

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462402

研究課題名(和文) 多元的薬剤相互作用特性の解析による全身麻酔作用機序の解明

研究課題名(英文) General anesthesia and interaction of anesthetics.

研究代表者

足立 裕史 (Adachi, Yushi)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80420355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：主としてマウスを用いた就眠をエンドポイントとする実験系を確立し、各種麻酔薬の相互作用を詳細に解析する過程を通じて、全身麻酔薬の作用機序の一部を説明する成果を得た。

特に、本邦で開発された非ベンゾジアゼピン系就眠薬であるJM-1232(-)とpropofolとの相加的、相乗的薬理作用の詳細な特性を明確にし、それぞれの薬剤を適切に組み合わせる事で、力価を高めながら、一方で、薬剤量を減ずることにより、速やかな就眠(臨床的には麻酔導入)、迅速な覚醒(臨床的には麻酔からの回復)が得られる事を実験的に証明した。これらの成果は国際学会で発表すると共に、現在投稿(再投稿)中である。

研究成果の概要(英文)：We established the experimental procedures mainly using mice. The hypnotic endpoint was evaluated by a loss of righting reflex and a recovery of it. We obtained results that explain a part of the mechanism of action of general anesthetic through detailed analysis of interaction of various anesthetic agents. Especially, we examined the interaction between propofol and non-benzodiazepine hypnotics called as JM-1232(-), developed in Japan recently and found the new profile of general anesthesia by co-administration of both drugs. These achievements are announced at the international conference and are currently posting.

研究分野：麻酔

キーワード：全身麻酔 相互作用 麻酔薬 就眠

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔という医療行為は極めて広く一般的に行われているが、未だに麻酔薬の作用機序解明には遠く至らない(Harmeroff SR, 2006)。中枢神経系における神経伝達への影響が最も大きいと考えられており、各種神経伝達物質の放出量変化、神経細胞やその受容体における電気活動の変化等が実験により解明されている。また、シナプス間神経伝達にも注目が集まっているが、単一の機序で麻酔作用を説明し得る理論は存在しない。麻酔作用はイソフルラン、セボフルラン等のハロゲン化エーテルの他、亜酸化窒素等の気体、キセノンの様な希ガスでも得られる。また、プロポフォール、エトミデート、ケタミン等の液体化合物、さらにはマイナートランキライザーのベンゾジアゼピンの高用量投与でも発現する。この多様さが麻酔薬の作用機序解明をより一層困難にしている。複数のターゲット、パスウェイが複雑に関与している可能性が高い。

本研究では、麻酔薬(一定の成果を確認するまでは主としてプロポフォール)と典型的なドパミン、ノルエピネフリン、ヒスタミン、セロトニン各作動薬(受容体拮抗薬、阻害薬、トランスポーター作動薬、阻害薬を含む)の他、これら神経伝達物質の制御を修飾していると考えられる薬剤を覚醒状態のマウス、及びラットに全身麻酔薬と共に静脈内急速投与して、それぞれの量反応曲線を作成する。この作業の繰り返しにより、多次元的な Response Surface Model を描く事が可能となるが、我々は、さらに再度覚醒するまでの就眠時間をも因子として取り込み、次元の一つとして組み入れる。時間の概念は、これまで薬物動態学、薬力学的分野でしか用いられていないが、本研究のモデルでは単回投与後の覚醒プロファイルを取り込むことで、時間軸についての相互作用も統合的に解析する。我々は麻酔作用を増強しながらも作用時間を延長しない相乗的な組み合わせを報告しているが(Kimura-Kuroiwa K et al. 2012b)、この現象を統合的モデルの1断面として表現する事が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

麻酔薬による就眠導入は臨床的にも極めて広く知られている事象だが、その具体的な中枢神経系の作用機序は未だに不明のままである。近年、我々は麻酔作用を持たないと考えられてきた薬剤が特定の麻酔薬の作用を著しく増強、もしくは修飾するという知見を得た。そして、「麻酔作用は各薬剤が相互作用する中の因子としての総計がベクトル積となって発現する」との仮説をたてた。これまで、麻酔薬との相互作用は臨床的に併用が望まれる鎮痛効果を期待した麻酔薬との間で主な研究が行われてきたが、本研究では多数の就眠修飾型薬剤の組み合わせに関する実験を網羅的に遂行し、各薬剤の就眠作用に

対するベクトル成分の係数を逆演算的に導き出す。そして、多次元ベクトルによる麻酔作用モデルを開発し、麻酔薬の作用機序解明の大きなステップを築く。

3. 研究の方法

本研究の実験に関しては研究代表者が単独で実施する他、研究協力者として大学院生、医員などが参加した。マウス、ラットは自由に食事、飲水ができる環境で飼育され、薬剤投与には1週間の回復期間を設けた。本研究に関して本学動物実験委員会の承認を得た。(1)マウスを用いた実験(就眠をエンドポイントとした量反応曲線解析)

