

## 妊婦血清鉄の変動

千葉大学医学部産科婦人科学教室(主任 御園生雄三教授)

人 見 一 郎

ICHIRO HITOMI

(昭和 35 年 8 月 16 日受付)

## 目 次

第 I 章 緒 言
第 II 章 実 験 方 法
第 I 節 試 薬
第 II 節 実 験 操 作
第 III 節 検 量 線 の 作 成
第 III 章 実 験 成 績
第 I 節 健康婦人血清鉄量
第 II 節 正常妊婦血清鉄量
第 III 節 異常妊婦血清鉄量

第 IV 節 経口的鉄負荷試験
第 I 項 投 与 方 法
第 II 項 投 与 前 後 の 成 績
第 I 目 グルクロン酸第一鉄投与例
第 II 目 フマル酸鉄投与例
第 IV 章 総括並びに考案
第 V 章 結 論
文 献

## 第 I 章 緒 言

血液鉄は次の 3 分割, 即ち血色素鉄, 易分離鉄及び血漿鉄から成る。他方鉄は Cytochrome, Katalase, Peroxydase 等の呼吸酵素系中にも存在し, 生体内酸化還元作用に重要な役割を果しているが, 之等の鉄は主として血漿鉄より由来し一部のみ易分離鉄にも由来すると云われる。

鉄代謝の面から見た血清鉄は, 一方には消化管よりの吸収により, 他方ヘモグロビン崩壊と生成とによりその平衡関係を調節するとされているが, 又貯蔵鉄量にも影響せられ, 妊娠時に於いては胎児発育に伴う高度の Fe 要求に左右されると云う。動物実験において金森<sup>(18)</sup>は灰化 Rhodan 法により妊娠家兔の低血中鉄値を報告し, 人体内鉄に関して Lund C. J.<sup>(23)</sup>(1951) は妊婦の多数例につき測定を行い, その約半数が非妊婦に比し血清鉄の減少を認めた。

妊娠逐月的経過に於ける一連の血清鉄の研究としては S. Ventura and Klopper<sup>(41)</sup>(1951) は妊娠末期に著明な低値を認め, 赤水<sup>(1)</sup>は VII 月, 志田<sup>(34)</sup>は VI 月, 棚村<sup>(38)</sup>は IX 月に最低値を示し, 小川<sup>(30)</sup>は妊娠最後の 3 カ月に於いて非妊婦に比し有意の減少を示し産褥時には更に顕著になると発表した。

尚婦人が男子より血清鉄の低いことは, Heilmeyer u. Plötner<sup>(14)</sup>(1937) をはじめ, 坂倉<sup>(35)</sup>, 福島<sup>(5)</sup>, 三方<sup>(24)</sup>, 後藤<sup>(7)</sup>, 柳沢<sup>(42)</sup>等の報告があり, 之

は月経失血による影響と云われ, 性腺ステロイドとの関係に於いては篠原<sup>(36)</sup>, 奥野<sup>(31)</sup>, 飯島<sup>(17)</sup>, 栗原<sup>(22)</sup>等により性ホルモンの投与による鉄代謝の亢進を認めている。

私は妊娠における母体側 Fe 代謝諸相特に早期及び後期中毒症との関係を追求し, 併せて妊娠時貧血又は鉄欠乏性貧血に対しての Fe 投与量及び治療方法に関し指針を得る為 255 人の妊婦に対し, 正常妊婦の逐月的血清鉄変動を詳しく観察すると共に, 妊娠各月における異常妊婦 51 名に対し O-Phenanthroline 法に基き血清鉄測定を行い, 之と相当妊娠月数のものと比較検討した。

## 第 II 章 実 験 方 法

私は Heilmeyer の O-Phenanthroline<sup>(6)(21)</sup>法に基き非妊婦, 妊婦の血清鉄量を測定したが, その測定にあたり Vahlquist (1941), Cartwright (1951), 岩切<sup>(15)</sup>, 其の他により指摘された血清鉄日差変動を避ける為努めて午前 9 時より正午迄に於いて血液を採取する様にした。

## 第 I 節 試 薬

試薬は凡て次の特級品を使用し, イオン交換樹脂より得た鉄不含有水を用い作成した。

- (1) 約 6 nHCl
- (2) 20 g/dl Tri-Cl 酢酸
- (3) P-Nitr Phenol 1 g/dl Alkohol 溶液

- (4) 20% NH<sub>3</sub> 液 (分析用)
- (5) N/2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
- (6) 2% Hydrochinon
- (7) pH 4.0 酢酸緩衝液
- (8) O-Phenanthrolin monohydrat 1 g/dl

第II節 実験操作

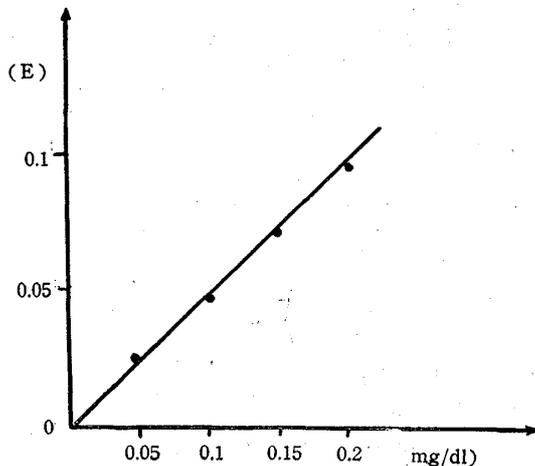
先ず肘静脈より血液約7ccを泡沫の生せざる様徐々に注射器にて採取し、清潔なるスピッツグラスに血液を徐々に注入、冷蔵庫中に約3時間放置後、遠心により血清を分離し、その血清の2ccを定量に用いた。即ち2ccの血清を小円筒にとり之に HCl/cc を加え、よく振盪10分間放置後、更に Tri-Cl 酢酸2cc を加えよく振盪10分間放置す。その後東洋濾紙 No. 7 を用いて濾過、濾液2cc を別にガラス製小円筒にとり、之に P-Nitrophenol Alkohl 液1滴を加え、NH<sub>3</sub> 液を1滴1滴黄色の現われるまで滴下、黄色に至れば之に H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 液を1滴1滴黄色が褪色して透明になるまで滴下す。かくて Hydrochinon 溶液1滴を加え2価鉄となし、pH 4.0 の酢酸緩衝液2滴を加え、酸性にて O-Phenanthrolin 液1滴を混じ、5分後更に之に純水を加え総容量5.0ccとし、12時間後、日立製作所、分光光度計 E. P. u. 2型、波長510 mμ、波長幅 ± 0.5 mμ 以下にて比較定量した。

