

Title	プロスタグランدينE1による乳児骨変化 二次性肥厚性骨関節症
Author(s)	富家, 文孝; 山本, 昭郎; 村上, 晃一 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(12), p. 1127-1136
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18225
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

プロスタグランジン E₁ による乳児骨変化 二次性肥厚性骨関節症

京都府立医科大学放射線医学教室

富家 文孝 山本 昭郎 村上 晃一
同 小児科学教室
浜岡 建城

(昭和57年1月18日受付)

(昭和57年4月2日最終原稿受付)

Bone changes in infants induced by Prostaglandin E₁ as secondary Hypertrophic osteoarthropathy

Fumitaka Tomiie, Akio Yamamoto and Kohichi Murakami

Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kenji Hamaoka

Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

Research Code No.: 505.8

Key Words: Prostaglandin E₁, Bone, Infant, Secondary
Hypertrophic osteoarthropathy

Prostaglandin E₁ (PGE₁) is well known to have a potent action to dilate infants ductus arteriosus (DA). So it is often used by the pediatric cardiologists for some of the congenital cyanotic heart diseases (CCHD) which needs the patency of DA to support life.

PGE₁ had been administered for a long period of time to two infants with CCHD intending DA patency. In their course, the patients developed marked generalized periosteal new bone formation, involving mainly the long tubular bones in association with digital clubbing, swelling and tenderness of the extremities. The bone changes and the symptoms are quite similar to those of secondary hypertrophic osteoarthropathy (HOA).

The reports of the bony alterations induced by PGE₁ are extremely rare. Only a few cases have been reported so far from Japan, though its actual occurrence may not be rare.

In this communication, we wish to present two cases of our recent experience, which showed characteristic hypertrophic bony changes, probably resulting from long-standing use of PGE₁ and discuss the possibility of PGE₁ as the causative substance of HOA seen in various conditions.

緒 言

プロスタグランジン E₁ (PGE₁) が新生児動脈管に対し強力な拡張作用を有することはよく知られた事実であり、動脈管開存が生命維持上必須である先天性心疾患に対し PGE₁ を使用するこ

とは小児循環器の分野では一般的となっている。著者らは2例の肺血流減少型先天性チアノーゼ性心疾患に対し動脈管開存を目的として PGE₁ を投与し、その経過中に長管骨を中心とした著明な骨膜反応を認めた。現在の PG の投与方法は投

与期間を短くし、早期に外科的動脈管開存固定術を行う方法が確立されてきているが、我々の経験した2症例は1979年という比較的早期の例で、PGを用いた最初の2例ということもあり、投与期間は長期となった。PGE₁による同様の骨変化について著者らの知る範囲では数例の報告があるが、日本では実際にはすでにかかなりの数が発生しているものと考えられる。しかし内外の文献を通じその詳細な報告はない。この論文ではこれらの2症例を供覧し、PGE₁が興味ある骨変化を引起すこと。そしてこれらの骨変化が従来 Hypertrophic osteoarthropathy (HOA) とよばれる疾患に該当する可能性が極めて高いこと。加えてこれらの骨変化を示した2例の基礎にある病態生理と PGE₁の骨に対する作用について述べたい。

症 例

症例1. 3カ月女児。体重増加不良、心雑音、チアノーゼを主症状としフアロー四徴症の疑いで入院した。胸部X線写真で肺血管影の減弱を、心電図で左軸変位を認めた。心血管造影で三尖弁閉鎖、卵円孔開存、心室中隔欠損、肺動脈弁狭窄が明らかとなり肺循環は主に動脈管により保たれていた。大血管転位は認めなかった。上記所見に基

づき三尖弁閉鎖症 Ib型と診断し動脈管閉鎖による肺血流減少を防ぐため PGE₁ を 0.025 μ g/kg/min. にて持続静注を開始した。PG投与開始後26日目の胸部X線写真にて肺血管影の改善の他、肋骨の幅の増大、鎖骨、上腕骨の骨膜反応に気づいた (Fig. 1)。Skeletal survey を行なったところ、上下肢の長管骨と中手骨の一部に著明な骨膜反応と骨膜性骨新生を認め、骨梁は不鮮明化しスリガラス状となっていた (Fig. 2, 3)。橈骨、尺骨では新生過骨は original bone と癒合しその辺縁は一部見えなくなっていた。足根骨の骨濃度は低下し、特に距骨、踵骨の皮質は菲薄化し内骨膜性骨吸収が強く疑われた (Fig. 2, 3)。しかし下顎骨を含め他の扁平骨、短管骨には変化を認めなかった。PG投与開始後74日目の骨シンチグラムでは病変部に一致して左右対称的かつ均等な強い集積を認めた (Fig. 4)。以上より病変の分布は四肢の長管骨を中心として一部の膜性骨にも及び、骨膜存在部に一致していることが判明した。PG投与期間と骨変化及び理学所見の経過は Fig. 5 である。PG投与開始後約一カ月に四肢軟部組織の腫脹と圧痛を、その後バチ状指を認め、骨変化像より二次性肥厚性骨関節症 (HOA) と診断した。

