

---



---

## 研究報告

---



---

順天堂大学医療看護学部 医療看護研究20  
P.30-34(2017)

# 日本人妊婦を対象とした非侵襲的ヘモグロビン 測定機器開発にむけての基礎研究

## Basic Research Toward the Development of a Noninvasive Hemoglobin Instrument for Pregnant Japanese Women

鈴木紀子<sup>1)</sup>  
SUZUKI Noriko

清水三紀子<sup>2)</sup>  
SHIMIZU Mikiko

伊藤裕安<sup>3)</sup>  
ITO Hiroyasu

山本直樹<sup>4)</sup>  
YAMAMOTO Naoki

高橋真理<sup>1) 5)</sup>  
TAKAHASHI Mari

### 要旨

目的：妊娠貧血は早産、低出生体重児のリスクを高める。非侵襲的ヘモグロビン測定器Pronto-7は、採血せずにSpHb値を測定できる。しかし筆者らの先行調査では、妊娠後期の血液Hb値よりSpHb値が高くでるケースがあり、その要因には妊婦の生理学的変化が考えられた。そこで日本人妊婦に活用できる非侵襲的ヘモグロビン測定機器開発にむけた基礎データを得るために、日本人の妊婦と非妊婦の血液成分の相対拡散反射吸光スペクトルを比較検討することを目的に測定を実施した。

方法：合併症のない妊婦8名（妊婦群）及び非妊婦8名（非妊婦群）の計16名。血液サンプルを遠心分離にかけ血球層を300 $\mu$ L採取し、相対拡散反射法によるスペクトルを比較分析した。

結果・考察：妊婦群と非妊婦群の測定波形を比較した結果、750~800nmの波長域にて妊婦の半数に特有のピークが出現し、非妊婦群には出現しなかった。この特有ピークはデオキシヘモグロビンの吸光度におけるピークに類似していると考えられ、これが妊婦のPronto-7の測定値が高い傾向となる結果に影響を及ぼす可能性があるとして推測された。今後はこの波形の原因の精査と対象数を増やし、さらなる検証が必要であることが示唆された。

キーワード：妊娠貧血、非侵襲的測定、Pronto-7、拡散反射測定

Key words : anemia in pregnancy, noninvasive measurement, Pronto-7, diffuse reflectance measurement

### I. 諸言

妊娠にともない妊婦の循環血液量は増大するが、血球の増加よりも血漿成分の増加が上回るため妊婦は

貧血になりやすい (Peck & Arias, 1996; 寺尾・山崎, 1999)。貧血には複数の種類があるが、鉄欠乏性貧血は赤血球中の含有ヘモグロビン量が少なく小球性低色

- 1) 順天堂大学医療看護学部  
Faculty of Health Care and Nursing, Juntendo University
- 2) 藤田保健衛生大学医療科学部看護学科  
Faculty of Nursing, School of Health Sciences, Fujita Health University
- 3) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院検査部  
Department of Laboratory Medicine, Fujita Health University  
Banbuntane Houtokukai Hospital

- 4) 藤田保健衛生大学研究支援推進センター共同利用研究推進施設分子生物学  
Laboratory of Molecularbiology, Joint Research Support promotion facility, Center for Research Promotion and Support, Fujita Health University
- 5) 順天堂大学大学院医療看護学研究科  
Graduate School of Health Care and Nursing, Juntendo University  
(May. 8. 2017 原稿受付) (Jul. 26. 2017 原稿受領)

素性貧血と呼ばれる（通山, 2014）。鉄欠乏性貧血は妊婦が罹患する貧血の中で最も多く、50~70% が罹患すると報告されている（赤瀬・小林, 2008; Sifakis & Pharmakides, 2000）。妊娠貧血は早産（Lelic, et al., 2014; Kozuki, et al., 2012）、低出生体重児（Kozuki N, et al., 2012）のリスクを高めることが報告されている。それゆえ、妊娠貧血の予防、早期改善の重要性はとても高いと言える。妊娠貧血は妊娠初期、中期、後期の3回の採血にて診断され、日本ではWorld health Organization (WHO)が勧告した診断基準(Hb<11.0g/dl, Ht<33.0%)に準じる場合が多い(WHO Scientific Group, 1968)。しかし、仮に妊娠初期の採血では異常がなくても、採血と採血の間の期間があいていることにより、妊娠貧血になっていても気付かないまま重症化してしまう可能性もある。

