

先天異常の予防に関する臨床的研究

分担研究報告

分担研究者：横浜市立大学 住吉 好雄*

研究協力者：横浜市立大学 平原 史樹*

要約：神経管欠損症予防のためアメリカはじめ先進10ヶ国では、現在妊娠の可能性のある若い女性を対象に葉酸0.4mg/日か、葉酸添加食品の摂取を勧告している。妊娠初期12週までの妊婦142名の血中葉酸濃度とビタミンA濃度を測定した。葉酸は最低2.1ng/ml, 最高15.0ng/mlでビタミンAは最低52IU/dl, 最高246IU/dlであった。

見出し語：先天異常の予防、葉酸、ビタミンA

諸言：1960年初頭のサリドマイドによるアザラシ肢症が、全世界に多発した事件以来先進各国では、先天異常モニタリングシステムを作り、先天異常の多発を監視すると同時に、先天異常の予防に関する研究が活発に行なわれている。そこで、今回世界各国で行なわれている先天異常の予防に関する情報を収集しそれらの中で、最も関係が深いと認められている、“葉酸”と“ビタミンA”について検討したので報告する。

研究方法：諸外国の文献ならびに国際クリアリングハウス先天異常モニタリング機構加盟諸国から入手した情報を検討した。また葉酸の測定は化学発光法にて、ビタミンAはHPLC法で測定した。

結果：1) 葉酸との関係

葉酸は生体組織、細胞の発育および機能を正常に保つのに必要なビタミンでことに赤血球の形成、成熟に不可欠の補酵素とされ、また妊娠中の葉酸は、DNA、RNA合成と深い係りがあり、急激に増殖する絨毛組織、胎児組織の発育にとって不可欠であるとされている。^{1) 2)} ラットの試験でも、葉酸欠如の食事を9日目から投与すると、胎児は死亡し吸収され11日目から投与すると、95%先天異常を発生したとしている。³⁾1980年, Smithells, R.W. らにより葉酸が胎児発育に不可欠であり⁴⁾、それを妊娠する前から投与することにより神経管破裂を予防しうる⁵⁾と発表してから数多くの研究者の追試が行なわれ、1991年Nicholas, Waid は7ヶ国、33センターでの二重盲検法による葉酸投与試験の結果を発表した。⁶⁾ それによると4mg葉酸含有錠剤を妊娠前から投与した群では二分脊椎、脳瘤の発生を72%予防したとしている。1991年、アメリカのCDCはMMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) に暫定的勧告という記事を掲載し、二分脊椎の既往のある婦人に1日4mgの葉酸を妊娠4週前から12週迄の期間摂取することを勧告した。⁷⁾ 更に1992年CDCはMMWRに妊娠する可能性のある全ての女性は、神経管奇形の子供が生まれないよう1日0.4mgの葉酸を摂取することを勧告した。⁸⁾ 同年ハンガリー⁹⁾、1993年カナダ¹⁰⁾、ニュージーランド¹¹⁾、南アフリカ¹²⁾、1994年英国¹³⁾、と夫々の厚生省が勧告文を発表し、妊娠4週まえから、妊娠12週迄葉酸を1日0.4mg~5.0mgを摂取するよう指導が始められた。現在表2のように10カ国で葉酸摂取が勧められている。

次に、血中および赤血球の葉酸濃度と流産、早産、胎盤早期剥離、妊娠中毒症等との関係は、M.L.Stone 等¹²⁾、及びRothman³⁾の論文に詳細に述べられている。神経管欠損症と血中葉酸濃度との関係はMRCビタミン研究グループの研究では⁶⁾妊娠前から葉酸4mg/日投与群では有意に神経管欠損症の発生を抑えたが血中葉酸値は低値ではなかったとしている。L.E.Daly 等の研究¹³⁾では神経管欠損症の血中葉酸値より赤血球中の葉酸値との関連が強いとしている。我々の妊娠12週迄の142例の血中葉酸値は表3、図1の如くで、いずれも正常児を分娩あるいは妊娠継続中である。今後神経管欠損症患児の母親の症例について検討して行きたい。

