

# 宇宙と麻酔と体液循環

日本大学医学部社会医学系衛生学分野 小川洋二郎

キーワード：宇宙医学，脳循環，循環血液量

連絡先：日本大学医学部社会医学系衛生学分野 小川洋二郎

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1

Tel：03-3972-8111（内線2267）

Fax：03-3974-9131

E-mail：ogawa.yojiro@nihon-u.ac.jp

## 要 旨

宇宙滞在により生じる生体影響は様々であるが，体液・血液循環に注目してみると，体液分布，血液量，血液性状などが変化する。これらの変化は，頭低位による体液シフト，脱水や出血による循環血液量の減少，水分補給・輸液による血液希釈などのように，周術期に生じる変化にも似ている。体液・血液循環の変化は主要臓器への血流維持に密接に関連し，近年，手術支援ロボット下での頭低位による腹腔鏡手術では，そのリスクとして脳血流や頭蓋内圧の変化などが挙げられている。このように，体液・血液循環の変化が脳循環に及ぼす影響の把握は，宇宙医学と周術期医療の両分野において重要な課題と思われる。

本稿は第36回体液・代謝管理研究会年次学術集会における発表内容に加筆したものである。宇宙医学研究からの知見を提供することで，周術期での体液管理の一助となればと考え，特に体液・血液循環の変化と脳循環研究について紹介する。

## はじめに

「宇宙」と「麻酔」から連想されるのは，宇宙空間での全身麻酔下手術だろうか？ 漫画・宇宙兄弟（c小山宙哉／講談社）においても描写されているように，手術支援ロボットを使用した宇宙での遠隔手術は，遠くない未来に実現されるかもしれない。

一方，現時点の宇宙医学分野では，宇宙滞在中に曝露される様々な環境因子（無重力（微小重力）環境，宇宙放射線環境，閉鎖環境など）が人体へ及ぼす影響や，その機序解明・予防対策を確立することが重要なテーマとなっている。

本稿では，まず宇宙環境曝露による生体影響を，体液・血液循環の変化を中心に，概説し，続いて脳循環の非侵襲的な評価法，さらにその評価

法を用いた，周術期の体液管理に関連する宇宙医学研究の知見を紹介する。

## 宇宙医学

宇宙医学という学問は「宇宙という環境を使った究極の予防医学」であると，日本人女性初の宇宙飛行士で医師でもある向井千秋先生が述べられている<sup>1)</sup>。宇宙飛行士の宇宙ミッションサイクルを例（図1）にすると，宇宙飛行士は健康な状態で宇宙へ飛び立ち，スペースシャトル時代は2週間程度，現在の国際宇宙ステーション（International Space Station：ISS）滞在では，3か月から1年程度，宇宙環境に曝露される。その結果，予防対策が不十分な一部の臓器に関しては，いまだ病気のような状態になって地球に帰還

する。そしてリハビリ等をして健康に戻り、再度、更なる予防対策を持って宇宙へ飛び立っていく。このように宇宙医学では、健康、病気、回復、そして予防という全過程を短期間で見られることが特徴である。また、病気のような状態、言い換えれば、宇宙滞在によって生じる生体影響は、循環系デコンディショニング、眼疾患、宇宙酔い、感覚統合失調、体内リズム失調、睡眠障害、骨格筋の萎縮、骨密度低下など、多岐にわたる。この他にも宇宙環境曝露による人体への影響は多く存在し、宇宙のように膨大かつ未知なる研究テーマが宇宙医学研究にはある。宇宙環境曝露による循環生理や呼吸生理等に関する基礎研究をはじめ、視神経乳頭浮腫、骨格筋細胞の変化や骨代謝異常、宇宙酔いや体内リズムの不調に対する臨床的な研究があり、生理学、眼科、循環器内科、血液内科、整形外科学、リハビリテーション学、耳鼻科学、精神科学などからもアプローチができる研究分野である。今回はこれらの生体影響の中で、体液・代謝管理研究会に参加されている先生方とも関連性が高い、無重力（正確には微小重力： $\mu$  G）曝露による「体液・血液循環」への影響について説明する。

