

림프부종 환자의 보조적 치료로써 히알루론산 분해효소가 가지는 효과

계명대학교 의과대학 재활의학과

이지은 · 이소영

Efficacy of Hyaluronidase as an Adjuvant Therapy in Management of Lymphedema

Jee Eun Lee, M.D., So Young Lee, M.D

*Department of Rehabilitation Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of hyaluronidase (HA) injection as an adjuvant therapy for complex physical therapy (CPT) in the maintenance phase of secondary lymphedema.

Method: A total of 17 patients with upper or lower limb lymphedema were treated with CPT and HA injection. Subjective symptoms were elicited before CPT. HA injection was done at the time of no circumferential change after CPT. All patients performed the circumferential measurements at 5 points every other day. The volume of affected limb was calculated from circumferential measurements. The edematous volumes, which were calculated at the time of 3 day, 7 day after HA injection and discharge were compared with an initial value.

Results: The subjects were composed of 17 women with 11 upper and 6 lower limb secondary lymphedema. The average number of injection was 1.8 in the upper limb and 3.2 in the lower limb affected group. After HA injection, the mean volume of affected limb was significantly ($p < 0.05$) decreased compared with the initial value in both groups. In upper and lower limb affected groups, the mean volume at discharge was significantly ($p < 0.05$) decreased compared with initial HA injection. After injection, all patients were presented the improvement of stiffness which may be the symptom of fibrosclerotic change of skin. No patients had significant complications after HA

교신저자: 이소영, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216, 계명대학교 의과대학 재활의학과

So Young Lee, M.D., Department of Rehabilitation Medicine, Keimyung University School of Medicine
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 Korea

Tel: +82-53-250-7264 E-mail: re@dsmc.or.kr

injection except mild flu-like symptom which resolved with conservative management.

Conclusion: HA injection is effectively attributed to additional reduction of volume and improvement of subjective symptoms in the maintenance phase of secondary lymphedema patients.

Key Words : Complex physical therapy, Hyaluronidase, Lymphedema

서론

림프부종은 림프 순환계의 해부학적 혹은 기능적 손상으로 인해 림프액 순환의 장애가 발생하여 비정상적인 부종이 생기고 간질 공간에 단백질이 풍부한 액이 축적되고 지방조직이 비후되면서 섬유화가 진행되는 만성질환이다[1]. 또한 림프액의 순환 장애로 인해 이환된 부위의 염증 및 감염이 반복되며 장기간 지속된 부종으로 인해 피부의 섬유화와 이환된 사지의 변형을 초래할 뿐만 아니라, 통증 및 기능적 장애를 유발하고 이로 인해 삶의 질이 현저히 떨어지게 된다[2].

현재까지 림프부종의 치료를 위해 도수림프 마사지(manual lymphatic drainage), 여러 겹의 저탄력 붕대법(multilayer short-stretch compressive bandage), 피부 관리(skin care), 치료적 운동(therapeutic exercise) 등의 복합적 림프 물리치료(complex physical therapy)가 시행되고 있으며, 림프절과 림프관을 정맥과 문합하는 시술이나 림프 조직의 근치적 축소술과 같은 수술적 치료법 이외에도 최근에 지방 흡입술이나 림프절 이식 등도 시도되고 있다[3-6]. 일반적으로 수술적 치료를 하기에 앞서 보존적 치료법을 시도하고 이에도 반응이 없을 경우 수술적 치료를 고려해 보기도 한다[7].

보존적 치료법 중 복합적 림프 물리치료는 1989년 Földi에 의해 처음 고안되었으며[5], 이후 2001년 국제 림프학회(International Society of Lymphology)에서 림프부종에 대한 국제적인 표준치료로 정립되어 사용되고 있으며, 치료에 반응하는 정도에 따라 크게 두 단계로 나누어진다[5]. 집중 치료기인 1단계(phase I)는 복합적 림프 물

리치료만으로 부종이 현저히 감소하는 시기이며, 유지기인 2단계(phase II)는 부종의 감소가 편평기(plateau phase)로 접어들어 복합적 림프 물리치료만으로 더 이상 부피의 변화가 나타나지 않는 시기이다[8-10]. 유지기의 림프부종 환자들은 집에서 자가 관리를 통해 더 이상의 감염이나 부종을 예방하는 것이 치료의 주목적이 된다. 그러나 림프부종으로 인해 지방 조직이 비후되었거나 피부의 섬유화가 진행된 경우는 복합적 림프 물리치료 만으로는 효율적으로 치료하기가 어렵다[11].

