

# 한국인의 림프종양 구진증과 피부 CD30양성 퇴형성 대형세포 림프종에서 Epstein-Barr 바이러스의 발현 빈도에 관한 연구

아주대학교 의과대학 피부과학교실, 연세대학교 의과대학 병리학교실<sup>1</sup>, 피부과학교실<sup>2</sup>,  
고려대학교 의과대학 피부과학교실<sup>3</sup>, 서울대학교 의과대학 피부과학교실<sup>4</sup>, 경북대학교 의과대학 피부과학교실<sup>5</sup>,  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 피부과학교실<sup>6</sup>

김유찬 · 양우의<sup>1</sup> · 이민걸<sup>2</sup> · 박상건<sup>2</sup> · 김수남<sup>3</sup> · 조광현<sup>4</sup> · 이석종<sup>5</sup> · 이미우<sup>6</sup> · 고재경<sup>6</sup>

=Abstract=

## The Incidence of the Expression of Epstein-Barr Virus in Lymphomatoid Papulosis and Cutaneous CD30<sup>+</sup> Anaplastic Large Cell Lymphoma in Korea

You Chan Kim, M.D., Woo Ick Yang, M.D.<sup>1</sup>, Min Geol Lee, M.D.<sup>2</sup>, Sang Gun Park, M.D.<sup>2</sup>,  
Soo Nam Kim, M.D.<sup>3</sup>, Kwang Hyun Cho, M.D.<sup>4</sup>, Seok Jong Lee, M.D.<sup>5</sup>, Mi Woo Lee, M.D.<sup>6</sup>,  
Jai Kyoung Koh, M.D.<sup>6</sup>

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Department of Pathology<sup>1</sup>  
and Dermatology<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Department of Dermatology, Korea  
University College of Medicine, Seoul<sup>3</sup>, Department of Dermatology, Seoul National University  
College of Medicine, Seoul<sup>4</sup>, Department of Dermatology, Kyungpook National University School of  
Medicine, Daegu<sup>5</sup>, and Department of Dermatology, Asan Medical Center, University of Ulsan  
College of Medicine, Seoul<sup>6</sup>, Korea

**Background:** The frequency of Epstein-Barr virus (EBV) in T-cell tumors has been shown to be higher in the Asian compared to the Western population. However, data on the expression of EBV in lymphomatoid papulosis (LyP) and cutaneous CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in Korea is limited.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the expression of EBV in LyP and cutaneous CD30<sup>+</sup> ALCL in Korea.

**Method:** In situ hybridization for EBV-encoded small RNA (EBER) and immunohistochemistry, including viral latent membrane protein-1 (LMP-1), were performed on formalin-fixed, paraffin-embedded skin specimens of 26 cases of LyP and 16 cases of CD30<sup>+</sup> ALCL involving skin which were collected from 6 university hospital medical centers in Korea.

**Results:** In situ hybridization studies revealed positivity of the neoplastic cells for EBER in 2 of 16 specimens of CD30<sup>+</sup> ALCL and in none of the LyP specimens. One EBER-positive case was cutaneous CD30<sup>+</sup> ALCL with concurrent involvement of lymph nodes. The other case was CD30<sup>+</sup>

## 서 론

<접수: 2005년 7월 19일>

이 연구는 2004년도 한국얀센 연구비에 의해 이루어졌음.

교신저자: 김유찬

주소: 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 031)219-5190 Fax: 031)219-5189

E-mail: maychan@ajou.ac.kr

Epstein-Barr virus (EBV)는 herpes 바이러스의 일종으로 EBV에 감염되면 대부분의 정상인에서는 HLA restricted cytotoxic T cells에 의한 면역감시체계에 의하여 지속적인 EBV의 증식이 차단된다. 그러나 많은 사람에서 구강인두부의 상피나 B림프구에 잠복감염 상태로 존재하며<sup>1</sup>, 이러

ALCL involving skin and other organs such as lymph nodes, bone, lung, and the spleen. Immunostaining for LMP-1 was also positive only for the 2 cases of EBER-positive CD30<sup>+</sup> ALCL.