### 微小重力曝露と体液・血液循環

微小重力環境の国際宇宙ステーション内で、宇宙飛行士が浮いている写真は目にしたことがあるかと思うが、その際、ヒトの体内では微小重力の影響を受けて「体液シフト」が生じている。地上で長時間立っていると足が浮腫むように、微小重力環境では、重力の影響がなくなることで、さらに宇宙滞在初期では移動・動作時に下肢の筋ポンプ作用が働くことで、頭部方向への体液シフトが生じ、Moon Face（またはPuffy Face）と言われる顔面浮腫が生じるケースが多い。その後、宇宙滞在によりヒトの身体には様々な変化や適応が起こり、体液・血液循環においても、宇宙滞在の期間により初期の体液シフトに続き、循環血液量や血液性状が変化していく。基本的には、宇宙滞在により血漿量と赤血球成分の減少が生じる<sup>2)</sup>。宇宙滞在期間が短期（2週間以内）の場合は、ヘモ

グロビン濃度の増加が認められているため、赤血球成分の減少より血漿量減少の方が大きいと考えられている<sup>2)</sup>。その後、宇宙滞在期間が長期的になると、宇宙滞在初期に認められたヘモグロビン濃度の増加（急性過多）に反応して造血機能の低下が起こり、赤血球成分が減少し、増加したヘモグロビン濃度が飛行前に近い値にもどっていくと考えられている<sup>2)</sup>。このように、宇宙滞在による体液・血液循環の変化は、頭部方向への体液シフトに始まり、血漿量の減少によるヘモグロビン濃度の増加、赤血球産生の抑制が続き、徐々に循環血液量の減少（約10%減少）が生じる。その際、血液性状も血漿量減少が主で血液濃縮を伴う脱水状態から、全血液量が減少した（出血したような）状態に、時間とともに推移していく。さらに、地球帰還直前には循環血液量減少の補正のために水分を経口補給する。帰還直前から数回にわたって、おおよそ塩錠剤5錠（NaCl 900mg/錠）と1L程度の水分を補給する<sup>3)</sup>。地球帰還後は、一日程度の間、宇宙飛行士の体調に合わせ、生理食塩水、ブドウ糖液、乳酸リンゲル液などの輸液が約0～3L行われ<sup>4,5)</sup>、血漿量の回復は比較的速やかに行われる。しかし赤血球量の回復は時間を要するため、帰還後はヘモグロビン濃度の減少が認められており<sup>2)</sup>、Normovolemic Hemodilution（血液希釈）の状態になっている<sup>5)</sup>。このようにヒトの体液・血液循環は、その分布、血液量、性状など、宇宙滞在中から滞在後に様々な変化が生じている（図1）。そしてこの一連の体液・血液循環の変化は、時間的要因は除外し、周術期においても同様に起こる。地上実験において、上述の体液シフトを模擬する手技として-6度～-10度の頭低位が用いられている。-10度頭低位は急性の体液シフトの模擬実験に、-6度頭低位は長期（2週間から数か月）の体液シフトのbed rest実験に用いられる。この頭低位は、手術支援ロボット下での手術体位に代表されるように手術中頻繁に用いられている。さらに禁食禁水による脱水、手術による出血、脱水補正のための経口水分補給、出血後の輸液による血液希釈は、周術期において日常的に生じる状態である。近年、頭低位による「体液シフト」

