

## 인도네시아와 태국의 *Bandicota indica* 폐장조직에서 분리된 한타바이러스의 분자생물학적 특징

WHO Collaborating Centre for Virus Reference and Research (Hantavirus);  
아산생명과학연구소 바이러스연구실, <sup>1</sup>Department of Bacteriology, Medical School,  
Juntendo University, 1-1, Hongo 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan  
<sup>2</sup>Laboratory Mikrobiologi, Fk. UGM, Sekip, Yogyakarta, Indonesia  
<sup>3</sup>Yale Arbovirus Research Unit, School of Epidemiology and  
Public Health, Yale University, USA

주용규 · Longzhu Cui<sup>1</sup> · 송대용 · 우영대 · Praseno<sup>2</sup> · Katrin Leitmeyer<sup>3</sup> · 이호왕

=Abstract=

### Molecular Characterization of Hantavirus Isolates from *Bandicota indica* Captured in Indonesia and Thailand

Yong-Kyu Chu, Longzhu Cui<sup>1</sup>, Dae-Yong Song, Young-Dae Woo, Praseno<sup>2</sup>,  
Katrin Leitmeyer<sup>3</sup> and Ho Wang Lee

WHO Collaborating Centre for Virus Reference and Research (Hantavirus);  
Department of Virology, Asan Institute for Life Sciences, 388-1 Poongnap-dong,  
Songpa-ku, Seoul 138-040, <sup>1</sup>Department of Bacteriology, Medical School,  
Juntendo University, 1-1, Hongo 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan  
<sup>2</sup>Laboratory Mikrobiologi, Fk. UGM, Sekip, Yogyakarta, Indonesia  
<sup>3</sup>Yale Arbovirus Research Unit, School of Epidemiology and  
Public Health, Yale University, USA

Hantaviruses are etiologic agents of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantavirus pulmonary syndrome (HPS) in the world. Various hantaviruses were isolated from HFRS patients and several different rodent species in the world. Four hantavirus isolates from Indonesia and three isolates from Thailand among 89 *Bandicotas* captured in Yogyakarta, east region of Sumatra island, Indonesia and at Chiang Mai in Thailand during 1996 were made through several passages in Vero E6 cells. Viral genome M segment from two Indonesian isolates and three Thailand isolates were amplified using hantavirus generic primers of the M segment and cloned into pCRII vector. The genetic differences were analyzed by comparison of partial sequence of the M segment and antigenic differences were made by IFA. Nucleotide sequence homology of two isolates BC8, BC 34 from Indonesia and two isolates thai 1322, thai 1330 to Seoul virus was 99% and 96%, respectively, but Thai 1164 was 80%. Thai 1164 strain has shown 95% homology to Thai 749 virus. In conclusion it is indicated that two different serotype hantaviruses, Seoul and Thailand, are cocirculating among *Bandicota* in Thailand, in contrast

접수 : 2000년 10월 16일, 논문게재확정 : 2000년 11월 15일

Corresponding author: 주용규, 아산생명과학연구소, 서울시 송파구 풍납동 388-1  
전화번호: 02-2224-4169, 팩스번호: 02-2224-4182, e-mail: ykchu@www.amc.seoul.kr

Seoul serotype virus is circulating in Indonesia.