尚純水としてはイオン交換樹脂より得たる鉄不含水を用い、スピッツグラス、小円筒、ピペット、漏斗等のガラス器具は凡てクロム硫酸に1夜浸した清潔なるものを使用した。

第III節 検量線の作成<sup>(44)</sup>

鉄標準溶液 (第一化学 1 mg/cc) 1.0 cc を 100 cc のメスコルベンにとりイオン交換樹脂より得たる鉄不含水により全量を 100 cc となし、之を試験管に

第1図 吸光度による鉄標準検量線



0.5, 0.1, 0.15, 0.2 cc宛とり、之等に水を加え各10 cc とすれば夫々 50 γ %, 100 γ %, 150 γ %, 200 γ %, の濃度の鉄溶液となる。之等を第II節の実験操作に於けると同様に操作発色せしめた。

横軸に鉄含有量を、縦軸に吸光度をとり検量するに第1図の如く検量線は原点を通る直線となつた。尚盲検液としてはイオン交換樹脂より得た鉄不含水を用い操作を同様にして吸光度を0に合わせ検量したが、盲検による発色は殆んど無く対照としての純水との吸光度の差は僅少であつた。

第III章 実験成績

第I節 健康婦人血清鉄量

対照として健康婦人10名の血清鉄量を測定した。即ち現在健康で病院に勤務中の看護婦5名1~2回の経産で何等疾患なく家事に従事している婦人4名、外来で健康診断を受け何等異常を認めなかつた婦人1名に対し夫々午前中に月経間の中間期に採血した。測定値は第1表の如くであり、Behrendt H.<sup>(2)</sup>、金森<sup>(18)</sup>、棚村<sup>(38)</sup>等の報告にもある様に血清鉄量と赤血球数、血色値との間には相互的比例関係は認められなかつた。

第1表 健康婦人血清鉄

症例	年齢(才)	職業	血清鉄量(γ%)	赤血球数(万)	色素値(%)	色素係数
1	17	看護婦	96	389	68	0.89
2	17	看護婦	82	393	77	0.98
3	20	看護婦	78	413	82	1.00
4	20	看護婦	86	411	83	1.01
5	40	看護婦	76	390	74	0.94
6	21	主婦	100	370	86	1.16
7	25	主婦	66	392	70	0.89
8	28	主婦	132	378	75	1.01
9	38	主婦	66	400	80	1.00
10	42	主婦	90	389	76	1.00
平均			87.2	393	77	9.88
u <sup>2</sup>			377.06			
m			87.2 ± 13.8 (γ%)			

平均  $\bar{x}$ 、値不偏分散  $u^2$ 、自由度 N、分布 F とすれば母平均の信頼限界<sup>(26)(39)</sup>は信頼度 95% に於いて  $m = 87.2 \pm 13.8 \gamma \%$  となる。

この平均値は O-Phenanthrolin 法を用いた Heilmeyer<sup>(14)</sup> の 89.0 γ %, 本邦健康婦人血清鉄を測定した坂倉<sup>(35)</sup> 91.0 γ %, 福島<sup>(5)</sup> 91.22 γ %, 上ノ山

(40) 91.22  $\gamma$  %, 棚村<sup>(38)</sup> 89.1  $\gamma$  %, 後藤<sup>(7)</sup> 93.2  $\pm$  4.5  $\gamma$  %, 小川<sup>(30)</sup> 129.3  $\pm$  56.6  $\gamma$  %, 山口<sup>(45)</sup> 112  $\pm$  20.3  $\gamma$  % 等の報告に比し稍々低値を示した。

第 II 節 正常妊婦血清鉄量

妊娠各月において何等疾患を認めなかつた正常妊娠 166 名とその分娩直後 9 名及び産褥 5 日目におけるもの 10 名, 計 185 名の血清鉄を測定し第 2 表の如き結果を得た。

血清鉄量平均値幅を  $\alpha = 0.05$  にとり, 妊娠逐月の経過を图表に表わしたのが第 2 図であるが血清鉄の変動曲線は VI 月までは多少の低下の傾向にあるが, 尚非妊時の変動範囲に止り, VII 月以後は明らかに非妊時よりも減少し又月数の進行に伴い殆んど滑らかな曲線を以て下降し, X 月に至り最低となる事を知つた。尚分娩直後に於いては血清鉄値は更に低下し産褥 5 日目では稍上昇する傾向が見られ

た。私の正常妊娠に於ける血清鉄測定の成績では  $\alpha = 0.05$  において II 月では正常値より稍大なる値 91.2  $\pm$  19.6  $\gamma$  %, III 月では小なる値 78.6  $\pm$  8.9  $\gamma$  %, IV 月では III 月より大なる値 86.9  $\pm$  10.8  $\gamma$  %, V 月 80.0  $\pm$  10.7  $\gamma$  %, VI 月 79.3  $\pm$  11.1  $\gamma$  %, VII 月 60.4  $\pm$  10.3  $\gamma$  %, VIII 月 60.6  $\pm$  11.9  $\gamma$  %, IX 月 58.2  $\pm$  9.68  $\gamma$  %, X 月では妊娠各月に於いて最低値 56.0  $\pm$  11.6  $\gamma$  % であつた。

