

무혈성 골괴사가 발병한 악성 림프종 6예

연세대학교 의과대학 내과학교실

서형찬 · 한지숙 · 김범석 · 이 석
정소영 · 민유홍 · 고윤웅

= Abstract =

Avascular Necrosis of Bone Complicating Treatment of Malignant Lymphoma

— Report of 6 cases —

Hyung Chan Suh, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., Bum Seok Kim, M.D., Seok Lee, M.D.
So Young Chong, M.D., Yoo Hong Min, M.D. and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Several reports have documented the association of avascular necrosis (AVN) of bone and the treatment of malignant lymphoma with steroid-containing chemotherapy. It is important to recognize these conditions, as they can be mistaken for those of lymphomatous involvement.

Cases: This report describes the experience at the Severance hospital over a 10-year period with 6 patients in whom AVN developed during or following treatment of malignant lymphoma. Four patients of non-Hodgkin's lymphoma and two of Hodgkin's disease were treated with steroid-containing chemotherapy. The predominant symptom is pain on motion or weight bearing. Symptoms leading to diagnosis of AVN developed between 5 and 27 months after starting prednisolone(mean 17.8 months), and the mean cumulative dose of prednisolone to the onset of AVN was 4,447 mg(range, 1,800~9,490 mg). All but one were involved in both hip joint. Diagnosis was based on the radiologic appearance, and in the majority radiographic changes consistent with AVN were present at the time of presentation of symptoms. Four patients received total hip replacement and two had conservative care.

Conclusion: Patients with malignant lymphoma who developed pain on joint during or after the use of steroid-containing chemotheapry should be carefully investigated with MRI and radionuclear bone scan for early diagnosis and proper management.

Key Words: Avascular necrosis, Malignant lymphoma, Steroid

서 론

악성 림프종은 최근 진단방법이 보다 체계화되고 정확해짐에 따라 그 빈도가 증가되고 있는 추세이며, 치료면에서도 복합화학요법 및 방사선 치료 등이 발전하면서 장기생존을 가능케 하는 대표적인 종양의 하나가 됨에 따라 치료후 발생할 수 있는 합병증에 대한 관심이 점차 증대되고 있다. 악성 림프종 자체 혹은 치료와 연관된 합병증으로는 이차성암, 감염증, 신부전, 고칼슘혈증, 종양세포용해증, 골수괴사, 전신포피괴사, 불임증, 스위트 증후군, Castleman씨 병 및 무혈성 골괴사 등이 있다(1~4).

무혈성 골괴사는 축부순환이 불량한 골조직으로의 혈액순환이 차단되는 경우 발생하며, 부위별로는 대퇴골두가 가장 흔히 침범되고, 그외 상완골두, 대퇴골과상돌기 등에서도 발생한다. 이 질환의 원인으로는 관절의 외상성 탈구와 골절, Gaucher씨 병, 겸상적혈구 빈혈, 알콜중독, 통풍, 방사선 조사 및 스테로이드의 장기 사용 등을 들 수 있으며, 악성 림프종 환자에서는 스테로이드나 세포독성 항암제, 방사선 치료가 골괴사의 병인에 판여할 것으로 추정되나 현재까지 명확한 유발기전은 정립된 바 없다(5). 악성 림프종에서 발생하는 무혈성 골괴사는 골의 림프종 침윤으로 오진될 수 있는 바, 정확한 조기진단을 통한 적극적인 치료를 시행하는 것이 중요하다 할 수 있다. 악성 림프종에서 복합화학요법이나 고용량의 스테로이드 투여후 발생한 무혈성 골괴사에 대한 외국의 보고는 있어 왔으나(1~4, 6~14) 현재까지 국내에서의 보고는 없는 바, 저자 등은 세브란스 병원에서 악성 림프종으로 진단받고 치료후 병발된 무혈성 골괴사 6예의 임상양상과 치료 및 경과에 대해 검토하였다.

