

慢性血友病性滑膜炎： 放射線滑膜切除術の役割

Mauricio Silva

James V. Luck Jr.

International Hemophilia Training Center at Orthopaedic Hospital
David Geffen School of Medicine
California, United States

Adolfo Llinás

Hemophilia Treatment Center
Fundación Santa Fé de Bogotá and Fundación Cosme y Damián
Bogotá, Colombia

世界血友病連合(WFH)刊行

© World Federation of Hemophilia, 2004

WFHは、非営利の血友病団体が、教育目的でWFH刊行物を配布することを奨励しています。本書の複製、配布または翻訳の許可に関しては、下記住所の広報部に連絡してください。

本書はWFHのウェブサイトwww.wfh.orgから閲覧できます。別刷りは下記のWFHから入手できます。

World Federation of Hemophilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
電話：(514) 875-7944
ファックス：(514) 875-8916
Eメール：wfh@wfh.org
URL：www.wfh.org

「血友病の治療」シリーズは、血友病の治療と管理に関する全般的な情報を提供することを目的としてまとめられたものです。WFHは医療機関ではありませんので、提示された個々の治療法を推奨するものではありません。投与量および他の治療法については継続的に更新し、新たに報告された副作用についても紹介します。WFHは、本書で推奨された製剤の用量または他の治療法の確実性について提言、または暗示するものではありません。従って、読者の方々には本書に記載された製剤の投与を行う際には、医師に相談するか、製薬会社が提供する印刷物を参照してください。

本書で述べられた内容および意見は必ずしもWFH、その役員会あるいは職員の見解、方針または勧告を表すものではありません。

「血友病の治療」論文シリーズ

編集者

Dr. Sam Schulman

本書は、WFH(World Federation of Hemophilia)より英文で発行されたものを、許可を得て日本語に翻訳したものです。

もくじ

■ はじめに	1
■ 血友病性滑膜炎の病因	1
■ 血友病性関節症の臨床的特性	3
急性関節内出血	3
慢性関節内出血	3
■ 慢性滑膜炎治療の選択肢	3
■ 定期的凝固因子補充療法	4
■ 滑膜切除術	4
A. — 外科的滑膜切除術	4
B. — 非外科的滑膜切除術	4
B.1 — 化学的滑膜切除術	5
B.2 — 放射線滑膜切除術	5
B.2.1 — 同位元素体の選択	5
B.2.2 — 安全性	5
B.2.3 — 適応	6
B.2.4 — 手技	6
B.2.5 — 放射線滑膜切除術の臨床的結果	7
■ 概要	7
■ 参考文献	8

慢性血友病性滑膜炎:放射線滑膜切除術の役割

Mauricio Silva, James V. Luck Jr., Adolfo Llinás

翻訳監修 東京大学医科学研究所附属病院 関節外科 講師 竹谷 英之

はじめに

関節内出血は、血友病で最も多く見られる筋骨格症状である。急性関節内出血は関節の急速な腫脹を特徴とする。その前に関節のこわばりと疼痛が前駆症状として生じることがある[1]。急性出血が生じた関節は、十分な管理を行えば一般に正常な状態に戻る。しかし、特に重症血友病患者では出血を繰り返すパターン(慢性関節内出血)が多く認められ、慢性滑膜炎、炎症性関節炎および進行性関節症につながる可能性がある[2,3,1,4]。

従って、血友病性関節症の予防を成功させるために重要な点は、初期関節内出血に対し積極的な管理を行うことである。これは一般に凝固因子補充療法、重度出血時の関節吸引、機能回復理学療法および綿密な臨床的フォローアップで達成される。慢性滑膜炎が生じた場合には、血友病性関節症の進行を遅らせ、末期関節症(重度関節炎および関節の変形)につながり得る関節面の大幅な侵食を防ぐために滑膜切除術を行う必要がある。

本稿の目的は慢性血友病性滑膜炎の病因、臨床的特徴および治療の選択肢について概説することであり、³²Pリン酸クロムを用いた放射線滑膜切除術に特に注目する。

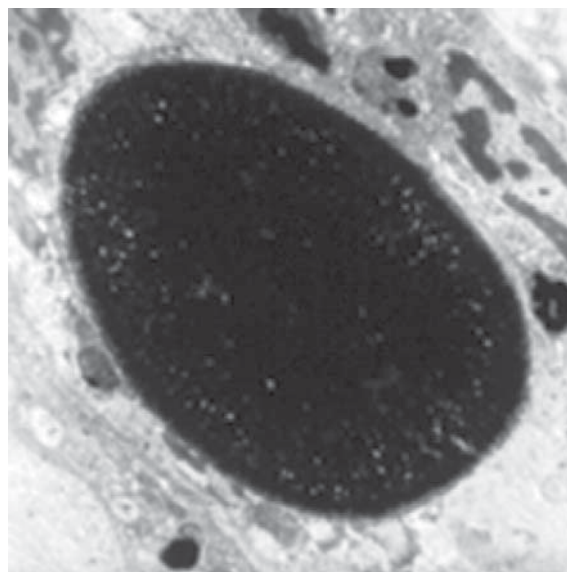
血友病性滑膜炎の病因

血友病性滑膜炎は、関節内での慢性的な血液の蓄積と明らかに関係する[2,3,1,4]。血液は滑液の正常な構成要素ではない。関節内出血が生じると、滑膜は溜まった血液分解産物を関節から除去しなければならない。血液に多量に含まれている鉄が滑膜細胞に対する強い刺激となり、炎症反応を引き起こす[5,4]。

