□원저 : 임상□

소아에서의 조직구성 괴사성 림프절염 : human herpesvirus 8과 Epstein Barr virus와의 연관성

인제대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실*, 국립보건연구원 에이즈종양바이러스팀†

김현아 · 정주영 · 김상우 · 임성직* · 신행섭†

Histiocytic necrotizing lymphadenitis in children : association of human herpes virus 8 and Epstein Barr virus

Hyun A Kim, M.D., Ju-Young Chung, M.D., Sang Woo Kim, M.D.
Sung Jig Lim, M.D.* and Haeng Seop Shin†

Departments of Pediatrics and Pathology, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea*
Division of AIDS†, National Institute for Health, Seoul, Korea

Purpose : The aims of this study were to analyze the clinical characteristics of children with Kikuchi's disease(KD) at a medical center and to investigate the etiologic role of human herpesvirus 8(HHV 8) or Epstein-Barr virus(EBV) in children with KD.

Methods : Twenty six children who were diagnosed as KD between Jan. 1998 and Dec. 2005 were included. Medical records were reviewed on the clinical characteristics of children with KD. Follow up data were collected by chart review and telephone contact. Polymerase chain reaction(PCR) was performed in order to detect HHV 8 DNA, and in situ hybridization(ISH) was perfomed in order to detect EBV RNA from 20 lymph node tissues.

Results : There were 15 girls and 11 boys with a mean age of 13 years. Posterior cervical lymph nodes were involved in 72 percent(18/25) of the patients. Extracervical lymphadenopathy was associated in one patient. Fever was an associated symptom in 31 percent(8/26) of the patients. Leukopenia was observed in six (46 percent) patients. The cervical lymphadenopathy usually resolved spontaneously within 6 months. Only one patient had a recurrence of lymphadenopathy with fever during follow-up. No children with KD in our series developed systemic lupus erythematosus. HHV 8 DNA was not amplified by nested PCR in any of the cases, and all cases were negative for EBV RNA by ISH.

Conclusion : KD should be differentiated as a cause of cervical lymphadenopathy in children. HHV 8 and EBV may not play major causative roles in KD in children.

(Korean J Pediatr 2006;49:875-881)

Key Words : Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Child, Herpesvirus 8, Human, Epstein-Barr virus

서 론

조직구성 괴사성 림프절염은 주로 동양의 젊은 성인 여성에게서 경부 림프절 종대로 발현하는 것이 특징이며 1972년 Kikuchi[1]와 Fujimoto[2]에 의해 최초로 보고되어 Kikuchi's disease(KD)라 불린다. 주 증상은 발열과 경부종물이며 이 밖에 구토, 설사, 두통, 체중감소 등 다양한 증상들이 나타난다[3]. 그 양상이 다양하여 임상적, 병리 조직학적으로 전신성 홍반성 루프스와 악성 림프종으로 오진되는 경우가 종종 있으며[4, 5], 진단을 위해서는 자세한 병력, 이학적 소견을 토대로 림프절의 세침 흡인 세포검사 또는 생검을 통한 조직학적 검사가 필요하다[6]. 일반적으로 수개월내에 자연 치유되는 양호한 임상 경과를 가지며 치료 후에 재발되는 경우는 매우 드물다[4, 7].

KD의 병인은 아직 명확하지 않으나 여러 바이러스와 세균 감염과의 관련성이 보고되어 왔다[8-15]. EBV는 KD와의 연관성에 대해 가장 많이 연구된 병원체이지만 상반되는 결과들이 보고되었다[8, 9, 11, 12]. HHV 8은 처음 AIDS 환자의 Kaposi sar-

접수 : 2006년 4월 14일, 승인 : 2006년 6월 13일
책임저자 : 정주영, 인제의대 상계백병원 소아과
Correspondence : Ju-Young Chung, M.D.
Tel : 02)950-1073 Fax : 02)950-1955
E-mail : pedchung@sanggyepaik.ac.kr

coma 조직에서 분리된 이후 면역 능력이 저하된 환자들에게서 종양을 유발하는 것으로 알려졌으나, 최근에는 정상 면역 기능을 가진 소아에서 발열성 질환의 원인 병원체의 하나로 보고되었다[16, 17], Huh 등[14]이 처음으로 KD 환자의 조직에서 HHV 8을 검출한 이후 KD 원인 병원체 가능성이 큰 것으로 여겨졌으나 George 등[12]과 Chardburn 등[15]의 연구에서는 KD 환자에서 HHV 8이 검출되지 않았다.

