

綜 説

急性期脳卒中の治療

最近の動向

片山 泰朗*

日本医科大学内科学第 2 教室

Current tendency in treatment for acute ischemic stroke

Yasuo Katayama*

Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

脳卒中は近年，死亡率そのものは減少したが，依然として疾患別死因の第 2 位の座にあり，有病率も高く，ひとたび罹患すると片麻痺や言語障害などの神経症候，精神症状，さらに QOL の低下や痴呆症などの後遺症に苦しむことになり社会的生命を失うことにもなる。

以前は脳卒中患者に対しては血圧コントロール，感染予防，抗脳浮腫薬の投与など対症療法のための治療しか行われなかったが，近年 CT (computed tomography)，MRI・A (magnetic resonance imaging・angiography)，SPECT (single photon emission computed tomography)，PET (positron emission tomography) や神経超音波の画像診断機器の発達や生化学的，血液学的検査の進歩により，脳卒中の病態が明らかにされ，診断も的確となり脳梗塞に対しては血栓溶解療法が積極的に取り入れられ，さらに低体温療法の応用や，フリーラジカルスカベンジャーを始めとする脳保護薬の投与など治療においても新時代を迎えている。

脳梗塞の治療においては脳血流が遮断されてから脳組織が不可逆性の変化をきたし壊死に陥る前に血流再開を行わなければならない。すなわち，脳梗塞には脳梗塞後遺症をほとんど残すことなく治療することができる治療可能な時間の windows がある (therapeutic time windows)。その therapeutic time windows は側副血行の発達具合により個々の症例により異なると考えられるが，その時間は脳卒中発作後 3 時間前後 (遅くとも 6 時間) にあると考えられている。したがって，脳卒中は後遺症を残す回復不可能な疾患とあきらめる

のではなく，心筋梗塞が Heart Attack と捉えられ C. C. U (Coronary Care Unit) に入院し一命をとりとめるように，脳卒中も Brain Attack と捉え速やかに診断治療が開始できる S. C. U (Stroke Care Unit) という専門施設を用意し，社会的生命を失うことのないよう，そして QOL を高く保つことができるよう積極的な治療を行うことが必要であると考えられる。本稿では脳血流閾値と penumbra, therapeutic time windows および脳梗塞超急性期の治療など脳卒中，特に脳梗塞に関する最近の動向について紹介する。

1. 脳血流閾値と penumbra

脳血流が減少してゆくと，ある時点で脳波などの電気生理学的活動は停止がおこる (脳波の停止)。さらに減少すると細胞機能を維持する膜のイオンホメオスターシスの崩壊がおこり，細胞は死滅する^{1,5)}。

「脳波の停止」と「膜イオンホメオスターシスの崩壊」の間の状態では神経細胞の電気生理学的機能は停止しているが，まだ可逆的な状態で，この部分は早期に血流を改善することによって細胞死を防ぎ機能を回復することが可能であり，ischemic penumbra と呼ばれている。Penumbra 領域は図 1 に示すように虚血の中心部の周辺に存在し，ちょうど日食の中心部を取り囲む半陰影部に似ていることから Astrup ら¹⁾により“penumbra area”と名づけられた (ラテン語で paene=almost, umbra=shadow) (図 1)。

Hakim ら^{2,3)} は penumbra の特性について次のように報告した。core の部では脳血流 (CBF) は 12 ml/100 g/min (以下，CBF の単位を ml で表示) 以下に低下し，細胞内イオンホメオスターシスは崩壊し，細胞内の K⁺ は細胞外に放出され細胞外 K⁺ 濃度は著しく増加し，電気活動は停止し脳組織は梗塞に陥る。一方，penumbra

