

돼지호흡기코로나바이러스 감염증의 감별진단과 항체분포 조사

김은경* · 손병국 · 이종민 · 김도경

경상남도축산진흥연구소

(접수 2009. 9. 10, 게재승인 2009. 12. 22)

Diagnosis and seroprevalence of porcine respiratory coronavirus disease

Eun-Gyeong Kim*, Byeong-Kuk Son, Jong-Min Lee, Tho-Kyoung Kim

Gyeongnam Livestock Veterinary Research Institute, Jinju 660-985, Korea

(Received 10 September 2009, accepted in revised form 22 December 2009)

Abstract

Porcine respiratory coronavirus (PRCV) is antigenically related to transmissible gastroenteritis virus (TGEV). Differential serological diagnosis between PRCV and TGEV infection is not possible with the classical sero-neutralization test. Infection with PRCV or TGEV induces antibodies which neutralize both viruses to the same titer. However, the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) can differentiate between PRCV and TGEV infection. This study was carried out to investigate the prevalence of PRCV infection of swine in Gyeongnam province. A total of 391 serum samples from 37 herds in Gyeongnam were examined for antibody to PRCV using blocking ELISA. All serum samples were collected from 130- to 150-day-old pigs between August and December 2006. By ELISA, 182 out of 391 sera tested (46.5%) and 29 out of 37 sample herds (78.4%) were positive against PRCV. Our data suggested that seropositive herds for PRCV are distributed diffusely throughout Gyeongnam. The PCR methods were established to diagnose PRCV spike protein (S) gene. PCR were conducted to identify the PRCV genome against 150 pigs in PRCV antibody positive herds.

Key words : Porcine respiratory coronavirus (PRCV), ELISA, PCR

서 론

돼지호흡기코로나바이러스(porcine respiratory corona virus, PRCV)는 *Coronaviridae*에 속하며 모든 연령의 돼지에 감염될 수 있으며 돼지의 호흡기에 감염되어 미만성의 간질성 폐렴을 일으키는 돼지호흡기 코로나바이러스 감염증의 주 원인체이다. 돼지호흡기 코로나바이러스 감염증은 1984년 벨기에서 처음으로 발

생되어 영국, 프랑스, 독일 등 유럽지역에 급속도로 전파되었고, 북미지역과 아시아지역에서도 바이러스가 분리 보고 되었으며 국내에서도 발생이 보고되었다 (Pensaert 등, 1986; Wesley 등, 1990; Rasschaert 등, 1990; Vaughn 등, 1994; Ahn 등, 1997; 신, 1999).

PRCV는 공기 혹은 직접적인 접촉에 의해 전파되고 특히, 밀사가 이루어진 곳에서 감염될 확률이 높으며 수 킬로미터 떨어진 인접농장으로도 전파 확산될 수 있다. PRCV는 돼지 호흡기계의 상피세포와 대식세포에 감염되어 일시적인 체중감소, 빠르고 약한 호흡과

*Corresponding author: Eun-Gyeong Kim, Tel. +82-55-771-6651~6,
Fax. +82-55-771-6619, E-mail. egkim87@korea.kr; 87silverg@hanmail.net

발열 증상을 보이며 돈군 사이에 넓게 퍼지는 양상을 나타낸다.

PRCV는 코로나바이러스과의 코로나바이러스속으로 분류되는데 60~220nm 크기의 single strand, positive sense RNA virus로 envelope를 가지고 있으며, 3가지의 주요 구조단백질, 즉 spike protein (S), membrane protein(M), nucleocapsid protein (N)을 가진 다형태의 바이러스이다. 이러한 특성은 돼지에서 심한 설사병을 유발하는 전염성위장염바이러스(TGEV)와 매우 유사하고 또한 혈청학적으로 교차반응을 나타내어 전통적인 항원중화반응법으로는 감별진단이 힘든 것으로 알려져 있다(O'Toole 등, 1989; Cox 등, 1990).

돼지전염성위장염(TGE)은 1주령 이하의 자돈에서 구토 및 심한 수양성설사로 인한 탈수로 높은 폐사와 이병률을 나타내는 급성 설사병이다. TGE는 1946년 미국 Indiana주에서 최초 확인된 이래, 영국, 캐나다, 중국 등 세계 각국에서 발생되고 있다. 우리나라에서 최초로 이 병이 발생된 것은 1954년 경기도 한 양돈장의 수입 종돈에서 전파된 것으로 추정되며, 이후 전국적으로 만연되어 양돈농가에 심각한 피해를 입혀 왔다 (Wesley 등, 2003).

