

原 著

選択的帝王切開術における脊髄くも膜下麻酔後低血圧に対するノルアドレナリンとフェニレフリンの母児アウトカムへの影響：後方視非劣性試験

中野 由惟^{1)*}, 川崎 洋平^{2,3)}, 加藤 崇央²⁾, 照井 克生¹⁾

1) 埼玉医科大学総合医療センター 産科麻酔科

2) 埼玉医科大学総合医療センター 麻酔科

3) 日本赤十字看護大学看護学部, 千葉大学医学部附属病院生物統計室

背景：帝王切開術の麻酔法として脊髄くも膜下麻酔（脊麻）が推奨されている。しかし脊麻による急激で広範な交感神経遮断は母体低血圧をしばしば来し、迅速な治療なしには子宮血流減少から胎児徐脈とアシドーシスを来す。脊麻後低血圧対策としてのノルアドレナリン静注は現在標準的なフェニレフリンよりも母体心拍出量維持効果が高い。そこで、ノルアドレナリンがフェニレフリンと比較して、臍帯動脈 pH (UA pH) に関して非劣性であるかどうかを後方視的に検討した。

方法：2017年10月から2018年9月の期間に脊髄幹麻酔下に選択的帝王切開術を受けた単胎妊婦を対象とした。2018年4月までフェニレフリン (P 群), それ以降はノルアドレナリン (N 群) ボーラス静注を用いて、母体低血圧を治療した。主要評価項目は UA pH とし、非劣性マージンを 0.01 として検討した。副次評価項目として新生児 Apgar スコア, 麻酔導入から児娩出までの母体の低血圧持続時間, 血圧最低値, 徐脈頻度を評価した。

結果：対象は P 群 71 人, N 群 66 人であった。UA pH は P 群 7.327 ± 0.033 , N 群 7.327 ± 0.030 で、平均値差 0.0004 ± 0.0054 ($p=0.028$) だった。重回帰分析にて調整した UA pH のノルアドレナリン群とフェニレフリン群の差は 0.0003 であり、95%信頼区間 -0.0046 から 0.0051 であった。副次評価項目には両群に差はなかった。

考察：ノルアドレナリン群とフェニレフリン群の UA pH 差の 95%信頼区間下限値が、設定した非劣性マージンである -0.01 よりも高かったことから、ノルアドレナリンは UA pH に関してフェニレフリンと比較して非劣性であると考えられた。

結論：選択的帝王切開術における脊髄くも膜下麻酔後低血圧に対して UA pH におけるノルアドレナリンのフェニレフリンに対する非劣性が示された。

J Saitama Medical University 2023; 50(1): 1-8

(Received April 7, 2022/Accepted July 18, 2023)

Keywords: cesarean delivery, spinal anesthesia, maternal hypotension, noradrenaline, phenylephrine, neonatal outcome, umbilical arterial pH

背 景

帝王切開術の麻酔法は、気道確保に伴う母体合併症、全身麻酔薬による胎児抑制の観点から、脊髄くも膜下麻酔（脊麻）が第一選択とされる^{1,2)}。しかしながら、脊麻では急速な交感神経遮断により、有効な対策なしでは低血圧の定義にもよるが 80%以上の妊婦で低血圧を引き起こし³⁾、胎児徐脈の誘因となり⁴⁾、ひいては児のアシドーシスを引き起こす⁵⁾。したがって、帝王切開術の脊麻においては低

血圧の予防と治療が重要であり、それに関する多くの研究が発表されている。かつては輸液負荷と子宮左方移動により母体低血圧を予防してきたが、その効果が不十分なこともあり、現在では末梢血管を収縮させる α 刺激薬投与が推奨されている⁶⁾。

フェニレフリンには強力な α 刺激作用があり、脊麻後の母体低血圧の治療のみならず予防にも用いられ、現在では脊麻後の母体低血圧に対する昇圧薬の第一選択薬と位置付けられている⁶⁾。しかし、フェニレフリンは反射性徐脈を

* 著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 産科麻酔科 〒350-8550 埼玉県川口市鴨田 1981 Tel：049-228-3654 Fax：049-226-2237 [令和4年4月7日受付/令和5年7月18日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

