

Steroid로 처리된 성숙 가토 대퇴 골두의 초기 변화에 대한 실험적 연구

충남대학병원 정형외과학교실

윤승호 · 황득수 · George Leung* · 김석범

=Abstract=

Steroid-Induced Early Changes in Adult Rabbit Femoral Head —Experimental Study—

Seung Ho Yune, M.D., Deuk Soo Hwang, M.D., George Leung, B.A.*
and Seok Beom Kim, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Chung Nam National University Hospital

Osteonecrosis has been found in association with non-traumatic pathological conditions such as alcoholism, sickle cell hemoglobinopathies, Gaucher's disease and decompression sickness. It is also a major complication in surviving renal transplantation patients where it is generally believed to be a result of immunosuppressive systemic corticosteroid administration.

The precise etiology of osteonecrosis is still unknown, but many hypotheses have presented; interruption of the blood supply, direct cytotoxic effect, increased intraosseous pressure and decreased venous return.

Whatever the caused or the starting point, and whatever the pathologic process, blockage of the osseous microcirculation with intramedullary stasis appears to be the common denominator.

In the present study, our purpose is to examine the microvascular structural changes and corresponding pathological changes of rabbit's femoral head by disturbance of lipid metabolism resulting from the administration of a large dose of the steroid.

The results were as follows;

1. In the study group (steroid-treated); there was a relatively increased empty lacuna within the rabbit's femoral head subchondral bone at 3 weeks in contrast with the control group. (control : 10.72%, study : 20.8%, $P < 0.01$).
2. Early definite marrow necrosis was found since 3 weeks, a marrow focal osteonecrosis since 5 weeks, and roentgenographically osteoporosis since 5 weeks in the study group.
3. In the histological study, the more degenerative vascular changes were found in the subchondral plate as weekly time was elapsed (H & E), and the subchondral vessels were filled with fat in most of the steroid-treated group (Oil-red O).
4. In the microangiographic study, the changes of vascular pattern of the subchondral area was found in the more steroid treated group. ie, it was shown to be dissimilar in size, irregularly spaced and not orderly arranged side by side in a line with disappearing focal vascular shadow.

Key Words : Early changes, Steroid induced, Femoral head.

본 논문의 미세혈관 조영술 실험을 위해 Canada에서 내한하여 수고하여 주신 Mr. George Leung께 감사드립니다.

서 론

알코올 중독, 고노산증 (hyperuricemia), Gaucher병, sickle cell hemoglobinopathies, 감압병 (decompression sickness) 등은 흔히 골괴사를 유발할 수 있는 병으로 알려져 있으며, 이밖에 여러 경우등이 많지만, steroid와 관련되어 골괴사가 일어나는 것을 Pietrogrande⁴³⁾가 처음 발표한 이래, 그후 여러학자들이 동물실험 및 임상연구에서 이와 관련된 골괴사를 연구보고 하였다^{9, 15, 41)}. 골괴사의 기전은 아직 확실치 않으나, 지방색전에 의해 혈액 공급이 막혀 온다는 설^{1, 9, 14, 15, 18, 19, 31)}, 직접적으로 조직세포에 독소 작용을 일으킨다는 설^{6, 20, 33, 34)}, 골내 압력이 증가하여 혈관공급이 차단된다는 설^{7, 10, 27)} 등의 가설이 보고되고 있다.

최근 Spencer 등⁴⁹⁾은 steroid로 치료된 신이식 환자에서 고관절 증상이 없이 사망한 사체의 대퇴골두에 미세혈관조영술을 실시하여 그 원인을 규명한바, 국소혈관손상으로 인하였다고 보고한바있다. 이에 저자는 이를 더 추시하기 위해 steroid로 처리된 가토의 대퇴 골두를 선택하여, 미세혈관조영술 및 조직학적 검사를 하여 일정기간 관찰하여 몇가지 의미있는 소견을 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

동일한 환경에서 사육된 8개월 이상 지난 성인 백색가토 (New Zealand rabbits) 30마리를 실험대상으로 삼았다. 가토 체중은 3.8kg-4.2kg 까지 평균 4.0kg이었으며 암수구별은 3마리를 제외한 27마리 모두 수컷이었다.

