

뇌교종 수술에서 뇌지도화

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 뇌종양클리닉, 뇌연구소
조진모·장종희

Brain Mapping in Glioma Surgery

Jin Mo Cho, M.D., Jong Hee Chang, M.D.

Department of Neurosurgery, Neuro-Oncology Clinic, and Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

The aims of brain glioma surgery are to potentiate adjuvant therapies and to extend survival with maximizing the quality of resection, while minimizing the risk of postoperative neurologic deficits. However, it is often limited by the location and spatial extent of the tumor and its relationship to the eloquent tissue. Moreover, there is interindividual anatomic-functional variability and so, each patient should be evaluated for cortical functional organization, effective connectivity and potential for plasticity.

Recently, "maximum safe resection" has been made possible by preoperative functional neuroimaging, intraoperative imaging and image-guided surgery, and intraoperative functional mapping. In each patient, preoperative evaluation of cortical functional organization and relationship between tumor and surrounding brain tissue, and intraoperative evaluation of anatomic-functional connectivity and short-term plasticity using repeated cortical and subcortical stimulation during resection made tailored resection of glioma in eloquent area possible.

With continuous accumulation of neuroanatomical & neurophysiological knowledge and experience of preoperative and intraoperative mapping, we could understand more and better about dynamic functional anatomy of brain.

KEY WORDS : Awake craniotomy · Brain mapping · Glioma · Image guided surgery · Intraoperative electrical stimulation · Plasticity.

서 론

뇌교종에서 수술적 치료의 의미와 적절한 시기에 대해서는 아직도 이견이 있지만, 뇌교종의 자연경과를 고려하면 치료가 필요한 경우, 가능하면 최대한 종양조직을 제거하는 것이 중요하다. 따라서 뇌교종 수술의 목적은 첫째, 종양은 최대한 절제하고, 둘째, 수술로 인한 위험성은 최소화하는 것이다. 하지만, 뇌교종 자체가 침윤성 특성(infiltrative feature)

때문에 경계가 뚜렷하지 않으며, 종종 기능적으로 중요한 부위(eloquent area) 또는 이 부위와 인접하여 발생하는 경우가 많아 광범위한 절제가 어렵고, 수술 후 신경학적 장애도 많이 남게 된다. 역사적으로 1884년 Godlee³⁾가 최초로 뇌교종을 수술적으로 치료한 이후, 이러한 문제는 계속 신경외과 분야의 주된 화두가 되어 왔다. 보고에 따라 차이가 있지만 뇌교종 수술 후 약 13~27.5%에서 영구적이고 심각한 장애를 발생하며, 이러한 점이 뇌교종에 대한 수술적 치료에 대해 아직도 이견이 많은 이유라 하겠다.^{11,27,32)}

이런 뇌교종에 대한 수술성적을 향상시키기 위해 십여 년 전부터 기능적 뇌지도화(functional brain mapping)가 활발히 이용되어 왔으며, 이것은, 종양학적 측면에서 환자의 생존 기간을 최대한 연장시키고 이 기간동안 삶의 질을 유지시키

이 논문은 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R01-2008-000-20545-0).

교신저자: 장종희, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 신경외과학교실

전화 : 02) 2228-2162, 전송 : 02) 393-9979

E-mail : changjh@yuhs.ac

기 위한 “최대안전절제(maximum safe resection)”를 시행하는 중요한 도구가 된다.

본 논문에서는 뇌교종의 수술적 치료의 의미와 적절한 시기에 대해서는 생략하고, 수술적 절제 시 뇌지도화의 필요성, 현재 사용되고 있는 수술 전, 수술 중 뇌지도화의 종류와 장 단점에 대해 알아보고, 특히, 주로 각성하 개두술(awake craniotomy)하에 시행하는 뇌피질 및 피질하 전기자극(cortical and subcortical electrostimulation)의 중요성에 대해 알아보고자 한다.

뇌의 가소성(Plasticity) 및 뇌지도화의 필요성

뇌교종 환자에서 수술 전이나 수술 중, 후에 종종 뇌의 가소성을 확인하게 된다. 저등급 교종(low-grade glioma) 같이 서서히 자라는 종양들은 뇌 중요 부위를 침범했는데도 증상이 없는 경우가 많다. 이것은 종양에 의해 점진적인 뇌의 기능적 재형성(reshaping)이 유발되었기 때문이고, 수술 전 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging ; fMRI)으로 확인할 수 있는 경우도 많다(Fig. 1B). 이런 재조직화(reorganization)는 몇 가지 형태로 나눌 수 있는데, 첫째, 저등급 교종의 침투성 특징 때문에 종양 내에 여전히 뇌의 중요한 기능이 남아있는 경우이고, 이런 경우 수술 후 장애 없이 종양을 모두 제거하기는 불가능하다. 두 번째는 뇌의 중요 부위가 종양 주변으로 재분포(redistribution)되는 경우로 많은 예에서 종양의 완전제거가 가능하며, 수술 후 장애도 대개 수주 또는 수개월 안에 회복되는 일시적인 경우가 많다(Fig. 1).

세 번째는 수술 전에 이미 반대쪽 동일 부위로 뇌의 중요 기능이 이미 옮겨간 경우로 장애 없이 완전제거가 가능하다.^{7-10,31} 뇌의 가소성은 각성수술 중, 또는 수술 후 예도 관찰할 수 있는데, 운동보조영역(supplementary motor area ; SMA)의 병변을 제거했을 때 수술 중이나 후의 운동기능 또는 언어기능의 저하가 반대쪽 운동보조영역에서의 연결이 활성화되면서 수주 안에 회복되는 운동보조영역중후군이 대표적인 경우이다.^{10,20,31} 또한, 운동언어중추(Broca’s area) 밖의 인접한 부위를 제거했을 때 발생할 수 있는 경피질실어증(transcortical aphasia) 등이 수술 후 수일 안에 완전히 회복되는 것도 수술 후 가소성을 확인할 수 있는 예라 할 수 있다.

즉, 뇌의 가소성을 나타내 주는 여러 현상들은, 뇌의 중요한 부위에 위치하는 종양이라 하더라도 수술 전이나 수술 중에 종양 주변에 기능적으로 중요한 부위의 위치를 정확히 알 수 있다면 “최대안전절제”를 할 수 있음을 시사한다.

