

網膜虚血に対するグルタミン酸レセプター拮抗剤 (Dextromethorphan) の神経細胞保護効果

菅原 岳史

岩手医科大学眼科学教室

要 約

N-methyl-D-aspartate (NMDA) レセプター拮抗剤の1つ dextromethorphan (DEX) の予防的全身投与で、虚血性網膜障害が軽減されることが報告されている。そこで、有色家兎に対し、眼圧上昇による90分間の虚血直後(直後群)、1時間後(1時間群)および2時間後(2時間群)の各時点から、0.1%DEX生理食塩水溶液を4時間点滴投与し、ERG・b波振幅の回復を比較することによって、投与時期による同剤の効果を検討した。その結果、虚血解除後の回復は、直後群が最も良好であった。虚血解除24時間後の回復率で比較すると、直後群($61.3 \pm 3.3\%$)は、虚血解除直後に生理食塩水を点滴投与した対照群($41.9 \pm 10.6\%$)と比較して有意($p < 0.01$)に良好であったが、1あるいは2時間群は対照群との間に有意差がなかった。以上より、虚血が生じた後でも、同剤を早急に全身投与すれば、虚血性網膜障害を軽減できる可能性が示唆された。(日眼会誌 96: 884-891, 1992)

キーワード: デキストロメトルファン (DEX), グルタミン酸レセプター拮抗剤, 網膜虚血, 網膜電図, 家兎

Delayed Treatment with Dextromethorphan Can Reduce Ischemic Retinal Damage in Rabbit

Takeshi Sugawara

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Iwate Medical University

Abstract

Previous studies have suggested that prophylactic treatment by dextromethorphan (DEX), N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist can protect the retina against ischemia. To investigate the effect of DEX on the proceeding ischemic retina, 0.1% DEX hydrobromide was intravenously administered in rabbits immediately (group A), 1 hour (group B) or 2 hours (group C) after the release from ischemia induced by increasing intraocular pressure to 130 mmHg for 90 min. Normal saline was infused immediately after the release from ischemia as control rabbits. Retinal function was monitored by recording electroretinogram (ERG). Twenty four hours after the release of ischemia, the recovery rates of ERG・b-wave amplitudes in groups A, B and C were 61.3 ± 3.3 , 52.2 ± 9.0 and $43.6 \pm 8.4\%$ of the preischemic amplitude, respectively. The recovery rate of the group A was higher than that of the control ($41.9 \pm 10.6\%$), while no significant differences were seen between groups B or C and the control. The results suggest that DEX can protect the retina if it is administered immediately after the release of ischemia. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 884-891, 1992)

Key words: Dextromethorphan, Glutamate receptor antagonist, Retinal ischemia, ERG, Rabbit

別刷請求先: 020 盛岡市内丸19-1 岩手医科大学眼科学教室 菅原 岳史

(平成3年10月31日受付, 平成4年1月31日改訂受理)

Reprint requests to: Takeshi Sugawara, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

(Received October 31, 1991 and accepted in revised form January 31, 1992)

I 緒 言

虚血による神経細胞障害の原因の一つは細胞外液中にグルタミン酸が増加することが考えられている¹⁾。Dextromethorphan (DEX) は、臨床上、咳嗽中枢における咳嗽反射の遮断作用をもつことから鎮咳剤として使用されているが、グルタミン酸レセプター拮抗剤としての作用も判明し、脳神経細胞を虚血から保護する効果があることが報告されている^{2)~6)}。脳と類似した構造を持つ網膜の虚血に対しても、本剤を予防的に全身投与した場合に神経細胞が保護されることが報告⁷⁾⁸⁾され、著者ら⁹⁾も、実験的網膜虚血に対して予防的に投与した場合の本剤の有効濃度について既に報告した。しかしながら、臨床的には網膜虚血に対して薬剤を予防的に投与することよりも虚血後に投与した場合の有効性が問題となる。そこで本稿では、家兎の網膜に急性の虚血を負荷した後に時間を置いてDEXを全身投与し、同剤の網膜虚血病変に対する保護効果を網膜電図(ERG)を指標に検討したので報告する。

