

博士（栄養学）学位論文

論文題目

可溶性トランスフェリン受容体の評価を中心とした
妊娠期から卒乳後までの鉄栄養状態の縦断的検討

Longitudinal Study of Iron Status from Pregnancy to
Post-Lactational Period with a Focus on Measurement of
Soluble Transferrin Receptor.

2015 年

指導教員 上西一弘 教授

1202002

氏名 渡辺 優奈

WATANABE, Yuna

女子栄養大学

<目次>

Page

序論

1. 妊娠期の鉄栄養状態の重要性	1
2. 妊娠期の鉄栄養状態の評価	2
3. 日本における妊婦の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係	4
4. 授乳期の鉄栄養状態	5
5. 本研究と同一対象集団における先行報告	6
6. 本研究の目的と意義	8
表 0-1 妊娠初期，中期で妊婦の鉄の推定平均必要量，推奨量を下回った者の割合と鉄摂取量の比較	10
表 0-2 鉄栄養状態の評価 - 基準値を下回った者および妊娠貧血の者の妊娠初期・中期・後期の比較	10
図 0-1 妊娠期および産後 1 ヶ月までの赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・血清鉄濃度・フェリチン濃度・MCV・MCH の推移	11

研究全体の方法

1. 研究概要	12
2. 対象者および調査時期	12
3. 調査項目	
1) 身体計測	13
2) 産科的事象	13
3) 鉄剤使用の有無	13
4) 月経再開時期	14

5) 血液検査	14
6) 食事調査	
(1) 食事記録調査	14
(2) 食物摂取頻度調査	15
4. 統計解析	15

対象者背景

1. 対象者数の推移および転帰	17
2. 全対象者の登録時身体特性	17
3. 出産時調査完了者の産科的事象	18
図 0-2 対象者数の推移および転帰	19
表 0-3 全対象者の登録時身体特性	20
表 0-4 出産時調査完了者の産科的事象	21

食事調査結果の取り扱いについて

図 0-3 食物摂取頻度調査と食事記録調査のそれぞれの鉄摂取量の 相関	23
--	----

第一章 鉄剤非使用妊婦における妊娠初期から産後1ヵ月までの鉄栄養 状態と鉄摂取量の関係～ヘモグロビン濃度の違いによる比較～

はじめに	25
方法	
1. 解析対象者	26
2. 統計解析	26

結果

1. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる登録時 身体特性の比較	27
2. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる産科的 事象の比較	27
3. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄摂取 量の比較	28
4. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄関連 指標の比較	28
表 1-1 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる登 録時身体特性の比較	30
表 1-2 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる産 科的事象の比較	31
表 1-3 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄 摂取量の比較	32
表 1-4 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄 関連指標の比較	33
考察	34
第一章まとめ	38

第二章 可溶性トランスフェリン受容体（sTfR）の妊娠初期から産後

1 ヶ月の推移および鉄摂取量，その他鉄関連指標との関係

はじめに	40
図 2-1 トランスフェリン受容体を介した鉄の細胞内への取り込み	42

方法

1. 解析対象者	43
2. 統計解析	43

結果

1. sTfR 測定者の登録時身体特性および sTfR 29.5 nmol/L 以上の者の割合	45
2. 妊娠初期から産後 1 カ月の sTfR および sTfR-SF index の推移	45
3. 鉄欠乏群と正常群との鉄関連指標および鉄摂取量の比較	46
4. 鉄剤非使用者におけるヘモグロビン濃度別の sTfR の比較	46
5. sTfR 29.5 nmol/L を基準としたその他鉄関連指標の ROC 曲線の検討	47

表 2-1 sTfR 測定者の登録時身体特性および sTfR 29.5 nmol/L 以上の者の割合	48
--	----

図 2-2 妊娠初期から産後 1 カ月の sTfR の推移	49
-------------------------------	----

図 2-3 妊娠初期から産後 1 カ月の sTfR-SF index の推移	49
--	----

表 2-2 鉄欠乏群と正常群との鉄関連指標の比較	50
--------------------------	----

表 2-3 鉄欠乏群と正常群の鉄摂取量の比較	51
------------------------	----

図 2-4 鉄剤非使用者におけるヘモグロビン濃度別の sTfR の比較	52
-------------------------------------	----

図 2-5 妊娠後期における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標の ROC 曲線	53
---	----

表 2-4 妊娠後期における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標の ROC 曲線の下側面積値	53
---	----

図 2-6 出産時における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対する するその他鉄関連指標の ROC 曲線	54
表 2-5 出産時における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対する するその他鉄関連指標の ROC 曲線の下側面積値	54
図 2-7 産後 1 ヶ月における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏 に対するその他鉄関連指標の ROC 曲線	55
表 2-6 産後 1 ヶ月における sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏 に対するその他鉄関連指標の ROC 曲線の下側面積値	55
考察	56
第二章まとめ	60

第三章 妊娠初期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取 量の縦断的検討

はじめに	62
方法	
1. 解析対象者	63
2. 統計解析	63
結果	
1. 卒乳後調査解析対象者の登録時身体特性と授乳・月経状況	65
2. 産後の貧血および鉄欠乏について	65
3. 妊娠初期から卒乳後までの鉄関連指標および鉄摂取量の推移	66
4. 鉄剤使用有無別の産後の鉄関連指標の比較	67
5. 卒乳後フェリチン濃度に関連する因子	67

表 3-1	卒乳後調査解析対象者の登録時身体特性と授乳・月経状況 ．．．．．	68
表 3-2	産後の貧血および鉄欠乏の評価　．．．．．	69
図 3-1	妊娠初期から卒乳後までの赤血球数の推移　．．．．．	70
図 3-2	妊娠初期から卒乳後までのヘモグロビン濃度の推移　．	70
図 3-3	妊娠初期から卒乳後までのヘマトクリット値の推移　．	71
図 3-4	妊娠初期から卒乳後までの MCV の推移　．．．．．	71
図 3-5	妊娠初期から卒乳後までの MCH の推移　．．．．．	72
図 3-6	妊娠初期から卒乳後までの血清鉄濃度の推移　．．．．	72
図 3-7	妊娠初期から卒乳後までのフェリチン濃度の推移　．．	73
表 3-3	妊娠初期から卒乳後までの鉄摂取量の推移　．．．．．	74
表 3-4	鉄剤使用有無別の産後の鉄関連指標の比較　．．．．．	75
表 3-5	卒乳後フェリチン濃度に関連する因子—Spearman の順位 相関係数—　．．．．．	76
考察	．．．．．	77
第三章まとめ	．．．．．	81
結論	．．．．．	83
謝辞	．．．．．	87
参考文献	．．．．．	88

序論

1. 妊娠期の鉄栄養状態の重要性

妊娠期の栄養状態を良好に保つことは、胎児の健康、ひいてはその後の子どもの健康にとって大変重要なことである。妊娠期の栄養における世界的なトピックとしてあげられるものに、成人病胎児期発症起源説（developmental origins of health and disease theory, DOHaD 説）がある。この説は「受精周辺期、胎芽期、胎児期および新生児期に、低栄養または過量栄養に暴露されることにより、疾病の素因が形成され、その素因は出生後も存続し、マイナスのライフスタイルが負荷することで、疾病が発症する。疾病はこの 2 段階を経て発症する。」^{1, 2)}とされている。この DOHaD 説を基本とした研究により、低出生時体重と 2 型糖尿病、高血圧、心臓循環器系疾患、骨関節疾患、一部のがんなどの非伝染性疾患（non-communicable disease）との関連が示されている²⁾。一生涯の健康に影響しうる時期として、出産前および出産後が重要視されており、この時期に対する健康政策やさらなる研究が求められている^{3, 4)}。また現在、世界保健機関（World Health Organization, WHO）では、ミレニアム開発目標のひとつに妊婦保健の改善を設定し、開発途上国を中心として妊婦死亡率の減少および出産を支援する健康の専門家の増加に取り組んでいる⁵⁾。

妊娠期に起こる貧血は非常によく知られており、その多くは鉄欠乏性貧血である⁶⁾。妊娠期の貧血は早産、低出生時体重、在胎不当過小（small for gestational age, SGA）^{7~11)}や胎児死亡、出生後 4 ヶ月時の乳児の貧血¹²⁾、産褥期の母親の鉄欠乏性貧血¹³⁾に影響があると報告されている。いくつかの先行研究では、ヘモグロビン濃度は早産や低出生時体重

などに関連がないと報告しているが^{14, 15)}、以上の多くの先行研究で示されているように^{7~15)}、妊娠期の鉄栄養状態の管理は胎児や出産後の母親にとって大変重要であるといえる。

2. 妊娠期の鉄栄養状態の評価

妊婦が鉄欠乏性貧血になりやすい理由には、妊娠による鉄需要の増加があげられる¹⁶⁾。妊娠期には赤血球数の増加、胎児および臍帯・胎盤の成長に伴って鉄需要が増加する¹²⁾。正常妊娠では妊娠後期までに約1000~1500mLの血液が増加するが¹⁷⁾、赤血球数と血漿量が同じ割合で増加するのではなく、血漿量の増加が圧倒的に多いために血液は希釈される^{13, 17)}。妊婦における血液の希釈は、胎盤をはじめとする各臓器の血流の増加に役立ち、さらに血液凝固因子が増加している妊婦では、血栓形成の防止にも役立っていると考えられる^{17, 18)}。このような生理的変化は、相対的に赤血球の割合が減ってヘモグロビン濃度やヘマトクリット値が低下して貧血様を呈することから、水血症と言われている¹⁹⁾。妊娠期における血漿量の増加は、妊娠初期にはほとんど起こらず、およそ妊娠34~36週に最大となるまで徐々に増加していく²⁰⁾。したがって、妊娠中期および後期には血液希釈の影響を考慮して血液状態を検討する必要があると考えられる。

妊娠期の鉄栄養状態の評価に対してよく用いられている指標は、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、フェリチン濃度、可溶性トランスフェリン受容体濃度 (soluble transferrin receptor, sTfR) などがある。現在、最も広く用いられている指標はヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値であり¹⁶⁾、WHOはヘモグロビン濃度11.0 g/dL未満、ヘマトクリット値33.0%未満を妊娠貧血の診断基準としている²¹⁾。しかしなが

ら、上述したように、妊娠期における血液希釈や血漿量の増加の程度に変動があるため、妊娠週数によって基準値を変えることを提案した報告もある²²⁾。

体内の鉄貯蔵の指標であるフェリチン濃度は、鉄介入試験の効果をみる指標や成人における鉄欠乏の指標（12.0～15.0 ng/mL 未満）として適したものであるとされており²³⁾、妊娠期においても鉄欠乏の指標（12.0 ng/mL 未満）としてよく用いられている¹⁶⁾。その一方で、ヘモグロビン濃度などと同様にフェリチン濃度も血液希釈の影響を受けることが考えられ、さらに個人内変動が大きいために鉄欠乏に対する感度が低いという報告がある²⁴⁾。またフェリチン濃度は炎症による影響を受けることが知られており、妊娠糖尿病などの強い炎症状態にある場合には鉄欠乏を隠してしまうことも示されている²⁵⁾。

sTfR は細胞内の鉄要求量および赤血球産生を反映する指標である²⁶⁾。sTfR は、細胞内への鉄の取り込み機構を担う膜たんぱく質であるトランスフェリン受容体（transferrin receptor, TfR）の一部が細胞膜から遊離し、血中へ放出されたものをいう^{26, 27)}。赤血球産生の疾患がない場合には、軽度の細胞内鉄欠乏を高感度に反映し²⁸⁾、フェリチン濃度よりも個人内変動が小さいと報告されている²⁴⁾。また、炎症の影響がフェリチン濃度よりも小さいので^{27, 29)}、鉄欠乏の評価において特に有用である。妊娠期の鉄欠乏の評価に sTfR を用いた研究では、妊婦と非妊娠の成人の値に差がなく、分布も類似していたとの報告があり³⁰⁾、いくつかの先行研究において妊娠期の鉄欠乏の指標として有用であると示された^{30~33)}。すでに海外では妊婦の sTfR の報告は多く存在するが、日本での報告はわずかである^{18, 34, 35)}。sTfR の測定は鉄欠乏の評価に有用であるが、現在 sTfR の測定法は標準化されておらず、測定方法や使用したキ

ットの違いを考慮しなければならない。

sTfR を用いた鉄欠乏の指標として、sTfR とフェリチン濃度 (SF) の比 (sTfR/SF) を用いて評価したものがあり²⁸⁾、妊娠期における血漿量増加の違いを補正することができる可能性があると言われている¹⁶⁾。さらに sTfR/SF を用いて体内鉄 (total body iron, TBI) の評価を行う方法もあり³⁶⁾、妊婦に対しても有効であると報告されている^{33, 36)}。また、sTfR とフェリチン濃度の常用対数との比をとった sTfR-SF index ($\text{sTfR}/\log \text{SF}$) もあり、優れた鉄欠乏の指標である³⁷⁾。ただし、それぞれの指標に用いられている sTfR は、その測定方法や使用したキットが異なる場合があるため、その違いを考慮して指標を用いなければならない。

3. 日本における妊婦の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係

日本の健康な妊婦を対象とした先行研究において、ヘモグロビン濃度またはヘマトクリット値で判定した妊娠貧血の割合は妊娠初期 3.9～13.0%、中期 24.3～41.7%、後期 51.3～53.4%であったと報告されている³⁸⁻⁴⁰⁾。また、平成 7～11 年の国民栄養調査における妊婦の貧血者の割合は 22.9%であり⁴¹⁾、これは妊娠週数に関係なく集計した値であるが、海外の先進国と同様の割合である²¹⁾。

一方、日本人の食事摂取基準 (2015 年版)⁴²⁾では、月経のない女性の鉄の推定平均必要量 (EAR)、推奨量 (RDA) に対して妊婦の付加量が算定されている。特に妊娠中期・後期は非妊娠時の月経のある女性と比較しても鉄の必要量が多く設定されており、18～29 歳の EAR は 17.5 mg/日、RDA は 21.0 mg/日であり、30～49 歳の EAR は 18.0 mg/日、RDA は 21.5 mg/日である⁴²⁾。この値は食事のみから摂取するには困難

であると考えられる。平成 23, 24 年の国民健康・栄養調査の報告によると、妊婦の鉄の平均摂取量（±標準偏差）はそれぞれ 7.5 ± 4.1 mg/日⁴³⁾、 6.1 ± 2.4 mg/日⁴⁴⁾であり、先行研究においても十分な鉄を摂取できていないと報告されている^{40, 41, 45~47)}。

しかし、妊婦の鉄摂取量は非妊娠女性とほぼ同じであるにも関わらず、妊娠貧血の有病率（22.9%）は、非妊娠女性の有病率（15.7%）よりわずかに高い程度に留まっているという報告がある⁴¹⁾。現在、日本人の食事摂取基準（2015 年版）⁴²⁾において妊婦の付加量を定める上で使用されている腸管からの鉄の吸収率は、妊娠初期が 15%、中期・後期は 25%であるが、妊娠 18, 27, 34 週の日本人女性を対象とした出納実験から、鉄の吸収率を 39.7%と推定している報告がある⁴⁸⁾。つまり、これらの報告から、妊娠期には妊娠によって鉄の需要が高まることにより、鉄の吸収率が大幅に上昇していることが考えられる。しかし、現状では根拠が乏しいために、日本人の食事摂取基準（2015 年版）において鉄の吸収率を改定することは控えられている。

4. 授乳期の鉄栄養状態

妊娠期に引き続き、授乳期は母乳を介して乳児に栄養を与え、健康な成長と発達を促す上で重要な期間である。それと同時に、産後の母体の回復をはかる重要な期間であるといえる。近年、WHO により母乳栄養の重要性が周知され、乳児の下痢や肺炎による死亡、その後の子どもの肥満、血圧、糖尿病や知能に対する効果がまとめられている^{49, 50)}。

授乳期における母体の鉄の損失は、月経の再開がない場合には、基本的鉄損失と母乳からの鉄損失のみとなる⁴²⁾。月経血と母乳からの 1 日あたりの鉄損失を比較すると、月経血 0.55 mg/日、母乳 0.33 mg/日であり

42), 授乳婦の鉄損失量は月経のある非妊娠女性よりも少ないと考えられる。実際, 授乳婦における貧血有病率は, 非妊娠および非授乳女性よりも低いとの報告がある 41)。

授乳婦の貧血や鉄欠乏を調査した研究は, 妊娠期における同様の研究ほど多くはなく 51), そのほとんどの報告は横断的な検討である 41, 52~55)。なかには縦断的な検討もあり 56~59), このうち卒乳後まで追跡した報告もいくつかあるが 56~58), 授乳期間にはばらつきがある。現在 WHO によって推奨される授乳期間は, 生後 6 ヶ月までの完全母乳栄養および生後 2 歳まで, またはそれ以上の期間の離乳食と併用した母乳栄養であるが 60), 1 年以上授乳を続けた授乳婦における卒乳後までの縦断的な鉄栄養状態を検討した報告はない。

5. 本研究と同一対象集団における先行報告

本研究は, 2010 年~2014 年にかけて行われた多施設共同研究 SKY (Sakado, Kobe, Yokohama) pregnant cohort study のデータを使用したものであり, 日本人の妊婦・授乳婦における妊娠期から卒乳後までの鉄栄養状態および鉄摂取量を把握する目的で行われた。本研究に先立ち, 妊娠期を通じた横断的および縦断的な鉄栄養状態と鉄摂取量の実態を明らかにし, 妊娠期の鉄摂取基準の妥当性を検討することを目的として, 妊娠初期から産後 1 ヶ月までの鉄栄養状態および鉄摂取量の縦断的な検討を報告した (渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 上西一弘: 妊婦の鉄摂取量と鉄栄養状態の縦断的検討, 栄養学雑誌, 71 (Supplement 1), S26-S38, 2013) 40)。

以下にその結果をまとめる。

- 鉄摂取量において妊婦の鉄の推奨量（日本人の食事摂取基準 2010 年版）を下回った者の割合は妊娠初期 71.8%，中期 98.1%であった（表 0-1）。
- 鉄栄養状態は妊娠初期と比較して中期，後期では赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値および血清鉄濃度は有意に減少したが，産後 1 ヶ月までに初期と同様の値まで回復した。フェリチン濃度のみ，産後 1 ヶ月において妊娠初期値まで回復しなかった（図 0-1）。
- 妊娠貧血（Hb<11.0 g/dL，Ht<33.0%）の割合は妊娠初期 4.9%，中期 41.7%，後期 53.4%であったが（表 0-2），MCV，MCH は基準範囲（MCV：79.0～100.0 fl，MCH：26.3～34.3 pg）の下限値を下回ることはなかった（図 0-1）。

以上より，鉄の摂取量は十分であったとはいえないが，鉄需要の亢進にともなう鉄吸収の亢進の可能性が示唆され，現在の妊婦の鉄の摂取基準ほど多くの鉄を摂取せずに鉄栄養状態が維持された。また血液の希釈により，妊娠貧血が過大評価される可能性が示唆された，と結論づけた。

上記の先行報告より，いくつかの課題が抽出された。前述したように，妊娠期のヘモグロビン濃度で鉄栄養状態をみた場合には，血液希釈の影響は避けられない。しかし妊婦健診においては，多くの場合にヘモグロビン濃度によって鉄剤の使用を決めており，鉄剤使用の有無による鉄栄養状態への影響で，食事からの鉄摂取量と鉄栄養状態の関係が見えづらくなっていたと考えられる。したがって，第 1 の課題として，鉄剤の影響を受けていない対象者のみでのさらなる検討の必要性があげられた。また，ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値による妊娠貧血の判定が過大評価される可能性が示唆されたことから，妊娠期においてより高感度に鉄欠乏を反映する指標での検討をすることが第 2 の課題としてあ

げられた。

6. 本研究の目的と意義

本研究の目的は、日本人の妊婦・授乳婦における妊娠期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態および鉄摂取量との関係を検討することである。そのために、我々の先行報告⁴⁰⁾から得られた課題を明らかにし、さらに授乳期から卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量の実態を明らかにすることとした。

第一章では、先行報告⁴⁰⁾での第1の課題としてあげられた、鉄剤非使用妊婦における妊娠初期から産後1ヵ月の鉄栄養状態と鉄摂取量との関係を検討することを目的とした。

第二章では、先行報告⁴⁰⁾での第2の課題としてあげられた、妊娠期においてより高感度に鉄欠乏を反映する指標での検討をするために、妊娠初期から産後1ヵ月におけるsTfRの推移を明らかにし、その他鉄関連指標との関係を検討することを目的とした。日本における健康な妊婦のsTfRの報告はわずかであり^{18, 34, 35)}、さらに縦断的に検討した報告はないことから、まず日本の妊婦において、sTfRの実態を明らかにすることは大変重要であると考えられる。

第三章では、1年以上授乳を続けた授乳婦における妊娠期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量を縦断的に検討することを目的とした。海外および日本においても、授乳期から卒乳後までの鉄栄養状態を縦断的に検討した報告は少なく^{56~58)}、さらに、1年以上授乳を続けた授乳婦における卒乳後までの縦断的な鉄栄養状態を検討した報告はなく、それと同時に鉄摂取量を報告したものもない。したがって、本研究は長期の授乳をしたときの鉄栄養状態への影響を明らかにする新しい

報告である。

以上の結果から，日本人の妊婦・授乳婦における妊娠期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態および鉄摂取量についてまとめる。

表0-1 妊娠初期、中期で妊婦の鉄の推定平均必要量および推奨量を下回った者の割合と鉄摂取量の比較

		妊娠初期		年齢階級間 <i>p</i> 値	妊娠中期		年齢階級間 <i>p</i> 値	期間比較 <i>p</i> 値
推定平均必要量を下回った者の割合								
全体(n=103)	(n(%))	62 (60.2)		† 0.14	101 (98.1)		† 0.51	‡ <0.001
18～29歳(n=31)	(n(%))	22 (71.0)			30 (96.8)			‡ <0.008
30～49歳(n=72)	(n(%))	40 (55.6)			71 (98.6)			‡ <0.001
推奨量を下回った者の割合								
全体(n=103)	(n(%))	74 (71.8)		† 0.41	101 (98.1)		† 0.51	‡ <0.001
18～29歳(n=31)	(n(%))	24 (77.4)			30 (96.8)			‡ <0.031
30～49歳(n=72)	(n(%))	50 (69.4)			71 (98.6)			‡ <0.001
鉄摂取量								
全体(n=103)	(mg)	6.7 [5.4 ～ 9.4]		§ <0.016	6.7 [5.3 ～ 9.2]		§ 0.13	0.74
18～29歳(n=31)	(mg)	5.6 [4.6 ～ 7.8]			6.4 [5.2 ～ 8.1]			0.16
30～49歳(n=72)	(mg)	7.3 [5.8 ～ 9.5]			7.2 [5.6 ～ 9.9]			0.73

