

이차성 림프부종 치료의 새로운 치료 개념

전북대학교 의과대학·의학전문대학원 영상의학교실

김 건 영

New Treatment Concepts for the Treatment of Secondary Lymphedema

Kun Yung Kim, MD

Department of Radiology and Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju 54907, Korea

Surgical options generally can be considered in secondary lymphedema patients who are refractory to conservative treatment. Transplantation of artificial pathway would be an alternative treatment if surgical options are not available. Currently, two materials have been reported: first, silicone tube as an artificial passage of lymphatic fluid, second, collagen based scaffolds promoting lymphangiogenesis. Early clinical and experimental results of these alternative treatment strategies were reviewed in this article.

Key Words: Lymphadenectomy · Lymphedema · Manual lymphatic drainage

서 론

보존적 치료에 반응하지 않거나 진행하는 이차성 림프부종 환자들에게 수술적 치료를 고려할 수 있다. 최근 이용되는 림프 부종의 수술적 치료는 크게 피부와 피하조직의 절제를 포함하는 절제술과 림프관정맥 문합술(lymphaticovenular anastomosis), 림프절 유리피관술(vascularized lymph node transfer)과 같은 기능적 수술로 나눌 수 있다. 미세수술적인 기능적 수술법들은 말초집합림프관(peripheral collecting lymphatic vessel)이 어느 정도 남아있어야 시행이 가능하다. 그러나 진행한 이차성 림프부종에서 대부분의 림프관들은 막혀있고, 조직

액이 간질에 고여 서로 동떨어진 호수와 같은 형태로 존재하게 된다[1]. 이러한 경우에는 기능적 수술은 소용이 없고 광범위 절제술이 시행되어야 하나 이와 같은 수술은 대단히 침습적으로 수술 후 통증, 창상치유 지연, 감염, 심한 반흔이 문제가 되어 널리 시행되기가 어렵다. 이러한 경우 하나의 대안은 인공적인 배액로를 삽입하는 것이다. 인공적인 배액로를 통해 림프부종이 있는 부위에 고여있는 조직액을 정상 부위로 흘러가게 하여 흡수를 유도함으로써 치료효과를 얻을 수 있다. 또는 림프관이 주변으로 자라날 수 있게 하는 지지체를 이식하여 림프계의 기능을 유지하는 방법 또한 시도될 수 있다. 본 고에서는 인공적인 배액로 삽입 및 지지체 이식의 임상적인 적용과 현재까지 진행된 실험적 연구에 대하여 정리해 보고자 한다.

본 론

1. 실리콘 튜브 이식을 이용한 폐쇄성 림프부종의 치료

2015년 Olszewski 등은 인공적인 배액로 삽입에 의한 이차성

▶ Received: November 6, 2019, ▶ Accepted: November 18, 2019
Address for correspondence: **Kun Yung Kim**, MD, PhD
Department of Radiology and Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-1176, Fax: +82-63-272-0481
E-mail: kky2kkw@gmail.com

림프부종 치료 방법을 발표하였다[2]. 직경 3 mm로 3 cm마다 구멍을 뚫은 실리콘 튜브가 인공적인 배액로로 사용되었다. 대상자는 자궁경부암에 대하여 자궁절제술과 골반림프절 광청술 및 방사선 치료 후 편측 하지에 3기 혹은 4기의 림프부종이 이환된 20명의 환자들로, 림프신티그래피를 먼저 실시하여 조직액이 축적되는 부위를 확인하였다. 실리콘 튜브 세 개를 묶어 하지의 피하에 삽입하였고, 근위부는 살고랑인대(inguinal ligament) 상방에 위치시켜 배액된 조직액이 인대에 가로막히지 않고 하복부로 배액될 수 있도록 하였다. 수술 후에는 정기적인 공기압박 치료를 통해 림프액이 실리콘 튜브를 통해 효과적으로 배액될 수 있게 하였다. 결과적으로 모든 환자에서 2주 이내에 다리 둘레 길이가 수술전에 비하여 평균 -3.2%에서 -3.9% 감소되었고, 림프신티그래피 추적관찰상에서 하지에 방사선동위원소 추적자의 축적비가 평균 1.8에서 1.2로 감소하였다.