증례

1985년 1월부터 1994년 12월까지 세브란스병원

에 내원하여 악성 림프종으로 진단받은 환자 764 예중 무혈성 골괴사가 병발된 6예를 대상으로 임상양상, 검사소견 및 치료반응 등을 조사하였다. 환자의 증상 및 단순 골 방사선 검사, 동위원소 골주사 등의 방사선학적 진단을 통하여 무혈성 골괴사를 진단하였으며, 수술을 시행한 경우에서는 병리학적 소견으로 확진하였다. 무혈성 골괴사와 연관성이 있는 인자를 알아보고자 복합화학요법의 종류와 방사선 치료 여부, 투여된 스테로이드의 총량 및 평균 일일 사용량(스테로이드 총량/사용기간) 등을 검토하였다(Table 1).

1) 연령 및 성별

환자의 연령은 21세에서 60세로 다양하였으며 (평균 37세), 성별은 남자 4예, 여자 2예이었다. 무혈성 골괴사가 있었던 6예중 4예는 비호지킨 림프종이었으며, 2예는 호지킨병이었다.

2) 증상 및 임상소견

대상환자 6예 모두에서 운동시 혹은 체중부하시 고관절부위의 통증을 주소로 내원하였으며, 이중 1예에서는 내원 3개월전 시행한 동위원소 측영상 무혈성 골괴사로 진단받았으나 치료받지 않고 지내던 중 고관절부위의 통증이 발생되어 내원하였다. 악성 림프종의 진행 혹은 재발을 의심할 만한 이학적 소견은 관찰되지 않았으며, 대상환자 6예 모두에서 무혈성 골괴사가 고관절의 대퇴골두에 국한되어 발생하였으며, 이중 5예에서는 양측에 발생하였다.

이들 환자에게 시행된 복합화학요법으로는 비호지킨 림프종에서 BACOP(bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)과 MACOP-B (methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin)가 각각 2예, 호지킨 병에서는 C-MOPP(cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone)과 C-MOPP-ABVD(adriamycin, bleomycin, vincristine, dacarbazine)가 각각 1예에서 시행되었고, 대상환자중 4예에서 방사선 요법이 함께 시행되었는데 이중 2예에서는 고관절

Table 1. Summary of patients

Case	Diagnosis	Sex /Age	Duration* (months)	Total steroid(mg)	Total steroid/day(mg)	Chemotherapy regimen	Radiation regimen /Port	Involved dose(rad)	Hip,both	III	Ficat bone	Management
1	NHL [†] , stage II A T-cell dominant	M/60	5	1,920	61.9	BACOP	Inverted Y, mantle	4,500	Hip,both	III	Conservative care	
2	NHL, stage III B diffuse histiocytic	M/40	23	2,010	80.4	BACOP	Mantle	4,000	Hip,both	III	THR [‡] , both	
3	NHL, stage III B diffuse large cell	F/33	27	4,675	45.8	MACOP-B			Hip,both	III	THR, both	
4	NHL, stage IV B diffuse mixed cell	M/21	23	9,490	54.2	MACOP-B	Paraaortic	1,080	Hip,both	III	Conservative care	
5	HD [§] , stage II AE Nodular sclerosis	F/21	8	6,725	45.4	C-MOPP-ABVD			Hip,both	III	THR, both	
6	HD, stage II A Lymphocyte predominant	M/45	21	1,800	75.0	C-MOPP	3,450	Hip,left	III	THR, left		
							Inverted Y					

* duration between starting steroid and symptoms onset leading to diagnosis of avascular necrosis

[†] non-Hodgkin's lymphoma[‡] total hip replacement[§] Hodgkin's disease

Fig. 1. (A) Plain radiograph of both hip shows advanced changes of bone necrosis with sclerosis, partial collapse and irregularity of contour. (B) Postoperative radiograph following total hip replacement.

