硬膜外腫瘍による脊髄圧迫の実験的研究

—特に脊髄浮腫について—

池田 宏也・生塩 之敬*

早川 徹**・最上平太郎*

Edema of the Spinal Cord Compressed by Epidural Neoplasms

HIROYA IKEDA, YUKITAKA USHIO*, TORU HAYAKAWA** and HEITARO MOGAMI*

Department of Neurosurgery, Osaka National Hospital

**Department of Neurosurgery, Osaka University*

***Department of Neurosurgery, The Center for Adult Diseases, Osaka*

Summary

Experimental model of epidural spinal cord compression was produced in rabbits by injecting VX₂ tumor cell suspension anterior to the Th-13 vertebral bodies. The tumor grows into the epidural space directly through the intervertebral foramina or by destroying the vertebral bodies to compress the spinal cord and produce paraplegia in 3 to 4 weeks.

Using this animal model, edema of the spinal cord compressed by epidural neoplasms was studied. The water content of compressed spinal cord ($67.2 \pm 1.2\%$) was significantly increased, compared with that of normal spinal cord ($65.7 \pm 0.7\%$). The ratio of sodium and potassium content had a tendency to increase in the compressed spinal cord. The uptake of ^{99m}Tc pertechnetate in the compressed spinal cord was significantly higher than that in the adjacent cord at the early stage of symptoms. The uptake was increased in proportion to the degree of neurologic symptoms. There was leakage of horseradish peroxidase into the gray matter of the compressed spinal cord. In areas of gray matter extravasation, the indicator appeared in the neurons.

These results indicate that breakdown of the blood-brain barrier and vasogenic edema develop in the spinal cord compressed by epidural neoplasms, and progress as the degree of compression increases.

Key words: spinal cord, epidural tumor, spinal cord edema, blood brain barrier

I はじめに

脊髄硬膜外転移は癌患者のおよそ5%に発生するきわめて重篤な病態である¹⁾。多くは疼痛で発症するが、いったん脊髄圧迫による神経症状が発生するとこれらは速やかに進行し、患者は下肢の完全麻痺、膀胱直腸障害などのためきわめて悲惨な末路をたどる。したがってこの

病態は早期に積極的に治療されなくてはならないが、治療に関しては議論が多い²⁾¹⁶⁾²⁵⁾。従来一般的には椎弓切除術、放射線照射または両者の併用により治療されてきたが¹²⁾¹⁵⁾²⁵⁾²⁶⁾、これらにより一時的にしる歩行可能となるのはおよそ30~50%の患者にすぎない²⁴⁾。この病態に対する治療法がいまだ確立されていない要因として臨床的研究が困難であり、その病態に不明な点が多いことが

国立大阪病院脳神経外科

* 大阪大学脳神経外科

** 大阪府立成人病センター脳神経外科

〔連絡先：〒540 大阪市東区法円坂町2-1, 国立大阪病院脳神経外科, 池田宏也〕

1978年9月4日 受稿

あげられる。

最近私たちは家兎の傍脊椎部に経皮的に VX_2 腫瘍細胞を注入移植する方法により、臨床に類似した脊髄硬膜外腫瘍の新しい実験モデルを作成した。この実験モデルを用いてまず硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄の組織学的変化および血液循環状態の変化について検討を加えた。その結果硬膜外腫瘍の存在する部位の脊髄には神経症状がなお軽微な段階ですでに組織学的には浮腫が観察されること、またこの浮腫の発生には腫瘍により硬膜外静脈叢が圧迫され脊髄の静脈灌流が障害されることが一因として考えられることを明らかにした⁷⁾。

脊髄浮腫は外傷をはじめとして種々の脊髄障害に伴伴する临床上重要な病態であるが、硬膜外腫瘍による脊髄浮腫の検討は少ない。今回硬膜外腫瘍による圧迫に基因する脊髄の浮腫について脊髄組織内の水分含量、電解質の変化および血脳関門の状態などの点より検討を加えたので報告する。

