

소아피부에 감염된 Molluscum Contagiosum 바이러스의 전자현미경적 관찰

서울대학교 의과대학 병리학교실

윤 철 종 · 지 제 근

Ultrastructural Feature of Molluscum Contagiosum Virus

Chul Jong Yoon, M.P.H. and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Molluscum contagiosum virus(MCV) infection occurs in both sporadic and epidemic forms, and affects children more frequently. The skin lesions are small, pinkish and wartlike tumor. MCV has not been transmitted to animals and not propagated in cell culture. Therefore the viruses in human lesions can only be demonstrated by electron microscopy.

Histologically, characteristic intracytoplasmic inclusion bodies (called molluscum bodies) are formed in infected epithelial cells. They gradually enlarge and eventually fill the cell. Ultrastructure of molluscum bodies in infected cells showed a large number of MCV particles that are variable-sized, spherical, ellipsoidal and brick-shaped. Early viral replication stage shows small dense bodies in the nucleus and then reveal immature MCV that consist of homogeneous rounded core and separated capsidal membrane from the cytoplasm matrix. In advanced stage, shrank nucleus with irregular membrane moves into marginal area of the cell. The spherical forms represented immature viruses in cytoplasm matrix, whereas the brick-shaped forms represented mature viruses in the inclusion of cytoplasm. (Korean J Pathol 1995; 29: 321~326)

Key Words: Molluscum contagiosum virus(MCV), Electron microscope, Skin

서 론

세포질내에 봉입체를 만드는 molluscum contagiosum virus(MCV)는 poxvirus과 (family)에 속하는 것으로 모든 척추동물의 바이러스중에서 가장 큰 것으로 알려져 있다^{1,2}. MCV는 배양세포내에서 증식되지 않

으며 실험동물에서도 증식되지 않고 사람만을 숙주로 한다^{3,4}. MCV감염의 진단은 형태학적 접근 방법으로 병적부위를 생검하여 광학현미경검사를 시행함으로써 대부분 가능하나, MCV의 세포내의 성숙과정 및 감염된세포의 미세구조적 변화는 MCV감염의 본질을 이해하는데 매우 중요하다. 따라서 저자들은 소아에서 채취된 병변이 임상적으로 전염성 연속종(molluscum contagiosum)이고 이를 생검한 결과 조직학적으로 특징적인 봉입체를 가졌고 전자현미경소견이 MCV와 부합하는 증례를 경험하고 이를 기술하는 바이다.

접 수: 1994년 6월 7일, 게재승인: 1994년 8월 24일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

재료 및 방법

임상적으로 molluscum contagiosum으로 의심되는 9세 여아의 복부에 생긴 자주색 사마귀모양의 피부병변을 생검하여 조직검사가 의뢰된 조직을 통한 광학현미경적 방법으로 관찰한 후 의심되는 부위를 선택하여 파라핀을 제거한 후 함수과정을 거쳐 1% osmium tetroxide에 2차고정을 한 다음에 통상적 방법에 따라 불력을 만들어 초박절편기(Sorvall MT-6000, Dupont)로 0.5~2 μ m 두께로 절편을 만들어 toluidine blue 염색을 하고 비교적 보존상태가 좋은 부위를 60~80nm 두께로 초박절편을 만들어 uranyl acetate에서 20분, lead citrate에서 1분동안 염색을 하였다. Lead citrate를 보통 전자현미경을 위한 염색시간보다 짧게 한 것은 탈 파라핀을 한 조직에서 납성분의 침착물이 생기는 것을 최소화 하기 위함이었다.

