

KIKUCHI 림프절염의 세침흡인 세포학적 소견

- 30예의 분석검토 -

인제의대 상계백병원 해부병리과

유현주·조혜제·고일향

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytologic Findings of Kikuchi's Lymphadenitis

- Analysis of 30 cases -

Hyun ju Yoo, M.D., Hye je Cho, M.D., and Ill hyang Ko, M.D.

Department of Pathology, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Thirty cases of Kikuchi's lymphadenitis, diagnosed by fine needle aspiration cytology, were reviewed to determine the main cytologic features helpful in reaching a diagnosis. The patients (mean age 26.6 years, male: female = 1:3.8) presented with lymphadenopathy (cervical 24, submandibular 3, and axillary 1) with or without fever and local tenderness. Excisional biopsy was done for confirmation in 5 cases and the remaining 25 cases showed the similar cytologic and clinical features.

In the aspiration smears of all cases, there was a heterogenous cellular mixture including frequent extracellular karyorrhectic nuclear debris, phagocytic histiocytes, plasmacytoid monocytes, and a variable number of polymorphous lymphocytes such as immunoblasts, activated large lymphocytes, and small mature lymphocytes. The characteristic cytologic features of Kikuchi's lymphadenitis were the following: (1) frequent extracellular karyorrhectic nuclear debris in the background; (2) phagocytic histiocytes with eccentrically placed crescentic nuclei and abundant pale cytoplasm containing phagocytized karyorrhectic debris; (3) plasmacytoid monocytes, which were medium-sized cells with eccentrically placed round nuclei and amphophilic cytoplasm; (4) no neutrophilic background.

Key words: Kikuchi's lymphadenitis, Fine needle aspiration cytology

서 론

Kikuchi 림프절염은 양성 림프절 병변으로서 열감 또는 압통을 동반한 림프절종대를 주로 보이며 일시적인 저백혈구혈증 및 적혈구 침강 속도증가 등의 소견을 보이기도 한다¹⁾. 그 직접적인 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 젊은 여성에서 호발하며 주로 경부 림프절을 침범하고 조직학적으로 림프절의 부피질역(paracortical area)을 침범하는 조직구성 괴사병변을 보인다는 점에서 독립된 한 질환군으로 이해되고 있다. 이 질환이 비교적 드문 서구에서는 악성림프종으로 오인되어 절제생검술이 시행된 경우가 많았다¹⁾. 그러나 대부분의 환자가 1~4개월 안에 자연회복의 경과를 밟기 때문에 사실상 림프절 조직생검은 불필요한 질환이다. 따라서 쉽게 접근할 수 있는 세침흡인 세포학적 검사를 이용한 정확한 진단이 절제생검 전에 이루어진다면 절제 생검률을 낮추고 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다는 점에서 Kikuchi 림프절염의 세포학적 소견에 대한 검토와 타 질환과의 감별진단이 의의있다 하겠다. 최근 저자들은 비교적 전형적인 세포 도말소견을 보였던 Kikuchi 림프절염 30예의 세포학적 소견을 재검토하여 그 특성을 찾아보고자 한다.

재료 및 방법

저자들은 1990년부터 1994년 현재까지 인제대학교 부속 상계백병원에서 시행된 림프절 세침흡인 세포학적검사 예 중에서 반응성 림프절과증식 또는 괴사성 림프절염으로 진단되었던 537예들을 재검토하여 조직구성 괴사 병변을 보인 46예를 선정하였다. 그리고 이들의 세포도말 표본을 다시 재검토하여 괴사 물질 및 조직구의 함량에 따라 1등급에서 3등급까지 분류하였다. 제1등급은 400배 현미경 시야로 관찰하였을때 여러 시야를 둘러가며 세심히 관찰

