

の骨陰影の増強時期に明らかな相関を認めなかった。

4. 考察

単核球分画中には造血幹細胞・血管内皮前駆細胞・間葉系幹細胞が含まれており、血管新生や骨新生に関与する細胞源として注目されている⁴⁻⁶⁾。当科で行ったフローサイトメーターによる単核球分画液の質の評価でも、末梢血や骨髓液と比較して分画液中に血管内皮前駆細胞を含むCD34陽性細胞が多く存在することを確認している^{1,2)}。Tateishi-Yuyamaらは末梢動脈疾患による虚血肢への単核球移植について報告しており、CD34陽性細胞の18%に血管内皮系細胞の特徴を有するが、CD34陰性細胞中にbFGF・VEGF・angiopoietin-1のmRNA発現を認めており、血管新生にはCD34陽性細胞だけでなくCD34陰性細胞の関与も考えられると述べている⁷⁾。当科でも単核球とCD34陽性細胞の比較に関する実験的研究を行い、単核球・CD陽性細胞・CD陰性細胞を家兎大腿骨に移植して血管形成及び骨形成を比較しており、CD34陽性群と単核球群ではCD34陰性群に比し有意に血管新生や骨形成の増加を認めている⁸⁾。今回の調査では、単核球数と壊死領域の骨陰影の増強開始時期に明らかな関連が認められなかったことから、移植された単核球が十分に血管内皮系細胞に分化せず、壊死領域周囲の骨陰影の増強は単核球分画中に有する血管増殖因子の作用により生じている可能性が考えられた。今後は単核球分画中のgrowth factorについての解析も検討している。

5. 結論

ION症例における単核球分画中の細胞数及びCD34陽性細胞数を計測した。CD34陽性細胞数は病因・年齢・壊死体積率・移植後の骨陰影の増強時期との関連を認めなかった。

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7. 参考文献

- 1) 山崎琢磨, 安永裕司, 寺山弘志, 石川正和, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核球移植の短期成績. Hip Joint 33: 35-39, 2007
- 2) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髓単核球移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成18年度報告: 110-13
- 3) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg 77-B: 34-41, 1995
- 4) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 275: 964-67, 1997
- 5) Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop 405: 14-23, 2002
- 6) Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. J Bone Joint Surg 86-A: 1153-60, 2004
- 7) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells. A pilot study and a randomized controlled trial. The Lancet 360: 427-35, 2002
- 8) CD34陽性骨髓単核細胞による血管新生と骨形成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成17年度報告書: 173-75

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植の短期成績

山崎琢磨、寺山弘志、石川正和、濱木隆成、越智光夫（広島大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科）
安永裕司（広島大学大学院医歯薬学総合研究科人工関節・生体材料学）

特発性大腿骨頭壊死症に対し、骨壊死部への血管・骨再生を目的として 2005 年 7 月より骨髄単核球移植を行ってきた。対象は術後 6 ヶ月以上経過した 18 例 24 関節であり、平均手術時年齢は 42 歳、平均経過観察期間は 16 ヶ月である。骨頭圧潰は 18 関節 (75%) に進行を認めず、2mm 未満の圧潰を 3 関節に、2mm 以上の圧潰を 3 関節に認めた。また術後 1~4 ヶ月頃より骨壊死部の骨吸収の出現を 10 関節に認めた。

1. 研究目的

我々は特発性大腿骨頭壊死症 (ION) に対し骨壊死部への血管・骨再生を目的として 2005 年 7 月より骨髄単核球 (単核球) 移植を導入し、低侵襲な治療法として本法の有用性を報告してきた^{1,2)}。単核球移植の手術適応として、両側例で片側の骨切り術や人工関節置換術と同時に、反対側に骨頭圧潰を認めない症例に対し本法を試みてきた³⁾。また一部の症例において、重篤な既往症のために従来手術治療が困難な場合にも本法を行った。これまでにを行った単核球移植の短期成績について報告する。

