

# 최근 3년간 부산지역에서 분리한 인플루엔자 바이러스의 특성 및 발생 양상

역학조사과

조경순 · 손정원 · 이주현 · 이채남 · 임채원 · 빈재훈 · 이상훈

## Characterization of Influenzavirus Isolated in Busan and Their Outbreak Pattern

*Epidemiology Division*

Kyung-Soon Cho, Jung-Won Son, Ju-Hyeon Lee, Chea-Nam Lee,  
Che-Won Lim, Jae-Hun Bin and Sang-Hun Lee

### Abstract

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 39 of them 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 Influenzaviruses 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 vaccine development and establishment of reliable epidemic data.

key words : Influenzavirus, Adenovirus, Enterovirus

## 서론

호흡기 감염질환을 유발하는 바이러스로는 respiratory syncytial virus, 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 라이노 바이러스, 레오 바이러스, 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 orthomyxovirus과에 속하는 단일 가닥의 나선형 RNA를 가지고 있는 바이러스로서 핵산의 구성에 따라 A, B 및 C형으로 분류된다. A형 인플루엔자 바이러스는 표면항원인 hamagglutinin(HA)과 neuraminidase(NA)에 의해서 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 숙주세포에 부착하는데 관여하며 15가지 아형(H1~H15)이 있고, NA는 바이러스가 세포내로 침투하는데 관여하며 9가지 아형(N1~N9)이 있다<sup>1)</sup>. 이 중 주로 사람에서 발생하는 인플루엔자 유행 및 대유행을 초래하는 바이러스는 HA항원으로 H1, H2 또는 H3, NA항원으로 N1 또는 N2를 가지고 있는 바이러스이다. 인플루엔자 감염시에는 중증 경과를 보이고 모든 연령에서 발생하며 사람뿐 아니라 돼지 및 조류에서도 감염이 나타난다. B형 인플루엔자 바이러스는 주로 아이들에서 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.<sup>2,3)</sup> 아데노바이러스는 선형의 이중가닥 DNA를 가지고 있는 DNA 바이러스로서 지금까지 52가지 혈청형이 보고된 바 있으나 이중 사람에게서 질환을 야기하는 혈청형은 약 1/3정도로 알려져 있다. 아데노바이러스 감염은 발열성 균성인두염, 급성 호흡기 질환 및 폐렴 등의 호흡기질환을 야기하며, 감염환자 중 4~18%는 폐렴의 형태로 나타나고 상기도 감염, 인후두염 및 후두염 등 다양한 감염양상을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>4,5,6)</sup>. 아데노바이러스의 호흡기 감염에 따른 폐 손상은 종종 매우 심각한 문제를 일으키기도 하는데 폐렴환자의 경우 60~65%, 상기도 감염 환자의 경우 10%가 폐쇄성 기관지염, 기관지 확장증 및 McLeod 증후군 등의 합병증을 포함한 다양한 폐손상을 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>. 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염증은 비교적 특징적인 양상을 보이는 일부질환을 제외하고는 임상적으로 다른 세균성 또는 바이러스성 호흡기 질환과 구별하기 어려울 뿐만 아니라 다른 병원체와 동시감염이 빈번하게 일어난다<sup>6,7,8)</sup>. 장내 바이러스는 picornaviridae 과에 속하며 핵산으로 단일가닥의 RNA를 가지고 있으며, 현재까지 70여종이 알려져 있다. 장내 바이러스는 인체에 들어오면 인두와 소장 점막세포에서 일차

적으로 증식하며 혈류를 타고 증추신경계, 간, 호흡기, 심근, 피부 및 점막 등 체내의 여러 기관으로 바이러스가 퍼지게 되며 바이러스는 주로 분변과 호흡기 분비물로 배출된다. 감염의 60% 이상이 불현성 감염으로 나타나며 현성감염 중에서도 급성상부 호흡기 감염증(감기나 가벼운 열성질환 등)으로 나타나는 경우가 많으나 일부에서는 무균성 수막염, 뇌염, 급성마비 및 심근염 등의 중증질환을 일으키기도 한다<sup>9,10,11)</sup>.

