

周波数解析および伝達関数解析を用いたデクスメトミ  
ジンの動脈圧受容器心臓反射に及ぼす効果の分析

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

穎原徹

2012年

指導教員 小川節郎

周波数解析および伝達関数解析を用いたデクスメトミ  
ジンの動脈圧受容器心臓反射に及ぼす効果の分析

日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野

穎原徹

2012年

指導教員 小川節郎

# 目次

1. 概要	.....	1
2. 緒言	.....	3
3. 対象と方法	.....	10
4. 結果	.....	15
5. 考察	.....	17
6. まとめ	.....	22
7. 謝辞	.....	23
8. 表	.....	24
9. 図	.....	27
10. 図説	.....	32
11. 引用文献	.....	36
12. 研究業績目録	.....	42

## 概要

【背景】鎮静に用いられている  $\alpha_2$  刺激剤であるデクスメデトミジンは、循環系への多彩な影響も有している。中でも、血圧変化を感知し、心拍数を変化させることで血圧を維持する循環調節機能（動脈圧受容器心臓反射機能）に及ぼす影響は統一見解が得られていない。デクスメデトミジンは‘急速な’（数秒）血圧低下に対する心拍増加反応を減弱させるという報告がある一方、‘緩徐な’（60秒程度）血圧低下に対する心拍増加反応には影響を及ぼさないという報告もなされている。つまり、デクスメデトミジンは、緩徐な血圧低下に対する心拍増加反応と急速な血圧低下に対する心拍増加反応に異なる影響を及ぼす可能性が考えられるが、デクスメデトミジンが「心拍反応に及ぼす影響」を血圧変化速度の違いも考慮して評価した研究はなされていない。

【目的】本研究では、デクスメデトミジンは急速な血圧変化に対する心拍反応を減弱させるが、緩徐な血圧変化に対する心拍反応は減弱させないという仮説の検証のため、周波数解析と伝達関数解析を用いてデクスメデトミジンが動脈圧受容器心臓反射に及ぼす効果を分析した。

【方法】健康男性 12 名に対し、プラセボ、低用量デクスメデトミジン（3mcg/kg/h で 10 分間ローディング、0.2mcg/kg/h で 66 分間維持）、中等用量デクスメデトミジン（6mcg/kg/h で 10 分間ローディング、0.4mcg/kg/h で 66 分間維持）の薬剤投与を無作為、二重盲検、交差試験で実施した。薬剤注入前 と薬剤注入 70

分後に測定・記録した 6 分間の血圧変動と心拍変動に周波数解析および伝達関数解析を施し動脈圧受容器心臓反射を評価した。

【結果】 動脈圧受容器心臓反射における速い成分を示す高周波数帯域では、デクスメデトミジン注入時（低用量、中等用量）の血圧変動パワー（=入力）はプラセボ注入時より有意に増加したが（ANOVA  $P=0.005$ ）、心拍変動パワー（=出力）では変化が見られなかった。それらの変化に伴って、高周波数帯域の血圧から心拍への伝達関数 **Gain** はデクスメデトミジン注入時にはプラセボ注入時より有意に低下した（ANOVA  $P=0.007$ ）。

一方、圧受容器反射の遅い成分を示す低周波数帯域では、血圧変動（ANOVA  $P<0.001$ ）及び心拍変動（ANOVA  $P=0.021$ ）共にプラセボ注入時より有意に低下した。低周波数帯域の伝達関数 **Gain** は低用量では有意な変化を示さなかったが、高用量でプラセボ注入時より有意に増加した。

【結論】 この結果よりデクスメデトミジンは急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能と緩徐な血圧変化に対する圧受容器反射に対して異なる影響を及ぼし、緩徐な血圧変化に対する心拍反応は維持もしくは増強する一方、急速な血圧変化に対する心拍反応は減弱することが示唆された。

この研究成果より、デクスメデトミジン使用時には、急速な血圧変化に対しより注意深く管理することが必要と思われた。

## 緒言

### デクスメデトミジンについて

デクスメデトミジンは、手術室や集中治療室での鎮静にしばしば用いられている  $\alpha_2$  刺激剤である<sup>1)・3)</sup>。最初の  $\alpha_2$  刺激剤であるクロニジンは降圧剤として 1970 年に発売開始された。しかし鎮静作用を持つ事から循環器内科医から使用を敬遠されがちであったとの報告がある<sup>4)</sup>。1980 年代からは降圧作用と鎮静作用に加え、鎮痛作用も持つ事から麻酔領域での研究、報告が目立つようになった<sup>5)・7)</sup>。特に麻酔前投薬や術中投薬として、麻酔導入時の高血圧の予防や有効最少肺胞濃度 (Minimum alveolar concentration ; MAC) を減少させる作用に関する研究が多数報告された<sup>5)・8)</sup>。1990 年代に入り、新しい  $\alpha_2$  刺激剤、デクスメデトミジンが麻酔領域で脚光を浴び始める<sup>9),10),11),12)</sup>。クロニジンの  $\alpha_2$  親和性は  $\alpha_1$  親和性の 200 倍であったのに対し、デクスメデトミジンの  $\alpha_2$  親和性は 1300 倍であり<sup>13)</sup>、また消失半減期も 2 時間と短く (クロニジンは 12~33 時間) 臨床使用上での調節性に優れている利点が挙げられる<sup>13)</sup>。当初は麻酔薬、術中投薬として臨床試験が行われていたが、従来から使用されている麻酔・鎮静薬であるベンゾジアゼピン系薬剤や Propofol と比較して質の良い鎮静効果を示す事から<sup>13)</sup>、術後鎮静薬として発売・使用される事になった。

デクスメデトミジンは安定した鎮静作用と速やかな覚醒が得られ<sup>14)</sup>、さらに鎮痛作用も併せ持ち<sup>13)</sup>、呼吸抑制作用も少ない事から<sup>14)</sup>、現在では、集中治療室での鎮静のみならず、気管挿管中の鎮静や小児の検査・処置 (心臓カテーテル検査、MRI 等) や麻酔前投薬としても応用され始めている<sup>15)・17)</sup>。その反面、

投与開始時や他の全身麻酔薬との併用時などに、徐脈や血圧低下等の循環系への副作用が使用上問題となっている<sup>13)</sup>。

### デクスメデトミジンの循環系への作用について

一般に、デクスメデトミジン投与により徐脈、血圧低下そして血圧上昇が起こる。交感神経終末からのノルアドレナリン放出抑制によって交感神経抑制、相対的心臓副交感神経優位となり、血圧低下および徐脈を生じる<sup>8),13)</sup>。血圧低下の原因となる血管拡張は、中枢からの交感神経の flow の低下だけでなく、イミダゾリン I 受容体も関与している。デクスメデトミジンはイミダゾール基を持ち、イミダゾリン I 受容体にも作用して抵抗血管を拡張させる。その一方、高用量では抵抗血管の  $\alpha_{2B}$  受容体に作用し平滑筋収縮によって血圧上昇も来す。

Ebert らはデクスメデトミジンが循環系に及ぼす影響を、濃度依存性 (0.7~14.7ng/ml) に検討している<sup>18)</sup>。その研究結果によると、平均動脈圧は血中濃度が 1.2ng/ml になるまでは低下し、その後は濃度上昇に伴い増加する二相性反応を示した。心拍数及び分時心拍出量は濃度依存性に低下を示し、特に 1.2ng/ml 以上で有意となっていた。また、アドレナリンおよびノルアドレナリン濃度は血中濃度 0.7ng/ml からすでに低下し、その後は濃度上昇に関わらず低下したまま変化しなかった。このように、デクスメデトミジンが循環系の各種パラメーターに対し用量依存性に多彩な作用パターンを示すことが報告されている。

しかしながら、臨床使用濃度としては血中濃度約 0.6ng/ml が推奨されており

(製造販売会社：ホスピーラジャパン株式会社・添付文章)、高濃度における循環系への著しい影響（高度徐脈や急激な血圧上昇等）を避けて現在は使用されている。

一方、低濃度のデクスメデトミジンにおいても、交感神経活動抑制および心臓副交感神経優位による血圧や心拍数の低下が認められる。このような循環動態において、麻酔や鎮静中に出血や体位変換による一過性の血圧低下が生じた際に、デクスメデトミジンにより血圧維持のための循環調節機能が弱められ、血圧低下が遷延する可能性がある。このように、デクスメデトミジンが循環調節機能に及ぼす影響の把握は、麻酔・鎮静中の循環動態を安定させるために重要である。そのため、これまでにデクスメデトミジンが動脈圧受容器心臓反射を含む循環調節機能に及ぼす影響の研究が行われている<sup>18)・20)</sup>。

### デクスメデトミジンと動脈圧受容器心臓反射について

デクスメデトミジンが自律神経性の循環調節に及ぼす影響を報告した研究は多数あり<sup>8),18)・20)</sup>、デクスメデトミジンが『血圧低下に対する心拍増加反応』に及ぼす影響については諸説報告がある<sup>17),19),20)</sup>。**Ebert** ら<sup>18)</sup>と **Hogue** ら<sup>19)</sup>はデクスメデトミジン投与中に、循環作動薬を投与することで血圧を変化させた際の心拍反応を評価している。その結果、ニトロプルシド投与により血圧を緩徐（60秒程度）に低下させた際の心拍増加反応に対しデクスメデトミジンは影響を及ぼさないと報告している。一方、当研究グループの **Kato** ら<sup>20)</sup>は、デクスメデトミジン投与中に、両側の大腿に巻いたカフを圧迫・解除すること（大腿



カフ急速解除法) で血圧低下させた際の心拍増加反応を評価している。その結果、デクスメデトミジンは急速 (数秒) な血圧低下に対する心拍増加反応を減弱させる事を報告している<sup>20)</sup>。

動脈圧受容器心臓反射機能の研究において、これら循環作動薬 (ニトロプルシド) 投与や大腿カフ急速解除法は、共に血圧を低下させた際の心拍増加反応を評価するため実施されているが、血圧の低下速度に相違が認められる。この相違がデクスメデトミジンの血圧低下に対する心拍増加反応に関する研究結果の不一致の原因として考えられる。つまり、デクスメデトミジンは、緩徐な血圧低下に対する心拍増加反応と急速な血圧低下に対する心拍増加反応に異なる影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、循環作動薬 (ニトロプルシド) 投与と大腿カフ急速解除法は血圧低下速度を任意に変えることができず、血圧低下速度の違いによる影響を比較検討することが困難である。

## 周波数解析と伝達関数解析について

速度の異なる血圧変化に対する心拍反応を評価する方法として、周波数解析及び伝達関数解析が応用可能である。

周波数解析は、血圧や心拍などの揺らぎ (波) を、周波数ごとに (速さごとに) に分けて情報を得る解析法と言える。例えば、心電図と連続動脈圧の波形を記録したのを見ると、安静状態の健常人から記録したものであっても、一見、規則正しく安定しているように見えていた心拍数と血圧が、比較的急速に揺れ動いていることがわかる (図 1-②、図 2-②)。過去の研究結果から見ると<sup>21)</sup>、

