

정맥림프부종의 개요: 수술 및 시술의 역할

서울의료원 혈관외과

이경복

Overview of Phlebolymphe-
dema: Role of Surgery, Intervention

Kyung Bok Lee, MD

Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Seoul Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Phlebolymphe-
dema is the unavoidable complication of the unique hemodynamic relationship between the venous and lymphatic system. This study describes the pathophysiology and appropriate diagnosis and treatment strategy of phlebolymphe-
dema. It is hoped that this study will draw attention to the evaluation and treatment of venous disease in patients with lymphedema in actual clinical practice. The clinical manifestations of phlebolymphe-
dema occur as variety of skin symptoms such as stasis dermatitis, lipodermatosclerosis, lymphedema rubra. Basically, the diagnosis of phlebolymphe-
dema is based on detail history taking and physical examination. Duplex ultra-
sound is the most essential test for venous disease and is useful for evaluating the valvular insufficiency and venous obstruction. However, duplex ultrasound is less accurate due to the location and anatomical complexity of the abdo-
minal/pelvic veins, computed tomography and magnetic resonance imaging is used. In addition, intravascular ultrasound has not been introduced in many centers, but it is expected to be more widely used in the future because it is superior to venography for compressive and obstructive lesion of vein and can be guided during endovas-
cular intervention. Treatment should prioritize the treatment of chronic venous insufficiency (CVI) over the treat-
ment of lymphedema. In recent years, the active introduction of endovascular intervention to CVI, treatment and research using it are in progress. Among the many causes of lymphedema, Phlebolymphe-
dema is the only disease that can be cured by treatment of venous lesion accompanying lymphedema treatment. Therefore, it is thought important to consider the possibility of associated venous lesions in lymphedema patients.

Key Words: Phlebolymphe-
dema • Chronic venous insufficiency • Ultrasound • Intravascular ultrasound •
Endovascular intervention

서 론

림프부종은 림프수송장애(lymphatic transport disorder)

로 인하여 림프운반이 감소함에 따라 고단백 간질액(high pro-
tein interstitial fluid)이 조직의 간질에 축적되는 상태에서의
“저출량 실패(low output failure)”로 정의된다[1]. 림프부종
은 일차성 림프부종과 이차성 림프부종으로 분류되며, 일차성
림프부종은 선천성 혹은 특발성(idiopathic) 원인으로 발생한다.
이차성 림프부종은 기생충, 수술, 방사선, 또는 감염 등으로
인해 림프구조가 손상됨으로 발생하는 림프부종이다. 이중 수
술과 방사선으로 인한 국소 림프절의 손상은 서양에서 이차성
림프부종의 주요 원인으로 알려져 있다[2]. Phlebolymphe-
dema

► Received: May 2, 2021, ► Accepted: May 11, 2021
Address for correspondence: **Kyung Bok Lee**, MD, PhD
Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, 156
Sinnae-ro, Jungnang-gu, Seoul 02053, Republic of Korea
Tel: +82-2-2576-7871, Fax: +82-2-2276-7093
E-mail: kblee0925@mac.com

는 하나의 “분리할 수 없는” 시스템으로서 정맥과 림프 순환 시스템 사이의 혈액학적 독특한 관계에 따른 피할 수 없는 결과이다. 정맥계와 림프계는 사용된 혈액을 조직 밖으로 운반하기 위해 상호 의존적인 이중 유출 순환 시스템(dual outflow system of circulation)이다[3-5]. 따라서 한 시스템의 이상은 다른 시스템에 추가적인 부담을 부과하고, 한 시스템의 장기적인 이상은 이러한 이중 시스템의 전체적인 이상으로 이어져 Phlebolympheidema가 발생하게 된다.

진행성(advanced) 만성 정맥질환(chronic venous disease, CVD) 환자의 경우 20-30%에서 과부하 또는 재발성 붓와직염(recurrent cellulitis)으로 인한 이차 손상으로 인해 림프계의 기능 장애와 관련이 있다[6-8]. Phlebolympheidema라는 용어는 이러한 정맥 기원의 림프부종을 지정하는데 다양하게 사용된다[9]. 일반 인구에서의 만성정맥질환(CVD)의 높은 발생률은 이러한 원인으로 인한 이차성 림프부종이 일차성 림프부종보다 몇 배 더 높은 유병률을 가진다. Phlebolympheidema는 일차 진료의들에게는 있어 일반적인 질환이 아니며, 하지 부종은 종종 임상적 근거에서만 “일차성 림프부종”으로 분류되며, 이는 일차성 림프부종에만 국한되지 않기 때문에 일반적으로 신뢰할 수 없다. 종종 전신질환(울혈성 심부전, 간경변 또는 신병증)을 포함하여 여러 요인들이 작용하여 문제를 악화시키고 림프계가 간질액(interstitial fluids)과 거대분자(macromolecules)들을 배출할 수 없게 한다[10]. Phlebolympheidema는 가능한 전신 기여자(systemic contributors)들과 결합하여 정맥계 또는 림프계의 부전(insufficiency)으로 인해 간질 공간에 간질성 단백질이 풍부한 체액이 축적된다. 본 논문은 phlebolympheidema의 병태생리와 적절한 진단 및 치료에 중점을 두고 기술하였다. 본 논문을 통해 실제 임상에서 림프부종 환자에 대한 정맥계 질환의 평가와 치료에 관심을 갖게 되기를 희망한다.

본 론

1. 병태생리(Pathophysiology)

만성정맥부전(chronic venous insufficiency, CVI)은 관통 정맥의 단방향 판막 시스템(one-way valvular system)의 기능 이상 및 심부정맥의 심부정맥 신경총(deep venous plexus) 부전으로 인해 발생한다. 이러한 판막기능의 장애는 정맥혈이

표재성 정맥 시스템으로의 역류를 초래한다. 판막 기능의 상실은 노화와 관련한 판막부전, 심부정맥혈전증(deep venous thrombosis, DVT), 수술, 기타 다른 원인으로 인해 발생하게 된다. 발생률은 50세 환자에서 약 6-7%이며, 70세 환자에서는 20% 정도로 증가하게 된다.

