REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 7(2):36-42, 2022

www.kslymph.or.kr

림프부종과 섬유화

건양대학교 의과대학 건양대학교병원 재활의학과

박종범

Fibrosis, Tissue Change and Lymphedema

Jong Bum Park, MD

Department of Rehabilitation Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

Lymphedema has traditionally been regarded as a chronic, progressive disease resulting from damage to the lymphatic drainage system, resulting in the accumulation of interstitial fluid and thus tissue edema. It has been found that it is not simply due to the accumulation of lymph and body fluid in the interstitial tissue, and suggested that a complex series of processes affecting various tissue compartments are involved in the pathophysiology. Fibrosis is an excessive deposition of extracellular matrix in various organs, which may cause abnormalities in the function of the corresponding organ, and fibrosis is an important pathophysiological change in lymphedema. In this review, macroscopic, histopathological, and molecular changes in lymphedema are described.

Key Words: Lymphedema · Fibrosis · Tissues · Inflammation

서 론

림프부종은 림프계의 손상이나 기능 이상에 의한 림프액 수송 능력 저하에 의해 신체의 내외 기관에 국소적 또는 전신적으로 발생되는 부종으로 정의된다[1]. 림프부종은 전통적으로는 림프 배출계통의 손상에서 기인하여, 간질액의 축적과 이로 인해 조직의 부종이 초래되는 만성 진행성 질환으로 간주되었다[2], 하지만 지난 수십 년간의 연구들을 통해 림프부종을 유발하는 요인이 단순히 간질조직의 림프 및 체액의 축적에만 기인하는 것이 아니라는 것이 밝혀졌고, 그 병태생리에 있어 다양한 조직 구획에 영향을 미치는 복잡한 일련의 과정이 연관된다고 제시되고 있다[3,4]. 한편 섬유화(fibrosis)는 다양한 장기에 세포외기질(extracellular matrix)이 과도하게 침착 되는 것으로, 해당 장기의 기능에 이상을 초래할 수 있다. 대표적으로 간(liver)이나 폐(lung)와 같은 장기에 간경화증이나 제한성폐질환에서 볼 수 있겠는데, 림프부종에서도 섬유화는 중요한 병태생리학적 변화가 된다.

본 종설을 통해 림프부종에서의 섬유화에 따른 육안 및 조직병리학적, 분자생물학적 변화 양상과, 그 임상적 적용 가능성을 고찰해보고자 한다.

▸ Received: October 17, 2022, ▸ Accepted: October 27, 2022

Address for correspondence: **Jong Bum Park,** MD
Department of Rehabilitation Medicine, Konyang University College of Medicine, 158, Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Republic of Korea
Tel: +82-42-612-2180, Fax: +82-42-612-2092
E-mail: jbocean@kyuh.ac.kr

본 론

1. 림프부종에서의 섬유화: 육안(Macroscopic) 및 조직병리학적(Histopathologic) 변화

림프부종에 대한 임상연구 및 동물실험 모델에서 조직학적, 면역조직화학적 검사를 통해 부종성 피부에서 아교질(콜라젠)

Table 1. Animal models of lymphedema (This table has been modified from Azhar SH et al.[3])

	Species	Models	Pathophysiologic Findings
Surgical models	Mouse	Tail incision	Increase adipose deposition and adipocyte hypertrophy Macrophages surrounding subcutaneous fat deposits Collagen deposition within subcutaneous fat & collecting lymphatic vessels Changes in immune cell infiltrate Enlarged lymphatic capillaries Loss of function of both initial & collecting lymphatic vessels Increase in VEGF-C locally and systemically
	Dog Mouse Rat Monkey Pig	Lymph node dissection/removal & radiation	Sustained tissue inflammation Decreased number of regeneration lymphatics Worsened swelling & lymph drainage Reduced fluid transport Dilated lymphatic vessels Increase volume inaffected limb Lymph backflow
	Mouse Rat	Hind limb incision	Swelling & impaired lymph drainage Insufficient wound healing Reduced lymph transport Dilated lymph vessels Increased fibrosis
	Rabbit	Ear incision	Dermal backflow Disrupted lymphatic flow Fibrosis Lymphatic vessels dilated and increased in number
Transgenic mouse models	Mouse	Chy Chy-3	Swelling in forepaw and hindpaw Higher levels of collagen and fat in skin Devoid of initial lymphatics in dermis Defective lymphatic vessels Decreased lymph flow
	Mouse	Prox1$^{\pm}$	Baseline lymphatic dysfunction Impaired lymphatic transport & leaky lymphatics Impaired immune cell migration Increased inflammation after lymph node removal Defective lymphatic vasculature
	Mouse	K14-VEGFR-3-Ig (sR3)	Lack dermal lymphatics Smaller adipocytes Increased M2 macrophages Lack of podoplanin positive vessels in tail & back skin Regression of developing lymphatics
		FLT4-DTR	Mimic chronic lymphedema Initial swelling resolved temporarily, followed by late onset of lymphedema CD4 C infiltration Inhibition of lmyphagiogenesis Sclerosis of collecting lymphatic vessels

