

Ho-166 활액막절제술의 임상시험

연세대학교 의과대학 세브란스병원 핵의학과

이 종 두

Preclinical Trial of Radiation Synovectomy with Ho-166

Jong Doo Lee, M.D.

Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology,
Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of joints with proliferation of synovial epithelial tissue. Therapeutic approach of the RA consists of pharmacological and surgical interventions. Synovectomy is indicated in patients with progressive inflammatory signs and symptoms intractable to medical treatment including local intracavitary steroid injection. Recently, local injection of radionuclides which emit high energy beta rays are labeled with chemical compounds such as ⁹⁰Y, ¹⁶⁵Dy-ferric hydroxide macroaggregate and have been introduced as an alternative therapeutic modality to surgical synovectomy. Holmium-166 is one of beta emitter and Ho-166-chitosan complex was developed for radiation synovectomy. Preclinical trial is on-going at our hospital using Ho-166-chitosan. The procedure and methods of preclinical trial are discussed. (Korean J Nucl Med 1999;33:200-4)

Key Words: Synovectomy, Rheumatoid arthritis, Radionuclides, Ho-166, Ho-166-chitosan complex

임상시험의 목적 및 배경

1. 개발경위

류마치스관절염은 흔히 보는 질병으로 아직까지도 발병원인 및 기전이 명확히 밝혀져 있지 않다. 이 질환은 활막세포의 증식을 특징으로 하는 만성 염증

성 질환으로 증식된 활막이 관절의 손상과 변형을 초래하여 여러 가지 신체적 장애를 일으킨다. 치료법으로는 증상완화를 목적으로 소염진통제, 스테로이드 등의 약물을 투여하는 방법이 일반적으로 사용되며, 이에 반응을 보이지 않는 환자들에게는 항말라리아제, 금, sulphasalazine, D-penicillamine, 면역억제제 및 항암제인 methotrexate, cyclophosphamide 등의 경구투여나 스테로이드제의 관절강내 투여가 실시되고 있다. 이러한 치료에도 불구하고 만성적인 활막염이 계속 진행되거나, 쉽게 재발하여 지속적인 스테로이드 국소주사를 요하는 경우에는 보통 외과적 수술을 통해 활막을 제거하게 된다. 그러나 외과적 활막절제술은 시술과정이 어렵고, 모든 활막을 다 제거할 수 없으며, 감염 마취 혈전 등 합병증의 위험과 입원기간 및 회복때까지의

Received Apr. 17, 1999; revision accepted Apr. 20, 1999
Corresponding Author: Jong Doo Lee, M.D., Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University Medical College, COP Box 8044, Seoul, Korea

Tel: 82-2-361-5836, Fax: 82-2-393-3035

E-mail: jdlee@yumc.yonsei.ac.kr

※ 이 논문의 요지는 1999년 5월 21일 제38차 대한핵의학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

통증 등의 여러 문제점을 갖고 있다. 이러한 이유로 외과적 수술에 대한 대체요법이 여러 각도에서 모색되다가 방사선 활막절제술이 개발되게 되었다.^{1,6)}

방사선 활막절제술은 1952년 최초 시행된 이후로 그 역사가 40년이 넘었으며 유럽, 호주, 캐나다 등지에서 시행되어 계속적인 발전을 해오고 있다.¹⁾ 그 기전은 활막낭 내에 주입된 방사성 물질이 활막세포의 탐식작용에 의해 활막에 고루 분포하고, 이 때 발생하는 β -energy가 비후된 염증성활막을 제거하여 이후 새로운 활막이 신생될 수 있도록 하는 것이다. 방사선 활막절제술은 외과적 수술의 단점을 보완하여 (1) 수술로 제거 할 수 없는 부위까지도 완전하게 제거 할 수 있으며, (2) 혈전 및 감염의 위험이 거의 없고, (3) 국소적 마취로도 시술이 가능하며, (4) 회복시간이 짧고, (5) 비용면에서도 경제적이다. 따라서 국소투여된 방사성 물질이 다른 조직으로 분포하지 않고, 관절에 계속 머물면서 활막을 제거한 후 자연소실된다면 그 유용도는 매우 높다고 할 수 있다.

