

## 관동맥혈관 내 방사선 근접 치료

울산대학교 의과대학, 아산재단 서울중앙병원 핵의학과,<sup>1</sup> 내과<sup>2</sup>; 전남대학교 의과대학, 핵의학과<sup>3</sup>

문대혁,<sup>1</sup> 박성욱,<sup>2</sup> 홍명기,<sup>2</sup> 오승준,<sup>1</sup> 범희승,<sup>3</sup> 이희경<sup>1</sup>

### Intracoronary Radiation Therapy

Dae Hyuk Moon, M.D.,<sup>1</sup> Seong-Wook Park, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> Myeong-Ki Hong, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup>

Seung Jun Oh, Ph.D.,<sup>1</sup> Hee Seung Bom, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Hee Kyung Lee, M.D.<sup>1</sup>

*Departments of Nuclear Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine,<sup>2</sup>*

*Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea;*

*Department of Nuclear Medicine, Chonnam National University, Kwangju, Korea<sup>3</sup>*

### Abstract

Restenosis remains a major limitation of percutaneous coronary interventions. Numerous studies including pharmacological approaches and new devices failed to reduce the restenosis rate except coronary stenting. Since the results of BENESTENT<sup>1)</sup> and STRESS<sup>2)</sup> studies came out, coronary stenting has been the most popular interventional strategy in the various kinds of coronary stenotic lesions, although the efficacy of stenting was shown only in the discrete lesion of the large coronary artery. The widespread use of coronary stenting has improved the early and late outcomes after coronary intervention, but it has also led to a new and serious problem, e.g., in-stent restenosis. Intravascular radiation for prevention of restenosis is a new technology in the field of percutaneous coronary intervention. Recent animal experiments and human trials have demonstrated that local irradiation, in conjunction with coronary interventions, substantially diminished the rate of restenosis. This paper reviews basic radiation biology of intracoronary radiation and its role in the inhibition of restenosis. The current status of intracoronary radiation therapy using Re-188 liquid balloon is also discussed.

**Key word:** Intracoronary radiation therapy, Restenosis, Re-188

### The basic radiobiology of intracoronary radiation

Received Apr. 16, 2001; accepted Apr. 19, 2001

Corresponding author: Dae Hyuk Moon, M.D.

Department of Nuclear Medicine

Asan Medical Center

University of Ulsan College of Medicine

388-1 Pungnap-dong, Songpa-Gu

Seoul 138-736, Korea

Tel: 82-2-2224-4592, Fax: 82-2-2224-4588

E-mail: dhmoon@amc.seoul.kr

방사선이 생체에 작용하는 단계는 물리적 과정 (방사선의 에너지가 생체에 흡수,  $10^{-13}$  sec), 화학적 과정 (흡수된 에너지가 생화학반응을 진행,  $10^{-6}$  sec)이 있고, 마지막으로 생물학적 과정 즉 화학 반응이 생체에 영향을 미치고, 결과가 생물계에 미치는 과정으로 수 분에서 수 년이 걸린다. 방사선의

물리적 작용은 ionization 즉 에너지가 전자를 바깥의 궤도로 이탈시키는 작용을 말하며, 생물학적인 효과는 Linear energy transfer (LET, KeV/μm) 즉 물질 통과 시 단위 거리 당 부여하는 에너지의 양에 의존한다.

방사선의 화학적 작용은 물을 통하여 이루어지는데, 물의 방사선 분해산물이 세포 손상에 관여한다. 이때에 산소의 존재는 방사선효과를 크게 증가시킨다. 물과 산소에 의하여 HO<sub>2</sub>·(과산화 수소 radical)과 같은 여러 radical이 생산되어 방사선 작용을 일으킨다. 유기 고분자에 대한 방사선의 작용은 직접작용(direct effect, 방사선 조사에서 생긴 이온이 생체 고분자에 직접 작용하여 장해를 줌)과 간접작용(indirect effect, 물에 생긴 화학 반응에 의하여 생긴 free radical이 생체 고분자에 영향)으로 나눌 수 있다. 생체를 구성하고 있는 용매는 물이므로 간접효과의 주된 요인은 물의 화학 반응으로 생긴 free radical과 물에 녹아있는 산소에 의해 발생한다. Indirect effect는 방사선에 의한 손상의 약 80%를 일으키는데, 산소가 존재하면 방사선 효과가 2-3배 증가한다. 이러한 산소의 영향은 관동맥 방사선치료에도 영향을 줄 수 있다. Percutaneous transluminal coronary angioplasty 후에는 혈관 벽 내에 저산소증이 발생할 수 있으며, Re-188과 같은 방사성 액체에 의한 풍선에 의한 관동맥혈관 내 방사선근접 치료 시에는 관동맥을 풍선에 의하여 막기 때문에 관동맥 자체에 저산소증이 발생할 것으로 예상된다. 그러나 이에 의한 영향에 대하여서는 아직 입증된 바 없다.

세포에 대한 방사선의 효과는 증식기 사망(reproductive death, loss of clonogenic potential) 즉 20~30 Gy 이하의 선량을 조사 받았을 때 일어나며, 세포가 바로 사망에 이르지 않고 DNA 손상이 잠재되어 있다가, 몇 회 분열을 하고 나서 증식기능을 잃고 죽는 사망과 세포분열간기 사망(interphase death) 즉 다음 분열에 들어가지 못하고 세포 사망에 이르는 두 가지 사망이 있다. 분열간기 사망은 성인의 신경이나 근육세포와 같은 비 분열계의 세포에서는 수십 내지는 수백 Gy의 많은 선량 조사 시에 생기며, 소립프구나 흉선 세포에서는 작

은 선량에서 생긴다.

