

오제스키병에 감염된 돼지의 serum amyloid A와 haptoglobin의 농도 변화

오윤택, 조정곤^{*1}

전라북도축산진흥연구소 익산지소, 전북대학교 생체안전성연구소^{*1}
(접수 2002. 2. 22, 개재승인 2002. 3. 9)

The concentration of serum amyloid A and haptoglobin of pigs infected with Aujeszky's disease virus

Yoon-Taek Oh, Jeong-Gon Cho^{*1}

Iksan-branch, Jeonbuk Livestock Development and Research Institute, Iksan, 570-390, Korea
^{*1}Bio-Safety Institute, Chonbuk National University, Jeonju, 561-756, Korea
(Received 22 February 2002, accepted in revised from 9 March 2002)

Abstract

The acute phase serum protein response is a well-known general indicator of inflammation, trauma or other pathological conditions and its relevance for the monitoring of the health status of domestic animals is being increasingly realized. The changes in serum protein composition which occur after tissue damage represent a part of the systemic response of the injured animals which is mediated by pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6 and IL-1. These responses play a vital role in containing the tissue damage and enhancing the processes of repair and resolution. From a clinical perspective, the assay of acute phase proteins can provide a method for detecting inflammation. In animals, the most sensitive acute phase proteins are haptoglobin, serum amyloid A and α_1 -acid glycoprotein in response to inflammatory condition.

The aim of this study was to assess the diagnostic value of the concentrations of serum amyloid A(SAA) and haptoglobin(HP) in serum of pigs infected with Aujeszky's disease virus(ADV). Fifty pigs infected with ADV and 5 normal pigs were used in this experiment. The mean serum concentration of SAA of pigs infected with ADV was $96.8 \pm 7.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ (range, $36.0 \sim 187.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) and that of normal pigs was $42.9 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ (range, $17.3 \sim 127.8 \mu\text{g}/\text{ml}$). The mean serum concentration of HP of pigs infected with ADV was $1,164.4 \pm 96.9 \mu\text{g}/\text{ml}$

¹Corresponding author

Phone : 063-270-2555, Fax : 063-270-3780
E-mail : cho2555@chonbuk.ac.kr

(range, 790.2~1,769.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and that of normal pigs was $675.4 \pm 56.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ (range, 650.0~690.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$). The mean concentrations of SAA and HP in serum of pigs infected with ADV compared with those of normal pigs showed approximately a two-fold.

It was concluded that the concentrations of SAA and HP in serum may prove to be diagnostic marker of Aujeszky's disease.

Key words : Serum amyloid A, Haptoglobin, Diagnosis, Pig, Aujeszky's disease

서 론

Aujeszky's disease (AD)는 돼지 Herpesvirus 1의 감염에 의하여 일어나는 급성 전염병이며, 돼지, 소, 산양, 개, 고양이 이외에 rat, 마우스 등의 실험 동물 및 야생동물에서도 발생한다^{1~2)}. 미국에서는 가성광견병(pseudorabies)이라 부르며, 유럽 및 우리나라에서는 오제스키병이라 한다. 이 질병은 1902년 헝가리에서 처음 보고된 이래 유럽 각국, 미국, 중남아메리카, 북아프리카, 이란, 태국, 대만, 일본 등 양돈이 산업화되어 있는 나라에서 인정되고 있으며, 우리나라에서는 1987년 경남 양산의 양돈장에서 발생되었으나 신속한 대처로 극복되었다. 그러나 경기도 및 충남 서산 일원의 양돈장과 최근에는 전라북도 익산과 정읍 지역에서 양성축이 확인되어 많은 경제적 손실을 초래하고 있다.

이 질병의 원인체인 Herpesvirus 1은 Herpesviridae과, Alphaherpesvirinae아과, Varicellovirus속으로 분류된다^{1~3)}. 성돈에서는 다른 스트레스를 받지 않으면 불현성 감염이 대부분이며 때로는 폐렴, 신경 증상을 나타내며 폐사하는 예도 있다³⁾. 자돈이 감염되면 높은 치사율을 나타내고, 임신 후기에 감염되면 유산, 사산, 미이라화, 분만지연 등을 일으켜 경제적 손실을 가져온다^{2~4)}.