引き起こし、昇圧と共に心拍出量を著しく減少させる⁷⁾。子宮胎盤血流は母体血圧のみならず心拍出量にも依存するため、この心拍出量減少が胎児への血流を減少させる恐れがある。そのため2015年頃から、強力な α 刺激作用に加えて弱い β 刺激作用を有するノルアドレナリンに関する研究報告が相次いだ⁸⁻¹⁰⁾。Ngan Keeらは、フェニレフリンとノルアドレナリンの持続静注とを比較して、母体血圧が同等に維持され心拍出量はノルアドレナリン群で高かったことを示した⁸⁾。Vallejoらは注入速度固定のノルアドレナリン投与による低血圧予防効果を示した⁹⁾。Onwocheiらは低血圧予防のためのノルアドレナリンのボラス投与量として $6\mu\text{g}$ を推奨した¹⁰⁾。これらの臨床研究の結果を踏まえて、当院では2018年4月より、帝王切開術における脊髄くも膜下麻酔後の低血圧治療の第一選択をノルアドレナリンに変更した。臨床上、ノルアドレナリンはフェニレフリンと比べて遜色ない母体低血圧治療効果を示してきたが、新生児アウトカムに関しては最近になり評価研究が散見されるようになった¹¹⁻¹⁵⁾。それらによれば、健康な産婦の選択的帝王切開術においてはフェニレフリンのボラス静注の方がノルアドレナリンのボラス静注よりも臍帯動脈pH (umbilical arterial pH: UA pH)が高かったが¹¹⁾、それ以降の研究では、選択的と緊急を含む帝王切開術において¹²⁾、妊娠高血圧腎症の帝王切開術において^{13,14)}、胎児機能不全による緊急帝王切開術において¹⁵⁾、UA pHで評価した新生児のアウトカムは、ノルアドレナリンはフェニレフリンと比較して非劣性¹²⁾もしくは同等¹³⁻¹⁵⁾であった。

新生児のアウトカムとして、UA pHはほぼ全例の帝王切開術で測定され、UA pH低下は新生児の転帰悪化と関連することが示されている¹⁶⁾。前述した研究と同時期に脊麻後低血圧治療の昇圧薬をフェニレフリンからノルアドレナリンに切り替えた我々は、単胎妊婦の選択的帝王切開術における母体血行動態とUA pHを、昇圧薬をノルアドレナリンに変更した前後で後方視的に検討することを目的に本研究を行った。

標準治療に対して新規薬物の効果を評価する際に、非劣性試験を行う研究が増えている。これは、コストや患者利便性、副作用低減などにおいて新規薬物に利点が期待される場合に、新規治療薬の効果が標準治療薬と比較して非劣性であると示すことに臨床的意義がある場合に用いられる研究方法である¹⁷⁾。実際に、帝王切開術の脊麻後低血圧に対する昇圧薬に関する研究でも用いられた¹²⁾。本研究では、帝王切開術の脊麻後低血圧治療に用いるノルアドレナリンは、フェニレフリンと比較して、UA pHに関して非劣性であるとの仮説を検証した。

方 法

埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会の承認(#2140)を得た後、2017年10月1日から2018年9月30日までの期間に当院産科手術室で行った帝王切開術症例を後方視的に抽出した。単胎、ASA-PS (American Society of Anesthe-

siologists-physical status) 3未満、脊髄幹麻酔(脊髄くも膜下麻酔単独もしくは脊髄くも膜下硬膜外麻酔併用法)で行った選択的帝王切開患者を対象とし、麻酔導入開始から児娩出までに昇圧薬としてフェニレフリンのみを使用した群(P群)とノルアドレナリンのみを使用した群(N群)に分けた。緊急手術(手術決定から入室まで24時間以内)、陣痛発来、多胎妊娠、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、妊娠36週未満、麻酔導入から児娩出までにエフェドリン使用、2種類以上の昇圧薬併用、昇圧薬使用なしの症例は解析から除外した。

帝王切開術の麻酔は以下の標準化された方法で行われた；18Gの末梢静脈路を上肢に確保；6%ヒドロキシエチルデンプン(ボルベン[®]、大塚製薬工場、徳島)の急速輸液；心電図、非観血的自動血圧計、パルスオキシメータ(B850, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Germany)装着；血圧測定は麻酔開始前2.5分毎、麻酔開始から児娩出まで毎分；メトクロプラミド10mg静注；右側臥位にて脊髄くも膜下麻酔(27Gペンシルポイント針)または硬膜外併用脊髄くも膜下麻酔施行(一椎間法)；0.5%高比重プロピバカイン12mg、フェンタニル $10\mu\text{g}$ 、塩酸モルヒネ0.15mgをくも膜下投与；くも膜下投与後は迅速に仰臥位とし、子宮左方移動；児娩出まで経皮的動脈血酸素飽和度(saturation of percutaneous oxygen; SpO₂)がSpO₂<96%となった時点で酸素マスク6L/分投与した。

