

博士論文

Association between mode of anesthesia and severe
maternal morbidity during scheduled caesarean delivery:
a nationwide population-based study in Japan

(DPC データを利用した予定帝王切開における
麻酔法と母体重症合併症の関連に関する研究)

阿部博昭

Association between mode of anesthesia and severe maternal morbidity during scheduled caesarean delivery: a nationwide population-based study in Japan

(DPC データを利用した予定帝王切開における麻酔法と母体重症合併症の関連に関する研究)

所属: 東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻

指導教官: 山田芳嗣

申請者: 阿部博昭

目次

要旨	5
序文	6
< 背景 >	6
< 全身麻酔と区域麻酔 >	9
< 帝王切開手術と全身麻酔／区域麻酔 >	12
< 麻酔法と安全性の関連についてエビデンスが無い理由 >	16
< クリニカルクエスチョン >	16
目的	18
方法	19
< 統計手法のデザイン >	19
< DPC データベース >	25
< データ抽出 >	27
< 評価項目 >	28
< 曝露変数 >	32
< 共変量 >	32
< 統計解析 >	36
< 感度解析 >	36
結果	38
考察	59

限界	64
結論	67
謝辞	68
引用文献	69

要旨

【背景】 帝王切開手術において、母体死亡リスクは区域麻酔より全身麻酔の方が高いとされるが、母体重症合併症については報告が無い。

【方法】 2010-2013年のDPCデータから予定帝王切開手術を受けた妊婦を抽出し、全身麻酔 vs 区域麻酔で傾向スコア分析を施行し母体重症合併症発症リスクを比較した。

【結果】 母体重症合併症発症の区域麻酔に対する全身麻酔のオッズ比は 2.68 (95%信頼区間 1.97-3.64) であった。各致命的合併症では全身麻酔での出血関連の合併症、敗血症のオッズ比が有意に大きく、他は有意差を認めなかった。

【結論】 母体安全の観点から帝王切開に区域麻酔を推奨する古典的見解を支持する。

序文

< 背景 >

1970-80年代、麻酔は帝王切開手術における母体死亡の主要なリスク因子の一つであった[1, 2]。1990年代に入り、区域麻酔と比較して全身麻酔で母体死亡率が非常に高いことが報告され（1985～1990年の区域麻酔に対する全身麻酔の母体死亡のリスク比: 16.7）、主に気道関連の合併症が原因とされた[3]。具体的には、妊婦では水分貯留傾向による口腔内・気道の浮腫により気管挿管不能リスクが高いこと、妊婦は常に胃内容充満（フルストマック）状態であり誤嚥リスクが高いことなどが気道関連合併症の原因と考えられた[4]。その後、帝王切開手術では区域麻酔の禁忌がある場合や前置胎盤などによる大量出血の危険性がある場合、胎児心音低下のような緊急性の高い場合などのような必要時以外は全身麻酔が避けられるようになり、麻酔関連の母体死亡は減少した。近年、麻酔関連のモニタ機器、ベンチレータ、麻酔関連薬剤の開発・改善、気道確保困難対策ガイドライン（図 1）、声門上器具、ビデオ喉頭鏡（図 2）等の発展により帝王切開手術における全身麻酔の安全性が飛躍的に向上し[5, 6]、米国において1985～1990年の区域麻酔に対する全身麻酔の母体死亡のリスク比が16.7（95%信頼区間 12.9-21.8）であったのが、1997～2002年では1.7（95%信頼区間 0.6-4.6）と劇的に減少したことが報告されている[3, 7]。

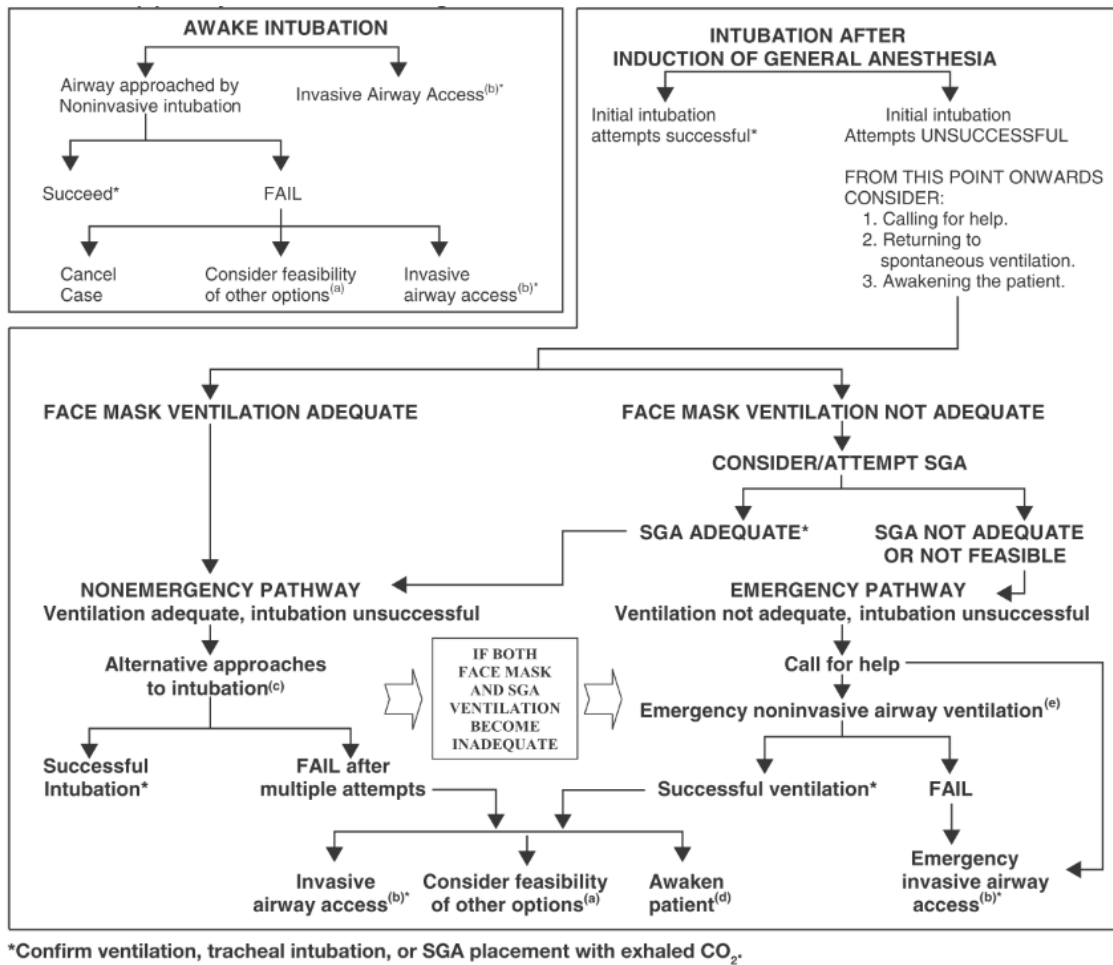


図 1 気道確保困難対策ガイドライン[5]



LMA ProSeal®



i-gel®



エアウェイスコープ®



McGRATH®

図 2 各種声門上器具・ビデオ喉頭鏡

現在、アメリカ麻酔科学会のガイドラインでは、禁忌のないほとんどの帝王切開手術症例で区域麻酔を選択するよう推奨している[8]。しかしながらこのような推奨事項は、前向き介入研究のような質の高いエビデンスによって検証された結果ではなく、上記のような後ろ向き観察研究によってもたらされたエキスパートオピニオンである。前述の通り、全身麻酔の母体死亡リスクが区域麻酔と比較して圧倒的に高かったとされる 1980 年代から 30 年が経過し、全身麻酔の母体死亡リスクが劇的に小さくなったと考えられる現在[3, 7]、母体満足度の面（区域麻酔では背中を穿刺されることや術中に内臓を引っ張られる感じがあること、除痛が完全に得られないこと等に苦痛・恐怖を感じる患者が多いが、全身麻酔では非覚醒下に全ての手技・手術が完了する）から全身麻酔の適応を拡大するように再考してもよいのではないかとの意見もある[9, 10]。しかしながら、全身麻酔の安全性が区域麻酔に劣らないとするエビデンスも無いのが現状である。以下に区域麻酔、全身麻酔の決定法、メリット・デメリット、現在でもエビデンスが得られていない理由等を解説する。

< 全身麻酔と区域麻酔 >

全身麻酔は静脈ラインから投与する鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬や肺から取り入れる吸入麻酔薬を利用して患者を非覚醒・無動状態にする麻酔法であり、全身の手術に適応がある。これに対し、脊髄くも膜下麻酔は腰部の脊髄くも膜下腔に局所麻酔薬を投与することで脊髄神経をブロックし、腹部～下肢の無痛状態

を得る麻酔法であり、下腹部～下肢の手術に適応がある。区域麻酔に含まれるものは、脊髄くも膜下麻酔のほか硬膜外麻酔、腕神経叢ブロック、坐骨神経ブロックなどがある。例えば膝の手術では全身麻酔、脊髄くも膜下麻酔どちらも適応があるが、禁忌や合併症などが異なるため、通常術者・患者と麻酔科医が相談して麻酔法を決定する。どちらも手技的には確立しており、下肢の手術などではどちらも安全性は高い。表 1 に全身麻酔と区域麻酔の適応や特徴を示す。

表 1 全身麻酔と区域麻酔の適応や特徴

	区域麻酔（脊髄くも膜下麻酔）	全身麻酔
適応	下腹部～下肢の手術	全身の手術
（相対的）禁忌	抗血小板薬／抗凝固薬の使用 血小板減少 脳圧亢進 穿刺部の感染 患者の協力が得られない（小児、精神疾患、認知症患者） ショック状態の患者	なし
特異な合併症	神経損傷 硬膜外血腫・膿瘍による対麻痺や髄膜炎 硬膜穿刺後頭痛 局所麻酔薬アレルギー 局所麻酔薬中毒 全脊椎麻酔	歯牙損傷 換気・気管挿管不能による低酸素脳症 術中覚醒 術後咽頭痛・嘔気 悪性高熱 各種麻酔薬に対するアレルギー
特徴	覚醒下での穿刺の恐怖 完全な鎮痛が得られないことがある 効果時間に限界がある	全ての手技が非覚醒下で終了する

Japanese edition of Miller's Anesthesia, 6th ed.より改変[11]

< 帝王切開手術と全身麻酔／区域麻酔 >

下肢の手術などと異なり、帝王切開手術の麻酔法は多くの症例で区域麻酔が選択される。これは帝王切開手術では区域麻酔を推奨するガイドラインが存在するためであり[8]、全身麻酔は区域麻酔の禁忌がある場合（血小板減少、抗凝固薬内服など）、緊急性の高い場合（胎児機能不全、胎盤早期剥離など）、大出血が予想される場合（前置胎盤、癒着胎盤など）に主に選択される。下肢手術と異なり、帝王切開手術で麻酔法選択のガイドラインが存在するのは帝王切開手術の特殊性による。妊婦は非妊婦と比較し気管挿管不能・誤嚥リスクが高いこと、新生児が鎮静状態となる（Sleeping baby）ことを避けたいこと、母親に新生児の産声を聞かせることが愛情形成に良いと信じられていること、吸入麻酔薬が子宮収縮を抑制し分娩後出血を助長すると考えられていることなどから区域麻酔が推奨される。帝王切開手術における全身麻酔、区域麻酔のメリット／デメリットを表 2 に、帝王切開手術では一般的な手術と比較して全身麻酔での気道確保困難・誤嚥のリスクが高いとされる理由を表 3 に示す。

表 2 帝王切開手術における麻酔法別のメリット／デメリット

	区域麻酔	全身麻酔
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ● 気管挿管に関連するリスクが無い（気管挿管不能、誤嚥など） ● 母親が産声を聞くことができる 	<ul style="list-style-type: none"> ● 導入後即執刀可能 ● 大出血などの急変時に既に気管挿管されているため全身管理が容易
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ● 効果が遅い（執刀可能な鎮痛を得るまでに最低3分程度は必要） ● 鎮痛効果・範囲が不十分で苦痛を味わうことがある ● 急変時の全身管理が困難（例：大出血の時に大量輸液・輸血をしつつ気管挿管することが非常にリスクが高い） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 気管挿管不能や誤嚥のリスク ● 新生児が鎮静状態（Sleeping baby）となり蘇生・気管挿管処置等が必要となるリスク ● 術中覚醒（Sleeping baby を避けるために児娩出まで浅麻酔となりやすい） ● 吸入麻酔薬の子宮収縮抑制作用による分娩後出血の増多

Japanese edition of Miller's Anesthesia, 6th ed.より改変[12]

表 3 帝王切開手術において一般的な手術よりも全身麻酔での気道確保困難リスクや誤嚥リスクが高くなるとされる要因

問題の所在	要因
妊婦の問題	<ul style="list-style-type: none"> ● 気道浮腫…妊婦では体液貯留傾向による全身浮腫により口腔内や声門にも浮腫を来し気管挿管不能リスクが上昇する ● 胃内容充満…妊婦では子宮に消化管が圧迫されて摂取物が胃内に停滞し、全身麻酔導入時の誤嚥・窒息リスクが上昇する ● 機能的残気量低下…妊婦では子宮により胸腔が圧迫され機能的残気量が低下し、呼吸停止から酸素飽和度が低下するまでの時間が短くなるため、全身麻酔導入時の時間的余裕が少なくなり母児の低酸素血症のリスクが上昇する
環境・技術的な問題	<ul style="list-style-type: none"> ● 覆布や離被架が気管挿管操作の邪魔になる…Sleeping baby を避けるために気管挿管後即執刀となるため、通常の手術手順と異なり消毒・布かけを済ませていつでも執刀できる態勢をとって全身麻酔導入となるが、覆布や離被架が邪魔となり気管挿管の難易度が上がる) ● スタッフの不慣れ…全身麻酔による帝王切開手術は通常は全身麻酔と手順が異なる上に症例数が少なく、麻酔科医と気管挿管介助にあたる看護師双方が不慣れでミスが起きやすい(例: 喉頭鏡の電池切れを見逃す、食道挿管を見逃す、ベンチレータを作動させることを忘れる) ● 緊急状態…胎盤早期剥離や胎児心音低下などの超緊急帝王切開手術のような緊急状態では、スタッフの不慣れによるミスの起きやすさにさらに拍車がかかる。迅速導入において導入前の酸素化の時間が短いと母児の低酸素血症のリスクが上昇する。

Japanese edition of Miller's Anesthesia, 6th ed.、麻酔科学レクチャーより改変[12, 13]

全身麻酔のメリットは禁忌が無いこと、麻酔導入直後に即執刀開始できること、人工呼吸によって全身管理が比較的容易なことであり、脊髄くも膜下麻酔で局所麻酔薬による無痛域が広がり執刀可能になるまでの5分程度を待てないような緊急症例や大出血で心停止呼吸停止のリスクがあるような場合に選択される。しかし、表3で示す要因から、妊婦における全身麻酔は他の一般的な手術と比較して気管挿管不能・誤嚥リスクが高いとされる。妊娠では体液貯留傾向による全身性浮腫により口腔内や声門にも浮腫を来すことで、非妊婦の気管挿管不能率が0.04%であるのに対し、妊婦の気管挿管不能率は0.35%とおおよそ10倍の気管挿管不能率となるとされている[4]。また妊婦は大きな子宮により消化管が圧迫され、食事を止めていても常に胃内容が充満（フルストマック）の状態に近く、全身麻酔導入時の胃食道逆流による誤嚥リスクが高いとされている。さらに妊婦では大きな子宮により胸腔が圧迫されることで機能的残気量が低下し、呼吸停止から酸素飽和度が下がるまでの時間が短く、全身麻酔導入時の時間的余裕が少なくなることで母児の低酸素血症のリスクが上昇する。また、通常全身麻酔と大きく異なるのが、気管挿管直後に即執刀開始となるという、非常に特殊な状況である。通常の手術では、気管挿管後に術野を消毒し、覆布をかけて執刀開始となるが、帝王切開手術の場合、全身麻酔の導入からある程度の時間が経過すると胎児に全身麻酔薬が移行し、いわゆる **Sleeping baby** の状態となり自発呼吸のない状態で娩出され新生児への蘇生措置が必要となるため、児の安全確保の観点から出来るだけ全身麻酔導入から娩出までの時間が短くなるように、

母体に対する全身麻酔の導入前に腹部を消毒し覆布をかけ、その後に全身麻酔を導入することになる。このような状況では、覆布や離被架が気管挿管操作の邪魔になるため、気管挿管の難易度が上がる。

< 麻酔法と安全性の関連についてエビデンスが無い理由 >

教科書的に、また臨床経験的に全身麻酔より区域麻酔のほうが安全と考えられているものの、現在においても未だどちらがより安全か実証されていない理由としては、倫理的観点から Randomized controlled trial (RCT)の適用が困難であること、母体死亡率が非常に低いため研究デザインが難しいこと、帝王切開手術では麻酔法選択に関わる交絡因子が多く、観察研究において全身麻酔 vs 区域麻酔の単純比較ができないことなどが挙げられる。これらのことから、コクランレビューにおいても「将来にわたってどちらの麻酔法が安全か比較するような研究の実施は困難」とされている[9]。