Ⅱ 実験材料および方法

実験モデルの作成方法の詳細はすでに報告した⁷⁾²³⁾。簡単に述べると以下のとおりである。家兎の大腿筋肉内に継代移植した VX_2 腫瘍 (virus induced epidermoid carcinoma) を移植後21日目に無菌的に摘出し、Earle の緩衝塩類溶液内で細切し40ゲージ、次いで80ゲージのステンレススチール製の網目で汙過した。生細胞を2%トリパン青染色で選別し、Earle 液0.5 ml につき VX_2 腫瘍細胞 1×10^6 個を含む細胞浮遊液を作成した。体重約2.5~3 kg の雌家兎52羽をネンプタル (sodium pentobarbital 20 mg/kg) 静注にて麻酔し、22ゲージの注射針を使用し 1×10^6 個の VX_2 腫瘍細胞を経皮的に第13胸椎椎体前面に注入移植した。同時に cephaloridine 50 mg/kg を筋注し麻酔覚醒後の飼料、飲水の経口摂取は動物の自由にした。

腫瘍移植後これらのウサギ (以後腫瘍兎と記す) の状態を特に神経症状に重点をおいて観察した。硬膜外に腫瘍が浸潤し、脊髄を圧迫するとともに惹起される後肢の運動障害をつぎの6段階に分類し、日々記録した。Grade 0 正常, grade 1 不安定な走行, grade 2 明らかな筋力低下が認められるが、何とか歩行できる, grade 3 歩こうとする後肢の動作はあるが歩行できない, grade 4 刺激に反応しわずかに後肢を動かす, grade 5 両下肢完全麻痺。腫瘍兎52羽中20羽について、神経症状の進行と生存日数を観察した。これらのウサギは死亡後全例剖検を行った。

脊髄組織内の水分、Na および K 量の測定：各 grade

の神経症状を呈する腫瘍兎22羽と対照群として正常兎7羽を使用した。脊髄組織内水分含量は乾燥重量法²¹⁾にて測定した。ウサギをネンプタルで麻酔したのち、腫瘍部識別のため2%トリパン青 15 ml について1,000単位ヘパリン 1 ml を静注した。両大腿動脈から脱血により屠殺後、可及的迅速に椎弓切除し、硬膜とともに下部胸髄より下部腰髄までの脊髄を一塊として取出した。腫瘍部 (Th_{13} 中心)、および正常部 (Th_8 および L_4 部) の脊髄を約7 mm の長さに切断し硬膜を除去したのち、各々の脊髄ブロックを速やかにあらかじめ秤量しておいた封栓つき試験管に入れ、試験管とともに秤量した。その後試験管を開栓し、100℃の乾燥器に入れて乾燥重量が一定の重さになるまでほぼ7日間試料を乾燥させた。脊髄組織内の水分含量は湿重量より乾燥重量を差し引いた値の湿重量に対する百分率で表現した。さらにこれらの乾燥試料を濃硝酸で消化濃縮後、0.2 ml の蒸留水で溶解し50 μ l を Na 測定に、残りはさらに23~27倍量の蒸留水で稀釈しそのうち50 μ l を K 測定に用いた。測定には日立 205 flame photometer¹⁹⁾を用い、結果は乾燥脊髄1 kg 当りの Na, K 含有量を mEq で表現した。

脊髄組織内 ^{99m}Tc pertechnetate とりこみ：脊髄の血脳関門の状態を血中に投入した ^{99m}Tc pertechnetate の組織内とりこみにより観察した。各 grade の神経症状を呈する腫瘍兎21羽と対照群として正常兎6羽を使用した。ウサギをネンプタルで麻酔したのち、 ^{99m}Tc pertechnetate 1 mCi を静脈内に投与し15分後、前述と同様にトリパン青およびヘパリンを静注したのち脱血屠殺した。椎弓切除にて脊髄を取出し硬膜を除去したのち、硬膜外に腫瘍の存在した部位および7 mm 幅でその吻側と尾側に各々3個の連続する脊髄ブロックを作った。各ブロックをあらかじめ秤量しておいた試験管の底部に入れ、 ^{99m}Tc pertechnetate 静注後60分の時点で組織内 ^{99m}Tc pertechnetate の放射活性をシンチレーションカウンター (ウェル型) で測定した。ついで各ブロックを入れた試験管の重さを秤量し、各ブロックについて脊髄1 mg 当りの counts per minute (cpm) を求めた。もっとも吻側部脊髄ブロックの cpm/mg 値を100とし、他のブロックにおける ^{99m}Tc pertechnetate のとりこみを百分率で表現した。同時にウサギの傍脊椎部の筋肉の小片も採取し、その筋肉片の放射活性を測定した。

