

# ICG 림프조영술 통한 림프부종의 진단 및 치료 효과의 평가

부산대학교 의과대학 재활의학교실

신명준, 윤진아

## Diagnosis and Treatment Outcome Measure of Lymphedema with Indocyanine Green Lymphography

Myung Jun Shin, MD, Jin A Yoon, MD

*Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Hospital,  
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea*

Secondary upper extremity lymphedema after lymph node dissection in breast cancer patients are one of main complication affecting quality of life. As lymphatic function is compromised before symptom develops in most cases, early diagnosis and intervention before symptomatic manifestation is known to prevent severe progression of lymphedema. Currently, lymphoscintigraphy is a main diagnostic tool for diagnosis of abnormality of lymphatic flow although its early diagnosis is still challenging. Indocyanine green (ICG) lymphography, a new technique for imaging lymph vessel is known to find lymphatic abnormalities at an early stage, possible before swelling is obvious. Although it shows certain advantages, it is currently available at very few rehabilitation centers. Considering usefulness of ICG lymphography in early diagnosis of lymphedema, many clinical trials are required for making a round of ICG lymphography.

**Key Words:** Lymphedema • Indocyanine green lymphography

### 서 론

림프계는 면역 체계와 체액의 균형을 유지하는 기능을 비롯하여 우리 몸에서 생리적으로 매우 중요한 기능을 담당하고 있다. 림프부종은 비정상적 림프계 흐름 만성적으로 진행되는 질환이며, 이에 적절하고 빠른 진단을 통한 질병의 진행을 막는 것이 중요하다. 현재 림프부종의 진단을 위해 가장 중요히

시행되는 검사는 림프신티그래피(Lymphoscintigraphy)이며, 비정상적인 림프 흐름을 확인하고 림프 기능의 정량적 분석까지 가능하게 한다. 하지만 방사선 노출로 인한 반복적인 검사의 제한이 있으며, 국소적 림프관의 기능을 확인하거나 초기 림프계 흐름의 이상을 감지하는 데는 일부 제한이 있어, 이는 림프계의 평가 및 조기 치료 등 임상적 적용에 제한을 가지게 한다.

Indocyanine green (ICG) 염료는 1955년에 Kodak research Laboratories에서 Near infrared (NIR) photography로 처음 촬영된 형광물질로서 1959년 FDA 승인을 받아 간기능, 심혈관 및 망막 혈류평가에 주로 사용되어 왔다[1].

ICG를 이용한 근적외선형광 림프조영술(Near-Infrared Fluorescence lymphography)은 근적외선 형광물질인 ICG를 주입한 후 발산하는 근적외선을 통해 얇은 림프관 영상을 얻

▶ Received: September 15, 2017, ▶ Accepted: October 23, 2017  
Address for correspondence: **Jin A Yoon**, MD, PhD  
Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University School of Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, 179 Gudeok-Ro Seo-Gu, Busan 49241, Korea  
Tel: +82-51-240-7484, Fax: +82-51-247-7485  
E-mail: yjk5289@naver.com

는 검사로서, 얇은 림프기능을 평가하기 위해 사용될 수 있고, 부종이 생기기 전 림프부종의 조기 진단에 유용하게 사용될 수 있다[2]. 하지만 현재 국내에서는 기계 도입, 수가 책정 등의 문제로 림프부종의 진단으로서의 사용은 미비한 상황이다. 본 종설을 통해 ICG 림프조영술의 소개 및 조기 진단 및 치료 효과 평가도구로서의 유용성을 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. ICG의 특징

ICG는 751.4 Da 무게의 수용성 tricarbo-cyanine dye로서 (1 mg/mL) 지질 단백질에 결합하여 이동하게 되고 760-785 nm의 근적외선 조사 시 활성화되며, customized charge-couple device (CCD) camera를 통해 필터를 통과한 830-835 nm의 형광만을 선택적으로 방출하여 보게 된다[3] (Fig. 1). ICG는 독성이 낮고 이온화 되지 않아 환자에게 안정성이 높으며, 대사가 없으며, 빠른 대사 과정으로 통해 담즙으로 배출된다는 장점이 있다[4].

림프신티그래피와는 다르게 ICG 림프조영술은 피부 표면 3-4 cm보다 깊은 림프 흐름을 보는 것에는 제한이 있으나, 방사선 노출 없이 실시간으로 얇은 림프계 흐름을 볼 수 있다는 장점이 있어 림프부종의 중증도 및 치료의 효과를 평가하는데 유용한 검사가 될 수 있다[5].