安静仰臥位状態の 5 分間においても、心拍数は 70 回/分を中心に 20 回/分以上の幅で変動し、収縮期血圧は 120mmHg を中心に 20mmHg 以上の幅で変動していることがわかる。さらに、心拍数を時系列にプロットしたトレンドグラムに周波数解析（高速フーリエ変換）を行うと、心拍変動の周期が 0.1Hz 周囲の波と 0.25Hz 周囲の波との複合波である事がわかる（図 1）。同様に、血圧変動の周波数解析（図 2）においても心拍変動に似たピークが見られる。これらのピークは、先行研究<sup>22),23)</sup>により生理学的特性が認められているが、まだ統一見解が得られていないものもある。しかしながら、心拍変動や血圧変動に周波数解析を施すと、一見複雑な自発変動波形から“遅い波（低周波数帯）”と“速い波（高周波数帯）”に分けることができ、それぞれ個別に評価することが可能となる<sup>23)</sup>。

一方、動脈圧受容器心臓反射とは、血圧変化を大動脈弓と頸動脈洞にある圧受容器が感知し、心拍数を変化させることで血圧を維持する循環反射機能である（図 3）。例えば、①血圧が低下した場合、②その低下を圧受容器が感知し、その情報を副交感神経（舌咽神経・迷走神経）経由で中枢（延髄）に届けられる。その結果、③心臓交感神経活動の亢進と心臓副交感神経活動の抑制が起こり、④心拍数を上昇させ血圧を維持する反射が生じる。

そのため、心拍変動と血圧変動を総合的に考えてみると、動脈圧受容器反射における入力として血圧変動を考え、出力として心拍変動を考えられる。この入力と出力の関係を周波数解析と伝達関数解析による圧受容器反射の評価手順に当てはめると、その経路（図 4）は以下のようなになる。

① 呼吸の影響（主に静脈灌流の変動による前負荷の増減）（HF<sub>SAP</sub>）や血管運動

( $LF_{SAP}$ ) によって血圧が変動する。

- ② それを頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容器が感知し、受容器からの信号が副交感神経経由で中枢（延髄）に届けられる。
- ③ 中枢は副交感神経および交感神経を介して心臓に信号（速い信号、遅い信号）を送り、心拍数を変動させる ( $HF_{RR}$ 、 $LF_{RR}$ )。

このため、入力である血圧変動( $HF_{SAP}$  と  $LF_{SAP}$ )と出力である心拍変動( $HF_{RR}$  と  $LF_{RR}$ ) の関係を各周波数帯域ごとに伝達関数解析により評価することで動脈圧受容器心臓反射機能を“速さ別”に評価することが出来る<sup>24)</sup>。

これら周波数解析と伝達関数解析により、各周波数帯ごとに（速い波と遅い波に分けて）動脈圧受容器心臓反射の情報が得られる。高周波数帯域は“急速な”血圧変動に対する心拍変動を反映し、低周波数帯域は“緩徐な”血圧変動に対する心拍変動を反映する。つまり、高周波数帯域および低周波数帯域でそれぞれ伝達の程度（伝達関数  $Gain$ ）を解析することで、急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能と、緩徐な血圧低下に対する圧受容器反射を、同時に評価することが可能となる<sup>24)</sup>。

従来、動脈圧受容器心臓反射機能の評価には、循環作動薬投与による方法（オックスフォード法<sup>25),26)</sup> や機械的刺激による方法（ネックチャンバー法<sup>27),28)</sup> や大腿カフ急速解除法<sup>29),30)</sup> が行われてきたが、その薬剤投与や機器操作による影響のため臨床の場においては敬遠されてきた。しかし、周波数解析および伝達関数解析は、心電図や動脈圧波形から得られる自発変動波形を解析することで、循環作動薬投与等を行わず非侵襲的に動脈圧受容器心臓反射機能の評価

することが可能となり、臨床研究においても広く用いられるようになってきている。

### 本研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、デクスメデトミジンは急速な血圧変化に対する心拍反応を減弱させるが、緩徐な血圧変化に対する心拍反応は減弱させないという仮説の検証のため、周波数解析と伝達関数解析を用いてデクスメデトミジンが動脈圧受容器心臓反射に及ぼす効果を分析した。

なお、デクスメデトミジンの投与量としては、高濃度による循環動態の影響を避けるため、臨床使用推奨濃度である血中濃度 0.6ng/ml 以下とした。また、本研究は、当研究グループの先行研究<sup>20)</sup>における研究対象において測定・記録したデータを再解析したものである。

## 対象と方法

### 対象

本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。研究に参加するボランティアは、事前に既往歴、心電図、血圧測定、身体所見によるスクリーニングを行った。研究内容を研究計画書を用いて説明し、文書にて同意を得た。研究対象は、当研究グループによるデクスメデトミジンの先行報告<sup>19)</sup>と同一で、そのデータを再解析した。健康男性被験者 12 名 [平均年齢 21 歳 (18 歳~23 歳)、平均身長 173cm (163~182cm)、平均体重 66kg (57~79kg)] であった。被験者には実験 24 時間前よりカフェインおよびアルコール摂取、激しい運動を、実験 2 時間前より飲食を禁じた。また事前に本研究の測定方法や実験環境を体験・見学させた。

### 機器及びプロトコール

23~25°Cに調節した実験室において、ベッド上にて被験者を仰臥位安静とした。心電図、パルスオキシメーター、経鼻カプノメーター (Life scope BSM-5132、日本光電、東京、日本)、および Bispectral Index (BIS) モニター (BIS XP®, Aspect Medical Systems, Noewood, MA, USA) を装着した。更にトノメトリ法による非観血的連続血圧計 (JENTOW7700、日本コーリン、愛知、日本) を装着し、心臓の高さに合わせた橈骨動脈から動脈圧波形を測定した。その際、上腕動脈に巻いたオシレーション法の自動血圧計によりキャリブレーションを実施した。また、薬剤投与のための 22G 針を前腕の静脈に留置した。心電図およ

び動脈圧波形は市販のソフトウェア（Notecord-hem 3.3, Notocord, Paris, France）を使用し実験を通じて1 kHzのサンプリング周波数で記録した。

実験プロトコールとして全ての参加被験者に、プラセボ（生理的食塩水）、低用量デクスメデトミジン（3mcg/kg/hで10分間ローディング後、0.2mcg/kg/hで66分間維持）、中等用量デクスメデトミジン（6mcg/kg/hで10分間ローディング後、0.4mcg/kg/hで66分間維持）を無作為、二重盲検（被験者・データ解析者）、交叉試験にて投与した。なお、投与間隔は最低1週間設けた。上記の薬剤投与方法（低用量、中等用量デクスメデトミジン）における血中濃度は製造販売会社（ホスピーラージャパン株式会社）の資料から約0.3ng/mlと0.6ng/mlと予測されている。加えて、本実験と近似した投与方法で血中濃度を測定した報告でも血中濃度に関する過去の報告でも同等な結果（血中濃度）が得られている<sup>31),32)</sup>。本研究における設定投与量は、中等用量デクスメデトミジンが薬品添付文書に記載されている推奨投与量に相当する。低用量はこの推奨量（中等用量）の半分の投与量に設定した。なお、中等用量を超える投与量では高度徐脈や心停止、急激な血圧上昇等の危険性があるため本研究では設定しなかった<sup>8)</sup>。

Baselineとして6分間の測定データを記録した。その後、デクスメデトミジンもしくはプラセボ投与を76分間（10分間ローディング、66分間維持）行い、最後の6分間を測定データ（drug administration）として記録した。また、各6分間のデータ測定前に、鎮静度をmodified Observer's Assessment of Alertness / Sedation scale（OAA/Sスケール、表1）にて評価し、6分間のデータ記録中はBISモニターの値により鎮静度の安定性を確認した。BISは前頭部

に 4 つの電極を張り、それにより得た脳波の解析により鎮静度を数値化するモニターで、一般的には BIS 値が 100~90 が覚醒状態、65~80 が鎮静で、全身麻酔では 65~40 の間に維持することが勧められている。

## 解析

収縮期および拡張期血圧、心拍数、呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度は 6 分間のデータ測定中 1 分ごとに値を記録し、6 分間の区間平均値として評価した。データ測定後、薬剤の投与を停止した。

動脈圧受容器心臓反射機能の評価のため、6 分間記録した心電図および動脈圧波形に対し周波数解析と伝達関数解析を行った (図 1・2)。心電図および動脈圧波形から一心拍毎の R-R 間隔と収縮期血圧を求め、0.5 秒毎に線形補間を用いて再サンプリングし時系列データとした。その時系列データから三次近似曲線の値を引き、収縮期血圧変動と R-R 間隔変動を求めた。解析にあたり、1 区間 256 ポイント (128 秒) を 50% 重複させることで、6 分間のデータを 5 区間に分割した。各区間毎に Hanning の窓関数による高速フーリエ変換を施し、5 区間の平均値により収縮期血圧と R-R 間隔のパワースペクトル密度を求めた (最少解像度 : 0.0078 Hz) (図 5-A・B)。その際、低周波数帯 (0.04~0.15Hz) と高周波数帯 (0.15~0.50 Hz) を定義し、各周波数帯において積分によりスペクトルパワーを算出した<sup>22),23)</sup>。以上の解析手順は、Circulation 誌上に掲載された周波数解析の一般臨床使用に関する標準ガイドラインに従った<sup>23)</sup>。

次に、血圧変動と R-R 間隔変動の両スペクトル間における各周波数毎の関連

を示すクロススペクトルを、伝達関数解析により求めた (図 5-C・D・E)。その際、これまでの伝達関数解析を用いた研究に<sup>21),24),35),36)</sup>、低周波数帯 (0.04~0.15 Hz) と高周波数帯 (0.15~0.35 Hz) を定義して、伝達関数 Gain、Phase、Coherence を求めた。伝達関数 Gain は血圧の変動量に対し R-R 間隔がどの程度変動したかを、血圧の変動量 1 (mmHg) に対する R-R 間隔の変動量 (ms) として表した。つまり、動脈圧受容器心臓反射機能を最も端的に反映しており、値が小さいほど、反射機能が抑制されたと解釈できる。一方、Phase は両変動の位相を表し、Coherence は血圧と R-R 間隔の相関性の評価に用いられ、0~1 の値で示される。临床上、Coherence の値が 0.4 以上の場合は伝達関数 Gain を評価指標として用いることの信頼性が高いと報告されている<sup>33),34)</sup>。この解析により、高周波数帯の各指標は“急速な”血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能を、低周波数帯は“緩徐な”血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能を示す<sup>21),24),35),36)</sup>。以上の解析には、PC 搭載の市販ソフトウェア (DADiSP, DSP Development, Cambridge, MA, USA) を使用した。

## 統計解析

統計学検討には、二元配置の反復測定分散分析 [因子 : Stage (baseline と drug administration) × Dose (プラセボ、低用量、中等用量)] を用いた。各スペクトルパワーが正規分布を示さない場合は、事前に平方根処理した結果に対して分散分析を行った。交互作用が認められた場合を最も有意な相違が生じたと判断した。分散分析にて統計学的有意差が認められた場合は、全ての対比



較のために Student-Newman-Keuls test を post hoc 検定として用いた。いずれの場合も、検定の有意水準を 0.05 とした。なお、以上の統計学検討には PC 搭載の市販統計ソフトウェア (SigmaStat3.1 : Systat Software, Inc., Chicago, IL, USA) を使用した。データは全て平均値±標準誤差として表した。

