

【原 著】 産業動物

子牛の神経疾患における脳脊髄液生化学性状の診断的意義の検討

安樂みずき* 川上 侑記** 渡邊 謙一 古林与志安 猪熊 壽***

帯広畜産大学獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)

(現所属)*: NOSAI山形 (〒994-8511 山形県天童市小関1333)

** : 北海道大学大学院北海道大学大学院獣医学研究院 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

*** : 東京大学大学院農学生命科学研究科 動物医療センター 兼 OSG 国際防疫獣医学講座

(〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1)

要 約

牛の脳脊髄液 (Cerebrospinal Fluid : CSF) 生化学性状の基準値確立と臨床的意義の検討を目的として、各種神経疾患および非神経疾患子牛由来CSFの生化学的性状を解析した。神経疾患子牛18症例のASTとLDHおよび総蛋白質濃度 (Total Protein : TP) は、他の非神経疾患子牛57症例および健常子牛9頭のCSF性状と比較して有意に高値を示した。非神経疾患子牛と健常子牛のCSF生化学性状には有意差はなく、これら66頭のCSF生化学性状をもとに基準値を設定した。神経疾患子牛のうち代謝性、外傷性および炎症性疾患の症例では、CSF中のAST、LDH、CKおよびTPが基準値より高値を示すものが散見された。一方、先天性および変性性疾患の症例では基準値から大きく乖離する測定値を示すものはいなかった。子牛の神経疾患症例ではCSF中のAST、LDH、CKとTPが上昇することがあり、中枢神経の傷害程度の目安として利用できる可能性があると思われた。

キーワード : 子牛、脳脊髄液、AST、LDH、CK、総蛋白質濃度

-----北獣会誌 67, 2~7 (2023)

牛の臨床現場では磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) やコンピュータ断層撮影 (Computed Tomography : CT) などの高度診断機器が利用できないため、神経疾患の診断手法は非常に限定的である。近年、脳脊髄液 (Cerebrospinal Fluid : CSF) 中の神経損傷マーカーに関する研究も行われているものの^[1-5]、その多くは測定にあたり特殊なキットや測定機器が必要であり、やはり臨床応用が困難な状況である。一方、逸脱酵素や電解質などの生化学的性状は市中の臨床検査センターへの依頼検査として、大動物臨床現場でも日常的に利用されている。牛のCSF生化学的性状はこれまでも解析されているものの^[6-10]、子牛での測定例が少なく、また実際の神経疾患症例に応用してその臨床的意義を検討したものも少ない。本研究では子牛におけるCSF生化学的性状の基準値確立と神経疾患における診断的意義の検討を目的に、各種神経疾患および非神経疾患を有する

子牛症例のCSF生化学的性状を解析した。

材料および方法

症例 : 帯広畜産大学に病畜または実習牛として搬入された6カ月齢以下の子牛84頭を対象とした。神経疾患子牛としては、生前に神経徴候を呈し、病理学的検索により神経疾患と診断された18症例を用いた (神経疾患群)。18症例はDAMNIT-V分類^[11]に基づき、先天性疾患8症例 (水頭症5、脳形成異常1、脊椎椎体奇形2)、変性性疾患2症例 (小脳皮質変性症2)、血管性疾患1症例 (脳血管塞栓症1)、代謝性疾患2症例 (肝性脳症1、大脳皮質壊死症1)、外傷性疾患3症例 (腰椎骨折または膿瘍による圧迫性脊髄症3) および炎症性疾患2症例 (髄膜脳炎2) に分類した。

一方、神経徴候を示さず病理学的検索でも中枢神経系に異常が認められなかった57症例を非神経疾患群とした。

連絡責任者 : 猪熊 壽 東京大学大学院農学生命科学研究科 動物医療センター

〒113-8658 東京都文京区弥生1-1-1

TEL 03-5841-5421 FAX 03-5841-8012 E-mail : ainokuma@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