결 과

1. 세포내에서 MCV가 발견되기 전단계의 세포 변화

피부의 기저층에 위치한 각질화되기 전단계의 표피세포는 핵이 원형 혹은 타원형으로 염색질이 균질하게 있고 직경이 2~3 μ m 크기의 핵소체를 한개 내지 두개 포함하고 있었다. 핵내에서 전자밀도가 작은 입자들을 볼 수 있었는데 이들의 크기는 20~

110nm였고 세포에 따라 그 수가 달랐으며 이는 MCV가 감염된 초기단계의 세포변화로 MCV는 아직 관찰되지 않았다. 그 후 표피세포의 세포질은 glycogen 입자가 용해되고 tonofilament가 감소하며 전체적으로 전자밀도가 낮아지는 경향을 보였다(Fig. 1). 이런 세포들의 핵은 위축되기 시작했으며 핵막은 불규칙한 만곡을 보였다. 이때부터 세포질내에서는 성숙해가는 MCV가 발견되었다.

2. MCV의 성숙단계

세포질의 기질내에서 관찰된 미성숙된 바이러스 입자는 초기에 부분적으로 전자밀도가 점차 높아지다가 나중에는 원형의 외막을 갖고 균질의 전자 밀도를 보였으며 성숙됨에 따라 전자밀도가 증가하였다. 그리고 완전히 성숙한 MCV 입자가 모인 곳은 그 주변의 세포질이 투명한 공포로 관찰되었다(Fig. 2). MCV에 감염된 핵은 더욱 위축되고 시간이 경과함에 따라 핵막은 심하게 불규칙한 만곡된 모습으로 나타났으며 MCV 소체가 없는 세포의 가장자리로 이동되었다. 이때 핵의 전자밀도는 세포질과 거의 같아 이 둘을 구분하기가 쉽지 않았다. 또한 세포질의 미세기관에도 변화를 보였는데 사립체와 tonofilament의 수가 점차 감소하였고 투명한 공포속에 성숙한 MCV 입자가 밀집되어 있었으며 공포가 없는 세포기질내에서는 증식과정에 있다고 해석되는 MCV 입자가 관찰되었다. 이들은 나중에 먼저 성숙된 것과 융합하여 하나의 큰 봉입체를 형성하였다.

