

상부소화기도에서 발생한 관례적 악성림프종과 다형성 세망증에 있어서 Epstein-Barr Virus RNA(EBERs) 검색

부산대학교 의과대학 병리학교실

박도윤·서강석·이선경

Epstein-Barr Viral RNA(EBERs) Expression in Conventional Malignant Lymphoma and Polymorphic Reticulosis of Upper Aerodigestive Tract

Do Youn Park, M.D., Kang Suek Suh, M.D. and Sun Kyung Lee, M.D.

Department of Pathology, Pusan National University, College of Medicine

The author examined the immunophenotype and expression of Epstein-Barr virus RNA (EBERs) used in the situ hybridization technique in 20 cases of conventional malignant lymphoma and 28 cases of polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis occurred in the upper aerodigestive tract including the upper digestive tract (palatine tonsil), and upper respiratory tract (nasal cavity, paranasal sinus, nasopharynx). The results obtained were summarized as followings; 1. The favorable site of malignant lymphoma that occurred in the upper aerodigestive tract was in the palatine tonsil (11 out of 20 cases, 55%), those of polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis were nasal cavity and nasopharynx (19 out of 28 cases, 78%). 2. The immunophenotype of malignant lymphoma that occurred in the upper aerodigestive tract was mostly B-cell phenotype (15 out of 20 cases, 75%), and that of polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis was predominantly T-cell phenotype (22 out of 28 cases, 79%). 3. The EBERs positivity of malignant lymphoma that occurred in the upper aerodigestive tract was 25% (5 out of 20 cases), but that of polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis was 57% (16 out of 28 cases). 4. The positive cases for EBERs revealed angiocentricity with necrosis (16 out of 21 cases, 76%), predominantly T-cell phenotype (19 out of 21 cases, 90%), and favorably involved the nasal cavity and nasopharynx (16 out of 21 cases, 76%). Based on the above results, it was concluded that polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis that occurred in the upper respiratory tract was an EBV-positive angiocentric T-cell lymphoma favorably involving the nasal

접수: 1996년 1월 29일, 게재승인: 1996년 5월 30일

주소: 부산시 서구 아미동 1가 10, 우편번호 602-739

부산대학교병원 해부병리과, 박도윤

cavity and nasopharynx. (Korean J Pathol 1996; 30: 893~902)

Key Words: Malignant lymphoma, Polymorphic reticulosis, Upper aerodigestive tract, EBERs, In situ hybridization

서 론

Epstein-Barr virus(EBV)는 인간 herpesvirus 4부류에 속하며 1964년 Epstein이 Burkitt 림프종 세포에서 그 미세구조를 처음으로 밝혔다¹. EBV는 림프추향성 (lymphotropic) 바이러스로서 선택적으로 B림프구를 침범하여 세포분열을 자극하며 B림프구의 불멸화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, Burkitt 림프종외에도 이식후에 발생하는 림프종², 또는 Hodgkin병³ 등의 발생과 관계 있는 것으로 알려졌으며 극히 최근에는 T세포성 비 Hodgkin 림프종⁴의 발생과의 관계도 규명되었다.

EBV감염을 시사해 주는 증거로서는 EBV의 유전자 산물인 여러가지 단백질(EBV nuclear antigen, EBNA; EBV latent membrane protein, LMP-1)에 대한 면역조직화학적 연구들을 들 수 있다⁵. 종래 시행하던 EBV 유전자 산물의 검색 방법들은 동결절편조직을 이용해야 하는 번거로움이 있고 이 방법들이 EBV 감염의 결정적인 증거를 제공하여 주지 못한다는 단점이 있다⁶. 이런 단점들을 보완하기 위하여 1992년 Hamilton-Dutoit 와 Pallesen⁷에 의하여 포르말린 고정 파라핀 포매 조직을 이용할 수 있는 인싸이투 보합결합법(in situ hybridization)이 개발되었다. 이 방법은 EBV DNA 및 mRNA를 직접 악성종양 세포의 핵내에서 확인이 가능하므로 EBV 감염을 확인할 수 있는 좋은 방법이다. 그러나, 이 방법도 EBV 잠복감염시에는 DNA 복제량이 매우 적으므로 예민한 검사가 되지 못한다. 1992년 Khan등⁸은 oligonucleotide probe를 이용하여 EBV encoded small RNAs (EBERs)를 검출하여 이것이 EBV 잠복감염의 증거라고 보고하였다. EBERs는 EBV 잠복감염시에 다량(세포당 10^7 transcripts) 발생하는 non-translated small RNAs로서 이들의 표현의 증가는 EBV 감염의 결정적인 증거를 제공해 준다고 할 수 있다⁹.

Kanavaros등¹⁰과 Arber등¹¹은 비강과 부비동 등 상부 기도에 발생하는 말초 T세포 림프종들이 EBV와 밀접한 관련이 있다고 보고하였고, Hamilton-Dutoit와

Pallesen⁷은 면역억제 상태의 환자를 제외한 말초 T세포 림프종 환자의 10% 내지 47%가 EBV 양성이라고 하였다. EBV 양성율이 높은 림프종은 비강 림프종¹¹, 맥관중심성 림프종¹², 식혈현상을 동반하는 T세포 림프종¹³, T세포 림프종과 유사한 맥관 면역모세포성 림프절병증¹⁴ 등이다. EBV가 T세포 악성림프종의 종양세포에 침입하는 기전은 아직 잘 알려지지 아니하였지만 최근 말초 혈액 T세포에서 EBV에 대한 수용체(CD21)가 발현된다고 보고되어 이 기전이 밝혀지기 시작하고 있다¹⁵.

