

재활의학과 전문의 관점에서 본 진피역류

충남대학교 의과대학 충남대학교병원 재활의학교실

황창호

Dermal Backflow from the Perspectives of a Specialist in Rehabilitation Medicine

Chang Ho Hwang, MD, PhD

Department of Physical & Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

More or less 50 years passed since so-called “dermal backflow” phenomenon had been reported first in 1970s. To clear unintegrated definition and its pathophysiologic meaning of dermal backflow, a narrative review was conducted in this article. The mostly accepted definition of dermal backflow is the pathophysiologic response of lymph flow through lymphatic capillaries and precollectors to the occlusion of superficial lymphatic collector vessels in lymph edema patients. Dermal backflow has binary features simultaneously and/or respectively: pathologic reaction of lymph flow retention versus physiologic reflection of alternative pathway to impaired lymph flow; in which way it works depends on remaining capability (function, dysfunction, or nonfunction) among the corresponding lymph capillaries, precollectors, and superficial lymphatic collectors in practical terms of 3-dimensional anatomic basis. Although assessment under this kind of view is critical in making plans for treatment - such as remedial massage and manual lymphatic drainage relying on intact lymphosomes, and selection of a targeted vessel in lymphovenous anastomosis -, it is not practically available in the clinical situations now. However, due to rapidly developing medical imaging technology such as photoacoustic lymphangiography and magnetic resonance lymphangiography with high-performance gradients, it is expected to assess functional status of specific lymphosomes in 3-dimension in the near future.

Key Words: Lymphedema • Dermal Backflow • Rehabilitation • Vessels

서 론

진피역류(dermal backflow)라는 개념과 용어는 1970년대부터 림프부종에 대한 림프조영술(lymphography) 또는 후혈전증후군(post-thrombotic syndrome)과 관련하여 주로 유럽

에서 경험적으로 보고되기 시작하여[1,2], 이후 말초 피부 림프관(peripheral skin lymphatics)의 국소적 손상으로 인한 국한된 림프부종(localized lymphedema), 림프조영술에서 관찰되는 사지 피부로의 추적자 역류(reflux of tracer), 림프관 판막 부전(lymphatic valve insufficiency)으로 유발된 림프 역류(lymphatic reflux), 진피 림프관(lymphatic vessel)을 채우는 조영제 범람(contrast overflow) 등 다양하게 정의되어 오다 최근에 림프부종 환자에서 림프 경로(lymphatic pathway)가 막혔을 때 림프 흐름을 위한 대체 경로로 발생하는 병태생리학적 반응이라는 정의가 가장 넓게 받아들여지고 있다[3].

▶ Received: April 12, 2024, ▶ Accepted: May 10, 2024

Address for correspondence: **Chang Ho Hwang**, MD, PhD

Department of Physical & Rehabilitation Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea

Tel: +82-42-280-8410, Fax: +82-42-338-2461

E-mail: chhwang1220@cnu.ac.kr

Suami 등은 이러한 림프집합관(lymph collection vessel)이 막혀 발생하는 병태생리학적 반응을 피부부터 표층 림프계, 심층 림프계까지의 깊이에 따른 변화와 주변 피부 정맥(cutaneous vein)과의 교통을 포함하는 해부학적 기준에 따라 5가지로 구분하였다: A형(전집합관[precollector]의 진피로의 역류), B형(표층림프집합관[superficial lymph collection vessel]간의 교통), C형(표층 림프집합관과 심부림프집합관[deep lymph collection vessel]의 교통), D형(위축[atrophy]), E형(림프정맥 섀트[lymphovenous shunt] 형성)[4]. 진피역류는 이 중 A형에 해당하는데, 이러한 해부병태생리 시점에서 좀 더 깊게 그 병태생리학적 의미를 설명하고자 한다.