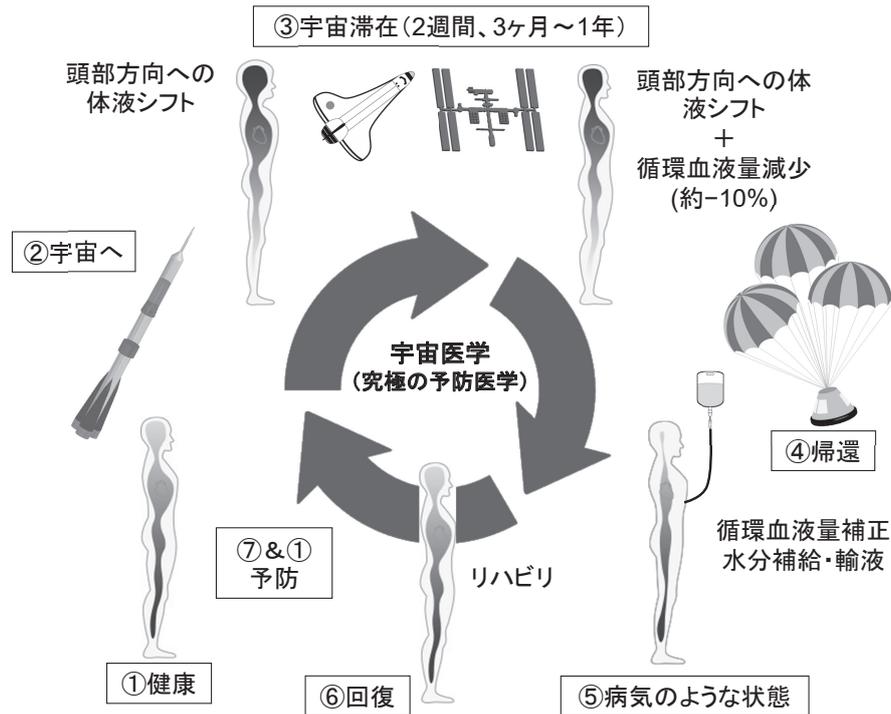


図1 宇宙医学のプロセスと体液・血液循環の推移

では、そのリスクとして脳血流や頭蓋内圧の変化などが挙げられ、加えて「脱水」、「出血」、「出血後の輸液（血液希釈）」などによる体液・血液循環の変化は、主要臓器への血流維持に密接に関連する。このように、体液・血液循環の変化が脳循環に及ぼす影響の把握は、宇宙医学と周術期医療の両分野において重要な課題と思われる。

### 非侵襲的な脳循環評価

脳循環の評価において、平均動脈血圧が約60～150 mmHgの範囲内であれば、脳血流は一定に保たれるという脳血流自動（自己）調節能の考え方が基本にある。ただし、この基本概念では、動脈圧の変化の「速さ」は考慮されていない。例えば基本概念では、ある段階から、低血圧麻酔のように血圧を下げて定常状態になった際、その前後で脳血流は一定であるかどうか評価している。そのため、体位変換や薬物投与などによる秒単位の血圧変化に対しては、この基本概念では脳血流変化を評価することは難しい。

秒単位の急速な血圧変化に対する脳循環を評価

するためには、まず前提として、高時間解像度に動脈圧波形を記録する必要がある。高価ではあるが非観血的連続血圧計が普及しており、指に巻いた圧カフセンサーにより非侵襲的に動脈圧波形の記録ならびに一心拍毎の血圧を測定できる。臨床では観血的に、いわゆる A-line を用いて動脈圧波形を記録し、一心拍毎に血圧を算出する。図2-A に示すように、一心拍毎の平均血圧を5分間分プロットすると、平均血圧は、麻酔・鎮静中の安静状態であっても、約15～20mmHgの幅で変動する<sup>6)</sup>。これを血圧の自発変動（自然変動、ゆらぎ）という。この血圧の自発変動に対して、経頭蓋ドプラ血流計を用いて脳血流速度波形も同様に記録・測定すると、血圧と同じように変動することがわかる（図2-B）。

このように、基本概念である自動調節能が良く働く範囲内の血圧であっても、急速な血圧変動に対して脳血流は一定ではなく、その影響を受けることがわかっている。この急速な血圧変化を考慮した概念は、ミラー麻酔科学にも「自己調節はいろいろな病的状態に影響を受けるとともに、脳還

