

림프종양 구진증 18예에 대한 임상·병리학적 검색

고신대학교 의과대학 병리학교실 및 피부과학교실*

고숙경·김혜숙[†]·서기석*·김상태*·허만하

Clinico-Pathologic Evaluation of 18 Cases of Lymphomatoid Papulosis

Sug Kyoung Ko, M.D., Hye Sook Kim, M.D., Kee Suck Suh, M.D.*
Sang Tae Kim, M.D.* and Man-Ha Huh, M.D.

Department of Pathology and Dermatology*, Kosin University Medical Center,

Lymphomatoid papulosis is an enigmatic disease entity which is clinically benign and histologically malignant. Although sporadic cases have been reported, we could not find any comprehensive report on the combined clinical and histologic features of lymphomatoid papulosis in the literature. Perhaps the most controversial aspect of lymphomatoid papulosis is its pathogenesis and categorization as a benign versus a malignant entity. To date, there are no reports on p53 and bcl-2 protein expression in lymphomatoid papulosis. We analysed the clinico-pathological findings of 18 cases with lymphomatoid papulosis during the 10 year period from 1984 to 1995 and examined the prevalence of immunoreactivity for CD30(DAKO, Ber-H2), p53(DAKO, DO-7), and bcl-2(DAKO, 124) using an immunohistochemical(ABC) method. The results obtained are summarized as follows. 1) Age distribution ranged from 20 to 65, with a mean age of 45 years and a sex distribution which showed a male predominance(8 : 1). The lesions were located on the trunk and extremities(8cases), extremities(7cases), and trunk(3 cases). The morphology of the lesions were papules or plaques(12 cases), and nodules(6 cases). 2) Histopathologic types were classified into 3 types: type A(4 cases), type B(8 cases) and mixed type (6 cases). 3) Positive immunoreactivity for CD30 was seen in 17%(3 of 18cases): type A(2 of 3) and mixed type(1 of 3). 4) The positive immunoreactivity for p53 and bcl-2 was observed in 29%(5 of 18) and 11%(2 of 18), respectively. 5) Cases showing positive immunoreactivity for P53 were type A(1 of 5), type B(1 of 5), and mixed type(3 of 5). 6) Cases showing positive immunoreactivity for bcl-2 were mixed type(2 of 2). One case developed into Ki-1 lymphoma. These results support the idea that lymphomatoid papulosis and Ki-1 lymphoma represent a continuum. The role of p53 gene mutation and bcl-2 activation in the development of lymphomatoid papulosis is currently unknown. But, our results suggest that p53 gene mutation and bcl-2 activation are not a critical step in the development of lymphomatoid papulosis. Further studies are needed to elucidate the role of p53 gene mutation and bcl-2 activation in the development and progression of lymphomatoid papulosis. (**Korean J Pathol 1996; 30: 505 ~ 514**)

Key Words: Lymphomatoid papulosis, CD30, p53, bcl-2, Immunohistochemistry

접 수 : 1995년 9월 30일, 게재승인 : 1995년 12월 14일

주 소 : 부산시 서구 압남동 34번지, 우편번호 602-030

고신의료원 해부병리과, 고숙경

[†]현소속 : 부산세강병원 해부병리과

서 론

림프종양 구진증(lymphomatoid papulosis)은 임상적으로 양성의 경과를 취하지만 병리학적으로는 비정형적인 림프구의 침윤을 특징으로 하는 피부질환으로 그 병인과 악성여부가 분명히 밝혀져 있지 않는 흥미로운 질환이다. 이 질환은 그 발생빈도가 낮으나 최근에 이르러 국내에서도 이 질환에 대한 임상·병리학적 관심이 높아져 몇몇 증례들이 보고되고 있다¹⁻⁴. 그러나 이 증례보고들은 산발적이기 때문에 이 질환에 관한 총체적인 병리조직학적 관찰을 어렵게 하고 있는 것도 사실이다. 그리고 다양한 악성종양에서 그 발현이 연구 보고된 종양 억제 유전자 p53과 종양유전자 bcl-2 발현에 대해서는 국내외 문헌을 통하여 접할 수 없었다. 이에 저자들은 18예의 림프종양 구진증의 병리조직학적 소견을 정리하고 아울러 CD30의 발현과 더불어 p53과 bcl-2 유전자에 대한 발현율을 면역조직화학적 방법(Avidin-Biotin Complex 법)으로 검색하여 이 질환의 성상을 밝히는데 기여하고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구 재료

1984년부터 1995년 까지 부산 고신의료원에서 입

상적으로 림프종양 구진증으로 진단되고 생검조직을 통해 병리조직학적으로 확진된 18예이다. 이 증례들은 피부과에서 연구목적으로 편심있게 수집된 예들이다.

2. 연구 방법

1) 병리조직학적 검색: 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매하여 보관된 블록을 연속 절편하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행한 후 병리조직학적 소견을 관찰하고 Willemze의 분류⁵에 근거해 A형, B형, 그리고 혼합형으로 구분했다. A형은 다형성의 기괴하게 생긴 핵과 뚜렷한 핵소체, 그리고 풍부한 세포질을 가진 큰(20~35 um) 세포를 특징으로 하며 일부에서는 Reed-Sternberg 세포와 유사하게 이핵성(binucleated)을 보이는 경우이다(Fig. 1). B형은 과염색성의 대뇌상의 핵이 있고 세포질은 적어서 비교적 작은 크기(9~14 um)의 세포가 주로 침윤한 경우이다(Fig. 2). 혼합형은 두가지 형의 조직학적 특징을 보이는 이행형의 경우이다.

2) 면역조직화학적 검색: 각 증례의 조직 표본을 CD30(Dako), p53(Dako, DO-7), bcl-2 항원(Dako, 124)에 대한 단일클론 항체를 이용하여 Avidin-Biotin Complex 방법으로 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 염색 결과 전시야에서 10개 이하의 세포가 염색된 경우는 음성으로 분류하였다⁶.