分娩直後のもの 47.5  $\pm$  11.2  $\gamma$  %, 産褥 5 日目 52.4  $\pm$  7.7  $\gamma$  % の各平均値を示した。

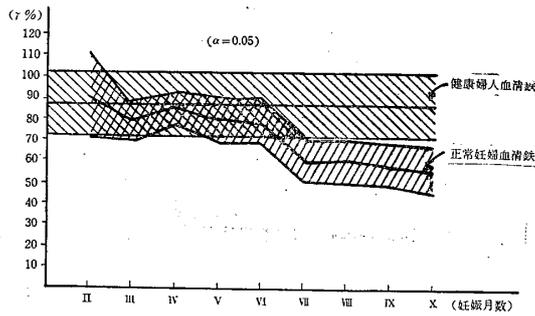
妊娠 II 月より X 月までの正常妊婦総数 166 名の平均血清鉄量は 72.3  $\gamma$  % で, 之は非妊娠時血清鉄平均値 87.2  $\gamma$  % より 14.9  $\gamma$  % の低値であり, 棚村<sup>(38)</sup>等の研究報告に大体一致する。

第 2 表 正常妊婦血清鉄量 ( $\gamma$  %)

例月		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	平均	不偏分散 信頼限界		
II	年令(才)	23	23	24	25	26	26	26	29	30	34													91.2	$u^2 = 754.17$ $\pm 19.6 \gamma$ %
	$\gamma$ %	74	106	68	108	104	84	114	112	98	44														
III	年令	18	21	22	23	25	26	27	27	28	28	28	29	29	30	30	31	33	36	37				78.6	$u^2 = 366.28$ $\pm 8.9 \gamma$ %
	$\gamma$ %	34	102	72	78	54	98	100	67	80	54	106	84	82	94	96	80	62	94	76	60				
IV	年令	22	22	23	24	24	24	24	26	27	27	27	28	29	29	32	33	33	34	37	41			86.9	$u^2 = 540.41$ $\pm 10.8 \gamma$ %
	$\gamma$ %	86	108	92	72	132	86	102	102	94	86	84	112	104	94	88	64	32	44	62	94				
V	年令	20	21	22	24	24	24	25	25	26	26	26	27	27	27	27	28	28	29	32	35			80.0	$u^2 = 522.52$ $\pm 10.7 \gamma$ %
	$\gamma$ %	92	62	32	74	104	108	72	78	124	94	98	70	66	74	52	46	80	72	104	98				
VI	年令	21	21	22	23	24	24	25	25	26	26	26	26	27	27	27	28	29	30	33	34			79.3	$u^2 = 558.69$ $\pm 11.1 \gamma$ %
	$\gamma$ %	54	52	72	74	74	102	84	126	86	94	74	72	72	80	42	86	46	104	62	130				
VII	年令	22	22	23	24	24	24	24	27	27	27	29	29	29	29	30	31	32	34	35	36			60.4	$u^2 = 488.25$ $\pm 10.3 \gamma$ %
	$\gamma$ %	32	64	78	82	38	78	30	60	66	40	52	94	74	32	52	62	74	102	72	26				
VIII	年令	18	22	22	22	24	25	25	26	26	27	28	28	28	28	28	28	29	31	32	35			60.6	$u^2 = 653.85$ $\pm 11.9 \gamma$ %
	$\gamma$ %	70	32	66	90	48	72	64	46	58	112	62	74	106	100	52	66	32	32	46	102				
IX	年令	21	21	22	23	24	24	24	24	24	25	26	27	29	29	30	31							58.2	$u^2 = 413.34$ $\pm 9.6 \gamma$ %
	$\gamma$ %	62	32	24	42	84	42	78	92	86	54	56	56	56	36	58	76								
X	年令	20	22	22	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	28	28	31	31	32	32	35			56.0	$u^2 = 617.26$ $\pm 11.6 \gamma$ %
	$\gamma$ %	32	64	24	122	88	40	92	62	70	56	22	56	54	34	42	58	74	52	46	32				
分娩直後	年令	22	22	24	24	26	27	30	30	32														47.5	$u^2 = 474.78$ $\pm 11.2 \gamma$ %
	$\gamma$ %	68	38	42	22	32	66	84	22	54															
産褥 5 日	年令	22	22	24	26	26	26	27	28	30	31													52.4	$u^2 = 474.78$ $\pm 7.7 \gamma$ %
	$\gamma$ %	52	34	64	32	46	58	62	48	86	42														

( $\alpha = 0.05$ )

第2図



第III節 異常妊婦血清鉄量

異常妊婦の血清鉄測定にあたり妊娠中毒症の分類は Greenhill<sup>(8)</sup> による American Comitte on Maternal Health (1947, 1955) の基準に従った。

即ち子癩前症は重症と軽症とに分類され所見は表の如くである。尚重症妊娠悪阻は高度の悪心、嘔吐を訴え悪阻剤を与えて治療を余儀なくされた患者群

であり、子宮外妊娠6例に就いては卵管妊娠の2例を除き他は卵管破裂であった。前置胎盤の2例は全前置胎盤であったが採血時には両者共出血少量であり、又双胎の1例は一卵性双胎であった。之等血清鉄測定に於いて血液は治療前又は手術前に採取したものを使用した。

異常妊婦計51例に於いて実験成績は次の第3表より第11表に示す如くである。

即ち子癩3名、子癩前症(重症, 軽症)各10名、重症妊娠悪阻8名、切迫流産8名、子宮外妊娠6名、胎状奇胎3名、前置胎盤2名、双胎1名でその各平均値は  $\alpha = 0.05$  において子癩  $52.0 \pm 24.2 \gamma \%$ 、子癩前症(重症)  $51.0 \pm 10.9 \gamma \%$ 、子癩前症(軽症)  $53.8 \pm 8.1 \gamma \%$ 、重症妊娠悪阻  $62.5 \pm 15.1 \gamma \%$ 、切迫流産  $49.7 \pm 16.4 \gamma \%$ 、子宮外妊娠  $57.6 \pm 16.6 \gamma \%$ 、胎状奇胎  $46.0 \pm 33.1 \gamma \%$ 、前置胎盤  $52.0 \gamma \%$ 、

