

妊娠期における赤血球内ヘモグロビン量の変化

M. SCHOORL, D. van der GAAG, M. SCHOORL and P.C.M. BARTELS

Department of Clinical Chemistry, Haematology & Immunology, Medical Center Alkmaar,
Juliana van Stolberglaan 13, 1814 HB Alkmaar, The Netherlands

E-mail : m.g.schoorl@mca.nl

はじめに

ヘモグロビン (Hb) 濃度の減少は妊娠 3 期によく認められる特徴であり、その原因の一つとして生理的な血液希釈が挙げられる。この血液希釈の程度が個体間および個体内で大きく変動するために Hb 値の変動が大きくなり、信頼性のある貧血のカットオフ値の確立が課題となっている。産科診療では、いくつかの診断ガイドラインが使用されている。貧血を識別する Hb 値として Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen (KNOV) では 6.3mmol/L、世界保健機関 (WHO) では 6.8mmol/L をそれぞれ定めており、それに続く鉄補給のための指標を規定している¹⁻⁴⁾。

本研究の目的は、新しい赤血球パラメータ (特に網赤血球幼若指数 [IRF]、網赤血球ヘモグロビン等量 [RET-He]) について詳細な知見を収集し、細胞内 Hb 量の分布⁵⁾ および適切な Hb の識別値を確認することである。

RET-He は、網赤血球内の Hb 量の変化に関する短期的指標である。これに対して、亜鉛プロトポルフィリン (ZPP) は、赤血球 (RBC) の寿命に関わる長期的な情報を反映する⁶⁾。

ZPP は、鉄欠乏性赤血球産生 (IDE) を検出する適切な生物学的マーカーである。この値は、鉄ではな

く亜鉛がプロトポルフィリンとキレート形成した程度を表す。亜鉛とプロトポルフィリンとのキレート形成は、マクロファージによる溶血以後の鉄の排泄を阻害し、恒常性を保つ機構である。したがって、非常に高感度な IDE の機能的指標であるといえる⁷⁾。

臨床での解釈は RET-He も ZPP と同様である。IDE の細胞に関する測定指標であり、単独では機能的鉄欠乏と真の鉄欠乏を区別することはできないが、ZPP が RBC を測定するのに対し、RET-He は網赤血球を測定するため、Hb 産生の短期的変化について、感度の高いマーカーとみなされている⁶⁾。

妊娠時には炎症の生物学的マーカーが生理的に増加する。特に妊娠 1 期および 3 期の増加は顕著である。血清フェリチンには急性相反応物質としての役割があるため、炎症中に増加する。このため、全身鉄貯蔵量が多く見積もられてしまうことがある⁷⁾。

機能的 IDE と真の IDE は相互排他的ではなく共存することもあり、特に鉄貯蔵量が枯渇した状態で低レベルの炎症が起こる妊娠後期には、共存の可能性が高いということを強調しておく。

本研究における ZPP/ヘム比の結果に関しては、IDE の指標として、カットオフ値 $> 75 \mu\text{mol/mol heme}$ であるという意見を採用した。

* 本稿は、著者の許諾を受け、Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2010; 35: 206-208. を翻訳・転載いたしました。原文献の著作権は、著者に帰属しています。Web 公開日 : 2010 年 11 月 25 日

検体，材料および方法

Hb値が妊娠貧血の疑われる範囲 ($Hb \leq 7.0\text{mmol/L}$, $MCV 80 \sim 100\text{fL}$)にある第3期の妊婦114名から、血液 (EDTA2K, Becton Dickinson 社) を採取した。対照として、健康な女性 ($n=35$) の血液を用いた。専用ソフトウェアを組み込んだ多項目自動血液分析装置 XE-2100 (XE-2100; シスメックス社) で、採血から4時間以内に Hb, IRF, RET-He を測定した。

