

## 아급성 괴사성 임파선염의 임상양상과 비전형적인 증례 소개

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소아과학교실\*

이꽃실 · 장경희 · 홍성관 · 최준용 · 김영근 · 김명수 · 허애정 · 염준섭 · 송영구 · 김동수\* · 김준명

### Clinical Characteristics and Atypical Cases of Subacute Necrotizing Lymphadenitis

Kkot Sil Lee, M.D., Kyung Hee Chang, M.D., Sung Kwan Hong, M.D., Jun Yong Choi, M.D.,  
Young Keun Kim, M.D., Myung Soo Kim, M.D., Ae Jung Huh, M.D., Joon Sup Yeom, M.D.,  
Young Goo Song, M.D., Dong Soo Kim, M.D.\* and June Myung Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Pediatrics\*, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Subacute necrotizing lymphadenitis (SNL) or Kikuchi-Fujimoto disease, first described in 1972, is a benign process of lymphatic system that consists of lymphadenopathy which may be accompanied by fever, rash and some hematologic alterations. It affects usually young people, mostly women. Even though this disease is self-limited, many cases are misidentified as malignant lymphoma. The purpose of this study is to report the clinical characteristics, many laboratory tests and pathologic finding and to elaborate the criteria that are useful in distinguishing from fever cause. We are going to present some rare cases and fatal cases.

**Methods :** Authors evaluated 116 patients, who were diagnosed as Subacute Necrotizing Lymphadenitis on excisional biopsy with retrospective chart review at Yonsei Medical Center from January 1993 to May 2000.

**Results :** The mean age was  $26.4 \pm 10.9$  years (range : 5~63 years) and the male to female ratio was 1 : 2.28. The most common symptoms were cervical lymphadenopathy (89.7%) and fever (57.8%), and the duration of symptom was generally less than 8 weeks. Leukopenia (74.4%), relative lymphocytosis (33.3%)

and DIC (7 cases) were hematologic abnormalities. Recently, we experienced patients showing atypical clinical findings which were pancytopenia, DIC (disseminated intravascular coagulopathy), hypotension or debilitating symptoms. Steroid pulse or high dose steroid and immunosuppressant therapy were performed in atypical cases. Sjögren some cases were rarely associated with systemic disease such as systemic lupus erythematosus (4 cases), Sjogren disease (2 cases), rheumatoid arthritis (3 cases), aseptic meningitis (2 cases) or adult Still's disease (1 case). Thirteen cases (10.9%) were recurrent, and died in two cases.

**Conclusion :** Subacute Necrotizing Lymphadenitis should be considered in the differential diagnosis of fever cause in the patients which had localized cervical adenopathy, unresponsive to antibiotic therapy, especially in young women. We report atypical or fatal cases and need clinical attention to this kind of possibility. (Korean J Infect Dis 34:220~229, 2002)

**Key Words :** Subacute necrotizing lymphadenitis (SNL), Lymphadenopathy, Clinical Characteristics, Disseminated intravascular coagulopathy (DIC)

### 서    론

접수 : 2002년 5월 3일, 승인 : 2002년 7월 31일  
교신저자 : 김준명. 연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel : (02)361-5431, Fax : (02)393-6884  
E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

아급성 괴사성 임파선염(subacute necrotizing lymphadenitis)은 1972년 Kikuchi가 젊은 여성의 경부 임파선에 발생한 비 전형적인 임파선염 1예를 "lymphadenitis showing

focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes”로 보고한 이래<sup>1)</sup> “necrotizing lymphadenitis”, “necrotizing histiocytic lymphadenitis”, “phagocytic histiocytic lymphadenitis”, “phagocytic necrotizing lymphadenitis”, “focal histiocytic necrotizing lymphadenitis”, “pseudolymphomatous hyperplasia in lymph node”, “Kikuchi’s disease” 등의 이름으로 명명되었으며 현재는 조직병리학적 소견을 잘 반영하는 subacute necrotizing lymphadenitis로 통용되고 있다.

최근 미국과 유럽 등에서도 보고가 점차 늘고있고<sup>2-4)</sup>, 임상적인 특징이나 병인 혹은 조직 병리학적 특징에 대한 조사가 활발히 진행되어왔다. 병의 원인에 대해서는 toxoplasma, Epstein-Barr 바이러스 또는 백신 등 여러 가지 다양한 항원에 대한 인체의 과민성 자가 면역 반응이라는 주장이 있으나<sup>5-7)</sup> 아직 정확한 원인에 대해서는 알려져 있지 않다<sup>8-11)</sup>. 또한 최근에는 범혈구 감소증이 동반된 경우나<sup>12, 13)</sup> 전신성 경화증<sup>14)</sup> 및 전신성 홍반성 낭창<sup>15)</sup>과 같은 자가 면역 질환과의 동반, 스틸씨 병(adult onset Still’s disease)과의 동반<sup>16)</sup>, 수 차례 재발한 경우<sup>17)</sup>, 가족적으로 발생하는 경우까지 다양하고 비 전형적인 증례도 보고되고 있다<sup>18)</sup>.

이에 저자들은 1993년부터 8년간 림프절 조직 생검상 아 급성 괴사성 임파선염으로 진단 받은 205예 중 116명 환자의 임상 양상을 고찰하고, 이와 함께 비 전형적인 몇 예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1993년 1월부터 2000년 5월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염으로 진단된 205예 중 문헌자료가 보관된 116예를 대상으로 후향적으로 임상 기록지를 분석 검토하였다. 진단은 중성 백혈구의 침윤이 거의 관찰되지 않고 림프절의 피막이 보존된 상태에서 피질 및 부피질에 정상 림프절의 소실과 국소적인 괴사, 세포의 핵붕괴 현상, 탐식작용이 있는 경우 진단할 수 있었다. 연령 및 성별분포, 증상 및 증후 등의 임상적 특징, 혈액학적 소견 및 기타 검사소견, 동반된 질환, 치료 및 재발 여부 등을 알아보았고 그 외에 본원에서 경험한 범혈구 감소증과 파종성 혈관내 응고병증, 전신성 홍반성 낭창 또는 스틸씨 병과 동반된 경우, 다발성으로 재발한 경우 및 사망한 증례 등을 모아서 소개하고자 한다.

결 과

1. 환자성별과 연령분포 및 계절별 발생빈도

환자 성별은 남자가 35예 여자가 81예로 남녀의 성비는 1:2.28로서 여성에게 더 호발하는 양상이었다. 환자의 연령 분포는 5~63세이고, 20대가 가장 많았으며, 평균 연령은 26.4±10.9세였다(Table 1). 계절별 빈도는 봄에 발생한 예가 34예(30%), 여름에 30예(26.5%), 가을에 20예(17.7%) 그리고 겨울에 29예(25.7%)로 봄에 발생빈도가 가장 많았다.

