

週数、児性別、出産歴、母親の妊娠前 BMI、出産時年齢、母親の教育歴、母親の妊娠初期喫煙状況を調整してもなお、血清葉酸値 5.7ng/ml 以下の群で児の出生時体重と有意な関連がみられた ($\beta = -0.042$, $p = 0.02$)。

D. 考察

1. 日本人妊婦の血清葉酸値レベルについて

全妊婦の血清葉酸値の平均値は 7.2ng/ml であった。ほとんどの妊婦の血清葉酸値は、基準参考値である 3.6-12.9ng/ml 内に分布していた。欧米と比較して神経管欠損の発生率が低い本邦では、葉酸摂取にあまり関心が向けられてこなかったためか、妊婦はもとより、成人女性を対象とした血清葉酸値についての分析報告は少ない。近藤らによると、18歳以上の女性 194人を対象に、CLIA法で血清葉酸値を測定したところ、平均値は 8.1ng/ml であった。このうち、17人が妊婦で、血清葉酸値の平均値は 11.9ng/ml であった。葉酸サプリメント服用者を除外した結果であるが、本研究の対象者の平均値に比べるとかなり高い値であった(1)。これは、対象者が看護婦や二分脊椎症患者を含めた不均一の集団であることと、サンプル数が小さいことが原因だと考えられる。また、高村らによると、子供を持つ日本人女性 60例の血清葉酸値の平均値は 9.1 ng/ml であり、本研究の対象者の平均値よりも高かった(2)。これは、対象者の平均年齢は 42.9 才と本研究の対象者に比べ年齢が高く、食事を含めた生活習慣の違いによる可能性が考えられる。

本研究では、葉酸サプリメントの服用者は 9.1%にすぎず、服用開始時期は、妊娠がわかってから服用した者 63.5%、葉酸サプリメントの服用をはじめたのは平均妊娠 2.3 週からであった。一方、妊娠前から服用していると答えた妊婦は、平均妊娠前 4.6 ヶ月から服用していた。2002 年から母子健康手帳の改正により葉酸摂取について記載されていること、葉酸を含むサ

プリメントが入手しやすい環境にあることなどから、我が国の妊娠可能な女性への葉酸摂取の重要性を、いっそう周知させる必要があると考えられる。

2. 妊婦の妊娠初期の血清葉酸値と児の出生時体重との関連

妊婦の血清葉酸値を 4 分位に分け、6.9-8.3 ng/ml の群を基準として解析を行ったところ、血清葉酸値が 5.6ng/ml 以下の群において、出生時体重との間に有意な負の関連がみられた。

出産時の妊婦の血清葉酸値と児の出生時体重との間に有意な関連がみられることが報告されている(3,4)。また、血清葉酸値よりも長期的な指標とされる、妊娠初期の妊婦の赤血球葉酸濃度と児の出生時体重に有意な関連がみられたとする報告がある(5)。妊婦の妊娠初期の血清葉酸値と児の出生時体重との関連を検討している研究は少なく、Weerdらによれば、妊娠 10-16 週の妊婦の血清葉酸値と児の出生時体重には有意な関連は見られなかった(6)。

血清葉酸値は短期間の食事摂取状況に影響されるため、出生時体重への影響を検討するためには、妊娠初期の血清葉酸値だけではなく、胎児が最も成長する時期である妊娠後期の血清葉酸値の評価、もしくは長期的な指標である赤血球葉酸値の評価が必要であると考えられる。

3. 本研究の限界と課題

本研究では、妊婦の妊娠後期の血清葉酸値、長期的指標である赤血球葉酸値のデータを取っていなかったため、胎児の発育と葉酸の役割を十分に明らかにすることができなかった。妊娠週数がすすむにつれて、妊婦の血清葉酸値は低下することが報告されているので(7)、児の出生時体重に及ぼす影響を検討するためには、妊娠初期の血清葉酸値のみでは不十分であると考えられる。今後は赤血球葉酸値との胎児発育

の関連をより詳細に検討することにより、子宮内発育遅延の予防の一端を担うことができると考えられる。

血清葉酸値は短期の食生活に影響されるが、妊婦の詳細な食事調査は実施していず、葉酸摂取量は正確に把握できなかつたため、経口摂取量との関連を検討することはできなかつた。葉酸の栄養摂取量の基準は、2000年に公表された5訂日本食品標準成分表により、食事調査から把握することができるので、今後、葉酸サプリメントの服用状況に基づき、経口摂取量との関連を検討していくことが可能であると考えられる。

さらに、臍帯血の血清葉酸値を測定していないことがあげられる。Lindbladらによれば、通常、母体血の血清葉酸値が高いと、児の血清葉酸値も高くなるが、子宮内発育遅延の児ではこのような関連はみられなかつた(5)。従って、妊婦の葉酸値に加えて、臍帯血の葉酸値を検討することにより、胎盤を通して葉酸が胎児に与える影響を、より詳細に検討することができると考えられる。

E. 結論

前向きコホート研究に参加した北海道の妊婦を対象に、妊婦の血清葉酸値と児の出生時体重との関連を検討した結果、葉酸値が5.7ng/ml以下であると、児の出生時体重に有意な負の関連がみられた。本邦においても妊娠中のみならず、妊娠を計画している女性に対しては妊娠前からの適切な健康管理の重要性を周知させることが必要である。妊娠中の妊婦の健康と胎児の健やかな発育のためには、栄養バランスのとれた食生活や葉酸摂取の意義について、情報提供していくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（準備中）

2. 学会発表

- (1) 松澤重行, 鈴木佳奈, 坂晋, 東倫子, 鷺野考揚, 小西香苗, 金澤文子, 佐田文宏, 岸玲子. 前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明 ～その1 マーカー奇形の発生率. 第65回日本公衆衛生学会総会, 富山, 平成18年10月.
- (2) 東倫子, 鈴木佳奈, 鷺野考揚, 松澤重行, 小西香苗, 金澤文子, 坂晋, 佐田文宏, 岸玲子. 環境と子どもの健康に関する北海道 study: その2 妊婦の葉酸サプリメント摂取状況による児への影響. 第65回日本公衆衛生学会総会, 富山, 平成18年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

【参考文献】

1. Takamura N, Kondoh T, Ohgi S, Arisawa K, Mine M, Yamashita S, Aoyagi K. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan. *Eur J Nutr.* 2004; 43(5):285-7. Epub 2004 Jan 6.
2. Ozerol E, Ozerol I, Gokdeniz R, Temel I, Akyol O. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B12, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagn Ther.* 2004; 19(2):145-8.