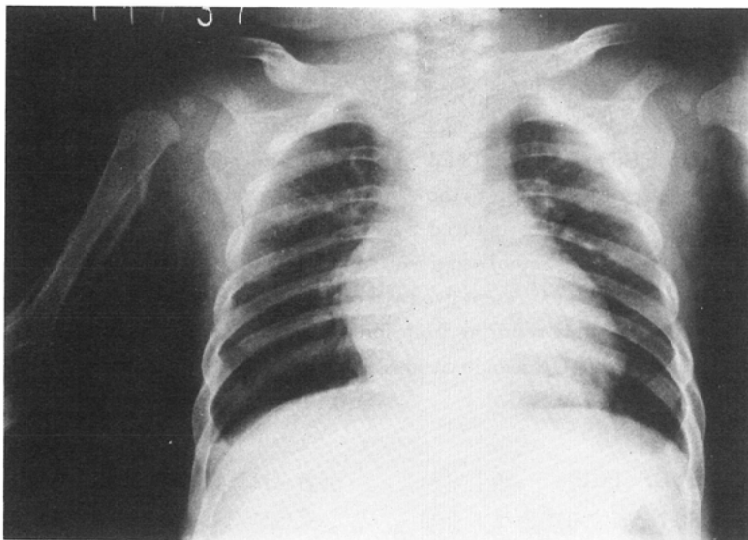


Fig. 1 Extensive periosteal new bone formation is apparent in the humerus and clavicle bilaterally. The ribs are widened generally.

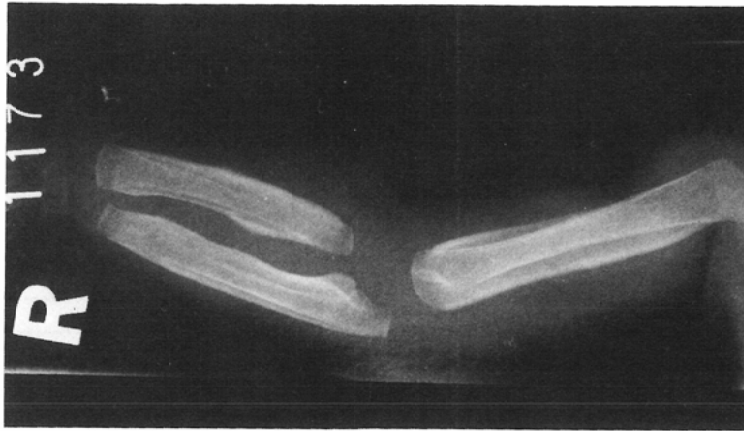


Fig. 2

Figs. 2, 3 Progressive periosteal new bone formation can be seen in the shafts of the long bones of the upper and lower extremities. There is also generalized diminution of bony density with ground glass appearance.



Fig. 3

生化学的所見は Fig. 6 の通りである。際立った所見は血中 Alkaline phosphatase (ALP) で、骨性 ALP の著明な上昇を認め骨芽細胞の機能亢進を示していると考えられた。PG 投与中の human growth hormone (hGH) の値は 5.9ng/ml であった。PG 投与中止後過骨皮質は original bone と

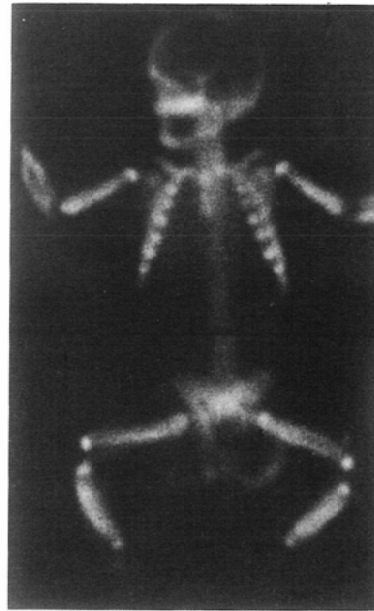


Fig. 4 Marked radionuclide accumulation can be seen along the extremities, ribs and clavicle bilaterally and symmetrically.