実験には32~40gの雄 ddY マウスを用い、実験動物飼育会社(SLC、東京)より購入した。日内周期の影響を一定とする為、実験は午後1時から4時の間に行った。マウスをホルダーに入れ、尾静脈に留置針を用いて薬剤投与ラインを確保した。留置針に微量注入装置を接続し、マイクロシリンジを用いて薬剤を静脈内投与した。プロポフォール単独投与群の他、ドパミン、ノルエピネフリン、ヒスタミン、セロトニン各作動薬(受容体拮抗薬、阻害薬、トランスポーター作動薬、阻害薬を含む)を各群10匹ずつ、濃度を変えて投与し(平均6群、容積は10 μ l/gに統一)、正向反射の消失として定義される就眠を達成した個体の数を調べて比率を算出し、濃度と比率からプロビット分析により50%有効量を算出した(プロビット分析のソフトウェア、周辺機器は現有している)。同時に、量反応曲線を計算した。就眠した個体に関しては、再度正向反射が出現するまでの時間を就眠時間として計測した。

(2)ラットを用いた実験(脳波変化をエンドポイントとした量反応曲線解析)

280~320gの雄SDラットを用い、実験動物飼育会社(SLC、東京)より購入した。ラットを予めセボフルランを用いて麻酔し、頭蓋骨に脳波導出用の電極を取り付け、皮膚を縫合して1週間以上の回復期間を設けた。外表的、行動的に異常の無いラットを実験に用いた。

実験は午後1時より開始し、ラットをホルダーに入れ、尾静脈に留置針を用いて薬剤投与ラインを確保した。留置針に極細チューブを接続し、電極とアンプをコードで接続した後、ラットを床敷のひかれたアクリル性の透明ケージにおいた。安定した脳波の導出を確認した後、マイクロシリンジとインフュージョンポンプ(実験室に現有するもの)を用いて薬剤を静脈内投与した。プロポフォール単独投与群の他、ドパミン、ノルエピネフリン、ヒスタミン、セロトニン各作動薬(受容体拮抗薬、阻害薬、トランスポーター作動薬、阻害薬を含む)を各群6匹ずつ、濃度を変えて投与し(平均4群)、脳波を連続的に記録した。脳波の変化はバイスペクトラルインデックスの値を指標の一つとする他、周波数分析

を施行して単位時間トータルパワーを算出し、麻酔効果の指標として用いた（周波数分析のソフトウェア、周辺機器は現有しているもの）、それぞれの群の量反応曲線を計算し、50%効果を表す投与量を算出した。

4. 研究成果

主としてマウスを用いた就眠をエンドポイントとする実験系を確立し、各種麻酔薬の相互作用を詳細に解析する過程を通じて、全身麻酔薬の作用機序の一部を説明する成果を得た。

特に、本邦で開発された非ベンゾジアゼピン系就眠薬である JM-1232(-) と propofol との相加的、相乗的薬理作用の詳細な特性を明確にし、それぞれの薬剤を適切に組み合わせる事で、力価を高めながら、一方で、薬剤量を減らすことにより、速やかな就眠（臨床的には麻酔導入）、迅速な覚醒（臨床的には麻酔からの回復）が得られる事を実験的に証明した。これらの成果は国際学会で発表すると共に、現在投稿中（再投稿）である。

ラットを用いた実験系に於いては、文献的に検索し得た限りでは、世界で初めて齧歯類での覚醒状態・麻酔状態双方の Bispectral Index の解析に成功し、現在、追加実験を計画すると共に、その成果の一部を 2017 年度の国際学会で発表する予定である。

また、本研究を遂行する中で、麻酔薬の溶媒の違いによって、麻酔作用、力価が大きく変動する現象を新たに発見した。これは、従来全く知られていなかった新しい現象であり、本研究で確立した解析方法が有用で、麻酔薬の作用機序解明を更に押し進められる可能性が示唆された。溶媒の影響による実験の結果に関しても、既に国際学会で発表しているほか、今後、投稿すべく、現在報告書を作成中である。

