

갑상선 수술 중 신경 감시에 대한 동물실험

경희대학교 대학원 의학과,¹ 경희대학교 의과대학 이비인후과학교실²

권오은¹ · 은영규^{1,2}

Animal Studies About Intraoperative Neuromonitoring of Thyroid Surgery

Oh Eun Kwon, MD¹ and Young-Gyu Eun, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Graduate School, Kyung Hee University, Seoul; and
²Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

서 론

수술 중 신경감시(intraoperative neuromonitoring, IONM)는 두경부 영역의 수술 중 갑상선수술에서 수술 중 발생할 수 있는 되돌이후두신경(recurrent laryngeal nerve, RLN)의 손상으로 인한 되돌이후두신경마비(Recurrent laryngeal nerve palsy)를 예방하기 위한 목적으로 많이 사용되고 있다.¹⁾ 이는 갑상선이나 부갑상선 수술 이후 발생할 수 있는 대표적인 부작용으로 되돌이후두신경마비로 인한 환자들의 삶의 질 저하와 밀접한 관련이 있기 때문이다.²⁾ 따라서 수술 중 신경감시는 되돌이후두신경 의 손상으로부터 보호하기 위해 직접적으로 식별하기 위한 주 검사도구(gold standard)로 사용되고 있다.³⁾

수술 중 신경감시의 효율적인 사용을 위해 다양한 임상 연구와 동물 연구들이 진행되어 왔다. 특히 동물연구를 통해서 신경을 탐지하기 위한 적절한 자극강도, 수술 중 발생할 수 있는 여러 가지 손상자극 종류에 따른 신경 손상 정도의 차이, 수술 중 사용되는 전열기구(en-

ergy-based device)에 따른 신경손상에 대한 연구 및 전신마취 시 사용되는 신경근육억제제의 적정용량에 대한 연구 등 다양한 동물실험들을 시행해왔다.

여기서는 갑상선 수술 시 수술 중 신경감시와 관련된 동물 연구에 대해 알아보고, 동물 연구에 기반한 임상적 적용 및 활용과 추가적으로 알아보고자 하는 동물연구에 대해서 고찰해 보고자 한다.

본 론

견인 손상(Traction injury) 에 관한 실험

갑상선 수술 시 되돌이 후두 신경에 손상을 줄 수 있는 손상의 기전에는 여러 가지가 있다. 그 중에서도 수술 중 견인(traction)은 갑상선수술 중 되돌이 후두 신경의 손상을 일으키는 원인 중 가장 흔한 원인으로⁴⁾ 견인에 의한 되돌이 후두 신경의 손상과 회복에 관련된 연구들과 그 외의 다른 손상과 비교하는 동물실험들이 시행되어 왔다.

지속적 수술 중 신경감시(continuous intraoperative neuromonitoring, CIONM)을 사용하여 실험한 결과, 견인을 한 후 근전도(electromyography, EMG) 진폭(amplitude)이 점진적으로 감소하면서 점차적인 잠복기(latency)가 증가하는 결과를 보였고, 전반적으로 잠복기 증가보다는 근전도 진폭이 떨어지는 것이 더 뚜렷한 소

교신저자 : 은영규, 20447 서울 동대문구 경희대로 23
경희대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 958-8474 · 전송 : (02) 958-8470
E-mail : ygeun@hanmail.net

견이었다. 또한 신경의 신호소실(loss of signal, LOS) 20분의 회복시간이 지난 후의 근전도의 회복을 확인해보았을 때는 신호소실 직전에 견인손상을 중단한 군에서 근전도 진폭이 거의 완전 회복단계까지 회복되는 소견을 보였다. 하지만 두 번째, 세 번째 반복적인 손상을 가한 경우, 완전한 회복을 보이지 않았다.⁵⁾

또 다른 연구에서는 어느 정도의 힘으로 견인손상을 가하였을 때 손상이 오는지를 보았고, 평균 4.0N, 2.83MPa의 힘으로 손상을 가하였을 때 LOS가 발생한다는 결과를 보였으며, 응력(stress)과 변형률(Strain)의 연구에서는 평균 생리적 응력은 4.9MPa였고, 변형률의 한계치는 15%였다. 또한, 이 연구에서도 전 연구와 유사하게 조직학적으로는 손상이 관찰되지 않았다.⁶⁾

