

# 1997~2001년 부산지역 호흡기계 바이러스의 탐색

역학조사과

조경순 · 구평태 · 진성현 · 이주현 · 이채남 · 손정원 · 빈재훈 · 이상훈

## Detection of Respiratory Tract Viruses in Busan, 1997~2001

*Epidemiology Division*

Kyung-Soon Cho, Pyung-Tae Ku, Seong-Hyun Jin, Ju-Hyeon Lee,  
Chea-Nam Lee, Jung-Won Son, Jae-Hun Bin and Sang-hun Lee

### Abstract

Respiratory viruses are one of the most infectious agent in human. Six different respiratory tract viruses were detected from Pusan while working on the preventive surveillance in 1997-2001. The isolation rate from suspected specimens were 8.4%.

Influenza virus A, B type, parainfluenza virus, adenovirus, mumps virus, and measles virus were examined from throat swabs, serum, and secretions of patients. Influenza A/Sydney/05/97(H3N2)-like, A/Johannesburg/33/94(H3N2)-like, A/Beijing/262/95(H1N1)-like, A/Panama/253/99 (H3N2)-like, A/Newcaledonia/2007/99 (H1N1) and Influenza B/Beijing/262/95-like, B/Harbin/07/94-like, B/Guangdong/08/93-like were found. Adenovirus serotype 1, 2, 3 and 5 were detected, antibody of mumps both IgM and IgG were shown and outbreaks of measles were confirmed. Different antigenic types of influenza virus were detected every year, one outbreak of parainfluenza in 1999, mumps outbreak in 1999 and 2000, and incidence of measles in 2000 and 2001 were noticeable. Monthly outbreaks were November through following March with influenza virus, January through June with adenovirus, February through May and December with mumps, April through August and November, December with measles, respectively. The size of isolated viruses were 130 nm with influenza virus B type, non-enveloped, icosahedron with 70 nm with adenovirus, 170 nm with mumps virus and 180 nm with parainfluenza virus in diameter, respectively.

**Key Words** : adenovirus, influenza virus, measles, mumps, parainfluenza virus

## 서 론

호흡기 바이러스<sup>2,13)</sup>는 인간에게 가장 전염성이 강한 병원체의 하나이다. 호흡기 바이러스는 세계적인 분포를 가지며 그 종류나 항원성의 차이, 감염시의 양상도 매우 다양하며 확실한 성상을 파악하기에 어려움이 있다. 동시에 전파력이 매우 강하여 세계적인 감시체제를 가지고 있으며 최근에는 사람 외에 조류 독감을 비롯하여 동물에 대한 감염도 우려되고 있다<sup>11,15)</sup>.

호흡기 질환<sup>2,14)</sup>을 일으키는 바이러스는 일차적으로 기도에 감염을 유발하는 특성 외에 원칙적으로 다른 인체기관을 감염시키지만 호흡기 질환을 일으키는 경우도 있으며 대부분이 직접적인 접촉으로 전염되고 초기 임상증상이 비슷하여 증상만으로 병원체를 밝히기에는 어려움이 있다. 유행지역의 범위도 다양하여 국소적 지역 유행이 일어나나 혹은 일시에 전세계적인 유행도 일으킬 수 있다. 이환 대상도 모든 연령층이 감수성이 있으나 성인에 비해 어린이의 비율이 높으며 증상도 일반 감기와 같은 가벼운 경우도 있으나 폐렴이나 기관지염과 같은 중증 감염도 가능하며<sup>1)</sup> 세균이나 마이코플라즈마와 같은 병원체의 혼합감염도 있다<sup>15)</sup>. 감염증세도 바이러스의 특성 외에 숙주의 연령이나, 개인적인 건강, 면역상태도 큰 요인이 되므로 바이러스

성 질환의 심도는 국가 사회적인 문제로도 연결이 된다.