본 론

2007년 Suami 등은 사체 다리에서 조영제 피부역류로 채워진 피부를 육안으로 확인한 증례보고 후 2018년 림프솜(lymphosome, 특정 부위의 림프관이 같은 소집단에 속하는 국소림프절[regional lymph node]과 교통하여 형성하는 표층 림프영역[lymphatic territory]으로 타 림프영역과 피부의 가상선을 통하여 경계가 구분됨)이라는 해부학적 개념을 최초로 정립하며 진피역류는 진피층에 존재하는 림프모세관(lymph capillary)과 진피 심층에 위치하는 전집합관으로 구성된다고 정의하였다[5,6].

이러한 해부병태생리학적 시점에서 보면 진피역류는 표층 림프집합관이 폐색되어 전집합관 판막의 기능부전을 유발될 때 발생한다고 볼 수 있는데, 이러한 경우 고려해야 될 두 가지 현상이 발생한다. 첫 번째, 이완 부위의 표층림프집합관이 기능이 유지된다면(patent) 해당 표층림프집합관은 기능을 하는 관과 기능을 하지 않는 관의 틈새를 이어주는 역할을 한다. 두번째로 이러한 표층림프집합관이 모두 기능을 하지 않는다면 진피역류는 이완 부위의 림프액을 배액하는 유일한 경로가 된다[7]. 하지만 두 번째 경우 진피층의 림프모세관과 전집합관이 표층림프집합관보다 직경이 수배 적다는 것을 고려하면 진피역류를 통한 림프흐름 대체는 제한적일 수밖에 없다[6,8]. 결과적으로 진피역류가 발생한 이완 부위 피부에 불편감과 경화(induration)을 유발될 수 있다. 다시 말하면 진피역류는 림프솜의 보존된 기능에 따라 역동적으로 병적인 반응 또는 생

리적 대체로의 모습을 띌 수 있다. 림프부종 재활치료법인 치료적 마사지(remedial massage)와 도수림프배출법(manual lymphatic drainage)가 해당 진피를 통한 림프흐름 개선을 이용한다는 사실을 고려하면 이러한 림프솜에 대한 해부학적 이해는 매우 중요하다.

진피역류는 indocyanine green (ICG) 형광(fluorescence) 림프조영술 분류법에 따르면 1단계(many patent lymphatic vessels with minimal, patchy dermal backflow), 2단계(moderate number of patent lymphatic vessels with segmental dermal backflow), 3단계(few patent lymphatic vessels with extensive dermal backflow involving the entire arm), 4단계(no patent lymphatic vessels with severe dermal backflow involving the entire arm and extending to the dorsum of the hand), 5단계(no patent lymphatic vessels, no dye movement, no contractility)로 구분된다[9,10]. 하지만 이러한 림프신티그래피(lymphoscintigraphy), ICG 형광 림프조영술과 같은 재래식(conventional) 영상 기반 분류법은 2차원 영상 정보에 의존하여 표층 분포에 따라 진피역류를 분류했다는 제한점이 있으며 아직 3차원 정보는 알려지지 않았다. 최근 ICG 근적외선 형광 림프조영술(near-infrared fluorescence[NIRF]-lymphangiography)를 이용하여 사지의 부종 발생 전 진피역류를 조기에 발견할 수 있다는 보고가 있으나[11], 해당 검사 또한 2차원 영상 정보를 제공한다는 것에는 변함이 없다.

최근 혁신적인 의공학 기술의 발전 중 하나인 헤모글로빈, 멜라닌과 같은 흡광(light absorbing) 조직체를 영상화 할 수 있는 광학을 기반으로 ICG 기반 광흡수 매개 광음향 림프조영술(photoacoustic lymphangiography)이 개발되어 기존의 형광 림프조영술로는 관찰할 수 없었던 림프계의 3차원 정보를 관찰할 수 있게 되었다[12]. 2022년 Oh 등은 해당 영상 검사법을 이용하여 진피역류는 밀집되어 상호연결되는 3차원 림프관이며, 진피역류를 림프관의 구성에 따라 다음과 같이 3가지로 구분하였다: 1형(림프집합관의 선형 구조물[linear structure of lymphatic collectors]), 2형(림프모세관과 그 하단 층에 존재하는 림프집합관으로 구성된 망[network of lymphatic capillaries & lymphatic collectors in an underlying layer]), 3형(림프집합관 관찰 없이 관찰되는 림프모세혈관과

