

特別講演



麻酔科学の現状と展望

— 生体侵襲防御の担い手として —

内野 博之

東京医科大学麻酔科学講座

1. 麻酔の語源

Anesthesia の語源は、An=no と esthesia=feeling の合成語であり、absence of feeling を意味する¹⁾。また、現代では Morton らがエーテルの公開実験を行ったときに、その友人である Oliver W. Holmes が「この状態を麻酔と呼ぶべきである。」と表現したことに端を発する。日本では、杉田成卿がドイツの Sclesinger のエーテル麻酔を翻訳した際に「麻酔」という訳語が用いられたことが初出とされている。全身麻酔の要素は、①鎮静、②鎮痛、③不動化、④周術期侵襲の抑制からなり、これらを可逆的に実現することを全身麻酔と定義している。

2. 麻酔科学の変遷

ヒポクラテスやガレノス²⁾のギリシャ・ローマ時代には、阿片・ヒヨス・マンドラゴラを海綿に浸して作った催眠海綿により痛みを和らげた。日本では、縄文・弥生時代に該当するが、医療行為の形跡はない。中世には、阿片・ヒヨス・マンドラゴラを海綿に浸して作った催眠海綿やアルコール吸入によって手術がなされたが、日本では、鎌倉・室町時代に該当し、当時は、鍼灸が主に用いられ、無麻酔での手術が行われていた。ルネッサンス時代には、エーテルが合成され、江戸時代に該当し、高嶺徳明が口唇裂治療を局所麻酔で行っていた。そして、1846年に Morton がエーテル公開実

験に成功した²⁾。しかし、これより 40 年以上前の江戸時代後期に華岡青洲が「麻沸散」を用いて世界で初めて乳がんの手術に成功している (表 1)。笑気の発見からプロポフォールの臨床応用までの近代～現代麻酔科学の歴史を表 2 に示した。

19 世紀中期までは、手術の疼痛を緩和するという概念はほとんどなく、手術を終えることが最優先され、そのためには、力づくで行うことが第一に要求されていた。そのため、手術の恐怖やリスクの高さから手術を拒否し、慢性疾患に苦しみ続ける患者が数多くいたと言われている。ヘルニアの治療に、ヘルニアバンドやヘルニアベルトが詳細に記述されたことからその事実を窺い知ることができる^{3,4)}。

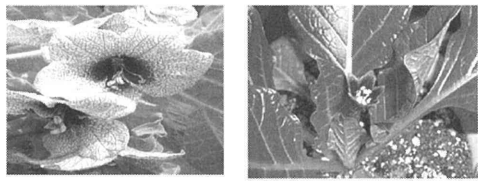
外科手術における患者の抵抗や敗血症による死亡率の高さ (当時は 50% 以上と言われていた) を改善すべく外科医が努力を重ねた結果 1846 年に Morton らが行ったエーテル麻酔下手術として結実した。エーテル麻酔は、米国からヨーロッパへと普及したが、エーテル麻酔が導入されてから 1 年足らずの内に別の麻酔薬の探索が始まった。1947 年以降に Simpson 等によってクロロホルムは普及され、分娩時の鎮痛薬として用いられた⁵⁾。その後、数十年に亘って使用されたが、遷延性肝障害によってクロロホルム麻酔は廃れていった。吸入麻酔薬の開発は、積極的に進められ、ジエチルエーテル、サイクロプロペン、トリクロロエチレンなどが合成され、臨床で試用されたが爆発性や毒

2009 年 6 月 6 日 第 163 回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード: 麻酔管理、全身管理、生体侵襲、臓器不全、華岡青洲

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学麻酔科学講座 主任教授 内野 博之)

表 1 麻酔学の歴史

	世界	日本
ギリシャ・ローマ時代 	ヒポクラテス、ガレノス 阿片・ヒヨス・マンドラゴラを海綿に浸して作った催眠海綿により痛みを和らげた。	縄文・弥生時代 医療行為の形跡はない
中世	Ibn Sina Avicenna マンドラゴラ・阿片を用いた催眠海綿、またはアルコール吸入	鎌倉・室町時代 鍼灸が主に用いられ、無麻酔での手術が行われる
ルネッサンス時代	Cordus エーテル合成に成功	江戸時代 高嶺徳明 局所麻酔下に口唇裂治療を行う
近代麻酔科学時代	William Thomas Morton 1846 年エーテル麻酔公開実験に成功	華岡青洲 1804 年「麻沸散」による全身麻酔下に乳がんの手術に世界で初めて成功

ギリシャ・ローマ時代には催眠海綿が用いられたが、日本では鎌倉時代まで手術の形跡はない。近代麻酔科学は、日本の華岡青洲にはじまり、モートンによるエーテルの公開実験で世界的に普及を始めた。

表 2 近代～現代麻酔科学のパイオニアたち

年号	開発者	業績
1799 年	ハンフリー・デービー	笑気の鎮痛作用を発見
1844 年	ホレス・ウエルズ	笑気を抜歯に応用
1846 年	トーマス・モートン	エーテル麻酔の公開実験
1847 年	ジェームス・シンプソン	クロロフォルム麻酔作用を発見して臨床に応用
1884 年	カール・コラー	コカインの局所麻酔作用を発見
1898 年	カール・シュライヒ	脊髄クモ膜下麻酔に成功
1908 年	イヴァン・マギル	気管内挿管による麻酔の開発
1915 年	デニス・ジャクソン	CO2 吸収装置付き麻酔器の開発
1920 年	アーサー・ゲデル	エーテルの麻酔深度を 4 期に分類
1921 年	レオン・パジェス	腰部硬膜外麻酔を実施
1926 年	ジョン・ランディ	バランス麻酔の提唱
1932 年	イヴァン・マギル	盲目的経鼻気管挿管法を普及
1934 年	ラルフ・ウォーターズ	サイクロプロペン麻酔の臨床応用
1942 年	グリフィス・ジョンソン	クラーレを用いた全身麻酔を施行
1947 年	トルステン・ゴールドウー	リドカインの臨床応用
1956 年	ミカエル・ジョンストン	ハロタンの臨床応用
1973 年	ホラデー	セボフルレンの開発
1973 年	アーチャー・ブレイン	ラリンジアルマスクの開発
1984 年	ローリー等	プロポフォルの臨床応用

笑気の見始めに始まり、吸入麻酔薬の開発、気管内挿管の普及やラリンジアルマスクの開発および最新の静脈麻酔薬のプロポフォル開発までの歴史を示した。

性的ため使われなくなっていった⁶⁻⁸⁾。また、爆発性のある炭化水素をハロゲン化することによって可燃性を低くすることが試みられた。そのアプローチとして炭化水素を部分的にフッ素化することが行われ、トリフルオロエチルビニルエーテル (フルオロキセン)

が開発されたが毒性が疑われ使用されなくなった。1954 年に Johnstone らによってハロセンが臨床応用されたが肝毒性が指摘された⁹⁾。メトキシフルレンも用いられたが、腎毒性のため使われなくなった¹⁰⁾。その後、「理想的な麻酔薬」を合成するために多くの研究

がなされ、Terrell らによってエンフルレンとイソフルレンが開発された¹¹⁾¹²⁾。さらには、導入、覚醒が速やかな吸入麻酔薬としてデスフルレンが臨床で用いられている¹³⁾。最近、世界中で用いられているセボフルレンは米国で開発され、日本で臨床応用された吸入麻酔薬であり、その安全性から現在の吸入麻酔薬の主流をなしている¹⁴⁾。このように、治療を目的としたガスや蒸気の吸入に端を発し75年に亘って行われてきた実験の積み重ねによって今日の吸入麻酔薬がもたらされたと考えることができる。中でも、亜酸化窒素は Priestley と Black によって発見され、Davy がその鎮痛作用を見出した。さらには、Andrew によって亜酸化窒素固有の鎮痛作用が確認され、Bert らによって安全に手術麻酔が行えることが証明され¹⁵⁾、Hewitt らにより亜酸化窒素と酸素の割合を自在に変えて供給できる最初の麻酔器が考案された¹⁶⁾。また、Kupper らによって笑気と酸素の流量を測定できる流量計が開発され、1910年には麻酔に使用された¹⁷⁾。その後、Jackson と Waters らが共同で二酸化炭素吸収装置 (カニスター) を開発し、呼気ガスを再吸入できる麻酔器を考案し¹⁸⁾、吸入麻酔薬の濃度調節が可能な気化器が開発され、低濃度麻酔薬暴露による副作用を防ぐための余剰ガス排泄装置も備え付けられるようになった¹⁹⁾。また、Matas らによって1896年に人に対して人工呼吸器が使用され²⁰⁾、初期のピストン式から現在のベローズ式に進化してきた。現在では、すべての麻酔器に人工呼吸装置が組み込まれている。

筋弛緩薬は、現在では手術において必要不可欠な薬剤であるが、Gill によってエクアドルのインディアンの用いている矢毒の成分を精製してクラレーとして抽出された。このクラレーには、d-ツボクラリンが含まれておりイントコストリンとして痙攣療法患者に使用されていた²¹⁾。1942年 Griffith と Johnson はイントコストリンを腹部手術43症例に使用して筋弛緩を得ることに成功した²²⁾。その後、筋弛緩薬による死亡率の高さが報告され²³⁾、神経遮断の程度をモニタリングする装置が1960年代に普及した²⁴⁾。また、植物アルカロイドからスキサメトニウムが合成され²⁵⁾、脱分極性筋弛緩薬と呼ばれた。その後も、筋弛緩薬の合成が進歩し、パンクロニウム²⁶⁾、ベクロニウム²⁷⁾、ロクロニウム²⁸⁾などのステロイド骨格を有する非脱分極性筋弛緩薬の開発へと繋がって現在に至っている。

静脈麻酔の進歩は、70年以上の麻酔学の歴史の中でも重要な位置を占める。17世紀には、ワイン、オピオ

イド、牛乳、肉汁、アルコール、ビールなどを静脈内に投与する実験が行われた。Ore らは抱水クロラルによる最初の静脈麻酔を成功させた²⁹⁾。その後、パラアルデヒドなどの静脈内投与が一時的に用いられ、モルヒネとスコポラミンによる静脈麻酔が産科麻酔で使用されたが³⁰⁾、副作用のため廃れていった。トリプロモエタノールの経直腸投与による麻酔法³¹⁾は潰瘍形成、呼吸抑制、肝毒性のため廃れていった。1903年にベルリンの Emil Fischer によってバルビツレートが合成され、1934年チオペンタールが登場し、Lundy によって詳細な使用報告がなされたが、心血管系の抑制が強いため、心血管系抑制の少ない静脈麻酔薬の開発が進められた。アルテシン、プロパニジッド、タノロンなどが開発されたが、副作用の点から臨床からは姿を消した。エトミデートは麻酔導入用の静脈麻酔薬であるが³²⁾、ミオクロヌス運動を誘発する欠点がある。ベンゾジアゼパム系の薬物として、1933年にポーランドでクリルジアゼポキシドが開発され、1960年にジアゼパム、1978年にミダゾラムへと発展し³³⁾、特異的拮抗薬も開発された。