第3表 子 癩

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数	所 見
石○	25	X	64	284	50	0.89	血圧 170~90 尿蛋白(強陽) 浮腫(強) 痙れん昏睡(+)
桜○	21	X	44	295	60	1.03	血圧 180~105 尿蛋白(強陽) 浮腫(強) 痙れん昏睡(+)
横○	33	IX	48	293	55	0.94	血圧 184~82 尿蛋白(強陽) 浮腫(中) 痙れん昏睡(+)
		$u^2$	97.0				
		$m$	$52.0 \pm 24.2$ ( $\gamma \%$ )				

第4表 子癩前症(重症)

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数	所 見
藤○	28	VIII	80	300	58	0.96	血圧 190~120 尿蛋白(強陽) 浮腫(中)
原○	31	VIII	64	279	60	1.11	血圧 198~120 尿蛋白(強陽) 浮腫(軽)
小○	28	VIII	48	382	70	0.92	血圧 190~120 尿蛋白(強陽) 浮腫(中)
斎○	35	IX	32	252	45	0.90	血圧 160~94 尿蛋白(陰) 浮腫(中)
長○川	25	X	34	361	86	1.19	血圧 190~124 尿蛋白(強陽) 浮腫(強)
山○	28	X	34	387	62	0.81	血圧 178~110 尿蛋白(強陽) 浮腫(強)
鶴○	23	X	56	344	58	8.85	血圧 150~110 尿蛋白(強陽) 浮腫(中)
日○	27	X	48	283	56	1.00	血圧 132~82 尿蛋白(陰) 浮腫(強)
高○	26	X	62	318	55	0.88	血圧 120~80 尿蛋白(強陽) 浮腫(強)
栗○	27	X	52	290	57	0.98	血圧 156~100 尿蛋白(強陽) 浮腫(中)
		$u^2$	234.88				
		$m$	$51.0 \pm 10.9$ ( $\gamma \%$ )				

第5表 子癩前症(軽症)

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数	所見
加○	28	VIII	66	326	60	0.93	血圧 150~90 尿蛋白(中陽) 浮腫(無)
青○	31	VIII	52	334	59	0.88	血圧 128~70 尿蛋白(陰) 浮腫(中)
広○	19	IX	44	324	80	1.25	血圧 135~80 尿蛋白(中陽) 浮腫(中)
渡○	25	IX	54	410	72	0.87	血圧 108~64 尿蛋白(陰) 浮腫(中)
田○	30	IX	34	385	75	0.98	血圧 140~70 尿蛋白(陰) 浮腫(軽)
吉○	31	IX	60	318	65	1.04	血圧 104~58 尿蛋白(陰) 浮腫(中)
星○	26	X	56	255	55	1.10	血圧 130~80 尿蛋白(中陽) 浮腫(軽)
石○	29	X	74	344	67	0.98	血圧 124~74 尿蛋白(陰) 浮腫(中)
田○	34	X	54	280	55	0.98	血圧 132~80 尿蛋白(軽陽) 浮腫(中)
千○	24	X	44	298	53	0.91	血圧 138~88 尿蛋白(中陽) 浮腫(中)
			u <sup>2</sup>	131.95			
			m	53.8±8.1 (r%)			

第6表 重症妊娠悪阻

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数
君○	28	II	44	331	65	0.98
人○	28	VI	94	276	50	0.92
森○	38	III	64	218	56	1.33
久○	31	III	84	286	55	0.98
花○	29	III	62	362	68	0.94
福○	27	IV	24	278	52	0.96
岡○	25	V	58	365	70	0.97
土○	25	V	60	356	65	0.92
			u <sup>2</sup>	322.42		
			m	62.5±15.1 (r%)		

第7表 切迫流産

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数
小○	25	II	52	332	58	0.87
竹○	33	II	64	278	53	0.98
中○	28	III	22	345	55	0.80
佐○	22	III	54	360	68	0.94
高○	25	III	22	363	57	0.79
森○	24	III	50	284	55	0.98
伊○	20	IV	64	311	60	0.96
小○	26	IV	70	305	58	0.96
			u <sup>2</sup>	311.36		
			m	49.7±16.4 (r%)		

第8表 子宮外妊娠

症例	年令	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数	所見
伊○	22	74	385	65	0.85	卵管流産
林○	32	74	318	60	0.96	卵管流産
鵜○	25	64	335	60	0.96	卵管破裂
石○	34	48	267	52	1.00	卵管破裂
山○	36	52	430	78	0.90	卵管破裂
森○	38	34	369	52	0.72	卵管破裂
		u <sup>2</sup>	251.87			
		m	57.6±16.6 (r%)			

第9表 胞状奇胎

症例	年令	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数
松○	26	44	217	50	1.19
石○	38	60	314	60	0.88
須○	41	34	278	52	0.96
		u <sup>2</sup>	172.00		
		m	46.0±33.1 (r%)		

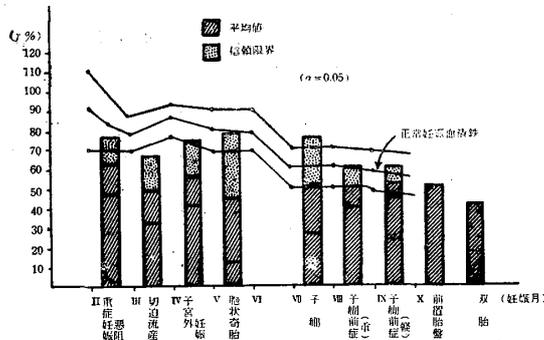
第10表 前置胎盤

症例	年令	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数
花○	31	VIII	60	307	56	0.93
伊○	26	IX	44	316	60	0.96
			平均	52 (r%)		

