

장기간 발열을 보인 아급성 괴사성 림프선염의 임상적 연구

연 영 흠 · 이 경 일

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Kikuchi-Fujimoto Disease with Prolonged Fever in Children

Yeong-Heum Yeon, M.D. and Kyung-Yil Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea,
College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : We experienced 7 patients with Kikuchi-Fujimoto disease(KFD) who had presented a prolonged fever and lymphadenopathy. The clinical and the laboratory aspects of the patients were analyzed.

Methods : The medical records of the 7 KFD patients, who were confirmed by excisional lymph node biopsy from January 1996 through December 2003, were retrospectively analyzed.

Results : The mean age of the children was 11.4 ± 2.8 years(ranging from 8 to 15 years). The male to female ratio was 1.3 : 1. The median duration of the fever prior to admission and the total duration of the fever were 12 days(ranging from 5 to 65 days) and 27 days(ranging 9 to 75 days), respectively. One patient had supraclavicular lymphadenopathy, 5 had cervical involvement, and 1 had axillary lymphadenopathy. All the histologic findings of the lymph nodes biopsies showed the characteristic findings consistent with KFD such as paracortical necrosis with karyorrhexis and an increase in the number of phagocytic histiocytes and atypical lymphocytes. As for the laboratory findings, leukopenia($3,800 \pm 700/\text{mm}^3$), anemia(hemoglobin, 11.0 ± 1.2 g/dL), an elevated erythrocyte sedimentation rate(42 ± 17 mm/hr), and a relatively low C-reactive protein level(1.3 ± 0.9 mg/dL) were noted. Four patients received conservative therapy with antipyretics, and 3 patients were treated with prednisolone.

Conclusion : KFD is a rare disease, yet should be considered in the differential diagnosis for older children with prolonged fever and lymphadenopathy.

Key Words : Kihuchi-Fujimoto disease, Subacute necrotizing lymphadenitis, Prednisolone

서 론

아급성 괴사성 림프선염(subacute necrotizing lymphadenitis) 또는 키쿠치-후지모토병(Kikuchi-Fujimoto disease, KFD)은 1972년 Kikuchi¹⁾와 Fujimoto 등

책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
Tel : 042)220-9541, Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@catholic.ac.kr

2)이 각각 독립적으로 처음 보고한 이래 아직까지 원인이 밝혀지지 않은 질환이다. 일본에서 처음 보고 이후 많은 나라에서도 확인되고 있으며, Kikuchi disease, necrotizing histiocytic lymphadenitis, focal histiocytic lymphadenitis 등으로 불리워지기도 한다^{3~10}. 이 질환의 주된 임상 증상은 발열과 경부 림프절증(cervical lymphadenopathy)이며, 특별한 치료 없이도 수일에서 수개월 안에 자연적으로 회복되는 양성 질환이다. KFD의 임상 양상과 검사실 소견은 비특이적이기 때문에 확진을 위해서는 림프절 조직 생검이 필수적이다. 만약 임상가가 이 질환을 인식하지 못하거나 질환 초기에 림프절 증상이 뚜렷하지 않을 경우 장기간 발열에 대한 불필요한 검사를 진행하는 경우가 생길 수 있다.

KFD는 모든 연령에서 나타날 수 있으나 특히 젊은 여성에서 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며 소아 연령에서의 보고는 흔하지 않다^{11~16}. 저자들은 림프절 조직 생검으로 KFD로 진단 받은 15세 이하 7명의 환자들의 입원 기록을 검토하여 임상적 특징을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 2003년 12월까지 가톨릭대학교 대전성모병원에 입원하여 KFD로 진단받은 환자 7명의 입원 기록을 후향적으로 검토하였다. 모든 환자들은 림프절의 조직 생검 소견에서 림프절 결괴

질의 핵괴괴(karyorrhexis)를 동반하는 괴사, 탐식성 조직구의 증가 및 림프조직구의 침윤 증가 등의 KFD의 특징적인 조직 소견을 보였다. 임상적 특징, 침범된 림프절 상태, 검사실 소견을 조사 정리하였다.

