

골수 Fibrin-Ring Granuloma: 24 증례 고찰

정희정 · 지현숙 · 조영옥 · 장성수 · 박찬정

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과

Bone Marrow Fibrin-Ring Granuloma: Review of 24 Cases

Hee-Jung Chung, M.D., Hyun-sook Chi, M.D., Young-Uk Cho, M.D., Seongsu Jang, M.D., and Chan-Jeoung Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Fibrin-ring granuloma (FRG), which can be found in bone marrow or the liver, is a subtype of epithelioid granuloma characterized by a central fat vacuole and annular peripheral fibrinoid materials. FRG has been proven to be associated with many etiologies such as several infectious organisms (*Coxiella burnetti*; Epstein-Barr Virus, EBV; cytomegalovirus, CMV; and hepatitis A virus), allopurinol induced hepatitis, Hodgkin's lymphoma, and peripheral T-cell lymphoma.

Methods : We retrospectively reviewed 24 patients diagnosed with FRG by bone marrow biopsy at a single institute between 1995 and 2004. We reviewed clinical symptoms and laboratory findings of the patients, classified them by etiology, and compared prognosis of each group.

Results : The most common cause of FRG was acute or chronic EBV infection. Chronic or acute EBV infection was associated with 41.4% of patients (10/24). Of the remaining patients, 33.3% (8/24) were leukemia or lymphoma patients after chemotherapy, 4.2% (1/24) was a patient with hepatic failure, and 20.8% (5/24) were diagnosed as fever of unknown origin. The most common symptom and clinical finding were fever and cytopenia. EBV-associated group comprised chronic active EBV infection, EBV-associated hemophagocytic histiocytosis, acute EBV infection, EBV-associated lymphoproliferative disease, and Langerhans' cell histiocytosis. The EBV-associated group showed a lower survival probability compared with the non-EBV group ($P<0.05$).

Conclusions : Patients with bone marrow fibrin ring granuloma accompanied by fever require an active workup to find out the cause of infectious agents including EBV infection particularly due to their poor prognosis. (*Korean J Lab Med 2007;27:182-7*)

Key Words : Epstein-Barr virus (EBV), Bone marrow, Fibrin-ring granuloma

서론

골수 육아종(granuloma)은 대개 광범위한 감염증과 관련하여 나타나며, 종종 비 감염성 질환과도 관련하여 나타나는 드문 소

견이다[1, 2]. Fibrin-ring granuloma (FRG)는 중앙의 빈 공간을 중심으로 유상피 조직구(epithelioid histiocyte)와 호중구, 림프구 등이 도넛과 같은 띠 모양으로 침윤되고 그 외연을 Masson's trichrome 염색 시 호산성으로 염색되는 섬유소양 물질(fibrinoid material)이 둘러싸는 특징적인 모양의 육아종으로 정의된다[1] (Fig. 1). 이러한 형태의 육아종은 초기에 Q fever 환자의 골수생검에서 기술되어 FRG가 *Coxiella burnetti* 감염 환자에서 나타나는 고유한 육아종으로 생각되었다[3, 4]. 그러나 Cytomegalovirus (CMV)나 Epstein-barr virus (EBV)와 같은 바이러스 감염뿐만 아니라[5] allopurinol 과민성 간염[6], 호지킨림프

접 수 : 2007년 2월 26일 접수번호 : KJLM2022
수정본접수 : 2007년 4월 26일
게재승인일 : 2007년 5월 23일
교신저자 : 지현숙
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산의대 서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4502, Fax : 02-478-0884
E-mail : hsch@amc.seoul.kr

