

소아 아급성 괴사성 림프절염의 임상적 특징

울지의과대학 소아과학교실, 조직병리학교실*

홍지영 · 배선환 · 김완섭*

Clinical Features of Subacute Necrotizing Lymphadenitis in Children

Ji Young Hong, M.D., Sun Hwan Bae, M.D. and Wan Sup Kim, M.D.*

Department of Pediatrics and Pathology*, School of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Purpose: There is a predilection for subacute necrotizing lymphadenitis(SNL) in young Asian women. Few pediatric cases have been reported. This study was performed to evaluate clinical features of children with SNL.

Methods: We retrospectively analyzed clinical features of 23 cases of SNL under 15 years of age identified in Nowon Eulji Hospital from February 1995 to January 2002. Two cases were diagnosed by excisional biopsy and 21 cases by fine needle aspiration.

Results: The ages ranged from 14 months to 14 years(mean 8.1±3.8 years). The male to female ratio was 1:1.6. Ten cases(10/23) were diagnosed in 2000. The onset was more frequent in spring. The common presenting symptoms were neck mass(22/23), pain(12/20) and fever(8/18). Fever subsided within two weeks in seven out of eight and lymphadenopathy resolved within five months in 14 out of 15. The mean WBC count was 7,664±3,454/mm³. Elevated levels of ESR(10/12) and lactate dehydrogenase(5/6) and positive reaction for CRP(3/4) were frequent. Radiologically measured greatest diameter of the enlarged lymph nodes was less than 2 cm in 14 out of 15. One case occurred in a child with alopecia areata and one case with type 1 diabetes. Clinical outcomes were good in 23 cases.

Conclusion: SNL should be considered in children with cervical lymphadenopathy regardless of fever or pain. SNL seems not rare in pediatric groups in Korea. (J Korean Pediatr Soc 2002;45: 994-999)

Key Words: Subacute necrotizing lymphadenitis, Children

서론

아급성 괴사성 림프절염(subacute necrotizing lymphadenitis, SNL)은 1972년 Kikuchi¹⁾와 Fujimoto²⁾에 의해 순차적으로 처음 보고되어 Kikuchi disease 또는 Kikuchi-Fujimoto disease라 불리운다. 병인은 확립

되지 않았으나 다양한 항원성 원인에 의해 유발되는 면역 반응에 의한 것으로 추정되고 있다. 성인의 경우 경부 림프절에 대부분 발생하고 동통이나 발열이 동반되기도 한다. 일반적으로 항생제에 반응하지 않으며 수개월내에 자연 치유되는 양호한 임상 경과를 가진다. 동양의 젊은 성인 여성에서의 보고가 많으나 소아에서의 보고는 적다. SNL는 국내에서 1983년 고 등³⁾이 대한병리학회지에 처음 발표하였고 그 후 하 등⁴⁾과 박 등⁵⁾이 소아에서의 증례를 보고한 바 있다.

저자들은 SNL로 진단된 15세 이하 소아 23례의

접수: 2002년 2월 28일, 승인: 2002년 5월 14일
책임저자: 배선환, 울지의과대학 노원을지병원 소아과
Tel: 02)970-8228 Fax: 02)972-0068
E-mail: bsh3209@eulji.or.kr

임상 양상을 고찰하였다.

대상 및 방법

노원을지병원에서 1995년 2월부터 2002년 1월까지 SNL로 진단된 15세 이하 소아 23례를 대상으로 하였다. 질세검으로 진단된 경우 2례, 세침흡인으로 진단된 경우가 21례였고 서로 다른 2명의 병리학자의 동의하에 진단하였다. 병록지의 후향적 검토와 전화 인터뷰를 통하여 성비, 진단시 연령, 연도별 분포, 월별 계절별 분포, 내원 당시의 임상 소견, 동반된 특이 사항, 병력기간, 검사실 소견, 방사선학적 소견, 병리학적 소견, 치료 및 경과에 대하여 조사하였다.

결 과

1. 성 비

남아 9례, 여아 14례로 성비는 1:1.6이었다.

