

## 스테로이드 의존형 신증후군과 동반된 기무라병에서 cyclosporine 치료 경험

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과

도영선 · 김학용 · 남궁미경

= Abstract =

### A Case about Cyclosporine Treatment of Kimura's Disease Associated with Steroid Dependant Nephrotic Syndrome

Young-Sun Do, M.D., Hak Yong Kim, M.D. and Mee Kyung Namgoong, M.D.

*Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Wonju Christian Hospital  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, South Korea*

Kimura's disease is a chronic inflammatory disorder of unknown etiology. A 14 year old boy suffering from steroid dependant nephrotic syndrome, was presented with relapsing painless subcutaneous masses on the left buccal area. Blood analysis showed increased IgE and eosinophilia. During 4 years follow up, he was been treated by low dose steroid and short term cyclosporine. Consequently, frequent relapses of subcutaneous masses and nephrotic syndrome has been relieved. Cyclosporine treatment combined with steroid may be useful for preventing frequent relapse of Kimura's disease. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:271-277)

**Key Words :** Kimura's disease, Steroid dependant nephrotic syndrome, Cyclosporine

### 서      론

기무라병(Kimura's disease)은 임상 병리학적으로 말초 혈액의 호산구 과다증과 IgE 증가 소견을 보이며 국소적 림프절병증과 두경부의 심부, 피하조직의 단발성 또는 다발성으로 나타나는 종창 혹은 종물의 증상을 보이는 만성 염증성 질환이다[1]. 정확한 발병 원인은 알려져 있지 않으나, 젊은 연령층의 아시아계 남자들에게서 호발하며 대개 국소에 국한된 병변을 보이고 림프절 종대를 동반한다[2]. 기

무라병의 합병증으로 가장 중요한 것은 신장 침범으로, Yamada 등은 기무라병을 진단받은 환자의 12%에서 단백뇨가 발생하며, 7%에서 신증후군을 동반한다고 보고하였고[5], Matsuda 등[6]도 16%에서 단백뇨가, 14%에서 신증후군이 동반된다고 보고하였다. 종종 피하결절을 보이기 전에 신증후군으로 먼저 나타나서 진단이 늦어지는 경우도 있는데[8] 이는 신증후군에 대한 치료로 면역 억제제를 사용하는 것이 종물 출현을 억제하기 때문으로 생각된다. 국내에서도 한 등에 의해 처음으로 소아의 신증후군에 병발한 기무라병이 보고된 이래[9], 미세변화병변[10], IgA 신증과 동반된 기무라병[11] 등이 발표되었으며, cyclosporine 치료 효과에 대한 보고도 있었으나[2] 아직 cyclosporine 사용 후 장기간 추적 관찰한 연구는 없었다.

접수 : 2009년 9월 16일, 수정 : 2009년 10월 7일  
승인 : 2009년 10월 7일  
책임저자 : 남궁미경, 강원도 원주시 일산동 162  
연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실  
Tel : 033)741-1285 Fax : 033)732-6229  
E-mail : ngmk@yonsei.ac.kr

저자들은 스테로이드 의존형 신증후군 치료 중에 기무라병이 진단된 환자에서 수술 없이 스테로이드 및 cyclosporine 투여로 치료하면서 장기 관찰한 경우를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아 :** 원○○, 14세, 남아

**주 소 :** 5개월 전부터 진행된 좌측 이하선 앞쪽 심부의 무통성 종물과 하악부의 림프절 종창을 주소로 내원

**과거력 :** 6세경 처음 신증후군을 진단받았으며 신생검은 시행받지 않았다. 11세경 본원으로 전원되기 이전까지 10여 차례 재발하여 매번 스테로이드 치료 후 관해 되었으며 전원 이후에도 세 차례 재발하여 스테로이드 치료 후 관해 되었다.

**가족력 :** 알레르기나 신장 질환의 가족력 없었다.

**현병력 :** 5개월 전 신증후군 관해기 치료로 스테로이드 용량 감량 도중 단백뇨 재발과 함께 좌측 이하선 부위에 종물과 좌측 하악부의 림프절 종창이 처음 발견되었고 신증후군 재발치료 이후 바로 사라졌다. 외래 추적 관찰 하면서 스테로이드 감량하던 중 신증후군 재발과 함께 좌측 이하선 부위의 압통을 동반하지 않는 종물이 다시 발견되어 입원하였다.