해야 핵붕괴 잔해물과 탐식성 조직구들을 관찰할 수 있는 경우로하였고, 제2등급은 이들이 고배율(400배) 매 시야 마다 관찰되거나 그 양이 적을 경우, 제3등급은 매시야 마다 관찰될 뿐 아니라 상당 양이 관찰되는 경우로 하였다. 이중 제1등급에 해당하거나 도말된 세포양이 너무 적다고 판단된 16예를 제외하고 주로 2등급과 3등급의 세포학적 소견을 보인 30예를 그 연구대상으로 하였다. 30예 중 5예는 림프절 절제생검으로 조직소견을 확인할 수 있었으며 25예는 절제생검으로 확인되지는 않았지만 전자들과 동일한 세포학적 소견과 임상적 특징을 보여 Kikuchi 림프절염으로 진단하기에 충분하다고 판단하였다. 이들은 모두 Papanicolaou 염색이 시행되었으며 일부 Giemsa 염색도 시행되었다. 절제생검된 림프절 조직은 각각 hematoxylin-eosin 염색과 abidin-biotin complex 방법으로 UCHL1, L26, lysozyme, S-100 단백질(Dako 회사) 등의 단일항체를 이용한 면역조직화학 염색을 하였다.

결 과

1. 임상적 소견

환자들은 9~50세로서 평균연령이 26.6세였고 20~30대가 63%를 차지하였다. 남녀의 비율은 1:3.8로서 여성이 단연 우세하였다. 주 증상은 림프절종대이었는데 경부 24예, 하악 3예, 액와부 1예로서 경부를 침범한 경우가 많았다. 환자 10명에서 열감과 압통이 동반되었고 소수에서 인후통, 관절통 및 근육통 등의 전신적 증상을 보이기도 하였다. 림프절의 크기는 장경이 0.8~3cm으로서 대부분 2cm를 넘지 않았으며 다발성이 17예, 단발성이 13예이었다. 혈액학적 검사가 시행된 22예 중 7예에서 백혈구 수치가 $4000/\text{mm}^3$ 이하의 저백혈구혈증을 보였고 15예에서 20mm/hr 이상으로 증가된 적

혈구침강속도를 보였다. Widal test는 6에에서 시행되었는데 모두 음성이었다. 대부분의 환자에서 처음 병원을 방문한 당일 림프절 세침흡인 세포학적 검사가 시행되었으며 외래 추적검사 도중 림프절 종대가 감소되는 소견을 보였다. 그래서 확진을 위한 림프절 생검을 권유했지만 환자의 거부로 조직생검이 시행되지 못한 경우가 많았다.

2. 세포학적 소견

총 30예 모두 유사한 세포학적 소견을 보였는데 주된 구성세포들은 핵붕괴 괴사 잔해물 배경하에 빈번한 탐식성 혹은 비탐식성의 조직구들과 그 이외에 소림프구 및 형질세포양 단핵세포, 활성화된 대림프구, 면역모세포들이었다(Fig. 1). 저배율 시야에서 제일 쉽게 눈에 띄는 것은 괴사성 배경으로서 농염되고 부서져서 다양한 크기와 모양을 보이는 세포 잔해물들과 이를 탐식하고 있는 조직구들이었다. 조직구들은 둥근 모양부터 뒤틀려 있거나 반월형으로 굽어있는 것 까지 그 크기와 모양이 다양하였다. 그러나 염색질은 흐리고 세포질의 양은 매

우 다양하였는데 괴사 잔해물을 많이 탐식한 세포일수록 다량의 세포질을 가지고 있었다. 그러나 탐식성 조직구 중에서도 둥글며 세포질 중앙에 위치한 핵을 가진 가염성 대식세포(tingible body macrophage)의 형태를 취하는 것도 있었지만 특징적으로 옆으로 치우쳐 있으면서 반월형으로 얇게 굽어져 있는 반월형 조직구들이 흔히 관찰되었다(Fig. 2). 형질세포양 단핵세포는 중간크기로서 흐리게 염색되는 중등도의 세포질을 가지며 약간 옆으로 치우친 둥근 핵을 가지고 있었다(Fig. 3). 핵의 염색질은 열린 형태(open chromatin)를 취하였다. 이런 세포들은 흔히 관찰되는 세포들은 아니었지만 거의 모든 예에서 관찰되었다. 활성화된 대림프구들은 크지만 미세한 염색질을 가지면서 2~3개의 핵소체를 핵막 근처에 가지고 있었고 면역모세포들은 한 개의 크고 뚜렷한 핵소체를 중앙에 가지고 있었다.