< クリニカルクエスチョン >

前述の通り、全身麻酔の麻酔関連母体死亡リスクが区域麻酔と比較して圧倒的に高かった 1980 年代から 30 年が経過した現在、下記のような理由から全身麻酔と区域麻酔の安全性に関して変化が生じている可能性が想定される。

1. 声門上器具やビデオ喉頭鏡の登場による気道確保困難・誤嚥リスクの低下

2. モニタ機器や薬剤の発展による麻酔管理の質の向上
3. 特に先進国における、高齢妊婦や様々な重症併存疾患（先天性心疾患や膠原病など）を持つハイリスク妊婦の増加による母集団自体の変化

ここで「母体にとって帝王切開手術の麻酔法は本当に区域麻酔の方が安全か？」というクリニカルクエスチョンが生まれる。区域麻酔の方が安全というのは、モニタ機器・麻酔管理技術の質が現在より低く、声門上器具やビデオ喉頭鏡が無かった時代の、また母体年齢が若くハイリスク分娩が少なかった時代の話である可能性がある。一般的に、区域麻酔は背中を穿刺されることや術中に術野の音が聞こえる、内臓を引っ張られる感触があることなどを恐怖に感じる妊婦が多く、また区域麻酔の効果が不十分であることによる苦痛を経験することがあるのに対し、全身麻酔はすべての操作が深鎮静下に行われることから妊婦の恐怖・苦痛などの精神的負担は非常に軽く、満足度は高い[10]。場合によっては、古い常識にとらわれて母体に無益な苦痛を強いてQOLを低下させている可能性さえある。これらのことから、現代において、帝王切開手術では全身麻酔と区域麻酔のどちらが母体にとって安全であるのか、科学的根拠をもって明らかにすることは重要であると考えられる。

目的

本研究では、予定帝王切開手術において、全身麻酔と区域麻酔のどちらが母体にとってより安全かを明らかにすることを目的とした。

方法

< 統計手法のデザイン >

全身麻酔と区域麻酔のどちらが母体にとってより安全であるのか、科学的根拠をもって明らかにするためには、下記のような問題を解決する必要がある。

1. 帝王切開手術においては区域麻酔の方が安全という考えが広く普及しており、倫理的観点から RCT の適用が困難である。
2. 母体死亡率が非常に低いため、研究デザインが難しい。
3. 観察研究においては、麻酔法の選択バイアスのため全身麻酔 vs 区域麻酔のアウトカムの単純比較ができない。

まず、1.に対処するため、DPC データベースを用いた観察研究を採用した。

DPC データベースを利用した後ろ向き研究では 1.の倫理的問題は回避できる。

2.については、先進国での母体死亡率は 5/10 万人前後[14]と非常に低いため、母体死亡をアウトカムに設定すると統計解析に膨大なサンプル数が必要となる。

DPC データベースのサンプル数は非常に大きいものの、日本の帝王切開手術件数は年間約 20 万件程度であり、全ての症例を集めても 5/10 万程度の母体死亡をアウトカムとして解析するのは困難である。そこで、本研究では近年周産期の母体管理の質の指標として注目される「母体重症合併症」を主要評価項目とした。

「母体重症合併症」の一般的な定義は、“瀕死の状態を経験した妊婦”とされる

[15, 16]。Souza らは、帝王切開手術において 25 個の致死的合併症を挙げ、妊婦の経験した致死的合併症の数と死亡率が強く相関(0 個で死亡率 0%、2 個で 2%、4 個で 23%) したことを報告している(表 4、図 3、表 5) [17]。すなわち、母体重症合併症を経験した妊婦は、そうでない妊婦と比較して死亡率が非常に高いことが示されている。母体重症合併症の発症率は、定義や国によって異なるが、1%前後とされている[16, 18-20]。発症率 5/10 万程度の母体死亡をアウトカムとする代わりに、発症率 1%前後の母体重症合併症をアウトカムとすることで統計解析を可能とした。3.に関しては、傾向スコア分析を採用することで対処した。傾向スコア分析とは、観察研究において避けがたい「交絡」という問題を処理するため、傾向スコアを用いて 2 群の患者背景因子をそろえて群間のアウトカムの単純比較を可能にする統計手法であり、未測定 of 交絡因子がなければ RCT とほぼ同等の結果が出せるとされ、疑似 RCT とも呼ばれる[21]。具体的には、患者を 2 群の治療群に割り付ける確率を表す「傾向スコア」を、各患者の背景因子からロジスティック回帰分析により患者 1 人 1 人について推定し、各患者の傾向スコアを群間でマッチングさせることで患者背景因子の群間バランスを調整し、群間のアウトカムの単純比較を可能にするという統計手法である。本研究では、「もともと重症疾患を持っている妊婦ほど全身麻酔を選択されやすい」という選択バイアスのため、全身麻酔群 vs 区域麻酔群のアウトカムの単純比較が困難であるが、妊婦を全身麻酔群と区域麻酔群に分けて傾向スコア分析を施行し、群間の年齢、BMI、妊娠週数や既往疾患、病院規模などの背景因子を調整して麻

酔法の選択バイアスの影響を極力小さくすることで、群間のアウトカムの比較を可能にした。

表 4 致死的合併症 (WHO criteria)

Cardiovascular dysfunction	Shock Cardiac arrest pH <7.1 Lactate >5 Use of continuous vasoactive drugs Cardio-pulmonary resuscitation (CPR)
Respiratory dysfunction	Acute cyanosis Gaspings Respiratory rate >40 or <6/min Oxygen saturation <90% for ≥60 minutes PaO ₂ /FiO ₂ <200 mmHg Intubation and ventilation not related to anesthesia
Renal dysfunction	Oliguria non-responsive to fluids or diuretics Creatinine ≥300 mmol/l or ≥3.5 mg/dl Dialysis for acute renal failure
Coagulation/hematological dysfunction	Clotting failure Acute thrombocytopenia (<50000 platelets) Transfusion of ≥5 units of blood/red cells
Hepatic dysfunction	Jaundice in the presence of pre-eclampsia Bilirubin >100 mmol/l or >6.0 mg/dl
Neurological dysfunction	Coma/loss of consciousness >12h Metabolic coma Stroke Status epilepticus/Uncontrollable fits/total paralysis
Uterine dysfunction	Hysterectomy due to infection or hemorrhage

Souza et al. PLoS One 2012[17]より

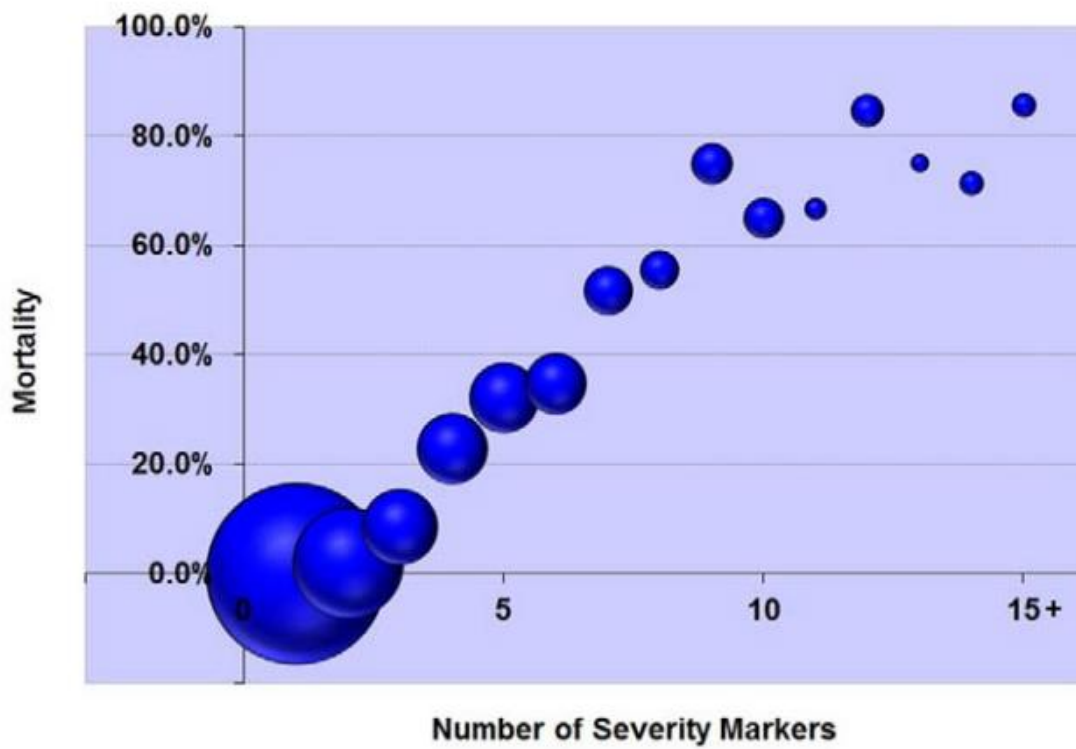


図 3 致命的合併症の数と母体死亡率の関係 (円の大きさはサンプルサイズを表す)
 Souza et al. PLoS One 2012[17]より

表 5 致死的合併症の数と母体死亡率の関係

致死的合併症の数	N	母体死亡	母体死亡率 (95% CI)
0	8645	0	0% (0%–0%)
1	402	0	0% (0%–0.9%)
2	148	3	2% (0.7%–5.8%)
3	70	6	8.6% (4%–17.5%)
4	61	14	23% (14.2%–34.9%)
5	59	19	32.2% (21.7%–44.9%)
6	46	16	34.8% (22.7%–49.2%)
7	29	15	51.7% (34.4%–68.6%)
8	18	10	55.6% (33.7%–75.4%)
9	20	15	75% (53.1%–88.8%)
10	20	13	65% (43.3%–81.9%)
11	6	4	66.7% (30%–90.3%)
12	13	11	84.6% (57.8%–95.7%)
13	4	3	75% (30.1%–95.4%)
14	7	5	71.4% (35.9%–91.8%)
15+	7	6	85.7% (48.7%–97.4%)

Souza et al. PLoS One 2012[17]より

< DPC データベース >

DPC (Diagnosis Procedure Combination) は 2002 年に導入された診断群分類である。DPC 参加病院は入院 1 症例ごとに診断(ICD-10 コードと日本語で記載)と実施した処置等を指定のフォーマットで登録することが義務付けられている。2015 年には急性期病院の約 54% (病床数) に及ぶ 1580 病院が DPC に参加しており、年間のべ 700 万人分のデータベースとなっている (表 6、表 7) [22]。

DPC データベースは、患者の年齢、身長、体重、入院時の診断病名と併存疾患病名 (ICD 10 コードと日本語病名の二つ)、入院後発症病名、入退院日、退院時の状態、実施された手術、処置、麻酔の内容 (医科診療コード) と日付、投与された薬剤の投与量と日付、病院コード、病院のタイプ (教育病院 / 非教育病院) などのデータを保持している。

表 6 DPC 参加病院数の変遷

年度	100 床未満	100 床以上	200 床以上	300 床以上	400 床以上	500 床以上	計
		200 床未満	300 床未満	400 床未満	500 床未満		
平成 15 年度	0	0	0	0	1	81	82
平成 18 年度	5	33	40	76	42	164	360
平成 21 年度	135	256	258	227	136	270	1,282
平成 23 年度	170	314	293	251	150	271	1,449
平成 25 年度	179	338	304	252	153	270	1,496
平成 27 年度	215	381	302	263	151	268	1,580
平成 29 年度	266	434	309	245	150	260	1,664
一般病床を有する 全病院 (平成 27 年)	2,250	1,848	620	498	286	374	5,876

厚生労働省 DPC 対象病院・準備病院の規模見込み[22]より

表 7 DPC 算定病床数の変遷

年度	100 床未満	100 床以上	200 床以上	300 床以上	400 床以上	500 床以上	計
		200 床未満	300 床未満	400 床未満	500 床未満		
平成 15 年度	0	0	0	0	441	68,541	68,982
平成 18 年度	317	5,109	10,097	25,863	18,488	117,932	177,806
平成 21 年度	9,384	38,829	63,714	77,639	60,051	183,987	433,604
平成 23 年度	11,367	47,114	72,611	85,962	66,179	184,278	467,511
平成 25 年度	11,924	50,581	75,291	86,277	67,459	183,449	474,981
平成 27 年度	14,468	56,362	74,715	90,319	66,616	181,601	484,081
平成 29 年度	17,314	63,657	75,729	84,299	66,399	176,349	483,747
一般病床を有する 全病院 (平成 27 年)	112,947	192,163	112,767	139,156	110,998	225,939	893,970

厚生労働省 DPC 対象病院・準備病院の規模見込み[22]より

本論文で実施された研究は、厚生労働科学指定研究「診断群分類を用いた外来機能、アウトライヤー評価を含む病院機能評価手法とセキュアなデータベース利活用手法の開発に関する研究（H28-政策-指定-009）」（研究代表者：伏見清秀）および厚生労働科学研究費補助金・戦略研究「大規模データを用いた運動器疾患・呼吸器疾患・がん・脳卒中等の臨床疫学・経済分析（H27-政策-戦略-011）」（研究代表者：康永秀生）の一環として、各病院との守秘義務契約に基づいて、各病院から一般社団法人診断群分類支援機構を通じ上記の研究班に提供されたDPC データを用いて実施された。本研究は東京大学医学部附属病院倫理委員会によって承認を受け、匿名化データであることから患者の個別同意の取得は不要であった。当該データの利用は、上記の研究班の研究代表者・研究分担者及び研究協力者に限定される。個別の研究計画に沿ってデータベースからデータセットが抽出され、データセットは東京大学臨床疫学・経済学教室（康永秀生教授）内のサーバーに保管され、サーバー内で解析される。個票データのサーバー外への持ち出しは禁じられ、解析後の集計表のみを学会・論文発表の目的に限定して持ち出し可能とされている。

< データ抽出 >

本研究では、2010年7月1日～2013年3月31日のDPCデータベースから帝王切開手術を受けたことを示すK8981, K8982, K8983の医科診療コードを含むデータを抽出し、その中からK8982: 予定帝王切開手術を抽出し、統計解析を施

行した。K8981: 緊急帝王切開手術を除外したのは、前述の麻酔法の選択バイアスを制御するためである。帝王切開手術を受ける妊婦の術前状態は様々であり、その状態が麻酔法選択に影響を与える。例えば胎盤早期剥離により児心音が低下している場合、緊急性が高いため全身麻酔が選択される。また、妊娠高血圧で緊急帝王切開手術となったが、HELLP を併発し血小板が減少しているような場合はやはり全身麻酔が選択される。脳出血や子癇発作を起こして意識がない場合も全身麻酔が選択されることが多い。このように、もともと全身状態の悪い患者が全身麻酔を選択されることが多い傾向にある。また、このような患者は緊急帝王切開手術の対象となることが多い。対象を予定帝王切開手術のみとすることで、前述のような多くの麻酔法選択に影響を与える母体因子を排除することができ、麻酔法の選択バイアスを小さくできると考えた。K8983: 帝王切開手術（前置胎盤を合併又は 32 週未満の早産）については、予定／緊急の区別がつけられないため除外した。

< 評価項目 >

本研究の主要評価項目は母体重症合併症の発症とし、副次評価項目は個々の致死的合併症の発症とした。母体重症合併症の定義法は大きく分けて 3 種類ある。第一に Disease-specific criteria、第 2 に Management-based criteria、第 3 に Organ system dysfunction-based criteria である。これらの組み合わせを用いることも多い（表 8）[19, 20]。本研究では、母体重症合併症を特定するために、Disease-

specific criteria と Management-based criteria の Combined criteria を採用した。この Combined criteria を用いて致死的合併症を定義し、致死的合併症をひとつでも経験した妊婦は母体重症合併症を発症したと定義した。致死的合併症の定義を表 9 に示す。

表 8 母体重症合併症の定義の種類

種類	例	特徴
Disease-specific criteria	妊娠高血圧 前置胎盤 誤嚥性肺炎 肺塞栓 心筋梗塞	データ収集は容易だが、病名の正確性に劣り、重症度も不明
Management-based criteria	輸血 ICU 管理 子宮摘出術	病名よりも正確性は高く、データ収集も容易
Organ system dysfunction-based criteria	心不全* 腎不全* * 明確な診断基準に沿って重症度を評価	重症度までわかるがデータ収集に多大な労力を要する