이에 저자들은 소아에서 진단된 KD의 임상적인 특징을 알아보고, HHV 8과 EBV의 KD 유발 병원체 가능성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

인제대학교 상계백병원에서 1998년 1월부터 2005년 12월까지 KD로 진단되어 치료 받은 소아 26례를 대상으로 하였다. 이 연구에서 진단 당시 환아의 연령은 17세 이하였다. 분석 방법은 병력지 고찰을 통하여 성별 및 연령 분포, 임상 증상, 이학적 검사소견, 혈액학적 검사소견, 치료 방법, 경과 등을 후향적으로 분석하였고 경과의 추적 조사는 외래 병력 기록지와 전화 방문을 통하여 분석하였다. 26례 모두에서 세침 흡인 세포검사가 시행되었으며 이것으로 진단된 경우가 23례였고 3례에서는 세침 흡인 세포검사 이후 개방 생검이 추가적으로 시행되어 진단되었으며, 숙련된 병리학자 1명에 의해 진단되었다.

2. HHV 8 DNA의 추출, 증폭 및 검출

QIAamp DNA kit(QIAGEN)을 이용하여 확보가 가능하였던 20명의 KD 환아의 림프절 세침흡인 슬라이드 검체에서 DNA를 추출하였다. 림프절 종대로 인하여 시행한 세침 흡인술 검사에서 반응성 림프구 증식증으로 진단된 환자 7명을 대조군으로 하여, 각각 세침 흡인 슬라이드 검체에서 DNA를 추출하였다. HHV 8 DNA를 검출해 내기 위하여 Bigoni 등[18]의 연구에서 처럼 nested PCR를 시행하였다. 림프절 조직의 DNA 10 μL와 10 mM Tris-HCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl(pH 8.3), 200 μM dNTPs, 0.1 mM primers와 Taq DNA polymerase 2.5 U(Roche Applied Science, Mannheim, Germany)를 혼합하여 전체량이 50 μL가 되게 단일 PCR을 시행하였다. PCR은 94℃에서 1분, 58℃에서 1분, 72℃에서 1분 후에 94℃에서 2분간 denaturation 시키는 것을 1 cycle 로 총 45회 시행하였다. 최종 PCR 산물 1 μL를 포함하는 50 μL의 용액으로 56℃에서 annealing stage 동안 nested PCR이 시행되었고 이 반응으로 160-bp fragment가 증폭되었다. Nested PCR의 생성물은 2%의 agarose gel로 전기영동 하였다.

3. In situ hybridization을 이용한 EBV의 검출

20명의 KD 환아의 림프절 조직으로부터 EBV RNA의 검출을 위해 ISH detection kit(Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK)가 사용되었다. 4 μm 두께의 검체를 proteinase K (20 μg/mL)로 37℃에서 20분간 소화시켰으며 37℃에서 2시간 동안 잡종형성(hybridization)을 하였다. Fluorescein으로 표지한 (labelling) oligonucleotide probe가 EBV로부터 생산된 EBER-1과 EBER-2를 검출해내기 위해 사용되었다. 세척시킨 후 hybridization 생성물은 alkaline phosphatase로 포합시킨 fluorescein isothiocyanate에 대한 rabbit antibodies를 이용하여 확인하였다. 슬라이드는 nitroblue tetrazolium(NBT)/5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate(BCIP)로 염색하였고 Mayer haematoxylin으로 대조 염색하여 현미경으로 결과를 판정하였다. 양성상은 진한 검푸른 색으로 염색되는 세포 내핵이 산재하는 것으로 판독하였다.

결 과

1. 성별 및 연령

남아 11례(42%), 여아 15례(58%)로 성비는 1 : 1.4 였다. 5세에서 10세가 5례, 11세에서 15세가 10례, 16세에서 17세가 11례로 범위는 5세에서 17세였고 평균 연령은 13세였다.

2. 연도, 월별 분포

연도별 분포를 보면 1998년 2례, 1999년 6례, 2000년 7례, 2001년 3례, 2004년 4례, 2005년 4례가 진단되어 2000년에 가장 많은 환아가 있었다. 월별 분포를 보면 12월에서 2월 까지가 3례, 3월에서 5월까지가 8례, 6월에서 8월까지가 10례, 9월에서 11월까지가 5례로 여름에 가장 많았고 그 중에서도 8월에 가장 많은 환아가 있었다(Fig. 1).

3. 병력 기간과 처음 방문한 분과

증상 발생 후 내원시까지의 기간은 1주 이내가 6례(32%), 1주에서 1개월 이내가 8례(42%), 1개월 이상이 5례(26%)로 모두 19례에서 확인할 수 있었다. 환아가 처음 방문한 병원의 분과별 분포는 25례에서 확인할 수 있었고 소아과 6례(24%), 소아외과 7례(28%), 이비인후과 6례(24%), 기타 6례(24%)였다.