2. 研究方法

A. 対象

ION に対し単核球移植を行った症例のうち術後 6 ヶ月以上経過した 20 例 28 関節を対象とした。症例の内訳は、女性 8 例、男性 12 例、平均手術時年齢は 41 才 (17~64 才)、誘因はステロイド性 12 例、アルコール性 6 例、狭義の特発性 2 例であった。術前病期は Stage 1 が 2 関節、Stage 2 が 22 関節、Stage 3A が 4 関節、術前病型は Type B が 2 関節、Type C-1 が 10 関節、Type C-2 が 16 関節であった。渥美らの方法に準じた MRI による平均壊死体積率は 25% (3~48%) であり⁴⁾、発症から手術までの平均期間は 9 ヶ

月 (2~33 ヶ月)、平均経過観察期間は 16 ヶ月 (6~28 ヶ月) であった。また反対股には骨切り術を 8 関節に、THA を 3 関節に、人工骨頭置換術を 1 関節に同時に行い、血管柄付腸骨移植を 1 関節に細胞移植前 1 ヶ月時に行っている。

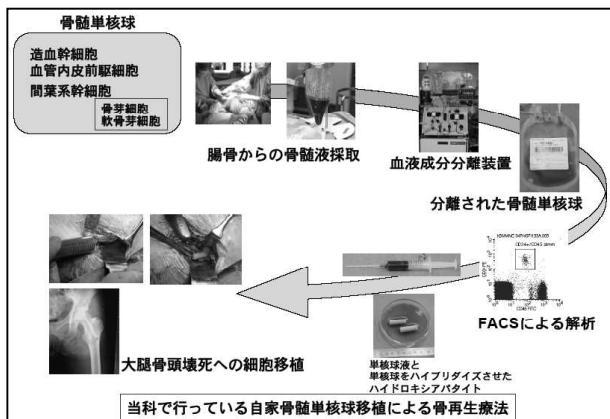
B. 方法

1) 単核球の単離

手術開始時に腸骨稜より骨髄液を約 700ml 採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置 (Spectra, Gambro) を用いて骨髄液より単核球を含む分画液 (約 30~40ml) を抽出した。分画液中の総単核球数は約 2×10^9 個であった。移植の足場材料として連通気孔を有する hydroxyapatite: Neobone (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IHA) を用いることとし、分画液を IHA に浸潤させて移植に使用した (図 1)。

2) 手術方法

大転子遠位から大腿骨頭の壊死領域に向けて軟骨下骨の直下までイメージ下に 6~10mm 径でドリリングを 2 カ所に行い、単核球分画液を浸潤させた円柱状の IHA を骨孔よりに挿入し、骨壊死部へ移植した (図 1)。



【図 1】

3) 評価項目

臨床評価は日整会股関節機能判定基準(以下 JOA score)を、X線学的評価として骨頭圧潰の進行、骨壊死部の骨陰影の増強、壊死体積率の変化、及び骨壊死部の骨吸収の有無の項目について評価した。また術後の骨頭圧潰の進行と他の因子との関連についても調査した。統計学的には Spearman's rank correlation を用い、有意水準を 5%として相関関係を判定した。

3. 研究結果

JOA score は術前 65 点が術後 76 点へと改善していた。

骨頭圧潰は 20 関節(71%)で進行を認めず、2mm 未満の進行を 5 関節に、2mm 以上の進行を 3 関節に認めた。骨頭内の修復層の骨陰影増強を 26 関節(93%)に認め、3~6 ヶ月頃より増強する傾向にあった。壊死体積率は全例とも経時的な減少を認め、特に術後 6~12 ヶ月頃にかけて著明な減少傾向にあった。また術後経過中に骨壊死部の骨吸収像を 10 関節(36%)に認め、術後 1~4 ヶ月より出現していた。また術後の骨頭圧潰の進行と有意な関連のある因子として、手術時年齢($P=0.04$)と術前病型($P<0.01$)が挙げられた。

4. 症例供覧

症例 1:18 才女性、狭義の ION で左股の病期は Stage 2、病型は Type C-1、壊死体積率は 15%であった。右股には骨頭回転骨切り術を行い、同時に左股に単核球移植を行った。移植後 3 ヶ月より修復層の骨陰影の増強を認めるようになり、経時的に壊死領域の著明な縮小を認め、病型は Type B へと移行した

