KJHUGR REVIEW
pISSN 1738-3331 / eISSN 2671-826X https://doi.org/10.7704/kjhugr.2024.0027 Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2024;24(2):122-126

Check for updates
https://www.helicojournal.org

Received April 20, 2024
Revised May 22, 2024
Accepted May 22, 2024

Corresponding author
Hyun Jin Kim, MD, PhD
Department of Internal Medicine,
Gyeongsang National University
Changwon Hospital,
11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu,
Changwon 51472, Korea
E-mail: imdrkim@naver.com

Availability of Data and Material
Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the study.

Conflicts of Interest
The authors have no financial conflicts of interest.

Funding Statement
None

Acknowledgements
None

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Viral Infection in Upper Gastrointestinal Tract

Hee Jin Kim and Hyun Jin Kim
Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine, Changwon, Korea

상부 위장관의 바이러스 질환

김희진, 김현진
경상대학교 의과대학 창원경상대학교병원 내과

Viral infections of the upper gastrointestinal (GI) tract are not uncommon in clinical practice; however, these are frequently observed in immunocompromised patients and rarely in immunocompetent hosts. Compared with esophagitis, which may be associated with clinically significant outcomes, the stomach is a relatively rare site for opportunistic infections in immunocompetent patients. The most common clinically relevant upper GI tract viral infections include cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), and herpes simplex virus infections. CMV esophagitis and gastritis, which primarily occur in immunocompromised patients, necessitate antiviral treatment, whereas immunocompetent patients typically respond to proton pump inhibitor administration. Most EBV-induced gastric infections are asymptomatic. However, EBV infection is a known etiological contributor to stomach cancer. EBV-associated gastric cancer shows distinctive clinical, pathological, genetic, and post-genetic mutation features and is therefore a clinically significant entity. Herpetic esophagitis usually affects immunocompromised patients and is uncommon in immunocompetent individuals. In this review, we discuss the general aspects and recent studies that have reported esophageal and gastric infections in immunocompromised patients.

Keywords Gastrointestinal; Virus; Herpes simplex virus; Cytomegalovirus; Epstein Barr virus.

서 론

식도와 위장이 포함되는 상부위장관의 감염성 바이러스 질환은 매우 드물게 발생한다. 특히 정상 면역 상태에서는 특히 드물어서, 병원성 바이러스에 의한 다양한 상부위장관 감염 질환은 면역 저하자에서 대부분 발생한다. 면역저하의 원인으로는 이전에 비해서 여러 임상 질환에서 면역 억제 요법이 시도되고 있고, 인간 면역결핍 바이러스, 후천성 면역결핍증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 등의 면역이 저하되는 질환의 증가, 악성 질환의 발생 증가로 인한 항암 치료 증가 등이 있으며, 면역 상태에 영향을 미칠 수 있는 거주 지역의 열악한 위생상태의 환경에 인한 면역저하 상태의 발생 가능성도 꾸준히 증가하고 있는 실정이다. 진단에 있어서도 내시경 검사의 광범위한 전파로 이전에 비해 진단이 쉬워지고, 무증상의 감염자의 진단도 증가하고 있으며, 조직검사와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사를 통한 확진이 가능해지고 있다.

상부위장관에서 흔한 바이러스 감염은 주로 *Herpesviridae* 과(family)에 속하는 herpes simplex virus (HSV) 1, HSV 2, cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), vari-

 Copyright © 2024 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

cella zoster virus의 잠복 바이러스의 재활성에 의해 일어난다. 식도에서는 면역 저하 상태의 CMV, HSV 감염이 주로 나타나며, HSV는 정상 면역 상태에서도 식도염을 일으킬 수 있다. 위의 바이러스 감염병은 면역 저하 상태의 CMV 감염이 대부분이다. 하지만 많은 바이러스 질환의 특성과 같이 위장관 침범 또는 전신을 침범하는 새로운 바이러스 질환의 창궐의 가능성도 항상 내포하고 있다. 이미 언급되었던 다양한 상부위장관을 침범하는 바이러스 질환에 대해서는 많은 연구를 통하여 특성이 잘 알려져 있다.

본고에서는 상부위장관을 침범하는 다양한 바이러스 질환을 분류하고, 임상적 특성, 내시경적 특징과 진단, 치료, 예후에 대한 광범위한 특성을 알아보고, 임상에 적용할 수 있는 지식을 제공하고자 한다.