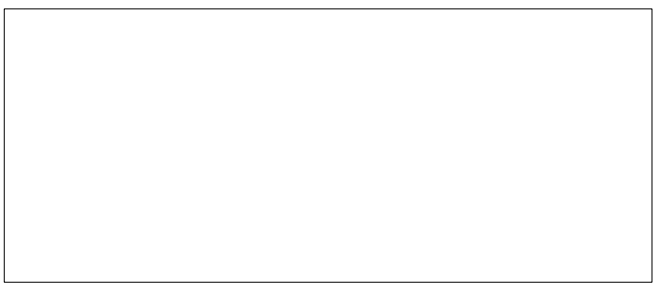

Fig. 1. Monthly distribution of visits for medical help in 26 patients with Kikuchi's disease treated from 1998 to 2005.

4. 내원 당시의 임상 증상과 징후

1) 임상 증상

주 증상은 발열과 림프절의 동통으로 발열(>37.5℃)은 8례(31%)에서 있었고 발열의 기간은 평균 7.3일(범위, 4-14일)이었다. 림프절의 동통은 11례(40%)에서 있었다. 그 외의 동반 증상으로 인두염 증상 2례, 기침 2례, 가래 1례, 두통 3례, 오한 2례, 피로감 2례, 식욕부진 1례, 설사 1례, 근육통 1례가 있었다.

2) 림프절의 위치와 크기

경부의 림프절 종대가 25례에서 나타났으며, 나머지 1례에서 액와부 림프절 종대로 나타났다. 경부의 림프절 종대는 오른쪽이 11례(44%), 왼쪽이 11례(44%), 양측성으로 나타난 경우가 3례(12%) 있었다. 경부 림프절 종대의 위치는 목빗근 앞부위에 위치한 경우가 4례(16%)였고 목빗근 뒷부위에 위치한 경우가 18례(72%)였고 목빗근 앞부위와 뒷부위 모두에 위치한 경우가 3례(12%)였다. 12례(46%)에서 단일 림프절 종대로 나타났고 14례(54%)에서는 다수의 림프절 종대가 있었다(Table 1). 림프절의 크기는 1 cm×1 cm에서 부터 6 cm×6 cm까지로 다양하게 나타났다.

Table 1. Analysis of Characteristics of Lmph Nodes

Characteristics of involved lymph node	No. of patients with KD (%)
Laterality of lymphadenopathy	
Unilateral cervical	
Right cervical	11(42)
Left cervical	11(42)
Bilateral cervical	3(12)
Axillary	1(4)
Site of neck	
Posterior	18(72)
Anterior	4(16)
Both	3(12)
No. of palpable nodes	
Single	12(46)
Multiple	14(54)

5. 검사 소견

1) 혈액검사 소견

가장 흔히 나타난 혈액학적 소견은 백혈구 감소와 적혈구 침강 속도 상승으로 백혈구 수 4,000/mm^3 이하의 백혈구 감소가 46%(6/13)에서 있었고 적혈구 침강 속도 상승(>20 mm/hr)이 62%(8/13)에서 나타났다. 백혈구 수 10,000/mm^3 이상의 백혈구 증가증이 1례 관찰되었으며 1,000/mm^3 이하의 심한 백혈구 감소증은 관찰되지 않았다. 빈혈(2-11세 환아에서 <11.5 g/dL, 12세 이상 환아에서 남 <13 g/dL, 여 <12 g/dL)은 5례(5/13)에서 나타났고 혈소판 감소증(<150×10^3/μL)이 3례(3/9)에서 있었다. Lactate dehydrogenase(LDH)는 2례(2/2)에서 상승되었고 1례에서 급성기에 시행한 항핵항체(ANA) 반응 검사는 음성이었다.

2) 방사선학적 소견

방사선 검사는 26례 모두에서 정상 소견을 보였고 1례에서 시행한 경부 전산화 단층촬영에서는 다수의 악하 림프절 종대가 있었고 림프절은 최대 직경이 1.4 cm으로 측정되었으며 림프절 내의 괴사나 낭종의 소견 없이 조영증강되는 모습을 보였다.

3) 병리학적 소견

흡인 세포검사는 26례 모두에서 시행되었고 이 중 23례에서 조직구와 거식세포의 현저한 증식과 이들에 의한 핵파편들의 활발한 탐식상이 관찰되어 KD로 진단되었으며 전형적인 KD의 소견을 보이지 않은 3례에서 추가적으로 절제생검이 시행되었고 속겉질과 겉질에서 국소적 괴사 병변들이 있으며 괴사 병변에서 두드러지게 나타나는 수많은 핵파편들과 조직구와 거식세포의 현저한 증식 등 KD에 부합하는 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 결핵이나 악성 림프종을 의심할 수 있는 소견은 없었다.