2. 실험방법

실험대상 가토중 대조군 50마리를 제외하고 인체에 신장 이식후 제공되는 steroid (1.5-3mg/kg/day cortison acetate)와 합당한 용량의 depomedrol (methyl prednisolone) 2.7mg/kg을 매 주간격으로 최단 1주에서 최장 9주까지 가토의 근육내에 주사하였고, steroid에 의한 감염을 방지하기위해 동시에 benzathine penicillin 60만 단위를 함께 근주하였다.

실험군 가토는 시간이 경과함에 따라 상당한 체중감소와 활동저하를 보여주었고, 사육중 사

Table 1. Number of weekly sacrificed rabbits

Weeks of sacrifice (Wk)	Duration of sacrifice (day)	Number		
		Steroid-treated	Died	Control
1	7-14	2		1
2	14-21	3		
3	21-28	3	1	1
4	28-35	2		
5	35-42	4	1	1
6	42-49	2		
7	49-56	2	2	1
8	56-63	2		
9	63-70	1		1
		21	4	5(30)

망한 4마리를 제외하고, 대조군을 포함하여 실험에 사용된 가토는 1주간격으로 9주까지 희생하여 도표에 표시하였다 (Table 1).

실험가토 26마리를 희생전에 희생전에 방사선사진으로 대퇴 골두의 성장판유무를 확인한 후, Nembutal 30mg/kg을 정맥마취시킨 가토의 복부대동맥 및 정맥을 절개 노출하여, 한쪽 총장골동맥 및 정맥을 결찰한후, 30% 농도를 만든 조영제 (baropaque®)를 주입기를 이용하여 80-100mm Hg 압력하에 미세혈관조영술을 실시하였다.

실험군 3마리, 대조군 1마리는 조영정도를 비교하기 위해 indian ink을 사용하였다. 그후 실험에 사용된 가토의 하지 혈관 분포를 확인하기 위하여 X선 촬영하였고, 그후 24시간 동안 냉장고에 냉각고정시킨후 가토의 대퇴골을 일부 연부조직이 부착된 상태로 추출하고, 골조충충 유무를 확인하기 위하여 X선 촬영을 한후 10% Formalin에 고정하고, 24시간후 대퇴전자 부위에서 lipshaw safer bone saw를 이용 절단하여 절편을 만든후 10% H₂O₂로 탈색 및 Spalteholz방법으로 탈수과정을 거쳐 Spalteholz용액에 넣어, 미세혈관 상태를 육안 및 미세수술 현미경하에서 관찰하였다.

미세혈관조영술을 실시하지 않고 반대편 대퇴골두는 반으로 절단하여 한쪽부위는 H & E 염색, 또한쪽 부위는 Oil red O 염색을 하였다. 그리고 5주, 7주된 대조군 및 실험군 가토의 신장 및 간을 추출하여 육안으로 확인한 후, Oil red O 염색을 하였다.

실험 결과

1. 가토의 외견상 소견

Steroid에 처리된 가토의 외형은 시간이 경과함에 따라 활동성이 저하되고, 체중감소는 실험전보다 평균 28%의 감소를 보여주었다.

2. 부검소견

실험군은 피하 지방조직의 감소를 보여 주었고, 복강내 복수 및 주위조직의 염증소견을 보여 주었다. 신장과 같은 외견상 대조군과 비교하여 steroid에 장기간 처리된 가토일수록 황색의 색깔로 변하였고 약간 커져 있었다.

3. 대퇴골두의 외견상 소견

대퇴골두의 형태는 대조군과 비교하여 외견상 특이한 변화가 없었다.

4. 방사선 소견

골조송중의 정도를 확인하기 위하여 대퇴골을 추출하여 X-선 촬영을 한 결과 대조군에 비하여 골송중 소견은 5주에서 부터 볼수 있었다 (Fig. 1)

5. 대퇴골두의 조직학적 소견

1) 간 및 신장은 대조군에 비해 실험군에서 Oil red O염색으로 지방축적소견을 볼수 있었다.

2) 연골하골부위 empty lacuna의 백분율

H & E 염색표본을 고배율 (X 400) 하에서 인위적으로 10군데를 선택하여 수술 계측한후, empty lacuna의 수를 전체로 나누어 %를 결정하였는데, 대조군은 평균 10.72%, 실험군은 평균 20.8%로 대조군에 비해 상대적으로 증가된 것을 보여주었다($P < 0.01$), (Fig. 2).

3) 연골하혈관 (subchondral vessels)의 변화

대조군에서 Oil red O염색으로 지방이 뚜렷이 발견되지 않았으나 (Fig. 3-a), 실험군에서는 지방으로 미세혈관이 완전히 폐쇄된 소견과, 일부는 혈관의 부분적인 지방 폐쇄소견을 보였다 (Fig. 3-b).