전집합관[lymphatic capillaries & precollectors with no lymphatic collectors][13]. 해당 광음향 림프조영술 영상은 기존의 ICG 형광 림프조영술에서 안개가 낀 것(hazy)처럼 관찰되던 진피역류를 림프모세관, 전집합관, 표층림프집합관 수준의 해상도로 시각화할 수 있으며, 이러한 시각화를 기반으로 이완 부위의 림프종 내 림프모세관, 전집합관, 표층림프집합관의 림프액 배액 기능 여부를 가늠하여 병적인 반응과 생리적 대체로 발현을 구분할 수 있게 해준다.

진피역류가 림프부종이나 치료의 예후에 대한 반영 여부도 매우 유용한 논의이다. Karacavus 등은 123명의 하지 림프부종환자 단면연구에서 림프신티그래프 상 오금림프절(popliteal lymphnode) 조영과 진피역류 존재는 하지 림프부종에서 상대적으로 장기간의 유병기간과 높은 림프부전과 통계학적으로 유의한 상관성을 보고하였다[14]. 또한 Chang 등은 100례의 상지 림프정맥문합술(lymphovenous anastomosis: LVA)을 대상으로 한 12개월 간의 전향적 관찰연구에서 림프신티그래프 상 진피역류 관찰 여부는 수술 후 치료 반응과 연관이 있다는 경험적 보고를 하였다[15]. 이와 달리 복합림프물리치료(complex decongestive physical therapy) 반응에 대한 예후 지표로서의 가치는 매우 다양한 보고를 보인다. 부종 발현 후 평균 11.6개월 후 복합림프물리치료를 받기 시작한 80명의 유방암 관련 상지 림프부종 환자 전향적 관찰연구에서 림프신티그래프 상 진피역류 관찰은 10% 이상의 용적 감소로 정의된 치료 반응군과 통계학적으로 유의한 상관성을 보이지 않았으나[16], 동일 연구자의 부종 발현 후 평균 35.8개월 후 복합림프물리치료를 받기 시작한 152명의 부인암 관련 하지 림프부종 환자 전향적 관찰연구에서 림프신티그래프 상 선명한 진피역류는 미미하거나 관찰되지 않는 진피역류보다 치료 빈약반응군과 통계학적으로 유의한 상관성을 보였으며[17], 738명의 원발성(primary) 하지 림프부종환자 중 평균 29.6년의 유병 기간을 보이고 림프신티그래프 검사 양성인 150명의 일측 림프부종환자의 후향적 연구에서 림프신티그래프 상 진피역류군은 더 높은 용적 감소율(31% 대비 39%)을 보였대[18].

위에서 언급한 것처럼 진피역류의 복합림프물리치료 반응에 대한 일관적이지 않은 예후인자 상관성의 원인으로서 진피의 림프계 밀도(lymphatic density) 차이를 생각해 볼 수 있다. 16명의 유럽과 인도 건강인을 대상으로 fluorescein iso-

thiocyanate (FITC)-dextran 주사 후 형광 조영경 검사에서 축적 및 총 림프관 길이, 림프밀도, 최대방사림프 밀도가 모두 하지에서 유의하게 높게 관찰되었고[19], Yasunaga 등의 49례의 림프정맥문합술 전후 용적 감소에 대한 생체전기저항측정법(bioelectrical impedance analysis) 후향적 분석연구에서 하지가 상지에 비해 수분용적 감소가 유의하게 높게 발생한[20] 것을 고려하면 상하지에 따른 림프계 밀도 차이로 인한 치료 반응의 변화를 추정해 볼 수 있다. 또 다른 원인으로 다양한 평가법들의 타당성(validity) 차이를 들 수 있다. 현재 원추형 사지라는 가정의 Vignes 등의 방정식, 줄자, volumetric perometry, 3차원 용적 스캐너 등 사용되는 용적 측정법들은 서로 다른 타당성을 보이며, 실제로 Yasunaga 등의 연구에서 림프정맥문합술 전후 용적 감소율은 동일군 임에도 불구하고 줄자, 상지림프부종지표, 생체전기저항측정법 마다 통계학적으로 유의한 차이를 보였대[20]. 이 외에도 지금까지의 진피역류의 복합림프물리치료 반응 관련 보고들은 대부분 이분적 또는 삼분적 지표(di- or tri-chromatic variables)로 분석하였으나 부종의 용적은 실제로는 연속 변수이고, 진피역류를 병적인 반응 또는 생리적 대체로 여부 따라 기능적 구분을 하지 않았기에 이러한 평가 분석법은 타당성이 저하될 수 있다. 향후 진피역류의 예후 인자 연구에서는 단위 면적 당 림프계 밀도 반영 등 개인 간, 인종 간의 차이[19]를 표준화하고 비기능성(non-function), 기능장애(dysfunction), 기능성(functional)에 따른 세부 구분이 선행될 필요가 있다. 이러한 관점에서 최근 시도되고 있는 실시간 림프조영경 검사가 유용한 방법이 될 수 있다.