세포 생존 곡선 (cell survival curve)은 조사 선량과 세포사망과의 관계를 표시한 곡선으로서, 이를 이론적으로 해석한 것이 Target theory (표적이론)이다. 즉 세포 내에는 기능을 유지하기 위해 필수 불가결한 부위가 있어서 이 표적을 방사선이 때리면 (hit) 세포사망에 이른다. 표적 수와 충돌 수를 조합하여 여러 가지의 모델을 가정하는데 One-hit, one-target model; One-hit, multi-target model; Multi-hit, multi-target model 등이 있다. Multi-hit, multi-target model은 한 세포 내에 여러 개의 표적이 있고, 각 표적에 여러 개의 충돌이 있을 때에 세포 사망이 일어난다. Multi-hit, multi-target model중에서 선형 이차 모델 (Linear-quadratic model)은 간단하면서도 널리 사용되는 세포생존관계 모델로서 다음과 같은 식으로 표현된다.

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \text{Log}(S) = -\alpha D - \beta D^2$$

S : fraction of cells surviving, D: radiation dose  
 $\alpha, \beta$  : constants that are characteristic of a given cell type.

이 곡선은 직선과 이차항의 2 요소를 가진다. 즉

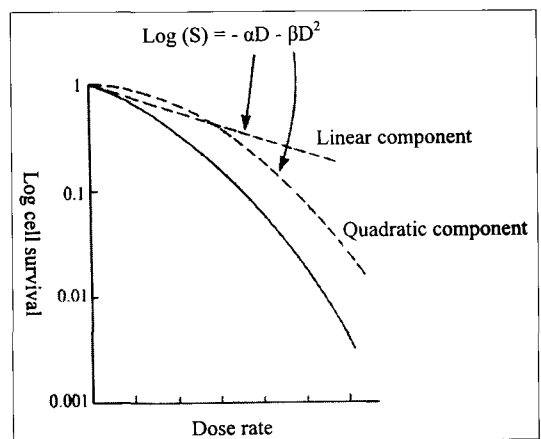


Fig. 1. Linear quadratic model for mammalian cells exposed to a single acute dose of radiation. The survival curve follows a linear-quadratic relationship with dose. S: fraction of cells surviving; D: radiation dose;  $\alpha, \beta$ : constants that are characteristic of a given cell type.

Table 1. Radionuclides for vascular brachytherapy (\*Beta energy only).

| Isotope | Emission           | Half-life | Energy Maximum (MeV) | Energy average (MeV) | Activity Required |
|---------|--------------------|-----------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Ir-192  | $\gamma$           | 74 days   | 0.67                 | 0.37                 | 500 mCi           |
| P-32    | $\beta$            | 14 days   | 1.71                 | 0.69                 | 40 mCi            |
| Sr-90   | $\beta$            | 28 years  | 0.55                 | 0.20                 | 50 mCi            |
| Y-90    | $\beta$            | 64 hours  | 2.28                 | 0.93                 | 50 mCi            |
| W -188  | $\beta$ & $\gamma$ | 69 days   | 0.5                  | 0.17                 | 50 mCi            |
| Re-188  | $\beta$ & $\gamma$ | 17 hours  | 2.12*                | 0.77*                | 100 mCi           |
| Re-186  | $\beta$            | 90 hours  | 1.08                 | 0.38                 | 300 mCi           |
| Xe-133  | $\beta$ & $\gamma$ | 5.2 days  | 0.35                 | 0.10*                | 300 mCi           |
| Ho-166  | $\beta$            | 27 hours  | 1.10                 |                      |                   |
| Rh-106  | $\beta$ & $\gamma$ | 130 days  | 3.54*                | 1.42*                | 30 mCi            |

낮은 선량에서는  $\alpha$  성분에 의하여 첫 기울기를 갖고, 차츰 기울기가  $\beta$  항에 의하여 기울어지는 양상이 된다 (Fig. 1). 관동맥혈관 내 방사선근접 치료에서 방사선조사를 받는 혈관내피세포 (endothelial cell)와 smooth muscle cell (SMC)도 이와 같이 보통의 다른 세포와 같은 세포생존곡선을 나타낸다.

조직 세포의 방사선에 대한 반응으로 early responding 과 late responding tissue의 두 가지가 있다. Early responding tissue (SMC in arteries를 포함)는 relatively straight dose response curve를 보이는 반면, late responding tissue는 곡선 모양으로 더 높은 조사 선량에서 급격히 세포 생존률이 감소한다. 이러한 두 가지 반응의 의미는 dose fractionation에 의한 영향과 직접적인 관계가 있다. Late responding tissue는 dose fraction을 하느냐 하지 않느냐에 따라서 세포생존이 많이 달라진다. 즉 암에 대한 외부 방사선 조사에서는 같은 양을 투여하더라도, dose를 fraction하여 투여한 경우가 곡선이 급격히 감소하는 부위에 도달하기 전에 투여량을 반복하여 치료하기 때문에, 방사선에 의한 세포 생존율이 높아진다. 그러나 관동맥혈관 내 방사선 근접치료에서는 한 번의 치료로 치료량을 주기 때문에 이러한 정상 세포의 sparing effect가 없으므로 정상조직의 tolerance dose와 치료대상의 조직 간의 therapeutic dose의 차이가 작다.

관동맥혈관 내 방사선 근접 치료시의 세포 생존율과 관동맥 재협착과의 관계를 정량적으로 설명하여 본다면 다음과 같다. 방사선 근접 치료 후 약 5%의 SMC이 clonogenic 하다고 한다면 5번의 분열로 (한번 분열 시 세포 숫자가 2배로 늘어남) 재협착을 일으킬 수 있다. 12 Gy의 방사선 조사 시  $10^{-3}$  세포가 살아 남으며, 12 번의 분열을 하면 관동맥을 막을 수 있는 세포 숫자가 된다. 20 Gy를 조사할 경우  $10^{-5}$  내지  $10^{-7}$ 의 세포가 살아 남고, 약 20번의 분열을 하면 관동맥 협착을 일으키는 숫자가 된다. 정상 체세포는 젊은 사람에서는 40 내지 60회의 세포 분열을 하며, 나이가 들수록 감소하여 노인에서는 15 내지 20회의 분열을 할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 20 Gy 이상의 방사선 조사에서는 체세포가 그 이상의 분열을 할 수 없기 때문에 재협착을 막을 수 있을 것으로 추론할 수 있다.

