

# РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СУБЭПЕНДИМОМЫ СПИННОГО МОЗГА С ПОВЫШЕННОЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нечаева А. С., Кальменс В. Я., Бахтиёр Б., Тастанбеков М. М.,  
Улитин А. Ю., Ситовская Д. А., Чикуров А. А.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия

## A RARE CASE OF THE SPINAL CORD SUBEPENDYMOA WITH HIGH LEVEL OF THE PROLIFERATIVE RATE INDEX. CASE REPORT AND A REWIEW OF LITERATURE

Nechaeva A. S., Kalmens V. Ya., Bakhtiyor B., Tastanbekov M. M., Ulitin A. Yu., Sitovskaia D. A., Chikurov A. A.

A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery — branch of V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia

### РЕЗЮМЕ

Спинальные субэпендимомы — это редкие доброкачественные (1–2% от всех новообразований спинного мозга), медленно растущие опухоли с индексом пролиферации Ki-67, как правило, менее 1,5% (WHO Grade I). Из-за редкой встречаемости данного типа опухоли и отсутствия характерных клинкорadiологических особенностей, в настоящее время имеется ограниченная информация об их предоперационной диагностике и оптимальной стратегии лечения. В данной статье представлен краткий обзор литературы по данной нозологии, а также редкий клинический случай спинальной субэпендимомы, отличительными особенностями которого является множественность поражения спинного мозга и повышенный индекс пролиферативной активности опухоли (Ki-67 6%).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** субэпендимома, спинной мозг, интрамедуллярная опухоль, индекс Ki-67.

### ABSTRACT

A spinal cord subependymomas are uncommon, benign (1–2% of spinal cord tumors), slow-growing tumors with the Ki-67 proliferation index less than 1,5% (WHO grade I). Due to their rarity and lack of characteristic clinikoradiological features, there is limited information currently available regarding their preoperative diagnosis and optimal management strategy. In this case report, we discuss a rare case of multiple spinal cord subependymoma with high level of the proliferative rate. Article provides a literature rewiew on this spinal cord tumor.

**KEYWORDS:** subependymoma, spinal cord, intramedullary tumor, Ki-67 proliferation index.

### Введение

Наиболее распространенными гистологически ми типами интрамедуллярных опухолей являются глиальные опухоли (80%), из них чаще всего встречаются эпендимомы (60%) и астроцитомы (25%) [1]. Только 1%–2% интрамедуллярных опухолей представлено субэпендимомами [1–6], которые возникают из субэпендимальных глиальных клеток [7–10]. Чаще всего они располагаются интрамедуллярно (реже можно обнаружить экстрамедуллярные опухолевые массы) и поражают шейные и шейно-грудные сегменты спинного мозга [3,10]. Индекс пролиферативной активности Ki-67 субэпендимом, как правило, составляет не более 1,5% [3]. Характерные клинкорентгенологические особенности субэпендимом, а также оптимальная стратегия их лечения, особенно при множественном поражении спинного мозга, недостаточно освещены в мировой литературе в связи с малым количеством описанных наблюдений [4].

### Клиническое наблюдение

Пациента У. 34-х лет, в течение 1 года беспокоило онемение по задней поверхности левой ноги, парестезии в нижних конечностях, затруднение при мочеиспускании. За медицинской помощью больной не обращался. В дальнейшем у пациента развилась острая задержка мочи. Выполнена магнитно-резонансная томография спинного мозга, по данным которой выявлены эксцентричные множественные интрамедуллярные образования (рис. 1) в грудном отделе спинного мозга. По данным магнитно-резонансной томографии шейного и поясничного отделов позвоночника, а также головного мозга патологии не выявлено.

При поступлении в РНХИ имени А. Л. Поленова в июле 2019 года при неврологическом обследовании выявлены онемение по задней поверхности левой нижней конечности, задержка мочеиспускания, неврологический статус по шкале McCormick II. Учитывая

множественность поражения спинного мозга и высокий риск развития тяжелого неврологического дефицита в послеоперационном периоде, было принято решение о хирургическом удалении самого крупного из локусов опухоли с определением ее гистологического типа и последующим принятием решения о дальнейшей тактике ведения. Выполнено оперативное вмешательство: ламинэктомия Th3-Th6 позвонков, микрохирургическое удаление интрамедуллярной опухоли на уровне Th4-Th5 позвонков под ультразвуковой навигацией и электрофизиологическим контролем (рис. 2).