(図 2)。



【図 2】症例 1 18 才女性 単純 X 線

A: 術後 2 ヶ月 B: 術後 3 ヶ月 C: 術後 9 ヶ月 D: 1 年 9 ヶ月

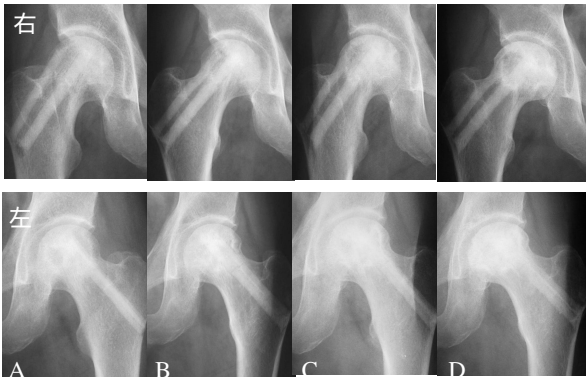
症例 2:34 才女性、アルコール性 ION で左股の病期は Stage 2、病型は Type C-1、壊死体積率は 17%であった。右股には広範な骨壊死を認めたため血管柄付き腸骨移植を行い、その 1 ヶ月後に左股に対して単核球移植を行った。移植後 3 ヶ月頃より移植した IHA の陰影が中枢側まで増強し、術後 9 ヶ月頃より壊死領域に部分的に骨陰影の増強する部位が認められた。また修復層の硬化像が顕著となり、荷重部外側の軟骨下骨の骨陰影も増強してきた(図 3)。



【図 3】症例 2 34 才女性 単純 X 線

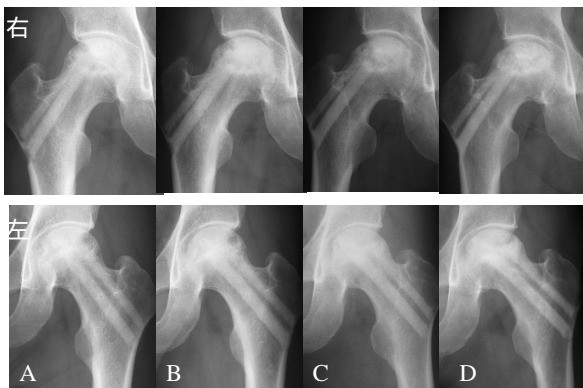
A: 術後 1 ヶ月 B: 術後 3 ヶ月 C: 術後 9 ヶ月 D: 2 年 3 ヶ月

症例 3:64 才男性、ステロイド性 ION で両股とも病期は Stage 2、病型は Type C-2、壊死体積率は右 33%、左 39%であり、両側に単核球移植を行った。右股には骨頭に軽度の陥没を認めるものの非進行性であり、修復層及び軟骨下骨において硬化像の増大を認め、術後 1 年 8 ヶ月経過した現在でも圧潰の進行は生じていない(図 4)。



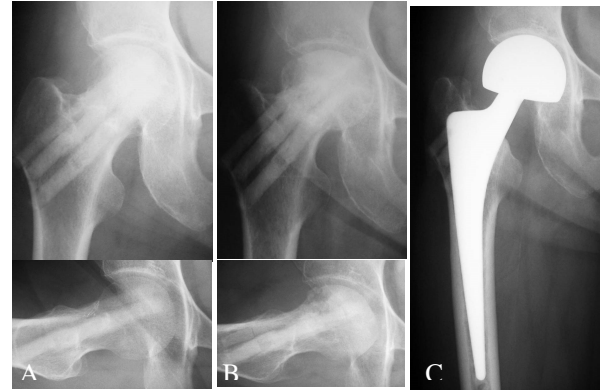
【図4】症例3 64才男性 単純X線
A:術後1ヵ月 B:術後3ヵ月 C:術後9ヵ月 D:術後1年8ヵ月

