

# 葉酸摂取による神経管閉鎖障害のリスクの低減への取り組み

## —葉酸食品添加と葉酸サプリメント摂取を推奨する声明文—

一般社団法人日本小児神経外科学会

### 神経管閉鎖障害と小児神経外科

神経管閉鎖障害は妊娠初期の中樞神経系形成時期に生じる一連の先天性疾患を指します<sup>(1)</sup>。脊髄髄膜瘤がその代表的疾患ですが、下肢運動感覚障害・排尿障害の他にも水頭症など脳の異常をしばしば伴います。神経管閉鎖障害発生のリスク因子は多様ですが、栄養因子としての母体の葉酸摂取不足、環境因子としての母体の喫煙・抗てんかん薬内服・糖尿病、そして遺伝的要因がよく知られています。

小児神経外科医は神経管閉鎖障害のこどもと出生早期から接する機会が多く、診断・外科治療、そして成長に伴う合併症・二次的脳脊髄障害の治療などに関わります。こうした胎生期からの障害は医学の進歩により早期診断できるようになり、また従来 of 出生後の治療だけでなく脊髄髄膜瘤に対する胎児手術など新しい治療法の導入も議論されるようになってきました。しかし、神経管閉鎖障害は一度発生すると初期治療後も生涯にわたり本人・家族に様々な負担が生じます。このため、小児神経外科学会は神経管閉鎖障害のリスクを低減させる葉酸摂取への取り組みにこれまで以上に関与し、学会としての社会的責任を果たしていきます。

### 葉酸のリスクの低減効果

食料不足や栄養障害が神経管閉鎖障害と関係あることは 20 世紀中頃から知られていました<sup>(2)</sup>。その中でも葉酸不足が神経管閉鎖障害の代表的疾患である脊髄髄膜瘤発生と深く関係することが徐々に明らかとなってきました。1991 年に神経管閉鎖障害児の妊娠歴を有する母親に葉酸サプリメント (4mg/日) を投与し、再発リスクが 72%低減することがイギリスから報告されました<sup>(3)</sup>。アメリカでは 1992 年に妊娠を予定する女性と妊娠可能期の女性に、葉酸サプリメントを 1 日 400 $\mu$ g 摂取することが推奨されました<sup>(4)</sup>。1998 年からは穀類 100g あたり 140 $\mu$ g の葉酸を添加することが国の政策として義務化されています<sup>(5)</sup>。この結果、神経管閉鎖障害の発生リスクは 26%低減したと報告されました<sup>(6)</sup>。1999 年には中国の北部と南部地方で葉酸サプリメント 400 $\mu$ g/日を初産婦に投与する前向きコホート研究が実施され、発生リスクの低減は北部で 79%、南部で 41%と報告されています<sup>(7)</sup>。

## 日本での取り組みと問題点

このような世界の潮流を受けて日本でも妊娠可能な年齢の女性に対する葉酸摂取の取り組みが始まりました。2000年に厚生省（現：厚生労働省）は妊娠前4週から妊娠12週まで栄養バランスの取れた食事と共に葉酸1日400 $\mu$ gを摂取するように通達しました<sup>(8)</sup>。2001年には通達と同様の内容が母子健康手帳に初めて記載され、葉酸摂取が推奨されました。しかし、残念ながら厚生省の通達は社会に広く浸透することなく経過し、葉酸サプリメントの重要性を認知する妊婦の割合は60 - 70%に上昇しましたが、妊娠前から葉酸サプリメントを実際に摂取した割合は僅かに15 - 20%に留まっています<sup>(10)</sup>。母子健康手帳への記載も、実際に手帳が交付されるのが受精後1ヶ月以上経過してからになることを考えると、神経管閉鎖障害のリスクの低減に果たす役割は極めて限定したものに過ぎないといえるかもしれません。

