

괴사성 림프절염의 임상적 고찰

전남대학교 의과대학 일반외과학교실
김우혁 · 하일주 · 윤정한 · 제갈영종

= Abstract =

Kikuchi's Disease : Clinical Characteristics and Overview

Woo-Hyeok Kim, M.D., Il-Ju Ha, M.D.,
Jung-Han Yoon, M.D., Young-Jong JaeGal, M.D.

Department of Surgery, Chonnam National University, College of Medicine, Kwangju, Korea

Background and Objective : Kikuchi's disease(KD) is an idiopathic, self-limited lymphadenopathy that was described as a distinctive type of necrotizing lymphadenitis affecting primarily cervical lymph nodes of young adults independently by Kikuchi and Fujimoto et al at first in 1972. The purpose of this study is a knowledge about clinicopathologic findings, many laboratory tests and differentiation of KD from other lymphadenitis due to lymphoma, systemic lupus erythematosus(SLE) and many viral disease.

Materials and Methods : Thirty-four case of KD collected at Chonnam University Hospital in Kwang-Ju from 1992 through 2000 were evaluated with retrospective chart review.

Results : The patients were consisted of 11 men and 23 women. All patients had tender or nontender cervical mass and fever was the most common associated symptom. The others was pain, weight loss, chills, cold sweating and headache et al. Multiple bilateral involvement of cervical lymphnodes was 25 cases(74%) and solitary involvement was 9 cases(26%). In laboratory tests, leukopenia was 12 cases(75%), elevated ESR 5 cases (34%) and elevated LDH 11 cases(69%).

Conclusion : KD is necessary to differentiate from lymphoma and SLE, because of the different of therapeutic modality and prognosis. The diagnosis is established on the basis of histopathologic studies with excisional biopsy of lymph node.

KEY WORDS : Kikuchi's disease · Necrotizing lymphadenitis.

서 론

괴사성 림프절염은 경부 림프절에 발생하여 자연소실되는 양성 림프절 질환으로 정의되어 왔으며 비특이적인 검사 소견과 국소 및 전신소견을 보여 그 진단에 있어 결핵성 및 악성 림프절염과의 감별을 위해 절제 생검을 요한다. 저자들은 괴사성 림프절염으로 진단된 환자의 임상양상을 분석하고 문헌적 고찰을 함으로서 향후 이질환의 진단과 치료에

도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

전남대학교 병원에서 1993년 5월부터 2000년 3월까지 괴사성 림프절염으로 진단된 34명의 환자를 대상으로 성별 및 연령, 증상, 림프절의 크기, 위치, 혈액검사상의 특이점 및 림프절염의 소실기간 등을 후향적으로 분석하였다.

결 과

1. 성비 및 연령분포

총 34명중 여성 23명, 남성 11명으로 여성이 68%이고,

교신저자 : 김우혁, 501-757 광주광역시 동구 학1동 8번지
전남대학교 의과대학 일반외과학교실
전화 : (062) 220-6456 · 전송 : (062) 227-1635
E-mail : kwhgs@lycos.co.kr

20대 연령에서 10명으로 30%이며 10대에서 30대 사이에 28명으로 82%를 차지하였다(Table 1).

2. 임상증상

국소적 경부종물이 모든 환자에서 나타났으며, 이와 동반된 전신증상으로는 열감 22례(65%), 오한 6례(18%), 체중 감소 6례(18%), 발한 6례(18%), 두통 4례(12%), 근육통 3례(9%) 등을 호소하였다(Table 2).

3. 이학적 검사상 족지되는 림프절의 크기와 발생수

한 개의 림프절만 있는 경우는 9례(26%), 다발성 림프절인 경우는 25례(74%)로 이중에서 일측성인 경우가 17례(50%)이며 양측성인 경우는 8례(24%)였다. 크기는 1.5cm이하는 25례(74%)이고 1.5~2.5cm는 8례(24%)이며, 2.5cm이상은 1례(3%)를 보였다(Table 3).