症例4:42才男性、ステロイド性IONで病期は右Stage 3A、左Stage 2、病型は両側ともType C-2、壊死体積率は右21%、左20%であり、両側に単核球移植を行った。右骨頭には術前より陥没を認めていたが、術後の新たな圧潰の進行を認めず、両側とも修復層の硬化像の増大に伴う壊死領域の縮小を認めている(図5)。



【図5】症例4 42才男性 単純X線
A:術後1ヵ月 B:術後3ヵ月 C:術後9ヵ月 D:術後1年7ヵ月

症例5:56才女性、ステロイド性IONで右股の病期はStage 2、病型はType C-2、壊死体積率は48%であり、左股には骨頭圧潰が生じていたため人工骨頭置換術を行い、右股に対して単核球移植を行った。広範な骨壊死のため、大腿骨外側から骨孔を3箇所を作成して細胞移植を行ったが、術後4ヵ月時より骨頭圧潰の急速な進行を来し、術後7ヵ月時に人工骨頭置換術を余儀なくされた(図6)。



【図6】症例5 56才女性 単純X線
A:術後1ヵ月 B:術後4ヵ月 C:術後7ヵ月

5. 考察

IONに対する単核球移植の有用性についてHernigouらは単核球が骨芽細胞やその前駆細胞を供給しうることを⁵⁾、Gangjiらは単核球が血管内皮前駆細胞や間葉系幹細胞の供給や血管新生因子の分泌に関与することを述べている⁶⁾。我々もフローサイトメーターを用いた単核球分画液の質的評価にて、末梢血や骨髄液に比し血管内皮前駆細胞を含むCD34陽性細胞が多く存在することを確認し、平成18年度の本会議にて報告した²⁾。また単核球移植の際により多くの細胞を骨壊死領域に留めるために、scaffoldとして骨伝導能に優れ気孔間連通構造により細胞活性の維持が可能なIHAを併用し⁷⁾、特に骨壊死の外側縁や壊死の深い領域を狙った移植を行い骨頭圧潰の防止を目指してきた。今回の研究結果から、単核球移植後早期に骨壊死領域における骨吸収が生じるとともに、徐々に修復層の骨陰影の増強が認められるようになり骨修復の過程を辿ることが考えられた。しかし骨吸収による骨壊死部の脆弱性が生じるために骨頭圧潰の進行する可能性が危惧され、また細胞移植時に作成する骨孔の大きさによっても荷重部の脆弱性が助長されうる。このため、骨孔は最細のIHAを用いてできる限り縮小し、後療法として部分分荷による慎重な経過観察を行うとともに、骨吸収の発生期間に応じて圧潰予防効果を期待したalendronateの服用などの対策を講じることが⁸⁾、本法の成績向上に繋がると考えられる。

6. 結論

IONに対し、単核球移植を施行した症例の短期成績を報告した。細胞移植後の骨頭圧潰の進行を予防するためには移植後早期の慎重な経過観察を要す

ると考えられ、今後更に症例を蓄積して手術適応を明確にする必要がある。

Yoshikawa H. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head?. Clin Orthop 443: 273-79, 2006

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) 山崎琢磨, 安永裕司, 寺山弘志, 石川正和, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. Hip Joint 33: 35-39, 2007
- 2) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成18年度報告:110-13
- 3) Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Ito Y, Ishikawa M, Adachi N, Ochi M. Transplantation of bone marrow mononuclear cells enables simultaneous treatment with osteotomy for osteonecrosis of the bilateral femoral head: Two case reports. Med Sci Monit in press.
- 4) 朝倉靖博, 平沼泰成, 渥美敬, 柁原俊久, 玉置聡, 中村健太郎, 加藤英治, 渡辺実. Stage 1特発性大腿骨頭壊死症の壊死体積について. Hip Joint 31: 393-96, 2005
- 5) Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop 405: 14-23, 2002
- 6) Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Tougouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. J Bone Joint Surg 86-A: 1153-60, 2004
- 7) Ito Y, Tanaka N, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Agung M, Ochi M. Bone formation using novel interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramic hybridized with cultured marrow stromal stem cells derived from Green rat. J Biomed Mater Res 69: 454-61, 2004
- 8) Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J,

