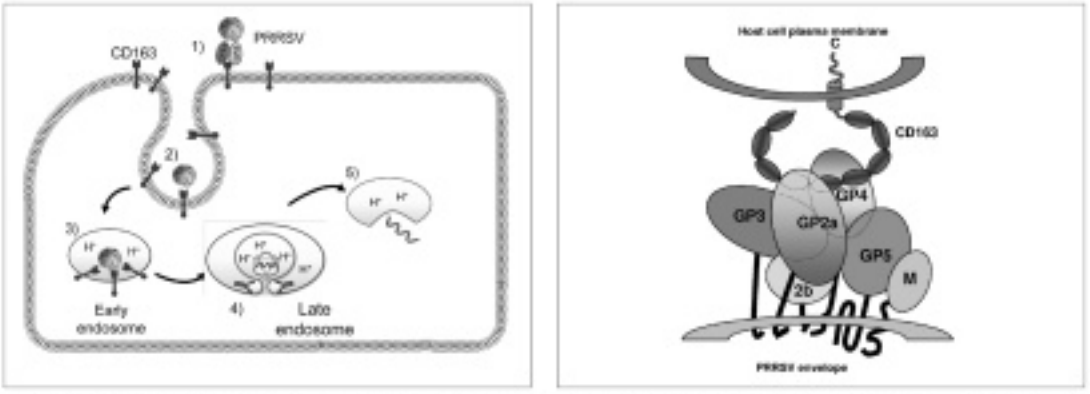
〈그림 3〉 아시아 대륙에서 고병원성 PRRSV의 분포 상황 (An 등, 2011)

3) PRRSV와 숙주세포 수용체에 대한 연구

현재 PRRSV에 대한 수용체로 추정되어 연구되고 있는 세포 인자들로는 heparan

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지77 2동양출력02-852-9307

sulfate, vimentin, CD151, sialoadhesin(CD169), dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin(DC-SIGN, CD209) 및 CD163(cystein-rich scavenger receptor)가 있다(Zhang 및 Yoo, 2015). 이 중 PRRSV의 주요 숙주세포인 큰포식세포(macrophae)의 세포 외 부위 및 형질막에 존재하는 CD163은 PRRSV의 외막 단백질인 GP2a 및 GP4와 상호작용하여 바이러스가 숙주세포로 유입하는데 중요한 기능을 하는 것으로 보고되었다(Das 등, 2010; 그림 4). 이와 같은 사실이 밝혀짐에 따라 CD163과 PRRSV와의 상호관계 및 수용체 변환 등을 이용한 바이러스 감염 억제 관련 연구가 다양하게 진행되고 있다(Zhang 및 Yoo, 2015). 최근에는 CD163이 발현되지 않도록 돼지 유전자를 조정하여 PRRSV의 감염이 이루어지지 않는 돼지를 만들어내기도 하였다(Whitworth 등, 2016).



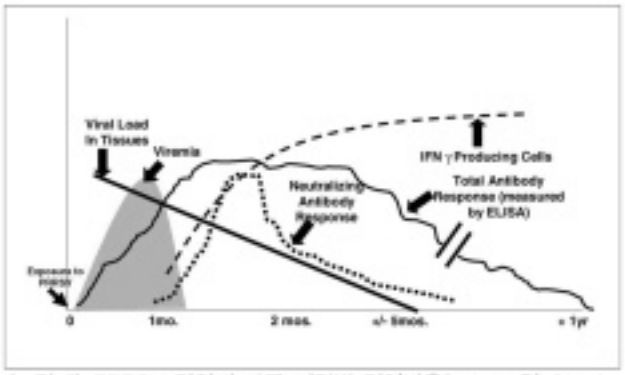
〈그림 4〉 숙주세포로 PRRSV가 유입되는 과정(왼쪽; Zhang 및 Yoo, 2015) 및 숙주 세포의 CD163 인자에 PRRSV GP2a와 GP4의 결합 모식도(오른쪽; Das 등, 2010)

4) PRRSV 혈청학적 검사와 관련된 이슈

PRRSV 감염을 진단하기 위해서는 병리학적 병변평가, 바이러스 분리, 바이러스 항원검출 외에도 혈청 내 특이 항체 검출법 등을 활용할 수 있다. PRRSV의 혈청학적 진단법으로는 효소면역법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)을 비롯하여 간접형광항체법(indirect fluorescent antibody test), 혈청중화시험(virus neutralization) 등이 있다(Zimmerman 등, 2012). 이 중에서 ELISA는 다량의 검체를 처리할 수 있으며, 민감도와 특이도가 높아 세계적으로 PRRSV에 대한 혈청학적 검사에서 가장 많이 활용되고 있다.

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지78 2동양출력02-852-9307

PRRSV ELISA와 관련하여 해외에서 생산된 상용화된 키트(HerdCheck® X3 PRRS ELISA, IDEXX Laboratories Inc.)가 검사 표준키트로 받아들여지고 있으며(Zimmerman 등, 2012), 국내에도 대부분의 실험실에서 이용하고 있는 실정이다. 서 등(2014)은 상기 ELISA 키트와 국내 생산 키트(Bionote PRRSV antibody ELISA kit, BioNote Inc.)의 성능을 비교 검사한 결과, 보다 경제적이고 의양성 등 결과에 문제가 되는 검체에 대한 보정법을 확립하는데 국내 상용화 키트의 병용이 도움이 될 것으로 판단하였다. <그림 5>를 참고하면 ELISA 검사에 의한 항체 검출은 감염 후 9일부터 검출될 수 있으며, 30~50일 사이에 최고로 상승한 다음, 4~12개월 사이에 점차 감소하면서 소실된다(Zimmerman 등, 2012).



