

괴사성 림프절염의 병리조직학적 소견

영남대학교 의과대학 병리학교실

심영란 · 남혜주

서 론

괴사성 림프절염은 1972년 Kikuchi¹⁾에 의해 “lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis”의 명칭하에 처음 기술된 이래 “histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration”,²⁾ “subacute necrotizing lymphadenitis”,³⁾ “necrotizing lymphadenitis”,⁴⁾ “pseudolymphomatous hyperplasia in lymph node”^{5,6)} 등 여러가지 이름으로 기술되어 왔다. 이 병이 일본에서 처음 기술된 이래 일본인들을 대상으로 여러 문헌들이 보고되었다. 일본 외의 지역에서는 1982년 Pileri 등⁷⁾에 의해 처음 보고되었고 국내에서는 고 등⁸⁾이 보고한 바 있다.

이 병은 젊은 여자의 경부 림프절에 잘 생기며, 조직학적으로는 조직구 침윤을 동반하는 괴사성 병변에 의해 정상 림프절의 일부 혹은 광범위한 부분이 소실되는 병변으로 많은 핵 붕괴물질을 동반하는 것이 특징이다. 이는 대개 수 개월내에 소실되는 양성 질환이나 흔히 이 질병이 조직학적으로나 임상적으로 다른 악성 질환, 특히 악성 림프종과의 감별이 어려워져 주의를 요한다.

그래서 저자들은 이 질병의 자세한 병리학적 소견을 검토하고 이와 유사한 소견을 나타낼 수 있는 다른 질환과 감별하는데 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1987년부터 1993년 6월까지 영남대학교 의과대학 병리학교실에서 괴사성 림프절염으로 진단된 15예를 대상으로 하였다.

환자들의 임상 소견은 병록 열람을 통하여 생검 당시의 주소, 동반된 증상, 이학적 검사소견, 다른 동반 질환, 혈액학적 검사 소견 중 백혈구 수치와 적혈구 침강 속도를 확인하였고, 또 추적 조사 결과를 검토하였다.

병리 조직학적 검사를 위해서 10% 중성 포르말린에 조직을 고정한 후 파라핀에 포매하고 4 마이크로 두께로 박절해서 통상의 방법으로 H&E 염색을 시행하였고, 필요에 따라 특수한 감염성 질환을 감별하기 위해 acid fast stain, Periodic acid-Schiff stain, Gomori's methenamine silver stain을 시행하였다.

결 과

1) 임상 소견

환자의 연령 분포는 11세에서 49세 사이였고 (평균 27세), 그 중 여자 10명 남자 5명이었다.

측지된 림프절은 14예에서 측부 경부에 위치하였고 1예는 액와부에서 발견되었다. 2예에서 한

개의 림프절이 축지되었고 13예에서 2개이상의 종대된 림프절이 발견되었다. 림프절이 축지된 기간은 수 일에서 길게는 2년이었다. 증상은 단순 림프절 종대만 보인 예가 8명이었고, 동통이 동반된 예가 5예였는데, 이 중 1예는 발열을 동반하였고 1예는 발열과 서혜부 림프절 종대를 동반하였다. 그 외 1예는 림프절 종대와 오후 발한의 증상이 있었고, 1예는 체중 감소와 발열을 동반한 림프절 종대의 증상을 보였다. 림프절의 크기는 포르말린에 고정된 상태에서 1cm미만이 3예, 1-2cm 사이가 12예로서 모두 2cm미만이였다.

임상 검사실 소견은 8예에서 검사하였는데, 3예에서 백혈구 수가 $4000/\text{mm}^3$ 이하로 감소되었고 나머지는 $5000/\text{mm}^3$ 에서 $8000/\text{mm}^3$ 사이로 백혈구 증가증은 없었고, 적혈구 침강 속도는 8예중 4예에서 $20\text{mm}/\text{hr}$ 이상으로 증가 되어 있었다.

