

DI 実例

Q.1 妊娠前後の女性の葉酸摂取による神経管閉鎖不全の予防について

薬局

厚生省からの通知

平成12年12月28日付で、厚生省児童家庭局母子保健課から「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」の通知があった。

近年、先天異常の中で二分脊椎などの神経管閉鎖障害（神経管閉鎖不全）について、欧米を中心とした諸外国により疫学研究が行われ、妊娠可能な年齢の女性等への葉酸の摂取がその発症のリスクを低減することが報告されている。我が国においては諸外国と比較して、二分脊椎の発症率が低いことなどの理由から、これまで疫学調査はほとんど行われておらず、また、神経管閉鎖障害のリスク低減のための葉酸の利用について特段の対応は行われてこなかった。

しかし、厚生省は、関係する専門家からなる検討会が平成12年12月にまとめた「神経管閉鎖障害の発症リスク低減に関する報告書」を検討した結果、葉酸の摂取により一定の発症リスクの低減がなされるものと考えられることから、妊娠可能な女性等に対して正確な情報提供を行うことが必要と判断し、「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に関する情報提供要領」（くまもとDIニュース246号参照）に基づく方策を医療関係者を通じて広く一般に周知することとしたものである。

現時点における我が国の神経管閉鎖障害の発症リスク低減効果については明確な疫学的根拠が確立していないことから、厚生省では情報提供と併せて、葉酸の摂取状況、葉酸の利用効率、葉酸摂取と神経管閉鎖障害の関連性等の調査研究を行い、その結果をもとにさらに検討を行うこととしている。

神経管閉鎖不全（NTD：Neural Tube Defect）

神経管の閉鎖は受精後22～28日（妊娠5～6週）という妊娠の極めて初期に起こる。妊娠初期に形成された平面的な神経板は閉鎖されて、管状になり神経管を形成する。その頭部は脳となり、また尾部は脊髄を形成する。その閉鎖は5カ所同時に進行するが、この閉鎖が不完全、あるいは一旦閉鎖した神経管が再破裂した場合が神経管閉鎖不全となる。閉鎖不全が頭側で起これば脳瘤や無脳症になり、尾側で



写真1 無脳症

参考資料6)より

起これば二分脊椎(脊椎破裂)や髄膜瘤となる。我が国における神経管閉鎖不全の発症率は、1998年で出産(死産も含む)1万人対6.0、うち二分脊椎は3.2程度とされている。

葉酸について

葉酸は、ほうれん草の葉から見出されたビタミンB群の水溶性ビタミンの一種である。緑黄色野菜や果物などにさまざまな形で含まれている。不足すると貧血が生じることがあるが、過剰な場合に発症する疾患は特でない。体内の蓄積性は低く、毎日摂取することが重要である。

葉酸は厳密には folic acid と folate とに区別されている。folic acid は通常グルタミン酸が1つ結合したモノグルタミン酸型で90%くらいまで容易に吸収される。局方品の葉酸(folic acid)や栄養補助食品に含まれている葉酸は folic acid である。

一方、folate はグルタミン酸が複数結合したポリグルタミン酸型や蛋白質結合型の総称で、通常の食物に含まれているが代謝過程が複雑で、吸収されるまで時間がかかるし吸収率も悪い。いくつかの研究では吸収率は50%と言われている。また、葉酸は熱に弱く、調理に際して50%近くが分解するか、水溶性のためにゆで汁に溶出するため調理によって失われやすい。

