

단일 기관에서 경험한 소아청소년기 Kikuchi-Fujimoto병의 임상적 고찰

강희원, 김한울, 이소영, 유경하, 김혜순, 유은선, 최희정¹, 김경효
이화여자대학교 의과대학 소아과학교실, ¹내과학교실

Clinical Observations of Kikuchi-Fujimoto Disease in Children and Adolescents: A Single Center Experience

Hee Won Kang, Han Wool Kim, Soyoung Lee, Kyung Ha Ryu, Hae Soon Kim, Eun Sun Yoo, Hee Jung Choi¹, Kyung-Hyo Kim

Departments of Pediatrics and ¹Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives: Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is characterized by lymphadenopathy and fever, and is usually self-limited. This study analyzed the clinical characteristics of pediatric patients with KFD.

Methods: This retrospective, observational, single-center study was conducted in South Korea from March 2008 to October 2015. KFD was diagnosed based on clinical, radiological or histological findings and excluded when there were any other causes of lymphadenopathy. Medical records were reviewed for clinical and laboratory manifestations.

Results: A total of 35 cases were included. The mean patient age was 12.1±2.9 years (range, 5 to 17 years); the male-to-female ratio was 1:0.8. The main clinical manifestations were cervical lymphadenopathy and fever in 34 cases (97%). The mean duration of fever was 12.2±8.3 days (range, 2 to 37 days). We noted enlargement of lymph nodes in the cervical, mesenteric (n=5, 14%), axillary (n=2, 6%), and inguinal (n=1, 3%) regions. Hepatosplenomegaly, loss of appetite, and rash were observed. On laboratory examinations, elevation of ferritin, leukopenia, and positivity for anti-nuclear antibodies were frequently observed. Twelve patients underwent biopsy and 23 cases were diagnosed by radiological findings. The mean duration of hospitalization for all cases was 7.9±2.9 days (range, 3 to 13 days) and steroids were administered in 10 cases. KFD recurrence was observed in 2 cases (5.7%) with the time to relapse of 7 months and 4 years. There were no cases with systemic lupus erythematosus or other autoimmune disease.

Conclusion: KFD should be considered in pediatric patients with lymphadenopathy and prolonged fever. Patients with KFD should be monitored for recurrence and the development of autoimmune disease. (Ewha Med J 2018;41(4):75-81)

Received March 8, 2018
Revised August 14, 2018
Accepted August 16, 2018

Corresponding author

Kyung-Hyo Kim
Department of Pediatrics, Ewha Womans
University College of Medicine, 1071
Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985,
Korea
Tel: 82-2-2650-2857, Fax: 82-2-2650-2817
E-mail: kaykim@ewha.ac.kr

Key Words

Histiocytic necrotizing lymphadenitis;
Lymphadenopathy; Pediatrics; Fever

서 론

조직구 괴사성 림프절염으로 알려진 Kikuchi-Fujimoto병 (Kikuchi-Fujimoto disease, KFD)은 드문 양성질환으로 1972년 Kikuchi [1]와 Fujimoto 등[2]에 의하여 처음 보고되었으며 주로 젊은 여성에서 발생하고 소아에서는 매우 드문 것으로 알려져 있다. KFD의 정확한 발병률은 알려져 있지 않지만 림프절질환으로 생검한 병리 결과상 5.7%까지 KFD가 차지하는 것으로 보고되었다[3]. 이 질환은 주로 경부 림프절 비대와 발열을 동반하며, 이외에도 피로, 관절통, 간비장비대, 피부발진, 체중감소, 빈혈 등의 증상도 함께 나타날 수 있다. 현재까지 병인은 뚜렷하게 밝혀진 바 없으나 특정 감염원에 대한 T세포와 조직구 등의 면역반응으로 인한 것으로 추정되고 있으며, 특정 치료법 없이 대개 1개월에서 4개월 이내에 자연 호전되는 경과를 보인다[4].

KFD는 임상양상이나 조직학적 특징들이 림프종이나 결핵성 림프절염 등의 질환과 유사한 경우가 많으며, 전신성홍반성낭창을 포함한 기타 면역질환과 동반되거나 면역질환으로 이행되는 경우도 있어 초기 감별진단과 추적관찰이 중요하다[2,5,6].

본 논문에서는 최근 8년동안 단일 기관에서 진단된 KFD의 임상적 특징 및 검사결과의 특성을 분석하였으며 이를 통해 향후 이 질환의 정확한 초기 감별진단 및 치료의 선택과 추적관찰 계획 수립에 도움이 되고자 한다.

방 법

1. 대상 및 연구설계

본 연구는 후향적 의무기록 분석 연구로 피험자 동의면제에 대해 이대목동병원 기관생명윤리심의위원회(EUMC 2015-07-055)의 승인을 받아 진행되었다.

