

## 비전형적인 임상양상의 다형홍반에서의 임상 및 조직학적 고찰과 중합효소 연쇄반응을 통한 단순포진 바이러스의 검출\*

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 피부과학교실<sup>1)</sup>  
이화여자대학교 의과대학 피부과학교실,<sup>2)</sup> 해부병리학교실<sup>3)</sup>  
임연순<sup>1)</sup> · 최혜영<sup>2)</sup> · 명기범<sup>2)</sup> · 함정희<sup>2)</sup> · 한운섭<sup>3)</sup>

= Abstract =

**Clinical and Histopathological Study & Detection of Herpes Simplex Virus by the Polymerase Chain Reaction in Non-Classic Type of Erythema Multiforme**

Yeon Soon Lim<sup>1)</sup> · Hae Young Choi<sup>2)</sup> · Ki Bum Myung<sup>2)</sup>  
Jeong Hee Hahm<sup>2)</sup> · Woon Sup Han<sup>3)</sup>

*Department of Dermatology,<sup>1)</sup> Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan  
Department of Dermatology<sup>2)</sup> and Pathology,<sup>3)</sup> College of Medicine, Ewha Womans University*

**Objectives** : On previous reports about the relationship between herpes simplex virus(HSV) & erythema multiforme(EM), subjective specimens were taken from target lesions and papules of herpes-associated EM or recurrent EM of unknown etiology. PCR-positive specimen were found in target lesion of idiopathic EM and even drug induced EM. But biopsy was actually performed when the clinical finding is atypical and so diagnosis is not certain with only clinical finding. In non-classic type of erythema multiforme without herpes associated history or recurrent episode, we try to evaluate the clinical and histopathologic findings and to detect the DNA of herpes simplex virus.

**Methods** : We clinically and histopathologically observed the 29 cases of non-classic type of erythema multiforme through the clinical photographics, clinical charts and telephone visiting. And we also tested 29 paraffin-embedded tissues from non-classic type of erythema multiforme by PCR with two nested primer pairs.

**Results** : The results are as follows ;

- 1) There are not specific difference according to age and sex.
- 2) The most frequent clinical type was the diffuse type(55.2%), followed by the acral type(24.1%) and central type(20.7%).
- 3) The major cause was idiopathic(72.4%), followed by the drug(27.6%).
- 4) There were various findings in clinical manifestation, including maculopatch, papuloplaque, wheal-like papule, vesicle-bullae, purpuric macule and papule and urticaria.

\*본 논문의 요지는 제 49 차 대한피부과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

5) Histologically, we observed necrotic keratinocyte(48.3%) and spongiosis, exocytosis and vacuolization of basal cell in most cases. Eosinophilic infiltration, pigmentary incontinence and RBC extravasation were also seen.

6) The HSV positive specimens were found in 2 cases(6.9%).

**Conclusion** : Although herpes simplex virus infection is a major contributing factor to most cases of erythema multiforme, our data supports the finding that it is not so important in non-classic type of erythema multiforme.

**KEY WORDS** : Erythema multiforme · Herpes simplex virus · PCR.

## 서 론

단순포진 바이러스는 다형홍반의 잘 알려진 원인으로 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 포함한 다른 여러 방법으로 다형홍반의 병변에서 단순포진 바이러스를 발견했다는 보고가 있다<sup>1-3)</sup>. 그러나 과거의 다형홍반과 단순포진 바이러스와의 관계에 관한 연구는 대부분 단순포진 감염후 3주내에 발생하는 다형홍반(herpes associated erythema multiforme)이나 재발성 다형홍반의 과녁병변(target lesion)이나 구진에서 실시되었으며 과녁병변을 보인 경우 특발성 다형홍반이나 심지어 약물에 의한 다형홍반인 경우에서도 PCR양성소견을 보일 수 있어 다형홍반에서의 단순포진 바이러스의 역할이 강조되어 왔다<sup>1)</sup>. 그러나 실제적으로 임상소견이 비전형적이어서 임상소견만으로는 진단이 불가능할때 조직검사를 실시하게 되며, 지금까지 비전형적인 다형홍반의 병변에 대한 고찰이나 그 병변에서의 단순포진 바이러스의 검출에 대한 보고는 없다. 따라서 저자들은 임상적으로 과녁병변을 보이지 않는 비전형적인 임상양상의 다형홍반을 대상으로 임상 및 조직학적 소견을 조사하고 PCR방법을 통하여 파라핀 포매조직에서 단순포진 바이러스를 검출하여 단순포진 바이러스가 비전형적인 임상양상의 다형홍반의 발현에 어느정도 관여하는지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 임상 및 조직학적 연구