따라서 바이러스성 감염의 경우 확실한 치료법이나 다양한 혈청형에 의한 진단의 혼란, 백신의 미개발이라는 문제 때문에 여러 가지 유행예측이 요구되는 시점이 되었다<sup>6,7)</sup>. 최근의 예측하기 힘든 환경파괴, 기후변화 등으로 새로운 전염병이 확인되고 있으며 신종 전염병은 국가간 인적, 물적 교류의 증가로 범세계적 확산의 가능성이 크므로 바이러스 확인을 위한 다양한 방법이 수행중이다.

본 내용에서는 1997~2001년 사이에 부산지역 호흡기 감염 바이러스의 유행 예측사업의 과정에서 분리하여 확인 동정된 바이러스를 중심으로 미래의 백신 개발 및 다양한 혈청형의 분포에 대한 국내의 역학조사 자료로 제공하기 위하여 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 검체의 채취

호흡기 바이러스의 분리를 위하여 부산시내의 개인병원, 종합병원 등 10개 병원을 지정하여 가검물을 채취하여 사용하였고, 본 바이러스의 확인을 위한 검체의 수는 1997년에는 1,307건, 1998년에는 1,222건, 1999년에는 1,686건, 2000년에는 1778건, 2001년에는 1367건이었다. 멸균된 면봉으로 채취한 이후

가검물, 콧물, 타액 분비물 등을 바이러스 수송용배지 (viral transport medium, Difco)에 넣고 냉장을 유지하면서 실험실로 운반하여 바이러스 분리에 사용하였다.

### 시료의 처리

바이러스 분리를 위한 검체는 인후가검물에 penicillin 5 unis/ml/ streptomycin 5  $\mu$ g/ml 및 nystatin 1000 units/ml을 첨가 한 후 4°C에서 15분 간격으로 흔들며 주면서 1시간 방치한 후 원심분리 (500×g, 20분, 4°C) 한 후 상등액을 접종 가검물로 사용하였다.

### 세포배양 및 바이러스 분리 시험

바이러스 분리를 위하여 사용한 세포 주로는 MDCK (Mardin-Darby canine kidney)세포, BGM (Buffalo green monkey)세포, Vero (Africa green monkey)세포, HEp-2 (Human epidermoid carcinoma)세포를 사용하였다. 인플루엔자 바이러스의 확인에는 MDCK 세포주를 사용하였으며 그 외 호흡기 바이러스의 분리에는 BGM 및 Vero, HEp-2 세포를 사용하였고 홍역 바이러스 분리에는 B95a 세포를 사용하였다. 각각의 세포는 5% 우태아 혈청이 첨가된 MEM (modified eagles medium) 배지를 사용하면서 준비된 24 well plate에 단층 배양시킨 세포주에 3 well 당 MDCK 접종용 배양액과 2% 우태아 혈청이 첨

가된 MEM 접종용배양액을 0.5 ml 넣고 전 처리된 가검물은 0.3 ml씩 다중접종하고 5%~7% CO<sub>2</sub>, 34°C 항온기내에서 1~10일간 배양하면서 매일 세포병변 (cytopathic effect, CPE)을 관찰하였다. 세포병변을 나타내는 검체는 2~3회 같은 조건으로 배양하여 역가를 증가시킨 후 동정을 위한 배양액 및 감염세포를 준비하였다. 한편 인플루엔자 바이러스의 확인을 위하여 11일간 발육시킨 계(鷄)태아의 장노막과 양막에 가검물을 각각 0.2 ml 씩 접종한 후 34°C에서 3일간 배양한 후 이를 4°C에 하루동안 둔 다음 양막액과 요막액을 채취하여 사용하였다.

### 혈구응집시험

#### (Hemagglutination test, HA)

인플루엔자 바이러스의 확인을 위하여 guinea pig혈액을 채취하여 혈구응집시험 (hemagglutination test, HA)을 행하였다. 혈구를 인산완충액 (pH 7.2)으로 3번 세척하고 적혈구의 농도를 1%로 만들었다. 96 well plate의 V형 plate에 바이러스 배양액을 1번 well에 100  $\mu$ l, 2번부터 12번 well 까지 HA용 인산완충액 50  $\mu$ l을 넣은 후 1번 well에서 50  $\mu$ l을 취하여 2배 단계 희석한 후 12번 well을 음성 대조군으로 두고 적혈구 부유액을 모든 well 에 50  $\mu$ l씩 넣는다. 이상과 같이 준비된 plate를 잘 진탕시켜 실온에서 1시간정도 정치시킨 후 응

집이 관찰되는 최종 well 의 희석배수로 혈구응집의 HA 역가를 판독한다. 1:8 이상의 역가를 나타내는 검체는 2~3회 난(卵) 계대 배양하여 역가가 높은 바이러스 항원을 준비하였다.