脊髄くも膜下麻酔導入後、平均動脈圧(mean arterial pressure; MAP)70mmHg未満で昇圧薬をボラス静注した。この平均動脈圧カットオフ値は、UA pH<7.25と相関したのは収縮期血圧で定義されるパラメーターではなく平均動脈圧70mmHg未満であることを示した当科の先行研究に基づいている¹⁸⁾。P群ではフェニレフリン50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液を1-2mL(50-100 μg)静注し、N群ではノルアドレナリン5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液を1-2mL(5-10 μg)静注し、昇圧を行った。静注後に血圧上昇を認めない場合は、血圧が改善するまで同様の昇圧薬投与を繰り返した。母体低血圧と共に心拍数60bpm (beats per minute)未満の徐脈を認めた場合は、エフェドリン5mgボラス静注し、研究対象から除外した。

児娩出後、速やかに術野において、または胎盤娩出後にダブルクランプした臍帯から動脈血採取し、血液ガス分析装置(スタットプロファイルフォックスウルトラ[®]、ノバ・バイオメディカル社、東京)にて測定した。新生児のApgarスコアは立ち会い看護師または新生児科医が評価した。

以下の項目を、電子カルテならびに電子麻酔記録から抽出した；帝王切開術の適応；分娩週数；母体身長・体重・BMI (body mass index)；妊娠歴；術前使用薬物；子宮切開から児娩出までの時間；児娩出までの母体徐脈頻度；母体血圧最小値と低血圧持続時間。

なお、本研究は「ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則」に準拠して行われ、患者の同意はオ

プトアウト方式とし、当院倫理委員会ホームページに研究内容を公開した。

統計解析

本研究の主要アウトカムはフェニレフリン群のUA pHに対するノルアドレナリン群のUA pHにおける非劣性とし、副次アウトカムを麻酔導入から児娩出までの母体低血圧持続時間（収縮期血圧が入室時血圧より80%未満の合計を分単位で表記）および母体徐脈（HR<60 bpm）の頻度とした。低血圧の基準値として入室時血圧を用いた理由は、術前に病棟で測定した血圧は測定時の患者体位の記録がないため、入室し子宮左方移動を伴う仰臥位での入室時血圧をベースラインとすることで一貫性を保とうとしたからである。非劣性マージンは、過去に報告された論文において選択的帝王切開術におけるフェニレフリンとノルアドレナリンのUA pH差が0.01–0.03であり^{8,9)}、0.01以内であれば非劣性と臨床的に言えると考え、0.01に設定した。サンプルサイズは非劣性マージンを0.01、検出力を80%として計算し、必要サンプルサイズは片側有意水準0.025として合計で84（各群42）例と算出された。当院における平均的な1か月当たりの帝王切開数が約40症例で、50%が適格基準を満たすと想定し、ノルアドレナリンを導入した2018年4月の前6か月と後6か月、合わせて12か月で必要サンプル数を満たすと考え、調査期間を設定した。主要アウトカムは非劣性検定にて検討を行ない、UA pHに対しての交絡因子を調整するため、文献的に重要な因子（年齢、身長、体重、分娩週数、子宮切開から児娩出までの時間）を説明変数として、重回帰分析を行った。その他のアウトカムに関してはt検定又はMann-Whitneyのu検定を、母体徐脈頻度には χ^2 乗検定を用いた。統計ソフトはJMP Pro 14.0（SAS Institute Japan 株式会社、東京）を使用し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結果

対象期間中の帝王切開患者は355例であった。診療情報の二次利用に同意しない症例はなく、緊急手術、多胎、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、妊娠36週未満の症例は合わせて149例だった。昇圧薬を2剤以上使用した症例（フェニレフリンとエフェドリンの併用が4例、ノルアドレナリンとフェニレフリンの併用が29例、ノルアドレナリンとフェニレフリンとエフェドリンの3剤併用が3例）と、昇圧薬を使用しなかった症例は除外し、麻酔導入から児娩出までにフェニレフリンのみを使用した症例が71例（P群）、ノルアドレナリンのみを使用した症例が66例（N群）で、この二群を比較検討した（Fig. 1）。

