

## 최근 3년 부산지역에서 분리한 인플루엔자바이러스의 특성 및 발생 양상

정명주\* · 조경순<sup>1</sup>

경성대학교 교양과정부, <sup>1</sup>부산광역시보건환경연구원

**Characterization and Outbreak Pattern of Isolated Influenzavirus in Busan, 2000-2002 Years. Jung, Myung-Ju\* and Kyung-Soon Cho<sup>1</sup>.** School of Liberal Arts, Kyungsung University, Busan 608-736, Korea, <sup>1</sup>Institute of Health Environment, Busan 614-103, Korea – Influenzavirus were isolated from patients with acute respiratory infections in Busan during 2000-2002 and characterized their antigenic properties. In 2000, 39 viruses were isolated and they were identified as influenza virus. Among the isolated influenza virus, 23 were A type influenza virus and 16 were B type influenza virus. As a result of antigenic characterization, the influenza virus were determined to A/Sydney/05/97 (H3N2)-like, A/Beijing/262/95 (H1N1)-like, and B/Harbin/07/94-like virus. In 2001, 56 viruses were isolated and all of the viruses were identified as influenza virus. They were A/Panama/2007/99 (H3N2)-like and A/Newcaledonia/20/99 (H1N1)-like virus. In 2002, 114 influenza viruses were isolated. Among the isolated influenza virus, 83 were A type influenza viruses, and 31 were B type influenza viruses. They were A/Panama/2007/99 (H3N2)-like, A/Newcaledonia/20/99 (H1N1)-like and B/Beijing/243/97, B/Honkong/22/2001, B/Sichuan/379/99-like virus when determined their antigenic properties. These results may be useful for the establishment of reliable epidemic data.

**Key words:** Influenzavirus, respiratory disease, virus, busan, epidemics

호흡기 감염질환을 유발하는 바이러스로는 호흡기 세포융합바이러스, 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 라이노바이러스, 레오바이러스, 코로나 바이러스 및 장내 바이러스 등이 있으며, 이로 인해 유발되는 호흡기질환은 이환율이 매우 높아 모든 감염질환 발생 원인의 절반 정도를 차지하고 있다. 호흡기질환의 대표적인 바이러스인 인플루엔자 바이러스는 orthomyxovirus 과에 속하는 단일 가닥의 나선형 RNA를 가지고 있는 바이러스로서 핵산의 구성에 따라 A, B 및 C형으로 분류된다[5, 9, 10]. A형 인플루엔자 바이러스는 표면항원인 hemagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)에 의해서 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 숙주세포에 부착하는데 관여하며 15가지 아형(H1~H15)이 있고, NA는 바이러스가 세포 내로 침투하는데 관여하며 9가지 아형(N1~N9)이 있다. 이 중 주로 사람에서 발생하는 인플루엔자 유행 및 대유행을 초래하는 바이러스는 HA항원으로 H1, H2 및 H3, NA항원으로 N1 및 N2를 가지고 있는 바이러스이다. 인플루엔자 감염 시에는 중증 경과를 보이고 모든 연령에서 발생하며 사람뿐 아니라 돼지 및 조류에서도 감염이 나타난다[4, 7]. 임상학적으로 무증상에서부터 치명적인 결과를 가져오는 원발성 바이러스성 폐렴까지 다양한 양상을 나타내며, 잠복기는 24시간에서 4~5