<그림 5> PRRSV 감염에 따른 기간별 면역반응(Lopez 및 Osorio, 2004)

ELSIA 결과 해석과 관련하여 만약 어느 시점에서 음성 결과가 나오게 되면 다음과 같은 경우를 고려할 수 있다(Yoon 등, 2003).

① 돼지가 PRRSV에 감염되지 않을 경우
② 비교적 최근에 감염되어 혈청변환(seroconversion)이 이루어지지 않은 경우
③ 지속감염(persistent infection)된 돼지에서 혈청 반응 음성의 경우
④ 감염이 종료되고 혈청 항체가 음성으로 전환된 경우
⑤ 낮은 검사 민감도에 의한 음성 결과 도출의 경우

5) PRRSV 백신 관련 최신 연구 사례

현재 PRRS에 대한 명확한 치료법이 개발되지 못한 상태에서 백신에 의한 예방적 대책은 PRRSV를 제어하는 방법 중 하나이다. 현재 사용하는 백신은 약독화 생독백신(MLV)과 불활화 사독백신인데, 약독화 생독백신은 사독백신에 비해 효과적인 면역반응이 유도되지만 감

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지79 2동양출력02-852-9307

염과 야외주 바이러스와의 재조합 가능성의 위험이 있어 안전성에 대한 문제가 남아 있다. 또한 바이러스 간 유전형이 다른 이종 간 교차면역이 제한적이다. 불활화 사독백신은 이전에 바이러스에 감염된 돼지에 접종하면 중화항체 형성이 증가하지만, 감염 경험이 없는 돼지에서는 면역반응이 미흡한 단점이 있다(Zimmerman 등, 2012).

이러한 백신의 한계를 극복하기 위하여 역유전학(reverse genetics) 기법 등을 이용한 다양한 연구가 이루어지고 있다. 예를 들어, 비병원성의 PCV1을 운반벡터로 하여 PRRSV의 항원결정부위(antigenic epitope)를 발현시킨 키메라 바이러스(chimeric virus)를 개발하여 생독 백신 접종에 의한 위험성을 감소시키거나 이미 개발된 PCV1-2a 키메라 바이러스에 PRRSV 항원결정부위를 발현시켜 한 번의 접종으로 PCV2와 PRRSV를 동시에 방어할 수 있는 키메라 바이러스 백신주 개발 등이 여러 연구진에 의해 이루어지고 있다(Piñeyro 등, 2015; Piñeyro 등, 2016).

3. 돼지써코바이러스관련질병(porcine circovirus associated disease, PCVAD)

1990년대 말 이유후전신소모성증후군(postweaning multisystemic wasting syndrome, PMWS) 증상을 보이는 자돈에서 PCV2가 분리된 이래, PCV2는 PRRSV와 함께 자돈 호흡기 질병의 주요 원인바이러스로 대두되었고 전 세계적으로 관련 연구가 진행되고 있다. 2006년 이전에는 PCV2가 유발하는 호흡기 질병명을 PMWS로 사용하였으나, 위축(wasting)이라는 용어의 부적절성과 PCV2와 연관된 다양한 질병들이 점차 늘어나게 되었다. 따라서 2006년 American Association of Swine Veterinarian(AASV)에서는 PMWS를 비롯한 PCV2 감염에 의한 질병군을 통칭하여 써코바이러스관련질병(PCVAD)으로 제안하였으며(Gillespie 등, 2009; Opriessnig 등, 2007), 현재 PCV2 감염증에 대한 대표 질병명 중 하나로 사용되고 있다.

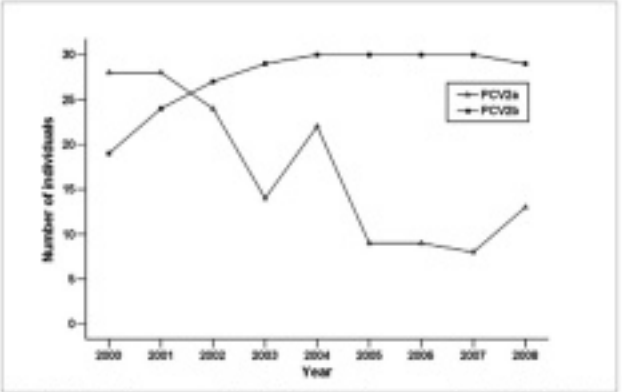
1) PCV2의 유전자형에 대한 연구

PCV2는 1,767~1,768nt로 구성되어 있으며, 6~11개 정도의 ORF를 가지고 있는 것으로 분석되고 있다. 이 중에서 가장 먼저 알려진 ORF1과 ORF2는 각각 복제 관련 단백질 및 캡시

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지80 2동양출력02-852-9307

드 구조 단백질을 암호화하는 것으로 규명되었다(Segalés 등, 2012). 이후 ORF3는 세포의 자멸사(apoptosis)와 관련이 있다고 보고되었다(Liu 등, 2005). Karuppannan 등(2009)은 ORF3가 결핍된 변이 PCV2를 이용하여 바이러스혈증, 혈액 내 T 림프구 분포, 혈청항체가, 조직학적 변화상과 림프절 내 항원의 검출정도 등을 야외주 바이러스와 비교한 결과, ORF3가 변이된 바이러스가 병원성이 약한 것으로 보고하였다. 하지만, Juhan 등(2010)의 연구에서는 ORF3를 제거한 PCV2와 야외주의 비교 연구에서 육안 및 병리조직학적 병변과 조직 내 항원 양의 유의적인 차이를 확인하지 못하였다. 따라서 ORF3는 돼지 체내에서 바이러스 복제와는 직접적인 관련이 없으며(Juhan 등, 2010), 세포자멸사는 아직 PCV2 병변의 발생 기전과 관련성이 제대로 규명되어 있지 않으므로 ORF3 역할에 논의의 여지가 있다(Krakowka 등, 2004). 가장 최근에 알려진 ORF4는 바이러스 복제와는 관련이 적으나 CD4+ 및 CD8+T 림프구의 활성을 억제하고 조절하는데 관련된 단백질을 암호화하는 것으로 보고되었다(He 등, 2013).