뇌 지도화의 종류, 유용성 및 한계점

뇌지도화는 시기에 따라 수술 전과 수술 중으로 나눌 수 있고, 수술 중 뇌지도화는 다시 수술 중 해부학적 지도화(영상 유도 수술)와 수술 중 기능적(전기생리학적) 지도화로 분류할 수 있다(Fig. 2). 최근에는 수술 전에 얻은 데이터와 수술 중의 데이터를 융합하여 더 좋은 임상 결과를 얻을 수 있다는 연구들이 보고되고 있다.^{4,11,28,30,31,34}

1. 수술 전 뇌지도화

수술 전 뇌지도화에는 자기공명영상(magnetic resonance imaging ; MRI), fMRI, 확산텐서영상(diffusion tensor image ; DTI)를 이용한 신경로도(tractography), 뇌자도(magnetoencephalography ; MEG), 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography ; PET), 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation ; TMS) 등 대부분 발달된 기능적 신경영상(functional neuroimaging)을 이용한 비침습적 방법들이다.

1) 기능적 자기공명영상(fMRI)

1991년 Belliveau 등²⁾이 최초로 시각 자극을 준 후에 뇌 혈류량의 변화를 MRI에 표시한 이후로 뇌관류량과 신경자극을 결합한 fMRI는 현재 주된 수술 전 뇌지도화 방법 중 하나이다. fMRI는 환자가 특정 자극에 대해 반응할 때 그로 인해 증가되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood volume ; rCBV)의 변화를 산소화적혈구(oxyhemoglobin)와 탈산소화 적혈구(deoxyhemoglobin)의 비율을 통해 계산하여 통계적 분석 후 기존의 MRI에 표시하는 방법이다.²²⁾ 좀더 자세히 살펴보면, 에코평면영상기법(echo-planar imaging sequence)를 이용하여 약 2~3초 간격으로 영상을 스캔하여 혈중 산소치 의존(blood-oxygen-level-dependent ; BOLD)의 변화를 자기장의 신호로 감지하여 영상화하게 된다. 이때 T2 강조 영상에서 반자성(diamagnetic)을 나타내는 산소화 적혈구와 상자성(paramagnetic)을 나타내는 탈산소화 적혈구의 비율의 변화를 감지하여 영상화하게 된다. 즉, 주어진 작업을 수행하게 되면 이로 인해 해당부위의 신경세포들이 활성화 상태로 되고, 이 부위에 rCBV가 증가하여 상대적으로 다른 부위보다 산소화적혈구의 비율이 높아지게 되어 이 부위를 MRI 상에 표시하는 것이다(Fig. 1B).¹²⁾

fMRI는 뇌교종과 주변의 운동피질(motor cortex), 체성 감각피질(somatosensory cortex), 시각피질(visual cortex), 언어중추 등 중요 뇌 부위의 위치를 나타내 주고, 대뇌 반구 언어우세성(hemispheric language dominance)에 대한 정보를 준다.^{10,16,31,37)} 이러한 정보를 바탕으로 종양이 제

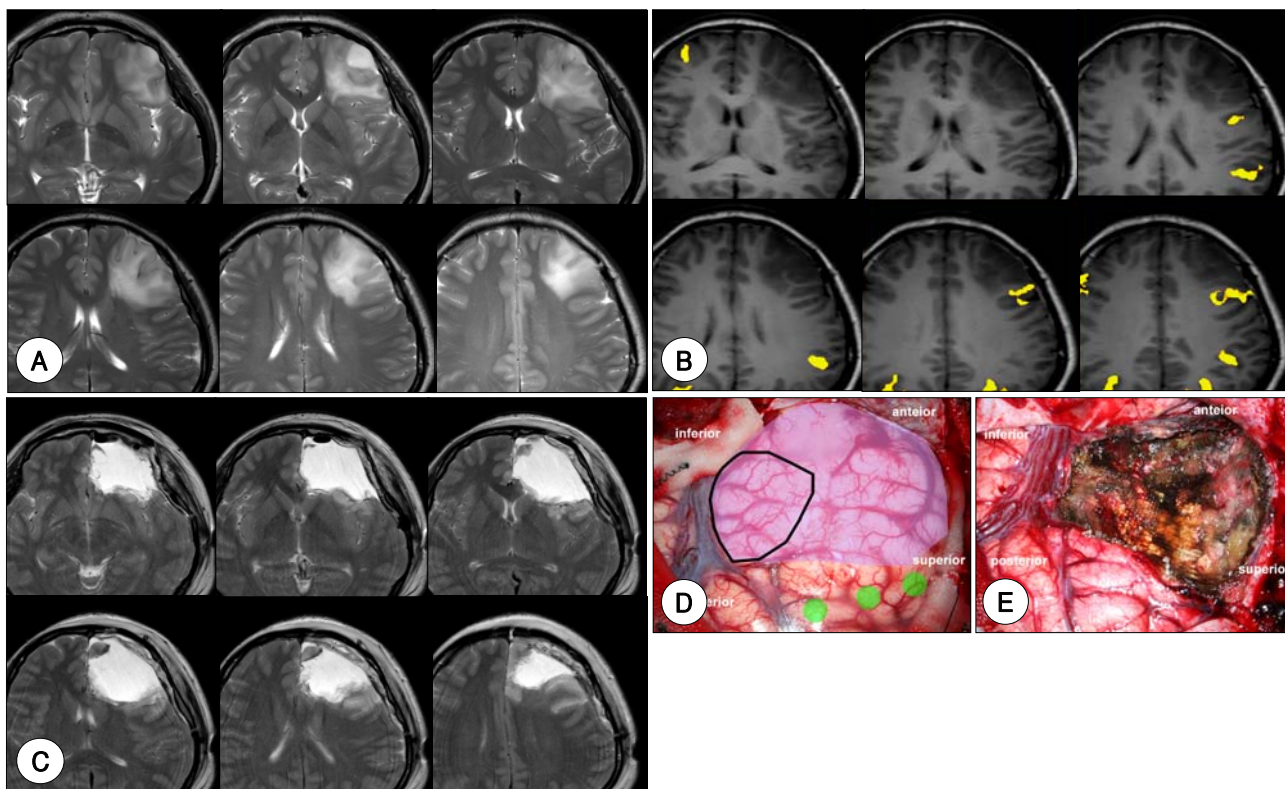


Fig. 1. Preoperative and intraoperative mapping during awake craniotomy in a 28 year-old female patient with oligodendroglioma. A : Preoperative MRI shows ill-defined mass at left frontal lobe. B : Preoperative functional MRI. The activated area during speech (yellowish areas) is identified posterosuperior to the tumor. C : Postoperative MR shows grossly total removal of tumor. D : Intraoperative photograph of localization of essential areas (green circles) for naming using intraoperative cortical electrical stimulation before resection. The anatomical Broca's area (outlined in bold strokes) was functionally redistributed to posterior half of middle frontal gyrus (green circles) by tumor (pink-colored area). E : Intraoperative photograph after resection.

