Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 11, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.11.1198
■ Original article : Clinical study ■

소아 아급성 괴사성 림프절염의 임상적, 방사선학적, 면역조직화학적 소견

경상대학교 의과대학 소아과학교실, 영상의학과교실*, 병리학교실†

김현정 · 염정숙 · 박지숙 · 박은실 · 서지현 · 임재영 · 박찬후 · 우향옥 · 조재민* · 이정희† · 윤희상

= Abstract =

Analysis of disease mechanism of subacute necrotizing lymphadenitis in children

Hyun Jung Kim, M.D., Jung Suk Yeom, M.D., Ji Suk Park, M.D., Eun Sil Park, M.D.
Ji Hyun Seo, M.D., Jae Young Lim, M.D., Chan Hoo Park, M.D., Hyang Ok Woo, M.D.
Jae Min Cho, M.D.*, Jeong Hee Lee, M.D., and Hee Shang Youn, M.D.

Departments of Pediatrics, Radiology, and Pathology†, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea*

Purpose : The cause of subacute necrotizing lymphadenitis, a rare disease in children, has not been completely clarified. This study was aimed to investigate the disease mechanism by examining clinical, radiologic, and immunohistochemical findings in children diagnosed with subacute necrotizing lymphadenitis after an excisional biopsy.

Methods : We examined 19 lymph node tissue specimens from 17 children diagnosed with subacute necrotizing lymphadenitis at Gyeongsang National University Hospital from March, 1998 to July, 2006. A retrospective survey of the medical records was performed. CT findings were analyzed. Immunohistochemical staining was done on tissues obtained by excisional biopsy from all patients.

Results : The patient's age ranged from 5 to 19 years (average age : 11.8 years). The main symptoms included a neck mass (17/19), pain in the mass (6/17), and fever (12/19). The palpable lymph nodes were mostly cervical in location; the maximum diameter, which was measured radiologically, was less than 3 cm in all 10 cases. The masses were pathologically divided into proliferative, necrotic, and xanthomatous types. With immunohistochemical staining the masses were divided into lesion (L), perilesion (PL), and necrosis (N). The CD8 staining was stronger than the CD4 staining for all regions in three types. The CD4 staining intensity was mainly increased in the perilesion, and CD8 was mainly increased in the lesion.

Conclusion : We compared the radiologic findings, clinical symptoms, and pathology to help understand the cause of disease in patients with subacute necrotizing lymphadenitis. (Korean J Pediatr 2008 ; 51 : 1198-1204)

Key Words : Subacute necrotizing lymphadenitis, Excisional biopsy, Immunohistochemistry

서 론

아급성 괴사성 림프절염(subacute necrotizing lymphadenitis, SNL)은 1972년 Kikuchi[1]와 Fujimoto[2]에 의해 보고된 질환으로 30대 이하 젊은 동양 여성들에게 호발한다.

우리가 임상에서 만나는 대부분의 SNL은 상당기간의 고열과 경부 림프절 종대를 주소로 해열제나 항생제에 반응이 없는 상태로 병원에 내원하며 특징적인 검사 소견이 없어서 임상의에게 진단과 치료에 애를 먹게 만든다. 또한 어떤 경우에는 악성 림프종, 결핵, 또는 전신성홍반성루푸스로 오진되는 경우도 있다[3, 4]. 아직 병인은 확립되지 않았으나 Epstein-Barr virus (EBV), Human herpes virus (HHV)-6, HHV-8 및 여러 바이러스들이 관련이 있다는 보고들이 있다[5-7]. 대부분 자연 치유되는 경과를 보이나 이 중 3-4%에서는 재발하기도 하며 드물게 악화되는 경우도 있다[8-10].

저자들은 조직 절제 생검으로 아급성 괴사성 림프절염으로 진단받은 19세 이하 소아에서 임상 양상과 방사선학적 소견과 병리학적 소견을 종합적으로 고찰하여 아급성 괴사성 림프절염의 특징을 규명하여 이에 따른 임상적인 의미를 파악하고자 하였다.

Received : 17 March 2008, Revised : 28 July 2008
Accepted : 21 August 2008
Address for correspondence : Jae Young Lim, M.D.
Department of Pediatrics, Gyeongsang National University College of Medicine, 92 Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea
Tel : +82.55-750-8159, Fax : +82.55-752-9339
E-mail : pedneu@gnu.ac.kr
This study was presented of the 56th annual fall meeting of the Korean Pediatric Society, 2006

대상 및 방법

1998년 3월에서 2006년 7월까지 경상대학교병원에 발열 또는 림프절 비대로 입원하여 1주 이상 항생제 치료에도 반응하지 않은 경우 림프절 절제 생검을 통해 조직학적으로 SNL로 진단 받은 소아 17명을 대상으로 하였다. 총 17명 중 1명은 3번 재발되어, 19개의 림프절 조직을 얻어 면역조직화학 염색을 시행하였다.

병록지를 후향적으로 검토하여 성별 분포와 진단시 연령, 월별 분포, 내원 당시 임상 소견, 동반 증상, 검사실 소견, 병리학적 소견, 방사선학적 소견, 면역조직화학적 소견 및 치료 경과에 대하여 분석하였다.

