

지방조직과 림프부종

서울대학교 의과대학 성형외과학교실

홍기용

Adipose Tissue and Lymphedema

Ki Yong Hong, MD, PhD

*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Seoul National University Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea*

Lymphedema refers to a chronic progressive disease that occurs secondary to impaired lymphatic drainage, which results in accumulation of interstitial fluid and consequent tissue swelling. Lymph stasis triggers a series of pathophysiological changes including adipose tissue deposition, fibrosis, and inflammation. Recent studies have reported the usefulness of microsurgical techniques in physiologic surgery to drain excessive lymphatic fluid even in cases of advanced-stage lymphedema. However, ablative surgery such as liposuction remains an effective approach for treatment of adipose tissue deposition in non-fluid dominant lymphedema. Further studies are warranted to gain a deeper understanding of adipogenesis in lymphedema to develop novel therapeutic and preventive strategies against advanced-stage lymphedema.

Key Words: Lymphedema • Adipose Tissue • Adipogenesis • Liposuction

서론

림프부종은 특정 원인에 의해 림프액의 순환과 배출이 저해되어 간질액이 저류되면서 조직의 부종을 유발하는 만성 진행성 질환이다[1]. 림프부종은 크게 유전적 이상 등의 이유로 개체의 발달 단계에서 림프계에 변형이 일어나 부종이 발생하는 원발성 림프부종과 기생충 감염, 악성 종양, 외상, 비만 등에 의해 림프 시스템이 손상되어 후천적으로 발생하는 이차성 림프부종으로 나뉜다[2]. 질병의 병태 생리가 복잡하고 임상적

으로 다양한 증상을 보인다는 점에서 두 가지 림프부종은 차이를 보이지만, 림프계가 불완전하게 작동한다는 점에서 질병의 발생 기전에 유사성이 있다.

림프부종의 구체적인 병태 생리는 다음과 같다. 앞에서 열거한 원인에 의해 림프액의 순환이 이루어지지 않으면 림프액의 역류가 발생하여 점진적으로 림프관이 확장되고, 역류를 방지하는 판막의 기능에 장애가 발생한다. 림프액 순환의 저해가 해소되지 않으면 단백질이 풍부한 림프액이 팔 또는 다리의 피하 간질 공간으로 역류하여 축적되면서 염증, 지방조직의 축적, 섬유화 등의 전형적인 림프부종의 증상들이 나타나기 시작한다. 원인이 해소되지 않고 부종 상태가 지속되면 팔 또는 다리가 점점 굵어지면서 외형적인 변형이 발생하고 운동 기능에 장애가 발생한다. 림프부종으로 인한 반복적인 감염, 운동 능력의 저하, 피부의 변화, 악성 질환으로의 변형 등은 림프부종의 주요 합병증으로서 환자의 삶의 질을 직, 간

▶ Received: March 19, 2022, ▶ Accepted: March 26, 2022
Address for correspondence: **Ki Yong Hong**, MD, PhD
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea
Tel: +82-2-2072-0310, Fax: +82-2-741-3985
E-mail: kyhong@snu.ac.kr

접적으로 저하시키므로 이러한 증상들을 개선하고 예방하기 위해 림프부종을 적극적으로 치료해야 한다.

최근 들어 미세수술 기법을 활용한 생리학적 수술을 시도하여 이미 진행된 림프부종의 개선에 좋은 성적을 내고 있다[3-5]. 생리학적 수술로 저류되거나 축적된 림프액의 양을 감소시킬 수는 있지만 축적된 지방조직을 감소시킨다는 근거는 없다. 이번 논문에서는 림프부종으로 인한 지방신생과 축적된 지방조직의 치료에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 림프부종의 지방신생