섬유의 양이 증가됨이 보고되었다(Table 1) [3-8]. 이러한 섬유화는 진피에 국한되지 않으며, 지방조직을 포함한 피하조직에서도 발견되는데, 다양한 림프부종 마우스 모델에서 피하지방 내 아교질의 축적이 관찰되었다[7,9]. 이는 림프부종 조직을 단단하게 하여 비함요부종(non pitting edema)을 유발하게 된다.

한편 림프관은 림프모세관(lymphatic capillaries), 전집합관(precollector), 집합관(lymph collectors), 림프관줄기(lymphatic trunks)로 구성되는데, 피부와 피하 조직에서 간질액을 흡수하여 정맥순환으로 전달한다[10]. 림프모세관에는 평활근층이 없는데 비하여, 전집합관과 집합관에는 밸브와 평활근층이 존재하여, 림프가 일방향으로의 흐름을 형성하며, 역류

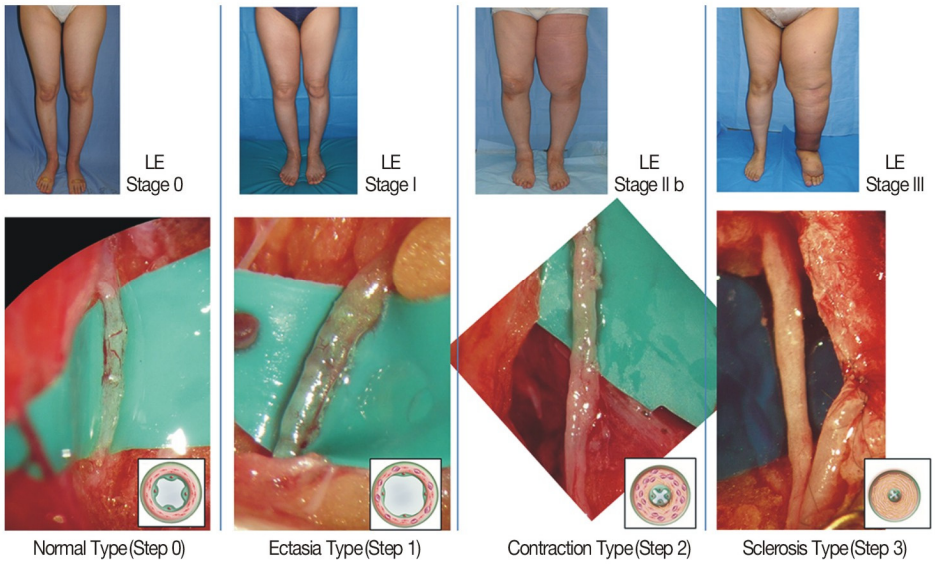


Fig. 1. Macroscopic anatomical findings in the collecting lymphatic vessels associated with the lymphedema stages.
(Reproduced under the Creative Commons Attribution license from Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, et al. Pathological Steps of Cancer-Related Lymphedema: Histological Changes in the Collecting Lymphatic Vessels after Lymphadenectomy. PLoS ONE 2012;7(7):e41126[14])

를 방지하고 원위부에서 근위부로의 이동을 원활하게 한다. 하지만, 림프부종 발생 과정에서는 집합관에 구조 및 형태학적 변화가 초래되는데, 림프액의 정체로 인해 림프관 내의 압력이 증가되며, 이 과정이 지속되면 림프관 내의 평활근 세포가 가늘어지고 평평해지며[11,12], 진피 림프모세관이 비대해져서[13], 림프액의 피부역류(dermal back flow)가 초래되게 된다[3].

이에 대해서 Mihara 등이 림프부종 환자에서, 림프절절제술 후 집합관의 변화를 4가지 유형으로 정리하여 발표하였다(Fig. 1)[14].