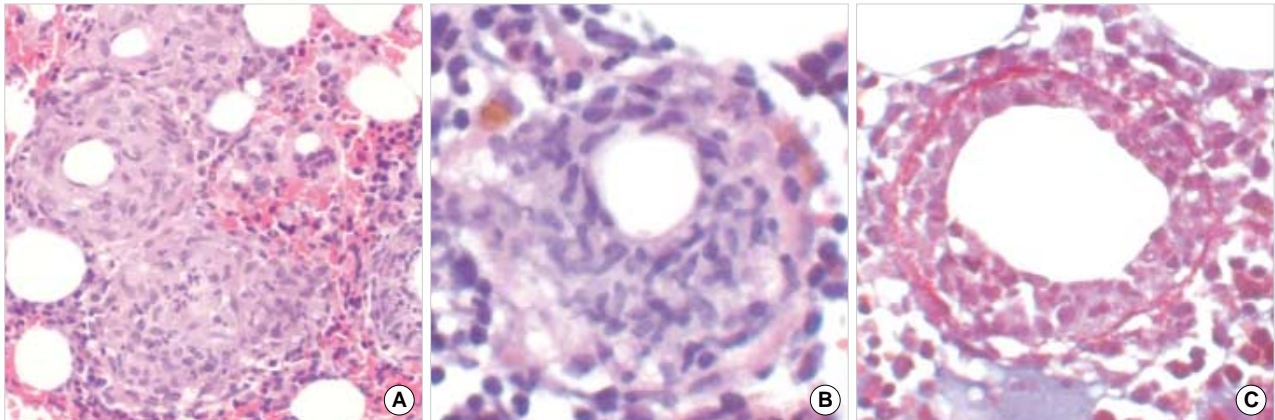


Fig. 1. (A) Multiple fibrin-ring granulomas in UPN 5 (BM clot section, Hematoxylin-Eosin stain, $\times 400$). EBV PCR with BM sample revealed positive. (B) Fibrin-ring granulomas in UPN 10. Serial result of real-time EBV quantitative PCR presented 15,720 copies/mL at the diagnosis of FRG and decreased to 2,490 copies/mL after 10 days (BM biopsy specimen, Hematoxylin-Eosin stain, $\times 400$). (C) Masson's trichrome stain of fibrin-ring granulomas in UPN 10 (BM biopsy specimen, trichrome stain, $\times 400$).
Abbreviation: UPN, unique patient number.

종 및 말초T세포림프종[7] 등과 같이 감염성 질환을 비롯한 다양한 질환에서 동반된다. 저자들은 FRG를 나타내는 골수에서 EBV 감염증이 빈번하게 관찰되는 것에 착안하여 골수생검 조직에서 FRG 소견을 나타내었던 24명의 환자를 대상으로 후향적으로 원인 질환별로 분류하였고, 그 빈도와 예후와의 연관성 등을 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2004년 12월까지 본원에서 골수생검을 시행한 환자들 중 FRG가 관찰되었던 24명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 원인 규명

환자들의 전자의무기록을 후향적으로 검토하였다. 지금까지 보고된 자료를 토대로 FRG의 원인이 될 수 있는 항목을 조사하였다. Allopurinol 투약력, *C. burnetti*, CMV, EBV 감염, 림프종 유무 등을 알아보고 기타 감염증(박테리아, 바이러스, 항산균, 곰팡이균 등) 유무를 고전적인 배양방법과 PCR과 같은 분자생물학적 방법으로 확인하였다. EBV 바이러스 감염은, 첫째, 혈청학적 검사상 IgM이 양성이거나, 둘째, Epstein-Barr nuclear Ag (EBNA)가 양성인 경우 골수검체로 시행한 EBV PCR에서 양성 결과를 보인 경우, 셋째, EBNA가 양성인 경우 골수슬라이드로 시행한 EBER (EBV-encoded small RNA) *in situ* hybridization 양성인 세 가지 경우로 증명되었다. 정량 PCR의 경우 Hubert

등[8]의 방법을 따랐다. EBV PCR이 시행되지 않은 모든 환자에서 진단명과 관계없이 후향적으로 EBER (EBV with small RNA) *in situ* hybridization을 추가로 실시하였다. 검사실 소견과 임상 소견을 종합하여 FRG의 원인을 조사하였다.

2) 예후

원인이 밝혀진 군간의 생존율을 비교하였다. 통계처리는 SPSS (ver11.5, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Kaplan-Meier 생존 분석을 하였다. 둘 이상의 그룹 간 비교는 log rank test (pair wise over strata)로 하였고 유의수준(P) 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군과 임상상

1997년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원에서 골수생검을 시행한 16,878명의 환자들 중 FRG가 관찰된 환자는 24명(0.14%)이었다. 환자들의 중앙 연령은 40세였고, 3세에서 76세의 범위를 나타내었다. 그 중 남자가 20명(81.5%), 여자가 4명(18.5%)이었다. 환자들이 호소한 가장 흔한 임상증상은 발열 83.3% (20/24)이었고, 다음으로 근육통이 37.5% (9/24), 오한과 소화기계증상이 각각 16.7% (4/24)로 나타났다(Table 1). 신체검진과 방사선 소견상 54.2% (13/24)에서 간비대를 나타내었고, 45.8% (11/24)가 비장비대를, 33.3% (9/24)가 림프절종대를 나타내었다. 혈구감소증이 가장 흔하게 관찰된 검사실 소견이었고, LDH의 증가와 ALT의 증가도 각각 18명에서 관찰되었다(Table 1). 혈구감소증을 보이는 증례 중 범혈구감소증을 보인 경우가 25% (6/24),