### 2. ICG를 이용한 림프계 평가

Kitai 등이 유방암 환자들을 대상으로 한 림프관의 주행 및

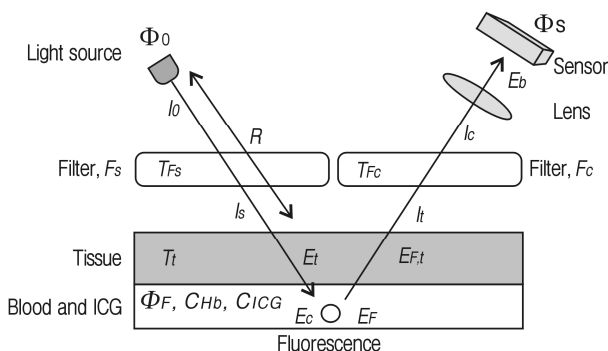


Fig. 1. Principle of ICG fluorescence imaging.

감시림프절 확인을 시작으로 림프관-정맥 우회술 등 수술적 부위 결정 및 술 후 평가까지 림프계 기능 평가에서 사용되기 시작되었다[2]. Unno 등은 하지 림프부종 환자들을 대상으로 1 mg의 ICG 피내 주사를 시행하여 특징적인 림프계의 구조를 확인하였다. 이는 (1) 피부역류(dermal backflow)로 인한 비정상적 림프 모세관(lymph capillary vessel) 축적, (2) 림프관 이완 및 근위부 림프흐름의 소실, (3) 분산된 별자리 모양의 염료 축적(Milky way) 등으로 기술하였다. 또 다른 연구에서 주사 부위부터 무릎, 그리고 이후 서혜부로 이동하는 정량적 림프영상을 통해 림프 이동시간을 측정하였고, ICG 검사 시 평균 림프 이동시간 및 자세에 및 운동 여부에 따른 이동 시간의 변화 여부를 평가할 수 있었다[6].

### 3. ICG 림프조영술의 해석

ICG 림프조영술을 해서 다양한 피부역류 양상을 확인할 수 있고, 림프부종이 진행함에 따라 특징적인 양상을 보이게 된다. 림프 기능이 보존되어 있을 경우 선형의 형광 이미지(linear pattern)를 보이며(Fig. 2), 그렇지 않을 경우 몇 가지 특징적인 양상을 보이게 되며, 림프부종이 진행함에 따라 splash pattern에서 stardust pattern으로, 결국에는 diffuse pattern을 보이게 된다[7] (Fig. 3).

- 1) Splash pattern: 꼬인 림프관에 퍼진 형광염료가 흩어진 양상
- 2) Stardust pattern: 어둡하게 점성으로 형광빛을 발하는 형태
- 3) Diffuse pattern: 염료가 점성 또는 알아볼 수 있는 형태를 띄지 않고 넓게 분산되어 퍼져 있는 양상

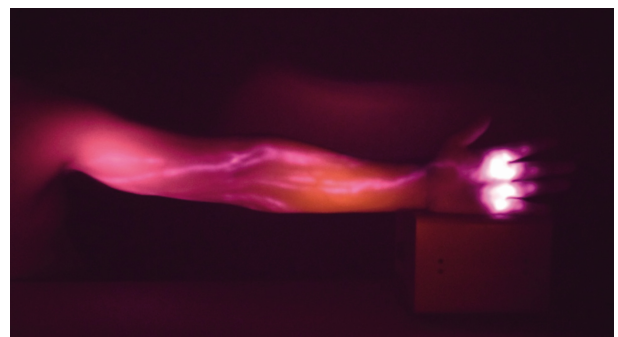


Fig. 2. Normal linear pattern of ICG lymphography.

