

## 위암 환자에서 Epstein-Barr 바이러스의 상관성 -부산 경남지방의 성적-

고신대학교 의학부 외과학, <sup>1</sup>병리학, <sup>2</sup>미생물학교실

최경현 · 허 방<sup>1</sup> · 장명웅<sup>2</sup> · 이상호 · 송재현

### Gastric Carcinoma and Epstein-Barr Virus Association (EBVaGC) -Pusan Kyungnam Area-

Kyung Hyun Choi, M.D., Bang Hur, M.D.<sup>1</sup>, Myung Woong Chang, M.D.<sup>2</sup>, Sang Ho Lee, M.D. and Jae Hyun Song, M.D.

**Purpose:** To report on the incidence of EBVaGC and its associated clinical and pathological characteristics.

**Methods:** Between Nov. 1998 and Mar. 2000, 183 gastric cancers were resected, and the histology and lymphocytes infiltration reviewed. The EBVaGC was determined by EBER ISH, along with the clinical characteristics, such as sex distribution, tumor location, ABO blood group, status of *H. pylori* and postop survival.

**Results:** Out of 183 gastric adenocarcinomas 10 were EBVaGCs (5.5%), 7/129 males and 3/54 females. The incidences of EBVaGC, according to the WHO histology, were 7.1% (4/56) for tub. po, 9.3% (4/43) tub. mo, 4.1% (2/48) tub. well, 0/11 muc., 0/3 pap. and 0/22 sig. types. The incidences of EGVaGC, in relation to the severity of lymphocytic infiltration of tumor, were 0% (0/141) for Less-than-minimal, 21% (8/38) for Moderate and 50% (2/4) for Severe infiltration of the lymphocytes (P=0.000). The incidences of EGVaGC, according to the location of gastric cancer, were 26.3% (5/19), 7.3% (3/41) and 1.8% (2/110) for the upper, middle and lower stomach, respectively (P=0.000). The incidences of EBVaGC were 3.1% (3/96) for stages I-II and 8% (7/87) for stages III-IV. The blood type distributions of the EBVaGCs, by the ABO blood group system were 3 A type, 6 B type, no O type and 1 AB type compared with 42.8% (74), 27.1% (47), 19.6% (34) and 10.5% (18) of A, B, O and AB with the 173 non EBVaGC

(P=0.079). The *H. pylori* status was positive in 9/10 EBVaGC, and in 157/163 (96.3%) of the non-EBVaGC. The survivals of the EBVaGC and non EBVaGC were 80 and 61.4% (105/171), respectively.

**Conclusion:** The incidence of EBVaGC was 5.5%. There was no difference in the sex ratio with EBV (-)ve gastric cancer. Six out of the 10 EBVaGC were ABO blood group B. (J Korean Surg Soc 2003;65:28-34)

**Key Words:** Epstein-Barr virus-associated Gastric carcinoma, ABO blood group

중심 단어: 이-비 바이러스, 위암, 혈액형

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology and <sup>2</sup>Microbiology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### 서 론

위암은 우리나라에서 제일 흔한 암의 하나인데 그 발생 원인들로는 *Helicobacter pylori*가 중요한 인자로 인식되고 있고(1,2) 기타 식이 인자들과 흡연 등 환경 요인들도 중요하다고 보고되고 있다.(3) 또한 미만성 위암의 일부에서는 암 억제 유전자의 하나인 *cdh1* 유전자의 배선돌연변이가 중요한 유전적인 요인이 밝혀졌으며, 다른 유전적인 소인들은 아직 그 중요성이 확립되어 있지는 않다.(4,5)

바이러스 감염 특히 Epstein-Barr Virus (EBV)로 인하여 몇몇 인체의 암이 발생할 수 있다는 것이 알려지고,(6) 위암도 발생할 수 있다(7)는 사실이 1990년 알려진 후 많은 연구가 있었다.(6,8) 우리나라에서도 몇몇 보고(8-12)가 있으나 증례 수가 아직 많지 않고, 연구 차원의 검사로 그 예수가 많지 않으므로, 더 많은 보고가 필요하다고 생각한다. 또 임상적인 특징에 대한 연구는 얼마 되지 않는다.

본 논문의 목적은 부산 경남지방의 일반적인 위암 환자에서 EBV 상관 위암(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, 이하 EBVaGC)의 빈도를 아는 것과 이 암이 림프구들의 침윤이 많은 위암에 호발하는지,(7,13) 이런 림프구들의 반응이 숙주가 이 물질에 대한 방어반응의 하나라면,

책임저자 : 최경현, 부산광역시 서구 압남동 34번지  
Ⓣ 602-702, 고신대학교 복음병원 외과  
Tel: 051-990-6217, Fax: 051-246-6093  
E-mail: khchoi@ns.kosinmed.or.kr

접수일 : 2002년 11월 15일, 게재승인일 : 2003년 5월 6일  
본 논문은 1998년도 고신대학교 의학부 기초-임상 공동연구비에  
서 일부 지원받았음.