4) HHV 8과 EBV의 검출

환아 26례 중 20례를 대상으로 시행한 PCR 을 이용한 HHV 8 DNA의 검출(Fig. 3)과 ISH를 이용한 EBV RNA의 검출 결

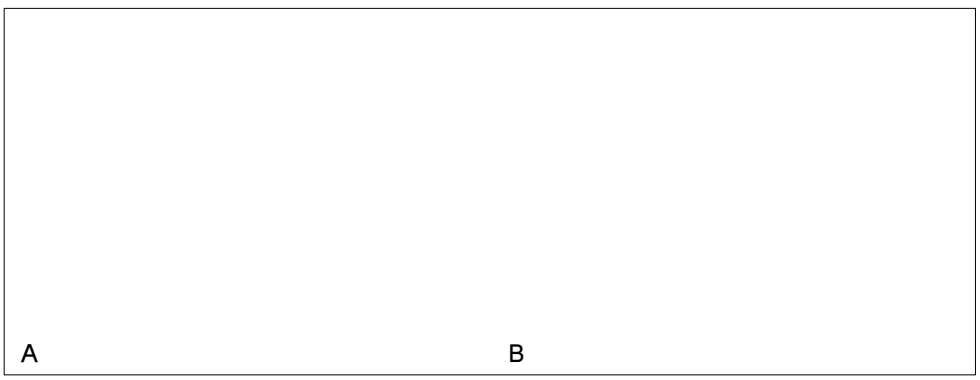

Fig. 2. These figures show compatible histologic findings of Kikuchi's disease(A). Cervical lymph node biopsy shows pale stained patchy area in the cortex of a lymph node with cell necrosis(H&E stain, ×100)(B). Aspirates of lymph node show the karyorrhexis and numerous histiocytes with nuclear debris(H&E stain, ×400).

과(Fig. 4)는 모두 음성이었다.

6. 치료 및 경과

입원 치료를 받은 환아 3례에서 정맥 항생제를 사용하였고, 외래에서 경구용 항생제를 사용한 경우가 8례였으며, 2례에서 경구용 부신피질호르몬제를 사용하였고 이외에는 특별한 치료없이 대증 치료만을 하였다. 경과는 양호하여 침범된 림프절은 모두 그 크기가 감소하였고 동반된 증상도 호전되었다. 24례(92%)에서 1개월에서 6개월 사이에 호전되었으며, 2례(8%)에서는 호전되는데 6개월 이상이 걸렸다. 추적 기간은 4개월에서 6년으로 평균 5년이었으며, 1례(4%)만이 추적 중 재발하였고, 추적 검사에서 림프절 결핵으로 진단 받아 투약을 받은 경우가 1례 있었다. 전신성 홍반성 루프스를 포함한 결체 조직 질환으로의 이환은 관찰되지 않았다.

Fig. 3. This figure shows negative finding of detection of HHV 8 DNA. Lane M; Size maker(50bp ladder), Lane 1-20; Samples; Lane 21-27: Normal lymph node tissue control, Lane N; Negative control(DDW), Lane P; Positive control(BCBL).

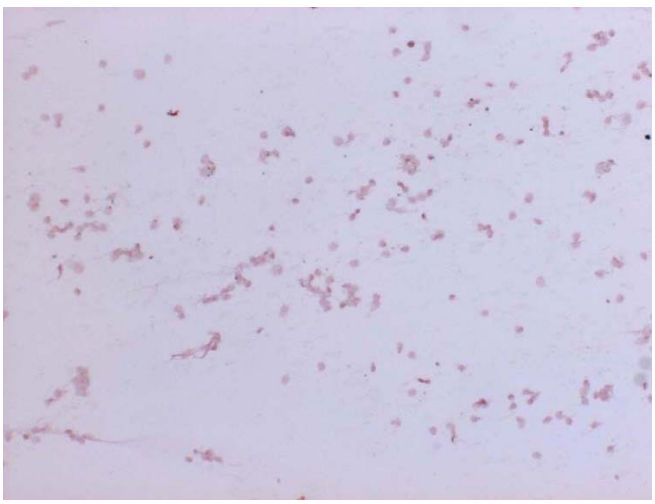

Fig. 4. This figure shows negative finding of in situ hybridization for EBV(NBT/BCIP stain, ×400, LM).