견인 이외에도 되돌이후두신경에 열전기 손상과 클램핑(Clamping), 절단손상(Transection)의 결과와 비교해 보았고, 견인 손상군에서만 근전도 진폭의 회전을 보였다. 또한, 조직학적으로 견인 손상군에 비해 열전기 손상을 입은 되돌이후두신경의 조직학적 손상이 더 심했고, 견인 손상을 받은 되돌이후두신경의 경우에는 주로 신경외막(epineurium)과 신경다발막(perineurium)에만 손상이 관찰되었고, 상대적으로 신경내막(endoneurium)은 온전한 결과를 보였다.⁵⁾ 또 다른 연구에서는 견인손상과 압박손상(Compression injury)의 경우 돼지 실험을 통해 비교해보았고, 압박 손상군에서 70% 진폭이 감소하는데 걸리는 시간이 견인 손상군에 비해 유의하게 짧게 걸렸고, 25, 50, 70%까지 진폭이 감소하게 될 때 잠복기 증가율이 견인 손상군에서 더 유의하게 높은 결과를 보였다. 하지만, 신호소실 후 30분 회복 후 결과에는 유의한 차이가 없었다. 추가적으로 신경전도속도를 비교해보았을 때, 견인 손상군에서 손상 전, 후의 신경전도 속도변화가 더 빨랐다. 이 연구에서는 압박 손상이 생기면 잠복기의 변화보다 근전도 진폭이 더 빨리 떨어지게 되고, 견인 손상의 경우에는 잠복기의 증가가 먼저 보인 후, 근전도 진폭이 떨어지게 된다는 결과를 보였다.⁷⁾

그 외에도 좌, 우측의 되돌이후두신경에 장력을 주어 손상에 취약한 방향을 보는 연구가 있었으며, 이 연구에서는 평균적으로 좌, 우측의 차이는 보이지 않았고, 조직학적으로 좌, 우의 차이는 없었다. 하지만, 각 개체 마

다 양측의 되돌이후두신경 중 더 민감하고, 취약한 신경이 있다고 보고하고 있었다. 하지만 취약한 신경과 그렇지 않은 신경에도 조직학적 차이는 보이지 않았다.⁸⁾

수술 시 사용되는 전열기구(Energy device)에 관한 실험

갑상선 수술 시, 다양한 전열기구(Energy-based devices, EBDs)가 혈관의 결찰에 이용되어 수술시간의 감소 및 출혈과 수술 후 발생할 수 있는 부작용들을 감소시켜주는 등의 장점으로 최근에는 대부분 EBD가 수술 중 많이 사용되고 있다.⁹⁾ 전열기구를 되돌이후두신경에 근접하여 사용한 경우, 전기소작기(electrocautery)에 비해 상대적으로 낮은 온도로 지혈 및 결찰이 되고, 주변으로의 열 전달이 최소화되기 때문에 비교적 안전한 것으로 알려져 있지만, 전열기구 자체가 열 에너지를 생성하기 때문에 이로 인한 되돌이후두신경의 손상이 발생할 가능성도 또한 있다. 따라서 동물실험을 통해 전열기구의 안전한 사용 거리 및 여러 가지 전열기구를 비교하는 연구가 되어 있다.

전열기구로 인한 열손상(Thermal injury)을 보고자, 40℃부터 시작하여 70℃까지의 생리식염수를 돼지의 띠근육(strap muscle)과 흉쇄유돌근(sternocleidomastoid, SCM muscle) 사이에 관주(Irrigation) 한 다음, 약 20분간 근전도의 변화를 관찰한 실험을 시행하였다. 60℃ 생리식염수를 관주한 경우부터 근전도의 변화가 나타났고, 평균 신호소실 시간은 17.5초였으며, 관주를 멈춘 이후 회복 근전도가 나타났다. 하지만 70℃생리식염수를 관주한 경우 더 빠르게 신호소실이 나타났고, 회복은 20분이 지난 후에도 나타나지 않았다. 또한 조직학적 검사 결과 60℃ 이상의 생리식염수를 관주한 경우부터는 조직학적 변화가 나타나므로, 되돌이후두신경은 열손상에 취약하며 60℃가 전기생리학적 손상을 일으킬 수 있는 온도라는 결과를 얻어, 전열기구를 사용시 지속적 수술 중 신경감시를 통해 되돌이후두신경의 열자극에 의한 근전도 변화를 빠르게 탐지하는 민감한 검사 도구로 사용할 수 있다고 제안하였다.¹⁰⁾

각각의 전열기구에 따른 열손상에 관한 동물실험과 전열기구들을 서로 비교하여 시행한 동물실험들이 있다. 전기소작기(electrotome)의 안전영역 거리를 3 mm