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 백신의 미개발 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 인플루엔자 바이러스 분리 및 항원분석을 통하여 미래의 백신개발 및 유행예측을 위한 역학적 자료를 제공하고자 최근 3년간의 독감 환자를 대상으로 인플루엔자바이러스를 분리하여 그 특성을 살펴보고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 공시재료

2000년과 2001년 동안 부산광역시의 10개 감시지정병원의 외래 또는 입원한 급성호흡기 감염증 환자와 16개 보건소 환자로부터 각각 1,474건 및 979건의 인후도 찰물, 콧물 등을 채취하였다. 채취한 가검물은 바이러스 수송용배지(virus transport medium, Difco)에 넣어 냉장온도를 유지하면서 실험실로 운반하여 바이러스 분리에 사용하였다.

### 2. 시료의 전처리

바이러스 분리를 위한 검체는 인후가검물에 penicillin(5 units/ml)/streptomycin (5 $\mu$ g/ml) 및 nystatin 1,000 units/ml을 첨가한 후 4 $^{\circ}$ C에서 15분 간격으로 흔들 어주면서 1시간 방치한 후 원심분리(3000 rpm 20분, 4 $^{\circ}$ C)한 다음 상층액을 접종 가검물로 사용하였다.

### 3. 세포주

국립보건원 호흡기계 바이러스로부터 분양받은 Mardin-Darby canine kidney (MDCK) 세포주를 penicillin(0.05units/ml)/streptomycin(0.05 $\mu$ g/ml)과 10% 우태아혈청이 첨가된 Minimum essential medium(MEM)을 기본배지로 하여 5% CO<sub>2</sub> 농도를 유지하면서 34 $^{\circ}$ C로 조정된 CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양하였다.

### 4. 바이러스의 분리

검체를 전처리하기 위하여 실험실로 옮긴 인후도찰물에 penicillin(5units/ml)/streptomycin (5 $\mu$ g/ml) 및 nystatin(1000

units/ml)을 첨가하여 4℃에서 1시간 방치한 후, 3000rpm(한일 원심분리기, HM-160)으로 20분간 저온 원심분리하여 상청액을 집중 가검물로 사용하였다. 바이러스의 분리를 위해 미리 준비해 둔 24-well 배양용기에 단층배양 시켜 놓은 MDCK 세포주에 3-well 당 각 well에 접종용 배양액 0.5ml를 넣은 후 전처리된 가검물 0.3ml씩 다중접종하고 5% CO<sub>2</sub>, 34℃로 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 바이러스를 분리하여 동정하기 위한 배양액 및 감염세포를 확보하였다. MDCK 세포에 CPE가 나타나는 검체는 11일간 발육시킨 계태아의 장노막과 양막에 가검물을 각각 0.2ml씩 접종하여 34℃에서 3일간 배양한 후 계태아를 4℃ 냉장고에 하루동안 넣어 둔 다음 양막액과 요막액을 채취하여 인플루엔자바이러스 배양액으로 사용하였다.

## 5. 혈구응집시험 및 바이러스의 동정

기니아피그 심장에서 혈액을 채취하여 항응고제인 Alsever's solution(Sigma)을 사용한 다음, 혈구응집시험(hemagglutination test, HA test)용 인산완충액(phosphate buffered saline; PBS, pH7.2)으로 혈구를 3번 세척하여 적혈구가 1% 농도가 되도록 희석하였다. 96웰 플레이트에 바이러스 배양액을 1번 웰에 100ul 넣고 2

번 웰부터 12번 웰까지 PBS 50ul을 넣어 1번 웰의 50ul를 취하여 2번 웰에 넣어 2배 단계희석한 후 12번 웰을 음성대조군으로 두고 1% 기니아피그 적혈구를 모든 웰에 50ul을 넣었다. 플레이트를 진탕시켜 실온에서 1시간 정치시킨 후 응집이 일어나는 최종 웰의 희석배수 혈구응집의 HA 역가를 판독하였다. 1:8 이상의 역가를 나타내는 검체에 대하여 2~3회 연속 난계대배양하여 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 항원 특성을 검사한 후 일부는 미국 CDC(centers for disease control and prevention)의 세계보건기구 인플루엔자 센터에 검체를 송부하여 재확인하였다.

