

Kikuchi-Fujimoto Disease의 치험례

장태화 · 김진욱 · 권대근 · 장현중 · 김진수 · 이상한

경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

Abstract

A CASE REPORT OF KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE

Tae-Hwa Jang, Jin-Wook Kim, Tae-Geon Kwon, Hyung-Jung Jang, Chin-Soo Kim, Sang-Han Lee

Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Kyungpook National University

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare disease first described in 1972 by Kikuchi and Fujimoto et al. The disease is described as a benign and unusual self-limiting histiocytic necrotizing lymphadenitis of unknown origin, which is characterized histologically by necrotic foci surrounded by histiocytic aggregates, is usually manifested with lymphadenopathy and high fever.

This disease mostly affects young Asian women between 20 and 30 years of age and has rarely been reported in children. Main symptoms are indolent or light tender, enlarged lymph nodes in the neck area. The correct diagnosis requires the histologic examination of the lymph node.

Kikuchi-Fujimoto disease is easily confused histologically and clinically with lymphoma and systemic lupus erythematosus histologically and clinically. Although it is an uncommon cause of fever of unknown origin, early recognition of KFD is very important and will minimize potentially harmful and unnecessary evaluations and treatments.

We reported a case, a 23-year old man who had Kikuchi-Fujimoto disease with a literature review.

Key words: Kikuchi, Fujimoto, Necrotizing lymphadenitis, Karyorrhesis, Fever

I. 서 론

Kikuchi-Fujimoto Disease(KFD, histiocytic necrotizing lymphadenitis)는 아직 원인이 밝혀지지 않은 괴사성 림프절염으로 특징지어지는 임상-병리학적인 상태로서, 주로 경부의 림프절에 이환된다. KFD는 1972년 Kikuchi와 Fujimoto에 의해 경부의 림프절병증으로 처음 기술되었으며, 주로 30대의 아시아 여성에서 편측으로 호발한다고 보고되고 있다¹⁾. 주된 증상은 고열이며, 이외에도 권태감, 피로, 설사 때때로 두통, 콧물, 체중감소 등 다양한 임상증상을 나타낸다²⁾. KFD는 때때로 그 임상 증상 및 조직학적 소견상 전신성 홍반성 루푸스 혹은 림프종으로 오진되는 경

우가 많다. KFD는 1985년 Gleason 등에 의해 그 조직학적 특징이 처음으로 소개되었다¹⁾.

본 교실에서는 우측 악하부 부종 및 동통을 주소로 내원한 남자환자에서 최종적으로 KFD로 진단된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

23세 남자 환자가 2005년 3월 17일 우측 악하부의 부종 및 동통을 주소로 본과에 내원하였으며, 당시 구강내 소견으로는 하악 우측 제 1대구치의 보철물 탈락과 주변 치은의 부종을 동반하였다. 구외 방사선 사진(panoramic radi-

ograph) 촬영 및 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography) 후, 우측 악하부 및 협부의 농양으로 진단하고 구강내의 절개 및 배농술을 시행하였다. 다음날인 3월 18일 우측 악하부로의 부종이 더욱 진행되어 구강외로 절개 및 배농술을 추가로 시행 후, 항생제 투약과 함께 외래 동원치료를 시행하였다.

환자의 증상이 호전되던 중, 환자 임의로 더 이상 내원하지 않았으며 4월 4일 우측 경부의 림프절 비대와 39도 이상의 고열로 다시 본원으로 내원하였다.

환자의 임상 소견으로 보아 급성 림프절염이 의심되어 내원 당일 항생제 투약 및 흉부 방사선 사진 촬영, 혈액내 세균검사와 함께 4월 6일 세침 흡입 검사(fine needle aspiration)를 시행하였으며, 4월 7일 컴퓨터 단층 촬영(Fig.

