

## 림프절에서 혈관 변화에 관한 연구

조선대학교 의과대학 병리학교실

송혜숙·황호원·서재홍

### 서론

림프절에서의 혈관 변화는 국소적인 종양 주위의 림프절과 특히 케양성 대장암과 관련된 여러 림프절에서 비교적 흔히 관찰된다.

Rappaport<sup>1)</sup>가 림프절에서 국소적으로 혈관종이 의심되는 혈관 변화를 처음으로 보고한 이래 1975년 Fayemi와 Toker<sup>2)</sup>가 일상적인 외과적 조직 생검의 림프절에서 다발성 혈관종증과 유사한 병변을 관찰하여 보고하였다. 이어서 1983년 Lott 등<sup>3)</sup>은 림프절에서 혈관종과 유사한 병변을 보이나 경계가 분명치 않은 점으로 보아 혈관의 반응성 변화로 생각하고 "hemangiomatoid" 병변으로 명명함이 좋다고 보고하면서, 혈관 변화를 3가지 형태 즉 hemangiomatoid, pan-nodal vasodilatation, miscellaneous lesion으로 나누어 외과적 질환과의 관계를 비교 관찰하였다.

여러 종류의 악성 종양에서 림프절의 혈관을 제외한 여러 구성 요소에 대해서는 보고자<sup>4-6)</sup>에 따라 서로 다르며 림프절의 혈관 변화의 병인에 대해서는 현재까지 확실치 않다. 이에 저자는 조선 대학교 부속병원에서 1980년 1월부터 1984년 12월까지 최근 5년간에 조직생검상 유방암, 위암, 대장암, 만성소화성 위궤양으로 확진된 환자로부터 얻은 림프절과, 일상적인 생검에서 반응성 비후로 진단된 림프절의 혈관 변화를 비교 관찰하여 유의한 소견을 얻었기에 보고하는 바이다.

### 연구재료 및 방법

#### 1) 연구 재료

연구 재료는 조선 대학교 부속병원에서 1980년 1월

부터 1984년 12월까지 최근 5년간에 조직 생검상 유방암, 위암, 대장암 및 위궤양으로 확진된 환자로부터 얻은 국부의 림프절과 일상적인 림프절 생검에서 반응성 비후로 진단된 림프절을 대상으로 하였다.

보내온 조직에서 상처받은 기왕력이 없고 암세포의 전이가 없는 림프절만 취하여 본 연구에 포함시킨 결과 위암 111예에서 99, 대장암 20예에서 254, 유방암 20예에서 147, 위궤양 37예에서 177 및 림프절의 반응성 비후 66예에서 109, 도합 1,677개의 림프절을 대상으로 하였다(Table 1).

#### 2) 연구 방법

(가) 조직학적 관찰 : 실험 재료를 각각 횡단면으로 절단하여 formalin에 12시간 고정시킨 후 수세, 탈수 등의 과정을 거쳐 paraffin에 포매하였다. Paraffin에 포매된 조직을 4~5  $\mu$ m 두께로 박절하고 탈수 과정을 거쳐 hematoxylin-eosin 중부 염색을 실시한 후 광학 현미경으로 검경하고 혈관 변화가 관찰된 림프절만 분류하였다. 분류된 림프절은 고배율에서 다시 검경하여 혈관임을 확인함과 동시에 Gomori의 탄력섬유 염색을 병행 실시하였다.

(나) 조직학적 분류 : 광학 현미경하에서 관찰된 혈관 변화를 Lott의 분류에 따라 다음과 같이 3가지 형태로 분류하였다.

(1) Hemangiomatoid lesion: 납작해진 내피세포와 팽창된 얇은 벽을 가진 혈관으로 구성되며 수질의 림프절문 주위에서 퍼질 심부까지 또는 수질 표면에서 피질 표면까지의 두 형태를 취하면서 फै어 있다.

하나, 병변부 중앙의 혈관이 길게 फै어 있으며 주변부 혈관이 비교적 둥근 형태를 취하는 것이고 또 다른 하나는, 모든 혈관이 팽창되어 있으면서 혈관강내에는 적혈구와 혈장, 중성백혈구 및 림프구로 채워져 있다 (Fig. 1, 2).

\* 본 논문은 1984년 10월 기초의학 연합학술대회에서 발표하였음.

Table 1. Distribution of case and age in each group

Group	No. of cases			Age		No. of LN examined
	Male	Female	Total	Mean	Range	
Breast cancer	0	20	20	49	37~73	147
Colon cancer	10	10	20	50	26~64	254
Stomach cancer	74	37	111	52.2	24~70	990
Peptic ulcer of stomach	32	5	37	49.6	18~67	177
Reactive hyperplasia	44	22	66	34	4~70	109
Total	160	94	254		4~73	1,677