이상의 세포학적 소견 중에서 활성화된 대림프구와 소림프구, 면역모세포들은 다른 급성 또는 만성 반응성 림프절 병변에서도 흔히 발견할 수 있는 비특이적인 세포들이지만 핵붕괴

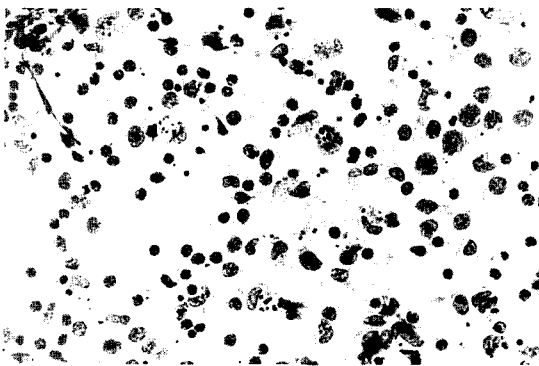


Fig. 1. Smears are heterogeneous cellular mixture including frequent extracellular karyorrhectic nuclear debris, phagocytic histiocytes, plasmacytoid monocytes, and polymorphous lymphocytes such as immunoblast, activated large lymphocytes, and mature small lymphocytes (Papanicolaou, $\times 400$).

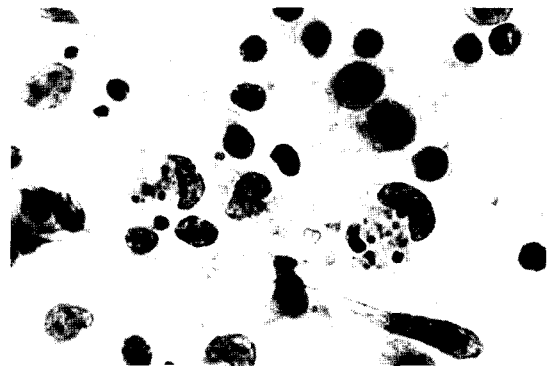


Fig. 2. The characteristic crescentic histiocytes show eccentric placed crescentic nuclei and abundant pale cytoplasm containing phagocytized karyorrhectic nuclear debris (Papanicolaou, $\times 1000$).

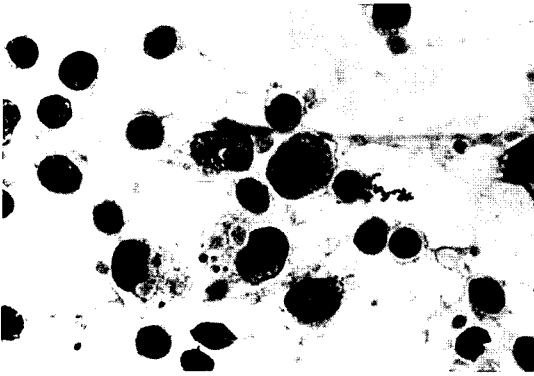


Fig. 3. Plasmacytoid monocytes, which are medium-sized cells with eccentrically placed round nuclei and amphophilic cytoplasm (Papanicolaou, X1000).

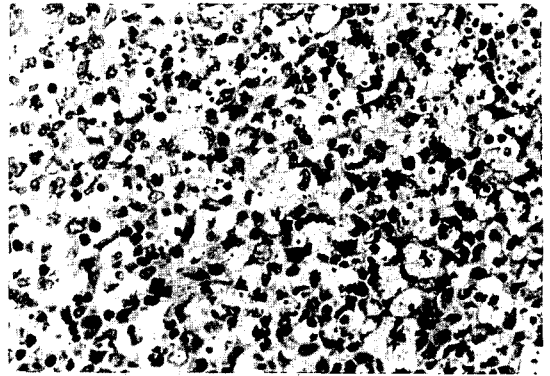


Fig. 4. Histologically, the karyorrhectic foci are composed of mixture of crescentic histiocytes, immunoblasts, and plasmacytoid monocytes in a background of karyorrhectic debris (H-E, X400).

잔해물들과 특징적인 반월형 조직구 및 형질세포양 단핵세포 등은 이 질환의 비교적 특징적인 소견으로 생각되었다.