正常な滑膜には、急性の散発的な関節内出血の後の血液分解産物を吸収する能力がある。従って、小児期の早期に生じる散発的な関節出血では、一般に一過性で非特異的な滑膜の炎症性変化が生じるのみである。しかし、同じ関節内で数週間にわたり出血が繰り返し生じると、血液分解産物の量が増え、滑膜がこれを吸収して中央循環系に送ることができなくなる。貪食作用を有する滑膜「A」細胞(図1)が鉄を含有するヘモジデリンで充満される。

図 1

鉄を含有するヘモジデリンで充満した、貪食作用を有する滑膜「A」細胞



その結果、滑膜は慢性的に炎症状態となり、容積が増大する(滑膜肥厚)。滑膜細胞は血液の残骸を関節から効率的に取り除けるようにより多くの血流を要求する。その結果、毛細血管の密なネットワークが肥厚した滑膜の下に形成され、静脈性洞様血管が拡張する[2,6]。このようにして肥厚した血管が高度に増殖した状態の滑膜組織(図2、図3)は関節面で挟み込まれやすく、新たな出血が起きる可能性が高くなる[6]。

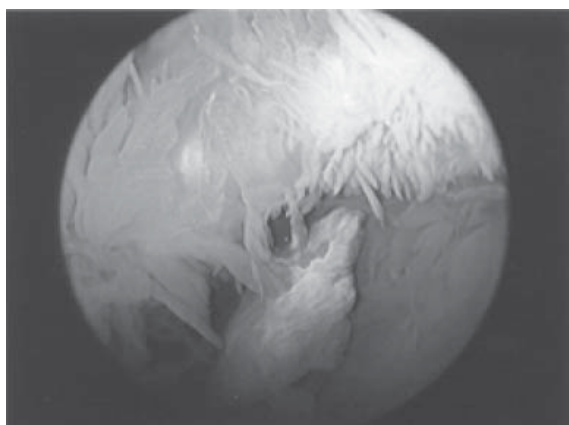


図 2 慢性滑膜炎が生じた血友病患者の膝関節の関節鏡視像。
滑膜全体に絨毛が形成され、血管が増加している。

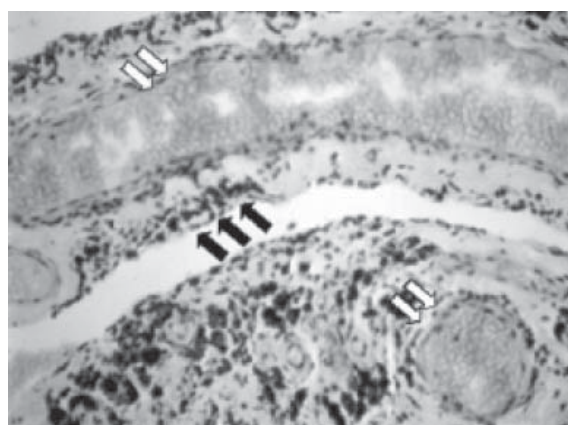
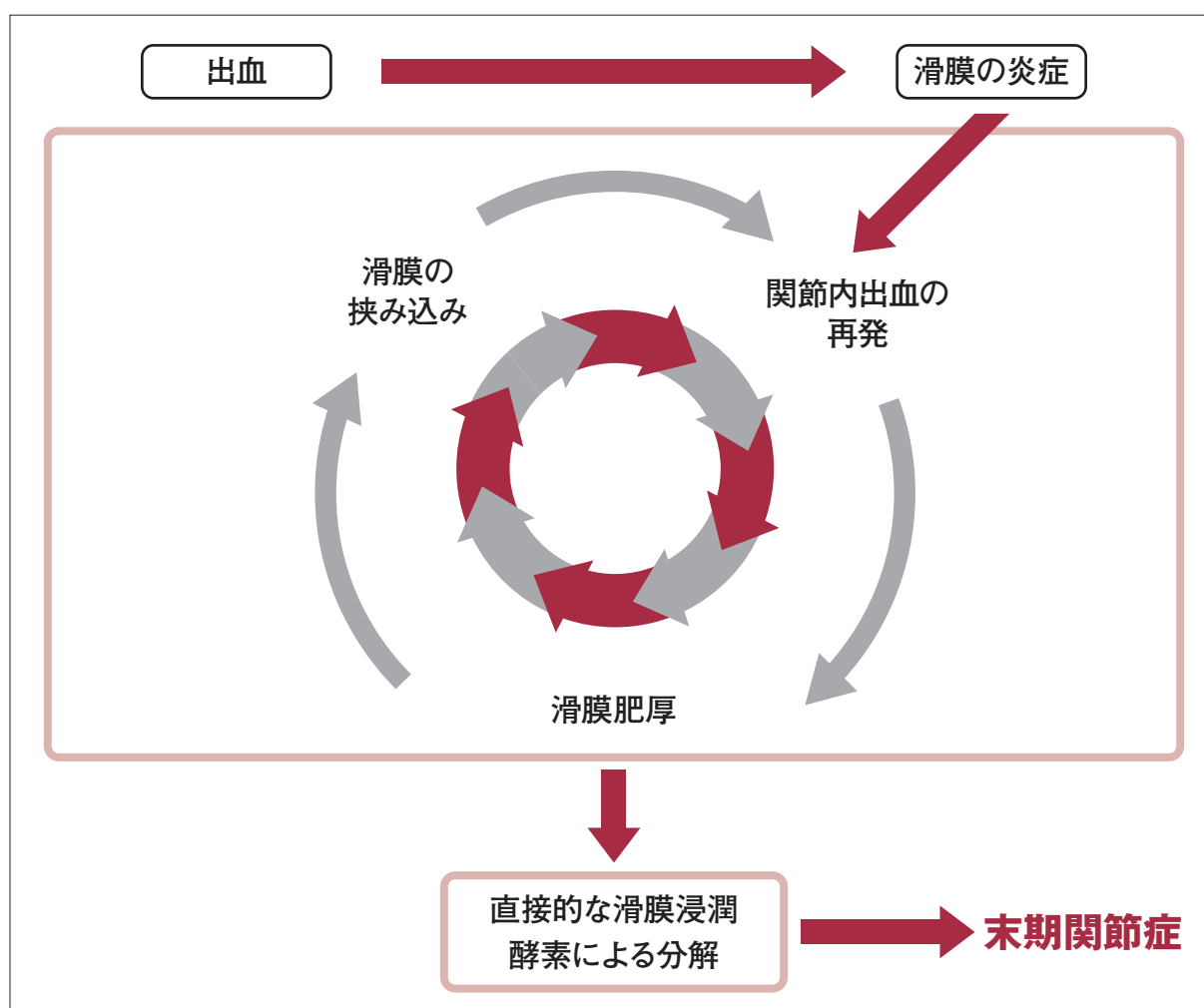