ステロイドが骨壊死後の骨再生に及ぼす影響

高野玲子、徳永邦彦、近藤直樹、伊藤知之、遠藤直人

(新潟大学大学院医歯学研究科機能再建講座整形外科学分野)

ステロイド性大腿骨頭壊死症(以下 ION)患者では、原疾患に対しステロイド剤を継続投与されている場合が少なく、ION に対する治療に対する影響を無視することはできない。我々は Norman 変法で作成したラット ION モデルに術後 7 日目よりメチルプレドニゾロン(以下 MPSS)を 100mg/day/kg を連続 5 日間殿筋内投与し、術後 14・42 日目に脱灰パラフィン切片を作成し、骨壊死後の骨再生に与える影響を大腿骨骨幹端部で観察し、組織学的に検討した。HE 染色では術後 42 日目にコントロール(C)群で正常骨髄の再生と添加骨形成が見られたのに対し、ステロイド投与(S)群では髓腔内は線維芽細胞様細胞で充満し添加骨形成は見られなかった。また、術後 42 日目に骨幹端部で TRAP 陽性巨細胞や ALP 免疫染色陽性細胞が観察されたのは C 群のみだった。MPSS は骨壊死後の骨修復を遅延させる可能性があることが考えられた。今後 MPSS を使用している患者への ION 治療を行う際には骨再生の遅延の可能性を考えて配慮する必要があり、また、細胞治療や遺伝子治療など、ION に対する新しい治療法を考案する際には、ステロイド使用患者に適応しても骨再生を遅延させうる影響に打ち勝つ内容であることが要求されると考える。

1. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症の患者では治療開始時や治療中に原疾患に対するステロイドを使用している場合が少なく、その骨に対する影響は無視できない。本研究ではラット阻血性大腿骨頭壊死(以下 ION)モデルを用いて、ステロイドが骨壊死の骨再生過程に与える影響を組織学的に検討した。

2. 研究方法

材料は雌 Wister 系ラット、retired、体重平均 330g (298 ~ 366g)28 匹を用いた。大腿骨頭壊死は全身麻酔下に Norman 変法を用いて作成した¹⁾²⁾。左大腿骨大転子より前方 1/3 の外転筋群を剥離し前方関節包を切開、円靭帯切離後、股関節を脱転し、パイポアを用いて大腿骨頭部を全周性に電気凝固して大腿骨頭への栄養血管を遮断する。股関節を整復し関節包・外転筋群を可及的に修復した。術後 7 日目より 11 日目まで連日 5 日間、コントロール群(以下 C 群)には生理的食塩水を、ステロイド群(以下 S 群)には MPSS を 100mg/day/kg 殿筋内投与した。感染予防のため術後 6 日目から 13 日目までセファゾリンナトリウムを 100mg/day/kg 腹腔内投与した。術後 14 日目と

42 日目に大腿骨頭を採取した。脱灰パラフィン切片を作製し、骨幹端部について組織学的評価を行った。組織学的評価にはヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRAP)染色、アルカリフォスファターゼの免疫染色を行った。

3. 研究結果

1. HE 染色(図1)

術後 14 日目は両群とも骨幹端部には empty lacuna が観察され、完全に骨壊死に陥っており添加骨形成は見られなかった。C 群では骨幹端部の髓腔は線維芽細胞様組織が充満していたが、S 群は赤血球が充満していた。術後 42 日目になると C 群では旺盛な添加骨形成が観察され、髓腔内には正常骨髄が再生していた。一方 S 群では添加骨形成はほとんど見られず、骨壊死像が残存しており、髓腔内は線維芽細胞様組織が充満していた。