만성정맥부전(CVI)로 인하여 조직 수준에서 과도한 체액 부하(excessive fluid load)가 발생하여 모세혈관 시스템의 “check and balance” 기능에 림프계의 추가적인 부하가 발생하게 된다. 이 과부하가 정상적인 림프 보상(compensation)의 최대 용량을 초과할 경우 초기에는 기능이 강화되나, 림프관 자체가 손상되면 림프계의 “safety valve insufficiency”가 발생하여 결국 만성림프부전(chronic venous insufficiency)로 이어진다.

누운자세에서 동맥압은 약 100 mmHg이고 정맥압은 약 8 mmHg 정도이다[10]. 서 있는 자세에서는 정수압(hydrostatic pressure)이 증가하기 때문에 하지 정맥의 압력은 증가하게 된다. 서 있으면 정수압(hydrostatic pressure)이 증가하고 삼투압(oncotic pressure)이 감소하여 모세혈관의 수동충혈(passive hyperemia)이 발생한다. 걷고 있을 때의 하지 정맥 압력은 25 mmHg 이하로 감소되는데, 이 압력은 정상 보행정맥 고혈압으로 간주되며, 누운 상태에서의 정맥 압력은 8 mmHg 보다 훨씬 낮다.

심부정맥혈전증(DVT) 환자에서 정맥혈관이 막히면 정맥 고혈압(venous hypertension)의 증가하여 정맥의 수동충혈(passive hyperemia)이 발생한다. 결과적으로 간질액(interstitial fluid)의 축적과 근막하 부종(subfascial edema)을 초래하고 구획 압력(compartment pressure)을 증가시킨다. 이때 간질액을 배출시키는 것이 림프계의 역할이다. 하지만 림프계의 배출능력을 압도하게 되면 간질액이 더 축적되고, 간질에 림프액이 축적되면 조직 섬유증(tissue fibrosis)을 유발하는 전 염증 상태(proinflammatory state)가 된다. 급성염증은 판막 침판의 장기적인 파괴를 초래한다. 중증의 심부정맥혈전증(DVT)에서는 근막하 부종(subfascial edema)이 나타나며, 이는 임상적으로 매우 단단하며, 검사 시에 긴장된(tense feel)느낌을 준다. 근막하 부종(subfascial edema)은 더 깊은 조직에 영향을 미치는 반면 지방피부경화증(lipodermatosclerosis, LDS)는 진피 피부층(dermal skin layer)에만 영향을 끼친다는 점에서 근막하 부종(subfascial edema)은 지방피부경화증

(LDS)과 구분된다. 심부정맥혈전증(DVT) 후 발생하는 혈전 후 증후군(post-thrombotic syndrome, PTS)에서 조직화된(organized) 심부정맥혈전증(DVT)는 재개통을 동반하는 결합조직(connective tissue)로 대체되어 장기적인 정맥 고혈압을 유발한다. Phlebolymphe-dema의 임상 양상은 심부정맥혈전증(DVT)으로 인해 발생한 만성정맥부전(CVI) 및 만성림프부전(chronic lymphatic insufficiency, CLI)의 정도나 범위 등에 따라 매우 다양하게 발현된다. 만성정맥부전(CVI)에서 발생한 궤양이 치유에 저항하는 상태가 되면 만성정맥부전(CVI)과 만성림프부종(CLI)에 의해 발생하는 정맥성 부종(phlebogenic edema)과 림프성 부종(lymphogenic edema)이 결합된 상태인 이차성 정맥림프 부종(secondary phlebolymphe-dema)이 나타난다. 이 새로운 “림프-정맥 부종(lymphatic-venous edema) 상태는 실제로 만성정맥부전(CVI)에 의해 침전된 림프부전으로 과도한 세포간질액의 축적이 나타난다[10]. 중증의 경우에는 보행으로 인해 정맥의 유출량을 압도하는 동맥의 유입이 발생하여 보행 중에 더 높은 압력을 생성하여 정맥 파행을 유발한다. 이러한 정맥 파행은 팔다리를 거상하여 정맥 압력을 줄여 통증이 완화될 때까지 계속된다.

만성정맥부전(CVI)에서 이미 넓어진 내피사이 간격(inter-endothelial junction)은 백혈구 누출(diapedesis)로 인해 더 넓어진다. 넓어진 내피사이 간격(interendothelial junction)은 적혈구 누출(diapedesis)을 야기시켜 만성정맥부전(CVI)에서 볼 수 있는 전형적인 혈철소증(hemosiderosis)로 나타난다. 모세혈관의 투과성 증가는 단백질의 추가 유출로 이어진다.

이렇게 단백질과 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokines)들은 조직 섬유화(tissue fibrosis)를 유발한다. 이러한 일련의 복잡한 과정을 지방피부경화증(lipodermatosclerosis, LDS)라고 부른다. 일부 림프부종 교과서는 지방피부경화증(LDS)은 충혈(hyperemia)을 처리할 수 있는 림프관(lymphatics)의 부전(insufficiency)과 초미세 여과액 증가로 인해 발생한다고 설명한다.

간질 공간(interstitial space)에 단백질이 존재하면 전염증 상태(proinflammatory state)가 된다. 이러한 단백질 축적은 신체가 이를 제거하려고 하면서 염증과정(inflammatory process)을 유발하게 된다.

피부의 틈새(break)는 단백질이 풍부한 간질 공간을 통해 박테리아의 유입을 야기시킨다. 몇몇 전문가들은 이러한 단백질이 미생물(microorganisms)을 위한 배지(substrate) 역할을 한다고 생각한다. 림프부종 환자에서 더 높은 비율과 중증의 봉와직염(cellulitis)의 발생에 기여하는 것은 염증과정과 그에 따른 면역 시스템의 변화이다. 이러한 감염은 취약한 림프 수집기(lymphatic collector)의 외상과 상흔(scarring)을 증가시켜 림프계의 추가 손상을 일으킨다. 반복적인 감염은 남아있는 림프관에 계단식 손상(Stairstep type damage)을 일으킬 수 있으며, 추가적인 감염이 발생할 때마다 이런 식으로 림프부종은 악화되게 된다. 림프계가 간질액의 부하를 조절할 수 없게 되면 체액 단백질이 축적된다. 이 단백질은 그 자체가 삼투압을 가지고 있어 체액과 단백질이 축적되어 하지 부종이 발생한다. 유체부하가 림프계의 최대 수송 능력을 초과하게 되면 phlebolymphe-dema의 임상 소견으로 발현되기 때문에 이를 “동적 부전(dynamic insufficiency)”라고 한다[4]. 이에 반해 “기계적 부전(mechanical insufficiency)”는 림프계가 손상되어 수송능력(transport capacity)이 감소할 때 발생하며 수술, 외상, 방사선, 이전 감염(previous infection) 등으로 인해 림프관의 손상으로 발생한다. 때때로 동적 부전(dynamic insufficiency)과 기계적 부전(mechanical insufficiency)의 조합으로 발생하기도 한다. 림프계가 손상되거나(기계적 부전), 초미세여과액(ultrafiltrate)의 부하가 림프계의 배수 능력보다 커지면(동적 부전), 단백질과 거대분자(macromolecules)가 간질에 축적된다. 이러한 단백질은 그 자체에 삼투압(oncotic pressure)을 가지고 있어 임상적으로 의미있는 림프부종이 발현되게 된다. 또한 이러한 단백질의 존재는 림프부종의 후기 단계에서 볼 수 있는 비가역적 변화로 이어지는 염증성 연쇄 반응(cascade)을 유도한다.

