

connection, reliable biomarkers that are able to predict the response to chemotherapy are urgently needed to improve the efficiency of chemotherapy for patients with unresectable GC.

The *regenerating gene* (*Reg*) was originally isolated from rat regenerating pancreatic islet cells (Terazono *et al*, 1988), and thereafter *Reg* was shown to have a trophic effect on gastric epithelial cells (Fukui *et al*, 1998). Recently, its human homologue, *REG I α* , was identified by microarray analysis as a gene distinctly overexpressed in GC tissues (Takaishi and Wang, 2007), and indeed several studies have indicated that *REG I α* is overexpressed in a subset of GC patients (Yonemura *et al*, 2003; Fukui *et al*, 2004; Yamagishi *et al*, 2009). Moreover, we have previously clarified that *REG I α* functions as an antiapoptotic factor in the development of GC (Sekikawa *et al*, 2005, 2008). These findings suggest that *REG I α* plays a pivotal role in gastric carcinogenesis, and thus it is tempting to speculate that an antiapoptotic effect of *REG I α* may be associated with a poor response to chemotherapy in patients with GC. Therefore, in the present study we examined whether *REG I α* is involved in acquisition of resistance to chemotherapeutic drugs in GC cells. Moreover, we aimed to clarify whether *REG I α* expression in biopsy samples before treatment could be a useful biomarker for predicting the response to chemotherapy and outcome in patients with unresectable GC.

MATERIALS AND METHODS

Patients, procedures, and tissue samples. A total of 70 patients who were diagnosed as having unresectable GC at Osaka Red Cross Hospital between 2007 and 2011 were enrolled. Patients were eligible if they were diagnosed as having stage IV GC by oesophagogastroduodenoscopy (EGDS) and abdominopelvic computed tomography (CT), and moreover had histologically confirmed adenocarcinoma. Patients with recurrent gastric cancer or other malignancies and those who had received previous chemotherapy or radiotherapy were excluded. Patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3 or 4 and those without adequate organ function were also excluded. Stage classification was done in accordance with the criteria of the Japanese Gastric Cancer Association (Japanese Gastric Cancer Association, 1998).

All patients received first-line chemotherapy with S-1/CDDP for unresectable GC, as reported previously (Koizumi *et al*, 2008). Briefly, S-1 was given orally twice for the first 3 weeks of a 5-week cycle. The dose of S-1 administered each time was determined according to each patient's body surface area as follows: <1.25 m², 40 mg; 1.25–1.50 m², 50 mg; and >1.5 m², 60 mg. Intravenous infusion of CDDP (60 mg m⁻²) was administered on day 8 of each cycle. Treatment was repeated until one of the following occurred: progressive disease, unacceptable toxic side effect, and withdrawal of the patient's consent. If the S-1/CDDP chemotherapy failed, second-line chemotherapy was recommended for all patients if they had adequate organ function and performance status. Of the 70 patients, 49 (70.0%) received second-line chemotherapy; 27 patients (55.1%) were treated with irinotecan-based regimens and 22 (44.9%) were treated with taxane-based regimens. The patients who exchanged to second-line treatment without progressive disease because of adverse reactions were censored. To evaluate tumour responses to S-1/CDDP chemotherapy, tumours were measured after every two courses of chemotherapy using CT or MRI imaging. Tumour responses were classified according to the Response Evaluation Criteria for Solid Tumours (RECIST) (Therasse *et al*, 2000). The patients who had no measurable lesions were excluded. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from the first day of chemotherapy to the date of onset of progressive disease during treatment with

S-1/CDDP or death from any cause. Overall survival (OS) was defined as time from the first day of chemotherapy to the date of death because of any cause.

The biopsy samples from GC tissues were obtained by EGDS before chemotherapy and examined for the study. The tissue samples were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin. Multiple haematoxylin–eosin-stained sections of all 70 lesions were examined. The tissue sections were also subjected to immunostaining. The following factors were determined for all patients and lesions: age, gender, performance status, tumour location, macroscopic type, Lauren's histological classification, location of metastasis, number of metastatic organs, serum albumin, alkaline phosphatase, CEA, and CA19-9. The clinicopathological features of the patients are summarised in Table 1.

This study was carried out with the approval of the Osaka Red Cross Hospital Ethical Committee, and informed consent was obtained from all patients.

Immunohistochemical staining. Immunohistochemical staining for *REG I α* was performed with a LSAB-2 kit (DAKO, Kyoto, Japan) as described previously (Yamagishi *et al*, 2009), using anti-human *REG I α* antibody (dilution 1:1000). The monoclonal antibody for human *REG I α* was generated against human *REG I α* corresponding to positions 23–166 of the deduced human *REG I α* (Watanabe *et al*, 1990). The specificity of the antibody was proven by not only western blot analysis (Watanabe *et al*, 1990) but also immunohistochemistry (Satomura *et al*, 1993). Finally, the sections were incubated in 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride with 0.05% H₂O₂ for 3 min and then counterstained with Mayer's haematoxylin. The percentage of cancer cells stained with anti-human *REG I α* antibody was evaluated. A specimen was considered positive when >10% of cancer cells were stained. When <10% of cancer cells were stained, immunostaining was considered negative. When multiple biopsy samples were obtained from the lesion, the patient was considered as positive if at least one sample is positive.

Transfection and expression of the human *REG I α* cDNA in gastric cancer cell line. A human gastric cancer cell line AGS was maintained routinely in Ham's F12 medium (Invitrogen, Grand Island, NY, USA) with 10% fetal bovine serum (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, USA) in a humidified incubator at 37 °C with an atmosphere of 5% CO₂.

The full-length human *REG I α* cDNA was inserted in the pIRES2-EGFP vector (Clontech, Palo Alto, CA, USA). The construct was named pIRES2-hREG I α , and the pIRES2-EGFP vector without an insert was used as control. The AGS cells, stably transfected with pIRES2-hREG I α (AGS-REG I α) or pIRES2-EGFP (AGS-EGFP) vectors, were prepared as previously described (Sekikawa *et al*, 2005).

Cell survival assay. 5-Fluorouracil (5-FU; Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan) and CDDP (Wako) were dissolved in dimethylsulphoxide and then diluted in culture medium for experiments. The AGS-REG I α cells or AGS-EGFP cells (2×10^4) were plated in 12-well microplates (IWAKI, Funabashi, Japan). The cells were then treated with 5-FU (0.2–20 mM) or CDDP (1–100 μ M) in serum-free medium for 30 h. Thereafter, both floating and attached cells were collected, and the number of surviving cells was evaluated by Trypan blue exclusion.

Cell death assay. The AGS-REG I α cells or AGS-EGFP cells (2.5×10^5) were plated in 6 cm dishes (IWAKI). The cells were treated with 5-FU or CDDP for 24 h and collected as described above. After washing with PBS, the cells were incubated with propidium iodide in binding buffer in accordance with the manufacturer's protocol. Stained cells were analysed on a FACScalibur flow cytometer (Becton Dickinson, Franklin Lakes,

Table 1. Univariate analyses of progression-free and overall survival in patients with unresectable stage IV gastric cancer treated with S-1/CDDP

Characteristics	Number of patients	Median PFS	P-value	Median OS	P-value
Age (years, range; 38–78)					
<60	16 (22.9%)	4.0	0.667	10.0	0.112
≥60	54 (77.1%)	5.8		12.8	
Gender					
Male	48 (68.6%)	5.5	0.340	12.4	0.580
Female	22 (31.4%)	5.4		10.3	
Performance status					
0	53 (75.7%)	5.5	0.261	14.5	0.284
1–2	17 (24.3%)	5.4		10.4	
Location					
Fundus	50 (71.4%)	4.7	0.986	10.6	0.145
Antrum	20 (28.6%)	6.0		14.6	
Macroscopic type					
Scirrhou	13 (18.6%)	3.8	0.058	10.0	0.028
Nonscirrhous	57 (81.4%)	5.8		12.4	
Lauren's classification					
Intestinal	34 (48.6%)	5.4	0.919	13.0	0.197
Diffuse	36 (51.4%)	5.4		10.0	
Liver metastasis					
Yes	31 (44.3%)	4.8	0.136	10.2	0.176
No	39 (55.7%)	6.0		13.0	
Peritoneal dissemination					
Yes	31 (44.3%)	5.4	0.956	12.4	0.427
No	39 (55.7%)	5.5		10.6	
Other metastasis					
Yes	17 (24.3%)	4.9	0.198	10.3	0.239
No	53 (75.7%)	5.7		12.4	
Number of metastatic organs					
One	18 (25.7%)	6.3	0.320	12.8	0.234
More than two	52 (74.3%)	4.8		11.1	
Albumin (mg dl⁻¹, range; 2.2–4.6)					
<3.5	28 (40.0%)	4.1	0.210	10.2	0.202
≥3.5	42 (60.0%)	6.2		12.4	
ALP (IU l⁻¹, range; 96–3696)					
<339	54 (77.2%)	5.5	0.828	12.4	0.968
≥339	16 (22.8%)	6.0		11.5	
CEA (mg dl⁻¹, range; 1–8040)					
<5.0	35 (50.0%)	5.8	0.690	13.0	0.572
≥5.0	35 (50.0%)	4.9		11.1	
CA19-9 (mg dl⁻¹, range; 1–182 500)					
<37	40 (57.4%)	4.8	0.622	12.8	0.317
≥37	30 (42.6%)	5.7		10.2	

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; CA = carbohydrate antigen; CEA = carcinoembryonic antigen; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; S-1/CDDP = S-1 and cisplatin.

NJ, USA), and the data obtained were analysed using CELL-QUEST software (Becton Dickinson).

