

한탄 바이러스를 접종한 설치류의 병리조직학적 소견

고려대학교 의과대학 미생물학교실

안인숙 · 이호왕 · 이용주 · 성인화 · 백락주 · 최종상

= Abstract =

Histopathologic Findings in Tissues of Rodents after Inoculation with Hantaan Virus

In Suk Ahn, Ho Wang Lee, Yong Ju Lee, In Wha Seong, Luck Ju Baek and
Jong Sang Choi

Department of Microbiology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The occurrence of Hemorrhagic fever with renal syndrome was noted for the first time among the United Nations troops in Korea in 1951. In 1976, Lee and Lee demonstrated for the first time an antigen in the lungs of a striped field mouse, *Apodemus agrarius*, which gave specific immunofluorescent reactions with sera from patients convalescent from Korean hemorrhagic fever (KHF).

The natural reservoir host of KHF is *Apodemus agrarius coreae* mice in rural endemic areas in Korea. Clinical manifestations of acute illness do not occur in infected *Apodemus agrarius*. Infected rodents excrete large amounts of virus in saliva, in urine and in feces for a long period of time.

In this study, the tissues of *Apodemus agrarius*, Wistar rat and Balb/C mouse were inoculated with Hantaan virus and subsequently observed for any histopathologic findings.

1. In lungs, infiltration of lymphocytes in alveolar septa and peribronchial region and thickening of and giant cell formation in alveolar septa were observed.
2. In kidney, vascular congestion, interstitial hemorrhage in corticomedullary junction and partial microscopic hemorrhage in urinary space were found.
3. In spleens, vascular congestion, old and recent hemorrhage and multinucleated giant cell formation were seen.

서 론

한국형 출혈열에 관한 최초의 문헌상의 기록은 1913년 소련 Vladivostok의 한 병원 기록에서 처음 발견할 수 있으며^{7,8)} 한국에서 한국형 출혈열에 대한 최초의 보고는 한국동란중인 1951년 6월에 중부전선의 금화, 철원, 연천을 중심으로한 속칭 "철의 삼각지" 주변에 주둔하였던 UN군대 병사들 사에서 당시의 의무진에서는 경험한적도 없고 교과서에도 기록된 적이 없던 급성열성질환이 발생하였다^{23,24)}.

이 질환은 고열, 오한, 두통, 구역, 구토, 복통, 출혈성 경향, 신부전, 심혈관장애 등의 여러증세와 일정

한 임상경과를 거쳐 회복되는 것이 특징이었으나 일부 환자는 쇼크, 신부전 등으로 사망하였다^{5, 12, 23, 25)}.

당시 미군에 근무중이던 일본인 Takami가²⁹⁾ 1940년대의 일본 문헌을 상세히 고찰한바 이 질환의 임상경과와 증상이 유행성 출혈열과 매우 흡사하다는 결론을 얻게 되었다. 특히 1940년대에 만주에서 유행성 출혈열을 연구하였던 일본인 학자들에 의하여 이 질환의 부검소견을 상세히 조사관찰하여 기록된 것과 동일 질환인 것으로 확인되었다.

한국형 출혈열은 일년중 어느 계절에서나 다 발생되고 있으나 한국전쟁중 UN군에서의 발생상황을 보면 5~7월과 10~12월에 많은 환자를 발생시키는 두번의 뚜렷한 유행을 보인다^{9, 22, 24)}.

특히 10~12월이 대 유행시기이며 5~7월은 소유행 시기이다. 한국형 출혈열의 자연계 숙주는 들쥐로 추측되어 오던중 1977년 이호왕 등에 의하여 아시중 *Apodemus agrarius coreae*로 확인되었다. 과거에 들쥐로 추측된 이유는 한국형 출혈열이 많이 발생하는 지역의 들쥐분포를 조사한 결과 수종의 들쥐들이 출혈열 다발 시기에 많이 잡힌다는 사실과 본질환과 임상적으로 유사한 소련의 hemorrhagic nephro-nephritis의 발생지역에서도 들쥐가 많다는 사실을 들 수 있다.^{6, 13, 14, 30)}