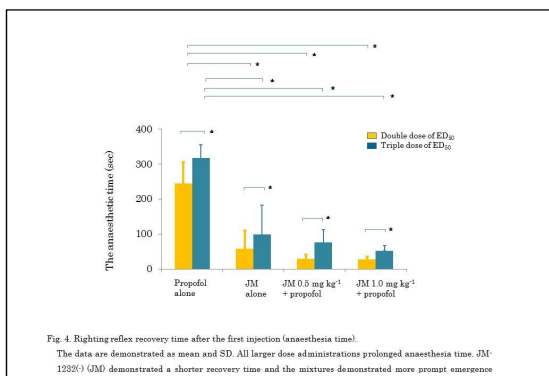
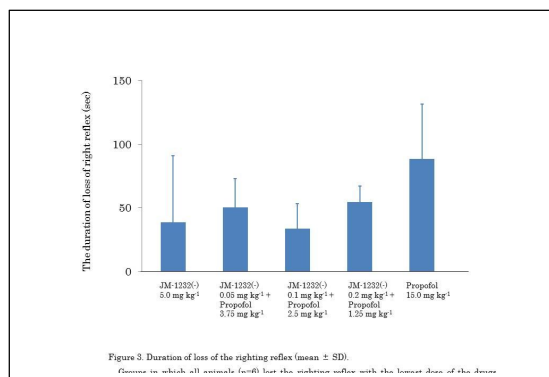
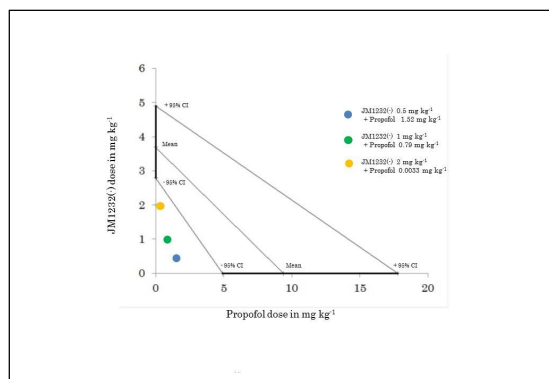
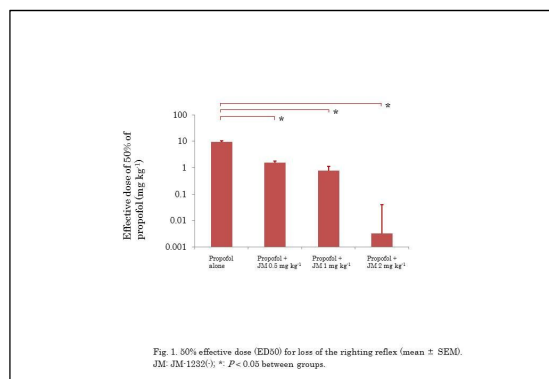
以下に JM-1232(-) と propofol の作用に関する解析の成果を示す（投稿中）。

Table. The percent ratios of responders in each treatment.

	Dose of JM-1232 (mg kg ⁻¹)								
	3	3.5	4	4.5	5				
JM-1232(-) alone	0	33	83	83	100				
	Dose of propofol (mg kg ⁻¹)								
	0.025	1.25	2.5	3.75	5	7.5	10	12.5	15
Propofol alone		0	17	67	67	67	100		
Combination of Propofol and JM-1232(-)									
JM-1232(-) 0.05 mg kg ⁻¹	0	33	83	100					
JM-1232(-) 0.1 mg kg ⁻¹	50	50	100						
JM-1232(-) 0.2 mg kg ⁻¹	83	100	100						

The ratios of responder to total number of animals (n=6) are expressed as the percentage (%).

それぞれの薬剤を投与量を変えながら投与し、麻酔薬によって就眠するか否かをエンドポイントとして判定した。この結果から、統計的解析により就眠に必要な量をそれぞれの組み合わせ毎に計算し、以後の実験に用いた。



以上は相互作用に関する具体的な解析を示している。これらの結果から、両者が相加的以上の作用を示す事が証明された。

特に作用時間に関する結果は、これまでは報告が無く、非常に意義のある成果が得られたと考えている。

この成果を踏まえ、更に臨床的な連続投与の結果を以下に示す。

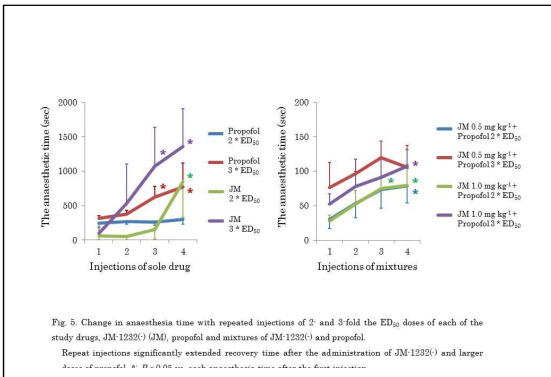


Fig. 5. Change in anaesthesia time with repeated injections of 2- and 3-fold the ED₅₀ doses of each of the study drugs, JM 12320 (JM), propofol and mixtures of JM 12320 and propofol. Repeat injections significantly extended recovery time after the administration of JM 12320 and larger doses of propofol. * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01 between groups.