人数(割合), 中央値[25～75パーセンタイル]

† χ^2 検定, ‡ McNemar検定, § Mann-Whitney検定, || Wilcoxonの符号付き順位和検定

表0-2 鉄栄養状態の評価 - 基準値を下回った者および妊娠貧血の者の妊娠初期・中期・後期の比較

基準値		妊娠初期	妊娠中期	妊娠後期	期間差
ヘモグロビン濃度	<11.0g/dL (n(%))	4 (3.9) ^{a,b}	39 (37.9) ^a	54 (52.4) ^b	<0.001
ヘマトクリット値	<33.0% (n(%))	3 (2.9) ^{a,b}	26 (25.2) ^a	39 (37.9) ^b	<0.001
フェリチン濃度	<12.0ng/mL (n(%))	16 (15.5) ^{a,b}	77 (74.8) ^{a,c}	96 (93.2) ^{b,c}	<0.001
妊娠貧血	Hb < 11.0g/dL Ht < 33.0% (n(%))	5 (4.9) ^{a,b}	43 (41.7) ^a	55 (53.4) ^b	<0.001

妊娠初期, 中期, 後期の期間差: χ^2 検定, 多重比較: χ^2 検定(Bonferroniの補正)a-c 同一記号間に有意差あり($p < 0.05$)

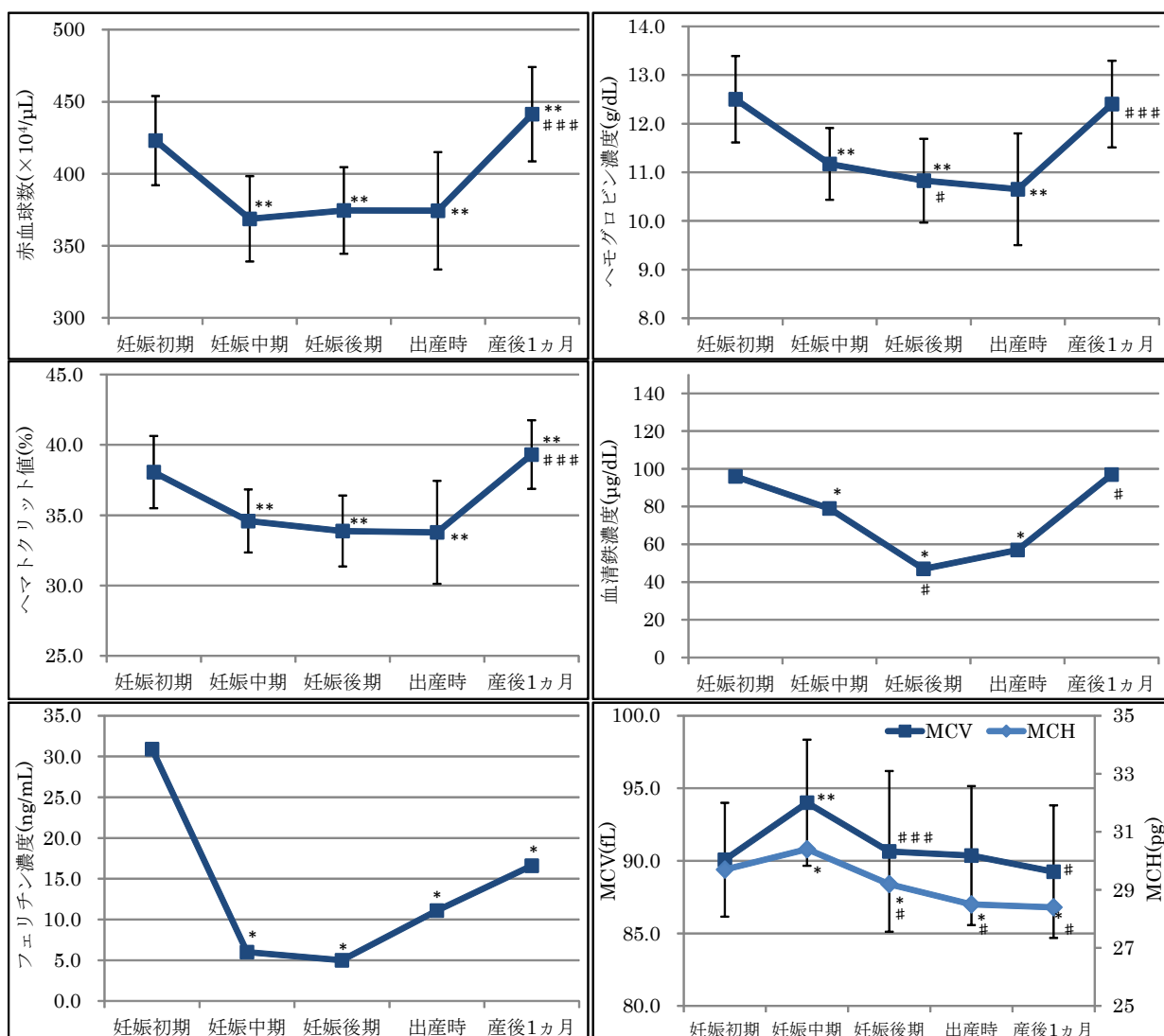


図0-1 妊娠期および産後1ヵ月までの赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・血清鉄濃度・フェリチン濃度・MCV・MCHの推移(n=103)

赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・MCV : Bonferroniの検定

血清鉄濃度・フェリチン濃度・MCH : Wilcoxonの符号付き順位検定(Bonferroniの補正)

* vs 初期(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$), # vs 前調査時(# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$)

研究全体の方法

1. 研究概要

本研究は、2010 年～2014 年にかけて行われた多施設共同研究 SKY (Sakado, Kobe, Yokohama) pregnant cohort study のデータを使用した。SKY pregnant cohort study は、妊娠、出産、授乳期におけるビタミン、ミネラル栄養に関する研究として、妊娠初期から出産・授乳・卒乳までの母親のカルシウム、ビタミン D、ビタミン K 栄養と骨密度の関係、鉄摂取と鉄栄養状態の関係について調査することを目的に行われた。研究デザインは前向きコホート研究とした。本研究は香川栄養学園および横浜市立大学の倫理審査委員会の承認を得て、対象者への同意を得て実施した。なお対象者への同意の確認は、診察時に対面にて行い、登録時および産後 1 ヶ月の 2 回行った。

2. 対象者および調査時期

神奈川県横浜市内の Y 産婦人科に 2010 年 11 月から 2011 年 3 月上旬の間に来院した妊娠 5～12 週の妊婦 160 名を対象者としてリクルートした。対象者は健常妊婦とし、調査期間中、管理栄養士からの特別な栄養指導は行わなかった。なお対象者の中に、鉄代謝に影響する疾患（貧血を除く血液疾患、肝、腎疾患など）を有する者はいなかった。調査は妊娠初期（妊娠 5～12 週、登録時）、妊娠中期（妊娠約 24 週）、妊娠後期（妊娠約 34 週）、出産時、産後 1 ヶ月、産後 6 ヶ月、産後 1 年、卒乳後（卒乳後 3～6 ヶ月）の計 8 回とした。なお、産後 1 ヶ月から産後 1 年は授乳継続中に調査を行った。

3. 調査項目

1) 身体計測

身長、体重はすべてカルテから転記した。身長は登録時の自己申告値を用い、体重は、登録時に自己申告された非妊娠時体重を妊娠初期値とし、中期から産後 1 ヶ月は各調査の診察時に測定した値とした。

また非妊娠時 Body Mass Index (BMI) は、身長および非妊娠時体重を用いて次の方法で算出した。

$$\text{非妊娠時 BMI(kg/m}^2\text{)} = \text{非妊娠時体重(kg)} / [\text{身長(m)}]^2$$

妊娠期間中の体重増加量は出産時の体重と非妊娠時体重の差で算出した。

2) 産科的事象

出産歴はカルテから転記した。なお出産歴は死産を含む。

出産時出血量は出産を担当した医師の判断に基づき、「少」、「中」、「多」の 3 段階で評価した記録をカルテから転記した。なお、「多」の評価は出血量がおよそ 400 mL を超えるものであり、「少」、「中」の出血量は計量していない。

新生児の調査は、出産を担当した医師が記録した出産週数、児の性別、体重および身長をカルテから転記した。

3) 鉄剤使用の有無

鉄剤の使用状況はカルテから転記した。ここでの鉄剤は錠剤として経口摂取するものと静脈注射するものの両方を含めることとし、妊娠初期から中期、中期から後期、後期から出産時、出産後入院中から産後 1 ヶ月の期間中に鉄剤を処方された者を記録した。出生時体重が 2500 g 未

満の児は低出生体重児，在胎期間が 37 週未満の出産を早産とした。

4) 月経再開時期

月経再開時期は卒乳後調査時に聞きとりにて調査した。

5) 血液検査

採血は妊娠初期，中期，後期，出産時，産後 1 ヶ月，産後 6 ヶ月，産後 1 年，卒乳後の診察時に肘静脈より行った。なお出産時の採血は，出産後入院中（出産後 2～4 日）に行った。

測定項目は赤血球数（RBC，シースフロー電気抵抗方式），ヘモグロビン濃度（Hb，血色素量，SLS-Hb 法），ヘマトクリット値（Ht，赤血球パルス波高値検出方式），血清鉄濃度（Fe，ニトロソ-PSAP 法），フェリチン濃度（CLEIA 法），可溶性トランスフェリン受容体濃度（sTfR，ELISA 法，R&D Systems）とした。平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC）は RBC，Hb，Ht の組み合わせにより算出した。また，sTfR の測定は妊娠初期，中期，後期，出産時，産後 1 ヶ月の計 5 回行った。これらの測定はすべて株式会社エスアールエル（東京，日本，以下 SRL）へ委託した。

6) 食事調査

(1) 食事記録調査

食事記録調査は，妊娠初期，中期，後期の計 3 回行った。食事評価において日間変動の問題に対処するために食事記録法を用いる場合には，2 日間（できれば連続しない 2 日間）以上の日数にわたって調査を行い，その平均値を用いることが望ましいことから⁶¹⁾，連続しない 3 日間（平

日 2 日，休日 1 日）の秤量または目安量記録法および写真記録法の併用とし，3 日間の平均値を算出して 1 日の摂取量として使用した。なお，摂取したサプリメントや保健機能食品（特定保健用食品・栄養機能食品），特定の栄養素が強化された食品などの商品名をできる限り記入してもらい，栄養計算ソフトにないものは後からその栄養素を計上した。栄養計算は栄養学を学ぶ学生，熟練の管理栄養士および報告者が行い，報告者と熟練の管理栄養士が入力されたものをすべて確認した。栄養計算には，食事しらべ 2010（独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム 国民健康・栄養調査プロジェクト）を使用した。

（2）食物摂取頻度調査

妊娠初期，中期，後期，産後 1 ヶ月，産後 6 ヶ月，産後 1 年，卒乳後において自記式の半定量食物摂取頻度調査（FFQPOP）を行った⁶²⁾。調査票にあるサプリメント，ビタミン剤，栄養ドリンクに関する質問項目において，それらの習慣的な利用状況を調査し，1 日あたりの摂取量を算出して食物摂取頻度調査の結果に計上した。

4. 統計解析

すべてのデータは，SPSS Statistics Version 20（IBM，シカゴ，アメリカ）を用いて解析し，有意水準は両側検定で 0.05 とした。

量的データは Shapiro-Wilk の検定で正規性を確認し，正規分布したデータは平均値±標準偏差で示し，正規分布しなかったデータは中央値 [25～75 パーセンタイル] で示した。すべての解析は正規または非正規の分布に基づいた検定方法を用いた。

2 群の比較には，正規分布を示した項目は対応のない t 検定，非正規

分布を示した項目は Mann-Whitney の U 検定，割合の差の検定には χ^2 検定を用いた。鉄関連指標や鉄摂取量の推移の検討には，正規分布を示した項目は反復測定分散分析を行い，有意であった場合には Bonferroni の多重比較を用い，非正規分布を示した項目は Friedman の検定を行い，有意であった場合には Wilcoxon の符号付き順位和検定（Bonferroni の補正）を用いた。また，割合の推移の検討は McNemar 検定（Bonferroni の補正）を行った。鉄欠乏を反映する指標の検討に ROC 解析を行い，最短法によりカットオフ値を算出した。相関の検討では，Spearman の順位相関係数を求めた。

対象者背景

1. 対象者数の推移および転帰

本研究の登録から卒乳後調査の完了までの対象者数の推移と転帰について、図 0-2 に示した。登録および初めの同意確認を行ったのは 160 名であった。その後、産後 1 ヶ月までの調査完了対象者数は、妊娠初期 158 名、中期 147 名、後期 144 名、出産時 142 名、産後 1 ヶ月 142 名であった。産後 1 ヶ月調査が完了した後、再度同意確認を行い、産後 6 ヶ月 76 名、産後 1 年 70 名、卒乳後 34 名の者が調査を完了した。

妊娠期における調査からの脱落の理由は、初期流産、転院、転居、2011 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災による避難などであった。また再度同意の確認をした後の産後 6 ヶ月以降の脱落の理由は、仕事復帰や産後 1 年未満での卒乳であった。

2. 全対象者の登録時身体特性

登録と同時に妊娠初期調査を完了した全対象者の登録時身体特性を表 0-3 に示した。年齢は 32.0 ± 3.7 歳、身長は 159.2 ± 4.8 cm、非妊娠時体重は $51.0[47.1 \sim 54.8]$ kg、非妊娠時 BMI は $20.0[18.8 \sim 21.6]$ kg/m² であった。

全対象者のうち、BMI 18.5 kg/m² 未満の者は 21.5%，BMI 18.5 kg/m² 以上 25 kg/m² 未満の者は 74.1%，BMI 25 kg/m² 以上の者は 4.4%であった。本研究の登録当時である平成 22 年の国民健康・栄養調査の報告⁶³⁾によると、20～30 歳代の BMI 18.5 kg/m² 未満である「やせ」の者の割合は 19.5%（20～29 歳，30～39 歳の人数を集計して計算）であり、本研究の対象集団は同程度であった。

出産歴では、初産の者は 34.2%，経産の者は 65.8%であった。

3. 出産時調査完了者の産科的事象

出産時調査を完了した対象者の産科的事象について、表 0-4 に示した。出産週数は 39.4[38.6～40.1]週，出産時までの体重増加量は 9.3[7.5～11.8] kg であった。出産時出血量は、「少」であった者は 75.3%，「中」であった者は 12.0%，出血量がおおよそ 400 mL を超える「多」の者が 12.7%であった。

出生した児は男児 53.5%，女児 46.5%であり，児体重は 3028 ± 339 g，児身長は 49.5[48.5～50.5] cm であった。出生時体重が 2500 g 未満である低出生体重児は全体の 7 名（4.9%），在胎 37 週未満で出生した早産児は 4 名（2.8%）であり，早産児の 4 名はすべて低出生体重児であった。厚生労働省より出された平成 22 年度「出生に関する統計」の概況 人口動態統計特殊報告⁶⁴⁾によると，平成 21 年の単産の低出生体重児は 8.3%であり，本研究の対象集団はこの報告よりも少なかった。

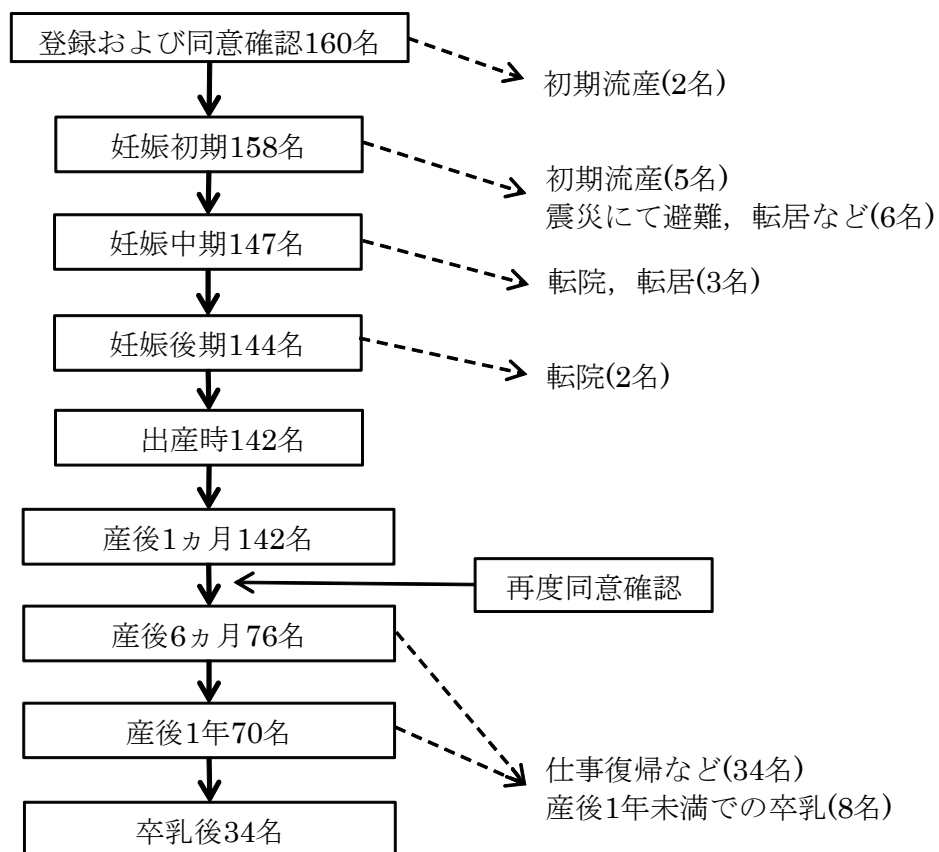


図0-2 対象者数の推移および転帰

表0-3 全対象者の登録時身体特性

	n	
年齢(歳)	158	32.0 ± 3.7
身長(cm)	158	159.2 ± 4.8
非妊娠時体重(kg)	158	51.0 [47.1 ~ 54.8]
非妊娠時BMI(kg/m ²) [†]	158	20.0 [18.8 ~ 21.6]
BMI < 18.5(n(%))		34 (21.5)
18.5 ≤ BMI < 25(n(%))		117 (74.1)
25 ≤ BMI(n(%))		7 (4.4)
初産(n(%))		54 (34.2)
経産(n(%))		104 (65.8)
1経産(n)		67
2経産(n)		33
3経産(n)		4

[†] BMI : Body Mass Index

年齢, 身長: 平均±標準偏差

非妊娠時体重, 非妊娠時BMI: 中央値[25～75パーセンタイル]

非妊娠時BMIのカテゴリ, 出産歴:n(%)

表0-4 出産時調査完了者の産科的事象

	n		
出産週数(週)	142	39.4	[38.6 ~ 40.1]
体重増加量(kg)	141	9.3	[7.5 ~ 11.8]
出産時出血量 [†]	142		
少(n(%))		107	(75.3)
中(n(%))		17	(12.0)
多(n(%))		18	(12.7)
男児(n(%))		76	(53.5)
女児(n(%))		66	(46.5)
児体重(g)	142	3028	± 339
児身長(cm)	142	49.5	[48.5 ~ 50.5]
低出生体重児 [‡] (n(%))		7	(4.9)
早産児 [§] (n(%))		4	(2.8)

[†] 多：およそ400mLを超えるもの

[‡] 体重が2500g未満で出生した児

[§] 在胎37週未満で出生した児

児体重：平均±標準偏差

出産週数，体重増加量，児身長：中央値 [25～75パーセンタイル]

出産時出血量，児性別，低出生体重児，早産児：n(%)

食事調査結果の取り扱いについて

本研究の食事調査は、食事記録調査および食物摂取頻度調査の 2 種類の方法を用いた。食事記録調査は妊娠初期、中期、後期の 3 回、食物摂取頻度調査は初期、中期、後期、産後 1 ヶ月、産後 6 ヶ月、産後 1 年および卒乳後の 7 回行った。食事記録調査完了者数は妊娠初期 129 名、中期 116 名、後期 103 名であった。また、食物摂取頻度調査完了者数は妊娠初期 154 名、中期 144 名、後期 140 名、産後 1 ヶ月 140 名、産後 6 ヶ月 76 名、産後 1 年 69 名、卒乳後 34 名であった。

そこで、本研究における鉄摂取量の把握については、妊娠期での解析対象者数の確保および産後から卒乳後までの縦断的な鉄摂取量の推移の把握のために、食物摂取頻度調査の結果を用いることとした。

使用した食物摂取頻度調査票の本研究の対象集団における妥当性は、妊娠初期、中期および後期に行った食事記録調査結果との比較にて確認した。食事記録調査および食物摂取頻度調査の両方を完了した対象者の鉄摂取量について、Spearman の順位相関係数を求めた。

妊娠初期、中期、後期の解析対象者数および相関係数は、初期が 128 名、相関係数 0.324 ($p < 0.001$) であり (図 0-3-1)、中期が 114 名、相関係数 0.334 ($p < 0.001$) (図 0-3-2)、後期が 100 名、相関係数 0.312 ($p = 0.002$) であった (図 0-3-3)。

以上の結果より、本研究の対象集団における食物摂取頻度調査による鉄摂取量の推移の把握には妥当性があると判断した。

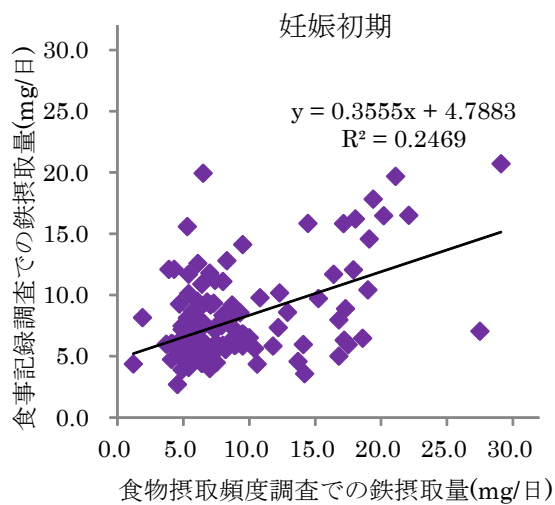


図0-3-1 食物摂取頻度調査と食事記録調査のそれぞれの鉄摂取量の相関(妊娠初期)
Spearmanの順位相関係数
(n=128, $r=0.324$, $p<0.001$)

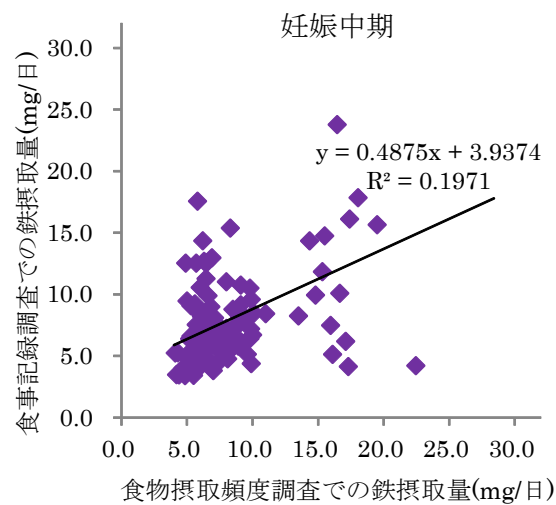


図0-3-2 食物摂取頻度調査と食事記録調査のそれぞれの鉄摂取量の相関(妊娠中期)
Spearmanの順位相関係数
(n=114, $r=0.334$, $p<0.001$)

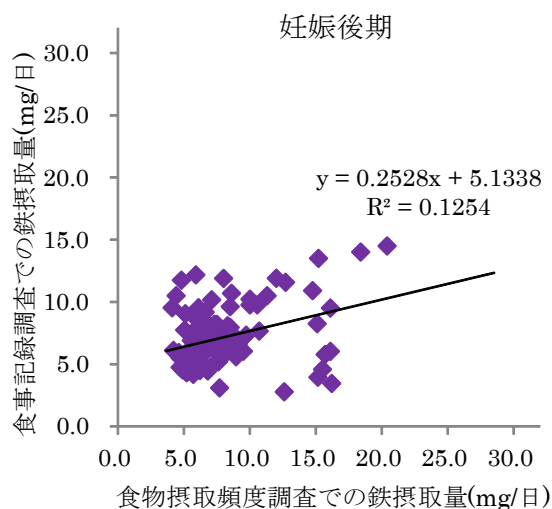


図0-3-3 食物摂取頻度調査と食事記録調査のそれぞれの鉄摂取量の相関(妊娠後期)
Spearmanの順位相関係数
(n=100, $r=0.312$, $p=0.002$)

図0-3 食物摂取頻度調査と食事記録調査のそれぞれの鉄摂取量の相関

第一章

鉄剤非使用妊婦における
妊娠初期から産後 1 ヶ月までの鉄栄養状態と鉄摂取量の関係
～ヘモグロビン濃度の違いによる比較～

Relation between Iron Status and Iron Intake in Pregnant Women
without Administration of Iron from First Trimester to First
Postpartum Month.