## 結果

各種薬剤投与量における循環および呼吸動態の区間平均値 (n=12) を表 2 に示す。なお、筋電図の干渉により baseline での BIS 値が安定しなかった被験者 2 名の BIS データは解析から除外した (BIS 値のみ n=10)。

心拍数はデクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量) により baseline と比較して有意に低下した (交互作用 : ANOVA  $P < 0.001$ )。収縮期血圧および拡張期血圧はデクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量) により baseline およびプラセボと比較して有意に低下した (交互作用 : 収縮期; ANOVA  $P < 0.001$ , 拡張期;  $P < 0.005$ )。経皮的動脈血酸素飽和度と呼吸数はいずれの用量でも有意な変化を示さなかった。鎮静度の OAA/S スケールは中等用量デクスメデトミジン投与により baseline およびプラセボと比較して有意に低下した (交互作用 : ANOVA  $P < 0.008$ )。一方、BIS 値は有意な変化を示さなかった。

周波数解析と伝達関数解析による循環調節機能の結果を表 3 と図 5 に示す。

高周波数帯域における血圧変動 ( $HF_{SAP}$ ) は、デクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量) により baseline およびプラセボと比較して有意に増加した (交互作用 : ANOVA  $P = 0.005$ )。その一方で、高周波数帯域における R-R 間隔変動 ( $HF_{RR}$ ) は有意な変化を示さなかった。それらの変化に伴って、圧受容器反射の速い成分を示す高周波数帯域での伝達関数 Gain ( $Gain_{HF}$ ) はデクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量) により baseline およびプラセボと比較して有意に低下した (交互作用 : ANOVA  $P = 0.007$ )。以上の高周波数帯域での各指標の結果において、低用量と中等用量との間には有意な差を認めなかった。

低周波数帯域における血圧変動 ( $LF_{SAP}$ ) はデクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量) により **baseline** およびプラセボと比較して有意に低下した (交互作用 : ANOVA  $P < 0.001$ )。さらに低周波数帯域における **R-R** 間隔変動 ( $LF_{RR}$ ) も中等用量デクスメデトミジン投与により **baseline** およびプラセボと比較して有意に低下した (交互作用 : ANOVA  $P < 0.021$ )。それらの変化に伴って、圧受容器反射の遅い成分を示す低周波数帯域における伝達関数 **Gain** ( $Gain_{LF}$ ) は中等用量デクスメデトミジン投与により **baseline** およびプラセボと比較して有意に増加した (主効果・Stage : ANOVA  $P = 0.027$ )。Coherence は全ての用量で 0.5 以上を示し、Phase は全ての用量で有意な変化を示さなかった。

## 考察

これまで、デクスメデトミジンが「血圧低下に対する心拍増加反応」に及ぼす影響の研究結果は一致していない<sup>18)・20)</sup>。一般にデクスメデトミジンは交感神経を抑制し副交感神経を相対的に優位にすることにより血圧と心拍数を低下させるため、このような循環動態において一過性の更なる血圧低下が生じた際、循環調節機能は減弱すると考えられる。そのため、当研究グループの Kato ら<sup>20)</sup>は、デクスメデトミジンは血圧低下に対する循環調節機能を減弱させると仮説を立て、大腿カフ急速解除法により急速な血圧低下を生じさせた際の心拍増加反応を評価している。その結果、急速な血圧低下に対する心拍増加反応はデクスメデトミジンにより減弱すると結論付けている。一方、ニトルプルシドを用いた‘緩徐な’血圧低下に対する心拍増加反応を評価した Ebert ら<sup>18)</sup>と Hogue ら<sup>19)</sup>の研究では、その心拍増加反応にはデクスメデトミジンは影響を及ぼさないと結論付けている。これら3つの先行研究では、血圧の低下速度が異なるため、この血圧低下速度の相違がデクスメデトミジンの「血圧低下に対する心拍増加反応」に関する結果の乖離を生じさせていると考えられる。本研究では、デクスメデトミジンは急速な血圧変化に対する心拍増加反応を減弱させるが、緩徐な血圧変化に対する心拍反応は減弱させないという仮説をたて、その検証のため、周波数解析及び伝達関数解析を用いて実験を行った。

本研究では動脈圧受容器心臓反射機能を評価するため、血圧変動と R-R 間隔変動に対して周波数および伝達関数解析を用いた。周波数解析により、血圧と心拍の各変動波形を「遅い波＝低周波数帯域」と「速い波＝高周波数帯域」に

分離することが出来る。伝達関数とはシステム（本研究の場合は中枢神経）への入力を出力に変換する関数であり、動脈圧受容器心臓反射の場合は血压変動という入力を心拍変動という出力に変換する中枢神経の処理機能がそれに相当する<sup>24)</sup>。本研究では、周波数解析及び伝達関数解析により、入力である血压変動から出力である R-R 間隔変動への伝達の程度（伝達関数 Gain）を数値化し、動脈圧受容器心臓反射の評価指標としている<sup>21),24),35),36)</sup>。この解析により、動脈圧受容器心臓反射機能の速い成分と遅い成分を同時に評価した。

本研究結果において高周波数帯域での R-R 間隔変動はデクスメデトミジン投与により変化しなかった。一般に、この高周波数帯域での R-R 間隔変動パワーは睡眠中に増加し<sup>22),23)</sup>、硫酸アトロピン（副交感神経遮断薬）投与で低下することから<sup>37)</sup>、心臓副交感神経活動を反映するとされている。そのため、デクスメデトミジンは心臓副交感神経活動には有意な影響を及ぼさないと考えられ、心拍変動の周波数解析からデクスメデトミジンが自律神経活動に及ぼす影響を調査した過去の報告と一致する<sup>19)</sup>。一方で、高周波数帯域での血压変動（圧受容器反射弓における入力）はデクスメデトミジン投与で有意に増加した。この高周波数帯域での血压変動は、主に呼吸による機械運動により生じていること<sup>22)</sup>から、デクスメデトミジン投与によって容量血管の拡張による相対的な静脈還流量の低下が起こり、その結果増強された呼吸性胸腔内圧変動によって生じたものと考えられた。しかし、周波数解析による血压変動と心拍（R-R 間隔）変動の生理学的特性に関しては議論のあるところであり、メカニズムに関して詳細は不明であるが、高周波数帯域での血压変動から心拍変動への伝達の程度

(伝達関数 Gain) は、デクスメデトミジンにより有意に低下していた。つまり、急速な血圧変化に対する心拍反応は減弱したことを示唆し、動脈圧受容器心臓反射の速い成分を低下させたと考えられた。一般に、副交感神経の伝達速度は交感神経と比較し速いため、この圧受容器反射の速い成分には副交感神経が主に関与していると考えられている<sup>21),24),35),36)</sup>。デクスメデトミジンが調節メカニズムに及ぼす影響に関して本研究結果からは明らかにすることは困難だが、デクスメデトミジンが急速な血圧変化に対する心拍反応を減弱させている可能性を示唆し、Kato ら<sup>20)</sup>の先行研究の結果を裏付けるものと考えられた。

一方、低周波数帯域では血圧変動、R-R 間隔変動共にデクスメデトミジンで有意に低下した。低周波数帯域の生理学特性は、高周波数帯域より更に複雑であるが、低周波数帯域は交感神経活動を主に反映するとされており<sup>22),23)</sup>、一般にデクスメデトミジンが交感神経抑制作用を有することと一致する<sup>8),13)</sup>。また、血圧変動から心拍 (R-R 間隔) 変動への伝達関数 Gain は、低用量デクスメデトミジンでは変化せず、中等用量デクスメデトミジンで有意に増加した。この結果は、緩徐な血圧変化に対する心拍反応には影響を及ぼさないか、さらには圧受容器反射機能の遅い成分を増強させることを示唆した。そして、血管作動薬投与によって緩徐な血圧低下に対する心拍増加反応を評価した過去の研究結果とも矛盾しない<sup>18),19)</sup>。

このように、デクスメデトミジンが動脈圧受容器心臓反射機能に及ぼす影響は複雑であるが、デクスメデトミジンは急速な血圧変化に対する心拍反応と緩徐な血圧変化に対する心拍反応には異なる影響を及ぼすことが本研究結果から

示唆された。

本研究の主な限界は、複雑なシステムである自律神経性循環調節を心臓や動脈血管等の標的臓器を通して現れた生理学的数値によって評価しているという点である。つまり、血圧変動や R-R 間隔変動は自律神経活動の間接的な指標に過ぎず、覚醒レベル（ノルアドレナリンとセロトニンとのバランス）や呼吸状態、心臓及び動脈血管の反応等の様々な要素の影響を受ける<sup>22)</sup>。

血圧や心拍数の区間平均の変化は動脈圧受容器心臓反射に影響を及ぼす。一般的には、血圧や心拍数における区間平均の変化は動脈受容器心臓反射の「静的な刺激 - 反応曲線（シグモイドカーブ）」の動作点（オペレーティング・ポイント）の移動、曲線自体のシフト、曲線の傾きの変化などを導く。本研究ではデクスメデトミジン投与により血圧と心拍数が低下したことから「静的な刺激 - 反応曲線」に何がしかの変化が起こっているはずである。しかし本研究では「静的な刺激 - 反応曲線」の変化が生じたかどうかは明らかにすることは出来なかった。

本研究のプロトコルの限界は、デクスメデトミジンの脳循環に及ぼす作用の先行研究<sup>38)</sup>に続く追加解析の研究のため、実験前に圧受容器反射の指標における統計学的パワー解析を行っていないことである。サンプルサイズが小さくなった結果、本研究は低用量デクスメデトミジンと中等用量デクスメデトミジンとの有意差を示すことが出来なかった可能性がある（Type II エラー）。また、本研究では低用量と中等用量のみの設定濃度で実験を行った。この設定濃度は、臨床使用に推奨された濃度（中等用量）とその半量（低用量）としている。Ebert

らの報告<sup>18)</sup>にあるように、高濃度による高度徐脈や急激な血圧上昇等の発現により循環動態の不安定が生じる可能性があったため、高用量は設定しなかった。一方、低濃度からも有効な鎮静を得られるという報告から<sup>32)</sup>、特に全身麻酔薬との併用時<sup>39)</sup>や高齢者<sup>40)</sup>に投与する際には、中等用量より低い濃度も頻繁に使用されている。そのため、本研究では、中等用量とその半量を設定し、実験を実施したが、デクスメデトミジンが「血圧変化に対する心拍反応」に及ぼす濃度依存性を明らかにすることは出来なかった。しかしながら、臨床使用濃度の半量でさえ、急速な血圧変化に対する心拍反応を減弱させることが示唆されたことは、臨床使用時において循環動態の維持における重要な情報と考えられた。

#### 臨床的意義

デクスメデトミジンは集中治療室での鎮静に主に使用されている。一般的に、集中治療室の患者は循環・呼吸等が不安定な場合が多く、このような患者に対して使用する鎮静薬の循環系への影響の把握は重要である。本研究結果から、デクスメデトミジンによる鎮静は、低濃度でさえ急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能を減弱させることが示唆された。つまり、デクスメデトミジン鎮静中は、体位変換時や気管内吸引等の刺激による数秒から数十秒で生じる急速な血圧変化が、過大になったり遷延したりする可能性があると考えられ、注意を要する。特に、麻酔・鎮静中のバイタルサインの測定・記録は数分おきが一般的であり、このような場合の変化は見逃されがちとなるため頻回な血圧測定や連続血圧モニターも考慮すべきと考えられた。



