

Epstein-Barr virus와 두경부 악성종양과의 관계

영남대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

서장수 · 배창훈

서 론

세포의 악성 형질변화는 아직까지 명확하게 증명되지는 않았지만 ras, myc, int-2, bcl 2와 같은 종양유전자와 p53, retinoblastoma 1(RB1), neurofibromatosis 1(NF1), multiple endocrine neoplasm type 1(MEN-1)과 같은 종양억제유전자에 의한 유전자적 변이나 화학적, 물리적, virus 감염 등에 의하여 초래된다고 보고되어 있으며 이중 두경부 악성종양에서 세포의 악성 형질변화를 초래하는 virus로는 Epstein-Barr virus(EBV)와 Human papilloma virus가 널리 알려져 있다.

Human papilloma virus는 후두 편평상피세포암과 관련성이 있는 반면 EBV는 전염성 단핵세포증가증의 주 유발원인으로 알려져 있으며, 악성종양에서는 비인강암, Burkitt's 림프종, non-Hodgkin's 림프종, Hodgkin's 림프종과 관련성이 있다고 보고되고 있다.

EBV는 1964년 M. A. Epstein에 의해서 Burkitt's 림프종 세포에서 그 미세구조가 처음으로 밝혀진 이래 최근들어 혈청학적 연구, 면역학적 연구 및 분자생물학적 연구의 발달로 두경부 악성종양 조직에서 EBV의 DNA, RNA 및 유전자 산물인 핵항원 Epstein-Barr nuclear antigen 1(EBNA 1), Epstein-Barr nuclear antigen 2(EBNA 2)와 latent

membrane protein 1(LMP 1) 등을 검출함으로써 두경부 악성종양의 발암기전과의 연관성을 증명하고자 하는 많은 연구들이 행해지고 있다.

이에 본 저자는 두경부 악성종양 중 EBV와 깊은 관련성이 있는 비인강암, 두경부 악성 림프종과 EBV와의 관계에 대해서 연구결과 및 문헌적 고찰을 통해 서술하고자 한다.

본 론

1. Epstein-Barr virus의 감염경로와 viral oncogenesis

EBV는 다른 virus처럼 icosahedral 형태의 virus로서 172 Kb의 double-stranded linear DNA segment의 genome을 가지고 있고 150nm-180nm 크기이다(Lennette, 1985). International Committee on Taxonomy of Virus(ICTV) 분류에 의해 Human herpes virus 4에 속하며 1964년 M. A. Epstein에 의해서 Burkitt's 림프종 세포에서 그 미세구조가 처음으로 밝혀졌다(표 1) (Epstein, 1964).

EBV의 자연숙주는 인간에 국한되어 있으며 감염자의 타액에 의하여 다른 사람에게 감염되고 구인두에서 기발감염을 일으켜서 타액선 그리고 인두의 상피세포와 림프계 조직에서 바이러스 증식

이 일어난다. EBV의 공격세포는 주로 림프계 세포 특히 B-cell 림프구를 공격하며 또한 인두의 상피세포를 공격하는 것으로 알려져 있다. 전체 B-cell 림프구 중 10%에서 감염이 일어나며 숙주내의 면역반응 체계에 의하여 대부분의 감염세포는 제거되고 10⁶ 세포당 몇 개의 세포만이 감염세포로 남아있어 EBV와 연관된 질환의 병인체로 역할을 하게 된다.

Table 1. Human herpes viruses

| Virus | Designation |
|---------------------------------|----------------------|
| Herpes Simplex virus type I | Human herpes virus 1 |
| Herpes Simplex virus type II | Human herpes virus 2 |
| Varicella zoster virus | Human herpes virus 3 |
| Epstein-Barr virus | Human herpes virus 4 |
| Human cytomegalovirus | Human herpes virus 5 |
| Human B cell lymphotropic virus | Human herpes virus 6 |
| RK virus | Human herpes virus 7 |

EBV의 주 전염경로는 타액이며 드물게 수혈 및 꿀수 이식을 통해서 이루어 진다고 한다. 주로 구인두의 상피세포와 침샘관같은 주위구조 세포에 감염되며 드물게는 수혈과 태반을 통하여 감염되는 경우도 있으며, 세포내에서 복제의 전과정이 관찰된다고 하였고 분비물 내에는 전염성 virus 물질이 관찰된다는 보고도 있다.

EBV의 감염기전에 대하여는 확실하게 증명된 사실은 없지만 B-cell 림프구의 표면에 존재하는 CD21 수용체를 통하여 이루어진다고 알려져 있으며, 이 분자는 보체수용체로 CR 2라고도 하며 140 KD에 해당하는 glycoprotein이다. 또한 이러한 CD21 수용체는 B-cell 림프구에 국한되어 존재하지 않고 상피세포의 6%에서 존재한다고 보고되고 있는데 이러한 CD21 수용체의 제한적인 분포 때문에 EBV는 숙주세포에 대하여 제한적으로 감

염을 유발한다. 상피세포와 B-cell 림프구로의 전염과정은 virus 막의 주 단백질이 숙주세포내의 CR2 receptor에 결합하면 virus-C_{3b} receptor 복합체는 endocytosis 과정을 통하여 vesicle을 형성후 세포질 내로 유입된다고 알려져 있다(Fingeroth 등, 1984; Nemerow 등, 1989; Tanner 등, 1987).