한국형 출혈열의 병원체는 1940년대에 소련 및 일본 학자들에 의하여 환자의 혈액, 뇨 등을 여과시킨 후 자원자에게 인체실험을 시행하여 동일증상을 일으킬 수 있었으므로 virus일 것으로 추정되었다.^{11, 26)}

그러나 그후 계속되는 연구에도 불구하고 병원체 분리를 실패하였는데 1976년 이호왕 등²⁾에 의하여 처음으로 다발성 지역에서 채집한 등줄쥐의 폐조직에서 간접형광 항체반응으로 한국형 출혈열의 회복기 혈청과 특이하게 반응하는 항원을 증명하였다.

이호왕 등은³⁾ 이 항원을 "Korea antigen"이라 명명하고 1977년에는 이 항원이 본 질환의 병원체임을 증명하였다. 한국형 출혈열의 기본적인 형태학적 중요변화에 대해서는 초기보고부터 비교적 정확하고 자세하게 기술되어 왔으며^{10, 15, 20, 21, 27, 28)} 1938~1939년 이후 만주 동북지방에서 일본인에 의하여 보고된 유행성 출혈열 및 소련에서 기술된 hemorrhagic nephro-nephritis 또는 핀란드에서 발표된 nephropathia epidemica와 거의 동일하거나 유사한 병리학적 특성을 나타내고 있다.

그러나 동남아 지역에서 보고되는 출혈열이나 Argentine 출혈열, Bolivia 출혈열과는 전혀 상이한 것으로 알려져 있다.

한국형 출혈열의 부검시에 관찰되는 3대 육안적 특징은

- ① 신수질에 국한된 현저한 출혈과 출혈
- ② 우심방의 선택적인 출혈
- ③ 뇌하수체 전엽의 괴사 등을 들 수 있다.

본 질환의 병리조직학적 특징은

- ① 심 특히 우심방, 신수질 및 신우, 뇌하수체 전엽, 위장관(특히 십장관) 등의 현저한 출혈
- ② 뇌하수체 전엽, 신수질 및 부신에서 관찰되는 비특이성이며 한국성 혹은 초점성 응고성 괴사
- ③ 인파조직 반응을 주로한 전신 세대내피계 반응, 그리고 출혈 및 괴사병변과의 특이한 상관성을 발견할 수 없는 각 장기 및 조직의 경미한 단핵세포 침윤등의 3대 주요변화로 요약될 수 있다.^{1, 2, 10, 19)}

이와같이 사람에서는 위에서 보는바와 같이 각 장기

에서 육안적인 소견뿐만 아니라 특징적인 병리조직학적 소견을 볼 수 있다.

그러나 감염된 등줄쥐는 많은 양의 바이러스를 뇨, 타액, 대변을 통해 배설함에도¹⁴⁾ 불구하고 감염된 *Apodemus agrarius*는 특별한 병을 유발하거나 죽는 경우는 없다.

본 연구는 실험동물로 사용하고 있는 몇 종의 설치류에 한탄 바이러스를 접종한 후 각 장기의 병리조직학적 변화를 확인 관찰하였기에 이에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재 료

1) 한탄 바이러스 Hantaan virus (HTNV)

KHFHBL 79-90 Seed/Ap2/Vero-P8

1979년 출혈열 환자의 (KHF 79-90) 초기 혈액을 등줄쥐에 접종하여 감염된 등줄쥐의 폐조직에서 분리한 한탄 바이러스를 다시 등줄쥐에 2대 계대한 바이러스를 Vero 세포에 접종하여 8대 계대배양한 후, 채취한 세포를 원침시켜 그 상층액을 무균검사 후 앰플에 분주하여 -60°C 냉장고에 사용할 때까지 보관하였다.

2) 실험 동물

Apodemus agrarius : 8마리
Wistar rat : 8마리
Balb/c mouse : 8마리

심장에서 혈액을 0.1 ml 채취하여 1:16으로 희석한 혈액중에 한탄 바이러스에 대한 항체유무를 검사한 후 음성인 것만 실험동물로 사용하였다.