3. 조직학적 소견

림프절 절제생검으로 확인된 5예의 경우 모두 전형적으로 부피질역의 부분적 또는 광범위한 조직구성 괴사병변을 보였다. 괴사병변은 비교적 경계가 잘 지어졌고 림프절 피막 직하부나 부피질역에 있었으며 1예에서는 림프여포까지 침범하고 있었다. 괴사병변을 구성하고 있는 세포들은 핵붕괴 괴사 잔해물 및 이를 탐식하고 있는 탐식성 조직구, 그 이외에 형질세포양 단핵세포 및 면역모세포들이었다 (Fig. 4). 남아 있는 비괴사구역은 대부분 림프여포들이 소실되어 있었고 수질 부위에는 starry-sky 형태를 취한 조직구의 증식이 있었다. 혈관들의 증식도 뚜렷하였다. 면역조직화학염색상 lysozyme 양성인 조직구들이 괴사병변에 밀집되어 있었고 전반적으로 UCHL1에 양성반응을 보인 T-세포들의 양은 증가된 반면 L26에 양성반응을 보인 B-세포들은 현저히 감소된 양상을 보였다. 비괴사구역에는 S-100 단백 양성 세포들이 소수

관찰되었다.

고 찰

Kikuchi 림프절염은 1972년 Kikuchi 등에 의해 일본에서 처음 보고된 이래 림프절 종대를 주소로 하는 양성 림프절 병변의 한 원인으로 자리를 잡고 있다. 점차 이 질환에 대한 인식과 경험이 늘어나면서부터 서구에서도 보고가 늘고 있으며 우리나라에서도 1985년 Koh²⁾ 등에 의해 처음 림프절 생검으로 진단된 24세의 조직병리 양상에 관한 연구가 있는 이후 1990년 Cho³⁾ 등의 림프조직 30예에 대한 면역조직화학적 연구가 있었으며 이후 몇개의 증례보고⁴⁾가 있었다. 그러나 세포학적 소견의 특징에 대한 연구는 소수 예에 대한 증례보고⁵⁾ 이외에 아직 이루어진 것이 없다.

Kikuchi 림프절염은 그 조직학적 소견에 따라서 necrotizing lymphadenitis, necrotizing histiocytic lymphadenitis, phagocytic necrotizing lymphadenitis, pseudolymphomatous hyperplasia, subacute necrotizing lymphadenitis 등 여러 이름으로 부르고 있다²⁾. 이들 이름이 시사하듯 Kikuchi

림프절염은 조직학적으로 부피질역에 비교적 경계가 잘 지어지는 부분적 또는 광범위 조직구성 괴사 병변을 특징으로 한다. 1994년 Tsang^{6,7)} 등은 이 괴사 부위를 구성하는 세포 성분들을 관찰하여 체계적으로 기술하려고 노력하였는데 그에 의하면 (1) 핵붕괴 및 호산성 세포괴사 잔해물들이 있으면서 (2) 상당양의 조직구들이 섞여 있다고 하였다. 이들 중의 대부분은 풍부한 세포질을 가지는데 세포질 안에는 호산성 또는 핵붕괴 잔해물들을 탐식한 찌꺼기들을 다량 함유하면서 핵은 반월형으로 한쪽으로 치우쳐 있는 것이 특징적이라 하였고 이런 조직구들을 반월형 조직구(crescentic histiocytes)라 명명하였다. 이런 특징적인 조직구 이외에도 비탐식성이면서 위의 것보다는 적은 양의 호양성(amphophilic) 세포질을 함유하면서 뒤틀려 있거나 신장 모양의 핵을 가진 조직구들도 섞여 있다. (3) 또한 형질세포양 단핵세포들도 특징적으로 관찰되는데 이들 세포들은 10~20um의 크기를 취하면서 핵은 둥글고 한쪽으로 치우쳐 있으며 핵소체는 없거나 아주 작아 뚜렷하지 않으며 세포질은 호양성으로 흐리게 염색되는데 H-E 염색에서는 호산성으로 염색된다. (4) 그 이외에 다양한 빈도로 출현하는 면역모세포, 활성화된 림프구 및 성숙된 림프구들도 섞여 있을 수 있다고 하였다. 저자들도 30예 모두에서 빈번한 핵붕괴 잔해물과 특징적인 반월형 조직구 및 다양한 빈도이긴 하지만 형질 세포양 단핵세포의 존재를 관찰할 수 있었다. Kikuchi 림프절염에 있어서 형질 세포양 단핵세포의 존재는 여러 저자들에 의해 면역 조직화학적 연구와 함께 언급된 바 있는데^{8,9)} 이들 자료에 의하면 형질세포양 단핵세포는 과거 형질세포양 T세포 또는 형질세포양 T 관련세포로 불리어 지기도 했으나 면역 조직화학 연구결과 단핵구-조직구 계열(monocytic-histiocytic lineage)이라고 주장하였다. 형질세포양 단핵세포 그 자체는 질병특유의 세포라고

