

육아종성 유방염의 임상 및 병리학적 특성

김의정² · 최윤정⁴ · 김지영⁵ · 김희정²
박양순² · 홍순원 · 박찬일 · 김도일³
이희대¹ · 정우희

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원
병리과, ¹외과
미즈메디병원 병리과, ²외과
³국민건강보험공단 일산병원 병리과
⁴포천중문 의과대학 강남 차병원 병리과

접 수 : 2004년 12월 22일
게재승인 : 2005년 4월 16일

책임저자 : 정 우 희
우 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 병리과
전화: 02-3497-3541
Fax: 02-3463-2103
E-mail: jungwh96@yumc.yonsei.ac.kr

Clinicopathologic Features of Granulomatous Mastitis

Yee Jeong Kim², Yoon Jung Choi⁴, Ji Young Kim⁵, Hee Jung Kim², Yang Soon Park²,
Soon Won Hong, Chanil Park, Doyil Kim³, Hyde Lee¹ and Woo Hee Jung

Departments of Pathology, ¹Surgery, Yong Dong Severance Hospital, Yonsei University College
of Medicine, Seoul; Departments of ²Pathology, ³Surgery, MizMedi Hospital, Seoul; ⁴Department
of Pathology, National Health Insurance Cooperation Ilsan Hospital, Goyang; ⁵Department of
Pathology, Gangnam CHA Hospital, Pochon CHA University, Seoul, Korea

Background : Granulomatous mastitis (GM) is a rare chronic inflammatory condition that clinically mimics a carcinoma. The diagnosis of idiopathic GM depends on the exclusion of other granulomatous inflammations. The purpose of this study is to correlate the clinicopathological features of GM with etiologies. **Methods :** We reviewed the clinical records of 58 cases that were histologically diagnosed as GM. We performed special stains for microorganisms such as Ziehl-Neelsen, periodic acid Schiff and gram stains, and polymerase chain reaction (PCR) for *Mycobacterium tuberculosis* (TB PCR). **Results :** The mean age of patients was 35.3 years. Most patients were parous except three. Seven patients (12.1%) were related with pregnancy or lactation. TB PCR was positive in nine patients (15.5%). Five patients (8.6%) had gram positive bacilli that were recognizable as coryneform bacteria. Culture study demonstrated *Staphylococcus aureus* in only one case. Infectious GM had a greater tendency to form abscesses. Fat necrosis was more likely to be present in idiopathic GM, but other histological features were similar to each other. Twenty-two cases (37.9%) showed recurrence. **Conclusions :** We suggest that TB PCR and gram stain are essential tests for the differential diagnosis of GM, because the histologic features considerably overlap irrespective of the various etiologies.

Key Words : Granuloma; Mastitis; Tuberculosis; Corynebacterium; Polymerase chain reaction

육아종성 유방염(granulomatous mastitis, GM)은 다양한 질환군으로서 원인에 따라 크게 세 가지의 형태로 나뉜다. 첫째, 젖정체로 인한 육아종성 파괴성 유방염(granulomatous, galactostatic, destructive mastitis) 둘째, 특발성 육아종성 유방염(idiopathic GM, granulomatous lobular mastitis, GLM) 셋째, 특이성 육아종성 유방염(specific GM)이 그것이다.¹ 이 중 육아종성 염증을 일으킬 수 있는 결핵, 사르코이도시스, 진균성 감염과 Wegener's granulomatosis와 같은 원인들을 배제하고 남은 증례들만을 GLM으로 진단할 수 있다.²

GLM은 1972년 Kessler와 Wolloch가 명확한 원인이 없이 생기는 만성 육아종성 소엽염으로 처음 기술한 이래 세계적으로 약 120예 정도 보고되어 있으며,^{1,3} 국내에서도 문헌상으로 25예 정도가 보고되었다.⁴⁻⁶ 이 질환은 유방에서 비교적 드물게 발생하는 염증성 병변으로 임신 또는 수유의 경험이 있는 가임기 여성에게서 많이 발생한다.⁵ GLM은 육아종성 방패샘염과 같이

다른 장기에서 생기는 육아종성 병변과 조직학적 양상이 비슷하며, 부신피질 호르몬제나 그 외의 면역억제제에 반응하는 점으로 미루어, 현재까지는 소엽에서 유출된 분비물에 대한 국소적 자가면역성 반응이 병인으로 가장 주목받고 있다.

