

## 論文の内容の要旨

論文題目 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)

氏名 阿部 博 昭

### 《 序文 》

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。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た。妊婦の生理学的・解剖学的特徴として、全身的水分貯留傾向による口腔内・気道の浮腫により非妊婦より気管挿管不能リスクが高いこと、大きな子宮により消化管が圧迫されることで常に胃内容充満の状態であり麻酔導入時の誤嚥・窒息リスクが高いことなどが挙げられ、これらが全身麻酔による母体死亡の主要因と考えられた。その後、帝王切開手術では血小板減少などの区域麻酔禁忌や前置胎盤など大出血のリスクがある場合、児心音低下などの緊急性の高い場合などの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、モニタリング機器や麻酔関連薬剤、声門上器具やビデオ喉頭鏡、気道確保困難対策ガイドライン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、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)に減少したことが報告された。現在でもアメリカ麻酔科学会のガイドラインでは、禁忌のない帝王切開手術症例では基本的に区域麻酔を選択するよう推奨されている。しかしながらこのガイドラインは、前向き介入研究のような質の高いエビデンスに基づいたものでなく、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。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1980年代から30年以上が経過し、全身麻酔の安全性が向上し、かつ母体の高齢化や様々な疾患を有するハイリスク妊婦の増加が進む現在、「帝王切開手術において、現在でも全身麻酔より区域麻酔の方が安全であるのか？」という臨床的課題が生まれる。区域麻酔の方が安全というのは、モニタ機器や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。

そこで我々は、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安全であるのかを明らかにすることを目的とし、DPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースを利用した傾向スコア分析を施行した。

## 《 方法 》

帝王切開手術において全身麻酔と区域麻酔のどちらの母体安全性が高いのか、現在においても明確な科学的根拠が得られていない理由としては下記のようなものが挙げられる。

1. 倫理的観点から Randomized controlled trial (RCT) の適用が困難
2. 麻酔法の選択バイアスのため全身麻酔 vs 区域麻酔の単純比較ができない
3. 母体死亡率が非常に低いため研究デザインが難しい

まず 1.について、強力なエキスパートオピニオンの存在と、母児 2 名の命が直接関わることから、RCT として研究するのは倫理的観点から事実上不可能である。次に 2.について、後ろ向き研究をデザインした場合に大きな問題となるのが麻酔法の選択バイアスである。全身麻酔と区域麻酔は適応が異なり、一般的に血小板減少、前置胎盤、胎児機能不全など重症合併症を持つ妊婦が全身麻酔を受ける傾向があり、アウトカムを単純比較することができない。最後に 3.について、先進国での母体死亡率は 5/10 万人前後と非常に低いため、母体死亡をアウトカムに設定すると麻酔の安全性を比較するには膨大なサンプル数が必要となる。われわれは、これらの問題に対処するために後述のデザインを採用した。まず、1.と 2.に対応するため、DPC データベースを用い、傾向スコア分析を施行した。DPC データベースを利用した後ろ向き研究であるため、1.の倫理的側面は回避できる。また、RCT でない場合に大きな問題となる麻酔法の選択バイアスであるが、妊婦を全身麻酔群と区域麻酔群に分け、傾向スコア分析により群間の年齢、BMI、妊娠週数や既往疾患、病院規模などのバランスを調整することにより、麻酔法の選択バイアスの影響を小さくした。次に 3.であるが、DPC データベースはサンプル数が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」を主要評価項目に採用した。「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、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高いことが示されている。母体重症合併症の発症率は 1%程度とされ、これをアウトカムとすることで群間比較を可能とした。また、緊急帝王切開手術を受ける妊婦は一般的に重症度が高く、術前状態が麻酔法選択に与える影響が大きいと考えられるため、本研究では対象を予定帝王切開手術のみとし、麻酔法選択に影響を与える多くの交絡因子を排除し、麻酔法の選択バイアスの影響をできる限り小さくした。

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。本研究では、致死的合併症を“術当日の RBC 輸血を要する出血”、“術当日の FFP 輸血を要する出血”、心血管イベント、気道関連合併症、脳卒中、敗血症、ショック、肺塞栓/羊水塞栓、急性腎不全とし、いずれかの致死的合併症を発症した妊婦は母体重症合併症を発症したと定義した。

本研究での曝露変数は全身麻酔とし、比較対象を区域麻酔とした。共変量は母体の属性、妊娠関連の属性、併存疾患、病院の属性など、過去の研究を参考に麻酔法選択や母体重症合併症に影響を与える 30 個を採用した。これらの共変量から傾向スコアを推定し、傾向スコア分析にて 2 群間の患者背景因子を調整した。評価項目のオッズ比は条件付きロジスティック回帰分析で算出し、 $P < 0.05$  を統計学的有意差ありとした。統計解析には SPSS Statistics for Windows, version 20.0 を使用した。

## 《 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。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  $33.1 \pm 5.0$  歳、BMI は  $25.3 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 、分娩時妊娠週数は 37.3 週 (10-90 パーセンタイル 36.4-38.3 週) であった。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。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。傾向スコアによるマッチング後、全ての共変量で良好な群間バランスが得られた。母体重症合併症発症の区域麻酔群に対する全身麻酔群のオッズ比は 2.68 (95%信頼区間 1.97-3.64) と全身麻酔群で有意に大きかった。各致命的合併症では、全身麻酔での出血系合併症、敗血症発症のオッズ比が有意に大きかった。他の合併症に関しては有意差が見られなかった。

## 《 考察 》

副次評価項目である致命的合併症の中で特に頻度が高くオッズ比も高かったのは出血系合併症で、これらは吸入麻酔薬の子宮収縮抑制作用や全身麻酔薬の抗血小板作用に起因すると考えられた。全身麻酔と敗血症発症にも関連が見られたが、発症数が小さいために明確な結論は得られなかった。気道関連合併症は、過去の研究から麻酔関連母体死亡の主要因であると考えられていたが、本研究では群間の有意差を認めなかった。近年の声門上器具やビデオ喉頭鏡の発展により気道確保の安全性が向上したためと考えられたが、発症数が小さく結果の信頼性が低いためさらなる研究が必要である。

本研究の主な限界点としては、対象が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こと、児のアウトカムについて考慮していないこと、全身麻酔と区域麻酔を併用している症例は麻酔法の併用・変更の理由が分からないため除外したが、この除外がバイアスを生じる可能性があることなどが挙げられる。

## 《 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、帝王切開手術において基本的に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合併症で、他は有意差が無いか、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。全身麻酔で多いと予想された気道関連合併症には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。