2. 증상(Symptoms and signs)

1) 정체성 피부염(Stasis dermatitis)

정체성 피부염(stasis dermatitis)은 흔한 염증성 피부질환이며, 만성정맥부전(CVI)의 대부분에서 첫번째 나타나는 피부 후유증이기도 하다. 또한 정맥궤양과 지방피부경화증(LDS)의 전조(precursor)이기도 하다. 정체성 피부염(stasis dermatitis)

는 정맥 고혈압의 직접적인 결과이다. 증가된 정수압(hydrostatic pressure)이 진피의 모세순환(microcirculation)으로 전달되어 모세혈관의 투과성과 섬유소원(fibrinogen)의 누출이 증가한다. 섬유소원(fibrinogen) 누출과 섬유소원(fibrinogen) 활동 감소는 섬유소 커프(fibrin cuff)를 유발하는 것을 생각된다. 결과적으로 이러한 과정은 조직의 저산소증(hypoxia)과 세포 손상(cell damage)을 초래한다. 임상 양상으로는 서서히 발생하는 가려움증(insidious onset of pruritus), 적갈색 피부변색(reddish-brown skin discoloration) 및 과다색소침착(hyperpigmentation)을 보인다(Fig. 1). 이러한 혈철소(hemosiderin)의 진피 침착은 분해된 혈관의 적혈구(degraded extravasated erythrocyte)에서 유래하며, 이를 혈철소증(hemosiderosis)라고 한다. 정체성 피부염(stasis dermatitis)이 진행함에 따라 비늘과 같은 습진 첩포(scaling eczematous patches)들이 발생한다. 내측 발목부위가 가장 흔히 발생하는 부위이다. 병변이 원주방향으로 진행하게 되면 스타킹 홍색피부증(stocking erythroderma)이 생긴다.

정체성 피부염(stasis dermatitis)의 치료는 압박치료와 함께 국소 연화제를 이용하여 피부의 수분을 최대화한다. 정체성 피부염(stasis dermatitis)에 대한 FDA 승인 약물은 국소 비스테로이드 칼신뉴린 억제제(topical nonsteroidal calcineurin inhibitor), 타크로리무스(tacrolimus), 피메크로리무스(pimecrolimus)이다. 고역가의 스테로이드(high-potency steroid) 사용은 권장되지 않는다.

스(pimecrolimus)이다. 고역가의 스테로이드(high-potency steroid) 사용은 권장되지 않는다.

2) 지방피부경화증(Lipodermatosclerosis, LDS)

지방피부경화증(LDS)은 하지의 피부병변으로 지방층염(피하지방 염증)의 일종이다. 피부 섬유증 및 색소침착으로 피부 경화로 나타난다(Fig. 2)[11]. 전형적으로 “뒤집힌 삼페인병” 또는 “볼링 핀” 모양이 될 수 있다.

급성(acute) 지방피부경화증(LDS)은 발적(redness), 압통(tenderness), 온기증가(increased warmth), 통증을 동반한 염증(painful inflammation)이 있어 봉와직염(cellulitis)과 비슷한 증상을 보인다[12,13]. 지방피부경화증(LDS)은 진피와 피하에 변화가 있을 때 발생하면 협착성 지방층염(constricting panniculitis)을 유발한다. 급성 지방피부경화증(LDS)는 대부분에서 만성정맥부전(CVI)과 연관된다[12].

만성(chronic) 지방피부경화증(LDS)은 통증과 국소 비후(localized thickening), 흰색 위축(atrophie blanche)을 유발한다(작은 흰색 흉터부위로 보임). 조직 섬유증(tissue fibrosis)은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 백혈구의 활성화(leukocyte activation)와 사이토카인의 상향조절(upregulation of proinflammatory cytokines)을 보여주는 분명한 증거는 있다. 대식세포는 변형성장인자(transforming growth factor beta, TGF- β)를 방출하여 섬유 아세포(fibroblast)를 자극하



Fig. 1. Hyman DA, Cohen PR. Stasis dermatitis as a complication of recurrent levofloxacin-associated bilateral leg edema. *Dermatol Online J* 2013;19:20399.



Fig. 2. Geyer MJ, Brienza DM, Chib V, Wang J. Quantifying fibrosis in venous disease: mechanical properties of lipodermatosclerotic and healthy tissue. *Adv Skin Wound Care* 2004;17:131-142.

여 더 많은 콜라겐(collagen)과 결합조직 단백질(connective tissue proteins)을 합성하도록 한다.

지방피부경화증(LDS)의 진단을 위한 조직 검사는 조직검사 후에 검사 부위의 치유가 느리기 때문에 적극적으로 추천되지 않으며, 감염이 없는 상태에서 임상적 추론에 근거한 진단이 권장된다.

지방피부경화증(LDS)와 급성 지방피부경화증(acute LDS)은 종종 압박치료를 통해 부종이 감소되면 점차 부드러워지고 증상 자체도 개선된다. 압박치료는 다층(multilayer) 혹은 짧은(short-stretch) 스트레치 붕대를 사용한다. 림프부종에 대한 임상적 증거가 있는 경우에는 도수 림프배액(manual lymph drainage) 또는 짧은 스트레치(short-stretch) 붕대가 권장된다. 급성 지방피부경화증(acute LDS)에 대한 내과적 치료는 stanozolol 2 mg 하루 두 번씩 8주간 사용이 권장된다. Stanozolol은 안드로젠 효과가 낮고, 3-4주 이내에 통증을 크게 줄일 수 있다. 따라서 급성 지방피부경화증(acute LDS)로 인한 통증 때문에 압박치료를 견딜 수 없는 환자에게 사용된다.

