

血液における母児相関—特に鉄代謝の関連から—

古谷 博、多和田哲雄(順天堂大学医学部産婦人科)

妊娠により母体の血液性状には様々な変化が現れる。そのうち最大の変化は全血液量の増加である。この増加は赤血球量、血漿量両方の増加によるものであるが、血漿量が相対的に増加するので血液は希釈される。血液の希釈は血液粘度を低下させ、それに伴う血液流動性の増加は、胎盤の微少循環の維持、ひいては胎児発育に有利に働く。一方、胎児・胎盤系より分泌される各種ホルモンは、こうした母体血液性状の変化を促す。このように母体血液性状の変化と胎児発育は密接に関係し、相互に作用しつつ、妊娠に伴う様々な生理的適応をもたらしている。

しかし、短期間におこる胎児発育は、母体より栄養剥脱を強要するため、こうした生理的適応状態の破綻を招きやすい状態になっているともいえる。妊婦によく見られる鉄欠乏性貧血はそのよい例と考えられる。そこで今回我々は、胎児発育に必須であり、また母体血液性状に大きく影響する物質である鉄に注目し、妊娠時の血液性状における母児相関について検討、考察した。

I. 実験対象および方法

1. 妊娠各期における母体血清フェリチン値(SFr)総鉄結合能値(TIBC)の測定

妊娠各期婦人113名を対象に、SFrはRIA法で、TIBCはレジンストリップ法にて測定した。

2. 分娩時母体血、臍帯血における血清鉄値(SI)SFrおよびTIBCの測定

満期正常分娩35例を対象に、分娩時母体肘静脈および臍帯静脈血を採取し、各々SI, SFrおよびTIBCを測定した。

3. ヒト胎盤絨毛組織におけるトランスフェ

リン(Tr)の局在の観察

満期正常分娩で得られた胎盤より絨毛組織を採取し、PLP液で固定後、凍結切片を作製した。これに第一抗体として抗ヒト肝TrウサギIgG、第二抗体としてペルオキシダーゼ標識ウサギIgGヤギIgGを用いて酵素抗体法を行いTrの局在を電顕的に観察した。

4. 培養ヒト胎盤絨毛組織による放射性鉄取り込みの観察

精製ヒト血清Tr(98% iron free)を放射性鉄で鉄飽和とし(^{59}Fe)diferric Trを作製した。これを培養ヒト胎盤絨毛組織に添加し、一時間後に洗浄、固定しオートラジオグラフィをおこなった。なお対照としてTr鉄のかわりに放射性無機鉄を添加し、同様の実験をおこなった。

5. 培養ヒト胎盤絨毛上皮細胞によるTrの取り込みの観察

Hardingら¹の方法に準じて金コロイド溶液を作製した。田中ら²の方法によりこの金コロイドに鉄飽和Trおよび鉄未飽和Trを結合させ、各々diferric Tr-goldおよびapo Tr-gold粒子を作製した。次にこれらを単層培養下の絨毛上皮細胞に負荷し、5分、30分、60分後にグルタル固定して電顕的に観察した。さらにこれらの試料について、鉄イオンの局在を分析電顕を用いて検索した。

II. 結果

1. 妊娠各期における母体SFr, TIBC値

Hb値11g/dlを境に対象を非貧血群と貧血群に分けた。非貧血群においてSFr, TIBCは妊娠初期でそれぞれ $34.1 \pm 19.0 \text{ ng/ml}$, $394 \pm 51 \mu\text{g/dl}$ 、妊娠中期で $22.9 \pm 12.2 \text{ ng/ml}$, 434 ± 81

$\mu\text{g/dl}$ 、また妊娠後期で $19.4 \pm 11.7\text{ng/ml}$ 、 $442 \pm 53\mu\text{g/dl}$ であった。また貧血群では初期で $15.1 \pm 7.8\text{ng/ml}$ 、 $464 \pm 11\mu\text{g/dl}$ 、中期で $10.2 \pm 6.7\text{ng/ml}$ 、 $501 \pm 52\mu\text{g/dl}$ 、また後期で $5.2 \pm 2.2\text{ng/ml}$ 、 $509 \pm 82\mu\text{g/dl}$ であった。妊娠進行に従ってHb, SFr値は非貧血、貧血両群において徐々に減少する傾向が認められた。特にSFrの減少は著明であった。一方、TIBC値は両群で初期より高値で、妊娠進行と共にさらに増加する傾向が認められた(表1)。