이런 반응이 예후에 긍정적인 영향을 주는지에 대해 이 바이러스 음성인 위암에 비교하여 다른 특징이 있는지를 알기 위함이다.

이에 저자들은 연속적으로 위암을 절제한 위암 환자에서 EBV에 대한 혈청 항체반응의 양성률, 종양조직과 주변의 비-종양 조직에 대한 중합 효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR) 및 in situ hybridization(이하 ISH)의 결과를 임상적 및 병리학적인 특성들과 생존율과 연관해 조사하여 보고하고자 한다.

## 방 법

1998년 11월부터 2000년 3월까지 위암으로 진단되어 종양을 포함한 위를 절제 수술한 183명을 대상으로 하였으며, 표본조직의 보관 상태가 불량한 8명은 연구 대상에서 제외되었으며, 조기위암의 경우는 조직의 적출에 의한 절제표본의 손상의 우려 때문에 대부분 중합 효소 연쇄 반응 검사를 하지 않았다.

EBV Ig G, M ELISA는 micro well의 표면에 친화력을 이용하여 정제된 EBV early 항원(cell line P3H3, 125kD protein)을 부착시켜 놓고 희석된 검체, 표준액이나 control을 micro well에 분주하면 EBV EA Ig 항체가 바닥의 고정된 항원과 결합한다. 1시간 동안 실온에서 배양하고 세정액으로 세정하여 결합되지 않은 여분의 물질을 제거한다. 그런 후 준비된 peroxidase conjugate를 micro well에 분주하고 30분간 실온에서 배양한다. 다시 세정 후 substrate (TMB)를 분주하고 20분간 실온에서 배양하면 micro well이 푸른색으로 변한다. 색의 변화는 반응 정지액을 가하면 종료되며 이때 푸른색에서 노란색으로 색깔의 변화가 일어난다. 색의 농도를 450 nm의 파장으로 측정한다. 이때 색깔의 강도는 EBV EA Ig 항체의 농도와 비례한다.

PCR 검사를 위하여 수술 시 절제된 표본의 계측을 하고, 먼저 비-종양 부위의 위 점막을 1~2 gm 절제하고, 종양에서도 비슷한 양의 조직을 떼어내어 동파 방지용 용기에서 각각 검사할 때까지 -80°C 이하에서 냉동 보관하였다가 사용하였다.

EBV의 아형분석을 위한 oligonucleotide primer로서는 EBNA-3B와 EBNA-3C를 이용하였으며, primer의 염기서열은 EBNA-3B는 5'CCCTTGCGGATGCAACCAAT와 3'GGC-TGATATGGAATGTGCC를, EBNA-3C는 5'AGAAGGGG-AGCGTGTGT와 3'GGCTCGTTTTGACGTCGCGC를 사용하였다. 양성 대조 균으로는 EBV type 1에 대한 B95.8 strain, EBV type 2에 대하여서는 P3HR-1 strain에서 얻은 DNA를 사용하였으며, 음성 대조 균으로 증류수를 사용하였다.

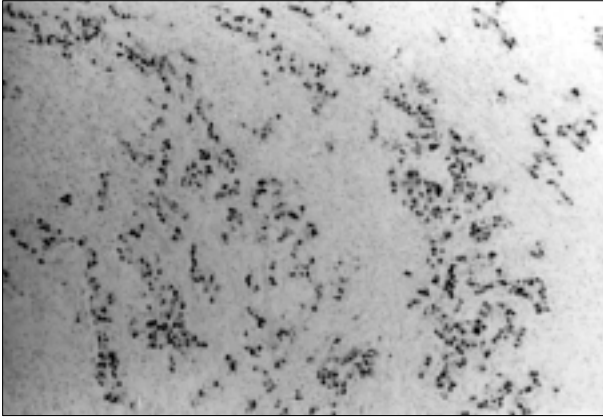
PCR 반응은 PCR시험관에 100 mM tris, 500 mM KCl (pH 8.3), 25 nM의 두 가지 primers를, 10 mM dNTP, 5 u/ml Taq DNA polymerase, template DNA를 넣고 총량을 50μl로 조정

한 후에 mineral oil을 넣고 PCR을 시행하였다. PCR의 조건은 94°C에서 1분간 변성시킨 후, 94°C에서 30초간 변성시키고, 60°C에서 1분간 annealing한 다음 72°C에서 2분간 primer extension을 시행하였다. 이 과정을 35회 반복하여 증폭한 후 마지막으로 72°C에서 15분간 반응시킨다. 증폭된 DNA는 1% agarose-edithium 혼합 gel에서 전기 영동하여 DNA를 확인하였다. PCR결과는 종양 조직과 비-종양 조직에서 바이러스 signal이 있다/없다라고 표시하였다.