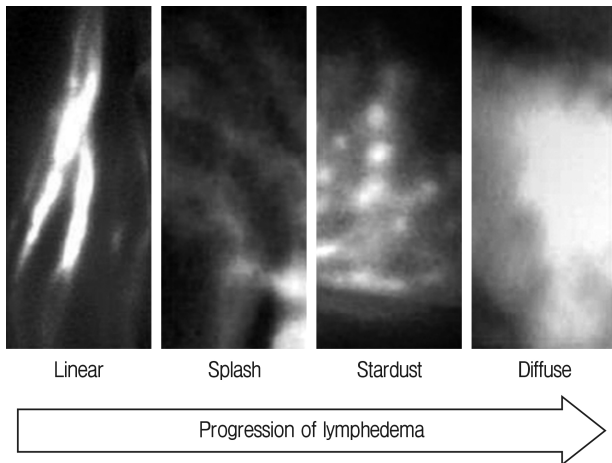


**Fig. 3.** Dermal back flow stage of ICG lymphography.

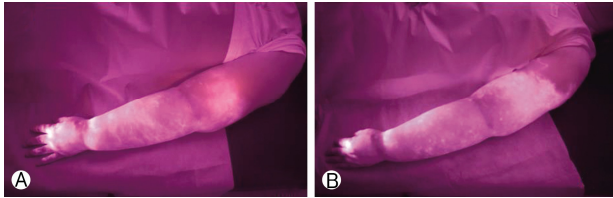


**Fig. 4.** Change of early reticular pattern to mixed stardust and diffuse pattern 3 hours after ICG injection.

피부역류 양상을 구분하기 위해 ICG 림프조영술은 reticular pattern이 보이는 초기 과도 기간이 아닌, 최소 주사 2시간 이후인 후기 안정기에 평가되어야 한다(Fig. 4) [8]. 이런 dual-phase 또는 역동성 평가는 한 번의 주사를 통해 술전 림프관 매핑 뿐 아니라, ICG 속도 측정을 통한 림프계 펌프 기능, 그리고 피부역류의 단계를 통한 림프계 순환 상태를 동시에 평가할 수 있다.

림프부종 치료가 지연되지 않기 위해서는 조기 진단이 중요하겠으며, ICG 림프조영술을 통해 증상 발현 전 또는 조기의 림프부종 환자들을 구분하여 치료군을 판별하는 것이 가능하겠다. Yamamoto 등은 28명의 하지 림프부종 환자의 증상이 없는 측의 ICG 림프조영술을 시행하였고, 결과를 분석한 결과 19명의 증상이 없는 하지에서 splash pattern의 피부역류가 있는 것이 확인되었으며, 이 결과를 통해 림프부종으로 진행될 위험이 높은 잠재적 림프부종(subclinical lymphedema)의 개념을 사용하여, 이 단계에서 지속적인 모니터링과 조기 중재의 필요성에 대해 언급하였다[9]. 또 다른 문헌에서

는 피부역류 양상은 근위부에 조금 더 두드러진 양상을 보이며, 림프부종이 진행함에 따라 diffuse pattern을 나타내는 영역이 증가하였으며, 피부역류 양상의 변화와 ‘Campisi extremity lymphedema staging system’으로 평가한 임상적 중증도는 유의한 선형적 연관성이 있는 것을 확인하였다[7].

#### 4. 치료 효과의 평가 도구로서의 ICG 림프조영술

림프부종의 수술적 치료 영역에서 술전의 ICG 림프조영술 영상을 통해 얇은 림프관 흐름을 확인하여 최소의 침습적 방법으로 림프관-정맥 우회술(lymphaticovenular anastomosis)을 시행하며, 술 후 효과를 평가하고자 하는 임상 실험은 2000년대 이후 일본을 시작으로 많이 시도되어 왔으며, 이는 최근 국내 임상에서도 빈번하게 사용되고 있다[10,11].

림프부종의 보존적 치료의 효과를 확인하기 위해 Tan 등이 도수림프배출법(manual lymphatic drainage) 시행 전 및 시행 60분 후까지 시행한 실시간 ICG 림프조영술 영상에서 림프망(lymphatic network)의 결핍으로 인하여 대조군에 비해 림프관 이동 기능이 저하되어 있기는 하나 10명 중 5명의 상하지 림프부종 환자에서 도수림프배출법 후 명확한 림프 이동 속도의 증가와 림프 이동 주기(lymphatic propulsion period)의 유의한 감소가 있음을 확인하였다. 이 연구는 한차례의 도수림프배출법 후 림프 흐름의 호전을 평가하였으며, 제한된 환자수로 시행하였다는 것에 한계점이 있었으나, ICG 림프조영술을 통해 도수림프배출법의 효과를 실시간으로 확인할 수 있었다는 것에 의의가 있었다[12]. 간헐적 공기압박펌프치료(Intermittent pneumatic compression)의 효과와 관련하여 2017년 2편의 문헌이 보고되었고, 그 중 Kitayama 등은 7가지 방법의 6 챔버(chamber) 간헐적 공기압박펌프치료를 시행하면서 실시간 ICG 림프조영술을 시행하였으며, 정상인에서는 압박치료의 방법에 따른 차이가 없었으나 림프부종 환자군에서 순차적, 높은 압력 모드로 시행할 시 가장 많은 림프 흐름의 변화가 보임을 확인하였다[13,14].

#### 5. ICG 림프조영술 검사의 필요성

Mihara 등은 112명의 상지 림프부종 환자 중 International Society of Lymphology (ISL) 분류에 준한 21명의 stage 1,

즉 부종이 있으나 상지 거상시 호전되는 경미한 환자들을 대상으로 자기공명영상(MRI), 컴퓨터단층촬영(CT), 림프신티그라피, ICG 림프조영술을 시행하였으며, 조기진단의 민감도가 자기공명영상, ICG 림프조영술이 100%로, 림프신티그라피(62%), 컴퓨터단층촬영(33%) 보다 우위에 있음을 확인하여 조기진단을 위한 ICG 림프조영술의 필요성을 언급하였다[15].