2008년 3월부터 2015년 10월까지 이화여자대학교 목동병원에서 KFD로 진단받고 입원 치료 후 외래에서 추적관찰이 가능했던 18세 이하의 환아를 대상으로 하였다. 대상자 선정기준은 KFD가 퇴원 시 최종 진단명으로 기재된 입원 환자의 의무기록을 분석하여 진단 당시 다음과 같은 임상, 조직학적 또는 영상학적 기준을 만족시키는 경우로 하였다. KFD 진단기준은 1) KFD에 합당한 임상증상(발열, 식욕부진, 피로, 두통, 근육통 등)과 림프절 종대, 간비장비대, 발진 등의 신체 진찰 소견; 2) KFD를 시사하는 림프절의 조직학적(림프절의 피질 혹은 부피질의 조직구, 림프구성 세포, 형질양 단핵세포 등의 침윤, 중심부 괴사) 또는 영상학적 소견(피막 주위 침윤, 중심부 저 음영 병변 등)을 충족시키는 경우로 하였다[7,8]. 배제기준은 1) 림프절염을 일으키는 다른 원인이 확인된 경우, 2) 치료 중 타 병원으로 전원 되거나 외래 경과관찰이 이루어지지 않아 증상경과를 확인할 수 없는 경우로 하였다.

2. 분석방법

총 35명 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였으며, 진단 시 환자의 나이, 성별, 임상 증상, 혈액 검사 결과, 치료, 및 예후 등을 분석하였다. 임상증상으로는 내원 시 환자의 주 증상, 입원 시까지의 발열 기간, 총 발열 기간, 림프절 비대 양상, 및 기타 호소 증상을 수집하였다. 예후 분석을 위해 추적관찰 기간과 재발, 자가면역질환 진단 여부를 확인하였다. 진단 시 시행한 혈액검사의 경우, WBC, 혈색소, 혈소판, AST, ALT, ESR, CRP, LDH, ferritin, antinuclear antibody (ANA)와 Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV)에 대한 항체 결과를 수집하였다. 결핵성 림프절염을 감별하기 위해 인터페론 감마 분비능 검사(interferon gamma release assay, IGRA), 투베르쿨린 피부 검사(tuberculin skin test, TST), 조직검사 검체에서 결핵균 PCR이 시행된 경우에 대한 결과를 수집하였다. 내원 시 시행한 CT, 초음파 스캔은 본원 영상의학과 의사가 판독한 결과를 바탕으로 분석하였다. KFD의 조직학적 진단을 위해 시행한 림프절의 생검 방법 및 결과를 수집하여 분석하였다. 또한 환자의 임상경과에 따라 사용한 항생제, 스테로이드, 면역 글로불린 등의 치료제 종류 및 사용 기간과 이에 따른 해열 기간, 외래 추적관찰 결과에 대하여 분석하였다.

3. 통계학적 분석법

연속변수의 기술은 평균값과 표준편차 구간으로 나타냈고 일부 변수는 최소값, 최대값으로 변수의 범위를 제시하였다. 범주 변수는 백분율로 제시하였다. 발열기간과 혈액검사 지표 간의 상관관계 분석은 Pearson's correlation analysis 방법으로 분석하였고, 그 외 연속변수의 비교는 Mann-Whitney U-test, 범주변수는 Pearson's chi-square test 방법으로 분석하였다. 모든 통계분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 임상양상

연구기간 동안 KFD로 진단받은 환아는 총 35명이었으며, 평균 연령은 12.1 ± 2.9 세, 중앙값은 13세로 범위는 5세에서 17세까지 분포해 있었고, 남녀 성비는 1:0.8로 남아가 더 많았다. 발열과 림프절 비대가 주된 증상으로, 발열의 경우 35명 중 34명으로 97%에서 나타났다(Table 1). 발열 기간 중 최대 체온은 $39.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 였으며, 최고 40.0°C 까지 발생하였다. 39°C 이상의 고열은 20명에서 57%에서 발생하였다. 증상 발생 시작시점부터 평균 8.1 ± 7.6 (범위 1-30)일 만에 입원을 하였고, 열이 완전히 떨어질 때까지의 총 발열 기간은 12.2 ± 8.3 (범위 2-37)일이었다.