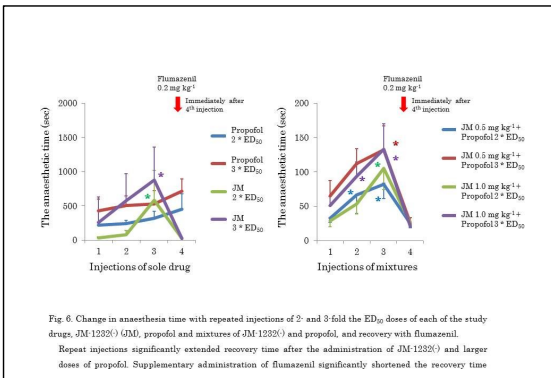


Fig. 6. Change in anaesthesia time with repeated injections of 2- and 3-fold the ED₅₀ doses of each of the study drugs, JM 12320 (JM), propofol and mixtures of JM 12320 and propofol, and recovery with flumazenil. Repeat injections significantly extended recovery time after the administration of JM 12320 and larger doses of propofol. Supplementary administration of flumazenil significantly shortened the recovery time.

薬剤を適切に組み合わせる事により、少量で十分な麻酔効果を得られると共に、臨床的に重要となる、全身麻酔からの覚醒時間も短縮し得る事を証明した。

麻酔薬に関して、溶媒の相違による効果の相違を発見し、以下の成果を得た。

Propofol			
Simultaneous administration with (Mixture)	Saline	5.79 ± 0.61	**
	10% soy beans oil	9.46 ± 0.99	
	20% soy beans oil	12.08 ± 1.00	
Pretreatment with	Saline	5.79 ± 0.61	**
	10% soy beans oil	8.02 ± 0.83	
	20% soy beans oil	13.14 ± 1.34	
Thiamylal			
Simultaneous administration with (Mixture)	Saline	8.83 ± 0.84	**
	10% soy beans oil	12.00 ± 0.64	
	20% soy beans oil	13.46 ± 1.09	
Pretreatment with	Saline	8.65 ± 0.93	**
	10% soy beans oil	12.12 ± 0.92	
	20% soy beans oil	15.12 ± 1.01	

Propofol		
Pretreatment with	Saline	5.79 ± 0.61
	Dobutamine 5 µg/kg	7.80 ± 1.03
	Dobutamine 15 µg/kg	8.72 ± 0.70
	Landiolol 10 µg/kg	6.76 ± 0.76
	Landiolol 25 µg/kg	6.92 ± 0.51
Thiamylal		
Pretreatment with	Saline	8.65 ± 0.93
	Dobutamine 5 µg/kg	9.30 ± 0.66
	Dobutamine 15 µg/kg	10.50 ± 0.98
	Landiolol 10 µg/kg	7.81 ± 0.46
	Landiolol 25 µg/kg	8.71 ± 0.62

Data are expressed as mean ± SE. There is no significant difference among groups.

Propofol			
2* effective dose of 50%	Saline (11.6 mg/kg)	123 ± 84.6	**
	10% soy beans oil (18.9 mg/kg)	189 ± 23.4	
	20% soy beans oil (24.2 mg/kg)	201 ± 67.2	
3* effective dose of 50%	Saline (17.4 mg/kg)	308 ± 30.0	**
	10% soy beans oil (26.4 mg/kg)	282 ± 41.7	
	20% soy beans oil (36.2 mg/kg)	369 ± 70.4	
Thiamylal			
2* effective dose of 50%	Saline (17.7 mg/kg)	102 ± 37.9	**
	10% soy beans oil (24.0 mg/kg)	199 ± 46.1	
	20% soy beans oil (26.9 mg/kg)	192 ± 62.3	
3* effective dose of 50%	Saline (26.5 mg/kg)	240 ± 56.6	**
	10% soy beans oil (36.0 mg/kg)	430 ± 151.0	
	20% soy beans oil (40.4 mg/kg)	683 ± 416.0	

Data are expressed as mean ± SD. * *p* < 0.05 between groups.

Propofol			
Additional volume injection	None	126 ± 36	**
	Saline 10 ml/kg	150 ± 31	
	Saline 20 ml/kg	135 ± 26	
Additional lipid injection (10 ml/kg)	None (saline)	150 ± 31	**
	10% soy beans oil	118 ± 38	
	20% soy beans oil	107 ± 18	
Both (20 ml/kg of 20% oil)	20% soy beans oil	96 ± 16	**
Thiamylal			
Additional volume injection	None	102 ± 38	
	Saline 10 ml/kg	107 ± 19	
	Saline 20 ml/kg	111 ± 29	
Additional lipid injection (10 ml/kg)	None (saline)	107 ± 19	**
	10% soy beans oil	105 ± 28	
	20% soy beans oil	100 ± 25	
Both (20 ml/kg of 20% oil)	20% soy beans oil	94 ± 20	**

以上の結果から、臨床の現場に於いても、必要に応じて、麻酔薬の溶媒を変更する、或いは調整する事により、その効果を調整し得る可能性が示唆された。

ラットを用いた脳波解析の実験に関しては、実験系の確立に成功し、以下の要領で国際学会に発表する予定である。

Bispectral Index monitoring in rats during intravenous propofol anaesthesia.