3) 조직 고정액

10% formalin 용액을 실험동물에서 적출한 장기의 고정액으로 사용하였다.

2. 방 법

1) 대조 조직

한탄 바이러스를 접종하지 않은 *Apodemus agrarius* 2마리, Wistar rat 2마리, Balb/C mouse 2마리를 부검하여 폐는 antigen 검사를 위해 3ml tube에 넣어 검사할 때까지 -60°C 냉장고에 보관하고 폐, 간, 신장, 부신, 심장, 방광, 비장 등은 조직표본을 만들기 위해 10% formalin에 24시간 이상 고정된 후 조직 표본을 만들어 hematoxylin-eosin 염색을 한 후 현미경 배율 40배, 100배, 400배의 배율로 관찰하였다.

2) 한탄 바이러스의 접종

KHFHBL 79-90/Seed/Ap2/Vero-P8 상층액을 *Apodemus agrarius* 6마리와 Balb/C mouse 6마리에는 각

각 0.3 ml씩 근육내에 접종하였고 Wistar rat 6마리에는 각각 0.5 ml씩 근육내에 접종하였다.

3) 부검, 조직 고정 및 조직 표본 제작

한탄 바이러스를 접종한 후 10일, 20일, 30일 후에 한탄 바이러스에 대한 항체검사를 위해 *Apodemus agrarius*, Wistar rat, Balb/C mouse 각각 2마리씩을 심장에서 피를 뽑아 항체유무검사를 하였고 본 실험동물을 부검하여 폐의 일부분은 항원검사를 위해 3 ml tube에 넣어 검사할 때까지 -60°C 에 보관한 후 검사하였다. 폐, 간, 신장, 심장, 부신, 비장, 방광 조직들은 병리조직학적 검사를 위해 10% formalin 고정액에 24시간 이상 고정하고 조직 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 염색을 해서 40배, 100배, 400배 배율로 관찰하였다.

4) 간접 면역 형광 항체법

이호왕^{16,17)}의 간접법을 사용하였으며 출혈열병원체 분리 및 항원항체 결정은 다음과 같이 표준화한 방법을 사용하였다. 영하 60°C 에 보관한 감염된 A549세포 및 등줄쥐 폐조직을 -30°C 냉동락절기에서 $0.4\ \mu\text{m}$ 로 절단한 조직각절편에 16 units/drop의 출혈열 환자 면역혈청을 1차로 반응한 후 2차로 FITC-conjugated anti-

human gammaglobulin 8units/drop을 사용하였는데 단위결정 방법은 다음과 같다.

a) FITC-conjugated anti-human immunoglobulin의 단위결정 : 높은 역가(항체가 1 : 2048 이상)의 출혈열 회복기 환자 혈청을 1 : 50으로 희석하여 virus 함유 조직편에 30분간 반응한 후 배수희석한 FITC-conjugated anti-human immunoglobulin을 가하고 형광현미경 하에서 명확하고 특이한 형광반점들이 나타나는 최고희석배수를 1 unit로 정하였다.

본 실험에는 언제나 8 units/drop의 FITC-conjugated anti-human immunoglobulin을 사용하였다.

b) 한탄 바이러스에 대한 면역형광 항체 검사 : 실험동물을 부검하기전 심장에서 채혈한 혈액을 원심분리하여 얻은 혈청을 PBS(phosphate buffered saline, PH 7.2)로 16배 희석하여 검사하였다.

한탄 바이러스에 대한 면역형광 항체검사는 이호왕^{16,17)}의 간접 형광항체법으로 항원은 한탄바이러스를 접종한 A549 세포를 사용하였다.

2배 희석배수부터 단계희석한 혈청을 간접면역 형광항체법으로 검사하여 형광반점이 명확하고 특이하게 관찰할 수 있는 혈청의 최고희석 배수를 항체가로 정하였다.