바이러스 유전자를 이용한 계통발생분석 연구에서 PCV2는 PCV2a와 PCV2b로 분류되었다(Gagnon 등, 2007). 이후 덴마크에서 보관된 1980, 1987 및 1990년 혈청검체에서 PCV2c를 확인하였다(Dupont 등, 2008). PCV2a 및 PCV2b가 분류되면서 두 유전자형에 대한 다양한 병원성 비교 연구가 진행되었으며, 국내(Kim 등, 2011, Korean J Vet Res)를 비롯한 대부분의 나라에서 PCV2b가 PCV2a에 비해 병원성이 강한 것으로 보고되었다. Hesse 등(2008)은 야외에서 검출한 PCV2의 유전자 분석 과정에서 하나의 바이러스에 PCV2a의 ORF1과 PCV2b의 ORF2가 동시에 존재하는 재조합 바이러스를 보고하기도 하였다. 1996년부터 2000년 초반에 이르기까지 PCVAD에 이환된 돼지에서는 PCV2a가 가장 일반적인 유전자형으로 알려졌으나, 2003년 이래 PCV2a 대신 PCV2b가 전 세계적으로 유행하는 유전자형이 되었다. PCV2b의 유행



〈그림 6〉 국내 PMWS 돼지에서 연도별 PCV2 유전자형의 발생률 (Kim 등, 2011, Vet J)

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지81 2동양출력02-852-9307

은 북미지역과 유럽에서 임상적으로 더욱 심한 PCVAD가 나타난 경향과 관련이 있는 것으로 판단하고 있다(Segalés 등, 2012; Meng, 2013). 이러한 경향은 〈그림 6〉과 같이 국내에서도 유사하게 진행되었다(Kim 등, 2011, Vet J).

이후 중국에서 PCV2d 및 PCV2e가 첫 보고되었으나, 두 유전자형들은 분석기법에 따라 각각 PCV2b 및 PCV2a의 아형에 속하는 것으로 알려졌다(Cortey 등, 2011). 2010년에는 Guo 등(2010)이 독특한 염기서열을 가진 PCV2를 확인하면서 PCV2d로 분류하였다. 이와 유사한 바이러스는 북미 지역에서도 확인되었으며, mutant PCV2b로 보고되었다(Opriessnig 등, 2013, Vet Microbiol). Xiao 등(2015)은 PCV2에 대한 1,680종의 ORF2 염기서열을 분석한 결과, 분석기법에 따라 PCV2a는 16.5~17%, PCV2b는 59.9%~63%, PCV2c는 0.2% 및 PCV2d는 19.2%의 비율로 확인되었다. 아울러 현재 중국에서 퍼져있는 PCV2d는 1999년 스위스 검체에서 처음 검출되었으며, 북미지역에서도 이전의 PCV2a에서 PCV2b의 유전자형의 전환이 있었듯이 PCV2b에서 PCV2d로의 전환이 진행되고 있는 것으로 예측하였다(Xiao 등, 2015).

2) PCVAD의 질병 유형

지금까지 알려진 바에 따르면 PCV2 감염증은 준임상형을 포함하여 여러 장기에서 다양한 질병 유형을 나타낸다(표 4, Segalés, 2012, Virus Res). PCVAD에 의한 임상증상은 항상 나타나는 것이 아니므로 PCVAD 진단을 위해서는 임상증상의 관찰과 함께 내부 장기의 병리조직학적 변화와 병변 내 PCV2 항원의 검출이 이루어져야 한다(Meng, 2013). 최근 미국에서는 PCV2와 관련한 신종 질병으로 급성폐부종(acute pulmonary edema)에 의해 건강한 자돈들이 호흡곤란으로 폐사하는 사례가 보고되기도 하였다(Cino-Ozuna 등, 2011).

3) PCVAD의 병리조직학적 연구

림프절의 림프구 고갈(lymphoid depletion) 및 조직구 대체(histiocytic replacement)는 PCVAD의 특징적인 병변으로 PCV2의 감염 및 복제로 인하여 림프구가 고갈되면서 정상적인 림프여포 구조가 소실된다. 따라서 림프구 고갈과 백혈구감소증은 이환된 돼지의 면역억제를 유도하게 된다. 이러한 림프구 고갈의 형성 정도는 감염된 PCV2 항원량과 상관성이 있

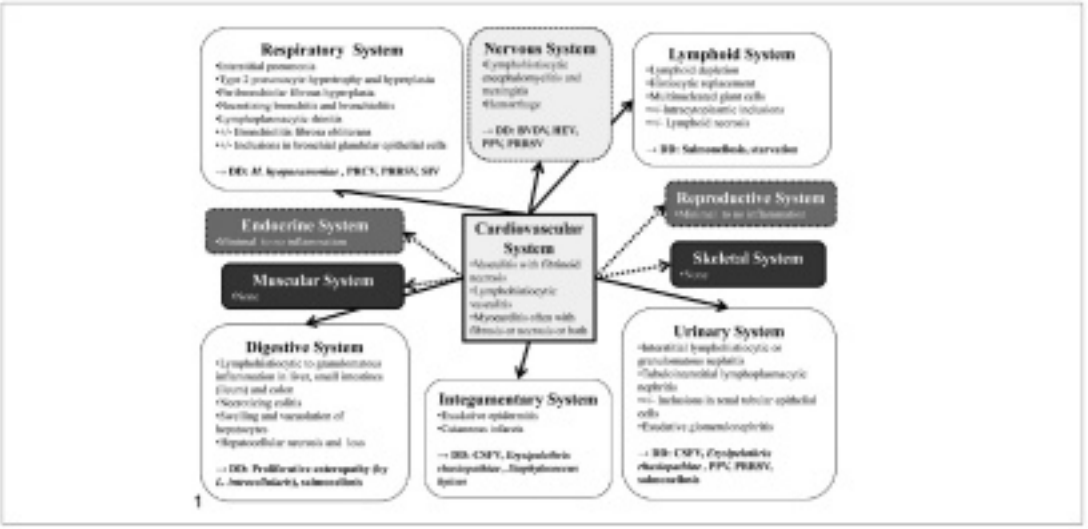
070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지82 2동양출력02-852-9307