**Key Words:** Hantavirus, *Bandicota*, M segment, Nucleotide sequence homology

## 서 론

한타바이러스는 유라시아 대륙에서 발생하는 신증후출혈열 (hemorrhagic fever with renal syndrome; HFRS)의 병원체로 잘 알려져 있을 뿐 아니라 최근 미주대륙에서 새로운 질병양상을 나타내는 한타바이러스 폐증후군 (Hantavirus pulmonary syndrome; HPS)의 병원체이다 (18, 20). 이들 신증후출혈열과 한타바이러스 폐증후군의 원인바이러스들은 모두 분야비리과 (Family *Bunyviridae*)에 속하는 한타바이러스속으로 분류되고 있으며, 분야비리과에 속하는 다른 바이러스들과 같이 대 (L), 중 (M), 소 (S)의 세분절로 나누어진 음극성 단선 리보핵산들을 게놈으로 하고 있으며 두 개의 당단백질을 가지는 숙주세포 유래의 피막으로 둘러싸여 있다 (24). 현재까지 이들 한타바이러스들은 항원적으로 유전학적으로 9종류의 혈청형으로 분류된 바이러스들 이외에 최근 남미대륙에서 여러 종류의 새로운 한타바이러스들이 속속 분리되어 보고되고 있다 (12, 15). 현재까지 알려진 신증후출혈열 원인바이러스들의 혈청형은 한탄, 서울, 푸말라, 벨그레이드/도브라바 바이러스에 속하는 바이러스들이며 한타바이러스 폐증후군의 원인바이러스들은 현재 적어도 6종류 이상의 혈청형이 있는 것으로 알려져 있고 (10, 27), 그외에도 병원성이 아직 밝혀지지 않은 프로스펙트힐, 타일랜드, 쏘타팔라얌 바이러스가 있다 (10).

최근 세계보건기구 한타바이러스연구협력센터에서는 인도네시아와 태국에서 채집한 4종의 설치류 177수 중에서 8수의 *Bandicota indica* 폐장조직으로부터 Vero E6 조직배양세포를 사용하여 바이러스를 분리한 것을 보고한 바 있다 (1).

본 연구에서는 인도네시아와 태국의 *Bandicota indica* 폐장조직으로부터 분리된 바이러스들의 M 유전자 분절 일부분의 염기서열을 분석하여 분리된 바이러스들의 유전적 특성과 항원학적 성상을 비교하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 바이러스 및 조직배양세포

인도네시아의 *Bandicota indica* 폐장조직으로부터 분리된 바이러스인 BC8과 BC34 분리주와 태국의 *Bandicota indica* 폐장조직에서 분리된 Thai 1164, Thai 1322, Thai 1330 분리주를 포함한 5종류의 바이러스를 Vero E6 (Vero C1008, ATCC CRL 1586)에서 8% 우태아 혈청과 Penicillin 100 units/ml과 Streptomycin 100 µg/ml이 함유된 Eagle's minimal essential medium (EMEM)으로 10일간 배양하였다.

### 2. 리보핵산 추출, 유전자 증폭 및 클로닝

바이러스에 감염된 *Bandicota indica*의 폐장조직 및 폐장조직으로부터 분리된 바이러스로 감염시킨 Vero E6세포의 전체 리보핵산을 Guanidine isothiocyanate, phenol이 함유된 Trizol™ (GIBCO BRL, USA)을 사용하여 제조사의 방법에 의거하여 추출하였다 (3). 추출된 리보핵산은 70% 에탄올로 가볍게 세척한 후 공기중에서 건조하여 DEPC 처리된 증류수로 추출하였다. 추출된 핵산은 한타바이러스 공용 프라이머들인 G1F (3') (5' > GGACCAG-GTGCAGCTTGTGAAGC <3')를 사용하여 M분절의 상보핵산을 합성하였다. 역전사 합성된 M분절의 일차상보핵산은 G1F와 G1R (5' > ACCTCACA-AACCATTGAACC <3') 프라이머들을 사용하여 연쇄효소중합법으로 증폭하였다. 또한 분리된 바이러스의 혈청형을 감별하기 위하여 한타바이러스의 M분절로부터 유래된 5종류의 한타바이러스 혈청형 특이 프라이머를 사용하였다 (3).

다량 증폭된 상보핵산들은 pCR II 벡터 (Invitrogen, Netherland)를 사용하여 클론을 만들어 competent *E. coli* INVαF (Invitrogen, Netherland) 세포 내로 형질전환시켰다. 형질전환된 클론은 벡터 플라스미드내의 lacZ 유전자 발현에 따라 청색을 띠는 콜로니를 선택하였으며, 선택된 플라스미드 벡터는 제한효소로 절단하여 벡터내 삽입된 바이러스 유전자의 크기를 확인한 후 올바른 크기의 유전자가 삽입된 클론으로부터 바이러스 염기서열 분석을 하였다.

