

폐 결절로 오인된 폐내 림프절의 Kikuchi병 1예

한국원자력의학원 원자력병원¹내과, ²흉부외과, ³병리과

김진수¹ · 신동엽¹ · 김철현¹ · 김은경¹ · 신기철¹ · 강문철² · 이승숙³

A Case of Kikuchi Disease Involving an Intrapulmonary Lymph Node Mistaken for a Pulmonary Nodule

Jin Su Kim¹, Dong-Yeop Shin¹, Cheol Hyeon Kim¹, Eun Kyoung Kim¹, Kichul Shin¹, Moon Chul Kang², and Seung-Sook Lee³

Departments of ¹Internal Medicine, ²Thoracic Surgery, and ³Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis, is an uncommon idiopathic, self-limiting disease characterized by cervical lymphadenopathy. Patients with KFD may present with a wide variety of nonspecific symptoms, including fever, night sweats, and weight loss. Although KFD can affect all lymph nodes of the body, involvement of the intrathoracic lymph nodes is relatively rare. In particular, isolated involvement of the intrapulmonary lymph nodes is extremely unusual. We herein report a case involving a 45-year-old man who presented with symptoms of myalgia, fatigue, and fever. Computed tomography performed during follow-up showed a slowly growing nodule in the upper lobe of the left lung. Results of laboratory tests did not reveal any evidence of infection or autoimmune disease, including systemic lupus erythematosus. Results of excisional biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery revealed KFD in an intrapulmonary lymph node. His symptoms improved after a trial of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. (Korean J Med 2015;89:220-224)

Keywords: Kikuchi disease; Kikuchi-Fujimoto disease; Histiocytic necrotizing lymphadenitis; Solitary pulmonary nodule

서 론

Kikuchi병(Kikuchi-Fujimoto disease)은 림프선의 질환으로 주로 경부림프선 종대와 발열, 림프구 감소를 주 증상으로 하는 아급성 조직구성 괴사성 림프선염(histiocytic necrotizing lymphadenitis)이다[1]. 주로 40세 미만의 젊은 여성에서 발생

하는 것으로 알려져 왔으나[2], 최근의 보고에 따르면 남녀 성비는 거의 1:1에 가깝다고 한다[3]. 아직까지 명확한 원인이 밝혀지지는 않았으나 바이러스 감염 또는 자가면역성 질환이 원인일 가능성이 제시되고 있으며, 특별한 치료 없이도 자연 호전되는 임상경과를 보일 수 있다[4].

Kikuchi병은 전신의 림프절을 침범할 수 있는 것으로 알려

Received: 2014. 8. 5

Revised: 2014. 9. 30

Accepted: 2014. 11. 3

Correspondence to Dong-Yeop Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea

Tel: +82-2-970-1246, Fax: +82-2-970-2410, E-mail: baramg@hanmail.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

져 있으며, 경부림프절의 침범이 가장 흔하나, 그 외에 서혜부, 액와부 등의 림프절뿐 아니라 종격동을 포함한 흉곽내의 림프절도 침범했던 예들이 보고되어 있다[5].

폐내 침범에 대해서는 국외에서 양측 폐의 삼출물과 간질성 폐질환을 동반한 Kikuchi병이 증례보고된 적은 있으나[6] 국내에는 아직 보고된 바가 없으며, 본 증례처럼 폐결절의 형태로만 발현된 Kikuchi병은 아직 보고된 바가 없다.

저자들은 45세 남자가 근육통, 피로, 발열을 주소로 내원하여 시행한 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 좌상엽 폐소설 분절의 결절이 발견되어 폐결절로 생각하였고, 추적검사상 이전과 비교해 커진 소견을 보여 악성종양의 배제를 위한 흉강경을 이용한 조직검사를 시행하였는데, 병리검사상은 폐내 림프절을 침범한 Kikuchi병으로 진단된 증례를 경험하였다. 이에 폐결절로 오인된 폐내 림프절의 Kikuchi병 1예를 보고하는 바이다.

증례

환자: 오○○, 45세 남자

주소: 좌상엽 폐소설 분절(left upper lobe lingular segment)의 결절 커짐.

현병력: 내원 두 달 전 근육통, 피로, 발열이 있었고 흉부 전산화 단층촬영에서 좌상엽 폐소설 분절의 결절이 이전과 비교해 커진 소견을 주소로 내원하였다.