3. Ek J. Plasma and red cell folate in mothers and infants in normal pregnancies. Relation to birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982 ; 61(1):17-20.
4. Relton CL, Pearce MS, Parker L. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight. *Br J Nutr.* 2005 May;93(5):593-9.
5. Lindblad B, Zaman S, Malik A, Martin H, Ekstrom AM, Amu S, Holmgren A, Norman M. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 ; 84(11):1055-61.
6. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2002 ; 76(6):1385-91.
7. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992 ; 327(26):1832-5

Table 1 Maternal and infant characteristics (n=3295)

Maternal data [mean±SD (range)]	
Maternal age (y)	29.7±4.6(15-45)
BMI (kg/m ²)	21.2±3.5(13.7-65.5)
Folic Acid (ng/ml)	7.2±2.5(2.4-37.0)
	Median 6.8
Primipara [n(%)]	1427(43.3)
Education [n(%) ≤ 9y	160(4.9)
10-12y	1596(48.4)
13-15y	1285(39.0)
≥ 16y	254(7.7)
Smoking [n(%) never	2099(63.7)
quitter	697(21.2)
continuous	499(15.1)
Infant data [mean±SD(range)]	
Birth weight(g)	3057±390(756-4454)
Gestational age(wk)	38.9±1.4(25-42)
Boys[n(%)]	1666(50.6)
LBW[n(%)]	196(5.9)

Table2 Effects of maternal serum folate levels on neonatal birth weight* (n=3295)

Maternal serum folate level (ng/ml)	β	p
2.4-5.6	-0.042	0.024
5.7-6.8	-0.015	0.421
6.9-8.3	Ref	Ref
8.4-37.0	-0.007	0.722

*Multiple regression analysis adjusted for maternal smoking during pregnancy, parity, gestational age, age at birth, BMI before pregnancy, and infant sex

妊婦の葉酸摂取と血清葉酸値及び児の出生体重

主任研究者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授
分担研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授
分担研究者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科准教授
分担研究者 石川 睦男 旭川医科大学付属病院病院長
分担研究者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座教授

研究の要旨

葉酸は、ホモシステインをメチオニンに転換する過程で不可欠である。欠乏すると、ホモシステインが高値となり、胎児発育遅延や低出生体重のリスクが高まることが報告されている。このことから、周産期疾患の予防の観点からも、葉酸は重要な栄養素であると考えられている。しかし、国内において、妊婦における葉酸値の疫学調査はほとんど行われていない。欧米では、葉酸欠乏により二分脊椎症などの先天異常発生リスクが高まることが報告されている。また、本邦においても、母親の血清葉酸値の低下がダウン症発生につながるという報告がある。そのため、日本を含め多くの国々において、妊娠前からの葉酸を含むサプリメントの服用や、栄養補助食品などの摂取を推奨している。これまで国内の葉酸に関する報告では、サプリメント服用者を除外し、食餌からの葉酸摂取量と血清葉酸値について解析している。そこで今回、これまでの他の研究では除外されていた葉酸を含むサプリメント服用者も含め、妊婦における葉酸サプリメント服用による血清葉酸値への影響、及び児の出生体重への影響について検討した。

【研究協力者】

東 倫子、佐田 文宏、吉岡 英治、
坂 晋、鷲野 考揚、松澤 重行、
鈴木 佳奈

北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野

【研究協力機関】

青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、
旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、岩見沢
こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生病院、え
んどう桔梗マタニティクリニック、王子総合病院、
帯広協会病院、帯広厚生病院、北見赤十字病
院、北見レディースクリニック、勤医協札幌病
院、釧路赤十字病院、釧路労災病院、慶愛病
院、幌南病院、五輪橋産科婦人科小児科病
院、市立札幌病院、札幌医科大学附属病院、
札幌厚生病院、札幌東豊病院、札幌徳州会病

院、市立士別総合病院、白石産科婦人科病
院、新日鐵室蘭総合病院、手稲溪仁会病院、
天使病院、中標津町立病院、中村病院、名寄
市立総合病院、日鋼記念病院、市立函館病
院、函館五稜郭病院、函館中央病院、はしもと
クリニック、美幌国保病院、朋佑会札幌産科婦
人科、北海道大学病院、公立芽室病院、道立
紋別病院、市立稚内病院

A. 研究目的

葉酸は生体内では DNA 合成の際の補酵として重要である。またアミノ酸であるホモシステインをメチオニンに転換する過程で重要である。葉酸が欠乏すると、高ホモシステイン血症になり、高ホモシステイン血症は流産や胎児発育遅延、胎児奇形の発生との関連も報告されており、周産期疾患予防の観点からも、葉酸は重

要であると考えられる。また、妊婦を対象とした調査によると喫煙によって葉酸値が低下することが報告されている。今後、わが国の生活の多様化により、食物摂取の個人格差が大きくなり、葉酸摂取量が減少する可能性があることから、日本においても妊娠可能な女性に対する葉酸摂取は、検討すべき課題であると考えられる。そこで本研究では、サプリメントによる葉酸の経口摂取量と血清葉酸値及び児の出生体重との関連を明らかにすることを目的とし、本研究を実施した。

B. 研究方法

1. 対象者の設定

1-1. 対象者①（サプリメント服用状況と血清葉酸値についての解析対象者）

平成15年1月から平成17年9月までの期間、北海道内41施設の産科外来を受診した妊婦に本調査の説明を行った。本調査に同意した5795人のうち、サプリメント服用状況未記入（56人）、初期調査票記入時妊娠週数6週未満（7人）、及び初期調査票記入時妊娠週数未記入（535人）、採血時妊娠週数6週未満（4人）、採血時妊娠週数14週以上（689人）、採血時妊娠週数未記入（8人）、採血時妊娠週数6週以上14週未満の参加者4496人となった。さらに、血清葉酸値測定なし（203人）、溶血検体（60人）を除外した（この時点での対象者4233人）。さらに、母親の血清葉酸値に影響を及ぼす既往歴を持つ母親17人（てんかん7人、腎機能障害10人）、新生児個票なし（643人）、生死流産未記入（15人）、死産（21人）、自然流産（16人）、人工流産（9人）を除外し、児の生産確認のできた3512人を対象者とした。対象者のうち、母親の血清葉酸値が高値（95ng/ml以上）であった5人をGrubbs-Smirnov棄却検定により棄却し、3507人をサプリメント服用状況と血清葉酸値との関係の解析対象とした。

1-2. 対象者②（サプリメント服用状況と児の出生体重についての解析対象者）

サプリメント服用状況と血清葉酸値についての解析対象者（対象者①）3507人のうち、児の出生体重に影響を及ぼす既往歴を持たない母親は3442人であった（甲状腺疾患48人、糖尿病9人、高血圧6人、凝固障害1人、甲状腺疾患かつ凝固障害1人を除外）。単胎出産の確認のできた対象者は3432人（多胎3人、未記入7人を除外）であった。さらに児の出生体重未記入者（55人）、在胎週数未記入者（12人）、児の性別判定不能（3人）を除外した3362人を、サプリメント服用状況と出生体重との関係の解析対象とした。

2. 解析方法

妊娠初期における妊婦の基本属性（葉酸を含むサプリメント服用の有無、年齢、出産歴、教育歴、飲酒習慣、喫煙習慣、既往歴）について、自記式調査票をいいて、妊婦が記入した。出生後の児の基本属性（生死流産、児の出生体重、在胎週数、異常の有無、単体・多胎、児の性別）について、担当医が新生児個票に記入した。

2-1. サプリメント服用者の分類

対象者①：対象妊婦を、葉酸を含むサプリメント服用状況により、葉酸サプリメント非服用者、葉酸サプリメント服用者、総合ビタミン服用者、両剤服用者（葉酸サプリメントと総合ビタミン服用者）の4群に分類した。

