

妊婦の貧血と新生児の血液障害に関する研究

特に治療を中心として

順天堂大学医学部産婦人科学教室

古谷 博・倉林道男

妊娠中は母体の血液量の増加、胎児、胎盤などの発育のため母体の鉄需要は著しく亢進し、これが十分な鉄の供給によって補われないと母体は次第に鉄欠乏による貧血を示すようになる。したがって妊婦貧血のほとんどは鉄欠乏性貧血がしめているが、再生不良性貧血、妊娠性悪性貧血、溶血性貧血等においても貧血をおこした原因についてはともかく、貧血自体は色素量の低下そのものであるから、母体の貧血は色素本来の生理作用である酸素運搬能の低下を示し、これが子宮内胎児のガス交換に決定的な影響を与えることになる。今回我々は妊娠時の鉄欠乏性貧血に対する治療において近年発展してきた静注用鉄剤についてその胎児への移行および投与量の基準について研究した。加えて我が教室における鉄剤使用の実績および妊娠10ヶ月における妊婦貧血患者の数とそれにおける分娩時新生児アプガルスコアとの関連を考察して見た。先ず動物実験と臨床実験について述べる。

実験材料および方法：実験には近年我国で開発された静注用鉄剤であるコンドロイチン硫酸鉄(CSA-Fe)を用いた。これは10ml中1240mgの鉄を含有するコロイド溶液製剤である。この鉄剤の妊婦に対する薬理的、生物学的影響を調べる為に、CSA-Feを ^{59}Fe で標識しその1mlを非妊および妊娠14日、17日、20日のラットに尾静脈より静注し、注射後経時的にエーテル麻酔下で開腹を行い、母体血および胎仔等を取り出し、秤量した後に、ウェルタイプシンチレーションカウンターで放射能を測定した。投与量は体重300g当り鉄4mg(放射能量は5 μci)で、これは体重50~60kgの成人に対し700mgの鉄を投与した場合に相当する。さらに当院産婦人

科を訪れた、鉄欠乏性貧血を示す妊婦および非妊患者に治療の為CSA-Feを反復して静注し、治療前後の血液所見、とくに色素量、ならびに血清鉄飽和度を比較し、また各症例の鉄利用度を計算して検討した。

結果：図1に示すように、母体血液中の ^{59}Fe は非妊および妊娠各期ラットいずれも45分後ですでに50%前後になり、 $T_{1/2}$ はほぼ45分で非常にすみやかに血中より消失し、その後さらに急激に減少して3時間後には最低値を示した。その後は徐々に再び血液中に出現してきたが、これは鉄剤から遊離しはじめた ^{59}Fe によるものと考えられる。注射後24時間になると母体血液中に ^{59}Fe が出現し、次第に増加してくるが、その増加量は非妊、妊娠14日目、17日目、20日目にそれぞれ注射した4群で比較すると、非妊が最も多く、14日目、17日目、20日目の群の順に減少する事が認められた。また14日目に注射すると、注射後2日目迄は ^{59}Fe の出現が急速な事が認められたが、17日目に注射したのではこの現象はなく、どちらにおいても4日目にはほぼ同じ値を示した。

次に胎仔への移行について図2に示す。妊娠14日目の母体に注射した場合には、 ^{59}Fe の胎仔への移行は6時間までほとんどなく、その後徐々に増加し、注射後4日目(すなわち在胎18日目)から7日後(在胎21日目)には、胎仔への移行がきわめて多量になった。次に妊娠17日目に注射した場合には、 ^{59}Fe の胎仔への移行は3時間までは徐々に増加し、以後急激に増加した。妊娠20日目に注射した場合にも17日目に注射したのと同様の傾向が見られた。次に注射したFeの母体血と胎仔への移行率を比較して見ると、妊

娠14日目では母体血が胎仔よりはるかに高値であったが、妊娠17日目では注射後36時間にかけて胎仔が母体血より高値であり、妊娠20日目でも同様な傾向があった。一方尿中、羊水中への ^{59}Fe の排泄はほとんど証明できなかった。