Horseradish peroxidase を tracer とした血脳関門の観察：神経症状を呈する腫瘍兎5羽に屠殺2時間前と30分前の2回、生理的食塩水で溶解した type II の horseradish peroxidase (Sigma Chemical Co., St. Louis, 以後 HRP と略す) を150 mg/kg 静注した。椎弓切除により取

Fig. 1 Clinical course of the tumor-bearing animals

Table 1 Water content of distant and compressed spinal cord

Grade of weakness	No. of animals	Water content (%), $\pm$ SD			P*
		Distant cord (D)	Compressed cord (C)	C/D $\times$ 100, $\pm$ SD	
1	4	66.4 $\pm$ 0.5	66.3 $\pm$ 0.5	100 $\pm$ 0.8	N.S.
2	4	65.5 $\pm$ 1.0	66.4 $\pm$ 1.3	102 $\pm$ 0.6	N.S.
3	5	65.1 $\pm$ 0.9	68.0 $\pm$ 2.0	105 $\pm$ 3.8	P < 0.02
4	5	65.7 $\pm$ 0.4	67.4 $\pm$ 1.1	103 $\pm$ 2.1	P < 0.025
5	4	65.8 $\pm$ 0.7	67.7 $\pm$ 0.9	103 $\pm$ 1.8	P < 0.025
Total	22	65.7 $\pm$ 0.7	67.2 $\pm$ 1.2	103 $\pm$ 2.0	P < 0.001

* P values compare the water content of compressed and distant cord. N.S. = not significant

出した脊髄を一昼夜Karnovsky溶液¹⁰⁾中で固定し、さらに0.1Mカコジール酸ナトリウム緩衝液で洗ったのち、クライオスタットで長軸方向に50 μ mの厚さの切片を作成した。標本を10 mlの緩衝液につき5 mgの3-3'-ジアミノベンチジン (Fluka AG) と0.01%の過酸化水素を溶解した0.05Mトリス塩酸緩衝液 (pH 7.6) に15分間漬して染色した。染色後標本を水洗したのち、順次エタノールで脱水しパラサムで封入後光学顕微鏡で検鏡した。

Ⅱ 結 果

実験モデル：腫瘍兔20羽中18羽は移植後18.2 $\pm$ 3.2日で後肢の軽度の運動障害 (grade 1) を示した。残りの2羽は移植後1～2週間内の何ら神経症状を示さない時期に死亡した。後肢の運動障害の生じた18羽のウサギのうち13羽は、その後8.2 $\pm$ 2.6日で後肢の完全麻痺 (grade 5) に進行した。これらのウサギは完全麻痺発生から1.6 $\pm$ 1.4日で死亡した (Fig. 1)。Grade 5の神経症状に

達する前に死亡した5羽のウサギのうち2羽は grade 4, 2羽は grade 3, 1羽は grade 2 の状態で死亡した。Grade 4 より全例大小便の失禁を伴った。剖検によりこれらのウサギ20羽中9羽 (45%) に腫瘍の肺転移が認められた。

脊髄組織内の水分含量：正常兔の脊髄の水分含量はTh₈部、Th₁₃部、L₄部でそれぞれ65.7 $\pm$ 0.5%, 65.9 $\pm$ 0.6%, 65.6 $\pm$ 0.3%で、脊髄の部位による差は認められなかった。Table 1は各 grade の神経症状を呈する腫瘍兔の正常部ならびに硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄の水分含量を示す。全腫瘍兔22羽の平均では圧迫部脊髄の水分含量は67.2 $\pm$ 1.2%であり、正常部の65.7 $\pm$ 0.7%と比較し統計学的に有意な増量が見られた (p < 0.001)。さらに神経症状の grade 別に見ると grade 3 まで圧迫の進行に伴い脊髄浮腫の程度は増強した。

