

구제역 : 원인체의 특성, 국내, 외 발생 상황 및 예방대책

유한상

서울대학교 수의과대학 전염병학교실

Foot and Mouth Disease : Etiology, Epidemiology and Control Measures

Foot and mouth disease (FMD) is highly infectious disease of cloven-hoofed animals, particularly cattle, sheep, pigs and goats. Also, it is the most important animal pathogen on the global scale because of the potential for rapid and extensive spread through susceptible animal populations. Outbreak can lead to formidable economic consequence for domestic livestock production and international trade. FMD is caused by FMD virus which is a small, non-enveloped, positive-sense RNA virus belonging to the genus *Aphthovirus* within the family *Picornaviridae*. There are seven immunologically distinct serotypes; O, A, C, SAT (Southern African Territories) 1, SAT 2, SAT 3 and Asia 1 and a diverse antigenic spectrum of virus strains within each serotype. Characteristic lesion of FMD is the formation of vesicles in the mucosal membranes of mouth, muzzle, foot, and teats. Nowadays, many developed countries have maintained FMD-free as a result of eradication efforts. However, outbreaks of FMD have occurred in several countries, even in Europe, and it is still endemic in Africa, the Middle East, Asia, and South America. Last year, three outbreaks of FMD occurred in our country. Last outbreak reported in November, 2010 induced the enormous social and economical impacts. Culling of infected animals, movement control, and vaccination are the major control measures of FMD. To control the disease, each country has their own strategies based on the current situation of FMD in their country. Therefore, I would like to discuss the causative agent, epidemiological properties and control measures of FMD in this paper.

Key Words: Foot and mouth disease, Agent, Epidemiology, Control

서론

구제역(Foot and mouth disease)은 소, 돼지, 양, 흑염소, 사슴 등의 우제류 동물에 감염될 수 있는 전염성이 매우 높은 질병이며, 구제역이 발생하면 살처분 등 질병방제 비용, 생산성감소, 동물 및 축산물의 국제적인 교역 제한 등으로 막대한 경제적인 피해가 발생한다[1-5]. 원인체인 구제역 바이러스는 Picornaviridae 속의 Aphthovirus 과에 속하는 envelope 가 없는 이십면체(icosahedral)의 작은 RNA virus 이다[6, 7]. 구제역은 임상증상으로 구강상피세포, 유방, 콧등, 발굽의 coronary band에 수포를 형

Han Sang Yoo

Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 4, 2011

Accepted: April 4, 2011

Correspondence to Han Sang Yoo DVM, Ph.D.

Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, 599 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-742, Korea

Tel: +82-2-880-1263, Fax: +82-2-874-2738

E-mail : yoohs@snu.ac.kr

www.icjournal.org

성하고, 매우 높은 이환율과 특히 어린돼지에서는 높은 치사율을 보이는 것이 특징이다[8, 9]. 이러한 전염성과 임상증상은 원인 바이러스의 항원형, 아형, 바이러스 strain, 감염량, 숙주동물의 종류 및 감수성 등 다양한 요소에 의해서 결정된다[10, 11]. 구제역의 발생은 지역이나 국가에 따라서 다양하나, 대부분의 선진국가에서는 박멸하여 청정국의 지위를 유지하고 있다. 그러나, 아시아, 아프리카, 남미 일부의 국가에서는 아직도 지속적으로 발생하고 있다. 우리나라에서의 최초 발생보고는 1917년이며, 최근에는 2010년 11 월 말 경상북도 안동의 한 양돈장에서 발생한 구제역이 전국으로 확산되었다. 가축방역당국이 많은 노력을 하였음에도 불구하고 소, 돼지 등 우제류동물 약 340만두가 살처분되고, 전국의 소와 돼지에 대하여 구제역 예방백신 접종을 실시됨으로서 많은 사회적인 문제를 유발하였다. 이처럼 구제역은 세계동물보건기구(OIE)에서 동물 및 축산물의 국제 교역을 제한할 정도로 경제, 사회적으로 매우 중요한 질병이다. 이에 이번글에서는 구제역 원인체의 특성, 국내, 외적인 발생 상황, 임상증상, 방역 및 예방대책에 대하여 알아보고자 한다.

원인체의 특성

구제역 바이러스는 Picornaviridae, Aphthovirus 속에 속하며 크기가 가장 작은(23+2 nm)바이러스중 하나로서 single-strand RNA (8 kb)의 핵산을 가지며, 외피가 없고, VP1, VP2, VP3, VP4 구조단백질(structural proteins)과 여러종류의 비구조 단백질(non-structural proteins)으로 구성된 icosahedral 형태의 바이러스로서, 상피세포에 높은 친화성을 가지고 있어 상피세포 발아층에서만 증식되는 특성을 지니고 있다. 이 바이러스는 현재까지 7종의 혈청형(A, O, C, SAT-1, SAT-2, SAT-3, Asia-1)과 80여종의 혈청아형이 밝혀져 있으며, 혈청형 또는 혈청아형내에서 변이가 잘 일어나며[6, 7, 10, 11], 혈청형간의 교차면역은 이루어지지 않는 것으로 알려져 있다[11]. 구제역 바이러스는 유기용매, 낮은 온도, 습기 있는 중성 pH의 환경에서 일반적으로 저항성을 나타내나, 열, 산 및 알칼리에 약하며, 특히 pH에 의한 감수성이 매우 높아 pH가 6.5 이하나 11이상일 때 빠르게 감염력이 소실된다. 그러므로, 중성 pH의 입과절과 꿀수에서 장기간 생존이 가능하나, 근육에서는 사후강직 후 pH는 6.0 이하로 변하므로 바이러스가 급격히 파괴된다[12, 13]. 또한 건조에 민감하여 50% 이하로 상대습도가 저하될 경우 급격히 그 생존력이 상실된다. 일반적으로 냉장 또는 냉동 상태에서는 감염력이 유지되나, 50℃ 이상의 온도에서는 급격히 불활성화 되며, 온도와 pH 상태에 따라 다르나 일반적으로 오염된 사료에서 1개월 동안 생존할 수 있다[14-16]. 구제역 바이러스는 동물과 육류, 저장온도(냉장, 냉동)에 따라서 저항성이 다양하여 짧게는 6-8일에서 길게는 210-352일까지 감염력을 유지할 수 있다[14]. 오염된 환경에서의 바이러스의 생존은 오염된 물질에 따라서 다르게 나타나며, 바이러스의 초기농도가 중요하나, 바이러스주, 습도, pH, 기온 등에 영향을 받으며, 야외 상황에서는 매우 다르게 나타날 수 있다. 18-20℃의 소 털에서는 4주, 건조된 분변에서 14일 까지, 오줌에서 39일까지, 토양에서 여름에는 3일, 가을에는 28

