

림프계의 신경 조절 기전

부산대학교 의과대학 부산대학교병원 재활의학교실

윤진아

Neural Control of Lymphatic System

Jin A Yoon, MD

Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine and Biomedical Research Institute, Busan, Republic of Korea

The mechanisms regulating lymphatic system are not entirely understood. Generally, there are both extrinsic and intrinsic factors that influence lymph flow. With regard to intrinsic mechanisms, the potential regulation of lymph vessel contractility by the autonomic nervous system has not received much attention thus far. Nerves in close proximity to lymph vessel have been described in humans and large animals, and ex vivo studies have reported responses of the contraction pattern of isolated lymphatic vessels to several neurotransmitters. This review will refer to the known theory of neural control of lymphatic system related to the regulation of lymphatic contractility and circulation.

Key Words: Lymphatic Vessels • Lymphatic System • Innervation

서 론

림프의 흐름은 오랜 기간 심장에서 동정맥으로 전달되는 압력 인자 및 근육 수축, 동맥과 등의 외부 인자에서 기인한 수동적 움직임이라고 여겨졌다[1,2]. 하지만 이후 림프관의 내부 인자 및 신경 조절에 의한 자발적 수축의 가능성에 대한 이론들이 제시되었고, 만약 림프가 기존의 이론들과 같이 내재된 자발적 추진 기전(propulsive mechanism)이 없이 수동적 요인들에 의해서만 움직인다면, 일부 팽창된 림프관에서의 림프 이동은 제한이 있을 수밖에 없어 결과적으로 국소적인

림프 정체가 일어날 것이라는 의견이 제시되었다. 따라서 이후 이를 입증하기 위한 여러가지 림프 이동에 관여하는 신경성 인자(neural factor)를 포함한 내인성 인자들에 대한 근거들이 제시되었다[3-5].

본 론

1. 림프 추진(lymph propulsion)의 원리

림프 추진은 단일 인자에 의해서 이루어지지 않는다. 몇 가지 제시된 이론으로서, 초기에는 말초 부위의 높은 압력으로 부터 중심정맥의 낮은 압력부로 림프가 이동한다는 이론이 있었다. 하지만 실제 림프관의 부위별 평균 내압은 말초 림프관에서의 최종 근위부 림프관(가슴림프관), 그리고 쇄골하 정맥으로 갈수록 높아지게 된다. 또한 직립 자세에 있을 때 발에서 쇄골하 정맥 부위까지 정수 분압차는 -150 mmHg 정도로, 말

► Received: September 15, 2022, ► Accepted: October 16, 2022
Address for correspondence: **Jin A Yoon, MD**
Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-Ro Seo-Gu, Busan 49241, Republic of Korea
Tel: +82-51-240-7480, Fax: +82-51-247-7485
E-mail: yjk5289@naver.com

단 원위부위에서 근위부로의 림프액의 이동이 수동적으로 이루어질 수가 없다[2]. 그러나 이러한 압력차는 림프관내의 밸브 그리고 림프절 구조 존재로 상쇄되어 림프액 이동을 저해하는 정수압차는 효율적으로 줄어드는 것으로 생각된다. 즉, 림프관 그물(lymphatic network)의 움직임은 여러가지 외인성, 내인성 인자들에 의해서 생성된 힘과 역류를 최소화하는 림프관 내 밸브 등에 의해서 최종적으로 한 방향의 흐름을 형성하게 된다[5,6].

일반적으로, 림프의 이동에 관여하는 외인성 인자들의 경우 림프관 외에 압력을 생성해 내는 림프관 주변의 인자들로써, 심장 수축, 호흡, 골격근의 수축, 동정맥파, 위장관의 연동운동 등이 해당된다. 이러한 림프외 힘(extra-lymphatic force)이 림프를 이동시키는 힘을 형성하지만, 내인성 림프관내 수축이 발생하지 않는다면 림프 흐름은 충분히 유발될 수 없고, 이러한 부분에서 림프관그물 내의 압력 및 이를 집합관(collecting lymphatics)으로 이동시킬 수 있는 신경성 인자들이 존재하겠다.

2. 림프계의 신경분포(Innervation of lymphatic system)

선행 연구에서 다양한 조직화학법(histochemical technique)을 통해 Guinea pig의 장간막 림프관의 콜린성(cholinergic), 아드레날린성(adrenergic) 신경분포를 확인할 수 있었다[7]. 하지만 이러한 신경섬유의 분포는 근접한 장간막 동정맥에 비해 아주 낮은 밀도로써, 얇은 아드레날린성 섬유들이 느슨한 망의 형태로 분포함을 함께 확인할 수 있다. 따라서 이러한 형태학적 근거들을 통해 림프계의 신경 분포에 대한 정보를 얻었지만, 대부분의 연구에서 신경 분포의 밀도는 혈관에 비해 매우 낮았고, 이러한 미미한 신경 분포가 과연 림프 펌프에 기능적으로 의미 있는 영향을 미칠 수 있을 것인지에 대한 의문점이 생기게 되었다.