図 3 慢性関節内出血の段階にある慢性滑膜炎の顕微鏡写真。
貪食細胞表面と血管周囲細胞へのヘモジデリンの密な沈着に注意(黒い矢印)。破裂しやすい拡張した静脈性洞様血管が表面直下にある(白い矢印)。

図 4 慢性の自己永続的な関節内出血—滑膜炎—関節内出血サイクル



慢性で自己永続的な関節内出血－滑膜炎－関節内出血サイクルが確立する(図4)。この悪循環は通常自然には修復されない。一旦慢性滑膜炎になると、機械的、化学的、酵素的機序が主体となって関節軟骨が破壊され、進行性の関節変性につながることもある[2,7,8,1,9,5,10,4]。従ってできる限り早期に、できれば関節の破壊が生じる前に、関節内出血サイクルを断つことがきわめて重要である。これが達成されれば、患者は関節の機能を保って骨成熟に至ることができ、制限は最小限に抑えられ、より良いQOLが得られる。

血友病性関節症の臨床的特性

関節内出血は、血友病の関節侵襲を如実に表すものである。どの関節にも関節血症は生じ得るが、最も頻繁に発症する関節は膝関節、肘関節、足関節、股関節、肩関節の順である。臨床的には、関節内出血は急性と慢性に分類される。

急性関節内出血

急性関節内出血とは、関節への急な出血である。出血は通常外傷には無関係で、特に重症血友病患者ではこの傾向が強い。通常、患者は前駆症状としてこわばり、うずきおよび疼痛に気づく[1]。関節内出血により高くなった関節内圧を最小限に抑え疼痛を軽減するために、患者は関節を屈曲位に保持する。関節は腫脹・発赤し、圧痛と熱感が生じる。障害のない血友病患者の関節に生じた急性の散発的な関節内出血は、通常は凝固因子製剤の投与が必要であるが、短期間(2週間以内)で完全に寛解するのが特徴である。一般に、急性関節内出血は滑膜細胞に二次的变化を引き起こさない。寛解後は、長期間にわたり新たな出血は生じないのが普通である。

慢性関節内出血

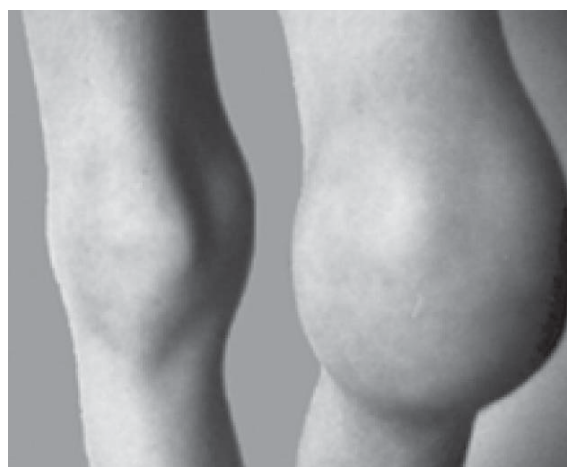
関節内出血が完全に寛解する前に、新たな急性出血が生じる場合がある。滑膜が急性の散発性関節内出血による血液の分解産物を完全に吸収するまでに約2週間かかることから、急性関節内出血が月に2～3回

以上生じると滑膜の吸収能を超える可能性がある。その結果、関節内の関節裂隙が慢性的に血液で満たされることになる(慢性関節内出血)。

臨床的に、1ヵ月の間に急性関節内出血(疼痛、うずき、こわばり)が複数回生じるということは、その関節が正常に戻らないことを意味する。急性関節内出血の場合と同様に、疼痛を軽減するために関節を屈曲位に保持する。しかし、長期にわたって関節を屈曲位にするため、恒久的な関節変形へ進行する可能性が高くなる。