ケタミンは、1966年に導入され、心血管系抑制作用が少ない静脈麻酔薬としてショックの患者の麻酔に現在も用いられている³⁴⁾。1977年にプロポフォルが臨床に導入された³⁵⁾。喉頭反射抑制作用があり、麻薬などの鎮痛薬と併用することで全静脈麻酔を行える特徴を備えた静脈麻酔薬で現在、静脈麻酔薬の主流をなし、麻酔導入・維持に用いられている (表2)。

3. 気道管理の推移 (図1)

麻酔中の換気は、Morton のエーテル麻酔の発見から50年以上ほとんど注意を払われずに麻酔管理が行われていた。この時代は、患者の自発呼吸を残したほうが安全であるとの考えが主流であった。やがて、気道閉塞が指摘されるようになって、下顎突出法³⁶⁾や針金の骨組を有するマスクが使用されるようになった³⁶⁾。

しかし、麻酔薬の蒸気の漏れ浪費の問題を抱えていた。現在使用されているマスクは、Sibon が開発を始め、ブリキに手袋の皮で覆ったものが原型となっている³⁷⁾。初期の麻酔薬は使用時間が短く、気道管理に注意を払う必要性が少なかったが、外科手術が複雑となるにつれて気道開存を容易にするための工夫がなされるようになった。Hewitt らは口から挿入して下咽頭に開口する単純な金属チューブを使用³⁸⁾し、Guedel

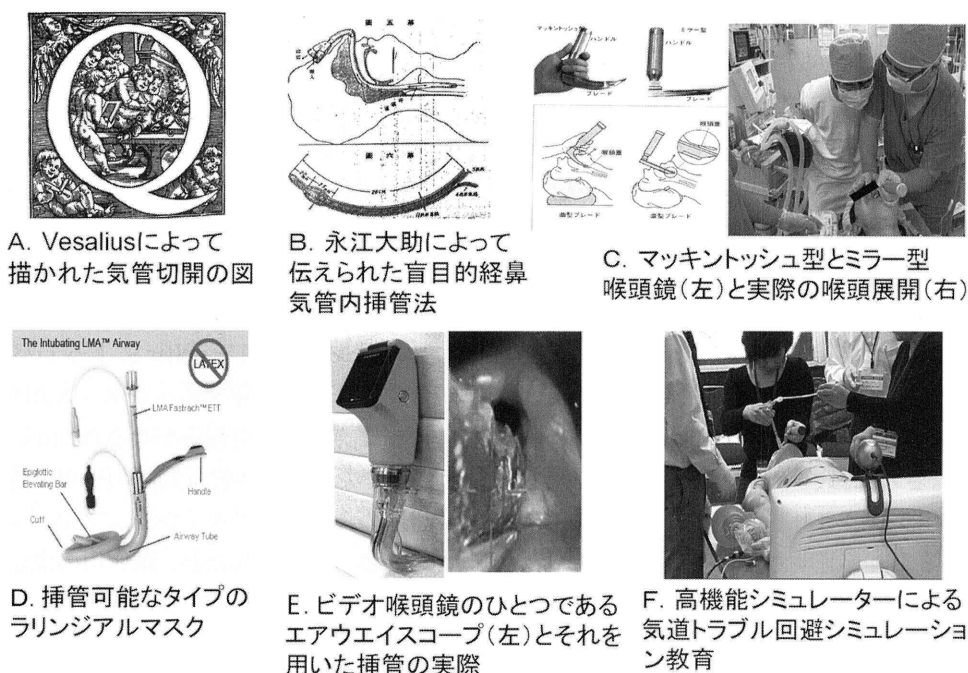


図 1 気道確保法の変遷

Vesalius によって気管切開法が紹介されたが、日本では 1938 年に永江大助により盲目的経鼻挿管法が紹介され、その後、喉頭鏡が開発され、経口気管内挿管法が紹介された。気道確保の器具は進化を遂げてラリンジアルマスクの開発、さらには、困難気道のためのエアウエイスコープ開発へと至り、困難気道回避のためのシミュレーター教育が普及するまでになっている。

のエアウエイは 1935 年に考案された。経口エアウエイにカフが付き、口咽頭エアウエイ (COPA) として現在に再現されている。

気管内挿管は、18 世紀には溺水からの蘇生に用いられていた。しかし、ODwyer がジフテリアの患者に金属チューブを盲目的に挿管を行っていた³⁹⁾。やがて、Fell らによって ODwyer チューブにふいごが取り付けられ、呼吸抑制治療に用いられた。Trousseau によって気管切開による気道確保の重要性が指摘された⁴⁰⁾。やがて、1878 年 MacEwen によって麻酔薬を投与するために意識下の経口気管内挿管がはじめて行われた⁴¹⁾。その 40 年後、Guedel と Waters によってカフ付き気管内チューブが考案され、この改良によって間欠的陽圧調節換気が可能となった⁴²⁾。気管内チューブは、その後、片肺換気が可能なダブルルーメンチューブの開発へと進化していった⁴³⁾。

また、盲目的な挿管を改善するために気管内挿管のための器具として喉頭鏡が Macintosh によって作成された⁴⁴⁾。1983 年には気管内挿管をしないで換気が可能となるラリンジアルマスクが Brain によって考案され、「20 世紀における気道確保デバイスとしての画期的開発」と呼ばれた。その後、改良が重ねられ数多くのタイプへと進化し、現在も有用な気道確保の器具と

して用いられている⁴⁵⁾。また、喉頭ファイバースコープやエアウエイスコープなども開発され、気道確保が困難な症例に用いられている。

また、高機能シミュレーターによる困難気道への対応をはじめ危機的状況からの回避手段を教えるシミュレーター教育も徐々に普及してきている。当科でも、今年度から高機能シミュレーターを用いた麻酔導入のシミュレーションや気道管理・危機管理教育を始めている。

4. 日本で創成された近代麻酔科学の光と影 ならびに現代麻酔科学への変遷

日本では、江戸時代後期まで、手術に対して有効とされる麻酔法は確立をされていなかった。華岡青洲は、日本のみでなく世界において近代麻酔科学の創成に携わった人間と言える。1846 年にモートンがエーテルによる全身麻酔の公開実験を成功させたが、それよりも 40 年以上前の 1804 年 10 月 13 日に、日本において青洲が、藍屋かんという女性に全身麻酔下の乳がん手術を世界で初めて施行し、成功している。全身麻酔の起源は日本に端を発しているのである。

青洲の全身麻酔法確立に至る経緯において、それが偉大と思えるのは、中国の古書に記載された名医華陀

が用いた麻酔薬である「麻沸散」を再現すべく研究を重ね、各種の動物に「麻沸散」を投与して、人に「麻沸散」の投与を行う際の至適量を探究した点である。しかし、日々、動物実験を重ねても人に投与する際の至適量をなかなか見出すことができなかったが、青洲は、病に苦しむ患者を手術で救うためには全身麻酔が必要不可欠と考え全身麻酔法の確立に没頭した。彼は、医師として患者を救うための医療のことだけを思い、その心構えを以下のように述べている。

「竹屋蕭然鳥雀喧 風光自適臥寒村 唯思起死回生術 何望輕裘肥馬門」

20年の歳月を費やして、最終的には、母と妻による人体実験を繰り返し行い、「麻沸散」による全身麻酔作用の確認と至適量の検討を行い、「通仙散」を完成させた。1804年には、「通仙散」を用いて、遂に、世界で初めて全身麻酔下に乳がん手術を成功させ、起死回生の術である全身麻酔法を確立した。青洲の偉業は、江戸時代という科学の発達していない時代における「トランスレーショナルリサーチ実践の祖」とも呼べる卓越した業績であり、青洲が、人における全身麻酔法を見出したことが、「光」であるならば、妻が失明したこ

とは、「影」となるが、それを乗り越えて人に対して安全に手術が行える麻酔法を確立したことには唯々敬意を払うばかりである(図2)。「麻沸散」は、弘前大学麻酔科学教室の松木等によって再度合成が試みられ、1987年に麻酔科の医局員によって臨床実験がなされた。内服40分で入眠し、鎮静、鎮痛時間は8時間であったが、瞳孔散大は1週間持続しと自身の著書で報告している⁴⁶⁾。妻加恵が失明した原因は、複数回に亘る「麻沸散」の人体実験において付随する瞳孔散大の持続に対して適切な処置を施さなかったためではないかと推測される。

青洲が開発した「通仙散」による全身麻酔法は幕末まで用いられたが、明治維新になって欧米からエーテルやクロロホルムによる麻酔法が紹介されたことによって廃れていった。

大正時代には、クロロホルム麻酔が高頻度に用いられ、脊髄クモ膜下麻酔も広く普及してきた。昭和時代には、エーテル麻酔が主に用いられ、永江大助により経鼻的気管内挿管法が紹介されたが、第二次世界大戦によってその普及は中断され、日本の麻酔科学の発展が停止することになる。終戦後の日本に現代麻酔科学

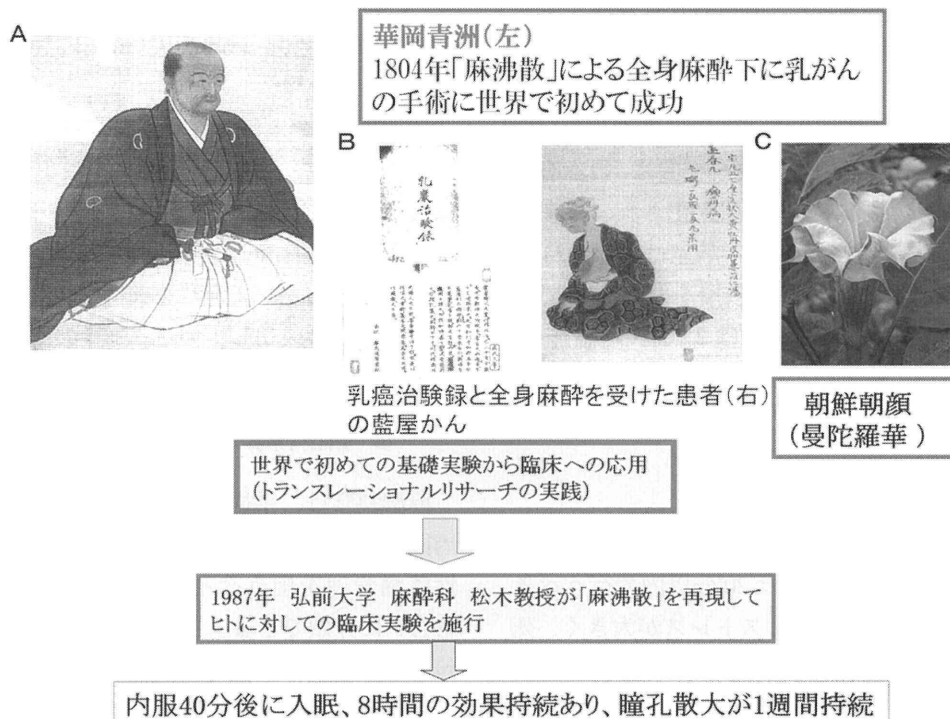


図2 華岡青洲について
和歌山の外科医であったが、1804年「麻沸散」による全身麻酔下に乳がんの手術に世界で初めて成功し、多くの患者を外科手術で治療した。彼の功績は世界で初めての基礎実験から臨床への応用(トランスレーショナルリサーチの実践)で特筆すべきことである。
華岡青洲の自画像(A)、麻沸散での全身麻酔を受けた藍屋かん(B)、麻沸散の材料の朝鮮朝顔(C)