방사선을 낮은 dose rate로 오랜 시간을 조사할 경우에 방사선의 생물학적인 효과가 감소하는데 이것을 Dose-rate effect라고 한다. Dose rate가 달라질 경우에 주로 세포생존곡선에서 quadratic component가 영향을 받아서 dose rate가 낮을수록 같은 양의 조사 선량을 조사하더라도 세포생존곡선이 덜 휘고, 위로 높아진다. 이러한 현상은 방사선 조사의 시간이 길어짐에 따라서 세포가 방사선에

의한 염색체 손상을 repair할 수 있기 때문에 이해되고 있다. 관동맥혈관 내 방사선근접치료는 많은 양을 한번에 조사하기 때문에 이러한 dose-rate effect가 중요하다. Sublethal damage를 수리하는 데의 half time은 약 30분으로 알려져 있다. 그러므로 방사선 조사를 1, 2분 내에 하는 경우는 차이가 없으나, 30분 이상의 방사선 조사에서는 생물학적 효과에서 차이가 생긴다. 감마선을 내는 Ir-192의 경우 20 Gy를 조사하기 위한 시간은 약 20-30분이다. Repair half time이 30분으로 가정하고, 30분에 20 Gy를 조사할 경우에, 실제의 방사선의 효과는 18 Gy를 순간적으로 조사하는 것과 같다.<sup>3)</sup>

세포의 방사선 감수성은 세포의 내적, 외적 조건이나 상황에 따라 변한다. 1) Cell cycle 중에서 G<sub>2</sub>, M이 가장 방사선에 민감하며, G<sub>1</sub>은 중간, Late S는 가장 방사선에 저항이 강해서, M과 S 사이의 방사선 민감도는 약 3배에 달한다. 2) PLD회복 (Repair of Potentially Lethal damage)는 보통 상태에서는 방사선 조사 후 죽었을 세포가 어떤 조건하에 덤으로써 되 살아나는 현상, 즉 방사선 조사 후 세포주변 환경이 세포의 증식에 맞지 않는 경우에 보이며, 종양조직에서 관찰 된다. 3) Elkind repair (repair of sublethal damage)은 방사선 조사 사이에 시간을 덤으로써 sublethal damage의 세포가 회복 되는 것을 말한다. 방사선 분할 치료 (fractionated radiotherapy)에서는 정상조직의 심한 손상을 막기 위하여 최소한 6시간의 시간이 필요한 것으로 알려져 있다. 4) Dose rate effect도 위에서 설명한 것과 같이 세포의 방사선 감수성에 영향을 준다. 대략 1 Gy/min 이상의 dose rate인 경우에는 그다지 차이가 없으나, 1 Gy/min 이하에서는 차이가 많다. 5) Oxygen effect은 DMF (dose modifying factor, 산소농도를 변화 시켰을 때의 생존곡선  $D_0 \div$  공기 중에서 조사한 경우의 생존곡선  $D_0$ )와 OER (oxygen enhancement ratio, 무산소 상태에서 조사한 경우에 일정한 생물학적 효과를 얻는데 필요한 선량  $\div$  공기 중에서 조사한 경우 같은 생물학적 효과를 얻는데 필요한 선량)으로 표현한다. OER은 2 내지 3 정도이다. 6) 이외에 온도효과

(thermal effect), 유전질환, 종양 및 정상세포에서 방사선 감수성의 다양성, 염색질의 구조, 막의 구조, 방사선 증감물질 (radiosensitizer), 방사선 방어물질 (radioprotective agent) 등이 영향을 준다.

방사선이 재협착을 막는 기전은 potentially clonogenic SMC이 방사선 조사에 의하여 살지 못하거나, 혈관을 막을 정도로 분열하는 것을 억제하는 것으로 추정되고 있다. 동물과 사람에서의 연구를 통하여 이러한 효과를 나타내는 minimum therapeutic dose가 존재함이 알려졌는데 SCRIPPS trial<sup>4)</sup>에서는 minimum therapeutic dose of 8 Gy (prescribed to the inner lumen wall), Mazur et al<sup>5)</sup>은 15 Gy (prescribed to the 0.5 mm within the arterial wall)을 minimum therapeutic dose라 하였다. 한편 이러한 치료량의 방사선량 이하를 주는 경우에는 오히려 SMC의 분열을 촉진하여 재협착이 온다는 보고가 있다.<sup>5-6)</sup> 반대로 너무 많은 양의 방사선을 주는 경우에는 aneurysm formation을 형성하거나 rupture를 일으킬 수 있다<sup>7)</sup>. 보통 10~40 Gy의 생물학적 창의 방사선량으로 치료가 이루어지고 있고, 혈관벽의 내인성 선량은 30~50 Gy일 것으로 여겨지고 있다. 아직 잘 알려져 있지 않은 것은 방사선 치료의 late complication이다. Late complication은 초기의 합병증에 여부로 예측할 수 없다. 방사선 치료의 합병증은 흔히 late complication으로 올 수 있으므로, 관동맥혈관 내 방사선 근접치료가 앞으로 임상적으로 더욱 사용되기 위하여 규명되어야 할 과제이다.