본 론

거대세포바이러스 감염

상부위장관 CMV 감염의 특성과 역학

CMV는 *Herpesviridae* 과의 일종이며 전 세계적으로 흔한 위장관 감염원이다. 정상 성인에서 CMV 항체 양성률은 45%-100%정도로 흔하며,[1] 한국에서의 건강보험 검진 대상인에 대한 연구에서 한국성인은 나이가 들수록 CMV 감염 질환의 빈도가 증가하며, 항체 양성률이 95%로 높다.[2] 감염 점파는 주로 감염된 성인의 긴밀한 접촉을 통한 침, 혈액 또는 혈청 등의 체액에 노출되면서 이루어진다.[3] 급성 CMV 감염은 정상 면역 사람에서는 대부분 무증상 또는 비특이적 바이러스 질환이나 단핵구증 유사 증후군(mononucleosis-like syndrome) 같이 양성 경과를 나타내고, 자연히 회복된다고 알려져 있으나, 정상 면역 환자에서도 드물게 심각한 합병증을 나타낼 수 있는 것으로 보고되고 있다.[4,5] 면역 저하자에서의 감염은 초감염, 잠복 바이러스의 재활성, 또는 새로운 바이러스의 재감염에 의해 유발될 수 있으며, 대부분 잠복 바이러스의 재활성에 의해 발생한다.[6,7] 감염 위험이 높은 면역 저하자로는 장기 또는 조혈모세포 이식 후 면역억제치료 중인 이식 수혜자, 후천성 면역결핍증후군에서 악성종양에 대한 항암 및 방사선 치료를 받은 환자, 반복적 수혈을 받는 환자, 기타 질환으로 인하여 스테로이드(glucocorticoid) 등의 면역억제약물을 투약 중인 경우가 흔하다.[8-10]

임상적 증상을 일으키는 CMV 감염증에서, 위장관은 가장 표적이 되는 장기이며 그 중 식도와 대장에서 상대적으로 흔하다.[11] CMV 식도염은 오심, 구토, 발열, 심와부 통증, 설사, 체중 감소가 더 흔하게 나타나고 삼킴 통증이나 연하 곤란의 증상은 적다. 이는 CMV 감염의 특징이 상복부 증상보다 전신 증상이 주로 나타나는 특성과 유사하다. 비슷하게 CMV 위염의 증상은 오심, 구토, 복통, 출혈, 발열, 전신 쇠약감 및 근육통 등이 있다.[11]

상부위장관 CMV 감염의 내시경 소견과 진단

상부위장관 CMV 감염의 내시경 소견은 표층 또는 깊은 궤양, 점막 발적, 뚜렷한 덩어리까지 매우 다양하게 관찰된다.[12] 다양한 연구에서 보고하는 CMV 감염의 내시경 소견은 다양하지만, 궤양성 병변이 가장 흔하고, 발적, 미란 같은 표재성 점막 변화 등이 동반된 소견으로 보고하였다.[13] CMV 식도염 궤양의 특징은, 크고 사행성 궤양들이 중부나 하부 식도에 위치하며, 궤양의 경계는 뚜렷하며, 주변 조직은 염증성 변화가 거의 없는 것이 특징적이다. 궤양들끼리 융합하면 더 큰 궤양으로 나타나며, 큰 궤양에서는 임상적으로 흉통이나 출혈을 유발하기도 한다.[13]

CMV 위감염도 식도감염과 유사하게 궤양들의 형태로 나타난다. CMV 위궤양은 주로 다발성으로 위 전정부와 위 체부에 발현하며, 궤양들은 주로 작고 얕은 반점 모양을 보이지만, 날문 통로의 궤양은 깊은 원형으로 관찰되기도 한다.[14] 하지만 이는 CMV 감염만의 특징적인 소견이 아니므로, 내시경 소견만으로 진단하기 어렵다. 정상 면역에서 CMV 위감염은 다발성 얕은 미란 또는 궤양을 일으킨다고 하고 이는 헬리코박터(*Helicobter pylori*) 감염 또는 비스테로이드 소염진통제 복용 연관 위궤양과 유사한 양상이다.[14] 진행성 위암이나 일차성 위 림프종을 닮은 거대한 폐쇄성 궤양은 면역이 저하된 후천성 면역결핍증후군 또는 신장 이식 증례에서 대부분 보고 된다.[15] 표면에 미란을 동반한 위벽 비후는 위점막하층을 주로 침범하는 조직 분화도가 좋지 못한 위암이나 위 림프종과 유사하다.[15]