2. 내원 당시의 임상 소견 및 림프절 종대의 특징

내원 당시의 주 증상으로는 경부 종괴를 주소로 내원한 경우가 전체 116예 중 104예(89.7%)로 가장 많았으며 그 중 22예(18.6%)에서 압통을 동반하였고, 발열을 주소로 내원한 경우도 67예(57.8%)에서 있었다. 그밖에 야간 발한 14예(12.1%), 체중 감소 13예(11.2%), 두통 12예(10.3%), 근육통, 인후통, 오심 그리고 피부 발진 등도 관찰할 수 있었다(Table 2). 내원 당시 시행한 이학적 소견과 복부 초음파 검사상 간 종대가 8예에서 있었고 비장 종대가 9예에서 관찰되었다. 경부 림프절을 포함하여 침범한 경우가 113예 중 109예(96.5%)였으며 액와부, 서혜부 그리고 복강내 림프절을 침범한 경우가 각각 12예(10.6%), 5예(4.4%) 그리고 3예(2.7%)에서 관찰되었다. 경부 림프절을 침범한 경우 대부분 다발성 종괴의 양상을 띄었으며 일측성인 경우가 양측성인 경우보다 2배 정도 많았으며 좌, 우의 비율은 같았다. 주된 병발 부위는 내경 정맥군이 90예(82.6%)로 가장 많았으며, 림프절의 크기는 1 cm 미만인 14예로 12.3%를 차지하였고 1~2cm 사이가 69예로 61.1%를 차지하였고, 2 cm 이상이

Table 1. Demographic Findings in Patients with Subacute Necrotizing Lymphadenitis

Age (years)	Male	Female	Total
~9	1	1	2
10~19	14	17	31
20~29	9	33	42
30~39	10	21	31
40~49	1	4	5
50~59	0	4	4
60~	0	1	1
Total	35	81	116

mean age : 26.4 ± 10.9 yr, Range : 5 ~ 63 yr, M : F ratio = 1 : 2.28

**Table 2. Initial Presenting Symptoms and Signs of Subacute Necrotizing Lymphadenitis**

Symptom & sign	No. of cases (%)
Lymphadenopathy	104 (89.7)
Fever	67 (57.8)
Night sweating	14 (12.1)
Sore throat	6 ( 5.2)
Weight loss	13 (11.2)
Skin rash	7 ( 6.0)
Myalgia	5 ( 4.3)
Headache	12 (10.3)
Nausea	7 ( 6.0)

**Table 3. Characteristics of Lymphadenopathy of Subacute Necrotizing Lymphadenitis**

	No. of cases(%)
Involvement site	
Cervical	109 (96.5)
Unilateral	72 (66.1)
Bilateral	37 (33.9)
Internal jugular chain	90 (82.6)
Spinal accessory chain	42 (38.5)
Supraclavicular chain	10 (9.2)
Axillar	12 (10.6)
Inguinal	5 ( 4.4)
Mesenteric	3 ( 2.7)
Multiple involvement	
Multiple	86 (82.7)
Single	18 (17.3)
Size (cm)	
<1	14 (12.3)
1~2	69 (61.1)
≥2	30 (26.6)

30예로 26.6%를 차지하였다(Table 3).

**3. 혈액학적 소견 및 기타 검사 소견**

백혈구수는 90예에서 시행하였는데 그 중 4,000/mm<sup>3</sup> 이하가 67예로 74.4%를 차지하였고, 4,000~10,000/mm<sup>3</sup> 사이는 21예(23.3%)였으며 10,000/mm<sup>3</sup> 이상은 단지 2예에서 관찰되었다. 상대적 임파구 증다증도 29예(33.3%)에서 관찰되었다. 적혈구 침강속도(ESR)는 67예에서 시행하였는데 그 중 65예인 97%에서 증가되었고, CRP는 44예 중 27예(61.4%)에서 양성소견을 보였다. 간 기능 검사는 69예 중 31예(45%)에서 증가하는 소견을 보였으며 정상치의 3배 이상 증가한 경우가 10예(14.5%), 10배 이상 증가한 경우도 3예에서 있었다. LDH level은 39예 중 33예(84.6%)에서 증가하

**Table 4. Laboratory Findings of Subacute Necrotizing Lymphadenitis**

Parameter	Range	No. of cases(%)
WBC* (/mm <sup>3</sup> )	~4,000	67 (74.4)
	4,000~10,000	21 (23.3)
	10,000~	2 ( 2.2)
Lymphocytosis	+	29 (33.3)
	-	58 (66.7)
ESR <sup>†</sup> (mm/h)	Increase	65 (97.0)
	Normal	2 ( 3.0)
CRP <sup>‡</sup> (mg/dL)	+	27 (61.4)
	-	17 (38.6)
Transaminase <sup>§</sup> (IU/L)	Increase	31 (44.9)
	Normal	38 (55.1)
LDH <sup>  </sup> (IU/L)	Increase	33 (84.6)
	Normal	6 (15.4)
β <sub>2</sub> -MG <sup>¶</sup> (mg/L)	Increase	28 (75.7)
	Normal	9 (24.3)

\*WBC : White blood cell, <sup>†</sup>ESR : Erythrocyte sedimentation rate, Wintrobe method, <sup>‡</sup>CRP : C-reactive protein, Nephelometry, <sup>§</sup>Transaminase : SGOT or SGPT, <sup>||</sup>LDH : Lactic dehydrogenase, <sup>¶</sup>β<sub>2</sub>-MG : β<sub>2</sub>-microglobulin

는 소견이었고 3배 이상 증가한 경우가 12예(30.8%), 10배 이상 증가한 경우도 2예에서 있었다(Table 4).

Ferritin level (two site sandwich immunoassay)은 22예 중 13예(59.1%)에서 증가되었으며 3배 이상 상승은 7예(31.8%)에서, 정상치의 10배 이상 상승한 경우도 3예에서 관찰되었다. β<sub>2</sub>-MG는 37예에서 시행하였는데 그 중 28예인 75.7%에서 상승한 것을 관찰할 수 있었다. Epstein-Barr 바이러스에 관한 혈청학적 검사는 51예에서 시행하였는데 18예(35.3%)에서 early antigen IgM 양성이었다고, toxoplasma에 대한 검사는 3예에서 시행하였는데 모두 음성이었다. 자가 항체 혈청 검사상 ANA는 41예에서 시행하였는데 그 중 5예에서 양성이었다고, Anti-ds DNA는 32예 중 4예에서 양성 소견이었다. 파중성 혈관내 응고병증과 관련된 검사(DIC-profile)는 7예에서 양성 소견을 보였고, 골수 검사는 11예에서 시행했는데 악성 림프종의 골수 침범 소견이나 식혈현상(hemophagocytosis)을 보인 경우는 없었다.

**4. 동반 질환**

아급성 괴사성 임파선염과 동반되어 나타난 질환으로는 전신성 홍반성 낭창이 4예, 류마티스 관절염 3예, 스틸씨 병은 1예가 있었다. 웨그렌 증후군과 동반된 경우가 2예에서 있었는데 그 중 1예는 베체트 증후군과도 동반되어 있었고 나머지 1예는 류마티스 관절염과도 동반되어 있었다. 그리

고 무균성 뇌막염과 동반된 경우가 2에 있었고 류마티스 열과 동반된 경우가 1예에서 있었고, 수술 후에 아급성 괴사성 임파선염이 발생한 경우도 3예에서 있었다. 각각 요추 추간판 탈출증을 수술한 후와 뇌수종으로 인해 단락 수술(shunt)을 한 후 그리고 Marfan syndrome과 동반된 대동맥 박리(dissection)를 수술한 후에 아급성 괴사성 임파선염이 발생하였다(Table 5).