癒合し長方形状となり、全体に骨吸収をも伴い osteoporotic である (Fig. 7, 8). 肋骨は相対的な remodeling の遅延によると思われる canoe paddle 様の変形を残し、両側鎖骨には層状の新

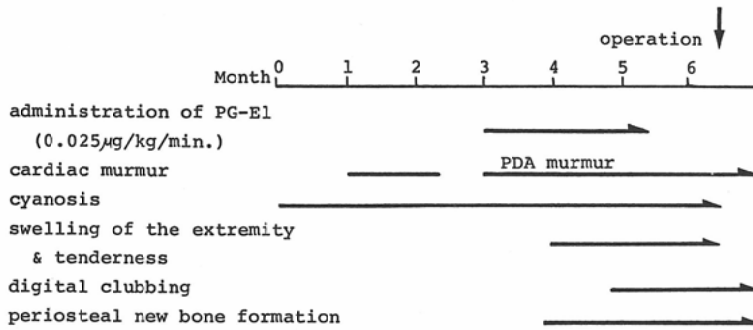


Fig. 5 Schema of the clinical feature.

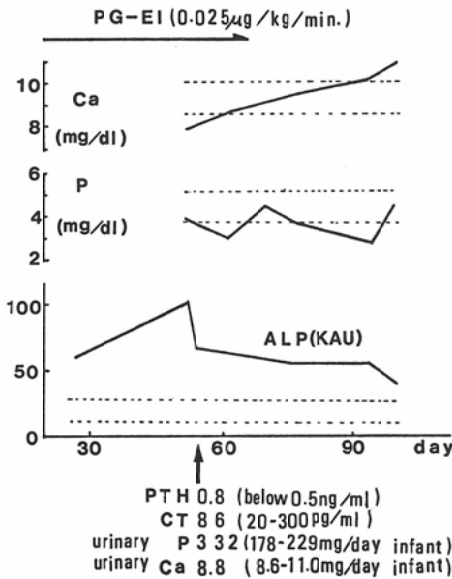


Fig. 6 Chronological change of serum electrolytes, enzyme, hormone and urinary electrolytes in the course and after termination of intravenous infusion of PGE₁. PTH: Parathormone, CT: Calcitonin, Normal value lies between the dotted lines. Figures in the parenthesis are normal value in infants.

生骨を認める (Fig. 9).

症例 2. 3カ月女児. 生後5日目よりチアノーゼを認め, その後心雑音を指摘され入院した. 胸部X線写真にて心陰影増大と肺血管影減弱を, 心電図にて右軸変位, 右室肥大を認めた. 心血管造影では三尖弁閉鎖不全, 卵円孔及び動脈管開存, 肺動脈閉鎖を確認した. 以上より肺動脈閉鎖症Ⅱ型と診断し, 動脈管閉鎖による低酸素血症予防



Fig. 7

Figs. 7, 8 Periosteal new bone begins to be incorporated into the original cortex resulting in rectangular shape with defective remodeling process. Osteoporotic change is seen generally.

のため PGE₁ を 0.025 μg/kg/min. で持続静注を開始した. PG 投与開始後2日目の四肢のX線写真に変化はなかったが (Fig. 10a, 11a), 19日目には長管骨に骨膜反応を認め, 足根骨の骨濃度減弱, 皮質菲薄化, 四肢軟部組織腫脹がみられた

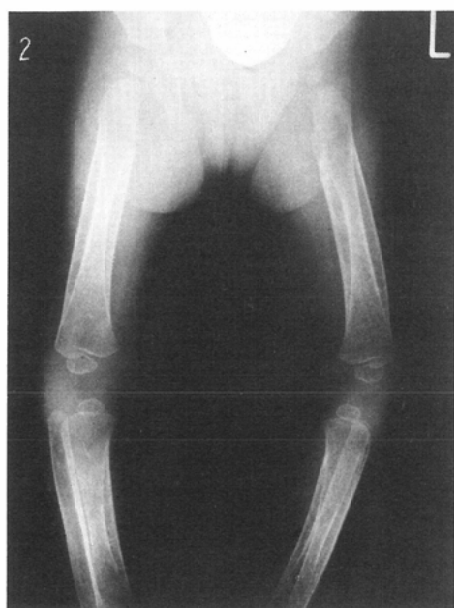


Fig. 8

(Fig. 10b, 11b). 理学所見上13日目頃より四肢に腫脹が明らかとなり患児は四肢を動かさなくなった。30日目の胸部X線写真では肋骨、鎖骨、上腕骨に両側性に骨膜反応を認めたが下顎骨、肩甲

