

소아에서 스테로이드 반응성 신증후군의 관해기에 발병한 Kimura 병의 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 진단병리과*

배근욱 · 이민규 · 이주훈 · 박영서 · 허주영*

= Abstract =

A Case of Kimura's Disease Occurring During Remission of Steroid-responsive Nephrotic Syndrome

Keunwook Bae, M.D., Min Kyu Lee, M.D., Joo Hoon Lee, M.D.
Young Seo Park, M.D. and Jooryung Huh, M.D.*

Department of Pediatrics and Department of Pathology, Asan Medical Center,
University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea*

Kimura's disease is a rare chronic inflammatory disease of unknown etiology which appears primarily in young Asian males as non-tender subcutaneous swellings in the head and neck region. Histologic characteristics are the presence of lymphoid follicles, vascular proliferation and infiltration of eosinophils. Peripheral eosinophilia and elevated serum IgE are frequently combined. Systemic steroid therapy with surgical excision is the mainstay of treatment, though recurrence after surgery or discontinued steroid treatment is common. It has been known that about 16% of the cases are associated with renal diseases, particularly nephrotic syndrome. We present an 8-year-old boy with a past history of steroid-responsive, infrequently relapsing nephrotic syndrome who developed right buccal swelling and peripheral eosinophilia during the remission state. He has been managed with surgical resection, steroid and cyclosporine due to multiple recurrences. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:52-57)

Key Words : Kimura's disease, Steroid-responsive nephrotic syndrome

서 론

Kimura 병은 극동 지역의 젊은 남자에게서 호발하는 원인 불명의 만성 염증성 질환으로, 전형적으로 동시 다발성으로 나타나는 두경부, 특히 악부 및 하악부의 심부 피하 조직의 경계가 불분명한 무통성의 결절로 나타나며, 흔히 국소

림프절 종대를 동반한다[1]. 혈액 검사상 호산구의 증가와 혈청 IgE의 증가가 특징적이며, 조직 생검상 림프절의 구조는 대체로 유지되면서 배중심에서의 림프구 증식, 호산구와 형질 세포의 침윤, 'eosinophilic microabscess'라 칭하는 주위와 구별되는 국소 피사, 모세혈관 후 세정맥의 증식을 보이면 확진할 수 있다[1]. 치료는 주로 외과적 절제와 전신적 스테로이드 투여로 이루어지며, 스테로이드 중단 시 흔히 재발하는 경향을 보이나, 악성으로 진행하지는 않는 것으로 알려져 있다[2].

이 질환에서 신 질환이 높은 빈도로 병발한다

접수 : 2006년 3월 22일, 승인 : 2006년 4월 19일
책임저자 : 박영서, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3376 Fax : 02)3010-6978
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

는 것은 잘 알려져 있으며, 소아에서보다는 성인에서 보고된 예가 많다[3, 4]. 저자들은 스테로이드 반응성 재발성 신증후군의 기왕력이 있는 환아에서 최종 관해 5개월 후 발생한 경부의 연부 조직 종괴를 Kimura 병으로 진단하고, 수술적 전절제, 스테로이드 및 cyclosporine 투여로 치료한 증례를 경험하고 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 김○○, 8세, 남아

주 소 : 입원 3개월 전부터 진행된 우측 협부의 종창

현병력 : 입원 3개월 전부터 우측 협부의 발적 및 동통을 동반하지 않는 종창 보여 개인 의원에서 1주일간 경구 항생제 투여하였으나 호전 없었다. 본원으로 전원되어 시행한 안면부 자기 공명 영상에서 조영 증강이 잘 되는 경계가 불분명한 종괴로, 봉와직염 또는 근염 의심되어 2주간 입원하여 항생제 정맥주사 투여 후 호전되었다. 퇴원 1개월 후 종창이 악화되어 재입원하였고, 당시 원인이 분명하지 않은 두드러기 증상을 동반하였다. 항생제 정맥 내로 3주간 투여 후 시행한 종창의 세침흡인검사에서는 염증세포만 관찰되었고, 배양검사상 *Streptococcus viridans* 동정되어 세파졸린 2주간 투여하였다. 추적 자기 공명 영상 검사상 종괴의 크기가 감소하여 퇴원하고 경구 항생제 투약하면서 외래 추적 관찰하던 중, 입원 2일 전부터 우측 협부의 종창이 재발하여 자세한 검사 및 치료 위해 입원하였다.