対象者②：対象妊婦を、葉酸を含むサプリメント服用状況により、葉酸サプリメント非服用者、葉酸サプリメント服用者、総合ビタミン服用者に分類した。対象者①における両剤服用者は、葉酸サプリメント服用者に含めた。

2-2. 統計解析

対象者①：葉酸を含むサプリメント服用状況と血清葉酸値について、Bonferroni補正による

Mann-Whitney 検定を行った。葉酸を含むサプリメント服用状況と基本属性については、 χ^2 検定及び Kruskal-Wallis 検定を行った。基本属性と血清葉酸値の関連については、Kruskal-Wallis 検定を行った後、Mann-Whitney 検定を行った。葉酸サプリメント服用状況と血清葉酸値について、重回帰分析を行なった。

対象者②：葉酸を含むサプリメント服用状況及び児の出生体重について、Kruskal-Wallis 検定を行った。葉酸を含むサプリメント服用状況と母親と児の要因の関連について、一元配置の分散分析及び χ^2 検定を行った。児の出生体重と関連する要因についてピアソンの相関係数、一元配置の分散分析及び、t 検定を行った。血清葉酸値と出生体重について対象者全体と葉酸を含むサプリメント非服用者、葉酸サプリメント服用者それぞれについて重回帰分析を行った。

C. 研究結果

対象者①：3507 人中における母親の血清葉酸値は中央値 7.1ng/ml (2.5ng/ml-69.0ng/ml) であった (図1)。

サプリメント服用状況について、非服用者、葉酸サプリメント服用者、総合ビタミン剤服用者、両剤服用者がそれぞれ 3008 人(85.2)、264 人 (7.5%)、160 人 (4.6%)、75 (2.1%) であった。葉酸を含むサプリメント服用状況と血清葉酸値について、Bonferroni 補正による Mann-Whitney 検定を行った結果、葉酸サプリメント非服用者と比較して葉酸サプリメント服用者及び総合ビタミン服用者、両剤服用者において高値(それぞれ $p<0.001$)であった。また、総合ビタミン服用者は、葉酸サプリメント服用者、両剤服用者と比較して、それぞれ低値 ($p<0.001$)であった(表1)。

サプリメント服用状況別の妊婦要因につい

て、母親年齢、出産歴、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣では、で有意な差がみられた。(表2)。

血清葉酸値と妊婦要因の関連について、血清葉酸値と母親年齢の相関は $r=0.104$ であったが、0.1%水準で有意差が見られた。母親年齢、血清葉酸値と教育歴、喫煙習慣では有意な差がみられた。教育歴では、大学卒業以上と比較して、中学卒業及び高校卒業群において血清葉酸値が有意に低値であった($p<0.01$)。喫煙習慣では、禁煙群及び喫煙群において、非喫煙群比較して、血清葉酸値が有意に低値($p<0.001$)であった(表3)。

サプリメント服用状況別にみた妊婦要因及び出生児要因については、母親年齢、出産歴、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、血清葉酸値(連続変量及び四分位)、児の性別において有意差が見られた(表4)。

血清葉酸値について、四分位に分け、中央値を含む 7.1-8.7 ng/ml の群と比較すると、2.5-5.7 ng/ml の群において、有意に出生体重の低下と関連していた。調整後も有意差が見られた(表5)。

サプリメント非服用者における血清葉酸値が出生体重に及ぼす影響について、単回帰分析の結果、血清葉酸値が低い群(2.5-5.7 ng/ml)において、低出生体重と有意な関連が認められた。調整後も有意な関連が見られた($p=0.017$)(表6)。

葉酸サプリメント服用者における血清葉酸値が出生体重に及ぼす影響についての単回帰分析結果では、有意な関連は見られなかった。調整後も有意な関連はみられなかった(表7)。

D. 考察

対象者①：本研究における、葉酸サプリメント服用者と両剤(葉酸サプリメントと総合ビタミン剤)服用者は全対象者の 9.6%であった。これは、近藤らの先行研究の結果と比較すると、葉酸サプリメント服用率は半分であった(3)。近

藤らの結果は、総合ビタミン剤または葉酸サプリメントから葉酸を摂取している人の割合であったのに対し、本研究は、市販されている総合ビタミン剤は、必ずしも葉酸を含んでいない可能性があるため、葉酸を含むサプリメント摂取者から除外している。このため、本研究で服用率が低くなってしまったと考えられるが、葉酸摂取の重要性の認識が十分でない可能性もある。近藤らの調査によると、「アンケート調査後葉酸サプリメントをただちに内服する」「次の妊娠で内服する」という、前向きな対応をとった妊婦は47%であり、葉酸摂取の重要性が認知されると葉酸サプリメント服用率が上昇することが期待できると考えられた。

全体の血清葉酸値の中央値は7.1 ng/mlであった。全対象者の92.5%が基準値(3.6-12.9ng/ml)内に分布していた。近藤らによると、15歳以上の女性222人を対象に、CLIA法で血清葉酸値を測定したところ、平均値は8.1 ng/mlであった。このうち、18人が妊婦で、血清葉酸値の平均値は11.9 ng/mlであった(2)。これは葉酸サプリメント非服用者を対象とした結果である。本研究の葉酸サプリメント非服用者の平均値(7.4 ng/ml)と比べると、かなり高い値であり、葉酸サプリメント服用者の平均値(11.9 ng/ml)と同じであった。また近藤らの研究では、一般女性を対象とし、葉酸サプリメントを連続内服した場合の血清葉酸値の変化について実験し、葉酸サプリメントを服用することにより、血清葉酸値が上昇することを明らかにしているが、今回の結果から、妊婦においても葉酸サプリメントを服用することにより、血清葉酸値が有意に上昇することが明らかとなった。

また、葉酸サプリメント非服用者と比較して、総合ビタミン剤服用者においても血清葉酸値に有意な差が見られるが、その差は葉酸サプリメント服用者と比較するとそれほど大きくないことから、血清葉酸値を考慮した場合、総合ビタミン剤服用よりも葉酸サプリメントを服

用したほうが効果的であると考えられる。

母親の教育歴によってサプリメント服用状況の割合に差が見られた。母親の教育歴を中学卒業及び高校卒業をI群、短大・専門学校卒業及び大学卒業をII群とすると、葉酸サプリメント非服用者はI群で52%と約半数以上を占めていたが、葉酸サプリメント服用者についてはII群が59.5%、総合ビタミン剤服用者についてはII群で64.4%、両剤服用者についてはII群で70.7%と、サプリメント服用者はII群の方が割合は多かった。これは、高校より上の学校に進学することにより、葉酸に対する知識を得る機会があったことによる結果であることが示唆された。

母親の喫煙状況と血清葉酸値の関連は、非喫煙群と比較して、禁煙群さらに、喫煙群と血清葉酸値は低下した。喫煙状況により血清葉酸値が有意に低下するという結果は、先行研究と一致した(4)。