일까지 살아남을 수 있다[11, 17]. 소의 타액에서는 1시간 후에 0.1% (상대습도 70%)로 생존이 가능하며, 소와 돼지의 위 및 장의 내용물에서는 생존기간이 3일 이하이다[16, 18]. 구제역 바이러스를 실험적으로 감염된 동물에서 유래된 내장을 이용한 자연산 케이싱에서 구제역바이러스가 250일 까지 존재한 보고가 있다[19]. 건조에서는 200일 이상 생존하며, 사료는 12-20℃에서 52 일간, 2-5℃에서는 70일간 생존한다. 퇴비에서는 냉장시 66일, 냉동시 168일, 실온에서는 12일, 밀짚(2℃)에서 232일, 초지의 경우 양지에서 수일간, 가을에는 195일, 겨울에는 262일 이상 생존가능하다[16, 18]. 구제역 바이러스는 사람의 코와 후두에서 24-36시간까지 생존할 수 있어[18] 사람으로부터 소 등으로 공기전파가 가능하기 때문에 감염된 농장이나 실험실 출입자는 출입 후 일주일 이상 감수성동물과 접촉하지 않아야 한다[16, 18]

구제역의 감수성 동물

모든 우제류동물이 구제역에 감수성을 가지나 동물의 종류에 따라서 감수성의 정도는 다르다[18]. 일부 소에서는 구제역에 대하여 유전적으로 저항성을 나타내기도 한다[20]. 구제역의 자연숙주는 반추동물과 돼지이나, 약 70여종의 포유류가 자연 또는 실험감염에 감수성을 가지는 것으로 알려져 있다[18]. 파충류, 양서류, 물고기는 자연감염이 안되나, 가금류(닭, 칠면조, 꿩, 오리, 거위)와 방사조류(찌르레기, 갈매기, 집 참새)는 실험적으로 감염되어 각각 비늘, 육수, 눈꺼풀, 다리 및 피부와 입의 점막에 수포를 만들 수 있다[16]. 이러한 조류의 경우 깃털을 통해 가금류는 짧은 거리에서, 방사조류는 먼 거리에 바이러스를 전파하는 매개체로 작용할 수 있다[21]. Guinea pig, mouse가 감수성이 높아 실험동물로 많이 사용되는데, 특히 suckling mouse는 감수성이 매우 높아 적은 양의 바이러스를 검출하는 실험동물로 적합하다[18]. 바이러스가 감염된 숙주에 따라 바이러스의 배출량이 서로 다르기 때문에 발생시에는 숙주간의 상황도 충분히 고려하여야 한다. 구제역바이러스 감염은 소는 호흡기를 통해서, 돼지는 구강을 통해서 주로 감염된다[22]. 호흡기 감염은 소와 양에서는 10TCID₅₀로도 감염될 만큼 매우 쉽게 일어나나 돼지의 경우는 최소 10^{2.6}TCID₅₀ 만큼의 바이러스가 필요하다.

반면, 구강감염 경로는 돼지가 더 감염에 민감하여 10⁴-10⁵TCID₅₀, 소와 양은 10⁵-10⁶TCID₅₀의 바이러스가 있어야 감염된다. 감염된 동물이 호흡기를 통해서 배출하는 바이러스의 양은 바이러스주, 병태 및 동물에 따라서 차이가 있어, 감염된 돼지 한마리가 10^{8.6}TCID₅₀을, 감염된 소와 양 한마리는 10^{5.4}TCID₅₀을 하루에 배출한다[24]. 이러한 차이로 6 km 떨어진 곳에 있는 1,000마리의 동물에 대하여 바람방향에 따른 구제역바이러스의 전파 가능성을 컴퓨터 시뮬레이션 한 결과 돼지는 감염의 위험이 거의 없지만 소는 감염위험이 매우 높은 것으로 나타났다[25].

구제역바이러스의 잠복기는 바이러스 혈청형, 감염용량, 감염경로, 개체간 감수성의 차이, 환경조건 등에 따라 차이를 보인다[26, 27]. 자연상태에서는 감염용량이 높을 경우는 잠복기가 2-3일로 짧지만, 감염용량이 낮으면 10-14일로 지연될 수 있다[23]. 소에서는 2-14일, 돼지에

서는 2일 혹은 18-24시간 이내로 매우 짧을수도 있으며, 양은 3-8일이며 이들 축종에 대한 실험감염에서 24시간-12일로 보고된바있다[26, 27]. 1967-1968년도 영국에서 구제역 발생시 잠복기가 소는 3-5일, 돼지 4-9일로 보고되었다[26, 27]. 돼지에서 순화된 경우는 잠복기가 9일로 지연될수 있으며[26], 또한 viremia 기간을 최소 6일, 최면 16일, 최대 25일로 추정하기도 하였다[28].

구제역의 전파 방법

구제역은 다양한 방법으로 농장, 국가, 대륙사이에 전파될수 있지만 농장 동물간 또는 농장간의 전파는 감염력을 가진 구제역바이러스를 함유한 aerosol의 흡입에 의해서 주로 전파된다[10, 11]. 그러나, 구제역 상재지에서 가장 중요한 전파방법은 직접접촉이나, 비상재지에서 처음 전파는 구제역바이러스에 오염된 축산물 또는 동물의 유입에 의한다[10, 29, 30]. 그러므로, 구제역 상재지에서 불법적으로 유입되는 축산물이 국내 구제역 전파의 중요한 요인중 하나로 작용할수 있다. 또한 구제역 바이러스의 전파는 구제역바이러스에 감염된 동물과 감수성을 가진 동물의 직접 또는 간접적인 접촉에 의해서 전파되어 임상증상을 유발하거나 또는 잠입상형 상태로 진행된다[31]. 돼지와 달리 반추수에서는 인두에서 바이러스의 완전 제거가 지연되어 carrier 상태로 감염이 지속될수 있다[11, 31]. 자연 감염은 대부분 airborne virus의 흡입에 의해 호흡기를 통해서 전파되지만, 구강을 통한 섭취 또는 피부의 상처를 통해서도 바이러스가 감염될수 있다[11, 31]. 동물간 전파는 소 사이에서는 공기전파가 주이나, 돼지에서 소로는 사람, 도축장 폐기물, 가축의 이동 등에 의한다. 주로 구제역에 감염된 동물의 타액, 뇨, 분변, 식욕 등 접촉을 통한 접촉감염, 오염된 사료, 물, 짚, 목초 등에 의한 경구감염, 바이러스를 포함한 공기에 의한 공기감염, 야생조류, 쥐, 사람 등에 의한 기계적 전파, 그리고 감염된 동물의 고기 등의 이동에 의해 먼 곳까지 전파가 가능하며, 잠복 기간중인 소의 유즙이나 정액에도 구제역바이러스가 존재하여 전파가 가능하다[19, 32, 33]. 감수성동물중 소가 공기감염에 가장 민감하고 돼지는 가장 강력한 공기전파의 바이러스 배출원이다[33]. 바이러스는 온대나 아열대 지역에서 비말형태로 오랫동안 생존할수 있지만 덥고 건조한 기후에서는 생존기간이 짧다. 공기 전파에서는 바람의 속도와 방향이 중요한 인자로 작용한다[34]. 최근 국내에서 구제역의 발생원인은 다양하게 추정되고 있으나, 주로 인적인 요소 즉, 외국인 노동자, 농장주 및 축산관련 산업종사자들에 의해서 전파된 것으로 추정되고 있다. 산업의 발달에 따라 양적, 질적으로 다양한 물적, 인적 자원의 교류가 전세계적으로 이루어지고 있어 이를 통한 구제역의 전파 가능성이 매우 높아 지고 있다. 특히, 우리나라 처럼 주변에 구제역 상재 발생국들이 있는경우에는 더욱 그 가능성이 높다.