히알루론산 분해효소(hyaluronidase)는 세포 외 조직망의 주요 구성 성분을 분해하여 세포 간질의 투과 작용을 높여 부종을 감소시키고 조직의 섬유화를 감소시키는 작용을 할 뿐만 아니라 부작용도 적어 여러 의학 분야에서 다양하게 사용되고 있다[12].

이에 본 연구는 상품화된 히알루론산 분해효소를 이용하여 복합적 림프 물리치료 시행 후 유지기에 있는 환자들을 대상으로 부종 완화에 대한 히알루론산 분해 효소의 효과를 평가하여 보았다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 3월부터 2009년 5월까지 유방암 및 자궁경부암 수술 후 이차성 림프부종으로 본원에 입원한 환자 17명을 대상으로 하였으며 입원 당시 전이가 되어있거나 암이 재발한 환자들은 제외하였다. 17명의 환자 중 상지가 이환된 환자는 11명, 하지가 이환된 환자는 6명이었으며, 이환지는 총 19

례로 상지 12례, 하지 7례였다. 부종의 정도는 국제 림프 학회에서 제시한 분류법을 적용하였다. 제1기는 함요부종이 발생을 하고 부종 부위를 높게 유지하면 부종이 감소하는 시기이며, 제2기는 함요부종의 발생이 없어지고 부종 부위를 높게 유지하여도

부종이 감소하지 않는 시기이고, 제3기는 부종이 굉장히 심하여 피부에 상피화 등의 변화가 오는 시기이다. 17명의 환자들 모두 여자였으며, 부종의 정도는 제2기였다. 환자들은 상지가 이환된 군과 하지가 이환된 군으로 나누었으며 평균 나이는 상

Table 1. Patient Characteristics.

Number of patients (n)	17
Mean age (years)	
Upper limb affected group	52.0(43-62)
Lower limb affected group	52.5(42-65)
Sex (n)	
Female : Male	17 : 0
Affected limb (n)	19
Arm	12
right	3
left	7
bilateral	1
Leg	7
right	3
left	2
bilateral	1
Clinical stage (n)	
1	0
2	17
3	0
Lymphedema onset interval after surgery (month)	
Upper limb affected group	26.0(1~72)
Lower limb affected group	105.0(4~216)
Mean duration of hospitalization (day)	
Upper limb affected group	24.8(13-41)
Lower limb affected group	27.0(11-51)
Mean duration of phase 1 (day)	
Upper limb affected group	9.8(1~15)
Lower limb affected group	9.7(4~21)

지가 이환된 군은 52.0세(43세~62세), 하지가 이환된 군은 52.5세(42세~65세)였다(Table 1).

2. 연구방법

입원 시와 퇴원 시에 모든 환자들의 체중, 림프부종으로 인한 주관적 증상과 이학적 검사를 실시하여 기록하였으며 이환지와 건측의 둘레를 측정 후 부피 변화를 계산하였다. 모든 환자들에게 먼저 복합적 림프 물리치료를 시행하였으며, 유지기에 들어선 환자들을 대상으로 부종이 가장 심한 부위에 히알루론산 분해효소를 피하로 주사하였다. 주사 후 퇴원 시까지 복합적 림프 물리치료는 지속적으로 시행하였다(Fig. 1).

복합적 림프 물리치료와 공기 압박 펌프 치료를 입원 기간 동안 매일 실시하고, 저탄력 붕대는 오전에 치료 시작 전 2시간을 제외하고 항상 감고 있도록 하였다. 또한 환자들의 체중 관리를 위해 입원 시 체질량 지수를 측정하여 비만에 해당되는 경우 하루에 30분에서 1시간 동안 유산소 운동을 시행하도록 하였으며, 체중 조절식을 제공하고 간식은 최대한 제한하였다. 체중은 입원과 퇴원 시에 각각

측정하였다. 치료의 효과를 평가하고 유지기를 진단하기 위해 집중 치료기에는 이틀에 한 번씩 이환지와 건측에서 둘레를 측정하였으며, 유지기에는 히알루론산 분해효소를 주사하기 전과 주사 후 3일, 7일, 퇴원 시에 둘레 측정을 반복하였다. 둘레 측정은 상지의 경우 주관절의 외측 상과(lateral condyle)를 기준으로 하방으로 5 cm, 10 cm, 15 cm 및 상방으로 5 cm, 10 cm에서 시행하였으며, 하지의 경우는 무릎뼈의 위쪽 경계에서 상방으로 10 cm, 20 cm에서 무릎뼈 아래쪽 경계에서 하방으로 10 cm, 20 cm, 30 cm에서 시행하였다. 측정된 둘레를 바탕으로 5개 분절의 부피를 원뿔대의 부피를 구하는 공식[13]을 이용하여 계산 후 각 분절 부피의 합을 통해 이환지 및 건측의 부피를 구하였다.