Statistical analysis. Statview 5.0J statistical software (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA, USA) was used for all analyses. Cumulative survival rate was evaluated by the Kaplan–Meier method and analysed by the log-rank test. The χ^2 analyses were performed to investigate the relationship between REG I α expression and clinicopathological features, and Fisher's exact analyses were also used, as necessary. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to examine whether REG I α expression was an independent predictor of PFS or OS. All values were expressed as the mean \pm s.e.m. The data for cell survival and death were analysed using unpaired two-tailed *t*-test. The *P*-values of <0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Outcome of first-line treatment with S-1/CDDP in patients with stage IV unresectable GC. A total of 348 cycles (median of 5.0 cycles for each patient (range 1–17)) of S-1/CDDP treatment were administered. Median follow-up period was 12.4 (mean 12.8; range 2–42) months. No treatment-related deaths were identified during the study. Among the 70 patients treated with S-1/CDDP, 2 (2.9%) showed a complete response and 23 (33%) showed a partial response, giving an overall response rate of 36%. The median PFS and OS for the patients overall were 5.4 months (95% CI, 4.8–6.2) and 12.3 months (95% CI, 11.1–13.5), respectively (Supplementary Figure 1). Regarding the relationship between outcome and response to S-1/CDDP treatment, the median OS was significantly longer in responders (18.3 months, 95% CI, 16.1–20.5) than in nonresponders (9.3 months, 95% CI, 7.9–10.8, *P* = 0.0002). These outcomes were consistent with previous reports describing S-1/CDDP treatment in patients with unresectable GC (Koizumi *et al*, 2008).

Relationship between PFS or OS and clinicopathological features. In patients with scirrhou-type GC, PFS tended to be shorter (*P* = 0.058, Table 1) and OS was significantly shorter (*P* = 0.028, Table 1) than those in patients with nonscirrhous-type GC. None of the other parameters, including age, gender, performance status, Lauren's classification, liver metastasis, peritoneal dissemination, number of metastatic organs, serum albumin, ALP, CEA, or CA19-9, had a significant relationship to PFS or OS (Table 1).

Relationship between REG I α expression and clinicopathological features in patients with unresectable GC. The expression of REG I α was evaluated immunohistochemically in biopsy samples from patients with unresectable GC before chemotherapy. Among the 70 patients examined, 19 (27%) were positive for REG I α expression (Figure 1). Regarding the clinicopathological features in patients with stage IV GC, REG I α expression showed no relationship to any of the clinicopathological features investigated (Supplementary Table 1).

REG I α expression is predictive of response to S-1/CDDP treatment. We examined the relationship between REG I α expression in pretreatment biopsy samples and the subsequent response to S-1/CDDP treatment. Among the 19 patients with REG I α -positive unresectable GC, only 1 (5%) showed partial response to S-1/CDDP treatment, whereas the remaining 18 patients showed stable or progressive disease. In contrast, among the 51 REG I α -negative patients, 2 had a complete response and 22 had a partial response; that is, 47% of REG I α -negative patients responded to S-1/CDDP treatment. The difference in response to S-1/CDDP treatment between the REG I α -positive and REG I α -negative groups was significant (*P* = 0.0084; Table 2).

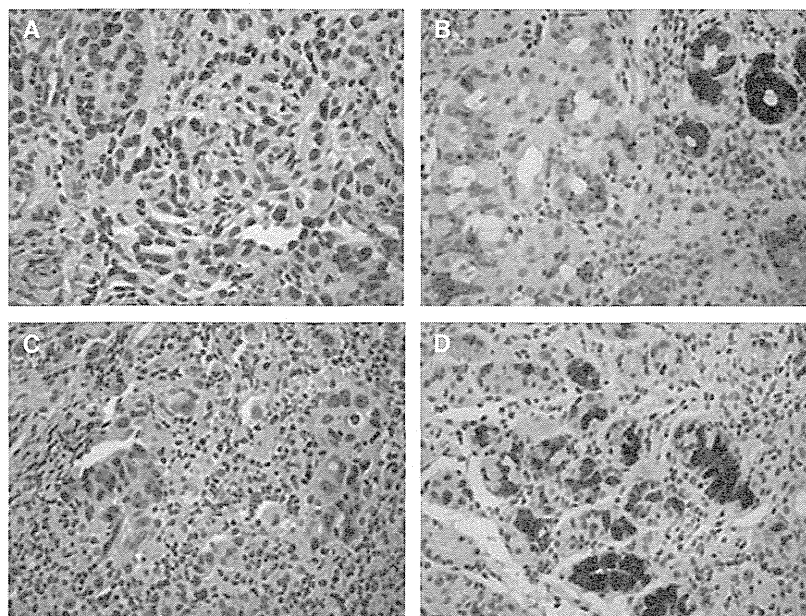


Figure 1. Immunostaining of REG I α in biopsy samples obtained from gastric cancer tissues. The biopsy samples were obtained before chemotherapy (A, B, and D) and after disease progression (C). (A) The REG I α -negative gastric cancer (diffuse type). (B) The REG I α -positive gastric cancer (intestinal type). (C) The REG I α -positive gastric cancer (diffuse type). This sample was obtained from the same patient as that in (A) when he developed disease progression after S-1/CDDP treatment. (D) The REG I α -positive signet-ring cell carcinoma (diffuse type).

Table 2. Association of REG I α expression with response to S-1/CDDP treatment

	REG I α expression		P-value
	Negative	Positive	
CR	2	0	
PR	22	1	0.0084
SD	13	6	
PD	14	12	

Abbreviations: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; REG I α = regenerating gene I α ; SD = stable disease; S-1/CDDP = S-1 and cisplatin.

Moreover, we investigated whether the expression of REG I α changed in patients with unresectable GC after disease progression. Among the 10 patients whose GC had been negative for REG I α before S-1/CDDP treatment, 8 became positive for REG I α after disease progression (Figure 1).

REG I α expression is prognostic for patients with unresectable GC treated with S-1/CDDP. To evaluate the prognostic significance of REG I α expression in patients treated with S-1/CDDP, we constructed Kaplan–Meier curves (Figure 2). The patients with REG I α -positive GC had a significantly worse PFS than those without ($P = 0.0004$, Figure 2A). In addition, the patients positive for REG I α had a significantly worse OS than those who were negative ($P = 0.015$, Figure 2B).

To confirm whether GC patients are possible to be subdivided, we classified GC patients into four groups according to REG I α index in biopsy samples as follows: group 0 (0%, $n = 37$), group I (1–9%, $n = 14$), group II (10–49%, $n = 12$), and group III (50–100%, $n = 7$). The PFS and OS were not significantly different between group 0 and group I but those were significantly worse in group II than in group I ($P = 0.015$ and 0.024 , respectively). On the other hand, PFS and OS were not significantly different between group II

and group III, although these were significantly worse in group II/III than in group I ($P = 0.0005$ and 0.0261 , respectively).

We next examined whether REG I α expression is an independent factor predictive of PFS and OS. Univariate analysis indicated that macroscopic type as well as REG I α expression was predictive of PFS in patients with unresectable GC after S-1/CDDP treatment ($P = 0.058$ and 0.0004 , respectively). Furthermore, multivariate analysis revealed that REG I α expression was an independent factor predictive of PFS in these patients ($P = 0.002$, Table 3).

With regard to OS in the patients investigated, univariate analysis showed that macroscopic type and REG I α expression were predictive factors. Similarly for PFS, multivariate analysis revealed that REG I α expression was an independent factor predictive of OS in patients with unresectable GC after S-1/CDDP treatment ($P = 0.037$, Table 3).

Although we performed multivariate analysis by adding two more categories (liver metastasis and other metastasis) in multivariate analysis for PFS, REG I α expression remained to be an independent factor predictive of PFS in patients with GC after S-1/CDDP treatment ($P = 0.0075$). On the other hand, we added two more categories (age and location) in multivariate analysis for OS. The expression of REG I α was also an independent factor predictive of OS in these patients ($P = 0.047$).

Effects of REG I α gene induction on resistance to anticancer drugs in GC cells. We next examined the effect of REG I α gene induction in GC cells treated with 5-FU or CDDP in terms of cell survival. The survival rate of gastric cancer cells decreased in a dose-dependent manner when they were treated with 5-FU or CDDP (Figure 3). Thus, the survival rate was significantly higher in the AGS-REG I α group than in the AGS-EGFP group when cells were treated with 5-FU at concentrations of 0.2–20 mM ($P < 0.001$, Figure 3A). Similarly, the survival rate was significantly higher in the AGS-REG I α group when treated with CDDP at concentrations of 1–100 μ M ($P < 0.001$, Figure 3B). Conversely, FACS analyses revealed that the number of propidium iodide-positive cells was significantly smaller in the AGS-REG I α group than in the

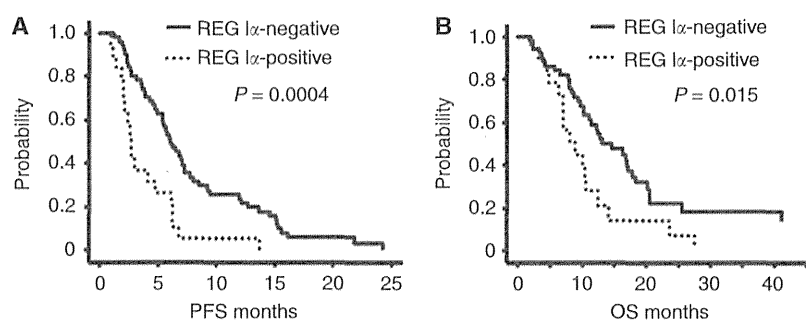


Figure 2. (A) Progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) according to REG I α expression in patients with unresectable stage IV GC who received first-line treatment with S-1/CDDP. Kaplan-Meier curves were constructed and pairwise differences were analysed by log-rank test.

	PFS			OS		
	Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate	
	P-value	95% CI	P-value	P-value	95% CI	P-value
Macroscopic type						
Nonscirrhous		1			1	
Scirrhous	0.058	1.52 (0.81–2.87)	0.195	0.028	1.81 (0.94–3.47)	0.075
REG Iα expression						
Negative		1			1	
Positive	0.0004	2.46 (1.37–4.35)	0.002	0.015	1.89 (1.04–3.44)	0.037

Abbreviations: CI = confidence interval; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; REG I α = regenerating gene I α ; S-1/CDDP = S-1 and cisplatin.

