

妊婦貧血に対する鉄剤内服と 人參養榮湯併用の効果について

社会医療法人 宏潤会 大同病院 産婦人科(愛知県) 加藤 奈緒

人參養榮湯は補気・補血の作用により血液循環を改善することから、基礎研究において造血機能賦活作用が報告されており、臨床においても人參養榮湯の造血効果の検討が報告されている。妊婦貧血に対する有用性を検討した報告も散見されるが、まだ十分とはいえない。そこで、妊婦貧血に対して鉄剤内服に人參養榮湯を併用した場合の効果を検討したところ、短期間に優れた改善効果が得られ、妊婦貧血に対する人參養榮湯の有用性が確認された。

Keywords 妊婦貧血、鉄剤、人參養榮湯、補益剤

緒言

妊娠時は週数に応じた様々な変化をきたし、妊娠の維持、胎児の生育、分娩への対応のために必要な変化であるが、特に循環系の生理的变化は劇的である。妊婦にみられる貧血は妊婦貧血と総称されており、WHOの貧血判定基準より血色素量(Hb) 11.0g/dL未満またはヘマトクリット値(Ht) 33%未満と定義され、全妊娠の20%に発症する。産婦人科領域の貧血に対する漢方療法として、人參養榮湯の造血効果は立証されているが、妊婦貧血に対する使用報告は少ない。今回、妊婦貧血に対して鉄剤内服に人參養榮湯を併用した場合の効果について検討を行ったので報告する。

方法

2018年2月から9月までの間に、当院の妊婦健診にて妊娠30週の血液検査でHb11.0g/dL未満であった妊婦47名を対象とした。鉄剤(クエン酸第一鉄ナトリウム)100mg/日(分2)単独投与群(以下、鉄剤単独群)25名、および同量の鉄剤と人參養榮湯エキス細粒(KB-108)7.5g/日(分2)を併用投与した群(以下、鉄剤・漢方併用群)22名について後方視的に調査した。両群とも妊娠32週より内服を開始し、投与期間は30日とした。妊娠30週と37週の血液検査項目の値を比較検討した。各群の比較にはt検定を適用し、値はEZRを用いて分析した。

研究成績

全体の平均年齢は30.8±4.7歳、鉄剤単独群は30.6±

4.3歳、鉄剤・漢方併用群は31.0±5.2歳と年齢に有意差はなく、対象妊婦のうち双胎妊娠は3名含まれ、いずれも鉄剤・漢方併用群であった。

各パラメーターの投与前後の血液検査値を表に示す。鉄剤単独群と鉄剤・漢方併用群の比較において、投与前値のHbが鉄剤・漢方併用群で有意に低かった。

投与前後の赤血球、Hb、Ht値の比較をグラフに示す(図1)。いずれのパラメーターも投与前後で有意に増加した。鉄剤単独群と鉄剤・漢方併用群の比較では、投与前値のHbに有意差を認め、投与後値はいずれも有意差は認めなかった。

投与前値に対する増加率の検討を図2に示す。鉄剤単独群ではHbは前値10.3±0.3g/dL、後値11.1±0.7g/dLより+8.3%の増加、Htは前値30.8±1.1%、後値33.7±2.0%より+9.5%の増加を認めた。鉄剤・漢方併用群ではHbは前値9.8±0.7g/dL、後値11.1±0.9g/dLより+13.0%の増加、Htは前値29.9±2.1%、後値34.0±3.3%より+13.8%の増加を認めた。鉄剤単独に比べて鉄剤・漢方併用群でHb、Htにおける投与前値に対する増加率は有意に大きかった。

副作用については、いずれの群も薬剤に起因すると思われる有害事象はなく、服用困難例はなかった。

考察

正常な妊娠では、妊娠悪阻が軽快したのち赤血球数は妊娠週数に比例して分娩に至るまで増加する。循環血漿量は妊娠初期から増加し始め、妊娠32週～36週でピークに達し非妊娠時の40～50%前後まで増加する。一方、赤血球

