

鉄欠乏性貧血の妊娠ラットにおける 母仔の鉄代謝に関する研究

東京大学医学部附属病院(分院)産婦人科(指導教官:小林 隆教授, 古谷 博助教授)

大学院学生 二 階 堂 賛

概要 新生児の鉄代謝に関する研究は従来余り多くない。新生児期は胎児期の子宮内低酸素環境から出生後、新しい環境に順応するため動揺しながら一定の鉄平衡に達する。従つて、その鉄需要はむしろ減少するといわれている。私は新生児の鉄代謝が母体のそれに如何なる影響をうけるか検討し、新生児の胃、腸管における鉄吸収と乳汁中への鉄移行機序をしらべた。即ち、特製の鉄欠乏食、鉄添加食および市販の標準固型食餌などでウィスター系非妊娠または妊娠中期ラットを飼育して放射性鉄 ^{59}Fe を用い実験を行い次の成績を得た。

1) 鉄欠乏食で飼育した非妊娠ラットは鉄欠乏性貧血を示し、鉄添加食飼育では鉄充足状態となり、標準固型食飼育のものはこれらの中間の状態を示した。

2) 鉄欠乏食飼育群の産後の鉄飽和度は非妊娠時のそれより著しく低く、産後3日から7日の血色素量の回復は最も遅い。鉄添加食飼育群に比し著しい鉄需要を示唆した。また、鉄添加食飼育群の産後の鉄飽和度は他の2群に比し有意に鉄充足状態を示した。

3) 母体の鉄欠乏または充足は新生仔に大きな影響を与える。即ち、鉄欠乏食で飼育した母ラットの新生仔は生後3日で肝及び脾臓の組織鉄量が極少量となり経日的に減少する。一方、鉄添加食群の新生仔は生後3日の肝及び脾臓の組織鉄量は著しく多量であつたが、その後経日的に減少し生後7日では鉄欠乏の仔の生後3日の値に相当した。

4) 新生仔の胃、腸管からの鉄吸収率は生後7日までに60～70%の高率を示した。鉄添加食飼育群の新生仔の鉄吸収率は低い。新生仔においても鉄吸収に調節機構が存在することが示唆された。

5) 乳汁への鉄移行は鉄添加食飼育群で大量であり、母体の鉄飽和度によつて移行量に差異がある。

緒 言

新生児の消化吸収能力は未だ未熟であつて、乳汁の消化吸収が順調になるまでには生後数日間を要するといわれている。いわんや新生児の鉄吸収は胎児期における母体および胎児を一体としてみた特異的な鉄代謝の状態がつよく反映しており、これを看過しては論じられず、また、哺乳に際し乳汁中への鉄移行量と密接に関係があり、成人における鉄吸収機序と異なつた特殊性があるのは当然考えられるところであるが、この問題についてはあまり検討がなされていない。

そこで、私は新生児期における鉄代謝を知る目的で、(1) 母乳中への鉄移行、とくに正常、鉄欠乏又は過剰などの各条件下における妊娠ラットの分娩後、乳汁への鉄移行量を比較し、(2) 各条件下の新生仔の鉄代謝を検討すると共に、胎児期の鉄代謝が新生児のそれにいかに影響を与えるか、および新生児の胃、腸管における鉄吸収の調

節機構の存在の可能性などを実験的に検討した。

実験材料ならびに実験方法

1. 実験動物

体重 250 g 前後のウィスター系妊娠後半期ラットを用い、標準固型食飼育群、鉄欠乏食飼育群、鉄添加(過剰)食飼育群に分けた。新生仔は各条件下において出生し、哺育されたものである。

2. 実験方法

1) 飼育

正常、鉄欠乏又は過剰などの条件づけは、表1の如く市販の標準固型飼育食の他に、鉄量を変えて鉄欠乏飼育食又は鉄添加飼育食を試作し(Kaufmann et al. 1966)、非妊娠ラットでは2～3週間、妊娠ラットでは妊娠中期より分娩後の実験日迄引き続き飼育した。

2) 実験材料の採取

a) 出産後3, 5, 7日目の母ラットに ^{59}Fe (tracer dose) を腹腔内に投与し、24時間後へ

表1 ラットの飼料組成 (100 g 中)

	鉄欠乏食		標準食	鉄添加食
カゼイン	22.0	蛋白質	24.0	24.0
澱粉	63.6	糖質	56.0	56.0
セルロース	5.0	脂肪	3.5	3.5
大豆油	4.0			
ミネラル	5.0			
ビタミン類	0.4			
化学定量分析鉄量	mg 1.20		mg 13.61	mg 196.92

パリン処理した注射器で母仔に心穿刺を行ない、血液を採取すると共に汚血致死させた。

b) 解剖により母ラットの肝臓、脾臓及び腎臓をとり出し、秤量し、磨碎して、その 0.5～1 g を試料とした。母ラットの両側大腿骨（骨髄を含む）はこれを秤量後磨碎した。新生仔はすべて EDTA 液及び生食水で洗滌後、全仔を解剖、各臓器毎に集拾して秤量、磨碎し試料とした。

3) 吸収実験

母ラットの飼育は1)に示した如く行ない、13仔以上出産し哺育した新生仔につき、出産直後その1新生仔の血色素量を測定した。生後4, 7, 15, 20日にそれぞれ3仔あて無差別にとり出し、1時間絶食させた後、15%人工ミルク中に ^{59}Fe （クエン酸第1鉄）を混入したものを正確に0.02 ml（生後4, 7日）～0.04ml（生後15, 20日）を細いビニール管を通じて摂取させた。24時間後心穿刺により汚血致死させ各臓器の放射活性を測定した。