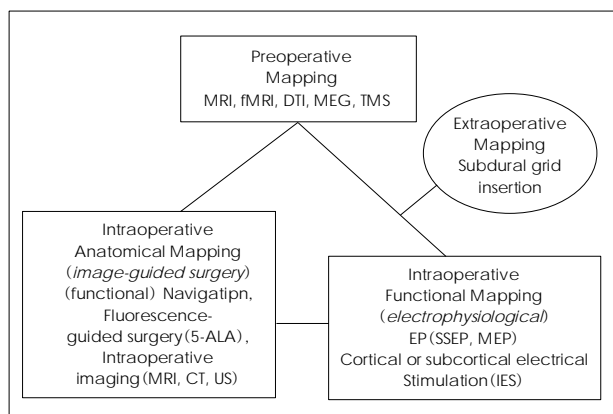


Fig. 2. Diagram for methods of brain mapping.

가능한지 판단하여 수술적응증을 선택하고, 수술접근방법을 결정하는 데 도움이 된다.

하지만 fMRI는 BOLD 기법을 이용하여 영상을 만들기 때문에 신호의 간섭(noise)이 많고, 공간해상도(spatial resolution)가 떨어지며, 언어 증추를 조사할 때 불가피하게 안면근육의 움직임으로 인해 영상의 질이 떨어지고 통계적 처

리에 검사자의 주관적 판단이 작용할 수 있다는 단점이 있다. 또한, 뇌교중 근처의 뇌조직에서는 정상조직과 달리 신경혈류불일치(neurovascular decoupling) 때문에 BOLD 반응이 신경신호를 제대로 나타내지 못하며, 무엇보다도 fMRI 만으로는 반드시 보존해야 하는 뇌의 중요한 기능에 “필수적인 부위(essential area)”와 수술적으로 제거해도 영구적인 장애를 초래하지는 않는 중요 기능 “조절 부위(modulatory area)”를 구별할 수 없다는 것이 뇌지도화에 가장 큰 제약점이라 할 수 있다.^{10,28,31,37)}

2) 확산텐서영상(DTI)과 신경로도(Tractography)

DTI는 백질 신경다발(white matter tract) 내의 물 분자의 자유확산비등방성(free diffusion anisotropy)을 측정하여 같은 방향의 주된 백질 신경다발을 같은 색으로 표시하는 것으로 한개 이상의 지점을 설정하면 그 부위를 지나는 특정한 신경로도를 도시할 수 있다. 비교적 최근에 수술 전 뇌지도화의 방법으로 이용되고 있으며, 점차 그 중요성과 활용도가 점차 증가하고 있다. DTI의 장점은 기존 뇌지도화 방법이 주로 뇌피질에 국한된 데 비해 백질에서도 피질척수

로(corticospinal tract) 등 중요한 신경다발들의 위치와 병변과의 해부학적 관계를 수술 전에 확인할 수 있다는 점이다. 하지만, 근본적으로 DTI는 해부학적인 신경다발을 나타내는 것으로 이것이 기능상으로 연결이 되어 있는 실제 신경전달 통로일까 하는 것에 대한 문제와, 그 영상을 만드는 데 있어 신경다발 추적(fiber tracking)을 하는 생체수리적 방법(biomathematical model)과 소프트웨어를 조작하는 사람마다 조금씩 차이가 있어 표준화하기에는 아직 어렵다는 단점이 있다.^{4,10,21,24} 최근에는 단순한 해부학적인 위치가 아닌 어떤 지점을 통과하는 신경다발이 종착할 위치를 확률적으로 표시해주는 지도(probabilistic map)에 대한 연구결과가 보고되었으며,¹⁹ DTI를 뇌항법장치(neuronavigation) 영상에 융합하여 영상유도 수술에 사용하는 방법도 이용되고 있다.^{24,25}

3) 뇌자도(MEG)

사람의 뇌에는 약 10^{10} 개의 신경세포가 존재하는데 이들이 특정 작업을 시행할 때 약 10^{14} 개 이상의 시냅스(synapse)를 형성하여 작업을 수행하며, MEG는 이때 발생하는 미세한 전기 신호를 superconduction quantum interference device (SQUID) 자력계(magnetometer)를 이용해 측정하여, 각 신경의 활성정도를 측정하는 방법이다. MEG는 완전히 비침습적인 방법으로, MRI 영상에 MEG를 융합함으로써 수술 전 뇌 지도화의 중요한 방법의 하나로 생각되고 있다. 여러 연구들을 통해 실제 수술 중에 대뇌피질 전기자극을 통해 시행한 뇌지도화와 MEG를 통해 시행한 뇌지도화가 상당부분 일치하는 것으로 보고 되었다.^{13,34}

2. 수술 중 해부학적 뇌지도화(영상유도 수술, Image-guided surgery)

1) 뇌항법장치(Neuronavigation)

최초의 뇌항법장치의 시도라 할 수 있는 것은 1947년 Spiegel 등³⁶⁾이 환자의 머리를 틀에 고정하고 뇌실 내로 염색약을 주입한 이후 뇌실조영술을 시행한 후에 그 이미지를 바탕으로 주변 구조와의 연관성을 생각하여 수술을 시행한 것이라 할 수 있을 것이다. 이후 1970년대와 1980년대를 거치면서 컴퓨터 단층촬영(computed tomography ; CT)과 MRI가 보급되었고, 1986년 Roberts 등²⁹⁾에 의해 최초로 틀고정이 필요없는 뇌항법장치(frameless neuronavigation)가 고안 되었다.

뇌항법장치도 관련 기술의 발달과 함께 발전되어 왔으며, 고식적인 적응증 및 이용방법 외에도 내시경장비 등 특수 장비에 연계해 사용되거나(endoscopic navigation), 수술현미경 시야에서 중요 구조물을 도시(microscope-based navigation)

하는 등 여러 가지 방법으로 이용되고 있으며, 최근에는 수술 중 두부고정장치를 쓰지 않기 위해 작은 기준점(reference)을 두개골에 고정시키거나, 전자자장형(electromagnetic) 항법장치가 사용되고 있다.²⁹⁾