数は18~25%程度の増加であるため、赤血球量の増加に比して血漿量の増加が大きく、妊娠30週前後に最も血液の希釈が起こる。妊婦の血液は希釈され、いわゆる水血症を呈する。また、妊娠の進行とともに胎児、胎盤での鉄需要が高まるため、妊婦貧血は生理的水血症であるが鉄欠乏

状態である¹⁾。

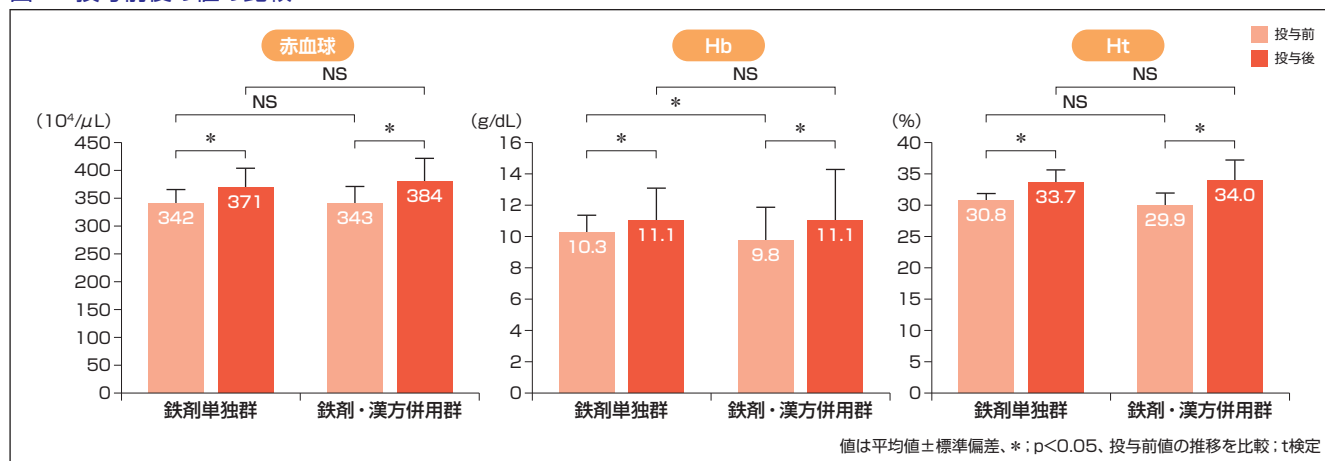
妊娠中の漢方的病態としては、胎児の存在で気・血の運行が妨げられ、栄養分を取られるため血虚になり、気血の運行が悪くなると水の巡りも悪くなる。妊婦貧血は血虚と水滞と解釈され、原因は脾虚、心虚、肝虚とされる²⁾。

表 各群の背景と投与前後の血液検査値

	All	鉄剤単独群(n=25)	鉄剤・漢方併用群(n=22)	p値
年齢[歳]	30.8±4.7	30.6±4.3	31.0±5.2	NS
投与前				
赤血球[10 ⁴ /μL]	342±28	342±25	343±31	NS
Hb[g/dL]	10.1±0.6	10.3±0.3	9.8±0.7	<0.05
Ht[%]	30.4±1.7	30.8±1.1	29.9±2.1	NS
MCV[μm ³]	89.0±5.5	90.4±4.8	87.5±5.9	NS
白血球[μL]	7531±1517	7604±1569	7450±1452	NS
血小板[10 ⁴ /μL]	23.3±5.5	23.2±5.0	23.4±6.0	NS
投与後				
赤血球[10 ⁴ /μL]	377±37	371±34	384±39	NS
Hb[g/dL]	11.1±0.8	11.1±0.7	11.1±0.9	NS
Ht[%]	33.8±2.4	33.7±2.0	34.0±3.3	NS
MCV[μm ³]	90.2±6.0	91.3±5.5	89.0±6.3	NS
白血球[μL]	7200±1896	7424±1700	6945±2067	NS
血小板[10 ⁴ /μL]	21.0±5.5	21.3±4.5	20.5±6.4	NS