— Comparison by Difference in Hemoglobin Concentration —

はじめに

妊娠期の鉄栄養状態が胎児の発育や乳児貧血，産褥期の鉄欠乏性貧血に影響することは^{7~13)}，すでに序論で述べた通りである。そこで，日本人の妊婦・授乳婦の妊娠，出産，授乳期におけるビタミン，ミネラル栄養に関する多施設共同研究 SKY pregnant cohort study のデータを用い，鉄栄養状態および鉄摂取量を把握することとした。本研究と同一対象集団における先行報告⁴⁰⁾では，鉄の摂取量は十分であったとはいえないが，鉄需要の亢進にともなう鉄吸収の亢進の可能性が示唆され，現在の日本人の妊婦の鉄の摂取基準ほど多くの鉄を摂取せずに鉄栄養状態が維持された。一方，妊婦健診では，多くの場合にヘモグロビン濃度の値によって鉄剤の使用の有無が決められている。鉄栄養状態に対する鉄剤の影響は大きいと考えられ，したがって，食事からの鉄摂取量と鉄栄養状態の関係が，鉄剤の使用によって見えづらくなっていたと考えられる。これより，先行報告⁴⁰⁾の課題として，鉄剤の影響を受けていない対象者のみでのさらなる検討の必要性があげられた。

先行報告の他に，日本人の妊婦の鉄栄養状態および鉄摂取量の関係についての報告は少ないが^{41, 65)}，ヘモグロビン濃度による妊娠貧血の有無と鉄摂取量についての乖離が報告されている。したがって，鉄剤の影響を受けていない条件において，ヘモグロビン濃度による妊娠貧血と鉄摂取量の間関係を明らかにすることは重要であると考えられる。

以上より，第一章では，鉄剤非使用妊婦における妊娠初期から産後 1 ヶ月の鉄栄養状態と鉄摂取量の間関係の検討，特にヘモグロビン濃度の違いによる検討を行うことを目的とした。

方法

1. 解析対象者

対象者のうち，身体計測値，産科的事象，鉄剤使用の有無，血液検査および食物摂取頻度調査の妊娠初期から産後 1 ヶ月までのすべてのデータがそろった 131 名の中で，さらに鉄剤を使用していなかった 54 名を解析対象者とした。

2. 統計解析

妊娠貧血の診断基準として用いられているヘモグロビン濃度 11.0 g/dL²¹⁾をカットオフ値とし，妊娠初期から後期までの妊娠期間中に 1 度でもヘモグロビン濃度が 11.0 g/dL 未満となった者（Hb<11g/dL 群）と，常に 11.0 g/dL 以上であった者（Hb $\geq$ 11g/dL 群）の 2 群に群わけした。産科的事象，鉄摂取量および鉄関連指標（赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，MCV，MCH，MCHC，血清鉄濃度，フェリチン濃度）について 2 群の比較を行った。

正規分布を示した項目の 2 群の比較には対応のない t 検定，非正規分布を示した項目の 2 群の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。割合の差の検定には χ^2 検定を用いた。

結果

1. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる登録時身体特性の比較

鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる登録時身体特性の比較について表 1-1 に示した。

鉄剤非使用妊婦全体の登録時年齢の平均値は 31.4 ± 3.7 歳，身長平均値は 158.6 ± 4.8 cm，非妊娠時体重の中央値は $51.5[47.2 \sim 54.7]$ kg，非妊娠時 BMI の中央値は $20.3[19.1 \sim 22.1]$ kg/m^2 であった。いずれの項目にも $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群に有意な差はなかった。また，全体の非妊娠時 BMI のカテゴリ別の割合は，BMI 18.5 kg/m^2 未満の者は 18.5%，BMI 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の者は 77.8%，BMI 25 kg/m^2 以上の者は 3.7%であり，その割合に $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群で有意な差はなかった。出産歴は，全体において初産婦 33.3%，経産婦 66.7%で，これにも $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群で有意な差はなかった。

2. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる産科的事象の比較

鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる産科的事象の比較について表 1-2 に示した。

鉄剤非使用妊婦全体の出産週数の中央値は $39.3[38.3 \sim 40.1]$ 週，体重増加量の中央値は $8.9[7.5 \sim 11.7]$ kg であり，どちらも $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群で有意な差はなかった。全体の出産時出血量は「少」が 79.6%，「中」が 11.1%，「多」が 9.3%で，その割合に $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と

Hb $\geq$ 11g/dL 群で有意な差はなかった。

出生した児の性別は、鉄剤非使用妊婦全体で男児 57.4%，女児 42.6% で、Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群に有意な差はなかった。全体の児体重の平均値は 2975 $\pm$ 341 g，児身長中央値は 49.0[48.0～50.2] cm であり、Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群で有意な差はなかった。全体の低出生体重児の割合は 7.4%で、Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群で有意な差はなかったものの、Hb<11g/dL 群は 15 名中 3 名（20.0%），Hb $\geq$ 11g/dL 群は 39 名中 1 名（2.6%）であった（p=0.060）。また早産児は全体の 3.7%で、Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群に有意な差はなかった。

3. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄摂取量の比較

鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄摂取量の比較について表 1-3 に示した。

鉄剤非使用妊婦全体の鉄摂取量の中央値は、妊娠初期 7.0[5.4～9.5] mg/日，中期 7.1[5.9～9.6] mg/日，後期 6.9[5.5～8.5] mg/日，産後 1 ヶ月 7.3[5.9～9.0] mg/日であり、いずれの調査時においても Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群で有意な差はなかった。

4. 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄関連指標の比較

鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄関連指標の比較について表 1-4 に示した。

Hb<11g/dL 群と Hb $\geq$ 11g/dL 群のヘモグロビン濃度は妊娠初期から産後 1 ヶ月のすべての時点で Hb<11g/dL 群が Hb $\geq$ 11g/dL 群よりも有

意に低値を示したことを確認した。ヘモグロビン濃度と同様に、出産時を除く赤血球数とヘマトクリット値の妊娠初期，中期，後期，産後 1 ヶ月において $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群が $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群よりも有意に低値を示した。なお，赤血球数とヘマトクリット値の出産時の値では，どちらも $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群が $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群よりも低い傾向を示した（それぞれ， $p=0.070$ ， $p=0.055$ ）。

しかしながら，MCV，MCH，MCHC のすべての時点において， $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群 の間で有意な差はなかった。また，血清鉄濃度においては妊娠中期，フェリチン濃度においては初期および産後 1 ヶ月に， $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群が $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群よりも有意に低値を示した。

表1-1 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる登録時身体特性の比較

	全体 (n=54)			Hb<11g/dL群 (n=15)			Hb $\geq$ 11g/dL群 (n=39)			p値 [‡]
登録時年齢(歳)	31.4	±	3.7	32.1	±	4.3	31.1	±	3.5	0.36
身長(cm)	158.6	±	4.8	158.8	±	5.8	158.5	±	4.4	0.84
非妊娠時体重(kg)	51.5	[	47.2 ~ 54.7]	49.0	[	46.5 ~ 52.5]	52.0	[	47.5 ~ 55.5]	0.27
非妊娠時BMI(kg/m ²) [†]	20.3	[	19.1 ~ 22.1]	20.3	[	18.5 ~ 20.7]	20.4	[	19.3 ~ 22.9]	0.29
BMI<18.5(n(%))	10	(	18.5)	4	(	26.7)	6	(	15.4)	0.46
18.5 $\leq$ BMI<25(n(%))	42	(	77.8)	11	(	73.3)	31	(	79.5)	
25 $\leq$ BMI(n(%))	2	(	3.7)	0	(	0.0)	2	(	5.1)	
初産(n(%))	18	(	33.3)	5	(	33.3)	13	(	33.3)	1.00
経産(n(%))	36	(	66.7)	10	(	66.7)	26	(	66.7)	
1経産(n)	26			5			21			
2経産(n)	9			4			5			
3経産(n)	1			1			0			

[†] BMI : Body Mass Index

[‡] Hb<11g/dL群とHb $\geq$ 11g/dL群の比較

登録時年齢, 身長: 平均 $\pm$ 標準偏差, 対応のないt検定

非妊娠時体重, 非妊娠時BMI : 中央値 [25~75パーセンタイル] , Mann-WhitneyのU検定

非妊娠時BMIのカテゴリ, 出産歴:n(%), χ^2 検定

表1-2 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる産科的事象の比較

	全体 (n=54)			Hb<11g/dL群 (n=15)			Hb $\geq$ 11g/dL群 (n=39)			p 値
出産週数(週)	39.3	[	38.3 ~ 40.1]	39.1	[	37.6 ~ 40.1]	39.3	[	38.6 ~ 40.1]	0.33
体重増加量(kg)	8.9	[	7.5 ~ 11.7]	8.9	[	6.7 ~ 11.1]	10.0	[	7.6 ~ 12.3]	0.20
出産時出血量 [†]										
少(n(%))	43	(	79.6)	14	(	93.3)	29	(	74.4)	
中(n(%))	6	(	11.1)	1	(	6.7)	5	(	12.8)	0.25
多(n(%))	5	(	9.3)	0	(	0.0)	5	(	12.8)	
男児(n(%))	31	(	57.4)	10	(	66.7)	21	(	53.8)	
女児(n(%))	23	(	42.6)	5	(	33.3)	18	(	46.2)	0.39
児体重(g)	2975	±	341	2938	±	464	2990	±	286	0.69
児身長(cm)	49.0	[	48.0 ~ 50.2]	49.0	[	47.5 ~ 50.3]	49.0	[	48.0 ~ 50.2]	0.89
低出生体重児 [‡] (n(%))	4	(	7.4)	3	(	20.0)	1	(	2.6)	0.060
早産児 [§] (n(%))	2	(	3.7)	2	(	13.3)	0	(	0.0)	0.073

[†] 多：およそ400mLを超えるもの

[‡] 体重が2500g未満で出生した児

[§] 在胎37週未満で出生した児

^{||} Hb<11g/dL群とHb $\geq$ 11g/dL群の比較

児体重:平均±標準偏差, 対応のないt検定

出産週数, 体重増加量, 児身長: 中央値 [25~75パーセンタイル], Mann-WhitneyのU検定

出産時出血量, 児性別, 低出生体重児, 早産児:n(%), χ^2 検定

表1-3 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄摂取量の比較										(mg/日)
	全体 (n=54)			Hb<11g/dL群 (n=15)			Hb≧11g/dL群 (n=39)			p 値 [†]
妊娠初期	7.0	[	5.4 ~ 9.5]	6.0	[	5.0 ~ 8.8]	7.0	[	6.1 ~ 9.5]	0.17
妊娠中期	7.1	[	5.9 ~ 9.6]	8.7	[	7.5 ~ 11.7]	6.6	[	5.8 ~ 9.1]	0.11
妊娠後期	6.9	[	5.5 ~ 8.5]	7.0	[	5.1 ~ 9.4]	6.7	[	5.6 ~ 8.3]	0.95
産後1ヵ月	7.3	[	5.9 ~ 9.0]	8.2	[	5.9 ~ 10.3]	6.9	[	5.9 ~ 8.9]	0.61

中央値 [25～75パーセンタイル]

[†] Hb<11g/dL群とHb $\geq$ 11g/dL群の比較, Mann-WhitneyのU検定

表1-4 鉄剤非使用妊婦におけるヘモグロビン濃度の違いによる鉄関連指標の比較

	全体 (n=54)		Hb<11g/dL群 (n=15)		Hb≥11g/dL群 (n=39)		p 値 [†]
赤血球数(×10 ⁴ /μL)							
妊娠初期	431	± 28	417	± 22	437	± 28	<0.017
妊娠中期	386	± 27	370	± 29	392	± 23	<0.005
妊娠後期	390	± 29	369	± 29	398	± 26	<0.001
出産時	382	± 40	366	± 34	387	± 40	0.070
産後1ヵ月	447	± 35	431	± 42	453	± 31	<0.040
ヘモグロビン濃度(g/dL)							
妊娠初期	12.9	± 0.7	12.5	± 0.4	13.0	± 0.8	<0.002
妊娠中期	11.7	± 0.6	11.2	± 0.6	11.9	± 0.5	<0.001
妊娠後期	11.4	± 0.8	10.7	± 0.7	11.6	± 0.6	<0.001
出産時	10.7	± 1.0	10.1	± 0.8	10.9	± 1.1	<0.011
産後1ヵ月	12.3	± 0.9	11.7	± 0.7	12.6	± 0.8	<0.001
ヘマトクリット値(%)							
妊娠初期	38.9	± 2.3	37.5	± 1.1	39.4	± 2.4	<0.001
妊娠中期	36.1	± 2.1	34.5	± 1.9	36.7	± 1.8	<0.001
妊娠後期	35.3	± 2.2	33.3	± 2.0	36.0	± 1.8	<0.001
出産時	34.0	± 3.4	32.6	± 2.8	34.6	± 3.5	0.055
産後1ヵ月	39.2	± 2.5	37.4	± 2.2	39.9	± 2.2	<0.001
MCV(fL)							
妊娠初期	90.2	± 3.0	90.0	± 2.7	90.3	± 3.2	0.79
妊娠中期	93.9	± 3.5	93.7	± 3.5	94.0	± 3.5	0.78
妊娠後期	90.6	± 4.3	90.3	± 4.7	90.7	± 4.2	0.72
出産時	89.4	± 5.0	89.4	± 7.1	89.4	± 4.1	0.99
産後1ヵ月	88.0	± 4.3	87.2	± 5.1	88.3	± 4.0	0.42
MCH(pg)							
妊娠初期	29.9	[29.3 ~ 30.6]	29.9	[29.2 ~ 30.7]	29.9	[29.4 ~ 30.6]	0.81
妊娠中期	30.4	[29.7 ~ 31.2]	30.2	[29.5 ~ 31.3]	30.4	[29.8 ~ 31.1]	0.80
妊娠後期	29.0	[28.2 ~ 30.2]	28.8	[27.9 ~ 30.4]	29.3	[28.5 ~ 30.2]	0.49
出産時	28.2	[26.8 ~ 29.5]	28.1	[26.3 ~ 28.8]	28.4	[27.0 ~ 29.5]	0.38
産後1ヵ月	28.0	[26.5 ~ 28.7]	27.4	[26.5 ~ 28.8]	28.0	[27.0 ~ 28.7]	0.48
MCHC(%)							
妊娠初期	33.1	[32.6 ~ 33.7]	33.2	[32.9 ~ 33.7]	33.1	[32.5 ~ 33.7]	0.34
妊娠中期	32.5	[31.9 ~ 32.9]	32.6	[31.9 ~ 33.1]	32.4	[31.9 ~ 32.9]	0.79
妊娠後期	32.1	[31.5 ~ 32.8]	32.0	[31.6 ~ 32.7]	32.4	[31.5 ~ 32.8]	0.62
出産時	31.5	[30.9 ~ 32.2]	31.0	[30.9 ~ 31.8]	31.6	[31.2 ~ 32.4]	0.16
産後1ヵ月	31.4	[31.0 ~ 31.9]	31.3	[31.0 ~ 31.7]	31.6	[31.1 ~ 32.0]	0.26
血清鉄濃度(μg/dL)							
妊娠初期	101	[81 ~ 120]	106	[82 ~ 122]	101	[83 ~ 120]	0.95
妊娠中期	86	[59 ~ 108]	67	[53 ~ 89]	98	[65 ~ 112]	<0.030
妊娠後期	50	[36 ~ 61]	48	[39 ~ 62]	50	[37 ~ 61]	0.87
出産時	58	[41 ~ 70]	53	[36 ~ 67]	61	[43 ~ 70]	0.42
産後1ヵ月	99	[76 ~ 125]	96	[71 ~ 127]	99	[86 ~ 125]	0.71
フェリチン濃度(ng/mL)							
妊娠初期	35.4	[19.2 ~ 60.7]	24.4	[11.0 ~ 36.5]	39.9	[27.7 ~ 61.4]	<0.009
妊娠中期	9.0	[5.1 ~ 16.6]	5.2	[4.2 ~ 12.9]	10.1	[5.9 ~ 16.6]	0.082
妊娠後期	5.2	[4.2 ~ 6.2]	5.1	[3.7 ~ 5.7]	5.3	[4.4 ~ 6.4]	0.38
出産時	8.2	[5.4 ~ 15.2]	8.2	[4.5 ~ 13.8]	8.2	[5.8 ~ 15.6]	0.51
産後1ヵ月	12.6	[6.7 ~ 24.0]	8.2	[5.2 ~ 12.9]	16.8	[8.0 ~ 25.1]	<0.025

[†] Hb<11g/dL群とHb≥11g/dL群の比較

赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, MCV: 平均±標準偏差, 対応のないt検定

MCH, MCHC, 血清鉄濃度, フェリチン濃度: 中央値 [25~75パーセンタイル], Mann-WhitneyのU検定

考察

本章では、鉄剤の影響を受けていない条件において、鉄栄養状態と鉄摂取量の関係を明確にするために、鉄剤非使用妊婦における妊娠初期から産後 1 ヶ月の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係の検討、特にヘモグロビン濃度の違いによる検討を行った。

妊娠期の貧血は早産や低出生時体重に影響があると報告されており⁷⁻¹¹⁾、本研究では Hb<11g/dL 群において低出生体重児の割合が高い傾向があった。Scanlon ら¹⁰⁾、Ren ら¹¹⁾によると、妊娠初期においてヘモグロビン濃度が低い場合に、低出生時体重、早産、SGA のリスクが増加したと報告している。本研究の先行報告⁴⁰⁾では、妊娠 5~12 週に調査した妊娠初期の妊娠貧血（Hb<11.0 g/dL, Ht<33.0%）の割合は 4.9%であったが、妊娠約 24 週に調査した妊娠中期の妊娠貧血の割合は 41.7%であり、著しく増加した。これより妊娠早期の段階で貧血に至った者がいた可能性が示唆される。一方、Xiong ら¹⁵⁾は、妊娠後期に貧血であった者の早産や低出生時体重のリスクが小さかったことを報告している。日本人の妊婦においても、妊娠後期のヘマトクリット値が低い妊婦ほど、その児体重が有意に増加したと報告されている⁶⁶⁾。

つまりこれらの先行研究によると、ヘモグロビン濃度の評価は、その妊娠週数によって意味合いが変わることが考えられる。妊娠期における血漿量の増加は、妊娠初期にはほとんど起こらず、およそ妊娠 34~36 週に最大となるまで徐々に増加していくことから²⁰⁾、妊娠後期のヘモグロビン濃度の低下は、適切な血漿量の増加を反映した結果とも捉えられる。しかし、本研究の Hb<11g/dL 群は、妊娠初期から後期までの間に 1 度でもヘモグロビン濃度が 11.0 g/dL 未満となった集団であるため、

