REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 8(1):12-15, 2023

www.kslymph.or.kr

림프계 손상에 따른 조직과 미세환경의 변화

차의과학대학교 분당차병원 재활의학교실

서 미 리

Change of Tissue and Microenvironment Following Lymphatic Injury

Mi Ri Suh, MD

Department of Rehabilitation Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam-si, Republic of Korea

Injured lymphatic system during cancer treatment undergoes chronic inflammation via T cell mediated immune response, leading to increased lymphatic leakiness, decreased lymphatic pumping, and increased tissue fibrosis. New lymphatic vessels are regenerated by lymphangiogenesis in effort to restore the injured lymphatic pathways. Detour pathways and dermal backflows are other anatomical responses to develop new lymphatic drainage pathway following the injury.

Key Words: Lymphedema · Microenvironment · Tissue · Inflammation

서 론

림프계는 신체 기능의 변화에 따라서 구조적인 변화들을 겪는데 특히 악성 종양이 발생하였을 때 림프절과 림프관은 여러 가지 성장인자, 케모카인 등의 신호 전달 물질들을 통해 리모델링 과정을 거치게 된다[1]. 특히 림프관형성 인자인 Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) 등이 림프관신생을 자극하면서 림프절과 림프관을 통한 전이가 촉진되기 때문에[2] 암 치료 과정에서 적절한 범위의 림프 조직을 제거하는 것은 불가피하다. 이때 림프계의 손상에 따른 기능 부전으로 인해 림프액의 이동에 장애가 생겨 단백질이 풍부한 세포외액(extracellular fluid)이 피하 조직에 축적되는 상태를 림프 부종이라고 칭한다[3]. 하지만 암 치료 과정에서 림프계의 손상을 겪은 환자 모두에서 림프 부종 증상이 나타나는 것은 아닌 만큼[4] 림프계의 손상 이후 나타나는 해부학적 및 세포학적 변화와 림프 부종을 야기하는 특정 요인들에 대해 살펴볼 필요가 있겠다.

▸ Received: May 17, 2023, ▸ Accepted: May 19, 2023

Address for correspondence: **Mi Ri Suh,** MD
Department of Rehabilitation Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Yatapro 59, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggido 13496, Republic of Korea
Tel: +82-31-780-2942, Fax: +82-31-780-3449
E-mail: suhmiri@gmail.com

본 론

1. 림프계의 구조와 기능

림프관은 한 겹의 세포막으로 이루어진 끝이 막힌 관 형태로 되어 있으며, 간질조직의 체액을 전신 순환계로 이동시켜주는 역할을 한다[5]. 보통 이러한 체액의 이동은 간질과 림프관 내의 삼투압 차이에 의해 이루어진다. 간질액을 흡수하여 이동시키는 것 외에도 림프계는 지질 성분을 흡수하는 역할도 담당하며, 박테리아나 병원체, 세포 파편, 엑소좀, 면역 세포 등을 수송하면서 걸러내거나 분비하는데 기여하여 면역 반응

조절에도 큰 역할을 담당하고 있다[6].

림프계에서 면역 반응은 내막세포의 사이토카인과 케모카인 분비, 세포부착분자의 발현에 의해 직접적으로 조절되며, 펌프 기능이나 림프관의 긴장도를 변화하여 병원체나 면역 세포 등의 수송 속도를 조절함으로써 간접적으로도 영향을 미친다[1].

림프계의 구조와 기능은 만성 염증이나 종양, 나이, 체중 증가 등 다양한 요인들에 의해 변화할 수 있다. 연령이 증가함에 따라 림프계는 탄성을 잃고, 평활근 세포로 둘러싸인 면적이 줄며, 집합림프관의 미세한 구조적 변화를 일으켜 수축에 관여하는 단백의 발현이 감소하고 림프관의 침투성이 증가한다[7]. 또한 체중이 증가할 경우에도 림프관의 누출이 증가하고, 집합림프관의 수축성이 감소하며, 림프절의 크기가 줄어든다[8]. 따라서 비만 환자일 경우, 림프 절제를 포함한 암의 수술적 치료 후 림프 부종 발생 위험이 더욱 증가하게 된다.

2. 림프 손상 후 림프 조직의 해부학적 변화

암 치료 시 동반되는 림프절의 절제는 주로 표면의 림프순환을 손상시키는데, 이때 주요 림프순환 영역(dominant lymphatic drainage pathway)에 대응되는 보조 림프순환 영역(supplementary lymphatic drainage pathway)이 온전하다면 림프 순환을 감당할 수 있어 수술 직후 림프 부종 발생율이 줄어든다[4]. 상지에서는 주요 림프 순환은 액와 림프절을 통해 배액되는데 반해, 보조 림프순환은 팔의 외측부의 순환을 관장하면서 액와 림프절을 우회하여 쇄골상림프절로 배액된다[9]. 하지에서는 주요 림프순환이 표면 서혜부 림프절로 배액되는 한편, 보조 림프순환은 장딴지 부근의 순환을 관장하며 슬와 림프절을 거쳐 심층 서혜부 림프절로 배액된다[10].

