

소아 아급성 괴사성 림프절염의 조기 진단을 위한 비특이적 경부 림프절 종대와의 감별

한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실¹, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 소아과²,
한양대학교 의과대학 병리학교실³, 영상의학과학교실⁴

정은진¹ · 권영희¹ · 장여순¹ · 백혜성² · 장기석³ · 박찬금³ · 박정선⁴ · 오재원¹ · 이하백¹

=Abstract=

Discrimination Between Childhood Subacute Necrotizing Lymphadenitis and Nonspecific Cervical Lymph Hyperplasia for Earlier Diagnosis

Eun-Jin Chung, MD¹, Young-Hee Kwon, MD¹, Yeo Sun Jang, MD¹,
Hey-Sung Baek, MD, PhD², Ki-Seok Jang, MD³, Chan Kum Park, MD, PhD³,
Jeong Seon Park, MD, PhD⁴, Jae Won Oh, MD, PhD¹, Ha-Baik Lee, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine,

²Department of Pediatrics, Gangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College
of Medicine, Departments of ³Pathology and ⁴Radiology, Hanyang University College of
Medicine, Seoul, Korea

Purpose : We conducted this research to make an earlier diagnosis and identify better treatment for Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) by comparing clinical findings with nonspecifically enlarged cervical lymph nodes in children.

Methods : Nineteen patients were diagnosed with KFD by tissue pathology from a fine needle aspiration biopsy and/or excisional biopsy and were compared with the clinical, radiological, and pathological findings of reactive hyperplasia.

Results : The average onset age of onset for patients with KFD was 11.8 ± 3.61 years, and the male to female ratio was 1:1.1, whereas patients with reactive hyperplasia were 11.8 ± 5.96 years, and the male to female ratio was 1.7:1. Patients with KFD suffered more from fever than patients with reactive hyperplasia (68% vs. 13%, $P=0.002$). Patients with KFD showed perinodal infiltration ($P=0.001$) and necrosis on computed tomography, whereas patients with reactive hyperplasia did not show any of these findings. Ultrasonographic findings were similar between the two study groups. In contrast, the histopathological examinations of biopsied cervical lymph nodes were enormously helpful for distinguishing the findings of KFD from those of patients with reactive hyperplasia.

Conclusion : We recommend a histopathological examination to distinguish KFD from reactive hyperplasia in children with significantly enlarged cervical lymph nodes. [*Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2011;21:326-333]

Key Words : Kikuchi-Fujimoto disease, Subacute necrotizing lymphadenitis, Reactive hyperplasia

서 론

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD)는 아급성 괴사성 림프절염(subacute necrotizing lymphadenitis)으로서 경부 종물과 동통, 발열을 주스로 하며, 일반적으로 특별한 치료 없이 자연 치유되는 양성 질환으로서¹⁾ 1972년 Kikuchi²⁾와 Fujimoto 등³⁾에 의해 처음 기술되었다. 그 원인은 아직 밝혀지지 않았지만 현재까지 Epstein-Barr virus (EBV), Human herpes virus (HHV)-6, HHV-8, Cytomegalovirus 및 parainfluenza 등 바이러스들과의 관련성을 제시하는 보고들이 있다.⁴⁻⁶⁾

인구학적으로 특히 20-30대 아시아 여성에서 호발하지만 소아에서는 드물다. 임상적으로 KFD는 흔히 발열, 인후통, 발진과 근육통을 포함한 유사 감기 증상으로 발현되고, 드물게 간과 비장의 비대나 체중감소 등이 생길 수 있다. 이런 임상 소견들은 때로 감염, 결체조직 질환, 악성종양과 혼동할 수 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다. 특히, 대부분의 환자들은 열이 동반된 림프절 종대나 경부 종물을 주스로 내원하는 경우가 많으며, 경부림프절조직검사 외에는 특징적인 검사 소견을 발견하기 어렵기 때문에 진단이 늦어질 수 있다.⁷⁾

이에 저자들은 지속되는 발열과 중등도 이상 경부 림프절 종대를 동반한 소아에서 KFD로 초기에 감별진단하고 치료경과에 도움이 되고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1993년부터 2011년 6월까지 한양대학교 서울병원에 내원한 3-19세 소아환자를 대상으로 경부 림프절 세침흡인 세포검사나 절제생검(excisional biopsy)에 의해서 KFD로 진단된 19례와 절제생검으로 확진된 3-19세의 비특이적 반응성 경부 림프절 종대(reactive hyperplasia)를 동반한 16례를 대상으로 하였다.

2. 방 법

연구기간 동안 KFD와 비특이적 반응성 경부 림프절 종대로 진단된 환자들에 대해 후향적으로 의무기록을 비교분석 하였다.