고 찰

KD 혹은 조직구성 괴사성 림프절염은 주로 경부 림프절 종대로 발현하는 것이 특징이며 특별한 약물치료 없이도 자연 치유되는 양성 임상 경과를 밟는 질환이다[19]. 대부분 30세 이하의 젊은 여성에서 많이 발생하며 소아 연령에서는 비교적 드물다[20]. 1개월 여아에서 보고된 바 있으며[21] Hong 등[22]의 연구에서는 대상 환아의 연령의 범위가 4개월부터 14세로 4세 이상에서 균등하게 분포하였다. 본 연구에서 진단 당시 연령의 범위는 5세에서 17세로 평균연령은 13세였다. 남녀 성비는 이전 논문들에서 1:2 에서 1:4 까지로 여성에게서 호발하는 것으로 보고되었으나 Kuo 등[20]의 연구에서는 남녀간의 비율이 비슷하다고 보고하였으며, 본 연구에서도 남녀의 성비가 1:1.4 로 남녀간의 큰 차이가 없었다. 월별 분포를 보면 6월에서 8월까지가 10례로 가장 많았고, 이 중에서도 8월에 가장 많았다(Fig. 1). 이번 연구가 특정 지역에 국한된 환아를 대상으로 한 소규모의 연구였기에 이것을 일반적인 결과로 이해하기는 어려울 것이며, 여름에 KD 환아가 많았던 것은 여름 방학동안 외래를 방문하는 전체 환아의 수가 증가하는 것에도 그 이유가 있을 것이다.

KD의 원인은 아직 불명확하지만 HHV 6, HHV 8, EBV, cytomegalovirus, pavovirus B19, parainfluenza virus, varicella-zoster virus, *Toxoplasma gandii, Bartonella henselae* 등과 같은 감염성 병원체들과의 연관성이 보고되기도 하였다[8-15]. 하지만 KD의 임상 증상(발열, 구토, 설사, 두통)과 자연 치유되는 임상 경과, 항생제 투여에 반응이 없는 점, 혈액 검사(백혈구 감소, 림프구 증가) 소견 등에 의해 특히 바이러스 감염과의 관련성이 제시되었다. 헤르페스 바이러스 감염과 KD는 젊은 연령에 많이 발생하며 대부분 자연 치유되는 임상 경과를 가지나 드물게 사망할 수도 있으며 재발할 수 있다는 공통점이 있기 때문에 특히 HHV 8과 EBV의 연구가 많이 시행되었다[8, 9, 11, 12, 14, 15].

Huh 등[14]은 26명의 KD 환자 중 6명에서 HHV 8 DNA를 검출하였다고 보고하였다. 하지만 George 등[12]은 29명의 KD 환자를 대상으로 nested PCR을 이용한 HHV 8의 검출 결과(0명/29명)와 ISH를 이용한 EBV RNA 검출 결과(2명/23명)로 HHV 8과 EBV의 병인적 역할을 증명하지 못하였다. Chiu 등[8]은 KD 환자 10명에서 EBV RNA를 검출하여 이들 중 9명에서 PCR에 의한 EBV DNA를 검출하였다고 보고하였다. 반면에 Cho 등[11]은 45명의 KD 환자를 대상으로 ISH를 이용한 EBV의 검출을 시행한 결과 모두 음성이라고 보고하였다. 본 연구에서도 20명의 KD 환아에서 PCR을 이용한 HHV 8의 검출과 ISH를 이용한 EBV의 검출을 시도하였으나 모두 음성으로 HHV 8과 EBV의 병인적 역할을 증명할 수 없었다. 조직을 대상으로 한 HHV 8과 EBV 검출과 환자의 혈청학적 결과를 함께 비교 분석하는 전향적인 연구가 더욱 바람직하지만, 본 연구는 후향적 분석이었

기 때문에 KD 환아를 대상으로 EBV와 HHV 8에 대한 혈청 검사를 시행할 수 없었다.

또한 KD는 면역 반응의 결과 발생되는 질환으로 알려져 있으며 이와 관련하여 perforin의 과다한 발현, 살해 세포(killer cell) 특이 세포융해 단백질(cyolytic protein), 세포독성 T 림프구의 집락화 등에 대한 연구가 보고되었다[23]. 예정된 세포사(programmed cell death)가 KD의 기본적인 병리 기전으로 제시되고 있으며, Takakuwa 등[24]은 KD에서 보이는 림프절 괴사의 면역학적 기전으로 살해 세포에 의한 apoptotic death를 제시하였다. 바이러스 감염이 진행되는 것을 막기 위한 한 기전으로 숙주세포 스스로 apoptosis의 과정을 겪게 되며 이것으로 바이러스가 전신으로 퍼져나가는 것을 막을 수 있으나, 이러한 apoptosis의 비정상적 발생이 KD의 병리 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다[24].