부위가 포함된 방사선 요법을 시행받았다. 복합 화학요법 시작일로부터 무혈성 골괴사 증상이 발생되기까지 투여된 스테로이드 총량은 1,800 mg에서 9,490 mg(평균 4,447 mg), 평균 일일 사용량은 45.4 mg에서 80.4 mg으로 환자마다 다양하였으며, 스테로이드를 포함한 복합화학요법을 시작한지 평균 17.8개월(5~27개월)에 무혈성 골괴사의 증상이 나타났다. 모든 환자에서 고지혈증, 고요산혈증, 알콜중독증, 혈색소병, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창 등의 무혈성 골괴사와 연관된 질환은 없었으며, 임신 후 증상이 악화된 경우가 1예 있었다.

검사실 소견상 말초혈액검사 및 혈청 생화학검사는 모두 정상 범주였으며, 무혈성 골괴사의 진단을 위해 대상환자 6예 모두에서 단순 골 방사선검사가 시행되었고, 이중 4예에서는 동위원소 골주사, 1예에서는 핵자기 공명영상이 시행되었다. 단순 골 방사선검사상 무혈성 골괴사 증상을 보인 모든 환자에서 대퇴골두의 연골하 투명대와 골경화를 보이는 초기 소견 및 대퇴골두의 편평화 및 골붕괴 등 진행된 소견이 관찰되었으며 (Fig. 1), 동위원소 골주사를 시행한 4예중 증상이 나타나기 3개월 전에 시행한 1예에서는 대퇴골두로의 동위원소 집적이 관찰되었고, 증상 발생 후 시행한 나머지 3예에서는 무혈성 골괴사 부위의 동위원소 집적이 소실되면서 주위의 집적이 증가

되는 “doughnut sign” 소견을 보였다.

3) 치료 및 경과

대상환자 6예중 2예에서는 진통제 등을 이용한 대증요법을 시행받았으며, 4예에서는 대증요법에 반응 없이 증상이 악화되고 방사선학적 소견상 진행되는 소견이 있어 수술적 치료로 전 고관절 치환술(total hip replacement)가 시행되었다. 수술을 시행한 4예 모두에서 수술조직의 병리조직학적 소견으로 무혈성 골괴사를 확진할 수 있었으며, 이후 임상증세의 호전과 함께 현재까지 악성 림프종의 재발없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 칠

악성 림프종 환자에서 무혈성 골괴사의 발생은 Idhe와 DeVita가 최초로 보고하였으며, 0.12~10%의 빈도를 보이고 있다(1,5,13,14). 이는 고관절이나 슬관절 등 체중이 부하되는 관절에서 호발하며, 특히 대퇴골두의 무혈성 골괴사는 7~29%, 양측성은 57~60%에 이른다. 무혈성 골괴사와 연관된 인자로는 호지킨 병 자체에 의한 골조직을 약화시키는 인자의 분비, 스테로이드 및 세포독성약물, 방사선 치료와의 연관성, Gaucher씨 병, 겸상적혈구 빈혈, 알콜중독, 통풍, 고요산혈증, 임신 등이 있으나 아직까지 그 정확한 원인 및 기

전은 규명되지 않고 있다(2,15,16).

스테로이드 제제는 무혈성 골괴사를 일으킬 수 있는 중요한 인자로 간주되고 있으며, 그 발생기전으로 몇 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째는 지방색전에 의한 무혈성 골괴사의 발병설로, 스테로이드 투여시 지방대사의 변화로 폐나 신장, 뇌 그리고 연골하 소동맥에 지방색전이 발생되고, 이로 인한 하버시안 말초혈관의 말단부위의 봉쇄가 골세포 괴사(osteocyte necrosis), 골단위(osteon)의 사멸, 라멜라간의 결합을 분리하는 것으로 설명하고 있다(17). 실제로 이러한 가설은 스테로이드 치료를 받은 환자에서 고지혈증의 발생이 스테로이드 사용량과 밀접하게 연관되어 있고, 지방간이 있는 환자에서 연골하 동맥폐쇄에 의한 무혈성 골괴사가 발생되며, 무혈성 골괴사가 발생된 이식환자에서 세포내부와 외부에 지방구(globule)가 발견된 것 등으로 뒷받침되고 있다(18). 둘째 가설은 스테로이드 사용에 의해 유발된 골다공증에 의해 골주의 미세골절이 유발되고 골주내 혈관이 파괴되어 골괴사가 초래된다는 것이다(19,20). 셋째는 혈관염 등에 의한 혈관벽의 영구적 혹은 일시적 손상이나 압력때문에 혈액순환이 감소되면서 괴사가 유발된다는 것이다(21). 이러한 기전 외에도 폐쇄된 공간에서 스테로이드에 의해 비후된 지방세포 등에 의한 골수강내의 압력증가로 동맥혈의 흐름이 감소되어 골 조직의 괴사가 올 수 있으며, 스테로이드에 의한 저혈기능의 부전도 가능한 원인으로 제시되고 있다(5,21~23).

