

호산구 증다증을 동반하지 않은 기무라병 1예

김혜수 · 김선우 · 이진 · 이상혁*

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 이비인후과교실

A Case of Kimura's Disease Without Eosinophilia

Hyesoo Kim, MD, Sunwoo Kim, MD, Jin Lee, MD, Sang Hyuk Lee, MD*

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

Kimura's disease is a rare disease of unknown etiology, commonly presenting with slow-growing head and neck subcutaneous nodules. It primarily involves the head and neck region, presenting as deep subcutaneous masses and is often accompanied by regional lymphadenopathy and salivary gland involvement. Clinically it is often confused with a parotid tumor or lymph node metastasis. It is difficult to diagnose before surgery, and fine needle aspiration cytology has only limited value. Even though this disease has not shown any malignant transformation, it is often difficult to cope with because of its high recurrence rate. Surgery, steroids, and radiotherapy have been used widely as the first-line recommendation, but none of them is standard procedure until now because of high recurrence rates. The recurrence of the disease reported up to 62%. We recently experienced a case of Kimura's disease, not accompanying peripheral eosinophilia, on the parotid gland treated by surgical resection in an 82-year-old woman with polycythemia vera. Here, we report this case with a review of the literature.

Key Words : Kimura's disease · Eosinophilia · Treatment

서론

1937년 처음으로 서술된 기무라병은 그 원인이 뚜렷이 밝혀지지 않은 드문 질환으로, 천천히 자라는 두경부의 피하 결절로 나타난다. 주로 두경부 부위의 깊은 피하 결절이 종종 국소 림프절병증이나 침샘병증을 동반하는 형태로 나타나며 호산구 증다증과 면역글로불린 E의 상승을 특징으로 한다. 대개 20~30대의 아시아 남성에게

호발하며 조직병리학적으로는 현저한 혈관 증식과 내피 세포의 비정상적인 증식 및 말초 혈액과 조직에 다형핵혈구의 증식을 보이며 특히 호산구 증다증이 특징이다.^{1,2)}

임상적으로 기무라병은 종종 이하선 종양 혹은 림프절 전이와 혼동된다. 수술적 제거를 통한 조직검사 이전에 진단하기 어려운 경우도 있으며, 세침 흡인을 통한 세포학적 검사는 제한적인 정보만 가능하므로 염증성 혹은 종양성 질환, 결핵, 원주종, 피부섬유육종, 카포시 육종, 화농성 육아종 및 다른 감염성 림프절 비대와 감별이 반드시 필요하다.³⁾ 비록 기무라 병의 양성 변화는 보고된 바 없으나 그 재발률이 높아 질환을 다루는데 종종 어려움이 수반된다. 수술적 치료, 스테로이드 및 방사선 요법이 대개 첫 번째 권고되는 치료이다. 그러나 재발률이 높아 현재까지 이러한 치료 방법 중 어떤 것도 표준 치료 방법으로 정립되지 못했다. 기무라병의 재발률은 보고에 따르면 무려 63%에 이른다.⁴⁻⁷⁾

Received: October 15, 2019

Revised: November 23, 2019

Accepted: January 26, 2020

*Corresponding author: Sang Hyuk Lee, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School
of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2-2001-2269, Fax: +82-2-2001-2273
E-mail: entlsh@hanmail.net



Fig. 1. Preoperative MRI images. A: Lt.parotid gland shows multiple small enhancing nodule involving about 2.5cm sized largest nodule. these lesion was observed as hyperintense lesion in T2 and B: T1 image, C: T1 enhance image

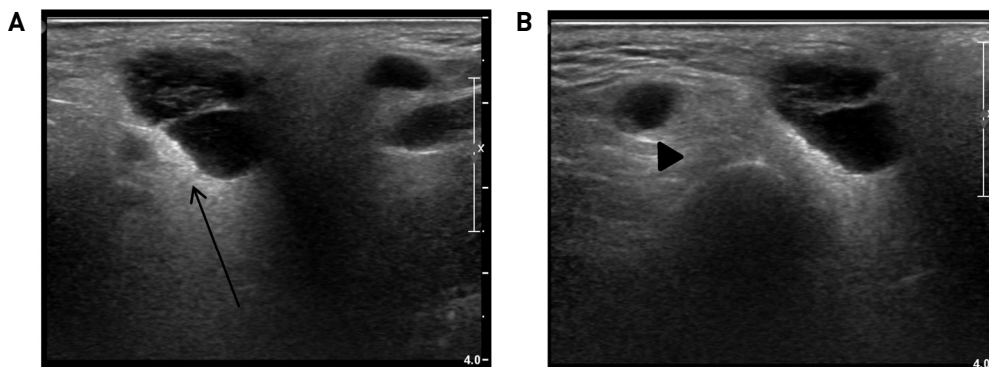


Fig. 2. Preoperative USG images. A: Lt.parotid gland superficial lobe area, 2.1cm sized hypoechoic mass, 18G US-guided core needle biopsy was done (arrow), B: Lt.parotid gland superficial lobe area, 0.7cm sized hypoechoic mass (arrow head)