非神経疾患群の内訳は、先天性疾患40症例（非神経先天性疾患群）と炎症性疾患17症例（非神経炎症性疾患群）であった。さらに疾患の内訳としては、非神経先天性疾患群では心奇形15、コレステロール代謝異常症11、骨格奇形11、結腸閉鎖1、半陰陽1および尿道下裂1、また非神経炎症性疾患では、臍帯炎3、腸炎5、肺炎気管支炎4、関節炎・筋炎4および精巣炎1であった。健常群としては実習用に導入された臨床的に異常を呈していない子牛9頭（全て1カ月齢以下）を用いた。

CSF採取と生化学性状解析：CSFは子牛をキシラジン（0.25 mg/kg 静脈内または筋肉内投与）鎮静下に、伏臥姿勢で保定し、腰仙椎弓間隙から、穿刺部位の剃毛・洗浄・消毒の後に23G（1.5インチ）注射針またはスパイナル針を用いて採取した。採取後のCSFに血液混入がないことを肉眼的に確認した材料についてのみ生化学的性状を解析した。生化学的性状として、AST、LDH、CK、Na、K、Cl、Ca、Mgおよび総蛋白質濃度（Total Protein：TP）を測定した。CSFサンプルは4℃にて保存し、第一岸本臨床検査センター帯広営業所（帯広市）に髄液検査として依頼し、測定を行った。なお、神経疾患群のうち、健常群に比べてCSF性状が異常を呈した症例については、血清の生化学性状をCSF生化学性状と比較した。

統計解析：まず、健常群、非神経疾患群および神経疾患群の3群の生化学的性状について、マン・ホイットニーのU検定を使用したライアンの方法による多重比較を行った（<https://stats.m-sugaya.jp>）。次に健常群、非神経先天性疾患群および非神経炎症性疾患群の生化学性状を、同様のマン・ホイットニーのU検定を使用したライアンの方法による多重比較を行った。神経疾患群の内訳として細分類された各疾患では、それぞれの疾患に罹患した症例数が少なかったため、疾患別の統計解析は行わなかった。有意水準は5%とした。

結 果

神経疾患群、非神経疾患群および健常群のCSF生化学的性状比較：各群のCSF生化学性状を表1に示す。神経疾患群のAST、LDHおよびTPは、他の2群と比較して有意に高値を示した（図1～3）。しかし、非神経疾患群と健常群のCSF生化学性状には有意差はみられなかった。

非神経疾患群の先天性疾患群と炎症性疾患群、および健常群の3群についてCSF生化学的性状を比較したが、各群間で統計学的な有意差は認められなかった。このため、非神経疾患症例および健常子牛計66頭のCSF生化学性状を一括して平均値±2×標準偏差を算出し、基準値を設定した（表1）。

神経疾患症例のCSF生化学性状：神経疾患子牛18症例のCSF生化学性状を表2および図1～3に示す。非神経疾患および健常子牛66頭のCSF生化学性状から算出した基準値と比較したところ、奇形性、変性性および血管性疾患では大きな変動はみられなかった。症例No.4（水頭症）のASTとLDH、および症例No.6（水頭症）のTP、また症例No.8（脊髄椎体奇形）のLDHとTPが高値を示したが、症例No.8のTP以外は基準値上限の2倍以内の増加であった。

一方、代謝性、外傷性および炎症性疾患の症例では、CSF中の生化学検査の測定値が基準値に比較して非常に高値を示すものが散見された（表2および図1～3）。特に、症例No.12（肝性脳症）では、AST、LDH、CK、KおよびCaが高値を呈し、特に、AST、LDHおよびCKは、基準値上限のそれぞれ6倍、52倍および13倍高かった。また、症例No.13（大脳皮質壊死症）でもASTとLDHが、基準値上限のそれぞれ7倍と8倍高い活性値を示した。外傷性疾患3症例（症例No.14～16）はいずれも腰椎の損傷による後躯麻痺であった。症例No.14と15ではAST

