

국내 성견의 개 디스토펜퍼 바이러스에 대한 중화항체가 조사

정석영 · 안소저 · 장권식 · 박선일 · 김두¹
강원대학교 수의학부대학 및 동물의학연구소

(게재승인: 2009년 7월23일)

Canine Distemper Virus Neutralizing Antibodies of Adult Dogs in Korea

Seok-Young Jeoung, So-Jeo Ahn, Kwon-Sik Chang, Son-Il Pak and Doo Kim¹

School of Veterinary Medicine & Institute of Veterinary Science Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

Abstract : There were outbreaks of canine distemper in Korea from the late 1990's to the early 2000's even though modified live CDV vaccines had been used as the same way as before. The present study was undertaken to investigate the levels of neutralizing antibodies in the Korean dog population, and the factors associated with the levels, with special reference to the vaccination history of the dogs. A total of 772 serum samples were from clinically healthy dogs with over one year old throughout the Korea from January 2003 to April 2004. Details on the sex, breed, age, vaccination status and disease histories were recorded. The level of neutralizing antibodies titer was determined with a modified version of the microneutralization test. Titers over 16 were classified as protective CDV antibody titers. The overall rate of adult dogs with protective antibody titers was 96.0%. The dogs with protective antibody titers varied depending on age, sex, rearing environment and vaccination status. Because the majority of healthy adult dogs in Korea had adequate serum antibody titers against CDV and the immunity provided by the vaccinations is claimed to last for several years, annual revaccination protocol for CDV in adult dogs should be reconsidered.

Key words : dog, canine distemper virus, neutralizing antibody titer, Korea.

서 론

개 디스토펜퍼(canine distemper, CD)는 개과, 고양이과, 족제비과, 너구리과 및 사향고양이과 동물 등 넓은 숙주영역을 가지며(9), 전염성이 매우 높은 급성 또는 아급성의 열성 전염병으로 전 세계적으로 애완견에서 높은 발병율과 폐사율을 나타내는 바이러스성 질병이다(1,16,18).

개 디스토펜퍼(CDV)는 1950년대부터 live attenuated canine distemper virus (CDV) 백신을 사용한 이후(28), 개에서 그 발생이 현저히 줄어들어 효율적으로 관리되었다(3,6,14). 그러나 예방접종을 실시하였음에도 불구하고 1991년 덴마크의 코펜하겐과 1994-1995년에 핀란드에서 CD가 다발하였으며(3,8), 미국, 일본을 포함하는 다른 나라들과 마찬가지로 국내에서도 1990년대 후반부터 2000년대 초까지 CD가 다발하였다(14,15,18). 예방접종을 실시함에도 불구하고 CD가 다발한 것은 집단면역(population immunity)의 저하에 기인하는 것으로 판단되었으며, 1994-1995년의 핀란드에서 CD가 다발한 시기에 낮은 수준(8 이하)의 중화항체 역가를 갖는 개

들의 비율이 높았으나 개들의 항체가 보유 수준이 높아지면서 CD 발생의 감소로 이어졌다(8,31). 그리고 백신 종류에 따른 면역원성의 차이도 집단면역 저하의 원인 중 하나로 보고되었다(26,27,31).

최근까지 개의 감염성 질병의 예방을 위하여 모체로부터 이행된 강아지의 수동면역이 쇠퇴되는 시기에 능동면역을 자극하기 위해 연속적인 예방접종을 실시하고 이후 성견에 매년 추가 예방접종을 실시하여 면역력을 유지하는 방법이 추천되고 있다(2,13,14,17,25,29). 그러나 높은 항체 역가를 이미 획득한 성견에 추가접종을 실시하는 경우 예방접종에 의하여 추가적인 면역반응이 나타나지 않으며, CDV의 예방접종에 의하여 형성된 항체는 5년 이상 지속되는 것으로 조사되어 CDV에 대한 면역력을 유지하기 위해 매년 실시하는 추가접종의 필요성에 대하여 의문이 제기되고 있다(5,29,23,32). 또한 추가접종에 따른 부작용으로 예방접종에 따른 과민증(Type-1 과민반응)과 약독화 CDV 백신에 의한 예방접종 후 CDV성 뇌염이 보고되었으며(7,29), 과도한 반복적인 예방접종은 아토피, 천식 및 다른 호흡기 질병뿐만 아니라 면역매개성 다발성 관절염, 면역매개성 혈소판감소증, 면역매개성 용혈성 빈혈, 다발성 신경근염, 사구체 신염과 같은 면역성 질환을 더욱 악화시킬 수 있다(4,29). 그리고 예방

¹Corresponding author.
E-mail : kimdoo@kangwon.ac.kr

접종에 따른 과민한 면역반응은 간혹 신장과 간 등에 조직 손상을 끼칠 수 있다고 보고되었다(29).