대상자들의 연령, 성별 분포, 증상 및 증후 등 임상적 특징, 유병기간, 침범된 림프절 부위, 동반된 질환, 재발 여부, 치료 방법 및 경과를 비교하였으며, 방사선학적 검사로서 경부초음파검사와 경부조영증강 전산화단층촬영(computed tomography, CT)를 시행하였고, 병리조직학적 검사로서 경부 림프절 세침흡인세포검사나 절제생검을 시행하였다.

발열의 기준은 액와 및 고막 체온 38°C 이상 측정되었을 경우로 하였으며, 비장 비대의 경우 본 연구에서는 0-3개월, 6.0 cm; 3-6개월, 6.5 cm; 6-12개월, 7.0 cm; 1-2세, 8.0 cm; 2-4, 9.0 cm; 4-6세, 9.5 cm; 6-8세, 10.0 cm; 8-10세, 11.0 cm; 10-12세, 11.5 cm; 12-15세, 12.0 cm; 여자 15-20세, 12.0 cm; 남자 15-20세, 13.0 cm 기준으로 하였다.⁸⁾

CT 검사상 병적 림프절 종대의 진단기준은 Som⁹⁾에 의하여 악하 림프절군과 상부 내경정맥군은 최장경 15 mm 이상, 군집된 경우는 9 mm 이상, 그 외 림프절군은 최장경 10 mm 이상으로 하였다.

3. 통계 처리

연구 결과의 자료 값들 중 연속 변수는 평균±표준편차로 표기하였고 두 군 간의 비교는 Mann-Whitney test를 사용하였고, 범주형 변수의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였으며, 자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS ver. 18.0 (IBM, New York, NY, USA)을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 임상적 소견

KFD로 진단된 환자들의 발병 당시 나이는 3-19세로서 평균 11.8±3.61세였으며, 성별 분포는 총 19례 중 여자 10례, 남자 9례로 남녀비는 1:1.1이었다. 반면, 반응성 림프절 비대로 진단된 환자의 나이는 3-19세로서 평균 11.1±5.96세였으며 성별 분포는 총 16례 중 남자 10례, 여자 6례로 남녀비는 1.7:1로서 남자에서 더 많았다. 두 군 간에 평균 나이와 성별 분포에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. (*P* > 0.05)

KFD의 임상 소견으로 가장 많은 주소는 경부 종물 18례 (94.7%), 발열 13례 (68.4%) 순이었다. 발열이 있었던 13례에서 발열기간은 3-25일로서 평균 10.3±6.7일이었으며, 발열 환자 13례 중 12례는 항생제치료를 겸하였다. 그 외에

동반 증상으로 복통과 인후통 등을 호소하였으며, 비장 비대 7례(36.8%)와 장간막 림프절 종대 2례(10.0%)가 각각 관찰되었다.

한편, 반응성 림프절 종대로 진단된 16례는 모두 경부 종물을 주소로 내원하였으며, 발열이 있었던 경우는 2례(13%)였다. 그 중 1례는 발열, 인후통과 비장 비대가 관찰되었다.

KFD 환자의 발열($P=0.002$)과 비장 비대($P=0.047$)의 빈도는 반응성 림프절 종대 환아에 비하여 유의하게 높았다.(Table 1)

경부 림프절 종대는 KFD 환아 19례 중 18례에서 관찰되었으며 그 중 9례는 양측성이었고, 9례에서 일측성(우측 5례, 좌측 4례)이었다. 반면, 반응성 림프절 종대 환아 16례 중 11례는 양측성, 5례는 일측성(우측 3례, 좌측 2례)이었다. 하지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다.(Table 1)

2. 임상검사 소견

KFD 환아 19례 중 18례에서 말초혈액검사 및 바이러스 검사를 시행하였으며 말초혈액 백혈구 수는 900-16,300/ mm^3 으로서 평균 $4,542 \pm 3,526/\text{mm}^3$ 이었다. 그 중 14례