患者背景に統計学的に有意な差は認めなかった（Table 1）。UA pHはP群 7.327 ± 0.033 、N群 7.327 ± 0.030 、平均値

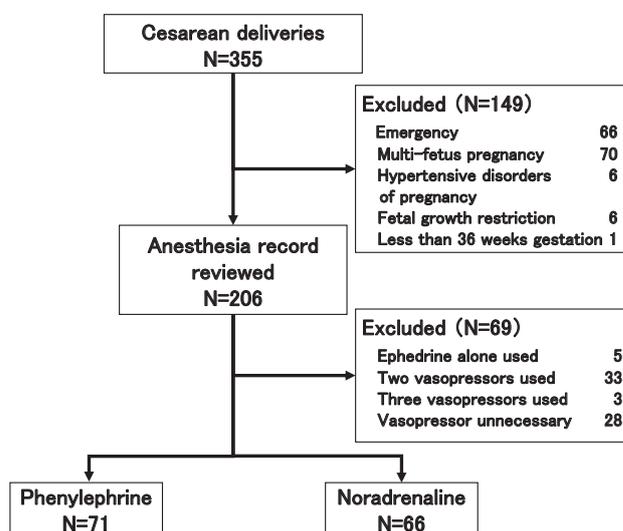


Fig. 1 Patient flowchart

Table 1 Patients' demographics and neonatal outcomes

	Phenylephrine group N=71	Noradrenaline group N=66	p value
Age (year)	35.0 ± 4.7	34.6 ± 5.2	0.63
Height (cm)	156.4 ± 5.1	157.4 ± 5.7	0.28
Weight (kg)	63.6 ± 11.3	64.7 ± 10.4	0.56
Gestation (week)	37.3 ± 0.6	37.3 ± 0.5	0.74
BMI (kg/m ²)	26.0 ± 4.5	26.1 ± 3.8	0.92
Spinal/CSEA (n)	29/42	23/43	0.47
Uterine incision to delivery interval (min)	1.59 ± 1.11	1.51 ± 1.00	0.67
Neonatal weight (g)	2,630 ± 304	2,634 ± 333	0.94
Umbilical arterial pH (UA pH)	7.327 ± 0.033	7.327 ± 0.030	0.94
Apgar score at 1 min <7	3 (4.2%)	1 (1.5%)	0.35
Apgar score at 5 min <7	1 (1.4%)	1 (1.5%)	0.96

Mean ± SD or number (%)

Patients' demographics and neonatal outcomes are shown in phenylephrine treated group and noradrenaline treated group. Values are mean ± standard deviation, or number (%). There were no differences between the groups.

BMI: bod mass index, CSEA: combined spinal epidural anesthesia

差は 0.0004 ± 0.0054 であり, 非劣性マージン 0.01 とした場合の p 値は 0.028 だった (Fig. 2). 目的変数を UA pH, 説明変数を群, 年齢, 身長, 体重, 分娩週数, 子宮切開から児娩出までの時間とした重回帰分析を加味しても, UA pH のノルアドレナリンとフェニレフリンでの推定値差は 0.0003, 95%信頼区間下限は -0.0046 , 上限は 0.0051 であり, 95%信頼区間は非劣性マージンを含まない事から, ノルアドレナリンの非劣性が示された. 昇圧薬投与量の中央値は, フェニレフリン $300 \mu\text{g}$ [範囲 50–1250], ノルアドレナリン $25 \mu\text{g}$ [範囲 5–130] であった. 母体徐脈 (60 bpm 未満) の発生頻度, ならびに低血圧持続時間に有意差は認めなかった (Table 2).

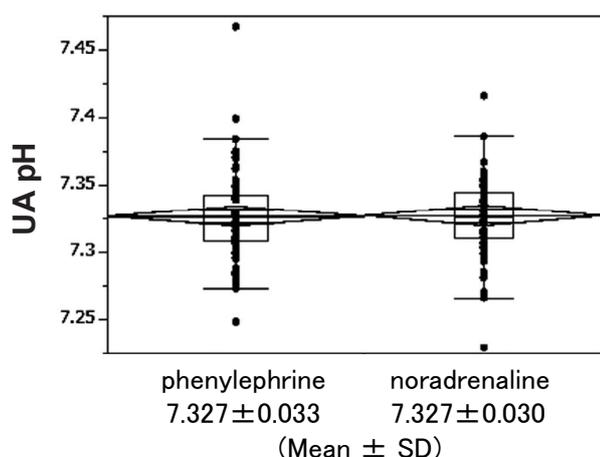


Fig. 2 Comparison of umbilical arterial pH in phenylephrine or noradrenaline treated groups

Values of umbilical arterial pH (UA pH) in phenylephrine treated group and noradrenaline treated group are shown in this figure. Non-inferiority margin was set at 0.01, and p value was 0.028, indicating that noradrenaline was non-inferior to phenylephrine with regard to UA pH.