2) ビタミンAとの関係

ビタミンA (レチノール) は動物性食品にふくまれる脂溶性の必須栄養素である。ビタミンAは上皮組織の維持、成長、骨形成、視力及び生殖に必要である。非妊娠時及び妊娠前半期内のビタミンA所要量はいずれも1,800IUである。ビタミンAの過剰及び欠乏はともに障害を引き起こす。1987年、Teratology Society Position Paper. Recommendations for Vitamin A Use During Pregnancy が発表され¹⁴⁾ 米国のFDAは妊婦の1日のビタミンA摂取量は、8,000IU以下にすべきであるとしている。ビタミンA過剰で発生する異常は、外脳症、口唇、口蓋裂、種々の眼の異常、心臓血管系異常、耳の異常等があげられ¹⁵⁾、欠乏症では、先天性眼球乾燥症、左右口中裂症、無眼球症、小眼球症、虹彩欠損、網膜形成不全等の報告がある。^{16) 17)} 1995年K.J.Rothman が¹⁸⁾ N.Engl.J.Med.に22,748人の妊婦の中、339名の先天異常児があり、そのうち121名が頭部神経堤原発奇形であった。1日10,000IU以上のビタミンA服用者の57名に1名の奇形児が生まれたことになるとしている。この論文を日本の新聞が平成7年10月8日一斉にとりあげ、「妊娠中のビタミンA過剰摂取、先天異常児出産の危険」と報じた。厚生省は平成7年12月26日付けで各都道府県、政令市、特別区、衛生主管、民生主管部(局)長宛て、関係諸団体宛てに、「妊娠3カ月以内または妊娠を希望する女性におけるビタミンA摂取の留意点等について」と言う通達を出し、ビタミンAを過剰摂取しないよう周知徹底するよう依頼した。我々は今回妊娠12週迄の妊婦142名について血中ビタミンA濃度を測定し、表4、図2のような結果を得た。

* 横浜市立大学医学部産科婦人科学教室

SUMIYOSHI, Y. Yokohama City Univ. School of Medicine, Dept. of Obst.Gynec.

HIRAHARA, F.

いずれの週も52~246IU/dlの間の値を示した。検査人数が少なく結論はだせないが、日本人の場合、多量含有する錠剤でも服用しない限り過剰摂取と、言うことは考えにくいと思われる。

3) ビタミンA関連薬剤との関係

ビタミンAにはその異性体で"isotretinoin"、商品名"Accutane"と言う重症ニキビの経口剤があり、明らかに催奇形性が確認されている。幸いわが国では発売されていない。また、"etretinate" 商品名チガソン、も同様ビタミンAの誘導体で催奇形性があり、魚鱗せんの治療に使用されている。妊婦には使用禁止の注意があるが、蓄積作用もあるので、十分注意が必要である。

考察：

先天異常の多くは妊娠10週以前に発生している(図3)。中枢神経系、四肢、心臓等は、妊娠7週未満に完成している。我々の外来に訪れる妊婦の初診日は図3の左側に示すごとく、妊娠7週未満ではわずか40%の妊婦が診察を受けているに過ぎない。従って、先天異常発生を予防するためには、妊娠して来院してからでは手遅れで、妊娠する4週間前頃から例えば、葉酸を投与するか、ビタミンAの適量摂取を指導するか、催奇形作用のあると言われる薬剤は控えるとかの処置が必要である。それには妊娠する可能性のある婦人全員を対象に、教育、啓蒙等が必要となる。アメリカでは、FDAも協力して、葉酸強化食品を作り若い女性向けに発売している。わが国でも今後前向きに検討する必要があると考える。

文献：

- 1) Martin L.et.al.:Folic acid metabolism in pregnancy, Am.J.Obst.& Gynec.99,5.638-648,1967
- 2) Martin L.et.al.:Effects on the fetus of folic acid deficiency in pregnancy,Clin.Obst.,Gynec.,11,1143-1145,1968
- 3) Rothman D.:Folic acid in pregnancy,Am.J.Obst.& Gynec.108,1,149-175,1970
- 4) Hibbard E.D.et.al.:Folic acid metabolism and human embryopathy,Lancet,i:1254,1965
- 5) Smithells R.W.et.al.:Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation,Lancet i:339,1980
- 6) MRC Vitamin Study Research Group:Prevention of neural tube defects:Results of the Medical Research Council Vitamin Study,Lancet,338,No 8760,131-137,1991
- 7) Use of Folic Acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects,1983-1991,MMWR,Vol.40No30,513-516 1991
- 8) Recommendations for the use of Folic Acid to reduce the number of cases of Spina bifida and other Neural tube defects, MMWR,Vol.41,No.RR-14,1-7,1992
- 9) Czeizel A.E.et. al.:Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, N.Engl.J.Med.,327:1832-1835,1992
- 10) Mccourt C.:Primary prevention of neural tube defects;notice from the HPB,Can.Med.Assoc.J.148,9,1451,1993
- 11) Durham G.et.al.:Reducing the chances of spina bifida by taking Folic acid, Public Health Commission,RANGAPU HAUORA TUMATANUI, Sept.28,29,1993
- 12) The department of National health and Population Development:The prevention of neural tube defects by Folic acid supplementations, S.A.M.J.Vol.83,914,1993
- 13) Daley L.E.et.al.:Folate Levels and Neural Tube Defects, J.A.M.A.,274,No.21,1698-1716,1995

