

방사성 동위원소 활액막절제술의 임상응용

원자력병원 핵의학과

최 창 운

Radiation Synovectomy: when, which disease, and which joint

Chang Woon Choi, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Radiation synovectomy with various radiopharmaceuticals has been used to alleviate pain and swelling of rheumatoid arthritis and related joint diseases for more than 40 years. It is an attractive alternative to the surgical synovectomy for the management of the various joint diseases. Recently, the development of new radiopharmaceuticals labeled with ^{90}Y , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{165}Dy and ^{166}Ho , for the effective management of synovial inflammation and related arthritic problems are gaining attention. In this article the general concepts and the clinical application of radiation synovectomy are reviewed. (Korean J Nucl Med 1999;33:196-9)

Key Words: Radiation synovectomy, Arthritis

방사성 동위원소 활액막 절제술

방사선을 이용한 치료법은 암 치료에 가장 많이 이용되지만 방사선의 세포독성 효과는 암뿐 아니라 여러 가지 다른 병적 상태의 치료에 이용될 수 있다. 그 중 대표적인 것이 베타선 방출 핵종(beta-emitting isotope)을 관절 내에 주사함으로써 활액막을 절제해 내어 활액막의 염증(활액막염)을 치료하는 것이다. 방사성 동위원소 활액막 절제술(Radionuclide

Synovectomy)은 베타선 방출 동위원소를 관절 내에 주사함으로써 활액막을 절제해 내어 활액막염을 치료하는 방법을 말하며, 1952년 Fellingner와 Schmid가 ^{198}Au 로 처음 시도하였다.¹⁾ 이 때 관절 내로 주입된 동위원소가 전 활액막 위에 골고루 분포하여 활액막 세포에 의해 탐식되어 염증 상태의 활액막이 파괴 제거된다. 방사성 동위원소 활액막 절제술 후 조직 소견은 1) 활액막 섬모의 충혈반응 감소(regression of hyperemia in the synovial villi), 2) 세포 침윤 감소(reduction of cellular infiltration), 및 3) 활액막의 경화(sclerosis of synovium) 등의 변화가 관찰된다. 현재까지 류마티스 관절염의 치료에 많이 이용되고 있으며 외상 후 관절염, 골관절염(퇴행성 관절염), 혈우병성 관절염, 활액막 연골종증, 색소용모결절성 활액막염 등에도 적용된다.²⁾

시술 방법은 방사성 동위원소 표지 화합물을 관절 내로 주사하기만 하면 되어 간단하다. 이 때 방사

Received Apr. 17, 1999; revision accepted Apr. 20, 1999
Corresponding Author: Chang Woon Choi, M.D., Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4 Gongneung-dong, Nowon-ku, Seoul 139-706, Korea
Tel: 82-2-970-1214, Fax: 82-2-970-1341
E-mail: cwchoi@kcchsun.kcch.re.kr

* 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학 회 춘계학술대회에서 발표되었음.

성 동위원소가 관절 외로 누출되어 목적하지 않은 장기에 흡수, 영향을 줄 수 있어 주의를 요한다. 방사능에 주로 영향을 받는 장기는 국소 림프절, 간, 비장 등이다.

방사성 동위원소 활액막 절제술이 널리 이용되지 못하는 이유는 관절강 밖으로 방사성 동위원소의 누출이 우려되고 활액막 외에 국소 조직의 손상에 대한 염려 때문이다. 반면에 수술적 활액막 제거술에 비하여 초기 조직손상은 훨씬 적으며, 입원하거나 물리 치료의 필요성이 없고 경제적이며 재치료할 수 있는 장점이 있다.³⁾

방사성 동위원소 표지화합물

방사성 동위원소 활액막 절제술에 사용되는 방사성 동위원소 표지화합물은 여러 가지 베타선 방출 동위원소가 표지되어 활액막 절제 성능에 대하여 동물 및 임상 실험중이고 사용되고 있다.^{2,4,7)} 이상적인 방사성 표지 화합물은 다음과 같은 특성을 가져야 한다.²⁾

첫째, 증식된 활액막을 절제해 낼 수 있을 정도의 베타 선 에너지를 가져야 한다. 그러나 관절연골이나 피부에는 손상을 주지 않을 정도여야 한다.

둘째, 크기가 활액세포에 탐식될 정도의 작은 크기여야 하나 너무 작아 관절 밖으로 누출될 정도는 아니어야 한다. 따라서 적정 크기는 2-5 μm 정도이다. 그리고 방사성 동위원소 운반체와 베타선 방출

동위원소의 결합은 비가역적이어야 하며 따라서 시술 중 분리되어서는 안 된다.

셋째, 활액막 내에서 생분해되어야 한다. 관절 내에 잔존 시 화합물 자체가 육아조직 형성을 유발할 수 있기 때문이다.