考 察

本研究では, 選択的帝王切開術の脊麻後低血圧治療におけるノルアドレナリンは, フェニレフリンと比べて, UA pH に関して非劣性であることを示した. それ以外の調査項目において, 両群間に有意な差は認めなかった.

脊麻後低血圧は, 2000 年代までは前負荷の減少が主たる病態と考えられており, 輸液負荷や子宮左方移動により対応し, 昇圧薬としては子宮血流減少の少ないエフェドリンが第一選択とされていた¹⁹⁾. しかし, 2000 年代に入ると, 脊髄くも膜下麻酔直後の著しい後負荷減少が母体低血圧の主な機序として考えられ, 末梢血管抵抗を上昇させるフェニレフリンが使用されるようになった⁶⁾. しかしながら, フェニレフリンは反射性徐脈を惹起し, 血圧は保持できるものの心拍出量そのものは減少する⁷⁾. そのため, 脊麻後低血圧対策として β 刺激作用を有するノルアドレナリンが注目されている⁸⁻¹⁰⁾. 今回の研究では心拍出量は測定しなかったが, 新生児のアウトカムにおいてフェニレフリンと比較してノルアドレナリンが UA pH に関して非劣性であることを示した意義は大きい.

一方で, ノルアドレナリンのボラス静注に対して, 末梢静脈炎や β 刺激作用に伴う新生児高血糖の懸念がある. 帝王切開術の脊麻後母体低血圧に対するノルアドレナリンの投与量は, 予防量で ED_{90} $5.49-5.80 \mu\text{g}$ ²⁰⁾, 治療量で ED_{90} $18 \mu\text{g}$ ²¹⁾ と報告されている. いずれも $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で末梢静脈路から投与されており, 我々は $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の低濃度希釈液を用いて管理している. オランダからの 14,000 例以上を対象とした後方視研究では, $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ のノルアドレナリンで臨床的に意義のある合併症がなかったことを報告している²²⁾. 当院における選択的帝王切開術の末梢静脈路は, 全て麻酔科医が確保し, 急速輸液負荷に適していると判断した上で用いており, ノルアドレナリンが原因と考えられる末梢静脈炎はこれまでの約 1,500 例で経験してい

Table 2 Maternal hemodynamics after induction of spinal anesthesia until delivery of the fetus

	Phenylephrine group N = 71	Noradrenaline group N = 66	p value
Duration of hypotension (min)	5.9 ± 7.7	7.4 ± 10.1	0.31
Minimum systolic blood pressure (mmHg)	89.6 ± 9.5	88.1 ± 8.1	0.36
Minimum mean blood pressure (mmHg)	63.0 ± 6.4	62.6 ± 5.6	0.69
Minimum diastolic blood pressure (mmHg)	49.7 ± 5.6	49.8 ± 5.1	0.93
Bradycardia (HR < 60 bpm)	16 (22.5 %)	17 (25.8 %)	0.66

Mean \pm SD or number (%)

Maternal hemodynamics after induction of spinal anesthesia until delivery of the fetus are shown. Values are mean \pm standard deviation, or numbers (%). Maternal bradycardia is defined as HR < 60bpm. There were no differences between the groups.

ない。ノルアドレナリン投与による胎児移行と新生児高血糖については、Ngan Keeらの報告ではフェニレフリン群とノルアドレナリン群でそれぞれ46, 53 mg/dlと統計学的な有意差を認めなかったものの、どちらも新生児として正常範囲であり、臨床的に意味のある上昇とは考えにくい⁸⁾。

母体徐脈発生頻度に両群で差がなかった理由については、脊麻後低血圧予防のフェニレフリン投与量のED₉₅は159 μ gと報告されており²³⁾、本研究で用いた投与量である50 μ gは比較的少なかった事が考えられた。また、徐脈頻度の差を検出するにはサンプルサイズが不足していた可能性もある。母体徐脈発生頻度に両昇圧薬間で差がないのであれば、フェニレフリンに対してノルアドレナリンの血行動態上の利点が本当に存在するののかとの議論に対しては、フェニレフリンは交感神経 β 刺激作用を欠いており、母体の心拍数と血圧が両群ともに正常範囲であってもノルアドレナリン群で有意に心拍数と心拍出量が高いことが示されている⁸⁾。今回は両群での心拍数の経時的比較や心拍出量測定を行っていないが、後方視的研究の限界であり、今後は非侵襲心拍出量モニタを用いてノルアドレナリンの有用性を検討していきたい。