저자들은 최근 좌측 이하선 종물을 주소로 내원한 82세 진성 다혈구증이 있는 여성에서 조직검사와 수술을 통해 최종적으로 기무라병을 치료한 증례를 체험하였다. 진성다구증을 동반하며 일반적인 기무라병과 달리 말초호산구증다증을 동반하지 않았다는 점이 특이하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

82세 여자 환자가 2주 전 발생한 좌측 이하선 부위의 단단하고 무통성의 종물을 주소로 본원 외래에 내원하였다. 환자는 진성 다혈구증으로 혈액종양내과에서 통원 치료 중인 것 외에 특이 과거력은 없었다. 좌측 이하선 부위의 종물은 간헐적인 소양감이 동반되었고 크기의 변화는 없었다. 신체진찰에서 좌측 이하선 부위에 2cm 크기의 단단하고 무통성 종물이 촉진되었다. 혈액검사에서 호산구 수치는 정상범위였으며(0.02%), 총 백혈구는 정상보다 3배 이상($12.64 \times 10^9/l$) 그리고 호중구는 정상 상한치보다 약간 높은 정도 였다(0.71%). 그 외 소변검사, 간 및 신장기능 검사 모두 정상 범위에 있었으며, 흉부 방사선 검사 또한 특이소견을 보이지 않았다.

경부 자기 공명 영상에서 좌측 이하선 부위에 다수의 작고 균질성의 조영 증강이 되는 결절이 보였고 그 중 가장 큰 결절의 크기는 $2.5 \times 1.8 \times 1.6$ cm였다. 다른 1cm 정도의 작은 이하선의 결절들은 T2 영상에서 고신호 병변으로 관찰되었다(Fig. 1). 경부 초음파 검사상 좌측 이하선 천엽에서 각각 2.1cm, 0.6cm 크기의 저에코성 병변 관찰되었으며(Fig. 2), 초음파 유도 하 18-gauge gun을 이용하여 중심 침 생검을 시행하였다. 림프성 여포를 가진 림프성 조직과 주변에 반응성 림프절로 생각되는 조직에 둘러싸인 몇몇의 침샘 조직이 확인되었다. 저자들은 이상의 소견을 종합하여 림프종 또는 고형 성분을 가진 드문 경우의 와르틴 종양(Warthin's tumor) 의증 하 좌측 이하선 천엽 절제술을 계획하였다.

전신 마취 후 Modified Blare 피부절개를 시행하였고 안면신경의 주 분지와 안면신경의 경부안면 가지를 분리하였다. 종물은 좌측 이하선의 천엽에 위치해있었고, 3×2 cm 정도 크기의 종물 2개와 이하선 미부의 선내 작은 림프절을 함께 절제하였다. 이후 피하와 피부 봉합을 시행한 후 수술을 마무리 하였다(Fig. 3). 영구조직검사에서 좌측 이하선의 부분적인 교원, 경화성의 기질과 산발적인 과다 증식된 림프성 여포조직 그리고 여포사의

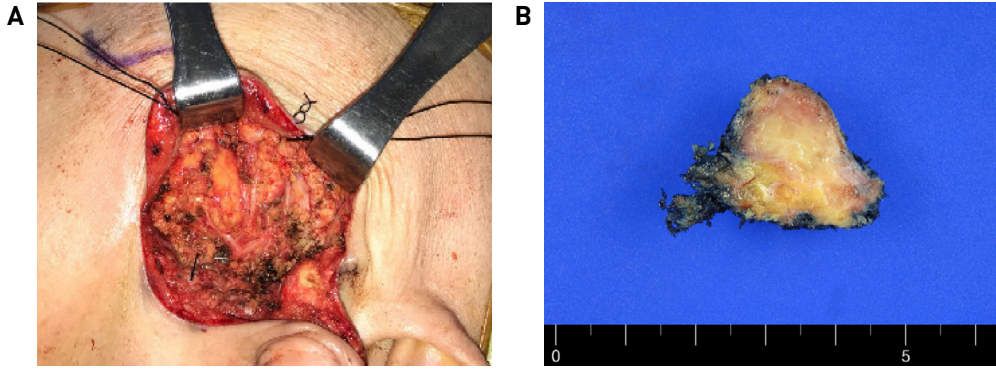


Fig. 3. A: Operation field. Superficial parotidectomy was performed. B: Specimen. 3 × 2 cm sized firm, irregular surfaced superficial parotid gland mass with relatively defined grayish nodular lesion