과거력 : 생후 27개월에 처음으로 신증후군 발생하여 스테로이드 투여 후 관해되었으며, 이후 5년의 추적 기간 동안 8회 재발하여 매번 스테로이드 투여로 관해되었다. 종괴 발생 5개월까지 스테로이드를 감량하여 끊었고, 이후 단백뇨의 재발은 없었다. 신 생검은 시행하지 않았다. 영아기에 아토피성 피부염이 있었다.

가족력 : 특이 사항 없음.

계통적 병력 : 우측 안면부 종창에 약간의 소양감 이외에 전신적 위약감이나 발열 등 다른 동반 증상은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 키는 141 cm(>97 백분위수), 체중은 56 kg(>97 백분위수)이었다. 혈압은 124/69 mmHg, 맥박수는 분당 110회, 호흡수는 분당 22회, 체온은 36.9°C이었다. 환아는 비만해 보였으나 부종은 없었고 활동적이었다. 우측 협부에 3 cm 가량의 경계가 불분명하고 견고한 종괴가 촉진되었으며, 압통은 없었다. 그 외 전신에서 촉진되는 림프절이나 종괴는 없었다. 흉부 및 복부 진찰에서 특이 소견 없었으며, 하지의 함요 부종도 보이지 않았다. 피부에 특별한 병변 보이지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액검사에서 혈색소 13.7 g/dL, 백혈구 8,000/mm³(호중구 50%, 림프구 32%, 단핵구 6%, 호산구 10%), 혈소판 399,000/mm³이었다. 생화학 검사상 칼슘/인 9.1/5.5 mg/dL, 혈중요소질소/크레아티닌 12/0.4 mg/dL, 총단백/알부민 7.5/4.1 mg/dL, 총콜레스테롤 199 mg/dL, AST/ALT 25/29 IU/L, LD 302 IU/L, Na/K/Cl 142/4.3/109 mmol/L, CRP 0.5 mg/dL이었다. 요 검사상 비중 1.015, pH 6.0, 단백(-), 적혈구(-)이었다.

방사선 소견 : 안면부 자기 공명 영상에서 우측 협부의 경계가 불분명하고 높은 신호 강도를 보이는 4×3 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 인접한 저작근과 주변 피하조직의 침윤을 동반하고 있었다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 이전의 배양 검사 결과(*S. viridans*)를 고려하여 페니실린 정맥 내 투여하였으나 호전 없어 제 9병일에 종괴를 전절제하였고, 조직 검사상 심한 호산구 침윤을 보이는 림프 여포들(lymphoid follicles)과 혈관 증식을 보여 Kimura 병으로 진단하였다(Fig. 2). 제 11병일에 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 8,400/mm³(호산구 8%), 총호산구수는 790/mm³이었으며, 혈청 IgE는 64.1 IU/mL로 정상범위 안에 있

배근욱 외 4인 : 소아 신증후군에서 Kimura 병의 1례

었다. 제 11병일부터 스테로이드(60 mg/m²/day)를 2주간 투여한 후 2주간 서서히 감량하여 중단하였으며, 중단 직후 종괴가 재발하여 30 mg/m²/day로 재투여 하였다. 2주일 후 종괴의 소실 보여 스테로이드 감량 시작하였으나 감량 중 1주일만에 재발하여 30 mg/m²/day 투여 유지하였다. 이 후 종괴는 재발하지 않았으며 말초혈액의 호산구도 1%로 감소하였으나, 6개월 경과 후 쿠

싱양 외모, 비만 등 스테로이드의 부작용이 나타나 감량하면서 cyclosporine(4 mg/kg/day) 추가 하고 경과 관찰 중이다.

