

갑상선 수술 시 Fibrin Tissue Glue의 사용에 대한 무작위 전향적 연구

¹성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 외과학교실, ²서울대학교 의과대학 외과학교실, ³건국대학교 의학전문대학원 외과학교실

최준호¹ · 박용래¹ · 정유승² · 김훈엽² · 이규언² · 박원서² · 김지수³ · 윤여규²

The Use of Fibrin Tissue Glue in Thyroid Surgery; A Randomized-Prospective Trial

Jun Ho Choe, M.D.¹, Yong Lai Park, M.D.¹, Yoo Seung Chung, M.D.², Hoon Yub Kim, M.D.², Kyu Eun Lee, M.D.², Won Seo Park, M.D.², Jee Soo Kim, M.D.³ and Yeo-Kyu Youn, M.D.²

Purpose: We performed a retrospective review of 255 thyroidectomy cases, including 179 cases of a total thyroidectomy and 76 cases of a total thyroidectomy with unilateral modified radical neck dissection. We concluded that the use of fibrin tissue glue was effective for reducing the amount of drainage and the hospital stay following extended thyroid surgery, such as a total thyroidectomy plus a modified radical neck dissection. This study was designed to determine the effectiveness of the use of fibrin tissue glue for reducing the amount of drainage and shortening the hospital stay in patients that received only a thyroidectomy.

Methods: A total of 39 papillary thyroid cancer patients were enrolled. Only total thyroidectomy cases were included in the study. Clinical factors were compared between the case group (receiving fibrin glue) of patients and the control group (treated with conventional hemostasis only) of patients. The operator was blinded to use of fibrin tissue glue until the end of hemostasis. We used an on-line randomization system to determine the use of fibrin tissue glue. After the surgery, the following factors were analyzed: first postoperative date drainage amount, cumulative amount, average amount and postoperative hospital stay.

Results: Twenty-two cases where fibrin tissue glue was utilized and 17 cases where no fibrin tissue glue was utilized were compared. There were no significant differences between the two groups for drainage and the length of hospital stay.

Conclusion: Based on the results of a previous retrospective study, we recommended the use of fibrin tissue glue after extensive radical neck surgery such as a modified radical neck dissection. Considering the results of the prospective randomized study, the use of fibrin tissue glue is not necessary for patients undergoing only a total thyroidectomy. (Korean J Endocrine Surg 2007;7:107-110)

Key Words: Fibrin tissue glue, thyroidectomy, prospective randomized study

중심 단어: 생체조직접착제, 갑상선절제술, 전향적 무작위 연구

¹Department of Surgery, Kangbuk Samsung Hospital, ²Department of Surgery, Seoul National University Hospital, ³Department of Surgery, Konkuk University Hospital, Seoul, Korea

서론

갑상선 수술은 고해상도 초음파와 보급과 검진의 증가에 힘입어 최근 10년 사이 급격히 증가하고 있다. 따라서 한정된 의료재원의 효율적 사용이 어느 외과영역 보다 절실히 요구된다고 할 수 있다. 갑상선 수술에 있어 술 후 재원 기간을 결정하는 주요 인자로는 배액관 거치 기간, 출혈이나 흉관손상에 의한 chyle leakage, 저칼슘혈증 등의 수술 후 합병증 등을 들 수 있으며, 이 중 배액관 거치 기간이 가장 대다수의 환자에서 재원기간을 결정하는 중요한 인자라 할 수 있다. 갑상선 수술에 있어 배액관 거치로 기대되는 효과는 출혈의 조기발견과 장액종(seroma) 형성 예방이라 하겠는데, 일반적으로 배액의 양상과 일일 배액량을 측정하여 퇴원시기를 결정하게 된다. 한편, 지혈 및 장액종 또는 림프누액(lymphorrhea) 감소를 목적으로 fibrin tissue glue가 다양한 외과분야에서 널리 사용되고 있다. Fibrin tissue glue는 인간의 혈장에서 추출한 지혈제로서, 혈액응고기전의 마지막 단계인 불용성 섬유소 응괴(insoluble fibrin clot) 형성을 재현함으로써 그 기능을 나타낸다. Fibrin tissue glue는 지혈, 상처 치유, 봉합부위 지지, 결손 충전 등의 효과를 가지는

것으로 알려져 있다. 본원 외과에서는 갑상선 수술 후 지혈과 배액량 감소를 목적으로 2004년부터 fibrin glue를 사용하여왔다. 본 연구는 갑상선 수술 후 fibrin tissue glue의 사용에 대한 이전의 후향적 연구를 토대로 갑상선 전절제술 환자에 대하여 제한적인 전향적 무작위 배정연구로 진행되었으며, (1) 이를 통해 갑상선전절제술만을 시행한 환자군에서 fibrin tissue glue의 사용이 배액량 감소와 재원기간 단축에 도움이 되는지 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