4) 血液の諸検査

血色素測定法はシアノメトヘモグロビン法により行ない、網状赤血球数は Brecher 法、ヘマトクリットの測定は毛細管法によつた。

血清鉄定量及び不飽和鉄結合能の測定はバソフエナントロリン法に準じた市販の臨床用キット“Fe-test wako”（和光純薬）を使用した。

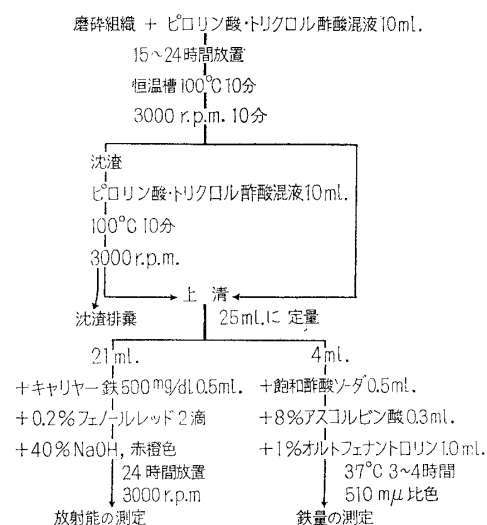
5) 組織（非ヘミン）鉄抽出法

Brückman & Zondek 加温ピロリン酸法に準じた（図1）。

6) 組織（非ヘミン）鉄定量

37°C 3時間～数時間放置し充分に発色させた

図1 組織非ヘミン鉄量及び非ヘミン鉄放射活性



後、ボッシュロム回析格子型光電比色計（波長 $510\text{m}\mu$ ）で測定した。但し、大腿骨の磨碎抽出液は pH 4 前後では著しいカルシウム塩の沈澱を生じたので pH 1.0 に調整した。

7) 組織（非ヘミン）鉄放射活性の測定

well type scintillation counter（神戸工業 Model SA 1,000 C）で5分間測定し、count per minute (cpm) を算出した。

新生仔は、これらを解剖して肝臓、脾臓および腎臓の放射活性をもとめ次いで全体をホモゲナイズし、その一部を秤量して測定し、全身に移行した放射活性を求めた。

3. 器具及び試薬

1) 鉄定量に使用するガラス器具は硬質で鉄溶出の少ないものを選び、すべて除鉄操作を行ない、試薬は特級品を使用した。

4. Radioactive tracer: ^{59}Fe

放射性クエン酸第1鉄溶液（原液）は $22.9\mu\text{C}/\text{ml}$ の放射能、鉄量は tracer dosis ($2.40\sim 2.48\text{mcg}/\text{ml}$ Dainabot RI. Lab.) である。この 0.2 ml を授乳ラットの腹腔内に注入した。注入時の放射活性は $2 \times 10^5\text{ cpm}$ であつた。

新生仔の吸収実験には原液 0.48ml と15% コナミルク（ソフトカード 明治）4 ml（鉄量 $36\mu\text{g}$ ）とを混合した。

実験成績

1. 非妊娠ラットの血液所見及び組織鉄量.

1) 血色素量, 赤血球数, ヘマトクリット, 網状赤血球数

a) 血色素量: 鉄欠乏食飼育群は他群に比し低値であり, 他の2群に対し有意差 ($P < 0.05$) を認めた.

b) 赤血球数: 鉄欠乏食飼育群では他群に比し最も低かつたが3群間の有意差はない.

c) ヘマトクリット: 鉄欠乏食飼育群は41.9±3.4%で最も低く, 鉄添加食飼育群48.8±4.6%との間に著しい有意差 ($P < 0.01$) を示した. 標準食飼育群との間は無意味でなかつた.

d) 網状赤血球数: 鉄欠乏食飼育群は平均36%

表2 非妊娠及び産後ラットの血液所見

		例数	血清鉄 ($\mu\text{g/dl}$)	不飽和鉄 結合能 ($\mu\text{g/dl}$)	鉄飽和率 (%)	赤血球数 ($\times 10^4$)	血色素量 (g/dl)	ヘマトク リット (%)	網赤 血球数 (%)	血清総 蛋白 (g/dl)
鉄欠乏食群	非妊娠	13	203±21	425±82	32.7±4.0	653±148	14.0±1.6	41.9±3.4	39±51	7.4±0.8
	産後3日	3	218±25	455±31	32.3±1.1	542±81	11.5±2.2	36.7±4.8	67±23	7.1±0.8
	5日	3	183±23	555±159	26.0±6.5	617±36	12.1±0.2	36.1±0.2	64±6	6.2±0.5
	7日	4	148±37	434±48	25.4±6.3	607±37	12.1±1.3	37.3±3.0	51±16	7.2±0.5
標準食群	非妊娠	6	260±18	401±136	41.0±8.9	717±96	15.9±0.9	46.3±4.5	18±8	7.6±0.9
	産後3日	5	138±43	632±73	18.0±5.6	526±27	11.8±1.0	33.9±2.4	56±16	7.1±0.4
	5日	3	187±109	503±208	28.1±18.0	639±20	12.7±0.4	41.3±1.8	29±7	6.8±0.4
	7日	6	154±36	645±112	19.7±5.7	611±37	12.7±0.6	40.0±2.0	56±20	7.2±0.4
鉄添加食群	非妊娠	11	340±42	317±101	52.1±8.9	692±72	15.7±1.2	48.8±4.6	9±6	8.1±1.0
	産後3日	3	353±107	376±128	48.8±16.1	605±68	12.9±1.5	41.1±3.4	42±6	7.9±0.6
	5日	3	338±81	325±151	53.1±19.2	616±38	13.9±0.5	44.0±4.2	34±7	7.1±0.6
	7日	3	310±94	425±98	42.7±12.8	627±27	15.0±1.8	45.3±2.4	22±3	7.6±0.2