이러한 부분에 관련된 선행 연구들로서, 소의 장간막 림프관에 isolated tissue bathing을 통한 벽내의 신경자극(intramural nerve stimulation)을 시행하였을 때, 1, 4 Hz의 자극을 주었을 때 자발적 림프관 수축의 빈도가 뚜렷하게 증가됨을 확인할 수 있었다[8]. 또한 알파 아드레날린 효능 차단제(α -adrenergic blocker)인 페녹시벤자민(phenoxybenzamine)으로 이러한 활성화 효과는 억제되었으며 베타차단제(β -blocker) 주입을

통해 원상 회복함을 확인하였다. 이러한 근거들을 통해 림프관을 이루는 평활근 조직에서 노르아드레날린(noradrenalin)이 방출되며 이것이 알파 또는 베타 수용체에 작용함을 확인할 수 있었다. 또한 아드레날린성 신경 분포와는 달리 콜린성 신경 분포의 경우 아트로핀(atropine) 주입을 통한 차단을 시도하였을 때 의미 있는 반응을 보이지 않았으므로 이는 림프관의 수축과 관련된 교감신경계 반응과는 달리 부교감 신경의 경우 의미 있는 반응을 보일 정도의 분포에는 해당하지 않을 이론이 제시되었다.

인체에서 흉관에서의 기능적 신경 분포를 확인한 연구에서 역시 동물 대상의 선행 연구들과 동일하게 신경 세포들이 림프혈관의 전반에 존재하나 밀도는 낮고 드물게 분포함을 확인하였다[9]. 신경 자극을 시행하였을 때 역시 자극의 빈도의 증가와 함께 림프관의 위상성 수축(phasic contraction)의 강도가 증가하는 양상을 확인하였다. 또한 다양한 외인성 신경전달물질에 따른 림프 이동 동력의 발생을 확인해 보았을 때, 노르에피네프린(norepinephrine)의 경우 높은 빈도, 낮은 진폭의 진동의 강직수축(tonic contraction) 양상을 보였고, 뉴로펩티드 Y(neuropeptide Y)와 substance P의 경우 일정하지 않은 상동성 수축이 다양한 양상으로 발생함을 확인할 수 있었다.

아세틸콜린(acetylcholine)과 무스카린(muscarine)의 경우 진동성 수축(pulsatile contraction)을 보이는 경우도 있었으며, 전혀 반응을 보이지 않는 경우가 함께 확인되었다. 이러한 반응들을 보았을 때 인체의 흉관에 존재하는 림프의 경우 콜린성, 아드레날린성 신경 분포가 모두 존재하나 아드레날린성 반응이 더 우세한 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

연령에 따른 림프관의 신경 분포의 차이를 확인한 선행 연구에서[10] 연령이 증가함과 함께 신경 섬유 분포는 감소함을 보였으며, 콜린성 신경 섬유에서 이러한 반응이 더욱 두드러지게 나타남을 확인하였다. 따라서 교감, 부교감 신경계의 균형 역시 연령에 따라 변할 수 있으므로 이에 따른 림프의 이동 및 림프관의 수축 반응 역시 변할 수 있음을 시사한다.

인체에서 부위별 신경 섬유의 분포를 확인하였을 때, 집합관 그리고 림프 모세관(capillary lymph vessel)에서 모두 교감계 신경섬유들이 부교감계 신경섬유들에 비해 높은 밀도로 분포하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 신체 부위별 신경 분포