日本の現代麻酔学の生みの親: Meyer Saklad 教授



東京医科大学 麻酔科学教室 初代教授
三宅 有 先生



図3 日本の現代麻酔科学の普及と当科の開祖
1951年ロードアイランド病院麻酔科教授の Meyer Saklad が来日し、彼のもとに多くの麻酔科医が日本から留学して技術を学び、日本の麻酔科学の普及に努めた (A)。当科の開祖である三宅 有教授も Saklad 教授のもとに留学され、東京医科大学麻酔科学教室の礎を創られた (B)。当科は、開設 50 周年を迎える。

を伝えたのは、ニューヨーク・ロードアイランド病院の Meyer Saklad 教授であった。米国の進歩した麻酔科学の状況を知り、多くの外科医が研修のために渡米してその知識を学び、帰国して全国の大学の教授として麻酔科学教室の創設に努力した。昭和 29 年に日本麻酔学会が設立された。昭和 35 年には厚生労働省から麻酔科は標榜科として認定され、37 年には専門医制度も発足した。平成 12 年には日本麻酔学会は、日本麻酔科学会と改称され、翌 13 年には法人化され、現在に至っている。東京医科大学麻酔科学教室は、昭和 34 年に初代主任教授である三宅 有教授を開祖として教室が開かれ (図 3)、平成 4 年からは 2 代目の麻酔科主任教授として一色 淳教授が就任された。また、平成 21 年からは、私、内野が教室の運営を担当させていただくこととなった。

5. ストレスフリーな麻酔の構築

麻酔の発見以前では、手術は 20 分以内で行うべきとされていた。それは、患者のストレスが大きく、死亡することが多かったからである。1881 年 Billroth はクロロホルム麻酔下ではじめて胃切除術をおこなった。また、周術期のストレスを軽減することが患者の予後に影響を与えると提唱したのは Crile であった⁴⁷⁾。

Crile は、20 世紀初頭に現在の麻酔科医が全身麻酔

をいかに定義すべきかを提唱した。1957 年に Woodbridge は全身麻酔を ① 睡眠または意識消失 ② 有害な反射の遮断 ③ 運動の遮断 ④ 感覚の遮断で⁴⁸⁾、この概念について検討が行われ、Pinsker により ① 完全麻痺 ② 意識消失 ③ ストレス反応の減弱と修正された⁴⁹⁾。

現在、バランスのとれた全身麻酔の 4 要素として ① 鎮静 ② 鎮痛 ③ 筋弛緩 ④ 反射の抑制が挙げられているが、我々は、4 つの要素をさまざまな麻酔薬、麻薬、硬膜外麻酔、局所麻酔法、筋弛緩薬を組み合わせることでバランス麻酔を構築し、生体侵襲から患者を護ることに成功している。Crile の概念は 100 年経った現在においても大きな影響を及ぼしている。

6. 麻酔科学の包含する分野と目指すもの

麻酔科学は、手術中の全身管理を担う麻酔管理学、周術期の全身管理を担う集中治療医学、急性および慢性疼痛管理を担うペインクリニック学 (緩和医療も含む) に分類できる。さらには、救急医学や蘇生学も包含されるため幅の広い領域を扱う分野と言える。

麻酔管理学、集中治療医学、ペインクリニック学の目指すものは、エビデンスに基づく周術期の全身管理と生体侵襲防御、疼痛管理である (図 4)。

生体侵襲とは ① 生体のホメオスタシスを攪乱させる刺激の総称。外傷、熱傷、感染、手術、腫瘍、放射

臨床における麻酔科医の役割

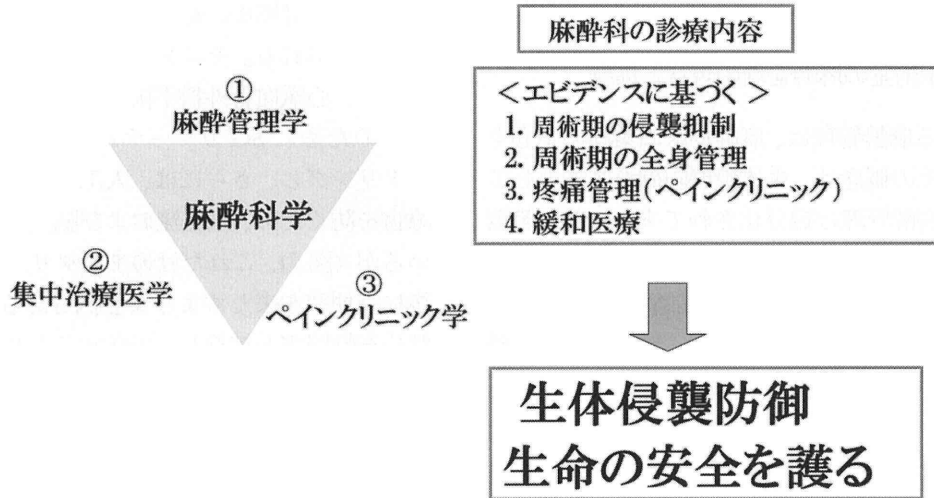


図4 臨床における麻酔科医の役割
 麻酔科学は、手術中の全身管理を担う麻酔管理学、周術期の全身管理を担う集中治療医学、急性および慢性疼痛管理を担うペインクリニック学（緩和医療も含む）からなり、さらには、救急医学や蘇生学も包含される幅の広い領域を扱う学問である。

生体侵襲と麻酔科学

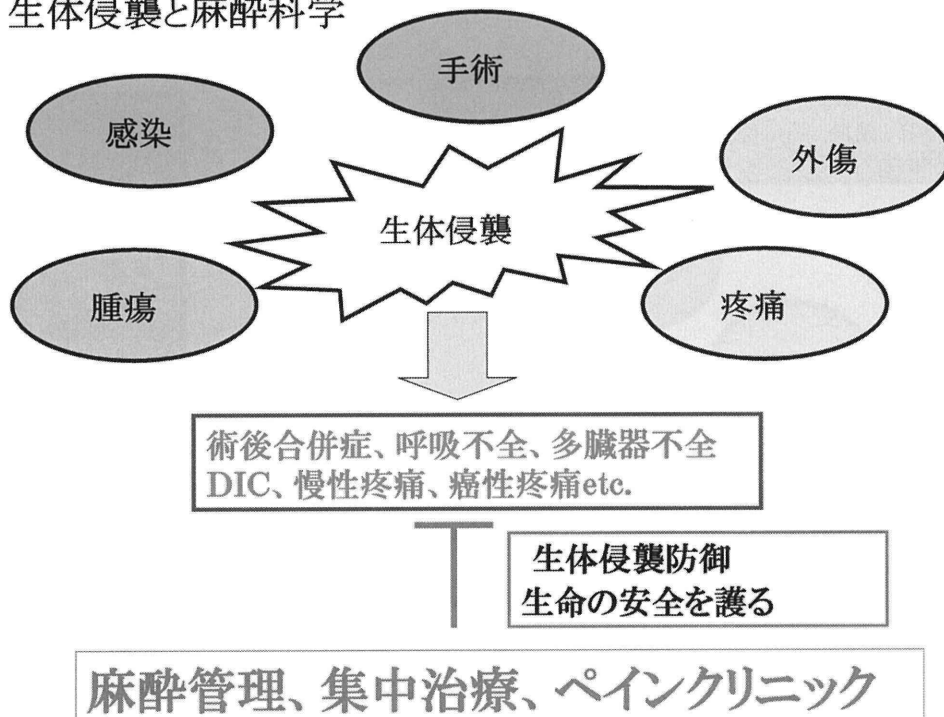


図5 生体侵襲と麻酔科学
 生体侵襲は、生体のホメオスタシスを攪乱させる刺激の総称。外傷、熱傷、感染、手術、腫瘍などによって合併症（敗血症、ARDS、DIC、慢性疼痛や癌性疼痛）誘発へと繋がっていく。これを防ぐために麻酔科学存在の意義がある。

線照射などによる。② 生体侵襲は手術や外傷などの外部由来のみならず、腫瘍や炎症に代表される内部由来の緩徐な進行などを表すが、これらが要因となって術後の合併症（敗血症、ARDS、DIC、慢性疼痛や癌性疼痛）誘発へと繋がっていく（図5）。

7. 手術室の麻酔管理の現状と展望

手術室における麻酔管理は、麻酔科医の業務の中心をなしており、その概念は、生体侵襲防御を基本としている。現在、麻酔管理は細分化されて来ており、臓器別に麻酔管理を担っていく形となっている。すなわち、外科系各科（呼吸器外科、心臓血管外科、消化器外科、整形外科、形成外科、耳鼻科、泌尿器科、皮膚科、眼科手術）の麻酔管理、脳神経外科手術麻酔管理、小児麻酔管理、産科麻酔管理、臓器移植手術の麻酔管理などが主な範疇となるが、近年、患者の高齢化が進み、呼吸器系、循環器系の合併症を有する場合も多く、これらの各科の麻酔管理にさらに高齢者の麻酔管理が加味される傾向にある。また、低侵襲を目指して、心臓外科、泌尿器科、産婦人科で行われているロボットを用いた手術の麻酔管理も新たな局面として麻酔科医が担っている（図6）。

手術という生体侵襲から患者を護る術として、我々は、各種のモニタリングを併用している。主なものとして、心電図、血圧測定、経皮的酸素飽和度、呼気二酸化炭素濃度、吸入麻酔薬濃度、BISによる催眠度の評価、中心静脈圧、肺動脈楔入圧、経食道心エコーなどが挙げられる。モニタリングの例をいくつか挙げてみたい。心臓血管外科手術の麻酔管理では、心臓機能評価のためにSGカテーテルや経食道心エコーをモニタリングし、さらには、人工心肺に伴う高次脳機能障害を防ぐため、脳血流および脳酸素飽和度を用いているが（図7）、これだけのモニタリングを行っても術後に脳梗塞を来たすような症例もある。術中・術後の脳や脊髄障害を捕捉し、予防するためには、電気生理学的、脳血流代謝ならびに神経生化学的なモニタリングを駆使しているが、術中の脳機能を正確に把握できるモニターやバイオマーカーは現状では存在せず、早急な対応が望まれている（図8）。

また、脳神経外科手術では、運動野を刺激して手足の筋電図変化を解析することで脳腫瘍の切除範囲を決定したり、覚醒下の脳腫瘍手術では、鎮痛を維持した状態で開頭し、脳表を電気刺激して腫瘍の切除範囲を決定していく。また、経頭蓋ドップラーによるモ

