

방사성 활막절제술

경희대학교 의과대학 핵의학교실
김 덕 윤

Radiosynovectomy

Deog Yoon Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Radiosynovectomy has been used as an effective treatment in patients with resistant synovitis after failure of long-term medication and intraarticular steroid injection. Although ^{90}Y silicate/citrate, ^{186}Re sulfide, and ^{169}Er citrate were approved in Europe for the appropriate radiopharmaceuticals for radiosynovectomy, other radionuclides such as ^{32}P -chromic phosphate, ^{165}Dy -ferric hydroxide macroaggregate, ^{188}Rh -microspheres, ^{153}Sm -particulate, and ^{166}Ho -ferric hydroxide macroaggregate have been used in many countries. Reported success rates range from 40% to 90% for the different joints and underlying disease. In Korea, ^{188}Re -tin-colloid and ^{166}Ho -chitosan complex are now using as the major radionuclides in radiosynovectomy with good clinical results. A study on radiation synovectomy using ^{188}Re -tin-colloid for patients with Korean rheumatoid arthritis shows the treatment resulted in the improvement of arthritis and well tolerated. In our study, the radiosynovectomy with ^{166}Ho -chitosan complex in 53 hemophilic patients markedly decreased intra-articular bleeding frequency and need for coagulation factor. This review includes general principles in the application of radiosynovectomy and the clinical experience in Korea. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):127-131)

Key Words : radionuclide therapy, radiosynovectomy, rheumatoid arthritis, hemophilia

서 론

방사성 활막절제술(radiosynovectomy)은 관절에 방사성 의약품 주사하여 관절염을 치료하는 방법으로 1952년 Fellingner 등¹⁾에 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 활막절제술은 수술적 치료에 비하여 시행 과정이 간단하고 덜 침습적인 방법이며 치료 후 회복기간이 짧은 것이 장점이다. 특히 혈우병성 관절염은 외과적 수술이 대량 출혈을 유발할 위험성이 있어 방사성 활막절제술을 흔히 일차적 치료 방법으로 사용한다. 현재 전 세계적으로 여러 종류의 방사성의약품이 사용되고 있으나 국내에서는 동위원소 사용에 제도적으로 많은 제약이 있어

임상에서 실제로 이용할 수 있는 방사성의약품의 종류는 매우 제한되어 있다.

본 종설에서는 현재 국내에서 사용하는 방사성의약품을 중심으로 방사성 활막절제술의 임상적 이용에 대하여 알아 보기로 한다.

방사성 활막절제술의 기본 원리와 방사성의약품

콜로이드 입자와 결합된 방사성동위원소를 관절강내로 주사하면 활액막의 염증 병소에 있는 대식세포에 의해 포식된다.²⁾ 활액막에 균일하게 분포된 방사성동위원소에서 방출하는 β 선에 의해 비후된 활액막을 파괴 제거시켜 관절염을 호전시킨다.³⁾

방사성 활막절제술에는 table 1과 같이 여러 방사성의약품이 사용되고 있으며 이상적인 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 μm 로 알려져 있다.

(2) 방사성동위원소와 콜로이드 입자간의 결합이 치료기

• Received: 2006. 4. 11. • Accepted: 2006. 4. 18.
• Address for reprints: Deog Yoon Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyung Hee University Hospital, Hoeki-dong #1, Dongdaemun-ku, Seoul 130-702, Korea
Tel: 82-2-958-8211, Fax: 82-2-968-1848
E-mail: duck@khu.ac.kr

Table 1. Properties of Radionuclides used for Radiosynovectomy

	particle	maximum energy (MeV)	soft tissue range (mm)		physical half-life (days)
			maximum	mean	
⁹⁰ Y	β	2.27	11.0	3.6	2.7
¹⁸⁶ Re	β & γ	1.07	3.6	1.1	3.7
¹⁶⁹ Er	β	0.34	1.0	0.3	9.4
¹⁸⁸ Re	β & γ	2.4	11	3.8	16.9
¹⁶⁶ Ho	β & γ	1.84	8.4	3.0	1.1