1) 정상형(Normal type): 내층(medial layer)에 아교질 섬유와 평활근 세포들이 존재함. 정상 상태에서는 림프벽(lymphatic wall)을 둘러싸고 있는 미세혈관망(microvascular networks)이 집합관에 영양을 공급함.
2) 확장형(Ectasis type): 길고 길쭉하게 늘어나 있는 아교질 섬유가 있는 림프관벽의 확장(dilation)소견이 특징적. 미세혈관망은 질병의 진행과 함께 점차 소실되어 감.
3) 수축형(Contraction type): 내층에 평활근 세포와 혼합된 두꺼운 아교질 섬유의 침착을 보이며, 이러한 두터운 콜라젠 섬유에 의해 림프관의 수축기능 손상이 초래되어 집합관의 기능 소실이 초래됨.
4) 경화형(Sclerosis type): 평활근세포와 아교질섬유가 더욱 증가하고 림프액을 운반하는 능력이 감소하여 과도한 림프의 유출이 유발됨.

집합관의 이러한 변화는 림프부종 환자에서 림프관의 탄력 및 수축력 저하를 보고한 기존의 연구 결과와 일치하고 있으나[8,15], 림프부종에 있어 아교질 섬유의 구조와 배열에 관한 연구는 아직까지 부족한 실정이다.

광학현미경을 통해 림프관의 평활근과 내피세포(endothelial cell)를 관찰하기 위해 Mihara 등은 면역염색기법으로서 각각 알파평활근액틴(alpha-smooth muscle actin, αSMA) 염색과 포도플라닌(podoplanin) 염색을 시행하였다(Fig. 2)[14]. 면역염색에 따른 현미경적 소견은 정상형에서는 여러 층의 평활근 세포가 집합관의 내측에 원형 배열로 존재하고, 내피세포(endothelium)층도 확인되었다. 확장형에서는 림프관의 확장에 맞추어 내층의 평활근층이 얇아진 경우도 보이며,

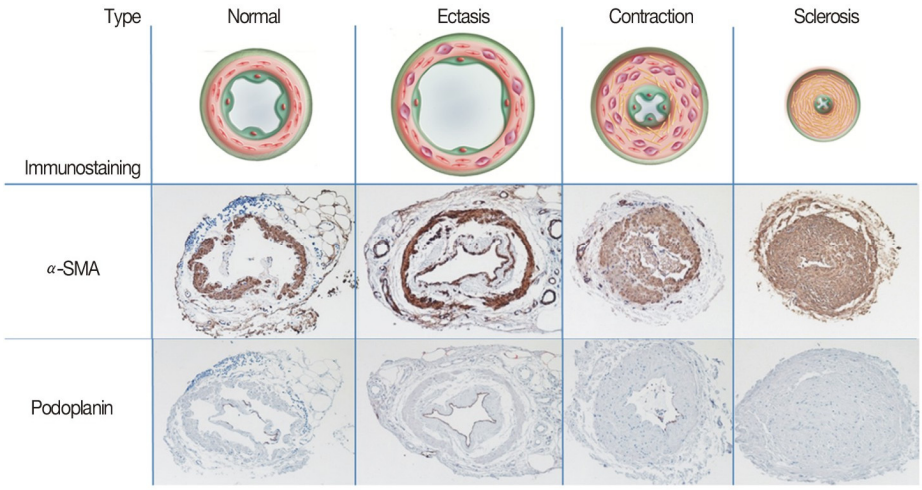


Fig. 2. Immunostaining findings of collecting lymphatic vessels associated with the lymphedema stages.
The first row: findings from alpha-smooth muscle actin (αSMA) staining.
The second row: findings from podoplanin staining.
(Reproduced under the Creative Commons Attribution license from Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, et al. Pathological Steps of Cancer-Related Lymphedema: Histological Changes in the Collecting Lymphatic Vessels after Lymphadenectomy. PLoS ONE 2012;7(7):e41126[14])

내피세포는 두껍게 발달하였다. 수축형에서는 매우 두꺼운 평활근 층이 림프관의 내피 바로 아래에 존재하며, 이로 인해 내강의 협착이 동반되었고, 내피세포는 포도플라닌 염색 약양성으로 나타나는 수준이었으며, 경화형에 이르게 되면, 평활근에 의해 내강이 바늘구멍 수준으로 축소되거나 막히는 모습이 관찰되었고, 내피세포는 음성 소견이었다.