혈청 항체 역가의 측정은 매년 추가접종 실시 여부의 판단에 이용될 수 있다(1,12). 예방접종에 의해 형성된 면역은 세포면역과 체액면역의 복합이며 혈청 CDV 항체 역가는 개의 면역 수준과 상관관계가 높은 것으로 조사되었다(20,29,31).

본 연구는 건강한 성견들의 혈청 CDV 항체 역가와 역학적 조사를 통하여 성견에 매년 실시하는 추가접종 실시의 필요성을 검토하기 위하여, 국내의 1세 이상된 성견들을 대상으로 CDV에 대한 중화항체 보유 상태를 조사하였으며 조사 대상 성견의 성별, 연령, 사육조건 및 기초접종과 추가접종 실시 여부 등의 역학적 요인들에 따른 항체 보유 상태를 조사하였다.

재료 및 방법

공시 동물 및 시료 채취

국내에서 사육 중인 성견의 CDV에 대한 혈청항체 보유 상태와 역학적인 사항을 조사하기 위하여 2003년 1월부터 2004년 4월까지 서울을 비롯한 전국의 동물병원에 건강검진과 예방접종을 위하여 내원한 건강한 1세 이상의 772두의 개를 본 연구의 공시동물로 이용하였다. 각 성견은 간단한 신체검사를 통하여 임상적으로 건강한 것으로 판단된 경우에 성별, 품종, 연령, 사육환경, 강아지 때 실시하는 기초접종 실시 여부와 1세 이후에 실시하는 추가접종 실시 여부를 조사한 후 경정맥에서 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 4°C에서 12시간 동안 응고시켰으며 원심분리하여 얻은 혈청은 eppendorf tube에 옮겨 다음 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

혈청 중화항체 역가 검사

CDV에 대한 혈청 중화항체 역가는 Appel과 Robson(1)이 개발한 microneutralization test를 일부 변형한 중화항체 역가 측정법으로 검사하였다. 즉, 혈청을 56°C에서 30분간 비동화시킨 후 96 well microplate에서 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024의 비율로 minimum essential medium (MEM, Gibco, USA)을 사용하여 50 µl되게 2진 희

석하였고, 200 TCID₅₀의 CDV Ledler strain을 함유하는 50 µl의 MEM을 각 well에 분주하였다. 그리고 plate를 37°C, 5%의 CO₂에서 1시간 배양시킨 후 각 well에 5% fetal bovine serum과 MEM을 함유하는 Vero cell 현탁액(1 × 10⁵ cell/well) 100 µl를 추가하였고, 각 plate를 37°C, 5%의 CO₂에서 5일 동안 배양하면서 Vero cell의 cytopathogenic effect (CPE)가 발현되는 양상인 giant cell formation을 매일 현미경으로 확인하였다. 혈청 중화항체 역가는 Ledler-CDV가 유발하는 CPE를 억제하는 최대 희석배수의 역수로 측정하였으며, 중화항체 역가 16 이상일 때 방어수준 이상의 항체를 보유한 것으로 분류하였다(23).

통계분석

각 요인들과 중화항체 역가간의 관련성을 평가하기 위하여 Chi-square test와 2-tailed Fisher's exact test를 실시한 후 다중비교를 시도하였다. 유의수준 p < 0.05를 통계적인 유의성으로 판단하였으며 통계분석은 SAS version 8.1 (SAS Institute, Cary, NC)을 이용하여 실시하였다.

결 과

성견의 CDV에 대한 중화항체 역가 분포

국내 성견의 CDV에 대한 항체 보유상태를 조사하기 위하여 전국의 1세 이상의 772두에서 혈액을 채취하여 중화항체 역가를 조사한 결과, 772두 중 31두(4.0%)가 16 미만의 중화항체 역가를 보유하고 있었으며, 나머지 741두(96.0%)는 방어수준 이상의 중화항체 역가를 보유하고 있었다(Fig 1).