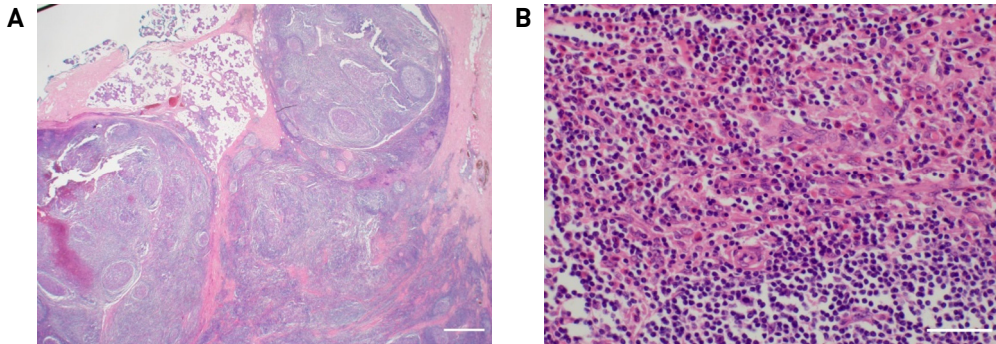


Fig. 4. Pathologic findings. A: Sections reveal scattered hyperplastic lymphoid follicles and expanded interfollicular zone with venular proliferation (arrow) and partly collagenous stroma (arrow head) (x1.25). B: There are frequently eosinophilic collections in interfollicular zone (x40).

혈관 증식이 관찰되었다. 또한 이하선 미부의 림프조직의 병리조직에서 뚜렷한 림프의 여포조직과 함께 산재되어 있는 호산구 증식이 관찰되었다(Fig. 4).

수술 후 환자는 특별한 합병증 없이 수술 1주뒤 봉합을 발사하였다. 이후 2달간의 외래 추적관찰에서 수술부위의 출혈 및 혈종, 부종, 이개의 감각저하 및 Frey 증후군의 합병증 소견은 없었다. 수술 후 2년이 지난 현재까지 재발의 징후 없이 외래 추적관찰 중에 있다.

고찰

기무라병은 피하조직, 특히 두경부 영역에 발생하는 비교적 드문 만성 염증성 질환으로서 종양과 유사한 형태로 관찰되어 종종 악성 종양과의 감별을 필요로 한다. 동양인 남성에서 호발하며 발생연령은 1세부터 76세까지 다양하게 보고되고 있으나 대부분은 10대와 20대에 호발한다.^{1,5)} 단발성의 종괴로 나타나는 경우가 많으나 경우에 따라서는 다발성 혹은 범발성으로 분포하기도 한다. 감별해야 할 질환으로는 호산구 증다증을 동반한 혈관 림프증식증, 호산구성 육아종, 양성 림프상피성 병소, 림프구종, 화농성 육아종, 카포시 육종, 과오종, 림프

종 등이 있다. 호발 부위로는 두경부 부위가 가장 흔하며 국소 림프절 비대(31.5-100%), 침샘(43%)의 빈도로 나타난다. 그 외 액와, 서혜부, 사지, 체간 등에서 생긴다. 특히 타액선 중에서는 이하선 주위와 악하선 영역에 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 기무라병은 다양한 병인이 관여하는 것으로 알려져 있지만 정확한 병인은 알려져 있지 않으며 대개는 양성 경과를 거치며 악성 종양으로 진행한 예는 보고되지 않고 있다.^{5,8)}

임상적으로, 혈액의 호산구 증다증과 유의하게 높은 IgE가 특징적인 소견이다. 대부분의 학자들은 기무라병이 IgE 매개형의 type 1 알레르기 및 염증 질환으로 생각하고 있다. 이러한 견해는 말초 혈액 내 증가된 호산구 및 IgE 수치가 이를 뒷받침한다. 또한 기무라병 환자에서 신장 기능의 저하를 동반하는 경우 증가된 IgE 소견은 기무라병이 면역 반응이라는 이론을 지지해주는 근거가 된다.^{9,10)}

