

日本人妊婦における葉酸摂取量と血中葉酸濃度との関係：系統的レビュー

研究分担者 福渡努¹

研究代表者 佐々木敏²

¹滋賀県立大学人間文化学研究院

²東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

【研究要旨】

日本人妊婦を対象として、葉酸の摂取量と血中濃度との関係について調べたデータを収集することを目的として、本研究を実施した。PubMedを用いて、日本人妊婦を対象として妊娠中の葉酸の摂取量と血中濃度の両方を記載した論文を網羅的に検索し、基準を満たす5報を選択した。日本人妊婦における葉酸摂取量と血中葉酸濃度との関係を調べた報文から記載値を収集した結果、220～320 µg/日の葉酸を摂取している集団において、赤血球葉酸濃度および血清葉酸濃度の平均値は基準値以上であった。日本人妊婦の大半は葉酸付加量を満たしていないが、葉酸栄養状態に問題のないことを示している。しかし、報文数および対象者数が十分であるとは言えず、引き続き日本人妊婦を対象とした研究の促進が望まれる。さらには、メタアナリシスによって、日本人妊婦の葉酸摂取量と葉酸栄養状態との関係を明らかにすることが望まれる。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準（2005年版）¹⁾の策定以降、妊婦に対して葉酸の付加量が策定されている。日本人の食事摂取基準（2020年版）における妊婦に対する葉酸の付加量は、推定平均必要量として200 µg/日、推奨量として240 µg/日である²⁾。これは、妊娠中期および後期に葉酸の分解および排泄が促進されるとする報告があり³⁾、通常の適正な食事摂取下で100 µg/日のプテロイルモノグルタミン酸を補足すると妊婦の赤血球中葉酸濃度を適正量に維持することができたという報告^{4,5)}に基づいている。成人女性における葉酸の推奨量240 µg/日に妊婦の付加量（推奨量）240 µg/日を加えた480 µg/日が妊娠中・後期の推奨量となる。しかし、480 µg/日の葉酸を摂取するためには、通常の食事ではならず、さらにビタミン

剤、強化食品、サプリメント等を摂取する必要がある。妊娠中にサプリメント等を使用する日本人妊婦は10～50%程度という報告があり⁶⁻⁸⁾、日本人妊婦の半数以上は推奨量の葉酸を摂取していないことになる。しかし、葉酸摂取不足に起因する妊婦の健康障害が多発しているという報告はない。

以上のように、現状では、日本人妊婦において、葉酸摂取不足に起因する問題が起きておらず、葉酸付加量と実際の摂取量が乖離しているという課題がある。その要因として、日本人妊婦における葉酸の摂取量と血中葉酸濃度との関係を調べたエビデンスが不足していたことが挙げられる。また、欧米を始めとする多くの国において、穀物製品への葉酸添加が義務付けられているため、葉酸摂取量が日本人妊婦の摂取量と乖離しており、葉酸付加量の算定にエビデン

スとして用いることができない。本研究では、日本人妊婦における葉酸の摂取量と血中濃度との関係を示すエビデンステーブルを作成することを目的として、記載の収集評価を実施した。

B. 方法

PubMed を用いて、日本人妊婦を対象として妊娠中の葉酸の摂取量と血中濃度の両方を記載した論文を選択した。

対象論文に記載された対象者数、食事調査方法、葉酸摂取量の平均値、赤血球もしくは血清葉酸濃度の平均値をエビデンスシートに記載した。有病者のデータも記載されている場合は、対照である健康な妊婦の値を記載した。葉酸摂取量がエネルギー当たりで表記されている場合は、平均葉酸摂取量に平均エネルギー摂取量を乗じた値を1日あたりの葉酸摂取量の参考値として記載した。血清葉酸濃度の単位が ng/mL として報告されている値については、nmol/L に換算した。

C. 研究結果

基準に基づいて選択した論文は、2007年から2022年に報告された5報であった⁹⁻¹³⁾。日本人妊婦を対象として妊娠中の葉酸の摂取量と血中濃度の両方を記載した5報の論文より、記載内容の収集を行った。結果を表1に示した。

5報のうち、妊娠初期の結果を記載した報文は3報、妊娠中期では1報、妊娠後期では1報、妊娠期全般では2報であった。食事調査方法については、秤量法を実施した報文が1報、他の4報はBDHQ (brief-type self-administered diet history questionnaire)、DHQ (self-administered diet history questionnaire)、FFQ (food frequency questionnaire) のいずれかであった。赤血球葉酸濃度を記載した報文は2

報、血清もしくは血漿葉酸濃度を記載した報文は全5報であった。

秤量法、DHQ、BDHQ を用いた食事調査の結果、1,000 kcal 当たりの葉酸摂取量は144~200 $\mu\text{g}/1,000 \text{ kcal}$ と、概ね一致した。1日当たりの摂取量に換算すると、226~318 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。FFQ を用いた食事調査では、200 $\mu\text{g}/1,000 \text{ kcal}$ 以上、347~404 $\mu\text{g}/\text{日}$ と、他の調査法よりも高値を示した。