サプリメント服用状況と児の出生体重についての解析

対象者②：サプリメント服用状況と児の出生体重に有意差は見られなかった。この結果は、葉酸を含むマルチミネラルビタミンを使用したRCTであるHiningerらの先行研究と一致しなかった(5)。この理由として、本調査では葉酸サプリメント服用の有無のみに注目しており、その他のビタミンやミネラルなどの微量栄養素の影響は考慮できなかったことや、サプリメント服用量を評価できなかったことなどが考えられた。

児の出生体重に影響を及ぼす他の要因について検討すると、母親の喫煙習慣により児の出生体重が有意に低下していた。これは先行研究と一致した(4)。

母親の血清葉酸値と児の出生体重との関連には、有意な関連がみられた。これは、先行研究と一致していた(5)。

対象者の血清葉酸値を四分位にわけ、対象者の血清葉酸値の平均値である 7.9 ng/ml(対象者 1、2 同値)を含む群を基準とした回帰分析の結果、対象者全体及び葉酸サプリメント非服用者において、血清葉酸値が低値 (2.5-5.7 ng/ml) 群で出生体重と有意な関連が見られた。しかし、葉酸サプリメント服用者の解析においては有意な関連はみられなかった。これは、葉酸サプリメント服用により、児の低出生体重と有意な関連あった血清葉酸値の低値となる妊婦の数が少なくなったためと考えられた。葉酸サプリメント服用者は、四分位の最高濃度群に半数以上属していた。一方で、葉酸サプリメントを服用していても、依然血清葉酸値が低値のままであった妊婦も 12.8 %存在していた。

本研究は我が国で始めて大規模な妊婦の標本を用いて、妊婦の葉酸サプリメント摂取の状況を明らかにした。

葉酸経口摂取量が多い方が、血中葉酸値濃度の上昇が見られ、また、妊婦の年齢や教育歴による食生活を含む食習慣の違いが、葉酸経口摂取量の差となった可能性が示唆された(1)。本研究では世帯収入について調査票で聞いたが欠損値が多かったので、教育を社会経済状態の代替指標として用いているが、先行研究と同じく教育歴が高いものに比べて、低いものは葉酸サプリメント服用率が有意に低くなっていた(7)。

葉酸サプリメント摂取と血中葉酸値に関する結果を見ると、サプリメント投与群の血清・血漿葉酸値は実験的に行った研究に比べて、必ずしも全員が高くなったわけではないが、葉酸値レベルを四分位に分けると、低値者の比率割合がサプリメント非摂取者に比べていずれも少なくなった。その結果、児の体重にも一定の効果を上げていると思われる。しかしながら、本研究でも明らかになったように、葉酸値と関連が見られるのはサプリメント摂取ばかりでなく、喫煙は有意に葉酸値を下げている。従って妊娠初期に葉酸値を測定し、低い者には2次

予防的なサプリメント摂取の有用性を妊婦に伝えるとともに、より自然な形で葉酸摂取を高めるような早期に葉酸に対する認識を啓発する必要があると考えられる。本邦においても、妊娠適齢期の女性に対する栄養バランスのとれた食生活や、葉酸摂取の指導を進めていくことが重要であると考えられる。栄養指導、葉酸値を下げないための禁煙など、妊娠時期の総合的な一次予防の重要性を強調する必要がある。

E. 結語

本研究により、葉酸サプリメントを服用することは血清葉酸値を有意に上昇させることが明らかになった。さらに、血清葉酸値が平均的な群と比較すると、低い群は低出生体重となるリスクが高くなった。このことから、葉酸サプリメント服用が妊婦の血清葉酸値に影響を与え、そのことにより、児の出生体重に影響を及ぼすことが示唆された。

葉酸サプリメントを服用することにより、割合は少なくなったものの、依然血清葉酸値が低値となる妊婦も存在した。従って、本邦においても今後、妊娠適齢期の女性に対する栄養バランスのとれた食生活や、葉酸摂取の指導、禁煙など、妊娠時期の総合的な一次予防の重要性を強調する必要がある。

F. 参考文献

- (1) McDonald SD et al. Folate levels in pregnant women who smoke : An important gene/environment interaction. 2002 ; 187:620-5.
- (2) 近藤厚生, 木村恭祐, 磯部安朗, 上平修, 松浦治, 後藤百万, 岡井いくよ 二分脊椎症と葉酸:葉酸経口摂取量と葉酸血清濃度. 日本泌尿器科学会雑誌. 2003 ;94(5)551-559.
- (3) 近藤厚生, 下須賀洋一 葉酸の認知度調査 : 妊娠中のエネルギー・ビタミン・ミネラル 日本醫事新報 2005 ; 4244 : 23-27.

- (4) Elif Özerol, Ibrahim Özerol, Remzi Gökdeniz, Ismail Temel, Omer Akyol
Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B12, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2004;19:145-148.
- (5) Hininger I, Favier M, Arnaud J, Faure H, Thoulon JM, Hariveau E, Favier A, Roussel AM. Effects of a combined micronutrient supplementation on maternal biological status and newborn anthropometrics measurements: a randomized double-blind, placebo-controlled trial in apparently healthy pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 2004 ;58(1):52-59.
- (6) Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:71-75.
- (7) Pathak Pruyali, Kapil Umesh, Kapoor Suresh Kumar, Saxwna Renu, Kumar Anand, Gupta Nandita, Dwivedi SadaNand, Singh Rajvir, Singh Preeti:Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst women in a rural area of Haryana. SYMPOSIUM ON MICRONUTRIENT DEFICIENCY DISORDERS 2004;71(11)1007-1014.

血清葉酸値

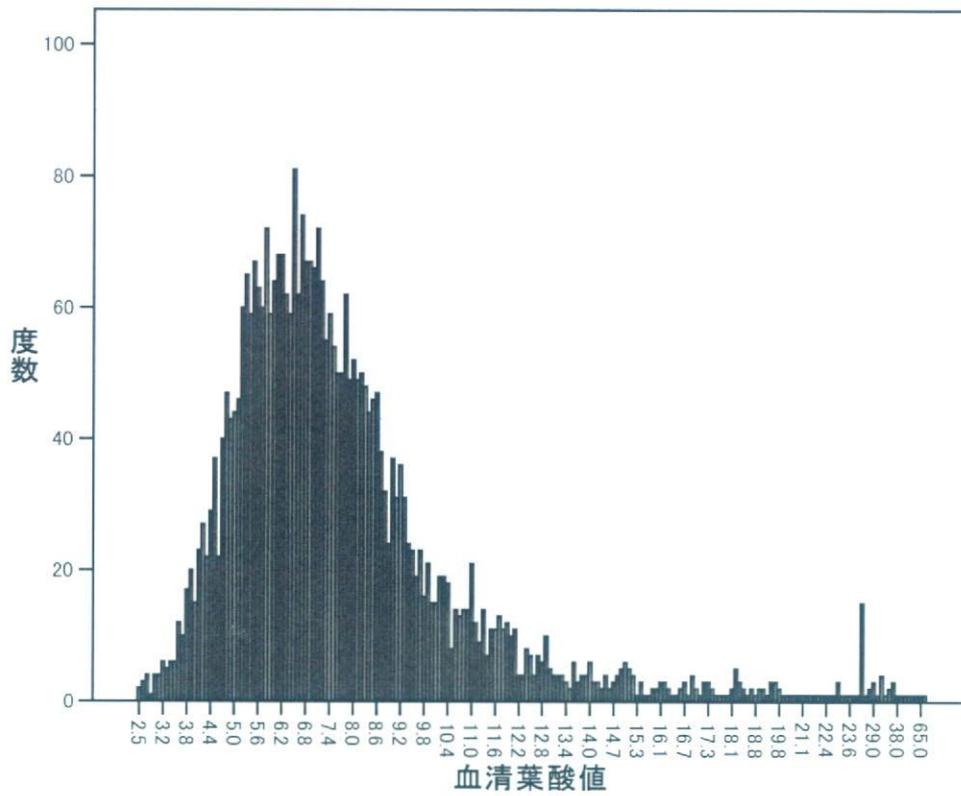


図1 血清葉酸値の分布（全体）

表1 サプリメント服用状況別の妊婦血清葉酸値(対象者1)