일이고 두통, 오한, 마른기침으로 시작하여 발열, 근육통, 쇠약, 식욕부진으로 이어진다. 특히 소아의 경우 열성경련이 일어날 수 있으며, 구토, 복통과 같은 위장관 증상을 나타내며, 호흡기 증상과 관련된 발열의 14%가 인플루엔자 바이러스에 의한 것이다. 위막성 후두염(croup), 인두염, 기관지염 등과 같은 합병증, 세균감염과 복합된 폐렴 및 중추신경계 증상이 나타나기도 한다[2, 12]. B형 인플루엔자 바이러스는 주로 아이들에게서 발생하고 경한 증상을 나타내고 A형보다 항원변화가 적으며 면역학적으로 안정적이고 오직 사람만 감염되며 Reye 증후군의 발생과 관련이 있다. C형 인플루엔자 바이러스는 대부분이 증상이 없고 사람에게 감염된 보고는 거의 없으며 유행과 연관도 없다[3, 7, 11]. 이와 같은 여러 가지 감염증세는 바이러스의 특성 외에 숙주의 연령이나 개인적인 건강 및 면역상태도 관련되어 있어 큰 사회적인 문제로 인식되고 있다. 또한 바이러스성 감염의 경우 정확한 치료법의 부재, 다양한 혈청형에 의한 신속 정확한 진단의 어려움 및 아직 미개발된 백신 등으로 인해 발생하는 문제를 해결하기 위한 여러 가지 유행 예측이 요구되고 있으나, 급성호흡기 질환에 대한 정확한 국내 유행양상 및 역학조사와 그에 따른 방역사업이 체계적으로 이루어지지 않고 있는 실정이다. 따라서 본 연구는 호흡기 바이러스 분리 및 항원분석을 통하여 미래의 백신개발 및 유행예측을 위한 역학적 자료를 제공하고자 2000-2002년 사이의 급성 호흡기 감염증 환자를 대상으로 인플루엔자바이러스를 분리하여 그 특성을 살펴보고자 하였다.

\*Corresponding author

Tel: 82-51-620-4648, Fax: 82-51-627-4115

E-mail: nah25@star.ks.ac.kr

## 재료 및 방법

### 공시재료

2000년에서 2002년까지 최근 3년간 부산광역시의 10개 감시지정병원에서 외래 또는 입원한 급성호흡기 감염증 환자와 16개 보건소 환자로부터 각각 1,474건, 979건 및 1563건의 인후도찰물, 콧물 등을 채취하였다. 채취한 가검물은 바이러스 수송용배지(virus transport medium, Difco, U.S.A)에 넣어 냉장온도를 유지하면서 실험실로 운반하여 바이러스 분리에 사용하였다.

### 시료의 전처리

바이러스 분리를 위한 검체는 인후가검물에 penicillin(5 units/ml)/streptomycin(5 µg/ml) 및 nystatin(1,000 units/ml)을 첨가한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들어주면서 1시간 방치하고 원심분리(500×g, 20분, 4°C)한 다음 상층액을 접종 가검물로 사용하였다.

### 세포주

국립보건원 호흡기계 바이러스과로부터 분양받은 Mardin-Darby canine kidney(MDCK) 세포주를 penicillin(0.05 units/ml)/streptomycin(0.05 µg/ml)과 10% 우태아혈청이 첨가된 Minimum essential medium(MEM)을 기본배지로 하여 5% CO<sub>2</sub> 농도를 유지하면서 34°C로 조정된 CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

### 바이러스의 분리

바이러스의 분리를 위해 미리 준비해 둔 24-well 배양용기에 단층배양 시켜 놓은 MDCK 세포주에 3-well 당 각 well에 접종용 배양액 0.5 ml를 넣은 후 전처리 된 가검물 0.3 ml씩 다중접종하고 5% CO<sub>2</sub>, 34°C로 조정된 CO<sub>2</sub> 배양기에서 10일간 배양하면서 매일 현미경하에서 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)를 관찰하였다. 세포병변효과를 나타내는 검체는 2~3회 연속계대배양하여 역가를 증가시킨 후 바이러스의 분리 및 동정을 위해 배양액 및 감염세포를 확보하였다. MDCK 세포에 CPE가 나타나는 검체는 11일간 발육시킨 계태아의 장묘막과 양막에 가검물을 각각 0.2 ml씩 접종하여 34°C에서 3일간 배양한 후 계태아를 4°C 냉장고에 하루동안 넣어 둔 다음 양막액과 요막액을 채취하여 인플루엔자바이러스 항원액으로 사용하였다.

### 혈구응집시험 및 바이러스의 동정

기니아피그 심장에서 혈액을 채취하여 항응고제인 Alsever's solution(Sigma, U.S.A)을 사용한 다음, 혈구응집시험(hemagglutination test, HA test)용 인산완충액(phosphate buffered saline; PBS, pH 7.2)으로 혈구를 3회 세척하여 적혈구가 1% 농도가 되도록 희석하였다. 96 well 배양용기에