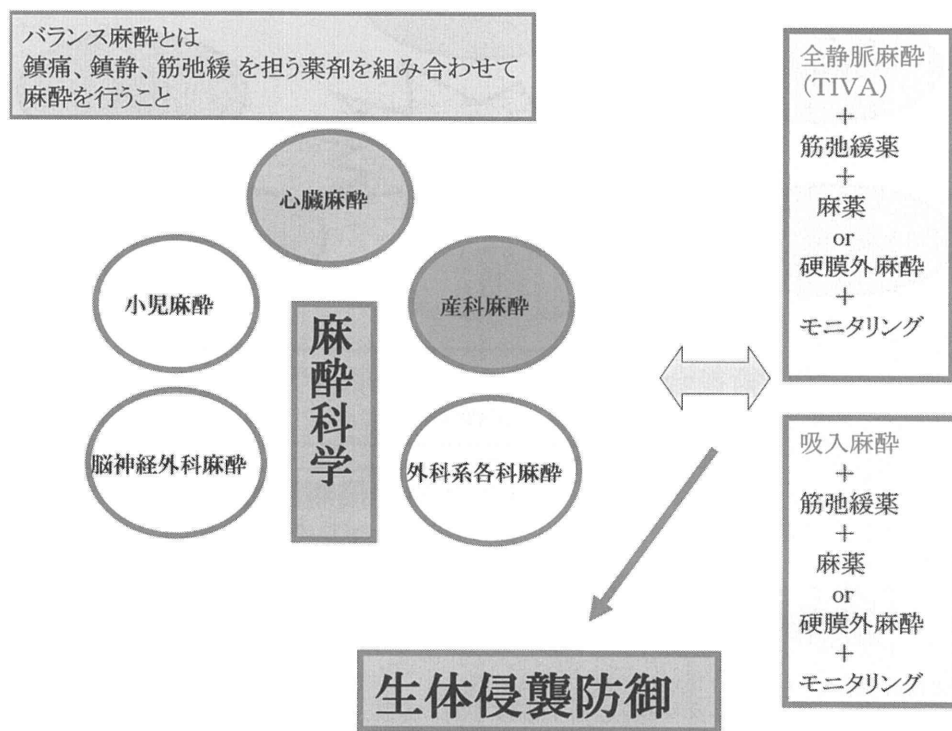


図6 手術室における麻酔管理とは
外科系各科（呼吸器外科、心臓血管外科、消化器外科、整形外科、形成外科、耳鼻科、泌尿器科、皮膚科、眼科手術）の麻酔管理、脳神経外科手術麻酔管理、小児麻酔管理、産科麻酔管理、臓器移植手術の麻酔管理を担う。吸入麻酔薬および静脈麻酔薬を基盤としたバランス麻酔を用いて手術という生体侵襲から患者の安全を護っている。

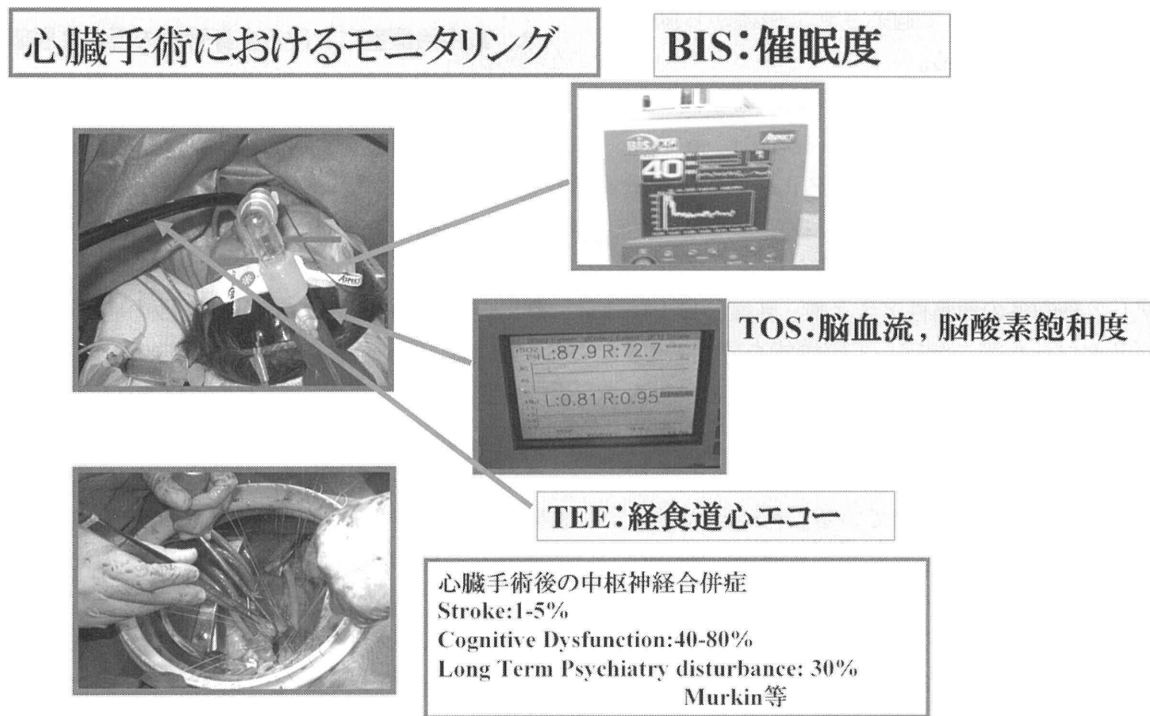
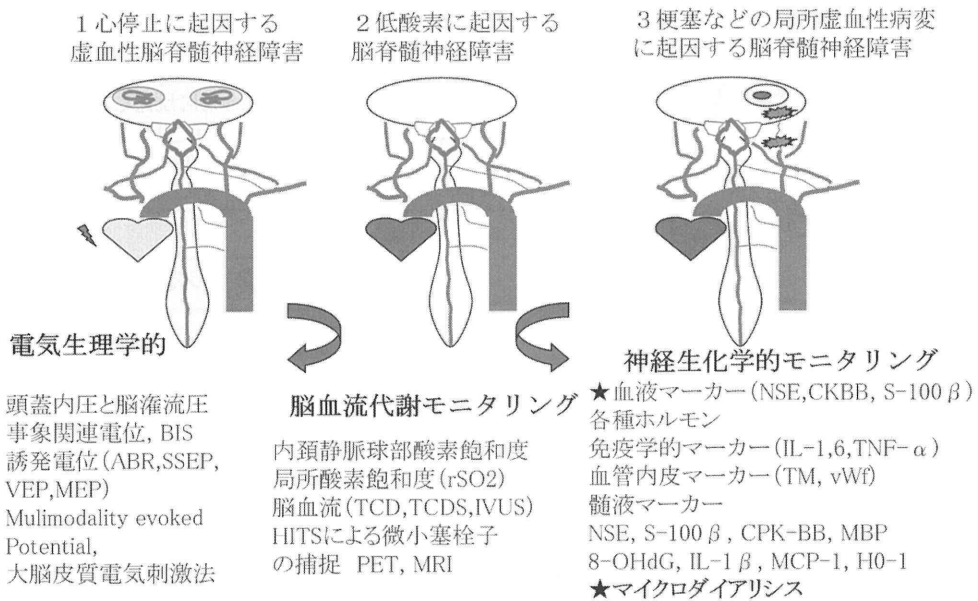


図7 心臓麻酔におけるモニタリングの実際
 心臓血管外科手術の麻酔管理では、BISによる麻酔深度モニタリングのほかに、SGカテーテルや経食道心エコーをモニタリングしている。また、人工心肺に伴う高次脳機能障害を防ぐため、TOSによる脳血流および脳酸素飽和度測定を用いているが、これだけのモニタリングを行っても術後に高次脳機能障害を来たすような症例もあり、早急な対応が望まれている。

脳脊髄神経障害を捕捉するためのモニタリング および指標となるバイオマーカーは？



脳障害を確実に早期に捕捉可能な単体のモニタリングはまだない！

図8 脳脊髄神経障害を捕捉するためのモニタリングおよび指標となるバイオマーカー
 電気生理学的、脳血流代謝・神経生化学的モニタリング (バイオマーカーを指標としたモニタリング) を用いて脳障害を捕捉することを試みているが、脳障害を早期に捕捉可能なモニタリングおよびバイオマーカーはまだない。

ニタリングも症例に応じて適応させて侵襲から脳を保護することに努めている。

現在、術中に脳虚血や脳の何等かの障害を予測するためのモニターとして注目されているものに in vivo microdialysis がある⁵⁰⁾。術野のモニタリングしたい部位 (一般には penumbra が選択されることが多い。) にプローベを刺入して人工脳脊髄液を灌流してサンプリングし、細胞外の興奮性アミノ酸、乳酸、ピルビン酸、グリセロール等を測定して脳機能を評価する。マイクロダイアリシス法は生体に少ない侵襲で、ある物質の変化を連続的に測定できる利点があり、現在では脳虚血や脳外傷の際に neurointensive care のモニターのひとつとして利用されている。Miami 大学の Ross Bullock は頭部外傷患者に低体温療法を施行した際の脳内グルコース、ピルビン酸、グルタミン酸濃度の推移をマイクロダイアリシスで測定し、低体温患者ではエネルギー代謝の改善とグルタミン酸放出の抑制が認められることを示した。今後、bedside microdialysis として応用が期待される (図 8)。

手術による生体侵襲から患者の安全を護りつつ、術中モニタリングの応用とさらなる麻酔法の導入・開発を基盤として外科系各科の手術に対応していきたい。

8. 集中治療室における全身管理の現状と展望

周術期の全身管理を通して生体侵襲から患者を護ることも麻酔科医の責務である。特に、手術、外傷、熱傷などを誘因として、生体に全身性の炎症反応 (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) が引き起こされる。

殊に、感染症に起因する SIRS を敗血症 (Sepsis) と呼んでいる。Sepsis は、死亡率が 30-40% の病態で、炎症性受容体の細胞表面への発現、TLR (Toll like receptor) にエンドトキシンが結合することでサイトカインを産生し、病態を進展していく⁵¹⁾。ARDS、DIC を誘発して多臓器不全へと至る病態であり、初期の対応が重要である。現在は、Seosis の初期治療ガイドラインとして SSC (Surviving Sepsis Campaign) に基づく Early Goal Directed Therapy (EGDT) が提唱され⁵²⁾、全世界的に施行されている (図 9)。

最近では、sepsis に関わる疾患関連遺伝子の多型解析も行われ、エンドトキシンの認識に関与する遺伝子多型、それに続く細胞内シグナリング機構の遺伝子多型、細胞内シグナリングによって誘導されるサイトカインを含むメディエーター分子の遺伝子多型などを

