医共様式１

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学　麻酔・疼痛制御医学　太田大地

（論文題目）

Effect of anesthetic induction with propofol versus thiopental on outcomes of newborns and women undergoing cesarean section: a propensity score matching analysis

（帝王切開術におけるプロポフォールとチオペンタールによる麻酔導入が母体と新生児に与える影響：傾向スコアマッチング法を用いた検討）

（内容の要旨）

緒言

全身麻酔下帝王切開術において麻酔導入に求められるポイントは、迅速であること、母体の血行動態の安定させること、新生児への影響が最小限であることである。現在、薬物動態学の観点から全身麻酔下帝王切開術の麻酔導入にはチオペンタールやプロポフォールが使用されている。これらの薬剤が母体や新生児に与える影響を比較したランダム化比較試験はいくつか認められるものの、一致した見解が得られていない。また、症例数の小さいものや対象が予定手術のみのデータが多く、真に全身麻酔が必要な緊急帝王切開術に臨床応用できうるか明らかでない。予定手術、臨時手術を問わず、症例数を増やしたデータ解析が必要と考え今回の解析に至った。

方法

1994 年から 2013 年に弘前大学医学部附属病院で施行された帝王切開術を対象とした。倫理委員会の承認を得た後、産科記録および麻酔記録から次のデータを収集した：母体の年齢、身長、体重、body mass index、妊娠期間、予定手術か緊急手術か、胎児適応の手術か母体適応の手術か、子癇前症の有無、胎児数、全身麻酔薬の使用量、新生児の体重、臍帯血 pH、Apgar score(1 分値及び 5 分値)、麻酔導入から皮膚切開までの時間(induction-incision：II time)、麻酔導入から新生児娩出までの時間(induction-delivery：ID time)、術中の母体の血圧、心拍数、総輸液量、出血量、気管挿管失敗例、低血圧(収縮期血圧≦80mmHg)、低酸素血症(経皮的酸素飽和度≦90%)。Apgar score7 点未満を新生児仮死、臍帯血 pH7.2 未満を病的臍帯血 pH、術中の最高血圧-コントロール血圧を⊿SBP、⊿DBP と定義した。得られたデータをチオペンタール導入群(T 群)とプロポフォール導入群(P 群)に分け、次にあげる項目を共変量としてロジスティック回帰分析を用いて傾向スコアを推定した：母体の年齢、body mass index、妊娠期間、新生児の体重、予定手術か緊急手術か、子癇前症の有無、胎児適応の手術か母体適応の手術か。ロジスティック回帰分析の適合度は Hosmer-Lemeshow 検定で評価した。推定された傾向スコアをもとに T 群と P 群を 1:1 でマッチングさせ、両群間を比較検討した。主要評価項目は新生児の Apgar score(1 分値および 5 分値)と⊿SBP、⊿DBP とした。臍帯血 pH、II time、ID time、気管挿管失敗例、母体低血圧、低酸素血症は副次評価項目とした。

結果

1994 年から 2013 年の間に 937 症例の帝王切開術が施行された。そのうち 2 症例が脊髄くも膜下麻酔で施行されており、また 10 症例で手術前に胎児死亡が確認、14 症例にデータの欠損があったため除外し、911 症例を対象とした。導入麻酔薬により

T 群 211 症例、P 群 700 症例に分け、傾向スコアマッチング法により各群 196 症例による比較対象を行った。マッチング後は両群間で患者特性に有意差は認めなかった。

新生児では Apgar score1 分値で T 群が高い結果となった(T 群 7.1±2.0、P 群 6.6±2.5、p=0.04)。Apgar score5 分値(T 群 8.4±1.7、P 群 8.0±2.1、p=0.16)と新生児仮死数では両群間で有意な差を認めなかった。また、II time、ID time は T 群が有意に短かった(II time T 群 1.6±1.3 分、P 群 2.2±1.4 分、p=0.00、ID time T 群 5.6±2.1 分、P 群 6.5±2.0 分、p=0.00)。臍帯血 pH、病的臍帯血 pH 発生数は有意差を認めなかった。

母体では⊿SBP(T 群 26.8±23.5 mmHg、P 群 17.6±23.0 mmHg、p=0.00)、⊿DBP(T 群 14.2±16.2 mmHg、P 群 9.4±14.7 mmHg、p=0.00)がそれぞれ P 群で小さかった。挿管失敗、低血圧、低酸素血症の発生数は両群間で有意差を認めなかった。

考察

T 群で Apgar score1 分値が高い結果となった。これはチオペンタールの作用発現がプロポフォールと比べて早いため II、ID time が短縮し、新生児の麻酔薬への暴露が少なくなったと考えられる。しかし Apgar score5 分値や新生児仮死数、臍帯血 pH で両群間に有意差はなく、チオペンタールとプロポフォールで新生児に与える影響は同等であると考えられる。

また、P 群で母体の血圧上昇が小さかった。プロポフォールは交感神経系を抑制する効果が知られており、これが気管挿管や手術侵襲などの侵害刺激に伴う血圧上昇を抑制したと考えられる。プロポフォールは術中覚醒を抑制するという報告もあることから、チオペンタールと比較して母体に十分な麻酔深度を提供することができると思われる。

2018 年に発表されたメタアナライシス [1)]では、チオペンタール、プロポフォールとも新生児に与える影響は同等であったと報告されている。このなかで Apgar score は 1 分値 8-9、5 分値が 9-10 と今回の研究より高い結果となっている。これはメタアナライシスに使用されたランダム化比較試験のほとんどが予定手術を対象としている一方で、本研究は半数以上が臨時手術のデータであり、術前の状態が悪いことが原因として考えられる。母体に与える影響に関してはプロポフォールがストレス反応を抑制したと報告しており、本研究と同様の結果であった。

結語

チオペンタールはその効果発現の早さから新生児への暴露が小さくなり、Apgar score1 分値を上昇させる。しかし 5 分値や臍帯血 pH はチオペンタールとプロポフォールで有意差は無く、新生児に与える影響は同等である。一方でプロポフォールは侵害刺激に伴う母体の血圧上昇を抑制した。以上の点より麻酔下帝王切開術の麻酔導入においてはプロポフォールが第一選択となりうる。

1) Houthoff Khemlani K, Weibel S, Kranke P, et al. Hypnotic agents for induction of general anesthesia in cesarean section patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Anesth. 2018;48:73-80.

※1　乙の場合，○○領域○○教育研究分野にかえて，所属の○○講座を記入すること。
※2　論文題目が英文の場合は（　　）内に和訳を付記すること。