慢性関節内出血の早期では、罹患関節の診察で明らかになるのは急性出血の徴候のみである。滑膜が血液に長期間曝露されることは、滑膜細胞が肥厚する刺激となることから、慢性関節内出血に長期間曝露されている関節を診察すると滑膜肥厚(慢性関節炎)が明らかになる。図5に、慢性血友病性滑膜炎が生じた左膝関節を示す。

図5 左膝関節の慢性滑膜炎



慢性滑膜炎治療の選択肢

退行性変性関節炎を有効に予防するために重要なことは、慢性関節炎および関節面の糜爛が起こる前に初期の関節内出血を治療することである。従って、障害のない関節に起こった急性関節内出血の治療は、積極的に行うべきで、その方法として関節穿刺、定期的な凝固因子補充療法、機能回復のための理学療法、頻回の臨床的経過観察などがある[11]。

患者が理学療法に耐えられるようになり次第、出血の再発を避ける予防措置を講じながら理学療法プログラムを開始することがきわめて重要である。理学療法の目標は、筋肉強化、可動域の回復、固有受容性知覚すなわち関節位置の認識と歩行パターンの改善である[12]。筋力と可動性の改善は、再出血のリスク低下に有用である。早期の慢性関節内出血患者において、経口または関節内ステロイド剤の短期的な使用は有効であり、滑膜容積を低減させ滑膜が関節内で挟み込まれるリスクを低下させることが示されている[13]。

定期的凝固因子補充療法

関節内出血を制限しコントロールするために、一次定期および二次定期凝固因子補充療法が開発された。最初の関節内出血が起こる前、または起こった直後から小児に開始する一次定期補充量は、十分量の凝固因子製剤を隔日か実行可能な日程で投与し、非外傷性に起こる関節内出血と標的関節への進行を予防する目的で凝固因子レベルを常に1%を超えるように維持する[14]。二次定期補充療法の目標は、出血したことがある関節のさらなる損傷を予防することである[15]。関節が正常に戻るまで、凝固因子製剤を毎日、または隔日で投与する。ただし、出血が反復し慢性滑膜炎にいったんなると、凝固因子製剤を定期的に投与しても著効は得られない。滑膜炎が生じた血友病患者では、一次定期補充の推奨用量より高い用量で最大9ヵ月間にわたり定期的に凝固因子製剤を慎重に観察しながら実施しても、十分な止血が得られる割合はおおよそ40%に過ぎないと報告されている[16]。この種の治療は、治療の有用性が限られているほか、費用が高いこと、血漿製剤の長期的曝露による固有のリスクがあること（特にウイルス不活化を行っていない場合）など重大な問題がある。

滑膜切除術

慢性血友病性関節内出血は肥厚し血管が豊富な滑膜によって引き起こされ、このような滑膜を切除す

ることはその後の関節損傷を予防するために重要であることが以前から知られていた[17]。滑膜切除は、外科的にも非外科的にも行うことができる。

A. 外科的滑膜切除術

肥厚した滑膜の外科的切除は、観血的または関節鏡視下に行うことができる。慢性血友病性滑膜炎に対する滑膜切除術は、以前は観血的によって行われていた[18,3,19,20,21,22]。広範な外科的アプローチにより、大半の滑膜を切除できる。観血的滑膜切除術による再出血コントロール率は80%を超えた。しかし、このような手技の大半はすでに関節表面の破壊が進んでいる患者に対して行われ、最終的に末期関節症への自然進行が観察された。観血的滑膜切除術後の多くの患者は可動域の回復が困難であった。さらにこの手技には大量の凝固因子補充と長期の入院が必要であった。このような理由から観血的滑膜切除術はほとんど行われなくなっている。

関節鏡の出現により、観血的な手技に代わって関節鏡視下滑膜切除術が行われるようになった[23,24]。滑膜を切除するという点では、関節鏡視下滑膜切除術は観血的滑膜切除術とほぼ同等である。関節内出血再発防止に関する関節鏡視下滑膜切除術の成功率は、観血的滑膜切除術よりわずかに低い。しかし、この手技では可動域の損失が少ない。欠点は、関節鏡視下滑膜切除術の場合にも入院、多量の凝固因子補充、徹底的な理学療法が必要なことである。さらに、凝固因子インヒビターを有する患者の大半は外科的滑膜切除術（観血的または関節鏡視下）の候補とならない。

B. 非外科的滑膜切除術

ある種の物質を関節内に注射することで、滑膜組織の体積と活性を低下させることができる。このような性質を持つ化学物質や放射能物質が、慢性滑膜炎の治療に使用されている。これらの非外科的滑膜切除術は、浸襲性がきわめて低いことから、凝固因子インヒビターを有する血友病患者にとって特に重要な手技である。

B.1 化学的滑膜切除術

はるか以前には、チオテパ、オスミウム酸、D-ペニシラミン等の化学物質を用いた化学的滑膜切除術が行われていた。化学的滑膜除去術に用いられていたこのような初期の化学物質は、入手が簡単で比較的安価であるという利点があった。しかし、臨床的成功率は低かった。