돼지호흡기코로나바이러스(PRCV)는 TGEV와 비교하여 유전적으로 강한 동질성을 가지고 있으나, 3가지 주요 구조단백질 가운데 spike protein(S)의 분자량이 TGEV는 220kDa인데 비해 PRCV는 170~190kDa로 30~50kDa 부위가 결손 되어 있다. 특히, 이 결손부위는 TGEV에 대한 중화항체를 유도하는 주요 면역단백질로 작용하는 부위이므로 유전적 차이를 나타내는 결손부위를 활용하여 중합효소연쇄반응법(PCR) 및 효소면역반응법(ELISA)을 활용한 감별진단법이 개발되어 사용되고 있다.

PRCV는 벨기에서 1984년 처음 분리되었으며 우리나라에서는 권 등(1997), Ahn 등(1997), 신(1998)이 분리·동정하여 보고한 바 있고, Chae 등(2000)은 전국 도축장 돼지 출하농가를 대상으로 ELISA 법을 이용하여 PRCV에 대한 항체검사를 실시한 결과 양성농가가 전국적으로는 61%, 경상도에서는 46%로 판정되었음을 보고하였다.

유럽의 경우 PRCV에 대한 백신을 실시하고 있으나 우리나라에서는 현재까지 PRCV에 대한 백신을 사용하지 않고 있는 실정인데 PRCV에 대한 항체가 형성되어 있다면 바이러스에 감염되었던 것으로 추정할 수 있으므로 PRCV에 대한 항체유무 조사 결과를 바

탕으로 바이러스 분포 여부를 검토할 수 있을 것으로 사료된다.

이 연구의 목적은 경남지역의 돼지 사육농가를 대상으로 PRCV에 대한 항체분포를 조사하여 역학적 자료를 분석하고, TGEV와 신속하고 정확하게 감별할 수 있는 진단법을 확립하여 농가 예방대책을 수립함으로써 돼지사육농가의 피해를 최소화하는데 있다.

재료 및 방법

항체검사 재료

2006년 8월에서 12월까지 경남지역 14개 시·군 돼지 사육농가 중 사육규모가 500두 이상인 37농가를 대상으로 130일령에서 150일령 사이의 돼지를 농가당 5내지 13두씩 총 391두를 채혈하여 공시하였다.

항원검사 재료

항체검사를 실시한 농가 중 PRCV 항체를 보유하고 있는 20농가를 대상으로 사육돼지 도축장 출하시 도축장에서 호흡기도말시료, 분변, 폐조직 등 총 150건을 채취하여 항원검사에 공시하였다.

효소면역반응(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

돼지호흡기코로나바이러스(PRCV)에 대한 항체분포를 조사하기 위한 효소면역반응(ELISA)은 Transmissible Gastroenteritis Virus/Porcine Respiratory Coronavirus Differentiating Test Kit (TGEV/PRCV-Ab, Svanova Biotech., Sweden)를 사용하였다. 혈청은 원심 분리 후 -20°C 에 보관하여 사용하였으며 TGEV 항원이 코팅된 microplate를 각 well당 300 μl 씩의 Tween이 함유된 세척용액으로 3회 세척한 다음, 1:2로 희석된 혈청 100 μl 를 microplate에 두 well씩 분주하여 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 120분간 반응시켰다. 세척과정을 거친 후 plate의 한 well에는 Anti-TGEV Solution 100 μl 를 분주하고 다른 well에는 Anti-TGEV/PRCV Solution 100 μl 를 분주하여 실온에서 30분간 반응시킨 후 전과 동일하게 세척을 실시한 다음 각 well에 100 μl 의 HRP Conjugate Solution을 분주하여 실온에서 30분간 반응시켰다. 세척과정을 거친 후 각 well에 50 μl 의 Substrate Solution

을 분주하여 실온에서 30분간 반응시키고 반응을 정지시키기 위해 50 μ l의 Stop Solution을 각 well에 분주한 다음 450nm에서 흡광도를 측정하여 결과를 계산하였다.

검사결과와 유효성을 위하여 TGEV/PRCV 음성대조의 흡광도가 0.5 이상인 plate의 성적만을 인정하여 결과를 판독하였다. 가검혈청흡광도의 음성대조흡광도에 대한 억제율(percent inhibition, PI) 값이 60이상인 경우 양성으로, 45이하인 경우 음성으로 판정하였다.