4. 혈액 검사

시행된 16례중 백혈구수 감소(4,000/mL이하)는 12례(75%), 적혈구침강속도 증가(20mm/hr)는 5례(34%), LDH상승(400U/L이상)은 11례(69%)를 보였다(Table 4).

Table 1. Age and Sex distribution

Age	Sex		Total
	Male	Female	
0-9	2		2
10-19	5	4	9
20-29	2	8	10
30-39		9	9
40-	2	2	4
Total	11	23	34

Table 2. Symptom distribution

Symptom	Number of case
Fever	22(65)
Pain	9(26)
Chills	6(18)
Weight loss	6(18)
Cold sweat	6(18)
Headache	4(12)
Myalgia	3(9)
Splenomegaly	7(20)

Table 3. Lymph node site and size

Solitary	Multiple		Size		
	Unilateral	Bilateral	<1.5cm	<2.5cm	>2.5cm
9(26)	17(50)	8(24)	25(74)	8(24)	1(3)

Table 4. Laboratory study*

Leukopenia	ESR > 20mm/hr	LDH > 400U/L
12(75%)	5(34%)	11(69%)

* : Lab was evaluated at 16cases

5. 림프절염 소실기간

추적된 25례중 20일 이내에 5례(20%), 20일에서 40일 이내에 12례(48%)로 40일 이내에 모두 17례(68%)를 보였으며 4례(16%)는 90일 이후에 소실되었다(Table 5).

6. 조직학적 분류

Kuo에 의한 분류에 따라 증식형(Proliferative Type, PT, Fig. 1)은 7례(29%), 괴사형(Necrotizing Type, NT, Fig. 2)은 17례(70%)를 보였으며 황색종형(Xanthomatous Type, XT)은 0례로 대부분 괴사형(NT)을 나타내었다(Table 6).

Table 5. Duration of lymphadenopathy resolution*

Time(day)	20	40	60	>90
Number	5(20%)	12(48%)	4(16%)	4(16%)

* : Was evaluated at 25cases

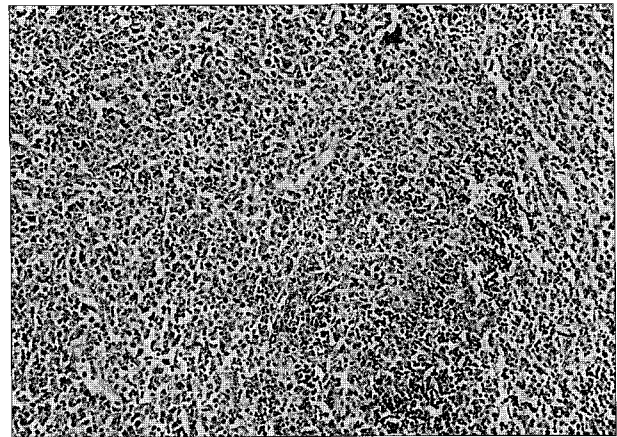


Fig. 1. Nodular aggregate of pale cells with scattered nuclear debris and a absence of overt necrosis.

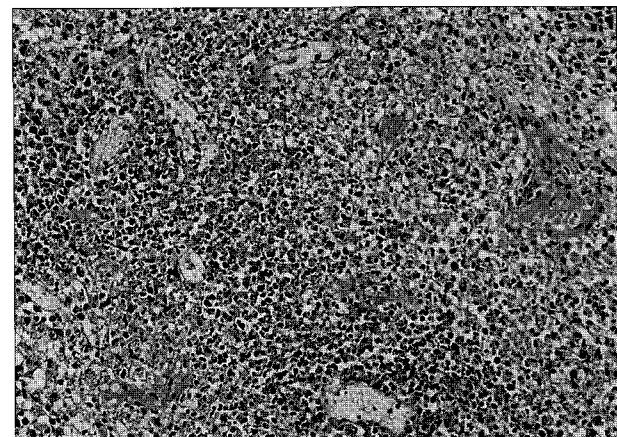


Fig. 2. A nodular aggregate of cells with central coagulative necrosis and nuclear debris.