국내, 외 발생 상황

구제역은 1514년 이탈리아 북부지역에서 최초 발생된이후 19세기에

는 전 세계적으로 발생하여 왔다. 구제역이 발생하였던 많은 나라에서 다양한 근절 및 박멸정책으로 현재 많은 나라에서 발생하지 않고 있으나, 아직까지 아프리카, 중동, 아시아 및 남미(산발적인 발생)에서 만연하고 있다[8, 31, 36, 37]. 2010년도에 구제역이 발생한 국가는 총 39개국으로 아시아 19개국, 아프리카 17개국, 유럽 2개국, 중남미 1 개국이다. 2010년 11월 현재 전세계적으로 세계동물보건기구에서 인정한 청정국은 66개국으로 백신 비접종 청정국이 65개국이고, 백신접종 청정국은 1 개국(아르헨티나) 이다. 아시아 지역에서는 2007년 이후 중국, 태국, 말레이시아, 아프카니스탄, 사우디아라비아, 스리랑카, 미얀마가 구제역 상시발생국이며, 일본, 한국, 대만, 홍콩 등에서는 2010년도에 구제역이 발생하였다. 유럽지역에서는 터키가 구제역 상시 발생국이며, 영국은 2007년 러시아는 2010년에 구제역이 발생하였다. 중남미지역에서는 에콰도르가 구제역 상시발생국이며, 2007년 이후 볼리비아, 콜롬비아, 베네수엘라 등에서 구제역이 발생하였다. 최근 우리나라 주변 발생 현황은 중국에서 2010년 1월초 부터 중국의 북경시, 광둥성, 강서성, 귀주성, 티벳 등 여러지역에서 산발적으로 발생하였고, 몽골, 대만, 홍콩 등에서도 발생하였으며, 일본 미야자키현에서 2010년 4월 9일 최초발생 이후 6월 19일까지 292회에 걸쳐 발생하여 211,608두(소 37,412두, 돼지 174,132두)를 살처분하고 소 46,000두, 돼지 78,000에 대하여 긴급백신 접종을 실시한 후 살처분을 실시하였다. 일본에서는 발생한 바이러스는 O형(MyA-98lineage) 이었다.

한국은 1917년 소규모로 발생하기 시작하여 1934년까지는 전국적으로 발생하였으나, 그 이후 발생이 없다가 2000년 3월에 경기도, 충북 및 충남지역의 소에서 발생하여 182농가에서 2,216두를 살처분 하였고, 25,914농가 1,522,470두의 우제류 동물에 대하여 이동통제 및 예방접종을 실시하였다[8, 9]. 2002년 5월 경기도와 충북지역의 돼지에서 발생하여, 예방백신 접종없이 162농가 160,155를 도살, 매몰하여 근절하였다[8, 18]. 최근에는 2010년 1월 경기도 포천의 소에서 8년 만에 6농가 29두에서 다시 발생하여, 지리학적, 역학적으로 위험성있는 총 55농가 5,956두의 우제류에 대하여 살처분을 실시하였다. 또한 2010년 4월, 5월에 인천광역시 강화군, 경기도 김포시, 충청북도 충주시 및 충청남도 청양군지역에서 11농가에서 총 26두가 발생하여, 49,784두의 우제류 동물을 살처분 하였다[농림수산식품부 자료]. 2010년 11월에 발생한 구제역으로, 전국적으로 6,250농가에 3,479,513두의 우제류를 살처분, 매몰하였으며, 구제역이 전국적으로 확산됨에 따라서 전국의 소 350여만두와 돼지 820여만두에 대하여 구제역 백신을 2차까지 접종하였다. 우리나라에서 발생한 구제역바이러스의 혈청형은 2000년, 2002년에는 O형이 었으나, 2010년에는 경기도 포천지역에서는 A형이었고, 2010년 4, 5월 및 11월에는 O형에 의해서 발생하였다[8].

구제역의 주요 임상 증상

구제역 바이러스가 체내로 침입하게 되면 우선 인두에 감염되어 자라고 이어 viremia 을 일으키며, 이때 열이 발생한다. 바이러스가 상피세포에서 자라게 되면 특징적인 병변을 일으키게 되는데, 이때 최대농도

