

小児科診療 UP-to-DATE

2017年2月22日放送

葉酸の欠乏と過剰

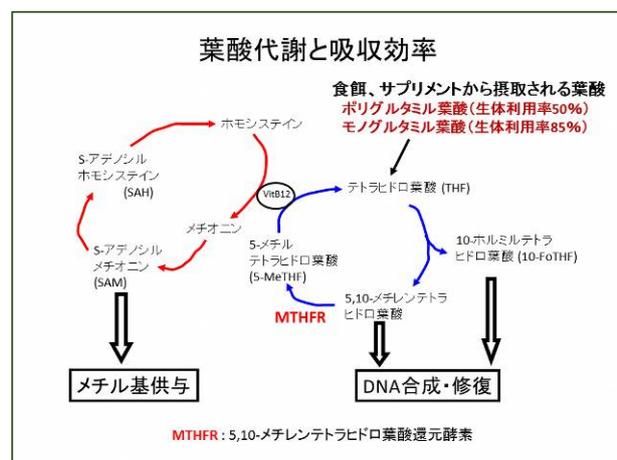
日本赤十字社医療センター 脳神経外科
副部長 伊地 俊介

葉酸は1940年代にホウレン草から発見されたビタミンB群、B9で、緑黄色野菜、果物、レバー等に豊富に含まれます。食事中からのものは生体利用率が約50%と、吸収の悪いポリグルタミン酸を多く含む一方、サプリメントとして直接、小腸上皮から効率よく吸収されるモノグルタミン酸は、生体利用率が約85%と高く、効率的な葉酸摂取に極めて有効です。

まず、葉酸の代謝と役割について詳細は成書に譲りますが、食物から摂取された葉酸はその代謝回路のなかで生物活性をもったテトラヒドロ葉酸（THF）となり、新規プリン合成、DNA合成に関わります。この葉酸代謝回路はビタミンB12を補酵素としてメチオニン回路と相補的に連動しており、葉酸は、DNAの合成/修復機能（葉酸回路）と、DNAやヒストン蛋白などのメチル化機能（メチオニン回路）という、遺伝子発現に関わる2つの重要な役割を担います。

この代謝反応の律速段階を司る酵素、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）の遺伝子多型を母体が保有していたり、母体の葉酸摂取が著しく低下すると、メチオニン回路の停滞により血中ホモシステイン濃度が上昇

して、神経管閉鎖障害の児を持つリスクが増加するといわれています。葉酸欠乏と催奇形性の関連については第二次世界大戦末期のオランダでの飢饉で二分脊椎症児の出生が増加したことから、



胎児の神経管発達と母体低栄養との因果関係が示唆されていました。この飢饉の間に妊娠した母親の子孫は70年経った今でも体が小さく生まれるとされ、母体の低栄養が世代を超えてEpigeneticに遺伝子翻訳に影響を与える例としてしばしば取り上げられています。その後、1991年に、受胎前後の葉酸摂取が、胎児に神経管閉鎖不全を生じるリスクを72%低減するという、ヨーロッパにおけるマルチビタミンを用いた二重盲検多施設臨床試験の結果が明らかとなり、葉酸の奇形リスク低減効果は確実視されるようになりました。

この結果に鑑み、米国では1992年にCDC (Center for Disease Control and Prevention) が葉酸摂取のガイドラインを示し、1998年にはFDA (Food and Drug Administration) が実効性のある施策として小麦製品 100g 当たり 140 μ g の葉酸添加を義務化しました。このいわば mass medication によって義務化前に 10,000 出生当たり 5.04 の罹患率であった二分脊椎症が義務化施策施行後の 1998~2006 年までに 10,000 出生当たり 3.49 まで低減した、と報告され、全米で毎年 1000 人以上、二分脊椎症に罹患する児が減少していると推計されています。こうした食品への栄養強化の動きは米国とほぼ同時期にカナダで、その後南米諸国、オーストラリア、南アフリカ、中東諸国などに広がり、2016年11月時点で世界86カ国において小麦粉、トウモロコシ粉、米のいずれかにビタミンやミネラルの添加施策がとられ、そのほとんどで葉酸は添加されています。こうした対策により米国 CDC では全世界で年間約 30 万人出生していると見込まれる神経管閉鎖障害患者のうち、約 15~21 万人が予防できるとする試算をまとめています。