GLM은 조직학적으로 육아종이 유방의 소엽에 중심을 두고 있으면서, 거대세포와 중성구 침윤, 상피양 세포, 포말성 대식세포를 동반한 비건락성 육아종의 형성 등이 특징이며,² 유관확장증, 미세농양, 괴사 등이 관찰되기도 한다. 육아종 중심부에 중성구가 침윤되어 미세농양의 형태를 보이거나, 이에 더하여 육아종이 용해된 지질이 있었던 비어 있는 공간을 둘러싸는 지방 육아종(lipogranuloma)을 형성하는 것이 특징이다.⁷ 그러나 이러한 소견들은 결핵 등의 다른 특이성 육아종성 질환과 상당히 중복되어 나타나므로 감별진단해내기 어렵다.⁸

GLM은 임상적으로 만져지는 유방 종괴로 나타나는 경우가 가장 흔하다. 그리고 압통, 피부궤양 등이 동반되어 임상적으로

유방암 또는 농양을 의심하게 하며,² 유방촬영술이나 유방 초음파 촬영으로도 정확한 수술 전 진단을 내리기 어렵다. 더구나 진단이 정확하게 내려졌다고 해도 항생제나 절개요법으로 잘 치료되지 않을 뿐 아니라 절제술 이후에도 상처가 잘 낫지 않거나, 재발이 잦아 만성 유방 농양을 형성하는 등 아직까지 진단과 치료 모두에 어려움을 겪고 있는 질환이다.

이에 저자들은 GM의 임상 및 병리학적 특성을 밝히기 위해 문헌고찰과 함께 GM으로 진단된 증례들의 임상적 특징과 조직학적 소견을 재검토하고, 미생물학적 원인을 밝히기 위한 특수 염색과 아울러 *Mycobacterium tuberculosis* (TB) DNA에 대한 중합효소 연쇄반응(PCR), 침윤된 염증세포의 종류를 알아내기 위한 면역조직화학염색을 시행하였다.

재료와 방법

연구 재료

연구 재료는 GM으로 진단된 증례들을 검색하여 임상기록을 열람할 수 있고 특수염색, 면역염색 및 PCR에 필요한 파라핀 블록의 보존상태가 양호한 증례를 대상으로 하였다. 영동세브란스병원(1997년에서 2004년) 22예, 분당 세생병원(1997년에서 2004년) 16예, 미즈메디 병원(2000년에서 2004년) 12예, 강남차병원(2001년에서 2004년) 8예로 총 58예였다.

연구 방법

환자의 임상기록 검토

연구 대상 환자의 임상기록(연령, 주요 증상과 발현 기간, 출산 및 수유 여부, 병변의 크기 및 위치, 과거병력 등)과 치료 전 진단 방사선학적 소견(유방 촬영, 초음파 및 자기공명영상 소견), 임상병리학적 소견(혈액 및 혈청학적 검사, 세균 배양 검사)을 검토하였다. 최종 조직학적 진단에 이르게 하였던 진단 방법과 각각의 예에서 치료 방법 및 경과, 재발 유무, 수술 후 합병증의 유무를 살펴보고 추적검사를 통해 질환의 경과를 관찰하였다.

병리조직학적 검색

10% 중성 포르말린에 고정된 후 파라핀에 포매하여 보관된 블록을 4 μ m 두께로 잘라내 연속 절편을 만들어 통상적인 H&E 염색을 시행하였다. 그런 다음 3명의 병리의사가 다음과 같은 항목에 중점을 두고 각각의 슬라이드를 관찰하였다. 염증이 소엽 구조에 중심을 두고 있는지 관 구조에 중심을 두고 있는지, 괴사의 유무 및 종류, 유관확장증 유무, 지방괴사 유무, 농양의 유무 및 크기, 침윤된 염증 세포와 다핵거대 세포의 종류 등. 감염성 병변을 감별하기 위해 항산성 간균에 대한 Ziehl-Neelsen (ZN) 염색, 박테리아에 대한 그람(Gram) 염색, 진균류에 대

한 periodic acid Schiff (PAS) 염색을 시행하고 고배율 시야에서 검경하였다.

면역조직화학염색은 통상적인 ABC 방법(Avidin-Biotin Complex method)을 사용하였으며, 일차 항체로 CD3 (F7.2.38, DAKO, Denmark, 1:75), CD20 (L26, Novocastra, UK, 1:100)을 사용하였다.

결핵균에 대한 분자병리학적 검사

파라핀 포매 조직을 블록이 작은 경우에는 8 μ m 두께로 5-6장, 블록이 큰 경우에는 7 μ m 두께로 3-4장 박절하여 1.5 mL 튜브에 담았다. TB-PCR kit (MTB-PCR kit, Catalogue number BS3301, BioSewoom, Korea)를 이용하여 권장하는 방법에 따라 PCR을 시행하였다. 크실렌으로 파라핀을 제거한 후 13,000 rpm으로 2분간 원심분리하여 파라핀과 상층액을 피펫으로 제거하였다. 남아 있는 침전물에 1,000 μ L의 멸균 증류수를 넣어 vortex로 10초간 잘 섞었다. 다시 13,000 rpm으로 2분간 원심분리하여 상층액을 버리고, 남아 있는 침전물에 1 \times PBS를 1,000 μ L 첨가하여 vortex로 10초간 잘 섞었다. 그런 다음 13,000 rpm으로 2분간 원심분리하여 상층액을 버리고 침전물을 DNA 추출에 이용하였다.