非侵襲的ヘモグロビン測定器 Pronto-7（マシモジャパン社、以下Pronto-7と略す）は、採血をせずに非侵襲的トータルヘモグロビン（SpHb）を測定することが可能な機器である。Pronto-7は7波長以上の波長を用いており、センサからの多波長の光の透過にて第4指の毛細血管における吸光特性からSpHb値を測定する（Sümnig, et al., 2015）。救急外来を受診した患者を対象にPronto-7の測定によるSpHb値と血液ヘモグロビン値を比較した調査によると、ヘモグロビン値の相関係数は $r = 0.80$ であったと報告されている（Gayat E, et al., 2012）。同様に、成人の外来患者と健康なボランティアを対象とした調査では、SpHb値と血液ヘモグロビン値の差は $-0.1 \pm 1.1$ g/dlであり（Shah・Osea & Martinez, 2013）、成人におけるヘモグロビン値に対する信頼は高いと言える。一方、妊婦を対象とした筆者らの調査では、Pronto-7の測定によるSpHb値と血液ヘモグロビン値との相関係数は妊娠中期 $r = 0.63$ 、妊娠後期 $r = 0.25$ であり、尿糖や浮腫がみられる妊婦はSpHb値と血液ヘモグロビン値の差が大きくなる傾向がみられた（清水, 他, 2017）。それ以外に相関係数が特に低かった要因には、妊婦自身の生理学的な変化によるものも考えられた。したがって、非侵襲的にヘモグロビンを測定する際に影響を及ぼす可能性がある血液成分について、非妊娠時と比較して妊娠中に特徴的な生理学的な変化が出現するかどうか明らかにすることが重要であると考えられる。

妊娠中に非侵襲的にヘモグロビン測定を実施することができれば、貧血検査における採血の痛みの軽減に繋がるだけでなく、妊娠貧血の予防もしくは早期治療

が可能となり、予防医学の観点からも大変意義深いと言える。Pronto-7は米国で開発されており、アルゴリズムの計算式は日本人にあまり適していない可能性や、アルゴリズムの計算式は小児から高齢者まで幅広い対象者のデータから算出されており、妊婦のみのデータでないため、日本人妊婦専用の非侵襲的ヘモグロビン測定機器を開発することができれば、より精度の高い非侵襲的ヘモグロビン測定ができると予測する。

## II. 研究目的

本研究では、日本人妊婦に活用できる非侵襲的ヘモグロビン測定機器開発にむけた基礎データを得るために、非妊娠時と比較して妊娠中の血液成分の生理学的な変化に焦点をあて、日本人の妊婦（以下、妊婦）と日本人の妊娠していない女性（以下、非妊婦）の血液成分の相対拡散反射スペクトルを比較検討することを目的とした。

## III. 研究方法

### 1. 測定対象

- 1) 愛知県内にある大学総合病院に勤務する医療従事者のうち、同意が得られた妊婦8名（以下、妊婦群）
- 2) 愛知県内の医療系大学に勤務する事務職員のうち、同意が得られた非妊婦8名（以下、非妊婦群）

### 2. サンプル採取および分析方法

#### 1) サンプル採取

対象者の所属施設における定期健康診査時に、研究の趣旨および倫理的配慮を文書および口頭にて説明した。その後、定期健康診査時の採血検査終了後に、同意が得られた者の血液サンプルを本研究サンプルとして収集した。

#### 2) 分析方法

Pronto-7の測定原理は、患者の指先の毛細管表面を介して多波長の赤外光線を送信する。血中にはオキシヘモグロビン（酸素化ヘモグロビン）、デオキシヘモグロビン（還元ヘモグロビン）、メトヘモグロビン、カルボキシヘモグロビン及び血漿成分があり、血中の光吸収の変化を測定することによってSpHb値を算出している（Shamah LT, et al., 2017）。Pronto-7の厳密な測定原理は公開されていないが、500~600nmの波長は可視光であり、可視光はヘモグロビンの吸収率が大きいため、非侵襲的に体内の状態を測定するには皮下組織、骨を透過す