ヘモグロビン濃度の妊娠週数の違いによる出生時体重への影響は明確にできなかった。

鉄剤の影響を取り除くことにより，鉄栄養状態と鉄摂取量の関係を明らかにできると考えたが，先行報告⁴⁰⁾と同様， $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群において鉄摂取量に差はなかった。日本人の妊婦の鉄栄養状態と鉄摂取量を検討した澤田ら⁶⁵⁾は，食事記録法によって調査した妊娠後期における貧血群 ($\text{Hb} < 11.0\text{ g/dL}$) の平均鉄摂取量は $8.0 \pm 2.9\text{ mg/日}$ ，正常群 ($\text{Hb} \geq 11.0\text{ g/dL}$) の平均鉄摂取量は $8.3 \pm 3.3\text{ mg/日}$ で，貧血群と正常群に有意な差はなかったと報告している。一方，中国の妊婦において検討した Ma ら⁶⁷⁾は，鉄摂取量や鉄吸収を促進または阻害する食物の摂取が鉄栄養状態に影響すると報告している。この報告⁶⁷⁾における妊娠後期の鉄摂取量の平均値は，貧血群で $23.52 \pm 8.89\text{ mg/日}$ ，正常群で $25.93 \pm 12.17\text{ mg/日}$ であった。食事調査法の異なる澤田らの報告⁶⁵⁾と本研究の結果では単純に比較はできないが，その鉄摂取量は同程度と考えられ，Ma ら⁶⁷⁾の報告した中国人妊婦の鉄摂取量と比較して，日本人妊婦の鉄摂取量は少ない。この鉄摂取量の少なさにより，鉄栄養状態への影響力が小さくなった可能性も否定できない。なお，鉄吸収に影響すると考えられるたんぱく質摂取量は，本研究では，妊娠初期から産後 1 ヶ月において平均 $64 \pm 12\text{ g/日} \sim 72 \pm 18\text{ g/日}$ であり， $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群で有意な差はなかった。また，妊娠初期のアルブミン濃度は平均 $4.4 \pm 0.3\text{ g/dL}$ で $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群 (平均 $4.3 \pm 0.2\text{ g/dL}$) と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群 (平均 $4.4 \pm 0.3\text{ g/dL}$) に有意な差はなく，初期のたんぱく質栄養状態にも違いはみられなかった。

ヘモグロビン濃度とその他の鉄関連指標との検討結果より，赤血球数とヘマトクリット値はヘモグロビン濃度と同様の推移を示すことが確認

された。これは鉄剤の使用者を含めた本研究の先行報告⁴⁰⁾でも報告した内容であり、宮原らの報告⁶⁸⁾とも一致する。

フェリチン濃度は妊娠初期および産後 1 ヶ月において $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群が $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群よりも高値であったことから、妊娠初期の鉄栄養状態がその後の妊娠期間と産後の鉄栄養状態へ影響することが示唆された。Milman⁶⁹⁾は妊娠前にフェリチン濃度がおよそ 70 ng/mL で十分な鉄貯蔵があれば、鉄補充なしでも妊娠期間中に鉄欠乏性貧血にならない可能性があるとして述べている。本研究の $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群の妊娠初期のフェリチン濃度の中央値は 39.9 ng/mL であったが、妊娠初期から後期の間にヘモグロビン濃度 11.0 g/dL を下回ることにはなかった。先行報告⁴⁰⁾において、フェリチン濃度は妊娠後期において著しく低下することを示し、本研究の中期、後期および出産時において、 $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群でフェリチン濃度に差はなかった。Barrett らの報告⁷⁰⁾によると、鉄の安定同位体を用いた吸収率の検討において、妊娠 36 週の平均鉄吸収率が 66%となり、そのすべての対象者のフェリチン濃度は 12.0 ng/mL 未満であった。それと同時に、妊娠 12, 24 週においてはフェリチン濃度と鉄の吸収率が有意な負の相関を示したと報告している⁷⁰⁾。つまり、妊娠初期の鉄栄養状態に関係なく、フェリチン濃度の低下に伴う鉄の吸収率の上昇の可能性が考えられる。しかしながら、序論で述べたように、フェリチン濃度も血液希釈の影響を受け、個人内変動が大きいために鉄欠乏に対する感度が低いという報告がある²⁴⁾。したがって、フェリチン濃度が鉄欠乏を反映しているかは疑問が残る。血液希釈の影響の大きい妊娠中期、後期では、妊娠期の鉄欠乏に対して、より感度の高い指標での検討が必要である。

また、一般的に鉄欠乏性貧血の診断に用いられている MCV と MCH

においては、 $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群と $\text{Hb} \geq 11\text{g/dL}$ 群で有意な差はなかった。
MCV と MCH は、赤血球数とヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値を組み合わせた計算で求められる。個人内において、計算の元になる 3 つの指標に対して同様に血液希釈の影響があるとすれば、それらを組み合わせることにより、血液希釈の影響を抑えることができるかもしれない。本章においては、より高感度に鉄欠乏を反映する指標と検討することはできなかったが、妊娠期の鉄栄養状態の評価において、MCV, MCH を活用できる可能性が示唆された。

第一章まとめ

本研究では $\text{Hb} < 11\text{g/dL}$ 群において低出生体重児の割合が高い傾向があった。鉄剤の使用がない場合においても、ヘモグロビン濃度と鉄摂取量に有意な関連はみられなかった。妊娠初期の鉄貯蔵が、その後の妊娠期間と産後の鉄栄養状態に影響することが示唆された。妊娠期において MCV と MCH を鉄栄養状態の評価に活用できる可能性が示唆されたが、血液希釈の影響の大きい妊娠中期、後期では、妊娠期の鉄欠乏をより高感度に反映する指標での検討が必要である。

第二章

可溶性トランスフェリン受容体（sTfR）の
妊娠初期から産後 1 ヲ月の推移および
鉄摂取量，その他鉄関連指標との関係

Transition of Soluble Transferrin Receptor from First Trimester to
First Postpartum Month and Relation of Iron Intake and Other Iron
Status Marker.

はじめに

本研究の先行報告⁴⁰⁾において、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値による妊娠貧血の判定は、過大評価される可能性が示唆されたことに加え、第一章においても、特に血液希釈の影響の大きい妊娠中期、後期では、妊娠期の鉄欠乏をより高感度に反映する指標での検討が課題としてあげられた。

妊娠期の鉄栄養状態の評価にはヘモグロビン濃度やヘマトクリット値が広く用いられているが¹⁶⁾、妊娠による血漿量の増加によって生理的に低下することが知られている。また、体内の鉄貯蔵の指標であるフェリチン濃度も、ヘモグロビン濃度と同様に血液希釈の影響を受け、さらに個人内変動が大きいため鉄欠乏に対する感度が低いとの報告がある²⁴⁾。これらの指標に対し、細胞内の鉄要求量および赤血球産生を反映する指標である可溶性トランスフェリン受容体濃度 (soluble transferrin receptor, sTfR) が²⁶⁾、妊娠期の鉄欠乏の指標として有用であると報告されている^{30~33)}。

・可溶性トランスフェリン受容体濃度 (sTfR) とは (図 2-1) ²⁷⁾

血清中の鉄は、その輸送蛋白であるトランスフェリンに結合して運搬され、細胞内へは、細胞表面上に存在するトランスフェリン受容体に結合して取り込まれる。細胞表面でトランスフェリン鉄と結合したトランスフェリン受容体は、エンドサイトーシス機構により細胞内へ取り込まれ、その後エンドソーム内 pH の低下とともに、鉄イオンが遊離、細胞質内へ移動する。鉄イオンを遊離したトランスフェリンとトランスフェリン受容体は、再び細胞表面へ運ばれて再利用される。この過程で一部

のトランスフェリン受容体は、可溶性トランスフェリン受容体となって血中へ遊離する。

細胞内鉄イオン濃度が低下するとトランスフェリン受容体蛋白合成が亢進し、鉄イオン濃度が上昇すると合成は抑制される。血清中の sTfR は、細胞表面のトランスフェリン受容体量を反映しており、生体内では、最も発現量の多い赤芽球におけるトランスフェリン受容体の総量を反映する。

すでに海外では妊婦の sTfR の報告は多く存在するが、日本での報告は少ない^{18, 34, 35)}。また、これを縦断的に検討した報告はないことから、まず日本の妊婦において、sTfR の実態を明らかにすることは大変重要である。したがって、妊娠期において、より高感度に鉄欠乏を反映する指標として sTfR を用いることとし、第二章では、妊娠初期から産後 1 ヶ月における sTfR の推移を明らかにし、その他鉄関連指標との関係を検討することを目的とした。

可溶性トランスフェリン受容体

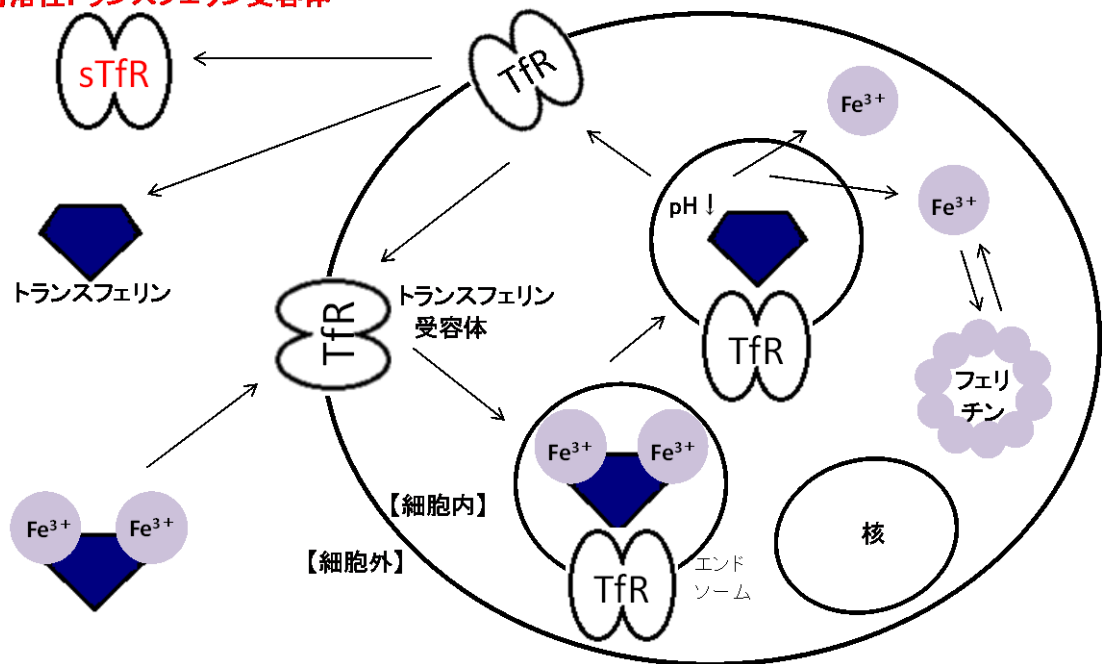


図2-1 トランスフェリン受容体を介した鉄の細胞内への取り込み

【参考】鳥元悦宏，高後裕：血清トランスフェリン受容体測定とその臨床的意義．臨床検査，45（7），733-737(2001)²⁷⁾

方法

1. 解析対象者

対象者のうち、妊娠初期から産後 1 ヶ月までの sTfR を測定することができた 62 名を解析対象者とした。

2. 統計解析

妊娠期の鉄欠乏の評価に sTfR を用いた研究において、妊婦と非妊娠の成人の値に差がなく、分布も類似していたとの報告があることから³⁰⁾、非妊娠の成人を対象とし、骨髄穿刺により鉄欠乏性貧血を判定した研究のシステマティックレビューより⁷¹⁾、sTfR 29.5 nmol/L 以上を鉄欠乏の判定基準として採用した。

本研究の sTfR の測定は、R&D Systems のキット⁷²⁾により、ELISA 法にて行われた。この測定法においては、sTfR とフェリチン濃度 (SF) の常用対数との比をとった sTfR-SF index (sTfR / log SF) も優れた指標であるとされているため³⁷⁾、その推移も検討した。しかし sTfR-SF index のカットオフ値は現在定かではない。sTfR および sTfR-SF index の推移の検討は、Friedman の検定を行い、有意であった場合には Wilcoxon の符号付き順位和検定 (Bonferroni の補正) にて多重比較を行った。

sTfR 29.5 nmol/L の判定基準に基づき、妊娠後期の sTfR が 29.5 nmol/L 以上の者を鉄欠乏群、未満の者を正常群の 2 群に群わけした。鉄関連指標 (sTfR, sTfR-SF index, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, MCV, MCH, 血清鉄濃度, フェリチン濃度) および鉄摂取量について 2 群の比較を行った。正規分布を示した項目の 2 群の

比較には対応のない t 検定，非正規分布を示した項目の 2 群の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。割合の差の検定には χ^2 検定を用いた。

また，第一章と同様に，鉄剤非使用者において，妊娠初期から後期までの妊娠期間中に 1 度でもヘモグロビン濃度が 11.0 g/dL 未満となった者（Hb < 11g/dL 群）と，常に 11.0 g/dL 以上であった者（Hb $\geq$ 11g/dL 群）の 2 群に群わけし，sTfR についての検討を行った。

日本においては，sTfR の測定は保険適応がされておらず，臨床的に常用することが難しいと考えられる。そこで，その他鉄関連指標において sTfR をよく反映する指標を検討するために，sTfR 29.5 nmol/L の判定基準に基づき，その他鉄関連指標の ROC 曲線を求め，その下側面積値を比較した。なお，この解析は鉄剤の影響を取り除くために，鉄剤非使用者について行った。また，妊娠後期において有意であった因子において，最短法によりカットオフ値を算出することを試みた。

結果

1. sTfR 測定者の登録時身体特性および sTfR 29.5 nmol/L 以上の者の割合

sTfR 測定者の登録時身体特性および sTfR 29.5 nmol/L 以上の者の割合について表 2-1 に示した。

年齢の平均値は 31.4 ± 3.6 歳，身長平均値は 158.8 ± 4.3 cm，非妊娠時体重の中央値は 50.0[47.0～53.0] kg，非妊娠時 BMI の中央値は 19.8[18.5～21.2] kg/m^2 であった。非妊娠時 BMI のカテゴリ別の割合は，BMI 18.5 kg/m^2 未満の者は 25.8%，BMI 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の者は 69.4%，BMI 25 kg/m^2 以上の者は 4.8% であった。また，初産婦 33.9%，経産婦 66.1% の集団であった。

sTfR 29.5 nmol/L 以上であった者の割合は，妊娠初期 1.6%，中期 4.8%，後期 48.4%，出産時および産後 1 ヶ月はそれぞれ 27.4% であった。

2. 妊娠初期から産後 1 ヶ月の sTfR および sTfR-SF index の推移

妊娠初期から産後 1 ヶ月の sTfR および sTfR-SF index の推移について図 2-2，2-3 に示した。

sTfR と sTfR-SF index は同様の動きを示し，妊娠初期から中期，後期に有意に上昇し，出産時には有意に低下して産後 1 ヶ月まで変化はなかった。しかし，出産時および産後 1 ヶ月では，妊娠初期に比較して，有意に高値を示した。

3. 鉄欠乏群と正常群との鉄関連指標および鉄摂取量の比較

鉄欠乏群と正常群との鉄関連指標の比較について表 2-2 に示した。

sTfR と sTfR-SF index は全調査時において鉄欠乏群が正常群よりも有意に高値であった。赤血球数は妊娠初期，出産時，産後 1 ヶ月において鉄欠乏群が正常群よりも有意に高値であった。ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値は，妊娠初期においては鉄欠乏群が有意に高値であったが，後期においては鉄欠乏群が有意に低値であった。MCV，MCH は妊娠初期の MCV を除く全時点で鉄欠乏群が正常群よりも有意に低値となった。血清鉄濃度も MCV と同様，妊娠初期を除く全時点で鉄欠乏群が正常群よりも有意に低かった。フェリチン濃度は妊娠初期，中期，後期において鉄欠乏群が正常群よりも有意に低値であったが，どちらの群でも後期のフェリチン濃度は非常に低かった。

なお，妊娠期における鉄剤の使用率は，鉄欠乏群 66.7%，正常群 43.8% で統計学的に有意な差はなかった。

鉄欠乏群と正常群の鉄摂取量の比較は表 2-3 に示した。

全調査時において鉄欠乏群と正常群で鉄摂取量に有意な差はなかったが，産後 1 ヶ月において鉄欠乏群が正常群よりも多い傾向を示した。

4. 鉄剤非使用者におけるヘモグロビン濃度別の sTfR の比較

鉄剤非使用者におけるヘモグロビン濃度別の sTfR の比較について図 2-4 に示した。

sTfR 測定者のうち，鉄剤非使用者は 28 名で，Hb < 11g/dL 群は 5 名，Hb ≥ 11g/dL 群は 23 名であった。全調査時において，この 2 群間に有意な差はなかった。

5. sTfR 29.5 nmol/L を基準としたその他鉄関連指標の ROC 曲線の検討

sTfR 29.5 nmol/L を基準としたその他鉄関連指標の ROC 曲線の検討結果を、妊娠後期については図 2-5 および表 2-4 に、出産時については図 2-6 および表 2-5 に、産後 1 ヶ月については図 2-7 および表 2-6 にそれぞれ示した。なお、妊娠初期、中期においては sTfR が 29.5 nmol/L 以上の者が少なかったため、検討を行わなかった。

妊娠後期では、MCV の下側面積が 0.786，MCH の下側面積が 0.911 で、sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏の有意な予測因子であった。出産時では、MCV の下側面積が 0.867，MCH の下側面積が 0.922，血清鉄濃度の下側面積が 0.872 で有意な予測因子であった。産後 1 ヶ月においては、MCV の下側面積が 0.796，MCH の下側面積が 0.850，血清鉄濃度の下側面積が 0.823，フェリチン濃度の下側面積が 0.871 で有意な予測因子であった。

なお、妊娠後期において鉄欠乏の有意な予測因子であった MCV および MCH についての ROC 曲線から、最短法によって求めたカットオフ値は、それぞれ 90.25 fL，28.95 pg であった。

表2-1 sTfR測定者の登録時身体特性および
sTfR 29.5 nmol/L以上の者の割合(n=62)

年齢(歳)	31.4 ± 3.6
身長(cm)	158.8 ± 4.3
非妊娠時体重(kg)	50.0 [47.0 ~ 53.0]
非妊娠時BMI(kg/m ²) [†]	19.8 [18.5 ~ 21.2]
BMI < 18.5(n(%))	16 (25.8)
18.5 ≤ BMI < 25(n(%))	43 (69.4)
25 ≤ BMI(n(%))	3 (4.8)
初産(n(%))	21 (33.9)
経産(n(%))	41 (66.1)
1経産(n)	23
2経産(n)	17
3経産(n)	1
sTfR ≥ 29.5 nmol/L(n(%))	
妊娠初期	1 (1.6)
妊娠中期	3 (4.8)
妊娠後期	30 (48.4)
出産時	17 (27.4)
産後1ヵ月	17 (27.4)

[†] BMI : Body Mass Index

年齢, 身長 : 平均±標準偏差

非妊娠時体重, 非妊娠時BMI : 中央値 [25~75パーセンタイル]

非妊娠時BMIのカテゴリ, 出産歴 : n(%)

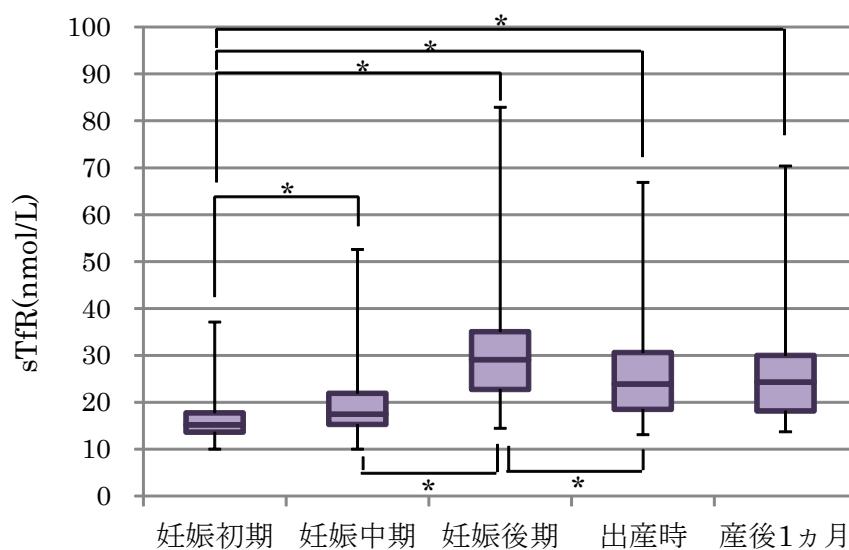


図2-2 妊娠初期から産後1ヵ月のsTfRの推移(n=62)
Wilcoxonの符号付き順位和検定(Bonferroniの補正)(*p < 0.01)

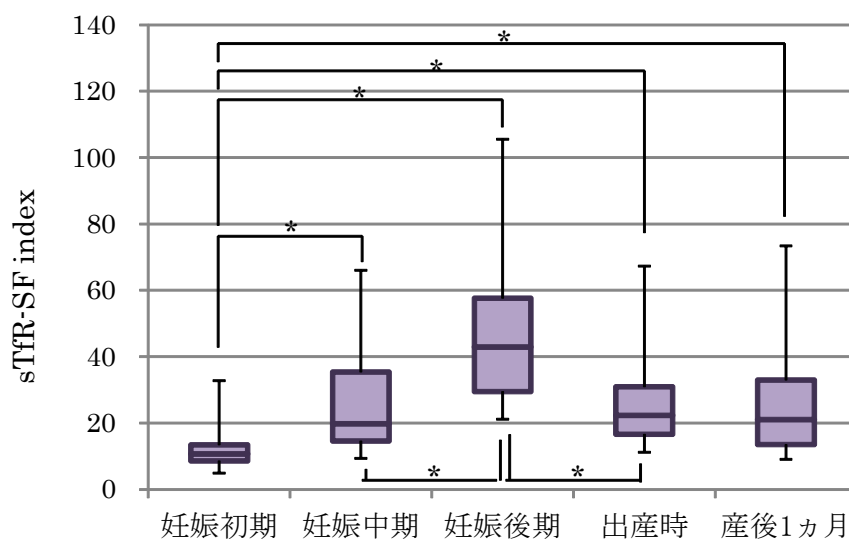


図2-3 妊娠初期から産後1ヵ月のsTfR-SF indexの推移(n=62)
Wilcoxonの符号付き順位和検定(Bonferroniの補正)(*p < 0.01)