表1：主な食品の葉酸含有量

表1 おもな食品の葉酸含量

食品	葉酸 μg/100g	食品	葉酸 μg/100g
小麦	47	鶏卵（卵白）	9.5
精白米	123.2	牛乳	64.4
さつまいも	39.6	かぼちゃ	90.1
じゃがいも	158.4	にんじん	67.3
だいず	265	ほうれんそう	235.1
からふとます	16	キャベツ	110.0
まだら	5	さやえんどう	352.0
さんま	41.0	だいこん	91.5
たい	48.8	トマト	56.0
まぐろ（赤身）	48.8	なす	50.9
いか	30.0	レタス	111.8
ブラックタイガー	15	カリフラワー	27.4
かに	136.4	いちご	121.5
牛肉	134.4	バナナ	65.0
うし肝臓（焼き）	220.0	リンゴ	10.0
鶏肉	44.0	しいたけ	32.0
豚肉	105.0	あさくさのり	76.3
鶏卵（卵黄）	167	わかめ	16.3

〔葉酸 基礎と臨床, 「五訂日本食品標準成分表（新規食品編）」から作成〕

葉酸と神経管閉鎖不全

葉酸の体内での役割は、補酵素として種々の酵素反応を助けることである。葉酸補酵素が関与する反応は、大きく分けてヌクレオチドの合成・分解系とアミノ酸・蛋白質の代謝系に分けることができる。アミノ酸の代謝系では葉酸によるメチオニンの生合成がある。

なぜ葉酸が神経管閉鎖不全を予防するのは未だ解明されていないが、最近では、5,10-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR:5,10-methylene tetrahydrofolate reductase) の異常が神経管閉鎖不全の発生と関係があるとする報告があり注目されている。MTHFRが遺伝子変異しているとその酵素が熱に壊されやすくなり、熱により活性が失われ、葉酸の活性型である5-メチルテトラヒドロ葉酸の産生が減少し、ホモシステイン→メチオニンに至る代謝過程が障害され、血中ホモシステイン濃度が上昇して神経障害を引き起こすといわれている。そのような場合には、5-メチルテトラヒドロ葉酸の直接投与が有効であるとされ、既に製品化されているらしい。

葉酸の摂取時期と摂取量

神経管閉鎖不全を予防するためには、神経管が閉鎖する以前から葉酸を摂取していることが望ましい。前述の通り、神経管閉鎖の時期は受精後22～28日(妊娠5～6週)と極めて早く、女性側から見ればようやく妊娠に気付くくらいの微妙な時期である。

1991年にイギリス医科学研究所ビタミン研究グループは8年間にわたる研究の結果、1日4mgの葉酸投与で神経管閉鎖不全の7割は予防可能であると報告した。同年、米国のCDC (Center for Disease Control) も、神経管閉鎖不全の子供を出産した経歴を持つ女性に対して、次回妊娠に際しては妊娠する4週間前から妊娠12週まで葉酸4mgを服用し再発予防するように勧告を出している。翌1992年、CDCは妊娠する可能性のある全女性に対して1日0.4mgの葉酸を上記間摂取すれば神経管閉鎖不全の7割を予防できるという勧告を発表している。

これら海外での研究を参考に、昨年厚生省の通知では、妊娠を計画している女性は少なくとも妊娠の1ヵ月以上前から妊娠3ヵ月までの間、葉酸をはじめその他のビタミンを多く含む栄養のバランスのとれた食事をとることを推奨している。葉酸の摂取量については、海外のデータを参考に1日0.4mgとされている。

通常、各栄養素の摂取は日常の食生活によることが基本であり、安易に栄養補助食品に頼るべきではない。しかしながら、海外での研究では栄養補助食品が利用されていること、食品中のfolateについての予防効果の証拠が現時点では得られていないことなどから、食品からの葉酸摂取に加えて、栄養補助食品から1日0.4mgの葉酸を摂取することが推奨されている。栄養補助食品を利用する場合は過剰摂取につながることもありうる。高用量の葉酸摂取はビタミンB₁₂欠乏の診断を困難にするということから、葉酸摂取量は1日あたり1mgを超えるべきではないとされた。

ハイリスクグループ

過去に神経管閉鎖不全の子供を出産したことがある女性は、一般よりも再発のリスクが高いことから、妊娠1ヶ月前から妊娠3ヵ月までの間、医師の管理のもとで葉酸の摂取をすることが必要である。また、抗てんかん薬を長期服用中の女性では葉酸の欠乏を生じることがあるので、妊娠前からの葉酸補充が推奨されている。以下に葉酸欠乏と相互作用のある医薬品を紹介する。