II 実験方法

有色家兎(体重1.7~2.5 kg) 29匹 29眼を用い、両眼をミドリンP®および1%アトロピンで極大散瞳した後に、不動化の目的で最初にウレタン(1.0 g/kg)を腹腔内注射した。

1. 虚血を負荷していない網膜に対するDEXの影響(6眼)

暗順応40分後に両眼のERG(aおよびb波)を記録したのち、眼内虚血を負荷していない家兎に対し、過去の報告^{3)~7)}で使用されている0.4%の濃度のDEX(dextromethorphan hydrobromide, メジコン散®, シオノギ製薬)生理食塩水溶液を最初の30分間は10 ml/kg/hr, その後は2.5 ml/kg/hrの速度で耳介静脈から合計4時間(総量55 mg/kg)点滴投与した。生理食塩水と同じ速度で点滴投与した群を非投与群とした。点滴開始1から8時間後までは1時間間隔で暗順応ERGをそれぞれ3眼ずつ記録し、その後、家兎を一旦飼育室に戻し、点滴開始24時間後にも40分間の暗順応後にERGを記録した。

2. DEXの虚血後投与による網膜保護効果の検討(23眼)

暗順応40分後に両眼のERG(a, b波およびslow component)を記録したのち、後述する方法で片眼に90分間の眼内虚血を負荷した。虚血終了5分前に

ERGを記録後、著者らが前回報告した有効濃度の結果⁹⁾に基づいて、0.1%DEX生理食塩水溶液を、虚血を解除した直後(直後群: 9眼)、1時間後(1時間群: 4眼)あるいは2時間後(2時間群: 4眼)の各時点から、前項の非虚血網膜に対する実験と同じ速度で4時間(総量約14 mg/kg)点滴投与した。対照群(6眼)には虚血解除直後から同じ速度で生理食塩水を投与した。以上の4群における虚血後のERGは虚血解除1時間後から点滴開始4時間後までは30分間隔で暗順応下で記録し、さらに、虚血解除24時間後にも40分間の暗順応後にERGを記録した。また、麻酔や実験操作の全身状態に対する影響を調べるため、虚血負荷前、点滴終了直後および虚血解除24時間後に眼圧負荷を行っていない対側眼のERGも記録した。なお、23眼中12眼は1週間後にもERGを記録した。

3. ERGの記録方法

ERGの記録には銀-塩化銀電極(UNIQUE MEDICAL社, UHC)を用い、関電極を角膜上に不関電極を角膜輪部より後方3 mmの強膜上に直接設置した。光刺激は250 Wのハロゲンランプ光を直径6 mm, 長さ90 cmのファイバーオプティクスにて家兎の眼前3 cmの距離まで誘導し、角膜面上の照度を4,000 luxに調光し、刺激持続時間は4秒とした。光刺激によって誘発されたERGのうちa, b波は交流増幅(日本光電社, AVB-21, Hi cut 300 Hz, Low cut 5 Hz)後、サーマルアレイレコーダー(日本光電社, RTA-1100)で記録し、また、slow componentは直流増幅器(日本光電社, AD 610 G)で増幅後、ペンレコーダー(日本光電社, PMP 8104)にて記録した。結果の検討には各波の振幅の変化のみを対象とした。

4. 眼内虚血の負荷方法

眼内虚血の負荷には眼圧上昇法を用いた(図1)。すなわち、22 Gの血管留置針(サーフロ®)の先端約3 mmを角膜輪部から前房内に刺入し、サーフロ®と角膜創口とを瞬間接着剤で固定した。このサーフロ®と三方活栓の一端とをチューブで連結し、三方活栓の他端にはU字型水銀柱を連結した。さらにヘパリン加生理食塩水を満たした注射筒を三方活栓の中央端につなぎ、この注射筒を押すことによって眼圧を130 mmHgまで上昇させて眼内虚血を90分間負荷し、眼圧を正常に戻すことで虚血を解除した。また、この三方活栓とサーフロ®との間に別の三方活栓を置き、この中央端に連結したトランスジューサーを通して眼圧が130 mmHgを維持していることを随時確認した。なお、虚