1)을 다시 시행하였고, 이후 4월 12일 경부 초음파 검사(neck USG, Fig. 2)를 시행하였다. 정확한 진단을 위한 검사 중 환자는 4월 11일부터 설사, 4월 13일부터 피부 발적이 동반되었으며, 혈구침강율(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 및 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP) 수치가 계속 높게 측정되었다. 흉부 방사선 사진 및 혈액 내 세균검사, 객담검사(sputum test) 및 항핵항체(antinuclear antibody) 검사 상 특별한 이상은 없었으며, 3월 18일 및 4월 7일 촬영한 컴퓨터 단층 촬영에서는 우측 경부 임파절의 level Ib, II & III에서 비정상적으로 증식된 림프절이 관찰되었고, 세침 흡입 검사의 결과는 반응성 림프과다형성(reactive lymphoid hyperplasia) 경부 초음파 검사의 결과는 급성 임파선염(acute lymphadeni-

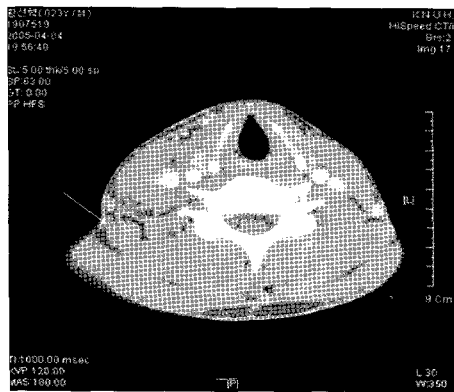


Fig. 1. Pre-op CT: Abnormally enlarged lymph node between posterior of SCM and anterior to trapezius muscle, 17mm in diameter (Arrow).

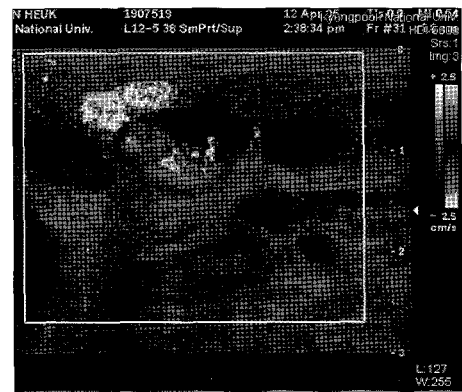


Fig. 2. Neck USG: Benign swelling with centrifugal pattern, reactive hyperplasia.

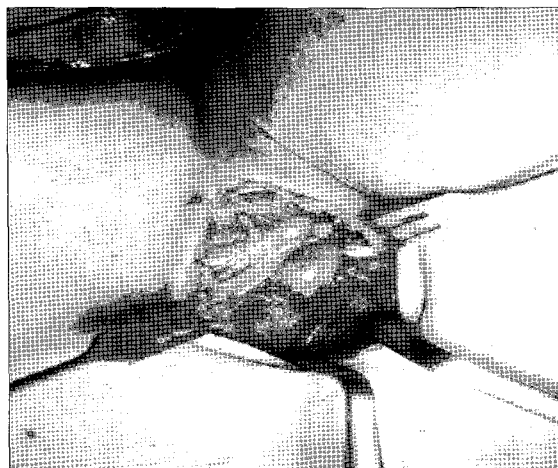


Fig. 3. Excisional biopsy on neck lymph node.

tis)이었다. 이후 계속 38-39도 정도의 고열과 함께 부종 및 두통을 호소하여 4월 12일 알레르기 감염내과로 의뢰하였다. 알레르기 감염내과에서는 결핵성 림프절염, 우측 악하부 농양으로 인한 이차성 림프절염 그리고 KFD 등으로 1차진단을 하였으며, 피부 발적의 원인은 항생제 (Rocephine)의 투약이 의심된다고 하였다. 본과에서 4월 16일 전신마취하에 우측 경부의 림프절에 대한 적출생검을 시행하였다(Fig. 3). 림프절의 적출생검 이후 C-반응성 단백질 및 혈구치강을 수치는 감소되었으나 38도 정도의 열은 계속 지속되었다.

림프절의 시편에서 속피질(paracortex)부위의 광범위한 괴사 및 괴사부 주위로 다량의 조직구(histiocyte)가 관찰되었고, 다수의 세포핵 파괴(karyorrhexis, karyolysis)가 특징적이었다. 반면, 호중성 백혈구(neutrophils) 및 형질 세포(plasma cell) 등은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 조직검사결과는 괴사성 임파선염(necrotizing lymphadenitis)으로 판명되었으며, 이에 저자들은 이와같은 임상-조직학적 결과를 종합하여 Kikuchi-Fujimoto disease의 괴사성 상태(necrotic type)으로 최종 진단하였다.