表1. 神経疾患、非神経疾患および健常子牛の脳脊髄液生化学性状

群	N	AST (U/l)	LDH (U/l)	CPK (U/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mg/dl)	Mg (mg/dl)	TP (mg/dl)
神経疾患子牛	18	19.4±5.7	16.6±4.1	12.6±12.4	141.9±3.2	3.0±0.2	114.9±3.2	5.2±0.1	2.1±0.2	24.7±8.4
非神経疾患子牛										
先天異常	40	16.5±7.3	15.5±7.5	13.4±19.5	141.1±6.0	3.0±0.1	116.3±4.2	5.2±0.4	2.1±0.2	24.9±10.5
炎症性疾患	17	18.5±8.8	15.4±4.6	8.4±8.1	141.6±4.6	3.0±0.5	116.3±5.1	5.1±0.3	2.1±0.2	26.4±16.2
健常子牛	9	17.7±6.1	15.7±4.1	11.1±11.2	141.3±3.2	3.0±0.1	115.3±2.9	5.2±0.1	2.1±0.2	22.7±8.4
非神経疾患+健常子牛	66	17.2±7.5	15.5±6.4	11.8±16.3	141.3±5.3	3.0±0.3	116.1±4.2	5.2±0.4	2.1±0.2	25.2±11.2
基準値(平均±2×標準偏差)		2～33	2～29	～46	130～152	2.4～3.6	107～125	4.4～6.0	1.7～2.5	2～49
参考文献* (健康成牛)	12	13.7±1.4	34.6±6.4	NT	145.8±0.6	2.8±0.0	122.1±0.4	4.8±0.0	1.8±0.1	29.8±1.8

基準値以外の表記は平均値±標準偏差

*：吉田ら（1987）

表 2. 神経疾患症例由来脳脊髄液の生化学性状

症例 No.	群	疾患名	月齢	AST (U/l)	LDH (U/l)	CPK (U/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mg/dl)	Mg (mg/dl)	TP (mg/dl)
1	奇形	脳形成異常	0	21	16	7	142	3.0	116	5.2	2.3	31
2	奇形	水頭症	1	26	25	6	143	2.9	117	5.2	2.2	39
3	奇形	水頭症	0	8	10	6	141	3.1	115	4.9	1.9	37
4	奇形	水頭症	2	41*	42*	6	144	3.0	118	5.9	2.2	12
5	奇形	水頭症	0	28	22	6	144	3.0	117	5.1	2.3	34
6	奇形	水頭症	0	12	12	6	151	3.3	129	5.8	2.5	56*
7	奇形	脊髓椎体奇形	0	9	10	6	142	2.9	116	5.0	2.2	13
8	奇形	脊髓椎体奇形	1	31	46*	6	138	3.2	113	5.5	1.9	104*
9	変性	小脳皮質変性	2	16	16	16	140	2.9	116	5.0	1.9	17
10	変性	小脳皮質変性	4	34*	26	41	144	3.1	119	5.1	2.0	46
11	血管	脳血管塞栓症	0	11	12	6	135	2.7	112	4.8	1.9	18
12	代謝	肝性脳症	4	197*	1,446*	573*	141	4.4*	98*	9.1*	2.4	NT
13	代謝	大脳皮質壊死	6	228*	230*	13	143	2.9	118	5.0	2.0	64*
14	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎骨折)	4	65*	34*	11	137	2.7	115	5.2	2.0	37
15	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎膿瘍)	6	46*	78*	41	131	3.6	107	5.5	1.2	59*
16	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎膿瘍)	2	28	26	8	192*	3.5	161*	8.1*	3.4*	NT
17	炎症	髄膜脳炎	3	37*	425*	59*	146	2.8	114	5.9	2.1	147*
18	炎症	髄膜脳炎	0	79*	122*	10	132	2.9	110	5.0	2.0	92*
基準値				2~33	2~29	~46	130~152	2.4~3.6	107~125	4.4~6.0	1.7~2.5	2~49

NT: 測定データなし (not tested)

