

## 妊婦の葉酸値と先天性単発奇形との関連

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センターセンター長・特任教授  
研究分担者 佐々木 成子 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 助教  
研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 准教授

### 研究要旨

妊娠初期の母体血清葉酸値が先天性単発奇形発生リスクに関連があるかについて、平成15年5月から平成18年12月までに分娩終了した母親12,784名で検討した。妊婦と配偶者の学歴、世帯収入、既往歴、妊娠・出産歴、妊娠初期の内服薬、妊娠前後のサプリメント使用、喫煙・飲酒習慣、化学物質曝露状況などの情報は妊娠初期に実施した自記式調査票、また、分娩日、児の性別、出生時体重、先天性単発奇形有無などは診療録から得た。児の1歳時には健康調査票を送付して、母親の自記式で回答を得た。母体血清中葉酸値と先天性単発奇形発症リスクの関連は教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、出産歴で調整後、ロジスティック回帰分析を行った。先天性単発奇形を有する児は272名(2.7%)であった。妊娠初期血清葉酸値の平均は、症例群で8.2ng/ml、対照群では8.0ng/mlで両群に有意な差なく、妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連はみられなかった。さらに、教育年数、世帯収入、葉酸サプリメント摂取、妊娠初期の喫煙習慣で層別して解析したが、いずれも妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連は認められなかった。

### 研究協力者

伊藤 久美子，宮下 ちひろ，馬場 俊明  
Brimoh Titilola，櫻野 いく子  
岡田 恵美子，小林 澄貴  
(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)  
Yila Thamar  
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

### A. 研究目的

先天性単発奇形は染色体異常や多因子遺伝によるものが大部分を占める。多因子遺伝は環境要因と遺伝子要因との相互作用により発生するが、そのメカニズムはまだ解明されていないものが多い。先天性単発奇形の一つである神経管欠損症は、妊娠

前の葉酸サプリメント摂取や血中葉酸濃度低値と関連することが大規模コホート研究で示されたことから、アメリカやカナダ等では、食品への葉酸添加を義務付けたことで有病率低下したと報告された。

神経管欠損症の他にも妊娠前葉酸サプリメント摂取と口唇裂、先天性心疾患、ダウン症の発症リスクに関する報告があるが、結果は一致していない(Krapels et al. 2006; Czeizel et al. 2004; コ克蘭データベース・システムレビュー 2010)。このような結果不一致の要因としては、先行研究の多くがケースコントロール研究であるために、ケースとコントロールを選出する際の選択バイアス、リスク要因暴露程度の思い出しバイアスなどが結果に影響を与えている可能性がある。また、体内葉酸量

情報は、妊娠前後の葉酸サプリメント摂取有無や食事摂取量調査などの主観的評価によるため、妊娠初期の葉酸値と先天性単発奇形との関連を評価しているものは少ないといえる。

さらに、先天性単発奇形の中でも単発奇形の発生には環境要因の関与が大きい。そこで本研究の目的では、妊娠初期の母体血清葉酸濃度と先天性単発奇形発生リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

北海道内の約 40 産科医療施設で実施した出生前向きコホート研究で同意を得られた妊婦のうち、平成 15 年から平成 18 年 12 月までに分娩が終了した母親 12,784 名を対象とした。妊婦健診受診施設にて妊娠初期に採血し-80 以下で冷凍保存後、母体血清葉酸濃度を化学発光免疫測定法 (CLIA 法)により(株)エスールエルで測定した。妊婦と配偶者の学歴、世帯収入、既往歴、妊娠・出産歴、妊娠初期の内服薬、妊娠前後のサプリメント使用、喫煙・飲酒習慣、化学物質曝露状況などの情報は妊娠初期に実施した自記式調査票、また、分娩日、児の性別、出生時体重、先天性単発奇形有無などは新生児個票(診療録)から得た。児の 1 歳時には健康調査票を送付して、母親の自記式で回答を得た。