절제 생검을 시행한 17명의 환아에서 면역조직화학적 접근을 시도하였다. Kuo 등[8, 11]의 분류법에 따라 먼저 Hematoxylin & Eosin염색을 시행하여 증식형(proliferative), 괴사형(necrosis), 황색종형(xanthogranulomatosis)으로 크게 나누었고 괴사형은 괴사의 정도에 따라 early, middle, late로 나누었으며 각각 괴사부위(necrotic area), 병변부위(lesion), 주위조직(peri-lesion)으로 나누어서 면역염색을 시행하였다(Fig. 1).

1. 면역조직화학 염색방법

모두 8장의 4 μm 두께의 절편을 파라핀 블록에서 깍아서 사용하였으며 50-60℃의 oven속에 30분간 두어 파라핀을 녹인 다음 xylene에 10분씩 2번 넣어 탈파라핀 시켰다. 100% 알코올에 5분씩 2번 넣고, 95% 알코올에 2분, 70% 알코올에 2분 담가 함수화시켰다. 흐르는 수돗물로 씻은 후 0.1M PBS 완충액에 5분간 세척하였다. 파라핀 포매 조직에서는 aldehyde 고정에 의한 가교반응에 의해 종종 항원성이 가려지기 때문에 단백질 분해효소 처리를 위하여 microwave로 처리한 후 0.1M PBS 완충액에 5분간 담가 씻었다. 이후 내인성 과산화효소 억제를 위하여 0.3% 과산화수소에 담가 실온에서 20분 동안 처리하였다. 이후 면역조직화학적 염색을 Universal LSAB kits(DAKO, Glostrup, Denmark)를 이용하여 시행하였고, 이후 과정은 손으로 직접 하는 데에서 오는 오차를 줄이기 위하여 모두 기계를 이용하여 염색을 시행하였다(Table 1).

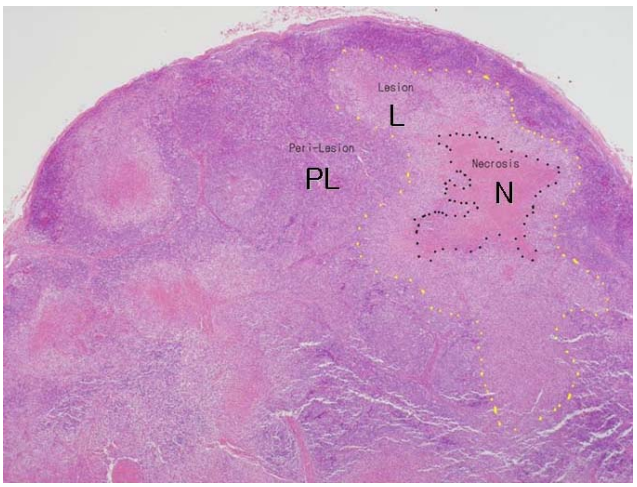

Fig. 1. Schematic presentation of the necrosis type on H&E staining (×10).

결 과

1. 인구학적 특징

남아는 10예, 여아는 7예로 1.7:1 이었고 5-10세가 7명, 11-15세까지 7명, 16-20세까지가 5명으로 연령별 차이는 없었다. 평균 연령은 11.8세였고 범위는 5-19세였다.

2. 연도별 및 월별 분포

1998년에 3명, 2002년에 2명, 2003년에 4명, 2004년에 3명, 2005년에 4명, 2006년에 3명이었다. 증세 발현의 월별 시점은 1-3월에 5명, 4-6월에 5명, 7-9월에 1명, 10-12월에 8명이었다.

3. 임상 소견

17예에서 경부 종괴가 있었으며 이 중 6예(6/17)에서 종괴 동통이 동반되었으며 국소 발적 소견을 보인 예는 없었다. 17예에서 두경부 림프절을 침범하였으며 복부 림프절과 서혜부 림프절을 침범한 경우가 각각 1예씩 발생하였다. 다른 임상양상으로는 발열이 12예(12/19)로 가장 많았고 발열이 있는 경우에는 항생제나 해열제에는 반응하지 않고 발열 기간은 모든 예에서 일주일 이상이었다. 그 외 체중 감소가 3예, 근육통, 구강 궤양, 피로감, 발진이 1예씩 있었다. 간비종대나 두통 등의 증상을 가진 예는 없었다.

복부에서 발생한 1예에서는 급성 복통을 주소로 내원하여 급성 충수염으로 오인되어 수술을 시행하였다. 당시 수술장에서 충수 돌기는 정상 소견을 보였으나 주위 림프절 비대가 관찰되어 조직생검을 실시하였고 그 결과 SNL으로 진단되었다. 이학적 검사 상 간비종대가 동반된 경우는 없었다. 한 예의 경우에는 반복 재발되는 림프절 비대 및 동통으로 내원하여 3번의 조직검사를 다른 부위(오른쪽 경부, 왼쪽 경부, 서혜부)에서 시행하였고 SNL으로 진단되었다.