2. 分娩時母体血、臍帯血のSI, SFrおよびTIBC値

SIは母体血、臍帯血で 59.8 ± 26.2 、 $161.5 \pm 42.1\mu\text{g/dl}$ 、SFrはそれぞれ 9.6 ± 7.2 、 $160.5 \pm 67.2\text{ng/ml}$ 、またTIBCはそれぞれ 495.2 ± 100.3 、 $177.7 \pm 33.9\mu\text{g/dl}$ であり、SI, SFrは臍帯血で、TIBCは母体血で有意に高値を示した。また各因子において母児間の相関は認められなかった(表2)。

3. ヒト絨毛組織におけるTrの局在

Trの局在を示す反応産生物の沈着は、シンチウム細胞の表面に認められた。

4. 培養ヒト胎盤絨毛組織による放射性鉄の取込み

オートラジオグラフィによる放射性鉄の局在の観察により、絨毛組織はTrより鉄を取込み、取込まれた鉄は絨毛上皮細胞基底膜付近に集積することが認められた。一方、非Tr鉄の取込みはほとんど認められなかった。

5. 培養ヒト絨毛上皮細胞によるTrの取込み

Tr-goldは電顕的に直径10nm前後の均一な粒子として認められた。

diferric Tr-gold粒子負荷の場合、培養5分でシンチウム細胞の表面、coated pitおよびcoated vesicle内に粒子が認められた。さらに30分培養したものではendosome内に、60分培養ではライソソーム内に多くの粒子が認められた。また分析電顕により、粒子を含んだライソソームに鉄イオンの局在を示す著明な鉄ピー

クが認められた。

一方、鉄を持たないapo Tr-gold粒子負荷の場合では、粒子の取込みはほとんど認められなかった。

III. 考察

妊婦が鉄欠乏となる最大の原因は妊娠中の母体赤血球の増加、胎児、胎盤への鉄移行による鉄需要の増加であり、妊娠全経過を通じて、約900mgの鉄が余分に必要となる。さらに悪阻などによる鉄摂取量の不足、また胃酸度低下による鉄吸収の阻害による絶対的な鉄欠乏が加わり、その結果妊婦の貯蔵鉄は盛んに動員される。表1に示すように妊婦の貯蔵鉄量を反映するSFrは、貧血群はもとより非貧血群においても妊娠進行に伴い著明に減少していく。このことは妊婦においては明らかな貧血がなくとも、潜在性鉄欠乏状態が常に進行していることを示しており、水血症を主体とする妊娠性生理的貧血の範ちゅうにあるものでも、その背景には鉄欠乏が関与していることが考えられる。そして貯蔵鉄が枯渇するとやがて血色素合成に支障をきたし真の鉄欠乏性貧血となる。従って、妊娠以前の貯蔵鉄量が少ないものほど早く貯蔵鉄が枯渇し、貧血になりやすいわけで、妊婦の貧血予防は妊娠前に遡って考慮されなければならない。

次に分娩時母体血、臍帯血の性状をみると、SIは臍帯血すなわち胎児側で有意に高く、妊娠末期には血中の濃度勾配に逆らっても、鉄が母から児へ移行することがわかる。その結果、母体の貯蔵鉄は枯渇し、母体SFrは骨髄可染鉄の消失する平均レベル16ng/ml以下となり、一方、胎児においては血清鉄のみならず、貯蔵鉄も充足され、SFrは高値となる。鉄輸送蛋白であるトランスフェリン(Tr)は貯蔵鉄動員と諸臓器への鉄供給に関与し、Tr量を反映するTIBC値は母体血で著明に高値となる。この増加は非妊時の鉄欠乏にみられる機序以外に、妊娠を伴う内分泌系の変化によるTr産生亢進が関与していると考えられる。一方、胎児の鉄

は充足されるのでTIBCは低値となる。また各因子について母児間の相関が認められなかったことにより、母児はそれぞれ独立した鉄代謝系を有し、介在する胎盤の作用により母児の濃度勾配にかかわらず、鉄が母から児へ移行するものと考えられる。

さて、胎児は母体を介在してのみ外界の鉄を取入れることができる。母体が摂取した鉄は上部腸管粘膜細胞より吸収され、その大部分は細胞を通過して毛細血管血流中に入り、血中Trに結合する。Trは鉄輸送蛋白として各組織に鉄を輸送する。胎盤組織には、絨毛間腔に接するシンシウム細胞膜表面に多くのTrが存在し、またオートラジオグラフィの所見は、絨毛組織がTrから効率よく鉄を取込むことを示しており、胎児・胎盤系への鉄供給源は母体血中Trであるといえる。