중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)

Virus RNA 추출: PRCV 및 TGEV의 total RNA는 채취한 호흡기도말시료, 분변, 폐조직의 10% 유제액을 3회 동결 용해하고 8,000rpm에서 3분간 원심 분리한 다음 상청액 300 μ l를 취하여 RNeasy Mini kit (Quia-gen, USA)를 이용하여 추출하였다.

Primers: Primer는 GenBank (National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institute of Health, USA)에 등록되어 있는 porcine respiratory coronavirus 표준주인 AR310, IA1894, ISU-1주와 transmissible gastroenteritis virus 표준주인 Purdue, Miller주의 염기서열을 검색한 다음 (주) Bioneer에서 제공되는 Primer design tool을 활용하여 2쌍의 sense 및 antisense primer를 제작하였다.

cDNA 합성: 수거한 호흡기도말시료, 분변, 폐조직에서 추출된 RNA에 대한 First-strand cDNA를 생산하기 위하여 Superscript III reverse transcriptase kit (Invitrogen, USA)를 이용하였다. 즉, 추출된 RNA 16.5 μ l에 reverse primer 1 μ l를 가하고 5분 동안 끓인 후, 얼음에서 냉각시키고 여기에 5X first strand synthesis buffer 6 μ l, 0.1M DTT 2.5 μ l, 10mM dNTP mixture 2 μ l, RNasin 1 μ l 및 supRTase III 1 μ l를 차례로 혼합하여 30 μ l의 반응액을 만든 후 20 $^{\circ}$ C에서 5분, 50 $^{\circ}$ C에서 40분, 95 $^{\circ}$ C에서 5분간 반응시켰다.

PCR: PRCV와 TGEV를 감별진단하기 위하여 PCR을 실시하였다. 즉, reverse transcription (RT) 반응으로 생산된 first-strand cDNA 또는 DNA 추출액 10 μ l에 5X PCR buffer 10 μ l, 10mM dNTP mixture 1 μ l, 20pm sense primer 1 μ l, 20pm antisense primer 1 μ l, go Taq DNA polymerase (Invitrogen, USA) 1 μ l를 순서대로 가하여 최종 반응액의 양을 50 μ l로 하였다. 이 혼합액을

thermocycler (Biometra, Germany)에서 95 $^{\circ}$ C에서 5분간 pre-denature시키고 이어서 94 $^{\circ}$ C에서 1분간 denaturation, 60 $^{\circ}$ C에서 1분간 annealing 및 72 $^{\circ}$ C에서 1분간 polymerization 반응을 1cycle로 하여 35cycles 실시하였고, 최종적으로 72 $^{\circ}$ C에서 5분간 extension 반응을 하였다.

Agarose gel 전기영동

PCR에 의하여 증폭된 DNA를 ethidium bromide (10mg/ml)를 첨가한 1.5% agarose gel에 전기영동하여 gel 판독기(Bio-Rad, USA) 상에서 DNA를 확인하였다.

결 과

경남지역의 돼지 사육농가를 대상으로 ELISA법을 이용하여 PRCV와 TGEV의 항체검사를 실시하였으며 결과는 Table 1과 같다. 경남지역 총 37농가 중 29농가(78.4%)가 PRCV 양성이었으며 TGEV는 백신을 실시한 1농가를 제외하고 전 농가 음성이었다.

PRCV와 TGEV의 항체검사 성적을 개체별로 보면 Table 2와 같이 경남지역 391두 중 182두(46.5%)가 PRCV 양성이고 TGEV는 백신을 실시한 1농가의 돼지 3두가 양성(0.76%)이었다.

PRCV 항체검사 결과 개체별 항체형성률을 시군별로 보면 거제 19.2%, 고성 50.8%, 김해 50.0%, 마산 76.1%, 밀양 50.0%, 양산 64.0%, 진주 55.0%, 진해 30.0%, 창원 40.0%, 통영 30.8%, 하동 60.0%, 함안 50.0%였으며 사천과 산청은 모든 개체가 음성으로 판정되었다.