脊髄組織内のNa, K 定量：Table 2は正常部ならびに圧迫部脊髄組織内のNa, K 含量の測定結果を示す。

Table 2 Sodium and potassium content in distant and compressed spinal cord

		Sodium and potassium content (mEq/kg Dry weight), $\pm$ SD					
	No. of animals	Distant cord			Compressed cord		
		Na	K	Na/K	Na	K	Na/K
Control	7	127.0 $\pm$ 13.1	210.1 $\pm$ 14.0	0.60 $\pm$ 0.07			
Tumor-bearing animals	18	126.5 $\pm$ 15.0	209.2 $\pm$ 13.9	0.60 $\pm$ 0.07	127.5 $\pm$ 13.8	196.9 $\pm$ 21.7	0.65 $\pm$ 0.11

* P value compares Na/K of compressed and distant cord of tumor-bearing animals

Fig. 2 Uptake of ^{99m}Tc pertechnetate in the consecutive blocks of spinal cord centering the compressed segment. The uptake of ^{99m}Tc pertechnetate in the compressed spinal cord (block IV) is significantly higher than that in the adjacent cord, and increases as the grade of weakness progresses. The uptake is higher in the caudal blocks than the oral blocks.

Fig. 3 Longitudinal sections of the compressed spinal cord in a grade 4 rabbit (I 24-78) after horseradish peroxidase injection.

- A: The area of compression is identified by an indentation of the surface of the cord. In the compressed cord horseradish peroxidase can be identified outside the blood vessels.
 B: In areas of extravasation, the indicator appears to be in the neurons (arrows), $\times 200$.

測定結果にばらつきがあり、脊髄圧迫部と正常部の間に Na, K 含量には統計学的な有意差は認められなかった。圧迫部の Na・K 比は正常部のそれに比し大きくなる傾向が認められた ($p < 0.2$)。

脊髄組織内 ^{99m}Tc pertechnetate とりこみ: 正常兎 6 羽では胸髄下部から腰髄下部にかけての各ブロックすべてで脊髄組織内 ^{99m}Tc pertechnetate のとりこみはほぼ同等であり部位によるとりこみ差は認められなかった。これら正常脊髄のとりこみ量は傍脊椎部筋肉片の約 1/10 であった。Fig. 2 は各 grade の神経症状を呈する腫瘍児の脊髄組織内 ^{99m}Tc pertechnetate とりこみを示す。硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄 (block IV) では、すべての grade のウサギで ^{99m}Tc pertechnetate とりこみは正常部と比較し明らかな高値を示した ($p < 0.005$)。また圧迫部隣接の脊髄では、尾側脊髄 (block V, VI, VII) のとりこみが吻側 (block I, II, III) より高値を示した。神経症状の grade 別に圧迫部の ^{99m}Tc pertechnetate とりこみを比較すると、不安定な走行 (grade I) を呈する状態ですでに圧迫部とりこみが正常部と比較し明らかに高く (1.2 倍, $p < 0.001$)、とりこみ差は神経症状の grade が上昇するに従い増強した。完全麻痺 (grade 5) では、圧迫部が正常部と比較し 3.7 倍のとりこみを示した ($p < 0.005$)。

Horseradish peroxidase を tracer とした血脳関門の観察: 硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄に局限して灰白質とその周辺部に HRP の血管外漏出が観察された (Fig. 3)。灰白質に HRP が漏出した部分では神経細胞内への HRP のとりこみが認められた。