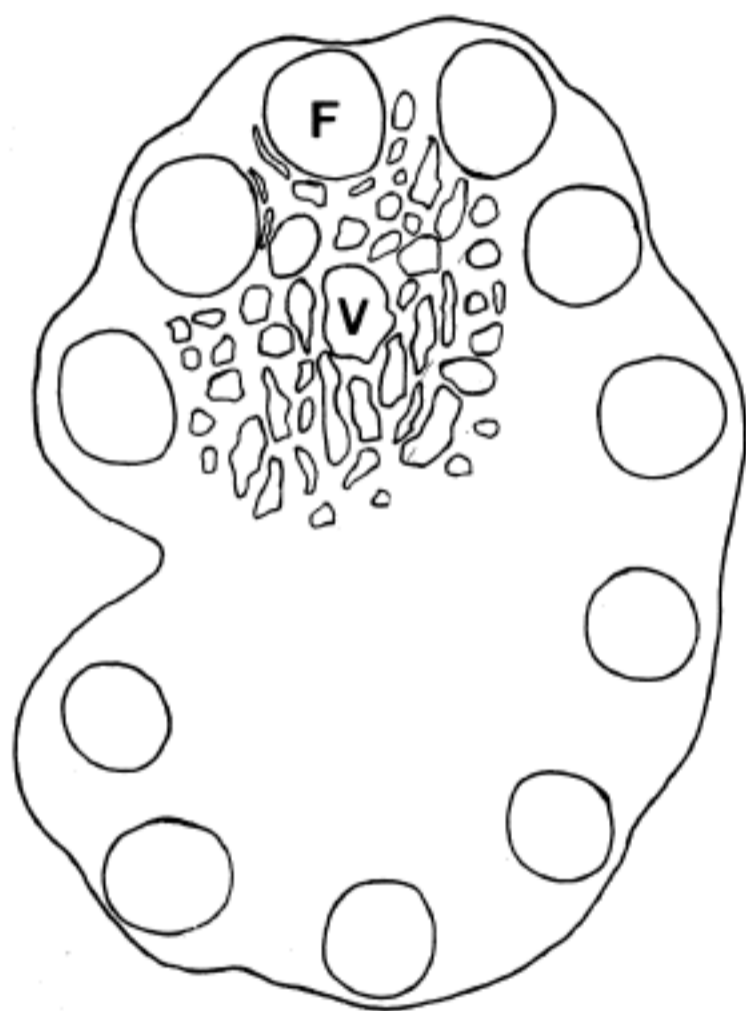


Fig. 1. Schematic diagram of hemangioma-like lesion. Central vessels elongated and peripheral vessels tend to be more circular. F: Follicle V: Vessel

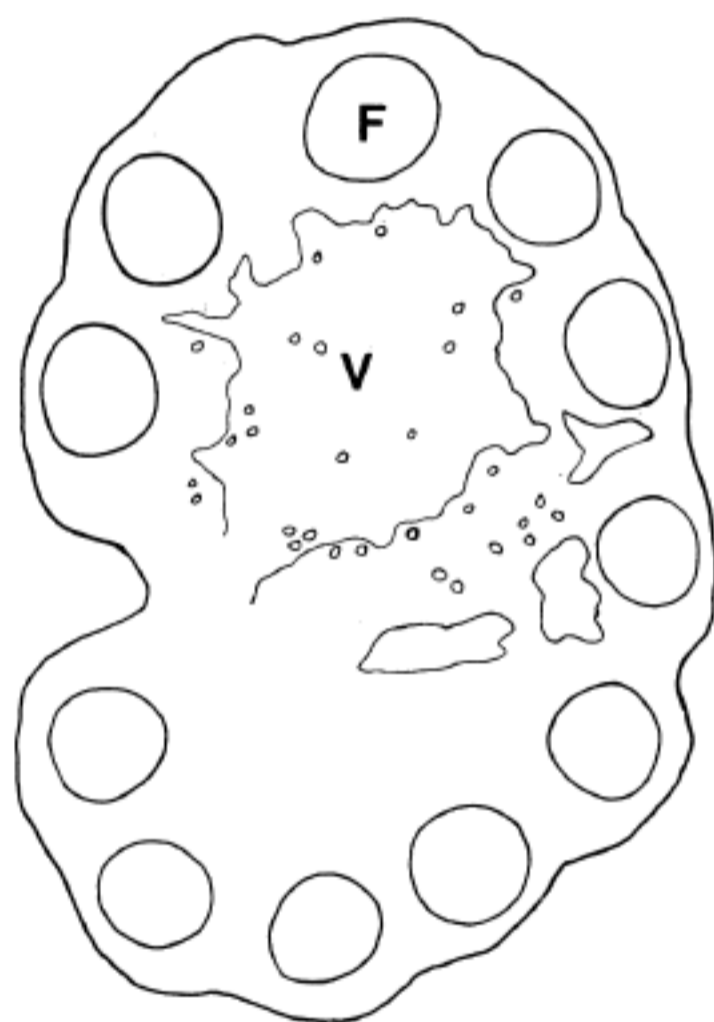


Fig. 2. Schematic diagram of hemangioma-like lesion. Distended vessels fan out from fibro-vascular core and surrounding sinus histiocytosis prominent.

(2) **Pan-nodal vasodilatation:** 림프절 전면 뿐 만 아니라 주위 조직에 까지 작은 혈관이 증식되어 나타나지만 림프성 조직의 전위는 일으키지 않는 경우이다 (Fig. 3).

(3) **Miscellaneous lesion:** 위의 두 범주에 속하지 않으며 림프절 내에서 혈관 및 평활근의 증식이 관찰된 경우이다 (Fig. 4).