Table 2. Common Indications of Radiosynovectomy

Rheumatoid arthritis
Hemophilic arthritis
Spondyloarthropathy (e.g. reactive or psoriatic arthritis)
Other inflammatory joint diseases (e.g. Lyme disease, Behcet's disease)
Persistent synovial effusion
Calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD) arthritis
Pigmented villonodular synovitis (PVNS)
Persistent effusion after joint prosthesis

Table 3. Absolute Contraindication of Radiosynovectomy

Pregnancy
Breast-feeding
Local skin infection
Ruptured popliteal cyst (knee)

Inj.; Dong-Wha Pharmaceutical Company, Korea)는 국산 방사성의약품으로 쉽게 이용할 수 있다.

간 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.

유럽핵의학회의 가이드라인에서는 이런 조건에 잘 부합하는 방사성의약품으로 ⁹⁰Y-colloid, ¹⁸⁶Re-colloid, ¹⁶⁹Er을 제시하고 있다.⁴⁾ 각 동위원소의 물리적 특성을 고려할 때 적합한 관절과 사용량 등에 차이가 있다. ⁹⁰Y colloids는 조직 투과율이 크므로 슬관절에만 적용하는 것이 좋다. 사용량은 슬관절 당 185-222 MBq이다. ¹⁸⁶Re sulfur colloid는 고관절, 견관절, 손목관절, 발목관절, 지관절에 폭넓게 적용되고 관절의 크기에 따라 37-185 MBq를 1-3 ml 용액으로 만들어 사용한다. 한번 치료시 370 MBq를 넘지 않는 것이 좋다. ¹⁶⁹Er citrate colloid는 손과 발의 작은 관절에 적합하며 10-37 MBq를 사용한다. 미국에서는 colloidal gold ¹⁹⁸Au, ³²P-chromic phosphate, ¹⁶⁵Dy-ferric hydroxide macroaggregate 등도 사용된다. 그러나 이들 방사성의약품은 림프계로 비교적 쉽게 흡수되는 단점이 있어 유럽핵의학회의 가이드라인에는 포함되어 있지 않다. 최근에는 ¹⁸⁸Rh-microspheres와 ¹⁵³Sm-particulate, ¹⁶⁶Ho-ferric hydroxide macroaggregate 등을 이용한 연구도 보고되었다.^{5,6,7)}

국내에서는 ¹⁸⁸Re-tin-colloid과 ¹⁶⁶Ho-chitosan complex 등이 주로 사용되고 있다. ¹⁸⁸Re-tin-colloid는 ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re 발생기(Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA)에서 생산되고 ¹⁶⁶Ho-chitosan complex (DW166-HC, Milikan

방사성 활막절제술의 시행 방법

방사성 활막절제술의 적응증은 Table 2와 같다. 시행하는 의사는 기저 질환과 환자의 상태를 잘 파악하고 방사성 활막절제술이 적절한 치료방법인지 잘 평가해야 한다. 또한 금기에 해당하는지를 항상 확인하여야 한다.(Table 3)

최근 6개월 내에 방사선 검사를 시행하지 않는 경우에는 단순 방사선검사나 초음파, MRI를 시행한다. 삼상 골스캔을 시행하면 염증의 정도를 아는데 도움이 된다. 관절경이나 관절 수술을 받은 경우는 2-6 주가 경과된 후 방사성 활막절제술을 시행한다.

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.

치료 후 환자 관리와 경과 관찰

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 방사성의약품에 따라 48-72시간 동안 부목(splint)고정을 통하여 관절 부위의 운동을 제한하고 안정을 취한다. 정맥혈전증의 위험이