Yusaku U. Adachi, Shiro Takahashi, Makiko Satozono, Kazutoshi Nishiwaki
Department of Intensive Care Medicine, Nagoya University Hospital
Department of Anesthesiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Background and Goal of Study: Bispectral index (BIS) monitoring is developed by analyzing of electroencephalogram (EEG) of human during general anaesthesia. Recently, some studies reported that BIS monitoring could be useful in an area of veterinary medicine including laboratory animals, such as horses, wild birds, pig, dog, rat and rabbit. Rats are very popular animals in laboratory investigations; however, there are few reports for BIS monitoring. Thus, we assessed the possibility of BIS monitoring in awake and anaesthetized rats during propofol anaesthesia.

Material and Methods: After obtaining approval from the committee of the institution, 10 male SD rats weighing 270-290 g were used. The rats were received brief anaesthesia by inhalation of sevoflurane (5%) and were attached the 4 premed electrodes on the head. Each rat was given recovery period at least 48 h. The electrodes were connected the leads immediately before the anaesthetics. EEG signal was analyzed by Vista A-3050 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Each rat was administered propofol from a tail vein using an infusion pump. The infusion rate of propofol was changed every 10 minutes and the rate was randomly set at 0 (control), 50, 100 and 200 mg/kg/h. Every rat was received independent 10-min period of propofol anaesthesia (total 4 h). The BIS values, spectral edge frequency 95% and amplitude were recorded after the equilibrium period 10 and 20 min from the change in the infusion rate.

Results and Discussion: Before the induction of anaesthesia, all animals were awake and showed high values of BIS (0.9 ± 1.2). Following to the increase of the infusion rate, the BIS values were significantly decreased and the variance was increased (Table 1). Although the accuracy of monitoring for the depth of anaesthesia would not be fully acceptable in the current system, the significant and dose dependent relationships between the infusion rate and BIS values were observed.

Conclusion: There is a need for discussion to evaluate a depth of anaesthesia and BIS monitoring in experimental animals; however, the current investigation firstly demonstrated a validity of BIS monitoring in rat during intravenous propofol anaesthesia.

Reference: Anesthesiology 2016, 44:2523

Propofol infusion rate	Bispectral Index	Spectral edge frequency 95%	Amplitude
0 (mg kg ⁻¹ h ⁻¹)	96.9 ± 1.2 (95.9 - 98.7)	81.3 ± 5.2 (76.6 - 27.22)	138.7 ± 1.9 (42 - 14.4)
50	73.2 ± 1.8 (54.4 - 95.0)	23.8 ± 2.7 (11.2 - 20.4)	144.5 ± 3.3 (67 - 23.4)
100	58.6 ± 2.8 (53.0 - 65.0)	22.8 ± 4.0 (11.3 - 28.6)	128.7 ± 2.3 (4 - 20.6)

Data are expressed as mean ± SD, and ranges. * *p* < 0.05 between groups.

In the current study, the respiratory and cardiovascular parameters were not evaluated. Propofol induced suppression has a possibility to the change in BIS values. However, these changes would generally reduce the BIS values during anaesthesia.

Conclusion: Although there is some limitations and inconsistencies, BIS monitoring might be applicable in rats during peri-anesthetic period. From the induction of anaesthesia to the recovery. Serial evaluation and numerical calculation of the depth of anaesthesia might provide detailed.

01AP07-3 Bispectral Index monitoring in Rats during Sevoflurane anaesthesia.

Seiji Takahashi, Masaki Saito, Yuki U. Adachi, Kinoshita Nobuaki, Department of Intensive Care Medicine, Nagoya University Hospital, Department of Anesthesiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Background and Goal/Study: Bispectral Index (BIS) monitoring is widely used as a measure for evaluating the depth of anaesthesia in clinical settings. Although the analysis of electroencephalogram (EEG) calculating BIS value is based on human, some recent studies reported that BIS monitoring could be useful in animals including laboratory species. Rats are very popular animals in laboratory investigations including anaesthesia studies. There is some information of BIS monitoring in rodents. Thus, we evaluated the usefulness of BIS in awake and anaesthetized rats during sevoflurane anaesthesia.