KD에서 가장 호발하는 림프절 종대의 위치는 목빗근 뒷부위와 경동맥 사슬 부위이다[19-22, 25, 26]. 이외에도 액와부, 이하선내, 쇄골상부, 장간막, 흉부, 서혜부 등에서 림프절 종대가 발생될 수 있다[3, 4]. 본 연구에서도 경부 림프절 종대가 25례에서 나타났으며 이 중, 목빗근 뒷부위 림프절 종대가 18례(72%)로 가장 많았고 액와부 림프절 종대가 1례에서 관찰되었다. 환아들의 림프절 종대의 크기는 1 cm×1 cm에서 6 cm×6 cm까지 였으며, 이것은 앞서 보고된 연구 결과와 큰 차이가 없었다[20, 25]. 간혹 범발성 림프절증이 생길 수 있으며 간이나 비장이 커지는 경우도 있다[3]. 전신 증상으로는 발열이 흔하며 오한이나 인후통, 체중감소, 발한, 피부발진, 구역질, 구토 등도 동반될 수 있다[19-22]. 림프절의 동통은 흔한 임상 증상 중 하나라고 하였으며 본 연구에서는 11례(25%)에서 있었다[19-22]. 발열은 30-90%에서 동반된다고 하였으며 본 연구에서는 31%에서 동반되었다[19-22, 27]. 진단에 특이적인 혈액검사가 아직 알려져 있지 않으며, 백혈구 감소증이 25-69%에서 동반될 수 있는 것으로 보고되었으며 본 연구에서는 46%에서 백혈구 감소증이 있었다[19-22, 28]. 그 외에 혈액검사 소견으로 적혈구침강속도(ESR)와 C-반응성 단백의 증가가 있을 수 있으며 비정형 림프구가 관찰되는 경우도 있다[19-22].

확진은 림프절의 조직 병리학적 소견으로 가능하며, 그 특징은 림프절의 속겉질과 겉질에서 불규칙하게 분포하는 호산성의 괴사영역, 괴사영역에서 두드러지게 나타나는 핵붕괴로 인한 많은 핵파편들이 특징이며, 중성구가 없으며 형질세포가 아주 드물게 나타나는 것, 형질 세포양 T 림프구 혹은 단핵구들의 집락화, 그리고 수많은 면역 모세포의 출현 등이다[3]. 본 연구에서는 26례 모두에서 림프절 세침 흡인 세포검사가 시행되었고, 이 중 진단을 위한 전형적인 소견을 나타내지 못한 3례에서 개방 생검이 시행되었으며 모두 KD로 최종 진단되었다. 림프절 세침 흡인 세포검사는 개방 생검에 비해 진료실에서 간단히 시술할 수 있고 전신 마취가 필요 없으며 상대적으로 비침습적인 방법이고 결과를 신속히 알 수 있고 검사 반흔이 거의 남지 않는 장점이 있다[29]. 세침 흡인 세포검사를 널리 이용함에 따라 불필요한 개방 생검을 줄일 수 있으며 Ponder 등[30]은 21세 미만 소아 및 청소년을 대상으로 두경부 종양 106례의 세침 흡인 세포검사 결과 악성 질환에 대한 위양성인 예와 위음성인 예가 없다고 보고한 바 있다.

감별해야 할 질환으로는 전염성 단핵구증, 결핵, Kawasaki 병, 전신성 홍반성 루프스, 악성 림프종 등이 포함된다[25]. Dorfman과 Bery는 KD의 30% 이상이 악성 림프종으로 잘못 진단될 수 있다고 보고하였고, 올바른 감별 진단을 강조하였다[3]. 악성 림프종의 경우 조직 소견에서 림프절의 정상 구조가 대부분 소실되며, 괴사 주변 부위에서 일정한 종류의 종양세포를 관찰할 수 있다[26, 28].