骨には変化がなかった (Fig. 12). PG 投与後28日目にホルマリン固定による動脈管開存術を行ったが、術後経過不良で患児は死亡した。剖検を行ったが長管骨を得ることはできなかった。生化学的所見を Table 1 に示す。

考 案

PGE₁ により引起こされた乳児の骨変化についての報告は極めて少い¹⁾²⁾。外国文献では見出すことはできなかった。これは PGE₁ の投与期間をできる限り短くする傾向がより一般的であり、長期投与例が少いためと考えられる。しかし実際には手術適応、患者側の同意の問題などから長期化する例もみられ、多数の発生例があると考えられる。また単なる PGE₁ の副作用として公

Table 1 Laboratory data obtained with intravenous infusion of PGE₁.

S : serum

days after administration of PGE ₁	5	8	21	26
ALP (KAU)	5	36	87	90
S-Ca (mg/dl)	9.7	9.6	8.7	
S-P (mg/dl)	3.4	5.2	4.6	

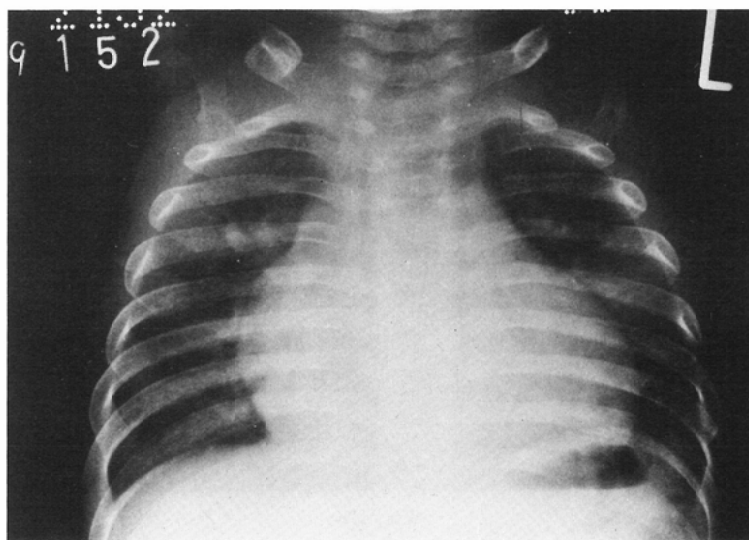


Fig. 9 Lamellated periosteal new bone is seen in the clavicle bilaterally. The ribs show canoe paddle like deformity with defective remodeling process. Osteoporosis is seen generally.

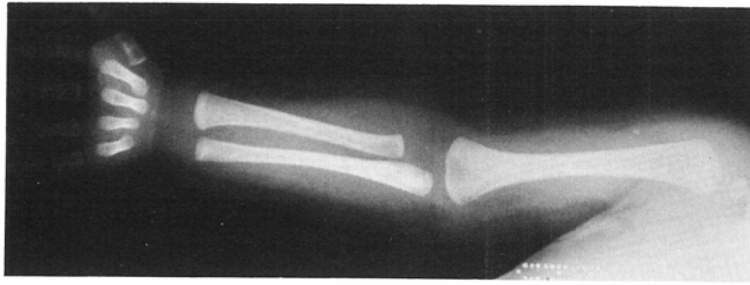


Fig. 10a

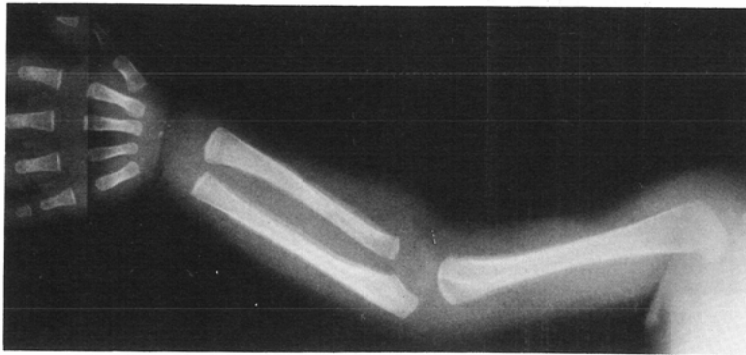


Fig. 10b

Figs. 10a, 11a The bones are normal in appearance.