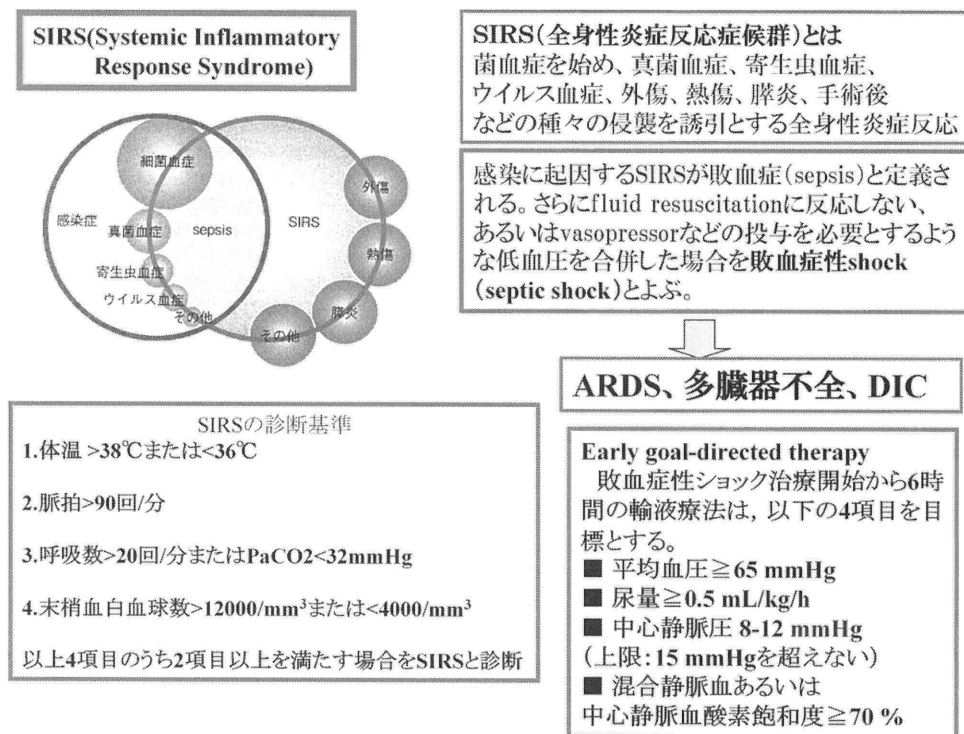


図9 集中治療における敗血症の病態と治療
手術、外傷、熱傷などを誘因として、生体に全身性の炎症反応 (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) が起こる。感染症に起因する SIRS を Sepsis と呼ぶ。Sepsis の初期治療ガイドラインとして SSC (Surviving Sepsis Campaign) に基づく Early Goal Directed Therapy (EGDT) が提唱されている。

有する患者と septic shock の関連も研究が進んできている。

また、集中治療領域で重要な疾患としては、ARDS (急性呼吸窮迫症候群) が挙げられ、この病態は、TLR (Toll like receptor) が関与し、肺の非特異的炎症に起因する肺胞上皮と肺血管内皮細胞障害による透過性亢進によって発現すると考えられている。両肺野の均一なスリガラス陰影、P/F 比<200、Pcwp<18 (心不全徴候が存在しない) の診断基準によって診断されるが、一旦発症すると死亡率は30%以上で、多臓器不全へと進展していくことが多い。現在、特異的な薬物療法は存在せず、リクルートメント手技 (高圧で虚脱肺胞再開通に必要な圧 (開放圧) と再虚脱を防止するための維持圧を保ち、虚脱肺胞を拡げる方法) や換気モードを変えること (CPAP: Continuous Positive Airway Pressure や BiPAP: Biphasic positive airway pressure あるいは IRV: Inverse Ratio Ventilation) によって人工呼吸管理の中でより積極的に虚脱肺を再開通させることおよび低容量換気 (6 ml/kg) による肺保護戦略が用いられるが、最近では、APRV (Airway Pressure Release Ventilatio: 気道開放換気) と呼ばれ

る呼吸モードが ARDS の呼吸管理に有効であることが多く報告されている⁵³⁾。その一方で、ARDS にエビデンスを有すると考えられる薬物療法は確立されておらず、その開発が望まれている。

このように、周術期の合併症の中には集学的な治療法を駆使してもその予後を劇的に改善できない病態が数多く存在するが、呼吸、循環、栄養、感染、人工臓器、リハビリなどを通じて患者に安全な集中治療の提供する中で、生体侵襲から周術期患者の生命を護る役割を担っていききたい (図 10)。

9. ペインクリニック学の現状と展望

我々、麻酔科医は、術後痛、急性痛や慢性痛のみならず緩和医療の分野にも関与している (図 11)。ペインクリニック学を基盤として、痛みのコントロールを担っている。中でも、慢性疼痛患者は、わが国では1,700万人以上と言われており、我々ペインクリニック外来においても慢性疼痛を有する患者に遭遇する機会は確実に増えてきている。その一方で7割近くの患者の治療が十分に進んでいないという現実があり、これは適切な治療法が見出されていないことを示し

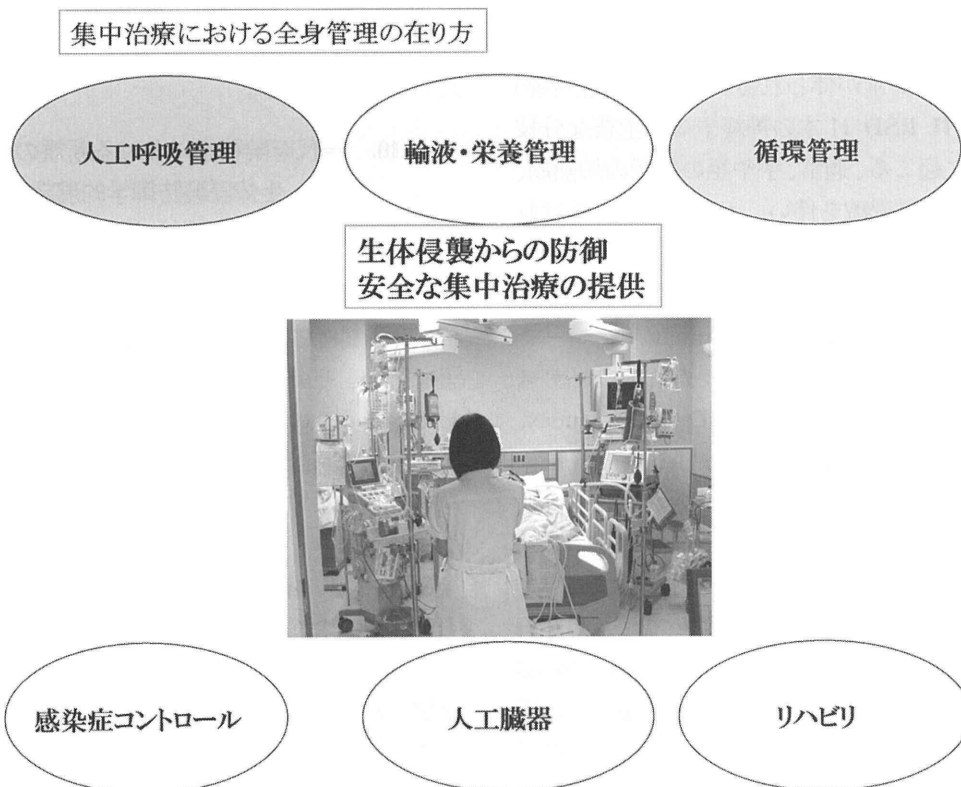


図 10 集中治療における全身管理の在り方
呼吸、循環、栄養、感染、人工臓器、リハビリなどを通じて患者に安全な集中治療の提供する中で、生体侵襲から周術期患者の生命を護る役割を麻酔科医は担っている。

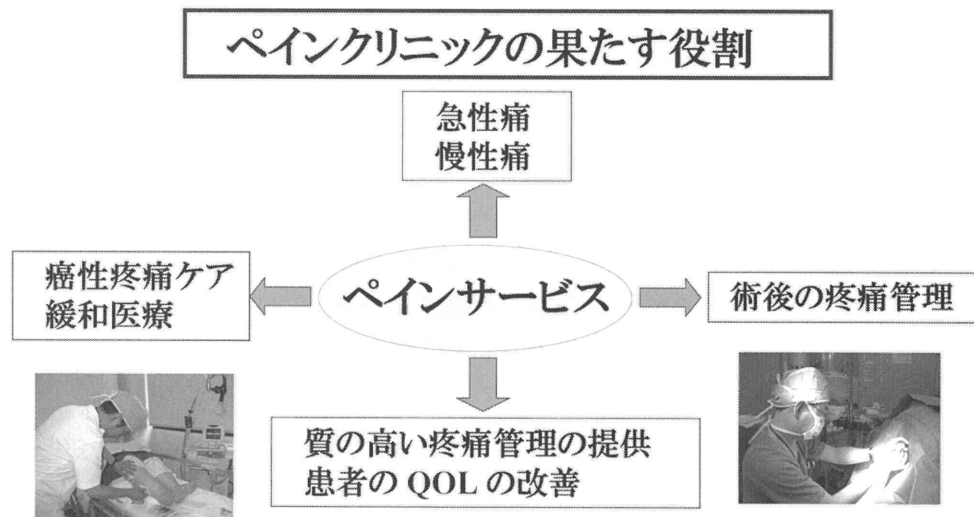


図 11 ペインクリニックの果たす役割
麻酔科医は、術後痛、急性痛や慢性痛のみならず緩和医療の分野にも関与している。

ている。慢性疼痛はその起こり方から侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、心因性疼痛に一般に分類される。特に、難治性慢性疼痛は複合性局所疼痛症候群と命名され、**CRPS type I** (侵害的な出来事 (軽微な外傷などの)後に発生し、単一の末梢神経の分布領域に局限せずに広がる、明らかに刺激となった出来事と不釣り合いな強い症状を示す症候群。疼痛部位あるいはアロディニア・痛覚過敏領域において、経過中に、浮腫、皮膚血流の変化、発汗異常が伴われるタイプの慢性疼痛)と **CRPS type II RSD** (1本の神経やその主要な分枝の部分損傷後に起こる、通常、手や足の領域の灼熱痛、アロディニア、痛覚過敏を伴い、カザルギーと呼ばれるタイプ)に分類される⁵⁴⁾。カザルギーは、末梢神経の急性外傷に続発する特殊な型の神経痛に分類されている。現在、痛みの評価は、Proteomicsアプローチによる痛みの因子の探索、ドラッグチャレンジテスト、McGill pain questionnaire Pain Disability Index、VAS、NRS、VRS、face scale Prince Henry pain scaleなどが試みられているが、有用なバイオマーカー等はまだまだ見出されておらず、今後の展開が待たれる。

慢性疼痛は、ペインクリニックの分野でも扱いが難しく痛みが慢性化することが多い。薬物療法、心理療法、理学療法、神経ブロック療法、Narrative Based Medicine (物語と対話に基づく医療などを通じて治療を行う)の導入の必要がある(図12)。また、がん患者は年々増加傾向にあり、癌性疼痛を有する患者も増えてきている。身体的、精神的、社会的、霊的苦痛を背負った癌患者を全人的なアプローチでその痛みを緩

