神経根ブロック後，腰椎圧迫骨折偽関節部が形成に関与した 脊柱管内嚢胞様腫瘍の1例

A Case of Intraspinal Cystic Mass Formation with Involvement of the Pseudoarthrosis of an Osteoporotic Vertebral Compression Fracture after Selective Nerve Root Block

三好 康之^{*1} 安原 隆雄^{*2} 眞鍋 博明^{*3} 服部 靖彦^{*2}

Yasuyuki Miyoshi, M.D., Ph.D.^{*1}, Takao Yasuhara, M.D., Ph.D.^{*2}, Hiroaki Manabe, M.D.^{*3}, Yasuhiko Hattori, M.D.^{*2}

Abstract

An 85-year-old woman was admitted to our hospital for back pain and severe bilateral anterior thigh pain. She was radiographically diagnosed with an L2 osteoporotic vertebral compressed fracture accompanied by an intervertebral cleft with consequent bilateral L2/3 foraminal stenosis. We first performed a bilateral L2 root block since she had severe congestive heart failure. Her anterior thigh pain subsided thereafter, but she complained of left leg dominant paraparesis 8 weeks later. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a large cystic mass posterolaterally in the spinal canal, compressing the cauda equina at the T11-L1 level, with an intensity identical to that of fluid in the L2 vertebral cleft and cerebrospinal fluid (CSF). The wall of the cyst was enhanced by gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid (GD-DTPA). Because of her severe paresis, the patient underwent T11-L1 left-side hemilaminectomy and removal of the cyst wall. The cyst wall was very thin and could not be dissected from the dura; therefore, only the outer wall of the cyst was removed. The fluid in the cyst was serous and slightly yellowish. The resected cyst wall and fluid were culture-negative. Microscopic inspection showed granulation tissue mainly consisting of collagen fibers with bone and cartilage fragments. Although the patient showed marked recovery from paraparesis after the operation, the paraparesis deteriorated after extradural drain removal. MRI showed a recurrent large cystic mass and subcutaneous fluid collection. A computed tomography myelogram performed 6 hours after contrast medium (CM) injection showed relatively dense CM in the vicinity of the right L2 root and L2 vertebral cleft. However, CM in the cyst and subcutaneous space was thinner than that in the cleft. We speculated that the pseudoarthrosis of the L2 cleft drew CSF from the hole in the L2 root made by the root block into the L2 cleft with lumbar extension and excreted the pooled CSF into the extradural space with lumbar flexion. Histological findings suggested that the excreted CSF in the extradural space was converted to granulation tissue. Thereafter, the patient was treated successfully with spinal drainage and subsequent spinal column reconstruction surgery.

Intraspinal cystic masses causing neurological deficits, which are considered to be derived from fluid in the intervertebral cleft, are extremely rare. To our knowledge, only three cases have been reported. We present a case with paraparesis caused by an intraspinal cystic mass derived from the intervertebral cleft in conjunction with an L2 root block.

(Received : November 22, 2018 ; accepted : February 19, 2019)

Key words

osteoporosis, vertebral pseudoarthrosis, intraspinal cystic mass, paraparesis

^{*1} 川崎医科大学総合医療センター脳神経外科／Department of Neurosurgery, Kawasaki Medical School General Medical Center
連絡先：〒700-8505 岡山市北区中山下 2-6-1 川崎医科大学総合医療センター脳神経外科 三好康之 [Address reprint requests to : Yasuyuki Miyoshi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kawasaki Medical School General Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8505, Japan]

^{*2} 岡山大学病院脳神経外科／Department of Neurological Surgery, Okayama University Hospital

^{*3} 信愛会交野病院脊髄脊椎センター／Shin-aikai Katano Hospital Spine Center

はじめに

骨粗鬆症性椎体圧迫骨折は、高齢化～超高齢化社会を迎え増加傾向が続いている。保存療法に加え、経皮的椎体形成術（percutaneous vertebroplasty：PVP）、バルーン後弯矯正術（balloon kyphoplasty：BKP）の出現によりその予後は改善しているが、その一方で骨粗鬆症性椎体圧迫骨折による遅発性麻痺が生じることがあり、この場合、侵襲の大きな治療が必要になることが多い。遅発性麻痺の主たる原因は、脊柱管内への椎体後壁骨折の突出による脊髄圧迫や椎体偽関節による不安定性が原因と考えられている¹⁾。今回われわれは第2腰椎（L2）圧迫骨折患者に対し両側 L2 神経根ブロック施行後、椎体偽関節に合併したと考えられる脊柱管内囊腫様腫瘍により下肢麻痺をきたしたまれな1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例提示