表2-2 鉄欠乏群と正常群との鉄関連指標の比較

	全体 (n=62)			鉄欠乏群 (n=30)			正常群 (n=32)			p 値 [†]
sTfR(nmol/L)										
妊娠初期	15.2	[13.7 ~ 17.8]		17.7	[14.9 ~ 20.5]		14.2	[13.0 ~ 15.3]	<0.001	
妊娠中期	17.5	[15.3 ~ 21.9]		21.8	[18.2 ~ 25.1]		15.3	[13.6 ~ 16.9]	<0.001	
妊娠後期	29.1	[22.8 ~ 35.1]		35.8	[32.0 ~ 41.2]		22.9	[18.2 ~ 26.5]	<0.001	
出産時	23.9	[18.5 ~ 30.6]		30.4	[25.7 ~ 36.4]		19.0	[16.3 ~ 23.3]	<0.001	
産後1ヵ月	24.3	[18.2 ~ 30.0]		28.6	[23.7 ~ 32.7]		19.9	[17.3 ~ 24.6]	<0.001	
sTfR-SF index										
妊娠初期	10.8	[8.6 ~ 13.4]		13.4	[10.8 ~ 18.4]		9.1	[8.0 ~ 11.0]	<0.001	
妊娠中期	19.8	[14.6 ~ 35.4]		35.0	[21.9 ~ 39.9]		15.3	[11.0 ~ 19.6]	<0.001	
妊娠後期	42.9	[29.5 ~ 57.7]		57.7	[48.9 ~ 79.7]		30.6	[24.8 ~ 38.5]	<0.001	
出産時	22.4	[16.6 ~ 31.0]		28.8	[18.9 ~ 50.9]		18.5	[15.1 ~ 24.6]	<0.001	
産後1ヵ月	21.0	[13.5 ~ 32.9]		27.2	[18.1 ~ 45.6]		15.4	[12.3 ~ 25.3]	<0.005	
赤血球数(×10 ⁴ /μL)										
妊娠初期	426	± 28		439	± 24		413	± 26	<0.001	
妊娠中期	373	± 28		378	± 25		368	± 31	0.18	
妊娠後期	377	± 30		379	± 33		375	± 28	0.64	
出産時	374	± 39		385	± 38		364	± 38	<0.031	
産後1ヵ月	444	± 31		454	± 29		435	± 32	<0.016	
ヘモグロビン濃度(g/dL)										
妊娠初期	12.6	± 0.8		12.9	± 0.8		12.4	± 0.8	<0.014	
妊娠中期	11.3	± 0.8		11.3	± 0.7		11.4	± 0.8	0.48	
妊娠後期	10.9	± 0.9		10.5	± 0.8		11.3	± 0.9	<0.001	
出産時	10.6	± 1.1		10.5	± 1.1		10.7	± 1.1	0.41	
産後1ヵ月	12.3	± 0.8		12.2	± 0.8		12.5	± 0.8	0.13	
ヘマトクリット値(%)										
妊娠初期	38.2	± 2.5		39.3	± 2.2		37.3	± 2.4	<0.001	
妊娠中期	35.0	± 2.4		34.9	± 2.2		35.0	± 2.6	0.89	
妊娠後期	34.1	± 2.7		33.2	± 2.7		35.0	± 2.6	<0.012	
出産時	33.7	± 3.5		33.9	± 3.5		33.6	± 3.5	0.70	
産後1ヵ月	39.3	± 2.2		39.2	± 2.1		39.4	± 2.4	0.68	
MCV(fL)										
妊娠初期	89.9	± 3.3		89.5	± 3.6		90.3	± 3.1	0.30	
妊娠中期	93.9	± 4.1		92.5	± 4.4		95.3	± 3.5	<0.009	
妊娠後期	90.8	± 5.7		88.0	± 4.9		93.4	± 5.1	<0.001	
出産時	90.2	± 5.0		88.1	± 5.3		92.2	± 3.8	<0.001	
産後1ヵ月	88.8	± 4.7		86.6	± 5.0		90.8	± 3.3	<0.001	
MCH(pg)										
妊娠初期	29.9	[28.9 ~ 30.6]		29.3	[28.6 ~ 30.4]		30.0	[29.6 ~ 30.6]	<0.032	
妊娠中期	30.6	[29.8 ~ 31.5]		29.8	[28.9 ~ 31.0]		31.0	[30.4 ~ 31.7]	<0.002	
妊娠後期	29.0	[28.0 ~ 30.2]		28.1	[27.3 ~ 28.8]		30.0	[29.0 ~ 31.2]	<0.001	
出産時	28.5	[27.1 ~ 29.9]		27.7	[26.2 ~ 28.5]		29.7	[28.5 ~ 30.5]	<0.001	
産後1ヵ月	28.3	[26.8 ~ 29.2]		27.1	[25.8 ~ 28.1]		28.7	[28.4 ~ 29.5]	<0.001	
血清鉄濃度(μg/dL)										
妊娠初期	101	[70 ~ 119]		97	[66 ~ 113]		107	[74 ~ 121]	0.28	
妊娠中期	88	[59 ~ 107]		65	[45 ~ 83]		101	[92 ~ 116]	<0.001	
妊娠後期	48	[37 ~ 58]		39	[33 ~ 53]		52	[44 ~ 64]	<0.001	
出産時	56	[42 ~ 68]		44	[36 ~ 55]		67	[56 ~ 83]	<0.001	
産後1ヵ月	92	[68 ~ 120]		87	[62 ~ 99]		104	[73 ~ 136]	<0.049	
フェリチン濃度(ng/mL)										
妊娠初期	30.4	[16.5 ~ 46.9]		21.8	[12.6 ~ 32.7]		39.9	[27.4 ~ 53.4]	<0.001	
妊娠中期	6.7	[4.4 ~ 13.0]		5.0	[4.0 ~ 7.4]		10.9	[6.2 ~ 15.7]	<0.001	
妊娠後期	4.8	[4.0 ~ 6.7]		4.2	[3.5 ~ 5.5]		5.8	[4.2 ~ 7.0]	<0.020	
出産時	10.5	[6.4 ~ 16.0]		11.3	[5.6 ~ 17.8]		9.6	[7.4 ~ 15.2]	0.98	
産後1ヵ月	13.2	[7.9 ~ 26.0]		12.1	[6.3 ~ 18.2]		17.8	[9.2 ~ 31.8]	0.070	
鉄剤使用率(n(%))	34	(54.8)		20	(66.7)		14	(43.8)	0.081	

[†] 鉄欠乏群(sTfR $\geq$ 29.5 nmol/L)と正常群(sTfR<29.5 nmol/L)の比較

sTfR, sTfR-SF index, MCH, 血清鉄濃度, フェリチン濃度: 中央値 [25~75パーセンタイル], Mann-WhitneyのU検定
赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, MCV: 平均 $\pm$ 標準偏差, 対応のないt検定

表2-3 鉄欠乏群と正常群の鉄摂取量の比較							(mg/日)
	全体 (n=60)		鉄欠乏群 (n=29)		正常群 (n=31)		p 値 [†]
妊娠初期 [‡]	6.5	[5.4 ~ 8.6]	6.7	[6.1 ~ 8.5]	6.2	[5.3 ~ 8.3]	0.14
妊娠中期	6.9	[5.9 ~ 9.5]	6.6	[5.9 ~ 9.8]	6.9	[5.8 ~ 8.7]	0.52
妊娠後期	6.7	[5.9 ~ 8.4]	6.4	[5.9 ~ 7.7]	7.4	[5.9 ~ 9.8]	0.30
産後1ヵ月	7.2	[6.2 ~ 8.9]	7.9	[6.8 ~ 9.1]	6.6	[5.8 ~ 8.3]	0.055
中央値 [25～75パーセンタイル]							

[†] 鉄欠乏群(sTfR $\geq$ 29.5 nmol/L)と正常群(sTfR<29.5 nmol/L)の比較, Mann-WhitneyのU検定

[‡] 妊娠初期のみ鉄欠乏群30名、正常群31名の計61名

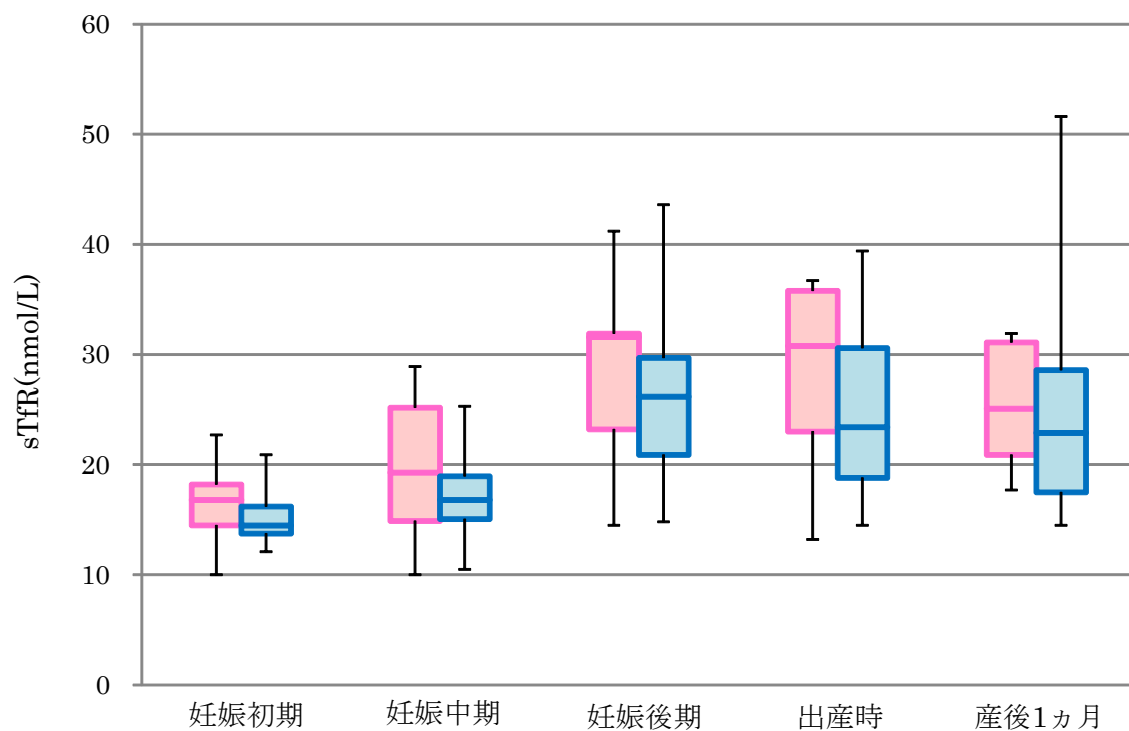


図2-4 鉄剤非使用者におけるヘモグロビン濃度別のsTfRの比較

■ : Hb < 11g/dL群(n=5), ■ : Hb ≥ 11g/dL群(n=23)

Hb < 11g/dL群 vs Hb ≥ 11g/dL群 : Mann-WhitneyのU検定, 全調査時で有意差なし

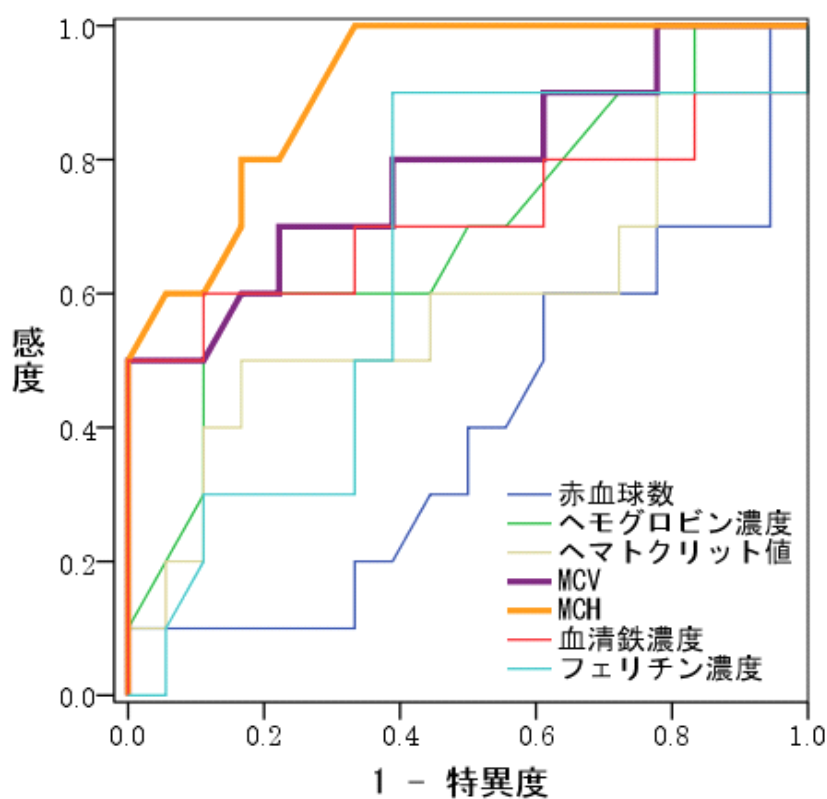


図2-5 妊娠後期におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線(n=28)

表2-4 妊娠後期におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線の下側面積値(n=28)

基準		
sTfR $\geq$ 29.5nmol/L(n(%))	10 (35.7)	
sTfR $<$ 29.5nmol/L(n(%))	18 (64.3)	
	下側面積 (標準誤差)	p値
赤血球数	0.394 (0.115)	0.36
ヘモグロビン濃度	0.694 (0.109)	0.093
ヘマトクリット値	0.606 (0.120)	0.36
MCV	0.786 (0.097)	<0.014
MCH	0.911 (0.053)	<0.001
血清鉄濃度	0.711 (0.121)	0.068
フェリチン濃度	0.653 (0.112)	0.19

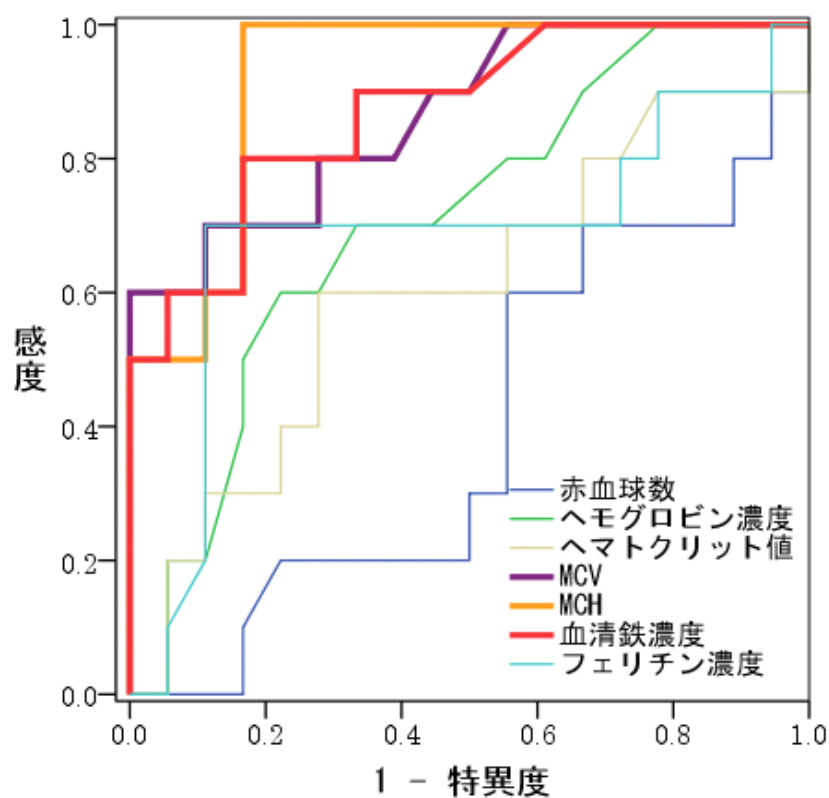


図2-6 出産時におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線(n=28)

表2-5 出産時におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線の下側面積値(n=28)

基準		
sTfR $\geq$ 29.5nmol/L(n(%))	10 (35.7)	
sTfR < 29.5nmol/L(n(%))	18 (64.3)	
	下側面積 (標準誤差)	p 値
赤血球数	0.397 (0.113)	0.38
ヘモグロビン濃度	0.708 (0.101)	0.072
ヘマトクリット値	0.603 (0.117)	0.38
MCV	0.867 (0.072)	<0.002
MCH	0.922 (0.050)	<0.001
血清鉄濃度	0.872 (0.069)	<0.001
フェリチン濃度	0.686 (0.120)	0.11

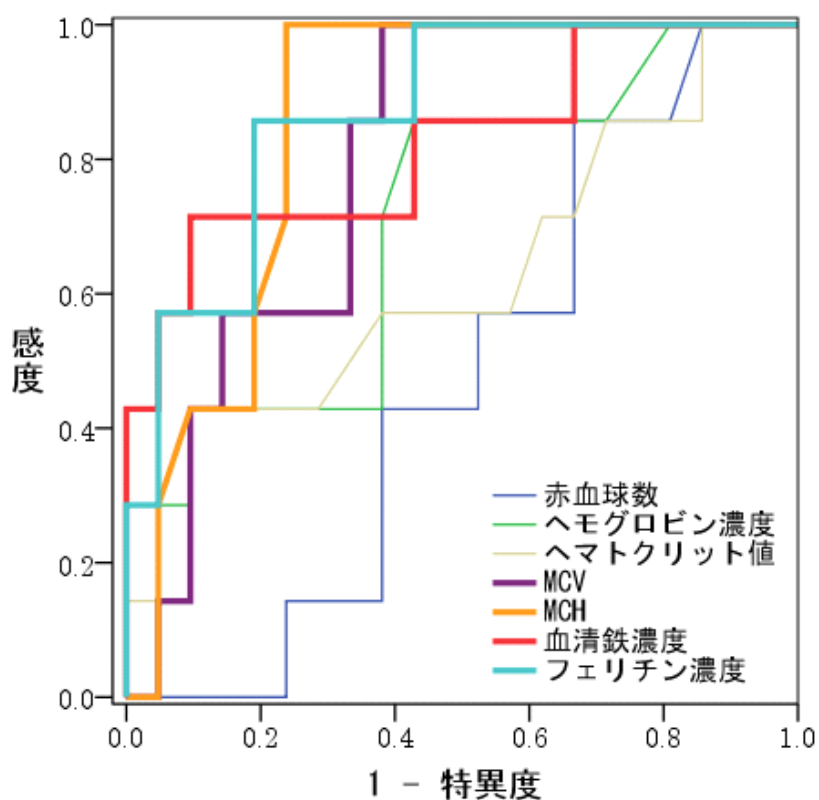


図2-7 産後1ヵ月におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線(n=28)

表2-6 産後1ヵ月におけるsTfR 29.5nmol/Lを基準とした鉄欠乏に対するその他鉄関連指標のROC曲線の下側面積値(n=28)

基準		
sTfR $\geq$ 29.5nmol/L(n(%))	7 (25.0)	
sTfR < 29.5nmol/L(n(%))	21 (75.0)	
	下側面積 (標準誤差)	p 値
赤血球数	0.437 (0.112)	0.83
ヘモグロビン濃度	0.711 (0.114)	0.10
ヘマトクリット値	0.619 (0.132)	0.35
MCV	0.796 (0.085)	<0.021
MCH	0.850 (0.072)	<0.006
血清鉄濃度	0.823 (0.101)	<0.012
フェリチン濃度	0.871 (0.072)	<0.004

考察

本章では、妊娠期の鉄欠乏をより高感度に反映する指標での検討を行うために sTfR を用い、妊娠初期から産後 1 ヶ月における sTfR の推移および、その他鉄関連指標との関係を検討した。

本研究の先行報告⁴⁰⁾では妊娠貧血（Hb<11.0 g/dL, Ht<33.0%）の割合は妊娠初期 4.9%，中期 41.7%，後期が 53.4%であり、フェリチン濃度 12.0 ng/mL 未満で判定した鉄欠乏の割合は初期 15.5%，中期 74.8%，後期 93.2%であった。sTfR を用いて鉄欠乏の判定を行った結果は妊娠初期 1.6%，中期 4.8%，後期 48.4%であり、フェリチン濃度で鉄欠乏を判定した結果とは違いがみられた。Mei ら³³⁾はフェリチン濃度で鉄欠乏を判定した割合よりも、sTfR で判定した割合のほうが小さかったと報告しており、これは本研究と一致する。一方、妊娠後期においては、妊娠貧血と判定された者の割合と sTfR を用いた本研究の鉄欠乏者の割合は同程度の割合を示した。しかしながら、ヘモグロビン濃度を 11.0 g/dL 未満と以上に分けて sTfR の検討を行った結果、ヘモグロビン濃度によって sTfR に違いはみられなかった。これは、ヘモグロビン濃度による判定では、必ずしも鉄欠乏の状態を反映しないことを意味すると考えられる。sTfR を用いて妊娠期の鉄欠乏を評価した先行研究において、妊娠初期から中期は鉄欠乏の割合は低く、後期にかけて割合が高くなることが報告されている⁷³⁾。この報告の妊娠後期の鉄欠乏（sTfR $\geq$ 28 nmol/L）の割合は 18%であり、これと比較して、本研究における妊娠後期の鉄欠乏の割合は 48.4%と高かった。

sTfR は妊娠初期から後期にかけて上昇し^{31, 58, 74, 75)}、出産後 1 週間で低下することが報告されている⁵⁸⁾。本研究においても、これらの報告と

同様の結果となった。また、sTfR-SF index についても sTfR の推移と同様の動きをすることが明らかとなった。また、sTfR と sTfR-SF index のどちらにおいても出産時から産後 1 ヶ月に変化がなく、産後 1 ヶ月で妊娠初期の値まで戻らなかったことは、先行報告⁴⁰⁾におけるフェリチン濃度と同様である。産後 1 ヶ月の時点では、依然として鉄需要の高い状態が続いていることが示唆された。

sTfR の評価による鉄欠乏の割合は、妊娠初期および中期では低かったため、後期の値を用いて鉄欠乏群と正常群に群わけして比較を行った。その結果、鉄欠乏群は正常群に比べて sTfR と sTfR-SF index は全調査時点で一貫して有意に高値であった。また、第一章においてヘモグロビン濃度の違いによって関連がみられなかった MCV, MCH, 血清鉄濃度は、sTfR による鉄欠乏の評価とは関連がみられた。検討した鉄関連指標のなかで赤血球数は例外であり、有意差の有無にかかわらず鉄欠乏群が正常群よりも高値であった。これは sTfR の発現は赤血球の材料となる赤芽球の細胞表面における発現を反映するため²⁷⁾、赤血球の産生亢進と関係したのではないかと推察される。またヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値は、sTfR と同様の動きとなったのは妊娠後期のみで、初期では鉄欠乏群が正常群よりも高値であった。したがって、妊娠初期のヘモグロビン濃度とヘマトクリット値によって、後期の鉄欠乏を予測することは難しいと考えられた。フェリチン濃度については、第一章のヘモグロビン濃度による検討と同様に、妊娠初期のフェリチン濃度が後期の鉄欠乏に影響すると考えられ、初期までに十分な鉄を蓄積しておく重要性が示唆された。sTfR による鉄欠乏の評価は、血液希釈の大きい妊娠後期においても、鉄栄養状態に対して有用であることが示唆された。