Table 1. Clinical characteristics of patients diagnosed with Kikuchi-Fujimoto disease

Characteristics	Value (n=35)
Epidemiological features	
Age (yr)	
Mean±SD	12.1±2.9
Median (range)	13 (5-17)
Female	16 (46)
Systemic symptom	
Fever	34 (97)
Total duration (day)	12.2±8.3 (2-37)
Duration before admission (day)	8.1±7.6 (1-30)
Fever peak >39.0°C	20 (57)
Loss of appetite	7 (20)
Loss of weight	5 (14)
Fatigue	5 (14)
Physical findings	
Cervical lymph node enlargement	34 (97)
Unilateral	26 (74)
Bilateral	8 (23)
Lymph node tenderness	21 (60)
Diameter of the largest lymph node (mean±SD) (mm)*	26.3±18.1
Other lymph node enlargement [†]	7 (20)
Mesenteric [‡]	5 (14)
Axillary	2 (6)
Inguinal	1 (3)
Splenomegaly	14 (40)
Hepatomegaly	4 (11)
Rash	4 (11)

Values are presented as number of cases (%) or mean±SD (range) unless otherwise indicated.

*Not recorded in 13 cases.

[†]Accompanied by cervical lymphadenopathy except only one case of axillary lymphadenopathy.

[‡]The mesenteric lymph node involvement was examined by imaging studies (computed tomography or sonography) on 14 patients, five of them were detected.

KFD로 입원한 전체 환자 중 34명(97%)에서 경부 림프절 비대가 나타났으며, 이 중 다른 부위 림프절 비대 없이 경부 림프절 비대만을 보인 경우는 27명(77%)였다. 경부 림프절 비대의 경우 단측 침범이 74%, 양측 침범이 23%로 단측을 침범한 경우가 더 많았다. 다른 부위의 림프절 비대는 주로 경부 림프절 비대와 동반되어 장간막 림프절 비대가 35명 중 5명(14%), 액와 림프절 비대 2

명(6%), 서혜부 림프절 비대가 1명(3%)으로 나타났다. 이 중 액와 림프절 비대 1례는 경부 림프절 비대 동반 없이 단독으로 나타났다. 경부, 장간막, 액와, 서혜부 림프절 모두 비대가 확인된 경우도 1례 있었다(Supplementary Table 1). 림프절의 압통은 60%인 21명에게서 확인되었고 가장 큰 림프절의 직경은 26.3 (±18.1) mm로 확인되었다. 그 이외의 증상은 빈도 순으로 비장비대, 식욕부진, 피로, 체중감소, 피부발진, 간비대 증상이 나타났다(Table 1).

2. 검사소견

백혈구감소증(WBC <4,000/mm³)을 보이는 환자는 전체의 65.7%를 차지하였고, 빈혈, 혈소판감소증은 각각 28.6%, 22.9%에서 확인되었다(Table 2). ESR의 증가는 24.1%에서 보이는 반면 CRP가 5 mg/dL 이상 증가된 경우는 5.7%였다. 그 외 ferritin은 평균 376±448 ng/mL (25-2,132)이었고 500 ng/mL 이상의 증가는 21.2% (7/33)에서 있었다. LDH는 평균 437±271 IU/L이며 500 IU/L 이상의 증가는 24.2% (8/33)에서 확인되었다. AST, ALT의 상승은 11.4%, 14.3%에서 확인되었다. ANA는 총 29명에게서 시행되었는데 이 중 18명(62.1%)에게서 양성인 인되어 높은 빈도의 양성률을 보였다. 이러한 혈액학적 지표들과 발열 기간과의 상관관계 분석에서 모두 유의한 상관관계는 보이지 않았다(P>0.05).

발열, 림프절 비대의 감염성 원인을 확인하기 위해 시행된 EBV, CMV 항체 검사는 각각 20명(57%), 12명(34%)에서 시행되었고 모두 음성이었다(Table 2). 결핵성 림프절염 감별을 위한 IGRA, TST 또는 조직 검체에서의 결핵균 PCR 검사가 시행된 경우는 19명(54%)이었고 모두 음성이었다.

영상학적 검사는 35명의 환자 모두에게 초음파 또는 CT가 시행되었으며, 경부 초음파는 9명(26%)에서 시행되었고, 경부 CT는 29명(82.9%)에서 시행되었다. 경부 림프절염의 경우 34명의 증례 모두 level II-V에서 확인되었고 쇄골상 림프절염이 함께 있는 경우는 6례에서 확인되었다. 복부 초음파 또는 CT는 총 14명에게서 시행되었으며 액와 림프절염이 있었던 환자 1명은 해당 부위의 초음파가 시행되었다. 흉부 CT는 2명에게서 시행되었으나 종격 림프절염은 확인되지 않았다. 영상학적 소견은 림프절 주위의 침윤 소견이 68.9%, 림프절 내의 저 밀도 소견이 65.5%, 불균일한 조영 증강이 34.5%에서 나타났다(Table 2).