*: 基準値を超える値

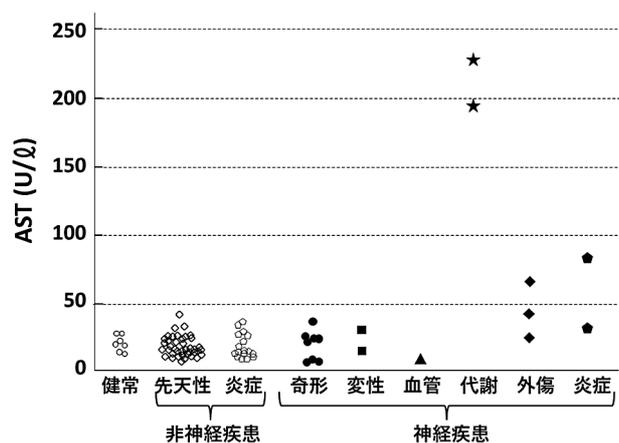


図 1. 健常子牛および各種疾患子牛の脳脊髄液における AST 活性

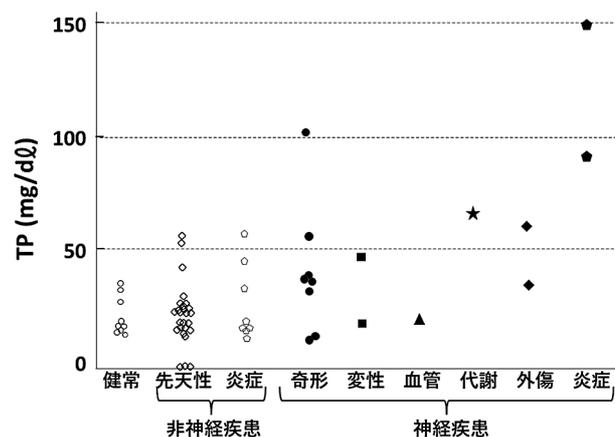


図 3. 健常子牛および各種疾患子牛の脳脊髄液における総蛋白濃度

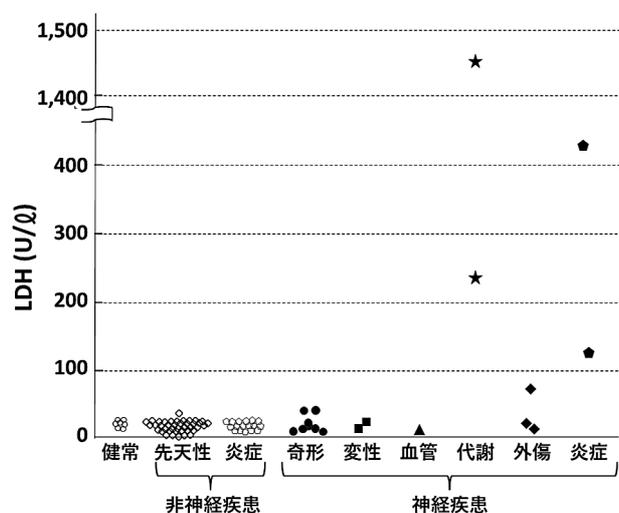


図 2. 健常子牛および各種疾患子牛の脳脊髄液における LDH 活性

と LDH が上昇していたが、AST は基準値上限の 2 倍以内、LDH は 3 倍以内であった。症例 No.16 では電解質 (Na、Cl、Ca、Mg) の高値がみられた。さらに炎症性疾患 2 症例 (症例 No.17 と 18) はいずれも髄膜脳炎であったが、AST、LDH、TP の高値がみられた。症例 No.17 と 18 の LDH 活性は基準値上限のそれぞれ 15 倍と 4 倍であったが、他の項目はいずれも基準値上限の 3 倍以内であった。

CSF と血清の生化学性状の比較: 神経疾患群のうち CSF 生化学性状が健常群に比べて著しく異常を呈した項目を含む 7 症例 (代謝性 2、外傷性 3、炎症性 2) については、CSF の生化学性状を血清生化学性状と比較した (表 3)。CSF と血清の生化学性状の差は、症例により、また測定項目によって異なっていたが、AST、LDH、CK および TP は概して血清で高値を呈した。特に、血清 TP は CSF-TP の 100 倍程度高濃度であった。