$$V \text{ (mL)} = h \times (C1 + (C1 \times C2) + C2) / 12 / \pi$$

V: 각 분절의 부피

h: 분절간 거리

C1: 분절의 하부 둘레

C2: 분절의 상부 둘레

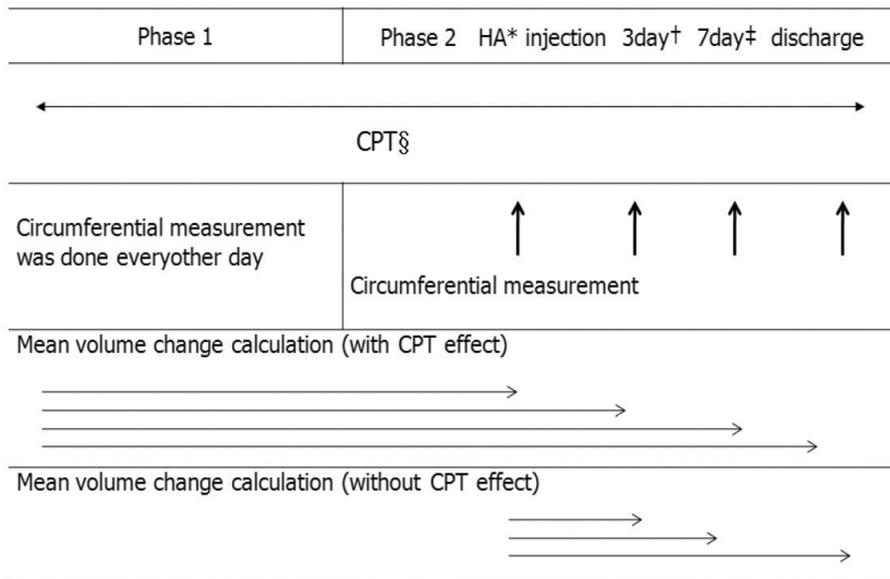


Fig. 1. Protocol of hyaluronidase injection. * HA: hyaluronidase, † 3 day: post injection 3day, ‡ 7 day: post injection 7 day, § CPT: complex decongestive physical therapy.

히알루론산 분해효소 1500 IU을 1.5 cc의 주사 용 증류수에 혼합하여 피하주사하고 입원 시점과 주사 치료 전, 주사 치료 후 3일, 7일 및 퇴원 시의 부피를 측정하였다(Fig. 1). 그리고 히알루론산 분해효소의 주사 치료 전, 후의 효과를 비교하기 위하여 입원 시부터 주사 치료 후 3일, 7일 및 퇴원 시까지의 부피 변화의 평균값과 부종 부피 감소율(PVR: percentage volume reduction)을 구하였다. PVR은 각 경과 관찰 시기에서 주사 치료 전과 치료 후 부피의 차이와 치료 전 부피의 비로 계산하고 각각 건측 부피를 보정하였다[14]. PVR 1은 복합적 림프 물리치료 후의 부종 부피 감소율이며, PVR 2는 히알루론산 분해효소 주사 치료 전, 후의 부종 부피 감소율로 PVR 1과 PVR 2를 비교하였다.

$$PVR\ 1(\%) = [(F1 - NF1) - (I1 - NI1)] / (I1 - NI1)$$

F1: 복합적 림프 물리치료 후 환측의 부피

NF1: 복합적 림프 물리치료 후 건측의 부피

I1: 복합적 림프 물리치료 전 환측의 부피

NI1: 복합적 림프 물리치료 후 건측의 부피

$$PVR\ 2(\%) = [(F2 - NF2) - (I2 - NI2)] / (I2 - NI2)$$

F2: 히알루론산 분해효소 주사 후 환측의 부피

NF2: 히알루론산 분해효소 주사 후 건측의 부피

I2: 히알루론산 분해효소 주사 전 환측의 부피

NI2: 히알루론산 분해효소 주사 전 환측의 부피

또한 체중 감소에 따른 부종 감소의 연관성 및 히알루론산 분해효소 주사 치료 전, 후 환자들의 주관적 증상의 변화도 알아보았다.

