

혈우병성 관절증에 대한 방사선 치료의 역할

경희대학교 의과대학 방사선종양학교실

강진오 · 홍성언 · 김상기 · 신동오

목적: 혈우병성 관절증의 치료는 응고인자의 공급과 관절강내 동위원소 주입 또는 수술적 요법을 시행하지 만 출혈의 빈도를 줄이는 데 있어서는 만족스러운 효과를 보고 있지 못하다. 저자들은 혈우병성 관절증의 원 인이 되는 관절강내 출혈을 줄이기 위해 방사선 치료를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

대상 및 방법: 1997년부터 2001년까지 혈우병성 관절증으로 진단 받고 외부 방사선 조사를 시행 받은 34명 41예를 대상으로 분석하였다. 환자들의 나이는 최저 4세 최고 27세(중앙값 11세), 발목관절 35예, 무릎 관절 3예, 팔꿈치 관절 3예였다. 방사선은 6 MV 엑스선을 이용하여 150~200 cGy를 하루 한번씩 일주일에 5회 시 행하여 총 선량 900~2,360 cGy를 조사하였다. 방사선 치료 전 1년간의 출혈 회수와 치료 후 1년간의 출혈 회수를 비교하였다.

결과: 11세 미만의 환자가 11세 이상의 환자에 비해 출혈 회수가 높은 경향을 보였으나($p=0.051$), 11세 미만 의 환자에서 방사선 치료 후 출혈 회수가 감소되는 경향이 더 높았다($p=0.057$). 관절 통증($p=0.012$), 관절 부종 ($p=0.033$)이 있는 경우에서 유의하게 출혈 회수가 높았다. Arnold-Hilgartner 병기($p=0.739$), 연골의 파괴 정도 ($p=0.718$), 활액막 비대($p=0.07$) 등은 출혈 회수와 관련이 없었다. 방사선 치료 후 33예에서 출혈의 빈도가 감 소한 반면, 호전되지 않거나 출혈의 빈도가 증가한 경우가 8예에서 있었다. 방사선 치료 전 관절 내 평균 출 혈 회수는 월 2.52회이었으나 방사선 치료 후 1.4회로 통계적으로 유의하게 감소하였다($p=0.017$).

결론: 혈우병성 관절증 환자에서 외부 방사선 치료를 시행하여 출혈 빈도를 줄일 수 있었다. 반복적인 관절 강내 출혈을 보이는 환자에서 출혈의 빈도를 줄이기 위하여 저선량 방사선치료를 고려해야 할 것이다.

핵심어: 혈우병, 관절증, 방사선치료

서 론

혈우병성 관절증은 관절강내의 반복적인 출혈이 가장 큰 원인이다. 관절강내의 반복적 출혈은 만성 활액막염, 골 단의 과성장, 그리고 연골의 파괴를 거쳐 혈우병성 관절증 으로 진행된다. 혈액에 대한 연골의 반복적인 노출은 연골 의 파괴의 직접적인 원인이 되며¹⁾ 활액막의 비대 그리고 단백 분해 효소의 분비, 혈색소의 침착, 관절의 경축 등 관 절 내 병리를 초래하여 궁극적으로는 혈우병성 관절증에 이르게 된다.²⁾ 따라서 관절강내의 출혈의 조절 여부가 혈 우병성 관절증으로 진행되는 것을 막는 가장 중요한 요소

가 되는 것이다.

혈우병성 관절증의 치료 방법으로는 응고인자의 공급, 방사성 동위원소를 이용한 활막절제술(synoviorrhesis)³⁾이나 관절경을 이용한 활막절제술(arthroscopic synovectomy)⁴⁾이 시행되고 있다. 응고인자는 상당량을 장기간에 걸쳐 사용 하므로 비용이 많이 들고 항체가 발생한 환자에게는 사용 하기 어렵다는 단점이 있다.⁵⁾ 관절경을 이용한 활막절제술 은 활막에서의 출혈을 줄이고 관절의 운동 범위를 유지하 는데 좋은 효과를 보이지만, 점진적으로 관절의 쇠퇴를 초 래하게 된다.⁶⁾ 또한 관절이 충분히 발달하지 않은 소아들 에게는 시행하기 어렵다는 단점이 있다.⁷⁾ 방사성 동위원소 를 이용한 활막절제술(synoviorrhesis)은 방사성 동위원소로 인한 염색체 이상을 초래한다는 보고가 있으며⁸⁾ 혈우병성 관절증 환자 중 많은 수가 어린이라는 점을 감안하면 체내 에 잔류할 수 있는 동위원소의 사용은 장기간의 연구가 필 요하다.