*教授

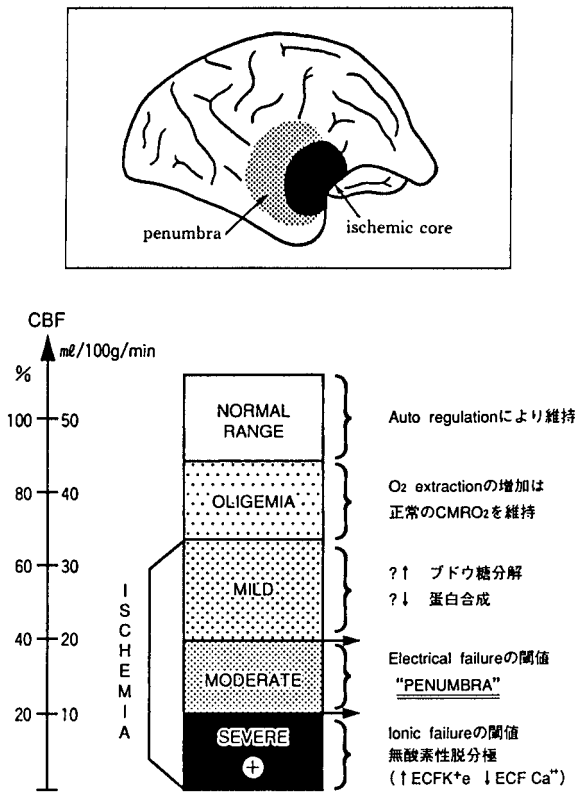


図1 Ischemic core と penumbra を示す (上段). 脳血流低下と生理的变化 (Hossmann KA³ より引用) を示す (下段).

領域では、CBFは12~18mlの範囲にあり、細胞外K⁺濃度はわずかに上昇し、組織の電気活動は可逆性のある低下を示し、組織の神経細胞は一部脱落をきたす(図1).

Penumbra 領域の存在は、早期の血流再開や薬物治療により、その部位を梗塞に陥ることから救助することが可能であると考えられる。

2. Therapeutic time windows

脳梗塞の発生は、血流の障害程度と血流の障害時間によって決定される。Jones ら⁵ はサルを使った中大脳動脈閉塞 (MCAO) 実験で、CBF が 23 ml 以下に低下すると可逆性の麻痺が出現し、17~18 ml 以下の血流低下が2週間続くか10~12 ml 以下の状態が2~3時間続くと脳梗塞になることを報告した (図2).

Memezawa et al⁶ はラットを用いた intraluminal suture による MCAO モデル (糸つき栓子モデル) において 15, 30, 60, 90, 120 または 180 分間の血流遮断後に再開通を行い、7 日後に冠状断面標本を作成して発生する脳梗塞面積を検討した (図3). 30 分虚血では虚血の core である lateral caudoputamen (CBF < 10 ml) で脳梗塞が発生し、その後 120 分まで梗塞巣は虚血時間の延長に伴って temporal cortex, medial caudoputamen, parietal cortex に拡大進展した。120 分お