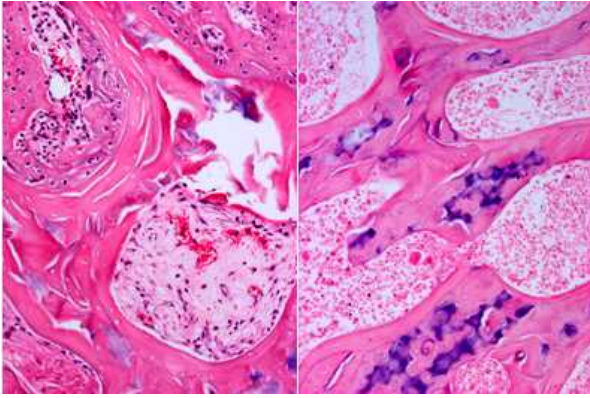


図1 HE 染色 ×100 左)C 群 右)S 群
上段)術後 14 日目 下段)術後 42 日目

2. TRAP 染色

術後 14 日目は両群とも TRAP 陽性細胞は骨幹端部には見られなかったが、大腿骨頸部の壊死と健常骨の境界部に TRAP 陽性の多核巨細胞が集積していた(図2)。術後 42 日目では C 群は骨幹端部にも TRAP 陽性多核巨細胞が集積して観察されたが、S 群ではほとんど見られなかった(図3)。

3. ALP の免疫染色(図4)

術後 14 日目では両群とも骨幹端部に ALP 陽性細胞は観察されなかった。術後 42 日目では添加骨形成の見られた C 群では添加骨表面の lining cell や立方状骨が細胞には強い ALP 染色性を認めた。術後 42 日目の S 群では ALP 陽性細胞は見られなかった。

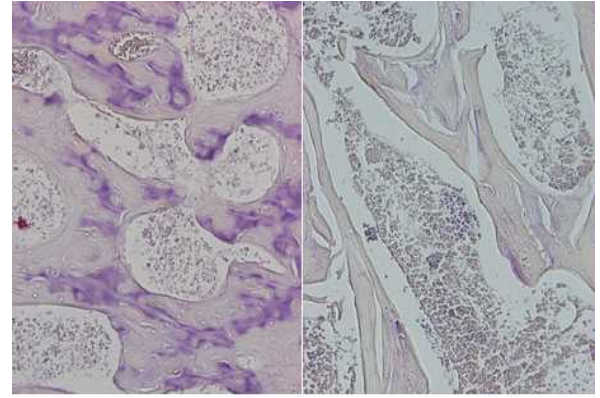


図2 術後14日目 TRAP 染色 ×100
左)C 群 右)S 群
上段)骨幹端部 下段)境界部

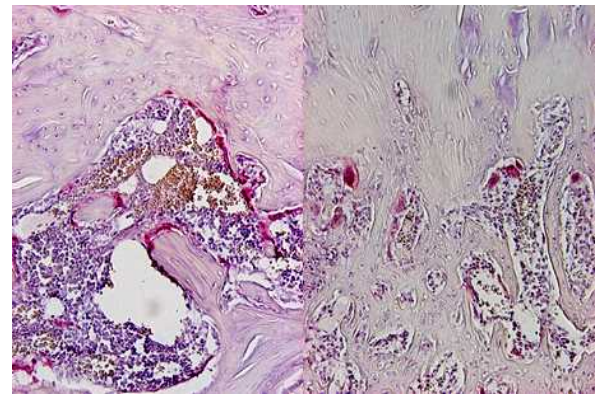
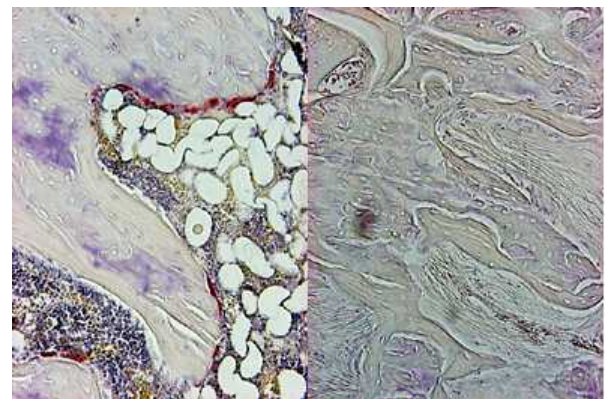