る近赤外線が適していると言われている（吉谷・大西, 2015）。よって本研究では600nm以上の波長域を分析範囲とした。Pronto-7の測定原理をふまえ、本研究では、妊婦の血液成分は特徴的な変化が起きていると仮定し、それを分析する方法として、紫外可視分光光度計に積分球ユニットを装着して相対拡散反射を測定した。相対拡散反射とは、硫酸バリウムを基準試料として赤外光を照射し、拡散反射光を機器内のミラーで集めて測定する方法である。相対拡散反射は、血液等細胞を含む懸濁液のような溶液を測定するのに適している。通常の透過スペクトルと比較して弱い吸収を検出することができ、クベルカム関数（K-M関数）にて透過スペクトルに変換することができる。相対拡散反射法により妊婦と非妊婦の血中成分の拡散反射スペクトルピークの分析が可能となり、妊婦特有の変化の有無が検討できると考えた。

血液サンプルは遠心分離にかけ血球層を300 $\mu$ L採取した。その後精製水で溶血、希釈後、相対拡散反射法により特異的スペクトルの検出を行った。なお、分析には島津製作所製の紫外可視分光光度計（UV-2600）と積分球ユニット（ISR-2600plus）を使用した。

### 3. 倫理的配慮

本研究は、藤田保健衛生大学医学研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した（HM16-217）。対象者に対して、研究の趣旨および本研究で用いる血液サンプルの採取は、採血検査時の血液サンプルの残りを使用するため、本研究のために新たな侵襲を与えるものではないこと、研究の参加・不参加は自由でありそれによる不利益を被らないことを口頭と紙面で説明し、同意を得た。データは、個人が特定されないように匿名加工情報とし管理した。なお、分析に用いるデータはパスワードを設定したファイルに保存し、データが入ったUSBは鍵のかかる収納庫に保管した。研究者以外にデータ閲覧されないよう厳重に管理した。

## IV. 結果

### 1. 対象者の属性

対象の平均年齢は、妊婦群 $35.5 \pm 4.6$ 歳、非妊婦群 $37.8 \pm 6.9$ 歳であった。妊婦群の平均妊娠週数は $26.0 \pm 4.2$ 週であった。妊婦全員に合併症はなく、全ての対象者に基礎疾患はなかった。

### 2. 血球の相対拡散反射スペクトル

妊婦の血球の相対拡散反射スペクトル及び、非妊婦群の血球の相対拡散反射スペクトルの平均を図1に示す。妊婦の測定波形をみると、750~800nmの波長にて、妊婦の半数に特有のピーク（図1の※）が出現した。非妊婦群には、特有のピークは認められなかった。

## V. 考察

妊婦群と非妊婦群の血球を相対拡散反射法にて分析した結果、妊婦特有のピークが出現した。以下、その結果について考察していく。

血中ヘモグロビンは、オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、メトヘモグロビン、カルボキシヘモグロビンの4種の状態で存在する。赤色光（可視光）ではオキシヘモグロビンの方がデオキシヘモグロビンと比較して高い吸光度を示す。一方、近赤外光ではデオキシヘモグロビンがオキシヘモグロビンよりもやや低吸光度を示す特徴がある（Tremper KK & Barker SJ, 1989）。オキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビンは固有のスペクトルパターンを描く（小坂, 他, 2016）。Pronto-7の測定原理は、この4種のヘモグロビンおよび血漿を識別するために、7波長以上のセンサを使用するとされる。また、さまざまな発光ダイオード（LED）を有するセンサを活用する。信号データは、毛細血管床（指先）を経由して可視光および近赤外線を通過し、血液の拍動周期中の吸収度の変化を測定することにより収集される。センサからの信号を受信すると、独自のアルゴリズムを活用して総ヘモグロビン濃度（SpHb g/dl）を計測する。

本研究では750~800nmの波長において、妊婦の半数に特有のピークがみられた（図1）。このピークは非妊婦群にはみられていないため、このピークが妊婦のPronto-7の測定値が高い傾向がみられた結果に影響をおよぼしている可能性がある。この特有のピークは、デオキシヘモグロビンの吸光度におけるピーク（小坂, 他, 2016）に類似していると考えられる。デオキシヘモグロビンは、オキシヘモグロビンが組織へ酸素を放出するため解離すると、ヘモグロビンはデオキシヘモグロビンに変わる（岡野・植村, 2009）。妊婦は生理的に貧血になりやすく、妊娠期別妊娠貧血罹患率の調査では、妊娠初期4.9%、中期41.7%、後期53.4%であったと報告されている（渡辺, 他, 2013）。また、筆者らが行った妊婦への調査では、Pronto-7の測定値（SpHb）の平均は $12.0 \pm 1.2$  g/dl（最小9.2