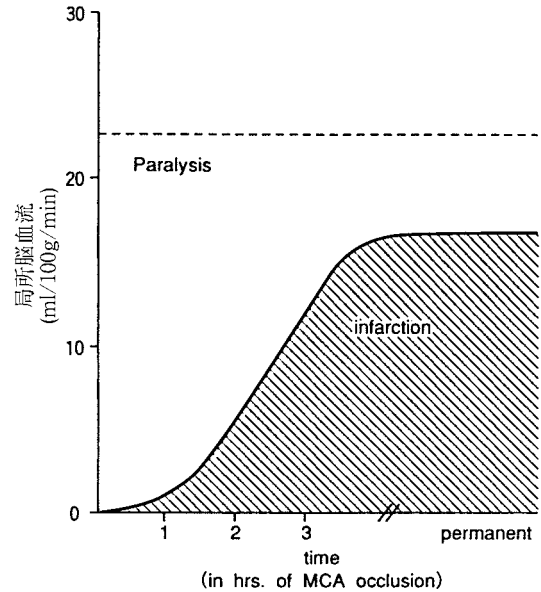


図2 Ischemia threshold (Jones TH⁵ より引用) を示す。

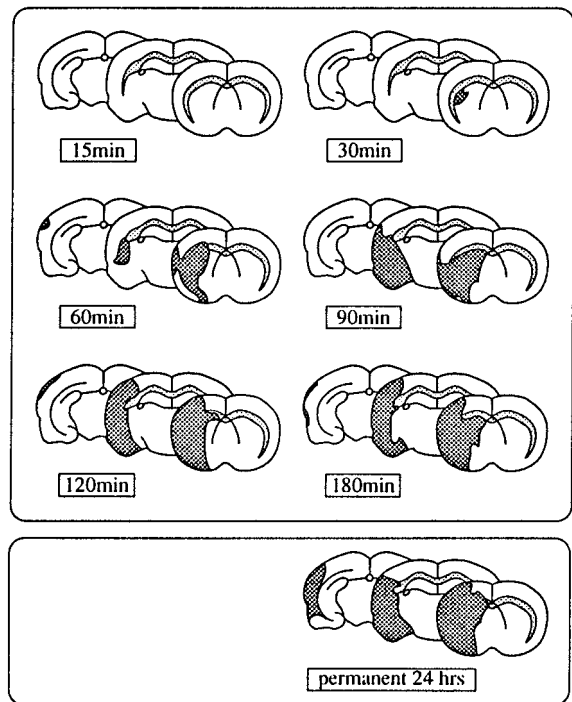


図3 ラット MCA 閉塞モデルにおける虚血時間別にみた脳梗塞面積の変化 (Memezawa H⁶ より引用) を示す。

よび 180 分の虚血により発生する梗塞面積は、24 時間の永久閉塞により発生する梗塞面積と同程度であり有意差を認めなかったとしている。

これらの結果より血流再開によって脳梗塞を救助するためには遅くとも2~3時間以内の時期に再開通を行わなければならないと考えられる。より早期の時期であれば penumbra 領域のみならず core をも救助することができる。

表1 早期の血流改善に対する病態別薬物療法

TIA	アスピリン・チクロピジン経口
心原性脳塞栓症	t-PA・ウロキナーゼ・ヘパリン静注
動脈原性脳塞栓症	t-PA・ウロキナーゼ静注・アスピリン経口
脳血栓症	
ラクナ梗塞	オザグレル Na 静注, hemodilution
アテローム血栓性脳梗塞	アルガトロバン・オザグレル Na 静注
漸次進行性脳血栓症	t-PA・オザグレル Na・ヘパリン静注

これらの実験的結果からは血栓溶解の therapeutic time windows は2~3時間にあると考えられ、脳梗塞は“Brain Attack”と捉え可及的速やかに治療がなされるべきである。

3. 急性期虚血性脳血管障害の治療

超急性期の患者への対応としてはバイタル・サインのチェックおよび対症療法で対応後、臨床的に脳出血か脳梗塞かを診断し、脳梗塞だとしたら、脳塞栓か脳血栓かを判断する必要がある。最近の超急性期、あるいは急性期の治療では、同じ脳梗塞でも塞栓症か血栓症かによって使用薬剤を変えるべきだという考え方が一般的になってきている(表1)。

血栓型の脳梗塞であれば、まず最初に表2に示したように呼吸管理、血圧管理、輸液管理を行う。血液ガスのチェックおよび血圧を定期的に測定する。急性期では反応性の高血圧がみられるが、心・腎などに合併症がみられなければ、降圧を行わない(収縮期200 mmHg, 拡張期100 mmHg 前後を目安とする)。次にCTで低吸収域を認めない超急性期の症例では血栓溶

解薬, t-PA(グルトパ®1200万単位/日1回投与I.V.)の使用が検討されている(米国では発症3時間以内の症例で認可)。その適応とならない症例や発症後24時間以上経過した症例ではトロンボキサンA2合成阻害薬オザグレルナトリウム160 mg/日を1~2週間投与する。あるいは選択的抗トロンビン薬アルガトロバンをはじめの2日間は60 mg/日を24時間かけて持続点滴静注し,その後5日間は10 mg/回を3時間かけて2回/日,点滴静注する。ただしラクナ梗塞は適応とならない。

脳浮腫の進展予防のため高張溶液濃グリセリン400~1,500 ml/日を梗塞の大きさにしたがって適量投与する。脳浮腫は発症後1~2日から1週間以内に最も強くなるので,1~2週間投与する。

急性期には消化管出血をたびたび合併するので,ヒスタミンH₂受容体拮抗薬(ファモチジン20 mg×2/日などI.V.)を予防的に投与する。

他方,脳塞栓においても血栓と同様にCTにて低吸収域を認めない発症後3時間以内の症例(4~6時間後の治療よりも合併症が少ない)ではt-PAの使用が検討されている。塞栓型で心原性によるものと診断され再発をきたしやすいと判断されるとき,有効性については定まっていないが,ヘパリンナトリウム10,000~20,000単位/日を7日間点滴静注を行う。