DNA 추출액을 vortex로 잘 섞어 준 후 침전물이 있는 시험관에 50 μ L을 첨가하여 vortex로 잘 섞어주었다. 56°C에서 15분간 방치한 후 잘 혼합하였다. 가열블록에서 100°C로 8분간 가열하였다. 13,000 rpm에서 2분간 원심분리하여 상층액만 4.5 μ L 취하여 PCR에 이용하였다. Nested PCR 방법으로 PCR을 시행하였다. 첫 번째 PCR 혼합액 15.5 μ L에 DNA를 4.5 μ L (총량 20 μ L)을 넣고 95°C에서 5분간 변성시킨 후, 94°C에서 45초, 68°C에서 45초, 72°C에서 45초로 35회 반응시키고 72°C에서 5분 연장하였다. 두 번째 PCR 혼합액 18.5 μ L에 첫 번째 PCR 산물 1.5 μ L을 넣고 95°C에서 5분간 변성시킨 후, 94°C에서 45초, 65°C에서 45초, 72°C에서 45초로 25회 반응시킨 다음 72°C에서 5분 연장하였다. 2% agarose gel에서 전기영동하여 양성 띠를 확인하였다. 매회 검사할 때마다 kit에서 제공하는 양성 대조군과 음성 대조군을 병용 검사하였다. 일차 PCR 산물은 256 염기쌍이었으며 이차 PCR 산물은 181 염기쌍이었다.

결 과

임상적 특징

환자의 연령은 22세에서 65세로 평균 35.3세, 중앙값 34세로 비교적 젊은 가임기 여성에게서 흔하게 발생하였다. 임상증상은 종괴가 가장 흔하였으며 그 다음은 동통, 부종 순이었다. 발생부위는 왼쪽 유방 33예, 오른쪽 유방 22예로 왼쪽에서 더 많이 발생했으며, 양쪽 유방 모두에서 병변이 발생한 예는 3예(5.2%)

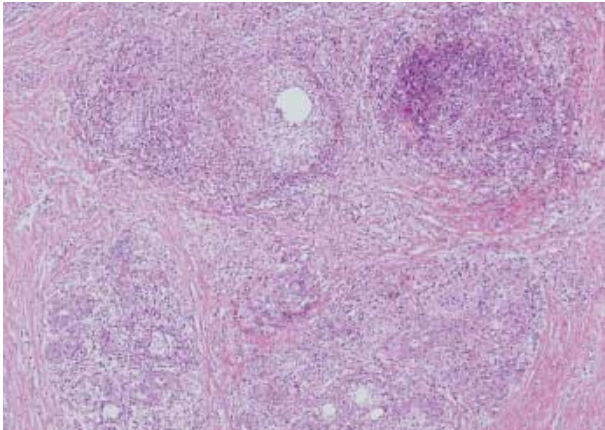


Fig. 1. Multiple granulomas are centered on breast lobules.

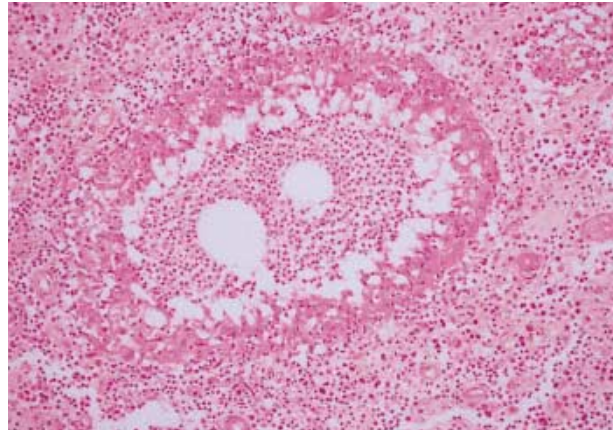


Fig. 2. A lipogranuloma shows a central lipid space with neutrophilic infiltration.