**Conclusion:** In Korea, LyP and primary cutaneous CD30<sup>+</sup> ALCL are unlikely to be associated with EBV, however, systemic CD30<sup>+</sup> ALCL may be associated with EBV.

(Korean J Dermatol 2005;43(12):1596~1602)

**Key Words:** Cutaneous CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma, Epstein-Barr virus, Lymphomatoid papulosis

한 EVB의 잠복감염은 베켓 림프종 (Burkitt lymphoma), 말초 T세포 림프종 (peripheral T cell lymphoma), 비인강암 (nasopharyngeal carcinoma), 호즈킨 병 (Hodgkin's disease), 후천성 면역결핍증과 연관된 비호즈킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma), 이식후 림프구증식성 질환 (post-transplantation lymphoproliferative disease)<sup>6</sup> 등의 암 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다<sup>2-6</sup>.

피부 CD30<sup>+</sup> 퇴형성 대형세포 림프종 (anaplastic large cell lymphoma: ALCL)과 림프종양 구진증 (lymphomatoid papulosis: LyP)은 모두 피부 CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환으로 호즈킨 병과 임상, 조직, 면역조직화학 소견 등이 유사하다. 호즈킨 병이 EBV와 연관성이 있는 것으로 잘 알려져 있으므로, 이 질환 또한 EBV와 관련이 있을 것으로 제시되었다<sup>7</sup>. 실제로 피부 또는 전신 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 EBV가 발견된 예들이 보고되었다<sup>8-12</sup>. 그러나 CD30<sup>+</sup> ALCL 또는 LyP에서 EBV를 발견하지 못하여 이러한 연관성을 부정한 연구들도 많이 보고 되었다<sup>7,13-18</sup>. 그러므로 아직까지는 CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환과 EBV과의 연관성을 불명확한 상태이다.

EBV와 연관된 T세포 림프구증식성 질환의 빈도 및 EBV의 유병률 등은 지역이나 인종에 따라 다르다. 그러나 CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환에서 EBV의 발현에 관한 연구는 대부분 서양에서 이루어졌으며, LyP나 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL보다는 주로 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL에 대해 연구가 이루어졌다. 그러므로 이 연구에서는 EBV 연관성 림프구증식성 질환의 유병률이 높은 것으로 알려진 한국인에서 피부 CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환과 EBV의 연관성을 알아보기자, 환자의 파라핀 포매된 조직에서 EBV-encoded small RNA (EBER)에 대한 *in situ hybridization*과 viral latent membrane protein-1 (LMP-1)에 대한 면역염색 등을 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1997년부터 2004년까지 고려대학교병원, 경북대학교병원, 아주대학교병원, 서울아산병원, 서울대학교병원, 신촌

세브란스병원을 내원하여 피부CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환으로 진단된 42예를 대상으로 하였다. 이 중 LyP는 26예 이었으며, CD30<sup>+</sup> ALCL은 16예 이었다. 모든 환자들은 면역적격 (immunocompetent)하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) *In situ hybridization*

병리조직표본을 탈파라핀 및 함수 과정 후, 절편 조직을 37°C에서 15분간 Proteinase K로 처리한 후, fluorescein-labeled EBER oligonucleotide probes (Novocastra, Glostrup, 영국)로 37°C에서 2시간 접적한 다음 fluorescein에 대한 alkaline phosphatase-linked 항체로 실온에서 30분간 반응시켰으며, chromogen 용액 NBT/BCIP (Dakocytomation, Newcastle upon Tyne, 덴마크)를 차광하에 30분간 반응시킨 다음 nuclear red로 counterstain한 후 mount하였다.