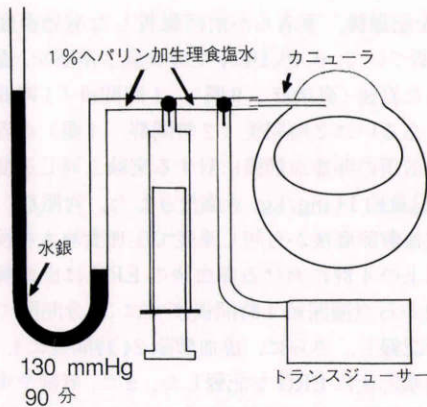


図1 眼圧上昇による眼内虚血負荷の作成方法。

血作成直後および虚血解除前後に家兎の眼底を倒像鏡で観察し、それぞれ眼内循環の途絶と再疎通を確認している。

III 結 果

1. 非虚血網膜に対する DEX の影響

虚血を負荷していない網膜に対する DEX の影響を調べた結果として、DEX 群および非投与群の静注前および静注後 2, 4, 6, 8, 24 時間の ERG・a, b 波の代表波形を図 2 に、また、b 波振幅の静注後の経時変化を図 3 に示した。

DEX 群の a 波振幅は点滴開始後、平均 120% 前後の増大を示したが、非投与群との間に有意差はなく、24 時間後には点滴開始前の振幅に戻った (図 2)。

DEX 群の b 波振幅は、DEX 投与開始後 2 時間から約 120% の増大を示し、さらに、その後、5 から 8 時間までは約 140% に増大し非投与群との間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。しかし、24 時間後には DEX 点滴開始前の振幅に戻った (図 2, 図 3)。

2. 虚血負荷網膜における DEX の効果

直後、1, 2 時間および対照の各群における虚血前、虚血中および虚血解除 1, 2, 4 および 24 時間後の ERG・a, b 波の代表波形を図 4 に示した。また、図 5 に a 波、図 6 に b 波振幅の、虚血前に対する虚血後の各群における回復率 (平均値 ± 標準偏差) の時間経過を示した。

いずれの群においても、a および b 波は、虚血解除の 5 分前には完全に消失していたが、虚血解除 1 時間後には出現しており、4 時間までは時間の経過とともに振幅が次第に増大し、その後 24 時間まではほぼ一定で

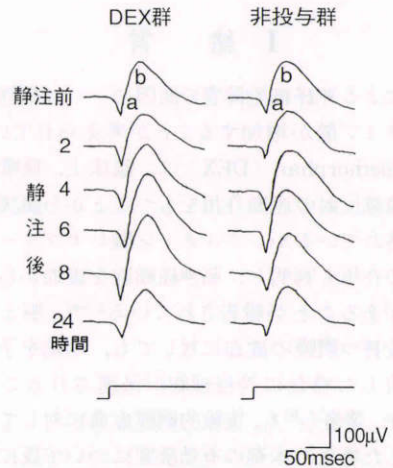


図2 非虚血網膜に対する DEX 群と非投与群の ERG・a, b 波の代表波形。

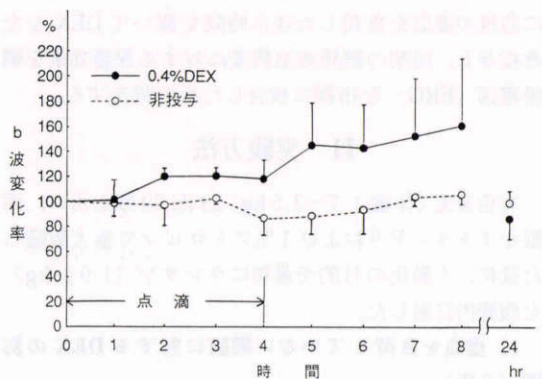


図3 非虚血網膜に対する DEX 群と非投与群の b 波振幅の経時変化。パーは標準偏差を示す。

あった (図 4)。

1) a 波の回復率

すべての群で、虚血解除後 a 波は次第に増大し、4 時間前後までに最大の回復率を示し、中でも直後群の回復が最も良好である傾向がみられたが、4 群それぞれの間に有意差はなかった。虚血解除 24 時間後には、DEX を投与した群では 4 時間後と比較して、a 波振幅がわずかに小さくなる傾向がみられたが有意差はなかった。非虚血網膜についての実験結果から、DEX は虚血解除 24 時間後には ERG に直接影響しないと考えられるが、この時点での回復率は、直後群で 79.5 ± 27.1 、1 時間群で 64.2 ± 33.5 、2 時間群で 55.6 ± 22.2 であり、対照群では $63.7 \pm 29.2\%$ であった (図 5)。なお、DEX を投与した群の一部では虚血解除後の振幅が