和していくためにWHOラダーの定めた薬物療法に則って3段階に亘って治療を行うが、我々麻酔科医は4段目の手段として神経ブロックを用いることができ、この方法は多くの場合有効である。このように、我々麻酔科医は、急性痛のみならず慢性痛や癌性疼痛を制御することで患者のQOLを上げていく役割を担っている。そのため、ペインクリニック外来をさらに発展させてさまざまな痛みの病態に対応していきたいと考えている。

10. 現代麻酔科学における新規の問題点と生体侵襲防御学的展望

麻酔法の確立は、手術における生体侵襲を軽減する福音を患者ならびに医師にもたらしてきた。これまで、麻酔科医の役割は手術侵襲に対していかに臓器保護を行い、その恒常性を維持するかということに自負してきた。その一方で、十分な麻酔深度を維持して麻酔管理を施行しても臓器障害(脳、肺、肝臓、腎臓等)を避けられない場合も少なくない。麻酔を深い状態で維持したとき、術後の長期予後に影響を与える(1年後の死亡率の増加⁵⁵⁾、術後の免疫能低下⁵⁶⁾、癌の再発⁵⁷⁾、転移の増加⁵⁸⁾)ことが近年、明らかとなってきた。そのメカニズムは特定されておらず、早期の解析が望まれている。

また、麻酔管理が予後におよぼす因子として、麻酔法が酸化ストレスの変動に与える影響に焦点を当てて解析を進めてきたが、近年、麻酔管理後の術後高次脳機能障害(Postoperative Cognitive Dysfunction:

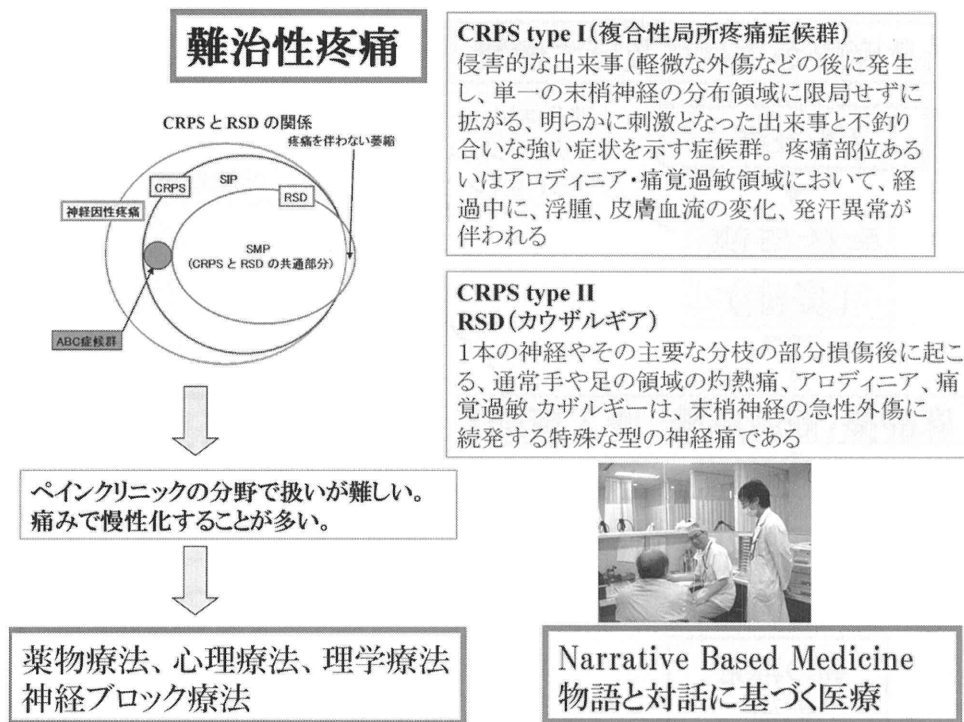


図 12 慢性疼痛 (難治性疼痛) の治療
慢性疼痛 (難治性疼痛) の中には複合性局所疼痛症候群と命名され、CRPS type I と CRPS type II RSD に大別される病態がある。この病態は、メカニズムが複雑で治療が困難なことが多い。そのため、薬物療法、心理療法、理学療法、神経ブロック療法、Narrative Based Medicine 物語と対話に基づく医療などを通じて治療を行う必要がある。

POCD) が、患者の予後に影響を与えること⁵⁹⁾が注目されてきており、POCD を考慮することは「今後の麻酔の展望」を模索することに繋がると考える。

これまでの報告では、心臓手術後 POCD 発生機序としては、微小塞栓や脳低灌流、炎症反応、体温、酸塩基平衡、人工心肺時間、薬物、感染などが挙げられている⁶⁰⁾⁶¹⁾。中でも、後藤等は、微小塞栓による脳障害を重要視している。微小塞栓による脳障害は、空気や粥状硬化片、脂肪、血小板凝集などの栓子が人工心肺や動脈遮断の解除に伴って脳循環に入ることと生じると考えられている⁶²⁾。また、糖尿病患者や脳血管障害患者での脳低灌流も POCD の発生に関わることを指摘している。さらに、人工心肺回路などの異物との接触、心臓や肺への再灌流障害による炎症反応により、血管内皮、グリア、好中球、リンパ球などの活性化により、IL-1 β 、IL-8、TNHF- α 、などの炎症性メディエーターの増加も原因になると考えられている。また、非心臓手術後 POCD の発生機序は加齢と深い関係があることより、脳の重量の減少、シナプス密度の減少、微小血管の障害、神経修復の障害などが挙げられている。また、手術侵襲に伴う炎症が関連している

との報告や⁶³⁾、周術期におけるコルチゾールの分泌異常が POCD に関係しているとの報告もある⁶⁴⁾。POCD は、言語、記憶、動作、注意を含めた認知機能障害で患者や家族の苦痛、ICU 滞在期間、総入院期間の延長、術後死亡率の増加、医療資源の有効活用にも支障をきたす。そのため、「今後の麻酔の展望」を探求するためには POCD は早急な対応が求められている (図 13)。

11. 生体侵襲防御学における超高感度同時多項目バイオマーカー検出技術“MUSTag”の応用

蛋白質は遺伝子の発現により作られ細胞の中で作用する最終的産物であり、分解やリン酸化など様々な修飾を経て活性化型として作用し、あるいはホルモンのように血液中に分泌されることにより生命を維持している。このような蛋白質を real time で生体情報 (バイオマーカー) として捕らえ、解析するために MUSTag (Multi Simultaneous Tagging) Technology は開発された。MUSTag Technology は、標的蛋白質やリン酸化部位等を認識する特異抗体に、長さの異なる Oligo DNA タグを含む独自の“MUSTag”を結合することで、バイオマーカーを DNA シグナルに変換

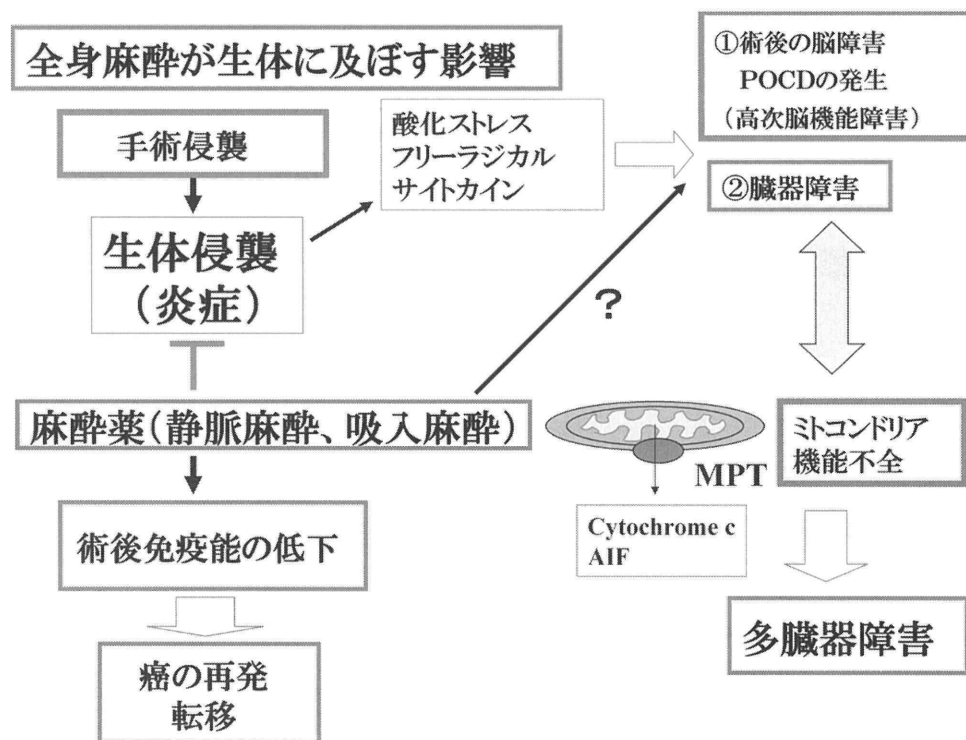


図 13 全身麻酔が生体に及ぼす影響
 麻酔を深い状態で維持したとき、術後の長期予後に影響を与える（術後の免疫能低下、癌の再発、転移の増加）ことや術後高次脳機能障害を誘発することが近年、明らかとなってきた。そのメカニズムは特定されておらず、早期の解析が望まれている。

して検出することができるアッセイ技術である (図 14)。バイオマーカーを DNA シグナルに変換することで、PCR 等のゲノム解析技術をプロテオミクスに適用することが可能になる (図 14)。

MUSTag 法は「超高感度」と「同時多項目検出」という 2 つの特徴がある。芝崎等はまず高感度化を証明するため、IL-1 α 、IL-4、IL-8 抗体によるサンドイッチ ELISA を行い、段階希釈した抗原を反応させ、その抗体価を明らかにした後に同じ抗体を用いて MUSTag 化抗体 (MUSTag-Ab) を作成し、ELISA 同様に抗原と反応後、抗体に標識されていたオリゴ DNA をリアルタイム PCR システム Mx-3005p (Stratagene 社) で増幅・検出したところ、もっとも良好な結果の得られた IL-1 α では 8 fg/ml (10⁻¹⁵ g: 100 兆分の一) までの検出が可能であったと報告している⁶⁵⁾。これは ELISA と比べ、およそ 1,000 倍以上の感度で、多項目同時測定系の系でも 40 fg/ml までの抗原検出 (感度 200 倍以上) が可能で、いずれの実験でも強力な感度増幅効果が得られることが判明している。MUSTag 技術を応用することで ① 疾病関連因子の迅速・高感度検出による疾病の超早期診断 (癌、脳梗塞、心筋梗塞等) が同時に可能となる。② 成人病・代謝関連のリスクファクター

の検出と早期診断 (高血圧、糖尿病、動脈硬化等) による予防医学への応用が可能となる。③ Cell signaling の網羅的・経時的な解析、タンパク質のミューテーション解析、タンパク質のモディフィケーション解析、細胞表面受容体の種類、サブタイプ、活性化の解析による基礎医学研究 (pathway 解析、創薬標的タンパク質の探索、再生医療への応用等) への応用が可能となる。このような、術中、術後早期合併症の捕捉や治療指標とするためバイオマーカー検出の研究にも力を入れて、周術期の安全を護る科としてその役割を果たしていきたい。