### 유행성이하선염 및 홍역 항체 확인

혈청이나 혈장을 이용한 항체가의 확인에는 홍역은 효소면역 진단용인 Enzygnost (OWLI 15 DADE Behring, Germany)를 사용하였으며 유행성 이하선염 항체를 확인하기 위하여서는 항체 진단용 Mumps IgM(II) - EIA "SEIKEN" (321787, Denka Seiken Co., LTD, Tokyo, Japan)을 사용하였다.

### 간접면역형광항체 시험

가검물을 24 well에 접종하여 배양하면서 세포병변효과가 50% 정도 일어난 well 한 개의 세포 및 배양액을 pipette로 수집하여 eppendorf tube에 담는다. 원심분리 (500×g, 30분, 4℃)한 후 상등액을 제거하고 인산 완충액 (PBS, pH 7.2) 500  $\mu$ l을 넣어 잘 흔들어 세포를 씻은 후 4℃에서 10분간 원심분리하는데 이 과정은 3회 반복하여 세포를 잘 씻은 후 상등액을 제거한다. 인산 완충액을 200  $\mu$ l을 넣고 잘 pipetting하여 세포 혼탁액을 면역 형광항체용 slide well 당 20  $\mu$ l씩 올려놓고 37℃ 항온기에서 건조 시킨다. 냉동고에 보관되었던 아세톤에 5분간 slide를 정치하

고 실온에서 건조시켜 세포를 slide well 에 고정한다. 100배 희석한 단일클론 항체를 20  $\mu$ l씩 올려놓고 습도가 유지되는 밀봉된 용기 속에 넣어 37℃에서 20 분간 둔다. 인산 완충액으로 15분간 흔들면서 세척하는데 이 과정은 2회 더 실시한다. 다시 실온에서 건조시키고 25배 희석한 형광항체를 20  $\mu$ l 씩 well 에 올려놓는다. 습도가 유지되는 밀봉된 용기속에 넣고 37℃에서 20 분간 두었다가 인산 완충액으로 15분간 흔들면서 세척하는 이 과정은 2번 반복한다. 그후 2차 증류수로 5분간 흔들어 세척하고 실온에서 건조시킨 후 형광현미경하에서 관찰하였다.

### 형태학적 관찰

분리된 바이러스를 2~3회 계대 배양하여 역가를 높인 후 4% uranyl acetate에 약 1분 동안 음성염색을 행한 후 전자현미경 (TEM, JEM EX2, JEOL, Japan)으로 관찰하여 그 특성을 관찰하였다.

### 확인동정시험

호흡기 바이러스 양성검체는 국립보건원 호흡기바이러스과에 의뢰하여 RT-PCR 및 혈구응집억제시험 (hema gglutination inhibition test, HI test)으로 아형과 항원 특이성을 검사하고 유전자 분석시험을 한 후 일부는 미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

에 있는 세계보건기구 인플루엔자 센터에 검체를 송부하여 재확인 과정을 거쳤다.

1997년부터 2001년 사이 부산지역 전염병 유행예측사업의 과정에서 확인된 호흡기 바이러스는 6종류이었다. 호흡기 바이러스를 조사하기 위해 1997년과 2001년 사이에 의뢰된 검체에서 바이러스를 분리한 결과는 Table 1에 나타내