Table 1에 제시된 방사성동위원소들의 에너지와 연부조직 투과력을 보면 0.34 MeV, 0.33 mm의 ¹⁶⁹Er부터 2.27 MeV 3.6 mm의 ⁹⁰Y에 이르기까지 다양하다.⁸⁾ 반감기는 2.3시간의 ¹⁶⁵Dy이 가장 짧고 27.8일의 ⁵¹Cr이 가장 길다. 핵종의 사용 경향은 유럽의 경우 ⁹⁰Y와 ¹⁶⁹Er가, 호주의 경우 ¹⁶⁵Dy이 가장 많이 사용되며 국내에서는 1993년부터 원자력병원에서 ¹⁶⁵Dy이 사용되었고 1996년부터는 ¹⁶⁶Ho이 사용되고 있다.

방사성 동위원소의 운반체로서 초기에 사용된 교질(colloid)의 경우 작은 입자 크기로 인해 관절 외로 방사능 누출이 문제되어 사용이 제한되어 왔다. 이러한 문제점은 크기가 1-20 μm 정도인 미소구(microsphere)나 거대응집입자(macroaggregate)를 사용함으로써 일부 해결되었다. 철의 수산화물 거대응집입자(ferric hydroxide macroaggregates, FHMA)는 ⁹⁰Y, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho 등의 운반체로서 작용할 수 있고 자신은 활액막 조직에 집적되어 관절 밖으로의 누출문제는 조금 개선되었지만 비방사능이 낮은 반감기가 긴 핵종의 경우에는 역시 관절 밖으로 누출 문제 때문에 비효율적이다. 즉 완전한 방사성 핵종 운반체가 없는 실정이다. 최근 ⁹⁰Y, ³²P, ¹⁸⁶Re,

Table 1. Radiopharmaceuticals used for Intraarticular Therapy

Radiopharmaceuticals	Physical Half-life (days)	Radiation	Max. Energy (MeV)	Range in soft tissue (mm)		Particle size (μm)
				Max.	Mean	
¹⁹⁸ Au Colloid	2.7	β, γ	0.96	3.6	1.2	20-70
³² P Chromic Colloid	14.0	β	1.7	7.9	2.6	500-2000
¹⁸⁶ Re Sulfur Colloid	3.7	β, γ	0.98	3.6	1.2	5-10
⁹⁰ Y citrate Colloid	2.7	β	2.2	11.0	3.6	100
¹⁶⁵ Dy FHMA*	0.1	β, γ	1.29	5.7	1.8	3000-8000
¹⁸⁸ Re Sulfur Colloid	0.71	β, γ	2.12	11.0	3.8	5-10
¹⁵³ Sm Hydroxyapatite	1.95	β, γ	0.71	2.5		

*FHMA, ferric hydroxide macroaggregate.

¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm 등의 radiocolloid, hydroxyapatite 또는 ¹⁶⁵Dy-macroaggregates와 같은 새로운 방사성 의약품이 이용되고 있으며, 호주와 캐나다에서 가장 활발히 이용되고 있으며 유럽의 100여 개 센터에서 시행중이나 미국에서는 미미한 실정이다.^{4,7)}

방사성 동위원소 활액막 절제술의 적용

1. 치료 대상

방사성 동위원소 활액막 절제술은 활액막의 과성장(synovial hypertrophy)을 동반하는 대부분의 염증성 관절증(inflammatory arthropathy)에 가능하다. 현재까지 대부분의 임상적용은 류마티스 관절염 환자와 혈우병 환자에 이용되었다. 류마티스 관절염의 유병률은 보고에 따라 다르나 국내의 경우 전 인구의 3% 전후, 미국의 경우 2백만명 이상의 환자가 있는 것으로 보고되고 있다. 전세계적으로 1-2%의 유병률을 보인다. 환자의 대부분은 수부 관절에 증상이 있고 반수 이상에서 슬관절에 증상이 있다. 동통과 기능 장애의 주된 원인은 관절의 손상에 기인하

며 치료를 하지 않을 시에는 관절의 염증(활액막염)은 진행되어 침습적 육아조직(infiltrating granulation tissue, pannus)에 의하여 관절 연골이 파괴되고 지속적인 동통을 유발하며 결국 관절의 변형 및 영구 장애를 일으키게 된다. 방사성 동위원소 활액막 절제술은 염증활액막에 방사선을 조사하여 류마티스 관절염의 경우는 삼출액을 감소시키고, 혈우병의 경우는 출혈을 방지한다. 최근의 방사성 동위원소 활액막절제술은 류마티스 관절염환자 1기 또는 2기인 환자 중에서 6개월 이상 내과적 치료에 반응하지 않은 환자에 적용하고 있다.⁹⁾ 이 외에 혈우병 환자 및 색소용모결절성 활액막염(pigmented villonodular synovitis)에 치료에 이용되고 있다.²⁾

2. 치료 관절

방사성 동위원소 활액막 절제술이 주로 슬관절 치료에 이용되어 왔으나 기타 다른 관절에도 적용할 수 있다. 그러나 관절의 크기에 따라 사용하는 방사성 동위원소의 올바른 선택이 필요하다(Table 2). European Association of Nuclear Medicine (EANM)은 ⁹⁰Y은 조직 투과율이 크므로(평균 3.6 mm, 최대 11 mm) 슬관절의 치료에 적합하며, ¹⁸⁶Re은 평균 투과 1.2 mm, 최대 투과 3.6 mm로 elbow, wrist, ankle joint 등의 중간 크기의 관절치료에 적합하며, ¹⁶⁹Er은 평균 투과 0.3 mm, 최대 투과 1.0 mm로 더 작은 손가락이나 발가락 관절 치료에 적합하다고 보고하였다.¹⁰⁾