サプリメント服用状況	n (%)	血清葉酸値[Mean±SD (最小値-最大値)]	p値*
サプリメント非服用者	3008名(85.8%)	7.4±3.0ng/ml (2.5-55.0)	<0.001
総合ビタミン剤服用者	160名(4.6%)	8.0±3.9ng/ml (3.0-27.0) ^a	
葉酸サプリメント服用者	264名(7.5%)	11.9±8.3ng/ml (3.8-69.0) ^{a,b}	
両剤(葉酸サプリメント、総合ビタミン剤)服用者	75名(2.1%)	12.4±8.4ng/ml (3.0-51.0) ^{a,b}	
全体	3507名(100.0%)	7.9±4.1ng/ml (2.5-69.0)	

*検定は、まずKruskal-Wallis検定を実施し、次に多重比較(Bonferroni補正によるMann-Whitney検定)を実施した。

^a サプリメント非服用者と比較して有意に高値であった(p<0.001)。

^b 総合ビタミン剤服用者と比較して有意に高値であった(p<0.001)。

表2 サプリメント服用状況別の妊婦要因(対象者1)

	全体	サプリメント非服用者	葉酸サプリメント服用者	総合ビタミン剤服用者	両群服用者	p値*	
サプリメント服用状況	3507名(100%)	3008名(85.8%)	264名(7.5%)	160名(4.6%)	75名(2.1%)		
出産時年齢	30.0±4.5歳 (14-45)	29.8±4.6歳 (14-45)	30.9±4.2歳 (20-42)	31.0±4.1歳 (19-41)	31.3±4.6歳 (20-42)	<0.001	
不明	32名(0.9%)	28名(0.9%)	4名(1.5%)	0(0%)	0(0%)		
BMI (Kg/m ²)	<18.5 18.5-25未満 ≥25.0 不明	498名(16.6%) 2134名(70.9%) 337名(11.2%) 39名(1.3%)	46名(17.4%) 183名(69.3%) 33名(12.5%) 2名(0.8%)	33名(20.6%) 109名(68.1%) 15名(9.4%) 3名(1.9%)	8名(10.7%) 55名(73.3%) 12名(16.0%) 0(0%)	0.511	
出産歴	初産 経産	1377名(45.8%) 1631名(54.2%)	175名(66.3%) 89名(33.7%)	84名(52.5%) 76名(47.5%)	35名(46.7%) 40名(53.3%)	0.001	
教育歴	中学卒業 高校卒業 短大・専門学校卒業 大卒以上 不明	124名(3.5%) 1624名(46.3%) 1420名(40.5%) 318名(9.1%) 21名(0.6%)	110名(3.7%) 1454名(48.3%) 1179名(39.2%) 246名(8.2%) 19名(0.6%)	6名(2.3%) 100名(37.9%) 129名(48.9%) 28名(10.6%) 1名(0.3%)	5名(3.1%) 51名(31.9%) 73名(45.6%) 30名(18.8%) 1名(0.6%)	3名(4.0%) 19名(25.3%) 39名(52.0%) 14名(18.7%) 0(0%)	<0.001
飲酒習慣	なし あり 不明	1377名(39.3%) 2109名(60.1%) 21名(0.6%)	1201名(39.9%) 1788名(59.4%) 19名(0.6%)	101名(38.1%) 163名(61.5%) 19名(0.4%)	47名(29.4%) 112名(70.0%) 1名(0.6%)	28名(37.3%) 46名(61.3%) 1名(1.4%)	0.034
喫煙習慣	非喫煙群 禁煙群 喫煙群 不明	1184名(33.8%) 923名(26.3%) 462名(13.2%) 938名(26.7%)	988名(32.8%) 816名(27.1%) 413名(13.7%) 791名(26.4%)	96名(36.4%) 53名(20.1%) 29名(11.0%) 86名(32.5%)	65名(40.6%) 34名(21.3%) 18名(11.3%) 43名(26.8%)	35名(46.7%) 20名(26.7%) 2名(2.7%) 18名(23.9%)	<0.001

欄内の数字は、“n(%)”または“平均値±SD(最小値-最大値)”である。

*検定は、χ²検定またはKruskal-Wallis検定を実施した。

表3 血清葉酸値と妊婦要因の関連(対象者1)

	n(%)	血清葉酸値(または相関係数)	p値*
母親年齢	3475名(99.1%)	r=0.104	<0.001
不明	32名(0.9%)		
BMI (Kg/m ²)			0.147
<18.5	585名(16.7%)	7.6±3.5ng/ml	
18.5-25未満	2481名(70.7%)	8.0±4.2ng/ml	
≥25.0	397名(11.3%)	8.0±4.3ng/ml	
不明	44名(1.3%)		
出産歴			0.137
初産	1671名(47.6%)	8.0±4.5ng/ml	
経産	1836名(52.4%)	7.8±3.7ng/ml	
教育歴			<0.001
中学卒業	124名(3.5%)	7.3±2.9ng/ml	} a
高校卒業	1624名(46.3%)	7.7±3.8ng/ml	
短大・専門学校卒業	1420名(40.5%)	8.1±4.1ng/ml	
大卒以上	318名(9.1%)	8.5±5.6ng/ml	
不明	21名(0.6%)		
飲酒習慣			0.075
なし	1377名(39.3%)	7.7±4.0ng/ml	
あり	2109名(60.1%)	8.0±4.1ng/ml	
不明	21名(0.6%)		
喫煙習慣			<0.001
非喫煙群	1184名(33.8%)	8.1±4.1ng/ml	} b
禁煙群	923名(26.3%)	7.6±3.3ng/ml	
喫煙群	462名(13.2%)	7.3±3.0ng/ml	
不明	938名(26.7%)		

欄内の数字は、“Mean±SD”または“相関係数”である。

*検定は、t検定、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis検定または無相関検定を実施し、一元配置分散分析またはKruskal-Wallis検定にて有意差が認められた際は、多重比較(Bonferorni検定またはBonferroni補正によるMann-Whitney検定)を実施した。

