



12-31-2014

Effect of Celecoxib on Hemophilic Arthropathy of Knee Joint with Synovitis

Ching-Yueh Lin

Chih-Ya Chang

Ming-Jen Ke

Yin-Yin Wu

Yung-Tsan Wu

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Lin, Ching-Yueh; Chang, Chih-Ya; Ke, Ming-Jen; Wu, Yin-Yin; Wu, Yung-Tsan; Chen, Yeu-Chin; and Li, Tsung-Ying (2014) "Effect of Celecoxib on Hemophilic Arthropathy of Knee Joint with Synovitis," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 42: Iss. 4, Article 4.

DOI: [https://doi.org/10.6315/2014.42\(4\)04](https://doi.org/10.6315/2014.42(4)04)

Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol42/iss4/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

Effect of Celecoxib on Hemophilic Arthropathy of Knee Joint with Synovitis

Authors

Ching-Yueh Lin, Chih-Ya Chang, Ming-Jen Ke, Yin-Yin Wu, Yung-Tsan Wu, Yeu-Chin Chen, and Tsung-Ying Li

原著

以 Celecoxib 治療血友病膝關節病變合併滑囊炎

林靜約^{1,2} 張智雅^{1,2} 柯明仁^{1,2} 吳盈穎^{1,2} 吳永燦^{1,2} 陳宇欽³ 李宗穎^{1,2,3}

國防醫學院三軍總醫院復健部¹ 國防醫學院醫學系復健科²
國防醫學院三軍總醫院血友病防治及研究中心³

目的：血友病關節反覆出血會造成滑囊炎(synovitis)進而產生軟骨破壞及關節病變，目前對於非類固醇消炎止痛藥治療血友病關節病變的研究並不多，本篇以前瞻性研究評估 celecoxib 治療血友病膝關節病變合併滑囊炎的成效及安全性。

研究方法：於 2009 年 8 月至 2010 年 4 月間，在血友病中心招募血友病膝關節病變患者進行研究。收集其血友病類型與嚴重度、膝關節病變指數等相關基本資料。受試者接受每日早晚口服 celecoxib 200mg 治療為期 30 天，治療前評估膝關節活動度、疼痛指數、出血頻率、SF-36 生活品質量表、肝腎功能檢查。並以骨骼肌肉超音波檢查量測膝關節滑囊膜厚度及功率杜卜勒超音波評估血流量。治療後追蹤病人相關參數以評估其生活品質，並監測有無藥物不良反應。

結果：共收案 15 位血友病膝關節病變病人，全部為男性，14 位為血友病 A 型重度，1 位為 B 型重度。經過 celecoxib 連續 30 天的治療後，在疼痛指數($p < 0.001$)、出血頻率($p = 0.01$)、SF-36 生活品質量表分數($p = 0.027$)的改善達到統計學上顯著差異($p < 0.05$)，而滑囊膜厚度、血流、關節活動度的變化則未達顯著差異。治療過程中除了一位病患肝指數上升外，沒有發生腸胃道出血或增加其他部位出血等副作用。

結論：短期使用 celecoxib 治療血友病膝關節病變合併滑囊炎，對於疼痛緩解及生活品質的提升有明顯的效果，不會增加關節出血頻率，也沒有其他嚴重副作用發生，可作為臨床治療血友病膝關節病變的選擇之一。（台灣復健醫誌 2014；42(4)：207 - 214）

關鍵詞：血友病關節病變(hemophilic arthropathy)、滑囊炎(synovitis)、環氧合酶-2 抑制劑(COX-2 inhibitors(cyclooxygenase-2 inhibitor))、超音波(ultrasonography)、希樂葆(celecoxib)

前言

血友病是一先天性凝血功能障礙的疾病，因其性聯遺傳的特性，大多數患者為男性，而女性多為帶原者，發生機率為萬分之 1。^[1]重度患者因凝血因子嚴重缺乏，會有自發性出血產生，其中關節出血就佔了所有出血的 60%，以踝關節、膝關節及肘關節為最常出血的部位。^[2]關節反覆出血導致滑囊膜增生、軟骨破壞，進而產生硬骨破壞、骨刺及關節腫脹變形，上述