급성기 반응(acute phase responses)은 세균, 바이러스, 곰팡이 등의 감염, 조직의 손상, 창상 등에 따른 숙주의 염증반응 과정 중의 일부이며, 이는 감염원을 격리시키거나 중화시키고 조직 세포의 손실을 최소화하며 또한 손상된 조직의 회복을 증진시키는 역할을 수행한다. 이것

은 정상적인 생리 활성을 회복하여 숙주 고유의 항상성을 유지하려는 비특이 반응이다^{5~6)}. 이러한 급성기 반응은 국소적인 작용과 전신적인 작용으로 분류 할 수 있으며 특히 전신적인 반응은 간에서 새로운 단백질을 합성하고 혈중에 분비하여 급성기 반응을 주도한다^{7~8)}. 즉, 급성기 반응과정 중간에서 생산된 새로운 단백질을 급성기 단백질(acute phase proteins)이라 부른다. 염증반응은 혈액내의 단핵구와 조직내의 대식세포의 자극에 의하여 개시되고 활성화된 세포들은 염증반응의 1차 중개산물(IL-1, TNF- α)과 2차 중개산물(IL-6, IL-8)을 생산하며⁸⁾, 이들의 자극을 받은 간세포는 급성기 단백질을 생산한다. 급성기 단백질은 정상적인 숙주에서는 없거나 매우 소량으로 존재하지만 급성 염증시에는 매우 급격히 증가한다. 따라서, 급성기 단백질의 농도 변화 측정은 감염 또는 염증이 의심될 때 유용한 임상적 지표가 될 수 있다.

본 실험에서는 전라북도 익산 지역에서 사육되고 있는 돼지의 오제스키병 감염 여부를 확인하고 양성혈청과 음성혈청에서 급성기 단백질의 일종인 serum amyloid A(SAA)와 haptoglobin(HP)의 농도를 측정하여 급성기 단백질의 농도 변화의 진단적 가치를 조사하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 혈청

전라북도 익산 지역에서 사육되는 24~36개 월령의 종돈에서 혈액을 채취하여 응고시킨 후 원심하여 혈청을 분리하였고, 분리된 혈청은 -20°C에 보관하여 실험에 사용하였다.

오제스키병의 감염 조사

분리된 혈청에서 오제스키병의 감염유무 조사는 pseudorabies virus(PRV) gPI antibody test kit(IDEXX Laboratories Inc, USA)를 사용하였고 제조회사의 매뉴얼에 준하였다. 즉, PRV가 코팅된 플레이트에 음성 대조군(1:2 희석), 양성 대조군(1:2 희석), 2배 희석된 돼지 혈청을 각각 100 μ l씩 분주하고, 4°C에서 하루밤 방치한 후 세척액으로 5회 세척하고 well에 남아 있는 액체를 흡인하여 제거하였다. 마지막으로 각 plate에 남아있는 액체를 가볍게 두드려 제거하였고 plate의 세척과 conjugate의 첨가 사이에 건조되지 않도록 하였다. 여기에 100 μ l의 anti-PRV-gPI : horseradish peroxidase를 첨가하였으며, 실온에서 20분간 방치한 후 세척액으로 5회 세척하고, 각 well에 TMB substrate solution 100 μ l를 첨가하고 실온에서 15분간 방치한 후 stop solution 50 μ l를 첨가하여 650nm에서 흡광도를 측정하였다. 매뉴얼의 공식에 따라 계산하여 sample/negative 비율이 0.6 이하인 것을 오제스키병에 감염된 것으로 판정하였다. 한 개의 샘플당 3회 이상 동일한 실험을 반복 수행하였다. 오제스키병 진단 키트를 사용하여 양성혈청 50개, 음성혈청 5개를 선별하여 serum amyloid A와 haptoglobin의 농도를 측정하였다.