피부과 외래를 방문하여 조직검사결과 다형홍반으로 진단받은 환자중 과녁병변을 보이지 않은 비전형적인

임상양상을 보인 29명을 대상으로 임상사진과 의무기록, 조직표본 및 전화방문을 통해 조사하였다.

### 2. 중합효소 연쇄반응을 통한 단순포진 바이러스의 검출

#### 1) 연구대상

비전형적인 다형홍반 29예와 함께 양성 대조군으로 단순포진 감염 1예, 음성 대조군으로 심상성 사마귀 1예를 실시하였다.

#### 2) 파라핀 포매조직으로부터의 핵산의 분리

DEXPAT(Takara Shuzo Co.)으로 실시하였다. 파라핀 포매조직을 5 $\mu$ m두께로 5~8조각을 잘라 튜브에 넣은후 DEXPAT을 500 $\mu$ l정도 첨가하고 100 $^{\circ}$ C에서 10분간 배양시킨후 4 $^{\circ}$ C에서 10~20분정도 원심분리하여 DNA를 얻었으며 Ampliwax PCR Gems 50(Perkin Elmer Co.)을 사용하여 hot start PCR을 실시하였다.

#### 3) 중합효소 연쇄반응

Primers는 두 쌍으로 external primer는 518bp의 DNA polymerase gene을 증폭시키는 것이고 internal primer는 249bp를 증폭시키며 이들은 단순포진 바이러스 1형과 2형의 공통 primer였다(Table 1). External primer는 이미 공인된 primer였으며<sup>4)</sup> internal primer는 HSV-2의 DNA sequences<sup>5)</sup>중 비교적 HSV-1과 공통되는 부분을 선택하여 저자들이 고안한 것이었다.

**Table 1.** Sequences of oligonucleotide primers

Primer	Sequence
External primers	
H1	5'-CGA-CTT-TGC-CAG-CCT-GTA-CC-3'
H2	5'-AGT-CCG-TGT-CCC-CGT-AGA-TG-3'
Internal primers	
H3	5'-TGT-TCT-TCG-TGA-AGG-CCC-3'
H4	5'-AGC-ATC-TCG-CGG-CCG-ATG-3'

반응액은 200pmol primer, 각각 200 $\mu$ M dATP, dGTP, dCTP & 130 $\mu$ M dTTP, 2.5U Ex taq polymerase를 사용하여 총반응액은 50 $\mu$ l이었고 핵산의 증폭을 위해 GeneAmp PCR System 9600(Perkin Elmer Co.)을 사용하였다. PCR 조건은 첫번째 단계에서 94 $^{\circ}$ C 1분 후, 94 $^{\circ}$ C 30초, 55 $^{\circ}$ C 40초, 72 $^{\circ}$ C 30초를 총 25회 반복하였으며 72 $^{\circ}$ C 7분으로 반응을 종료시켰고 두번째 단계는 첫 번째 단계와 같은 조건으로 총 15회를 실시하였다. Ethidium bromide가 함유된 1.5% agarose gel에서 전기영동시키고 UV transillumination에서 관찰한 후 Polaroid 카메라로 촬영하였다.

## 결 과

### 1. 임상 및 조직학적 연구

#### 1) 환자의 일반적인 특성 (Table 2)

30대 환자가 24.1%로 가장 많았지만 10대 이하에서 50대 이상까지 고른 분포를 보였으며 남녀간의 특별한 차이는 없었다

#### 2) 임상 형태 (Table 3)

안면과 수장족저에 분포한 경우를 말단형(acral type), 구간을 중심으로 발생한 경우를 중심형(central type), 몸 전체에 발생한 경우를 미만형(diffuse type)으로 구분하였을 때 미만형이 55.2%로 전체 환자의 반이상을

**Table 2.** Demography of subjects(%)

Age(year)	No. of subjects(%)		
	Male	Female	Total
10 $\geq$	2	2	4(13.8)
11 - 20	1	2	3(10.4)
21 - 30	1	4	5(17.2)
31 - 40	4	3	7(24.1)
41 - 50	3	1	4(13.8)
51 $\leq$	3	3	6(20.7)
Total	14(48.3)	15(51.7)	29(100.0)

**Table 3.** Clinical types of patients

Type	No.(%)
Acral	7(24.1)
Central	6(20.7)
Diffuse	16(55.2)
Total	29(100.0)

차지하였다.