患者：85歳、女性

主訴：不全対麻痺

現病歴：正確な発症時期は不明であるが、1カ月ほど前より体動時の腰痛あり。その後、両側鼠径部～大腿前面に疼痛が出現、増悪したため当科へ紹介となった。腰

椎 X 線、CT、MRI にて椎体内 cleft および後壁骨折を伴う L2 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折（Fig. 1 a, b）、両側 L2/3 椎間孔狭窄症と診断した（Fig. 1 c）。高齢かつ下記既往症もあったことから、外科的加療は希望されなかった。しかし、下肢痛は高度で除痛処置を希望されたため、両側 L2 神経根ブロックを施行した（Fig. 2）。ブロック後、下肢痛はほぼ改善したが、腰痛の悪化あり。外科的加療を希望されたため術式などの検討を行っていたところ、ブロックの約8週間後より左下肢麻痺が出現し、当科に入院となった。

既往症：うつ血性心不全、狭心症、食道裂孔ヘルニア、骨粗鬆症

神経学的所見：徒手筋力テスト：腸腰筋 4/2、大腿四頭筋 4/3、前脛骨筋 4/2、長拇趾伸筋 4/2、腓腹筋 4/2。膝蓋腱反射：－/－、アキレス腱反射：－/－、ankle clonus：－/－。温痛覚：右 L2-S1 領域で低下あり（健側の 50%）。

画像所見：MRI にて、T11-L1 硬膜背側～左側に T1 強調画像にて低輝度、T2 強調画像にて高輝度の囊胞性病変を認めた。Gd-DTPA にて造影される被膜を有し、脊髄を強く圧迫していた（Fig. 3 a～d）。また、L2 椎体内部にも囊胞と同輝度の貯留液が認められたが（Fig. 3 a～c）、L2 椎体レベル～L1/2 椎間板レベルには囊胞は認められなかった（Fig. 3 e）。また、MRI および CT でも L2

Fig. 1 Images on the first admission

Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) (a) and computed tomography (CT) (b, c) showing an L2 vertebral compressed fracture with cleft formation, posterior wall fracture (arrow), and bilateral L2/3 foraminal stenosis (arrowhead).

Fig. 2 Anteroposterior X-ray after bilateral L2 root block

Fig. 3 Magnetic resonance (MR) images eight weeks after L2 root block

T1-weighted (a : midline sagittal, c : gadolinium-enhanced midline sagittal, e : gadolinium-enhanced axial at the L1/2 level) and T2-weighted (b : midline sagittal, d : axial at the T12 level) MRI showing a huge cystic mass with low intensity on T1 and high intensity on T2, with wall enhancement in the posterolateral extradural space at the T11-L1 levels compressing the thoracic cord. The intensity of the fluid in the L2 intervertebral cleft was identical to that of the cyst.

椎体の破壊の進行が認められた (Fig. 3 a, b).

血液検査所見：白血球数, 白血球分画, CRP, 血沈はいずれも正常範囲内であった。

経過 1

発熱なく, また炎症反応の上昇も認められなかったが, ブロック後に生じた硬膜外膿瘍を疑った。左下肢麻痺も高度であったため, 嚢胞切除による除圧術を緊急に施行した。

術中所見：左 T11-L1 hemilaminectomy を施行すると嚢胞が認められた。嚢胞壁は薄く, 硬膜と強く癒着しており, 剝離全摘出は困難であった。嚢胞内容液は淡黄色髄液様で, 細菌培養は陰性であった。嚢胞外側壁を切除し, 除圧が確認できた段階で閉創した。