表 9 本研究での致死的合併症の定義

致死的合併症	定義（病名、処置など）	ICD-10 コード
術当日の RBC 輸血を要する出血	帝王切開手術当日に RBC 輸血を施行した記録の存在	—
術当日の FFP 輸血を要する出血	帝王切開手術当日に FFP 輸血を施行した記録の存在	—
心血管イベント	急性心筋梗塞 急性心不全 急性心筋炎 急性心筋症 急性心膜炎 大動脈解離	I21.x, I30.x, I40.x, I42.0-I42.5, I42.7-I42.9, I50.x, I71.0, 71.1, 71.3, 71.5, 71.8, O74.2, O89.1, O90.3
気道関連合併症	肺炎 誤嚥性肺炎 肺水腫 ARDS 急性呼吸不全 麻酔による気道合併症	J12.x, J13, J14, J15.x, J16.x, J18.x, J69.0, J80, J81, J95.2, J95.4, J95.5, J95.8, J95.9, J96.0, J96.9, O74.0, O74.1, O74.7, O89.0, O89.6, T88.4
脳卒中	クモ膜下出血 脳出血 脳梗塞	I60.x, I61.x, I62.x, I63.x, I64, O74.3, O89.2
敗血症	敗血症	A40.x, A41.x, O85
ショック*	ショック病名+昇圧薬の使用	O75.1, R57.x, T78.2, T80.5, T81.1, T88.2, T88.6
肺塞栓/羊水塞栓	肺塞栓 羊水塞栓	I26.x, O88.x
急性腎不全	急性腎不全	N17.x, N19, O90.4

* ショック関連病名の記録があり、かつ昇圧薬（ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン、バズプレシン）を使用した記録のある患者

< 曝露変数 >

本研究の曝露変数は全身麻酔とし、比較対象は区域麻酔とした。麻酔法はデータベース上に麻酔法コードで全身麻酔、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔とそれらの組み合わせで記録されている。本研究では全身麻酔のみを受けた妊婦を全身麻酔群、脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔単独、またはそれらの組み合わせを受けた妊婦を区域麻酔群に組み入れた。全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた妊婦は、区域麻酔の効果が不十分で全身麻酔に変更した場合や、区域麻酔中に大出血や心停止などのイベントが起こり急遽全身麻酔に変更した場合などが想定されるが、DPC データからは変更や組み合わせの理由が含まれていないため、これらは除外した。

< 共変量 >

共変量は母体属性、妊娠関連属性、併存疾患、麻酔管理料の有無、病院の属性など、過去の研究を参考に麻酔法選択や母体の重症合併症に影響を与える 30 個を採用した[23-32]。具体的には、母体の属性として年齢と BMI、妊娠関連属性として妊娠週数、多胎、妊娠高血圧症候群、胎盤異常（前置胎盤と癒着胎盤）、帝王切開手術／子宮手術の既往、子宮筋腫、併存疾患として貧血、糖尿病、喘息、高血圧、慢性肝疾患、慢性腎疾患、凝固異常／血小板減少、過凝固状態、慢性心不全、先天性心疾患、慢性虚血性心疾患、弁疾患、心筋症、肺高血圧、SLE、悪性腫瘍、臓器移植の既往、HIV 感染、薬物乱用、外的要因として麻酔管理料の

有無、病院タイプ（教育病院／非教育病院）、病院規模（年間帝王切開手術件数に応じて 3 段階に層化）を採用した。妊娠関連属性や併存疾患を特定するために用いた ICD-10 コードを表 10 に示す。

日本の現状では、帝王切開手術において産科医が脊髄くも膜下麻酔を施行するなど、非麻酔科医による麻酔管理も施行されている。麻酔科専門医が麻酔管理に専従するのと帝王切開手術の術者である産科医が麻酔管理を兼任するのではその質に大きな差があると考えられ、交絡因子となりうる。その交絡を調整する目的で共変量に麻酔管理料の有無を組み入れた。DPC データには麻酔担当医が麻酔科医であったか否かを識別するデータは含まれていないが、質の高い麻酔管理が提供された場合に加算される“麻酔管理料”の有無は識別できる。麻酔管理料加算の要件は表 11 の通りである。要件から、麻酔管理料 I、II の加算がある場合はほぼ麻酔科標榜医による質の高い麻酔管理がなされたことが示唆されるが、麻酔管理料加算が無い場合でも麻酔科標榜医・専門医が麻酔管理をしている場合は多々想定され（例：麻酔科常勤医が 4 人の施設で非常勤の麻酔科専門医が麻酔管理を専ら担当した症例では麻酔管理料は加算されない）、麻酔管理料加算が無いことが直接非麻酔科医による麻酔管理を示唆するということではないことがわかる。

表 10 妊娠関連属性と入院時併存症

妊娠関連属性／入院時併存症	ICD-10 コード
妊娠誘発性高血圧	
妊娠高血圧	O13, O16
妊娠高血圧腎症／子癇	O11, O14.x, O15.0
帝王切開／子宮手術の既往	O34.2
多胎	O30.x
子宮筋腫	D25.x, O34.1
胎盤異常	O43.1, O44.x
糖尿病	E10.x, E11.x, E12.x, E13.x, E14.x, O24.x
高血圧	I10, I15.x, O10.0, O10.4, O10.9
慢性虚血性心疾患	I20.x, I25.x
先天性心疾患	Q20.x, Q21.x, Q22.x, Q23.x, Q24.x, Q25.x, Q26.0, Q26.2, Q26.3, Q26.4
弁疾患	I05.x, I06.x, I07.x, I08.x, I34.x, I35.x, I36.x, I37.x
慢性心不全	I11.0, I13.0, I13.2, I50.x
心筋症	I42.0
喘息	J45.x
肺高血圧	I27.0, I27.2, I27.8, I27.9
慢性肝疾患	B18.x, K70.x, K71.1, K71.3-71.5, K71.7, K72.1, K72.9, K73.x, K74.x, K76.x
慢性腎疾患	I12.0, I13.1, I13.2, N03.x, N04.x, N05.x, N18.x, N19, N25.x, N26
SLE	M32.x
貧血	D46.x, D50.x, D51.x, D52.x, D53.x, D55.x, D56.x, D58.x, D59.x, D60.x, D62, D63.x, D64.x, O99.0
血小板減少／凝固異常	D61.x, D66, D67, D68.0-D68.4, D68.9, D69.0, D69.1, D69.3-D69.9, M31.1
過凝固状態	D68.8
悪性腫瘍	C05.x-C96.x
臓器移植の既往	Z94.x
HIV 感染	B20.x, B21.x, B22.x, B23.x, B24
薬物乱用	F10.x, F11.x, F12.x, F13.x, F14.x, F15.x, F16.x, F18.x, F19.x,

表 11 麻酔管理料加算の要件

麻酔科標榜医 (常勤) の数	麻酔担当医		
	麻酔科標榜医 (常勤)	麻酔科標榜医 (非常勤)	研修医/ 非麻酔科医
0 人	無	無	無
1～4 人	管理料 I	無 or 管理料 I*	無 or 管理料 I*
5 人以上	管理料 I	無 or 管理料 I* or 管理料 II**	無 or 管理料 I* or 管理料 II**

* 常勤の麻酔科標榜医が同室内で麻酔管理に当たり、主要な麻酔手技を常勤の麻酔科標榜医が実施した場合に算定される。

** 常勤の麻酔科標榜医の指導の下に麻酔管理・主要な麻酔手技が実施された場合に算定される。

< 統計解析 >

2 群間のベースラインを調整し交絡によるバイアスを減少させるため、傾向スコア分析を施行した。傾向スコアは全身麻酔／区域麻酔を目的変数とし、30 個の共変量を用いたロジスティック回帰分析で推定した。モデルのフィットを評価するために C 統計量を算出した。傾向スコアをもとに、Nearest-neighbor matching 法（①曝露群から無作為に 1 人抽出し、②非曝露群から①で抽出した人の傾向スコアと最も近い傾向スコアを持つ人を抽出してペアとし、③上記①～②を対象者がいなくなるまで反復する）で 1 対 1 のマッチングを施行した。マッチングのための傾向スコアの差の最大幅は傾向スコアの標準偏差の 0.2 倍未満とした。2 群間のバランス評価には絶対標準化差 (ASD: Absolute standardized differences) を用い、 $ASD \leq 0.1$ でバランスがとれていると評価した[21]。傾向スコアマッチング後、区域麻酔群に対する全身麻酔群の母体重症合併症または致死的合併症発症のオッズ比を条件付きロジスティック回帰分析で算出した。その他、数値データの群間比較にはスチューデントの t 検定もしくはマン・ホイットニーの U 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。統計解析には SPSS Statistics for Windows, version 20.0 を使用した。

< 感度解析 >

主要評価項目に大きな影響を与えうると考えられる変数に関し、モデルの頑健性を評価するために感度解析を施行した。具体的には、曝露変数である麻酔

法について、全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた患者を除外したが、この除外がバイアスを生じる可能性がある。この除外の影響を評価するため、まず全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた患者を全身麻酔群に組み入れて主解析と同様の解析を施行し、母体重症合併症発症のオッズ比を算出した。続けて全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた患者を区域麻酔群に組み入れてオッズ比を算出した。また、共変量の中で特に密接に麻酔法選択と出血性合併症に関連すると考えられる凝固異常／血小板減少、胎盤異常（前置胎盤、癒着胎盤など）の2つの変数に関して、これらを除外して同様の解析を施行しオッズ比を算出し、主解析結果との一貫性を評価した。

結果

2010年7月1日～2013年3月31日のDPCデータベースから171,999人の帝王切開手術を受けた妊婦を特定した。このうち、予定帝王切開手術を受けた妊婦は95,232人であった。図4に沿って欠損データなどがある妊婦を除外し、残った89,225人の妊婦を解析対象とした。解析対象の妊婦全体の平均年齢は33.1±5.0歳(平均±標準偏差)、BMIは25.3±4.1 kg/m²、分娩時妊娠週数は37.3(36.4–38.3)週(中央値[10–90パーセンタイル])であった。解析対象の妊婦の年齢、BMI、分娩時妊娠週数の分布のヒストグラムをそれぞれ図5、図6、図7に示す。