Table 1. Appearance of immunofluorescent antibodies and growth of Hantaan virus in lungs of rodents

Animals	Code no. of animal	Days after inoculation with Hantaan virus	Titers of immunofluorescent antibody against Hantaan virus	Antigen in lung
Wistar rat	82-1	10	64	—
	82-2	10	32	—
	82-3	20	256	—
	82-4	20	64	—
	82-5	30	128	—
	82-6	30	1,024	—
Balb/C mouse	83-1	10	—	—
	83-2	10	64	—
	83-3	20	64	—
	83-4	20	256	—
	83-5	30	256	—
	83-6	30	64	—
<i>Apodemus agrarius</i>	84-1	10	128	+
	84-2	10	4,096	
	84-3	20	16	++
	84-4	20	256	+
	84-5	30	256	+++
	84-6	30	256	+

성 적

한탄 바이러스를 실험동물에 접종한 후 심장에서 채혈하여 얻은 혈청을 간접 면역형광 항체법에 의한 항체의 측정과 폐 조직내 항원 증식여부의 결과는 Table 1. 과 같다.

한탄 바이러스를 접종한 후 실험동물을 부검하여 조직표본을 만들어 병리조직학적 소견을 관찰한 결과는 Table 2, 3, 4와 같다.

Table 2는 폐의 병리소견으로 : ① 기관지 주위의 임파구 침윤(Fig. 1), ② 부분적인 폐포벽의 비후 및 임파구의 침윤과 거대세포 형성(Fig. 2)이 주로 나타났으며

Table 3은 신장의 병리소견으로 : ① 울혈, ② 피질과 수질 경계부위의 간질성 출혈, ③ 부분적으로 관찰되는 Urinary space의 현미경으로 관찰되는 미세한 출혈을 볼 수 있었다.

그리고 Table 4는 비장의 소견으로 : ① 울혈, ② 울혈, ③ 다핵성-거대세포 형성(Fig. 3)과 방광에서 평활근 사이의 부종 등의 병리조직학적인 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

고 찰

사람에 있어서 신증후군 출혈열(Hemorrhagic fever with renal syndrome)이 나타내는 증상으로는 고열, 오한, 두통, 구역, 구토, 복통, 출혈성 경향, 신부전, 심장혈관 장애 등의 여러 증세와 일정한 임상경과를 거쳐 회복되거나 일부 환자는 췌, 신부전 등으로 사망하게 된다. 또한 위에 열거한 증세뿐 아니라 여러 장기에 병리조직학적 변화를 동반하는 것으로 알려져 왔다. 신증후군 출혈열로 인해 사망한 환자를 부검해 보면 여러 육안적 소견 외에 병리조직학적 변화를 관찰할 수 있다. 본 질환의 병리조직학적 특징은 ① 우심방, 신수질 및 신우, 너하수체 전엽, 위장관 등의 현저

Table 2. Histopathologic changes in the lung of rodents within 30 days after intramuscular inoculation with Hantaan virus

Animal	Days after inoculation with HTNV	Code no. of animal	Histopathologic findings
Wistar rat	10	82-1	N
	10	82-2	N
	20	82-3	Thickening of alveolar septa, infiltration of lymphocytes and formation of giant cells in alveolar septa.
	20	82-4	Infiltration of lymphocytes.
	30	82-5	Infiltration of lymphocytes in peribronchial region. Thickening of alveolar septa.
	30	92-6	Infiltration of lymphocytes in peribronchial region.
Balb/C mouse	10	83-1	N
	10	83-2	N
	20	83-3	N
	20	83-4	Mild congestion.
	30	83-5	Mild hemorrhage.
	30	83-6	N
<i>Apodemus agrarius</i>	10	84-1	Peribronchial infiltration of lymphocytes.
	10	84-2	N
	20	84-3	Mild hemorrhage.
	20	84-4	Peribronchial infiltration of lymphocytes.
	30	84-5	Moderate hemorrhage.
	30	84-6	Generalized edema.

N : normal

한 출혈, ② 뇌하수체 전엽, 신수질 및 부신에서 관찰되는 비특이성이며 한국성 혹은 초점성 응고성 괴사. ③ 임파조직 반응을 주로한 전신세망 내피계 반응 그리고 출혈 및 괴사병변과의 특이한 상관성을 발견할 수 없는 각 장기 및 조직의 경미한 단핵세포 침윤 등의 3대 주요변화로 요약할 수 있다.