이상의 거리를 두고 사용하는 것이 안전할 것으로 제안하였고,¹¹⁾ Harmonic Focus를 이용한 돼지 실험에서는 Harmonic Focus의 사용 안전거리를 1 mm로 제안했고, 되돌이후두신경 근처에서 조직 박리 후 약 10초 이상 냉각해주거나, 흉쇄유돌근에 touch muscle maneuver 후 약 2초간 냉각해 주는 것이 되돌이후두신경의 손상을 막는데 도움이 될 것으로 제안하였다.¹²⁾ LigaSure의 경우에는 사용 안전 거리를 2 mm로 제안하였고, Harmonic Focus와 유사하게, 2초 이상의 냉각시간을 주면, touch muscle maneuver를 통해 냉각을 시켜주는 것이 되돌이후두신경 손상을 피할 수 있다고 하였다.¹³⁾ THUNDERBEAT를 이용한 실험에서는 기구사용의 안전 거리를 3 mm 이상으로 제안하였고, 되돌이후두신경과 3 mm 이내의 가까운 거리에서 기구 사용시에는 8초 이내로 사용하는 것이 안전하다고 보고하였다.¹⁴⁾

최근 연구에서는 위에서 언급한 다양한 전열기구들을 함께 비교한 연구가 있었으며, 근전도 진폭의 변화 및 손상 후 신경의 조직학적 결과 전기소작기 사용보다는 Ligasure와 Harmonic scalpel의 사용이 더 안전하다는 결론을 보였다.¹⁵⁾

자극 강도(Stimulation intensity)에 관한 실험

갑상선 수술 중 신경감시를 통해 되돌이 후두신경을 찾기 위해 Probe 를 이용하여 자극을 주어 신경을 찾게 된다. 여러 문헌에서 mapping을 하기 위해 2~3 mA의 강도로 자극을 주어 찾게 된다.³⁾ 하지만 이러한 전기 자극이 과자극을 주게 되어 신경에 손상을 줄 수 있는 요인으로 작용할 수 있다.¹⁶⁾ 따라서, 수술 중 신경감시 자극강도의 안전 범위를 찾고자 하였다. 각각의 되돌이 후두신경의 위치값을 측정한 다음 5, 10, 15, 20 mA의 자극을 1분간 주고 난 이후 근전도 진폭을 측정하였다. 15 mA와 20 mA 군을 비교해 보았을 때 자극 전후의 근전도 진폭에는 차이가 없었으나, 조직학적으로 20 mA의 자극을 준 군에서만 lamellar myeline, 탈수초화(demyelination)와 슈반세포(Schwanna cell)의 변성(degeneration)이 관찰 되었다. 따라서 probe의 자극 강도를 15 mA 이하로 사용하는 것이 안전할 것으로 보였다.¹⁷⁾ 신경근육차단제(Neuromuscular block agent)와 관

련된 실험

신경근육차단제(Neuromuscular block agent, NMBA)는 전신마취 시 사용되는 약제 중 하나이다. 하지만 갑상선 수술 중 되돌이후두신경을 확인하기 위한 수술 중 신경감시 시행 시 신경근육차단제로 인한 효과로 근전도의 진폭을 감소시켜 수술 중 신경감시의 반응 나타나지 않을 수 있다.

신경근육차단제 중 Succinylcholine을 이용한 돼지의 후두근과 말초근육에서의 약제 반응 시간 및 약물 작용 후 80% 회복에 걸리는 시간을 수술 중 신경감시를 통해 근전도의 신호를 측정하였으며, 성대근(vocalis muscle)이 횡격막근, 말초근육(승모근, 삼두근) 보다 민감도가 높았다.¹⁸⁾

Succinylcholine, 기본 용량의 Rocuronium(0.6 mg/kg)과 저용량의 Rocuronium(0.3 mg/kg)을 주었을 때 돼지의 성대근(vocalis muscle)의 기준 근전도 진폭과 비교한 연구가 있다. 이 연구에서는 Succinylcholine과 기본 용량의 Rocuronium을 준 경우, 95% 이상의 완전한 신경근육의 차단이 이루어졌고, 약물 주사 후 80% 회복되는 평균 시간은 succinylcholine과 저용량 rocuronium을 준 군에서 각각 19.7분, 16.3분으로 기준용량의 rocuronium을 준 group에 비해 유의하게 짧게 걸렸으며, 30분 내로 baseline으로 회복되는 결과를 보였으나, 기준용량의 rocuronium을 준 경우에는 1시간이 지나도 기준치로 회복되지 않았다.¹⁹⁾ 하지만, 임상적으로 succinylcholine에 비해 rocuronium이 안전하고, 안정적인 약물이기 때문에 갑상선 수술 중IONM 시행 시, Succinylcholine을 대체하여 rocuronium을 적정(titration)하여 사용하는 것을 추천하고 있다.¹⁹⁾