Serum amyloid A(SAA)의 농도 측정

오제스키병 진단 키트를 사용하여 결정된 양성 또는 음성 혈청의 SAA의 농도는 Tridelta™ range SAA kit(Tridelta Ltd., USA)를 사용하였고, 여기에 사용된 방법은 sandwich ELISA 법이며 제조회사의 매뉴얼에 준하여 조사하였다. 즉, SAA antibody가 부착된 well에 희석된 biotinylated anti-SAA 50 μ l를 첨가하고 희석된 혈청, 다양한 농도로 희석된 standard 50 μ l(표준곡선 제작용)를 각각 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 방치한 후 wash buffer로 4회 세척한 후 희석된 streptavidin-peroxidase 100 μ l를 가하고 암실에 30분간 방치한 후 4회 세척하였다. TMB substrate 100 μ l를 가하고 암실에 30

분간 방치한 후 stop solution 50 μ l를 첨가하여 450nm에서 흡광도를 측정하여 표준곡선에 적용하여 농도를 구하였다.

Haptoglobin (HP)의 농도 측정

오제스키병 양성 또는 음성 혈청의 HP의 농도는 Tridelta™ range HP kit(Tridelta Ltd., USA)를 사용하였고 제조회사의 매뉴얼에 준하여 조사하였다. 즉, 깨끗한 96 well plate에 혈청, 여러 농도로 희석된 calibrator(표준곡선 제작용) 7.5 μ l를 분주하고 각 well에 reagent I (Haemoglobin과 haemoglobin diluent를 동량으로 섞음) 100 μ l를 가하고 섞여지도록 가볍게 진탕 한 후 각 well에 reagent II(chromogen과 substrate를 9:5의 비율로 섞음) 140 μ l를 가하고 실온에 5분간 방치하여 630nm에서 즉시 흡광도를 측정하였다. 혈청내 HP의 농도는 HP 표준곡선에 대비하여 산출하였다.

결 과

오제스키병 감염률

전라북도 익산 지역에서 2001년 10월~11월에 사육된 돼지를 대상으로 오제스키병 감염률을 IDEXX(USA)사의 pseudorabies virus (PRV) gPI antibody test kit를 이용하여 조사하였다.

그 지역은 이미 오제스키병 발생 지역으로써 대부분의 돼지 혈청에서 오제스키병 양성으로 나타났으며 본 논문에는 그 데이터는 수록하지 않았다. 돼지의 혈청에서 오제스키병 양성 50개, 음성 혈청 5개를 선별하여 serum amyloid A와 haptoglobin의 농도를 측정하였다.

오제스키병에 감염된 돼지의 SAA 농도

건강한 돼지와 오제스키병에 감염된 돼지의 SAA의 농도를 Tridelta™ range SAA kit로 측정한 결과는 Table 1과 같다. 즉, 오제스키병 진단키트를 사용하여 음성으로 나타난 건강한 돼지의 serum amyloid A의 농도는 42.9 ± 3.3 μ g/ml이었고 그 범위는 17.3~127.8 μ g/ml이었으며,

오제스키병 양성 혈청에서는 $96.8 \pm 7.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이며, 그 범위는 $36.0 \sim 187.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다.

오제스키병에 감염된 돼지의 HP 농도

건강한 돼지와 오제스키병에 감염된 돼지의 HP 농도를 Tridelta™ range HP kit로 측정한 결과는 Table 2와 같다. 즉, 오제스키병 진단키트를 사용하여 음성으로 나타난 건강한 돼지의 HP의 농도는 $675 \pm 56.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고 그 범위는 $650.0 \sim 690.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 한편, 오제스키병 양성 혈청에서는 $1,164.4 \pm 96.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이며, 그 범위는 $790.2 \sim 1,769.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다.

Table 1. Concentrations of serum amyloid A in serum of healthy pigs and pigs infected with Aujeszky's disease(AD) virus

Groups	Serum amyloid A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	Mean	\pm SE	Range
Healthy Pigs(n=5)	42.9	\pm 3.3	17.3~127.8
Pigs infected with AD virus(n=50)	96.8	\pm 7.1	36.0~187.5

Table 2. Concentrations of haptoglobin in serum of healthy pigs and pigs infected with Aujeszky's disease(AD) virus

Groups	Serum amyloid A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
	Mean	\pm SE	Range
Healthy pigs(n=5)	675.4	\pm 56.3	650.0~690.4
Pigs infected with AD virus(n=50)	1,164	\pm 96.9	790.2~1,769.2