12. 麻酔科学における研究の在り方

我々のこれまでの解析より、臓器不全とミトコンドリア機能不全が密接な関係にあることが明らかとなってきた。より良い麻酔管理を目指すためには、麻酔管理が担う生体侵襲防御とそこから起因する術後の合併症発症という矛盾を取り扱う必要があり、周術期の臓器障害に着目した研究が重要となってきている。麻酔科学における研究のあり方は、高度な知識と技術習得のための教育と安全かつ高度な医療を提供する診療に還元できる研究を目指すべきと考える。そ

**病態を反映しうるバイオマーカーの早期捕捉手段としての
超高感度測定法のためのKey Technology: MUSTag**

MUSTag (Multiple Simultaneous Tag) 法

抗体に特定の長さのタグ(オリゴヌクレオチド)を付加したコード化抗体を用いるバイオマーカーの検出手法。複数のバイオマーカーを一斉、迅速に、且つ高感度で測定しうる、診断への実用を念頭に開発したアッセイ技術。解析プラットフォームには、既に広く普及しているキャピラリーDNAシーケンサーを用いることができる。

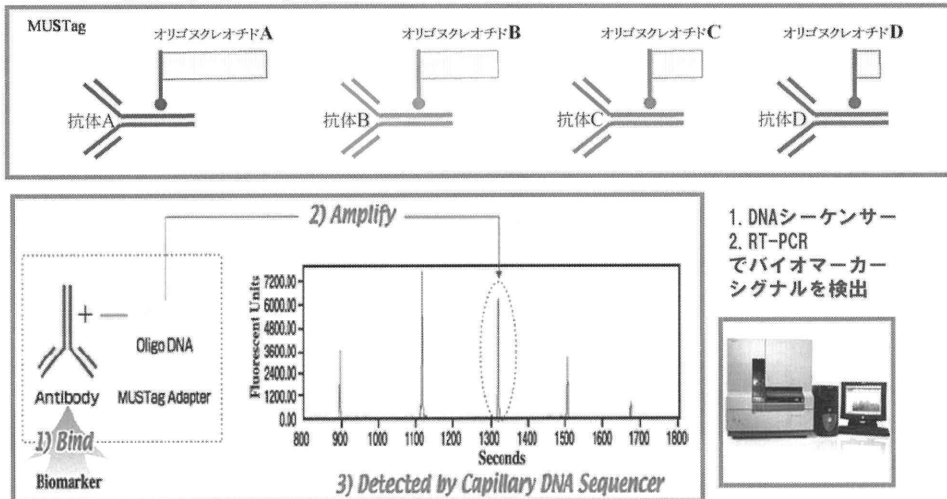


図 14 超高感度同時多項目バイオマーカー検出技術“MUSTag”
MUSTag Technology は、標的蛋白質やリン酸化部位等を認識する特異抗体に、長さの異なる Oligo DNA タグを含む独自の“MUSTag”を結合することで、バイオマーカーを DNA シグナルに変換して検出することができるアッセイ技術で、微量な蛋白質の検出も可能とする。

麻酔科における研究のありかた

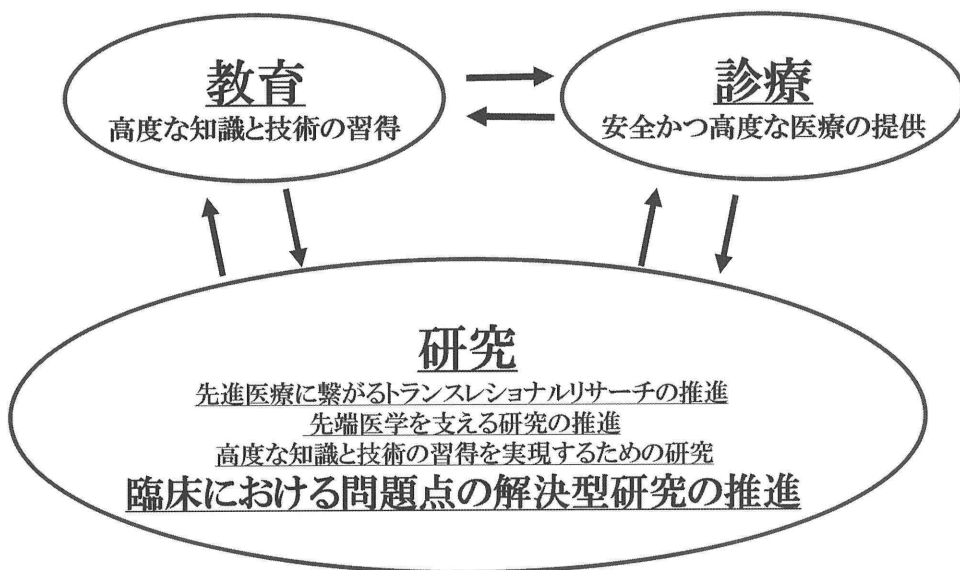


図 15 麻酔科における研究のありかた
麻酔科学における研究のあり方は、高度な知識と技術習得のための教育と安全かつ高度な医療を提供する診療に還元できる研究を目指すべきと考える。

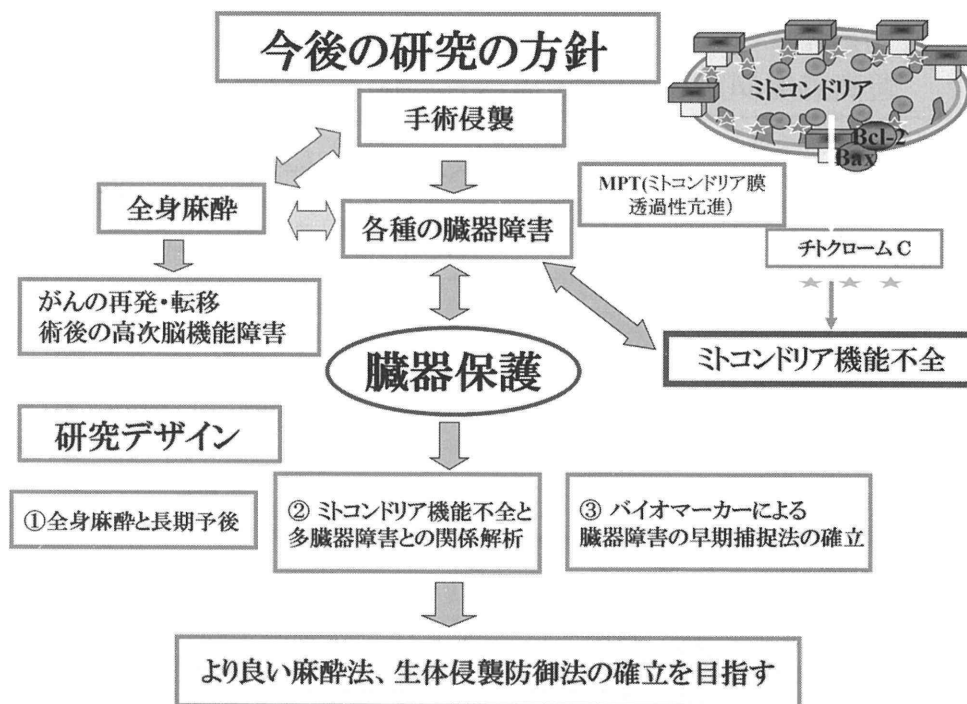


図 16 今後の研究の方針
 今後、生体侵襲防御のために臓器保護を目指すべく ①全身麻酔と長期予後の関係 ② 臓器障害とミトコンドリア機能不全との関係 ③ バイオマーカーによる臓器障害の早期捕捉法の確立を中心に研究・解析を進めていきたい。

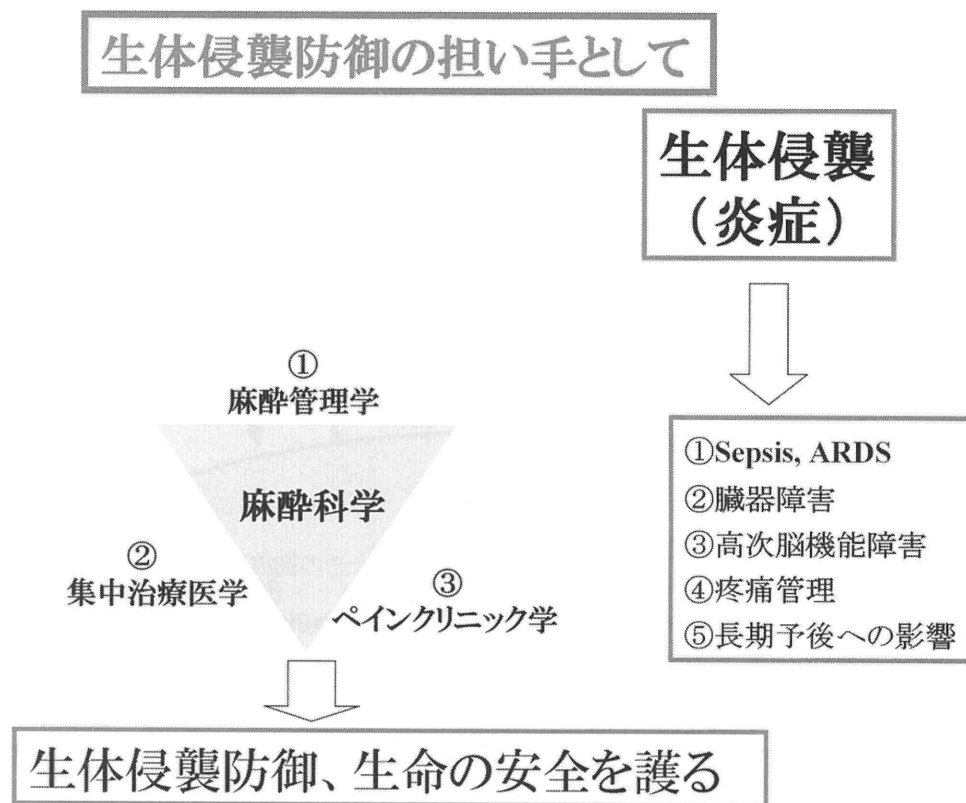


図 17 生体侵襲防御の担い手として
 生体侵襲によって誘発される多くの合併症を防ぐために麻酔管理学、集中治療医学およびペインクリニック学による知識・技術を集約して患者の安全を守るために努力していきたい。

のためには、① 先進医療に繋がるトランスレショナルリサーチの推進 ② 先端医学を支える研究の推進 ③ 高度な知識と技術の習得を実現するための研究 ④ 臨床における問題点解決型研究の推進を心掛ける必要があると考える (図 15)。今後、生体侵襲防御学を自負する講座として臓器保護を目指すべく ① 全身麻酔と長期予後の関係 ② 臓器障害とミトコンドリア機能不全との関係 ③ バイオマーカーによる臓器障害の早期捕捉法の確立を中心に研究・解析を進め、治療法確立に一石を投じていきたい (図 16)。