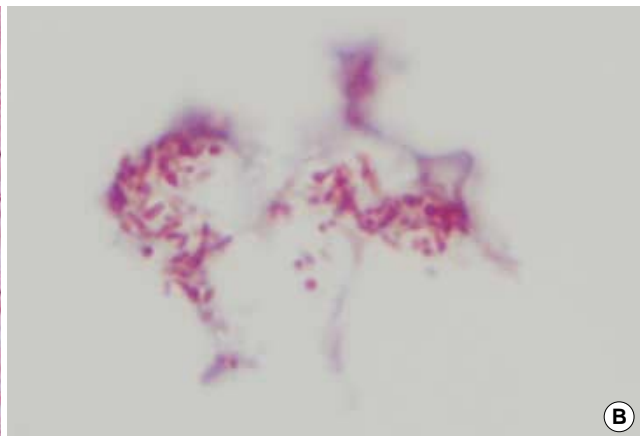
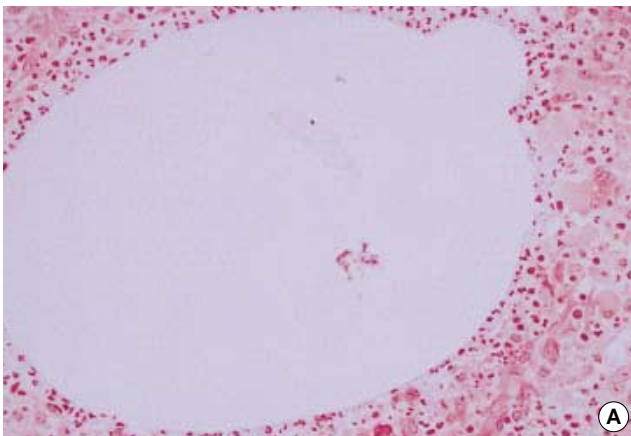


Fig. 3. Gram-positive bacilli are in the lipid space (A), and these bacilli are recognizably coryneform (B) (Gram stain).

었다. 유륜하방에서 병변이 관찰된 8예(13.8%)를 제외하면 주변부 실질에서 주로 발생하는 경향을 보였다.

임신 중에 발생한 경우 1예, 출산 후 6개월에 발생한 경우가 1예, 6개월 전 자궁외 임신한 경우가 1예였다. 그리고 발생 3개월 전에 임신중절을 받은 경우, 3개월 전에 수유를 중단한 경우와 현재 수유 중인 경우가 각각 1예씩이었다. 또한 재발되었던 22예 중 1예는 치료 후 1년 동안 잘 지내다가 임신 11주에 재발되었다. 따라서 총 7예(12.1%)에서 임신 및 수유와 관련이 있었다. 세 명의 환자는 미혼이었다.

과거병력상 결핵성 골수염을 앓았던 1예를 제외하면 결핵을 앓은 예는 없었고, 1예가 당뇨병을 앓고 있었다. 액취증때문에 양쪽 겨드랑 땀샘을 제거한 경우가 1예였다.

병리학적 특징

특징적으로 육아종이 유방의 소엽에 중심을 두고 있으면서 (Fig. 1), 육아종 내부가 화농이 되어 미세농양의 형태를 보이는 경우(Fig. 2)와 용해된 지질로 생각되는 비어 있는 둥근 공

간을 상피양 세포가 둘러싸는 지방육아종을 형성하는 경우가 가장 흔하였다. 그러나 주변의 관상 구조까지 침범하여 큰 농양성 병변을 형성하게 되면 병변의 크기가 클수록 육아종이 소엽구조에서 기원한 것인지 관상 구조에서 기원한 것인지 구분이 되지 않았다. 그러나 병변이 작은 경우에는 육아종이 대부분 소엽 구조에 중심을 두고 있었다.

결핵성 육아종에서 특징적인 건락성 괴사를 보이는 경우는 관찰할 수 없었으나, 육아종 내부에 호산성의 피브린양 물질이 관찰되어 괴사와 유사하게 보이는 경우가 간혹 있었다. 대부분의 육아종 내부에서 급성 염증세포의 침윤으로 인한 미세농양이 관찰되었으나, 화농이나 괴사가 전혀 없는 육아종만 관찰되는 경우도 9예가 있었다. 유관이 확장되고 내부에 비정형 분비물이 차 있으면서 관 구조 주변으로 만성 염증세포가 침윤된 특징적인 유관확장증이 보이는 경우가 9예 있었다. 침윤된 염증세포는 중성구, 호산구, 림프구, 형질세포 등으로 다양하였으나, 림프구와 형질세포 등의 특징적인 만성 염증세포의 침윤만 있는 경우가 14예(24.1%)였다. 면역염색에서 침윤된 림프구는 B형과 T형이 비슷한 정도로 존재하고 있었으며, 특징적인 T-림프구 우