Интраоперационно опухоль представляла собой ткань серо-красного цвета, мягко-эластической консистенции, хорошо кровоснабжаемую, четко отграниченную от вещества спинного мозга.

При оценке проводимости по моторным кортикоспинальным путям с помощью транскраниальной электрической стимуляции (рис. 3) во время выполнения костного этапа доступа к опухоли отмечалось резкое снижение моторных потенциалов с нижних конечностей, с неполным восстановлением моторного ответа справа в конце операции.

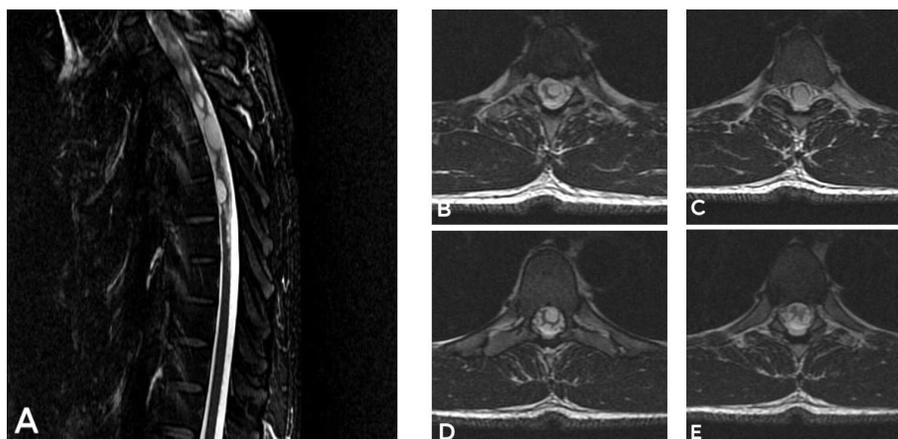


Рис. 1. На сагиттальном срезе (А) T2-взвешенного изображения дооперационной магнитно-резонансной томографии выявляется неравномерное утолщение спинного мозга в грудном отделе на уровне с Th1 до Th7. На аксиальных срезах (В, С, D, E) на T2-ВИ выявляется эксцентрично расположенная интрамедуллярная мультилокулярная опухоль с четкими границами.

Fig. 1. Preoperative magnetic resonance image. Sagittal T2-weighted image (A) demonstrates uneven thickened spinal cord, involving Th1-Th7 levels. Axial (B, C, D, E) T2-weighted magnetic resonance images show eccentric intramedullary tumor with a clear margins and a multilobular location.