KD가 전신성 홍반성 루푸스과 동반된다는 보고들이 있으며 동반되는 비율은 1.3%에서 7%정도라고 보고하였다[3, 4, 28]. KD 이후에 전신성 홍반성 루프스가 발병하는 경우와 전신성 홍반성 루프스 후에 KD가 발병하는 경우, 두 질환이 동시에 진단되는 경우가 모두 가능하며 둘 다 젊은 여성에서 많이 발생하고, 병리 조직학적 소견이 서로 유사하다[3, 20, 26, 28]. 전신성 홍반성 루프스 림프절염의 조직학적 소견은 형질세포와 면역 모세포의 집락화를 보이는 괴사 영역들이 특징이며 때때로 KD와 구분이 힘들다[4]. 하지만 전신성 홍반성 루프스의 경우 KD에 비해 괴사 소견이 더 광범위하고 괴사부위와 혈관 주변에서 hemaoxyphilic bodies가 존재하며, 형질세포가 많이 증가되어 있음을 볼 수 있다[3, 28]. Eisner 등[31]은 KD와 전신성 홍반성 루프스가 발병하는 데 공통된 유발 요인이 존재한다고 보고하였다. 본 연구에서는 추적 관찰 중 전신성 홍반성 루프스가 발병한 경우는 없었으나, KD 환아의 전신성 홍반성 루프스로의 이환을 발견하기 위해서는 앞으로 더 긴 시간의 추적 관찰이 요구될 것이다.

KD는 대부분 1개월 혹은 6개월 이내에 자연 치료될 수 있는 질환이며 항생제 투여에 의해 호전되지 않고 특별한 치료가 요구되지 않으며 보존적 요법이 중요하다[20]. 그러나 급성기에 발열이 심한 경우나 증세가 심하며 호전이 없는 경우 경구용 부신피질호르몬과 면역억제제가 제반 증상을 호전시킨다는 보고가 있다[32]. O'Neill 등[33]이 KD로 확진된 환아가 급성기에 사망한 예를 보고하였으나 KD는 예후가 좋은 양성 질환으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 24례에서 6개월 이내에, 2례에서 6개월 이후에 호전을 보여 전례에서 양호한 경과를 보였다. KD의 재발률은 1.3%에서 4%로 매우 낮은 것으로 알려져 있으며 본 연구에서는 1례에서 재발하여 4%의 재발률을 보였다[3, 33].

본 연구 결과에 의하면 KD가 소아에서도 드물지 않게 발생하므로 경부 림프절 종대, 특히 목빗근 뒷부위 림프절 종대를 호소하는 환아에서 감염성 질환이나 결체 조직 질환, 또는 악성 질환과 함께 감별이 필요한 질환임을 확인하였으나 HHV 8와 EBV의 병인적 역할을 증명할 수는 없었다.

요 약

목 적 : KD는 주로 동양의 젊은 성인 여성에게서 경부 림프절 종대로 발현하는 것이 특징이며 수개월 내에 자연 치유되는 양호한 경과를 가지는 질환이다, 저자들은 KD로 진단된 소아 환아의 임상적 특징을 알아보고, 환아들의 림프절 조직에서 바이러스 검출을 시도하여 KD와 HHV 8, EBV와의 연관성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 인제대학교 상계백병원에서 1998년 1월부터 2005년 12월까지 KD로 진단되어 치료받은 17세 이하 소아 26례를 대상으로 임상적 특징을 고찰하였다. 병력지 고찰을 통하여 후향적으로 분석하였고 추적 조사는 외래 병력 기록지와 전화 방문을 통하여 분석하였다. KD 환아의 림프절 조직으로부터 DNA를 추출하여 HHV 8 DNA를 검출하기 위해 PCR, EBV RNA를 검출하기 위해 ISH가 시행되었다.

결 과 : KD로 진단된 26명 중 남아 11례, 여아 15례로 성비는 1:1.4였고, 평균 연령은 13세였다. 환아의 연도별 분포는 2000년에 7례로 가장 많았으며, 여름에 가장 많이 진단되었다. 주증상은 발열(8/26)과 림프절의 동통(11/26)으로 발열의 기간은 평균 7.3일 이었다. 목빗근 뒷부위의 림프절 종대가 72%(18/24)였고 1례에서 경부 이외의 림프절 종대로 나타났다. 림프절의 크기는 1 cm×1 cm에서부터 6 cm×6 cm까지로 다양하게 나타났다. 백혈구 감소가 46%(6/13)에서 있었고 적혈구 침강 속도 상승(>20 mm/hr)이 62%(8/13)에서 나타났다. 검체 확보가 가능하였던 20례 모두에서 HHV 8 DNA는 검출되지 않았으며, ISH를 이용한 EBV RNA 검사 결과도 음성이었다. KD 26례 모두 임상 경과는 양호하였으며, 1례(4%)만이 추적 중 발열과 함께 재발하였다. 전신성 홍반성 루프스를 포함한 결체 조직 질환으로의 이환은 관찰되지 않았다.

결 론 : KD는 소아에서 드물지 않게 발생하므로, 림프절 종대를 호소하는 환아에서 감별 진단에 포함되어야 한다. HHV 8과 EBV는 소아에서 진단된 KD의 원인 병원체로 작용할 가능성이 적을 것으로 생각된다.