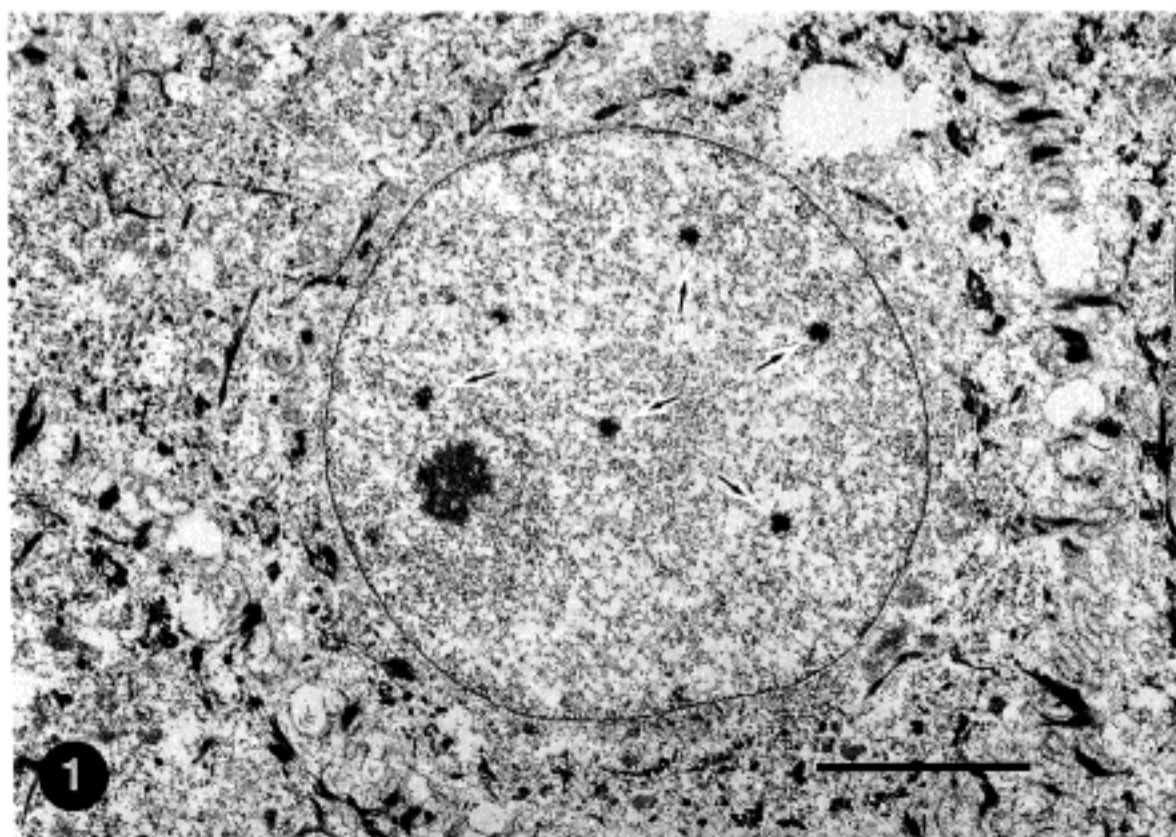


Fig. 1. An epidermal basal cell harbors small dense bodies (arrows) of MCV in the nucleus. They measure 20~100nm in diameter. This represents early stage of MCV infection. $\times 14,000$. Bar represents 2 μ m.

3. MCV의 복제증식이 끝난 단계

세포내의 큰 봉입체에 MCV가 가득차면 핵은 더 이상 관찰하기가 어려웠고 세포질도 세포의 가장자리에 얇게 남아 있었으며 그 안에 약간의 tonofilament만을 포함하고 있었다. 복제증식이 완료되어 커다란 봉입체(molluscum body)가 만들어지면 세포의 내부가 점차 팽창하게 되는데 이와함께 바이러스가 표피세포의 세포질막을 파괴하고 세포밖으로 방출되

는 모습을 보였다. 이때 MCV가 세포밖으로 나오는 경우 주위에 소수의 구균 및 간균등이 MCV들과 함께 관찰되었다(Fig. 3).

4. 성숙한 MCV의 전자현미경적 미세구조

세포질내의 봉입체내에 위치한 성숙한 MCV는 외형이 $230\text{nm} \times 180\text{nm} \times 110\text{nm}$ 크기고 난 원형 혹은 벽돌모양으로 중앙에는 주위가 둥글고 가운데가 얇은 도우넛 형태의 중심핵(core)을 가지고 있었다. 이중막