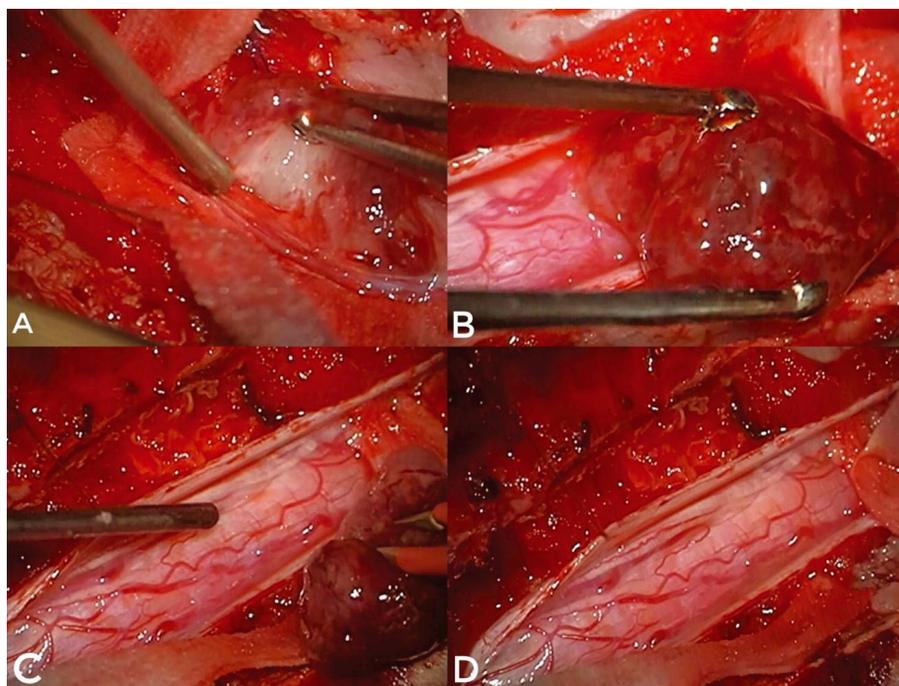
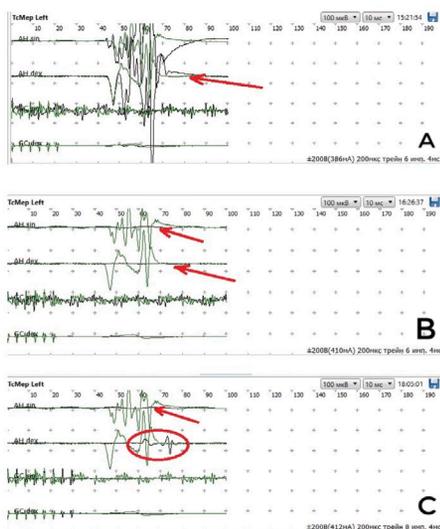


Рис. 2. Интраоперационные снимки. Этапы удаления опухолевого узла на уровне Th4-Th5 позвонков. Опухоль имеет четкие границы со спинным мозгом.

Fig. 2. Intraoperative images demonstrate removal of the tumor located on the Th4-Th5 levels. The tumor showed a well-demarcated margin with the spinal cord.

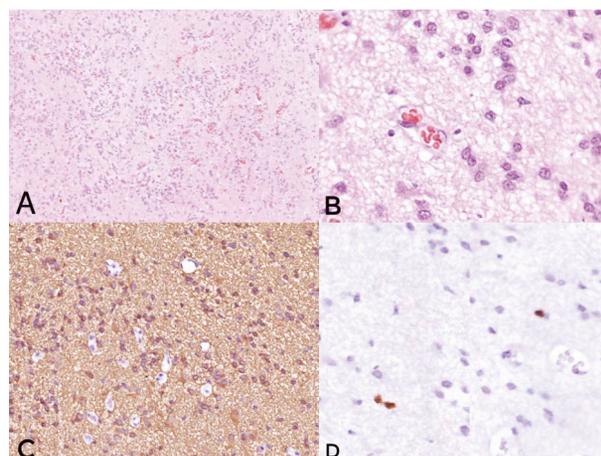


**Рис. 3.** А — данные транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) в начале операции (красной стрелкой обозначена базовая линия), получены отчетливые ответы с adductor halucis dexter et sinister с латентностью 43 мс. В — результаты ТЭС после выполнения ламинотомии, моторные ответы не получены с обеих сторон — чёрная линия (стрелками указаны места, где должны были быть ответы). С — в конце операции ответ был получен только с m. Adductor halucis dexter с увеличенной латентностью 58 мс (красный овал), слева ответ не был зарегистрирован (красная стрелка).

**Fig. 3.** А — Transcranial electric stimulation (tES) performed at the beginning of the operation (the red arrow indicate baseline). Replies from adductor halucis dexter et sinister were received (latency of 43 ms). В — results of the tES after laminotomy. The motor potentials are not obtained on both sides — black line (the red arrows indicate the places where the replies should have been). С — tES performed at the end of the operation (the red arrow indicate baseline). The replies from adductor halucis dexter were receive — the red oval (latency of 58 ms), but left side motor potentials are not obtained (the red arrow).

По данным гистологического исследования выявлена доброкачественная умеренно клеточная, компактная опухоль — субэпендимома, состоящая из групп униформных GFAP+ клеток с большим количеством эозинофильной цитоплазмы и мономорфными округлыми ядрами, расположенными на рыхлом фибриллярный фоне. Пролиферативная активность опухоли по индексу премитотической активности по Ki-67 распределена неравномерно, выявлены участки как с отсутствием пролиферативной активности, так и с очаговым её повышением до 6% (рис. 4).