References

1) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Acta Haematol Jpn 1972;35:379-80.
2) Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. Naika 1972;30:920-7.
3) Dorfman RF, Berry GJ. Lymphadenitis : an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:329-45.
4) Imamura M, Ueno H, Mastuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. Am J Pathol 1982;107:292-9.
5) Chua SH, Giam YC, Sim CS. Systemic lupus erythematosus with erythema multiform-like lesions and histiocytic necrotizing lymphadenitis-a case report. Ann Acad Med Singapore 1996;25:599-661.
6) Viguer JM, Jimenez-Heffernan JA, Perez P, Lopez-Ferrer P, Gonzalez-Peramoto P, Vicandi B. Fine needle aspiration cytology of Kikuchi's lymphadenitis; a report of ten cases. Diagn Cytopathol 2001;25:220-4.
7) Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, Wakasa H, Yshida H, Konou 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.
8) Chiu CF, Chow KC, Lin TY, Tsai MH, Shin CM, Chen LM. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan : detection of Epstein-Barr virus, type 1 human T-cell lymphtrophic virus, and parvovirus B 19. Am J Clin Pathol 2000;113:774-81.
9) Krueger GR, Huetter ML, Rojo J, Romero M, Cruz-Ortiz H. Human herpesvirues HHV-4(EBV) and HHV-6 in Hodgkin's and Kikuchi's diseases and their relation to proliferation and apoptosis. Anticancer Res 2001;21:2155-61.
10) Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H, Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1977;376:247-53.
11) 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.
12) George TI, Jones CD, Zehnder JL, Warnke RA, Dorfman RF. Lack of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Hum Pathol 2003;34:130-5.
13) Chung JY, Kim SW, Han TH, Lim SJ. Detection of the Bartonella henselae gene sequence in lymph node of children with Kikuchi's disease. Pediatrics 2005;115:1112.
14) Huh J, Kang GH, Gong G, Kim SS, Ro JY, Kim CW. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in Kikuchi's disease. Hum Pathol 1998;29:1091-6.
15) Chadburn A, Cesarman E, Nador RG, Liu YF, Knowles DM. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferation not associated with human immunodeficiency virus. Cancer 1997;80:788-97.
16) Han TH, Chung JY, Kim SW. Seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in children in Seoul, Korea. Pediatr Infect Dis J 2005;24:476.
17) Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, El Sawaf G, El Zalabani M, Uccella I, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. JAMA 2002;287:1295-300.
18) Bigoni B, Dolcetti R, de Lellis L, Carbone A, Boiocchi M, Cassai E, et al. Human Herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can reactivate in the course of AIDS. J Infect Dis 1996;173:542-9.
19) Tsang WYW, Chan JKC, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis disease. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. Am J Surg Pathol 1994;18:219-31.

20) Kuo TT. Kikuchi's disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathological study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. Am J Surg Pathol 1995;19:798-809.
21) Kim KH, Jung SH, Park C, Choi IJ. Subacute necrotizing lymphadenitis. A collective clinicopathological and immunohistochemical study. Yonsei Med J 1992;33:32-40.
22) Hong JY, Bae SH, Kim WS. Clinical features of subacute necrotizing lymphadenitis in children. Korean J Pediatr 2002;45:994-9.
23) Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M. Perforin and fas pathway of cytotoxic T cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Histopathology 1998;33:471-8.
24) Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto's disease). Histopathology 1996;28:41-8.
25) Lerosy Y, Lecler-Scarcella V, Francois A, Guitrancourt JA. A pseudo-tumoral form of Kikuchi's disease in children : a case report and review of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998;45:1-6.
26) Garcia CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:11-5.
27) Norris A, Krasinskas A, Salhany K, Gluckman S. Kikuchi-Fujimoto disease : a benign cause of fever and lymphadenopathy. Am J Med 1996;101:401-5.
28) Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis; a study of 30 cases. Am J Surg Pathol 1983;7:115-23.
29) Buchino JJ, Jones VJ. Fine needle aspiration in the evaluation of children with lymphadenopathy. Arch Pediatr Adolesc Med 1994;148:1327-30.
30) Ponder TB, Smith D, Ramzy I. Lymphadenopathy in children and adolescents : Role of fine-needle aspiration in management. Cancer Detect Prev 2000;24:228-33.
31) Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney LJ, Boner S, Necrotizing lymphadnitis associated with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1996;26:477-82.
32) Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. J Laryngol Otol 2000;114:709-11.
33) O'Neill D, O'Gray J, Varind S. Child fatality associated with pathological fatures of histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto disease). Pediatr Pathol Lab Med 1998;18:79-88.