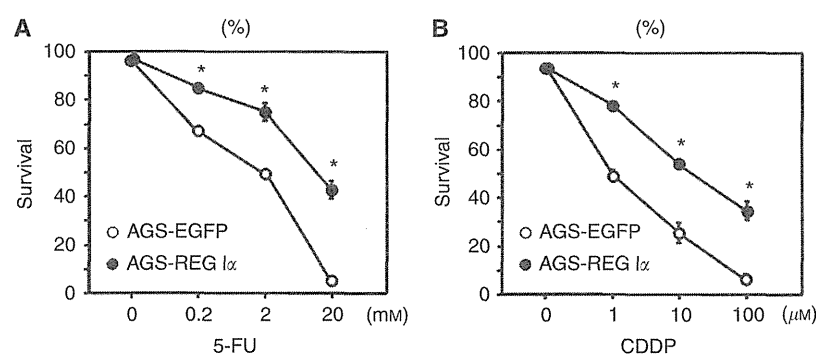


Figure 3. Effects of REG I α gene induction on resistance to anticancer drugs in gastric cancer cells. Human gastric cancer AGS cells stably transfected with pIRES2-hREG I α (AGS-REG I α) or pIRES2-EGFP (AGS-EGFP; control) plasmid were treated with 5-FU (A, 0.2–20 mM) or CDDP (B, 1–100 μ M) for 30 h. The percentage of viable cells was then evaluated, as described in Materials and Methods. All results are expressed as the means \pm s.e.m. of four samples. * P < 0.001 vs AGS-EGFP at the same dose point.

AGS-EGFP group when cells were treated with 5-FU (P < 0.05, Figure 4A and B) or CDDP (P < 0.0001, Figure 4C and D), suggesting that induction of the REG I α gene played a role in conferring resistance to anticancer drug-induced cell death.

DISCUSSION

Recent studies have suggested that the tumour response to first-line chemotherapy is strongly correlated with PFS and/or OS in patients with unresectable GC (Ichikawa and Sasaki, 2006; Kodera

et al, 2011). Supporting those data, the present study showed that not only PFS but also OS was significantly longer in responders to S-1/CDDP treatment than in nonresponders. Thus, the outcome in patients with unresectable GC is markedly dependent on the response to first-line chemotherapy. In this context, it is very important to identify biomarkers that can be used to predict the responses of such patients to first-line chemotherapy. Therefore, in the present study we investigated the expression of REG I α in biopsy samples before chemotherapy and subsequently showed that REG I α expression is a useful biomarker for predicting not only the response to S-1/CDDP treatment but also PFS and OS in

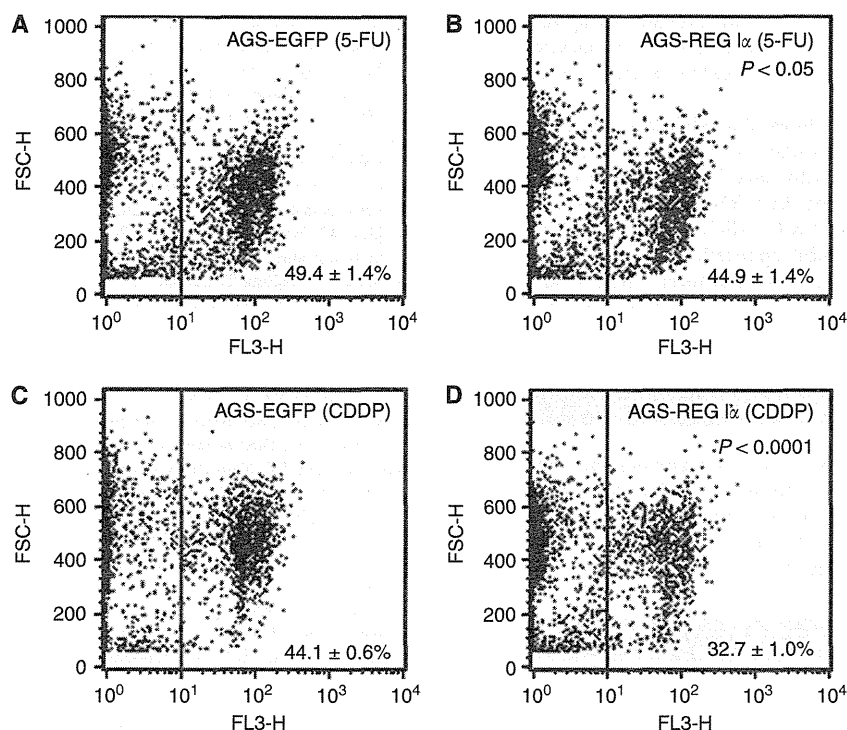


Figure 4. Effects of REG I α gene induction on cell death induced by anticancer drugs in gastric cancer cells. The AGS-REG I α or AGS-EGFP cells were treated with 5-FU (A and B, 20 mM) or CDDP (C and D, 100 μ M) for 24 h. The cells were then stained using propidium iodide and analysed by flow cytometry to evaluate the percentage of dead cells, as described in Materials and Methods. All results are expressed as the means \pm s.e.m. of four samples.

patients with unresectable GC. Previously, we and others have suggested that REG I α expression might be applicable as a marker for prediction of OS in GC patients; however, those studies included patients with various stages of GC receiving a variety of treatments (Dhar *et al*, 2004; Yamagishi *et al*, 2009). On the other hand, the patients investigated here were homogeneous in terms of both stage and the type of first-line chemotherapy. Although this investigation was designed as historical cohort study, it is tempting to conclude that REG I α expression has potential promise as a biomarker for predicting the response to S-1/CDDP treatment and subsequent PFS and OS in patients with unresectable GC. Furthermore, it is noteworthy that REG I α expression was examined in biopsy samples before chemotherapy. Numerous molecules have been reported as prognostic markers in GC patients, and supportive evidence has been obtained using mainly surgically resected samples. Although surgical specimens are more suitable than biopsy samples for examining the expression of target molecules, it would be clearly more desirable to examine the presence of predictive biomarkers in samples that can be easily obtained before treatment, such as biopsied tissues. In this context, as demonstrated in the present study, REG I α may be a valuable biomarker for practical assessment of patients with unresectable GC. On the other hand, several studies have suggested that GC patients in high PS score (PS \geq 2) show worse prognosis compared with ones in low PS score (PS < 2) when they were treated with chemotherapy (Chau *et al*, 2004; Lee *et al*, 2007). In the present study, we divided the patients into PS0 and PS1–2 groups, because the number of PS2 patients was small ($n=8$). This may be rationale that we found no relation between prognosis and PS status.

During the follow-up periods, we had a chance to obtain biopsy samples from patients who showed resistance to S-1/CDDP treatment and apparent progression of their disease. Interestingly,

we found that some REG I α -negative patients became positive when the first-line chemotherapy failed, implying that GC may begin to express REG I α during acquisition of resistance to chemotherapy. On the other hand, as GC lesions are not homogeneous in terms of REG I α expression, we cannot exclude the possibility that initial biopsy samples had been accidentally obtained from REG I α -negative parts of the lesions. However, like the REG IV gene, it is likely that repeated exposure to cytotoxic chemotherapeutic reagents had induced the expression of the antiapoptotic REG I α gene (Violette *et al*, 2003). Although our preliminary data need to be reconfirmed in further experiments using a cell-biological approach, REG I α appears to have potential utility as a marker for predicting susceptibility to chemotherapy in patients with unresectable GC.

How, then, does REG I α confer resistance to chemotherapy in GC cells? Previous studies have indicated that activation of the antiapoptotic pathway, overexpression of multidrug transporter proteins, and activation of enzymes capable of metabolising chemotherapeutic drugs are involved in resistance of chemotherapy (Longley *et al*, 2003; Tsuruo *et al*, 2003; Matsubara *et al*, 2008; Zhang *et al*, 2011). We have previously shown that REG I α exerts its antiapoptotic effect by activating Akt signalling and its downstream Bad phosphorylation and Bcl-xL expression (Sekikawa *et al*, 2005, 2008), suggesting that REG I α confers resistance to chemotherapy by activating the antiapoptotic pathway in GC cells. In the present *in vitro* studies, we examined the effect of REG I α gene induction on resistance to 5-FU and CDDP in GC cells. Subsequently, REG I α -overexpressing GC cells showed significant resistance to those chemotherapeutic agents in comparison with control GC cells, although the difference between the two groups was not as great as we had expected. Conversely, this finding may be reasonable if REG I α plays a role as only one of several antiapoptotic molecules, and does not activate multidrug

transporter proteins or chemotherapeutic drug-metabolising enzymes. Clearly, however, further studies will be needed to clarify the mechanism by which REG I α confers resistance to chemotherapy in GC cells.