의 바이러스를 함유하게 되고, 수포가 터지는 시기가 최대 감염시기가 된다[33, 35]. 실험적으로는 구제역 바이러스 접종 25시간후부터 임상 증상이 발현되는데, 임상증상 발현되기전에 이미 viremia 가 일어나고 [38]. 임파절에서 매우 높은 수준의 바이러스가 검출된다[39]. 또한 소에서는 임상증상과 viremia 가 나타나기 이전 3일까지 인두부위의 점막과 임파조직에서 바이러스 분리를 보고하였다[40-42]. 소는 바이러스혈증이 시작된 직후 40℃의 고열증상을 1-2일간 보인후 혀, 치은, 연구개, 편도, muzzle 주변에 다수의 수포가 형성된다[43]. 혀에 발생한 수포는 쉽게 파열되고 통증이 매우 심하여 사료섭취를 기피한다. 급성으로 감염된 소는 과다한 유연과 비루가 흔히 나타나며 비루는 최초로 점액성을 보인후 점차 화농성으로 변한다. 발굽의 병변으로 기립하기 어려워 stamping, shaking 증상을 보인다. 임신우는 유산을 일으킬 수 있으며, 어린동물은 수포형성없이 심부전으로 폐사한다[10, 27, 33]. 구제역 상시 발생 지역이나 백신을 접종하는 지역에서는 이환율이 감소하고 임상증상이 분명하지 않을 수 있다[43]. 백신 접종우군에서 바이러스가 유입된 이후 감염이 인지되는 과정은 최근에 백신접종이 이루어진 우군일 경우 감염개체수가 상당히 증가하는 보고가 있다[44]. 이는 우군에서 면역수준이 매우 높아 임상증상이 억제되고 바이러스가 충분한 수준에 도달할때까지 준임상형으로 순환하기 때문이다. 그러나, 면역수준이 낮은 우군일 경우에는 일부의 개체에서 감염이 처음 인지된다. 대부분의 성축은 2주 이내에 회복되지만 우유생산량 감소, 만성 파행, 유방염, 체중감소 등 합병증의 정도에 따라 회복이 지연될 수 있다[43]. 혀나 발굽의 병변은 감염 후 30일 정도되면 구분하기 어렵고, 사후 검사에서 흔히 육안으로 확인된다. 즉, 소에서는 고열, 과다한 유연, 파행 등의 전형적인 증상을 보이는 경우 감염된 개체를 검출하기 용이하지만, 상재발생지역이나 백신접종 개체에서는 임상증상이 분명하지 않을 수 있다.

돼지에서 감염된 바이러스양이 적을 경우, 드물지만 준임상형이나 미약한 증상을 보인다[45]. 준임상형 감염은 검출 가능한 증상이나 병변이 없으며 단기간의 낮은 수준의 바이러스혈증을 보이고 낮은 수준의 일시적인 항체반응을 보이는 것이 특징이다. 39-40℃의 발열증상을 보이기도 하지만 발열증상은 일시적이거나 정상체온을 보이는 등 일정하지 않기 때문에 체온측정으로 구제역 감염을 배제할 수 없다[26, 46]. 돼지에서 구제역 감염에 대한 가장 분명한 소견은 coronary band 주위의 병변에서 관찰된다. 초기증상으로는 파행, coronary band 주위 피부의 백화(blanching)가 나타난다. 점차수포가 형성되면서 극심한 통증이 동반되고 발굽이 탈락된다. 구강의 병변은 흔히 다리의 병변이 나타난 후 관찰되며 혀의 안쪽후면에 미세한 수포가 형성되어 임상적 관찰에서는 이러한 병변을 관찰하는 것이 용이하지 않으며, 또한 소에 비하여 병변이 확인하지 않고 유연도 드물다. 14주령까지의 어린돼지는 심부전으로 급사하며, 8주령의 자돈에서 감수성이 특히 높다[26, 33, 46]. 사후 검사에서 심장의 좌심실 표면에 심장근육 세포의 괴사로 초래된 창백한 부위를 육안으로 확인할 수 있다(pale area, tiger heart, 虎斑心). 돼지에 순환된 바이러스에 감염될 경우 노출 24시간 이내에 임상증상을 발현할 수 있으며, 일반적으로 노출 2일 후에 증상이 나타난다[26].

야생동물에서도 임상증상은 가축에서 보이는 증상과 유사하며, 노

령동물에서는 종종 감염시 급사를 동반할 수도 있다.

구제역 바이러스에 대한 혈중 항체는 감염 5-14일후 생산되기 시작하여 혈액이나 근육, 임파절, 골수 및 기타조직내 바이러스를 제거한다[43]. 바이러스는 병변부위에 장기간 존재할 수 있으며 많은 소에서 감염 후 28일 이상 낮은 농도의 바이러스가 구인두(oropharynx)에서 검출되며, 3-6개월간 감염이 지속될 수 있다[47]. 이러한 지속감염우를 carrier 라고 하나, 다른 동물에 감염가능성은 매우 낮은 것으로 알려져 있다[29, 48]. 바이러스 감염 직후 carrier 의 유병율이 가장 높고 바이러스 역가가 감소하면서 그 비율도 점차 감소한다. 모든 혈청형에 대하여 carrier 상태가 가능하지만[29] 혈청형에 따라 carrier 감염 발생이 다른 것으로 알려져 있다[45, 49, 50]. 또한 carrier 동물의 수는 축종, 구제역 발생률, 우군의 면역상태(백신접종과 미접종), 품종 등에 따라서 다르다[10, 26]. 이러한 carrier 는 소에서 볼 수 있으며[10, 45, 49] 대부분 감염 4-5개월후 감염이 완전히 소실되어 1년 이상 연장되지는 않지만[51], 최장 3.5년까지 carrier 상태가 된 보고는 있다[32, 48, 51]. 돼지에서는 감염 후 회복되거나 백신접종 개체가 지속감염을 보인 경우는 없으며, 감염 3-4주 감염이 완전히 제거되기 때문에 carrier 감염이 성립되지 않는다[48, 49]. 양과 염소는 소에 비하여 지속감염의 발생빈도와 기간이 짧아서[49], 양은 9개월, 염소는 4개월로 보고된 바 있으나, 일부 동물에서는 12개월까지 지속될 수 있음을 보고하였다[29, 39, 48, 52]. 야생동물에서는 아프리카물소가 최장 5년까지 carrier 상태가 지속될 수 있으며, carrier 율은 50-70%로 다양하다[48, 53, 54]. 야생우제류에서 carrier 상태가 가능하지만[55] 사슴과 임팔라 등 일부 우제류에서 감염이 급성으로 진행되는 경우 carrier 상태가 쉽지 않을 것으로 추정된다[48, 55, 56].

구제역의 진단

구제역 진단은 임상증상을 바탕으로 한 임상진단, 구제역 바이러스 검출법 및 구제역 바이러스에 대한 항체 검출법이 사용되고 있다. 임상진단은 임상증상을 바탕으로 실시하나, 확진을 위해서는 실험실에서 구제역 바이러스 또는 구제역 바이러스에 대한 항체검사를 실시하여야 한다. 구제역에 대한 진단방법은 세계동물보건기구에서 정한 기준에 따라서 바이러스의 분리 및 구제역 바이러스의 유전, 면역학적 검색기법으로 구분할 수 있고, 혈청학적 방법을 이용하여 구제역을 진단할 수 있다[30]. 구제역 검사를 위해서는 혀, 구강점막, 발에서 파열되지 않았거나 또는 파열된지 얼마되지 않은 상피조직(최소 1 g 이상) 또는 수포액을 사용할 것을 권장하고 있다[30]. 구제역 바이러스는 pH에 매우 민감하기 때문에 pH7.2-7.6 사이를 유지하는 것이 매우 중요하다. 감염 초기, 급성 감염 또는 무증상 감염 등으로 병변이 있는 상피세포를 확보하기 어려울 때에는 소에서는 probang cup 을 이용한 oesophageal-pharyngeal (OP) fluid을, 돼지에서는 throat swab 을 이용한다[30].