과거력: 1987년(20세) 결핵으로 6개월간 결핵약을 복용하였고 1993년 결핵성 늑막염 진단하에 결핵약을 9개월간 복용하였다. 같은 해인 1993년 울프-파킨슨-화이트(Wolff-Parkinson-White) 증후군으로 전극도자 절제술 시행을 받았다.

가족력: 아버지가 폐암, 둘째형이 결핵으로 치료받았다.

신체검사 소견: 내원 시 혈압 100/60 mmHg, 체온 37.2°C, 맥박수 102회/분, 호흡수 20회/분이었고 의식은 명료하였으며 전신 소견상 피로 호소하였다. 결막 및 공막 정상이었으며 두경부 진찰에서 경부 림프절 종대 등 특이 증상 없었다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었고 심잡음도 청진되지 않았다. 복부검사상 압통은 없었고 장음도 정상이었으며 사지에 함요 부종 없었다. 피부발진이나 관절의 특이소견도 보이지 않았다.

검사실 소견: 일반혈액 검사에서 백혈구수 4,030/mm³ (호중구 49.9%), 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판수 163,000/mm³이었다. erythrocyte sedimentation rate 58 mm/hr, C-reactive protein (CRP) 0.61 mg/dL, 혈청 ferritin 929.9 ng/mL이었다. AST 30 IU/L, ALT 36 IU/L, LDH 1,721 IU/L, ALP 77 IU/L, 혈청 총단백 7.2 g/dL, 혈청 알부민 4.5 g/dL, BUN 14.9 mg/dL, Cr 1.2 mg/dL, prothrombin time 12.0초(11.5-14.8초), partial thromboplastin time 39.3초(29-42초)이었다. B형 간염 항원은 음성이었고 항체는 양성이었다. C형 간염 및 VDRL, HIV항체 모두 음성이었다. 항핵항체(fluorescent antinuclear antibody), anti-dsDNA 항체 및 류마티스양 인자도 음성이었다. 그 외 C3 117 mg/dL (90-180), C4 45 mg/dL (10-40), IgA 519 mg/dL (70-400), IgG 1,266 mg/dL (700- 1,600), IgM 73 mg/dL (50-32)이었다.

방사선학적 소견: 2013년 4월 19일 흉부 전산화 단층촬영에서 좌상엽 폐소설 분절의 결절이 7 mm였고 2014년 6월 3일 흉부 전산화 단층촬영에서는 9 mm로 약간 증가하였다(Fig. 1A and 1B).

병리학적 소견: 입원 2일째 좌상엽 폐소설 분절의 결절에 대해서 악성종양의 배제를 위한 비디오 유도하 흉강경(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 폐 조직검사(lung biopsy)를 시행하였다(Fig. 2). 흉강경으로 확인한 수술 중 육안 소견

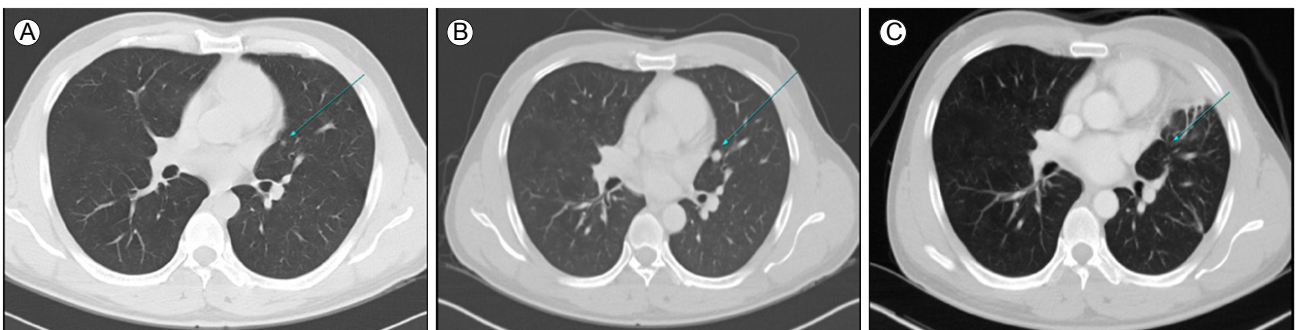


Figure 1. Chest computed tomography (CT) scans. (A) A small nodule was detected in the lingula segment of the left upper lobe. (B) The nodule had increased slightly in size (7-9 mm) when compared with that noted in the CT scan obtained 2 months previously. (C) Follow-up CT performed 1 month after lung biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery showed that the nodule had disappeared.