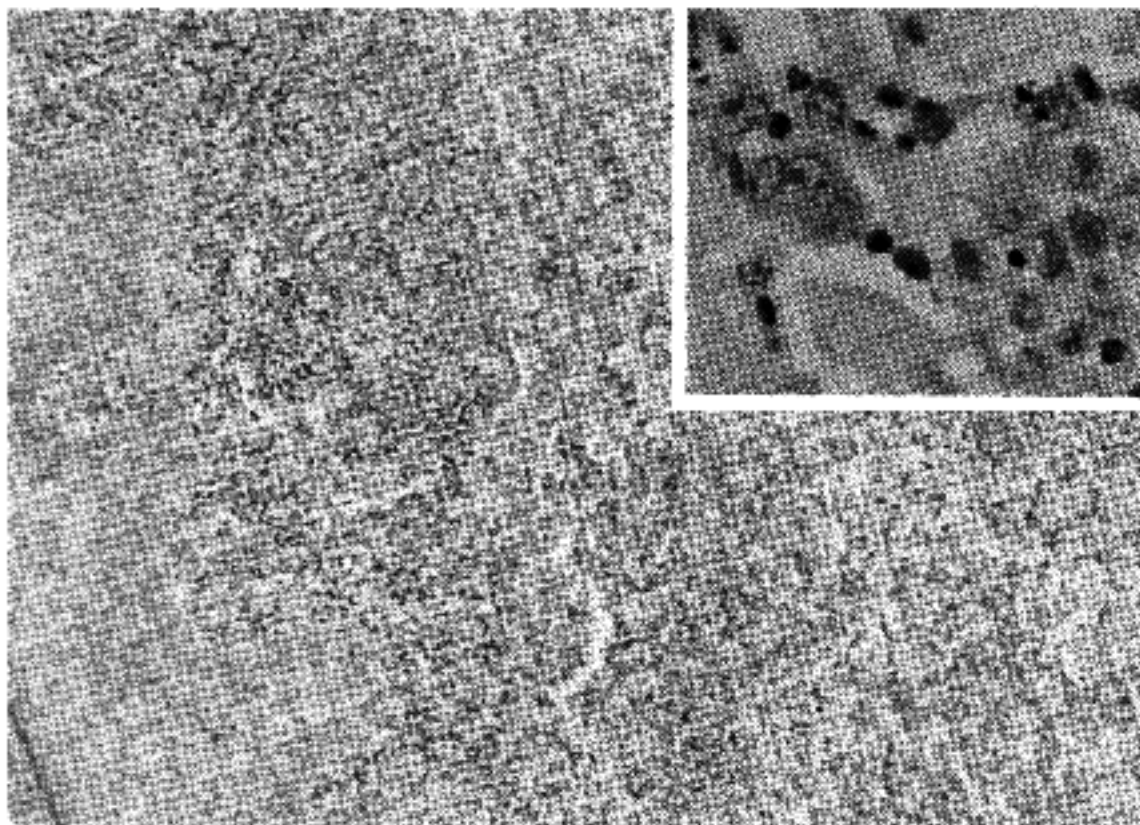


Fig. 1. Microscopic findings of type A lymphomatoid papulosis (case 3), showing large binucleated cells which resemble Reed-Sternberg cell(Inset).

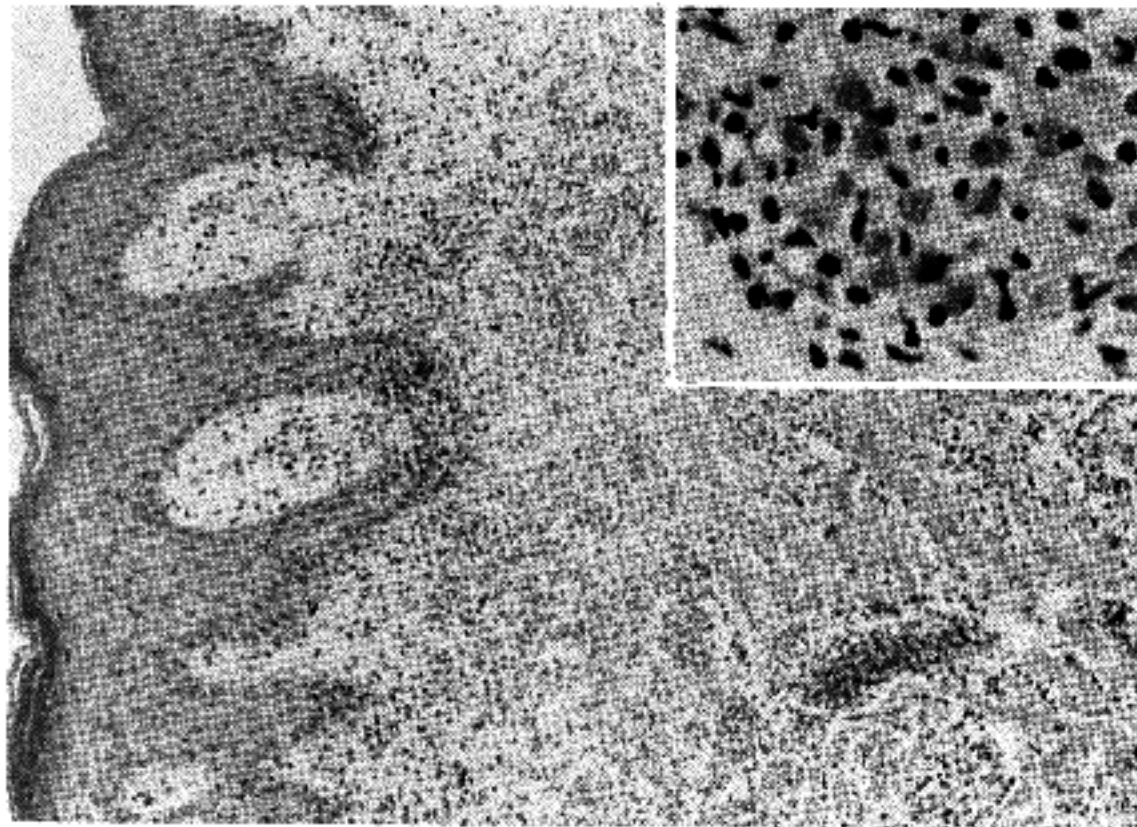


Fig. 2. Microscopic findings of type B lymphomatoid papulosis (case 5), showing scattered atypical cerebriform mononuclear cells in dermis. Epidermotropism (Inset) is also noted.

Table 1. Clinical summary of 18 cases of lymphomatoid papulosis

Case	Sex/Age (at onset)	Duration	Type of lesion	Sites of lesions	Follow up (months)	Course
1	M/45	1 week	Pa,	Pl E	NC	NC
2	F/20	4 days	Pa, pu	T, E	8	I
3	M/44	3 years	Pa	T, E	NC	NC
4	M/36	4-5 years	Pa	T, E	48	I
5	M/62	10 days	Pa	T	1	SR
6	M/51	3 years	Pa, No	E	NC	NC
7	M/40	10 years	Pa	E	22	TI
8	M/50	20 days	Pa, No	T, E	19	I
9	M/65	6 months	No	T, E	18	TI
10	M/53	5 months	Pa, No	T, E	17	SR
11	M/61	3 years	Pa, No	E	14	ML
12	M/36	5 years	Pa, Ve	E	14	NI
13	M/46	7 months	Pa, Pl	T	9	TI
14	M/43	3 months	Ve, Pa	T, E	12	TI
15	M/35	1 week	Pa, Pl	E	9	TI
16	F/23	1 year	Pa, Pl E	6	1	
17	M/28	10 years	No	T	NC	NC
18	M/63	4 months	Pa	T, E	NC	NC