### 연구 성적

1) Hemangioma-like lesion 은 위암 환자 111에 중 11예(9.9%)와 대장암21예 중 2예(10%)에서 관찰되었으며 전 254예 중 13예(5.11%)에서 관찰되었다. 또한 림프절의 수에 따른 비율을 보면 위암 환자의 림프절

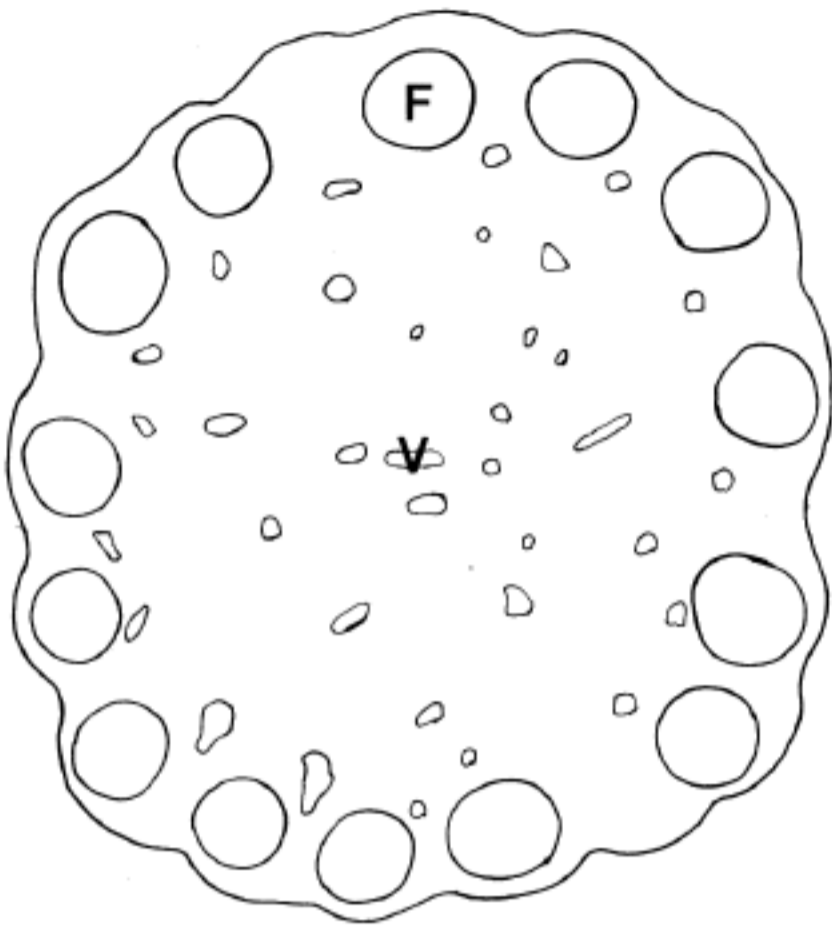


Fig. 3. Schematic diagram of pan-nodal vasodilatation affecting intranodal vessels situated in cortex, paracortex and medulla, and minor perinodal vascular dilatation.

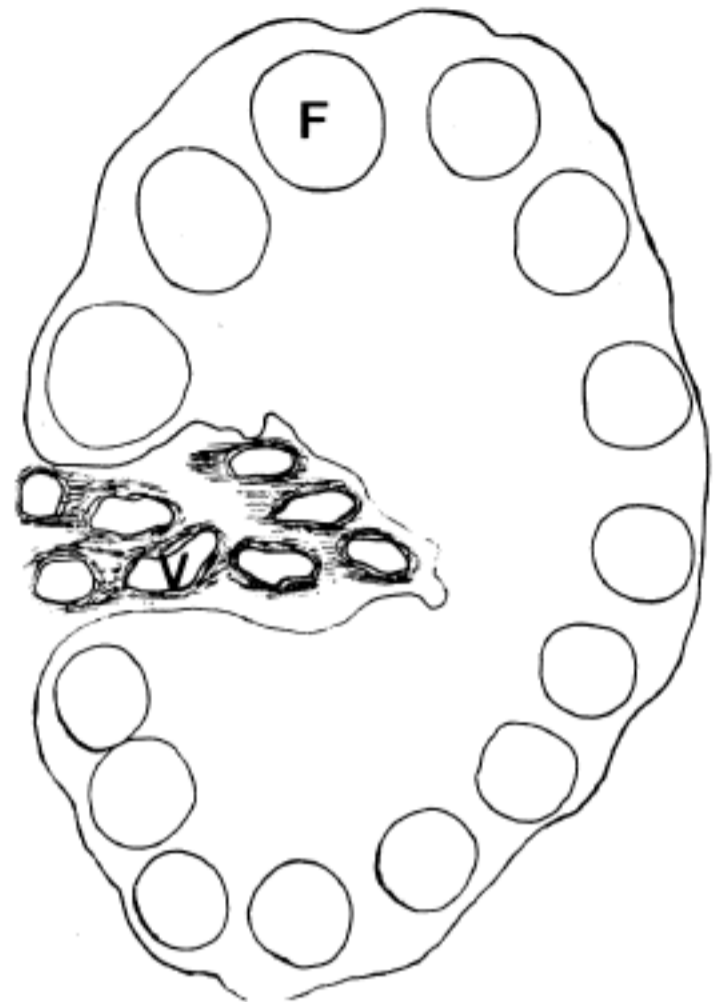


Fig. 4. Schematic diagram of miscellaneous lesion. Proliferation of smooth muscle which encircled numerous small hilar arteries and veins.

990개 중 11개(1.11%), 대장암 환자의 림프절 254개 중 2개(0.787%), 그리고 총 1,677림프절 중 13림프절(0.74%)에서 관찰되었다. 이 병변은 위궤양과 반응성 비후 림프절에서는 관찰되지 않아 국소의 악성 종양과 동반되어 나타남을 알 수 있었다(Table 2).

2) Pan-nodal vasodilatation은 가장 빈번히 관찰되는 혈관 변화로서, 위암 환자 111예 중 46예(41.4%), 대장암 환자 20예 중 9예(45%), 유방암 환자 20예 중 7예(35%), 위궤양 환자 37예 중 18예(48.6%)에서 관찰되었다. 또한 림프절의 수에 따른 비율을 보면 위암 환자 림프절 990개 중 156개(15.8%), 대장암 환자 림

프절 254개 중 28(11.0%), 유방암 환자 림프절 147개 중 25(17%), 위궤양 환자 림프절 177개 중 34개(19.2%)로서 총 림프절 1,677개 중 243개(0.15%)에서 관찰되었다. 이 병변은 국소의 악성 종양 뿐만 아니라 위궤양과 같은 만성 염증성 질환에서도 동반되어 나타났다(Table 3).

