

白鼠 乳房癌의 微細血管造影術 (第一報)*

서울대학교 醫科大學 放射線科學教室

裴湘勳** · 任廷基 · 崔炳寅 · 尹鍾炫

高京煥 · 河星煥 · 韓萬青

— Abstract —

A Study on Microangiography of Induced Breast Carcinoma in Rats (I)

Sang Hoon Bae**, M.D., Chung Kie Im, M.D., Byung Ihn Choi, M.D.,
Chong Hyun Yoon, M.D., Kyung Whan Ko, M.D., Sung Whan Ha, M.D.,
Man Chung Han, M.D.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University

Microangiography is a very effective method in evaluating morphological changes of small vessels not only because it shows subtle changes in microvasculature but also shows whole length of the vessels.

Recently many experimental studies on microangiography of normal and injured tissues are reported, but there's no report on microangiography of artificially induced cancer tissue.

Authors artificially induced breast carcinoma in rats with intravenous infusion of carcinogenic substance, N-methyl-N-Nitrosourea, and microangiography was done to evaluate vascularity and morphological change of vessels of the cancer tissue.

The results are as follows:

1. Distribution of the tumor vessels showed tendency to form lobules.
2. Overall tumor vascularity was slightly hypervascular.
3. Variable sized, parallel arranged, tumor vessels surrounded the boundary of the lobules while more small vessels invaginated to the center of lobules in tortuous or straight fashion.
4. In overall, periphery of the lobule was more vascular than center.
5. There was no evidence of central tumor necrosis, and findings of extravasation of dye or venous lake formation were minimal.
6. Pathologically, the tumor tissue was well differentiated adenocarcinoma with tendency of lobule formation.

* 본 논문은 서울대학교병원 연구보조비의 지원을 받은 것임.

** 翰林大學附屬 江南聖心病院 放射線科學教室

이 논문은 84년 8월 7일에 채택되었음.

I. 結 論

微細血管造影術은 各種 疾患에서 일어나는 微細血管變化를 血管 全長에 걸쳐서 全般的인 樣相을 觀察할 수 있으므로 肉眼的 또는 顯微鏡의 組織所見만으로 얻지 못하는 微細血管構造의 細密한 形態學的 變化를 究明하는 效果的인 方法이다. 最近 國內에서 이에 對한 研究가 활발히 進行되고 있으나¹⁻⁵⁾ 아직까지 癌組織에 대한 微細血管造影術의 研究는 없었다.

이에 著者들은 白鼠에 發癌物質인 N-methyl-N-Nitrosourea를 注入하여 乳房癌을 誘發시킨 후 微細血管造影術을 利用하여 癌組織의 血管分佈度, 血管의 形態學的 變化等を 究明하고자 本 實驗을 施行하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

體重 200~250gm의 白鼠에 人爲的으로 乳房癌을 유발시키고, 腫瘍의 크기가 2 cm내외인 5마리의 白鼠를 對象으로 하였다.

2. 方 法

1) 乳房癌의 誘發

生後 50 일 정도의 白鼠의 꼬리에 N-methyl-N-Nitrosourea 5mg / 100 gm을 1 달 간격으로 3회 반복하여 靜脈注射하였다.

2) 微細血管造影術

Ether 麻醉下에 開腹하여 腹部大動脈과 下大靜脈에 各各 23 gauge 및 21 gauge 頭皮針(scalp needle)을 插入하여 結紮固定한 後 헤파린을 含有하는 生理食鹽水を 注入하여 全身 血管內의 血液을 完全히 洗滌하고 5% 젤라틴液에 混合한 20% 微細바리움液을 大動脈을 통하여 서서히 지속적으로 注入하여 大靜脈으로부터 注入된 농도와 거의 비슷한 농도의 바륨이 流出될 때까지 계속 注入하여 全身의 血管을 微細바리움으로 충만시켰다.

바리움液 注入後 6℃에 2時間 이상 放置한 後 腫塊를 摘出하여 10% 中性포르말린液에 2~3日間 固定하였다. 固定된 腫塊를 1~2mm 두께의 切片으로 만들어 Hewlett-Packard社製 微細血管撮影裝置 Faxitron 43805 N을 利用하여 30 kVP, 3mA, 30分間

露出하여 撮影하였으며, 필름은 Kodak社 製品인 High Resolution plate type 1 A를 利用하였고 現像後 顯微鏡으로 25배 및 40배로 擴大 觀察하였다.