近年、種々の細胞にTrと特異的に結合する受容体(Trレセプター:TR)の存在が認められている。TRは分子量18万の糖蛋白として分離可能で³、胎盤、絨毛上皮細胞には広くTRの局在が確認されており⁴、Trがシンシウム細胞表面全体に認められることより、母体血Trがシンシウム細胞表面のTRに結合することが母児間鉄輸送の第一段階となることが考えられる。

次に金コロイド法を用いた実験において、シンシウム細胞によるTr-gold粒子の取込みが認められたことより、シンシウム細胞のTRに結合したTrは、エンドサイトーシスにより細胞内に取込まれることが考えられる。また、Trの取込みは鉄細胞のdiferric Tfに特異的で、鉄を持たないapo Trはほとんど取込まれなかったが、これはTrとTRとの結合性に基づくもので、TRとの結合性が少ないとされるapo Trが取込まれないことは、鉄供給の点から合目的的と考えられる。取込まれたTrは最終的にライソゾームに入る。分析電顕により、著明な鉄ピークがライソゾーム内に認められたことより、Trと鉄イオンのpH依存性の結合は

ライソゾームの低pH環境において解け、鉄イオンが遊離するものと考えられる。遊離した鉄は組織毒にならないように速やかに胎盤内フェリチン(Fr)に受渡される。胎盤Frは胎盤内の鉄貯蔵と輸送の両面に関与し、胎児鉄の予備として、また胎児が鉄過剰にならないような安全弁として機能しているものと推測される。⁵⁾

以上のように胎盤は、母体の鉄保有状態にかかわらず母体Trから積極的に鉄を取入れ、自らの機能維持のために鉄を利用する一方、胎児発育に必要な鉄を過不足なく胎児に供給する働きを有しているものと考えられる。胎児・胎盤の重量と全鉄量はよく相関するとされ⁶⁾、また母体は胎盤のために胎児への優先的な鉄供給を余儀なくされるので、胎児発育がよいものほど母体は鉄不足となり、貧血になりやすい。一方、この現象を母体側からみると、母体に貧血があったほうが胎児発育がよくなるようにみえる。確かに水血症による見掛け上の貧血(妊娠性生理的貧血)の場合は血液流動性の増加という点で胎児発育を促進するといえるが、その場合はむしろ血漿量が良好のものほど胎児発育がよいと解釈すべきである。事実、胎児発育が不良な場合には循環血漿量が減少している傾向がある。真の鉄欠乏性貧血の場合、胎児発育に対する母体の貧血は原因ではなく結果である。しかし、現実にはどこまでを妊娠性生理的貧血とするかという診断基準は一定しておらず、妊婦の貧血の管理上、混乱が生じる。必要以上の鉄剤投与は生理的な血液希釈を阻害する可能性があり、地方、血液が希釈されるほどよいというわけでもなくHb量の絶対的減少は母体臓器の機能的、機質的障害をひきおこし、胎児発育にも悪影響を及ぼすであろう。WHOによる妊婦の貧血の基準は妊婦全期間を通してHb11g/dl未満となっているが、母体の血液性状は妊娠進行により大きく変動していくので、妊娠各期において貧血に対する考え方は異なるべきである。妊娠初期では鉄需要、血漿の増加はまだ少なく、妊娠前の状態を反映している。先に述べたように

妊娠前の体内鉄が少ないものほど、妊娠後貧血になりやすく、鉄代謝に関する母児相関は妊娠前に既に始まっている。従って、この時期には妊娠前の鉄保有状態を把握することが必要である。われわれはHbに加え、貯蔵鉄量を反映するSFrをルーチンに測定し、Hb正常でもSFr低値の潜在性鉄欠乏者(妊娠初期婦人の約34%を占める)⁷⁾を貧血予備軍として、栄養指導や必要な場合は鉄剤投与を行っている。妊娠中期から後期にかけては生理的な水血症が顕著になるので胎児発育を考えた場合、この時期にはHb値よりもむしろ血漿量増加の指標となる所見(Ht値の低下、体重増加、くるぶしに局限した浮腫、心臓の収縮期雑音など)に留意すべきである。妊娠性生理的貧血と真の鉄欠乏性貧血の鑑別は、貝原⁸⁾が述べるようにMCV83 μ m³以下、Hb11g/dl未満を鉄欠乏性貧血とするのが臨床上一便利である。また、この時期の予防的鉄剤投与や利尿剤投与は血液流動性を阻害する可能性があり、それらの投与には慎重を要する。分娩を手術と同列に考えるなら、分娩を間近に控えた妊娠末期は術前であり、この時期には速やかに適正な貧血治療が必要である。