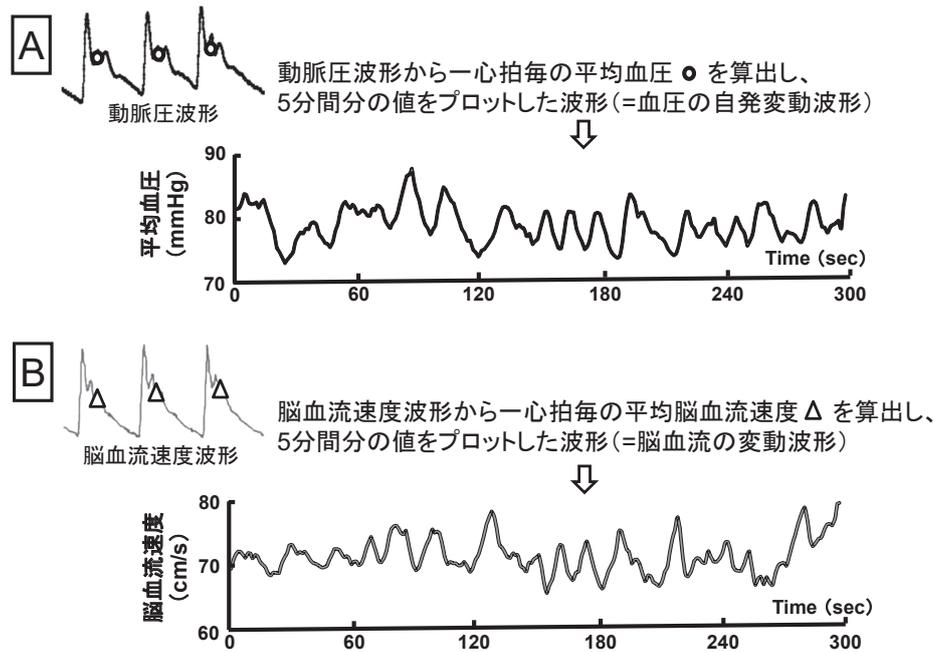


図2 血圧の自発変動波形(A)と脳血流の変動波形(B)

流圧の変化の速さにも影響を受ける。自己調節の範囲内でも、急激な動脈圧の変化は脳血流の一過性の変化を生じる」と記載されている<sup>7)</sup>。

この血圧変化の速さを考慮した新しい概念は「動的な脳血流自動調節能：Dynamic cerebral autoregulation」といわれ<sup>8)</sup>、従来からの概念「静的な脳血流自動調節能：Static cerebral autoregulation」と区別している<sup>9)</sup>。どちらがより重要というわけではなく、評価方法として急速な血圧変動に焦点をあてた考え方と、区間平均の血圧変化でみた従来の考え方と二つあり、脳血流自動調節能の両輪である。

動的な脳血流自動調節能の評価は、議論になっている点もあるため簡単に一般論化することは難しいが、血圧が急速に変化しても、脳血流がその変化に影響されず、脳血流の変化が小さい、あるいは変化しても元のレベルに戻るのが早いほど、動的な脳血流自動調節能が良好に働いていると解釈できる。反対に、血圧変化に対して脳血流が影響を受け、変化が大きく、回復が遅延する場合は、動的な脳血流自動調節能が減弱されたと解釈できる<sup>8,10)</sup>。

脳血流自動調節能の評価に加えて、経頭蓋ドプラ血流計や非観血的連続血圧計の普及、解析プログラムの進化により、頭蓋内圧も非侵襲的に評価することが出来るようになった。いわゆる波形解析であり、動脈圧波形と脳血流波形を高時間解像度で記録し、数理モデル適応により頭蓋内圧を推定する。解析の詳細は文献にゆだねるが<sup>11,12)</sup>、A-lineの動脈圧波形から心拍出量等を推定する周術期の生体モニタをイメージして頂ければ理解し易いと思われる。

これらの脳循環の評価法は、動脈圧波形と脳血流波形の連続データを基にして、自発変動から生体影響が得られる。非侵襲的に連続血圧を測定できるモニタも普及しており、基礎・臨床に関わらず応用は可能で、特に循環調節が重要な周術期領域の研究においても大きな役割を果たすと期待できる。

#### 循環血液量変化と脳循環研究

上述した非侵襲的な脳循環評価法を用いて、頭低位による体液シフト、脱水、出血、水分補給・輸液による血液希釈がKey Wordとなる周術期の

表1 体液・血液循環の変化と脳循環研究まとめ

	頭低位 (体液シフト)	頭低位 (体液シフト) + CO <sub>2</sub> 負荷	軽度脱水	出血 (模擬)	水分補給・輸液 血液希釈 (Normovolemic Hemodilution)
動的な 脳血流調節	影響なし ➡	減弱 ↓	増強 ↑	影響なし ➡	? (維持)
脳血流	変化なし ➡	増加 ↑	変化なし ➡	変化なし ➡	増加 ↑
頭蓋内圧	上昇 ↑	上昇 ↑	影響なし ➡	低下 ↓*	? (影響なし)
備考	-10度の頭低位	ETCO <sub>2</sub> 5~6Torr上昇	循環血液量 約10%減少 CVP 3~4mmHg低下		宇宙医学研究では詳細な データは不足している。

CO<sub>2</sub>; carbon dioxide, ETCO<sub>2</sub>; end-tidal carbon dioxide, CVP; central venous pressure.

