

妊娠ラットにおける鉄欠乏性貧血および その母仔への影響に関する実験的研究

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任：関場 香教授)

川 田 清 弥

Experimental Studies on Iron Deficiency Anemia in Pregnant Rat and its Feto-maternal Influence

Kiyoya KAWADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University School of Medicine, Okayama
(Director: Prof. Kaoru Sekiba)

概要 妊娠は母体に種々の影響を与えるが、そのひとつに鉄欠乏に陥る傾向が指摘されている。この鉄欠乏の胎児への影響については明確な結論は出ていない。そこで著者は実験的にラットを鉄欠乏にさせ、その母仔への影響を検討した。非妊群、正常妊娠群には通常の固型飼料を与え、除鉄妊娠群には交尾翌日より除鉄飼料と蒸留水にて飼育した。

母体赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄値は妊娠が進むにつれて減少し、妊娠21日では非妊時に比べヘモグロビン以外は有意に低値であつた。除鉄妊娠21日では正常妊娠21日に比べ、特にヘモグロビンが低値をとつた。また母体肝臓内貯蔵鉄をBrückmann-Zondek法で非ヘミン鉄を測る事により検討すると、非妊時に比べ有意差をもつて半減しており、除鉄群では正常妊娠群以上に減少を認めた。次に妊娠中の動的な鉄の動きをみるため、フェロカイネティクス法を施行した。従来の方法とは異なりキレート剤NTAを用い⁵⁹Feを錯塩の型にし、血清中トランスフェリンへ特異的に⁵⁹Feを結合したもので行つた。血漿鉄消失率T(1/2)は、非妊群に比べ妊娠群では1/4に有意に短縮しており、さらに各臓器への取り込みでは非妊群に比べ妊娠群は非常に低値であつた。しかし胎仔への移行は24時間後には70~80%にも達した。妊娠21日の胎仔について正常群、除鉄群の違いをみるとヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄共に除鉄群に低値であり、胎盤及び胎仔肝臓内非ヘミン鉄でも除鉄群は低値であつた。胎仔体重は正常群5.2gに対し除鉄群は4.5gと有意に低体重を示した。

以上の事より、ラットでは妊娠が進むにつれ貧血傾向になり、貯蔵鉄も減少し、血漿鉄消失率は急速である事から、妊娠中母体は他の栄養素と同様に鉄に関しても優先的に胎仔へ鉄を供給していると考えられる。そして妊娠中除鉄にすれば、その影響は母体に比し胎仔に強くみられ、子宮内発育遅延等の著明な障害が発生した。

Synopsis The purpose for this experiment is to know the influence on fetus of the iron deficient pregnant rat, fed with iron deficient diet.

On day 21st of gestation in normal pregnant rat, RBC, Ht and non-hemin iron of maternal liver are significantly lower than those of non-pregnant, but in iron deficient pregnant, those indexes as well as Hb are slightly but further decreased. We studied ferrokinetics with ⁵⁹Fe specific binding transferrin by ⁵⁹Fe-NTA method. Plasma iron disappearance rate T (1/2) was 97 minutes in non-pregnant, 25 minutes in normal pregnant and 22 minutes in iron deficient pregnant rat. It is significantly faster in pregnant than non-pregnant rat, but there was little difference between normal and iron deficient pregnant rat. The mean body weight of fetuses was 4.5g in iron deficient pregnancies against significantly higher 5.2g in normal pregnancies. Hb and non-hemin iron of fetal liver were significantly decreased in iron deficient group.

These result suggest that maternal iron utilization must be maintained at minimum level, so that supply of iron to fetus can be kept at maximum level. When pregnant rat is fed with iron deficient diet, there are some adverse influences on fetus, especially of intrauterine fetal growth retardation.

Key words: Pregnancy • Iron deficiency • I.U.G.R. • Non-hemin iron • Ferrokinetics

緒 言

妊娠は母体に種々の生理的及び生化学的な影響を及ぼす事は周知の事実であり、そのひとつに貧血に陥る傾向が指摘されている。この妊婦の貧血も古くは水血症として生理的なものと見過ごされていたが、鉄代謝に関する研究の進歩により、妊娠中の鉄欠乏状態が貧血という形で表現されている事実が見出された²⁾。すなわち婦人は月経により慢性的な鉄喪失があり、その上に妊娠によつて母体循環血液量の増大及び胎仔、胎盤の発育があるため、出産までに約1gもの鉄が必要とされ、妊娠末期には腸管よりの鉄吸収が増大するとはいえ、摂取量が母児の必要量に達しない結果、妊婦は貧血に陥ると考えられる³⁾。