3) Kaposi-Stemmer's sign

하지부종에서 림프부종의 전형적인 진단은 Kaposi-Stemmer's sign에 의해서 이루어진다. Kaposi-Stemmer's sign은 두번째 발가락 기저부(base of the second toe)에서 피부주름이 잡히는 능력을 평가한다(Fig. 2). Kaposi-Stemmer's sign은 두번째 발가락 기저부의 등쪽 피부(skin on the dorsum)가 손가락 사이에 접혀서 끼일 수 없을 때 양성으로 판정한다. 피부가 텐트처럼 늘어나지 않는 경우 간질액의 재분배(redistribution)를 방해하는 림프 단백질과 체액이 있음을 가리킨다. Kaposi-Stemmer's sign이 양성인 경우에는 림프부종 진단이 가능하다. 그러나 Kaposi-Stemmer's sign이 음성이라고 하더라도 환자가 림프부종이 아닐 것이라고 배제할 수는 없다.

4) Lymphedema rubra

Lymphedema rubra는 붓와적염으로 잘 못 진단될 수도 있는 병변이 있는 피부의 흰색 발적(blanching redness)을 의미한다(Fig. 3). 이러한 환자들은 전형적으로 발열의 병력이 없으며, 항생제 치료에도 불구하고 호전이 없다는 특징을 가진다. Lymphedema rubra는 간질에서 고단백질 체액(high pro-

tein content fluid)으로 인한 전 염증성 변화(proinflammatory change)로 인해 염증성 충혈(inflammatory hyperemia)이 나타난다. 이 징후는 초기의 지방피부경화성(early lipodermatosclerotic) 염증 과정(inflammatory process)을 가리킨다.

5) Mixed edema

혼합된 원인의 하지부종은 수많은 원인을 가질 수 있으며, 사실 환자가 하지부종의 원인으로 여러가지 요인을 갖는 것이 드문 일은 아니다. 만성정맥부전(CVI) 외에도 다른 많은 원인들이 만성 하지부종을 야기시킬 수 있으며, 그 중증도에 따라 이차성 림프부종을 일으킬 수 있다. 당뇨병성 신경병증에 사용되는 리리카(lyrica®, Pregabalin)는 하지부종의 흔한 원인이며, 용량에 의존하여 17-27%까지도 발생하는 것으로 알려져 있다[14].

비만 또한 정맥 고혈압(venous hypertension)의 흔한 원인이며, 만성정맥부전(CVI), 지방피부경화증(LDS), phlebolymphe-dema이 주요 위험인자이다. 복부비만(abdominal obesity)은 하대정맥(inferior vena cava)과 총장골정맥(common iliac vein)을 통해 대퇴정맥(femoral vein)으로 직접 전달되는 복강 내의 압력을 증가시켜 이러한 압력이 하지의 표재성 및 심부정맥에 영향을 끼치게 된다. 결국 복부비만(abdominal obesity)은 만성정맥부전(CVI)을 악화시키고, phlebolymphe-dema의 발생

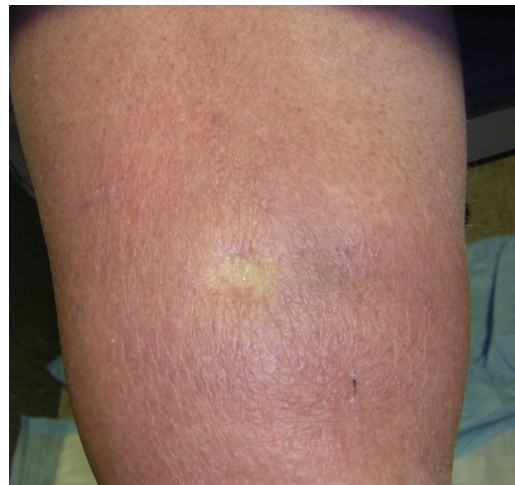


Fig. 3. Farrow W. Phlebolymphe-dema-a common under-diagnosed and undertreated problem in the wound care clinic. J Am Col Certif Wound Spec 2010;2:14-23.

위험을 증가시키게 된다.

3. 진단(Diagnosis)

기본적으로 phlebolymphe¹dema의 진단은 병력 청취 및 이학적 검사를 토대로 한다. 실제로 만성정맥부전(CVI)과 림프부종을 다른 질환과 감별하는 것은 그렇게 어렵지 않다. Phlebolymphe¹dema를 환자는 흔히 발목의 과다색소침착(hyperpigmentation)과 같은 피부병변을 동반하기 이를 토대로 정맥부전(venous insufficiency)을 진단하고, 향후 진단과 치료 방법을 결정할 수 있다.

또한, phlebolymphe¹dema 진단을 위해서 다양한 영상의학적 검사를 시행하게 된다(Table 1). Radionuclide lymphoscintigraphy는 림프부전(lymphatic insufficiency)의 진단을 위해 흔히 사용되며, 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)는 정맥계의 역류 및 폐색 진단을 위한 영상의학적 검사이다. 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)와 lymphoscintigraphy는 phlebolymphe¹dema 진단을 위하여 반드시 시행해야 하는 기본적인 필수적인 검사 방법이다. CT (computed tomography)와 MRV (magnetic resonance venography)도 장골정맥 및 대퇴정맥의 폐색을 진단하는데 이용된다.