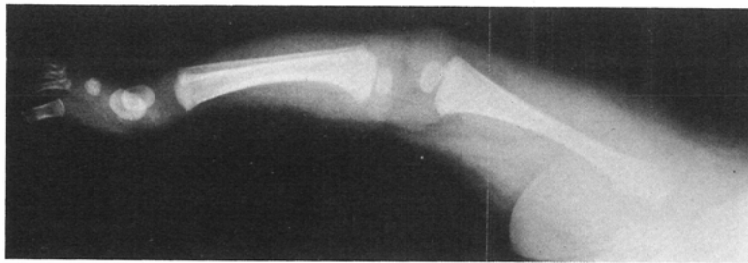


Fig. 11a

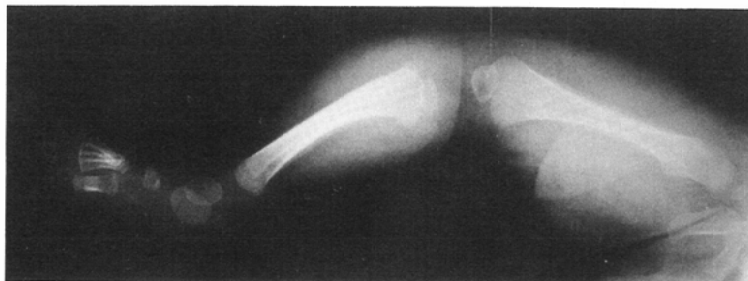


Fig. 11b

Figs. 10b, 11b Mild periosteal reaction can be seen in the shafts of the long bones of the upper and lower extremities. The tarsal bones are decreased in bony density with thinned cortex. The soft tissue is markedly swollen.

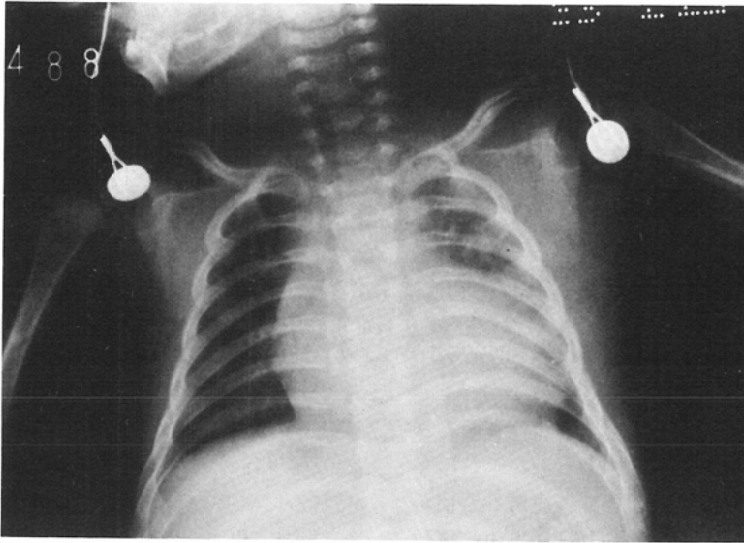


Fig. 12 Mild periosteal reaction can be seen symmetrically and bilaterally in the humerus and clavicle. The ribs are blurred in margin. The mandible and scapula are spared.

表されない例もあることを著者らは聞いている。我々の見出し得た文献では Infantile cortical-hyperostosis (ICH) とし, HOA の可能性も否定できないとした報告¹⁾ を 1 例認めることができた。

我々の症例並びに他報告例で観察された骨変化像から鑑別すべき疾患として ICH, HOA, physiologic periostitis を挙げるができるが, 全く新しい疾患あるいは病態ともいべき Prostaglandin Osteoarthropathy なども考慮される。

ICH では骨変化は非対称的であり, 同一肢においても均等ではなく, 同一肢の中でも罹患骨以外の他の骨は全く侵されないこともある。また病変は同一骨においても局在を示すことがあり, 下顎骨は患児の約 80% が侵されるが³⁾⁴⁾, 四肢の小立方骨は侵されない³⁾⁵⁾。我々の 2 症例では下顎骨には変化なく, 長管骨, 鎖骨, 肋骨の変化は対称的かつ均等である。発熱, 白血球増多, 血沈亢進は ICH ではよく観察されるが³⁾⁴⁾⁵⁾, 我々の 2 症例では共に認めていない。また日本での ICH の発生はほとんど認められない。上記所見より我々の症例は ICH とは異なった病態と考えられる。

長管骨の骨膜反応は主に骨幹部に存在し, 四肢の長管骨に均等かつ対称性に観察され, 一部の中等骨にも及び, 足根骨は著明な骨濃度減弱と内骨膜性骨吸収によると考えられる皮質菲薄化を示している。これらの所見は HOA に特徴的な変化と考えることができる⁶⁾⁷⁾。加えて病勢は進行しており肋骨, 鎖骨迄変化は及んでいる。PG 投与中止後, 新生過骨は original bone と癒合し長方形形状になり, 骨吸収を示す lacuna 形成を伴う osteoporosis と original bone の皮質菲薄化が著明である。上記の所見はすべて HOA の entity を充分満足すると結論することが可能である⁷⁾。