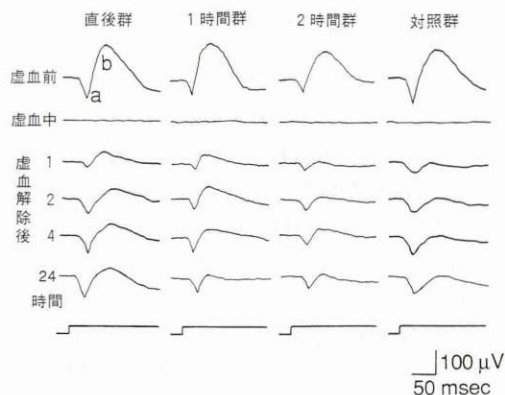


図4 直後群, 1時間群, 2時間群および対照群の虚血前および虚血解除後のERG・a, b波の代表波形。

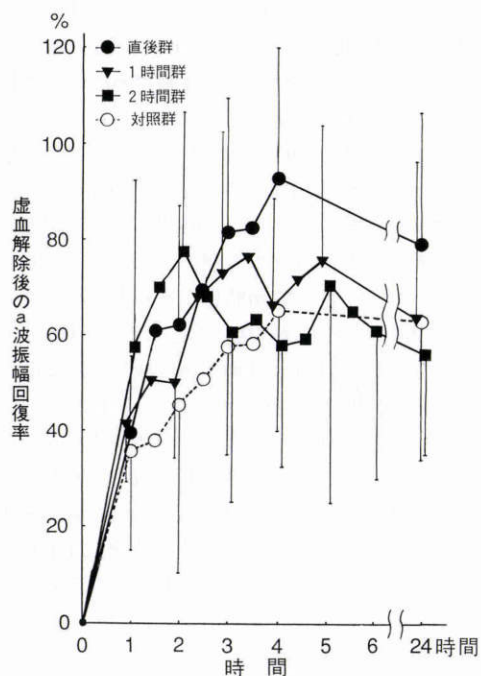


図5 直後群, 1時間群, 2時間群および対照群のa波平均振幅の回復過程。バーは標準偏差を示す。

虚血前より大きくなる例もみられた。

2) b波の回復率

すべての群で, 虚血解除後b波は次第に増大し, 4時間前後までに最大の回復に達した。直後群の回復は, 1時間群に比較すると良好な傾向があるものの有意差はなく, 2時間群と比較すると良好で, 虚血解除1.5時間以降では有意差($p<0.01$ あるいは 0.05)があった。さらに, 直後群を対照群と比較すると, どの時点にお