#### 2) 면역염색

면역염색은 새로 만든 파라핀 조직에서 labeled streptavidin-biotin 방법으로 시행하였으며, citrate buffer (0.01M, pH 6.0)에서 microwave oven (750W, 12분)으로 처리하여 항원을 노출시킨 후 일차 항체를 처리하였다. EBV는 bacterial β-galactosidase 서열을 포함하는 재조합 응합 단백질과 EBV-encoded latent membrane protein과 반응하는 LMP-1 단클론 항체 (Dakocytomation, Newcastle upon Tyne, 덴마크)를 이용하여 염색하였다. 본 연구에서는 이외에도 CD3 (Dakocytomation), CD20 (Dakocytomation), CD30 (Dakocytomation), EMA (Dakocytomation), ALK-1 (Dakocytomation)을 일차항체로 사용하였다. ALK-1 면역염색은 EBER 양성인 경우에만 시행하였다. 조직표본은 일차항체 처리 후 4°C에서 하룻밤 동안 방치하였으며, Universal LSAB kit (Dakocytomation, Newcastle upon Tyne, 덴마크)를 이용하여 검출하였다. 색원체로는 diaminobenzidine chromogen kit (Zymed, San Francisco, CA)를 이용하였으며, hematoxylin으로 대조염색하였다.

#### 3) 결과판독

EBV의 긍정감염 혹은 오염의 가능성을 배제하기 위해,

**Table 1.** Clinical, in situ hybridization, and immunohistochemical findings of lymphomatoid papulosis and cutaneous CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma

Patient	Disease	Sex/Age	EBV	LMP-1	EMA	CD3
1	LyP	M/59	-	-	-	+
2	LyP	F/26	-	-	-	+
3	LyP	M/63	-	-	-	+
4	LyP	M/60	-	-	+	+
5	LyP	M/3	-	-	-	+
6	LyP	M/7	-	-	-	+
7	LyP	M/62	-	-	+	+
8	LyP	M/27	-	-	-	-
9	LyP	M/32	-	-	-	+
10	LyP	M/14	-	-	-	+
11	LyP	M/22	-	-	-	-
12	LyP	F/64	-	-	-	+
13	LyP	F/18	-	-	-	+
14	LyP	M/65	-	-	+	+
15	LyP	F/38	-	-	+	+
16	LyP	M/60	-	-	-	+
17	LyP	M/38	-	-	-	+
18	LyP	M/11	-	-	+	+
19	LyP	F/42	-	-	+	+
20	LyP	F/28	-	-	-	+
21	LyP	F/37	-	-	+	+
22	LyP	M/25	-	-	+	+
23	LyP	M/39	-	-	-	+
24	LyP	M/10	-	-	+	+
25	LyP	M/38	-	-	-	+
26	LyP	M/24	-	-	+	+
27	ALCL	M/60	3	3	+	-
28	ALCL	M/58	3	3	-	+
29	ALCL	F/12	-	-	+	-
30	ALCL	M/72	-	-	+	-
31	ALCL	M/31	-	-	-	+
32	ALCL	M/72	-	-	-	+
33	ALCL	M/56	-	-	+	+
34	ALCL	F/65	-	-	-	+
35	ALCL	F/42	-	-	-	+
36	ALCL	F/38	-	-	-	+
37	ALCL	M/57	-	-	-	+
38	ALCL	F/44	-	-	-	-
39	ALCL	M/60	-	-	-	+
40	ALCL	F/39	-	-	-	+
41	ALCL	M/58	-	-	-	+
42	ALCL	M/66	-	-	+	+

LyP, lymphomatoid papulosis; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; EBV, Epstein-Barr virus; LMP-1, viral latent membrane-1; Lt, left; Rt, right; LN, lymph node; The EBER-positive cells were classified into 4 groups according to the following percentages of positive cells in the infiltrates: +, 1% to less than 5%; ++, 5% to less than 25%; +++, 25% to 50%; +++, more than 50%.