Fig. 1. Radiography of control and 5 weeks steroid treated rabbit femur; In contrast with control, 5 weeks rabbit femur was shown relatively osteoprotic change.

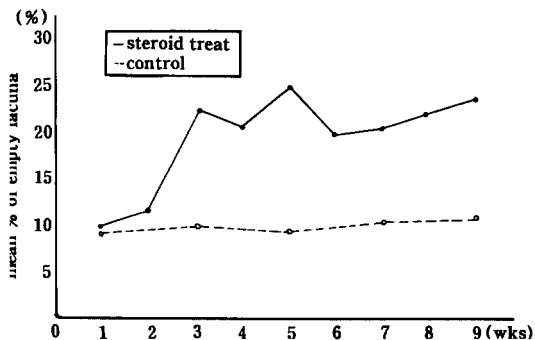


Fig. 2. % of empty lacuna weekly observed in subchondral plate.

Fig. 3A. Histology of femoral head subchondral area (Oil red O stain). Control (X200): No fat within the subchondral small vessels.

Fig. 3B. 5 weeks steroid treated (X100): Subchondral vessels were filled with fat.

Fig. 4A. Histology of femoral head subchondral area (H & E). Control (X100): No specific findings within subchondral vessels.

Fig. 5A. Histology of femoral head marrow area (H & E). Control (X100): Regular fatty size and many hematopoietic cells.

Fig. 4B. 7 weeks steroid treated (X100): Vascular degeneration changes (Fibroblast proliferation, Hyaline degeneration) were found.

Fig. 5B. 3 weeks steroid treated (X200): Increased fatty cell size and fat cyst formation. Also, marked decreased hematopoietic cells and myxoid degeneration.

H & E염색으로 대조군(Fig. 4-a)과 비교하여 미세혈관의 변성소견(섬유모세포증식, 초자양변성등)이 장기간 steroid에 처리된 가토일수록 증가되었다(Fig. 4-b).

4) 골수(marrow)내 변화

대조군(Fig. 5-a)과 비교하여 전반적으로 기간이 증가될수록 조혈세포의 소실과 함께 골수내 지방세포 크기가 커지고, 부분적으로 불규칙하게 커진지방 낭종의 수가 증가하였다. 3주 후부터 확실한 골수 괴사소견을 볼수 있으며(Fig. 5-b), 5주부터 부분적인 골괴사소견을 보았다(Fig. 5-c)

6. 대퇴골두의 미세혈관조영소견

표본을 spalteholz 용액에 넣어 loupe 안경(4배)으로 관찰하고, 이를 미세수술 현미경하에 관찰하였다. loupe안경하에서 실험군에서는 여러 표본에서 부분적인 혈관결손을 보여 주었으나 전반적인 혈관분포의 모양을 대조군과 비교관

Fig. 5C. 5 weeks steroid treated (X200): Definite osteonecrotic findings were shown as osteocytic death within trabecular bone and necrotic debris.

찰하기는 어려웠다(Fig. 6).

미세수술 현미경하에서 1주간격으로 관찰하여 특히 연골하부위 혈관의 분포상태에 대한

Fig. 6. Microangiography (Zoom lens). It was difficult to interpretation what was the difference between the control and study group. Local skipped blood supply area was found in some specimens.

Fig. 7B. Control:(Indian ink):Vessels are arranged as if a series of fountains were arranged in such a fashion that the spray from any one fell into the rising columns of its neighbors on all sides (X20).

소견을 보여 주었다(Fig. 7-c, d, e, f, g).

결 론

비외상성 골괴사의 원인으로 여러가지 학설이 많지만 확실한 유발요인은 아직까지 정립이 되어 있지 않다.

원인으로 골조송증(osteoporosis), 과응고 작용(hypercoagulability), 혈관염(vasculitis), 지방색전증(fat embolism), 직접적 세포내 독소작용(direct cytotoxic effect), 골수내 지방조직의 확대에 의한 골내압력의 증가와, 이와동반된 정맥울혈 등이 제안되고 있다. 그렇지만 모든 경우에서 골괴사가 일어나는 것은 아니고 증상이 없이 맥관재생(revascularization)이 일어나서 임상적인 문제없이 경과가 지나갈수도 있고¹¹⁾, 일부학자는 신이식술에 따른 steroid로 치료된 경우 골괴사가 3-40% 발생하였다고 발표한바 있다^{3,24)}.