수술 후 발생할 수 있는 성대마비(Vocal cord palsy) 발생 예측과 관련된 실험

압박 손상 뒤 발생할 수 있는 성대마비를 예측할 수 있는 수술 중 신경감시에서의 변수에 대해 알아보는 연구가 있다. 되돌이후두신경과 미주신경에 압박 손상을 가한 후의 근전도 변화를 본 두 연구 결과가 있다. 동일한 연구팀에서 진행된 두 연구에서는 유사하게 손상 전후의 근전도 잠복기에는 유의한 차이가 없었으나, 근전도 유발전위가 유의하게 감소하며, 전극자극 역치가 증

가하는 결과를 보였다.^{20,21)} 따라서 수술 중 근전도의 진폭이 80% 이상 감소와 함께 절대 진폭값이 300 μ V 인 경우, 자극역치가 60% 이상 증가하게 되는 경우 되돌이 후두신경의 손상과 이로 인한 수술 후 성대마비가 발생할 수 있다고 보고하였다.

그 외 추가 연구

앞에서 언급한 연구 외에도 전열기구에 신경탐지 시 사용되는 probe를 부착하여 그 효과를 본 실험에서는 기존의 신경자극 probe 사용한 경우와 전열기구에 붙여 사용한 경우에 근전도에 차이가 없기 때문에 이를 붙여서 사용하는 것도 안전하고 효과적인 방법이 될 수 있다는 보고가 있다.²²⁾

수술 중 사용되는 EMG 튜브의 위치와 관련된 동물 실험에서는 EMG 튜브를 원래의 위치보다 얇게 또는 깊게 삽관한 경우와 회전된 경우를 실험하였다. 모든 경우 근전도의 잠복기에는 기준치와 비교해서 차이가 없었으나, 원위치보다 전위된 경우에 모두 근전도 진폭이 모두 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 따라서 수술 중 EMG 튜브의 위치가 중요하며, 근전도 잠복기변화 없이 진폭이 감소하게 되면 튜브 위치의 전위도 고려해야 한다고 보고했다.²³⁾

결 론

갑상선 수술 중 이용되는 수술 중 신경감시는 수술 중 발생할 수 있는 되돌이후두신경의 손상을 줄이고 예방할 수 있는 도구이다. 여러 동물 실험들을 바탕으로 수술 중 적용 및 주의 해야 하는 사항에 대해 기반을 제공하고 있다. 다만, 대부분의 동물실험의 샘플 수가 적고, 실험마다 다른 종의 동물을 사용했다는 점, 대부분의 실험에서 수술 후 장시간 변화에 대해서는 알 수 없으며, 동물 실험의 결과를 사람에게도 똑같이 적용할 수 없다는 등의 한계점들이 있다. 하지만 실제 환자를 대상으로 위에서 언급한 연구는 직접 시행하기 어렵기 때문에 이러한 동물실험의 결과를 바탕으로 갑상선 및 부갑상선 수술 환자의 수술 중 신경감시에 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 수술 중 신경감시 · 갑상선 수술 · 되돌이후두신경 · 동물실험.