## 결과 및 고찰

Table 1. Detection of respiratory tract viruses in Busan : 1997~2001

Year	Virus	Serotype	No. of Outbreak	Month	Cytopathic effect				
					HEp-2	Vero	BGM	MDCK	
1997	Influenza A	H3N2	10	11, 12				+	
	Influenza B		2	3				+	
1998	Influenza A	H3N2	59	2, 10~12				+	
		H1N1	3	3				+	
	Adeno		3	11, 12	+	+	+		
	Mumps	IgM	11	4~7, 10	+				
1999	Influenza A	H3N2	95	1~6, 9~12				+	
		H1N1	108	1~5				+	
	Influenza B		10	4, 5				+	
		Adeno	2	1	1	+	+	+	
		3	12	1, 2, 11, 12	+	+	+		
	Parainfluenza		1	12		+			
	Mumps	Ig M	27	2, 4, 5, 7, 10~12	+				
	2000	Influenza A	H3N2	21	1, 3				+
H1N1			2	3				+	
Influenza B			16	1~4					
		Adeno	1	1	6	+	+	+	
			2	2	1, 3	+	+	+	
		5	1	2	+	+	+		
Mumps		Ig M	16	2, 4, 5, 12	+				
Measles		156	4~8, 11, 12						
2001	Influenza A	H3N2	53	2~4				+	
		H1N1	3	2, 3				+	
	Measles	Ig M	191	1~7					

었다. 의뢰된 총 검체에서의 바이러스의 분리율은 평균 8.4% 이었으며, 97년도에는 인플루엔자 바이러스만 검색하여 분리율이 0.92%, 98년도에는 5.3%, 99년도에는 13.5%, 2000년도에는 13.8%, 2001년도에는 5.7%의 분리율을 나타내었다.

확인된 바이러스의 종류 및 바이러스 보유 항체검사로 확인된 것은 인플루엔자 바이러스 A, B형, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 유행성이하선염 바이러스, 홍역바이러스 등이었다.

한편 세포배양에서 분리한 바이러스의 전자현미경적 관찰양상은 Fig. 1에 나타

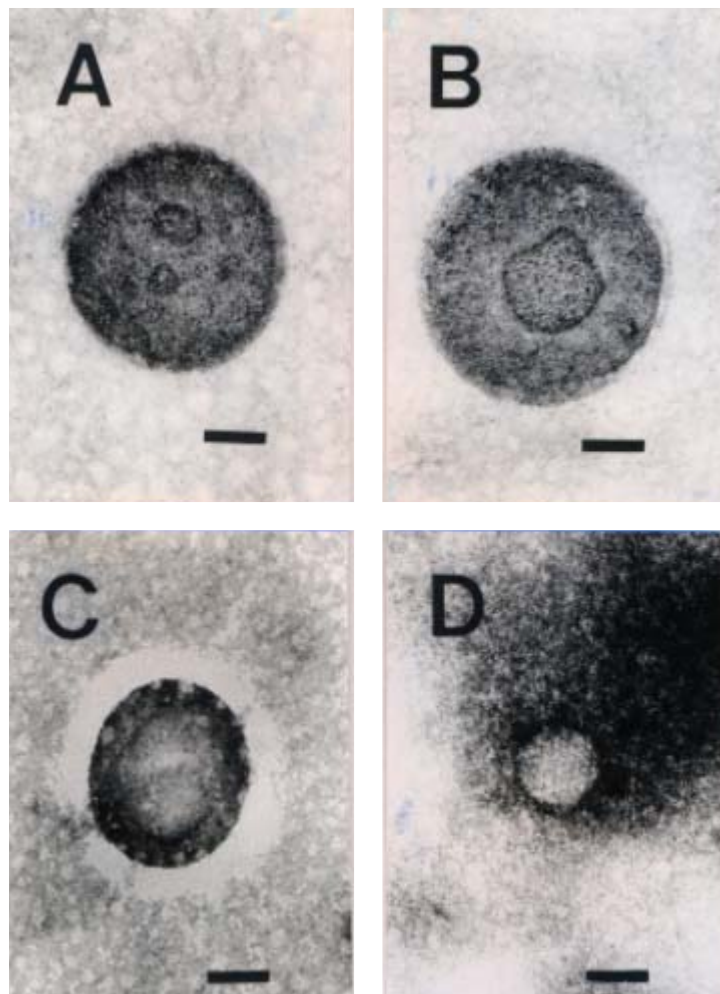


Fig. 1. Electron micrograph of isolated viruses.