과거 안면 중앙부 특히 비강과 부비동 및 Waldeyer 편도환(구개편도, 비인두, 구인두)에 심한 궤양과 괴사를 보이는 파괴적인 병변을 1897년 McBride¹⁶가 'rapid destruction of the nose and face'이란 명칭으로 처음 기술한 이후 치사성 중심성 육아종¹⁷, 중심성 악성 세망증¹⁸ 등의 명칭으로 명명 되어져 왔고, Eichel등¹⁹은 비강에 발생하는 일반적인 악성림프종과 구분하여 이들을 다형성 세망증이라고 명명하였다. 靑笹등²⁰의 보고에 의하면 다형성 세망증은 일본 및 중국등 동아시아 특히 한국에 많이 발생한다고 하면서 이 질환이 상부기도에서 발생하는 악성림프종과의 사이에 임상적, 병리조직학적 및 면역조직화학적 면에 있어서 주목할 만한 차이가 있다고 하였다.

저자들은 이런 점에 주목하여 구개 편도(상부소화관 점막)와 비강, 부비동 및 비인두(상부기도 점막)에 생긴 다형성 세망증과 악성림프종에 있어서 병리조직학적 소견, 면역학적 형별분포, 및 EBV RNA (EBERs)의 빈도의 차이를 조사하여 다형성 세망증의 특징을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

본 연구에 이용한 재료는 1985년 1월 부터 1994년 12월까지 만 10년간 부산대학교병원 해부병리과에서 진단된 구개 편도(상부 소화관 점막)와 비강, 부

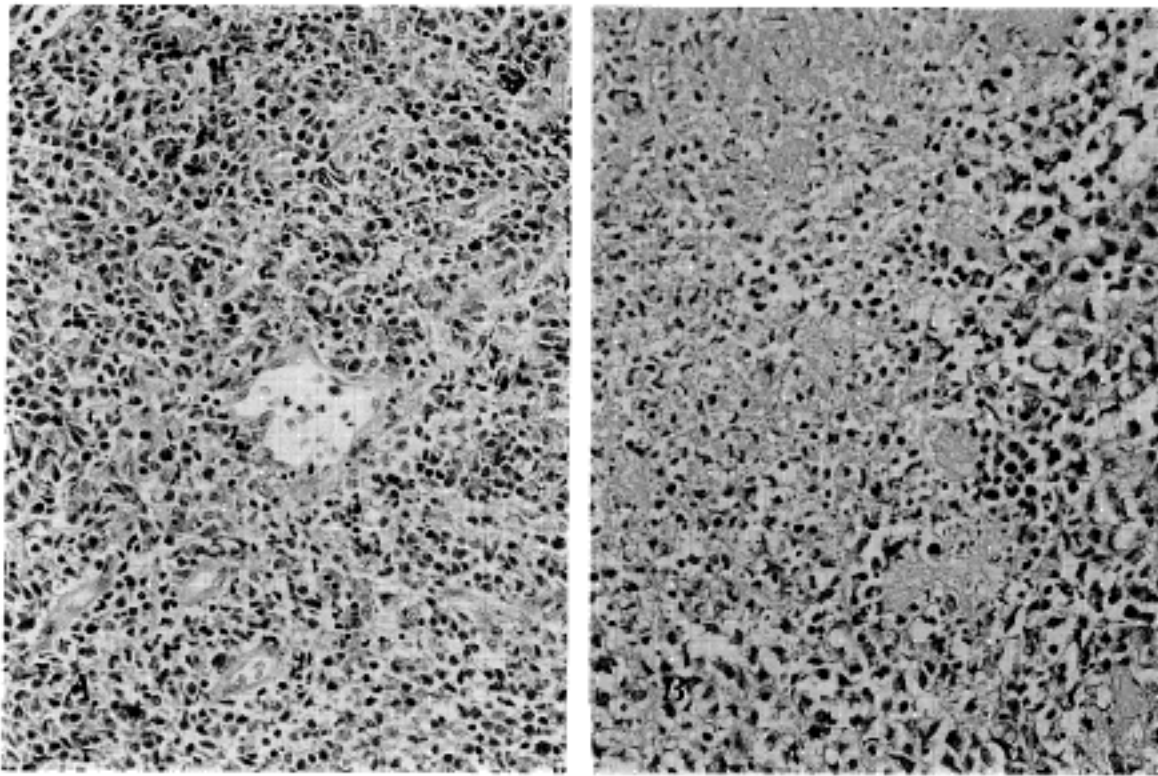


Fig. 1. Histologic features of polymorphic reticulosis; Angiocentric infiltration of atypical lymphoid cells(A), and Extensive necrosis of tumor cells(B).

비동 및 비인두(상부 기도 점막)에서 발생한 악성림프종 20예와 다형성 세망증 (다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종 포함) 28예 포함 48예였다. 이들은 10% 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매하여 보관한 것들 이었다.

2. 방법

1) **증례의 선택기준:** 비정형성 림프양 세포, 림프구, 형질세포, 조직구, 면역모세포, 호중구, 호산구 등의 다형성 침윤을 보이는 예들을 다형성 세망증이라고 판정하여 선택 하였다 (Fig. 1A). 비정형 림프양 세포들은 크기가 중간 크기였고, 핵은 불규칙하거나 길고 꼬여져 있었으며 염색질은 농염되었으며 핵소체는 뚜렷하지 않았고, 세포질의 양은 비교적 적었다. 이런 세포들은 흔히 소동맥 또는 세동맥 벽을 중심으로 양과껍질 모양의 침윤상을 보였으며 다양한 정도의 괴사의 소견을 나타내었다(Fig. 1B). 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종은 앞에서 설명한 다형성 세망증의 소견을 보이지만 일부에서 비정형 림프양세포보다 큰 핵을 가지며 한 두 개의 뚜렷한 핵인을 가지는 세포들이 하나 이상의 고배율 시야에서 70%이상 차지하고 있는 예들이었다²⁶. 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종을 포함하는 다형성 세망증과 악성림프종은 international working formulation²¹에 따라 분류 하였다.

