

Radiation Synovectomy in Hemophilic Arthropathy

경희대학교 의과대학 핵의학교실

김 덕 윤

혈우병

혈우병은 출혈이 쉽게 멈추지 않아 위험한 결과를 초래할 수 있는 심각한 혈액응고장애 질환이다. 2세기 경의 탈무드에서 할레 도중에 두 형제가 출혈로 사망하였다는 기록 등 혈우병을 시사하는 역사적 기록이 오래 전부터 많이 남아있다. 혈우병은 반성열성(sex linked recessive)으로 유전되고 혈액응고인자 VIII이 결핍된 혈우병 A와 인자 IX이 결핍된 혈우병 B 및 폰 빌레브라트 병(von Willebrand's disease) 등으로 분류된다.

2005년 12월 현재 혈우병 재단에 등록된 국내의 혈우병 환자는 모두 1,815명으로 이중 혈우병 A 환자가 1,376명(75.8%)으로 가장 많았고 혈우병 B 287명(15.8%), 폰 빌레브라트병 94명(5.2%) 순이었다. 연령별 분포는 만 10세부터 19세 사이의 10대가 총 489명(27.0%)으로 가장 많았으며, 20대 406명(22.4%), 10세 미만의 유소아가 324명(17.8%), 30대 319명(17.6%) 순으로 많았다. 혈우병은 8번 인자 또는 9번 인자의 혈중 농도에 따라 경도, 중등도, 중증으로 나눌 수 있다. 경도는 혈중응고인자가 정상의 5%이상인 경우로 출혈이 드물며 심한 외상에 의해서만 출혈이 야기된다. 중등도는 정상의 1%이하이며 1개월에 2-3회 정도의 출혈이 발생하며 외상이 없이도 출혈이 발생할 수 있다.

혈우병성 관절염

혈우병성 관절염은 환자의 성장과 더불어 활동력이 왕성해짐에 따라 근육 및 관절 주위 조직과 관절강내 출혈이 발생하여 관절 변형을 야기하는 질환이다. 정상인에서 관절을 싸고 있는 활액막은 매우 얇고 관절 운동에 필요한 활액을 분비하여 관절의 움직임을 원활하게 해준다. 혈우병 환자에서 응고인자의 감소로 관절내 출혈이 반복되면 이 활액막이 출혈에 의한 염증성 변화를 일으켜 두꺼워지고 새 혈관들이 많이 생기게 된다. 활액막이 이런 변화를 보이면 쉽게 찢어지고 출혈도 쉽게 발생하게 된다. 일단 관절 내에 출혈이 발생하면 혈액이 완전히 흡수되는데 약 6주가 걸리는데 이 시기에 평소보다 더 많은 혈류가 흐르고 혈관의 수가 증가되어 평소보다 더 쉽게 출혈이 발생할 수 있고 그 결과 그 관절의 재출혈이 반복되는 악순환을 나타내게 된다. 이런 관절을 표적관절(target joint)이라 하고 관절의 손상이 진행된다. 이런 관절 손상을 방지하는 가장 좋은 방법은 재출혈을 막는 것인데 활액막을 수술로 제거하여 출혈 빈도가 현저하게 감소시켜 더 이상의 관절 손상을 막는 방법이 흔히 이용되고 있다. 혈우병 환자에서 관절 침범은 슬관절, 주관절, 족근관절, 고관절, 견관절 순으로 대개 인체의 큰 관절을 침범한다. 혈우병은 임상적으로 급성, 아급성, 만성으로 나눌

수 있다. 급성은 대개 외상의 병력이 없으며 수 시간 동안 빠르게 진행하고, 적절한 혈액 응고 인자투여에 잘 반응하고, 아급성은 2회 이상의 출혈 후 발생하며 활액막의 비후와 관절 운동범위의 감소를 보인다. 만성은 아급성 관절염이 수개월에서 수년간 지속되어 발생하며 활액막염을 특징으로 하며 급성 출혈시 통증을 야기한다. 혈우병성 관절염의 진행은 3세 이전에는 방사선학적 변화가 극히 드물고, 3-6세에 방사선학적 변화가 나타나기 시작하여, 6세 이후부터 골성숙까지 방사선학적 변화가 진행하며, 골성숙 이후에는 골관절염의 진행속도가 감소한다.

