

## 正期産健常新生児における臍帯血イオン化マグネシウム値と 添加ヘパリンによる差異

埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科，同麻酔科<sup>†</sup>  
杏林大学医学部麻酔科学教室\*

本保 晃\*，照井克生，田中 基，田村和美，小山 薫<sup>†</sup>，宮尾秀樹<sup>†</sup>

キーワード：イオン化マグネシウム，新生児，臍帯血，ヘパリン，正期産児

連絡先：本保 晃

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

杏林大学医学部麻酔科学教室内

電話：0422-47-5511 F A X： 0422-43-1504

e-mail：motoyasu@ks.kyorin-u.ac.jp

### 和文抄録

#### 目的

周産期領域において，母体への硫酸マグネシウム投与による新生児脳性麻痺減少が注目されている．しかし効果的な新生児イオン化マグネシウム濃度が明らかではないばかりか，新生児イオン化マグネシウム (iMg) 濃度正常値も少数例の報告しかない．そこで本研究では，健常新生児における臍帯血中iMg濃度を検討した．さらに採血時に添加するヘパリン性状が臍帯血中iMg濃度測定結果に及ぼす影響を検討した．

#### 対象と方法

①正期産児における液体ヘパリン添加臍帯血でのiMg濃度正常値

2010年の1年間に埼玉医科大学総合医療センターにて経膣出生したすべての正期産単胎児278例のうち，液体ヘパリンを添加した臍動脈207検体，臍静脈205検体を対象として，STAT PROFILE<sup>®</sup> Critical Care Xpress (ノバ・バイオメディカル) を用いて血液ガス分析と電解質の測定を行った．

②臍帯血を用いた液体ヘパリンと乾燥ヘパリンによるiMg濃度測定値の比較

2011年1月から3月までに帝王切開を受けた患者のうち23名を対象とし，臍帯血から採取した同一検体を用いて液体ヘパリンと乾燥ヘパリン添加によるiMg測定値を比較した．

#### 結果

①正期産児における液体ヘパリン添加臍帯血でのiMg濃度正常値

臍動脈血中iMg濃度は $0.43 \pm 0.10$  (範囲 $0.17-0.62$ ) mmol/l，臍静脈血中iMg濃度 $0.44 \pm 0.10$  (範囲 $0.16-0.61$ ) mmol/lであった．

②臍帯血を用いた液体ヘパリンと乾燥ヘパリンによるiMg濃度測定値の比較

乾燥ヘパリンと液体ヘパリンのiMg測定値の差は，臍動脈では平均 $0.14 \pm 0.12$  mmol/l，臍静脈では $0.10 \pm 0.12$  mmol/lであり，液体ヘパリンでのiMg濃度は乾燥ヘパリンの値よりも過小評価した．液体ヘパリン添加iMg測定値から乾燥ヘパリン添加iMg濃度を推定することは困難であった．

#### 結論

正期産単胎経膣出生児の液体ヘパリン添加臍動脈血中iMg濃度は， $0.43 \pm 0.10$  mmol/Lであった．液体ヘパリン添加iMg濃度は乾燥

ヘパリン添加より過小評価するため、乾燥ヘパリン添加iMg濃度測定による新生児iMg正常値を求める必要がある。

はじめに

周産期領域においては、切迫早産での子宮収縮抑制や妊娠高血圧症候群での子癇発作予防目的で、硫酸マグネシウムを投与することが多い。近年、早産児の分娩前に母体へ硫酸マグネシウムが投与された例では、児の脳性麻痺が減少することがメタアナリシスによっても確認された<sup>1)</sup>。また、マグネシウム投与中には、腎機能障害や過量投与によりマグネシウム中毒を来す危険性もあり、血中濃度をモニタリングしながらマグネシウムを投与することが必要である<sup>2)</sup>。しかしマグネシウム濃度測定は、全マグネシウム濃度を中央検査室にて測定することが一般的であるため、簡便に頻回に測定することはこれまで困難であった。さらに生理学的に意味を持つのはイオン化マグネシウムであり、本来はイオン化マグネシウム濃度を測定して診療に活かすのが理に合っていると考える。

イオン化マグネシウム濃度測定結果を診療に活かすためには、新生児や妊婦など、様々な患者群でのイオン化マグネシウムの正常値が必要である。さらに、硫酸マグネシウムの早産児脳保護効果が生時点のマグネシウム濃度に依存しているのであるとすれば、早産児の脳性麻痺を減らすイオン化マグネシウムの血中濃度も解明する必要がある。