EBV는 림프추향성으로서 선택적으로 B-cell 림프구를 침범하여 불현성 지속성 감염을 유발하며 이들 숙주세포내에서 EBV genome은 다발성 원형 DNA 복제상태로 존재하고 있다.

이러한 불현상태의 EBV 유전자는 6개의 Epstein-Barr nuclear antigen(EBNA1, 2a, 3a, 3b, 3c, 5)과 2개의 latent membrane protein(LMP 1, 2) 및 terminal protein으로 구성되어 있고(Allday 등, 1989; Sprinkle과 Veltri, 1981), EBNA-1이 표현될 경우 EBV 유전자의 복제가 일어나고, EBNA-2와 휴지세포막 단백질의 경우 B-cell immortalization에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으나(심윤상과 양춘식, 1985; Yates 등, 1985), 불현성 EBV 유전자의 조절에 대한 자세한 보고는 미미한 실정이다. 그러나 최근 불현성 EBV를 자극하여 replicative cycle로 전형시키는 단일 EBV 유전자 BamHI Z EBV replication activator (ZEBRA)가 발견됨으로써 EBV가 B-cell을 자극하여 B-cell을 림프아구성 세포 계열로 전형시켜서 immunoglobulin을 분비하게 하는 생물학적 특성을 갖고 있다고 보고되고 있다(Brown과 Miller, 1982). 또한 EBV 잠복성 유전자 산물인 LMP 1은 B-cell 림프구와 상피세포에서 발현되며 세포표면의 표현형과 상피세포의 분화반응에 변화를 초래하여 악성 형질전환의 기전에 관여하고 원종양유전자인 bcl 2 발현을 유발함으로써 apoptosis를 억제하여 EBV와 연관된 악성종양의 병인기전에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 LMP 1의 발현은 비인강 미분화암종에서 25%-50%, 급성 단핵구증은 20%-30%,

Hodgkin's disease에서는 40%-50%에서 발현되는 것으로 보고되고 있다. 또한 EBER 1의 기능에 대하여는 정확히 알려진 바는 없으나 감염세포의 핵에 분포하는 것으로 보아 복제, 전사 혹은 RNA processing에 어떤 역할을 할 것으로 생각되어지고 있다.

또한 non-Hodgkin's 림프종 환자에서 EBV에 감염된 림프모구로부터 활성화된 c-myc gene을 발견함으로써 악성 형질변환에 c-myc gene 발현이 기여를 하는 것으로 추정되고 있다. 그리고 EBV 유전자 산물 중 B-cell의 세포의 전환에 필요한 EBNA-5는 p53 단백질과 결합하여 p53/EBNA-5 복합체를 형성하는데 EBV 감염과 p53 압억제유전자 변이는 두경부종양의 발암기전에 작용할 것으로 생각되나 명확하게 증명되지 않았고 EBV 감염이 p53 단백질발현율을 증가시키지는 못할 것으로 추정된다.

2. 비인강암의 임상적 고찰 및 병리 조직학적 분류

비인강암은 지역에 따라 발생빈도의 차이가 심하여 주로 동남아시아 중국 광둥성 및 홍콩, 대만 등지에서 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다(심윤상과 양춘식, 1985; Lainge, 1967). Basakies는 미국인 전체의 0.3%를 차지한다고 하였고(Basakies, 1974), Miller는 백인의 0.25%를 차지한다고 하였고(Miller, 1971), Martin 등은 일본을 제외한 아시아인에서 민족적 감수성이 높다고 하였다(Martin과 Chokravorty, 1959). 국내에서 심과 양(1985)은 0.71%로 일본보다 높은 것으로 보고하였으며 두경부 악성종양 중 15%정도로 높은 발생빈도를 보고하였다. 연령은 Peter에 의하면 동양인에서 남자 46.4세, 여자 46.0세, 서양인에서는 남자 53.5세, 여자 52.0세로 보고하였고(Peter, 1970), Hoppe는 평균연령이 49.5세라고 하였으며(Hoppe, 1976) 국

내에서는 심과 양이 남자 42.2세, 여자 45.1세로 평균 42.9세에 호발되는 것으로 보고하였다(심윤상과 양춘식, 1985). 남녀비는 Hara는 3 : 1, Thompson 등은 2.4 : 1에 비해 심과 양은 3.2 : 1로 보고하였다(Hara, 1969; Thompson 등, 1970; 심윤상과 양춘식, 1985). 비인강암은 초기증상이 불분명하여 증상 발현으로부터 진단까지의 기간이 비교적 긴 것으로 알려져 왔으며 비인강암의 초기에는 비인강암으로부터 자극하는 배출물을 제거하는 경향이 있다고 하였다. 비인강암의 증상으로는 비폐쇄감 및 비출혈의 비증상, 귀 팽창감 및 청력장애의 귀증상, 그리고 신경증상과 경부 종괴 등을 들 수 있다. 현재 통용되는 비인강암의 병리조직학적 분류방법은 WHO (1978)에서 제정한 분류를 이용하고(WHO type I, keratinizing epidermoid carcinoma, WHO type II, nonkeratinizing epidermoid carcinoma, WHO type III, undifferentiated epidermoid carcinoma) 있으며 이를 기준으로 형태별 빈도 및 생존율 측정을 추정하고 있다.