## Physics and dosimetry

관동맥 내 방사선 근접 치료의 optimal therapeutic dose는 아직 알려지지 않았다. 재협착의 주된 기전은 혈관이 수축을 하는 혈관재형성 (negative remodeling)과 신생내막 증식증 (neointimal proliferation)이다. 이러한 재협착을 줄이기 위하여 어떤 조직이 방사선 치료를 위한 표적이 되어야 하는 지가 아직 정확히 규명되지 않았으나, 많은 방사선 치료 연구에서는 adventitia에 있는 potentially

clonogenic adventitial cells과 media에 있는 SMC을 치료 대상으로 방사선량을 계산하고 있다. 방사성동위원소와 조사 선량을 결정하는 것은 앞서 언급된 방사선생물학적인 요인 이외에도 anatomy of the vessel and the treated lesion, the diameter and the curvature of the vessel, the eccentricity of the plaque, the lesion length, the composition of the plaque, the amount of calcium and the presence or absence of stent in the treated segment 등을 고려하여야 한다. 임상적으로 적용되고 있는 gamma and beta 선 방출 동위원소를 표 1에 기술하였다. 이상적인 방사성동위원소는 dose distribution of few millimeters from the source with minimal dose gradient, low dose levels to the surrounding tissues and minimal exposure to the patient and to the personnel, treatment time less than 10 minutes and sufficient half-life for multiple applications when used for catheter-based system, optimal energy, availability, and low cost 등이다.

방사선조사 선량을 측정하는 감마선의 경우에 이론적으로나 실험적이 많은 연구가 있다. 작은 감마 선원 주변의 방사선량은 주로 선원과의 거리에 비례하여 감소하며, 방사선원의 기하학적 특성도 영향을 준다. 측정법으로는 GafChromin film을 사용하여 측정한다. 베타선의 경우에는 이론적인 방법으로 Monte Carlo simulation과 point kernel method가 있다. Monte Carlo simulation은 하나하나의 방사선을 추적하여서 선원에서 발생한 방사선이 어떤 확률로 어떤 특정한 지점에서 물질과의 상호작용을 하면서 소멸하는 가를 그 확률적 특성자료를 이용하여 추적하여 선량을 측정하는 방법이다. 이 방법은 시간이 걸리고, 정확도가 주변물질과 에너지와의 상호작용에 대한 확률 특성, 추적한 방사선의 수 등에 의하여 좌우되지만, 두 가지 이상의 다양한 감쇠 매질이 있을 경우에도 적용할 수 있는 장점이 있다. Point kernel method는 점 선원에서의 방사선량 분포를 Monte Carlo simulation이나 측정으로부터 구한 다음에 모든 방사선원의 부피에 대하여 자료를 적분하여 구하는 방법이다. 빠르게 계산할 수

있으나, 복잡한 모형이거나, 매질이 여러 종류에서는 적용하기 어렵다. 실험적으로는 thermoluminescent dosimeters (TLD)나 GafChromic film을 사용하여 구할 수 있으나, 선원으로부터 수 mm 이내의 측정에는 오차가 있음을 유의해야 한다.

American Association of Physicist in Medicine (AAPM)에서는 방사선원으로부터 2 mm 거리의 방사선량을 기술하도록 권고하고 있다 (AAPM TG-60).<sup>8)</sup> 2 mm의 거리는 직경이 3 mm인 관동맥의 경우 혈관벽으로부터 0.5 mm 떨어진 거리이다. 관동맥 stent에 방사성동위원소를 입힌 방사성 stent는 매우 낮은 dose rate를 가지고 있으며, stent의 기하학적 형태에 따라 조사선량이 달라지므로 조사선량의 계산이 복잡하다. 현재 사용되고 있는 방사성 stent는 stent의 길이에 따라서 방사선량이 일정하지 않은 것으로 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 이러한 차이가 edge에서의 생물학적인 효과에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.

감마선이 베타선에 비하여 가지는 장점은 선원으로부터 멀리 떨어진 거리에서의 방사선량의 감소가 덜하므로 축소경화가 있어서 치료하여야 할 부분이 멀리 떨어진 거리에 있는 경우도 조사할 수 있다는 점이다. 그러나 감마선에 의한 치료 시에 의료진에 대한 방사선피폭의 때문에 모든 의료진이 치료 방을 떠나야 한다. Ir-192의 경우 0.25 mm의 납으로 된 apron을 입더라도 약 10% 정도만이 약해지기 때문에 효과가 없다. 임상에서 사용되는 양은 300~500 mCi 정도인데 이 정도의 양은 환자의 가슴에서 800 mR/h, 2 m거리에서 30 mR/h의 조사선량을 보이므로 환자 주변을 두꺼운 차폐 체로 둘러싸야 한다. 반면 베타선은 치료 표적이외의 조직에 방사선량이 매우 적고, 별도의 차폐가 필요하지 않으며, 동위원소의 양이 비교적 많아서 보다 짧은 시간 내에 치료를 마칠 수 있으며, 치료 중에 의료진이 방을 떠나지 않아도 되는 장점이 있다. 그러나 거리가 멀어질수록 급격하게 감소하는 방사선량 때문에 치료 표적에 충분한 방사선량이 전달되지 않을 수 있다. 방사성 stent는 주위의 방사선량이 균일하지 않

으며, 매우 낮은 dose rate를 가지기 때문에 치료효과가 낮을 수 있다. 아직 방사성 stent에서 최적의 방사선량이 얼마인지는 알려져 있지 않다.

방사성 액체 풍선도자를 사용하는 방법은 혈관 내에 균일한 방사선량을 조사할 수 있다는 장점이 있다. 또한 기존의 풍선도자를 사용하므로 특별한 장치가 없이 치료할 수 있다. 혈관표면에서 4 Gy/min 이상의 방사선 조사를 할 수 있는 비방사능을 가진 방사성 액체는 Y-90, P-32, Re-188, Ho-166 이 있다. 이 방법의 단점은 풍선도자의 누설이 있을 경우에 주변이 오염되고, 환자에게 뜻하지 않는 전신 방사능피폭을 줄 수 있다. P-32는 누출 시 뼈에 모여서 골수 억제를 일으키므로 사용할 수 없으며, Re-188을 사용하는 이유가 여기에 있다.