そこで母体が硫酸マグネシウム投与を受けた新生児において脳保護に有効なイオン化マグネシウム血中濃度を明らかにする前段階として、臍帯血中イオン化マグネシウム濃度の正常値を検討することとした。

さらに、臍帯血中イオン化マグネシウム濃度の測定結果に影響を与える因子として、採血時に添加する抗凝固薬であるヘパリンの性状による影響が考えられるため、同一検体で乾燥ヘパリンと液体ヘパリン添加での測定値を比較することとした。

## I. 対象及び方法

### 1. 正期産児における液体ヘパリン添加臍帯血でのイオン化マグネシウム濃度正常値

対象は、2010年の1年間に埼玉医科大学総合医療センターにて経膈出生したすべての正期産単胎児278例のうち、先天異常（2例）、低出生体重児（5例）、新生児仮死（0例）、母体マグネシウム投与例（7例）を除外した264例である。そのうち血液ガス分析結果が得られなかったものが40例あった。さらに、 $\text{Na}^+$ 濃度が $120\text{mEq/L}$ 未満であった場合は希釈検体だった可能性があり、12測定を除外した。加えて、臍動脈と臍静脈の一方のみが採血された例もあり、最終的に、臍動脈血207検体、臍静脈血205検体が対象となった。

臍帯血（臍動脈血と臍静脈血）採取は分娩を担当した産科医が児娩出直後に行い、液体ヘパリン（ヘパリンナトリウム注5000単位/5mL）を最小量添加した2.5mlシリンジに採取した。血液ガス測定は採取から20分以内に、全血を用いてNOVA Biomedical社のSTAT PROFILE® Critical Care Xpressを使用して行った。測定項目はpH、 $\text{PCO}_2$ 、 $\text{PO}_2$ 、Lactate、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、ionized Ca (iCa)、ionized Mg (iMg)であった。測定値と母児の状態は、診療録から匿名化して抽出した。

本後向き研究は、当センター倫理委員会の承認を得て行った。

### 2. 臍帯血を用いた液体ヘパリンと乾燥ヘパリンによるイオン化マグネシウム濃度測定値の比較

2011年1月から3月までに当センターで帝王切開を受けた患者のうち23名を対象とした。対象の妊娠週数は平均36週2日 $\pm$ 16日であった。帝王切開術の適応は、既往帝王切開8例、妊娠高血圧症候群1例、分娩停止1例、骨盤位1例、一絨毛膜二羊膜性双胎3例、二絨毛膜二羊膜性双胎2例であった。母体合併症は、妊娠糖尿病4例、子宮筋腫合併1例、周産期心筋症既往1例であった。胎児合併症は先天奇形3例であった。児の出生体重は平均 $2420\pm 522\text{g}$ 、Apgar scoreの中央値は1分値 8点（範囲4-9）、5分値 9点（範囲5-

10) であった。

なお当センターでは、帝王切開で娩出した児の臍動脈および臍静脈血血液ガス分析をルーチンに行っており、今回はその採血検体を使用して、添加するヘパリン性状による差異を比較検討した。

採血量は、液体ヘパリン・シリンジでは1 ml、乾燥ヘパリン・シリンジでは0.5～1 mlとした。市販の乾燥ヘパリンは、ラインドロープラス® (23.5IUイオン化カルシウム調整済み乾燥リチウムヘパリン) を使用した。液体ヘパリンは、ヘパリンナトリウム注-5000単位/5mlを最小量用いた。測定は、採血直後に全血を用いてNOVA Biomedical社製STAT PROFILE® Critical Care Xpressにて行った。

## II. 結果

### 1. 正期産児における液体ヘパリン添加臍帯血でのイオン化マグネシウム濃度正常値

対象となった新生児の妊娠週数は平均39週2日、平均出生体重3044±360gであった。Apgar scoreの中央値は1分値8点、5分値9点であり、Apgar score 7点未満の児は1分値において1名を認めるのみで、5分値は全員7点以上であった。

血液ガス分析結果を表1に示す。臍帯動脈pHは平均7.329であり、PCO<sub>2</sub>、pO<sub>2</sub>、電解質ともに正常値であった。次に、臍動脈血および臍静脈血中イオン化マグネシウム濃度測定値の分布を図1に示す。イオン化マグネシウム濃度の平均値は、臍動脈血では0.43±