数年間にわたり抗生物質として欠かせない治療薬であったリファンピシンは、現在、滑膜切除の目的で最も広く使用されている化学物質であり、関節内出血の低減という面で良好な結果を示している[25]。滑膜炎が持続する間、基本的に外来でリファンピシンの関節内注射を週1回行う必要がある。注射を行うごとに、凝固因子製剤を事前に投与する必要がある。リファンピシンの関節内注射後平均2.4年で、最大83%の患者に良好な成績(関節炎が消失し、以前の機能に回復)が得られたと報告されている。

しかし、関節の病変が重度になると、寛解を得るまでに必要な注射の回数が増加する。関節が小さいほど、患者が若いほどこの手技の有効性はより大きい。リファンピシンは高価ではなく、容易に入手でき、保存中に品質が低下しないことから、この手技は慢性血友病性滑膜炎の治療法として好適ように見える。しかし、一般に局所麻酔下を行うにもかかわらず、関節内注射は痛みを伴う。満足な結果を得るためには、何度も注射を行う必要がある。この方法は、より有効で患者にとって楽な方法がほかにない場合に使用される。使用する薬剤の費用が低いという利点は、手技を繰り返す必要性があるため相殺される。

発展途上国の一部ではリファンピシンが十分入手できないことから、最近、南米で組織硬化性がある広域抗生物質、塩酸オキシテトラサイクリンが血友病患者の滑膜切除に用いられている。この抗生物質は滑膜炎のコントロールにリファンピシンと同等に有効であるようだが、この場合も強い局所疼痛を伴う注射を繰り返す必要がある。

B.2 放射線滑膜切除術

放射性滑膜切除術および放射性滑膜浄化術は、

放射線同位元素の関節内注射による滑膜切除術を指す用語である。この目的のために数種類の同位元素体が用いられてきたが、浸達度が浅く(滑膜に作用を集中させ、周囲組織への放射線の潜在的リスクを避けるため)、半減期が中程度の(エネルギー沈積を徐々に生じさせ、きわめて急速に崩壊する同位元素体で見られるような即時炎症反応を避けるため)純粋な β 線放出同位元素が「理想的」であろう[26]。放射性物質が関節の外に逃げないように、また全身照射とその全身作用を避けるために、同位元素を分子サイズが十分に大きい担体に結合させる必要がある。分子サイズ約10ミクロンで、毒性がなく、使いやすく、同位元素と同じ速度で分解するものが担体として「理想的」であろう。

B.2.1 同位元素体の選択

金198、イットリウム90、レニウム86、ジスプロシウム66、 ^{32}P リン酸クロム等の放射線同位元素体が血友病患者の放射線滑膜切除術に使用されている。レニウム186および金198は、 γ 線による染色体破損のリスクが増大することと全身に吸収されることから、これらの同位元素はほとんど用いられていない[27,28,29,30,31,32,33,34]。十分な粒子サイズと浸達度を有する純粋な β 線放出同位元素体であるイットリウム90が、血友病性滑膜炎の治療で成功を収めている。しかし、この同位元素は半減期が短いため、二次的な炎症反応が報告されている[35,26,36]。現在米国およびカナダで第一選択の同位元素とされている ^{32}P リン酸クロムは、粒子サイズ6~20ミクロン、浸達度3~5mm、半減期14日の純粋な β 線放出同位元素である[37,38,39,40,41](表1)。

B.2.2 安全性

安全性には、放射線の局所作用(成長板と関節軟骨に対する作用)と遠隔作用が関係する。 γ 線放射同位元素である金198を使用した場合にも、放射線滑膜切除術後の成長板の障害は報告されていない[27,31]。関節軟骨は放射線に対する抵抗性が高いが理論的には損傷の可能性はあるものの、実際には報告され

表1 血友病患者の滑膜切除術に最も多く使用されている放射性同位元素の特徴

	³² P	⁹⁰ Y	¹⁹⁸ Au	⁸⁶ Re	¹⁶⁵ Dy
放射線	β	β	β and γ	β and γ	β
粒子サイズ(μ)	6-20	10-20	3	0.1	3-5
浸達度(mm)	3-5	4-10	1-4	1-4	6
半減期(日)	14	2.4	2.7	3.8	0.1

ていない。治療した関節にも退行性変性の進行が起るが、その進行速度は放射線滑膜切除術を行わなかった関節で予測される速度に比べて遅い。

懸念される主な問題は、放射線により誘発される悪性腫瘍が遅発性に発生する可能性である。外部照射治療については徹底した研究が行われており、骨肉種を誘発する低いリスクがある。³²Pリン酸クロムの浸達度は浅いことから、骨曝露は最小限に抑えられる。さらに、関節腔内に骨肉種が生じることは、骨肉種の種類によらずきわめて稀である。

おそらく、関節内放射線同位元素の安全性を支持する最も説得力のある論拠は、関節リウマチに対して行われた5,000件を超える放射線滑膜切除術の長期フォローアップの結果、放射線により悪性腫瘍が全く誘発されなかったということであろう[42]。

放射線滑膜切除術後の染色体の変化については徹底した研究が行われている。純粋なβ線放出同位元素による放射線滑膜切除術直後にごく一部の患者で非特異的な染色体変化が報告されているものの、このような変化は術後1年以内に消失する。より重要な点は、前癌病変につながる染色体構造変化がこれらの患者のいずれにも見られなかったことである[29,30,14]。