고 찰

Aujeszky's disease(AD)는 오염된 사료의 급여, 흡입, 교미 등으로 전파되며, 돼지를 제외한 모든 종에서 소양증이 특징적이며 돼지는 AD의 보균동물이며 1차 감염원이다. 이 질병의 확산에는 바이러스의 저항성, 감염에 필요한 바이러스의 양, 바이러스의 분비 정도, 바이러스의

잠복기, 바이러스의 전파 양상 등에 따라 좌우된다. 임신 모돈이 AD에 감염되면 침울, 식욕부진, 발열이 나타나고, 기침, 호흡곤란을 동반하면서 발병 6~10일 만에 모돈에 이환되고 유산과 폐사가 발생한다. 발병 10~20일 경에는 돈군의 발생과 피해가 극기에 달하여 유산이 급증하나 일부 발병 돈은 회복하여 6개월 정도 지나면 정상 상태로 돌아간다. 그러나 AD가 종식된 듯 보여도 잠복감염 상태로 있다가 다시 재발병을 일으키는 점이 AD 방제의 어려움이다. 유산시에는 연화된 태자, 미이라화, 정상크기의 죽은 태자 등을 분만하며 살아서 분만된 태자는 수일 후에 발병하여 폐사한다.

이 질병의 진단 방법에는 바이러스의 분리, 편도선 또는 뇌의 동결조직 절편을 이용한 형광 항체법, 조직을 이용한 polymerase chain reaction(PCR)법⁹⁾이 있으며, 혈청학적 진단 방법으로는 solid-phase radioimmunoassay, 면역 확산법, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), complement-fixation(CF) test, serum virus neutralizing(SVN) test, counterneuronal immunoelectrophoresis, 간접 혈구응집 반응이 있다. 특히 ELISA법^{10~15)}은 gene deleted virus로 예방 접종한 돼지와 야외 바이러스에 감염된 돼지를 구별하는데 유용한 검사법으로 여러 국가에서 AD 근절 대책과 연관되어 감염된 돼지의 검색, 도태에 이용되는 방법이다. 본 실험에서는 pseudorabies virus(PRV) gPI antibody test kit(IDEXX Laboratories Inc., USA)를 이용하여 돼지의 감염 유무를 조사하였다. 2001년 전북 익산 일부 지역은 AD 감염 지역으로써 동일한 지역에서 24~36개월령의 종돈을 대상으로 채혈하여 AD의 감염 유무를 조사한 결과 대부분이 AD 양성으로 판정되었다(데이터 생략). 이 중 AD 양성 돈 50두와 AD 음성 돈 5두를 선발하여 SAA와 HP의 농도를 조사하였다.

급성기 단백질에는 metal binding proteins, clotting factors, protease inhibitors, complement components, negative acute-phase proteins 등이 포함된다. 중요한 급성기 단백질은 C-reactive protein(CRP), serum amyloid A

(SAA), serum amyloid P(SAP)이며, haptoglobin(HP), hemopexin, ceruloplasmin, fibrinogen, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin, α_2 -antiplasmin, lipopolysaccharide-binding proteins(LBP), α_1 -acid glycoprotein(AGP) 등이 있다⁷⁾. CRP와 SAP는 구조적, 기능적으로 매우 밀접하고 종에 따라 이들 중 한 가지가 APPs로 생성되며 사람, 원숭이, 돼지, 토끼, 햄스터와 개에서는 CRP가, 쥐에서는 SAP가 생성되며 급성기 반응에서 혈액내 APPs는 정상농도의 1,000배까지 증가 할 수 있다^{7~8)}.