이처럼 피부 및 피하 조직의 섬유화는 림프관 내피세포의 증식을 억제하여 림프관의 기능이상을 악화시키며, 이는 섬유화가 림프의 흐름과 림프관발생(lymphangiogenesis)에 부정적으로 작용한다는 동물실험 결과들에 부합한다[3,16]. 또한 림프부종 진행의 후기 단계에서는 과다각화증(hyperkeratosis)과 같은 피부 변화가 진피, 피하 및 근막의 섬유화와 함께 발생할 수 있는데, 그 진행에 따라 피부가 경화되어 오렌지 껍질(peau d'orange)과 같은 질감을 갖게 되며 봉와직염이나 피부궤양 등이 잘 생길 수 있고, 혈관육종 발생의 위험성이 높아진다[3].

2. 림프부종에서의 섬유화: 세포학 및 분자생물학적 발견

조직의 복구에 대한 세포 및 분자 수준에서의 최근의 연구 성과들을 통하여 림프부종의 기본 메커니즘, 특히 림프 정체에 대한 병태생리가 밝혀지고 있다[17]. 림프액의 정체는 영향을 미치는 조직 전 층에 걸쳐서 다양한 염증세포들의 숫자를 극적으로 증가시킨다는 사실이 알려져 있는데, 설치류 림프부종 모델에서 중성구(neutrophil)와 대식세포(macrophage) 외에도 T도움세포(T helper cell), 조절T세포(T-regulatory cell), 수상돌기세포(dendritic cell)가 유의미하게 증가하였고, 림프부종 환자들에서는 T-cells 이나 T helper cell로도 불리는 CD4+ 세포 숫자가 증가하였다[9,17]. 특히 CD4+ 세포의 발현 정도는 림프부종의 중증도와 연관되는 양상을 보였으며, CD4+ 세포가 고갈되면 림프부종의 병리학적 변화가 억제된다고 알려져 있다[17,18].

또한 Th1, Th2, Th17 등의 T도움세포들이 수술 후 림프부종의 섬유화 발생 과정에 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 체액성면역(humoral immunity)을 조절하는 Th2 면역 반응이 TGF-β(형질전환성장인자, transforming growth factor-beta) 신호전달(signaling)을 촉진하여 섬유화를 유발한다[19]. 다른 연구들에서도 Th2에서 분비하는 사이토카인들인 IL4나 IL13이 림프 내피세포들의 생존이나 증식을 촉진하는 단백질

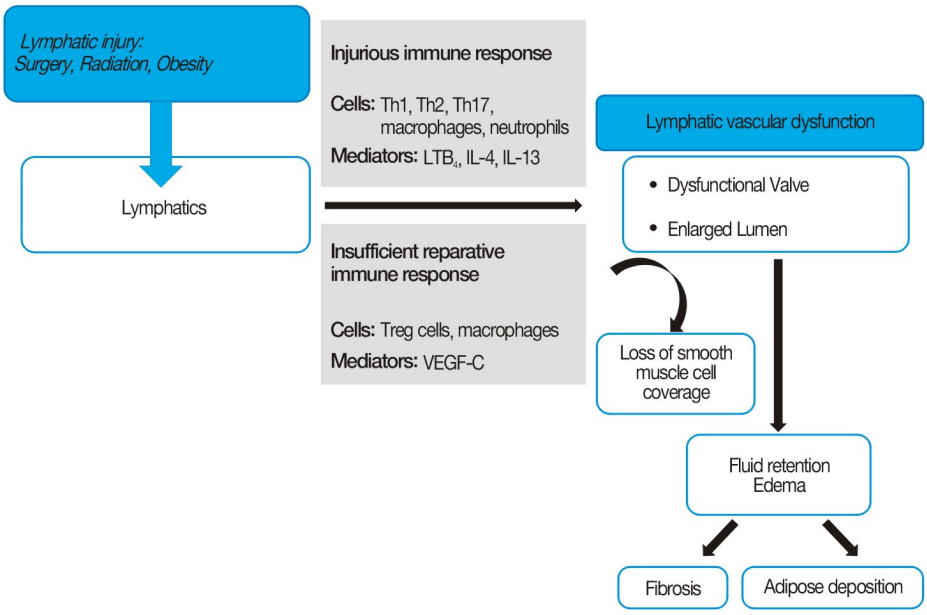


Fig. 3. Pathophysiology of acquired lymphedema (This figure has been modified from Rockson SG[19]).

발현을 억제한다고 보고되고 있고, 이는 IL4나 IL13의 항항체(anti-antibody) 처치를 하여 Th2 분화를 억제함으로써 림프의 섬유화를 되돌리고, 림프계 기능이 호전되었다는 연구 결과와도 부합한다[18-22].