Pa: papules, Pl: plaques, No: nodules, Ve: vesicles, T: trunk, E: extremities, D: dead, I: improved, TI: temporarily improved, NI: not improved, SR: spontaneous regression, ML: malignant lymphoma, NC: not checked

결 과

1. 성별, 연령, 이환기간, 발생부위, 육안적 소견, 및 치료경과(Table 1)

성별분포는 남자 16명이고 여자 2명으로 8:1의 비율이었다. 환자의 연령분포는 20세에서 65세 까지로 평균 45세였다. 이환기간은 4일에서 10년이었고 평균 약 2년 2개월이었다. 발생부위는 체간 및 사지에 8예(44.4%), 사지 7예(38.8%), 체간 3예(16.6%)의 순이었다. 육안적으로 모든 환자는 만성, 반복성, 그리고 자연치유되는 구진이나 관(plaque)을 보인 예가 12예(66.7%), 견전을 동반한 예(Fig. 3a)가 6예(33.3%)였으며 그 크기는 대개 2 cm 이하였다. 이들 중 1예(5.6%)(case 11)에서는 둔부에 발생한 구진 및 결절이 자연치유된후 재발을 거듭하다 림프종양 구진증이 발생한 3년후 둔부와 상완부에 케양과 가피로 덮힌 결절성 병변(Fig. 3b)인 림프종으로 진행하였다.

2. 병리조직학적 소견(Table 2)

Willemze등의 분류기준⁵에 따라 분류한 바 총 18예중 A형(Fig. 1) 4예, B형(Fig. 2) 8예, 혼합형 6예로 구분 되었다. 진피의 조직학적 소견으로는 다양한 모양의 세포들이 a) 진피의 혈관주위 및 간질에 침윤되어 전체적으로 설상(wedge shape)의 분포(50%)를 보이거나 b) 세포들이 혈관주위에만 국한되어 침윤한 경우(33%)등이 있었다. 비정형 세포들은 전 예

(100%)에서 다 관찰되었고 이들 중 일부는 Reed-Sternberg세포와 닮아 보였다(Fig. 1). 그외 유두진피부종(50%), 적혈구의 맥관의 유출 및 혈관벽 비후(100%)등이 관찰되었다. 표피의 조직학적 소견으로는 이상각화증(50%), 해면층 및 소수포(40%), 그리고 V형 포피 괴사(28%)등이 관찰되었다. 본 연구의 증례 중 이환기간이 짧으며 추적조사도 되지 않은

Table 2 Histopathologic findings of lymphomatoid papulosis(18 cases)

Histopathologic findings	Number of patients(%)
Epidermis	
parakeratosis with or without neutrophils	9(50)
spongiosis and/or spongiotic vesicles	8(44)
wedge shaped necrosis and individual necrotic keratinocyte	6(33)
epidermal invasion of lymphocytes	14(78)
Dermis	
wedge shaped infiltrate in the dermis	10(56)
perivascular infiltrate	8(44)
many neutrophils and/or eosinophils	10(56)
pleomorphism of atypical cells	18(100)
Reed-Sternberg like cells	3(17)
mitotic figures	2(11)
plump endothelial cells	18(100)

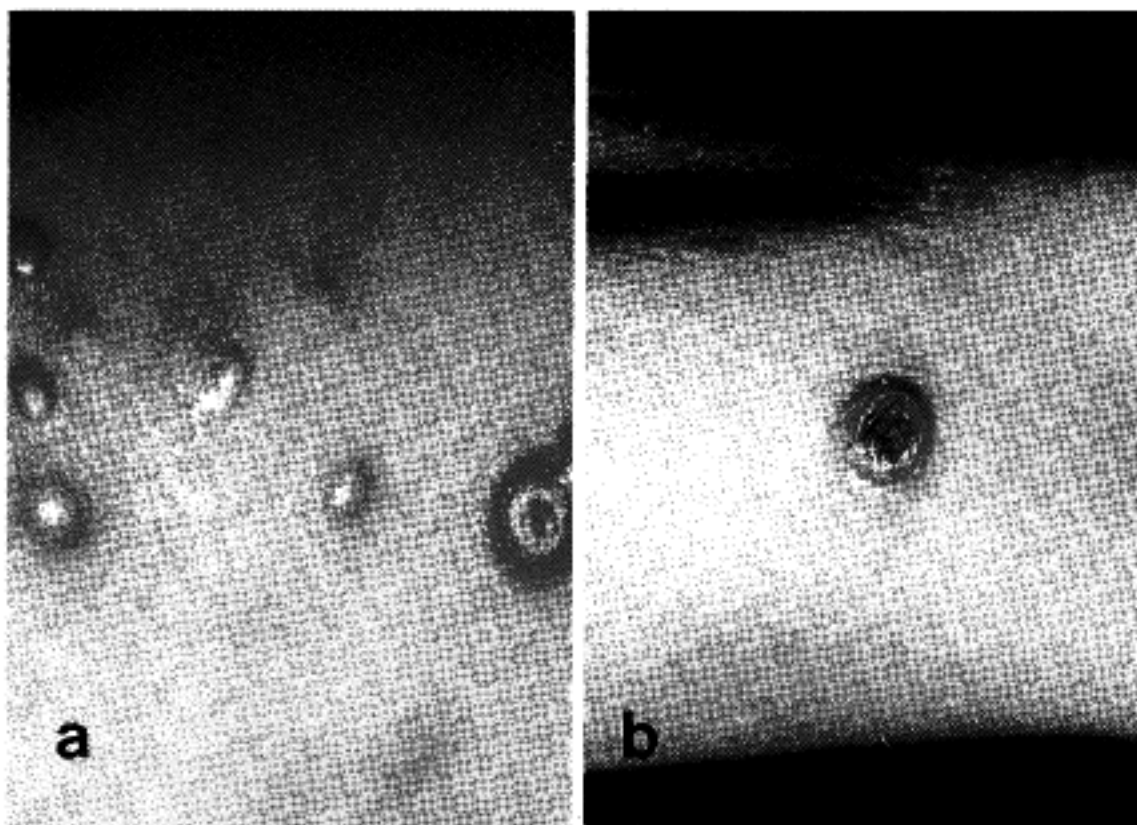


Fig. 3. Various sized erythematous papules and nodules on the buttock(case 11; a) which transformed to ulcerative nodular lesions on the upper arm(case 11;b) after 3 years.

경우는 임상적으로 자연소실 및 재발의 여부를 알 수 없이 림프종과의 감별이 어려울 수 있으나 육안적으로 병변이 구진이나 판을 보이는 염증성 병변으로 생각되었고 큰 결절이나 종양이 아니어서 림프종과는 달랐으며 치료에 잘 반응했다는 점등이 감별에 도움이 되었고 조직학적으로 림프종에서는 비정형세포가 심부 진피까지 이르기도 하며 거의 모든 예에서 유두진피의 섬유증이 관찰되는데 반해 본 증례들은 비정형세포들이 주로 상부 진피에 분

포되어 설상의 분포를 보이거나 혈관주위에 분포하며 유두진피 부종이 관찰되고 맥관의 적혈구 유출 등이 보이므로 림프종과의 감별이 극히 어려운 것은 아니었다.