対象者のうち、妊娠初期血清葉酸値、妊娠初期調査票、新生児個票があるものを解析対象とした。双胎妊娠者、糖尿病既往者、葉酸代謝障害剤の使用者、妊娠時年齢不明者、児の性別、出生時体重が不明のものは解析から除外し、最終的な解析対象者は 10,185 名であった。

先天性単発奇形発生と妊娠初期血清葉

酸値との関連は、教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、出産経験を交絡要因として多変量解析を行った。さらに、教育年数、世帯収入、葉酸サプリメント摂取、妊娠初期の喫煙習慣で層別して解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

## C. 研究結果

### (1) 妊婦の属性・生活習慣と先天性単発奇形

先天性単発奇形がある出生児(症例群)は、272 名(2.7%)であった。症例群と対照群の妊娠時年齢は、それぞれ 29.5±4.5 歳、29.4±4.7 歳で両群に有意な差はみられなかった。教育年数区分は両群に有意な差が認められたが(p=0.042)、世帯収入、出産歴、妊娠初期の喫煙・飲酒の有無に有意な差はみられなかった。また、妊娠前後の葉酸サプリメント使用者(マルチビタミン含む)は、症例群 45 名(18.4%)、対照群 1,542 名(17.5%)で有意な差はみられなかった。

出生時体重は症例群 2762 ± 839g、対照群 3029 ± 469g で症例群が有意に低かった(p<0.001)。また、児の性別区分にも有意な差が認められた(p<0.001)(表 1)。

### (2) 妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形

## リスク

妊娠初期血清葉酸値の平均は  $8.0 \pm 7.3$  ng/ml で、99.4%が CLIA 法による基準値 3.1 ng/ml を超えていた。また、症例群の平均血清葉酸値は  $8.2 \pm 4.9$  ng/ml、対照群群  $8.0 \pm 7.4$  ng/ml で両群に有意な差はみられなかった。

次に、妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連を教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、妊娠・出産歴、妊娠前喫煙習慣、世帯収入、葉酸サプリメント摂取開始時期、妊娠初期の喫煙・飲酒習慣で層別化分析を行ったが、いずれも有意な差はみられなかった(表 2, 3)。

さらに、妊娠初期血清葉酸値三分位数、葉酸サプリメント摂取時期、妊娠初期までの喫煙と先天性単発奇形発症との関連を検討したが、いずれも関連性は認められなかった(表 4)。

## D．考察

わが国における妊婦の血清葉酸値は、水戸ら(2007)は 10.3 ng/ml、中島ら(2003)は 11.16 ng/ml と報告しており、本研究の全対象者の血清葉酸値 8.0 ng/ml よりも高い。しかし、本研究対象者の 99.4%が CLIA 法による血清葉酸基準値 3.1 ng/ml 以上であることから、血清葉酸値は十分であったと考えられる。

本研究では妊娠初期血清葉酸値による先天性単発奇形発症への影響は認められなかった。また、葉酸サプリメント摂取開始時期、妊娠初期の喫煙有無を層別化して解析したが関連はなかった。コクランシステマティックレビューでは、妊娠前の葉酸サプリメント摂取による神経管欠損症発症リスク低下は認められたが、他の先天性奇形との関連は否定されている。しかし、

葉酸値と先天性単発奇形の関連には言及されていない。

葉酸代謝物は DNA 合成、メチル化に重要な役割を果たすことがわかっており、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)に代表される補酵素の活性変化が個体発生過程に生じた場合の奇形発生への関与が検討されている。体内で葉酸が十分に活用されるには、葉酸代謝関連遺伝子やその活性に関与する環境要因との交互作用を解明することが必要である。そこで、今後は葉酸代謝関連遺伝子多型を測定し、先天性単発奇形発症に関与する遺伝子多型と環境要因との交互作用を検討していく予定である。

## E．結論

本研究全対象者の妊娠初期血清葉酸値は平均 8.0 ng/ml であり、CLIA 法による基準値 3.1 ng/ml を 99.4%が超えていた。また、妊娠初期の血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連は認められなかった。

## F．研究発表

### 1．論文発表

なし

### 2．学会発表

- (1) 伊藤久美子, 佐々木成子, Yila Thamar, Braimoh Titilola 馬場俊明, 宮下ちひろ, 櫻野いく子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子. 妊婦の葉酸値と先天性単発奇形との関連-環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(1). 第 81 回日本衛生学会学術総会. 東京都. Mar. 25-28, 2011.