1) 듀플렉스 초음파(Duplex ultrasound) 검사

듀플렉스 초음파(duplex ultrasound) 검사는 판막부전(valvular insufficiency)과 정맥폐색(venous obstruction)을 검

사하고 정맥의 해부를 평가하는데 가장 유용한 비침습적 검사이다. 이 초음파 검사는 정맥 압축성(vein compressibility), 정맥벽 변화, 판막 순응도(valvular compliance)를 평가하고 정맥의 패턴(venous pattern)을 직접적으로 지도화(mapping)할 수 있다. Phlebolymphe¹dema의 주요 원인인 심부정맥혈전증(DVT)을 진단하는데 있어 듀플렉스 초음파 검사(duplex ultrasound)는 정맥 폐색(venous obstruction)에 대한 검사로 검사하는 정맥에서의 비압축성(non-compressibility)과 컬러 도플러에서의 혈류흐름의 소실로 진단하게 된다. 판막부전(valvular insufficiency)은 Valsalva maneuver에서 하지 압박법을 시행하여 정맥의 역류를 촉진시킴으로써 진단할 수 있다. 판막부전(valvular insufficiency)은 정맥압박법(venous compression maneuver) 후 정맥역류시간(venous reflux time)을 측정함으로써 결정할 수 있다. 무릎위의 정맥들(대퇴정맥 및 슬와정맥, femoral vein and popliteal vein)에서는 1초 이상이며, 표재성 정맥, 관통정맥, 무릎아래 정맥들(후경골정맥 및 비골정맥, posterior tibial vein and peroneal vein)에서는 0.5초 이상의 역류시간(reflux time)이 병적 역류(pathologic reflux)의 기준이 된다. 비록 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound) 검사가 정맥의 판막 부전(valvular insufficiency) 및 폐색(obstruction)을 진단하기 위한 표준 검사이기는 하지만, 초음파 검사의 이상 소견없이 정맥압 증가의 결과로 인해 만성정맥부전(CVI)이 발생할 수 있기 때문에 초음파 검사상 이상 소견이 없다고 해서 정맥부전(venous insufficiency)을 배제해서는 안된다.

2) Lymphoscintigraphy

현재 lymphoscintigraphy는 림프부종이 의심되는 환자에서 진단을 위해 사용되는 일차적인 검사이다. 이 기술은 지난 수십년동안 계속해서 개선되어 현재는 신뢰할 수 있고, 재현 가능한 기술로 입증되었다[15]. 하지만 이 검사 자체만으로는 일차성 림프부종과 이차성 림프부종 모두에서 림프절의 시각화(visualization)가 지연(delayed)되거나, 없을 수(absent) 있기 때문에 이들 질환을 감별할 수는 없다.

이 기술은 알려진 부작용도 없고 또한 비침습적 검사이다. 또한 검사 중에도 피폭되는 방사선량이 매우 적어 치료 후에도 반복적으로 시행할 수 있다는 장점을 가진다[16]. 하지의

Table 1. Imaging studies in phlebolymphe¹dema

Duplex ultrasound
Lymphoscintigraphy
Computed tomography, venography
Magnetic resonance image, lymphangiography, venography
Venography
Intravascular ultrasound
Fluorescence microlymphography
Laser-Doppler flowmetry
Tonometry
Intra-lymphatic pressure measurement
Indocyanine green imaging
Water volumetry
Tape measurement
Multi-frequency bioimpedance spectroscopy
Laser volumetry
Optoelectronic volumetry

lymphoscintigraphy에서 가장 많이 사용하는 방법은 ^{99m}Tc sulfur colloid를 0.10 mL의 식염수에 현탁 시킨 후 환자의 양 하지의 첫번째 발가락과 두번째 발가락 사이의 공간에 주사 직후 2분간 마사지 한다. 고해상도의 collimator가 사용되고 카메라 속도는 8 cm/min, 적어도 300,000의 이미지를 얻어야 한다. 점(spot) 및 전신(whole-body) 이미지는 3-4시간 동안 획득한다.

정상적인 lymphoscintigraphy 소견은 radionuclide의 대칭이동이 분리된 림프관을 통해 관찰되어야 하며(종아리당 3-5개, 허벅지당 1-5개), 그 다음으로 장골서혜부(ilioinguinal) 림프절의 양측 시각화(visualization)가 1시간 이내에 발생한다. 비정상적 lymphoscintigraphy 소견은 림프 흐름의 중단(interruption of lymphatic flow), 우회 림프관(collateral lymph vessels), 진피역류(dermal backflow), 지연흐름(delayed flow), 지연된 시각화 및 비시각화(delayed visualization or non-visualization of lymph nodes), 감소된 수의 림프절 및 림프관 확장이 나타나며, 중증의 경우에는 림프계(lymphatic system)의 시각화(visualization)가 전혀 나타나지 않는다. 최근에는 Lymphoscintigraphy를 이용한 정성 분석에서도 림프부종을 진단하고 배제하는데 있어서 높은 정확도를 보이는데 민감도(sensitivity) 92%, 특이도(specificity) 100%에 달한다는 보고도 있다[17].

3) CT and MRI

외상병력, 수술, 방사선 치료 등으로 인해 phlebolymphe-dema가 발생하였을 때 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)는 상지 및 하지의 정맥 병변의 진단에 대한 우수한 정확도를 보이나 복부 및 골반 부위의 정맥에 대해서는 초음파(ultrasound)의 진단력 감소와 복강내의 해부학적 복잡성 때문에 듀플렉스 초음파 검사(duplex ultrasound)의 정확성이 떨어지기 때문에 MR 정맥조영술(MR venography, MRV), CT 정맥조영술(CT venography), 혈관내 초음파(intravascular ultrasound, IVUS)를 적절히 이용할 수 있다[18-20]. CT 및 MR 기술은 지속적으로 림프부종의 진단에 사용되었으며, 신생물(neoplasm)이 phlebolymphe-dema와 연관된 경우뿐 아니라, 림프/정맥 유출에서 복부-골반 이상이 의심되는 경우에 필수적인 검사 방법으로 듀플렉스 초음파의 객관적 한계를 극복하고