3) 病理組織檢査

病理組織所見은 腫塊의 一部로 hematoxylin-eosine 染色에 依한 組織標本을 製作하여 觀察하였다.

III. 實驗結果

5例 모두 微細血管造影術所見은 비슷하였다. 전반적으로 腫瘍內의 血管들은 分葉化(lobulation)되어 있는 傾向을 보였고 血管分佈는 正常보다 약간 增加되어 있었다.

다양한 굵기의 血管들이 평행을 이루며 小葉주위를 둘러싸고 있으며, 조금 더 미세한 혈관들이 小葉주위로 부터 中心部로 螺旋狀 또는 直線狀으로 뻗어들어가는 양상을 보이고 있었다. 그러나 전반적으로 小葉주위에는 풍부한 혈관이 分佈되고 小葉內部에는 血管의 分佈가 빈약하였다(Fig. 1, 2).

腫瘍內의 大血管들은 확장되어 있었고 腫瘍 中心部의 壞死는 한례도 없었다. 5例中 2例에서 조영제의 혈관외 滲出이 있었고 3例에서 洞狀血管襍(sinusoidal lake)의 所見이 관찰되었으나 그 정도는 경미하였다.

病理組織所見은 高度로 分化된 腺癌이었다(Fig. 3).

IV. 考 察

人體에서 乳房癌의 血管造影術은 1960年代 Feldmann 등이 施行하여 다른 臟器의 癌과 마찬가지로 血管의 過多分佈, 螺旋狀 또는 不規則的인 腫瘍血管, 動脈의 狹窄, 閉鎖 그리고 動靜脈 吻合, 腫瘍 染色等の 所見을 관찰 보고하여 乳房 腫塊의 惡性, 良性 鑑別診斷에 유용하다고 주장하였으나^{9,10)} 현재는 다른 放射線學的 診斷方法이 발달하여 거의 임상에서 이용되고 있지않는 형편이다.

最近 微細血管造影術의 臨床的 應用이 增大함에 있어 各種 正常 臟器 및 疾患에서 微細血管의 分佈 및 變化에 對한 研究가 國內에서도 활발히 進行되고 있으나¹⁻⁵⁾, 아직까지 癌組織에 對한 微細血管造影術에 관한 研究는 없었다.

本 論文의 目的은 實驗動物을 이용하여 癌組織의 微

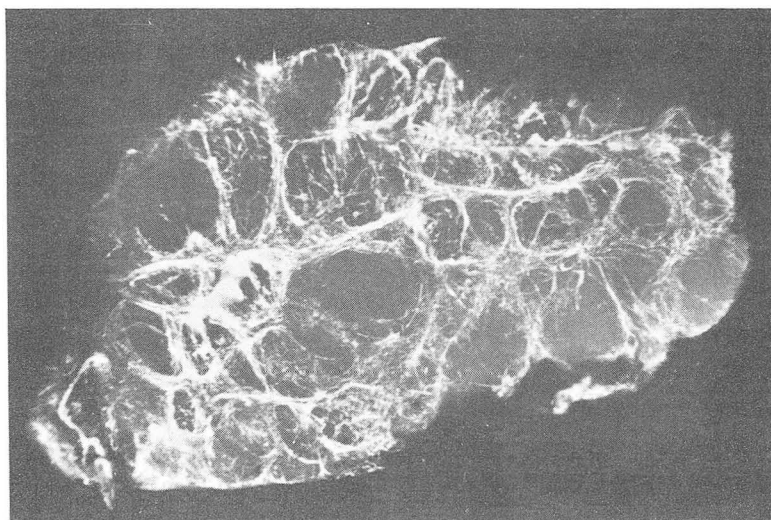


Fig. 1. Microangiography of breast cancer (X5)
Variable sized tortuous tumor vessels drape around the margin of the lobules. Note relative hypovascularity in the center of the lobule.