절제한 조직을 10% formaldehyde로 고정하여 파라핀 포매 조직을 5mm 두께로 박절하여 H-E 염색을 시행한 슬라이드를 광학 현미경으로 검색하여 종양의 조직학적인 유형을 세계보건기구의 분류기준(14)으로 확인하였다. 종양세포 주위의 림프구의 침윤 정도는 김 등(15)의 방법을 준용하여 경도, 중등도, 및 고도로 분류하였으며, 림프구의 침윤이 거의 없거나 종양이 차지하는 면적의 30% 미만인 경우를 경도, 50% 이상을 차지하는 경우를 고도로 하고, 그 중간을 중등도로 분류하였다.

Epstein-Barr virus encoded small RNA (EBER)에 대한 in situ hybridization (ISH)는 digoxigenin-labelled oligonucleotide를 probe로 Rembrandt detection kit (Kreatech, Amsterdam, Netherlands)를 사용하여 다음과 같은 순서로 시행하였다. Hybridization을 위한 슬라이드 전처리에는 파라핀 블록을 5mm 두께로 박절하여 50°C에서 건조시킨 후 탈파라핀 과정과 흡수를 거치고 0.1N HCl에 pepsin digestion reagent를 100배 희석한 용액으로 37°C 30분 동안 RNase-free상태로 incubation시킨 다음 증류수로 세척하고, 70-95-100% 계열 알코올에 각 1분 동안 슬라이드를 탈수한 다음 공기 중에 건조시킨 후에 hybridization을 시행하였다. EBER의 oligoprobe 1방울을 떨어뜨린 후 커버 슬립으로 덮고 37°C, 항온 수조에서 2시간 동안 반응시킨 다음 커버 슬립을 벗긴 후 TBS buffer에서 10분간 세척하였다. hybridization signal을 확인하기 위하여 alkaline phosphatase 2~3 방울을 가한 후 37°C에서 30분간 반응시키고, TBS buffer와 deionized water로 각각 2분, 1분간 세척한 다음 발색제로서 nitroblue tetrazolium (NBT)/5-bromo-4-chloro-3-indolylphosphate (BCIP)를 37°C에서 5~15분간 반응시킨 후 TBS buffer와 deionized water로 각각 1분간 세척하였다. 대조 염색한 후 deionized water로 세척하고 mounting한 다음 광학 현미경으로 관찰하여 종양 세포의 핵에 흑갈색으로 염색된 것을 양성으로 판정하였다(Fig. 1).

각 연구자들은 검사 결과를 최종 결과를 보고하여 집계하여 통계 처리할 때까지 알지 못하였다. 이 논문에서 EBVaGC란 ISH검사에 종양세포에 양성인 위암 환자를, *H. pylori* 관련 위암이란 CLO검사 양성이나, Anti-*H.pylori* immunoglobulin G 검사에 양성인 경우를 말한다. *H. pylori*에 대한 혈청 IgG 검사는 Cobas Core EIA kit (Roche, Basel, Switzerland)를 이용하였고 혈청검사 양성은 항체가 7 U/ml 이상으로, 음성은 7 U/ml 미만으로 하였다.



**Fig. 1.** ISH for EBV-associated gastric carcinoma (×100). Positive signals for EBV encoded RNA are noted in tumor cell nuclei.

통계는 SPSS 프로그램을 통해 나이는 student t-test를 이용 분포를 알아보았고 간질의 림프구 침윤정도, 암의 접거부위, 혈액형은 Chi-Square tests를 이용 차이를 모았으며 생존율은 Kaplan-Meier법을 이용해 구하였고 P<0.05를 의미 있는 것으로 판단하였다.

**결 과**

**1) 환자의 연령, 성별의 분포와 ISH 양성률**

대상 환자의 평균 연령은 54.5±11.2세이며 20~70대에 분포해 있고, 대상 위암 환자 중 ISH 양성자들의 남녀 비는 2.3 : 1이고 음성 예는 2.4 : 1로 별 차이가 없었다(Table 1) (P=0.609).

**2) 암의 접거 부위와 ISH 양성률**

암의 접거 부위에 따른 ISH 양성률은 위의 상부 30% (4/12), 상 중부 14.3% (1/7), 중부 7.3% (3/41), 중 하부 0% (0/21), 하부는 2.2% (2/89)이었고, 미만형은 0% (0/13), 잔위암은 50% (2/4)이었다(잔위암은 상부 암에 포함되어 있음). 양성률은 위의 상부에 발생하는 암에서 높게 나타났다(P<0.001).

**(1) 암의 육안적 형태와 ISH 양성률:** 암의 육안적 형태에 따른 ISH 양성률을 Borrmann의 분류법에 따라 살펴보면, Type 0 (EGC) 6.7% (2/43), Type I 33.3% (1/3), Type II 6.9% (7/101), Type III 0% (0/20), Type IV 0% (0/16)로 나타났다.