Materials and Methods: 12 male SD rats weighing 220-250g were used. The rats were briefly anaesthetized by inhalation of sevoflurane (5%) and were attached the 4 paired electrodes on the head. Each rat was given recovery period at least 6h. The electrodes were attached the leads immediately before the anaesthesia. EEG signal was analyzed by Vista 6000 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Each rat was anaesthetized with sevoflurane in a small box chamber. The concentration of sevoflurane was changed every 10 minutes and the anaesthesia was randomly set at 0% (awake), 2%, 3.25% and 6%. Every rat was recorded 6 period of sevoflurane anaesthesia (total 3.6), and thereafter the anaesthesia was terminated. The BIS index, spectral edge frequency 95% and amplitude were recorded after the equilibration period (5 and 10 min) from the change in the concentration.

Results and Discussion: Before the induction of anaesthesia, all animals were awake and showed high values of BIS (0.4 ± 1.2). Following the increase of the sevoflurane concentration, the BIS values were significantly decreased and the variance was increased (Table 1).

The significant and dose dependent relationships between the sevoflurane concentration and BIS values were observed. But, the accuracy of monitoring for the depth of anaesthesia would not be fully acceptable in the present system. **Conclusion:** Although there is a room for discussion to evaluate a depth of anaesthesia using BIS monitor in animals, the current preliminary investigation fully supported a validity of BIS monitoring in rats during sevoflurane anaesthesia.

In our previous study (Anesthesiology 2016; 142(2): a burst suppression pattern was not observed during anaesthesia using both propofol and sevoflurane. We directly placed the electrode into the brain through the burr hole of the skull. This procedure could reduce the impedance of input, but too low impedance would not be acceptable for analyzing the signal and for deleting the noise. The BIS monitor was frequently trying to modify the dynamic range of sensitivity. This automatic and pre-programmed sequence might disturb to calculate processed electroencephalography. In the current investigation, we developed a simple and realistic electrode, a piercing wire. We could not measure the actual impedance of electrode, however, the new device might be suitable for analyzing electroencephalogram. There are few studies in a literature concerning to the availability of BIS for experimental animals. Until now, the measurement of BIS in animals was limited during anaesthesia. Whereas, we demonstrated that the peri-anesthetic change of BIS from before the induction to after the recovery.

Table. The sevoflurane concentration and the values of Bispectral Index

Sevoflurane concentration (%)	Bispectral Index	Spectral edge frequency 95% (Hz)	Amplitude
0%	0.4 ± 1.2 (0.3 - 07.7)	30.0 ± 6.6 (14.4 - 38.4)	0.2 ± 0.3 (0.4 - 54.0)
2%	78.7 ± 14.1 (20 - 90.4)	149.5 ± 30.0 (122 - 205.1)	10.8 ± 2.1 (6.4 - 17.1)
3.25%	51.4 ± 23.6 (13.9 - 67.2)	104.5 ± 4.8 (77.3 - 121.7)	12.2 ± 3.4 (7.0 - 22.4)
6%	58.8 ± 26.6 (11 - 95.4)	58.3 ± 6.5 (32 - 28.4)	11.6 ± 4.4 (5.4 - 28.3)

Data are expressed as mean ± SD, and ranges. * p < 0.05 between groups.

Fig. The sevoflurane concentration and the values of Bispectral Index

We have no clear explanation for the difference of the results between propofol and sevoflurane, especially concerning to other parameter including spectral edge frequency and amplitude. In our previous study, BIS monitoring during propofol anaesthesia was more difficult. **Conclusion:** In the current investigation, the most important factor about unreliability of calculated BIS value was a failure of detecting burst suppression pattern of electroencephalogram during anaesthesia. The modified electrode ameliorate a dependability, however, there was a room for further improvement in this system. The

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 71 件)

1. Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K. Sugammadex-enhanced neuronal apoptosis following neonatal sevoflurane exposure in mice. *Anesthesiol Res Pract* 2016; 9682703. (査読有り)
2. Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K. Neonatal Sevoflurane Exposure Induces Adulthood Fear-induced Learning Disability and Decreases Glutamatergic Neurons in the Basolateral Amygdala. *J Neurosurg Anesthesiol* 2016; (査読有り)
3. 中村蓉子、福井健一、原茂明弘、塩田修玄、足立裕史、中沢弘一 気管支動脈塞栓に合併した前脊髄動脈症候群 臨床麻酔 2016; 40 (10): 1447-9. (査読有り)
4. 深川亜梨紗、塩田修玄、原茂明弘、里元麻衣子、足立裕史、榎田浩史 回復術後に長期間フリーエアが残存した1例 臨床麻酔 2016; 40: (9) 1311-3. (査読有り)
5. 濱村貴史、深川亜梨紗、塩田修玄、原茂明弘、足立裕史、中沢弘一 心房細動。粗動の頻脈性不整脈にデクスメトミジンが有用と考えられた1例 臨床麻酔 2016; 40 (8): 1183-5. (査読有り)
6. 中村蓉子、福井健一、塩田修玄、原茂明弘、足立裕史、中沢弘一 昏睡から2カ月後に橋中心髄鞘崩壊症の診断に至った1例 日臨麻会誌 2016; 36 (4): 429-33. (査読有り)

