

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 片倉友美

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 生体制御・麻酔科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 産婦人科学 教授 宮城 悦子

副査 横浜市立大学附属病院 感染制御部 講師 加藤 英明

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 微生物学 講師 宮川 敬

博士の学位論文審査結果の要旨

論文名：

Association of chorioamnionitis with failed conversion of epidural labor analgesia to cesarean delivery anesthesia: a retrospective cohort study

(絨毛膜羊膜炎と無痛分娩から帝王切開への硬膜外麻酔の転換失敗は関連する)

硬膜外麻酔による無痛分娩中の妊婦は分娩経過中に緊急帝王切開となった場合でも硬膜外カテーテルからの局所麻酔薬投与により硬膜外麻酔単独で帝王切開に移行でき、全身麻酔を避けられる。しかしその転換を失敗する症例も存在し、その関連因子が広く研究され、「産科麻酔医以外が管理」「PCA ボーラス回数が多い」「緊急度」があげられている(Mankowitz et al., 2016)。一方、絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis CAM)は絨毛膜と羊膜の感染あるいは炎症であり、母体、胎児の炎症反応を活性化する(Higgins et al., 2016)。CAMは母体および児の予後に重要な影響をもたらす疾患である(Venkatesh et al., 2019)。本研究は、臨床的に診断されたCAMと、硬膜外麻酔による無痛分娩から帝王切開分娩麻酔への転換の失敗との関連を検討することを目的とした。

本研究は、順天堂医院の倫理委員会の承認を得た(承認番号:18-223)。本研究では、オプトアウト・コンセントを採用した。研究目的、収集されるデータの種類、個人情報保護、利益相反に関する情報は、順天堂大学医学部附属順天堂医院のウェブ上で公開されている。同意を撤回する機会はウェブ上で提供されている。本研究は後方視的単施設コホート研究である。すべてのデータは完全に匿名化されており、2015年9月から2019年5月の間に、無痛分娩導入後に緊急帝王切開を受けた満期の妊婦を組み入れた。手術申し込み時に産科医が申請した実際の帝王切開の適応にかかわらず、CAMの基準を満たしているかどうかを全例再検討した。プライマリアウトカムは、無痛分娩のための硬膜外麻酔から帝王切開分娩の麻酔への転換の失敗とした。多変量ロジスティック回帰分析を行い、絨毛膜羊膜炎と帝王切開の麻酔の失敗との関連を検討した。

検討した180名の分娩者のうち、58名(43.9%)がCAMの基準を満たしていた。CAM(+)群における硬膜外麻酔転換の失敗は、CAM(-)群よりも有意に高かった(46.6%[27/58]対18.9%[14/74]、粗オッズ比=3.7、95%信頼区間:1.7-8.3)。

潜在的な交絡因子(年齢、BMI、経産婦、無痛分娩開始から帝王切開の時間)を調整しても、絨毛膜羊膜炎は帝王切開の麻酔失敗と関連することがわかった(調整オッズ比=3.6、95%信頼区間:1.6-8.4)。

絨毛膜羊膜炎は、無痛分娩の硬膜外麻酔から帝王切開麻酔への転換の失敗と関連している。

審査にあたり、以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答がなされた。

まず宮川副査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) 今回のCAMの診断条件と治療法は具体的にどう行ったか?臨床的に当時診断を行ったタイミングと分娩までの時間などのデータは?
- 2) 本来は病理診断が確定診断となるが、今回は臨床診断を使用して後方視的に分類したということか?病理の確定診断と臨床的CAMの診断の一致率はどの程度のものか?
- 3) 特定の菌が特に強い痛みを引き起こすという報告はあるのか?
- 4) 「将来的に前向き研究を行う」という展望はよいと思うが、炎症性サイトカインだけでなく、血清中たんぱく質、自己抗体などの測定を検討してみてもどうか。