## 6. 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 80KV(×120 K)에서 관찰하였다.

# 결과 및 고찰

## 1. 인플루엔자바이러스의 발생양상

2000년 및 2001년 부산지역의 급성호흡기 환자의 인후가검물에서 바이러스의 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 인플루엔자바이러스 분리율이 높았다. 2000년도에 분리된 바이러스는 총 39주의 인플루엔자바이러스가 분리되었으며, A형이 23주, B형이 16주 관찰되었으며, 2001년도에는 총 56주의 인플루엔자바이러스가 분리되었고 2002년도에는 A형이 83주, B형이 31주로 확인되었다(Table 1).

2000년에 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)-like이었고 2002년도에는 Influenza A/Panama/2007/99(H3N2)-like, Influenza A/Newcaledonia/20/99(H1N1)-like 및 Influenza B/Beijing/243/97, Influenza B/HonKong/22/2001, Influenza B/Sichuam/379/99이 있었다(Table 1). 따라서, 분리된 바이러스들이 연도에 따라 각기 다른 항원 양상을 나타내므로 해마다 다른 혈청형의 유행 가능성을 제시해야 하는 것으로 판단된다. 인플루엔자 바이러스는 백신으로 발생을 억제할 수 있지만 거의 매년 소규모의 항원 소변이(antigenic drift)를 일으키므로 전 세계적으로 항원 변이와 유행양상을 매년 추적 관찰하여야만 적절한

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	4	12	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			

Table 2. Age distribution of the patients with influenza in Busan, 2000~2002

Year	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	Total
2000	18	2	4	3	4	4	4	39
2001	9	19	10	6	5	5	2	56
2002	72	20	8	6	5	1	2	114

백신을 제조 할 수 있는 질환이다. 또한 인플루엔자 바이러스는 수 십년에 한번씩 항원 대변이(antigenic shift)를 일으킴으로서 전 세계적인 범유행을 일으킬 수 있다. 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 정확한 평가 등을 통한 예방 차원의 방역대책이 요구되는 실정이다. 항원 대변이에 의한 인플루엔자 바이러스 A형의 유행시기는 10~15년이며 B형은 3년을 유행주기로 보고<sup>13,14,15)</sup> 되어 있으므로 이에 대한 자료 축적은 예방 차원에서 필요할 것이라 사료된다.

분리된 바이러스의 성별 발생분포는 2000년 남성 환자 14명(32.56%), 여성 환자 25명(67.44%), 2001년 남성 환자 23명(41.07%), 여성 환자 33명(58.93%) 2002년 남성 환자 57명(50%), 여성 환자 57명(50%)이 발생하여 2000년과 2001

년 모두 여성 환자의 발생율이 비교적 높게 나타났고, 2002년도에는 남녀 발생 분포율이 같았다(Table 2). 연령별 발생 분포는 Table 2와 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 아주 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 Table 3과 같이 2000년에는 1월에 한차례 높았다가 다시 4월에 다소 높은 발병율을 나타내었으며, 6월까지 낮은 비율이지만 다양한 바이러스가 출현하였다. 반면 2001년에는 2월과 3월에 집중적으로 발생하였으며 H3N2가 강력한 발병율은 나타내면서 주로 이른 봄에 발생하였다. 그리고 2002년에는 3월과 11월에 두 번이나 높은 발생율을 나타내었고, H3N2가 유행이 높았고 H1N1은 비교적 낮은 유행이었으며 B형은 홍콩, 파나마, 시추암의 3가지 항원형이 함께 유행하였다. 2000, 2001년에 우리나라에서 인플루엔자의 유행은 12월말부터 1월초