상, 흉부 전산화 단층촬영에서 관찰되었던 폐결절은 폐실질이 아닌 폐내 림프절로 판단되었기 때문에 췌기절제술이 아닌 결절의 적출술(enucleation)만을 시행하였다. 조직 병리 소견상, 적출된 병변은 정상 굴모양혈관(sinusoid)패턴을 보여 림프절염이 확인되었다. 림프절의 일부는 정상 림프절 조직 형태가 유지되며, 나머지 부분은 호산성 괴사를 동반하는 아 급성 조직구성 괴사성 림프절염(subacute histiocytic necrotizing lymphadenitis)의 전형적인 조직소견을 보였다(Fig. 3A). 병변 부위에는 핵분절을 함유하는 초승달 모양의 특징적인 조직구와 림프구 및 형질세포양 림프아세포가 다수 관찰되며(Fig. 3B), 이들 특징적인 조직구는 면역조직화학염색에서 골수세포형 과산화효소(myeloperoxidase), CD68 및 그란자임(granzyme)

B에 대해 미만성 강양성 소견을 보여 Kikuchi병의 확진에 도움이 되었다(Fig. 3C and 3D).

치료 및 경과: 환자는 개흉폐 생검 2일째부터 수술 부위 통증 및 39°C 이상의 발열이 나타났고 CRP는 6.9 mg/dL로 상승하였다. 흉부 X선 촬영에서 좌 폐하엽에 음영증가 소견 보여 수술 후 무기폐 혹은 폐렴에 의한 발열로 판단하고 보존적 치료를 시행하였다. 수술 9일째 수술 부위 통증 호소하지 않았고 발열도 없었으며 흉부 X선 촬영에서 좌 폐하엽의 음영증가도 사라졌다. 이후 환자는 외래에서 폐내 림프절의 Kikuchi병으로 최종 진단을 확인하고 전신쇠약감, 오심 등 전신증상의 호전을 위해 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)의 일종인 아세클로

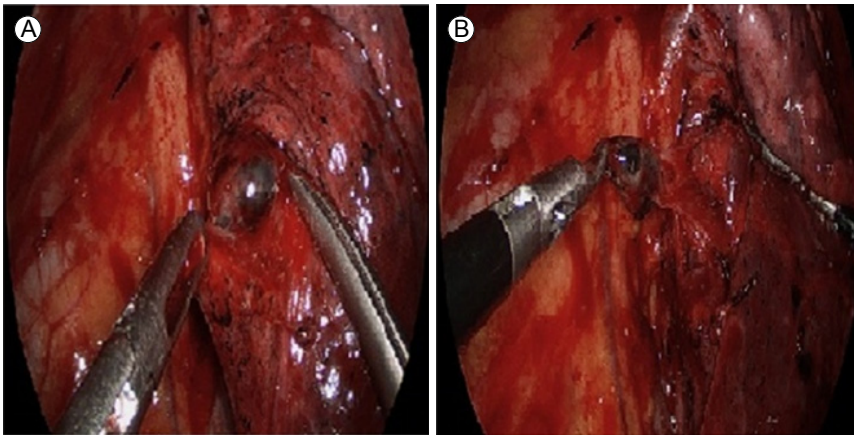


Figure 2. Findings of lung biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery. Excision of the intrapulmonary nodule. (A) Intrapulmonary lymph node (B) enucleation.