구제역 바이러스 분리는 세포배양 또는 suckling mouse에 접종하여 실시할 수 있다. 구제역 바이러스에 대하여 송아지 갑상선, 소, 돼지, 및 양의 신장 초대세포, BHK-21 및 IB-RS-2 세포주가 높은 감수성을 나타낸

다. 특히, IB-RS-2 세포주는 돼지수포병과 구분할 수 있는 세포주이다. 대부분 접종 48시간내에 CPE 을 볼 수 있으나, 이 시간내에 CPE를 나타내지 않을 경우에는 다시 신선한 세포주에 접종하여 관찰하여야 한다. 마우스 접종경우는 2-7일령의 순종마우스에 접종하여야 한다[30].

구제역 바이러스 검색을 위한 면역학적 방법으로는 indirect sandwich ELISA 가 바이러스 항원의 동정 및 혈청형 동정에 사용되고 있다 [57-59]. 또한 이 기법은 지역에 따라서는 돼지수포병, 수포성구내염 바이러스와 감별에도 사용될 수 있다. Indirect sandwich ELISA 외에 Lateral flow device test [60], complement fixation (CF) test [61] 등도 사용되고 있다. 특히 CF test 는 ELISA 기법을 적용할 수 없을 때 구제역 바이러스의 subtyping 을 목적으로 사용할 수 있다[61].

유전자 검출을 통한 구제역 바이러스 진단은 RT-PCR 기법개발을 시작으로 [62], real-time RT-PCR을 확립하여 민감도가 증가하고, one-step으로 가능하게 되었으며 [63, 64], 또한 serotyping이 가능한 primer 도 확립하였다[65]. 현재는 현장 적용이 가능한 RT-PCR을 확립하여 사용하고 있다[66].

혈청학적인 진단방법은 수출, 입시 개체의 감염여부확인, 구제역 의심축의 확인, 구제역 비감염의 확인 및 백신의 효능평가를 위해 사용하고 있다. 백신효능 또는 감염여부를 확인하기 위한 구제역바이러스의 구조단백질(structural protein, SP)에 대한 항체검사는 바이러스중화시험[67], solid-phase competition ELISA (SPCE)[68-70], liquid-phase blocking ELISA (LPBE) [71, 72] 등의 방법이 있으며 혈청학적 특이성을 가지고 있고, 민감도가 매우 높아 야외에 존재하는 바이러스를 검출할 수 있다. 이 방법들은 백신 미접종지역에서는 감염여부를, 백신접종지역에서는 면역형성여부 조사에 사용된다. 그러나, ELISA 기법은 위양성(false-positive)이 나올 수 있기 때문에, ELISA로 screening 을 한 후, 바이러스중화시험으로 확인을 하면 위양성을 최소화 할 수 있다[30]. 구제역바이러스의 비구조 단백질(non-structural protein, NSP)에 대한 항체검사는 백신접종에 관계없이 과거 또는 현재에 구제역바이러스 감염여부를 확인할 수 있다. 이 기법의 구제역 감염 의심동물의 확진 또는 어떤 지역에서의 생 바이러스(live virus)의 존재여부 그리고 미감염에 대한 확진으로 사용된다. 이 검사는 재조합 비구조단백질(예 3A, 3B, 3C, 2B, 2C, 3ABC 등)에 poly 또는 monoclonal 항체를 이용하여 indirect ELISA 기법 또는 immunoblotting (enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay, EITB) 기법을 이용하여 실시한다[73-76]. 일반적으로 indirect ELISA 를 이용하여 screening 을 수행하고, EITB 는 확진을 위한 검사법으로 사용한다.

구제역의 예방

구제역의 방제는 감염동물의 살처분, 감수성동물의 이동통제, 백신접종 등을 사용하고 있으나, 각 국가들의 구제역 발생상황에 따라 다른 방법을 쓰고 있다. 일반적으로, 구제역이 발생하지 않는 구제역 청정국(FMD-free)에서는 구제역이 발생시 동물의 강력한 이동통제, 감염동물 또는 감염동물과 접촉한 동물을 살처분하는 정책을 쓰고 있다. 그러

나, 확산속도가 너무 빠르거나, 너무 많이 확산되어 있을 경우 긴급백신접종(emergency vaccination)을 실시하게 된다. 그래서, 구제역 청정국에서도 긴급한 경우에 백신을 실시할 수 있도록 antigen bank 형태로 항원을 비축하고 있다[77]. 그러나, 이때에 백신접종은 백신접종 시기, 방법, 백신의 종류 등의 선택이 매우 중요하다. 백신청정국(FMD-free with vaccination) 또는 상재발생국(endemic) 또는 지역에서는 백신접종을 통해 구제역을 예방하고 있다. 국제적으로 구제역 백신생산은 세계동물보건기구(OIE)에서 명확하게 규정하고 있다[30]. 구제역은 다양한 혈청형이 존재하기 때문에 구제역백신은 대부분 multivalent 백신을 사용하고 있다.

구제역백신은 1937년경에 감염동물의 혀에서 얻은 수포액을 formaldehyde로 불활화하면서 시작되었다. 이후 1960년대에 BHK 세포배양으로 구제역백신 생산에 획기적인 발전이 있었으며 그 이후 ethylene imines을 이용한 구제역바이러스의 불활화, oil-adjuvant의 사용, 구제역바이러스 농축 및 정제과정 개선 등으로 과거 구제역 백신이 가지고 있었던 많은 문제점들을 해결하면서 많은 발전을 하였다[78-81]. 21세기에 들어오면서 백신접종개체와 감염개체를 구별할 수 있게 되었으며, 또한 여러종류의 혈청형을 포함하거나, 여러종류의 adjuvant을 이용한 백신을 생산할 수 있게 되었다[76, 82].