Arlet²⁾는 조직학적으로 골괴사를 4형으로 분류

Fig. 7A. Microangiography of subchondral area Microscopic finding) Control:The subchondral capillaries are very similar in size and are regularly spaced and ordered side by side in a line within the subchondral plate (X20).

변화를 발견할 수 있었다. 즉, 대조군(Fig. 7-a, b)과 비교하여 실험군에서는 부준적으로 정상 혈관 분포의 결손과 함께, 혈관의 크기가 균일하지 않고, 불규칙하게 연골하쪽으로 향하는

Fig. 7C-G. 4-9 weeks steroid treated: weekly subchondral capillaries are not similar in size and are irregularly spaced and disordered side by side in a line within the subchondral plate with disappearing focal vascular shadow(X20).

하고 모든형이 같은 표본에서 동시에 발견될 수 있다고 하였으며, Rutishauser⁴⁴⁾는 회복과정은 어느 stage에서도 일어날 수 있다는 것을 실험적으로 증명하였다.

골조송증과 관련하여 미세골절이 동반된다는

설에 관하여 Gold등²¹⁾은 그의 steroid투여 가토 실험에서 6주후에 확실한 골조송증을 발견하였다고 보고하였으나, Glimcher²⁰⁾은 고령인 경우에 정상적인 골조송증을 볼수 있고, 이것이 단독으로 골괴사의 원인이 되지는 않는다고 하였

다. 본 실험에서는 5주후부터 골 조송증을 확인할 수 있었다.

Kemper³⁵⁾는 혈관염과 동반하여 혈관폐쇄가 일어난다는 설을 주장하였고, Nisihio⁴²⁾과 Sug-ioka⁵⁰⁾는 혈관공급이 차단되어 골세포의 괴사가 일어나는 것은 분명하며, 혈관공급의 차단 원인으로 조직학적으로 동맥이나 세동맥의 협착 및 변성소견을 주장하였다. 그러나 Glimcher²⁰⁾는 혈관벽손상이 골괴사의 기본 원인이나 대퇴골두의 많은 부분으로의 혈액공급을 감소시키거나 폐쇄시킨다는 충분한 증거를 발견하지 못하였다고 하였다.

본연구에서는 H & E 염색으로 연골하 혈관의 폐쇄와 협착등 변성 소견이 steroid에 오래 처리된 가토일수록 증가되는 것을 관찰할 수 있었다.

직접적인 세포독소효과 (direct cytotoxic effect)에 의해 골세포의 괴사에 관한 설은, 여러 학자들^{5-8, 20, 22, 23, 25, 33, 34, 38, 39, 40, 45, 46)}에 의해 주장되고 있는데, 골조직이 steroid에 의해 이미 심하게 손상을 받은 상태이거나, 신질환에 의해 이차적으로 손상을 받은 경우, 골세포는 비가역적인 방향으로 진행되어 결국 괴사를 초래되고, 특히 Glimcher²⁰⁾는 대퇴골두의 골세포는 부분 혈관 분포 (marginal blood supply)에 의해 세포 영양 공급과 독소물질 제거에 보조를 맞출 수 없기 때문에 더 민감하다고 하였다. 본 연구는 이에 관해 추시하지는 못하였다.

골내 압력의 증가에 의한 원인으로는 처음 Johnson²⁹⁾이 주장하였고, 여러 학자^{1, 10, 11, 27, 28, 29, 37, 47)}에 의해 연구 되었는데, steroid에 의한 지질대사가 일어나고, 이로 인해 골수내 지방조직의 변성이 일어나며, 지방조직의 확대와 함께 결국 폐쇄된 대퇴 골두강 (close femoral head cavity)내에 압력이 증가하여 골내 혈액 순환을 감소 시킨다고 하였다. 그렇지만 Jones³²⁾는 이것이 초기원인 보다는 중간단계의 이차적인 효과로 설명하였고 Wang⁵²⁾은 실험에서 3주후부터 골내 압력의 증가를 발견하였고, 6-8주 후부터 혈액공급의 감소를 보여주었다고 하였다⁵³⁾.