第11表 双胎

症例	年齢	妊娠月	血清鉄	赤血球	血色素	色素係数
石○	27	X	42	316	60	0.96

第3図



双胎 42γ% であった。

尚第2図及び第3図により正常妊娠IIカ月よりVIカ月間のものを同一群と見做せば、重症妊娠悪阻、切迫流産、子宮外妊娠、胎状奇胎等何れも正常妊娠平均値より低値を示し、又正常妊娠VIIIカ月よりXカ月間も殆んど平行状態にあるので同一群と見做し、子癇、子癇前症(重症、軽症)前置胎盤、双胎等平均値と比較すれば何れも正常妊娠血清鉄平均値より低値を認めた。

第IV節 経口的鉄負荷試験

第1項 投与方法

妊娠各月に於いて血清鉄量 70γ% 以下の低値を示した正常妊婦に対し、グルクロン酸第一鉄 1日 300mg 投与し、10日間計 3000mg 経口投与後の妊婦 13名、その中の4名には更に10日間追加投与し、その後の血清鉄量の変動を観察した。

又同様に血清鉄欠乏性妊婦に対しフマル酸鉄 1日 320mg 宛 10日間、計 3200mg 経口投与せるもの6名、その中の2名は更に10日間追加投与した。

上述に於ける血清鉄欠乏の妊婦 19名における実験成績は次の如くである。

第II項 投与前後の成績

第I目 グルクロン酸第一鉄投与例

貧血妊婦 13名は妊娠後半期のものであったが、妊娠VIカ月2名、VIIカ月1名、VIIIカ月4名、IXカ月3名、Xカ月3名の各10日間経口投与前後の血清鉄の変動は第12表の如くであり、その投与前値に対する鉄剤投与による血清鉄増加率は第4図の如く、妊娠VIカ月 65.1%、VIIカ月 73.3%、VIIIカ月 56.0%、IXカ月 91.6%、Xカ月 45.0% で妊娠IXカ月が最も高い血清鉄増加率を示した。

第12表 グルクロン酸第一鉄 1日 300mg 10日間経口投与

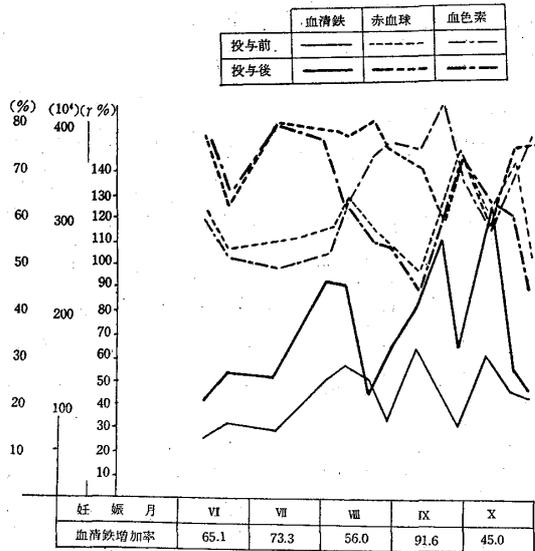
症例	年齢(才)	妊娠月	グルクロン酸第一鉄 3000mg	血清鉄量 (γ%)	赤血球数 (万)	血色素値 (%)	色素係数
水○	26	VI	投与前	26	214	60	0.96
			投与後	42	388	78	1.02
高○	25	VI	投与前	32	270	52	0.96
			投与後	54	315	65	1.04
加○	28	VII	投与前	30	276	50	0.92
			投与後	52	403	80	1.00
長○部	24	VIII	投与前	52	294	53	0.91
			投与後	94	388	80	1.05
大○	26	VIII	投与前	58	330	65	0.98
			投与後	92	315	78	1.25
川○	22	VIII	投与前	52	296	56	0.96
			投与後	44	369	82	1.13
山○	28	VIII	投与前	32	280	55	0.98
			投与後	64	385	75	0.98
西○	31	IX	投与前	66	246	46	0.95
			投与後	84	382	72	0.94
柴○	25	IX	投与前	46	321	63	0.98
			投与後	114	430	60	0.69
佐○	24	IX	投与前	32	382	74	0.97
			投与後	64	355	75	1.07
石○	23	X	投与前	64	285	64	1.03
			投与後	128	294	58	1.00
谷○	25	X	投与前	46	368	61	0.84
			投与後	58	452	76	1.08
和○	30	X	投与前	44	257	45	0.90
			投与後	48	399	77	0.98

又鉄投与後、赤血球数、血色素値は13例中各2例を除き凡べて上昇したが血清鉄量との間には第4図に示す如く相互的比例関係は認められなかつた。

妊娠VI、VIII、IXカ月においてグルクロン酸第一鉄を更に10日間 3000mg を経口追加投与を行つたにも拘らず、20日後の4例では第13表並びに第5図により10日後の血清鉄量に対し平均 8.6% の減少率を示し大体において反つて減少するものと思われる。

即ち鉄欠乏性妊婦においてグルクロン酸第一鉄

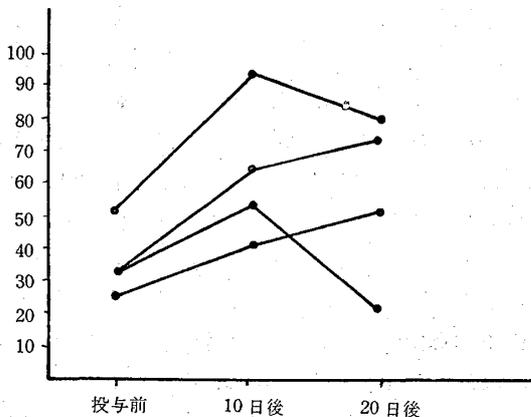
第 4 図



第 13 表 グルクロン酸第一鉄 1 日 300 mg 20 日間経口投与

症例	年令 (才)	妊娠月	グルクロン酸第一鉄投与	血清鉄量 (γ%)	赤血球数 (万)	血色素値 (%)	色素係数
水 ○	26	VI	10日後	42	388	78	1.02
			20日後	52	285	73	1.03
高 ○	25	VI	10日後	54	315	65	1.04
			20日後	22	287	65	1.16
長○部	24	VIII	10日後	94	388	80	1.05
			20日後	80	353	68	0.97
佐 ○	24	IX	10日後	64	355	75	1.07
			20日後	74	390	75	0.96