#### 3) 다형홍반의 가능한 원인 (Table 4)

다형홍반의 원인을 조사하였을 때 원인을 알지 못하는 경우가 72.4%로 대부분이었으며 약물에 의한 경우도 8예(27.6%)에서 관찰할 수 있었으며 단순포진 감염의 기왕력은 없었다.

#### 4) 환자의 임상소견 (Table 5)

대부분의 환자는 홍반성 반과 구진, 팽진양상의 구진

**Table 4.** Causes of erythema multiforme

Cause	No.(%)
Unknown	21(72.4)
HSV	-
Drug*	8(27.6)
Total	29(100.0)

\*herb(2), captopril(1), carbamazepine(1), penicillin(1), Abts(2), antifungal drug(1)

**Table 5.** Clinical findings of patients

Type	No.(%)
Maculopatch	8(27.6)
Papuloplaque	7(24.1)
Wheal-like papule	7(24.1)
Vesicle-bullae	4(13.8)
Purpuric macule & papule	2( 6.9)
Urticaria	1( 3.5)
Total	29(100.0)

**Table 6.** Histopathologic characteristics

Type	No.(%)
Necrotic keratinocyte	14(48.3)
- Some( $\leq$ 10)	5(17.3)
- Multiple( $>$ 10)	9(31.0)
Spongiosis	23(79.3)
Exocytosis	19(65.5)
Vacuolization of basal cell	24(82.8)
Blister formation	7(24.1)
Dermal edema	18(62.1)
Perivascular infiltration	29(100)
- Sparse	22(75.9)
- Moderate	7(24.1)
Eosinophils infiltration	7(24.1)
Basal pigmentation	13(44.8)
Pigmentary incontinence	3(10.4)
RBC extravasation	5(17.2)

형태로 나타났으며 수포가 동반된 경우, 자반성의 반이나 구진의 형태로 나타난 경우도 있었다. 또 1예에서는 전형적인 두드러기의 소견을 보였다.

5) 조직학적 소견(Table 6)

약 반수에서 괴사된 각질세포가 관찰되었으며 대부분의 경우 해면화(79.3%), 세포의 유출(65.5%) 및 기저세포의 액화변성(82.8%)이 관찰되었다. 혈관주위 염증세포의 침윤은 대부분 미약한 정도의 세포침윤을 보였으며 소수에서 호산구 침윤(24.1%)이 동반되었고 상부 진피층에서 멜라닌 탐식세포(10.4%)와 적혈구 혈관의 침윤(17.2%)도 관찰되었다.

2. 중합효소 연쇄반응을 이용한 단순포진 바이러스의 검출(Fig. 1)

총 29예중 2예에서만 검출되어 6.9%의 낮은 검출률을 보였다. 한 예는 37세된 여자환자로 중심형이었고 구진의 형태를 보인 환자였으며, 다른 한 명은 10세된 남자 환자로 미만형이었고 홍반성의 반의 형태를 보인 환자였다.

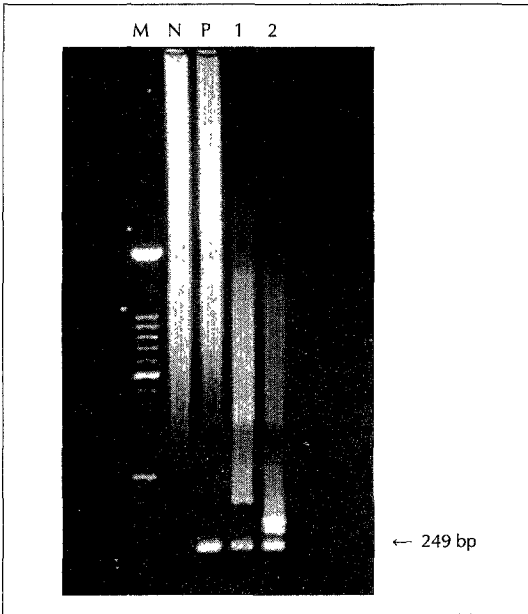


Fig. 1. Amplification of 249bp DNA fragments detected in paraffin-embedded specimen of 2 cases, erythema multiforme. Lane M : DNA molecular weight marker XIV, 100bp ladder, Lane N : negative control (verruca vulgaris), Lane P : positive control(herpes simplex infection), Lane 1-2 : DNA from erythema multiforme patients