다음으로 PRCV와 TGEV를 감별진단하기 위해

Table 1. The prevalence of the sero-positive swine farms for porcine respiratory coronavirus and transmissible gastroenteritis virus

Diseases	No. of farms examined	No. of sero-positive farms	Positive ratio (%)
PRCV	37	29	78.4
TGEV	37	1*	2.70

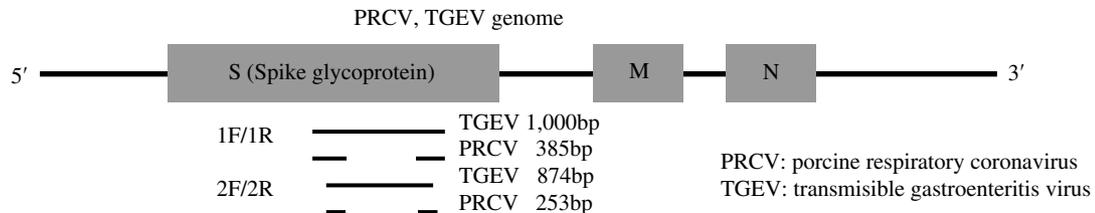
*TGEV vaccinated farm

Table 2. Detection of antibody to the for porcine respiratory coronavirus and transmissible gastroenteritis virus in 391 swine sera

Diseases	No. of pig examined	No. of sero-positive pigs	Positive ratio (%)
PRCV	391	182	46.5
TGEV	391	3	0.76

Table 3. Description of primers used in this study

Name of primer	Sequence (5'→3')	Amplified size of PRCV	Amplified size of TGEV
1F	GGGTAAGTTGCTCATTAGAAATAATGG	385bp	1,000bp
1R	CTTCTTCAAAGCTAGGGACTG		
2F	TTGTGGTYTTGGTYGTAATKCC	253bp	874bp
2R	GGCTGTTTGTAACCTAATTRCCA		

**Fig. 1.** Schematic representation of primer-binding sites for detection of PRCV, TGEV by PCR.**Table 4.** Detection of porcine respiratory coronavirus and transmissible gastroenteritis virus gene by PCR

No. of farms	No. of samples	PRCV positive	TGEV positive
20	150	0	0

Table 3과 같이 oligonucleotide primers를 선정하였으며 primer는 TGEV에는 존재하나 PRCV에는 결손된 부위를 감별 진단할 수 있는 2쌍의 sense 및 antisense primer를 설계하였으며 primer 부착 부위는 Fig. 1과 같다. PRCV 및 TGEV 유전자 검출을 위해 ELISA 항체검사에서 PRCV 항체를 보유하고 있는 농가를 대상으로 해당농가 사육 돼지가 도축장에 출하될 때 도축장에서 호흡기도말시료, 분변, 폐장조직 총 150건을 채취하여 PRCV 및 TGEV 유전자 검출을 실시하였으나 Table 4와 같이 모든 시료가 음성으로 판정되었다.

고 찰

포유동물에 감염되는 coronavirus는 2가지의 group으로 나누어지는데 PRCV는 TGEV, feline infectious peritonitis (FIPV), canine coronavirus (CCV), feline enteric coronavirus (FECV), human respiratory coronavirus (HCV)와 함께 위장염에 관련되는 group에 속하며, bovine coronavirus (BCV), hemagglutinating encephalomyelitis coronavirus, murine hepatitis coronavirus (MHV), human coronavirus (OC43), rat coronavirus 등이 포함된 다른 하나의 group이 있다. 이 두 group내에서도 종별로 혈청학적인 교차 반응이 있어 기존의 혈청중화시험법으로는 바이러스의 감별이 어

려우므로 각각의 바이러스에 대한 정확한 동정이 반드시 필요하다(Wesley 등, 1990; Rasschaert 등, 1990; Vaughn 등, 1994; O'Toole 등, 1989; Cox 등, 1990; 권 등, 1997; Ahn 등, 1997; 신, 1999; Chae 등, 2000; Kim 등, 2000; Bergevoet 등, 1997).

PRCV와 TGEV는 동일 혈청에 대하여 동시에 중화 반응을 나타내며 유전적으로도 약 95~98%의 상동성을 보이고 있어, 이 실험에서는 유전적으로 차이를 보이는 부위를 활용한 PCR 및 ELISA 감별진단법으로 검사하였다.

