腎不全例の血中および脳脊髄液中の 副甲状腺ホルモン濃度の比較に関する研究

—副甲状腺ホルモンの血液脳関門の通過性について—

大阪大学医学部老年病医学講座

(主任 熊原 雄一教授)

広 中 隆 志, 森 本 茂 人, 福 尾 恵 介, 高 栄 男,
白 石 恒 人, 金 章 瑩, 大 西 利 夫, 熊 原 雄 一,

Immunoreactive Parathyroid Hormones in the Circulation and
Cerebrospinal Fluid from Patients with Renal Failure:
Possible Restriction of Parathyroid Hormone by the Blood-Brain Barrier

**Takashi HIRONAKA, Shigeto MORIMOTO, Keisuke FUKUO,
Eio KOH, Shunji IMANAKA, Shouei KIM,
Toshio ONISHI and Yuichi KUMAHARA**

Department of Medicine and Geriatrics,
Osaka University Medical School,
Osaka, Japan

(Director: Professor Yuichi Kumahara)

There are reports that patients with renal failure have elevated circulating concentrations of parathyroid hormone (PTH), which is suspected to be a causal factor of the cerebral symptoms of these patients. A positive correlation between the circulating level of immunoreactive PTH and the extent of abnormality in the electroencephalogram (EEG) in humans has been reported. Moreover, in uremic dogs normalization of the EEG was observed after parathyroidectomy, and increased abnormality of the EEG was observed on infusion of PTH. If PTH is really a causal factor of uremic encephalopathy and abnormality of the EEG in patients with renal failure, the question arises as to whether PTH acts on the brain after penetrating through the blood-brain barrier or in some other way.

In this work, we measured PTH by both C-terminal-specific RIA (C-PTH) and N-terminal-specific RIA (N-PTH) in the circulation and cerebrospinal fluid (CSF) of normal subjects and patients with renal failure.

Blood and CSF samples were obtained from 7 normal volunteers (31~81 years old: 4 males and 3 females) and 22 patients with chronic renal failure (25~87 years old: 12 males and 10 females). No patients had a psychotic disease or endocrinopathy other than secondary hyperparathyroidism. Samples of venous blood were collected from the subjects

after an overnight fast at the time of lumbar puncture for CSF sampling. C-Terminal-specific RIA for measurement of the plasma and CSF concentrations of C-PTH was carried out using a commercially available RIA kit (Eiken Laboratory Inc., Tokyo, Japan). N-Terminal-specific RIA for N-PTH in the serum and CSF was carried out using a RIA kit from Nichols Institute Diagnostics (San Juan Capistrano, CA). The EEG was performed on all subjects on the day before the collection of blood and CSF. The EEG was checked on the areas according to the ten-twenty electrode system at rest and at the times of stimulation by hyperventilation and with light. The recorded EEG was classified by conventional visual interpretation into four grades: 1) normal 3) slightly abnormal 4) moderately abnormal, and 5) severely abnormal. EEGs in which abnormality was not distinct were classified as 2) borderline.

The circulating levels of both C-terminal and N-terminal parathyroid hormone in the subjects studied showed a positive correlation (C-terminal; $r=0.58$, $p<0.01$, N-terminal; $r=0.61$, $p<0.01$) with the grade of abnormality of the electroencephalogram. However, the levels of C-terminal and N-terminal parathyroid hormone in the cerebrospinal fluid of both normal subjects and patients with renal failure were below the detectable limit (C-terminal: <0.1 ng/ml, N-terminal: <2.3 pg/ml). These data suggest that in patients with renal failure, the effect of parathyroid hormone on the central nervous system is mediated in some other way than *via* the cerebrospinal fluid.