0.10mmol/lであり、範囲は0.17-0.62mmol/lであった。臍静脈血での平均は0.44±0.10mmol/lであり、範囲は0.16-0.61mmol/lであった。

### 2. 臍帯血を用いた液体ヘパリンと乾燥ヘパリンによるイオン化マグネシウム濃度測定値の比較

同一臍帯血検体における乾燥ヘパリンと液体ヘパリンとのイオン化マグネシウム濃度測定値を図2に示す。乾燥ヘパリンでのiMg濃度と液体ヘパリンでのiMg濃度との差は、臍動脈で平均0.14±0.12mmol/l、臍静脈で平均0.10±0.12mmol/lであり、液体ヘパリン添加iMg濃度測定値は、乾燥ヘパリン添加iMg濃度測定値より過小評価する経口を認めた。また、乾燥ヘパリンでのiMg濃度と液体ヘパリンでのiMg濃度との比は、臍動脈で1.4、臍静脈で1.25であった。

臍動脈血における乾燥ヘパリン添加と液体ヘパリン添加によるiMg測定値の相関を図3に示す。臍動脈検体で得られた結果では、グラフのように正の相関を認め、相関係数は0.775であった。臍静脈における乾燥ヘパリンと液体ヘパリンによるiMg測定値も同様に正の相関を示し、相関係数は0.386であった。

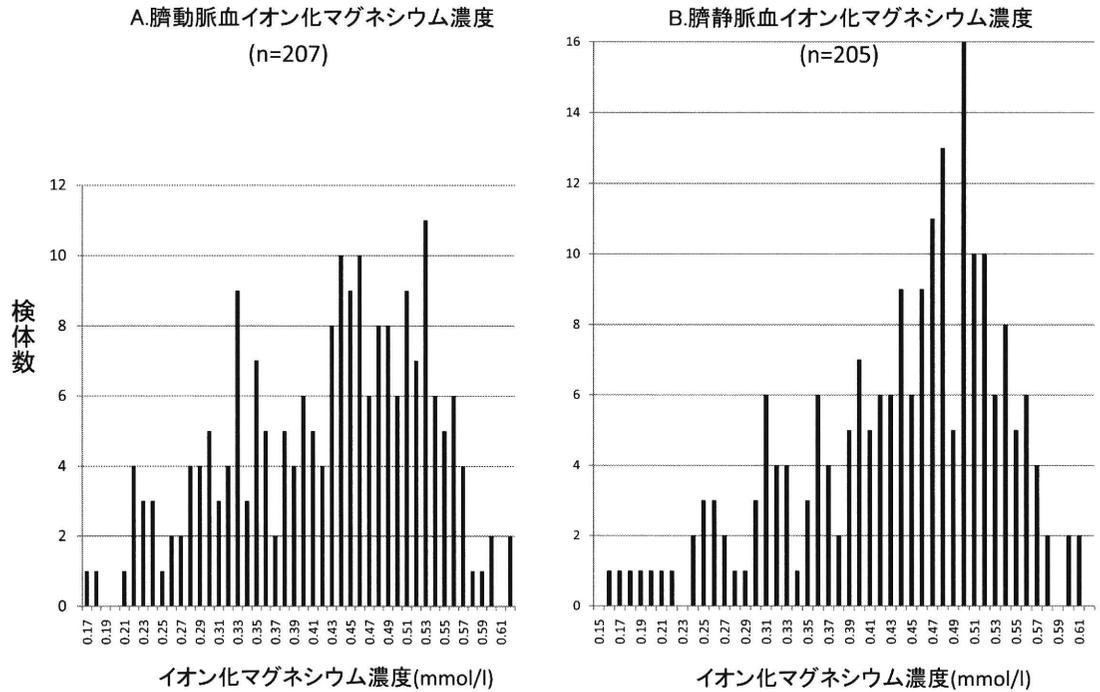
次に2種類のヘパリンによる測定法で得られたiMg測定値に系統誤差があるかを評価するために、Bland Altman分析を行った結果を図4に示す。乾燥ヘパリンと液体ヘパリンのiMg測定値の差の平均は0.14mmol/lであり、95%信頼区間は0.09から0.206と0を含む