Table 3. Detection of influenza virus in Busan, 2000~2002

Year	No. of Specimen	Virus	Serotype	No. of outbreak	Month	Cytopathic effect MDCK	HA test
2000	1474	Influenza A	H3N2	21	1,3	+	+
			H1N1	2	3	+	+
		Influenza B	H1N1	16	1~4	+	+
2001	979	Influenza A	H3N2	53	2~4	+	+
			H1N1	3	2,3	+	+
2002	1563	Influenza A	H3N2	61	3,4,5,11,12	+	+
			H1N1	22	1,2,3	+	+
		Influenza B		31	3,4	+	+

에 본격적으로 시작되어 5월초까지 지속되는 것으로 나타나 미국에 비해 유행시기가 약 한달 가량 늦음을 알 수 있었지만, 2002년도에는 11월에 높은 유행을 나타내는 특성이 있었다(Table 3).

## 2. 인플루엔자 바이러스의 전자현미경적 관찰

환자의 인후가검물을 전 처리하여 세포주에 단층 배양한 결과 인플루엔자 의심 바이러스주는 MDCK 세포(Fig. 1-B, C 및 D)에서 뚜렷한 병변효과를 나타내었으므로 이 바이러스를 증식, 배양하여 전자현미경으로 관찰한 결과 인플루엔자 A형과 B형(Fig. 2-A, B 및 C) 모두 구형을 나타내었으며, A형은 바이러스 표면의 지질이중층이 뚜렷하게 관찰되었다.

바이러스성 질환의 경우 아직까지 특별한 치료방법이 없고 역가가 높은 바이러스 배양이 곤란하며 면역효과도 짧은 뿐만 아니라 여러 가지 혈청형이 존재하여 유효 백신의 기대도 힘든 상황이므로 유

행예측 조사와 역학조사가 매우 중요하다. 본 연구의 경우 부산지역에서 조사된 결과이지만 전국적으로 더욱 다양한 양상의 전염성 바이러스 발생이 예측되므로 전국적인 역학조사가 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 국내 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 부산 지역 급성 호흡기 감염증 환자를 대상으로 인플루엔자 바이러스를 분리하여 그 특성을 조사하였다. 2000년도에 분리된 바이러스는 총39주의 인플루엔자 바이러스이였으며, A형이 23주 그리고 B형이