진단을 위한 내시경적 조직 검사는 궤양 가장자리보다는 궤양 기저부에서 시행하며, 여러 개의 검체조직을 얻어야 한다. CMV는 특징적으로 기저세포(stromal cell)나 혈관내피세포(endothelial cell), 거대세포(macrophage)의 핵내 또는 세포질 내를 주로 침범하고, 점막상피세포는 거의 침범하지 않는다. 따라서, 병변의 깊은 곳에서 조직 검사를 할수록 진단율이 높아진다.[16]

조직 검사 소견으로는 Owl's eye라고 불리는 핵내 봉입체(inclusion)가 관찰되고 세포질은 호염기성(basophilic), 과립성으로 관찰된다. 또한 감염된 세포는 핵이나 세포질이 정상보다 3-4배 커지고, 상피세포의 세포 자멸, 혈관염이 동반된다. CMV 봉입체의 존재는 혈청 PCR 또는 바이러스 배양 검사와 연관성이 항상 일치하지는 않는다. CMV 항원에 대한

단세포군 항체를 이용한 CMV 면역조직화학검사(immunohistochemistry), 원심분리 배양에서 CMV DNA를 이용한 제자리 부합법(in situ hybridization)을 통한 바이러스의 동정으로도 CMV 감염을 진단할 수 있다. 혈청 검사로는 혈청 anti-CMV immunoglobulin M (IgM) 및 anti-CMV IgG, CMV antigenemia assay 검사가 있다.[17]

상부위장관 CMV 감염의 치료

CMV 감염이 치료가 필요한 상부 위장관 병변의 주요 원인인지, 우연히 동반된 소견인지를 명확히 구분하기는 어렵다. 정상 면역 상태에서 CMV 관련 위궤양은 프로톤펌프억제제 치료로 빠르게 호전된다. 항바이러스치료는 프로톤펌프억제제에 반응이 없는 경우에, 이차 치료로 사용될 수 있다.[17,18] 면역 저하자의 경우 CMV 감염이 확인되면 ganciclovir, foscarnet, cidofovir 등의 적극적은 항바이러스제 치료가 필요하다. Ganciclovir는 5 mg/kg/dose 용량으로 12시간마다 정맥 주사로 투여한다. 증상이 호전되면 경구약인 valganciclovir 900 mg을 12시간마다 복용할 수 있으며, 임상 상태에 따라 3-6주간 치료한다.

엡스타인바 바이러스(EBV) 감염

상부위장관 EBV 감염의 특성과 역학

EBV는 Herpes virus 과에 속하는 이중 나선형의 DNA virus이고, 구인두의 상피세포에서 증식하고 주로 타액을 통해 전파된다. 혈청학적 역학 연구에서 전 세계적으로 항체 양성률이 95% 이상인 흔한 감염이며, 소아기에 원발성 감염이 시작되고, 정상 면역에서는 대부분 무증상이며, 이후로 B림프구 내에 무증상 잠복 감염 형태를 유지한다, 증상을 동반한 전신감염에서는 간헐적 발열, 피로를 특징으로 하는 급성 바이러스 증후군, 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis)을 일으킨다.[19]

위장관 EBV 감염으로 인한 위염은 매우 드물지만, 오심, 조기 포만감, 배부름, 명치 통증 같은 증상을 유발할 수 있고, 대부분이 자발적으로 호전된다. EBV 감염과 연관된 위장관 질환은 위염, 위궤양 등의 양성 질환에서부터 위의 림프종 및 위암 등의 악성 종양까지 다양하지만 빈도가 높지 않아 증례로 보고되고 있다. 내시경 소견은 점막 결절성, 미란, 궤양 등 다양하게 나타난다.[19]