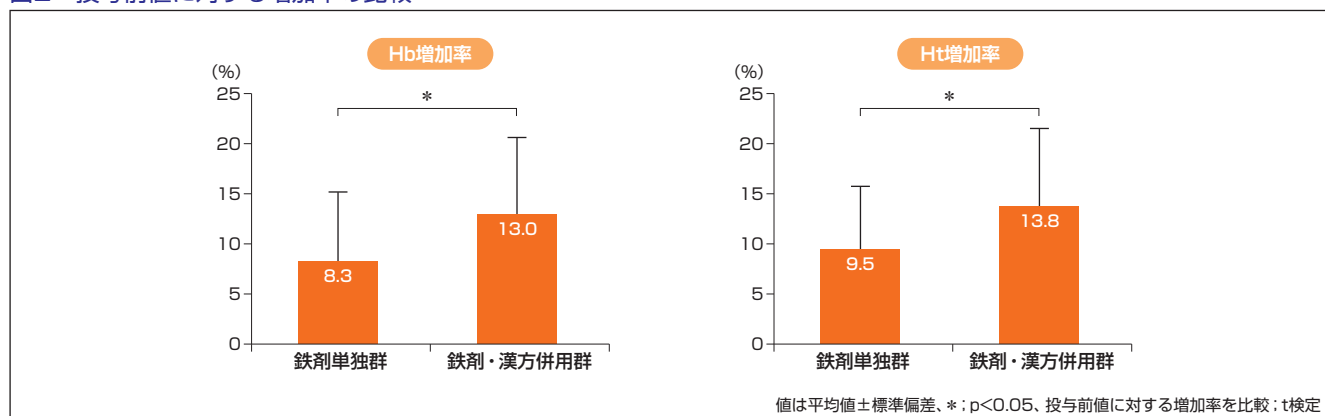
値は平均値±標準偏差、各群の投与前値および投与後値を比較；t検定

図1 投与前後の値の比較



値は平均値±標準偏差、*：p<0.05、投与前値の推移を比較；t検定

図2 投与前値に対する増加率の比較



値は平均値±標準偏差、*：p<0.05、投与前値に対する増加率を比較；t検定

本研究で使用した人參養榮湯の原典は『和劑局方』で、方意は脾肺の気虚、即ち食欲不振、下痢、四肢倦怠、肌肉消瘦、面黄、短気、自汗、咳に心血虚、即ち不眠、驚悸、健忘等の症状を呈するもの、もしくは気血兩虚、虚寒症を現わす者を治す。処方構成は十全大補湯去川芎加遠志(補心)、陳皮(理気、化痰)、五味子(止咳)で気血双補に安神、止咳の剤が加わった方剤である³⁾。

人參養榮湯の造血効果に対する臨床研究はいくつか報告⁴⁻⁶⁾されているが、妊婦貧血に対して用いた報告は少ない。関場ら⁷⁾は、妊娠20週以後の血液検査でHb10.5g/dL未満の妊婦85例で、Hb11.0g/dLになるまでの投与期間について、鉄剤単独投与群は8.5±8.4週に対して、人參養榮湯併用投与群では6.0±5.4週で、両群間に有意差はなかったが、併用投与群で短い傾向を認めたと報告している。また、井浦ら⁸⁾の報告では、Hb11.0g/dLの妊婦貧血と診断された妊婦40例で、投与開始時期は妊娠25週以後、投与期間は4週間とし、鉄剤単独投与に比べて人參養榮湯併用群で投与後のHb値および血清鉄の値が有意に高かったと述べている。本研究では、服用時期が明確であり、妊娠32週から30日間の比較的短期間の投与で既報と同等の効用が得られた。また、妊娠後期から投与することで短期間にHb、Ht値ともに妊婦の正常値に達しており、より早く効果が得られることを示した。