組織所見：嚢胞壁に lining cell は認められず, 骨や軟骨組織に対する炎症性細胞浸潤や線維増生による肉芽組織であった (Fig. 4)。

経過 2

術後, 左下肢麻痺の改善を得たが, ドレーン抜去後, 左下肢麻痺の増悪を認めた。MRI では術前と同様の嚢胞性病変の再発を認めた (Fig. 5 a)。左下肢筋力は抗重力を保っていたため経過観察していたが, 術後 3 週時に創部の離開とともに漿液性排水を認めた。この時点で, 神経根ブロック後の髄液漏を疑い, 脊髓腔造影を施行した。脊髓腔造影 6 時間後の CT ミエログラフィーで, L2

Fig. 4 Hematoxylin-eosin (H & E) staining of the resected cyst wall

Microscopic inspection showing granulation tissue mainly comprising collagen fibers with inflammatory cell infiltration against bone and cartilage fragments. No lining cells were observed in the cyst wall.

椎体内部, 硬膜外腔背側 (嚢胞部) ~皮下に造影剤の漏出が確認された (Fig. 5 b, c)。また, 右 L2 神経根付近の硬膜外と思われる space に濃い造影剤の貯留が認められ, この部分からの造影剤漏出を疑った (Fig. 5 d)。さらに, L2 椎体内部の造影剤濃度は硬膜外腔背側 (嚢胞部) ~皮下よりも濃く (Fig. 5 b), 硬膜外嚢胞は L2 椎体偽関節部分がポンプ様に作用, つまり腰椎伸展時に右 L2

Fig. 5 Images after cyst resection

Sagittal T2-weighted MRI (a) after paraparesis recurrence showing re-appearance of the extradural cystic mass. CT myelograms (b : sagittal, c, d : axial at the L1 and 2 levels, respectively) 6 hours after contrast medium (CM) injection showing CM accumulation in the L2 vertebral cleft, extradural space, and subcutaneous space. The CM density in the vicinity of the right L2 root (arrow) and L2 vertebral cleft is higher than that in the cyst and subcutaneous space.

神経根付近から髄液を椎体内に吸引し、腰椎屈曲時に椎体内部の髄液が椎体内の骨組織などとともに硬膜外腔に排出され、異物反応も関与し形成されたものと推測した。臥床のうえ、L4/5レベルに腰椎ドレナージを留置することで徐々に硬膜外嚢胞は縮小し、約4週の経過で消失した (Fig. 6 a~c)。その後、胸腰椎硬性コルセット着用のうえ、リハビリテーション病院に転院となった。以降、病院を転々とされたため経過を追うことができていなかったが、転院の半年後、高度の腰痛のため座位もとれない状態で再度紹介となった。L2椎体は下位終板を残し破壊されており、高度の不安定性を呈していた (Fig. 7 a, b)。後方からL2 pedicle subtraction osteotomy (PSO)を行い、チタンケージを用いた脊椎短縮による矯正固定術を施行した (Fig. 7 c~e)。腰痛は改善し、一時は400 mほどの伝い歩きが可能となったが、7年経過した現在は自宅内での伝い歩きとなっている。

考 察

骨粗鬆症性椎体圧迫骨折の多くは、保存治療により変形治癒が得られる。一方で、骨癒合が遷延し偽関節の状態に陥ると、局所の疼痛が遷延し、一部では遅発性麻痺へと進行する場合もある¹⁾。偽関節形成の機序について

は、いまだに十分解明されていないものの、一般に、椎体骨折が生じたのちに微小な外力により脆弱な骨梁の骨折が繰り返されることで椎体の圧潰が進行、さらにそれによる血流障害から無腐性壊死、偽関節に進展すると考えられている²⁾。加えて、椎体の楔状変形によるアライメント異常や不安定性に起因する動態学的要素が大きく関与するという報告もある³⁾。

椎体偽関節における骨欠損部、すなわち椎体内 cleft の内容液は、気体および液体とされている。Vacuum phenomenon あるいは vacuum cleft と表現される cleft 内の気体は、椎体の壊死組織に起因するという考え⁴⁾が一般的であるが、変性した隣接椎間板内の気体が破綻した終板を通過して cleft 内に移動するという考え⁵⁾もある。Cleft 内の液体については、その MRI 所見^{6~8)}や術中に採取した cleft 内の液体の生化学的分析⁹⁾から、その起源は血液であると考えられている。伊藤ら⁸⁾は cleft 内の気体および液体成分形成の機序として、下記の仮説を立てている。すなわち、cleft 内では気体成分と液体成分とが平衡状態を保っているが、急激な過伸展位などにより陰圧が形成されると、cleft 内の溶解気体のガス分圧の低下が起こり、cleft 内・その周囲の間質液・毛細血管内細胞外液内の溶解気体が気化を起し、vacuum cleft が出現する。引き続き間質液の拡散や毛細血管内細胞外液の拡