2. 진단시 연령

14개월 1례, 4-7세 11례, 8-11세 4례, 12-15세 7례로 대부분 4세 이상에서 발생하였다. 평균 연령은 8.1±3.8세였고 범위는 14개월에서 14세였다.

3. 연도별 분포

1996년 2례, 1997년 1례, 1999년 7례, 2000년 10례, 2001년 3례가 진단되어 2000년에 가장 많은 환자가 있었다.

4. 월별 계절별 분포

증세 발현의 월별 시점은 19례에서 확인할 수 있었고 3-5월 8례, 6-8월 5례, 9-11월 2례, 12-2월 4례였다.

5. 내원 당시의 임상 소견

22례에서 경부 종괴가 있었다. 12례(12/20)에서 종괴동통이 있었으며 8례(8/18)에서 발열이 있었다. 동반되었던 증세로는 상기도 감염 증상(기침, 가래, 콧물) 5례, 인두염 증상 4례, 피로감 4례, 식욕 부진 2례 있었다. 그밖에 오한, 복통, 부종, 두통, 설사, 구토, 어지러움증, 근육통, 가슴답답, 관절통이 각각 1례씩 있었다. 서혜부에 발생한 1례는 동측 다리가 아픈 것을 주소로 내원하였다. 이학적 소견상 간비종대의 기

록은 없었다. 임상적 추정 진단은 림프절 종대증 16례, SNL 4례, 결핵성 림프절염 1례, 경부 농양 1례, 불명열 1례였다. 악성 림프종을 의심한 경우는 1례 있었으나 가장 의심한 추정 진단은 아니었다.

6. 동반된 특이사항 및 병력기간

원형 탈모증으로 피부과 치료 중 발생한 1례가 있었고 인두염이 동반되었었다. 1형 당뇨병 환아에서 발생한 1례가 있었다. 1례에서 급성기에 갑상선에 양성 낭성 종괴가 발생하였고 시행한 혈청의 triiodothyronine, thyroxine, thyroid stimulating hormone 수치는 정상이었다. 2례에서 피부 발진이 관찰되었다. 림프절 종대가 생긴 후부터 내원시까지의 기간은 19례에서 확인할 수 있었고 1주 미만 10례, 1-3주 6례, 약 1개월 1례, 약 1년 1례, 1년 이상 1례였다. 발열 기간은 8례에서 확인할 수 있었고 7일 미만 3례, 7-14일 4례, 40일 지속된 경우가 1례 있었다. 림프절 종대 기간은 15례에서 확인할 수 있었고 2주 미만 2례, 2주-1개월 7례, 1-5개월 5례, 1년 이상 1례였다.

7. 검사실 소견

19례의 백혈구수 평균은 7,664±3,454/mm³이었다. 다핵구 평균은 52.5±15.1%였고 림프구 평균은 37.5±14.2%였다. 백혈구수 4,000-13,000/mm³ 12례(12/19, 63.2%), 4,000/mm³ 이하 6례(6/19, 31.6%), 13,000/mm³ 이상 1례(1/19, 5.3%)였다(범위 2,720-14,100/mm³). 적혈구침강속도(ESR)는 10례(10/12)에서 증가되었고 10례의 평균은 56.9±20.9 mm/hr였다(범위 23-91 mm/hr). C-반응성단백(CRP)은 3례(3/4)에서 양성하였고 3례의 평균은 2.7±1.7 mg/dL였다(범위 1.5-5.1 mg/dL). Lactate dehydrogenase(LDH)는 5례(5/6)에서 상승되었고 평균은 1-9세인 환아에서 551±93 IU/L(정상 150-500 IU/L, 범위 466-681 IU/L), 10-15세인 환아에서 771±110 IU/L(정상 120-330 IU/L, 범위 632-782 IU/L)였다. 8례에서의 transaminase 수치는 모두 정상 범위였다. 1례(1/2)에서 급성기에 시행한 항핵항체(antinuclear antibody) 반응 검사상 양성하였고 회복기에 시행한 titration상 speckled type으로 1:80에서 양성이었다. 이 환아에서 LE 세포 검사는 음성하였고 발열이 40일간 지속되었다. Epstein-Barr virus(EBV)에 대한 항체 검사는 3례에서 시행되었고 EBV viral capsid antigen IgM은 모두 음성하였고 EBV viral capsid

antigen IgG는 모두 양성이었다. Cytomegalovirus (CMV)에 대한 항체 검사는 2레에서 시행되었고 CMV IgM은 모두 음성이었고 CMV IgG는 1레에서 양성이었다. 2레에서의 rheumatoid factor는 모두 음성이었고 1레에서 시행된 toxoplasma antibody는 음성이었다.