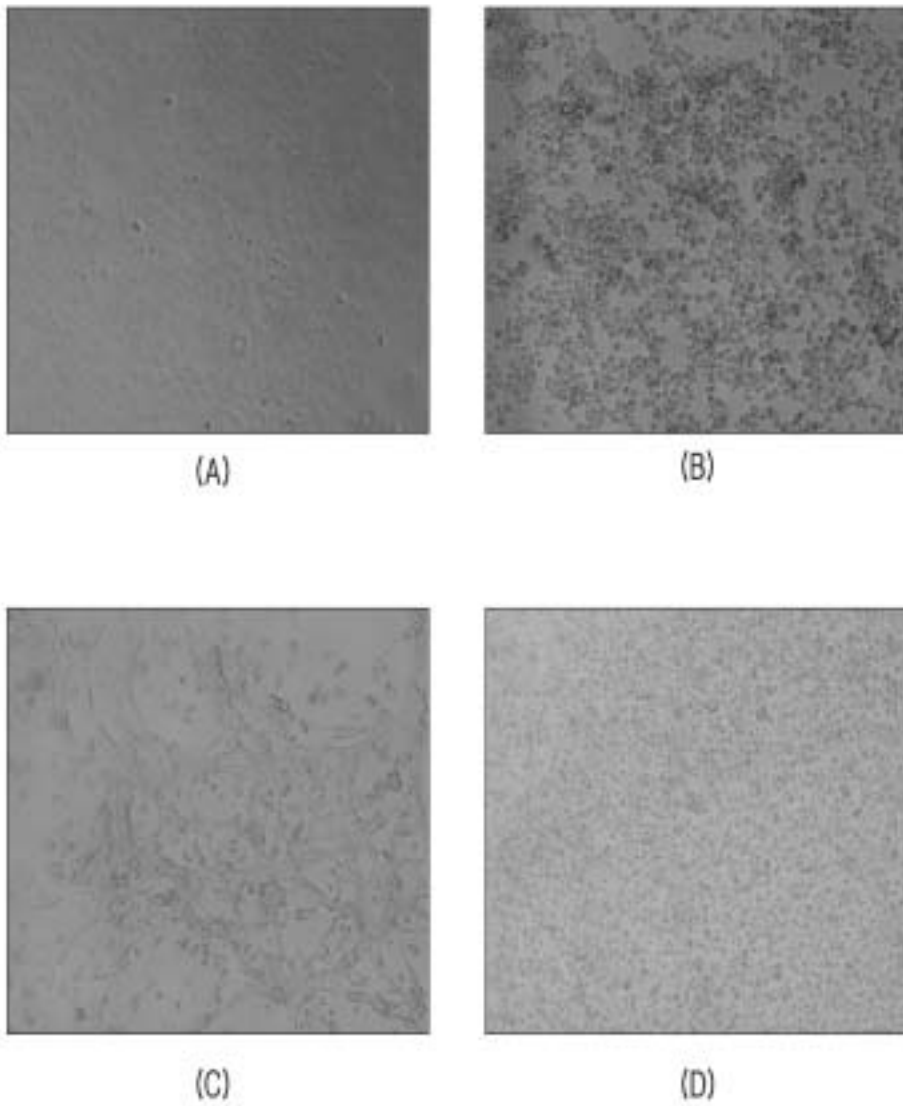


Fig. 1. Micrographs of CPE in the virus-infected cells. MDCK cells infected with no virus(A), influenza A virus(H1N1)(B), influenza A virus(H3N2)(C), influenza B virus(D), Magnification  $\times 100$ .

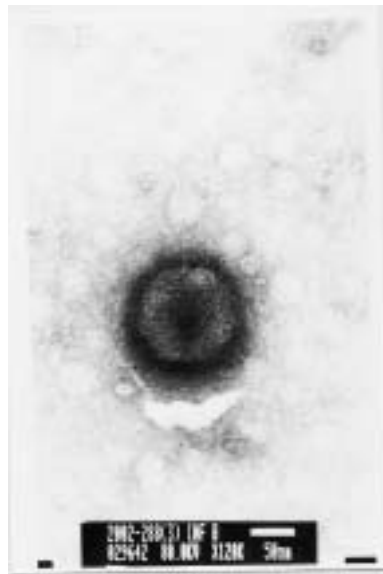




(A)



(B)



(C)

Fig. 2. Transmission electron micrographs of virus isolates.  
influenza A virus(H1N1)(A), influenza A virus(H3N2)(B), influenza B virus(C)

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 알 수 있었다. 2001년도에는 총 56주의 인플루엔자바이러스가 분리되었다. 항원적 특성을 분석한 결과 A/Panama/2007/99(H3N2)-like 및 A/Newcaledonia/20/99(H1N1)-like임을 알 수 있었고, 2002년도에는 총 114주의 분리된 인플루엔자 바이러스는 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/379/99 유사주가 31주 분리되었다. 분리된 바이러스의 성별 발생분포는 2000년에 남성 환자 14명(32.56%), 여성 환자 23명(67.44%), 2001년에 남성 환자 23명(41.07%), 여성 환자 33명(58.93%)이 발생하여 2000년과 2001년 모두 여성 환자의 발생율이 비교적 높게 나타났다. 2002년도에는 남성 환자 57명(50%), 여성 환자 57명(50%)으로 남녀 발생분포가 같았다. 연령별 발생분포는 2000년에는 0~1세 사이에서 48.84%로 대부분을 차지하였으나, 2001년에는 11~20세 사이에서 33.93%로 비교적 높은 발생율을 나타내었으며, 그 외 연령별로는 비슷한 발생율을 나타내었고, 2002년도에는 10세 이하 환자가 72명으로 63.16%를 차지하였다. 월별 발생분포는 2000년에는 1월에 한차례 높았다가 다시 4월에 다소 높은 발생율을 나타내었으며, 6월까