^a 大学卒業と比較して、p<0.01であった。

^b 非喫煙群と比較して、p<0.001であった。

表4 サプリメント服用状況別にみた妊婦要因及び出生児要因(対象者2)

	全体	サプリメント非服用者	葉酸サプリメント服用者	総合ビタミン剤服用者	p値*
サプリメント服用状況	3362名 (100.0%)	2892名 (86.0%)	320 (9.5)	150 (4.5)	
母親年齢	29.9±4.5歳 (14-45)	29.8±4.6歳 (14-45)	31.0±4.3歳 (20-42)	30.9±4.1歳 (19-41)	<0.001
不明	31名 (0.9%)	27名 (0.9%)	4名 (1.3%)	0名 (0%)	
BMI(妊娠直前)					
<18.5	566名 (16.8%)	482名 (16.9%)	52名 (16.4%)	32名 (21.6%)	0.473
18.5-25未満	2373名 (70.6%)	2047名 (71.7%)	224名 (70.4%)	102名 (68.9%)	
≥25.0	381名 (11.3%)	325名 (11.4%)	42名 (13.2%)	14名 (9.5%)	
不明	42名 (1.2%)	38名 (1.3%)	2名 (0.6%)	2名 (1.3%)	
出産歴					
初産	1597名 (47.5%)	1324名 (45.8%)	196名 (61.3%)	77名 (51.3%)	<0.001
経産	1765名 (52.5%)	1568名 (54.2%)	124名 (38.8%)	73名 (48.7%)	
教育歴(年)					
中学卒業	124名 (3.7%)	110名 (3.8%)	9名 (2.8%)	5名 (3.4%)	<0.001
高校卒業	1567名 (46.6%)	1405名 (48.9%)	112名 (35.1%)	50名 (33.6%)	
短大・専門学校卒業	1354名 (40.3%)	1126名 (39.2%)	159名 (49.8%)	69名 (46.3%)	
大卒以上	297名 (8.8%)	233名 (8.1%)	39名 (12.2%)	25名 (16.8%)	
不明	20名 (0.6%)	18名 (0.6%)	1名 (0.3%)	1名 (0.7%)	
飲酒習慣					
なし	1307名 (38.9%)	1146名 (39.9%)	118名 (37.0%)	43名 (28.9%)	0.019
あり	2034名 (60.5%)	1727名 (60.1%)	201名 (63.0%)	106名 (71.1%)	
不明	21名 (0.6%)	19名 (0.7%)	1名 (0.3%)	1名 (0.7%)	
喫煙習慣					
非喫煙群	1127名 (33.5%)	943名 (44.1%)	121名 (55.3%)	63名 (57.3%)	0.002
禁煙群	894名 (26.6%)	794名 (37.1%)	69名 (31.5%)	31名 (28.2%)	
喫煙群	446名 (13.3%)	401名 (18.8%)	29名 (13.2%)	16名 (14.5%)	
不明	895名 (26.6%)	754名 (26.1%)	101名 (31.6%)	40名 (26.7%)	
血清葉酸値	7.9±4.1ng/ml (2.5-69.0)	7.4±3.0ng/ml (2.5-55.0)	12.0±8.4ng/ml (3.0-69.0)	8.6±3.8ng/ml (3.0-27.0)	<0.001
血清葉酸値(4群)					
5.7ng/ml以下	828名 (24.6%)	760名 (26.3%)	41名 (12.8%)	27名 (18.0%)	<0.001
5.8-7.0ng/ml	838名 (24.9%)	763名 (26.4%)	46名 (14.4%)	29名 (19.3%)	
7.1-8.5ng/ml	762名 (22.7%)	678名 (23.4%)	43名 (13.4%)	41名 (27.3%)	
8.6ng/ml以上	934名 (27.8%)	691名 (23.1%)	190名 (59.4%)	53名 (35.3%)	
出生体重	3048.7±407.9g (610.0-4508.0)	3051.1±411.5g (610.0-4508.0)	3038.5±382.7g (1474.0-4235.0)	3025.5±392.4g (1588.0-3975.0)	0.627
性別(出生児)					
男	1703名 (50.7%)	1499名 (51.8%)	132名 (41.3%)	72名 (48.0%)	0.001
女	1659名 (49.3%)	1393名 (48.2%)	188名 (58.8%)	78名 (52.0%)	
在胎週数	38.9±1.5週 (18-42)	38.9±1.5週 (18-42)	38.9±1.5週 (30-42)	38.9±1.4週 (33-41)	0.659

欄内の数字は、“n (%)”または“平均値±SD(最小値-最大値)”である。

*検定は、一元配置分散分析、Kruskal-Wallis検定、χ²検定を実施した。

表5 血清葉酸値が出生体重に及ぼす影響（対象者2）

調整前

血清葉酸値	n(%)	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	828名 (24.6%)	-56.10	-95.21	-16.98	<u>0.005</u>
5.8-7.0ng/ml	838名 (24.9%)	-15.98	-54.98	23.01	0.422
7.1-8.7ng/ml	762名 (22.7%)	ref.			
8.8ng/ml以上	934名 (27.8%)	-28.92	-67.74	9.89	0.144
計	3362名 (100.0%)				

調整後

血清葉酸値	n(%)	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	828名 (24.6%)	-37.78	-70.88	-4.69	<u>0.025</u>
5.8-7.0ng/ml	838名 (24.9%)	-24.75	-57.52	8.01	0.139
7.1-8.7ng/ml	762名 (22.7%)	ref.			
8.8ng/ml以上	934名 (27.8%)	-20.38	-53.11	12.34	0.222
計	3362名 (100.0%)				

* 在胎週数、児の性別、出産歴、母親年齢、教育歴、喫煙習慣で調整

表6 サプリメント非服用者における血清葉酸値が出生体重に及ぼす影響

調整前

血清葉酸値	n	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	760名 (26.3%)	-58.83	-100.35	-17.32	<u>0.005</u>
5.8-7.0ng/ml	763名 (26.4%)	-19.10	-60.57	22.38	0.367
7.1-8.7ng/ml	678名 (23.4%)	ref.			ref.
8.8ng/ml以上	691名 (23.1%)	-35.74	-79.50	8.02	0.109
計	2892名				

調整後

血清葉酸値	n	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	760名 (26.3%)	-43.00	-78.38	-7.62	<u>0.017</u>
5.8-7.0ng/ml	763名 (26.4%)	-29.85	-64.94	5.24	0.095
7.1-8.7ng/ml	678名 (23.4%)	ref.			
8.8ng/ml以上	691名 (23.1%)	-28.08	-65.17	9.02	0.138
計	2892名				

* 在胎週数、児の性別、出産歴、母親年齢、教育歴、喫煙習慣で調整

表7 葉酸サプリメント服用者における血清葉酸値が
出生体重に及ぼす影響

調整前

血清葉酸値	n	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	41名 (12.8%)	-122.71	-282.83	37.41	0.133
5.8-7.0ng/ml	46名 (14.4%)	-9.44	-164.80	145.91	0.905
7.1-8.7ng/ml	43名 (13.4%)	ref.			
8.8ng/ml以上 計	190名 (59.4%) 320名	-17.82	-139.79	104.14	0.774