〈표 4〉 PCVAD 유형별 주요 임상증상 및 실험실 검사 소견

질병명	주요 임상증상	실험실 검사 소견
PCV2 무증상감염 PCV2 subclinical infection	임상증상 없이 평균 일일증체량(ADG) 감소	① 병리조직학적 변화 거의 없음 ② 일부 장기에 소량의 항원 검출
PCV2 전신질환 (PCV2 systemic disease, PMWS)	위축, 체중감소, 증체율의 현저한 감소, 피부 창백, 황달 등	① 전신 림프조직의 림프구 고갈 및 육아종성 염증 ② 손상 조직 내 다량의 항원 검출 ③ 다양한 장기의 림프구 조직구성(육아종성) 염증
PCV2 폐 질환 (PCV2 lung disease, PCV2-associated respiratory disease)	호흡곤란 등 관련증상	① 간질성폐렴, 기관지간질성폐렴 ② 세기관지주위 섬유세포증성 ③ 괴사성 세기관지염 ④ 증식성괴사성폐렴(PNP) ⑤ 림프절 병변 없음(전신감염 구별)
PCV2 장 질환 (PCV2 enteric disease, PCV2-associated enteritis)	설사	① 육아종성 장염 ② 파이어판의 림프구 고갈(다른 림프절 병변 없음) ③ 점막층 및 파이어판에 항원 검출
PCV2 번식 질환 (PCV2 reproductive disease, PCV2-associated reproductive failure)	유산, 미이라화	① 임신말기 번식장애 ② 태아 심장의 섬유성 또는 괴사성 심근염 ③ 심장에서 다량의 항원 검출
	잦은 발정재귀	① PCV2 혈청전환(seroconversion) ② PCV2 항원 양성
돼지 피부염 및 신증 증후군 (porcine dermatitis and nephropathy syndrome, PDNS)	피부의 암적색 반점, 구진 (주로 엉덩이, 뒷다리 및 회음부)	① 출혈성 괴사성 피부 병변 ② 피질부 점상출혈을 동반하며 종대되고 창백한 신장 ③ 전신성 괴사성 혈관염 ④ 괴사성 심유소성 사구체신염

는 것으로 알려져 있다(Meng, 2013). 〈그림 7〉은 림프절을 비롯한 다양한 내부 장기에서 관찰되는 병리조직학적 병변과 각 장기의 병변별로 감별해야 할 질병을 열거하였다(Opriessnig 및 Langohr, 2013). 유전자형에 따른 PCV2 감염 병변에 대한 비교 분석에서는 PCV2a와 PCV2b 두 유전자형 간 유의적인 병변의 차이는 확인되지 않았다. 이러한 결과는 야외감염 및 실험감염 사례에서 모두 확인되었다(Opriessnig 및 Langohr, 2013).

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지83 2동양출력02-852-9307



〈그림 7〉 장기별 PCV2 감염에 의한 조직병변 및 감별진단(Opriessnig 및 Langohr, 2013)
DD, differential diagnosis; CSFV, classical swine fever virus; BVDV, bovine viral diarrhea virus; HEV, hemagglutinating encephalomyelitis virus; *L. intracellularis*, *Lawsonia intracellularis*; *M. hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*; PPV, porcine parvovirus; PRCV, porcine respiratory coronavirus; PRRSV, porcine reproductive and respiratory syndrome virus; SIV, swine influenza virus.

4) PCVAD와 돼지 품종별 유전적 감수성에 대한 연구

돼지에 대한 유전학적 연구는 병원체에 대한 감수성을 판단하는 도구가 되기도 한다. PCVAD의 경우, 랜드레이스(Landrace) 품종의 돼지가 듀록(Duroc)이나 라지화이트(Large White) 돼지에 비해 PCV2 감수성이 더 높은 것으로 보고되었다(Opriessnig 등, 2006). 병리학적 병변 또한 랜드레이스종이 피어트레인(Pietrain) 품종보다 더 심한 것으로 보고되었다(Opriessnig 등, 2009). 이러한 돼지의 품종별 특성에 따른 PCV2에 대한 유전적 저항성에 대한 연구는 PCVAD의 제어와 향후 PCV2 저항성을 가진 돼지 품종의 개발에 도움이 될 수 있을 것이다(Meng, 2013).

5) PCV2 백신에 대한 연구

PCV2 유전자형의 종류가 새롭게 규명됨에 따라 기존 백신에 대한 교차방어능에 대한 연구도 다양하게 진행되고 있다. 현재 시판중인 PCV2 백신은 PCV2a 기반으로 제조된 백신으로 다른 유전자형에 의한 PCVAD 돼지에서도 방어능이 있는 것으로 알려져 있다. 최근 북미지역에서 검출된 2012 mutant PCV2와 2013 PCV2d에 대한 PCV2a 기반 백신에 대한 예방효

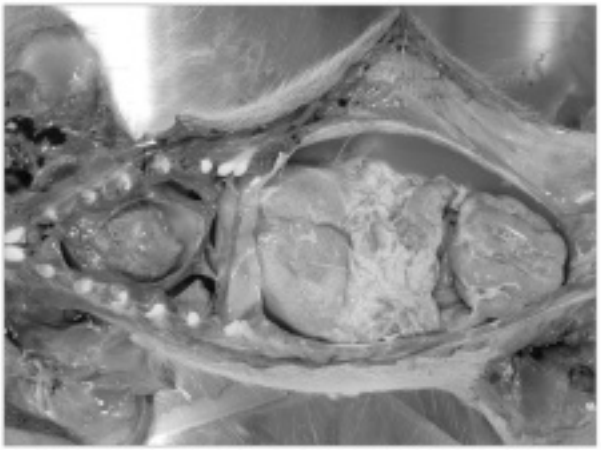
070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지84 2동양출력02-852-9307

