

루푸스 환자에서 발생한 Kikuchi-Fujimoto병

조선대학교 의과대학 내과학교실, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실*

안치용 · 오명근 · 하재화 · 김상현 · 허지안*

= Abstract =

A Case of Systemic Lupus Erythematosus Associated with Kikuchi-Fujimoto's Disease

Chi-Young Ahn, M.D., Myueng-Geun Oh, M.D., Jae-hwa Ha, M.D.,
Sang-Hyon Kim, M.D., Ji-An Hur, M.D.*

Department of Internal Medicine, Chosun University College of Medicine, Gwangju,
The Catholic University of Korea College of Medicine*, Seoul, Korea

Kikuchi-Fujimoto's disease (KFD) is a rare self-limiting necrotizing lymphadenitis found mainly in young women. Patients typically present with lymphadenopathy and often with a high fever. The etiology of the disease remains unknown, but various infection and autoimmune processes have been postulated to be the cause. We report here on a 22-year-old female with 7-year history of systemic lupus erythematosus presented with high fever and many enlarged cervical lymph nodes. Neck computed tomography scan showed multiple lymphadenopathies and KFD was proven by under sonographic guidance percutaneous needle biopsy.

Key Words: Kikuchi-Fujimoto's disease, Systemic lupus erythematosus, Lymphadenopathy

서론

Kikuchi-Fujimoto병(Kikuchi-Fujimoto's Disease, 아급성 괴사성 림프절염)은 림프절 종대와 발열 및 호중

구 감소를 주 증상으로 하는 드문 질환으로 비교적 젊은 아시아 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있다(1-3). 발병원인에 대해서는 바이러스 감염, 자가면역 질환과의 연관성 등이 논의되고 있으나 아직 정확히 밝혀진 것은 없다. 임상 경과를 대부분 양성으로

<접수일 : 2007년 7월 5일, 심사통과일 : 2007년 7월 18일>

※통신저자 : 김 상 현

광주광역시 동구 서석동 588번지

조선대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

Tel : 062) 230-6381, Fax : 062) 234-9653, E-mail : mdkim9111@hanmail.net

수개월에 걸쳐 자연 호전 되는 것으로 알려져 있으며, 재발률은 3~5% 정도로 알려져 있다 (4). 그러나, 전신홍반루푸스(이하 루푸스)에서 발생한 림프절염과는 임상 경과 및 조직학적 소견이 유사하여 감별이 힘든 경우가 많고, 드물게 루푸스 환자에서 나타나는 예도 있다. 그러나, 루푸스 환자에서 발생한 KFD는 전 세계에 17예일 정도로 드물다 (5). 저자들은 다발성 경부 림프절 종대와 동통, 발열을 주소로 내원한 22세 루푸스 환자에서 Kikuchi병을 진단하고 치료 후 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 22세 여자

주 소: 2주간의 발열 및 다발성 경부 림프절 종대

현병력: 7년 전 루푸스 진단 후 개인 의원에서 지속적인 약물 치료로 비교적 잘 지내오던 환자로, 본원 내원 2주 전부터 발생한 발열 및 다발성 경부 림프절 종대로 입원하였다.

과거력: 특이사항 없음

신체 검사: 내원 당시 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 분당 108회, 호흡수 분당 22회, 체온은 38.5°C였다. 의식은 명료하였으며 외견상 급성 병색을 보였다. 결막 및 공막은 정상이었으며 경부에 압통을 동반한 움직이는 종물이 양측성으로 촉진되었다. 흉부 청진상 호흡음은 정상이었으며 심 잡음은 청취되지 않았다. 복부 진찰에서 특이사항은 없었다. 관절통은 없었고, 사지의 부종은 없었다. 피부 발진이나 홍반은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 4,150/mL (과립구 70.2%, 림프구 26.9%), 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판 230,000/mL, 적혈구 침강 속도 39 mm/hr, C-반응단백 3.09 mg/dL (0~0.3 mg/dL)이었으며, anti-DNA Ab 95 IU/mL 이상, CH50 22 U/mL, C3 42.7 mg/dL, C4 21.8 mg/dL, 생화학적 검사상 AST 51.7 IU/L, ALT 10.2 IU/L, ALP 28 IU/L, LDH 1475 U/L, BUN 30.6 mg/dL, Cr 1.48 mg/dL, 24시간소변단백 1,628.3 mg/day였다. 바이러스에 대한 혈청학적 검사상 HBs Ag 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성, anti-HAV IgM 음성, CMV IgM 음성, CMV PCR 음

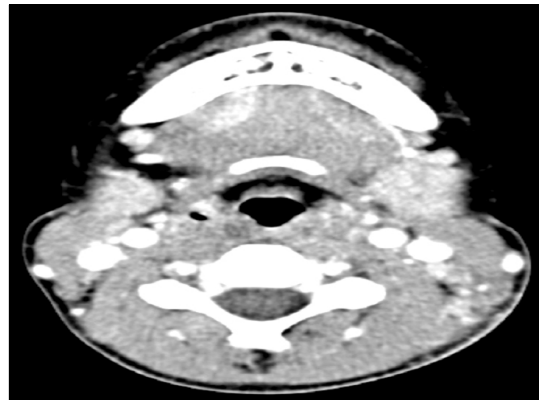


Fig. 1. Neck computed tomography (CT) scan showed multiple lymphadenopathies.