2006년 8월에서 12월까지 경남지역 14개 시·군 양돈농가 중 사육규모가 500두 이상인 37농가를 대상으로 130일령에서 150일령 사이의 돼지를 농가당 5내지 13두씩 총 391두를 채혈하여 ELISA법으로 PRCV 항체검사를 실시한 결과 농가별로 37농가 중 29농가가 양성(78.4%)이었으며 개체별로는 391두 중 182두가 양성(46.5%)이었으며 이러한 결과는 Chae 등(2000)이 발표한 PRCV 항체검사 결과와 비교하여 경남지역의 PRCV 항체양성률이 증가하였음을 알 수 있다. 채 등의 보고에 의하면 1998년 12월에서 1999년 6월까지 전국 도축장 출하돈을 대상으로 이 실험과 동일한 ELISA법을 이용하여 PRCV 항체검사를 실시한 결과 농가별로 88농가 중 54농가가 양성(61.3%)이었으며 개체별로 446두 중 237두가 양성(53.1%)이었고 항체 검사 결과를 지역별로 보면 경기도 36%, 강원도 41%, 전라도 53%, 충청도 72%였으며, 경상도의 검사결과는 농가별로 11농가 중 5농가가 양성(46%)이었고 개체별로 77두 중 33두가 양성(43%)이었다.

현재까지 우리나라에서 PRCV에 대한 백신을 사용

하지 않고 있는 실정인데 검사에 공시된 혈액에 PRCV에 대한 항체가 형성되어 있다면 이 개체들이 바이러스에 감염이 되었던 것으로 추정할 수 있으므로, 본 실험에서 검출된 항체는 감염에 의한 항체로 판단되며 경남지역에서 PRCV 항체 양성농가가 78%를 넘는 것으로 보아 경남지역 양돈농가 전역에 PRCV가 확산되어 있는 것으로 추정된다. 그러나 현재까지 돼지호흡기코로나바이러스 감염증에 의한 질병 피해가 보고된 사례는 없으며, 이 바이러스의 병원성이 바이러스주의 독력과 환경적인 요인에 따라 다르게 나타나기 때문인 것으로 사료된다.

일반적으로 돼지의 호흡기질병은 다두 밀집 사육이 주요인으로 사육환경과 밀접한 관련이 있으며, 우리나라 양돈산업의 경제적 피해에 여전히 큰 비중을 차지한다. 돼지에서의 호흡기질병은 병원체가 주요 원인이거나 환경적 요인에 의해서도 영향을 받으므로 열악한 환경에서 사육되는 돼지는 스트레스에 의해 질병에 대한 저항력이 낮아져 쉽게 병원체에 노출되어 질병을 일으킬 수 있다.

돼지의 호흡기질병을 예방하기 위해서는 all-in/all-out 규칙을 반드시 지켜야 하며, 돈사시설을 정기적으로 세척, 소독하는 것이 중요하며 적절한 습도와 온도를 유지하여 주어야 한다. 이와 한 등(1998)은 호흡기질병 발생률에 있어 all-in/all-out을 실시한 양돈장이 실시하지 않은 양돈장에 비해 13.3% 낮았으며, 겨울철 돈사내 방한시설을 설치한 양돈장이 실시하지 않은 양돈장 보다 13.5% 낮게 나타나 돼지 사육방식, 건강관리가 면역억제가 밀접한 관련이 있음을 보고하였다.

PRCV는 공기를 통하여 전파가 가능하며 이 바이러스는 농장내 감염시 만성적으로 존재할 수 있다는 역학적 특징이 있다. 만성적으로 발생하는 호흡기 질병으로 인한 피해는 직접 보이지 않지만 잠재적인 소모성 요인으로 작용하여 경제적 손실을 초래할 수 있으며 특히, 돼지생식기호흡기증후군(Porcine Reproductive Respiratory Syndrome, PRRS)등 호흡기 질병 유발원인체와 혼합감염시 증상이 심하게 나타나는 것을 감안한다면 돼지호흡기코로나바이러스 감염증에 대한 방역관리가 필요할 것으로 사료된다(Kim 등, 2000; Ber-gevoet 등, 1997; 김과 주, 1997; 이와 한 등, 1998; 추 등, 2006; 김과 추 등, 2006).