Ⅳ 考 察

脊髄硬膜外腫瘍の実験モデルについては、現在まで数種類のものが報告されている。Rubin²⁰⁾ は Murphy-Strum lymphoma をラットの項部に移植することにより脊髄硬膜外腫瘍の実験モデルを作成し、これを用い放射線の効果を検討した。しかし、腫瘍の浸潤の状態や脊髄圧迫の部位などは、一般にヒトで見られるものと病態を異にし、以後このモデルは使用されていない。Coman⁴⁾ は、Walker 256 腫瘍または VX₂ 腫瘍の細胞浮遊液を腹圧を加えた状態でラットまたはウサギの大腿静脈より注入し脊髄硬膜外転移性腫瘍を作成した。彼らの研究は主に転移経路についてであり、それに関する椎骨静脈叢の役割の重要性を報告した。しかし、この方法では 100% の動物に硬膜外腫瘍の発生を期待できないこと、また腫瘍発生場所の予測が困難であり、ときに多発性のこともあり実験モデルとしては問題がある。最近 Ushio²¹⁾ は雌 Wistar ラットの第 12 または第 13 胸椎椎体前面に経皮的に Walker 256 癌腫瘍細胞浮遊液を注入移植する方法で脊髄硬膜外腫瘍の実験モデルを作成した。これは前二者と比較しより病理学的にもヒトに見られるものに類似し、簡単な方法で 100% のラットに硬膜外腫瘍を発生させることができることなどより、実験モデルとしてより優れたものと考えられる。しかしながらこの実験モデルにも 2~3 の欠点が挙げられる。まず使用した動物が小さく、種々の操作、観察に制限があること、Walker 256 癌肉腫は化学療法によく反応する腫瘍で必ず

しもヒトにみられる種々の硬膜外腫瘍を代表していないこと、またヒトの場合転移性硬膜外腫瘍の約85%にみられるという椎体の破壊¹⁷⁾を伴わないなどの点である。そこで最近私たちは、第1節で述べたように家兎を用い浸潤性が強く、放射線治療や化学療法に反応し難い VX₂ 腫瘍を用いて Ushioらと同じ方法で新しい脊髄硬膜外腫瘍の実験モデルを作成した。すでに報告したように⁷⁾、この家兎を用いた硬膜外腫瘍の実験モデルではほとんどの動物の椎体に腫瘍の浸潤が見られ、この点でもヒトの場合により類似していた。また使用動物が比較的大きいので、種々の操作がラットと比較してより容易となった。しかし、この新しい実験モデルは神経症状発現より約2週間て全例が死亡し経過が短かいこと、また VX₂ 腫瘍は転移しやすく、なかには完全麻痺に到らないうちに肺転移が原因で動物が死亡すること、動物がひ弱であること、また高価であることなどの欠点がある。しかし、使用目的によっては優れた実験モデルと考えられる。このモデルを用いて、今回は特に硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄の浮腫について追求した。

脳浮腫は脳腫瘍、脳外傷、脳血管障害などに随伴する臨床上非常に重要な問題で、その病態および治療については多くの研究がある。圧迫された脳については、硬膜外バルーン⁸⁾¹⁸⁾や、rubber bar²⁷⁾を用いた実験的研究があり、圧迫された側の大脳半球には脳浮腫が存在することが報告されている。脳と同様脊髄の浮腫も種々の脊髄障害に伴う重要な病態であるが、脳と比較しその研究は少ない。しかしながら脊髄外傷に伴う浮腫についての研究は数多くなされてきた⁶⁾¹²⁾。浮腫は“組織の水分量が増加した病態”と定義されているが¹⁰⁾、Yanshonら²⁸⁾のサルを用いた実験では正常脊髄の水分含量は64.4%に対し外傷部脊髄のそれは65.5~72.9%、Lewinら¹²⁾のネコの実験では正常部65.2~66%に対し外傷部70.2~73.4%と病巣部に明らかな浮腫が認められている。圧迫による浮腫、特に硬膜外腫瘍により生ずる脊髄の浮腫についての研究は少ない。Ushioら²⁹⁾はラットの硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄の水分含量は、圧迫部74.72%であり、正常部の72.71%と比較し明らかな水分含量の増加を認めている。私たちはウサギを用いた実験から硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄には組織学的に浮腫が認められることを報告したが⁷⁾、今回の実験ではウサギの正常部脊髄の水分含量は65.7%であるのに対し、圧迫された脊髄のそれは67.2%であり、この浮腫の程度は神経症状の進行に従い増強することを明らかにした。

一般に脳浮腫、特に vasogenic edema¹⁰⁾¹¹⁾では組織内 Na が増加し、K が減少するといわれているが¹⁰⁾、K に

ついては低下を伴わない²⁹⁾、または有意に変動しない²⁷⁾とする報告もある。一方 Lewinらは脊髄外傷の臨床経過と脊髄組織内の K の減少が相関すると報告している¹²⁾。今回の実験では圧迫された脊髄組織内で Na・K 比の増加する傾向は見られたが、Na、K の有意な変動は認められなかった。