나이에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

나이에 따른 중화항체 역가의 보유 상태의 분석에서 2세 이상 4세 미만 연령군의 개들이 가장 높은 방어수준 이상의 중화항체 역가를 보유하고 있었으며(98.6%), 6세 이상 연령군은 방어수준 이상의 중화항체가 보유율(94.2%)은 2세 이상 4세 미만 연령군의 개들의 방어수준 이상의 항체보유율 보다 유의적으로 낮았다(p < 0.05)(Fig 2).

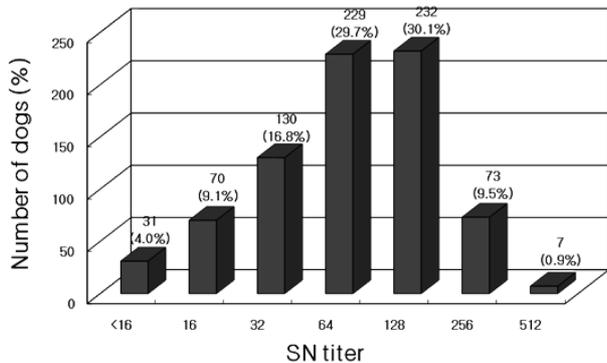


Fig 1. Distribution of dogs (n = 772) by serum neutralization (SN) antibody titers against canine distemper virus.

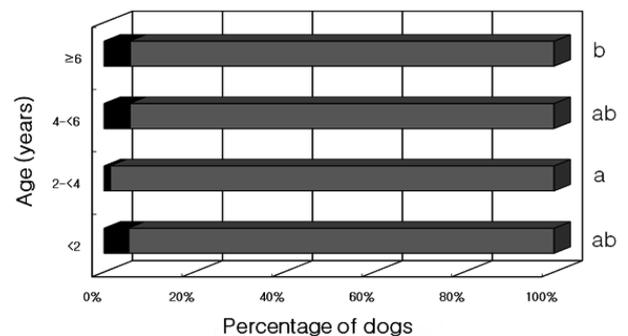


Fig 2. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by age. a, b: Different letters in the right side of bars are significantly different (p < 0.05).

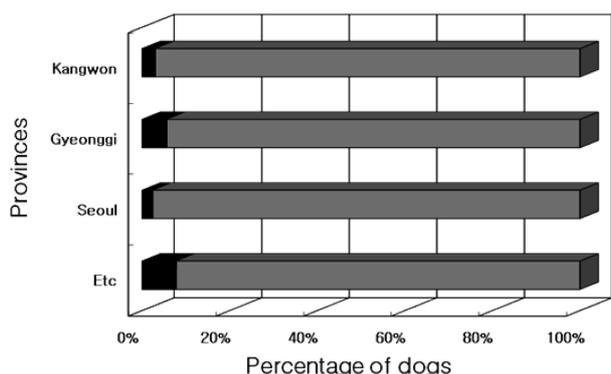


Fig 3. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by rearing province.

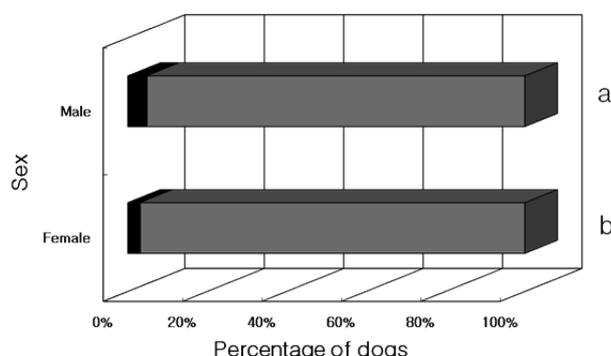


Fig 4. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by sex. *a, b : Different letters in the right side of bars are significantly different ($p < 0.05$).

사육지역에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

사육지역에 따른 성견의 중화항체 역가는 다양한 분포를 보였지만 성견의 방어수준 이상의 항체가 보유율에 사육지역에 따른 통계적인 유의차는 나타나지 않았다(Fig 3).

성별에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

성별에 따른 중화항체가의 보유율에서 방어수준 이상의 중화항체 역가 보유율은 암컷이 96.8%이었으며 수컷은 95.1%로서 암컷과 수컷의 방어수준 이상의 항체보유율 사이에 통계적 유의차가 있었다($p < 0.05$)(Fig 4).