Fig. 6 Serial magnetic resonance imaging (MRI) before and after spinal drain insertion
Serial sagittal and axial T2-weighted MRI at the L1 level before (a), 2 weeks after (b), and 4 weeks after (c) spinal drain insertion showing gradual disappearance of the extradural mass. The arrowhead indicates a residual small cyst at the L1/2 intervertebral disc level.

Fig. 7 Images pre- and post-spinal reconstruction surgery
Coronal (a) and sagittal (b) computed tomography (CT) images before spinal reconstruction surgery showing near disappearance of the L2 body except for the lower end plate. Anteroposterior (c) and lateral (b) X-rays and coronal CT images after spinal reconstruction surgery show L1 and L2 fusion and lumbar spine stabilization.

散、濾過が生じることで、cleft 内に液性成分の充満が始まり、これにより陰圧状態が是正されるに従ってガス分圧が上昇し、気化した溶解気体が cleft 内の液体に再溶解することで新しい平衡状態に達するというものである。

われわれの症例は、初診時にすでに L2 椎体は偽関節による椎体不安定性を呈しており、MRI T1 強調画像にて軽度低輝度、T2 強調画像で軽度高輝度を呈する液体の貯留を認めた (Fig. 1)。両側 L2 神経根ブロック施行 8 週後の MRI では、破壊の進行した L2 椎体内部には、初診時の MRI とは明らかに異なる信号強度の液体貯留を認め (T1 強調画像にて低輝度、T2 強調画像にて主に高輝度)、T11-L1 硬膜背側～左側の嚢胞性病変と同輝度であった (Fig. 3)。また、髄液と比較すると T1 強調画像、T2 強調画像ともにほぼ同輝度であった (Fig. 3)。後述するが、この段階で硬膜外の嚢胞性病変と L2 椎体内病変を一元的に診断できていれば、後の治療も最短距離のものとなったはずであるが、残念ながら最終診断には嚢胞切除後の脊髓腔造影および CT ミエログラフィーまでの時間を要することとなった。すなわち、脊髓腔造影 6 時間後の CT ミエログラフィーで、L2 椎体内部、硬膜外腔背側 (嚢胞部) から皮下に脊髓くも膜下腔と iso density の造影剤の漏出が確認でき (Fig. 5 b, c)、また右 L2 神経根付近の硬膜外と思われる space に濃い造影剤の貯留が認められ、この部分から造影剤が漏出したものと考えた (Fig. 5 d)。さらに、L2 椎体内部の造影剤濃度は硬膜外腔背側 (嚢胞部) から皮下の濃度よりも濃く (Fig. 5 b)、硬膜外嚢胞は L2 椎体偽関節部分がポンプ様に作用、つまり腰椎伸展時に右 L2 神経根付近から髄液を椎体内に吸引し、腰椎屈曲時に椎体内部の髄液が椎体内の骨組織などとともに硬膜外腔に排出され、異物反応も関与し形成されたものと推測した。われわれが行っている神経根ブロック手技は一般的なものである。すなわち、ブロック目的椎体終板が平行になるように X 線透視方向をとる。刺入点を目的椎体横突起外側下縁とし、針を横突起基部に一度当てた後 2～3 cm 引き抜く。次に目的椎体下縁外側をねらい内下方に針を進める方法である。この際、針は決して椎弓根中央部よりも内側に進めないようにしている (Fig. 2)。本例では神経根ブロック部分から髄液が流出した確証はないが、経過や上記 CT ミエログラフィー所見より神経根ブロックが一因となったものと考えた。このような病態が生じ得ることを念頭に、神経根ブロックの際には椎弓根中央部よりも内側に針を進めない注意が必要である。