## G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

- (1) Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-vanden Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, Steegers-Theunissen RP; Eurocran Gene-Environment Interaction Group. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 76(8):613-20, 2006.
- (2) Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* ;70(11):853-61, 2004.
- (3) Cochrane Database Syst Rev. 6(10), 2010.
- (4) Little J, Gilmour M, Mossey PA, Fitzpatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Hill A, Duthie SJ, Fryer AE, Molloy AM, Scott JM; ITS MAGIC Collaboration. Folate and clefts of the lip and palate--a U.K.-based case-control study: Part II: Biochemical and genetic analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 45(4):428-38, 2008.
- (5) Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Journel H, Oury JF, Roux F, Saura R, Vernhet I, Gaucherand P, Muller F, Guidicelli B, Heckenroth H, Poulain P, Blayau M, Francannet C, Roszyk L, Brustié C, Staccini P, Gérard P, Fillion-Emery N, Guéant-Rodriguez RM, Van Obberghen E, Guéant JL. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A*;146A(9):1128-33, 2008.
- (6) Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F, Pei L, Lin L, Chen G, Wu J, Zheng X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2(5):680-6, 2009.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 1. 妊婦の基本的属性，生活習慣と先天性単発奇形

|              |           | 全体<br>n=10,185<br>n(%)  | 対照群<br>n=9,735<br>n(%)  | 症例群<br>n=272<br>n(%)    | p値       |
|--------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| <b>母親</b>    |           |                         |                         |                         |          |
| 年齢(歳)        |           | 29.4 ± 4.7 <sup>a</sup> | 29.4 ± 4.7 <sup>a</sup> | 29.5 ± 4.5 <sup>a</sup> | 0.550    |
|              | <20       | 149(1.5)                | 146(1.5)                | 3(1.1)                  | 0.558    |
|              | 20-29     | 4976(49.7)              | 4847(49.8)              | 129(47.4)               |          |
|              | 330-39    | 4744(47.4)              | 4606(47.3)              | 138(50.7)               |          |
|              | 40        | 138(1.4)                | 136(1.4)                | 2(0.7)                  |          |
| 教育年数(年)      | < 10      | 482(4.9)                | 471(4.9)                | 11(4.1)                 | 0.042    |
|              | 10-12     | 4511(45.5)              | 4407(45.7)              | 104(38.4)               |          |
|              | 13-15     | 4009(40.4)              | 3877(40.2)              | 132(48.7)               |          |
|              | 16        | 912(9.2)                | 888(9.2)                | 24(8.9)                 |          |
|              | 世帯収入(万円)  | < 300                   | 1888(22.3)              | 1844(22.4)              | 44(18.8) |
|              | 300-499   | 3781(44.7)              | 3677(44.7)              | 104(44.4)               |          |
|              | 500-799   | 2167(25.6)              | 2100(25.5)              | 67(28.6)                |          |
|              | 800       | 626(7.4)                | 607(7.4)                | 19(8.1)                 |          |
| 出産歴          | 初産        | 4512(45.8)              | 4392(45.8)              | 120(44.6)               | 0.710    |
|              | 経産        | 5346(54.2)              | 5197(54.2)              | 149(55.4)               |          |
| 妊娠前BMI       | < 18.5    | 1703(17.5)              | 1651(17.4)              | 52(19.5)                | 0.679    |
|              | 18.5-24.9 | 7004(71.9)              | 6816(71.9)              | 188(70.4)               |          |
|              | 25.0      | 1034(10.6)              | 1007(10.6)              | 27(10.1)                |          |
| 葉酸サプリメント使用   | なし        | 7479(82.5)              | 7280(82.5)              | 199(81.6)               | 0.67     |
|              | あり        | 1587(17.5)              | 1542(17.5)              | 45(18.4)                |          |
| 葉酸サプリメント開始時期 | 使用なし      | 8418(84.5)              | 8191(84.5)              | 227(83.5)               | 0.544    |
|              | 妊娠前3ヶ月から  | 130(1.3)                | 128(1.3)                | 2(0.7)                  |          |
|              | 妊娠前3ヶ月未満  | 1418(14.2)              | 1375(14.2)              | 43(15.8)                |          |
| 妊娠12週までの飲酒   | なし        | 5940(89.8)              | 5780(89.8)              | 160(88.9)               | 0.674    |
|              | あり        | 673(10.2)               | 653(10.2)               | 20(11.1)                |          |
| 妊娠14週までの喫煙   | なし        | 8307(84.9)              | 8077(84.9)              | 230(86.1)               | 0.604    |
|              | あり        | 1478(15.1)              | 1441(15.1)              | 37(13.9)                |          |
| <b>児</b>     |           |                         |                         |                         |          |
| 性別           | 男児        | 5101(51.0)              | 4956(51.0)              | 145(53.5)               | <0.001   |
|              | 女児        | 4877(48.8)              | 4755(48.9)              | 122(45.0)               |          |
|              | 不分明       | 15(0.2)                 | 11(0.1)                 | 4(1.5)                  |          |
| 出生時体重(g)     |           | 3020 ± 487 <sup>a</sup> | 3029 ± 469 <sup>a</sup> | 2762 ± 839 <sup>a</sup> | <0.001   |

