

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 月永 晶人

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 医学教育学 教授 稲森 正彦

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 准教授 梅村 将就

副査 横浜市立大学附属市民総合医療センター 救急部 講師 高橋 耕平

論文名：

Anesthesia for cesarean section and postpartum cardiovascular events in congenital heart disease: a retrospective cohort study

(先天性心疾患合併妊娠帝王切開の麻酔方法と分娩後母体心血管イベントの関係に関する後ろ向き観察研究)

近年の先天性心疾患の手術成績の向上により、同疾患を合併する妊娠件数が増加している。妊娠と分娩は血行動態に様々な影響を与えることが知られており、先天性心疾患を合併した妊婦は、この変化によって血行動態が悪化する可能性がある。分娩に伴う急激な血行動態変化を緩和するため、先天性心疾患を合併する妊婦は、先天性心疾患を合併しない妊婦よりも、経膈分娩よりも帝王切開を選択することが多い。心疾患を合併しない妊娠の帝王切開は、全身麻酔に伴う気道困難リスクや、胎児への麻酔薬の移行を回避するため、脊髄幹麻酔が選択されることが多い。先天性心疾患を合併する妊娠の帝王切開でも、全身麻酔よりも脊髄幹麻酔で行われることが多いが、同母集団において、どちらの麻酔方法が優れているか、麻酔方法を比較した質の高い研究は存在しない。また、抗凝固療法に伴い脊髄幹麻酔を施行できない症例や、緊急手術に伴い全身麻酔を避けられない症例も少なくない。そのため、麻酔方法が母体の分娩後合併症に与える合併症を明らかにする必要があると考えた。本研究の目的は、先天性心疾患を合併する妊婦で、麻酔方法と分娩後心血管イベントとの関係、さらに麻酔方法と新生児合併症との関係を検討することである。

本後ろ向き観察研究では、1994年から2019年の期間に、国立循環器病研究センターにて、先天性心疾患を合併し、帝王切開を行った妊婦を対象とした。主要アウトカムを分娩後複合心血管イベントとした。副次アウトカムを母体の呼吸合併症、および新生児の全死亡、気管挿管、アプガースコア、臍帯動脈血 pH と、気管挿管と低アプガースコアから構成する複合新生児アウトカムとした。統計解析は、母体心疾患重症度分類である、modified World Health Organization classification for maternal cardiovascular risk を変量効果として切片におき、確率分布を二項分布、リンク関数をロジット関数とする、一般化線形混合効果モデルを用いた。

計 263 名が対象となり、47 件 (17.9%) が全身麻酔を受け、214 件 (81.3%) が脊髄幹麻酔を受けた。分娩後複合心血管イベントは、脊髄幹麻酔群 (n=17; 7.9%) よりも全身麻酔群 (n=7; 14.9%) で多かった。脊髄幹麻酔に対して全身麻酔は、分娩後複合心血管イベントと統計学的有意な関係を認めなかった (オッズ比, 1.00; 95%信頼区間, 0.30–3.29)。また、全身麻酔は複合新生児アウトカムの悪化と統計学的有意な関係を認めた (オッズ比, 13.3; 95%信頼区間, 5.52–32.0)。

先行研究において、全身麻酔群で合併症リスクが高いと報告されている。しかし疾患の希少性から、重症患者ほど全身麻酔が選択されることが多いという系統誤差を排除できていない。本研究結果は先行研究の結果と異なるものであったが、患者心疾患重症度を調整した点で、既存の研究よりも信頼性の高い結果だと考えられた。また新生児アウトカムの悪化と統計学的有意な関連

を認めたが、この結果は、母体の血行動態の安定を優先するために麻酔開始から分娩までに時間がかかり、胎児に麻酔薬が移行した結果と考えられる。しかしながら、麻酔方法と新生児予後の間に関連があるかは明らかにできていない。

本研究は先天性心疾患合併妊娠の帝王切開の麻酔方法と、母体の分娩後心血管合併症と新生児合併症との関係を明らかにしたものであった。

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。

まず梅村副査より以下の質問がなされた。

- 1) 全身麻酔群に硬膜外麻酔を併用している患者を含んでいるが、全身麻酔単独と硬膜外併用全身麻酔の間でアウトカムに違いはあったか？
- 2) また硬膜外麻酔を併用していない症例はどのような症例で、そのような症例は手術後の痛みにより血行動態を悪化しえないか？
- 3) 全身麻酔群で重症例が多くなっている中で、両群の母体のアウトカムに差異を認めなかったが、これを臨床にどのように活かすか？