본 연구에서는 KFD 진단을 위해 림프절의 생검을 시행하지 않고 영상학적 검사 및 임상증상을 토대로 진단한 경우가 23명으로 65.7%였다. 림프절 생검은 총 12명(34.3%)에서 시행하였고, 4명에서 미세 침 흡인 생검 검사를 시행, 8명에서 절제 생검을 통하여 진단하였다. 생검을 시행한 환자들과 그렇지 않은 환자들 사이에 유의한 임상양상(발열 기간, 최대 체온, 입원기간)의 차이는 없었다. 혈액검사 지표들도 유의한 차이를 보이지 않았다.

Table 2. Laboratory and radiologic findings of patients diagnosed with Kikuchi-Fujimoto disease

Parameters	No. of cases/no. of performance (%)
Laboratory findings	
Leukopenia (WBC $<4 \times 10^3/\text{mm}^3$)	23/35 (65.7)
Anemia (hemoglobin $<11 \text{ g/dL}$)	10/35 (28.6)
Thrombocytopenia (platelet $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$)	8/35 (22.9)
AST $>40 \text{ IU/L}$	4/35 (11.4)
ALT $>40 \text{ IU/L}$	5/35 (14.3)
LDH $\geq 500 \text{ IU/L}$	8/33 (24.2)
ESR $\geq 30 \text{ mm/hr}$	7/29 (24.1)
CRP $\geq 5 \text{ mg/dL}$	2/35 (5.7)
Ferritin $\geq 500 \text{ ng/mL}$	7/33 (21.2)
ANA positivity	18/29 (62.1)
Anti-EBV capsid antigen IgM positivity	0/20 (0)
Anti-CMV IgM positivity	0/12 (0)
Interferon gamma release assay positivity	0/13 (0)
Tuberculin skin test	0/5 (0)
PCR for MTBC in tissue samples	0/5 (0)
Radiologic findings	
Perinodal infiltration	20/29 (69.0)
Low density in lymph node	19/29 (65.5)
Heterogenous contrast	10/29 (34.5)

ANA, antinuclear antibody; EBV, Epstein-Barr virus; CMV, cytomegalovirus; MTBC, mycobacterium tuberculosis complex.

3. 치료 및 경과

KFD로 진단받은 전체 35명의 환자의 입원 기간은 평균 7.9 ± 2.9 (범위 3–13)일이었다. 환자 중 30명(85.7%)에서 초기 진단이 불명확하여 경험적 정맥 항생제를 사용하였다. 이 중 23명(65.7%)은 추가 치료 없이 증상이 호전되었고 입원 기간은 평균 7.3 ± 2.7 일이었다. 7명(14.3%)에서 정맥 항생제를 사용하다가 스테로이드를 추가하여 사용하였으며, 입원 기간은 평균 9.8 ± 2.8 일이었다. 3명(8.6%)에서 스테로이드를 사용하였고, 입원 기간은 평균 8.3 ± 2.1 일이었다. 2명(5.7%)에서 특별한 치료 약제를 사용하지 않았으며, 입원 기간은 평균 6.5 ± 2.1 일이었다(Table 3).

환아들의 평균 추적 관찰 기간은 12.8 ± 15.3 (범위 0–50)개월이었으며, ANA 양성으로 확인된 환자는 15.7 ± 16.3 (범위 1–50)개월간 추적관찰이 이루어졌다. 이 중 6개월 이상 추적관찰은 19명에서 이루어졌다. 전체 환자 중 2명(5.7%)에서 재발하였는데 재발까지 걸린 기간은 각각 7개월 후, 4년 후였다. 3년 이상 추적

Table 3. Duration of hospitalization according to treatment

Treatment	No. of cases (%)	Duration of hospitalization (day, mean \pm SD)
Total	35 (100)	7.9 ± 2.9
Antibiotics	23 (65.7)	7.3 ± 2.7
Antibiotics \rightarrow steroid	7 (14.3)	9.8 ± 2.8
Steroid	3 (8.6)	8.3 ± 2.1
No medication	2 (5.7)	6.5 ± 2.1

관찰이 되었던 경우는 5명이었고 모든 환자에서 관찰기간동안 전신성홍반성낭창 및 다른 면역질환으로 이환된 경우는 없었다.