한편 TGEV에 대한 항체검사 결과는 37농가중 모든에 TGEV 백신을 실시하였던 1농가만 양성(2.7%)이었으며 나머지 36농가는 모두 음성으로 판정되었다. 경

남지역의 대부분의 농가에서는 2006년부터 TGEV에 대한 백신을 실시하지 않고 있으며 일부 농가에서만 선택적으로 백신을 접종하고 있는 실정인데, 자체적으로 TGEV 백신을 접종하였던 1농가를 제외하고 모든 농가에서 TGEV 항체가 검출되지 않은 검사결과는 경남지역 돼지 사육농가의 질병관리 수준이 일제히 향상되어 TGE가 근절된 것인지 혹은 다른 요인이 발생되었는지 정확히 밝힐 수는 없으나 해외에서 보고되었던 자료를 참고로 유추해 보면, 유전적으로 유사한 PRCV의 확산이 TGEV 면역에 부분적으로 기여하였던 것으로 추정된다.

Sestak 등(1996)과 Ronald 등(2003)은 TGEV와 PRCV는 항원이 매우 유사하여 동일한 항혈청으로 2가지 바이러스가 모두 중화되며 먼저 PRCV에 감염되어 면역이 형성된 돼지는 TGEV에 대해서도 면역을 갖게 되어 TGE 발병을 막을 수 있다는 실험결과를 보고하였고, Costantini 등(2004)은 PRCV와 TGEV의 면역학적 연관관계에 착안하여 전염성위장염에 대한 예방약으로 PRCV를 활용할 수 있다는 가능성을 제기하고 있다.

다음으로 PRCV 및 TGEV 바이러스 분리를 위해 PCR을 실시하였으나 유전자 검출을 실시한 20농가 150건 모두 음성으로 판정되어 바이러스는 검출되지 않았는데, 이 실험에서는 PRCV 감염에 의한 것으로 판단되는 항체 양성 농가를 대상으로 시료를 채취하였으며 이 농가들이 도축을 목적으로 돼지를 출하 하였을 때 도축장에서 호흡기도말, 분변, 폐장조직을 채취하여 시료로 공시하였음에도 불구하고 바이러스가 검출되지 않은 것은 시료를 채취한 시기가 적절하지 못한 데 기인하는 것으로 판단된다. Bernard 등(1986)과 van Nieuwstadt 등(1988)은 초유를 먹이지 않은 자돈에 순화된 TGEV를 구강으로 투여하였을 경우 접종 3일째부터 바이러스가 검출되기 시작하여 2~4일간 지속된다는 결과를 보고하였다. PRCV 바이러스를 분리·동정하기 위해서는 바이러스에 감염된 발병 초기의 돼지에서 시료를 채취하여야 할 것으로 사료된다.

앞으로 PRCV에 대한 지속적인 연구를 실시하여 농가 현장에서 활용 가능한 신속진단법을 확립할 필요가 있으며, PRCV와 TGEV간의 감별진단법 연구와 더불어 유전적 연관성에 대해서도 면밀히 파악하고, 이러한 연구 결과를 바탕으로 병원성이 약한 병원체를 이용하여 병원성과 경제적 피해가 매우 큰 다른 질병을 막아내는 방법을 제시하는 등 역학적 자료를 방역관리

에 활용함으로써 축산농가와 축산업에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

2006년 8월에서 12월까지 경남지역 14개 시·군 양돈농가 중 사육규모가 500두 이상인 37농가를 대상으로 130일령에서 150일령 사이의 돼지를 농가당 5내지 13두씩 총 391두를 채혈하여 ELISA법으로 PRCV/TGEV 항체검사를 실시한 다음, 항체를 보유하고 있는 20농가를 대상으로 호흡기도말시료 등을 채취하여 PCR법으로 항원 감별진단법을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. PRCV 항체검사 결과는 농가별로 37농가 중 29농가가 양성(78.4%)이었으며 개체별로는 391두 중 182두가 양성(46.5%)이었다.
2. TGEV에 대한 항체검사 결과 37농가 중 모돈에 TGEV 백신을 실시하였던 1농가만 양성(2.7%)이었으며 나머지 36농가는 모두 음성으로 판정되었다.
3. PRCV와 TGEV를 감별진단하기 위하여 2쌍의 sense 및 antisense primer를 설계하였으며 PCR법을 이용하여 감별진단이 가능하였다.