관동맥에 균등한 방사선량을 주는 것은 최소한 이론적으로는 중요하다. 방사선원을 중앙에 위치시켜야만 방사선량을 모든 혈관벽에 균등하게 조사할 수 있는, 이러한 소위 centering 이 되지 않은 경우 어느 한 쪽 혈관벽에 방사선원이 근접하게 되어 많은 방사선량이 조사되며, 반대편에는 충분하지 않은 방사선량이 조사될 수 있다. 실제에서는 centering이 되더라도 혈관 벽의 죽상경화 plaque가 대부분 비대칭적으로 존재하기 때문에 혈관벽이나 adventitia에 균일하지 않은 방사선량이 조사된다. 이러한 centering의 문제는 베타선의 경우 더욱 중요하다. 감마선이더라도 거리에 따라서는 3~4배의 차이가 날 수 있다. 예를 들어 중앙에 위치하지 않은  $^{192}\text{Ir}$  source를 사용하는 경우 minimum therapeutic dose 인 8~15 Gy를 멀리 떨어진 혈관벽에 조사하는 경우 가까이 있는 혈관에는 32~60 Gy가 조사될 수 있다. 이러한 조사량이 혈관벽에 어떤 손상을 일으키는지는 아직 명확하지 않으나, 가능한 한 minimal therapeutic dose를 모든 벽에 조사하는 것이 가장 안전할 것이다. 방사선원을 중앙에 위치시키는 기구 즉 centering device가 여러 종류 개발되어 혈관벽에 균등한 방사선량을 주도록 사용되고 있다. 혈관 내 초음파를 시행하여 plaque의 위치를 평가하여 균등한 방사선량이 조사되는

데 도움이 될 수 있다. 가장 이상적인 centering devices 는 방사성 액체 풍선도자를 사용하는 방법이다. 혈관벽에 풍선도자가 퍼지면서 당게 되므로 이상적으로 균등한 방사선량을 조사할 수 있다.

## Clinical trials

현재까지 보고되거나 진행중인 임상 치료 시험의 결과를 table 2, 3에 요약하였다.<sup>10-16)</sup> 감마, 베타 모두 우수한 임상 결과를 보고하였다. 단 방사성 stent의 경우는 아직 그 결과가 만족할 만하지 않다.<sup>17,18)</sup>

## Radioactive Liquid-Filled Balloons

$^{188}\text{Re}$ 은 반감기가 17시간인 방출 핵종으로  $^{188}\text{W}$ / $^{188}\text{Re}$  generator를 통하여 쉽게 필요할 때에 얻을 수 있다. 또한 높은 에너지를 가지고 있고, 방사성 액체 풍선도자를 사용함으로써 관동맥의 직경이 크거나, angulation 등에 관계없이 모든 관동맥에 쉽게 적용할 수 있고, 관동맥에 균등한 방사선을 조사할 수 있다. 그러나 방사성액체의 누출이 있는 경우 오염과 내부 피폭이 문제가 된다.  $^{188}\text{Re-perrhenate}$ 의 장점은 누출이 되더라도 뼈에 침착하지 않아서 누출 시에 골수의 억제가 적으며, DTPA나 MAG3에 표지 하여 사용함으로써 더욱 누출시의 전신 방사선 피폭을 줄일 수 있다는 점이다.<sup>19)</sup> 다른 단점으로는 방사선조사 시간 동안에 관동맥을 막아서 심근허혈을 일으킬 수 있다는 점이다. 일정시간 후에는 다시 풍선도자를 풀어서 혈류가 흐르도록 한 다음에 다시 2, 3차 방사선 조사를 하여야 한다.

Columbia University Restenosis Study (CURE)는 방사성 액체 풍선도자를 사용한 최초의 연구이다.<sup>20)</sup>  $^{188}\text{Re-MAG3}$ 를 perfusion balloon에 넣어서 방사선조사를 하였다. Höher 등은  $^{188}\text{Re-perrhenate}$ 를 이용한 임상 결과를 최초로 보고하였다.<sup>21)</sup> 그들은 28개 병소의 0.5 mm tissue depth에 15 Gy를 조사하였다. 19 병소가 de novo 였다. 평균 515초 동안 방사선이 조사되었고, 모든 환자에서 성공적으로 방사선 조사가 되었으며, 방사선 조사 자체에

**Table 2.** Clinical Trials Using Catheter-Based System with  $\bar{\alpha}$  Radiation  $^{192}\text{Ir}$  Source in Coronary Arteries

| Principal Investigator (Sponsor) | Study Design   | Radiation System  | Dose Gy                         | Results and Status   |
|----------------------------------|--|---|---------------------------------|--|
| Condado (Angiorad)               | Open label, radiation post-balloon angioplasty in 21 patients (22 coronary arteries)                             | Hand-delivered 0.014 or 0.018 30 mm iridium wire into a non-centered closed end lumen catheter (Angiorad)                   | 20 and 25 actual doses 19-55    | Completed. Clinical and angiographic follow-up at 8 and 24 months demonstrated safety and low late loss indices.       |
| Teirstein (Best Medical)         | SCRIPPS Signal center double-blind randomized in 55 patients with restenosis and stenting                        | Hand-delivered 0.03 nylon ribbon with seed (Best Medical) into a closed end lumen non-centered 4.5F catheter (Navius)       | 8 to <30 to media by IVUS       | Completed. Reduction of restenosis in the irradiated group by clinical, IVUS and angiographic criteria, at six months. |
| Waksman (CRF, WHC)               | WRIST (native coronaries) Single center double-blind randomized in 100 patients with in-stent restenosis         | hand-delivered 0.030" nylon ribbon with seeds (Best Medical) into a non-centered closed end lumen 5.0F catheter (Medtronic) | 15 to 2.0mm for vessels 3-4 mm  | Enrollment completed. 100 percent procedural success without acute complication (30 days).                             |
| Waksman (CRF, WHC)               | SVG WRIST Multicenter double-blind randomized in 120 patients with in-stent restenosis                           | hand-delivered 0.030" nylon ribbon with seeds (Best Medical) into a non-centered closed end lumen 5.0F catheter (Medtronic) | 15 to 2.4mm for vessels > 4.0mm | 30 patients enrolled in a single center. Will be expanded to additional four centers in 1998                           |
| Waksman (CRF, WHC)               | LONG WRIST (36-80mm) Single center double-blind randomized in 120 patients with in-stent restenosis              | hand-delivered 0.030" nylon ribbon with seeds (Best Medical) into a non-centered closed end lumen 5.0F catheter (Medtronic) | 15 to 2.0mm for vessels 3-4mm   | Enrollment started in January 1998   |
| Leon (Cordis)                    | Gamma 1 Multicenter double blind randomized in 250 patients with in-stent restenosis                             | Hand delivered 0.030" nylon ribbon with seeds (Best Medical) into a non-centered closed end lumen 4.0F catheter (Cordis)    | ?8 to <30 to media by IVUS      | Enrollment completed in the summer of 1998   |
| Waksman (Vascular Therapies)     | ARTISTIC Multicenter double-blind randomized in 450 patients with in-stent restenosis                            | Mechanical delivery of 0.014" fixed wire 30mm (Angiorad) into a monorail closed end lumen balloon centering 3.2F catheter   | 12-15-18 to 2.0mm distance      | Feasibility phase completed. multicenter will start in the summer of 1998  |
| Faxon (Vascular Therapies)       | ARREST Multicenter double-blind randomized in 700 patients post-PTCA and provisional stenting                    | Mechanical delivery of 0.014" fixed wire 30mm (Angiorad) into a monorail closed end lumen balloon centering 3.2F catheter   | <8 to <35 to media by IVUS      | Feasibility phase completed. Multicenter will start in the fall of 1998  |
| Waksman (CRF)                    | SMARTS Multicenter double-blind randomized in 180 patients with small vessels <2.75 mm with provisional stenting | Mechanical delivery of 0.014 fixed wire 30 mm (Angiorad) into a monorail closed end lumen balloon centering 3.2F catheter   | 12 Gy to a distance of 2mm      | Study planned to start in the fall of 1998   |