病理變化造成血友病關節病變。膝關節病變所引起的疼痛、僵硬感、活動角度受限^[3]常造成行走障礙及活動受限，嚴重影響生活品質。近年來醫療的進步、血液製劑及基因工程重組凝血因子的普及，延長了血友病人的平均壽命。隨著血友病人平均壽命的增加，年齡的老化及關節的退化使得血友病關節病變問題更顯複雜。

歐美研究發現血友病病患的健康相關生活品質與關節病變有關，^[4,5]我們先前的研究亦發現關節病變是影響血友病患生活品質的最大因素之一，其他因素尚

投稿日期：103 年 12 月 30 日 修改日期：104 年 3 月 20 日 接受日期：104 年 3 月 25 日

通訊作者：李宗穎醫師，國防醫學院三軍總醫院復健部，114 台北市內湖區成功路 2 段 325 號

電話：(02) 87923311 E-mail：doc31141@gmail.com

doi: 10.6315/2014.42(4)04

包含總關節活動角度及年齡，^[6]故有效控制關節病變成爲血友病治療當中相當重要的一環。對於血友病關節病變的治療包括預防性注射(prophylaxis)、^[7]藥物治療(類固醇(steroids)及非類固醇消炎止痛藥(non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID))、^[8]復健治療、^[9]玻尿酸注射、^[10]放射線滑膜去除術(isotopic synovectomy)、^[11]化學性滑膜去除術(chemical synovectomy)、^[12]關節鏡滑膜去除術(arthroscopic synovectomy)、^[13]人工關節置換術(joint arthroplasty)^[14]等。傳統的非類固醇消炎止痛藥(non-selective NSAID)廣泛用來治療關節炎，但因其沒有選擇性地抑制 COX-1 及 COX-2，可能抑制與 COX-1 有關 thromboxane A2 而造成血小板凝集功能下降，使得臨床醫師有所顧慮而不敢使用於血友病患者。Acharya 曾報告血友病關節病變的滑囊膜中富含發炎細胞，且會分泌許多刺激血管新生及發炎之細胞激素，COX-2 亦爲其中之一。^[15]使用 COX-2 選擇性抑制劑(COX-2 selective inhibitor)來治療血友病關節病變，不但能改善其發炎症狀，並能減少抑制與 COX-1 有關 thromboxane A2 而造成出血的可能性。^[16]Rattray 等人的回溯性研究發現 celecoxib 在治療血友病滑囊炎是安全且有效的方式，^[8]但其缺點爲缺乏前瞻性設計、較不客觀的評估方式、不同的治療劑量及病人數過少(n=12)。

血友病關節病變通常合併滑囊膜增生，而滑囊膜裡豐富的新生血管使關節容易再度出血。出血後血鐵質沉積又繼續刺激滑囊膜增生，形成惡性循環(vicious circle)，臨床上稱之爲靶關節(target joint)。^[17]滑囊炎的診斷以磁共振造影(MRI)爲標準診斷工具，可以精準的評估滑囊膜的厚度，如果加上顯影劑(DCE MRI, dynamic contrast enhanced MRI)更可以評估滑囊膜的血流變化。^[18]但是磁共振造影價錢昂貴、檢查排程長、小兒需要麻醉、不能有游離金屬植入物、有幽閉恐懼的病人無法檢查是其缺點。高解析度骨骼肌肉超音波可以評估肌肉、肌腱、軟骨、神經血管等軟組織，並已廣泛的應用於骨骼肌肉系統。應用於血友病關節病變，骨骼肌肉超音波檢查除了評估滑囊膜厚度，功率杜卜勒超音波(color and power Doppler ultrasound, PDUS)亦可偵測滑囊膜血流，^[19]是一單價較便宜且兼具便利性的影像評估工具。