본원에서 1985년부터 1994년까지 악성 림프종으로 진단받은 764예의 환자중 무혈성 골괴사가 발생한 경우는 6예(0.78%)이었고, 모든 환자에서 스테로이드 제제로 prednisolone을 사용한 후 평균 17.8(5~27)개월에 무혈성 골괴사가 유발되었으며, 무혈성 골괴사 증상이 발생되기까지 투여된 스테로이드 총량 및 평균 일일 사용량은 환자마다 다양한 양상을 보였다. 이는 스테로이드 사용 후 대부분 24개월 이내에 무혈성 골괴사가 발생되며, 스테로이드 제제의 투여 용량 및 기간과는 뚜렷한 연관성이 없이 무혈성 골괴사의 발생이

가능하다는 대부분의 보고들과 일치되는 결과를 보였다(5~7,10,18,24). 현재까지 보고된 바에 의하면 무혈성 골괴사를 초래할 수 있는 prednisolone의 최소 용량은 480 mg(16 mg/일 × 30일)이며, 최소 투여기간은 7일(100 mg/일 × 7일)로써 저용량 혹은 단기간의 고용량의 스테로이드 투여 후에도 무혈성 골괴사의 발생이 가능함을 시사한다(18,25). 그러나 prednisolone의 평균 일일 사용량이 100 mg 이상일 경우 무혈성 골괴사의 발생빈도의 증가와 직접적인 연관성이 있다는 결과도 일부 제시되고 있는 바, 이에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다(5,26,27).

스테로이드 외에 cyclophosphamide, vincristine, procarbazine 등 세포독성약물이 무혈성 골괴사의 가능한 원인으로 제시되고 있으나, 현재까지의 보고에 의하면 세포독성약물과 무혈성 골괴사와의 직접적인 연관성 보다는 이들 약제와 병용되는 스테로이드에 의해 골괴사가 초래되는 것으로 추측되고 있다(13,28). 또한 방사선 치료와 무혈성 골괴사와의 연관성에 관해서도 아직 정립된 바 없으나, 평균 5,000cGy의 방사선 치료시 골괴사를 유발할 수 있으며, 대개는 방사선 치료후 2~3년 까지 발생되지 않는 것으로 보고되고 있다(29).

본 연구 결과, 무혈성 골괴사가 발생한 환자 6예 모두에서 복합화학요법시 스테로이드가 병용되었던 바 세포독성약물과의 직접적인 연관성을 규명하기는 힘들며, 또한 방사선 치료를 받은 4예 중 2예에서 고관절이 방사선 조사범위에 포함되었으나 각각 5개월, 21개월째 무혈성 골괴사가 유발되었던 점에 비추어 볼 때, 이에 의한 직접적인 무혈성 골괴사와의 연관성은 회박한 것으로 생각된다.