表1. 正期産単胎健常児の臍帯血における血液ガス分析結果およびイオン化マグネシウム濃度

	pH	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)	Na <sup>+</sup> (mmol/l)	K <sup>+</sup> (mmol/l)	Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	Mg <sup>2+</sup> (mmol/l)	Lactate (mmol/l)
臍動脈 n=207	7.329 ±0.060	38.2 ±8.9	20.8 ±5.7	137.3 ±5.8	3.97 ±0.64	1.08 ±0.21	0.43 ±0.10	3.99 ±1.67
臍静脈 n=205	7.386 ±0.054	30.4 ±7.16	30.6 ±6.48	137.0 ±4.9	4.18 ±2.09	1.13 ±0.20	0.44 ±0.10	3.91 ±1.74

値は平均±標準偏差を示す。

図1. 正期産単胎健常児における臍帯血中イオン化マグネシウム濃度の分布



まないことから、加算誤差が存在することが判明した。すなわち、乾燥ヘパリンでの測定値は液体ヘパリンの値よりも高い傾向があった。しかしながら、液体ヘパリンで得たiMg濃度測定値から乾燥ヘパリンでの測定値を推定する近似式を見つけるのは困難であった。

Ⅲ. 考察

1. 正期産児における液体ヘパリン添加臍帯血でのイオン化マグネシウム濃度正常値  
 今回我々が得た結果と、iMg正常値を調べた他の研究結果とを比較するために、表2を示す。Bellaらの報告<sup>3)</sup>では、臍動脈でのiMg

図2. 同一検における乾燥ヘパリン添加と液体ヘパリン添加臍帯血イオン化マグネシウム濃度測定値 (n=23)