(77.7%)에서 $4,500/\text{mm}^3$ 이하로 백혈구 감소증 소견을 보였고, 3례에서는 정상 백혈구 수를 보였으며, 1례에서 $16,300/\text{mm}^3$ 으로 중등도의 백혈구 증가증을 나타냈다. 절대 호중구 수는 $780-10,760/\text{mm}^3$ 으로서 평균 $2,741 \pm 2,684/\text{mm}^3$ 이었다. 또한 혈색소는 평균 $12.01 \pm 1.18 \text{ g/dL}$ 로 정상 소아들보다 낮은 소견을 보였으며, 혈소판 수치는 3례(16.6%)에서 $150\text{만}/\text{mm}^3$ 이하로 정도의 혈소판 감소를 보였지만 평균 $233.7\text{만} \pm 80\text{만}/\text{mm}^3$ 으로 정상범위였다. 15례에서 측정된 C-반응성 단백은 $0.3-8.1 \text{ mg/dL}$ 으로서 평균 $2.6 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ 로 정도의 상승 소견을 나타냈다. 적혈구 침강속도는 13례 중 11례(84.6%)에서 20 mm/hr 이상으로 상승되어 있었고, 평균 $40.7 \pm 22.1 \text{ mm/hr}$ 이었다. 간 기능 수치는 11례(61.1%)에서 정상범위였고, 7례(38.8%)에서만 상승되어 있었다. Lactate Dehydrogenase (LDH)는 검사한 7례에서 모두 200 U/L 이상으로 상승되어 있었다. Anti-streptolysin O (ASO)치는 측정된 12례 중 10례(83.3%)에서 $310-6,660 \text{ U/mL}$ 로서 평균 200 U/mL 이상 증가하여 있었다. 혈액배양검사에서는 모두 음성이었다.(Table 2) 한편, 반응성 림프절 종대로 진단된 환아들은 말초혈액 백혈구 수는 대부분 정상범위였고, 혈구 침강속도는 검사한 4례 중 1례(25%)에서만 증가된 소견을 보였다.

KFD 환아에서 백혈구 감소증의 빈도($P=0.002$), 적혈구 침강속도의 증가($P=0.001$) 및 ASO치의 증가($P=0.043$)가 반응성 림프절 종대 환아에 비하여 유의하게 높았다.(Table 2)

KFD 환아들에서 EBV 감염여부 확인을 위해 검사한 13례 중 3례에서 EBV-viral capsid antigen (VCA) immunoglobulin (Ig)M(+), IgG(+), 와 EBV nuclear antigen (EBNA) (+)으로 급성 EBV 감염을 시사하였고, 2례는 음성, 8례는 EBV-VCA IgG(+)으로서 과거 감염을 뜻하는 소견을 보였다. 그 외 1례에서는 Measles IgM(+), IgG(+)를 보였고, 호흡기바이러스 7종 검사를 시행한 1례에서는 adenovirus만 검출되었다. 그리고 반응성 림프절 종대 환아 16례 중 발열을 동반했던 1례에서 행한 호흡기 바이러스 7종 검사 결과는 모두 음성이었다.

3. 방사선학적 소견

KFD 환아 19례 중 16례에서 CT를 시행한 바, 병적 림프절 종대가 양측 8례, 우측 5례, 좌측 3례에서 관찰되었으며 피막주위 침범 소견 9례와 괴사 소견 4례가 각각 확인되었다. 이에 비해 반응성 림프절 종대로 진단받은 환아 16례

Table 1. Clinical Differences between KFD and Reactive Hyperplasia

Symptoms and signs	KFD	Reactive hyperplasia	P-value
Neck mass	18 (95)	16 (100)	>0.05
With pain	6 (33)	2 (13)	
Without pain	12 (67)	14 (87)	
Fever	13 (68)	2 (13)	0.002
Splenomegaly	7 (36)	1 (6)	0.047
Chill	2 (10)	0 (0)	>0.05
Mesenteric LAP	2 (10)	0 (0)	>0.05
Sore throat	2 (10)	1 (6)	>0.05
Abdominal pain	2 (10)	0 (0)	>0.05
Cough	1 (5)	1 (6)	>0.05
Headache	1 (5)	0 (0)	>0.05
Location of LN			
Cervical	18 (95)	16 (100)	>0.05
Both	9 (50)	11 (69)	>0.05
Right	5 (28)	3 (19)	>0.05
Left	4 (22)	2 (12)	>0.05
Abdominal	2 (10)	0 (0)	>0.05
Axillary	1 (5)	0 (0)	>0.05
Total	19 (100)	16 (100)	

Values are presented as number (%). KFD, Kikuchi-Fujimoto disease; LAP, lymphadenopathy; LN, lymph node.