과거력상 1예는 10년전에 폐결핵을 앓은 적이 있고 1예에서 3년 전에 경부 림프절 종대의 병력이 있었다. 액와부 림프절 종대를 보인 1예는 같은 부위에 결핵성 림프절염이 동반되었고 이 병소에서 결핵균도 검출되었다. 이 결핵성 병변은 피사성 림프절염이 생긴 림프절과는 분리되어 존재하였다. 추적 관찰에서 1예에서 재발하였고 나머지는 특별한 이상이 없었다.

2) 병리 조직학적 소견

저배율상에서 한개 이상의 비교적 경계가 분명하면서 연하게 염색되는 결절들이 주로 피질과 부피질에 나타났다. 고배율상에서 이들은 조직구, 큰 단핵구, 림프구 등 다양한 세포들의 집단으로 구성되었고 중심부에는 피사성 변화가 있었다.

모세혈관후성 세정맥들이 현저하게 보였고 이들의 내피세포는 비후되어 있었다. 특징적으로 많은 핵 붕괴물질들이 산재되어 있었는데, 피사성 변화가 있는 부위에 많이 존재하였고 흔히 대식 세포에 의해 탐식되어 있었다. 7예에서는 피사된 세포들이 모여서 피사된 조직을 형성하였다. 피사의 유형은 응고성 피사였으며 섬유소 침착을 동반하였고 이 부위에 존재하는 혈관도 피사되어

윤곽만 관찰되었다. 조직괴사가 존재하는 경우 병소는 구성하는 세포에 따라 대략 3층으로 나눌수 있었다. 중심부에 괴사가 존재하였고 중간부위는 주로 조직구로 구성되고 많은 세포들이 변성되어 가고 있었다. 이 부위에 핵 붕괴물질들이 가장 많이 나타났다.

Table. Summary of microscopic findings

Lymph node involvement	
focal	5
partial but extensive	10
Necrosis	
absent	7
focal	5
confluent	3
Capsular infiltration	
present	6
absent	9
Mitosis	
less than 10/10HPF	2
11-39/10HPF	11
more than 40/10HPF	2
Postcapillary venule	
focal	3
prominent	12
Mottled pattern	
absent	0
focal	10
prominent	5
Germinal center	
absent	6
focal	7
prominent	2

가장 자리를 점유하는 세포들은 변성이 없었으며 큰 단핵구, 조직구, 소림프구 등 다양한 세포들로 구성되었는데 특히 면역아세포를 포함하는 큰 단핵구들이 많았고 핵 붕괴물질은 희박하였다.

이러한 병소부위와 주위 림프절과의 경계는 저배율 소견과는 달리 불명확하였으며 큰 단핵구들이 주위 림프절로 침윤하는 양상을 보였다.