IRF および RET-He の測定方法は、網赤血球の細胞質 RNA に結合するポリメチン系色素を用いて、自動蛍光フローサイトメトリーで解析するというものである。網赤血球チャンネルの前方散乱光の平均強度および蛍光強度から、複数のアルゴリズムにより IRF および RET-He を算出し、赤血球および網赤血球の体積および Hb 含量を推定する。赤血球の ZPP / ヘム比の測定には Hematofluorometer (AVIV Biochemical 社) の蛍光定量法を用いた。

統計評価

結果の統計解析には、統計ソフトウェアパッケージ SPSS/PC for Windows (バージョン 14.0) (SPSS 社) を用いた。被験者群間の統計的有意差を t 検定により検出した。

結果

妊娠貧血の識別に KNOV ガイドライン ($Hb < 6.3\text{mmol/L}$) を適用したところ、被験者の 21% が Hb 低値であり、WHO ガイドライン ($Hb < 6.8\text{mmol/L}$) を適用した場合は 69% が Hb 低値であった。被験者の 48% が議論の余地のある範囲内 ($Hb 6.3 \sim 6.8\text{mmol/L}$) にあり、このうち 33% で赤血球 Hb 量の潜在的低下 ($RET\text{-}He < 1850\text{amol}$) が確認された。ZPP/ヘム比を算出したところ、議論の余地のある範囲内 ($Hb 6.3 \sim 6.8\text{mmol/L}$) にある被験者の 45% は高値 ($> 75\mu\text{mol/mol heme}$) を示した (図 1)。IRF は、対照群 ($0.003 \pm 0.002 \times 10^{12}/L$) に比して高値 ($0.011 \pm 0.007 \times 10^{12}/L$)