諸 言

腎不全患者において、血中副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度が上昇することはよく知られているが、この血中に高濃度に存在する PTH は、腎不全における中枢神経症状の原因物質となる可能性が報告されている³⁾⁴⁾⁶⁾。即ち、脳波異常を伴う実験的急性腎不全犬において副甲状腺の摘除により脳波は正常化し、またこの実験動物に PTH を静脈内投与することにより再び異常脳波が出現することが報告されている⁷⁾。ヒトにおいても二次性甲状腺機能亢進症を伴う腎不全例において⁸⁾、また原発性副甲状腺機能亢進症において³⁾、血中 PTH 濃度の上昇と脳波異常の程度が正の相関を示すことが報告されている。しかし、PTH が腎不全に伴う中枢神経症状の原因物質であるならば、PTH が脳脊髄液 (CSF) 中に移行の後、中枢神経細胞へ作用するのか、それとも別の経路を介して、中枢に作用するのかが問題となるが、腎不全例における PTH の体循環系から脳脊髄液への移行を詳細に検討した報告は見当たらない。

今回、正常者及び腎不全患者の血液中及び CSF 中の PTH 濃度を測定し、PTH の体循環系から CSF 中への移行は無視しうる程度である事を見い出したので報告する。

対 象 と 方 法

透析者 4 例を含む慢性腎不全患者 22 例 (男子 12 例, 女子 10 例, 25—87 才, 平均年齢 $\pm$ 標準偏差, 51 ± 13 才) と、正常者 7 例 (男子 4 例, 女子 3 例, 31—81 才, 平均年齢 46 ± 11 才) を対象とした。いずれの症例も内分泌疾患、精神疾患等の合併症は有していなかった。血液及び CSF の採取は早朝空腹時

に行った。血液はヘパリン採血及び単純採血により採取し，血漿分離は直ちに，血清分離は1時間室温放置後行った。

血漿及び血清は，分析時まで -20°C 以下で冷凍保存した。CSFも採取後，直ちに -20°C 以下で冷凍保存した。

血漿とCSF中のC末端PTH濃度の測定には，PTH(1—84)のC末端に特異性を有する栄研イムノケミカル社製のRIAキットを用いた¹⁶⁾。この測定系の感度は 0.1ng/ml であり，回収率は，血漿において $105\pm 13\%$ でCSFにおいて $107\pm 15\%$ であった。

血清とCSF中のN末端PTH濃度の測定にはPTH(1—84)のN末端に特異性を有するニコルス社のRIAキットを用いた¹⁹⁾。このRIAキットは，合成ヒトPTH(1—34)によって感作されたchickenの抗血清を用いトレーサーとして ^{125}I でラベルされたbovinePTH(1—84)を用いた。この測定系の感度は 2.3pg/ml であり，血清とCSFにおける回収率はそれぞれ $102\pm 13\%$ と $97\pm 12\%$ であった。CSF中のPTH濃度の測定には，上記キットのそれぞれの抗体を用い，その標準曲線の作製には，上記キットのそれぞれの標準物質を 0.9% 食塩加 0.1M リン酸緩衝液により希釈して用いた。

カルチトニン(CT)の測定には，等1ラジオアイソトープ社製のRIAキットを用いた。この測定系は血漿蛋白およびCSFによるbound%の影響を受けず，感度は 25pg/ml で回収率 $99.9\pm 10.7\%$ であった¹⁴⁾。血中およびCSF中の電解質(Na, K, Cl, Ca, Pi, Cr, UN)の測定は，Technicon autoanalyzerを用いて行った。

また，全症例において，血液およびCSFの採取の前日に脳波(EEG)を測定した。14channelのSAI-EI(A57型)脳波計を使用し，time constantは， 0.3sec ，paper speedは， 1.5cm/sec および 3cm/sec ，muscle filterは 30Hz とし，subdermal needle electrodeを使用した。電極配置は，国際式10—20電極法¹⁰⁾を使用し，安静時とともに，過呼吸，光刺激を与えて測定した。脳波の異常度の測定には， θ 波， δ 波の出現の割合により分類する従来の判定基準¹¹⁾に従い正常を1，軽度異常を3，中等度異常を4，重度異常を5とし，正常と異常の判定の困難な例を境界2として，5段階のscoreを与えた。

統計処理について，血中のC—PTH値，N—PTH値と脳波の異常の程度との関係にはSpearmanの順位相関分析を用い²²⁾，その他はStudentのt-分布検定を用いた。