고찰

본 연구에서는 단일 기관에서 경험한 소아청소년에서의 KFD에 대한 임상적 고찰을 해보았다. KFD 환자군의 역학적 특성에 대한 기존의 국내연구와 비교하여 보았을 때, Kang 등[9]의 연구에서 평균 연령은 13.2 ± 3.1 세이며 남아와 여아의 성비가 1:1.3으로 보고하였다. 더 이전의 Hong 등[10]의 연구에서는 15세 이하 소아에서의 연구이기는 하나 평균연령은 8.1세였고 1:1.6의 성비를 보고하였다. 본 연구에서는 평균연령이 12.1 ± 2.9 세, 남녀 성비가 1:0.8으로 확인되었다. Lin 등[11]의 연구에서도 1:0.5로 남아의 비율이 더 높게 보고되었다. 그리고 국내에서 진행된 Seo 등[12]의 연구에서는 18세 이하 전체 환자군에서는 남녀 비가 1:1이었으나 12세를 기준으로 청소년, 소아로 나뉘 보았을 때는 소아에서는 1:0.4, 청소년에서는 1:3.5의 비율을 보였다. 그 외 Wang 등[13], Park 등[14]의 연구에서도 12세 이하 소아에서는 청소년 연령과 달리 남아의 비율이 더 높았다. 본 연구에서도 12세를 기준으로 나뉘 보았을 때 청소년에서는 1:1.1로 여아가 높았으나 소아에서는 1:0.6으로 남아가 더 높게 나왔다. 이러한 경향의 원인에 대해서는 알려져 있지 않으나 2차 성징 후의 호르몬 변화의 가능성에 대해 생각해볼 수 있겠다. 그러나 이를 확인하기 위해서는 KFD의 병리기전과 함께 이러한 영향에 대한 추가연구가 수행되어야 할 것이다.

KFD는 보통 증상은 체중감소, 피로, 근육통, 관절통, 식욕부진, 간비장비대, 피부발진, 빈혈 등으로 다양하며, 무균성 뇌수막염을 동반한 1례가 보고되기도 하였다[15,16]. 그 중에서도 가장 대표적으로 나타나는 증상은 발열과 림프절 비대증이다. Kucukardali 등[7]은 244례의 KFD 임상증상을 보고하였는데 경부를 포함한 전체 림프절 비대증은 100%에서 확인되었고 발열은 35%에서 나타났다. 본 연구에서는 97%에서 발열 증상을 보였고 총 발열 기간은 12.2 ± 8.3 일이었다. 최근 연구에서는 발열의 최고 온도

가 높을수록, 발열을 제외한 다른 전신적인 증상이 2가지 이상 등이 발열 기간을 더 연장하는 요소로 작용한다고 보고하였다[9]. 또한 백혈구감소증, ESR의 증가, ferritin의 증가, AST, ALT의 증가가 발열 기간의 연장과 관련된 요소임을 보고하였다[9]. 본 연구의 환자군에서는 전체 발열 기간과 분석한 검사소견 항목 간에 유의한 상관관계가 확인되지 않았다.

보통 림프절 비대증은 경부 림프절 비대가 대부분이며 그 이외의 부위에서도 나타날 수 있으나 전신적인 림프절 비대는 흔치 않다. 경부 림프절 비대는 대개 압통을 동반하며, 0.5-4 cm까지 다양한 크기를 보이며, 진단받은 환자의 반수 이상에서 발견된다 [17,18]. 또한 주로 후경부에서 나타나고, 양측 혹은 단측 모두 침범할 수 있다고 보고된 바 있다[19]. 본 연구에서도 97%에서 경부 림프절 비대가 있었으며, 침범된 경부 림프절의 경우 모두 level II-V 림프절을 포함하여 후경부 림프절을 주로 침범함을 알 수 있었다. 또한 양쪽을 침범한 경우보다 단측을 침범한 경우가 26명 (74%)으로 더 많은 경향을 보였다. 경부 림프절 외에 침범한 경우가 6례에 걸쳐 있었지만 대부분 경부 림프절과 다른 1곳의 림프절염이었다. 3군데 이상을 보이는 경우는 1례로 적어 국소적 림프절염 양상이 더 흔함을 알 수 있었다. 그러나 전신성 림프계 침범을 의미하는 비장비대 증상은 14례(40%)에서 확인되었다. 91례의 KFD 증례를 분석한 연구에서는 비장비대가 중증 KFD에서 유의하게 높은 비율을 차지함을 보고하기도 하였고, 국내에서 86례 분석연구에서도 긴 발열기간과 유의한 연관관계를 보고하였으나 본 연구에서는 비장비대의 유무가 다른 임상증상, 검사결과와 유의한 차이를 보이지는 않아 중증 KFD의 지표가 되지는 못하였다 [9,19].

KFD는 백혈구감소증, 빈혈을 흔히 동반하고 ESR과 같은 염증 관련 지표들이 증가된다[7,9,10,12]. 이번 분석에서도 백혈구감소증은 65.7%에서 동반되었으며 염증 관련 지표인 ESR, ferritin, LDH 등이 증가한 경우는 21.2-24.2%를 보였다. 반면 CRP의 증가비율은 상대적으로 낮았다(5.7%).