유사분열수는 10HPF당 2개에서 56개(평균 21개)까지 관찰되었는데 2예에서 50개 이상으로 높은

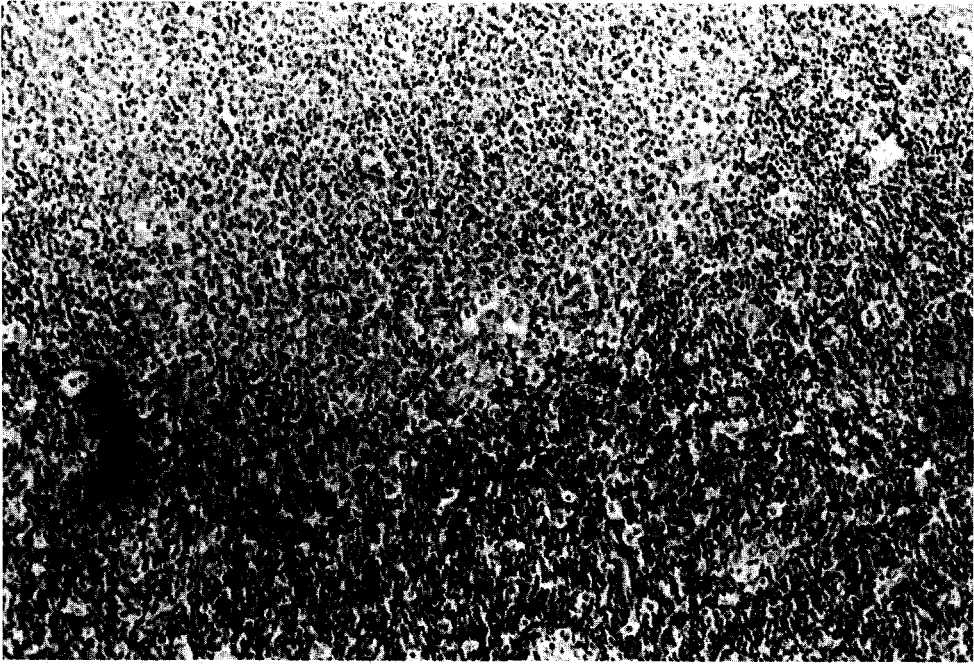


Fig. 1. The lymph node shows circumscribed pale nodule composed of large mononuclear cells. Adjacent nodal parenchyma shows mottled appearance (H&E, X100).

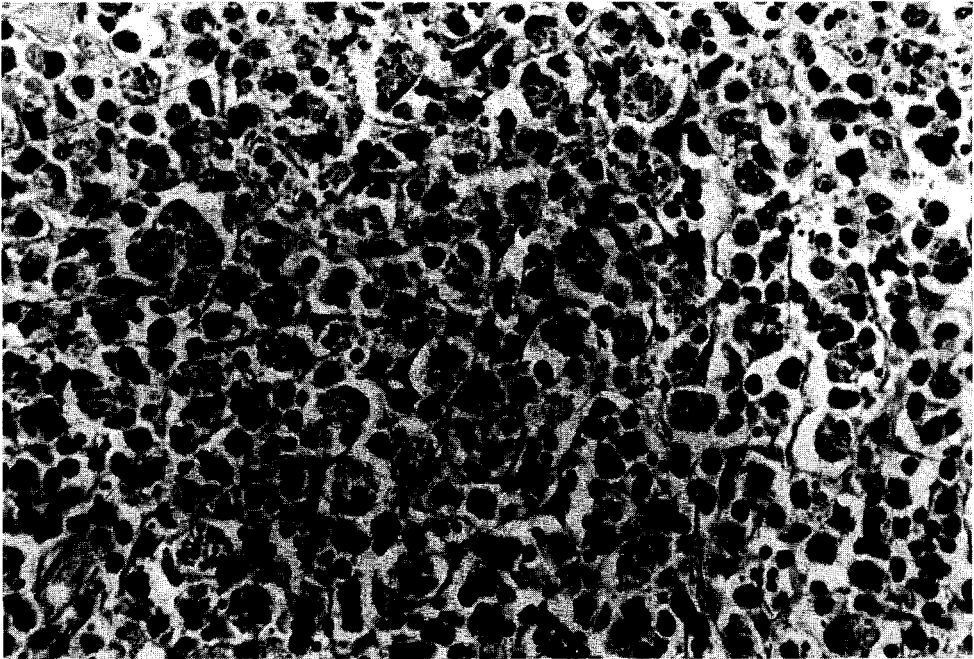


Fig. 2. The necrotizing process is characterized by numerous karyorrhetic debris and polymorphous aggregates of mononuclear cells (H&E, X400).