사육환경에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

사육환경에 따른 CDV에 대한 혈청 중화항체 보유 실태를 Fig 5에 표시하였다. 실내 사육견은 방어수준 이상의 중화항체가를 97.3% 보유하였으며 실외 사육견은 93.5%를 보유하여 실내 사육견과 실외 사육견의 방어 수준 이상의 항체보유율 사이에 통계적 유의차가 있었다($p < 0.05$)(Fig 5).

기초예방접종 실시에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

강아지 때 실시한 예방접종 실시 횟수에 따른 중화항체 역가 보유 상태를 분석하기 위하여 생후 6주령 이후에 3회 이

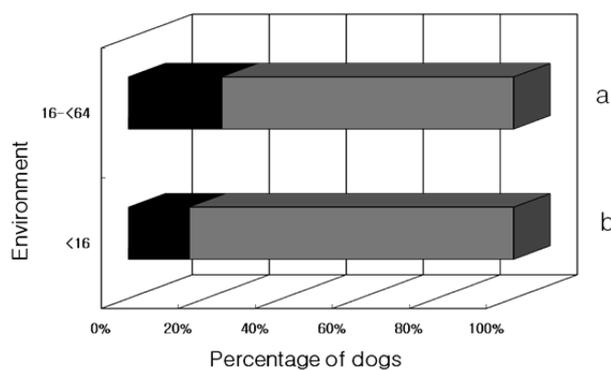


Fig 5. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by rearing environment. *a, b : Different letters in the right side of bars are significantly different ($p < 0.05$).

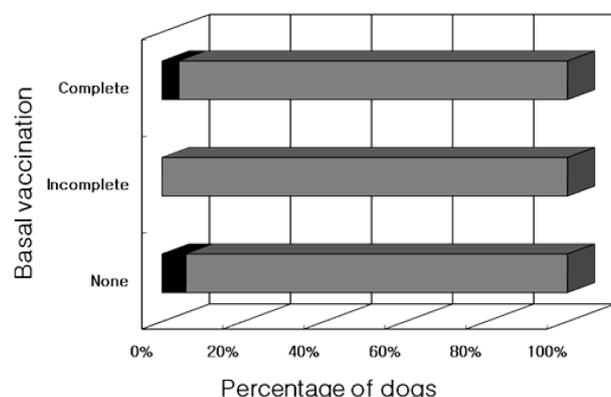


Fig 6. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by basal vaccination.

상 예방접종을 실시한 개체는 완전기초예방접종군(complete), 1-2회 예방접종을 실시한 군은 불완전기초예방접종군(incomplete), 예방접종을 실시하지 않은 군을 미기초예방접종군(none)으로 분류하였다. 불완전기초예방접종군의 모든 성견은 방어수준 이상의 항체 역가를 보유하고있으며 완전기초예방접종군과 미기초예방접종군과의 방어수준 이상의 중화항체 역가 보유율은 각각 95.9%와 94.1%로서 두 군간에 통계적 유의차가 없었다(Fig 6).

추가 예방접종 실시에 따른 성견의 중화항체 역가 분포

한 살 이후에 실시한 예방접종 실시 횟수에 따른 중화항체 역가보유 상태를 분석하기 위하여 매년 예방접종을 실시한 개체는 완전추가예방접종군(complete), 예방접종을 실시하되 매년 실시하지 못한 개체는 불완전추가예방접종군(incomplete), 그리고 예방접종을 실시하지 않은 군을 미추가예방접종군(none)으로 분류하였다. 방어수준 이상의 중화항체 역가 보유율은 완전추가예방접종군, 불완전추가예방접종군 및 미추가예방접종군은 각각 96.2%, 97.8% 및 94.4%로서 불완전추가예방접종군과 미가예방접종군의 방어수준 이상의 항체 보유율 사이에 통계적인 유의차가 있었다($p < 0.05$)(Fig 7).