**(2) 위암의 조직학적인 분류와 ISH 양성률:** 위암의 조직학적인 분류(WHO)에 따른 ISH 양성률은 tubular poor 7.1% (4/ 56), tubular moderate 9.3% (4/43), tubular well 4.1% (2/48), mucinous 0% (0/11), papillary 0% (0/3), signet ring cell 0% (0/22)였다.

**(3) 암의 진행 정도와 ISH 양성률:** 암의 진행 정도에 따른 ISH 양성률은 T1 4% (2/50), T2 8% (2/25), T3 6% (6/100), T4 0% (0/4)이었고(P=0.853); N0 6.5% (5/77), N1 5.2% (3/58),

**Table 1.** Age and sex distribution of gastric adenocarcinoma patients and ISH positivity

Age (yr)	Male		Female		Total
	ISH (+)	ISH (-)	ISH (+)	ISH (-)	
20~29	0	1	1	0	1
30~39	1	15	0	7	23
40~49	0	16	2	13	31
50~59	3	41	1	10	55
60~69	2	42	0	15	59
70~79	1	7	0	6	14
Total	7	122	3	51	183

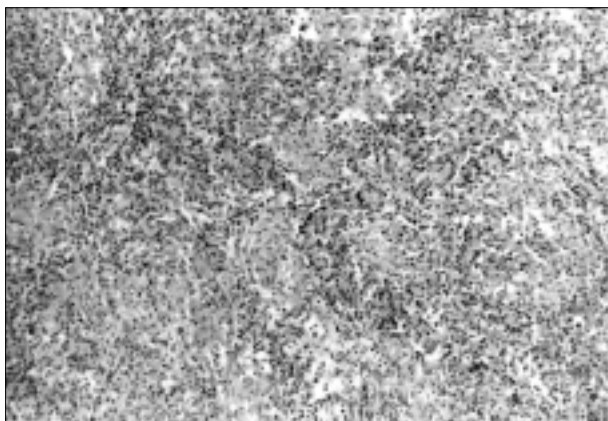
**Table 2.** Pathologic characteristics of ISH positive patients

	ISH (+)	Total
<b>Borrmann</b>		
Type 0	2 (6.7%)	43
Type I	1 (33.3%)	3
Type II	7 (6.9%)	101
Type III	0 (0%)	20
Type IV	0 (0%)	16
<b>WHO histology</b>		
Tubular poor	4 (7.1%)	56
Tubular moderate	4 (9.3%)	43
Tubular well	2 (4.1%)	48
Mucinous	0 (0%)	11
Papillary	0 (0%)	3
Signet ring cell	0 (0%)	22
<b>Lymphocytic infiltration</b>		
Less	0 (0%)	141
Moderate	8 (21%)	38
Severe	2 (50%)	4

N2 6.1% (2/33), N3 0% (0/11)(P=0.849); M0 5.7% (9/157), M1 4% (1/25)(P=0.589)로써 차이가 없었다.

ISH 양성률을 병기별로 정리해 보면, 병기 IA 2/40, 병기 IB 0/23, 병기 II1/33, 병기 IIIA 2/31, 병기 IIIB 3/27, 병기 IV 2/29이었다. 병기 I+II는 3.1% (3/96)이고 병기 III+IV는 8% (7/87)로 진행된 위암 환자에 ISH 양성자가 더 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.196).

**(4) 간질의 림프구 침윤도와 ISH 양성률:** 암 조직 간질의 림프구 침윤 정도에 따른 ISH 양성률은 림프구의 침윤이 정도 이하인 경우 0% (0/141), 중등도인 경우 21% (8/38), 심한 경우 50% (2/4)로, EBVaGC는 암 조직 간질에 림프구



**Fig. 2.** Representative area of EBV ISH-positive case of gastric carcinoma (HE, ×100). Poorly differentiated tumor tissue composed of abortive glands or ill-defined clusters of tumor cells are admixed with dense infiltration of lymphocytic stroma.

들의 침윤이 많은 특징을 가졌다(P<0.001)(Fig. 2).

**3) 증양 및 비-증양 위 점막의 PCR 양성률**

증양조직에서 PCR 양성률을 보면 남자 28.6% (24/84), 여자 28.6% (12/42)로 차이가 없었으며(P=0.586), 비-증양부위에서 PCR 양성률은 남자 19.1% (16/84), 여자 21.4% (9/42)였다(P=0.462)(Table 3).

ISH에서 양성이었던 10예(양성률 5.5%) 중에 2예는 조기 위암으로 PCR검사를 하지 않았고 검사한 8예 중 7예는 PCR에도 양성이었다.