상부위장관 EBV 감염의 병태생리와 진단, 치료

EBV 감염 위염은 병변의 절반 이상에서 EBV가 발견될 수 있고, 이 경우 EBV가 위염의 직접적인 원인인지 감별하기 어렵다.[20] EBV 감염은 임상적으로 심재성 낭종성 위염(gastritis cystica profunda) 및 위암과 관련되어 있으며 특히 급성 EBV 감염으로 인한 전핵성 단핵구증은 비정상 림프구를 동반한 위 림프조직 과형성을 유발할 수 있다.[21,22] 급성 EBV 위염은 드물게 보고되며, 한국의 EBV 위염 증례에서는 위 체부에 다발성 산재성 미란들이 보이고, 조직 검사에서 EBER 제자리부합법 검사 양성, 전신적으로는 전염성 단핵구증이 동반된 증례였다.[23] 일본의 EBV 위염 증례는 내시경에서 위 체부와 각부에 광범위한 과립성 점막과 융기성 병변이 있고 조직검사에서 조밀하고 광범위한 림프구 침윤으로 인한 점막고유판의 확장 소견이 있었다. 임상 증상으로 EBV 연관 급성 위염으로 진단하였다.[21]

EBV 관련 위암은 1990년 Burke 등이 처음 보고하였으며, EBV 연관 악성 종양에서 가장 흔하고, 전 세계적으로 연간 75000-90000예 정도가 발생하는 것으로 알려져 있어서, 전체 위암 발생 중 약 10%정도이며, 실제로 한국의 전체 위암의 5.6%-13.0%가 EBV 감염과의 연관성이 보고되었다.[24-26] 육안적으로 위 근위부에 흔하며, 형태는 표면 함몰형 또는 궤양형이 흔하고, 두드러진 위벽 비후와 점막하종양 유사 위암의 형태가 많다.[27,28] Lauren 분류법의 미만형(diffuse type)이 흔하고, World Health Organization 분류법의 중등도-저분화 선암의 특성을 보인다.[29] 림프상피종성 암종(lymphoepithelioma-like gastric carcinoma with lymphoid stroma, GCLS)의 80%에서 EBV 양성이다.[30] GCLS는 비결합조직성 간질에 많은 림프구 및 형질세포가 미만성으로 종양 전체에 균질하게 침윤되어 있고, 다양한 배열을 보이는, 비교적 적은 양의 종양 세포가 사이사이 간질에 의해 나눠지는 모양(lace-like or small nested pattern)을 가지는 매우 특징적인 형태의 위암종이다.[31] 림프성 기질반응은 주로 세포 독성 CD8+ T림프구에 의해 일어나는데, EBV 자체에 대한 직접반응이기보다는 EBV 감염 세포에 표현된 바이러스 항원에 대한 항원-항체 반응, 즉 숙주 세포면역반응이 활성화된 결과로 예상한다.[32]

조직검사에서 관찰되는 확장된 고유판에는 성숙한 B 및 T 림프구, 때로는 분산된 형질 세포와 호산구의 침윤이 특징적이다.[33] 생검 조직에서 EBV 검출은 제자리부합법 또는 중합효소연쇄반응으로 확인할 수 있다.[34] 제자리부합법은 EBV 감염진단의 표준 진단법이지만, 조직 내 잠복감염 B림프구에 의한 위양성 때문에 비교적 민감도는 낮다.[34]

EBV 감염은 정상인에서도 무증상으로 많이 감염되어 있기 때문에 따로 치료를 요하지 않는 경우가 대부분이다.

단순 헤르페스 바이러스(HSV) 감염

상부위장관 HSV 감염의 특성과 역학

HSV는 정상 면역 상태나 면역 저하 상태 모두에서 감염되고 위장관 점막에 의해 전파된다.[16] 처음 감염된 HSV는 척수의 후근 신경절에 잠복기 바이러스로 있다가, 목표 조직에서 질병이 재활성화된다. 식도의 편평 상피에 HSV가 감염되면, 식도염을 유발한다. HSV 식도염은 주로 HSV 1에 의한 감염이며, 전 세계적으로 항체 양성률이 80%-90%로 보고된다. HSV 2 감염은 전체적으로 덜 흔하고, 식도염은 거의 일으키지 않는다. HSV 식도염은 면역이 저하된 경우에서 더 흔히 발생하나 종종 면역 기능이 정상인 환자에서도 발생한다.