В раннем послеоперационном периоде у пациента развился синдрома Броун-Секара с уровня Th4 — глубокий парез левой нижней конечности (до 2-х баллов), нарушение глубокой чувствительности в левой нижней конечности, нарушение поверхностной чувствительности в правой нижней конечности, нарушение функции тазовых органов по типу задержки. Выполнена контрольная магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника (рис. 5),



**Рис. 4.** Гистологическое исследование.

А, В — кластеры мономорфных клеток, расположенных на фибриллярный фоне (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 50 и 400). С — выраженная экспрессия глиального фибриллярного кислого белка — GFAP (иммуногистохимическое исследование (ИГХ), увеличение 200). D — очаги иммунопозитивных клеток к Ki-67 6% (ИГХ, увеличение 400).

**Fig. 4.** Histopathological examination.

А, В — microphotograph showing tumor composed from clusters of monomorphic cells with intervening fibrillary matrix (H&E, x50 and x400). С — immunohistochemistry showing high expression of glial fibrillary acidic protein — GFAP (IHC, x200). D — Ki-67 proliferation index showing nuclear positivity in 6% cells (IHC, x400).

а также выполнена спинальная трактография (рис. 6), по результатам которых визуализируются послеоперационные изменения спинного мозга в зоне оперативного вмешательства и нарушения проводящей системы на уровне поражения спинного мозга.

На фоне проводимой консервативной терапии отмечалась положительная динамика в виде регресса пареза и нарушений глубокой чувствительности в левой ноге, восстановление функции тазовых органов. При выписке неврологический статус пациента по шкале McComick составил II балла. Учитывая частичную резекцию опухоли и ее высокую пролиферативную активность (Ki-67 6%) пациенту рекомендовано проведение адьювантной лучевой терапии.

**Обсуждение**

Впервые спинальную субэпендимома в 1954 году описал Boykin F. [11]. С тех пор в литературе было дано описано только 105 случая спинальных субэпендимом [12], подавляющее большинство из которых представлены отдельными клиническими наблюдени-

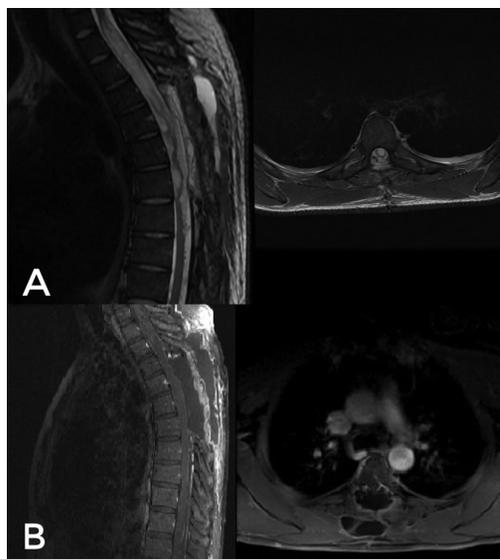


Рис. 5. Послеоперационная магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника: на T2-взвешенном изображении (А) визуализируется область удаленного одного из опухолевых узлов на уровне Th4-Th5 позвонков; на T1-взвешенном изображении с контрастным усилением (В) отсутствует накопление контраста опухолевыми узлами.

Fig. 5. Postoperative magnetic resonance images of the thoracic spine: sagittal and axial T2-weighted image (A) revealing removal one of the nodes of the tumor at the Th4-Th5 level; contrast-enhanced T1-weighted image (C) without contrast showing isotense thoracic spinal cord lesion.

ями. Согласно классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016) субэпендимомы относятся к эпендимальным опухолям и имеет I степень злокачественности [13].

Учитывая столь небольшое количество накопленных в мировой литературе данных, сложно говорить об эпидемиологических характеристиках опухоли, однако, большинство авторов сходятся в том, заболевание поражает в основном мужчин в четвертой-пятой декадах жизни [10,14,15].