貧血症状を示す妊婦に異常妊娠、異常分娩、合併症等の頻度が高いことはよく知られている。

勿論、これらの異常のすべてが貧血、鉄代謝異常に起因するわけではない。むしろ、その背景にある生活環境、労働条件、栄養状態あるいは妊娠、分娩に対する無関心などが異常の原因として重要である。鉄代謝異常に代表される妊婦の血液性状の変化はそうした妊産婦の背景を評価する一つの指標でもある。従って、妊婦の貧血の予防、治療に際して母体の健康と胎児発育を考えた場合、単に薬剤の投与を行うだけでなく、妊婦の背景にある種々の条件に対する配慮が必要である。

参考文献

- 1) Harding C. et al.: J. Cell. Biol., 97: 329, 1983
- 2) 田中輝男: 細胞, 15: 67, 1983
- 3) Sutherland, R. et al.: "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.", 78: 1515, 1981
- 4) Berkowitz, R. et al.: Am. J. Obstet. Gynecol., 151: 128, 1985
- 5) Tawada, T. et al.: Acta Obstet. Gynecol. JPN., 37: 735, 1985
- 6) 古谷博: 日産婦会誌, 17: 683, 1965
- 7) 多和田哲雄他: 産婦の世界, 38: 153, 1986
- 8) 貝原学他: 日産婦会誌, 36: 1893, 1984

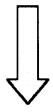
表1 妊娠各期婦人の血清フェリチン(SFr)、HbおよびTIBC値

Non anemic group (Hb \geq 11g/dl)			
Stage of gestation	S-Fr (ng/ml)	Hb (g/dl)	TIBC (μ g/dl)
1st trimester n=32	34.1 \pm 19.0	12.3 \pm 0.7	394 \pm 51
2nd trimester n=17	22.9 \pm 12.2	11.8 \pm 0.7	434 \pm 81
3rd trimester n=17	19.4 \pm 11.7	11.7 \pm 0.8	442 \pm 53
Anemic group (Hb<11g/dl)			
Stage of gestation	S-Fr (ng/ml)	Hb (g/dl)	TIBC (μ g/dl)
1st trimester n=10	15.1 \pm 7.8	9.9 \pm 1.1	464 \pm 11
2nd trimester n=15	10.2 \pm 6.7	9.9 \pm 0.6	501 \pm 52
3rd trimester n=22	5.2 \pm 2.2	9.8 \pm 1.1	509 \pm 82

表2 分娩時母体血、臍帯血の血清鉄、血清フェリチンおよびTIBC値

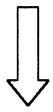
	n=35 m \pm S.D.	
	Maternal blood	Cord blood
Iron (μ g/dl)	59.8 \pm 26.2*	161.5 \pm 42.1*
Ferritin (ng/ml)	9.6 \pm 7.2*	160.5 \pm 67.2*
TIBC (μ g/dl)	495.2 \pm 100.3*	177.7 \pm 33.9*

* P<0.05



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



妊娠により母体の血液性状には様々な変化が現れる。そのうち最大の変化は全血液量の増加である。この増加は赤血球量、血漿量両方の増加によるものであるが、血漿量が相対的に増加するので血液は希釈される。血液の希釈は血液粘度を低下させ、それに伴う血液流動性の増加は、胎盤の微少循環の維持、ひいては胎児発育に有利に働く。一方、胎児・胎盤系より分泌される各種ホルモンは、こうした母体血液性状の変化を促す。このように母体血液性状の変化と胎児発育は密接に関係し、相互に作用しつつ、妊娠に伴う様々な生理的適応をもたらしている。

しかし、短期間におこる胎児発育は、母体より栄養剥脱を強要するため、こうした生理的適応状態の破綻を招きやすい状態になっているともいえる。妊婦によく見られる鉄欠乏性貧血はそのよい例と考えられる。そこで今回我々は、胎児発育に必須であり、また母体血液性状に大きく影響する物質である鉄に注目し、妊娠時の血液性状における母児相関について検討、考察した。