구제역바이러스에 대한 연구가 진행되면서 capsid 단백질중 하나인 VP1 이 가장 중요한 surface exposure 로 밝혀지면서 [83, 84] 불활화 백신개발의 다른 한 방법으로서 이를 이용한 재조합 또는 peptide 백신의 개발에 관한 많은 연구가 이루어졌다. 순수정제된 VP1 및 *E. coli*에서 발현한 재조합 VP1 로 백신접종한 돼지와 소에 공격접종에서 방어력을 가지는 것을 확인할 수 있었다[85, 86]. 구제역바이러스 capsid의 G-H loop, VP1의 carboxy-terminal region, B cell epitope, T cell epitope에 대한 peptide을 이용한 백신 개발 연구결과 peptide 백신은 일부의 antigenic site 만을 나타내는 한계성 및 충분한 방어력을 유도하지 못하는 것으로 밝혀졌다[78]. Empty capsid 백신, live attenuated 백신 등에 대한 많은 연구가 진행되었으나, 아직까지 해결해야 하는 많은 문제점들이 있어서 현재 사용되지는 못하고 있다[78]. 구제역 청정국(FMD-free)에 대하여는 세계동물보건기구(OIE)에서 백신 미접종청정국(FMD free country where vaccination is not practised)과 백신접종 청정국(FMD free country where vaccination is practised)에 대하여 규정하고 있고, 동물 및 축산물 등의 국제교역시 구제역 전파를 예방할 수 있는 제반사항을 규정 하고 있다[87].

맺음말

구제역은 발생시 사회적, 경제적 파장이 매우 큰 가축 전염병으로 사전예방이 최선의 방역정책이다. 그러나, 발생시에는 감염 동물, 감염동물과 접촉한 동물, 근거리내의 감수성동물의 신속한 살처분으로 감염원을 제거하는 것이 최선의 예방책이다. 그러나, 발생상황, 즉, 전파속도, 전파상황 등에 따라서 긴급백신접종 등 다른 방법을 적용할 수 있다. 그러나, 이러한 방법의 적용여부의 결정시점, 방법 등이 매우 중요한 요소로

작용한다. 그러므로 구제역의 방역정책은 국가적인 상황에 따라서 다양한 방법으로 결정될 수 있기 때문에 이에대한 많은 사전정보를 입수, 분석하여 적용하는 것이 매우 중요하고, 또한 신속한 결정과 이에 대응하는 강력한 통제가 수단되지 않으면 방역에 실패할 가능성이 매우 높다. 이러한 점을 필수적으로 고려하여야한다.

References

- Berentsen PBM, Dijkhuizen AA, Oskam AJ. A dynamic model for cost-benefit analyses of foot-and-mouth disease control strategies. *Prev Vet Med* 1992;12:229-43.
- Garner MG, Lack MB. An evaluation of alternate control strategies for foot-and-mouth disease in Australia - a regional approach. *Prev Vet Med* 1995;23:9-32.
- Krystynak RH, Charlebois PA. The potential economic impact of an outbreak of foot-and-mouth disease in Canada. *Can Vet J* 1987; 28:523-7.
- Mahul O, Durand B. Simulated economic consequences of foot-and-mouth disease epidemics and their public control in France. *Prev Vet Med* 2000;47:23-38.
- Mahul O, Gohin A. Irreversible decision making in contagious animal disease control under uncertainty: an illustration using FMD in Brittany. *Eur Rev Agric Econ* 1999;26:39-58.
- Belsham GJ. Distinctive features of foot-and-mouth disease virus, a member of the picornavirus family; aspects of virus protein synthesis, protein processing and structure. *Prog Biophys Mol Biol* 1993;60:241-60.
- Sobrinho F, Sáiz M, Jiménez-Clavero MA, Núñez JJ, Rosas MF, Baranowski E, Ley V. Foot-and-mouth disease: a long known virus, but a current threat. *Vet Res* 2001;32:1-30.
- Ministry for Food, Agriculture, Forestry and Fisheries. 구제역백서. Anyang: National Veterinary Research & Quarantine Service; 2003.
- 배유찬, 윤순식, 박중원, 진영화. 국내 발생 구제역 및 구제역 유사질병 도감. Anyang: National Veterinary Research & Quarantine Service, MAF; 2003.
- Grubman MJ, Baxt B. Foot-and-mouth disease. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:465-93.
- Alexandersen S, Zhang Z, Donaldson AI, Garland AJ. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J Comp Pathol* 2003;129:1-36.
- Bachrach HL, Breese SS Jr, Callis JJ, Hess WR, Patty RE. Inactivation of foot-and-mouth disease virus by pH and temperature changes and by formaldehyde. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;95:147-52.
- Pharo HJ. Foot-and-mouth disease: an assessment of the risks facing New Zealand. *N Z Vet J* 2002;50:46-55.
- Chou CC, Yang SE. Inactivation and degradation of O Taiwan97 foot-and-mouth disease virus in pork sausage processing. *Food Microbiol* 2004;21:737-42.
- Cottral GE, Cox BF, Baldwin DE. The survival of foot-and-mouth disease virus in cured and uncured meat. *Am J Vet Res* 1960;21:288-97.
- Park JH, Lee KN, Kim SM, Ko YJ, Lee HS, Cho IS. Resistance of foot-and-mouth disease virus in various environments. *Korean J Vet Public Health* 2009;33:197-204.
- Park JH, Lee KN, Kim SM, Ko YJ, Lee HS, Heo EJ, Kweon CH, Yang CB. The condition for air-borne transmission of foot-and-mouth disease. *Korean J Vet Public Health* 2008;32:205-12.
- United States Department of Agriculture (USDA). Foot and mouth disease: Sources of outbreaks and hazard categorization of modes of virus transmission. Fort Collins, CO: USDA, APHIS, VS; 1994.
- Wijnker JJ, Haas B, Berends BR. Removal of foot-and-mouth disease virus infectivity in salted natural casings by minor adaptation of standardized industrial procedures. *Int J Food Microbiol* 2007; 115:214-9.
- Morris CA. A review of genetic resistance to disease in *Bos taurus* cattle. *Vet J* 2007;174:481-91.
- Kaleta EF. Foot-and-mouth disease: susceptibility of domestic poultry and free-living birds to infection and to disease—a review of the historical and current literature concerning the role of birds in spread of foot-and-mouth disease viruses. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2002;109:391-9.
- Donaldson AI, Alexandersen S. Relative resistance of pigs to infection by natural aerosols of FMD virus. *Vet Rec* 2001;148:600-2.
- Donaldson AI, Gibson CE, Oliver R, Hamblin C, Kitching RP. Infection of cattle by airborne foot-and-mouth disease virus: minimal doses with O1 and SAT 2 strains. *Res Vet Sci* 1987;43:339-46.
- Sellers RF. Quantitative aspects of the spread of foot and mouth disease. *Vet Bull* 1971;41:431-9.
- Donaldson AI, Alexandersen S, Sørensen JH, Mikkelsen T. Relative risks of the uncontrollable (airborne) spread of FMD by different species. *Vet Rec* 2001;148:602-4.
- Kitching RP, Alexandersen S. Clinical variation in foot and mouth disease: pigs. *Rev Sci Tech* 2002;21:513-8.
- Kitching RP. Clinical variation in foot and mouth disease: cattle. *Rev Sci Tech* 2002;21:499-504.
- Sanson RL. The epidemiology of foot-and-mouth disease: implications for New Zealand. *N Z Vet J* 1994;42:41-53.
- Davies G. Foot and mouth disease. *Res Vet Sci* 2002;73:195-9.
- World Organisation for Animal Health. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals: mammals, birds and bees. 6th ed. Paris: Office international des epizooties; 2008.
- Cox SJ, Barnett PV. Experimental evaluation of foot-and-mouth disease vaccines for emergency use in ruminants and pigs: a review. *Vet Res* 2009;40:13.
- Ryan E, Mackay D, Donaldson A. Foot-and-mouth disease virus concentrations in products of animal origin. *Transbound Emerg Dis* 2008;55:89-98.
- Foot and mouth disease. In: Timoney JE, Gillespie JH, Scott FW, Barlough JE eds. Hagan and Bruner's microbiology and infectious diseases of domestic animals. 8th ed. New York: Cornell University