所以我們設計此前瞻性研究，探討 celecoxib 治療血友病膝關節病變合併滑囊炎的治療成效及安全性，並運用骨骼肌肉超音波評估膝關節滑囊膜之變化。

於 2009 年 8 月至 2010 年 4 月間，在血友病中心招募 15 位血友病膝關節病變患者，經詳細說明並填寫受試者同意書後進行研究。量測身高、體重及 BMI，收集其年齡、血友病類型、嚴重度(輕度：凝血因子濃度>5%;中度：1-5%;重度：<1%)、有無凝血因子抗體(inhibitor)、有無預防性注射凝血因子、血友病關節病變嚴重度(以 Pettersson score 評估)及有無感染人類免疫缺陷病毒，B 型或 C 型肝炎病毒等資料。治療前評估關節活動度、疼痛指數(visual analog scale VAS)、SF-36 生活品質量表分數、肝腎功能檢查，並使用骨骼肌肉超音波檢查量測膝關節滑囊膜厚度，及使用功率杜卜勒超音波評估血流量。受試者接受口服每日早晚 celecoxib 200mg 治療爲期 30 天，並在治療後追蹤病人的關節超音波、功率杜卜勒超音波、關節活動度、疼痛指數、出血次數、SF-36 生活品質量表^[20]等，以評估其療效，並記錄有無發生不良反應。

納入標準：血友病關節病變經常不只影響單一關節，受影響關節不一定呈對稱性分佈，嚴重程度也不一。本實驗納入的血友病患者(包含 hemophilia A, hemophilia B)，膝關節有發生血友病關節病變(經 X 光片證實，Pettersson score > 1 分)，症狀超過半年，超音波發現滑囊膜厚度超過 2mm，且疼痛指數大於 3 分。

排除標準：1.無法溝通或配合超音波檢查 2.對 NSAID 有過敏反應 3.最近一週內有急性關節出血 4.血液肌酸酐(creatinine) > 1.6，或肝功能大於兩倍正常值 5.關節及周邊組織患有良性腫瘤、惡性腫瘤、或惡性腫瘤之轉移 6.過去 2 週有使用 NSAID 藥物。

SF-36 生活品質量表(Short Form-36 Health Survey)

SF-36 生活品質量表爲一般性的生活品質測量工具，藉由問卷調查，統計一個月內的生理功能(physical functioning)、因生理功能問題而受限的角色(role limitation due to physical problems)、身體上的疼痛(bodily pain)、一般健康(general health)、活力(vitality)、社會功能(social functioning)、因情緒功能問題而受限的角色(role limitation due to emotional problems)、及心理健康(mental health)等 8 個面向的狀況。分數方面可以分爲生理面向(physical dimension)及心理面向(mental dimension)兩大項分數，亦可將所有分數加總來表示個案健康相關生活品質的現狀，最差是 0 分，最好是 100 分。

關節 X 光評估 Pettersson score

安排膝關節前後及側位照 X 光檢查並進行判讀，依據 Pettersson score 給予評分。Pettersson score 是評估

研究方法

血友病關節病變的量表，依據關節 X 光出現骨質疏鬆 (osteoporosis)、骨刺 (osteophytes)、關節腔狹窄 (narrowing of joint space)、軟骨旁之骨頭不規則 (subchondral irregularity)、軟骨下囊腫 (subchondral cyst formation)、邊緣性的關節面腐蝕 (erosion of joint margins)、及骨質重塑 (bone remodeling) 來評分，^[21] 0 分為正常關節，無任何關節破壞，13 分為最厲害之血友病關節病變。置換過人工關節的關節亦標示為 13 分。Pettersson 評分方式是世界血友病聯盟 (World Federation of Hemophilia) 所建議的血友病關節病變嚴重度評估方式。^[22]

關節活動度

膝關節的關節活動度 (range of motion ROM) 是同一位評估者依據美國骨科醫學會指引 (American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines) 用量角器 (goniometer) 測量受試者膝關節。正常膝關節活動角度為 135 度。

骨骼肌肉超音波

使用 Terason 3000 (Terason, USA) 的超音波機器，以 5-12MHz 的線性探頭 (linear array transducer) 進行膝關節檢查。檢查者為中華民國超音波醫學會認證之骨骼肌肉系統專業醫師並具有骨骼肌肉超音波檢查 5 年以上之經驗。滑囊膜增生定義為灰階超音波發現滑囊膜厚度超過 2mm，量測中間、內側、及外側膝關節滑囊膜的厚度並取平均值。

