神経管閉鎖障害の予防のための葉酸摂取

最終更新日：2017年3月

要約

- ✓日本における神経管閉鎖障害の発生頻度はおよそ1,000人に0.6人と推測される。
- ✓妊娠可能な女性が葉酸をサプリメントとして摂取すると、神経管閉鎖障害の子どもを出産するリスクが減少するという海外における根拠が存在する。
- ✓葉酸の穀物食品への添加が義務づけられてから、神経管閉鎖障害児の出産数が減少したという海外における根拠が存在する。
- ✓害として、ビタミンB12欠乏症の治療介入が遅れる可能性、発癌性があげられるが、その根拠は不十分である。

文献レビューの結果

■疫学

○発生頻度

日本における神経管閉鎖障害(*)の発生頻度(2012年)はおよそ1,000人に0.6人(分娩10,000件あたり人に6.38人)というデータが存在する。1)過去の推移は以下のとおりで、ここ20年は横ばいである。1)
(分娩10,000件あたり)

1974- 1976年	1977- 1981年	1982- 1986年	1987- 1991年	1992- 1996年	1997- 2001年	2002- 2006年	2007- 2011年
11.36	12.65	12.69	10.24	7.65	6.63	7.24	6.85

*ここでは神経管閉鎖障害とは無脳症、二分脊椎、脳ヘルニアを意味する。

■葉酸サプリメント摂取の利益と害

2015年のコクランレビューにおいて、葉酸サプリメント摂取は神経管閉鎖障害の発生を有意に減少させる(相対危険度RR, 0.31[95%CI, 0.17-0.58])ことが示されている2)。中国における大規模コホート研究では、神経管閉鎖障害の発生が多い北部と発生の少ない南部に分けて分析が行われた。葉酸サプリメントを摂取しなかったグループでの神経管閉鎖障害の発生は北部で4.8/1000、南部で1.0/1000であったのに対し、1日400 μ gの葉酸サプリメントを摂取していたグループでの発生頻度は、北部で1.0/1000、南部で0.6/1000であり、神経管閉鎖障害の多い北部(RR, 0.21[0.10-0.43])と同様に、頻度の低い南部においても、葉酸サプリメントの摂取が神経管閉鎖障害を有意に減少させる可能性(RR, 0.59[0.36-0.97])が示された3)。また、穀物食品への葉酸の添加の義務化以後、神経管閉鎖障害の発生頻度が有意に減少したことが、米国とカナダから報告されている4, 5)。神経管閉鎖障害の予防のための葉酸摂取の害として、ビタミンB12欠乏症の治療介入が遅れること、アレルギー反応、発癌性が指摘されてい

るものの、明確なエビデンスはない6-9)。

■葉酸摂取量の現況と推奨、今後の課題

2014年の国民健康・栄養調査によると、15～19歳の日本人女性の食事からの葉酸摂取量は1日平均237 μ g、20～29歳で242 μ g、30～39歳で232 μ gとなっている10)。2015年に厚生労働省は1日の食事からの葉酸摂取量として、18歳以上の女性では240 μ g、妊婦は480 μ g、授乳婦では340 μ gと推奨しているが、食事からの摂取では神経管閉鎖障害を予防できる量に達しておらず、妊娠を計画している女性、または、妊娠の可能性のある女性は、付加的に1日400 μ gの葉酸サプリメントの摂取を勧めている（低リスク群）11)。日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会は市販のサプリメントによって妊娠1ヵ月以上前から1日400 μ gの葉酸を摂取するよう、推奨している12)。なお、USPSTFは計画外妊娠の可能性も考慮に入れて、妊娠可能なすべての女性に葉酸サプリメント内服を勧めるべき、としている13)。

また、Bottoらは後ろ向きコホート研究により、政策として葉酸サプリメントの摂取を推奨するだけでは神経管閉鎖障害の罹患率の減少は認めなかったと報告している14)。この理由から、食品への葉酸添加の義務化も推進するべきという意見が存在する14、15)。

*低リスク群とは、過去に神経管閉鎖障害児の分娩既往、抗痙攣薬内服中、インスリン加療を要する糖尿病、BMI>35、第2、3等親内での罹患、葉酸代謝異常といったリスク因子を有さない女性16、17)。

参考文献

1. A non-governmental organization in official relations with the World Health Organization. INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS SURVEILLANCE AND RESEARCH (ICBDSR). Annual Report 2014. <https://web.archive.org/web/20160420101215/http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2014.pdf> (2016年4月20日アクセス) なお、ネットアーカイブを使用して閲覧しております。
2. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. (2010oct 6;(10):CD007950)
3. Berry RJ, et al. Prevention of neural tube-defects with folic acid in China. China and US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1485-1490.
4. Honein MA, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 2001; 285: 2981-2986.
5. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defect after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007 ;357; 135-142.
6. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (4): CD004514.
7. Wald NJ, Oakley GP. Should folic acid fortification be mandatory? Yes. *BMJ.* 2007; 334: 1252.
8. Hubner RA, Houlston RD, Muir KR. Should folic acid fortification be mandatory? No. *BMJ.* 2007; 334: 1253.

9. Wolff T, Witkop CT, Miller T, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 632.
10. 厚生労働省. 平成 26 年国民健康・栄養調査結果の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000117311.pdf> (2016 年 11 月 26 日アクセス)
11. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の概要.
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf> (2016 年 11 月 26 日アクセス)
12. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科学会診療ガイドライン産科編 2014.
http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2014.pdf (2016 年 11 月 26 日アクセス)
13. U.S. Preventive Services Task Force. Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects: Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:626-631.
14. Butto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: Are the recommendations working?. *BMJ.* 2005; 330: 571-3.
15. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. *Int J Urol.* 2009 Jan;16(1):49-57.
16. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.* 1991; 338:131.
17. Kennedy D, Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2012; 58:394.