과를 분석한 결과, 두 바이러스에 대하여 방어 효과가 있음을 확인하였다(Opriessnig 등, 2014; Opriessnig등, 2017). 비록 위의 연구 결과와 같이 PCV2a 기반 백신이 다양한 유전자형에 대해 방어능이 있는 것으로 알려지고 있지만, 이와 더불어 PCV2b 유전자형을 기반으로 한 백신 연구도 함께 진행되고 있다(Opriessnig 등, 2013, Vaccine).

4. 세균성 호흡기 질병에 대한 분석 및 연구 동향

1) 세균성 다발성장막염(Bacterial polyserositis)

다발성장막염은 여러 내부 장기의 장막면에 발생하는 염증성 변화를 의미한다(그림 8). 국내에서 다발성장막염과 연관된 질병으로는 글래서씨병(Glässer's disease)이 대표적이다. 급성의 전신성 감염에서는 섬유소성 혹은 섬유소화농성 다발성장막염, 다발성관절염 및 뇌막염이 나타난다. 섬유소성 삼출물은 흉막, 심낭, 복강, 관절 활막 및 뇌막에서 주로 관찰된다(Aragon 등, 2012). 다발성장막염과 연관된 병원체로는 글래서씨병의 원인체인 *H. parasuis* 외에도 *S. suis*와 *M. hyorhinis*가 있으며, 포유시기에 배꼽을 통하여 대장균(Escherichia coli)이 기회 감염되면 다발성장막염 소견이 나타나기도 한다. 최근 국내의 여러 진단 실험실에서 *M. hyorhinis*에 대한 진단 사례가 꾸준히 의뢰되고 있어 글래서씨병과의 주요 감별 대상이다. 정상적으로 *M. hyorhinis*는 양돈장에 상재하는 세균 중 하나로 앞서 언급한 바와 같이 상부 호흡기계통의 정상세균총 중 하나로 여겨지고 있다. 정확한 발병기전은 아직 규명되지 않았으나 다른 병원체의 혼합감염이나 스트레스성 요인 등에 의해 전신감염이 유발될 수 있는 것으로 알려져 있다(Thaker 등, 2012). 최근 Lee 등(2016)은 PRRSV와 *M. hyorhinis*에 대한 혈청검사와 실험감염 후 폐장 병변분석을 통하여 *M.*



〈그림 8〉 만성으로 진행된 심한 다발성장막염(심낭염 및 복막염) 사례

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지85 2동양출력02-852-9307

*hyorhinis*가 PRDC의 잠재적인 원인체가 될 수 있음을 확인하기도 하였다.

2) 돼지흉막폐렴(porcine pleuropneumonia)

돼지흉막폐렴은 심한 출혈성 괴사성 흉막폐렴이 특징인 호흡기 질병으로 전세계적으로 발병한다(Gottschalk, 2012). 원인체인 *A. pleuropneumoniae*는 단독 감염에도 높은 폐사율을 나타낼 수 있으며 다른 호흡기 바이러스 및 세균과 복합감염되어 PRDC를 유발하는 원인체 중 하나이다. 돼지흉막폐렴은 주로 육성 및 비육구간에서 다발하며 계절별로 보면 가을에서 겨울로 바뀌는 환절기부터 증가하는 경향이 있다. *A. pleuropneumoniae*는 총 15개의 혈청형이 보고되어 있으며, 유행하는 혈청형은 국가나 지역에 따라 다르다. 이에 국내에서 보고된 혈청형을 〈표 5〉와 같이 정리해 보았으며, 혈청형의 변화에 따라 질병 발생 양상 또한 달라질 수 있으므로 국내 발생 혈청형에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다(김 등, 2013; 신 등, 2011; 정 및 장, 2012).

〈표 5〉 국내 A. pleuropneumoniae 혈청형 분포 보고 현황

혈청형(serovar)	신 등(2011)	정 및 장(2012)	김 등(2013)
1	4(10.8%)	7(21.9%)	3(6.3%)
2	2(5.4%)	5(15.6%)	20(41.7%)
3	0	0	0
4	0	0	1(2.1%)
5	31(83.8%)	16(50.0%)	16(33.3%)
6	0	0	0
7	0	0	1(2.1%)
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	1(3.1%)	5(10.4%)
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0
미동정	0	3(9.4%)	2(4.2%)
총계	37	32	48

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지86 2동양출력02-852-9307

5. 호흡기 감염의 촉발 인자 관련 연구: 곰팡이 독소와 호흡기 질병

곰팡이 독소는 사료 내 곰팡이가 발육과정에서 생성하는 대사산물로 〈표 6〉처럼 다양한 종류가 알려져 있다. 곰팡이 독소에 따른 임상증상은 오염된 독소의 종류, 섭취량과 기간, 돼지 연령과 건강상태에 따라 달라진다. 주요 증상으로는 사료섭취량과 증체량 감소가 수반되며, 2차적으로 독소에 의한 면역작용 억제에 의한 백신효과 감소 및 각종 전염성 질병의 감수성 증가가 나타날 수 있다(김형련, 월간한돈 2008년 6월호).