7. 寺本有里、深川亜梨紗、里元麻衣子、足立裕史、中沢弘一、榎田浩史 抜管直前、声門直下にカフが観察された1例 臨床麻酔 2016; 40 (7): 1068-70. (査読有り)
8. 深川亜梨紗、塩田修玄、原茂明弘、足立裕史、中沢弘一、榎田浩史 低流量セボフルラン全身麻酔施行時のレミフェンタニル必要量と亜酸化窒素 臨床麻酔 2016; 40 (6): 913-6. (査読有り)
9. Sun Z, Satomoto M, Adachi YU, Kinoshita H, Makita K. Inhibiting NADPH oxidase protects against long-term memory impairment induced by neonatal sevoflurane exposure in mice. *Br J Anaesth* 2016; 117 (1): 80-6. (査読有り)
10. 原茂明弘、塩田修玄、足立裕史 硬膜穿刺のリスク因子 臨床麻酔 2016; 40 (4): 658. (査読有り)
11. 寺本有里、近藤信幸、古橋健太、塩田修玄、原茂明弘、足立裕史 大動脈解離の対麻痺に高圧酸素療法を適用した1例 臨床麻酔 2016; 40 (4): 649-51. (査読有り)
12. 丸山史、古橋健太、近藤信幸、足立裕史 非侵襲的陽圧呼吸補助下の中心静脈穿刺 臨床麻酔 2016; 40 (2): 241. (査読有り)
13. 深川亜梨紗、丸山史、若林健二、足立裕史、中沢弘一、榎田浩史 麻酔覚醒時に生じた重篤な陰圧製肺水腫 臨床麻酔 2016; 40 (2): 233-4. (査読有り)
14. Yukako Obata, Yushi U. Adachi, Katsumi Suzuki, Taiga Itagaki, Hiromi Kato, Maiko Satomoto, and Yoshiki Nakajima. The Influence of Differences in Solvents and Concentration on the Efficacy of Propofol at Induction of Anaesthesia. *Anesthesiol Res Pract* 2016 (査読有り)
15. 大森敬文、塩田修玄、原茂明弘、丸山史、足立裕史、中沢弘一 慢性骨髄性白血病の急性転化時に、著しい高クロール血症を呈した1症例 臨床麻酔 2016; 40 (1): 90-2. (査読有り)
16. 塩田修玄、原茂明弘、足立裕史 周術期の下肢コンパートメント症候群への対応 臨床麻酔 2015; 39 (12): 1703. (査読有り)
17. 中村蓉子、富義明、塩田修玄、原茂明弘、足立裕史、中沢弘一 肺動脈圧の低下から上気道閉塞の進行を疑った1例 臨床麻酔 2015; 39 (12): 1693-94. (査読有り)
18. 原茂明弘、三浦泰、里元麻衣子、足立裕史、中沢弘一、榎田浩史 術中の圧迫により生じた下腿のコンパートメント症候群に高圧酸素療法が有効であった1例 臨床麻酔 2015; 39 (11): 1561-2. (査読有り)
19. Ohmori T, Shiota N, Haramo A, Masuda T, Maruyama F, Wakabayashi K, Adachi YU, Nakazawa K. Post-operative cardiac arrest induced by