功率杜卜勒超音波

滑囊膜血流增加則是在功率杜卜勒超音波下發現訊號增加，^[19] 將 pulse repetition frequency 設定在 700Hz，gain 則調整至最敏感狀態但不會產生雜訊。選取固定面積的 ROI (region of interest)，並選取血流最豐富的區域來量化發炎程度。無訊號為 0 分，一至兩點訊號為 1 分，三點訊號至不到二分之一滑囊膜訊號為 2 分，超過一半滑囊膜都有訊號為 3 分。

統計方法

對於治療前後的資料分析，在連續性資料方面，使用 paired t test。在類別性資料則使用 Chi-square test 或 Fisher's exact test。p 值小於 0.05 代表在統計學上有顯著意義。

結果

共收案 15 位血友病患者進行研究，均為男性，14 位為血友病 A 型重度，1 位為血友病 B 型重度，本實驗收案患者均取疼痛側膝蓋作為分析對象，並無兩側膝關節疼痛或嚴重度相同者。其中 3 位病患凝血因子抗體測試呈陽性。平均年齡為 38.9 ± 10.1 歲，平均身高為 168.0 ± 6.2 公分，平均體重為 66.1 ± 6.2 公斤。膝關節病變 Pettersson score 平均為 10.3 ± 2.9 。其中有 1 位病患感染人類免疫缺陷病毒，3 位 B 型肝炎帶原，10 位 C 型肝炎病毒帶原。詳細資料詳如表 1。

表 1. 血友病病患的基本資料

項目	平均值或個數	數值範圍
年齡(歲)	38.9 ± 10.1	20-60
性別		
男	15	
女	0	
身高(cm)	168.0 ± 6.2	159.0-179.0
體重(kg)	66.1 ± 12.2	47.7-87.0
BMI(kg/m ²)	23.4 ± 3.6	17.8-29.4
血友病類型/嚴重度		
A 型, 重度	14	
B 型, 重度	1	
HIV	1	
HBV	3	
HCV	10	
凝血因子抗體	3	
膝關節	15	
右側	6	
左側	9	
Pettersson score	10.3 ± 2.9	2-13

BMI：身體質量指數 (body mass index)；HIV：人類免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus)；HBV：B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus)；HCV：C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus)。

表 2. Celecoxib 治療連續 30 天各項參數變化

項目	治療前	治療後	p 值
出血頻率	2.1 ± 1.8	1.2 ± 1.1	0.010
滑囊膜厚度	7.8 ± 6.3	6.9 ± 5.6	0.083
滑囊膜血流	1.3 ± 0.7	1.0 ± 0.9	0.164
關節活動度	82.7 ± 25.8	85.0 ± 25.5	0.110
疼痛指數	4.5 ± 1.6	2.2 ± 1.7	<0.001
SF-36	61.3 ± 18.7	65.4 ± 14.5	0.027

SF-36：SF-36 生活品質量表 (Short Form-36 Health Survey)。

介入分析

經過 celecoxib 連續 30 天的治療後我們發現在疼痛指數($p<0.001$)、出血頻率($p=0.01$)、SF-36 生活品質量表分數($p=0.027$)的改善有達到統計學上顯著差異，

滑囊膜厚度、血流、關節活動度的變化則無顯著差異。詳如表 2。SF-36 生活品質量表中，身體上的疼痛(body pain)($p=0.002$)、因生理功能問題而受限的角色(role-physical)($p=0.041$)、及生理健康(physical health)($p=0.010$)在治療前後差異最大，詳如圖 1。

