



Title	妊娠初期の血清葉酸濃度と先天異常リスクに関する研究：前向き出生コホート：環境と子どもの健康に関する北海道スタディによる検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 久美子
Description	配架番号：2430
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13374号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72395
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kumiko_Ito_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 伊藤 久美子

学 位 論 文 題 名

妊娠初期の血清葉酸濃度と先天異常リスクに関する研究—前向き出生コホート：環境と子どもの健康に関する北海道スタディによる検討—

(Maternal serum folate concentrations in the first trimester and the risk of birth defects: the Hokkaido Study of Environment and Children's Health)

【背景と目的】先天異常は乳幼児死亡の主要死因であり、先天異常の病因は環境要因が3割程度を占める。妊娠前の葉酸摂取が先天異常の一つであるNTDsリスクを減少させることが1980～90年代の世界的な大規模疫学研究によって報告された。1998年にはアメリカ、カナダ、コスタリカで穀物への葉酸添加が義務付けられ、その後3～6年でNTDsを有する子どもの出生が19～46%減少した。神経管はNCCs由来の器官であり、同じ細胞由来のCHDsや口唇口蓋裂と葉酸摂取との関連も研究されている。しかし、先行研究の殆どはケースコントロール研究として妊娠前後の葉酸摂取と先天異常との関連を評価した研究であり、結果へのバイアス影響は否めない。また、出産後の血中葉酸濃度とCHDsや口唇口蓋裂との関連を評価した研究もあるが、出産後の母親の血中葉酸濃度は、器官形成期の葉酸濃度と同じではない。前向きコホート研究により、妊娠期初・中期の母親の血中葉酸濃度とCHDsや口唇口蓋裂等との関連を検討した研究が2編あるが結果は一致しておらず、妊娠期の葉酸濃度とNTDs以外の先天異常との関連は明確ではない。また、先行研究は欧米、中国で行われたものが多く、日本において葉酸と先天異常との関連を評価した前向き研究はない。そこで、本研究は、北海道における前向きコホート研究により妊娠初期（妊娠14週未満）の母体の血清葉酸濃度と出生児の先天異常との関連を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】(1) 対象者：2003年2月から2013年3月までに北海道の37施設を受診し、本研究への参加に同意した妊婦20,940名。(2) データ収集方法：登録時の自記式質問調査票によって母親の年齢、身長、妊娠前体重、既往歴、産科歴、教育年数、先天異常の家族歴、生殖補助医療利用、妊娠前の喫煙、飲酒、妊娠初期の常用薬剤使用、葉酸サプリメント使用などの情報を得た。また、妊娠初期に血清葉酸濃度を測定した。出生児情報として出生7日以内に、出産施設から性別、在胎週数、先天異常の有無などを得た。さらに、産後1年、2年の母親への自記式質問調査票からも児の先天異常情報を得た。先天異常情報は新生児医の確認を得た。本研究では、多胎、妊娠第12週未満の出産、複数器官の先天異常のある場合は解析から除外し、最終的な解析対象者は14,896名であった。(4) 統計解析：母親の属性と血清葉酸濃度との関連はウィルコクソン符号順位検定、クラスカル・ウォリス検定、母体の血清葉酸濃度（自然対数変換値）と出生児の先天異常との関連はロジスティック回帰分析を用いて検討した。(5) 倫理的配慮：本研究は北海道大学大学院医学研究科および北海道大学環境健康科学教育センターの倫理委員会の承認を得た。また、研究参加者には書面および口頭で研究目的、内容、個人情報保護、参加の自由意思尊重などを説明し、同意を得た。

【結果】(1) 対象者の属性：母親の平均年齢29.8 (SD, 4.8) 歳、妊娠前BMIは標準(18.5～24.9 kg/m²) 群71.6%、初産婦42.5%、妊娠前の飲酒習慣13.2%、喫煙者