- 14) Teratology Society Position Paper:Recommendations For Vitamin A Use During Pregnancy, Teratology, 35:269-275,1987
- 15) Werler M.W.et.al.:Maternal Vitamin A supplementation in Relation to Selected Birth Defects, Teratology 42:497-503,1990
- 16) Sarma V.:Maternal Vitamin A deficiency and fetal microcephaly and anophthalmia, Obstet.Gynecol., 13:299-301,1959
- 17) Lamba P.A.et.al.:Congenital Microphthalmus and colobomata in maternal Vitamin A deficiency,J.Pediatr. Ophthalmol.115-117,1968
- 18) Rothman K.J.et.al.Teratogenicity of High Vitamin A Intake,N.Engl.J.Med.333:1369-1373,1995

表1

神経管奇形(二分脊椎) 発生予防のために
「葉酸摂取」を勧める

二分脊椎や無脳症はよくみられる重篤な先天異常である。ビタミンBの一種である葉酸を一日0.4mg(400μg)投与することによって神経管奇形の発生を減少することが明らかになった。従って米国の公衆衛生関係機関(CDD,FDA,HRSA,NIH等)は以下のことを推薦する。

米国の妊娠する可能性のあるすべての女性は妊娠した際、神経管奇形(二分脊椎等)の子供を防ぐため一日0.4mgの葉酸を摂取することを勧める。

過剰摂取の影響やビタミンB12欠乏の診断を複雑にすることも考えて医師の管理下でない者は一日1mg以下の葉酸摂取にとどめた方がよい。前に神経管奇形の児を妊娠した事のある婦人は特に再発のおそれがあるので、そのような婦人は妊娠しようと思ったら、葉酸摂取について医師の指示を受けて下さい。

(MMWR Vol.41 / NO.RR-14 1992)

表2

Summary of occurrence recommendations.

Country	Directed at all fertile women or at How to realize daily consumption women planning a pregnancy	Recommended daily consumption of folates	Recommended daily
Australia	Planning, or likely to become pregnant	>0.5mg	Folate-rich foods+0.5mg supplement daily
Canada	All Planning	Not specified >0.40.4mg	Folate-rich foods Supplement daily
China	Planning	>0.4mg	Supplement daily
Ireland	Women who are likely to become pregnant	>0.4mg	Folate-rich foods+fortified foods+ 0.4mg daily
New Zealand	Planning	5.0mg	5mg tablet per day. A diet containing extra folates around the time of conception is recommended, but does not replace daily folic acid by tablet
Norway	All	0.4mg	Folate-rich foods
South Africa	All	0.4mg	Supplement daily
The Netherlands	Planning	>0.5mg	0.5mg supplement daily
United Kingdom	Planning	>0.4mg	Folate-rich foods+fortified foods+ 0.4mg daily
United States	All	0.4mg	Food and/or fortified food and/or supplement

表3

妊婦血中葉酸濃度

妊婦週数	症例数	平均値 (ng/ml)	最高値	最低値
4週以前	1	8.90	8.9	8.9
4	7	6.51	9.4	4.9
5	29	8.17	14.0	4.6
6	33	6.87	14.1	2.9
7	31	7.11	12.7	2.1
8	18	7.27	15.0	4.6
9	12	6.65	15.0	4.2
10	6	5.65	9.3	3.0
11	2	6.70	8.5	4.9
12	3	5.13	6.4	4.1