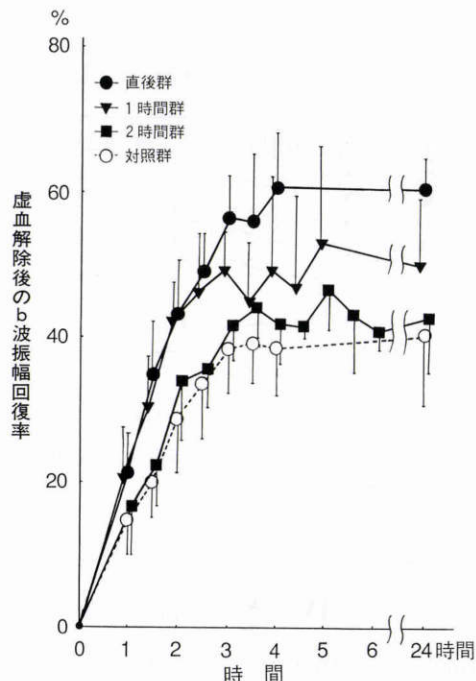


図6 直後群, 1時間群, 2時間群および対照群のb波平均振幅の回復過程。バーは標準偏差を示す。

いても有意(虚血解除後1時間で $p<0.05$, 1.5時間後以降は $p<0.01$)に良好であった。1時間群の回復は, 2時間群と比較すると虚血解除後2.5および3時間で有意($p<0.05$)に良好であったが, 他の時点では有意差を認めず, また, 対照群と比較すると良好な傾向があり, 虚血解除後1.5から3時間で有意差($p<0.05$)が認められた。2時間群は, 対照群とほぼ同程度の回復であった。虚血解除24時間後は, 虚血解除4時間後とほぼ同程度の回復率で, 直後群で 61.3 ± 3.3 , 1時間群で 52.2 ± 9.0 , 2時間群で 43.6 ± 8.4 , 対照群で $41.9\pm10.6\%$ であった(図6)。

3) c波の回復率

DEXを投与した直後群および対照群における, 虚血前, 虚血中および虚血解除後1, 2, 3, 4, 24時間および1週間のERG・c波の代表波形を図7に示した。c波は, 両群間に差はなく, 虚血解除後, 全例がslow negative waveに変わり, 4時間後まではその振幅が増大したのち, 24時間後まではほぼ一定であった。また, 24時間後まではpositive waveは認めなかったが, 1週間後まで測定した12例では, c波と考えられるpositive waveが回復したものが5例に認められた。しかし, その回復とDEXの投与方法に関係はみら

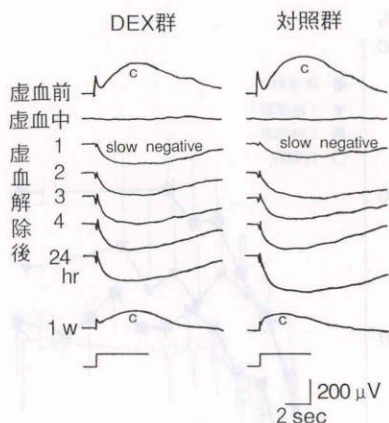


図7 DEX群および対照群の虚血前および虚血解除後のERG・c波代表波形。

れなかった(図7)。

IV 考 按

Princeら²⁾が、DEXをラットに腹腔内注射し、虚血性脳障害が組織学的に減少していたことを初めて報告して以来、脳虚血に対するDEXの効果を調べた研究が相次いだ。例えば、DEXを白色家兎の脳虚血に予防的に投与し、虚血後の体性感覚誘発電位の良好な回復を、また、組織学的に神経細胞壊死の減少³⁾⁵⁾、さらに、脳血流の増大が確認された⁶⁾。また、本剤を脳虚血完了後に投与した場合でも組織学的な神経細胞壊死の減少⁴⁾、および脳波回復の促進⁶⁾が報告されている。

網膜虚血に対する効果として、Yoonら⁷⁾は有色家兎にDEXを予防的に全身投与し、60または75分の眼圧上昇による網膜虚血後のERG・b波回復が良好であったことを示し、Crossonら⁸⁾はDEXを予め腹腔内に投与したラットでは、内頸動脈結紮による虚血後のb波回復が良好であったとした。また、著者ら⁹⁾は予防的にDEXを全身投与した有色家兎で90あるいは120分と比較的長い時間の眼圧上昇による網膜虚血後においてもb波回復が良好で、その至適濃度は0.1あるいは0.4%であることを明らかにした。しかし、DEXの臨床応用を考えた場合、臨床的には予防的投与よりも虚血後投与が多いであろうことから、本剤の虚血後投与の効果を検討する必要がある。そこで今回は、投与時期を虚血解除の直後、1時間後、2時間後に設定し、投与時期による効果の有無を検討した。