Table 2. Comparison of Laboratory and Radiologic Findings between KFD and Reactive Hyperplasia

	KFD	Reactive hyperplasia	P-value
Laboratory findings			
WBC			0.002
<4,500/mm ³	14 (78)	3 (19)	
4,500-10,000/mm ³	3 (17)	11 (69)	
>10,000/mm ³	1 (5)	2 (12)	
Platelet			>0.05
<150,000/mm ³	3 (17)	0 (0)	
>150,000/mm ³	15 (83)	16 (100)	
ESR			0.001
>20 mm/hr	11 (85)	1 (25)	
AST/ALT			>0.05
Normal	11 (61)	14 (87)	
High	7 (39)	2 (13)	
LDH			>0.05
>200	7 (100)	5 (83)	
ASO			0.043
>200 U/mL	10 (83)	1 (50)	
Radiologic findings			
Involved lesion			>0.05
Bilateral	8 (50)	11 (69)	
Ipsilateral	8 (50)	5 (31)	
Enhanced pattern			>0.05
Well-enhanced	13 (81)	8 (50)	
Not enhanced	3 (19)	8 (50)	
Necrosis			>0.05
Present	4 (25)	2 (13)	
Absent	12 (75)	14 (87)	
Perinodal infiltration			0.001
Present	9 (56)	0 (0)	
Absent	7 (44)	16 (100)	

Values are presented as number (%). KFD, Kikuchi-Fujimoto disease; WBC, white blood cell; ESR, erythrocyte sedimentation rate; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ASO, anti-streptolysin O.

에서는 양측성(69%)인 경우가 일측성(31%)인 경우에 비해 많았으며, 괴사 소견(13%)이나 괴막주위 침범 레는 없었다.(Table 2) 괴막주위 침범의 빈도는 KFD 환아에서 통계적으로 유의하게 높았다.($P=0.001$)

KFD 환아 중 경부초음파검사를 시행한 5례에서 모두 다발성으로 종대된 림프절을 확인할 수 있었고, 3례(60%)에서 괴막주위 침범 소견을 보였는데 2례(40%)에서는 비문이 잘 유지되고 있었으며, 괴사 소견은 모두에서 관찰할 수 없었다. 반면, 반응성 림프절 종대 환아는 4례에서 경부초음

파검사를 시행하였고 모두 괴사부위를 포함하지 않았으며, 괴막주위 침범은 1례, 비문소실 1례의 소견을 각각 나타내어 KFD와 유사한 소견을 보였다. 특징적인 경부 초음파 소견을 비교하면 KFD로 진단된 11세 여자 환아의 경우 타원형 모양의 다발성 림프절들이 고에코성의 테두리(hyperechoic rims)와 괴막주변이 침범된 소견을 보였고, 반응성 림프절 종대로 진단된 3세 남자 환아의 경우는 괴막 소실이 있고 괴막주위 침범이 있는 원형의 림프절이 관찰되었다.

4. 병리학적 소견

KFD 환아 19례 중 10례(52.6%)는 절제생검에 의하여, 9례(47.4%)는 세침흡인세포검사로서 각각 확진할 수 있었다. 후자의 경우에는 절제생검을 시행하지 않았다.

KFD 환아의 병리학적 소견에서 림프절의 전체적인 구조는 비교적 잘 유지되어 있으면서 부분적인 괴사가 관찰되었다. 괴사 소견에는 다수의 세포자멸사가 보이며, 핵 먼지를 포식하고 있는 조직구의 침윤을 관찰할 수 있었다. 호산구 혹은 중성구와 같은 다핵 백혈구는 관찰할 수 없었다. 악성 림프종을 감별하기 위한 면역조직화학검사는 19례 중 6례에서 모두 반응성 종대 양상을 보여 배제할 수 있었다.

또한, 반응성 림프절 종대로 진단된 16례에서 절제생검을 통해 병리조직학적인 검사가 가능하였다. 림프절은 다양한 정도로 커져 있으면서, 조직학적으로 여포성 증식, 미만성 부피질성 림프구 증식, 혹은 림프동 조직구 증식의 형태를 보였다.

특징적인 병리조직학적 소견을 Hematoxylin-eosin stain 으로 고배율로 관찰하였을 때 KFD 환아의 경우 호산성 섬유소와 세포자멸사를 동반한 괴사 부분과 조직구 침윤을 관찰할 수 있었고 반응성 림프절 종대 환아의 경우 림프절의 구조가 잘 유지되어 있었으며 활성화된 배증심을 가지고 있는 림프여포를 관찰할 수 있었다.

5. 치료 방법 및 예후

KFD 환아 19례 중 17례는 입원 당시 감염성 질환을 배제하기 위해 항생제 치료를 시작하였다. 항생제 치료를 받은 환아들 중 2례에서 임상 증상의 호전이 없고 중증 패혈증을 배제할 수 없어 정맥 면역글로블린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 투여하였다. 그 중 1례는 IVIG 투여 후 증상이 호전되었으며, 다른 1례는 IVIG 치료 후에도 증상 호전이 없어 스테로이드를 3일간 투여 후 증상이 호전되었다. 5례에서 스테로이드 치료를 시행하였으며, 1례에서는 보존적 치료만으로 증상 호전이 되었다. KFD 환아 19명 중

1례(5.3%)에서 재발 소견을 나타내었다.