3) Miscellaneous lesion은 위암 환자 3예(0.3%), 대장암 환자 1예(0.15%), 위궤양 1예(0.03%)에서 나타났으며 림프절 수에 따르면 위암환자 림프절 990개

Table 2. Frequency of vascular change in lymph node in each group

Group	No. of case examined	No. of LN examined	No. of case showing		
			Hemangiomatoid	Pan-nodal vasodilatation	Miscellaneous
Breast cancer	20	147	0	7	0
Colon cancer	20	254	2	9	1
Stomach cancer	111	990	11	46	3
Peptic ulcer of stomach	37	177	0	18	1
Reactive hyperplasia	66	109	0	0	0

Table 3. Frequency of pan-nodal vascular dilatation in each group

Group	No. of case	Pan-nodal dilatation			No. of LN examined	LN affected		
		No. of case	%	Mean age		No. of LN	% Among positive case	(mean)
Breast cancer	20	7	35	44.8	147	25	17	36.1
Colon cancer	20	9	45	42.4	254	28	11.0	32.5
Stomach cancer	111	46	41.4	49.1	990	156	15.8	57.8
Peptic ulcer of stomach	37	18	48.6	50.5	177	34	19.2	41.27

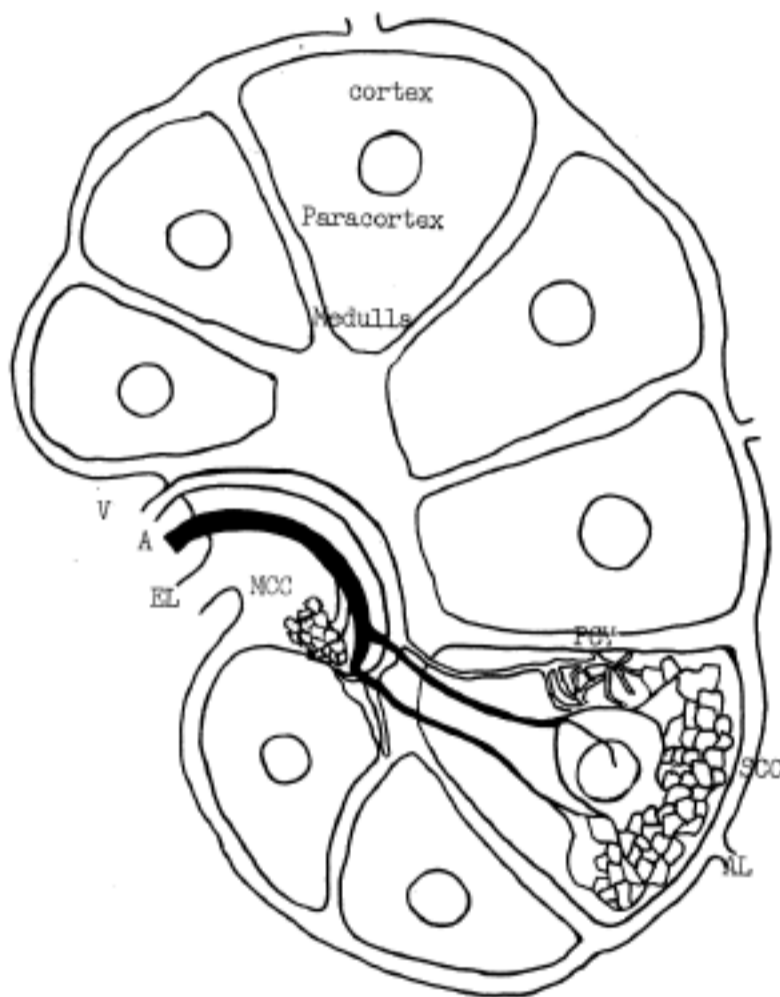


Fig. 5. Schematic diagram of the general architecture and microvasculature in the normal lymph node. SCC, subcapsular capillaries; PCV, postcapillary venules; MCC, medullary cord capillaries; A, artery; V, vein; E. L, efferent lymphatic; A. L, afferent lymphatic.

중 3개(0.003%), 대장암 환자 림프절 254개 중 1개(0.004%), 위궤양 환자 림프절 177개 중 1개(0.006%)에서 관찰되었다. 이 병변은 나타나는 예는 적으나 만성 염증성 질환과 악성 종양에서 관찰할 수 있었다.

고 찰

1953년 Black 등<sup>4)</sup>이 유방암이 배수되는 림프선의 세

포학적 변화에 대해 보고한 이래 여러 질환에 따른 림프선의 형태학적 변화에 대하여 많은 보고<sup>5-12)</sup>가 있었다. 림프선에서 혈관의 병변에 대한 보고는 1966년 Rappaport<sup>13)</sup>가 처음이었고 1975년 Fayemi<sup>2)</sup>등이 "angiogenesis"와 비슷한 병변을 보고 하였으며 이 병변을 1983년 Lott 등<sup>3)</sup>은 "hemangiomatoid" 병변이라고 명명하였다.