**Table 3.** Clinical Trials Using Catheter-Based System with  $\alpha$  Emitters in Coronaries

| Principal Investigator (Sponsor) | Study Design  | Radiation System   | Dose Gy  | Results and Status   |
|----------------------------------|---|--|--|--|
| Verin (Schneider)                | Phase I<br>Open label in 15 patients after balloon angioplasty in de novo lesions                     | Mechanical loading of 0.014 29mm fixed wire via a segmented centered 30mm balloon (2.5-4mm)                          | $^{90}\text{Y}$<br>18 Gy to the surface of balloon               | Completed.<br>Demonstrated feasibility, safety, with no apparent effectiveness. Restenosis rate 40 percent                       |
| King (Novoste)                   | BERT<br>Open label in 23 patients after balloon angioplasty in de novo lesions                        | Hydraulic hand delivery of a train of 12 radioactive seeds (30mm) in a non-centered 5.0F catheter                    | $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ :<br>12, 14, 16 Gy to 2mm from source  | Completed<br>Demonstrated feasibility and safety. Restenosis rate of 15 percent, late loss of 0.05mm and loss index of 4 percent |
| Bonan (Novoste)                  | BERT Canadian arm<br>I 30 patients after PTCA in de novo lesions with IVUS                            | Novoste system   | $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ : 14, 18 Gy to 2mm from the source     | Completed.<br>Demonstrated feasibility and safety. Restenosis rate of 10 %. Negative late loss by angiograms and IVUS            |
| Serruys (Novoste)                | BERT 1.5 European arm<br>Open label in 30 patients after PTCA in de novo lesions with IVUS            | Novoste system   | $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ : 12, 14, 16 Gy to 2mm from the source | Enrollment completed<br>Clinical and angiographic follow-up available from the summer of 1998                                    |
| Kuntz (Novoste)                  | BETACATH<br>Multicenter randomized blinded study in 1100 patients after PTCA and provisional stenting | Novoste<br>Beta Cath system  | $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ :14,<br>18 Gy to 2mm from the source   | Study initiated in July 1997<br>Currently being conducted in 25 centers in US  |
| Verin (Schneider)                | Phase I: Dose findings. European multicenter open label study in 160 patients after PTCA              | Automatic afterloader (ITS) of 0.014" 29mm fixed wire via a centered balloon (Schneider)                             | $^{90}\text{Y}$ : 9, 18, 32 Gy to balloon surface                | Initiated in September 1997  |
| Raizner (Guidant)                | PREVENT<br>Multinational open label feasibility study in 80 patients after PTCA or stenting (Phase I) | Automatic afterloader (Nucletron) of 0.018" 27mm fixed wire via a helical 2.5-4.0mm centering balloon 30mm in length | $^{32}\text{P}$ : 16-20-24 to 1.0mm from the source              | Enrollment completed in May 1998<br>Demonstrated safety at 30 days. multicenter randomized blinded study to follow               |
| Weinberger (Columbia University) | CURE<br>Single center open label in 30 patient after PTCA and 30 patients with stenting               | Liquid 188-Re from a generator (Oak Ridge) fills a perfusion coronary balloon Lifestream <sup>TM</sup> (Guidant)     | $^{188}\text{Re}$ :<br>28 Gy to the balloon surface              | Initiated in October 1997  |
| Waksman (CRF)                    | BETA WRIST<br>Single center registry of 30 patients with in-stent restenosis                          | Schneider system 90-Y source centering balloon and an afterloader  | 20.6 Gy to a distance of 1.0mm                                   | Enrollment completed in June 1998. Acute safety demonstrated   |
| Waksman (CRF)                    | INHIBIT<br>Multicenter, for patients with in-stent restenosis; enrollment planned for 320 patients    | Automatic afterloader (Nucletron) of 0.018 27mm fixed wire via a helical 2.5-4.0mm centering balloon 30mm in length  | $^{32}\text{P}$ : 20 Gy to 1.0mm from the source                 | Study initiated in June 1998   |