従来より妊婦貧血に関する研究は多くなされ、臨床的には特殊な型の貧血を除き鉄投与により妊婦貧血はよく反応し、改善する事が認められている。ところが妊娠中の本質的な鉄の動態に関しては、アプローチの方法が限られているため不明な点も多く、また母体の鉄欠乏がはたして胎児にどのような影響を与えるかについては、いまだ議論の別れるところである。即ちStraus¹⁷⁾は鉄欠乏の婦人から生まれた児に鉄欠乏性貧血が高頻度に出現したと報告した。しかし他の多くの否定的な報告がありLankowsky¹³⁾は鉄欠乏のあるなしにかかわらず、分娩時臍帯血のヘモグロビン、赤血球などのパラメーターには変化なしとしている。

しかし、これらは臨床的なデータに基づいたもので、実験的に妊婦貧血と病態を同じくする鉄欠乏性貧血を作製し、胎児にどのような影響が現われるかを見たものは少ない。

そこで著者は除鉄飼料でラットを飼育する事により鉄欠乏妊娠ラットを作製し、母仔の血液学的所見、貯蔵鉄、フェロカイネティクス等について検討し新しい知見を得たので報告する。

実験対象及び方法

I. 実験対象

実験動物は体重200g前後のウィスター系雌ラットを用い、それらを非妊群、正常妊娠群、除鉄妊娠群の3群に分けた。非妊群、正常妊娠群には通常の固型飼料(オリエンタルMF)を与え、水

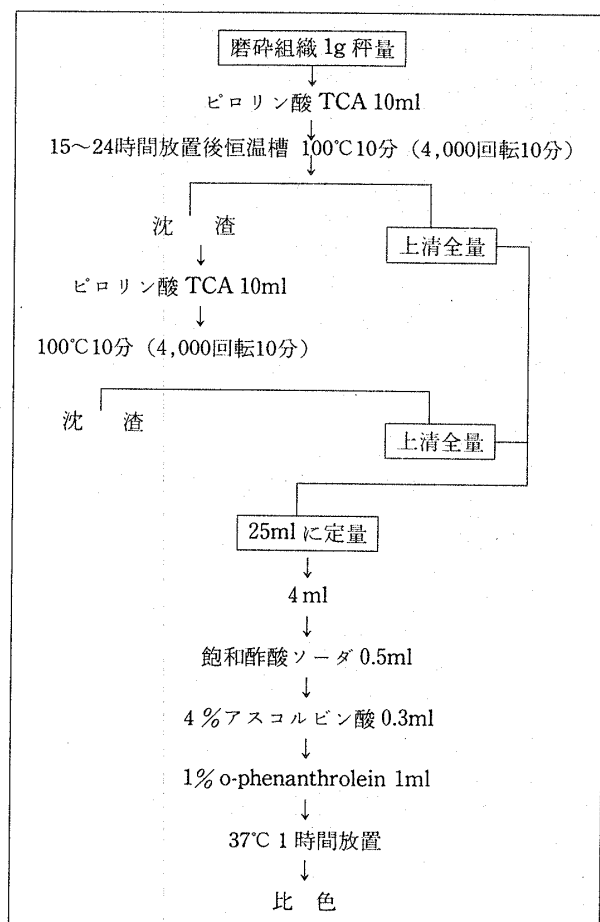
は水道水を与えた。除鉄妊娠群は妊娠が確認された日よりオリエンタル酵母社製合成除鉄飼料を与え、水は再蒸留水を自由に摂取させた。妊娠日数は交尾後腔内に精子を認めた日を妊娠0日とし算定した。

II. 実験方法

非妊群、正常妊娠群の17日から21日まで、除鉄妊娠群の妊娠21日の各群各日おのおの5匹のラットをエーテル麻酔下に開腹し血液を採取、同時に肝臓を摘出した。胎仔、胎盤は帝王切開により取り出し、胎仔は体重測定後、断頭により採取した血液で赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血清鉄値及び鉄結合能を測定した。赤血球数はThoma-Zeiss型メランジュール及びBürker-turk型計算板を用い算定し、ヘモグロビン値はシアノメトヘモグロビン法により、ヘマトクリット値はヘマトクリット管法にて測定した。血清鉄値は松原⁴⁾による国際標準法改良法により測定した。また剔出した肝臓及び胎盤からはBrückmann-Zondek氏加ピロリン酸法⁸⁾により非ヘミン鉄を抽出し測定した(図1)。即ち剔出物を可及的速やかにヘパリン加生理食塩水中で洗浄し細切後、組織1gを計量、これに飽和ピロリン酸TCA 10mlを加えホモジナイズした。24時間放置後100℃にて10分間加温し放置後遠心分離し、上清にピロリン酸TCAを加えて25mlとし、飽和酢酸ソーダ0.5ml、4g/dlアスコルビン酸0.3ml、1g/dl O-phenanthrolineメチルアルコール溶液1mlを加え発色後、分光光度計(日立200-20)を用い510m μ にて比色定量した。なお鉄測定にあたって使用した器具は、すべて希塩酸にて除鉄を行い再蒸留水で洗浄したものをを用いた。