**5. 치료 및 경과**

치료는 병리학적으로 확진되기 전에는 대부분 항생제와 해열제를 사용하였으나 확진 후에는 91예(78%)에서 해열제를 포함한 보존적 치료를 하였고 25예(22%)에서 스테로이드를 투여하였다. 파종성 혈관내 응고병증을 보인 7예 중 5예에서는 스테로이드 펄스 요법을, 나머지 2예에서는 고용량의 스테로이드와 면역 억제제를 투여하였다. 재발은 13예(10.9%)에서 있었는데 소아에서 3예 어른에서 10예에서 있었고, 2번 이상 재발한 경우도 3예에서 있었다. 재발한 경우 림프절 재생검은 시행하지 않았으나 저자들은 동일한 임상 양상, 발열의 원인 규명으로 타 질환의 근거 없이 양성 경과를 취한 점, 동일 치료로 치유된 점등을 재발의 근거로 삼았다. 사망은 2예에서 경험하였는데 그 중 1예는 본 질환의 활성기에 심장의 수축 기능 저하와 심근염의 소견으로 dobutamine과 이노제, ACE inhibitor 등의 치료를 추가하였으나 심 기능의 회복 없이 호흡곤란이 지속되어 사망하였고, 나머지 1예는 전신성 홍반성 낭창과 동반되어 파종성 혈관내 응고병증이 진행되어 사망하였다.

**6. 비전형적인 증례 소개**

**1) 아급성 괴사성 임파선염에 의한 파종성 혈관내 응고병증**

31세의 남자환자로 15일간의 발열과 오한으로 응급실을 통해 입원하였다. 내원시 체온은 38.5℃였고 급성 병색을 보였으며 인후부의 발적이 관찰되었다. 경부 촉진상 양측으로 다발성의 종괴가 있었으며 간과 비장이 경도로 촉진되었다. 말초혈액 검사상 백혈구 1,350/mm<sup>3</sup> (호중구 63.8%, 림프구 29.7%), 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 26,000/mm<sup>3</sup>로 범혈구감소증 소견이 있었다. Prothrombin time 100%, activated partial thromboplastin time 77.6s (정상치: 31~45s), F.D.P 1:16 (+), fibrinogen 258 mg/dL (정상치: 200~400), D-dimer (+), anti-thrombin III 91% (정상치: 80~120)로 파종성 혈관내 응고소견이 있었다. Epstein-Barr virus early antigen IgM은 weakly positive, EA IgG (-), EANA IgG (+) 그

**Table 5. Various Conditions Associated with Subacute Necrotizing Lymphadenitis**

	No. of cases
SLE*	4
Rheumatoid arthritis	3
Still's disease	1
Sjögren's disease	2
Rheumatic fever	1
Aseptic meningitis	2
Operation	3

\*SLE : Systemic lupus erythematosus

외 배양검사 및 발열의 원인 규명으로 타 질환의 근거는 없었다. 컴퓨터 단층 촬영상 양측 내경 정맥군, 부기관, subcarina, 액와부를 따라서 다발성 림프절 종대가 있었다. 입원 당시 시행한 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염에 합당한 소견이었으나, 병의 진행 경과가 양성적 경과를 취하지 못하고 나빠지는 추세로 재차 경부 림프절 생검을 시행하였으나 같은 소견이었다. 입원시부터 항생제와 해열제를 투여했으나 증상은 지속되었으며 입원 14일째 아급성 괴사성 임파선염에 의한 혈압 저하 및 범혈구 감소증과 파종성 혈관내 응고로 인해 스테로이드 펄스 요법을 시행하였다(methylprednisolone 1 g/day, 3 days). 그 후 발열의 소실과 전반적인 환자 상태의 호전 및 검사실 소견의 호전으로 스테로이드를 감량하면서 퇴원하였다.

**2) Epstein Barr 바이러스와 관련된 아급성 괴사성 임파선염과 그에 동반된 심근염으로 사망한 예**

18세 남자환자로 15일간의 발열과 전신 림프절 확대를 주소로 타 병원에 내원하여 불명열과 범혈구 감소증으로 검사하던 중 증상의 호전이 없어 내원하였다. 당시 체온은 38.8℃였고 급성 병색을 보였다. 경부 촉진상 양측 내경 정맥군과 부 척수군 주변에 다발성의 종괴가, 오른쪽 액와부와 양쪽 서혜부에도 림프절 종대를 관찰할 수 있었고 간과 비장이 2FB 정도 촉진되었다. 입원 당시 말초혈액 검사상 백혈구 1,500/mm<sup>3</sup> (호중구 56.5%, 림프구 33%, 단핵구 9%), 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 21,000/mm<sup>3</sup>로 범혈구 감소증 소견이 있었다. Prothrombin time 89%, activated partial thromboplastin time 47.8s, F.D.P 1:20 (+), fibrinogen 151 mg/dL, D-dimer (+)로 파종성 혈관내 응고 소견이 있었다. β<sub>2</sub>-MG 6.8 mg/L, LDH 594 IU/L(정상치: 103~213 IU/L), Epstein-Barr virus early antigen IgM (+), EA IgG (+), EANA IgG (+)이었고 그 외 배양검사 및 발열의 원인 규명으로 타 질환의 근거는 없었다. 내원시 시행한 림프절 생

검사 아급성 괴사성 임파선염에 합당한 소견이었다. 입원 13일째 호흡곤란 있어 시행한 심장 초음파 검사상 좌심실과 좌심방의 확장, 전체적으로 현저히 감소된 좌심실의 수축기능과 에코 texture의 증가, ejection fraction 15%, 소량의 심낭 삼출액 등 심근염의 소견이 보였다. 발열과 오한, 전신 림프절 종대, 범혈구 감소증 및 파종성 혈관내 응고병증은 호전이 없고 아급성 괴사성 임파선염으로 확인 후 고용량의 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg)와 심장의 수축 기능 저하 및 심근염의 소견으로 dobutamine과 이노제, ACE inhibitor 등의 치료를 추가하였다. 그러나 심 기능의 회복 없이 호흡곤란이 지속되던 중 입원 23일째 사망하였고 당시 시행한 심장 초음파 검사상 nearly akinetic motion을 보였다. 저자들은 부검을 시행하지는 못하였으나 Ebstein-Barr 바이러스와 관련된 아급성 괴사성 임파선염과 그에 동반된 심근염으로 사망한 것으로 추정한다.