**4) ABO 혈액형에 따른 분포**

ABO 혈액형에 따른 ISH 양성률은 A형 30% (3/10), B형 60% (6/10), O형 0% (0/10), AB형 10% (1/10)이고 ISH 음성인 위암 환자는 A형 42.8% (74/173), B형 27.1% (47/173), O형 19.6% (34/173), AB형 10.5% (18/173)이었다. 같은 기간의 부산, 경남지방 헌혈자들의 혈액형 분포는 A형 34.1% (126,628/371,233), B형 27.2% (101,053/371,233), O형 27.5% (101,958/371,233) AB형 11.2% (41,594/371,233)이었다. EBVaGC 환자에서 B형의 빈도가 높게 관찰되었다(P=0.079). 전체 위암 환자에서는 A형의 빈도가 높고(P=0.023), O형의 빈도가 낮았고(P=0.007). 이 분포는 헌혈자들의 분포와 비교하여 통계학적 차이가 있었다(P=0.03).

참고로 PCR양성자 36명의 ABO 혈액형의 분포를 보면 A형 12명 33.3%, B형과 O형은 각각 10명으로 27.8%, AB형은 4명 11.1%에 비해, PCR 음성자 89명에서는 각각 39명 43.8%, 23명 25.8%, 16명 18%, 11명 12.4%로서 B형의 분포는 별 차이가 없었다.

**Table 3.** Age and sex distribution of PCR (n=126) study group

Age	Male	Female	Total
20~29	1 (0/0)*	0	1 (0/0)
30~39	6 (2/1)	7 (0/0)	13 (2/1)
40~49	10 (4/3)	9 (5/4)	19 (9/7)
50~59	28 (5/3)	9 (2/1)	37 (7/4)
60~69	32 (9/7)	13 (4/4)	45 (13/11)
70~79	7 (4/2)	4 (1/0)	11 (5/2)
Total	84 (24/16)	42 (12/9)	126 (36/25)

\*Number (s) in the parenthesis stands for positive PCR case (s) in tumor/non-tumor.

**Table 4.** *Helicobacter pylori* status in the EBVaGC/gastric carcinoma

CLO and Anti- <i>Hp</i> Ig-G (+)ve;	4/72
CLO or Anti- <i>Hp</i> Ig-G (+)ve;	5/85
CLO and Anti- <i>Hp</i> IgG (-)ve;	1/6
CLO or Anti- <i>Hp</i> IgG (-)ve;	0/16
Both test not checked;	0/4
Total 183 cases	

**5) EBV 혈청검사**

EBV capsid antigen에 대한 혈청 Ig G 및 Ig M의 검사는 125명에서 검사결과가 확인되었는데, 123명에서 양성으로 98.4%이었고, 음성인 2명은 ISH에 양성인 EBVaGC이었다. 이 중 1명은 조기위암으로 PCR검사를 하지 못하였고, 다른 1명은 PCR에 음성이었다. EBVaGC 10명 중에 혈청 검사를 한 6명에서 4명은 양성, 2명은 음성 반응이었다.

**6) *H. pylori* 양성유무와 ISH 양성률**

위암의 발생에 관계가 많다는 *H. pylori* 양성유무를 CLO (*Campylobacter*-like organism) 검사와 혈청 anti-*H. pylori* immunoglobulin-G 검사로 하였으며, 대상 183명 중 179명에서 검사결과를 얻었고 나머지 4명은 두 검사 모두를 하지 않아 이 세균의 감염 유무를 알 수 없었다. 179명 중 16명은 두 검사 중에 한 검사에는 음성으로 나왔고, 다른 검사는 하지 않은 경우로 균의 감염 유무나 과거 이 세균에 감염된 적이 있었느냐를 판정할 수 없었다. 양 검사에 모두 양성인 경우는 72명이었고, 여기에 EBVaGC가 4명 포함돼 있고, 두 검사 중에 한 검사에는 양성이지만 다른 검사는 음성이거나, 하지 않았을 경우는 균 양성이거나 과거에 균에 감염이 있었을 가능성이 크다고 생각하며 이들은 모두 85명이었고

5명의 EBVaGC를 포함하고 있다. 두 검사에 모두 음성인 경우는 군에 감염을 받은 적이 없다고 생각하며 6명에서 관찰되었고 이 중 1명은 EBVaGC이었다(Table 3). 즉 EBVaGC 환자의 90% (9/10)에서, EBV 음성 위암 환자들은 96.3% (157/163)에서 *H. pylori* 군에 감염되었거나, 현재 감염되어 있다고 할 수 있다.

이상의 결과로 보아 EBVaGC 10예 중 9예는 현재나 과거에 *H. pylori* 감염과 관련이 있는 위암이고 1명은 이 세균에 음성이나, 30년 전에 소화성 궤양으로 위 아전절제 및 Billroth II 수술 후 발생한 잔위암 환자로, 대개 위 수술 후에는 군이 소실되거나, 이 군에 대한 항체의 역가도 떨어지는 경향이 있으므로(18) 이 환자의 경우 *H. pylori* 군 검사에 음성이었지만, 이 세균과 무관하다고 판단하기는 어렵다.