では葉酸摂取がなぜ妊娠前から必要なのか。私共は神経管閉鎖不全を生じるマウスモデルを用いた基礎実験の結果から、神経管が閉鎖する際の神経堤幹細胞 neural crest stem cell の増殖や

葉酸は神経管閉鎖不全のリスクを72%低減する (マルチビタミンを用いた二重盲検多施設臨床試験)

- ・神経管閉鎖不全(NTD)出産歴のあるハイリスク妊娠1,817例を対象
- ・ランダム化二重盲検比較試験
- ・葉酸は4mg/日を妊娠前から妊娠12週まで摂取
- ・出産に至った計1,195妊娠を調査
- ・胎児にNTD(無脳症、囊胞性二分脊椎症、脳瘤)を生じたか否かを比較検討
- ・摂取したマルチビタミンの成分として葉酸の有無と他のビタミンの有無で4群に分類
- ・葉酸摂取群が葉酸非摂取群に比べ、NTDのリスクが72%低減

グループ	葉酸	他のビタミン	NTD数 / 全胎児数	発生割合
A	Yes	No	2/298	} 6/593 (1.01%)
B	Yes	Yes	4/295	
C	No	No	13/300	} 21/602 (3.48%)
D	No	Yes	8/302	

72%リスク低減

葉酸摂取に起因する副作用なし。

Lancet. 1991 ;338:131-137より引用

葉酸は世界80カ国以上で食品に添加されている (小麦製品、パスタ、パン、ピザなど)

世界中で行われている食品への栄養強化施策

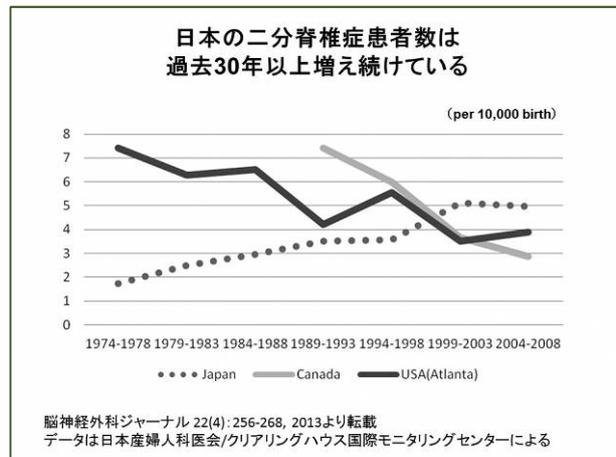
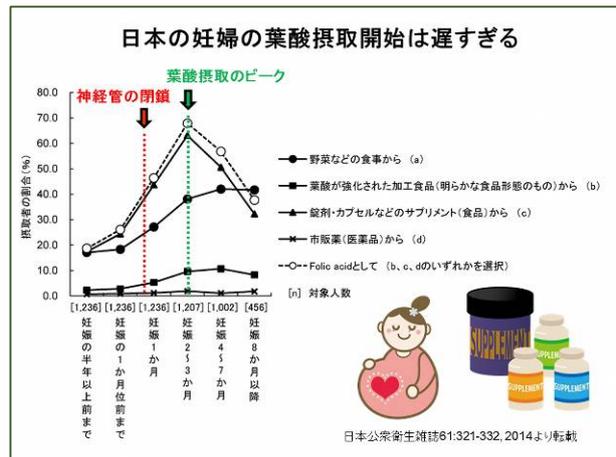
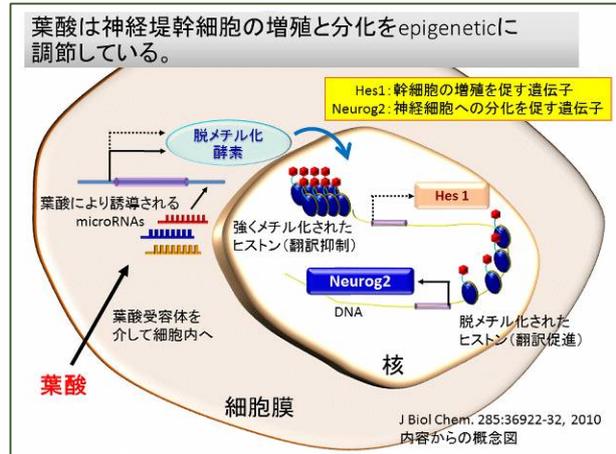
小麦粉のみ-67カ国	小麦粉と米-33カ国 (ニカラガ、パナマ、フィリピン)
米のみ-13カ国 (バハマ、キューバ)	小麦粉とトウモロコシ粉と米-26カ国 (ロシア、アメリカ合衆国)
小麦粉とトウモロコシ粉-14カ国	強化に添加しない