본 연구 증례 중 림프종으로 진행된 1예의 초기 생검조직의 조직학적 소견은 상부진피에 비정형적인 림프구와 소림프구들이 침윤되어 있었으며(Fig. 4) 3년후 생검한 조직의 조직학적 소견은 풍부한 세포질과 다형성의 핵을 가진 역형성의 큰 세포들이

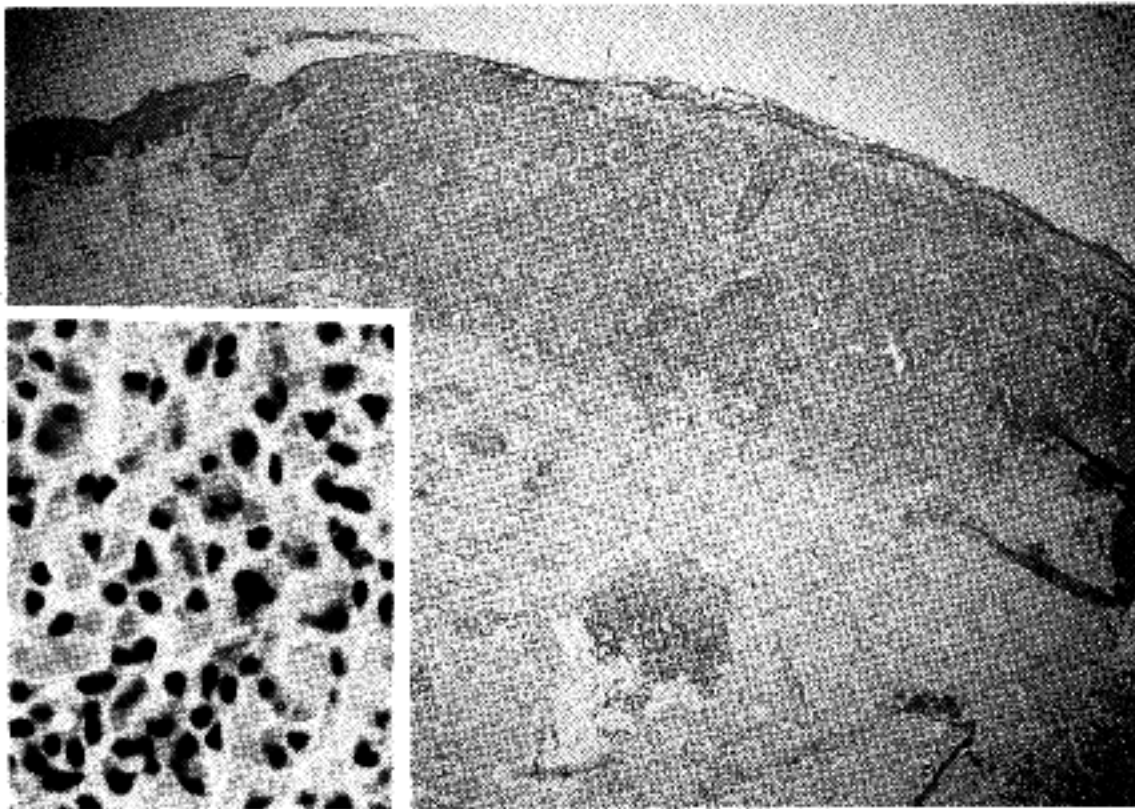


Fig. 4. Microscopic view of a papule, showing band-like infiltration of cytologically atypical lymphoid cells in upper dermis (case 11). High power view(Insert)

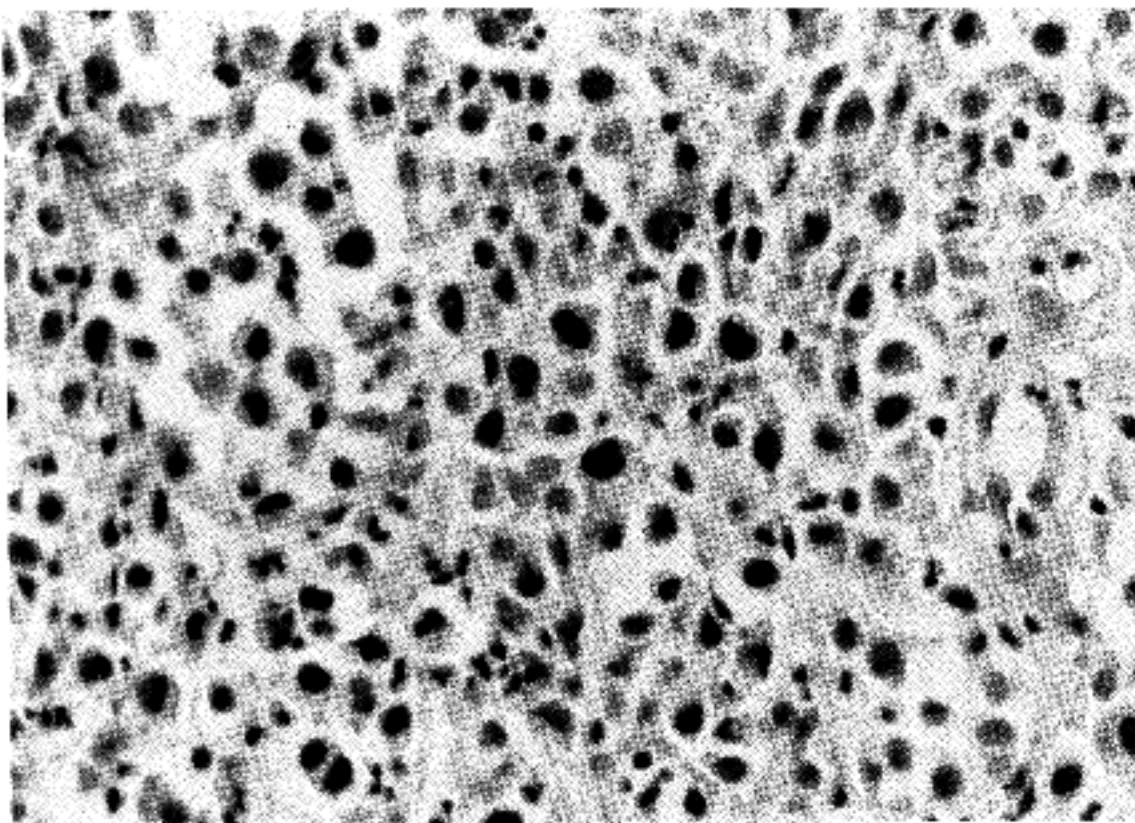


Fig. 5. High-power view of Ki-1 lymphoma(case 11), showing large anaplastic cells characterized by pleomorphic nuclei and plump cytoplasm in dermis.