3. 통계처리

연구 결과값은 Kolmogorov-Smirnov 및 Shapiro-Wilk test를 거쳐 정규성 검정을 하였으며 모든 결과값이 정규성을 만족하여 모수적 접근 방법을 통한 통계처리를 하였다. 히알루론산 분해효소 주사 전, 후의 부피 감소를 비교하기 위해 부피의 평균값 및 평균값의 변화 정도를 평균치 비교법인 대응 표본 t 검정을 사용하였다. 체중 감소와 부피 변화와의 상관 관계를 알아보기 위해 상관 분

석법 중 Pearson 상관 계수(Pearson correlation coefficient)를 사용하였다. 상지 이환군과 하지 이환군간의 재원기간, 평균 나이, 수술 후 림프부종이 발생할 때까지 기간의 차이 등을 보기 위해 독립 t 검정을 사용하였다. 자료 처리는 통계 처리 프로그램인 SPSS Ver. 15.0 (statistical package for the social science for Window, Version 15.0)을 사용하였고, 통계학적 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

상지 이환군의 경우 수술 이후 림프부종이 발생하기까지의 기간은 평균 26개월(1~72개월)이었으며 하지 이환군은 평균 105개월(4~216개월)이었다. 이환지는 총 19례로 상지 및 하지가 각각 12례, 7례였으며 히알루론산 분해효소 주사에 이용된 이환지는 상지 11례, 하지가 6례였다. 주사 횟수는 상지 이환군은 평균 1.8회(1~4회), 하지 이환군은 평균 3.4회(2~4회)로 최소 2일 이상의 간격으로 주사를 시행하였다. 재원 기간은 상지 이환군은 평균 24.8일(13~41일)이었으며, 하지 이환군은 평균 27일(11~51일)로 하지 이환군에서 더 길게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다. 입원 시부터 주사 시점까지, 즉 집중 치료기인 1단계의 기간은 상지 이환군은 평균 9.8일(1~15일), 하지 이환군은 평균 9.7일(4~22일)로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

입원 시와 퇴원 시에 측정한 체중의 변화값은 상지 이환군은 평균 1.9 kg (0.5~4.2 kg), 하지 이환군은 평균 1.8 kg (0.5~4.5 kg)이었으며 모든 환자들에서 체중이 감소하였고 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 상지 이환군의 경우 입원 시 이환지의 평균 부피는 5147.4 ± 625.6 ml, 히알루론산 분해효소 주사 시점의 평균 부피는 4888.0 ± 453.2 ml, 주사 후 3일, 7일 및 퇴원 시의 평균 부피는 각각 4749.1 ± 463.3 ml, 4676.1 ± 542.2 ml 및 4662.3 ± 542.2 ml였다. 하지 이환군의 입원 시 평균 부피는 23750.9 ± 2147.8

Table 2. Mean Volume Change at Study Time Points.

	Upper limb affected group, ml (p-value)	Lower limb affected group, ml (p-value)
Mean volume change From Initial to		
HA* injection	259.4 ± 398.1(p=0.056)	2699.0 ± 2721.6(p=0.059)
3 days†	398.3 ± 204.0(p=0.001)	2934.0 ± 2911.6(p=0.057)
7 days‡	471.3 ± 266.6(p<0.05)	2989.8 ± 2601.9(p<0.05)
Discharge	485.0 ± 259.1(p<0.05)	3701.6 ± 2523.5(p<0.05)
Mean volume change From HA* injection to		
3 days†	138.8 ± 275.1(p=0.125)	234.9 ± 625.6(p=0.400)
7 days‡	211.9 ± 387.6(p=0.10)	290.8 ± 635.8(p=0.314)
Discharge	225.6 ± 327.4(p<0.05)	1002.6 ± 726.7(p<0.05)

*HA: hyaluronidase; † 3 day: post injection 3day; ‡ 7 day: post injection 7 day.

ml, 히알루론산 분해효소 주사 시점의 평균 부피는 21051.8 ± 1574.2 ml, 주사 후 3일, 7일 및 퇴원 시의 평균 부피는 각각 20816.9 ± 1868.0 ml, 20761.0 ± 1731.6 ml, 20049.2 ± 1736.8 ml 였다.

입원 시점에서부터 히알루론산 분해효소 주사 전, 즉 유지기까지와 주사 후 3일, 주사 후 7일 및 퇴원 시까지의 평균 부피 변화는 상지 이환군에서 주사 전에 259.4 ± 398.1 ml에서 각각 398.3 ± 204 ml (p=0.001), 471.3 ± 266.6 ml (p<0.05), 485.0 ± 259.1ml (p<0.05)로 증가하였으며, 하지 이환군은 2699.0 ± 2721.6 ml에서 각각 2934.0 ± 2911.6 ml (p=0.057), 2989.8 ± 2601.9 ml (p<0.05), 3701.6 ± 2523.5 ml (p<0.05)로 증가하였다.

주사 시점에서부터 주사 치료 후 3일, 7일 및 퇴원까지의 평균 부피 변화는 상지 이환군은 각각 138.8 ± 275.1 ml (p=0.125), 211.9 ± 387.6 ml (p=0.10), 225.6 ± 327.4 ml (p=0.045)로 변화하였으며, 하지 이환군 234.9 ± 625.6 ml (p=0.400), 290.8 ± 635.8 ml (p=0.314), 1002.6 ± 726.7 ml (p=0.02)로 변화하였다.