2017년에는 Olszewski 등이 유방암 수술과 림프절 광청술 및 방사선 치료 후 발생한 2기 혹은 3기의 이차성 림프부종이 이환된 10명의 환자들에 대해서 실리콘 튜브 삽입의 효과를 보고하였다[3]. 실리콘 튜브 삽입 후 4개월 간 팔의 둘레 길이가 수술전에 비하여 10%에서 15% 감소하였다. 실리콘 튜브 삽입 직후부터 조직내압의 감소가 관찰되었고 추적 림프신티그래피 추적관찰상에서 튜브 내에 채워져 있는 방사선 동위원소가 관찰되었다. 저자들은 림프부종의 치료효과가 수술 이후 첫 2주내에 대부분 나타난다고 보고하였고, 소수성의(hydrophobic) 실리콘 튜브가 주변 조직과 반응하여 염증을 일으키지 않아 비교적 장기적인 치료효과를 가져올 수 있을 것이라고 언급하였다.

2019년 Olszewski 등은 앞에 언급한 2가지 환자군에서 150명의 환자들에 대한 3년에서 6년까지의 장기 추적 결과를 발표하였다[4]. 하지에서 3년간 추적관찰한 결과 장딴지 중간 부분에서 평균적으로 -8.7%(범위, -3.2%~-31.0%)의 둘레 감소를 보였고, 이는 90에서 900 mL의 부피 감소에 해당한다. 그리고 허벅지 중간 부위에서는 평균적으로 -1.8%(범위, -9.3%~+3%)의 둘레 감소를 보였다. 실리콘 튜브가 언제 제거되어야 하는지, 튜브의 출구 측에 위치하는 정상 조직이 운송된 림프액을 얼마나 잘 흡수할 수 있는지에 대하여 아직 더 연구가 필요하지만, 저자들은 이차성 림프부종에 대하여 실리콘 튜브 삽입과 공기압박 치료, 그리고 예방적인 저용량 페니실린 치료가

장기적으로도 안전하고 효과적인 치료가 될 수 있다고 결론을 내리고 있다.

2. 나노섬유성 콜라겐 지지체를 이용한 폐쇄성 림프부종의 치료 - 동물 모델에서의 연구

수술 후 심한 반흔이나 방사선 조사로 인한 섬유화가 있을 경우 해당 부위에서 내피세포의 생존성이 낮아지고, 이로 인해 림프관신생이 어려워져 폐쇄성 림프부종의 원인이 될 수 있다. 세포외기질에 존재하는 풍부한 콜라겐은 혈관신생과 림프관신생을 촉진시킨다고 알려져 있고, 콜라겐을 이용한 지지체를 개발하여 림프관 신생을 유도하고자 하는 일련의 연구들이 수행되었다. Huang 등은 나노섬유성 콜라겐 지지체가 내피세포 염증 반응과 세포의 형성을 조절하여 조직에서 내피세포의 생존성을 향상시킨다고 보고하였다[5]. 이러한 효과는 정렬되지 않은 패턴을 가진 지지체보다 한 방향으로 정렬된 지지체에서 더욱 뚜렷하게 발현하게 된다.

2016년 Hadamizky 등은 정렬된 나노섬유성 콜라겐 지지체를 이용한 *in vivo* 실험 결과를 발표하였다[6]. BioBridge (Fibralign Corporation, Union City, US)라 일컫는 이 지지체는 0.3 mm 두께의 실과 같은 형태로써 반흔 부위를 가로질러 이식되며, 주변 조직에서 림프관신생을 촉진시키게 된다. BioBridge는 소에서 추출하여 정제된 단량체의 I형 콜라겐을 이용하여 만들어지며, 지지체의 결합력을 보강하기 위하여 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-1-carbodiimide hydrochloride (EDC)와 sulfo-N-hydroxysuccinimide (NHS)를 교차결합하여 제조되었다. BioBridge는 다공성의 구조를 가지고 있으며 표면의 나노섬유는 평행하게 정렬되어 있으며, 이식 후 봉합사로 조직에 고정 가능한 강도를 가지고 있다. 지지체 내부의 다공성 구조 덕분에 모세관 현상을 통해 유체가 이동할 수 있다. 또한 림프관신생을 더욱 촉진하기 위해 VEGF-C가 지지체에 부착될 수 있다.