脳出血,消化管出血のような出血傾向のあるときは禁忌である。また,投与中に出血性梗塞を起こすこともあるので十分に注意をする必要がある。ヘパリン投与終了時にはワルファリンカリウムを2 mg/日より投与開始し継続的に抗凝固療法を行う。塞栓症では脳浮腫の発生が血栓症に比べて強く,脳ヘルニアを起こす

表2 急性期脳梗塞の内科的治療

	脳 血 栓	脳 塞 栓
呼吸管理	PaO ₂ : 80 ~ 120mmHg, PaCO ₂ : 30 ~ 50mmHg, O ₂ 飽和度: 90%以上を目標	
血圧管理	原則として降圧薬は使用しない	
輸液管理	高張溶液を含め初日1,500ml以内,第2病日以後2,000ml程度とする	
脳浮腫対策	10%グリセオール® 200 ~ 300mlを1日3~4回,1~2週間投与 脳ヘルニアの切迫: デキサメタゾン1日16~20mgより漸減投与,または20% D-マンニトール500mlの投与	
血栓溶解療法	ウロキナーゼ: 6万単位,1週間 t-PA: 1,200万単位,1回投与(発症3時間以内) オザグレルナトリウム: 1日160mg,1~2週間 アルガトロバン: 1~2日60mg 3~7日20mg シチコリン: 1日1,000mg,2~3週間	
脳代謝改善薬		心由来の塞栓の再発予防に有効
抗凝固療法		
脳代謝抑制薬	バルビツレート療法等がみられるが一般的ではない	
Hemodilution療法	低分子デキストラン500~1,000ml	
脳血管拡張薬	病態によっては投与が考慮される	
カルシウム拮抗薬	種々の薬剤が試みられているが一般的には使用されていない	

表3 急性期の虚血性脳血管障害の治療

早期の血流改善 興奮性アミノ酸放出の抑制 細胞内 Ca 上昇の抑制 細胞性・血管性浮腫の抑制 フリーラジカル産生の抑制 NO 合成の抑制	t-PA, オザグレル Na, アルガトロバン YM90K, CGS19755, MK801 S-312-d, ニカルジピン, ニモジピン グリセロール, マンニトール AVS, EPC-K ₁ , エブセレン NOS インヒビター (LNA, LNAME, LNMMA) NOS モジュレーター (ルベルゾール)
二次的循環障害の予防	抗血小板薬 (PGI ₂ 誘導体, PGE ₁ , オザグレル Na, チクロピジン, シロスタゾール) 抗白血球薬 抗接着因子 (ICAM-1, Integrin CD-11b 抗体)
免疫抑制	FK506, シクロスポリン

危険も高く、十分に抗脳浮腫薬（濃グリセリン 1,000 ~ 1,500 ml/日）を投与する。抗脳浮腫作用が不十分なとき、ヘルニアが切迫するものでは D マンニトール 500 ml/日を追加投与する（表2）。

4. 神経細胞保護薬の開発

脳虚血が起こると、CBF が低下する。嫌氣的解糖が亢進して pH の低下、ATP の枯渇がおこる。そして、細胞膜イオンポンプ機能が破綻し、ついには脱分極を起こす。すると、電位依存性 Ca チャンネルから Ca イオンが流入する^{7,8}。また、脱分極は glutamate などの興奮性神経伝達物質を放出する。これは NMDA 受容体を刺激し細胞内に Ca イオンがさらに流入する^{9,11}。

このような機序により細胞内 Ca イオン濃度が上昇すると、細胞内の Ca 依存性のプロテアーゼが活性化されて、Ca イオン流入による細胞死 (Ca²⁺ mediated cell death)^{12,14} が起きる。その過程で、NO が産生されたり、フリーラジカルが産生されたりして細胞傷害が起こってくる^{15,18}。

これらの虚血細胞傷害惹起物質に対して表3に示すような薬剤が開発され治療が行われている^{19,22}。興奮性アミノ酸放出の抑制に対しては NMDA 拮抗薬、あるいは AMPA/Kainate 拮抗薬が、フリーラジカル産生の抑制に対しては、フリーラジカルスカベンジャーとして AVS (ニカルベン)、EPC-K₁ やエブセレンが開発されている。細胞毒として働く NO の合成抑制に対しては、NOS 阻害薬、NOS 調節薬があるが、まだ臨床的には承認されていない。

