

## 항핵항체 양성을 보인 아급성 괴사성 림프절염 1례

박혜영 · 박병수 · 심준용 · 박석원 · 김황민 · 김종수 · 송지선\* · 박광화\*

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*

= Abstract =

### A Case of Subacute Necrotizing Lymphadenitis with ANA

Hae Young Park, M.D., Pyoung Su Park, M.D., Jun Yong Shim, M.D.  
Seok Won Park, M.D., Hwang Min Kim, M.D., Jong Soo Kim, M.D.  
Ji Sun Song, M.D.\* and Kwang Hwa Park, M.D.\*

*Department of Pediatrics, Pathology\*, Wonju College of Medicine,  
Yonsei University, Wonju, Korea*

Since the first description of Kikuchi disease(Subacute necrotizing lymphadenitis) in Japan, 1972, this condition has been reported in a worldwide. The etiology remains unknown. This disease shows a marked predilection for young woman, and a few cases in children has been reported. The usual initial clinical manifestation is localized cervical lymphadenopathy with fever, weight loss and myalgia. We experienced a 6 year-old girl of subacute necrotizing lymphadenitis with ANA, therefore report a brief review with the related literatures.

**Key Words :** Subacute necrotizing lymphadenitis, Kikuchi disease

보고하는 바이다.

## 서 론

Kikuchi 병(아급성 괴사성 림프절염)은 1972년 일본에서 처음으로 보고된 이후 미국, 서유럽, 아시아에서 지속적인 보고가 있으나, 현재까지 확실한 원인이 밝혀지지 않은 질환이다. 이는 대부분 20~30세의 젊은 여자에서 많이 발생하며 소아에서는 드물고 임상적으로는 경부의 비압통성 림프절 종창과 함께 고열, 체중 감소 등의 전신 증상을 동반하는 질환이다. 저자들은 지속적인 고열 및 경부 림프절 종창으로 내원한 ANA 양성인 6세된 여아에서 경부 림프절 생검 결과 아급성 괴사성 림프절염으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께

## 증 례

6세 여아가 내원 7일 전부터의 고열 및 우측 경부의 경한 동통성 종창을 주소로 개인 의원에서 치료받던 중 증상의 호전을 보이지 않아 본원 소아과에 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특이 소견 없었고, 이학적 소견상 영양 상태와 발육 상태는 양호하였으나, 우측 악하부에서 2×2 cm 크기의 중등도로 압통이 있는 연한 림프절 종창이 촉진되었다. 액와부와 서혜부 림프절 및 간과 비장은 촉진되지 않았으며 그외 특이 소견은 없었다. 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 10.5 g/dL, 헤마토크리트 33.8%, 백혈구수 5,230/mm<sup>3</sup>(다핵구 46%, 림프구 38%, 단핵구 15%)이었으나 입원 17일째 혈색소 9.6 g/dL, 헤마토크리트 28.5%를 보였으며, 백혈구

수는 감소하여  $3,130/\text{mm}^3$ (다핵구 35%, 림프구 51%, 단핵구 10%)이었다. 말초 도말 검사상 비전형적 림프구는 볼 수 없었다. 혈소판 수는  $334,000/\text{mm}^3$ 으로 정상이었으며, 적혈구 침강 속도는  $98 \text{ mm/hr}$ 로 증가되어 있었고, CRP는  $2.2 \text{ mg/dL}$ 로 약간 증가된 소견을 보였다. AST, ALT는 각각  $27 \text{ IU/L}$ ,  $11 \text{ IU/L}$ 로 정상이었으나, 입원 중  $100 \text{ IU/L}$ ,  $109 \text{ IU/L}$ 까지 증가하였다. LDH는  $804 \text{ U/L}$ , 혈청 IgA, IgM, IgE는 각각  $271$ ,  $271$ ,  $267 \text{ mg/dL}$ 로 증가하였다. Epstein-Barr 바이러스 검사상 IgM 항체는 음성, IgG 항체는 양성이었으며, 항핵항체(ANA)는 1:160으로 양성을 보였다. 그 외 요 배양 검사, 대

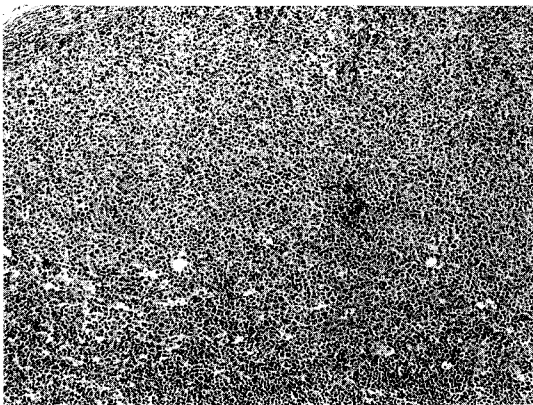


Fig. 1. The lymph node reveals an irregular, pale-staining area including necrosis(H&E,  $\times 100$ ).