**계통적 병력 :** 이하선부위 종물과 동반하여 가벼운 기침, 전신 쇠약감등의 증상이 관찰되었다. 체중 감소나 야간 발한 등의 증상은 없었다.

**진찰 소견 :** 키는 142.3 cm (<3 percentile), 체중은 48.6 kg (25-50 percentile)이었다. 혈압, 맥박, 호흡수, 체온 모두 정상 소견이었다. 눈꺼풀 부종과 하지의 함요 부종이 관찰되었다. 안면의 피부는 정상이며 좌측 안면의 종물로 인해 안면 비대칭을 보였다. 좌측 이하선 부위에 4.0×3.0 cm 크기의 유동적이고 단단한 종물이 발견되었으며 하악 부위에 0.5×0.7 cm 크기의 림프절 종창 소견이 관찰되었다. 병변 위 피부에는 발적 등의 소견 없이 정상이었으며 그 외 압통 등은 없었다. 기타 신체 부위에 동일

한 종물은 발견되지 않았다(Fig. 1).

**검사 소견 :** 말초 혈액 검사상 백혈구 8,610/mm<sup>3</sup> (호중구 31%, 림프구 28%, 단핵구 5%, 호산구 34%), 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 347,000/mm<sup>3</sup>, IgE >1,000 IU/mL 이었다. 생화학 검사상 혈중요소질소/크레아티닌 38.9/0.7 mg/dL, 총단백/알부민 3.8/1.7 g/dL 이었다. 요 검사상 비중 1.020, pH 5.5, 단백 4+, 적혈구는 1+ 이었다.

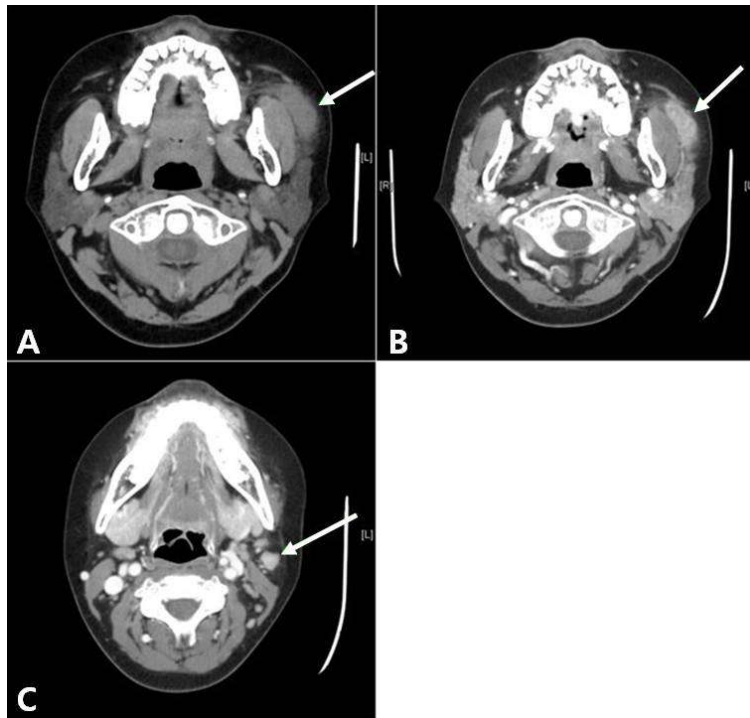
**방사선 소견 :** 스테로이드 치료로 종물의 크기가 감소중인 상태에서 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였다. 안면부 컴퓨터 단층 촬영상 좌측 이하선 주변으로 저작근 측부에 약 2.0×0.8 cm 크기의 타원형의 종물이 보이고 있고 주변 피하조직의 침윤을 동반하고 있었다(Fig. 2A, B). 또한 좌측 턱밑샘 주변에 여러 개의 림프절이 함께 커져 있는 소견 관찰되었다(Fig. 2C) 침샘 조영술상 이하선관은 보존되어 있었으며 종물과의 연관성은 명확하지 않았고. 타액선 스캔 검사상에선 뚜렷한 이상소견 보이지 않았다(Fig. 3)