8. 방사선학적 소견

15레에서 경부 초음파 검사를 시행하였고 이중 1레에서 경부 전산화 단층촬영(CT) 검사를 시행하였다. 방사선학적으로 측정된 최대 직경은 2 cm 미만 14레(14/15), 2-3 cm 1레(1/15)였다. 1레에서의 CT 검사상 림프절은 불균질의 조영증강을 보였다(Fig. 1). 복부 초음파 검사는 2레에서 시행되었고 이중 1레에서 정도의 간비종대, 장간막 림프절과 문맥대정맥(portocaval) 림프절의 종대 소견이 있었다.

9. 병리학적 소견

1) 21레에서의 세침흡인 소견

핵붕괴 물질의 산재, 조직구와 거식세포의 현저한 증식과 이들에 의한 핵붕괴 물질의 활발한 탐식상이 관찰되었다. 배경은 크고 작은 림프구로 구성되어 있었고 다핵백혈구는 관찰되지 않았다. 악성 림프종이나 결핵을 의심할 수 있는 소견은 없었다(Fig. 2).

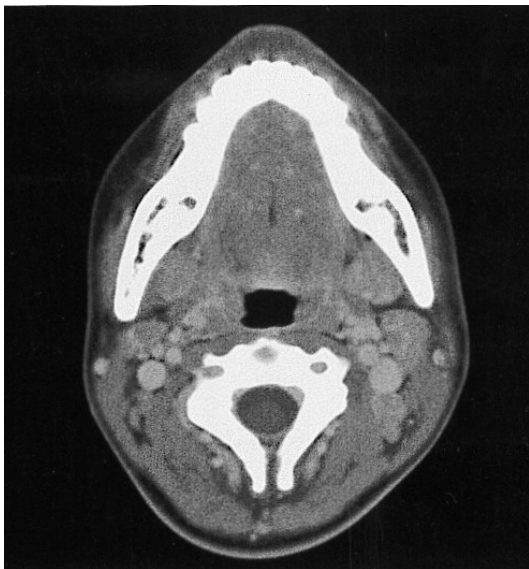


Fig. 1. Neck CT scan shows the lymph nodes with heterogenous contrast enhancement.

2) 2레에서의 절제생검 소견

피질과 부피질에 경계가 비교적 분명한 국소적 괴사 병변들이 있었다. 괴사 부위에서 수많은 핵붕괴 물질, 조직구와 거식세포의 현저한 증식, 이들에 의한 핵붕괴 물질의 활발한 탐식상을 볼 수 있었고 다핵백혈구는 없었다(Fig. 3). 병변 주변의 남아있는 림프절 조직에 조직구가 증식하여 있었고 소수의 림프 여포들을 볼 수 있었다. 림프동은 보존되어 있었고 확장되지 않았다. 악성 림프종이나 결핵을 의심할 수 있는 소견은 없었다.

10. 치료 및 경과

입원 치료한 6레에서 항생제를 정맥 투여하였고 나머지 환아는 외래에서 경구용 항생제를 투여했거나

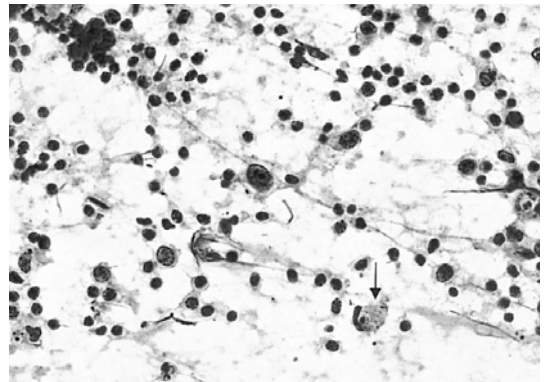


Fig. 2. Smear preparation of lymph node aspirate shows karyorrhectic materials and phagocytic histiocytes. A crescentic histiocyte containing karyorrhectic materials(arrow) is seen(H&E, ×400).

