

妊娠初期(第1三半期)の母体血清葉酸濃度と流早産リスク等に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

妊娠初期(第1三半期)の母体血清葉酸濃度と後期流産・早産，在胎週数，胎児発育に関連があるかについて，前向きコホート研究へ参加した5,075名の単胎妊婦で検討した。その結果，我が国の妊娠女性においては，妊娠初期の血清葉酸濃度は，これらの妊娠転帰と関連しないことが示唆された。

研究協力者

山田 俊
(北海道大学病院周産母子センター)

A．研究目的

葉酸摂取が胎児二分脊椎の罹患率や再発率を低下させるとの報告があり(MRC Vitamin Study Group 1991, Czeizel 1992)，妊婦の葉酸摂取が多く、国・地域で推奨されるようになってきている。葉酸は核酸の代謝に関わる補酵素であり，妊娠期には胎児成長・胎盤形成に伴い需要が増すと考えられる。栄養状態の悪い妊婦では，葉酸摂取により出生体重が増加することが観察されている(EK 1981)。葉酸は核酸の代謝に関わる補酵素であり，妊娠期には胎児成長・胎盤形成に伴い需要が増すと考えられる。栄養状態の悪い妊婦では，葉酸摂取により出生体重が増加することが観察されている(EK 1981)。葉酸はホモシステイン代謝にも関与しており，血清葉酸濃度と血清ホモシステイン値は負の相関を示す。高ホモシステイン血症は，流産や胎盤早期剥離，重症妊娠高血圧腎症と関連がある。第2三半期に葉酸が低いこと(16.3ng/ml)は早産リスクである(Siegga-Ritz 2004)。

母体の妊娠初期の血清葉酸濃度と流早産・妊娠持続期間，出生体重に関連があることが推測されるが，明確なエビデンスは

得られてない。全般的な栄養状態や国・地域の生活習慣にも影響されると考えられることから，我が国の妊娠女性においてこれらについての関連の有無を明らかにすることは，適切な妊娠管理方法を行う上で有用である。

本研究では，我が国の妊娠女性において，妊娠初期(第1三半期)の血清葉酸濃度と後期流産・早産や在胎週数，胎児発育不全に関連があるかを検討することを目的とした。

B．研究方法

1．対象

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，2003年2月から2006年3月までに妊娠初期(第1三半期)の血清葉酸濃度を測定した5,075名を対象とした。

2．方法

母体血清葉酸濃度は化学発光免疫測定法(CLIA法)により(株)エスアールエルで測定した。対象者の属性(母年齢，妊娠前BMI，初経産，不妊治療，葉酸サプリメント摂取，喫煙，飲酒，年収など)は妊娠初期に実施した自記式調査票，出生時所見は新生児個票から得た。

母体血清葉酸濃度と以下の転帰との関連について解析した。

【転帰】 在胎週数 出生体重 後期流産・早産の有無 胎児発育不全の有無
後期流産は「妊娠 12 週以降 22 週未満の死産」, 早産は「妊娠 22 週以降の生産」, 胎児発育不全は「妊娠 22 週以降に分娩となった症例の中で, 我が国の在胎週数別・性別・初経産別の出生時体格基準表(板橋ら 2010)において 10% タイル未満のもの (SGA)」とした。

ANOVA および χ^2 検定, Tukey HSD 検定, t-検定を用い, $p < 0.05$ を有意水準とした。

(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。本研究によって得られ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) 母の基本的属性と母体血清葉酸濃度・流早産

母年齢が高いほど血清葉酸濃度が高い傾向が認められた (Table 1-1)。葉酸サプリメント摂取群では, 血清葉酸濃度が有意に高値であった (Table 1-2)。喫煙群では, 血清葉酸濃度は有意に低かった。また, 年収が高いほど血清葉酸濃度は高い傾向がみられた (Table 1-3)。

(2) 母体血清葉酸濃度四分位別の転帰

後期流産率と早産率, 在胎週数, 出生体重, SGA の割合は, 血清葉酸濃度で分けた 4 群間でいずれも有意差を認めなかった (Table 2)。

(3) 在胎週数と母体血清葉酸濃度

在胎週数で分けた 4 群間で, 在胎週数 37 週以上の群が, 在胎週数 28-36 週の群よりも血清葉酸濃度が低かった (Table 3)。葉酸欠乏症に相当する血清葉酸濃度を示した 20 例 (0.39%) のうち, 19 例は満期産であり, 出生体重は 3132 ± 321 g (平均 \pm 標準偏差) であった。

D . 考察

海外からの報告には, 妊娠初期の血清葉酸濃度が低いことと早産や胎児発育不全の関連を示唆したものが幾つかあるが, 本研究の結果は両者の関連を示さなかった。我が国の早産率が低い水準であることや, 妊婦の栄養摂取の特徴, 妊娠管理が充実していることなどが, 低い血清葉酸濃度が早産や胎児発育不全の危険因子とならないことの要因かもしれない。

本研究では, 血清葉酸値は妊婦の担当医に報告しているが, 介入すべき血清葉酸値の基準は統一されていないため, 妊婦への対応は医師に任せられている。結果を知らせた後に, 葉酸摂取が行われたかについて調査されていないが, 葉酸値の低いことを指摘された妊婦が, 葉酸を摂取したことが影響した可能性は否定できない。

E . 結論

妊娠初期 (第 1 三半期) の母体血清葉酸濃度と後期流産・早産, 在胎週数, 胎児発育に関連があるかについて, 前向きコホート研究へ参加した 5,075 名の単胎妊婦で検討した。その結果, 我が国の妊娠女性においては, 妊娠初期の血清葉酸濃度は, これらの妊娠転帰と関連しないことが示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表
なし