대식세포 또한 이 과정에서 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 동물실험 모델이나 림프부종 환자 모두에서 이러한 대식세포가 확인이 되고, 특히 급성기에는 림프부종 발생 촉진에 영향을 주는 것으로 여겨진다[19]. 하지만, 급성기가 지나고 나면, 대식세포가 없어진다고 하여 림프부종이 호전되거나 조직의 변화가 되돌아가는 것은 아니며, 섬유화는 지속되는 양상을 보이는데, 이는 이미 CD4+ 세포가 축적되고 Th2의 분화가 왜곡된 상태임을 반영하는 것일 수 있다[19,22].

종합하자면, 수술이나 방사선치료, 비만 등으로 인해 림프계에 손상이 초래되면 leukotriene B4(LTB4), IL-4, IL-13 등을 매개체로 하여 Th1, Th2 등의 다양한 T도움세포들과 대식세포, 중성구 등의 손상 후 면역반응들이 활발하게 진행되는데 반하여, 대식세포나 조절T세포 등에서 vascular endothelial growth factor-C(VEGF-C) 등을 매개로 한 복구 면역반응은 상대적으로 부족하게 발현되어 그 결과로 림프관형성은 억제되면서 밸브의 기능은 떨어지고, 내강은 확장되면서 평활근의 분포영역의 상실이 나타나 림프액의 저류 및 부종이 나타나고 섬유화나 지방세포의 침착이 나타난다는 것이 최근의 림프부종 모델로 제시되고 있다(Fig. 3)[19].

3. 임상적 적용

림프부종에서의 섬유화와 관련한 최근의 연구성과를 기반으로 병태생리에 근거한 다양한 치료적 접근을 위한 시도가 진행되었다. 다른 섬유화 관련 질환과 마찬가지로, 림프부종에서도 특징적으로 나타나는 만성 염증성 반응에 주목하여 Rockson 등에 의하여 초기에 시행된 연구에서는 비스테로이드소염제(NSAIDs) 가운데 하나인 Ketoprofen 을 사용하였는데, 동물실험 모델에서 림프부종의 중증도를 줄이는데 효과를 보았으나[23,24], 뒤이은 임상시험에서 primary end point였던 상지의 부피 개선효과를 입증하지는 못하였다[25]. 조직학적으로는 피부의 섬유화 및 피부 두께가 개선됨을 보고하였으며, 후속 연구를 통해 이러한 효과들이 LTB4의 억제와 연관됨을 밝혀, 이와 관련한 연구들이 진행되고 있다[24,26]. 또한 면역억제제의 일종으로서 국내에서도 외용제 형태로 아토피피부염 등에 사용중인 Tacrolimus가 동물실험 모델에서 림프계 손상 직후 사용되었을 때 림프부종의 발생예방효과 및 중

증도 경감효과 등이 보고된 바 있어 림프부종 치료에 있어 적용 가능한 연구물질의 하나로서 다양한 연구가 진행되고 있다[24,27,28]. 하지만 상기 약물들과, 그 외 후보 물질들도 아직까지는 대부분 중개연구 수준으로서 임상에서 효과를 입증하여 적용하기까지는 다수의 과제가 있는 실정이다.

그 외에도 림프부종 진단의 영역에서 기존의 임상적 측정 혹은 림프의 흐름을 추적하는 영상의학적인 기법들을 보완하기 위한 방법으로써, 섬유화 혹은 지방침착을 포함하는 조직의 변화를 이용하여 보다 정량화된 진단을 시도하기 위한 연구들도 활발히 진행되고 있다.