결 과

1. 임상적 특징

대상 환자 7명의 연령 분포는 8~15세의 범위로, 평균 연령은 11.4±2.8세이었으며, 남아가 4명, 여아가 3명이었다. 입원 전 발열일의 중간값은 12일(5~65일)이었으며, 총 발열일의 중간값은 27일(10~75일)이었다. 림프절증이 5명의 환아는 경부에서, 1명은 액와에서 다른 1명은 쇄골 상부에서 관찰되었다. 절제 생검을 시행한 림프절의 평균 크기는 1.5×2.0 cm이었으며, 모든 환아에서 림프절의 크기와는 관계없이 발열 기간 중에 압통이 관찰되었다. 림프절 외 증상으로 1명(환아 2)에서 구진성 피부 발진이 몸통에 발생하였으며, 다른 1명(환아 7)에서 체중 감소와 야간 발한이 관찰되었다(Table 1). 모든 환아에서 림프절 절제 생검 후 2일 이내에 해열이 관찰되었으며, 3명(환아 3, 4, 7)은 림프절 생검 전에 해열되었다. 두 명(환아 1, 2)은 해열 3~4일 후에 다시 발열이 나타나 수일간 지속되었으며, 프레드니솔론 치료(1 mg/kg, 5~7일)에 빠르게 반응하여 24시간 내에 해열되었다. 그러나 한

Table 1. Clinical Characteristics of Kikuchi-Fujimoto Disease in Children

Case	Age/ Sex	Fever duration (days)			Biopsied lymph node size(cm)	Treatment	Other
		A*	B†	C‡			
1	8/F	5	10	4	Cervical(1.0×1.5)	Steroid	
2	9/M	42	50	4	Axillary(0.7×1.0)	Steroid	Skin rash
3	10/F	7	11	0	Supraclavicular(3×4)	Conservative	Afebrile before biopsy
4	11/F	7	9	0	Cervical(1.3×2.5)	Conservative	Afebrile before biopsy
5	12/M	65	75	0	Cervical(2.0×2.5)	Conservative	
6	15/M	12	42	1	Cervical(1.0×1.3 & 3.0×4.0)	Steroid	Relapse
7	15/M	27	27	0	Cervical(1.0×1.5)	Conservative	Weight loss, night sweats, afebrile before biopsy

*A : Fever duration before admission, †B : Total fever duration before lymph node excision, ‡C : Fever duration after lymph node excision biopsy.

Table 2. Laboratory Findings of Kikuchi-Fujimoto Disease in Children

Cases	WBC/mm ³ (Neut/Lym, %)	Hb (g/dL)	Platelet ($\times 10^3$ /mm ³)	ESR (mm/h)	LDH (IU/L)	CRP (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	IgG (mg/dL)	IgE (IU/mL)
1	3,700(56/31)	8.6	220	56	358	2.6	18	11	2,175	2,349
2	4,000(42/43)	10.5	300	56	529	0.1	46	51	1,522	285
3	4,700(46/38)	12.1	276	40	509	1.9	32	32		
4	3,800(16/64)	11.4	263	40	773	1.5	32	19		
5	2,400(45/43)	11.1	189	21	524	1.2	27	13	1,549	460
6	4,400(46/42)	11.6	270	60	523	1.2	37	19	2,537	2,304
7	3,900(34/57)	12.0	288	20	298	0.3	25	23		
Mean	3,800(41/45)	11.0	258	42	502	1.3	31	24	1,946	1,350
\pm SD	$\pm 700(\pm 13/\pm 11)$	± 1.2	± 39	± 17	± 151	± 0.9	± 9	± 13	± 496	$\pm 1,131$

*Hb : hemoglobin

명(환아 6)의 환아는 첫 림프절 절제 7일 후에 다시 발열이 있었으며 스테로이드에 반응하지 않아 두 번째 림프절 절제 생검 후 해열되었다. 그 외 다른 환아들에서 6개월간의 추적 관찰 기간동안 재발열은 보이지 않았다.

2. 검사실 소견

환아들의 평균 백혈구 수는 $3,800 \pm 700/\text{mm}^3$ 로 감소하였고, 중성구와 림프구 분획은 정상이었다. 평균 혈색소 치는 11.0 ± 1.2 g/dL로 같은 연령의 건강한 소아에 비해 감소하였으며, 적혈구 침강속도(ESR)는 42 ± 17 mm/h로 증가되었으나, CRP는 1.3 ± 0.9 mg/dL로 비교적 적은 증가를 보였다. LDH는 증가를 보였으나, AST 및 ALT 치는 증가를 보이지 않았다. 모든 환아에서 형광 항핵 항체와 류마티스 인자에서 음성을 보였다. 한편 IgG와 IgE치를 검사한 4명의 환아 모두에서 증가를 관찰할 수 있었다(Table 2).