- co-administration of amiodarone and dexmedetomidine: a case report. *J Intensive Care* 2015; 3: 43. (査読有り)
20. 塩田修玄、原茂明弘、増田孝広、若林健二、足立裕史、中沢弘一 非侵襲的陽圧呼吸の鎮静にモルヒネ塩酸塩へのスイッチングが有効であった1例 *臨床麻酔* 2015; 39(10): 1449-51. (査読有り)
21. 塩屋悠斗、中原光三郎、吉田拓也、足立裕史、松田直之、中沢弘一 診断に苦慮した Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome の2例 *臨床麻酔* 2015; 39(9): 1321-3. (査読有り)
22. Numaguchi A, Adachi YU, Aoki Y, Ishii Y, Suzuki K, Obata Y, Sato S, Nishiwaki K, Matsuda N. Radial artery cannulation decreases the distal arterial blood flow measured by power Doppler ultrasound. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 653-7. (査読有り)
23. 吉田拓也、日下琢雅、中原光三郎、松田直之、足立裕史、松田直之 高乳酸血症を示した B 細胞性リンパ腫の1例 *臨床麻酔* 2015; 39(8): 1194-6. (査読有り)
24. 錦見満暁、吉田拓也、青山康、沼口敦、足立裕史、松田直之 気管挿管後に右主気管支の閉塞と高度低酸素血症をきたした1例 *臨床麻酔* 2015; 39(7): 1046-8. (査読有り)
25. 小林一彦、川口道子、田中克拓、沼口敦、足立裕史、西脇公俊 アドレナリン 1.5mg を誤って局所注射した1例 *臨床麻酔* 2015; 39(6): 929-31. (査読有り)
26. 錦見満暁、吉田拓也、青山康、沼口敦、足立裕史、松田直之 副半奇静脈にガイドワイヤーが迷入した1例 *臨床麻酔* 2015; 39: 784-6. (査読有り)
27. 江嶋正志、東倫子、高谷悠大、波多野俊之、橋本慎介、足立裕史、村瀬吉郎、松田直之 抗凝固療法中に腹直筋鞘血腫を合併した1例 *日集中医誌* 2015; 22(3): 229-30. (査読有り)
28. 青山康、中原光三郎、吉田拓也、塩屋悠斗、足立裕史、松田直之 デクスメトミジンの投与で房室ブロックを生じた1例 *臨床麻酔* 2015; 39: 653-4. (査読有り)
29. 東倫子、海野仁、堀貴紀、錦見満暁、足立裕史、松田直之 内頸静脈を貫通したカテーテル動脈誤留置を確定診断した1例 *臨床麻酔* 2015; 39: 527-30. (査読有り)
30. 塩屋悠斗、東倫子、足立裕史、松田直之、柴田康之、西脇公俊 リドカイン 100mg の皮下投与で局所麻酔中毒を疑った1例 *臨床麻酔* 2014; 38: 1738-40. (査読有り)
31. 日下琢雅、大林正和、東倫子、高谷悠大、沼口敦、足立裕史、村瀬吉郎、松田直之 蘇生中の胸骨圧迫により右大量血胸、皮下出血を生じた1例 *日集中医誌* 2014; 21: 657-8.
32. 中原光三郎、吉田拓也、塩屋悠斗、沼口敦、足立裕史、松田直之 大動脈解離症例に生じた舌血管浮腫の1例 *臨床麻酔* 2014; 38: 1598-600. (査読有り)
33. 武田真輔、足立裕史、久保寺敏、東倫子、村瀬吉郎、松田直之 QT 延長から心室性不整脈を合併した症例の緊急虫垂切除術管理 *日集中医誌* 2014; 21: 177-8. (査読有り)
34. Suzuki K, Numaguchi A, Adachi YU, Obata Y, Hatano T, Ejima T, Sato S, Matsuda N. Continuous administration of landiolol reduced QT dispersion in postoperative patients. *J Clin Anesth* 2014; 26: 438-42. (査読有り)
35. 日下琢雅、中原光三郎、塩屋悠斗、沼口敦、足立裕史、松田直之 ترامadol・アセトアミノフェン合剤の過量内服で ICU 管理を行った1例 *臨床麻酔* 2014; 38: 1469-70. (査読有り)
36. 中原光三郎、塩谷悠斗、吉田拓也、沼口敦、足立裕史、松田直之 心肺蘇生中に生じたフレイルチェストに対する呼吸管理に一時的な気管切開を適用した1症例 *臨床麻酔* 2014; 38: 1359-61. (査読有り)
37. Hinoshita T, Numaguchi A, Adachi YU, Nakahara K, Matsuda N. Lingual tonsil hypertrophy diagnosed by post-mortem computed tomography in a difficult airway case. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58: 1162-3. (査読有り)
38. Takata K, Adachi YU, Suzuki K, Obata Y, Sato S, Nishiwaki K. Dexmedetomidine-induced atrioventricular block followed by cardiac arrest during arterial pacing: a case report and review of the literature. *J Anesth* 2014; 28: 116-20. (査読有り)
39. Tochikubo J, Adachi YU, Ejima T, Numaguchi A, Matsuda N, Sato S, Shiya N. Landiolol reduces hemodynamic responses to bronchoscopy-assisted suctioning in intubated IUC patients. *Journal of Intensive Care* 2014; 2: 6. (査読有り)
- 他.
- [学会発表](計 32件)
1. Adachi Y. et al. Nitrous oxide reduced a required dose of remifentanyl during low flow sevoflurane anesthesia. *Euroanaesthesia* 2016, London, UK, 28 - 30 May, 2016.
- 他
6. 研究組織
- (1)研究代表者
足立 裕史 (Yushi U. Adachi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 80420355
- (2)研究分担者 なし