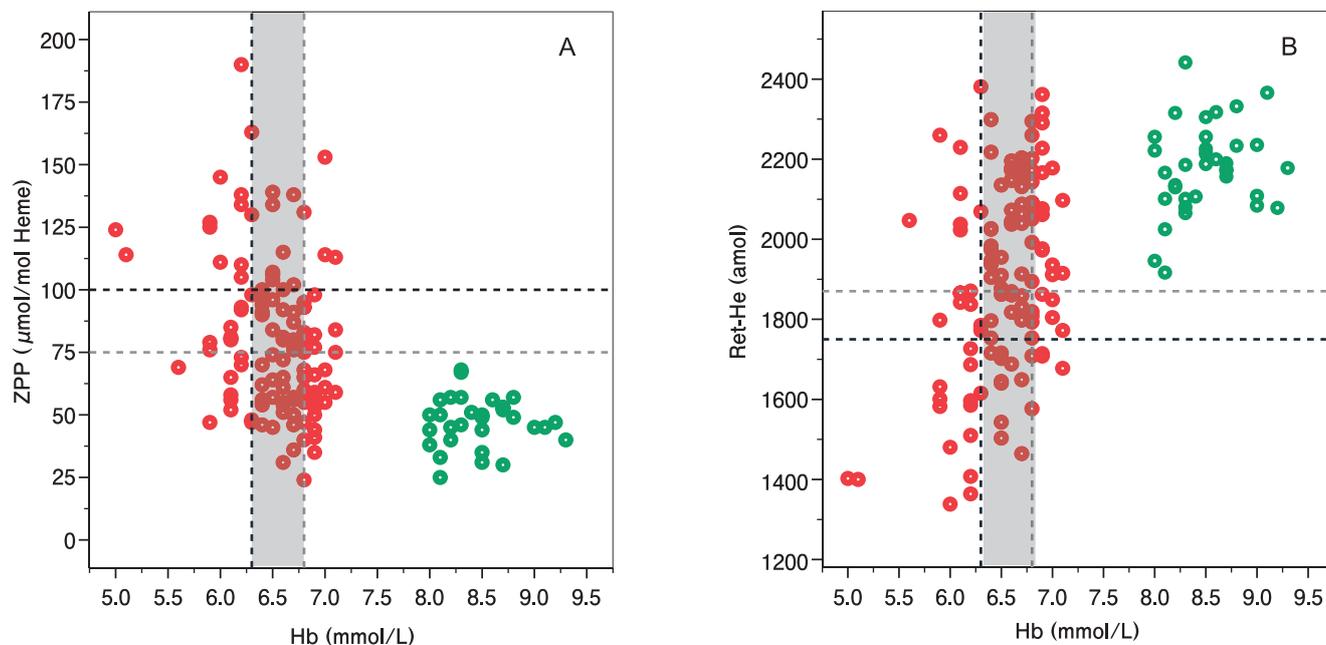


図 1. (A) Hb 値と ZPP 濃度の関係を示す散布図, (B) Hb 値と RET-He の関係を示す散布図
被験群 = 赤色, 対照群 = 緑色, x 軸: ----- (左側, 黒色) KNOV 診断ガイドライン, ----- (右側, 灰色) WHO 診断ガイドライン, y 軸: ----- (灰色) 参照値の上限 (A) または下限 (B), ----- (黒色) 絶対的な鉄欠乏の識別値

であった ($p \leq 0.001$). Hb 量変化のパラメータの RET-He, RBC-He, RET-He/RBC-He 比は, 対照群に比して有意に低値であった (平均 \pm SD ; RET-He : 1921 ± 240 amol [$p \leq 0.001$], RBC-He : 1882 ± 129 amol [$p \leq 0.001$], RET-He/RBC-He 比 : 1.01 ± 0.05 [$p \leq 0.001$]).

図に示した灰色の領域 (Hb 6.3 ~ 6.8mmol/L) 内の結果の臨床的解釈に関して, 4つのグループが考えられる (図2).

1. ZPP < $75 \mu\text{mol/mol heme}$, RET-He > 1850amol (n=24, 青色)
 解釈: 細胞内 Hb 量は正常 (血液希釈のため, Hb 低値)
2. ZPP < $75 \mu\text{mol/mol heme}$, RET-He < 1850amol (n=1, 青色)
 解釈: 細胞内 Hb 量低下? 2 ~ 4 週間後の追跡検査が推奨される.
3. ZPP > $75 \mu\text{mol/mol heme}$, RET-He < 1850amol (n=17, 赤色)
 解釈: 細胞内 Hb 量低下

4. ZPP > $75 \mu\text{mol/mol heme}$, RET-He > 1850amol (n=13, 赤色)

解釈: 鉄枯渇または赤血球産生増加のため, 細胞内 Hb 量低下

事前に RET-He/RBC-He 比をチェックすることが推奨される. RET-He/RBC-He 比 > 1.05 は赤血球産生の増加を表す.

考察および結論

貧血は, 妊娠中に最も多い血液学的問題である⁸⁾. 生理的妊娠貧血と称されるものは, 血漿量の増加に続発する希釈プロセスである. 妊娠中は微量栄養素 (特に鉄, 葉酸) の要求量が増加し, 母体の身体貯蔵および食事摂取量が十分な赤血球生成に足りないことがある. RBC 量に対して血漿量の増大が不均衡であるため, 適切な評価は難しい^{2, 3, 7)}.