帝王切開術の脊麻後低血圧対策におけるノルアドレナリン投与を推奨したNgan Keeらは、新生児アウトカムに関してフェニレフリンに対する前向き無作為化非劣性試験を行い、同様にノルアドレナリンの非劣性を示した¹²⁾。我々の研究との主な差異としては、Ngan Keeらの研究対象は緊急帝王切開術を20%含み、昇圧薬投与方法（ボラスまたは持続静注、予防的または治療的投与）、輸液の種類については麻酔科医の裁量に任された。それに対して我々は後ろ向き研究ではあるものの、脊麻に用いた局所麻酔薬の量や児娩出までの輸液管理、血圧管理目標が統一されていることに加え、昇圧薬を予防ではなく治療としてボラス静注で投与したことにある。加えて、Ngan Keeらの研究ではノルアドレナリンとフェニレフリンのUA pHはそれぞれ7.289と7.286と、我々の今回の結果よりは低い値だった。その理由としては、昇圧薬を予防投与した患者を含むことを反映してか、投与されたノルアドレナリン用量(66 μ g)もフェニレフリン用量(1 mg)も今回の我々よりも多量だった。そのため、両剤の α 刺激作用により子宮動脈血流量が減少した可能性は否定できない。脊麻後低血圧に対する昇圧薬投与は、予防的に用いた場合は治療に用いた場合よりも投与量が多くなることが知られている²⁰⁾。ノルアドレナリン投与方法として予防と治療を比較し、胎児の予後に影響するかに関する報告はない。母体の悪心嘔吐を減少させるには昇圧薬の予防投与が効果的であろうが、脊麻後低血圧に対する昇圧薬の投与方法として、児のアウトカムからも予防投与が最善なのか検討する余地があるかもしれない。

我々と同様に選択的帝王切開術を対象として、投与方法も同様に昇圧薬を治療としてボラス静注し、フェニレフリン100 μ gとノルアドレナリン5 μ gとを比較したRCT

(各群45名)では、我々の結果と同様に母体徐脈頻度に差は認めなかったが、UA pHはフェニレフリン群7.29 \pm 0.07、ノルアドレナリン群7.25 \pm 0.10とノルアドレナリン群で有意に低かった¹¹⁾。我々の研究との差異は、血圧管理目標(収縮期血圧か平均動脈圧か)、輸液の種類(晶質液か膠質液か)、妊娠週数(38.4週か37.3週か)などがある。しかしUA pHの値は我々の方が高く(7.29対7.32)、麻酔管理の細部が影響している可能性が考えられた。

本研究の限界としては、麻酔高・母体心拍出量・母体頻脈の頻度・麻酔導入から児娩出までの時間・児娩出までの輸液投与量について検討を行っていないことが挙げられる。母体徐脈の頻度に両群で差がなかった理由としては、昇圧薬投与量以外にサンプルサイズが十分ではなかった可能性や、麻酔高など徐脈の頻度に影響する因子が調整されていない可能性が考えられる。麻酔記録上の麻酔高記載は、最も頭側に麻酔効果が及んだ時点で評価・記録したとは限らないため、本研究では抽出しなかった。児娩出までの輸液量については、麻酔記録からは抽出が困難であり、後方視的研究の限界といえる。

また、我々の検討では、合併症のない妊婦を対象とした単胎、選択的帝王切開術のみであるため、本研究結果を全ての帝王切開症例に適用することはできない。妊娠高血圧症候群患者の一部では心機能低下を認めることから、ノルアドレナリンはそのような患者でも有用性が高いと考えられるが、一方で妊娠高血圧腎症患者ではアンジオテンシンIIに対する感受性が高いことが知られており²⁴⁾、昇圧薬の慎重な使用が推奨される。実際我々も緊急帝王切開術においてノルアドレナリン5 μ gボラス静注により著明な血圧上昇を認めた例を経験した。ノルアドレナリンを多くの患者にルーチンに使用できるかは今後の研究課題である。