의한 문제점은 없었다. 그러나 6 개월 후 재협착율은 46%, late loss index 0.57로 높은 재협착율을 보였다. 9개 병변에서는 소위 edge stenosis 가 있었으며, 총 방사선 치료의 길이가 병변의 길이보다 2배 이상인 경우가 재협착이 낮은 결과를 보였다. 저자 들은 edge stenosis를 제외한 재협착은 낮았으며, edge restenosis가 많은 이유로 혈관성형술시의 풍선도자와 같은 크기의 풍선도자에 방사성액체를 넣어 치료하여, 양 끝 부분의 방사선조사선량이 낮기 때문이라고 하였다. 저자들은 관동맥 stent 후 10 mm 이상의 재협착이 온 50명을 대상으로 rotational atherectomy를 한 다음에  $^{188}\text{Re-MAG3}$ 를 15 Gy at 1 mm from the balloon surface에 조사하였다.<sup>22)</sup> 병변의 길이와 치료한 길이는 각각  $25.6 \pm 12.7$ ,  $37.6 \pm 11.2$  mm였다. 방사선 조사시간은 평균 201.8초로, 모든 예에서 성공적으로 방사선 조사를 했으며, 방사선 치료와 관련된 문제점은 없었다. 10.3개월의 평균 관찰 기간동안 심근경색 등의 이상은 없었으며, 6개월에서의 재협착은 10.4%, late loss index는  $0.17 \pm 0.31$ 로 좋은 결과를 얻었다. H6 her 등의 연구와 다른 점은 모든 환자가 관동맥 stent 후 10 mm 이상의 재협착이 온 환자라는 점, rotational atherectomy를 시행하였고, 풍선도자 대 동맥혈관의 비가  $1.23 \pm 0.2$ 로 높고, 15 Gy의 방사선량을 0.5 mm가 아닌 1 mm 깊이에 조사하였으며, 병변 보다 양측으로 5 mm의 길이 만큼 더 길게 치료를 한 점, 방사성 액체내에 radiocontrast를 넣어서 풍선도자를 조영하여 공기의 삽입 유무를 모든 증례에서 확인하였던 점, 사용된 방사성동위원소의 비방사능이 높아서 치료 시간이 매우 짧아서 dose fractionation을 거의 하지 않았고, 따라서 공기가 들어갈 수 있는 확률이 낮은 점 등이 있다. 아직 어떤 차이가 이러한 임상 성적의 차이를 가져왔는지는 확실하지 않다.

$^{188}\text{Re}$ 을 이용한 방사성 액체 풍선도자를 사용하는 기술적인 면에서는 위의 두 연구에서의 방법 상의 차이와 함께 몇 가지 고려할 점이 있다. 아직 정확한 수치를 제시할 수는 없으나, edge 협착을 줄이기 위하여 혈관성형술시의 풍선도자보다는 긴 길

이의 풍선도자에 방사성액체를 넣어 치료하여 한다는 점이다. 다른 중요한 점의 하나는 현재 까지 보고된 연구간에  $^{188}\text{Re}$ 을 이용한 방사성 액체 풍선도자의 조사선량이 1 mm깊이에서 270%까지 차이가 있다는 점이다.<sup>23-26)</sup> 언급된 연구가 모두 실험적 결과와의 비교에서 같은 결과를 얻었다고는 하나, 방사선원에서 가까운 거리에서의 실험적 자료에 오차가 많을 수 있음을 감안한다면 정확한 방사선량이 앞으로 밝혀져야 할 것이다. Radiocontrast의 사용은 비교적 작은 양의 감소 밖에는 일으키지 않으므로, 이를 사용하여 풍선도자의 위치를 확인하고, 풍선 내에 방사성액체가 충분히 채워졌는지를 확인할 수 있으므로 이를 사용하는 것이 좋다.<sup>27)</sup> 방사성의약품의 생산에 있어서 고려할 점은 방사성액체의 비방사능이 높아서 긴 시간 동안 관동맥 폐쇄를 할 필요를 줄이는 일과 방사선작업종사자의 피폭을 줄이는 일이다. 저자들은 높은 비방사능으로  $^{188}\text{Re-MAG3}$ 를 농축할 수 있으며, 자동으로 합성이 이루어져서 작업종사자의 방사성피폭이 필요 없는 자동 합성장치를 개발하였다.<sup>28)</sup> 30분에  $3.7 \sim 11.1$  GBq/ml의 높은 비방사능을 갖는 표지효율 98% 이상의  $^{188}\text{Re-MAG3}$ 를 합성하였으며, 작업종사자의 방사능피폭은 전혀 없었다. 앞으로 이러한 합성장치가 널리 사용되어 편리하게 작업종사자의 방사성피폭이 없이 사용될 때에 보다 널리 사용될 수 있을 것이다.

## Late thrombosis

Late thrombosis는 관동맥 내 방사선 근접치료의 매우 위험한 합병증으로 약 10%에서 생긴다.<sup>29)</sup> 빈도는 높지 않으나, 많은 경우 급성심근경색증으로 발병을 하기 때문에 문제가 된다. 이러한 late thrombosis는 특히 stent를 넣고 방사선근접치료를 하는 경우, 병변의 길이가 길 때, antiplatelet drug을 빨리 중단한 경우에 생기는 것으로 최근 보고되고 있다. 생기는 기전으로는 방사선 치료에 의하여 혈관내피세포의 회복 지연, 혈관재형성에 의하여 stent의 malapposition, black hole 등이다. 아직 언제 까지 antiplatelet therapy를 하여야 하는지는 알

려져 있지 않다.

## Unresolved Issues

많은 연구를 통하여 관동맥 내 방사선 근접치료가 매우 희망적인 방법임이 알려졌으나, 아직 답을 얻어야 할 부분이 많이 남아있다. 현재까지 오직 소수의 사람에게서 방사선 치료가 행하여 졌으며, 특히 장기 안정성에 대하여는 이루어진 연구가 없다. 보다 많은 사람에서의 장기 연구를 통하여 이러한 해답이 얻어져야 할 것이다. 아직 그 정답을 모르고 있는 의문점은 다음과 같다.