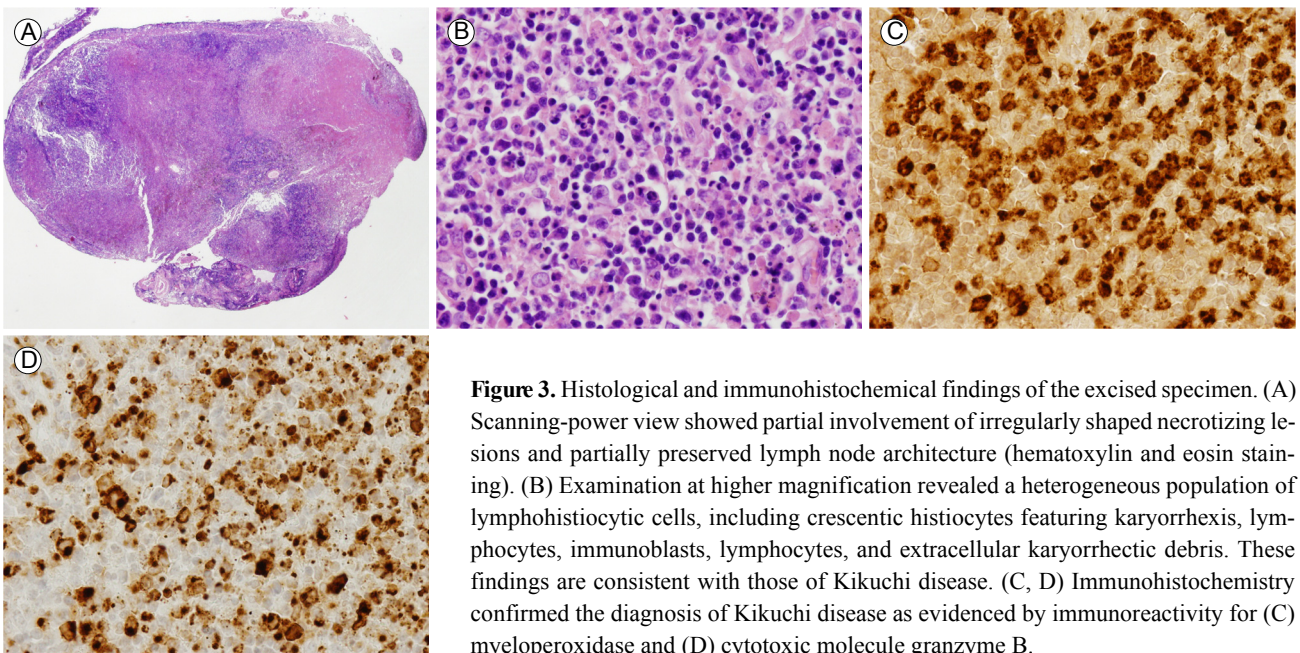


Figure 3. Histological and immunohistochemical findings of the excised specimen. (A) Scanning-power view showed partial involvement of irregularly shaped necrotizing lesions and partially preserved lymph node architecture (hematoxylin and eosin staining). (B) Examination at higher magnification revealed a heterogeneous population of lymphohistiocytic cells, including crescentic histiocytes featuring karyorrhexis, lymphocytes, immunoblasts, and extracellular karyorrhectic debris. These findings are consistent with those of Kikuchi disease. (C, D) Immunohistochemistry confirmed the diagnosis of Kikuchi disease as evidenced by immunoreactivity for (C) myeloperoxidase and (D) cytotoxic molecule granzyme B.

페낙(aceclofenac)을 하루 200 mg씩 복용하기 시작하였다. 한 달 뒤 외래에서 추적관찰하였을 때 시행한 혈액검사서 백혈구수 $7,000/\text{mm}^3$ (호중구 49.9%), 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판수 $179,000/\text{mm}^3$ 나타났고 LDH 수치는 339 IU/L로 감소하였다. 또한 주관적으로 느끼는 전신증상 및 오심이 호전되었으며 추적관찰한 흉부 전산화 단층촬영에서 좌상엽 폐소실 분절의 결절도 재발하지 않았다(Fig. 1C). 환자는 현재 무증상으로 전신상태 양호하여 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)를 점진적으로 감량 후 투여 중지하였고 현재 11개월째 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

Kikuchi병은 1972년 일본의 병리학자인 Kikuchi [2]와 Fujimoto 등[7]에 의해 처음 보고되었고 이후 아시아를 중심으로 세계 각지에서 보고되었으며 주로 40세 이하의 젊은 동양 여성에서 호발하며 자연 소실의 경과 및 아급성 조직구괴사성 림프절 종대를 특징으로 한다. 전통적으로, 젊은 여성에서 호발하는 양성 림프병변으로 알려져 있었으나 최근의 일부 보고에 따르면 남녀 성비는 거의 1:1에 가깝다는 보고도 있다[3]. 우리나라의 한 연구에 따르면 남녀 성별비는 1:3으로 여성에서 더 자주 발생하였고, 평균 발병 연령은 24.6세로 주로 10-20대 사이의 젊은 나이에 발생하였다[8].