2) **면역조직화학적염색(immunohistochemical stain):** 포르말린 고정과 파라핀에 포매된 조직들을 4 μ m의 두께의 절편으로 만들었다. B세포에 대한 단클론 항체는 L26(CD20, Zymed)을, T세포에 대한 단클론 항

체는 A6(CD45RO, Zymed)을 이용하였고, streptavidin-biotin peroxidase complex(ABC)방법으로 micro probeTM system을 이용하여 염색하였다. Xylene으로 탈파라핀한 조직절편은 점차로 희석한 알코올로 함수시킨 후 autoblocker(Research Genetics)에 2분간 반응시켜 내인성 과산화수소를 억제시킨 다음, 10배로 희석한 Immuno/DNA 완충액(Research Genetics)으로 수세하고 비특이적 결합을 억제하기 위해 protein blocker(Research Genetics)를 가하여 40°C에서 2분간 반응시켰다. 다시 10배로 희석한 Immuno/DNA 완충액으로 수세하고 1:50으로 희석한 일차항체를 첨가하여 40°C에서 20분간 반응시켰다. 수세 후 biotin과 결합한 이차항체(universal secondary antibody, Research Genetics)를 40°C에서 4분간 반응시켰다. 수세 후 streptavidin HRP detection system(Research Genetics)을 이용하여 40°C에서 5분간 반응시킨 후 diaminobenzidine(1mg/ml)으로 40°C에서 15분간 발색시킨다음 Mayer의 hematoxylin으로 대조 염색하고 universal mount(Research Genetics)로 봉입하였다. 이 염색표본들은 광학현미경하에서 세포질에 갈색으로 염색된 것을 양성으로 판정하였다(Fig. 2).

3) **인사이투 보합결합(in situ hybridization):** 이 연구에 사용한 EBV RNA probe(EBERs, Research Genetics)는 3' 말단에 biotin과 결합된 oligonucleotide로 EBV감염의 초기에 나타나는 두개의 작은 non-polyadenylated RNA(EBER-1, EBER-2)에 대해 상보적인 염기서열을 가지고 있는 물질이다. 조직 절편을 xylene으로 탈파라핀한 후 알코올로 함수시켜서 pepsin 용액(Research Genetics)으로 처리한 후(100°C에서 3

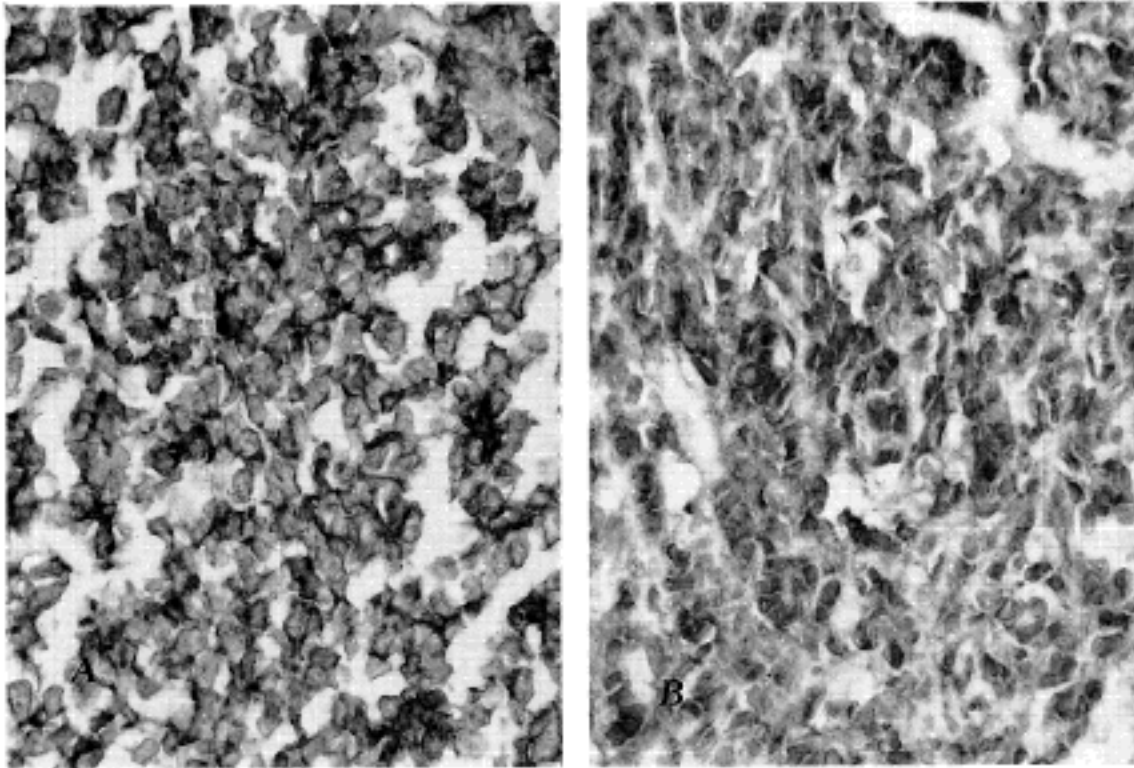


Fig. 2. Immunohistochemical stain of tumor cells; Large cells are positive for L26(B-cell)(A), and Atypical lymphoid cells reveal positivity for CD45RO(T-cell)(B).