脊麻後低血圧予防や治療における昇圧薬による児のアウトカムについても、健康な産婦とそれ以外とは結果が異なっている。例えばフェニレフリンはエフェドリンと比較して胎児アシデミアが少ないと報告されているが²⁵⁾、胎児機能不全における緊急帝王切開術²⁶⁾や児の状態悪化を伴う重症妊娠高血圧腎症²⁷⁾では、それぞれUA pHと臍動脈Base Excessで評価した新生児アウトカムに差は認めなかった。同様に、フェニレフリンとノルアドレナリンを新生児アウトカムに関して比較すると、健康な産婦の選択的帝王切開術においてはフェニレフリンのボラス静注の方がノルアドレナリンのボラス静注よりもUA pHが高かったが¹¹⁾、それ以降の研究では、選択的と緊急を含む帝王切開術において¹²⁾、妊娠高血圧腎症の帝王切開術において^{13,14)}、胎児機能不全による緊急帝王切開術において¹⁵⁾、UA pHで評価した新生児のアウトカムは、ノルアドレナリンはフェニレフリンと比較して非劣性¹²⁾もしくは同等¹³⁻¹⁵⁾であった。フェニレフリンとノルアドレナリンを比較した2020年のsystematic reviewにおいては、フェニレフリンに対してノルアドレナリンが臨床的に優れているとのエビデンスは限定的であり、胎児の血液ガスに及ぼす悪影響への懸念が払

拭されたとは言えないと結論している²⁸⁾。様々な母児の病態に対してもノルアドレナリンが脊麻後低血圧対策の標準となるには、さらなる臨床研究が必要である。

結 語

単胎妊婦の選択的帝王切開術における脊髄くも膜下麻酔後低血圧治療として、ノルアドレナリンボラス静注は、臍帯動脈pHの点からフェニレフリンに対して非劣性であった。

本論文の要旨は、第123回日本産科麻酔学会学術集会(2019年、東京都)で発表した。

謝 辞

本研究の論文作成にあたりご指導頂いた埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科准教授、松田祐典先生に深謝いたします。

引用文献

- Kim WH, Hur M, Park SK, Yoo S, Lim T, Yoon HK, et al. Comparison between general, spinal, epidural, and combined spina-epidural anesthesia for cesarean delivery: a network meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2019; 37: 5-15.
- 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: 270-300.
- Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 909-21.
- Ebner H, Barcohana J, Bartoshuk AK. Influence of post-spinal hypotension on the fetal electrocardiogram. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80: 569-72.
- Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982; 37: 658-62.
- Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. Consensus Statement Collaborators. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73: 71-92.
- Langesæter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology* 2008; 109: 856-63.
- Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015; 122: 736-45.
- Vallejo MC, Attaallah AF, Elzamzamy OM, Cifarelli DT, Phelps AL, Hobbs GR, et al. An open-label randomized controlled clinical trial for comparison of continuous phenylephrine versus norepinephrine infusion in prevention of spinal hypotension during cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2017; 29: 18-25.
- Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: A sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg* 2017; 125: 212-8.
- Mohta M, Garg A, Chilkoti GT, Malhotra RK. A randomised controlled trial of phenylephrine and noradrenaline boluses for treatment of postspinal hypotension during elective caesarean section. *Anaesthesia* 2019; 74: 850-5.
- Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Lee A. Norepinephrine or phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomized double-blind pragmatic non-inferiority study of neonatal outcome. *Br J Anaesth* 2020; 125: 588-95.
- Mohta M, L R, Chilkoti GT, Agarwal R, Malhotra RK. A randomized double-blind comparison of phenylephrine and norepinephrine for the management of postspinal hypotension in pre-eclamptic patients undergoing caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2021; 38: 1077-84.
- Guo L, Qin R, Ren X, Han C, Xue W, He L, et al. Prophylactic norepinephrine or phenylephrine infusion for bradycardia and post-spinal anaesthesia hypotension in patients with preeclampsia during Caesarean delivery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2022; 128: e305-7.
- Mohta M, Bambode N, Ghilkoti GT, Agarwal R, Malhotra RK, Batra P. Neonatal outcomes following phenylephrine or norepinephrine for treatment of spinal anaesthesia-induced hypotension at emergency caesarean section in women with fetal compromise: a randomized controlled study. *Int J Obstet Anesth* 2022; 49: 103247.
- Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012; 119: 824-31.
- Walker J. Non-inferiority statistics and equivalence stud-