Kikuchi병의 원인과 병태생리는 아직 잘 알려져 있지 않으며 대부분 수주에서 길게는 6개월에 걸쳐 저절로 호전되는 자연 경과를 보이며 재발은 3% 미만으로 극히 낮은 것으로 알려져 있다.

Kikuchi병에서의 림프절 비대는 많은 경우에서 경부 림프절을 침범하며 이외에 액와부, 종격동, 쇄골상부등 목 이외의 다른 부위 림프절을 드물게 침범할 수 있다[8]. 증상은 환자에 따라 다양하며 림프절 비대와 발열 이외에 상기도 증세나 인후통, 체중감소, 야간 발한, 오심, 구토 등이 보고되고 있으며 백혈구 감소증도 약 30-50%의 환자에서 관찰된다. 이러한 림프절 종대, 발열, 백혈구 감소증 등의 임상양상 때문에 초기에는 바이러스 감염에 의해 유발된 병으로 여겨졌으나 직접적인 연관성이 있다는 근거는 아직까지 없다[1]. 본 증례의 환자에서는 이학적 검진상 촉지되는 림프절 종대는 없었으며, 발열과 백혈구 감소증을 보였다.

Kikuchi병의 진단은 림프절 조직검사로 시행하며, 결핵균(*mycobacterium tuberculosis*), 톡소포자충증(*toxoplasmosis*), 예르시니아(*yersinia*), 풍진(*rubella*), 파라인플루엔자(*parainflunza*),

거대세포바이러스(*cytomegalovirus*), 엡스타인-바 바이러스(*Epstein-Barr virus*), 사람헤르페스 바이러스(*human herpesviurs 6*) 등의 감염성 병원체들과 악성 림프종, 전신성 홍반성 루푸스 등과의 감별이 필수적이다. 이 중 감염과는 괴사 부위에 괴립구가 없고 여포성 증식(*follicular hyperplasia*)을 보이지 않는 점으로 감별할 수 있다[7]. 특히 전신성 홍반성 루푸스와 감별이 필요하며 때로는 전신성 홍반성 루푸스와 동반되어 나타나는데[9], 전신성 홍반성 루푸스 환자는 림프절생검상 Kikuchi병에서와 같은 현저한 조직괴사가 보이나 헤마톡실린체들이 특징적으로 관찰되고 형질세포가 현저하며 헤마톡실린체들이 괴사주변에 많고 괴사정도가 Kikuchi병보다 광범위하다. 또한 자가면역질환에서 흔히 관찰되는 항핵항체를 비롯한 자가항체들이 발견되지 않는 것이 중요한 감별점이 된다[8].

본 증례는 좌상엽 폐소실 분절의 결절로 주기적인 경과관찰을 시행하던 환자가 근육통, 피로, 발열 등의 비특이적 증상이 발생하면서 흉부 전산화 단층촬영에서 폐결절이 두 달 전의 흉부 전산화 단층촬영과 비교해 커진 소견을 보였다. 악성종양 등을 배제하기 위해 비디오유도하 폐 생검(VATS lung biopsy)을 시행하였으며 조직검사 결과 폐내 림프절의 Kikuchi병으로 진단된 증례이다.

양측 폐의 삼출물과 간질성 폐질환을 동반한 Kikuchi병이 외국에서 증례보고가 있으나[6], 본 증례처럼 폐결절만으로 진단된 Kikuchi병은 국내뿐 아니라 전 세계적으로도 아직 보고된 바가 없기 때문에, 증례로 보고할 가치가 있다.

본 증례는 흉부 전산화 단층촬영에서 폐결절로 생각되었기 때문에 실제 흉강경으로 조직검사를 진행하기 전까지는 폐내 림프절의 질환임을 의심하기 어려웠던 증례로, 최근 폐암의 조기검진을 위한 저선량 전산화 단층촬영(*low dose CT*)이 보편화되면서 고립성 폐결절(*solitary pulmonary nodule*)이 발견되어 병원을 방문하는 환자가 급격히 늘고 있는 현실을 감안할 때, 의미 있는 보고라 하겠다.