Table 1. Antibodies, Dilution, Method of Pretreatment, Machine and Source Used for Immunohistochemistry

Antibody (antibody clone)	Dilution	Pretreatment	Machine used	Source
CD3 (F7.2.38)	1:50	microwave	Ventana	Dako
CD4 (1F6)	1:300	microwave	Lab vision	Novocastra
CD8 (C8/144B)	1:50	microwave	Ventana	M7103, Dako
CD56 (123C3)	1:50	microwave	Ventana	Zymed
CD68 (KP1)	1:100	microwave	Ventana	Dako
S-100	1:150	microwave	Ventana	N1573, Dako

Table 2. Large-scale Analysis of the Computer Tomography Findings

Case no.*	Lesion	No†	Maximum diameter	Location of enlarged node‡								Perinodal infiltration	Necrosis	Path type	Fever duration (day)
				1A	1B	2A	2B	3	4	5A	5B				
6	B (R>L)	21	2.0 cm		O	O	O	O	O	O	O	O	X	NTm	7
7	L	15	2.6 cm		O	O	O	O		O	O	X	O	PT	30
8	B (R>L)	20	1.8 cm	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	NT	10
9	L	14	2.5 cm		O	O	O	O	O		O	O	X	PT	8
10	L	8	1.7 cm						O		O	X	O	NTe	7
11	B (L>R)	23	1.4 cm	O		O	O	O	O		O	O	X	NTe	21
12	R	12	1.5 cm	O	O	O	O	O	O		O	O	O	PT	15
15	B (R=L)	18	1.7 cm		O	O	O	O		O	O	X	X	PT	14
16	R	8	1.4 cm		O	O	O	O	O		O	O	O	NTl	7
17	B (R>L)	19	1.8 cm			O	O	O	O	O	O	X	X	PT	30

Abbreviations : B, both; R, right; L, left; PT, proliferative type; NT, necrosis type; e, early; m, middle; l, late
*10 cases which had pharynx CT taken
†Number of enlarged lymph node
‡Lymph node location with imaging-based nodal classification by Som et al.[12]

4. 검사실 소견

모든 예에서 말초 혈액 검사를 시행하였으며 이중 3예에서 빈혈 소견을 보였고 평균 백혈구 수는 3,357±421/mm^3 (2,440-7,570)이었다. 본 연구에서 백혈구 수는 10,000/mm^3 이상이 관찰된 예는 없었고 4,000-10,000/mm^3는 10예, 4,000/mm^3 이하가 9예였다. 적혈구 침강속도(ESR)는 6예에서 시행하였고 3예에서 경도의 증가를 보였고 평균은 4.4±2.9 mm/hr (2-21)였다. C-반응성단백(CRP)은 15예에서 시행하였고 평균은 13±7.0 mg/dL (3-67.3)였다. 14예에서 시행한 류마토이드인자는 모두 음성이었다. 형광항핵항체는 1예에서만 양성이었다. 이 외 거대세포바이러스(CMV) IgM과 EBV IgM을 시행하였으나 모두 음성이었다.

5. 방사선학적 소견, 임상 소견 및 병리 소견의 종합적 비교

전산화 단층촬영(CT)상의 방사선학적 소견은 Som 등[12]의 림프절 분류법에 따라 림프절의 크기, 위치와 병변을 분류하였다. 본 연구에서 CT로 결과를 확인한 경우는 10예였고 나머지 9예에서는 초음파를 시행하였다. 평균 직경은 1.2 cm이었으며 최대직경은 2.6 cm로 10예 모두에서 3 cm 이하였다. 좌측(3/10), 우측(2/10), 양측(5/10)에서 관찰되었다(Table 2).

6. 병리학적 소견

절제 생검 소견상 괴사부위에 수많은 핵붕괴 물질, 조직구와 거식세포의 현저한 증식, 이들에 대한 핵붕괴 물질의 활발한 탐식상을 볼 수 있었고 다핵 백혈구는 관찰할 수 없었다. 병변 주변에 남아 있는 림프절 조직에 조직구가 증식하여 있었고 소수의 림프여포들을 볼 수 있었다. 림프동은 보존되어 있었고 확장되지는 않았다. 악성 림프종이나 결핵을 의심할 수 있는 소견은 없었다. Kuo 등[8]의 분류에 따라 본 연구에서 증식형 37% (7/19), 괴사형 58% (11/19), 황색종형 5% (1/19)에서 관찰되었다. 면역조직화학적 소견과의 비교분석을 위해 이전의 조직학적 분류에 더하여 광학현미경 소견을 첨가하였는데 조직구가 주로 몰리는 병변(lesion, L)부위와 그 주위 조직(peri-lesion, PL), 병변 내 괴사부위(necrosis, N)로 나누어보았다.

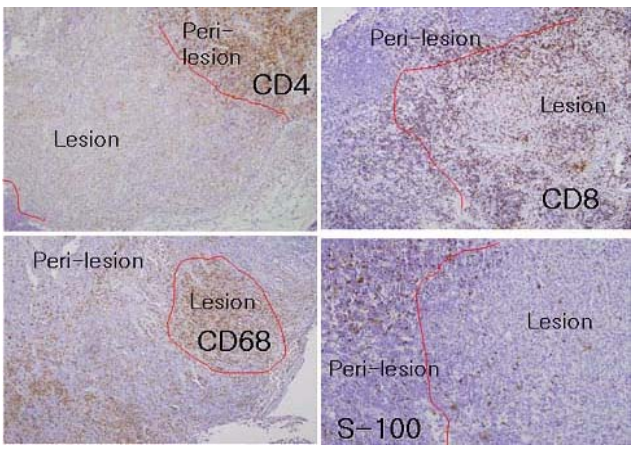

Fig. 2. Immunohistochemical Staining of the Proliferative Type via with CD4, CD8, CD68, and S-100 (× 40).