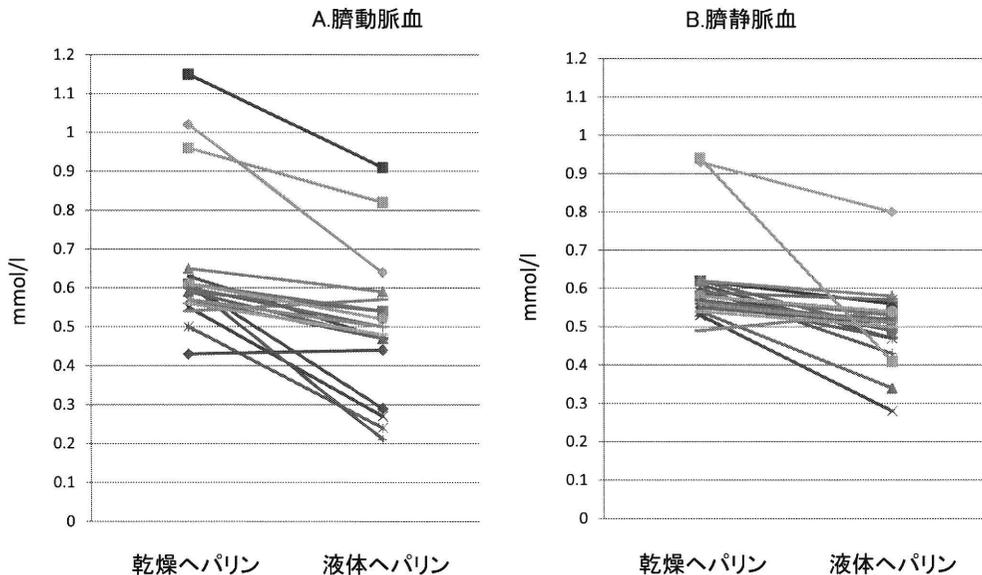
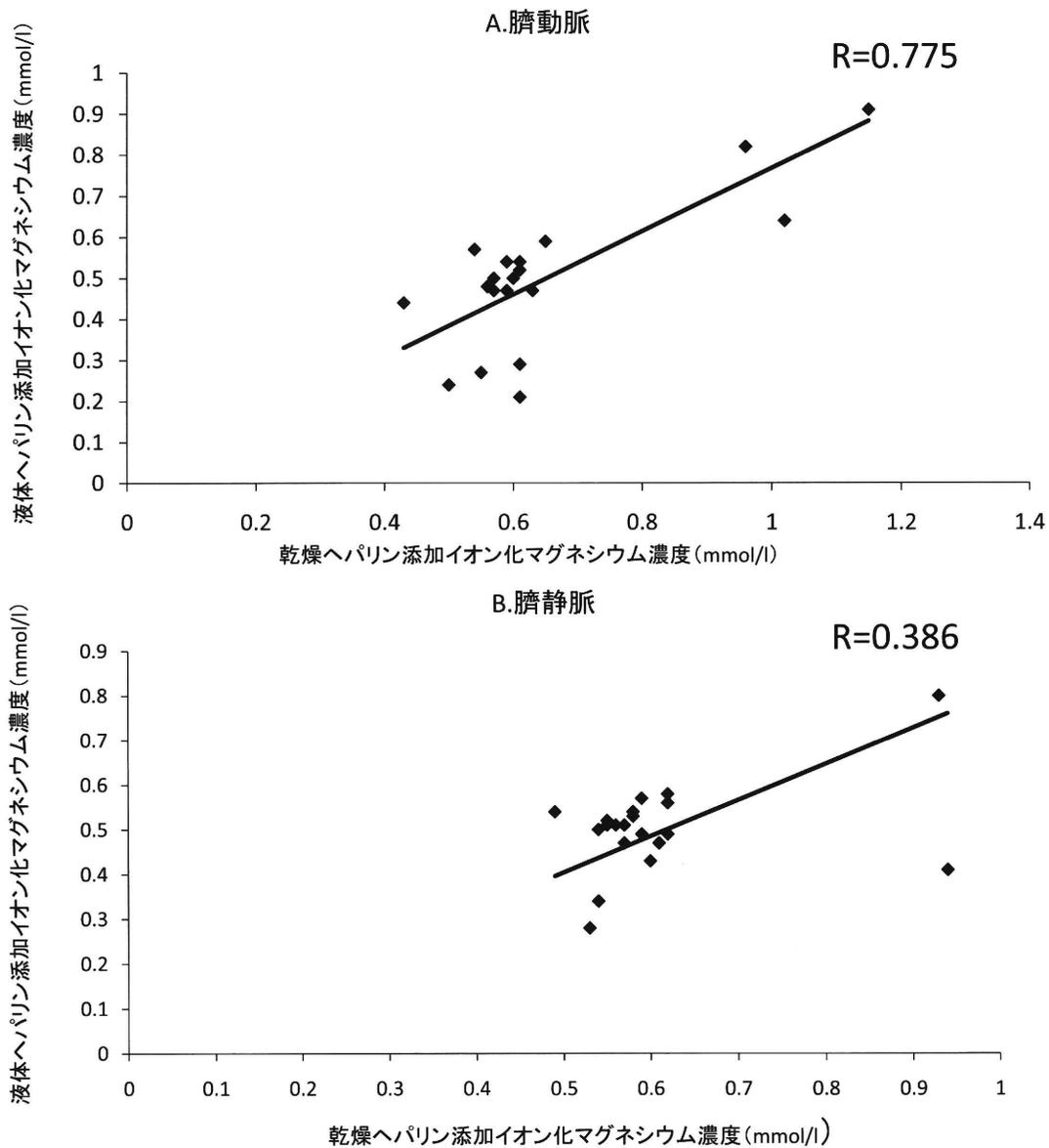


図3. 同一検体における乾燥ヘパリン添加と液体ヘパリン添加臍帯血イオン化マグネシウム濃度測定値の相関 (n=23)