3. 비인강암의 원인인자

비인강암의 원인은 아직 확실히 밝혀지고 있지 않으며 그 병인에 관하여 많은 보고가 있다. 지역에 따라 높은 발생률로 보아 지역 특유의 생활 습관이나 환경적 차이에 기인하는 것으로 보기도 한다. 예를 들어 Jackson은 자극성 화학물질이 원인이 된다고 하였고(Jackson, 1969), Miller는 지역적 특성에 있어서 중국 광둥성 및 홍콩 등지에 빈도가 높은 것으로 보아 미지역의 식생활 습관에 기인한다고 하였다(Miller, 1971).

또한 비인강과 EBV 감염과의 관계를 증명하는 여러 연구가 있다. Klein은 Burkitts 림프종 환자의 혈청에 EBV에 대한 항체를 발견한 이후(Klein, 1969), Henle 등은 비인강암 악성종양 1기의 환자에서 45%,제 IV기 환자 100%에서 EBV를 검출하

여 비인강 악성종양과 EBV의 관계를 증명하였다(Henle 등, 1969). Gerbere는 *in vitro*에서 정상 림프구가 EBV에 의해서 림프아세포로 변이되는 것을 보고하였고(Gerbere, 1968), Nadol은 이러한 보고를 입증하고 단순한 *passenger*가 아닌 *carcinogen* 또는 *co-carcinogen*으로 작용한다고 하였다(Nadol, 1976).

4. 비인강암과 EBV와의 관계에 관한 연구 및 고찰

면역형광법의 발달로 EBV에 대한 항체의 검출이 용이하게 되었으며 이를 이용하여 비인강암 다발지역의 *screening test*와 새로운 치료 방법 개발에 도움을 줄 수 있게 되었다.

주로 사용되는 *viral marker*는 *viral capsid antigen*(VCA)에 대한 IgG와 IgA 항체 등이며 최근에는 EBNA2가 비인강암의 *marker*로서 연구되고 있다(Klein, 1969). Henle과 Henle는 비인강암 환자에서 EBV VCA에 대한 항체가 다른 두경부암 환자에서 보다 10배정도 수치가 높으며 EBV early antigen(EA)에 대한 항체는 stage I에서 stage IV로 진행할수록 점차 수치가 증가한다고 보고하고 있으며(Henle과 Henle, 1976), Neel은 비인강암 환자에 있어서 EBV의 VCA과 EA에 대한 IgA, IgG 항체치가 의의있게 증가하며, 특히 종양의 크기가 클수록 미분화 상태일수록 증가하고 치료 후에는 감소하여 비인강암의 조기 진단이나 예후 결정에 도움을 줄 수 있다고 보고하고 있다(Neel, 1986).

최근 분자 생물학적 기법의 발달로 비인강암 환자의 비인강 조직에서 EBV DNA sequence를 밝혀내고 EBV를 검출하고자 하는 여러가지 방법이 보고되고 있다. EBV와 비인강암의 관련형을 결정하는 기준은 첫째, 비인강 조직에서 추출한 DNA에서 *viral genome*이 검출되어야 하고 둘째,

*viral genome*의 *monoclonality*가 증명되어야 하며 셋째, 암세포 내에서 *viral DNA* 혹은 *viral gene product*가 형태학적으로 증명되어야 한다고 보고되고 있으며, 이러한 기준을 만족시키는 암이 비인강암이라고 주장하고 있다(Gerald 등, 1991).

Gerald는 *virus DNA sequence*를 이용한 *in situ hybridization*(ISH) 방법을 이용하여 WHO type II와 WHO type III의 비인강암 조직에서 EBV DNA를 검출함으로써 비인강암과의 관계를 증명하였으나, WHO type I squamous cell 비인강암에서는 검출하지 못하였다고 보고하고 있다(Gerald, 1991). WHO type I squamous cell 비인강암에서 EBV DNA가 검출되지 않는 정확한 원인은 밝혀지지 않았으며, 이후 squamous cell 비인강암에서도 EBV DNA가 검출되었다는 몇몇 보고가 있다.

이러한 ISH 방법은 민감도가 떨어져 확실한 결과를 얻지 못하고 있다가 최근에 중합효소 연쇄반응(*polymerase chain reaction, PCR*) 방법이 개발됨으로써 조직내에 있는 미량의 *viral DNA sequence*도 검출할 수 있게 되었다.

본 저자는 영남대학교 의과대학 부속병원 이비인후과에서 임상 및 병리조직학적 검사상 비인강 악성종양으로 판정된 31례를 대상으로 파라핀에 포매된 조직을 이용하여 중합효소 연쇄반응 방법으로 EBV DNA를 검출하였다. 환자 31례 중 WHO I 형 1례에서 EBV가 검출되지 않았고, II 형 6례 중 3례(50.0%)에, III형 즉 미분화암의 경우 24례 중 22례(91.6%)에서 양성 반응을 보여 WHO type III와 가장 관계가 있는 것으로 나타났다(표 2), (서장수 등, 1993).