In summary, we have shown that REG I α is a potential marker for predicting not only resistance to S-1/CDDP treatment but also the outcome in patients with stage IV GC. Moreover, our *in vitro* studies have demonstrated that REG I α gene induction confers resistance to the treatment with 5-FU or CDDP in GC cells. In the context of potential clinical application, these data suggest that REG I α could be a target of anticancer therapy, and that its expression would be a useful marker for allocation of individualised chemotherapy.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported in part by grants-in-aid for Scientific Research 23590929 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. We are grateful to Dr Hiroshi Okamoto from Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, for providing the anti-REG I α antibody.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Boku N (2008) Chemotherapy for metastatic gastric cancer in Japan. *Int J Oncol* **13**: 483–487.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ (2004) Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* **22**: 2395–2403.
- Choi IS, Lee HS, Lee KW, Kim H, Kim KH, Kim YJ, Kim JH, Kim WH, Lee JS (2011) Biomarker analysis in patients with advanced gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin chemotherapy: orotate phosphoribosyltransferase expression is associated with treatment outcomes. *Med Oncol* **28**: 991–998.
- Dhar DK, Udagawa J, Ishihara S, Otani H, Kinoshita Y, Takasawa S, Okamoto H, Kubota H, Fujii T, Tachibana M, Nagasue N (2004) Expression of regenerating gene I in gastric cancer adenocarcinomas. *Cancer* **100**: 1130–1136.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* **127**: 2893–2917.
- Fukui H, Fujii S, Takeda J, Kayahara T, Sekikawa A, Nanakin A, Suzuki K, Hisatsune H, Seno H, Sawada M, Fujimori T, Chiba T (2004) Expression of Reg I α protein in human gastric cancers. *Digestion* **69**: 177–184.
- Fukui H, Kinoshita Y, Maekawa T, Okada A, Waki S, Hassan S, Okamoto H, Chiba T (1998) Regenerating gene protein may mediate gastric mucosal proliferation induced by hypergastrinemia in rats. *Gastroenterology* **115**: 1483–1493.
- Ichikawa W, Sasaki Y (2006) Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. *Ann Oncol* **17**: 1665–1672.
- Japanese Gastric Cancer Association (1998) Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edn. *Gastric Cancer* **1**: 10–24.
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF (2006) Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* **24**: 2137–2150.
- Kodera Y, Ito Y, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Nakao A (2011) Impact of clinical response to first-line chemotherapy on gastric cancer patients treated with second-line and third-line chemotherapy. *Hepatogastroenterology* **58**: 1041–1045.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagai T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M (2008) S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* **9**: 215–221.
- Lee J, Lim T, Uhm JE, Park KW, Park SH, Lee SC, Park JO, Park YS, Lim HY, Sohn TS, Noh JH, Heo JS, Park CK, Kim S, Kang WK (2007) Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* **18**: 886–891.
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG (2003) 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* **3**: 330–338.
- Matsubara J, Nishina T, Yamada Y, Moriwaki T, Shimoda T, Kajiwara T, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, Shirao K (2008) Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* **98**: 832–839.
- Ohtsu A (2008) Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. *J Gastroenterol* **43**: 256–264.
- Park SR, Kong SY, Nam BH, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Cho SJ, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Rhee J, Park YI, Kim NK (2011) CYP2A6 and ERCC1 polymorphisms correlate with efficacy of S-1 plus cisplatin in metastatic gastric cancer patients. *Br J Cancer* **104**: 1126–1134.
- Satomura Y, Sawabu N, Ohta H, Watanabe H, Yamakawa O, Motoo Y, Okai T, Toya D, Makino H, Okamoto H (1993) The immunohistochemical evaluation of PSP/reg-protein in normal and diseased human pancreatic tissues. *Int J Pancreatol* **13**: 59–67.
- Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Chiba T, Fujimori T (2008) REG I α protein mediates an anti-apoptotic effect of STAT3 signaling in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* **29**: 76–83.
- Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Takeda J, Nanakin A, Hisatsune H, Seno H, Takasawa S, Okamoto H, Fujimori T, Chiba T (2005) REG I α protein may function as a trophic and/or anti-apoptotic factor in the development of gastric cancer. *Gastroenterology* **128**: 642–653.
- Takaishi S, Wang TC (2007) Gene expression profiling in a mouse model of *Helicobacter*-induced gastric cancer. *Cancer Sci* **98**: 284–293.
- Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, Shiga K, Yonemura Y, Tochino Y, Okamoto H (1988) A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem* **263**: 2111–2114.
- Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* **92**: 205–216.
- Tsuruo T, Naito M, Tomida A, Fujita N, Mashima T, Sakamoto H, Haga N (2003) Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* **94**: 15–21.
- Violette S, Festor E, Pandrea-Vasile I, Mitchell V, Adida C, Dussaulx E, Lacorte JM, Chambaz J, Lacasa M, Lesuffleur T (2003) REG IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* **103**: 185–193.
- Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, Yamamoto H, Okamoto H (1990) Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. *J Biol Chem* **265**: 7432–7439.
- Yamagishi H, Fukui H, Sekikawa A, Kono T, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Hiraishi H, Chiba T, Fujimori T (2009) Expression profile of REG family proteins REG I α and REG IV in advanced gastric cancer: comparison with mucin phenotype and prognostic markers. *Mod Pathol* **22**: 906–913.
- Yonemura Y, Sakurai S, Yamamoto H, Endou Y, Kawamura T, Bandou E, Elnemr A, Sugiyama K, Sasaki T, Akiyama T, Takasawa S, Okamoto H (2003) REG gene expression is associated with the infiltrating growth of gastric cancer. *Cancer* **98**: 1394–1400.
- Zhang J, Roberts TM, Shivdasani RA (2011) Targeting PI3K signaling as a therapeutic approach for colorectal cancer. *Gastroenterology* **141**: 50–61.

This work is published under the standard license to publish agreement. After 12 months the work will become freely available and the license terms will switch to a Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 3.0 Unported License.

Supplementary Information accompanies this paper on British Journal of Cancer website (<http://www.nature.com/bjc>)

「母体安全への提言」を通じた再発予防対策

大里 和広 池田 智明

はじめに

我が国の妊産婦死亡率はほかの先進諸国と比較しても遜色なく低く、厚生労働省の発表によると平成11年の妊産婦死亡は絶対数が41で10万対で3.8と、10年前に比較して約半分になり減少もしてきている。

とはいえ、未来に希望をもつ若い母親の、人生でも最も幸せな時期を直前にした死は、この世で考えられることの中で最も悲劇的な出来事であり、当人のみならず、残された子どもや配偶者、そのほかの家族、社会に非常に大きな衝撃がある。可能な限りゼロに近づける努力は今後も続けられるべきである。

我が国での妊産婦死亡に対する取り組み

2010(平成22)年から、日本産婦人科医学会によって妊産婦死亡例の全例登録が開始された。死亡症例は同医学会で匿名化され、厚生労働科学研究班(妊産婦死亡と乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究)に提供され、「妊産婦死亡検討評価委員会」によって死因や医療の評価、今後の予防対策などが議論される。具体的には毎月国立循環器病研究センターで開催される「妊産婦死亡症例検討小委員会」において、約15名の産婦人科医、4名の麻酔科医、さらに数名の他科医によって評価案を作成した後、年に4回開催される「妊産婦死亡検討評価委員会」を経て最終的な症例評価報告書を産婦人科医学会に提出している(委員会のメン

おおさと かずひろ、いけだ ともあき 三重大学産婦人科
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174
E-mail address : osato-kazu@clin.medic.mie-u.ac.jp

バーは産婦人科医22名、麻酔科医1名、弁護士1名、計24名で構成されている)。この会議で浮かび上がってきた問題点を、周産期医療の安全性を向上させるための提言として2010年、2011年と発表してきた。この妊産婦死亡調査を行うにあたり参考にしたのが後述するUnited Kingdom(UK) Enquiries into Maternal Deathであるが、彼らは3年ごとに死因解析を行い、「Saving Mothers' Lives」として提言を発刊しているが、我が国では、より短期的にフィードバックを行うことでよりよい医療現場の早期的な改善が図れるものと期待し、毎年行うこととしている。

再発防止に向けての方法

妊産婦死亡の再発防止のための機関として最もよく知られているのは、現在まで57年間続くイギリスのUnited Kingdom(UK) Enquiries into Maternal Death〔Saving Mothers' Lives ; CMACE (The Centre for Maternal and Child Enquiries)〕である。妊産婦死亡調査は1952年からイングランドとウェールズで始まり、1985年よりイギリス全土で行われるようになった。当初はDepartment of Healthの下で行われていたが、1999年よりNational Institute of Clinical Excellence(NICE)の下でプログラムが行われるようになった。2003年よりConfidential Enquiries into Maternal and Child Health(CE-MACH)と名称が変わりRoyal College of Obstetrician & Gynecologist(RCOG)の下でレポートが作成されるようになった。2009年に独立した慈善団体となりCentre for Maternal and Child Enquiries(CMACE)と名称を変え、National Patient Safety Agency(NPSA)より予算を得て調査を行う

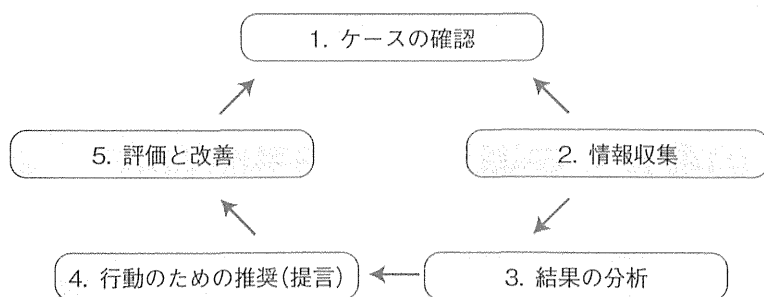


図 母体死亡調査のサイクル (CMACE, 2011より引用改変)¹⁾

こととなり 2011 年に 8 回目のレビューが発表された。

イギリスではすべての妊産婦死亡の報告を行うことが政府により義務とされており、すべての医師、助産師などが詳細な報告をすべての妊産婦死亡について行う。この情報は地方の評価に続いて中央の評価を受ける。さらにデータの検証を行った後、専門家委員会にて最後の評価を行い、Saving mothers' Lives としてレポートを出版するという形をとっている。

究極の目的は、専門家によってそれぞれの妊産婦死亡の原因となった状況のレビューを行い、できるだけ多くの母体、新生児の命を救う提言を行い、行動を起こすことである。レビューを行っていくと、ある疾患における特別な学ぶべきポイントが浮かび上がってくる。個々の症例からの教訓を集め、一般的な“recommendation = 提言”として練り上げていく、ということを行っている。妊娠をより安全にするために妊産婦死亡のレビューを行うことを勧める、WHO の“Beyond the Numbers”というプログラムに採用されている、“調査サイクル (surveillance cycle)”は単に数字を集計して並べるだけでなく、個々の症例を確認し、そして情報を収集し、結果の分析を行い、行動を起こすための提言を出し、これら进行评估し、改良を加えて次のサイクルに続けることが重要であるとしている (図)。