### 3) 재발된 아급성 괴사성 임파선염

15세 여자환자로 1991년에 15일간의 발열과 오한 및 경부 림프절 종대를 주소로 본원에 내원하여 열의 원인은 규명하지 못하고 보존적인 치료 후에 증상이 호전되어 퇴원한 적이 있으며, 1997년에도 인후부의 통증을 동반한 동일한 증상으로 내원하여 보존적 치료를 받았다. 그 이후로도 동일한 증상의 호전과 악화를 반복하여 응급실을 경유하여 입원하였다. 체온은 39.0℃였고 급성 병색을 보였으며 경부 촉진상 양측의 다발성 종괴가 있었다. 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 4,580/mm<sup>3</sup> (호중구 43%, 림프구 47%, 단핵구 9%), 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 176,000/mm<sup>3</sup>이었다. 과거 입원시에도 백혈구수는 정상이었으며 기타 다른 발열의 원인을 규명하기 위해 시행한 검사상 정상소견이었다. 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염에 합당한 소견이었다. 상기 환자는 수년간에 걸쳐 호전과 악화를 반복하는 경부 림프절 종괴와 발열 및 오한으로 입원하였으며 항생제와 해열제 등의 보존적인 치료를 받아왔다. 림프절 생검을 재발시마다 시행하지는 못하였지만 발열의 원인을 규명하는 검사에서 감염, 교원성 질환, 악성 질환의 근거 없이 양성의 경과를 취하였으며, 네 번째 입원 당시 시행한 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염으로 확진되었다. 이에 저자들은 매년 동일한 증상으로 입원한 기왕력을 동일 질병의 재발로 추측할 수 있었다.

### 4) 전신성 홍반성 낭창과 동반된 아급성 괴사성 임파선염

27세 여자환자로 15일간의 발열, 경부 림프절 확대, 인후부의 통증 및 피부에 나비 모양의 발진을 주소로 내원하였

다. 당시 체온은 39.2℃였고 급성 병색을 보였다. 말초혈액 검사상 백혈구 2,700/mm<sup>3</sup> (호중구 50.6%, 림프구 34.3%), 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판 51,000/mm<sup>3</sup>이었고, prothrombin time 100%, activated partial thromboplastin time 64.8s, F.D.P 1:16 (+), fibrinogen 194 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사상 AST/ALT 1,403/307 IU/L, amylase/lipase 648/8,371 U/L, LDH 4,310 IU/L (정상치: 225~455), ferritin 4,135 ng/mL (정상치: 10~130)이었다. 면역학적 검사상 ANA (+), ANCA (+), Anti-DNA/RNP/Sm/Ro/La (+/+/-/+/-), C3/C4 17.7/4.7 mg/dL, circulating immune complex 3.90 μg/mL (정상치 1.23 이하), CH50 14.0 (정상치: 30~45)이었다. 경부 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염에 합당한 소견이었고 파종성 혈관내 응고와 더불어 중추 신경계, 흉막, 췌장, 간 그리고 신장 등에 전신성 홍반성 낭창의 병의 활성도 증가로 인하여 스테로이드 펄스 요법을 시행하였다 (methylprednisolone 1 g/day, 3 days). 치료 후 전반적인 환자 상태의 호전과 검사실 소견의 회복으로 스테로이드를 감량하면서 퇴원하였다.

### 5) 성인형 스틸씨 병과 동반된 아급성 괴사성 임파선염

31세 여자환자로 1년 전부터의 발열과 전신 쇠약감 및 20 kg의 체중 감소가 있어 타 병원에서 경부의 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염으로 진단받고 치료를 받았으며, 그 이후로도 상기 증상의 호전과 악화를 반복하여 응급실을 경유하여 입원하였다. 내원시 체온 38.5℃, 급성 병색을 보였고 결막은 창백하였으며 피부 발진과 인후부의 발적이 관찰되었다. 경부 촉진상 양측으로 다발성의 림프절 종대가 있었으며 간이 2FB 정도 촉진되었다. 말초혈액 검사상 백혈구 20,300/mm<sup>3</sup> (호중구 87.8%, 림프구 7.9%, 단핵구 3.4%), 혈색소 4.8 g/dL, 혈소판 213,000/mm<sup>3</sup>이었고, prothrombin time 89.1%, activated partial thromboplastin time 33s, F.D.P 1:80 (+), β<sub>2</sub>-MG 4.4 mg/L, LDH 926 IU/L (정상치: 56~123), ferritin 125,490 ng/mL이었다. 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염에 합당한 소견으로 항생제와 해열제를 투여했으나 발열과 오한이 지속되어 고용량의 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg)를 추가하였으나 증상의 완전한 회복은 없었다. 초기의 salmon-color의 피부 발진, 관절통, 백혈구와 과립구의 증가, 간과 비장 종대, 적혈구 침강속도의 증가, s-ferritin의 현저한 증가 등을 고려해 볼 때 성인형 스틸씨 병의 가능성도 배제할 수 없어서 면역억제제(methotrexate 10 mg/wk)를 추가하였다. 그 후로 발열과 림프절 종대의 소실, 환자 상태의 호전과 검사실 소견의 회복으로 퇴

원하였다. 치료 1주일 후 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 6,820/mm<sup>3</sup> (호중구 64.5%, 림프구 18%), 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 135,000/mm<sup>3</sup>이었고, ferritin 5021.6 ng/mL이었다.

**고 찰**

아급성 괴사성 임파선염은 1972년 Kikuchi 등<sup>4)</sup>에 의해 처음 기술된 후 Fujimoto에 의해 기술되었고, 우리나라와 일본을 비롯한 아시아 국가에서 호발하고 30세 이하의 젊은 여성에게 흔하다고 하나 발생기전과 병인은 아직 분명하지 않다<sup>19, 20)</sup>.

임상 증상으로는 림프절 종대가 가장 많으며 국소적인 동통이나 발열을 동반하고 체중 감소, 오심, 근육통, 쇠약감, 피부 발진 등의 전신 증상을 가지기도 한다. 계절에 따른 발생 빈도는 이견이 많으며 차이가 없다는 보고가 많으나 Menasce 등<sup>21)</sup>의 연구에 의하면 봄과 여름에 좀 더 호발하는 것으로 보고하였고 저자들의 연구에서도 비슷한 결과를 보였다. 그리고 림프절 침범은 거의 모든 경우에서 경부 림프절을 침범하며 드물게 액와부, 서혜부, 또는 전신 림프절을 침범하기도 한다<sup>5, 22)</sup>. 1989년 한 등<sup>23)</sup>은 경부 림프절만을 침범한 경우를 91%로 보고하였으며 저자들의 연구에서도 경부 림프절을 침범한 경우가 96.5%로 대부분을 차지하였고 17%에서는 경부 림프절과 함께 서혜부, 액와부 또는 장간막 림프절을 침범하였다. 최근에는 피부나 골수와 같은 림프절 이외의 장기에서도 본 질환이 발견되고 있다<sup>24)</sup>. 일부에서는 반복 생검을 통하여 재발을 확인할 수 있었고 악성 종양화 된 예는 아직까지 없다고 한다<sup>5, 25)</sup>.