신체 진찰 및 초음파, 컴퓨터 단층 촬영 그리고 자기 공명 영상은 병변의 특징과 경계, 종양의 혈액 공급 및 림프조직 연관성에 대한 판단을 할 수 있게 한다. 컴퓨터 단층 촬영에서 병변은 대개 경계가 뚜렷하지 않은 조영 증강되는 병소로 나타나며 림프절병증 동반이 전형적이

다. 그러나 상기 소견은 기무라병에 특이적인 소견은 아니므로, 결핵성 림프절병, 염증성 림프절병 및 림프종, 침샘의 종양 등과 감별이 필요하다. 결핵성 림프절병에서 중심성 저밀도병변 및 말초성 테두리 조영증강을, 염증성 림프절병에서 림프절의 문(hilum)구조를 확인하는 것 등이 상기 질환을 감별하는데 도움이 된다. 자기 공명 영상 검사에서 병변은 T1영상에서 중등도-고도의 신호강도를 보이며 T2영상에서 고강도의 신호를 보인다.¹¹⁻¹³⁾ 이상을 종합할 때, 두경부의 경계가 명확하지 않으면서 피사나 석회의 병변 없이 비교적 균질한 조영 증강 병변을 가지고 있을 때 기무라병을 의심해볼 수 있겠다. 본 증례의 자기 공명 영상 검사 결과 경계는 비교적 명확하였으나 비교적 균질한 조영 증강 병변이 확인되었다.

기무라병의 치료는 방사선 치료, 스테로이드 투여, 수술적 제거, 항암요법 및 냉동치료가 있지만, 아직까지 확립된 치료법은 없다. 수술적 제거는 다른 치료방법 보다 즉각적이며, 조직학적인 확진을 가능하게 해준다는 장점이 있으며, 스테로이드나 방사선요법은 종양의 크기는 감소시킬 수 있으나 대개 완전한 관해는 되지 않으며, 수술, 스테로이드, 방사선 치료 모두 재발의 가능성이 많다.¹³⁾ 기무라병의 재발은 추적관찰 기간에 따라서 다양하게 보고되었으나, 5.8년 추적관찰 하였을 때, 62%로 보고된 바 있다. 또한 원인은 알려져 있지 않으나 고혈압, 만성 B형 혹은 C형 간염, 심혈관계 질환, 천식, 신증후군과 같은 전신질환이 있을 때 보다 재발률이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾

진성다혈구증은 조혈계의 골수 증식성 질환으로, 피로감, 소양증 식후 빠른 포만감, 감염취약성, 혈전성 질환의 위험 증가 등과 같은 비특징적인 임상 증상을 나타내는 질환이다. 이 중 혈전 색전성 합병증이 질환의 예후와 관계가 높은 것으로 알려져 있다. 혈액학적으로 적혈구 및 혈소판, 젖산 탈수소효소(Lactate dehydrogenase)의 증가와 조혈모세포인자(Erythropoietin)의 감소를 나타낸다. 치료는 정맥절개술(Phlebotomy) 및 혈전 예방을 위한 저용량 아스피린 등과 같은 보존치료를 하게 된다.¹⁵⁾ 본 증례의 진성 다혈구증은 기무라병의 예후에 영향을 미치는 전신 질환이 아닌 경우로, 치료 방향과 예후에 있어 크게 상이한 점을 없을 것으로 예상해볼 수 있었다.

기무라병은 현재까지 일관된 진단 기준이 없으나 신체 진찰 및 환자의 병력청취로서 의심해 볼 수 있다. 두경부의 무통성 종물을 주소로 한 젊은 남성, 국소 림프절 비대, 만성 병력, 두경부 이외의 신체 일부에 피부 소양증을 동반한 다수의 무통성 종물, 혈중 호산구 및 IgE의 증가가 확인된다면 전산화 단층촬영과 자기공명영상을 시행

뒤 조직검사를 시행해볼 수 있으며 최종 진단은 병리 조직 결과에 따른다.^{1,2)}

병리조직 소견은 초기와 후기 병변 간의 다소 차이가 있어 비교적 초기의 병변에서는 혈관 증식이 현저하며, 후기 병변에서는 현저한 림프조직증식, 배아 중심 형성이 특징이며 동시에 호산구 침윤을 보인다. 초기 혈관 증식을 보면 새로 형성된 혈관은 점차 성숙됨에 따라 혈관벽은 점차 줄어들며 핵이 뚜렷하고 호산성 세포질이 풍부하다. 시간이 길어짐에 따라 혈관의 대부분은 모세 혈관보다 림프계에 속하는 것이 많아지고 다른 모세 혈관이 적혈구를 함유하고 있는 것과 비교해 단지 비정형 호산구성 물질만을 갖고 있는 경우가 발생한다. 이외 비만세포 및 림프구의 침윤이 있으나 주로 호산구의 침윤이 특징적이라 할 수 있다.^{3,4,9,10)} 따라서 이 희귀한 질환인 기무라병의 기존 증례 보고는 호산구 증다증을 동반하는 경우가 대부분이었으며, 타 연구에서 기무라병 환자의 93.3%에서 호산구 증다증이 보고된바 있다. 그러나 본 증례는 호산구 증다증을 동반하지 않았다.^{7,13)}