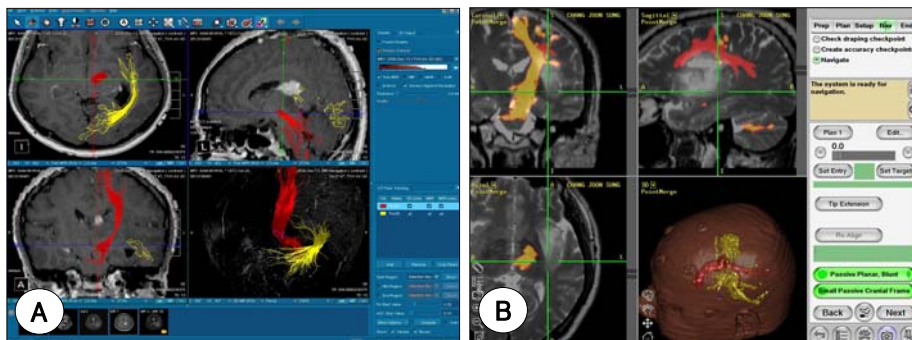
하지만, 기술의 발전에도 불구하고 뇌항법장치는 피할수 없는 두 가지의 한계를 갖고 있다. 첫 번째는 다른 영상기법을 이용한 해부학적 지도화 방법과 마찬가지로 기능적인 뇌 중요 부위의 개인적 오차를 반영하는 방법이 아니라는 점이다. 두 번째 한계점은 뇌항법장치는 수술 전 촬영한 영상을 기반으로 하기 때문에, 수술 중 뇌척수액 배액, 종양의 제거, 뇌부종 등의 이유로 발생하는 뇌의 전위(shifting)를 반영할 수가 없어 실제 수술 중 두개강 내 위치와 항법장치 상의 위치간에 오차가 생길수 있다는 것이다.^{37,38)} 따라서 뇌항법장치는 뇌종양 수술 전 계획 수립 시, 수술접근로(surgical trajectory)의 결정이나 두피절개 및 개두술을 최소화하고 최적화하는 목적, 그리고, 수술 중에는 상대적으로 이동이 적게 나타나는 구조물의 위치 확인, 중요 부위나 병변의 경계부위의 예측, 수술 방향(direction of resection)의 결정, 조직 검사나 낭성종양 배액술 등에 제한적으로 사용되고 있으며, 이러한 뇌의 이동에 의한 오차를 최소화하기 위해서는 뒤에 설명할 뇌전기자극을 통한 기능적 뇌지도화 방법을 병행하여 이용하던지, 수술 중 반복 촬영한 영상을 기반으로 한 항법장치를 사용할 수 있다.^{1,26,37,38)}

최근에는 기존의 뇌항법장치의 영상에 수술 전 촬영한 fMRI, DTI 등의 여러 기능적 영상들을 융합하여 수술 중 환자의 중요 뇌 부위를 항법장치에 영상화하는 기능적 뇌항법장치(functional neuronavigation) 방법이 이용되고 있다.^{14,24,25)} 즉, 기존의 뇌항법장치의 영상에 fMRI, DTI 등을 융합하는 것으로 수술 중에 중요 뇌기능부위를 영상으로 확인 하면서 수술을 진행하기 때문에, 뇌 중요 부위를 침범한 병변의 수술 시에도 앞서 언급한 “최대안전절제”를 가능하게 하는 한 도구로서 사용되고 있다. 저자 등은 2008년 12월부터 9개월간 100명의 뇌종양 환자에서 피질척수(corticospinal tract), 시방선(optic radiation), 궁상속(arcuate fasciculus) 등의 DTI를 이용한 기능적 뇌항법장치를 사용하였으며, 종양을 최대한 절제하면서도 수술 후 운동, 언어, 시각 기능 보존을 하는데 도움이 되었다(Fig. 3).

2) 수술 중 영상

수술 전 영상을 기반으로 한 뇌항법장치가 여러 장점에도 불구하고, 수술 중 뇌전위를 전혀 반영하지 못하는 단점이 있어, 이를 개선할 수 있는 방법으로 수술 중 영상검사를 시행하는 방법이 고안되었다.

Fig. 3. Functional neuronavigation using diffusion tensor image(DTI). A : Snapshot of DTI-navigation-dedicated software. DTI was fused with navigation image. Red and yellow-colored nerve bundles represent corticospinal tract and optic radiation, respectively. B : Snapshot of intraoperative navigation system monitor. Yellow and red-colored nerve bundles represent corticospinal tract and arcuate fasciculus, respectively.



수술 중 영상은 뇌전위뿐 아니라 뇌출혈, 뇌부종, 급성 수두 등 수술 중 발생할 수 있는 여러 뇌 상태를 수술 중에 바로 확인할 수 있으며, 이를 이용하여 종양의 “최대안전 절제”에 도움이 될 수 있다. 수술 중 영상에는 수술 중 MRI(intraoperative MRI ; iMRI), CT, 초음파 등이 있다. 사용편이도 등의 적용성, 효율성, 가격 대비 효용성 등 각각의 장단점이 있으나, 상대적으로 해상도가 가장 뛰어난 MRI가 1990년대 초반부터 고안되기 시작했다.^{5,30)}

현재 사용되고 있는 iMRI는 고자장형(high-teslor)과 저자장형(low-teslor)으로 나눌 수 있다. 저자장형은 대개 0.2-1T까지의 자장을 이용하는 개방형 자기 발생장치를 수술방내의 스캐너를 이용하여 영상을 만드는 방식으로, 구입비, 설치비, 운영비 등이 상대적으로 적게 들고, 반드시 MR 전용 장비를 사용하지 않아도 되며, iMRI를 이용한 수술을 하지 않을 때에는 다른 용도의 수술실로도 사용할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 고자장형에 비해 비교적 사용이 용이하나, 저자장을 사용함으로써 인해 영상의 해상도가 상대적으로 떨어지고, DTI 등 특수 영상의 촬영이 어렵다는 단점이 있다. 반대로 고자장형은 대개 1-3T의 자장을 이용하며 자장의 세기가 커서 개방형 장치가 아닌 폐쇄형 장치를 필요로 하게 되고, 높은 강도의 자장을 사용하기 때문에 MR 전용 수술실이 필요하며, 다른 용도의 수술을 할 수 없다. 또한, 자성을 띠지 않는 MR 전용 장비만을 사용해야 하고, 영상의 학과 전문 인력의 도움이 필요하다는 점 등 구입비, 설치비, 시설비용, 운영비 등이 저자장형에 비해 많이 들고, 폐쇄형 자기발생장치를 이용함으로써 인해 저자장형에 비해 사용이 더 복잡하고 추가 시간이 더 많이 소요된다는 단점이 있다. 특히, 신경외과 전용 환자용 수술침대를 사용할 수 없어 다양한 수술자세를 취하는데 어려움이 있다. 하지만, 저자장형에 비해 영상의 해상도가 좋고, 수술 중 DTI, 확산강조영상(diffusion-weighted image) 등 특수영상을 촬영할 수 있다는 장점이 있다.^{1,5,30)}