아급성 괴사성 임파선염의 원인으로는 아직 정확하게 알려져 있지는 않으나 병변이 피질 주변에서 시작되는 바이러스 감염에 의한 임파선염과 유사한 조직 소견을 보여 바이러스 감염이 선행했을 것이라고 생각한다. 일부에서 toxoplasma, Ebstein Barr 바이러스의 혈중 항체가 높다는 보고를 통하여 이를 원인균의 하나로 주장하고 있고 Sumiyoshi 등<sup>20)</sup>도 본 질환이 활동기에는  $\alpha$ -interferone이 증가하고 회복기에는 정상치로 감소하는 것으로 보아 바이러스 감염이 원인이 아닌가 추측하고 있다. 그 외 Imamura 등<sup>8)</sup>은 전자현미경 연구에서 전신성 홍반성 낭창 및 그와 관련된 자가면역성 질환의 조직이나 내피세포에서 보이는 관상망상구조(tubulo-reticular structure, TRS)가 관찰됨을 근거로 하여 바이러스 감염이나 백신 등의 다양한 항원에 의한 변형된 임파구가 일으키는 과민성 자가 면역 반응의 일부로 본 질환을 설명하고 한다<sup>3, 5, 26)</sup>. 저자들의 연구에서도 4예에서 전신

성 홍반성 낭창과의 동반을 확인하였으며 그 외 류마티스관절염이나 웨그렌 증후군 혹은 베체씨병등의 자가 면역 질환과의 동반도 확인할 수 있었다. 바이러스 감염에서 EBV-early antigen IgM이 51예 중 18예(35%)에서 양성 소견을 보였다. 또한 Yoshihiro 등<sup>27)</sup>의 보고에 의하면 아급성 괴사성 임파선염으로 진단된 41예 중 4예(9.8%)에서 무균성 뇌막염과 동반됨을 보고하였으며 본 연구에서도 116예 중 2예에서 무균성 뇌막염과의 동반을 확인할 수 있었다. 이를 종합해 보건대 혈청학적으로 믿을만한 바이러스 감염을 입증하지는 못했으나 Unger 등<sup>28)</sup>이 기술한대로 상기도 감염, 백혈구 감소, 림프구의 증가, 항생제에 반응하지 않는다는 점, 계절에 따른 뚜렷한 빈도의 차이가 없다는 점 등의 임상양상과 2'-5' oligoadenylic acid의 증가, 면역아세포의 증식, T-세포 영역에 국한되어 괴사되는 점 등의 조직학적 소견, 관상망상구조 구조 등의 미세구조 및 면역학적 양상으로 미루어 어떤 원인(바이러스?)에 의한 면역 과민 반응일 가능성이 높은 것으로 생각된다<sup>29)</sup>. 그 외에 원인으로는 Yersinia enterocolitis type 3, 9, parainfluenza virus, HHV-6, Cytomegalovirus, Varicella zoster virus, Human immunodeficiency virus, Parvovirus B19 그리고 유방 성형술시 사용된 실리콘 방출(rupture)에 의해 발생했다는 보고도 있다<sup>30-32)</sup>.

병인으로는 아직 밝혀지지는 않았지만 과거의 많은 연구에서 세포 면역반응과 관련이 있다는 것을 알았고, 최근 Takakuwa, Felgar, Takano 등의 연구에서 apoptotic cell death가 중요한 요인으로 떠오르고 있다<sup>25, 33, 34)</sup>. Iguchi 등<sup>35)</sup>에 의해 투과형 전자 현미경(transmission electron microscopy)을 사용하여 DNA-end labelling이란 방법으로 DNA 분절(fragmentation)을 관찰할 수 있었고 면역조직화학검(immunohistochemistry)상 perforin과 TIA-1에 염색되는 것으로 보아, 본 질환의 병인이 밝혀지지 않은 어떠한 요인에 의해서 CD8-positive cytotoxic T 임파구가 관련이 되는 apoptotic cell death가 일어난다고 생각된다. 또한 비슷한 연구가 1998년 Ohshima 등에 의해서도 있었는데 병변의 괴사된 부분에서 임파구와 조직구를 포함하여 perforin과 Fas-positive cell들이 관찰되는 것을 볼 수 있었고, 이것은 CD4-positive 임파구보다는 CD8-positive 임파구에 의해 종종 표현되는 것을 관찰할 수 있었다<sup>36)</sup>. 조직학적으로는 림프절의 피막이 보존된 상태에서 피질 및 부피질에서 부분적인 정상 림프절 조직의 소실이 나타나며 국소적 괴사, 괴사 주변의 임파 망상세포의 증식, 세포 핵붕괴(karyorrhexis)와 활발한 탐식작용이 특징이다. 때로 호산성 섬유소 침착과 병변내 거품상 대식세포(foamy macrophage)의 출현과 면역아세포를 볼 수 있

고 중성 백혈구 및 형질세포의 침윤은 거의 관찰되지 않는다<sup>3,5</sup>. 면역화학염색에서는 lysozyme, HAM56, 63D3, HLA-DR, MO1, Leu-M1에 대한 항체가 양성으로 나타나는 것으로 보아 이 세포들이 조직구와 단구에서 유래된 것임을 알 수 있었고, 병변 부위의 임파구가 약 30~40%에서 cytotoxic/suppressor T 임파구에 대한 Anti-Leu-2a 양성을 보이고 helper/inducer T-cell에 대한 Anti-Leu-3a의 염색반응은 거의 나타나지 않는 것으로 보아 cytotoxic T 임파구가 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다<sup>5</sup>. 또한 말초 혈액을 이용한 면역학 연구에서 병의 발병시에는 CD8+ 세포가 우세하다가 임상 경과에 따라 점차 감소하여 병이 진행할수록 CD4+/CD8+ ratio는 증가하는 것으로 보고하고 있다<sup>18</sup>.

검사 소견에서는 적혈구, 혈소판 및 혈색소는 대부분 정상이며 백혈구 감소증은 25%에서 보이고 상대적 림프구의 증가, 적혈구 침강 속도가 50~70% 증가, C 반응 단백 양성, 간 기능 검사와 LDH 증가 소견을 보이며 골수 검사의 이상 소견은 보이지 않는다고 한다<sup>5,6,37</sup>. 저자들의 연구에서는 백혈구 감소증은 74%로 높게 나타났고, 상대적 림프구의 증가는 33.3%, 적혈구 침강 속도는 97%에서 있었으며 CRP 양성 예는 61.4%로 대부분 다른 보고와 비슷한 양상을 보였다. 따라서 발열을 동반한 경우 림프절 종대를 호소하는 20대 여성에서 ESR 증가, CRP 양성, LDH 증가와 함께 백혈구 감소증 또는 상대적 임파구 증다증을 동반한 경우 아급성 괴사성 임파선염의 가능성을 반드시 고려해야 할 것이다.