表3. 代謝性・外傷性・炎症性神経疾患症例の脳脊髄液 (CSF) および血清の生化学検査所見の比較

症例 No.	群	疾患名	材料	AST (U/l)	LDH (U/l)	CPK (U/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mg/dl)	Mg (mg/dl)	TP (mg/dl)
12	代謝	肝性脳症	CSF	197	1,446	573	141	4.4	98	9.1	2.4	NT
			血清	248	2,038	5,518	147	3.3	114	5.4	2.1	5.9×10^3
13	代謝	大脳皮質壊死	CSF	228	230	13	143	2.9	118	5.0	2.0	64
			血清	498	1,550	1,644	145	4.4	105	11.0	1.3	7.0×10^3
14	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎骨折)	CSF	65	34	11	137	2.7	115	5.2	2.0	37
			血清	256	1,325	1,553	144	4.9	108	8.5	2.1	5.3×10^3
15	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎膿瘍)	CSF	46	78	41	131	3.6	107	5.5	1.2	59
			血清	278	2,094	2,802	141	4.3	98	9.6	1.6	6.8×10^3
16	外傷	圧迫性脊髄症 (腰椎膿瘍)	CSF	28	26	8	192	3.5	161	8.1	3.4	NT
			血清	59	1,009	141	159	3.6	110	8.3	2.1	9.7×10^3
17	炎症	髄膜脳炎	CSF	37	425	59	146	2.8	114	5.9	2.1	147
			血清	96	889	1,169	142	3.5	98	9.2	2.2	6.7×10^3
18	炎症	髄膜脳炎	CSF	79	122	10	132	2.9	110	5.0	2.0	92
			血清	47	540	128	131	5.2	95	9.3	1.9	5.3×10^3

NT: 測定データなし (not tested)

考 察

医療および伴侶動物分野における神経疾患の診断に有効であるCTやMRIなどの高度画像診断装置は、施設に据え置かれているため、大動物の診療現場ではまず利用できない。このため、牛の神経疾患に対する診断的アプローチは神経学的検査や診断的治療など極めて限定的である。近年、中枢神経の傷害程度を客観的に把握するため、CSF中の神経細胞損傷マーカーとしてS100BやNSEの測定が有意義である可能性が報告されている^[1-5]。しかし、神経細胞損傷マーカーの測定にあたっては、特殊なキットや測定機器が必要であり、やはり大動物臨床への応用が容易ではない。一方、血清中の逸脱酵素や電解質などの生化学的性状は市中の臨床検査センターへの依頼検査として大動物臨床現場でも日常的に利用されており、CSFの生化学性状も測定可能である。医学領域においては、CSFの色調、比重、白血球数に加えて各種生化学性状が神経疾患の診断に日常的に応用されている^[12,13]。今回測定した項目のうち、AST、LDHおよびCKは傷害された神経細胞から漏出することが知られており^[14-16]、電解質とミネラルについても臨床的意義が検討されている^[17-20]。そこで本研究では神経疾患子牛のCSF生化学性状を解析し、大動物臨床への応用可能性を考察した。

非神経疾患個体 (健常子牛、非神経先天性疾患子牛および非神経炎症性疾患子牛) のCSF生化学性状は、いずれも類似した値を呈しており、統計学的に有意な差を認めなかった。このため、健常群と非神経疾患群の子牛計66頭の測定値を用いて、各生化学性状の平均値と標準偏差を算出し、平均値±標準偏差×2を基に基準値を設定した。今回設定された基準値は吉田らが報告した健康成牛のCSF基準値^[9]と比較して、LDH活性がやや低い

傾向にあったが、著しく乖離するものではなかった。ただし、血清生化学性状は牛の月齢や年齢により変化することは古くから知られており^[21-23]、同様にCSFの生化学性状も月齢とともに変化する可能性が考えられる。今回用いた健常子牛は9頭と少なく、またいずれも子牛市場から購入した1カ月齢以内の個体であった。今後、健常子牛および非神経疾患子牛におけるCSF性状の月齢変化についても確認する必要があると思われる。

非神経疾患個体のCSF生化学性状を文献等に記載されている健常牛の血清生化学性状^[24]と比較した場合、NaとMgは血清と同程度であったが、TP濃度は血清の約100~200倍低い値を示した。また、血清に比較してLDH、CK、KおよびCaの低値、Cl濃度の高値が特徴であった。これら血清とCSFの生化学性状の違いは血液脳関門における物質の選択的輸送によるところが大きいと考えられている^[12]。