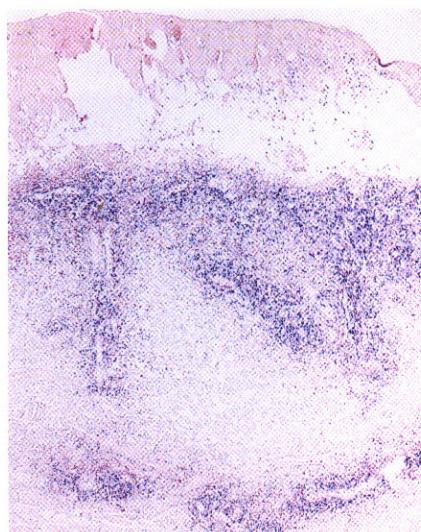


Fig. 1. In situ hybridization studies showed positivity of neoplastic cells for Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER) in 2 cases of CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma. Note that most tumor cells exhibit EBER-positive (blue) nuclei (case 28) ( $\times 100$ ).

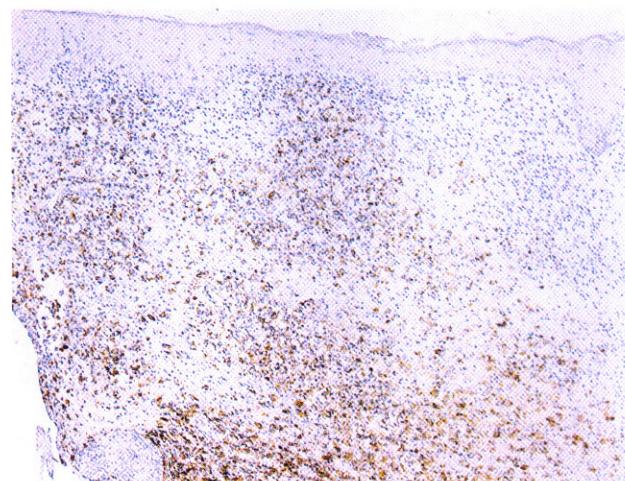


Fig. 2. Immunostain for latent membrane protein-1 (LMP-1) was positive for the 2 cases of CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma. Tumor cells display strong positivity (case 27) ( $\times 100$ ).

## 결 과

### 1 임상 소견

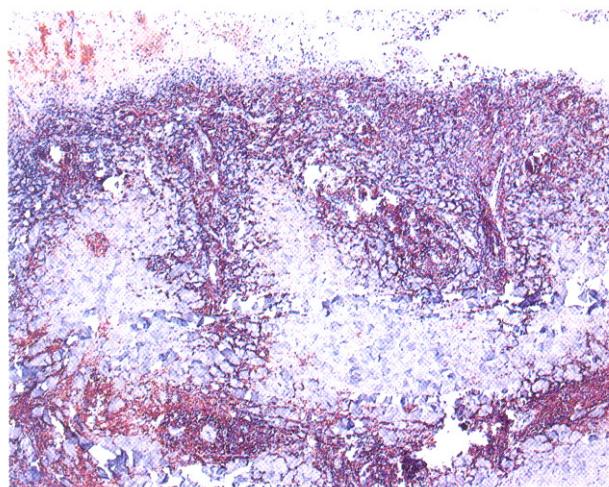


Fig. 3. Dense infiltrate of CD 30-positive tumor cells in the dermis (case 27) (CD30,  $\times 100$ ).

ISH의 결과를 바탕으로 다수의 EBER 양성인 세포 (종양 실질 세포 중 최소 1% 이상)를 보이는 환자에서만 EBV의 잠복감염으로 판정하였다. 면역염색의 판정기준은 종양실질 조직세포에서 양성 반응을 보이는 종양세포가 차지하는 백분율을 측정하여 1-4% 양성인 경우를 1점, 5-24%를 2점, 25-49%를 3점, 50%이상을 4점으로 하였다.