임상증상으로는 연하 곤란과 삼킴 통증이 주 증상이고, 심와부 통증, 발열, 오심과 구토를 호소하기도 하지만, 흉부 작열감은 드물다. 간혹 입 주위나 생식기 주변에 수포 혹은 궤양이 동반될 수 있다. HSV 감염은 정상 면역에서는 자연히 회복되나, 면역이 저하된 상태에서는 출혈이나 천공을 일으킬 수도 있다.

상부위장관 HSV 감염의 진단과 치료

HSV 식도염의 내시경 소견은 시기에 따라 변화한다. 초기에는 주로 중부에서 하부 식도 점막에 3-5 mm 정도의 작은 구진 또는 수포와 주변부 발적이 동반되며, 병변과 병변사이는 정상 점막이다. 식도염이 점차 진행하면서 수포가 미란 또는 궤양으로 발전한다. 궤양은 둥글고 주변부와 경계가 뚜렷한 특징이 있으며, 주위 점막보다 약간 융기고, 기저부는 백색 또는 황색의 삼출물로 덮여 있으면서, 융합하면 큰 궤양을 형성하기도 한다. 경계가 분명한 둥근 화산 분화구 모양의 궤양을 보이는 것이 특징적이다. 감별해야 하는 CMV 식도염과 다르게 깊은 궤양은 드물다. 백색반을 동반하거나, 삼출물, 미만성 식도염의 양상으로 나타나기도 하여 가끔은 칸디다 식도염과 혼동될 수도 있다.

내시경 검사 중에 조직 검사는 궤양의 변연 부위에서 해야 한다. HSV 식도염은 물집(vesicle)을 형성하다가 터져서 얕은 궤양을 만들지만, 궤양의 가장자리는 다소 올라와 있고 그 부위에 바이러스가 존재하기 때문이다. 병리 조직 소견은 특징적인 Cowdry A형의 핵내 봉입체가 보이고, 핵내 간유리성 변화를 보이는 다핵성 상피세포가 관찰되지만, 다른 바이러스 감염과는 다르게 세포질 내 봉입체는 관찰되지 않는다. 바이러스 봉합체는 거의 대부분 궤양에 인접하거나 또는 궤양 주위의 탈락한 상피세포의 표재성 편평 상피세포에서 쉽게 관찰된다. HSV 특이 면역조직화학염색을 시행하면 HSV 식도염과 다른 반응성 다핵 편평 상피세포를 구별할 수 있다. HSV에 감염된 환자의 위 궤양에서 PCR로 거의 확인되지 않는다.

정상 면역 환자에서 발생한 HSV 식도염은 대부분 1-2주 이내에 자연히 치료되지만, acyclovir 사용시 빠른 증상 완화를 유도할 수 있다.

결 론

상부 위장관의 감염성 바이러스 질환의 원인은 거대세포바이러스, 엡스타인바 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 등의 감염으로 발생한다. 정상 면역에서는 흔하지 않지만, 면역이 저하된 경우에서는 증상이 발현되고, 심한 임상경과를 보일 수 있다. 특히 의심하지 않으면 진단하기 어려운 경우가 많아 동반증상을 포함한 임상증상과 진단방법에 대한 지식이 필요하다. 또한 다양한 바이러스 질환에서의 내시경 소견을 통한 감별진단이 필요하므로 내시경 검사 소견과 조직검사 위치를 숙지하여야 한다. 결론적으로 상부위장관 감염성 바이러스 질환은 면역상태를 판단하고, 증상과 전신 상태를 고려한 진단방법과 치료를 종합적으로 고려할 수 있어야 한다.

Authors' Contribution

Writing—original draft: Hee Jin Kim, Hyun Jin Kim. Writing—review & editing: Hyun Jin Kim. Approval of final manuscript: all authors.

ORCID iDs

Hee Jin Kim https://orcid.org/0000-0001-9608-0348
Hyun Jin Kim https://orcid.org/0000-0003-3853-0229