われわれが渉猟した得た限りでは、椎体偽関節を誘因として発生した脊柱管内硬膜外嚢胞様腫瘍の報告は 4 例

のみであった^{10～13)}。峰ら¹⁰⁾は、L2 骨粗鬆症性圧迫骨折後の圧潰椎体から連続する小嚢腫が硬膜腹側に突出し神経根症を生じた症例を、岩森ら¹¹⁾は、L3 骨粗鬆症性圧迫骨折圧潰部から連続する小嚢腫が硬膜腹外側から椎間孔に突出し神経根症をきたした症例を、村田ら¹²⁾は、T12 圧迫骨折偽関節が形成に関与した硬膜背側の小嚢腫により対麻痺を生じた症例を、富永ら¹³⁾は、L1 圧迫骨折後の圧潰椎体から連続すると考えられた小嚢腫が硬膜腹側に突出し両下肢痛・感覚障害をきたした症例をそれぞれ報告している。いずれの症例も、嚢腫はわれわれの症例よりもかなり小さく、嚢腫の形成部位は圧迫骨折と同レベルであった。われわれの症例と同様に、硬膜背側に嚢腫を形成したものは、村田らの症例のみであったが、本例は、嚢腫の大きさと嚢腫の形成された部位が圧迫骨折のレベルと異なっていたという点で特異的である。先述したように、椎体偽関節部分がポンプ様に作用したことにより、偽関節部分の内容液を含んだ髄液が腰椎屈曲時に硬膜外腔に押し出され、硬膜外癒着の少ない背側に多量に貯留したものと推測する。また、画像上、嚢腫と偽関節部分の連続性は明らかでなかったが、腰椎ドレナージなどにより嚢腫が縮小～消失する経過で、圧迫骨折と同レベルの硬膜背側に小嚢腫が残存したことは、このレベルでの交通の存在を示唆する所見と考えた (Fig. 6 c 矢頭)。

鑑別を要する疾患としては、硬膜外膿瘍、硬膜外くも膜嚢胞、meningeal cyst などが挙げられるが、本例の急性の経過からは神経根ブロック後の硬膜外膿瘍が最も疑われ、ほかの慢性進行性の疾患は否定的と考えた。

あらためて述べるまでもなく、骨粗鬆症性椎体圧迫骨折の早期診断・治療は重要で、それらが遅れば、椎体偽関節の発生率は上昇する^{1,14,15)}。椎体偽関節が生じて cleft が消失し、症状の改善を認めることもある¹⁶⁾が、保存的治療にもかかわらず、疼痛や麻痺が持続する場合には、観血的加療が必要となる。近年、PVP や BKP の出現により、疼痛が持続する症例に対しては低侵襲な治療が可能となったが、本例 (初診時) のように椎体後壁の骨折を伴う場合は非適応とされている。また、本例のように嚢腫による麻痺を認める場合には除圧が、さらに椎体破壊が著明な場合には脊柱再建術が必須となる。一般的に脊柱再建術には、前方進入による除圧と instrumentation による脊柱再建を行う前方法、後方から除圧と instrumentation による脊柱再建を行う後方法、および前方からの脊柱再建と後方から instrumentation による固定を行う前方後方法が行われている。骨粗鬆症性椎体圧迫骨折は高齢者の胸腰椎移行部に多く、いずれの方法

も侵襲は大きなものとなる。また、他疾患の合併症を有する場合、手術リスクはさらに高くなる。本例は85歳と高齢で、うつ血性心不全の状態であったことから、初診時の治療として骨粗鬆症に対しては保存加療を選択した。神経根ブロック後形成された硬膜外嚢腫による対麻痺発生時には、経過より硬膜外膿瘍を疑い緊急手術を施行したが、椎体の破壊は明らかに進行しており(Fig. 3)、術中に膿瘍が否定された時点で何らかの再建術を施行できる準備が必要であったと考える。また、硬膜外嚢腫が消失した段階で脊柱再建を考慮すべきであったこと、リハビリテーション病院へ転院後のfollow upも不十分となってしまうことが反省点である。