바이러스 배양액을 1번 well에 100 µl 넣고 2번 well부터 12번 well까지 PBS 50 µl을 넣은 다음 1번 well의 50 µl를 취하여 2번 well에 넣어 2배 단계 희석한 후 12번 well을 음성대조군으로 두고 1% 기니아 피그 적혈구를 모든 well에 50 µl을 넣었다. 배양판을 진탕시켜 실온에서 1시간 정치시킨 후 응집이 일어나는 최종 well의 희석배수 혈구응집의 HA 역가를 판독하였다. 1:8 이상의 역가를 나타내는 검체에 대하여 2~3회 연속 단계대배양하여 역가가 높은 바이러스 항원을 준비하였다. 바이러스의 동정은 FITC-conjugated anti-mouse immunoglobulin을 사용한 간접면역형광법(indirect fluorescent antibody test, IFA)으로 동정하고 국립보건원 호흡기 바이러스과에 의뢰하여 혈구응집억제시험(hemagglutination inhibition test, HI test)으로 아형과 항원특성을 검사한 후 일부는 미국 CDC(centers for disease control and prevention)의 세계보건기구 인플루엔자 센터에 검체를 송부하여 재확인하였다.

### 바이러스의 형태학적 특성

분리된 바이러스를 연속적으로 2~3회 계대배양하여 역가를 높인 후 4% uranyl acetate에 약 1분간 negative stain한 다음, 전자현미경(JEM 1200 EX2, JEOL, TEM)으로 80 KV(×120 K)에서 관찰하였다.

## 결과 및 고찰

### 인플루엔자 바이러스의 발생양상

2000년 및 2002년 부산지역의 급성호흡기 환자의 인후가검물에서 인플루엔자바이러스의 분리 결과는 Table 1과 같다. 의뢰된 총 가검물 중 바이러스 분리율은 2000년도에 약 2.92%, 2001년도에 약 5.72%, 2002년도에 7.29%로 나타났다. 2000년도에는 의뢰된 총 검체는 많았지만 실제 바이러스는 2001년도에 비해 절반 수준에 이르렀고 2002년도에는 인플루엔자 바이러스 분리율이 특히 높았다. 2000년도에는 총 39주의 인플루엔자 바이러스가 분리되었으며, A형이 23주, B형이 16주 관찰되었고, 2001년도에 분리된 인플루엔자 바이러스는 총 56주로 모두 A형이 관찰되었으며, 그리고 2002년도에는 A형이 83주, B형이 31주로 확인되었다.

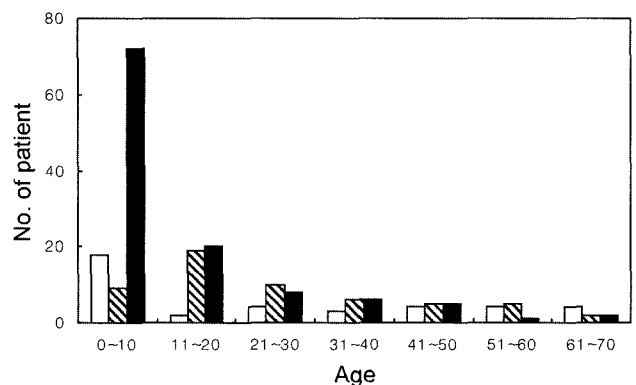
2000년도에 분리된 인플루엔자 바이러스는 A/Sydney/05/97(H3N2)-like, A/Beijing/262/95(H1N1)-like, 및 B/Harbin/07/94-like이었으며, 2001년에 분리된 바이러스는 A/Panama/2007/99(H3N2)-like 및 A/Newcaledonia/20/99(H1N1)-like 이었고, 2002년도에는 Influenza A/Panama/2007/99(H3N2)-like, Influenza A/Newcaledonia/20/99(H1N1)-like 및 Influenza B/Beijing/243/97, Infjluenza B/HonKong/22/2001, Influeza B/Sichuan/379/99 이었다(Table 1). 따라서 분리된 바이러스들이 연도에 따라 각기 다른 항원 양상을 나타내므로 해마다 다른 혈청형의 유행 가능성을 제시해야 하는 것으로 판