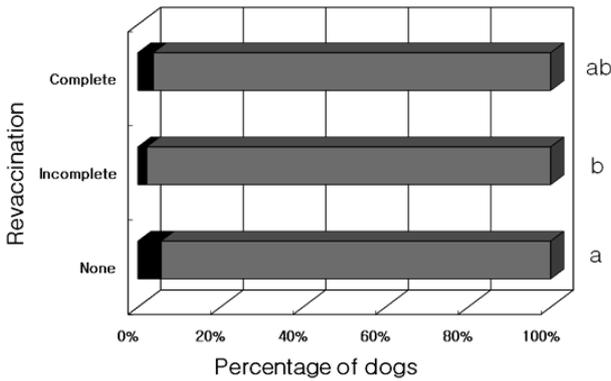


Fig 7. Distribution of dogs with protective serum antibody titers (■) against canine distemper virus by revaccination. *a, b : Different letters in the right side of bars are significantly different ($p < 0.05$).

Table 1. Number of dogs with protective serum antibody titers to canine distemper virus according to basal vaccination and revaccination

	Basal vaccination		
	None (n = 32)	Incomplete (n = 24)	Complete (n = 551)
None (n = 336)	25/27 (92.6%)	22/22 (100%)	270/287 (94.1%)
Revaccina- tion			
Incomplete (n = 174)	4/4 (100%)	0/1 (0.0%)	166/169 (98.2%)
Complete (n = 97)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	91/95 (95.8%)

기초예방접종 및 추가예방접종 실시에 따른 성견의 항체 보유 실태

기초예방접종과 추가예방접종을 모두 실시한 군은 조사대상견 95두 중 91두(95.8%)가 방어수준 이상의 중화항체 역가를 보유하고 있었으며 기초예방접종은 완전히 실시하였으나 추가접종을 실시하지 않은 군과 불완전하게 실시한 군은 각각 94.1%와 98.2%의 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있었다. 그리고 기초예방접종과 추가예방접종을 모두 실시하지 않은 군은 조사대상견 27두 중 25(92.6%)두가 방어수준 이상의 중화항체 역가를 보유하고 있었으며 기초예방접종은 불완전하게 실시하고 추가예방접종은 실시하지 않은 군의 모든 성견은 방어수준 이상은 항체 역가를 보유하고 있었다(Table 1).

고 찰

혈청 항체 역가의 평가는 개체의 체액성 면역반응을 평가하는 방법으로 이용되고 있다(33). CDV에 대한 혈청 항체의 측정은 CDV에 대한 적정한 항체의 보유수준을 파악하여 질병에 감염될 수 있는 동물을 예측하고 개체가 예방접종에 적절히 반응하여 효과적으로 면역형성이 되었는지를 평가할 수 있다(1,12,29). 또한 CDV에 대한 개들의 집단면역 상태는 효과적인 예방대책 수립의 기초자료로 이용될 수 있다(34).

방어수준의 항체 역가는 전통적으로 예방접종을 실시한 후 1-2년 후에 실시하는 공격접종 시험에 의하여 설정된다(23). 본 연구에서 CDV에 대한 중화항체의 측정은 Appel과 Robson(1)이 고안한 microneutralization test를 일부 변형하여 측정하였으며 CDV에 대한 혈청 중화항체 16 이상을 방어수준 이상으로 설정하였다(23). 예방접종에 의하여 획득된 CDV 항체의 가장 낮은 방어수준은 충분히 입증되지 못 하였으나 Krakowka 등(19)은 CDV에 대한 기초 면역반응이 없었던 강아지들이 자궁에서 전달된 7-16의 항체수준에서 병원성 바이러스에 의한 공격접종으로부터 생존한 것으로 보고하였으며 능동면역의 결과로 형성된 이 수준의 항체 역가를 보유하는 개들은 CDV의 감염으로부터 보호되는 것으로 가정하였다. 그리고 성견의 90% 이상이 CDV에 대한 방어수준 이상의 역가를 가지고 있을 경우 매년의 추가적인 예방접종이 필요치 않는 것으로 가정되고 있다(20).