予備実験として行った虚血を負荷しない網膜では、DEX投与後b波振幅が増大した。通常量のグルタミ

ン酸は神経伝達物質としてb波発生に関与していると考えられ¹⁰⁾、虚血時に大量のグルタミン酸が放出された場合はもちろん、逆にグルタミン酸レセプターがブロックされた場合でも、b波振幅は減弱するはずである。しかし、後述する3種のグルタミン酸レセプターのなかで、non-NMDA receptorは水平細胞の光伝達応答に関与するが、NMDA receptorは関与しない¹¹⁾との報告があり、正常状態のNMDA receptorはシナプスの伝達にはあまり関与していないと考えられ、DEXがNMDA receptorをブロックしてもb波は減弱しない。今回のb波増大は、NMDA receptorを介する膜電位におけるなんらかの変化、あるいは、DEXで脳血流が増大する効果⁶⁾が確認されていることから、眼内血流の増加によって生じた可能性がある。いずれにせよ、虚血後の回復を比較する場合、DEX投与後数時間は、DEXの直接作用でb波振幅が増大している可能性があり、虚血解除24時間後において比較検討することが重要である。

虚血網膜に対するDEXの効果としては、直後群のb波回復は良好で、対照群との間に有意差を認めたが、1時間群では一部をのぞき、2時間群では全記録時点で、対照群との間に有意差を認めなかったことから、虚血後投与では、投与開始時期が遅れるに従って同剤の効果が減弱することが判明した。また、既報⁹⁾した予防的投与群の虚血解除24時間後の回復率は $65.7 \pm 6.1\%$ であり、今回の直後群の回復率($61.3 \pm 3.3\%$)と比較して有意差はなく、直後投与は予防投与と同程度の効果があることが推察された(図8)。また、グルタミン酸は虚血中および虚血解除直後に大量に放出されるとされていることから、虚血直後にDEXを投与すれば、神経細胞壊死を軽減することが可能であると思われる。

a波回復では各群に有意差が認められなかった理由として、第一に、a波は急性の虚血に対して抵抗性があり¹²⁾¹³⁾、今回も対照群の回復が100%近くの良いものもあったこと、第二に、グルタミン酸はERGのpost-synapticな成分、すなわち2次ニューロン以降の電位に関与しているものの、網膜の1次ニューロンである視細胞とは関連していないとされ、グルタミン酸レセプター拮抗剤であるDEXは視細胞由来のa波に影響を与えないと考えられることである。しかしながら、有意差は認めないものの、DEX群のa波が虚血前の振幅より大きくなる例もみられたことは、視細胞にもグルタミン酸レセプターが存在する¹⁴⁾可能性や、前述

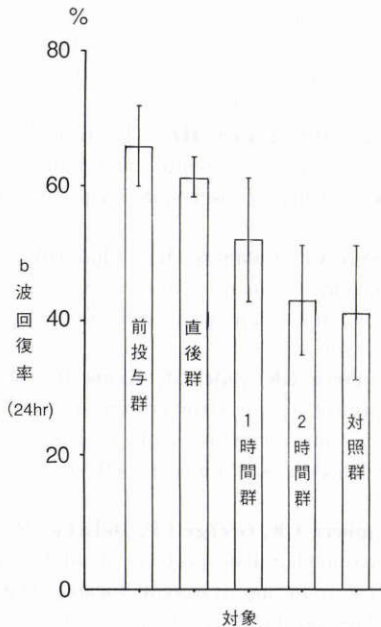


図8 前投与群と直後群, 1時間群, 2時間群および対照群のb波振幅回復率の比較検討。

したDEXによる血流増加の影響なども考えられる。

c波に関しては, 我々の方法とはほぼ同様に, 家兎の眼圧を90分間147 mmHgまで上昇させた虚血負荷によりc波がslow negative waveにおきかわり24時間後までは回復しなかったとの報告¹⁵⁾がある。しかし, 今回の実験で, 1週間後まで記録可能であった12例では, c波が出現したものが対照群を含め各群に数例ずつ合計5例に認められた。これより, c波の回復を検討するには, 1週間後まで検討することが重要であると思われる。

c波は, 網膜色素上皮細胞(RPE)由来のPI成分とMüller細胞由来のslow PIII成分とから構成されており, それぞれの成分に対する虚血の影響とDEXの効果とを考慮しなければならない。今回の結果でDEX投与群においてMüller細胞由来の早期成分であるb波の回復が良好であったことより, 晚期成分であるslow PIIIの回復にも効果がみられることが予想されたが, 実際はDEX群と対照群のslow PIII振幅には差がなかった。この理由を, DEX群ではRPE由来のPI成分, すなわち陽性成分(c波)が良好に回復し, みかけ上のslow PIIIに差がなかったと考え, DEXはPREにも作用することも推察可能である。