調整後

血清葉酸値	n	非標準化 係数	95% 信頼区間		p値
			下限	上限	
2.5-5.7ng/ml	41名 (12.8%)	-33.45	-164.32	97.43	0.615
5.8-7.0ng/ml	46名 (14.4%)	5.38	-124.17	134.93	0.935
7.1-8.7ng/ml	43名 (13.4%)	ref.			
8.8ng/ml以上 計	190名 (59.4%) 320名	-15.51	-115.77	84.74	0.761

* 在胎週数、児の性別、出産歴、母親年齢、教育歴、喫煙習慣で調整

妊婦の血清葉酸値、喫煙及び飲酒が児の体格に及ぼす影響（新生児を対象に）

主任研究者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授
分担研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授
分担研究者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科准教授
分担研究者 石川 睦男 旭川医科大学付属病院病院長
分担研究者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座教授

研究要旨

これまでに行われた疫学研究により葉酸欠乏状態は早産や低出生体重になるリスクが上昇すること、妊娠中の喫煙や飲酒が胎児の発育に負の影響を及ぼすことが報告されてきた。本研究では、妊婦の妊娠初期の血清葉酸値及び喫煙・飲酒習慣が新生児の体格に及ぼす影響に関して検討を行った。

本研究は、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学と各大学の関連病院（計 39 病院）に通院する妊婦を対象とする“環境と子どもの健康に関する北海道スタディ”参加者のうち、平成 18 年 8 月までに生後 4 ヶ月時調査に回答し、葉酸サプリメントを摂取していない単胎児を出産した 4449 人を対象とした。妊娠初期の母親の血清葉酸値、妊娠時喫煙・飲酒状況と新生児の出産時体重、身長、頭囲、胸囲との関連を一元配置分散分析、重回帰分析で解析したところ、血清葉酸値 5.7ng/ml 以下の群、喫煙群、飲酒群で、いずれも減少または減少する傾向が認められたが、交互作用は観察されず、各々独立して胎児の発育に影響を及ぼすことが示唆された。今後、胎児の発育に影響を及ぼす要因をさらに明らかにするには、葉酸摂取量とともに喫煙量、飲酒量を評価したり、妊婦のホモシステイン値や、胎児の最も成長する妊娠後期の血清葉酸値、臍帯血の葉酸値とともに個人の代謝能との関連を詳細に検討したりすることが必要と考えられた。

【研究協力者】

佐田 文宏、吉岡 英治、坂 晋、
金澤 文子、鷺野 考揚、小西 香苗、
鈴木 佳奈、東 倫子、松澤 重行

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座
公衆衛生学分野

【研究協力機関】

青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、
旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、岩見
沢こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生
病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、
王子総合病院、帯広協会病院、帯広厚
生病院、北見赤十字病院、北見レディース

クリニック、勤医協札幌病院、釧路赤十字
病院、釧路労災病院、慶愛病院、幌南病院、
五輪橋産科婦人科小児科病院、市立札幌病
院、札幌医科大学附属病院、札幌厚生病院、
札幌東豊病院、札幌徳州会病院、市立士別
総合病院、白石産科婦人科病院、新日鐵室
蘭総合病院、手稲溪仁会病院、天使病院、
中標津町立病院、中村病院、名寄市立総合
病院、日鋼記念病院、市立函館病院、函館
五稜郭病院、函館中央病院、はしもとクリ
ニック、美幌国保病院、朋佑会札幌産科婦
人科、北海道大学病院、公立芽室病院、道
立紋別病院、市立稚内病院

A. 研究目的

近年、欧米を中心とした疫学調査によって妊娠前から妊娠初期の葉酸の十分な摂取が神経管欠損症（NTD）やその他の先天異常（先天性心疾患）に対しての予防効果が報告されたことや、葉酸欠乏状態は早産や低出生体重になるリスクが上昇することが報告されている。ICBDMS（国際先天異常監視機構）によると、わが国の二分脊椎の発症率が増加傾向にあることが報告されたことや、今後、わが国の食生活の多様化により、食物摂取の個人格差が大きくなり、葉酸摂取不足が拡大する可能性があることから、日本においても妊娠可能な女性に対して葉酸摂取の必要性を認識させることは重要な検討課題と考えられる。また、従来、疫学研究により妊娠中の喫煙や飲酒が胎児の発育に負の影響を及ぼすことが報告されてきた。本研究では、妊婦の妊娠初期の血清葉酸値及び喫煙・飲酒習慣が新生児の体格に及ぼす影響に関して検討を行った。

B. 研究方法

本研究は、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学と各大学の関連病院（計 39 病院）に通院する妊婦を対象とする“環境と子どもの健康に関する北海道スタディ”参加者のうち、平成 18 年 8 月までに生後 4 ヶ月時調査に回答した 4584 人を対象とした。

妊娠初期（13 週未満）及びに生後 4 ヶ月時に自記式質問票により質問紙調査を行った。妊娠初期調査の質問項目は、妊婦の基本的属性（出産時年齢、妊娠前身長、妊娠前体重、教育歴、世帯収入、既往歴、出産歴、葉酸サプリメントの摂取、妊娠初期の喫煙習慣）である。また、4 ヶ月調査では、出生時の身長、体重、頭囲、胸囲、性別、妊娠経過、母親及び父親の妊娠中の喫煙状況を調査した。在胎週数、奇形の有無等については、出産時に医療機関で記載された

新生児個票から情報を得た。妊婦の血清葉酸値は、妊娠初期（13 週未満）の血清 800 μ l を用いて、化学発光免疫測定法（CLIA 法）で測定した。

葉酸サプリメントを服用していない単胎児出産者を選択基準とし、葉酸サプリメント服用者（69 人）、多胎児を出産した者（41 人）とともに糖尿病（15 名）、高血圧（8 名）、凝固系疾患（3 名）の既往者（重複 1 名）を除いた 4449 人を解析対象とした。

統計解析は、新生児体格と血清葉酸値、喫煙・飲酒状況との関連は、一元配置分散分析、Tukey 検定による多重比較、t 検定（2 群の場合）及び重回帰分析により、低出生体重と血清葉酸値、喫煙・飲酒状況との関連は、ロジスティック回帰分析により行った。重回帰分析は、交絡要因として在胎週数、出産歴、児性別で調整し、ロジスティック回帰分析は妊娠前 BMI、出産時年齢、在胎週数、出産歴、児性別で調整した。統計解析には SPSS 14.0 を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究協力機関または代表研究機関の倫理委員会において承認のうえ実施している。インフォームドコンセントは「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて行っている。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮し、対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払っている。

C. 研究結果

（1）対象者の基本的属性（表 1）

対象妊婦の血清葉酸値の平均値は 7.8 ng/ml（中央値は 7.0 ng/ml）であった。対象者のうち、今までに喫煙の経験のない非喫煙者は 3226 人（72.7%）、妊娠がわかって喫煙を止めた禁