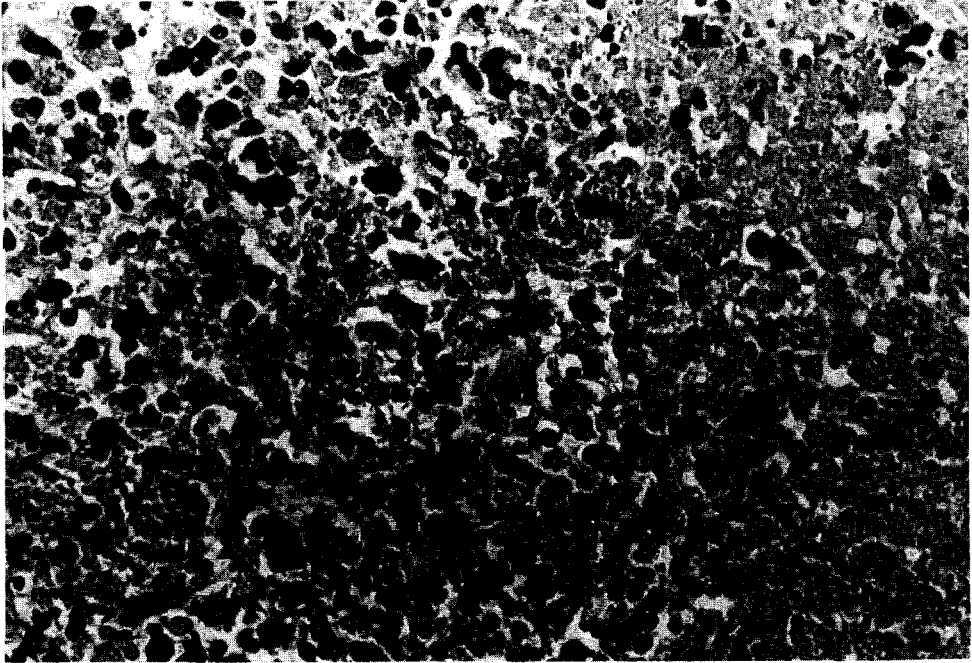


Fig. 3. Necrotic focus showing degenerated cell debris. Granulocytes are absent (H&E, X400).

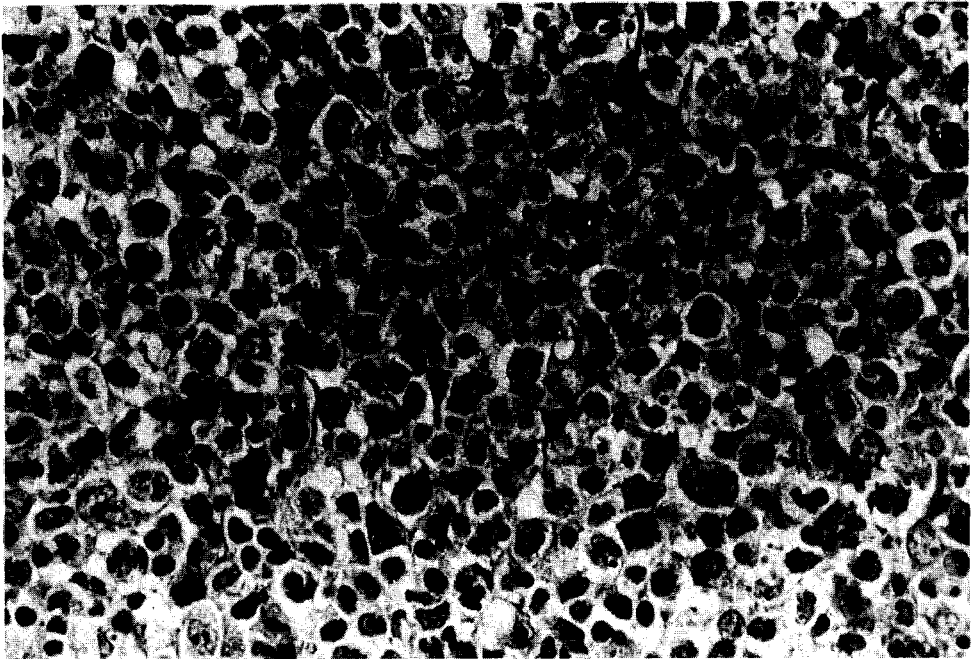


Fig. 4. Adjacent area to necrotizing process composed of large mononuclear cells. Immunoblasts and histiocytoid cells showing phagocytosis are seen (H&E, X400).

유사분열수를 나타냈다.

남아있는 주변의 림프절 조직에서는 대부분 소림프구가 증식되었고 면역아세포들에 의해 얼룩진 양상을 보였으며, 배아중심은 5예에서 드물게 관찰되었고 2예에서는 현저하였다. 전 예에서 림프절 피막에 소림프구가 침윤되었다. 피막에 큰 단핵구가 침윤된 예는 6예였는데 그 중 3예에서는 피막 주위 지방조직에까지 침윤되었다. 호중구, 형질세포의 침윤은 관찰되지 않았다.