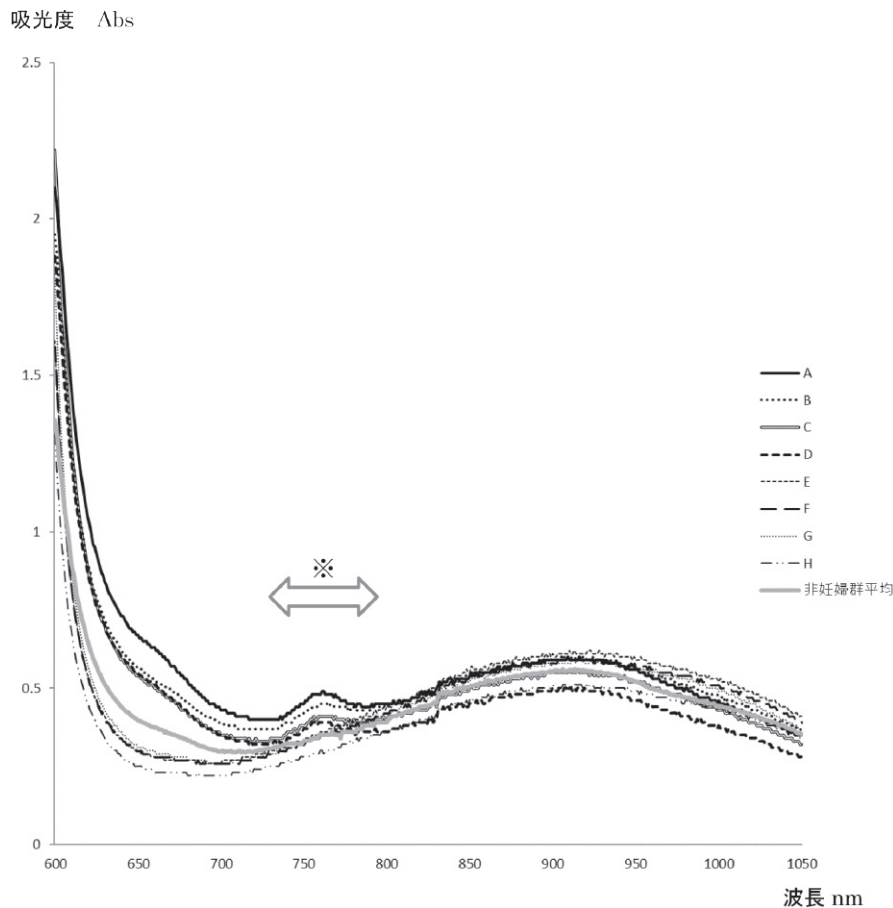


図1 妊婦及び非妊婦群における血球の相対拡散反射スペクトル

g/dl、最大14.8 g/dl)、採血検査におけるヘモグロビン値の平均は $11.2 \pm 1.0$  g/dl (最小8.7 g/dl、最大13.7 g/dl)であり、Pronto-7の測定値は高く測定される傾向がみられた(鈴木, 他, 2014)。同様に、日本人妊婦を対象にPronto-7を用いたSpHb値と採血によるヘモグロビン値を比較した先行研究では、妊娠初期、妊娠中期及び妊娠後期のSpHb値とヘモグロビン値との差は、0.19、1.01、1.32であり、妊娠週数が進むにつれて、Pronto-7の測定値が高くでることが報告されている(Yoshida A, et al., 2014)。本研究の結果から、妊婦がPronto-7を測定する際、デオキシヘモグロビンが多いことで吸光度が増し、採血結果よりもヘモグロビン値が高く測定される結果に繋がる可能性が推測される。

VI. 本研究の限界と今後の課題

本研究のサンプル数は、妊婦および非妊婦ともに少なく、限定された中での結果である。また、妊婦の妊娠週数も妊娠中期から後期のみの対象であった。本研

究結果から、非妊婦と比較して、Pronto-7の測定値の結果に影響をおよぼす可能性として、妊婦の血球成分における特有のピークが認められたため、妊娠時期別に対象数を増やして、本研究結果のエビデンスを構築していくことが今後の課題である。また、本研究では、対象者にPronto-7の測定を実施してはいなかった。実際のPronto-7の測定値と血球成分の比較をすることで、よりエビデンスが高まると考えられるため、今後は対象数を増やすと同時に、Pronto-7の測定結果とを併せて検討していく必要がある。