무혈성 골괴사는 체중부하시 침범부위의 찌르는 듯한 통증의 호소 및 운동제한 등의 임상양상과 단순 방사선검사, 동위원소 골주사, 핵자기 공명영상 및 조직학적 검사 등을 통하여 진단하게 된다. 무혈성 골괴사의 위험인자를 지닌 환자에서 관절 부위의 통증을 보이는 경우 이 질환의 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 특히 고관절의

경우 단순 방사선검사상 전후영상과 함께 frog-leg 자세로 측면촬영을 함께 시행하여 “crescent sign”이나 골봉괴의 유무를 확인하여야 한다. 동위원소 골주사는 단순 골 방사선검사상 병변이 보이기 전에 이상소견을 관찰할 수 있어 초기의 선별 검사로 유용하게 사용될 수 있으며, 대개 후기영상에서 경색된 부위의 동위원소 집적결손과 함께 주변부위의 동위원소 집적을 보이는 “doughnut sign”이 나타난다(30). 혁자기 공명영상은 무혈성 골괴사의 진단에 있어 현재까지 가장 정확한 방법으로 인정되고 있으며, 초기 소견으로는 T1 중심 영상에서 정상과 경색골의 분리를 나타내는 저밀도의 단선이 관찰되며, T2 중심 영상에서 고밀도의 선이 저밀도의 단선내에 보이는 “double line sign”이 나타나게 된다(19). 특히 혁자기 공명영상은 단순 방사선검사상 음성이면서 동위원소 골주사가 비특이적인 소견을 보이는 단계의 무혈성 골괴사에서도 병변을 확인할 수 있어 초기 진단에 필수적이다(3).

본 연구에서는 대부분의 환자가 증상이 발생한 후 단순 골 방사선 검사 및 동위원소 골주사가 시행되었으며, 이들 모두에서 방사선학적 이상 소견이 뚜렷이 관찰된 바 혁자기 공명영상은 시행하지 않았다. 그러나 동위원소 골주사를 시행한 환자중 1예에서는 증상이 나타나기 전에 대퇴골두의 동위원소 침착이 관찰되었던 점으로 미루어 볼 때, 향후 악성 림프종으로 진단받고 스테로이드를 포함한 복합화학요법을 시행받은 환자에서는 치료시작후 적어도 3개월째부터는 무혈성 골괴사의 가능성을 항상 염두해야 하며, 무혈성 골괴사시 나타나는 증상이 있을 경우에는 적극적인 단순 골 방사선 검사 및 동위원소 골주사를 통한 선별검사의 시행, 그리고 이를 검사상 특이한 소견이 관찰되지 않을 때에는 혁자기 공명영상상을 통한 초기 병변의 가능성을 확인하고자 하는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

무혈성 골괴사는 임상양상 및 방사선학적 검사 소견에 따라 단계별 분류가 가능하며, 이는 질환의 정도에 따른 적절한 치료방침 및 예후를 결정

하는 중요한 요인이라 할 수 있다(21,31~37). 무혈성 골괴사의 자연경과에는 이견이 많으나, 초기 단계의 환자가 치료를 받지 않는 경우 2년이내에 85%이상에서 골봉괴가 일어나며 50~80%에서는 양측성으로 진행하므로 적절한 치료방침이 이루어져야 한다(35,38~40). 치료방법으로는 크게 비수술적 요법과 수술적 요법으로 나눌 수 있으며, 비수술적 요법으로는 체중부하 제거 및 물리치료, 혈관확장제(예: ergoloid mesylate, nifedipine 등)를 이용한 약물요법, 전기자극요법 등이 시도되고 있고, 수술적 요법으로는 중심감압법(core decompression), 골절개술(osteotomy), 골이식(bone graft), 관절성형술(arthroplasty) 및 관절치환술 등이 있다(37~42). 현재까지의 치료방침은 초기 병변일 경우에는 비수술적 요법을 선호하고 있으나 최근 침범부위의 골절개술 혹은 골이식의 시행에 대한 긍정적인 결과가 보고되고 있어 이에 대한 관심이 증대되고 있으며, 진행된 병변일 경우에는 관절성형술 혹은 관절치환술과 같은 적극적인 수술요법을 고려하는 것을 원칙으로 하고 있다(42).