고 찰

괴사성 림프절염은 비교적 잘 알려져있지는 않으나 독특한 임상 및 병리학적 질환으로 Fujimori 등⁹⁾에 의하면 림프절 종대로 조직검사를 시행한 예중 5%가 괴사성 림프절염이었다고 한다. 그러나 이 질병은 자연치유되는 경향이 있어서 림프절 조직생검을 시행하지않고 치유된 예와 이 질병의 호발 연령인 젊은 성인만 고려한다면 그 발생 빈도는 더 높을 것으로 생각된다. 이는 유럽이나 미국에 비해 일본을 비롯한 아시아에 더 흔히 발생하는 병으로 생각되고있다.¹⁰⁾ 남녀비는 보고된 바에 의하면 미국에서는 1:9,⁴⁾ 독일에서는 1:2.85,⁷⁾ 일본에서는 1:2⁹⁾정도인데 본 연구에서는 일본과 비슷하게 1:2로 나타났으며 주로 젊은 성인 여자의 측부 경부에 발생하였고, 때로 국소적 통증이나 경미한 발열, 경미한 백혈구 감소증, 적혈구 침강속도의 증가 등을 동반하였다. 조직학적 소견은 다른 문헌에서의 기술과 비슷하였다.

특징적인 소견은 피질 혹은 부피질부에 조직구성 혹은 림프구성의 큰 단핵구들이 증식하여 집합체로 나타나며 여기에 괴사성 변화가 동반되었고 특히 많은 핵 붕괴물질들이 존재하였다. 큰 단핵구들은 전반적으로 한개 이상의 핵소체를 가진 수포성 핵을 가졌다. 어떤 세포들은 길고 함몰된 핵과 풍부한 세포질을 가졌으며 흔히 세포 파편들을 탐식하고 있어 조직구나 대식세포로 인지 되었다.

또 어떤 세포들은 뚜렷한 핵소체, 피로닌호성 세포질을 가진 면역아세포의 세포학적 소견을 보

였다.

여기서 증식된 세포와 변성되어가는 세포의 자세한 속성은 불확실하다. 처음에 큰 단핵구들은 세포질내에서 리소좀이 증명됨으로써 조직구성 기원으로 생각되었다.¹¹⁾ 또 미세형태학적 연구에 의하면 병변은 면역아세포와 활성화된 림프구나 면역아세포에서 기원한 조직구성 세포로 구성된다고 하였다.³⁾ 그 후 세포 표식자를 이용한 연구에 의하면 병변은 단핵세포/대식세포, 소림프구, 면역아세포, 형질세포양 T 세포로 구성된다고 한다.^{4, 10, 12)} 특히 형질세포양 T 세포가 중요한데 T 세포계가 활성화됨에 따라 이 형질세포양 T 세포가 증식하여 lymphokine을 분비한다. 그 기능을 다하고 핵이 농축되면서 소멸되면 조직구가 침윤하여 변성된 세포를 탐식하게된다. 이로 인해 특징적인 괴사성 병변이 만들어지게 된다고 한다.¹⁰⁾ 즉 이 병변은 T 세포계를 침범하는 병으로 생각되고 있는데^{4, 10, 12, 13)} 이는 본 연구에서 관찰된 바 병변이 여포주변의 T 세포 지역에 생기고 병변내에 많은 모세혈관후성 세정맥들이 존재하는 것은 이를 뒷받침한다.