\*頭低位+下半身陰圧負荷実験(J Physiol. 597: 237-48. 2019)より引用。

体液・血液循環に関連する宇宙医学研究について紹介する。表1には、以下に示す当研究室の各実験の主な結果をまとめた。

頭低位と高二酸化炭素血症の複合影響模擬実験：宇宙滞在中では微小重力の影響で頭部方向への体液シフトが生じることは先に示した。その急性期の模擬地上実験として、-10度頭低位実験が宇宙医学研究ではよく用いられる。また、宇宙飛行士が滞在する国際宇宙ステーション内の二酸化炭素濃度は0.5%と、地上の10倍程高い。また、国際宇宙ステーション内は自然対流が生じないため、呼気溜まりが生じ、その再呼吸により宇宙飛行士は高二酸化炭素に曝露される可能性のある環境にいる。この頭低位と高二酸化炭素血症の状況は、気腹を用いた腹腔鏡手術の状況と似ていると思われる。そこで我々の研究室では、-10度頭低位と3%二酸化炭素 (Carbon Dioxide: CO<sub>2</sub>) ガス吸入実験を実施し、脳循環への影響を検討した<sup>13, 14)</sup>。健康成人に対して、仰臥位-Air吸入、仰臥位-CO<sub>2</sub>吸入、頭低位-Air吸入、頭低位-CO<sub>2</sub>吸入の4つの介入基礎実験を実施した。なお3%CO<sub>2</sub>ガス吸入(10分)で呼気終末二酸化炭素分圧は5~6Torr上昇した。その結果は、「-10度頭低位」中の「3%CO<sub>2</sub>曝露」は、脳血流の増加だけではなく、動的な脳血流自動調節能を減弱させることがわかった<sup>13)</sup>。また「-10度頭低位」と「-10度頭低位+3%CO<sub>2</sub>曝露」により頭蓋内圧は有意に上昇した<sup>14)</sup>。この結果を周術期に当てはめた場合、10分の短時間であっても、呼気終末二酸化炭素分圧の5~6Torr上昇を伴う-10

度頭低位の腹腔鏡手術下では、動的な脳血流自動調節能の減弱ならびに頭蓋内圧の上昇が生じることが推察される。

脱水と出血模擬の比較実験：宇宙滞在中は、循環血液量の減少(-10%)と血液性状の変化(血漿量減少のみ=脱水、全血液量減少=出血のような状態)が生じる。循環血液量の減少が同程度であれば、脱水と出血の違いは血液濃縮の有無が主である。その比較のため、血液性状が異なる軽度な中心血液量の減少実験を実施した<sup>15, 16)</sup>。なお中心血液量とは心臓周囲に分布する血液量とし、中心静脈カテーテルによる中心静脈圧 (Central Venous Pressure: CVP) により評価した。脱水はフロセミド0.4mg/kgを投与し、出血模擬は下半身陰圧負荷装置 (Lower Body Negative Pressure: LBNP) を用いた。下半身陰圧負荷装置 (LBNP) とは、出血の模擬実験によく使用されており、腰から下をシールドしたチャンバー内にいれて内部を陰圧にすることで仰臥位のままで血液分布の下方シフトにより中心血液量の減少をさせる装置である。これらの手法を用いた我々の比較実験結果では、血液濃縮を伴う中心血液量減少は、動的な脳血流自動調節能を増強させることが示唆された<sup>15)</sup>。そのため、循環血液量減少による動的な脳血流調節機能の変化を検討する上で、「血液濃縮」の有無が重要な要因の一つであると考えられる。また、軽度な中心血液量減少 (CVP - 3~4mmHg) では、脳血流や頭蓋内圧は有意な変化を示さなかった<sup>16)</sup>。これら結果を受けて補足をすると、脱水は動的な脳血流自動調

表2 動的な脳血流自動調節能に影響する様々な要因(当研究室における論文結果のまとめ)

<増強>	<変化なし>	<減弱>
ミダゾラム <sup>6)</sup>	プロポフォール <sup>6)</sup>	デクスメデトミジン <sup>21)</sup>
軽度脱水 <sup>15)</sup> (急性・高張性)	軽度出血 <sup>15)</sup> (LBNP模擬)	大量輸液負荷 <sup>20)</sup> (生理食塩水30ml/kg)
短期宇宙飛行 <sup>19)</sup> (飛行中・帰還直後)	-10度頭低位 <sup>13)</sup>	-10度頭低位+3%CO <sub>2</sub> <sup>13)</sup>
過重力 (1.5G) <sup>25)</sup>	酸素投与 <sup>22)</sup>	低酸素 <sup>23)</sup>
フルマゼニル <sup>26)</sup>	全静脈麻酔 <sup>27)</sup> (TIVA)	揮発性麻酔薬による導入と維持 <sup>27)</sup> (VIMA)
レンドルミン <sup>29)</sup>	プロスタグランジンE <sub>1</sub> <sup>28)</sup>	ニトログリセリン <sup>28)</sup>
オレキシシン <sup>29)</sup>		セボフルラン <sup>24)</sup>
		閉鎖環境ストレス <sup>30)</sup>