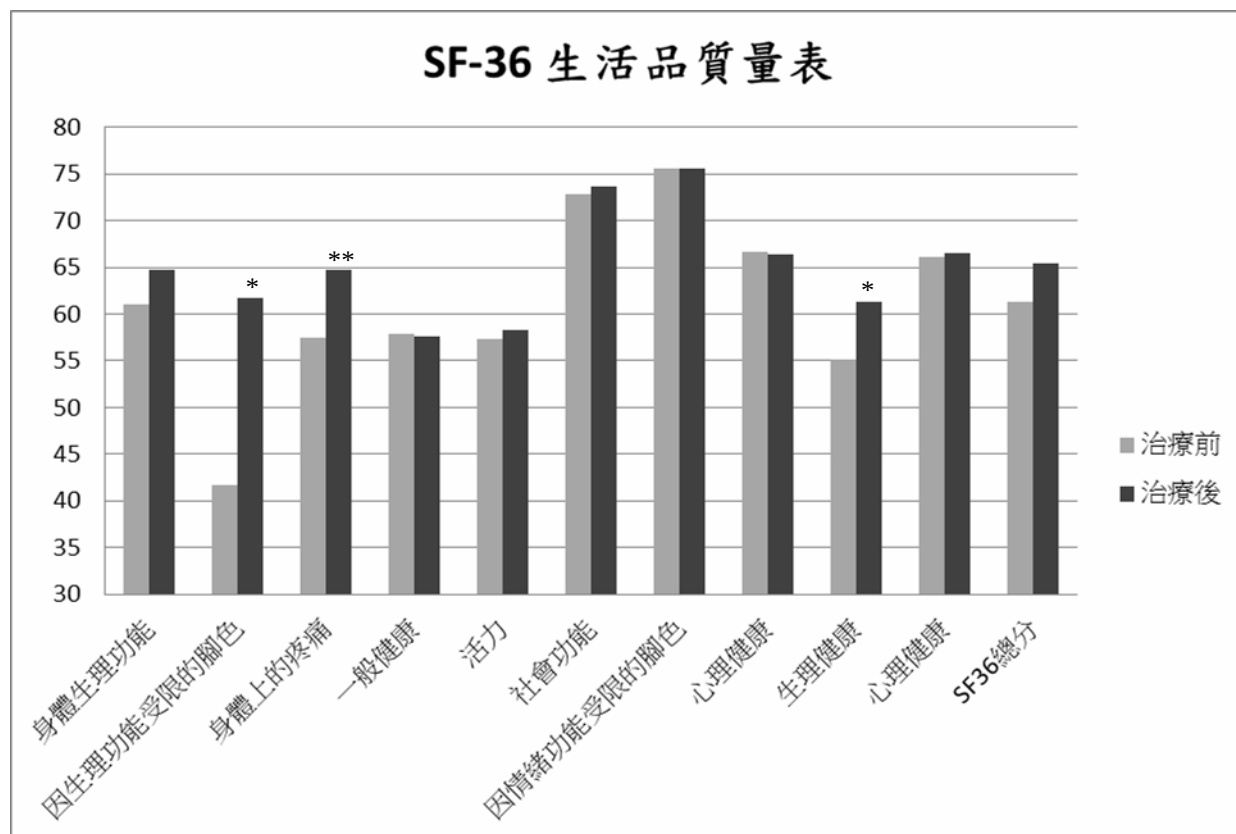


圖 1.Celecoxib 治療前後 SF-36 生活品質量表分數及統計分析。

SF-36 生活品質量表中，身體上的疼痛(body pain)($p = 0.002$)、因生理功能問題而受限的角色(role-physical)($p = 0.041$)、及生理健康(physical health)($p = 0.010$)具統計學上顯著差異。

* $p<0.05$; ** $p<0.01$ 。

安全性

15 位病人經過連續 30 天的 celecoxib 200mg bid 的治療，只有一位病人肝功能指數有上昇。這位病人為 C 型肝炎帶原，但無不適症狀，在經過停藥後及腸胃科追蹤後肝功能已恢復正常。其他病患並沒有出現腸胃不適、影響凝血功能、或影響腎功能的情形。

討 論

本研究是第一篇探討 celecoxib 治療血友病關節病變前後疼痛、生活品質、治療關節出血頻率及超音波

影像變化的前瞻性研究；與以往研究相比，除了評估疼痛指數外，加入健康相關生活品質與影像學的評估分析可提升結果的信賴度及完整性。

血友病人的關節發生急性疼痛，若為關節出血，首選的治療為凝血因子注射。慢性疼痛常由關節病變發炎所致，第一線藥物治療建議使用 COX 2-selective NSAID，比起 non-selective NSAID，可減少腸胃道出血機率及避免抑制血小板功能的發生。^[23]Ceponis 等學者針對 40 位血友病患的急性關節肌肉疼痛原因進行研究，結果發現病人或臨床醫師臆斷為出血性或為非出血性疼痛與超音波影像檢查結果相比較，只有三分之一的臆斷是準確的。超音波輔助確立診斷能大幅提升