図3 術後42日目 TRAP 染色 ×100 (骨幹端部)
左)C 群 右)S 群



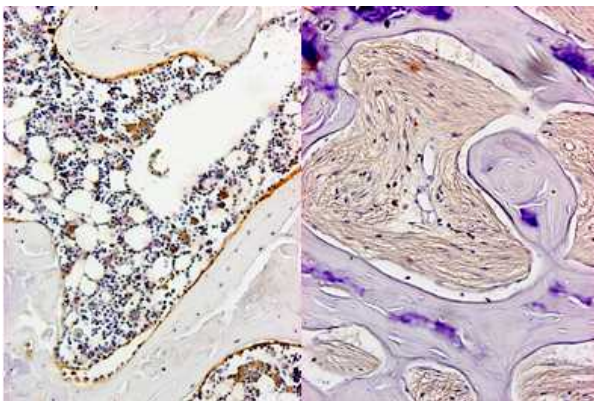
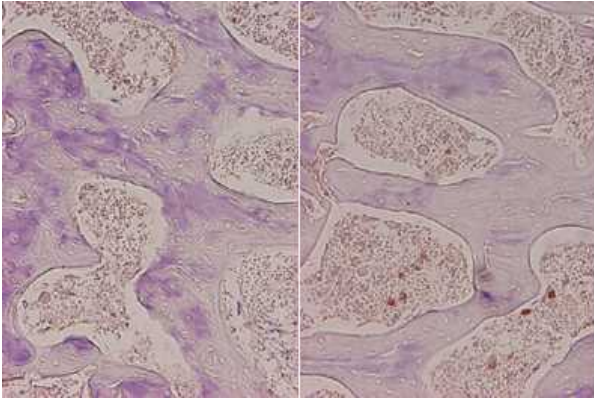


図4 ALP免疫染色 ×100

左)C群 右)S群

上段)術後14日目 下段)術後42日目

4. 考察

ステロイドの骨形成に与える影響は、過剰量で抑制されると理解されている。グルココルチコイド過剰投与により骨芽細胞数の抑制や骨形成にかかわるインスリン増殖因子 (IGF-) の転写抑制が、骨形成抑制の原因とされている³⁾。本研究でもS群では術後42日目のHE染色では添加骨形成がほとんど認められず、ALP染色陽性細胞も見られなかったことから、C群に比し骨形成は抑制されていたと考える。

ステロイドの骨吸収に与える影響も、過剰量で抑制されると理解されている。Jeeらはラットにコルチコステロイドを5日間投与した場合、低容量1~5mg/kg/dayでは骨吸収亢進により脛骨骨幹端の骨量が減少するが、高容量の20~75mg/kg/dayでは骨吸収が減少したと述べている⁵⁾。またDempsterらは新生児ラットは骨細胞にグルココルチコイドを投与した場合グルココルチコイドレセプターを介して破骨細胞のアポトーシスが誘導されたと報告している⁶⁾。

ステロイドの骨髄再生に及ぼす影響について、近藤らはラット骨髄損傷モデルにMPSSを

100mg/kg/dayで3日間投与したところ、骨形成・骨吸収とも抑制されていたことを報告している⁷⁾。その中でMPSSは破骨細胞数には影響せず、波状縁形成に影響を及ぼしている可能性を述べている。本研究でもS群は骨形成・骨吸収ともに抑制されていたが、術後42日目の骨幹端部の破骨細胞数はC群に比して明らかに少ない点が近藤らの報告とは異なっていた。また、術後42日目のS群では骨幹端部の正常な骨髄の再生が見られなかった。本IONモデルは外傷性阻血モデルであり、骨髄損傷モデルに比べて血流再開が遅延すること、破骨細胞は骨髄中の造血幹細胞から分化することで知られるがS群は骨幹端部に破骨細胞が供給されにくい状態にあったことが原因として考えられる。よってMPSSは壊死後の骨髄内血行の再生を遅延に影響している可能性がある。