입원 시점에서부터 주사 후 7일 및 퇴원 시까지의 평균 부피 변화는 상지 및 하지 이환군 모두 통

계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05). 히알루론산 분해효소 주사 시점에서부터 계산한 평균 부피 변화에서는 상지 이환군 및 하지 이환군에서 모두 퇴원 시까지의 부피 변화량에서 통계적으로 유의하였다(p<0.05) (Table 2).

상지 이환군의 경우 PVR1은 18.3%였으며, 하지 이환군은 40.6%였다. 상지 이환군의 경우에 주사 후 3일의 PVR2는 11.9%, 주사 후 7일은 7.4%, 퇴원 시는 20.2%였다. 하지 이환군의 경우 PVR2는 주사 후 3일에 13.9%, 주사 후 7일은 -0.11%, 퇴원시는 32.7%였다(Fig. 3).

히알루론산 분해효소 주사 치료 후 일시적으로 오한, 근육통과 같은 부작용을 호소하기도 하였으나 보존적 치료로 증상의 호전을 보였으며, 주사 치료를 중단할 만큼의 심각한 부작용은 없었다.

체중 변화와 부피 변화와의 상관관계는 상지 이환군은 상관계수가 0.6으로 중등도의 양적 선형관계를 가지며 p=0.05로 통계적으로 유의하였으나, 하지 이환군은 상관계수가 0.2로 약한 양적 선형관계를 가지나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.6).

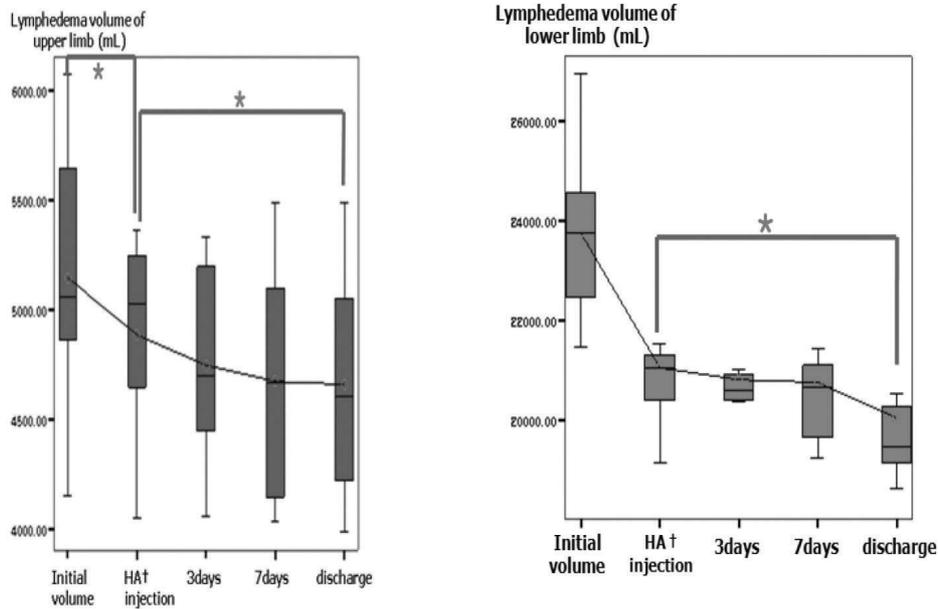


Fig. 2. Distribution of lymphedema volume of upper limb and lower limb at study time points. The box and whiskers plots represent the median (middle line), the 25 th and 75 th percentiles (box limits) and the 5 th and 95 th percentile (outer whiskers) of the distribution. The dot line represents mean. * Significant volume change (p<0.05) † HA: hyaluronidase.

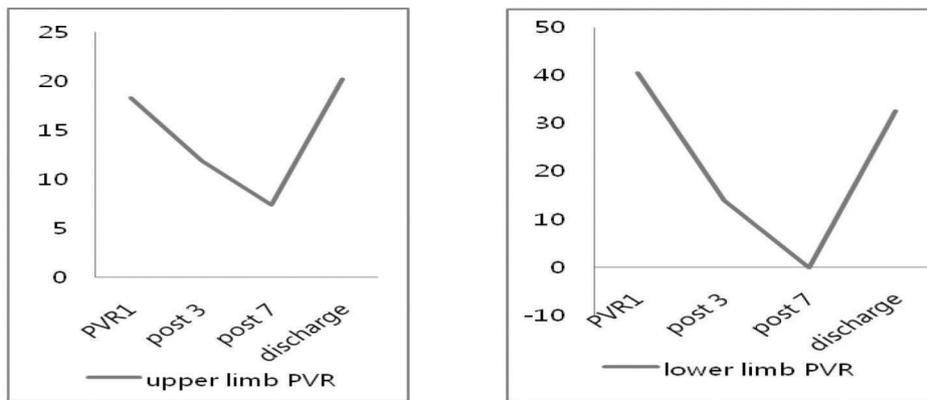


Fig. 3. Percentage volume reduction of upper and lower limb at study time points.