lymphoscintigraphy의 결과에 상호보완적인 데이터를 제공한다. 사실 CT는 림프부종 자체를 진단하기 위해서는 거의 사용되지 않는다. 하지만 phlebolymphe-dema에서는 정맥 병변을 진단하고, 병변의 위치 및 범위를 평가하기 위해서 사용된다. 복강내나 골반의 정맥은 깊이 위치하고 있고, 복강내 가스로 인해 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)는 검사에 한계가 있어 이를 극복하기 위해 CTV가 사용되어 진다. CTV는 복강 내나 골반의 정맥폐색 진단에 이용되며, phlebolymphe-dema의 흔한 원인인 DVT로 인한 혈전 후 증후군(PTS) 진단에 유용하다. 또한 CTV는 정맥폐색으로 인해 카테터 유도 혈전용해술(catheter-directed thrombolysis)을 시행할 때 시술계획을 수립하기 위한 필수적인 검사법이다. MR 이미지는 lymphedema 자체의 정확한 진단을 도울 수 있다. Lymphedema의 평가를 위해서 MR 이미지는 gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) 정맥주사 후 관상(coronal) 및 축방향(axial) T1 spin echo (SE), T2, turbo spin echo (TSE), fat-suppressed T2 sequences, 축방향 T1 SE를 이용한다. MR 이미지에서는 체액에 해당하는 신호강도(signal intensity)를 갖는 피하조직의 벌집모양(honeycomb) 패턴과 섬유증(fibrosis) 소견을 보인다. 관상(coronal) T1 이미지에서 가장 잘 보이는 벌집모양 패턴과 축방향(axial) spectral pre-saturation with inversion recovery (SPIR) T2 이미지에서의 체액의 축적은 림프부종 진단에 진단적이다. 하지만 gadolinium DTPA에서는 더 이상의 추가정보까지는 제공하지 못한다.

4) 혈관내 초음파(Intravascular ultrasound, IVUS)

정맥질환에 가장 많이 사용되는 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)는 장골정맥 병변의 진단에 민감하지 않고, 최근에는 비교적 자주 이용되지는 않지만, 전통적인 정맥질환에 대한 대표적인 표준 검사인 정맥 조영술(venography)은 교정 가능한 정맥 병변의 50% 가량 놓칠 수 있다[21-23]. 최근 나온 검사 방법인 혈관내 초음파(IVUS)는 정맥 영상에 있어 더 정확하기는 하지만, 아직 전문적인 정맥 센터에서조차 이를 많이 채택하지는 않고 있다[24]. 혈관내 초음파(IVUS)는 정맥의 단면(cross-sectional area)에 관해 우수한 영상을 제공하고, 정맥 조영술(venography) 보다 압박(compressive) 또는 폐색성(obstructive) 병변의 발견 및 특징화에 더 민감하기 때문에

연구 및 중재적 시술에 부수적으로 중요하게 이용된다. 혈관 내 초음파(IVUS)는 phlebolympheidema에서 복부 및 골반내 정맥 병변에 대한 평가뿐 아니라, 혈관내 중재적 시술(endovascular intervention)을 인도(guiding) 하는데 매우 유용하다. 혈관내 초음파 검사(IVUS)는 침습적 방법이지만, 정맥의 압박(compression) 및 협착(stenosis)에 대해 85%의 민감도를 보인다[25]. 혈관내 초음파(IVUS)는 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound), CT, MRI 소견이 결정적이지 않을 때도 매우 유용하게 정맥 병변을 진단할 수 있다. 정맥내 초음파(IVUS)는 아직 많은 센터에서 도입되지는 않았으나, 정맥 병변, 특히 phlebolympheidema의 원인이 되는 압박(compression) 및 폐색(obstruction)에 대한 진단력이 전통적인 표준 검사인 정맥 조영술(venography) 보다 우수하고, 또한 정맥 병변에 대한 중재적 혈관내 시술(endovascular intervention) 시 정맥의 직경 측정, 스텐트 직경 및 길이 결정, 스텐트 삽입술 후 평가에 있어 결정적으로 많은 도움을 주기 때문에 향후 정맥 질환의 진단 및 치료에 더 많이 이용될 것으로 기대된다.

4. 치료(Treatment)

일반적으로 Phlebolympheidema 치료는 림프 기형(lymphatic malformation)과 같은 특수한 상황이 없는 한 림프부종의 치료보다 만성정맥부전(CVI)의 치료를 보다 우선시해야 한다. Phlebolympheidema 치료는 기본적으로 통합 치료 프로토콜을 적용해야 하며, 가능한 원인 질환의 치료에 중점을 두어야 한다.

혈전 후 증후군(PTS)과 연관된 Phlebolympheidema는 지난 몇 년동안 재건수술 치료가 제안되어 적절하게 선택된 환자에서 흥미로운 결과를 얻었다. 하지만 최근에는 중재적 혈관내 치료술(endovascular intervention)의 발전으로 이를

이용한 치료가 시도되고 있다. 현재 혈전용해술 및 스텐트 삽입술을 이용한 중재적 혈관내 치료술(endovascular intervention)은 큰 인기를 얻고 있으며, 특히 하대정맥(inferior vena cava) - 장골정맥(iliac vein)의 폐색 병변에 활발히 도입되고 있는 실정이다. 실제로 이러한 치료 시행 후 일부에서는 lymphoscintigraphy의 개선까지도 보고되고 있다[26].

2012년 Raju 등은 림프관조영술(lymphangiography)를 시행한 주관적 만성정맥부전 증상을 호소하는 245명의 환자를 대상으로 스텐트 삽입술을 시행한 그룹과 시행치 않은 그룹으로 나누어 그 결과를 분석하였다[2]. 혈관내 초음파(IVUS)는 압박치료나 보존적 치료가 실패한 환자들에서 고려되었다. 혈관내 초음파(IVUS)는 폐색성 병변에 대해 진단 및 스텐트 교정술에 이용되었다. Wallstent (Boston Scientific, Watertown, Mass)가 기본적으로 사용하였으며, 아스피린이 스텐트 유지를 위해 이상적으로 사용되었다. 외파린은 혈정발현경향(thrombophilia), 재발성 혈전증(recurrent thrombosis), 유발되지 않은 혈전증 환자(unprovoked thrombosis)에서 사용하였다. 압박치료는 스텐트 삽입술 후에도 계속 시행하였다. 스텐트 삽입술 후 비정상 림프관조영술(lymphangiography) 소견을 보이는 환자의 16%에서 완전한 부종의 완화를 보였으며, 정상 림프관조영술(lymphangiography)를 보이는 환자에서는 44%에서 완전한 부종의 완화를 보였다. 부분적 부종 완화는 비정상 림프관조영술(lymphangiography)에서는 45%, 정상 림프관조영술(lymphangiography)에서는 66%에서 부분적 부종 완화의 소견을 보이는 것으로 보고하였다. 비정상 림프관조영술(lymphangiography) 소견은 스텐트 삽입 수 후에 25%의 환자에서 호전 또는 정상화 되었다[2]. 저자들은 혈관내 초음파(IVUS)가 림프부종과 연관된 또는 발생 원인으로 정맥