## まとめ

本研究では周波数解析および伝達関数解析を用いてデクスメドミジンが動脈圧受容器心臓反射機能に及ぼす効果を分析した。その結果、デクスメドミジンは急速な血圧変化に対する動脈圧受容器心臓反射機能と緩徐な血圧変化に対する圧受容器反射に対して異なる影響を及ぼし、緩徐な血圧変化に対する心拍反応は維持もしくは増強する一方、急速な血圧変化に対する心拍反応は減弱すると結論した。

この研究成果より、デクスメドミジン使用時には、急速な血圧変化に対しより注意深く管理することが必要と思われた。

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を頂いた麻酔科学系麻酔科学分野主任教授小川節郎先生に深謝いたします。

また実験やデータ解析を行った際に多くの知識や示唆を頂いた社会医学系衛生学分野主任教授岩崎賢一先生、小川洋二郎助教並びに社会医学系衛生学分野・麻酔科学系麻酔科学分野の皆様にご感謝します。

最後に実験の際に被験者を快く引き受けてくださった皆様にご感謝し、謝辞と代えさせていただきます。

表 1 : OAA/S スケール

OAA/S スケール (5:覚醒 1:深い眠り)

5: 通常の呼びかけに反応、発音明瞭、表情通常、眼瞼下垂なし
4: 通常の呼びかけに鈍く反応、発音不明瞭、表情やや弛緩、眼瞼下垂気味
3: 大声または繰り返しの呼びかけで反応、ろれつが回らないか遅い、 表情著明に弛緩、著明な眼瞼下垂
2: 突っつくかゆすると反応、発音はわずかに音がわかる程度
1: 突っついてゆすっても反応しない

表 2 : 循環および呼吸状態の区間平均値

	Placebo		Low-DEX		Moderate-DEX	
	Baseline	Drug Administration	Baseline	Drug Administration	Baseline	Drug Administration
HR (beats/min)	59±2	58±2	61±1	53±2*	60±3	53±2*
SAP (mmHg)	114±3	117±4	113±3	98±3*,#	117±3	102±3*,#
DAP (mmHg)	58±1	62±3	56±1	51±1#	61±2	54±2*,#
SpO <sub>2</sub> (%)	98±0	98±0	98±0	97±0	98±0	97±0
Resp-R (breath/min)	13±1	13±1	12±1	13±1	12±1	14±1
OAA/S scale	4.8±0.1	4.7±0.2	4.8±0.0	4.3±0.3	4.8±0.1	3.3±0.2*,#
BIS (注)	84±2	86±2	88±1	84±2	86±3	78±2

Low-DEX : 低用量デクスメデトミジン、Moderate-DEX : 中等用量デクスメデトミジン、HR (heart rate) : 心拍数、SAP (systolic arterial blood pressure) : 収縮期血圧、DAP (diastolic arterial blood pressure) : 拡張期血圧、SpO<sub>2</sub> (arterial oxygen saturation) : 経皮的酸素飽和度、Resp-R (respiratory rate) : 呼吸数、OAA/S scale : modified Observer`s Assessment of Alertness / Sedation scale、BIS : Bispectral Index, \* :  $P < 0.05$  (vs. each baseline), # :  $P < 0.05$  (vs. placebo in drug administration)。

(注) BIS の項目でのみ被験者数が 10 名の平均値である (他は 12 名)。

表 3 : 自律神経活動および動脈圧受容器反射機能

	Placebo		Low-DEX		Moderate-DEX	
	Baseline	Drug Administration	Baseline	Drug Administration	Baseline	Drug Administration
HF <sub>SAP</sub> (mmHg)	1.2±0.2	1.1±0.3	1.6±0.3	3.9±0.7* #	1.4±0.3	4.0±0.7* #
HF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	1950±813	2055±1023	1235±341	1567±600	1937±646	2088±900
Gain-HF (ms/mmHg)	30.1±5.7	29.2±6.0	21.5±2.7	14.5±2.3* #	29.0±4.9	16.6±3.8* #
LF <sub>SAP</sub> (mmHg)	6.7±1.0	7.7±1.4	5.5±0.7	1.9±0.7* #	6.0±1.0	0.6±0.1* #
LF <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	1592±491	2856±955*	983±181	1291±786#	1963±508	932±398* #
Gain-LF (ms/mmHg)	15.3±3.1	17.2±3.1	12.2±0.8	16.5±1.4*	20.1±4.4	26.0±4.7* #

HF<sub>SAP</sub> (systolic arterial pressure variability in the high-frequency range)

: 高周波数帯域における収縮期血圧変動

HF<sub>RR</sub> (R-R interval variability in the high-frequency range)

: 高周波数帯域における心拍 (R-R 間隔) 変動

Gain-HF (transfer function gain in the high-frequency range)

: 高周波数帯域における伝達関数の Gain

LF<sub>SAP</sub> (systolic arterial pressure variability in the low-frequency range)

: 低周波数帯域における収縮期血圧変動

LF<sub>RR</sub> (R-R interval variability in the low-frequency range)

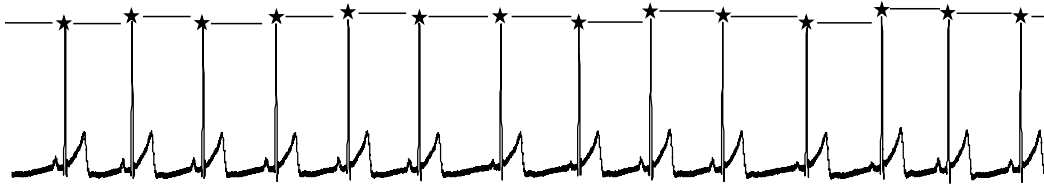
: 低周波数帯域における心拍 (R-R 間隔) 変動

Gain-LF (transfer function gain in the low-frequency range)

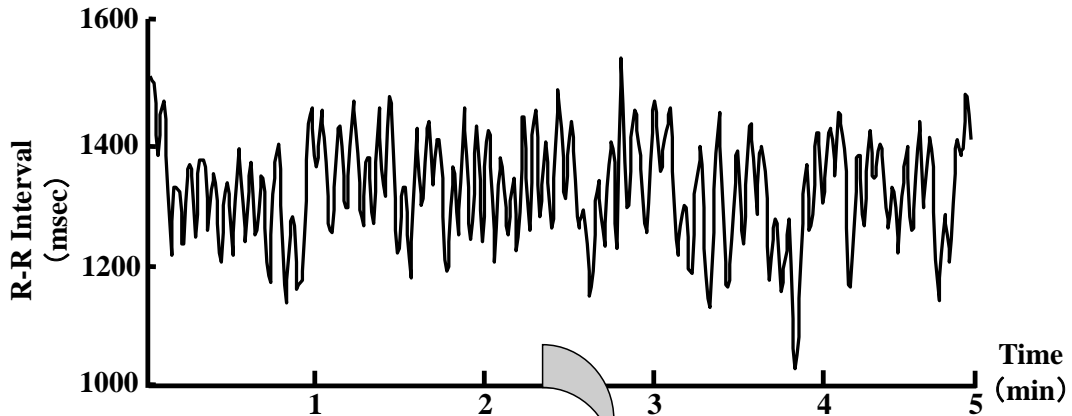
: 低周波数帯域における伝達関数の Gain

Low-DEX : 低用量デクスメデトミジン、Moderate-DEX : 中等用量デクスメデトミジン、\* :  $P < 0.05$  (vs. each baseline), # :  $P < 0.05$  (vs. placebo in drug administration)。

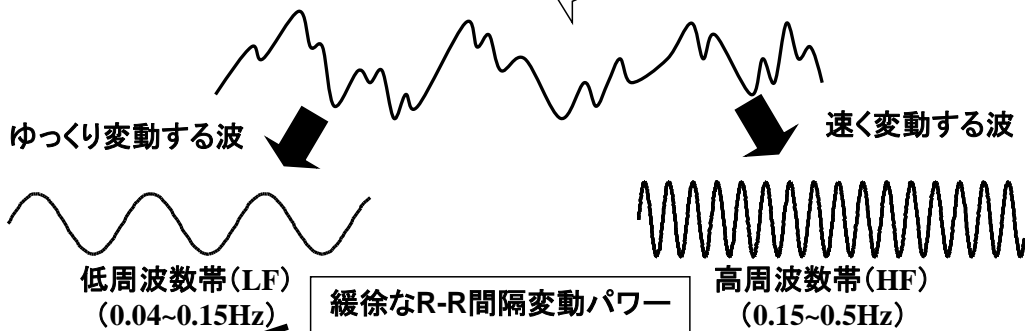
①. 心電図



②. 心電図波形から一心拍ごとのR-R間隔を5分間分プロットした時系列波形



③. R-R間隔の時系列波形 (模式図)



④. パワースペクトラル密度

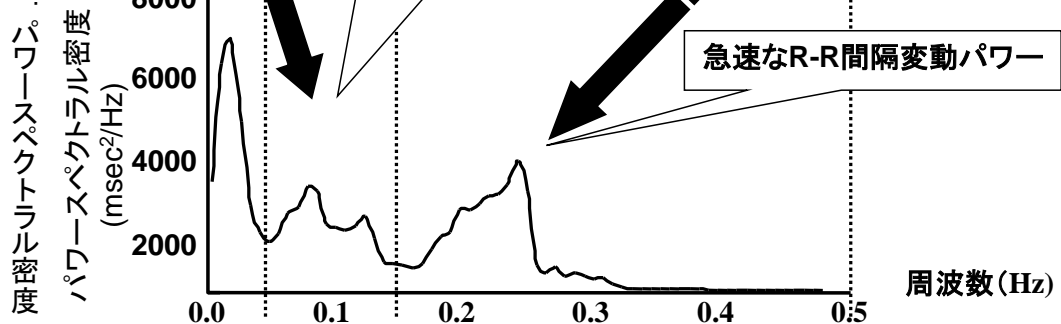
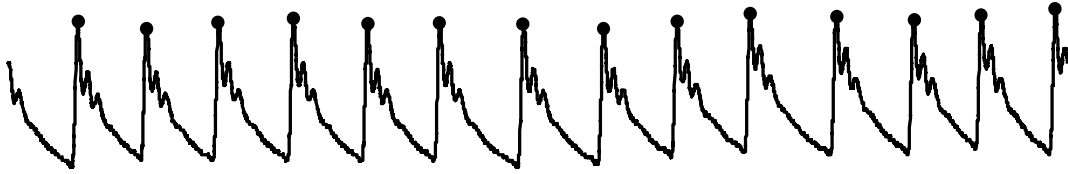
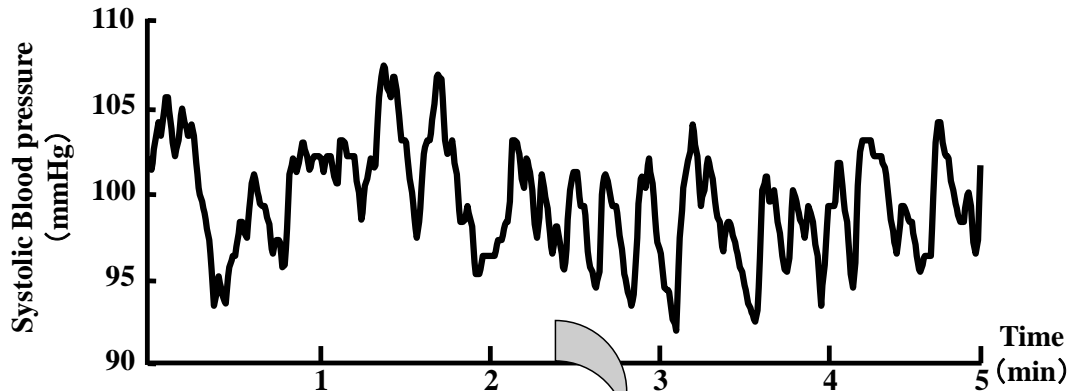