39.3%、生殖補助医療の利用 4.0%、先天異常の家族歴あり 2.2%であった。妊娠初期の常用薬使用 37.7%、葉酸サプリメント使用 22.6%であった。(2) 妊娠初期の血清葉酸濃度：血液採取時期は平均妊娠 10.8 (SD, 1.7) 週、血清葉酸濃度の中央値 16.5 (IQR, 13.4-21.5) nmol/L、血清葉酸濃度の低値 (6.8nmol/L 未満) は僅か 0.7%であった。血清葉酸濃度が高かったのは、母親の年齢が高く、妊娠前 BMI が標準群、教育年数 12 年より長く、初産婦、非喫煙者、生殖補助医療利用者、先天異常の家族歴あり、そして妊娠初期の葉酸サプリメント使用者であった。先天異常を有する児の母親および先天異常のない児の母親の血清葉酸濃度の中央値はいずれも 16.5nmol/L であった。(3) 出生児の属性、妊娠初期の血清葉酸濃度と先天異常との関連：児の平均在胎週数は 38.6 (SD, 2.7) 週、出生児に先天異常がみられたのは 2.4% (358 名) であった。先天異常で最も多かったのは VSD 61 児であった。NCCs 由来器官の先天異常は 161 児で、主な内訳は NTDs 6 児、CHDs 125 児、顔面裂 21 児であった。血清葉酸濃度 (自然対数変換値) との関連では、濃度上昇により神経系および口唇口蓋裂リスクの調整後 ORs 上昇傾向がみられた (それぞれ、ORs[95% CIs] ; 1.35 [0.28-6.48], 1.94 [0.66-5.80])。一方、尿路系、筋骨格系の調整後 ORs は減少傾向がみられた (それぞれ 0.47 [0.15-1.45], 0.61 [0.30-1.24])。NCCs 由来器官の先天異常では、ASD や口唇裂の調整後 ORs 上昇傾向がみられた (それぞれ、2.72 [0.49-10.53], 4.10 [0.96-17.58]) が、CHDs、VSD の調整後 ORs は減少傾向がみられた (それぞれ 0.83 [0.50-1.37], 0.63 [0.30-1.33])。しかし、いずれの関連も統計学的に有意ではなかった。また、血清葉酸濃度を四分位によって評価したが、器官別の先天異常、NCCs 由来の先天異常のいずれにも関連はみられなかった。

【考察】妊娠初・中期の葉酸濃度と児の CHDs や口唇口蓋裂との関連を検討した先行研究 2 編のうち、Hammouda SA ら (2013) の報告は、先天異常を有する児の母親の妊娠初期の血清葉酸レベルは平均 40.85 nmol/L、先天異常のない児の母親は平均 50.50 nmol/L で両者間に有意な差があった ($P<0.001$)。しかし、彼らの研究では対象者は 1,180 名と少なく、社会経済要因、妊娠前 BMI、喫煙習慣などの交絡影響が考慮されていない。Shaw ら (2009; 2014.) は、アメリカ・カルフォルニア州の妊婦の妊娠 15~18 週時の血清葉酸濃度を測定し、円錐動脈幹異常や口唇裂を有する児の出生とは、本研究と同様に関連はなかったことを報告している。その理由として、既にカルフォルニア州では穀物の葉酸添加が行われ、日常的に葉酸摂取ができていることを挙げている。本研究でも、血清葉酸濃度低値者が 0.7%であり、葉酸濃度が十分である対象であったことが関連がみられなかった要因の一つであると考ええる。本研究の強みは前向きコホート研究によって、客観的指標である血清葉酸濃度と先天異常との関連を評価したことである。一方で、先天異常情報の一部を母親から得たことによる誤分類や葉酸濃度評価に直前の食事内容の影響を受ける血清葉酸値を使用したことによる過大あるいは過少評価の可能性、サンプルサイズ、そして、本研究では測定しなかった要因などが結果に影響した可能性もある。

【結論】本研究では、母親の妊娠初期の血清葉酸濃度と出生児の先天異常に有意な関連は認められなかった。しかし、前向きコホート研究により妊娠初期の葉酸濃度を測定し、器官形成期の葉酸と先天異常発生リスクとの関連を検討した基礎的研究として意義がある。今後も大規模コホート研究によって妊娠初期の血清葉酸濃度、葉酸代謝遺伝子多型、環境要因と先天異常との関連を検討し、環境要因による先天異常発症予防に向けたエビデンスを提示していく必要がある。