고 찰

본 연구에서는 암 수술 후 이차성 림프부종이 발생한 환자를 대상으로 히알루론산 분해효소의 주사 효과에 대해 평가해 보았다. 림프부종은 선천적으로 기저 질환없이 생기는 일차성 림프부종과 수술이나 방사선 치료, 감염, 외상 등에 의해 림프 순환계에 장애가 발생하여 생기는 이차성 림프 부종

으로 나뉠 수 있다[15]. 이차성 림프부종은 개인차가 있으나 유방암 및 자궁 경부암 수술이나 방사선 치료 후 호발하며 특히 수술 후 경과 시간과 수술 당시 환자의 나이 등에 의해 림프부종의 발생률에 차이를 보인다[16].

본 연구에서 수술 후 림프부종이 발생하기까지의 경과 시간은 상지 이환군은 평균 26개월로 하지 이환군의 105개월과 통계적으로 유의한 차이를 보

여주고 있다($p=0.01$). Norman 등[16]의 연구에 따르면 유방암 수술 후 림프 부종에 이환된 238명의 환자 중 80%가 수술 후 2년 이내에 림프 부종이 발생되었으며, 이는 본 연구와 유사한 결과를 보여준다. 그러나 Füller 등[17]의 연구에 따르면 자궁경부암 수술 이후 평균 21.6개월에 하지 림프 부종이 발생된 것에 비해 본 연구의 105개월과는 상이한 결과를 보여주고 있다. 그러나 이는 Füller 등[17]의 연구에 포함된 환자군의 암 병기와 치료법이 본 연구의 환자군과 차이를 보이고 있으며, 림프 부종의 진단 기준에서 다소 차이를 보이고 있기 때문인 것으로 보인다.

히알루론산 분해효소는 결합조직 세포의 조직망의 주요 구성성분인 히알루론산(hyaluronic acid), 콘드로이틴(chondroitin), 콘드로이틴황산염(chondroitin sulfate), 더마탄 황산염(dermatan sulfate)을 분해하여 부종 및 조직의 섬유화 감소 효과가 있으며, 피하로 투입된 약물의 투과를 촉진시켜주는 작용을 한다[12]. 국소 마취 시 히알루론산 분해효소와 마취제를 혼합하여 사용해 적은 용량으로 마취효과를 높일 수 있다.[18] 또한 수술 부위에 히알루론산 분해효소를 피하로 직접 주사하여 수술 후 부종을 감소시켜주는 데 사용될 뿐만 아니라[18], 항암제 주사 시 항암제가 조직으로 확산이 잘 되게 하여 항암제가 부분적으로 조직에 침착되어 생기는 궤양 등의 피부 손상을 감소시키는 등 다양한 의학 분야에서 사용되고 있다[19]. 이처럼 여러 연구에서 다양한 목적으로 히알루론산 분해효소 주사를 이용하였으나 소아나 성인에서 피하 주사 시 부작용 또한 거의 보고된 바가 없다[12,18-22].

이번 연구에서는 림프부종 환자들에서 히알루론산 분해효소의 부종 및 섬유화 감소 효과를 평가하기 위해 우선 복합적 림프 물리치료를 시행한 후 유지기에 들어선 환자들에게 히알루론산 분해효소를 주사하였다.

림프부종 환자의 치료 효과를 측정하기 위해 이 연구에서는 이환지 및 건측의 둘레를 측정 후 Calsey-Smith 방법[13]을 이용하여 부피를 계산하였다. Tewari 등[13]의 연구에서 유방암 수술 후

상지 림프부종이 생긴 환자들에게 둘레 측정을 한 후 Calsey-Smith 방법을 통해 부피를 계산한 값과 부피 치환술을 이용하여 직접 부피를 구한 값 사이의 Pearson 상관계수는 각각 0.92 및 $p<0.0001$ 로 두 측정치 사이에 통계적으로 유의한 상관성을 보여주고 있다. 그러므로 Calsey-Smith 방법은 림프부종 환자들의 치료 효과 및 경과 관찰에 손쉽게 사용할 수 있는 유용한 측정법으로 보인다.