Table 1. Clinical and laboratory data of patients

Group	UPN	Age/ Sex	Diagnosis	Clinical feature				Laboratory data						Out- come
				Fever	Hepa- tome- galy	Sple- nome- galy	LAP	WBC (/ μ L)	Hb (g/dL)	PLT ($\times 10^3$ / μ L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	
1	5	37/M	CAEBV	+	+	-	-	3,700	9.9	179	73	140	NT	Dead
	7	41/M	CAEBV	+	+	+	-	4,200	16.5	121	127	250	NT	Dead
	3	46/M	CAEBV	+	+	+	-	16,300	9.9	246	38	19	16,170	Dead
	4	62/M	CAEBV	+	+	-	-	10,400	9.8	129	46	16	738	Dead
	2	3/M	EBV-HLH	+	+	+	-	2,400	9.9	186	231	222	NT	Dead
	1	34/M	EBV-HLH	+	+	+	+	1,000	7.6	21	508	149	3,136	Dead
	8	50/M	Acute EBV	+	-	-	+	5,800	12.1	184	314	226	4,659	Alive
	6	8/F	LCH	+	+	+	-	5,600	12.1	124	113	85	NT	Alive
	9	36/M	EBV associated LPD	+	-	+	+	18,600	5.6	326	142	200	1,563	Dead
	10	35/M	T-cell lymphoma on skin, EBV ISH+	-	+	+	+	2,100	10.2	95	174	166	346	Dead
2	11	40/M	T-cell lymphoma	-	-	-	+	7,000	10.0	458	39	47	847	Alive
	15	50/M	T-cell lymphoma	+	-	-	+	1,800	12.1	153	74	48	1,458	Dead
	12	55/M	T-cell lymphoma	+	-	-	+	600	7.6	14	274	117	2,926	Alive
	18	60/M	T-cell lymphoma	+	+	+	+	19,100	9.8	230	28	35	534	Alive
	14	69/M	Hodgkin's lymphoma	+	+	+	+	3,300	10.5	66	68	48	1,941	Alive
	16	52/F	AML M1	-	-	-	-	9,800	10.9	468	54	171	332	Alive
	13	46/M	AML M2	+	-	+	-	5,400	8.3	10	39	105	605	Alive
	17	53/F	ALL L2	-	-	-	-	1,000	8.7	43	15	33	448	Dead
3	19	33/F	Hepatic failure	+	+	+	+	1,800	13.5	179	162	131	2,134	Dead
4	23	36/M	FUO	+	-	-	-	7,500	11.5	210	29	51	898	Alive
	20	38/M	FUO	+	+	-	-	6,000	12.1	248	70	45	NT	Dead
	22	59/M	FUO	+	-	-	-	16,100	13.2	534	31	44	294	Alive
	21	67/M	FUO	+	-	-	-	6,000	11.4	130	38	30	NT	Alive
	24	76/M	FUO	+	-	-	-	21,000	12.3	309	19	19	713	Alive

Abbreviations: UPN, unique patient number; LAP, lymphadenopathy; NT, not tested; CAEBV, chronic active EBV infection; EBV-HLH, EBV associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; LCH, Langerhans' cell histiocytosis; LPD, Lymphoproliferative disease; ISH, *in situ* hybridization; FUO, fever of unknown origin.

이계열혈구감소증을 보인 경우가 20.8% (5/24)였다. 계열별로 보면 빈혈이 83.3% (20/24)로 가장 빈번하였고 백혈구감소증이 37.5% (9/24), 저혈소판증이 41.7% (10/24)이었다. 백혈구증가는 25% (6/24)에서 관찰되었으나, 고혈소판증은 4.2% (1/24)에서만 관찰되었다(Table 1).