Hadamizky 등의 연구에서 BioBridge는 돼지 림프부종 모델에 삽입되었다. 돼지 림프부종 모델은 서혜부 림프절을 수술적으로 절제하고 림프집합관을 묶은 후 피하지방을 제거하여 제작하였으며, 15 Gy의 방사선 조사로 피부 섬유화를 유도하여 만성적인 림프부종 상태를 모사하였다. 실험동물들은 세 군으로 나뉘었는데, 대조군, BioBridge 지지체를 삽입한 군, Bio-

Bridge에 VEGF-C를 결합한 지지체를 삽입한 군이다. 실험 결과 BioBridge 지지체를 삽입한 군들에서 림프관재생이 활발하게 이루어졌고, 이러한 신생림프관들로 인하여 림프계의 기능이 회복되고 림프액의 축적을 감소시킬 수 있었다고 보고하였다. 특히, 신생림프관은 지지체를 주변을 따라서 생성된 림프집합관들로서 조직학적으로도 정상적인 림프관의 구조를 가지고 있었다. 지지체 주변에는 신생혈관들도 증가되어있었으나 밀도 측면에 있어서 림프관신생이 보다 우세하였다.

Nguyen 등은 랫 하지 림프부종 모델에서 BioBridge를 수술 직후와 수술 후 1개월째에 삽입하여 지지체 삽입을 통한 림프부종의 예방 및 치료효과에 대해 보고하였다[7]. 4개월 후 하지의 부피를 측정하였고 지지체를 예방적으로 삽입한 경우 하지의 상대적 부피 변화값(Relative volume change)이 4개월째에 -5.7 ± 2.9 , 치료적으로 삽입한 경우 -3.4 ± 2.9 로 대조군의 22 ± 7.4 에 비하여 유의하게 감소되었다. Hadamitzky의 연구와 마찬가지로 조직학적인 분석에서 지지체 주변에는 림프집합관의 생성이 관찰되었다. 이러한 결과들은 정렬된 나노섬유성 콜라겐 지지체가 폐쇄성 림프부종의 치료에 활용될 가능성이 충분함을 시사하고 있다.

3. 나노섬유성 콜라겐 지지체를 이용한 폐쇄성 림프부종의 치료 - 사람 대상의 파일럿 연구

BioBridge는 현재 유일하게 보고되어 있는 림프재생성을 목표로 하는 삽입물로, FDA에서는 이를 연조직 보강을 적응증으로 사용할 수 있도록 승인하였다. BioBridge를 활용한 두 개의 임상 파일럿 연구가 보고되어 있다. 첫번째 연구는 지지체와 자가 림프절 파편, 지방세포 유래 줄기세포(Adipose-derived stem cells; ADSC)를 함께 이식하는 방법을 이용하였다[8]. 자가 림프절 파편은 지지체 주변에, ADSC는 BioBridge 표면에 도포하여 삽입하며, 이들은 내피세포의 생존성과 유지력을 향상시켜 주는 목적으로 이용되었다. 12명의 이차성 림프부종 환자들에서의 결과가 보고되었으며, 자가 림프절 파편 이식이 모든 환자에서 이용되었고, BioBridge와 함께 이식된 경우가 5명, ADSC가 도포된 BioBridge가 이식된 경우가 2명, BioBridge를 이식하고 ADSC를 따로 주사한 경우가 1명, BioBridge 없이 ADSC만 주사한 경우(대조군)가 4명이었다. 추적 관찰 첫 1년간 수술과 연관된 합병증은 보고되지 않았다. BioBridge를 이식한 8명의 환자에서 L-Dex 바이오 임피던스

지수가 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 추적관찰에서 감소된 것을 확인하였고, 이는 임상적으로 의의가 있는 수치였다. 8명 중 6명의 환자에서는 6개월 이후에 치료에 반응이 나타났고, 평균적인 부피감소는 대략 20%였다. 다른 2명의 환자에서는 수술 후 3개월째에 정상 하지의 부피와 거의 같은 비율(≤ 1.1)에 도달했다. 반면, 대조군에서의 평균적인 부종의 감소는 수술 4개월 후 1.1%에 불과하였다.