### 2. In situ hybridization 및 LMP-1 면역조직화학 소견

In situ hybridization 및 LMP-1 등의 면역조직화학 소견을 Table 1에 정리하였다. In situ hybridization 결과 CD30<sup>+</sup> ALCL은 18예 중 2예에서 종양세포가 EBV-RNA에 대해 양성을 보인 반면(Fig. 1), LyP는 26예 모두에서 음성을 나타내었다. EBER 양성인 2예는 피부 및 림프절을 침범하고 있는 CD30<sup>+</sup> ALCL 1예와, 피부와 함께 림프절, 뼈, 폐, 비장을 침범하는 CD30<sup>+</sup> ALCL 1예이었다. LMP-1에 대한 면역염색도 이 2예에서만 양성을 나타내었다(Fig. 2). ALK-1에 대한 면역염색을 이 2예에 대해 시행한 결과 모두 음성을 나타내었다.

### 3. 면역염색 표현형

모든 예에서 비정형 림프구성 침윤은 CD30양성, CD20 음성이었다(Fig. 3). LyP는 26예 중 24예, CD30<sup>+</sup> ALCL은 16예 중 12예에서 비정형 종양세포가 CD3에 양성, CD20에 음성인 T세포 표현형을 나타내었다. 반면 LyP 2예와 CD30<sup>+</sup> ALCL 4예는 비정형 종양세포가 CD3와 CD20 모두에 음성이었다. EMA는 LyP는 26예 중 10예, CD30<sup>+</sup> ALCL은 16예 중 5예에서 양성이었다.

## 고 찰

이 연구의 목적은 한국인에서 피부 CD30<sup>+</sup> 림프구증식 성 질환이 EBV 감염과 연관성이 있는가를 알아본 것으로, EBER-1 transcripts에 대한 *in situ hybridization*과 EBV-LMP-1 항원에 대한 면역염색을 통해 EBV의 발현을 관찰하였다. 이 두 가지 방법은 EBV 바이러스를 검출하는데 널리 사용되는 방법으로 조직 절편(tissue section)을 갖고 시행하며 EBV에 감염된 세포의 수를 측정할 수 있다는 점에서 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)에 비해 더 좋은 방법이다<sup>20</sup>. 클론성으로 통합된 EBV는 종양내 많은 세포에 존재하는 반면 이미 종양화된 림프구에 EBV가 침입하는 경우에는 무작위적으로 통합되어 EBV가 소수의 종양세포에만 존재한다는 점에서 EBV에 감염된 세포의 양을 측정한다는 것은 중요하다<sup>20</sup>. EBER 양성인 예에 대해 EBV와 연관된 LMP-1의 면역 염색을 하면 반응이 EBER *in situ hybridization*보다 적게 나타나는 것으로 보고된 바 있다<sup>16</sup>. 그러나 이 연구에서는 EBER *in situ hybridization*의 결과와 LMP-1 면역염색의 결과가 대략 일치하였다. EBV 양성인 모든 예에서 많은 수의 종양세포가 *in situ hybridization*과 LMP-1 면역염색에 모두 양성 소견을 보였다. 그러므로 이 예들은 이미 종양성으로 변이된 림프구에 EBV가 침투된 경우는 아닌 것으로 생각된다.

EBV는 여러 종류의 림프종의 발생에 관여한다. 그러나 CD30<sup>+</sup> ALCL에서의 EBV의 발현 여부에 관해서는 아직 불확실하며, 여러 인자가 결과에 영향을 줄 수 있다. 첫째, EBV는 면역결핍된 환자에서 발생하는 B세포 림프종과 T세포 림프종 모두에 깊게 관여한다. 그러므로, 면역 결핍된 환자의 CD30<sup>+</sup> ALCL의 발생에 있어서도 EBV가 중요한 역할을 할 수 있다<sup>7</sup>. Carbone 등<sup>9</sup>은 후천성 면역결핍증 연관성 CD30<sup>+</sup> ALCL이 있는 환자에게서 *in situ hybridization*을 통해 EB viral genome을 검출하였다. 하지만 이 경우 EBV의 발현은 림프종의 종류보다는 면역결핍과 관련되었을 것으로 생각된다. 둘째, EBV가 B세포 형의 CD30<sup>+</sup> ALCL 17예 중 6예에서 관찰되어 EBV가 B세