다형홍반은 반, 구진, 결절, 수포 및 과녁병변 등의 다양한 임상양상을 보이며 피부와 점막을 침범하는 질환으로 자연소실하며 대칭적인 분포를 보인다. 다형홍반의 진단은 다음의 진단 범위를 기준으로 하는데<sup>6)</sup> (1) 급성이며 자연소실되거나 주기적이며, (2) 한 주기의 기간이 6주를 넘지 않고, (3) 피부병변이 산발적이고 적어도 7일 이상 고정적 병변을 나타내며, 일반적으로 병변이 등글고 대칭적이며, (4) 적어도 병변의 일부가 과녁병변으로 진행되고, (5) 조직학적으로 백혈구과피성 혈관염이나 호중구의 과다 침윤, 바이러스 감염 등의 다른 질환의 증거가 보이지 않는 경우이다. 다형홍반의 임상적인 진단을 위해서 과녁병변이나 홍채병변이 반드시 필요한 요소는 아니지만 이런 병변들이 특히 말단부위에 존재할 경우 전형적인 형태로 진단할 수 있다.

다형홍반의 발생기전은 아직 확실하지 않으나 감염성 물질이나 약물 등 어떤 원인 물질에 대한 과민성 반응으로 생각한다. 발생기전에 대한 가설로는 외부의 항원이나 피부의 어떤 항원에 대한 면역반응에 의해, 일차적으로 세포괴사와 표피손상이 일어난다고 설명하거나 환자의 혈청내에서 순환 면역복합체를 발견하여 이 면역복합체가 표재성 혈관에 침착되어 병변이 발생한다고 생각하고 있다<sup>7-10)</sup>.

다형홍반의 특징적인 병리학적 소견은 표피내의 괴사된 각질세포와 기저세포층의 액화변성, 상부 진피층의 혈관주위 염증세포의 침윤을 들 수 있으며 혈관 내피세포의 부종소견이 일부에서 관찰될 수 있으나 혈관벽의 파괴로 인한 혈관염의 소견은 관찰되지 않는다<sup>11)</sup>. 과거 병리조직학적으로 다형홍반을 epidermal, dermal 및 mixed type으로 나누어 각 type과 원인과의 관계에 대한 연구가 이루어져 왔으며, Howland 등은 단순포진 바이러스에 의한 경우 해면화나 세포의 유출, 기저층의 액화변성이 심하고 약물에 의한 경우 심한 표피괴사를 관찰할 수 있어 단순포진 바이러스에 의한 경우 mixed type으로, 약물에 의한 경우는 epidermal type으로 구분된다고 주장하였다<sup>12)13)</sup>. 그러나 현재는 한 환자의 다양한 병변에서 다양한 병리소견을 보이며 위 세 가지 type도 명확히 구분되지 않아 병리소견에 의한 원인의 추적보다는 임상양상과 원인과의 연관성에 대한

연구가 활발해지고 있다. 표피내에 피사된 각질세포가 관찰되어 감별해야 할 질환으로는 독성 표피 괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN), 고정약진(fixed drug eruption), 태선양 약진(lichenoid drug eruption) 등을 들 수 있다. 독성 표피 괴사 용해증인 경우는 표피 전층의 심한 피사를 관찰할 수 있으며 태선양 약진인 경우 임상적으로 홍반성이나 자홍색의 구진이나 판 등이 나타나 비전형적인 임상양상의 다형홍반과 혼동될 수 있으나 조직학적으로 다형홍반보다 더 심한 염증 세포의 침윤을 보여 편평 태선양상을 보이며 더 많은 호산구의 침윤과 각질층내에 광범위한 이상각화증의 존재로 감별할 수 있다. 고정약진인 경우는 조직학적으로 다형홍반과 구분하기 힘든 경우가 많으나 임상적으로 쉽게 구분할 수 있다<sup>11)</sup>.