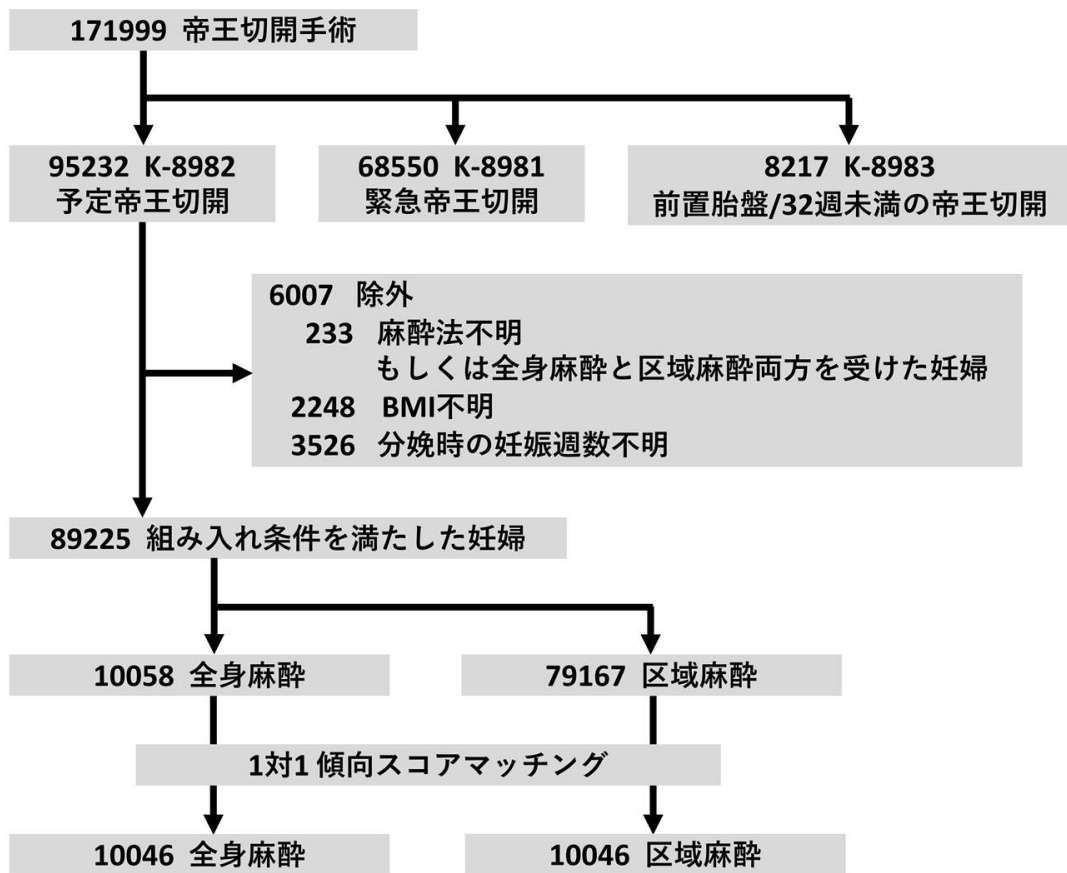


図 4 本研究における帝王切開手術症例の組み入れ・除外のフローチャート

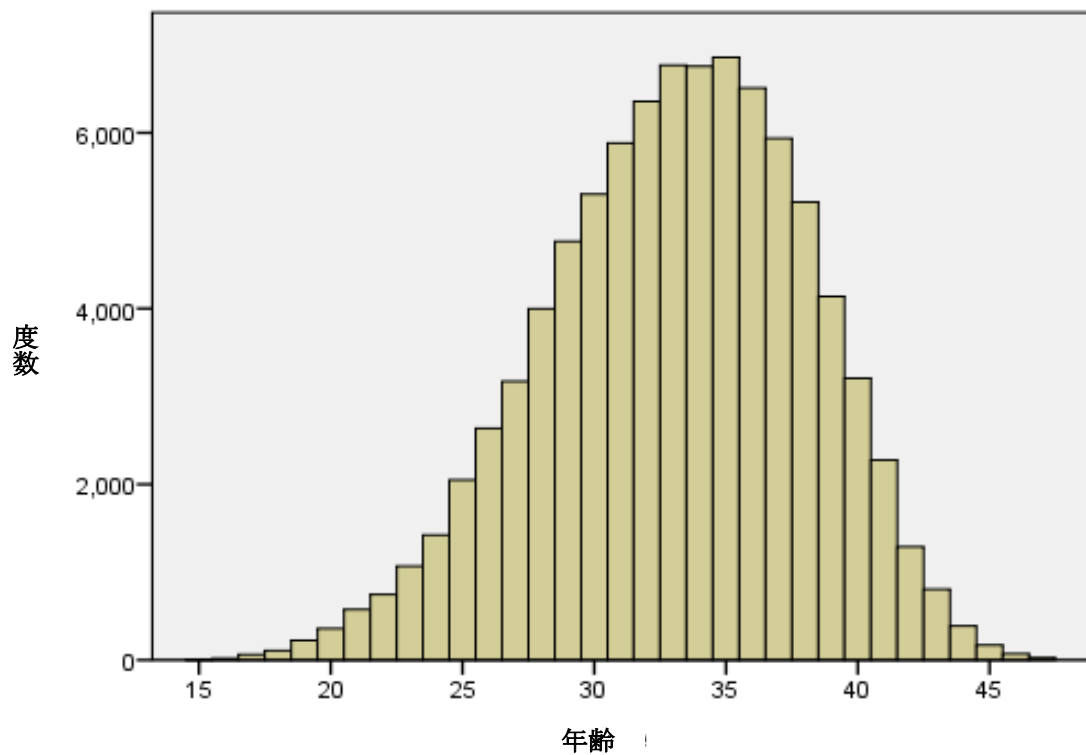


図 5 解析母集団の年齢の分布

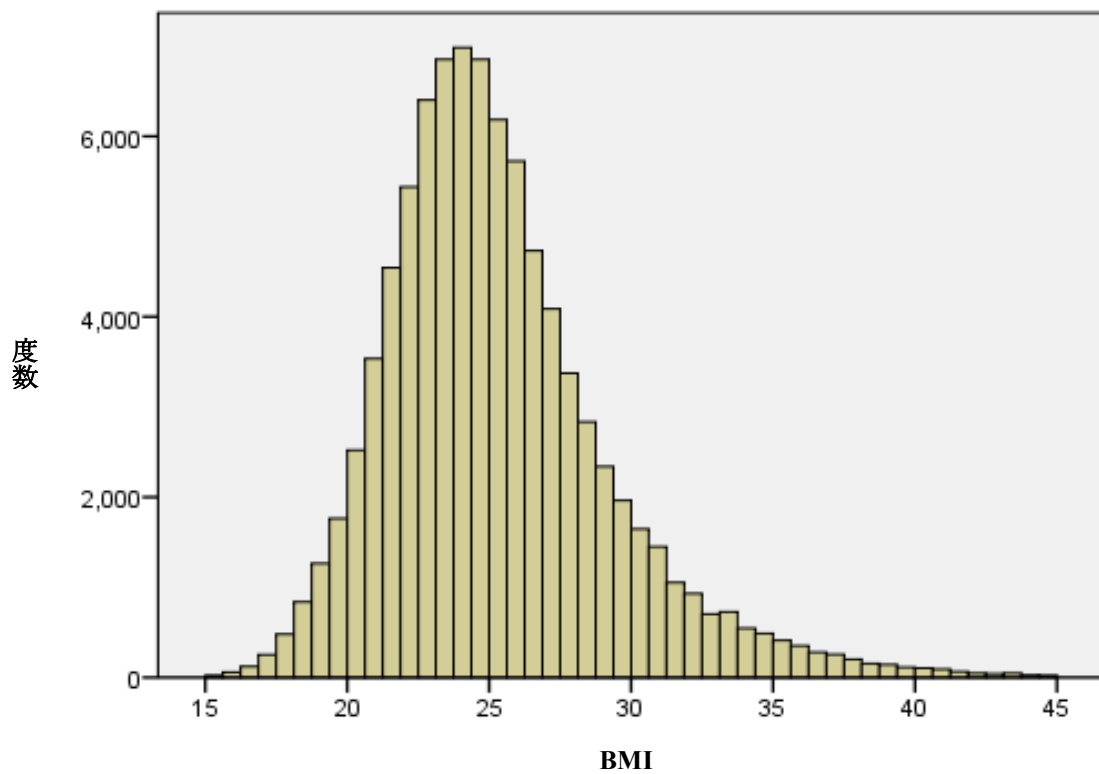


図 6 解析母集団の BMI の分布

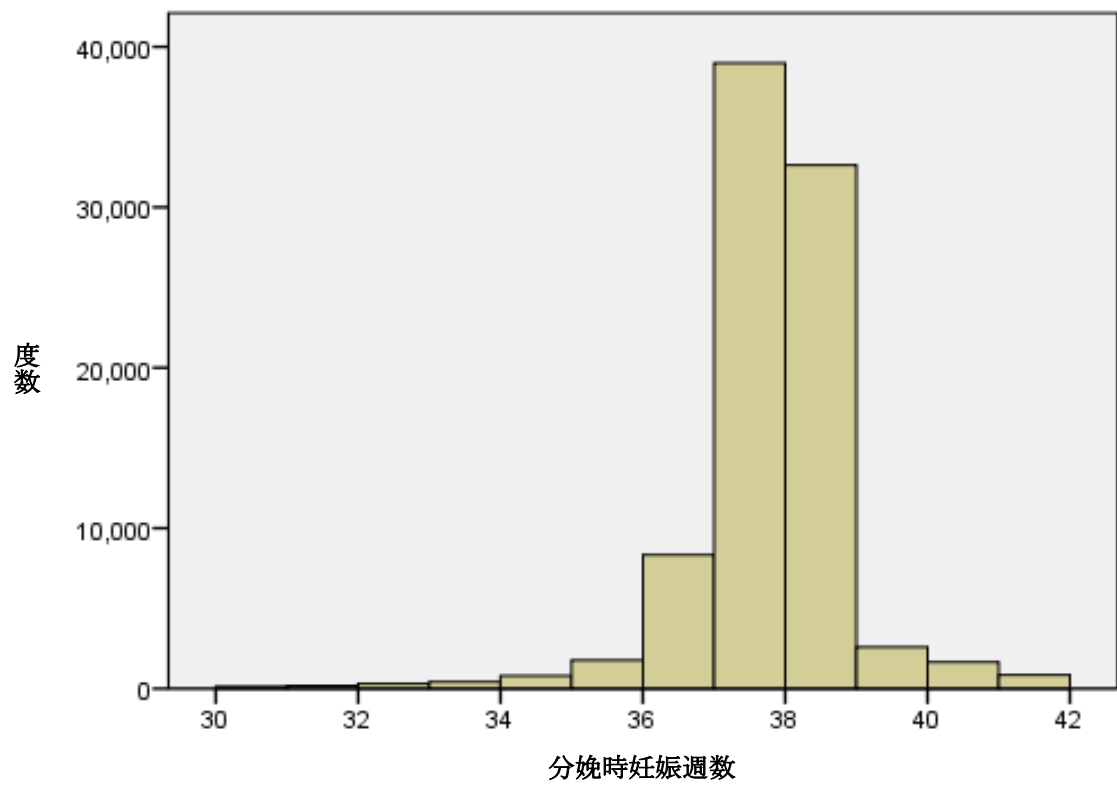


図 7 解析母集団の分娩時妊娠週数の分布

89,225 人のうち、全身麻酔を受けたのは 10,058 人 (11.3%)、区域麻酔を受けたのは 79,167 人 (88.7%) であった。区域麻酔群、全身麻酔群の妊婦の平均年齢はそれぞれ 33.1 ± 5.0 , 32.9 ± 5.1 ($p < 0.001$, スチューデントの t 検定)、平均 BMI は 25.3 ± 4.0 , 25.3 ± 4.3 ($p = 0.870$, スチューデントの t 検定)、分娩時妊娠週数の中央値は 37.3 (36.4–38.3), 37.3 (36.3–38.4) ($p < 0.001$, マン・ホイットニーの U 検定) であり、年齢と分娩時妊娠週数において群間の有意差を認めた。区域麻酔群、全身麻酔群の妊婦の年齢、BMI、分娩時妊娠週数の分布のヒストグラムをそれぞれ図 8・図 9、図 10・図 11、図 12・図 13 に示す。他の共変量においては、血小板減少／凝固異常、麻酔管理料の有無、病院タイプ、病院規模の群間分布において不均衡 ($ASD > 0.1$) を認めた (表 12)。

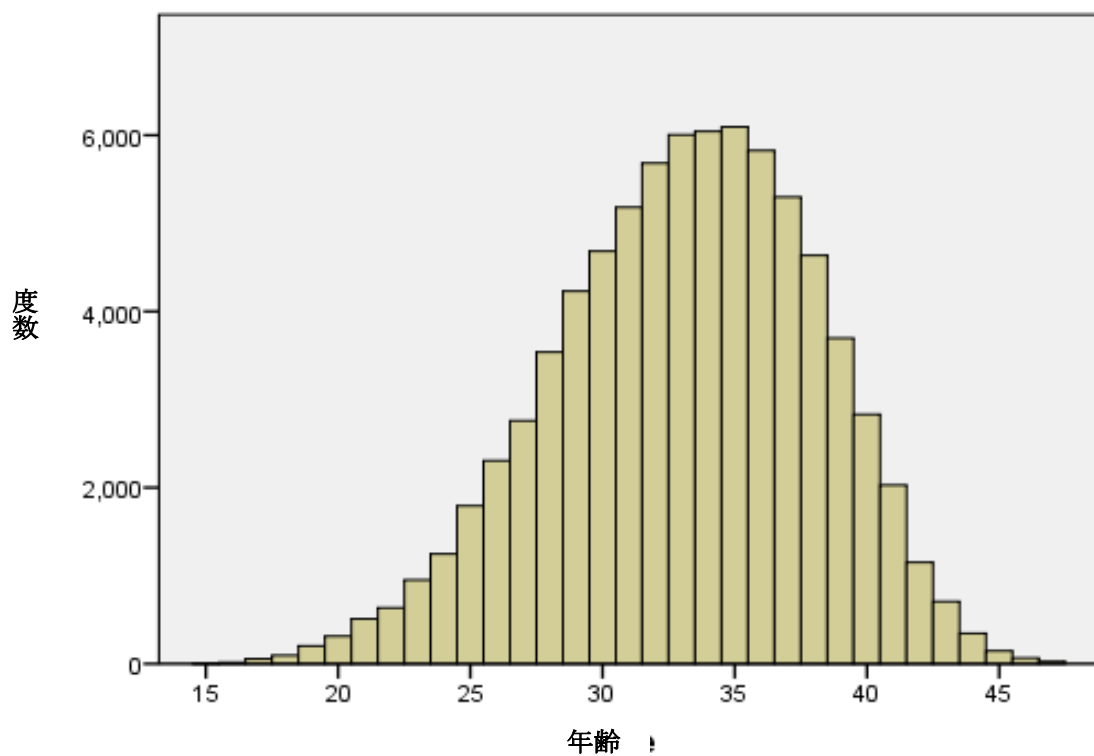


図 8 区域麻酔群の年齢の分布 (N=79167)

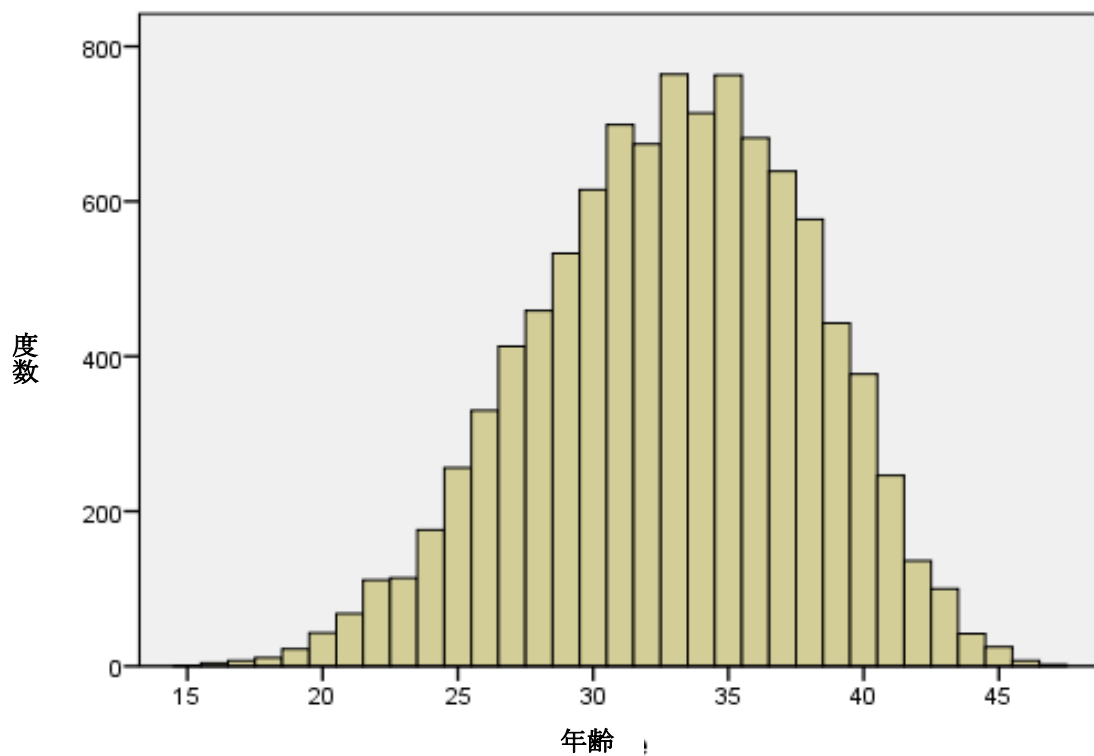


図 9 全身麻酔群の年齢の分布 (N=10058)

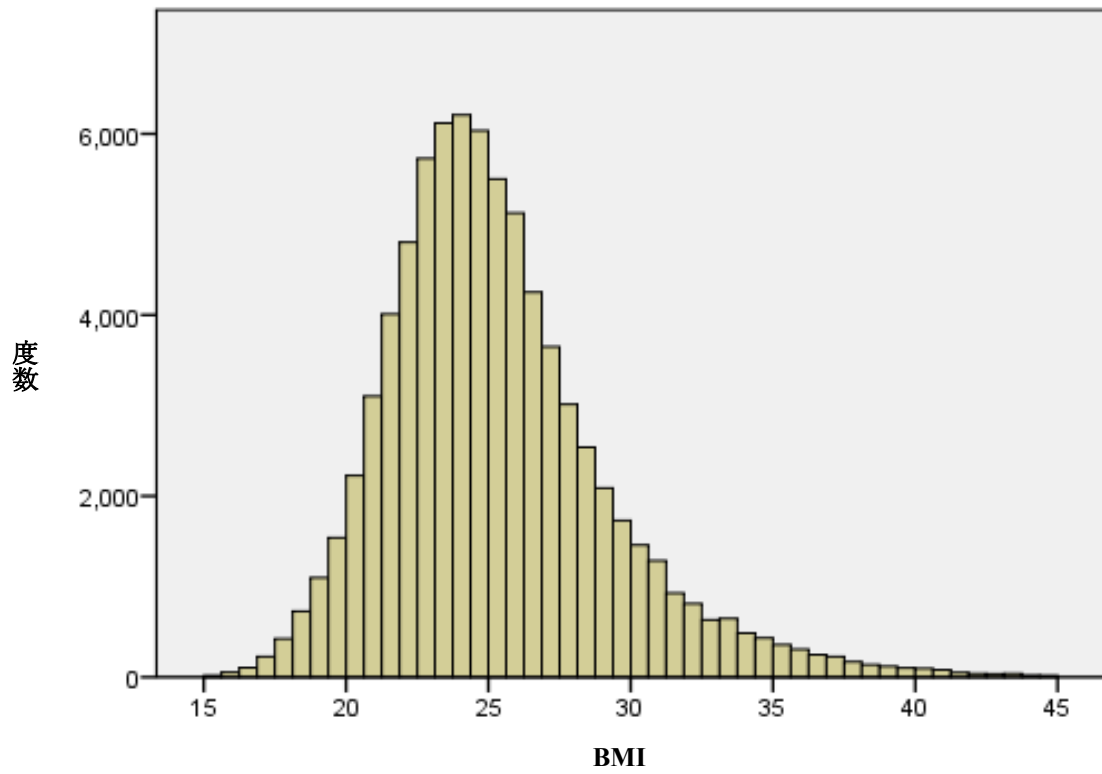


図 10 区域麻酔群の BMI の分布 (N=79167)

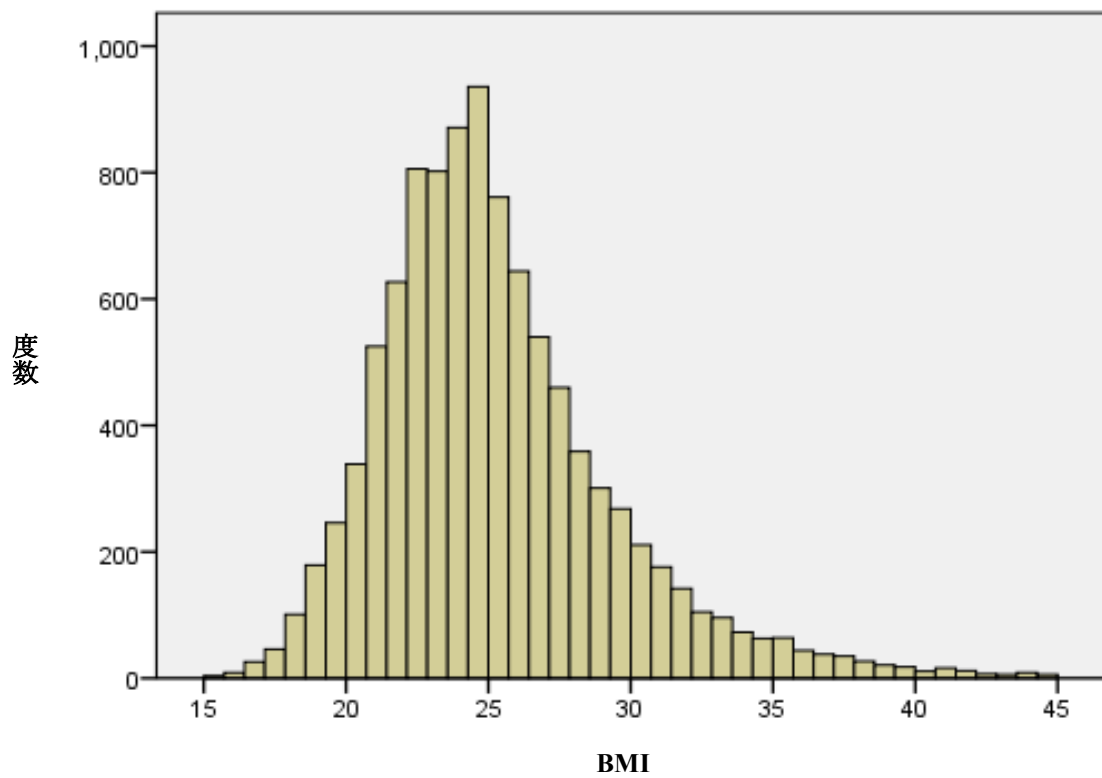


図 11 全身麻酔群の BMI の分布 (N=10058)