포 형 CD30<sup>+</sup> ALCL과 관련이 있을 것으로 추정되었다<sup>21</sup>. 그러나 B세포형의 CD30<sup>+</sup> ALCL은 전형적인 CD30<sup>+</sup> ALCL과 형태학적으로 유사하더라도 현재는 CD30<sup>+</sup> ALCL로 분류되지 않는다<sup>25</sup>. 이 두 가지 요인은 이 연구의 결과에 영향을 주지 못하였는데 그것은 이 연구의 모든 환자가 면역적격 하였고 면역조직화학염색 소견상 모든 CD30<sup>+</sup> ALCL가 T세포 형 또는 Null 세포 형이었기 때문이다.

여러 종류의 종양에서 EBV의 양성을 지역적인 차이가 있다. T세포 림프종에서 EBV의 유병률은 서양보다 동양에서 높은 것으로 알려져 있다<sup>22,24</sup>. Lopategui 등<sup>16</sup>은 홍콩에서는 CD30<sup>+</sup> ALCL 여러 예에서 EBV 양성이었지만 미국인 예에서는 20명 중 1명만이 양성 소견을 보였다고 보고하였다. 한국에서는 말초 T세포 림프종에서 EBV 유병률이 매우 높으며 이중 혈관중심성 림프종(angiocentric lymphoma)과 림프절의 침범 특히 코, 피부, 위장 계통을 침범한 경우 높았다<sup>22</sup>. 그러므로 한국인의 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 EBV 양성을 기준에 서양에서 보고된 양성을 보다 높을 가능성이 있었다. 그러나 이 연구에서 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL에서는 EBV가 발견되지 않았고 피부 뿐 아니라 림프절 또는 다른 많은 장기를 침범한 CD30<sup>+</sup> ALCL 2예에서만 양성을 보였다. 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL은 인접한 림프절의 침범을 보일 수 있다<sup>24</sup>. 그러나 저자들은 피부와 인접한 림프절을 침범한 CD30<sup>+</sup> ALCL의 경우 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL로 분류하지 않았는데 그것은 정의상 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL은 진단 당시 피부 이외에는 어떤 곳도 침범하고 있지 않아야 하기 때문이다<sup>25</sup>. 이 연구 결과로 볼 때, EBV가 서양에서처럼 한국인에서도 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 없거나 거의 발견되지 않는 것으로 생각된다.

LyP가 인종이나 지역에 따라 유병률이 다르다는 증거는 없으며, EBV는 미국에서 연구한 모든 예에서 음성이었다. 이 연구를 통해 EBV 연관성 림프구증식성 질환이 많은 한국인에게 발생한 LyP도 EBV와 무관한 것으로 생각할 수 있다. 1996년 LeBoit<sup>20</sup>은 EBV가 LyP 발생에 혐의가 없지만, 무혐의 보다는 죄가 없는 것으로 표현하였다. 그러나 지금까지의 서양에서의 보고<sup>7,13-15</sup>와 EBV가 많은 한국인에서 조차 EBV와 연관성이 없었던 이 연구 결과로 볼 때 현재 EBV가 LyP의 발생에는 소위 무혐의인 것으로 생각된다.

원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL은 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL과 유사한 행태학적 및 면역학적 소견을 보인다. 그러나 임상적으로는 차이를 보인다: 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL은 피부에 오랜 기간 국한된 병변을 보여 예후가 더 좋다<sup>26</sup>. EBV와의 연관성은 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL보다 전신성 또는 결절성 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 더 흔히 나타난다. Peris 등<sup>27</sup>은 EBV는 림프절 CD30<sup>+</sup> ALCL에서만 검출되었으며