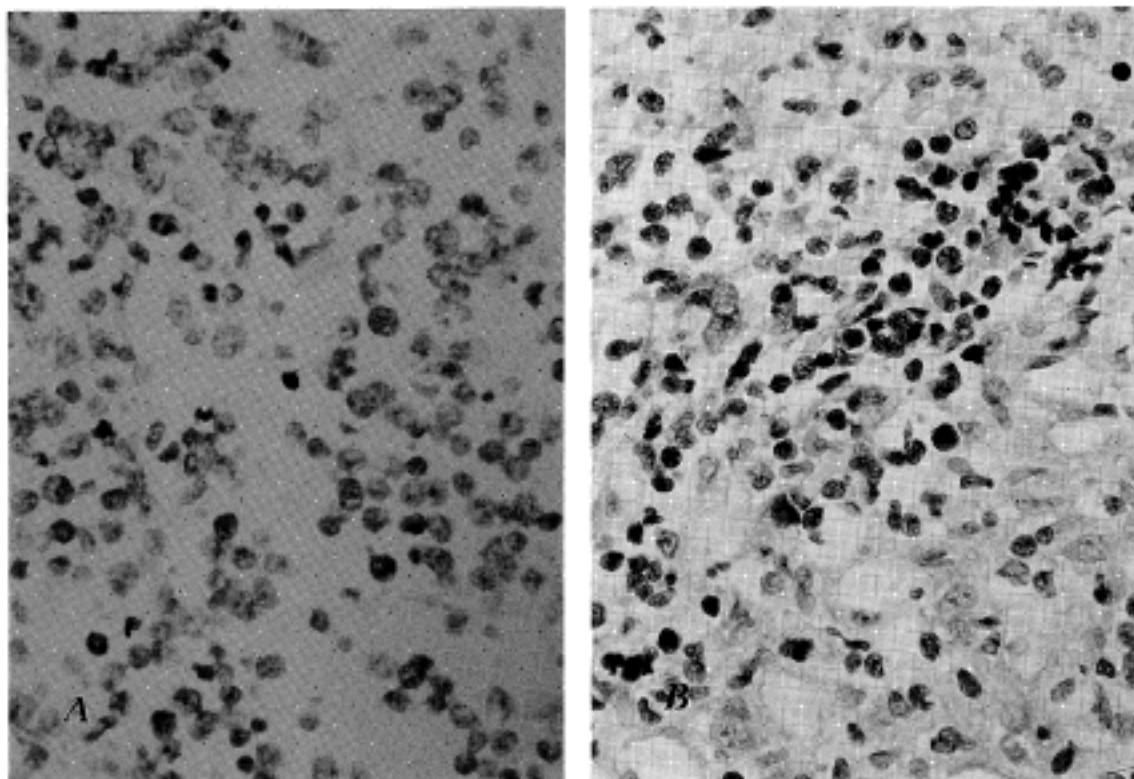


Fig. 3. In situ hybridization for EBERS; Large cells are negative for EBERS(A), and Atypical lymphoid cells are positive for EBERS (B).

분간 반응) PreHybe Plus(Research Genetics)로 전보합 결합을 100°C에서 3분간 시행하였다. EBERS을 Brigati probe diluent에 1:100으로 희석 후 조직절편과 중합 반응을 시행하였다. 85°C에서 4분간 중합반응한 후 실온에서 냉각시키고 다시 65°C에서 20분간 중합반응을 시켰다. 실온에서 냉각시킨 후 50°C에서 10분간 중합반응을 한번 더 시행하였다. 중합반응후 PostHybe wash(Research Genetics)로 4회 세척을 시행하였다. 수세후 biotin과 결합한 EBERS중에서 중합 반응이 일어난 RNA probe를 세포의 핵에서 확인하기 위해 streptavidin HRP detection system(Research

Genetics)을 이용하여 50°C에서 10분간 반응시킨후 diaminobenzidine(1mg/ml)으로 50°C에서 15분간 발색시킨 다음 Mayer의 hematoxylin으로 대조 염색하고 universal mount(Research Genetics)로 봉입하였다. 이 염색표본들에서 핵이 갈색으로 염색된 것을 양성이라고 판정하였다(Fig. 3).

3. 통계학적 분석

통계학적 유의성 검정은 χ^2 -분할표 검정법과 Fisher의 정확확률 검정법을 이용하였다.

성 적

1. 성별, 연령 및 발생부위

악성림프종 20예의 성별빈도는 남자 13명, 여자 7명으로 1.9:1의 비율이었고, 환자의 연령분포는 25세에서 73세 사이였고, 평균연령은 46.2세였다. 발생부위는 구개편도가 11예(55%)로 가장 많이 발생하였으며, 그 다음으로 비인두 5예(25%), 비강 2예(10%), 부비동 2예(10%)의 순이었다(Table 1).

다형성 세망증으로 진단된 28예의 성별빈도는 남자 19명, 여자 9명으로 2.1 : 1의 비율이었다. 환자의 연령분포는 19세에서 78세 사이였고, 평균연령은 46.5세였다. 발생부위는 비강이 13예(46%)로 가장 많이 발생하였으며, 그 다음으로 구개편도 9예(32%), 비인두 6예(22%)의 순이었다(Table 2).