Table 6. Pathologic type

Proliferative type(PT)	7(29%)
Necrotizing type(NT)	17(70%)
Xanthomatous type(XT)	0

고 찰

괴사성 림프절염은 1972년 kikuchi, Fujimoto 등이 발표한 이후 Kikuchi's disease, Kikuchi-Fujimoto's disease, Subacute necrotizing lymphadenitis 등으로 불려왔으며 경부 림프절에 발생하여 자연 소실되는 양성 림프절 질환이다¹⁾.

괴사성 림프절염은 20대에서 30대의 젊은 여성에서 호발한다고 보고되었으나⁴⁾ 최근에는 남녀 비율에 큰 차이가 없다고 보고되고 있으며 주로 동양인에서 많이 발생된다고 하나 최근엔 유럽, 미국에서도 보고가 증가하고 있다^{5,6)}. 최근 국내의 보고에 의하면, 남녀 비율은 이 등⁷⁾은 5 대 19, 박 등⁸⁾은 1 대 21로 보고하였으나 본 연구에서는 11 대 23으로 큰 차이가 없는 것으로 사료된다.

주증상은 림프절 비대를 나타내는 통증성 또는 무통성 경부 종물로, 크기는 직경 7cm까지 보고된 경우도 있으나 대부분이 2cm이하이다. 경부림프절이 주로 침범되며, 때로는 액와부, 서혜부, 쇄골하와 장간막 림프절이 침범되는 경우도 있으나 전신적으로 나타나는 경우와 피부 병변을 보이는 경우도 보고되고 있다. Kuo 등에 의하면, 79명중 7명에서 피부 병변을 보였으며 주로 남성에서 보다 심한 임상적 경과를 보이나, 모두 자연소실 되는 경과를 보였던 것으로 보고되고 있다^{5,9)}. 피부 병변의 양상은 두피, 안면, 흉부, 배부 또는 상지에 한 개 혹은 다수의 홍색구진 또는 판으로 나타나며 림프절 병변에서처럼 수 주에서 수 개월내에 호전되는 과정을 보인다⁹⁾. 동반되는 전신증상으로는 발열, 발한, 오심, 구토, 체중감소, 전신권태, 인후통, 피부발진, 설사 등의 비특이적 증상을 보일 수 있다^{2,10)}. 외국에서 KD로 인해서 사망한 1례가 보고되었으며¹¹⁾, 국내에서도 KD가 사망원인으로 추정되는 1례가 보고되었으나¹²⁾ 대부분 전신상태는 양호한 것으로 알려져 있다⁹⁾.

이학적 검사상 경부 림프절 비대 이외에 간이나 비장의 비대가 동반되는 경우가 있으며 본 연구에서는 7례에서 복부 초음파에 의해 비장비대를 확인하였다.

KD에 임상적으로 의의 있는 진단적 검사결과는 아직 없으나 백혈구의 수가 4,000/ml이하로 감소되는 백혈구 감소증이 특징적으로, 적혈구, 혈소판, 혈색소는 정상이며 적혈구 침강속도는 50~70%에서 20mmHg/hr이상으로 증가하고, 혈청내의 LDH증가가 다른 종류의 림프절 질환에 비해 특징적인 것으로 보고되고 있다. 혈액내 비전형적 림프구는 31%에서 존재하며 이는 KD의 Virus 감염과의 인과관계를 제시하기도 한다^{5,13,14)}.

방사선적인 소견으로 전산화단층촬영 소견상, 괴사성 여부를 알지 못하는 균일한 음영증가와 다발성 림프절 비대를

보여 다른 질환과 감별은 쉽지 않으며, 초음파 소견은 정상 림프절 에코보다 약간 낮은 내부에코와 함께 림프절보다 높은 에코의 띠에 둘러 쌓인 림프절의 비대를 보인다.