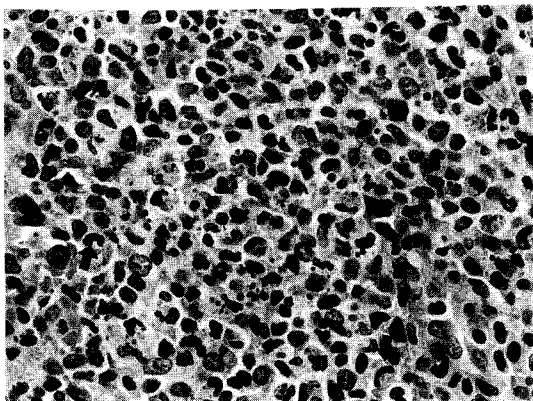


Fig. 2. The pale area is composed of many histiocytes with C-shaped nuclei(arrow), immunoblasts, and karyorrhectic debris(arrow head)(H&E,  $\times 400$ ).

변 배양 검사, widal test, anti-DNA 항체, LE 세포, 류마티오이드 인자, HAV 항체, HCV 항체, HBs 항원 항체, 이종 항체, 결핵 반응 검사, 매독 검사는 모두 음성이었고  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $CH_{50}$ 은 모두 정상이었다. 그리고 흉부 방사선 검사상 특이 소견 없었으며, 경부 초음파 검사상 우측의 큰 림프절 종창 외에도 좌측에 작은 림프절 종창이 확인되었다.

환아는 항생제 치료에도 불구하고 고열 및 경부 림프절 종창이 지속되어 입원 14일째 우측 경부의 림프절 생검을 시행하였다. 생검된 림프절의 크기는  $0.7 \text{ cm}$ 이었고, 현미경 검사상 여러 곳에 괴사를 포함하는 창백하게 염색된 부위가 있었다(Fig. 1). 이 부위는 고배율 소견상 주로 C자형 핵을 갖는 조직구와 면역아세포로 구성되었으며 핵붕괴가 자주 관찰되었고, 다형핵 세포는 없었다(Fig. 2). 흥반성 낭창성 림프절염에서 보이는 hematoxylin body나 형질세포는 관찰되지 않았고, Ziehl-Neelsen stain 결과는 음성이었다. 환아는 입원 16일째부터 고열은 보이지 않았고, 그 후 시행한 말초 혈액 검사 및 간기능 검사는 모두 정상이었으며 현재 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

Kikuchi 병은 1972년 일본에서 보고된 이후 아기를 중심으로 세계 각지에서 보고되고 있는 질환이다. 임상적 특징을 보면 발병 연령은 30대 이전으로 주로 젊은 여성에서 호발하며 남녀비는 1:4 정도로 여자에서 호발하며, 임상적 주소로는 경부 림프절 비대가 가장 흔하나, 발열, 압통, 체중 감소, 오한, 발한, 오심, 구토, 복통, 근육통, 관절통, 설사, 간비장 비대 등을 보일 수도 있다<sup>1-3)</sup>. 그 외에도 두드러기, 홍역, 약진과 유사한 피부 발진을 보이기도 하며, 침샘 종대나 피하 결절이 보일 수도 있다. 혈액학적 검사 소견에서는 50% 정도에서 백혈구 감소를 보이며<sup>5-7)</sup> 그 외 림프구나 단핵구 증가가 동반하기도 하고, 비전형적 림프구의 증가를 보이기도 한다. 적혈구 침강 속도는 항진되고<sup>1,7)</sup>, CRP는 양성일 수 있으며 LDH가 증가할 수 있다. 또한 간 수치 증가를 보일 수도 있으며, 바이러스 감염에

대한 혈청학적 검사에서 양성 소견을 보일 수 있다. 뿐만 아니라 보체의 감소나 Cryoglobulin 증가, ANA, LE 세포, 류마토이드 인자 등을 보일 수 있다<sup>8)</sup>.

본 질환의 원인은 아직 확실하지 않다. 바이러스의 만성 감염을 나타내는 항체의 증가, 여러 가지 감염성 질환과 유사한 조직 소견, 질병 초기에 림프구와 조직구, 내피세포에서 관찰되는 tubular inclusion, 혈청 2'-5' oligoadenylate synthetase의 증가 등으로 바이러스 감염에 의한 것으로 보기도 한다. 그러나, 항체의 존재만으로 바이러스를 원인균주로 단정짓기에는 불충분하다. 또한 Epstein-Barr 바이러스 IgG나 HBs 항체 또는 항원이 양성을 보인 환자에서 in situ hybridization을 실시한 결과 모두 EB 바이러스나 HBV genome에 대해 음성을 보이므로 EB 바이러스나 HBV가 원인이 아닐 것이라는 국내 보고<sup>9)</sup>도 있다. 따라서 바이러스가 원인이라는 확실한 감염의 증거는 발견되지 않고 있으나, 임상병리 소견상 바이러스와 관계 있는 것으로 보는 견해가 주류를 이루고 있다<sup>9)</sup>.

