

림프부종과 비만과의 상호 연관성에 대한 고찰

양산부산대학교병원 의생명융합연구소, 부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 재활의학과

이창형

The Correlation between Lymphedema and Obesity

Chang-Hyung Lee, MD, PhD

Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Pusan, Republic of Korea

A considerable correlation between lymphedema and obesity was shown in many previous studies. Due to its close relationship, intensive and comprehensive management for obesity appears to be one of the crucial factors to manage lymphedema. In many cases, cancer patients are obese or overweight from initial treatment. However, there was no clear evidence that chemotherapy or radiation therapy causes obesity. The identified pathomechanisms of lymphedema include disturbance of lymphatic flow, microinflammation, accumulation of the fat cells, defect in genetic marker, mutation of the lymphatic system, and direct compression of the lymphatic circulation. Regardless of obesity, physicians should provide related information and diagnosis on obesity to patients. Regular visits and measurement for obesity should be made and intensive care should be given to those overweight. Weight bearing and strengthening exercises are crucial in managing obesity. Weight control should be maintained through the whole process of treatment to prevent complication. In spite of diet failure, proper exercise is crucial in obesity treatment. Newly adopted diverse treatment modalities could also be considered for effective obesity management.

Key Words: Obesity • Lymphedema • Strengthening Exercise

서론

비만한 환자에서 림프부종이 더 많이 발생하는가?

림프부종은 흔히 암발생 이후에 생기는 합병증 중의 하나로서 단백질이 풍부한 세포의 간질, 섬유조직, 지방세포 조직

들이 축적되어 생기는 질병이다[1-3]. 비만은 림프부종을 일으키는 원인 중의 하나로서 여러 연구에서 보고되었다[4-8]. 여러 연구에서 체중이 증가하면 증가할수록, 유방암 수술 이후 림프부종의 발생률이 높아진다는 보고가 있었다. 체질량지수(body mass index, BMI)가 30 이상인 환자군은 체질량지수가 25 이하인 환자보다 3배나 더 림프부종의 발생률이 증가되었다는 보고가 있었으며, 이를 통해 체질량지수는 상지 림프부종을 일으키는 가장 밀접한 요인 중의 하나라고 인식되었다. 체질량지수를 사용한 다른 연구에서는 암수술 이후 5년 관찰하여 체질량지수가 29 이상일 때, 36%의 림프부종이 발생하였다고 보고하였다[8]. 하지에 대한 한 5년의 연구에서는 체질량지수가 낮은 군이 높은 군에 비해 12%나 적게 림프부

▶ Received: March 21, 2022, ▶ Accepted: April 28, 2022

Address for correspondence: **Chang-Hyung Lee**, MD, PhD
Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Pusan National University Yangsan Hospital, Keumoro 20, Mulgeum, Yangsan, Gyeongnam 50612, Republic of Korea
Tel: +82-55-360-2873, Fax: +82-55-360-4251
E-mail: aarondoctor@gmail.com

종이 발생하였다고 보고하였다. 이상과 같은 연구 결과에서 림프부종의 발생은 높은 체질량지수와 연관이 높은 것을 알 수 있다. 이상과 같은 수치는 암환자에서 림프부종을 일으키는 다른 요인들(인구역학적 요인, 수술의 정도, 항암치료, 방사선 치료 등의 유무)과 비교하여도 높은 발생률이 보고된다[9]

이전 연구에서는 특히 비만과 림프부종과의 상호 연관성이 다른 치료에 비해서도 높은 것을 알 수 있었는데, 특히 체질량지수가 30 이상일 경우 1.59 (hazard ratio, HR)의 발생율을 보였는데, 이러한 수치는 액와 림프절 절제 1.53, 방사선치료 2.32와 비교하여도 상당히 높은 수치임을 알 수 있었다[10].

본 론

림프부종이 발생한 이후에도 체중 감소가 림프부종을 감소시키는가?