곰팡이 독소 및 호흡기 질병과 관련된 최근 연구를 살펴보면, Gan 등(2015)은 시험관 내에서 저용량의 오크라톡신 A가 들어있는 조건에서 PCV2의 복제와 감염세포수가 증가함을 확

〈표 6〉 돼지의 주요 곰팡이 독소 및 중독 증상

종류	곰팡이(속)	무증상수준	중독수준	주요증상
아플라톡신 (Aflatoxin)	아스퍼질루스	〈 0.1ppm	0.3~2.0ppm	① 증체율, 사료섭취율 감소 ② 간손상, 황달, 출혈 ③ 면역기능 저하
오크라톡신 (Ochratoxin)	아스퍼질루스	〈 0.1ppm	0.2~4.0ppm	① 증체율, 사료섭취율 감소 ② 신기능 장애 ③ 갈증(물섭취 증가)
부미톡신 (Vomitoxin, DON)	푸사리움	〈 2ppm	4~20ppm	① 증체율, 사료섭취율 감소 ② 구토, 식욕감퇴 ③ 면역기능 저하
T-2 독신	푸사리움	〈 2ppm	4~20ppm	① 증체율, 사료섭취율 감소 ② 림프혈, 림프조직괴사 ③ 모든 다산성 감소
제랄레논 (Zearalenone)	푸사리움	〈 0.05ppm	1~30ppm	① 번식장애(불임, 무발정) ② 외음부부종, 질염 ③ 무유증
푸모니신 (Fumonicin)	푸사리움	〈 10ppm	20~175ppm	① 증체율, 사료섭취율 감소 ② 폐부종, 호흡기 증상 ③ 유산
맥각 (Ergot)	클래비세프스	〈 0.05%	0.1~1.0%	① 사료섭취율 감소 ② 사지 괴저 ③ 무유증, 자돈악습

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지87 2동양출력02-852-9307

인하였다. 또한 생체 내 실험에서도 75㎍/kg의 오크라톡신 A를 섭취한 돼지에서 혈청과 조직 내 PCV2 복제능이 증가함을 확인하였다. DON(deoxynivalenol)은 PCV2 복제 증가와 관련하여 시험관 및 생체 내 연구 모두 뚜렷한 연관성을 찾지 못하였다(Savard 등, 2015, Vet Microbiol). Ramos 등(2010)은 실험적으로 fumonisin B1이 PRRSV 감염 위험성을 증가시키는 것으로 확인하였다. Fumonisin B1을 투여한 뒤 PRRSV를 공격접종한 시험군에서는 폐장, 간 및 신장의 조직병변이 더욱 심하게 관찰되었다(Ramos 등, 2010). 세균성 호흡기 병원체의 경우에도 실험적으로 fumonisin B1에 노출된 돼지의 경우, *M. hyopneumoniae* (Pósa 등, 2013)와 위축성비염의 원인인 *B. bronchiseptica* 및 *P. multocida*(Posa 등, 2011)에 의한 병변이 심화되는 것으로 보고되었다.

PRRSV 생독백신의 면역반응과 관련하여 사료에 DON을 첨가하여 급여한 돼지에 PRRSV 생독백신을 접종하고 혈청 내 바이러스를 검사한 결과, 바이러스혈증이 현저하게 감소함을 확인하였다. 이는 DON에 오염된 사료를 섭취한 돼지는 백신 접종을 하더라도 체내에서 적절한 백신바이러스의 증식에 문제가 생겨 백신 효능이 저해될 수 있는 것으로 판단하였다(Savard 등, 2015, Vaccine).

■ 참고문헌

- An TQ, Tian ZJ, Leng CL, *et al.* Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus, Asia, 2011. Emerg Infect Dis 17:1782–1784.
- Aragon V, Segalés J, Oliveira S. Glässer's disease. In: Diseases of swine, 10th ed. p.760–769. Wiley–Blackel, 2012.
- Cha SH, Choi EJ, Park JH, *et al.* Molecular characterization of recent Korean porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) viruses and comparison to other Asian PRRS viruses. 2006. Vet Microbiol 117:248–257.
- Cheong Y, Oh C, Lee K, *et al.* A survey of porcine respiratory disease complex (PRDC) associated pathogens among commercial pig farms of Korea via oral fluid method. J Vet Sci. Epub 2016 Sep 1.
- Cino–Ozuna AG, Henry S, Hesse R, *et al.* Characterization of a new disease syndrome associated with porcine circovirus type 2 in previously vaccinated herds. 2011. J Clin Microbiol 49:2012–2016.
- Cortey M, Olvera A, Grau–Roma L, *et al.* Further comments on porcine circovirus type 2 (PCV2) genotype definition and nomenclature. 2011. Vet Microbiol 149: 522–523.
- Das PB, Dinh PX, Ansari IH, *et al.* The minor envelope glycoproteins GP2a and GP4 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus interact with the receptor CD163. 2010. J Virol 84:1731–1740.
- Dupont K, Nielsen EO, Baekbo P, *et al.* Genomic analysis of PCV2 isolates from Danish archives and a current PMWS case–control study supports a shift in genotypes with time. 2008. Vet Microbiol 128:56–64.
- Gagnon CA, Tremblay D, Tijssen P, *et al.* The emergence of porcine circovirus 2b genotype (PCV–2b) in swine in Canada. 2007. Can Vet J 48:811–819.
- Gallher–Beckley A, Li X, Bates JT, *et al.* Pigs immunized with Chinese highly pathogenic PRRS virus modified live vaccine are protected from challenge with North American PRRSV strain NADC–20. 2015. Vaccine 333518–3525.