**Table 1. Number of virus isolates from patient with influenza disease in Busan, 2000-2002**

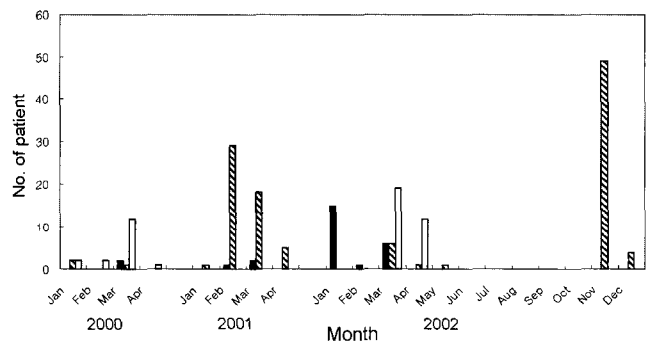
Year	Virus	No. of patient		Total
		Male	Female	
2000	Influenza A/sydney/05/97(H3N2)	6	15	21
	Influenza A/Beijing/262/95(H1N1)	2	0	2
	Influenza B/Harbin/07/94	5	11	16
2001	Influenza A/Panama/2007/99(H3N2)	20	33	53
	Influenza A/Newcaledonia/20/99(H1N1)	3	0	3
2002	Influenza A/Panama/2007/99(H3N2)	32	29	61
	Influenza A/Neucaledonia/20/99(H1N1)	8	14	22
	Influenza B/Beijing/243/97	17	14	31
	Influenza B/Honkong/22/2001			
Influenza B/Sichuam/379/99				

단된다. 인플루엔자 바이러스는 백신으로 발생을 억제할 수 있지만 거의 매년 소규모의 항원 소변이(antigenic drift)를 일으키며, 수 십년에 한번씩 항원 대변이(antigenic shift)를 일으킴으로서[5, 9] 전 세계적인 범유행을 일으킬 수 있으므로 전 세계적으로 항원 변이와 유행양상을 매년 추적 관찰 하여야만 적절한 백신을 제조 할 수 있는 질환이다. 인플루엔자 바이러스는 세계 전염병 감시체계의 질병으로 해마다 보고되고 있으며, 2000년 8월 우리나라에서도 법정 전염병 3군으로 지정되었다. 인플루엔자 바이러스와 같이 항원변이가 심한 바이러스의 경우 해마다 유행을 일으키고 있어 이로 인한 사회적 문제 및 경제적 손실도 크므로 유행에 대한 신속한 정보 수집이나 병원체 변화의 예측, 지금 시행중인 예방 접종에 대한 효율성에 대한 정확한 평가 등을 통한 예방 차원의 방역대책이 요구되는 실정이다. 항원 대변이에 의한 인플루엔자 바이러스 A형의 유행시기는 10~15년이며 B형은 3년을 유행주기로 보고되었으며[1, 6, 8], 이에 대한 자료 축적은 예방 차원에서도 중요할 것이라 사료된다.

분리된 바이러스의 성별 발생분포는 2000년 남성환자 13명(33.33%), 여성환자 26명(66.67%), 2001년 남성환자 23명(41.07%), 여성환자 33명(58.93%) 2002년 남성환자 57명(50%), 여성환자 57명(50%)이 발생하여 2000년과 2001년 모두 여성환자의 발생율이 비교적 높게 나타났고, 2002년도에는 남녀 발생 분포율이 비슷하였다(Table 1). 연령별 발생 분포는 Fig. 1과 같이 2000년에는 0-10세 사이에서 48.84%로 대부분을 차지하였으나, 2001년에는 11-20세 사이에서 33.93%로 비교적 높은 발생율을 나타내었으며, 2002년에는 10세 이하가 64.91%로 발생율이 특히 높았다. 그 외 연령별로는 비슷한 발생율을 나타내었다. 71세 이후에는 2000년에 2.32%로 아주 낮은 비율을 차지한 반면 2001년, 2002년에는 발병된 환자가 관찰되지 않았다. 월별 발생분포는 Fig. 2와 같이 2000년에는 1월에 한차례 높았다가 다시 4월에 다소 높은 발병율을 나타내었으며, 특히 3월에는 낮은 비율이지만 다양한 바이러스가 출현하였다. 반면 2001년에는 2월과 3월에 집중적으로 발생하였으며 H3N2가 강력한 발병율



**Fig. 1. Age distribution of the patients with influenza in Busan, during 2000~2002.** □, 2000 year; ▨, 2001 year; ■, 2002 year.