次に各々の群の鉄の動態を知るため、非妊群、正常妊娠19日、除鉄妊娠19日のラット各群5匹を使用して、フェロカイネティクスを施行して検討した。従来のフェロカイネティクスは入荷したアイソトープをそのままの型で血中に注入するが、著者はFe-NTA法⁶⁾を用いて特異的にトランスフェリンの鉄結合枝に⁵⁹Feを結合させ、生理的にフェロカイネティクスを試みた。即ちFeCl₃の型で入荷したアイソトープ⁵⁹Feに1:5の割合で

図1 Brückmann & Zondek 氏法



過量の Na-Nitrilotriacetic Acid を加え, Fe-NTA の鉄錯塩の型としあらかじめ採取していたラット血清中に加え, 鉄量として $5\mu\text{ci}/1.5\mu\text{gFe/ml}$ とラット血清鉄に影響を与えない量に調整し, エーテル麻酔下にて大腿静脈より 1ml 注入した。注入後 20分, 40分, 60分と経時的に尾静脈よりヘマトクリット管で採血し, 120分後あるいは240分後に屠殺開腹し採血後, 母体肝臓, 脾臓, 大腿骨, 胎仔胎盤を取り出し, これらを well scintillation counter にて放射活性を測定した。

実験成績

I. 母体側変化 (表1, 図2, 図3)

非妊群では赤血球数 $695.3 \pm 156.7 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ (Mean $\pm$ S.D. 以下同じ) ヘモグロビン値 $13.3 \pm 0.9 \text{ g/dl}$ ヘマトクリット値 $41.2 \pm 1.4\%$ 血清鉄値 $233.6 \pm 62.5 \mu\text{g/dl}$ であつたものが妊娠が進むにつれて低下し, 正常妊娠群21日では赤血球数 $462.3 \pm 180.4 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ ヘモグロビン値 $10.6 \pm$

2.6 g/dl , ヘマトクリット値 $31.9 \pm 5.1\%$, 血清鉄値 $44.7 \pm 12.2 \mu\text{g/dl}$ と低値を示し, 非妊群との間に赤血球数, ヘマトクリット及び血清鉄は有意の減少であつた。除鉄妊娠21日では赤血球数 $441.6 \pm 72.2 (\times 10^4/\text{mm}^3)$, ヘモグロビン値 $8.9 \pm 1.8 \text{ g/dl}$ ヘマトクリット値 $30.6 \pm 3.3\%$ 血清鉄値 $26.2 \pm 16.0 \mu\text{g/dl}$ と正常妊娠群と比べいずれも低値を取つたが, 有意差は認められなかつた。

母体内貯蔵鉄を表わすひとつの指標としての肝臓内非ヘミン鉄は, 非妊群で $60.5 \pm 23.6 \mu\text{g/g}$ であつた。そしてこれも妊娠が進むにつれて肝臓内非ヘミン鉄は減少し, 正常妊娠21日では $30.6 \pm 10.9 \mu\text{g/g}$ と半減し, 非妊群との間で有意 ($p < 0.01$) の減少であつた。除鉄妊娠21日では $25.4 \pm 7.4 \mu\text{g/g}$ と正常妊娠群に比べ減少傾向を認めたが, 有意差は存在しなかつた。

図2 Hematological changes of rats during pregnancy

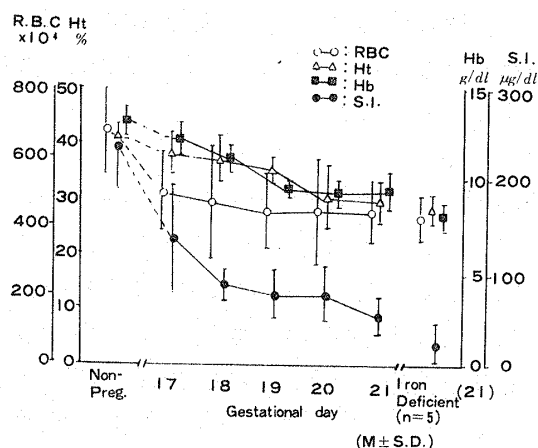


図3 Changes of tissue non-hemin iron

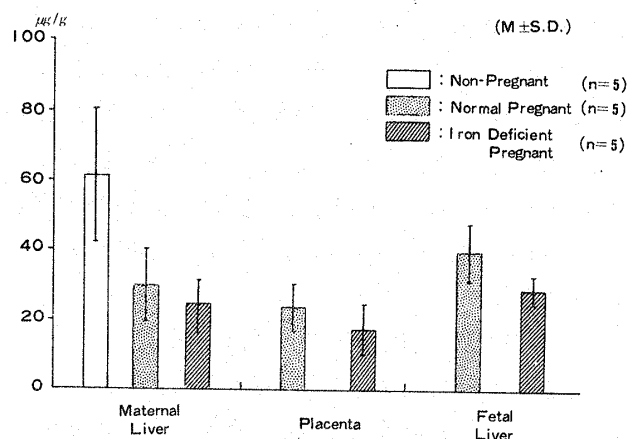


表1 Maternal hematologic changes during pregnancy and in iron deficient pregnant rat