이번 연구에서 입원 시부터 유지기까지 즉, 집중 치료기는 상지 이환군의 경우 평균 9.8일(1~15일)이었으며, 하지 이환군은 평균 9.67일(4~22일)이었다. 황 등[14]의 연구에서도 복합적 림프 물리 치료 7일 이후부터는 부피의 유의한 감소는 나타나지 않았으며, Vignes 등[9]의 연구에서도 집중 치료기는 11일 정도로 나타나 본 연구와 유사한 소견을 보였다. 상지 이환군 및 하지 이환군에서 모두 복합적 림프 물리치료로 인한 림프부종 감소 효과는 통계적으로 유의하였으며 이는 국내에서 시행된 황 등의[14] 연구 결과와도 유사하여 집중 치료기인 1단계에 있는 환자들에서 복합적 림프 물리 치료는 부종 감소에 효과가 있는 것으로 보인다.

히알루론산 분해효소 주사 후 상지 및 하지 이환군의 부종 감소는 주사 7일 이후에 통계적으로 유의한 감소가 나타났다. 그러므로 유지기의 상지 혹은 하지 림프부종 환자에서 히알루론산 분해효소의 부종 감소 효과는 주사 후 7일 이후에 통계적으로 유의하게 나타나는 것으로 보인다.

히알루론산 분해효소의 부피 감소 효과를 부종 부피 감소율로 보았을 때, 복합적 림프 물리치료 후 상지의 경우 18.3%의 부피가 감소하였으며 히알루론산 분해효소 주사 후 퇴원시는 20.2%의 부피 감소를 보였다. 또한 하지의 경우 복합적 림프 물리치료 후 40.6%의 부피 감소가 있었으며, 주사 후 퇴원시까지 32.7%의 부피 감소가 있었다.

림프부종 환자의 주관적 증상은 Harris 등[23]이 유방암 수술 후 림프 부종 환자들의 치료 지침에서 제시한 항목들을 참고하였으며 이 항목들에는 부종으로 인해 환자들이 팔에 묵직함을 느끼는지, 피부의 긴장감이 있는지, 함요부종이 존재하는지, Stemmer's sign이 존재하는지 등이 포함되었다.

이외에도 감염을 시사하는 소견인 피부색이 붉게 변하였는지, 열감이 있는지를 확인하여 감염 소견을 확인하였으며, 임상적으로 촉진시 림프액이 국소적으로 축적되어 피부가 다른 부위보다 단단한 경결(induration) 부위가 있는지 확인 후 복합적 림프 물리치료 후에도 경결이 완화되지 않는 부위에 우선적으로 히알루론산 분해효소 주사를 시행하였다. 입원 시 모든 환자들이 호소한 이환지의 긴장감(tightness)은 부종이 감소하면서 호전되었으며, 이학적 검사에서 경결 부위는 히알루론산 분해효소 주사를 시행한 후 다음 날부터 완화되는 소견을 보였다.

체중 감소와 부종의 부피 감소와의 상관성 비교에서는 상지 이환군은 중등도의 상관성을 보이며 통계적으로 유의하였으나, 하지 이환군은 상관성이 떨어지고 통계적으로도 유의하지 않았다. Vignes 등[24]의 연구에 의하면 체중 감소와 상지의 림프 부종 감소가 상관성이 있는 것으로 보고하였으며, 이는 본 연구 결과와 유사한 소견을 보여주었다.

림프부종 유지기에 있는 환자들은 부종의 감소가 집중 치료기에 비해 유의하게 나타나지 않아 치료에 순응도가 떨어지는 경우가 많다. 그러나 히알루론산 분해효소 주사 후 주관적 및 객관적 증상들의 호전으로 인해 심리적인 만족감과 함께 치료에 대한 순응도도 높일 수 있을 것으로 생각된다.

따라서 이번 연구는 림프부종의 다양한 임상 시기에 따른 주사 치료의 효과를 규명하기에는 대상 환자의 수가 제한적이었고 추적 관찰 기간이 짧다는 제한점이 있으나, 유지기 환자들을 대상으로 한 객관적인 평가였다는데 의의가 있다. 향후 환자수의 보완과 장기적인 추적 관찰 등의 과정을 통해 히알루론산 분해효소 주사치료의 효과와 안정성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