7) 수술 후 생존율

2002년 8월까지 183명 모두의 생사를 확인하였다. 생존자 111명 중 8명이 EBVaGC이 포함돼 있다. 사망이 확인된 70명에는 수술 사망자가 3명이었는데(수술 사망률 1.6%), 1명은 진행된 암으로 D4 dissection 후 MRSA로 인한 패혈증으로, 2명은 문합부 누출의 합병증으로 사망하였는데, 이 중 1명은 위 전 절제 후 식도-공장 문합부에, 다른 1명은 12지장의 절주 누출이었는데 영양상태가 나빴고, 암이 십이지장을 침범했던 환자로, 2명 모두 암이 많이 진행된 경우였다.

수술에서 회복 후에 사망이 확인된 자들 중 2명은 알코올성 간 경변 때문이었고, 나머지는 모두 암의 진행으로 사망하였다. 이들 중에 EBVaGC 환자가 2명이 포함되어있다.

EBVaGC의 생존율은 48.3±5.5개월, EBV-음성 위암 환자는 간 경변으로 인한 2명을 제외하고 40.6±1.7개월이다. 수술 사망자는 모두 진행된 말기암 환자로 암이 심해서 사망하였다.

생존율의 추적기간이 짧고 대상 환자의 수가 적으며 수술 후 생존에는 TNM stage, 근치적 수술이 되었느냐 등이 주요인자로 영향이 있는 등 고려인자가 있지만 EBVaGC 환자의 예후가 수치상 좋게 나왔다. 그러나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(P=0.276).

고 찰

본 연구에서 EBVaGC의 진단 방법으로 EBV encoded small RNA에 대한 ISH법 사용하였다.(6) 검사결과의 판정에서, 약한 양성인 2명 있었는데 이들을 음성으로 판정하였는데, 이들 2명은 ISH에 비하여 더 예민하다(6,19)는 PCR검사에 음성으로 나왔으므로, 음성으로 판정함이 옳다고 생각한다.

본 연구의 EBVaGC 빈도는 5.5%이었는데 이는 우리나라의 다른 보고(9,12)와 일치하였으나 10.1%나 12.4%의 높은 보고들(10,11)도 있었다. EBVaGC의 국가별 발생률을 보면

많은 독일의 18%, (20) 대개는 7~16% 정도이고,(12) 일본은 6~11.6% (21,22) 등으로 EBVaGC의 발생 빈도는 나라에 따라 차이가 있고, 이에 대하여서는 좀 더 연구가 필요하다고 생각한다.

EBVaGC의 성별분포는 우리나라나,(9,12) 일본(16,23,24) 등 외국의 보고에서는 남성에서 더 흔하게 발생한다고 한다. 그러나 본 연구에서는 성별 분포에서, EBV-음성 위암 환자들의 성별 분포와 별 차이가 없는 점이 특이하다고 생각한다. 이런 보고는 Oda 등(13)의 보고에도 찾을 수 있었다.

위암의 발생에 유전적인 소인이 관여할 것으로 생각하고 있고, 그런 소인의 하나로 ABO혈액형을 조사해보았다. 흔히 알려진 대로 전체 위암환자의 혈액형 분포가 헌혈자에 비해 A형이 높게 나와 선택적 편견이 없는 것으로 볼 수 있는데 EBVaGC에서는 B형이 6명(60%) 관찰되었고 이는 EBV 음성 위암 환자에서는 B형의 분포가 19.6%이고, 헌혈자들에서는 27.2%인 점을 감안하면 아주 높은 빈도이다. EBVaGC와 관련하여 이런 ABO 혈액형에 관한 보고는 찾을 수 없었다.

위암의 점거부위에 따른 EBVaGC의 발생률을 보면, 위의 중-상부 암에서는 23.3% (5/19)가 EBVaGC이었다. 반면에 위의 중-하부에 발생한 위암의 경우는 1.8% (2/110)만이 EBVaGC이었고, 위 중부는 7.3% (3/41)가 EBVaGC로 그 발생 빈도에서 중간 정도라고 할 수 있었다. 이런 점거부위에 따른 EBVaGC 발생률은 다른 보고들(9,13,21-23,25,26)과 비슷하였다. 그러나 우리나라의 보고 중에 위의 하부에 주로 발생한다는 보고(9)도 있었다. 미국이나 유럽에서는 위의 상부의 암 발생이 증가한다고 하는 바, 이런 증가가 EBVaGC와 관련이 있는지 연구는 흥미 있을 것으로 생각한다. 또한 상부 위암의 한 종류인 잔위암에서 EBVaGC가 27.1% (13/48)로 높다는 보고(27)가 있었는데, Fukayama 등(6)은 다른 상부 위암에 비하여 더 높지는 않다고 하였다. 본 연구에서는 잔위암에서 50% (2/4)가 EBVaGC이었다.