고 찰

KFD의 발병률을 보면 아시아 지역의 젊은 20-30대 여성에서의 발병률이 높다고 알려져 있지만, 최근 연구들은 아시아 지역 뿐 아니라 인종이나, 성별, 나이와 상관없이 발병할 수 있다고 전하고 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 대부분 호발 연령은 25-29세이지만, 19개월 영아에서 발병한 예도 보고된 바 있다.¹³⁾ 또한 1992년 Kim 등¹⁴⁾이 우리나라 증례 118명을 대상으로 한 조사에 의하면 20-29세가 41.5%로 가장 많았고 소아의 경우도 17%나 되었다. 남녀의 비는 1:3-4로 여성에서 발병률이 높은 것으로 되어있으나 아시아인을 대상으로 한 연구에서는 1:1로 남녀의 차이가 없다는 보고도 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서 남녀의 발생 비율은 1:1.1이었다.

임상 증상으로는 동통을 동반하는 경부 림프절 종대, 항생체에 반응하지 않는 발열, 체중 감소, 전신 권태, 인후통, 피부 발진 등 비특이적 증상이 나타나며 경부 림프절 종대는 후삼각(posterior triangle)에서 가장 호발하는 것으로 알려졌다.^{1,2)} 본 연구에서도 경부 림프절 종대와 발열이 가장 흔한 임상 증상이었고 기타 증상으로 비장 비대, 오한, 복통과 인후통 등이 동반되었다.

본 연구에서 경부 종물을 주스로 내원한 환자 중 KFD로 진단된 환아 18명과 반응성 림프절 비대로 진단받은 환아 16명 사이에 발열빈도는 유의한 차이를 보였다($P=0.002$) 이를 통해 경부 종물을 주스로 내원한 환자 중 발열이 없다면 KFD의 가능성은 적다고 볼 수 있다.

소아의 림프절 종대의 진단은 가장 중요한 것이 정확한 병력 청취 및 신체검사이며 이때 환자의 연령, 증상, 위치, 크기 및 림프절의 크기의 변화 양상 등을 고려해야 한다. 종대된 림프절이 적절한 항생제 치료나 보존적인 치료에도 반응을 하지 않거나 심각한 질환이 의심되는 경우에는 감염성 질환이나 자가면역 질환 등을 감별하기 위하여 말초 혈액검사와 바이러스검사, 류마티스 인자, 항핵항체 등의 혈청검사를 시행함과 동시에 방사선학적 검사를 권장한다. Lee 등¹⁶⁾에 의해 보고된 연구에서 소아에서는 대부분의 경우 림프절 종대의 원인이 별다른 치료 필요 없는 비특이성 림프절염에 의한 것(41.9%)이었으며, 악성종양(4.3%), 선천성 질환(2.4%), 결핵(5.3%) 등의 조기 발견이 중요한 질환 또한 전체의 12%에 해당했다.

아직까지 KFD 병인이 확립되지 않았으며, 다양한 원인들이 제시되고 있다. EBV, varicella, cytomegalovirus,

human immunodeficiency virus, influenza 등의 바이러스와의 관련성이 보고되어 있고²⁻⁴⁾ toxoplasma¹⁷⁾나 yersinia¹⁸⁾에 대한 항체가 증가되어 있다는 보고도 있다. 또한 human herpesvirus-6가 원인이라는 보고도 있지만 아직까지 정확하게 밝혀지지 않았다.^{19,20)}

지금까지 알려진 면역학적인 병인을 보면, 세포매개성 면역반응(cell-mediated immunity)과 세포자멸사, 자가면역반응 등이 있다.^{20,21)} 전신성홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)은 가장 빈번히 관련되는 자가면역 질환이며, 이외 스틸씨병(Still's disease), 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease), 하시모토갑상선염(Hashimoto's thyroiditis) 등과 동반되어 발생한 보고들이 있다.^{10,22-25)} 그러나 본 연구에서 시행한 류마티스 인자는 대부분(75%) 음성이었고, 형광항핵항체도 음성(100%)이어서 자가 면역성 질환에 의한 것일 가능성은 적다고 추정된다.