一般に臨床的に遭遇する機会の多い mild な変化を示す HOA では original bone の骨濃度の減少は, 変化が極くわずかなためか, ほとんど観察されない。しかし変化の程度が強くなれば osteoporosis, 内骨膜性骨吸収がみられ, 病変も肋骨, 鎖骨, 肩甲骨へ及ぶことは報告されている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

我々の症例では患児の年齢がともに 3 カ月であるので, 類似の骨膜反応を呈する病態として physiologic periostitis との鑑別がおのずと問題になる¹⁰⁾。つまり乳児の持つ骨膜の特殊性から PG の炎症作用による骨膜浮腫あるいは骨膜出血などに

よる非特異的な骨膜反応が想定されるが、肋骨、鎖骨などの本来この病態の好発部ではない部分に認められる点、また炎症作用とするならば特定の骨が侵襲を避けている点で説明に難がある。また著者らは他施設の12カ月のチアノーゼ性心疾患児にPGによる同様の骨膜反応が両側大腿骨に発生したことを観察している。大腿骨は本症の好発部位であるが、通常 physiologic periostitis は1歳迄には完全に消失するとされている病態である。以上の点より我々の症例は physiologic periostitis ともやや異なった病態と考えられる。

次に本症が既存の疾患にあてはめることのできない新しい病態である可能性であるが、これについては即断は不可能であり、多くの症例の蓄積が必要となろう。しかし本症を HOA とすれば数多くの点で理解しやすい。以下にその理由を順を追って述べてゆく。

HOA は骨膜性骨新生、関節痛、バチ状指によって特徴付けられる疾患であるが、肺疾患あるいはチアノーゼ性心疾患に伴うものを二次性、基礎疾患のないものを特発性としている。二次性 HOA の発生メカニズムは不明であるが、心シャントの矯正、肺癌の切除、迷走神経切除あるいは切離により症状、時には骨変化迄消失するので、病因として AV shunt, humoral あるいは neurogenic factor が考えられている⁹⁾。興味ある仮説として肺癌より分泌される異所性成長ホルモンが骨関節症を発生させるという報告がある^{11) 12) 13) 14)}。しかし PG に関する検索は現在迄見あたらない。尚、我々の症例 I での hGH の値は正常である。

動物実験での HOA の作成は1942年に Mendlowitz が犬の肺動脈と左心耳を短絡しチアノーゼ性先天性心疾患の血行動態を真似ることにより成功している¹⁵⁾。彼は骨変化を短絡による増加した体循環血流に原因を求めている^{7) 15)}が、我々は肺血流の減少と他要因がより本質的な役割を果たしていると考えている。動物実験と同様にチアノーゼ性先天性心疾患単独に HOA を伴う多数例が報告されている。著者らの知る範囲では絶対数自体は少ないが、骨膜性骨新生の発現をみた乳児例

ではすべてが PG の投与を受けている。それらの症例の共通点として挙げられるのは、1) チアノーゼ性先天性心疾患を基礎とし肺血流は減少している。2) この病態の上に PG を投与し、約1カ月で骨変化を認めている。の2点である。左右心シャント単独でも長期間を経れば HOA が生ずる可能性があり、ある期間の PGE₁ の投与により乳児に骨膜反応が頻発することから、これら骨変化が PGE₁ により増強されたと想定することができる。なぜならば PGE 系の代謝は1回の肺循環により90%以上が不活化されるので^{16) 17) 18) 19)}、右左短絡により肺血流が減少している病態では PG が血中に蓄積することが容易に想定されるためである¹⁸⁾。さらに慢性閉塞性動脈疾患に対する PGE₁ の動脈拡張作用を利用した局所動脈内注入療法では患肢に骨関節症類似の熱感、腫脹、関節痛が観察される²⁰⁾。