第 5 図



300 mg 服用後の 10 日間までは比較的高い血清鉄増加率を示したが、更に同量 10 日間の追加服用後では血清鉄量は第 5 図に示すように寧ろ減少傾向を示

すものであり、その詳しい機序について不明である。

第 II 目 フマル酸鉄投与例

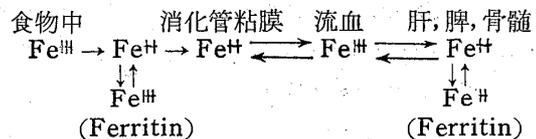
妊娠 VII, VIII, IX カ月の貧血妊婦におけるフマル酸鉄経口投与 10 日間後の血清鉄量は第 14 表による如く、妊娠 VII カ月 77.7%, VIII カ月 22.7%, IX カ月 88.4% の増加率を示し、グルクロン酸第一鉄投与例に於けると同様その増加率は妊娠 IX カ月で最高であった。更に 10 日間計 6400 mg を投与せる 2 例に於いては 10 日後の血清鉄値に対し、20 日後には反つて 7.2% の減少率を示した。

第 14 表 フマル酸鉄 1 日 320 mg 経口投与

症例	年令 (才)	妊娠月	フマル酸鉄投与前	血清鉄量 (γ%)	赤血球数 (万)	血色素値 (%)	色素係数
岡 ○	27	VII	投与前	32	368	70	0.97
			10日後	46	370	75	1.01
渡 ○	32	VII	投与前	34	265	50	0.96
			10日後	72	380	73	0.96
			20日後	68	286	65	1.16
川○元	28	VIII	投与前	42	291	68	1.00
			10日後	54	378	70	0.94
伊 ○	25	VIII	投与前	54	320	62	0.96
			10日後	46	326	78	1.21
合 ○	24	VIII	投与前	44	344	65	0.95
			10日後	68	345	76	1.11
			20日後	62	318	73	1.17
利○川	25	IX	投与前	52	320	63	0.98
			10日後	98	388	68	0.89

第 IV 章 総括並びに考案

血清鉄は Siderophilin 鉄とも云われ、食物中から主として 3 価鉄の形で摂取された鉄は、胃及び十二指腸上部粘膜より 2 価鉄となつて吸収され、ここで吸収された鉄は血中にて更に 3 価鉄となり、β-globulin と結合して肝、脾、骨髓等の貯蔵所へ輸入され Ferritin となる。消化管粘膜においても Ferritin が形成せられ、流血中の血清鉄はこれらの Ferritin によつて平衡関係を保たれている事は S. Granick<sup>(9)(10)</sup>, 古武<sup>(19)</sup>, 島田<sup>(23)</sup>等により報告されている。



血清鉄を減少せしめる原因として Heilmeyer<sup>(14)</sup>, Moor (1937) 及び後藤<sup>(7)</sup>等は、造血臓器の機能亢進及び網内系細胞における鉄の需用の増大、又は失血及び腸管よりの吸収障害であると指摘している。Romanoff (1949), Cartwright and Wintrobe (1949) 等は日差変動の関係より副腎皮質ホルモン分泌増加の影響に関係あると推察した。妊娠時貧血の原因に関しては母体の水血症及び胎盤並びに胎児の赤血球破壊による Fe 要求量の増加が考えられる。C. M. Coons<sup>(4)</sup>(1932) は胎児において鉄は妊娠 IV カ月頃より沈着し、VIII カ月までは 100 mg 以下であり、IX ~ X カ月には 3000 mg 以上の鉄が児肝内に貯蔵されていると云うが、実際胎児骨髄及び其の他の造血器の機能開始は VI カ月頃より始まるものである。

金森<sup>(18)</sup>は全血につき家兎胎児の妊娠経過に伴い血液鉄の増加するに反し、母体家兎血液鉄は漸減する傾向を挙げ、前田、山内<sup>(27)</sup>も動物実験において家兎胎児肝は成熟家兎の約 3 倍の鉄を含有すると述べているが、胎児が如何に多量に貯蔵量を必要とするかが窺われる。

かくの如く妊婦は絶えず胎児に Fe を吸収され Fe の補給なき場合は貯蔵鉄量の低下と共に血色素合成にも大きな支障を来し、鉄欠乏性貧血を起すことが考えられる。

本実験による II カ月より X カ月までの 166 名の正常妊婦血清鉄量は推計学的に  $\alpha = 0.05$  において、II カ月より VI カ月までは非妊婦と大差を認めなかつたが、VII, VIII, IX, X カ月では有意の減少を示し、X カ月では妊娠全期を通じ最低値となり、妊娠後半期の血清鉄欠乏が明らかにされた。

之は母体から胎児への循環系即ち胎盤の形成期たる妊娠 III ~ III カ月では Fe は絨毛の生物学的特異性によつて吸収が行われ、従つてその移行程は緩慢であるが、一旦胎盤が形成されると移行吸収能の上昇と共に、Fe 要求量は増大し、特に VI, VII カ月においては、胎児の造血器の機能開始の月であり、胎児側の急激なる Fe 要求に対する合目的性の母体血清鉄減少がおこると見られる。

胎盤娩出直後時に見られる低値は分娩時の出血による鉄放出であり、Jack A. Pritghard<sup>(32)</sup> (1959) は 14 gm/100 ml のヘモグロビン量を有する血液 100 ml の損失は鉄 50 mg の損失であると云っているが、之を血清鉄量に換算するに非常に大量な鉄量と考えられる。産褥にいたり血清鉄の僅かな上昇を