KD는 절제생검에 의한 병리조직학적 검사에 의해서만 진단될 수 있으며³⁾ 병리조직학적으로는 중등도의 비대를 보이고, 림프절 내에 한 개 또는 여러 개의 부분적으로 연하게 염색되는 부위가 있는 것이 특징적인 소견으로 이러한 부위가 흩어져 있거나 군집성을 나타내기도 한다⁵⁾.

Kuo 등은 조직학적 형태를 증식형(Proliferative type, PT, 29.1%, Fig. 1), 괴사형(Necrotizing type, NT, 53.2%, Fig. 2), 그리고 황색종형(Xanthomatous type, XT, 17.7%)의 세 가지 주요 형태로 분류하였으며, PT는 KD의 Prototype으로, 다양한 조직구의 침윤을 보이며 이러한 세포들이 응고성의 괴사를 보이면 NT로 분류하며 침윤된 세포에서 Foamy histiocytes가 저명하면 XT로 분류한다.

KD에서 침윤하는 세포는 nonphagocytic histiocytes, crescentic histiocytes, tingible body macrophages, foamy histiocyte 등이 있으며 조직학적 형태에 따라 구성성분의 정량적 차이는 없으나 plasmacytoid monocyte는 PT에서 가장 잘 관찰되며 Immunoblast는 NT에서 가장 많이 보인다⁵⁾.

면역조직검사에 따르면 CD8(+)T억제 세포를 모든 병변에서 볼 수 있는데 질환의 이환 기간과 세포의 수는 연관이 없으며 짧은 이환 기간일수록 그 수가 적고 1~3개월에 최고조에 달하고 이후 감소 추세를 보인다고 한다⁵⁾. 호중구 및 호산구, 형질세포의 침윤은 거의 없다⁵⁾.

이 질환은 병리조직학적으로 악성 림프종, 전신성 홍반성 낭창, Toxoplasmosis, Catscratch병, 야토병, Yersinia나 기타 세균성 감염으로 기인된 림프절염과의 감별이 필요하다. 무엇보다도 악성 림프종과의 감별이 중요하며 악성 림프종의 경우 림프절의 부분적인 괴사성 림프절염과 핵붕괴(Karyorrhexis)가 보일수도 있으나 림프조직이 대부분 소실되어 있고, 종양세포가 단형성(monomorphism)을 보이는데 반면, 괴사성 림프절염에서는 Reed-Sternberg세포를 볼 수 없으며 다형성세포들이 침윤하더라도 림프구의 완전한 소실은 없는 것으로 구분할 수 있다. 전신성 홍반성 낭창에 의한 림프절은 KD의 NT 및 XT와 유사하나 KD보다 넓은 괴사부위를 가지며, 혈관주위나 괴사부위에 호염기성 Hematoxylin body 증가가 있으며 형질 세포와 중성백혈구의 출현이 더 많고 핵붕괴물질이 적으며 괴사부위 주위로 true vasculitis가 존재한다^{5,10)}. 그러나 진단에 있어 전신성 홍반성낭창을 배제하기 위해서는 혈청학적 검사가 필수적이다¹⁰⁾.

원인은 아직 명확히 규명된 것이 없이 세균 및 바이러스에 의한 감염 또는 과민반응, 자가면역 질환 등으로 추측되

어 있으며⁵⁾¹⁵⁾ Ebstein-Barr virus, Cytomegalo virus, Varicella-Zoster virus, Human-Herpes virus, Human immunodeficiency virus, Yersinia Enterocolitica, 그리고 Toxoplasma 등이 관계가 있다고 보고되고 있으나 확실하지는 않다³⁾. 최근의 전자현미경적 연구에서는 괴사성 림프절염의 조직구나 림프구의 세포질내에 관상망상구조(Tubular reticular structure)가 발견되는데 이것은 자가면역질환, 종양, Virus감염에서 발견되며, 특히 전신성 홍반성낭창 환자의 사구체내피세포와 말초혈액의 림프구에서 자주 보고된바 있으므로, 괴사성 림프절염은 림프선에 일어나는 일종의 면역질환으로서 친림프구성 virus에 감염된 림프구가 self-limited host reaction을 유발시킨 것으로 생각되기도 한다⁹⁾¹⁶⁾.