성, CMV Ag 음성, EBV IgM 음성, EBV PCR 음성, anti-HIV 음성이었다. Anti-mycoplasma antibody 음성, heterophil antibody 음성, chlamydia trachomatis IgM 음성, sputum AFB stain 음성, sputum tuberculosis PCR 음성, Mantoux test 음성이었다. 소변 검사는 특이소견 없었다.

방사선학 소견: 경부 전산화단층촬영상(그림 1) 양측 귀밑샘 공간, 양측 인두 뒤 공간, 양측 속목동맥 공간, 오른쪽 하악 하 공간, 왼쪽 바깥목 및 왼쪽 빗장 위 공간 등에서 조영 증강되는 림프절 관찰되었으며, 내부 괴사 관찰되는 림프절은 관찰되지 않았다(그림 1).

병리학 소견: 입원 후 초음파 유도 하 경부 림프절 세침흡인검사 시행하였다. Papanicolaou 40배 염색소견상 괴사 부분이 산재되어있으며, 또한 불규칙적인 염색상을 보였다. Papanicolaou 200배 소견상 괴사 부위 주변에 핵붕괴 물질(karyorrhexis, nuclear fragmentation)과 단핵구의 침윤이 보이며 림프구 및 조직구의 증식 소견 보였으며, 루푸스에서 발생하는 림프절염의 특징인 중성구나 형질세포는 관찰되지 않아 아급성 괴사성 림프절염이 진단되었다(그림 2, 3).

치료 및 경과: 경구 비스테로이드성 항염제 및 경구 스테로이드(prednisolone)로 치료를 시작하였다. 약물 투여 2일 후 발열은 사라졌고, 림프절은 크기가 줄어들었다. 림프절 압통도 감소 하면서 전신상태 호전되었다. 치료 도중 AST/ALT 151/119 IU/L까지 상승하여 간염 바이러스 확인하였으나 특이소견 없

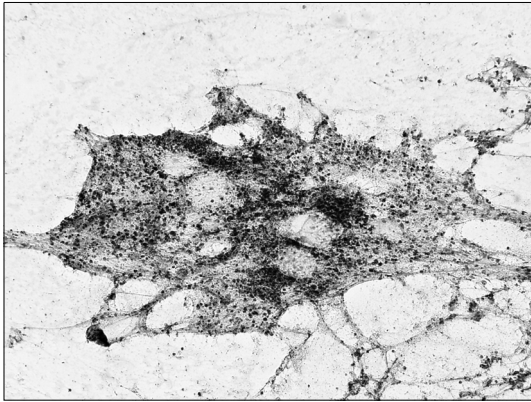


Fig. 2. Extensive degenerative changes such as karyorrhexis, pyknosis, and karyolysis (Papanicolaou, ×40).

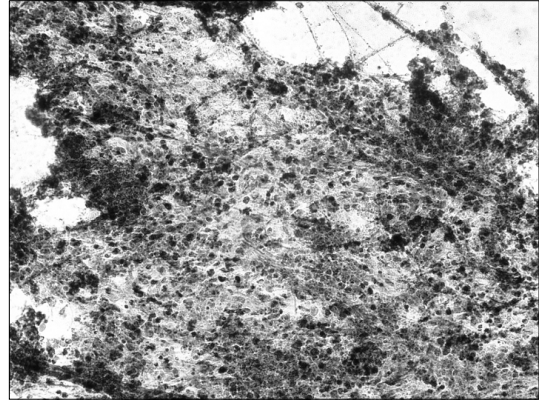


Fig. 3. Extensive degenerative changes such as karyorrhexis, pyknosis, and karyolysis (Papanicolaou, ×200).