3. 치료 효과

방사선 활액막 절제술은 현재까지 대부분의 경우가 류마티스 관절염이었으나 재발성 출혈이 빈발하

Table 2. Recommended Radiocolloid Doses (mCi) for Joint Therapy

Joint	P-32	Y-90	Re-186	Er-169
Knee	6	4.5		
Ankle	2.5			
Hip	4		3	
Shoulder	2.5		2	
Elbow	2.5		2	
Wrist	0.3		2	
Phalages	0.3		1-2	0.5-1

Table 3. Relationship Between Radiologic Stage and Results of ⁹⁰Y-Colloid Therapy

Stages	Results (%)			
	Very Good	Good	Fair	None
I	22.3	41.5	20.0	16.0
II	15.8	34.4	22.9	27.0
III	2.2	12.6	43.0	42.0
IV	0	12.0	28.0	60.0

는 혈우병성 관절염과 색소염모질질성 활액막염에서도 좋은 결과를 얻은 보고가 있다. 치료 효과는 관절염의 병기에 따라 현저한 차이를 보인다. American Rheumatism Association의 분류에 따른 효과는 1기와 2기 I의 경우가 3기와 4기에 비하여 훨씬 좋다(Table 3). 치료 효과는 치료 후 1년에 판정하였을 때 치료 대상 환자 및 병기, 치료 동위원소, 치료 관절에 따라 차이가 있으나 약 50-80% 환자에서 재발 없이 호전하는 것으로 보고되고 있으며, 수술적 활액막절제술과 비슷한 성적이다.²⁾

골관절염(퇴행성 관절염)에서는 그 결과가 만족스럽지 못한데 이는 방사선 활액막 절제술이 과성장한 염증성 활액막을 절제하는 것이고, 골관절염의 경우는 그 병태 생리가 관절연골의 손상과 골간 상호작용이 주된 소견이며 활액막의 과성장은 미미하다는 두 가지 이유로 설명될 수 있다. 이는 류마티스 관절염에서 방사선 활액막 절제술의 결과가 단순 방사선 소견에서 3기 이후 호전율이 현격하게 떨어지는 것보다 연계된다. 왜냐 하면 3기 이후 경우 관절간격의 협소 소견, 관절의 변형이 있어 이미 관절연골 및 관절하 골(subchondral bone)의 파괴가 있어 활액막 증식보다는 골간 상호작용이 주 소견이기 때문이다.

방사성 동위원소 활액막 절제술 시의 활액막에 대한 정확한 방사선량 측정은 관절 면적의 변화가 크고 분포가 불균일하기 때문에 부정확하다. Johnson 등은 컴퓨터 모사법으로 다양한 방사성 동위원소에서 흡수선량을 측정하였으며, ⁹⁰Y-colloid 4 mCi (148 MBq)을 슬관절에 주사하면 8,500 cGy가 활액막에 흡수되는 것으로 보고되었다.¹¹⁾ 앞으로 정확한 선량측정법에 대한 연구가 필요하며 치료 효과와의 상관관계도 규명되어야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Fellingner K, Schmid J. Die locale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Z Inn Med* 1952;33:351-63.
- 2) Deutch E, Brodack JW, Deutch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20: 1113-27.
- 3) Siegel ME, Siegel HJ, Lusk JV, Jr. Radiosynovectomy's clinical application and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med* 1997;27:364-71.
- 4) Grillenberger KG, Glatz S, Reske N. Rhenium-188 labeled hydroxyapatite and rhenium-188 sulfur colloid. *Nuklearmedizin* 1997;36:71-5.
- 5) Sledge CB, Noble J, Hnatowich DJ, Kramer R, Shortkroff S. Experimental radiation synovectomy by Dy-165 FHMA. *Arthritis Rheum* 1977;20: 1334-41.
- 6) Van Kasteren MEE. Long term follow up of radiosynovectomy with Y-90 silicate in hemophilic hemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1992;52: 548-50.
- 7) Zukermann JC, Sledge CB, Shortkroff S, Venkatesan P. Treatment of rheumatoid arthritis using radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1987;14: 211-18.
- 8) Harbert JC, Robertson JS, Held KD. *Nuclear Medicine Therapy*. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 1987. p 169-86.
- 9) Shortkroff S, Sledge CB. Radiation synovectomy. In: Wagner HN Jr., Szabo Z, Buchanan JW, editors. *Principles of Nuclear Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co.; 1996. p 1021-28.
- 10) European Association of Nuclear Medicine. Radionuclide Therapy; from palliation to cure. Monogram of the Task Group Radionuclide Therapy from the European Association of Nuclear Medicine; 1993.
- 11) Johnson L, Yanch J. Absorbed dose profiles for radionuclides of frequent use in radiation synovectomy. *Arthritis and Rheum* 1991;34:1521-30.