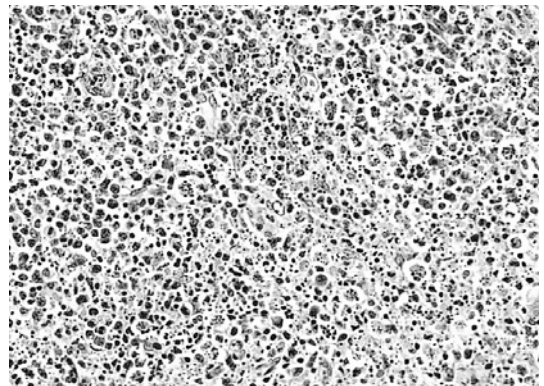


Fig. 3. Histologic section shows the numerous phagocytic histiocytes and prominent karyorrhexis(H&E, ×100).

특별한 치료를 하지 않았다. 전례에서 경과는 양호하였다.

고 찰

SNL는 아시아 지역 젊은 성인 여성에서의 보고가 많으며 병인은 확립되지 않았다. 다양한 임상 양상과 특징적 병리 소견을 가지는 하나의 독립된 질환으로 간주되는 추세이다. 본 질환은 여성에서 1.1-4배 정도로 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구에서 성비는 1:1.6으로 여아에서 우세하였으나 일본의 岡 등⁷⁾의 소아 SNL의 임상적 고찰에서는 남아 18명, 여아 10명으로 남아가 더 많았다. 본 연구에서 진단 당시 연령의 범위는 14개월부터 14세였고 95.6%가 4세 이상에서 비교적 균등하게 분포하였다. 1개월 여아에서 보고된 바 있으며⁸⁾ 岡 등⁷⁾의 연구에서는 전례가 4세 이상이었고 11세가 가장 많았다. 본 연구에서 대상 환자의 43.5%인 10례가 2000년에 진단되었다. 이러한 결과를 병인의 감염 요인과의 관련으로 해석하였다. Kikuchi 등⁹⁾의 연구에서 홍역 바이러스의 혈청학적 양성 소견이 보고된 바 있고 많은 보고들에서 SNL는 바이러스 감염과 연관이 있었다. 2000년 노원구 지역을 포함한 국내에서는 홍역의 대유행이 있었다. 2000년에 진단되었던 증례들은 전형적인 홍역의 임상 양상은 아니었으며 당시 림프절 조직 또는 혈청에서 홍역에 대한 검사가 시행되지는 않았었다. 자가 면역성 질환을 비롯한 여러 질환에서 미생물 감염이 면역계를 자극하여 발병 유발에 기여하지만 미생물 감염 자체는 불현성이거나 다양한 임상 양상을 보일 수 있으며 검사상 항상 검출되지 않는다. 이로부터 홍역 바이러스를 비롯한 당시 노원구 지역에 유행하였던 바이러스의 자극에 대한 면역 반응으로 SNL이 발병하였을 가능성을 생각하였다. 병인으로 제시되고 있는 면역학적 기전으로는 세포매개 면역반응(cell-mediated immunity)과 apoptosis^{10, 11)}, 자가 면역 반응^{12, 13)} 등이 있다. 병변을 구성하는 세포에서 관찰되는 세관망상구조(tubuloreticular structure)¹³⁾, 혈청 2'5'oligoadenylate synthetase의 증가⁹⁾, 병변의 조직구에 alpha interferon의 존재¹⁴⁾의 보고들은 바이러스 감염설을 시사하는 소견이다. 본 연구에서 증세의 발현은 봄철인 경우가 많았고 가을철인 경우가 적었으나 증세 발현의 계절 분포는 보고마다 일정치 않