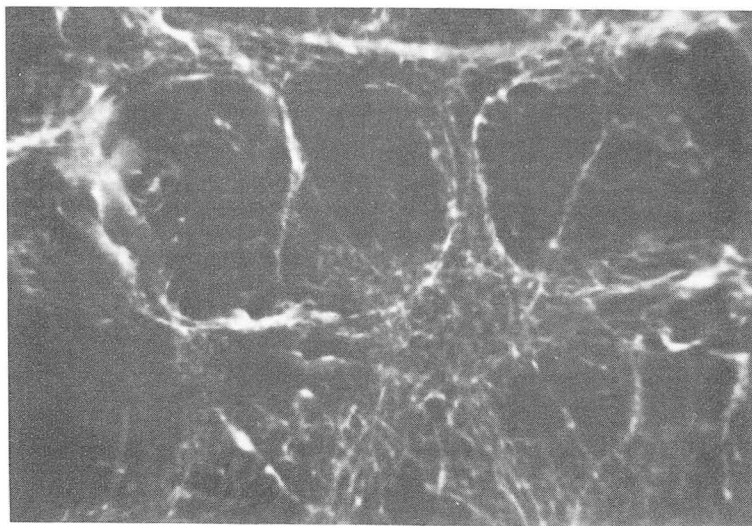


Fig. 2. Microangiography of breast cancer (X40)
There is noted small spiral or straight tumor vessels extending from the relatively large peripheral vessels to the center of the lobule.

細血管造影術을 施行하고 病理組織所見과 비교 검토하여 癌組織의 微細血管 分布와 形態를 究明하고 앞으로 放射線照射後 癌血管의 形態學的 變化의 양상을 研究하고자 하는 實驗의 근본 토대를 마련함에 있다.

Rubin 과 Casarett 은 白鼠의 移植癌의 血管分布를 다음 3 가지 유형으로 나누었다. ① 血管分布가 주로 腫瘍의 周圍部分에 많고 中心部로 浸透하는 血管을

갖고 있는 型 ② 血管分布가 周圍部分에 많고 中心部로 浸透하는 血管이 없는 型 ③ 血管分布가 腫瘍의 中心部分에 많은 型¹¹⁾. 著者들의 경우는 위의 3 가지 類型中 첫번째에 해당하여 Saeki 等의 實驗結果와 일치하였다¹²⁾. 물론 이들의 實驗과 本 實驗에서, 移植癌과 人爲的인 誘發癌이라는 差異點이 있으나 1960 年代初에 Margulis 等의 報告에 의하면 自然發生한 癌

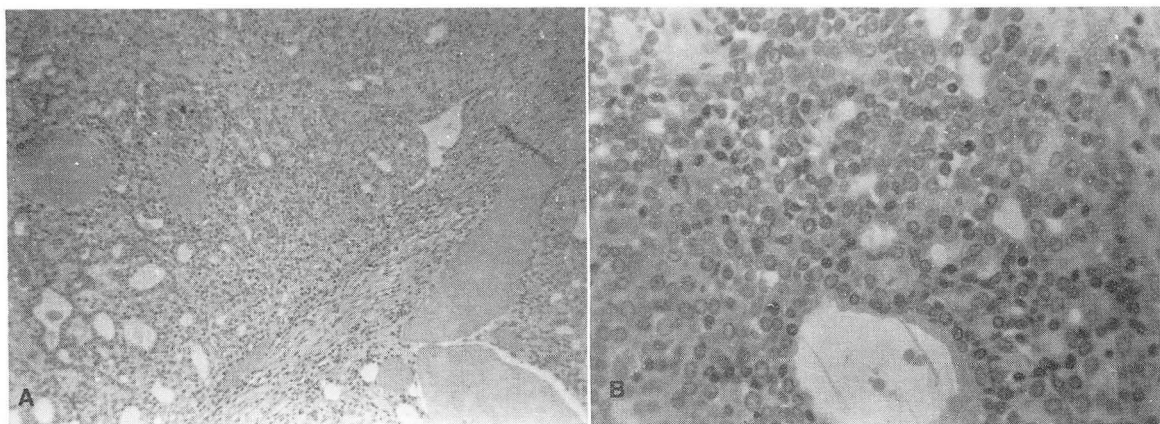


Fig. 3. Microscopic findings reveals well differentiated adenocarcinoma. (A: H & E, X80 B: H & E, X400)

과 移植癌 사이에 血管分布 樣狀에 差異는 없었다¹³⁾. Margulis는 쥐의 乳房癌 微細血管造影術의 所見을 전반적으로 小葉을 形成하려는 경향이 있고 血管分布度는 肝癌보다는 적고 鱗狀細胞癌보다는 많다고 報告하였다¹³⁾. 著者들의 경우 5例 전부 小葉을 形成하고 있었고 血管分布度는 약간 增加된 경향을 보여 이들의 報告와 비슷한 所見을 보였다.