원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL에서는 검출되지 않았다고 보고한 바 있다. 저자들은 이 연구에서 피부를 침범한 CD30<sup>+</sup> ALCL 16예와 LyP 26예를 대상으로 하였으며 이중 CD30<sup>+</sup> ALCL 3예가 피부외에 다른 장기도 침범하였는데, 1예는 피부와 림프절을 침범하였고 다른 2예는 피부와 함께 여러 장기를 침범하였다. 이 3예중 2예가 EBV 양성 이었으며, 모든 LyP와 모든 원발성 피부 CD30<sup>+</sup> ALCL은 음성이었다. Stein 등<sup>28</sup>은 원발성 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL를 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 양성 ALCL과 ALK 음성 ALCL로 나누었다. ALK 음성 ALCL은 나이가 더 많은 사람에게 발생하며 예후가 더 나쁘다고 하였다. 이 연구에서 EBV 양성이었던 2예는 모두 ALK 음성이었다. 이런 결과로 볼 때, 한국인의 전신성(systemic) CD30<sup>+</sup> ALCL은 특히 ALK 음성인 경우 EBV와 관련될 가능성이 있다. 그러나 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 EBV의 발현정도를 알기 위해서는 더 많은 예를 대상으로 연구하여야 할 것이다.

## 결 론

이 연구에서는 1997년부터 2004년까지 고려대학교병원, 경북대학교병원, 아주대학교병원, 서울아산병원, 서울대학교병원, 신촌세브란스병원을 내원하여 피부CD30<sup>+</sup> 림프구증식성 질환으로 진단된 42예 (LyP: 26예, CD30<sup>+</sup> ALCL: 16예)를 대상으로 환자의 파라핀 포매된 조직에서 EBER에 대한 *in situ hybridization*과 LMP-1에 대한 면역염색 등을 시행하였다.

*In situ hybridization* 결과 CD30<sup>+</sup> ALCL은 18예 중 2예에서 종양세포가 EBV-RNA에 대해 양성을 보인 반면, LyP는 26예 모두에서 음성을 나타내었다. EBER 양성인 2예는 피부 및 림프절을 침범하고 있는 CD30<sup>+</sup> ALCL 1예와, 피부와 함께 림프절, 뼈, 폐, 비장을 침범하는 CD30<sup>+</sup> ALCL 1예이었다. LMP-1에 대한 면역염색도 이 2예에서만 양성을 나타내었다.

이상의 결과로 한국인의 원발성 피부 CD30 양성 림프구증식성 질환은 EBV와 관련이 없던지 적어도 관련이 매우 적을 것으로 생각된다. 그러나 피부와 함께 림프절을 침범한 CD30<sup>+</sup> ALCL과 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL에서 EBV가 발현되었으므로 한국인의 전신성 CD30<sup>+</sup> ALCL는 EBV와 관련성이 있을 가능성이 있다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Kleim G. Epstein-Barr virus strategy in normal and neoplastic B cells. *Cell* 1994;77:791-793
2. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphomas. *Lancet* 1964;1:704-705
3. Su IJ, Hsieh HC, Lin KH, Uen WC, Kao CL, Chen CJ, et al. Aggressive peripheral T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA: a clinicopathologic and molecular analysis. *Blood* 1991;77:799-808
4. Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, Hirao M, Kataura A, Osato T, et al. Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr viral DNA: a clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer* 1996;77:2137-2149
5. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Yong LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991;337:320-332
6. Lyons SF, Liebowitz DN. The roles of human viruses in the pathogenesis of lymphoma. *Semin Oncol* 1998;25:461-475
7. Sangueza OP, Galloway J, Eagan PA, Braziel RM, Gulley ML. Absence of Epstein-Barr virus in lymphomatoid papulosis. An immunohistochemical and *in situ* hybridization study. *Arch Dermatol* 1996;132:279-282
8. Borish B, Böni J, Bürki K, Laissie JA. Recurrent cutaneous anaplastic large cell (CD30<sup>+</sup>) lymphoma associated with Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol* 1992;16:796-801
9. Carbone A, Gloghini A, Zanette I, Canal B, Volpe R. Demonstration of Epstein-Barr viral genomes by *in situ* hybridization in acquired immune deficiency syndrome-related high grade and anaplastic large cell CD30<sup>+</sup> lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1993;99:289-297
10. Herbst H, Dallenbach F, Hummel M, Niedobitek G, Finn T, Young LS, et al. Epstein-Barr virus DNA and latent gene products in Ki-1(CD30)-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1991;78:2666-2673
11. DiGiuseppe JA, Wu T-C, Zehnbauer BA, McDowell PR, Barletta JM, Ambinder RF, et al. Epstein-Barr virus and progression of non-Hodgkin's lymphoma to Ki-1-positive, anaplastic large cell phenotype. *Mod Pathol* 1995;8:553-559
12. Shimakage M, Nakamine H, Tamura S, Takenaka T, Yutsudo M, Hakura A. Detection of Epstein-Barr virus transcripts in anaplastic large-cell lymphomas by mRNA *in situ* hybridization. *Human Pathol* 1997;28:1415-1419
13. Kadin ME, Vonderheide EC, Weiss LM. Absence of Epstein-Barr virus RNA in lymphomatoid papulosis. *J Pathol* 1993;170:145-148