높은 환자에서는 주의를 요한다. 초기에는 활막염이 더 악화되어 통증이 있을 수 있으므로 환자에게 미리 설명하고 필요하면 약물요법을 시행한다. 초기 반응을 감소시킬 목적으로 방사성의약품 주사시 스테로이드를 함께 투여하기도 한다. 일반적으로 치료를 시행받은 환자는 빠른 효과를 기대하고 있으므로 치료효과가 1개월 후 지연되어 나타날 수 있고 6개월까지 지속적으로 호전됨을 미리 설명해주도록 한다. 일반적으로 치료 후 1-3주 내에 통증이 감소된다. 치료 후 6주까지도 통증 감소 등 임상적 증상이 호전되지 않으면 치료에 반응이 없는 것으로 판정한다. 단순방사선 검사, 초음파, 삼상골스캔, MRI로 관절염의 상태를 평가한다. 일부 환자에서는 첫번째 치료에 반응이 없어 재치료를 시행하기도 하는데 첫번째 치료와 적어도 6개월의 간격을 두고 시행하며 두번째 치료에도 반응이 없으면 더 이상 치료를 시행하지 않는다. 여성에서 치료 후 최소한 4개월 내에는 임신을 피한다.

치료 효과는 관절염의 종류와 방사성의약품에 따라 40-90%까지 다양하게 보고되고 있으며 60-80%의 치료 효과를 보이면 효과적인 방법으로 인정하는 추세이다.⁸⁾

대표적인 임상 적용

1. 류마티스 관절염

류마티스 관절염은 가장 흔한 자가면역질환의 하나로 관절의 파괴와 활액막의 염증으로 통증과 관절의 운동 제한을 유발한다. 활액막의 염증을 감소시킬 목적으로 약물요법을 사용하는데 대부분의 환자가 만족스러운 효과를 나타낸다. 그러나 오랜 기간 동안 약제를 사용한 결과 효과가 감소하거나 약제의 부작용이 발생할 수 있다. 이 때는 국소 스테로이드 혹은 약물의 관절내 주사요법을 시행하고 상태에 따라 활막절제술을 고려한다. 활막절제술은 외과적 수술과 관절경 수술 및 방사성동위원소를 사용하는 방법이 있다. 방사성 활막절제술은 수술적 방법에 비하여 덜 침습적이고 회복기간이 짧으며 간편한 것이 장점이다.^{9)Y와 153Sm 등을 난치성 류마티스 관절염에 적용하여 68-75%에서 효과를 보고하고 있다.^{6,9-11)}}

국내에서도 Lee 등¹²⁾이 약제 치료와 스테로이드 국소주사요법에 반응하지 않는 난치성 류마티스 관절염 환자에서 ¹⁸⁸Re-tin-colloid를 이용하여 우수한 성적을 보고하였다. 21명의 류마티스 관절염 환자에서 740-1110 MBq를 슬관절에 주사한 후 1, 3, 6, 9, 12 개월에 치료 효과를 평가한 결과 86.3%에서 통증이 감소되었고 압통은 63.6%에서 개선되었으며 관절의 종창(swelling)은 100%에서 호전되었다. 주사 후 초기에 반응성 활액막염이 81.8 %에서 나타났으나 대개

3-4일 내로 소실되었고 약물 요법 등 대증요법에 잘 반응하였다. 방사성 활막절제술의 잠재적 위험요소로 방사성동위원소의 관절의 유출 가능성을 고려해야 하나 이 연구에서 관절의 유출이나 기타 장기에 영향을 주는 소견은 관찰되지 않아 안전한 치료방법임을 시사하였다.

또 다른 국내 연구에서 난치성 류마티스 관절염 환자 16명에서 ¹⁶⁶Ho-chitosan complex를 투여하여 관절의 통증이 감소됨을 관찰하였다.¹³⁾ 감마카메라로 얻은 영상과 혈액 검사에서 관절 외의 장기에서 유의한 방사능 누출이 유의하게 관찰되지 않아 ¹⁶⁶Ho-chitosan complex가 활막절제술에 안전하게 사용될 수 있음을 보여주었다. ¹⁶⁶Ho-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 활액막에 대한 괴사 효율이 높고, 정상 조직으로의 누출에 의한 부작용을 극소화할 수 있다. 같은 연구진에 의해 발표된 다른 연구에서 ¹⁶⁶Ho-chitosan complex로 치료한 14명의 류마티스 관절염 환자에서 치료 후 4개월째 MRI 검사에서 치료 전에 비하여 관절의 삼출액(effusion)이 유의하게 감소함을 보고하였다.¹⁴⁾