2. 병리조직학적 소견

악성림프종 20예 중 diffuse large cell type이 16예

(80%)로 가장 높은 빈도를 보였고 diffuse mixed small and large cell type이 2예(10%), 그리고 lymphoblastic type과 small lymphocytic type이 각각 1예(5%)씩 이었다(Table 1).

다형성 세망증 28예중 international working formulation 분류에 의한 diffuse large cell type이 12예(43%), diffuse mixed small and large cell type이 10예(35%), 그리고 diffuse large cell immunoblastic type, small lymphocytic type이 각각 3예(11%)이었다(Table 2).

3. 면역조직화학적 검사 소견

악성림프종 및 다형성 세망증의 면역형별 빈도는 Table 3에 제시되어 있다. 악성림프종의 면역형별 빈도는 20예중 B세포 양성예가 15예(75%), T세포 양성예가 5예(25%)였다. 다형성 세망증 총 28예중 B세포 양성예가 6예(21%), T세포 양성예가 22예(79%)였다. 이들 두 군사이의 면역형별 분포는 통계학적으로 유의 있는 차이가 인정되어($p < 0.05$), 악성림프종에는 B세포형이, 그리고 다형성 세망증에는 T세

Table 1. Clinicopathologic features of malignant lymphoma occurred in upper aerodigestive tract

Case	Age	Sex	Site	Histologic subtype	Immuno-phenotype	EBERs
1	25	M	Tonsil	DL	B	(-)
2	50	M	Tonsil	DL	T	(-)
3	30	F	Tonsil	DL	B	(-)
4	45	F	Tonsil	DSL	B	(-)
5	73	M	Tonsil	DL	B	(-)
6	63	M	Tonsil	DLB	B	(-)
7	71	M	Paranasal sinus	DL	B	(+)
8	58	M	Tonsil	DL	B	(-)
9	26	F	Tonsil	DL	B	(-)
10	37	F	Paranasal sinus	DL	T	(+)
11	49	M	Nasal cavity	DL	T	(-)
12	29	F	Tonsil	DM	B	(+)
13	34	M	Nasopharynx	DL	B	(-)
14	28	F	Nasal cavity	DL	T	(+)
15	47	F	Nasopharynx	DL	B	(-)
16	49	M	Nasopharynx	DL	B	(-)
17	53	M	Tonsil	DL	B	(-)
18	58	M	Nasopharynx	DL	T	(+)
19	62	M	Nasopharynx	DL	B	(-)
20	36	M	Tonsil	DM	B	(-)

Abbreviation: DL, Diffuse large cell lymphoma; DSL, Diffuse small lymphocytic; DLB, Large cell immunoblastic lymphoma; DM, Diffuse mixed small and large cell lymphoma; EBERs, Epstein-barr virus encoded RNAs.

Table 2. Clinicopathologic features of polymorphic reticulosis and malignant lymphoma with features of polymorphic reticulosis occurred in upper aerodigestive tract

Case	Age	Sex	Site	Histologic subtype	Immuno-phenotype	EBERs
1	25	M	Nasal cavity	DL	T	(+)
2	27	F	Nasopharynx	DL	T	(+)
3	63	F	Tonsil	DM	T	(-)
4	45	M	Nasal cavity	DL	T	(+)
5	46	M	Nasal cavity	DL	T	(+)
6	42	M	Nasal cavity	DM	T	(-)
7	53	F	Nasopharynx	DL	T	(+)
8	58	F	Nasopharynx	DL	T	(+)
9	54	F	Nasopharynx	DM	T	(+)
10	34	M	Nasal cavity	DSL	T	(+)
11	28	M	Nasal cavity	DLB	T	(+)
12	67	M	Nasopharynx	DM	T	(-)
13	62	F	Tonsil	DL	T	(-)
14	19	M	Tonsil	DLB	B	(-)
15	39	M	Tonsil	DM	B	(-)
16	51	M	Nasal cavity	DM	T	(+)
17	46	F	Tonsil	DLB	B	(-)
18	48	M	Tonsil	DM	T	(+)
19	29	M	Nasal cavity	DM	T	(+)
20	78	F	Tonsil	DL	B	(-)
21	40	M	Tonsil	DL	T	(+)
22	39	M	Tonsil	DSL	B	(-)
23	35	M	Nasal cavity	DSL	T	(+)
24	68	M	Nasopharynx	DL	T	(-)
25	58	F	Nasal cavity	DL	T	(+)
26	52	M	Nasal cavity	DM	T	(+)
27	44	M	Nasal cavity	DL	B	(-)
28	52	M	Nasal cavity	DM	T	(-)

Abbreviation: Refer to Table 1.

Table 3. Comparison of immunophenotype of ML and PR & ML with features of PR

	ML (n=20)	PR & ML with features of PR (n=28)
B-cell	15	6
T-cell	5	22
Total	20	28

 $\chi^2=13.60$ ($p<0.05$).

Abbreviation: ML, Malignant lymphoma; PR, Polymorphic reticulosis.

포형이 우세하였다.