鉄栄養状態と鉄摂取量の関係については、本章においても関連はみら

れなかった。

sTfR 29.5 nmol/L を鉄欠乏の基準として、その他鉄関連指標について ROC 曲線の下側面積を比較した結果、妊娠後期では MCV, MCH が鉄欠乏の有意な予測因子としてあげられた。第一章および本章の鉄欠乏群と正常群の比較によって MCV と MCH の有用性は示唆されていたが、より明確に sTfR による鉄欠乏の評価結果と有意な関係があることが示された。Carriaga ら³⁰⁾によると、妊娠後期において sTfR と MCV は有意に相関したと報告されている。また上里¹⁸⁾はヘモグロビン濃度 (11.0 g/dL) と MCV (85 fL) の組み合わせと sTfR を検討し、ヘモグロビン濃度と MCV がどちらも異常低値であるときに、他の場合よりも sTfR が有意に高値であったと報告した。本研究では、血液希釈の影響の大きい妊娠後期においては、MCV や MCH 単独で鉄欠乏を予測できる可能性を示唆するものである。また、このときの MCV と MCH のカットオフ値は、それぞれ 90.25 fL と 28.95 pg であった。今後はこれらのカットオフ値の検討も行っていく必要がある。また、出産時において有意な予測因子であったのは MCV, MCH, 血清鉄濃度であり、産後 1 ヶ月では MCV, MCH, 血清鉄濃度およびフェリチン濃度であった。出産後、血液の希釈の影響がなくなると、潜在的な鉄欠乏や鉄欠乏性貧血の診断に用いられている MCV や MCH, フェリチン濃度が予測因子としてあげられた。sTfR は軽度の細胞内鉄欠乏を反映する指標であるため、潜在的な鉄栄養状態を反映する指標が予測因子としてあがることは当然のことといえる。

ROC 曲線を用いる場合の基準は、鉄栄養状態でいえば骨髓穿刺による貧血判定のようなゴールドスタンダードを用いるべきである。本研究では、基準として sTfR 29.5 nmol/L を用いたため、その鉄欠乏の判定に対

して課題は残る。また、鉄剤の影響を取り除くために対象者を限定したため、少人数での検討となったことは限界である。しかしながら、妊婦においても鉄欠乏を高感度に反映する sTfR と他の鉄関連指標との関係が明確化され、特に妊娠後期において MCV と MCH を基準として用いることの有用性が示唆されたことは、意味があったと考えられる。

第二章まとめ

sTfR による鉄欠乏の評価により, 鉄欠乏であった者の割合は妊娠初期 1.6%, 中期 4.8%, 後期 48.4%, 出産時および産後 1 ヶ月はそれぞれ 27.4% であった。sTfR および sTfR-SF index は妊娠初期から中期, 後期にかけて有意に上昇し, 出産時に低下するものの産後 1 ヶ月まで変化はなく, その値は初期よりも有意に高値であった。したがって, 産後 1 ヶ月においても鉄需要の高い状態が続いていることが示唆された。

第一章と同様に妊娠初期の鉄栄養状態がその後の鉄栄養状態に影響することが示唆された。また sTfR による鉄欠乏の評価は, 血液希釈の影響の大きい妊娠後期においても, 鉄栄養状態の評価に対して有用であることが示唆された。

sTfR と鉄摂取量においては有意な関連はみられなかった。

sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対して, 妊娠後期において MCV と MCH が有意な予測因子としてあげられ, 血液希釈の影響の大きい後期において MCV と MCH を基準として用いることの有用性が示唆された。

第三章

妊娠初期から授乳期および卒乳後までの
鉄栄養状態と鉄摂取量の縦断的検討

Longitudinal Study of Iron Status and Iron Intake from First
Trimester to Lactational and Post-Lactational Period.

はじめに

第一章および第二章では主に妊娠期の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係について明らかにしてきた。授乳期は、妊娠期に引き続き、母乳を介して乳児に栄養を与え、健康な成長と発達を促す上で重要な期間である。それと同時に、産後の母体の回復をはかる重要な期間であるといえる。

授乳婦の貧血や鉄欠乏を調査した研究は、妊娠期における同様の研究ほど多くはなく⁵¹⁾、そのほとんどの報告は横断的な検討である^{41, 52~55)}。なかには縦断的な検討もあり^{56~59)}、このうち卒乳後まで追跡した報告もいくつかあるが^{56~58)}、授乳期間にはばらつきがある。現在 WHO によって推奨される授乳期間は、生後 6 ヶ月までの完全母乳栄養および生後 2 歳まで、またはそれ以上の期間の離乳食と併用した母乳栄養であるが⁶⁰⁾、1 年以上授乳を続けた授乳婦における卒乳後までの縦断的な鉄栄養状態を検討した報告はない。

そこで第三章では、1 年以上授乳を続けた授乳婦における妊娠初期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量を縦断的に検討することを目的とした。

方法

1. 解析対象者

妊娠初期から卒乳後までの全調査過程を完了した 34 名の対象者のうち、授乳期間が明らかであり、かつ 1 年以上であった 30 名を解析対象者とした。

2. 統計解析

まず始めに、卒乳後調査時点における対象者の身体状況を検討するために、卒乳からの期間（月）および月経再開からの期間（月）を、授乳継続期間および月経再開時を使用して算出した。

妊娠期における鉄関連指標および鉄摂取量については、本研究の先行報告⁴⁰⁾や第一章、第二章で明らかにしてきた。したがって、本章では主に授乳期間中と卒乳後までの鉄関連指標と鉄摂取量の推移について検討を行うこととし、妊娠初期を基準として、出産時、産後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年、卒乳後の 6 時点について検討を行った。

産後の貧血および鉄欠乏の評価を行った。産後 1 ヶ月から卒乳後の 4 時点において、貧血の基準としてヘモグロビン濃度 12.0 g/dL 未満、鉄欠乏の基準としてフェリチン濃度 12.0 ng/mL 未満を用い⁷⁶⁾、その割合を算出した。割合の推移の比較は McNemar 検定（Bonferroni の補正）を行った。

妊娠初期から卒乳後までの鉄関連指標（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、血清鉄濃度、フェリチン濃度）および鉄摂取量の推移の検討においては、正規分布を示した項目は反復測定分散分析を行い、有意であった場合には Bonferroni の多重比較を行っ

た。また、非正規分布を示した項目は **Friedman** の検定を行い、有意であった場合には **Wilcoxon** の符号付き順位和検定 (**Bonferroni** の補正) を用いて多重比較を行った。

また、妊娠期における鉄剤の使用が出産後に及ぼす影響をみるために、出産時、産後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年および卒乳後において、妊娠期の鉄剤の使用有無別で 2 群の比較を行った。正規分布を示した項目の 2 群の比較には対応のない **t** 検定、非正規分布を示した項目の 2 群の比較には **Mann-Whitney** の **U** 検定を用いた。

先行報告⁴⁰⁾において、ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値は産後 1 ヶ月の時点で妊娠初期値まで回復したが、フェリチン濃度は産後 1 ヶ月では回復しなかったことから、産後のフェリチン濃度に着目し、卒乳後の鉄貯蔵に関連する因子を検討することとした。卒乳後のフェリチン濃度と、その他鉄関連指標および鉄摂取量、授乳継続期間、月経再開時、卒乳からの期間、月経再開からの期間についての **Spearman** の順位相関係数を求めた。

結果

1. 卒乳後調査解析対象者の登録時身体特性と授乳・月経状況

卒乳後調査解析対象者の登録時身体特性と授乳・月経状況について、表 3-1 に示した。

年齢の平均値は 32.4 ± 3.4 歳，身長平均値は 159.1 ± 5.2 cm，非妊娠時体重の中央値は 49.0[46.3～53.8] kg，非妊娠時 BMI の中央値は $19.5[18.7 \sim 20.7]$ kg/m² であった。非妊娠時 BMI のカテゴリ別の割合は，BMI 18.5 kg/m² 未満の者は 23.3%，BMI 18.5 kg/m² 以上 25 kg/m² 未満の者は 70.0%，BMI 25 kg/m² 以上の者は 6.7% であった。また，初産婦 43.3%，経産婦 56.7% の集団であった。

授乳継続期間の平均値は 16.5 ± 3.6 カ月，最小値および最大値は[12.0，26.6] カ月であり，月経再開時の平均値は産後 13.1 ± 6.1 カ月，最小値および最大値は産後[2.3，26.6] カ月であった。また，卒乳後調査時点における卒乳からの期間の平均値は卒乳後 5.2 ± 1.1 カ月，最小値および最大値は卒乳後[3.4，7.5] カ月であり，月経再開からの期間の平均値は月経再開後 9.0 ± 5.1 カ月，最小値および最大値は月経再開後[0.8，19.4] カ月であった。

2. 産後の貧血および鉄欠乏について

産後の貧血および鉄欠乏の評価結果について表 3-2 に示した。

ヘモグロビン濃度 12.0 g/dL 未満で貧血であった者の割合は産後 1 カ月で 23.3%，6 カ月および 1 年でそれぞれ 6.7%，卒乳後では 3.3% であった。フェリチン濃度 12.0 ng/mL 未満で鉄欠乏であった者の割合は，産後 1 カ月で 26.7%，6 カ月で 23.3%，1 年で 10.0%，卒乳後は 30.0%

であった。なお、産後 1 ヶ月において貧血であった 7 名のうち、5 名はフェリチン濃度 12.0 ng/mL 未満であった。

3. 妊娠初期から卒乳後までの鉄関連指標および鉄摂取量の推移

妊娠初期から卒乳後までの鉄関連指標の推移について図 3-1～7 に示した。

赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値は，妊娠初期から出産時に低下した後，産後 1 ヶ月で妊娠初期値と同程度まで回復し，その後の授乳期間から卒乳後には変化がなかった。MCV は産後 1 ヶ月に出産時より有意に低値を示し，産後 6 ヶ月で一度妊娠初期よりも有意に低値となった後，産後 1 年で再び回復し，授乳期と卒乳後で差はなかった。MCH は妊娠初期から出産時に有意に低下し，産後 6 ヶ月まで初期よりも低値であるが，産後 1 年で上昇の傾向を示して初期との差はなくなり，卒乳後も変化はなかった。しかし，MCV と MCH においては，統計学的な有意差はあるものの，狭い範囲での変化であると捉えられる。血清鉄濃度は妊娠初期から出産時にかけて有意に低値となり，産後 1 ヶ月で初期と同程度に回復した。有意差はないものの，産後 1 ヶ月から 6 ヶ月に低下傾向となり，その後は卒乳後まで変化はなかった。フェリチン濃度は，妊娠初期から出産時に有意に低下した後，産後 6 ヶ月まで変化がなく，産後 1 年で回復傾向を示したが，卒乳後には再び初期よりも低値となった。

妊娠初期から卒乳後までの鉄摂取量の推移を表 3-3 に示した。

妊娠初期から卒乳後までの鉄摂取量に変化はみられなかった。

4. 鉄剤使用有無別の産後の鉄関連指標の比較

鉄剤使用有無別の産後の鉄関連指標の比較について、表 3-4 に示した。

妊娠期の鉄剤使用の有無により、産後の鉄関連指標に有意な差はみられなかった。

5. 卒乳後フェリチン濃度に関連する因子

卒乳後フェリチン濃度に関連する因子について表 3-5 に示した。

卒乳後フェリチン濃度に対して、妊娠初期、出産時、産後 6 ヶ月および 1 年のフェリチン濃度は有意な正の相関を示した。また月経再開からの期間と卒乳後フェリチン濃度は、有意な負の相関を示した。

表3-1 卒乳後調査解析対象者の登録時身体特性と授乳・月経状況(n=30)

年齢(歳)	32.4 ± 3.4
身長(cm)	159.1 ± 5.2
非妊娠時体重(kg)	49.0 [46.3 ~ 53.8]
非妊娠時BMI(kg/m ²) [†]	19.5 [18.7 ~ 20.7]
BMI < 18.5(n(%))	7 (23.3)
18.5 ≤ BMI < 25(n(%))	21 (70.0)
25 ≤ BMI(n(%))	2 (6.7)
初産(n(%))	13 (43.3)
経産(n(%))	17 (56.7)
1経産(n)	15
2経産(n)	2
授乳継続期間(月)	16.5 ± 3.6
月経再開時(産後月)	13.1 ± 6.1
卒乳からの期間(卒乳後月) [‡]	5.2 ± 1.1
月経再開からの期間(月経再開後月) [‡]	9.0 ± 5.1

[†] BMI : Body Mass Index

[‡] 卒乳後調査時点における卒乳または月経再開からの期間

年齢, 身長, 授乳継続期間, 月経再開時, 卒乳からの期間, 月経再開からの期間 : 平均±標準偏差

非妊娠時体重, 非妊娠時BMI : 中央値 [25~75パーセンタイル]

非妊娠時BMIのカテゴリ, 出産歴 : n(%)

表3-2 産後の貧血および鉄欠乏の評価(n=30)

	n (%)
ヘモグロビン濃度 <12.0 g/dL	
産後1ヵ月	7 (23.3)
産後6ヵ月	2 (6.7)
産後1年	2 (6.7)
卒乳後	1 (3.3)
フェリチン濃度 <12.0 ng/mL	
産後1ヵ月	8 (26.7)
産後6ヵ月	7 (23.3)
産後1年	3 (10.0)
卒乳後	9 (30.0)

産後1ヵ月から卒乳後までの割合の比較：

McNemar検定(Bonferroniの補正)で貧血および鉄欠乏の割合に有意差なし

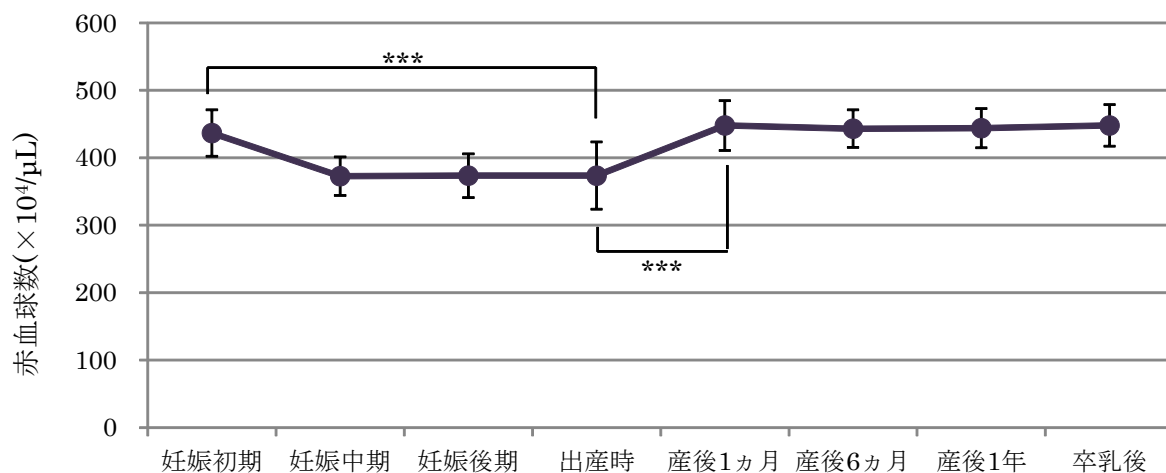


図3-1 妊娠初期から卒乳後までの赤血球数の推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点において反復測定分散分析の後Bonferroniの多重比較(***) $p < 0.001$

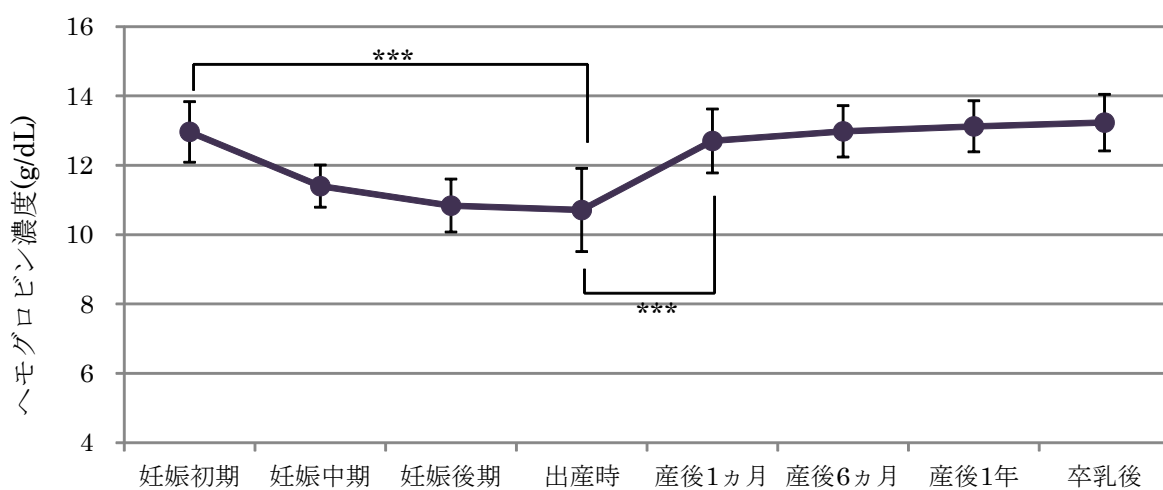


図3-2 妊娠初期から卒乳後までのヘモグロビン濃度の推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点において反復測定分散分析の後Bonferroniの多重比較(***) $p < 0.001$

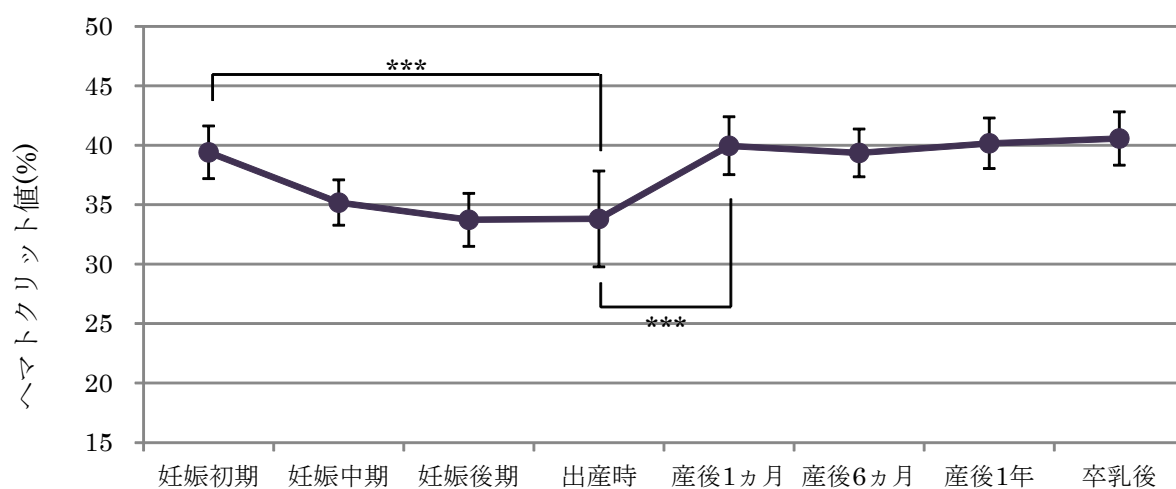


図3-3 妊娠初期から卒乳後までのヘマトクリット値の推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点において反復測定分散分析の後Bonferroniの多重比較(***) $p < 0.001$)

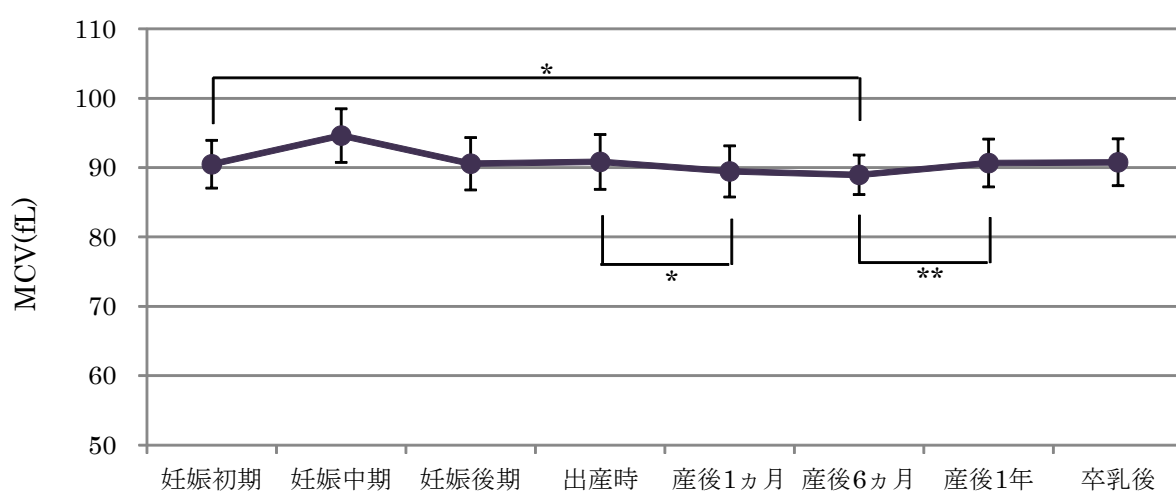


図3-4 妊娠初期から卒乳後までのMCVの推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点において反復測定分散分析の後Bonferroniの多重比較(* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$)