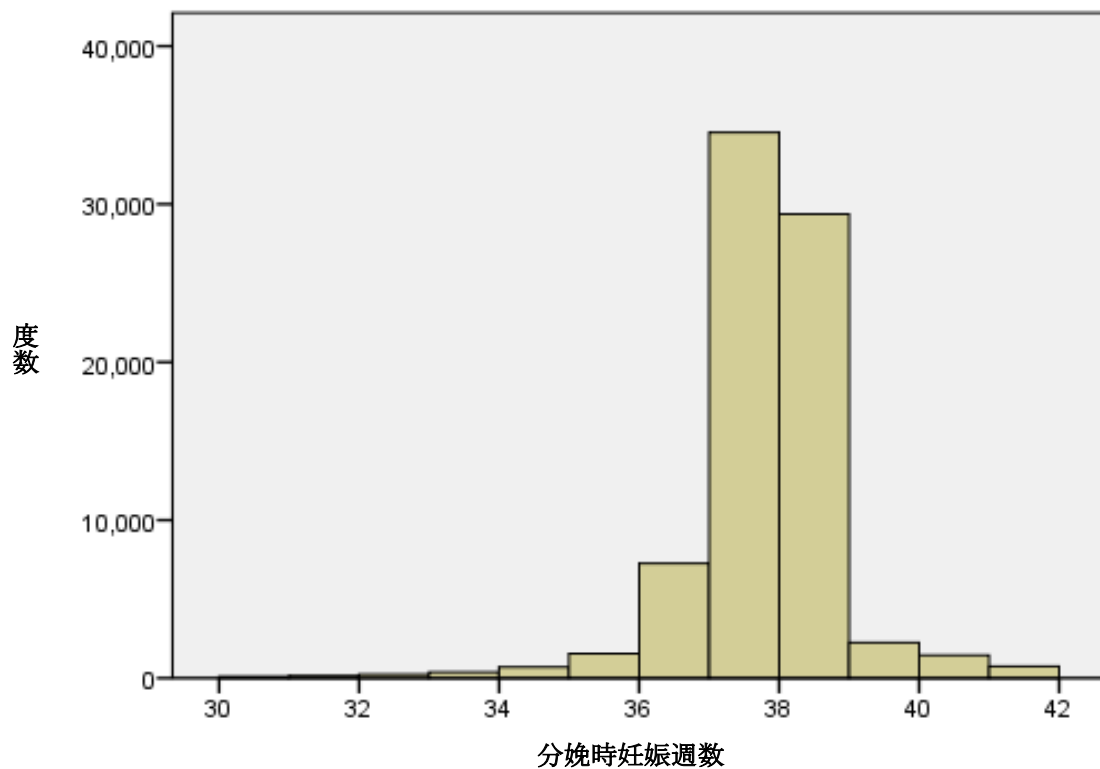


図 12 区域麻酔群の分娩時妊娠週数の分布 (N=79167)

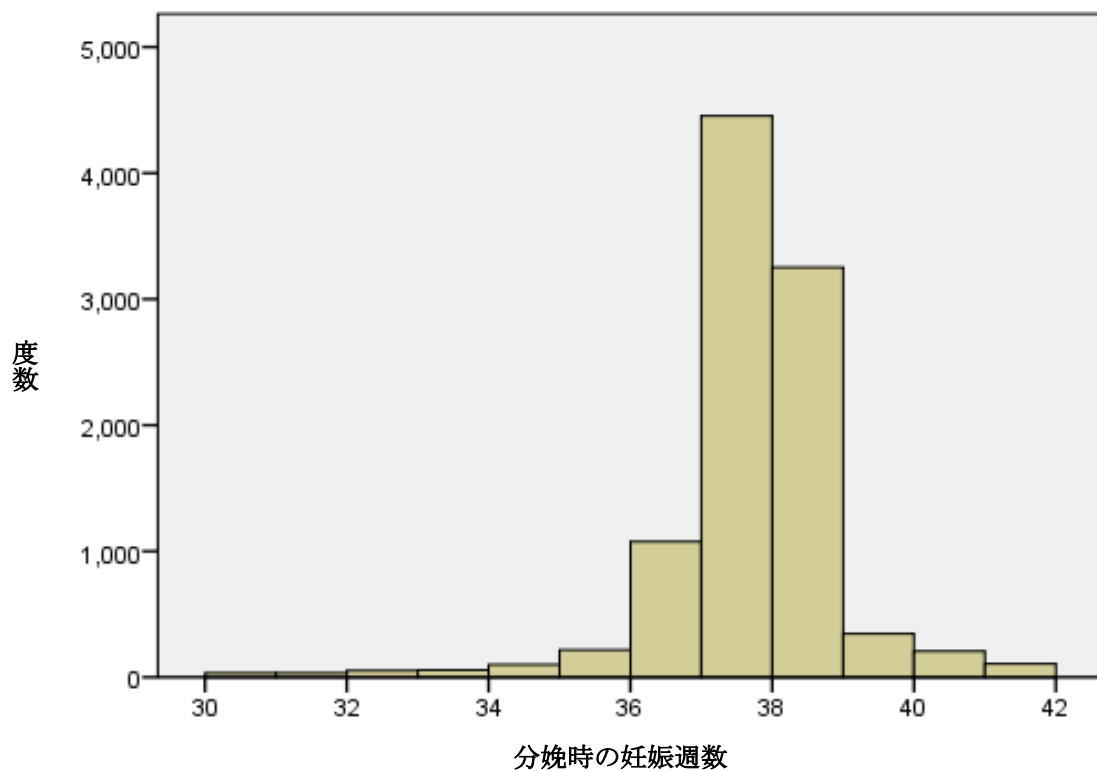


図 13 全身麻酔群の分娩時妊娠週数の分布 (N=10058)

表 12 傾向スコアマッチング前後の麻酔法別の共変量

共変量	傾向スコアマッチング前 (n = 89,225)			傾向スコアマッチング後 (n = 20,092)						
	区域麻酔群 (n = 79,167)		全身麻酔群 (n = 10,058)	区域麻酔群 (n = 10,046)		全身麻酔群 (n = 10,046)	ASD*			
妊婦属性	N	(%)	N	(%)	N	(%)	ASD*			
年齢	33.1	±5.0	32.9	±5.1	32.9	±5.0	32.9	±5.1		
<25	4035	(5.1)	559	(5.6)	0.02	547	(5.4)	558	(5.6)	<0.01
25-34	42227	(53.3)	5457	(54.3)	0.02	5462	(54.4)	5451	(54.3)	<0.01
35-39	25550	(32.3)	3104	(30.9)	0.03	3099	(30.8)	3099	(30.8)	<0.01
≥40	7355	(9.3)	938	(9.3)	<0.01	938	(9.3)	938	(9.3)	<0.01
BMI (kg/m2)	25.3	±4.0	25.3	±4.3		25.4	±4.1	25.3	±4.3	
<18.5	1265	(1.6)	184	(1.8)	0.02	180	(1.8)	184	(1.8)	<0.01
18.5-24.9	41055	(51.9)	5320	(52.9)	0.02	5304	(52.8)	5311	(52.9)	<0.01
25.0-29.9	27992	(35.4)	3349	(33.3)	0.04	3345	(33.3)	3348	(33.3)	<0.01
≥30.0	8855	(11.2)	1205	(12.0)	0.02	1217	(12.1)	1203	(12.0)	<0.01
妊娠関連属性										
妊娠週数	37.3	(36.4-38.3)	37.3	(36.3-38.4)		37.3	(36.3-38.3)	37.3	(36.3-38.4)	
<37.0	10671	(13.5)	1659	(16.5)	0.08	1625	(16.2)	1650	(16.4)	<0.01
37.0-38.9	63903	(80.7)	7705	(76.6)	0.10	7741	(77.1)	7704	(76.7)	<0.01
39.0-41.9	4440	(5.6)	658	(6.5)	0.04	652	(6.5)	656	(6.5)	<0.01
≥42.0	153	(0.2)	36	(0.4)	0.03	28	(0.3)	36	(0.4)	0.01
妊娠誘発高血圧										
妊娠高血圧	2628	(3.3)	320	(3.2)	<0.01	305	(3.0)	318	(3.2)	<0.01
妊娠高血圧腎症/子癇	1230	(1.6)	212	(2.1)	0.04	208	(2.1)	210	(2.1)	<0.01
帝王切/子宮手術の既往	35933	(45.4)	4552	(45.3)	<0.01	4573	(45.5)	4550	(45.3)	<0.01
多胎	6259	(7.9)	603	(6.0)	0.08	594	(5.9)	602	(6.0)	<0.01
子宮筋腫	4040	(5.1)	558	(5.5)	0.02	542	(5.4)	558	(5.6)	<0.01
胎盤異常	420	(0.5)	99	(1.0)	0.05	109	(1.1)	99	(1.0)	0.01
併存疾患										
貧血	12574	(15.9)	1509	(15.0)	0.02	1498	(14.9)	1504	(15.0)	<0.01
糖尿病	3500	(4.4)	515	(5.1)	0.03	494	(4.9)	513	(5.1)	<0.01
凝固異常/血小板減少	241	(0.3)	132	(1.3)	0.11	119	(1.2)	120	(1.2)	<0.01
喘息	616	(0.8)	91	(0.9)	0.01	75	(0.7)	91	(0.9)	0.02
高血圧	494	(0.6)	56	(0.6)	<0.01	37	(0.4)	56	(0.6)	0.03
慢性肝疾患	607	(0.8)	53	(0.5)	0.03	50	(0.5)	53	(0.5)	<0.01
悪性腫瘍	121	(0.2)	34	(0.3)	0.04	29	(0.3)	33	(0.3)	<0.01
過凝固状態	137	(0.2)	25	(0.2)	0.02	14	(0.1)	25	(0.2)	0.03
慢性心不全	43	(0.1)	18	(0.2)	0.04	19	(0.2)	18	(0.2)	<0.01
先天性心疾患	149	(0.2)	18	(0.2)	<0.01	12	(0.1)	18	(0.2)	0.02
SLE	91	(0.1)	13	(0.1)	<0.01	12	(0.1)	12	(0.1)	<0.01
慢性虚血性心疾患	51	(0.1)	11	(0.1)	0.02	8	(0.1)	11	(0.1)	0.01
慢性腎疾患	230	(0.3)	11	(0.1)	0.04	5	(0.0)	11	(0.1)	0.02
弁疾患	60	(0.1)	9	(0.1)	<0.01	5	(0.0)	9	(0.1)	0.02
心筋症	24	(0.0)	5	(0.0)	<0.01	3	(0.0)	5	(0.0)	0.01
臓器移植の既往	10	(0.0)	3	(0.0)	0.01	5	(0.0)	3	(0.0)	0.01
HIV 感染	29	(0.0)	2	(0.0)	<0.01	0	(0.0)	2	(0.0)	0.02
薬物乱用	6	(0.0)	1	(0.0)	<0.01	2	(0.0)	1	(0.0)	<0.01
肺高血圧	5	(0.0)	1	(0.0)	<0.01	2	(0.0)	1	(0.0)	<0.01
外的要因										
麻酔管理料										
あり	41078	(51.9)	6206	(61.7)	0.20	6179	(61.5)	6195	(61.7)	<0.01
なし	38089	(48.1)	3852	(38.3)	0.20	3867	(38.5)	3851	(38.3)	<0.01
病院タイプ										
教育病院	19321	(24.4)	1847	(18.4)	0.15	1833	(18.2)	1847	(18.4)	<0.01
非教育病院	59846	(75.6)	8211	(81.6)	0.15	8213	(81.8)	8199	(81.6)	<0.01
病院規模(年間帝王切数)										
小規模 (<140)	27572	(34.8)	3997	(39.7)	0.10	3966	(39.5)	3997	(39.8)	<0.01
中規模 (140-229)	27304	(34.5)	2565	(25.5)	0.20	2546	(25.3)	2564	(25.5)	<0.01
大規模 (≥230)	24291	(30.7)	3496	(34.8)	0.09	3534	(35.2)	3485	(34.7)	0.01

データは N (%), 平均±標準偏差, 中央値 (10-90 パーセンタイル) で表示

*ASD: Absolute standardized difference (ASD > 0.1 を不均衡と判定)

1 対 1 傾向スコアマッチングにより、10,046 ペアの妊婦がそれぞれ全身麻酔群、区域麻酔群に採用された。傾向スコアの推定に用いたロジスティック回帰モデルの ROC 曲線（図 14）から算出される C 統計量は 0.608（95% 信頼区間 0.602–0.614）であった。傾向スコアマッチング前後の麻酔法別の傾向スコアの分布をそれぞれ図 15、図 16 に示す。