고 찰

KFD는 최근 독립된 임상 병리학적 질환으로 인정되고 있으며, 임상병리학 문헌에서는 잘 알려져 있는 질환이나 소아과 영역에서는 적은 수의 증례만이 보고되었다^{11-14, 16}. 이 질환은 젊은 여자에게서 남자에 비해 2배 정도 호발하는 것으로 알려져 있고 아시아인 특히 우리나라를 포함하는 동아시아에서 더 흔하게 나타난다⁵⁻¹⁰. Tananka 등⁹은 백인

이나 흑인에게 드문 DPB1*0202와 DPA*01 allele이 KFD와 연관이 있음을 보고하였다. 국내에서는 1983년 고 등¹⁷이 성인 24례를 처음 보고하였으며, 소아에서는 1990년 송 등¹⁸이 처음으로 증례를 보고하였다.

KFD에서 경부 림프절증과 발열이 가장 흔한 증상이지만, 임상 증상은 환자마다 다르게 나타날 수 있다. 림프절 증상이 관찰되는 환자 중 발열 없이 권태감, 피로, 야간 발한, 체중 감소, 위장관 증상 등을 호소하기도 한다. 림프절증은 경부에 가장 흔하게 침범되나 액와 림프절과 드물지만 신체 내부의 다른 림프절을 침범할 수도 있다^{3-10, 14, 19}. 크기는 보통 2~3 cm 정도로 5 cm를 넘을 경우도 있으며 단단하며 가동성이 있고 압통이 있지만 화농성 경과를 취하지는 않는다. 이번 연구의 대상 환아들의 주 증상은 장기간의 발열로, 대부분의 환아들의 발열 양상은 간헐열(intermittent fever)의 형태를 보였으며, 일부 환아들(환아 2, 6)에서는 비교적 장기간 40°C 이상의 발열을 보였다. 일부 환아들에서 초음파 검사나 촉진으로 편측 혹은 양측에 다발성 경부 림프절이 관찰되었으나, 압통이 있는 침범된 림프절은 대부분 하나로 나타났다. 10일간의 발열을 주소로 입원한 한 환아(환아 2)는 첫 입원 시 림프절증이 관찰되지 않았으나, 재입원 시에 압통을 동반한 우측 액와 임파선염이 발열 40일에 관찰되었다. 이번 연구 대상 환아 모두에서 침범된 림프절의 크기와는 상관없이 발열 시에 압통을 동반하였는데, 이는 발열이 임파선염의 염증 반응과 관

계가 있음을 시사하였다. 장기간의 발열이 있는 환자에서 KFD를 진단하기 위해서는 전신의 임파절에 대한 철저한 검사가 요구된다^{14, 19}. 최근 국내에서 홍 등²⁰이 경부 림프절증을 보이는 세침 흡입(fine-needle biopsy)으로 진단한 23명의 KFD 환자를 보고하였다. 이 연구에서 60%의 환자에서 림프절 압통이, 44%의 환자에서 발열이 관찰되었으며, 평균 연령은 8.1±3.8세(14개월~14세)로 나타났다. 한편 이번 연구에서는 모든 환자에게 림프절 압통과 발열이 관찰되었고 평균 연령(11.4±2.8세)도 더 높았다. 이러한 결과는 KFD가 연령에 따라 면역반응 및 임상 양상이 다르게 나타날 수 있음을 시사한다. 어린 소아에서 발열을 동반하거나 혹은 동반하지 않는 임파절증은 드물지 않게 관찰되나 많은 경우에서 간과하게 된다. 이런 이유들과 함께 KFD가 자연 치유되는 질환을 미루어 보면, 이 질환의 빈도는 실제 알려진 것보다 더 높을 것으로 보인다.