2005년 9월부터 2007년 5월까지 갑상선유두암으로 진단되어 갑상선 전절제술을 받은 환자 39명을 대상으로 하였으며, 의학연구윤리심의위원회의 승인(2005년 6월 23일)을 받아 본원 의학연구협력센터에서 제공하는 온라인 단순무작위배정 프로그램을 이용한 전향적 연구로 진행되었다. 본 연구의 1차 대상기준(수술 전)은 1) 초음파 유도 하 세침흡인 세포검사 결과 갑상선유두암 또는 갑상선암 의심으로 진단되었고, 2) 수술 전 검사(초음파 또는 전산화단층촬영) 결과 병변이 갑상선에 국한되어 있으며, 3) 연령이 18세~79세이고, 4) 과거력과 투약력, 단순 폐 X-선 촬영, 폐활량 검사, 심전도, 일반혈액검사, 간기능 검사, 혈청검사, 혈액응고검사 등 수술 전 검사 결과 이상이 없고, 5) 연구에 대한 설명을 들은 후 임상 시험의 특성을 이해하고 피험자 동의서에 서명한 환자를 대상으로 하였으며, 2차 대상기준(수술 후)은 1) 수술 중 동결전혈검사 결과 갑상선유두암으로 진단되었고, 2) 갑상선 전절제술을 시행한 경우로 하였다. 1차 제외기준(수술 전)은 1) 수술 전 갑상선 기능 항진증으로 치료 받은 병력이 있거나, 2) 입원 전 7일 이내에 아스피린 또는 항혈소판제제를 복용하였거나, 3) 규칙적으로 복용하는 혈액응고억제제가 있거나, 4) 잘 조절되지 않는 고혈압(수축기 150 mmHg 이상 또는 이완기 100 mmHg 이상), 당뇨병, 만성신부전증, 혈액응고장애질환, 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전증, 관상동맥 형성술 또는 우회술을 경험한 경우, 뇌졸중, 일과성 허혈발작 중 하나 이상의 병력을 가진 경우, 5) 약물 남용력 또는 만성적인 알코올 남용력이 있거나, 6) 시험 시작 전 30일 이내에 다른 임상시험에 참여한 경우이고, 2차 제외기준(수술 후)은 1) 수술 중 경부림프절이 축지되어 수술범위가 확대되었거나, 2) 수술 직후 출혈로 재수술을 시행한 경우로 하였다. 모든 수술은 한 명의 외과의사에 의해서 표준화된 방법으로 시행되었다. 수술 방법은 쇄골절흔(sternal notch)에서 1~2 횡지 상방에 4 cm 가량의 절개를 가한 후 넓은 목근 밑 박리(subplatysmal dissection) 후 정중선을 따라 갑상선까지 접근한 후 갑상선 전절제술을 시행하였다. 주요 혈관의 처리는 4-0 또는 5-0 black silk로 결찰하거나 Monopolar electronic coagulator를 사용하여 전기소작(electrocautery) 하였다. 갑상선 절제에 이어 세

심한 지혈(meticulous bleeding control)을 한 후 무작위배정을 시행하여 fibrin tissue glue (Tissucol Duo[®]) 사용여부를 결정하였다. Fibrin tissue glue 사용군을 시험군으로, 비사용군을 대조군으로 정하였으며, 시험군의 경우 Tissucol Duo[®] 1 ml를 수술부위에 도포하고 대조군은 다른 지혈제 사용 없이 수술을 종료하였으며, 두 군 모두 배액관(BAROVAC[®] 400 cc, tube; 1.6 mm internal diameter. 제조사: Sewoon Medical. Korea)을 양측 수술창연을 통해 갑상선 절제 부위에 거치하였다. 각각의 군에서 수술 후 1일째 배액량, 누적 배액량, 평균 배액량, 재원일수를 측정하였으며, 교란변수로서 체질량지수(BMI: body mass index)를 계산하여 두 군 간의 차이를 분석하였다. 재원일수는 수술일로부터 일일배액량이 30 ml 미만인 시점까지로 정의하였다. 통계분석은 SPSS 12.0 KO for Windows 프로그램을 사용하였고, 정규성 만족 여부에 따라 T-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 사용하였으며, 교란변수에 대한 보정에는 ANCOVA를 이용하였다.