감염된 *Apodemus agrarius*는 임상증세는 나타나지 않는 것으로 알려져 있으며 이호왕등 의 실험을 보면 인위적으로 한탄 바이러스를 접종한 경우에 viral 항원이 폐에서 1년간이나 증명된다.

또한 감염된 등줄쥐가 10일경부터 40일까지의 약 1개월간 타액과 대변속에 바이러스를 분비하며 노중에는 1년간에 걸쳐 다량의 바이러스가 배설된다. 과연 조직에 아무런 병리조직학적 변화도 일으키지 않은채 virus 단 배설하는 것인지를 알아보기 위해 본 실험을 하였다.

Wistar rat와 Balb/C mouse에서는 폐에서 viral

항원을 증명할 수 없었으며 혈청에서는 항체가 증명되었다. 그러나 *Apodemus agrarius*에 있어서는 혈청에서 항체도 증명할 수 있었을 뿐만 아니라 폐에서도 viral 항원을 증명할 수 있었다. 중화항체가 존재함에도 불구하고 폐에 viral 항원이 계속 존재하고 있음은 더 연구해 볼 과제라 하겠다.

본 실험에서 나타난 병리조직학적 변화는 본 실험에서 사용한 모든 실험동물에서 일정하게 관찰되는 변화가 아님으로 출혈열에서만 특이하게 나타나는 변화라고 단정지울수는 없는 것으로 생각되며 더 많은수의 실험동물로 더 연구해볼 과제라고 생각되며 또한 나타난 결과가 원래 실험동물이 가지고 있던 질환에 의해서 나타났을 가능성도 완전히 배제할수는 없는 것으로 본다.

폐에서 관찰되는 것으로

- ① 폐포 공간은 정상
- ② 폐포벽의 비후 및 임파구 침윤

Table 3. Histopathologic changes in kidney of rodents within 30 days after intramuscular inoculation with Hantaan virus

Animal	Days after inoculation with HTNV	Code no. of animal	Histopathologic findings
Wistar rat	10	82-1	Glomerulus; N Congestion in cortical vessel.
	10	82-2	N
	20	82-3	Hemorrhage in convoluted tubule. Hemorrhage in stroma of C-M junction.
	20	82-4	N
	30	82-5	Vascular congestion. Mild interstitial hemorrhage. Microscopic hemorrhage in urinary space.
	30	82-6	Hemorrhage and congestion in C-M junction.
Balb/C mouse	10	83-1	N
	10	83-2	N
	20	83-3	N
	20	83-4	Congestion.
	30	83-5	N
	30	83-6	N
<i>Apodemus agrarius</i>	10	84-1	N
	10	84-2	N
	20	83-3	N
	20	84-4	Vascular congestion.
	30	84-5	Hemorrhage and congestion.
	30	84-6	Medullary hemorrhage.

N : normal, C-M : corticomedullary

Table 4. Histopathologic changes in spleen of rodents within 30 days after intramuscular inoculation with Hantaan virus

Animal	Days after inoculation with HTNV	Code no. of animal	Histopathologic findings
Wistar rat	10	82-1	Congestion.
	10	82-2	N
	20	82-3	Congestion in red pulp. Multinucleated giant cell formation.
	20	82-4	Old hemorrhage. Giant cell formation.
	30	82-5	Old congestion. Severe hemosiderin pigmentation.
	30	82-6	Old and recent hemorrhage.
Balb/C mouse	10	83-1	N
	10	83-2	N
	20	83-3	Lymphoid hyperplasia in white pulp.
	20	83-4	N
	30	83-5	Old and recent hemorrhage. Congestion.
	30	83-6	N
<i>Apodemus agrarius</i>	10	84-1	Old hemorrhage and congestion
	10	84-2	Giant cell formation.
	20	84-3	Widening of sinusoidal space. Hemorrhage. Giant cell formation.
	20	84-4	N
	30	84-5	N
	30	84-6	N

N : normal

③ 기관지 주위의 임파구 침윤
 ④ 거대세포 형성으로 미루어 바이러스 감염에 의한 폐렴인 것으로 생각된다.
 비장에서 관찰되는 거대세포 형성은 바이러스감염의 결과로 생각되며 특이한 병리조직학적 소견인 것 같다.
 비장에서 관찰되는 울혈과 출혈, 신장에서 관찰되는 울혈과 간질성출혈 등은 사람의 신증후군 출혈열시 나타나는 장기의 출혈과 비슷한 것이 아닌가 생각되나 확실하지는 않다.