		Red blood cell ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Serum iron ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Total iron Binding capacity ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Non-hemin iron in liver ($\mu\text{g}/\text{g}$)
(n=5)							
Non-pregnant		695.3 $\pm$ 156.7	13.3 $\pm$ 0.9	41.2 $\pm$ 1.4	233.6 $\pm$ 62.5	598.3 $\pm$ 106.4	60.5 $\pm$ 23.6
Normal pregnant	17	493.7 $\pm$ 101.1	12.3 $\pm$ 1.3	37.8 $\pm$ 4.6	154.3 $\pm$ 71.5	641.5 $\pm$ 59.3	47.8 $\pm$ 18.7
	18	484.2 $\pm$ 218.5	11.5 $\pm$ 1.3	38.5 $\pm$ 4.9	73.3 $\pm$ 6.3	709.5 $\pm$ 79.4	33.2 $\pm$ 8.7
	19	425.7 $\pm$ 131.1	10.3 $\pm$ 0.7	35.5 $\pm$ 2.6	55.8 $\pm$ 12.4	662.6 $\pm$ 109.4	26.3 $\pm$ 10.8
	20	459.4 $\pm$ 235.6	9.9 $\pm$ 1.3	29.6 $\pm$ 9.4	67.4 $\pm$ 24.5	596.3 $\pm$ 85.7	27.6 $\pm$ 12.6
	21	462.3 $\pm$ 180.4	10.6 $\pm$ 2.6	31.9 $\pm$ 5.1	44.7 $\pm$ 12.2	510.3 $\pm$ 115.1	30.6 $\pm$ 10.9
Iron deficient pregnant	21	441.6 $\pm$ 72.2	8.9 $\pm$ 1.8	30.6 $\pm$ 3.3	26.2 $\pm$ 16.0	550.6 $\pm$ 121.9	25.4 $\pm$ 7.4

(M $\pm$ S.D.)

II. フェロカイネティクス (表2, 図4, 図5)

1) 血漿鉄消失率 ($T_{1/2}$)

^{59}Fe 投与後血漿中の放射活性は、指数関数曲線を描いて減少するため、片対数グラフにプロットするとほぼ直線となり、放射活性が投与量の50%に減少するまでの時間は血漿鉄消失率 ($T_{1/2}$) と呼ばれる。非妊群の $T_{1/2}$ は95分であつた。これに対し正常妊娠ラットは25分、除鉄妊娠群は22分であつた。両妊娠群は非妊群に比べ有意 ($p < 0.001$) に急激な減少がみられたが、妊娠群の間では有意差は見出せなかつた。

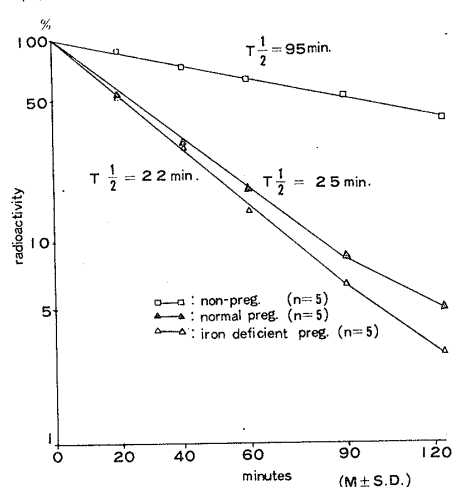
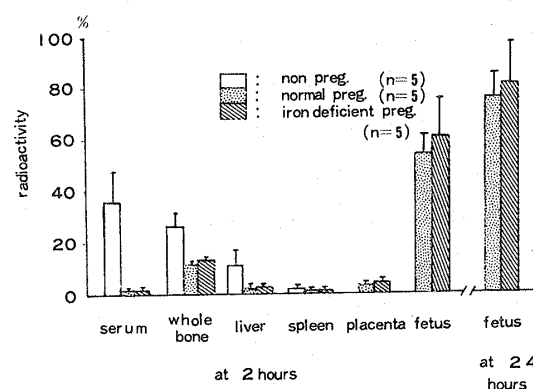
2) ^{59}Fe の各臓器への移行