これらの質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 全身麻酔単独と硬膜外併用全身麻酔の間でのアウトカムの比較は行っていない。硬膜外麻酔は、全身麻酔群においても脊髄幹麻酔群においても、主に術中鎮痛のためではなく、術後鎮痛のために使用されている。そのため、硬膜外麻酔の併用の有無により、手術中の母体の血行動態への影響の差は少ないと考えている。
- 2) 抗凝固療法中の患者や、緊急手術では硬膜外麻酔をしばしば併用できない。硬膜外麻酔がないことで、術後鎮痛の質が悪化し、血行動態を悪化させる可能性がある。しかしながら、硬膜外麻酔を併用していない場合においても、麻薬性鎮痛薬などにより術後鎮痛を行うため、本研究結果に大きな影響を与えるものではないと考えている。
- 3) この研究を行うまでは、全身麻酔のリスクが高いという研究結果しかなかった。しかしながら、臨床現場位においては、心疾患合併をしている妊婦に対して全身麻酔のメリットがあると考え、全身麻酔を選択することも少なくなかった。本研究結果は、全身麻酔のオッズ比の95%信頼区間は0.3から3.29と、全身麻酔のリスクが高いことを示すものではなかった。そのため、我々が行ってきた麻酔方法の選択を否定するものではなかったと考えている。

次に高橋副査より以下の質問がなされた。

- 1) 帝王切開の麻酔は、脊髄幹麻酔が一般的となっている中で、全身麻酔を選択しなければいけない症例は少なくない。その中で、全身麻酔のリスクを解析した本研究の意義は高い。過去の研究と比較し、死亡率が低い結果を得ている。その差異の理由はどのような事が考えられるか？
- 2) 胎児アウトカムに関しては、過去の研究結果と異なるものであった。過去の研究で、全身麻酔で胎児のアウトカムが悪化していないのは何故か？

これらの質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 過去の研究と母集団が異なることが1つ目の理由である。具体的には、過去に報告されている母体の死亡率の母集団は、肺高血圧を合併する妊婦である。一方で本研究の対象集団は、より軽症な患者が含まれている。2つ目に、研究施設は心疾患合併妊娠を集約している施設であり、医療レベルが高いことが考えられる。
- 2) 心疾患を合併しない妊婦の帝王切開に対する全身麻酔では、胎児への麻酔薬の移行を最小限にするために、薬剤の選択、麻酔開始から分娩までの時間の最小化など、様々な工夫がなされていることが理由であると考えられる。

最後に稲森主査より以下の質問がなされた。

- 1) 研究を行った施設が、結果にバイアスを生じうるか？重症患者がより集まっているため、結果を悪化させる方向にバイアスがある可能性もある。
- 2) 対象患者は研究施設にもともと通院している患者か、あるいは紹介されてきた患者か？
- 3) 心疾患が重症である患者は妊娠を禁止されていることがある。研究対象患者には、そのような患者も含まれているのか？
- 4) 本研究の新生児に関する結果に関して、臨床にどのように活かすか？

これらの質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 研究施設は、心疾患管理の専門性が高い医師が集まり、周産期管理を行っている。その点で、他の施設とは医療レベルが異なり、結果にバイアスを生じさせている可能性がある。
- 2) もともと通院している患者もいれば、紹介されてくる患者もいる。
- 3) 心疾患の重症度分類である、修正 WHO 分類が上昇すると、周産期合併症リスクが高まることが報告されている。現在では、修正 WHO 分類IVに相当する患者は、妊娠を禁止されている。しかしながら、患者の意思で妊娠し、当院で管理するに至った症例も含まれている。
- 4) 本研究では、全身麻酔が新生児の気管挿管やアプガースコアの低下と有意な関連を認めた。そのため、母体の血行動態の安定化を優先して全身麻酔を選択する際には、新生児管理のために、小児科医のバックアップが必要になる。なお、本結果は麻酔薬が胎児へ移行し、児が眠ったことで生じた結果であり、胎児の血行動態が全身麻酔により悪化し、全身状態が悪化したことを必ずしも反映していないと考えているが、この点について本研究では明らかにできていない。

その後、稲森主査より以下のような論評がなされた。

日々の診療の中で生じた課題に対して行われた、地に足の着いた研究であり、希少な病態に対して、後ろ向きとはいえ多くの症例が解析されており、当該分野のガイドラインなどにも取り上げられるような内容ではないかと思う。

梅村副査より以下の論評がなされた

臨床の疑問が明確であり、それが検討されていた良い臨床研究であった。本研究結果が、臨床現場の判断に役立っていくと考えられる。麻酔方法の新生児への影響について、さらに検討を深めていく必要があると考えられる。

その後、高橋副査より以下の論評がなされた

今後の産科麻酔の安全性に寄与する研究であったと考えられる。本研究からは、今後心疾患合併妊娠の集約化を進めて安全性を向上させることの重要性の示唆も得られたと思う。

以上のような質疑応答がなされた。本学位論文は、先天性心疾患合併妊娠の帝王切開の麻酔方法と、母体の分娩後心血管合併症および新生児合併症との関係を報告したものである。本研究は、同母集団における産科麻酔の安全性に貢献しうる学術的価値の高い研究と判断された。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。