위에서 언급한 것처럼 진피역류의 기능상 구분을 위하여 광음향 림프조영술과 같은 실험적인 검사가 필요하나 임상에서 평가가 불가능하다는 제한이 있다. 최근 영상장비의 비약적인 발전으로 과거에 관찰하기 어려웠던 미세구조 병변도 관찰할 수 있게 되었다. 조영제 파내 주사 후 high-performance gradients를 갖춘 1.5 Tesla(T) 또는 3.0 T MRI를 이용한 3차원 maximum-intensity-projection (MIP) 재건 spoiled gradient-echo MR 림프조영술은 기존의 림프신티그래프나 ICG 림프조영술에서 관찰 가능한 림프절, 표층집합관, 진피역류 뿐 아니라 최고의 해상도를 보이는 광음향 림프조영술 수준의 림프피부쇄길(lymphocutaneous fistula), 전집합관, 림프모세관 영상까지 재건할 수 있어 손상된 림프계의 3차원 구성과

그 기능 여부를 평가할 수 있어 도수림프배출법 적용 시 우회 림프로 선정이나 림프정맥문합술 시 문합혈관 결정에 기여할 수 있다[21].

그 동안은 표층림프계와 심층림프계를 직접적으로 교통하는 림프관은 없는 것으로 알려져 있었으나 피하지방층에서 기시하여 관통동맥(perforating artery) 따라 근막(fascia)을 뚫고 심부림프계로 합류하는 또다른 림프관(perforating lymph vessels)이 발견되었고 진피역류처럼 심층림프계 또한 생리적 대체로서 작용할 수 있다는 것이 알려졌다[6-8]. 하지만, 위에서 언급한 림프신티그래프, ICG 림프조영술, MR 림프조영술은 모두 통상적인 촬영법으로는 심층림프계를 평가할 수 없고 이를 위해서는 조영제 진피 주사 대신 근육 내 주사 후 촬영이 필요하나 이 또한 개인 간 편차가 심하고 촬영 시간이 오래 지연되어 임상적으로 유용하지 않아 향후 이에 대한 연구가 필요하다. 최근에 표층림프계 뿐 아니라 심층림프계 평가에 시도되고 있는 간질성(interstitial) PET/CT 기반 림프조영술이 기존의 근육내 주사 후 림프신티그래피의 심층림프계 촬영의 낮은 신뢰도에 대한 대안으로서의 가능성을 보여주고 있다[22].

결 론

사지의 진피역류의 정도는 현재 림프부종의 중등도와 관련이 있다. 또한 진피역류의 양상과 분포는 향후 재활치료 및 림프정맥문합술 성공을 결정하는 중요한 정보 중 하나가 될 수 있으므로, 재활치료 계획 수립 전 이완 부위의 림프종의 기능 분석을 추천하며 이러한 평가는 2차원보다는 3차원 분석이 유리하다. 이를 위하여 MR 림프조영술이나 실시간 림프조영경 검사가 대안이 될 수 있으나 아직까지는 임상에서 적용 시 제한점이 많다. 또한 향후 진피역류의 표준화된 평가법을 포함한 3차원 기반 기능 예측 모델 개발이 필요하다.