2. 골수 fibrin-ring granuloma의 원인

1) 분류

원인에 따라 크게 네 개의 군으로 분류할 수 있었다(Table 1, 2). 빈도 순으로 보면 EBV 감염과 관련된 증례가 10명이었고, 림프종 관련이 5명, 급성백혈병 관련이 3명, 원인이 밝혀지지 않은 간 부전이 1명, 원인불명열(fever of unknown origin, FUO)이 5명이었다. 림프종과 백혈병 환자의 경우는 모두 진단 당시에 아닌 항암요법 도중에 발견되었고, 다른 감염이 증명되지 않았으므로 같은 군으로 분류하였다. 네 개 군으로 정리하였을 때, 감염의 발현 형태는 다양하지만 EBV 감염증으로 확인된 경우가 41.7% (10/24)로 가장 많았고, 백혈병이나 림프종 진단을 받고 항암 치료를 받은 후 골수소견에서 관찰된 경우가 33.3% (8/24)로 두 번째로

많았다. 이들은 FRG가 관찰되었던 당시 골수 검체로 시행한 EBV와 CMV PCR에서 음성을 나타내어 첫 번째 군과는 다른 군으로 분류하였다. 다음으로 원인이 밝혀지지 않은 간부전이 4.2% (1/24)였다. 나머지 20.8% (5/24)는 원인불명열이었다(Table 2). 급성 EBV 감염 환자는 검사소견상 VCA IgM, IgG, EBNA와 EBER *in situ* hybridization이 동시에 양성이었다. 만성 EBV 감염으로 진단된 9명의 환자 중 4명의 환자는 PCR, EBER *in situ* hybridization, EBNA가 모두 양성이고, 3명의 환자는 PCR, EBNA가 양성, 나머지 2명은 각각 PCR과 EBER *in situ* hybridization에서 양성으로 감염이 증명되었다. EBV 감염증이 확인된 10명 중에서는 만성 활동성 EBV 감염증(chronic active EBV infection, CAEBV)이 40% (4/10), EBV 관련혈구탐식성 조직구증(EBV associated hemophagocytic histiocytosis, EBV-HLH)이 20% (2/10), 급성 EBV 감염이 10% (1/10) 기타가 30% (3/10)이었다(Table 1).

2) 예후

원인 군에 따라 생존율을 비교하였을 때 1군과 2군, 1군과 4군 간에 모두 유의하게 생존율의 차이를 나타내었다($P=0.0477$, $P=$

Table 2. Four groups of patients with fibrin-granuloma according to their etiology

Group	N of patient (n)	% of patient
I Acute or Chronic EBV infection	10	41.7
II Leukemia or lymphoma after chemotherapy	8	33.3
III Hepatic failure	1	4.2
IV FUO	5	20.8
Total	24	100.0

Abbreviations: See Table 1.

Table 3. Review of the literature: bone marrow fibrin-ring granuloma

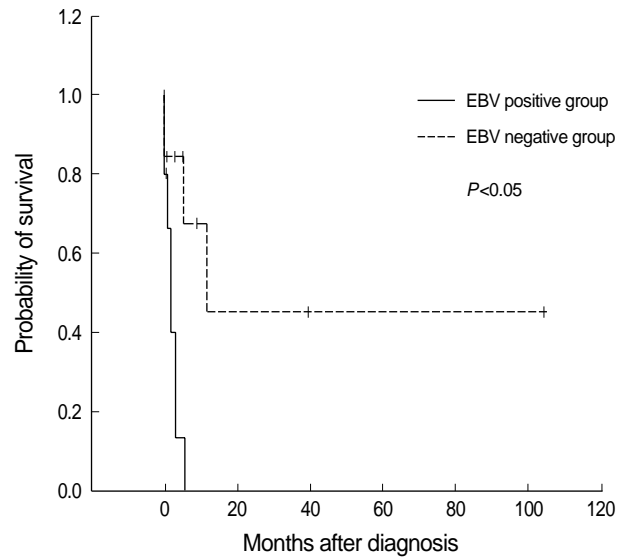
Diagnosis	N of patient	Specimen	Author	Year
Hodgkin's lymphoma	1	BM	Delsol et al.[18]	1980
Acute EBV infection	1	BM	Voigt et al.[4]	1983
Acute EBV infection	1	BM	Blanco P et al.[1]	2003
EBV-HLH	1	BM and liver	Kang et al.[16]	1995
After drug therapy of Lyme disease	1	BM	Kvasnicka HM et al.[2]	2002
Peripheral T-cell lymphoma	1	BM	Raya Sanchez JM et al.[7]	2001
Q-fever	1	BM	Rexroth G et al.[19]	2000
CMV infection	2	BM	Young JF et al.[5]	1993
Q-fever	4	BM	Srigley JR et al.[20]	1985

Abbreviations: See Table 1.