2. 혈우병성 관절염

혈우병은 가장 흔한 혈액 응고장애 질환으로서 환아의 성장과 더불어 활동력이 왕성해짐에 따라 근육 및 관절 주위 조직 그리고 관절 강 내 출혈을 기하여 관절 변형을 야기하는 질환이다. 반성열성(sex linked recessive)으로 유전되고 항혈우병 인자(antihemophilic factor)의 결핍된 종류에 따라 혈우병A(factor VIII deficiency), 혈우병B(factor IX deficiency), von Willebrand's disease(von Willebrand factor deficiency)로 분류되며 혈우병 환자에서 관절 침범은 슬관절, 주관절, 족근관절, 고관절, 견관절 순으로 대개 인체의 큰 관절을 침범한다.¹⁵⁾ 초기의 혈우병성 관절염 치료에 있어 활막절제술은 관절강내 출혈 빈도를 감소시켜 관절염의 진행을 지연시키거나 막아주는 효과적인 치료 방법으로 알려져 있다. 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 활막 절제술은 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. 활

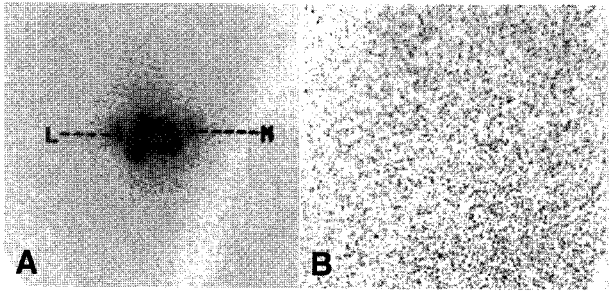


Fig. 1. (A) Scintigraphic image of the knee 24 h after radiosynovectomy shows the confined radioactivity in the joint. (B) No significant leakage was noted at the chest and abdomen.

막 절제술의 시기는 Arnold-Hilgartner 병기 II가 좋으며 연골세포가 손상되기 전에 시행해야 한다.¹⁶⁾ 적응증은 심한 재발성 혈관절증, 내과적 치료에 반응하지 않는 경우, Arnold-Hilgartner 병기 II나 III, 비교적 젊은 환자나 관절운동 범위가 비교적 잘 유지되었을 경우이다. ⁹⁰Y, ³²P chronic phosphate, ¹⁸⁸Rh-sulfide, ¹⁸⁸Rh-tin colloid, 등을 이용한 여러 결과들이 문헌에 보고되고 있으며, 혈우병 환자에서의 비교적 안전하고 쉬운 치료법으로서 80% 이상의 높은 치료 효과를 나타내고 있다.¹⁷⁻²¹⁾

저자 등은 2001년 이후 현재까지 100여명의 혈우병성 관절염 환자에서 ¹⁶⁶Ho-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 리도케인이 쉽게 유입, 유출되는 것을 확인 후 활액을 제거하고 방사성 동위원소 2~5 ml를 관절내로 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 출혈의 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 유의성

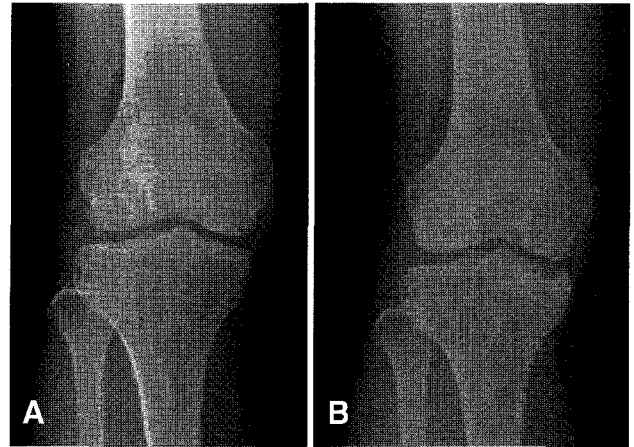


Fig. 2. (A) Radiograph of right knee shows Arnold-Hilgartner stage III in a 19-year-old man before radiosynovectomy. Radiograph which was taken at 2 years after radiosynovectomy with ¹⁶⁶Ho-chitosan complex demonstrates no disease progression.