非妊群においては ^{59}Fe 投与後2時間で血漿中には35.7%と最も多く留まつており、次に骨髓に25.6%、肝臓に12.3%の放射活性が認められた。これに対し両妊娠群の母体側では骨髓に最も多く、正常妊娠群11.5%、除鉄妊娠群13.2%の放射活性が認められた以外、血漿、肝臓、脾臓には1~2%の測定値であつた。また母体と胎仔を結ぶ接点に位置する胎盤にも、正常妊娠群3.6%除鉄妊娠群4.4%の放射活性が検出されたのみであつた。しかしその時すでに胎仔へは ^{59}Fe の急激な移行が認められた。即ち正常妊娠群54.3%、除鉄妊娠群60.2%であり、また ^{59}Fe 投与後24時間後には、それぞれ75.7%、80.6%もの放射活性が測定された。この事は投与量の約3/4以上が全胎仔へ移行した事になる。

III. 胎仔側変化 (表3, 図2, 図6, 図7)

正常妊娠群21日の仔は5.22 $\pm$ 0.23gであつたが除鉄群のそれは4.53 $\pm$ 0.43gであり、除鉄群は正

図4 Plasma iron disappearance rate

図5 Distribution of ^{59}Fe in maternal organs placenta and fetus

常妊娠群に比べ、有意差 ($p < 0.005$) をもって低体重であつた。逆に胎盤重量は正常群0.40 $\pm$ 0.03gに比べ除鉄群0.44 $\pm$ 0.05gと除鉄群に増加を示した。

血液所見では正常妊娠21日ではヘモグロビン値

表2 Distribution of ^{59}Fe (radioactivity%) in maternal organs, placenta and fetus

Hours after injection (n=5)	Maternal				Placenta	Fetus
	Plasma	Bone marrow	Liver	Spleen		
Non-pregnant 2	35.7 $\pm$ 14.5	25.6 $\pm$ 4.6	12.3 $\pm$ 5.8	2.0 $\pm$ 1.4		
24	15.6 $\pm$ 3.2	30.8 $\pm$ 0.6	13.0 $\pm$ 6.9	2.7 $\pm$ 1.7		
Normal pregnant 2	2.4 $\pm$ 1.7	11.5 $\pm$ 3.5	2.8 $\pm$ 1.8	1.1 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 1.1	54.3 $\pm$ 9.3
19 24	1.3 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 1.2	0.6 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.8	75.7 $\pm$ 4.6
Iron deficient pregnant 2	2.0 $\pm$ 0.9	13.2 $\pm$ 2.7	2.8 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 1.1	60.2 $\pm$ 12.1
19 24	1.1 $\pm$ 0.9	7.4 $\pm$ 2.5	3.9 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.4	10.5 $\pm$ 4.4	80.6 $\pm$ 31.3

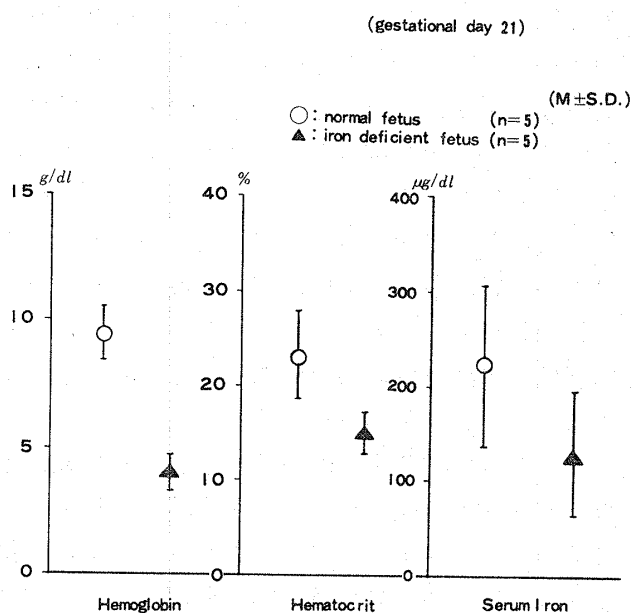
(M $\pm$ S.D.)

表3 Effect of iron deficient diet on fetus

(n=5)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Serum iron ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Non-hemin iron ($\mu\text{g}/\text{g}$)		Boby weight (g)
				Liver	Placenta	
Normal fetus	9.2 $\pm$ 1.4	23.3 $\pm$ 5.1	220.8 $\pm$ 98.5	40.2 $\pm$ 8.1	24.2 $\pm$ 8.7	5.22 $\pm$ 0.23
Iron deficient fetus	3.7 $\pm$ 1.5	16.5 $\pm$ 2.4	122.1 $\pm$ 60.8	29.3 $\pm$ 4.9	17.7 $\pm$ 8.4	4.53 $\pm$ 0.43

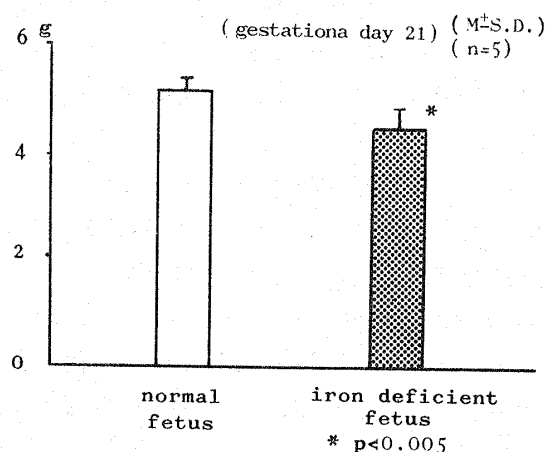
(M $\pm$ S.D.)