Acknowledgments

This work was supported by the grant funded by the Chungnam National University.

REFERENCES

1. Kerner U. [On lymphography of lymphatic oedema of the legs with dermal backflow. A case report (author's transl)]. *Radiol Diagn (Berl)* 1980;21:350-355.
2. Partsch H, Mostbeck A. [Involvement of the lymphatic system in post-thrombotic syndrome]. *Wien Med Wochenschr* 1994;144:210-213.
3. Akita S, Nakamura R, Yamamoto N, Tokumoto H, Ishigaki T, Yamaji Y, et al. Early Detection of Lymphatic Disorder and Treatment for Lymphedema following Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:192e-202e.
4. Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:982-991.
5. Suami H, Pan WR, Taylor GI. The lymphatics of the skin filled by a dermal backflow: an observation in a scarred cadaver leg. *Lymphology* 2007;40:122-126.
6. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg* 2018;32:5-11.
7. 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 Reconstr Surg* 2013;132:1619-1621.
8. Suami H. Anatomical Theories of the Pathophysiology of Cancer-Related Lymphoedema. *Cancers (Basel)* 2020;12.
9. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol* 2008;15:863-871.
10. Nguyen AT, Suami H, Hanasono MM, Womack VA, Wong FC, Chang EI. Long-term outcomes of the minimally invasive free vascularized omental lymphatic flap for the treatment of lymphedema. *J Surg Oncol* 2017;115:84-89.
11. Rasmussen JC, Aldrich MB, Fife CE, Herbst KL, Seivick-Muraca EM. Lymphatic function and anatomy in early stages of lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2022;30:1391-1400.
12. Kajita H, Oh A, Urano M, Takemaru M, Imanishi N, Otaki M, et al. Photoacoustic lymphangiography. *J Surg Oncol* 2020;121:48-50.
13. Oh A, Kajita H, Imanishi N, Sakuma H, Takatsume Y, Okabe K, et al. Three-dimensional analysis of dermal backflow in cancer-related lymphedema using photoacoustic lymphangiography. *Arch Plast Surg* 2022;49:99-107.
14. Karaçavuş S, Yılmaz YK, Ekim H. Clinical Significance of Lymphoscintigraphy Findings in the Evaluation of Lower Extremity Lymphedema. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2015;24:80-84.
15. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013;

- 132:1305-1314.
16. Kim YH, Hwang JH, Bae JH, Choi JY. Predictive value of lymphoscintigraphy in patients with breast cancer-related lymphedema undergoing complex decongestive therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:735-741.
17. Yoo J, Choi JY, Hwang JH, Kim DI, Kim YW, Choe YS, et al. Prognostic value of lymphoscintigraphy in patients with gynecological cancer-related lymphedema. *J Surg Oncol* 2014;109:760-763.
18. Vignes S, Simon L, Benoughidane B, Simon M, Fourgeaud C. Clinical and Scintigraphic Predictors of Primary Lower Limb Lymphedema-Volume Reduction During Complete Decongestive Physical Therapy. *Phys Ther* 2020;100:766-772.
19. Stanton AW, Patel HS, Levick JR, Mortimer PS. Increased dermal lymphatic density in the human leg compared with the forearm. *Microvasc Res* 1999;57:320-328.
20. Yasunaga Y, Yanagisawa D, Nakajima Y, Mimura S, Kobayashi M, Yuzuriha S, et al. Water Reductive Effect of Lymphaticovenular Anastomosis on Upper-Limb Lymphedema: Bioelectrical Impedance Analysis and Comparison with Lower-Limb Lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2020;36:660-666.
21. Lohrmann C, Foeldi E, Bartholomä JP, Langer M. Interstitial MR lymphangiography - a diagnostic imaging method for the evaluation of patients with clinically advanced stages of lymphedema. *Acta Trop* 2007;104:8-15.
22. Yamada K, Shinaoka A, Kimata Y. Three-Dimensional Imaging of Lymphatic System in Lymphedema Legs Using Interstitial Computed Tomography-lymphography. *Acta Med Okayama* 2017;71:171-177.