## 치료 및 경과

세침 흡인 검사상 림프양 세포만 관찰되고 다른



**Fig. 1.** The patient had facial asymmetry by the left buccal mass.



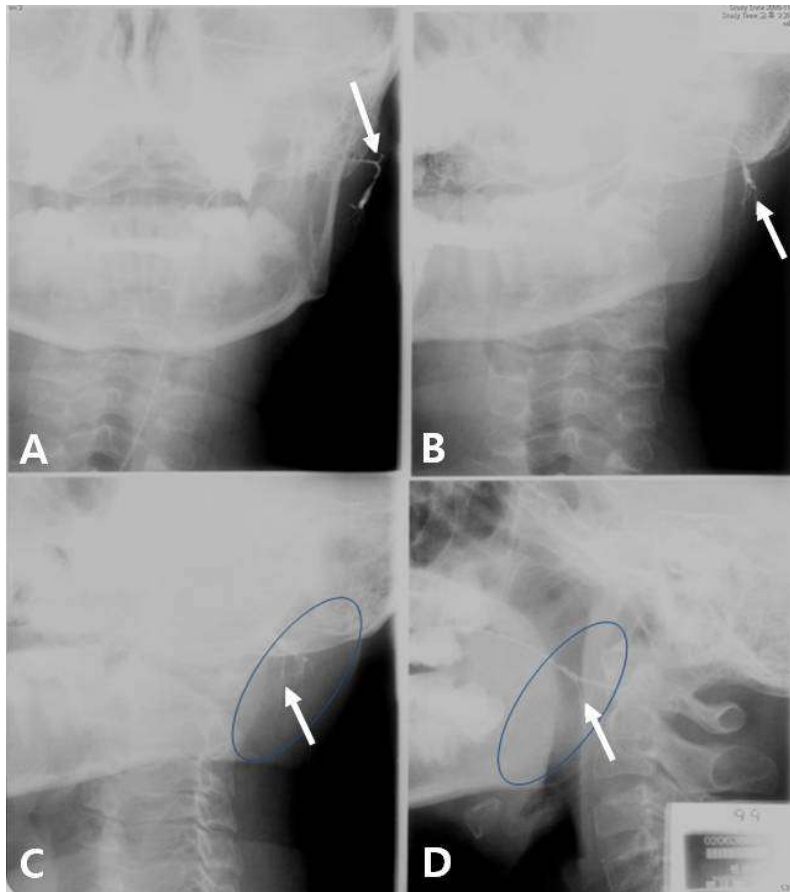
**Fig. 2.** CT scan of neck shows a 2.0×0.8 cm sized, oval shaped mass near Lt. parotid gland with subcutaneous infiltration (arrow) (A) enhanced after contrast (arrow) (B). Multiple lymph node enlargement are shown around Lt. submandibular gland (arrow) (C).

악성세포의 특징적인 소견은 보이지 않았다. 외과적 절제 및 생검은 보호자가 거부하였다. 경구 스테로이드 용량을 60 mg/m<sup>2</sup>/일로 증량하였으며 2주 뒤 백혈구 8,150/mm<sup>3</sup> (호중구 73%, 림프구 15%, 단핵구 17%, 호산구 2%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 233,000/mm<sup>3</sup>, IgE 491 IU/mL로 감소 되었다. 혈중 요소질소/크레아티닌 7/0.4 mg/dL, 총단백/알부민 3.8/2.1 g/dL 이었다. 요 비중 1.015, pH 7.0, 단백 2+로 호전 소견 보였다. 4주 쯤 좌측 이하선 부위 종물 크기가 1.0×0.5 cm 가량으로 감소되어 스테로이드 용량을 20 mg/m<sup>2</sup>/일까지 감량하였다. 이후 3개월 간격으로 두 차례 단백뇨 및 종물의 재발 소견 관찰되어 7개월 뒤 cyclosporine 4 mg/kg/일을 추가하여 사용하였다. Cyclosporine은 10개월간 사용 후 중단하였으며 사용 중 단백뇨나 종물의 재발은 없었다. Cyclosporine 치료 중단 후 22개월 뒤 한차례 단

백뇨 및 종물의 재발이 있었으나 스테로이드 10 mg/kg/일 투여로 호전되었다. 이후 위장관염 증상 등과 동반하여 경미하게 크기가 증가한 종물의 재발이 두차례 관찰되었으나 더 이상 단백뇨는 관찰되지 않았으며, 스테로이드 10 mg/kg/일 투여로 3일 만에 종물 크기의 감소 소견 보였다.