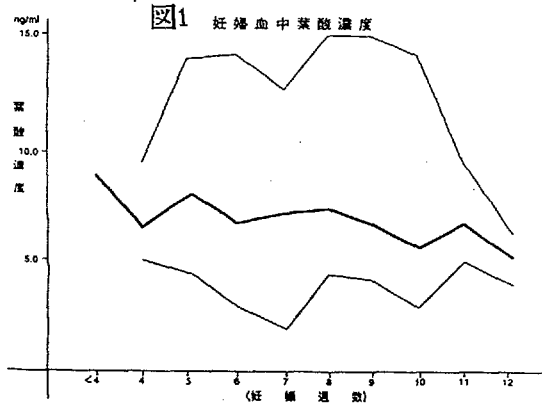


表4

妊婦血中ビタミンA濃度

妊婦週数	症例数	平均値 (IU/dl)	最高値	最低値
4週以前	1	132.00	132	132
4	7	150.86	219	126
5	29	136.28	200	52
6	33	137.76	246	90
7	31	132.26	195	53
8	18	125.78	151	100
9	12	122.67	167	73
10	6	142.83	225	107
11	2	124.00	136	112
12	3	131.67	182	93

図2

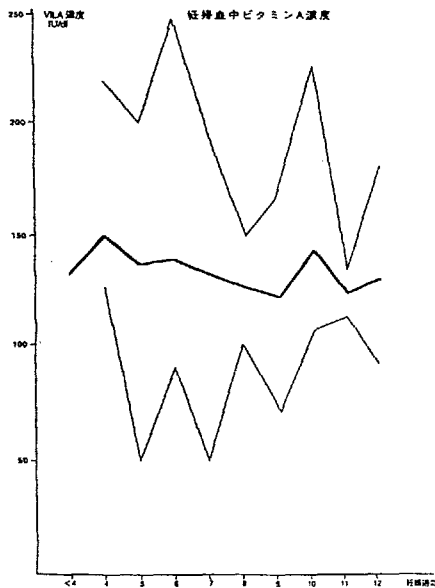
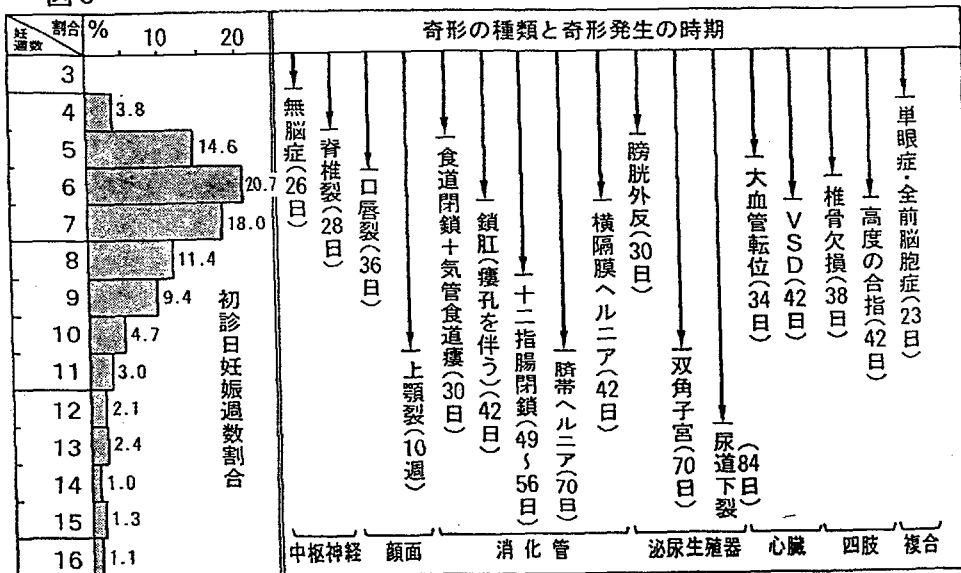


図3





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:神経管欠損症予防のためアメリカはじめ先進 10 ケ国では、現在妊娠の可能性のある若い女性を対象に葉酸 0.4mg/日か、葉酸添加食品の摂取を勧告している。妊娠初期 12 週までの妊婦 142 名の血中葉酸濃度とピタミン A 濃度を測定した。葉酸は最低 2.1ng/ml,最高 15.0ng/ml でピタミン A は最低 52IU/dl,最高 246IU/dl であった。