관상으로 배열되어 있었다(Fig. 5).

3. 면역조직화학적 검색(Table 3)

CD30에 양성반응을 보인 예는 3예(Fig. 6)로 A형

2예, 혼합형 1예였고 그중 한 예는 림프종으로 진행된 경우이다(Fig. 6). p53에 양성반응을 보인 경우는 5예(Fig. 7)로 A형 1예, B형 1예, 혼합형 3예였고 bcl-2에는 2예(Fig. 8)에서 양성반응을 보였으며 모두

Table 3. Summary of histopathologic type and result of immunohistochemical stain

Case	Histopathologic type	Immunohistochemical stain		
		CD 30	p 53	bcl- 2
1	AB		+	-
2	A	-		-
3	A	+		-
4	B	-	-	
5	B	-	-	
6	B	-	+	-
7	B	-		-
8	AB		-	
9	AB	-	+	+
10	A	-		-
11	A	+	+	-
12	B	-	-	-
13	AB	-		-
14	B	-	-	-
15	AB	-	-	
16	AB	+	+	-
17	B	-		-
18	B	-		-

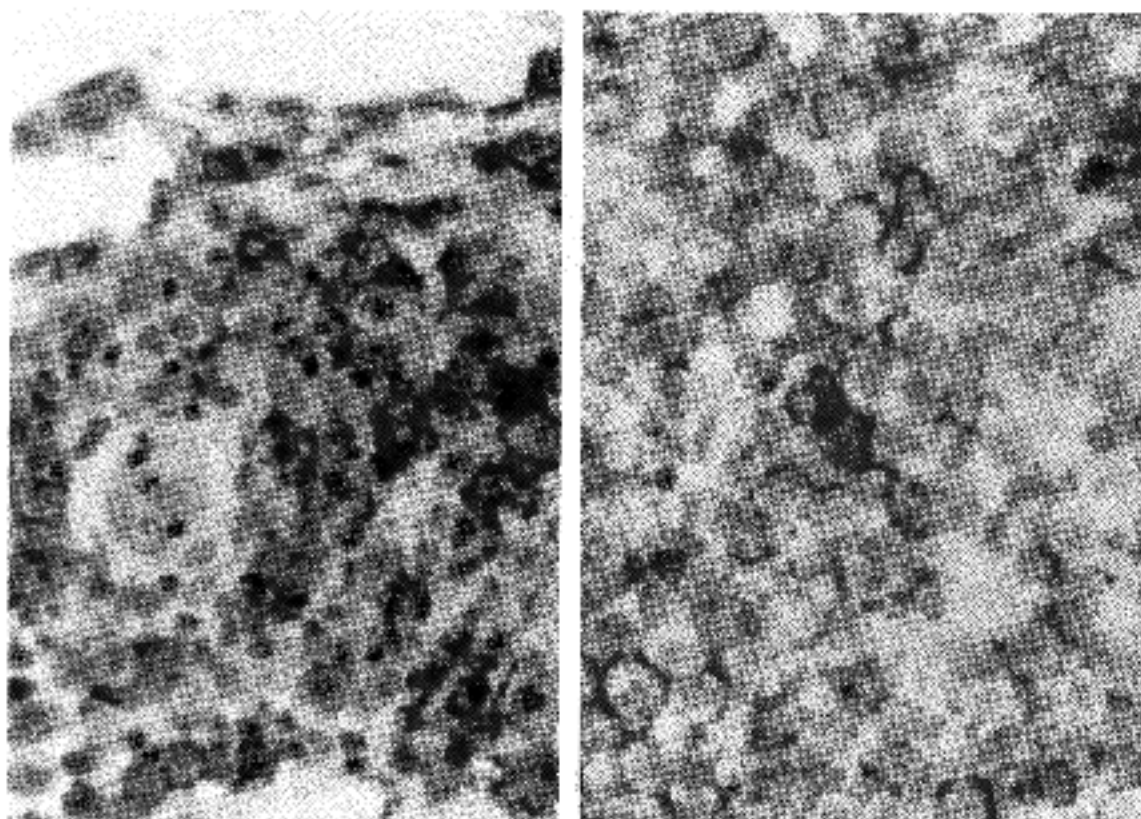


Fig. 6. The nuclei of the large atypical cells(case 3: left) and anaplastic tumor cells(case 11: right) show immunoreactivity for Ki-1(CD30).

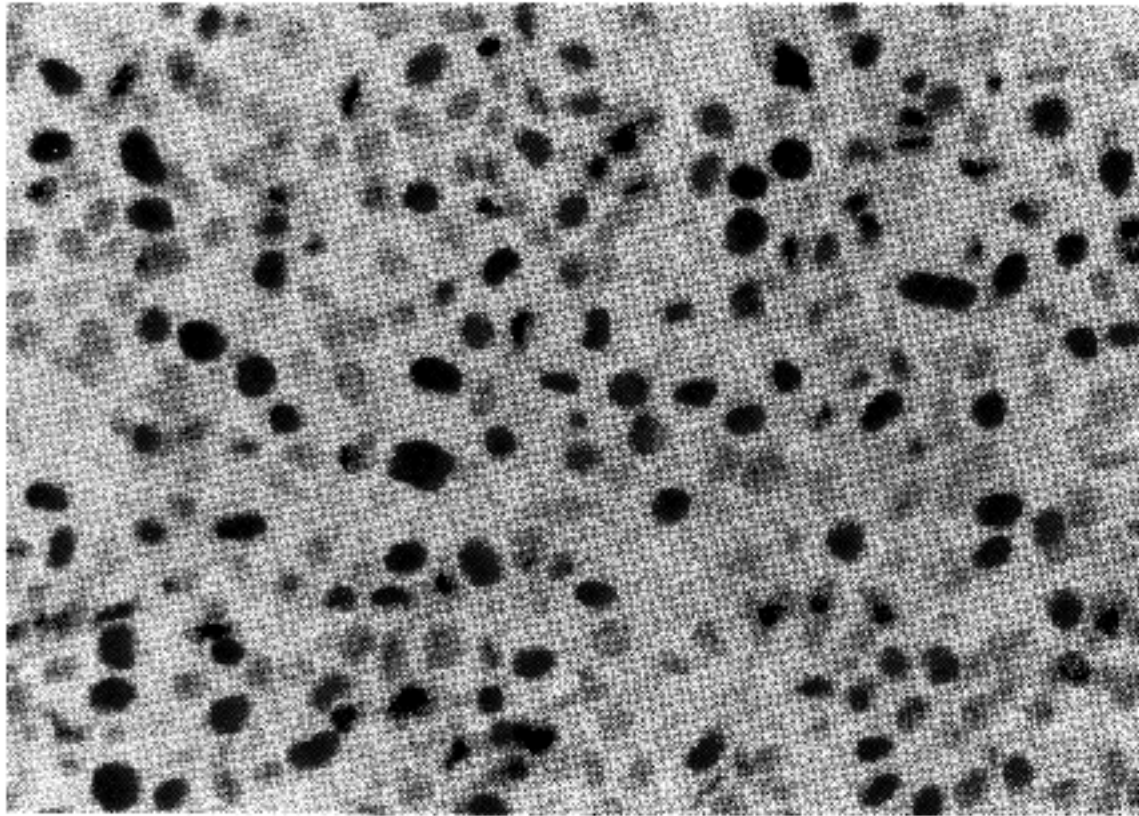


Fig. 7. The nuclei of the atypical cells show immunoreactivity for P53(case 16).