고 찰

Kimura 병은 1937년 중국에서 처음으로 보고 되었고[5], 이후 Kimura 등[6]이 ‘림프 조직의 과증식을 동반한 특이한 육아종’으로 기술한 이래 그 명칭을 얻게 되었다. 전형적인 임상 양상은 대개 두경부에서 촉진되는 무통성의 심부 피하 결절로, 드물지 않게 소양감을 동반하며, 말초혈액의 호산구 증가와 혈청의 IgE 증가를 보인다[1]. 주로 10-20대의 아시아 지역 남자에게서 호발하나, 서양에서 보고된 증례에서도 그 임상 양상의 차이는 없다[7]. 두경부, 특히 이하선과 이개 주위의 림프절이 호발 장소이며, 액와부, 사지, 서혜부, 두피, 안검부 등에서 발생하기도 한다[2]. 본 증례도 어린 남아이면서 두경부 종괴로 나타났는데 발병 연령 8세로 현재까지 보고된 증례 중에 가장 낮은 연령이다.

조직학적 소견이 특징적인데, 림프질의 구조는 대체로 유지되면서 크고 뚜렷한 배중심을 갖는 여포 증식성 병변을 나타내며 심한 호산구 침윤과 모세혈관 후 세정맥 증식, 경화성 변화, 배중심의 혈관화와 단백질성 물질의 침착 및 호산구성 농

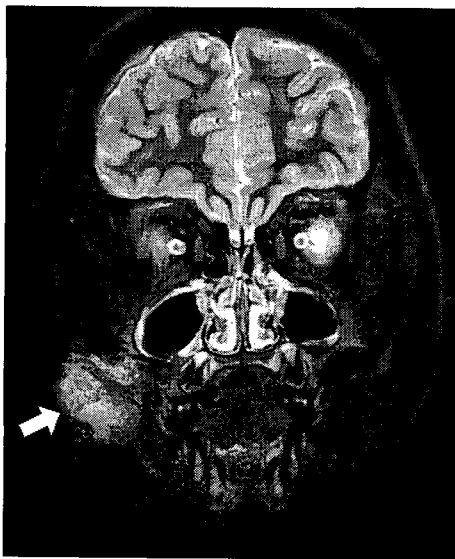


Fig. 1. A T2-weighted magnetic resonance image shows ill-defined, well-enhancing heterogeneous mass-like lesion (arrow) in right buccal area with involvement of right masseter muscle and infiltration of adjacent subcutaneous tissue.

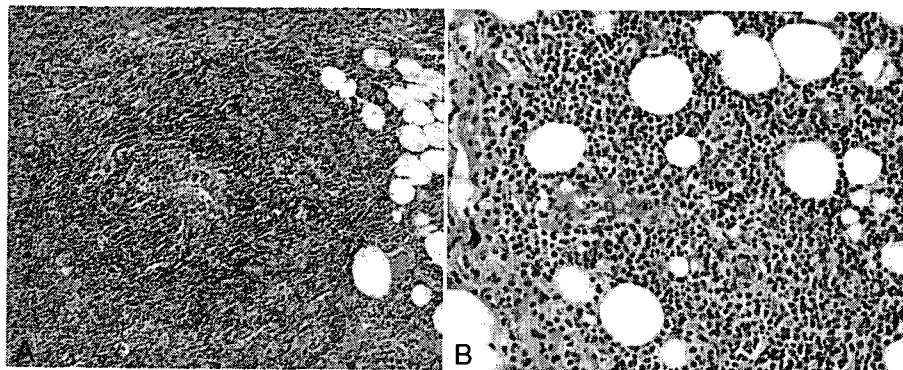


Fig. 2. An excisional biopsy of the right buccal mass shows (A) a morphologically well-preserved lymphoid follicle within soft tissue, with marked proliferation of blood vessels and (B) extensive infiltration of eosinophils, both consistent with Kimura's disease (H&E, (A) ×160, (B) ×400).

양이 관찰되고, 때로 면역 조직 화학 검사에서 배 중심의 IgE로 피막된 비만세포를 볼 수 있다[8].