結 果

正常者7例と腎不全患者22例の血清および血漿中の各因子の測定値の平均をTable 1に示す。

腎不全患者群の血清クレアチニン(Cr)値は平均値が $3.94\pm 1.72\text{mg/dl}$ で範囲は $2.0\sim 9.7\text{mg/dl}$ であった。そして正常者群の平均値 $1.02\pm 0.38\text{mg/dl}$ と比較し有意($P<0.01$)に高値であった。腎不全患者群の尿素窒素(UN)およびカリウム(K)の平均値($50.4\pm 22.5\text{mg/dl}$ ， $5.25\pm 0.98\text{mEq/l}$)も正常者群の平均値($13.6\pm 8.6\text{mg/dl}$ ， $4.30\pm 0.65\text{mEq/l}$)と比較してそれぞれ有意に高値であった。また腎不全患者群において，血清カルシウム(Ca)の平均値($8.89\pm 0.88\text{mg/dl}$)は正常者群の平均値($9.34\pm 0.75\text{mg/dl}$)と比較して低値の傾向を示したが有意差はなく，血清リン(P)の平均値($3.75\pm 0.87\text{mg/dl}$)も正常者群の平均値($3.37\pm 0.44\text{mg/dl}$)と比較して高値の傾向を示したが有意差はなかった。

腎不全患者における血漿C—PTH濃度の平均値 $0.72\pm 0.59\text{ng/ml}$ (範囲： $0.18\sim 2.29\text{ng/ml}$ ，正常値： $<0.5\text{ng/ml}$)は正常者群の平均値 $0.19\pm 0.04\text{ng/ml}$ (範囲： $0.15\sim 0.26\text{ng/ml}$)と比較し有意

Table 1. Mean ($\pm$ SD) concentrations of various factors in the circulation of 22 patients with renal failure and 7 normal subjects.

Factor	Normal subjects	Patients	Significance of difference
Cr (mg/dl)	1.02 $\pm$ 0.38	3.94 $\pm$ 1.72	p<0.01
UN (mg/dl)	13.6 $\pm$ 8.60	50.4 $\pm$ 22.5	p<0.01
Ca (mg/dl)	9.34 $\pm$ 0.75	8.89 $\pm$ 0.88	N.S.
Pi (mg/dl)	3.37 $\pm$ 0.44	3.75 $\pm$ 0.87	N.S.
Na (mEq/l)	139.3 $\pm$ 5.02	138.4 $\pm$ 4.40	N.S.
K (mEq/l)	4.30 $\pm$ 0.65	5.25 $\pm$ 0.98	p<0.05
Cl (mEq/l)	97.4 $\pm$ 6.37	101.9 $\pm$ 7.36	N.S.
CT (pg/ml)	96.6 $\pm$ 38.3	142.1 $\pm$ 65.4	N.S.
C-PTH (ng/ml)	0.19 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.59	p<0.01
N-PTH (pg/ml)	17.2 $\pm$ 7.2	46.6 $\pm$ 14.1	p<0.01

N.S., not significant.

CT : Calcitonin

Table 2. Correlation between the mean ($\pm$ SD) levels in the circulation and CSF of various factors in all subjects.

Factor	Mean level		Circulation vs. CSF	
	in Circulation	in CSF	Correlation	Significance
Cr (mg/dl)	3.75 $\pm$ 1.89	1.45 $\pm$ 0.66	r=0.92	p<0.01
UN (mg/dl)	41.2 $\pm$ 23.7	39.5 $\pm$ 21.8	r=0.99	p<0.01
Ca (mg/dl)	9.05 $\pm$ 0.86	3.62 $\pm$ 0.76	r=0.68	p<0.01
P (mg/dl)	3.61 $\pm$ 0.81	1.25 $\pm$ 0.22	r=0.43	p<0.05
Na (mEq/l)	138.6 $\pm$ 4.55	149.8 $\pm$ 5.65	r=0.87	p<0.01
K (mEq/l)	4.97 $\pm$ 0.91	2.97 $\pm$ 0.15	r=0.64	p<0.01
Cl (mEq/l)	100.3 $\pm$ 7.14	126.0 $\pm$ 5.12	r=0.74	p<0.01
CT (pg/ml)	134.2 $\pm$ 60.8	26.7 $\pm$ 5.0		N.S.
C-PTH (ng/ml)	0.61 $\pm$ 0.58	N.D.		N.S.
N-PTH (pg/ml)	25.2 $\pm$ 16.6	N.D.		N.S.