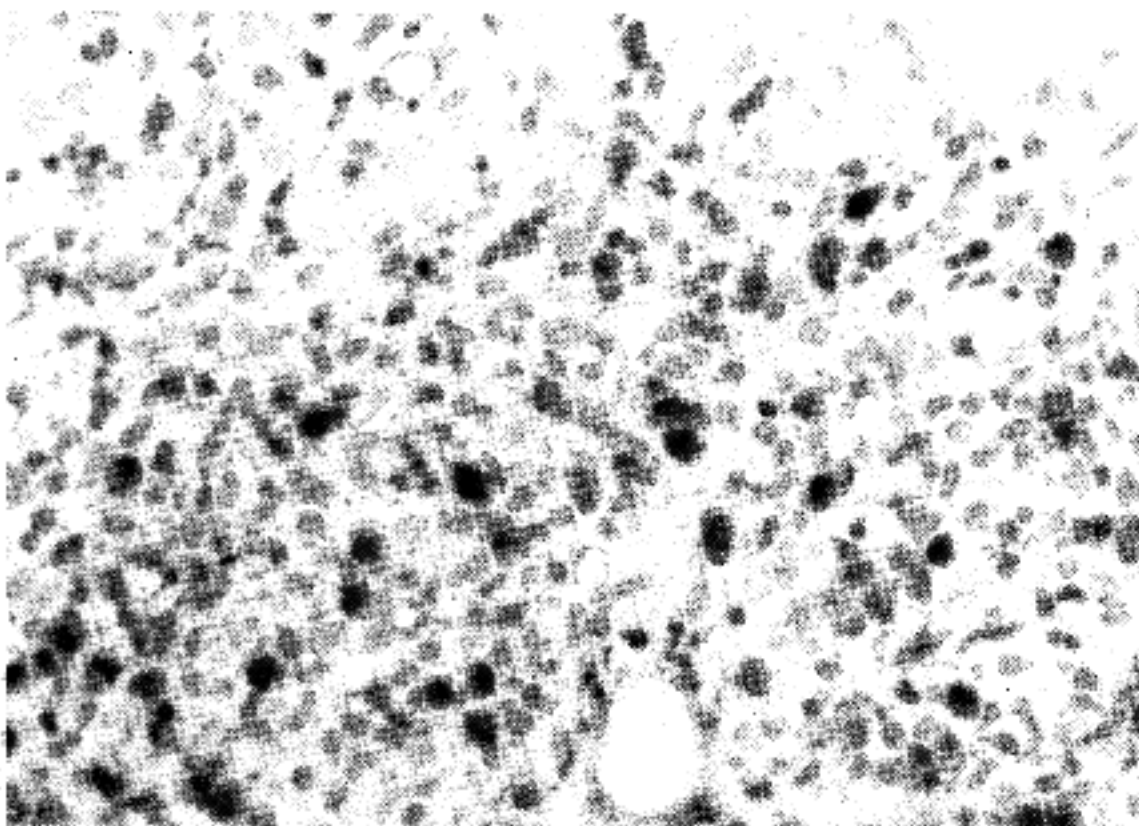


Fig. 8. The nuclei and cytoplasm of the atypical cells show immunoreactivity for bcl-2(case 16).

혼합형이었다.

고 안

림프종양 구진증은 1968년 Macaulay⁷에 의해 처음으로 기술된 이래 그 병인 및 악성여부에 대해서는 통일된 지견이 없는 질환으로 임상적으로는 체간 및 사지에 괴사성 구진 또는 결절들이 발생하여 수

주후 반흔을 남기며 자연 치유되나 만성적으로 재발하는 경과를 보이며 조직학적으로는 비정형적인 림프구의 침윤을 보이는 질환이다.

이 질환은 비교적 드문 질환으로 Wang⁸은 유럽을 시야인에서 백만명당 1.2명에서 1.9명이라고 보고 했다. Thomsen⁹은 본 질환이 모든 연령층에서 발생할 수 있으나 대개 30대에서 40대에 걸쳐서 호발한다고 했으며 11개월된 영아에서부터 80대가

지 보고된 바 있다¹⁰. 본 연구에서는 초발연령이 20세부터 65세였고 평균 발생 연령은 45세였으며 주로 40대 이후에 호발하였다. 본 질환의 성별 차이에 대해서는 논란이 많은데 Wang등⁸은 남녀의 발생 비율이 동일하다고 하였으며 Sanchez등¹¹은 남녀비가 2:1이라 보고하였으나 본 연구 결과 남녀비는 8:1로 남성에서 훨씬 더 많이 발생하였다.

본 연구의 대상이 된 총 18예의 림프종양 구진증의 임상 또는 육안적 소견을 검색한 바는 다음과 같다(Table 1). 본 연구에서의 병변은 흔히 발생하는 부위인 체간과 사지에 주로 발생하였는데 체간과 사지에 동시에 발생한 경우가 8예(45%), 사지 7예(39%), 체간 3예(17%)의 순이었다. 병변은 홍반성 구진으로 시작하여 대개 적갈색으로 되고 며칠 내지 수주 내에 출혈성이나 괴사성 구진이 되기도 하며 병변이 진행함에 따라 결절, 홍반성 출혈성 판(plaque), 수포 및 농포 등이 생길 수 있고 일반적으로 병변이 지속되는 기간은 3~8주 정도이며 큰 결절이 생길 때는 몇 달 정도 지속할 수도 있다¹². 본 질환의 이환 기간은 수주에서 수 십년까지 다양하며 40년 이상된 경우도 보고된 바 있다¹². 본 연구에서는 구진이나 판을 보인 경우가 12예(67%), 결절을 동반한 경우는 6예(33%)였으며 수포 및 농포를 동반한 예도 1예(6%) 있었고 병변의 이환 기간은 4일에서부터 10년으로 평균 약 2년 2개월이었다. 이러한 병변들은 과색소나 저색소의 두창 모양의 반흔을 남기고 자연 소실되면서 다른 새로운 병변들이 발생해 만성적으로 재발하는 경과를 보인다¹³.