**Table 1.** Detection of hantavirus RNA from the lungs of *Bandicota* of Indonesia and Thailand by nested RT-PCR using serotype specific primers

Primers	Lungs								
	BC 8	BC 17	BC 26	BC 34	BC 53	THAI 1164	THAI 1322	THAI 1330	
HTNV <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
SEOV <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	-	+	+	
BEL/DOBV <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
PUUV <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	
SNV <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	

HTNV<sup>1</sup>: Hantaan virus,  
PUUV<sup>4</sup>: Puumala virus,

SEOV<sup>2</sup>: Seoul virus,  
SNV<sup>5</sup>: Sin Nombre virus

BEL/DOBV<sup>3</sup>: Belgrade/Dobrava virus

### 3. 유전자 염기서열 분석

[ $\alpha$ -<sup>35</sup>S]dATP (DuPont NEN, USA)와 dideoxy chain termination 방법을 이용한 T7 sequencing kit (Pharmacia, Sweden)를 사용하여 방사성동위원소로 표식된 DNA를 6% urea-polyacrylamide젤 상에서 전기영동한 다음 autoradiography를 실시하였다. 염기서열 분석은 MacVector (Kodak IBI, USA)프로그램을 사용하여 이미 알려진 한탄바이러스 76-118 (25), 서울바이러스 80-39 (4, 29), 타일랜드바이러스 749 (29)의 염기서열과 비교하였다.

### 4. 간접형광항체검사법 (Immunofluorescent assay: IFA)

분리된 바이러스들의 항원적 성상은 간접형광항체법 (2)으로 실시하여 비교하였고, 시험에 사용한 혈청들은 세계 여러나라의 신증후출혈열 환자 회복기 혈청으로 면역혈청의 최초 희석배수는 1:32로 하였다. 간략히 설명하면, 한탄바이러스 감염 Vero E6세포를 배양한 spot slide를 냉각 아세톤으로 10분간 고정 후 공기중에서 건조시킨 다음 각 well에 검체를 17  $\mu$ l씩 넣어 36.5 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시켰다. 반응시킨 항원슬라이드를 냉각된 인산완충식염수 (0.01 M, pH 7.2)로 3회 잘 세척하고, 증류수로 1회 씻은 다음 실온에서 건조시켰다. 그리고 FITC Goat anti-Human IgG (Kirkegaard and Perry Lab, MD, USA)를 17  $\mu$ l씩 넣어 36.5 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시킨 후 위와 동일한 방법으로 세척 후 건조하여 mounting media를 가하고 커버글라스를 덮고 형광현미경 (Zeiss, West Germany)으로 특이 형광반응을 관찰하였다.

## 결 과

1. 한탄바이러스 혈청형 특이 프라이머를 사용한 인도네시아, 태국의 *B. indica* 폐장조직 검사

한탄바이러스의 M분절에서 유래된 각각의 주요 혈청형 한탄바이러스 특이 프라이머를 사용한 중합효소연쇄반응법으로 인도네시아와 태국에서 채집한 *B. indica* 폐장조직을 검사한 결과 인도네시아에서 채집한 5수의 *Bandicota* 폐장조직으로부터 한탄바이러스 핵산을 검출할 수 있었으며 모두 서울혈청형 특이 프라이머로 증폭되는 것을 볼 수 있었다. 태국에서 채집한 *Bandicota*에서는 3수의 폐장조직으로부터 한탄바이러스 공용프라이머를 사용한 일차 중합효소연쇄반응법으로 바이러스 핵산을 검출할 수 있었고 이중 2수는 서울혈청형 특이 프라이머로 증폭이 되었으나 나머지 한수의 경우 그 혈청형을 감별할 수 없었다 (Table 1).