神経疾患18症例のCSF生化学性状を前述の基準値と比較したところ、奇形性疾患 (症例No. 1~8)、変性性疾患 (症例No. 9, 10) および血管性疾患 (症例No. 11) の11症例においては、いずれの測定項目も基準値から著しく外れるものはみられなかった。奇形性および変性性疾患では神経徴候の発現も比較的緩徐であり、中枢神経における神経細胞の損傷が概して小さいことを反映しているものと思われる。一般に血管性の中枢神経疾患では、血栓発生により脳の神経細胞が壊死するため、神経損傷マーカーは上昇することが多い^[12,13]。今回の血管性疾患症例11は脳血管塞栓症であったが、CSF生化学性状は基準値から外れておらず、損傷程度や範囲が小さかったことが推察された。

一方、代謝性、外傷性および炎症性疾患症例 (症例No. 12~18) においては、CSF中の生化学検査項目が基準値と比較して極めて高値を示すものが散見された。これ

らの症例では病理組織学的にも中枢神経系の重篤な傷害が認められている。代謝性、外傷性、炎症性疾患など、急性に激しい臨床徴候を呈する症例においては、その傷害の有無と程度を推測するためにCSF生化学性状の測定が有用であると思われた。

症例No.12~18のようにCSF生化学性状が基準値を大きく超える値を示したものであっても、そのTP濃度は同じ症例の血清濃度の1/100程度であり、CSFへの血清混入の可能性は非常に小さいと考えられた。つまり、神経疾患症例のCSFでみられたAST、LDH、CKの著しい高値は、血液脳関門の破壊、血管破綻、あるいはCSF採取失宜による血清混入ではなく、中枢神経系組織の傷害そのものに由来するものであると結論された。CSFへの血清混入を評価するため、医学領域ではCSFと血清のアルブミン濃度比が頻用されている^[12]。大動物領域にあっても、CSF生化学性状の異常値の評価にあたっては、血清生化学性状との比較を行うべきと思われる。さらに、LDHとCKについては血清同様にアイソザイム解析も可能であり、異常値を呈した場合の由来を考察することもできる。

以上、本研究では子牛の神経疾患、特に中枢神経の傷害を伴う疾患一大脳皮質壊死、肝性脳症、脊髄外傷、髄膜脳炎では、CSF中のAST、LDH、CK、TPが上昇することがあり、中枢神経の傷害程度の目安として利用できる可能性があると考えられた。これら生化学性状は外部検査機関への委託検査として比較的安価に解析できるため、大動物の臨床現場においても十分測定可能である。今後、より多くの症例でCSF生化学性状を解析し、治療に対する反応や予後判定への応用可能性を検討する必要があると思われた。

謝 辞

本研究の一部は科研費16H05034により実施された。貴重な症例をご紹介いただいたNOSAI北海道十勝統括センターの獣医師各位に深謝します。

引用文献

[1] Kojima Y, Chiba S, Horiuchi N, Kobayashi Y, Inokuma H: Evaluation of S100B in cerebrospinal fluid as a potential biomarker for neurological diseases in calves, *J Vet Med Sci*, 77, 605-6-7 (2015)

[2] 上坂花鈴、小山憲司、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液中Neuron-specific enolaseが高値を示した後躯麻痺黒毛和種子牛の1症例、産業動物臨床医誌、

9、12-15 (2018)

[3] 上坂花鈴、入江 遙、辻村歩美、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液中の神経傷害マーカーが高値を示した化膿性脳炎のホルスタイン種子牛の1症例、北獣会誌、64、245-248 (2020)

[4] 川上侑記、上坂花鈴、轉馬 創、長濱光朗、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液中神経特異的エノラーゼおよびリン酸化ニューロフィラメント重鎖濃度が高値を示した大脳皮質壊死症育成牛の1症例、北獣会誌、64、102-105 (2020)

[5] 安樂みずき、川上侑記、長濱光朗、渡邊謙一、堀内雅之、古林与志安、猪熊 壽: 脳脊髄液ハプトグロビンが高値を示したホルスタイン種育成牛の脳幹部脳炎の1症例、北獣会誌、66、195-198 (2022)

[6] 吉田初雄、門倉武雄、三好志朗、酒井健夫、五十嵐幸男: 乳牛における脳脊髄液検査所見とその臨床的意義、日獣会誌、40、635-639 (1987)

[7] Wells EG, Tyler JW, Sorjonen DC, Whatley EM: Composition and analysis of cerebrospinal fluid in clinically normal adult cattle, *Am J Vet Res*, 53, 2050-2057 (1992).