グルタミン酸レセプターには, キスカル酸(Q)およ

びカイニン酸(K)(両者合わせてQ/Kまたはnon-NMDA receptorと呼ぶ)およびNMDA receptorの3種類があり, Q/K receptorはナトリウム, NMDA receptorはナトリウムとカルシウムのイオンチャンネルをもつとされている¹⁶⁾(図9)。

網膜に虚血が生じ, 1次ニューロン(視細胞)から放出された大量のグルタミン酸が2次ニューロン(水平細胞や双極細胞)のNMDAレセプターに結合すると, カルシウムイオンの細胞内への取り込みが増加すると考えられ, 細胞内カルシウムイオンの増加はフォスホリパーゼA₂やプロテアーゼなど各種酵素を活性化して細胞の分解を促すほか, ミトコンドリアも破壊して細胞壊死は進行する^{16)~18)}とされている。また, 細胞内ナトリウムイオンの増加にともなう水分増加により細胞浮腫が生じる¹⁹⁾²⁰⁾ことも虚血性神経細胞障害を悪化させる原因の1つと考えられている(図10)。

DEXはNMDAレセプターの非競合的拮抗剤で, グルタミン酸によって開大したNMDAレセプターのイオンチャンネル部に結合することで過剰なイオンの流入を抑えるとされている²¹⁾。同剤は, Q/Kレセプターには作用しないのでナトリウムイオンの流入を完全には抑えることができないが, 虚血によって大量のグルタミン酸が放出された後でも, 同剤を早急に投与すればカルシウムイオンの2次ニューロン内への流入を防ぎ, 虚血による細胞破壊を軽減するものと考えられる(図11)。

今回の結果でDEXの虚血後投与による有効性が見されたことは, 本剤の臨床応用の可能性がさらに増したことを意味する。しかしながら, 本剤は, 虚血性神

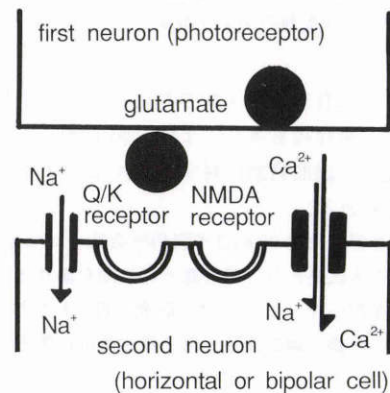


図9 正常網膜における2次ニューロンのグルタミン酸レセプター(文献16, 1988, Siesjö BKの図より改変)。

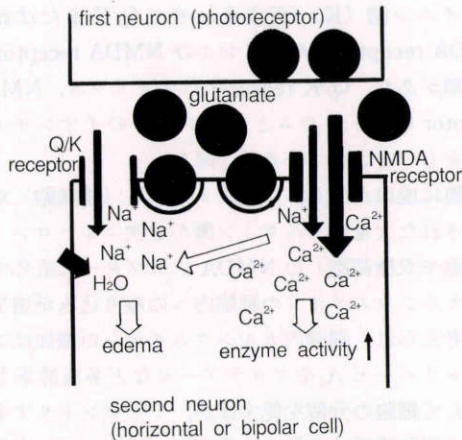


図10 虚血網膜における二次ニューロンのグルタミン酸レセプターおよび虚血性神経細胞障害の機序(文献16, 17, 18の論文内容を模式化)。

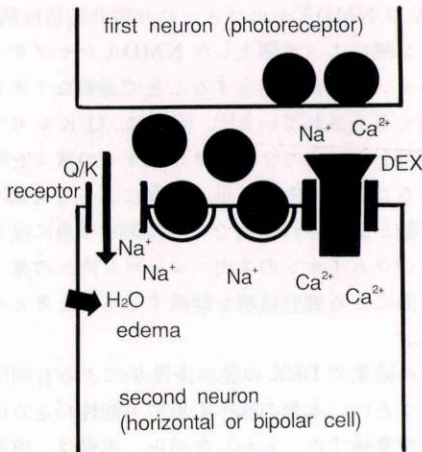


図11 虚血網膜におけるDEXの奏効機序(文献21, 1989, 小川紀雄の図より改変)。

経細胞障害に有効な投与量での全身状態に対する影響など依然不明な点も多く、また、硝子体内に投与した場合や慢性の虚血病態に対する作用など今後とも検討が必要と思われる。