N.D., not detectable.

N.S., not significant.

CT : Calcitonin

($P < 0.01$) の高値を示した。腎不全患者における血清 N-PTH 濃度の平均値 $46.6 \pm 14.1 \text{ pg/ml}$ (範囲: $7.1-68.8 \text{ pg/ml}$, 正常値 $11-24 \text{ pg/ml}$) もまた正常者群の平均値 $17.2 \pm 7.2 \text{ pg/ml}$ (範囲 $4.6-21.3 \text{ pg/ml}$) と比較して有意 ($P < 0.01$) の高値を示した。また血中 C-PTH 濃度と N-PTH 濃度の間には腎不全患者群において $r = 0.55$, $P < 0.05$, 全体群において $r = 0.60$, $P < 0.01$ の正の相関を認めた。さらに血清 Cr 値と C-PTH, N-PTH との間には全体群においてそれぞれ有意の正の相関を認めた。(C-PTH; $r = 0.78$, $P < 0.01$, N-PTH; $r = 0.82$, $P < 0.01$)。

次に測定した他の因子について, 腎不全群および正常者群を合わせた全体群における血中と CSF 中の濃度および両値の相関について Table 2 に示す。Cr, UN, Ca, P, Na, K および Cl において血中と CSF 中の濃度の間に有意の正の相関を認めた。しかしながら C-PTH および N-PTH については CSF 中ではいずれも測定感度以下であった (Fig. 1)。

Fig. 1. Relationship between the concentrations of C-PTH and N-PTH in the circulation and CSF. Open circles indicate values for normal subjects ($n=7$) and closed circles those for patients with chronic renal failure ($n=22$).
 - - - - , detection limit by RIA
 — — — , normal limit of C-PTH or N-PTH in the circulation

CTについては、腎不全患者群において血中濃度が高値の傾向を示したが (Table 1), CSF 中 CT 濃度は29例中17例が測定感度25pg/ml未満で、他は25~43.5pg/mlの範囲にあり、平均値 ($\pm$ SD) は 26.7 ± 5.0 pg/mlであった。血中 CT 濃度と CSF 中 CT 濃度には有意の相関はなかった。

腎不全群および正常者群を合わせた全体群における血中の C 末端 PTH と N 末端 PTH と脳波異常の程度との関係を Fig 2 に示す。Spearman の順位相関分析を用いると、脳波異常の程度との間には有意の正の相関を認めた (C-PTH ; $r=0.58$, $P<0.01$, N-PTH ; $r=0.61$, $P<0.01$)。

Fig. 2. Correlations between the concentrations of C-PTH and N-PTH in the circulation and the grade of EEG abnormality. Open circles indicate values for normal subjects ($n=7$) and closed circles those for patients with chronic renal failure ($n=22$). Spearman's rank correlation coefficients between the concentrations of C-PTH and N-PTH in the circulation and the grade of EEG abnormality were $r=0.58$ ($p<0.01$) and $r=0.61$ ($p<0.01$), respectively.

考 察

体循環系から脳内への物質の移行は、その殆んどが血液脳関門により厳重に調節されていることが知られており、電解質およびブドウ糖は比較的容易にこの血液脳関門を通過するといわれている⁹⁾。今回の検討において測定した全ての電解質、即ち、Na, K, Cl, Ca および P のそれぞれの血中と CSF 中濃度は有意の正の相関を示した。このことから、腎不全例においても電解質は比較的容易に血液脳関門を通過すると考えられる。

一方、PTH は、主に腎および骨に作用し血中の Ca, P 濃度の調節を司ることはよく知られているが、このペプチドホルモンは中枢神経に対しても、作用を及ぼす事が報告されている。即ち、急性および慢性腎不全例において、血中 PTH の上昇と脳波異常とが正の相関することが確認されている³⁾⁴⁾⁶⁾。