Kimura 병의 원인에 대해서는 아직 확립된 가설은 없으나, 이 질환이 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염의 병력이 있는 환자에게서 상대적으로 많이 보고되고, 말초 혈액의 호산구 증다증과 혈청 IgE의 증가를 보인다는 점, 스테로이드 등 면역 억제제에 반응을 보인다는 점 등에서 자가면역이나 지연된 과민 반응과 관련이 있을 것으로 추정된다[9]. Katagiri 등[10]은 IL-4, IL-5, IL-13의 발현이 Kimura 병에서 증가되어 있음을 보고하였는데, 이들 cytokine은 주로 Th2 세포로부터 분비되며 호산구의 분화, 증식 및 활성화와 IgE 합성을 촉진시키는데 관여하는 것으로 알려져 있다[11]. 바이러스 감염이나 어떤 독소가 원인 물질로 작용하여 T 림프구성 면역 조절계를 변화시켜 이런 cytokine의 분비가 증가되고, IgE 매개성 과민반응을 촉발하여 특징적인 림프절 변화를 일으킨다고 볼 수 있다[12]. 본 증례에서도 아토피성 피부염의 병력과 두드러기, 호산구 증다증을 보였다. 한편, Sakamoto 등[13]은 결절의 크기와 호산구 수치가 비례 관계에 있음을 보고하였는데, 본 증례에서도 스테로이드 투여에 반응하여 피부 결절이 감소하면서 호산구 수치가 정상 수준으로 낮아지는 경과를 보여 주었다. 혈청 IgE의 경우는 대부분의 증례에서 높은 수준을 보였으나 스테로이드 투여나 결절의 크기와 큰 상관 관계를 보이지 않았고[13, 14], 오히려 피부 병변이 해소된 후 신증후군의 악화에 따라 높아지는 경우도 있었다[14]. 본 증례에서는 경과 중 혈청 IgE의 상승은 보이지 않았다.

Kimura 병의 12-16%에서 단백뇨가 나타나고, 이 중 61-78%가 신증후군을 동반한다고 알려져 있다[3, 4]. 신 조직 소견은 막성 신병증이 가장 흔하였고, 미세 변화 병변, 국소성 사구체 경화증, 미만성 증식성 사구체 신염, IgA 신병증과 동반된 예도 있었다[3, 4, 14, 15]. 국내에서는 지금까지 6례만 보고되었는데[8, 15-18], 이중 3례

가 소아 환자였으며 미세 변화형 신증후군 2례 [14, 15]와 조직 소견을 알 수 없는 말기 신부전 1례[14]였다. 본 증례는 신 생검을 시행하지는 않았으나, 발병 연령 및 임상 양상으로 보아 미세 변화형일 것으로 추정된다.

피부 병변과 신 질환이 나타나는 시기를 보면, 대부분 신증후군이 피부 종괴와 동시에 나타나거나 피부 종괴가 생긴 후 발견되는데[3, 4], 드물지만 신증후군의 발병 수 년 후 피부 종괴가 나타났던 경우도 있었다[8, 12, 20]. 후자의 경우는 신증후군의 치료를 위해 투여한 고용량의 스테로이드의 영향으로 전형적인 피부 종괴의 발현이 억제되었을 가능성이 있다[12]. 본 증례는 신증후군 완치 후 5개월이 지난 관해 상태에서 Kimura 병이 발생하였다.

아직까지 Kimura 병에서 신증후군의 병발 기전은 확실하지 않으나 특발성 미세 변화형 신증후군에서도 아토피와의 연관성을 보이는 경우가 많고, IgE 및 Th2 형 cytokine의 증가가 보고되고 있어[21], Th2 형 면역 반응의 활성화가 두 질환의 병발에 어떤 역할을 할 것으로 추측된다[22]. Rajpoot 등[12]은 면역 조절계의 이상으로 활성화된 T 림프구에서 분비되는 여러 cytokine이 Kimura 병의 특징적인 종괴를 형성하는데 관여하는 한편, 사구체 기저막의 투과성을 변화시켜 단백뇨가 발생할 수 있을 것이라고 가정하였으나, 특정 Th2 형 cytokine이 사구체 기저막의 투과성에 대해 어떤 영향을 미치는지에 대해 알려진 바는 없다[21, 22]. 한편 Matsuda 등[4]은 신 병변에서는 조직학적으로 다양한 병변을 보이지만 피부 병변은 동일한 병변을 보이는 점과 스테로이드에 대한 반응에서 피부 병변과 신 병변의 차이가 있다는 점으로 보아 두 질환의 발병 기전은 서로 독립적일 수도 있다고 하였다.