병리조직학적으로는 비정형적인 림프구들의 모양과 침윤 상태에 따라 Willemze등⁵은 A형, B형, 그리고 혼합형으로 나누고 있으며 이 연구의 대상이 된 총 16예의 림프종양 구진증은 A형 9예(56%), B형 3예(19%), 혼합형 4예(25%)로 분류되어졌다. 그에 반해 본 연구결과는 A형(Fig. 2) 4예(22%), B형(Fig. 3) 8예(45%), 혼합형 6예(33%)였다. 림프종양 구진증의 병인과 악성여부에 대해서는 많은 보고와 추정¹⁴⁻¹⁵이 있으나 아직 명백히 밝혀진 것은 없다. A형의 비정형적 세포는 leukocyte common antigen, surface immunoglobulin, CD3, CD4, CD8 등이 발현되지 않는 경우가 있고 일부에서는 CD1에 염색되는 양상을 보여 초기 저자들은 랑게르한스 세포가 기원일 것으로 추정했으나⁵ 현재 가장 널리 인정받고 있는 견해는 림프종양 구진증을 활성화된 T림프구의 low grade 림프종으로 간주하고 숙주의 면역력이 이를 억제할 수 있을 때는 자연 소실되지만 숙주의 면역 기능이 이를 억제 못할 때 림프종으로 발전한다는

것이다¹⁶⁻¹⁷. 이를 뒷받침하는 증거로는 첫째 림프종양 구진증의 약 10~20%에서 10~20년 내에 결국 균상식육종이나 다른 악성림프종으로 발전한다고 알려져 있고¹², 본 연구에서도 1예에서 Ki-1 림프종으로 진행하였다. 하지만 균상식육종이나 다른 악성림프종과 겹치거나 다른 림프종으로 진행한 예는 없었다. 둘째 HLA-DR, CD30 등의 activation marker의 발현과 CD5, CD7 등의 T세포 항원의 소실, 유세포 계측기(flowcytometry)를 이용한 DNA분석에서 aneuploidy, hyperdiploidy의 인정, 그리고 T세포 수용체 유전자 재배열법을 통한 림프종양 구진증의 단클론성의 입증과 림프종이 속발한 예에서 같은 재배열 띠를 보인다는 점 등이 있다¹⁸.

이중 특히 CD30 항원은 최근 논란이 있는 피부 원발성 CD30 악성 림프종과 림프종양 구진증과의 연관성을 이해하는데 도움을 준다. CD30은 호즈킨병 환자에서 얻은 L 428 세포주에 대해 생산된 단클론성 항체로써 처음 발견시에는 호즈킨병의 Reed-Sternberg 세포에서만 선택적으로 발현되는 항원으로 알려졌으나 이후 일부의 균상식육종, Sezary 증후군, 비호즈킨성 림프종, 림프종양 구진증의 큰세포에도 면역조직화학적으로 양성반응을 보이는 것으로 밝혀졌다¹⁹. 본 연구에서는 CD30에 18예 중 3예(17%)에서 양성반응을 보였고, 이는 A형 2예, 혼합형 1예였다. 이중 1예는 피부의 Ki-1 림프종으로 발전한 예이다. 최근 피부 원발성 CD30 양성 림프종식 질환의 분류가 제창 되었으며²⁰ CD30 양성인 림프종양 구진증을 피부 원발성 CD30 림프종과 하나의 연속된 질환군으로 보는 시각이 있다²⁰. 이는 양자 모두 예후가 좋고 자연 소실되며 양자간의 경계에 해당하는 임상양상과 조직학적 소견을 보이는 증례들이 있고 림프종양 구진증 환자에서 CD30 림프종이 발생한 예²¹ 등으로 지지되어진다. 본 연구의 증례중 1 예에서 CD30 림프종으로 발전해 CD30 양성인 림프종양 구진증을 피부 원발성 CD30 림프종과 하나의 연속된 질환군으로 보는 시각을 지지해 주고 있다. 비록 이들의 병인들이 유사하다 하더라도 임상적으로나 조직학적으로 구분이 가능하고 특히 치료 방법에 차이가 있으므로 현 시점에서는 양자를 구분하는 것이 타당하다고 생각 된다. 림프종양 구진증의 병인을 밝히기 위해 많은 연구가 시행되었으나 사람에서 생기는 다양한 악성종양에 흔히 관여하는 p53 종양억제 유전자의 비활성화와 종양유전자인 bcl-2의 활성화에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 몇몇 연구는 p53유전자 돌연변이가 림프종 발생에 중요한 역할을 할 것이라 주장한다²²⁻²⁴. 최근

연구는 역시 전신의 림프종에서 p53유전자 돌연변이가 있는 경우 나쁜 예후와 관계있을 것이라 주장하는 학자²⁵⁻²⁸도 있으나 림프종양 구진증을 포함한 피부에 생긴 림프종의 발생에 관한 p53유전자 돌연변이의 역할은 잘 알려져 있지 않다.

Mcgregor등²⁹은 피부에 생긴 51예의 T세포 림프종(4예의 림프종양 구진증을 포함시켰음)에서 p53에 대한 발현을 연구하였는데 이중 39예(77%)에서 음성반응을 보였으며 이 보고에 포함되어 있는 림프종양 구진증은 4예중 3예(75%)에서 음성이었다. 본 연구에서도 18예중 13예(72%)에서 음성반응을 보여 p53의 발현도가 낮았다. 이것은 p53 유전자 돌연변이가 피부의 림프세포 증식질환에서는 흔하지 않다는 것을 시사해 준다. 전신성 림프종을 일으키는 요인으로 p53 유전자뿐 아니라 아포토시스의 억제에 관여하는 종양유전자인 *bcl-2*의 활성이 종양의 진행과 연관되어 있다고 생각된다³⁰. Cerroni등³¹은 21예의 일차 T세포 림프종과 24예의 가림프종(pseudolymphoma)을 포함한 108예의 피부림프종에서 *bcl-2*의 발현을 연구하였는데 이중 일차 T세포 림프종과 가림프종은 *bcl-2*에 한 예도 발현되지 않았다. 이 연구에 림프종양 구진증이 독립된 대상으로 다루어져 있지 않다. 본 연구에서는 18예의 림프종양 구진증 중 2예에서 양성반응을 보였고 16예에서 음성반응을 보였다. 이상의 결과를 종합하면 피부림프종에서는 p53유전자 돌연변이나 *bcl-2* 활성이 중요한 역할을 하지 않는다는 다른 연구자들의 결론^{28,31,32}과 마찬가지로 림프종양 구진증에서도 중요한 역할을 하지 않는다는 것으로 보인다. 이것은 많은 피부 림프종이 비교적 양성경과를 취하는 것을 반영³³하거나 p53 불활성화의 또다른 경로(alternative p53 inactivation pathway)가 이런 종양의 발생에 중요한 역할을 할 것이라는 견해³⁴와 부합된다.

림프종양 구진증의 병인과 그 본태가 양성인지 악성인지를 밝히기 위해 다양한 연구방법 즉 전자현미경 관찰, 유세포 계측기를 이용한 DNA분석, 면역조직화학적 염색, 세포수용체 유전자 재배열법에 대한 연구등^{14-15,18}이 시행되었으나 아직 분명한 지견이 없는 상태에 있으며 이 분야에 관한 앞으로의 연구가 기대된다.