림프부종 발생에 대한 상관관계 이외에도 이미 림프부종이 발생하였더라도 체중을 감소시켰을 때 림프부종이 더 감소된다는 것이 보고되었다. 체질량지수를 $1.3 \pm 1.1 \text{ kg/m}^2$ 줄였을 때, 상당한 부종 감소가 일어나는 것을 알 수 있다[10]. 이러한 연구는 외국의 사례에서 볼 수 있는데, 국내에서는 흔하지 않은 체질량지수 53-59를 기준으로 현저한 하지 림프부종 발생률의 차이를 본 연구 결과도 관찰된다[11].

외국 사례를 통한 비만과 림프부종과의 경향성이 한국인의 경우에도 동일한가?

특히 미국의 경우는 대부분의 아시아인들과는 달리 비만환자가 많이 관찰되는데, 미국 인구의 1/3은 체질량지수가 30 이상으로 비만으로 분류될 수 있다. 그 중 6%는 체질량지수가 40 이상인 초 비만환자로 분류될 수 있다[4]. 이러한 비만 인구는 10년 동안 2.1-4.7 퍼센트 증가하는 경우를 보인다. 림프부종의 환자의 비율은 미국인구 1/1000명이며, 전세계적으로는 2억 이상의 림프부종 환자가 존재한다고 한다. 이러한 전세계에 걸쳐 다양한 인구 분포를 나타내고 있는 림프부종 환자에게 일률적으로 체질량지수를 적용한다면 오차가 있을 것으로 생각되어, 한국인의 경우에는 복부 둘레가 70센티 이상인 경우 복부비만이라 할 수 있으며, 이러한 복부비만의 유무를 측정하는 것이 단순히 체질량지수를 대입하는 것보다 더 높은

상관관계를 보인다고 한다. 체질량지수는 또한 근력 운동을 많이 하여 근육량이 많은 경우에도 높을 수가 있는데, 이렇게 근육량이 높아서 체질량지수가 높은 경우에는 비만도가 낮아, 오히려 림프부종의 발생률이 낮아진다고 한다.

비만이 림프부종을 일으키는 기전은 무엇인가?

암이 발생한 후 살이 찌는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았다. 선행 연구에서 항암치료 이후 체중 증가가 된다는 보고가 있었다. 이는 항암 치료로 인한 난소기능의 저하, 대사량의 저하 및 빠른 폐경이 발생하는데 이러한 경우 운동량의 저하가 발생되어 비만이 생길 수 있는 환경이 조성될 수 있다고 설명하였다. 최근 항암치료 프로그램의 변경으로 체중 증가는 감소하였다고 보고된다. 결론적으로 항암 이후 나이, 체질량지수, 폐경상태 등에 따라 체중이 증가한다는 것은 확실한 근거가 없다. 에너지 섭취와 소모와의 불균형이 일어날 수 있으나, 근거가 적다. 이상과 같은 보고에서 아마도 치료 전후의 활동량의 감소 및 기초 대사량의 감소로 인하여 에너지 소모가 줄어들었기 때문일 것으로 생각된다[1,2,6].

비만은 림프 순환 장애를 초래하는데, 이는 다시금 지방세포의 축적과 비만을 발생시킨다[12]. 여러 연구에서 림프부종에서 발견되는 지방세포는 비만 환자의 비만 세포와 동일하다고 밝혀졌다. 즉, 비만과 마찬가지로, 림프부종과 관련되는 지방 세포는 만성염증을 일으키고, Macrophage와 Lymphocyte 같은 세포를 축적시키는 것이다. 그 증거로 림프부종 세포는 지방세포의 죽음과 같이 Macrophage에 의한 Phagocytosis가 일어난다. Inflammatory cytokines이 생성되며, 특히 비만 환자에서 암세포들이 더 공격적인 성향을 나타낸다[1,2].

림프순환 장애에 의한 염증 세포 및 지방세포(Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma(PPAR- γ) and CCAAT/Enhancer-binding protein alpha,(CEBP- α)) 분화의 과도한 상승도 관찰될 수 있다. 국소적으로 지방세포가 축적되는 것을 관찰할 수 있다. 심지어 림프순환이 조금만 저하되어도 수술 후 6주 이후 이러한 염증세포 및 지방세포가 축적되는 것을 볼 수 있다[6]. 또한 림프 시스템의 돌연변이가 생겨도 림프부종이 발생할 수 있다. Prospero homeobox protein 1 (Prox1) 유전자의 변형은 림프부종과 연관이 있다고 알려져 있다. 그 이외에 비만 자체가 림프 기능을 저하시킬 수도 있는데, 이는

피부가 접히거나 조직의 높은 압력으로 인해 림프관을 물리적으로 폐쇄시킬 수 있기 때문이다.