0.0117). 가장 많은 원인인 EBV 동반군과 EBV 비 동반군을 비교하였을 때에도 동반군의 생존율이 비 동반군보다 유의하게($P=0.0019$) 낮았다(Fig. 2).

고 찰

FRG의 원인으로는 1957년 Ende 등[9]이 처음으로 Q-fever 환자에서 골수 조직학적 소견으로 보고하였고, 이후 Q-fever 환자의 간과 골수에서[3, 4] 동일한 조직학적 소견을 관찰되면서 Q-fever의 특징적인 소견으로 간주되었다. 그러나 이후 CMV, EBV, Hepatitis A virus와 같은 바이러스 감염이나[5, 10, 11] allopurinol 과민성 간염[6], 호지킨림프종, 말초 T 세포 림프종[7]과 같은 림프종 등 여러 질환에서 비특이적으로 발견되었다. 저자들의 연구에서는 EBV 감염증과 동반된 경우가 41.7%로 현저하게 많았다. 그러나 본 증례들에서는 FRG에서 고전적인 원인으로 알려진 Q-fever에 대한 혈청 IgG 역가 측정이나 PCR 검사 등을 모든 환자에서 시행하지는 않았으므로 FUO로 분류된 5명의 환자들 중 일부 증례들이 포함되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. Q-fever는 임상적으로 폐렴이나 간염을 동반한 감기 유사 증상으로 나타나는 경우가 많은데, 3군으로 분류한 간부전 환자 1명을 제외하면 임상적 소견으로 볼 때 간염이나 폐렴 증상을 나타낸 환자는 없었다. Q-fever가 골수보다는 간을 더 잘 침범하는 질

**Fig. 2.** Kaplan-Meier survival curves of patients. EBV positive group shows a significantly low survival rate. The median survival of EBV positive group is 1.4 months (mean=2.0 months) and that of negative group is 11.8 months (mean=50.7 months).

환임을 고려할 때, 저자들이 Q-fever를 진단하지 못하였을 가능성은 낮고 골수에서도 간에서와 같이 높은 빈도로 FRG를 기대하기는 어려울 것으로 사료된다.

혈청학적 검사와 분자생물학적 검사를 통해 CMV, herpes simplex virus, *Salmonella typhi*, *M. tuberculosis* 등과 같은 다른 감염균들을 배제할 수 있었으므로 본 증례들에서는 EBV가 육아종의 형성에 관여한 주 원인임을 알 수 있었다. EBV는 human herpesvirus 4로, 172 kb의 double stranded 바이러스 유전체를 갖고 있다[12]. EBV 감염은 전 세계적으로 퍼져있고, 국내 혈청학적 검사에 따르면 10-15세가 되면 100%가 EBV IgG 양성이다[13]. EBV 감염과 관련된 질환에는 전염성 단핵구증, 만성 활동성 EBV 감염증, EBV 동반성 혈구탐식성 림프조직구증, EBV 관련림프증식질환, 버킷림프종, 호지킨림프종, 이식후림프증식질환 등이 있다[12]. EBV 감염의 진단은 혈청학적으로 EBV IgM 양성인 경우 또는 감염 후 2주에서 1년에 나타나는 항원인 EBER을 증명하는 경우 급성 감염이라고 할 수 있고, 급성기 후에야 나타나는 항원인 EBNA가 증명되는 경우 만성 감염이라고 할 수 있다[12]. EBV 감염에 의한 육아종성 병변은 1949년 Schleicher 등[14]에 의해 처음으로 기술되었는데, 임상적 소견과 혈청학적 검사로서 전염성 단핵구증으로 진단된 환자에서 골수내 다발성 육아종을 나타낼 수 있는 것으로 주장하였다. 그러나 본 연구에서 EBV감염으로 진단된 환자 10명 가운데 한 명만이 혈청학적으로 급성 감염이었고 나머지 아홉 명은 CAEBV를 포함한 만성 EBV 감염으로 오히려 만성 감염에서 더 자주 나타났다. CAEBV로 진단된 4명의 환자는 Straus 등이 제시한 CAEBV의 진단기준을 만족하였다[15]. 세 환자는 모두 면역적격(immunocompetent)하였으며 기저질환은 없었다. 고열이 3개월 이상 지속되었고 EBV