결 론

한탄 바이러스를 Wistar rat, Balb/C mouse 및 *Apodemus agrarius*에 접종한 후 10일, 20일, 30일에 각각 2마리씩 부검하여 각 장기의 병리조직학적 소견을 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 폐의 관찰소견으로는

① 기관지 주위의 임파구 침윤

② 부분적인 폐포벽의 비후 및 임파구 침윤
 ③ 거대세포 형성을 들수 있다.
 이상으로 이같은 소견은 폐에 바이러스가 감염되어 나타났다고 짐작할 수 있겠다.

2. 신장의 병리조직학적 변화는

① 울혈
 ② 피질과 수질 경계부위의 간질성 출혈
 ③ 부분적으로 관찰되는 Urinary space에 현미경으로 관찰되는 미세한 출혈을 들수 있다.

3. 비장의 병리조직학적 변화로는

① 울혈
 ② 출혈
 ③ 다핵성 거대세포 형성 등이다.

본 소견들로 미루어 한탄바이러스에 감염된 설치류에 있어서도 바이러스의 감염에 의한 몇몇 병리조직학적 변화가 나타나는 것으로 볼 수 있겠다.

4. 세 종류의 설치류간에 나타나는 병리조직학적 변화의 차이는 아주 뚜렷하다고 볼 수는 없으나 Table

2, 3, 4에서와 같이 Wistar rat가 가장 많은 병리소견을 나타냈으며 그 정도도 심하고 그 다음이 *Apodemus agrarius*이며 Balb/C mouse에서는 다른 설치류보다 가장 적은수의 병리소견을 나타냈으며 그 정도도 가장 미약하다고 볼 수 있겠다.

본 실험 결과에서 이와같은 세종류의 설치류간에 병리조직학적 변화의 차이를 나타내는 이유를 확실히 말할수는 없으므로 이 점에 있어서는 더 연구해 보아야 할 과제라고 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) 김용일: 한국형 유행성 출혈열의 병리, 대한내과학회잡지 15: 461-466, 1972.
- 2) 김용일: 한국형 출혈열의 병리학적 이해, 대한내과학회잡지 19:384-391, 1976.
- 3) 이호왕·이평우: 한국형 출혈열 I. 원인항원 및 항체증명. 대한내과학회잡지 19:371-383, 1976.
- 4) 이호왕·이평우: 한국형 출혈열 II. 자연계숙주 대한 바이러스학회지 7:31-39, 1977.
- 5) Andrew R.: Epidemic hemorrhagic fever. 40 cases from Korea. *Brit. Med. J.* 1:1063-1068, 1953.
- 6) Asanuma K: Two new species of the blood sucking mites parasitic on the striped mouse, *Apodemus agrarius*, from Manchuria(Acarima; Laslaptidae). *Miscellaneous Report of Research Institute Natural Resources* 25:86-92, 1952. (Tokyo).
- 7) Casals J, Henderson BE, Hoogstraal H, Johnson RN and Shelkov A: A review of Soviet viral hemorrhagic fevers, 1969. *J. Infect. Dis.* 122:437-543, 1970.
- 8) Casals J, Hoogstraal H, Johnson KM, Shelokov A, Wiebenga NH and Work TH: A current appraisal of hemorrhagic fevers in the U.S.S.R. *Am. J. Trop. Med. and Hyg.* 15:751-764, 1966.
- 9) Gauld RL, Craig JP: Epidemiological pattern of localized outbreaks of epidemic hemorrhagic fever. *Am. J. Hyg.* 59:32-38, 1954.
- 10) Hüllinghorst RL and Steer A: Pathology of epidemic hemorrhagic fever. *Ann. Inter. Med.* 38:77-101, 1953.
- 11) Kasahara and Kitano M: Pathogen of Epidemic hemorrhagic fever. *J. Jap. Pathol.* 34:3-5, 1944.