脊髄の血脳関門の状態を ^{99m}Tc pertechnetate を用いて観察した結果では、硬膜外腫瘍で圧迫された脊髄は早期より ^{99m}Tc pertechnetate のとりこみが正常部より明らかに高く、その程度は神経症状の進行に伴い増強することを認めた。圧迫部近傍脊髄の ^{99m}Tc pertechnetate とりこみは、吻側部より尾側部の方が高値を示したが、これは圧迫された脊髄の静脈系の拡張、うっ滞が圧迫部はもとより、その尾側部にも起こっていること⁷⁾²⁸⁾と関連しているのかもしれない。^{99m}Tc pertechnetate のとりこみは硬膜外に腫瘍の存在した部位の脊髄に正確に一致して高く、またそのとりこみ量は脊髄組織内の水分含量とほぼ平行していること、さらに圧迫部には血中に投与された HRP の漏出が見られることなどから、今回の ^{99m}Tc pertechnetate とりこみの測定結果は血脳関門の破綻の程度を反映したものと考えられる。

HRP は分子量約4万の植物性蛋白であり、血脳関門を通過し難いので血脳関門機能の可視的観察に使用されている²⁾⁵⁾¹⁴⁾。Ushioら²⁹⁾は硬膜外腫瘍により圧迫されたラットの脊髄組織内に、血中に投与された HRP が漏出しさらに神経細胞内にとりこまれることを観察しているが、今回の実験でも同様の所見が得られた。

以上の実験結果から、硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄では、早期より血脳関門の破綻が起こり浮腫が生じること、またその程度は圧迫が進行するに従い増強することが認められた。これらの硬膜外腫瘍による神経症状の出現に、脊髄浮腫が重要に関与していることを示唆していると考えられる。

V 結 論

VX₂ 腫瘍を家兎の胸椎椎体前面に経皮的に移植することにより、脊髄硬膜外腫瘍による脊髄圧迫の実験モデルを作成した。移植された腫瘍は硬膜外に浸潤し、ウサギは移植後19日前後で後肢の麻痺をきたし、麻痺はその後約8日で完全麻痺に進行した。この実験モデルを用いて、硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄の浮腫および血脳関門の状態を組織内水分、Na、K 含量測定、^{99m}Tc pertechnetate の組織内とりこみ、および horseradish peroxidase の血管外漏出の観察により検討した。その結果硬膜外腫瘍により圧迫された脊髄では早期より血脳関門

の破綻と浮腫が起こり、これは圧迫の程度が進行するとともに増強することが明らかとなった。

この論文の要旨の一部は第36回日本脳神経外科学会（昭和52年10月、大阪）にて発表した。この研究は文部省科学研究費補助金、厚生省癌研究助成金、ならびに大阪府対ガン協会研究助成金の援助を受けて行われた。稿を終るに臨み Na, K 測定に協力していただいた環境保健生物研究センターの浜井義則氏に謝意を表します。