이러한 효과를 발현하기 위해 방사성 핵종과 운반체를 결합시킨 방사성 표지 화합물은 (1) 염증성 활막만을 제거 할 정도의 적절한 β -energy를 가져야 하며, (2) 활막세포에 탐식될 정도로 작아야 하지만 너무 작아 관절외로 누출되지 않을 정도의 크기이어야 하고, (3) 반감기가 짧아 생체 내에서의 위험성은 줄여야 하지만 제조운반 및 시술에 적절한 반감기를 가져야 하며, (4) 염증성 반응 없이 활액막에 고루 분포한 후 생분해되어야 하고, (5) 운반체와 방사성 핵종과의 결합은 비가역적이어야 한다.^{1,3)}

효과적인 방사선 활막절제술의 시술을 위하여 이와 같은 조건을 갖춘 방사성 의약품의 개발 연구는 지속적으로 진행되어 왔다. 과거부터 유럽, 호주, 북미 등지에서 널리 사용되어 온 ^{90}Y (Yttrium 90), ^{198}Au (Gold 198) 등이 있으나, 이들 동위원소는 반감기가 길고, 또한 교질(colloid) 형태로 활막 이외의 조직으로 누출됨으로 인한 이상반응이 문제시 되어 왔다. 이러한 단점을 보완하기 위해 $^{165}\text{Dy-FHMA}$ (Dysprosium 165 ferric hydroxide macroaggregate)가 미국에서 이용되고 있으나,^{5,7)} 제작법이 복잡하고, 철분축적 등이 문제가 되어, 철분 축적이 없고 제작이 간편한 $^{165}\text{Dy-HMA}$ (Dysprosium 165 hy-

droxide macroaggregate)를 한국원자력연구소에서 개발하였다. 그러나 Dy의 반감기는 너무 짧아(2.3시간) 원거리의 병원에서 이용하기에는 어려움이 있었다. 그러므로 ^{166}Ho (Holmium-166)이 갖는 방사화학적 특성, 즉 반감기가 적당하고(26.8시간), β -방사선을 주로(95%) 방출하며 그 에너지도 최대 조직투과 길이 8.7 mm, 투여량의 90%가 분포하는 X_{90} 이 2.1 mm로 우수하며, 동시에 미량(5%)의 γ 선을 내어 영상진단도 가능하다는 점에 착안하여 Holmium (^{166}Ho)macroaggregate를 개발되었다. 그러나 핵종 운반체인 응집입자(macroaggregate)가 체내에서 분해, 배출되기 어렵고 또한 조직 내에서 균일한 확산이 어렵다는 점 등이 해결해야 할 과제로 대두되었다.

결국 한국원자력연구소는 Holmium (^{166}Ho) macroaggregate의 단점을 개선하고자 부단한 노력 끝에 고분자의 키토산이 란탄계금속과 강력히 결합하여 안정한 킬레이트를 이루며 pH에 따라 그 점도가 크게 변화한다는 사실에 착안하여 Holmium (^{166}Ho)-chitosan complex를 개발하게 되었다.

이 홀뮴-키토산 복합체는 pH4 이하에서는 sol상태이나 체내에 투여되어 중성인 체액과 만나면 점도가 증가하여 gel화 되므로 관절의 활막낭 내 직접 투여가 가능하며 동물실험에서 관절 내에 직접 주입 시 투여 부위에 집적되어 장시간 머물면서 표적 부위 이외로 누출되지 않는다는 것이 확인되었다. 따라서 이 복합체는 macroaggregate에 비해 활막조직을 더욱 효과적으로 괴사시킬 수 있고 투여 부위 이외의 조직이나 다른 장기에 대한 영향은 거의 없는 것으로 예견된다. ^{166}Ho -chitosan complex의 무릎관절강 내 주입 방법을 사용한 류마치스 관절염 치료 시 예상되는 장점은 무엇보다도 1회의 시술로 외과수술에 필적하는 치유 효과를 기대할 수 있으며, 수술로 인해 우려되는 합병증 및 통증을 최소화시킬 수 있고, 약물치료에서와 같은 이상반응이 없으며, 약물치료는 물론 외과적 수술에 비하여도 빠른 효과를 기대할 수 있고 또한 시술이 기술적으로 간편하여 안전성, 유효성, 경제성, 간편성 및 환자의 삶의 질(QOL) 향상 면 등 많은 장점이 예견되어 본 임상시험을 진행하고자 하였다.