비인강암 환자의 경부 전이종물에서의 검출률은 4례 중 3례에서 양성반응을 보였다. 이는 암세포가 다른 곳에 전이되어도 EBV DNA를 가지고 있어서 EBV DNA가 암세포 염색체 DNA에 *integration*되어 있을 가능성과 *primary occult*

cancer 환자의 경부 종물에서 EBV DNA가 검출되면 원발부위가 비인강암을 예상할 수 있으며, 소량의 조직으로도 PCR이 가능하므로 경부종물의 fine needle aspiration만으로 진단이 가능하다는 것을 시사한다(표 3).

Table 2. Detection rate for Epstein-Barr virus DNA

| | No. of positive / total case reaction (detection rate) | | |
|-----------------|--------------------------------------------------------|---|------------|
| WHO type I | 0 | / | 1 (0.0%) |
| WHO type II | 3 | / | 6 (50.0%) |
| WHO type III | 22 | / | 24 (91.6%) |
| total | 25 | / | 31 (79.2%) |
| control group 1 | | / | 20 (20.0%) |

Table 3. Detection of Epstein-Barr virus in neck nodes of nasopharyngeal cancer patients

| Age/Sex | WHO classification | Primary site | Neck node |
|---------|--------------------|--------------|-----------|
| 19 / F | type III | positive | positive |
| 60 / M | type III | positive | positive |
| 26 / F | type III | positive | positive |
| 46 / M | type III | positive | positive |

이러한 방법을 통하여 Micheau 등의 보고에 의하면 미분화암(undifferentiated carcinoma)만이 EBV와 관계 있다고 보고하였으나(Micheau 등, 1980), Rabb 등은 분화암에도 EBV DNA가 발견됨을 보고하였고(Rabb 등, 1987), Ichiro 등은 Sjögren's syndrome(SS) 환자의 침샘 조직에서 EBV를 검출하였으며, immunodeficiency disease를 가진 환자에 WHO type I(keratinitizing epidermoid carcinoma)에서 71.4%, WHO type II(nonkeratinizing epidermoid carcinoma)에서 61.5%, WHO type III(undifferentiated carcinoma)에서 100%의 검출율을 보고하였다(Ichiro 등, 1989;

Ichiro 등, 1990). 이러한 결과는 보고자에 따라 다르나 대부분 WHO type III(undifferentiated carcinoma)의 경우 가장 높은 검출율을 나타내고 있다. 1986년 박 등의 보고에 의하면 10세 이하의 아동군에서 EBV에 대한 비특이 IgG 항체치가 81.8%의 양성율을 나타내고, EBV의 전염이 타액 등의 분비물에 의한 감염임을 고려해 볼 때 비인강내의 림프조직 혹은 상피조직에 EBV가 잠복해 있을 가능성을 추측할 수 있다(박인용 등, 1986). 정상인에서도 EBV DNA가 검출될 수 있으며, 이들이 premalignant경우인지, healthy carrier인지는 알 수 없다. 현재까지 EBV가 비인강암과 밀접한 관계가 있음을 확인할 수 있었으나, EBV의 확실한 발암 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않고 있으며 이러한 관계를 향후 비인강암의 면역 치료나 유전자 치료 개발과 더불어 보다 더 연구되어야 할 것으로 생각된다.

5. 두경부 악성 림프종의 임상적 고찰 및

병리조직학적 분류

악성 림프종은 인체의 면역계에서 발생하는 원발성 악성종양으로 두경부의 비상피암종 중 가장 흔하며, 다수가 두경부의 림프절 종대를 동반하며 경부 종괴로 내원한 환자중 4.2%-5.4%를 차지하며 두경부 악성종양의 1.4%-11.1%를 차지한다(김행재 등, 1990; 오경균 등, 1992; 전세명 등, 1992). 주로 림프구에서 기원하는 종양과 Hodgkin's disease로 대별되며 드물게 형질세포에서 유래하는 종양을 말하며 인체의 어느 부위에서나 발생할 수 있다.

Hodgkin's disease는 경부 림프절을 포함한 중심성 림프절군, 주로 경부, 액와부, 서해부의 림프절 등과 같은 림프절에서 대부분 원발하는 반면, non-Hodgkin's 림프종은 액와부 림프절 같은 주변성 림프절군에서 60% 기원하며 림프절의 부위,

즉 소화기계, 피부, 구개편도, 비인강, 비강 및 부비동, 구강인두, 타액선 등에서도 40% 발생한다(Lennette, 1985; Burton 등, 1990; Economopoulos 등, 1992; Fierstein과 Thawley, 1978). 성별분포는 보고자에 따라 차이는 있으나 일반적으로 남자에게서 호발하는 것으로 되어있고 연령별 발생빈도는 일반적으로 Hodgkin's 림프종과 non-Hodgkin's 림프종은 2회의 높은 발생빈도가 있으며 non-Hodgkin's 림프종의 호발연령이 조금 빠르다고 보고되어 있다(Alan, 1981). Alan은 15-34세와 50세 이후의 두 번의 높은 발생빈도를 나타낸다고 하였다(Alan, 1981).

이비인후과 영역에서의 호발부위는 Horiuchi의 보고에 의하면 구강 및 부비동에 41.4%, Waldeyer's ring에 39.1%, 비강에 17.2% 발생한다고 하였으나(Horiuchi 등, 1966), 일반적으로 Evans, Freeman 등이 보고한 바에 따르면 구개편도를 포함한 Waldeyer's ring에 가장 호발하는 것으로 알려져있다(Evans, 1981; Freeman 등, 1972).