양성결과가 나온 후 etoposide와 dexamethasone을 투여 받았으나 치료에 반응하지 않았고, 질병이 급속한 진행을 보이다가 각각 진단 6일, 7일, 18일 만에 사망하였다. EBV-HLH로 진단된 두 명의 환자도 HLH-94 화학요법으로 치료하였으나 평균 64일 만에 사망하였다. 결론적으로 1군에 속하는 EBV 동반성 FRG인 10명의 환자 중 2명만이 생존하여 80%의 높은 사망률을 나타내었고, 사망한 8명 환자의 평균 생존 기간은 1.8 ± 1.7 (\pm SD)개월로 매우 짧았다. 특히 3번 환자와 10번 환자의 경우 골수흡인검체로 EBV 정량 PCR 검사도 시행하였는데, 각각 102 copies/mL과 15,720 copies/mL로 정량 측정되었다. 10번 환자의 경우 FRG 진단 시 골수흡인검체로 시행한 실시간 EBV 정량 PCR에서 15,720 copies/mL의 높은 수치를 나타내었고, 10일 후 골수흡인검체로 추적 검사한 결과 2,490 copies/mL로 감소되었다. 3번 환자의 경우 8일만에 사망하여 정량적 추적이 불가능하였다. 급성 EBV 감염으로 보이는 8번 환자의 경우는 연령이 50세로 비교적 고령인데 불구하고 임상적으로는 전염성 단핵구증이 의심되었다. 검사상 소견상 EBV 초회 감염 시 혈청학적 특징인 VCA IgM과 IgG가 동시에 양성이고, 감염 2개월 후에 나타나는 EBNA가 동시에 양성이었다. 환자는 전염성 단핵구증의 전형적인 임상 양상인 인후통과 발열, 림프절염을 나타내면서 말초혈액 도말에서는 비정형림프구가 관찰되고 혈청학적 소견도 급성 혹은 아급성 EBV 감염에 합당하여 전염성 단핵구증으로 진단하였다.

EBV 감염에 의한 육아종성 병변으로 국내에서는 1995년 강 등[16]이 활동성 EBV 간염환자의 간과 골수에서 같은 소견을 보고하였다. 이 환자의 간에서는 전형적인 FRG 모양은 아니지만 작은 공포를 중심으로 한 다발성의 육아종과 섬유소 가닥(fibrin strand)이 관찰되었고 골수에서도 여러 종류의 혈구세포를 탐식하고 있는 성숙 조직구의 증가가 관찰되었다[16]. 또 EBV에 의한 간염에서 관찰되는 림프구의 간 문맥 침윤, 간세포 괴사, 간세포의 세포 분열 등의 소견들도 관찰되었다[16]. 이 환자도 저자들의 연구에 7번 환자로 포함되었는데 7개월 이상 반복적으로 지속되는 발열과 EBV 감염지속, 비종대 등을 종합하여 CAEBV로 분류하였다. Acyclovir와 ganciclovir 투여에 반응하지 않고 의식혼탁과 뇌출혈로 진행하였고 보호자가 치료를 거부한 상태로 퇴원하여 진단 92일 만에 사망하였다. 지금까지 전세계적으로 골수에서 관찰된 FRG에 대한 보고는 9개로 총 13명의 환자들에 대한 원인을 살펴보면 Table 3과 같다. Lyme disease 치료 후 골수소견에서 관찰된 경우가 1예 있었는데[2], 이것은 저자들의 2군과도 관계가 있는 소견이다.

저자들이 기술한 2군에서는 모두 림프종이나 급성백혈병으로 진단받고 항암요법을 받은 후의 골수소견에서 관찰된 것으로 잔존 림프종이나 백혈병의 증거 없이 저세포성 혹은 정상세포성 골수에서 관찰된 소견이었다. 진단 당시의 골수소견에서는 모두 FRG가 관찰되지 않은 것은 항암 치료로 심하게 억제되었던 골수가 회복되는 과정에서 생성된 것임을 암시한다. 이 환자들은 FRG 관찰 당시 골수 검체로 시행한 CMV와 EBV PCR이 음성이고, 추가

로 후향적으로 시행한 EBER *in situ* hybridization에서도 음성이었다. 또 항암치료 30일째이거나 1차례의 항암화학요법이 끝난 후라는 공통점이 있어 1군과는 분리하여 다른 군으로 분류하였다. 즉, EBV 감염과 같은 감염성 질환에서 반응성으로만[1, 16] 나타나는 소견이 아니라 림프종 또는 백혈병 치료 후의 재생성(regenerative) 골수에서도[2] 나타날 수 있다고 사료된다.