1) 지방신생의 기전

지방세포는 중간엽 줄기세포에서 지방세포로 이어지는 지방 계통(adipose lineage)의 세포들 중에서 분화 단계상 가장 마지막 단계의 세포로서 유사분열이 종료(post-mitotic)된 상태이다. 다시 말하면 지방세포는 더 이상 분열할 수 있는 능력이 없기 때문에, 새로운 지방세포는 지방전구세포(pre-adipocyte)가 지방세포로 분화함으로써 일어난다. 지방세포가 다수를 이루는 지방조직은 체내 영양 상태에 따라 지방세포 부피의 증감이 급격하게 일어나는 가소성(plasticity)을 갖는데 지방조직의 팽창은 지방세포의 크기가 커지는 비대(hypertrophy)와 지방세포의 개수가 늘어나는 과형성(hyperplasia)으로 설명할 수 있다[6]. 하지만 성인의 체내 지방세포의 개수는 체중의 증감에 영향을 받지 않고 비슷하게 유지되는 항상성(homeostasis)을 보인다는 점에서 림프부종의 지방축적에 대해서 자세한 기전 연구가 필요한 실정이다[7].

2) 림프부종에서의 지방신생

비만에서는 지방세포의 비대와 과형성이 정상 범주를 넘어서 일어나는 이른 바, 지방조직의 병적 리모델링이 관찰되는데, 림프부종으로 인한 지방의 축적에서도 이와 유사한 리모델링이 관찰된다[8,9]. 지방세포의 과형성은 지방전구세포 또는 지방줄기세포(adipose-derived stem cell)에서 새롭게 지방세포로 분화되어야 이루어지므로 이러한 과정에서 전구세포의 존재와 역할은 필수적이다[6]. 정상 지방과 림프부종 지

방을 비교 분석한 연구에 따르면 림프부종 지방에서 추출한 지방줄기세포는 정상 지방의 지방줄기세포에 비해 지방신생이 더 활발하게 일어났으나, 혈관신생의 측면에서는 큰 차이가 없었다[10]. 이는 림프부종의 지방줄기세포가 정상 지방줄기세포와는 다른 내재적 차이가 있을 가능성을 의미하는 결과로 해석할 수 있다. 한편 마우스의 꼬리에 환형의 창상을 가해 림프부종을 유발하는 동물실험 연구에서는 림프액의 저류가 지방신생과 관련된 유전자의 발현을 증가시키고 비정상적인 지방조직의 축적으로 이어짐을 보고하였는데, 만성적인 림프액의 저류가 일련의 과정을 거쳐 지방신생으로 이어지는 조직 내 미세환경을 조성한다고 생각할 수 있겠다[11].

림프액의 저류와 지방신생 간의 관련성에 대해서 림프관의 신생과 유지와 관련된 핵심 유전자인 *Prox1*을 이용한 동물실험에서 지방신생의 기전에 대한 실마리를 찾을 수 있다[12]. *Prox1*의 한 쌍의 유전자 중 한 개의 유전자만 결실된 이형접합 마우스(*Prox1* heterozygous mouse) 모델은 선천적으로 불완전한 림프관의 표현형을 보였는데, 이러한 불완전 림프관에서 림프액이 누출되었고, 성체에서 누출 부위에 지방조직의 축적이 발생하였음을 확인하였다[12]. 이는 림프액 속에 지방신생을 일으키는 인자가 있음을 의미한다. 후속 연구에서 정상 마우스와 *Prox1* 이형접합 마우스의 림프액을 비교한 결과, 다양한 종류의 지방산의 비율에는 유의한 차이가 없었다. 세포배양 실험을 통해 림프액 속에 존재하는 다양한 종류의 지방산 중에서 올레산(oleic acid), α -리놀레산(α -linoleic acid), 팔미톨레산(palmitoleic acid), 팔미트산(palmitic acid)이 지방신생을 유발함을 규명하였다[13]. 뿐만 아니라 림프내피세포에서 결실된 *Prox1* 유전자를 회복시키면 림프관의 구조가 개선되고 뿐만 아니라 비만의 표현형도 개선됨을 확인할 수 있었다[13]. 위의 연구는 림프계의 구조적 불완전성으로 인해 점진적으로 누출된 림프액의 특정 지방산이 이환 된 부위의 지방조직 축적과 관련이 있음을 뒷받침한다[14].