병리학적으로는 전형적으로 3단계 proliferative phase, necrotizing phase 그리고 xanthomatous phase를 거치게 되는데, 병변을 구성하는 세포에서 관찰되는 세관 망상구조(tubuloreticular structure), 혈청 2'5'oligoadenylate synthetase의 증가와 병변의 조직구에 alpha-interferon 검출 등을 통하여 바이러스 감염설을 시사하기도 한다.²⁶⁻²⁸⁾ 본 연구에서 KFD 환자 13례 중 EBV-VCA IgM(+), IgG(+), EBNA(+)으로 확인된 3례(23%)는 급성 EBV 감염을 시사하였지만, 임상적 소견은 합당하지 않았다. 또한, 호흡기 증상을 동반했던 3례 중 adenovirus가 검출된 1례와 재발한 1례에서 마이코플라스마 항체가 1:1,280 및 혈청 총 IgE 1,466 IU/mL 밝혀진 바, KFD와 유의한 상관성이 없는 것으로 추정되지만 향후 지속적인 연구가 필요하다.

말초혈액검사는 경부 림프절 종대의 다른 원인들을 배제하는데 도움이 될 수 있으나 KFD를 확인하는데 유용한 검사항목으로 밝혀진 것은 없다. 일반적으로 KFD 환자의 경우 혈액검사에서 적혈구혈색소, 혈소판 수치는 각각 정상 범위이며, 적혈구 침강속도는 약 50-70%에서 20 mm/hr 이상 증가된다. 또한, KFD 환자 중 25-50%에서 백혈구 감소 소견이 동반된다는 보고가 있고^{29,30)} 간 효소 수치는 정상 범위이다. 본 연구에서도 적혈구 침강속도를 측정된 13례 중 11례에서 20 mm/hr 이상 증가되었고, 절반 이상(77.7%)의 환자에서 백혈구 감소증 소견을 보였다. 간 효소 수치는 절반 이상(61.1%)에서 정상범위였다. 간 비장 비대와 연관성이 있는 혈청 LDH는 검사 한 7례에서 모두 200 U/L 이상으로 상승되어 있었다.

소아의 경부 림프절 종대를 감별 진단하기 위하여 초기 경부초음파검사와 조영증강 CT를 권장하는데, 초음파검사의 경우 림프절의 위치와 병변을 확인하는데 도움이 된다. KFD의 경부초음파검사 소견은 반응성 림프절과 유사하게 저에코성으로 보이며 고에코성(hyperechogenic)의 문(hilum)을 나타낸다.³¹⁾ 그러나 경부초음파검사만으로는 반응성 림프절 종대와 KFD의 감별이 어렵기 때문에 임상 소견이나 검사 소견을 종합하여 경부 림프절 종대의 원인이 밝혀지지 않은 경우에는 진단을 위하여 조직생검이 필요하다.

경부 임파절 CT의 경우 피막주위 침범 또는 림프절 내의 괴사 등의 소견을 확인할 수 있으나 초음파검사에 비하여 방사선 조사량이 많은 단점이 있다. CT의 가장 흔한 소견은 일측성으로 경부 level II에서 V 사이에 균질한 여러 개의 림프절 종대(83%)이다. 이때 림프절 종대는 2.5 cm를 넘지 않는 것으로 되어 있다.³²⁾ 이러한 소견은 림프절 악성 종양과 유사한 것이나 KFD의 경우 림프절 크기가 림프절 악성 종양 만큼 크지 않기 때문에 감별 진단에 도움이 된다. Kwon 등³²⁾은 KFD 환자에서 CT 소견이 대개 일측성으로 림프절 주위 침윤(81.3%)과 림프절을 따른 균질한 조영 증강과(83.3%) 소수에서 저음영을 보이는 괴사 소견이 관찰되었다. 본 연구에서는 KFD 환자의 경우 CT에서 경부 림프절 종대는 16례에서 관찰되었으며 양측 8례, 우측 5례, 좌측 3례이었다. 또한, 피막 주위 침범 소견은 9례에서 발견되었고 4례에서는 괴사 소견을 동반하고 있었다. 이와 비교하여 반응성 림프절 종대의 경우 괴사 소견이나 피막주위 침범의 소견은 보이지 않았다. 이에 저자들은 CT검사에서 림프절 주위 침윤이나 괴사를 KFD의 특징으로 볼 수 있었다. 이는 반응성 림프절 종대와는 달리 악성 종양, 감염, 혈관염, 결체조직 질환 등에서 보이는 림프절 병변과 유사하므로 방사선학적으로 구분하기 어렵다고 생각되며, 이러한 소견이 있을 경우 감별진단에 포함시켜서 절제생검을 통하여 확인 할 필요성을 시사하고 있다.

미세침흡인세포검사법은 1930년 처음 소개 되었는데,³³⁾ 최근 시술이 안전하고 간편하여 외래에서 시행할 수 있으며^{16,34)} 판독이 빠르고 합병증이 거의 없어 비용대비 효율성이 높다는 장점¹⁶⁾ 때문에 임상가들이 선호하고 있다. 그러나 세침흡인검사의 경우 각각 위양성 37.5%, 위음성 50%로 확진 수단으로는 정확도가 떨어진다.^{35,36)} 그러므로 림프절 종대가 있는 환자에서 적절한 항생제에 반응이 없거나 보존적 치료에도 반응을 하지 않는다면 수술 합병증들의 위험성이 있지만 절제생검을 통해 원인 확인이 필요한 경우가 있다.