人參養榮湯の薬理作用と作用機序に関する基礎研究の報告がある。骨髓の多能性造血幹細胞(CFU-S; colony forming units-spleen)に作用し分化を促進する効果⁹⁾は、その機序として幹細胞に直接誘導するというよりも、造血微小環境を形成する間質細胞に作用すると報告されている¹⁰⁾。また、抗癌剤投与下で前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E; burst forming unit-erythroid)を誘導し、血液毒性を防ぐとの報告がある¹¹⁾。最近のレビューでは、人參養榮湯の12の構成生薬の薬理活性が挙げられ、抗腫瘍、抗酸化、抗炎症、神経保護作用等、複数の機能を有しており、様々な臨床症状の改善に人參養榮湯の有益性が期待できると述べられている¹²⁾。漢方薬の分類の中で、人參養榮湯は補益剤として、低下した消化吸收機能や免疫機能を賦活させ、生体防御機能を回復し弱った身体機能の改善をはかるとされる¹³⁾。補益剤は種々の免疫薬理作用を有し、免疫のアンバランスにより感染、アレルギー、自己免疫などになりやすい状態を修正する効果がある。本研究では、鉄剤に人參養榮湯を併用すると妊婦貧血の改善度が高い

ことが示され、免疫寛容が存在する妊娠時にも人參養榮湯は応用できると考えられた。本研究のlimitationとして、処方医の違いにより投与前の貧血の重症度が揃っていない点がある。貧血に対する効果をさらにはっきりさせるためには重症度を揃えた前向きな臨床研究が必要であると考えられた。

結 語

妊婦貧血に対して、鉄剤に人參養榮湯を併用すると短期間に優れた改善効果が得られ、人參養榮湯を服用することの有用性が示された。人參養榮湯の有益な効果をより明確にするためにはさらなる臨床研究が必要である。

【参考文献】

- 1) 松原裕子 ほか: 妊娠と貧血. 日本医師会雑誌 147: 741-744, 2018
- 2) 浮田徹也: 妊娠中の鉄欠乏性貧血に対するツムラ加味帰脾湯の効果. 漢方医学 14: 323-326, 1990
- 3) 高山宏世: 腹証図解漢方常用処方解説, 三考塾叢, 東京, 1988
- 4) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 5) 青江尚志 ほか: 術前自己血貯血におけるエリスロポエチン製剤と人參養榮湯の併用効果について. 自己血輸血 10: 77-81, 1997
- 6) 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 7) 関場 香 ほか: 妊婦の貧血に対する鉄剤と人參養榮湯の併用効果. 産婦人科の世界 45: 257-261, 1993
- 8) 井浦俊彦 ほか: 妊婦貧血に対する鉄剤と人參養榮湯の併用療法. 臨床婦人科産科 50: 1095-1098, 1996
- 9) Miura S, et al.: Effect of a traditional Chinese herbal medicine ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on hematopoietic stem cells in mice. Int J Immunopharmacol, 11: 771-780, 1989
- 10) Fujii Y, et al.: Recipient-mediated effect of a traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to), on hematopoietic recovery following lethal irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. Int J Immunopharmacol 16: 615-622, 1994
- 11) Takano F, et al.: Oral Administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang 'Ninjin'yoei-to' Protects Against Hematototoxicity and Induces Immature Erythroid Progenitor Cells in 5-Fluorouracil-induced Anemia. Evid Based Complement Alternat Med 6: 247-256, 2009
- 12) Miyano K, et al.: Multifunctional Actions of Ninjinyoei-to, a Japanese Kampo Medicine: Accumulated Scientific Evidence Based on Experiments With Cells and Animal Models, and Clinical Studies. Front Nutr 9: 5, 2018
- 13) 川喜多卓也: 漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—. 日薬理誌 132: 276-279, 2008