## 고 찰

기부라병은 1948년 기부라 등이 호산구성 림프육아종을 명명한 이래 지속적으로 보고되고 있다[4]. 동양 젊은 남자에게서 호발하는 것으로 보고되어 있으며[5] 전 연령에서 발생 가능하나 10대와 20대에서 잘 발생한다[6]. 두경부, 특히 이하선 주변의 림프절이 호발 장소이나 액와부, 사지, 서혜부, 두피, 안검부 등에서 발생한 경우도 보고되어 있다[3, 7].



**Fig. 3.** Sialogram shows Lt. side main parotid duct with 3 branches (A, B arrows) which branches are reached without intraductal filling defect (C, D ellipses).

기무라병의 원인에 대해서 아직 밝혀져 있지 않지만 말초 혈액의 호산구 과다증과 혈청 IgE의 증가, 스테로이드를 포함한 면역 억제제에 반응을 보이는 것 등으로 미루어 자가면역질환으로 분류되고 있으며, 호산구 세포자멸(apoptosis of eosinophils) [12], 유전적 전구인자 특히 T 세포 수용체 유전자와 면역글로불린 유전자가 이 병의 반복적인 재발과 발생을 설명하는데 거론되고 있다[13].

기무라병의 진단에는 종물의 세침 흡인 검사, 수술 후 생검을 통한 조직학적 검사 외에 컴퓨터 단층 촬영 및 자기 공명 영상 등의 방사선 검사가 이용된다[3]. 이러한 방사선 영상은 침범한 부위에 종물의

형태를 보고 침범 부위의 정도를 파악할 뿐만 아니라 주위 림프절의 침범 여부를 아는 데에 유용하다. 컴퓨터 단층 촬영상 기무라 병은 조영 증강 전에는 이하선과 같은 정도의 영상강도를 나타내고 조영 증강시 내경 동맥과 같은 정도의 영상 강도를 보이는 데 이는 기무라병이 증식성 혈관을 포함하고 있기 때문이다. 자기 공명 영상 상에서는 다양한 정도의 신호강도를 나타내지만, 보통 T1 영상에서 중등도의 신호강도를, T2 영상에서 고신호 강도를 나타내면 기무라 병을 의심해 볼 수 있다[15].

기무라병의 특징적인 조직학적 소견으로는 림프 조직의 결절성 비대로, 배중심 비대(germinal center

hyperplasia)와 림프구, 조직구, 호산구의 침윤이 특징적이다[14]. 기무라병의 확진을 위해서는 절제 생검을 통한 조직학적 검사가 가장 정확하나[3] 일반적으로 수술 후에도 비교적 재발이 흔한 것으로 알려져 있어 이 방법 역시 적용에 한계가 있다. 본 증례는 세침 흡인 검사로 악성종양을 감별하였으나 수술적 절제를 시행하지 않았으므로 조직학적 소견은 확인하지 못하였다. 그러나 말초 혈액 내 호산구 과다증과 혈청 IgE 증가 소견, 영상 진단 및 임상 소견, 스테로이드 치료 반응 등을 통해 기무라병으로 진단하였다.