두 번째는 지지체를 림프정맥 문합술(Lymphaticovenous anastomosis; LVA) 혹은 혈관화 림프절 이식술(Vascularized lymph node transfer; VLNT)에 보조적으로 활용하는 방법이다[9]. LVA/VLNT를 이용하였을 때 평균적으로 $35\% \pm 22.2\%$ 의 부종 감소효과를 가져올 수 있으나(평균 9.2개월; 범위, 7-12개월), LVA/VLNT에 더하여 BioBridge 지지체를 이식한 경우 $100.2\% \pm 24.1\%$ 에 달하는 부종 감소효과를 가져올 수 있다고 보고하였다(평균 18개월). 또한 기존 수술법에 지지체 이식을 더할 경우 부종 감소의 속도는 1개월에 3.6%에서 1개월에 7.4%로 증가하였다.

현재 BioBridge를 이식하여 유방암 수술 이후 발생한 림프부종의 치료에 대한 전향적인 연구가 진행 중이다(Prospective Evaluation of a Surgical Solution for Breast Cancer-Associated Lymphedema; NCT02734979). 비록 아직 완전한 연구결과들이 나오지는 않았으나 나노섬유성 콜라겐 지지체를 이용한 림프부종의 치료 결과들이 곧 보고될 것으로 생각된다.

결론

보존적 치료에 반응하지 않는 이차성 림프부종은 여전히 임상적인 난제로 남아있다. 본 고에서 소개하는 인공적인 림프액 배액을 삽입하고 재건하는 새로운 치료 방법들은 기존 수술들 대비 덜 침습적인 방법으로 비교적 간단히 시행될 수 있는 장점이 있다. 또한 기존의 수술 치료들과도 병행하여 더 나은 치료 효과를 가져올 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgement

This paper was supported by Fund of Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Hospital, and the National Research Foundation of Korea (NRF) grant fun-

ded by the Korea government (MSIP; Ministry of Science, ICT & Future Planning) (NRF-2018R1D1A1A02043422).

REFERENCES

1. Olszewski WL, Ambujam PJ, Zaleska M, Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? *Lymphology* 2009;42:105-111.
2. Olszewski WL, Zaleska M. A novel method of edema fluid drainage in obstructive lymphedema of limbs by implantation of hydrophobic silicone tubes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:401-408.
3. Olszewski WL, Zaleska M. Treatment of postmastectomy lymphedema by bypassing the armpit with implanted silicone tubings. *Int Angiol* 2017;36:50-58.
4. Olszewski WL, Zaleska MI, Hydrabadi R, Banker M, Kurulkar P. Edema fluid can be successfully evacuated from the lymphedematous limbs by implantation of silicone tubings bypassing the site of flow obstruction long-term observations. *Lymphat Res Biol* 2019;17:557-564.
5. Huang NF, Okogbaa J, Lee JC, Jha A, Zaitseva TS, Paukshto MV, et al. The modulation of endothelial cell morphology, function, and survival using anisotropic nanofibrillar collagen scaffolds. *Biomaterials* 2013;34:4038-4047.
6. Hadamitzky C, Zaitseva TS, Bazalova-Carter M, Paukshto MV, Hou L, Strassberg Z, et al. Aligned nanofibrillar collagen scaffolds - Guiding lymphangiogenesis for treatment of acquired lymphedema. *Biomaterials* 2016;102:259-267.
7. Nguyen D, Dionyssiou D, Zaitseva T, Montenegro C, Sue G, P Deptula, et al. Aligned nanofibrillar collagen scaffolds can treat and prevent lymphedema in rats 2019. American Society of Reconstructive Microsurgery Annual Meeting, Palm Desert, CA. 2019. Available
8. Hadamitzky C, Zaitseva T, Paukshto M. Guided lymphangiogenesis for the treatment of lymphedema: preliminary clinical results. 6th World Symposium of Lymphedema Surgery, Barcelona, Spain, 2017. 7th International Symposium in Cancer Metastasis through the Lymphovascular System: Biology & Treatment, San Francisco, CA, 2017
9. Rochlin D, Paukshto M, Nguyen D. Nanofibrillar collagen scaffold implantation enhances lymphatic regeneration in conjunction with lymphaticovenous anastomosis or vascularized lymph node transfer. The 8th World Symposium for Lymphedema Surgery, Taoyuan, Taiwan, 2019