PTH の活性部である N 端の測定系で測定された N-PTH 値も C 端側の測定系で測定された C-PTH 値と同様に腎不全例においては正常例よりも高値であることが報告されている²¹⁾。我々も本研究において血中の C-PTH 値と N-PTH 値は腎不全例において正常例よりも有意に高値であることを認めた。さらに全体群において C-PTH 値と N-PTH 値はいずれも脳波の異常の程度と正の相関を示した。しかし血中で異常高値を示した症例も含め全例において、C-PTH 値、N-PTH 値ともに CSF 中の濃度は感度以下であった。PTH は血中では (1-84) PTH 以外にも数々の fragment の形でも存在することが知られているが、以上の結果は生物活性を有しない C 端 fragment のみならず生物活性を有する (1-84) PTH および N 端 fragment も B.B.B. の blood-CSF interface を容易には通過しないことを意味する。このことから腎不全例に認められる脳波異常の原因物質としての PTH の中枢神経系への作用は、CSF を経由しないで発揮されていることが示唆される。

今回測定した他のペプチドホルモンである CT についても、同様に血中および CSF 中の濃度に有意の相関関係を認めず、既に、我々が甲状腺髄様癌において報告した通り¹⁴⁾腎不全例においても CT もまた CSF 中へ容易に移行しないことが考えられる。

PTH および CT 以外の数々の hormone, または hormone 様物質について、体循環系から CSF への移行性について報告がなされており¹³⁾、これらのうち、GH²⁰⁾TSH¹⁶⁾prolactin²⁾、T₃¹⁸⁾、T₄¹⁸⁾ およびステロイドホルモン¹⁷⁾は、血中と CSF 中の値に正の相関があり、血中から CSF への移行が示唆されている。しかしながら、ACTH¹⁾ β -Endorphin¹⁵⁾、インスリン⁵⁾、ガストリン¹²⁾に関する検討では、体循環系から CSF 中への移行は否定的な見方がなされている。

従来の報告³⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾通り、PTH が腎不全例における脳波異常、さらには尿毒症性脳症の主要因子であり、さらに今回、我々が示した通り PTH が CSF 中に移行しないならば、PTH が何如かる経路を経て中枢神経系に作用を発揮するのが問題となるが、その詳細は不明である。しかし、血液脳関門には、CSF を経由する blood cerebrospinal interface と CSF を経由しない blood-brain interface とがあり²³⁾PTH は後者を經由して脳細胞外液中へ移行して作用を発揮している可能性がある。PTH と同様に中枢神経系に作用を及ぼすが、血中から CSF 中に移行することが疑問視されているインスリンにおいては、脳毛細血管内皮に receptor が存在し、これを通じて、中枢神経系に情報が伝わる可能性も報告されており⁸⁾PTH においても、同じような機構の検討が必要であると思われる。さらに、腎不全例に認められる脳波異常、さらには、尿毒症性脳症の発症の機作に対する PTH の関与につき、電解質およびその他の因子と PTH との相互作用の解明も含めて今後、十分な検討が

必要と思われる。

結 語

腎不全例および正常者における血中および脳脊髄液中の副甲状腺ホルモン濃度を比較検討した。これらの例において、血中 PTH 濃度と脳波異常の度合とは、有意の正の相関を示し、従来の報告通り、血中 PTH 高値が腎不全例の脳波異常の原因となる可能性を追認した。そしてこれらの脳波異常を示す腎不全例を含めたすべての例において、脳脊髄液中の副甲状腺ホルモン濃度が感度以下であることを示した。このような報告は今回がはじめてであり、副甲状腺ホルモンの中枢作用は、PTH が体循環系から脳脊髄液中へ移行して発揮される可能性は少なく、むしろ別の経路が主体となって発揮されることが示唆された。

謝辞

脳波の測定及び判読に際し、御指導いただいた大阪大学附属病院、神経内科の住田竹男先生に感謝いたします。また論文作成に協力いただいた秋山美枝、西沢理栄、両女子に感謝いたします。