기무라병과 감별진단 해야 하는 질환으로는 대표적으로 호산구 과다증을 동반한 혈관림프양 증식증(ALHE: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia)과 Hodgkin 병, 약물 반응, 봉와직염 등 림프절 병변을 동반하여 이하선 종물 소견을 보이는 질환들이다. 오랫동안 기무라 병과 ALHE는 명확히 감별되지 않아 같은 질환으로 보고되어왔으나 1979년 Rosai가 ALHE와 기무라 병과 차이점에 대하여 처음 보고하고, 1988년 Kuo 등이 기무라 병 9례 ALHE 15례를 같이 비교 보고하면서 임상 및 병리 조직학적 차이점이 확립되었다[14]. ALHE는 20대에서 40대의 서양 여성에서 호발하고, 피하나 진피의 구진을 동반하며 병변 위의 피부는 색소 침착이 된 경우가 많다. 혈액 검사에서 IgE의 증가는 관찰되지 않고 병리소견상 내피세포로 구성된 혈관의 증식이 두드러지며 예후는 단순 양성에서 혈관내피종이나 혈관육종에 이르는 악성까지 다양하게 나타나는 반면, 기무라 병은 10대에서 20대의 젊은 동양남자에서 호발하고, 피하 종물이나 선종을 동반하며 병변 위의 피부는 정상이다. 혈액검사상 IgE의 증가와 호산구 과다증을 보이고 병리 소견상 종자중심의 증식과 호산구의 침투를 동반, 악성 보다는 양성 종괴의 예후를 보이는 차이가 있다. 피부와 혈관을 침범한다는 면에서 ALHE가 기무라병의 한 단면일 것이라는 의견과 그에 대한 이견이 있는 가운데, 2006년 Chong 등은 기무라병과 ALHE 소견을 모두 보

이는 환자를 소개하면서 두 질환이 동일 질병의 양 단면일 것이라는 주장에 무게를 실어 주었다[20].

기무라병의 종물은 경구 스테로이드에 대한 반응이 매우 좋은 것으로 알려져 있으며 국소적 스테로이드 투여는 효과가 없는 것으로 알려져 있다[16]. 약 15-40%에서 재발하는 것으로 알려져 있고 최근 들어 cyclosporine과 vincristine와 같은 면역억제제를 투여한 경우 재발율을 낮춘다는 연구가 발표되고 있다[17, 18]. 이에 대한 이론적 근거로는 Th2-매개 면역이상 즉 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13의 증가와 이로 인한 IgE 합성증가 및 호산구의 증식을 cyclosporine이 억제할 수 있다는 가설이다[19]. 스테로이드 반응성 신증후군과 기무라병이 동시에 재발한 경우 스테로이드 사용으로 인한 부작용을 우려해 cyclosporine을 투여한 이후 7개월간 단백뇨와 종물의 재발이 없었다는 증례[17]와 국내에서도 cyclosporine을 사용하며 1개월간 관찰한 증례[2]가 보고되었으나 그 이상의 장기적인 추적 관찰에 대한 연구는 없었다. 본 증례에서는 신 증후군의 잦은 재발 과정 중에 기무라 병이 발생한 환자에서 비교적 조기에 임상적 추정으로 기무라병을 의심하고 혈청 내 호산구 증가와 IgE 증가, 경부 컴퓨터 단층 촬영만으로 진단하여 침습적 수술을 피하고 스테로이드와 cyclosporine을 투여하였다. 이후 4년간의 장기 추적 관찰 중 cyclosporine 투약 이후 단백뇨와 종물의 재발 간격이 현저히 멀어지는 것을 관찰할 수 있었으며 최근 1년간은 단백뇨의 재발 없이 경미한 크기의 종물의 재발만 관찰되었다. 이처럼 이전에는 단백뇨와 거의 동시에 경부 종물이 나타나곤 했으나 cyclosporine 10개월 사용 후에는 경미한 단백뇨는 있었어도 신증후군의 재발이라 할 만한 증거가 없었다고 볼 수 있는데 이는 cyclosporine 효과로 인한 신증후군의 재발 소실, 18세라는 연령에 따른 미세변화성 신증후군의 자연 회복, cyclosporine으로 인한 기무라병의 약화로 인한 신증후군의 재발 소실 등의 원인을 생각해 볼 수 있다. 따라서, 추후 어린 연령에서 발생한 기무라병과 신증후군 환아에

대한 장기적인 추적 관찰이 진행된다면 기무라병에 대한 cyclosporine의 효과에 대해 보다 명확히 알 수 있을 것이라 사료된다.