다. 본 연구에서 주된 임상 증상은 경부 종괴(22/23, 95.6%), 종괴동통(12/20, 60.0%), 발열(8/18, 44.4%)이었다. 발열 기간은 87.5%(7/8)에서 2주 미만이었으며 림프절 종대 기간은 93.3%(14/15)에서 5개월 미만이었다. 그밖에 동반되었던 증상으로는 상기도 감염 증세(5례), 인두염 증세(4례), 피로감(4례), 피부 발진(2례), 식욕 부진(2례), 부종(1례), 위장관 증세(1례) 등이 있었다. SNL에서 피부 발진은 약 16.6-40%에서 동반되는 것으로 보고되어 있다¹⁵⁾. 岡 등⁷⁾의 보고에서 간종대와 transaminase 상승의 빈도가 성인의 경우보다 높았으나 본 연구에서는 1례에서 초음파 검사상 정도의 간비종대 소견이 있었고 transaminase 수치는 모두 정상이었다. SNL에서 백혈구 감소증은 25-58.3%, 백혈구 증가증은 2.1-5%에서 동반되는 것으로 보고되어 있다⁶⁾. 본 연구에서 4,000/mm³ 이하의 백혈구 감소증은 31.6%에서 관찰되었고 13,000/mm³ 이상의 백혈구 증가증은 5.3%였다. 병인으로 거론되었던 toxoplasma¹⁶⁾설이나 EBV설은 다른 보고들에서 의미를 가지지 못하였고¹⁷⁻¹⁹⁾ 본 연구에서 toxoplasma나 EBV에 대한 검사는 각각 1례와 3례에서 시행되었으나 급성기 감염을 시사하는 항체가의 상승 소견은 없었다. 본 질환이 자가 면역성 질환과 동반되는 보고들이 있어 공통된 병인의 존재가 추정되고 있다. 본 연구에서 발병에 자가 면역 기전이 관여하는 원형 탈모증과 1형 당뇨병 환자에서 발생한 경우가 1례씩 있었고 항핵항체 양성이 1례 있었다. 진신성 홍반성 낭창은 가장 빈번히 관련되는 자가 면역 질환이며 그밖에 Still's disease²⁰⁾, mixed connective tissue disease²¹⁾, Hashimoto's thyroiditis²²⁾ 등과 동반되어 발생한 보고들이 있다.

SNL는 절제생검이나 세침흡인²³⁾으로 진단할 수 있다. 진신성 홍반성 낭창에 동반되는 림프절염과 악성 림프종은 병리학적 감별이 특히 중요하며 우리나라의 경우 소아에서도 비교적 흔한 결핵성 림프절염은 임상적, 병리학적 감별이 중요한 질환이다. SNL는 병리학적으로 proliferative, necrotizing, xanthomatous type으로 분류되고 있다⁶⁾. 본 질환에서 병변의 위치는 주로 림프절의 피질 또는 부피질이므로 세침흡인에서 진단적인 전형적 소견을 충분히 나타내지 않을 수 있음을 고려하여야 한다.

대부분 자연 치유되므로 치료는 진신 상태 관리를 비롯한 보존적 요법이 중요하다 여겨진다. 항생제에

반응하지 않으나 스테로이드가 효과적이었다는 보고들이 있다²⁴⁾. 증세가 심하거나 재발한 사례들이 있으며²⁵⁾ 소아 환아에서 급성기에 사망한 보고도 있다²⁶⁾.

SNL는 우리나라의 소아에서 드물지 않다고 생각되며 경부 림프절 종대를 주소로 내원하는 환아에서 발열이나 종괴동통의 유무에 상관없이 감별 진단에 포함되어야 할 것으로 사료된다. SNL의 병인, 진단, 임상 양상, 치료에 대한 향후 연구들이 필요하다.

요 약

목적 : SNL는 아시아 지역의 젊은 성인 여성에 호발하고 소아에서의 보고는 적다. 저자들은 소아 SNL의 임상 양상을 알아보려고 하였다.

방법 : 1995년 2월부터 2002년 1월까지 노원을지병원에서 SNL로 진단된 15세 이하 소아 23례의 임상 양상을 고찰하였다. 2례는 절제생검으로 진단하였고 21례는 세침흡인으로 진단하였다.