현재 미국 흉부외과의사협회(American College of Chest Physicians)에서 제시한 가이드라인에서는 5-10 mm 크기의 폐결절은 3-6개월 간격으로 경과관찰을 하도록 권고하고 있으며 크기 변화가 있을 경우 악성가능성 배제하기 위해 조직검사를 시행할 것을 권고하고 있는데[10], 크기 변화가 있는 폐결절의 경우 감별해야 할 질환 중의 하나로 본 증례처럼 Kikuchi병을 추가로 생각해 볼 수 있을 것이다.

경부 림프절 종대를 주소로 내원하는 환자에서 Kikuchi병은 중요한 감별질환 중 하나이지만, 폐결절로 내원하는 경우

에는 Kikuchi병을 의심하는 것 자체가 임상과의 입장에서는 매우 어려운 일이 된다.

흉부 전산화 단층촬영에서 폐결절이 이전보다 커졌을 때는 악성종양의 배제를 위해 조직학적 생검이 필수적이다. 이를 통해 Kikuchi병의 확진이 이루어진다면, 병의 경과는 대부분 수일에서 수개월에 걸쳐 자연치유되는 경과를 보임으로 치료는 대증요법으로 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)를 사용하며 다른 자가면역 질환 등의 합병증이 발생하지 않는지 경과관찰이 필요하다.

요 약

Kikuchi병은 경부 림프절 종대와 발열을 특징으로 하는 드문 질환으로 특별한 치료 없이 자연 치유되는 특징을 가지고 있으며 림프절의 조직학적 절제 생검을 통해 진단된다. 특히 Kikuchi병이 폐결절로 오인된 경우는 아직까지 보고된 바가 없었다. 저자들은 45세 남자가 근육통, 피로, 발열을 주소로 내원하여 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 좌상엽 폐소실 분절의 결절이 이전과 비교해 커진 소견을 보여 조직검사를 시행하였고, 조직검사에서 괴사성 조직구 림프절염 소견이 관찰되어 Kikuchi병을 진단하였다. 소염진통제 및 대증적 치료로 증상은 호전되었고 종물의 위치가 기존에 알려져 있던 경부림프절, 액와부, 상쇄골, 서혜부, 장간막 림프절 등이 아닌 폐내 림프절에서 발생하여 폐결절의 형태로 오인되었던 Kikuchi병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

중심 단어: Kikuchi병; 기쿠치-후지모토 병; 괴사성 아급성 림프절염; 폐 결절

REFERENCES

1. Chan JK, Saw D. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) a clinicopathologic study of 9 cases. *Pathology* 1986;18:22-28.
2. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: A clinicopathologic study. *Nippon Ketsueki Gakki Zasshi* 1972;35:379-380.
3. Lin HC, Su CY, Huang CC, Hwang CF, Chien CY. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:650-653.
4. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naika* 1972;30:920-927.
5. Lerosey Y, Lecler-Scarcella V, Francois A, Guitrancourt JA. A pseudo-tumoral form of Kikuchi's disease in children: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;45:1-6.
6. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J, Bernardo-Galán P, Magdalena FM, Zaldumbide-Dueñas L, Ugarte-Maiztegui M. Bilateral pleural effusion and interstitial lung disease as unusual manifestations of Kikuchi-Fujimoto disease: case report and literature review. *BMC Pulm Med* 2010;10:54.
7. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: A new clinicopathologic entity. *Naika* 1972;20:920-927.
8. Choi JW, Lee JH, Lee JH, Chae YS, Kim I. The clinicopathologic analysis of Kikuchi's lymphadenitis. *Korean J Pathol* 2004;38:289-294.
9. Ko EH, Lyu KH, Chae YT, Moon JH, Hong SJ, Hong SK. A case of systemic lupus erythematosus associated with Kikuchi's disease. *Korean J Med* 2006;71:456-460.
10. Soda H, Nakamura Y, Nakatomi K, et al. Stepwise progression from ground-glass opacity towards invasive adenocarcinoma: long-term follow-up of radiological findings. *Lung Cancer* 2008;60:298-301.