母体安全への提言 2010 の解説

1. バイタルサインの重要性を認識し、異常の早期発見に努める

死亡症例を検討していく中で、もう少し早く異

常に気づいていれば予後を改善することができたのではないかという症例が、少なからず認められた。バイタルサインに危機的な異常が出ているにもかかわらず、重症であることを認識していなかったのではないかと思われる症例もあり、早期警告サインとして 8 項目をあげ、1 番目の提言とした。評価委員会では、特に大量出血の際の心拍数の重要性が認識されていないのではないかと指摘があった。ショックに陥る直前まで血圧は比較的保たれていたり、分娩時の出血の量は常に過少評価されるということも浮かび上がってきたため、バイタルサインの重要性を提言することになった。

2. 妊産婦の特殊性を考慮した、心肺蘇生法に習熟する

症例評価委員会には産科麻酔の専門家が 4 名入っており、母体急変時の妊婦に対する特殊な蘇生法が行われていない可能性が指摘された。AHA ガイドラインにおいては、一般成人の救命処置法に加えて特殊な病態での処置法についても言及しており、その一つが妊婦における心停止に対する心肺蘇生法である。妊娠による生理学的変化や胎児への影響を考慮すると、一般成人とは異なる心肺蘇生法を行う必要があるためである。特に母体救命を目的とした緊急帝王切開術 (perimortem cesarean section : PCS) は、妊婦における心肺蘇生の大きな特徴である。欧米では普及してきている概念であるが、現在の日本では、妊婦の心肺蘇生法は母体の救急救命に携わる医療従事者にはほとんど知られていないのが現状であり、知識や概念の普及、現場での適用などの体制を整えるため提言とした。

3. 産科出血の背景に「羊水塞栓症」があることを念頭に置き、血液検査と子宮の病理学的検討を行う

2010年の提言が発表された段階で検討が終わっていた39症例のうち、12例までもが羊水塞栓症であった。この中で7例が病理解剖で肺や子宮に羊水成分が認められて、確定とされた。検討会においては羊水塞栓症が疑われる場合、臨床症状による診断のみであると、ほかの急速に全身虚脱に陥る疾患が除外できないケースが散見されると指摘された。羊水塞栓症の古典的な症状である胸部症状(心肺虚脱症状)を呈する症例だけでなく、急激にDICを発症した原因不明の出血症例においても羊水塞栓症と診断されるケースがあり、原因不明の大量の子宮出血に遭遇した場合は羊水塞栓症を念頭に置くこと、また患者血清を浜松医科大学産婦人科教室に送付することを提言する。また、摘出子宮(剖検例も含む)の組織学的検討を、剖検マニュアルの内容を踏まえて当該施設の病理または法医学教室に依頼するのが望ましい。

4. 産科危機的出血への対応ガイドラインに沿い、適切な輸血法を行う

産科出血は、我が国の母体死亡の最も重要な原因である。

平成22年1～10月の31例の母体死亡中、詳細がわかる28例中15例(54%)が、産科出血であった。産科出血は我が国の母体死亡の最も重要な原因であり続けていることが改めて確認できた。産科危機的出血を予防し、適切な治療を行うことは、我が国の妊産婦死亡の減少において最重要課題である。

外出血量が単胎の経膈分娩では1,000 mL、帝王切開では2,000 mLを超えたら、輸血の準備するのが望ましい。しかし分娩時に出血量を計測すると過少評価になりやすいということが、委員会で頻回に指摘された。外出血量が少量でも生命の危機となる内出血、すなわち腹腔内出血・後腹膜腔出血をきたす疾患(頸管裂傷、子宮破裂など)もある。以上より出血の程度は循環動態から診断することが重要であると提言した。循環動態の把握には脈拍数を収縮期血圧で割ったショックイン

デックス(SI)が簡便で有用である。SIが1を超えたら、輸液を増加し輸血の準備を行う。SIが1.5を超えたら輸血を行う。

産科出血の特徴としてDICが早期に発生しやすいことがあげられ、羊水塞栓症やDIC型後産期出血では大量出血の前にDICが発生することもある。産科的DICスコアは非常に有用であり、ガイドラインに従い躊躇なく治療を開始することが重要である。

5. 脳出血の原因として妊娠高血圧症候群、HELLP症候群の重要性を認識する

平成23年に医会に登録された妊産婦死亡は39例であり、脳出血はそのうち2例のみであった。平成18年の妊娠関連脳血管障害調査において、1年間で7例の脳出血死亡があったところから、平成23年で未登録の脳血管障害による死亡症例が数例あることが推定される。医会への登録が、産婦人科医会会員に限られたことが、この過少登録の原因であろうと考えられた。したがって、今後、他科の医師、特に脳神経外科医による登録も推進する必要があると提言した。

6. 妊産婦死亡が発生した場合、産科ガイドラインに沿った対応を行う

妊産婦死亡の再発防止のためには冒頭でも述べたように、まず第一に“identification of cases”, “information collection”が重要であるため、提言とした。

産婦人科ガイドラインでは、「妊産婦が死亡した時の対応は? (CQ903)」という設定がある。妊産婦死亡が発生した場合には、日本産婦人科医会員の存在しない産科施設であっても、日本産婦人科医会(電話番号03-3269-4739)と都道府県産婦人科医会に「妊産婦死亡登録票(医会ホームページ<http://www.jaog.or.jp/>からダウンロードできる)」を提出する。日本産婦人科医会では、分娩後1年未満(後発妊産婦死亡を含める)の間接産科的死亡および妊娠と直接関連のない偶発的な妊産婦死亡の報告を求めている。その後、事例の詳細を妊産婦死亡調査票(医会から送付される)に記入して、日本産婦人科医会に報告する。

母体安全への提言 2011 の解説

母体安全への提言2011は、2010年に引き続き号としてvolume 2として発刊された。また2010年の提言を参考として2011年の提言と同じページに(参考)として掲載し、過去の提言も、現在も引き続き重要であるということを示した。

1. 内科外科などの他科診療科と患者情報を共有し、妊産婦診療に役立てる

他科領域の専門性の高い疾患について、産婦人科主治医だけでは対応が難しい場合がある。他科とのコミュニケーションの問題も指摘された。症例の中で死亡原因としてあげられた疾患には、脳出血、心筋梗塞、QT延長症候群、解離性大動脈瘤破裂(Marfan症候群)、悪性疾患(骨髄異形成症候群、胃癌)、劇症I型糖尿病があった。

2. 地域の実情を考慮した産科危機的出血への対応を各地域別で立案し、日頃からシミュレーションを行う

症例検討委員会がこの提言を出すまでに検討した50例の中で15例が産科危機的出血での死亡であり、我が国では1980年代から最も多い原因であり続けている。CMACEの報告では、出血は10番目の死亡原因であり下位の原因である。出血による死亡を防ぐことが日本の妊産婦死亡を大きく減少させることにつながる可能性がある。

大きな問題として指摘されたのが輸血の供給の問題、搬送のタイミングの問題であった。

今回の提言では地域において産科出血に強いシステムを構築する場合のチェック項目をつくり、各地域で実践する際の参考になるようにした。

3. 子宮内反症の診断治療に習熟する

委員会の調査で年間約1~2例の母体死亡が発生している。共通して指摘されているのが診断の遅れによる治療の遅れであったため、提言した。

4. 羊水塞栓症に対する初期治療に習熟する

羊水塞栓症による妊産婦死亡は委員会では指摘さ

れた50例の中で18%あり、2番目に多い原因であるということが判明した。

突然の心肺虚脱で発症する疾患であるため、初期蘇生をしっかりと行うことが予後の改善につながるのではないかと考えられた。症例を検討していくと、必ずしもベストと考えられる蘇生が行われているとはいえない症例が少なからず認められた。ショックで低血圧に陥っているにもかかわらず、ステロイドやウリナスタチンの投与が昇圧剤よりも優先して投与されている例などもあり、羊水塞栓症を疑った時の具体的な薬剤名、投与量、投与方法を示した蘇生法の提言が必要であると考え、麻酔科の委員を中心にしてまとめ、提言とした。

5. 肺血栓塞栓症の診断・治療に習熟する

症例検討会で検討した50例の中で4例が肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism : PTE)での死亡であった。

深部静脈血栓症(deep vein thrombosis : DVT)はこれまで我が国では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。DVTとそれに起因するPTEは一度発症するとその症状は重篤であり致命的となるので、急速な対処が必要となる。

リスク評価をきちんと行い予防をすることが重要である。委員会では予防をしっかりと行ってもPTEを起こすことがあり、診療にあたるチーム全員が常にPTEが起こる可能性を意識し、実際に起こった際に速やかに対応するということが重要であるとの指摘があった。

継続の重要性

母体安全への提言の目的は母体の安全を究極まで高めることである。全例を検討することでこれまで気づかれていなかった重要な問題が数多く浮かび上がってきた。Saving Mothers' Livesでは、過去血栓塞栓症が大きな問題になった際に対策を行い、明らかな効果をあげることができた。しかし2006~2008年ではsepsisが最も大きい原因となり問題となってきたことが明らかになった。

我が国でも、今後の医療技術の発達や社会の変化などで将来妊産婦死亡を取り巻く状況が大きく変わる可能性もある。これからもこの努力を継続していくことが重要であると考えている。

- saving mothers' lives 2011
 2) 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例検討委員会：母体安全への提言 2010, 2010
 3) 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例検討委員会：母体安全への提言 2011 Vol. 2, 2011

文献

1) Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) :