감별해야 할 질환으로는 악성 림프종, Cat-scratch병, 야토병, 성병성 임파육아종, 전신성 홍반성 낭창, 림프절 경색, 전염성 단핵구증, 매독, 나병, 임파선 결핵, 알리지 반응, toxoplasmosis, Histoplasmosis, Yersinia나 기타 세균성 감염에 기인한 림프절염 등이 있다<sup>28,32</sup>. 먼저 전신성 홍반성 낭창과의 감별점은 혈관 주위나 괴사 주변의 hematoxylin body가 존재하며 아급성 괴사성 임파선염에 비해 형질세포와 중성백혈구가 많으며 핵붕괴가 적고 탐식작용이 미약함으로 구분이 가며 그에 덧붙여 임상 소견과 혈청학적 검사인 ANA, Anti-DNA 등이 감별에 도움이 된다<sup>5,38</sup>. 림프종과의 감별도 중요한데 Turner 등<sup>5</sup>은 괴사성 임파선염 환자 중에 40%가 초기에 림프종 진단을 받았다고 한다. 악성 림프종에서는 괴사 주변 부위에 단일한 종류의 종양세포의 증식으로 림프조직의 정상 구조가 대부분 소실되는 양상을 보이며 Starry-sky형의 세포핵 붕괴가 나타난다<sup>5</sup>. Toxoplasmosis 때는 피질내 림프절 여포의 심한 증식 및 배중심에 많은 세포분열 및 상피양 세포의 무리를 관찰할 수 있고<sup>39</sup>, Cat-

scratch병, 야토병, 성병성 임파육아종에서는 괴사 부위에 많은 다핵 백혈구와 육아종성 염증을 나타내는 것이 구분이 간다. Yersinia나 기타 세균성 감염에 기인한 림프절염은 다수의 호중구를 포함하는 섬유소양의 괴사부위가 나타난다는 점이 감별이 된다<sup>5</sup>. 전염성 단핵구증은 괴사가 없이 큰 임파구들이 미만성으로 산재해 있고, 결핵과는 상피양 세포와 육아종의 형성 및 특수 염색에서 결핵균의 발견 그리고 임상 경과나 균 배양 등이 이들을 감별하는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 조직학적 검사를 시행하기 이전에는 촉진에 의한 이학적 검사가 림프절의 평가에 필수적이며 감별 진단과 치료 방침의 결정에도 유용한 정보를 줄 수 있다. 급성 염증성 림프절의 경우에는 대부분이 동통이 있으며, 서로 융합되고 주위 피부의 발적이 동반되고 인후부의 염증소견이 관찰되는 경우가 많다. 만성 세균성 감염이나 진균성 감염의 경우에는 대부분 국소 염증소견이 발견되지 않고, 육아종성 질환의 경우에는 촉진시 탄력이 있고 동통은 없으나 감염 초기의 급성기에는 동통이 유발될 수 있다. 그리고 점점 시간이 경과하면서 림프절이 용화 또는 연화되고 괴사되어 누공이 생기는 경우도 있다. 화농을 형성하여 비대해진 경우에는 간단히 흡인을 통한 균 배양과 세포학적 검사를 통하여 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 이처럼 림프절의 이학적 소견에 의한 차이로도 감별 진단에 많은 도움을 줄 수 있기 때문에 일정한 기간을 두고 림프절에 대한 재평가를 하는 것도 중요하다고 하겠다<sup>40</sup>.

그 외 범혈구 감소증이 동반된 예는 드물게 보고되었는데 Rudniki 등<sup>41</sup>이 비장 종대와 동반된 1예를 보고한 것과 Inaba 등<sup>42</sup>과 Hirai 등<sup>43</sup>이 보고한 각각 1예 그리고, 국내에서는 안 등<sup>13</sup>에 의해 1992년 보고된 1예와, 1997년 황 등<sup>12</sup>에 의해 보고된 재발성 범혈구 감소증으로 온 1예가 있을 뿐이다. 저자들의 연구에 의하면 116예 중 8예에서 범혈구 감소증이 동반되었고 7예에서 파종성 혈관내 응고 현상이 있었는데, 이 중 4예는 아급성 괴사성 임파선염만 단독으로 있었고 2예는 전신성 홍반성 낭창 그리고 나머지 1예에서는 스틸씨 병과 동반되어 있었다. 이러한 범혈구 감소증에 의한 말초 혈액 변화의 원인에 대해서는 밝혀지지 않았지만 Inaba, T. 등<sup>42</sup>이 보고한 증례의 경우 골수 조직 검사상 과다한 조직구의 침착 소견이 있어 이러한 소견이 범혈구 감소증과 관련이 있을 것으로 설명하였고, Hirai 등<sup>43</sup>은 골수 검사상 조직구의 침윤 소견과 혈청에서 Epstein Barr virus 유전인자를 PCR로 검출하여 감염이 범혈구 감소증의 중요한 원인이라고 주장하였다. 그리고 황 등<sup>12</sup>은 식혈현상(hemophagocytosis)을 보이는 조직구를 관찰할 수 있었다 하고

최근 보고에서는 parvovirus B-16과 관련된 식혈현상에 관한 보고도 있다<sup>44)</sup>. 결론적으로 범혈구감소증이 오는 원인은 아직까지 조직구의 과다한 골수 침윤과의 연관성 및 바이러스 감염에 의한 골수기능의 일시적 억제, 자가 면역성 질환과의 연관성 등을 염두해 둘 뿐 확실한 원인은 좀 더 많은 증례와 원인 질환에 대한 이해 및 병인에 대한 이해가 선행되어야 할 것으로 생각된다.

재발하는 경우는 드물다고 되어있지만 그에 대한 보고도 다양하다. Turner 등<sup>5)</sup>은 6예를 수년간 추적한 결과 재발은 없었다고 하며 국내에서 한 등<sup>23)</sup>은 35예 중 1예에서, 1998년 이 등<sup>45)</sup>은 24예 중에 1예에서 재발을 보고하였으며, Eimoto 등<sup>10)</sup>은 10예 중에 2예에서 국내에서는 고 등<sup>39)</sup>이 15예를 추적 관찰한 결과 4예에서 재발한 것을 보고하여 앞서 보고한 것보다는 좀 높은 재발율을 보고하였다. 그리고 Smith 등<sup>17)</sup>은 한 환자에서 여러 번 재발한 경우를, Asano 등<sup>18)</sup>은 가족적으로 발생한 것에 대한 보고를 하였다. 저자들의 연구에서는 116예 중에 13예(10.9%)에서 재발이 있었는데 재발까지의 기간도 짧게는 2주에서 길게는 7년까지 다양하였고, 연령군도 소아에서 3예 어른에서 10예에서 있었으며 2번 이상 재발한 경우도 3예에서 있었다. 초 치료 방법에 따른 재발률에도 차이가 있었다. 재발한 13예 중 스테로이드를 사용한 경우가 6예로 보존적인 치료나 NSAID를 사용한 경우보다 높은 재발률을 나타냈는데 이는 스테로이드를 사용한 군이 전신적인 증상과 검사 소견이 심각하고 다른 자가 면역학적 질환을 동반한 경우가 많기 때문이 아닌가 생각한다. 또한 병이 양성적인 경과를 취한다고 하지만 최근에는 환자에게 치명적이거나 드물게는 사망하는 예도 보고되고 있다. Chan 등<sup>46)</sup>은 아급성 괴사성 임파선염의 활성화 때 갑작스런 심근 손상으로 사망한 예(부검상 다병소성 근세포 괴사-multifocal myocyte necrosis 소견을 보임)를, Chih-Hua는 lupus-like syndrome을 동반하여 사망한 경우를 보고하였다<sup>47)</sup>. 그리고 1998년 Tsai 등<sup>48)</sup>은 장기 이식 후 아급성 괴사성 임파선염이 이식한 장기를 포함하여 주변 림프절 및 다발성 장기를 침범하고 그에 따른 호흡 부전과 간질 지속 상태(status epilepticus)로 사망한 3예를 보고하면서 이식 후 면역억제제를 투여 받는 사람에게 있어서 원인 모르게 사망한 경우 본 질환에 의한 사망의 가능성도 꼭 염두해 두어야 한다고 강조하고 있다. 그리고 최근 후천성 면역결핍증이 증가하고 있으며 Pasquinucci, Pileri, Ereno 등에 의해 아급성 괴사성 임파선염과 동반되는 경우가 보고 되었다<sup>26, 47, 49)</sup>. 저자들의 연구에서도 2예의 사망을 경험하였는데 생검상 아급성 괴사성 임파선염로 진단을 받았으나 범혈구

감소증과 과중성 혈관내 응고로 인하여 고용량의 스테로이드를 사용하던 중 바이러스에 의한 심근염으로 사망한 경우와 전신성 홍반성 낭창과 동반되어 있었고 범혈구 감소증과 과중성 혈관내 응고로 인한 두개강내 출혈과 폐 출혈로 사망한 경우가 있었다.