図6 Effects of iron deficient diet on fetal hemato-logical finding



9.2 $\pm$ 1.4g/dl, ヘマトクリット値23.3 $\pm$ 5.1%, 血清鉄値220.8 $\pm$ 98.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ に対し, 除鉄群ではヘモグロビン値3.7 $\pm$ 1.5g/dl, ヘマトクリット値16.5 $\pm$ 2.4%, 血清鉄値122.1 $\pm$ 60.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ といずれの値についても正常群に比べ低値を示し, 特にヘモグロビン値において有意差 ($p<0.05$) があつた。また胎仔肝臓内貯蔵鉄非ヘミン鉄は正常群40.2 $\pm$ 8.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ に対し, 除鉄群は29.3 $\pm$ 4.9 $\mu\text{g}/\text{g}$

図7 Effect of iron defhient diet on fetal body weight



であり有意差 ($p<0.05$) が存在した。胎盤内非ヘミン鉄については, 正常群24.2 $\pm$ 8.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ に対し, 除鉄群は17.7 $\pm$ 8.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ と低値をとつたが有意差ではなかつた。

考 案

生体内必須微量元素のひとつである鉄は人体内に4~5g 存在し, その大部分はヘモグロビンとして, 他にミオグロビンやフェリチン, ヘモジリンなどの貯蔵鉄として, さらにはわずかなではあるがミトコンドリア内ヘム酵素として存在し, エネルギー産生に関与していると考えられている¹⁸⁾。

このように生体内で重要な働きをしている鉄は、妊娠時には非妊時とは異なつた鉄代謝の動態になつていられる。即ち妊娠が進み胎児の発育と共に、胎盤を介して大量の鉄が胎児へ移行する事が知られている。このため母体は消化管よりの鉄吸収率を上昇させ、また母体の貯蔵鉄を消費する事で答えるが、母体側でも循環血流量増大などのため鉄が必要とされ、妊娠時母体は鉄欠乏の状態に陥る¹²⁾。ここでもし妊娠前における貯蔵鉄の蓄積が不十分な場合、また妊娠期間中片寄つた食事のため鉄摂取に支障をきたした場合、鉄欠乏が母体胎児に何らかの影響を及ぼす事が推測される。そこで著者はラットを用い妊娠中除鉄飼料で飼育する事により鉄欠乏状態に陥らせ、この環境変化が母仔に与える影響について検討した。

まず母体側の変化についてみると、実験群の正常妊娠ラットでは妊娠が進むにつれ貧血及び鉄欠乏の状態が進行し、妊娠末期にはヘモグロビン値及び血清鉄が最低値を取つた。その中で最も減少の激しかつたのは、血清鉄値であり非妊時の20%と著明な減少が認められた。血清鉄に次いで変動したのは肝内非ヘミン鉄であり、約1/2に減少した。このように正常妊娠ラットにおいてもヒトと同様な傾向を認めたが、若干の相違点も存在した。それは血清鉄値と母体の貯蔵鉄の変化である。著者ら³⁾がヒトで検討したところ、非妊時 $90.9 \pm 32.9 \mu\text{g/dl}$ に対して妊娠末期の血清鉄値は $56.0 \pm 31.0 \mu\text{g/dl}$ と減少しており、さらに貯蔵鉄を示すと考えられる血清フェリチン値は、非妊時の $63.0 \pm 34.7 \text{ng/ml}$ に対して妊娠末期では $14.7 \pm 7.7 \text{ng/ml}$ と約1/4に減少し、貯蔵鉄の枯渇を示唆している成績を得た。ラットではヒトに比べ血清鉄値の減少が急激な反面、貯蔵鉄である肝内非ヘミン鉄の減少は緩やかであつた。これはラットの妊娠期間が21日とヒトに比べきわめて短い事から推察すると、ラットは一番利用しやすい鉄である血清鉄をまず最初に動員するため、貯蔵鉄を枯渇してしまう程には動員していないと考えざるをえないが、いずれにしても母体は鉄欠乏状態に陥る。ここで著者は、ヒトでは施行できないフェロカイネティクスをラットを用いて施行し、妊娠末期に