文 献

- 1) Allen, J.P., Kendall, J.W., McGilrra, R. and Vancula, C.: Immunoreactive ACTH in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 586–593, 1974.
- 2) Assies, J., Schellekens, A.P.M. and Touber, J.L.: Prolactin in human cerebrospinal fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 576–586, 1978.
- 3) Cogan, M.G., Covey, C.M., Arieff, A.I., Wisniewski, A. and Clark, O.H.: Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 65: 963–970, 1978.
- 4) Cooper, J.D., Lazarowitz, V.C. and Arieff, A.I.: Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, 61: 1448–1455, 1978.
- 5) Goodner, C.J. and Berrie, M.A.: The failure of rat hypothalamic tissues to take up labeled insulin in vivo or insulin in vitro. *Endocrinology*, 101: 605–612, 1977.
- 6) Goldstein, D.A., Feinstein, E.I., Chui, L.A., Pattabhiraman, R. and Massry, S.G.: The relationship between the abnormalities in electroencephalogram and blood levels of parathyroid hormone in dialysis patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 130–134, 1980.
- 7) Guisado, R., Arieff, A.I. and Massry, S.G.: Changes in the electroencephalogram in acute uremia. *J. Clin. Invest.*, 55: 738–745, 1975.
- 8) Hauten, M. and Poser, B.I.: Insulin binds to brain blood vessels in vivo. *Nature*, 282: 623–625, 1979.
- 9) Guyton, AC (Ed.): *Textbook of Medical Physiology*, 7th ed., WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, 374–381.
- 10) Jasper, H.H.: Ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 10: 371–375, 1958.
- 11) Johannesson, G., Brun, A., Gustafson, I. and Ingar, D.H.: EEG in presenile dementia related to cerebral blood flow and autopsy findings. *Acta Neurol. Scandinav.*, 56: 89–103, 1977.
- 12) Kruse-Larsen, C. and Rehfeld, J.F.: Gastrin in human cerebrospinal fluid: Lack of correlation with serum concentrations. *Brain Res.*, 176: 189–191, 1979.
- 13) Lenhard, L. and Deftos, L.J.: Adenohypophyseal hormones in the CSF. *Neuroendocrinology*, 34: 303–308, 1982.

- 14) Morimoto, S., Nishimura, J., Miyauchi, A., Takai, S., Okada, Y., Onishi, T., Fukuo, K., Lee, S. and Kumahara, Y.: Calcitonin in plasma and cerebrospinal fluid from normal subjects and patients with medullary thyroid carcinoma: possible restriction of calcitonin by the blood-brain barrier. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 594–596, 1982.
- 15) Nakano, K., Nakai, Y., Oki, S., Matsubara, S., Konishi, T., Nishitani, T. and Imura, H.: Immunoreactive β -endorphin in human cerebrospinal fluid. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 50: 230–233, 1980.
- 16) 野口和哉, 鈴木邦治, 中畑元伸: 抗ヒト C-末端 (46–84) PTH 抗体を用いた RIA キット (ヒト PTH'栄研) の基礎的および臨床的検討, 核医学. 20: 77 – 82, 1983.
- 17) Pardridge, W.M. and Mietus, L.J.: Transport of steroid hormones through the rat blood-brain-barrier. *J. Clin. Invest.*, 64: 145–154, 1979.
- 18) Pardridge, W.M.: Carrier-mediated transport of thyroid hormones through the rat blood-brain barrier: Primary role of albumin-bound hormone. *Endocrinology*, 105: 605–612, 1979.
- 19) Potts, J.T.Jr., Segre, G.V. and Endres, D.V.: Current clinical concepts: Assessment of parathyroid function with an N-terminal specific radioimmunoassay for intact parathyroid hormone. Nichols Institute Reference Laboratories, 1983.
- 20) Schaub, C., Bluet-Pajot, M.T., Szikla, G., Lornet, C. and Talairach, J.: Distribution of growth hormone and thyroid-stimulating hormone in cerebrospinal fluid and pathological compartments of the central nervous system. *J. Neurol. Sci.*, 31: 123–131, 1977.
- 21) Segre, G.V.: Amino-terminal radioimmunoassays from human parathyroid hormone, 14–17. Ed. by Frame B., Potts, J.T.Jr. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Excerpta Media*, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1983.
- 22) Siegel, S. (Ed.): *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. McGraw-Hill Book Company, New York, 1956.
- 23) Smith, Q.R. and Rapoport, S.I.: Carrier-mediated transport of chloride across the blood-brain barrier. *J. Neurochem.*, 42: 754–763, 1984.

(受付日: '87. 8. 28)