국내 개의 CDV 항체 역가의 보유 실태에 대한 조사는 미진한 상황으로, 김 등(18)은 CD 발병견을 대상으로 중화항체 역가를 측정한 결과, 161두 중 3.1%인 5두만이 16 이상의 항체가를 보유한 것으로 보고하였다. 윤 등(35)은 광주와 서울지역의 개 80두를 대상으로 간접형광항체법을 이용하여 항체가를 측정한 결과, 83.8%가 CDV에 대한 항체를 가진 것을 보고하였다. 본 연구에서는 2003년 1월부터 2004년 4월까지 전국에 걸쳐 1세 이상된 성견 772두를 대상으로 CDV에 대한 혈청 중화항체 역가를 측정한 결과 조사대상의 96.0%의 성견이 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있어 높은 집단면역을 형성하고 있는 것으로 나타났다. 외국의 사례로 미국에서 117두를 조사한 결과 92두(78.6%)가 CDV에 대한 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있었다(20). 이러한 결과로부터 저자들은 이전부터 수행했던 대로 매년 CDV에 대한 추가접종을 실시하는 것은 지속되어야 한다고 결론을 내렸으며 항체 역가의 측정은 예전에 예방접종 부작용이 있었던 개들에 추가접종이 필요한 지를 판단하기 위해 실시하는 것을 권장하였다(21). 그러나 Twark과 Dodds(34)는 미국과 캐나다에 걸쳐 채취된 건강한 개 1,379마리 중 1,346마리(97.6%)가 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있어 매년의 추가 예방접종이 필요 없을 것으로 보고하였다.

본 연구에서 성견의 96.0%가 방어수준 이상의 혈청항체 역가를 갖는 것으로 나타났으며 연령, 성별, 사육지역, 사육 장소에 상관없이 90.0% 이상의 성견이 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있었다. 성견의 나이에 따른 분석에서 나이가 증가함에 따라 방어수준 이상의 중화항체 역가를 보유하는 개들이 비율이 줄어드는 경향을 보였는데 이는 추가 예방접종의 미실시로 기존에 보유하고 있던 항체 역가의 점진적인 소실에 기인되는 것으로 생각된다. 사육지역에 따른 개들의 방어수준 이상의 항체 보유율에서 지역에 따른 통계적인 차이는 없었으나 서울지역 개들의 방어수준 이상의 항체 보유율이 다른 지역의 개들보다 다소 높게 나타났다. 이는 도시의 개가 같은 연령의 농촌의 개와 비교할 때 높은 항체 역가를 보유하고 있다는 보고와 일치되는 결과를 보였다(10). 본 연

구에서 사육환경에 따라 실내 사육견이 실외 사육견에 비해 방어수준 이상의 항체 보유율이 높았는데 이는 실외 사육견이 실내 사육견보다 추가접종 실시율이 낮았던 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 성견이 보유하고 있는 항체는 기초 예방접종과 추가예방접종에 의한 능동적인 면역에 의하여 형성될 뿐만 아니라 자연감염을 통하여 형성될 수도 있다(11,26). CDV에 대한 항체가 자연감염에 의하여 형성될 수 있는 것은 본 연구에서 예방접종을 한 번도 실시하지 않은 성견 27두중 25두(92.3%)가 방어수준 이상의 항체 역가를 갖는 것으로부터 추론될 수 있으며 본 연구를 위하여 시료가 채취된 시기 이전 또는 동안에 CD가 다발하였던 점을 고려할 때 CDV가 환경 내에 광범위하게 상재하였던 것으로 추정된다.

본 연구에서 국내 성견의 90% 이상이 CDV에 대해 방어수준 이상의 중화항체를 갖는 것으로 조사되어 국내에서 성견의 면역획득을 위해 매년 CDV에 대한 추가예방접종을 실시하는 프로그램은 고려되어야 할 것으로 판단된다(22,34,30). 미국수의사회는 1999년에 성견에 1년 1회 예방접종하는 프로토콜을 폐지하였으며(14), 최근에는 1세 이상의 성견에서 매년 항체가를 조사한 후에 항체 역가가 방어수준 이하인 개체에게만 예방접종을 실시하는 것을 권장하고 있다. 스웨덴에서는 1980년에서 1985년 사이에 단지 3 마리의 개가 CD에 감염된 것으로 보고되어 CD에 대한 예방접종 스케줄로 10-12주령의 강아지에 1번이나 8-12주령의 강아지에 2번 접종하고 매년 혹은 2년마다 추가접종하는 것이 권장되고 있으며, 스웨덴 켄넬클럽 역시 개품평회에 참가하는 개들에 2년에 1회 추가접종 할 것을 권장하고 있다(24).