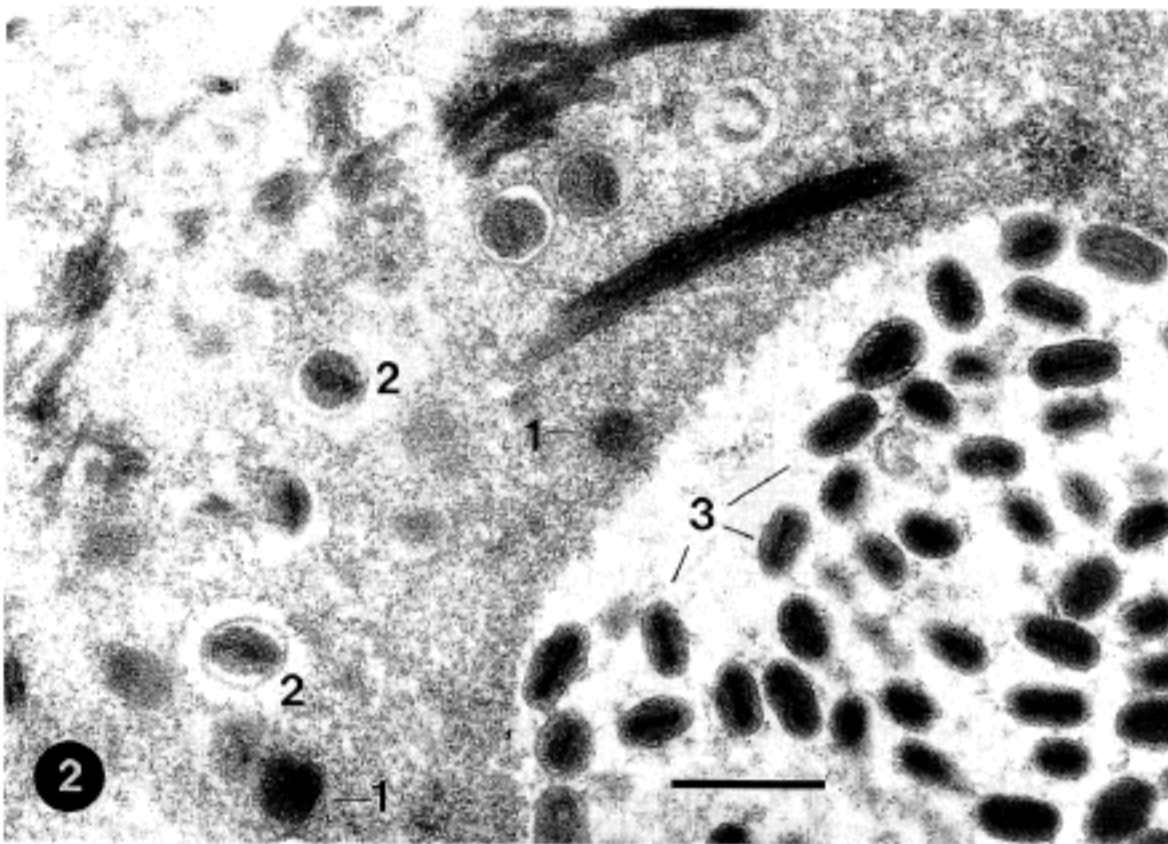


Fig. 2. Electron micrograph shows maturing processes(1>2>3) of MCV. 1: Electron dense body in cytoplasmic matrix. 2: Enveloped capsid with round core. 3: Mature MCV in the cleared cytoplasm. $\times 38,000$. Bar represents $1\ \mu\text{m}$.