- ies. *BJA Educ* 2019; 19: 267-71.
- 18) Mazda Y, Terui K, Tanaka M, Tamura K. Does maternal mean arterial pressure predict fetal acidemia better than systolic blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery? *J Saitama Medical University* 2016; 42:131-7.
 - 19) 照井克生監訳. *BWH産科の麻酔*. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 1997. p.152.
 - 20) Sharkey AM, Siddiqui N, Downey K, Ye XY, Guevara J, Carvalho JCA. Comparison of intermittent intravenous boluses of phenylephrine and norepinephrine to prevent and treat spinal-induced hypotension in cesarean deliveries: randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2019; 129: 1312-8.
 - 21) Ngan Kee WD. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2017; 127: 934-41.
 - 22) Pancaro C, Shah N, Pasma W, Saager L, Cassidy R, van Klei W, et al. Risk of major complications after perioperative norepinephrine infusion through peripheral intravenous lines in a multicenter study. *Anesth Analg* 2020; 131: 1060-5.
 - 23) Tanaka M, Balki M, Parkes RK, Carvalho JCA. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 125-30.
 - 24) Burke SD, Zsengeller ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126: 2561-74.
 - 25) Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, Ng FF, Karmakar MK. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009; 111: 506-12.
 - 26) Jain K, Makkar JK, Subramani Vp S, Gander S, Kumar P. A randomized trial comparing prophylactic phenylephrine and ephedrine infusion during spinal anesthesia for emergency cesarean delivery in cases of acute fetal compromise. *J Clin Anesth* 2016; 34: 208-15.
 - 27) Dyer RA, Emmanuel A, Adams SC, Lombard CJ, Arcache MJ, Vorster A, et al. A randomized comparison of bolus phenylephrine and ephedrine for the management of spinal hypotension in patients with severe preeclampsia and fetal compromise. *Int J Obstet Anesth* 2018; 33: 23-31.
 - 28) Heesen M, Hilber N, Rijs K, Rossaint R, Girard T, Mercier FJ, Klimek M. A systematic review of phenylephrine vs. noradrenaline for the management of hypotension associated with neuraxial anaesthesia in women undergoing caesarean section. *Anaesthesia* 2020; 75: 800-8.

Noradrenaline for treating maternal hypotension induced by spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a retrospective non-inferiority analysis

Yui Nakano^{1)*}, Yohei Kawasaki^{2,3)}, Takao Kato²⁾, Katsuo Terui¹⁾

- 1) Department of Obstetric Anesthesiology, Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
- 2) Department of Anesthesiology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University
- 3) Japan Red Cross College of Nursing

Background: Spinal anesthesia is the preferred anesthetic method for cesarean delivery. However, rapid and extensive sympathetic blockade frequently causes maternal hypotension, which may result in fetal bradycardia and acidemia from decreased uterine blood flow. Although phenylephrine is currently the standard vasopressor for prevention and treatment of postspinal hypotension during cesarean delivery, noradrenaline is expected to maintain maternal cardiac output, and therefore uterine blood flow compared to phenylephrine. This study aimed to retrospectively investigate whether noradrenaline is non-inferior to phenylephrine with umbilical arterial pH (UA pH) as the indicator of fetal well-being.

Methods: After IRB approval, we investigated patients who underwent elective cesarean deliveries from October 2017 to September 2018 under spinal anesthesia. Before April 2018, intravenous bolus phenylephrine (group P) was the vasopressor of choice to treat postspinal hypotension in our practice, while noradrenaline (group N) became the vasopressor of choice in the latter half of the study period. Primary outcome was umbilical arterial pH with a non-inferiority margin of 0.01. Secondary outcomes include neonatal Apgar score, hypotension duration after uterine incision to delivery, lowest maternal blood pressure, and incidence of maternal bradycardia.

Results: During the study period, 71 parturients received phenylephrine and 66 parturients received noradrenaline. Mean UA pH was 7.327 ± 0.033 in the phenylephrine group and 7.327 ± 0.030 in the noradrenaline group with a mean average difference of 0.0004 ± 0.0054 ($p = 0.028$). Other outcomes were similar in both groups. After adjusting for confounders, the difference in UA pH between noradrenaline and phenylephrine was 0.0003 with 95% confidence interval of -0.0046 to 0.0051, indicating that noradrenaline was non-inferior to phenylephrine with regard to UA pH.

Conclusion: Intravenous bolus noradrenaline was shown to be non-inferior with regard to UA pH compared to phenylephrine in treating postspinal hypotension during elective cesarean deliveries.