수술 후 대략 1달 정도가 지나면서 림프관 신생(lymphangiogenesis)이 진행되는데, 손상된 림프관의 원위부에서부터 새로운 림프관들이 재생되어 남아있는 근위부의 림프관과 림프절로 연결이 되면서 림프의 흐름을 회복하고자 한다[11,12]. 이후 짧게는 7-8개월에서 수년에 이르는 기간 동안 재생된 림프계가 자리를 잡아가게 되는데 이 과정이 원활하게 이루어지지 않으면 림프 부종 증상이 발생하게 된다[4,13].

심층 림프계나 몸통의 림프계로의 우회로가 형성될 때도 있다. 보통 표면 림프계와 심층 림프계는 독립적인 흐름을 가지는데[14], 일부 연구에서는 림프절 절제술 후 표면 림프계와 심층 림프계가 서로 연결되어 있는 예를 발견하여 보고하였다[15]. 또한 유방암을 진단받고 수술적 치료를 받았던 환자에서 인도시아닌그린 림프신티그래피를 시행하였을 때 몸통의 림프계를 지나 반대편 상지 쪽으로 배액이 되어 순환이 이루어진 예도 있었다[16].

또한 림프계가 손상되었을 때 피부 역류(dermal backflow) 현상이 동반될 수 있다. 이는 폐쇄된 림프의 흐름으로 모세 림프관과 전집합관(precollector)이 팽창한 상태에서 림프액을 배액하기 위해 우회로를 형성하고자 하는 해부학적인 반응이다. 정상적인 상태에서는 전집합관에 존재하는 일방향성 판막이 림프액의 역류를 막아주겠지만, 손상이 심하여 판막의 기능이 상실된 경우에는 전집합관 내에서, 그리고 모세 림프관으로 림프액이 역류하며 이동하게 된다[17]. 이때 흐름이 온전한 주변 집합림프관이 존재할 경우 피부 역류는 손상된 집합림프관을 지나갈 교량으로써의 역할을 수행하게 되고, 주변 집합림프관도 모두 손상이 되었을 경우에는 해당 영역에서 피부 역류만이 유일한 림프 배액의 방법이 된다[4].

3. 림프 손상 후의 세포학적 변화

림프계 손상이 있은 후 세포학적 단계의 변화를 살펴보면 손상과 함께 대식 세포들이 증식하는데, 대식세포들이 제대로 증식하지 못할 경우 림프 기능이 떨어지고 섬유화도 촉진된다는 연구가 있었다[18]. 또한 손상된 세포에서 danger-associated molecular patterns (DAMPs)가 분비되어 이들이 수지상 세포(dendritic cell)를 활성화시키면서 면역 반응이 시작된다[1]. 활성화된 수지상 세포는 표면의 케모카인 수용체인 C-C chemokine receptor 7이 림프내막세포의 리간드와 결합하며 림프관을 통해 이동을 하여 근접한 배액 림프절(draining lymph node) 내로 들어가게 된다[19,20]. 배액 림프절 내로 들어간 수지상 세포는 $CD4^+$ T세포의 활성화를 촉진시키고 $CD4^+$ T세포에 귀소수용체(homing receptor)의 발현을 유도하면서 $CD4^+$ 세포 매개의 염증 반응을 시작하도록 하며, 이때 림프 부종 증상의 심각도는 $CD4^+$ 세포를 매개로 한 염증 반응의 정도와 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다[21,22]. 귀소수용체가 발현된 활성화된 T세포는 림프절에서부터 유리되어 림프부종 조직으로 이동하게 되며, 여러가지 T세포 관련 염증

반응들을 통해 림프관신생을 방해하고 림프관 누출 증가, 펌프 기능은 감소시키며, 조직의 섬유화를 촉진하게 된다[21,23].

결 론

암 치료 과정에서 손상을 받은 림프계에서는 T세포 매개 면역 반응으로 야기된 손상 조직의 만성 염증 반응으로 인해 정상적인 림프관신생이 저해되고, 조직의 섬유화가 진행되면서 림프 부종이 유발되는 과정을 거친다. 이때 흐름이 폐쇄된 림프 순환을 우회하기 위한 여러 해부학적인 변화들이 야기되는데, 림프관신생을 통해 온전한 근접 림프관 및 림프절로의 연결이 시도되며 때로는 심부 림프계나 몸통 림프계로의 연결이 이루어지기도 한다. 피부 역류 또한 흐름이 폐쇄된 림프액 배액을 위한 해부학적인 변화의 일환이다.