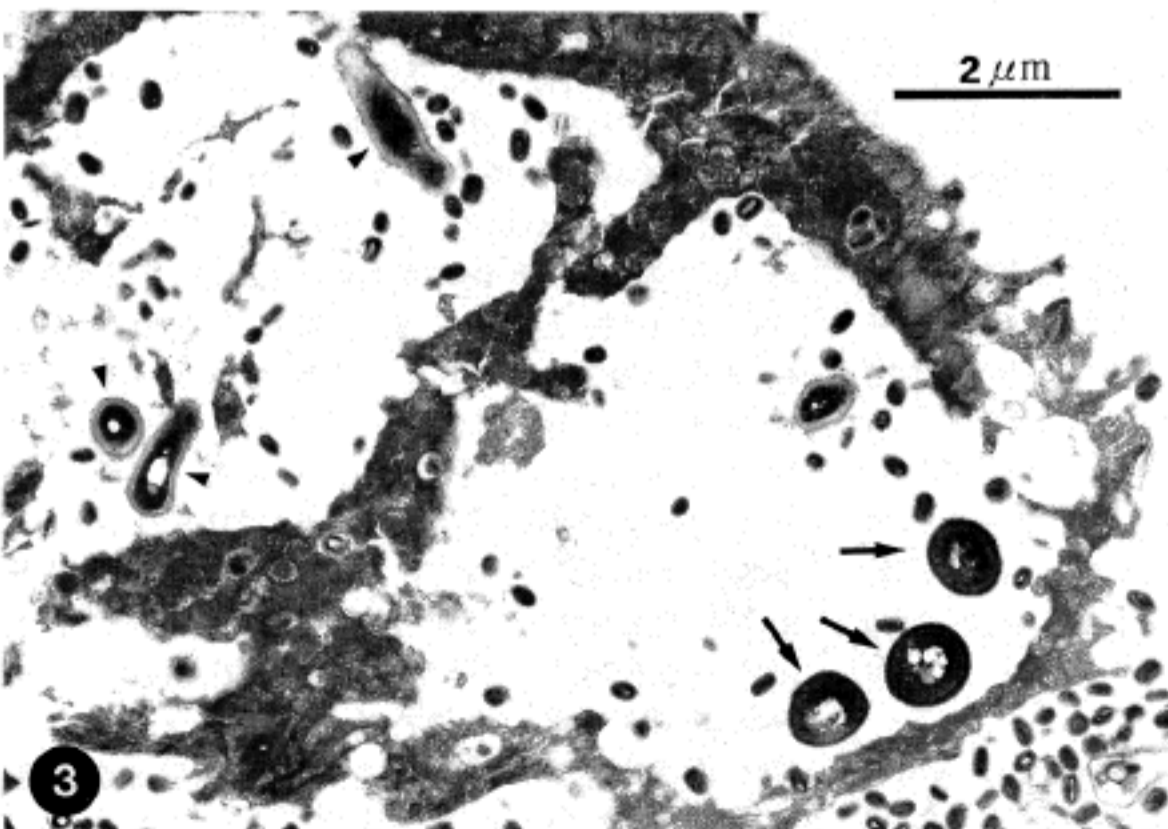


Fig. 3. Mature MCVs are bursting through a thinned out cytoplasmic membrane of a keratinocyte. Coinfected cocci(arrows) and bacilli (arrowheads) are also seen. $\times 15,000$.