REFERENCES

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol 2010;20:202-213.
2. Yoo SG, Han KD, Lee KH, et al. Epidemiological changes in cytomegalovirus end-organ diseases in a developed country: a nationwide, general-population-based study. J Microbiol Immunol Infect 2022;55:812-819.
3. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 2010;50:1439-1447.
4. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. Dig Dis Sci 2005;50:609-616.
5. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virol J 2008;5:47.
6. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis 2004;4:725-738.
7. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin Infect Dis 2002;34:1094-1097.
8. Gianella S, Letendre S. Cytomegalovirus and HIV: a dangerous pas de deux. J Infect Dis 2016;214(Suppl 2):S67-S74.
9. Maertens J, Lyon S. Current and future options for cytomegalovirus

reactivation in hematopoietic cell transplantation patients. Future Microbiol 2017;12:839-842.
10. Goerig N, Semrau S, Frey B, et al. Clinically significant CMV (re)activation during or after radiotherapy/chemotherapy of the brain: correlation with neurological deterioration and improvement upon antiviral treatment. Strahlenther Onkol 2016;192:489-497.
11. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A practical review of cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology. Gastroenterol Res Pract 2019;2019:6156581.
12. Hokama A, Taira K, Yamamoto Y, et al. Cytomegalovirus gastritis. World J Gastrointest Endosc 2010;2:379-380.
13. Marques S, Carmo J, Pinto D, Bispo M, Ramos S, Chagas C. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract: a 10-year retrospective study. GE Port J Gastroenterol 2017;24:262-268.
14. Himoto T, Goda F, Okuyama H, et al. Cytomegalovirus-associated acute gastric mucosal lesion in an immunocompetent host. Intern Med 2009;48:1521-1524.
15. Boteon YL, Alves IP, da Silva AP, et al. Obstructive gastric pseudotumor caused by cytomegalovirus in an AIDS patient: a case report and review of surgical treatment. Am J Case Rep 2015;16:536-541.
16. Lamps LW. Infectious disease pathology of the gastrointestinal tract: diagnosing the challenging cases. Surg Pathol Clin 2023;16:779-804.
17. Fyock C, Gaitanis M, Gao J, Resnick M, Shah S. Gastrointestinal CMV in an elderly, immunocompetent patient. R I Med J (2013) 2014;97:53-56.
18. Crespo P, Dias N, Marques N, Saraiva da Cunha J. Gastritis as a manifestation of primary CMV infection in an immunocompetent host. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2014206991.
19. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med 2010;362:1993-2000.
20. Ryan JL, Shen YJ, Morgan DR, et al. Epstein-Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. Dig Dis Sci 2012;57:1887-1898.
21. Hisamatsu A, Nagai T, Okawara H, et al. Gastritis associated with Epstein-Barr virus infection. Intern Med 2010;49:2101-2105.
22. Choi MG, Jeong JY, Kim KM, et al. Clinical significance of gastritis cystica profunda and its association with Epstein-Barr virus in gastric cancer. Cancer 2012;118:5227-5233.
23. Lee JH, Eum SW, Kim GY, et al. One case of infectious mononucleosis concurrent with acute erosive EBV gastritis. Korean J Gastrointest Endosc 2007;35:91-95.
24. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med 2015;21:449-456.
25. Lee BE. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2021;21:22-28.
26. Kim YS, Nam SC, Han MH, et al. Predictive factors of Epstein-Barr virus association in gastric adenocarcinoma. J Pathol Transl Med 2008;42:193-197.
27. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. Pathol Int 2010;60:337-350.
28. Park JH, Kim EK, Kim YH, et al. Epstein-Barr virus positivity, not mismatch repair-deficiency, is a favorable risk factor for lymph node metastasis in submucosa-invasive early gastric cancer. Gastric Cancer 2016;19:1041-1051.
29. Naseem M, Barzi A, Brezden-Masley C, et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. Cancer Treat Rev 2018;66:15-22.
30. Cheng N, Hui DY, Liu Y, et al. Is gastric lymphoepithelioma-like carcinoma a special subtype of EBV-associated gastric carcinoma? New insight based on clinicopathological features and EBV genome polymorphisms. Gastric Cancer 2015;18:246-255.
31. Tak DH, Jeong HY, Seong JK, Moon HS, Kang SH. Comparison of clinical characteristics and prognostic factors between gastric lymphoepithelioma-like carcinoma and gastric adenocarcinoma. Korean J Gastroenterol 2013;62:272-277.
32. Song HJ, Srivastava A, Lee J, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Gastroenterology 2010;139:84-92.e2.
33. Panarelli NC. Infectious diseases of the upper gastrointestinal tract. Histopathology 2021;78:70-87.
34. Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. Medicine (Baltimore) 2015;94:e792.