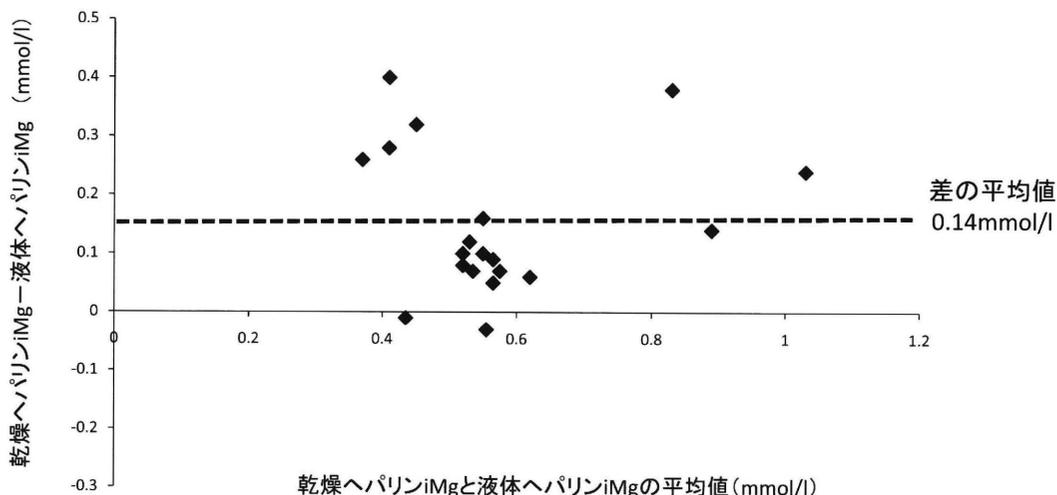


濃度が0.48mmol/lであり、臍静脈でのiMg濃度0.51mmol/lより有意に低いという結果であった。Handwerkerらの報告<sup>4)</sup>でも同様に、臍動脈でのiMg濃度0.50mmol/lが臍静脈iMg濃度0.52mmol/lよりも有意に低いという結果であった。日本では、正木らが他の目的で行った研究報告<sup>7)</sup>における数値として0.52mmol/lという値が報告されている。今回の我々の結果は、これまでより対象数が最大であるところに特徴があり、iMg濃度はこれまでの報告の範囲内であった。このことは、今

回の我々の健常新生児におけるiMg濃度の妥当性を示している。しかし、我々の結果では臍静脈iMg濃度は臍動脈iMgよりも高い傾向があったものの、有意差は認めなかったことは、次項で検討するように液体ヘパリンによる影響が存在した可能性がある。

新生児の出生直後の血中電解質濃度は、胎盤を介して母児間で平衡状態にあるため、基本的に母体の値とほぼ等しいとされる。そこで母体におけるイオン化マグネシウム血中濃度についての研究結果と今回の値を比較

図4. 同一検体における乾燥ヘパリン添加と液体ヘパリン添加臍帯血イオン化マグネシウム濃度測定値のBland Altman plot



2種のヘパリンのiMg測定値差の平均95%信頼区間 0.09-0.206mmol/l

すると、Handwerkerらの<sup>8)</sup>報告では、妊娠第1三半期のiMg濃度が $0.53 \pm 0.03$ mmol/lで、妊娠第3三半期のiMg濃度が $0.49 \pm 0.05$ mmol/lと妊娠経過に伴いiMg濃度が有意に減少した ( $p < 0.001$ )。この妊娠末期の母体iMg濃度は、今回の我々の臍帯血中iMg濃度とほぼ等しいことがわかる。

また、妊娠経過におけるiMg濃度と総マグネシウム濃度の変化について調べたStandleyら<sup>9)</sup>は、妊娠第1三半期のiMg濃度は $1.17 \pm$

$0.02$ mg/dl、妊娠第2三半期のiMg濃度は $1.10 \pm 0.03$ mg/dl、妊娠第3三半期のiMg濃度は $1.04 \pm 0.03$ mg/dlと有意に減少した ( $p < 0.01$ )。総マグネシウム濃度も同様に、妊娠第1三半期での総マグネシウム濃度は $1.77 \pm 0.03$ mg/dl、妊娠第2三半期の総マグネシウム濃度は $1.75 \pm 0.04$ mg/dl、妊娠第3三半期の総マグネシウム濃度は $1.58 \pm 0.05$ mg/dlと有意に減少した ( $p < 0.01$ )。著者らは妊娠経過を通じて総Mg濃度とiMg濃

表2. 新生児におけるイオン化マグネシウム濃度正常値に関する報告

著者名 (年)	Bella T, et al <sup>3)</sup> (1994)	Handwerker, et al. <sup>4)</sup> (1995)	Cook LA, et al. <sup>5)</sup> (1997)	Marcus JC, et al. <sup>6)</sup> (1998)	正木宏ら <sup>7)</sup> (2009)	本研究
対象数	UA:24 UV:38	12	30	63	4	UA:206 UV:204
検体種類	全血	血清	全血	血清	全血	全血
UA iMg 血中濃度 (mmol/l)	$0.48 \pm 0.01$	$0.50 \pm 0.02$		$0.57 \pm 0.07^{\#}$	$0.52 \pm 0.06^{\#}$	$0.43 \pm 0.10$
UV iMg 血中濃度 (mmol/l)	$0.51 \pm 0.01^*$	$0.52 \pm 0.02^*$	$0.40 \pm 0.28$			$0.44 \pm 0.10$