[8] Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grunberg W: Collection and examination of cerebrospinal fluid, *Veterinary Medicine*, 11th ed, 1172-1175, Elsevier, St. Louis (2017)

[9] Scott PR: The collection and analysis of cerebrospinal fluid as an aid to diagnosis in ruminant neurological disease, *Br Vet J*, 151, 603-614 (1995)

[10] Mary OS, Lisle WG, Van Metre DC: 35 diseases of the nervous system/cerebrospinal fluid, *Large Animal Internal Medicine*, Smith BP ed, 5th ed, 917-918, Elsevier, St. Louis (2015)

[11] Lorenz MD, Coates JR, Kent M: Neurologic history, neuroanatomy and neurologic examination, *Handbook of Veterinary Neurology*, 5th ed, 2-36, Elsevier, St. Louis (2011)

[12] 竹岡常行: 脳脊髄液検査の意義、日内会誌、85、672-675 (1996)

[13] 竹岡常行: 脳脊髄液検査、内科学Ⅳ 第9版, 1734-1737, 朝倉書店, 東京 (2007)

[14] Kelbich P, Radovnický T, Selke-Krulichová I, Lodin J, Matuchová I, Sameš M, Procházka J, Krejsek J, Hanuljaková E, Hejčl A: Can aspartate aminotransferase in the cerebrospinal fluid be a reli-

- able predictive parameter? *Brain Sci*, 10, 698, doi: 10.3390/brainsci10100698. (2020)
- [15] Zwirner J, Anders S, Bohnert S, Burkhardt R, Da Broi U, Hammer N, Pohlers D, Tse R, Ondruschka B: Screening for fatal traumatic brain injuries in cerebrospinal fluid using blood-validated CK and CK-MB immunoassays, *Biomolecules*, 11, 1061, doi: 10.3390/biom11071061. (2021)
- [16] Knight JA, Dudek SM, Haymond RE: Early (chemical) diagnosis of bacterial meningitis -cerebrospinal fluid glucose, lactate, and lactate dehydrogenase compared, *Clin Chem*, 27, 1431-1434 (1981)
- [17] Zuckermann EC, Glaser HG: Hippocampal epileptic activity induced by localized ventricular perfusion with high-potassium cerebrospinal fluid, *Exp Neurol*, 20, 87-110 (1968)
- [18] Otun A, Morales DM, Garcia-Bonilla M, Goldberg S, Castaneyra-Ruiz L, Yan Y, Isaacs AM, Strahle JM, McAllister JP 2nd, Limbrick DD Jr: Biochemical profile of human infant cerebrospinal fluid in intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity, *Fluids Barriers CNS*, 18, 62, doi: 10.1186/s12987-021-00295-8 (2021)
- [19] Heinemann U, Pumain R: Extracellular calcium activity changes in cat sensorimotor cortex induced by iontophoretic application of aminoacids, *Exp Brain Res*, 40, 247-250 (1980)
- [20] Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A: Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients with preeclampsia after treatment with intravenous magnesium sulfate; a preliminary report, *Am J Obstet Gynecol*, 157, 1435-1438 (1987)
- [21] 鳥田保昭、齊藤健光：牛の血清酵素の変動について (I) 血清トランスアミナーゼ、日獣会誌、28：83-87 (1975)
- [22] 鳥田保昭、齊藤健光：牛の血清酵素の変動について (II) 乳酸脱水素酵素、日獣会誌、28：139-144 (1975)
- [23] 友田 勇：臨床血液化学検査の考え方 (IV) II. 血漿蛋白質 3. ウシ、ウマ、ブタの血清蛋白質像、日獣会誌、31、284-296 (1976)
- [24] 佐藤 繁：臨床検査項目の基準範囲、獣医内科学 第3版、422-427、文永堂出版、東京 (2022)