13. 生体侵襲防御の担い手として (図 17)

現在、我々は、さまざまな種類の吸入麻酔薬、静脈麻酔薬や局所麻酔薬を用いて手術や痛みなどの生体侵襲から患者の生命の安全を護っている。

麻酔法の進歩により、どのような大きな手術もほとんど恙無く行い得る状況になっていることは誠に喜ばしい限りである。これは、青洲によって確立された全身麻酔という概念が、200年以上の時を超えて進化を遂げ、今の時代においても変わることなく我々に、恩恵を施していることを物語っている。すなわち、時空を超えた「麻酔科学のもたらす光」とも呼べよう。その一方で、近年、問題となっている全身麻酔に伴う術後の免疫低下⁵⁶⁾、がんの再発リスクの増加⁵⁷⁾や高次脳機能障害の発生⁵⁸⁾は、今後その機序解明が急がれる病態であり、生体侵襲防御学である現代麻酔科学の有する矛盾した側面で「麻酔科学のもたらす影」ではないかと感じている。

今後、我々は、生体侵襲防御の担い手として、麻酔科学における「光」の恩恵を増やし、「影」による弊害を取り除き、「光」へと変えていくための起死回生の術を模索し、各科の先生方の協力を得て、安全な医療を提供できるように努力していくことを誓って稿を終えたいと思う。

文 献

- Sykes W: Essays on the One Hundred Years of Anesthesia. New York, Schuman, 1946
- Major R: A history of medicine. Springfield IL, CC Thomas, 1954
- Warren J: A practical treatise on hernia. Boston, Osgood, 1882
- Linhart W: Vorlesungen ueber Unterleibs-Hernien. Wurzburg, Stuber's Buchhandlung, 1866
- Channing W: A Treatise on Etherization in Child-birth. Boston, WD Ticknor, 1848
- Leake C, Chen M-Y: The anesthetic properties of certain unsaturated ethers. Proc Soc Exp Biol **28**: 151-154, 1930
- Waters R, Schmidt E: Cyclopropane anesthesia. JAMA **103**: 975-983, 1934
- Striker C, Goldblatt S, Warm I, Jackson D: Clinical experiences with the use of trichloroethylene in the production of over 300 analgesias and anesthetics. Curr Res Anal Analg **14**: 68-71, 1935
- Virtue R, Payne KW: Postoperative death after fluothane. Anesthesiology **19**: 562-563, 1958
- Crandell W, Pappas S, Macdonald A: Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. Anesthesiology **27**: 591-607, 1966
- Dobkin AB, Heinrich RG, Israel JS, Levy AA, Neville JF Jr, Ounkasem K: Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: compound 347 (CHF₂-O-CF₂-CHF Cl). Anesthesiology **29**: 275-287, 1968
- Stevens WC, Eger EI, Joas TA, Cromwell TH, White A, Dolan WM: Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluorene and diethyl ether in human volunteers. Can Anaesth Soc J **20**: 357-368, 1973
- K Jones RM, Cashman JN, Eger EI 2nd, Damask MC, Johnson BH: Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. Anesth Analg **70**: 3-7, 1990
- Katoh T, Ikeda K: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. Anesthesiology **66**: 301-303, 1987
- Bert P: Barometric pressure: Researches in experimental physiology. Columbus, College Book Company, 1943
- Hewitt FG: Anaesthetic and their administration. London, C Griffin, 1893
- Neu M: Ein ferverfahren zur stickoxydulsauerstoffnar-kose. Munch Med Wohenschr **57**: 1873-1875, 1910
- Sword B: The closed circle method of administration of gas anesthesia. Curr Res Anesth Analg **9**: 198-202, 1930
- Cohen E: Anesthetic exposure in the workplace. New York, MTP Press, 1980
- Matas R: Intralaryngeal insufflation for the relief of acute surgical pneumothorax. Its history and methods with a description of the latest devices for this purpose. JAMA **34**: 1468-1473, 1900
- Benett A, McIntyre A, Benett A: Pharmacologic and clinical investigations with crude curare. JAMA **114**: 1791, 1940
- Griffith H, Johnson G: The use of curare in general anesthesia. Anesthesiology **3**: 418-420, 1942
- Beecher HK, Todd DP: A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: Based on a study of 599548 anesthetics in ten institutions 1948-

1952. *Ann Surg* **140**: 2-34, 1954
- 24) Cohen AD: A simple inexpensive nerve stimulator. *Anaesthesia* **18**: 534-535, 1963
- 25) Bovet D: Proprieta farmacodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica. Esteri di trialchiletanolammonio di acidi bicarbossilici alfatitici. *R C Ist Super Sanita* **12**: 106-137, 1949
- 26) Baird WL, Reid AM: The neuromuscular blocking properties of a new steroid compound, pancuronium bromide. A pilot study in man. *Br J Anaesth* **39**: 775-780, 1967
- 27) Durant NN, Marshall IG, Savage DS, Nelson DJ, Sleigh T, Carlyle IC: The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, Org NC 45, and other pancuronium analogues, in the cat. *J Pharm Pharmacol* **31**: 831-836, 1979
- 28) Booiij LH, Knappe HT: The neuromuscular blocking effect of Org 9426. A new intermediately-acting steroidal non-depolarising muscle relaxant in man. *Anaesthesia* **46**: 341-343, 1991
- 29) Ore P: De l'anesthésie produite chez l'homme par les injections de chloral dans les veines. *Comptes rendus Acad Sci* **78**: 515-517, 651-654, 1874
- 30) Von Steinbuechel G: Die scopolamine-morphium-halbnarkose in der geburtshilfe. *Beitrage Zur Gebirtshilfe und Gynakologie* **1**: 294-326, 1903
- 31) Goerig M: The Avertin story. In: Fink B, Morris LE, Stephen CR, et al (eds): *The history of Anesthesia Third International Symposium*. Park Ridge, IL, Wood Library-Museum of Nsethesiology, 1992
- 32) Doenicke A, Kugler J, Penzel G, Laub M, Kalmar L, Killian I, Bezeeny H: Cerebral function under etomidate, a new non-barbiturate i.v. hypnotic. *Anaesthesist* **22**: 357-366, 1973
- 33) Sternbach L: *Chemistry of 1,4-benzodiazepins and some aspects of the structure activity relationship*. New York Raven Press, 1973
- 34) Corssen G, Domino EF: Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* **45**: 29-40, 1966
- 35) Kay B, Rolly G: I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* **28**: 303-316, 1977
- 36) Von Esmarch F: *Handbuch der Kriegschirurgischen Technik*. Hannover, Carl Rumpel, 1877
- 37) Sibson F: On the treatment of facial neuralgia by the inhalation of ether. *Lond Med Gaz* **4**: 358-364, 1847
- 38) Hewitt F: An artificial "airway" for use during anaesthetization. *Lancet* **1**: 490-491, 1908
- 39) O'Dwyer J: Fifty case of croup in private practice treated by intubation of the larynx, with a description of the method and of the dangers incident thereto. *Med Rec* **32**: 557-561, 1887
- 40) Trousseau A: Du tubage de la glotte et bde la tarcheotomie, par M Bouchut. *Bull Acad Med* **24**: 99, 1858
- 41) MacEwen W: Clinical observations on the introduction of tracheal tubes by the mouth instead of performing tracheostomy or laryngotomy. *Br Med J* **2**: 122-124, 165-165, 1880
- 42) Gale J, Waters R: Closed endobronchial anesthesia in thoracic surgery: Preliminary report. *Anesth Analg* **11**: 283-287, 1932
- 43) Robertshaw FL: Low resistance double-lumen endobronchial tubes. *Br J Anaesth* **34**: 576-579, 1962
- 44) Miller R: A new laryngoscope. *Anesthesiology* **2**: 317-320, 1941
- 45) Brain AI: The laryngeal mask—a new concept in airway management. *Br J Anaesth* **55**: 801-805, 1983
- 46) 松木明知: *麻酔科学のルーツ*. 克誠堂、2005
- 47) Crile G: Nitrous oxide anaesthesia and a note on anociassociation, a new principle in operative surgery. *Surg Gynecol Obstet* **13**: 170-173, 1947
- 48) Woodbridge P: Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* **18**: 536-550, 1957
- 49) Pinsky M: Anesthesia: A pragmatic construct. *Anesth Analg* **65**: 819-820, 1986
- 50) Ungerstedt U, Rostami E: Microdialysis in neurointensive care. *Curr Pharm Des* **10**: 2145-2152, 2004, Review
- 51) Zamboni M, Vincent JL: Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* **133**: 1120-1127, 2008
- 52) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* **34**: 17-60, 2008
- 53) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **342**: 1301-1308, 2000
- 54) de Mos M, Sturkenboom MC, Huygen FJ: Current understandings on complex regional pain syndrome. *Pain Pract* **9**: 86-99, 2009
- 55) Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* **100**: 4-10, 2005
- 56) Markovic SN, Knight PR, Murasko DM: Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell

- activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* **78**: 700-706, 1993
- 57) Ben-Eliahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G: Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* **80**: 880-888, 1999
- 58) Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M: Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* **106**: 572-590, 2007, Review.
- 59) Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* **108**: 18-30, 2008
- 60) Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, Parsonnet V, Pryor DB: Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol* **28**: 1478-1487, 1996, Review
- 61) Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G: Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* **128**: 3664-3670, 2005
- 62) 前川謙悟、後藤俱子: 心臓手術における術後高次脳機能障害とその予防。 *Lisa* **15**: 562-567, 2008
- 63) Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M: Postoperative Impairment of Cognitive Function in Rats: A Possible Role for Cytokine-mediated Inflammation in the Hippocampus. *Anesthesiology* **106**: 436-443, 2007.
- 64) Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Munoz L, Moller JT: ISPOCD2 Investigators. Is perioperative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* **49**: 1225-1231, 2005
- 65) 芝崎 太、森實芳仁、石川雄一郎、槇坂典子、小俣結子、陳リー、内田和代: 超高感度多項目解析 (MUSTag) 法による臨床診断への応用 (解説)。 *臨床病理* **56**: 802-810, 2008

Current topics and future prospects of Anesthesiology as a leader of safeguard from the advanced invasive procedure

Hiroyuki UCHINO

Department of Anesthesiology, Tokyo Medical University

Abstract

General anesthesia has been developed to protect the patients from invasive surgeries.

By Morton in the 1846 experiment was performed with the ether. However, in 1804, Dr. Seishu Hanaoka performed the world's first successful breast cancer surgery under general anesthesia in Japan with "mabutsusan". Anesthesiology has been evolved to the management of anesthesia, intensive care medicine and pain clinic. On the other hand, cancer metastasis, recurrence and the effect for long-term prognosis associated with general anesthesia has become a new problem to solve. To face these problems, we, anesthesiologist would like to contribute to the further development of anesthesia as a leader of safeguard from the advanced invasive procedure, and also provide safety medical care.

<Key words> General anesthesia, Systemic management, Invasive procedure, Organ failure, Seishu Hanaoka