- 12) Katz S, Leedham ChL and Kessler WH: Medical management of hemorrhagic fever. *JAMA* 150:1358-1366, 1952.
- 13) Kim IS, Lim YW and Lee HW: Studies on field rodents the collected in hyperendemic areas of Korean hemorrhagic fever. *Korea Univ. Med. J.* 11:263-291, 1974.
- 14) Kim MY, Shin HK: An etiological survey of the mites as a possible vector of epidemic hemorrhagic fever. *군건의학* 9:64, 1963.
- 15) Kiss I, Devai GY: The pathology of hemorrhagic nephroso-nephritis. *Acta. Med. Acad. Sci. Hung.* 7:49-58, 1955.
- 16) Lee HW, Lee PW: Korean hemorrhagic fever. II. Isolation of etiologic agent. *Korean J. Virol.* 7:19-29, 1977.
- 17) Lee HW, Lee PW and Johnson FM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, I. *Infect. Dis.* 137:298-308, 1978.
- 18) Lee HW, Lee PW, Back LJ, Song CK, Seong IW and Kim JH: V. Transmission of Hantaan virus, the Etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, in *Apodemus agrarius*. *Korean. J. Virol.* 12:9-17, 1982.
- 19) Lee SS, Lee HJ, Sohn M and Kim YI: Pathologic studies on epidemic hemorrhagic fever (Korea). 서울대학교 논문집 의학제 13:45-59, 1963.
- 20) Lukes RJ: The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever. *Am. J. Med.* 16:639-650, 1954.
- 21) Mayer CF: Epidemic hemorrhagic fever of the Far-East(EHF) or endemic hemorrhagic nephrosonephritis. *Lab.* 1:291-311, 1952.
- 22) McClure WW, Ley HL Jr: Epidemiological studies-fall 1953. Commission on hemorrhagic fever, Armed forces epidemiological board. Second annual report, 1953-1954.
- 23) McNinch JH: Far East command conference on epidemic hemorrhagic fever. *Ann. Int. Med.* 38:58, 1953.
- 24) Paul JR, McClure WW: Epidemic hemorrhagic fever attack rates among United Nations troops during the Korean War. *Am. J. Hyg.* 68:126-139, 1958.
- 25) Powell GM: Clinical manifestations of epidemic hemorrhagic fever. *JAMA* 151:1261, 1953.

- 26) Smorodintsev Al'tschuler IS, Dunaevskii MI, Kokhreize KA, Neustrove VD and Chrilov AU: Etiology and clinics of hemorrhagic nephrosonephritis. *Moscow Medgiz.* 26, 1944.
- 27) Steer A, Hullinghorst RL: Epidemic hemorrhagic fever. In *Year Book of Pathology and Clinical Pathology*, p.7-14, edited by Karsner, H.T. and Sanford, A.H. Chicago, 1951. The Year Book Publishers.
- 28) Steer A: Pathology of hemorrhagic fever *Am. J. Path.* 31:201-221, 1955.
- 29) Takami RM: Epidemic hemorrhagic fever (review of Japanese literature). Unpublished report of medical section. G.H.O., F.E.C., Aug. 1951.
- 30) Traub R, Hertig M, Lawrence, W II and Hariss TT: Potential vectors and reservoirs of hemorrhagic fever in Korea. *Am. J. Hyg.* 59 :291-305, 1954.
- 31) US Army 406th MGL: Annual historical report, 1951, p.18-28.

》논문 사진 부도《

Fig. 1. Infiltration of lymphocytes in peribronchial region (H & E, ×100).

Fig. 2. Thickening of and formation of giant cells in alveolar septa (H & E, ×400).

〉논문 사진 부도〈

Fig. 3. Polymorphic infiltration and a few giant cells in spleen(H&E, ×400).

Fig. 4. Interstitial edema in smooth muscle layer of urinary bladder (H&E, ×100).