葉酸欠乏に対する赤血球葉酸濃度の基準値は300 nmol/L である。赤血球葉酸濃度について報告した1報では、平均葉酸摂取量が226~256 $\mu\text{g}/\text{日}$ である集団において、平均赤血球葉酸濃度は325~389 nmol/L と、基準値以上の値であった。

葉酸欠乏に対する血清もしくは血漿葉酸濃度の基準値は7~9 nmol/L である。平均血清葉酸濃度が報告されている4報では、平均葉酸摂取量が226~318 $\mu\text{g}/\text{日}$ の集団において、平均血清葉酸濃度は12 nmol/L 以上と、基準値以上の値であった。血清葉酸濃度9 nmol/L をカットオフ値として用いた報文では、2,701名中27%が基準値以下の血清葉酸濃度を示した。この集団の平均葉酸摂取量は、214 $\mu\text{g}/1,000 \text{ kcal}$ 、347 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。一方、73%が基準値以上の血清葉酸濃度を示した。この集団の平均葉酸摂取量は、241 $\mu\text{g}/1,000 \text{ kcal}$ 、404 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。

D. 考察

日本人妊婦を対象として葉酸の摂取量と血中濃度の両方を調べた報告を収集し、エビデンステーブルを作成した。対象者の葉酸摂取量は概ね150~200 $\mu\text{g}/1,000 \text{ kcal}$ 、220~320 $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、この集団の赤血球葉酸濃度および血清葉酸濃度の平均値は基準値以上であった。これらの結果は、日本人妊婦の大半は葉酸付加量を満たしていないが、葉酸栄養状態に問題のないことを示

している。

葉酸付加量を算定に用いられたエビデンスは、1968年のChanarinらによる報告である⁴⁾。これはイギリスの妊婦を対象としたヒト試験であり、対照群の赤血球葉酸濃度は妊娠30週までは基準値を維持していたが、妊娠37～38週では270 nmol/Lに減少した。一方、100 µg/日のプテロイルモノグルタミン酸を付加した群では、赤血球葉酸濃度が上昇し、妊娠37～38週では430 nmol/Lであった。この結果は、100 µg/日のプテロイルモノグルタミン酸を付加すると、赤血球葉酸濃度の減少を防ぐばかりか、赤血球葉酸濃度を上昇させることができることを示している。この報告で用いたプテロイルモノグルタミン酸の付加量は、100 µg/日のみである。したがって、100 µg/日より少ない付加量で赤血球葉酸濃度を300 nmol/Lに維持できる可能性が考えられるが、その量がどの程度であるのかについては不明である。これ以降でも、100 µg/日以下のプテロイルモノグルタミン酸を付加した研究報告はない。この付加量100 µg/日のデータしか使えないために、日本人の食事摂取基準では、プテロイルモノグルタミン酸摂取量を食事性葉酸摂取量に換算して、妊婦の葉酸付加量を推定平均必要量200 µg/日、推奨量240 µg/日と算定された。なお、米国のDRIsでは、同様の方法によって妊婦の推定平均必要量と推奨量が算定されている¹⁴⁾。すなわち、成人女性の推定平均必要量320 µg/日に200 µg/日を付加した520 µg/日が妊婦の推定平均必要量、推奨量400 µg/日に200 µg/日を付加した600 µg/日が妊婦の推奨量として算定された。

葉酸の摂取量と血中濃度との関係を調べるうえで、葉酸摂取量の精度が課題となる。対象とした5報のうち、秤量法を実施した報文が1報、他の4報はBDHQ、DHQ、FFQのいずれかであった。いずれの報文において

も、エネルギー摂取量とたんぱく質摂取量の平均はそれぞれ1,520～1,780 kcal/日、54～63 g/日と概ね一致した。葉酸摂取量については、秤量法、BDHQ、DHQを用いた報文において、1日当たりの摂取量に換算すると、226～318 µg/日と概ね異一致した値であった。一方、FFQを用いた食事調査では、200 µg/1,000 kcal以上、347～404 µg/日と、他の調査法よりも高値を示した。平成27年度から令和元年度の5年間の国民健康・栄養調査報告では、妊婦のエネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、葉酸摂取量の平均値は1,653～1,739 kcal/日、57～66 g/日、232～265 µg/日である¹⁵⁻¹⁹⁾。これらの値は、秤量法、BDHQ、DHQを用いた報文の報告値と一致する。FFQを用いた報文では、サプリメント等の使用者を解析対象から除外していること、エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は他の調査結果と一致することを併せると、葉酸摂取量の精度が他の食事調査法とは異なる可能性がある。