煙者は 636 人（14.3%）、妊娠期間を通して喫煙していた喫煙群は 574 人（12.9%）であった。また、飲酒の経験がない非飲酒者は 1743 人（39.5%）、妊娠がわかって飲酒を止めた禁酒者は 2143 人（48.6%）、妊娠がわかった後も飲酒していた飲酒群は 523 人（11.9%）であった。対象者の出産時年齢（平均±標準偏差 SD）は、30.3±4.5 歳、出生児の出生時体重は 3058±380g、身長は 49.0±2.0cm、頭囲は 33.2±1.5cm、胸囲は 31.9±1.7cm、在胎週数は 39.2±1.3 週であった。新生児のうち、低出生体重児（出生時体重が 2500g 未満）は 268 人（6.0%）、早産児（在胎週数 37 週未満の出産）は 211 人（5.1%）であった。

(2) 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と新生児の体格（表 2）

血清葉酸値 4 分位、妊娠時喫煙状況（3 群）、妊娠時飲酒状況（3 群）における新生児の出生時体重、身長、頭囲、胸囲の群間に差がみられるかを一元配置分散分析で解析したところ、体重は、妊娠時喫煙状況（ $p=0.004$ ）と妊娠時飲酒状況（ $p=0.039$ ）との間に、身長は妊娠時喫煙状況（ $p=0.010$ ）との間のみ、頭囲も妊娠時喫煙状況（ $p=0.004$ ）と間のみ有意差がみられ、喫煙群で体重、身長、頭囲が非喫煙群、禁煙群（体重、身長のみ）に比べ減少し、飲酒群で非飲酒群に比べ体重が減少していた。新生児の体格と血清葉酸値 4 分位との間には有意差はみられなかったが、血清葉酸値最低値群（～5.7ng/ml）と残りの対象者（5.8ng/ml～）を比較すると、最低値群で頭囲（ $p=0.016$ ）、胸囲（ $p=0.030$ ）が有意に減少し、体重（ $p=0.063$ ）は減少する傾向がみられた。

(3) 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と新生児の体格との関連（表 3）

新生児の出生時体重、身長、頭囲、胸囲と血

清葉酸値、妊娠時喫煙状況、妊娠時飲酒状況、母親の妊娠前 body mass index (BMI)、出産時年齢との関連を重回帰分析で解析したところ、出生時体重、身長、頭囲、胸囲に関してはいずれも、血清葉酸値最低値群と他のいずれかの群との間に、喫煙群は非喫煙群との間に、飲酒群は非飲酒群との間に有意差がみられた。

(4) 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と低出生体重との関連（表 4）

低出生体重と血清葉酸値、妊娠時喫煙状況、妊娠時飲酒状況との関連をロジスティック回帰分析で解析したところ、禁煙群でのみ有意なリスクの上昇が観察された（オッズ比 1.59, 95%信頼区間 1.02～2.48）。

(5) 母親の妊娠時喫煙・飲酒状況と血清葉酸値（表 5）

母親の妊娠時喫煙・飲酒状況別の血清葉酸値を Kruskal Wallis 検定で解析したところ、いずれも有意差がみられた。喫煙群、禁煙群の血清葉酸値はいずれも非喫煙群の葉酸値よりも有意に低下し、喫煙群の葉酸値は禁煙群の葉酸値よりも有意に低下していた。一方、飲酒群、禁酒群の血清葉酸値はいずれも非飲酒群の葉酸値よりも有意に上昇していた。

D. 考察

胎児の発育において葉酸は重要であり、これまでに母親の血清葉酸値や葉酸摂取と胎児の発育に関する種々の報告がある。Malinow ら（1998）と Ek（1998）は出産時の母体血の低血清葉酸値と児の出生時体重の低下との関連を報告している（1,2）。また、Sram ら（2005）と Tamura ら（1997）は、出産時の母体血の高血清葉酸値と子宮内発育遅延のリスクの低下との関連を報告している（3,4）。葉酸欠乏に伴うホモシステインの上昇によりおこる胎盤の

機能の低下が、子宮内発育遅延の発症の原因の1つであると考えられている（5）。我々も血清葉酸値が最も低い群の出生児体重の低下や子宮内発育遅延のリスクの上昇を報告した（6）。しかし、妊婦の血清葉酸値は児の出生時体重に影響を与えないという報告もあり、必ずしも一致した結果は得られていない（7,8）。

Ronnenbergら（2002）は妊娠前の母体血の血清葉酸値は、早産、低出生体重、子宮内発育遅延のリスクと有意な関連がみられないと報告している。こうした結果の違いは、サンプルサイズの違いや先行研究の対象集団の特異性に加え、血清葉酸値の測定時期も原因の1つと考えられる。血清葉酸値は比較的短期間の食事摂取量に影響されるため、血清葉酸値と児の発育の関連がみられなかったのではないかと考えられる。本研究では、児の出生時体重とともに、頭囲、胸囲、身長も妊婦の血清葉酸値 5.7ng/ml以下の群で減少することが示唆されたが、この群は低出生体重のリスクには影響を及ぼさなかった。妊娠初期の血清葉酸値は、妊娠時の喫煙と負の関連がみられ、非喫煙群と比較して、喫煙群、禁煙群はいずれも血清葉酸値が有意に低く、先行研究の結果と一致した（9,10）。妊娠中の母親の喫煙が児の出生時体重に影響を及ぼすことは古くからよく知られている（11）。本研究では、新生児の体重、身長、頭囲、胸囲のいずれにおいても、喫煙と血清葉酸値との交互作用はみられず、喫煙は葉酸とは独立して新生児の体格に影響を及ぼすことが示唆された。一方、飲酒群、禁酒群では、逆に血清葉酸値は非飲酒群に比べ上昇していた。飲酒に関しても、妊娠中の軽度から中等度の飲酒は子宮内発育遅延を引き起こすことが報告されている（12）。飲酒により血清葉酸値が上昇する機序は不明だが、今後、喫煙や飲酒と胎児の発育との関連を明らかにするには、葉酸摂取量とともに喫煙量や飲酒量を評価することが必要と考えられ

た。また、妊婦の血清葉酸値が胎児の発育に与える影響をさらに明らかにするために、妊婦のホモシステイン値や、胎児の最も成長する妊娠後期の血清葉酸値、臍帯血の葉酸値とともに個人の代謝能との関連を詳細に検討することも必要と考えられた。

E. 結論

本研究により、血清葉酸値 5.7ng/ml以下の群、喫煙群、飲酒群で、出生時体重、身長、頭囲、胸囲いずれも減少または減少する傾向が認められたが、交互作用は観察されず、各々独立して胎児の発育に影響を及ぼすことが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（準備中）

2. 学会発表

- (1) 松澤重行，鈴木佳奈，坂 晋，東 倫子，鷺野考揚，小西香苗，金澤文子，佐田文宏，岸 玲子．前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明～その1 マーカー奇形の発生率．第65回日本公衆衛生学会総会，富山，平成18年10月．
- (2) 東 倫子，鈴木佳奈，鷺野考揚，松澤重行，小西香苗，金澤文子，坂 晋，佐田文宏，岸 玲子．環境と子どもの健康に関する北海道 study：その2 妊婦の葉酸サプリメント摂取状況による児への影響．第65回日本公衆衛生学会総会，富山，平成18年10月．