* * *

小児外科		第 45 巻 第 1 号 (2013 年 1 月号) (定価 2,835 円)	発行 東京医学社
特集 胎児治療の最前線と今後の展望			
巻頭言 胎児治療の現状	田口 智章	出生前診断された CCAM の胎児治療の 適応と予後	日高 庸博
胎児治療学会講演「胎児治療の過去と未来」 —胎児手術から子宮内細胞移植への 変革.....	Alan W. Flake	胎児診断された脊髄髄膜瘤の胎児治療の 適応と予後.....	和田 誠司
胎児心疾患の超音波診断のコツ.....	川滝 元良	胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の 適応と予後.....	宗崎 良太
胎児不整脈に対する胎児治療とその効果	三好 剛一	胎児治療	
遠隔超音波転送システムを用いた 胎児治療とその応用.....	松浦 拓人	胎児心筋炎の治療.....	堀之内崇士
一絨毛膜双胎における胎児蘇生術 —一児死亡後の生児の胎児輸血	千秋 里香	胸壁内遺残ダブルバスケットカテーテル.. 胎児治療にて救命された	田村 亮
胎児鏡下臍帯切断術の効果と予後	村越 毅	cloacal dysgenesis sequence.....	矢内 俊裕
胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術の 胎児循環への影響.....	宮下 進	娩出時に腫瘍内吸引が必要であった 仙尾部奇形腫	牧志 綾
双胎間輸血症候群(TTTS)に対する 胎児鏡下レーザー凝固術の治療成績.....	中田 雅彦	実験的胎児治療	
胎児胸水に対する胎児治療	喜吉 賢二	脊髄髄膜瘤に対する ゼラチンスキャフォールドを用いた	
出生前診断された横隔膜ヘルニアの 胎児治療の適応と予後	臼井 規朗	胎児再生医療の展望	渡邊 美穂
横隔膜ヘルニアに対する 胎児治療プログラム作成	遠藤 誠之	超音波照射による胎児期遺伝子治療.....	柿本 隆志
		新たな膀胱羊水腔シャントチューブの 開発	北川 博昭

産婦人科当直医マニュアル—慌てないための虎の巻

Ⅲ 産科編

2 周産期救急の初期対応

周産期心筋症

村林 奈緒 池田 智明

臨床婦人科産科

第67巻 第4号 別刷

2013年4月20日 発行

医学書院

周産期心筋症

村林 奈緒 / 池田 智明



当直医への call

- ◆ 妊娠末期～産褥早期の呼吸困難が主訴であることが多い。
- ◆ 息切れ、むくみ、倦怠感など、正常妊婦でもよく聞かれる主訴であることも多い。
- ◆ 突然発症の重篤な呼吸障害のため、救急搬送が必要となることもある。

疾患の概要

周産期心筋症は、心疾患の既往のない女性が、妊娠末期～産褥期に突然心不全を発症する疾患である。原因はいまだ明らかでないが、心筋炎や妊娠による循環器系への過負荷などが考えられてきた。しかし近年、異型プロラクチンによる心筋障害が原因である可能性が指摘され、注目されている。

表 1 ● 周産期心筋症に典型的な所見

- ・胸部 X 線：心拡大，肺水腫
- ・心臓超音波：著明な左心機能低下
左室駆出率（EF：ejection fraction）<50%
左室短縮率（% FS：% fractional shortening）<30%

表 2 ● 周産期心筋症の診断基準

- ・妊娠中または妊娠終了後 5 か月以内に新たに心不全の症状が出現，もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例。
- ・左室駆出率（EF）<50% もしくは左室短縮率（% FS）<30% である。
- ・ほかに心不全の原因となるものがない。
- ・心疾患の既往がない。

る。発症頻度は人種や国により異なるが、日本では約 2 万出産に 1 例の確率である。

ファーストコンタクト時の Check Point

問診項目

現病歴、妊娠・分娩経過および既往歴について問診するが、特に下記の事項に留意する。

- ① 妊娠週数または分娩日。
- ② 心疾患の既往があるか。
- ③ 周産期心筋症の既往があるか。
- ④ 高血圧または妊娠高血圧症候群合併であるか。
- ⑤ 多胎かどうか。
- ⑥ 子宮収縮抑制薬を使用したか。

③～⑥は周産期心筋症のリスクファクターであるといわれている。

身体診察

- ・呼吸状態観察，聴診，血圧・脈拍測定，酸素飽和度測定，浮腫の確認
- ・妊娠中なら胎児心拍確認（超音波，モニタリング）

必要な検査

入院時

まずは心臓超音波を行う。次に、血液検査〔血算、生化学（肝腎機能、心筋逸脱酵素）〕、胸部 X 線、血液ガス分析、尿検査、12 誘導心電図および「ファーストコンタクト時の Check Point」

の項で述べた診察所見から全身状態を把握する。周産期心筋症に典型的な所見を表1に示す。

また、心疾患の程度を示すとされる血中BNP (brain natriuretic peptide) 値については、ほとんどの症例で100 pg/mL以上を示し、1,000 pg/mLとなる症例も少なくない。

周産期心筋症の診断基準を表2に示す。

■ 当直時間帯後、必要に応じて考慮する検査

- 心臓カテーテル検査：血行動態の把握
- 心臓生検（慢性期に行う）：心筋炎などの除外

鑑別診断、病状の把握

以下の疾患について、鑑別診断を行う。

- 既存の心筋症（特発性拡張型心筋症）：それまでに指摘されていない特発性拡張型心筋症と周産期心筋症の鑑別は困難である。
- 肺塞栓：突然の呼吸苦が主訴である場合もあり、鑑別を要する。
- 子癇：痙攣の有無により鑑別する。
- 肺炎：X線所見、感染徴候により鑑別する。
- 心筋梗塞：心電図、血液検査、心臓超音波所見により鑑別する。
- 心弁膜症：心臓超音波所見により鑑別する。

また、周産期心筋症の重症度は、左心機能低下の程度による。

治療の概要

一般的な急性心不全に対する治療を行う。すなわち、心臓の前負荷および後負荷を軽減し、心収縮を改善させる処置を行う。また、妊娠により凝固能が亢進しており、心臓が拡張して乱流が認められるため血栓を形成しやすい状態となっているため、抗凝固療法を行う。抗凝固療法を行う際の注意点として、ワルファリンは胎児出血の危険性があるので、妊娠中であれば抗凝固療法はヘパリンで行う。

重症例に対しては、カテコラミンを投与し、必

要に応じて大動脈バルーンポンプ、経皮的心肺補助装置を使用する。

当直で行うべき処置と治療

まず、全身状態把握のため、「必要な検査」の項で述べた検査および心電図・血圧・酸素飽和度の持続モニタリングを行う。呼吸については、酸素投与のみで管理できなければ、挿管し、呼吸器管理を行う。

妊娠中であれば、胎児心拍数モニタリングを行う。

心不全に対しては、ドーパミン、ドブタミンなどを投与する。これは、妊娠中の使用に対する安全性が確立されている。必要に応じて、hANPや利尿薬（ループ利尿薬）の投与も行う。 β ブロッカーの投与は慎重を要す。ACE阻害薬は催奇形性、胎児の腎障害のリスクがあり、妊娠中の使用は禁忌である。妊娠中の禁忌薬に留意する以外は、一般的な急性心不全への対処と変わりはない。

さらに、前述のように異型プロラクチンが病因である可能性が指摘されており、プロモクリプチン療法が有効であると報告されている。このため、授乳中であれば患者本人の了解を得たうえで、母乳分泌抑制薬であるプロモクリプチンの投与を考慮する。

Take Home Message

- ◆ 周産期心筋症は母体死亡にもつながる重篤な疾患であることを認識すべきである。
- ◆ 循環器科や救急科と、速やかに適切な連携を行うべきである。
- ◆ 妊娠は循環血漿量の増大、心拍数増加、凝固能亢進など循環器系に多大な影響を及ぼし、正常でも動悸や息切れ、浮腫などを訴えることが多い。これらの訴えは心不全時の訴えと重なることも多く、心不全を見逃さず鑑別する必要がある。

The Mt. Fuji Workshop on CVD vol. 31

妊娠分娩と脳卒中(別刷)

1. 妊娠分娩に関する基礎知識

池田 智明

三重大学医学部 産科婦人科

はじめに

妊産婦死亡の原因のなかで、産科出血などの直接産科的死亡が減少するにつれて、脳血管障害などの間接産科的死亡が相対的に増加している。脳出血を始めとした脳血管障害は、妊産婦死亡全体の14%を占め、産科出血の38%に続いて、2番目に多い死亡原因である⁸⁾。このように、妊娠、分娩時の脳循環は重要な問題であるにもかかわらず、これまで、ほとんど研究されてこなかった。この原因は、これまでの脳循環測定法が妊婦に対して侵襲的であったためである。われわれは、非侵襲的な超音波ドプラ血流検査法を用い、妊産婦の脳循環を研究したが、本稿ではまずこのデータを紹介し、妊娠高血圧症候群における脳循環を解説し、最後に胎児・新生児医療を概観する。

1. 妊娠・分娩と脳循環

正常非妊婦17例、正常妊婦159例および褥婦14例にtranscranial Doppler装置TC2-64B(EME社、ドイツ)を用いて、中大脳動脈M1部の血流速度を測定した⁴⁾。Fig. 1に妊娠中の中大脳動脈平均血流速度の変化を示す。非妊時は 63.6 ± 11.9 cm/secであり、妊娠12~15週で 71.4 ± 7.2 cm/sec(非妊時より12.3% ($p < 0.05$) 高値)に上昇して頂値を示し、以後予定日に向かって低下し、妊娠36~40週では 53.2 ± 8.9 cm/secとなり非妊時に比べて16.4% ($p < 0.01$) 低下した。

¹³³Xe washout 法を使用した脳血流SPECTによって、妊娠中絶術を行った10症例を検討した結果、中大脳動脈血流速度と良好な相関があった³⁾。

したがって、正常妊婦では、脳血流量は、妊娠初期に一過性に増加したのち、termに向かって徐々に低下していき、分娩後1週間以内に非妊娠時の値に戻ることがわかった。

分娩・陣痛が脳循環におよぼす影響を考察する。脳循環の指標としては、①脳血流量、②脳血液量、③脳血管に対するshear stress(血流速度)の3つがある。分娩時に脳血流量(または血流速度)が増加すると考えられる因子は、痛みによる血圧上昇と、子宮収縮に伴って子宮から体循環に絞り出されることによる循環血液量と心拍出量の増加である。逆に脳血流量(または血流速度)低下をきたすと考えられる因子は、陣痛時の過換気による低炭酸ガス血症と、怒責(いきみ)に伴う胸腔内圧増加に伴う脳静脈還流低下である。これに、分娩時体位、分娩時出血などが絡んでくると考えられる。