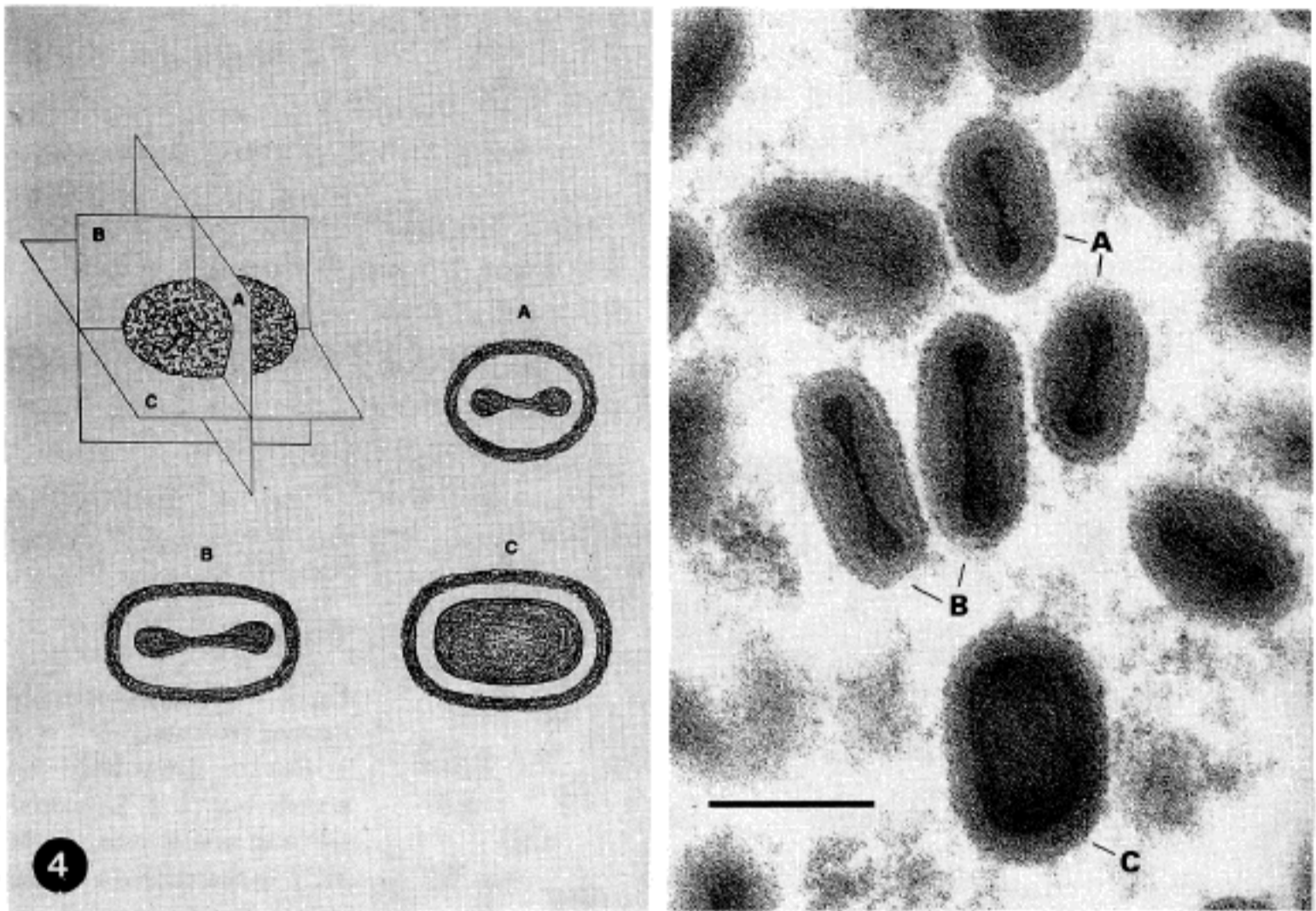


Fig. 4. Actual viral morphology and schematic drawings of MCV sectioned along horizontal plane(A), sagittal plane(B) and transverse plane(C). $\times 126,000$. Bar represents 250nm.

의 capsid사이에 균질한 기질이 있었으며 절편의 방향에 따라 각각 다른 모습으로 관찰되었다(Fig. 4).

고 찰

Molluscum contagiosum 바이러스는 인체의 손바닥과 발바닥을 제외한 모든 피부에서 2-5mm 정도의 사마귀모양을 하는 피부병변을 일으키며 한개 이상 수십개가 집단을 이루어 발생한다^{2,5}. 이들은 인체 피부의 표피에서만 복제 증식이 가능하며⁶ 각질화세포의 세포질내에 molluscum소체라고 불리는 큰 봉입체를 만드는 것이 특징이다^{4,7}. 정상인에도 감염되지만 면역억제제 투여환자나 후천성면역결핍증 환자에게서 기회감염으로도 호발한다⁸⁻¹⁰. 역학적으로 MCV는 전세계적으로 분포하고 어린이에게서 호발하며 소녀보다는 소년^{3,11}. 그러나 Sarma등¹⁰의 보고 의하면 가장 많은 호발 나이는 15세에서 35세가 가장 많았음을 보고 하고 어른의 경우는 성적 접촉에 의하여 감염되는 수가 많다^{5,11,13}.

광학 및 암시야현미경에서 관찰된 MCV를 전자현미경을 통하여 명확한 미세구조를 확인할 수 있으며

세포질의 기질에서 농축되어 분절되는 MCV의 성숙과정도 보고된 바 있다¹⁴⁻¹⁷. 본 증례에서는 핵내에 작은 핵소체의 증가를 보였는데 이것은 MCV의 복제 초기단계로 해석할 수 있었으며 이는 곧 핵막이 불규칙하게 만곡이 시작될 것을 시사하는 소견이었고 이때부터 적은 수의 MCV가 발견되기 시작하였다. 그리고 시간이 경과할수록 즉 감염이 진행될수록 핵이 심하게 위축되는 것은 핵의 주성분인 DNA가 MCV복제에 소요되므로 작아지는 것으로 생각된다. MCV는 분류상 DNA바이러스이지만 핵내에서는 어떤 형태로든 관찰되지 않는 것이 특징이다. MCV는 세포질내에서 출현하기 시작할 때는 비교적 균질한 기질내에서 전자밀도가 약간 높게 나타나다가 점차 농축된 구형의 모습이 되고 주위에 경계막이 생기며 성숙된 후에는 전자밀도높은 전형적인 poxvirus 형태를 보인다¹⁸. 즉, MCV가 처음 침입할 때 숙주세포의 식세포작용으로 세포질내로 들어오면 식세포질내의 공포속에서 본래 모습으로있다가 core의 viral-DNA를 세포질내로 방출하며 이는 곧 핵내로 이동하여 숙주유전자의 도움을 받아 단백질합성을 통해 복제가 시작된다. 그 후 세포질내의 기질에서 미성