まれではあるが、硬膜外嚢腫が椎体偽関節に由来し発生し、神経症状を発現する症例があることを念頭に置く必要がある。治療としては、峰ら¹⁰⁾や岩森ら¹¹⁾の症例のように、硬膜腹側の小嚢腫で神経根症を呈している場合であれば、体幹ギプス固定¹⁰⁾やPVP¹¹⁾により治癒を望むことができる場合もある。しかし、嚢腫により対麻痺や脊髄円錐症候群など重篤な症状を呈している場合には、除圧と固定術(脊柱再建術)を同時に施行すべきと考えられる^{12,13)}。

まとめ

第2腰椎圧迫骨折患者に対し両側L2神経根ブロック施行後、椎体偽関節に合併したと考えられる脊柱管内嚢腫様腫瘍により下肢麻痺をきたしたまれな1例を経験した。このような症例が存在すること念頭に置き、治療としては除圧のみではなく、椎体偽関節部分の安定化(脊柱再建術)が必要であることを認識する必要がある。

利益相反開示

本症例報告において開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Hashimoto T, Kaneda K, Abumi K : Relationship between trau-

- matic spinal canal stenosis and neurologic deficits in thoracolumbar burst fractures. *Spine* 13 : 1268-1272, 1988
- 2) Kaneda K, Asano S, Hashimoto T, et al : The treatment of osteoporotic-posttraumatic vertebral collapse using the Kaneda device and a bioactive ceramic vertebral prosthesis. *Spine* (8 Suppl) 17 : S295-303, 1992
- 3) Kim DY, Lee SH, Jang JS, et al : Intervertebral vacuum phenomenon in osteoporotic compression fracture : report of 67 cases with quantitative evaluation of intravertebral instability. *J Neurosurg* 100 (1 Suppl Spine) : 24-31, 2004
- 4) Maldague BE, Noel HM, Malghem JJ : The intravertebral vacuum cleft : a sign of ischemic vertebral collapse. *Radiology* 129 : 23-29, 1978
- 5) Lafforgue P, Chagnaud C, Daumen-Legré V, et al : The intravertebral vacuum phenomenon ("vertebral osteonecrosis"). Migration of intradiscal gas in a fractured vertebral body? *Spine* 22 : 1885-1891, 1997
- 6) Naul LG, Peet GJ, Maupin WB : Avascular necrosis of the vertebral body : MR imaging. *Radiology* 172 : 219-222, 1989
- 7) Malghem J, Maldague B, Labaisse MA, et al : Intravertebral vacuum cleft : changes in content after supine positioning. *Radiology* 187 : 483-487, 1993
- 8) 伊藤康夫, 長谷川康裕, 戸田一潔 : 骨粗鬆症性椎体骨折後遅発性圧潰例にみられる椎体内 cleft の検討. *臨整外* 37 : 429-435, 2002
- 9) Hasegawa K, Homma T, Uchiyama S, et al : Vertebral pseudarthrosis in the osteoporotic spine. *Spine* 23 : 2201-2206, 1998
- 10) 峰 巨, 山田 宏, 高見正成, 他 : 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折後の圧潰部に生じた椎体嚢腫によって腰部神経根症を生じた1例. *整・災外* 52 : 1141-1144, 2009
- 11) 岩森秀樹, 内川千恵, 石嶋秀行 : 骨粗鬆症性圧迫骨折椎体から発生した嚢腫により神経根症をきたした1例. *整・災外* 55 : 111-114, 2012
- 12) 村田盛郎, 八木秀樹, 三島健一, 他 : 第12胸椎椎体圧潰後の偽関節に合併した脊柱管内嚢腫様腫瘍にて下肢麻痺を来した1例. *J Tohoku Spinal Surg* 20 : 89-96, 2006
- 13) 富永貴志, 花北順哉, 高橋敏行, 他 : 第1腰椎椎体圧迫骨折後に生じた嚢腫様腫瘍の1例. *脳外誌* 22 : 707-712, 2013
- 14) Kempinsky WH, Morgan PP, Boniface WR : Osteoporotic kyphosis with paraplegia. *Neurology* 8 : 181-186, 1958
- 15) 和田正一 : 骨粗鬆症性椎体骨折による遅発性神経麻痺の病態の検討. *臨整外* 31 : 473-479, 1996
- 16) 平野 徹, 石井 卓, 横田文彦, 他 : 椎体内 vacuum cleft を認めた骨粗鬆症性椎体骨折の検討. *整形外科* 53 : 1265-1268, 2002