図 1 : 心拍 (R-R 間隔) 変動に対する周波数解析の手順

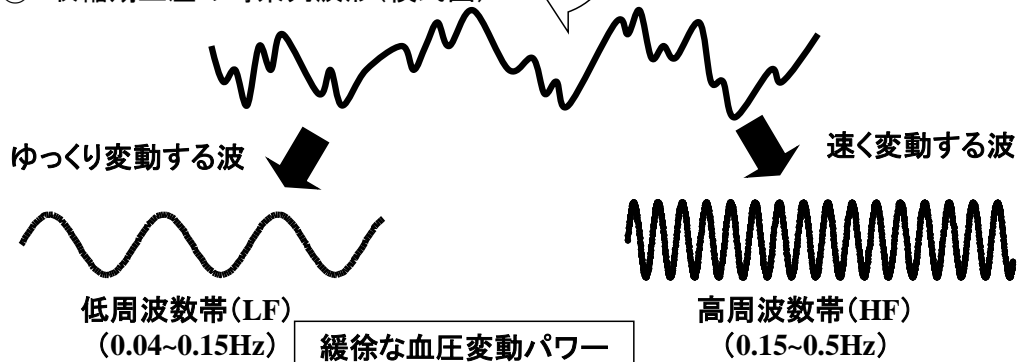
①. 動脈圧波形



②. 動脈圧波形から一心拍ごとの収縮期血圧を5分間分プロットした時系列波形



③. 収縮期血圧の時系列波形(模式図)



④.