B.2.3 適応

関節症が発現する前に頻繁な関節出血を有効に避けられれば、関節破壊を予防できる。従って、放射線滑膜切除術は不可逆的な関節破壊が生じる前に行う必要がある。この原則に従うと、理想的な適応患者は、標的関節に関節内出血が頻繁に生じ(月に2~3回の出血)、凝固因子補助療法と理学療法による保存的治

療が奏功せず、X線像で関節損傷が認められない血友病患者ということになる。実際には、慢性関節内出血と滑膜炎のために血友病センターを受診する患者の大半は、すでに関節の損傷がある程度生じている。このような状態であっても放射線滑膜切除術の候補から除外すべきではないが、関節変性がすでに生じていてこの手技では改善できないことを患者が十分に理解しなければならない。この手技の目的は、関節内出血をコントロールして、その後の損傷を予防することである。

B.2.4 手技

放射線滑膜切除術は外来で行える。インヒビター患者の場合、出血の有無を観察するために一晚入院することもある。一般に、血漿中の凝固因子濃度が正常値の50%となるように凝固因子製剤の投与を1回行う。著者らの知る限りでは、使用できる凝固因子製剤の量が限られている開発途上国では10IU/kgという低用量で投与されているが、これで十分な結果が得られている。インヒビターを有する患者には、その患者の出血コントロールにこれまで最も有効であった凝固因子製剤を投与する。

ヨードチンキで罹患関節を消毒し、滅菌タオルをかける。27ゲージの針を用いて1%キシロカインを皮膚、皮下組織、関節包にしみ込ませる。十分な麻酔が得られた後、太い針を関節に挿入する。一般に、肘関節と足関節には22ゲージ、膝関節と肩関節には20ゲージの針を用いる。必要な場合にはこれよりも大径の針を使用してもよい。ただし小径の針のほうが、放射性同位元素の逆流が起こる可能性が、特に皮下直下の関節の場合に低くなる。針の位置を関節内に確保することが



図6 同位元素を注射する前に、溜まった血液をできるだけぎり完全に関節から除去する必要がある。

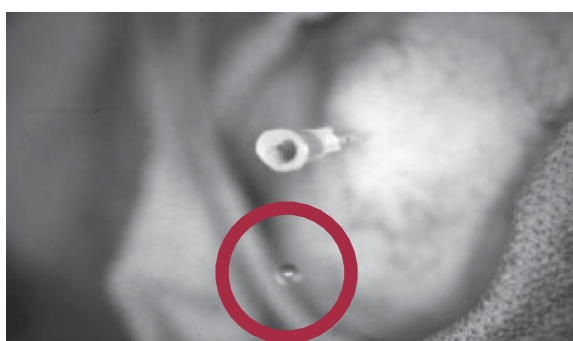


図7 関節液または血液を吸引して、針の位置が関節内であることを確認する必要がある。ちょうど針から関節液が滴下している様子を円内に示している。



図8 別の注射器を用いて放射性同位元素体を注射する。

血液や関節液が吸引できない場合には、造影剤を注射しエックス線透視下に針の位置が関節内であることを確認する。針の位置が関節腔内であることを確認した後、使用する放射性同位元素を別の注射器を用いて関節内に注射する(図8)。

成人の場合、大きい関節(膝関節および肩関節)には1mCi、これよりも小さい関節には0.5mCiの用量を用いる。小児にはこの半量を用いる。放射性コロイドを注射した後、滑膜の炎症性反応を最小限に抑えるために、キシロカインと酢酸デキサメタゾンの混液を同じ針で関節内に注射する。関節裂隙から針を抜去するときには、逆流した同位元素が漏れるリスクを低減させるために、針跡に麻酔薬とステロイド剤の混液を注ぐ。注射部位を2分間圧迫する。その後、通常は小さい絆創膏で注射部位を覆えば十分である。

注射の手順を終えた後、放射性同位元素を滑膜表面全体に行き渡らせるために、関節の全可動域にわたり動かす必要がある。関節を屈曲させるときには、注射部位を圧迫しておく。治療した関節は2日間固定し、激しい活動を2週間避けるように患者に指示する。