治療的適當性及治療成效，也能減少不當的醫療支出。^[24]另外超音波在功率杜卜勒模式下，可以區別偵測發炎組織血流量程度，在滑囊膜血流及厚度的測量上，可相當於有顯影劑的 MRI 影像。^[19,24]故本篇研究以超音波檢查來確立診斷，篩選適合個案，幫助了解治療機轉及療效，並利用超音波追蹤治療後的滑囊膜厚度及血流變化。

以往對於血友病人，臨床醫師往往不敢使用非類固醇消炎止痛藥來治療血友病關節病變，擔心其抑制 COX-1 而產生血小板及腸胃道的副作用。隨著 COX-2 inhibitor 的出現與廣泛使用，有研究探討常用之非類固醇消炎止痛藥物對 COX-1 和 COX-2 的專一性(表 3)，已知 rofecoxib, etodolac, celecoxib 及 meloxicam 對於 COX-2 的專一性較高(由高至低排列)，^[25]雖然有些 COX-2 inhibitor 存在罹患心血管疾病風險，^[26]但由於其血小板及腸胃道副作用少的優點，故仍建議使用於無心血管危險因子的退化性或風濕性關節炎患者。^[16, 25]相對於 COX-2 inhibitor 使用於退化性或風濕性關節炎的多數研究，目前僅少數幾篇研究探討 COX-2 inhibitor 使用於血友病關節病變的成效及安全性。Rattray 等學者報告 rofecoxib 在治療血友病關節病變的慢性滑囊炎及疼痛具有顯著效益，對於靶關節及急性關節出血的治療前後比較沒有顯著差異，但能有效減

少靶關節的患者後續進行手術或其他侵入性治療的機會。其副作用發生率低且停藥後可自癒。^[27]Rofecoxib 在 2004 年被證實有增加心肌梗塞及中風的風險，故臨床已不再使用。2006 年他們又發表 celecoxib 對於 12 位血友病人慢性滑囊炎及疼痛治療的回溯性研究，有顯著治療效果且無副作用。^[8]另外，Rodriguez-Merchan 等學者探討單獨使用 celecoxib 或合併使用 paracetamol 治療嚴重血友病關節病變的疼痛，發現合併 celecoxib 及 paracetamol 組的治療效果顯著較佳，無嚴重副作用。^[28]在 Tsoukas 等人的雙盲前瞻性研究中，前六星期的 etoricoxib 及 placebo 治療血友病關節病變，發現 etoricoxib 有顯著效果，主要的副作用多為上呼吸道感染及頭痛。^[29]在我們的前瞻性研究也發現能有效改善疼痛指數、降低出血頻率、增進 SF-36 生活品質量表分數，無嚴重副作用發生。由本篇研究結果可推論 celecoxib 在血友病關節病變的治療機轉，除了抑制前列腺素(prostaglandins)產生而達成止痛效果外，另外可能同時抑制滑囊膜中豐富的發炎細胞活性，^[15]進而抑制血管新生及引起發炎之細胞激素的釋放，如 COX-2 等，最終達成出血頻率的下降。雖然在滑囊膜厚度及血流的變化有改善趨勢，但未達到統計學上顯著差異，有可能是藥物治療的時間太短或是受試者人數較少所致，未來需要更多臨床研究來驗證其相關性。

表 3. COX-2 選擇性抑制劑對 COX-1 及 COX-2 的專一性及副作用。^[25,26]

COX-2 專一性	學名(商品名)	IC80 ratios (WBA COX-1)	副作用(odds ratio(95% confidence interval))		
			心肌梗塞	心血管原因死亡	任何原因死亡
> 50 倍	Rofecoxib (Vioxx)	< 0.05	2.12 (1.26-3.56)	1.58 (0.88-2.84)	1.56 (1.04-2.23)
	Etodolac (Lacoxa)	0.12	N/A	N/A	N/A
	Nimesulide (Nimesulide)	0.17	N/A	N/A	N/A
	Celecoxib (Celebrex)	0.21	1.35 (0.71-2.72)	2.07 (0.98-4.55)	1.50 (0.96-2.54)
	Meloxicam (Mobic)	0.32	N/A	N/A	N/A
5~50 倍(由上而下專一性遞減)					
N/A	Etoricoxib	N/A	N/A	4.07 (1.23-15.70)	2.29 (0.94-5.71)