2. 림프부종의 지방축적에 대한 치료

1) 림프부종에 대한 수술적 치료의 분류

림프부종에 대한 수술은 생리학적 수술과 절제술로 나뉜다. 생리학적 수술은 림프관과 인접한 정맥을 연결하여 림프액의

새로운 흐름을 만들어주는 림프관-정맥 문합술(lymphovenous anastomosis, LVA), 유리 피판(free flap)의 형태로 림프절 조직을 림프부종 부위에 이식하는 혈관화 림프절 이식술(vascularized lymph node transfer, VLNT), 그리고 다른 부위에서 림프관을 채취해서 림프부종 부위에 결실된 림프관을 문합하는 림프관 이식(lymphatic grafting)이 있다. 저해된 림프액 순환을 새롭게 만들어준다는 측면에서 림프부종의 개선을 이끌어내지만 앞에서 언급한 바와 같이 축적된 지방조직을 감소시킨다는 근거는 없다.

한편, 절제술은 생리학적 수술이 발달하기 전부터 시행되던 고식적인 수술 방법으로서 림프부종 부위의 피부와 근막 위의 지방조직을 모두 절제하는 Charles procedure와 피부는 보존하되 피하의 체지방을 흡입하는 지방흡입술이 있다. 메타 분석을 통한 최신 치료 권고안에 따르면 림프액이 주 성분이 아닌 non-pitting 림프부종을 치료하는데 지방흡입술이 효과적이라고 밝히고 있다[3].

2) 지방흡입술

지방흡입술은 미용 또는 재건의 목적으로 지방이 과다하게 축적되어 있는 신체 부위에 짧은 절개창으로 금속 캐눌러(cannula)를 삽입하여 음압 또는 초음파 등을 이용하여 피하의 지방조직을 흡입하는 수술 방법이다. 피부와 지방을 절제하는 방법에 비해 침습의 정도가 작아 수술 후에 발생하는 통증, 흉터 면에서 장점이 있다. 이 수술은 pitting 부종이 있는 환자에서는 시행하지 않는데, 여기서 pitting은 림프부종 부위에 엄지손가락의 끝으로 강하게 1분가량 눌렀을 때 연부 조직이 움푹 들어가는지 여부를 확인하여 유무를 정한다. Pitting이 뚜렷하게 관찰되지 않는 부종은 주 성분이 지방조직이라 간주할 수 있으므로, 지방흡입술의 좋은 적응증이 된다[15].

캐눌러의 굵기와 길이는 다양하다. 수술의 목적과 수술자에 따라 캐눌러를 선택하게 되는데 굵기가 가늘수록 한 번에 흡입하는 양이 적은 대신에, 혈관 손상이 적어 출혈량이 적고, 더 정확하게 흡입할 수 있어 피부 표면을 더 고르게 만들 수 있다. 한편, 지방흡입술로 인한 통증과 실혈 등을 줄이기 위해 수술 부위에 미리 습윤 용액(tumescent solution)을 골고루 주사한다. 생리식염수에 lidocaine, epinephrine, sodium bicarbonate 등을 적정 농도로 혼합하는데 다양한 혼합법이 존



Fig. 1. The aspirated adipose tissue with blood in canister after liposuction.

재하므로 흡입량 등을 감안하여 농도와 양을 조절하면 된다.