할 수 없지만 이런 세포들이 특징적인 조직구 및 핵붕괴 잔해물들과 섞여 나온다면 핵붕괴 소견을 보일 수 있는 다른 림프절 질환과 감별하여 Kikuchi 림프절염으로 진단하는데 결정적이라고 하였다⁶⁾. 그러므로 림프절 세침흡인 세포학적 검사에서도 이상의 세포들의 존재를 확인함으로써 Kikuchi 림프절염을 진단할 수 있을 것이다. 그러나 이 밖에도 다른 특이적 또는 세균성 림프절염에서 발견 될 수 있는 중성구, 호산구, 형질세포 및 상피양 세포들은 거의 관찰되지 않는 점이 Kikuchi 림프절염의 또 다른 세포학적 특징이다^{6,9)}. 저자들의 전 예에서도 중성구 및 형질세포는 거의 관찰할 수 없거나 극히 소량으로 관찰되었다.

Kikuchi 림프절염의 원인에 대해서는 Toxoplasma, Yersina, 자가면역 등^{2,10,11)} 여러가지 언급된 바가 있지만 아직 명확히 규명된 것은 없고 바이러스성¹²⁾일 것으로 추정하고 있다. 그러나 원인에 상관없이 그 발생 기전은 T세포와 관련된(T-cell mediated) 면역 기전에 의한 것으로 생각되고 있다^{3,8,10,11)}.

감별 진단으로 가장 오인되기 쉬운 것은 급성 또는 만성 반응성 림프절 병변을 들 수 있다. 저자들이 연구한 30예 중에서도 13예는 반응성 림프절 과증식으로 진단되었었다. 그러나 저자들이 비교군으로 관찰했던 반응성 림프절 과증식 몇 예의 경우를 보면 Kikuchi 림프절염과 몇가지 다른 특징을 가지고 있음을 알 수 있었는데 첫째로, 핵붕괴 잔해물이 Kikuchi 림프절염처럼 전반적으로 세포 사이에 흔히 존재하기 보다는 훨씬 적은 양이 주로 탐식성 조직구의 세포질 안에 국한되어 관찰되었고 둘째로, 이때 나타나는 탐식성 조직구는 반월형 조직구 형태보다는 가염성 대식세포들이었다. 따라서 Kikuchi 림프절염의 특징적인 조직구는 가염성 대식세포보다는 반월형 조직구임을 알 수 있었다. 그 이외의 감별진단으로서는 악성 림프종과 장티포스열을 들 수 있는데 악성림프종의 경우

는 아직 Kikuchi 림프절염에 대한 인식이 부족할 때 형질세포양 단핵세포 및 면역모세포들의 비정형성에 비중을 둔^{1,13)} 까닭으로 생각되며 이런 세포들은 중앙 림프구의 염색질이나 핵막 구조를 보이지 않으며 또 특징적인 조직구들과 활성화된 다형태의 림프구들과 혼재한다는 점에서 감별할 수 있을 것으로 생각된다⁶⁾. 그러나 장티프스열의 경우는 임상적 정보 이외에 조직학적으로는 감별이 불가능하였다고 보고하면서 Kikuchi 림프절염이 여러 다양한 원인에 의해 유발될 수 있는 비특이적 소견일 가능성을 제시한 보고도 있다³⁾. 저자들이 관찰한 30예 중에 Widal test가 시행된 어떤 환자에서도 혈청내 역가가 증가된 소견이 관찰되지 않았으며 아직 살모넬라 감염에 의한 림프절 변화에 대한 기술이 적어 더 연구되어야 할 부분이라 생각한다.