림프절 외의 장기를 침범하는 경우는 드물지만 피부²¹, 관절염²², 무균성 뇌수막염^{11, 23}, 그리고 기대하지 않은 사망^{12, 24} 등이 있을 수 있다. 소아에서 결핵성 임파선염 진단 하에 복합 항결핵제 투여로 다장기 부전을 보인 중환 증례가 독립적으로 보고되었다^{13, 15}.

KFD의 검사실 소견은 백혈구 감소와 빈혈을 보인다. 또한 적혈구 침강속도(ESR)와 LDH의 증가, AST 및 ALT의 증가가 없는 것이 알려져 있다. 이번 연구의 결과들도 성인에서의 보고들과 일치하였다. 한편 CRP는 비교적 낮게 나타났으며, 증가된 IgG와 IgE 치가 관찰되었다(Table 2).

KFD 원인으로 여러 가지 감염성 병원체가 제시되었으나, 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 조직학적 및 면역학적인 연구로 아직 확인되지 않은 병원체에 대한 면역세포들의 과면역 반응이 병인으로 제시되고 있다^{3, 4, 25}. 전신성 홍반성 낭창(SLE)이 KFD 발병 후 또는 연관되어 나타나는 것이 보고되었으며, 이 질환의 병인에 자가 면역 기전도 연관이 있음을 시사한다^{4, 7, 10, 26}.

KFD 확진은 림프절 생검에 의하며, 조직병리학적 소견은 임상 양상과 연관이 있는 3단계를 보인다⁷. 림프조직구(lymphohistiocyte)의 증식과 비전형

단핵 세포(mononuclear cell)가 침윤된 초기 증식기에서는 악성 임파종과 유사한 소견을 보인다^{1, 4, 27}. 또한 결핵, 가와사키병, 및 SLE와도 감별 진단해야 한다.

이 질환의 특별한 치료는 없으며 대부분 환자는 증상 발현 후 수개월 안에 증상이 사라진다. 이번 연구에서는 발열이 지속된 4명 모두에서 림프절 절제 생검 후에 발열이 소실되었다. 이번 환자들 중 타병원에서 3차례 입원한 일이 있었고 가장 발열 기간이 길었던 환자(환자 5)에서도 림프절 절제 생검 후 바로 해열이 관찰되었다. 처음 좌측 경부 림프절증과 12일간의 발열로 입원하였던 환자(환자 6)는 좌측 경부 림프절 절제 후 해열되었다. 환자는 일주일 후 다시 재발열과 우측 경부림프절증이 나타나 재 입원 후 프레드니솔론(1 mg/kg, 7일간)을 투여 받았으나 반응이 없었으며, 우측 경부 림프절 절제 후에 해열되었다. 이러한 사실은 이 질환에서 침범된 림프절의 절제가 진단적인 방법뿐 아니라 치료적 효과도 기대할 수 있음을 시사한다. 따라서 경부 깊은 곳에 위치해 절제가 어려운 경우에도 침범된 림프절을 제거하는 것이 바람직하다. 스테로이드제는 중증 또는 재발된 환자에서 도움이 되었다는 보고들이 있다^{11, 28}. KFD는 양성 질환임에도 불구하고 장기간의 발열은 환어나 보호자에게 불편함을 줄 수 있다. 앞서 설명된 한 환자(case 6)는 프레드니솔론 치료에 반응하지 않았다. 한편 림프절 절제 후 재발열이 있던 2명의 환자(환자 1, 2)에서는 프레드니솔론 치료에 즉시 호전됨이 관찰되었다. 향후 KFD에서 스테로이드 치료 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로, KFD는 드문 질환이지만 소아에서, 특히 연장아에서 장기간의 발열을 보일 경우 반드시 감별해야 할 질환이다. 검사실 소견으로는 백혈구 감소, 빈혈, ESR과 LDH의 상승, 그리고 AST 및 ALT의 정상 소견이 관찰되었다. 이 질환에서 침범된 림프절 절제 생검을 통한 조기 진단이, 불명열에 대한 불필요한 검사를 줄일 수 있고 해로울 수 있는 치료를 피하며 빠른 임상증상의 호전을 가져올 수 있다.

요 약

목 적: 장기간의 발열과 림프절증을 보인 키쿠치-후지모토병(Kikuchi-Fujimoto disease, KFD) 환자 7명의 임상 양상과 검사실 소견을 분석하였다.