a: 平均値 ± 標準偏差

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 2. 妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形

|               | 全体<br>n=10,185<br>平均値 ± SD<br>(range) | 対照群<br>n=9,735<br>平均値 ± SD<br>(range) | 症例群<br>n=272<br>平均値 ± SD<br>(range) | p値    |
|---------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| 血清葉酸値(ng/ml)  | 8.0 ± 7.3<br>(2.0-505.0)              | 8.0 ± 7.4<br>(2.0-505)                | 8.2 ± 4.9<br>(3.0-41.0)             | 0.366 |
|               | n(%)                                  | n(%)                                  | n(%)                                |       |
| 第1三分位 6.1     | 3305(33.0)                            | 3208(33.0)                            | 97(35.7)                            | 0.568 |
| 第2三分位 6.2-8.1 | 3395(33.0)                            | 3303(33.9)                            | 92(33.8)                            |       |
| 第3三分位 8.2     | 3307(33.0)                            | 3224(33.1)                            | 83(30.5)                            |       |

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

表 3. 妊婦属性, 環境要因別の妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形との関連

|              |           | 全体<br>n=10,185<br>平均値±SD | 対照群<br>n=9,735<br>平均値±SD | 症例群<br>n=272<br>平均値±SD | p値    |
|--------------|-----------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-------|
| <b>母親</b>    |           |                          |                          |                        |       |
| 年齢(歳)        | <20       | 6.0±1.7                  | 6.0±1.7                  | 6.7±0.5                | 0.674 |
|              | 20-29     | 7.6±6.1                  | 7.6±6.1                  | 7.5±3.7                |       |
|              | 30-39     | 8.4±8.6                  | 8.4±8.7                  | 8.8±5.7                |       |
|              | 40        | 8.6±4.4                  | 8.5±4.4                  | 12.7±8.5               |       |
| 教育年数(年)      | <10       | 7.0±3.2                  | 7.0±3.1                  | 9.9±5.0                | 0.673 |
|              | 10-12     | 7.5±3.4                  | 7.5±3.3                  | 7.4±3.9                |       |
|              | 13-15     | 8.4±10.7                 | 8.4±10.8                 | 8.6±5.5                |       |
|              | 16        | 9.0±5.2                  | 9.1±5.2                  | 8.3±5.0                |       |
| 世帯収入(万円)     | <300      | 7.4±3.7                  | 7.4±3.7                  | 7.6±4.9                | 0.543 |
|              | 300-499   | 8.0±6.8                  | 8.0±6.8                  | 8.1±4.1                |       |
|              | 500-799   | 8.5±11.4                 | 8.5±11.5                 | 8.4±3.7                |       |
|              | 800       | 9.1±7.3                  | 9.0±7.9                  | 11.5±11.3              |       |
| 出産歴          | 初産        | 8.2±7.1                  | 8.2±7.1                  | 8.9±6.3                | 0.647 |