SAA는 apolipoprotein의 한 종류로 high-density lipoprotein (HDL)과 관련된 amyloid A protein의 전구물질이며^{16~19)}, 4~6가지의 isoform이 있는 것으로 알려져 있다²⁰⁾. SAA는 acute phase serum amyloid A(A-SAAs)와 constitutive serum amyloid A(C-SAAs)로 구분되며⁸⁾, A-SAAs는 모든 척추동물에서 확인되었고, 염증 반응시 그 농도는 1,000배까지 증가한다. C-SAAs는 APR에서 최소한의 수준으로 생성되고, 사람과 쥐에서만 나타난다. SAA는 N-terminal arginine 부위의 다양성이 amyloidosis(AA type)에 중요한 정보를 갖고 있는 것 같으나 SAA protein과 amyloidosis의 관계는 명료하지 않다¹⁹⁾. AD 양성돈 혈청과 AD 음성돈 혈청에서 SAA의 농도 변화는 Table 1과 같다. AD 음성돈의 혈청에서는 $42.9 \pm 3.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 인데 비하여 AD 양성돈의 혈청에서는 $96.8 \pm 7.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타나 약 2배의 SAA가 증가함을 알 수 있다. 그러나 이러한 증가는 AD virus에 감염된 시점을 정확히 알 수 없고 1차 감염에 의한 증가인지, 재감염에 의한 증가인지는 정확히 해석할 수 없다.

HP는 hemoglobin과의 결합에 의한 철 손실 보호 외에, prostaglandin 합성저해, 혈관형성, 혈관내피 세포의 증식과 분화, cathepsin B의 활동성 증가, 그리고 neutrophils의 반응 저해, lectin에 의한 lymphocytes 분화 저해, 항체 생산 감소와 같은 면역억제작용 등 APR의 많은 부분을 조절하는 역할을 한다. HP는 두 개의 α chain(1, 2)과 두 개의 β chain으로 구성되어 있다. 주요 표현형은 두 개의 β chain과 두

개의 α_1 chain을 가진 HP(1-1), 두 개의 β chain과 두 개의 α_2 chain을 가진 HP(2-2)와 두 개의 β chain을 가지고 한 개의 α_1 chain과 한 개의 α_2 chain을 가진 HP(2-1)의 3가지로 나누어진다^{21~22)}. 특히 표현형의 존재는 생체내의 특이 질병에 대한 생체 내 보호 역할을 하며, 표현형에 대한 정보는 여러가지 질병 진단의 지표로 이용될 수 있다²²⁾. 건강한 돼지와 AD에 감염된 돼지의 HP의 농도를 Tridelta™ range HP kit로 측정한 결과는 Table 2와 같다. 즉, AD 진단키트를 사용하여 음성으로 나타난 건강한 돼지의 HP의 농도는 $675.0 \pm 56.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고 그 범위는 $650.0 \sim 690.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, AD 양성 혈청에서는 $1,164.4 \pm 96.9\mu\text{g}/\text{ml}$ 이며, 그 범위는 $790.2 \sim 1,769.2\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다. 즉, AD에 감염된 돼지 혈청내 HP의 농도는 건강한 돼지의 혈청보다 약 2배정도 상승하였다. Eckersall 등²³⁾은 돼지에 turpentine을 주입 후 acid soluble glycoprotein, AGP, ceruloplasmin, HP와 CRP의 농도 변화를 조사하여 CRP와 HP가 돼지에서 가장 좋은 진단적 지표가 될 수 있다고 보고하였다. 또한 Asai 등²⁴⁾은 돼지 생식기 및 호흡기 증후군 바이러스를 돼지에 실험적으로 감염시킨 후, 혈청에서 HP와 AGP의 농도를 측정하였다. 접종 후 7~21일에 HP의 농도는 증가하였으나 AGP의 농도는 증가하지 않았으며, 또한 감염된 돼지의 혈청에서 IL-6의 농도는 증가하였으나 TNF- α 의 농도는 증가하지 않았다고 하였다. 이러한 결과로 IL-6의 증가는 HP의 생성을 일으킬 수 있음을 증명하였다.

한편 급성기 단백질을 진단적으로 이용하기 위하여 다양한 연구 결과가 보고되었다. Schroedl 등²⁵⁾은 송아지에 *Mannheimia haemolytica*를 실험적으로 감염시킨 후 lipopolysaccharide-binding proteins(LBP)와 HP의 농도 변화를 비교한 결과 LBP도 진단적 지표가 될 수 있으며, HP보다 더 빠르게 검출된다고 보고하였다. 또한 Heegard 등²⁶⁾은 소에 bovine respiratory syncytial virus를 실험적으로 감염시킨 후, HP와 SAA의 농도를 측정하여 감염 후 7~8일에 두가지 모두 강한 APR를