Apolipoprotein E (ApoE) 유전자의 결함이 생길 때 혈액 속의 콜레스테롤을 높여서 림프시스템을 교란시키며, 세포 간 질액의 이송 방해, 림프관 기능 이상 및 면역세포 기능을 저하시킨다. 한 동물 실험에서 8주간 쥐에게 고지방식을 섭취하게 하였다. 중등도의 비만이 일어난 상태에서 고도의 림프부종이 발생하는 것을 관찰할 수 있었다. 현미경적 소견으로는 림프절의 크기 감소(smaller lymph node size), 소포 무늬의 상실(loss of follicular patterning), 및 잔존 림프절의 염증 세포 분포의 변화(changes in resident lymph node inflammatory cell populations)가 일어남을 관찰하였다[6].

이처럼 비만 시에는 림프순환이 감소되며, 염증이 더 잘 생기며, 조직의 섬유화 또는 축적되어 림프관을 파괴시킨다 [2,3]. 다양한 외부 자극이 들어오게 되면, 림프 기능의 부전이 생기며, 이는 세포 간 질액의 축적을 가져오게 된다. 지속적인 축적은 미세 염증(microinflammation)을 일으키게 되며, 결과적으로 섬유화, 지방 세포의 축적을 야기시킨다. 이러한 과정에서 비만은 직, 간접적으로 림프기능의 부전을 더욱 야기시키는 중요한 역할을 하게 되며 결과적으로 림프부종이 더 악화되는 악순환의 순환 고리를 맞게 된다.

비만이 암환자에게 미치는 다른 영향은 무엇인가?

비만은 다양한 면역 반응을 악화시킬 수 있다. 염증 인자(inflammatory cytokines), 여성호르몬(estrogen), 렙틴 증가, 종양 형성 경로(oncogenic pathway), 저 아디포넥틴(low adiponectin), 인슐린(insulin) 및 인슐린 유사 성장인자1(insulin-like growth factor 1)의 기능 저하 등이 초래될 수 있다[13, 14]. 환자의 체중 감소가 10% 정도 일어나도 상황을 역전시킬 수 있다[15]. 항암치료, 호르몬 치료는 직접적인 체중증가를 가져오지 않으나, 삶의 질을 저하시키고, 그 외에도 낮은 자존감, 자기모습, 성기능, 비뇨기문제, 신경병, 심장병, 만성 피곤증과 같은 합병증과 밀접한 관련이 있다고 보고되었다.

림프부종 환자에게 비만을 어떻게 하면 효율적으로 치료할 수 있는가?

비만을 효율적으로 관리하기 위해서는 영양 요법과 신체

활동 요법을 병행하는 것이 좋다. 운동의 핵심은 근력 운동과 유산소 운동이며, 이러한 정기적인 운동뿐 아니라 일상생활 속에서도 활발한 신체활동을 하여 운동량 자체를 늘려주는 것이 권장된다. 많은 암 치료기관과 기구에서 건강한 식사, 적당한 운동, 적절한 몸무게를 유지할 것을 권고하고 있다. World cancer research fund/American institute for cancer research 등과 같은 기구에서는 활발히 일상생활 활동을 할 것/적어도 주 150분 이상의 중간 강도 이상 운동/혹은 적어도 주 75분 이상의 고강도 운동을 할 것/적어도 주 2 회 이상의 근력이나 저항운동/가만히 있거나 안주하는 생활 습관 버릴 것 등과 같은 권고를 하고 있다. 지켜야 할 5 가지 수칙으로, 일상생활 속에서 활발한 신체 활동을 할 것, 에너지가 높은 음식이나 고농도 당이 들어간 음료 제한, 식물성 음식을 섭취할 것, 붉은 고기나 가공육을 먹지 말 것, 술을 마시지 말 것 등을 권고하였다. 이러한 노력이 계속될 때 57%나 대사증후군의 발생률을 낮출 수 있다고 한다[16,17].