뇌교중 수술에서 iMRI의 용도는 크게 2가지로 나눌 수 있

다. 첫째, 수술 중 반복 촬영으로 종양의 제거 상태 및 주변 조직과의 관계 등을 파악함으로써 종양의 제거 정도를 수술 중에 결정하는 “절제정도조절(resection control)”이 가능하다. 두 번째는 뇌항법장치를 수술 전 영상이 아닌 수술 중에 반복적으로 촬영한 영상을 기반으로 시행함으로써 앞에서 언급한 기존 뇌항법장치의 취약점인 수술 중 뇌전위에 의한 오차를 최소화하는 “준실시간적 항법장치(semi-real time navigation)”가 가능하다.^{1,23,26,30)}

하지만, iMRI는 종류에 관계없이 구입비가 비싸고, 실제 수술 시 MRI촬영 및 준비에 따른 수술시간이 더 소요되고, 익숙해지기까지 어느 정도의 기간이 필요하다는 단점이 있다. 또한, 저자장형의 경우 사용이 비교적 편리하다는 장점이 있으나 field of view(FOV)가 작고, 특히 해상도가 떨어진다는 단점이 있어, 최근 사용이 편리한 저자장형 iMR 영상에 수술 전 촬영한 고해상도 MRI나 DTI, fMRI, PET 등 특수 영상을 융합(integration)하고, 이를 iMR 영상의 변화에 따라 경신(intraoperative update)함으로써, 저자장형과 고자장형의 단점을 모두 극복하려는 연구들이 진행 중이다.^{1,5,23,30)}

저자 등은 2005년 9월부터 2009년 6월까지 0.15T의 저자장형 iMRI를 이용하여 수술 중 영상이 필요한 214명의 뇌종양 환자를 수술하였으며, 병변의 절제 정도를 결정하여 “최대안전절제”를 할 수 있었다.¹⁾

3) 형광유도수술(Fluorescence-guided surgery)

뇌교중은 주변 정상 조직과 경계가 뚜렷하지 않기 때문에 수술 중에 종양의 경계를 결정하는 것은 매우 어렵다. 지금까지는 집도의의 경험이나 뇌항법장치 등에 의존해 왔으나 최근 형광물질을 종양조직 내에 주입시키고 수술 중 이 형광물질을 탐지하여 주변 정상 뇌조직과 구분하는 수술 중 광역학적 진단방법(intraoperative photodynamic diagnosis)이 개발되어 사용되고 있다. 사실 형광유도수술은 뇌지도화의 한 방법으로 보기 어렵다고 할 수도 있으나, 종양과 주변 중요 뇌 부위의 경계를 알려줌으로써 “최대안전절제”에 도움이 된다는 측면에서 포함시켰다.

기본 원리는 체내에 투입된 형광물질이 혈관뇌장벽(blood-brain barrier ; BBB)이 붕괴된 중앙혈관에서 새어 나와 종양을 염색시키게 되고, 적절한 파장을 가진 빛에 노출시키면 형광이 발현되어 필터를 통해 보이게 되는 것이다. 하지만, 이 방법의 단점은 BBB가 없는 곳은 설사 종양이 없는 곳이라 하더라도 형광물질이 새어 나온다는 것이었다.³⁸⁾

최근 heme의 전구물질인 5-aminolevulinic acid(5-ALA)가 뇌교종에서 사용되고 있는데, 5-ALA를 경구로 투여하면 미토콘드리아에서 protoporphyrin IX를 생성을 유도하여 종양세포 내에 축적되게 된다. 여기에 남보라(violet-blue) 빛을 쬐면 수술현미경의 필터를 통해 적색 형광을 나타내는 종양세포를 볼 수 있게 된다. 경구 투여 후 2~6시간째에 종양 내 형광물질 농도가 최고치에 도달하게 되며 12시간 정도에 사라지게 된다. 수술 후 약 24시간 정도 피부에 광과민 반응(skin photosensitivity)을 일으킬 수 있고, 경도의 간독성이 있을 수 있으며 주변 조직에도 일부 형광을 나타내는 점 등 주의해야 할 점과 일부 개선되어야 할 부분들이 있으나, 최근 형광 정도를 정량화하거나 종양에만 선택적으로 축적되게 하는 방법 등 여러 개선책들이 연구되고 있다.³⁸⁾

3. 수술 중 기능적(전기생리학적) 뇌지도화

1) 유발전위(Evoked potential)

유발전위에 대해서는 자세히 언급하지는 않겠지만, 이전부터 체성감각유발전위(somatosensory evoked potential ; SSEP)가 운동신경로의 손상 등을 모니터링 하거나 상역전(phase reversal)을 이용하여 중심구(central sulcus)의 위치를 파악하는 용도로, 특히 운동신경로 주변의 병변 수술에 많이 이용되어 왔다. 하지만, 신뢰성이 그리 높지 않다는 단점이 있다. 실제 중심구의 위치 파악도 91~94%에서만 가능하고, 전체적인 민감도와 특이도도 각각 79%와 96%로 보고되고 있다.¹⁰⁾ 또한, 운동신경중추의 위치를 알려줄 뿐이지 운동신경중추나 감각신경중추 내의 자세한 위치 별 정보를 주지 못한다.

최근 운동유발전위(motor evoked potential ; MEP)가 보다 높은 민감도와 즉각적 반응성 등으로 주목 받고 있으나, 측정하는 근육의 운동기능만 모니터링 할 수 있고, 측정하지 않는 근육의 마비는 예측할 수 없다는 문제점이 있다.^{10,24)}

유발전위 검사는 주로 운동기능의 모니터링에만 적용되고 있으며, 언어기능, 기억 등 다른 상위 대뇌기능의 모니터링에는 이용되지 않고 있다. 실제로 이 검사 자체만으로는 뇌지도화에 한계가 있고, 뇌항법장치, 수술 중 MRI, 각성수술 등 다른 뇌지도화 방법과 연계하여 사용함으로써 도움을 받을 수 있다.²⁴⁾

2) 수술 중 뇌피질 및 피질하 전기자극(Intraoperative cortical and subcortical electrical stimulation ; IES)