방사성 활막절제술

수술에 의한 활막절제술은 수술과 연관된 출혈 및 수술 후 관절 강직 등 합병증이 많아서 현재는 권장되지 않는 방법이며 관절경을 이용한 방법과 방사성 활막제거술이 선호된다. 방사성 활막절제술은 관절에 방사성의약품을 주사하여 관절염을 치료하는 방법으로 1952년 Fellingner 등에 의해 처음 적용된 후 50년 이상 사용되고 있다. 그동안 여러 관절질환에서 여러 종류의 방사성의약품이 사용되어 다양한 임상 결과를 보여주었으나 현재는 혈우병성 관절염과 약물치료에 반응하지 않는 류마티스 관절염 등에서 주로 사용되고 있다. 방사성 활막절제술의 기본 원리는 콜로이드 입자와 결합된 방사성동위원소를 관절강내로 주사하면 활액막의 염증 병소에 있는 대식세포에 의해 포식된 후 활액막에 균일하게 분포된 방사성동위원소에서 방출하는 β선에 의해 비후된 활액막을 파괴 제거시켜 관절염을 호전시키는 것이다. 방사성 활막절제술은 수술적 치료에 비하여 시행 과정이 간단하고 덜 침습적인 방법이며 치료 후 회복기간이 짧은 것이 장점이다.

방사성 활막절제술에 적합한 방사성의약품의 조건은 다음과 같다.

- (1) 콜로이드 입자의 크기가 대식세포에 의해 포식되기에 충분할 정도로 크기가 작으면서 관절에서 빠져나가 다른 조직으로 쉽게 퍼지지 않을 정도로 커야 한다. 이런 조건에 적합한 크기는 2-10 μm로 알려져 있다.
- (2) 방사성동위원소와 콜로이드 입자간의 결합이 치료기간 동안 지속적으로 유지되어야 한다. 이는 방사성동위원소의 물리적 반감기와 연관이 있다. 즉 핵종의 물리적 반감기가 치료 효과를 나타내기 적합한 정도로 길어야 하지만 너무 길어도 불필요한 방사능 노출이 문제가 된다.
- (3) 방사성의약품이 활액막 전체에 고르게 분포하여야 한다.

혈우병에서는 1971년 Ahlberg가 방사성 활막절제술을 처음 시도한 이후 ⁹⁰Y, ³²P chromic phosphate, ¹⁸⁸Rh-sulfide, ¹⁸⁸Rh-tin colloid, 등을 이용한 여러 연구결과가 문헌에 보고되고 있으며, 혈우병 환자에서 비교적 안전하고 쉬운 치료법으로서 80% 이상의 높은 치료 효과를 나타내고 있다.

방사성 활막절제술은 관절 혈종의 재발 및 강도를 약화시켜 혈액응고인자의 필요성을 감소시키고 통증 효과에 효과적일 뿐만 아니라 마취가 필요 없고 재원기간이 짧으며 항체가 있는 환자에서도 사용할 수 있는 것이 장점이다. 활막절제술의 시기는 Arnold-Hilgartner 병기 II가 좋으며 연골세포가 손상되기 전에 시행해야 한다. 적응증은 심한 재발성 혈관관절증, 내과적 치료에 반응하지 않는 경우, Arnold-Hilgartner 병기 II나 III, 비교적 젊은 환자나 관절의 운동 범위가 비교적 잘 유지되었을 경우이다.

방사성 활막절제술은 관절 주사에 경험이 많은 숙련된 의사가 무균 상태에서 시행하고 기술적으로 어려운 관절은 방사선 투시(fluoroscopy)하에 시행하기도 한다. 관절 내에 주사 바늘이 정확하게 위치하는지 확인이 된 상태에서만 동위원소를 주사하도록 한다. 바늘을 제거하는 과정 중에 바늘에 남아있던 동위원소가 새어나오지 않도록 마지막 과정에서 소량의 생리식염수를 추가하는 것이 안전하다.

¹⁸⁶Re이나 ¹⁶⁶Ho과 같이 감마선을 방출하는 방사성동위원소는 치료 후 영상을 얻어 관절내 방사능이 균일하게 분포하는지, 방사능 누출로 인하여 불필요하게 다른 장기에 영향을 미치는지를 확인하는 것이 좋다. 치료 후에는 방사성의약품

폼에 따라 48-72시간 동안 부목(splint)고정을 통하여 관절 부위의 운동을 제한하고 안정을 취한다. 초기에는 활막염이 더 악화되어 통증이 있을 수 있으므로 환자에게 미리 설명하고 필요하면 약물요법을 시행한다. 초기 반응을 감소시킬 목적으로 방사성의약품 주사시 스테로이드를 함께 투여하기도 한다.