대부분 현재까지 실험 소견상 초기에 골괴사보다 골수내 괴사가 선행소견으로 알려져 있으나 최근 어떤 학자는^{26, 48)} 인체의 증상이 없는 대퇴골두 (sient hip)에서 연골하 골내 골세포의 괴사가 최근 소견으로, 이때 골수내 병변을 발견할 수 없었다고 하였다.

본 실험에서는 확실한 골수내 괴사가 3주후

부터 보였으며, 국소적인 골수내 망상골 괴사는 5주후부터 보였다.

Kenjora³⁶⁾은 골괴사의 원인으로 축적된 세포 긴장설 (accumulative cell stress theory)을 발표하고 원인으로 다양성 (multifactoral)으로 보고, 여러 원인들이 복합적으로 작용하여 불가역적인 세포사망을 초래한다고 하였다.

지질대사의 이상으로 지방색전증^{4, 9, 17, 19, 30, 40)}이 현재까지 골괴사의 가장 합리적인 설로 설명되고 있다.

steroid에 비해 비정상적인 지질대사가 일어나고 간에 지질이 침착되며, 고지질현증 및 지방색전증이 생기는데, 지방색전이 간, 신, 폐 등에서 발견되었고⁴⁰⁾, 장골의 말단부에 지방이 침착되는 소견^{11, 19, 21)} 및 지방색전 주위의 골세포의 괴사를 발견하고, 시간이 경과할수록 연골하부위 골내 골세포의 빈 열공 (empty lacuna)의 수가 증가되는 것을 증명하였다^{10, 11)}. 일부 저자들은 혈관이 연골하 부위쪽으로 90도 올라간 후 정맥을 통해 180도 돌아오는 분포 때문에 말초 색전의 가능성의 기회가 증가된다고 주장하였다^{13, 20)}. 그렇지만 Cruess¹⁰⁾는 연골하 흡수 변화 (subchondral resorption)를 실험가토에서 발견할 수가 없었다고 하였으며, 그 이유로 가토는 steroid에 매우 민감하여 저항력이 없어서 오랜기간 생존시킬 수 없었다고 하였다. 또 Cruess¹²⁾는 연골하 경색 (subchondral infarction)이 말기에 발견 된다고 하였으며, Glimcher²⁰⁾는 지방색전의 축적에 의해 연골하부 골조직과 주위 거친 망상골의 혈관이 막힌다는 설명에 대해, 지방색전에 의한 폐쇄된 부위의 상부쪽, 즉 이쪽은 광범위한 혈관 분포가 존재하는 곳으로, 이곳에 커다란 골괴사가 발견 되는 것으로 비추어 의문을 제기 하였다.

저자는 본 연구에서 steroid투여후 대조군에 비해 실험군에서 empty lacuna수의 증가를 발견할 수 있었으며, Oil red O염색으로 연골하적은 혈관내에 지방이 침착되는 소견을 발견하였으나, 일정기간 시간이 증가될수록 지방에 의해 혈관의 폐쇄가 증가되는 소견은 비교 관찰할 수 없었다.

정상인의 대퇴두부 혈관 분포를 Trueta⁵¹⁾에 의해 처음 설명되었는데, 마치 여러개의 분수가 서로 줄을 지어 배열되어 물을 품는 것처럼 연골하 부위로 향한다고 하였고, 조직학적으로 전모세관 고리 (precapillary loop)는 골수에서 나와서 연골하부위 골내 관을 통과하여 하나의

넓은 고리를 형성하고, 석회화 연골 (calcifying cartilage)의 심 표면에서 미세혈관가지와 후모세혈관 세정맥 (postcapillary venules)은 전모세관 고리로 관을 통과하여 골수내로 돌아 온다고 한다.

본 연구에서는 미세 혈관 조영술, 소견상, steroid에 오래 처리된 가토의 연골하 혈관의 모양이 변화한 것을 보여 주었는데, 정상 연골하 혈관의 모습이 크기가 비슷하고, 규칙적으로 배열되어 연골하 쪽으로 향하는 소견과는 달리, 주행방향이 불규칙하고 혈관크기가 동등하지 않았으며, 부분적으로 혈관손실 부위를 보여 주었고, 규칙적으로 연골하 쪽으로 향하여 배열되지 않았다. 이는 아마도 steroid에 의한 지질대사가 일어나서 지방 색전증 및 미세혈관 변성이 말초 부위 혈관 폐쇄에 관여하는 것으로 생각되었다.