면역 형광 검사에서는 병변에서 보체와 여러 면역 글로블린에 침착을 보이며<sup>9)</sup>, 피사 부위의 세포가 주로 T 세포와 대식세포이고, 질병 초기에 억제 T 세포가 증가하고 후기에 보조 T 세포가 증가하는<sup>8)</sup> 등의 변화를 보인다. 따라서 Kikuchi 병을 화학적 또는 물리적 변화나 종양, 그리고 감염 등 여러 인자에 의한 T 세포의 과면역 반응이나 자가면역 반응에 의한 것으로 보기도 한다.

확진은 비대한 림프절의 세침 흡인 검사나 생검을 통해 이루어지며<sup>1, 7)</sup>, 그 병리 소견은 시기적인 변화에 따라 3단계로 구분되는 데, 초기에는 림프구의 피질하 부위(paracortex)에 림프구성 세포, 조직구, 단핵세포, 면역아세포, 핵붕괴와 함께 중심에 피사를 보이고(proliferative phase), 점차 광범위한 피사가 진행되어 거의 전체 림프구 조직이 파괴되며(necrotizing phase), 이후 피사된 부위가 재흡수되고 정상 림프구의 구조로 회복된다(xanthomatous phase). 그리고 특징적으로 피사성 부위에서는 다형 핵 세포는 관찰되지 않으며, 형질세포성 변화를 동반하기도 한다<sup>1-6, 10)</sup>. 그러나 피질하부위의 형질세포

포성 변화는 Kikuchi 병 외에도 비특이적 반응성 림프절염, 악성 종양이 전이된 림프선에서도 관찰될 수 있는 비특이적 변화라는 보고도 있다<sup>11)</sup>.

초기변화(proliferative phase)는 Hodgkin lymphoma와 유사하지만 lymphoma에 특징적인 Reed sternberg cells과 background cell population의 유무로 감별할 수 있다. 그러나, 실제 Kikuchi 병의 보고 예 중 40%는 처음에 Hodgkin lymphoma로 진단된다<sup>4)</sup>. 피사가 진행되는 necrotizing phase는 결핵, 진균증, 매독, Epstein-Barr 바이러스, Cat-scratch 병, 나병 등의 감염성 질환, 류마토이드 관절염, 예방 접종후의 알레르기성 반응이나 전신성 홍반성 낭창에 의한 림프절 변화와 유사하다<sup>8)</sup>. 특히 일부에서는 Kikuchi 병의 진단 전후에 전신성 홍반성 낭창이 진단되기도 하고, 어떤 경우는 Kikuchi 병과 전신성 홍반성 낭창이 동시에 진단되기도 하여<sup>12)</sup> Kikuchi 병을 바이러스 항원에 의한 면역학적 반응으로 발병하는 전신성 홍반성 낭창의 self-limiting form일 수 있다는 보고도 있다. 그럼에도 불구하고 Kikuchi 병에서는 보통 ANA와 류마토이드 인자에 대한 검사 결과 음성을 보여 자가 면역 질환이라는 사실을 완전히 뒷받침하지는 않고 있다. 본 증례에서는 ANA 양성이었으나, LE 세포나 류마토이드 인자는 음성이었다. 또 이 질환은 특징적으로 adult still disease, mixed connective disease, 전신성 홍반성 낭창 등의 결체 조직 질환과 연관되어 있어 이러한 결체 조직 질환과 공통된 원인에 의한 것이라는 보고도 있다<sup>13)</sup>.

감별 진단이 필요한 질환으로는 악성 림프종, Yersinia 감염, Cat-scratch 병, Toxoplasmic lymphadenitis, 전염성 단핵구증, 후천성 면역 결핍증, 림프절 경색, Kawasaki 병, 전신성 홍반성 낭창, Brucellosis 그외 Cytomegalovirus, Herpes Simplex virus-6와 Parvovirus B19 감염 등이 있다<sup>4)</sup>. 실제 오진으로 인해 불필요한 항암치료나 결핵 치료를 했던 경우도 보고되고 있다<sup>14, 15)</sup>. 따라서 결핵 유병률이 높은 국내에서는 특히 생검 조직에 대해 Ziehl-Neelsen stain과 결핵균 배양 검사를 시행해야 한다고 강조하고 있다<sup>16)</sup>.