III. 고 찰

KFD는 주로 아시아계의 젊은 여성에 호발하며, 남성대 여성의 비율은 1:2 혹은 1:4 정도로 보고되고 있으며, 무균성 뇌막염, 뇌염, 다발성 관절염(polyarthritis), 근육통, 간지라비대(hepatosplenomegaly) 그리고 피부발적 등을 동

반하기도 한다^{1,3-6)}. KFD의 발병원인은 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만, 예시니아 엔테로콜리티카(yersinia enterocolitica), 톡소포자충(toxoplasma gondii), 거세포바이러스(cytomegalovirus), 파보 바이러스 B19(parvovirus B19), type 1 human T-cell lymphotropic virus(HTLV-1), human herpes virus 6(HHV 6), human herpes virus 8(HHV 8), 엡스테인-바 바이러스(Ebstein-Bar virus), 파라인플루엔자(parainfluenza) 그리고 수두포진 바이러스(varicella-zoster virus) 등에 의해 발병될 수 있다고 보고되고 있다^{1,7-9)}. 최근 Chiu 등의 연구¹⁰⁾에 의하면 엡스테인-바 바이러스가 KFD의 발병에 중요한 역할을 한다고 한다. 바이러스 감염의 경우, 림프절의 면역 반응의 결과로 인해 KFD를 가속화 시킬 수도 있다고 한다. 독성 CD8+T림프구(Cytotoxic CD8+ T lymphocyte)에 의한 세포자멸사가 세포파괴의 주된 기전으로 보이며, 세포자멸사는 Fas/Fas-ligand system에 의해 유발되는 반면, 조직구에 의해 촉진된다고 한다¹¹⁾.

조직학적 생검은 KFD의 정확한 진단을 위해 필수이다. 호중성 백혈구(neutrophils), 형질세포(plasma cell) 및 육아종(granuloma)은 관찰되지 않으며, 핵파괴(karyorrhexis, karyolysis) 및 세포자멸사의 부산물과 함께 초승달모양의 조직구(crestal shaped histiocyte)와 면역모세포(immunoblast)로 둘러싸여진, 속피질 부위의 광범위한 괴사(geographic foci of necrosis)가 특징적이다^{9,12-13)} (Fig. 4).

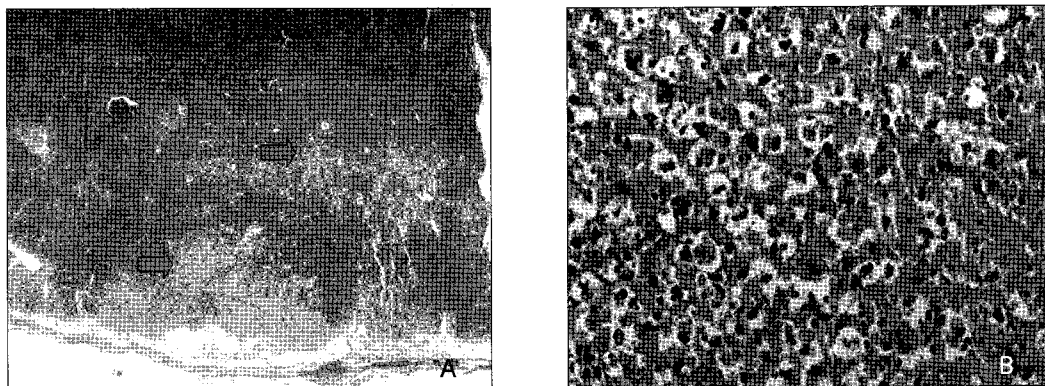


Fig. 4. Cervical lymph node biopsy shows nodular aggregates of histiocytes with coagulative necrosis and karyorrhectic debris.
 A. Geographic foci of necrosis (lightly stained area, arrow) centered in the subcapsular region was seen. It was surrounded by histiocyte. (H&E stain, ×10)
 B. The view of necrotic focus shows abundant karyorrhexis and numerous crescent-shaped histiocytes containing phagocytosed nuclear debris without plasma cell and neutrophils. (H&E stain, ×200)

1995년 Kuo는 KFD를 조직학적인 특징을 기준으로 3단계 즉, 증식성(Proliferative), 괴사성(Necrotic) 그리고, 황색종성(Xanthomatous) 단계로 분류하였다¹⁴⁾. 증식성 단계에서는 분산된 핵분절과 함께 형질세포모양 단핵백혈구(plasmacytoid monocyte)와 림프구의 국소적인 응집이 관찰되며, 괴사성 단계에서는 불명확한 핵분절과 함께 불균일한 괴사부위 주변으로 형질세포모양 단핵백혈구, 초승달 모양의 조직구가 관찰된다. 황색종성단계에서는 분산된 핵분절과 함께 현저한 거품성의 조직구(foamy histiocyte)가 관찰된다¹⁵⁾. 한때, 황색종성단계이 KFD의 치유말기의 특징적 소견이라는 가설이 있었으나, 여러 연구 결과 다른 원인에 의해 야기된 KFD의 조직학적인 변이인 것으로 판명되었다¹⁶⁾.