節能を増強させると上述したが、脱水にした方が総合的な脳への血液供給にとって良いという意味ではない。同様なプロトコルで血圧神経性調節(動脈圧受容器心臓反射機能)を評価した研究では、脱水でも出血模擬でも、中心血流量が減少した場合、血圧神経性調節は減弱する<sup>17, 18)</sup>。この血圧神経性調節の減弱に対して、脱水では動的な脳血流自動調節能の増強が代償反応として働いている可能性を考えている。

宇宙実験 + a : 宇宙飛行士を対象とした脳循環研究を簡単に紹介する。スペースシャトルによる2週間の宇宙飛行では、飛行中および帰還直後で、脳血流は変化せず、動的な脳血流自動調節能は増強した<sup>19)</sup>。また宇宙滞在4~6ヵ月の長期の場合、その前後で、脳血流は有意な増加を示し、頭蓋内圧は減少した<sup>5)</sup>。しかし、宇宙飛行士を対象とした宇宙実験は実施のハードルが高く、いまだ得られていない脳循環に関するデータが多いのが現状である。その他、我々の研究において動的な脳血流自動調節能を検討した論文結果を表2にまとめた。大量輸液(Hypervolemia Hemodilution)<sup>20)</sup>や、各種の鎮静・麻酔薬<sup>6, 21)</sup>、酸素投与・低酸素環境曝露<sup>22, 23)</sup>など、周術期の循環管理に関連する様々

な要因の知見が得られている。これらの知見については論文として発表しているが<sup>24-30)</sup>、これらの結果の全てにおいて専門家の間で広く支持を得ているとまでは言えず、我々の継続的な研究や他の研究者の関連研究が今後必要である。

### まとめ

宇宙環境曝露による生体影響を、体液・血液循環の変化を中心に概説し、加えて非侵襲的な脳循環評価法を紹介した。宇宙医学研究の知見は、周術期の体液管理にも応用可能な内容ではないだろうか。宇宙医学の分野は、まだ歴史も浅く、その研究成果の蓄積や社会的な認知は十分ではない。実際に宇宙滞在では、無重力(微小重力)環境、宇宙放射線環境、閉鎖環境等に人体は曝露され、循環系、筋骨格系、神経系、精神心理系などに多種多様な影響が生じる。これらの影響に対し、その機序解明や予防対策の確立のため、宇宙医学から地上での臨床医学へ、逆に地上での基礎研究や臨床研究から宇宙医学へと相互に知見を提供することが重要である。