B.2.5 放射線滑膜切除術の臨床的結果

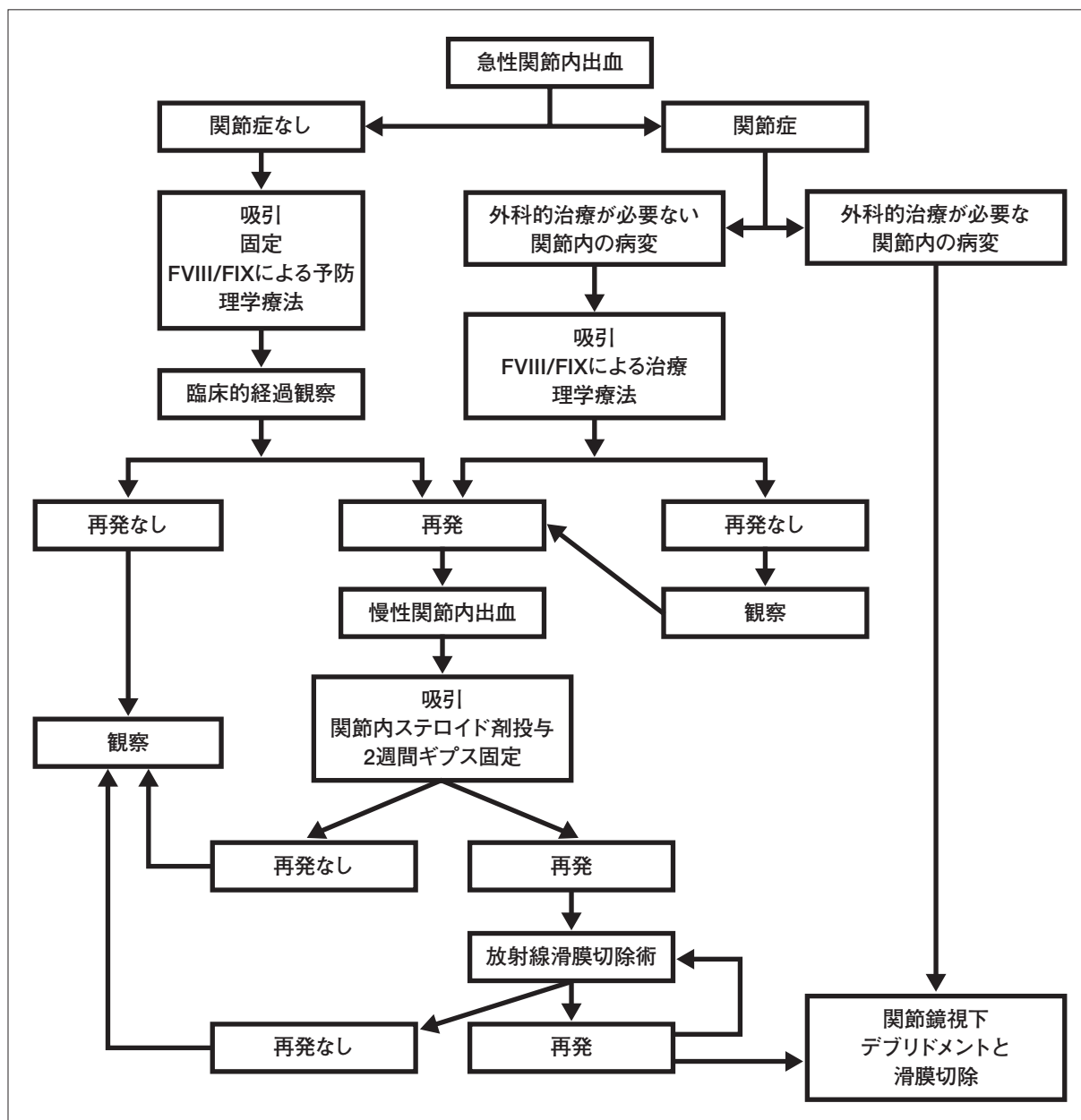
数ヵ所の施設から得られた³²Pリン酸クロムによる放射線滑膜切除術の結果はほぼ同等であり、関節内出血が平均75%減少したという良好な臨床的結果が得られた[37,39,40,41,43]。著者らは最近、6ヵ月～12年間のフォローアップを行った130件(初回の手技115件、再手技15件)の手技の結果を報告した。関節内出血の頻度が75～100%低下し、平均値は初回の手技では80%、再手技では62%であった[41]。

外科的滑膜除去術と比較すると、放射線滑膜除去術は浸襲がきわめて少なく、そのため可動域の温存に優れ、入院の必要はなく、凝固因子による予防は最小限ですむ。治療に掛かる費用は入院期間および凝固因子の必要量と密接に関係することから、放射線滑膜除去術の費用は外科的滑膜除去術に比べはるかに安い。米国では、放射線滑膜除去術の費用は平均約3,000ドルであり、一方、外科的滑膜除去術の費用は61,000ドルである[41]。

概要

血友病性関節症の予防を成功させるには、慢性滑膜炎に進行する前に、初期関節内出血に対する積極

図9 急性関節内出血と慢性滑膜炎に対して提唱されている治療アルゴリズム



的な管理を行うことが重要である。図9に、急性関節内出血と慢性滑膜炎の治療について提唱されているアルゴリズムを要約する[44]。

急性関節内出血の治療は、定期的な凝固因子補充療法、機能回復を目的とした理学療法および頻回の臨床経過観察が必要である。しかし、慢性滑膜炎に進行した場合には(関節症)、血友病性関節症の進行を遅らせ末期関節症を予防するために、滑膜除去術を行う必要がある。

適切な同位元素を用いた放射線滑膜除去術を行える場合には、この手技が第一選択治療となる。同位元素体による滑膜切除術を行えない場合には、注射を繰り返す必要があることを認識した上でリファンピシンの使用を検討する。