결 론

지난 10년(1984~1995)간 관심있게 수집한 18예의 림프종양 구진증의 임상·병리학적 소견을 정리하고 아울러 CD30의 발현과 더불어 p53과 *bcl-2* 유전

자에 대한 발현율을 면역조직화학적 방법(Avidin-Biotin Complex 법)으로 검색하였다.

1) 환자의 연령분포는 20세에서 65세까지(평균 45세)였고 남녀비는 8:1로 남자에서 발생율이 높았다. 발생부위는 체간 및 사지 8예, 사지 7예, 그리고 체간 3예로 주로 체간과 사지에서 발생하였다. 병변은 구진이나 관(plaque)을 보인 예가 12예(67%), 결절을 동반한 예가 6예(33%)였다.

2) 림프종양 구진증은 병리조직학적으로 A형 4예(22%), B형 8예(45%), 혼합형 6예(33%)로 분류되었다.

3) CD30은 총 18예중 3예(17%)에서 양성반응을 보였으며 양성을 보인 예중 2예는 A형이었고 1예는 혼합형이었다. 이 중 1예는 피부의 Ki-1 림프종으로 발전한 예이다.

4) p53과 *bcl-2*는 총 18예중 각각 5예(29%)와 2예(11%)에서 양성반응을 보였다.

5) p53에 양성반응을 보인 5예는 각각 A형 1예, B형 1예, 혼합형 3예였다.

6) *bcl-2*에 양성반응을 보인 2예는 모두 혼합형에 속하였다.

이상의 결과로 미루어 다음과 같은 해석이 가능하다. 첫째 본 연구 증례 중 1예가 Ki-1 림프종으로 발전한 것은 Ki-1(CD-30) 양성인 림프종양 구진증을 피부의 원발성 Ki-1림프종과 하나의 연속된 질환 군으로 보는 견해를 지지해 주는 것이며, 둘째 p53 유전자 돌연변이나 *bcl-2* 활성과 림프종양 구진증의 병리발생과의 관련성은 아직 그 기전이 밝혀져 있지 않으나 림프종양 구진증의 발생에 주된 역할을 하지 않을 것으로 추정되며 앞으로 이에 관한 연구가 기대된다.

참 고 문 헌

1. 손태완, 한성준, 이철현 등. Lymphomatoid papulosis 1예. 대피지 1982; 20: 611-5.
2. 김계정, 박항준, 윤태영 등. PUVA로 치료한 Lymphomatoid papulosis 1예. 대피지 1983; 21: 351-54.
3. 이종욱, 조백기, 허 원 등. 림프종양 구진증 1예. 대피지 1987; 25: 130-4.
4. 박영민, 최성우, 변대규 등. 비전형적 임상 소견을 보인 림프종양 구진증 1예. 대피지 1994; 32: 305-11.
5. Willemze R, Meyer CJ, van Vloten WA, et al. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. Br J Dermatol 1982; 107: 131-44
6. Pezzella F, Morrison H, Jones M, et al. Immunohistochemical detection of P53 and *bcl-2* proteins in

- non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathol* 1993; 22: 39-44.
7. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis: A continuing self-healing eruption, clinically benign histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968; 97: 23-30.
 8. Wang HH, Lach L, Kadin ME. Epidemiology of Lymphomatoid papulosis. *Cancer* 1992; 70: 2951-2957.
 9. Thomsen K, Wantzin GL. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 632-6.
 10. Rogers M, de Launey J, Kemp A, et al. Lymphomatoid papulosis in an 11-month-old infant. *Pediatr Dermatol* 1984; 2: 124-30.
 11. Sanchez NP, Pittelkow MR, Muller SA, et al. The clinicopathologic spectrum of Lymphomatoid papulosis : Study of 31 cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 81-94.
 12. Weinman VF, Ackerman AB. Lymphomatoid papulosis: a critical review and new findings. *Am J Dermatopathol* 1981; 3: 129-63.
 13. Willemze R. Lymphomatoid papulosis. *Dermatol clin* 1985; 3: 735-47.
 14. Brehmer-Andersson E. Lymphomatoid papulosis: a critical review and new findings. *Am J Dermatol* 1981; 3: 169-74.
 15. Thomsen K, Hjort G, Svendsen D. Lymphomatoid papulosis. *Dermatologica* 1972; 144: 65-74.
 16. Wood GS, Strickler JG, Deneau DG, et al. Lymphomatoid papulosis expresses immunophenotypes associated with T cell lymphoma but not inflammation. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 444-58.
 17. Kaudewitz P, Stein H, Burg G, et al. Atypical cells in lymphomatoid papulosis express the Hodgkin cell associated antigen Ki-1. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 350-4.
 18. Karp DL, Horn TD. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 379-95.
 19. Pallesen G. The diagnostic significance of the CD30 (Ki-1) antigen. *Histopathol* 1990; 16: 409-13.
 20. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 973-80.
 21. Amagai M, Kawakubo Y, Tsuyuki A, Harada R. Lymphomatoid papulosis followed by Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma: proliferation of a common T cell clone. *J Dermatol* 1995; 22: 743-6.
 22. Li FP, Fraumeni JF. Soft tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747-52.
 23. Malkin D, Li FP, Stront LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-8.
 24. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 1992; 356: 215-21.
 25. Cesarman E, Chadburn A, Inghirami G, et al. Structural and functional analysis of oncogenes and tumour suppressor genes in adult T-cell leukemia/ lymphoma shows frequent p53 mutations. *Blood* 1992; 80: 3205-16.
 26. Ichikawa A, Hotta T, Takagi N, et al. Mutations of p53 gene and their relation to disease progression in B-cell lymphoma. *Blood* 1992; 79: 2701-7.
 27. Rodriguez MA, Ford RJ, Goodacre A, et al. Chromosome 17p and p53 changes in lymphoma. *Br J Haematol* 1991; 79: 575-82.
 28. Gaidano G, Ballerini P, Gong JZ, et al. p53 mutations in human lymphoid malignancies; association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5413-7.
 29. McGregor JM, Dublin EA, Levison DA, Macdonald DM, Smith NP, Whittader S. P53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 1995; 132: 353-8.
 30. Magrath I. Molecular basis of lymphomagenesis. *Cancer Res* 1992; 52(Suppl. 19): 5529-40S.
 31. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, Kerl H. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14: 18 translocation in cutaneous lymphoma and pseudolymphoma. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 231-5.
 32. Garatti SA, Roscetti E, Trecca D, et al. Analysis of bcl-1 locus and P53 gene in cutaneous lymphomas. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 461(Abstr.).
 33. Weinstock MA, Horn JW. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. *Cancer* 1988; 62: 1658-61.
 34. Vogelstein B, Kinsler KW. P53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-6.