참 고 문 헌

- 권창희, 한명국, 이재길, 황의경, 강영배, 이광원. 1997. 보행실조 증 자돈의 뇌조직에서 돼지 호흡기 코로나바이러스의 분리. *대한수의학회지* 37(2): 339-347.
- 김봉환, 주한수. 1997. Nursery depopulation 기법에 의한 돼지 호흡기질병 상재돈군의 호흡기 병인체 전파방지에 관한 연구. *대한수의학회지* 37(4): 755-763.
- 김봉환, 추지훈, 조광현, 박취규, 정병열. 2006. Slaughter check에 의한 중돈의 방역관리. *대한수의학회지* 46(1): 27-34.
- 신 응. 1999. 국내분리 돼지 전염성 위장염 바이러스의 spike gene 염기서열과 RFLP 분석을 이용한 유전적 특성조사 및 혈청학적 관련성 분석. *건국대학교 대학원논문집*.
- 이석규, 한정희, 김준영, 김현주. 1998. 양돈장의 사양 및 위생관리에 따른 출하돈에서의 폐렴발생. *대한수의학회지* 38(4): 751-755.
- 추금숙, 육현수, 천희웅, 송희중. 2006. 양돈장 사양관리와 도축돈 폐 병변조사. *한국가축위생학회지* 29(1): 27-36.
- Ahn K, Chae C, Kweon CH. 1997. Immunohistochemical identification of porcine respiratory coronavirus antigen in the lung of conventional pigs. *Vet Pathol* 34: 167-169.
- Bergevoet RH, Stockhofe-Zurwieden N, van Nieuwstadt AP, van Leengoed LA, Pijpers A. 1997. Respiratory symptoms in meat pigs: is there a role for porcine respiratory corona virus (PRCV) and porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) in the etiology? *Tijdschr Diergeneeskd* 122(16): 434-436.
- Bernard S, Lantier I, Laude H, Aynaud JM. 1986. Detection of transmissible gastroenteritis coronavirus antigens by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technique. *Am J Vet Res* 47(11): 2441-2444.
- Chae C, Kim O, Min K, Choi C, Kim J, Cho W. 2000. Sero-prevalence of porcine respiratory coronavirus in selected Korean pigs. *Prev Vet Med* 46(4): 293-296.
- Costantini V, Lewis P, Alsop J, Templeton C, Saif LJ. 2004. Respiratory and fecal shedding of porcine respiratory coronavirus (PRCV) in sentinel weaned pigs and sequence of the partial S-gene of the PRCV isolates. *Arch Virol* 149(5): 957-974.
- Cox E, Hooyberghs J, Pensaert MB. 1990. Sites of replication of a porcine respiratory coronavirus related to transmissible gastroenteritis virus. *Res Vet Sci* 48: 165-169.
- Kim L, Hayes J, Lewis P, Parwani AV, Chang KO, Saif LJ. 2000. Molecular characterization and pathogenesis of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) and porcine respiratory coronavirus (PRCV) field isolates co-circulating in a swine herd. *Arch Virol* 145: 1133-1147.
- O' Toole D, Brown I, Bridges A, Cartwright SF. 1989. Pathogenicity of experimental infection with "pneumotropic" porcine coronavirus. *Res Vet Sci* 47(1): 23-29.
- Pensaert M, Callebaut P, Vergote J. 1986. Isolation of a porcine respiratory, non-enteric coronavirus related to transmissible gastroenteritis. *Vet Q* 8(3): 257-261.
- Rasschaert D, Duarte M, Laude H. 1990. Porcine respiratory coronavirus differs from transmissible gastroenteritis virus by a few genomic deletions. *J Gen Virol* 71(Pt 11): 2599-2607.
- Sestak K, Lanza I, Park SK, Weillnau PA, Saif LJ. 1996. Contribution of passive immunity to porcine respiratory coronavirus to protection against transmissible gastroenteritis virus challenge exposure in suckling pigs. *Am J Vet Res* 57(5): 664-671.
- van Nieuwstadt AP, Cornelissen JB, Zetstra T. 1988. Comparison of two methods for detection of transmissible gastroenteritis virus in feces of pigs with experimentally induced infection. *Am J Vet Res* 49(11): 1836-1843.
- Vaughn EM, Halbur PG, Paul PS. 1994. Three new isolates of porcine respiratory coronavirus with various pathogenicities and spike (S) gene deletions. *J Clin Microbiol* 32(7): 1809-1812.
- Wesley RD, Woods RD, Hill HT, Biwer JD. 1990. Evidence for a porcine respiratory coronavirus, antigenically similar to transmissible gastroenteritis virus, in the United States. *J Vet Diagn Invest* 2: 312-317.