UA:umbilical artery (臍動脈)  
UV:unbilical vein (臍静脈)

\*:  $p < 0.05$   
#: 新生児静脈血

(mean  $\pm$  SD)

度の比率はほぼ一定1.6から1.51とほぼ一定であることを示した。

後藤ら<sup>10)</sup>の報告では、非妊婦におけるiMg濃度が $0.45 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$ である一方、妊婦におけるiMg濃度が $0.43 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$ と有意に低かった。(p<0.01)。Bellaら<sup>3)</sup>の報告も非妊婦iMg濃度が $0.60 \pm 0.0005 \text{ mmol/l}$ 、妊婦iMg濃度が $0.48 \pm 0.01 \text{ mmol/l}$ であり、妊婦のイオン化マグネシウム濃度は非妊婦よりも有意に低い(p<0.05)という結果であった。後藤とBellaが得た妊婦のiMg濃度と今回の我々の臍帯血iMg濃度が極めて近いこともまた、今回の我々の結果の妥当性を示していると考ええる。

## 2. 臍帯血を用いた液体ヘパリンと乾燥ヘパリンによるイオン化マグネシウム濃度測定値の比較

今回の我々の結果では、液体ヘパリンによるiMg測定値は乾燥ヘパリンでの値よりも過小評価する傾向があるというものだった。その理由として、液体ヘパリンによる検体の希釈と、陰性の電荷を持つヘパリンが陽イオンと結合しやすいことが考えられる。

血液ガス測定用検体に添加するヘパリンの量や種類が血液ガス分析や電解質測定結果に及ぼす影響についての先行研究を表3に示す。臍帯血を検体として液体ヘパリンの濃

度を変えて比較したKirshonらの報告<sup>11)</sup>では、ヘパリン量が多い方が重炭酸イオンとBase Excessが低いとの結果であった。従って血液ガス測定においてはヘパリン量を統一、標準化する必要があることが分かる。

Gayedら<sup>12)</sup>らは新生児動脈血検体を用いて液体ヘパリンと乾燥ヘパリンで比較した結果、液体ヘパリンではPCO<sub>2</sub>が低いという結果を報告した。やはり液体ヘパリンは血液ガスの測定値を過小評価する傾向がある。

落合らの報告<sup>13)</sup>では、乾燥ヘパリン15単位と45単位を添加して血液ガスと電解質濃度測定値を比較したところ、NaとCaイオンの値はヘパリン量が多い方が低いという結果であった。ヘパリンの陰性電荷ゆえに、ヘパリン量が多いほど陽イオンと結合して陽イオン濃度測定値を低くしているものと推察できる。

イオン化マグネシウム濃度測定値に及ぼす添加ヘパリン性状の影響については、Chantlerらの報告<sup>14)</sup>を認めるのみである。その結果は、乾燥ヘパリンと液体ヘパリンでのiMg濃度測定値は高い相関を示した。著者らのBland Altman 分析では、2方法の差の平均値は $0.01 \text{ mmol/l}$ と極めて小さいばかりか、95%の信頼区間は $-0.05$ から $0.08 \text{ mmol/l}$ と0を含んでおり、系統誤差を認めなかった。Chantlerらの結果からは、液体ヘパリン添加

表3. 血液ガス分析結果に及ぼす添加ヘパリン性状の影響に関する報告

著者 (年)	Kirshon B, et al. <sup>11)</sup> 1989	Gayed AM, et al. <sup>12)</sup> 1992	Chantler J, et al. <sup>14)</sup> 1999	落合亮一 <sup>13)</sup> 1990
ヘパリン種類	・液体 1000u/ml ・液体 10000u/ml 0.2ml	・液体ヘパリン ・乾燥ヘパリン 0.05ml	・乾燥バランス化 ヘパリン15u/ml ・液体ヘパリンNa	・乾燥ヘパリン15u ・乾燥ヘパリン45u
検体種類 検体量	臍帯血 0.8ml	新生児動脈血 0.2ml	成人動脈血 2ml	成人動脈血 0.5ml
測定項目	pH, PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub> , BE	pH, PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub>	iMg	血液ガス 各種電解質
結果	10000u/mlの方が HCO <sub>3</sub> とBEが有意 に低い	液体ヘパリンでPCO <sub>2</sub> が有意に低い	両者に 相関関係あり	Na, Caイオン値がヘパリン 45uで有意に低値