결과 : 평균 연령은 8.1±3.8세였고 범위는 14개월에서 14세였다. 남녀비는 1 : 1.6이었다. 10례(10/23)가 2000년에 진단되었다. 증세의 발현은 봄철인 경우가 많았다. 주된 임상 증세는 경부 종괴(22/23), 종괴동통(12/20), 발열(8/18)이었다. 발열 기간은 7례(7/8)에서 2주 미만이었고 림프절 종대 기간은 14례(14/15)에서 5개월 미만이었다. 백혈구 수치의 평균은 7,664±3,454/mm³였다. ESR은 10례(10/12)에서 증가되어 있었고 LDH는 5례(5/6)에서 경도의 증가 소견이 있었다. CRP는 3례(3/4)에서 양성이었다. 방사선학적으로 측정된 림프절의 최대 직경은 14례(14/15)에서 2 cm 이하였다. 원형 탈모증 환아에서 발생한 1례와 1형 당뇨병 환아에서 발생한 1례가 있었다. 전례에서 경과는 양호하였다.

결론 : SNL는 우리나라의 소아에서 드물지 않다고 생각되며 경부 림프절 종대를 주소로 내원하는 환아에서 발열이나 종괴동통의 유무에 상관없이 감별 진단에 포함되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes : a clinicopathological study. Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi 1972;35:379-80.

2) Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. Naika 1972; 30:920-7.

3) 고영혜, 최인준, 이유복. Subacute necrotizing lymphadenitis. 대한병리학회지 1983;17:257-62.

4) 하성훈, 신동운, 이경희, 하태선, 박범수, 한현석 등. 소아에서 발생한 괴사성 림프선염 3례. 소아과 1995; 38:976-82.

5) 박민향, 손진아, 고재욱, 김재운, 안돈희. 소아에서 발생한 아급성 괴사성 림프절염 3례. 소아과 2000; 43:423-7.

6) Kuo T. Kikuchi's disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. Am J Surg Pathol 1995;19:798-809.

7) 岡敏明, 印論史衛, 佐久間進, 坂田宏, 井關憲一, 吉岡一等. 小兒の亞急性壊死性リンパ節炎の臨床:自験例8例と本邦症例のまとめ. 小兒科臨床 1983;36: 441-7.

8) Kim KH, Jung SH, Park C, Choi IJ. Subacute necrotizing lymphadenitis. A collective clinicopathological and immunohistochemical study. Yonsei Med J 1992;33:32-40.

9) 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, Watanabe S, editors. Lymphoid malignancy : immunocytology and cytogenetics. New York : Field and Wood, 1990:251-7.

10) Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Histopathology 1998;33:471-8.

11) Liu Q, Ohshima K, Shinohara T, Kikuchi M. Apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Pathol Int 1995;45:729-34.

12) Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis : an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:329-45.

13) Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. Am J Pathol 1982;107:292-9.

14) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1991;61:201-7.

15) Kuo T. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Am J Surg

- Pathol 1990;14:872-6.
- 16) Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;376:247-53.
 - 17) Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. A clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996;11:409-14.
 - 18) Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto disease. Lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:134-40.
 - 19) Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci* 1998;13:27-30.
 - 20) Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, Kaneoka H, Yamaguchi M. Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease): report of 3 cases. *J Rheumatol* 1988;15:981-3.
 - 21) Gourley I, Bell AL, Biggart D. Kikuchi's disease as a presenting feature of mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:104-7.
 - 22) Rubio SI, Plewinsky TS, Sabatini M, Poretsky L. Kikuchi's disease associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1996;19:136-7.
 - 23) Tsang WY, Chan JK. Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis: a report of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 1994;102:454-8.
 - 24) Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114:709-11.
 - 25) Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, Wakasa H, Yoshida H, Kondou R, et al. Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991;418:215-23.
 - 26) O'Neill D, O'Grady J, Variend S. Child fatality associated with pathological features of histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto disease). *Pediatr Pathol Lab Med* 1998;18:79-88.