表 3

		例数	非妊娠及び産後ラットの組織鉄量 (μg/g)					産後ラットの比放射能				
			肝臓	脾臓	大腿骨	腎臓	乳腺	肝臓	脾臓	大腿骨	腎臓	乳腺
鉄欠乏食群	非妊娠	11	64 ±21.2	153 ±68.2	13± 6.5	33± 4.9						
	産後 3日	3	64 ±23.8	120 ±40.9	11± 1.5	29± 3.4	53± 0.1	20.6 ± 3.4	16.7 ± 1.0	27.2 ± 5.2	19.4 ± 7.2	6.4 ± 0.0
	5日	3	67 ±13.4	189 ±44.8	17± 0.6	30± 0.0	34± 9.2	22.8 ± 0.0	15.6 ± 2.9	53.3 ± 4.4	17.8 ± 5.1	6.3 ± 0.2
	7日	4	71 ±18.9	154 ±23.1	14± 4.3	24± 4.6	36± 3.8	28.0 ± 4.6	14.8 ± 2.8	76.6 ±18.7	28.3 ± 2.8	7.9 ± 0.5
標準食群	非妊娠	5	90 ±15.5	626 ±280.9	18± 2.1	39± 2.8						
	産後 3日	5	57 ±15.3	279 ±88.6	7± 0.7	35± 5.5	42± 6.1	25.3 ± 5.5	6.8 ± 1.5	13.5 ± 3.5	9.1 ± 1.4	6.8 ± 2.0
	5日	3	72 ± 5.0	163 ±33.7	13± 2.2	43± 6.7	34± 7.6	24.6 ± 6.7	10.4 ± 0.7	38.4 ± 7.7	6.2 ± 1.1	8.4 ± 1.7
	7日	6	70 ±29.2	190 ±35.7	8± 0.0	38± 1.2	32± 1.5	12.8 ± 1.2	6.0 ± 0.5	19.2 ± 0.3	9.3 ± 1.4	9.0 ± 1.4
鉄添加食群	非妊娠	11	178 ±24.9	976 ±19.9	9± 1.6	65±15.9						
	産後 3日	3	107 ±21.1	624 ±440.5	7± 2.4	52± 0.9	41± 2.1	7.1 ± 0.9	3.8 ± 0.5	12.8 ± 1.9	5.4 ± 0.4	6.9 ± 0.1
	5日	3	98 ± 1.9	584 ±37.2	17± 2.8	46± 0.4	50± 3.1	10.5 ± 0.4	4.1 ± 0.3	61.7 ±11.9	7.3 ± 0.4	7.6 ± 0.4
	7日	4	105 ± 2.8	480 ±77.3	11± 2.4	47± 1.4	44± 0.9	9.4 ± 1.4	3.0 ± 1.2	22.6 ± 6.9	8.2 ± 1.0	7.6 ± 0.0

で最大値を示し、ついで標準食、鉄添加食飼育群の順に減少した(表2)。

2) 血清鉄, 不飽和鉄結合能

a) 血清鉄量: 3群間にいずれも著しい差($P < 0.05$)があり鉄欠乏食飼育群は最も低く、鉄添加食飼育群は他群に比し高値を示した。

b) 不飽和鉄結合能は鉄欠乏食飼育群に最も高く、鉄添加食飼育群では最も低かつた($P < 0.01$)(表2)。

3) 組織鉄量

a) 肝臓: 鉄欠乏食飼育群は他群に比し最も少く、鉄添加食飼育群の約 $\frac{1}{3}$ 量であつた($P < 0.05$)。

b) 脾臓: 各群間の差は肝臓と同じ傾向を示したが、極めて多量で、鉄欠乏食飼育群では肝臓の約2倍量であり、鉄添加食飼育群は約5倍であつた。

c) 大腿骨: 鉄欠乏食飼育群に鉄量が多くみとめられている。

d) 腎臓: 鉄欠乏食、標準食飼育群は共に低く、鉄添加食飼育群に多くみとめられ、鉄欠乏食飼育群は他の2群に対して有意差があつた($P < 0.05$)(表3)。

以上のように、非妊娠ラットでは、私の行なつた鉄添加及び鉄欠乏飼育によつてそれぞれ著しい差を認めることができた。即ち、鉄添加食飼育群は鉄充足の状態に、鉄欠乏食飼育群は鉄欠乏による貧血傾向を示し、標準食飼育群は2群の中間の鉄飽和度を示した。従つて、本実験の食餌による条件づけを妊娠および産後ラットに用いることにした。また、非妊娠ラットの成績を対照として産後ラットの場合と比較した。

2. 産後ラットの血液所見

1) 血色素量, 赤血球数, ヘマトクリット, 網状赤血球数

a) 血色素量: 非妊娠時に比し各群とも低下し($P < 0.05$)産後3日目は最も低く以後漸増する。その増加量は鉄欠乏食飼育群は1.4g/dl、標準食飼育群は1.8g/dl、鉄添加食飼育群は2.9g/dlであり、鉄欠乏食飼育群の回復は他の2群に比し遅いことがわかつた。また、鉄欠乏食飼育群

は標準食飼育群に比し低下傾向を示し、鉄添加食飼育群では高い傾向をみとめた。

b) 赤血球数: 産後3, 5, 7日目の各群は非妊娠ラットよりいずれも減少した。各群とも産後3日目は最も少く以後漸増する。鉄添加食飼育群は他群に比し増加傾向を示した。

c) ヘマトクリット: 血色素量, 赤血球数とほぼ同じ傾向を示した。

d) 網状赤血球数: 非妊娠時に比し各群とも増加し($P < 0.01$)、産後3日目が最も多く以後漸減する。とくに鉄欠乏食飼育群は他群に比し著しく多くみとめられ($P < 0.05$)、鉄添加食群では少ない($P < 0.05$)(表2)。