### 2. M분절의 핵산염기 및 아미노산서열 비교

인도네시아에서 채집한 *Bandicota*로부터 분리한 두 주의 바이러스와 태국의 *Bandicota*에서 분리한 세 주의 바이러스 핵산을 추출하여 G1F와 G1R프라이머쌍을 사용한 중합효소연쇄반응법으로 증폭한 후 합성된 M분절 상보핵산 클론의 염기서열을 한탄 76/118 바이러스 (25), 서울 80-39 바이러스 (4), 타일랜드 749 바이러스 (29)와 비교하였다. 인도네시아에서 분리된 BC8과 BC34 바이러스 분리주 사이의 핵산 상동률은 99%이었으며 그 아미노산서열의 상동률은 100%이었다. 한탄바이러스, 서울바이러스, 태국 749 바이러스에 대한 핵산염기서열은 각각 74%, 97%, 74%의 상동률을 나타내었으며 아미노산서열의 상동률은 84.6%, 96.0%,

주용규 등: Hantavirus Isolates from Indonesia and Thailand

87.2%을 나타내어 서울바이러스와 유사한 것을 알 수 있었다. 태국에서 채집한 *Bandicota*로부터 분리된 Thai 1322와 Thai 1330의 경우 핵산염기서열은 인도네시아의 분리주 및 서울바이러스 80-39주에 대하여 각각 98%, 97%의 상동률을 아미노산서열의 상동률은 97%, 96%의 상동률을 나타내었으나 태국 749 바이러스 및 한탄바이러스 118에 대한 핵산염기서열은 각각 74%, 73~74%의 상동률을 나타내었으며, 아미노산서열의 상동률은 각각 85%, 82%의 상동률을 나타내어 서울바이러스와 유사한 바이러스임을 알 수 있었다. 그러나 Thai 1164 주는 한탄바이러스, 서울바이러스에 대한 핵산염기서열은 각각 73%, 80%의 상동률을 나타냈고 그 아미노산서열의 상동률은 81%, 87%의 상동률을 나타낸 반면 태국 749 바이러스에 대한

핵산염기서열은 95%, 아미노산서열의 상동률은 94%의 높은 상동률을 나타내어 타일랜드 749 바이러스와 유사한 바이러스임을 알 수 있었다 (Table 2, Figure 1).

3. 형광항체법을 이용한 인도네시아와 태국 분리주의 항원학적 비교

인도네시아와 태국에서 채집한 *Bandicota*로부터 분리한 바이러스주들과 한탄바이러스 76-118주 (2, 16), 서울바이러스 80-39주 (17), 푸말라바이러스 Sotkamo주 (7), 벨그레이드 1주 (13), 신놈브레바이러스 CC107주 (23)를 사용하여 세계 여러 나라의 신증후출혈열 환자 및 한타바이러스 폐증 후군 환자 혈청과의 면역반응을 형광항체법으로 조사하였다. Table 3에서 보는 바와 같이 인도네시

Table 2. M segment nucleotide and amino acid sequence similarity between Indonesia, Thailand isolates from *Bandicota* and HTNV 76-118, SEOV 80/39, Thai 749 viruses

aa	nt	BC 8	BC 34	THAI 1164	THAI 1322	THAI 1330	HTNV 76-118	SEOV 80-39	THAI 749
BC 8			99.1	79.2	98.2	98.4	74.0	96.9	74.3
BC 34		100		79.9	98.2	98.9	74.0	97.3	74.9
THAI 1164		86.6	86.6		78.5	79.4	73.2	79.6	94.6
THAI 1322		96.6	96.6	84.6		97.5	72.7	95.5	73.6
THAI 1330		97.3	97.3	84.9	94.0		73.6	96.2	74.5
HTNV 76-118		84.6	84.6	81.2	82.6	81.9		73.5	73.1
SEOV 80-39		96.0	96.0	86.6	92.6	93.3	88.1		74.9
THAI 749		87.2	87.2	94.0	84.6	84.6	84.8	90.1	

Table 3. Comparison of immune response of Indonesia and Thailand isolates from *Bandicota* and representative hantavirus strains against convalescent HFRS patients' sera from different region

Virus	Sera	Korea 96-3	Japan JH2	Finland 967	Russia 1308	Yugo 4965	HPS AH
BC 8		4096	65536	32	32	16384	32
BC 34		4096	65536	128	<32	16384	32
Thai 1164		2048	65536	256	<32	16384	<32
HTNV 76-118		8192	65536	64	<32	8192	<32
SEOV 80-39		8192	65536	512	32	16384	32
PUUV Sotkamo		32	512	4096	2048	128	512
SNV CC107		32	2048	128	32	32	2048
Belgrade 1		4096	65536	128	<32	32768	<32