Наиболее часто спинальные субэпендимомы располагаются в шейном отделе спинного мозга, затем, в порядке убывания идут шейно-грудной, грудной, грудно-поясничной и поясничной отделы [3,10,16]. В мировой литературе имеется описание единичного случая спинальной субэпендимомы с тотальным поражением спинного мозга [10]. Спинальные субэпендимомы имеют преимущественно интрамедуллярную локализацию, значительно реже встречается экстрамедуллярное расположение опухоли [17].

МР-семиотика спинальных субэпендимом не имеет строго специфических особенностей [3]. Это, как правило, эксцентрично расположенные интрамедуллярные образования, гипо- или изоинтенсивные на T1-ВИ и гиперинтенсивные на T2-ВИ. При введении контрастного вещества, накопление его субэпендимомами варьирует от полного отсутствия усиления до значительного [10,15]. Тої Н. в 2016 г. описал характерный для спинальных субэпендимом нейровизуальный признак — «симптом бамбукового листа»:

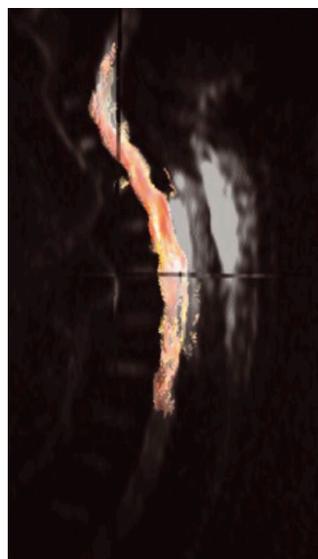


Рис. 6. Магнитно-резонансная трактография грудного отдела спинного мозга. Визуализируется дезорганизованность волокон проводящей системы на уровне Th3-Th5 позвонков.

Fig. 6. Magnetic resonance tractography of the thoracic spinal cord demonstrates disorganization of the spinal pathways at the Th3-Th5 level.

более резкая и эксцентричная, по сравнению с эпендимомами и астроцитомами, дилатация спинного мозга на уровне поражения, придающая ему форму бамбукового листа [18]. Авторы объясняют развитие этого симптома преимущественно субпиаальным ростом спинальных субэпендимом и признают ограниченное использование данного признака для проведения дифференциальной диагностики со спинальными гемангиобластомами и воспалительными процессами.

Остается дискуссионным вопрос о гистологической природе субэпендимом. Наиболее принятой на сегодняшний день является теория, согласно которой субэпендимомы развиваются из субэпендимальных глиальных клеток-предшественников. Эти клетки являются бипотентными и могут дифференцироваться как в астроциты, так и в клетки эпендимы [19–21].

При гистологическом исследовании субэпендимом, как правило, выявляется малоклеточная опухоль, в которой на фибриллярном фоне расположены отдельные кластеры мономорфных клеток, которые могут формировать псевдорозетки. Опухолевая ткань иногда содержит микрокисты. Ядра клеток имеют круглую или слегка овальную форму, напоминающую эпендимальные. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки являются положительными в отношении глиально-фибрилярного кислого белка (GFAP), но в отличие от обычных эпендимом эпителиальный мембранный антиген (EMA) является отрицательным [3]. Субэпендимомы

имеют низкий уровень пролиферативной активности, так по данным Jallo G. (1996г) в группе из 6 спинальных субэпендимом индекс Ki-67 в среднем составлял 3,475–1,293% [22]. В зарубежной литературе только в одном источнике дано описание спинальной субэпендимомы с повышенной пролиферативной активностью, где индекс Ki-67 составил 8% [23].

Множественное поражение спинного мозга при субэпендимоме крайне редкое явление. При этом остаётся спорным вопрос терминологии, используемой при множественном поражении спинного мозга. Согласно определению Al-Wahhabi B. et al (1992) мультицентричными считаются глиомы, которые разделены в пространстве участками неизменной нервной ткани [24]. Интрамедуллярные опухоли, непрерывно охватывающие три или более сегмента спинного мозга, считаются мультисегментарными интрамедуллярными опухолями, и встречаются гораздо чаще, чем мультицентричные опухоли спинного мозга [2,4,25–28]. Однако, предложенные выше термины не совсем корректно отражают локализацию субэпендимомы в данном случае. Наиболее подходящим, по нашему мнению, считается термин мультилокулярное поражение, предложенный Wu Z. et al (2015) для характеристики множественного поражения спинного мозга [8]. При мультилокулярном поражении спинного мозга интрамедуллярная опухоль располагается эксцентрично и вторгается в спинной мозг с различных направлений. Данный факт может позволить отличить субэпендимомы от эпендимом и астроцитом, для которых такая МР-картина не характерна.