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

2.学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

Table 1-1. Relationships between demographic characteristics, serum folate levels, late abortion, and preterm birth

		Serum folate level (nmol/L)	Late abortion	Preterm delivery
Overall	(n=5075)	18.4 ± 21.6	48 (1.0%)	220 (4.3%)
Maternal age (years)				
≤19	(n=46)	13.2 ± 4.0	0 (0.0%)	2 (4.4%)
20–29	(n=2370)	17.2 ± 8.1 †	18 (0.8%)	90 (3.8%)
30–39	(n=2565)	19.6 ± 29.2	27 (1.1%)	124 (4.8%)
≥40	(n=94)	19.5 ± 10.7	3 (3.2%)	4 (4.3%)
p-value		0.0004 ^b	0.0825 ^a	0.3626 ^a
prepregnancy BMI (kg/m ²)				
<18.5	(n=899)	17.8 ± 11.0	9 (1.0%)	42 (4.7%)
18.5–24.9	(n=3528)	18.8 ± 25.0	31 (0.9%)	140 (4.0%)
≥25.0	(n=550)	17.3 ± 8.2	7 (1.3%)	37 (5.6%)
p-value		0.2082 ^b	0.6611 ^a	0.1617 ^a
Parity				
0	(n=1075)	18.2 ± 9.4	8 (0.7%)	46 (4.3%)
≥1	(n=2570)	18.3 ± 24.2	33 (1.3%)	107 (4.2%)
p-value		0.8855 ^b	0.1587 ^a	0.8739 ^a

a: χ^2 -test, b: ANOVA

BMI: Body mass index

†: p=0.0005 vs. age 30–39 years

Table 1-2. Relationships between demographic characteristics, serum folate levels, late abortion, and preterm birth

		Serum folate level (nmol/L)	Late abortion	Preterm delivery
Infertility treatment				
no	(n=4871)	18.3 ± 21.9	45 (0.9%)	208 (4.3%)
yes	(n=185)	20.8 ± 11.1	3 (1.6%)	10 (5.4%)
p-value		0.1246 ^b	0.3367 ^a	0.4556 ^a
Folate supplementation				
no	(n=4499)	16.9 ± 13.8	43 (1.0%)	194 (4.3%)
after conception	(n=389)	29.2 ± 59.2 ‡	4 (1.0%)	19 (4.9%)
before conception	(n=129)	36.0 ± 19.0 ¶	1 (0.8%)	5 (3.9%)
p-value		<0.0001 ^b	0.9888 ^a	0.4694 ^a

a: χ^2 -test, b: ANOVA

‡: p= 0.0089 vs. no folate supplementaion, ¶: p<0.0001 vs. no folate supplementaion and folate supplementaion after conception

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

Table 1-3. Relationships between demographic characteristics, serum folate levels, late abortion, and preterm birth

		Serum folate level (nmol/L)	Late abortion	Preterm delivery
Smoking				
no	(n=2207)	19.5 ± 26.3	18 (0.8%)	99 (4.5%)
yes	(n=2820)	17.7 ± 17.2	30 (1.1%)	119 (4.2%)
p-value		0.0038 ^b	0.3691 ^a	0.646 ^a
Alcohol				
no	(n=1866)	17.8 ± 16.9	18 (1.0%)	92 (5.0%)
yes	(n=3167)	18.8 ± 18.0	30 (1.0%)	125 (4.0%)
p-value		0.1339 ^b	0.9512 ^a	0.0971 ^a
Annual income (USD)				
<36,585	(n=889)	17.2 ± 9.7	11 (1.2%)	33 (3.7%)
36,586–60,974	(n=1927)	18.4 ± 20.1	11 (0.6%)	87 (4.5%)
60,975–97,560	(n=1092)	19.7 ± 35.5	16 (1.5%)	47 (4.3%)
>97,561	(n=323)	20.2 ± 9.7	4 (1.2%)	13 (4.0%)
p-value		0.066 ^b	0.0817 ^a	0.7985 ^a

a: χ^2 -test, b: ANOVA

USD: United States Dollar, Exchange rate: 1 USD/ 82.00 Japanese Yen

Table 2. Preterm birth, gestational week at delivery, and fetal growth according to serum folate levels

Serum folate level (nmol/L)	Late abortion Preterm delivery	Gestational age at delivery (wk)	Birthweight (g)	SGA (<10%tile)
Overall (n=5075)	268 (5.3%)	38.5 ± 2.9	3020 ± 485	7.1%
≤13.1 (n=1244)	71 (5.7%)	38.5 ± 3.0	3007 ± 474	5.5%
13.2–16.1 (n=1303)	72 (5.5%)	38.5 ± 3.1	3008 ± 528	7.6%
16.2–20.0 (n=1273)	60 (4.7%)	38.7 ± 2.4	3042 ± 447	6.8%
≥20.1 (n=1255)	65 (5.2%)	38.5 ± 2.8	3021 ± 487	8.4%
p-value	0.6928 [†]	0.2531 [‡]	0.2372 [‡]	0.1135 [†]

†: χ^2 -test, ‡: ANOVA

SGA: small for gestational age

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

Table 3. Serum folate levels according to gestational week at delivery

Gestational week at delivery (week)		Serum folate level (nmol/L)
Overall	(n=5075)	18.4 ± 21.6
14–21	(n=48)	17.3 ± 12.0
22–27	(n=12)	20.4 ± 10.9
28–36	(n=208)	22.3 ± 55.8
≥37	(n=4807)	18.2 ± 18.8 †

†: p<0.05 vs. 28–36 weeks