本論文の要旨は第95回日本眼科学会総会にて発表した。稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました田澤豊教授に深謝いたします。また、研究全般にわたり直接御指導いただいた森 敏郎講師、亀井俊也医師に謝意を表します。

文 献

- 1) Benveniste H, Drejer J, Schousboue A, et al: Elevation of the extracellular concentrations of

glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 43: 1369-1374, 1984.

- 2) Prince DA, Feeser HR: Dextromethorphan protects against cerebral infarction in a rat model of hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett* 85: 291-296, 1987.
- 3) George CP, Goldberg MP, Choi DW, et al: Dextromethorphan reduces neocortical ischemic neuronal damage in vivo. *Brain Res* 440: 375-379, 1988.
- 4) Steinberg GK, Saleh J, Kunis D: Delayed treatment with dextromethorphan and dextrophan reduces cerebral damage after transient focal ischemia. *Neurosci Lett* 89: 193-197, 1988.
- 5) Steinberg GK, George CP, DeLaPaz R, et al: Dextromethorphan protects against cerebral injury following transient focal ischemia in rabbits. *Stroke* 19: 1112-1118, 1988.
- 6) Tortella FC, Martin DA, Allot CP, et al: Dextromethorphan attenuates postischemic hypoperfusion following in complete global ischemia in the anesthetized rat. *Brain Res* 482: 179-183, 1989.
- 7) Yoon YH, Marmor MF: Dextromethorphan protects retina against ischemic injury in vivo. *Arch Ophthalmol* 107: 409-411, 1989.
- 8) Crosson CE, Willis JA, Potter DE: Does Dextromethorphan prevent ischemic retinal dysfunction by NMDA receptor antagonism? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 (Suppl): 385, 1990.
- 9) 菅原岳士, 森 敏郎, 亀井俊也, 他: 家兎網膜虚血に対する dextromethorphan の予防効果. *日眼会誌* 96: 90-95, 1992.
- 10) Kaneko A: The functional role of retinal horizontal cells. *Jpn J Physiol* 37: 341-358, 1987.
- 11) Hankins MW, Ikeda H: Non-NMDA type excitatory amino acid receptors mediate rod input to horizontal cells in the isolated rat retina. *Vision Res* 31: 609-617, 1991.
- 12) 宇佐美恵美子: 家兎の加圧 ERG に関する研究. *日眼会誌* 68: 46-58, 1964.
- 13) 田澤 豊: 酸素不足が各種哺乳動物の ERG 各波並びに網膜常存電位に及ぼす影響. *日眼会誌* 70: 32-43, 1966.
- 14) Tachibana M, Kaneko A: L-glutamate-induced depolarization in solitary photoreceptors: A process that may contribute to the interaction between photoreceptors in situ.

- Neurobiology 85: 5315—5319, 1988.
- 15) **Heike M, Marmor MF**: Recovery of retinal epithelial function after ischemia in the rabbit. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 73—77, 1991.
- 16) **Siesjö BK**: Mechanisms of ischemic brain damage. Crit Care Med 16: 954—963, 1988.
- 17) **稲村憲治, 赫 彰郎**: 虚血性神経細胞壊死, 一興奮性アミノ酸とカルシウム, 脳卒中 11: 455—468, 1989.
- 18) **植松大輔, 福内靖男**: 脳循環と Ca 拮抗剤, 脳神経 42: 17—31, 1990.
- 19) **Meldrum B**: Possible therapeutic applications of antagonist of excitatory amino acid neurotransmitters. Clin Sci 68: 113—122, 1985.
- 20) **Rothman SM, Olney JW**: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. Ann Neurol 19: 105—111, 1986.
- 21) **小川紀雄**: 興奮性アミノ酸レセプター, (新) 脳のレセプター, 東京, 世界保険通信社, 281—327, 1989.