정상 림프선의 혈관은 동맥이 hilum 을 통해 림프선 내로 들어가며 수질을 지나 피질에서 소동맥과 많은 문합 고리를 형성하는 모세혈관의 조밀한 호를 형성한 후에 큰 가지가 되어 소정맥으로 된 후 정맥이 되어 hilum 을 통해 나간다(Fig. 5). 모세혈관은 키가 작은 내피세포로 되어 있으며 여포 주위와 배 중심에 주로 존재하고 post capillary venule(이하 PCV 로 약칭함)은 내피세포가 큰 입방형 또는 원주세포이며 paracortical zone 에 풍부하고 림프구의 이주에 중요한 경로가 된다<sup>17)</sup>. 이를 증명하는 실험이 여러 학자들<sup>18-24)</sup>에 의해 colloidal carbon 과 catalase 등을 사용하여 이루어졌다.

PCV 가 림프선에서 관찰되는 시기는 47 mm crown-rump length 이상 성숙한 태아 때 림프구가 림프선에서 회박할 때 처음 나타난다. 태생기 후기엔 림프선내 혈관이 림프선 실질의 가장자리 가까이 위치하며 소정맥이나 정맥보다 더 많은 수의 PCV 가 관찰된다<sup>25)</sup>.

본 연구에서 혈관 변화는 3가지 형태로 혈관이 수질의 림프절 문주위에서 피질 심부까지 또는 수질 표면에서 피질 표면까지 현저히 나타난 경우와 림프절 전면 뿐 아니라 주위 조직까지 작은 혈관이 증식된 경우와 림프절 문에서 혈관 및 평활근이 증식된 경우가 관찰되어 정상 림프선의 혈관과 상이한 변화를 보였다.

1972년 Herman 등<sup>24)</sup>은 림프절이 항원의 자극을 받아 림프구를 형성할 때 림프선의 혈관이 변화되어 모세혈관의 밀도가 증가한다고 주장하였고 Sholley 등<sup>26)</sup>과 Polverini 등<sup>27)</sup>은 염증시에도 혈관 증식을 일으키는 여

려 인자가 있다고 보고 하였다. Folkman 등<sup>20)</sup>은 인간과 동물의 종양에서 soluble factor 를 분리하였으며 이 soluble factor 가 혈관 내피 세포의 mitogenesis 를 일으키고 새로운 모세혈관 형성을 일으킨다고 보고 하였다. 본 연구에서 관찰된 위장관의 염증성 질환인 위궤양과 림프절의 반응성 비후, 종양성 질환인 유방암, 대장암, 위암에서의 주위 림프절의 혈관 변화는 염증과 종양에서 혈관 증식을 일으키는, 즉 염증시에 분비되는 여러 인자와 종양의 간질세포나 염증 세포에서 분비되는 tumor angiogenesis factor 와 밀접한 관련이 있으리라 추정하였다. 종양 세포가 전이된 림프절에서 혈관 변화가 더 현저하고 hemangiomatoid lesion 이 많이 나타남은 이를 뒷받침한다고 생각된다. 따라서 이 인자에 의해서 혈관 신생이 이루어지고 모세혈관이 생성된다. 특히 종양에서 혈관 변화인 hemangiomatoid lesion 과 pan-nodal vasodilatation 은 tumor angiogenesis factor 가 악성 종양이 배수되는 주위 림프절의 혈관에 대한 영향으로 사료된다.

본 연구에서 pan-nodal vasodilatation 은 만성 위궤양과 악성 종양에서 모두 관찰되나 만성 위궤양에서 더 현저하였다(48.6%). 또한 만성 염증성 질환에서는 hemangiomatoid lesion 이 관찰되지 않아 hemangiomatoid lesion 은 악성 종양시의 국소 림프절에서만 나타나는 중요한 소견으로 생각된다. 이러한 hemangiomatoid lesion 은 림프절에서 혈관 증식을 일으키는 질환들과 감별이 중요한데, 소혈관의 증식을 보이지만 lymphoid atrophy 등의 소견이 보이지 않아서 다른 혈관의 병변과 다르며<sup>21)</sup>, 또한 림프절의 kaposi 에서 보는 angiomatoids 의 전구나 림프선에 불규칙한 혈관강과 방추형 세포가 없어 kaposi 와 구별된다<sup>20, 31)</sup>. 이외에 림프선에서 혈관 증식은 림프선의 손상후에<sup>24)</sup> 잘 나타나는 소견이지만 이때에는 파토크의 침윤이 가장 현저한 소견으로 나타나므로 감별된다.

Hemangiomatoid lesion 은 pan-nodal vasodilatation 에 비해 더 선택적인 혈관반응이며, 중심 동맥의 가지들의 증식에 의해 나타나며 PCV 와는 연관이 없다고 한다. 이는 hemangiomatoid 혈관에 능동적인 림프구의 이주나 원주형 내피세포의 증거를 발견하지 못했기 때문이다.

Kittas 등<sup>22)</sup>은 이들 세가지 혈관 변화가 여성에서는 estrogen 의 혈관에 대한 영향 때문에 약간 더 잘 나타난다고 보고하였다.

본 연구에서도 림프절의 세가지 혈관 변화가 여성에서 좀더 잘 나타나(남자는 176예 중 52예(29.55%),

여자는 58예 중 24예(41.38%)가 혈관 변화를 일으킴) kittas 의 보고와 일치하였다.

이상의 성적과 고찰을 총괄하면 만성염증성 질환에서는 pan-nodal vasodilatation 과 miscellaneous lesion 이 관찰되고 악성 종양에서는 hemangiomatoid lesion, pan-nodal vasodilatation 및 miscellaneous lesion 이 관찰되어 만성 염증성 질환과 악성 종양에서 혈관 변화는 현저하고, 특히적으로 hemangiomatoid lesion 은 악성 종양에서 나타났다.