ステロイドが血管新生に及ぼす影響について原田らは、ラット in vitro 血管モデルにデキサメサゾンを作らせると、間葉系細胞である myofibroblastic cell のコラーゲン合成抑制を介して著明に血管新生を抑制作用を及ぼすことを報告し、グルココルチコイドが血管の修復阻害作用を有する可能性を述べている⁸⁾。またWolffらはラットの脳へ glioma, gliosarcoma を移植したところ、デキサメサゾン投与群で腫瘍内血管の密度が小さいことを報告している⁹⁾。赤池らはグルココルチコイド過剰状態では血管内皮細胞の NO bioavailability の低下による血管内皮機能障害が引き起こされ、大腿骨頭内の微小循環の破綻が生じる結果IONが発症する可能性を報告している。本研究で観察されたS群での骨幹端部骨髄内の血行の再開が遅延には、これらの血管の修復阻害作用や血管内皮機能障害が関与している可能性があると考えられる。

ステロイドが過剰投与されている状態ではステロイドが直接骨芽細胞による骨形成や破骨細胞による骨吸収を抑制するという機序のほかに、骨髄内血行再開の遅延にともなう骨吸収・骨形成の抑制という機序の存在が示唆された。結果、MPSSは骨壊死後の骨再生は遅延させる可能性が考えられる。

現時点で本研究は定性的な観察しか行っていないが、今後添加骨や破骨細胞数などの定量性評価やC群とS群の骨髄内血行の差を定性的・または定量的に評価できる手法を継続して行い、検討することになっている。

今後MPSSを使用している患者へのION治療を行う際には骨再生の遅延の可能性を考えて治療法に配

慮する必要がある。また、細胞治療や遺伝子治療など、ION に対する新しい治療法を考案する際には、ステロイド使用患者に適応しても骨再生を遅延させうる影響に打ち勝つ内容であることが要求されるところ。

5. 結論

MPSS は骨壊死後の骨再生を遅延させる可能性がある。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 研究発表

高野玲子, 徳永邦彦, 近藤直樹, 北原洋, 伊藤知之, 伊藤雅之, 宮坂大, 遠藤直人. ラット大腿骨頭壊死モデルにおけるステロイドの骨修復への影響, 第 33 回 日本股関節学会、東京、2006.10.27.

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Norman D, Reis D, Zinman C et al. Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat; an experimental model of avascular osteonecrosis in the skeletally immature individual or Leg- Perthes disease. *Int J Exp Pathol* 79:173-181, 1998
- 2) 北原洋, 徳永邦彦, 伊藤知之, 伊藤雅之, 近藤直樹, 高野玲子, 遠藤直人. ラット大腿骨頭壊死モデルにおける骨再生. 別冊整形外科 骨壊死 最新の診断と治療: 2 - 7, 2005
- 3) Scatt A, Bertram P, Br äutigam M. The role of glucocorticoid and prostaglandin E2 in the recruitment of bone marrow mesenchymal cells to the osteoblastic lineage; positive and negative effects. *Calcif Tissue Int* 59:156-162, 1996

- 4) Delany AM, Canalis E: Transcriptional repression of insulin like growth factor by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology* 136:4776-4781, 1995
- 5) Jee WSS, Park HZ, Roberts WE et al. Corticosteroid and bone. *Am J Anat* 129: 477-480, 1970
- 6) Dempster DW, Moonga BS, Stein LS et al. Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis. *J Endocrinol* 154: 397-406, 1997
- 7) Kondo N, Tokunaga K, Ito T et al. High dose glucocorticoid hampers bone formation and resorption after bone marrow ablation in rat. *Microscopy research and technique* 69: 839-846, 2006
- 8) 原田育生. 血管新生におよぼすグルココルチコイドの影響. *日整会誌* 66:763-770, 1992
- 9) Wolff JE, Molenkamp G, Hotfilder M et al. Dexamethasone inhibits glioma-induced formation of capillary like structures in vitro and angiogenesis in vivo. *Klin Padiatr* 209(4); 275-277, 1997
- 10) 赤池雅史, 松本俊夫. 血管内皮細胞に対するステロイドの影響と大腿骨頭壊死. 別冊整形外科 骨壊死-最新の診断と治療:25-29, 2005