本稿の内容にて「宇宙医学」に対し様々な研究分野の方に興味を持って頂き、少しでも宇宙医学

研究の裾野が広がり、また体液・代謝管理の領域の役に立てれば幸いである。

### 参考文献

- 1) 向井千秋. 「きぼう」の完成で期待される「宇宙医学」の発展. [https://www.jaxa.jp/article/interview/vol47/index\\_j.html](https://www.jaxa.jp/article/interview/vol47/index_j.html) (2021年6月確認)
- 2) Kunz H, Quiariarte H, Simpson RJ, et al. Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight. *BMC Hematol.* 17: 12, 2017
- 3) Fu Q, Shibata S, Hastings JL, et al. Impact of Prolonged Spaceflight on Orthostatic Tolerance During Ambulation and Blood Pressure Profiles in Astronauts. *Circulation.* 140: 729-38. 2019
- 4) Williams D, Kuipers A, Mukai C, Thirsk R. Acclimation during space flight: effects on human physiology. *CMAJ.* 180: 1317-23. 2009
- 5) Iwasaki KI, Ogawa Y, Kurazumi T, et al. Long-duration spaceflight alters estimated intracranial pressure and cerebral blood velocity. *J Physiol.* 599: 1067-1081. 2021
- 6) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. The different effects of midazolam and propofol sedation on dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg.* 111: 1279-84. 2010
- 7) 武田純三監修 (日本語版). ミラー麻酔科学. 第21章 脳生理と麻酔薬・麻酔法の影響. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2007: 639-73
- 8) Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, et al. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 20: 45-52. 1989
- 9) Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 2: 161-92. 1990
- 10) Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol.* 274: H233-41. 1998
- 11) Kashif FM, Verghese GC, Novak V, et al. Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure. *Sci Transl Med.* 4: 129ra44. 2012
- 12) Schmidt B, Czosnyka M, Raabe A, et al. Adaptive noninvasive assessment of intracranial pressure and cerebral autoregulation. *Stroke.* 34: 84-9. 2003
- 13) Kurazumi T, Ogawa Y, Yanagida R, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation During the Combination of Mild Hypercapnia and Cephalad Fluid Shift. *Aerosp Med Hum Perform.* 88: 819-26. 2017
- 14) Kurazumi T, Ogawa Y, Yanagida R, et al. Non-Invasive Intracranial Pressure Estimation During Combined Exposure to CO<sub>2</sub> and Head-Down Tilt. *Aerosp Med Hum Perform.* 89: 365-70. 2018
- 15) Ogawa Y, Aoki K, Kato J, et al. Differential effects of mild central hypovolemia with furosemide administration vs. lower body suction on dynamic cerebral autoregulation. *J Appl Physiol (1985).* 114: 211-6. 2013
- 16) Kurazumi T, Ogawa Y, Morisaki H, et al. The effect of mild decrement in plasma volume simulating short-duration spaceflight on intracranial pressure. *NPJ Microgravity.* 4: 19. 2018
- 17) Saitoh T, Ogawa Y, Aoki K, et al. Bell-shaped relationship between central blood volume and spontaneous baroreflex function. *Auton Neurosci.* 143: 46-52 2008
- 18) 斉藤崇史, 小川洋二郎, 青木 健, 他. 脱水による圧受容器反射機能の低下 - 伝達関数解析とシーケンス法による検討. *日大医誌.* 67: 287-292. 2008
- 19) Iwasaki K, Levine BD, Zhang R, et al. Human cerebral autoregulation before, during

- and after spaceflight. *J Physiol.* 579: 799-810. 2007
- 20) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation. *Anesth Analg.* 105: 1389-96. 2007
- 21) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. Dexmedetomidine weakens dynamic cerebral autoregulation as assessed by transfer function analysis and the thigh cuff method. *Anesthesiology.* 109: 642-50. 2008
- 22) Nishimura N, Iwasaki K, Ogawa Y, et al. Oxygen administration, cerebral blood flow velocity, and dynamic cerebral autoregulation. *Aviat Space Environ Med.* 78: 1121-7. 2007
- 23) Iwasaki K, Ogawa Y, Shibata S, et al. Acute exposure to normobaric mild hypoxia alters dynamic relationships between blood pressure and cerebral blood flow at very low frequency. *J Cereb Blood Flow Metab.* 27: 776-84. 2007
- 24) Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, et al. The effect of sevoflurane on dynamic cerebral blood flow autoregulation assessed by spectral and transfer function analysis. *Anesth Analg.* 102: 552-9. 2006
- 25) Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, et al. Cerebral circulation during mild +Gz hypergravity by short-arm human centrifuge. *J Appl Physiol* (1985). 112: 266-71. 2012
- 26) Ogawa Y, Iwasaki K, Aoki K, et al. The Effects of Flumazenil After Midazolam Sedation on Cerebral Blood Flow and Dynamic Cerebral Autoregulation in Healthy Young Males. *J Neurosurg Anesthesiol.* 27: 275-81. 2015
- 27) 石川久史, 岩崎賢一, 塩澤友規, 他. セボフルラン麻酔と全静脈麻酔の動的脳血流自動調節能に与える影響. *麻酔.* 52: 370-7. 2003
- 28) 久保田直人, 岩崎賢一, 石川久史, 他. プロスタグランジンE1とニトログリセリンによる低血圧麻酔の動的脳血流自動調節能に与える影響の比較. *麻酔.* 53: 376-84. 2004
- 29) Takko C, Ogawa Y, Konishi T, et al. Similar effects of an orexin receptor antagonist and benzodiazepine receptor agonist on cerebral blood flow regulation. *J Nihon Univ Med Ass.* 80. 2021
- 30) Kato T, Yanagida R, Takko C, et al. Dynamic cerebral autoregulation after confinement in an isolated environment for 14 days. *Environ Health Prev Med.* 23: 61. 2018