이 논문은 2005년 3월 15일 접수하여 2005년 5월 18일 채택되었음.
책임저자: 강진오, 경희대학병원 방사선종양학과
Tel: 02)958-8664 Fax: 02)962-3002
E-mail: kangjino@khmc.or.kr

한편, Brant 등⁹⁾에 의하면 1,000~2,000 cGy의 방사선량은 급성 출혈성 혈종의 모세 동맥혈관염을 유발시킨다고 보고하였고, Reinhold 등¹⁰⁾에 의하면 방사선은 미세 혈관들에 대한 직접적인 손상을 일으켜 출혈을 억제한다고 보고하였다. 국내에서도 Kang 등¹¹⁾은 혈우병성 관절증과 유사한 병리 생태를 보이는 혈우병성 위종양의 치료에 있어 저선량 방사선이 효과적임을 보고하였다.

이제 저자들은 반복적인 관절 내 출혈을 보이는 혈우병성 관절증 환자에 대해 출혈 빈도를 감소시키기 위해 외부 방사선 치료를 시행하여 그 결과를 분석하였다.

대상 및 방법

1997년부터 2001년까지 경희대학병원에서 혈우병성 관절증으로 진단 받고 방사선 치료를 시행 받은 34명, 41에 대해 분석을 시행하였다. 환자의 연령 분포는 4세에서 27세로 중앙값 11세였으며, 33명이 A형, 1명이 B형 혈우병이었다. 치료받은 관절은 발목 관절이 35예, 무릎 관절이 3예, 팔꿈치 관절이 3예였고 7명의 환자는 두 곳의 관절을 동시에 치료하였다. 방사선 치료는 6 MV 엑스선을 이용하여 환자의 나이와 골 간판의 성장 정도에 따라 900~2,360 cGy (중앙값 900 cGy)를 조사하였다. Arnold-Hilgartner 병기(Table 1) III 환자는 19명, IV 환자는 22명이었다. 방사선 치료 전 1년간 출혈 경향이 24회 미만 경우는 20예, 24회 이상 환자는 21예였다. 모든 환자는 최소한 1년간 추적 관찰하였다.

Table 1. The Relationship between the Number of Bleeding and Clinical Factors

	Number of cases	Bleeding per month	p value
Age			
<11	23	3.13	0.051
≥11	18	1.74	
Joint pain			
No	8	0.9	0.012
Yes	33	2.91	
Joint swelling			
No	5	0.81	0.033
Yes	36	2.75	
Cartilage destruction			
No	32	2.56	0.718
Yes	9	2.37	
Synovial hypertrophy			
No	19	1.94	0.079
Yes	22	3.02	
Arnold-Hilgartner scale			
III	19	2.48	0.739
IV	22	2.55	
Total	41		

결 과

방사선 치료 전 출혈 횟수는 연 30.3회, 월 평균 2.52회였다. 관절 내의 출혈 횟수는 연령 11세 미만(n=23)의 환자들이 월 평균 3.13회로 11세 이상(n=18) 환자의 1.74회에 비해 유의하게 높았다(p=0.05). 관절 통증이 존재하는 경우(n=33) 월 평균 2.91회, 통증이 없는 경우(n=8) 0.9회로 통증이 있는 환자에서 유의하게 출혈 횟수가 높았다(p=0.012). 관절의 부종이 있는 경우(n=36) 월 평균 2.75회, 부종이 없는 경우(n=5) 월 평균 0.81회로 통계적인 차이를 보였다(p=0.033). Arnold-Hilgartner 병기 III 환자(n=19)는 월 평균 2.48회, 병기 IV 환자(n=22)는 월 평균 2.55회로 통계적인 차이가 없었다(p=0.739). 연골의 파괴 정도가 없거나 작은 경우(n=32) 월 평균 2.56회, 중등도 이상의 연골 파괴