병리학적으로는 림프종, 전신성홍반성 낭창, toxoplasmosis, cat-scratch병, 야토병(tularemia, Ohara's disease), yersinia나 다른 세균성 감염에 의한 림프절염과의 감별이 필요하다. 특히 악성 림프종과의 감별이 가장 중요한데, 이때에는 림프절의 괴사 주변 부위에 단일한 종류의 종양 세포의 증식으로 림프 조직의 정상 구조가 대부분 소실되는 것으로 감별이 된다.³⁴⁾

전신성홍반성 낭창은 림프절 종대와 핵과피를 포함하는 괴사를 가지는 점이 KFD와 유사하나, 형질세포가 많고 헤마톡실린체(hematoxylin body)라는 물질이 있는 점으로 감별 할 수 있다.³⁷⁾ 기타 세균성 감염에 기인한 림프절염은 다량의 호중구를 포함하는 섬유소양 괴사 부위가 나타나는 점에서 KFD와 감별 가능하다.

KFD의 치료는 대개 수개월 이내에 자연 회복되므로 증상에 따른 보조적인 요법을 시행하는데 일반적으로 항생제의 투여는 효과가 없고, 경구 스테로이드제(prednisolone initial dose 0.5-2 mg/kg)는 임상 증상을 호전시키는데 유효한 것으로 알려졌다.¹²⁾ 본 연구에서도 19례 중 18례에서 감염성 질환을 배제하기 위하여 보존적 치료와 함께 항생제 치료를 하였으며, 항생제 치료에도 호전이 없었던 5례에서 스테로이드 치료를 하였다.

KFD의 재발은 3-4% 정도로 드문 것으로 보고 되고 있으며³⁸⁾ 본 연구에서는 1례(5.3%)에서만 재발 소견을 보였다. 그 환자의 경우 KFD 진단 후 항생제 및 보존적 치료를 시작한 지 6일 후 발열 및 임상 증상의 호전을 보여 퇴원하였으나 3회에 걸쳐 발열 및 경부 림프절 종대 등 재발 증상으로 입원치료를 하였다. 다른 감염성 질환이나 악성종양에 대한 감별 진단을 위하여 자세한 검사를 하였지만 특기할 만한 소견은 없으므로 대증적으로 치료 후 호전되었다.

결론적으로 지속되는 발열과 중등도 이상 경부 림프절 종대를 동반한 소아에서 KFD의 초음파검사 소견은 반응성 림프절과 유사하게 보이며 CT에서 악성 종양, 감염, 혈관염, 결체조직 질환 등에서 발견되는 림프절 병변과 유사하므로 방사선학적으로 감별 진단하기 어렵기 때문에 경부 림프절 종대가 있는 환자에서 임상 소견과 검사 소견을 종합하여도 확진할 수 없을 때 절제생검에 의한 병리조직학적 검사는 KFD 진단에 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

목적: 지속되는 발열과 중등도 이상 경부 림프절 종대를 동반한 소아에서 Kikuchi-Fujimoto disease (KFD)로 조

기에 감별진단하고 치료경과에 도움이 되고자 본 연구를 진행하였다.

방법: 경부 림프절 세침흡인세포검사나 절제생검에 의해서 KFD로 진단된 19례와 대조군으로 동일한 연령군이며 조직생검으로 확인된 비특이적 반응성 경부 림프절 종대환아 16명의 임상 소견을 후향적으로 비교하였다.

결과: KFD 환아들의 발병 당시 나이는 평균 11.8±3.61세였고, 남녀비는 1:1.1로 큰 차이가 없었고, 반응성 림프절 종대로 진단된 환아의 평균 나이는 11.1±5.96세였으며 남녀비는 1.7:1로 남자에서 더 많은 빈도를 보였다. 주된 증상으로 KFD 환아는 경부 종물 18례(94.7%), 발열 13례(68.4%)순이었고, 반응성 림프절 종대 환아들은 경부 종물(100%), 발열 2례(13%)였다. CT 소견상 KFD 환아에서 피막주위 침범 소견은 9례(56%), 피사 부위는 4례(25%)에서 동반하였고 반응성 림프절 종대로 진단받은 환아는 피사 부위나 피막주위 침범이 된 예는 없었다. 초음파 검사를 시행한 KFD 환아 5례에서 모두 다발성의 커져 있는 림프절을 확인할 수 있었고, 3례(60%)에서 피막주위 침범소견을 보였으며 피사 소견은 관찰할 수 없었다. 반면, 반응성 림프절 종대의 경우 KFD와 유사한 소견을 보였다.