종양세포에 대한 세포 표면 수용체 연구(cell surface marker study)를 통한 면역 표현형법에 의해 세포의 표현형에 따라 T-cell 형과 B-cell 형으로 분류하여 임상적으로 이용하고 있다(Chadburn과 Knowles, 1994; Paker, 1979). 이들 연구에 의하면 악성 림프종의 대부분은 B-cell 기원이고 T-cell 림프종은 비강이나 비인두에서 흔히 발생한다고 하였으나, T-cell 계열이 상당부분을 차지하며 전체 non-Hodgkin's 림프종 중 T-cell 계열 림프종의 빈도가 일본은 31%, 중국은 26.1%로서 미국이나 유럽의 15% 및 6%보다 높은 것이 아시아 지역의 공통된 특징으로 인식되어 이러한 면역학적 아형도 지역간의 차이가 있음을 시사하였다(Chan 등, 1987). 또한 두경부에서 원발성으로 발생하는 non-Hodgkin's 림프종은 림프관을 따라 주위조직으로 전이하는 Hodgkin's 림프종과는 달리 비연속

적인 전이를 일으키며 혈행성 침범이 초기에 일어나는 암종으로 이의 원인으로는 바이러스, 변형유전자, 종양유전자 등의 유전자적 원인이 거론되고 있다(남규준 등, 1995; Kwesey 등, 1988). 악성림프종의 분류에 대해서는 Thomas Hodgkin이 처음 발표한 이래, 최근 Rappaport 및 Lukes and Collins가 정한 분류법과 Working formulation이 많이 사용되고 있으며(Lukes와 Collins, 1974), 림프절외 악성 림프종에서 Rappaport 분류법으로 Horiuchi 등은 Histocytic type이 가장 많다고 보고하고 있다(Horiuchi 등, 1966). 최근 들어서는 REAL classification(Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm)을 기준으로 분류되기도 한다.

6. 두경부 악성 림프종의 원인인자

악성 림프종은 발생빈도, 연령분포, 조직학적, 면역학적 아형, 임상양상 그리고 치료에 대한 반응 등이 지역 및 인종간에 상당한 차이가 있으며 유전적인 요소나 환경적인 요소가 종양발생에 어떤 역할을 할 것으로 생각된다. 악성 림프종의 발생원인에 대해서는 아직 많은 논란이 있지만 원인으로서는 herpes virus, c-type retrovirus, EBV 등의 감염설과 변형유전자, 종양유전자 등의 유전자적인 원인이 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있으며 면역학적 측면에서는 심한 복합 면역결핍증, 골수 이식후 등의 경우에서 면역기능이 저하되어 있을 때 발생빈도가 매우 높다(John 등, 1994; Soini 등, 1992; Ko와 Lee, 1994; Kanavros 등, 1994). 이 중 이러한 virus 감염설과 유전자적 측면에서 악성 림프종과 면역학적 EBV 감염 사이에 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있다.

Bruin 등은 말초 T-cell 림프종에서 종합효소 연쇄반응과 Southern blot hybridization 방법을 이용하여 각각 11%, 35%의 EBV 검출율을 보고하였고

(Bruin 등, 1993) Weiss 등은 angio-immunoblastic lymphadenopathy-like(AILD-like) T-cell 림프종에서 90%의 EBV 검출율을 보고하였다(Weiss 등, 1992). 또한 최근 연구에서 EBV는 B-cell 계열보다 T-cell 계열의 악성 림프종과 밀접한 관계가 있으며 특히 비강이나 비인강을 침범하는 말초 T-cell 림프종과 혈관중심성의 특징을 보이는 Non-Hodgkin's 림프종과의 강한 연관성을 보고하고 있다(Chan 등, 1994).

7. 두경부 악성 림프종과 EBV와의 관계에 관한 연구 및 고찰

EBV의 감염후 불멸화과정은 여러종류의 EBV 유전자 산물에 의하여 이루어진다. 특히 EBV 잠복성 유전자의 산물인 LMP 1은 B-cell 림프구와 상피세포에서 발현되며, 세포표면의 표현형과 상피세포의 분화반응에 변화를 초래하여 악성 형질 전환의 기전에 관여한다. 본 저자의 연구에서는 림프절의 악성 림프종 조직에서 EBV의 검출방법으로 신속하고 민감성이 높으며 파라핀 포매조직에서도 이용 가능한 Epstein-Barr virus encoded mRNA(EBER)를 ISH 방법을 통하여 존재를 확인하였다. EBER는 단백을 생성하지 못하고 주로 잠복상태로 존재하는 감염세포에서 많은 양(복제 수는 1개 세포당 10⁶)이 생성되어 La protein과 결합하여 ribonucleoprotein particle로 존재한다. 이와 같이 크기는 작지만 많은 양이 존재하며 다른 RNA와는 달리 2차적 구조를 갖추어 안정된 구조를 이루고 있다. 그 기능에 대해서는 정확히 알려진 바는 없으나 감염세포의 핵에 분포하는 것으로 보아 복제, 전사 혹은 RNA processing에 관계할 것으로 생각되어지고 있다. Hummel 등, John 등은 non-Hodgkin's 림프종에서 ISH 방법으로 EBER의 검출결과는 T-cell 악성 림프종에서는 매우 높게 발현되며 B-cell 악성 림프종에서는 거의 발현되지

않는다고 보고하였다(Hummel 등, 1995; John 등, 1994). 본 연구에서도 ISH 방법으로 EBER의 검출 결과는 40례 중 20례(50%)에서 양성으로 림프절의 악성 림프종의 발생기전에 EBV와 연관성이 있을 것이라 생각된다(표 4).