은 없었다. 시술 후 24시간 내에 감마카메라로 영상을 얻은 결과 방사성의약품이 관절 내에 균일하게 분포하고 복부, 흉부의 주요 장기에서 유의한 섭취가 보이지 않음을 확인하였다.(Fig. 1)

방사선학적 분석은 단순 방사선 사진의 Arnold 및 Hilgartner 병기 분류에 의해 분석하였는데 병기가 진행된 예는 없었고 관절 내 감염이나 방사성 동위원소가 관절의 연부조직으로 유출되어 발생하는 괴사 등의 합병증은 관찰되지 않았다.(Fig. 2)

결론

방사성 활막절제술은 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 류마티스 관절염이나 혈우병성 관절염에서 매우 유용한 치료 방법으로 비교적 안전하고 수술적 방법에 비하여 간단하게 시행할 수 있고 회복 기간이 짧은 것이 장점이다. 현재 여러 종류의 방사성의약품이 활발하게 적용되어 새로운 임상 결과들이 소개되고 있으며 좋은 결과가 기대된다. 국내에서 방사성 활막절제술의 이용에 큰 걸림돌이 되고 있는 제도적 제한점을 개선하고 연관 진료과의 유대를 통하여 이 분야를 더 활성화시킬 필요가 있다.

References

1. Fellingner K, Schmid J. Die locale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. *Wien Z Inn Med* 1952;22:351-63.
2. Isomaki AM, Inoue H, Oka M. Uptake of ⁹⁰Y resin colloid by synovial fluid cells and synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatology* 1972;1:53-60.

3. Ailand J, Kampen WU, Schnke M, Trentmann J, Kurz B. Irradiation decrease collagen type II synthesis and increase nitric oxide production and cell death in articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1054-60.
4. Clunie G, Fischer M. EANM procedure guidelines for radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003;30:BP12-BP16.
5. Wang SJ, Lin WY, Chen MN, Chen JT, Ho WL, Hsieh BT, et al. Histologic study of effects of radiation synovectomy with rhenium-188 microsphere. *Nucl Med Biol* 2001;28:727-32.
6. O'Duffy EK, Clunie GP, Lui D, Edwards JC, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:554-8.
7. Mkel OT, Pentill P, Kolehmainen E, Sukura A, Sankari S, Tulamo RM. Effect of radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate on adult equine cartilage. *J Rheumatol* 2004;31:321-8.
8. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005;46:48S-54S.
9. Gumpel JM. ⁹⁰Y colloids in chronic synovitis of the knee: a review of 1970-1977. *Rheumatol Rehabil* 1979;18(suppl.):38-41.
10. Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JWG, Serdijn JH, Bijlsma JW. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: A prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:417-24.
11. Asavatanabodee P, Sholter D, Davis P. Yttrium-90 radiochemical synovectomy in chronic knee synovitis: a one year retrospective review of treatment interventions. *J Rheumatol* 1997;24:639-42.
12. Lee EB, Shin KC, Lee YJ, Lee YJ, Cheon GJ, Jeong JM, et al. ¹⁸⁸Re-tin-colloid as a new therapeutic agent for rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun* 2003;24:689-96.
13. 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.
14. 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.
15. Lofqvist T, Nilsson IM, Petersson C. Orthopaedic surgery in hemophilia: 20 Year's experience in Sweden. *Clin Orthop* 1996;332: 232-41.
16. Casscells SW. The early days of arthroscopy in the United States. *Arthroscopy* 1987;3:71-3.
17. Kavakli K, Aydoğu 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.
18. Heim M, Goshen, Amit Y. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia* 2001;7(Suppl. 2):36-9.
19. Silva M, Luck JV, Siegel ME. ³²P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2001;7(Suppl. 2), 40-9.
20. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by ¹⁸⁸Re-sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2004;10:422-7.
21. Chew EMD, Tien SL, Sundram FX, Ho YKL, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia* 2003;9:632-7.