앞에서 언급한 수술 전 뇌지도화 방법만으로는 뇌 중요 부위 병변 수술에 필요한 충분한 정보를 얻기에 불충분한 점이 있으며, 수술 중 해부학적 뇌지도화 방법 역시 여러 가지 장점에도 불구하고, 해부학적 위치와 개개인의 실제 기능을 하는 부위에 대부분 차이가 있고(geographic variation), 특히 종양이 있는 경우 기존의 중요 기능이 다른 부위로 옮겨가는 뇌의 기능적 재형성이 있을 수 있다는 문제점이 있다(Fig. 1). 이러한 정보를 얻기 위해 과거 많이 사용되어 왔던 뇌경막하 전극(subdural grid)을 통한 뇌지도화 방법은 두 번의 수술이 필요하고, 피질하 지도화는 불가능하며, 대개 1 cm 간격의 전극 사이 뇌피질은 충분히 지도화 할 수 없고, 감염 및 출혈 위험이 있어, 간질수술에는 여전히 이용되고 있어도 뇌종양 환자에서 뇌지도화의 목적으로는 일부 소아 환자를 제외하고는 잘 사용되지 않고 있다.^{10,35)}

IES는 수술 도중 뇌수막을 열고 뇌실질을 노출 시킨 상태에서 뇌피질 또는 피질하에 전기 자극을 주어 특정 신경기능을 유발, 또는 억제하는 방법을 이용하여 그 신경기능을 담당하는 부위를 알아내는 방법이다. 현재 뇌종양의 수술 중에 사용할 수 있는 뇌지도화 방법 중, 실제로 뇌조직을 절제한 것과 거의 유사한 결과를 일시적으로 가져 올 수 있기 때문에 가장 신뢰도가 높은 검사라고 할 수 있다.^{4,6-11,26,35)} 앞에서 언급한 수술 전, 중에 시행할 수 있는 많은 여러 뇌지도화 방법들이 있지만, 이 중 IES는 각각의 환자에서 뇌피질의 기능해부학적 구조(cortical anatomofunctional organization), 뇌의 연결성(brain connectivity), 뇌 가소성(brain plasticity) 등을 모두 종합적으로 평가할 수 있는 방법이라 할 수 있겠다.^{6-10,31)}

Duffau 등¹¹⁾은 IES를 시행하지 않고 수술을 한 100명의 뇌종양 환자군과 IES를 시행하면서 수술을 한 122명의 뇌종양 환자군을 대상으로 후향적연구(retrospective study)를 진행한 결과, IES를 시행한 군에서 통계적으로 유의하게 수술 후 신경학적 결손이 낮으며, 종양의 전적출을 또는 아전적출율이 높다고 보고 하였다. 또한, 뇌 중요 부위의 침범 여부에 따른 절제가능(resectability) 여부를 분석하였는데, IES를 사용한 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 더 많은 종양환자가 수술가능 그룹으로 분류되었다고 보고 하였다. Keles 등¹⁸⁾은 294명의 환자를 대상으로, 피질하 부위에 IES를 시행하여 피질하 운동신경로(subcortical motor tract)를 확인 한 그룹에서 그렇지 못한 그룹에 비해 유의하게 수술 후 일시적 혹은 영구적 신경학적 장애가 낮게 발생함을 보고 하였다.

운동신경중추를 지도화하는 경우에는 전신마취 하에서 IES를 통해서 지도화가 가능하나, 언어중추 등 다른 뇌 주요 부위의 지도화에는 각성수술이 필수적이다. 운동신경 기능도 피질하 지도화나 종양 제거 시 운동 마비 등의 예방을 위해서는 각성 수술이 필요하다. 처음 각성하 개두술은 간질 환자에게서 정확한 간질병소의 확인과 우성반구 수술 시 언어 기능의 보존을 위해 시행되어 왔고, 최근에는 중요 부위와 인접한 뇌중양의 수술에도 많이 사용되고 있다.³⁵⁾

각성하 뇌수술은 적용 환자를 잘 선택하는 것이 중요하다. 수술 중 약간의 기면상태에서도 의사소통이 될 수 있을 정도로 환자의 협조가 가능한 상태여야 하고, 전 과정을 잘 견뎌낼 수 있는 전신상태여야 하며, 신경학적 기능이 이미 많이 저하되어 있어서 각성수술 중 확인이 불가능하거나 수면 중 무호흡 등 호흡기 질환이 있거나 약물로 잘 조절되지 않는 간질발작(seizure)이 있거나 또는 기관내삽관이 어려웠던 과거력이 있는 경우 등에서는 각성 수술이 어려운 경우가 많다. 환자의 나이에 객관적인 제한이 있는 것은 아니지만, 너무 어리거나 너무 나이가 많아 수술 중 의사소통 및 협조가 어려운 경우는 적응증에서 제외된다. 적절한 환자를 선택한 후, 각성 수술 전 전체 수술 과정, 각성 수술의 필요성, 환자의 협조가 필요한 부분 등에 대해 환자에게 잘 설명하고 교육하는 것이 중요하다.

각성하 개두술에는 마취과 의사의 도움이 필수적이다. 두피 절개에 따라 작용시간이 4~6시간 정도 되는 마취제(2% lidocaine, 0.25% bupivacaine, 1 : 200,000 epinephrine)를 이용하여 국소 신경차단술을 시행하고, 수술 시간 중 진통(analgesia) 효과 유지는 remifentanyl을 이용하고(0.01~0.05 g/kg/min), 진정(sedation)효과 유지에는 작용시간이 짧은 propofol(증량용량 0.3~0.5 mg/kg/min, 유지용량 15~75 g/kg/min)을 이용하여 환자를 얇은 수면상태로 유지한다. 환자의 각성수준은 propofol의 주입속도보다는 bispectral index(BIS)를 이용하여 실시간으로 감시하며 수술을 진행한다.^{15,17,33)} 뇌경막을 절개할 때도 중뇌막동맥(middle meningeal artery)과 횡정맥동(transverse sinus) 주변에서는 통증을 느낄 수 있어, 필요하면 뇌경막에도 국소 마취제를 주입한다. 작용시간이 짧은 마취제를 사용하기 때문에 뇌지도화를 위해 환자의 협조가 필요한 경우, 5~10분 전에 마취제 주입을 중단하면 환자가 수면상태에서 의식을 회복하여 운동기능이나 언어기능 등을 확인할 수 있다.