를 확인하였을 때, 상부에 비해 아래로 갈수록 더 높은 빈도를 보이고 있어, 이것은 하지에서의 림프 흐름을 조절하기 위한 반중력(antigravity)의 동력을 유발하기 위한 림프계의 신경 분포가 더욱 두드러짐을 확인하였다. 최근의 연구에서는 림프관의 움직임에 관여하는 기관 특이성 신경전달물질의 반응의 가능성을 제시하였는데, 한 연구에서는 림프관의 신경 분포 및 자율신경계의 작용제(agonist)와 길항제(antagonist) 반응을 확인해 보았을 때, 피부에 주행하는 집합관의 경우 무스카린성, 알파1 그리고 베타 아드레날린성, 장간막 림프관은 베타 아드레날린 그리고 무스카린성 수용체가 발현함을 확인하였다[11]. 또한 거드랑이 부위 집합관에 근적외선 형광 이미지를 확인하였을 때, 알파1 무스카린성 그리고 아드레날린성 작용제의 경우 림프관의 수축력을 증가시켰고, 베타2 아드레날린성 수용체는 오히려 수축력을 감소시키는 것을 확인하였다. 이와 같은 결과로서 신체 부위별 존재하는 수용체의 종류 및 이것의 역할이 다르며, 무스카린성 수용체가 림프관 내피세포와 평활근 중 어느 부위에 더 우세하게 발현되어 있느냐에 따라 다른 역할을 할 수 있다는 이론이 제시되었다. 무스카린성 수용체의 경우, 평활근에 주로 작용하면서 림프관 수축에 작용하지만 내피세포에 작용할 경우 산화질소(nitric oxide) 분비를 통해 림프관 이완에 관여할 수도 있다.

3. 림프계 신경의 생리적 역할(Physiologic role of nerves in the lymphatic system)

신경계 조절에 의한 림프계의 생리학적 역할은 세가지로 정리해 볼 수 있다[12]. 첫번째는 림프 모세관에서의 림프 형성의 조절로서, 관련된 두가지 기전은 정수압(hydrostatic) 그리고 흡입(suction) 기전이다. 간질액의 부피와 압력이 증가하고, 림프 모세관 내강의 압력이 낮아지면 흡인 효과가 나타나게 되어 림프계로 이동을 촉진한다. 이러한 반복적 과정은 혈액 공급과 모세관으로부터의 수분 초여과가 일어나는 지역에서 반복적으로 발생된다. 이러한 이론은, 간질액의 압력이 말초 림프압보다 높다고 추정하여, 단순하게 압력 구배로서 림프가 말초 림프계로 이동되어 온다는 이론이다. 이러한 과정에 관여하는 에너지는 여과를 위한 모세혈관의 압력과 함께 궁극적으로 심장에서 혈액으로 전달되어 오는 에너지의 영향을 받는다. 이것에 영향을 주는 인자들이 함께 관여를 하게

되며, 그중 하나로서 교감신경의 자극 시 세동맥의 수축 및 모세혈관의 압력, 여과의 감소에 영향을 주는 것이 되겠다. 하지만 교감 신경 자극으로 인한 모세혈관압의 감소의 경우 앞서 보았던 장간막 림프 흐름의 증가되는 반대되는 결과를 초래하는 기전이 되므로, 최종적으로 두 가지의 반대된 효과의 순효과(net effect)가 림프의 흐름을 결정한다고 생각해 볼 수 있겠다. 즉, 교감신경 자극이 림프관의 펌프 기능을 증가시키면서 림프관내 성분을 빠르게 제거시킨다면, 동시에 림프모세관에서의 림프 형성은 감소하는 정도에 대한 반대 효과의 합이 최종적인 림프 흐름을 결정하겠다. 이러한 신경 자극이 장기간 지속된다면 림프 흐름의 양은 최종적으로 감소될 것을 추정해 볼 수 있겠다. 선행된 동물 실험에서 10 Hz 내장신경 자극(splanchnic nerve stimulation)을 20분 동안 시행하였을 때, 평균동맥압은 유지되었으나 림프 흐름의 경우 초반에 상승하였다가 이후 하강하면서 마지막 5분 동안은 control level 아래로 떨어지는 것을 확인함으로써 순효과의 경우 림프관의 축적 보다는 배출이 더 우세하게 이루어질 것을 추정해 볼 수 있다[13].

두번째 이론은 이러한 신경 조절로 인해 림프관의 수축력을 조절할 수 있다는 것이고, 이 역시 교감신경 자극을 통해 림프관의 자발적 수축의 빈도는 증가하지만 이로 인한 수축력은 반대로 감소할 수 있다고 생각할 수 있다. 궁극적으로는 이러한 자극을 통해 펌프 활동을 증가시키기 위해서 높은 자극 빈도 및 다양한 혈관 작용제들이 복합적으로 최종적인 림프 흐름의 방향에 영향을 미칠 수 있을 것이다. 평활근의 경우 심근과는 달리 수축 빈도가 과도하게 증가할 경우 수축으로 인한 융합(fusion)이 발생하여 강직성 경련(tetanus)을 야기할 가능성이 있다. 이러한 현상이 발생한다면 오히려 림프 펌프가 소멸할 수도 있고, 극소 부위의 저항이 증가하여 림프의 흐름을 어렵게 만들기도 한다. 하지만 림프의 흐름에 대한 최종적 효과에는 여러가지 인자들이 다양하게 관여하므로 신경 조절에 의해 단독으로 결정되는 부분은 아닐 것이다.