악성림프종과 다형성 세망종의 발생부위에 따른 면역형별 분포성적은 Table 4에서 보는 바와 같다. 악성림프종은 상부소화관점막(구개편도)에는 B세포형이 많았고 상부기도 점막(비강, 비인두, 부비동)에는 T세포형과 B세포형의 빈도가 비슷하였다. 상부소화관점막(구개편도)에서 발생한 악성림프종에서 B세포형이 우세한 경향이 있으나(10/11예, 93%) 상부기도점막(비강, 비인두, 부비동)에서 발생한 악성림프종에 비해서 통계적으로 유의적 차이는 인정되지 아니하였다($p>0.05$). 이에 비하여 다형성 세망종은 상부소화관점막(구개편도)에는 T세포형 및 B세포

Table 4. Comparison of immunophenotype of ML and, PR & ML with features of PR between upper digestive tract(palatine tonsil) and upper respiratory tract(nasal cavity, nasopharynx, and paranasal sinus)

	*ML (n=20)		†PR & ML with features of PR (n=28)	
	T-cell	B-cell	T-cell	B-cell
Upper digestive tract	1	10	4	5
Upper respiratory tract	4	5	18	1
Total	5	15	22	6

* $\chi^2=3.30(p>0.05)$, † $\chi^2=9.17(p<0.05)$.
Abbreviation: Refer to Table 3.

Table 6. Comparison of EBERs positivity of ML and, PR & ML with features of PR between upper digestive tract(palatine tonsil) and upper respiratory tract(nasal cavity, nasopharynx, and paranasal sinus)

	*ML (n=20)		†PR & ML with features of PR (n=28)	
	EBERs(+)	EBERs(-)	EBERs(+)	EBERs(-)
Upper digestive tract	1	10	2	7
Upper respiratory tract	4	5	14	15
Total	5	15	16	12

* $\chi^2=3.30(p>0.05)$, † $\chi^2=6.60(p<0.05)$.
Abbreviation: Refer to Table 5.

Table 5. Comparison of EBERs positivity of ML and, PR & ML with features of PR

	ML (n=20)	PR & ML with features of PR (n=28)
EBERs(+)	5	16
EBERs(-)	15	12
Total	15	12

$\chi^2=4.89(p<0.05)$.

Abbreviation: EBERs, Epstein-barr virus encoded RNAs and refer to Table 3.

형이 비슷하였고 상부기도 점막(비강, 비인두, 부비동)에는 T세포형이 압도적으로 많았으며(18/19예, 94.2%), 통계학적으로 유의 있는 차이가 인정되었다($p<0.05$).

4. EBERs에 대한 인사이투 보합결합

악성림프종과 다형성 세망증의 인사이투 보합결합 반응에 관한 성적은 Table 5에 제시되어 있다. 악성림프종은 20예중 5예(25%)에서 EBERs에 양성 있었고, 다형성 세망증 28예중 EBERs에 16예(57%)에서 양성을 나타내었다. 이들 두군간의 EBERs에 대한 양성반응율은 통계학적으로 의미 있는 차이가 인정되었다($p<0.05$).

악성림프종과 다형성 세망증의 발생부위별 EBERs 양성 반응 분포는 Table 6에서 보는 바와 같다. 악성림프종에 있어서 상부소화관점막(구개편도)에는 EBERs 양성 보다 음성예가 많았고(1/11예, 9%), 상부기도 점막(비강, 비인두, 부비동)에서는 EBERs 음성과 양성이 비슷하였으나(4/9예, 44%) 통계학적으로 유의적 차이는 인정되지 않았다($p>0.05$). 다형성 세망증에 있어서 상부소화관점막(구개편도)에는 EBERs 양성보다 음성예가 많았고(2/9예, 22%), 상부기도 점

Table 7. Frequency of EBERs positivity in ML and, PR & ML with features of PR according to immunophenotype

	*ML (n=20)		†PR & ML with features of PR (n=28)	
	EBERs(+)	EBERs(-)	EBERs(+)	EBERs(-)
T-cell	3	2	16	6
B-cell	2	13	0	6
Total	5	15	16	12

* $\chi^2=4.35(p>0.05)$, † $\chi^2=10.18(p<0.05)$.

Abbreviation: Refer to Table 5.

막(비강, 비인두, 부비동)에서는 EBERs 양성인 예가 많았으며(14/19예, 74%) 통계학적으로 유의 있는 차이가 인정되었다($p<0.05$).

악성림프종과 다형성 세망종의 면역형별에 따른 EBERs에 대한 인사이두 보합결합의 성적은 Table 7에 제시되어 있다. 악성림프종에 있어서 T세포형에는 EBERs 양성과 음성이 비슷하게 발생하였으며(3/5예, 60%), B세포형에서는 EBERs 양성보다 음성이 많았으나(2/15예, 13%) 통계학적으로 유의적 차이는 인정되지 아니하였다($p>0.05$). 다형성 세망종에 있어서 T세포형에는 EBERs 양성이 음성보다 뚜렷이 많았으며(16/22예, 73%), B세포형에서 EBERs 양성은 1예도 없었고 전예가 음성이었으며(0/6예, 0%) 통계학적으로 유의 있는 차이가 인정되었다($p<0.05$).

EBERs에 양성을 보이는 증례를 살펴보면 이들 21예중 16예는 다양한 정도의 맥관 중심성 침윤의 소견과 괴사소가 관찰되었다. 이들을 다시 발생부위별로 살펴보면 비강, 비인두 및 부비동이 18예(86%)였으며, 구개편도가 3예(14%)였다. 면역형별 분류에 따라 EBERs의 양성소견을 보이는 증례를 살펴보면 T림프구 표지자에 21예중 19예(90%)가 양성 반응을 보였으며 나머지 2예에서는 B림프구 표지자에 양성 소견을 보였다.