위암의 어떤 조직학적인 형(gastric carcinoma with lymphoid stroma, GCLS)에서 EBVaGC의 비율이 높다고 하므로(7,13,22), 저자들도 위암의 조직학적인 유형을 WHO의 분류에 따라 나누어 보니, 위의 결과에서 보인 것처럼(Fig. 2) 관상 선암(tubular types)에서만 EBVaGC가 관찰되었고(10/147, 6.8%), mucinous형 11예, papillary형 3예, 인환 세포암 22예에서는 관찰되지 않았다. 이런 결과는 강 등,(11) Fukayama 등,(6) Tokunaga 등(21)의 연구와 일치하나, 장 등(12)과는 좀 다른 결과이다. 또한 위암세포 주변의 림프구 반응 정도에 따라 살펴본 결과는 중등도 이상의 림프구의 침윤이 있는 위암에서만 EBVaGC가 관찰되었고(10/42, 23.8%) (Fig. 1), 림프구의 침윤이 적거나, 없는 형 141예에서는 EBVaGC가 발견되지 않았다. 이런 림프구들의 침윤은 아마도 바이러스에 감염된 세포에 대한 숙주세포의 반응이라고 생각하며, 이미 보고된 논문(16,28,29)에서도 비슷한 결과를

보였다. 침윤되어 있는 림프구는 대개 CD8 (+) T 세포라고 한다.(19,30) 이런 형은 또 항암제에 더 잘 반응한다고 한다.(30)

비종양 부위의 ISH/PCR 양성반응이 관찰되는데(Table 2), ISH에 양성인 8명 중에 PCR에도 7명 양성으로 고도의 일치율로 보여, ISH 검사에 림프구나, PCR 검사에 비-종양 부위의 양성 반응들은, 아마도 이들 부위에 이 바이러스가 존재한다고 봐야 하겠다.(16,17) 그렇다면 종양 부위의 PCR 양성률은 28.5%, 비종양 부위의 PCR 양성률은 19.8%로, 종양이나 비종양 부위에서 Epstein-Barr 바이러스의 높은 양성률을 보이고 있어 후속 연구가 필요하다고 생각한다.

위암의 원인 인자로서 *H. pylori*는 가장 중요한 인자(1,2,6)이나 EBV와 연관지어 연구한 문헌은 드물었다(16). 본 연구에서 EBVaGC 환자 10명은 모두 *H. pylori* 관련 유무를 확인할 수 있었는데 이 세균이 EBVaGC의 대부분인 9명에서 관련이 있다고 생각되고, EBV 음성인 위암환자의 균 양성률과 별로 다르지 않았다. 이점은 Kaizaki 등(16)의 보고와 비슷하나, 그의 보고에는 EBVaGC 14명, EBV 음성 위암 24명에서 면역 조직화학적 방법으로 *H. pylori* 균의 존재 유무를 확인한 검사였다.

다음으로 EBVaGC 환자의 생존율을 살펴보았다. 추적기간이 짧고 예수가 적어 단언하기는 무리가 있으나, EBVaGC 환자는 모두 생존 유무를 확인하였고 10명에서 2명 사망, 8명은 2002년 8월 현재 생존하고 있고, EBV 음성 위암 환자 105명과 함께 생존자 명단에 포함되어 있다. 사망한 70명에는 EBVaGC 환자가 2명 포함되어 있는 것으로 보아, EBVaGC 환자의 예후가 수치상 더 좋은 것으로 나왔으나 통계적으로 유의하지는 않았다. EBVaGC의 경우 종양에 림프구들의 침윤이 많고, 조직학적으로는 mucinous type이나, 인환세포암이 없었고, 육안적으로 침윤형, 특히 Borrmann type IV가 없었기에 관찰기간이 증가하고 대상수가 많을 경우 생존율이 더 좋을 것으로 생각하나 이런 견해에 대하여 동의하는 결과들(6,19,30)도 있고, 별로 영향이 없다는 연구(6,12)도 있었다. 우리나라의 연구(12)에서는 EBVaGC가 수술 후 2년까지는 유의하게 예후가 좋다가, 26개월경 이전에 대개 사망한다는 보고도 있었다.

앞으로 연구 과제는 잠복 감염되어 있는 EBV를 박멸할 수 있는 백신이나 약제를 개발한다면 위암의 일부를 예방하거나, 치료하는 데 도움이 될 수 있는지에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.(6,17) 또 이 바이러스가 성인들의 거의 모든 사람들에서 감염된 점이나, 감염 경로가 주로 구강-인두 부근의 분비물에 매개된다고 하므로,(6) 이 바이러스의 감염 예방에도 노력이 필요하다고 생각한다.