이 질병의 원인도 역시 불확실한데, 혈청학적 검사상 *Toxoplasma gondii*,¹⁴⁾ *Yersinia enterocolitica*¹⁰⁾ 등이 증명되어 원인으로 추측되었지만 확실하게 입증되지는 않았다. 또 미세형태학적 연구상 병변내의 세포에서 관상망상 구조물(tubuloreticular structure)이 관찰됨에 따라 바이러스가 원인으로 생각되었다.^{3, 15)} 특히 Imamura 등³⁾은 관상망상 구조물은 SLE 혹은 SLE 연관성 질병의 내피세포나 림프구에서 흔히 관찰되기 때문에, 괴사성 림프절염은 바이러스에 의해 유발되고 자연치유되는 SLE와 유사한 자가면역성 질환이라고 생각하였다. 이 괴사성 림프절염의 원인이 확실하게 정립되지는 않았지만 여러 가지 요인에 의해 생기는 것으로 추측되고 있다.^{4, 13)} 본 연구에서 1명에서 같은 부위의 다른 림프절에 랑그한스거대세포와 건락괴사를 동반하는 육아종성 염증이 있었으며 Ziehl-Neelsen 염색상 항산성 간균도 관찰되었다. 그러나 괴사성 림프절염이 생긴 림프절과는 분리되어 존재하였다. 그 외 나머지 14명에

서는 특별한 동반 질환이 없었다. 결핵성 병변이 15예 중 1예에서 관찰되었고 피사성 림프절염이 생긴 림프절과는 명백히 분리되어 존재하므로 피사성 림프절염의 원인과는 무관하고 단순히 동반된 질환으로 생각된다. Chan과 Saw²⁾는 보고한 9예의 피사성 림프절염중 1예에서 결핵성 병변이 나타났다고 하였다.

이 질병과 감별해야 할 질환으로 가장 중요한 것은 악성 림프종이다. 핵 붕괴현상은 고등급 림프종에 현저하게 나타날 수 있고 이형성 세포학적 소견과 빈번한 유사분열 또한 암증을 암시한다.

그러나 피사성 림프절염에서 나타나는 경계가 분명한 다병소성 양상, 증식된 세포의 다형태성 등은 악성림프종에 나타나지 않는다. 피사를 동반하는 악성 림프종은 단일한 종류의 중앙세포가 증식되어 림프절의 정상 구조가 거의 완전히 소실되고 특징적인 세포학적 소견을 가지는 것으로 구별할 수 있다. SLE의 경우 림프절에 비슷한 변화가 나타날 수 있으나 이 경우 피사성 림프절염에 비해 핵 붕괴 물질이 적고 탐식작용이 미약하며 형질세포가 풍부하고 hematoxylin body가 나타난다. Cat-scratch disease와 lymphogranuloma venereum의 경우 피사부위에 호중구가 많으며 평형하게 나열된 조직구로 둘러싸인 육아종성 병변의 소견을 보이는 것으로 감별할 수 있다. 그의 여러가지 피사를 동반하는 양성 림프절염과 감별하여야 한다.

본 15예 중 7예는 완전한 조직피사없이 핵 붕괴물질과 단독으로 피사된 세포가 산재된 양상을 보였고 8예는 국소적 혹은 융합성으로 완전한 조직피사를 보였다. 전 예에서 형질세포나 중성구의 침윤, 육아종 형성은 없었고 피사 주변부에 림프망상계열의 세포 증식이 뚜렷하게 있었으나 여러 종류의 세포로 구성되었고 림프절의 일부를 침범하며 비교적 경계가 분명한 점 등으로 악성 림프종은 감별할 수 있었다.

결론적으로 피사성 림프절염은 병리조직학적으로 특징적인 소견을 나타내지만 전형적인 임상적인 특징이 없고, 때로 악성 림프종을 시사하는 임상 증상을 보이는 경우도 있어서 정확한 진단을 위

해서 림프절 생검을 반드시 시행해서 특수한 치료를 요하는 질병들과 감별이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 최근 약 6년간 영남대학교 의과대학 부속병원에서 림프절 조직생검을 통해 진단된 피사성 림프절염의 임상적, 병리학적 소견을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 발생 연령은 20대에 가장 많았으며 평균 27세였고 남녀비는 1:2였다.
- 2) 증상은 단순 림프절 종대가 가장 많았고 동통과 발열이 동반된 예도 있었다.
- 3) 림프절 종대는 대부분 측부 경부에 국한되어 있었다.
- 4) 조직학적으로 피사성 병변이 나타났는데 그 중 8예에서 국소적 혹은 융합성으로 완전한 조직 피사가 나타났다. 여기에 핵 붕괴물질이 풍부하게 산재하였고 피사 주변부에 조직구성, 림프구성의 다양한 종류의 큰 단핵구들이 소림프구와 같이 증식하여 정상 림프절 구조가 부분적으로 소실되었으며 흔히 빈번한 유사분열을 보였고 형질세포나 중성 백혈구는 관찰되지 않았다.