단순포진 바이러스가 임상적, 조직학 및 면역학적으로 다형홍반의 중요한 발생 원인으로 알려져 있다. 다형홍반의 조직검사상 표피와 진피내에 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있으며 면역형광 검사와 *in situ* hybridization상 표피내에 단순포진 바이러스의 항원이 존재하고 초기 조직소견상 표피의 심한 피사를 보여 병변은 표피에서 시작되어 진피로 진행됨을 알 수 있다. 즉 표피내의 각질 세포(keratinocyte)가 염증 손상의 표적이 되고 표피내의 단순포진 바이러스 항원에 대한 직접적인 세포 매개성 면역반응이 관여하게 된다<sup>14)</sup>. 또 다형홍반 환자의 피부병변, 정상조직, 병변의 소실후 3개월된 회복된 조직에서 그리고 급성 반응이 있는 동안의 혈액에서 단순포진 바이러스의 검출은 병변의 발생에 바이러스가 중요한 역할을 하고, 피부자체가 단순포진 감염의 신경 조직과 같이 바이러스의 저장소 역할을 하며, 초기 감염이나 재발된 시기에 혈액성 전파를 통해 다수의 병변이 발생할 수 있음을 의미한다<sup>15)16)</sup>.

과거 다형홍반의 병변에서 바이러스 배양과 전자현미경 검사시 거의 대부분에서 음성의 결과를 보여 다형홍반에서의 단순포진의 정확한 역할이 의심되어 왔으나 재발성 다형홍반 환자의 피부병변에서 면역형광 검사상 단순포진 바이러스 glycoprotein gB 항원을 표피내의 각질세포주위에서 발견한 것을 시작으로<sup>17)</sup> 현재까지 많은 연구가 진행되고 있으며, 현재는 *in situ* hybridization과 PCR을 통해 피부병변에서 단순포진 바이러스의 DNA를 발견했다는 다수의 연구가 보고되고 있다. Schofield 등<sup>18)</sup>은 재발성 다형홍반 환자의 71%에서 단

순포진 감염이 선행하였으며 구강내 병변이 69%에서 존재하였음을 보고하여 재발성 다형홍반의 대부분이 단순포진 감염과 동반되나 재발성의 양상을 보인다고 하여 모두 단순포진 감염을 원인으로 생각해서는 안된다고 주장하였고, Aslanzadeh 등<sup>19)</sup>은 단순포진 감염이 의심되는 경우와 재발성 피부병변을 보인 경우 각각 55%와 59%의 높은 단순포진 DNA 발견율을 나타낸 반면, 구강내 병변이 존재하지 않으면서 재발성이 아닌 경우 8.7%의 낮은 양성률을 나타냄을 보고하였다. 또 Brice 등<sup>11)</sup>은 PCR을 이용하여 단순포진 감염에 의한 다형홍반의 과녁병변의 69%에서 단순포진 바이러스의 DNA를 발견하였으며, HSV-specific RNA probe를 사용하여 감염된 표피에서 단순포진 바이러스가 미만성으로 침착되어 있음을 발견하였다. 또 과녁병변에서의 단순포진 바이러스의 검출은 재발성 다형홍반의 경우뿐만 아니라 실제 재발성이 아니거나 단순포진 감염의 기왕력이 없는 경우인 특발성 다형홍반에서도 다수 검출되어 이 경우 무증상의 단순포진 감염을 시사하며 단순포진 바이러스에 의한 다형홍반의 빈도가 실제 예상되는 경우보다 훨씬 높다고 보고하였다.