세번째로 신경 조절로 인해 림프절을 통과하는 림프의 양을 조절하는 것이다. 림프절 피막의 평활근의 신경 분포와 관련된 연구에서, 양의 장간막 림프절 피막에 신경자극을 주었을 때, 뚜렷한 수축의 증가를 보이는 것을 확인하여 신경 조절을 통한 림프절의 용량을 줄이거나 림프구 증가를 조절하는

용도로서 면역계에 영향을 미칠 수 있을 가능성이 있음을 제시하였다[14]. 또한 tumor draining 상태에서 림프계의 신경 지배 및 수축 활동이 증가하므로, 이러한 활동을 억제 할 수 있는 신경전달물질을 확인함으로써 잠재적인 치료의 가능성을 제시한 최근 연구 결과도 있었다[11].

마지막으로, 앞선 내용들의 림프절에서의 교감신경 자극으로 인한 운동 신경 지배를 받기 전 이러한 신경 분포가 생체에 어떠한 기전으로 유발되는지에 관련하여 lymphomotor reflex가 압력수용기(baroreceptor) 또는 부피 수용체 반응(volume receptor response) 통해 활성화되는 구심 신경 분포의 자극이 함께 존재한다는 가능성이 제시되었으며, 이와 관련하여 정맥에 존재하는 승압 수용기(pressor receptor)로 인하여 흉관의 이완이 유발된다는 결과들이 여러 연구에서 제시되었다.

결론

림프의 움직임에는 아드레날린성, 콜린성 신경 섬유 및 연관된 다양한 신경전달물질들이 관여하며, 이것은 림프의 부위에 따라 다르게 분포하고 있다. 연령별 신체 부위별 존재하는 수용체의 종류 및 역할이 다르며, 특히 무스카린성 수용체가 림프관 내피세포와 평활근 중 어느 부위에 더 우세하게 발현되어 있느냐에 따라 림프관의 수축 및 이완에 모두 관여할 수 있다. 신경계 조절을 포함한 다양한 인자들이 림프계의 생리학적 역할에 관여하며, 여러가지 인자들의 net effect로 최종적인 림프 흐름을 결정하게 된다.

REFERENCES

1. Yoffey J, Rich W, Tidman M, Cummins B, Roy R. The source of the lymphocytes in thoracic-duct lymph during prolonged drainage. *Ann N Y Acad Sci* 1964;113:1053-1065.
2. Szabo G, Magyar Z. Pressure measurements in various parts of the lymphatic system. *Acta Med Acad Sci Hung* 1967;23:237-241.
3. McHale N, Roddie I, Thornbury K. Nervous modulation of spontaneous contractions in bovine mesenteric lymphatics. *J Physiol* 1980;309:461-472.
4. Yokoyama S, Ohhashi T. Effects of acetylcholine on spontaneous contractions in isolated bovine mesenteric lymphatics. *Am J Physiol* 1993;264:H1460-H1464.
5. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol* 2016;594:5749-5768.
6. Gashev AA. Lymphatic vessels: pressure and flow-dependent regulatory reactions. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1131:100-109.
7. Alessandrini C, Gerli R, Sacchi G, Ibba L, Pucci A, Fruschelli C. Cholinergic and adrenergic innervation of mesenteric lymph vessels in guinea pig. *Lymphology* 1981;14:1-6.
8. McHale NG. Lymphatic innervation. *Blood Vessels* 1990;27:127-136.
9. Telinius N, Baandrup U, Rumessen J, Pilegaard H, Hjørtdal V, Aalkjaer C, et al. The human thoracic duct is functionally innervated by adrenergic nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306: H206-H213.
10. Mignini F, Sabbatini M, Coppola L, Cavallotti C. Analysis of nerve supply pattern in human lymphatic vessels of young and old men. *Lymphat Res Biol* 2012;10:189-197.
11. Bachmann SB, Gsponer D, Montoya-Zegarra JA, Schneider M, Scholkmann F, Tacconi C, et al. A distinct role of the autonomic nervous system in modulating the function of lymphatic vessels under physiological and tumor-draining conditions. *Cell Rep* 2019;27:3305-3314. e3313.
12. McHale N. Nervous control of the lymphatic system. *Vascular Medicine Review*: 1993;307-319.
13. McGeown J, McHale N, Roddie I, Thornbury K. Peripheral lymphatic responses to outflow pressure in anaesthetized sheep. *J Physiol* 1987;383:527-536.