저자의 본 연구에서는 9주까지 생존이 가능한 가토를 통해 X선 소견이나 조직학적으로 신생골 형성을 보여주지 않았으며, 이는 Ficat¹⁶⁾의 분류에 의거 Stage I까지의 silent hip stage로 간주되었다.

결 론

본 실험의 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군에 비해 steroid로 처리된 실험군에서 연골하골 내에 빈 열공 (empty lacuna)수가 3주부터 상대적으로 증가된 소견을 보였다 (대조군 10.72%, 실험군 20.8%, $p < 0.01$).

2. 실험군에서 초기의 확실한 골수 괴사소견은 3주부터 관찰하였고, 망상골내 국소골 괴사소견은 5주부터 관찰되었으며 X-선 소견상 골조송증은 5주부터 관찰되었다.

3. 조직학적 검사상, H & E염색하에서 연골하 골내의 미세혈관들의 변성소견은 steroid에 장기간 처리된 가토일수록 증가되는 것을 관찰하였고, Oil red O 염색으로 대조군에 비해 실험군에서 연골하 혈관내 지방으로 충만되어 있는 것을 관찰하였다.

4. 미세혈관 조영술에서 steroid에 장기간 처리된 가토에서 연골하부위에 정상혈관 분포의 결손과 함께 주행방향 및 배열이 불규칙하였다.

Acknowledgement

*Chief Technician, Laboratory of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

REFERENCES

- 1) Arlet, J. and Ficat, P.: *Diagnostic de 1, Osteo-necrose Femoro-capitale Primitive au Stade I (Stade pre-radiologique)*. Rev. Chir. Orthop. 54: 637-648, 1968.
- 2) Arlet, J. and Durroux R.: *Diagnostic Histologique Precoc de l'Osteonecrose Aseptique de la tete Femoralae le forage Biopsie*. in: Premier Symposium International de Circulation Osseuse. Toulouse, Paris: INSERM, 1973.
- 3) Bewick, M., Stewart, P.H. and Rudge, C.: *Avascular Necrosis of Bone in Patients undergoing Renal Allotransplantation*. Clin. Nephrol., 5: 66-72, 1978.
- 4) Boettsher, W.C., Bonfiglio, H.H., Hamilton, R.F. and Smity, K.: *Non-traumatic Necrosis of the Femoral Head. I. Relation of Altered Hemostasis to Etiology*, J. Bone and Joint Surg., 52-A: 312-321, 1970.
- 5) Boksenbaum, M. and Medelsom, C.G.: *Aseptic Necrosis of the Femoral Head Associated with Steroid Therapy*, JAMA, 184: 262, 1963.
- 6) Bouteiller, G., Arlet, J., Blasco, A., Vigoi, F. and Elefterion, A.: *In Osteronecrosis of the Femoral Head Avascular; Bone Blood Flow Measurements on Femoral Parts after Long-term Treatment with Corticosteroids; Bone Circulation: 53-57, 1984.*
- 7) Bravo, J.F., Herman, J. H. and Smith, C.J.: *Musculoskeletal Disorders after Renal Homotransplantation. A Clinical and Laboratory Analysis of 60 cases*, Ann., Intern. MED., 66-87, 1967.
- 8) Brigga, W.A., Hampers, C.L., Merrill, J.P., Hager, E.B., Willson, R.E., Birtch, A.G. and Murray, J. E.: *Aseptic Necrosis in the Femur after Renal Transplantation*, Ann, Surg., 175: 282, 1972.
- 9) Cruess, R.L., Blennerhassett, J., Macdonald F.R., Maclean L.D. and Dossetor J.: *Aseptic Necrosis Following Renal Transplantation*. J. Bone and Joint Surg., 50-A: 1577, 1968.
- 10) Cruess, R.L., Ross, D. and Crawshaw, E.: *The Etiology of Steroid-Induced Avascular Necrosis of Bone. A Laboratory and Clinical*