A: Parainfluenzavirus, B: Mumps virus, C: Influenza virus, D: Adenovirus, Bar represents 50 nm.

내었다. 파라인플루엔자와 유행성 이하선염 바이러스는 크기가 각각 180 nm, 170 nm의 구형으로 나타났고 인플루엔자는 항원별로 약간의 차이<sup>5,6)</sup>가 있으며 본 과정에서는 130 nm의 크기로 나타났다. 홍역 바이러스의 B95a 세포주의 접종에서는 한 사례도 분리하지 못하였다.

분리된 인플루엔자 바이러스의 주요 항원별 특징으로는 A/Sydney/05/97 (H3N2)-like, A/Johannesburg/33/94 (H3N2)-like, B/Beijing/08/93-like, B/Guangdong/08/93-like는 1997년과 1998년에, 그리고 1998년과 2000년 사이에는 A/Sydney/05/97 (H3N2)-like, A/Beijing/262/95-like (H1N1)-like 및 B/Harbin/07/94-like가 분리되었고 A/Beijing/262/95-H1N1-like는 1999년에 분리되었으며 2001년에는 A/Panama/253/99 (H3N2)-like, A/Newcaledonia/2007/99(H1N1)-like가 분리되고 B형은 분리되지 않았다.

아데노바이러스는 1, 2, 3, 5의 4 혈청형이 밝혀졌으며, 항체 IgG와 IgM 검사와 세포배양을 통한 유행성 이하선염 바이러스가 1999년과 2000년에 나타났고 파라인플루엔자는 1999년에 1건 분리되었다.

가장 흔한 호흡기 바이러스로서 인플루엔자는 세계 전염병 감시체제의 감시 질병으로 해마다 보고되고 있으며 2000년 8월 우리 나라에서도 법정 전염병 3군으로 지정되었다. 인플루엔자와 같이

항원변이가 심한 바이러스의 경우 해마다 유행을 일으키고 있어 이로 인한 사회적 문제 및 경제적 손실도 크므로 유행에 대한 신속한 정보수집이나 병원체 변화의 예측, 지금 시행중인 예방접종의 효율성에 대한 정확한 평가 등을 통한 예방 차원의 방역대책이 요구되는 실정이다. 항원 대변이에 의한 인플루엔자 바이러스 A의 유행주기는 10~15년이며 B형은 3년을 유행주기로 보고 있으므로 이에 대한 자료축적은 예방 차원에서도 필요할 것으로 보여지며 1997년도부터 2001년 사이에 부산지역에서 탐색된 인플루엔자 바이러스의 형도 각기 다른 항원 양상을 나타내어 세계보건기구에 보고되었다. 파라인플루엔자 바이러스<sup>1)</sup> 감염은 1999년 한 사례만이 보고되었으나 인플루엔자바이러스와 상당히 유사하며 잠복기는 2~5일이며 발열과 기침이 주요 증상이나 유아나 어린이에 질병을 유발하는 중요한 바이러스이며 소아의 초기감염에는 하기도까지 감염하여 기관지염이나 폐렴을 일으킬 수도 있다. 인플루엔자 바이러스의 특성은 감염시에 직접접촉이나 비말 감염이 주이므로 계절의 변환시에 전파에 유의할 필요가 있다.

아데노바이러스는 선형 이중가닥 DNA 분자이고 지금까지 52혈청형이 사람에게서 발견되고 호흡기, 결막 외에 위장관<sup>8,14)</sup>에서도 잘 증식한다. 사람 아데노바이러스는 특징적인 세포확장이나 불규