속 MCV가 출현하기 시작하여 투과형 전자현미경상에서 형태학적으로 관찰이 가능하게 되는데 MCV가 core는 아령모양으로 농축되며 capsid는 2중막구조를 이루며 성숙된다고 알려져 있다.^{2,18-20}

MCV core의 아령모양은 초박절편을 만들어 투과형 전자현미경적 2차원적 평면상의 모습이지만 초박절편의 잘린 방향에 따라 입체적으로 구성하여 보면 Fig. 3에서 보는 바와 같았다. 즉, MCV의 모양은 구형, 난원형 혹은 벽돌모양으로 외형은 $300 \times 230 \times 100\text{nm}$ 로 이중막구조이며 내부에는 적혈구모양의 도우넛 형태의 core가 있고 주변에 기질이 있다.^{1,4,6,21,22} 이러한 소견은 이미 기술된 소견과 대략 일치하였다. 다만 본 관찰에서는 MCV의 크기가 $230\text{nm} \times 180\text{nm} \times 110\text{nm}$ 크기로 계측되었는데 이것은 문헌상의 크기에 비해 다소 작았다. 그 이유는 전자현미경적 시료제작과정이나 MCV개체에 따른 차이라고 생각된다. 일반적으로 negative염색에서는 바이러스가 초박절편을 만들어 관찰된 크기보다 크게 관찰되는데 이것은 문헌상의 계측치가 그 방법에 따라 차이가 있을 수 있다고 생각되며^{2,6,23} core는 관찰되지 않는다.

한편 Shelley 등은 투과형 및 주사형 전자현미경으로 성숙한 MCV를 관찰하고 세포의 위축된 핵과 MCV의 군락으로 가득찬 주머니모양으로 관찰하였다.¹⁴ 그 밖에 면역기전에 이상이 있는 사람에서 여러가지 진균과 세균 혹은 다른 종류의 바이러스가 MCV와 동시에 발견된 증례등^{9,10,13}이 있는데 본 증례에서는 감염된 피부의 가장 밖에 있는 피부세포층에서 여러가지 세균이 공존하여 있는 것으로 관찰할 수 있었다.

결 론

소아의 피부병변에서 광학현미경상 특이적인 molluscum 소체를 보여 molluscum contagiosum으로 진단된 병변을 투과형 전자현미경으로 관찰한 결과 다음과 같은 소견을 관찰하였다.

MCV의 감염은 초기에 기저상피세포에서 시작하여 표피밖으로 진행됨에 따라 봉입체를 형성하고 그 안에서 MCV입자가 발견되었으며 이때 세포의 핵에서 전자밀도가 높은 작은 점상의 여러개의 구조물이 관찰되었으며 핵은 점차 위축되었고 핵막이 불규칙하고 심한 만곡이 되었다. 한편 MCV가 증식이 많은 곳의 핵은 심하게 위축되었고 세포의 가장자리로 밀리면서 결국은 소실되고 세포질의 공포속에 성숙한 MCV입자가 가득하였다.

감사의 글

본 논문의 사진을 만드는데 서울대학교병원 소아병리과의 연미정기사와 Molluscum contagiosum 바이러스의 도식을 도와 주신 수습생 안진숙기사에게 감사합니다.