表1は、子宮筋腫患者、貧血妊婦に、CSA-Feを投与した場合の血色素量、血清鉄、総鉄結合能の変動を示している。

図3は子宮筋腫患者における血清鉄飽和率と投与した鉄がどのくらい赤血球に利用されたかを示す鉄利用率の関係を示したもので、両者は1%の危険率で相関している。また妊娠後半期の貧血患者においても血清鉄飽和率と鉄利用率の間には1%の危険率で相関が認められた。

尚表2に示すごとくこの相関図における回帰直線は患者の血清鉄飽和率がわかれば鉄利用率が推定できるので静注用鉄剤の有効投与量を理論的にきめるのに利用できるわけである。

この公式(A)を利用し、特に子宮筋腫と妊娠後半期について鉄剤の有効投与量(B)を算出した。したがってこの表に示されている投与量は、血色素だけでなく、体重、血清鉄飽和率も考慮し到達させる目標の血色素量は非妊婦で 12g/dl 、妊婦では 11g/dl としてある(表3)。

次にこの表を参考にしてCSA-Feを非妊婦、妊婦に臨床的に投与しその効果を見た。その結果は図4の如く臨床的に実際に有効であった投与量はわれわれの計算した有効投与量とほぼ一致しこの表が実際に応用しうることを確認した。

考察： ^{59}Fe で標識したCSA-Feを妊娠ラットに注射すると、母体血液から鉄剤が殆んど消失する時点まで、鉄剤はそのままの形では胎仔への移行はほとんどなく、一方羊水中への移行および尿中排泄もなく、母体血中ないし母体の網内系にあり、胎仔に移行する ^{59}Fe はすでに生理的な血清鉄になっていると考えられる。また妊娠後半期のある時点から胎仔の鉄利用が急激にスパートを開始することも認められた。これらの基礎実験において我々は、CSA-Feが非妊時のみならず妊娠時の鉄欠乏性貧血における定量的かつ安全な治療に適している事を認めた。

次に臨床実験において、静注用鉄剤の適正な投

与量を決定するには体重、血色素量、血清鉄飽和度の3つのファクターを組合わせて行うとよい治療効果が得られる事を認め、妊婦、非妊婦に用いる静注用鉄剤の有効投与量を算出する公式を設定しその有効性を確認した。

以上静注用鉄剤についてその胎仔への移行および投与量の基準、投与効果について述べてきたがこれによっても当科における妊娠10ヶ月に至って血色素量 11g/dl 以下を示す妊婦は年間577例の分娩中98例であった。98例中血色素量 10g/dl 以下を示すものは31例、 10g/dl 以上 11g/dl 以下を示すものは67例であった。次にこの98例について分娩時新生児アプガルスコアを検討した。これによると9 points以上の症例は70例でこれは7.1%にあたる。さらに8 points以上は90例で9.1%にあたる。正常分娩において5名が7 points以下であったがその内訳は早産2例、臍帯巻絡2例で母体の貧血が直接影響したと思われるものは認められなかった(表4)。尚当科における過去5年間の妊婦貧血とSFD児出生には相関が見られなかった。

貧血による妊婦の酸素運搬能の低下は胎盤におけるガス交換、ひいては胎児側における呼吸機能等に顕著な影響を及ぼし得るものである。しかし鉄の胎仔移行においては過去の実験において飽和度の低い母体から飽和度の高い胎児へのcarrier的な機序が推定されており、また今回の実験においても胎仔への鉄の利用が非常に高率に認められている。これらは胎児に十分な鉄を保有させ出生後の造血に必要な鉄を保証しようといういわば種族保存能の一端であろう。近年妊婦管理が向上し妊婦の貧血に関しても単に妊娠時水血症として片づけられていたものが適切な診断基準により適切な治療を行われるようになり、母子間の均衡を破る程の強度の鉄欠乏が見られる事は少なくなってきた。しかし未だ現在の鉄欠乏の診断基準は血色素値のみによる場合も多くこれに血清鉄および鉄結合能値を考慮してもそれ自身値の変動が大きく不確定である場合もある。現在我々は体内貯蔵鉄量を反映すると近年いわれている血清フェリチンの測定を試み、鉄欠乏の診断および治療をさらに確立する事をめざし研究中である。