예방접종에 따른 부작용을 최소화하고 예방접종 효과를 극대화하기 위한 새로운 예방접종 프로토콜을 위해서는 CDV에 대한 개의 면역을 평가할 수 있는 신뢰할 만한 항체 역가 검사가 이루어져야 하지만 국내에서는 항체 역가 검사 실시에 현실적 어려움이 예상된다. 첫째, 비용과 관련된 문제로 추가 예방접종 보다 더 많은 비용 부담을 이유로 보호자는 항체 역가 검사를 포기 할 수 있다. 둘째, 현재 국내에서는 소수의 실험실에서만 CDV에 대한 혈청중화 시험을 실시하고 있어 일반 임상수의사들이 표준화되고 보편적으로 이용할 수 있는 항체 역가 측정 실험실이 부족한 실정이다. 이러한 문제들은 신뢰도가 높으며 저렴하게 CDV에 대한 항체가를 측정할 수 있는 진단실험실을 확충하거나 혈청 중화시험에 비금가는 신뢰성을 갖는 상용키트 개발로 해결될 것으로 생각된다.

본 연구에서 국내의 조사대상 성견들이 CDV에 대해 높은 비율의 방어수준 이상의 중화항체 역가를 가지는 것으로 조사되어 매년 실시되는 성견의 추가접종 프로토콜은 재검토되어야 할 것으로 생각되며 항체 역가 검사에 대한 시기 및 방어수준의 항체 역가 판정에 대해서도 광범위한 조사가 선행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

건강한 성견들의 혈청 CDV 항체 역가를 확인하여 CD에 대한 효과적인 예방대책 수립의 기초자료로 활용하기 위하여, 2003년 1월부터 2004년 4월까지 국내의 1세 이상된 성견들을 대상으로 CDV에 대한 중화항체 역가를 조사하였으며 성별, 연령, 거주지역, 사육환경 및 기초 예방접종과 추가 예방접종 여부 등의 역학적 요인들 별로 항체보유 상태를 조사하였다.

조사한 772두의 성견 중 96.0%가 CDV에 대하여 방어수준 이상의 항체를 보유하고 있었다. 2세 이상 4세 미만 연령군의 개들이 가장 높은 방어수준 이상의 항체 보유율을 보였으며, 암컷이 수컷보다 그리고 실내 사육견이 실외 사육견보다 방어수준 이상의 항체 보유율이 높았다($p < 0.05$). 그러나 거주지역에 따른 방어수준 이상의 항체 보유율에는 통계적 유의차가 인정되지 않았다. 조사대상 성견의 96.0%가 CDV에 대한 중화항체를 보유하고 있어 CDV에 대한 항체가를 개체별로 측정하여 방어수준 이하의 항체를 보유한 개체만 선별적으로 예방접종을 실시하여야 할 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2008년도 강원대학교 동물의학연구소의 일부 지원에 의한 것임.

참 고 문 헌

1. Appel MJG, Robson DS. A microneutralization test for canine distemper virus. *Am J Vet Res* 1973; 34: 1459-1463.
2. Baker JA. Current status of distemper immunization procedures. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 149: 686-688.
3. Blixenkroner-Miller M, Svansson V, Have P, Orvell C, Appel M, Pedersen IR, Dietz HH, Henriksen P. Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. *Vet Microbiol* 1993; 37: 163-173.
4. Carmichael LE. Canine viral vaccines at a turning point - a perspective. *Vet Med* 1970; 41: 289-307.
5. Carmichael LE. Immunization strategies in puppies - why failures? *Compend Cont Ed* 1983; 5: 1043-1051.
6. Chappuis G. Control of canine distemper. *Vet Microbiol* 1995; 44: 351-358.
7. Cornwell HJC, Thompson H, McCandlish IAP, Macartney L, Nash AS. Encephalitis in dogs associated with a batch of canine distemper (Rockborn) vaccine. *Vet Rec* 1988; 112: 54-59.
8. Ek-kommonen C, Shivonen L, Pekkanen K, Rikula U, Nuotio L. Outbreak of canine distemper in vaccinated in Finland. *Vet Rec* 1997; 141: 380-383.
9. Fenner FJ, Gibbs EPJ, Murphy FA, Rott R, Studdert MJ, White DO. Canine distemper. *Vet Virol* 1993; 483-485.
10. Flioh K, Czupalla O, Haas L, Hentschke J, Dedek J, Fickel L. Epizootiological investigation of canine distemper virus in free-ranging carnivores from Germany. *Vet Microbiol* 2000;