5) 今回の研究の結果をどのように医療に役立てることができるか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) カルテやパルトグラムから体温、脈拍数などのバイタルサインと分泌物などの症状、採血結果を後方視的に診断して分類した。また、治療については診断がついた時点で統一した抗菌薬投与、培養採取、早期分娩を目指す、とした治療を行っているが、抗菌薬の種類データはない。CAMの診断に至ってから分娩までの時間はまちまちであり、そのデータもない。
- 2) 今回に限らず、臨床においては臨床的 CAM に基づいて診断を行ったうえで臨床的な方針を決める。確定診断は分娩後にしか得られない。病理の確定診断と臨床的 CAM の診断の一致率はそれほど高くはないといわれている。病理診断と臨床的なアウトカムの関連はわかっていないことが多い。そのため、どの診断が臨床的意義が大きいのかも完全に解明されてはいない。
- 3) 検索した範囲ではそのような研究は見つからなかった。
- 4) 宮川先生がご指摘の通り、炎症性サイトカインに限らず多様なたんぱく質がかかわっている可能性がある。ぜひ今後の研究の参考にしたい。
- 5) CAMの妊婦が帝王切開に移行した際の失敗率が高いという結果だったので、麻酔科医としては CAMの方が帝王切開になった際の麻酔計画に影響を与えられると思われる。具体的には麻酔に際して硬膜外カテーテルの評価を厳しくしたり、静脈麻酔薬を準備したりすることができる。それにより、急な全身麻酔への変更などを減らすことができ、より安全な麻酔を提供することができる。

次に加藤副査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) 陣痛の痛みはどこから来るものなのか？陣痛の痛みが移動するのであれば、胎児附属物の炎症であるCAMの痛みは移動するのか？
- 2) CAM陽性妊婦のほうが無痛分娩導入から帝王切開に至るまでの時間が長い理由はどのように考察できるか？
- 3) 分娩数から考えて、無痛分娩中に帝王切開に至った患者の割合は適当なのか？
- 4) 「産科麻酔科医」という言葉の定義は？
- 5) 片倉医師自身はどの程度これらの症例にかかわっていたのか？
- 6) CAMの痛みと陣痛の痛みの関連の機序により詳細に迫ることで、鎮痛のためにブロックする神経や鎮痛のための薬剤の投与経路や種類が変わってくると考えられる。

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 子宮頸部が拡張することによる内臓痛(Th10~L2)から徐々に児頭が下降することによる体制痛(S2~S4)が出現する。陣痛中に移動する。CAMの痛みは移動するという治験は現在までに報告がない
- 2) 無痛分娩導入から帝王切開までの時間のうち、第一の要素として麻酔導入が分娩の経過の中で早期に行われている可能性がある。患者からのリクエストに応じて無痛分娩導入を決定するので、もともと痛みに敏感であったりCAMの炎症の予兆により早めに痛みを感じたりして無痛分娩を導入している可能性がある。第二の要素として帝王切開までの時間が長い可能性がある。CAMにより微弱陣痛となり、正常な分娩進行を得られず、遷延

分娩や分娩停止となることで帝王切開に至っている可能性がある。第三の要素として、本研究の帝王切開の手術適応として、NRFS と分娩停止（とくに NRFS が 7 割ほどが多かった）がほとんどであった。CAM の場合、帝王切開の要件としては比較的緊急度の低い NRFS や分娩停止であることが多いため、帝王切開までの時間が長めに申し込まれる傾向が強い可能性がある。

- 3) 年間分娩数のうち、無痛分娩による経膈分娩に至る患者が約 800~900 件/年であった。先行研究より、無痛分娩から帝王切開に移行する率は 4~14%であった。そこから計算すると、年間 32~126 件/年が無痛分娩から帝王切開になる計算であるので、3 年半程度の期間で 180 件は通常の範囲と考える。
- 4) 「産科麻酔科医」は先行研究では病棟に常駐している産科麻酔の担当の医師、と定義されている。本研究においても専門医以上のトレーニングを受けた医師で担当した。
- 5) 一年間勤務しており、臨床にかかわっていた。
- 6) 加藤先生のご指摘の通り、CAM と陣痛の関係も完全に解明されていない。今後の研究で明らかにしていきたい。