최근에는 임상양상과 원인과의 관계에 관한 연구가 많이 실시되고 있는데 Assier 등<sup>19)</sup>은 점막을 침범한 다형홍반과 Stevens-Johnson 증후군의 비교에 의한 연구에서 점막을 침범한 다형홍반인 경우 임상적으로 전형적인 과녁병변이나 용기된 과녁병변이 피부의 말단 부위에 존재하며 약물에 대한 노출은 적고 단순포진의 기왕력이 반이상에서 관찰되며, Stevens-Johnson 증후군에서는 비전형적인 편평한 과녁병변이나 자색의 반이 몸의 중심부나 미만성으로 존재하며 대부분이 약물에 의한 경우이고 단순포진과는 관계가 없음을 보고하여 병변의 모양과 분포위치가 원인과 연관이 있음을 제시하였다. 또 Howland 등<sup>12)</sup>도 단순포진과 연관된 다형홍반에서의 단순포진 바이러스의 검출율이 병변 부위에 따라 다름을 보고하였는데 과녁병변을 보인 경우가 54%로 가장 높았고 그의 구진, 판, 수포에서 각각 27%, 14% 및 5%의 검출율을 보였다. 이것은 단순포진 바이러스가 다형홍반의 가장 많은 원인으로 알려져 있으나 임상적인 병변의 모양과 분포위치에 따라 그 비중이 차이가 있을 수 있음을 시사한다.

그러나 과거의 다형홍반과 단순포진 바이러스와의 관계에 관한 연구는 대부분 단순포진 감염후 3주내에

발생하는 다형홍반이나 재발성 다형홍반의 과녁병변이나 구진에서 실시되었고 또 실제적으로 임상소견이 비전형적이어서 임상소견만으로는 진단이 불가능할때 조직검사를 실시하게되나 현재까지 비전형적인 병변에 대한 고찰이나 그 병변에서의 단순포진 바이러스의 검출에 대한 보고는 없었다. 저자들이 임상적으로 과녁병변을 보이지 않는 비전형적인 임상양상의 다형홍반을 대상으로 임상 및 조직학적 소견을 조사한 결과 임상양상은 미만형이 55.2%로 전체환자의 반이상을 차지하였고 원인을 알지 못하는 경우가 72.4%로 대부분이었으며 약물에 의한 경우(27.6%)도 관찰되었으나 단순포진의 기원력은 없었다. 대부분의 환자는 홍반성 반과 구진, 팽진양상의 구진형태로 나타났으며 조직소견상 약 반수에서 피사된 각질세포가 관찰되었고 대부분의 경우 해면화, 세포의 유출 및 기저세포의 액화변성이 관찰되었다. 혈관주위 염증세포의 침윤은 대부분 미약하였으며 소수에서 호산구침윤과 멜라닌 탐식세포와 적혈구 혈관의 침윤이 관찰되었다. 중합효소 연쇄반응을 이용한 단순포진 바이러스의 검출은 총 29예중 2예에서만 검출되어 6.9%의 낮은 검출률을 보였다. 이런 결과는 다형홍반의 임상적인 병변의 모양과 분포위치에 따라 단순포진 바이러스의 기여에 차이가 있을 수 있다는 과거의 보고들을 뒷받침하는 소견이며, 단순포진 바이러스가 임상적으로 과녁 병변을 보이지 않는 비전형적인 임상양상의 다형홍반의 발현에는 그다지 중요하지 않을 것으로 생각된다.

다형홍반의 발생은 다양한 원인에 의하며 아직까지 다형홍반의 발생기전에 대해서 정확히 알려지지 않았다. 따라서 임상과 조직소견 및 면역학 등 다각적인 연구와 함께 바이러스나 세균 등 감염원의 더 정확한 전파경로를 알기 위해서 감염에 관여하는 세포의 확인, 혈관의 감염 유무, 감염후 잠복기동안 피부 및 신경조직의 역할 등의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 임상적으로 과녁병변을 보이지 않는 비전형적인 임상양상의 다형홍반을 대상으로 임상 및 조직학적 소견을 조사하고 PCR방법을 통하여 파라핀 포매 조직에서 단순포진 바이러스를 검출하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 연령에 따른 차이나 성별에 의한 차이는 없었다.
  - 2) 임상 형태는 미만형이 55.2%로 전체환자의 반이상을 차지하였다.
  - 3) 가능한 원인을 조사한 결과 원인을 알지 못하는 경우가 72.4%로 대부분이었으며 약물에 의한 경우도 8예(27.6%)에서 관찰할 수 있었다.
  - 4) 임상소견을 조사한 결과 대부분의 환자는 홍반성 반과 구진, 팽진양상의 구진형태로 나타났으며 수포가 동반된 경우, 자반성의 반이나 구진 및 전형적인 두드러기의 소견을 보인 경우가 있었다.
  - 5) 조직학적 소견상 약 반수에서 피사된 각질세포가 관찰되었으며 대부분의 경우 해면화(79.3%), 세포의 유출(65.5%) 및 기저세포의 액화변성(82.8%)이 관찰되었다. 혈관주위 염증세포의 침윤은 대부분 미약하였으며 소수에서 호산구침윤(24.1%)이 동반되었고 상부 진피층에서 멜라닌 탐식세포(10.4%)와 적혈구 혈관의 침윤(17.2%)이 관찰되었다.
  - 6) 중합효소 연쇄반응을 이용한 단순포진 바이러스의 검출은 6.9%로 낮은 검출률을 보였다.
- 이상으로 다형홍반의 발생에 단순포진 바이러스가 중요한 원인으로 작용한다 할지라도 임상적으로 과녁병변을 보이지 않는 비전형적인 임상양상의 다형홍반의 발현에는 그다지 중요하지 않을 것으로 사료된다.