でのiMg測定は適切であることが示唆される<sup>14)</sup>。今回の我々の結果は、乾燥ヘパリンと液体ヘパリン添加での測定方法では加算誤差を認めため、Chantlerらの結果とは異なっている。その理由として、Chantlerらは成人動脈血2mlを使用しており、我々よりも採血量が十分かつ一定であったことが考えられる。

本研究の結果や上記の知見から、臍帯血中イオン化マグネシウム濃度測定においては、添加するヘパリンの種類と量が測定結果に影響を及ぼすことが判明した。ところが、表2に示した新生児におけるiMg濃度正常値に関する先行研究すべてにおいて、使用したヘパリンの種類や量については言及されていない。従って、それらの測定条件の違いが結果の差異をもたらしている可能性が否定できないため、今後は規格化された乾燥ヘパリンを用いて採血量も一定にして臍帯血ガス分析や電解質濃度測定を行う必要があるし、健常新生児のイオン化マグネシウム正常値も同様の方法で再評価する必要があるだろう。

おわりに

経膣出生した健常新生児のイオン化マグネシウム濃度正常値は、液体ヘパリン添加臍帯血を用いて約200検体を対象に測定した結果、臍動脈 $0.43 \pm 0.10$ mmol/l、臍静脈 $0.44 \pm 0.10$ mmol/lであった。臍帯血イオン化マグネシウム濃度は、液体ヘパリンを添加した場合は乾燥ヘパリンを添加した場合と比較して、平均して $0.14$ mmol/l低い値となることが分かった。今後の臍帯血ガス分析や電解質濃度測定においては、規格化された乾燥ヘパリンを用いて、採血量も可能な限り一定にして評価していくことが必要だと考える。

参考文献

- 1) Constantine MM, Weiner SJ for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU) : Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 114 : 354-64, 2009
- 2) マグセント注添付文書. 2012年2月改訂, 東亜薬品工業株式会社
- 3) Altura BT, Burack JL, Cracco RQ, et al : Clinical studies with the NOVA ISE for IMg<sup>2+</sup>. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 217 : 53-67, 1994
- 4) Handwerker SM, Altura BT, Jones KY, et al : Maternal-fetal transfer of ionized serum magnesium during the stress of labor and delivery : a human study. *J Am Coll Nutr.* 14 (4) : 376-81, 1995
- 5) Cook LA, Mimouni FB : Whole blood ionized magnesium in the healthy neonate. *J Am Coll Nutr.* 16 (2) : 181-3, 1997
- 6) Marcus JC, Valencia GB, Altura BT, et al : Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol.* 18 (4) : 311-4, 1998
- 7) 正木宏, 吉尾博之, 堀内勁, ほか : 新生児におけるイオン化マグネシウムとイオン化カルシウムの関係性に関する検討. *日本未熟児新生児学会雑誌* 第21巻 第3号 : 511-511, 2009
- 8) Handwerker SM, Altura BT, Altura BM: Serum ionized magnesium and other electrolytes in the antenatal period of human pregnancy. *J Am Coll Nutr.* 15 : 36-43, 1996
- 9) Standley CA, Whitty JE, Mason BA, et al : Serum ionized magnesium levels in normal and preeclamptic gestation. *Obstet Gynecol.* 89 : 24-7, 1997

- 10) 後藤公亮, 森川肇, 山崎峰夫, ほか: 妊娠高血圧症病態におけるMg代謝動態に関する研究. 日本内分泌学会雑誌 72 : 1009-1020, 1996
- 11) Kirshon B, Moise KJ Jr. : Effect of heparin on umbilical arterial blood gases. J Reprod Med.34 : 267-9, 1989
- 12) Gayed AM, Marino ME, Dolanski EA : Comparison of the effects of dry and liquid heparin on neonatal arterial blood gases. Am J Perinatol. 9 : 159-61, 1992
- 13) 落合亮一, 木山秀哉, 小山薫, ほか: ヘパリン加シリンジの血液ガス・電解質測定に及ぼす影響. 医科器械学 60 : 217-220, 1990
- 14) J.Chantler, D.J.A.Cox : Self-prepared heparinized syringes for measuring ionized magnesium in critical care patients. British journal of anaesthesia 83 : 810-12, 1999