그럼에도 불구하고 암환자가 적극적으로 비만을 관리하기는 쉽지 않다. 방해하는 요소들은 적극적이거나 힘든 운동에 대한 선입견, 비 전문가의 지나친 관심이나 근거 없는 충고, 비만 치료에 대한 의사들의 인식 부재, 행동 치료 및 적극적 개입에 대한 의료 수가의 부재, 조급한 환자의 기대감, 체력 저하로 인해 꾸준한 치료 및 노력이 힘든 경우, 효율적인 병원 주도형 프로그램의 부재, 소프트웨어, 전문 의료 인력의 부재, 다양한 부서와 융합 치료가 필요함(영양사, 의사, 치료사, 코디네이터, 멀티센터) 등이다.

결론

암환자의 성공적인 건강관리를 위해서 비만관리를 적극적으로 하는 것이 중요하다. 모든 환자들은 암 진단 시 이미 과체중이거나 비만인 경우가 많다. 비만 관리는 다양한 합병증을 감소시키기 위한 핵심 치료이다. 모든 환자는 체질량지수에 상관없이, 치료 시에 체중 관리에 대한 정보를 제공받아야 한다. 정기적인 비만에 대한 측정이 필요하며, 한달 혹은 외래 방문 시마다 점검을 해야 한다. 과체중 혹은 비만(체질량지수 >25) 환자는 체중 감소를 전략적으로 해야 한다. 2년 이내로 정상 체중으로 돌아오도록 한다. 비만 치료의 핵심은 체중이 부하되는 운동을 하거나 근력을 증강하는 운동이 핵심이다.

체중 관리는 모든 시기에 걸쳐 지속되며, 이로써 합병증 관리도 기대할 수 있다. 비록 식사요법은 실패하더라도 운동을 하면 도움을 받을 수 있다. 최신 다양한 치료 기법도 도입할 수 있다면 비만 치료를 보다 효율적으로 할 수 있다.

REFERENCES

1. Aschen S, Zampell JC, Elhadad S, Weitman E, Andrade MDB, Mehrara BJ. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis part II: expression of adipose differentiation genes. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:838.
2. Avraham T, Clavin NW, Daluvoy SV, Fernandez J, Soares MA, Cordeiro AP, et al. Fibrosis is a key inhibitor of lymphatic regeneration. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:438-450.
3. Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J* 2013;27:1114-1126.
4. Sudduth CL, Greene AK. Lymphedema and Obesity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2022;a041176.
5. Sudduth CL, Greene AK. Current overview of obesity-induced lymphedema. *Advances in Wound Care* 2021.
6. Savetsky IL, Torrisi JS, Cuzzzone DA, Ghanta S, Albano NJ, Gardenier JC, et al. Obesity increases inflammation and impairs lymphatic function in a mouse model of lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307: H165-H172.
7. Yeom BW, Symmans PJ, Pillai S. Massive localized lymphoedema: a complication of obesity. *ANZ J Surg*.
8. Fu MR, Axelrod D, Guth A, McTernan ML, Qiu JM, Zhou Z, et al. The Effects of Obesity on Lymphatic Pain and Swelling in Breast Cancer Patients. *Biomedicines* 2021;9:818.
9. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhouser ML, Imayama I, Baumgartner KB, et al. Risk factors for self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: a prospective cohort study. *Breast cancer res* 2014;16: 1-15.
10. Can AG, Ekşioğlu E, Bahtıyarca ZT, Çakıcı FA. Assessment of risk factors in patients who presented to the outpatient clinic for breast cancer-related lymphedema. *J Breast Health* 2016;12:31.
11. Greene AK, Maclellan R, Grant F, Slavin SA. Obesity-Induced Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:108.
12. Mehrara BJ, Greene AK. Lymphedema and obesity: is there a link? *Plast Reconstr Surg* 2014;134:154e.
13. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24: 503-513.
14. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, De la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and breast cancer: role of leptin. *Front Oncol* 2019;9:596.
15. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-809.
16. Fu MR. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol* 2014;5:241.
17. Temur K, Kapucu S. The effectiveness of lymphedema self-management in the prevention of breast cancer-related lymphedema and quality of life: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 2019;40:22-35.