KFD의 병인은 다음과 같이 제기되고 있다. 먼저 바이러스 감염이 퍼지는 것을 막기 위해 수주세포의 세포자멸사가 일어나고, 이로 인해 더 이상 바이러스 감염이 퍼지지 않는다. 바이러스 감염에 의한 CD8+ T 림프구의 활성화는 CD4+ T 림프구의 세포자멸사를 유도한다. 자멸사된 세포는 대식세포에 의한 탐식과정이 일어나고, 그 결과 전형적인 KFD의 조직학적 특징인 괴사성 림프절염(necrotizing lymphadenitis)을 나타내게 되는 것으로 알려져 있다¹⁷⁻¹⁸⁾.

이전의 연구¹¹⁾에 따르면, KFD에서 림프절병증은 83%에서 한부분에서 발생한다고 보고되었다. 대개 경부의 후방삼각부에서 호발하며 특징적으로 현저한 조직구(histiocyte)와 임파세포(lymphoid cell) 및 세포자멸사가 관찰되나, 과립백혈구, 호중성 백혈구 그리고 형질세포는 대개 관찰되지 않는다¹¹⁾. 경부 삼각이외에 액상이나 쇄골 상방의 림프절이 이환되는 경우도 보고되고 있다¹⁹⁾. KFD의 이환 부위는 주로 림프절이나, 약 30%의 경우에서 피부, 심근 그리고 골수 등 림프절 이외의 다른 부위에서 이환되기도 한다²⁰⁾. KFD가 피부에 이환된 경우에는 림프절에 이환된 경우보다 그 증상이 훨씬 심각하다. KFD가 피부에 이환시, 다형성 홍반(erythema multiforme), 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematous), 원판상 루푸스(discoid lupus) 그리고 약진(drug eruption)과 감별을 요한다. KFD는 대개 열을 동반하는 경우가 많으나 대부분 적출생검 후 사라진다. 이러한 현상은 적출생검으로 인한 염증성 원인의 제거로 인한다는 가설이 있다¹³⁾.

KFD는 종종 악성 림프종과 혼동된다¹¹⁾. 그렇기 때문에 항암치료 등의 불필요한 치료를 피하기 위해 반드시 감별진단을 요한다. KFD의 경우 세포학적 이상(cytologic atypia)와 단형세포(monomorphic cell)의 결핍으로 인해 림프종과 감별이 가능하다²¹⁾. KFD에서 특징적인 세포자멸사는 TUNEL method에 의해 확인이 가능하며, 이는 역시

KFD의 진단에 도움이 된다²²⁾. 전신성 홍반성 루푸스의 경우에도 핵분열과 광범위한 괴사부위를 가지기 때문에 KFD와 혼동하기 쉬우나, 루푸스에서는 다수의 형질세포(plasma cell)가 관찰되며, hematoxylin body가 림프절의 속피질 부위에서 관찰되며 혈관염(vasculitis)이 관찰되어 KFD와 감별시 도움을 준다²¹⁾. 결핵성 림프절염과도 감별이 필요하며, 이는 투베르쿨린 검사(Tuberculin test)나 객담검사, 그리고 흉부방사선사진 검사로 충분히 감별이 가능하다. 이외에도 KFD의 호중성 백혈구(neutrophils)의 결핍은 박테리아 원인의 다른 림프절염과 감별하는데 쉽게 이용된다⁹⁾. KFD의 경우 경부의 후방삼각부의 림프절이 이환되는 것과는 달리, 경부의 전방삼각부의 림프절은 바이러스 감염에 쉽게 이환된다. 이는 바이러스 감염에 의한 림프절병증과 KFD를 감별하는 기준이 되기도 한다¹¹⁾.