예후는 매우 좋아 대부분 수개월내에 자연적으

로 치유되며<sup>1-7)</sup>, 항생제에는 반응하지 않는 것이 특징이다<sup>6)</sup>. 그러나, SLE 증상을 함께 보이거나, SLE 증상은 전혀 없지만 ANA 양성을 보였던 경우에서 심부전으로 사망한 예가 보고된 바 있고<sup>17)</sup>, ANA 유무가 이 질환의 예후와 관련될 것이라는 보고도 있다.

재발율은 3% 정도로 알려져 있으며<sup>1)</sup>, 초기 발병 1년 또는 12년 후에 재발하는 것으로 되어 있다. 또한 다른 자가 면역 질환, 특히 전신성 홍반성 낭창과 연관성이 있기 때문에 양성 질환임에도 불구하고 장기적인 추적 관찰이 요구된다<sup>12)</sup>.

국내에서는 12세 이상의 소아나 젊은 성인 여성에서 보고된 예가 있으며, 세포 흡인 검사 소견이나 병리조직학적 소견에 대한 보고가 대부분이고, 최근에는 EB 바이러스나 B형 간염 바이러스 등에 대한 혈청학적 검사 결과에 대한 보고<sup>18)</sup>도 있다. 이들 보고에서는 ANA 유무에 대해서는 언급되고 있지 않다. 집먼지 진드기 알레르기에 의한 천식과 비염으로 면역치료를 받고 있는 남아에서 병발된 레에서는, ANA가 약양성이었으나 이것은 총 IgE 증가, 특히 IgE 증가를 보여 알레르겐에 대한 심한 자가 면역 반응의 결과로 추정된다고 하였다<sup>7)</sup>. 액와에 발생한 보고<sup>19)</sup>는 임상 경과와 조직학적 소견은 본 증례와 일치하나, 적혈구 침강 속도는 약간 상승을 보였고, 간기능 검사는 정상이었으며, 경부 림프절 침범은 없었다. 또한 Epstein-Barr 바이러스나 간염 바이러스에 대한 항체 및 ANA에 대한 검사는 시행되지 않아 본 증례와는 약간의 차이를 보였다.

## 요 약

저자들은 이전의 보고와 달리 알레르기의 과거력이 없으면서 ANA 양성을 보인 6세된 여아에서 아급성 과사성 림프절염 1례를 경험하였기에 주로 자가 면역 질환과의 관련성에 대한 최근의 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Garcia CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:11-5.
- 2) Chamulak GA, Brynes GA, Nathwani BNI. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:514-23.
- 3) Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease. *Am J Surg Pathol* 1991;15:196-7.
- 4) Dorman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-45.
- 5) Ali MH, Horton LW. Necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration(Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 1985;38:1252-7.
- 6) Unger PD, Pappaport KM, Strauchen JA. Necrotizing Lymphadenitis(Kikuchi's disease). *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1031-4.
- 7) 김동준, 문성엽, 이하백, 고영혜. 소아 아급성 과사성 림프절염(Kikuchi 병) 1례. *소아과* 1995;38:1141-5.
- 8) 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; 98:130-2.
- 9) Kyung Ja Cho, Seung Sook Lee, Shin Kwang Khang. Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis : A clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Medical Science* 1996;11;409-14.
- 10) Cousin F, Greezard P, Roth B, Balme B, Gregoire-Bardel M, Perrot H. Kikuchi disease associated with Still disease. *Int J Dermatol* 1999; 38:464-7.
- 11) Aqel NM. A study of plasmacytoid monocytes in Kikuchi's disease, nonspecific reactive lymphadenitis and lymph nodes containing metastatic malignant tumors. *J Pathol* 1997;182:182.

- 12) Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, Anibarro-Garcia A, Redondo-Martinez E, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. QJM 1997;90:531-3.
- 13) Meyer O. Kikuchi disease. Ann Med Interne (Paris) 1999;150:199-204.
- 14) Dylewski J, Berry G, Pham-Dang H. An usual cause of cervical lymphadenitis : Kikuchi-Fujimoto disease. Rev Infect Dis 1991;13:823-925.
- 15) Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease):continuing diagnostic difficulties. Histopathol 1998;33:248-54.
- 16) Jin Hong Yoo, Jung Hyun Choi, Yan Ree Kim, Wan Shik Shin, Moon Won Kang. Kikuchi-Fujimoto disease : Benign cause of fever and lymphadenopathy. Am J Med 1997;103:332-3.
- 17) Chan JKC, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer 1989;63:1856-62.
- 18) Joryung Huh, Hyuri Sook chi, Sung Sook Kim, Gyungyub Gong. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi-Fujimoto disease). J Korean Med Sci 1998;13: 27-30.
- 19) 김원배, 강정희, 이수경, 이수남. 액와에 발생한 아급성 괴사성 림프절염 1례. 소아감염 1997; 150-4.

---