현재 임상적으로 림프부종 진단을 위해 가장 많이 시행되는 림프신티그라피와 ICG 림프조영술의 동시적 시행과 관련하여 Araki 등은 동물 실험을 통해 ICG 주입 또는 ICG-phytate colloid 동시 주입을 시행하여 근적외선 형광 이미지를 통한 감시림프절 발견 여부를 비교하였으며, 동시 주입하였을 때 ICG만 주입하였을 때와 비교하여 독성효과 및 영상의 질 차이를 보이지 않았으며, 오히려 ICG 영상이 24시간까지 오래 유지되었고 second echelon LN가 보이지 않아, 실제 감시림프절을 발견하는 장점이 있었다고 하였다[16]. 이와 관련된 인간 대상의 연구는 시행된 바가 없으며, 두 검사 각각의 장점 및 검사 시 환자가 느끼는 통증, 시간 단축 등을 고려하였을 때 추후 동시 검사의 가능성 및 이와 관련된 연구들도 시도될 수 있을 것이라 생각된다.

## 결론

림프계 평가를 위한 ICG 검사는 2-4 cm 깊이의 영상만을 볼 수 있으며, 현재까지 다른 검사와는 다르게 표준화된 검사 방법이 정립되어 있지 않으며, 국내 장비 보급 및 수가 문제 등의 제한점을 가지고 있다. 하지만 검사의 간편성, 조기 림프부종 평가, 피부역류 중증도 평가, 실시간 림프 이동 능력평가 등 기존 검사 방법과 다른 장점을 가지고 있으므로, 추후 림프부종의 영역에서 널리 사용될 필요성이 있을 것이라 생각된다.

## Acknowledgments

본 연구는 2016년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌다.

## REFERENCES

1. Björnsson ÓG, Murphy R, Chadwick V. Physicochemical studies of indocyanine green (ICG): absorbance/concentration relationship, pH tolerance and assay precision in various solvents. *Cellular and Molecular Life Sciences* 1982; 38:1441-1442.
2. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast cancer* 2005;12:211-215.
3. Sabapathy V, Mentam J, Jacob PM, Kumar S. Noninvasive optical imaging and in vivo cell tracking of indocyanine green labeled human stem cells transplanted at superficial or in-depth tissue of SCID mice. *Stem cells international*. 2015;2015.
4. Miwa M, Shikayama T, editors. ICG fluorescence imaging and its medical applications. *International Conference of Optical Instrument and Technology*; 2008: International Society for Optics and Photonics.
5. Marshall MV, Rasmussen JC, Tan I-C, Aldrich MB, Adams KE, Wang X, et al. Near-infrared fluorescence imaging in humans with indocyanine green: a review and update. *Open surgical oncology journal (Online)* 2010;2:12.
6. Urno N, Nishiyama M, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, et al. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008;36:230-236.
7. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plastic and reconstructive surgery* 2011;127:1979-1986.
8. Yamamoto T, Koshima I. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery* 2014;133:887e-888e.
9. Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, et al. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plastic and Reconstructive surgery* 2011; 128:314e-321e.
10. Mihara M, Murai N, Hayashi Y, Hara H, Iida T, Narushima M, et al. Using indocyanine green fluorescent lymphography and lymphatic-venous anastomosis for cancer-related lymphedema. *Annals of vascular surgery* 2012;26:278. e1-e6.
11. Hara H, Mihara M, Seki Y, Todokoro T, Iida T, Koshima I. Comparison of indocyanine green lymphographic findings with the conditions of collecting lymphatic vessels of limbs in patients with lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery* 2013;132:1612-1618.
12. Tan I-C, Maus EA, Rasmussen JC, Marshall MV, Adams KE, Fife CE, et al. Assessment of lymphatic contractile

- function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2011;92:756-764. e1.
13. Kitayama S, Maegawa J, Matsubara S, Kobayashi S, Mikami T, Hirotsu K, et al. Real-Time Direct Evidence of the Superficial Lymphatic Drainage Effect of Intermittent Pneumatic Compression Treatment for Lower Limb Lymphedema. *Lymphatic Research and Biology* 2017;15:77-86.
  14. Aldrich MB, Gross D, Morrow JR, Fife CE, Rasmussen JC. Effect of pneumatic compression therapy on lymph movement in lymphedema-affected extremities, as assessed by near-infrared fluorescence lymphatic imaging. *Journal of Innovative Optical Health Sciences* 1650049.
  15. Mihara M, Hara H, Araki J, Kikuchi K, Narushima M, Yamamoto T, et al. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs. *PloS one* 2012;7: e38182.
  16. Araki K, Mizokami D, Tomifuji M, Yamashita T, Ohnuki K, Umeda IO, et al. Novel Indocyanine Green-Phytate Colloid Technique for Sentinel Node Detection in Head and Neck: Mouse Study. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2014;151:279-285.