2. 목적

본 임상시험은 ¹⁶⁶Ho-키토산 착화합물을 류마치스 관절염 환자에게 최초 투여하는 제1상 및 전기 제2상 임상시험으로

- 1) 시험약물 투여에 따른 안전성, 내약성, 약물동태, 약력학적 특성을 검토하며
- 2) 상기 특성 및 투여 용량에 따른 유효성 평가를 토대로 종합적인 검토하여 적절한 유효용량 범위를 탐색하여
- 3) 이후 후기 2상 임상시험의 가이드 라인을 얻고자 한다.

대 상

1. 피험자의 선정기준 및 제외기준

- 1) 선정기준
 - 1.1 35세 이상, 65세 이하의 향후 출산 계획이 없는 환자
 - 1.2 ARA Criteria에 의해 류마치스 관절염으로 진단된 환자
 - 1.3 Steinbroker stage 1-2인 슬관절염 환자
 - 1.4 시험시작전 3개월 이상 항류마치스제제의 사용에도 반응이 없었던 환자
 - 1.5 피험자 본인(불가능한 경우 적법한 대리인)이 피험자동의서에 서명한 환자
- 2) 제외기준
 - 2.1 해당 슬관절에 외과적 수술을 한적이 있는 환자
 - 2.2 관절 내(주위)에 감염이 있는 환자
 - 2.3 간기능장애(ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배)를 가진 환자
 - 2.4 신기능장애(serum creatinine \geq 2 mg/dL)를 가진 환자
 - 2.5 Prothrombin time이 50% 이하로 수혈 등에 의한 교정이 어렵다고 판단되는 환자
 - 2.6 약물에 대한 과민반응의 기왕력이 있는 경우(심각한 알러지)
 - 2.7 임신부, 수유부

기타 위 항목들 외에 임상시험 담당자가 부적당하다고 판단하는 환자

방 법

1. 사용 방법

사용당일에 ¹⁶⁶Ho 내용액(1ml)를 뽑아 chitosan에 주입하고 2-3분간 세계 흔들어 녹인 다음 실온에서 30분간 방치한다.

첨부되어 있는 방사능 붕괴표로부터 사용예정일시의 방사능의 양을 환산하고 투여량을 계산하여 목적부위에 주사한다.

2. 투여 방법

3가지 용량인 10 mCi, 15 mCi, 20 mCi를 계획서에 따라 저용량부터 순차적으로 투여하며 한 용량투여 후 2주일간 시험중지 기준에 해당하는 이상반응이 관찰되지 않으면 다음 용량으로 진행한다 해당 투여량은 방사능 붕괴표를 참조하여 사용 예정 일시의 방사선양으로 환산하여 투여한다.

피험자의 양쪽 무릎이 모두 선정/제외 기준에 해당이 되면, 피험자의 통증이 심한 쪽의 무릎에 투여한다.

- 1) 환자는 supine position을 취하게 한다.
- 2) 슬관절 주사 부위를 소독한다.
- 3) 1% Lidocaine hydrochloride로 슬관절 부위를 국소마취한다.
- 4) 주사기(G21)로 활액을 제거한다.
- 5) 잘 조제된 ¹⁶⁶Ho-chitosan 해당용량을 정확하게 투여한다.
- 6) 1% Lidocaine hydrochloride 2 ml로 flushing 한다.
- 7) 주사바늘 제거 후, 시험약이 관절강 내에 잘 분포하도록 슬관절을 2번 최대로 구부렸다가 펴게 한다.
- 8) 투약 후 6시간 동안 슬관절을 고정시킨다.
- 9) 투약 후 적어도 3일 동안 투여 관절에 무리를 주지 않도록 한다.