참 고 문 헌

- Mihara M. Three-dimensional ultrastructural study of molluscum contagiosum in the skin using scanning-electron microscopy. *Br J Dermatol* 1991; 125: 557-60.
- Postlethwaite R. Molluscum contagiosum: A review. *Arch Environ Health* 1970; 21: 432-52.
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Poxvirus family. In: Review of medical microbiology. 17th. California: Appleton & Lange 1987; 487-94.
- Shelley WB, Burmeister V. Demonstration of an unique viral structure: The molluscum viral colony sac. *Br J Dermatol* 1986; 115: 557-62.
- Lynch PJ. Molluscum contagiosum of the adult. Probable venereal transmission. *Arch Dermatol* 1968; 98: 141-3.
- Prose PH, Friedman-Kien AE, Vilcek J. Molluscum contagiosum virus in adult human skin cultures. An electron microscopic study. *Am J Pathol* 1969; 55: 349-66.
- Boswell FW. Electron microscope studies of virus elementary bodies. *Br J Exp Pathol* 1947; 28: 253-60.
- Sarma DP, Weilbaecher TG. Molluscum contagiosum in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 682-3.
- Katzman M, Carey JT, Elmets CA, Jacobs GH, Lederman MM. Molluscum contagiosum and the acquired immunodeficiency syndrome: Clinical and immunological details of two cases. *Br J Dermatol* 1987; 116: 131-8.
- Smith KJ, Skeleton HG, Frissman DM, Angritt P. Verrucous lesions secondary to DNA viruses in patients infected with the human immunodeficiency virus in association with increased factor XIIIa-positive dermal dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 943-50.
- Nelson JF, Tsaknis PJ. Molluscum contagiosum of the lower lip: report of a case. *J Oral Med* 1980; 35: 62-4.
- Forghani B, Oshiro LS, Chan CS, Hurst JW, Dennis J, Darai G, Warford AL, Cohen RM. Direct detection

- of molluscum contagiosum virus in clinical specimens by in situ hybridization using biotinylated probe. *Mol Cell Probes* 1992; 6: 67-77.
13. Redfield RR, James WD, Wright DC, Brown C, Salahuddin SZ, Folks TF, Gallo RC. Severe molluscum contagiosum infection in a patient with human T cell lymphotropic (HTLV-III) disease. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 821-24.
 14. Middelkamp JN, Munger BL. The ultrastructure and histogenesis of molluscum contagiosum. *J Pediatr* 1964; 64: 888-905.
 15. Melnick JL, Bunting H, Banfield WG: Electron microscopy of viruses of human papilloma: Molluscum contagiosum and vaccinia; including observations on the formation of virus within the cell. *Ann NY Acad Sci* 1952; 54: 1214-25.
 16. Banfield WG, Bunting H, Strauss MJ. Electron micrograph of thin sections of molluscum contagiosum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951; 77: 843-7.
 17. Banfield WG, Bunting H, Strauss MJ, Melnick JL. The morphology and development of molluscum contagiosum from electron micrographs thin sections. *Exp Cell Res* 1952; 3: 373-82.
 18. Sugihara K, Reichart PA, Gelderblom HR: Molluscum contagiosum associated with AIDS: a case report with ultrastructural study. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 235-9.
 19. Dales S, Kajioka R. The cycle of multiplication of vaccinia virus in Earle's strain L cells: I. Uptake and penetration. *Virology* 1964; 24: 278-94.
 20. Dales S. Penetration of animal viruses into cells. *Prog Med Virol* 1965; 7:1-43.
 21. Field AM. Diagnostic virology using electron microscopic techniques. *Adv Virus Res* 1982; 27: 1-69.
 22. Praetorius-Clausen F. Rare oral viral disorders (molluscum contagiosum, localized keratoacanthoma, verrucae, condyloma acuminatum, and focal epithelial hyperplasia). *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1972; 34: 604-18.
 23. Johannessen JV. Case 18. In: *Diagnostic electron microscopy*. Toronto: McGraw-Hill book company, 1982; 102-7.
-