결 론

1998년 11월부터 2000년 3월까지 연속적으로 수술 치료한 위암 환자 183명에서 EBVaGC는 5.5%인 10명이었다.

남녀 비는 EBV 음성 위암에 비하여, 차이가 없었고, 10명 중 6명이 ABO혈액형의 B형으로 이 혈액형에서 높은 빈도를 보였다. 또, EBVaGC는 위의 중-상부에서 주로 발생하였으며, 조직학적으로는 WHO 분류에 10에 모두 관상 선암이었고, 이들은 암의 간질 조직에 중등도 이상의 림프구 침윤을 동반하고 있었으며, 육안적으로 Borrmann type III-IV의 침윤성 암은 없었다. 생존율은 EBVaGC의 경우 48.3±5.5개월로 EBV음성 위암에 비해 수치상 높으나 통계적 유의성은 없었다.

REFERENCES

- 1) Forman D, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet 1994;343:243-4.
- 2) The EUROGAST study group. Epidemiology of and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.
- 3) Ahn YO. Epidemiology of gastric cancer. In: Kim JP Ed. Gastric Cancer. Seoul: Oehakmunwhasa 1999;1-8.
- 4) Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998;392:402-5.
- 5) Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999;36:873-80.
- 6) Fukayama M, Chong J, Kaizak Y. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma (review article). Gastric Cancer 1998;1:104-14.
- 7) Burke AP, Yen TBS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. Mod Pathol 1990; 3:377-80.
- 8) Shin WS, Kang MK, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma among Koreans. Am J Clin Pathol 1996;105:174-81.
- 9) Rha SH. EBV association in gastric adenocarcinoma. Dong-A J Med 1996;6:177-83.
- 10) Yun KJ, Han WC, Moon HB, Juhng SW. Correlation between expression of p53 and bcl-2 protein and Epstein-Barr virus detection in gastric adenocarcinoma. Korean J Pathol 1998; 32:574-80.
- 11) Kang JH, Lee CH, Suh KS. Expression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. J Korean Cancer Ass 1999; 31:429-40.
- 12) Chang MS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH.

- Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-incorporated gastric cancers in Korea. *Pathol Res Pract* 2001;197:395-400.
- 13) Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, Mikata A, Nunomura M, Saitoh N, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol* 1993;143:1063-71.
  - 14) Watanabe H, Jass JR, Sabin LH. Histological typing of oesophageal and gastric tumors. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer 1989;20-6.
  - 15) Kim TH, Cho MY, Yi SY, Jung WH, Park KH. Relationship between Epstein-Barr virus (EBV), Apoptosis and Lymphocytic infiltration in gastric carcinoma with lymphoid rich Stroma. *Kor J Pathol* 2001;35:268-75.
  - 16) Kaizaki Y, Sakurai S, Chong J, Fukayama M. Atrophic gastritis, Epstein-Barr virus infection, and Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 1999;2:101-8.
  - 17) Jang MS. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Medical Postgraduates* 1998;26:87-96.
  - 18) Choi KH, Shin DH, Lee SD, Park YH. Effect of total gastrectomy on serum anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin-G titer. *J Kor Surg Soc* 1995;48:781-9.
  - 19) Saiki Y, Ohtani H, Naito Y, Miyazawa M, Nagura H. Immunophenotypic characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: massive infiltration by proliferating CD8+ lymphocytes. *Lab Invest* 1996;75:67-76.
  - 20) Ott G, Kirchner TH, Mueller-Hermelink HK. Monoclonal Epstein-Barr virus genomes but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology* 1994;25:323-9.
  - 21) Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokutome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:1250-4.
  - 22) Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994;71:73-81.
  - 23) Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992;140:769-74.
  - 24) Tokunaga M, Uemura Y, Tokudome T, Ishidate T, Masuda H, Okazaki E, et al. Epstein-Barr virus related gastric cancer in Japan: a molecular patho-epidemiological study. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:574-81.
  - 25) Yanai H, Nishikawa J, Mizugaki Y, Shimizu N, Takada K, Matsusaki K, et al. Endoscopic and pathologic features of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:236-42.
  - 26) Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, et al. Monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9131-5.
  - 27) Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994;74:805-9.
  - 28) Ohfuji S, Osaki M, Tsujitani S, Ikeguchi M, Sairenji T, Ito H. Low frequency of apoptosis in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Int J Cancer* 1996;68:710-5.
  - 29) Rowlands DC, Ito M, Mangham DC, Reynolds G, Herbst H, Hallissey MT, et al. Epstein-Barr virus and carcinomas: rare association of the virus with gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1993;68:1014-9.
  - 30) Matsunou H, Konishi F, Hori H, Ikeda T, Sasaki K, Hirose Y, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer* 1996;77:1998-2004.