Kimura 병의 진단에는 컴퓨터 단층 촬영(CT), 자기공명영상(MRI) 등의 방사선 검사와 종괴의 세침 흡인 검사, 생검을 통한 조직학적 검사 등이 이용된다[23]. CT나 MRI에서 Kimura 병의 중

피는 비교적 균일하면서 강한 조영 증강 및 신호 강도를 보이는 경계가 불분명한 종괴로 나타나게 되는데, 이러한 소견은 혈관이 풍부한 종괴에서 일반적으로 나타나는 소견으로 Kimura 병에 진단적이지는 않다[2]. 본 증례에서는 MRI에서 경계가 불분명하면서, 높은 신호 강도를 보이는 종괴로서 봉와직염이나 근염과 감별되지 않았다. 세침 흡인 검사에서는 대부분 반응성 림프구 증식만 보여 Kimura 병으로 진단하기에는 부족하다[23]. 따라서 Kimura 병의 확진을 위해서는 절제 생검을 통한 조직학적 검사가 필수적이다[2, 23].

감별해야 할 질환으로는 호산구증을 동반한 혈관 림프구성 증식(angiolymploid hyperplasia with eosinophilia), Hodgkin 병, 피부병성 림프절염(dermatopathic lymphadenitis), Castleman 병, 약물 반응, 기생충 감염, 봉와직염 등이 있다[8]. 또한 이 질환이 두경부의 피하 연부 조직에 호발하고, 림프절 종대를 동반하는 경우가 67-100%까지 보고되고 있어 반응성 림프절 종대의 중요한 감별 진단이 된다고 하겠다[8, 24]. 본 증례에서도 처음에는 봉와직염으로 의심하여 항생제 투여부터 시작하였으나, 배양 검사상 감수성 있는 항생제를 충분히 투여하여도 반응을 보이지 않아 종괴의 전절제 및 조직 검사를 통해 Kimura's disease로 진단하게 되었다. 따라서 두경부의 일측성 종괴에 대한 감별 진단 중, 특히 신증후군의 병력이 있는 환자에서 이 질환의 가능성을 고려하는 것이 재원 기간이나 불필요한 치료를 줄일 수 있을 것으로 판단된다.

치료는 외과적 절제 이후 전신적 스테로이드 투여가 가장 보편적인 방법으로, 수술이 곤란할 경우 방사선 치료를 고려할 수 있으나 소아에게는 부적절하다[20]. 피하 종괴는 저절로 줄어들지는 경우는 거의 없으며 스테로이드에 대한 반응이 대부분 매우 좋은 것으로 알려져 있고, 악성으로 진행되는 경우는 보고된 바 없다[2]. 다만 외과적 절제를 포함해 어떤 치료에도 재발하는 경향이 높다[20]. 스테로이드 이외의 면역 억제제로 cy-

closporin과 vincristine을 투여한 보고가 있다[20-22, 25]. Cyclosporin은 스테로이드 반응성 신증후군과 Kimura 병이 수 차례에 걸쳐 스테로이드 중단 6개월 이내에 동시에 재발하여 스테로이드에 의한 부작용을 우려하여 cyclosporin을 투여하였던 증례[22]와 스테로이드 저항성 신증후군과 Kimura 병이 병발한 경우에 투여하였던 증례[25] 등이 있었다. 전자의 경우 cyclosporin 투여 후 수 일만에 신 질환과 피부 병변이 모두 해소되었고 7개월의 추적 관찰 동안 두 질환 모두 재발하지 않았다고 하였다[22]. 본 증례에서는 피부 병변이 스테로이드에 잘 반응하였으나 감량도중 잦은 재발을 보여 장기간 스테로이드를 투여하던 중, 이로 인한 부작용이 나타나 스테로이드를 감량하기 위해 cyclosporin을 투여하면서 경과 관찰 중으로 1개월의 추적 관찰 동안 종괴의 재발은 없었다.