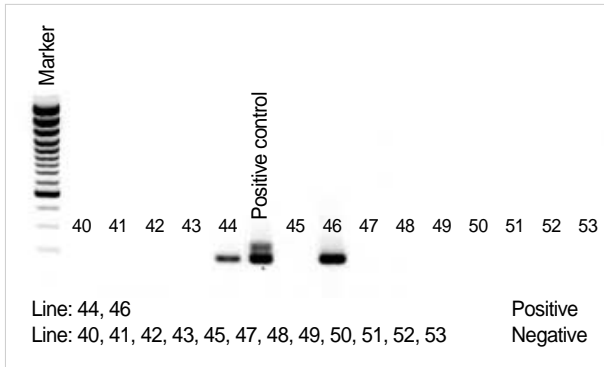


Fig. 4. Nine (15.5%) out of 58 cases are positive in Mycobacterium tuberculosis-PCR.

세는 관찰되지 않았다. 그러나 관 구조 주변으로 침윤하는 림프구는 T형이 우세하였다.

특수염색 및 TB-PCR

총 58예 중 5예(8.6%)에서 그람 양성 간균들의 덩어리가 지방육아종의 중심부인 지질부위에서 관찰되었다(Fig. 3). 결핵균에 대한 PCR에서 9예(15.5%)가 양성 반응을 보였다(Fig. 4). PCR 검사에서 양성 반응을 보인 9예 중 2예에서는 ZN 염색에서도 AFB가 검출되었다. PAS 염색에서 진균류는 발견되지 않았다. 세균배양 검사에서 coagulase 음성의 Staphylococcus aureus가 배양된 경우가 또 한 예 있어서 병원균이 밝혀진 예는 총 15예(25.9%)였다(Table 1). 임상 및 병리학적 소견을 원인에 따라 비교해보면 미혼여성에서 발생한 GM은 모두 감염성 GM이었다. 감염성 GM의 모든 증례에서는 미세농양이나 큰 농양이 형성된 반면, GLM 중 9예(20.9%)에서는 농양이 형성되지 않았다. GLM 중 12예(27.9%)에서 지방 괴사의 소견을 보였으나 감염성 GM에서는 지방괴사의 소견을 보이지 않았다(Table 2).

치료 및 임상경과

12예(20.7%)에서 바늘 생검, 7예(12.1%)에서 절개 배농술, 32예(55.2%)에서 절제술, 7예(12.1%)에서 맘모톰 생검으로 최초의 진단이 이루어졌으며, 절개 배농술을 받은 6예와 절제술을 받은 16예를 합해 총 22예(37.9%)에서 유방염이 재발되었다. 재발 치료를 위해서 대부분의 예에서 항생제를 사용하였으며, 항결핵제를 투여한 경우가 4예 있었고, 항생제 요법에 반응이 없는 경우 중 8예에서 부신피질 호르몬제를 투여하였다.

수술 후 합병증으로는 누공과 상처 분비물 등이 있었다. 여러 차례 재발하는 경우에는 절개 배농술이나 절제술로도 치료할 수 없어 결국은 피하 유방절제술(2예), 유방전절제술과 림프절 생검(1예)을 시행하였다.

Table 1. Possible etiologies of 58 granulomatous mastitis

	Cases (%)
Microorganism	15 (25.9)
Mycobacterium tuberculosis	9 (15.5)
Corynebacterium	5 (8.6)
Staphylococcus aureus	1 (1.7)
Idiopathic	43 (74.1)

Table 2. Clinicopathological features regarding etiologies

	Infectious GM (n=15)			GLM (n=43)
	Tuberculosis (n=9)	Corynebacterium (n=5)	Staphylococcus (n=1)	
Nulliparity	2 (22.2%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)
Bilaterality	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (4.7%)
Subareolar location	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	6 (14.0%)
Pregnancy or lactation	2 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.6%)
Recurrence	4 (44.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	18 (41.9%)
Duct ectasia	1 (11.1%)	2 (40.0%)	0 (0.0%)	7 (16.3%)
Abscess	9 (100.0%)	5 (100%)	1 (100.0%)	34 (79.1%)
Fat necrosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (27.9%)
Ductal involvement	3 (33.3%)	3 (60.0%)	1 (100.0%)	14 (32.6%)

GM, granulomatous mastitis; GLM, granulomatous lobular mastitis.

결핵성 GM 진단을 받았으나 항결핵제 치료를 받지 않았던 환자 중 1명은 추적할 수 없었고, 4명은 재발하였는데 그 중 2명은 유방부분절제술(partial mastectomy)을 받았고, 1명은 광범위 절제술을 받았으며, 나머지 1명은 재발하였으나 치료를 거부하였다. 유방부분절제술을 받은 2명의 환자 중 1명은 또 재발하였으나 더 이상은 내원하지 않았다.