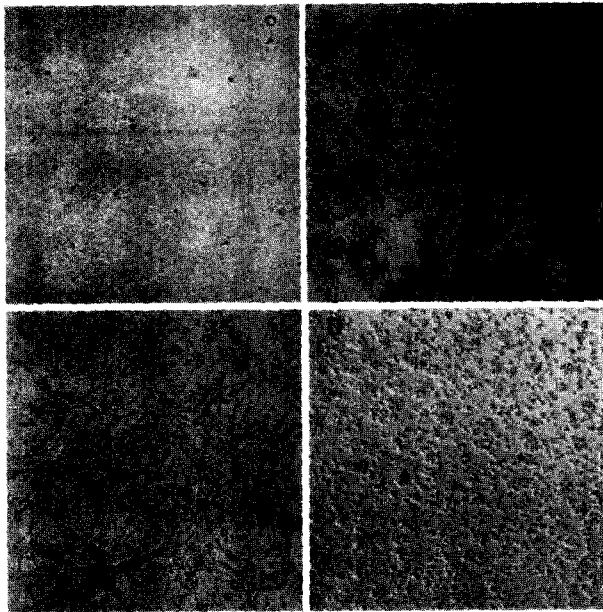
**Fig. 2. Outbreak ratio of influenza patients by month.** ■, Influenza virus (A/Beijing/262/95(H1N1)-like); ▨, Influenza virus (A/Sydney/05/97(H3N2)-like); □, Influenza virus (B/Harbin/07/94-like).

은 나타내면서 주로 이른 봄에 발생하였다. 그리고 2002년에는 3월과 11월에 두 번이나 높은 발생율을 나타내었으며, 특히 H3N2가 유행이 높았고 H1N1은 비교적 낮은 유행이었으며 B형은 홍콩, 파나마, 시추암의 3가지 항원형이 함께 유행하였다. 2000과 2001년도에 우리나라에서 인플루엔자의 유행은 12월말부터 1월초에 본격적으로 시작되어 5월초까지 지속되는 것으로 나타나 미국에 비해 유행시기가 약 한달 가

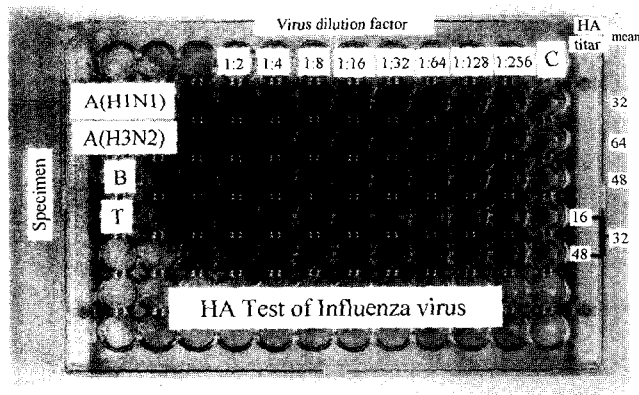
량 낮음을 알 수 있었지만, 2002년도에는 11월에 높은 유행을 나타내는 특성이 있었다.

**세포병변 효과 및 혈구응집반응**

환자의 인후도찰물을 전처리하여 단층 배양한 MDCK 세포주에 접종한 결과 뚜렷한 세포병변효과를 나타내었고(Fig. 3), 바이러스 배양액을 인산완충액으로 1:2에서 1:256까지 단계희석하여 1% 기니아 피그로 혈구응집반응을 시험한 결과 인플루엔자바이러스 항원은 혈구응집이 일어나는 최종 well의 희석배수 1:16 well과 1:48(1:32와 1:64의 중간 희석배수)



**Fig. 3. Micrographs of CPE in the virus-infected cells.** MDCK cells infected with no virus (A), influenza A virus (H1N1) (B), influenza A virus (H3N2) (C), influenza B virus (D), Magnification  $\times 100$ .