Kikuchi 림프절염의 호발 연령은 평균 21.5세에서 28세로 알려져 있으며^{1,14)} 성별 분포는 보고자에 따라 약간의 차이가 있지만 주로 여성에서 호발하는 것으로 되어 있다. 저자들의 경우에도 평균 연령 26.6세, 남녀 1:3.8의 비를 보여 이제까지의 보고와 일치함을 알 수 있었다. 주 증상은 림프절의 종대로서 주로 경부에 국한되어 나타나지만 액와부, 서혜부, 쇄골하, 측결장 등의 보고도 있고 전신적으로 나타나는 경우도 있다⁹⁾. 저자들의 경우에서도 경부가 80%(24/30예)로서 가장 많았다. 비후된 림프절은 대부분 장경 2cm 이하의 크기를 보이며 약간 탄성이 있거나 단단한 느낌을 주고 압통은 없거나 경도를 보이기 때문에 악성림프종 보다는 반응성 림프절 과증식이나 림프절염의 인상을 준다. 처음 발병 당시에는 보통 비특이적인 감기증상을 보이며 열감을 흔히 동반하기도 하지만 환자의 전신적 상태는 비교적 양호한 편이다. 혈액학적 검사에서는 일시적인 저백혈구증 및 적혈구 침강속도의 증가소견을 보일 수 있다^{10,15)}. 대부분의 환자는 1~4개월 만에 자연

회복되므로 증상에 따른 보존요법이 요구될 뿐 침습적 림프절 생검은 사실상 불필요하다⁴⁾. 따라서 충분한 양의 세포도말 표본 만 얻을 수 있고 Kikuchi 림프절염의 특징적인 소견인 빈번한 핵붕괴 잔해물, 반월형 조직구, 형질세포양 단핵세포 등이 확인된다면 세포학적 검사 만으로도 충분히 진단이 가능하며 임상적으로 진행성 혹은 좀더 적극적인 치료가 요구되는 타 질환과의 감별이 필요할 때만 조직 생검을 통한 확진이 요구될 것이다.

참 고 문 헌

1. Turner RR, Martin J, Dorfman RF: Necrotizing lymphadenitis, a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 7: 115-123, 1983
2. Kho YH, Choi IJ, Lee YB: Subacute necrotizing lymphadenitis histologic study. *Yonsei Med J* 26:44-48, 1985
3. Cho KJ, Kim CW, Park SH, Lee SK: Necrotizing lymphadenitis, a clinicopathologic study of 36 cases with immunohistochemical analysis. *J Korean Med Sci* 6:55-61, 1991
4. 주형로, 이승호, 정광운, 최종옥: 피사성 림프절염 3예. *한이인지* 36:170-176, 1993
5. 조수연, 조민선, 김성숙, 구혜수, 한운섭, 정성민: 아급성 피사성 림프절염 세침흡인 세포학적 검사로 진단된 3예 보고. *대한세포병리학회지* 5:23-27, 1994
6. Tsang WYW, Chan JKC, Ng CS: Kikuchi's lymphadenitis, a morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 18:219-231, 1994
7. Tsang WYW, Chan JKC: Fine needle aspiration cytologic findings of Kikuchi's lymphadenitis. An analysis of 24 cases (abstract). *Mod Pathol* 6:23A, 1993
8. Facchetti F, de Wolf-Peeters C, van den Oord JJ, de Vos R, Desmet VJ: Plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells) in Kikuchi's lymphadenitis. An immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 92:42-50, 1989
9. Martin LH, Masahiro K, Hans HW et al: Immunohistochemical monitoring of plasmacytoid cells in lymph

- node sections of Kikuchi-Fujimoto disease by a new pan-macrophage antibody Ki-M1P. *Hum Pathol* 23: 676-680, 1992
10. Dorfman RF, Berry GJ: Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis; an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 5: 329-345, 1988
 11. Dorfman RF: Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 111: 1026-1029, 1987
 12. Kikuchi M, Tskeshita M, Tashiro K, Mitsui T, Eimoto T, Okamura S: Immunohistological study of histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Virchows Arch A Pathol Anat* 409: 299-311, 1986
 13. Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BW: Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 14: 514-523, 1990
 14. Chan JKC, Saw D: Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease), a clinicopathologic study of 9 cases. *Pathology* 18: 22-28, 1986
 15. Asano S, Akaike Y, Muramatsu T et al: Necrotizing lymphadenitis; a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchows Arch A Pathol Anat* 418: 215-223, 1991