히알루론산 분해효소는 림프부종 제2기 환자들에서 복합적 림프 물리치료의 유지기에 주사하였을 때, 부종의 추가적인 감소뿐만 아니라 주관적 증상

의 완화에도 기여하였다. 그러므로 히알루론산 분해효소 주사는 림프부종의 치료에 대한 순응도를 높이는 데 도움이 될 것으로 생각되며 림프부종 환자들에서 복합적 림프 물리치료에 부가적인 치료법으로 유용할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Jung JY, Hwang JH, Kim DH, Kim HS, Jung SH, Choi JY, *et al.* Predicting the Effect of Complex Physical Therapy: Utility of manual lymph drainage performed on lymphoscintigraphy. *J Korean Acad Rehab Med* 2004;**28**:78-82.
2. Chachaj A, Malyszczak K, Pyszczel K, Lukas J, Tarkowski R, Pudelko M, *et al.* Physical and psychological impairments of women with upper limb lymphedema following breast cancer treatment. *Psychooncology* 2010;**19**:299-305.
3. Tobbia D, Semple J, Baker A, Dumont D, Johnston M. Experimental assessment of autologous lymph node transplantation as treatment of postsurgical lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2009;**124**:777-86.
4. Hwang JH, Lee KW, Kwon JY, Kim BT, Choi JY, Lee BB, *et al.* Improvement of lymphatic function after complex physical therapy. *J Korean Acad Rehab Med* 1998;**22**:698-704.
5. Salgado CJ, Sassu P, Gharb BB, di Spilimbergo SS, Mardini S, Chen HC. Radical reduction of upper extremity lymphedema with preservation of perforators. *Ann Plast Surg* 2009;**63**:302-6.
6. Brorson H, Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997;**31**:137-43.
7. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;**59**:464-72.
8. Bernas MJ, Witte CL, Witte MH. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: draft revision of

- the 1995 consensus document of the International Society of Lymphology Executive Committee for discussion at the September 3-7, 2001, XVIII International Congress of Lymphology in Genoa, Italy. *Lymphology* 2001;**34**:84-91.
9. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;**101**:285-90.
 10. Yamamoto T, Todo Y, Kaneuchi M, Handa Y, Watanabe K, Yamamoto R. Study of edema reduction patterns during the treatment phase of complex decongestive physiotherapy for extremity lymphedema. *Lymphology* 2008;**41**:80-6.
 11. Lee BB, Kim YW, Kim DI, Hwang JH, Laredo J, Neville R. Supplemental surgical treatment to end stage (stage IV-V) of chronic lymphedema. *Int Angiol* 2008;**27**:389-95.
 12. Schulze C, Bittorf T, Walzel H, Kundt G, Bader R, Mittelmeier W. Experimental evaluation of hyaluronidase activity in combination with specific drugs applied in clinical techniques of interventional pain management and local anaesthesia. *Pain Physician* 2008;**11**: 877-83.
 13. Tewari N, Gill PG, Bochner MA, Kollias J. Comparison of volume displacement versus circumferential arm measurements for lymphoedema: implications for the SNAC trial. *ANZ J Surg* 2008;**78**:889-93.
 14. Hwang JH, Lee KW, Chang DY, Lee BB, Kim DI, Kim SJ, *et al.* Complex physical therapy for lymphedema. *J Korean Acad Rehab Med* 1998;**22**:224-29.
 15. Hwang JH, Kim TU, Lee KW, Kim DI, Lee BB. Sequential intermittent pneumatic compression therapy in lymphedema. *J Korean Acad Rehab Med* 1997;**21**:146-53.
 16. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, Simoes Torpey HA, Kallan MJ, Weber AL, *et al.* Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol* 2009;**27**: 390-7.
 17. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 2008;**184**:206-11.
 18. Remy M, Pinter F, Nentwich MM, Kampik A, Schönfeld CL. Efficacy and safety of hyaluronidase 75 IU as an adjuvant to mepivacaine for retrobulbar anesthesia in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;**34**:1966-9.
 19. Schulenburg HE, Sri-Chandana C, Lyons G, Columb MO, McLure HA. Hyaluronidase reduces local anaesthetic volumes for sub-Tenon's anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;**99**:717-20.
 20. Zhu QC, Luo RC, Miao JX, Li AM, Liang WJ, Luo YL, *et al.* Topical dimethyl sulfoxide and intralesional hyaluronidase administration for vinorelbine extravasation-induced rat skin injury. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007;**27**:1444-6.
 21. Allen CH, Etwiler LS, Miller MK, Maher G, Mace S, Hostetler MA, *et al.* Recombinant human hyaluronidase-enabled subcutaneous pediatric rehydration. *Pediatrics* 2009;**124**:e858-67.
 22. Bhavsar AR, Grillone LR, McNamara TR, Gow JA, Hochberg AM, Pearson RK. Predicting response of vitreous hemorrhage after intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrax) in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;**49**:4219-25.
 23. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001;**164**:191-199.
 24. Vignes S, Porcher R, Champagne A, Dupuy A. Predictive factors of response to intensive decongestive physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;**98**:1-6.