2) 血清鉄, 不飽和鉄結合能

a) 血清鉄量: 鉄添加食飼育群では非妊娠時と有意差はないが、鉄欠乏食及び標準食飼育群では著しく低下する。

b) 不飽和結合能: 鉄添加食飼育群でいずれも減少し、鉄欠乏食飼育群では増加したが、標準食飼育群では鉄欠乏食飼育群と等しいか又は著しく増加した(表2)。

3) 組織鉄量, 組織比放射能

a) 肝臓: 組織鉄量をみると鉄欠乏食飼育群では、いずれの時期においても鉄添加食群より低値を示し、非妊娠時とほぼ同じであつた。標準食飼育群は非妊娠時より有意に低値を示し鉄欠乏食飼育群の値に等しい($P < 0.01$)。

鉄添加食飼育群は産後の経過とともに増減せずほぼ一定量を示し、非妊娠時の約 $\frac{1}{2}$ 量であつた。各群とも、産後3~7日間での経日的組織鉄量の増減はあまり著しくはない。組織比放射能は、鉄欠乏食飼育群では増加し、鉄添加食飼育群の約3倍の値を示し、産後7日においても鉄のとり込みは旺盛であり、一方鉄添加食飼育群は全体に低い値を示し、鉄が満されていることが示唆された。

b) 脾臓: 組織鉄についてみると鉄欠乏食飼育群では産後3日の値は標準食飼育群より減少($P < 0.05$)したが、産後5~7日目には標準食飼育群の値が減少してほぼ同じ量となつた。しかし、非妊娠時と有意差はなかつた。また、鉄添加食飼

育群では他群より増加しているにも拘らず、非妊娠時の約 $1/2$ 量であつた ($P < 0.05$), 組織比放射能は鉄欠乏食飼育群ではいずれの日数でも各群に比し有意に増加し、一方鉄添加食飼育群では減少していた。

c) 大腿骨：組織鉄量は各群共に産後5日目に最も増加した。鉄欠乏食飼育群ではいずれの日数においても標準食飼育群よりも多量にみとめられた。組織比放射能は鉄欠乏食飼育群では産後漸増するが、鉄添加食飼育群は産後5日目で最大となり7日目には下降した (表3)。

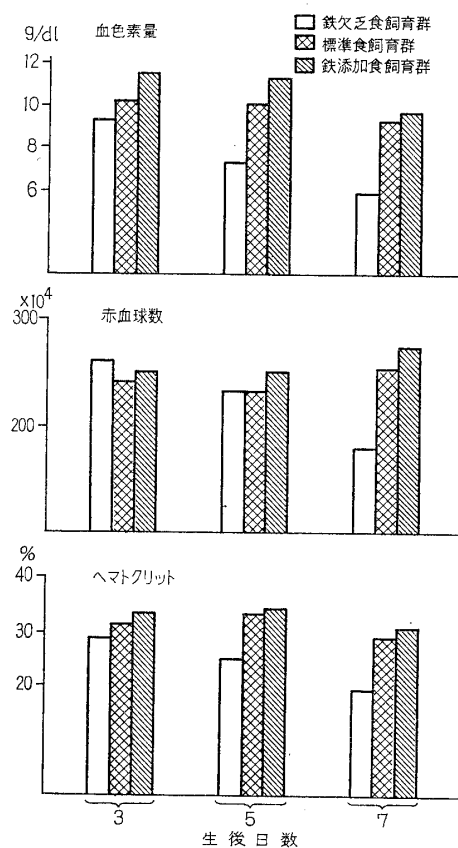
以上から、標準固型食で飼育した産後のラットは非妊娠時とは異なり妊娠及び出産による鉄の損失のために鉄欠乏状態を示し、鉄欠乏食飼育のそれは更に著しい鉄欠乏性貧血を示した。

3. 新生仔の血液所見

血色素量、赤血球数及びヘマトクリット値は共に鉄欠乏食飼育群では経日的に減少し ($P < 0.05$), 特に血色素量、ヘマトクリット値は他の2群に比べて低値である。これに反し、鉄添加食飼育群は標準食飼育群の値と有意差はなく経日的に減少するが、鉄欠乏食飼育のそれ程ではない (表4, 図2)。

従つて、妊娠中に母体を鉄欠乏貧血の状態にすると、生後3日目には新生仔の貧血を起こさせる

図2 新生仔の血液所見



程大きな影響を与えることが知られた。

しかし、鉄添加食飼育群では、血液所見にあまり変動が認められなかつた。

4. 新生仔への鉄移行

1) 放射活性及び移行率

鉄欠乏食飼育群の1新生仔に移行した放射活性は生後3日目に最も低かつたが、鉄添加食飼育群ではこれが出生早期から多くみとめられ、生後3日では鉄欠乏食飼育群の2倍量でその後も増加する傾向にあつた。生後3日と7日の移行率を調べると、鉄欠乏食飼育群では他の2群に比し大量に移行していた (表5)。

2) 移行比

単位容積の母体血液の示す放射活性に対する新生仔への鉄移行を移行比として、これを算出した。即ち、母体血液1 mlの放射活性を1とし、1新生仔が全体として示す放射活性 (吸収されたものの他に、胃、腸管内に存する乳汁の示す放射活性も含む) の割合をみた。この移行比をみると、