었으며, 복부 전산화단층촬영상 림프절 종대 이외에 특이소견 보이지 않아, 약물에 의한 독성 간염이 의심되어 소염 진통제 중단 후 AST/ALT 감소되어 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Kikuchi병은 1972년 일본의 Kikuchi와 Fujimoto에 의해 처음 보고되었다 (6). 주로 젊은 아시아 여성에서 발생하며 자연 관해를 보이는 양성 림프절 병변이다 (1-3). 대개 30세 미만의 젊은 나이에 흔하며, 남녀의 비율은 약 2~4 : 1로 알려져 있다 (7). 환자의 80% 이상이 무증상 이거나, 혹은 발열을 동반한 림프절 종대를 호소한다. 림프절 종대는 대개 2~3 cm 이내로 작으며, 경부 림프절을 가장 흔히 침범 (약 70~90%)하는 것으로 알려져 있다. 기타 액와부, 쇄골상부, 종격동, 서혜부, 장간막 림프절, 후복막 림프절 등을 침범하는 경우도 있으며 전신에 걸쳐 림프절 종대를 보이기도 한다. 압통을 동반한 림프절 종대의 경우도 있다 (8). 그 외에 인후통, 체중감소, 근육통, 관절통, 피부 발적, 발열 등의 여러 전신 증상을 동반할 수 있다. 드물지만 간장비대, 비장비대를 동반하였다는 보고도 있다 (9). 검사실 소견에서 백혈구 감소증이 약 50%에서 보이는 것으로 보고되었으며, 기타 림프구의 증가나 비전형성 림프구증이 동반될 수 있다 (10).

발병 원인은 명확히 밝혀진 바는 없으나 림프절 종대, 발열, 백혈구 감소증 등의 임상양상 때문에 초기에는 바이러스 감염에 의해 유발된 병으로 여겨졌으며 원인 바이러스로 *Toxoplasma virus*, CMV, Human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus 등이 고려되었다 (1,8,11). 그러나 현재까지 원인 바이러스를 밝혀지는 못한 상태이고, 상기 원인 바이러스 감염이 이 질환에서 특징적이지 않으며, 병인으로서 근거가 부족하여 지속적인 연구가 필요한 실정이다 (11). 또한, Kikuchi병을 바이러스 감염과 연관된 면역반응의 일종으로 보는 시각과 더불어 루푸스와 같은 자가면역 질환의 일종으로 의견도 있다. Eisner 등은 루푸스 혹은 루푸스와 연관된 환자의 림프구나 내피세포에서 보이는 tubuloreticular structure들이 Kikuchi병 환자의 조직구나 림프구, 내피세포에서도 높은 빈도로 관찰되는 점을 근거로 Kikuchi병이 일종의 바이러스 감염에 의해 활성화된 림프구에 의한 루푸스의 아형이라고 주장하기도 하였다 (12). Kikuchi 병의 혈액 검사상 비정형 림프구의 증가가 보일 수 있으며 이는 바이러스 감염과 연관되어 있을 가능성을 시사하지만 앞에서 언급했듯이 현재까지 뚜렷한 관련성을 보인 바이러스는 없다.

Kikuchi 병의 진단을 위한 생화학 또는 혈청학적 검사는 없으며, 침범된 림프절의 조직 검사를 통해 확진이 가능하다. 진단적 조직 소견으로는 광학 현미경 검사상 피질 혹은 피질 주위의 비교적 경계가

명확한, 불규칙하게 분포하는 호산성의 림프절 괴사와 이와 더불어 괴사 영역 주위의 조직구, 거식세포, 림프구 등으로 이루어진 단핵구의 침윤 및 집락화이며 중성백혈구나 형질세포는 거의 관찰되지 않는 특징을 보인다 (13). 괴사 부위는 붕괴물질(karyorrhexis, nuclear fragmentation)과 섬유소양 물질로 구성되며, 초승달 모양(crescentic) 증식을 보이는 조직구와 호산성 과립 물질의 탐식상이 관찰된다. 괴사성 병변 주변부에는 면역아세포조직구(reactive immunoblast)와 원형세포양 단핵구(plasmacytoid monocytes)들을 흔히 관찰할 수 있으며, 면역 조직 화학 검사상 괴사 부위의 탐식상 조직구 증식을 볼 수 있고 괴사 주변부의 망상세포 활성화를 관찰할 수 있는데 이는 주로 T-세포 매개성 세포 면역 반응에 의한 것이다 (1).