양극간의 거리가 5 mm인 뇌피질 자극기(Ojemann Cortical Stimulator, Radionics Inc., USA)를 이용하여 양극성 자극(bipolar stimulus)을 뇌피질에 준다. 일단 노출된 뇌피질 전체 영역을 3~4초 간격을 두고 3~4초간 자극하는 방식

으로 자극(constant-current, biphasic square wave, 60 Hz, 1 msec) 한 후, 의심되는 부위나 절제 예상 부위를 다시 세밀하게 검사한다. 이 때 반드시 피질뇌파기록(electrocorticography)을 실시하여, 뇌피질 자극에 의해 지속되는 후발사(afterdischarge ; AD)가 나타나는 것을 찾아냄으로써 간질발작을 예방해야 한다. AD나 간질발작이 발생할 경우에는 차가운 생리식염수를 이용하여 뇌피질을 세척하면 진행을 막을 수 있다. 자극은 2 mA부터 시작하여 0.5~2 mA 간격으로 올리면서 검사하는 환자 행동에 이상이 나타나거나 지속되는 AD가 나타날 때까지, 최대 6~8 mA까지 올린다. 전신마취 하에서 운동 중추 부위를 자극할 때는 국소 마취 때보다 더 높게 올려야 하며, 신경섬유의 수초화가 아직 되지 않은 소아 환자에서는 신경학적 반응을 유발하기 위해서는 AD가 나타나는 전류보다 더 높게 올려야 한다. 기능 검사를 할 때는 일반적으로 신경흥분을 유발시키는 운동기능 지도화 때보다 탈극화(depolarization)를 통한 신경기능 억제제를 하는 언어기능 지도화 때가 더 높은 전류가 필요하게 된다(Fig. 4).^{6-10,35)}

운동기능이나 감각기능은 환자에게 불수의적인 움직임이나 감각이 나타나는 부위로 확인되고, 언어기능은 사물의 이름 말하기(object naming)에 언어정지(speech arrest)나 무언어증(anomia)이 나타나는 것으로 확인할 수 있으며 한 명의 인원이 전담하여 IES나 종양제거 시 환자에게 계속적으로 신경학적 검사를 시행해야 한다. 언어기능 검사 시, 사물 이름 말하기 장애는 모든 실어증(aphasia)의 특징적인 소견이므로, 숫자 세기(number counting)보다 더 효과적이다. 미리 준비한 사물의 그림 등을 노트북 컴퓨터를 통해 환자에게 보여주고, 이름을 말하게 함으로써 언어기능의 장애 유무를 판단한다.

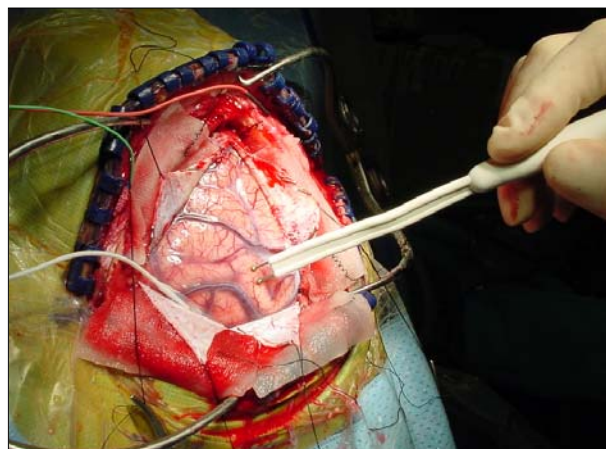


Fig. 4. Photograph of intraoperative cortical electrical stimulation (IES). Note the bipolar stimulator and electrodes for electrocorticography.

뇌종양을 제거 시에도 피질하 부위 자극을 계속 시행해야 한다. 전중심회(precentral gyrus)에 병변이 위치한 경우 실비우스열의 바로 상방에 위치하는 안면 운동 중추부위까지는 추가 장애 없이 제거가 가능한 반면, 언어중추에 인접한 종양의 경우, 언어피질로부터 1 cm 떨어진 부위까지만 제거한 경우에도 언어 장애가 발생할 수 있으므로 2 cm 떨어진 부위부터 IES와 신경학적 검사를 주의 깊게 시행하면서 절제해야 한다.^{6-10,35)}

더 좋은 치료결과를 얻기 위하여, IES를 시행하는 방법과 기능적 뇌항법장치, MEP, MEG, PET 등 다른 뇌지도화 방법을 연계하여 사용하고 있다.^{4,28,30,31,34)}

저자는 2006년 1월부터 2009년6월까지 50명(교모세포종 14명, 역형성 성상세포종 3명, 역형성 핏지교종 5명, 역형성 혼합교종 4명, 미만성 성상세포종 2명, 핏지교종 9명, 혼합교종 6명, 모양 성상세포종 3명, 상의세포종 2명, 신경절교종 1명, 신경절세포종 1명)의 뇌종양 환자를 대상으로 각성하 개두술을 시행하였다. 이 중 80%에서 뇌지도화가 가능하였고, 이 결과를 바탕으로 34명의 환자에서 종양의 전적출, 16명의 환자에서 아전적출을 시행하였으며, 모든 환자에서 수술 전에 계획했던 “최대안전절제”를 할 수 있었다. 운동기능 지도화는 36예에서 시행되었고 이 중 86.1%에서 가능하였으며, 운동 언어기능 지도화는 13예에서 시행되었고 이 중 76.9%에서 가능하였다. 감각 언어기능에 대해서는 4예에서 시행되었으나 이 중 1예에서만 지도화가 가능하였고, 감각기능 지도화는 시행된 3예 모두에서 성공하였다. 운동기능 지도화 시 평균 자극 역치는 3.6 mA로, 언어기능 지도화 시의 4.0 mA보다 약간 낮았다. 수술 중 7명에서 간질발작이 있었으며, 14명에서 AD가 관찰되었다. 수술 후 11명에서 SMA 증후군이 있었고, 이 외에도 경도의 일시적 운동마비 5명, 일시적 실어증 5명, 경도의 일시적 안면마비 1명, Gerstman 증후군 1명이 있었으나, 추적 관찰결과 모두 수술 전과 같은 상태로 회복 되었으며 영구장애로 남은 경우는 없었다. 그 외 수술부위 감염 등의 다른 합병증은 없었다.

결 론

뇌교종에 대한 적절한 치료에 대해서는 아직 논란이 많지만, 현재까지는 수술적 제거가 가장 중요한 치료이다. 하지만, 수술적 치료의 목적과 한계성, 그리고 환자의 수술 후 생존기간 동안의 삶의 질을 고려 하여 “최대안전절제”가 필수적이며, 이를 위해 수술 전, 중 뇌지도화는 매우 중요하다. 뇌지도화는 수술 전 수술의 계획단계부터 시작되며, 최근 여러 기술의 발달로 수술 전 뇌지도화 방법에도 많은 발전이

있어 왔다. 뇌지도화 방법 중에서도 특히 각성수술 중 IES 방법은 개인간의 차이를 반영한 보다 정밀한 뇌지도화를 가능하게 해줄 뿐 아니라, 나아가서 뇌피질의 기능해부학적 구조, 뇌의 가소성, 피질하 자극을 통한 뇌의 기능해부학적 연결성(connectivity) 등에 대한 이해를 증진시키는 데에 도움이 된다.