細胞内 Ca イオン上昇の抑制に対しては Ca イオン拮抗薬が使用されるが、ニモジピンは臨床的には有効性を証明することは困難であったと報告されている²²。細胞性・血管性浮腫の抑制には、高張溶液としてグリセロール、マンニトールが使用されている^{23,25}。

二次的循環障害の予防も重要な治療法の一つである

が、これに対しては、PGI₂ 誘導体、PGE₁、あるいはオザグレルナトリウム、チクロピジン、シロスタゾールといった抗血小板薬が有効と考えられる^{26,27}。

抗白血球薬は、まだ現実的には、脳血管障害では使用されていないが、脳虚血後に再開通すると血管内に白血球凝集塊が認められ、循環障害を惹起させ、またそれらより放出されるフリーラジカルやプロテアーゼが虚血や再開通後の病態を増悪させ^{28,29}、このような病態に対する治療に有効であると考えられている。

その他、接着因子が虚血の病態に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきており^{30,31}、接着因子である ICAM-1 やインテグリン CD-11 b に対する抗体を予め投与しておき、実験的に脳梗塞を作成すると、発生する脳梗塞の面積は小さく、また脳梗塞巣において DNA fragmentation を起こしている神経細胞が少なかった（アポトーシスの抑制を示唆）とされている³²。また、近年、免疫抑制薬の脳梗塞縮小効果が注目されており、1994年にイギリスの Sharkey ら³³が、タクロリムス水和物 (FK-506) が脳梗塞巣を縮小するという報告をして以来、そのメカニズムや効果について一層研究されるようになった^{34,35}。

5. 免疫抑制薬・タクロリムス水和物 (FK-506) の脳梗塞縮小効果

免疫抑制薬であるタクロリムス水和物は、interleukin-2 の産生を抑制することにより免疫抑制効果を発揮する³⁶と考えられている。ここでは同薬の脳虚血により発生する脳梗塞体積に及ぼす効果について教室で検討した成績について紹介する³⁷。

タクロリムス水和物が虚血性神経細胞傷害に対して保護的に働くメカニズムは次のように考えられている。

虚血が起こって Ca イオンが流入すると、カルモデュリン (CaM) が活性化されることにより nNOS が活性化され NO が合成される経路の他に、カルシ

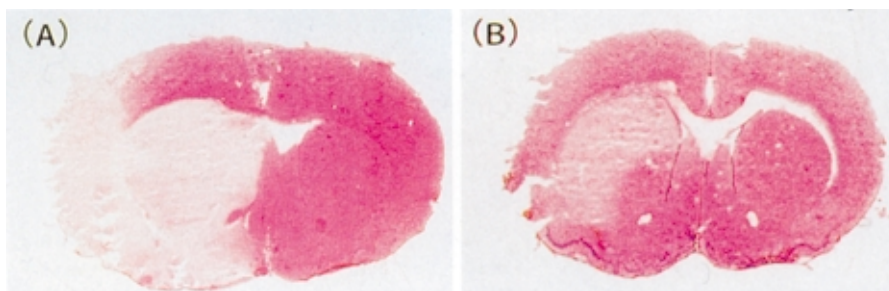


図4 タクロリムス水和物 (FK 506) による脳梗塞縮小効果
A: コントロール群, B: タクロリムス水和物投与群

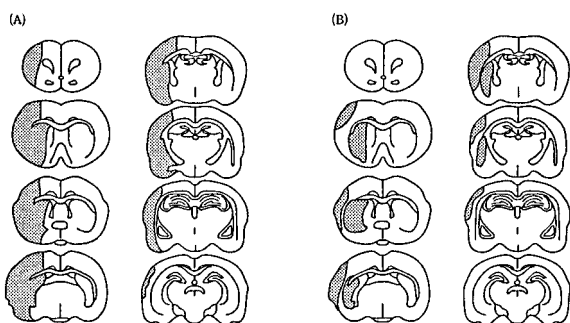


図5 タクロリムス水和物 (FK 506) による脳梗塞縮小効果。MCA 閉塞(2時間)後再開通24時間での梗塞巣を示す。
A: コントロール群, B: タクロリムス水和物投与群