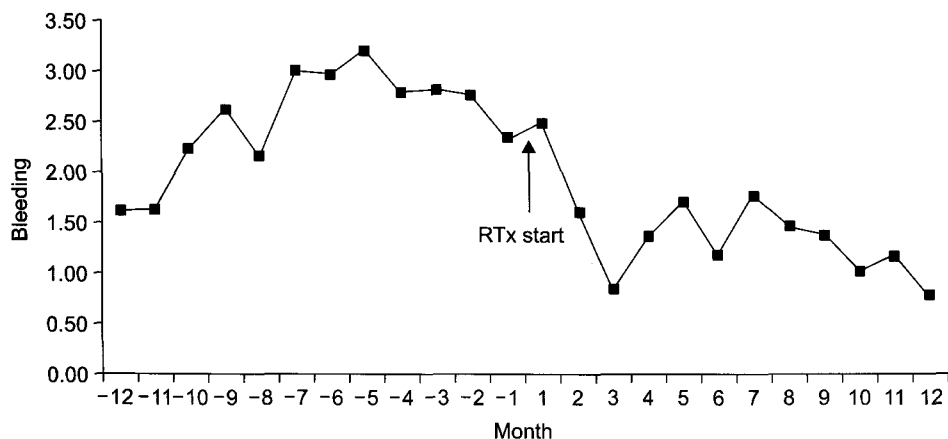


Fig. 1. The graph shows the difference of average number of joint bleeding 1 year prior to radiation therapy and 1 year after radiation therapy according to the frequency of bleeding prior to radiation therapy.

가 있는 경우(n=9) 월 평균 2.37회로 차이가 없었다(p=0.718). 활액막 비대가 없거나 적은 경우(n=19) 월 평균 1.94회, 중등도 이상의 활액막 비대 소견을 보인 경우(n=22) 월 평균 3.02회로 활액막 비대 증상이 있는 환자의 출혈 횟수가 높았으나 통계적 차이를 보이지는 못하였다(p=0.070)(Table 1).

치료를 받은 41예 중 33예에서 출혈 횟수의 감소를 보였다. 방사선 치료 후 출혈 횟수는 월 평균 1.4회로 방사선 치료 전 2.52회에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(p=0.017)(Fig. 1). 방사선 치료 후 출혈 횟수의 감소와 관절의

통증(p=0.490), 부종(p=0.24), Arnold-Hilgartner 병기(p=0.170), 연골 파괴(p=0.230), 활액막 비대(p=0.560) 등은 연관성을 보이지 않았다. 그러나 출혈이 증가된 8명 중 6명이 11세 이상의 환자로 11세 미만의 환자에 비해 11세 이상의 환자에서 출혈이 증가된 경우가 많았다(p=0.057)(Table 2).

고안 및 결론

본 연구의 결과에 의하면 혈우병성 관절증 환자에서 저선량 방사선은 출혈 횟수를 줄이는데 효과적인 것으로 판단된다. 전체 41예 중 33예에서 출혈의 횟수가 감소하였으며 특히 11세 미만의 환자에서 출혈 경향이 높았음에도 불구하고 방사선 치료 후 출혈 감소의 경향이 더 커서 수술적 치료가 어려운 소아 환자에게 유용할 것으로 생각하였다(Fig. 2). 방사선 치료 후 출혈의 횟수가 증가한 경우가 8예였는데, 연령 분포는 5세가 11세, 2세가 6세, 1세가 26세였다. 양쪽 발목 관절을 치료받은 11세의 환자에서 출혈의 횟수가 한쪽은 감소하고 한쪽은 증가하는 특이한 양상을 보이기도 하였다. 이 환자는 의사의 권유에도 불구하고 학교에서 축구부 활동을 하는 등 신체적 운동이 많았던 경우였다. 출혈이 증가한 다른 환자들도 신체 활동이 왕성한 환자들이었으나 신체 활동의 정도와 출혈 횟수의 증가를 계량화하여 비교할 수는 없었다.

혈우병성 관절증 환자의 출혈 횟수를 줄이는데 있어 방사선 치료의 기전은 알려진 바가 없다. 그러나 방사선에 의한 혈우병성 관절증 환자의 출혈 억제 효과는 이미 생성된 신생 혈관의 출혈을 억제하는 한편 신생 혈관의 생성을 억제하는 것으로 생각한다. 혈우병 환자의 관절 내의 출혈은 혈우병성 활액막염이라 불리는 급속하고, 일시적인 염증 반응을 일으키며 활액 섬유아세포의 비대와 증가를 가져온다. 섬유아세포의 증가는 활액막의 신생 혈관의 성장