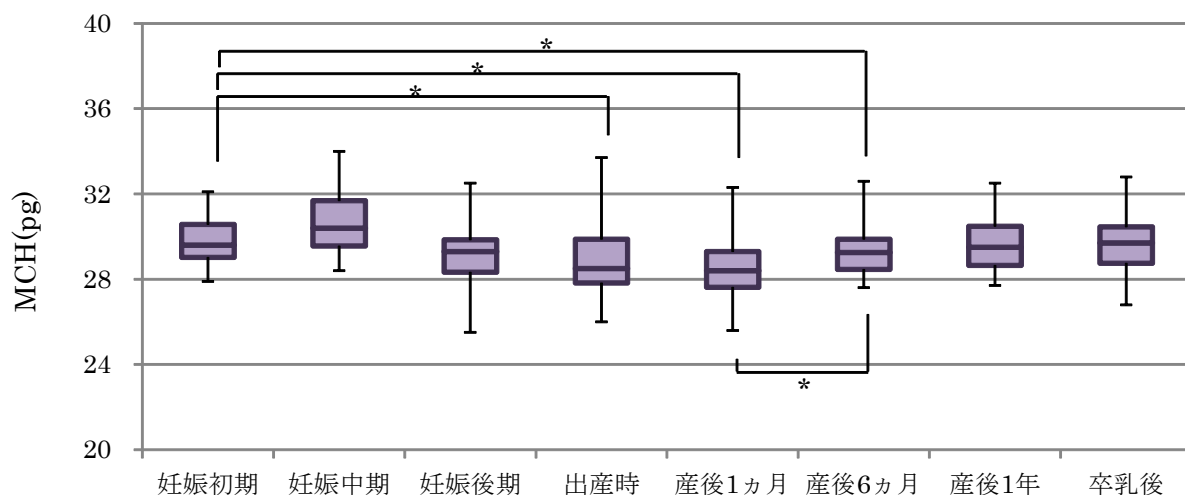


図3-5 妊娠初期から卒乳後までのMCHの推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点においてFriedmanの検定の後Wilcoxonの符号付き順位和検定(Bonferroniの補正，* $p < 0.05$)

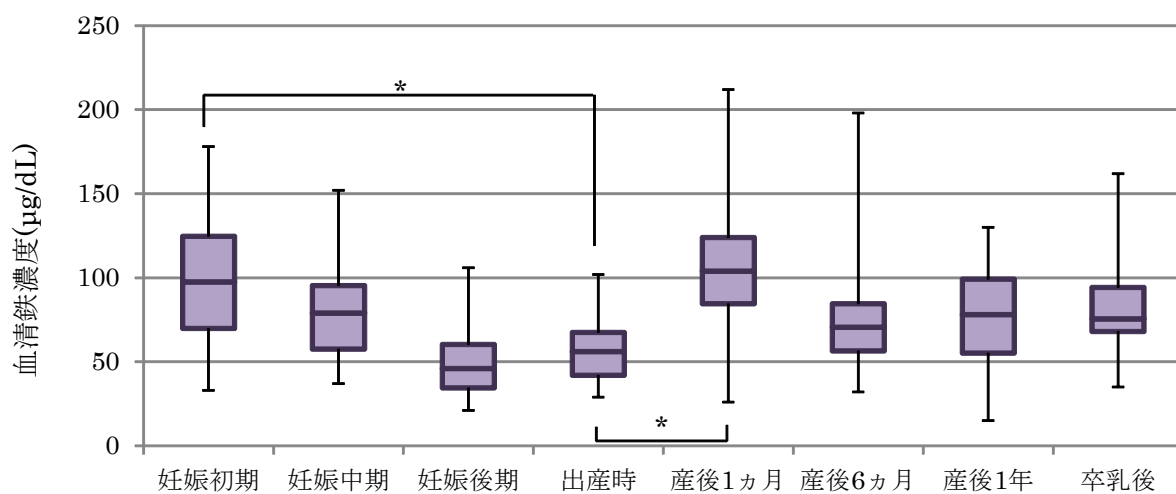


図3-6 妊娠初期から卒乳後までの血清鉄濃度の推移(n=30)

妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点においてFriedmanの検定の後Wilcoxonの符号付き順位和検定(Bonferroniの補正，* $p < 0.05$)

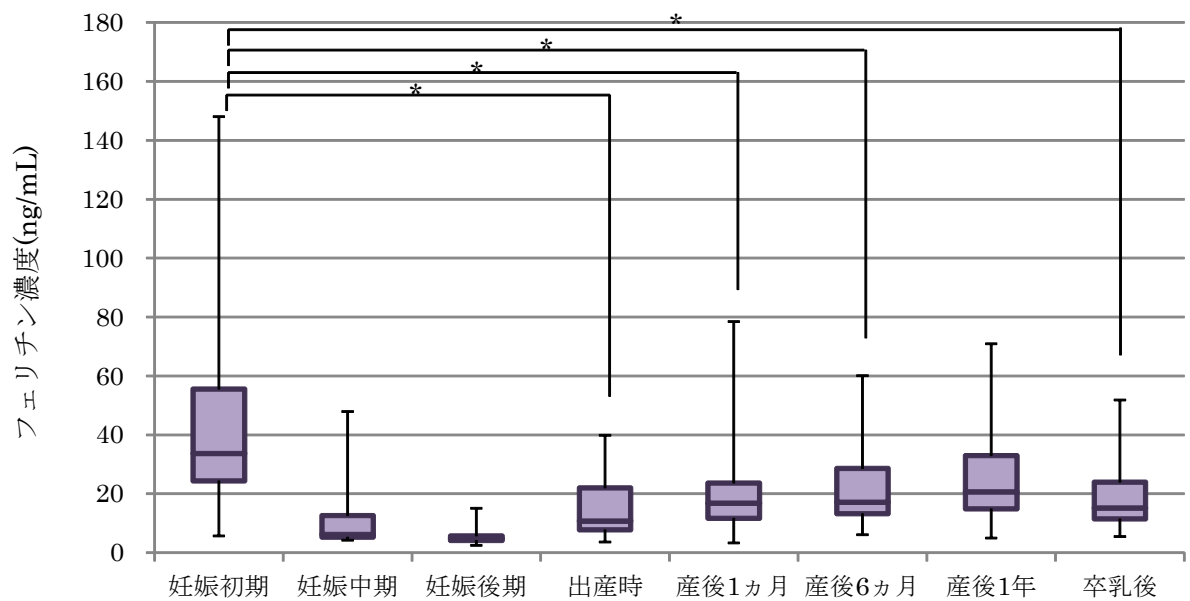


図3-7 妊娠初期から卒乳後までのフェリチン濃度の推移(n=30)
 妊娠初期，出産時，産後1ヵ月，6ヵ月，1年，卒乳後の6時点においてFriedmanの検定の後Wilcoxonの符号付き順位和検定(Bonferroniの補正，* $p < 0.05$)

表3・3 妊娠初期から卒乳後までの鉄摂取量の推移 (mg/日)

	n			p 値 [†]
妊娠初期	28	7.1	[6.0 ~ 11.0]	0.45
産後1ヵ月	29	7.8	[6.5 ~ 9.1]	
産後6ヵ月	30	7.1	[6.1 ~ 8.4]	
産後1年	30	6.7	[6.4 ~ 8.2]	
卒乳後	30	6.7	[6.0 ~ 8.8]	

中央値 [25～75パーセンタイル]

[†] Friedmanの検定

表3-4 鉄剤使用有無別の産後の鉄関連指標の比較

	鉄剤使用あり群 (n=17)		鉄剤使用なし群 (n=13)		p 値 [†]
赤血球数(×10 ⁴ /μL)					
出産時	368	± 44	380	± 58	0.54
産後1ヵ月	447	± 35	449	± 41	0.89
産後6ヵ月	440	± 29	447	± 26	0.50
産後1年	444	± 33	444	± 23	1.00
卒乳後	448	± 33	447	± 30	0.96
ヘモグロビン濃度(g/dL)					
出産時	10.6	± 1.2	10.8	± 1.3	0.70
産後1ヵ月	12.8	± 0.9	12.6	± 0.9	0.66
産後6ヵ月	13.0	± 0.8	13.0	± 0.7	0.86
産後1年	13.2	± 0.8	13.1	± 0.6	0.70
卒乳後	13.2	± 0.8	13.3	± 0.8	0.70
ヘマトクリット値(%)					
出産時	33.8	± 3.8	33.8	± 4.5	0.99
産後1ヵ月	40.3	± 2.5	39.5	± 2.4	0.38
産後6ヵ月	39.4	± 2.1	39.4	± 2.0	0.98
産後1年	40.5	± 2.3	39.7	± 1.9	0.33
卒乳後	40.7	± 2.6	40.4	± 1.8	0.74
MCV(fL)					
出産時	91.9	± 4.3	89.4	± 3.0	0.077
産後1ヵ月	90.4	± 3.7	88.3	± 3.4	0.13
産後6ヵ月	89.6	± 3.1	88.2	± 2.3	0.18
産後1年	91.5	± 3.8	89.6	± 2.8	0.15
卒乳後	91.0	± 3.9	90.5	± 2.7	0.69
MCH(pg)					
出産時	28.5	[27.8 ~ 29.9]	28.4	[27.9 ~ 29.8]	0.77
産後1ヵ月	28.5	[27.6 ~ 29.8]	28.3	[27.7 ~ 28.7]	0.45
産後6ヵ月	29.4	[28.4 ~ 30.0]	29.2	[28.6 ~ 29.6]	0.65
産後1年	29.7	[28.4 ~ 30.7]	29.3	[29.0 ~ 30.0]	0.69
卒乳後	29.6	[28.6 ~ 30.5]	29.8	[28.9 ~ 30.3]	0.57
血清鉄濃度(μg/dL)					
出産時	53	[40 ~ 68]	56	[48 ~ 66]	0.85
産後1ヵ月	91	[68 ~ 124]	104	[96 ~ 125]	0.21
産後6ヵ月	75	[62 ~ 85]	67	[56 ~ 83]	0.52
産後1年	80	[54 ~ 97]	75	[56 ~ 104]	0.83
卒乳後	68	[64 ~ 95]	77	[75 ~ 92]	0.094
フェリチン濃度(ng/mL)					
出産時	10.8	[7.0 ~ 20.3]	10.5	[8.4 ~ 22.6]	0.98
産後1ヵ月	17.2	[14.3 ~ 33.5]	13.4	[10.3 ~ 20.7]	0.34
産後6ヵ月	14.4	[13.2 ~ 31.5]	20.0	[16.0 ~ 23.3]	0.72
産後1年	18.8	[14.9 ~ 29.0]	23.8	[15.0 ~ 34.3]	0.85
卒乳後	15.4	[10.2 ~ 22.4]	14.4	[11.5 ~ 25.4]	0.98

[†] 鉄剤使用あり群と鉄剤使用なし群の比較

赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, MCV: 平均 $\pm$ 標準偏差, 対応のないt検定
MCH, 血清鉄濃度, フェリチン濃度: 中央値 [25~75パーセンタイル], Mann-WhitneyのU検定

表3-5 卒乳後フェリチン濃度に関連する因子—Spearmanの順位相関係数—(n=30)

	<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>
赤血球数($\times 10^4/\mu\text{L}$)			鉄摂取量(mg/日)		
妊娠初期	-0.113	0.55	妊娠初期	0.159	0.42
出産時	-0.095	0.62	産後1ヵ月	0.048	0.81
産後1ヵ月	0.103	0.59	産後6ヵ月	0.128	0.50
産後6ヵ月	0.166	0.38	産後1年	0.169	0.37
産後1年	0.201	0.29	卒乳後	0.162	0.39
卒乳後	0.101	0.60			
ヘモグロビン濃度(g/dL)			授乳継続期間(月)	-0.175	0.36
妊娠初期	0.022	0.91	月経開始時(産後月)	0.242	0.21
出産時	0.026	0.89	卒乳後調査時点		
産後1ヵ月	0.211	0.26	卒乳からの期間(卒乳後月) [†]	0.014	0.94
産後6ヵ月	0.193	0.31	月経再開からの期間(月経再開後月) [†]	-0.424	<0.020
産後1年	0.044	0.82	[†] 卒乳後調査時点における卒乳または月経再開からの期間		
卒乳後	0.100	0.60			
ヘマトクリット値(%)					
妊娠初期	-0.167	0.38			
出産時	-0.078	0.68			
産後1ヵ月	0.149	0.43			
産後6ヵ月	0.162	0.39			
産後1年	0.108	0.57			
卒乳後	0.060	0.75			
MCV(fL)					
妊娠初期	-0.091	0.63			
出産時	0.057	0.76			
産後1ヵ月	-0.007	0.97			
産後6ヵ月	-0.112	0.56			
産後1年	-0.089	0.64			
卒乳後	-0.066	0.73			
MCH(pg)					
妊娠初期	0.174	0.36			
出産時	0.267	0.15			
産後1ヵ月	0.126	0.51			
産後6ヵ月	0.032	0.87			
産後1年	-0.022	0.91			
卒乳後	0.079	0.68			
血清鉄濃度($\mu\text{g/dL}$)					
妊娠初期	-0.239	0.20			
出産時	0.076	0.69			
産後1ヵ月	0.008	0.97			
産後6ヵ月	0.071	0.71			
産後1年	-0.031	0.87			
卒乳後	-0.093	0.63			
フェリチン濃度(ng/mL)					
妊娠初期	0.444	<0.014			
出産時	0.402	<0.028			
産後1ヵ月	0.306	0.10			
産後6ヵ月	0.697	<0.001			
産後1年	0.775	<0.001			

考察

本章では、第一章および第二章で示した妊娠期の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係を踏まえ、1年以上授乳を続けた授乳婦における妊娠初期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量を縦断的に検討した。

産後の貧血の評価を行ったところ、産後1ヵ月では貧血と判定される者（Hb<12.0 g/dL）は23.3%であったが、6ヵ月および1年でそれぞれ6.7%となり、卒乳後には3.3%になった。日本の授乳婦における貧血の頻度を報告したものでは、出産後の経過期間を分けずに検討を行った Takimoto ら⁴¹⁾によると11.1%であった。本研究の結果を、仮に産後1ヵ月、6ヵ月、1年の3時点の延べ数（それぞれの調査時の貧血者数(7+2+2)÷延べ対象者数(30+30+30)×100）で考えると、その割合は12.2%で同程度と考えられる。海外の報告によると、授乳婦の貧血の割合は20～40%であり^{53-55, 77)}、日本の授乳婦の貧血の割合は低いと考えられる。一方フェリチン濃度による鉄欠乏の評価では、産後1ヵ月で鉄欠乏と判定される者は26.7%，6ヵ月23.3%，1年で10.0%となるものの、卒乳後は30.0%であった。Henjum らの報告⁵⁵⁾によると、貧血者は20%であるが、鉄欠乏者は5%であった。また、Ncube ら⁷⁷⁾は貧血者が40%，鉄欠乏者は12%であったと報告している。これらの報告は、日本の授乳婦の貧血と鉄欠乏の割合とは異なる結果であった。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血清鉄濃度は、妊娠期に低下したものが産後1ヵ月で回復した後、卒乳後まで変化がないことが明らかとなった。Akesson ら⁵⁸⁾は出産時から卒乳後までフェリチン濃度に変動がないと報告した。一方、Kalkwarf らの報告⁵⁷⁾によると、フェリチン濃度は卒乳後に低下した。これらの報告の授乳期の調査

はそれぞれ産後 3 ヶ月と 6 ヶ月であり、卒乳時期はどちらも明らかではないが、卒乳後の調査はそれぞれ産後 15 ヶ月と 12 ヶ月に行っている。それに対して、本研究では平均授乳継続期間が 16.5 ± 3.6 ヶ月と長期であり、卒乳から平均 5.2 ± 1.1 ヶ月後に卒乳後調査を行った。出産時に著しく低下したフェリチン濃度は、産後 6 ヶ月までの間に統計学的に有意ではないが徐々に上昇、6 ヶ月から 1 年の間に上昇傾向となり、妊娠初期の値と統計学的な差はなくなった。しかし、卒乳後には再び低下傾向となり、妊娠初期よりも有意に低い値となった。産後に授乳を行っていた者のフェリチン濃度が、産後に授乳を行わなかった者よりも高値であったとの報告や⁵⁷⁾、授乳期間が 2 ヶ月以上であった群は、2 ヶ月未満であった群よりもフェリチン濃度が高値であったとの報告もある⁵⁶⁾。つまりこれらが示すことは、授乳を行うことによりフェリチン濃度を保つことができるということである。また、月経再開時期を月経再開 3 ヶ月未満の群と 3 ヶ月以降の群で検討した場合に、3 ヶ月以降の群の方がフェリチン濃度は高かった⁵⁶⁾。授乳期間中の月経は、哺乳刺激によって分泌されるプロラクチンによって抑制されているが、母乳育児中の女性のプロラクチンは、産後 12 ヶ月まで徐々に減少傾向を示すが、1 日の授乳回数の影響を受け、授乳回数の減少とともにプロラクチンの低下が進行し月経が再開する⁷⁸⁾。本研究の平均月経再開時は、産後 13.1 ± 6.1 ヶ月であり、フェリチン濃度の低下が起こった産後 1 年から卒乳後調査の間に当てはまる。また、卒乳後のフェリチン濃度に関連する因子の検討において、卒乳後フェリチン濃度と月経再開からの期間の有意な負の相関が示された。つまり、月経が再開してから卒乳後調査までの間の長さとフェリチン濃度の低さに関連があること示している。授乳期において月経の再開がない場合には、母体の鉄損失は基本的鉄損失と母乳からの鉄損

失のみとなり，これは月経再開後よりも少ない⁴²⁾。本研究では，妊娠初期から卒乳後まで一貫して鉄摂取量に変動はなかったが，非常に緩やかではあるが，授乳期においてフェリチン濃度は上昇した。これは1年以上という長期の授乳をした授乳婦を調査したことによって明らかにすることができたと考えられる。しかし，卒乳後には月経の再開とともにフェリチン濃度が低下することが示唆されたため，授乳期間が短い場合には，授乳期におけるフェリチン濃度の回復が追いつかず，妊娠によって鉄栄養状態を悪化させるリスクが上昇すると考えられる。経産回数と貧血の関係^{79, 80)}や，報告が少なく明らかなではないが，短い間隔での妊娠が貧血に影響すること⁸¹⁾に関連するかもしれない。本研究において卒乳後のフェリチン濃度に関連する因子として，妊娠初期，出産時，産後6ヵ月および1年に有意な正の相関がみられた。妊娠初期のフェリチン濃度がその後の妊娠期間の鉄栄養状態に影響することは，第一章と第二章で述べたことであるが，卒乳後との関連もみられたことにより，さらにその重要性が増したと考えられる。それに加え，次の妊娠を考える上で産後の鉄栄養状態の回復は非常に重要である。産後の鉄栄養状態の回復においては，栄養素摂取の要因よりも生理的要因が関係するとの報告もあるため⁸²⁾，産後の鉄栄養状態の回復に対する生理的要因と栄養素摂取の要因をさらに詳しく検討した報告が望まれる。

いくつかの先行研究において，妊娠期の鉄補充によって授乳期のフェリチン濃度が妊娠初期の値まで回復したと報告されている^{83~85)}。しかしながら，本研究においては妊娠期の鉄剤使用の有無では，いずれの鉄関連指標にも差はなかった。本研究では，計画的に鉄補充についてデザインしたわけではなく，むしろヘモグロビン濃度によって鉄剤の使用の有無が決定されていた場合が多いため，鉄剤の使用ありの者となしの者で

鉄栄養状態が違っていたこと、あるいは真の鉄栄養状態に基づいて鉄剤の使用が決められていなかった可能性がある。したがって、妊娠期の鉄補充による授乳期への効果の検討を行うことができなかったと考える。現在、特に海外においては妊娠期における鉄補充が推奨されているが、近年、鉄補充や貯蔵鉄の増加によって妊娠糖尿病のような妊娠合併症や、妊娠期における酸化ストレスとの関連が示されている⁸⁶⁾。したがって、妊娠期の鉄欠乏性貧血や鉄欠乏の評価を正しく行っていく必要があると考えられる。

第三章まとめ

産後の貧血の評価を行ったところ、産後 1 ヶ月では貧血と判定される者（Hb<12.0 g/dL）は 23.3%であったが、6 ヶ月および 1 年でそれぞれ 6.7%となり、卒乳後には 3.3%になった。一方、フェリチン濃度による鉄欠乏の評価では、産後 1 ヶ月で鉄欠乏と判定される者は 26.7%，6 ヶ月 23.3%，1 年で 10.0%となるものの、卒乳後は 30.0%であった。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血清鉄濃度は、妊娠期に低下したものが産後 1 ヶ月で回復した後、卒乳後まで変化がないことが明らかとなった。出産時に著しく低下したフェリチン濃度は、産後 6 ヶ月までの間に統計学的に有意ではないが徐々に上昇、6 ヶ月から 1 年の間に上昇傾向となり、妊娠初期の値と統計学的な差はなくなった。しかし、卒乳後には再び低下傾向となり、妊娠初期よりも有意に低い値となった。産後 1 年から卒乳後のフェリチン濃度の低下には、月経再開に関係があることが示唆された。

卒乳後のフェリチン濃度と授乳継続期間に関係はなく、妊娠初期から卒乳後まで一貫して鉄摂取量に変動がなかったにも関わらず、非常に緩やかではあるが、授乳期においてフェリチン濃度は上昇した。また、卒乳後のフェリチン濃度と妊娠初期、出産時、産後 6 ヶ月および 1 年のフェリチン濃度に有意な正の相関がみられた。妊娠初期のフェリチン濃度がその後の妊娠期間の鉄栄養状態に影響することは、第一章と第二章で述べたことであるが、卒乳後との関連もみられたことにより、さらにその重要性が増したと考えられる。

本研究においては妊娠期の鉄剤使用の有無では、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV、MCH、血清鉄濃度およびフェリ

チン濃度のすべてにおいて有意な差はなかった。

結論

本研究は，日本人の妊婦・授乳婦における妊娠期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態および鉄摂取量との関係を検討することを目的に行った。そのために，先行報告⁴⁰⁾から得られた課題を明らかにし，さらに授乳期から卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量の実態を明らかにすることとした。

第一章では，鉄剤の影響を受けていない条件において，鉄栄養状態と鉄摂取量との関係を明確にするために，鉄剤非使用妊婦における妊娠初期から産後 1 ヶ月の鉄栄養状態と鉄摂取量との関係の検討，特にヘモグロビン濃度の違いによる検討を行った。その結果，Hb<11g/dL 群において低出生体重児の割合が高い傾向があった。また，鉄剤の使用がない場合においても，ヘモグロビン濃度と鉄摂取量に有意な関連はみられなかった。妊娠初期の鉄貯蔵が，その後の妊娠期間と産後の鉄栄養状態に影響することが示唆された。妊娠期において MCV と MCH を活用できる可能性が示唆されたが，血液希釈の影響の大きい妊娠中期，後期では，妊娠期の鉄欠乏をより高感度に反映する指標での検討が必要であった。