7. 면역조직화학적 소견

광학 현미경에서 먼저 크게 3가지 조직으로 분류한 후에(Fig. 1) 다시 추가적인 면역염색을 시행하였다(Fig. 2-4). 모든 예에서 CD3, CD4, CD8, CD56, CD68, S-100에 대한 면역 염색을 시행하였으며 전반적으로 L, PL, N부위 모두에서 CD4/CD8비는 CD8의 우세를 보였고 CD4는 주로 PL, CD8은 L부위에서 염색강도가 강해 보였다. 면역염색을 시행하였을 때 증식형에서는 CD4, S-100은 PL에 CD8, CD68은 L에 주로 염색되었고, 괴사형에서는 전체적인 면역염색양상은 비슷했지만 증식형과는 달리 괴사조직이 보이면서 L부위에서 CD8의 염색강도가 더 증가하였다(Fig. 3, 4). 조직절편을 자르면서 잘린 조직을 면역염색을 시행하였는

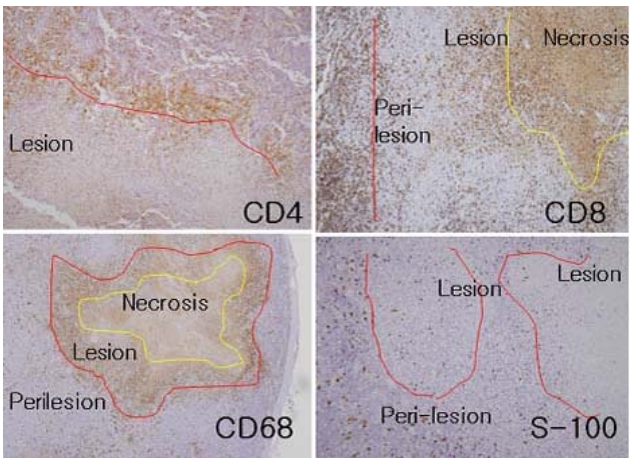

Fig. 3. Immunohistochemical staining of the necrosis type via CD4, CD8, CD68, and S-100 (× 40).

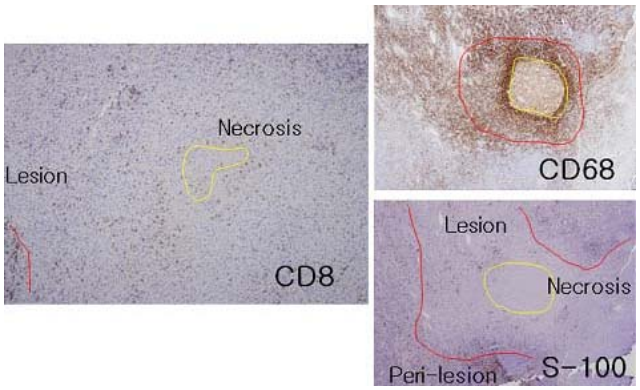

Fig. 4. Immunohistochemical staining of the xanthogranulomatosis type via CD8, CD68, and S-100 (× 40).

데 조직이 충분하지 않은 경우에는 면역 염색의 정도를 표시 할 수 없어서 Table 3, 4에서는 공란으로 처리하였다.

8. 치료 및 경과

환아 모두에서 1개월 이내에 현저히 증상 및 이학적 소견이 좋아졌으나, 1예에서는 조직 생검 후 증상이나 이학적 소견이 좋아졌지만 12개월, 15개월 후에 반복 재발되는 림프절 종대가 있었고 3년간 경과 관찰 중이다.

고 찰

SNL은 아직까지 그 병인이 확립되지 않았으나 다양한 항원에 의한 면역반응에 의한 것으로 추정하고 있다. 아시아 지역 젊은 여성에서의 보고가 많으며 여성에서 1.1-4배 정도로 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있지만[8], 본 연구에서는 성비가 1.14:1정도로 남아에게 우세하였다.

병인으로 제시되고 있는 면역학적인 기전으로는 세포 매개성 면역 반응(cell-mediated immunity)과 세포고사, 자가면역반응 등이 있다[13, 14]. 병변을 구성하는 세포에서 관찰되는 세관 망상구조(tubuloreticular structure), 혈청 2′5′oligoadenylate synthetase의 증가, 병변의 조직구에 alpha interferon의 존재의 보고들은 바이러스 감염설을 시사하는 소견이다[15-18].