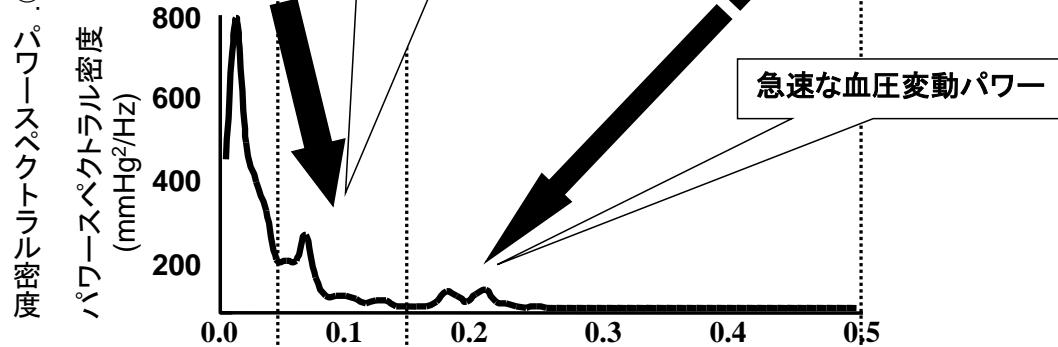


図 2 : 血圧変動に対する周波数解析の手順

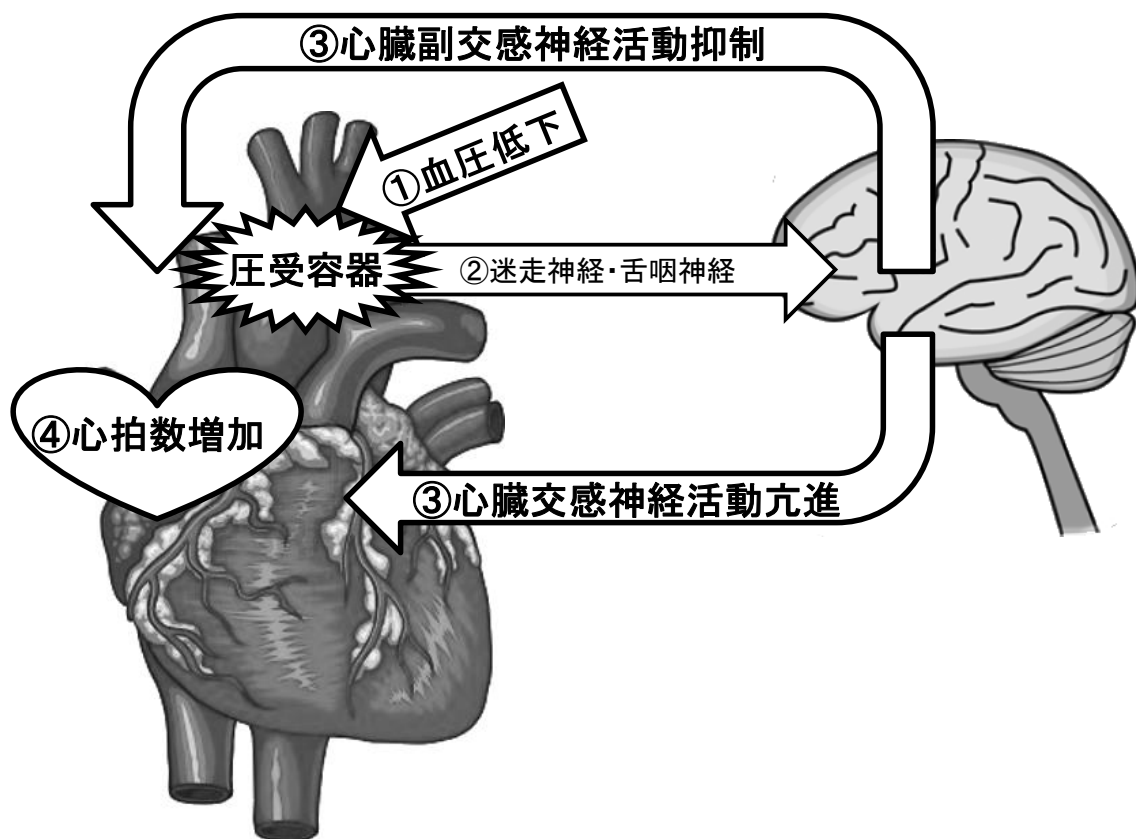


図 3 : 動脈圧受容器心臓反射の模式図



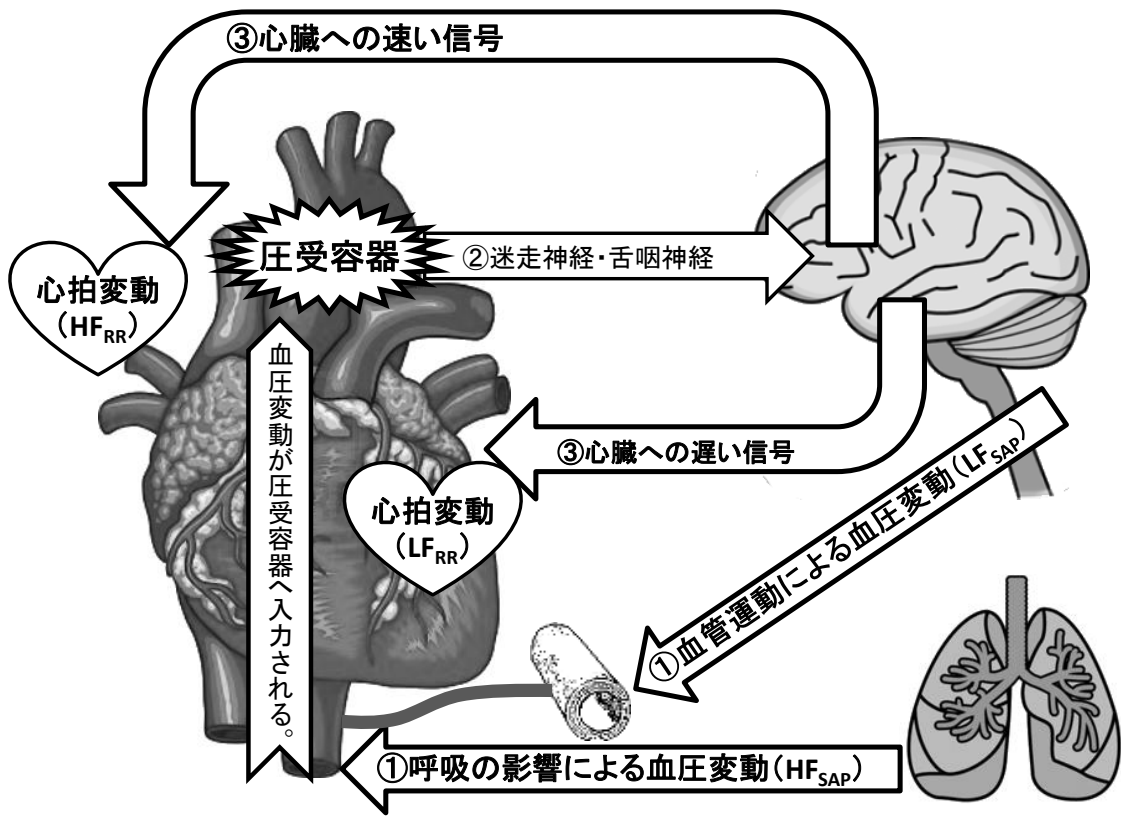


図 4：周波数・伝達関数解析による動脈圧受容器心臓反射の評価法

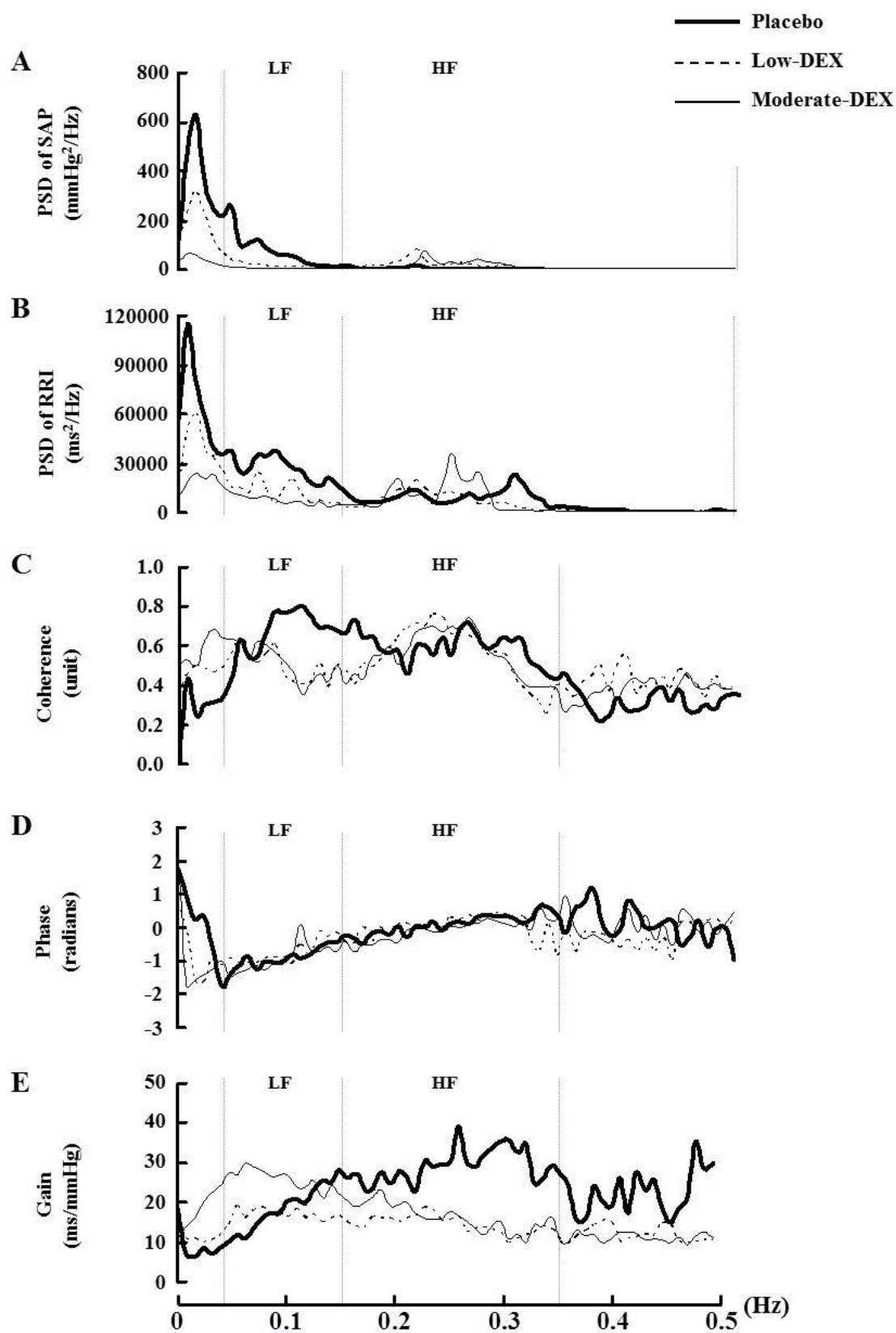


図 5 : パワースペクトラル密度と伝達関数解析

## 図説

### 図 1：心拍（R-R 間隔）変動に対する周波数解析の手順

- ① 心電図
- ② 心電図から求めた一心拍毎の R-R 間隔を 5 分間プロットした時系列波形。
- ③ R-R 間隔の時系列波形（模式図）に周波数解析を施し、遅い波（低周波数帯域）と速い波（高周波数帯域）に分離・抽出したイメージ。
- ④ 実際に②の時系列データ波形に周波数解析を施し求めた心拍（R-R 間隔）の変動パワースペクトラル密度。特徴的な“山”が低周波数帯域と高周波数帯域に出来る。

### 図 2：血圧変動に対する周波数解析の手順

- ① 動脈圧波形
- ② 動脈圧波形から求めた一心拍毎の収縮期血圧を 5 分間プロットした時系列波形。
- ③ 収縮期血圧の時系列波形（模式図）に周波数解析を施し、遅い波（低周波数帯域）と速い波（高周波数帯域）に分離・抽出したイメージ。
- ④ 実際に②の時系列データ波形に周波数解析を施し求めた収縮期血圧の変動パワースペクトラル密度。特徴的な“山”が低周波数帯域と高周波数帯域に出来る。

### 図 3 : 動脈圧受容器心臓反射の模式図

動脈圧受容器心臓反射とは、血圧変化を大動脈弓と頸動脈洞にある圧受容器が感知し、心拍数を変化させることで血圧を維持する循環反射機能である。例えば、①血圧が低下した場合、②その低下を圧受容器が感知し、その情報は副交感神経（舌咽神経・迷走神経）経由で中枢（延髄）に届けられる。その結果、③心臓交感神経活動の亢進と心臓副交感神経活動の抑制が起こり、④心拍数を上昇させ血圧を維持する反射が生じる。

### 図 4 : 伝達関数解析による動脈圧受容器心臓反射の評価法

- ④ 呼吸の影響（主に静脈灌流の変動による前負荷の増減）（ $HF_{SAP}$ ）や血管運動（ $LF_{SAP}$ ）によって血圧が変動する。
- ⑤ それを頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容器が感知し、受容器からの信号が副交感神経経由で中枢（延髄）に届けられる。
- ⑥ 中枢は副交感神経および交感神経を介して心臓に信号（速い信号と遅い信号）を送り、心拍数を変動させる（ $HF_{RR}$ 、 $LF_{RR}$ ）。

このため、入力である血圧変動（ $HF_{SAP}$  と  $LF_{SAP}$ ）と出力である心拍変動（ $HF_{RR}$  と  $LF_{RR}$ ）の関係を各周波数帯域ごとに伝達関数解析により評価することで動脈圧受容器心臓反射機能を“速さ別”に評価することが出来る。

### 図 5 : パワースペクトラル密度と伝達関数解析

太実線 (Placebo) : プラセボ、点線 (Low-DEX) : 低用量デクスメトミジン、

細実線 (Moderate-DEX) : 中等用量デクスメデトミジン、LF (low-frequency range) : 低周波数帯 (0.04~0.15Hz)、HF (high-frequency range) : 高周波数帯 (0.15~0.5Hz もしくは 0.15~3.5Hz)。

A. PSD of SAP (power spectral density of systolic arterial pressure) : 収縮期血圧変動のパワースペクトラル密度。「急速な変化を示す高周波数帯域 (HF) の血圧変動デクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量とも) により増加した一方、緩徐な変化を示す低周波数帯域 (LF) の血圧変動はデクスメデトミジン投与 (低用量・中等用量とも) により低下した。」

B. PSD of RRI (power spectral density of R-R interval) : は心拍 (R-R 間隔) 変動のパワースペクトラル密度。「急速な変化を示す高周波数帯域 (HF) の心拍 (R-R 間隔) 変動はデクスメデトミジン投与 (低用量、中等用量とも) により変化を認めなかった一方、緩徐な変化を示す低周波数帯域 (LF) の心拍 (R-R 間隔) 変動はデクスメデトミジン投与 (低用量・中等用量とも) により低下した。」

C. Coherence : 血圧変動と脳血流変動の相関性を示す指標。臨床上、0.4 以上であれば伝達関数 Gain を評価指標として用いることの信頼性が高くなる。

「全ての Dose において高周波数帯域および低周波数帯域の Coherence は 0.4 以上であった。」

D. Phase : 血圧変動と脳血流変動の位相 (時間的ズレ) を示す指標。「高周波数帯域および低周波数帯域の Phase はデクスメデトミジン投与により変化を認めなかった。」

E. Gain (伝達関数 Gain) : 血圧変動から心拍 (R-R 間隔) 変動への伝達の程度を示す指標。血圧の変動量 1 (mmHg) に対する R-R 間隔の変動量 (ms) として表し、動脈圧受容器心臓反射機能を最も端的に反映している。値が小さいほど、反射機能が抑制されたと解釈できる。「急速な変化を示す高周波数帯域での伝達関数 Gain (圧受容器反射の急速な成分) はデクスメデトミジン投与により有意な低下を認めた。一方、低周波数帯域での伝達関数 Gain (圧受容器反射の緩徐な成分) は低用量デクスメデトミジンでは変化なく中等用量デクスメデトミジンで有意な増加を認めた。」

## 引用文献

- 1) Kunisawa T, Nagashima M, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H. Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports. *J Anesth.* 2010; 24:789-92.
- 2) Turan A, Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Ozkan S, Koyuncu O, Dağlı G. Dexmedetomidine: an alternation for epidural anesthesia in tension-free vaginal-tape surgery. *J Anesth.* 2011; 25:386-91.
- 3) Venn M, Newman J, Grounds M. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2003; 29:201-7.
- 4) 林 行雄.  $\alpha 2$  アゴニストの基礎 - 歴史的背景を含めて -. *日本臨床麻酔学会誌.* 2007; 27:110-6.
- 5) Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg.* 1982; 61:741-5.
- 6) Ghignone M, Calvillo O, Quintin L, Caple S, Kozody R. Haemodynamic effects of clonidine injected epidurally in halothane-anaesthetized dogs. *Can J Anaesth.* 1987; 34:46-50.
- 7) Maze M, Birch B, Vickery RG. Clonidine reduces halothane MAC in rats. *Anesthesiology.* 1987; 67:868-9.
- 8) Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology.* 1992; 77:1134-42.

- 9) Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central alpha-2 adrenoceptors. *Anesthesiology*. 1989; 71:75-9.
- 10) Nagasaka H, Yaksh TL. Pharmacology of intrathecal adrenergic agonists: cardiovascular and nociceptive reflexes in halothane-anesthetized rats. *Anesthesiology*. 1990; 73:1198-207.
- 11) Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha 2 adrenergic receptor. *Anesthesiology*. 1988; 69:818-23.
- 12) Segal IS, Vickery RG, Maze M. Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989; 85:55-9.
- 13) 武田 純三、小坂橋 俊哉・編 デクスメデトミジンの使い方—基礎と応用、真興交易（株）医書出版部、東京 2007.
- 14) Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992; 77:1125-33.
- 15) Kaynar A, Kelsaka E, Karakaya D, Sungur M, Baris S, Demirkaya M, Sarihasan B, Baysal K. Effects of different doses of remifentanyl infusion on hemodynamics and recovery in children undergoing pediatric diagnostic cardiac catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25:660-4.
- 16) Siddappa R, Riggins J, Kariyanna S, Calkins P, Rotta AT. High-dose



- dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21:153-8.
- 17) Yuen VM, Hui TW, Irwin MG, Yao TJ, Wong GL, Yuen MK. Optimal timing for the administration of intranasal dexmedetomidine for premedication in children. *Anaesthesia.* 2010; 65:922-9.
- 18) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.* 2000; 93:382-94.
- 19) Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology.* 2002; 97:592-8.
- 20) Kato J, Ogawa Y, Kojima W, Aoki K, Ogawa S, Iwasaki K. Cardiovascular reflex responses to temporal reduction in arterial pressure during dexmedetomidine infusion: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2009; 103:561-5.
- 21) Iwasaki K, Zhang R, Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Reduced baroreflex control of heart period after bed rest is normalized by acute plasma volume restoration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287:R1256-62.
- 22) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995; 25:1276-86.

- 23) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043-65.
- 24) Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol*. 1991; 261:H1231-45.
- 25) Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS: Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 1969; 39: 48-54.
- 26) Pickering TG, Gribbin B, Sleight P. Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovasc Res*. 1972; 6:277-83.
- 27) Fritsch JM, Charles JB, Bennett BS, Jones MM, Eckberg DL. Short-duration spaceflight impairs human carotid baroreceptor-cardiac reflex responses. *J Appl Physiol*. 1992; 73:664-71.
- 28) Ogoh S, Yoshiga CC, Secher NH, Raven PB. Carotid-cardiac baroreflex function does not influence blood pressure regulation during head-up tilt in humans. 2006; *J Physiol Sci*. 2006; 56: 227-33.
- 29) Williamson JW, Mitchell JH, Olesen HL, Raven PB, Secher NH. Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. *J Physiol*. 1994; 475:351-7.
- 30) Zhang R, Behbehani K, Crandall CG, Zuckerman JH, Levine BD.