IC80：產生 80%抑制的藥物濃度；WBA：人類全血液分析法 (Human Whole Blood Assay)；COX-1：環氧合酶-1 (cyclooxygenase-1)；COX-2：環氧合酶-2 (cyclooxygenase-2)；N/A：缺乏資料。

在副作用方面，Moore 等人研究證實連續使用 celecoxib 四週比使用 non-selective NSAID，有明顯較低的全腸胃道副作用。^[30]Leese 等人的體外實驗證實連

續 10 天高劑量(600mg)的 celecoxib 與 non-selective NSAID 比較起來，不影響血小板凝集及止血功能。^[31]在一些 celecoxib 應用於血友病患者的臨床試驗中也未

發現腸胃道或血小板功能異常等明顯副作用。^[8, 28]另外在 Kimmel 等學者的研究中發現 celecoxib 比 rofecoxib 及其他 non-selective NSAID 有較低的心血管風險，但是在有心血管疾病或風險的病患上仍要小心評估及避免長期使用 NSAID。^[32]本篇研究中，十五位病人中副作用僅發生在 1 位具有 C 型肝炎病毒帶原的病人，為無症狀性肝功能指數上升，停藥後自癒，可能與血友病常見的共病症如 B/C 型肝炎或 HIV 帶原等相關。與之前的研究相比，本篇研究再次證實 celecoxib 使用在血友病病患上相對安全。

在治療劑量及使用時間方面，在 Rattray 等學者的兩篇研究中，針對慢性疼痛治療，一篇使用 rofecoxib 每日口服 25mg，另一篇使用 celecoxib 每日口服 200mg~400mg，兩種皆持續 30 天或視情況延長。^[8, 27]在最近一篇比較單獨使用 paracetamol 及合併使用 celecoxib 效益的研究中，則以 paracetamol(每六小時口服 650mg)合併或不合併使用 celecoxib(每日口服 200mg)連續使用 15 天，休息 15 天，再治療 15 天，休息 15 天，共使用 30 天。^[28]與之前研究相比，本研究病患關節病變較為嚴重且合併滑囊炎，故使用 celecoxib 每日早晚口服 200mg 連續 30 天，結果發現可有效治療疼痛改善生活品質且無明顯副作用。因此對於血友病慢性關節病變合併滑囊炎的治療，建議使用 celecoxib 劑量為每日早晚口服 200mg，可使用至少 30 天，視症狀酌量增加劑量及使用時間。

本篇研究的限制包含以下幾點：一、個案數太少，因為血友病為罕見疾病，不易收案；二、無隨機抽樣雙盲對照組，可能造成實驗結果判讀偏差；三、治療時間過短，可能低估藥物療效或副作用；四、追蹤時間過短，無法評估藥物的長期效果。未來可設計較長期、跨中心隨機抽樣雙盲對照組研究以進一步確認其療效及副作用。

結 論

本篇研究發現以 celecoxib 治療血友病關節病變合併滑囊炎，可明顯改善疼痛、減少出血頻率、增進生活品質，短期使用無明顯副作用發生，可做為臨床醫師治療血友病病患的參考。

致 謝

一、感謝血友病中心李小娟、陳雅雯專科護理師協助本研究資料收集與建檔。二、感謝三軍總醫院醫療作業基金醫學研究發展計畫 TSGH-C99-092 經費補

助。

參考文獻

1. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;15:665-75.
2. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:1210-4.
3. Luck JV, Jr., Silva M, Rodriguez-Merchan EC, et al. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12:234-45.
4. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia* 2005;11:43-8.
5. von Mackensen S, Gringeri A, Siboni SM, et al. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012;18:345-52.
6. 張智雅、蘇惠怡、吳永燦等：血友病關節病變與健康相關生活品質之相關性研究。台灣復健醫學雜誌 2013；41：235-42。
7. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4: 1228-36.
8. Rattray B, Nugent DJ, and Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12:514-7.
9. Gurcay E, Eksioglu E, Ezer U, et al. A prospective series of musculoskeletal system rehabilitation of arthopathic joints in young male hemophilic patients. *Rheumatol Int* 2008;28:541-5.
10. Carulli C, Civinini R, Martini C, et al. Viscosupplementation in haemophilic arthropathy: a long-term follow-up study. *Haemophilia* 2012;18: e210-4.
11. Dunn AL, Manco-Johnson M, Busch MT, et al. Leukemia and P32 radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1541-2.
12. Fernandez-Palazzi F, Rivas S, Viso R, et al.

- Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. *Haemophilia* 2000;6:562-5.
13. Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, et al. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:726-31.
 14. Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, and Alltree J. Total joint arthroplasty in haemophilia. *Haemophilia* 2000;6:474-81.
 15. Acharya SS. Hemophilic joint disease - current perspective and potential future strategies. *Transfus Apher Sci* 2008;38:49-55.
 16. FitzGerald GA and Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
 17. Kern M, Blanchette V, Stain AM, et al. Clinical and cost implications of target joints in Canadian boys with severe hemophilia A. *J Pediatr* 2004;145:628-34.
 18. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr* 1993;123:388-92.
 19. Acharya SS, Schloss R, Dyke JP, et al. Power Doppler sonography in the diagnosis of hemophilic synovitis--a promising tool. *J Thromb Haemost* 2008;6:2055-61.
 20. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-4.
 21. Pettersson H, Ahlberg A, and Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-9.
 22. Greene WB, Yankaskas BC, and Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:237-44.
 23. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 2012;18:743-52.
 24. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, et al. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia* 2013;19:790-8.
 25. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:7563-8.
 26. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj* 2011;342:c7086.
 27. Rattray B, Nugent DJ, and Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005;11:240-4.
 28. Rodriguez-Merchan EC, de la Corte-Rodriguez H, and Jimenez-Yuste V. Efficacy of celecoxib in the treatment of joint pain caused by advanced hemophilic arthropathy in adult patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:e225-7.
 29. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107:1785-90.
 30. Moore A, Makinson G, and Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R6.
 31. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40:124-32.
 32. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005;142:157-64.

Effect of Celecoxib on Hemophilic Arthropathy of Knee Joint with Synovitis

Ching-Yueh Lin^{1,2} Chih-Ya Chang^{1,2} Ming-Jen Ke^{1,2} Yin-Yin Wu^{1,2} Yung-Tsan Wu^{1,2}
Yeu-Chin Chen³ Tsung-Ying Li^{1,2,3}

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center; ²School of Medicine, National Defense Medical Center; ³Hemophilia Care & Research Center, Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center.

Introduction: Recurrent hemoarthrosis leads to synovitis, bone erosion, and subsequent hemoarthropathy in hemophilia. Few clinical trials have focused on the efficacy and adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), specifically cyclooxygenase-2-selective NSAIDs, in treating hemoarthropathy in patients with hemophilia. This study investigated the effect and safety of celecoxib in treating hemophilic arthropathy with synovitis.

Materials and method: A total of 15 patients with hemophilic arthropathy were prescribed 200 mg of celecoxib twice per day for 30 days. Outcome measurements regarding before and after treatment, joint range of motion, pain score (visual analogue scale), bleeding frequency, synovial thickness measured using ultrasonography, synovial vascularity measured using power Doppler ultrasonography, and 36-item short-form health survey (SF-36), were recorded to evaluate the efficacy and adverse effect of celecoxib.

Result: After treatment with celecoxib for 30 days, the pain score ($p < 0.001$), bleeding frequency ($p = 0.01$), and SF-36 score ($p = 0.027$) were statistically significant; however, synovial thickness, vascularity, and joint range of motion were not. Impaired liver function was only observed in one patient, and no significant adverse effects, such as gastrointestinal tract bleeding or other hemorrhage, occurred.

Conclusion: Short-term use of celecoxib in treating hemophilic arthropathy with synovitis enables pain reduction and an improved quality of life. In addition, no significant increase in the risk of hemoarthrosis or other adverse effects was observed. Celecoxib is suggested for use before considering chemoablation or arthroscopic synovectomy. (Tw J Phys Med Rehabil 2014; 42(4): 207 - 214)

Key Words: hemophilic arthropathy, synovitis, cyclooxygenase-2 inhibitor, ultrasonography, celecoxib