著者들의 경우 腫瘍中心部에 壞死가 없었던 것은 腫瘍의 크기가 2cm 내외인 것만 골라서 實驗하였기 때문에 腫瘍의 進行程度가 심하지 않아서 그러한 것으로 생각되고, 血管外 造影劑 滲出은 微細血管造影術 施行의 技術의인 要因에 依한 것일 可能性을 배제 못 하므로 의미를 부여하지 못할 것으로 사료된다.

病理組織學的 檢查所見은 섬유질조직으로 둘러싸인 小葉群을 볼 수 있어 微細血管造影術所見과 부합하였고 細胞는 高度로 分化된 腺癌細胞이었다.

本 實驗은 앞에서 밝힌 바와 같이 임상응용면에서 乳房癌의 診斷을 目的으로 한 것이 아니므로 本 實驗을 토대로 앞으로 癌組織에 放射線照射를 施行하여 微細血管 變化를 究明하여 臨床에 應用하여야 할 것으로 思料된다.

V. 結 論

白鼠에 發癌物質인 N-methyl-N-Nitrosourea를 注入하여 乳房癌을 誘發시키고 微細血管造影術을 施行하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 全般的으로 腫瘍內의 血管들은 小葉으로 分葉化되어 있는 경향을 보였다.

2. 腫瘍의 血管分布度는 약간 增加되어 있었다.

3. 다양한 굵기의 血管들이 평행을 이루며 小葉周圍를 둘러싸고 있으며, 좀더 微細한 血管들이 小葉中心部로 螺旋狀 또는 直線狀으로 뻗어들어가는 양상을 보였다.

4. 전반적으로 小葉周圍部位가 小葉中心部보다 血管分布가 풍부하였다.

5. 腫瘍中心部の 壞死는 없었고 血管外 血液滲出, 洞狀血管湖의 所見은 輕微하였다.

6. 病理組織學的 檢查所見上 高度로 分化된 腺癌이 있으며 小葉으로 分葉化되어 있는 양상을 보였다.

REFERENCES

1. 韓萬青, 張基賢, 延敬模, 柳星烈, 金周完: 微細血管造影術에 의한 放射線損傷에 관한 實驗의 研究: 腎의 放射線損傷을 中心으로. 大韓放射線醫學會誌, 16: 1, 1980
2. 金舜鏞, 鄭忠模, 南佑善, 成昌洙: Micropaque Microangiography에 對하여. 最新醫學 9:61, 1966
3. 林在勲, 韓萬青: 腎生檢 損傷에 있어서의 血管變化에 關한 實驗의 研究. 大韓放射線醫學會誌. 17: 381, 1981
4. 延敬模, 韓萬青: 腎動脈塞栓症에서의 微細血管造影像에 關한 研究. 大韓放射線醫學會誌, 17:14, 1981
5. 河星煥, 韓萬青: 放射線照射에 依한 白鼠肝의 微細血管變化에 關한 研究. 서울醫大學術誌 23:473, 1982

6. Wickbom, I : *Angiographic demonstration of tumor pathology. Acta Radiol* 40:529, 1953
 7. Dos Santos R : *Arteriography in bone tumors. J Bone Jt Surg* 32:17, 1950
 8. Lindgren AG : *The vascular supply of tumors with special reference to the capillary angioarchitecture. Acta Path microbiol Scand* 22:498, 1945
 9. Feldmann F : *Angiography of cancer of breast. Cancer* 23:803, 1969
 10. Feldmann F, Habif DV, Fleming RJ, et al : *Arteriography of the breast. Radiology* 89:1053, 1967
 11. Rubin P, Casarett G : *Microcirculation of tumors. Part I: Anatomy, function and necrosis. Clin Radiol* 17:220, 1960
 12. Saeki Y, Shimazaki S, Urano M : *Radiation effect on the vascularization of a C3H mouse mammary carcinoma. Radiology* 101:175, 1971
 13. Margulis AR, Carleson E, McAlister WH : *Angiography of malignant tumors in mice. Acta Radiol* 56:179, 1961
-