절개를 가할 부위를 디자인하고 지방흡입술을 하기 10-15분 전에 습윤 용액을 수술 부위에 골고루 주사한다. 출혈을 더 줄이기 위한 목적으로 팔의 윗부분이나 허벅지에 토니켓을 감고, 압력을 가한다. 수술은 3-5 mm 가량의 절개를 여러 군데 골고루 가하면서 시작한다. 얇은 층과 깊은 층의 지방조직을 편중되지 않게 흡입을 하는데, 좋은 결과를 얻기 위해서는 흡입하는 양 못지않게 어느 정도의 지방을 남기는 지도 중요하다. 흡입한 지방조직의 양은 수술 중에 실시간으로 확인할 수 있기 때문에(Fig. 1), 계획한 정도의 흡입이 진행되었으면, 토니켓을 풀어 토니켓이 감겨져 있던 부위까지 흡입을 진행하고 수술을 종료한다. 수술 시간은 대략 2시간 정도 소요된다. 절개창을 봉합하고, 압박 드레싱을 시행한다.

결 론

림프부종의 병적 변화와 연관되어 있는 림프액의 저류, 지방조직의 축적, 섬유화, 염증은 서로 밀접한 관련이 있다. 최근에 각광을 받고 있는 수술 방법들이 주로 림프액의 저류에 초점이 맞춰져 있는 생리학적 수술이지만, 지방축적과 섬유화의 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않은 것이 많고, 이를 개선시킬 수 있는 수술 방법 또한 고식적인 수준에 머물러 있다. 이번 논문에서는 림프부종에서 발생하는 지방축적의 기전과 지방흡입술에 대해 소개하였다. 재활치료와 생리학적 수술의 치료 효과를 크게 보지 못하는 난치성 환자들을 위해 림프부

종의 지방축적에 대해서도 더 많은 기초연구와 수술 방법의 발달이 필요할 것으로 기대하고 예상된다.

Acknowledgement

이번 연구는 서울대학교병원 원내 일반 연구과제(No. 0420210840)의 지원을 받았음을 밝힌다.

REFERENCES

1. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001;110:288-295.
2. Greene AK, Maclellan RA. Obesity-induced Upper Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2013;1:e59.
3. Chang DW, Dayan J, Greene AK, MacDonald JK, Masia J, Mehrara B, et al. Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. Results of a Consensus Conference. *Plast Reconstr Surg* 2021;147:975-993.
4. Cha HG, Oh TM, Cho MJ, Pak CSJ, Suh HP, Jeon JY, et al. Changing the Paradigm: Lymphovenous Anastomosis in Advanced Stage Lower Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2021;147:199-207.
5. Kung TA, Champaneria MC, Maki JH, Neligan PC. Current Concepts in the Surgical Management of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1003e-1013e.
6. Berry R, Jeffery E, Rodeheffer MS. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab* 2014;19:8-20.
7. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783-787.
8. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Front Physiol* 2020;11:137.
9. Zampell JC, Aschen S, Weitman ES, Yan A, Elhadad S, De Brot Andrade M, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:825-834.
10. Levi B, Glotzbach JP, Sorkin M, Hyun J, Januszyn M, Wan DC, et al. Molecular analysis and differentiation capacity of adipose-derived stem cells from lymphedema tissue. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:580-589.
11. Aschen S, Zampell JC, Elhadad S, Weitman E, De Brot Andrade M, Mehrara BJ. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part II. Expression of adipose differentiation genes. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:838-847.
12. Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, Johnson NC, Witte MH, Boyd K, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet* 2005;37:1072-1081.
13. Escobedo N, Proulx ST, Karaman S, Dillard ME, Johnson N, Detmar M, et al. Restoration of lymphatic function rescues obesity in Prox1-haploinsufficient mice. *JCI Insight* 2016;1:e85096.
14. Escobedo N, Oliver G. The Lymphatic Vasculature: Its Role in Adipose Metabolism and Obesity. *Cell Metab* 2017;26:598-609.
15. Brorson H, Ohlin K, Svensson B. The facts about liposuction as a treatment for lymphoedema. *J Lymphoedema* 2008;3:38-47.