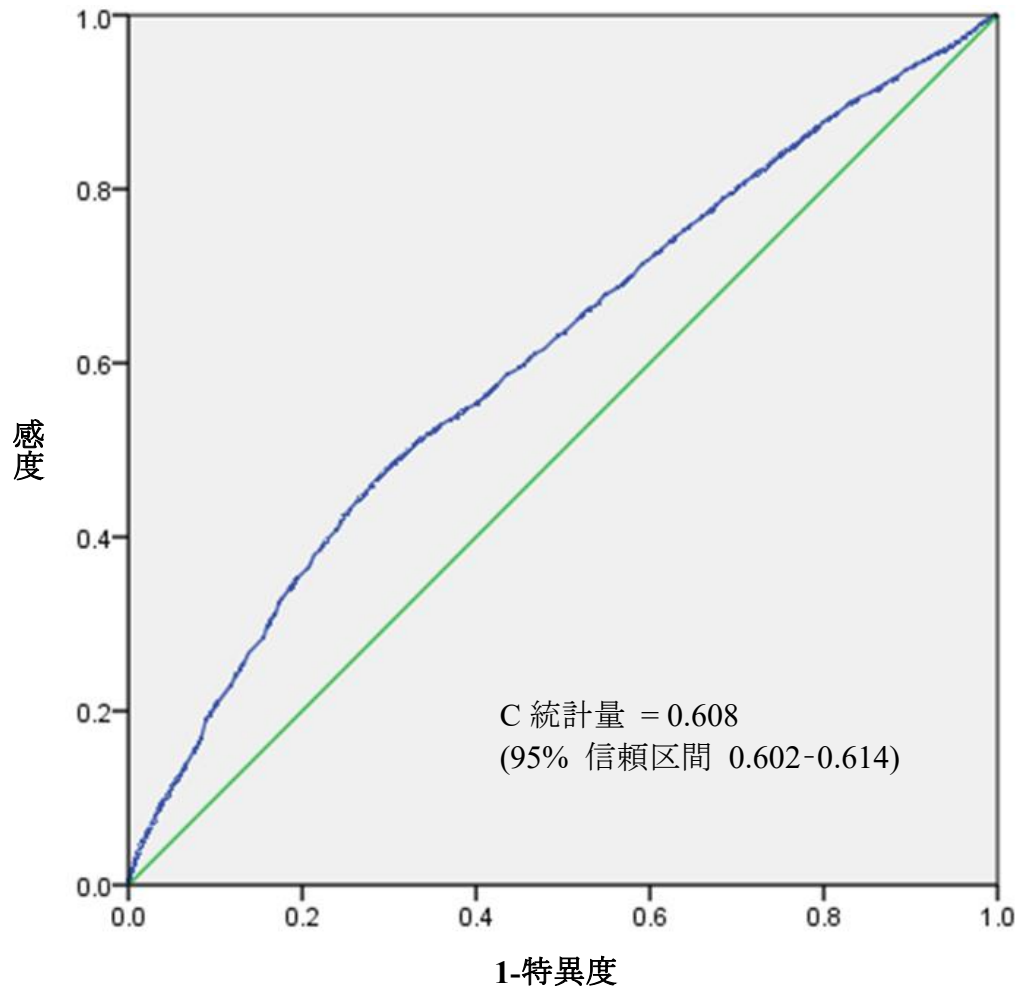


図 14 傾向スコアの推定に用いたロジスティック回帰モデルの ROC 曲線

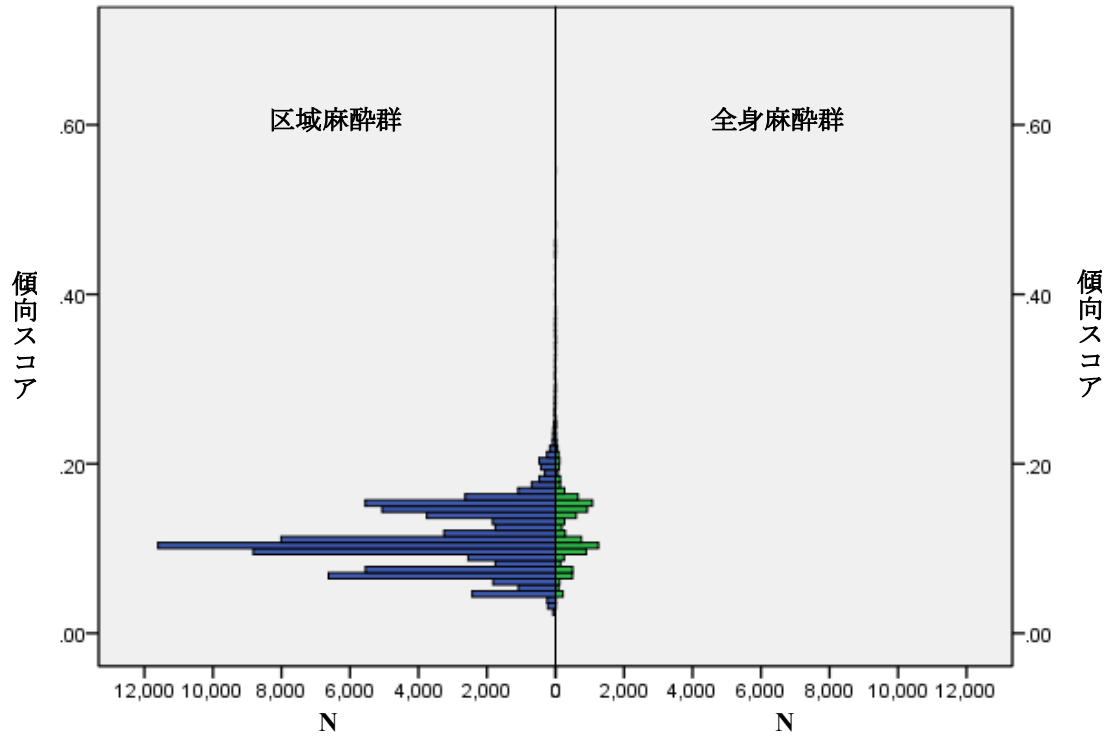


図 15 傾向スコアマッチング前の区域麻酔群・全身麻酔群の傾向スコアの分布

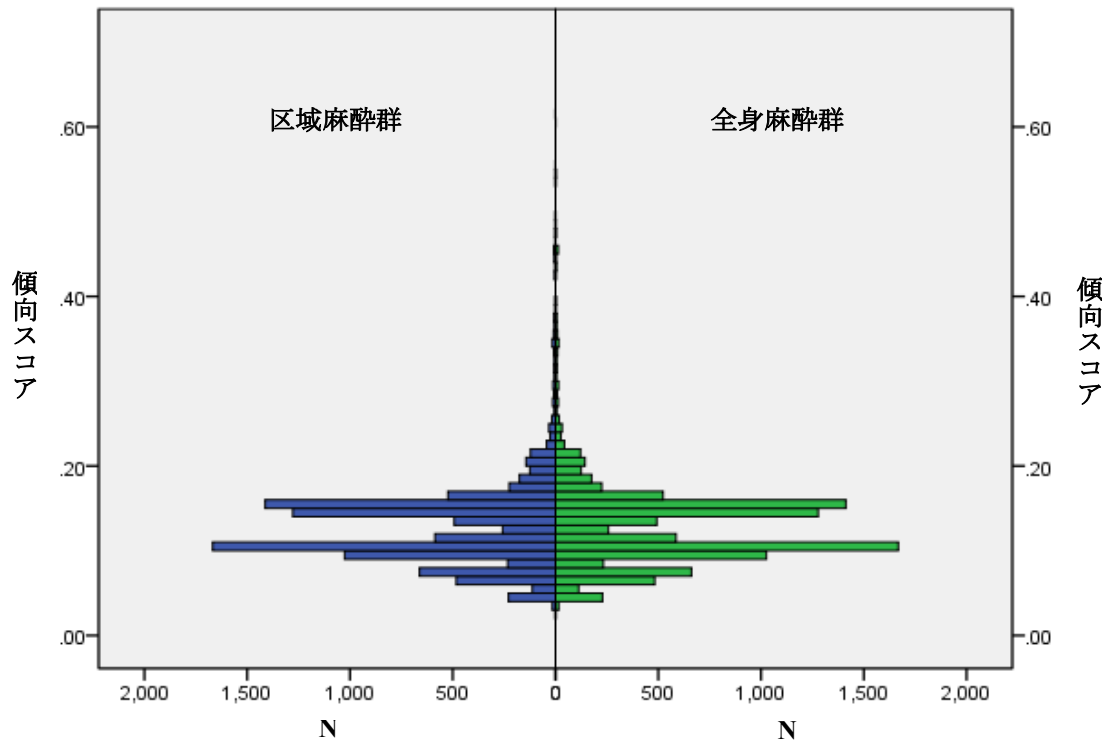


図 16 傾向スコアマッチング後の区域麻酔群・全身麻酔群の傾向スコアの分布

傾向スコアによるマッチング後の区域麻酔群、全身麻酔群の妊婦の平均年齢はそれぞれ 32.9 ± 5.0 , 32.9 ± 5.1 ($p = 0.799$, スチューデントの t 検定)、平均 BMI は 25.4 ± 4.1 , 25.3 ± 4.3 ($p = 0.358$, スチューデントの t 検定)、分娩時妊娠週数の中央値は 37.3 ($36.3-38.3$), 37.3 ($36.3-38.4$) ($p = 0.937$, マン・ホイットニーの U 検定) となり、全て群間の有意差を認めなかった。傾向スコアマッチング後の区域麻酔群、全身麻酔群の妊婦の年齢、BMI、分娩時妊娠週数の分布のヒストグラムをそれぞれ図 17・図 18、図 19・図 20、図 21・図 22 に示す。その他全ての共変量において群間バランスがとれていた (表 12)。