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지88 2동양출력02-852-9307

- Gan F, Zhang Z, Hu Z, *et al*. Ochratoxin A promotes porcine circovirus type 2 replication in vitro and in vivo, 2015, Free Radic Biol Med 80:33–47.
- Gillespie J, Opriessnig T, Meng XJ, *et al*. Porcine circovirus type 2 and porcine circovirus-associated disease, 2009, J Vet Intern Med 23:1151–1163.
- Gottschalk M. Actinobacillosis. In: Diseases of swine, 10th ed, p.653–669, Wiley-Blackel, 2012.
- Guo LJ, Lu YH, Wei YW, *et al*. Porcine circovirus type 2 (PCV2): genetic variation and newly emerging genotypes in China, 2010, Virol J 7:273.
- Han D, Hu Y, Li L, et al. Highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection results in acute lung injury of the infected pigs, 2014, Vet Microbiol 169:135–146.
- Han K, Seo HW, Oh Y, *et al*. Comparison of the virulence of European and North American genotypes of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in experimentally infected pigs, 2013, Vet J 195:313–318.
- He J, Cao J, Zhou N, *et al*. Identification and functional analysis of the novel ORF4 protein encoded by porcine circovirus type 2, 2013, J Virol 87: 1420–1429.
- Hesse R, Kerrigan M, Rowland RR. Evidence for recombination between PCV2a and PCV2b in the field, 2008, Virus Res 132:201–207.
- Holtkamp DJ, Kliebenstein JB, Neumann E, et al. Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on United States pork producers, 2013, J Swine Health Prod 21:72–84.
- Juhan NM, LeRoith T, Opriessnig T, *et al*. The open reading frame 3 (ORF3) of porcine circovirus type 2 (PCV2) is dispensable for virus infection but evidence of reduced pathogenicity is limited in pigs infected by an ORF3-null PCV2 mutant, 2010, Virus Res 147:60–66.
- Kamiychuk UU, Geldhof M, Vanhee M, *et al*. Pathogenesis and antigenic characterization of a new East European subtype 3 porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate, 2010, BMC Vet Res 6:30.
- Karuppannan AK, Jong MH, Lee SH, *et al*. Attenuation of porcine circovirus 2 in SPF piglets by abrogation of ORF3 function, 2009, Virology 20:338–347.
- Key KF, Haqshenas G, Guenette DK, *et al*. Genetic variation and phylogenetic analyses of the ORF5 gene of acute porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolates, 2001, Vet Microbiol 83:249–263.
- Kim D, Ha Y, Oh Y, *et al*. Prevalence of porcine circovirus types 2a and b in pigs with and without post-weaning multi-systemic wasting syndrome, 2011, Vet J 188:115–117.
- Kim HK, Lee CS, Kang BK, *et al*. Experimental infection of a newly emerging Korean type I porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolate in colostrum-deprived pigs, 2011, Virol J 8:177.
- Kim HK, Lou Y, Moon HJ, *et al*. Quantification and genotyping of PCV2 DNA in the tissues of PCV2-infected conventional pigs with different clinical signs, 2011, Korean J Vet Res 51:7–14.
- Kim JY, Lee SY, Sur JH, *et al*. Serological and genetic characterization of the European strain of the porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolated in Korea, 2006, Korean J Vet Res 46:363–370.
- Kim SH, Roh IS, Choi EJ, *et al*. A molecular analysis of European porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolated in South Korea, 2010, Vet Microbiol 143:394–400.
- Krakowka S, Ellis J, McNeilly F, *et al*. Features of cell degeneration and death in hepatic failure and systemic lymphoid depletion characteristic of porcine circovirus-2-associated postweaning multisystemic wasting disease, 2004, Vet Pathol 41:471–481.
- Lee JA, Oh YR, Hwang MA, *et al*. Mycoplasma hyorhinis is a potential pathogen of porcine respiratory disease complex that aggravates pneumonia caused by porcine reproductive and respiratory syndrome virus, 2016, Vet Immunol Immunopathol 177:48–51.
- Lee KH, Song JH. Prevalence and expression pattern of cytokines in porcine respiratory disease complex (PRDC), 2014, J Life Sci 24:1118–1124.