- Press; 1988:647-67.
34. Gloster J, Jones A, Redington A, Burgin L, Sørensen JH, Turner R, Dillon M, Hullinger P, Simpson M, Astrup P, Garner G, Stewart P, D'Amours R, Sellers R, Paton D. Airborne spread of foot-and-mouth disease—model intercomparison. *Vet J* 2010;183:278-86.
 35. Lee SH, Jong MH, Huang TS, Lin YL, Wong ML, Liu CI, Chang TJ. Pathology and viral distributions of the porcineophilic foot-and-mouth disease virus strain (O/Taiwan/97) in experimentally infected pigs. *Transbound Emerg Dis* 2009;56:189-201.
 36. Suttmoller P, Barteling SS, Olascoaga RC, Sumption KJ. Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Res* 2003;91:101-44.
 37. Thomson GR, Vosloo W, Bastos ADS. The epidemiology and control of foot-and-mouth disease in sub-Saharan Africa. In: Dodet B, Vicari M, eds. *Foot-and-mouth disease: control strategies*. Paris: Elsevier; 2003:125-34.
 38. McVicar JW, Suttmoller P. Growth of foot-and-mouth disease virus in the upper respiratory tract of non-immunized, vaccinated, and recovered cattle after intranasal inoculation. *J Hyg (Lond)* 1976;76: 467-81.
 39. Cox BF, Cottral GE, Baldwin E. Further studies on the survival of foot-and-mouth disease virus in meat. *Am J Vet Res* 1961;22:224.
 40. Burrows R. Excretion of foot-and-mouth disease virus prior to the development of lesions. *Vet Rec* 1968;82:387-8.
 41. Sellers RF, Burrows R, Mann JA, Dawe P. Recovery of virus from bulls affected with foot-and-mouth disease. *Vet Rec* 1968;83:303.
 42. Burrows R, Mann JA, Garland AJ, Greig A, Goodridge D. The pathogenesis of natural and simulated natural foot-and-mouth disease infection in cattle. *J Comp Pathol* 1981;91:599-609.
 43. Suttmoller P. Importation of beef from countries infected with foot and mouth disease: a review of risk mitigation measures. *Rev Sci Tech* 2001;20:715-22.
 44. Hutber AM, Kitching RP, Conway DA. Predicting the level of herd infection for outbreaks of foot-and-mouth disease in vaccinated herds. *Epidemiol Infect* 1999;122:539-44.
 45. Kitching RP. Identification of foot and mouth disease virus carrier and subclinically infected animals and differentiation from vaccinated animals. *Rev Sci Tech* 2002;21:531-8.
 46. Kitching RP. Future research on foot and mouth disease. *Rev Sci Tech* 2002;21:885-9.
 47. Paton DJ, Sinclair M, Rodríguez R. Qualitative assessment of the commodity risk for spread of foot-and-mouth disease associated with international trade in deboned beef. *Transbound Emerg Dis* 2010;57:115-34.
 48. Alexandersen S, Zhang Z, Donaldson AI. Aspects of the persistence of foot-and-mouth disease virus in animals—the carrier problem. *Microbes Infect* 2002;4:1099-110.
 49. Suttmoller P, Casas OR. Unapparent foot and mouth disease infection (sub-clinical infections and carriers): implications for control. *Rev Sci Tech* 2002;21:519-29.
 50. Beard CW, Mason PW. Genetic determinants of altered virulence of Taiwanese foot-and-mouth disease virus. *J Virol* 2000;74:987-91.
 51. Thomson GR. The role of carriers in the transmission of foot and mouth disease. *OIE Comprehensive Reports on Technical Items Presented to the International Committee or to Regional Commissions*. 1996:87-103.
 52. Sharma SK. Studies on foot and mouth disease in sheep with special reference to distribution of the virus and carrier status. *Vet Res Bull* 1978;1:156-7.
 53. Condy JB, Hedger RS, Hamblin C, Barnett IT. The duration of the foot-and-mouth disease virus carrier state in African buffalo (i) in the individual animal and (ii) in a free-living herd. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1985;8:259-65.
 54. Moonen P, Schrijver R. Carriers of foot-and-mouth disease virus: a review. *Vet Q* 2000;22:193-7.
 55. Gibbs EP, Herniman KA, Lawman MJ, Sellers RF. Foot-and-mouth disease in British deer: transmission of virus to cattle, sheep and deer. *Vet Rec* 1975;96:558-63.
 56. Bastos AD, Boshoff CI, Keet DE, Bengis RG, Thomson GR. Natural transmission of foot-and-mouth disease virus between African buffalo (*Syncerus caffer*) and impala (*Aepyceros melampus*) in the Kruger National Park, South Africa. *Epidemiol Infect* 2000; 124:591-8.
 57. Alonso A, Martins MA, Gomes Mda P, Allende R, Söndahl MS. Foot-and-mouth disease virus typing by complement fixation and enzyme-linked immunosorbent assay using monovalent and polyvalent antisera. *J Vet Diagn Invest* 1992;4:249-53.
 58. Ferris NP, Donaldson AI. The World Reference Laboratory for Foot and Mouth Disease: a review of thirty-three years of activity (1958-1991). *Rev Sci Tech* 1992;11:657-84.
 59. Roeder PL, Le Blanc Smith PM. Detection and typing of foot-and-mouth disease virus by enzyme-linked immunosorbent assay: a sensitive, rapid and reliable technique for primary diagnosis. *Res Vet Sci* 1987;43:225-32.
 60. Ferris NP, Nordengrahn A, Hutchings GH, Reid SM, King DP, Ebert K, Paton DJ, Kristersson T, Brocchi E, Grazioli S, Merza M. Development and laboratory validation of a lateral flow device for the detection of foot-and-mouth disease virus in clinical samples. *J Virol Methods* 2009;155:10-7.
 61. Ferris NP, Dawson M. Routine application of enzyme-linked immunosorbent assay in comparison with complement fixation for the diagnosis of foot-and-mouth and swine vesicular diseases. *Vet Microbiol* 1988;16:201-9.
 62. Reid SM, Ferris NP, Hutchings GH, Samuel AR, Knowles NJ. Primary diagnosis of foot-and-mouth disease by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2000;89:167-76.
 63. Reid SM, Grierson SS, Ferris NP, Hutchings GH, Alexandersen S. Evaluation of automated RT-PCR to accelerate the laboratory diagnosis of foot-and-mouth disease virus. *J Virol Methods* 2003;107: 129-39.
 64. Shaw AE, Reid SM, Ebert K, Hutchings GH, Ferris NP, King DP. Implementation of a one-step real-time RT-PCR protocol for diagnosis of foot-and-mouth disease. *J Virol Methods* 2007;143:81-5.