E. 結論

日本人妊婦における葉酸摂取量と血中葉酸濃度との関係を調べた報文から記載値を収集した結果、220～320 µg/日の葉酸を摂取している集団において、赤血球葉酸濃度および血清葉酸濃度の平均値は基準値以上であった。日本人妊婦の大半は葉酸付加量を満たしていないが、葉酸栄養状態に問題のないことを示している。しかし、報文数および対象者数が十分であるとは言えず、引き続き日本人妊婦を対象とした研究の促進が望まれる。さらには、メタアナリシスによって、日本人妊婦の葉酸摂取量と葉酸栄養状態との関係を明らかにすることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし
- I. 参考文献
- 1) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2005年版）（2005）第一出版，東京
 - 2) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2020年版）（2020）第一出版，東京
 - 3) McPartlin J, Halligan A, Scott JM, et al.: Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet*, 341:148-9 (1993).
 - 4) Chanarin I, Rothman D, Ward A, et al.: Folate status and requirement in pregnancy. *Br Med J*, 2:390-4 (1968).
 - 5) Daly S, Mills JL, Molloy AM, et al.: Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet*, 350:1666-9 (1997).
 - 6) Yila TA, Araki A, Sasaki S, et al.: Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 2002-2012. *Br J Nutr*, 115:2227-35 (2016).
 - 7) Kubo Y, Fukuoka H, Kawabata T, et al.: Distribution of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid levels in maternal and cord blood serum: longitudinal evaluation of Japanese pregnant women. *Nutrients*, 12:1633 (2020).
 - 8) Eshak ES, Okada C, Kimura T, et al.: Low periconceptional dietary intakes among Japanese women: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Nutr Sci Vitaminol*, 68:260-9 (2022).
 - 9) Mito N, Takimoto H, Umegaki K, et al.: Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur J Clin Nutr*, 61:83-90 (2007).
 - 10) Watanabe H, Suganuma N, Hayashi A, et al.: No relation between folate and homocysteine levels and depression in early pregnant women. *Biosci Trends*, 4:344-50 (2010).
 - 11) Shibata K, Tachiki A, Horiuchi H, et al.: More than 50% of pregnant Japanese women with an intake of 150 μ g dietary folate per 1,000 kcal can maintain values above the cut-off. *J Nutr Sci Vitaminol*, 60:1-8 (2014).
 - 12) Otake M, Sakurai K, Watanabe M, et al.: Association between serum folate levels and caffeinated beverage consumption in pregnant women in Chiba: The Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*, 28:414-9 (2018).
 - 13) Shiraishi M, Matsuzaki M, Haruna M.: Association between perception of pre-pregnancy body weight and nutritional status during pregnancy: A cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*, 31:692-700 (2022).
 - 14) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin

B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin, and Cholone. National Academy Press, Washington DC (1998).

15) 厚生労働省：平成 27 年国民健康・栄養調査報告。(2016).

16) 厚生労働省：平成 28 年国民健康・栄養調査報告。(2017).

17) 厚生労働省：平成 29 年国民健康・栄養調査報告。(2018).

18) 厚生労働省：平成 30 年国民健康・栄養調査報告。(2020).

19) 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告。(2020).

表1 日本人妊婦における葉酸の摂取量と血中濃度との関係

No	著者名	発表年	雑誌名	対象者	n	食事調査方法	葉酸摂取量		赤血球葉酸濃度	血清葉酸濃度
							μg/1000 kcal	μg/日	nmol/L	nmol/L
1	Mito N <i>et al.</i> ⁹⁾	2007	<i>Eur J Clin Nutr</i>	妊娠初期	70	秤量法	—	289 ± 151	1177	23.4
2	Watanabe H <i>et al.</i> ¹⁰⁾	2010	<i>BioSci Trends</i>	妊娠初期	33	BDHQ	197 ± 59	299*	—	18
3	Shibata K <i>et al.</i> ¹¹⁾	2014	<i>J Nutr Sci Vitaminol</i>	妊娠初期	49	DHQ	153 ± 59	235 ± 147	358 ± 108	17.6 ± 9.6
				妊娠中期	62	DHQ	147 ± 43	226 ± 83	389 ± 154	12.4 ± 8.3
				妊娠後期	81	DHQ	155 ± 44	256 ± 85	325 ± 150	12.1 ± 8.4
4	Otake M <i>et al.</i> ¹²⁾	2018	<i>J Epidemiol</i>	妊娠全般	1,980	FFQ	241	404*	—	> 9
				妊娠全般	721	FFQ	214	347*	—	< 9
5	Shiraishi M <i>et al.</i> ¹³⁾	2022	<i>Asia Pac J Clin Nutr</i>	やせ	36	BDHQ	195 ± 65	304*	—	22.9 ± 9.5
				平均的	95	BDHQ	200 ± 62	318*	—	24.3 ± 10.7
				過体重	61	BDHQ	187 ± 64	288*	—	22.7 ± 11.6

*1,000 kcal 当たりの摂取量に平均エネルギー摂取量を乗じた。