## References

- 1) Brice SL, Krzemien D, Weston WL, Huff JC : *Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. J Invest Dermatol* 1989 ; 93 : 183-187
- 2) Darragh TM, Erbert BM, Berger TG, Benedict Yen TS : *Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction. J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 23-26
- 3) Aslanzaheh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF : *Detection of HSV-specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 19-23
- 4) Rozenberg F, Lebbin P : *Amplification and characterization of herpesvirus DNA in cerebrospinal fluid from patients with acute encephalitis. J Clin Microbio* 1991 ; 11 : 2412-2417
- 5) Tsurumi T, K Maeno, Y Nishiyima : *Nucleotide se-*

- quence of the DNA polymerase gene of herpes simplex virus type 2 and comparison with the type 1 counterpart. *Gene* 1987 ; 52 : 129-137
- 6) Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG : *Erythema multiforme* : A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 763-775
  - 7) Major PP, Morisset R, Kurstak E : Isolation of herpes simplex virus type 1 from lesions of erythema multiforme. *Can Med Assoc J* 1978 ; 118 : 821-822
  - 8) Kazmierowski JA, Wuepper KD : *Erythema multiforme* : Immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol* 1978 ; 71 : 366-369
  - 9) Bushkell LL, Mackel SE, Jordon RE : *Erythema multiforme* : Direct immunofluorescence studies and detection of circulating immune complex. *J Invest Dermatol* 1980 ; 74 : 372-374
  - 10) Kazmierowski JA, Peizner DS, Wuepper KD : *Herpes simplex antigen in immune complexes of patients with erythema multiforme*. *JAMA* 1982 ; 247 : 2547-2550
  - 11) Lever WF, Schaumburg-Lever G : *Histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia : JB Lippincott 1997 : 239-240
  - 12) Howland WW, Golitz LE, Weston WL, Huff JC : *Erythema multiforme* : Clinical, histopathologic, and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 438-446
  - 13) Finan MC, Schroeter AL : *Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme* : Correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10 : 497-506
  - 14) Orton PW, Huff FC, Tonnesen MG, Weston WL : *Detection of a Herpes simplex viral antigen in skin lesions of erythema multiforme*. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 48-50
  - 15) Brice SL, Leahy MA, Ong L, Krecji S, Huff HC, Weston WL, et al : *Examination of non-involved skin, previously involved skin, and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in patients with recurrent herpes-associated erythema multiforme*. *J Cutan Pathol* 1994 ; 21 : 408-412
  - 16) Miura S, Smith CG, Burnett JW, Aurelian L : *Detection of viral DNA within skin of healed recurrent herpes simplex infection and erythema multiforme lesions*. *J Invest Dermatol* 1992 ; 98 : 68-72
  - 17) Lulitanond V, Chantratita W, Thammaprasert K, Nimmanahaeminda K, Matangkasombut P, Yoo-sook C : *Detection of herpes simplex virus type 2 Bgl II N fragment in paraffin-embedded cervical tissue sections using nested polymerase chain reaction*. *Molecular and Cellular Probes* 1994 ; 8 : 441-447
  - 18) Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM : *Recurrent erythema multiforme* : Clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993 ; 128 : 542-545
  - 19) Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J : *Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes*. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 539-543