Yong-Kyu Chu, *et al.*: Hantavirus Isolates from Indonesia and Thailand

	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280	1290
Seoul 80-39	CTTTTCAG	AAGGAGGTAT	TTTCAATATT	ACTTCCCAAA	TGTGTCTTGT	GTCCAAGCAA	AATAGGTTTA	GAGCAGCTGA
BC 8	.....T	.....	.....T	.....G	.....T	.....	.....	.....
BC 34	.....	.....	.....T	.....G	.....T	.....	.....	.....
Thai 1164	.....G	.....T	.....A	.....C	.....T	.....A	.....A	.....C
Thai 1322	.....	.....	.....T	.....G	.....T	.....	.....	.....
Thai 1330	.....	.....	.....C	.....T	.....G	.....T	.....	.....
Thai 749	.....G	.....T	.....A	.....C	.....T	.....A	.....A	.....C
	1300	1310	1320	1330	1340	1350	1360	1370
Seoul 80-39	GCAGCAGATC	AGCTTTGTTT	GCCAAAGGGT	TGATATGGAT	AITATAGTGT	ACTGTAATGG	TCAGAAAAG	ACAATCCTAA
BC 8 G1	.....	.....C	.....	.....	.....	.....	.....	.....
BC 34 G1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Thai 1164	A	A	A	A	A	A	A	A
Thai 1322	.....	.....C	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Thai 1330	.....	.....C	.....	.....	.....	.....	.....	.....
Thai 749	A	A	A	A	A	A	A	A
	1380	1390	1400	1410	1420	1430	1440	1450
Seoul 80-39	CAAAAACATT	AGTTATAGGC	CAATGCATT	ATACTATTAC	AAGTCTCTTT	TCACTGTTC	CAGGGGTGC	CCATTCTATT
BC8-G1	.....	.....	.....G	.....T	.....	.....G	.....C	.....
BC 34-G1	.....	.....	.....G	.....T	.....	.....C	.....	.....
Thai 1164	.....	.....	.....G	.....T	.....	.....C	.....	.....
Thai 1322	.....	.....	.....G	.....T	.....G	.....	.....G	.....C
Thai 1330	.....	.....	.....G	.....TG	.....	.....C	.....	.....
Thai 749	T	T	T	T	T	T	T	T
	1460	1470	1480	1490	1500	1510	1520	1530
Seoul 80-39	GCTATTGAGT	TGTGTGTTCC	AGGATTCAT	GGCTGGGCCA	CAGCTGCACT	TTTGATCACA	TTCTGCITTG	GCTGGGTATT
BC 8-G1	.....	.....	.....G	.....	.....	.....	.....	.....
BC 34-G1	.....	.....	.....G	.....	.....	.....	.....	.....
Thai 1164	.....C	.....A	.....A	.....T	.....A	.....T	.....A	.....C
Thai 1322	.....	.....	.....G	.....	.....	.....	.....	.....
Thai 1330	.....	.....	.....G	.....	.....	.....	.....G	.....
Thai 749	.....C	.....A	.....A	.....T	.....A	.....T	.....A	.....C
	1540	1550	1560	1570	1580	1590	1600	1610
Seoul 80-39	GATTCCTGCA	TGTACATTAG	CTATTCCTTT	AGTCTTAAG	TTTTTTGCAA	ATATCCTCCA	CACAAGCAAT	CAAGAGAACC
BC 8-G1	.....	.....	.....	.....C	.....	.....	.....T	.....T
BC 34-G1	.....	.....	.....G	.....	.....C	.....	.....T	.....T
Thai 1164	C	C	C	C	C	C	C	C
Thai 1322	.....	.....G	.....	.....C	.....	.....	.....T	.....T

Figure 1.