혈우병성 관절염에서 ^{166}Ho -chitosan complex를 이용한 방사성 활막절제술의 성적

^{166}Ho -chitosan complex는 pH 4 이하에서는 용액 상태를 유지하나 체내에 투입되어 중성인 체액과 만나 pH 6.5 이상 올라가면 겔(gel)형태로 변하여 주사한 부위에 대부분의 방사능이 머물게 되고, 기타 조직으로의 방사능 누출을 최소화할 수 있다. 따라서 방사능 물질이 다른 장기로 누출되지 않고 지속적으로 관절 내에 머물러 있게 되므로 활막염에 대한 괴사 효율이 높고, 정상 조직으로의 누출에 의한 부작용을 극소화할 수 있다. 국내 연구에서 난치성 류마티스 관절염 환자 16명에서 ^{166}Ho -chitosan complex를 이용한 방사성 활막절제술을 시행하여 관절의 통증이 감소됨을 보고하였고 감마카메라로 얻은 영상과 혈액 검사에서 관절 외의 장기에서 유의한 방사능 누출이 유의하게 관찰되지 않아 ^{166}Ho -chitosan complex가 안전하게 사용될 수 있음을 확인한 바 있다.

저자 등은 2001년 이후 현재까지 100여명의 혈우병성 관절염 환자에서 ^{166}Ho -Chitosan complex를 이용하여 방사성 활막절제술을 시행하였다. 이 중 2001년 3월부터 2003년 12월까지 방사성 활막절제술을 시행받은 혈우병 환자 53명을 평균 33개월 (26-42개월)간 추시한 결과를 분석하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

대상 환자의 혈우병 종류는 A형이 46명, B형이 7명으로 모두 남자였고 평균 연령은 13.8세(5~35세)이었으며 Arnold 및 Hilgartner 분류상 I, II, III이며 높은 빈도의 관절 출혈을 보이는 환자였다. 무균적 조건에서 관절 내 공간으로 2~5 ml의 리도카인이 쉽게 유입, 유출되는 것을 확인 후 활액을 제거하고 방사성동위원소 2~5 ml을 관절내 주입하였다. 슬관절은 평균 370 MBq (185~518 MBq), 족관절 111 MBq (74~148 MBq), 주관절 104 MBq (92~148 MBq)의 용량을 사용하였다.

시술 전 월 평균 출혈 빈도는 주관절 평균 3.76회(1~12회), 슬관절 평균 5.87회(3~12회), 족관절 평균 3.62회(2~10회)이고, 수술 전 평균 혈우인자 사용량은 2814.8 (500~7000)이었으나 시술 후 월 평균 출혈 빈도는 주관절 평균 0.47회(0~1), 슬관절 평균 1.12회(0~3), 족관절 평균 0.73회(0~4)로 출혈 빈도가 현저히 감소하였으며 한달 평균 항혈우인자의 투여량은 779.3(0~3500)으로 감소하였다. 관절의 운동 범위를 경미하게 증가시키는 경향을 보였으나 유의성은 없었다. 시술 후 24시간 내에 감마카메라로 영상을 얻은 결과 방사성의약품이 관절 내에 균일하게 분포하고 복부, 흉부의 주요 장기에서 유의한 섭취가 보이지 않음을 확인하였다. 방사선학적 분석은 단순 방사선 사진의 Arnold 및 Hilgartner 병기 분류에 의해 분석하였는데 병기가 진행된 예는 없었고 관절 내 감염이나 방사성 동위원소가 관절외 연부조직으로 유출되어 발생하는 괴사 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

결론적으로 ^{166}Ho -chitosan complex를 이용한 방사성 활막절제술은 혈우병성 관절염에서 효과가 우수하고 안전한 치료 방법으로 수술적 방법에 비하여 간단하게 시행할 수 있고 회복 기간이 짧은 것이 장점이다.

References

1. Ahlberg A: *Radioactive Gold in the Treatment of Chronic Synovial Effusion in Hemophilia*. In Ala F, Denson K. *Hemophilia. Proc VII Congress World Federation of Hemophilia. Amsterdam, Teheran Excerpta Medica* 212-215, 1971.
2. Clunie G, Fischer M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003;30:BP12-BP16
3. Fellinger K, Schmid J. Die locale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Z Inn Med* 1952;22:351-63
4. Heim M, Goshen, Amit Y. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia* 2001;7(Suppl. 2):36-9

5. Kavakli K, Aydodu S, Omay SB, Duman Y, Taner M, Capaci K, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia* 2006;12:28-35
6. Lee SH, Shu JS, Kim HS, Lee JD, Song J, Lee SK. MR evaluation of radiation synovectomy of the knee by means of intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex in patients with rheumatoid arthritis: Results at 4-months follow-up. *Korean J Radiol* 2003;4:170-8
7. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by ^{188}Re -sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2004;10:422-7
8. Silva M, Luck JV, Siegel ME. ^{32}P chronic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001;7(Suppl. 2), 40-9
9. Song J, Suh CH, Park YB, Lee SH, Yoo NC, Lee JD, et al. A phase I/IIa study on intra-articular injection of holmium-166-chitosan complex for the treatment of knee synovitis of rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med* 2001;28:489-97

MEMO

MEMO