表4 新生仔の血液所見

	生後日数	例数	仔数	赤血球数 $\times 10^4$	血色素量 g/dl	ヘマトクリット %	血清総蛋白 g/dl
鉄欠乏食飼育群	3	3	30	260 ± 14.5	9.3 ± 0.6	28.8 ± 1.0	3.5 ± 0.2
	5	3	24	232 ± 43.8	7.2 ± 1.2	24.2 ± 2.8	3.7 ± 0.2
	7	4	36	177 ± 46.7	5.8 ± 1.6	18.9 ± 4.0	3.5 ± 0.4
標準食飼育群	3	5	45	241 ± 15.0	10.1 ± 0.7	30.8 ± 3.0	3.5 ± 0.3
	5	3	33	234 ± 2.0	10.0 ± 1.4	33.3 ± 2.7	3.6 ± 0.2
	7	6	60	251 ± 23.5	9.2 ± 0.9	28.5 ± 1.4	3.4 ± 0.2
鉄添加食飼育群	3	3	33	251 ± 21.8	11.5 ± 0.6	33.4 ± 1.3	3.2 ± 0.2
	5	3	36	226 ± 4.9	11.3 ± 0.4	34.1 ± 1.1	3.2 ± 0.3
	7	4	44	226 ± 6.5	9.5 ± 0.4	30.3 ± 0.8	3.5 ± 0.1

表5 新生仔への鉄移行：経乳性
(^{59}Fe 2×10^5 CPM母体注射後24時間)

	日数	例数	母の血液放射活性 CPM/ml.	平均仔数	1仔 CPM*	1仔 移行率	1仔 移行比**
鉄欠乏食群	3	3	6020 ± 336	10	685 ± 100	0.34 ± 0.05	0.11 ± 0.01
	5	3	3759 ± 110	8	811 ± 274	0.41 ± 0.14	0.21 ± 0.07
	7	3	4877 ± 367	9	1209 ± 191	0.60 ± 0.10	0.25 ± 0.03
標準食群	3	3	5369 ± 707	9	651 ± 57	0.32 ± 0.04	0.13 ± 0.03
	5	3	4407 ± 163	11	1311 ± 61	0.66 ± 0.03	0.30 ± 0.00
	7	3	5455 ± 51	10	1237 ± 43	0.62 ± 0.02	0.23 ± 0.01
鉄添加食群	3	3	4574 ± 630	11	1251 ± 107	0.63 ± 0.05	0.28 ± 0.01
	5	3	3570 ± 140	12	1565 ± 264	0.78 ± 0.13	0.43 ± 0.06
	7	3	3784 ± 210	11	1501 ± 216	0.75 ± 0.10	0.39 ± 0.03

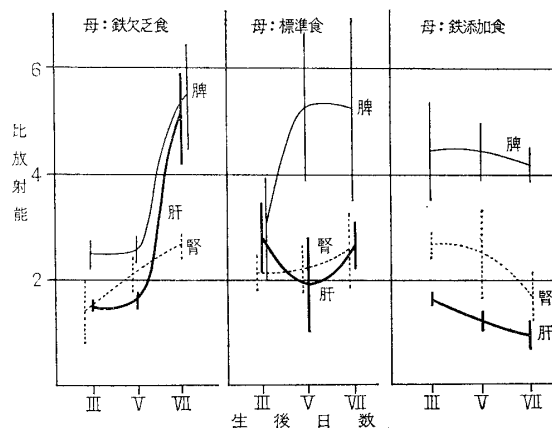
* 新生仔の体重から哺乳力を補正し、CPMに換算した。生後3, 5, 7日の平均体重は夫々, 6.8, 8.9, 11.7g.

** 1新生仔のCPMを母体血液1mlのCPMで除した値。

鉄欠乏食飼育群ではもつとも低く、鉄添加食飼育群では高値を示した。

従つて、鉄欠乏食飼育群は産後3日目で血液放射活性は最も高い値を示したにも拘らず、乳汁中への鉄の移行は少なく、その後の移行比は徐々に上昇するが、鉄添加食飼育群の値より極めて低い。このことは母体の鉄需要が著しいため、標準食飼育群、ことに鉄添加食飼育群に比べて鉄の乳汁中

図3 ラット新生仔・主臓器・比放射能



への移行は遅くしかも少量であると思われる。一方鉄添加食飼育群の移行比は産後3日で既に高値を示し、全期間を通して乳汁中への鉄移行は速やかでかつ大量である。これは母体の鉄需要はほぼ満されているため、乳腺を通じて鉄が排泄されているかのように考えられた(表5)。

3) 肝臓及び脾臓への ^{59}Fe 移行

胃、腸管からの鉄の吸収を肝臓及び脾臓の比放射能によつて推測した。鉄欠乏食及び鉄添加食飼育群は共に生後鉄の需要は低く、むしろ鉄は排泄されるが、7日目以後から2群間に仔の鉄需要度が大きく変ることが知られた(表6, 図3)。