결 과

본 연구에 포함된 갑상선암 환자 39명 중 fibrin tissue glue를 사용한 시험군(case group)은 22명, 사용하지 않은 대조군(control group)은 17명이었다. 시험군 22명 중 4명이 남자, 18명이 여자였고, 대조군은 2명이 남자, 15명이 여자였다. 평균연령은 시험군과 대조군 각각 47.8세와 51.2세였고, 체질량지수(BMI)는 각각 24.5와 23.5였으며, 신장과 체중은

Table 1. Clinical characteristics

	Control group (n=17)	Fibrin tissue glue group (n=22)	P value
Sex [n (%)]			
Male	2 (11.8)	4 (18.2)	NS*
Female	15 (88.2)	18 (81.8)	
Age			
Mean±SD	51.2±10.3	47.8±9.2	NS
Range	35~68	30~61	
BMI			
Mean±SD	23.5±2.0	24.5±4.2	NS [†]
Range	20~26	20~37	
BMI < 23	6 (35.3)	8 (36.4)	NS
BMI ≥ 23	11 (64.7)	14 (63.6)	
Height			
Mean±SD	159.6±6.5	159.1±7.3	NS
Range	148~170	148~176	
Bodyweight			
Mean±SD	60.1±8.1	61.9±1.8	NS
Range	49~75	46~89	

NS = not significant; *Fisher exact test; [†]Wilcoxon rank sum test.

각각 159.1 cm와 159.6 cm, 61.9 kg과 60.1 kg으로 모든 항목에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 갑상선전절제술 시행 후 첫 날 배액량은 시험군에서 40.7 ± 15.6 ml, 대조군에서 40.9 ± 13.4 ml였다. 누적배액량(cumulative drain amount)은 각각 96.3 ± 35.1 ml와 102.8 ± 30.9 ml, 평균배액량(average drain amount)은 각각 33.8 ± 9.5 ml와 33.5 ± 6.1 ml, 수술 후 평균 재원일수(mean hospital stay)는 각각 2.8 ± 0.6 일과 3.1 ± 0.7 일이었다. 모든 결과변수에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

본 연구팀은 이전의 255명의 갑상선수술환자에 대한 후향적 연구에서 갑상선전절제술과 일측성 변형경부절제술(MRND; modified radical neck dissection)과 같이 확대된 수술범위를 가진 환자군에서 fibrin tissue glue의 사용이 배액량감소와 재원기간 단축의 효과를 보이는 것으로 보고하였다.(1) 그러나 갑상선전절제술만을 시행한 환자군에서는 fibrin tissue glue 사용군과 대조군에서 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 따라서 본 연구는 갑상선수술에 있어 변형경부절제술과 같이 확대된 범위의 수술 후 fibrin tissue glue의 사용이 회복에 도움이 될 것이라고 전제하고, 갑상선전절제술과 같은 보다 흔하고 병상가동물에 더 큰 영향을 줄 수 있는 수술에 있어서도 도움이 될 수 있을 것인지 전향적 연구를 통해 확인해 보고자 하였다. 전향적 무작위배정 연구의 계획에 있어서 우선적으로 고려하여야 할 사항은 환자에게 불이익이 없어야 한다는 점과 교란변수의 최소화라 할 수 있으므로, 본 연구팀의 후향적 연구결과를 토대로 fibrin tissue glue의 사용이 도움이 될 것으로 기대되는 변형경부절제술 환자와 상처치유나 혈액응고에 장애를 초래할만한 질환 또는 복약력을 가진 환자는 fibrin tissue glue를 사용하고 무작위배정 대상에서 제외하였다. 또한 체질량지수

(BMI)가 배액량에 미치는 영향에 대한 Bonnema 등(2)의 연구를 토대로 가장 중요한 교란변수인 체질량지수(BMI)에 대한 보정을 추가하였다. 시험군과 대조군 사이에 체질량지수의 통계학적 차이는 없었으나, 각 개인 간의 차이가 크고, 높은 BMI의 개인에서 배액량이 증가하는 경향을 보여 통계학적 보정을 시행하였다. 본 연구에서 수술 후 출혈에 의한 재수술의 경우 연구에서 제외하기로 하였는데, 이는 갑상선 수술 시 meticulous bleeding control이 이루어지고 수술 후 출혈은 1% 미만의 드문 합병증이며, Fibrin tissue glue가 재수술이 필요할 정도의 출혈을 예방할 수 없는 것으로 판단하였기 때문이다. 갑상선 수술 분야에서의 fibrin tissue glue 사용에 대한 연구를 살펴보면, 1988년 Lindsey 등(3)이 동물모델(Rat MRND model)을 사용하여 경부절제술 후 fibrin tissue glue 사용이 장액종 형성을 억제함을 보고한 것이 최초의 연구라 할 수 있다. 이후 1991년에 이르러 Matthews와 Briant(4)는 후향적 연구를 통해 인간의 갑상선수술에서 fibrin tissue glue의 사용이 수술 후 1일째 배액량 감소, 재원기간 단축 등의 효과를 기대할 수 있을 것으로 보고하였다. 2000년에는 Lachachi 등(5)이 갑상선 수술 후 배액관 거치없이 fibrin tissue glue만을 사용하여 장액종형성을 예방할 수 있었다고 보고하였다. 그러나 이러한 연구들은 모두 동물 모델 또는 후향적 연구들으로써, 갑상선 수술 후 fibrin tissue glue의 사용에 대한 전향적 연구는 아직까지 이루어지지 않았다. 한편 갑상선수술과 유사한 수술 후 경과를 보이는 유방암 수술에 있어서는 fibrin tissue glue의 효과에 대한 많은 연구가 진행되어왔다. 1997년 Moore 등(6)은 액와림프절 절제 후 fibrin tissue glue의 사용이 배액량 감소, 재원기간의 단축 등의 효과가 있는 것으로 보고하였고, 이후 2003년과 2004년 각각 Langer 등(7)과 Jain 등(8)이 각각 이를 뒷받침하는 연구결과를 보고하였다. 그러나 또 다른 일부 저자들은 반대의 결론을 보고하였다(9-11). 2006년 Carless와 Henry(12)는 11개 전향적 무작위배정 연구에 대한 meta-analysis를 시도한 결과 유방암수술에 있어서 fibrin tissue glue가 배액량 감소와 장액종 예방에 도움이 된다는 증거는 찾을 수 없었다고 보고하였다. 최근까지의 이러한 연구결과들을 종합하여 볼 때, 갑상선수술 후 fibrin tissue glue의 사용이 배액량 감소와 재원기간 단축의 효과를 보일지에 대해서는 아직까지 어떠한 결론도 내릴 수 없는 상황이라 할 수 있을 것이다. 따라서 본 연구가 향후 갑상선수술 후 fibrin tissue glue 사용의 적용범위를 결정하는데 도움이 될 것으로 기대된다.