한 글 요 약

저자들은 스테로이드 반응성 재발성 신증후군의 과거력이 있는 환아에서 관해기에 발병한 Kimura 병을 종괴의 전절제 후 스테로이드 및 cyclosporin 투여로 치료한 증례를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Jang KA, Lee JY, Kim CH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. Angiolymploid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease: a clinico-pathologic study in Korea. Korean J Dermatol 2001;39:301-17.
- 2) Yuen HW, Goh YH, Low YK, Lim-Tan SK. Kimura's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Singapore Med J 2005;46:179-83.
- 3) Yamada A, Mitsuhashi K, Miyakawa Y. Membranous glomerulonephritis associated with eosinophilic lymph folliculosis of the skin: report of a case and review of litera-

- ture. *Clin Nephrol* 1982;18:211-5.
- 4) Matsuda O, Makiguchi K, Ishibashi K, Chida Y, Ida T, Matsuda K, et al. Long-term effect of steroid treatment on nephrotic syndrome associated with Kimura's disease and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1992;37:119-23.
 - 5) Kim HT, Szeto C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mickulicz's disease. *Chin Med J* 1937;23:699-700.
 - 6) Kimura T, Yoshimura S, Ishikaura E. Unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. *Trans Soc Pathol Jpn* 1948;37:179-80.
 - 7) Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:505-13.
 - 8) Kim BH, Kang MS, Maeng YH, Park YK, Lee J, Yang MH. Lymphadenopathy of Kimura's disease associated with nephrotic syndrome. *Korean J Pathol* 1995;29:113-5.
 - 9) Hobeika CM, Mohammed T-LH, Johnson G, Hansen K. Kimura's disease: Case report and review of the literature. *J Thorac Imaging* 2005;20:298-300.
 - 10) Katagiri K, Itami S, Hatano Y, Yamaguchi T, Takayasu S. In vivo expression of IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-gamma mRNAs in peripheral blood mononuclear cells and effect of cyclosporine A in a patient with Kimura's disease. *Br J Dermatol* 1997;137:972-7.
 - 11) Rothenberg, ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
 - 12) Rajpoot DK, Pahl M, Clark J. Nephrotic syndrome associated with Kimura disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14:486-8.
 - 13) Sakamoto M, Komura A, Nishimura S. Hematoserological analysis of Kimura's disease for optimal treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:159-60.
 - 14) Chartapisak W, Opastirakul S. Steroid-resistant nephrotic syndrome associated with Kimura's disease. *Am J Nephrol* 2002;22:381-4.
 - 15) Natov SN, Strom JA, Ucci A. Relapsing nephrotic syndrome in a patient with Kimura's disease and IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2358-63.
 - 16) Kim SH, Ko WS, Park W, Lee HS. A case of IgA nephropathy associated with Kimura's disease. *Korean J Int Med* 1998;54:699-703.
 - 17) Jang T, Kim CW, Park CW, Ahn SJ, Chang YS, Byung KB. Acute renal failure associated with Kimura's disease in a patient with chronic renal failure. *Korean J Nephrol* 1998;17:983-7.
 - 18) Hahn H, Park KM, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Two cases of nephrotic syndrome associated with Kimura's disease. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1999;3:217-20.
 - 19) Kang KJ, Hee HS, Baek SH, Yoon JU, Oh KC, Kim SG, et al. A case of minimal change nephrotic syndrome associated with Kimura disease. *Korean J Nephrol* 2003;22:740-3.
 - 20) Connelly A, Powell HR, Chan YF, Fuller D, Taylor RG. Vincristine treatment of nephrotic syndrome complicated by Kimura disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:516-18.
 - 21) Holdsworth SR, Kitching R, Tipping PG. Th1 and Th2 helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;55:1198-216.
 - 22) Nakahara C, Wada T, Kusakari J, Kanemoto K, Kinugasa H, Sibasaki M, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome associated with Kimura disease. *Pediatr Nephrol* 2000;14:482-5.
 - 23) Kim JW, Jeon YS, Ko KJ, Kin KT, Choi JS, Kim YM. Kimura's disease as an unusual cause of head and neck masses. *Korean J Otolaryngol* 2005;48:511-5.
 - 24) Kuo TT, Shin LY, Chan HL. Kimura's disease: involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 1988;12:843-54.
 - 25) Dede F, Ayli D, Gokhan A, Yuksel C, Duranay M. Focal segmental glomerulosclerosis associating Kimura disease. *Ren Fail* 2005;27:353-5.