5. 新生仔の組織鉄及び比放射能

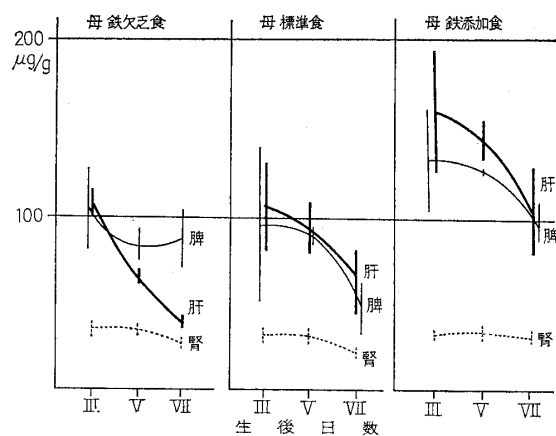
1) 新生仔の組織鉄量

鉄添加食飼育群の肝臓及び脾臓の貯蔵鉄量は他群に比し極めて多量であり、経日的に減少し、生

表 6

	生後 日数	新生仔の組織鉄量 ($\mu\text{g/g}$)						新生仔の組織比放射能					
		例数	仔数	肝 臓	脾 臓	腎 臓		例数	仔数	肝 臓	脾 臓	腎 臓	
鉄欠乏食群	3	3	30	110± 8.8	105± 25.2	34± 6.2		3	30	1.48± 0.15	2.52± 0.33	1.50± 0.64	
	5	3	24	62± 1.2	81± 8.5	31± 1.9		3	24	1.53± 0.17	2.53± 0.31	2.17± 0.29	
	7	4	36	36± 5.4	85± 15.2	25± 3.1		3	27	5.16± 0.87	5.56± 1.02	2.70± 0.21	
標準食群	3	5	45	106± 25.9	94± 44.6	30± 4.4		3	27	2.92± 0.68	2.98± 0.97	2.12± 0.32	
	5	3	33	96± 13.5	90± 4.9	30± 4.8		3	33	1.79± 0.92	5.30± 1.50	2.23± 0.45	
	7	6	60	58± 21.1	48± 12.6	19± 2.0		3	30	2.67± 0.33	5.25± 1.76	2.53± 0.64	
鉄添加食群	3	3	33	162± 35.6	130± 29.1	31± 1.5		3	33	1.66± 0.05	4.39± 0.93	2.66± 0.25	
	5	3	36	144± 10.2	127± 0.8	32± 4.9		3	36	1.23± 0.21	4.42± 0.52	2.40± 0.72	
	7	4	44	99± 23.8	98± 8.9	29± 3.5		3	33	0.90± 0.34	4.17± 0.26	1.68± 0.42	

図4 ラット新生仔・組織鉄



後7日では他群の3日目の値迄減少した。鉄欠乏食飼育群では生後3日で鉄添加食群のそれに比しはるかに少量で、生後7日では鉄添加食飼育群の肝臓の $\frac{1}{3}$ 、脾の $\frac{3}{4}$ 量であつた(表6, 図4)。

2) 新生仔の比放射能

鉄添加食飼育群の肝臓及び脾臓の比放射能は、生後3日からいずれも徐々に減少する。生後3日目の肝臓は鉄欠乏食飼育群のそれとほぼ同じであるが、脾臓では高くみとめられた。鉄欠乏食飼育群では生後5日目から肝臓、脾臓ともに急速に上昇し、生後7日目で鉄添加食飼育群のそれらの値より高くみとめられた。即ち、鉄飽和度の高い母体から生れた仔は、なお鉄の吸収を大量に行ない、経日的にこれが減少していくのに反し、鉄欠乏母体から生れた仔は、生後、鉄吸収はあまり盛んでないが、経日的に吸収が高まり急速にかつ大量に鉄を摂取することがうかがわれた(表6, 図3)。

6. 新生仔の鉄吸収

鉄欠乏または鉄添加食飼育の母ラットから生れた新生仔に、 ^{59}Fe をカテーテルで経口的に投与し、腸管からのその吸収を離乳する迄追求した。

1) 血色素量

鉄欠乏食及び鉄添加食で飼育した母の新生仔では、血色素量はいずれも生後経日的に低下した。生後7日目の血色素量は鉄添加食飼育群では鉄欠乏食飼育群のそれより有意に高く($P<0.05$)、以

図5 新生仔又は乳仔の Hb 値

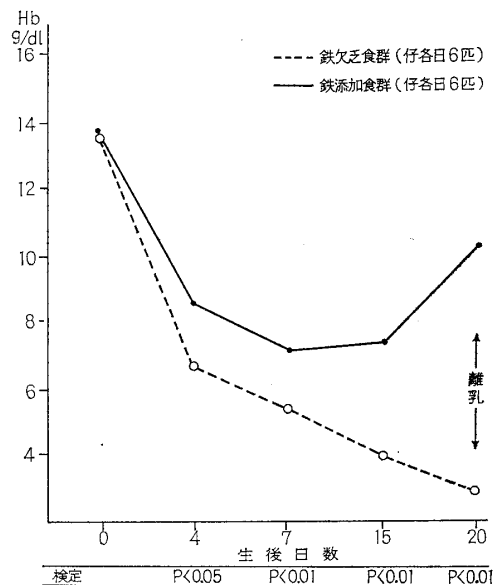


図6 仔の whole body count

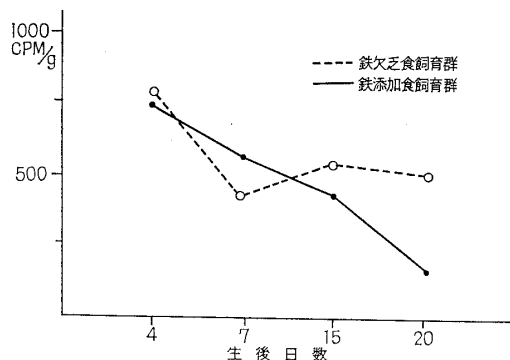


表7 仔の whole body count CPM/g

生後日数	4	7	15	20
鉄欠乏食群	763	423	542	446
鉄添加食群	737	540	451	178

後(生後15, 20日)上昇した。

妊娠中、母体を鉄欠乏食で飼育した影響は、その仔の血色素量に大きな影響を与えていることがわかる(図5)。

2) 新生仔の whole body count

鉄添加食飼育群では経日的に減少するが、鉄欠乏食飼育群では生後7日から上向きとなり、減少傾向はみられない。即ち、妊娠中鉄欠乏食で飼育した母体から生れた仔の鉄排泄量は少く、永く体