Food Fortification Initiative (www.FFInetwork.org) March 2017より転載

分化に、葉酸が重要な役割を epigenetic に担っていることを報告してきました。具体的には神経堤幹細胞の増殖にかかわる遺伝子発現のカギとなる、ヒストン蛋白のメチル化やその脱メチル化酵素を、葉酸が特定の組み合わせの microRNA 発現に影響を及ぼすことで調節している、という仕組みです。つまり葉酸は、胚の発生において神経堤幹細胞の増殖と分化が、最も活発に行われる神経管閉鎖間際の妊娠 3~4 週に重要な役割を果たしていると考えられ、これが妊娠前からの葉酸摂取が必要であることの理由のひとつではないかと考えています。

我が国でも厚生労働省が 2000 年に「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」とする通達を行い、母子手帳へ「妊産婦の葉酸摂取に関する記載」を追加しました。ここで妊娠を計画している、または妊娠期の女性に通常の食品に加えビタミンサプリメントなどで 1 日に葉酸 400 μg を摂取することを推奨していますが、先に述べましたように葉酸は妊娠前からの摂取が必要で、妊産婦が母子手帳を手にする妊娠 2 カ月前後には、すでに葉酸を真に必要とする時期を過ぎてしまっていることとなります。本邦における葉酸の摂取時期を調査した研究では、妊娠前に意識的に摂取した妊産婦はわずか 37% しかおらず、妊産婦の多くが妊娠 2-3 か月後に摂取していました。実際、日本の神経管閉鎖障害の発症率は低下しておらず、2011 年のデータで二分脊椎症は 10,000 出生当たり 5.59 と、北米などの数値を上回って過去 30 年以上にわたり上昇を続けています。

そもそもの 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ という摂取推奨量は、奇形発症のリスクを最も低減させる赤血球中葉酸濃度の閾値と、1 日 400 μg の葉酸摂取を 3 カ月間継続した女性の赤血球中濃度が類似であること、葉酸添加の義務化前後における米国の成人赤血球中濃度が類似の数値に上昇しているというデータから、科学的に裏付けられており、



2015年に示されたWHOからのガイドラインでも同じ摂取量が推奨されています。

それでは摂取過剰についてはどのように考えればよいのでしょうか。葉酸摂取量の上限の目安について、1000 μg (=1 mg) /day とする勧告が1998年に米国アカデミー医学機構によりなされています。これは葉酸の過剰摂取がビタミンB12 欠乏による巨赤芽球性貧血をマスクし、治療の遅れにつながるると危惧される摂取量を5 mg/day として、その1/5の量を定めたものです。通常の食品で100gあたり300 μg を超える葉酸含量をもつ食品は肝臓以外には存在せず、通常の食品を摂取している人で過剰摂取による健康障害が発症したという報告はこれまで見られません。また心血管疾患や大腸ポリープに対する予防を目的に、上限目安量として勧告されている量の2倍である2 mg/day を、平均5.2年間投与した5万人規模のメタアナリシスでも、全発がん率、臓器別発がん率のいずれもplacebo群と有意差はなく、現在行われている食品への葉酸強化量と発がんの危険に関しては、ほぼ否定されています。また妊娠中の葉酸摂取と出生児の喘息リスクとの因果関係も2013年のメタアナリシスなどで否定的です。さらに葉酸と自閉症との関連については結論が出ていませんが、むしろ適切な量の葉酸摂取でリスクは低減するという研究が多くみられます。