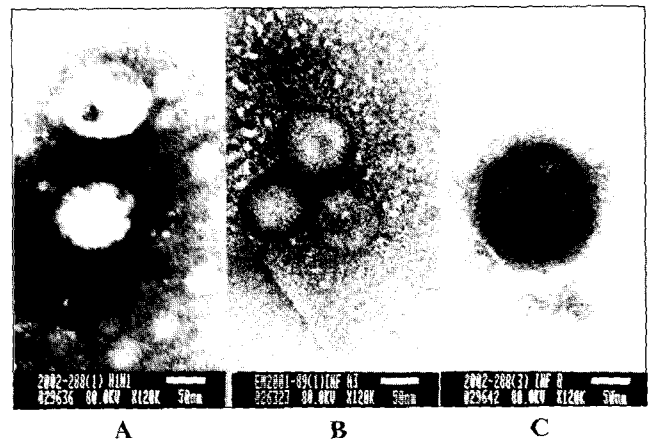
**Fig. 4. Hemagglutinin test of influenza virus antigen.** A (H1N1), Influenza A virus (H1N1); A (H3N2), Influenza A virus (H3N2); B, influenza B virus; T, test; C, control; HA, hemagglutination.

well의 평균 희석배수인 1:32의 혈구응집 역가가 나타났다 (Fig. 4).

**호흡기 바이러스의 전자현미경적 관찰**

환자의 인후도찰물을 전처리하여 세포주에 단층 배양한 결과 MDCK 세포(Fig. 3)에서 뚜렷한 병변효과를 나타낸 인플루엔자 의심 바이러스주를 증식, 배양하여 전자현미경으로 관찰한 결과 인플루엔자 A형과 B형(Fig. 5) 모두 구형을 나타내었으며, A형은 바이러스 표면의 지질 이중층이 뚜렷하게 관찰되었다.

바이러스성 질환의 경우 아직까지 특별한 치료방법이 없고 역가가 높은 바이러스 배양이 곤란하며 면역효과도 짧은 뿐 만 아니라 여러 가지 혈청형이 존재하여 유효 백신의 기대도 힘든 상황이므로 유행예측 조사와 역학조사가 매우 중요하다. 최근 사람 외에 조류 및 돼지 바이러스가 인체에 감염된 사례가 보고되고 있으므로 유행예측의 감시체제가 더욱 요구되는 시대가 되었다[4, 7]. 세계보건기구(WHO)는 2003년 5월 19일 제1차 세계대전 직후 수백만명의 목숨을 앗아간 것과 유사한 신형 유행성 독감이 지구를 휩쓸 것이라고 경고했다. 데이비드 헤이먼 WHO 전염병 국장은 이날 밤 스위스 제네바에서 개막된 WHO 총회에서 “이 신형 독감은 20세기 때처럼 창궐할 것이며 물론 우리는 아직도 정체를 파악하지 못하고 있으며 사스(SARS, 주증급성호흡기 증후군)와 마찬가지로 지구 곳곳에서 발생할 것”이라면서 세계 각국은 미리 대비를 해달라고 당부했다. 본 연구의 경우 부산지역에서 조사된 결과이지만 전국적으로 더욱 다양한 양상의 전염성 바이러스 발생이 예측되므로 전국적인 역학 조사가 뒤따라야 할 것으로 기대되며 다양한 혈청형의 탐색은 백신개발 및 진단의 기초 자료가 될 것으로 사료된다. 특히 면역력이 약한 소아나 노인을 위하여 확실한 예방 예측을 위한 지역적 특성을 감안한 자료가 미흡한 실정이므로 국



**Fig. 5. Transmission electron micrographs of virus isolates.** influenza A virus (H1N1) (A), influenza A virus (H3N2) (B), influenza B virus (C).

내 바이러스성 전염병 유행양상을 보다 정확히 파악하기 위해서는 보다 광범위하고 체계적인 전국적 감시를 위한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