SNL의 임상 양상으로 경부 림프절을 잘 침범하고 이것은 편측성 또는 양측성일 수 있으며, 압통성 또는 비압통성일 수도 있다. 그러나 어느 림프절에서나 일어날 수 있으며 전신적인 림프절 종대를 초래할 수도 있고, 골수나 피부를 침범할 수도 있으며 간이나 비장이 커져 있는 경우도 있다. 전신 증상으로는 발열이 흔하며, 오한이나 인후통, 체중 감소, 발한, 피부 발진, 구역질, 구토도 동반될 수도 있다. 이전 연구에서는 봄철에 발병률이 높았으나[19] 본 연구에서 계절 분포는 일정치 않았다. SNL에서 말초 혈액 소

Table 3. Grade of the Immunostaining for the Type of Necrosis

Case no.*	Necrosis				Lesion				Perilesion				Grade of necrosis
	CD4	CD8	CD68	S100	CD4	CD8	CD68	S100	CD4	CD8	CD68	S100	
1	1+	2+	1+	±	1+	2+	3+	1+	1+	2+	2+	1+	Late
4	1+	1+	1+	±	1+	3+	4+	1+	1+	2+	2+	2+	Middle
5	±	1+			2+	2+	3+	±	2+	3+	1+	-	Late
6	±	3+	4+	-	2+	3+	4+		2+	1+	2+		Middle
8	-	3+	3+		1+	4+	3+	1+	3+	2+	4+	1+	Late
8	-				3+	4+	-	-	3+	4+	4+	1+	Early
10						4+	4+	±	3+	4+	4+	1+	Early
11						2+	4+	±	2+	3+	4+		Early
13	1+	2+	1+	±					3+	4+	4+	1+	Late
14	1+	1+	1+	±					3+	4+	4+	±	Middle
16	±	1+	±						2+	2+	4+	1+	Late

Abbreviations : -, Negative; ±, rare; 1+, sparse; 2+, moderate; 3+, many; 4+, numerous
*case of necrosis type
blank : Immunostaining was not clear to classify into the grade since specimen was not enough

Table 4. Grade of Immunostaining for the Xanthomatous Type* and & Proliferative Type†

Case No.	Necrosis				Lesion				Perilesion				Grade of necrosis
	CD4	CD8	CD68	S100	CD4	CD8	CD68	S100	CD4	CD8	CD68	S100	
2	1+	1+	1+	-	1+	1+	4+	1+	2+	3+	3+	2+	Early
3					1+	1+	3+	2+	2+	3+	1+	2+	-
7					±	2+	4+	±	2+	3+	2+	1+	-
8					1+	2+	4+	±	3+	3+	2+	1+	-
9						3+	4+		3+	4+	3+	1+	-
12					±	2+	4+	±	1+	2+	3+	2+	-
15					±	1+	3+	2+	3+	4+	4+	2+	-
17									2+	4+	4+	1+	-

Abbreviations : -, negative; ±, rare; 1+, sparse; 2+, moderate; 3+, many; 4+, numerous
*case 2 : Xanthomatous type (XT)
†case 3, 7, 8, 9, 12, 15, 17 : Proliferative type (PT)
blank : Immunostaining was not clear to classify into the grade since specimen was not enough.

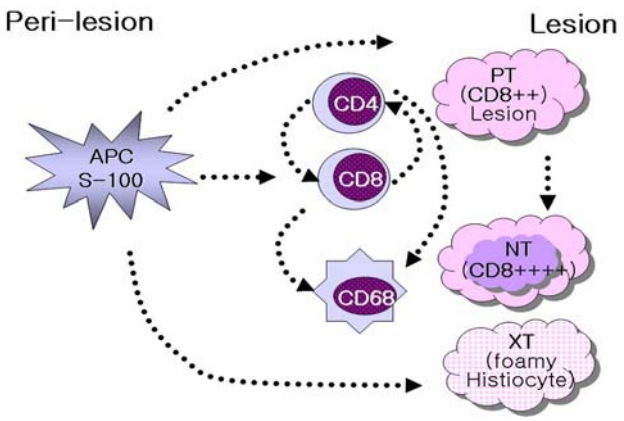

Fig. 5. Diagram for the pathogenetic mechanism of subacute necrotizing lymphadenitis. APC (antigen presenting cells) stained with S-100 were located mainly in perilesions due to an infection or unknown cause and arrive at lesion sites. Subsequently, lymphocytes or histiocytes (e.g. CD4 and CD8) are amplified to maintain symptoms, and the clinical symptoms may be improved due to a weak sensitizing signal level resulting from decreased tissues after biopsy.

견으로 백혈구 감소증은 25-58.3%, 백혈구 증가증은 2.1-5%에서 보고되어 왔다[8]. 본 연구에서 4,000/mm^3 이하의 백혈구 감소증은 69.2%에서 관찰되었고, 10,000/mm^3 이상의 증가는 관찰되지 않았다.

본 질환이 자가 면역성 질환과 동반되는 보고들이 있어 공통된 병인의 존재가 제기되고 있다. 그러나 본 연구에서는 시행한 류마토이드인자는 모두(14/14) 음성이었고, 형광항핵항체도 대부분(3/4) 음성이어서 자가 면역성 질환이라는 가능성이 떨어진다고 추정된다. 전신성홍반성낭창은 가장 빈번히 관련되는 자가면역질환이며 이외 스틸씨병, 혼합결합조직병, 하시모토갑상선염 등과 동반되어 발생한 보고들이 있다[20-22].