Table 2. Treatment strategy of phlebolympheidema

Compression therapy - Bandages and/or garments
Medium/low elasticity stocking
Drugs - Anticoagulants, phlebo-lymphotropic drugs (coumarin, diosmin, rutin), NAID, corticoid
Manual lymphatic drainage (MLD)
Electro-medical devices such as sequential intermittent pneumatic compression, electro-ultrasound wave devices
Calf-pump stimulators and laser-based treatment
Topical treatment
Rehabilitation exercise and veno-lymphatic hygiene rules
Psychological support
Skin care to reduce and to prevent infection and to improve skin trophism

폐색을 배제하는데 유용한 검사 방법이라고 추천하였으며, 정맥폐색을 교정하기 위한 스텐트 삽입술은 정상 림프 기능을 가진 환자들 만큼은 좋지는 않지만, 비정상 림프기능을 가진 환자에서도 좋은 임상 결과를 가져올 수 있다고 하였다.

또 다른 연구를 보면 림프부종은 이학적 검사와 임상적 특징으로 진단하고, 정맥병변은 정맥조영술(venography)로 진단된 17명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 혈전용해술(thrombolysis), 정맥성형술(venoplasty), 스텐트 삽입술로 치료를 시행하고, 그 결과를 평가하였다[27]. 경피적 혈관내 정맥성형술은 17명 모두에서 시행하였으며, 16명에서 성공적으로 시행되었다. 스텐트 삽입술은 7명의 상지부종의 환자 중 3명에서 시행하였으며, 하지부종을 동반한 10명의 모든 환자에서 스텐트 삽입술을 시행하였다. 시술 결과 17명의 환자 중 16명에서 임상증상의 개선(94.1%)을 보였다. 본 연구에서는 정맥협착의 중등도는 혈관내 초음파(IVUS)와 비교하여 수술 전 대퇴정맥조영술(transfemoral venography)에 비해 과소평가 되었으며, 대퇴정맥조영술(transfemoral venography)은 혈관내 초음파에서 정맥병변의 증거가 있는 경우에도 이에 대한 발견을 실패한 경우도 있었다. 정맥폐색의 원인으로는 혈전 후 증후군(PTS)이 9명, 비혈전성(nonthrombotic)이 17명이었다. 치료 결과 17명의 환자 중 10명에서 lymphoscintigraphy 소견상에서 정상화 되었으며, 9명에서는 호전되었으나 비정상, 7명에서는 변화가 없었다. 1년간의 추적 조사를 통하여 26명의 환자중 16명(61.5%)에서 부종의 완화 소견을 보였다[27]. 본 연구의 결과는 lymphoscintigraphy로 림프부종을 진단받은 환자가 보존적 치료를 기반으로 하고, 추가적인 정맥검사를 받을 수 있음을 시사한다. 정맥병변의 교정은 lymphoscintigraphy의 정상화 혹은 개선을 이룰 수 있으며, 정맥 스텐트 삽입술 후 실제 lymphoscintigraphy 상에서 개선되지 않더라도 상당할 증상 완화를 가져올 수도 있다는 것을 확인하였다.

이렇게 일부에서 이긴 하지만, phlebolymphe-dema에 혈관내 치료법(endovascular intervention)이 대정맥-장골정맥협착 및 폐색 환자에서 시도되고 있으며, 치료 후 혈액학적 및 임상적 호전을 보고하고 있다.

또한 비교적 드물기는 하지만, 혈전 후 증후군을 동반한 하지정맥류에 대한 거품경화요법(foam sclerotherapy)도 시도되고 있다[28-30]. 하지만 이는 연약한(fragile) 사지 조직에는 영향이 매우 적으며, 선택적 사례에 대해 이러한 치료가 제안된

다. 이러한 미니 침습 수술은 현재도 여전히 시행되고 있으며, phlebolymphe-dema 환자에서 혈전 후 하지정맥류를 치료하기 전에 심부정맥의 개존이 기본 전제 조건으로 인식되고 있으나, 이러한 치료에 대한 적응증은 아직 여전히 논쟁의 여지가 있다.

또한 활동성 정맥궤양이 존재하는 경우 phlebolymphe-dema의 치료는 궤양 부위의 변연절제술(debridement), 육아조직 생성, 궤양부위의 2차 치유를 동반한 국소치료를 함께 시행해야 한다.

Phlebolymphe-dema와 연관된 하지정맥류 치료는 정맥류 변성(varicose degeneration)에서 보이는 형태 및 혈액학 기전에 대한 지식이 치료 효과를 경감시키고 재발률도 여전히 높지만, 지난 100년간 몇 가지 치료 방식이 제안되어 왔다[31]. 지난 20년 동안은 수술 전 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound)와 국소 마취를 기반으로 한 맞춤형 미니 침습 방식이 시행되어 왔다. 최근에는 레이저, 고주파, 거품경화요법(foam sclerotherapy) 등의 몇가지 정맥내 치료법이 하지정맥류의 표준치료로 검증되어 phlebolymphe-dema와 연관된 하지정맥류의 치료에도 적용되고 있다. 이러한 치료법의 적응증에 대한 논란의 여지가 있음에도 불구하고, phlebolymphe-dema와 연관된 하지정맥류가 진행되었을 때 미니 침습 수술, 레이저, 고주파와 같은 치료가 유익할 수 있다. 문헌상 5년 재발률이 30% 정도였으나, 최근에는 보다 저렴한 맞춤형 미니 침습적 접근도 도입되고 있다. 정맥류 지류(tributaries)의 정맥절제술과 거품경화요법(foam sclerotherapy) 치료, tumescence 투여 및 복재정맥 결찰은 phlebolymphe-dema와 연관된 큰 정맥의 경우에는 흥미로운 중기 및 단기 임상 듀플렉스 초음파(duplex ultrasound) 결과를 보인다. 최근 하지정맥류에 대한 치료 추세는 레이저, 고주파와 같은 열절제술과 점착제를 이용하여 정맥을 폐색시키는 비열절제술과 같은 새로운 기술들이 도입되고, 표준치료법으로 자리잡고 있는 상황에서 phlebolymphe-dema와 연관된 하지정맥류에서도 이러한 기술들이 적극적으로 도입될 것으로 예상된다.