1. What are the therapeutic windows and what should be the optimal dose?
2. What are the target cells? Is centering a clinically relevant issue?
3. Will beta-energy be equally effective compared with gamma-source? What are the ideal isotopes?
4. What should be the most effective and convenient method of radiation therapy?
5. What are the indications of vascular brachytherapy? Should all patients have adjunct brachytherapy following their initial intracoronary interventions, or should brachytherapy be reserved for lesions with repetitive restenosis?
6. What is the cost-effectiveness of radiation therapy? Will this technology be competitive with other therapeutic modalities such as coronary bypass surgery, medical therapy, gene therapy and additional percutaneous intervention?

이러한 질문에 대한 답이 얻어질 때에 비로소 관동맥 내 방사선 근접치료가 안전하고 효과적인 치료방법 임이 증명되어 일반적인 치료방법으로 자리 잡을 것이다.

## References

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 3) Hall EJ, Miller RC, Brenner DJ. The basic radiobiology of intravascular radiation. In: Waxman R, the editor. *Vascular brachytherapy*. 2nd ed. Armonk: *Futura Publishing Company*; 1999. p63-72.
- 4) Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
- 5) Mazur W, Ali MN, Khan MM, Dabaghi SF, DeFilice CA, Paradis P, et al. High dose rate intracoronary radiation for inhibition of neointimal formation in the stented and balloon-injured porcine models of restenosis: angiographic, morphometric, and histopathologic analyses. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1996;36:777-88.
- 6) Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1996;36:767-75.
- 7) Bole PV, Hintz G, Chander P, Chan YS, Clauss RH. Bilateral carotid aneurysms secondary to radiation therapy. *Ann Surg* 1975;181:888-92.
- 8) Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, et al. Intravascular brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Task Force Group No. 60. American Association of Physicist in Medicine. *Med Phys* 1999;26:119-52.
- 9) Amols HI, Zaider M, Weinberger J, Ennis R, Schiff PB, Reinstein LE, et al. Dosimetric consideration for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:913-21
- 10) Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term

- angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
- 11) Condado JA, Saucedo JF, Caldera C, Proctor B, Fadoul M, Gurdiel O, et al. Two year angiographic evaluation after intracoronary 192 Iridium in humans. *Circulation* 1997;96(8:supp): I-220.
  - 12) Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Localized intracoronary radiation therapy for patients with in-stent restenosis: Preliminary results from a randomized clinical study. *Circulation* 1997;96:I-219.
  - 13) Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, et al. Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty: A clinical pilot study. *Circulation* 1997;95:1138-44.
  - 14) King SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998;97: 2025-30.
  - 15) Bonan R, Arseneault A, Tardif J-C, et al. Beta energy restenosis trial, Canadian Arm. *Circulation* 1997;96:I-219.
  - 16) Meerkin D, Bonan R, Tardif J-C, Arseneault A, Tanguay J-F, et al. Reduction of the hyperplastic response following balloon angioplasty by beta-radiation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:222A
  - 17) Fischell TA, Carter AJ, Laird JR. The beta-particle-emitting radioisotope stent (Isostent): Animal studies and planned clinical trials. *Am J Cardiol* 1996;78:45-50.
  - 18) Baim DS, Fischell T, Weissman NJ, Laird JR, Marble SJ, Ho KK. Short-term (1-month) results of the IRIS feasibility study of a beta particle emitting radioisotope stent. *Circulation* 1997;96: I-218.
  - 19) Lin WY, Tsai SC, Hsieh BT, Lee TW, Ting G, Wang SJ. Evaluation of three rhenium-188 candidates for intravascular radiation therapy with liquid-filled balloon. *J Nucl Cardiol* 2000;7: 37-42.
  - 20) Amols HI, Reinstein LE, Weinberger J. Dosimetry of a radioactive coronary balloon dilatation catheter for treatment of neointimal hyperplasia. *Med Phys* 1996;23:1783-8.
  - 21) Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, et al. Intracoronary  $\beta$ -irradiation with a liquid  $^{188}\text{Re}$ -filled balloon. Six-month results from a clinical safety and feasibility study. *Circulation* 2000;101:2355-60
  - 22) Park SW, Hong MK, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, et al. Treatment of diffuse in-stent restenosis with rotational atherectomy followed by radiation therapy with a  $^{188}\text{Re}$ -MAG3 filled balloon. *J Am Coll Cardiol*. In Press, 2001.
  - 23) Amols HI, Trichter F, Weinberger J. Intracoronary radiation for prevention of restenosis: dose perturbation caused by stents. *Circulation* 1998;98:2024-9.
  - 24) Lee J, Lee DS, Kim KM, Yeo JS, Cheon GJ, Kim SK, et al. Dosimetry of rhenium-188 diethylene triamine pentaacetic acid for endovascular intra-balloon brachytherapy after coronary angioplasty. *Eur J Nucl Med* 2000;27:76-82.
  - 25) Kotzerke J, Rentschler M, Glatting G, Schneider E, Stabin M, Knapp FF Jr., et al. Dosimetric fundamentals of endovascular brachytherapy using Re-188 to prevent restenosis after angioplasty. *Nuclearmedizin* 1998;37:68-72.
  - 26) Fox RA. Dosimetry of beta emitting radionuclide for use in balloon angioplasty. *Australas Phys Eng Sci Med* 1997;20:139-46.
  - 27) Fox RA, Henson PW. The effect of contrast medium and balloon shape on dosimetry for arterial irradiation with  $^{188}\text{Re}$ . *Med Phys* 1999;25:771-6.
  - 28) Oh SJ, Moon DH, Ha HJ, Park SW, Hong MK, Park SJ, et al. Automation of the synthesis of highly concentrated  $^{188}\text{Re}$ -MAG3 for intracoronary radiation therapy. *Appl Radiat Isot* 2001;54:419-27.
  - 29) Waksman R. Late thrombosis after radiation: Sitting on a time bomb. *Circulation* 1999;100: 780-2.