65. Vangrysperre W, De Clercq K. Rapid and sensitive polymerase chain reaction based detection and typing of foot-and-mouth disease virus in clinical samples and cell culture isolates, combined with a simultaneous differentiation with other genomically and/or symptomatically related viruses. *Arch Virol* 1996;141:331-44.
66. Callahan JD, Brown F, Osorio FA, Sur JH, Kramer E, Long GW, Lubroth J, Ellis SJ, Shoulars KS, Gaffney KL, Rock DL, Nelson WM. Use of a portable real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for rapid detection of foot-and-mouth disease virus. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1636-42.
67. Golding SM, Hedger RS, Talbot P. Radial immuno-diffusion and serum-neutralisation techniques for the assay of antibodies to swine vesicular disease. *Res Vet Sci* 1976;20:142-7.
68. Chénard G, Miedema K, Moonen P, Schrijver RS, Dekker A. A solid-phase blocking ELISA for detection of type O foot-and-mouth disease virus antibodies suitable for mass serology. *J Virol Methods* 2003;107:89-98.
69. Mackay DK, Bulut AN, Rendle T, Davidson F, Ferris NP. A solid-phase competition ELISA for measuring antibody to foot-and-mouth disease virus. *J Virol Methods* 2001;97:33-48.
70. Paiba GA, Anderson J, Paton DJ, Soldan AW, Alexandersen S, Corteyn M, Wilsden G, Hamblin P, MacKay DK, Donaldson AI. Validation of a foot-and-mouth disease antibody screening solid-phase competition ELISA (SPCE). *J Virol Methods* 2004;115:145-58.
71. Hamblin C, Barnett IT, Hedger RS. A new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. I. Development and method of ELISA. *J Immunol Methods* 1986;93:115-21.
72. Hamblin C, Kitching RP, Donaldson AI, Crowther JR, Barnett IT. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies against foot-and-mouth disease virus. III. Evaluation of antibodies after infection and vaccination. *Epidemiol Infect* 1987;99:733-44.
73. Bergmann IE, Malirat V, Neitzert E, Beck E, Panizzutti N, Sánchez C, Falczuk A. Improvement of a serodiagnostic strategy for foot-and-mouth disease virus surveillance in cattle under systematic vaccination: a combined system of an indirect ELISA-3ABC with an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay. *Arch Virol* 2000;145:473-89.
74. De Diego M, Brocchi E, Mackay D, De Simone F. The non-structural polyprotein 3ABC of foot-and-mouth disease virus as a diagnostic antigen in ELISA to differentiate infected from vaccinated cattle. *Arch Virol* 1997;142:2021-33.
75. Mackay DK, Forsyth MA, Davies PR, Berlinzani A, Belsham GJ, Flint M, Ryan MD. Differentiating infection from vaccination in foot-and-mouth disease using a panel of recombinant, non-structural proteins in ELISA. *Vaccine* 1998;16:446-59.
76. Sørensen KJ, Madsen KG, Madsen ES, Salt JS, Nqindi J, Mackay DK. Differentiation of infection from vaccination in foot-and-mouth disease by the detection of antibodies to the non-structural proteins 3D, 3AB and 3ABC in ELISA using antigens expressed in baculovirus. *Arch Virol* 1998;143:1461-76.
77. Doel TR, Williams L, Barnett PV. Emergency vaccination against foot-and-mouth disease: rate of development of immunity and its implications for the carrier state. *Vaccine* 1994;12:592-600.
78. Rodriguez LL, Grubman MJ. Foot and mouth disease virus vaccines. *Vaccine* 2009;27 (Suppl 4):D90-4.
79. Capstick PB, Telling RC, Chapman WG, Stewart DL. Growth of a cloned strain of hamster kidney cells in suspended cultures and their susceptibility to the virus of foot-and-mouth disease. *Nature* 1962;195:1163-4.
80. Brown F, Hyslop NS, Crick J, Morrow AW. The use of acetyleneimine in the production of inactivated foot-and-mouth disease vaccines. *J Hyg (Lond)* 1963;61:337-44.
81. Bahnmann HG. The inactivation of foot-and-mouth disease virus by ethylenimine and propylenimine. *Zentralbl Veterinarmed B* 1972;20:356-60.
82. Doel TR. FMD vaccines. *Virus Res* 2003;91:81-99.
83. Laporte J. The structure of foot-and-mouth disease virus protein. *J Gen Virol* 1969;4:631-4.
84. Rowlands DJ, Sangar DV, Brown F. Relationship of the antigenic structure of foot-and-mouth disease virus to the process of infection. *J Gen Virol* 1971;13:85-93.
85. Bachrach HL, Moore DM, McKercher PD, Polatnick J. Immune and antibody responses to an isolated capsid protein of foot-and-mouth disease virus. *J Immunol* 1975;115:1636-41.
86. Kleid DG, Yansura D, Small B, Dowbenko D, Moore DM, Grubman MJ, McKercher PD, Morgan DO, Robertson BH, Bachrach HL. Cloned viral protein vaccine for foot-and-mouth disease: responses in cattle and swine. *Science* 1981;214:1125-9.
87. World Organisation for Animal Health. Office International des Epizooties. Foot and mouth disease, Paris, France. Available at: <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>. Accessed 28 March 2011.