見るは、やがて正常状態への回復過程と推察される。

Granick<sup>(9)</sup>, 島田<sup>(33)</sup>, 吉川<sup>(43)</sup>, 石橋<sup>(16)</sup>等により述べられている如く血清鉄は 3 価鉄と鉄結合蛋白との結合で、この蛋白質は電気泳動上  $\beta$ -globulin に属し、pH 6.2 以上で結合し、pH 5.0 以下では分離する。

又正常成人ではこの血清蛋白は凡そ 350  $\gamma$  % の鉄を結合し得る能力を有しているが、実際に血清鉄と結合しているのは結合能の  $\frac{1}{3}$  の 100  $\gamma$  % 前後であつて、通常その潜在性結合能は  $\frac{2}{3}$  の余力を有していると云う。私の実験において、子癩、子癩前症(重症、軽症)は何れもその血清鉄平均値が VIII, IX, X カ月正常妊婦血清鉄値に対し僅かに低値を示したが、之は当教室鈴木<sup>(37)</sup>によつても確認されている如く、妊娠及び中毒時における血清蛋白像 G/A 変動に伴う  $\beta$ -globulin の減少と関係あるものと推察される。

重症妊娠悪阻の血清鉄低下の傾向は高度の悪心、嘔吐等の為、摂取する食餌量の減少に伴い、消化管よりの鉄吸収低下を来し、貯蔵鉄の減少を来す為によるものであろう。又切迫流産の場合、血清鉄は有意の減少を示したが之は既に述べた性腺ステロイドの影響により恐らく鉄不足による流産因子の存在が考えられる。

卵管流産の 2 例は殆んど正常妊娠血清鉄範囲内にあり、卵管破裂、胎状奇胎、前置胎盤の比較的的低値は出血による鉄損失の結果と思われ、一卵性双胎 1 例の低値は胎児への鉄沈着の増大による母体内鉄欠乏状態と推察される。

鉄が貧血に有効であることは古代ギリシャより認められているが、Heilmeyer<sup>(14)</sup>は鉄剤投与後赤血球数、血色素量の回復にやや遅れて血清鉄が正常に復すと述べ、河野<sup>(20)</sup>は鉄剤投与後貧血の回復に先んじて血清鉄の上昇を来すと云う。

又 Moore (1937), 坂倉<sup>(35)</sup>等は貧血の回復と血清上昇は略平行すると述べている。尚三浦<sup>(25)</sup>は貧血の治療として大量を用いれば、血清鉄は貧血の回復に先んじて増加し少量を用いれば貧血の回復に遅れて増加すると報告した。

P. F. Hahn<sup>(12)</sup>によれば放射性鉄により妊娠 15 週以内は鉄吸収速度は遅いが、25 週以後は最も良い吸収能力を有し、胎児への吸収は母体よりも平均 10% 以上吸収され、大量よりも少量の方が吸収率の良い事を述べている。Balfour, P. F. Hahn<sup>(3)</sup>(1942) 等は同様に放射性鉄を用い、非妊婦と妊婦は 2:10 の

割合を以て妊婦の鉄吸収の良いことを説明し、C. M. Coons<sup>(4)</sup>によれば妊娠各月において1日 9.69 mg から 19.45 mg 投与し、0.88 mg から 6.97 mg 利用され1日 15 mg 投与時において最も良い吸収率を示した。西原<sup>(28)</sup>は鉄吸収曲線下降の途中で 0.01 g の少量の還元鉄投与を行い、血清鉄の上血しないことから 0.01 g にても腸粘膜において Ferritin に飽和されるであろうと述べている。又 P. F. Hahn<sup>(13)</sup> (1954) はアイソトープを用いて第二鉄よりも第一鉄の方が吸収率の良いことを立証し、S. Ventura and Klopper<sup>(41)</sup>は妊娠末期における鉄結合能の増加を報告している。

尚 Jack A. Pritghard<sup>(32)</sup>によれば静脈内鉄投与は副作用が大であり、妊婦の鉄必要量が筋注された時、その効果は経口的投与に比し大でなかつたと云う。

妊娠後半期VI, VII, VIII, IX, Xカ月の鉄欠乏性妊婦に対しグルクロン酸第一鉄 10 日間計 3000 mg 経口投与後の実験成績では、その血清鉄値は投与前値に対し、VII 月 73.3% と IX 月 91.6% とが最も高い増加率を示し、フマル酸鉄 10 日間計 3200 mg 投与した場合も、VII 月 77.7%, IX 月 88.4% と VII, IX 月が高い増加率をもつた。中尾<sup>(29)</sup>は放射性鉄を用いて鉄結合能力以上に大量の鉄が与えられると網内系細胞に極めて多く摂取されると云い、西原<sup>(28)</sup>は鉄投与後、血清鉄下降時に於いて更に投与回数を重ねても血清鉄は上昇しないと云う。

又河野<sup>(20)</sup>は 27 日間 1 日 500 mg の経口投与で 9 日目に血清鉄最高値を示し、それよりは様々の変化をもつて低下し、やがて平衡状態に達する傾向を發表している。

私の実験においてもグルクロン酸第一鉄 10 日間投与後、更に同量 10 日間の追加投与の場合 10 日後の血清鉄値に対し 20 日後の血清鉄値は 8.7% の減少率を見せ、フマル酸鉄における追加投与の僅少例にも同様に 7.1% の減少があつた。

即ち私の研究における正常妊婦血清鉄量は妊娠各月中 X 月において最低であつたが、鉄欠乏性妊婦における鉄結合能は妊娠後半期特に VII, IX 月が最も大であろうと推察される。