고 찰

상부소화기도에 발생하는 다형성 세망종 및 악성림프종은 지역에 따라 그 빈도에 차이가 있다. Frierson등²²은 비강과 비인두에 발생하는 악성림프종의 빈도를 서양인의 경우 악성림프종의 1.5~3%로 보고 하였고, Ho등²³은 동양인에서는 7~8%라고 보고하였다. 국내에서는 김등²⁴이 그 빈도가 6.2%라고

보고하였으며, 지등²⁵은 8.9% 정도라고 보고하였다. 다형성 세망종은 조직학적으로 비정형성 림프양 세포와 림프구, 형질세포, 조직구, 면역모세포, 호중구 및 호산구 등의 맥관 중심성 침윤과 다양한 정도의 괴사소를 나타내는 것이 특징이다. Ho등²⁶ 및 青笹등²⁰은 이형의 림프종은 상부 소화기도에 발생하는 통상적인 악성림프종과 비교하여 성별과 연령별 빈도, 호발부위와 전이정도, 치료에 대한 반응, 생존율 등에서 차이를 보인다고 보고하였다. 본 연구에서도 해부학적인 호발부위는 다형성 세망종 및 다형성 세망종의 특징을 가지는 악성림프종은 비강과 비인두였고 악성림프종은 구개편도였다.

다형성 세망종과 다형성 세망종의 특징을 가지는 악성림프종의 면역조직화학적 특성은 지리적인 차이를 보인다. 1987년 Chan등²⁷의 보고에 의하면 동양인에서는 비강에서 발생한 악성림프종의 대부분이 T세포 기원이라고 보고하였고, 이에 반해 1989년 Frierson등²²은 서양인에 발생한 비강 및 부비동의 악성림프종들이 대부분 B세포 표지자에 양성반응을 보인다고 보고 하였다. 저자들의 관찰성적은 동양인을 대상으로 조사한 보고들과 유사하여 다형성 세망종과 다형성 세망종의 소견을 보이는 악성림프종의 79%에서 T세포 표지자에 양성소견을 보인 반면 악성림프종의 75%에서 B세포 표지자에 양성소견을 보였다.

1990년 Harabuchi등²⁸이 비강에 발생한 T세포성 악성림프종 5예에서 EBV DNA존재를 증명한 이후로 비강 및 비인두에서 발생한 T세포성 악성림프종은 EBV와 연관성이 있다는 보고가 많아졌다. Ho등²⁹도 11예의 비강에서 발생한 악성림프종 환자중 10예에서 EBV genome이 발현된다고 보고 하였다. 1992년 Weiss등³⁰에 의하면 B세포뿐 아니라 T세포 기원의

악성림프종에서도 EBV DNA가 발견된다고 보고하고, 또한 해부학적인 발생부위가 EBV genome 표현과 더욱 깊은 관련이 있다고 하였다. 1993년 Kanavaros등¹⁰은 비강에 생기는 악성림프종은 EBV와 연관된 특징적인 병변이라고 규정하고 EBV관련된 악성림프종의 발생부위는 비강과 비인두가 중요하다고 보고 하였다. 저자의 성적에서도 EBERs에 양성을 보이는 21예중 16예(76%)에서 비강과 비인두에 발생하였고 21예중 19예(90%)가 T세포형으로 앞서 소개한 문헌들의 성적에 잘 부합되었다^{10,28-30}.

1991년 Katazenstein과 Peiper³¹가 폐에서 발생한 맥관중심성 면역증식성 병변에서 EBV가 관련한다고 보고하였다. 1992년 Medeiros등³²은 인체의 여러장기(폐, 피부 및 상부기도등)에서 발생한 맥관중심성 악성림프종에서 EBV RNA가 발현된다고 보고하였다. 본 연구에서도 EBERs에 양성을 보이는 21예중 16예에서 다양한 정도의 맥관중심성 침윤의 소견과 괴사가 관찰되어 이러한 보고들과 잘 부합하였다.

이상과 같은 소견을 종합하여 보면 다형성 세망증은 비강과 비인두에 호발하고, T세포 표지자에 양성소견을 보이는 경우가 많으며, 조직학적으로는 맥관중심성 침윤과 괴사를 특징으로 하는 악성림프종으로서 상부기도에 발생한 통상적인 악성림프종과 발생부위, 면역형별 분포 및 EBERs의 양성율에서 차이를 보였다.

결 론

저자들은 인체의 상부소화관점막(구개편도)과 상부기도점막(비강, 부비동 및 비인두)에 생긴 관례적 악성림프종 20예와 다형성 세망증 및 다형성 세망증의 특징을 가지는 악성림프종 28예에 대하여 이들의 발생부위별, 면역조직학적인 형별분포 그리고 EBV RNA(EBERs)의 발현정도를 검색하여 얻은 결과를 다음과 같이 요약 하였다.

1) 상부소화기도에서 발생하는 악성림프종 20예중 편도에 11예(55%)로 가장 호발하였고, 다형성 세망증 및 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종은 비강과 비인두에 19예(78%)로 가장 호발하였다.

2) 상부소화기도에 발생하는 악성림프종 20예중 15예(75%)에서 B림프구 표지자에 양성반응을 보이는 반면, 다형성 세망증 및 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종의 28예중 22예(79%)에서 T림프구 표지자에 양성소견을 보였다.

3) 상부소화기도에 발생하는 악성림프종 20예중 5예(25%)에서만 EBERs에 양성소견을 보이는 반면,

다형성 세망증 및 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종 28예중 16예(57%)에서 EBERs에 대해 양성소견을 보였다.

4) EBERs에 양성소견을 보인 21예중 16예(76%)에서 다양한 정도의 맥관중심성 침윤 및 괴사의 소견을 보였으며 이들중 19예(90%)는 T세포 표지자에 양성 반응을 보였고 비강과 비인두에 16예(76%)로 가장 호발 하였다.