表2：医薬品と葉酸の相互作用

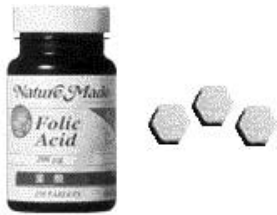
医薬品名	作用機序
葉酸代謝拮抗剤 トリメトプリム トリアムテレン ナプロキセン イブプロフェン	葉酸の代謝抑制
フェノバルビタール フェニトイン	葉酸の吸収低下
アルミニウム・マグネシウム水酸化物 シメチジン ラニチジン オメプラゾール	胃内pH上昇による葉酸の吸収低下
コレステラミン エストロゲン 経口避妊薬 重炭酸ナトリウム	葉酸の腸管吸収抑制
アスピリン	葉酸との血清蛋白質競合による、葉酸の排泄増加

葉酸の栄養補助食品

日本医薬品集データベースで葉酸を含有した一般用医薬品を検索したが、単味の製品は見つからなかった。国内で販売されている栄養補助食品も検索してみたが、当センターで確認できた唯一の葉酸単味の栄養補助食品は、アメリカのファーマバイト社が製造して大塚製薬が販売している「ネイチャーメイド Foric Acid」のみであった。葉酸含有の栄養補助食品の製品の中にはビタミンAも含まれているものがある。ビタミンAの過剰摂取と先天異常児出生との因果関係が指摘されているため、ビタミンAの1日の摂取上限量が5000単位となっているので、これらの製品を利用する場合には葉酸の含有量とのバランスも検討しなければならない。

また、インターネットを検索した結果、海外のサイトでいくつか葉酸のサプリメント商品も見つかったが、これらは省略する。

表3：葉酸の栄養補助食品

 <p>大塚製薬ホームページより</p>	商品名	ネイチャーメイド Foric Acid
	成分	1粒中葉酸0.2mg
	製造	アメリカ Pharmavite社
	販売	大塚製薬
	価格	150粒 / 680円 メーカー希望小売価格（税別）
	その他	消費期間（目安として）75日

注意事項

神経管閉鎖不全の発症は遺伝要因などを含めた多因子による複合的なものであり、葉酸の摂取のみにより100%予防できるものではない。特に、既に神経管閉鎖不全の子供を出産したことがある母親に対しては、過度の不安を招かないように、その発症に葉酸の摂取が寄与した可能性は必ずしも高くないことなどについて説明することが大切である。

また、妊娠前後に葉酸だけ摂取すればいいということではなく、日頃から食生活に気を配り、葉酸も含めて栄養のバランスがとれた食事をとるようにに指導する。また、食生活以外でも、喫煙やアルコールの大量摂取も葉酸濃度を低下させることがわかっているので、妊娠中は喫煙や飲酒を控えることが重要であることも併せて指導を行うことも大切である。

参考資料：

- 1) 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について
 - 2) 矢沢珪二郎；先天形態異常の発生予防 - 葉酸による神経管欠損症の予防 - ,産科と婦人科,66,7,942,1999
 - 3) 山口昌俊、池ノ上克；脊椎破裂（神経管破裂、髄膜瘤）,産科と婦人科,65,11,1401,1998
 - 4) 住吉好雄；葉酸の神経管欠損症予防効果,日本医事新報,3923,105,1999
 - 5) 前川昭男、田中信夫、河田哲典；進歩するビタミン研究 葉酸,からだの科学,217,61,2001
 - 6) 島田信宏；写真でみる新生児の観察と取扱い,南山堂
 - 7) Otsuka Academy of Vitamin Experts, <http://www.oavex.net/>
 - 8) アメリカPharmavite社ホームページ,<http://www.pharmavite.com/>
- 資料提供：大塚製薬,<http://www.otsuka.co.jp/>