## 第 V 章 結 論

当教室において非妊婦及び妊婦 265 人に対し O-Phenanthrolin 法に基き血清鉄量の変動について観察した。即ち健康非妊婦 10 名を対照として正常

妊婦 II 月より X 月まで 166 名、正常妊婦の中分娩直後のもの 9 名、産褥 5 日間 10 名、異常妊婦 51 名、経口的鉄負荷試験を施行せるもの 19 名で結果は次の如くである。

1. 正常妊婦血清鉄量は II 月では非妊婦血清鉄平均値よりもやや高い値を示し、それより VI 月までは多少の低下の傾向をとり、VII 月より急激に低下し、以後 X 月までゆるやかに下降し、X 月に至り最低値を示し、分娩直後には之より更に低値を呈し、産褥 5 日目にはやや上昇する傾向が見られた。

2. これを推計学的に見れば妊娠 II 月より VI 月までの血清鉄値は非妊婦血清鉄値に対し、有意の減少は認められなかつた。併し VII, VIII, IX, X 月並びに分娩直後、産褥 5 日目の各血清鉄値は明らかに有意の減少を認めた。

3. 重症妊娠悪阻、切迫流産、子宮外妊娠、胎状奇胎の各血清鉄値は正常妊娠前半期群血清鉄と比較し、又子癇、子癇前症(重症、軽症)、前置胎盤、双胎の各血清鉄値は正常妊娠後半期群血清鉄と比較し、推計学的には切迫流産を除き有意の差は認められなかつたが、その各平均値は何れも正常妊婦血清平均値よりも低値を示した。

4. 貧血妊婦に対するグルクロン酸第一鉄の経口的負荷試験では、10 日間計 3000 mg 投与前後の比較において、血清鉄量、赤血球数、血色素値等略上昇し、妊娠時貧血は鉄欠乏性貧血であるとの説に一致する結果を得た。

5. グルクロン酸第一鉄 10 日間連続投与後、更に 10 日間同量追加投与した場合の血清鉄値は 10 日間だけ投与後のそれに対しやや低下する傾向が見られた。

6. グルクロン酸第一鉄 3000 mg 投与後、妊娠 IX 月において鉄利用率が最も高く、この傾向はフマル酸鉄 320 mg 経口投与後における成績でも同様であつた。

7. 以上、妊婦は一般に血清鉄減少の傾向を認め特に妊娠後半期に、更に異常妊娠においてはこの傾向が目立つてくる。これに対して鉄剤の経口投与は有効であり、投与時期については注意すべきことを知つた。

擧筆するに当り、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師御園生雄三教授に衷心より感謝の意を捧げると共に、本研究に常時細部にわたり御援助、御協力をいただいた戸沢澄講師並びに田窪泰昌博士に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 赤水: 米子医学, 5, 90, 1954.
- 2) Behrendt, H.: 中尾, 赤血球の化学より引用。
- 3) Balfour, W. M., Hahn, P. F.: J. Exp. Med., 76, 15, 1942.
- 4) Coons, C. M.: J. Biol. Chem., 97, 215, 1932.
- 5) 福島: 臨床の進歩, 2, 97, 1949.
- 6) 藤井: 生化学実験法。
- 7) 後藤: 内科宝函, 3, 444, 1956.
- 8) Greenhill: Princip. and Pract. of Obstetr. 318, 1947 Obstetrics 377, 1956.
- 9) Granick, S.: Chem. Rev., 38, 379, 1946.
- 10) Granick, S.: J. Biol. Chem., 164, 737, 1946.
- 11) Granick, S.: Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 296, 1947.
- 12) Hahn, P. F.: Amer. J. Obstr. and Gynec. 61, 477, 1951.
- 13) Hahn, P. F.: Amer. J. Pysiol., 143, 191, 1954.
- 14) Heilmeyer u. Plötner: Das Serumeisen u. die Eisenmangelkrht G fischer in Jena 1937.
- 15) 岩切: 日本温泉気候学誌, 21, 68, 1957.
- 16) 石橋: 医学と生物学, 44, 104, 1957.
- 17) 飯島: 生化学, 26, 309, 1954.
- 18) 金森: 名古屋医学, 51, 754, 1940.
- 19) 古武: 和歌山医学, 2, 71, 1951.
- 20) 河野: 十全会誌, 47, 1906, 1942.
- 21) 小宮: 臨床血液学。
- 22) 栗原: 生化学, 26, 311, 1954.
- 23) Lund, C. J.: J. Obstetr. Gynec. 62, 947, 1951.
- 24) 三方: 総合臨床, 1, 842, 1952.
- 25) 三浦: 日血誌, 11, 49, 1948.
- 26) 宮: 推計学応用の実際。
- 27) 前田・山内: 長崎医学, 12, 1159, 1934.
- 28) 西原: 国立栄養研究所報告, 1956.
- 29) 中尾: 日血誌, 14, 269, 1951.
- 30) 小川: 日本産婦, 11, 1949, 1959.
- 31) 奥野・安井: 日血誌, 15, 252, 1952.
- 32) Pritghard, J. A.: Amer. J. Obstr. and Gynec. 77, 74, 1959.
- 33) 島田: 総合医学, 10, 112, 1953.
- 34) 志田: 日本産婦, 37, 589, 1942.
- 35) 坂倉: 東京医学, 54, 225, 1960.
- 36) 篠原: 日本産婦, 9, 437, 1957.
- 37) 鈴木: 千葉医会誌, 34, 515, 1958.
- 38) 棚村: 名古屋医学, 73, 655, 1957.
- 39) 鳥居: 推計学。
- 40) 上ノ山・石上: 日血誌, 11, 79, 1948.
- 41) Ventura, S. & Klopper, A.: J. Obstr. Gynec. Brit. Emp. 58, 173, 1951.
- 42) 柳沢文憲: 総合医学, 12, 452, 1955.
- 43) 吉川・紺野: 総合医学, 10, 415, 1953.
- 44) 柳沢文正: 光電比色計の実際。
- 45) 山口: 千葉医会誌, 35, 1313, 1959.