괴사성 림프절염은 드물게 1년 이상 지속되기도 하나 대부분 수개월 내에 자연 회복되며¹⁾¹³⁾ 재발하는 경우도 3.3% 정도 보고되고 있으나, 치료는 대개 자연 회복되므로 약물 치료가 필요치 않으나 LDH 및 Serum-ANA titers가 증가되고 증상이 심한 경우 면역억제제 및 부신피질 스테로이드 투여로 치명적인 결과를 예방할 수 있다고 알려져 있으며 비스테로이드성 항소염제 사용은 해열 및 림프절의 압통에 유효한 것으로 알려져 있다⁶⁾.

결 론

괴사성 림프절염은 임상적으로 비특이적 증상과 혈액 검사를 보이고 젊은 여성에서 발생후 대개 40일 이내에 자연 소실되는 경우가 흔하나 정확한 진단을 위해 절제 생검을 시행하여 다른 림프절염과 감별하고 전신 증상정도에 따른 보조적인 요법을 시행하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

References

- 1) 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. 1994 ; 18 : 219-231
- 2) Dorfman RF, Berry GJ : *Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis : an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis.* Semin in Diagn Pathol. 1988 ; 5 : 329-345
- 3) Nikanne E, Ruoppi P, Vennanen M : *Kikuchi's disease : Report of three cases and an Overview.* Laryngoscope. 1997 ;

- 107 : 273-276
- 4) Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K : *Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration.* Virchows Arch A Patho Anat. 1982 ; 395 : 257-271
- 5) Kuo TT : *Kikuchi's disease. A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy.* Am J Surg Pathol. 1995 ; 19 : 798-809
- 6) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Yoneda S, Kobari S, Ohshima K : *Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease.* Virchows Arch B Cell Pathol. 1992 ; 62 : 263-269
- 7) Lee HS, Tae K, Jang KJ et al : *Clinical characteristics of subacute necrotizing lymphadenitis.* Korean J Otolaryngol. 1998 ; 41 : 640-646
- 8) Park CH, Kim HD, Park JY et al : *Clinical characteristics of subacute necrotizing lymphadenitis.* Korean J Head & Neck Oncol. 1999 ; 15(2) : 217-221
- 9) Spies J, Foucar K, Thompson C, Leboit PE : *The Histopathology of Cutaneous lesions of Kikuchi's disease(Necrotizing Lymphadenitis) : A report of five cases.* Am J Surg Pathol. 1999 ; 23 : 1040-1047
- 10) Turner RR, Martin J, Drofman RF : *Necrotizing lymphadenitis : a study of 30 cases.* Am J Surg Pathol. 1983 ; 7 : 115-123
- 11) Chan JKC, Wong KC, Ng CS : *A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis.* Cancer. 1989 ; 63 : 1856-1862
- 12) Ko BK, Kim KY, Kim SS : *Histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease) - A clinicopathologic study of 1 case.* Korean J Head & Neck Oncol. 1998 ; 55(3) : 447-451
- 13) Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, Iwasaki H, Minamishima Y, Maeda Y : *Histiocytic necrotizing lymphadenitis : clinicopathologic, immunologic, and HLA typing study.* In : Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, eds. *Lymphoidmalignancy : immunocytology and cytogenetics.* New york : Fields and Wood, 1990 : 251-257
- 14) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y : *Alpha-interferon in Kikuchi's disease.* Virchows Arch B cell Pathol. 1991 ; 61 : 201-207
- 15) Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN : *Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma.* Am J Surg Pathol. 1990 ; 14 : 514-523
- 16) Imamum M, Uemo H, Matsunva A et al : *An ultrastructural study of subacute Necrotizing lymphadenitis.* Am J Pathol. 1982 ; 107 : 292-299