Стандартов лечения спинальных субэпендимом не существует. Из-за доброкачественной природы субэпендимом, низкой частоты рецидивов, многие авторы выступают за менее агрессивный хирургический подход и предполагают, что радиотерапия может не применяться даже после субтотальной резекции [3].

Другие авторы подчёркивают необходимость тотального удаления опухоли, а при невозможности тотального удаления предлагают обязательное использование адьювантной лучевой терапии [29]. В описанном в данной статье клиническом случае, учитывая множественность поражения и наличие высокой пролиферативной активности в некоторых частях опухоли, что является особенностью выявленной при гистологическом исследовании опухоли, кажется разумным назначение адьювантной лучевой терапии.

#### Заключение

Спинальная субэпендимома — это редкая доброкачественная опухоль спинного мозга. Тотальная резекция опухоли является предпочтительным вариантом, что может дать возможность отказаться от лучевой терапии в послеоперационном периоде. Однако, в описанном в статье клиническом наблюдении, достигнуть тотальной резекции опухоли при мультилокулярном поражении спинного мозга без развития тяжелого неврологического дефицита у пациента не представлялось возможным. Учитывая повышенную пролиферативную активность субэпендимомы выбрана тактика проведения адьювантной лучевой терапии с динамическим наблюдением за не удалёнными опухолевыми узлами.

#### ORCID авторов

Кальменс Вячеслав Яковлевич — 0000-0002-3500-5325

Нечаева Анастасия Сергеевна — 0000-0001-9898-5925

Бахтиёр Бахриддини — 0000-0001-6805-3385

Тастанбеков Малик Маратович — 0000-0003-3675-9302

Улитин Алексей Юрьевич — 0000-0002-8343-4917

Ситовская Дарья Александровна — 0000-0001-9721-3827

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bansal S. et al. Ten years' experience in the management of spinal intramedullary tumors in a single institution. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013 Feb;20(2):292–298. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.056>
2. Iwasaki M. et al. Thoracolumbar intramedullary subependymoma with multiple cystic formation: A case report and review. *European Spine Journal*. 2013 May;22(3):317–320. <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2357-1>
3. Wu L. et al. Surgical outcomes in spinal cord subependymomas: an institutional experience. *Journal of neuro-oncology*. 2014 Jan;116(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1256-6>
4. Mikula A. L. et al. Subependymoma involving multiple spinal cord levels: A clinicopathological case series with chromosomal microarray analysis. *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 2019 Apr;39(2):97–105. <https://doi.org/10.1111/neup.12543>
5. Boström A. et al. Surgery for spinal cord ependymomas: outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*. 2011 Feb;68(2):302–308. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182004c1e>
6. Smith A. B., Smirniotopoulos J. G., Horkanyne-Szakaly I. From the radiologic pathology archives: intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*. 2013 Jan;33(1):21–43. <https://doi.org/10.1148/rg.331125192>
7. Khatri D. et al. Subpial Cervical Subependymoma: Report of an Unusual Tumor with Review of Literature. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2019;14(1):329. [https://doi.org/10.4103/ajns.ajns\\_225\\_18](https://doi.org/10.4103/ajns.ajns_225_18)
8. Wu Z. et al. Intramedullary cervicothoracic subependymoma: report of three cases and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Science*. Springer Tokyo. 2015;20(5):927–934. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0585-4>
9. Moss T. H. Observation on the nature of subependymoma: an electron