감별 질환으로는 림프절 결핵, 고양이궤염병, *Yersinia* 감염, *Toxoplasma* 감염, 전염성 단핵구증, 후천성 면역 결핍증 바이러스 감염에 의한 림프절염 등과 같은 감염성 질환과, 악성 림프종, 림프절 경색, Kawasaki병, 그리고 루푸스 림프절염 등이 있다. 이들 감염 질환과 Kikuchi 병의 감별은 Kikuchi병의 경우 괴사 부위에 과립구가 없고, 여포성 증식(follicular hyperplasia)을 보이지 않는 점으로 감별할 수 있다 (6). Kikuchi 병은 악성 림프종과 종종 혼동되기도 하는데, Berry 등은 악성 림프종으로 진단되었던 108예에서 30% 정도의 환자가 Kikuchi병이라고 보고하였다 (1). 진단 시 고려하여야 할 또 다른 질환으로는 루푸스에 의한 림프절 종대가 있다. Kikuchi병과 루푸스 환자에서 림프절 종대와 고열이 발생하였을 경우 각각의 감별이 힘들어 오진될 수 있다. 루푸스는 임상적으로 관절통 및 발열, 높은 항핵항체 수치를 보인다. 루푸스 환자의 12~59%에서 림프절 종대를 보이며, 이중 경부 림프절 침범이 43%로 가장 흔하고 다음으로 후복막 림프절(21%), 액와 림프절(18%) 그리고 서혜부 림프절(17%) 등도 침범된다 (6). 루푸스 림프절염의 조직 검사 소견은 괴사 부위를 형질세포가 둘러싸고 있고 헤마톡실린체(hematoxylin body)들을 보이는 것이 특징이며, 괴사 부위에 조직구나 단핵구 보다는 형질세포가 현저하고, 괴사 범위가 좀 더 광범위하다는 차이점이 있다 (3,14,15). 따라서 이러한 조직 검사 소견과 함께 임

상증상 및 혈청학적 검사를 모두 고려하여 감별 진단을 해야 한다.

병의 경과와 대부분 수 일에서 수 개월에 걸쳐 자연 치유되는 경향을 보이므로 치료는 대증요법으로 아스피린이나, 비스테로이드성 항염제를 주로 사용한다. 항생제는 임상 증상 및 감별질환을 고려하여 Kikuchi병이 진단되기 전 흔히 사용하게 되는데 큰 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 아스피린이나 비스테로이드성 항염제의 사용에도 불구하고 임상 증상의 호전이 없거나 Kikuchi 병이 루푸스와 동반되어 있는 경우, 상완 신경총염과 동반된 경우에 전신적 경구용 스테로이드가 병의 진행 경과를 줄인다는 보고가 있다 (2).

본 증례에서는 이전에 루푸스로 진단 받고 치료받던 환자에서 압통이 동반된 경부 림프절 종대와 발열을 주소로 내원한 환자로 바이러스 감염에 의한 림프절염을 배제하기 위하여 시행한 검사에서 EBV-VCA IgM 항체 음성, HIV 항체 음성, CMV IgM, *Toxoplasma* IgM, Herpes virus IgM 항체 모두 음성을 나타내어 위에서 언급되었던 바이러스 감염과의 연관성은 배제할 수 있었다. 또한 림프절 결핵과 림프종의 확인을 위한 경부 림프절 세침흡인 검사를 시행하여 Kikuchi 병을 진단할 수 있었던 환자로, 루푸스 환자에서 발열이 동반된 림프절 종대 환자에서 Kikuchi 병도 비교적 드문 질환이나, 감별 진단으로 고려하여야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 22세 루푸스 환자에서 2주간의 발열 및 다발성 경부 림프절 종대를 주소로 내원한 환자에서 초음파 유도하 경부 림프절 세침흡인검사를 통한 조직검사로 Kikuchi 병을 진단하고 치료하였던 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 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.

- 2) Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000; 114:709-11.
- 3) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Acta hematol Jpn* 1972;35:379-80.
- 4) Snow RL, Ferry JA. Case 5-1997: a 24-year-old woman with cervical lymphadenopathy, fever, and leukopenia. case records of the massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1997;336:492.
- 5) Chen HC, Lai JH, Huang GS, Gao HW, Chen CH, Kuo SY, et al. Systemic lupus erythematosus with simultaneous onset of Kikuchi-Fujimoto's disease complicated with antiphospholipid antibody syndrome: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25:303-6.
- 6) Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Nakika* 1972;20:920-7.
- 7) Chan JKC, Wong KC, Ng CS. A fetal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-62.
- 8) Tunner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis; a study of 30 case. *Am J Surg Pathol* 1983;7:115-23.
- 9) 최정우, 이지혜, 이주한, 채양석, 김인선. The clinicopathologic analysis of Kikuchi's lymphadenitis. *대한병리학회지* 2004; 38: 289-94.
- 10) Hu S, Kuo TT, Hong HS. Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus: a clinicopathological analysis of six cases and review of the literature. *Pathol Int* 2003;53:221-6.
- 11) 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 of human herpesvirus type 6 as the causative agents. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118: 134-40.
- 12) Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney L Jr, Browner WS. Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:477-82.
- 13) 이꽃실, 장경희, 홍성관, 최준용, 김영근, 김명수, 등. 아 급성 괴사성 임파선염의 임상양상의 비전형적인 증례 소개. *감염* 2002; 34: 220-9.
- 14) 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.
- 15) Imamura M, Uero H, Matsumura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. *Am J Pathol* 1982;107:292-9.