결핵성 GM과 GLM은 약 40%에서 재발하는 데 비하여, Corynebacterium과 Staphylococcus 감염에 의한 GM에서는 재발되는 경우 없이 항생제와 절제술로 모두 완치되었다.

고찰

GLM은 유방의 드문 염증성 질환으로서,³ 주로 최근에 출산 경험이 있는 젊은 여성에게서 유방의 종괴로 나타난다. 임상 및 방사선 검사에서는 유방암과 매우 비슷한 소견을 보이는 것이 특징이나, 그 원인은 아직 잘 알려져 있지 않다. 지금까지 granulomatous mastitis,^{9,10} post-lactational tumoral granulomatous mastitis¹¹ 혹은 postpartum lobular granulomatous mastitis¹² 등의 다양한 명칭으로 보고되어 왔으며, 결핵성 유방염 등과 같이 육아종을 형성할 수 있는 다른 특이성 염증과의 감별과 조직학적으로 유방 소엽을 중심으로 육아종이 형성되는 점을 강조하여 GLM으로 보고되고 있다.¹³

Kessler와 Wolloch는 GLM이 육아종성 방패샘염, 육아종성 고환염과 유사한 조직학적 소견을 보여 자가 면역성 질환의 일

중으로 추측하였다.^{3,15,16} 외과적 절제를 하지 않고 고용량의 부신피질 호르몬제 치료로 종괴가 자연 소실되거나 빠르게 치유된 예들에 대한 보고들은 이 질환이 면역기전에 의한 것일 가능성을 뒷받침하고 있다.^{16,17} 그러나 현재까지 원인이 명확히 밝혀지지 않아서, 자가면역성 질환 이외에도 세균성 감염, 화학물질에 대한 국소 반응 또는 경구 피임약 복용 등과의 관련성이 보고되고 있다.

Axelsen과 Reasbeck¹⁴가 제안한 세포매개면역설은 국소적 외상, 화학약품 또는 바이러스에 의한 자극 등에 의해 변형된 표면 항원이 T 림프구의 유입을 초래하여 국소적 세포사와 lymphokine들을 생성시켜 결국 대식세포의 이동과 거대세포를 생성하게 된다는 주장이다. 그러나 혈관염이나 풍부한 형질세포의 침윤이 드문 점으로 미루어 자가면역성 질환과 다르다는 주장도 있다. 본 연구에서는 육아종 주변에 침윤하는 림프구는 T형과 B형이 고르게 분포되어 있어서 특징적인 T 림프구 우세는 보이지 않았지만,² 관 구조 주변에 침윤하는 염증세포는 주로 T형 림프구였다.

감염성 원인에 대한 가설은 배양 검사나 그 외 세균학적 검사 결과 대부분의 병변에서 병원성 미생물이 거의 검출되지 않아 폭넓은 지지를 받지 못하고 있다. 근래까지 *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* 등을 한두 예씩 동정하여 보고한 바 있으나 많은 환자를 대상으로 한 연구는 흔하지 않았다. 최근 뉴질랜드에서 남태평양 원주민들을 대상으로 한 연구에서 34예의 *Corynebacterium* 감염성 GM에 대해 보고하였다.⁷

본 연구에서도 그람 염색을 시행한 결과 5예(8.6%)에서 지질이 있었다가 조직처리 과정에서 녹아 비어 있는 육아종의 중심부에서 그람 양성 간균의 덩어리가 발견되었다. 이러한 세균들은 400배 이상의 고배율 시야에서 철저한 검경을 해야 발견할 수 있었다. 1,000배 시야에서 검경하면 간균들은 그람 염색에 대해서 양성 염색정도가 다양하며 간균들의 모양도 다형성을 보이는 *Corynebacterium*임을 인지할 수 있었다.¹⁸

Fletcher 등¹⁰은 최근의 출산 경험이 중요 원인이 될 수 있다고 주장하였는데, 보고된 환자들의 연령이 매우 젊고, 임신 중이거나 출산 직후 혹은 마지막 출산 후 4년 안에 병변이 발생한 점과 보고된 예들의 절반 이상에서 경구 피임약을 복용한 점 등은 이런 가능성을 뒷받침해주는 소견들이다.^{9,13} 본 연구에서도 임신 중 또는 출산 후에 발생하거나 재발한 경우가 4예, 수유 중 또는 수유 중단 직후에 발생한 경우가 2예, 임신 중에 재발한 경우가 1예씩 있어서 총 7예(12.1%)가 임신 또는 수유와 관련이 있었다. 그러나 경구 피임약 복용 빈도는 알 수 없었다. 환자의 평균 연령이 35.3세로 임신과 수유가 활발하게 일어나는 연령 대에 집중되어 있어서 임신과 수유가 질환 발생에 직접 관여하는지는 확실하지 않다. 다만 3명의 환자만이 미혼이었는데 그 중 2명은 TB PCR에 양성 반응을 보였고, 나머지 1명은 세균배양검사에서 *Staphylococcus aureus*가 자라, 3명의 미혼 여성은 감염성

GM으로 밝혀졌다.