REFERENCES

- 1) Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121 Suppl 1:S1-16.
- 2) Duclos A, Lifante JC, Ducarroz S, Soardo P, Colin C, Peix JL. Influence of intraoperative neuromonitoring on surgeons' technique during thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35(4):773-8.
- 3) Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, Kuo WR, et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg* 2010;34(2):223-9.
- 4) Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, Lee KW, Chang NC, Wu CW. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery--the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 2008;143(6):743-9.
- 5) Wu CW, Dionigi G, Sun H, Liu X, Kim HY, Hsiao PJ, et al. Intraoperative neuromonitoring for the early detection and prevention of RLN traction injury in thyroid surgery: a porcine model. *Surgery* 2014;155(2):329-39.
- 6) Lee HY, Cho YG, You JY, Choi BH, Kim JY, Wu CW, et al. Traction injury of the recurrent laryngeal nerve: Results of continuous intraoperative neuromonitoring in a swine model. *Head Neck* 2016;38(4):582-8.
- 7) Brauckhoff K, Svendsen OS, Stangeland L, Biermann M, Aas T, Husby PJA. Injury mechanisms and electromyographic changes after injury of the recurrent laryngeal nerve: Experiments in a porcine model. *Head Neck* 2018;40(2): 274-82.
- 8) Lamade W, Bechu M, Lauzana E, Kohler P, Klein S, Tuncer T, et al. The weepy nerve-different sensitivity of left and right recurrent laryngeal nerves under tensile stress in a porcine model. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(7):983-90.
- 9) Shen WT, Baumbusch MA, Kebebew E, Duh QY. Use of the electrothermal vessel sealing system versus standard vessel ligation in thyroidectomy. *Asian J Surg* 2005;28(2): 86-9.
- 10) Lin YC, Dionigi G, Randolph GW, Lu IC, Chang PY, Tsai SY, et al. Electrophysiologic monitoring correlates of recurrent laryngeal nerve heat thermal injury in a porcine model. *Laryngoscope* 2015;125(8):E283-90.
- 11) Jiang K, Zhu Y, Zhou G, Ye Y, Xie Q, Yang X, et al. Safe distance between electrotome and recurrent laryngeal nerve: an experimental canine model. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1):770-5.
- 12) Wu CW, Chai YJ, Dionigi G, Chiang FY, Liu X, Sun H, et al. Recurrent laryngeal nerve safety parameters of the Harmonic Focus during thyroid surgery: Porcine model using continuous monitoring. *Laryngoscope* 2015;125(12):2838-45.

- 13) Dionigi G, Chiang FY, Kim HY, Randolph GW, Mangano A, Chang PY, et al. Safety of LigaSure in recurrent laryngeal nerve dissection-porcine model using continuous monitoring. *Laryngoscope* 2017;127(7):1724-9.
- 14) Kwak HY, Dionigi G, Kim D, Lee HY, Son GS, Lee JB, et al. Thermal injury of the recurrent laryngeal nerve by THUNDERBEAT during thyroid surgery: findings from continuous intraoperative neuromonitoring in a porcine model. *J Surg Res* 2016;200(1):177-82.
- 15) Yang X, Cao J, Yan Y, Liu F, Li T, Han L, et al. Comparison of the safety of electrotome, Harmonic scalpel, and LigaSure for management of thyroid surgery. *Head Neck* 2017; 39(6):1078-85.
- 16) Merrill DR, Bikson M, Jefferys JG. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *J Neurosci Methods* 2005;141(2):171-98.
- 17) Li T, Zhou G, Yang Y, Gao ZD, Guo P, Shen ZL, et al. Identifying a Safe Range of Stimulation Current for Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve: Results from a Canine Model. *Chin Med J* 2016;129(15): 1830-4.
- 18) Lu IC, Wang HM, Kuo YW, Shieh CF, Chiang FY, Wu CW, et al. Electromyographic study of differential sensitivity to succinylcholine of the diaphragm, laryngeal and somatic muscles: a swine model. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26(12): 640-6.
- 19) Lu IC, Chang PY, Hsu HT, Tseng KY, Wu CW, Lee KW, et al. A comparison between succinylcholine and rocuronium on the recovery profile of the laryngeal muscles during intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve: a prospective porcine model. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29(9):484-7.
- 20) Puram SV, Chow H, Wu CW, Heaton JT, Kamani D, Gorti G, et al. Vocal cord paralysis predicted by neural monitoring electrophysiologic changes with recurrent laryngeal nerve compressive neuropraxic injury in a canine model. *Head Neck* 2016;38Suppl 1:E1341-50.
- 21) Puram SV, Chow H, Wu CW, Heaton JT, Kamani D, Gorti G, et al. Posterior cricoarytenoid muscle electrophysiologic changes are predictive of vocal cord paralysis with recurrent laryngeal nerve compressive injury in a canine model. *Laryngoscope* 2016;126(12):2744-51.
- 22) Shin SC, Sung ES, Choi SW, Kim SD, Jung DW, Kim SH, et al. Feasibility and safety of nerve stimulator attachment to energy-based devices: a porcine model study. *Int J Surg* 2017;48:155-9.
- 23) Kim HY, Tufano RP, Randolph G, Barczynski M, Wu CW, Chiang FY, et al. Impact of positional changes in neural monitoring endotracheal tube on amplitude and latency of electromyographic response in monitored thyroid surgery: Results from the Porcine Experiment. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1004-8.