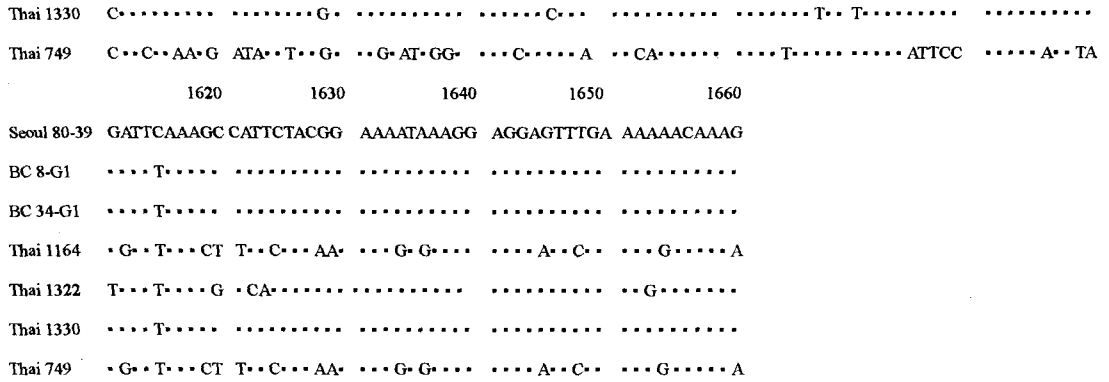


Figure 1. Sequence alignment of the M segment of Indonesian and Thailand's isolates from *Bandicota*.

아 및 태국에서 분리된 바이러스들은 한탄바이러스, 서울바이러스, 벨그레이드바이러스와 동일하게 우리나라, 일본, 유고슬라비아의 환자혈청에 강한 반응을 나타내었으며 핀란드 및 러시아의 푸말라바이러스 환자 및 미국의 한타바이러스 폐증후군 환자의 혈청에는 낮은 항체반응을 나타내는 것을 볼 수 있었다.

### 고 찰

동아시아에서 신증후출혈열의 병원체는 야생 들쥐를 숙주동물로 하는 한탄바이러스와 집쥐를 숙주동물로 하는 서울바이러스이다 (18). 한탄바이러스에 의한 신증후출혈열의 경우 바이러스에 감염된 후 감기와 비슷한 증상이 나타나지만 곧 이어 돌발적인 고열을 동반하면서 오한, 두통 등의 전신증상이 나타난다. 질병이 점차 진행하면서 온몸에 출혈성 반점이 생기고 심한 경우 코와 입으로 출혈을 하며 신장의 기능이 상실되어 결국 쇼크를 일으켜 사망하게 된다 (18). 서울바이러스에 의한 신증후출혈열의 경우 한탄바이러스에 감염된 경우보다 경한 임상증상을 나타내는 것으로 알려져 있으며 간염증상을 일으키는 경우도 종종 보고되고 있다 (8, 18). 현재까지 이들 바이러스들에 의하여 환자가 많이 발생하는 지역은 한국과 중국 그리고 극동러시아인 것으로 알려져 있고 매년 수만명의 신증후출혈열 환자가 발생하고 있으나 대만, 태국, 베트남, 라오스, 스리랑카 등의 동남아시아에서의 환자 발생 수는 그리 많지 않은 실정이다 (9, 11, 12).

현재까지 한타바이러스 혈청형 바이러스들은

각각 하나의 독특한 설치류 종을 숙주동물로 하고 숙주동물과 함께 진화해 온 것으로 알려져 있다 (10, 18, 21, 30). 즉 한탄바이러스는 등줄쥐 (*Apodemus agrarius*) (16), 서울바이러스는 집쥐 (*Rattus norvegicus*, *R. rattus*) (17), 푸말라바이러스는 대륙밭쥐 (*Clethrionomys glareolus*) (7), 벨그레이드/도브라바 바이러스는 노란턱쥐 (*A. flavicollis*) (6, 13), 프로스펙트힐 바이러스는 멧밭쥐 (*Microtus pennsylvanicus*) (19) 그리고 태국바이러스는 큰도깨비쥐 (*Bandicota indica*) (11)에서 분리되었다. 그러나 본 연구 결과에서 인도네시아 및 태국에서 채집된 큰도깨비쥐의 폐장조직으로부터 분리된 바이러스는 M분절의 염기서열 분석결과 두종류의 바이러스 즉 서울바이러스 및 Thailand 749 바이러스와 유사한 바이러스가 함께 존재함을 알 수 있었다. 서울혈청형 바이러스의 경우 다른 혈청형 바이러스들과 달리 유전적으로 상동성이 높은 바이러스로 알려져 있다. 본 연구 결과에서도 인도네시아 및 태국에서 분리된 바이러스들과 우리나라에서 분리된 서울혈청형 바이러스들 사이의 염기서열의 차이는 1~5%에 불과한 것을 볼 수 있었다.