2000-2002년 사이 최근 3년간 부산지역 급성 호흡기 감염증 환자를 대상으로 인플루엔자 바이러스를 분리하여 그 특성을 조사하였다. 2000년도에 분리된 바이러스는 총 39주의 인플루엔자 바이러스이었으며, A형이 23주 그리고 B형이 16주이었다. 분리된 인플루엔자 바이러스의 항원적 특성을 관찰한 결과 A/Sydney/05/97(H3N2)-like, A/Beijing/262/95(H1N1)-like, 및 B/Harbin/07/94-like임을 알수 있었다. 2001년도에는 총 56주의 인플루엔자바이러스가 분리되었다. 항원적 특성을 분석한 결과 A/Panama/2007/99(H3N2)-like 및 A/Newcaledonia/20/99(H1N1)-like임을 알수 있었고, 2002년도에는 총 114주가 분리되었으며, 이 중 A/Panama/2007/99(H3N2) 유사주가 61주이고, A/Newcaledonia/20/99(H1N1) 유사주가 22주이었다. 그리고 B/Beijing/243/97, B/HonKong/22/2001, B/Sichuan/379/00 유사주가 31주 분리되었다. 분리된 바이러스의 성별 발생분포는 2000년에 남성 환자 13명(33.33%), 여성환자 26명(66.67%), 2001년에 남성 환자 23명(41.07%), 여성환자 33명(58.93%)이 발생하여 2000년과 2001년 모두 여성환자의 발생율이 비교적 높게 나타났다. 2002년도에는 남성환자 57명(50%), 여성환자 57명(50%)으로 남녀 발생분포가 같았다. 연령별 발생분포는 2000년에는 0-10세 사이에서 48.84%로 대부분을 차지하였으나, 2001년에는 11-20세 사이에서 33.93%로 비교적 높은 발생율을 나타내었으며, 그 외 연령별로는 비슷한 발생율을 나타내었고, 2002년도에는 10세이하 환자가 72명으로 63.16%를 차지하였다. 월별 발생분포는 2000년에는 1월에 한차례 높았다가 다시 4월에 다소 높은 발생율을 나타내었으며, 6월까지 낮은 비율이지만 다양한 바이러스가 출현하였다. 반면 2001년에는 2월과 3월에 집중적으로 발생하였으며 H3N2가 강력한 발생율은 나타내면서 주로 이른봄에 발생하였고, 2002년도에는 3월과 11월에 두 번이나 높은 발생율을 나타내었다. 이상의 결과는 급성호흡기증후군이 세계적으로 유행하고 있는 현 시점에서 인플루엔자 백신 개발 및 유행예측을 위한 역학자료로 유용하게 이용될 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Kajon A. E. and G. Wadell. 1994. Genome analysis of south American adenoviruses strains of serotype 7 collected over a 7-year period. *J. Clin. Microbiol.* **32**: 2321-2322.
2. Kilbourne, E.D. 1987. Studies on the antigenicity of influenza virus isolated from patients in 1982. *Report NIH Kor.* **20**: 141-145.
3. Kim J. K., Y. B. Cho, and S. B. Paik. 1983. Studies on the antigenicity of influenza virus isolated from patients in 1982. *Report NIH Kor.* **20**: 141-145.
4. Kupradium, S., P. Peanpijit, C. Bhodhikosoom, Y. Yoshika, A. Endo, and K. Nerome. 1991. The first isolation of swine H1N1 influenza virus from pigs in Thailand. *Arch. Virol.* **118**: 289-292.
5. Leland, D. S. 1992. Concepts of clinical diagnostic virology. pp. 3-43. In E. H. Lennette (ed.), *Laboratory diagnosis of viral infections*, vol. 2, Marcel Dekker, Inc., New York.
6. Leowski J. 1986. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years old age: Global estimate. *World Health Statistics Quarterly* **39**: 138-144.
7. Lindstrom, S., S. Sugita, A. Endo, M. Ishida, P. Huang, S. H. Xi, and K. Nerome. 1996. Evolutionary characterization of recent human H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> influenza A isolates from Japan and China: novel changes in the receptor binding domain. *Arch. viol.* **141**: 1349-1355.
8. Loda F. A., W. A. Clyde Jr, W. P. Gelzen, R. J. Senoir, C. I. Scheaffer, and F. W. Denny Jr. 1969. Studies on the role of viruses, bacteria and *M. pneumoniae* as causes of lower respiratory infections in children. *J. Pediatr.* **72**: 161-176.
9. Mikeli, M., T. Puhakka, O. Ruuskanen, M. Leinonen, P. Saikku, M. Kimpimaki, S. Blomqvist, T. Hyypia, and P. Arstila. 1998. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J. Clin. Microbiol.* **36**: 539-542.
10. Richey, M.B., P. Palese, and E.D. Kiboume. 1976. RNAs of influenza A, B and C viruses. *J. Virol.* **18**: 738-744.
11. Scholtissek, C., W. Rohde, V. von Hoynigen, and R. Rott. 1978. On the origin of the human influenza virus subtype H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. *Virology* **87**: 13-20.
12. Sweet, C. and J. Smith. 1980. Pathogenicity of influenza virus. *Microbiol. Rev.* **44**: 303-330.

(Received July 15, 2003/Accepted Oct. 10, 2003)