KFD의 발병원인에 대해서는 아직까지 뚜렷하게 밝혀진 것은 없으며, 바이러스나 세균의 감염이 원인일 가능성도 제기되고 있으나 확실히 증명된 바는 없다. 현재까지 많이 연구되고 있는 원인으로 EBV, human herpes simplex virus, CMV, human T-lymphotrophic virus, parvovirus B19 등이 있다[20]. 본 연구에서는 EBV나 CMV 등을 직접 검출하는 검사는 시행되지 않았고 바이러스 특이 IgM의 측정을 통한 혈청학적 검사에서는 양성인 바는 없었다. 그러나 일회성 측정이었기 때문에 바이러스 감염의 가능성을 배제할 수 없어 질환과의 관련성 여부는 평가할 수 없었다.

진단은 주로 영향을 받은 림프절의 생검으로 이루어지며, 결핵성 림프절염, 악성 림프종 등을 감별하는데 결정적인 근거를 제공

할 수 있다. 생검 후의 조직학적 소견은 피질 주위의 괴사성 병변, 많은 핵붕괴 물질, 괴사성 병변의 중심부를 둘러싸는 단핵세포반응 등이 특징적이다. 한편 과립구와 형질 세포는 드물거나 혹은 발견되지 않는다[19,21]. 본 연구에서는 조직검사가 12명에게서만 시행되었고 그 외 23명에서는 영상학적 검사 결과와 다른 임상증상 등을 토대로 진단되었다. Kwon 등[22]의 연구에서 KFD를 진단받은 96명의 환아들의 CT 판독에서 공통적으로 multiplicity, homogeneity, perinodal infiltration 등의 소견이 보이며, CT나 자기공명영상과 같은 영상 소견이 중요한 진단적 도구임을 보고하였다. Chung 등[23]의 연구에서는 병력, 림프절의 양상, 검사소견 등을 통해 고도의 의심을 갖는 것이 KFD의 진단에 가장 중요하며, 영상학적 검사의 특징 등을 고려하여 KFD의 가능성이 높은 경우 2주 정도 스테로이드를 사용해 보는 것도 불필요한 생검을 줄이는 방법일 수 있음을 제시하였다. 본 연구에서도 영상검사서 perinodal infiltration, 중심부 저음영 등의 소견이 흔히 확인되었다. 본 연구에서 생검을 시행하지 않은 23례는 KFD에서 흔히 확인되는 양상의 영상 소견이 확인되고 다른 감별질환의 징후가 보이지 않았고, 임상경과가 호전되어 생검 없이 치료가 종결되었다. 반면 입원 기간 중 림프절의 크기가 증가 또는 새로운 림프절 종대 부위가 확인되거나(5례), 영상검사서 결핵성 림프절염(1례), 악성 림프종(1례) 감별이 필요한 소견이 확인되거나 악성 림프종의 가족력이 있는 경우(1례) 림프절 생검이 시행되었다. 그러나 생검을 한 환자들과 하지 않은 환자들 간의 임상양상의 차이는 제한된 의무기록과 적은 증례 수로 통계적으로 유의미한 결과를 도출할 수 없었다.

생검을 시행한 12명 중 8명에서 절제 생검을 시행하여, 미세 침흡인 검사보다 더 많이 시행하였다. 그러나 절제 생검의 경우 턱밑샘이나 가장자리 아래턱 신경, 안면의 혈관 등에 손상을 줄 위험이 높아 주의가 필요하며 비가역적인 합병증 발생 가능성이 있음을 고려하여야 한다[24].

감별해야 하는 질환으로 결핵성 림프절염, 전신성홍반성낭창, 비호지킨 림프종, 가와사키병, herpes simplex나 다른 원인과 관련된 림프절염, 급성 골수성 백혈병, 악성 림프종 등이 있다[25]. 이들 질환과 KFD의 임상적인 경과와 예후가 극명하게 다르기 때문에 림프절 비대증을 동반하는 불명열의 환자의 치료 시 초기에 정확하게 감별진단하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 특히 악성 림프종과의 감별진단이 중요한데, 악성 림프종을 배제하는 데에는 면역조직 화학검사가 유용하게 사용된다[17]. KFD는 특징적으로 조직화학검사서 CD68, myeloperoxidase, CD4 marker를 표현하는 조직구가 발견된다[20].