PGE₁ の骨そのものに対する作用については PGE₁ が強力な骨吸収作用を持つとする基礎実験での多数の data があり^{21)~26)}、臨床分野においてもそれらを支持する多くの結果が得られている²⁶⁾。しかし PGE₁ の in vivo での骨格に関する系統的な観察はなされていない。我々が見出し得た中では PGE₁ と同様の作用を持つと考えられている PGE₂ を大量に分泌するウサギ VX₂ carcinoma の骨の系統的な観察²⁷⁾があるのみであった。その報告によれば、1) 骨梁骨における骨吸収の増加と osteoid の減少 (osteoporosis)、2) 成長線での内軟骨性骨形成の抑制、3) 骨幹の幅と皮質ミネラル含量の不変が観察されている。1) の所見は HOA 並びに本病態で観察される所見に一致する。さらに Hough ら²⁸⁾は同様に VX₂ carcinoma を用い、32匹のウサギのうち15匹の下肢長管骨に骨膜性骨新生が発生したことを確認している。この所見は HOA と本病態でみられる所見に完全に一致する。また Yonaga らは PG が従来考えられていた骨吸収^{21)~26)}とは全く逆の作用を有することを報告している²⁹⁾。それは PGE₁ は骨産生抑制よりも骨吸収抑制作用がより強く、一部 calcitonin 分泌を介する calcitonin

様作用を持つというものである。以上の様に現在 in vivo における PG の作用については一貫した concept はないが、PGE₂ を用い実験的に動物の長管骨に骨膜性骨新生を形成させ得たことはヒトにおける本病態を動物実験において確認したことになり、PGE が骨変化の原因物質であることを証明したことになる。

結論として我々は以下の様なメカニズムを想定したい。患児はチアノーゼ性心疾患のため肺血流が減少しているため PG 分解能の低下が考えられ、心右左短絡もあるので、肺で代謝されるべき PG が血中に蓄積した。この増加した PG が骨に作用し骨吸収を伴う骨増生を引起こした。この骨変化と症状は HOA の entity を充分満足すると考えられる。

一方肺癌や慢性肺炎炎症性疾患により肺性 HOA が生ずることはよく知られている。慢性かつ広範な肺炎炎症性疾患により肺での PG 代謝能が障害される可能性は容易に想定される。従ってこれらの肺性 HOA における血中 PG の有無を調べることは意義深いと考えられる。

今日迄骨吸収の強力な Stimulator と考えられていた PGE₁ が本症例の様な骨吸収を伴う過骨性変化を示すことは興味深い事実である。本症を HOA と想定するならば PGE₁ が HOA を生ずる可能性の極めて高い物質の一つになると考えられる。しかし本症が従来の疾患に該当しない新しい病態である可能性は完全には否定できず、今後の多くの症例の蓄積が必要と思われる。

結 語

チアノーゼ性先天性心疾患の乳児2例に対し動脈管開存を目的として PGE₁ を長期投与した。患児に骨膜性骨新生、四肢軟部組織の腫脹と圧痛、バチ状指が発現し、二次性肥厚性骨関節症と診断した。PGE₁ の骨に対する作用は現在充分解明されていないが、PGE による骨膜性骨新生は動物実験においても観察されており、PGE₁ がこれら骨変化の原因物質と考えられる。

本病態は HOA の entity を充分満足すると考えられ、PGE₁ が HOA の原因物質の一つである

可能性が示唆される。しかし本症が既存の疾患のいずれにも該当しない全く新しい病態である可能性も完全には否定できないであろう。

稿を終えるにあたり、貴重な症例の提供を御快諾下さいました本学小児科の尾内善四郎先生(現、愛知医科大学助教授)、並びに終始温かい御指導と助言を頂いた自治医科大学、古瀬信助教授に心より謝意を表します。

本論文の一部は第179回日本医学放射線学会関西地区会において発表した。

文 献

- 1) 岡田強滋, 高丸誠志, 山田 正, 太田展生, 浜口武士, 西川 清, 吉川正強: 肺動脈閉鎖に対して PGE₁ にて管理中認められた Infantile cortical hyperostosis の1例. 第69回日本小児科学会徳島地方会, 1977
- 2) 松永伸二, 田中地平, 横地一興, 吉岡史夫, 竹内純孝, 副島典子, 加藤裕久: 新生児動脈管に対する PGE₁ 使用の再検討. 第15回小児循環器研究会, 1979
抄録: 日本小児科学会雑誌, 85: 98, 1981
- 3) Beighton, P. and Cremin, B.J.: Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease). (In) Beighton, P., Cremin, B.J., ed: Sclerosing Bone Dysplasias. 1st ed. pp. 155—162, 1980, Springer-Verlag, Berlin
- 4) Swischuck, L.E.: Infantile cortical hyperostosis (Caffey's disease). (In) Radiology of the newborn and young infant. 2nd ed. pp. 650—653, 1980, Williams and Wilkins, Baltimore, London
- 5) Caffey, J.: Infantile cortical hyperostosis. (In) Pediatric X-ray Diagnosis. 7th ed. pp. 1430—1442, 1978, Year Book Medical Publishers, Chicago
- 6) Meschan, I.: Analysis of Roentgen Sign. Vol 2, pp. 340, 1973, Saunders, Philadelphia
- 7) Mendlowitz, M.: Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Medicine, 21: 269—305, 1942
- 8) Gall, E.A., Bennett, G.A. and Bauer, W.: Generalized hypertrophic osteoarthropathy, A pathologic study of seven cases. Am. J. Pathol., 27: 349—381, 1951
- 9) Mannik, M. and Gilliland, B.C.: Hypertrophic osteoarthropathy. (In) Wintrobe, M.M., Thorn, G.W., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., ed.: Principles of Internal Medicine. 7th ed. pp. 2011—2012, 1974, McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo

- 10) Swischuck, L.E.: Periosteal new bone formation. (In) Radiology of the newborn and young infant. 2nd ed. pp. 613, 1980, Williams and Wilkins, Baltimore, London
- 11) Steiner, H., Waldenström, T. and Dahlbäck, O.: Ectopic growth-hormone production and osteoarthropathy in carcinoma of the bronchus. *Lancet*, 7546: 783—784, 1968
- 12) Cameron, D.P., Burger, H.G., Dekretzer, D.M., Catt, K.J. and Best, J.B.: On the presence of immunoreactive growth hormone in a bronchogenic carcinoma. *Aust. Ann. Med.*, 18: 143—146, 1969
- 13) Greenberg, P.B., Beck, C., Martin, T.J. and Burger, H.G.: Synthesis and release of human growth hormone from lung carcinoma in cell culture. *Lancet*, 350: 1—3, 1972
- 14) Sparagana, M., Phillips, G., Hoffman, C., and Kucera, L.: Ectopic growth hormone syndrome associated with lung cancer. *Metabolism*, 20: 730—735, 1971
- 15) Mendlowitz, M. and Leslie, A.: The experimental simulation in the dog of the cyanosis and hypertrophic osteoarthropathy which are associated with congenital heart disease. *Am. Heart J.*, 24: 141—151, 1942
- 16) Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature (Lond.)*, 216: 868—873, 1967
- 17) Dawson, C.A., Cozzini, B.O. and Lonigro, A.J.: Metabolism of [2—14C] prostaglandin E₁ on passage through the pulmonary circulation. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 53: 610—615, 1975
- 18) Hammond, G.L., Cronau, L.H., Whittaker, D. and Gillis, C.N.: Fate of prostaglandin E₁ and A₁ in the human pulmonary circulation. *Surgery*, 81: 716—722, 1977
- 19) Piper, P.J., Vane, J.R. and Wyllie, J.H.: Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature (Lond.)*, 225: 600—604, 1970
- 20) 阪口周吉, 佐久間昭: 末梢循環障害, プロスタグランディンと臨床. *現代医療*, 9: 201—207, 1977
- 21) Dietrich, J.W., Goodson, J.M. and Raisz, L.G.: Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins*, 10: 231—240, 1975
- 22) Dietrich, J.W. and Raisz, L.G.: Prostaglandins in calcium and bone metabolism. *Clinical Orthopedics and Related Research*, III: 228—235, 1975
- 23) Klein, D.C. and Raisz, L.G.: Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 86: 1436—1440, 1970
- 24) Tashjian, A.H. Jr., Tice, J.E. and Slides, K.: Biological activities of prostaglandin analogues and metabolites on bone in organ culture. *Nature (Lond.)*, 266: 645—646, 1977
- 25) 鹿取 信: 骨吸収. (In) 鹿取 信, 山本尚三, 加藤和雄編: プロスタグランジン, pp. 284—291, 1978, 講談社, 東京
- 26) Seyberth, W.H.: Prostaglandin-Mediated Hypercalcemia: A Paraneoplastic Syndrome. *Klinische Wochenschrift*, 56: 373—387, 1978
- 27) Wolfe, H.J., Bitman, W.R., Voelkel, E.F., Griffiths, H.J. and Tashjian, A.H. Jr.: Systemic effects of the VX₂ carcinoma on the osseous skeleton, a quantitative study of trabecular bone. *Lab. Inv.*, 38: 208—215, 1978
- 28) Hough, A. Jr., Seyberth, H., Oates, J. and Hartmann, W.: Changes in bone and bone marrow of rabbits bearing the VX-2 carcinoma. *Am. J. Pathol.*, 87: 537—552, 1977
- 29) Yonaga, T. and Morimoto, S.: A calcitonin-like action of prostaglandin E₁. *Prostaglandins*, 17: 801—819, 1979