Fig 1
FETOMATERNAL DISTRIBUTION OF ^{59}Fe FROM
0 TO 24 HOUR AFTER INJECTION OF $\text{CSA-}^{59}\text{Fe}$ (RAT)

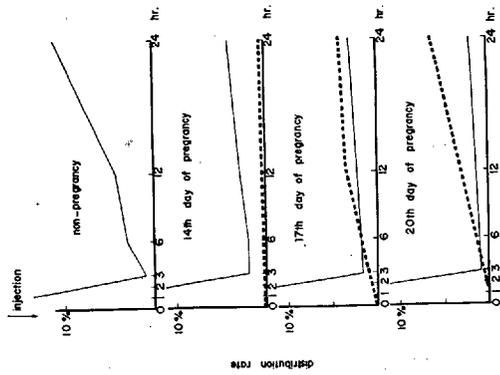


Fig 2

FETOMATERNAL DISTRIBUTION OF ^{59}Fe AFTER INJECTION OF $\text{CSA-}^{59}\text{Fe}$ (RAT)

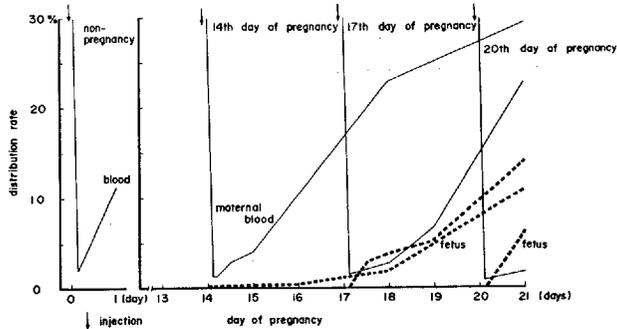


Table 1

CHANGES IN HEMOGLOBIN LEVEL, SERUM IRON AND
TOTAL IRON BINDING CAPACITY AFTER IRON TREATMENT

	Hb g/dl		Serum iron $\mu\text{g/dl}$		TIBC $\mu\text{g/dl}$	
	before	after	before	after	before	after
Uterine myoma n=52	8.8 ± 1.3	11.6 ± 1.1	63.9 ± 40.9	107.4 ± 33.3	407.7 ± 75.8	390.7 ± 63.3
Anemia of pregnancy n=46	9.2 ± 2.0	11.1 ± 0.8	77.7 ± 49.1	129.7 ± 44.2	475.4 ± 98.0	472.7 ± 91.8

Table 2

CALCURATION FORMULA FOR OPTIMAL EFFECTIVE DOSE

Amount of iron enhancement of Hb level (theoretical) (A) = 3.4 X (target Hb—pre-treatment Hb) X blood volume/kg X body weight (kg)

Amount of iron enhancement of Hb level (clinical) (B) = $\frac{A \times 100}{\text{utilization rate}} = \frac{A \times 100}{ax + b}$

$$\text{utilization rate} = \frac{3.4 \times \text{eleveted Hb level (g/dl)} \times \text{total blood volume (dl)}}{\text{amount of iron administrated}}$$

$$X = \text{serum iron saturation rate} = \frac{\text{serum iron}}{\text{total iron binding capacity}}$$