예후는 보통 수개월 내에 자연 호전되며, 별도의 치료가 필요 없는 것으로 알려져 있다[4]. 비대된 림프절의 통증이나 발열 등의 증상을 경감시키기 위해 진통제, 해열제, 비스테로이드성 항염증

제를 사용할 수 있다. 이외 심각한 림프절 외 증상 및 전신 증상이 있는 경우 코르티코스테로이드가 효과적이어 사용을 권하기도 한다[4,26]. 재발률은 3~4% 정도로 보고 되고 있는데[27], 본 연구에서는 35명의 환자 중 재발한 환자가 2명으로 전체 환자 중에서는 재발률이 5.7%로 기존의 보고된 수치보다 약간 높은 경향을 보였다. 또한 4년째에 재발한 경우가 있어, 이 질환에 대한 장기적으로 꾸준하고 면밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 다른 자가 면역 질환이나 심각한 합병증을 동반한 경우는 없었다. 하지만 이 질환은 전신성홍반성낭창 등의 다른 자가면역 질환으로 이행될 가능성이 있고, 극히 드물지만 합병증으로 인한 사망이 보고된 바가 있다[28]. 국내 Yoon 등[5]의 연구에서도 19세의 여자 환자에서 KFD로 진단 및 치료 후 증상이 호전되었다가 4년 후 전신성홍반성낭창으로 진행된 증례를 보고한 바가 있다. Kucukardali 등[7]은 KFD로 진단받은 환자 244명을 대상으로 분석한 결과 KFD환자들 중 전신성홍반성낭창과 연관되는 경우가 13%로 이 중 2%는 KFD로 치료받은 이후에 발생하였다. 본 연구에서도 자가면역질환의 검사도구로 활용되는 ANA를 29명에게서 검사하였고 이 중 18명에게서 ANA 양성이 확인되었다. 그러나 이들 모두 자가면역질환을 동반하고 있지 않았으며 경과관찰 기간(평균 15.7개월, 기간 1~50개월)동안 자가면역질환이 새로이 진단되지 않았다. ANA 양성인 경우 자가면역질환으로의 진행 가능성을 고려하여 면밀한 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다.

이 연구는 후향적 의무기록 분석으로 의무기록의 불완전성과 연구대상의 규모가 크지 않은데 따른 연구분석의 한계가 있었다. 또한 KFD의 진단, 치료 기준들이 미리 설정되지 않고 개별 임상사의 판단에 따라 진행된 후 분석한 후향적 연구이므로 여러 변수들이 통제되지 못해 생검 시행 여부, 치료방법의 차이에 따른 임상 증상, 혈액검사 소견, 경과 등을 비교하였을 때 의미 있는 차이점이 발견되지 못했을 가능성이 있다. 림프절 생검의 경우에도 KFD를 진단하기 위한 확진 검사법이긴 하나, KFD를 진단하는 경우 생검이 필수적으로 진행되도록 통일된 임상적 지침이 적용되지 않고 개별 임상사의 판단으로 생검이 시행되었다. 이러한 상황에서 연구대상자 선정기준을 생검을 시행한 증례로 국한시키는 경우, 전형적인 임상증상과 양성경과를 보여 영상학적 결과에 근거하여 생검없이 경과관찰한 증례가 누락되어 감별진단을 위해 생검이 필수적이었던 비전형적이고 심한 증상을 나타내는 KFD가 상대적으로 더 많은 비율을 차지하는 편향의 우려가 있어 본 연구에서는 병리 또는 영상검사에서 KFD의 소견이 보이는 경우로 연구대상자를 확장하여 적용하였다. 그러나 이러한 시도가 병리학적인 근거가 부족하여 배제진단의 확실성이 떨어지는 제한점으로 작용하였다. 이를 보완하기 위해 퇴원 후 외래 경과관찰 중 다른 질환으로 진단되었는지 외래 의무기록도 분석하였으나 본 연구대상 증례

에서는 없었다. 이 외에도 본 연구는 입원치료를 받은 KFD증례로 제한하여 분석하였는데, 이는 KFD의 경우 진단과정과 치료과정에서 조직검사와 같은 침습적 행위나 지속적인 경정맥 항생제 또는 스테로이드 투여가 되는 경우가 많아 일반적으로 입원하여 경과관찰하게 되기 때문이다. 그러나 경증의 증상으로 외래 경과관찰만을 한 경우는 분석되지 않아 상대적으로 임상경과가 좀 더 중증으로 기술되었을 가능성을 배제할 수는 없어 결과 해석 시 이 제한점에 대한 고려도 이루어져야 하겠다.