|              | 経産        | 7.8±7.7                  | 7.8±7.8                  | 7.7±3.4                |       |
| 妊娠前BMI       | <18.5     | 8.1±5.6                  | 8.0±5.6                  | 8.7±6.6                | 0.673 |
|              | 18.5-24.9 | 8.0±8.2                  | 8.0±8.3                  | 8.0±4.1                |       |
|              | 25.0      | 7.7±3.7                  | 7.7±3.6                  | 8.7±6.6                |       |
| 葉酸サプリメント使用   | なし        | 7.1±4.7                  | 7.1±4.8                  | 6.9±3.1                | 0.714 |
|              | あり        | 12.0±13.9                | 11.9±14.0                | 13.4±7.8               |       |
| 葉酸サプリメント開始時期 | 使用なし      | 7.3±5.0                  | 7.3±5.0                  | 7.2±3.3                | 0.643 |
|              | 妊娠前3ヶ月から  | 16.2±9.2                 | 16.1±9.2                 | 21.5±10.7              |       |
|              | 妊娠前3ヶ月未満  | 11.5±14.3                | 11.5±14.4                | 13.0±7.6               |       |
| 妊娠12週までの飲酒   | なし        | 8.1±6.4                  | 8.1±6.4                  | 8.4±5.1                | 0.861 |
|              | あり        | 8.6±19.4                 | 8.7±19.7                 | 6.9±2.3                |       |
| 妊娠14週までの喫煙   | なし        | 8.2±7.9                  | 8.2±8.0                  | 8.4±5.2                | 0.689 |
|              | あり        | 7.0±2.9                  | 7.0±2.9                  | 6.6±2.1                |       |
| <b>児</b>     |           |                          |                          |                        |       |
| 性別           | 男児        | 8.1±9.6                  | 8.1±9.7                  | 8.0±5.0                | 0.662 |
|              | 女児        | 7.9±4.0                  | 7.8±3.9                  | 8.4±4.9                |       |
|              | 不分明       | 7.4±2.3                  | 6.7±1.8                  | 9.4±2.6                |       |

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
 分担研究報告書

表 4. 妊娠初期血清葉酸値，葉酸サプリメント摂取開始時期，妊娠初期の喫煙と先天性単  
 発奇形との関連

|              |             | 単発奇形  |                    |       |                      |
|--------------|-------------|-------|--------------------|-------|----------------------|
|              |             | p値    | Crude<br>OR(95%CI) | p値    | Ajusted<br>OR(95%CI) |
| 第1三分位        | 6.1 (ng/ml) |       | 1.18(0.87-1.58)    | 0.184 | 1.25(0.90-1.72)      |
| 第2三分位        | 6.2-8.1     | 0.289 | 1.08(0.80-1.46)    | 0.541 | 1.10(0.80-1.54)      |
| 第3三分位        | 8.2         | 0.608 | refrence           |       | refrence             |
| 葉酸サプリメント摂取時期 | 使用なし        |       | refrence           |       | refrence             |
|              | 妊娠前3ヶ月未満    | 0.423 | 0.56(0.14-2.29)    | 0.497 | 0.61(0.15-2.51)      |
|              | 妊娠前3ヶ月未満    | 0.474 | 1.13(0.81-1.57)    | 0.57  | 1.11(0.78-1.59)      |
| 妊娠14週までの喫煙   | なし          |       | refrence           |       | refrence             |
|              | あり          | 0.604 | 0.90(0.63-1.28)    | 0.786 | 0.95(0.64-1.40)      |

教育年数，世帯収入，妊娠時年齢，出産歴で調整