하지만, 여러 뇌지도화 방법들은 각각의 취약점이 있고, 뇌지도화를 통해 얻은 정보가 실제 환자의 뇌기능구역과 항상 일치하는 것이 아니고 오차가 있을 수 있으며, 항상 수술결과와 연계되지 않을 수 있다는 것을 고려하여, 수술의 위험성을 줄일 수 있는 하나의 방법으로만 사용해야 할 것이다. 이러한 각각의 뇌지도화 방법의 단점을 최소화하기 위해 최근에는 수술 전에 얻어진 뇌지도화에 대한 정보와 수술 중에 실시간으로 얻어지는 정보를 융합함으로써 수술결과를 더 향상시키려는 시도들이 계속되고 있다.

References

1. Ahn JY, Jung JY, Kim J, Lee KS, Kim SH : How to overcome the limitations to determine the resection margin of pituitary tumours with low-field intra-operative MRI during trans-sphenoidal surgery : usefulness of Gadolinium-soaked cotton pledgets. *Acta Neurochir (Wien)* 150 : 763-771, 2008
2. Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, et al : Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254 : 716-719, 1991
3. Bennett AH, Godlee RJ : Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 124 : 1090-1091, 1884
4. Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG : Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg* 101 : 66-72, 2004
5. Blanco RT, Ojala R, Kariniemi J, Perala J, Niinimäki J, Tervonen O : Interventional and intraoperative MRI at low field scanner-a review. *Eur J Radiol* 56 : 130-142, 2005
6. Duffau H : Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother* 5 : 473-485, 2005
7. Duffau H : Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma : insights into associations between tumor and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4 : 476-486, 2005
8. Duffau H : Brain plasticity : from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 13 : 885-897, 2006
9. Duffau H : New concepts in surgery of WHO grade II gliomas : functional brain mapping, connectionism and plasticity. *J Neurooncol* 79 : 77-115, 2006
10. Duffau H : Contribution of cortical and subcortical electro-

- stimulation in brain glioma surgery : methodological and functional considerations. *Clin Neurophysiol* 37 : 373-382, 2007
11. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez J, Van Effenterre R, et al : Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas : a comparative study between two series without(1985-96) and with(1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 845-851, 2005
 12. Fox PT, Raichle ME : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 : 1140-1144, 1986
 13. Ganslandt O, Buchfelder M, Hastreiter P, Grummich P, Fahlbusch R, Nimsky C : Magnetic source imaging supports clinical decision making in glioma patients. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 20-26, 2004
 14. Gumprecht H, Ebel GK, Auer DP, Lumenta CB : Neuronavigation and functional MRI for surgery in patients with lesion in eloquent brain areas. *Minim Invasive Neurosurg* 45 : 151-153, 2002
 15. Herrick IA, Craen RA, Gelb AW, McLachlan RS, Girvin JP, Parent AG, et al : Propofol sedation during awake craniotomy for seizures : electrocorticographic and epileptogenic effects. *Anesth Analg* 84 : 1280-1284, 1997
 16. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, et al : An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47 : 711-721, 2000
 17. Keifer JC, Dentchev D, Little K, Warner DS, Friedman AH, Borel CO : A retrospective analysis of a remifentanyl/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping. *Anesth Analg* 101 : 502-508, 2005
 18. Keles G, Lundin D, Lamborn K, Chang E, Ojemann G, Berger M : Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispheric perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways : evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100 : 369-375, 2004
 19. Kim DJ, Kim JJ, Park JY, Lee SY, Kim J, Kim IY, et al : Quantification of thalamocortical tracts in schizophrenia on probabilistic maps. *Neuroreport* 19 : 399-403, 2008
 20. Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boch AL, Mangin JF, et al : Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 62 : 1323-1332, 2004
 21. Lee SK, Kim DI, Kim J, Kim DJ, Kim HD, Kim DS, et al : Diffusion-tensor MR imaging and fiber tractography : a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. *Radiographics* 25 : 53-65, 2005
 22. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A : Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412 : 150-157, 2001
 23. Maurer CR Jr, Hill DL, Martin AJ, Liu H, McCue M, Rueckert D, et al : Investigation of intraoperative brain deformation using a 1.5-T interventional MR system : preliminary results. *IEEE Trans Med Imaging* 17 : 817-825, 1998
 24. Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, et al : Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg* 106 : 128-133, 2007
 25. Nimsky C, Granslandt O, Fahlbusch R : Implementation of fiber tract navigation. *Neurosurgery* 61(1 Suppl) : 178-185, 2007
 26. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Fahlbusch R : Intraoperative compensation for brain shift. *Surg Neurol* 56 : 357-364, 2001
 27. Proescholdt MA, Macher C, Woertgen C, Brawanski A : Level of evidence in the literature concerning brain tumor resection. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 95-98, 2005
 28. Reithmeier T, Krammer M, Gumprecht H, Gerstner W, Lumenta CB : Neuronavigation combined with electrophysiological monitoring for surgery of lesions in eloquent brain areas in 42 cases : a retrospective comparison of the neurological outcome and the quality of resection with a control group with similar lesions. *Minim Invasive Neurosurg* 46 : 65-71, 2003
 29. Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, Murray W, Kettenberger H : A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. *J Neurosurg* 65 : 545-549, 1986
 30. Roessler K, Donat M, Lanzemberger R, Novak K, Geissler A, Gartus A, et al : Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI(3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 1152-1157, 2005
 31. Roux FE, Boulanouar K, Ibarrola D, Tremoulet M, Chollet F, Berry I : Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 : 453-463, 2000
 32. Sanai N, Berger MS : Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62 : 753-764, 2008
 33. Sarang A, Dinsmore J : Anaesthesia for awake craniotomyevolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *Br J Anaesth* 90 : 161-165, 2003
 34. Schiffbauer H, Berger MS, Ferrari P, Freudenstein D, Rowley HA, Roberts TP : Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery : a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping. *Neurosurg Focus* 15 : E7, 2003
 35. Son EI : Intraoperative electrocorticography and functional brain mapping in epilepsy surgery. *J of The Kor Soc of Ster and Func Neurosur* 1 : 10-19, 2005
 36. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, LEE AJ : Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106 : 349-350, 1947
 37. Stapleton SR, Kiriakopoulos E, Mikulis D, Drake JM, Hoffman

HJ, Humphreys R, et al : Combined utility of functional MRI, cortical mapping, and frameless stereotaxy in the resection of lesions in eloquent areas of brain in children. **Pediatr Neurosurg**

26 : 68-82, 1997

38. Toda M : Intraoperative navigation and fluorescence imagings in malignant glioma surgery. **Keio J Med** **57** : 155-161, 2008