결 론

림프부종의 분자생물학적 기전이 점차 규명되면서, 이에 근거한 항염증, 항섬유화 물질의 개발이나 적용이 시도되고 있으나, 아직 임상에 적용되기까지 많은 과제가 남아있다. 수술이나 방사선치료 후에 연부조직 합병증 발생에 취약한 환자군의 선별, 림프부종과 섬유화의 조기 진단을 위한 유용한 생물표지자(biomarker)의 확립, 림프부종 및 섬유화를 객관적으로 측정할 수 있는 보다 유용한 영상기법의 개발, 이를 예방 및 치료하기 위한 최적의 치료의 종류 및 그 적용 시기와 용량 등에 대한 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Lymphedema KSo. Lymphedema: The Comprehensive Guide for Practitioners. Paju: Koonja Publishing inc.; 2017.
2. Rockson SG. Lymphedema. Am J Med 2001;110:288-295.
3. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. Front Physiol 2020;11:137.
4. Ryan TJ. Landmarks in the understanding of lymphatic function and the management of edema. Clin Dermatol 1995;13:417-418.
5. Rutkowski JM, Markhus CE, Gyenge CC, Alitalo K, Wiig H, Swartz MA. Dermal collagen and lipid deposition correlate with tissue swelling and hydraulic conductivity in murine primary lymphedema. Am J Pathol 2010;176:1122-1129.
6. Zampell JC, Aschen S, Weitman ES, Yan A, Elhadad S, De Brot Andrade M, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. Plast Reconstr Surg 2012;129:825-834.
7. Gardenier JC, Hespe GE, Kataru RP, Savetsky IL, Torrisi JS, Nores GDG, et al. Diphtheria toxin-mediated ablation of lymphatic endothelial cells results in progressive lymphedema. JCI Insight 2016;1:e84095.
8. Olszewski WL. Contractility patterns of normal and pathologically changed human lymphatics. Ann N Y Acad Sci 2002;979:52-63; discussion 76-59.
9. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. PLoS One 2012;7:e49940.
10. Jeon H. The Physiology of Lymphatic Circulation. CLL 2021;6:27-29.
11. Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, Kajiwara Y. Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. Plast Reconstr Surg 1996;97:397-405; discussion 406-397.
12. Ogata F, Fujiu K, Koshima I, Nagai R, Manabe I. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in lymphoedema. Br J Dermatol 2015;172:1286-1293.
13. Tashiro K, Feng J, Wu SH, Mashiko T, Kanayama K, Narushima M, et al. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. Br J Dermatol 2017;177:158-167.
14. Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, et al. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. PLoS One 2012;7:e41126.
15. Modi S, Stanton AW, Mortimer PS, Levick JR. Clinical assessment of human lymph flow using removal rate constants of interstitial macromolecules: a critical review of lymphoscintigraphy. Lymphat Res Biol 2007;5:183-202.
16. Lynch LL, Mendez U, Waller AB, Gillette AA, Guillory RJ, 2nd, Goldman J. Fibrosis worsens chronic lymphedema in rodent tissues. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015;308:H1229-1236.
17. Deng J, Wulff-Burchfield EM, Murphy BA. Late Soft Tissue Complications of Head and Neck Cancer Therapy: Lymphedema and Fibrosis. J Natl Cancer Inst Monogr 2019;2019.
18. 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.
19. Rockson SG. Advances in Lymphedema. Circ Res 2021;128:2003-2016.
20. Avraham T, Daluvoy S, Zampell J, Yan A, Haviv YS, Rockson SG, et al. Blockade of transforming growth factor-beta1 accelerates lymphatic regeneration during wound repair. Am J Pathol 2010;177:3202-3214.
21. Gousopoulos E, Proulx ST, Bachmann SB, Scholl J,

Dionyssiou D, Demiri E, et al. Regulatory T cell transfer ameliorates lymphedema and promotes lymphatic vessel function. JCI Insight 2016;1:e89081.
22. Ogata F, Fujiu K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, et al. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4(+) T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. J Invest Dermatol 2016;136: 706-714.
23. Nakamura K, Radhakrishnan K, Wong YM, Rockson SG. Anti-inflammatory pharmacotherapy with ketoprofen ameliorates experimental lymphatic vascular insufficiency in mice. PLoS One 2009;4:e8380.
24. Kataru RP, Wiser I, Baik JE, Park HJ, Rehal S, Shin JY, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? Transl Res 2019;209:68-76.
25. Rockson SG, Tian W, Jiang X, Kuznetsova T, Haddad F, Zampell J, et al. Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. JCI Insight 2018;3.
26. Tian W, Rockson SG, Jiang X, Kim J, Begaye A, Shuffle EM, et al. Leukotriene B(4) antagonism ameliorates experimental lymphedema. Sci Transl Med 2017;9.
27. Gardenier JC, Kataru RP, Hespe GE, Savetsky IL, Torrisi JS, Nores GD, et al. Topical tacrolimus for the treatment of secondary lymphedema. Nat Commun 2017;8:14345.
28. Lee KW, Kim SB, Lee JH, Kim YS. Effects of Extracorporeal Shockwave Therapy on Improvements in Lymphedema, Quality of Life, and Fibrous Tissue in Breast Cancer-Related Lymphedema. Ann Rehabil Med 2020;44:386-392.