14. Herbst H, Sander C, Tronnier M, Kutzner H, Hügel H, Kaudewitz P. Absence of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and Epstein-Barr virus gene products in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1997;137:680-686
15. Anagnostopoulos I, Hummel M, Kaudewitz P, Korbjuhn P, Leoncini L, Stein H. Low incidence of Epstein-Barr virus presence in primary cutaneous T-cell lymphoproliferations. *Br J Dermatol* 1996;134:276-281
16. Lopategui JR, Gaffey MJ, Chan JKC, Frierson HF, Sun LH, Bellafiore FJ, et al. Infrequent association of Epstein-Barr virus with CD30-positive anaplastic large cell lymphomas from American and Asian patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:42-49
17. Hellier I, Dereure O, Segondy M, Guillot B, Baldet P, Guilhou JJ. Unlikely role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of primary cutaneous CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2001;11:203-8
18. Herling M, Rassidakis GZ, Jones D, Schmitt-Graeff A, Sarris AH, Medeiros LJ. Absence of Epstein-Barr virus in anaplastic large cell lymphoma: a study of 64 cases classified according to World Health Organization criteria. *Hum Pathol* 2004;35:455-459
19. Iwatsuki K, Ohtsuka M, Harada H, Han G, Kaneko F. Clinicopathologic manifestations of Epstein-Barr virus-associated cutaneous lymphoproliferative disorders. *Arch Dermatol* 1997;133:1081-1086
20. LeBoit PE. Epstein-Barr virus and lymphomatoid papulosis. A suspect exonerated (at least for now). *Arch Dermatol* 1996;132:335-337
21. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, Abe M, Wakasa H. Clinicopathological, immunological and genetic studies of CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma of B-cell type; association with Epstein-Barr virus in a Japanese population. *J Pathol* 1996;180:236-242
22. Huh J, Cho K, Heo DS, Kim JE, Kim CW. Detection of Epstein-Barr virus in Korean peripheral T-cell lymphoma. *Am J Hematol* 1999;60:205-214
23. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidermologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:27-53
24. Paulli M. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concept. II. *Haematologica* 2004;89: 1372-1388
25. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti L, Cerroni S, Chimenti JL, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997;90:354-371
26. Bekkenk MW, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, Marie-Louise Geerts FH, van Vloten WA, Meijer CJLM, et al. Primary and secondary cutaneous CD30<sup>+</sup> lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch cutaneous lymphoma group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653-3661
27. Peris K, Niedermeyer H, Chimenti S, Radaskiewicz T, Kerl H, Hoefer H. Detection of Epstein-Barr virus in cutaneous and lymph nodal anaplastic large cell lymphomas (Ki-1<sup>+</sup>). *Br J Dermatol* 1995;133:542-546
28. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96:3681-3695