- Study. Clin. Orthop.*, 113:178-183, 1975.
- 11) Cruess, R.L.: *Cortisone-induced AVN of Femoral Head*, *J. Bone and Joint Surg.*, 55B: 313-317, 1976.
 - 12) Cruess, R.L.: *Steroid-Induced Avascular Necrosis*. *Clin. Orthop.*, 130:86, 1979.
 - 13) Cruess, R.L.: *Osteonecrosis of Bone*, *Clin. Orthop.*, 208:30, 1986.
 - 14) Ficat, P., Arlet, J., Vidal, R. and Fournial, J.C.: *Resultats Therapeutiques du Forage-Biopsie dans les Osteonecroses Femorocapitales Primitives (100 cas)*. *Rev. Rhumat.*, 38:269-276, 1971.
 - 15) Ficat R.P. and Arlet, J.: *The Syndrom of Bone Ischemia*. In *Ischemia and Necrosis of Bone*, pp. 75-102, Edited and Adapted by D.S. Hungerford. Baltimore, Williams and Wilkins, 1980.
 - 16) Ficat, R.P.: *Idiopathic Bone Necrosis of the Femoral Head-Early Diagnosis and Treatment*. *J. Bone and Joint Surg.*, 67-B:93-99, 1985.
 - 17) Fisher, D.E., Bickel, W.H. and Holly, K. E. : *Histologic Demonstration of Fat Emboli in Aseptic Necrosis Associated with Hypercortisonism*, *Mayo Clinic Proc.*, 44:252, 1969.
 - 18) Fisher, D.E. and Bickel, W.H.: *Corticosteroid-Induced Avascular Necrosis. A clinical Study of Seventy-Seven patients*. *J. Bone and Joint Surg.*, 53-A:859-873, 1971.
 - 19) Fisher, D.E., Bickel, W.H., Holley, K.E. and Ellefson, R.D. : *Corticosteroid Induced Aseptic Necrosis. II, Experimental Study*. *Clin. Orthop. Orthop.*, 84:202-206, 1972.
 - 20) Glimcher, M.J. and Kenzora, J.E. : *The Biology of Osteonecrosis of the Femoral Head and it's Clinical Implication: III. Discussion of the Etiology and Genesis of the Pathological Sequelae; Comments on Treatment*. *Clin. Ortho.*, 140:273-312, 1979.
 - 21) Gold, E.W., Fox, O.D., Weissfeld, S. and Curtiss, P.M. : *Corticosteroid-induced AVN; An Experimental Study in Rabbits*. *Clin. orthop.* 135:272-280, 1978.
 - 22) Hall, M.C., Elmore, S.M., Bright, R.W., Pierce, J.C. and Hume, D.M.: *Skeletal Complications in a Series of Human Renal Allografts*. *JAMA*, 208:1825-1829, 1969.
 - 23) Harrington, K.D., Murray, W.B., Kountz, S.L. and Belzer, F.O.: *Avascular Necrosis of Bone after Renal Transplantation*. *J. Bone and Joint Surg.*, 53-A:203-215, 1971.
 - 24) Hawking, K.M.: *Avascular Necrosis of Bone after Renal Transplantation*. *N. Engl. J. Med.*, 294:397, 1976.
 - 25) Heiman, W.G. and Freiburger, R.H. : *Avascular Necrosis of the Femoral and Humeral Heads after High Dose Corticosteroid Therapy*, *N. Engl. J. Med.*, 276:272, 1960.
 - 26) Humpherys, S., Spencer, J.D., Tighe, J.R., Cumming, R.R. : *The Femoral Head in Osteonecrosis*, *J. Bone and Joint Surg. (Br)*, 71-205-8, 1989.
 - 27) Hungerford, D.S. and Zizic, T.M.: *Alcoholism Associated Ischemic Necrosis of the Femoral Head. Early Diagnosis & Treatment*. *Clin. Orthop.*, 130:144-153, 1978.
 - 28) Hungerford, D.S.: *Pathogenic Considerations in Ischemic Necrosis of Bone*. *Can. J. Surg.*, 24:583, 1981.
 - 29) Johnson, L.C.: *Histogenesis of Avascular Necrosis. Proceedings of the Conference on Aseptic Necrosis of the Femoral Head*. St. Louis, 1982.
 - 30) Jones, J. P., Jr., Engelman, E.P. and Najarian, J.S.: *Systemic fat Embolism after Renal Homotransplantation and Treatment with Corticosteroids*. *N. Engl. J. Med.*, 273-1453, 1965.
 - 31) Jones, J.P. Jr., Engelman, E.P.: *Osseous Avascular Necrosis Associated with systemic Abnormalities*. *Arthrit. and Rheumat.*, 9:728-736, 1966.
 - 32) Jones, J.P.: *Fat Embolism & Osteonecrosis*. *Ortho. Clinic of North America*. Vol. 16, No. 4:509-625, Oct. 1985.
 - 33) Kawai, K., Maruno, H., Watanabe, Y. and Hirohata K.: *Fat Necrosis of Osteocytes as a Causative Factor in Idiopathic Osteonecrosis in Heritable Hyperlipemic Rabbits*. *Clin. Orthop.* 153:273-282, 1980.
 - 34) Kawai, K, et al.: *Steroid Induced Accumulation of Lipid in the Osteocytes of the Rabbit*