본 연구에서는 17예 중 10예에서 방사선학적 검사로 CT 촬영을 하여 이에 따른 분석을 시행하였다. Miller 등[23]에 의하면 CT상 대개 10 mm 미만의 작은 림프절이 여러 개 뭉쳐져 cluster를 이루고 있는 것이 SNL의 특징으로 커진 림프절은 18 mm를 넘지 않는다고 하였고 Dorfman 등[16]의 연구에서도 SNL의 림프절은 2 cm를 넘지 않는다고 하였다. Miller나 Dorfman 등의 논문과는 달리 우리 환자들의 림프절의 최대직경이 일부에서 2 cm를 넘으므로 크기를 가지고 SNL을 감별하기는 어렵다. Kwon 등[24]에 의해 보고된 SNL의 CT소견은 대개 일측성으로 림프절 주위 침윤(81.3%)과 림프절을 따른 균질한 조영 증강(83.3%)을 보였고 소수에서 저음영을 보이는 괴사부위가 관찰 되었다. 본 연구에서는 경부 림프절 비대는 주로 양측성(50%)으로 관찰되었고 최대 직경은 3 cm 미만이었다. 6명(60%)에서 림프절 주위 침윤이 관찰되었고 5명(50%)에서 육안적 괴사부위가 관찰되었으며 3명(30%)의 환아에서는 두가지가 동시에 관찰되었다. 이에 저자들은 CT상 림프절 주위 침윤이나 괴사를 SNL의 특징으로 보고 이는 단순한 반응성 림프절 종대와는 달리 암, 감염, 혈관염, 결체조직질환 등에서 보이는 림프절 병변과 유사소견으로 방사선학적으로 구분하기 어렵다고 생각하고 이러한 CT소견을 보이는 경우 항상 감별 질환에 포함시켜야 한다고 생각한다. SNL의 방사선학적 감별 질환으로는 호지킨병, 비호지킨병, 전이암, 결핵, 비결핵 항산균 감염증, 가와사키병, 톡소포자충증 등이 있다. 한 보고에 의하면 이 질환의 초기에 29%에서 악성 림프종으로 오진되었다한다[16].

SNL은 절제 생검이나 세침 흡인으로 진단할 수 있는데 어느 방법이 더 나은지는 아직 밝혀지지 않았다. 최근 비교적 간단히 시행할 수 있고, 신속한 결과를 얻을 수 있으며, 전신 마취가 필요없는 등의 세침 흡인세포검사에 의한 유용성이 제기되고 있다[25, 26]. 하지만 본 질환에서는 병변의 위치는 주로 림프절의 피질 혹은 부피질이므로 세침 흡인에서 진단적인 전형적 소견을 충분히 나타내지 않을 수 있고 위양성(37.5%), 위음성(50%)로서 확진을 내릴 수 없다는 단점이 있어[27, 28] 본 연구에서는 모든 예에서 절제 생검을 시행하였다. 절제 생검을 시행한 경우는 마취의 부작용, 경부 림프절 주위 신경이나 혈관 손상 등의 합병증 발생 위험이 있지만 충분한 조직을 얻어 진단에 큰 도움을 줄 수 있다는 장점이 있고[29], 림프절 절제만으로 진단과 치료가 되기도 한 보고도

있는데, 본 연구의 결과와 동일하게 Lee 등[30]에 의하면 장기간의 발열을 보인 SNL 환아에서 림프절 절제 생검 후에 발열이 소실되었고 침범된 림프절 절제 생검을 통한 조기 진단이 불명열 환아의 불필요한 검사를 줄일 수 있으며 빠른 임상의 호전을 가져올 수 있다는 이득이 있다.

SNL는 병리학적으로 증식형(proliferative type), 괴사형(necrotizing type), 황색종형(xanthomatous type)의 세 가지 아형으로 분류된다[8]. Kuo의 연구와 같이 본 연구에서도 7명(37%)의 환아에서 증식형, 11명(58%) 환아에서 괴사형, 1명(5%)의 환아에서 황색종형으로 괴사형이 가장 많았다. 최근에는 세 아형을 각각 구분된 형태보다는 진행하는 과정으로 보는 견해가 있는데, 증식형에서 괴사형으로 진행되고 황색종형은 이와는 별개의 양상을 보이는데 이는 서로 다른 원인 인자 또는 서로 다른 숙주 반응에 의한 것으로 생각되며 이는 SNL의 병인을 이해하려는데 중요한 역할을 하리라 보고되어졌다[11]. 이와 더불어 본 연구에서는 이전의 조직학적 분류에 더하여 광학현미경 소견을 첨가하였는데, 병변(L)부위와 그 주위 조직(PL), 병변 내 괴사부위(N)로 나누어 이를 각각 CD3, CD4, CD8, CD56, CD68, S-100에 대한 면역 염색을 시행하여 각 부위에 주로 침착하는 세포를 알고 SNL의 병인을 이해하는데 도움을 주고자 하였다.