われわれは、分娩時に中大脳動脈M1部位の血流速度を測定した⁵⁾。Fig. 2の下段に示すように、中段の陣痛曲線のミラーイメージのように変動していることがわかる。陣痛にあわせて約25%の中大脳動脈血流速度の減少が起こった。この時、産婦は怒責をしておらず、この脳血流速度の低下は、陣痛時の過換気による低炭酸ガス血症が原因であると考えている。

Fig. 3Aは、Fig. 2と同症例の分娩第2期と児娩出直前の中大脳動脈平均血流速度である。児娩出直前においてさらなる低下が起こっている。このことは、児娩出のための怒責によって、脳血流速度が低下したと考えられる。その直後の、血流速度のリバウンドも認められ、このような血流の大きな変動も、脳出血のリスク因子になる可能性が

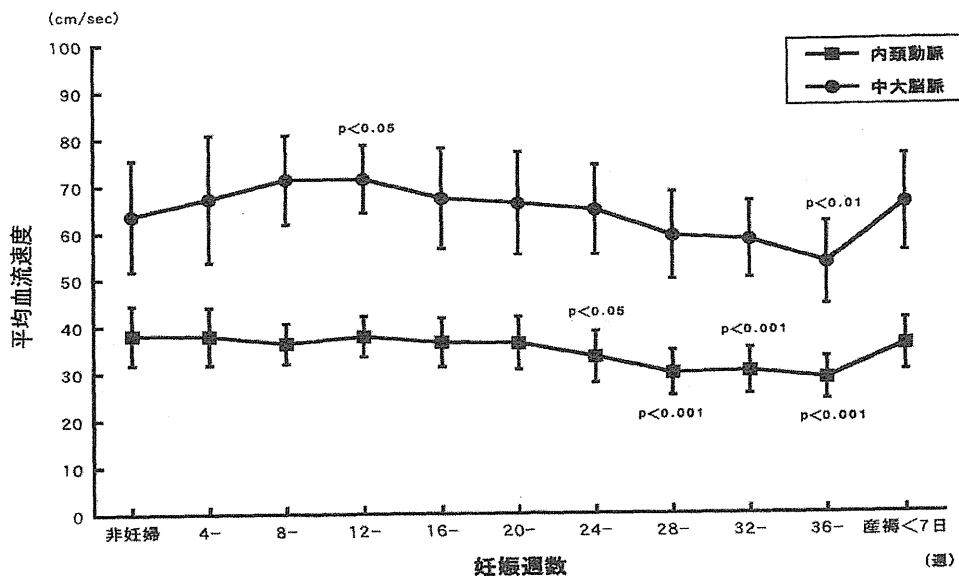


Fig. 1 内頸動脈および中大脳動脈平均血流速度の変化

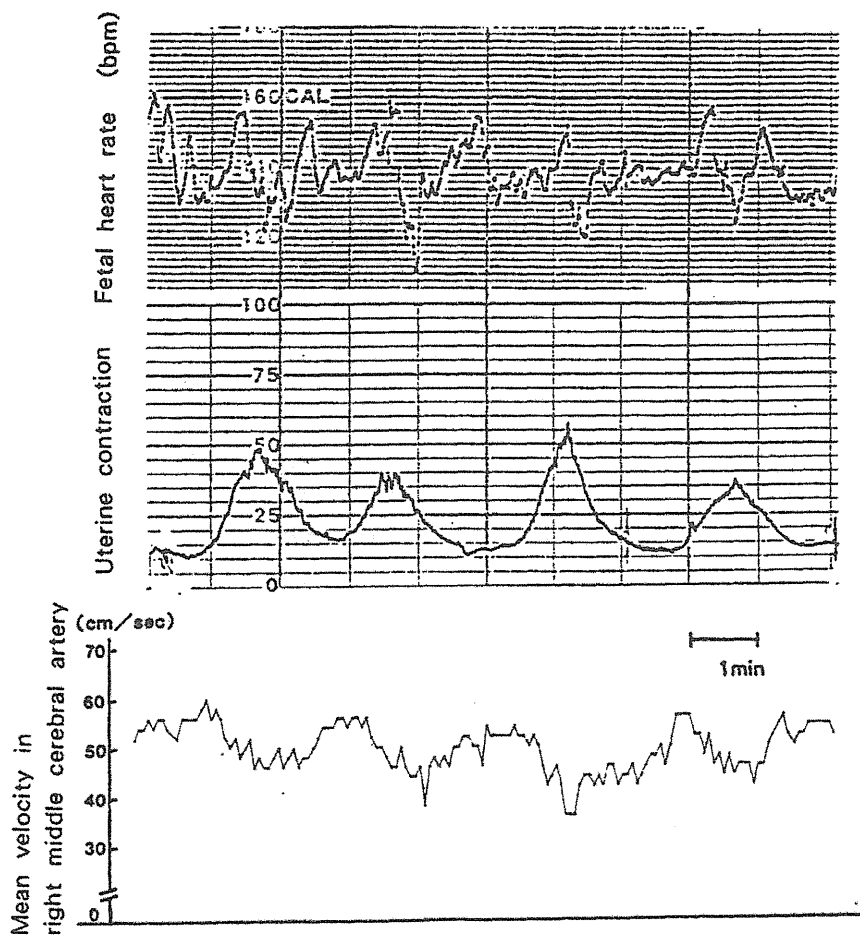


Fig. 2

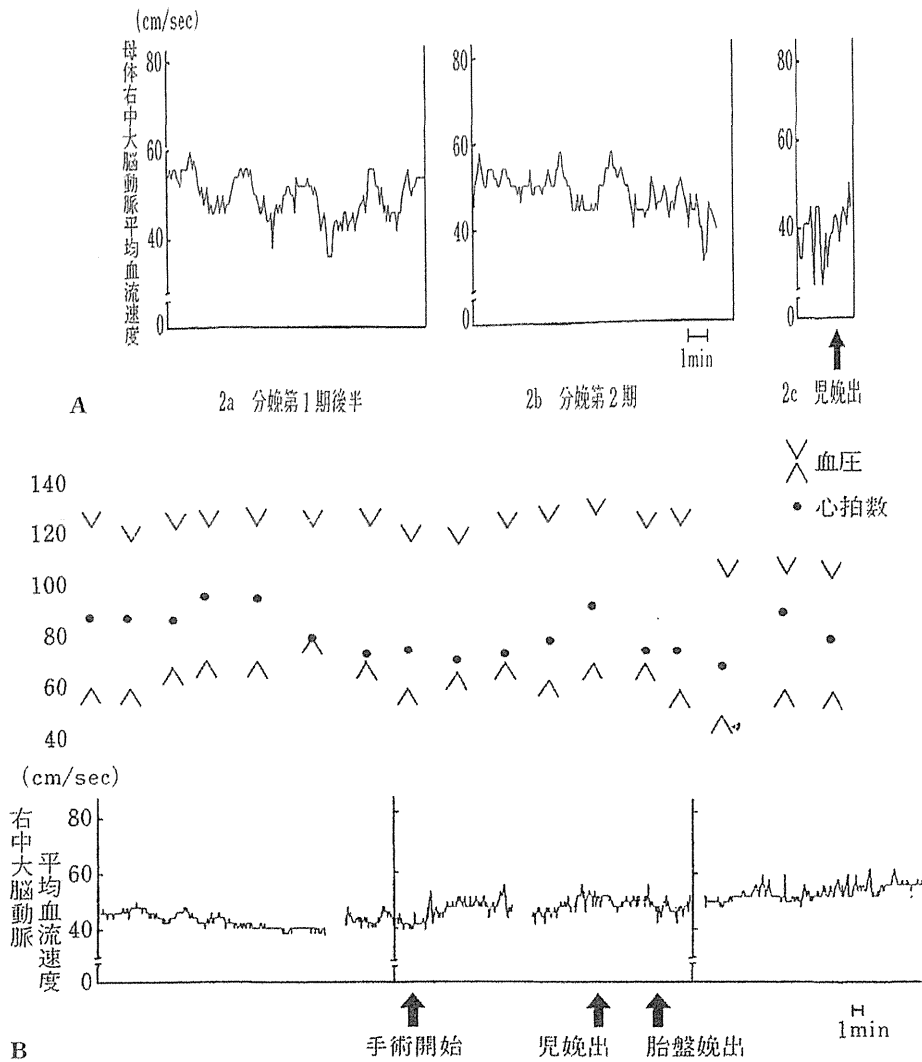


Fig. 3
 A: 症例 1 の分娩時，右中大脳動脈平均血流速度の変化。
 B: 症例 2 の帝王切開時の血圧，心拍数と右中大脳動脈平均血流速度の変化。

あることが示唆される。

Fig. 3B に，硬膜外麻酔によって帝王切開術を行った別の症例の中大脳動脈平均血流速度の変化を示した⁶⁾。無痛分娩を行わない経陰分娩で認められた，血流速度の変動が認められず，脳循環が安定していることが推定される。経陰分娩時の硬膜外無痛分娩における，脳血流測定は行っていないが，帝王切開時と同様に，麻酔のない自然経陰分娩に比較して，血流速度の変動は少ないものと推定される。