결 론

본 연구의 결과를 고려할 때, 정상적인 상처 치유와 지혈 능력이 있을 것으로 생각되는 건강한 갑상선암 환자의 수술에 있어 갑상선전절제술 후 fibrin tissue glue의 통상적인

Table 2. Effect of fibrin tissue glue on drainage amount and hospital stay

	Control group (n=17)	Fibrin tissue glue group (n=22)	P value	P value*
Postop. 1 st day drain (ml)	40.9±13.4	40.7±15.6	0.98	0.77
Cumulative amount (ml)	102.8±30.9	96.3±35.1	0.62	0.35
Average amount (ml)	33.5±6.1	33.8±9.5	0.75	0.90
Hospital stay (day)	3.1±0.7	2.8±0.6	0.24	0.16

*P value after adjustment of BMI, the most significant confounding factor.

사용은 배액량 감소와 재원기간 단축에는 도움이 되지 않을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Kim CH, Choe JH, Chung YS, Kang KH, Han WS, Noh DY, et al. The use of fibrin tissue glue in thyroid surgery: retrospective study of 255 cases. *Korean J Endocrine Surg* 2006;6:22-6.
- 2) Bonnema J, van Geel AN, Ligtenstein DA, Schmitz PI, Wiggers T. A prospective randomized trial of high versus low vacuum drainage after axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1997;173:76-9.
- 3) Lindsey WH, Masterson TM, Llaneras M, Spotnitz WD, Wanebo HJ, Morgan RF. Seroma prevention using fibrin glue during modified radical neck dissection in a rat model. *Am J Surg* 1988;156:310-3.
- 4) Matthews TW, Briant TD. The use of fibrin tissue glue in thyroid surgery: resource utilization implication. *J Otolaryngol* 1991;20:276-8.
- 5) Lachachi F, Descottes B, Durand-Fontanier S, Sodji M, Pech de la Clause B, Valleix D. The value of fibrin sealant in thyroid surgery without drainage. *Int Surg* 2000;85:344-6.
- 6) Moore MM, Nguyen DH, Spotnitz WD. Fibrin sealant reduces serous drainage and allows for earlier drain removal after axillary dissection: a randomized prospective trial. *Am Surg* 1997;63:97-102.
- 7) Langer S, Guenther JM, DiFronzo LA. Does fibrin sealant reduce drain output and allow earlier removal of drainage catheters in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003;69:77-81.
- 8) Jain PK, Sowdi R, Anderson ADG, MacFie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:54-60.
- 9) Johnson L, Cusick TE, Helmer SD, Osland JS. Influence of fibrin glue on seroma formation after breast surgery. *Am J Surg* 2005;189:319-23.
- 10) Berger A, Tempfer C, Hartmann B, Kornprat P, Rossmann A, Neuwirth G, et al. Sealing of postoperative axillary leakage after axillary lymphadenectomy using a fibrin glue coated collagen patch: a prospective randomised study. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:9-14.
- 11) Ulusoy AN, Polat C, Alvur M, Kandemir B, Bulut F. Effect of fibrin glue on lymphatic drainage and on drain removal time after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Breast J* 2003;9:393-6.
- 12) Carless PA, Henry DA. Systemic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *Br J Surg* 2006;93:810-9.