最後に宮城主査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) 担当麻酔科医のスキルとの関連は考慮されたか？
- 2) 後ろ向き研究であるので麻酔法が 3 択であること、帝王切開までの時間にばらつきが大きいことなど、交絡因子になりかねない要素が設定している交絡因子のほかにも含まれているように考えられる。前向き研究をぜひ行うべきと思うので、麻酔の質を一定にするよう統一するなどまだ調整の余地がある。今後前向き研究を行うとして、調整すべき要素のポイントとなるのは何だと考えるか？痛みの感じ方は患者によりかなり差があると思うが、その点はどのように調整するか？月経痛の際の薬剤使用歴で調整するという方法もある。
- 3) 児の予後はどうだったか？病理診断、培養検査の結果など、今後の研究では検討に入れたほうが良いだろう。
- 4) 現在すでに進行している、あるいは計画している研究はあるか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 担当麻酔科医は専門医以上、産科麻酔のトレーニングを受けている医師が行っており、一定の質が保たれるように麻酔高のチェックと痛みの程度を一定にするようにプロトコルに沿って調整している。
- 2) 麻酔高に関してはセカンダリアウトカムで比較しており、差がないことを確認している。麻酔方法については前向き研究で統一すべき要素だと考える。宮城先生のご指摘の通り、痛みの感じ方に関して差はかなりあるという実感がある。月経痛の際の薬剤使用歴に関しては発想になかったので、今後の研究では参考にさせていただきたい。
- 3) 児の予後はデータとして解析を行っていないが、差は出なかったと予想される。病理診断、培養検査の結果は今後の研究デザインに役立てていきたい。
- 4) 現在すでに進行している研究はないが、発熱と帝王切開、発熱と鎮痛などはまだ解明されていないことが多いため、研究を計画していきたい。宮城先生のご指摘の通り、血液検体による解析なども検討したい。

以上のような質疑応答がなされた。本学位論文は、絨毛膜羊膜炎と無痛分娩から帝王切開に移

行した際の硬膜外麻酔単独の麻酔管理の失敗率に関して検討した初めての研究であり、母体感染と鎮痛との関連に関しても示唆を与えている。麻酔管理上の意義の大きいものと考えられる。また、申請者は本学位論文の内容を中心に、質問に的確に答え、本課題における深い理解と洞察力を持っていることを示した。以上より申請者は医学博士を授与されるにあたり相当であると判定した。

主査からの講評（産婦人科 宮城悦子）

麻酔分娩（無痛分娩）を当院でも導入し定着する以前に、片倉医師ら複数の麻酔科医師が、無痛分娩のハイボリュームセンターである順天堂大学で研鑽を積み、また研究活動を行ってきたことには大きな意義がある。片倉医師は、診療現場で麻酔医や産科医が感じているクリニカルクエスチョンである「絨毛膜羊膜炎を有する妊婦は、硬膜外麻酔の効果が乏しいのでは？」という課題を解明する一端を担った。

本研究では、上記クリニカルクエスチョンの回答を得るべく、後方視的観察研究として絨毛膜羊膜炎（CAM）と帝王切開の麻酔の失敗との関連を検討し、CAMの基準を満たしていた群における硬膜外麻酔転換の失敗は、CAMがない群よりも有意に高かったことを統計学的に証明し、潜在的な交絡因子の検討も行い上記知見のエビデンスを得ることができた。片倉医師は、今回の審査の質疑応答においても、本研究のLimitationについても適格に把握しており、今後の研究の発展性が大いに期待できる。今後前向き臨床研究からさらに介入研究、そして臨床研究のみならずトランスレーショナルリサーチ実現も大いに期待できる価値ある研究であり、多施設共同研究や基礎教室との共同研究に発展を遂げて、今後新たな知見が得られることを期待する。