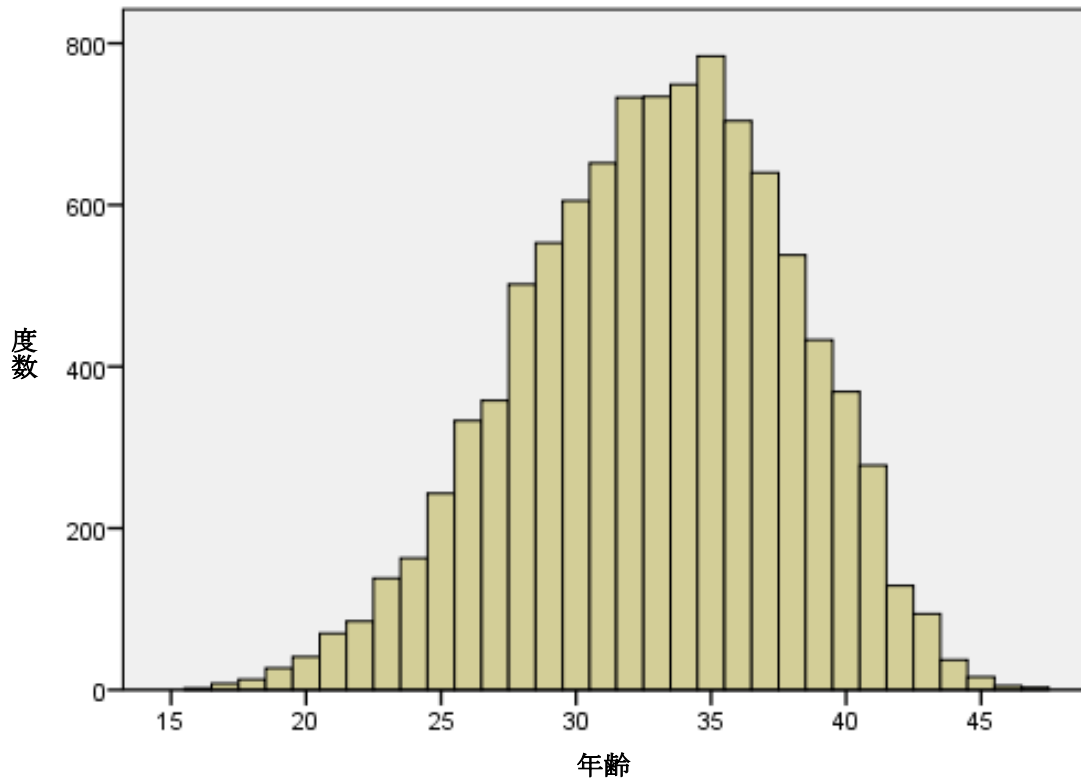


図 17 区域麻酔群の年齢の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

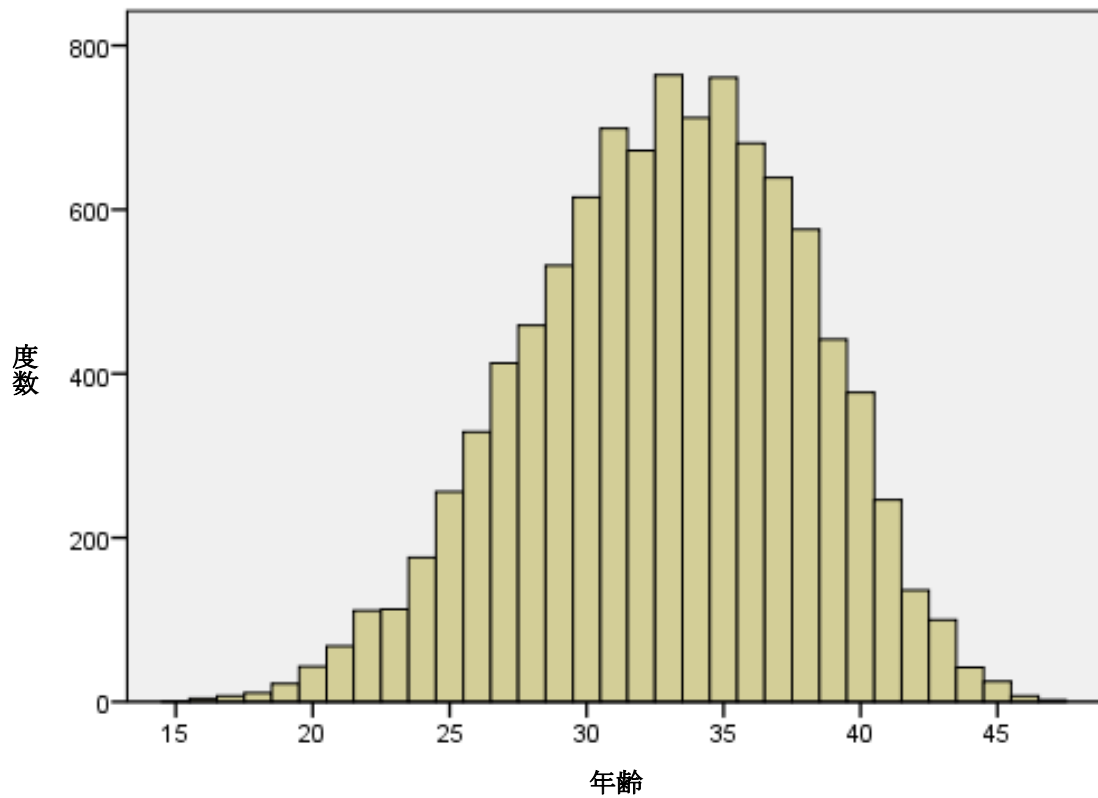


図 18 全身麻酔群の年齢の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

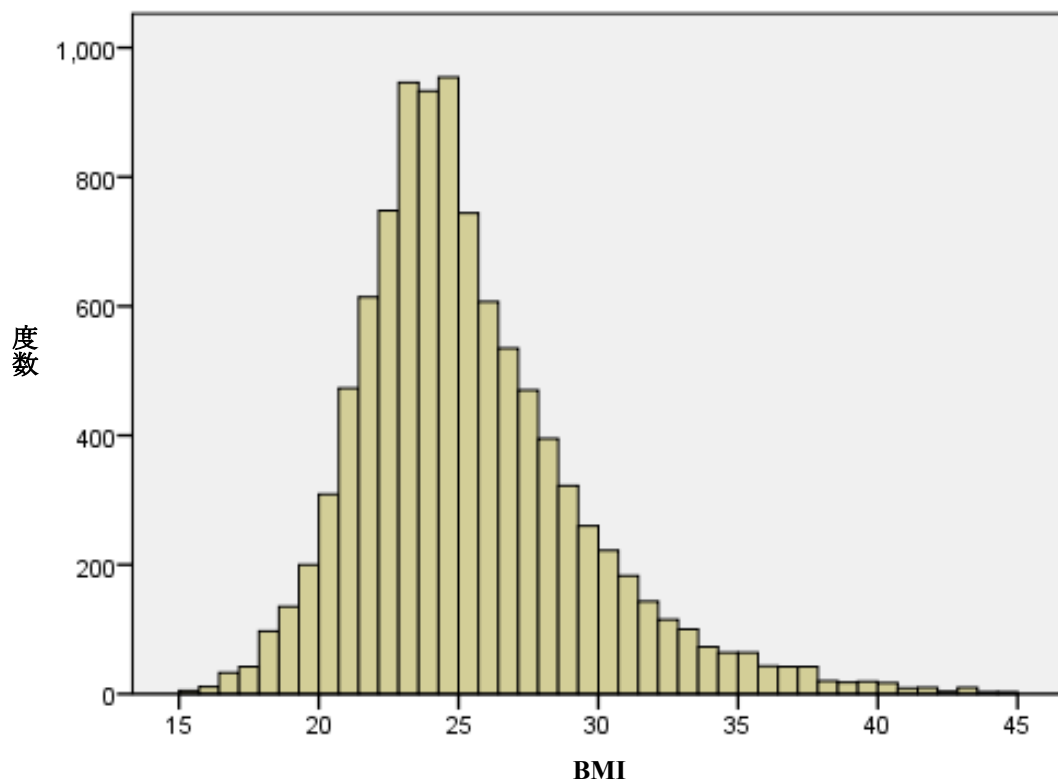


図 19 区域麻酔群の BMI の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

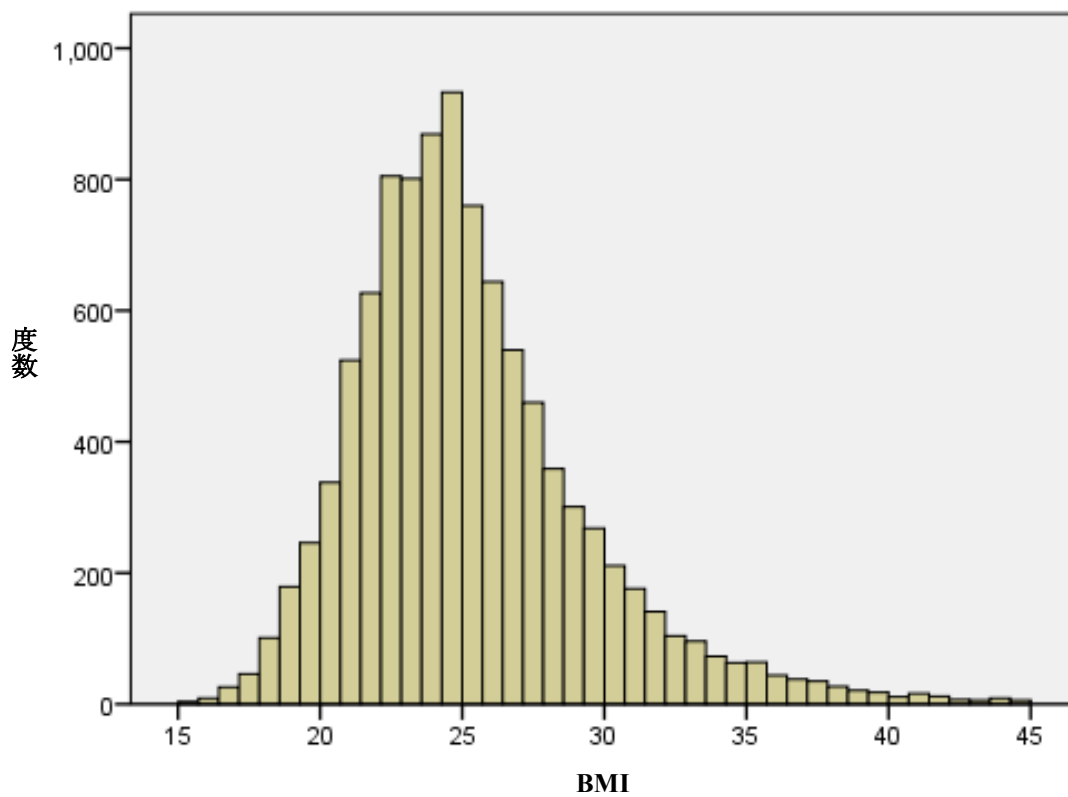


図 20 全身麻酔群の BMI の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

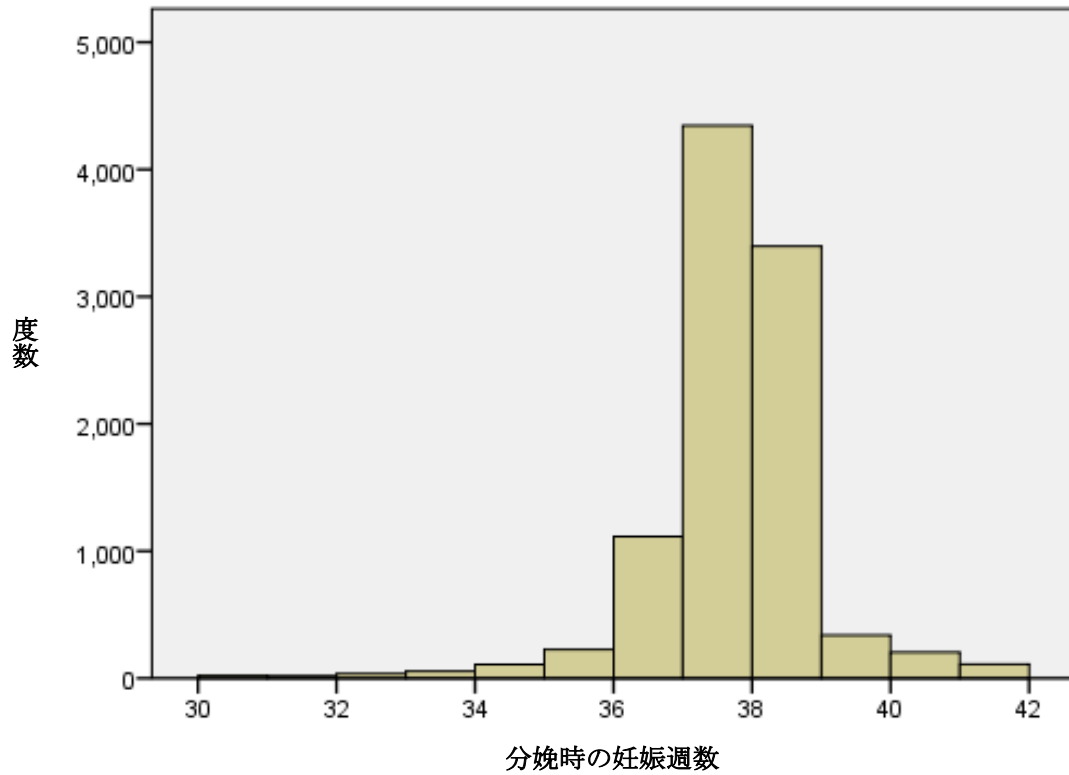


図 21 区域麻酔群の分娩時の妊娠週数の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

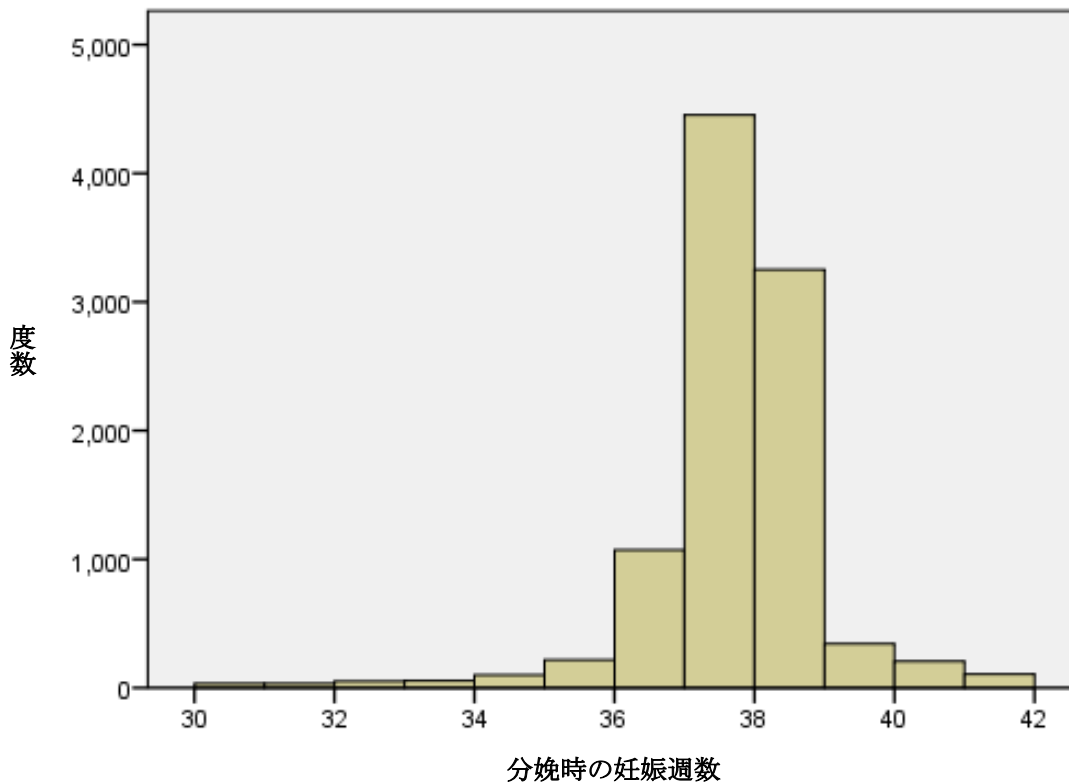


図 22 全身麻酔群の分娩時の妊娠週数の分布 (N=10046, 傾向スコアマッチング後)

表 13、図 23 に傾向スコアによるマッチング後の麻酔法別の母体重症合併症と各致命的合併症の発症率とオッズ比を示す。母体重症合併症発症の区域麻酔に対する全身麻酔のオッズ比は 2.68 (95%信頼区間 1.97–3.64, $p < 0.001$) と有意に大きかった。各致命的合併症では、全身麻酔での術当日の RBC 輸血を要する出血のオッズ比が 4.49 (95%信頼区間 2.90–6.93, $p < 0.001$)、術当日の FFP 輸血を要する出血のオッズ比が 4.13 (95%信頼区間 2.55–6.67, $p < 0.001$)、敗血症のオッズ比が 4.01 (95%信頼区間 1.38–11.64, $p = 0.011$) と有意に大きかった。全身麻酔でリスクが高いと予測された気道関連合併症についてはオッズ比が 1.15 (95%信頼区間 0.53–2.53, $p = 0.720$) と有意差を認めず、他の致命的合併症 (心血管イベント、脳卒中、ショック、肺塞栓/羊水塞栓、急性腎不全) に関しても有意差を認めなかった。

表 13 傾向スコアマッチング後の麻酔法別の母体重症合併症と各致死合併症の発症率とオッズ比

致死合併症	区域麻酔群 (n = 10,046)	全身麻酔群 (n = 10,046)	オッズ比* (95%信頼区間)	P 値*
母体重症合併症†	76 (75.7)	201 (200.1)	2.68 (1.97–3.64)	<0.001
術当日の RBC 輸血を要する出血	27 (26.9)	120 (119.5)	4.49 (2.90–6.93)	<0.001
術当日の FFP 輸血を要する出血	20 (19.9)	82 (81.6)	4.13 (2.55–6.67)	<0.001
心血管イベント	19 (18.9)	20 (19.9)	1.05 (0.49–2.26)	0.895
気道関連合併症	13 (12.9)	15 (14.9)	1.15 (0.53–2.53)	0.720
脳卒中	5 (5.0)	8 (8.0)	1.60 (0.52–4.89)	0.409
敗血症	4 (4.0)	16 (15.9)	4.01 (1.38–11.64)	0.011
ショック	5 (5.0)	10 (10.0)	2.00 (0.68–5.87)	0.207
肺塞栓／羊水塞栓	4 (4.0)	7 (7.0)	1.75 (0.50–6.13)	0.381
急性腎不全	0 (0.0)	3 (3.0)	–	–

各データは N（1 万人あたりの発症数）で表示。

† 致死合併症を一つでも発症すれば母体重症合併症発症と定義した。

* 区域麻酔に対する全身麻酔のオッズ比と P 値は条件付きロジスティック回帰分析にて算出した。

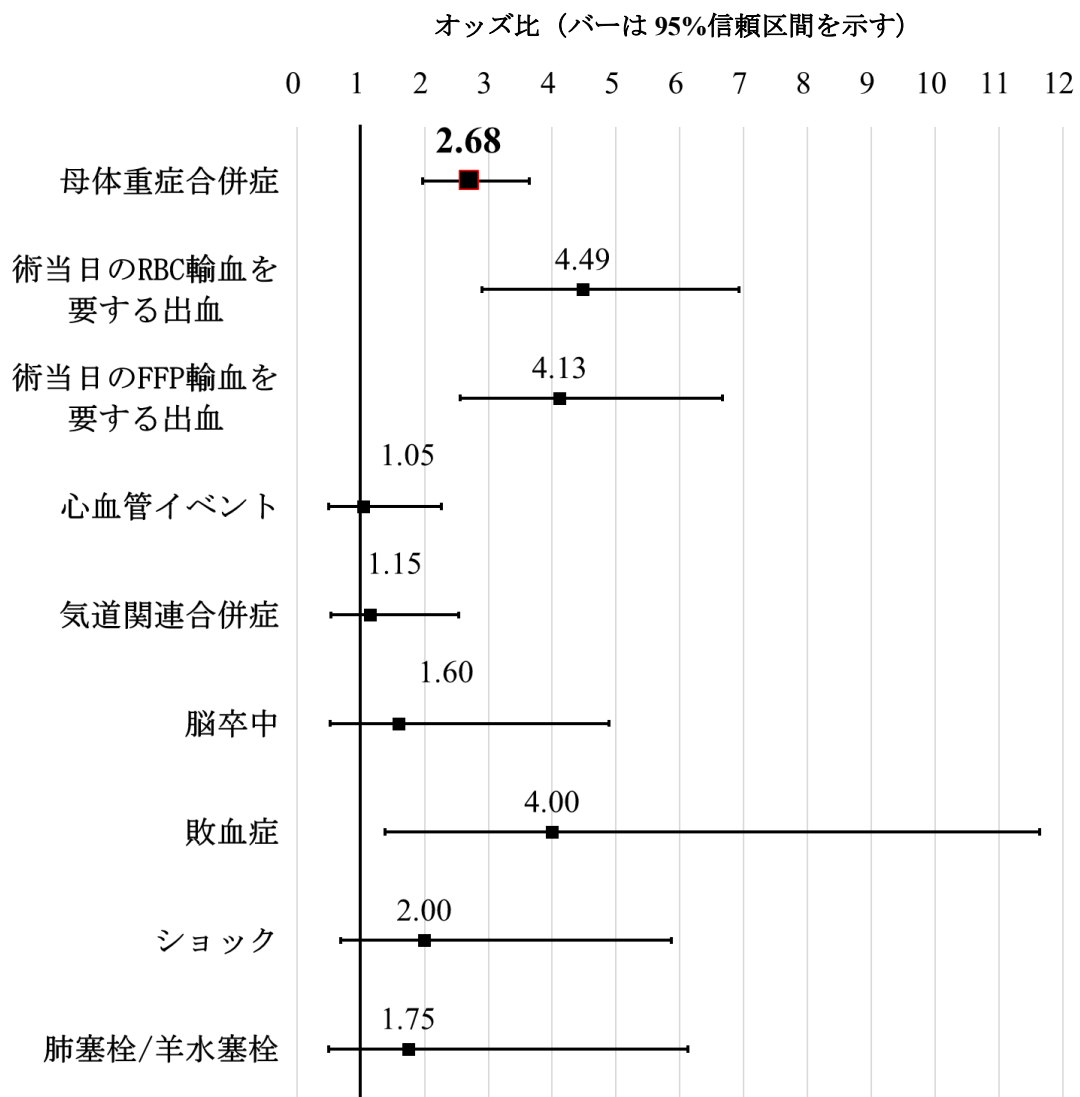


図 23 傾向スコアマッチング後の母体重症合併症と各致命的合併症発症の区域麻酔に対する全身麻酔のオッズ比

感度解析の結果を表 14 に示す。表 14 より、区域麻酔に対する全身麻酔の母体重症合併症発症のオッズ比はどの解析モデルにおいても 2 以上 3 未満（全て $p < 0.001$ ）で主解析と矛盾しない結果が得られており、解析モデルの頑健性が示された。

表 14 感度解析

	区域麻酔群 (母体重症合併症/n)	全身麻酔群 (母体重症合併症/n)	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
主解析	76/10046	201/10046	2.68 (1.97-3.64)	<0.001
「全身麻酔+区域麻酔」 の両方を受けた妊婦を 全身麻酔群に組み入れ	87/10264	246/10264	2.87 (2.25-3.67)	<0.001
「全身麻酔+区域麻酔」 の両方を受けた妊婦を 区域麻酔群に組み入れ	84/10048	202/10048	2.43 (1.89-3.14)	<0.001
凝固異常／血小板減少 の妊婦を除外	74/9923	187/9923	2.56 (1.95-3.35)	<0.001
胎盤異常の妊婦を除外	74/9947	191/9947	2.61 (2.00-3.42)	<0.001

考察

本研究で、予定帝王切開手術での母体重症合併症発症リスクは区域麻酔を受けた妊婦より全身麻酔を受けた妊婦の方が高いことが分かった（オッズ比 2.68 [95%信頼区間 1.97–3.64, $p < 0.001$]）。我々の知る限り、麻酔法と母体重症合併症の関係に関する研究報告は無い。

麻酔科医は経験上、緊急帝王切開手術の中でも特に緊急度の高い症例や前置胎盤などの出血リスクの高い症例、血小板減少など区域麻酔の禁忌となり得る症例においては全身麻酔を選択することが多く、これらが麻酔法の選択バイアスとなり、麻酔法別のアウトカムの比較を困難にする。これらの交絡を制御するために、解析対象を予定帝王切開手術のみとし、さらに傾向スコア分析を施行した。対象を予定帝王切開手術に絞ることで、緊急性に関連する交絡因子（胎児機能不全、子宮破裂、胎盤早期剥離など）の影響を小さくした。さらに、傾向スコア分析を施行することにより、妊婦の術前の背景因子を調整し、かつ出血リスクや区域麻酔の禁忌に関連する疾患・状態（前置胎盤、血小板減少／凝固異常など）の交絡の影響を小さくした。

麻酔法と母体重症合併症の関連を詳細に分析するために、副次評価項目である各致命的合併症について調べたところ、致命的合併症の中で特にオッズ比が大きかったのは術当日の RBC 輸血を要する出血（オッズ比 4.49 [95%信頼区間 2.90–6.93, $p < 0.001$]）と術当日の FFP 輸血を要する出血（オッズ比 4.13 [95%信頼区間 2.55–6.67, $p < 0.001$]）で、これらは発症頻度も特に高かった。帝王切開手術においては子宮収縮と出血量が密接に関係する。すなわち、分娩後に良好

な子宮収縮が得られないと、胎盤剥離面からの出血が持続し大出血の原因となる。帝王切開手術における全身麻酔と分娩後出血の関連に関するいくつかの報告があるが[31, 33-36]、その原因としては全身麻酔に用いられる吸入麻酔薬による子宮収縮抑制作用の可能性が考えられており、セボフルランやデスフルランなどの吸入麻酔薬がヒトの妊娠子宮平滑筋細胞の収縮を抑制するなどの研究報告がある[37, 38]。さらに、吸入麻酔薬が血小板凝集を抑制するなどの研究報告があり、この作用も全身麻酔での出血リスクに関連している可能性がある[39-42]。全身麻酔と敗血症発症にも関連が見られたが（オッズ比 4.01 [95%信頼区間 1.38-11.64, $p=0.011$]）、発症数が小さいためにオッズ比の95%信頼区間が広く、信頼度は小さいと考えられた。整形外科領域の下肢手術に関する観察研究において、全身麻酔に比較して区域麻酔で深部創感染や敗血症のリスクが小さかったとする報告があり、メカニズムとしては全身麻酔薬が免疫系を抑制する、区域麻酔が創部の血流量を増加させて創感染を減少させるなどと考えられている[43-49]。しかしながら、整形外科の下肢手術（人工関節置換等）と帝王切開手術では、患者の年齢層、性別、併存疾患から手術の部位、清潔度、インプラント使用の有無などあらゆる背景が異なるため、単純比較はできない。帝王切開手術における麻酔法と創感染・敗血症の関連に関する報告はごく少数であり、統一見解が無い[34, 50]。気道関連合併症は、以前は麻酔関連母体重症合併症の大きな要因であると考えられていたが、近年の声門上器具やビデオ喉頭鏡の発展によりそのリスクはかなり小さくなっていると考えられていた。実際に帝王切開手術の全身麻酔において声門上器具を使用し誤嚥や換気不能など無く安全に管理できたとの研究報告もある[51]。本研究では気道関連合併症において群間の有意差

を認めなかった（オッズ比 1.15 [95%信頼区間 0.53-2.53, $p = 0.720$])。気道関連の安全性が全身麻酔と区域麻酔で同等であった可能性があるが、発症数が小さく 95%信頼区間が大きいいため結果の信頼性は低く、さらなる研究が必要である。他の致命的合併症に関しても群間の有意差は認めなかったが、いずれも発症数が小さいため明確な結論を引き出すには至らなかった。