본 연구에서는 단일 기관에서 소아청소년 연령에서 35건의 KFD 증례를 분석해보았다. KFD가 소아에서 드문 양성질환이지만 원인을 알 수 없는 불명열로 내원하는 환아들에 대하여 초기 감별진단을 통하여 정확한 치료계획을 수립하는 것이 중요하다. 이를 통해 불필요한 추가 검사 및 항생제의 사용을 줄이고, 재원 기간을 줄일 수 있을 것이다. 또한 KFD의 재발과, 다른 면역질환으로의 이행 가능성 때문에 면밀한 추적관찰이 필요하다.

Supplementary Material

Supplementary Table is available from: <https://doi.org/10.12771/emj.2018.41.4.75>

Supplementary Table 1. Location of involved lymph nodes of patients with Kikuchi-Fujimoto disease

References

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: a clinicopathological study. *Acta Haematol Jpn* 1972;35:379-380.
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis: a new clinicopathological entity. *Intern Med* 1972;20:920-927.
3. Kuo T, Shih LY. Surgical pathology of lymph node biopsy specimens in Taiwan with an update on adult T cell leukaemia/lymphoma. In: Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, editors. *Lymphoid malignancy: immunocytology and cytogenetics*. New York: Field and Wood; 1990. p.109-115.
4. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:18.
5. Yoon SH, Song MH, Shin SH, Kim SK, Lee KH, Yoon HS, et al. A case of Kikuchi-Fujimoto disease, subsequently evolving to systemic lupus erythematosus. *Korean J Pediatr* 2004;47:904-907.
6. Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, Anibarro-Garcia A, Redondo-Martinez E, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1997;90:531-533.
7. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Ka-

- plan M. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
8. Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, Iwasaki H, Minamishima Y, Maedo Y. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: clinicopathologic, immunologic and HLA typing study. In: Hanoaka M, Kadin ME, Mikata A, editors. Lymphoid malignancy: immunocytologic and cytogenetics. New York: Field & Wood Medical Publishers; 1990. p.251-257.
 9. Kang HM, Kim JY, Choi EH, Lee HJ, Yun KW, Lee H. Clinical characteristics of severe histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in children. *J Pediatr* 2016;171:208-212.
 10. Hong JY, Bae SH, Kim WS. Clinical features of subacute necrotizing lymphadenitis in children. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:994-999.
 11. Lin HC, Su CY, Huang SC. Kikuchi's disease in Asian children. *Pediatrics* 2005;115:e92-e96.
 12. Seo JH, Shim HS, Park JJ, Jeon SY, Kim JP, Ahn SK, et al. A clinical study of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1637-1642.
 13. Wang TJ, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Kikuchi-Fujimoto disease in children: clinical features and disease course. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:219-224.
 14. Park HS, Sung MJ, Park SE, Lim YT. Kikuchi-Fujimoto disease of 16 children in a single center of Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:174-178.
 15. Jang JM, Woo CH, Choi JW, Song DJ, Yoo Y, Lee KC, et al. A case of Kikuchi's disease with skin involvement. *Korean J Pediatr* 2006;49:103-106.
 16. Park SJ, Moon WJ, Kim WS, Kim KS. Kikuchi-Fujimoto disease with aseptic meningitis. *Korean J Pediatr* 2009;52:622-626.
 17. Hutchinson CB, Wang E. Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:289-293.
 18. Lee KY, Yeon YH, Lee BC. Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004;114:e752-e756.
 19. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:372-382.
 20. Deaver D, Horna P, Cualing H, Sokol L. Pathogenesis, diagnosis, and management of Kikuchi-Fujimoto disease. *Cancer Control* 2014;21:313-321.
 21. Doh JH, Kim ST, Lee KS, Jeong SY. The lymphocyte subset change in a case of subacute necrotizing lymphadenitis. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:994-1000.
 22. Kwon SY, Kim TK, Kim YS, Lee KY, Lee NJ, Seol HY. CT findings in Kikuchi disease: analysis of 96 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1099-1102.
 23. Chung PS, Lee SJ, Yoon JS, Park SJ, Kim JS, Moon JH. Clinical and radiologic characteristics of Kikuchi's disease. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;49:85-89.
 24. Chiang YC, Chen RM, Chao PZ, Yang TH, Lee FP. Pediatric Kikuchi-Fujimoto disease masquerading as a submandibular gland tumor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:971-974.
 25. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-152.
 26. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol* 2000;114:709-711.
 27. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1026-1029.
 28. 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.

Supplementary Table 1. Location of involved lymph nodes of patients with Kikuchi-Fujimoto disease

Location of involved lymph nodes	No. of cases (%) (n=35)
Cervical lymph node	34 (97)
Cervical lymph node only	27 (77)
Axillary lymph node only	1 (3)
2 or more localization	6 (17)
Cervical+mesenteric	4 (11)
Cervical+axillary	1 (3)
Cervical+mesenteric+inguinal	1 (3)