Dynamic regulation of heart rate during acute hypotension: new insight into baroreflex function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H407-19

31) Arain SR, Ebert TJ. The efficacy, side effects, and recovery characteristics of dexmedetomidine versus propofol when used for intraoperative sedation.

*Anesth Analg.* 2002; 95:461-6.

32) Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions.

*Anesth Analg.* 2000; 90: 699-705.

33) Dietrich A, Riese H, van Roon AM, van Engelen K, Ormel J, Neeleman J, Rosmalen JG. Spontaneous baroreflex sensitivity in (pre)adolescents. *J Hypertens.* 2006; 24:345-52.

34) Pinna GD, Maestri R. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method. *Med Biol Eng Comput.* 2002; 40:79-84

35) Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, Shibata S, Otsubo A, Kato J, Iwasaki K. Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci.* 2008; 143:46-52.

36) Triedman JK, Cohen RJ, Saul JP. Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension.* 1993; 21:236-47.

37) Iwasaki K, Suzuki H, Saeki S, Mase K, Ogawa S, Hirayanagi K, Yajima K. Parasympathetic nervous activity after administration of atropine and

- neostigmine using heart rate spectral analysis. *J Anesth.* 1997; 11:22-6.
- 38) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, Kojima W, Kato J, Ogawa S. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology.* 2008; 109:642-50.
- 39) Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth.* 2006; 97:658-65.
- 40) 大塚 みき子. 認知症高齢患者に対する術後デクスメデトミジンの使用. 麻酔. 2012; 61:379-83.

# 研究業績

## 顥原 徹

1	発表	①一般発表	59
		②特別発表	1
2	論文	① 原著論文	1
		②□症例報告	5 (共 5)
		③□総説	3
3	著書		1

以上

## 1 発表

### ① 一般発表

1. 穎原徹, 近藤英司, 三枝宏彰, 石黒芳紀, 福家伸夫, 森田茂穂 :  
急性心筋梗塞2ヶ月後に幽門側胃切除を施行した症例, 第12回日本臨床麻酔学会総会, 千葉, 1992年10月
2. 穎原徹, 渋谷健司, 森田茂穂, 石井健, 小澤みどり, 福家伸夫  
: 診断、治療に難渋したウイルス性肺炎の一症例, 第11回日本蘇生学会総会, 福岡, 1992年11月
3. 穎原徹, 猿谷昌司, 森田茂穂, 石井健, 福家伸夫 : 穂持続血液ガスモニタリング(PB3300)の使用経験, 第15回日本人工呼吸学会総会, 愛知, 1993年7月
4. 穎原徹, 斉藤勇人, 南部隆, 林隆之, 三枝宏彰, 福家伸夫, 森田茂穂 :  
閉鎖循環麻酔: 予測をもとにした麻酔維持の試み, 第13回日本臨床麻酔学会総会, 滋賀, 1993年11月
5. 穎原徹, 小澤みどり, 福家伸夫, 石井健, 宇野幸彦, 徳竹修一, 森田茂穂 :  
ミコナゾール膀胱洗浄が原因と疑われる心室性不整脈の1例, 第2回日本集中治療学会関東甲信越地方会, 千葉 1993年12月
6. 福家伸夫, 石井健, 小沢みどり, 宇野幸彦, 徳竹修一, 穎原徹, 森田茂穂 :  
経過の異なる3例の覚醒剤中毒, 第2回日本集中治療学会関東甲信越地方会, 1993年12月
7. 福家伸夫, 宇野幸彦, 小沢みどり, 徳竹修一, 穎原徹, 森田茂穂 : 重

- 症患者の検査搬送時の問題検討. 第5回千葉 Critical Care Medicine 研究会, 千葉, 1993年12月
8. 徳竹修一, 福家伸夫, 宇野幸彦, 小沢みどり, 顥原徹, 照井克生, 森田茂穂 : 周産期重症患者の検討, 第5回千葉 Critical Care Medicine 研究会, 千葉, 1993年12月
9. 宇野幸彦, 福家伸夫, 照井克生, 小沢みどり, 徳竹修一, 顥原徹, 森田茂穂, 梁善光 : 原発性肺高血圧症妊婦の1例, 第9回千葉集中治療研究会, 千葉, 1994年1月
10. 福家伸夫, 小沢みどり, 宇野幸彦, 徳竹修一, 顥原徹, 森田茂穂 : ICUにおける筋弛緩モニタリング, 第9回千葉集中治療研究会, 千葉, 1994年1月
11. Niimi Y, Morita S, Nakanishi H, Ehara T, Watanabe T, Yamamoto S : Usefulness of nitroglycerin echocardiography following anesthetic induction of the patients undergoing coronary artery bypass grafting. 12<sup>th</sup> Annual Symposium. Clinical Update in Anesthesiology and Advances in Techniques of Cardiopulmonary Bypass, USA, 1, 1994
12. 小沢みどり, 福家伸夫, 宇野幸彦, 徳竹修一, 顥原徹, 森田茂穂 : 腎不全時のアルベカシンの薬動態, 第21回日本集中治療学会, 愛知, 1994年2月
13. 顥原徹, 澤智博, 中西英世, 生方英一, 宇野幸彦, 福家伸夫, 森田茂

- 穂 : 間質性肺炎をきたした有機リン中毒の 1 例, 第 37 回日本救急医学会関東甲信越地方会, 神奈川, 1994 年 6 月
- 1 4. 中西英世, 澤智博, 穎原徹, 生方英一, 宇野幸彦, 福家伸夫, 森田茂穂 : 遅発性膀胱破裂の 1 例, 第 37 回日本救急医学会関東甲信越地方会, 神奈川, 1994 年 6 月
- 1 5. 澤智博, 中西英世, 穎原徹, 生方英一, 宇野幸彦, 福家伸夫, 森田茂穂 : 胆石陥頓による DOA の 1 例, 第 37 回日本救急医学会関東甲信越地方会, 神奈川, 1994 年 6 月
- 1 6. 穎原徹, 福家伸夫, 生方英一, 宇野幸彦, 中西英世, 森田茂穂 : 来院時心肺停止 (DOA) 症例の原因疾患の検討, 第 22 回日本救急医学会総会, 東京, 1994 年, 11 月
- 1 7. 後藤隆久, 森田茂穂, 福家伸夫, 宇野幸彦, 中西英世, 穎原徹 : 重症患者院内搬送時の呼吸循環の変化, 第 22 回日本救急医学会総会, 東京, 1994 年, 11 月
- 1 8. 澤智博, 森田茂穂, 宇野幸彦, 生方英一, 穎原徹, 中西英世, 福家伸夫 : 来院時心肺停止 (DOA) 症例の原因疾患の検討, 第 22 回日本救急医学会総会, 東京, 1994 年, 11 月
- 1 9. 照井克生, 森田茂穂, 徳竹修一, 宇野幸彦, 生方英一, 穎原徹, 中西英世, 福家伸夫 : 当院における周産期重症緊急症例の検討, 第 22 回日本救急医学会総会, 東京, 1994 年, 11 月
- 2 0. 穎原徹, 山田龍太郎, 山内賢二, 菅裕子, 白土辰子, 内山正教 :



外傷後、胸背部痛の増悪を来した左房粘液腫の一症例 : 第 18 回日本  
麻酔・薬理学会総会, 東京, 1996 年 6 月

2 1. 山田龍太郎, 穎原徹, 田中博之, 山内賢二, 白土辰子, 内山正教 :  
腰部脊柱管狭窄症の下肢痛, しびれに牛車腎気丸と VB12(メコバラミン)  
との併用療法は有効か, 第 18 回日本麻酔・薬理学会総会, 東京, 1996 年 6  
月

2 2. 穎原徹, 山脇基史, 山内賢二, 内山正教 : Sipple 症候群の麻酔経験,  
第 19 回日本麻酔・薬理学会総会, 東京, 1997 年 6 月

2 3. 荒川一男, 井上大輔, 堺勝弘, 田村佐知子, 穎原徹, 白土辰子, 小川  
節郎 : ペインクリニックを受診した循環器疾患の 2 症例, 日本臨床麻酔  
学会第 19 回大会, 東京, 1999 年 11 月

2 4. 穎原徹, 後閑大, 柏崎美保, 石川久史, 加藤実, 小川節郎 : 小児劇  
症型心筋炎に対する開胸下心肺補助装置挿入術の麻酔経験, 日本小児  
麻酔学会、第 11 回大会, 静岡, 2005 年 9 月

2 5. 中村陽介, 後閑大, 北島治, 廣瀬倫也, 穎原徹, 柏崎美保, 加藤実,  
小川節郎 : 人工膝関節置換術後のリハビリテーションにおける, 持続大  
腿神経ブロックの有効性, 日本臨床麻酔学会第 25 回大会, 大阪, 2005 年  
11 月

2 6. 青木真悟, 馬場都, 穎原徹, 勝又徳一, 島田葵, 矢崎誠治, 加藤実,  
小川節郎 : 血管造影室に移動しての出血部位の特定, 止血が必要となっ

た緊急開腹手術の一症例，日本臨床麻酔学会第 25 回大会，大阪，2005 年  
11 月

27. 中村陽介，加藤実，柏崎美保，三宅洋一，颯原徹，小川節郎：両  
側人工膝関節置換術における持続大腿神経ブロック併用時の術後鎮痛効果  
-第二報，日本麻酔科学会第 52 回学術集会，兵庫，2006 年 6 月

28. 青木真悟，小島稚子，馬場都，廣瀬倫也，飯田良司，颯原徹，柏崎美  
保，石川久史，小川節郎：胸腔ドレーン挿入後に生じた持続性胸部痛  
患者の治療経験，日本ペインクリニック学会第 40 回大会，兵庫，2006 年 7  
月

29. 馬場都，小島稚子，颯原徹，勝又徳一，加藤実，小川節郎：当院におけ  
る初期臨床研修医による術後痛評価の現状と実際：：日本麻酔科学  
会第 53 回学術集会，兵庫，2006 年 6 月

30. 廣瀬倫也，小川節郎，加藤実，颯原徹，馬場都，柏崎美保，小林真己  
子：唾液中 Chromogranin A の測定による麻酔科医の精神的ストレス評  
価，日本臨床麻酔学会第 26 回大会，北海道，2006 年 10 月

31. 柏崎美保，小川節郎，加藤実，石川久史，小島稚子，矢崎誠治，廣瀬  
倫也，颯原徹：神経モニタリング下脳腫瘍摘出術の麻酔管理における  
デクスメデトミジンの使用経験，日本臨床麻酔学会第 26 回大会，北海道，  
2006 年 10 月