VII. 結論

日本人の妊婦と非妊婦の血液サンプルを用いて、相対拡散反射法によるスペクトルを比較分析した。その結果、750~800nmの波長にて、対象妊婦の半数に特有のピークが出現した。今後、これらの波形の原因の精査と対象数を増やして、さらなる検証が必要であることが示唆された。

本研究による利益相反は存在しない。

## 引用文献

- 赤瀬智子, 小林敏生. (2008). 妊娠時鉄欠乏性貧血における適切な食事指導に関する基礎的検討 鉄補給のためのレバー過剰摂取の問題点. 日本看護研究学会雑誌, 31(2), 17–24. doi : 10.15065/jjsnr
- Gayat, E., Aulagnier, J., Matthieu, E., et. al.(2012). Non-Invasive Measurement of Hemoglobin : Assessment of Two Different Point-of-Care Technologies. Public Library of Science one, 7(1), 1–8. doi : 10.1371/journal
- 小坂誠, 吉田愛, 大江克憲. (2016). パルスオキシメータの原理. 日集中医誌, 23(6), 625–631.
- Kozuki, N., Lee, AC. , Katz, J. (2012). Moderate to Severe, but Not Mild, Maternal Anemia Is Associated with Increased Risk of Small-for-Gestational-Age Outcomes, American Society for Nutrition, 142, 358–362. doi : 10.3945/jn.111.149237
- Lelic, M., Bogdanovic, G., Ramic, S., et. al. (2014). Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns. Medical Archives, 68(3), 184–187. doi : 10.5455/medarh
- 岡野栄之, 植村慶一. (2009). Chapter13 血液の作用. 松尾理(編), オックスフォード生理学原書(3版)(pp. 262–267). 丸善株式会社.
- Peck, TM., Arias, F. (1996). Serial hematologic changes and pregnancy outcome. Obstetrics and Gynecology, 88(1), 33–39. doi : 10.1016/0029-7844(96)00095-6
- Sifakis, S., Pharmakides, G. (2000). Anemia in pregnancy. Annals of the New York Academy of Sciences, 900, 125–136.
- 清水三紀子, 鈴木紀子, 多田伸. (2017). 妊婦を対象とした非侵襲的ヘモグロビン測定に影響する因子. 母性衛生, 58(2). 338–345.
- Sukrit, S., Winai, D., Sathaporn, N., et. al. (2010). The Alterations of Erythrocyte Phospholipids in Type 2 Diabetes Observed after Oral High-Fat Meal Loading : The FTIR Spectroscopic and Mass Spectrometric Studies. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 47(2), 111–120. doi : 10.3164/jcbn.10-21
- Sümnig, A., Hron, G., Westphal, A., et. al. (2015). The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates : a prospective study. Transfusion, 55(12), 2847–2854. doi : 10.1111/trf.13241
- 鈴木紀子, 清水三紀子, 多田伸. (2014). 非侵襲的ヘモグロビン測定器を用いた妊娠貧血検査の可能性. 母性衛生, 55(4), 807–812.
- Shah, N., Osea, EA., Martinez, GJ. (2013). Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer. International Journal of Laboratory Hematology, 1–6.
- Shamah LT., Méndez-Gómez-Humarán I., Morales RMD., Martinez TB. , Villalpando HS., Hernández ÁM. (2017). Validation of Masimo Pronto 7 and HemoCue 201 for hemoglobin determination in children from 1 to 5 years of age, PLoS One, 12(2)1–9. doi : 10.1371/journal.pone.0170990
- 寺尾俊彦, 山崎達也. (1999). 妊娠貧血の新しい視点－特に亜鉛の関与について－. 産婦人科の世界, 51(6), 85–95.
- 通山薫. (2014). 血液(赤血球と白血球). 診断と治療, 102(1), 93–99.
- Tremper, KK., Barker, SJ. (1989). Pulse Oximetry. Anesthesiology, 70, 98–108.
- 渡辺優奈, 善方裕美, 石田裕美, 上西一弘. (2013). 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記念特別号, 26–38.
- WHO Scientific Group. (1968). Nutritional Anaemias. World Health Organization Technical Report Series, 405, 5–37.
- Yoshida A., Saito K., Ishii K., Azuma I., Sasa H., Furuya K. (2014). Assessment of noninvasive, percutaneous hemoglobin measurement in pregnant and early postpartum women. Medical devices (Auckland, N. Z.), 11–16.
- 吉谷健司, 大西佳彦. (2015). 近赤外線モニター. 麻酔, 64(5), 473–477.