증식형에서 면역조직화학염색을 시행하였을 때 CD4, S-100은 주로 PL에 CD8, CD68은 L에 염색되었고 괴사형은 전체적인 면역염색 양상은 증식형과 유사했지만 L부위 CD8 염색강도가 증가하였다. 전반적으로 L, PL, N 부위 모두에서 CD4/CD8 ratio는 CD8의 우세를 보이고 있었다. Asano 등[31]은 초기에는 CD8+세포가 현저히 많으나 병이 진행될수록 점차 그 수가 감소하고 CD4+/CD8+비는 증가하게 되어 진다고 하였지만 림프절 생검상 병의 초기에도 CD4+세포가 종종 증가되는 경우도 있으며 따라서 CD4/CD8비가 병의 진행과 반드시 연관되어 있다고 보기가 힘들다고 결론 내렸다. 우리 연구에서는 임상적인 경과와 CD4+/CD8+비의 역전을 이루는 어떤 상관관계를 찾을 수 없었다.

본 연구에서는 모든 예에서 조직 검사 후에 증상이 호전되는 양상을 보였는데, 본 연구의 병리 소견으로 추정컨대 감염이나 어떤 우리가 모르는 이유로 PL에 주로 위치하는 S-100에 염색되는 APC (antigen presenting cell)이 L에 도착해서 CD4, CD8 등의 림프구나 조직구를 증폭시켜서 증상을 유지한다고 생각되며, 조직 검사 후 조직의 감소로 인해 서로 감작하는 신호의 정도가 약해져 임상증상이 좋아지지 않았나 생각된다.

이번 연구에서는 발열기간과 조직형과의 특정한 상관 관계를 찾을 수 없었다. Table 2에서 Case16은 7일간 열이 났었는데 이미 necrosis type (late)이고 Case17은 발열기간이 30일인데도 여전히 proliferative type이었다. 특정한 조직형을 나타내는 것은 임상적인 경과가 아니라 개인의 면역정도에 따라 다르게 나타나는 것 같다. 또한 방사선학적 소견 상 평균 10개 이상의 림프절 종대를 보이므로 우리가 여러 조직을 한꺼번에 검사를 하지 않았지만 여러 단계의 조직형을 한 환자에서 가지지 않을까 조심스럽게 주장한다. 따라서 이러한 결과를 종합해서 전체적인 이해를 돕기 위한 그림을 제시하는 바이다(Fig. 5).

SNL에 대한 면역조직화학적 접근이 발표된 예가 있으며[31] SNL이 면역질환과의 임상적, 병리학적 유의성으로 면역조직학적 방법으로 비교하였다. CD marker 및 S100에 대해 검사하였고 결과는 앞서 언급된 것과 같았다.

SNL은 보통 1개월 혹은 6개월 이내에 자연 치유되는 양호한 경과를 지니지만 재발되기도 하는데 보고된 바에 의하면 재발률은 3.3%이다[8]. 본 연구에서는 1명의 환아에서 3번 재발하였고 그의 동생 역시 조직생검상 SNL로 진단받았으나 이번 연구에서 재발형과 비재발형, 유전형(형제간의 발생)을 방사선학적 병리소견, 면역조직 소견의 차이를 찾지는 못했다. 앞으로 추적 관찰을 통한 연구가 필요하리라 사료된다.

종합적으로 판단할 때 우리에게 열과 림프절 종대로 내원하는 환자들은 진단이나 치료에 있어서 많은 어려움이 있다. 왜냐하면 대부분이 임상적으로는 해열제나 항생제에 반응이 없으므로 치료에 어려움이 있고 방사선학적으로는 여러 종양을 비롯한 여러 질환과의 감별이 안되기 때문이다. 따라서 앞에서 언급한 SNL의 임상적 특징과 방사선학적 특징이 있으면 반드시 소아청소년 영역에서는 SNL이 감별 진단에 반드시 포함되어야겠다. 하지만 치료를 어떻게 해야 되는 지는 지금까지 뚜렷한 방법이 없다. 본 저자들은 발열과 림프절 종대를 주소로 내원한 환아에서 2주간의 고열(장기간의 발열)을 동반하는 경우에는 조직 생검이 진단과 동시에 치료에 도움이 되므로 치료 방법의 한 옵션으로 추천하는 바이다. 이번 연구는 처음으로 임상적 증상과 방사선학적 소견, 병리학적 소견, 면역조직화학적 소견을 비교 분석한 연구라 생각된다. 추후에 SNL의 더 빠른 진단을 위하여 병인, 진단, 임상양상, 치료에 대한 향후 연구가 필요하다.

요 약

목 적 : 아급성 괴사성 림프절염은 소아에서는 드문 질환으로 병인이 확실히 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서는 조직 절제 생검을 시행하여 아급성 괴사성 림프절염으로 진단 받은 소아를 대상으로 임상 양상과 방사선학적 소견, 면역조직화학적 소견을 고찰하여 아급성 괴사성 림프절염의 병인을 이해하는데 도움을 주고자 하였다.

방 법 : 1998년 3월부터 2006년 7월까지 경상대학교 병원에서 아급성 괴사성 림프절염으로 진단 받은 17명의 환아를 대상으로 19개의 림프절 조직을 얻어 이에 대해 연구하였다. 의무기록을 기초로 하여 후향적으로 조사하였다. 방사선학적 소견으로는 컴퓨터단층촬영 소견을 분석하였고, 모든 예에서 절제 생검을 시행하여 얻은 조직을 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였다.