FRG의 특징적 모양의 형성기전에 대하여는 육아종이 혈관염을 중심으로 진행되면서 공포가 형성되었다는 주장과 지방 공포를 중심으로 형성되었다는 두 가지의 주장이 있다. 첫 번째 주장을 지지하는 연구자들이 더 많은데, Bernstein 등[10]은 giant cell arteritis 환자에서 나타난 FRG를 보고하였다. 그는 FRG의 병리기전이 골모양혈관벽(sinusoidal wall)의 호산성 괴사와 관련이 있을 것으로 가정하고 이것은 괴사성 혈관염(necrotic vasculitis)과 유사할 것으로 주장하였다[10]. 스테로이드 치료 후 간 스캔에서 나타나는 “cold area”가 거대세포 동맥염(giant cell arteritis) 환자의 간 손상 후에 일어나는 혈관작용으로, 혈관염과 세포면역기전이 육아종성 병변을 일으키게 되면, 그 결과 FRG가 나타날 수 있다는 것이다[17]. 첫 번째 가정을 증명하기 위해 Bernstein 등[10]은 육아종 내의 기저막 성분을 밝히려 하였으나, 성공하지 못하였다. Ende 등[9]도 FRG가 정상적인 모양을 갖춘 혈관 근처에 빈발하므로 혈관주위염이 육아종으로 진행하였을 것으로 주장하였다. Raya Sanchez 등[7]은 골수에서 관찰된 FRG의 형성기전을 혈관 손상과 지질성 상피양 육아종(lipidic-epithelioid granuloma)의 색전화에 의한 것으로 생각하였는데, 이것은 첫 번째와 두 번째 가설 모두와 관계된 소견이다. 두꺼운 혈관 내의 지방 색전처럼 관찰되는 형태학적 특징은 기존의 여러 보고들뿐 아니라 저자들의 보고에서도 Masson's trichrome 염색에서 더욱 잘 발현되었다(Fig. 1).

결론적으로 골수에서 관찰되는 FRG는 감염성 질환 중에서도 EBV와 연관되어 나타나는 경우가 가장 많을 뿐 아니라 EBV가 증명되지 않은 경우보다 예후가 나쁜 것으로 나타났다. 따라서 FRG가 관찰될 때 감염성 질환의 선별 검사뿐만 아니라 EBV 감염의 배제가 반드시 필요하며, EBV PCR과 같은 분자생물학적 기법을 비롯하여 혈청학적인 진단을 반드시 시행해야 한다고 사료된다. 백혈병이나 림프종으로 항암 치료를 받은 후의 골수에서 관찰되는 경우가 두 번째로 많았는데, 이 경우에는 EBV 동반성 FRG보다 양호한 예후를 나타내었으며, 일시적으로 관찰되는 양성소견으로 임상적인 주의를 요하지 않는 것으로 사료되었다.

요 약

배경 : Fibrin-ring granuloma (FRG)는 상피양육아종의 일종으로 중앙의 공포를 중심으로 하여 상피양 세포들과 호중구, 림프구 등이 침윤되어 있고 그 주위를 다시 호산성의 fibrin ring이 둘러싸고 있는 특징적인 모양을 나타내며, 골수나 간에서 발견된

다. FRG의 원인으로는 여러 감염체(*C. burnetti*, EBV, CMV, and hepatitis A virus), allopurinol 유도성간염, 호지킨림프종이나 말초T세포림프종 등이 있다.

방법 : 1995년 1월부터 2004년 12월까지 단일 기관에서 시행된 골수생검상 FRG로 진단된 24명의 환자를 조사하였다. 환자들의 임상 증상과 검사실 소견을 검토하여 원인 별로 분류하고 각 군간의 예후를 비교하였다.

결과 : FRG의 가장 흔한 원인은 급성 또는 만성 EBV 감염이었다. 전체의 41.4% (10/24)의 환자가 급성 혹은 만성 활동성 EBV 감염으로 진단되었다. 나머지 환자들 중 33.3% (8/24)가 치료 후의 급성백혈병 또는 림프종 환자였다. 4.2% (1/24)가 원인이 밝혀지지 않은 간부전 환자였고, 20.8% (5/24)가 원인불명 열 환자였다. EBV와 관련된 환자들의 진단은 만성활동성 EBV 감염, EBV 관련혈구탐식성림프조직직구증, 급성 EBV 감염, EBV 관련림프증식질환, Langerhans' cell histiocytosis였다. 가장 흔한 임상 증상과 검사실 소견은 발열과 혈구감소증이었다. 가장 흔한 원인인 EBV 동반군과 EBV 비 동반군의 생존율을 비교하였을 때 EBV 동반군의 생존율이 유의하게 불량하였다($P<0.05$).