Hb 測定のみに基づく妊娠中の貧血スクリーニングは不適切であり, 多くの症例では結論が出せない. RET-He 値の低下は, 赤血球 Hb 量の潜在的不足を

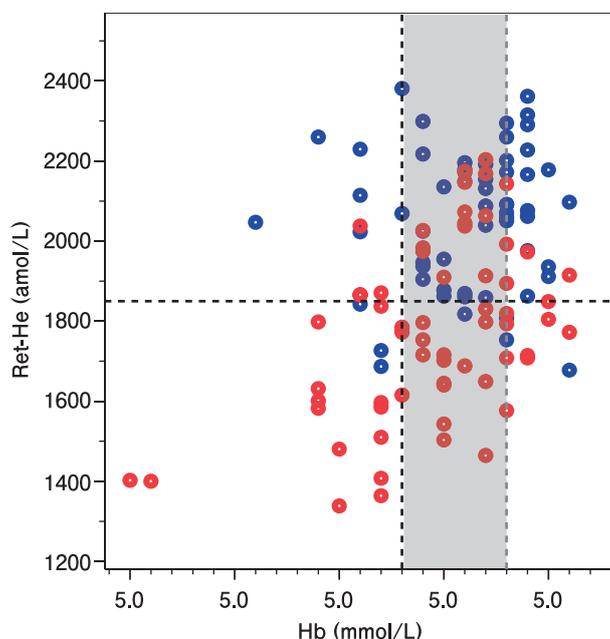


図2. Hb 値と RET-He の関係を示す散布図

ZPP > $75 \mu\text{mol/mol heme}$ = 赤色, ZPP $\leq 75 \mu\text{mol/mol heme}$ = 青色, x 軸: ----- (左側, 黒色) KNOV 診断ガイドライン, (右側, 灰色) WHO 診断ガイドライン, y 軸: ----- (黒色) 細胞内 Hb 量低下の識別値

表すとみなされる。IRF 数の増加は、妊娠第 3 期の赤血球生成の増加を表す⁹⁾。IRF 値の増加に ZPP の増加および RET-He 減少が複合すると、機能性鉄欠乏を表す。ZPP により、妥当な正確さで鉄欠乏下の赤血球生成を検出することができる。しかし、ZPP では真の鉄欠乏と機能性鉄欠乏とを区別することはできない。機能性鉄欠乏は、身体鉄貯蔵は十分であるものの、骨髄で鉄を利用できないとき、例えば感染、炎症などの場合に起こる。

多くの妊娠女性では、KNOV と WHO の識別値の間（図の灰色の領域）の結論の出せない Hb 値が示される。このグレーな領域の Hb 値は、十分な Hb が細胞内に蓄積されているかどうかの指標として信頼できない。少なくとも 2 つの理由から、妊娠女性の MCV は鉄欠乏の検出マーカーとして不良である。第 1 に、初期段階の鉄欠乏に起因する小赤血球症は、妊娠中の生理的な MCV 増加によって相殺されてしまう。第 2 に、小球性の RBC が大量に存在しなければ MCV 値の低下は確認できないが、RBC の平均寿命が約 120 日であることから、結果的に MCV 減少が確認できるのは、赤血球集団の一部が若い赤血球に置換された妊娠後期になってしまう⁸⁾。妊娠中の鉄欠乏性貧血は非生理的な事象であるとの見解が支持されている。これが、今回、鉄投与群すなわち鉄枯渇群のデータからカットオフ値を導入した理由である⁸⁾。

RET-He は、妊娠後半期の鉄利用能の診断スクリーニングおよび追跡に有用なツールとなると考えられる。Hb 値だけでなく、ZPP および RET-He も加えて評価することが推奨される。

参考文献

- 1) Anemie in de eerstelijns verloskundige praktijk : praktijkkaart behorend bij de gelijknamige KNOV-standaard (Bilthoven 2000).
- 2) Milman N, Bergholt T, Byg KE et al. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Hematol* 2007 ; **79** : 39-46.
- 3) Milman N. Prepartum anaemia : prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008 ; **87** : 949-959.
- 4) Elion-Gerritzen WE et al. De standaard 'Anemie in de eerstelijns verloskundige praktijk' van de KNOV : risico voor het niet onderkennen van ijzergebrek en hemoglobinopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002 ; **146** : 457-459.
- 5) Bartels PCM, Schoorl M, Schoorl M. Haemoglobinization and functional availability of iron for erythropoiesis in case of thalassemia and iron deficiency anemia. *Clin Lab* 2006 ; **52** : 107-114.
- 6) Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002 ; **48** : 1066-1076.
- 7) Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2008 ; **67** : 437-50.
- 8) Milmann N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; **79** : 89-98.
- 9) Choi JW, Pai SH. Change in erythropoiesis with gestational age during pregnancy. *Ann Hematol* 2001 ; **80** : 26-31.

Changes in Red Blood Cell Hemoglobinization During Pregnancy

M. SCHOORL, D. van der GAAG, M. SCHOORL and P. C. M. BARTELS

Department of Clinical Chemistry, Haematology & Immunology, Medical Center Alkmaar,
Juliana van Stolberglaan 13, 1814 HB Alkmaar, The Netherlands