ニューリンを介する経路がある。NO が産生されると細胞毒性として働いて神経細胞傷害を起こしたり、あるいは神経伝達物質の過剰放出を起こして虚血性神経細胞傷害を増悪する。タクロリムス水和物は FKBP 12 という結合タンパクとともに複合体を作りカルシニューリンの働きを抑制することにより、活性型 nNOS の産生を阻止する。その結果 NO の産生を抑制して細胞保護的に働いているとされている^{38, 40} が、詳細については不明である。

図4はMCAOモデルにタクロリムス水和物(0.3 mg/kg)を閉塞直後に投与して、24時間後にHE染色を行って脳梗塞巣の大きさを検討したものである。タクロリムス水和物治療群では皮質中心に脳梗塞の発生が縮小されている。図5は8つの冠状断面を作成して脳梗塞面積を検討した代表的な一例を示したものであるが、parietal, temporal cortexにおいて脳梗塞が縮小しているのがわかる。これらの冠状断面より算出した脳梗塞体積は、対照群では $103.2 \pm 41.0 \text{ mm}^3$ であったのに対して、タクロリムス水和物治療群では半分以下に減少して、 $48.3 \pm 37.9 \text{ mm}^3$ であった。

タクロリムス水和物が脳梗塞の治療薬として魅力的であることは、臓器移植において免疫抑制薬として使

用されるように継続的に投与する必要がなく1日投与でよいこと、また本研究で使用された投与量は臨床的に使用されている投与量とほぼ同量であることであり、実際の臨床ですでに使用されており、副作用の問題が少ないと考えられることである。また、その後の追加研究において脳虚血1~2時間後のdelayed treatmentによっても有効であったことが判明している。

今後、therapeutic time windowsの延長などを含めたさらなる研究成果が待たれるところである。

おわりに

脳血流閾値とpenumbra, therapeutic time windows, 脳梗塞超急性期の治療, 神経保護薬および免疫抑制薬タクロリムス水和物(FK 506)について最近の脳卒中の病態の理解や治療の動向について述べた。

脳卒中を“Brain Attack”と捉え早期診断・早期治療を行い脳卒中後遺症を最小限に留める治療ができるようStroke Care Unit (S. C. U)の設立がのぞまれる。

文 献

1. Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
2. Hakim AM: The cerebral ischemic penumbra. *J Neurol Sci* 1987; 14: 557-559.
3. Hossmann KA: Pathophysiology of cerebral infarction. in *Handbook of clinical neurology* vol. 53, ed by Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL. New York, Elsevier 1988: 107-154.
4. 片山泰朗, 神谷達司, 勝又俊弥, 福地孝明, 赫 彰郎: 脳血管障害の基礎: 虚血性細胞傷害と脳血流代謝. *診断と治療* 1995; 83: 1884-1890.
5. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitzgibbon SJ, Degirolami U, Ojemann RG: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-782.
6. Memezawa H, Smith M-L, Siesjö BK: Penumbrales tissues salvaged by reperfusion following middle cere-