- 74: 283-292.
11. Gorham JR. Duration of vaccination immunity and the influence on subsequent prophylaxis. *J Am Med Assoc* 1966; 149: 699-706.
 12. Gorham JR. The epizootiology of distemper. *J Am Med Assoc* 1966; 149: 610-618.
 13. Greene CE. Immunoprophylaxis and immunotherapy. In *Infectious diseases of the dog and cat*, 2nd ed. Ed Greene CE. Philadelphia: WB Saunders. 1998: 725-729.
 14. Hustead DR, Carpenter T, Sawyer DC, Bain FT, Henry SC, Huxsol DL, Klingborg DJ, McKissick GE, McNutt RL, Niles DE, Short CR. Vaccination issues of concern to practitioners. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1000-1002.
 15. Iwasuki K, Tokiyoshi S, Hirayama N, Nakamura K, Ohashi K, Wakasa C, Mikami T, Kai C. Antigenic differences in the H proteins of canine distemper viruses. *Vet Microbiol* 2000; 71: 281-286.
 16. Kennedy S, Kuiken T, Jepson PD, Deaville R, Forsyth M, Barrett T, Bildt MW, Osterhaus AD, Eybatov T, Duck C, Kydymanov A, Mitrofanov I, Wilson S. Mass die-off of Caspian seals caused by canine distemper virus. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 637-639.
 17. Kim D, Ahn SJ, Jeoung SY, Hwang JW, Pak SI. Serological response of puppies to the selected canine vaccines and vaccination schedules against canine distemper virus. *J Vet Clinics* 2004; 21: 87-92.
 18. Kim D, Park JY, Ahn SJ, Jeoung SY, Pak SI. Epidemiological observation on recent outbreaks of canine distemper in Korea. *J Vet Clinics* 2004; 21(3): 229-235.
 19. Krakowka S, Long D, Koestner A. Influence of transplacentally acquired antibody on neonatal susceptibility to canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *J Infect Dis* 1978; 137: 605-608.
 20. McCaw D, Thompson M, Tate D, Bonderer A, Yi-Ju Chen. Serum distemper virus and parvovirus antibody titers among dogs brought to a veterinary hospital for revaccination. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 72-75.
 21. McClelland RB. Distemper vaccination failures. *J Am Med Assoc* 1966; 149: 658-661.
 22. McLaughlin MA. Thoughts on vaccination protocols. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1458-1459.
 23. Olson P, Finnsdttir H, Klingeborn B, Hedhammer. Duration of antibodies elicited by canine distemper virus vaccinations in dogs. *Vet Rec* 1997; 141: 654-655.
 24. Olson P, Klingeborn B, Hedhammer. Serum antibody response to canine parvovirus, canine adenovirus-1, and canine distemper virus in dogs with known status of immunization: Study of dogs in Sweden. *Am J Vet Res* 1988; 49: 1460-1466.
 25. Ott RL. Introduction to the symposium on canine distemper immunization. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 149: 607-609.
 26. Rikula U, Nuotio L, Sihvonen L. Canine distemper virus neutralizing antibodies in vaccination dogs. *Vet Rec* 2000; 147: 598-603.
 27. Rikula U, Pnkl L, Jalkanen L, Sihvonen L. Distemper vaccination of farmed animals in Finland. *Prev Vet Med* 2001; 49: 125-133.
 28. Rockborn G. An attenuated strain of canine distemper virus in tissue culture. *Nature* 1959; 184: 822.
 29. Schultz RD. Comments about frequency of vaccination. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1017-1018.
 30. Schultz RD. Current and future canine and feline vaccination programs. *Vet Med* 1998; 93: 233-254.
 31. Sihvonen L, Pekkanen K, Rikula U, Nuotio L. Neutralizing distemper antibodies in young vaccinated dogs: A Field Study 14th International Symposium of the WAVMI. Santa Monica, CA, 1996.
 32. Smith CA. Are we vaccinating too much? *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 421-425.
 33. Tizard I. Vaccination and vaccines. In: *Veterinary Immunology*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2000: 235-252.
 34. Twark L, Dodds WJ. Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1021-1024.
 35. Yoon KB, Kang MI, Park NY, Han DU. Seroepidemiological survey on canine distemper, canine parvovirus, canine coronavirus, canine adenovirus type-2, canine parainfluenzavirus of dogs by indirect immunofluorescent test. *Korean J Vet Res* 1995; 35: 75-85.