における動的な鉄動態を観察した。フェロカイネティクスを施行する場合、 ^{59}Fe をどのような形でトランスフェリンに結合させるかは重要な問題である。今回著者は、従来の方法とは異なり、Fe-NTA法を用いてトランスフェリンの2本の鉄結合枝に特異的に ^{59}Fe を結合させ、より生理的なフェロカイネティクスを施行した。妊娠時投与された ^{59}Fe は非妊時の4倍の速さで血漿から急速に消失し、それらは母体臓器には少ししか利用されずに、24時間後には投与された80%が胎仔に移行した。このように妊娠ラットでは、鉄に関しても他の栄養素と同様に優先的に鉄を最大限に動員し、胎仔へ供給しているものと考えられ、妊娠時鉄代謝は胎仔中心に動いている事がわかる。

すでに Bothwell et al.⁷⁾は妊娠家兎におけるフェロカイネティクスについて検討し、妊娠末期になればなる程、加速度的に胎仔への鉄移行が増加し、胎仔体重及び胎仔貯蔵鉄量と比例している事を報告している。しかし、このように鉄が濃度勾配に逆らつて胎盤を通過する機構に関しては、明確な結論は出ていないが、最近 Roh et al.¹⁵⁾は receptor の概念を導入して説明している。胎盤絨毛膜表面にはトランスフェリンレセプターが存在し、それらは母体臓器に比べ格段に多くあり、このため妊娠が進み、胎盤が発育するにつれ、巨大な鉄吸収機構が出来上がる事になる。これにより胎仔は、母体血中から優先的に鉄を取り込む事が出来るものと考えられている。

次に全妊娠期間中、除鉄食で飼育した除鉄妊娠群の母体側の変化について、正常群と比較すれば妊娠21日での測定結果は、いずれも除鉄群に低値であり、特に血清鉄では41%、肝内非ヘミン鉄は17%の減少を認めたが、共に有意ではなく、フェロカイネティクスにおいても明らかな差はなかつた。この原因はやはり、ラット妊娠期間が21日とヒトに比べてきわめて短いため、除鉄飼育という負荷をかけても、母体側貯蔵鉄を充分枯渇し得なかつたのかも知れない。このため、体重100gより除鉄食で飼育開始し、体重200gに達した時ヘモグロビンを測定し、 10g/dl 以下の鉄欠乏性貧血ラットを作製し、この群での実験を試みたが、これら

は生体活動や生殖能力が低下しているためか、妊娠の成立が不成功に終り、これ以上の検索は出来なかつた。

今まで母体側変化について検討し、除鉄にしてもそれ程の障害を認めなかつたが、はたして胎児へはどのような影響が現われたかをみると、まず一番重大な障害は、子宮内胎児の発育に現われ、低体重仔であつた事である。胎盤はこれを代償するために、正常群に比べ重量の増加を認めた。血液学的所見では、ヘモグロビンに特に大きく現われ、正常群の40%と強い貧血が認められた。胎児の肝内非ヘミン鉄も27%の減少がみられ、除鉄による影響は、母体に比べて胎児に大きな障害を与えた。ここで妊娠中の鉄代謝を胎児中心に考えてみると、胎児は母体貯蔵鉄及び消化管より吸収した飼料中の鉄を、母体内鉄要求臓器と競合しながら、優先的に胎盤を通じて取り入れている。妊娠中は消化管よりの鉄吸収率を上昇させて鉄欠乏を補填しているが、もし妊娠中除鉄飼料で飼育すれば、これからの供給がなくなるため、胎児は必然的に母体貯蔵鉄からの鉄の供給だけとなる。Murray et al.¹⁴⁾によれば、正常妊娠ラット胎児鉄量のうち、70%は母体の貯蔵鉄由来であり、30%は母体消化管よりの吸収鉄と結論づけている。事実、著者の成績でも除鉄群胎児肝内非ヘミン鉄は、正常群に比べ27%の減少とMurrayの成績と一致しており、胎児鉄は、母体の貯蔵鉄由来で構成されていると考えられる。しかしここで重要なことは、胎児への影響は、単に胎児の貧血、貯蔵鉄の減少という鉄欠乏にとどまらず、子宮内胎児発育障害が発症した事である。子宮内胎児発育障害の原因としては、母体側因子、胎児側因子等、種々のものが考えられる。ここで母体の貧血及び鉄欠乏がどのような機序で子宮内発育障害を発生させたかについて考えると、まず母体側血色素量の低下により、酸素運搬機能の低下を招き、これが子宮内胎児ガス交換に影響を与え、胎児の子宮内低酸素環境をより一層増長させ、latent fetal distressの状態に陥つたためではないかと推測される。一般にヒトの場合 fetal malnutritionで latent fetal distressの状態になると、胎児側はそれ

を代償するため胎盤重量を増大させ、自らは多血症になる事が多い¹⁹⁾。本実験では、胎盤重量の増大を認めたが、胎児鉄欠乏のため多血症とは逆の胎児貧血となつており、なお一層の fetal distress の状態に陥つたのではないかと推察される。また細胞内酵素レベルで考えれば、鉄欠乏の影響として非ヘム酵素であるコハク酸脱水素、アコニターゼ等の活性低下によるTCA環の遅延、さらにヘム酵素であるチトクロームの減少をきたしATP産生減少となり、またミトコンドリアの膨化などの形態学的な変化をもきたす¹¹⁾。これらの結果、種々の代謝障害エネルギー産生不足により胎児生体機能が低下し、胎児の発育が障害されたと考えられる。