결론: 지속되는 발열과 중등도 이상 경부 림프절 종대를 동반한 소아에서 KFD의 초음파검사 소견은 반응성 림프절과 유사하게 보이며 CT상 악성종양, 감염, 혈관염, 결체조직 질환 등에서 보이는 림프절 병변과 유사하므로 방사선학적으로 구분하기 어렵기 때문에 경부 림프절 종대가 있는 환아에서 임상 소견이나 검사 소견을 종합하여도 진단이 되지 않은 경우는 절제생검이 진단을 내리는데 도움이 될 수 있다고 생각한다.

참고 문헌

1. Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Kikuchi Fujimoto lymphadenitis: case report and literature review. *Am J Hematol* 2003;74:60-3.
2. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Kesueki Gakkai Zasshi* 1972;35:375-80.
3. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathological entity. *Naika* 1972;30:920-7.
4. Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis. A study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-23.
5. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994;18:219-31.
6. Debley JS, Rozansky DJ, Miller ML, Katz BZ, Greene ME. Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14-year-old girl. *Pediatrics* 1996;98:130-3.
7. Park HS, Sung MJ, Park SE, Lim YT. Kikuchi-Fujimoto disease of 16 children in a single center of Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:174-8.
8. Rosenberg HK, Markowitz RI, Kolberg H, Park C, Hubbard A, Bellah RD. Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:119-21.
9. Som PM. Lymph nodes of the neck. *Radiology* 1987;165:593-600.
10. 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.
11. Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53:636-8.
12. Chen JS, Chang KC, Cheng CN, Tsai WH, Su IJ. Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *Haematologica* 2000;85:998-1000.
13. 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.
14. Kim KH, Jung SH, Park C, Choi IJ. Subacute necrotizing lymphadenitis--a collective clinicopathological and immunohistochemical study. *Yonsei Med J* 1992;33:32-40.
15. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650-3.
16. Lee SM, Oh YJ, Jun YH, Hong YJ, Son BK, Kim SK, et al. Fine needle aspiration cytology of enlarged lymph nodes in children and adole-

- scents. *Korean J Pediatr* 2006;49:167-72.
17. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H. Necrotizing lymphadenitis: possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;376:247-53.
 18. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH. Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 1983; 7:825-39.
 19. Krueger GR, Klueppelberg U, Hoffmann A, Ablashi DV. Clinical correlates of infection with human herpesvirus-6. *In Vivo* 1994;8:457-85.
 20. Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, Raffeld M, Jaffe ES. An investigation of the 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.
 21. Liu Q, Ohshima K, Shinohara T, Kikuchi M. Apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Pathol Int* 1995;45:729-34.
 22. 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.
 23. Gourley I, Bell AL, Biggart D. Kikuchi's disease as a presenting feature of mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:104-7.
 24. Rubio SI, Plewinsky TS, Sabatini M, Poretsky L. Kikuchi's disease associated with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1996;19: 136-7.
 25. Ahn CY, Oh MG, Ha JH, Kim SH, Hur JA. A case of systemic lupus erythematosus associated with Kikuchi-Fujimoto's disease. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:297-301.
 26. 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 Medical Pub, 1990:251-7.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Eimoto T, Kikuchi M, Mitsui T. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. An ultrastructural study in comparison with other types of lymphadenitis. *Acta Pathol Jpn* 1983;33:863-79.
 30. Naito Y, Okamura S, Iwata Y, Niho Y, Otsuka T, Yamano Y, et al. Granulocytopenia in histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration: decreased CFU-C and an inhibitory effect of the serum. *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1985;48:1053-8.
 31. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1691-9.
 32. Kwon SY, Kim TK, Kim YS, Lee KY, Lee NJ, Seol HY. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1099-102.
 33. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930;92:169-81.
 34. Koh YH, Choi IJ, Lee YB. Subacute necrotizing lymphadenitis. *Korean J Pathol* 1983;17:257-62.
 35. Tong TR, Chan OW, Lee KC. Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001;45:953-7.
 36. Greenberg ML, Cartwright L, McDonald DA. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): cytologic diagnosis by fine-needle biopsy. *Diagn Cytopathol* 1993;9:444-7.
 37. Piccirillo JF, Lanza DC, Stasio EA, Moloy PJ. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:800-2.
 38. Chiu CF, Chow KC, Lin TY, Tsai MH, Shih CM, Chen LM. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000;113:774-81.