형광항체법 및 플라크감소 중화시험법을 이용한 혈청학적 분석에서 Thai 749 바이러스는 서울혈청형 바이러스에 높은 교차항체역가를 나타내는 것을 볼 수 있었다 (10). 그러나 태국에서 채집된 큰도깨비쥐의 형광항체법에 의한 혈청조사 결과는 많은 혈청들이 한탄혈청형 바이러스에 더 높은 교차형광항체를 나타내고 있는 것을 볼 수 있다 (1). 형광항체법에 의한 한타바이러스 검사 시 우월하게 반응하는 부위는 소 분절에서 유래

되는 누클레오캡시드 단백질 항원으로 알려져 있다 (28). 따라서 태국내의 한타바이러스 보유동물인 큰도개비쥐에는 서울혈청형 바이러스 및 타이랜드 749 바이러스와 다른 혈청형의 바이러스가 함께 순환하고 있거나 야생에서 한타바이러스의 유전적 재편성 (genetic reassortment) 현상이 일어나 새로운 형태의 바이러스가 존재하고 있을 가능성이 있을 것으로 사려된다. 따라서 차 후 태국에서 분리된 바이러스 주의 소 분절 염기서열을 조사할 필요가 있다.

현재까지 인도네시아 및 태국에서 신증후출혈열 환자가 발생하였다는 보고는 없었으나 태국에서 실시된 혈청역학조사 결과 일부 만성신부전 환자에서 한타바이러스 항체양성인 경우가 있었다는 보고가 있었다 (11). 아마도 이들 지역에서 한타바이러스 감염 환자의 임상증상은 동아시아 지역 및 유럽에서 발생하는 고전적인 신증후출혈열과 다른 증상을 나타내어 임상외사의 관심을 끌지 못하고 있을 가능성이 많을 것으로 사려된다. 종래 신증후출혈열의 발생이 없는 것으로 여겨졌던 동남아시아 지역인 미얀마, 베트남 지역에서도 산발적으로 신증후출혈열 환자가 발생되고 있다는 보고가 있어 [personal communication] 이들 지역에 더 깊은 관심을 갖고 지켜볼 필요가 있다.

#### 감사의 글

본 연구는 아산재단 98년도 연구지원비에 의하여 이루어 졌음.

#### 참 고 문 헌

- 1) 우영대, 주용규, 이호왕: 인도네시아와 태국에서 채집된 *Bandicota indica* 폐장조직에서 한타바이러스 분리. 대한바이러스학회지 **28**: 157-164, 1998.
- 2) 이호왕, 이평우: 한국형 출혈열 I. 원인 항원과 항체 증명. 대한내과학회지 **19**: 371-383, 1976.
- 3) 주용규, 이호왕: 한타바이러스 혈청형 특이 Primer를 이용한 nested RT-PCR 방법으로 5가지 혈청형 한타바이러스에 감염된 햄스터 조직에서 바이러스 검출. 대한바이러스학회지 **27**: 49-57, 1997.
- 4) Antic D, Lim BU, Kang CY: Molecular characterization of the M genomic segment of the Seoul 80-39 virus; nucleotide and amino acid sequence comparisons with other hantaviruses revealing the evolutionary pathway. *Virus Research* **19**: 47-58, 1991.
- 5) Arthur RR, Lofts RS, Gomez J, Glass GE, Leduc JW, Childs JE: Grouping of hantaviruses by small (S) genome segment polymerase chain reaction and amplification of viral RNA from wild-caught rats. *Am J Trop Med & Hyg* **47**: 210-224, 1992.
- 6) Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, Van der Groen G, LeDuc JW: Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* **38**: 132-137, 1992.
- 7) Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff CH, Vuorimies J, Manni T, Penttinen K, Oker-Blom N, Lahdevirta J: Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis* **141**: 131-134, 1980.
- 8) Chan YC, Wong TW, Yap EH, Tan HC, Lee HW, Chu YK, Lee PW: Haemorrhagic fever with renal syndrome involving the liver. *Med J Australia* **147**: 248-249, 1987.
- 9) Chen HL, Yang JY, Chen HY, Lin TH, Wang GR, Horng CB: Surveillance of anti-hantavirus antibodies among certain high-risk groups in Taiwan. *J Formosan Med Ass* **97**: 69-72, 1998.
- 10) Chu YK, Rossi C, LeDuc JW, Lee HW, Schmaljohn CS, Dalrymple JM: Serological relationships among viruses in the Hantavirus genus, family Bunyaviridae. *Virology* **198**: 196-204, 1994.
- 11) Elwell MR, Ward GS, Tingpalapong M, LeDuc JW: Serologic evidence of Hantaan-like virus in rodents and man in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med & Pub Heal* **16**: 349-354, 1985.
- 12) Fulhorst CF, Monroe MC, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, Nichol ST, de Manzione NM, Tovar D, Tesh RB: Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae). *Virus Research* **51**: 159-171, 1997.
- 13) Gligic A, Dimkovic N, Xiao SY, Buckle GJ, Jovanovic D, Velimirovic D, Stojanovic R, Obradovic M, Diglisic G, Micic J, et al: Bel-