결론

Phlebolymphe-dema는 정맥병변, 특히 만성정맥부전(CVI),에 기인하여 발생한 림프부종을 일컫는 말로 서양에서는 2차성 림프부종의 가장 흔한 원인 중의 하나이다. 이러한 phle-

bolymphedema는 만성정맥부전(CVI)와 림프부종 모두의 임상적 특징들이 나타난다. 진단은 상기 임상 증상에 더하여 영상의학적 검사를 시행하게 되는데, 정맥계에 대한 검사는 기본적은 듀플렉스 초음파를 기초로 하고, 복강 및 골반내 정맥들에 대한 평가를 위해서는 CT 정맥조영술(CTV)나 MR 정맥조영술(MRV)을 시행하게 된다. 최근에는 혈관내 초음파(IVUS)가 기존의 전통적인 표준검사인 정맥조영술(venography)보다 진단에 있어서도 더 높은 정확도를 보이고, 결정적으로 정맥병변의 혈관내 치료에도 이를 인도(guiding)해 주고, 치료 후 평가에도 큰 역할을 하기 때문에 적극적으로 도입되기를 기대한다. 치료로서는 phlebolympheidema의 원인이 되는 정맥병변의 교정에 중점을 두어야 한다. 정맥병변은 대부분에서 수술이나 시술을 통해 교정될 수 있는데, 최근에는 혈전용해술, 정맥성형술, 스텐트 삽입술과 같은 혈관내 치료법이 도입되어 이용되고 있다. 이러한 혈관내 치료법은 수술적 치료법에 비해 덜 침습적일 뿐 아니라, 그 결과도 양호한 것으로 보고되고 있다. 하지만 아직 phlebolympheidema 자체가 일반적으로 인식된 질환이 아니고, 대부분에서 림프부종에 대한 치료만을 시행하고 있기 때문에 phlebolympheidema에서 혈관내 치료법에 대한 연구는 미미한 실정이다. 따라서 기존에 림프부종으로 진단된 환자들에 대해 정맥병변에 대한 검사를 시행하여 진단된 phlebolympheidema 환자들에서의 혈관내 치료법의 효과에 대한 무작위 대조 연구(randomized controlled study)가 시급한 실정이다.

Phlebolympheidema에서 수술이나, 시술은 림프부종의 원인인 되는 정맥병변을 교정하고, 추후 림프부종에 대한 보조적 치료를 함께 시행하여 phlebolympheidema를 완치시킬 수 있는 기대를 갖는 역할을 한다.

Phlebolympheidema는 림프부종의 많은 원인 중 림프부종 치료와 동반한 정맥병변의 치료로 거의 유일하게 질환 자체가 완치가 가능한 질환이다. 따라서 림프부종 환자에서 이와 동반된 정맥병변의 가능성을 고려하는 것이 완치를 위해 매우 중요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document
2. S Raju, JB Furrh, P Neglen. Diagnosis and treatment of venous lymphedema. *J Vasc Surg* 2012;55:141-149.
3. Partsch H, Lee B. Phlebology and lymphology - A family affair. *Phlebology* 2014;29:645-647.
4. Piller N. Phlebolympheidema/chronic venous lymphatic insufficiency: An introduction to strategies for detection, differentiation and treatment. *Phlebology* 2009;24:51-55.
5. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: The UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol* 2016;35:236-352.
6. Bull RH, Gane JN, Evans JE, Joseph AE, Mortimer PS. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:585-590.
7. Collins PS, Villavicencio JL, Abreu SH, Gomez ER, Coffey JA, Connaway C, et al. Abnormalities of lymphatic drainage in lower extremities: A lymphoscintigraphic study. *J Vasc Surg* 1989;9:145-152.
8. Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallett JW, et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: Experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg* 1989;9:683-689.
9. Bunke N, Brown K, Bergan J. Phlebolympheidema: Usually unrecognized, often poorly treated. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009;21:65-68.
10. Farrow W. Phlebolympheidema - A common underdiagnosed and undertreated problem in the wound care clinic. *J Am Col Certif Wound Spec* 2010;2:14-23.
11. Falanga V, Moosa HH, Nemeth AJ, Alstadt SP, Eaglstein WH. Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1987;123:620-623.
12. Bruce AJ, Bennett DD, Lohse CM, Rooke TW, Davis MD. Lipodermatosclerosis: Review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:187-192.
13. Phelps RG, Shoji T. Update on panniculitis. *Mt Sinai J Med* 2001;68:262-267.
14. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: In the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004;64:2813-2820.
15. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: Classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med* 1998;3:145-156.
16. Williams WH, Witte CL, Witte MH, McNeill GC. Radionuclide lymphangioscintigraphy in the evaluation of peripheral lymphedema. *Clin Nucl Med* 2000;25:451-464.
17. Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med* 1993;18:646-654.
18. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*

- 2013;46:1-11.
19. Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2003;38:879-885.
20. Hadjis NS, Carr DH, Banks L, Pflug JJ. The role of CT in the diagnosis of primary lymphedema of the lower limb. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:361-364.
21. Raju S, Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: A permissive role in pathogenicity. *J Vasc Surg* 2006;44:136-143.
22. Raju S, Oglesbee M, Neglen P. Iliac vein stenting in post-menopausal leg swelling. *J Vasc Surg* 2011;53:123-130.
23. Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg* 2010;51:401-408.
24. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg* 2002;35:694-700.
25. Saleem T, Knight A, Raju S. Diagnostic yield of intravascular ultrasound in patients with clinical signs and symptoms of lower extremity venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:634-639.
26. Raju S, Owen S Jr, Neglen P. Reversal of abnormal lymphoscintigraphy after placement of venous stents for correction of associated venous obstruction. *J Vasc Surg* 2001;34:779-784.
27. Szuba A, Razavi M, Rockson SG. Diagnosis and treatment of concomitant venous obstruction in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:799-803.
28. Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. *Dermatol Surg* 2001;27:58-60.
29. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009;24:247-251.
30. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, Coleridge SP, Frullini A, Gillet JL, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014;29:338-354.
31. Bellmunt-Montoya S, Escribano JM, Dilme J, Martinez-Zapata MJ. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009648. doi: 10.1002/14651858.CD009648.pub3.