혈액검사로 KFD를 확진할 수는 없지만, 이는 다른 특정 질환을 배제하기 위해 유용하다. 대개 KFD에 이환된 환자의 50%에서 과립백혈구 감소증(granulocytopenia)을 보이며, 혈구침강율과 C-반응성 단백질은 증가된 소견을 보인다^{1,23)}. 방사선 영상 역시 KFD의 확진에 유용하지는 않지만, 흉부 방사선 사진 촬영은 결핵과 림프종의 감별을 위해 필요하며 컴퓨터 단층 촬영은 림프종 혹은 농양과 감별을 요할 때 이용된다¹¹⁾.

KFD의 대부분의 경우는 수주에서 대개 6개월내에 저절로 치유되고, 그 재발율은 약 3.3%정도이다¹⁴⁾. 박테리아에 의한 경우가 아니기 때문에 치료에 있어서도 항생제의 사용은 배제되고, 아세트아미노펜(acetaminophen), 비스테로이드 항염증약(NSAIDs) 그리고 prednisolone 등이 증상완화를 목적으로 사용된다²⁾.

본증례의 경우, 처음 환자가 우측 악하부의 동통 및 부종을 주소로 내원 시 단순한 농양으로 진단하여, 구강내로 절개 및 배농술을 시행하였다. 절개 및 배농술 후, 점차 증상이 완화되는 듯 하였으나 얼마 후, 환자는 우측 경부의 림프절 비대 및 고열로 다시 내원하였다. 림프절 비대의 원인으로 농양에 의한 이차적인 증상으로 판단하고 구강외로 절개 및 배농술 시행 후 증상을 관찰하였으나 더 이상 증상의 완화는 없었고, 오히려 고열은 계속 지속되었다. 환자의 계속된 증상으로 인해 알레르기 감염내과와의 협진하에 결국 경부 림프절의 외과적 절제술 및 조직 검사를 시행하였다.

앞에서 언급한 바와 같이 본 증례는 감별진단할 여러 질환과 다음의 측면에서 구분되었다.

첫째, 결핵의 경우 객담검사 및 흉부 방사선 사진 상 특이 소견이 관찰되지 않아 배제할 수 있었고, 혈액내 세균검사에서도 이상이 없었으며 호중성 백혈구 역시 거의 관찰되지 않았기 때문에 박테리아 감염도 배제할 수 있었다.

둘째, 자가면역 질환의 경우 항핵항체 검사 결과 이상이 없었고, 특징적인 형질세포가 거의 관찰되지 않았기 때문에 자가면역질환, 즉 전신성 홍반성 루푸스의 가능성은 희박하였다.

셋째, 림프종의 경우 특징적으로 관찰되는 세포학적 이상(Cytologic atypia)은 없었으며, 단형세포(monomorphic cell) 역시 거의 관찰되지 않아 이를 배제할 수 있었다.

림프절의 시편에 대한 광학 현미경 소견에서는 불명확한 핵분절을 동반한 속피질 부위의 광범위한 괴사부위가 관찰되었고 괴사부 주변으로 다량의 조직구 등이 관찰되었으나 호중성 백혈구, 형질세포 등은 관찰되지 않았다. 이러한 소견을 바탕으로 림프절의 적출생검 결과는 괴사성 임파선염(necrotizing lymphadenitis)이었으며, 최종적으로 상기 환자에 대한 진단 자료 및 조직검사 결과를 바탕으로 Kikuchi-Fujimoto disease로 진단하였다. 본 증례의 경우 불명확한 핵분절과 함께 초승달 모양의 조직구가 주로 관찰되었으며, 림프구의 국소적인 응집양상이나 거품성의 조직구의 소견은 거의 관찰되지 않았기 때문에 KFD의 3단계 중 괴사성(necrotic) 단계가 가장 적합했다.

KFD의 진단은 오진으로 인한 불필요한 치료를 피하기 위해 매우 중요하다. 임상가는 고열을 동반한 림프절 비대와 같은 원인으로서의 KFD를 임상적, 조직학적으로 유사한 다른 심각한 질환들의 진단에 앞서 항상 먼저 고려해야만 한다²⁴⁾.

그리고 KFD로 진단된 환자의 경우, 자가면역질환의 이환률이 높기 때문에 장기적인 추적검사가 필요하다¹⁾.

IV. 요약

본 과에서는 우측 악하부의 부종 및 동통을 주소로 내원한 환자를 초기에 우측 악하부 및 협부 농양으로 진단하고 절개 및 배농술을 시행하였으나 증상의 호전이 없고 고열과 림프절 비대가 지속적으로 관찰되었다.