- grade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Infect Dis* **166**(1): 113-120, 1992.
- 14) Ibrahim IN, Sudomo M, Morita C, Uemura S, Muramatsu Y, Ueno H, Kitamura T: Seropidemiological survey of wild rats for Seoul virus in Indonesia. *Jap J Med Sci & Biol* **49**: 69-74, 1996.
  - 15) Johnson AM, Bowen MD, Ksiazek TG, Williams RJ, Bryan RT, Mills JN, Peters CJ, Nichol ST: Laguna Negra virus associated with HPS in western Paraguay and Bolivia. *Virology* **238**: 115-127, 1997.
  - 16) Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* **137**: 298-308, 1978.
  - 17) Lee HW, Baek LJ, Johnson KM: Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever from wild urban rats. *J Infect Dis* **146**: 638-644, 1982.
  - 18) Lee HW, van der Groen G: Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol* **36**: 62-102, 1989.
  - 19) Lee PW, Amyx HL, Gajdusek DC, Yanagihara RT, Goldgaber D, Gibbs CJ Jr: New hemorrhagic fever with renal syndrome-related virus in rodents in the United States. *Lancet* **2** (8312): 1405, 1982.
  - 20) Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* **262** (5135): 914-917, 1993.
  - 21) Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheri A: Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol* **77**: 2677-2687, 1996.
  - 22) Rollin PE, Nawrocka E, Rodhain F, Sureau P, McCormick JB: Serological data on hemorrhagic fever with renal syndrome in Southeast Asia. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de Ses Filiales* **79**: 473-475, 1986.
  - 23) Schmaljohn AL, Li D, Negley DL, Bressler DS, Turell MJ, Korch GW, Ascher MS, Schmaljohn CS: Isolation and initial characterization of a newfound hantavirus from California. *Virology* **206**: 963-972, 1995.
  - 24) Schmaljohn CS, Hasty SE, Harrison SA, Dalrymple JM: Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* **148**: 1005-1011, 1983.
  - 25) Schmaljohn CS, Schmaljohn AL, Dalrymple JM: Hantaan virus M RNA: coding strategy, nucleotide sequence, and gene order. *Virology* **157**: 31-39, 1987.
  - 26) Schmaljohn CS, Hjelle B: Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases* **3**: 95-104, 1997.
  - 27) Schmaljohn CS: Molecular biology of hantaviruses. In Elliott RM (Ed.), *The Bunyaviridae*. Plenum Press, New York, pp. 63-90.
  - 28) Vitarana T, Colombage G, Bandaranayake V, Lee HW: Hantavirus disease in Sri Lanka [letter]. *Lancet* **2**(8622): 1263, 1988.
  - 29) Xiao SY, LeDuc JW, Chu YK, Schmaljohn CS: Phylogenetic analyses of virus isolates in the genus Hantavirus, family Bunyaviridae. *Virology* **198**: 205-217, 1994.