- microscopic study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1984 Jan;10;63–75. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1984.tb00341.x>
10. Dario A. et al. Subependymoma of the spinal cord: case report and review of the literature. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2001 Jan;8(1):48–50. <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0794>
  11. Boykin F. C. et al. Subependymal glomerate astrocytomas. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1954 Jan;13(1):30–49. <https://doi.org/10.1097/00005072-195401000-00006>
  12. Soleiman H. A. et al. Spinal subependymoma surgery: do no harm. Little may be more! *Neurosurgical Review*. Springer Verlag, 2019 Jun. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01128-x>
  13. Louis D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag, 2016 Jun;131(6):803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
  14. Krishnan S. S. et al. Cervical Subependymoma: A rare case report with possible histogenesis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2012 Sep;3(3):366–369. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.102630>
  15. Sarkar C. et al. Intramedullary subependymoma of the spinal cord: a case report and review of literature. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2003 Dec;106(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.09.003>
  16. Зрелов А. А., Куканов К. К., Олюшин В. Е. с соавт. Эпендимомы спинного мозга: обзор литературы и случаи из практики. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова*. 2015;7(3):66–71. [Zrelov A. A., Kukanov K. K., Olyushin V. E. et al. Spinal ependymomas: a literature review and case study. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2015;7(3):66–71 (In Russ.)]
  17. Do A. S. M. S. et al. Unusual Exophytic Appearance of Spinal Cord Subependymoma. *World Neurosurgery*. Elsevier Inc., 2019 Jul;127:302–306. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.270>
  18. Toi H. et al. Bamboo Leaf Sign as a Sensitive Magnetic Resonance Imaging Finding in Spinal Subependymoma: Case Report and Literature Review. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2016 Sep;2016:1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/9108641>
  19. Krishnan S. S. et al. Cervical Subependymoma: A rare case report with possible histogenesis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2012;3(3): 366–369. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.102630>
  20. Fu Y. S. et al. Is subependymoma (subependymal glomerate astrocytoma) an astrocytoma or ependymoma? A comparative ultrastructural and tissue culture study. *Cancer*. 1974 Dec;34(6):1992–2008. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197412\)34:6%3C1992::aid-cnrcr2820340618%3E3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197412)34:6%3C1992::aid-cnrcr2820340618%3E3.0.co;2-c)
  21. D'Amico R. S. et al. Subependymomas Are Low-Grade Heterogeneous Glial Neoplasms Defined by Subventricular Zone Lineage Markers. *World Neurosurgery*. Elsevier Inc. 2017 Nov;107:451–463. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.009>
  22. Jallo G. I., Zagzag D., Epstein F. Intramedullary subependymoma of the spinal cord. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):251–257. <https://doi.org/10.1097/00006123-199602000-00004>
  23. Nishimura H. et al. A Case of Rapidly-Progressing Cervical Spine Subependymoma with Atypical Features. *Spine Surgery and Related Research*. Japanese Society for Spine Surgery and Related Research, 2019 Jun;3(1):91–94. <https://doi.org/10.22603/ssrr.2018-0005>
  24. Al-Wahhabi B. et al. Multicentric glioma of the spinal cord. *British Journal of Neurosurgery*. 2009;6(5):495–499. <https://doi.org/10.3109/02688699208995042>
  25. Wang Z. Y. et al. Comparative analysis on the diagnosis and treatments of multisegment intramedullary spinal cord tumors between the different age groups. *Neurosurgical Review*. 2012;35(1):85–92. <https://doi.org/10.1007/s10143-011-0345-2>
  26. Ebner F. H. et al. Management of intramedullary spinal cord lesions: Interdependence of the longitudinal extension of the lesion and the functional outcome. *European Spine Journal*. 2010 Apr;19(4):665–669. <https://doi.org/10.1007/s00586-009-1232-1>
  27. Sun J. et al. Seldom-segment versus multi-segment intramedullary spinal cord gliomas: a comparative clinical study. *Science China Life Sciences*. Science in China Press. 2019 Jun;62(6):862–864. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9400-7>
  28. Zhou S. et al. Neuroradiological features of cervical and cervicothoracic intraspinal subependymomas: A study of five cases. *Clinical Radiology*. 2016 May;71(5):499.e9–499.e15. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.01.017>
  29. Yuh W. T. et al. Spinal cord subependymoma surgery: A multi-institutional experience. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2018 Mar;61(2):233–242. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0405.001>