内に留まることが知られた(表7, 図6)。

3) 肝臓及び脾臓への ^{59}Fe 移行

肝臓及び脾臓でも上述の whole body count の成績と全く同様の傾向を示した。

総括並びに考案

1. 胎児の鉄代謝

胎児の鉄代謝は母体のそれに大きく影響を受け(古谷1961, 1965, 1967, 平出1966, 副島1966, Finch et al. 1958, Heyssel et al. 1968), むしろ, 母児を一体とした鉄代謝の中で考えられなければならない。妊娠時には主として母体における造血の亢進と胎児, 胎盤の発育のために鉄の需要が高まり, そのために妊娠中期以後に主として鉄欠乏に由来する貧血があらわれ, これに水血症が相加されて鉄欠乏を主体とした妊娠貧血が発来してくるといわれる(古谷1965, 古谷他1967, Hevesy et al. 1956)。従つて, 妊娠後半期には, 胎児造血と母の赤血球造成の素材となる鉄の需要が亢進し, 母と胎児の間に鉄摂取の競争が起こる。胎児の血清鉄は母体のそれに比し著しく高く, 不飽和鉄結合能は低く, 母体の鉄飽和度の如何に拘らず胎児の飽和度は母体のそれより常に高い(古谷1967 a, b)。この両者の間に介在する胎盤は鉄を貯蔵し, 同時に母から胎児への鉄の通過を調整し, 母児の鉄代謝に大きく関与している(平出1966, 古谷1968, Sisson et al. 1958, Heyssel et al. 1968)。

私は実験動物としてラットを用いたが, ラットは鉄の含量を異にした食餌で飼育すると, 容易に鉄充足又は不足の状態をつくることのできるので, 特別な飼料で飼育することにより母体を鉄充足あるいは鉄欠乏状態にして, 出生した仔の血液性状及び組織鉄量を追求した。鉄欠乏食飼育では母体の血色素量が低く, 組織鉄量も減少していた。また, 鉄添加食飼育では血色素量は高く組織鉄量も多量であることが知られ, 私の行なつた食餌性鉄欠乏状態でもこれまでの主として浮血によつて研究した諸家の報告とほぼ一致して, 新生仔が娩出前の子宮内環境に大きく影響されていることを確かめた(古谷1965, 平出1966, 副島1966,

Hevesy et al. 1956)。

2. 新生児の鉄代謝

1) 胃, 腸管からの鉄吸収

新生児の鉄吸収に関する研究は従来余り多くみられない。ことにこの問題は放射性鉄を使用して行なえば, かなり明確な成績が得られるはずであるが, 臨床実験におけるその使用は不可能であるので, この方法論的制約のため, 研究が困難であることもその一因となつている。

Oettinger (1954) は生後2~4日の新生児の鉄吸収は極少量であり, 母の血色素量とは無関係であるとした。これに反し, 私の実験はヒトではなくラットについて行なつたものであるが, 鉄の吸収が生後3日目にかなり多量にみられ, かつ母の鉄飽和度に明らかな相関のあることが知られた。また, これまでに報告されていたように正常成人の鉄吸収は腸管内鉄量の $1/10$ 量であり(Schultz et al. 1958), 妊婦は非妊娠時の2~10倍の吸収を示し(Balfour et al. 1942, Hahn et al. 1947, Holly, 1965, Heinrich, et al. 1968), 幼児では10% (2~17%) で年令が増加するに従い吸収率は減少する傾向があるとされ(Schultz et al. 1958), 新生児については0.4~8.2%である(Oettinger 1954)との報告がある。しかし, 私の動物実験では60~70%の多量の吸収をみとめた。

この吸収実験は, 鉄塩によるものでそのためこのように高い吸収率を示したのかも知れず, そのまま乳汁中の鉄がこの率で吸収され得るかどうかについてはなお検討すべきである(Moore et al. 1944, Schultz 1958)。また, 臨床的に著しい鉄欠乏の貧血妊婦から出生した新生児が, 正常な母から出生したものに比べて生後血色素量が低く, その後もそれほど著明な血色素量の減少を示さず, 1~2カ月後にはじめて貧血があらわれることが知られているが, 私の実験では生後3日目に対照に比し著しい貧血をみとめている。このことは, 即ち, ヒトの離乳は約15週頃からはじめられ, ラットのそれは約20日であることから, ラットの生後3日目はヒトの約 $1/2$ カ月に相当すると考えられ

る。従つて、生後3日の新生仔の血液性状、組織鉄量及び鉄吸収量は母の鉄欠乏状態に大きく影響を受けており、このことは諸家の報告とも一致していると考えられる(平出1966, 副島1966)。

新生仔の鉄の吸収が多量であつたことについては、先にもふれたが、それがそのまま仔の鉄需要の割合を示すのか、吸収されてもすべて利用されるのか、また、胃、腸管粘膜の未熟性なども問題であり、新生仔が鉄をよく吸収するのか生理的現象であるのか、即断することは危険である。しかし、血色素量の低い母から出生した仔の臓器比放射能が生後7日目で上昇したことから、生後5日目頃から鉄が旺盛に吸収利用されることが考えられる。

以上の動物実験から新生児には腸管吸収と鉄利用機能が存在していると考えられるが、この問題は新生児赤血球の崩壊による鉄の放出が体内でおきていることと対比して考えなければならない。即ち、新生児が子宮内低酸素環境から新しい胎外生活に順応するために生理的溶血現象を起して血色素から鉄を放出し、動揺しながら一定の鉄平衡に達する生後10日迄の期間では、遊離した多量の鉄は貯蔵され、或いは排泄されるために鉄の需要は皆無または減少していると考えられるからである(古谷1967)。