- bral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992; 23: 552-559.
- 7 . Harris R, Symon L: Extracellular pH, potassium and calcium activities in progressive ischemia of rat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 178-186.
 - 8 . Miller RJ: Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 1987; 235: 46-52.
 - 9 . Rothman S: Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci* 1984; 4: 1884-1891.
 - 10 . Wieloch T, Lindvall O, Blomqvist P, Gage FH: Evidence for amelioration of ischemic neuronal damage in the hippocampal formation by lesions of the perforant path. *Neurol Res* 1985; 7: 24-26.
 - 11 . Fagg GE, Foster AC, Ganong AH: Excitatory amino acid synaptic mechanisms and neuronal function. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 357-363.
 - 12 . Desphande JK, Siesjö BK, Wieloch T: Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 89-95.
 - 13 . Dienel GA: Regional accumulation of calcium in postischemic rat brain. *J Neurochem* 1984; 43: 913-925.
 - 14 . Siesjö BK: Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 1987; 422: 638-661.
 - 15 . Siesjö BK, Siesjö P: Mechanisms of secondary brain injury. *Eur J Anaesth* 1996; 13: 247-268.
 - 16 . Buttke TM, Sandstrom PA: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15: 7-10.
 - 17 . Kroemer G, Zamzami N, Susin SA: Mitochondrial control of apoptosis. *Immunol Today* 1997; 18: 44-51.
 - 18 . Beckman JS: The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide mediated injury. *J Dev Physiol* 1991; 15: 53-59.
 - 19 . 松本昌泰, 堀 正二: 虚血性神経細胞死のメカニズムとその治療戦略. *内科* 1997; 79: 604-612.
 - 20 . Dyker AG, Lees KR: Duration of neuroprotective treatment for ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 535-542.
 - 21 . Yamaguchi T, Sato K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, Yasuhara H: Ebselen in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke* 1998; 29: 12-19.
 - 22 . Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJG: Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197-203.
 - 23 . 柏木史彦, 片山泰朗, 目々澤 肇, 赫 彰郎: 高張液 (glycerol) の実験的脳虚血に及ぼす効果: Part 2 投与量に関する検討. *脳卒中* 1992; 14: 179-186.
 - 24 . 柏木史彦, 片山泰朗, 神谷達司, 赫 彰郎: 高張液 (glycerol) の実験的脳虚血に及ぼす効果: Part 3 投与方法に関する検討. *脳卒中* 1992; 14: 583-590.
 - 25 . 片山泰朗, 柏木史彦, 大坪孝一, 赫 彰郎: CT, MRI 時代の脳卒中 抗脳浮腫薬. *日本臨牀* 1993; 51: 186-193.
 - 26 . Katayama Y, Kashiwagi F, Memezawa H, Terashi A: Effect of a prostacyclin derivative (OP-41483) and a hyperosmotic agent (glycerol) on brain edema and metabolism in cerebral ischemia. *Jpn Circ J* 1992; 56: 1239-1247.
 - 27 . 片山泰朗, 清水 純, 目々澤 肇, 南澤宏明, 鈴木 悟, 杉本 繁, 赫 彰郎: Thromboxane A2 synthetase inhibitor (trapidil) の実験的脳虚血に及ぼす効果. *脳神経* 1986; 38: 925-931.
 - 28 . Engler RL, Schmid-Schonbein GW, Pavelec RL: Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 1983; 111: 98-111.
 - 29 . Hallenbeck JM, Dutka MAJ, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, Obrenovitch TP, Contreras TJ: Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke* 1986; 17: 246-253.
 - 30 . Birdsall HH: Induction of ICAM-1 on human neural cells and mechanism of neutrophil-mediated injury. *Am J Pathol* 1991; 139: 1341-1350.
 - 31 . Bowes MP, Zivin JA, Rothlein R: Monoclonal antibody to the ICAM-1 adhesion site reduces neurological damage in a rabbit cerebral embolism stroke model. *Exp Model* 1993; 119: 215-219.
 - 32 . Chopp M, Li Y, Jiang N, Zhang RL, Probst J: Antibodies against adhesion molecules reduce apoptosis after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain. *J Cereb Blood Flow and Metab* 1996; 16: 578-584.
 - 33 . Sharkey J, Butcher SP: Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK 506 in focal cerebral ischemia. *Nature* 1994; 371: 336-339.
 - 34 . Ide T, Morikawa E, Kirino T: An immunosuppressant, FK 506, protects hippocampal neurons from forebrain ischemia in the mongolian gerbil. *Neurosci Lett* 1996; 204: 157-160.
 - 35 . Tokime T, Nozaki K, Kikuchi K: Neuroprotective effect of FK 506, an immunosuppressant, on transient global ischemia in gerbil. *Neurosci Lett* 1996; 206: 81-84.
 - 36 . Fruman DA, Burakoff SI, Bierer BE: Immunophilins in protein folding and immunosuppressant. *FASEB J* 1994; 8: 391-400.
 - 37 . 青山純夫, 片山泰朗, 赫 彰郎: ラット一過性局所脳虚血モデルにおける免疫抑制薬 FK 506 の脳梗塞縮小効果. *日医大誌* 1997; 64: 416-421.
 - 38 . Steiner JP, Dawson TM, Fotuhi M, Glatt CE, Snowman AM, Cohen N, Snyder SH: High brain densities of the immunophilin FKBP colocalized with calcineurin. *Nature* 1992; 358: 584-587.
 - 39 . Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH: Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6368-6371.
 - 40 . Dawson TM, Steiner JP, Dawson VL, Dinerman JL, Uhl GR, Snyder SH: Immunosuppressant FK 506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9808-9812.

(受付 : 1998 年 12 月 4 日)

(受理 : 1998 年 12 月 24 日)