본 연구 결과 무혈성 골괴사로 진단받은 환자 모두에서 증상 발현 당시 Ficat등(32)의 기준에 의하면 grade III의 임상양상 및 방사선학적 소견을 보였으며, 이중 수술요법을 시행받은 4예에서는 수술후 증상이 현저하게 호전되었던 반면 수술요법을 거부하여 약물요법에만 의존한 환자 2예에서는 증상이 호전되지 않고 점점 악화되는 양상을 보였다. 따라서 악성 림프종으로 치료 중이거나 치료받은 환자에서 무혈성 골괴사가 발생된 경우 환자의 연령과 기저질환, 신체활동 요구량 및 병변의 진행 정도에 따른 적절한 치료가 시행되어야 하며, 특히 진행된 무혈성 골괴사 병변을 보이는 경우에는 수술적 요법을 통한 보다 적극적인 치료가 요구되는 바이다.

결 론

악성 림프종 환자에서 무혈성 골괴사와 명확한

상관성이 있는 인자는 규명되지 않았으나 스테로이드를 포함한 복합화학요법이 주기적으로 투여됨을 고려할 때 치료 도중 혹은 치료후 발생할 수 있는 무혈성 골괴사의 가능성을 항상 염두해야 하며, 증상이 나타날 경우에는 적극적인 단순골 방사선 검사, 동위원소 골주사 및 핵자기 공명영상을 통한 초기 병변의 가능성을 확인하고, 진행정도에 따른 적절한 치료방침의 결정이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Engel IA, Straus DJ, Lacher M, Lane J, Smith J: Osteonecrosis in patients with malignant lymphoma; A review of twenty-five cases. *Cancer* 1981; 48: 1245-1250.
- Thorne JC, Evans WK, Alison RE, Fournasier V: Avascular necrosis of bone complicating treatment of malignant lymphoma. *Am J Med* 1981; 71: 751-758.
- Ratcliffe MA, Gilber FJ, Dawson AA, Bennett B: Diagnosis of avascular necrosis of the femoral head in patients treated for lymphoma. *Hematol Oncol* 1995; 13: 131-137.
- Buskila D, Thomson GTD, Klein M, Keystone EC: Avascular necrosis of bone mimicking symmetric polyarthritis in a patient with malignant lymphoma treated with high-dose steroids. *Isr J Med Sci* 1992; 28: 804-805.
- Mankin HJ: Nontraumatic necrosis of bone. *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479.
- Timothy AR, Tucker AK, Park WM, Cannell LB: Osteonecrosis in Hodgkin's disease. *Br J Radiol* 1978; 51: 328-332.
- Chan-Lam D, Prentice AG, Copplestone JA, Weston M, William M, Hutton CW: Avascular necrosis of bone following intensified steroid therapy for acute lymphoblastic leukemia and high grade malignant lymphoma. *Br J Hematol* 1994; 86: 227-230.
- Marsh JCW, Zonas A, Hows JM, Chapple M, Gordon-Smith EC: Avascular necrosis after anemia with anti-lymphocyte globulin and high dose methylprednisolone. *Br J Hematol* 1993; 84: 731-735.
- Taylor LJ: Multifocal avascular necrosis after short-term high-dose steroid therapy. *J Bone Joint Surg* 1984; 66: 431-433.
- Sweet DI, Roth DG, Desser RK, Miller RB, Ultmann JE: Avascular necrosis of the femoral head with combination chemotherapy. *Ann Int Med* 1976; 85: 67-68.
- Murphy RG, Greenberg MI: Osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer* 1990; 65: 1717-1721.
- Weiner ES, Abeles M: Aseptic necrosis and glucocorticosteroids in systemic lupus erythematosus: A reevaluation. *J Rheumatol* 1989; 16: 604-608.
- Idhe DC, DeVita VT: Osteonecrosis of the femoral head in patients with lymphoma treated with intermittent combination chemotherapy. *Cancer* 1975; 36: 1585-1588.
- Prosnitz LR, Lawson JP, Friedlaender GE, Farber LR, Pezzimenti JF: Avascular necrosis of bone in Hodgkin's disease patients treated with combined modality therapy. *Cancer* 1981; 47: 2793-2797.
- 한창동, 민병현, 김남현, 박기일, 김순일: 신장이식 환자에서 prednisolone이 무혈성 골괴사에 미치는 영향. *대한정형외과학회지* 1990; 25: 493-499.
- Harrington KD, Murray WR, Kountz SL, Belzer FO: Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *J Bone Joint Surg* 1971; 53: 203-215.
- Fisher DE, Bickel WH: Corticosteroid induced avascular necrosis. II: Experimental study. *Clin Orthop* 1972; 84: 200-206.
- Fisher DE, Bickel WH: Corticosteroid-induced avascular necrosis. A clinical study of seventy-seven patients. *J Bone Joint Surg* 1971; 53: 859-873.
- Glimcher MJ, Kenzora JE: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. *Clin Orthop* 1979; 138: 284-309.
- Creuss RL: Osteonecrosis of bone; current concepts as to etiology and pathogenesis. *Clin Orthop* 1986; 208: 30-39.
- Hungerford DS, Lennox DW: The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: Implications of the treatment. *Orthop Clin North Am* 1985; 16: 635-654.
- Wang BG, Sweet DE, Roger SI, Thompson RC: Fat changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg* 1977; 59: 729-736.
- Boettcher WG, Bonfiglio M, Hamilton HH, Sheets RF, Smith K: Non-traumatic necrosis of the femoral head. I. Relation of altered hemostasis to etiology. *J Bone Joint Surg* 1970; 52: 312-321.
- Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME: Osteonecrosis: Current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 47-69.