방 법: 1996년 1월부터 2003년 12월까지 조직학적(림프절 절제)으로 확진된 7명의 KFD 환아들의 입원 기록지를 후향적으로 조사, 분석하였다.

결 과: 환아들의 평균 연령은 11.4±2.8세(8~15세)였으며, 남녀비는 1.3 : 1이었다. 입원 전 발열일의 중간값은 12일(5~65일)이었고, 총 발열일의 중간값은 27일(9~75일)이었다. 림프절증은 10명에서 경부에서, 1명은 액와에서, 또 한명은 쇄골 상부에서 관찰되었다. 모든 환아의 림프절 조직 소견은 핵과괴 현상을 동반한 국소적인 괴사, 탐식 조직구 및 비전형적 림프구의 증가 등 KFD의 진단에 합당하였다. 검사실 소견으로 백혈구 감소(3,800±700/mm³), 빈혈(혈색소, 11.0±1.2 g/dL), ESR 증가(42±17 mm/hr), 및 비교적 낮은 CRP 치 등이 관찰되었다. 8명의 환아는 보조적 치료를 받았으며, 3명의 환아는 프레드니솔론 치료를 받았다.

결 론: KFD는 드물게 나타나나 장기간의 발열과 림프절증을 보이는 연장아에서 반드시 감별 진단해야 할 질환이다.

참 고 문 헌

- 1) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1972;35:379-80.
- 2) Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathologic agent. *Naika* 1972;30:920-7.
- 3) Pileri S, Kikuchi M, Helbron D, Lennert K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration. *Vichows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:257-71.
- 4) 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.

- 5) Asano S, Akaike Y, Jinnouchi H, Muramatsu T, Wakasa H. Necrotizing lymphadenitis: A review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematol Oncol* 1990;8:251-60.
- 6) 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.
- 7) Kuo TT. Kikuchi's disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:798-809.
- 8) Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. A clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996;11:409-14.
- 9) Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes(HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54:246-53.
- 10) Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwhag CF, Chien CY. Kikuchi's disease: A review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650-3.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Murga Sierra ML, Vegas E, Blanco-Gonzalez JE, Gonzalez A, Martinez P, Calero MA. Kikuchi's disease with multisystemic involvement and adverse reaction to drugs. *Pediatrics* 1999; 104:e24.

- 14) Lien CH, Yang W, Tsai YC, Huang PH. Kikuchi's disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis): Report of one case. *Acta Pediatr Tw* 1999;40:344-7.
- 15) Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53:636-8.
- 16) Payne JH, Evans M, Gerrad MP. Kikuchi-Fujimoto disease : a rare but important cause of lymphadenopathy. *Acta Paediatr* 2003;92:261-4.
- 17) 고영혜, 최인준, 이유복. Subacute necrotizing lymphadenitis. *J Korean Pathol* 1983;17:257-62.
- 18) 송순영, 권우현, 한창호, 정혜리, 김수용, 권영대. 아급성 괴사성 임파선염 1례. *소아과* 1990;33:714-20.
- 19) Tsujino I, Oguma Y, Yamaguchi J. Involvement of the intraabdominal lymph nodes in a case of subacute necrotizing lymphadenitis. *Rhinsho Ketsueki* 1993;34:937-41.
- 20) 홍지영, 배선환, 김완섭. 소아 아급성 괴사성 림프절염의 임상적 특징. *소아과* 2002;45:994-9.
- 21) Yasukawa K, Matsumura T, Sato-Matsumura KC, Takahashi T, Fujioka Y, Kabayashi H, et al. Kikuchi's disease and the skin : case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2001;144:885-9.
- 22) Graham LE. Kikuchi-Fujimoto disease and peripheral arthritis : a first!. *Ann Rheum Dis* 2002;61:475.
- 23) Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. *J Neurol Sci* 1999;163:187-91.
- 24) Chan JKC, Wong KC, Ng CS. A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Cancer* 1989;63:1856-62.
- 25) Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M. Perforin and Fas pathways of cytotoxic T cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 1998;33:471-8.
- 26) Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto disease, associated with systemic lupus erythemaosus. *Q J Med* 1997;90:531-3.
- 27) Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN. Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1990;14:514-23.
- 28) Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114:709-11.