이러한 세포학적, 해부학적 변화는 다양한 요인들에 의해 단계별로 영향을 받아 환자들마다 그 양상이 다르게 나타나고, 따라서 비슷한 수술적 치료를 받은 환자에서도 림프부종의 발생 여부를 결정하는 요인들이 될 수 있다.

REFERENCES

1. Kataru RP, Baik JE, Park HJ, Wiser I, Rehal S, Shin JY, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema. Front Immunol 2019;10:470.
2. Wang L, Li L, Zhu G. Role of Extracellular Vesicles on Cancer Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis. Front Oncol 2021;11:721785.
3. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. Ann Plast Surg 2007;59:464-472.
4. Suami H. Anatomical theories of the pathophysiology of cancer-related lymphoedema. Cancers 2020;12:1338.
5. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise. Cell 2010;140:460-476.
6. Trevaskis NL, Kaminskas LM, Porter CJ. From sewer to saviour—targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity. Nat Rev Drug Discov 2015;14:781-803.
7. Zolla V, Nizamutdinova IT, Scharf B, Clement CC, Maejima D, Akl T, et al. Aging-related anatomical and biochemical changes in lymphatic collectors impair lymph transport, fluid homeostasis, and pathogen clearance. Aging cell 2015;14:582-594.
8. Escobedo N, Oliver G. The lymphatic vasculature: its role in adipose metabolism and obesity. Cell Metab 2017;26:598-609.
9. Kubik S. The role of the lateral upper arm bundle and the lymphatic watersheds in the formation of collateral pathways in lymphedema. Acta Biol Acad Sci Hung 1980;31:191-200.
10. Shinaoka A, Koshimune S, Suami H, Yamada K, Kumagishi K, Boyages J, et al. Lower-limb lymphatic drainage pathways and lymph nodes: a CT lymphangiography cadaver study. Radiology 2020;294:223-229.
11. Szuba A, Chachaj A, Koba-Wszedybylb M, Hawro R, Jasinski R, Tarkowski R, et al. Axillary lymph nodes and arm lymphatic drainage pathways are spared during routine complete axillary clearance in majority of women undergoing breast cancer surgery. Lymphology 2011;44:103-112.
12. Suami H, Koelmeyer L, Mackie H, Boyages J. Patterns of lymphatic drainage after axillary node dissection impact arm lymphoedema severity: A review of animal and clinical imaging studies. Surg Oncol 2018;27:743-750.
13. Suami H, Yamashita S, Soto-Miranda MA, Chang DW. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: an animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. PloS one 2013;8:e69222.
14. Suami H, Taylor GI, Pan W-R. The lymphatic territories of the upper limb: anatomical study and clinical implications. Plast Reconst Surg 2007;119:1813-1822.
15. Suami H, Pan W-R, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. Plast Reconst Surg 2007;120:982-991.
16. Suami H, Heydon-White A, Mackie H, Czerniec S, Koelmeyer L, Boyages J. A new indocyanine green fluorescence lymphography protocol for identification of the lymphatic drainage pathway for patients with breast cancer-related lymphoedema. BMC cancer 2019;19:1-7.
17. Chang DW, Suami H. Discussion: comparison of indocyanine green lymphographic findings with the conditions of collecting lymphatic vessels of limbs in patients with lymphedema. Plast Reconst Surg 2013;132:1619-1621.
18. Ghanta S, Cuzzone DA, Torrisi JS, Albano NJ, Joseph WJ, Savetsky IL, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015;308:H1065-H1077.
19. Tal O, Lim HY, Gurevich I, Milo I, Shipony Z, Ng LG, et al. DC mobilization from the skin requires docking to immobilized CCL21 on lymphatic endothelium and intralymphatic crawling. J Exp Med 2011;208:2141-2153.
20. Teijeira A, Rouzaut A, Melero I. Initial afferent lymphatic vessels controlling outbound leukocyte traffic from skin to lymph nodes. Front Immunol 2013;4:433.
21. 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.
22. García Nores GD, Ly CL, Cuzzone DA, Kataru RP, Hespe GE, Torrisi JS, et al. CD4+ T cells are activated in regional lymph nodes and migrate to skin to initiate lymphedema. Nat Commun 2018;9:1970.
23. Ly CL, Nores GDG, Kataru RP, Mehrara BJ. T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema. Transl Res 2019;206:57-70.