아급성 괴사성 임파선염의 치료는 대중적인 치료로 2~3개월 내에 림프절의 종대 및 동반된 전신 증상이 대부분 자연 소실되며 항생제의 투여는 별로 도움을 주지 못하는 것으로 되어 있다. 그리고 Heldenberg 등<sup>50)</sup>은 합병증이 있을 것으로 예상되어지는 경우 즉 LDH level이 높다거나 ANA 양성인 경우는 치명적인 결과를 예방하기 위하여 면역억제제와 스테로이드 사용을 권장하고 있으며, 발열이나 동통이 심한 경우와 범혈구 감소증이 동반된 경우에도 스테로이드 사용이 유효한 것으로 되어있다. 국내에서 범혈구 감소증으로 1992년 안 등<sup>13)</sup>이 보고한 1예에서는 고용량의 스테로이드를 사용하였고, 1997년 황 등<sup>12)</sup>이 보고한 1예에서는 보존적인 치료로 환자의 경과가 좋아졌다. 저자들의 연구에 따르면 91예(78%)에서 보존적인 치료를 하였고 25예(22%)에서 스테로이드를 투여하였다. 그 중 스테로이드를 사용한 군은 소아인 경우와 전신적인 증상이 심한 경우와 과중성 혈관내 응고를 보인 경우가 대부분이었다. 과중성 혈관내 응고 7예 중 5예에서 스테로이드 펄스 치료를 받았으며 2예에서는 고용량의 스테로이드와 면역억제제 치료를 받았다.

본 질환은 예후가 양호한 것으로 보고되고 있지만 저자들이 최근 경험한 합병증이 동반된 예 혹은 사망한 예로 보아 치료에 있어 일선 의사들의 주의와 경각심이 필요하며, 아직은 예후에 관한 확실한 예측을 하기는 어려울 것으로 생각되며 좀 더 많은 증례의 추적 관찰을 통하여 본 질환에 대한 원인, 병인, 다각적인 치료 및 예후에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

**목적 :** 아급성 괴사성 임파선염은 림프절 종대와 발열 및 일부 혈액학적 이상 소견을 동반한 원인 불명의 림프계 양성 질환이다. 저자 등은 최근 비 전형적인 임상 양상들을 경험하였기에, 지난 8년간 아급성 괴사성 임파선염으로 진단 받은 환자들의 임상양상을 고찰하고 최근 드물게 보고되는 사망한 예들과 동반질환들을 소개하고자 한다.

**방법 :** 1993년 1월부터 2000년 5월까지 연세의대 세브란스병원에서 림프절 생검상 아급성 괴사성 임파선염으로 진단 받은 116명을 대상으로 후향적인 연구를 하였다.



**결 과 :** 총 116명의 환자 중 남자는 35명(30.2%), 여자는 81명(69.8%)으로 남녀비는 1:2.28이었고, 평균 연령은 26.4±10.9세였다. 임상 소견으로는 경부 종괴를 주소로 내원한 경우가 104예(89.7%)로 가장 많았으며 경부 림프절 중 내경 정맥관이 90예(82.6%)로 주된 병발 부위였고 크기는 2cm미만이 83예로 73.4%를 차지하였다. 혈액학 소견상 백혈구 감소증(4,000/mm<sup>3</sup> 미만)이 67예(74.4%)였고, Epstein Barr 바이러스에 관한 혈청학 검사는 51예 중 18예(35%)에서 early antigen (IgM)이 양성이었다. 최근 경험한 비 특이적인 임상양상을 보인 환자들은 범혈구 감소증, 혈압 저하나 파종성 혈관내 응고 등을 보였고, 치료로는 스테로이드 펄스 요법(methylprednisolone 3 g/3 days) 혹은 고용량 스테로이드(prednisolone 1mg/kg)와 면역억제제 등을 투여하였으며 사망도 2예에서 경험하였다. 흔하지 않은 동반 질환으로는 전신성 홍반성 낭창이 4예, 스틸씨병이 1예, 웨그렌 증후군이 2예, 류마티스 관절염이 3예, 무균성 뇌막염이 2예 등이었다. 재발은 13예(10.9%)에서 있었으며, 2번 이상 재발한 경우도 3예에서 있었다.

**결 론 :** 본 질환은 예후가 양호한 것으로 보고되고 있지만 저자들이 최근 경험한 합병증이 동반된 예 혹은 사망한 예로 보아 치료에 있어 일선 의사들의 주의와 경각심이 필요하며, 아직은 예후에 관한 확실한 예측을 하기는 어려울 것으로 생각되며 좀 더 많은 증례의 추적 관찰을 통하여 본 질환에 대한 원인, 병인, 다각적인 치료 및 예후에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Kikuchi M: *Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis*. *Acta Haematologica Jpn* 35:379-380, 1972
- 2) Evans CS, Goldman RL, Klein HZ, Kohout ND: *Kikuchi's necrotizing lymphadenitis*. *West J Med* 143(3): 346-348, 1985
- 3) Ali MH, Horton LW: *Necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration (Kikuchi's disease)*. *J Clin Pathol* 38:1252-1257, 1985
- 4) Chamulak GA, Brynes RK, Nathwani BN: *Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma*. *Am J Surg Pathol* 14:514-523, 1990
- 5) Turner RR, Martin J, Dorfman RF: *Necrotizing lymphadenitis: A study of 30 cases*. *Am J Surg Pathol* 7: 115-123, 1983
- 6) Kikuchi M: *Histiocytic lymphadenitis in Japan*. *Am J Surg Pathol* 15:197-198, 1991
- 7) Nathwani BN: *Kikuchi-Fujimoto disease*. *Am J Surg Pathol* 15:196-197, 1991
- 8) Imamura M, Ueno H, Matsuura A, Kamiya H, Suzuki T, Kikuchi K, Onoe T: *An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis*. *Am J Pathol* 107: 292-299, 1982
- 9) Kikuchi M, Yoshizumi T, Nakamura H: *Necrotizing lymphadenitis: Possible acute toxoplasmic infection*. *Virchows Arch A Pathol (Pathol Anat)* 376:247-253, 1977
- 10) Eimoto T, Kikuchi M, Mitsui T: *Histiocytic necrotizing lymphadenitis. An ultrastructural study in comparison with other types of lymphadenitis*. *Acta Pathol Jpn* 33:863-879, 1983
- 11) Sheibani K, Fritz RM, Winberg CD, Burke JS, Rapaport H: *Monocytoid cells in reactive follicular hyperplasia with and without multifocal histiocytic reactions: An immunohistochemical study of 21 cases including suspected cases of toxoplasmic lymphadenitis*. *Am J Clin Pathol* 81:453-458, 1984
- 12) 황보권, 전진석, 변재호, 이규택, 전진우, 박성규, 원종호, 백승호, 홍대식, 박희숙: 범혈구 감소증이 동반된 재발성 아급성 괴사성 림프절염 1례. *대한혈액학회지* 32:318-323, 1997
- 13) 안강현, 이종인, 김현수, 장우익, 심영학: 범혈구 감소증이 동반된 아급성 괴사성 임파선염. *대한혈액학회지* 27:183-187, 1992
- 14) Laeng RH, Stamm B: *Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis driven by activated cytolytic T-cells: an example associated with systemic scleroderma*. *Histopathology* 34:373-374, 1999
- 15) Chen YH, Lan JL: *Kikuchi disease in systemic lupus erythematosus: clinical features and literature review*. *J Microbiol Immunol Infect* 31:187-192, 1998
- 16) Cousin F, Grezard P, Roth B, Balme B, Gregoire-Bardel M, Perrot H: *Kikuchi disease associated with Still disease*. *Int J Dermatol* 38:464-477, 1999
- 17) Smith KGC, Becker GJ, Busmanis I: *Recurrent Kikuchi's disease*. *Lancet* 340:124, 1992
- 18) Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, Wakasa H, Yoshida H, Kondou R, Kojima M, Jyoushita T: *Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases*. *Virchows Arch A Pathol (Pathol Anat)* 418:215-223, 1991
- 19) Fujimori T, Shioda K, Sussman EB, Miura M, Katayama I: *Subacute necrotizing lymphadenitis: A Clinicopathologic Study*. *Acta Pathol Jpn* 31:791-797, 1981
- 20) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshimak K, Masuda Y: *Alpha-interferon in Kikuchi's disease*. *Virchows Arch B Cell Pathol* 61:201-207, 1991
- 21) Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M:

- Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing diagnostic difficulties. Histopathology* 33:248-254, 1998
- 22) Suseelan AV, Augusty TS, Harilal KR: *Necrotizing lymphadenitis: An analysis of seventeen cases. Indian J Pathol Microbiol* 27:331-334, 1984
- 23) 한지숙, 광승민, 이선주, 김 응, 고윤웅 : 아급성 괴사성 임파선염의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 36:681-688, 1989
- 24) Kuo TT: *Cutaneous manifestations of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Am J Surg Pathol* 12:351-361, 1988
- 25) Takano Y, Saegusa M, Okudaira M: *Pathologic analyses of non-overt necrotizing type Kikuchi and Fujimoto's disease. Acta Pathol Jpn* 43:635-645, 1993
- 26) Ereno C: *Kikuchi lymphadenitis and AIDS. Histopathology* 34:273, 1999
- 27) Sato Y, Kuno H, Oizumi K: *Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. J Neurol Sci* 163:187-191, 1999
- 28) Unger PD, Rappaport KM, Strauchen JA: *Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi's disease). Report of four cases of an unusual pseudolymphomatous lesion and immunologic marker studies. Arch Pathol Lab Med* 111:1031-1034, 1987
- 29) Dorfman RF: *Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. Arch Pathol Lab Med* 111:1026-1029, 1987
- 30) Krueger GR, Klueppelberg U, Hoffmann A, Ablashi DV: *Clinical correlates of infection with human herpesvirus-6. In Vivo* 8:457-485, 1994
- 31) Sever CE, Leith CP, Appenzeller J, Foucar K: *Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis associated with ruptured silicone breast implant. Arch Pathol Lab Med* 120:380-385, 1996
- 32) Ioachim HL: *Kikuchi-Fujimoto Lymphadenopathy. Lymph Node Pathol* 2:200-205, 1994
- 33) Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H: *Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). Histopathology* 28:41-48, 1996
- 34) Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, Gluckman SJ, Sahany KE: *Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): in situ end-labeling, immunohistochemical, and serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. Mod Pathol* 10:231-241, 1997
- 35) Iguchi H, Sunami K, Yamane H, Konishi K, Takayama M, Nakai Y, Nakagawa T, Shibata S, Nishimura K: *Apoptotic cell death in Kikuchi's disease: a TEM study. Acta Oto laryngol* 538:250-253, 1998
- 36) Oshima K, Shimazaki K, Kume T, Suzumiya J, Kanda M, Kikuchi M: *Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Histopathology* 33:471-478, 1998
- 37) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshimak K, Masuda Y, Parwaresch MR: *Immunohistologic studies of Kikuchi's disease. Hum Pathol* 24:1114-1119, 1993
- 38) Ioachim HL: *Lymph node biopsy. JB. Lippincott Company, Philadelphia, 1982, pp42-96*
- 39) 고영혜, 최인준, 이유복: *Subacute necrotizing lymphadenitis. 대한병리학회지* 17:257-262, 1983
- 40) 주형로, 이승호, 정광윤, 최중욱: *괴사성 림프절염 3예. 한이인지* 36:170-176, 1993
- 41) Rudniki C, Kessler E, Zarfati M, Turani H, Bar-Ziv Y, Zahavi I: *Kikuchi's necrotizing lymphadenitis. A cause of fever of unknown origin and splenomegaly. Acta Haematol* 79:99-102, 1988
- 42) Inaba T, Yaginuma A, Hanada R, Hayashi Y, Yamamoto K: *Subacute necrotizing lymphadenitis with pancytopenia and proliferation of histiocytes in bone marrow. Rinsho Ketsueki* 29:1120-1124, 1988
- 43) Hirai M, Tanake K, Hasuike T, Ota K, Yasui Y, Nakao Y, Ohira H, Inoue T, Yamane T, Sasaki A: *Detected Epstein-Barr virus genome using polymerase chain reaction in peripheral mononuclear cells-subacute necrotizing lymphadenitis. Rinsho Byori* 43:181-186, 1995
- 44) Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K: *Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Br J Haematol* 96:868-871, 1997
- 45) 이형석, 태 경, 장경진, 이웅준, 김선곤: *아급성 괴사성 림프절염의 임상적 고찰. 한이인지* 41:640-646, 1998
- 46) Chan JK, Wong KC, Ng CS: *A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer* 63:1856-1862, 1989
- 47) Shih-Hua L, Wang-Sheng K, Heng-Sheng L, Wei-Shou H: *Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome - A fatal case. J Rheumatol* 19:1995-1996, 1992
- 48) Tsai MK, Huang HF, Hu RH, Lee PH, Lee CJ, Chao SH, Hsu HC, Ko WJ, Chu SH: *Fatal Kikuchi-Fujimoto disease in transplant recipients: A case report. Transplant Proc* 30:3137-3138, 1998
- 49) Pasquinucci S, Donisi PM, Cavinato F, Belussi F: *Kikuchi's disease in a patient infected with AIDS. AIDS* 5:235, 1991
- 50) Heldenberg D, Amar M, Ben-Arie Y, Iuchtman M: *Axillary involvement in paediatric Kikuchi's disease. Eur J Pediatr Surg* 6:32-34, 1996