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지89 2동양출력02-852-9307

- Li Y, Wang X, Bo K, *et al*. Emergence of a highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the Mid-Eastern region of China. 2007. Vet J 174: 577–584.
- Liu J, Chen I, Kwang J. Characterization of a previously unidentified viral protein in porcine circovirus type 2-infected cells and its role in virus-induced apoptosis. 2005. J Virol 79:8262–8274.
- Lopez OJ, Osorio FA. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. 2004. Vet Immunol Immunopathol 102:155–163.
- Meng XJ. Porcine circovirus type 2 (PCV2): pathogenesis and interaction with the immune system. 2013. Annu Rev Anim Biosci Jan;143–64.
- Opriessnig T, Fenaux M, Thomas P, *et al*. Evidence of breed-dependent differences in susceptibility to porcine circovirus type-2-associated disease and lesions. 2006. Vet Pathol 43:281–293.
- Opriessnig T, Gerber PF, Xiao CT, *et al*. Commercial PCV2a-based vaccines are effective in protecting naturally PCV2b-infected finisher pigs against experimental challenge with a 2012 mutant PCV2. 2014. Vaccine 32:4342–4348.
- Opriessnig T, Langohr I. Current state of knowledge on porcine circovirus type 2-associated lesions. 2013. Vet Pathol 50:23–38.
- Opriessnig T, Meng XJ, Halbur PG. Porcine circovirus type 2 associated disease: update on current terminology, clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and intervention strategies. 2007. J Vet Diagn Invest 19:591–615.
- Opriessnig T, O'Neill K, Gerber PF, *et al*. A PCV2 vaccine based on genotype 2b is more effective than a 2a-based vaccine to protect against PCV2b or combined PCV2a/2b viremia in pigs with concurrent PCV2, PRRSV and PPV infection. 2013. Vaccine 31:487–494.
- Opriessnig T, Patterson AR, Madson DM *et al*. Difference in severity of porcine circovirus type two-induced pathological lesions between Landrace and Pietrain pigs. 2009. J Anim Sci 87:1582–1590.
- Opriessnig T, Xiao CT, Gerber PF, *et al*. Emergence of a novel mutant PCV2b variant associated with clinical PCVAD in two vaccinated pig farms in the U.S. concurrently infected with PPV2. 2013. Vet Microbiol 163:177–183.
- Opriessnig T, Xiao CT, Halbur PG, *et al*. A commercial porcine circovirus (PCV) type 2a-based vaccine reduces PCV2d viremia and shedding and prevents PCV2d transmission to naïve pigs under experimental conditions. 2017. Vaccine 35:248–254.
- Ramos CM, Martínez EM, Carrasco AC, *et al*. Experimental trial of the effect of fumonisin B1 and the PRRS virus in swine. 2010. J Anim Vet Adv 9:1301–1310.
- Piñeyro PE, Kenney SP, Giménez-Lirola LG, *et al*. Expression of antigenic epitopes of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in a modified live-attenuated porcine circovirus type 2 (PCV2) vaccine virus (PCV1-2a) as a potential bivalent vaccine against both PCV2 and PRRSV. 2015. Virus Res 210: 154–164.
- Piñeyro PE, Kenney SP, Giménez-Lirola LG, *et al*. Evaluation of the use of non-pathogenic porcine circovirus type 1 as a vaccine delivery virus vector to express antigenic epitopes of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. 2016. Virus Res 213:100–108.
- Pósa R, Donkó T, Bogner P, *et al*. Interaction of Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, and fumonisin B1 in the porcine respiratory tract as studied by computed tomography. 2011. Can J Vet Res 75:176–182.
- Pósa R, Magyar T, Sloev SD, *et al*. Use of computed tomography and histopathologic review for lung lesions produced by the interaction between Mycoplasma hyopneumoniae and fumonisin mycotoxins in pigs. 2013. Vet Pathol 50:971–979.
- Savard C, Gagnon CA, Chorfi Y. Deoxynivalenol (DON) naturally contaminated feed impairs the immune response induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) live attenuated vaccine. 2015. Vaccine 33:3881–3886.
- Savard C, Provost C, Alvarez F, *et al*. Effect of deoxynivalenol (DON) mycotoxin on in vivo and in vitro porcine circovirus type 2 infections. 2015. Vet Microbiol 176:257–267.

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지90 2동양출력02-852-9307

- Segalés J. Porcine circovirus type 2 (PCV2) infections: clinical signs, pathology and laboratory diagnosis. 2012. Virus Res Mar;164:10–19.
- Segalés J, Allan GM, Domingo M. Procine circoviruses. In: Diseases of swine. 10th ed. p.405–417. Wiley–Blackell. 2012.
- Thaker EL, Christopher Minion F. Mycoplasmosis. In: Diseases of swine. 10th ed. p.779–797. Wiley–Blackell. 2012.
- Tian K, Yu X, Zhao T, *et al*. Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. 2007. PLos One 2:e526.
- VanAlstine WG. Respiratory system. In: Diseases of swine. 10th ed. p.348–362. Wiley–Blackell. 2012.
- Wei Z, Zhang J, Zhuang J, *et al*. Immunization of pigs with a type 2 modified live PRRSV vaccine prevents the development of a deadly long lasting hyperpyrexia in a challenge study with highly pathogenic PRRSV JX143. 2013. Vaccine 31:2062–2066.
- Whitworth KM, Rowland RR, Ewen CL, *et al*. Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. 2016. Nat Biotechnol 34:20–22.
- Xiao CT, Halbur PG, Opriessnig T. Global molecular genetic analysis of porcine circovirus type 2 (PCV2) sequences confirms the presence of four main PCV2 genotypes and reveals a rapid increase of PCV2d. 2015. J Gen Virol 96:1830–1841.
- Yoon KJ, Christopher-Hennings J, Nelson EA. Diagnosis. In: The PRRS compendium. 2nd ed. p.59–74. National Pork Board. 2003.
- Zhang Q, Yoo D. PRRS virus receptors and their role for pathogenesis. 2015. Vet Microbiol 177:299–241.
- Zimmerman JJ, Benfield DA, Dee SA, *et al*. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (porcine arterivirus). In: Diseases of swine. 10th ed. p.461–486. Wiley–Blackell. 2012.
- 강미선, 강민우, 정세호 등. 남원지역 도축돈에 대한 돼지호흡기 복합감염증에 관한 연구. 2013. Korean J Vet Serv 36:139–145.
- 김경언, 구경니, 고자형 등. 도축돈에서 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 분리, 동정 및 감염률 조사. 2013. Korean J Vet Serv 36:181–186.
- 김민희, 박종식, 이민권 등. 경상남도 북부지역 돼지 사육농가에 대한 돼지호흡기복합감염증 양상 조사. 2011. Korean J Vet Serv 34:133–138.
- 김형린. 고온다습기 사료관리 요령과 곰팡이 독소의 문제점과 대책. 월간한돈 2008년 6월호.
- 문성현, 아미나 카툰, 김원일 등. 돼지생식기호흡기증후군바이러스(PRRSV)의 전장 유전체 염기서열(whole-genome sequencing) 분석을 위한 차세대 염기서열 분석법의 활용. 2016. Korean J Vet Serv 39:41–49.
- 서병주, 김현일, 김원일. 다양한 PRRSV 감염상태에 있는 돼지 혈청을 이용한 PRRS 항체 ELISA 키트들의 비교 평가. 2014. Korean J Vet Serv 37:151–156.
- 신동호, 변재원, 김희영 등. 돼지 용막폐렴균의 유행 혈청형과 biofilm 분포도. 2011. Kor J Vet Publ Hlth 35:7–12.
- 정지열, 장헌. 돼지에서 분리한 *Actinobacillus pleuropneumoniae*의 혈청형 분포 및 항생제 감수성. 2012. Korean J Vet Res 52:177–181.

070-91 김재훈 2017.02.20 05:26 PM 페이지91 2동양출력02-852-9307

MEMO