- Femoral Head, Histochemical and Electron Microscopic Study*; J. Bone and Joint Surg., 67-A:755-762, 1985.
- 35) Kemper, J.W., Baggenstoss, A.H. and Slocumb, C.H.: *The Relationship of Therapy with Cortisone to the Incidence of Avascular Lesions in Rheumatoid Arthritis*, Ann. Intern. Med., 46:831, 1972.
 - 36) Kenzora, J.E. et al.: *Accumulative Cell Stress; The Multifactorial Etiology of Idiopathic Osteonecrosis*; Orth. of North America, Vol. 16, No. 4: Oct. 669-677, 1985.
 - 37) Lennex, D.W. and Hungerford, D.S.: *Pathology and Pathogenesis of Circulatory Disorder*; In Abramson, D.I. and Dorbin, P.B. (eds): *Blood vessels & Lymphatics in Organ Systems*. New York, Academic Press. 1984.
 - 38) Murry, R.O.: *Radiological Bone Changes in Cushing Syndrome and Steroid Therapy*, Br. J. Radiol., 33:1, 1960.
 - 39) Murry, W.R.: *Hip Problems associated with Organ Transplants*, Clin. Orthop., 90:57, 1973.
 - 40) Morgan, T.J.: *Cortisone-Induced Alterations in Lipid Metabolism: Morphologic and Serologic Observations in Rabbits*, Arch. Pathol., 73:300, 1962.
 - 41) Nielsen, H.E., Melsen, F. and Christensen, M.S.: *Aseptic Necrosis of Bone following Renal Transplantation: Clinical and Biochemical Aspects and Bone Morphometry*. Acta Med Scand., 202-27-32, 1977.
 - 42) Nisihio, A. and Yaskushiji, K.: *Legg-Calve-Perthes Disease-Histology and Treatment*. Yonago Acta Medica., 6:1, 1962.
 - 43) Pietrogrande, V., Mastomano, R.: *Osteopatia da Prolungato Trattamento Cortisonico*. Ortop Traumatol., 25:791-810, 1957.
 - 44) Rutishauser, E., Rhoner, A. and Held, D.: *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Ischämie auf den Knochen und das Mark*. Virchow's Arch [Path. Ant], 333:101, 1960.
 - 45) Silderberg, M. and Silderberg, R.: *Steroid Hormones and Bone*. In *Biochemistry and Physiology of Bone*. 2nd Ed., Vol. III. P404, New York. Academic Press., 1971.
 - 46) Smith, C.J. and Leidholt, J.D.: *Steroid Arthropathy of the Hip*, Clin. Orthop., 90:50, 1973.
 - 47) Solomon, L.: *Idiopathic Necrosis and Treatment*. Can. J. Surg., 24:573-578, 1981.
 - 48) Spencer, J.D. et al.: *Early Avascular Necrosis of the Femoral Head-Report of a Case and Review of the Literature*; J. Bone and Joint Surg., 68-B, 414-417, 1986.
 - 49) Spencer, J.D., Brookes, M.: *Avascular Necrosis and the Blood Supply of the Femoral head*; J. Bone and Joint Surg., 70-B:153-154, 1988.
 - 50) Sugioka, Y.: *Idiopathic Avascular necrosis of the Femoral Head*. J. Jap. Orthop. Assoc., 47:1021, 1973.
 - 51) Trueta, J. and Harrison, M.H.: *The Normal Vascular Anatomy of the Femoral Head in Adult Man*. J. Bone and Joint Surg., 35-B:442-461, 1953.
 - 52) Wang, G.J., Lennox D.W. and Roger, S.I.: *Cortison-Induced Intrafemoral Head Pressure Change and its Response to a Drilling Decompression Method*. Clin. Ortho., 159:274, 1981.
 - 53) Wang, G.J., Hubbard, S.L., Reger, S.I. et al.: *Femoral Head Blood Flow in Long Term Steroid Treatment (Study of Rabbit Model)*, P35-37. In Arlet, R.P. and Hungerford, D.S. (eds): *Bone Circulation*. Baltimore. Williams and Wilkins. 1984.