2) 乳汁への鉄移行

新生児の鉄代謝が母体のそれに依存していることが明らかにされたが、乳汁への鉄移行が母体の鉄飽和度によつて影響を受けるかについて検討した。

ラットの乳汁は高蛋白であり(Morgan et al. 1967),かつ、多数の仔を育て、これらを急速に成長させるために多量に分泌される。乳汁中への鉄は transferrin 鉄として乳腺で合成され分泌されるが、鉄を投与すると乳汁中への鉄移行が増大するといわれている(Morgan et al. 1968)。私は、放射性鉄を用いて乳汁中への鉄移行をしらべたが、全く同様の成績を得た。即ち、母の鉄飽和度が低い場合乳汁への鉄移行は少く、鉄添加食飼育の場合では多量にみとめられ、乳腺から鉄が排泄

され、これが母体の鉄飽和度に左右されるという成績を得た。しかし、Morgan (1967, 1968)によれば、乳汁中の transferrin は免疫電気泳動法によつて β -globulin にあり、血清のそれより易動度は減少していることから、血清より乳汁へ移行するときに、厳密に言えば transferrin 分子にわずかながらの変化を表わすのではないかと考察している。また、Ezekiel (1963) は、ラット乳汁中の鉄結合能は、その中の鉄量が低くなると増加するとしたが、この場合血清中の鉄量が低下すると鉄結合能が増加するというよく知られている現象と全く同じパターンを示していることになる(Luckey 1954)。更に、その transferrin は乳腺で合成されたもので血漿から移行した transferrin が増加したものではないと報告している。従つて、乳腺ではそこにおいての蛋白合成が鉄の通過機序に関与し、血清から乳汁へ鉄が移っていく機序については今後の検討が必要である。また、新生児の側からみれば、その腸管からの鉄吸収に対し、乳汁中の他の成分による影響も考えられ、更に検討すべき問題が残されている。

結 論

妊娠ラットを鉄過剰及び欠乏食で飼育すると、母子一体としての鉄代謝に著明な影響を及ぼすことが明らかにされたので、この問題についての今後の研究に実験動物としてラットが用いられ得るといえる。

しかし、このラットによる実験成績を、そのままヒトの場合にあてはめることについては今後なお検討を要する。

稿を終るに当り御指導、御校閲を賜つた恩師小林隆教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始直接御指導を賜つた古谷 博助教授に深謝し、本研究に御協力頂いた明治乳業研究所土屋氏ならびに所員各位に感謝する。また、御協力頂いた平出公仁助手、副島 剛博士に深謝し、教室員各位に感謝する。

なお、本研究の一部は第9回日本臨床血液学会総会(昭42. 10. 奈良)、第3回日本新生児学会総会シンポジウム(昭42. 7. 大阪)、第4回日本新生児学会総会(昭43. 7. 東京)、第7回妊婦貧血研究会(昭44. 8. 金沢)

において発表した。

文 献

- 古谷 博 (1961) : 日臨, 9 : 320.
 古谷 博 (1965) : 第17回日本産婦人科学会総会宿題報告要旨 P 30~35.
 古谷 博 (1965) : 日産婦誌, 17 : 683.
 古谷 博, 平出公仁, 竹松直彦, 二階堂賛, 渡辺泰猛, 星野隆一, 片山 誠, 中沢幸夫 (1967) : 産と婦, 34 : 1530.
 古谷 博 (1967) : 臨婦産, 21 : 405.
 古谷 博, 平出公仁, 牛山 襄, 竹松直彦, 石山裕一, 栄 輝雄, 高島 勇, 二階堂賛, 飛田卓吉, 東郷次郎, 渡辺泰猛, 前原大作, 鈴木三郎 (1967) : 産婦治療, 14 : 632.
 古谷 博 (1968) : 第8回日本核医学総会シンポジウム.
 平出公仁 (1966) : 日産婦誌, 18 : 1265.
 副島 剛 (1966) : 日産婦誌, 18 : 1.
 Balfour, W.H., Hahn, P.F., Bale, W.F., Pommerenke, W.T. and Whipple, G.H. (1942) : J. Exper. Med., 76: 15.
 Ezekiel, E. and Morgan, E.H. (1963) : J. Physiol., 165: 336.
 Finch, C.A., Pribilla, W. and Bothwell, T.H. (1958) : Iron in clinical medicine.
 Heinrich, H.C., Bartels, H., Heinisch, B., Hausmann, K., Kuse, R., Humke, W. and Mauss, H.J. (1968) :

- Klin. Wschr., 46: 199.
 Hevesy, G. and Ehrenstein, G.V. (1956) : Acta Physiol. Scand., 38: 184.
 Hahn, P.F., Carothers, E.L., Cannon, R.O., Sheppard, C.W., Darby, W.J., Kaser, M.M., McClellan, G.S. and Densen, P.M. (1947) : Fed. Proc., 6: 392.
 Holly, R.G. (1965) : Am. J. Obst. Gynecol., 93: 370.
 Heyssel, R.M., Glasser, S.R. and Wright, C. (1968) : Am. J. Physiol., 215: 205.
 Kaufmann, R.M., Pollack, S. and Crosby, W.H. (1966) : Blood, 28: 726.
 Luckey, T.D., Mende, T.J. and Pleasants, J. (1954) : J. Nutr., 54: 345.
 Moore, C.V., Dubach, R., Minnich, V. and Roberts, H.K. (1944) : J. Clin. Invest., 23: 755.
 Morgan, E.H., Jordan, S.M. and Kaldor, I. (1967) : Nature, 215: 76.
 Morgan, E.H. (1968) : Biochim. Biophys. Acta, 154: 478.
 Oettinger, L. Jr., Mills, W.B. and Hahn P.F. (1954) : J. Ped., 45: 302.
 Sisson, T.R.C. and Lund, C.J. (1958) : Am. J. Clin. Nutr., 6: 376.
 Schultz, J. and Smith, N.J. (1958) : Am. J. Dis. Child, 95: 109.

(No. 2342 昭45・3・2 受付)