기무라병은 철저한 병력과 포괄적인 임상 검사 그리고 영상 및 조직학적 검사를 통해서 진단이 가능하며, 조직학적 검사로 확진된다. 임상적으로 일관된 진단 기준은 없으나, 두경부의 무통성 종물, 국소 림프절 비대, 종물의 만성 병력, 두경부 이외의 신체에 피부소양증을 동반한 무통성 종물 그리고 호산구 및 IgE의 증가 등이 있다.¹⁴⁾ 본 증례에서는 두경부의 무통성 종물이라는 특징 외에는 기무라병의 임상적 진단 기준을 충족하지 않았고 혈액검사로 기무라병을 의심해볼 수 있는 호산구나 IgE의 증가 또한 나타나지 않았으나, 조직학적 검사에서 최종 기무라병으로 확인되었다. 따라서 혈액학적 진단기준을 만족하지 않는 경우에도 기무라병의 가능성이 있으므로 상기 임상적 기준을 만족시키는지 여부로 선부른 진단을 하지 말아야 하며, 기무라병이 의심된다면 반드시 조직검사가 필요하다고 사료된다.

References

- 1) Li X, Wang J, Li H, Zhang M. *Misdiagnosed recurrent multiple Kimura's disease: A case report and review of the literature. Molecular and clinical oncology* 2019;10:352-356.
- 2) AlGhamdi FE, Al-Khatib TA, Marzouki HZ, AlGarni MA. *Kimura disease: No age or ethnicity limit. Saudi medical journal* 2016;37:315.
- 3) Sun QF, Xu DZ, Pan SH, Ding JG, Xue ZQ, Miao CS, et al. *Kimura disease: review of the literature. Internal medicine journal* 2008;38:668-672.
- 4) Buggage RR, Spraul CW, Wojno TH, Grossniklaus HE. *Kimura*

- disease of the orbit and ocular adnexa. *Survey of ophthalmology* 1999;44:79-91.
- 5) Pamaraju N, Khalifa S, Darwish A, Paulose K, Ahmed N, Yousif H. *Kimura's disease. The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 1996;110:1084-1087.
 - 6) Nyrop M. *Kimura's disease: case report and brief review of the literature. The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 1994;108:1005-1007.
 - 7) Gao Y, Chen Y, Yu G-Y. *Clinicopathologic study of parotid involvement in 21 cases of eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma (Kimura's disease). Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006;102:651-658.
 - 8) Hahn SH, Han JH, Kim KM, Kim DH, Kim YS, Park JS, et al. *A Case of Recurrent Kimura Disease in the Groin Area. The Korean Journal of Medicine* 2011;80:745-750.
 - 9) Kanazawa S, Gong H, Kitaoka T, Amemiya T. *Eosinophilic granuloma (Kimura's disease) of the orbit: a case report. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology* 1999;237:518-521.
 - 10) Ahn HJ, Lee KG. *A clinicopathological study of Kimura's disease and epithelioid hemangioma. Yonsei medical journal* 1990;31:205-211.
 - 11) Syed M, Bhattacharya D, Parida B, Sharma A. *Detailed Imaging Findings in a Rare Case of Kimura Disease, with Special Mention on Diffusion Weighted Imaging. Polish journal of radiology* 2017;82:607.
 - 12) Som PM, Biller HF. *Kimura disease involving parotid gland and cervical nodes: CT and MR findings. Journal of computer assisted tomography* 1992;16:320-322.
 - 13) Zhang R, Ban XH, Mo YX, Lv MYC, Duan XH, Shen J, et al. *Kimura's disease: The CT and MRI characteristics in fifteen cases. European journal of radiology* 2011;80:489-497.
 - 14) Deng WY, Ye SB, Luo RZ, Yan SM, Gao YF, Yang YZ, et al. *Notch-1 and Ki-67 receptor as predictors for the recurrence and prognosis of Kimura's disease. International journal of clinical and experimental pathology* 2014;7:2402.
 - 15) Passamonti F. *How I treat polycythemia vera. Blood* 2012;120:275-284.