조직학적 감별 진단을 할 때는 우선 유방의 육아종을 형성할 수 있는 다양한 종류의 원인균에 의한 감염성 질환을 배제해야 한다. 우리나라에서는 결핵성 유방염을 먼저 생각할 수 있지만 결핵성 유방염은 매우 드물고, 특히 일차로 유방을 침범한 예는 극히 드물다고 볼 수 있다.² 결핵성 유방염과 달리 GLM에서는 육아종 형성이 매우 왕성한 데 비하여 건락성 괴사가 없고, 육아종 중심부에 다형핵 백혈구로 구성된 미세화농이 형성되는 것이 특징이다. 그러나 결핵성 유방염에서도 2차 감염이 일어나면 미세화농이 생기는 경우가 많고, 건락성 괴사가 없는 경우도 있어서 조직학적 소견만으로는 결핵의 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 반드시 ZN 염색이나 PCR을 통해 결핵균과 그 DNA를 확인해야 한다.

본 연구에서도 ZN 염색에서는 2예에서만 항산성 간균이 검출되었으나 PCR에서는 9예에서 양성 반응을 보였다. 그러므로 결핵성 염증에서 특징적인 건락성 괴사를 보이지 않더라도, 우리나라와 같이 비교적 결핵이 빈발하는 국가에서는 ZN 염색과 아울러 TB PCR 검사가 필수적이라고 생각된다. 특히 근래에 많은 증례를 포함하는 GLM에 대한 연구가 주로 개발도상국에서 많이 나오는 것으로 보아, 감염성 원인으로 인한 질환이나 감염성 원인을 확실히 밝히지 못한 증례가 포함되어 있을 가능성이 있다.¹⁹ 결핵성 골수염을 앓았던 환자에게서 GM이 양측성 유방염의 형태로 나타난 예가 있었는데, 결핵의 특징적인 조직학적 소견이 없었다. 뿐만 아니라 ZN 염색 및 유방조직에 대한 TB PCR에서 음성 반응이 나온 것은 이미 결핵성 골수염을 치료 받은 적이 있기 때문으로 사료된다.

그 외 사르코이드증도 감별해야 하는 중요 질환의 하나지만, 대부분의 경우 특징적인 흉부 방사선 소견과 Kveim test로 감별할 수 있다. 조직학적으로도 육아종의 경계가 명확하며 림프구의 침윤이 주종을 이루는 반면 중성구 침윤이나 관상피세포의 괴사가 발견되지 않는 점이 감별에 도움을 주는 소견들이다.² 그 외 드물게 유방에 염증을 유발할 수 있는 분아균증, 콕시디오이데스진균증, 아스페르길루스증, 고양이할퀴염 등을 비롯하여 급성 유방염, 지방괴사, 유관확장증 등도 주요 감별 대상이 된다. 감별을 위해 조직의 세균배양, methenamine silver, PAS 염색 등이 필요하고, 혈액 검사 및 임상 소견 등도 도움이 된다.

GLM은 아직 정립된 치료 방법이 없다. 주로 종괴를 절제하는 방법을 써왔으나 재발되는 경우가 많고, 흔히 누공, 상처에서 지속적으로 흘러나오는 분비물, 만성 농양 등의 합병증을 일으켜 치료를 어렵게 한다.²⁸ 본 연구에서 보면 최초의 조직학적 진단을 얻기 위한 방법으로 절제술이 가장 많이 사용되어 약 57%를 차지하였다. 세침흡인세포검사를 시행한 경우에는 세포학적 소견만으로 정확한 진단을 내리기 어려웠으나 바늘생검을 시행한 경우에는 조직학적 소견을 숙지하면 진단이 가능한 증례가 많았다. 절개와 배농 후 항생제 투여만으로도 절제술에 버금가는 좋은 성과를 거둘 수 있으므로,⁷ 수술 후 상처 치유 지연이나

지속적인 상처 분비물 같은 합병증을 동반할 수 있는 절제술은 가능하면 미루는 것이 현명하다고 판단된다. 하지만 유방암의 가능성을 배제하고 정확한 진단에 이를 정도의 적절한 검체를 채취하는 것이 필수적이라고 생각된다.²