傾向スコアの推定に用いたロジスティック回帰モデルについて、一般的に C 統計量は 0.8 以上で予測精度が良いと評価される[52]。本研究のロジスティック回帰モデルの C 統計量は 0.608 (95% 信頼区間 0.602-0.614) であったが、これはすなわちこのモデルの麻酔法の割り付けを予測する精度があまり高くないことを意味する。予測精度が高くないことについては、麻酔法選択が共変量に依存せずに恣意的（麻酔科医による好みや患者希望に大きく左右されるなど）であるとか、胎盤異常や凝固異常／血小板減少症といった麻酔法選択に大きく関わる交絡因子の重症度が不明であることなどが原因であると推定される。例えば、同じ特発性血小板減少性紫斑病を有する妊婦でも、血小板数が 10 万程度で安定している患者から、5 万以下の出血リスクが高い患者までさまざまであるが、「血小板数が 5 万以下の特発性血小板減少性紫斑病」は麻酔法選択に強く関わる交絡因子となるものの、「血小板数が 10 万以上で安定している特発性血小板減少性紫斑病」は麻酔法選択にあまり影響を与えない交絡因子となる。DPC データベースは血算データなど保持していないため、「特発性血小板減少性紫斑病」の病名を有する患者の重症度の評価は不可能であるが、これと同様にモデルに共変量として投入した前置胎盤や妊娠高血圧症候群、慢性腎機能障害ほか多くの併存疾患の重症度が不明であることが、割り付けの予測精度を低下させている

原因の一つとなり得る。「C 統計量は 0.8 以上で予測精度が高いと評価される」と記載したが、C 統計量の適切な値に関しては諸説あり、C 統計量が大きくモデルの予測精度が高い方が望ましいとする説、目的は 2 群間の背景因子の調整であるため C 統計量の値は重要でなく、背景因子のバランスが良好となることが最も重要であるとする説がある[52]。本研究においては C 統計量の値はあまり大きくないものの、傾向スコアマッチング後の 2 群間の患者背景因子のバランスは良好であったため、バランス調整の目的という点においては問題ないと考えた。

解析モデルの頑健性を評価するために施行した感度解析に関しては、曝露変数である麻酔法に関する感度解析と、共変量である凝固異常／血小板減少、胎盤異常（前置胎盤、癒着胎盤など）に関する感度解析を施行した。

麻酔法に関しては、除外した「全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた妊婦」として想定されるのは、①区域麻酔での術中に出血等で全身状態が不安定となり全身麻酔に切り替えた、②区域麻酔の効果が不十分で術中に患者が痛みを訴えたため全身麻酔に切り替えた、③最初から全身麻酔＋硬膜外麻酔を計画していた、などのパターンである。DPC データからは併用または切り替えの理由が特定できないためこれらは除外したが、①のパターンが多いと、除外により区域麻酔の母体重症合併症発症リスクを過小評価する可能性がある。麻酔法に関する感度解析において、「全身麻酔と区域麻酔を両方を受けた妊婦」を全身麻酔群に組み入れた解析結果のオッズ比は 2.87（95%信頼区間: 2.25-3.67）であり、主解析のオッズ比 2.68（95%信頼区間: 1.97-3.64）と比較して有意差は認めないものの大きい結果となった。また「全身麻酔と区域麻酔を両方を受けた妊婦」を区域麻

酔群に組み入れた解析結果のオッズ比は 2.43 (95%信頼区間: 1.89-3.14) と主解析との間に有意差は認めないものの小さいという結果となった。これらの結果から「全身麻酔と区域麻酔を両方受けた妊婦」は母体重症合併症を発症した妊婦が多いハイリスク群であると考えられた。これにより、「全身麻酔と区域麻酔を両方受けた妊婦」は①の「区域麻酔での術中に出血等で全身状態が不安定となり全身麻酔に切り替えた症例」の割合が高いことが推察され、除外により区域麻酔の母体重症合併症発症リスクを過小評価し、母体重症合併症発症のオッズ比を過大評価している可能性が示唆された。

凝固異常／血小板減少、胎盤異常に関する感度解析において、オッズ比がそれぞれ 2.56 (95%信頼区間: 1.95-3.35)、2.61 (95%信頼区間: 2.00-3.42) と主解析のオッズ比との間に有意差は無いものの小さい結果となった原因については、全身麻酔群に含まれる「凝固異常／血小板減少」、「胎盤異常」の重症度が、区域麻酔群に含まれるそれらよりも高く、これを除外することによりオッズ比が小さくなったという可能性が考えられた。傾向スコアマッチングにより各背景因子の患者数のバランスは良好となったものの、質的には良好なバランスが取れていない可能性も示唆された。

上記の事柄が結果に影響を及ぼしていると考えられるものの、感度解析の結果としてはいずれも主解析と矛盾しない結果が得られており、本研究での解析モデルの頑健性が示されたと考えた。

限界

本研究にはいくつかの限界がある。(i) 傾向スコア分析の前提として、未測定の変因を完全に無くすることは不可能である。またマッチングにより多数の症例が解析から除外されることがバイアスを生じる原因となる可能性がある。

(ii) DPC データの病名等の正確性は計画された前向き試験と比較すると一般的に低く、また重症度も不明である。前置胎盤や血小板減少症といった因子はそれだけで麻酔法が決定されるような強力な交絡因子であるが、例えば特発性血小板減少性紫斑病の妊婦において、症状が安定しており血小板数が 10 万程度あって区域麻酔が可能な場合もあれば、血小板数が 2 万程度しかなく必然的に全身麻酔が選択されるという場合もある。DPC データは血算などのデータを保持しておらず、重症度を特定することはできない。このため、全身麻酔群の特発性血小板減少性紫斑病の患者は重症患者が多いという可能性があり、例え傾向スコアマッチングで患者の数のバランスを取っても、バイアスのコントロールが不十分である可能性がある。(iii) K8983: 帝王切開手術（前置胎盤を合併又は 32 週未満の早産）の除外がモデルの妥当性に影響を与える可能性がある。K8983 は予定／緊急の区別をつけることができないため除外したが、本来であれば前置胎盤を合併する妊婦は全て K8983 に含まれ、K8982: 予定帝王切開手術 には含まれないはずである。前置胎盤などの病名の ICD-10 コードや術式の K コードを記載するのは主治医の産科医であるが、例えば主治医が本来 K8983 で登録すべき前置胎盤症例を誤って K8982 で登録したとか、「前置胎盤の疑い」で前置胎盤の病名を登録したものの、実際の手術で前置胎盤といえない状況であったため

に K8982 で登録したなど様々な状況が考えられる。これらのことから、K8982 のコードが記載されている妊婦の「胎盤異常」の重症度が低い可能性があり、バイアスを生じる可能性がある。(iv) 麻酔管理の質を分類するために採用した共変量「麻酔管理料の有／無」について、方法で述べた通り「麻酔管理料有り」はおおよそ麻酔科標榜医による質の高い麻酔管理を受けたことが保証されるが、「麻酔管理料無し」は麻酔科標榜医による麻酔管理と非麻酔科医による麻酔管理が混在しており区別することができず、麻酔管理の質に関する交絡の調整が不完全である。(v) DPC 参加病院は大病院に偏っており、データが日本全体のデータを反映していない。本研究において、予定帝王切開手術で全身麻酔を受けた妊婦の割合が 11.3%であったが、これは 2012 年のニューヨークの報告の 5.6% よりも高い[53]。この一つの要因として、母集団が大病院に偏っているため重症患者の割合が高かったことが示唆される。(vi) DPC データベースからは麻酔法の組み合わせもしくは切り替えの理由を特定できない。このため、「全身麻酔と区域麻酔の両方を受けた妊婦」を除外することでバイアスを生じる可能性が考えられたが、感度解析により結論が変わるような影響はないことが確認された。

(vii) 全身麻酔に使用された薬剤に関して検討していない。(viii) 母体重症合併症の定義は統一されておらず、定義により結果が変化する可能性がある。(ix) 個々の致死的合併症の発症数が小さいため、特に発症数が小さい致死的合併症については麻酔法との関連について明確な結論を出すことができない。(x) 本研究の対象は予定帝王切開手術だけであり、緊急帝王切開手術にこの結果を当てはめることができない。(xi) 本研究の対象は母体のアウトカムのみであり、児のアウトカムについて考慮していない。(xii) DPC データには記録されていない

人種、社会経済的地位、教育レベル、信仰、出血量、児の状態、外科医の技術、分娩の時間帯などの様々な未測定の交絡因子が結果を左右する可能性がある。

結論

本研究で、予定帝王切開手術において、母体重症合併症の発症リスクは区域麻酔を受けた妊婦より全身麻酔を受けた妊婦で高いことが分かり、ほとんどの帝王切開手術において区域麻酔を推奨する現行のガイドラインを支持する結果となった。個々の致死的合併症において、頻度が高くかつオッズ比も高かったのは出血系の合併症で、他は有意差がないか、あってもオッズ比の 95%信頼区間が広く明確な結論は得られなかった。従来のエキスパートオピニオンで全身麻酔の合併症として懸念されていた気道関連合併症にも有意差を認めなかった。

本研究の対象は予定帝王切開手術のみであり、児のアウトカムを考慮していないなどさまざまな限界を持つものの、エキスパートオピニオンのみで構成されるガイドラインに一定の科学的根拠を与えることができたと考える。

謝辞

本研究は厚生労働科学指定研究（研究代表者：伏見清秀教授）および厚生労働科学研究費補助金・戦略研究（研究代表者：康永秀生教授）の支援を受けて実施された。

また、データの処理や内容に関する貴重なご助言を松居宏樹氏（東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学）、池田貴充氏（東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター）、住谷昌彦准教授（東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部）、内田寛治准教授（東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター）、康永秀生教授（東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学）、伏見清秀教授（東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野）、山田芳嗣教授（東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター）から頂きましたので、ここに記し深謝いたします。

引用文献

- [1] Koonin LM, Atrash HK, Lawson HW, Smith JC: Maternal mortality surveillance, United States, 1979-1986. *MMWR CDC Surveill Summ* 1991;40(2): 1-13.
- [2] Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M: Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol* 1996;88(2): 161-167.
- [3] Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP: Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997;86(2): 277-284.
- [4] Kuczkowski K, Reisner L, Benumof J. *Obstetric anesthesia*, 3rd ed. Chestnut DH. 2004; 535-561.
- [5] Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, Blitt CD, Connis RT, Nickinovich DG, et al.: Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013;118(2): 251-270.
- [6] Mhyre JM, Healy D: The unanticipated difficult intubation in obstetrics. *Anesth Analg* 2011;112(3): 648-652.
- [7] Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM: Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011;117(1): 69-74.
- [8] Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016;124(2): 270-300.
- [9] Afolabi BB, Lesi FE: Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD004350.
- [10] Lertakyananee J, Chinachoti T, Tritrakarn T, Muangkasem J, Somboonnanonda A, Kolatat T: Comparison of general and regional anesthesia for cesarean section: success

rate, blood loss and satisfaction from a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 1999;82(7): 672-680.

[11] Brown DL. Japanese edition of Miller's Anesthesia, 6th ed. Miller RD. 2007; 1287-1300.

[12] Birnbach DJ, Browne IM. Japanese edition of Miller's Anesthesia, 6th ed. Miller RD. 2007; 1791-1822.

[13] Yoshida H, Hirota K. Anesthesia of cesarean section: Practice of general anesthesia. *Lectures in Anesthesiology* 2010, 2(2): 212-216.

[14] 厚生労働省. わが国の妊産婦死亡率の年次推移 Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/dl/s1120-11n_0002.pdf (最終アクセス 2017.11.10) .

[15] WHO. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: The WHO near-miss approach for maternal health. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44692/1/9789241502221_eng.pdf (最終アクセス 2017.11.10) .

[16] CDC. Severe Maternal Morbidity in the United States. Available from: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/MaternalInfantHealth/SevereMaternalMorbidity.html> (最終アクセス 2017.11.10) .

[17] Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, et al.: The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One* 2012;7(8): e44129.

[18] Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV: Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120(5): 1029-1036.

[19] Tunçalp O, Hindin MJ, Souza JP, Chou D, Say L: The prevalence of maternal near miss: a systematic review. *BJOG* 2012;119(6): 653-661.

- [20] Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu AM: WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health* 2004;1(1): 3.
- [21] Austin PC: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011;46(3): 399-424.
- [22] 厚生労働省. DPC 対象病院・準備病院の規模 (平成 29 年 4 月 1 日) 見込み
Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryohoken/database/dpc.html (最終アクセス 2017.11.10) .
- [23] Wen SW, Huang L, Liston R, Heaman M, Baskett T, Rusen ID, et al.: Severe maternal morbidity in Canada, 1991-2001. *CMAJ* 2005;173(7): 759-764.
- [24] Small MJ, James AH, Kershaw T, Thames B, Gunatilake R, Brown H: Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1): 250-255.
- [25] Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM: Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011;42(9): 2564-2570.
- [26] Mhyre JM, Bateman BT, Leffert LR: Influence of patient comorbidities on the risk of near-miss maternal morbidity or mortality. *Anesthesiology* 2011;115(5): 963-972.
- [27] Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH: A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(2): 127.e121-126.
- [28] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(5): 1311-1315.
- [29] Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM: Hypertensive disorders and severe obstetric

morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009;113(6): 1299-1306.

[30] Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilbert WM: Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(7): 1504-1512; discussion 1512-1503.

[31] Chang CC, Wang IT, Chen YH, Lin HC: Anesthetic management as a risk factor for postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(5): 462.e461-467.

[32] Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al.: Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017;318(18): 1777-1786.

[33] Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC: Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005;98(7): 681-685.

[34] Häger RM, Daltveit AK, Hofoss D, Nilsen ST, Kolaas T, Øian P, et al.: Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2): 428-434.

[35] Butwick AJ, Carvalho B, El-Sayed YY: Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2014;113(4): 661-668.

[36] Butwick AJ, Ramachandran B, Hegde P, Riley ET, El-Sayed YY, Nelson LM: Risk Factors for Severe Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery: Case-Control Studies. *Anesth Analg* 2017;125(2): 523-532.

[37] Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MH, Kim SJ, Kim YH, et al.: The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg*

2006;103(2): 443-447, table of contents.

[38] Gultekin H, Yildiz K, Sezer Z, Dogru K: Comparing the relaxing effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated myometrium in both pregnant and nonpregnant rats. *Adv Ther* 2006;23(1): 39-46.

[39] Yuki K, Bu W, Shimaoka M, Eckenhoff R: Volatile anesthetics, not intravenous anesthetic propofol bind to and attenuate the activation of platelet receptor integrin α IIb β 3. *PLoS One* 2013;8(4): e60415.

[40] Hirakata H, Ushikubi F, Toda H, Nakamura K, Sai S, Urabe N, et al.: Sevoflurane inhibits human platelet aggregation and thromboxane A2 formation, possibly by suppression of cyclooxygenase activity. *Anesthesiology* 1996;85(6): 1447-1453.

[41] Doğan IV, Ovali E, Eti Z, Yayci A, Göğüş FY: The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg* 1999;88(2): 432-436.

[42] Berlet T, Krah A, Börner U, Gathof BS: Desflurane inhibits platelet function in vitro similar to halothane. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(11): 878-883.

[43] Treschan TA, Taguchi A, Ali SZ, Sharma N, Kabon B, Sessler DI, et al.: The effects of epidural and general anesthesia on tissue oxygenation. *Anesth Analg* 2003;96(6): 1553-1557, table of contents.

[44] Chang CC, Lin HC, Lin HW: Anesthetic management and surgical site infections in total hip or knee replacement: a population-based study. *Anesthesiology* 2010;113(2): 279-284.

[45] Tung YC, Hsu YH, Chang GM: The Effect of Anesthetic Type on Outcomes of Hip Fracture Surgery: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14): e3296.

[46] Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher LA, Neuman MD: Neuraxial anesthesia

decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2013;117(4): 1010-1016.

[47] Helwani MA, Avidan MS, Ben Abdallah A, Kaiser DJ, Clohisy JC, Hall BL, et al.: Effects of regional versus general anesthesia on outcomes after total hip arthroplasty: a retrospective propensity-matched cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(3): 186-193.

[48] Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y: Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 2016;125(2): 399-411.

[49] Ciepichał J, Kübler A: Effect of general and regional anesthesia on some neutrophil functions. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1998;46(3): 183-192.

[50] Tsai PS, Hsu CS, Fan YC, Huang CJ: General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth* 2011;107(5): 757-761.

[51] McDonnell NJ, Paech MJ, Clavisi OM, Scott KL, Group AT: Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: an observational study of airway management and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17(4): 292-297.

[52] Fu AZ, Li L. Thinking of having a higher predictive power for your first-stage model in propensity score analysis? Think again. *Health Service Outcomes Research Method* 2008;8(2): 115-117.

[53] Guglielminotti J, Wong CA, Landau R, Li G: Temporal Trends in Anesthesia-related Adverse Events in Cesarean Deliveries, New York State, 2003-2012. *Anesthesiology* 2015;123(5): 1013-1023.