위에 기술한 소견에 의거하여 상부소화기도에서 발생한 다형성 세망증 및 다형성 세망증의 소견을 보이는 악성림프종은 비강과 비인두에 호발하며 다양한 정도의 맥관중심성 침윤 및 괴사의 소견을 보이고 많은 예에서 EBV RNA(EBERs)를 발현하며 면역표현형상 대개 T림프구의 악성림프종으로 특징지워진다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-703.
2. Ho M, Miller G, Atchison W. Epstein-Barr virus infection and DNA hybridization studies in post-transplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions; the role of primary infection. *J Infect Dis* 1985; 152: 876-886, 1985.
3. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. Epstein Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 86-91.
4. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G. A survey of Epstein-Barr virus gene expression in sporadic non-Hodgkin's lymphomas; Detection of Epstein-Barr virus in a subset of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1992; 140: 1315-1325.
5. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991; 337: 320-322.
6. Klein G. Viral latency and transformation; the strategy of Epstein-Barr virus. *Cell* 1989; 58: 5-8.
7. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G. Demonstration of Epstein-Barr viral genomes in routine paraffin sections of lymphoproliferative and epithelial lesions by in situ hybridization. In Fenoglio-Preiser CM, Wolff M, Rilke F eds. *Progress in Pathology XII*. Philadelphia: Field and Wood. 1992: 97-128.
8. Khan G, Coates PJ, Kangro HO, Slavin G. Epstein-Barr virus(EBV) encoded small RNAs; targets for

- detection by in situ hybridization with oligonucleotide probes. *J Clin Pathol* 1992; 45: 616-620.
9. Howe JG, Steitz JA. Localization of Epstein-Barr virus encoded RNAs by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9006-9010.
 10. Kanavaros P, Leses M-C, Brirer J, et al. Nasal T cell lymphoma; A clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 81: 2688-2695.
 11. Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen YY, Jaffe ES. Nasal lymphomas in Peru; High incidence of T cell immunophenotype and Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 392-399.
 12. Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen YY, Weiss LM. Localization of Epstein-Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 439-447.
 13. Gaffey MJ, Frierson HF Jr, Medeiros LJ, Weiss LM. The relationship of Epstein-Barr virus to infection related and familial hemophagocytic syndrome and lymphoma-related hemophagocytosis; an in situ hybridization study. *Hum Pathol* 1993; 24: 657-667.
 14. Weiss LM, Jaffe ES, Liu XF, Chen YY, Shibata D, Medeiros LJ. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood* 1992; 79: 1789-1795.
 15. Sauvageau G, Stocco R, Kasparian S, Menezes J. Epstein-Barr virus receptor expression on human CD8+(cytotoxic/suppressor) T lymphocytes. *J Gen Virol* 1990; 71: 379-386.
 16. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryng* 1897; 12: 64-69.
 17. Kassel SH, Echevarria RA, Guzzo FP. Midline malignant reticulosis (so-called lethal midline granuloma). *Cancer* 1969; 23: 920-935.
 18. Fechner RE, Lamppin DW. Midline malignant reticulosis. A clinicopathologic entity. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 467-476.
 19. Eichel BS, Harrison EG, Devine KD, et al. Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. *Am J Surg* 1966; 112: 597-605, 1966.
 20. 青笹克之, 美島健二, 古謝静男. 鼻領域の悪性リンパ腫と類縁疾患. *病理と臨床* 1993; 11: 1410-1414.
 21. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
 22. Frierson HF, Jr, Innes DJ Jr, Mills SE, Wick MR. Immunophenotypic analysis of sinonasal non-Hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 636-642.
 23. Ho FCS, Todd D, Loke SL, Ng RP, Khoo RKK. Clinico-pathological features of malignant lymphoma in 294 Hong Kong Chinese patients, retrospective study covering an eight year period. *Int J Cancer* 1984; 34: 143-148.
 24. Kim CW, Kim IS, Ko YH, Cho H, et al. Clinicopathologic and immunophenotypic study of non-Hodgkin's lymphoma in Korea. *J Kor Med Sci* 1992; 7: 193-198.
 25. Chi JG, Kim CW, Cho KJ, Lee SK. Malignant lymphomas in Korea. Proceedings of the First Korean-Japanese Workshop on lymphoreticular tissues and diseases. 1989; 147-155.
 26. Ho FCS, Choy D, Loke SL, et al. Polymorphic reticulosis and conventional lymphomas of the nose and upper aerodigestive tract; A clinicopathologic study of 70 cases and immunophenotypic studies of 16 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 1041-1050.
 27. Chan JKC, Ng CS, Lau WH, Lo STH. Most nasal/nasopharyngeal lymphomas are peripheral T cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 418-429.
 28. Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A, et al. Epstein-Barr virus in nasal T cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335: 128-130.
 29. Ho FCS, Srivastava G, Loke SL, et al. Presence of Epstein-Barr virus DNA in nasal lymphomas of B and T cell type. *Hematol Oncol* 1990; 8: 271-281.
 30. Weiss LM, Gaffey MJ, Chen YY, Frierson HF Jr. Frequency of Epstein-Barr viral DNA in "Western" sinonasal and Waldeyer's ring non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 156-162.
 31. Katazenstein AA, Peiper SC. Detection of Epstein-Barr virus genomes in lymphomatoid granulomatosis. Analysis of 29 cases by the polymerase chain reaction technique. *Mod Pathol* 1990; 3: 435-441.
 32. Medeiros LJ, Jaffe ES, Chen YY, et al. Localization of Epstein Barr viral genomes in angiocentric immunoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 439-447.