Table 2. The Relationship between Radiation Response and Clinical Factors

	Bleeding		p value
	Decreased	Increased	
Age			
<11	21	2	0.057
≥11	12	6	
Joint pain			
No	6	2	0.497
Yes	27	6	
Joint swelling			
No	3	2	0.246
Yes	30	6	
Cartilage destruction			
No	27	5	0.231
Yes	6	3	
Synovial hypertrophy			
No	15	4	0.562
Yes	18	4	
Arnold-Hilgartner scale			
III	17	2	0.171
IV	16	6	
Total	33	8	

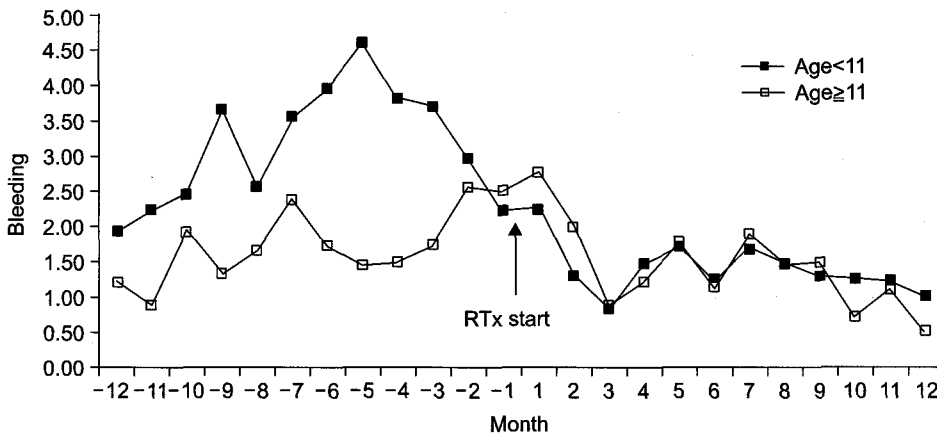


Fig. 2. The graph shows the difference of average number of joint bleeding 1 year prior to radiation therapy and 1 year after radiation therapy according to the age. The bleeding frequency difference was significant before radiation therapy but the difference disappeared after radiation therapy.

을 동반하는데¹²⁾, Reinhold 등¹⁰⁾의 보고에 의하면 방사선은 미세 동맥 혈관에 혈관내막염을 유발시켜 섬유화를 일으키므로 방사선 치료는 이미 생성된 신생 혈관의 출혈을 없애는 효과를 갖는 것으로 생각한다.

혈액 내 철 성분은 혈우병성 관절염의 직접적인 기전이 된다. Madhok 등¹²⁾에 의하면 활액막의 섬유아세포는 72시간 동안 1 mM의 농도로 ferric citrate에 배양된 경우 sodium citrate에서 배양시킨 경우보다 더 빠른 성장을 보이며 염증성 cytokines에 의한 섬유아세포의 성장과는 달리 혈우병성 활액막 조직으로부터 얻어진 세포는 정상 활액막 세포에 비해 IL-1, IL-7 그리고 TNF- β 를 더 많이 생성하였다. 궁극적으로 이러한 철 성분에 의해 증가된 활액막 섬유아세포는 염증성 cytokines을 분비하고 활성 산소 물질들을 생성함으로써 연골의 비대와 파괴 반응에 중요한 역할을 한다.¹³⁾ 혈우병성 관절증에 c-myc이나 mdm-2 등 여러 가지 유전자들의 발현이 관계하는 것으로 보고되었는데, Wen 등¹⁴⁾의 보고에 의하면 혈액 내 철 성분은 c-myc 유전자의 증가를 통해 활액막의 섬유아세포의 증가를 초래하는 것으로 알려졌다. c-myc 유전자는 ras 유전자와 함께 활액막 세포의 관절 침습성에 관여하는 것으로 보고되었는데¹⁵⁾, Sak 등¹⁶⁾은 c-myc 유전자가 증가된 대장암 세포주를 대상으로 방사선에 의한 DNA 이중 나선의 손상이 c-myc 부위에서 크기가 다양하게 분포하므로 다른 전체 유전자 부위에 비해 c-myc 부분의 이중나선손상의 기전이 다른 부위와 다름을 보고하였다. Hakobyan 등¹⁷⁾에 의하면 관절 내 철 성분에 의해 증가된 mdm2 유전자가 활액막 세포의 증가와 연관있음을 시사하였다. 다른 기전으로는 방사선에 의한 관절 내 염증의 감소에 의한 이차적인 효과로 출혈이 감소할 가능성이 있는데, 방사선에 의한 단구세포의 활동성의 저하로 관절 내 TNF- α 또는 IL-6 등이 감소하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾

현재까지 혈우병성 관절증 환자에서 방사선에 대한 활액막 세포 내의 유전자들 또는 관련 물질들의 반응에 대한 연구는 매우 미진한 상황이다. 이는 전체 인구에서 차지하는 혈우병 환자의 수가 적고 방사선 생물학 분야에서 종양학 분야에 비해 상대적으로 관심이 적었기 때문으로 생각된다. 그러나 혈우병성 관절증은 혈우병 환자들의 삶의 질에 지대한 영향을 미치는 질병으로 이에 대한 방사선 생물학적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Blood-induced joint damage: long-

term effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol* 2003;30:339-344

2. Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:37-42

3. Lofqvist T, Petersson C, Nilsson IM. Radioactive synoviorthesis in patients with hemophilia with factor inhibitor. *Clin Orthop Relat Res* 1997;343:37-41

4. Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, Buchanan GR, Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:726-731

5. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996;129:424-431

6. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. *Clin Orthop Relat Res* 1996;328:46-53

7. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Sullivan KM, Abshire TC. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop* 2004;24:414-426

8. Fernandez-Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF. Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for haemophilic haemarthrosis. *Int Orthop* 1979;3:159-164

9. Brant EE, Jordan HH. Radiologic aspects of hemophilic pseudotumors in bone. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972;115:525-539

10. Reinhold HS. The influence of radiation on blood vessels and circulation. Chapter IV. Structural changes in blood vessels. *Curr Top Radiat Res Q* 1974;10:58-74

11. Kang JO, Cho YJ, Yoo MC, Hong SE. Hemophilic pseudotumor of the ulna treated with low dose radiation therapy: a case report. *J Korean Med Sci* 2000;15:601-603

12. Madhok R, Bennett D, Sturrock RD, Forbes CD. Mechanisms of joint damage in an experimental model of hemophilic arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1148-1155

13. Hooiveld MJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: an in vitro study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:784-790

14. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002;100:912-916

15. Pap T, Nawrath M, Heinrich J, et al. Cooperation of Ras- and c-Myc-dependent pathways in regulating the growth and invasiveness of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2794-2802

16. Sak A, Stuschke M, Stapper N, Streffer C. Induction of DNA double-strand breaks by ionizing radiation at the c-myc locus compared with the whole genome: a study using pulsed-field gel electrophoresis and gene probing. *Int J Radiat Biol* 1996;69:679-685

17. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004;104:2060-2064

18. Trott KR, Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51:197-203

Abstract

The Effect of Radiation Therapy on Hemophilic Arthropathy

Jin Oh Kang, M.D., Seong Eon Hong, M.D., Sang Gi Kim, M.D. and Dong Oh Shin, Ph.D.

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: Repetitive bleeding into the joint space is the cause of debilitating hemophilic arthropathy. To interrupt this process, we treated the hemophilic patients suffering from repetitive joint bleeding with radiation therapy.

Materials and Methods: From 1997 to 2001, a total of 41 joints from 37 hemophilic arthropathy patients were treated with radiation therapy at Kyung Hee University Hospital. The treated joints were 35 ankles, 3 knees and 3 elbows, respectively. The age of the patients ranged from 4 to 27 years (median age: 11 years). The radiation dose ranged from 900 cGy to 2360 cGy (median dose: 900cGy). The fraction size was 150 cGy, 180 cGy or 200 cGy. The number of bleeding in one year before and after radiotherapy was compared.

Results: There was a tendency of frequent bleeding for the patients younger than 11 ($p=0.051$) but there was also a tendency for more improvement in this group ($p=0.057$). The number of joint bleedings was related with joint pain ($p=0.012$) and joint swelling ($p=0.033$) but not with the Arbold-Hilgartner stage ($p=0.739$), cartilage destruction ($p=0.718$) and synovial hypertrophy ($p=0.079$). The number of bleeding was reduced in thirty-three cases, and eight cases showed no improvement after radiation therapy. The average number of bleeding in a month was 2.52 before radiotherapy, but this was reduced to 1.4 after radiotherapy ($p=0.017$).

Conclusion: Radiation therapy was effective for the hemophilia patients with repetitive joint bleeding to decrease the bleeding frequency and to prevent hemophilic arthropathy.

Key Words: Hemophilia, Arthropathy, Radiotherapy