このように、通常の食品摂取や現行の食品への葉酸強化量では健康被害をもたらす葉酸過剰となる危険はほとんどないと言ってよいでしょう。

一方で、日本人の葉酸摂取量は、食品からの吸収効率を考慮した真の葉酸摂取量として、不足は明らかであると報告されています。しかも妊産婦は平均必要量に加えて400 $\mu\text{g}/\text{day}$ の葉酸を効率よく摂取することが望まれています。しかし、妊産婦1,081人の食事性葉酸摂取量を年次調査した報告では一日平均摂取量は260~360 μg に留まり、推奨摂取量に遠く及びませんでした。通常食品からの葉酸摂取だけでは不十分と言わざるをえず、特に妊産婦においては食事以外にサプリメントなどによる葉酸補給の重要性が周知されなくてはなりません。また摂取時期についても、ドラッグストアなどで目にするサプリメント製品の宣伝は”妊娠したら摂取を”と促す印象のものが多く、適切な摂取時期についての啓蒙は中高の学校教育で行われるべきではないとも考えます。

学会などの呼びかけに応じた一部の企業主体に、葉酸を強化した製品がわずかに販売され始めて

葉酸の摂取推奨量と摂取上限

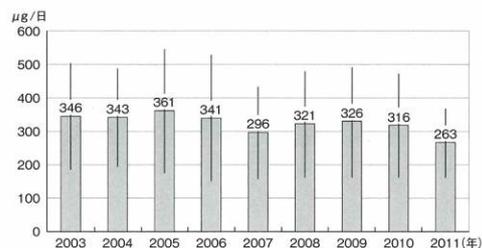
葉酸摂取推奨量:

- 葉酸400 μg /日の摂取は奇形発症リスクを最も低減させる濃度閾値に上昇
- 1992年に米国で400 μg /日の摂取推奨勧告
- 2000年に日本で母子手帳に400 μg /日の摂取推奨を記載
- 2015年にWHOからのガイドラインで400 μg /日の摂取推奨勧告

葉酸摂取上限量:

- 1998年に米国にて1000 μg (=1mg)/日とする勧告
(米国アカデミー医学機構による)
- VitB12欠乏による巨赤芽球性貧血をマスクする摂取量が5mg/日で、その1/5量
- 通常の食品摂取で過剰摂取による健康障害の報告は無い
- 2mg/日、平均5.2年間投与した5万人規模のメタアナリシスで発がん率不変
(Lancet. 381(9871):1029-36, 2013による)

妊婦の葉酸摂取は明らかに不足している

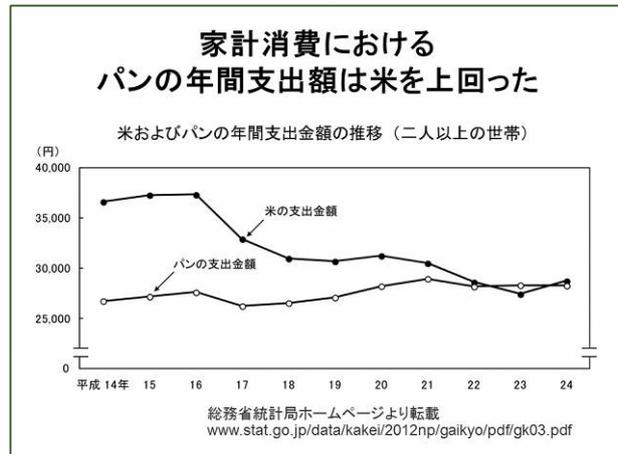


妊婦の食事性葉酸摂取量の推移 (n=1,081 縦棒は標準偏差)

日本泌尿器科学会雑誌 104(4): 598-604, 2013より転載

厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2015年版)では18歳以上の女性における通常推奨量は240 $\mu\text{g}/\text{日}$ で、妊産婦ではさらに付加的に240 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、つまり480 $\mu\text{g}/\text{日}$ の摂取が推奨されている。

いますが、その認知度は極めて低い現状です。総務省の家計調査では1世帯のパンを購入する金額は2011年以降すでに米の購入額を上回っており、我が国においても小麦製品へ一律に葉酸を強化する方法は、実効性のある国家栄養施策となり得るものと考え、その是非を議論し実現する時期にきていると思われま



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>