## 결 론

유방암, 위암, 대장암, 위궤양 환자들에서 얻은 1,568개의 림프선과 반응성 비후를 일으킨 109개의 림프선 총 1,677림프선을 hematoxylin-eosin 염색후 광학 현미경으로 검경하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) Hemangiomatoid lesion 은 위암 증례의 9.9% (11/111), 대장암 증례의 10%(2/20)에서 관찰되었다.
- 2) Pan-nodal vasodilatation 은 위암증례의 41.4% (46/111), 대장암 증례의 45%(9/20), 유방암 증례의 35%(7/20), 위궤양 증례의 48.6%(18/37)에서 관찰되었다.
- 3) Miscellaneous lesion 은 위암 증례의 0.03%(3/111), 대장암 증례의 0.05%(1/20) 위궤양 증례의 0.03%(1/37)에서 고루 관찰되는 림프절의 혈관 변화로 국소 병변에 대한 특이성은 없었다.

## REFERENCES

- 1) Rappaport H: *Tumors of the hematopoietic system. Armed Forces Institute of Pathology. Section 3/part 8, Washington, D.C., 1966, p357*
- 2) Fayemi AO and Toker C: *Nodal angiomatosis. Arch Path 99:170, 1975*
- 3) Lott MF and Davies JD: *Lymph node hypervascularity. Hemangiomatoid lesions and pan-nodal vasodilatation. Pathology 140:209, 1983*
- 4) Black MM, Kerpe S and Speer FD: *Lymph node structure in patients with cancer of the breast. Am J Path 29:505-521, 1953*
- 5) Berg JW: *Sinus histiocytosis: A fallacious measure of host resistance to cancer. Cancer*



- 9:935-939, 1956
- 6) Black MM, Opler S and Speer FD: *Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes.* *Surg Gynec Obstet* 100:543-551, 1955
  - 7) Black MM, Speer FD and Opler S: *Structural representations of tumor-host relationships in mammary carcinoma: biologic and prognostic significance.* *Am J Clin Path* 26:250-265, 1956
  - 8) Black MM and Speer FD: *Sinus histiocytosis of lymph nodes in cancer.* *Surg Gynec Obstet* 106:163-175, 1958
  - 9) Cutler SJ, Black MM, Friedell GH, Vidone RA and Goldenberg IS: *Prognostic factors in cancer of the female breast. II. Reproducibility of histopathologic classification.* *Cancer* 19:75-82, 1966
  - 10) Cutler SJ, Black MM and Goldenberg IS: *Prognostic factors in cancer of the female breast. I. An investigation of some interrelations.* *Cancer* 16:1589-1597, 1963
  - 11) Cutler SJ, Black MM, Mork T, Harvel S and Freeman C: *Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast.* *Cancer* 24:653-667, 1969
  - 12) Silverberg SG, Chitale AR, Hind AD and Frazier AB: *Sinus histiocytosis and mammary carcinoma. Study of 366 radical mastectomies and an historical review.* *Cancer* 26:1177-1185, 1980
  - 13) Black MM, Freeman C, Mork T, Harvei S, Culter SJ: *Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes.* *Cancer* 27:703, 1971
  - 14) Tsakraklides V, Olson P, Kersey JH, Good RA: *Prognostic significance of regional lymph node histology in cancer of the breast.* *Cancer* 34:1259, 1974
  - 15) Tsakraklides V, Anastassiades OT, Kersey JH: *Prognostic significance of regional lymph node histology in uterine cervical cancer.* *Cancer* 31:860, 1973
  - 16) Tsakraklides V, Wanebo HJ, Sternberg SS, Stearns M, Good RA: *Prognostic evaluation of regional lymph node morphology in colorectal cancer.* *The American Journal of Surgery* 129:174, 1975
  - 17) Williams PL and Warwick R: *Lymphatic blood system.* in *Gray's Anatomy.* Saunders Philadelphia 36th ed., 1980, p770
  - 18) Gowans JL and EJ Knight: *The route or recirculation of lymphocytes in the rat.* *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 159:257, 1964
  - 19) Nopajaroonsri C, Luk SC and Simon GT: *The passage of intravenously injected colloidal carbon into lymph node parenchyma.* *Laboratory Investigation* 30:533, 1974
  - 20) Mitaka A and Niki R: *Permeability of postcapillary venules of the lymph node. An electron microscopic study.* *Exp Mol Pathol* 14:289, 1971
  - 21) Raviola E and Karnovsky MJ: *Evidence for a bloodthymus barrier using electron-opaque tracers.* *J Exp Med* 136:466, 1972
  - 22) Schoefl GI: *The migration of lymphocytes across the vascular endothelium in lymphoid tissue.* *The J of experimental Medicine* 136:568, 1972
  - 23) Farr AG and Peter PH and Bruyn: *The mode lymphocyte migration through postcapillary venule endothelium in lymph node.* *Am J Anat* 143:59-92, 1975
  - 24) Herman PG, Xamanoto I and Mellins HZ: *Blood microcirculation in the lymph node during the primary immune response.* *J Exp Med* 136:697, 1972
  - 25) Bailey RP and Weiss L: *Light and electron microscopic studies of postcapillary venules in developing human fetal lymph nodes.* *Am J Anat* 143:43-58, 1975
  - 26) Sholley MM, Cavallo T and Cotram RS: *Endothelial proliferation in inflammation.* *Am J Path* 89:277, 1977
  - 27) Polverini PJ, Cotran RS, Gimbrone MA and Unanue ER: *Activated macrophages induce*