이에 저자 등은 비대된 임파선의 적출술과 다양한 검사를 통하여 괴사성 림프절염을 조직학적으로 확인하고 최종적으로 Kikuchi-Fujimoto Disease로 확진하였다.

Kikuchi-Fujimoto Disease는 임파선 비대와 고열이 동반되는 원인 불명의 괴사성 임파선염으로 특징지워지는 질환으로서, 적출생검을 통해 증상이 사라지는 경우가 많으므로 상기와 같은 증상이 동반된 환자의 경우 악성 림프종이나 전신성 홍반성 루푸스등의 여러 질환과의 감별진단을 통하여 정확한 치료를 시행하는것이 추천된다.

참고문헌

1. Wang TJ, Yang YH, Lin YT et al : Kikuchi' Fujimoto disease in children : clinical features and disease course. J Microbiol Immunol Infect 37 : 219, 2004.
2. Yu HL, Lee SS, Tsai HC et al : Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 38 : 35, 2005.
3. Feller AC, Lennert K, Stein H et al : Immunohistology and aetiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Report of three instructive cases. Histopathol 7 : 825, 1983.
4. Dorfman RF, Berry BJ : Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis : an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 5 : 329, 1988.
5. Sato Y, Kuno H, Oizumi K : Histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. J Neurol Sci 163 : 187, 1999.
6. Nishiyama K, Sakai K, Takeda K : Subacute necrotizing lymphadenitis associated with encephalitis, successfully treated by vidarabine. A case report. Neurol Med(Tokyo) 39 : 428, 1993.
7. Graham LE : Kikuchi-Fujimoto disease and peripheral arthritis : a first! Ann Rheum Dis 61 : 475, 2002.
8. Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H : Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 376 : 247, 1997.
9. Dorfman RF, Berry GJ : lymphadenitis : an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Demin Diagn Pathol 5 : 329, 1988.
10. Chiu CF, Chow KC, Lin TY : Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan: Detection of Epstein-Barr Virus, type 1 human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. Am J Clin Pathol 113 : 774, 2000.
11. Ohshima K, Shimazaki K, Kume T et al : Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Histopathology 33 : 471, 1998.
12. Onciu M, Medeiros LJ : Kikuchi-Fujimoto lymphadenitis. Adv Anat Pathol 10 : 204, 2003.
13. Ramirez AL, Johnson J, Murr AH : Kikuchi-Fujimoto disease: An easily misdiagnosed clinical entity. Otolaryngol Head Neck Surg 125 : 651, 2001.
14. 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 19 : 798, 1995.
15. 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 53 : 221, 2003.
16. Kuo TT, Lo SK : Significance of histological subtype of Kikuchi' disease : Comparative immunohistochemical and apoptotic studies. Pathol Int 54 : 237, 2004.
17. Abe Y, Ohshima K, Nakashima M et al : Expression of apoptosis-associated protein RCAS 1 in macrophages of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Int J Hematol 77 : 359, 2003.
18. Iguchi H, Sunami K, Yamane H : Apoptotic cell death in Kikuchi's disease : a TEM study. Acta Otolaryngol Suppl 538 : 250, 1998.

19. Lin HC, Su CY, Huang CC et al : Kikuchi's Disease : a review and analysis of 61 case. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 650, 2003.
20. Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K et al : Elevated serum interferon- γ and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 95 : 613, 1996.
21. Dorfman RF : Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 111 : 1026, 1987.
22. Emir S, Gogus S, Guler E et al : Kikuchi-Fujimoto Disease(histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused lymphoma in a child. *Med Pediatr Oncol* 37 : 546, 2001.
23. Ramirez AL, Johnson J, Murr AH : Kikuchi-Fujimoto's disease : an easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Surg* 125 : 651, 2001.
24. Boula AM, Bizakis JG, Tsirakis GE et al : Kikuchi's disease : A benign cause fever and cervical lymphadenopathy. *Eur J Intern Med* 16 : 356, 2005.

저자 연락처

우편번호 700-421
대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지
경북대학교 치과대학 구강악안면외과학교실
권대근

원고 접수일 2007년 10월 4일
게재 확정일 2007년 11월 7일

Reprint Requests

Tae-Geon Kwon
Dept. of OMFS, School of Dentistry, Kyungpook National University
Samduck 2 Ga, Daegu, 700-412, Korea
Tel: +82-53-420-5911 Fax: +82-53-525-4426
E-mail: kwondk@knu.ac.kr

Paper received 4 October 2007
Paper accepted 7 November 2007