Su 등은 EBV의 유행지역인 대만에서 말초 T-cell 림프종의 40%에서 EBV를 검출하였고 20%에서 EBV의 개체 특이성 증식을 관찰하였다(Su 등, 1991; Su 등, 1990; Su 등, 1988). 정확한 감염기전과 림프종 생성기전은 불확실하지만 일부 T-cell 림프종과 EBV와의 관련성은 확실하게 추정할 수 있다.

Hodgkin's 림프종의 경우 EBV 검출율이 50%까지 보고되고 있으며(Su 등, 1990), nodal non-Hodgkin's 림프종과 EBV와의 관련성을 보면 보고자에 따라 종양조직내에서 EBV 검출율이 11.0%-46.7%로 다르게 보고하고 있다(Herbst 등, 1991).

Table 4. Detection of EBER and clinical characteristics

| | Positive(n=20) of EBER | | Negative(n=20) of EBER | |
|-----------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | No. | % | No. | % |
| Sex | | | | |
| Male | 15 | 51.7 | 14 | 48.3 |
| Female | 5 | 45.5 | 6 | 54.5 |
| Site | | | | |
| Nasal cavity | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 |
| Nasopharynx | 0 | 0.0 | 4 | 100.0 |
| Oropharynx | 0 | 0.0 | 2 | 100.0 |
| Palatine tonsil | 8 | 47.1 | 9 | 52.9 |
| Tongue base | 1 | 33.3 | 2 | 66.7 |
| Larynx | 2 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| Salivary gland | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| Stage | | | | |
| I | 8 | 61.5 | 5 | 48.5 |
| II | 6 | 40.0 | 9 | 60.0 |
| III | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| IV | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 기 타 | 3 | 33.3 | 6 | 66.7 |

본 저자의 연구에서는 extranodal non-Hodgkin's 림프종 36례 중 10례(27.8%)에서 EBV가 검출되어 다른 보고자들과 비슷한 결과를 나타냈으며 특히 T-cell 계열 림프종에서의 검출율이 40%로 B-cell 계열 림프종의 검출율 23.1%보다 다소 높게 나타났지만 증례가 많지 않아 통계학적인 의의가 없었다. 그러나 정상 경부 림프절 조직에서의 EBV 검출률(7.1%)보다는 T-cell 계열 림프종에서 통계학적으로 유의하게 높게 검출되는 바 악성 림프종의 면역학적 아형과 EBV가 관여하는 것으로 사료되며 특히 악성 림프종의 면역학적 아형과 EBV 검출률에 있어서 지역적 인종적 차이를 고려한다면 그 의의를 추정할 수도 있을 것으로 생각된다(표 5).

Table 5. Detection rate of Epstein-Barr virus DNA in normal lymph node(LN) and non-Hodgkin's lymphoma

| Tissue | Detection rate(case) |
|-------------------------------|----------------------|
| Normal LN tissue | 7.1% (2/28) |
| Non-Hodgkin's lymphoma tissue | |
| B-cell lymphoma tissue | 23.1% (6/26) |
| T-cell lymphoma tissue | 40.0% (4/10) |

* p < 0.05: significantly different from normal lymph node tissue

이상과 같이 림프종 아형 중 특히 T-cell 계열 림프종이 EBV와 깊은 관련이 있는 것으로 사료된다.

결 론

비인강 악성종양과 악성 림프종에서 EBV와의 관계에 관하여 많은 연구가 있었다. 이 중 비인강암 특히 WHO type III(undifferentiated carcinoma)가 EBV와 밀접한 연관성이 있으며, 림

프절의 악성 림프종과 림프절 T-cell 림프종에서도 EBV와 연관성이 입증되었지만 EBV 항체 및 EBV 검출만으로는 EBV의 병인과 tumorigenesis에 대한 역할에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않고 있다.

최근의 급속도로 발달되고 있는 중합효소 연쇄 반응 등을 이용한 다양한 분자 생물학적 기법으로 조사한 결과 비인강 세포, 림프계 세포 특히 B-cell 림프구 세포 내에서 EBV genome의 비조절적 replication이 두경부 악성종양 발생의 핵심적 요소라 추정하여 많은 연구가 행해지고 있다. 더 나아가 각 형태의 림프절, 림프절의 조직, 비인강 조직에서 EBV의 latent protein과 replication의 관련된 항원을 찾음으로써 EBV의 병인에 대한 연구와 분화된 세포에서 EBV replication을 억제하는 또 다른 요인(세포, virus, 종양유전자, 종양억제유전자)의 확인 및 비인강암과 악성 림프종의 발암기전과의 연관성에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

이상으로 볼 때 EBV의 확실한 발암 기전에 대한 조사, 연구는 물론 앞으로 EBV와 연관된 두경부 악성종양 즉 비인강암, 두경부 악성 림프종의 면역 치료 및 유전자 치료 개발이 더불어 이루어져야 할 과제로 생각된다.