칙한 세포덩어리의 세포병변으로 동정이 가능하며 부산지역에서는 혈청형 1, 2, 3, 5가 호흡기 분비물에서 확인되었으며 대변가검물에서 40, 41형도 확인되었다<sup>7,10)</sup>. 유행성 이하선염은 일명 볼거리<sup>3,4)</sup>, 항아리 손님이라고도 하며 Paramyxoviridae과에 속하는 90~300 nm의 RNA 바이러스이다. 소아의 급성 전염병으로 타액선에 종창을 일으키는 것이 특징으로 타액의 비말 감염에 의해 감염되며 5~15세의 소아에 가장 많이 발생한다. 발열, 두통, 근육통 등을 수반하며 특이요법은 없고 MMR(홍역, 볼거리, 풍진) 백신의 접종으로 예방이 가능하며 치명률은 매우 낮으나 전세계적인 분포도를 가지고 있다. 부산지역에서 1999년과 2000년에 유행성 이하선염 바이러스가 확인되었고 발생시기는 주로 겨울, 봄철에 유행하는 것으로 알려져 있는데 본 역학조사 과정에서도 2월, 4월, 5월, 12월에 집중되는 양상을 나타내었다.

홍역<sup>7,9)</sup>은 전 세계적으로 2~3년마다 주기적으로 4~6월에 유행하는데 특별한 치료방법은 없으므로 약독화 생균 백신이 사용된다. 홍역이 2000년도부터 2001년 7월까지 전국적으로 발생하였고 부산지역 전체 바이러스성 질환 분리의 60% 정도를 차지할 정도로 발생율이 높았는데 갑작스런 홍역발생의 원인으로는 1차 접종 후 추가접종을 받지 않았거나 항체의 역가가 떨어졌기 때문인 것으로 알려져 추가접종의 중요성이 대두되었다. 홍

역은 홍역 바이러스 감염에 의한 소아의 급성 발진성 질환이며 발열, 기침, 결막염, 전형적인 피부발진을 수반하며 전염력이 매우 강해 예방접종을 받지 않은 사람은 거의 100% 감염된다. 따라서 적절한 시기에 예방접종이 필수적이다.

이상의 결과는 부산지역에서 조사한 결과이나 전국적으로는 더욱 다양한 양상의 바이러스 발생이 예측되므로 전국적인 역학조사가 뒤따라야 할 것으로 기대되며 다양한 혈청형의 탐색은 백신개발 및 진단의 기초자료가 될 것으로 보인다. 특히 면역력이 약한 소아나 노인을 위하여 확실한 예방 예측을 위한 지역적 특성을 감안한 자료를 기대하는 바이다.

## 요 약

호흡기 바이러스는 인간에게 가장 강한 감염력을 지닌 병원체의 하나이다. 1997년~2001년 부산지역에서 시행된 전염병 유행예측사업 과정 중에 호흡기계 바이러스를 분리하여 확인하였다. 지정 의뢰된 검체에서 분리된 바이러스의 평균 분리율은 8.4%이었으며 확인된 바이러스의 종류에는 인플루엔자 바이러스 A, B형, 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 홍역 바이러스이었다. 분리된 인플루엔자 바이러스의 주요 항원형은 인플루엔



자 A/Sydney/05/97(H3N2)-like 및 A/Johannesburg/33/94(H3N2)-like, A/Beijing/262/95(H1N1)-like, A/Panama/253/99(H3N2)-like, A/Newcaledonia/2007/99(H1N1)-like 그리고 인플루엔자 B/Beijing/262/95-like와 B/Harbin/07/94-like, B/Guangdong/08/93-like형이었다. 주요 혈청형으로는 아데노 바이러스는 1, 2, 3, 5 혈청형이 관찰되었고, 유행성 이하선염과 홍역 바이러스는 IgM 과 IgG 항체가 확인하고 유행성 이하선염 바이러스도 분리하였다. 연도별 발생에서는 인플루엔자 바이러스는 항원형은 달랐으나 매년 나타났으며 파라인플루엔자 바이러스는 1999년에 확인되었다. 1999년과 2000년에는 유행성 이하선염 바이러스가, 2000년도부터 2001년 상반기까지 홍역바이러스가 집중적으로 검출되었다. 월별 분포도는 인플루엔자 바이러스는 11월에서 다음해 3월 사이, 아데노 바이러스는 1월에서 6월 사이, 유행성 이하선염은 2월에서 5월 그리고 12월에, 홍역은 4월에서 8월, 11월과 12월에 각각 확인되었고, 파라인플루엔자는 12월에 분리되었다. 분리된 바이러스는 외피가 없는 70 nm 의 아데노바이러스를 제외하고 모두 구형을 나타내었으며, 크기는 인플루엔자바이러스 B형이 130 nm, 유행성 이하선염과 파라인플루엔자 바이러스는 외피가 있는 170~180 nm 이었다.