De Hertogh 등^{2,16}은 GLM의 치료에 처음으로 부신피질 호르몬제 요법을 시도하여, 부신피질 호르몬제가 병변의 크기를 줄일 뿐 아니라 외과 처치 이후에 상처를 완전히 치유하는 데도 도움이 된다고 보고 하였다. 이는 특히 국소 절제를 시행하기 전이나 증상이 오래 지속된 경우에 효과가 있다는 보고가 있다.^{13,20} 이 질환이 자가 면역성 질환이라면 부신피질 호르몬제의 치료 효과를 기대해 볼 만하지만, 질환이 감염성 질환인 경우에는 부신피질 호르몬제 치료로 질병이 악화될 수 있다. 그러므로 부신피질 호르몬제를 사용하는 경우에도 감염성 원인을 배제하기 위한 특수염색, 세균배양검사의 음성결과를 확인한 후에 선택적으로 신중하게 사용해야 한다고 판단된다.⁶

본 연구에서 부신피질 호르몬제를 치료에 적용한 경우는 8예로, 병변에 대한 절제술과 항생제 요법에도 반응하지 않았던 경우 약 2개월의 부신피질 호르몬제 사용으로 질병이 호전되었다. 8예 중 2예에서는 부신피질 호르몬제를 사용했음에도 재발하였다. 부신피질 호르몬제를 장기간 사용했을 때 나타나는 부작용은 익히 알려져 있으며 부신피질 호르몬제를 끊으면 재발하는 경우도 있다. 그리고 methotrexate나 azathioprine으로 면역억제요법을 시행하면 부신피질 호르몬제의 사용을 줄이면서 좋은 치료효과를 얻었다는 보고도 있다.¹⁵

임상 및 병리학적 소견을 원인에 따라 비교해보면 감염성 GM에서 농양을 형성하는 경우가 많고 GLM에서 지방괴사의 소견을 보이는 경우가 많았으나, 나머지 임상 및 조직학적 소견은 매우 유사하다. 따라서 조직학적으로 GM의 소견이 보이면 감별진단을 위하여 *Corynebacterium*과 같은 세균성 원인을 밝히기 위한 그람 염색을 시행하고, 특히 결핵성 유방염을 감별하기 위하여 ZN 염색뿐만 아니라 TB PCR까지 시행하면 결핵성 유방염의 재발률을 줄일 수 있을 것으로 생각한다. 유방에서 발생한 염증성 병변으로 GM이 의심되는 경우, 임상 의사가 치료를 시작하기 전에 세균배양검사를 비롯한 미생물학적 검사를 철저히 시행할 수 있도록 권유하여 일단 감염성 원인을 확실히 배제하는 것이 향후 치료약제를 선택하는 데 가장 중요하다고 생각한다.

참고문헌

1. Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedlich M. Granulomatous mastitis. Arch Gynecol Obstet 2004; 269: 233-6.
2. Erhan Y, Veral A, Kara E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. Breast 2000; 9: 52-6.
3. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol 1972; 58: 642-6.
4. Kim KR, Kim HS, Suh YL, Yang JH, Ree HJ. Granulomatous (Lobular) mastitis in a pregnant woman -A case report-. Korean J Pathol 1996; 30: 261-5.
5. Han BK, Choe YH, Park JM, et al. Granulomatous mastitis: Mammographic and sonographic appearances. AJR 1999; 173: 317-20.
6. Lee SD, Park HR, Nam SJ, et al. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis -A study of 12 cases-. J Korean Surg Soc 2000; 58: 487-93.
7. Taylor GB, Paviour SD, MUSAAD S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. Pathology 2003; 35: 109-19.
8. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, et al. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. Pathology 2004; 36: 254-7.
9. Osborne BM. Granulomatous mastitis caused by histoplasma and mimicking inflammatory breast carcinoma. Hum Pathol 1989; 20: 47-52.
10. Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, Talbot IC. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. J Clin Pathol 1982; 35: 941-5.
11. Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. Am J Surg 1979; 138: 326-9.
12. Davies JD, Burton PA. Postpartum lobular granulomatous mastitis. J Clin Pathol 1983; 36: 363.
13. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. J Clin Pathol 1987; 40: 535-40.
14. Axelsen RA, Reasbeck P. Granulomatous lobular mastitis: report of a case with previously undescribed histopathological abnormalities. Pathology 1988; 20: 383-9.
15. Raj N, Macmillan RD, Ellis IO, Deighton CM. Rheumatologists and breasts: immunosuppressive therapy for granulomatous mastitis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1055-6.
16. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. N Engl J Med 1980; 303: 799-800.
17. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. Am J Med 1992; 93: 97-101.
18. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE 3rd, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 125-59.
19. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies. Breast J 2004; 10: 318-22.
20. Donn W, Rebbeck P, Wilson C, Gilks CB. Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 822-5.