결론 : 발열을 동반하는 환자의 골수검사소견에서 FRG가 관찰되면 EBV와 관련된 경우 특히 나쁜 예후를 보이므로 EBV를 포함한 감염원을 찾기 위한 적극적 노력이 필요하다고 사료된다.

참고문헌

- Blanco P, Viallard JF, Parrens M, Mercie P, Pellegrin JL. Bone-marrow fibrin-ring granuloma. *Lancet* 2003;362:1224.
- Kvasnicka HM and Thiele J. Differentiation of granulomatous lesions in the bone marrow. *Pathologe* 2002;23:465-71.
- Okun DB, Sun NC, Tanaka KR. Bone marrow granulomas in Q fever. *Am J Clin Pathol* 1979;71:117-21.
- Voigt JJ, Delsol G, Fabre J. Liver and bone marrow granulomas in Q fever. *Gastroenterology* 1983;84:887-8.
- Young JF and Goulian M. Bone marrow fibrin ring granulomas and cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 1993;99:65-8.
- Vanderstigel M, Zafrani ES, Lejonc JL, Schaeffer A, Portos JL. Allopurinol hypersensitivity syndrome as a cause of hepatic fibrin-ring granulomas. *Gastroenterology* 1986;90:188-90.
- Raya Sanchez JM, Arguelles HA, Brito Barroso ML, Nieto LH. Bone marrow fibrin-ring (doughnut) granulomas and peripheral T-cell lymphoma: an exceptional association. *Haematologica* 2001;86:112.
- Niesters HG, van Esser J, Fries E, Wolthers KC, Cornelissen J, Osterhaus AD. Development of a real-time quantitative assay for detection of Epstein-Barr virus. *J Clin Microbiol* 2000;38:712-5.
- Ende N and Gelpi AP. Pathologic changes noted in bone marrow in a case of Q fever. *AMA Arch Internal Med* 1957;100:793-6.
- Ruel M, Sevestre H, Henry-Biabaud E, Courouce AM, Capron JP, Erlinger S. Fibrin ring granulomas in hepatitis A. *Dig Dis Sci* 1992;37:1915-7.
- Nenert M, Mavie P, Dubuc N, Deforges L, Zafrani ES. Epstein-Barr virus infection and hepatic fibrin-ring granulomas. *Hum Pathol* 1988;19:608-10.
- Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- Oh SH, Lee YA, Moon WY, Ko TS, Park YS, Moon HN, et al. Prevalence of Epstein-Barr Vvirus (EBV) antibody in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:804-11. (오세호, 이영아, 문웅영, 고태성, 박영서, 문형남 등. 한국 소아에서의 Epstein-Barr virus (EBV) 항체가에 관한 연구. *대한소아과학회지* 1994;37:804-11.)
- Fiala M, Colodro I, Talbert W, Ellis R, Chatterjee S. Bone marrow granulomas in mononucleosis. *Postgrad Med J* 1987;63:277-9.
- Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis* 1988;157:405-12.
- Kang ES, Gong GY, Chi HS. A case of fibrin-ring granuloma in bone marrow and liver associated with Epstein-Barr virus infection. *Korean J Clin Pathol* 1995;15:178-82. (강은숙, 공경엽, 지현숙. Epstein-Barr virus 감염에 동반된 골수와 간에서의 fibrin-ring granuloma 1예. *대한임상병리학회지* 1995;15:178-82.)
- de Bayser L, Roblot P, Ramassamy A, Silvain C, Levillain P, Becq-Giraudon B. Hepatic fibrin-ring granulomas in giant cell arteritis. *Gastroenterology* 1993;105:272-3.
- Delsol G, Pellegrin M, Voigt JJ, Fabre J. Diagnostic value of granuloma with fibrinoid ring. *Am J Clin Pathol* 1980;73:289.
- Rexroth G, Rosch W, Altmannsberger M. Bone marrow granulomatosis in Q-fever. *Med Klin (Munich)* 2000;95:404-8.
- Srigley JR, Vellend H, Palmer N, Phillips MJ, Geddie WR, Van Nostrand AW, et al. Q-fever. The liver and bone marrow pathology. *Am J Surg Pathol* 1985;9:752-8.