이상의 소견으로 피사성 림프절염은 특징적인 조직학적 소견을 보이는 특이한 종류의 림프절염으로 그 원인은 불확실하지만 여러가지 원인에 의해 생기는 과면역성 림프절염으로 생각된다.

이에 대해서는 이 후 광범위한 임상적 검사와 자세한 면역조직학적 검사가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kikuchi M : Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Acta Haematol Jpn 35 : 379

- 380, 1972.
2. Rivano MY, Falini B, Stein H : Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's lymphadenitis) : morphological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* 11 : 1013-1027, 1987.
 3. Imamura M, Veno H, Matsunura A, Kamiya H, Suzuk T, Kikuchi K, Onoe T : An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis . *Am J Pathol* 107 : 292-299, 1982.
 4. Turner RR, Martin J, Dorfman RF : Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 7 : 115-123, 1983.
 5. Michaeleck H : Pseudolymphomatous hyperplasia in lymph nodes (reports of 9 cases). *Trans Soc Pathol Jpn* 66 : 209-210, 1977.
 6. Michaeleck H, Henzan E : Necrotizing pseudolymphomatous lymphadenitis and rapidly fatal lymphoma in okinawa. *Histopathology* 7 : 209-217, 1983.
 7. Pileri S, Kikuchi M, Helborn D, Lennert K : Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 395 : 257-271, 1982.
 8. Koh YH, Choi IJ, Lee YB : Subacute necrotizing lymphadenitis I. *Histopathologic study. Kor J Pathol* 17 : 257-262, 1983.
 9. Fujimori T, Shioda K, Sussman EB, Miura M, Katayama I : Subacute necrotizing lymphadenitis: a clinicopathologic study. *Acta Pathol Jpn* 31 : 791-797, 1981.
 10. Feller AC, Lennert K, Stein H, Bruhn HD, Wuthe HH : Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. *Histopathology* 7 : 825-839, 1983.
 11. Kikuchi M, Iwakaki H, Mitsui T : Clinicopathological study on histiocytic necrotizing lymphadenitis (so-called necrotizing lymphadenitis). *J Jpn Soc RES* 20 Suppl : 11-12, 1980.
 12. Chan JKC, Saw D : Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). A clinicopathologic study of 9 cases. *Pathology* 18 : 22-28, 1986.
 13. Eimoto T, Kikuchi M, Mitsui T : Histiocytic necrotizing lymphadenitis: an ultrastructural study in comparison with other types of lymphadenitis. *Acta Pathol Jpn* 33 : 863-879, 1983.
 14. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H : Necrotizing lymphadenitis : possible acute toxoplasmic infection. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 376 : 247-253, 1977.
 15. Ali MH, Horton LWL : Necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 38 : 1252-1257, 1985.

— Abstract —

Histopathologic Findings of Necrotizing Lymphadenitis

Young Ran Shim, Hae Joo Nam

*Department of Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Necrotizing lymphadenitis was first recognised as a self-limiting lymphadenitis by Japanese workers in 1972. It is a distinct clinicopathologic entity, but can be mistaken as malignant lymphoma. We have studied clinicopathologic features in 15 cases of necrotizing lymphadenitis. This disease occurs predominantly in young adult. Male-female ratio is 2 : 1. The commonest presentation is lateral cervical lymphadenopathy. Pain, tenderness, and fever can be seen. Biopsy of the lymph nodes from all patients demonstrates the characteristic histologic features : multifocal, relatively circumscribed nodules in the cortex and/or paracortex, consisting of a mixture of activated large lymphoid cells, histiocytes and small lymphocytes. Numerous karyorrhetic debris are present. Neutrophils and plasma cells are strikingly absent.

Key Words : Necrotizing lymphadenitis, Pathology