第二章では，妊娠期の鉄欠乏をより高感度に反映する指標での検討を行うために sTfR を用い，妊娠初期から産後 1 ヶ月における sTfR の推移および，その他鉄関連指標との関係を検討した。sTfR による鉄欠乏の評価では，鉄欠乏であった者の割合は妊娠初期 1.6%，中期 4.8%，後期 48.4%，出産時および産後 1 ヶ月はそれぞれ 27.4%であった。sTfR および sTfR-SF index の推移は妊娠初期から中期，後期にかけて有意に上昇し，出産時に低下するものの産後 1 ヶ月まで変化はなく，その値は初期よりも有意に高値であった。したがって，産後 1 ヶ月においても鉄需要

の高い状態が続いていることが示唆された。第一章と同様に妊娠初期の鉄栄養状態がその後の鉄栄養状態に影響することが示唆された。また sTfR による鉄欠乏の評価は、血液希釈の影響の大きい後期においても、鉄栄養状態の評価に対して有用であることが考えられた。なお、sTfR と鉄摂取量においては有意な関連はみられなかった。sTfR 29.5 nmol/L を基準とした鉄欠乏に対して、妊娠後期において MCV と MCH が有意な予測因子としてあげられ、血液希釈の影響の大きい後期において MCV と MCH を基準として用いることの有用性が示唆された。

第三章では、第一章および第二章で示した妊娠期の鉄栄養状態と鉄摂取量の関係を踏まえ、1 年以上授乳を続けた授乳婦における妊娠初期から授乳期および卒乳後までの鉄栄養状態と鉄摂取量を縦断的に検討した。産後の貧血の評価（ヘモグロビン濃度 < 12.0 g/dL）を行ったところ、産後 1 ヶ月で貧血と判定される者は 23.3%であったが、6 ヶ月および 1 年でそれぞれ 6.7%となり、卒乳後には 3.3%になった。一方、フェリチン濃度による鉄欠乏の評価（フェリチン濃度 < 12.0 ng/mL）では、産後 1 ヶ月で鉄欠乏と判定される者は 26.7%，6 ヶ月 23.3%，1 年で 10.0%となるものの、卒乳後は 30.0%であった。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血清鉄濃度は、妊娠期に低下したものが産後 1 ヶ月で回復した後、卒乳後まで変化がないことが明らかとなった。出産時に著しく低下したフェリチン濃度は、産後 6 ヶ月までの間に統計学的に有意ではないが徐々に上昇、6 ヶ月から 1 年の間に上昇傾向となり、妊娠初期の値と統計学的な差はなくなった。しかし、卒乳後には再び低下傾向となり、妊娠初期よりも有意に低い値となった。

産後 1 年から卒乳後のフェリチン濃度の低下には、月経再開に関係があることが示唆された。卒乳後のフェリチン濃度と授乳継続期間に関係

はなく、妊娠初期から卒乳後まで一貫して鉄摂取量に変動がなかったにも関わらず、非常に緩やかではあるが、授乳期においてフェリチン濃度は上昇した。また、卒乳後のフェリチン濃度と妊娠初期、出産時、産後6ヵ月および1年のフェリチン濃度に有意な正の相関がみられた。妊娠初期のフェリチン濃度がその後の妊娠期間の鉄栄養状態に影響することは、第一章と第二章で述べたことであるが、卒乳後との関連もみられたことにより、さらにその重要性が増したと考えられる。本研究においては妊娠期の鉄剤使用の有無では、いずれの鉄関連指標にも差はなかった。

本研究の対象者は、特定の地域の妊婦および授乳婦のみであり、長期に渡る複数回の調査に協力してくれた意識の高い集団であった可能性があるため、その代表性については限界がある。しかし、妊娠期から授乳期および卒乳後に至るまで、本研究の対象者では鉄摂取量は変動せず、鉄栄養状態の変化への影響はみられなかった。また鉄栄養状態は、妊娠期において鉄欠乏を高感度に反映する **sTfR** の測定を行うことにより、妊娠後期ではおよそ50%の者が鉄欠乏であることが明らかとなった。妊婦における生理的な変化である血液希釈の影響が大きい妊娠後期において、その鉄栄養状態を評価する場合には、**MCV**、**MCH** が臨床的に利用しやすく、有用であることが示唆された。また、妊娠初期の鉄貯蔵がその後の鉄栄養状態へ影響し、卒乳後においても関連がみられた。授乳期においては、産後1年以上の授乳をすることにより、漸次鉄貯蔵が増加することが明らかとなったが、卒乳後および卒乳時周辺時期では、月経の再開状況が大きく影響することがわかった。

本研究においては、鉄栄養状態と鉄摂取量についてのみの検討であり、腸管での鉄吸収に影響すると考えられるたんぱく質やビタミンCなどの

摂取量と鉄摂取量の関係が、鉄栄養状態に及ぼす影響について詳しい検討を行わなかった点は本研究の限界である。今後は、本研究で明らかとなった妊娠初期の鉄貯蔵の違いがその後の鉄栄養状態に影響することを踏まえ、妊娠期の鉄栄養状態を評価すること、鉄栄養状態と鉄摂取量およびたんぱく質やビタミン C の摂取量との関係を検討することなど、さらなる研究の必要性があげられた。

今後の課題は残るものの、本研究は日本人妊婦を対象とし、妊娠初期から産後 1 ヶ月までの sTfR を縦断的に検討した初の報告であり、さらに、1 年以上授乳を続けた授乳婦における卒乳後までの縦断的な鉄栄養状態および鉄摂取量の報告は世界でも初となる。また、本研究によって妊娠前に十分な鉄を貯蔵しておくことの重要性が示唆されたため、妊娠を考える女性に対して、妊娠前に積極的に鉄を摂取することを推奨すべきであると考ええる。また、妊娠初期のフェリチン濃度の測定は重要であり、これにより早期の段階から鉄摂取を促す指導が可能となることや、不要な鉄剤の処方避けることができる可能性があることがわかった。さらに授乳期は非妊娠時よりも鉄の損失量が減少するため、積極的な鉄の摂取を促すことにより、産後の鉄栄養状態の早期回復、鉄貯蔵を増加させる好機となると考えられる。

以上より、本研究の結果は、日本における周産期の鉄栄養状態を包括的に捉えた貴重なデータであり、妊娠可能年齢の女性や、妊婦、授乳婦の指導に対して活用することができる有用なデータである。

謝辞

本研究にご協力頂きました対象者の皆様，そのご家族の皆様に心より感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり，修士課程の2年間と博士後期課程の3年間の5年間にわたって終始ご懇切なご指導，ご助言，ご助力を頂きましたよしかた産婦人科の善方裕美先生に心より感謝し，厚く御礼申し上げます。また，本研究にご理解，ご協力頂きましたよしかた産婦人科の院長先生をはじめ，諸先生方，スタッフの皆様に心より感謝申し上げます。

指導教員として本研究に取り組む機会を与え，研究に対する姿勢をご指導下さり，終始ご懇切なご指導とご助言を頂きました本学栄養生理学研究室 上西一弘教授に深く感謝し，厚く御礼申し上げます。

研究全般にわたり，数々の懇切丁寧なご指導，ご助言を頂きました本学給食・栄養管理研究室 石田裕美教授に心より感謝し，厚く御礼申し上げます。

本研究を支援して下さいました本学給食・栄養管理研究室の皆様に心より感謝いたします。

そして，研究室での学びを共にし，ときに励まし合い切磋琢磨して参りました本学栄養生理学研究室 修了生の皆様，修士課程の皆様ならびに，平成24，25，26年度卒研生の皆様に心より感謝し，御礼申し上げます。

最後に，常に温かく見守り，最大限の支援をし続けてくれました家族，応援してくれました多くの友人達に心より感謝し，謝辞とさせて頂きます。

参考文献

- 1) Barker, DJ., Osmond, C. : Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, **1**, 1077-1081(1986)
- 2) 福岡秀興, 向井伸治, 谷口高憲 : 肥満の成因と病態生理 肥満発症にかかわる胎生期環境の影響. 日本臨床, **71**(2), 237-243(2013)
- 3) Barouki, R., Gluckman, PD., Grandjean, P., Hanson, M., Heindel, JJ. : Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*, **11**(42), (2012)
- 4) Imura, H. : Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, **89**(10), 462-473(2013)
- 5) World Health Organization : Millennium Development Goals (MDGs).[http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/en/\(2010/10/1\)](http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/en/(2010/10/1))
- 6) World Health Organization : The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information. World Health Organization, Geneva(1992)
- 7) Sagen, N., Nilsen, ST., Kim, HC., Bjergso, P., Koller, O. : Maternal hemoglobin concentration is closely related to birth weight in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **63**, 245-248(1984)
- 8) Murphy, JF., Newcombe, RG., O'Riordan, J., Coles, EC.,

- Pearson, JF. : Relation of haemoglobin levels in the first and second trimesters to outcome of pregnancy . *Lancet* , 1 , 992-994(1986)
- 9) Steer, P. , Alam, MA. , Wadsworth, J. , Welch, A. : Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br Med J*, 310, 489-491(1995)
- 10) Scanlon, KS. , Yip, R. , Schieve, LA. , Cogswell, ME. : High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol*, 96, 741-748(2000)
- 11) Ren, A. , Wang, J. , Ye, RW. , Li, S. , Liu, JM. , Li, Z. : Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet*, 98, 124-128(2007)
- 12) Zimmermann, MB. , Hurrell, RF. : Nutritional iron deficiency. *Lancet*, 370, 511-520(2007)
- 13) Milman, N. : Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol*, 85, 559-565(2006)
- 14) Harding, K. , Evans, S. , Newnham, JP. : The prediction of pregnancy outcome by haemoglobin measurement before 20 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol*, 17, 33-38(1997)
- 15) Xiong, X. , Buekens, P. , Fraser, WD. , Guo, Z. : Anemia during pregnancy in a Chinese population. *Int J Gynaecol Obstet*, 83, 159-164(2003)
- 16) Cao, C. , O'Brien, KO. : Pregnancy and iron homeostasis: an

- update. *Nutrition Reviews*, **71**, 35-51(2013)
- 17) 貝原学：周産期診療プラクティス II. 妊娠・B. 異常妊娠 1. 妊婦貧血. 産婦人科治療, **96**(増刊), 534-538(2008)
- 18) 上里忠和：妊婦貧血の再検討. 帝京医学雑誌, **29**(6), 377-384(2006)
- 19) 医療情報科学研究所(編)：病気がみえる vol.10 産科. P.41, メディックメディア, 東京(2010)
- 20) Hytten, F. : Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol*, **14**(3), 601-612(1985)
- 21) World Health Organization : Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers. World Health Organization, Geneva(2001)
- 22) Milman, 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*, **79**(2), 89-98(2000)
- 23) World Health Organization : Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the Iron Status of Populations. World Health Organization, Geneva(2004)
- 24) Cooper, MJ., Zlotkin, SH. : Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr*, **64**(5), 738-742(1996)
- 25) Chen, X., Scholl, TO., Stein, TP. : Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care*, **29**(5), 1077-1082(2006)

- 26) Skikne, BS. : Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*, **83**(11), 872-875(2008)
- 27) 鳥本悦宏, 高後裕 : 血清トランスフェリン受容体測定とその臨床的意義. 臨床検査, **45**(7), 733-737(2001)
- 28) Skikne, BS., Flowers, CH., Cook, JD. : Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*, **75**, 1870-1876(1990)
- 29) Beguin, Y. : Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, **329**, 9-22(2003)
- 30) Carriaga, MT., Skikne, BS., Finley, B., Cutler, B., Cook, JD. : Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*, **54**(6), 1077-1081(1991)
- 31) Akesson, A., Bjellerup, P., Berglund, M., Bremme, K., Vahter, M. : Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*, **68**(6), 1241-1246(1998)
- 32) Rusia, U., , Flowers, C., Madan, N., Agarwal, N., Sood, SK., Sikka, M. : Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy. *Ann Hematol*, **78**(8), 358-363(1999)
- 33) Mei, Z., Cogswell, ME., Looker, AC., Pfeiffer, CM., Cusick, SE., Lacher, DA., Grummer-Strawn, LM. : Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr*, **93**(6), 1312-1320(2011)
- 34) 宮野章, 宮道徹, 中山雅弘, 藤田富雄, 北島博之, 磯江かおり : 母親と児の血清可溶性トランスフェリン受容体値. 大阪府立母子保健

- 総合医療センター雑誌, **20**(2), 68-73(2005)
- 35) 宮野章, 中山雅弘, 和栗雅子, 藤田富雄, 川角修司: 血清可溶性トランスフェリン受容体と妊婦の喫煙との関係に関する研究. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌, **24**(2), 87-91(2009)
- 36) Cook, JD., Flowers, CH., Skikne, BS.: The quantitative assessment of body iron. *Blood*, **101**(9), 3359-3364(2003)
- 37) Punnonen, K., Irjala, K., Rajamäki, A.: Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, **89**(3), 1052-1057(1997)
- 38) 犬飼玉味, 松下美恵, 小木曾みよ子, 鈴木和代, 笹山雪子, 佐藤ひとみ, 古田加代子, 古田真司, 宮尾克: 妊婦に対する望ましい貧血指導のあり方とは一血中ヘモグロビン濃度および血清鉄濃度と出生時体重の関係から一. 母性衛生, **38**(1), 62-67(1997)
- 39) 北東陽恵, 熊谷恵, 塩見千賀子, 岩谷澄香: 妊娠貧血と母乳分泌との関連について一妊娠期・分娩期・産褥期における縦断的調査から一. 神戸市看護大学短期大学部紀要, **18**, 65-72(1999)
- 40) 渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 上西一弘: 妊婦の鉄摂取量と鉄栄養状態の縦断的検討. 栄養学雑誌, **71**(Supplement1), S26-S38(2013)
- 41) Takimoto, H., Yoshiike, N., Katagiri, A., Ishida, H., Abe, S.: Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan: A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *J Obstet Gynaecol Res*, **29**(2), 96-103(2003)
- 42) 第一出版編集部(編): 日本人の食事摂取基準(2015年版). 第一出版, 東京(2014)

- 43)厚生労働省：平成 23 年国民健康・栄養調査報告。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h23-houkoku.html>(2014/10/31)
- 44)厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-houkoku.html>(2014/10/31)
- 45)坂本裕子，三好正満：妊娠期の食品摂取状況と栄養指導のあり方について．栄養学雑誌，**61**(3)，171-182(2003)
- 46)西村正子：妊婦の栄養摂取量と食生活の意識調査．母性衛生，**45**(2)，253-259(2004)
- 47)中埜拓，石井恵子：日本人の妊婦・授乳婦の食品および栄養摂取に関する実態調査．栄養学雑誌，**62**(2)，103-110(2004)
- 48)Kamei, A., Uenishi, K., Ishida, H., et al. : Iron intake and absorption in pregnant and lactating women. *Ann Nutr Metab*, **45**(Suppl), 44-45(2001)
- 49)World Health Organization : Short-term effects of breastfeeding. A systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality . World Health Organization , Geneva(2013)
- 50)World Health Organization : Long-term effects of breastfeeding. A systematic review. World Health Organization, Geneva(2013)
- 51)Milman, N. : Anemia—still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*, **90**, 369-377(2011)
- 52)Black, AK., Allen, LH., Pelto, GH., de Mata, MP., Chávez, A. : Iron, vitamin B-12 and folate status in Mexico: associated

- factors in men and women and during pregnancy and lactation. *J Nutr*, **124**(8), 1179-1188(1994)
- 53) Sikosana, PL., Bhebhe, S., Katuli, S. : A prevalence survey of iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnant and lactating women, adult males and pre-school children in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, **44**(12), 297-305(1998)
- 54) Nakamori, M., Ninh, NX., Isomura, H., Yoshiike, N., Hien, VT., Nhug, BT., Nhien, NV., Nakano, T., Khan, NC., Yamamoto, S. : Nutritional status of lactating mothers and their breast milk concentration of iron, zinc and copper in rural Vietnam. *J Nutr Sci Vitaminol*, **55**(4), 338-345(2009)
- 55) Henjum, S., Manger, M., Skeie, E., Ulak, M., Thorne-Lyman, AL., Chandy, R., Shrestha, PS., Locks, L., Ulvik, RJ., Fawzi, WW., Strand, TA. : Iron deficiency is uncommon among lactating women in urban Nepal, despite a high risk of inadequate dietary iron intake. *Br J Nutr*, **112**, 132-141(2014)
- 56) 斎藤笑子, 城野晃, 大戸登世乃, 松島範子, 酒徳いさ子, 新畑マサ子, 永原良美, 鏡森定信 : 母性の保健管理と血清フェリチン 分娩後の追跡調査. 北陸公衆衛生学会誌, **13**, 39-47(1986)
- 57) Kalkwarf, HJ., Harrast, SD. : Effects of calcium supplementation and lactation on iron status. *Am J Clin Nutr*, **67**(6), 1244-1249(1998)
- 58) Akesson, A., Bjellerup, P., Berglund, M., Bremme, K., Vahter, M. : Soluble transferrin receptor: longitudinal assessment from pregnancy to postlactation. *Obstet Gynecol*, **99**(2), 260-266(2002)

- 59) Bjørke-Monsen, AL., Torsvik, IK., Ueland, PM., Sætran, HA., Sandberg, S. : Increased yet iron-restricted erythropoiesis in postpartum mothers. *Ann Hematol*, **91**, 1435-1441(2012)
- 60) World Health Organization : Health topics. Breastfeeding , <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>(2014/10/31)
- 61) Nusser, SM., Carriquiry, AL., Dodd, KW., et al. : A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions. *J Am Stat Assoc*, **91**, 1440-1449(1996)
- 62) Uenishi, K., Ishida, H., Nakamura, K. : Development of a simple food frequency questionnaire to estimate intakes of calcium and other nutrients for the prevention and management of osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol*, **54**, 25-29(2008)
- 63) 厚生労働省 : 平成 22 年国民健康・栄養調査報告 . <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h22-houkoku.html>(2014/10/31)
- 64) 厚生労働省 : 平成 22 年度「出生に関する統計」の概況 人口動態統計特殊報告 . <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/syussyo06/index.html>(2014/11/4)
- 65) 澤田美耶, 原田清美, 田中優里佳, 小林ゆき子, 重村智栄子, 田村秀子, 田村尚也, 松本雅美, 浅野弘明, 萩原暢子, 北川郁美, 池田順子, 木戸康博, 東あかね : 日本人の食事摂取基準による妊婦の貧血と鉄摂取の評価. 京都府立医科大学看護学科紀要, **21**, 29-36(2011)
- 66) 貝原学, 丸本百合子, 小林拓郎 : 妊婦における血液希釈ならびに貧血と胎児の発育. 日本産科婦人科学会雑誌, **36**(10), 1893-1900(1984)

- 67) Ma, A., Chen, X., Zheng, M., Wang, Y., Xu, R., Li, J. :
Iron status and dietary intake of Chinese pregnant women with
anaemia in the third trimester. *Asia Pac J Clin Nutr*, **11**(3),
171-175(2002)
- 68) 宮原春美, 江藤宏美, 田川博之 : 妊娠中の血液性状の変化と分娩へ
の影響について. 母性衛生, **31**(2), 249-254(1990)
- 69) Milman, N. : Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann
Hematol*, **87**(12), 949-959(2008)
- 70) Barrett, JF., Whittaker, PG., Williams, JG., Lind, T. : Absorption
of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J*,
309, 79-82(1994)
- 71) Koulaouzidis, A., Said, E., Cottier, R., Saeed, AA. : Soluble
transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A
systematic review . *J Gastrointestin Liver Dis* , **18**(3) ,
345-352(2009)
- 72) R & D Systems , Inc . : Quantikine® IVD® , Human sTfR
Immunoassay. R & D Systems, Inc. (2010)
- 73) Walsh, T., O'Broin, SD., Cooley, S., Donnelly, J., Kennedy,
J., Harrison, RF., McMahon, C., Geary, M. : Laboratory
assessment of iron status in pregnancy. *Clin Chem Lab Med*, **49**(7),
1225-1230(2011)
- 74) Choi, JW., Im, MW., Pai, SH. : Serum transferrin receptor
concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem*, **46**(5),
725-727(2000)
- 75) Duffy, EM., Bonham, MP., Wallace, JM., Chang, CK., Robson,

- PJ., Myers, GJ., Davidson, PW., Clarkson, TW., Shamlaye, CF., Strain, JJ. : Iron status in pregnant women in the Republic of Seychelles. *Public Health Nutr*, **13**(3), 331-337(2010)
- 76) 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会(編): 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂[第2版]. 響文社, 北海道(2011)
- 77) Ncube, TN., Malaba, L., Greiner, T., Gebre-Medhin, M. : Evidence of grave vitamin A deficiency among lactating women in the semi-arid rural area of Makhaza in Zimbabwe. A population-based study. *Eur J Clin Nutr*, **55**(4), 229-234(2001)
- 78) 梅野貴恵, 宮崎文子 : 母乳育児中の女性の血中ホルモンの推移. 母性衛生, **49**(2), 327-335(2008)
- 79) Miller, EM. : Iron Status and Reproduction in US Women: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *PLoS One*, **9**(11), e112216(2014)
- 80) Harsha, Kumar, H., Gupta, S., Ruhela, S., Tanya, S. : A retrospective study on magnitude and factors associated with anemia in postnatal period from coastal South India. *Ann Med Health Sci Res*, **4**(5), 775-779(2014)
- 81) Conde-Agudelo, A., Rosas-Bermúdez, A., Kafury-Goeta, AC. : Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, **196**(4), 297-308(2007)
- 82) Chan, SM., Nelson, EA., Leung, SS., Li, CY. : Postnatal iron status of Hong Kong Chinese women in a longitudinal study of maternal nutrition. *Eur J Clin Nutr*, **55**(7), 538-546(2001)
- 83) Taylor, DJ., Mallen, C., McDougall, N., Lind, T. : Effect of

- iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, **89**(12), 1011-1017(1982)
- 84) Williams, MD., Wheby, MS. : Anemia in pregnancy. *Med Clin North Am*, **76**(3), 631-647(1992)
- 85) Milman, N., Agger, AO., Nielsen, OJ. : Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*, **38**(6), 471-476(1991)
- 86) Scholl, TO. : Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, **81**(5), 1218S-1222S(2005)