文 献

- 1) BARRON, K. D., HIRANO, A., ARAKI, S. & ROBERT, D. J.: Experiences with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology* (Minneapolis) 9: 91-106, 1959
- 2) BEGGS, J. L. & WAGGENER, J. D.: Vasogenic edema in the injured spinal cord: A method of evaluating the extent of blood brain barrier alteration to horseradish peroxidase. *Exp Neurol* 49: 86-96, 1975
- 3) COBB, C. A., III., LEAVENS, M. E. & ECKLES, N.: Indications for nonoperative treatment of spinal cord compression due to breast cancer. *J Neurosurg* 47: 653-658, 1977
- 4) COMAN, D. R. & DELONG, R. P.: The role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal cord; Experiments with tumor-cell suspensions in rats and rabbits. *Cancer* 4: 610-618, 1951
- 5) COTRAN, R. S. & KARNOVSKY, M. J.: Vascular leakage induced by horseradish peroxidase in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 126: 557-561, 1967
- 6) GRIFFS, I. R. & MILLER, R.: Vascular permeability to protein and vasogenic edema in experimental concussive injuries to the canine spinal cord. *J Neurol Sci* 22: 291-294, 1974
- 7) 池田宏也, 生塩之敬, 早川 徹, 清水恵司, 最上平太郎: 硬膜外腫瘍による脊髄圧迫—実験モデルの作製と病態に関する研究. 脳外 6: 891-898, 1978
- 8) ISHII, S., HAYNER, R., KELLY, W. A. & EVANS, J. P.: Studies of cerebral swelling. II. Experimental cerebral swelling produced by supratentorial extradural compression. *J Neurosurg* 16: 152-166, 1959
- 9) KARNOVSKY, M. J.: A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in electron microscopy. *J Cell Biol* 27: 137A, 1965
- 10) KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 26: 1-14, 1967
- 11) KLATZO, I., WISNIEWSKI, H., STEINWALL, O. & STREICHER, E.: Dynamics of cold injury edema. pp 554-563, In Klatzo, I. & Scitelberger, F. (eds): Brain Edema. Springer, New York, 1967
- 12) LEWIN, M. G., HANSEBOUT, R. R. & PAPPINS, H. M.: Chemical characteristics of traumatic spinal cord edema in cats. *J Neurosurg* 40: 65-75, 1974
- 13) MULLAN, J. & EVANS, J. P.: Neoplastic disease of the spinal extradural space. A review of fifty cases. *Arch Surg* 74: 900-907, 1957
- 14) OLSSON, Y. & HOSSMANN, K. A.: Fine structural localization of exudated protein tracers in the brain. *Acta Neuropathol* (Berl) 16: 103-116, 1970
- 15) PERESE, D. M.: Treatment of metastatic extradural spinal cord tumors. A series of 30 cases. *Cancer* 11: 214-221, 1958
- 16) POSNER, J. B.: Spinal cord compression; A neurological emergency. *Memorial Hosp Clin Bull* 1: 65-71, 1971
- 17) POSNER, J. B.: Neurological complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 55: 625-646, 1971
- 18) RAIMONDI, A. J., EVANS, J. P. & MULLAN, S.: Studies of cerebral edema: III Alterations in white matter: Electron-microscopic study using ferritin as labelling compound. *Acta Neuropathol* 2: 177-197, 1962
- 19) REULEN, H. J., MATSUTAIRA, T., TACK, A., FENSKE, A. R. & PRIOLEAN, G. R.: Clearance of edema fluid into cerebrospinal fluid. A mechanism for resolution of vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 48: 754-764, 1978
- 20) RUBIN, P.: Extradural spinal cord compression by tumor, Part I: Experimental production and treatment trials. *Radiology* 93: 1243-1248, 1969
- 21) SHAPIRO, M. R. & POSNER, J. B.: Corticosteroid hormones; Effects in an experimental brain tumor. *Arch Neurol* 30: 217-221, 1974
- 22) TAYLOR, A. R. & BYRNES, D. P.: Foramen magnum and high cervical cord compression. *Brain* 97: 473-480, 1974
- 23) USHIO, Y., POSNER, R., POSNER, J. B. & SHAPIRO, W. R.: Experimental spinal cord compression by epidural neoplasms. *Neurology* 27: 422-429, 1977
- 24) USHIO, Y., POSNER, R., KIM, J.-H., SHAPIRO, W. R. & POSNER, J. B.: Treatment of experimental spinal cord compression caused by extradural neoplasms. *J Neurosurg* 47: 380-390, 1977
- 25) WHITE, W. A., PATTERSON, R. H., JR. & BERGLAND, R. M.: Role of surgery in the treatment of spinal cord compression by metastatic neoplasm. *Cancer* 27: 558-561, 1971

- 26) WRIGHT, R. L.: Malignant tumors in the spinal extradural space; results of surgical treatment. *Ann Surg* 157: 227-231, 1963
- 27) YAMAGUCHI, M., SHIRAKATA, S., YAMASAKI, S. & MATSUMOTO, S.: Ischemic brain edema and compression brain edema, water content, blood-brain barrier and circulation. *Stroke* 7: 77-83, 1976
- 28) YASHON, D., BINGHAM, G., JR., FADDOUL, E. M. & HUNT, W. E.: Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J Neurosurg* 38: 693-697, 1973
- 29) 吉田伸一: 虚血性脳浮腫. 脳神経30: 415-423, 1978