Table 1. 시험진행 일정표 (1): 약물동태 분석 피험자

시험약물 투여시점: 1d ^{0h}	관찰기	투약 및 약물동태분석기					Follow-up period					
		-14일~	1일	2일	3일	4일	8일(1주)	예정일±3일				
연구시간							2주	4주	8주	12주	14주*	
방문횟수	1	2(입원기간) ⁷⁾					3	4	5	6	7	8

Table 2. 시험진행 일정표 (2): 약물동태를 분석하지 않는 피험자

시험약물 투여시점: 1d ^{0h}	관찰기	투약기			Follow-up period					
		-14일~	1일	2일	8일(1주)	예정일±3일				
연구시간						2주	4주	8주	12주	14주*
방문횟수	1	2(입원기간) ⁷⁾			3	4	5	6	7	8*

3. 투여 일정

약물동태는 주사 후 15분, 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 72, 96시간에 채혈 및 채뇨하여 베타카운터로 방사능을 측정하고, vital sign 등도 측정한다. 또한, 주사 후 당일, 24시간, 48시간 및 96시간에 감마카메라로 촬영하여 관절낭 이외의 부위에 방사능이 섭취되는지를 관찰한다. 백혈구 수와 혈소판 수도 정기적으로 측정한다(Table 1, 2).

평 가

1. 유효성

1) 의사의 치료 반응도에 대한 평가

시험 종료 시(12주)에 치료 반응도에 대해 table 3 과 같은 기준으로 평가한다.

2) 통증

아래와 같은 VAS에 관절 운동 시의 통증의 정도를 시험 전, 시험 후 1주, 4주, 8주, 12주에 각각 표시하도록 한다.

Table 3. Physician Global Efficacy Assessment

Good	Complete or almost complete relief of pain
	Little or no joint effusion
	Improved or maintained range of motion
Fair	Partial relief of pain
	Diminished or little joint effusion
	Maintenance of the preoperative ROM
Poor	No benefit from the treatment (continued pain, large effusion, limited ROM)

▶ 관절운동시 통증: _____ mm

☺
통증이 없음

☹
참을수 없는 통증

3) 운동범위(ROM)

굴곡(flexion)과 신전(extension)의 각도를 goniometer로 투약 전, 투약 후 1주, 4주, 8주, 12주에 측정

4) 종창(swelling)

무릎 둘레를 슬개골의 종창에서 투약 전, 투약 후

1주, 4주, 8주, 12주에 측정

5) 기타: 급성 염증기 반응물질
투약 전에 CRP, ESR을 측정

결 과

아직 연구 진행 단계로서 계획한 기간 동안의 추적 관찰을 통한 결과를 얻지는 못한 상태이나 현재 이미 시술한 10여 명의 환자를 대상으로 관찰한 초기 결과 대부분의 환자에서 치료 후 자각할 수 있는 통증의 완화가 있었음을 확인할 수 있었다. 또한 상당수에서 부종의 감소가 일시적으로 있어서 홀름에 의한 시술의 결과에 대한 환자 및 임상 의견은 단기적으로 긍정적인 것으로 평가된다. 그러나 정확한 판단은 원하는 수의 임상시험군에서 모두 시술을 마치고 계획된 기간의 추적관찰을 완전히 끝낸 후라야 가능할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KP. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993;20: 1113-27.

2) Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV. Radiosynovectomy's clinical application and cost effectiveness: a review. *Sem Nucl Med* 1997;27:364-71.

3) Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Barness CL, Spitzer AI, Sledge CD. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. *Eur J Nucl Med* 1995;22: 977-88.

4) Albert AS, Brighton SW, Kempff P, Werner K, Louw WK, Beek AV, et al. Samarium-153-EDTA for palliation of ankylosing spondylitis, Paget's disease and rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 1995;36:1417-20.

5) Sledge CB, Zuckerman JD, Zalusky MR, Atcher RW, Shortkroff S, Lionberger DR, et al. Treatment of rheumatoid synovitis of the knee with intraarticular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *Arthritis Rheum* 1986; 29:153-9.

6) Vella M, Zuckerman JD, Shortkroff S, Venkatesan P, Sledge CB. Repeat radiation synovectomy with dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates in rheumatoid knees unresponsive to initial injection. *Arthritis Rheum* 1988;31:789-92.

7) Sledge CB, Zuckerman JD, Shortkroff S, Zalusky MR, Venkatesan P, Snyder MA, et al. Synovectomy of the rheumatoid knee using intra-articular injection of dysprosium 165-ferric hydroxide macroaggregates. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69: 970-5.