32. 中島亮，後閑大，廣瀬倫也，颯原徹，加藤実，小川節郎，小川洋二郎，  
岩崎賢一：パーキンソン病患者における全身麻酔導入が自律神経機能

に及ぼす影響 薬剤の組み合わせによる影響の相違, 日本臨床麻酔学会  
第 26 回大会, 北海道, 2006 年 10 月

3 3. 後閑大, 馬場都, 小島雅子, 中島亮, 廣瀬倫也, 穎原徹, 飯田良司,  
柏崎美保, 加藤実, 小川節郎 : 肺癌術後の遷延性胸部痛に急性心筋梗  
塞の前兆症状が混在して出現した 1 症例, 日本ペインクリニック学会第 41  
回大会, 神奈川, 2007 年 7 月

3 4. 廣瀬倫也, 青木真悟, 飯田良治, 穎原徹, 石川久史, 有田英子, 加藤  
実, 小川節郎 : 手背への静脈穿刺は本当に痛いのか, 日本臨床麻酔学  
会第 27 回大会, 東京, 2007 年 10 月

3 5. 穎原徹, 青木真悟, 後閑大, 柏崎美保, 加藤実 : 肩手術患者に対  
する持続斜角筋ブロックの術後鎮痛効果, 日本麻酔科学会第 55 回学術集会,  
神奈川, 2008 年 6 月

3 6. 馬場都, 青木真悟, 廣瀬倫也, 後閑大, 穎原徹, 島田葵, 柏崎美保,  
羽尻裕美, 加藤実, 小川節郎 : 斜角筋ブロックとガバペンチンの併用  
が奏効した頸椎症患者の一例, 第 42 回日本ペインクリニック学会大会, 福  
岡, 2008 年 7 月

3 7. 小林あずさ, 今村佳樹, 廣瀬倫也, 後閑大, 飯田良司, 穎原徹, 柏崎  
美保, 加藤実, 有田英子, 小川節郎 : ペインクリニック外来における  
知覚・痛覚定量分析装置 Pain Vision の臨床的意義の検討, 日本ペインク  
リニック学会第 42 回大会, 福岡, 2008 年 7 月

3 8. 上田要, 穎原徹, 中島亮, 廣瀬倫也, 飯田良司, 前田剛, 矢崎誠治,

加藤実, 小川節郎 : 麻酔導入後にアナフィラキシーショックの診断に難渋した症例, 日本麻酔学会 東京・関東甲信越支部合同第 48 回学術集会, 東京, 2008 年 9 月

39. 馬場都, 加藤実, 近藤裕子, 崎山美弥子, 颯原徹, 廣瀬倫也, 有田英子, 小川節郎 : 超音波を用いた肘部の動脈、静脈、神経の位置関係に関する検討 日本臨床麻酔学会第 28 回大会, 京都, 2008 年 11 月

40. 後閑大, 上田要, 馬場都, 飯田良司, 颯原徹, 前田剛, 柏崎美保, 有田英子, 加藤実, 小川節郎 : 小児の難治性疼痛疾患幹事 6 例の治療経験, 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年 7 月

41. 上田要, 馬場都, 廣瀬倫也, 後閑大, 飯田良司, 颯原徹, 柏崎美保, 羽尻裕美, 加藤実, 小川節郎 : CRPS の経過中に解離性障害によるものと推察される四肢の脱力を伴う意識障害を呈した 1 症例, 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年 7 月

42. 加藤実, 近藤裕子, 廣瀬倫也, 後閑大, 颯原徹, 前田剛, 柏崎美保, 鈴木孝浩, 島田葵, 小川節郎 : 携帯式超音波探触子固定装置の開発経験, 経験, 日本ペインクリニック学会第 43 回大会, 名古屋, 2009 年 7 月

43. 颯原徹, 山本悠介, 古谷友則, 前田剛, 飯田良司, 島田葵, 加藤実, 小川節郎 : 当院における過去 1 年間の産科麻酔統計, 日本臨床麻酔学会第 29 回大会, 静岡, 2009 年 10 月

44. 清水美保, 横塚祥子, 馬場都, 中島亮, 颯原徹, 有田英子, 加藤実, 小川節郎 : 人工膝関節置換術に対する持続大腿神経ブロック・坐骨神

経ブロック併用効果の試み，日本臨床麻酔学会第 29 回大会，静岡，2009 年 10 月

45. 近藤裕子，清水美保，馬場都，後閑大，穎原徹，広木公一，加藤実，小川節郎：気管支軟化症を合併し反復する誤嚥性肺炎を呈する患児において手術時期決定に苦慮した一症例，日本臨床麻酔学会 第 29 回大会，静岡，2009 年 10 月

46. 柏井朗宏，後閑大，島田葵，中島亮，穎原徹，清水美保，鈴木孝浩，加藤実，小川節郎：ガバペンチンと仙骨硬膜外ブロックの併用が奏功した陰部痛患者の 1 症例，日本ペインクリニック学会第 44 回大会，京都，2010 年 7 月

47. 清水美保，山本悠介，吉田史彦，近藤裕子，後閑大，穎原徹，鈴木孝浩，小西純平，加藤実，小川節郎：外来通院中の非癌性疼痛患者におけるオピオイドの使用状況，日本ペインクリニック学会第 44 回大会，京都，2010 年 7 月

48. 横塚祥子，穎原徹，住谷泰，平島潤子，中村卓，島田葵，加藤実，小川節郎：頭蓋内病変合併妊婦の麻酔経験を基にした周術期管理への考察，日本臨床麻酔学会第 30 回大会，徳島，2010 年 11 月

49. 清水美保，青野麻由，中島亮，飯田良司，穎原徹，広木公一，加藤実，小川節郎：ハイリスク患児に対する術前合同カンファレンスの実際，日本臨床麻酔学会第 30 回大会，徳島，2010 年 11 月

50. 後閑大，小西純平，吉田史彦，柏井朗宏，穎原徹，加藤実，小川節郎：

小児の複合性局所疼痛症候群5症例の治療経験, 第40回日本慢性疼痛学会,  
東京, 2011年2月

- 5 1. 馬場都, 行木香寿代, 柏井朗宏, 近藤裕子, 中島亮, 穎原徹, 前田剛,  
鈴木孝浩, 加藤実, 小川節郎 : 術後慢性疼痛にプレガバリンが有効で  
あった3症例の検討, 日本ペインクリニック学会第45回大会、愛媛、2011  
年7月
- 5 2. 後閑大, 宮澤洋子, 横塚祥子, 石川亜希子, 馬場都, 穎原徹, 羽尻裕  
美, 鈴木孝浩, 加藤実, 小川節郎 : 帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛  
に対する超音波ガイド下腹直筋鞘・TAPブロックの試み(第2報), 日本ペ  
インクリニック学会第45回大会、愛媛、2011年7月
- 5 3. 行木香寿代, 柏井朗宏, 古谷友則, 穎原徹, 前田剛, 鈴木孝浩, 加藤  
実, 小川節郎 : Sipple症候群2症例の麻酔経験, 日本臨床麻酔学会第  
31回大会, 沖縄, 2011年11月
- 5 4. 上田要, 廣瀬倫也, 後閑大, 穎原徹, 小川洋二郎, 加藤実, 小川節郎,  
岩崎賢一 : ミダゾラムによる鎮静をフルマゼニルで完全拮抗した際の  
動脈圧受容器反射の回復, 日本臨床麻酔学会第31回大会, 沖縄, 2011年  
11月
- 5 5. 古谷友則, 小西純平, 後閑大, 穎原徹, 鈴木孝浩, 加藤実, 有田英子,  
小川節郎 : 先天性肺動脈欠損患者の帝王切開に対する麻酔の経験, 日  
本臨床麻酔学会第31回大会, 沖縄, 2011年11月
- 5 6. 穎原徹, 小川洋二郎, 上田要, 加藤実, 小川節郎, 岩崎賢一 : 周

波数解析および伝達関数解析を用いたデクスメトミジンの動脈圧受容器  
心臓反射に及ぼす効果の分析, 日本麻酔科学会第 59 回学術集会, 兵庫, 2012  
年 6 月

57. 馬場都, 葛西美貴, 後閑大, 飯田良司, 穎原徹, 鈴木孝浩, 加藤実, 小  
川節郎 : プレガバリンの効果と至適投与量の調節に苦慮した腰部脊  
柱管狭窄症患者の 1 症例, 日本ペインクリニック学会第 46 回大会、島根、  
2012 年 7 月

59. 後閑大, 吉田史彦, 廣瀬倫也, 穎原徹, 鈴木孝浩, 有田英子, 加藤実,  
小川節郎 : 難治性慢性疼痛患者に対するトラマドール塩酸塩/アセ  
トアミノフェン配合錠の有用性の検討, 日本ペインクリニック学会第 46  
回大会、島根、2012 年 7 月

## ② 特別発表

1. 穎原徹 : こんな時どうする! 適合血の選択 臨床医が求める適  
合血とは (シンポジウム) : 第 59 回日本医学検査学会, 兵庫,  
2010 年 5 月

## 2 論文

### ① 原著論文

1. Ehara T, Ogawa Y, Kato J, Aoki K, Ogawa S, Iwasaki K. : The effect of dexmedetomidine on arterial-cardiac baroreflex function assessed by spectral and transfer function analysis, *J Anesth.*, 26 : 483-9 , 2012.

### ② 症例報告

1. 福家伸夫, 宇野幸彦, 小澤みどり, 徳竹修一, 穎原徹, 森田茂  
穂 : 覚醒剤使用者 3 例の経験, *ICU と CCU*, 19 : 647 -651, 1995.
2. 山内賢二, 穎原徹, 白土辰子, 内山正教, 山脇基史, 山田龍太郎,  
田中博之 : ペインクリニック外来における変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の効果, *Pharmacoaesthesiology*, 9 : 30 -32 , 1996.
3. 荒川一男, 井上大輔, 堺勝弘, 三宅淳一, 田村佐知子, 穎原徹 :  
ペインクリニックでの治療が先行した心疾患の 2 症例, *ペインクリニック*, 21 : 86-89, 2000.
4. Kato J, Gokan D, Hirose N, Baba M, Ehara T, Ogawa S : Clinical course of pain in a patient with neuropathic pain induced by ligation of an intercostal nerve, *J Clin Anesth.* , 22:50-1, 2010.
5. 後閑大, 小西純平, 柏井朗宏, 吉田史彦, 穎原徹, 加藤実, 小川節郎 : 小児の複合性局所疼痛症候群 5 症例の治療経験, 慢性疼痛, 30 : 71 -76 , 2011.



③ 総説

1. 穎原徹, 加藤実 : 麻酔科医の立場からみた高齢者に対する脊椎脊髄手術 ; 脊椎脊髄ジャーナル, 20 : 434-442, 2007.
2. 穎原徹 産科危機的出血ガイドライン ;  
Medical Technology, 38 : 1082-1089, 2010.
3. 穎原徹, 加藤実 : 術前から麻薬を使用している患者の術後鎮痛に麻薬は増量すべきか? (Q & A), 臨床麻酔, 36 : 81-83, 2012.

### 3. 著書

- ① 徳嶺讓芳, 穎原徹 : 内頸静脈穿刺中に動脈を誤穿刺した, (高崎眞弓, 河本昌志, 川真田樹人, 岡本浩嗣 編) 麻酔科トラブルシューティング A to Z, pp. 404-405, 文光堂, 東京, 2010.