Dallman¹⁰⁾は妊娠ラットに除鉄の目的でデスオキサミンを注射し、生後21日目の仔についての検討で、仔体重の減少と各種含鉄酵素の活性低下を認め、同様な推論をしている。

一方、臨床的にみれば、子宮内胎児発育障害の原因のひとつに貧血が上げられ、Roszkowski et al.¹⁶⁾、藤森¹⁾により貧血群に低体重児出現頻度が高いことが報告されているが、現在は否定的な意見も多い。これは、妊婦検診等が昔に比べ徹底しており、異常妊娠の早期発見と積極的な治療が行われている現在では、妊婦貧血が生理的と放置されていた以前とはその様相をかなり変えているためと考えられる。しかし著者ら³⁾により、妊娠末期妊婦血清フェリチン値の測定結果から、この時期には臨床的に貧血が認められなくても、母体貯蔵鉄は枯渇している事が示されており、妊娠には常に潜在的な鉄欠乏がともなつていると考えねばならない。

胎児の intact survival を期するという観点から、著者の実験は、妊娠時の鉄代謝の重要性を強調した。

稿を終えるに臨み、本研究に際し、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師関場香教授に、深甚なる謝意を表します。なお直接御指導いただきました江口勝人講師に深謝するとともに、御助言、御協力いただきました倉敷成人病センター吉岡保副院長、ならびに岡山大学第1病理学栗井通泰教授に感謝します。

なお本論文の要旨は、第31回日本産科婦人科学会学術講

演会にて発表した。

また本研究の一部は、厚生省助成金（心身障害母体外因子研究班）によつたことを付記して謝意を表します。

文 献

1. 藤森 博：妊婦の貧血と周産期障害に関する研究。昭和53年度厚生省心身障害母体外因子研究班報告書, 144, 1978.
2. 古谷 博：妊婦の貧血に関する研究。日産婦誌, 17: 683, 1970.
3. 金重恵美子, 江口勝人, 川田清弥, 関場 香：妊娠時の鉄代謝に関する研究。日産婦誌, 32: 397, 1980.
4. 松原高賢：血清鉄及び鉄結合能。臨床と研究, 50: 1297, 1973.
5. 榎屋富一：鉄代謝の病態生理。臨床血液, 7: 135, 1966.
6. Bates, G.W. and schlabach, M.R.: The reaction of ferric salt with transferrin. Biol. Chem., 248: 3228, 1973.
7. Bothwell, T. H., Walter, F.P., Winston, M. and Finch, C.A.: Iron metabolism in the pregnant rabbit, Iron transport across the placenta. Am. J. Physiol., 193: 615, 1958.
8. Brückmann, G. and Zondek, S.G.: Improved method for determination of non-hemin iron. J. Biol. Chem., 135: 23, 1940.
9. Council on Foods and Nutrition, Committee on Iron Deficiency: Iron deficiency in the United States. J.A.M.A., 203: 407, 1968.
10. Dallman, P.R.: Iron restriction in the nursing rat: Early effects upon tissue heme proteins, hemoglobin and liver iron. J. Nutr. 97: 475, 1968.
11. Dallman, P.R. and Goodman, J.R.: The effects of iron deficiency on the hepatocyte. J. Cell. Biol., 48: 79, 1971.
12. Gabbe, E.E.: Iron metabolism and its disorders, Workshop Conferences Hoechst 3ed. Excerpta Medica, Amsterdam. 1975.
13. Lankowsky, P.: The influence of maternal iron deficiency on the hemoglobin of the infant. Arch. Dis. Child., 36: 205, 1961.
14. Murray, M.J. and Stein, N.: The concentration of maternal iron stores to fetal iron in rats. J. Nutr., 100: 1023, 1969.
15. Roh, T.T., Higuchi, D. and Brown, E.B.: Studies on the binding of transferrin to human placental microvillous membrane. Forth International conference on proteins of iron metabolisms. (abstract) 1979.
16. Roszkowski, J. and Wojcicka, J.: Serum iron deficiency during the third trimester of pregnancy. Obstet. Gynec., 28: 820, 1965.
17. Strauss, M.B.: Anemia of infancy from maternal iron deficiency in pregnancy. J. Clin. Invest., 12: 345, 1933.
18. Underwood, E.J.: Trace elements in human and animal nutrition, Academic press, London and New York, 1971.
19. Usher, R.H.: Clinical and therapeutic aspects of fetal malnutrition. Clin. Ped. North America, 17: 169, 1970.

(No. 4943 昭56・8・7受付)