*vascular proliferation. Nature Lond 269:805, 1977*

- 28) Folkman J, Merler E, Abernathy C and Williams G: *Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. J Exp Med 133:275, 1971*
- 29) Haferkamp O, Rosenau W and Lennert K: *Vascular transformation of lymph node sinuses due to venous obstruction. Arch Path 92:81, 1971*
- 30) O'connell KM: *Lymph node lesions in Kaposi sarcoma. J Clin Path 30:696, 1977*
- 31) Slavin G, Cameron H McD, Forbes C and Mitchell RM: *Kaposi's sarcoma in East African children. J Path 100:187, 1970*
- 32) Kittas C and Henry L: *An electron microscopic study of the changes induced by oestrogens on the lymph node postcapillary venules. J Path 129:21, 1979*

=Abstract=

### **A Study of Vascular Changes in the Lymph Nodes**

**Hye Suk Song, M.D., Ho Won Hwang, M.D. and  
Chae Hong Suh, M.D.**

*Department of Pathology, College of Medicine,  
Chosun University*

A retrospective morphological study was conducted on 1677 lymph nodes which were removed

surgically under the diagnosis of gastric carcinoma, breast carcinoma, colonic carcinoma, chronic gastric ulcer, and superficial lymph nodes under the diagnosis of reactive follicular hyperplasia at Chosun University Hospital during a period of 5 years from 1980 to 1984.

The hematoxylin and eosin stained sections were examined to evaluate for any vascular changes. In selected cases further levels were prepared from the paraffin blocks for Gomori's reticulin stain.

The vascular abnormalities were divided into 3 groups, such as hemangiomatoid, pan-nodal vasodilatation and miscellaneous types. The miscellaneous type included the proliferation of smooth muscle which encircled numerous small hilar arteries and veins.

The results obtained were as follows:

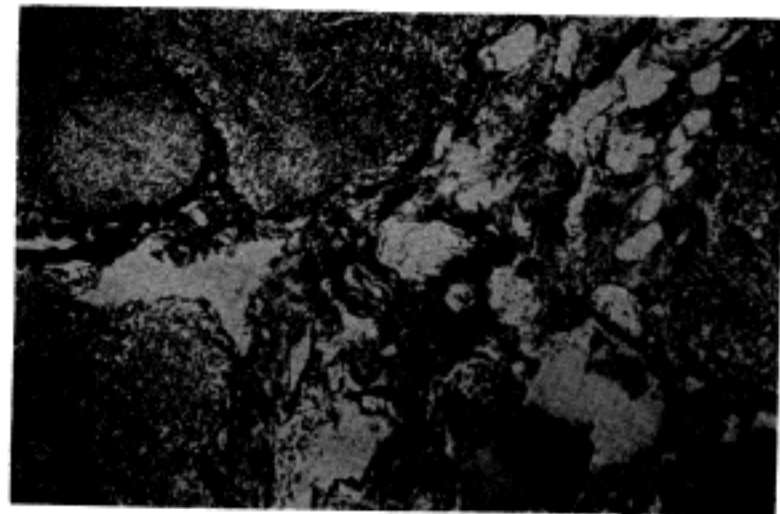
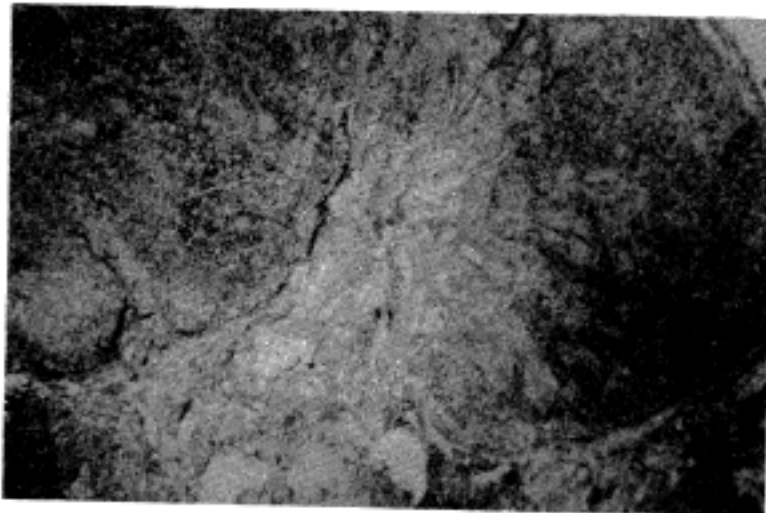
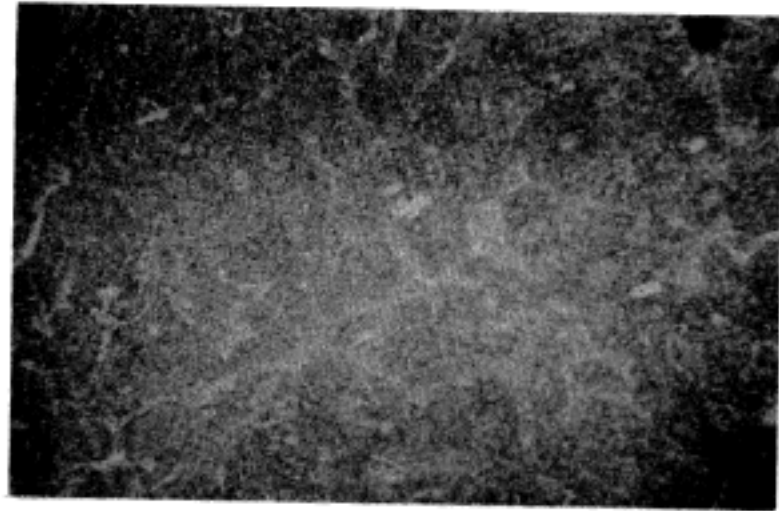
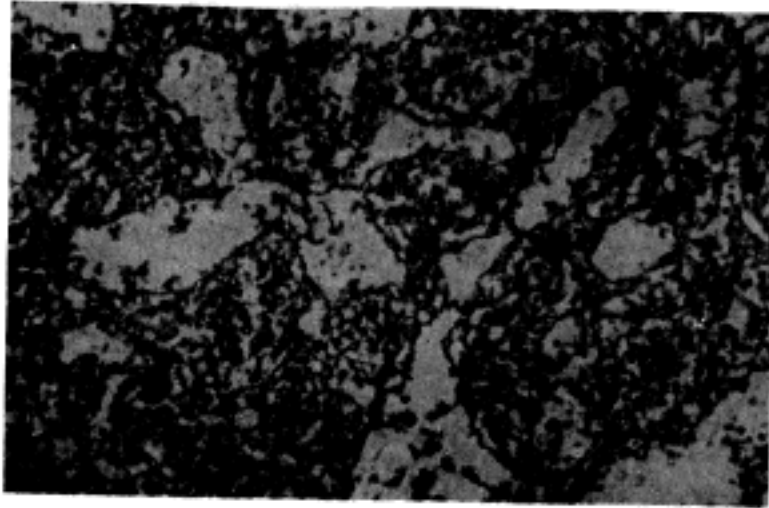
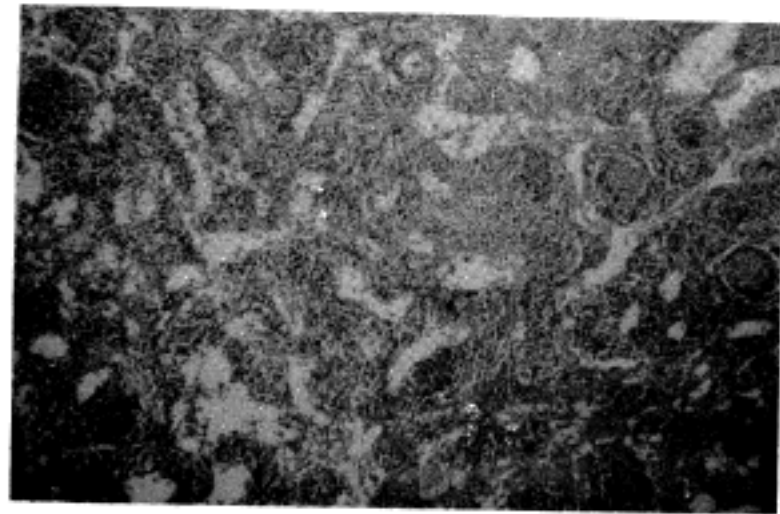
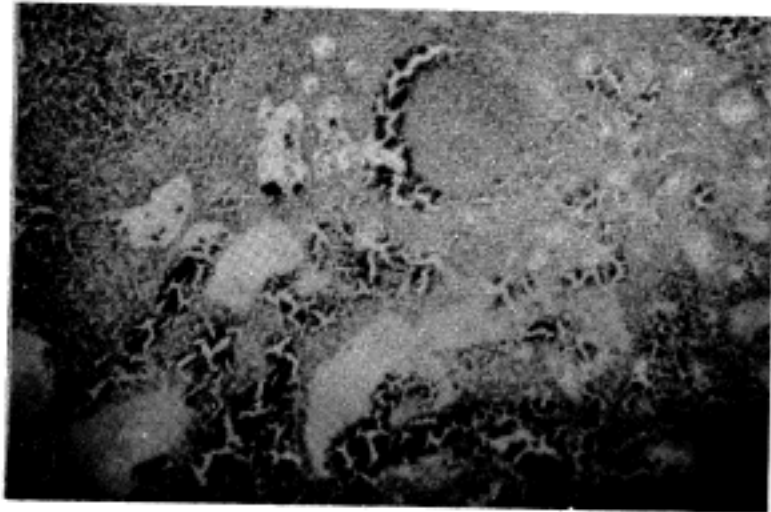
1) The hemangiomatoid lesions were localized lesions which appeared to be associated with local malignancy, but infrequent in incidence.

2) A more frequent vascular abnormality was pan-nodal vasodilatation, which tend to affect many nodes in a single group and is relatively associated with chronic gastric ulcer.

3) Miscellaneous lesion was nonspecific and appeared both local malignancy and chronic inflammation.

4) All three vascular reactions were somewhat more frequent in female than male.

Legend for figures



- Fig. 1. Photomicrograph of hemangiomatoid lesion, showing marked distended blood vessels with congestion. The vascular lesion extended from the medulla to the outer cortex (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 2. Photomicrograph of hemangiomatoid lesion in the superficial medulla to the outer cortex. Central vessels elongated, and peripheral vessels tend to be more circular (H&E,  $\times 40$ ).
- Fig. 3. Photomicrograph of hemangiomatoid lesion, showing proliferation and dilatation of blood vessels in the deep cortex. (Reticulin stain,  $\times 400$ ).
- Fig. 4. Photomicrograph of pan-nodal vasodilatation affecting intranodal small vessels situated in cortex, paracortex and medulla (H&E,  $\times 40$ ).
- Fig. 5. Miscellaneous lesion showing proliferation of smooth muscle which encircled numerous small hilar vessels (H&E,  $\times 40$ ).
- Fig. 6. Miscellaneous lesion showing dilatation and proliferation of blood vessels in the hilum (Reticulin,  $\times 100$ ).

*their*