25. Anderton JM, Helm R: Multiple joint osteonecrosis following short-term steroid therapy. *J Bone Joint Surg* 1982; 64: 139-141.
26. O'Brien TJ, Mack GR: Multifocal osteonecrosis after short-term high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop* 1992; 269: 176-179.
27. Klippel JH, Gerber LH, Pollak L, Decker JL: Avascular necrosis in SLE. *Am J Med* 1979; 67: 83-87.
28. Obriest R, Hartmann D, Obrecht JP: Osteonecrosis after chemotherapy. *Lancet* 1978; 1: 1376-1377.
29. Langlands AD, Souter WA, Samuel E: Radiation osteitis following irradiation for breast cancer. *Clin Radiol* 1977; 20: 93-105.
30. Dumont M, Danais S, Tailleter R: "Doughnut" sign in avascular necrosis of the bone. *Clin Nucl Med* 1983; 9: 44-45.
31. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, Spitzer CE, Alavi A, Steinberg ME, Fallon M, Kressel HY: Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiol* 1987; 162: 709-715.
32. Ficat PR: Idiopathic bone necrosis of the femoral head; Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg* 1985; 67: 3-9.
33. Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR: A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg* 1995; 77: 34-41.
34. Ono K: Diagnostic criteria, stage and type of avascular necrosis of the femoral head (ANFH) of steroid induced, alcohol associated or idiopathic nature. In: Ono K ed, Annual Report of Japanese Investigation Committee for Intractable Disease. Avascular Necrosis of the Femoral Head. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare Press, 1986: 331-336.
35. Meyers MH: Osteonecrosis of the femoral head. Pathogenesis and long-term results of treatment. *Clin Orthop* 1988; 231: 51-61.
36. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM: Does lesion size affect outcome in avascular necrosis? *Orthop Transplant* 1993; 16: 706-707.
37. Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K: Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop* 1991; 268: 140-151.
38. Bradway JK, Morrey BF: The natural history of the silent hip in bilateral atraumatic osteonecrosis. *J Arthroplasty* 1993; 8: 383-387.
39. Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA: Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. *Clin Orthop* 1986; 207: 209-215.
40. Ohzono K, Saito M, Takaoka K, Ono K, Saito S, Nishina T, Kadowaki T: Natural history of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 68-72.
41. Takatori Y, Kokubo T, Ninomiya S, Nakamura S, Morimoto S, Kusaba I: Avascular necrosis of the femoral head. Natural history and magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg* 1993; 75: 217-221.
42. Mont MA, Hungerford DS: Current concepts review; Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg* 1995; 77: 459-474.