Fig 3

SERUM IRON SATURATION RATE AND UTILIZATION RATE OF IRON IN RBC

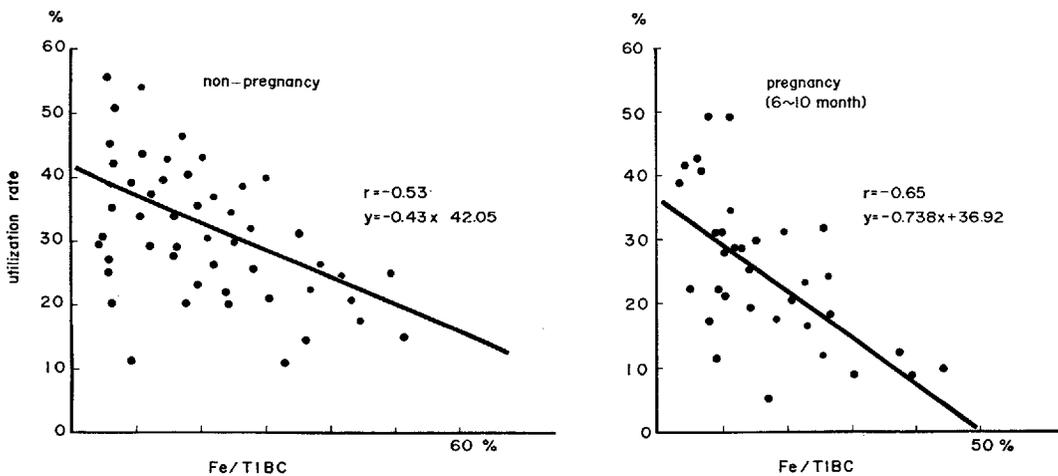


Table 3 EFFECTIVE DOSE OF PARENTERAL IRON

		non-pregnancy target Hb 12g/dl				pregnancy target Hb 11g/dl					
body weight (Kg)	Fe/TIBC pre-treatment	Hb (g/dl) pre-treatment				body weight (Kg)	Fe/TIBC pre-treatment	Hb (g/dl) pre-treatment			
	5 %	7	8	9	10		5 %	7	8	9	10
50	5 %	1600	1290	970	640	50	5 %	1920	1440	960	480
	10	—	1360	1020	680		10	—	1620	1080	540
	15	—	—	1080	720		15	—	—	1230	600
55	5	1770	1400	1060	700	55	5	2100	1593	1050	540
	10	—	1500	1120	750		10	—	1790	1180	600
	15	—	—	1190	800		15	—	—	1350	690
60	5	1940	1550	1160	770	60	5	2280	1700	1140	570
	10	—	1630	1220	820		10	—	1920	1280	640
	15	—	—	1300	860		15	—	—	1460	730
65	5	2100	1680	1260	840	65	5	2490	1860	1230	630
	10	—	1770	1330	880		10	—	2100	1390	700
	15	—	—	1400	930		15	—	—	1580	800
70	5	2260	1800	1350	900	70	5	2670	2000	1320	650
	10	—	1900	1430	950		10	—	2200	1480	720
	15	—	—	1510	1010		15	—	—	1690	810

CORRELATION BETWEEN CALCULATED AND CLINICAL IRON DOSAGE UNDER VARIOUS SERUM IRON SATURATION RATE

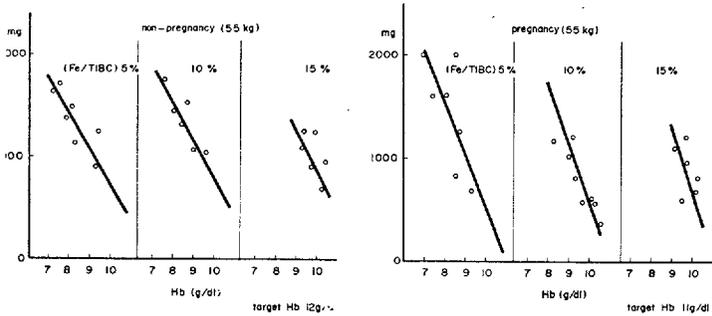
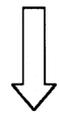


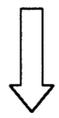
Table 4 APGAR SCORE ON IRON DEFICIENCY ANEMIA

	<7 points	8points	9points	10points
Normal derivery	5	18	57	10
Gaesarean Section	2	1	2	0
Breech present- -ation derivery	1	1	1	0



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



妊娠中は母体の血液量の増加,胎児,胎盤などの発育のため母体の鉄需要は著しく亢進し,これが十分な鉄の供給によって補われないと母体は次第に鉄欠乏による貧血を示すようになる。したがって妊婦貧血のほとんどは鉄欠乏性貧血がしめているが,再生不良性貧血妊娠性悪性貧血,溶血性貧血等においても貧血をおこした原因についてはともかく,貧血自体は血色素量の低下そのものであるから,母体の貧血は血色素本来の生理作用である酸素運搬能の低下を示し,これが子宮内胎児のガス交換に決定的な影響を与えることになる。