2. 妊娠高血圧症候群における脳循環

妊娠高血圧症候群とは，これまでの妊娠中毒症から 2005 年に変更された用語である。妊娠中毒

症が，浮腫，蛋白尿，高血圧の 3 徴とされたのに対し，病態の本態は高血圧であるとの考えから，このように変更された。高血圧と蛋白尿が妊娠時に初めて出現した妊娠高血圧腎症 (preeclampsia)，高血圧が妊娠時に初めて出現した妊娠高血圧症 (gestational hypertension)，妊娠前から高血圧や腎症を合併しており，妊娠時に増悪した加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia)，および，以上の疾患に痙攣を合併した子癇 (eclampsia) に分類される。中心的な病態は全身の血管内皮の異常である。しかし，血管内皮異常は，虚血と出血という一見相反する症状を起こすことに注意せねばならない。脳血管においては，血管のスパズムに

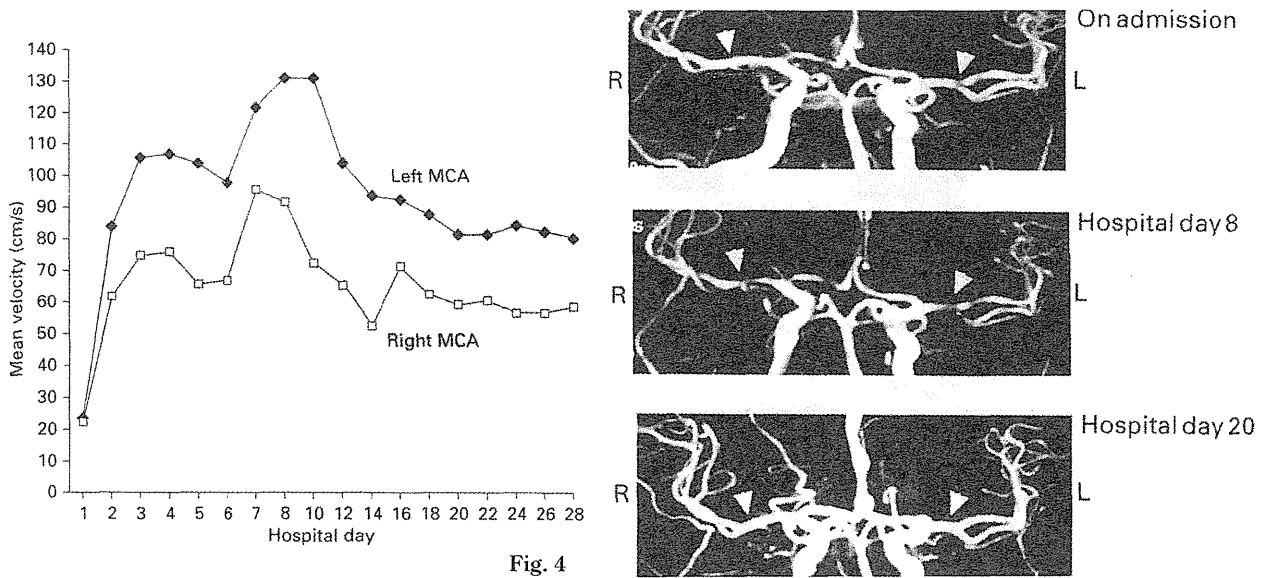


Fig. 4

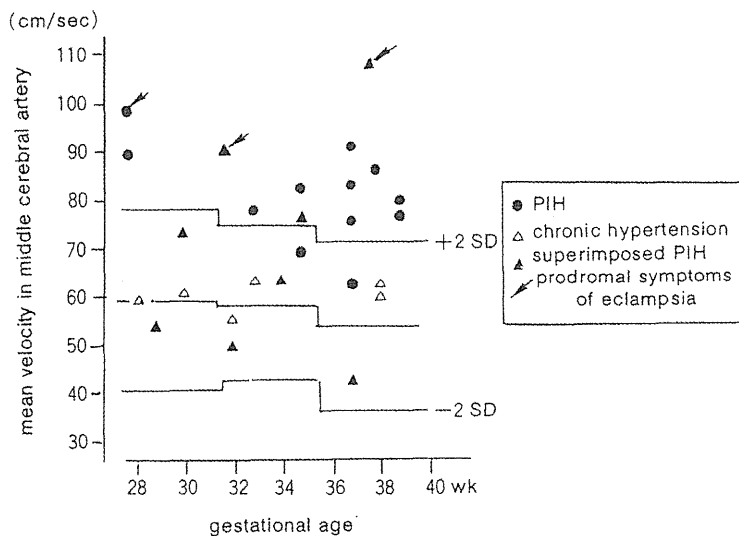


Fig. 5 高血圧妊婦例の中大脳動脈平均血流速度

よる脳虚血と、血漿や血球成分の血管外漏出，すなわち脳浮腫や脳出血が，時間的に複雑に起こる。

たとえば，Fig. 4 は 34 歳経産婦で，分娩後当日に子癇発作を起こした症例の，中大脳動脈平均血流速度の推移と MR angiography (MRA) の所見を表したものである²⁾。図内の網掛けは，産褥期の正常値を示すが，子癇発作直後は，両側とも異常な低値を呈している。子癇発作後の脳代謝率の低下，使用した鎮静剤や抗けいれん剤の影響を表しているものと考えられる。しかし，特に左中大脳動脈において，血流速度が異常な高値をとっている。同時に行った，MRA で証明されるように著明な

血管スパズムが起こっている。

われわれは，妊娠高血圧妊婦や，それにタンパク尿を伴った妊娠高血圧腎症の妊婦，および妊娠以前から高血圧をもつ慢性高血圧症例 (n=6) を含む全 26 例の中大脳動脈平均血流速度を測定した (Fig. 5)。慢性高血圧 6 例を除いた，20 例の妊娠高血圧妊婦中，異常高値 (正常値 +2 標準偏差) を示した例は，65% であり脳血管のスパズムが起こっていることが示唆された。また，頭痛や眼症状など，子癇の前兆を訴えた 3 例は，最も早い血流速度を示しており，スパズムの程度が強いことが疑われた。

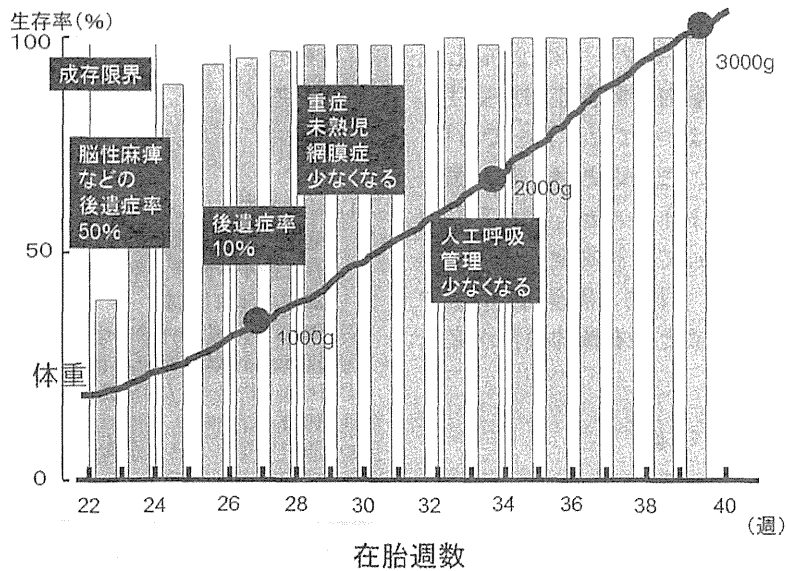


Fig. 6 在胎週数と予後関連事項

妊娠高血圧症候群の主な死因が、脳出血であることを考慮すると、もやもや病と診断されている症例が、妊娠高血圧症候群を併発した場合には、経陰分娩よりも帝王切開を分娩方法として選択するほうがよいのではと考えている。しかし、これも今後のさらなる研究が必要である。

最近、Martin Jr. らは、脳卒中を起こした妊娠高血圧症候群 28 例の解析から、96% の症例が、脳卒中発症直前に収縮期血圧 160 mmHg を超えたのに対して、発症直前に拡張期血圧が 110 mmHg を超えたのは、わずか 13% であったと報告した⁷⁾。すなわち、脳出血に対しては、拡張期血圧よりも収縮期血圧とより関連があることを示すデータである。これを受けて 2011 年、米国産婦人科学会は、妊娠・分娩時において収縮期血圧が 160 mmHg 以上は、積極的にヒドララジン、またはラベタノールで低下させるべきことを committee opinion として勧告した。

3. 胎児・新生児医療

脳血管障害を合併した妊産婦の治療を行ううえで、新生児医療の現状を把握しておくことはきわめて重要である。母体の治療を優先するのか、児の娩出を先に行うのかの判断として、在胎週数と児の予後の関連を考慮に入れなければならないからである。これは当該施設の新児医療のレベルにもよるが、一般的なわが国の状態を Fig. 6 に示

す。妊娠 22 週は成育限界といわれているが、脳性麻痺などの後遺症の発生率は妊娠 22, 23 週で娩出した場合には、軽症まで含めると約 50% である。しかし、これが妊娠 26, 27 週となれば児体重は 1,000 g に近づき、後遺症率は 10% 程度と減少し、全国的に胎児適応の帝王切開術が行われている。妊娠 28 週は、未熟児網膜症に対するレーザー治療がほとんど必要なくなるなど 1 つの目安として重要である。妊娠 34 週は、胎児体重が 2,000 g となるだけでなく、90% 以上の児が人工呼吸器による管理が必要でなくなる週数として覚えておく必要がある。

最後に、わが国の周産期医療システムについて現状を述べたい。平成 18 年に大淀病院で発生した産婦の脳出血の事例が、多くの施設に母体搬送を断られることを受けて、妊婦に起こった一般救急疾患の診療体制の不備が社会的問題となった。それを受けて、われわれ厚生労働省研究班は、平成 18 年 11 月に、妊娠に合併した成人一般救急疾患の診療体制に関するアンケートを全国の大学病院と総合周産期母子医療センター(センター)を対象に行った¹⁾。センターでない大学病院(大学病院)、センターである大学病院(大学センター)および大学病院でないセンター(センター)は、当時、それぞれ 51 施設、20 施設、41 施設あり、それぞれ 30, 14, 32 施設から回答を得た。その結果、