지 낮은 비율이지만 다양한 바이러스가 출현하였다. 반면 2001년에는 2월과 3월에 집중적으로 발생하였으며 H3N2가 강력한 발병율은 나타내면서 주로 이른 봄에 발생했고, 2002년도에는 3월과 11월에 두 번이나 높은 발생율을 나타내었다. 이상의 결과는 백신 개발 및 유행예측을 위한 역학 자료로 유용하게 이용될 것으로 사료된다.

## 감사의 글

인플루엔자 바이러스 확인 및 동정시험에 도움을 주신 국립보건원 호흡기계바이러스과 과장님과 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 축산물위생검사소 실험실 선생님들께 진심으로 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Cho, K. S., K. Y. Jeong and I. H. Cha. Isolation of influenza Virus from patients with respiratory disease in Pusan, 1997. *K. J. Life Sci.* 8, 667~672, 1998.
2. Kilbourne E. D. Influenza. Plenum Medical Book, *New York*, 1987.

3. Kim J. K., Y. B. Cho and S. B. Paik. Studies on the antigenicity of influenza virus isolated from patients in 1982. *Report NIH Kor.* 20, 141~145, 1983.
4. Lamb, R. A. The influenza virus RNA segments and their encoded proteins, p.21~69, In Palese, P. and D. W. Kingsbury (ed.), Genetics of influenza viruses, *Springer-Verlag, New York*, 1983.
5. Leland, D. S. Concepts of clinical diagnostic virology. p.3~43, In Lennette E. H. (ed.), Laboratory diagnosis of viral infections (2nd ed.), *Marcel Dekker. Inc., New York*, 1992.
6. 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. viol.* 141, 1349~ 1355, 1996.
7. Mikeli, M., T. Puhakka, O. Ruuskanen, M. Leinonen, P. Saikku, M. Kimpimaki, S. Blomqvist, T. Hyypia and P. Arstila. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J. Clin. Microbiol.* 36, 539~542, 1998.
8. Martin, W. Influenza diagnosis management and prophylaxis. *B. M. J.* 308, 1341~1345, 1994.
9. Richey, M. B., P. Palese and E. D. Kilbourne. RNAs of influenza A, B and C viruses. *J. Virol.* 18, 738~744, 1976.
10. Scholtissek, C., W. Rohde, V. von Hoynigen and R. Rott. On the origin of the human influenza virus subtype H2N2 and H3N2. *Virology.* 87, 13~20, 1978.
11. Sweet, C. and J. Smith. Pathogenicity of influenza virus. *Microbiol. Rev.* 44, 303~330, 1980.
12. WHO: Influenza weekly epidemiological record. 72, 130~131, 1997.
13. 조경순, 정구영, 구평태, 민상기, 김병준, 빈재훈. 1998년 부산지역에서 인플루엔자 바이러스의 분리. 부산광역시 보건환경연구원보. 9, 40~47, 1999.
14. 이남용, 기창석, 김수정, 이용화, 정규영, 이상렬, 김지희. 1996~1997년 겨울철에 유행한 인플루엔자의 임상역학적 분석 및 원인 바이러스의 분리. *감염.* 29, 263~270, 1997.
15. 이환중, 윤보영, 김미란, 윤종구. 소아급성하기도 감염의 원인 바이러스 및 이의 유행 양상. *감염.* 27, 319~332, 1995.