결 과 : 나이는 5세에서 19세의 범위였다(평균 11.8세). 성별로 보면 남자가 10명, 여자가 7명으로 큰 차이가 없었고 주된 증상으로는 경부 종괴(17/19), 종괴 동통(6/17), 발열(12/19)이였다. 만져

지는 림프절은 대부분은 경부 림프절로 방사선학적으로 측정한 최대 직경은 10예 모두 3 cm이하였고 좌측(3/10), 우측(2/10), 양측(5/10)에서 관찰되고 CT 소견상 6명(60%)에서 림프절 주위 침윤과 5명(50%)에서 육안적 괴사부위가 관찰되었다. 병리학적으로 증식형, 괴사형, 황색종형으로 나누었고 괴사형이 가장 많은 비율(58%)을 차지했다. 광학현미경상 Lesion (L), Perilesion (PL), Necrosis (N)으로 새롭게 분류하여 면역조직화학염색을 시행한 결과 모든 부위에서 CD4/CD8 비에서 CD8이 우세를 보였고 CD4는 주로 PL에서 CD8은 주로 L에서 염색 강도가 증가하였다.

결 론 : 아급성 괴사성 림프절염에서 방사선학적 소견과 임상증상, 병리학적 소견을 종합해서 비교함으로써 아급성 괴사성 림프절염의 병인을 이해하는데 도움이 되리라 생각된다.

References

1) Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Nippon Kesueki Gakkai Zasshi 1972;35:375-80.
2) Fujimoto Y, Kojima Y, Tamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. Naika 1972;30:920-7.
3) Kuo T. Cutaneous manifestations of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Am J Surg Pathol 1990;14:872-6.
4) Kaur S, Thami GP, Mohan H, Kanwar AJ. Kikichi disease with facial rash and erythema multiforme. Pediatr Dermatol 2001;18:403-5.
5) Turner RR, Martin J, Dorfman RF. Necrotizing lymphadenitis; a study of 30 cases. Am J Surg Pathol 1983;7:115-23.
6) Tsang WYW, Chan JKC, 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) Debley JS, Rozansky DJ, Miller ML, Katz BZ. Histiocytic necrotizing lymphadenitis with autoimmune phenomena and meningitis in a 14-year-old girl. Pediatrics 1996;98:130-3.
8) Kuo T. Kikuchi's disease; a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy, Am J Surg Pathol 1995;19:798-809.
9) García CE, Girdhar-Gopal HV, Dorfman DM. Kikuchi-Fujimoto disease of the neck update. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102:11-5.
10) Famularo G, Giustiniani MC, Marasco A, Minisola G, Nicotra GC, De Simone C. Kikuchi Fujimoto lymphadenitis : case report and literature review. Am J Hematol 2003;74:60-3.
11) Kuo T, Lo SK. Significance of histological subtypes of Kikuchi's disease: comparative immunohistochemical and apoptotic studies. Pathol Int 2004;54:237-40.
12) Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. Am J Roentgenol 2000;174:837-44.
13) 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.
14) Liu Q, Ohshima K, Shinohara T, Kikuchi M. Apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Pathol Int 1995;45:729-34.
15) Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, Iwasaki H, Minamishima Y, Maeda Y. Histiocytic necrotizing lymphadenitis : clinicopathologic, immunologic, and HLA typing study. In : Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, Watanabe S, editors. Lymphoid malignancy : immunocytology and cytogenetics. New York : Field and Wood, 1990:251-7.
16) 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.
17) Imamura M, Ueno H, Mat suura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, et al. An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. Am J Pathol 1982;107:292-9.
18) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1991;61:201-7.
19) Hong JY, Bae SH, Kim WS. Clinical features of subacute Necrotizing lymphadenitis in children. J Pediatr Soc 2002;45:994-9
20) Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, Kaneoka H, Yamaguchi M. Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) : report of 3 cases. J Rheumatol 1988;15:981-3.
21) Gourley I, Bell AL, Biggart D. Kikuchi's disease as a presenting feature of mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol 1995;14:104-7.
22) Rubio SI, Plewinsky TS, Sabatini M, Poretsky L. Kikuchi's disease associated with Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest 1996;19:136-7.
23) Miller WT Jr, Perez-Jaffe LA. Cross-sectional imaging of Kikuchi disease. J Comput Assist Tomogr 1999;23:548-51
24) Kwon SY, Kim TK, Kim YS, Lee KY, Lee NJ, Seol HY. CT findings in Kikuchi disease : analysis of 96 cases. Am J Neuroradiol 2004;25:1099-102.
25) Byun JC, Choe BK, Hwang JB, Kim HS, Lee SS. Diagnostic effectiveness of fine needle aspiration cytology on pediatric cervical lymphadenopathy. Korean J Pediatr 2006;49:162-6.
26) Kim DW, Jin SY, Lee DW, Lee CS. Diagnostic usefulness of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathy - An analysis of 1,216 cases. Korean J Cytopathol 1997;8:11-9.
27) Tong TR, Chan OW, Lee KC. Diagnosing Kikuchi's disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. Acta Cytol 2001:45:953-7.
28) Greenberg ML, Cartwright L, McDonald DA. Histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease): cytologic diagnosis by fine-needle biopsy. Diagn Cytopathol 1993:9:444-7.
29) Chiang YC, Chen RMY, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a submandibular gland tumor. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:971-4.
30) Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. Pediatrics 2004;114:752-6.
31) 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.