나타냈으며, virus의 감염이 세균의 감염보다 덜 민감하다고 알려져 있으나 이 연구에서는 송아지의 세균 감염에서와 같거나 그 이상의 혈청 농도를 나타냈다고 보고하였고 이외에 말²⁷⁾, 개²⁸⁾와 쥐²⁹⁾ 등에서도 APPs의 진단적 가치에 관한 연구들이 있다. Horadagoda 등³⁰⁾은 급성형 염증을 가진 31두의 소의 혈청과 만성형 염증을 가진 50두의 소의 혈청에서 SAA와 HP의 농도를 측정한 바 SAA는 다른 염증의 지표와 비교하면 동일한 감도를 갖는 것으로 보고하였고, HP는 다른 지표에 비하여 특이성이 높음을 보고하여 SAA와 HP의 진단은 염증을 나타내는 지표로 유용하게 사용할 수 있음을 제시하였다.

본 실험에서의 결과를 종합하면 AD에 감염된 돼지는 정상적인 돼지에 비하여 혈청중 SAA와 HP의 농도는 약 2배 정도가 상승함을 알 수 있었다. 다른 문헌과 비교하여 보면 상승의 정도가 비교적 낮음을 알 수 있었는데 이러한 결과는 실험동물의 환경적인 요인에서 발생한 것이라 사료된다. 즉, 다른 실험에서 사용된 동물은 SPF 또는 gnotobiotics 동물을 사용한 데 비하여 본 실험에 사용된 돼지는 24~36개 월령의 차단 시스템이 전혀 갖춰지지 않은 일반 돈사의 돼지를 이용하였고 다른 세균, 바이러스, 곰팡이 등에 노출될 가능성이 훨씬 많아 다른 요인이 작용한 결과라 사료된다.

결 론

Aujeszky's disease(AD)에 감염된 돼지의 SAA와 HP의 진단적 가치를 조사하고자 돼지의 오제스키병 감염 유무를 확인하고 오제스키병 양성 혈청 50개와 음성 혈청 5개를 선별하여 SAA와 HP의 농도를 측정하였다.

1. SAA의 평균 혈청 농도는 건강한 돼지에서 $42.9 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{ml}$, AD에 감염된 돼지에서는 $96.8 \pm 7.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 농도 범위는 건강한 돼지에서 $17.3 \sim 127.8 \mu\text{g}/\text{ml}$, AD에 감염된 돼지에서는 $36.0 \sim 187.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.
2. HP의 평균 혈청 농도는 건강한 돼지에서 $675 \pm 56.3 \mu\text{g}/\text{ml}$, AD에 감염된 돼지에서는

$1,164.4 \pm 96.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 농도 범위는 건강한 돼지에서 $650.0 \sim 690.4 \mu\text{g}/\text{ml}$, AD에 감염된 돼지에서는 $790.2 \sim 1,769.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

3. AD에 감염된 돼지의 혈청에서 SAA와 HP의 평균 혈청 농도는 건강한 돼지에서 보다 약 2배 높게 나타났다.

이러한 결과는 AD의 진단에 SAA와 HP의 농도 측정은 진단적 가치가 있는 것으로 볼 수 있으며, AD에 감염된 돼지 중에서 건강한 돼지와 혈청 농도에서 큰 변화가 나타나지 않은 개체는 감염의 급성기를 지나 그 농도가 하락한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Murphy FA, Gibbs EP, Horzinek MC, et al. 1999. *Veterinary Virology*. 3rd Ed., Academic Press, London : 312~314.
2. Hirsh DC, Zee YC. 1999. *Veterinary Microbiology*. Blackwell Science, Oxon : 357~358.
3. Carter GR, Chengappa MM, Roberts AW, et al. 1995. *Essentials of Veterinary Microbiology*. 5th Ed., Williams & Wilkins, Philadelphia : 325~326.
4. Zuckermann FA. 2000. Aujeszky's disease virus : opportunities and challenges. *Vet Res* 31(1) : 121~131.
5. Johnson HL, Chiou CC, Cho CT. 1999. Applications of acute phase reactants in infectious diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 32(2) : 73~82.
6. Steel DM, Whitehead AS. 1994. The major acute phase reactants : C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 15(2) : 81~88.
7. Tizard IR. 1996. *Veterinary immunology. An introduction* 5th Ed., WB. Saunders Co, Philadelphia : 51~52.
8. Uhlar CM, Whitehead AS. 1999. Serum

- amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 265(2) : 501~523.
9. Echeverria MG, Pecoraro MR, Pereyra NB, et al. 2000. Rapid diagnosis of pseudorabies virus infection in swine tissues using the polymerase chain reaction(PCR). *Rev Argent Microbiol* 32 (3) : 109~115.
 10. Todd D, McNair J, McNulty MS, et al. 1981. Enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibodies to Aujeszky's disease virus in pigs. *Vet Rec* 109(24) : 534~537.
 11. Gut M, Jacobs L, Tyborowska J, et al. 1999. A highly specific and sensitive competitive enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) based on baculovirus expressed pseudorabies virus glycoprotein gE and gI complex. *Vet Microbiol* 69(4) : 239~249.
 12. Mellencamp MW, Pfeiffer NE, Suiter BT, et al. 1989. Identification of pseudorabies virus-exposed swine with a gI glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 27(10) : 2208~2213.
 13. van Oirschot JT, Wijsmuller JM, de Waal CA, et al. 1990. A novel concept for the control of Aujeszky's disease: experiences in two vaccinated pig herds. *Vet Rec* 126(7) : 159~163.
 14. Morenkov OS. 2000. Development of immunoenzyme methods for detecting antibodies to Aujeszky's disease virus gB glycoprotein in swine serum. *Vopr Virusol* 45(3) : 45~48.
 15. Gut-Winiarska M, Jacobs L, Kerstens H, et al. 2000. A highly specific and sensitive sandwich blocking ELISA based on baculovirus expressed pseudorabies virus glycoprotein B. *J Virol Methods* 88(1) : 63~71.
 16. Marhaug G, Dowton SB. 1994. Serum amyloid A : an acute phase apolipoprotein and precursor of A amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 8(3) : 553~573.
 17. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. 2000. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 7(1) : 64~69.
 18. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. 1993. Serum amyloid A(SAA) : an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 102(2) : 131~146.
 19. Janousek J. 1990. Serum amyloid A protein--a general acute phase reactant. *Cas Lek Cesk* 129(47) : 1484~1487.
 20. Raynes JG, McAdam KP. 1991. Serum amyloid A isoforms in inflammation. *Scand J Immunol* 33(6) : 657~666.
 21. Berkova N, Lemay A, Dresser DW, et al. 2001. Haptoglobin is present in human endometrium and shows elevated levels in the decidua during pregnancy. *Mol Hum Reprod* 7(8) : 747~754.
 22. Wassell J. 2000. Haptoglobin : function and polymorphism. *Clin Lab* 46(11-12) : 547~552.
 23. Eckersall PD, Saini PK, McComb C. 1996. The acute phase response of acid soluble glycoprotein, alpha(1)-acid glycoprotein, ceruloplasmin, haptoglobin and C-reactive protein, in the pig. *Vet Immunol Immunopathol* 51(3-4) : 377~385.
 24. Asai T, Mori M, Okada M, et al. 1999. Elevated serum haptoglobin in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet Immunol Immunopathol* 70(1-2) : 143~148.
 25. Schroedl W, Fuerll B, Reinhold P, et al. 2001. A novel acute phase marker in cattle : lipopolysaccharide binding protein

- (LBP). *J Endotoxin Res* 7(1) : 49~52.
- 26. Heegaard PM, Godson DL, Toussaint MJ, et al. 2000. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A(SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol* 77 (1-2) : 151~159.
 - 27. Hulten C, Sandgren B, Skioldebrand E, et al. 1999. The acute phase protein serum amyloid A(SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Vet Scand* 40(4) : 323~333.
 - 28. Yamashita K, Fujinaga T, Miyamoto T, et al. 1994. Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs. *J Vet Med Sci* 56(3) : 487~492.
 - 29. Kataranovski M, Magic Z, Pejnovic N. 1999. Early inflammatory cytokine and acute phase protein response under the stress of thermal injury in rats. *Physiol Res* 48(6) : 473~482.
 - 30. Horadagoda NU, Knox KM, Gibbs HA, et al. 1999. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet Rec* 144(16) : 437~441.