신증후군 환자에서 치료 중간에 두경부 종물을 보일 때 조기에 기무라병을 의심해 보는 것이 필요할 것으로 사료되며 양성 질환임을 고려할 때 기무라병의 잦은 재발을 막기 위해서 cyclosporine을 투여하는 것을 고려해 볼 수 있겠기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 요 약

저자들은 스테로이드 의존형 신증후군 환자에서 진단 8년 만에 두경부 종물이 발생, 혈액 검사상 IgE 증가와 호산구 증가, 경부 컴퓨터 단층 촬영으로 기무라병을 진단하였고, 스테로이드로 치료하였으며, cyclosporine을 투여한 이후 장기간 두경부 종물과 신증후군의 재발을 억제할 수 있었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Taskin M, Gokaslan T, Kakani R, DaSilva M. Pathologic quiz case 1. Kimura disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:892, 4-5.
- 2) Bae K, Lee MK, Lee JH, Park YS, Huh J. A Case of Kimura's Disease Occurring During Remission of Steroid-responsive Nephrotic Syndrome. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006; 10:52-57
- 3) Yuen HW, Goh YH, Low WK, Lim-Tan SK. Kimura's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Singapore Med J 2005;46:179-83.
- 4) Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. Trans Soc Pathol Jpn 1948;37:179-80.
- 5) Yamada A, Mitsunashi K, Miyakawa Y, Kosaka K, Takehara K, Ligima M et al. Membranous glomerulonephritis associated with eosinophilic

lymphofolliculosis of the skin (Kimura's disease): report of a case and review of the literature. Clin Nephrol 1982;18:211-5.

- 6) Matsuda O, Makiguchi K, Ishibashi K. Long term effects of steroid treatment on nephrotic syndrome associated with Kimura's disease and a review of the literature. Clin Nephrol 1992;37: 1101-22.
- 7) Shin ST, Yang YH, Chiang BL. Recurrent Kimura's disease: report of one case. Acta Paediatr Taiwan 2007;48:149-51.
- 8) Rajpoot DK, Pahl M, Clark J. Nephrotic syndrome associated with Kimura disease. Pediatr Nephrol 2000;14:486-8.
- 9) Hahn HW, 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.
- 10) Kang KJ, Lee HS, Baek SH, Nam ES, Kim HJ. A case of minimal change nephrotic syndrome associated with Kimura disease. Korean J Nephrol 2003;22:740-3.
- 11) Kim SH, Ko WS, Park WD, Lee HS. A case of IgA nephropathy associated with Kimura's disease. Korean J Med 1998;54:699-703.
- 12) Hosaka N, Minato T, Yoshida S, Toki J, Yang G, Hisha H et al. Kimura's disease with unusual eosinophilic epithelioid granulomatous reaction: a finding possibly related to eosinophil apoptosis. Hum Pathol 2002;33:561-4.
- 13) Chim CS, Liang R, Fung A, Kwong YL, Shek TW. Further analysis of clonality in Kimura's disease. Am J Surg Pathol 2003;27:703-4.
- 14) Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2004;28: 505-13.
- 15) Park JS, Jin W, Ryu KN, Won KY. Bilateral asymmetric superficial soft tissue masses with extensive involvement of both upper extremities: demonstration of Kimura's disease by US and MRI (2008: 12b). Eur Radiol 2009;19:781-6.
- 16) Irish JC, Kain K, Keystone JS, Gullane PJ, Dardick I. Kimura's disease: an unusual cause of head and neck masses. J Otolaryngol 1994;

- 23:88-91.
- 17) 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.
- 18) Dede F, Ayli D, Atilgan KG, Yüksel C, Duranay M, Sener D, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associating Kimura disease. *Ren Fail* 2005;27:353-5.
- 19) Wang YS, Tay YK, Tan E, Poh WT. Treatment of Kimura's disease with cyclosporine. *J Dermatolog Treat* 2005;16:242-4.
- 20) Wei-Sheng Chong, MRCP, Anjula Thomas, FRCPA, and Chee-Leok Goh, FROP. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient. Case report and review of the literature. *International journal of dermatology* 2006;45: 139-45.