참 고 문 헌

- 김행재, 유명채, 유철진: 과거 5년간에 발생한 두경부 악성종양 435례에 대한 통계적 고찰. 한이인지 33(2): 339-348, 1990.
- 남규준, 김상현, 유창용, 이승은, 정덕희: 두경부에 발생한 악성 림프종에 대한 임상적 분석. 한이인지 38: 599-607, 1995.
- 박인용, 홍원표, 백성수, 임호성, 조홍래: 비인강

- 악성 종양 환자에 있어서 Epstein-Barr virus antibody titer의 임상적 의의. *한이인지* 29(5): 662-669, 1986.
- 서장수, 이태윤, 배성호, 김성광, 최원희, 손경락: 비인강암 조직에서 중합효소 연쇄반응에 의한 Epstein-Barr virus DNA 검출. *한이인지* 36(2): 185-192, 1993.
- 심윤상, 양춘식: 비인강 악성종양의 임상통계 및 치료후 원격 성격에 관한 연구. *한이인지* 24: 161-167, 1985.
- 오경균, 이국행, 이용식: 경부 종괴의 임상적 고찰. *한이인지* 35(5): 650-656, 1992.
- 전세영, 이형근, 나한조: 두경부 종물의 임상적 고찰. *한이인지* 35(5): 419-426, 1992.
- Alan CA: Malignant lymphoma. *N Engl J Med* 288: 884-941, 1981.
- Allday MJ, Crawford DH, Griffin BE: Epstein-Barr virus latent gene expression during the initiation of B cell immortalization. *J Gen Virol* 70: 1755-1764, 1989.
- Basakies JG: Tumor of head and neck. 2nd Ed, Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1974, pp 188-199.
- Brown NA, Miller G: Immunoglobulin expression by human B lymphocytes clonally transformed by Epstein Barr virus. *J Immunol* 128(1): 24-29, 1982.
- Bruin PC, Jiwa NM, Van Der Vaji P, Van Heerde P, Gordijn R, Ossenkoppcleo GJ, Walboomers JM, et al.: Detection of Epstein-Barr virus nucleic acid sequences and protein in nodal T-cell lymphomas: relation between latent membrane protein-1 positivity and clinical course. *Histopathology* 23: 509-518, 1993.
- Burton GV, Atwater S, Browitz MJ, Huang AT: Extranodal head and neck lymphoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116(1): 69-73, 1990.
- Chadburn A, Knowles DM: Paraffin resistant antigens detectable by antibodies L26 and polyclonal CD3 predict the B- or T-cell lineage of 95% of diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Clin pathol* 102: 284-291, 1994.
- Chan JK, Ng CS, Lau WH, Lo ST: Most nasal/nasopharyngeal lymphoma are peripheral T-cell neoplasm. *Am J Surg Pathol* 11: 418-429, 1987.
- Chan JKC, Yip TT, Tsang WY, Ng CS, Lau WH, Poon YF, Wong CC, et al.: Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 18(9): 938-946, 1994.
- Economopoulos T, Asprou N, Stathakis N, Fountzilias G, Pavlids N, Papaspyrou S, Dervenoulas J, et al.: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Oncology* 49(6): 484-488, 1992.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1: 702-703, 1964.
- Evans C: A review of non Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Clin Oncol* 7(1): 23-31, 1981.
- Fierstein JT, Thawley SE: Lymphomas of the head and neck. *Laryngoscope* 88: 582-593, 1978.
- Fingerth JD, Weis Jj, Tedder TF, Storfinger JL, Biro PA, Fearon DT: Epstein-Barr virus receptor of human B lymphocytes is the C3d receptor CR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 81(14): 1510-1516, 1984.

- Freeman C, Berg J, Cutler SJ: Occurance and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer* 29(1): 252-260, 1972.
- Gerald H, Hansmann ML, Herbst H, Young LS, Dienemann D, Hartmann CA, Finn T, et al.: Epstein-Barr virus and carcinoma: undifferentiated carcinomas but not squamous cell carcinomas of the nasopharynx are regularly associated with the virus. *J Pathol* 165(1): 17-24, 1991.
- Gerber P: Infectious mononucleosis complement fixing antibody to herpes like virus associated with Burkitts lymphoma. *Science* 101: 173-175, 1968.
- Hara HJ: Carcinoma of nagopharynx: report of 72cases. *Laryngoscope* 79: 1315-1319, 1969.
- Henle G, Henle W: Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 17: 1-7, 1976.
- Henle G, Henle W, Klein G: Demonstration of two distinct component in early antigen complex of Epstein-Barr Virus infecte cells. *Int J Cancer* 8: 272-282, 1969.
- Herbst H, Dallenbach F, Hummel M, Gerald H, Finn T, young LS, Rowe M, et al.: Epstein-Barr virus DNA and latent gene products in Ki-1(CD 30)-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 78: 2666-2673, 1991.
- Hoppe RT: Carcinoma of nasopharynx: eighteen years experience with mega-voltage radiation therapy. *Cancer* 37: 2695-2612, 1976.
- Horiuchi J, Okuyama T, Masubara S: Extranodal non-Hodgkin's lymphoma in head and neck. *Acta Rad Onco* 21: 416-420, 1966.
- Hummel M, Anagnostopoulos I, Korbjuhn P, Stein H: Epstein-Barr virus in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: Unexpected infection patterns and differer infection incidence in low-and high-grade types. *J Pathol* 175: 263-271, 1995.
- Ichiro A, Kioshi M: Detection of Epstein-Barr virus in formalin fixed, paraffin embeded tissue of nasopharyngeal carcinoma using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Laryngoscope* 101: 279-304, 1990.
- Ichiro S, Bo S, Teresa C, Robert F: Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sj gren's syndrome. *J Exp Med* 169: 2191-2198, 1989.
- Jackson C: Primary carcinoma of the nasopharynx. *J AMA* 37: 371-382, 1969.
- John KC. Chan, JKC, Yip, TTC, Tsang WYW, Lau WH, Poon YF, Wong CS, Ma WS: Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 18(9): 938-946, 1994.
- Kanavaros P, Ioannidou D, Tzardi M, Datseris G, Katsantonis J, Delidis G, Tosca A: Mycosis fungoides: Expression of c-myc p62, p53, bcl 2 and PCNA proteins and absence of association with Epstein-Barr virus. *Path Res pract* 190: 767-774, 1994.
- Klein G: EBV associated serological pattern in Burkitt lymphoma patient during regression and recurrence. *Int J Cancer* 4: 416-421, 1969.
- Ko YH, Lee JD: EBV in situ hybridization study for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of korean medical science* 9(3): 224-229, 1994.
- Kwesey JH, Shapiro RS, Filipovich AH:

- Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis(Suppl)* 7: 10-12, 1988.
- Lainge D: Nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2: 703-714, 1967.
- Lennette ET: Epstein Barr virus. In Lennette EH, Balows A, Hausler WJ: *Manual of Clinical Microbiology*. 4th ed, American Society for Microbiology, Washington DC, 1985, pp 728-732.
- Lukes RJ, Collins RD: Immunologic characterization of human malignant lymphoma. *Cancer* 34: 1488-1503, 1974.
- Martin M, Chakravorty RC: Cancer of nasopharynx. In the disease of nose, throat and ear. WB Saunders Co. Philadelphia, 1959, pp 279-284.
- Micheau C, de The G, Orofiamma B, Schwaab G, Brugere J, Tursz T, Sancho Garnier H, Cachin Y: Carcinoma of the nasopharynx. Relationship between histological type and anti-Epstein-Barr virus serology. *Nouv Presse Med* 9(1): 21-4, 1980.
- Miller D: The etiology of nasopharyngeal cancer and its management. *Otolaryngol Clin North Am* 13: 467-471, 1971.
- Nadler ML: *Harrison's Principle of internal medicine*. 12th ed, McGraw Hill, 1991, pp 1159-1612.
- Nadol JB, Jr: Viral particles in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 87: 1932-1937, 1976.
- Neel HB: Anti EBV serologic tests for nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 87: 1932-1937, 1976.
- Nemerow GR, Houghten RA, Moore MD, Cooper NR: Identification of an epitope in the major envelope protein of Epstein-Barr virus that mediates viral binding to the B lymphocyte EBV receptor (CR2). *Cell* 56(3): 369-377, 1989.
- Neel HB: A prospective evaluation of patients with nasopharyngeal carcinoma: an overview. *J Otolaryngol* 15(3): 137-144, 1986.
- Paker JW: Immunologic basis for the redefinition of malignant lymphomas. *Am J Clin Pathol* 72: 670-686, 1979.
- Peter S: Survival rates of nasopharyngeal cancer in carcinoma. *Cancer* 25: 1099-1106, 1970.
- Rabb TN, Flynn K, Peardon G: The differentiated form of nasopharyngeal carcinoma contains Epstein-Barr virus DNA. *Int J Cancer* 39: 25-29, 1987.
- Soini Y, Paakko P, Alavaikko M: p53 expression in lymphatic malignancies. *J Clin Pathol* 45: 1011-1014, 1992.
- Sprinkle PM, Veltri RW: Epstein-Barr virus injection and neoplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89(4): 542-544, 1981.
- Su IJ, Hsieh HC, Lin KH, Ven WC, Kao CL, Chen CJ, Chen AL, et al: Aggressive peripheral T-cell lymphoma containing Epstein-Barr viral DNA: A clinicopathologic and molecular analysis. *Blood* 77: 799-808, 1991.
- Su IJ, Lin KH, Chen CJ, Tien HF, Hsieh HC, Lin DT, Chen JY: Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma of activated CD8 phenotype. *Cancer* 66: 2557-2562, 1990.
- Su IJ, Wang CH, Cheng AL, Chen YC, Hsieh HC, Chen CJ, Tien HF, et al: Characterization of the spectrum of post-thymic T-cell malignancies in Taiwan: A clinicopathologic study of HTLV-

- 1-negative cases. *Cancer* 61: 1060-1070, 1988.
- Tanner J, Weis J, Fearson D, Whang Y, Kieff E: Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates absorption, capping and endocytosis. *Cell* 50(2): 203-213, 1987.
- Thompson RW, Dogget RLS, Bagshaw MA: 10-year experience with linear accelerator irradiation of cancer of the nasopharynx. *Radiology* 97: 149-155, 1970.
- 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* 79: 1989-1995, 1992.
- Yates JL, Warren N, Sugden B: Stable replication of plasmids derived from Epstein-Barr virus in various mammalian cells. *Nature* 313: 812-815, 1985.