参考文献

- Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop*. 1997; 343:6-11.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59:287-305.
- Luck JV, Kasper CK. Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. An overview of 20 years' experience. *Clin Orthop*. 1989; 242:60-82.
- Stein H, Duthie RB. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 1981; 63:601-609.
- Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80:540-545.
- Greene WB, McMillan CW. Nonsurgical management of hemophilic arthropathy. *Instr Course Lect*. 1989; 38:367-381.
- Greene WB, McMillan CW. Nonsurgical management of hemophilic arthropathy. *Instr Course Lect*. 1989; 38:367-381.
- DePalma AF. Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*. 1967; 3:145-165.
- Niibayashi H, Shimizu K, Suzuki K, Yamamoto S, Yasuda T, Yamamuro T. Proteoglycan degradation in hemarthrosis. Intra-articular, autologous blood injection in rat knees. *Acta Orthop Scand*. 1995; 66:73-79.
- Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:1033-1039.
- Speer DP. Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evolution of the subchondral cyst. *Clin Orthop*. 1984; 185:250-265.
- Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop*. 1997; 343:12-18.
- Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop*. 1997; 343:42-46.
- Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, Lopez J, Aoun R. Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop*. 1997; 343:25-29.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992; 232:25-32.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol*. 1994; 47:113-117.
- Greene WB, McMillan CW, Warren MW. Prophylactic transfusion for hypertrophic synovitis in children with hemophilia. *Clin Orthop*. 1997; 343:19-24.
- Storti E, Traldi A, Tosatti E, Davoli PG. Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropathy. *Acta Haematol*. 1969; 41:193-205.
- DeGnore LT, Wilson FC. Surgical management of hemophilic arthropathy. *Instr Course Lect*. 1989; 38:383-388.
- Post M, Watts G, Telfer M. Synovectomy in hemophilic arthropathy. A retrospective review of 17 cases. *Clin Orthop*. 1986; 202:139-146.
- Rodriguez-Merchan EC, Galindo E, Ladreda JM, Pardo JA. Surgical synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 1994; 18:38-41.
- Rodriguez-Merchan EC, Magallon M, Galindo E, Lopez-Cabarcos C. Hemophilic synovitis of the knee and the elbow. *Clin Orthop*. 1997; 343:47-53.
- Triantafyllou SJ, Hanks GA, Handal JA, Greer RB. Open and arthroscopic synovectomy in hemophilic arthropathy of the knee. *Clin Orthop*. 1992; 283:196-204.
- Eickhoff HH, Koch W, Raderschadt G, Brackmann HH. Arthroscopy for chronic hemophilic synovitis of the knee. *Clin Orthop*. 1997; 343:58-62.
- Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia: 10-to-15 year followup. *Clin Orthop*. 1996; 328:46-53.
- Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. *Clin Orthop*. 1997; 343:30-36.
- Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop*. 1991; 264:129-135.
- Ahlberg A, Pettersson H. Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. Clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand*. 1979; 50:513-517.
- Ansell BM, Crook A, Mallard J. Evaluation of intra-articular colloidal gold ¹⁹⁸Au in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis*. 1963; 22:435-439.
- Falcon DV, Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by ¹⁹⁸Au, ¹⁸⁶Rh, and ⁹⁰Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop*. 2000; 9:52-54.
- Fernandez-Palazzi F, Bosch NB, Vargas AF. Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for haemophilic haemarthrosis. *Int Orthop*. 1979; 3:159-164.
- Fernandez-Palazzi F, de Bosch NB, de Vargas AF. Radioactive synovectomy in haemophilic

- haemarthrosis. Follow-up of fifty cases. *Scand J Haematol Suppl.* 1984; 40:291-300.
32. Cibeira Fernandez-Palazzi F, Rivas S, JL, Dib O, Viso R. Radioactive synoviorthesis in hemophilic hemarthrosis: materials, techniques, and dangers. *Clin Orthop.* 1996; 328:14-18.
 33. Lofqvist T, Petersson C, Nilsson IM. Radioactive synoviorthesis in patients with hemophilia with factor inhibitor. *Clin Orthop.* 1997; 343:37-41.
 34. Merchan EC, Magallon M, Martin-Villar J, Galindo E, Ortega F, Pardo JA. Long term follow-up of haemophilic arthropathy treated by ¹⁹⁸Au-radiation synovectomy. *Int Orthop.* 1993; 17:120-124.
 35. Dawson TM, Ryan PF, Street AM, Robertson PL, Kalff V, Kelly MJ, Cicuttini FM. Yttrium synovectomy in haemophilic arthropathy. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:351-356.
 36. Jahangier ZN, Jacobs JW, van Isselt JW, Bijlsma JW. Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using ⁹⁰yttrium: a retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:861-869.
 37. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, Funk S, et al. ³²P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24:534-539.
 38. Onetti CM, Gutierrez E, Hliba E, Aguirre CR. Synoviorthesis with ³²P-colloidal chromic phosphate in rheumatoid arthritis-clinical, histopathologic and arthrographic changes. *J Rheumatol.* 1982; 9:229-238.
 39. Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay JP, Marton D. Synoviorthesis with colloidal ³²P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76:482-488.
 40. Siegel HJ, Luck JV, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of ³²P chromic phosphate synoviorthesis for treatment. *Radiology.* 1994; 190:257-261.
 41. Silva M, Luck JVJ, Siegel ME. ³²P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2001; 7 Suppl 2:40-49.
 42. Lee P. The efficacy and safety of radiosynovectomy. *J Rheumatol.* 1982; 9:165-168.
 43. Siegel HJ, Luck JV, Jr., Siegel ME, Quinones C. Phosphate-32 colloid radiosynovectomy in hemophilia: outcome of 125 procedures. *Clin Orthop.* 2001; 409-417.
 44. Luck JV, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic Arthropathy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004 ; In press.