## 감사의 글

바이러스 확인 및 동정 시험에 도움을 주신 국립보건원 호흡기계바이러스과 과장님, 연구관님, 선생님들께 감사드리며, 검체 채취에 적극적으로 협조하여 주신 부산시 10개 지정 병·의원의 원장님, 소아과장님, 전공의 선생님, 16개 보건소 진료실 의사선생님들께 진심으로 감사드립니다, 그리고 기니아피그를 사육하면서 혈액을 채취하여 주신 축산물 위생검사소 실험실 선생님들께 진심으로 감사드립니다.

## 참고문헌

1. 신구철, 박찬, 이주연, 나병국, 박종원, 강춘, 김지희, 김우주, 송철용 : 파라인플루엔자 바이러스의 진단 및 형 분석을 위한 multiple reverse transcription polymerase chain reaction의 개발. *J. Bacteriology Virology* 31(2), 199~206, 2001.
2. 이환중, 윤보영, 김미란, 윤종구 : 소아급성하기도 감염의 원인 바이러스 및 이의 유행양상. *감염* 27, 319~332, 1995.
3. 전해원, 신영규, 이강우, 정지태, 독고영창 : 소아의 연령증가에 따른

- 볼거리 및 풍진항체. 소아감염 3(2), 175~183, 1996.
4. 전혜원, 신영규, 이강우, 정지태, 독고영창 : 청소년기의 연령증가에 따른 볼거리 및 풍진 항체가 변동. 1998.
  5. 조경순, 김영희 : 1998년도 부산지역에서의 influenza 바이러스의 분리. 생명과학회지 9(3), 289~292, 1999.
  6. 조경순, 정명주, 조한영 : 1999년도 부산지역에서 유행한 인플루엔자바이러스의 분리 및 특성. 생명과학회지 11(3), 248~253, 2001.
  7. Bellini, W. J., J. S Rota, and P. A. Rota : Virology of measles viruses. *J. Infect. Dis.* 170, 15~23, 1994.
  8. Cho, K. S. and Y. H. Kim : Detection of adenovirus from respiratory and alimentary tract in Pusan, 1999. *J. life Science* 10(2), 17~20, 2000.
  9. Jin, L., D. W. G. brown, M. E. B. Ramsay, P. A. Rota, and W. J. Bellini : the diversity of measles virus in the UK, 1992~1995. *J. Gen. Virol.* 78, 1287~1294, 1997.
  10. Kidd, A. H. , F. E. Berkowitz, P. J. Biaskovic. and B. D. Schoub : Genome variants of human adenovirus 40 (Subgroup F). *J. Medical Virology* 14, 235~246, 1984.
  11. Kupradium, S., P. Peanpijit, C. Bhodhikosom, Y. Yoshika, A. Endo, and K. Nerome : The first isolation of swine H1N1 influenza virus from pigs in Thailand. *Arch. Virol.* 118, 289, 1991.
  12. Lindstrom, S., S. Sugita, A. Endo, M. Ishida, P. Huang, S. H. Xi and K. Nerome : Evolutionary characterization of recent human H3N2 influenza A isolates from Japan and China: novel changes in the receptor binding domain. *Arch. Viro.* 141, 1349~1355, 1996.
  13. Mikeli, M., T. Puhakka, S. Blo-mqvist, T. Hypia and P. Arstila : Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J. Clin. Microbiol.* 36, 539~542, 1998.
  14. Wadell, G., J. C. Jong, and S. Wolontis : Molecular epidemiology of adenoviruses: Altering appearance of two different genome types of adenovirus 7 during epidemic outbreaks in Europe from 1958~1980. *Infec. Immun.* 34(2), 368~72, 1981.
  15. Zukerman, A. J., J. E. Banatvala and J. R. Pattison : Principles and Practice of Clinical Virology. pp 229~416, John Wiley & Sons. England, 1994.