このような状況を反映し、日本における脊髄髄膜瘤と無脳症を合わせた神経管閉鎖障害の発生は他の先進国と異なりむしろ増加傾向で推移しています。現在、国内における神経管閉鎖障害発生頻度は5.4 - 5.6/10,000分娩と日本産婦人科医会から報告されています<sup>(11)</sup>。しかし、人工妊娠中絶数も集計した真の発生頻度は8.2 - 8.7/10,000分娩と報告されています<sup>(12)</sup>。葉酸摂取を進め、神経管閉鎖障害発生リスクを下げることは、日本において避けることのできない課題です。

## 世界の現状

FFI (Food Fortification Initiative) の報告によれば、2019年現在、穀類へビタミンとミネラルを強制的に添加しているのは、96カ国で、その内77カ国では葉酸が添加されています<sup>(13)</sup>。これら諸国における神経管閉鎖障害の発生率は有意に減少しており、その減少率は南アフリカの31%<sup>(14)</sup>、カナダの46%<sup>(15)</sup>、アルゼンチンの50%<sup>(16)</sup>などです。欧州諸国では長年にわたり葉酸サプリメントの摂取が勧告されてきましたが、実際には神経管閉鎖障害の発生率は全く減少しておらず、穀類への葉酸添加政策が重要であり、必要と報告されています<sup>(17-19)</sup>。2021年の最新の報告では、葉酸サプリメントの自発的摂取を推奨するだけでは効果は限定的で、神経管閉鎖障害のリスクの低減につながらないとされています。穀物を中心とした葉酸の強制的食品添加が神経管閉鎖障害発生リスクを低減するのに有効であり、この葉酸添加政策に加えて、妊娠を計画する女性にサプリメントとして葉酸摂取を推奨するのが最も有効な方法であると強調されています<sup>(20)</sup>。過去20年にわたる日本での葉酸摂取の状況と、神経管閉鎖障害発生率の推移をみると、納得のできる内容です。

## 日本での今後の課題と取り組み

葉酸の摂取が神経管閉鎖障害発生の唯一の解決方法ではないことは承知しておりますが、多くの海外からの報告は、神経管閉鎖障害の半数近くが葉酸の適切な摂取によってその発生リスクを低減できることを示しています。日本における取り組みの遅れは明らかなです。日本小児神経外科学会は、脊髄髄膜瘤など二分脊椎治療の最前線に立つものですが、同時にこれら疾患を含めた神経管閉鎖障害発生のリスク低減に向けて率先した取り組みを行い、学会としての社会的責任を果たしていきます。

具体的には、以下の項目の実現に向けて行政に働きかけていきます。

1. 「食品に用いる小麦粉への葉酸添加の義務化」
2. 「中学・高校での葉酸の重要性の教育」
3. 「妊娠可能な年齢層の女性への葉酸摂取の啓発」

日本小児神経外科学会は関連学会・研究会と連携し、神経管閉鎖障害発生リスクを低減させ、国民の健康と福祉に貢献していきます。

## 関連文献・資料

1. 伊地俊介、Mayanil CSK、富田忠則.二分脊椎の原因と予防：特に母体の葉酸摂取が予防に働くメカニズムについて。脳外誌 2013; 22, 256-268
2. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1964 ; 71 : 529-42
3. MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council vitamin study. Lancet 1991; 338, 131-137
4. The US Public Health Service (1992). Recommendations of the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR 1992; 41, 1-7
5. Food Drug Administration (1996) Food standards: Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Fed Regist 1996; 61, 8781-8807
6. Mersereau P, Kilker MN, Carter H, et al. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate: United States, 1995 - 1996 and 1999 - 2000. MMWR 2004 ; 53, 362-365
7. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. N Engl J Med 1999; 341, 1485-1490
8. 厚生省児童家庭局母子保健課長(2000). 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わる適切な情報提供の推進について：<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a3-03c.pdf>

9. 厚生省（2001）母子健康手帳の改正について  
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/0111/s1130-1.html>>
10. 佐世正勝、藤野俊夫。山口県の妊婦における葉酸に関する知識の調査。周産期新生児誌 2017；53：99-103
11. 日本産婦人科医会(2016) 外表奇形等統計調査結果.横浜市立大学先天異常モニタリングセンター、横浜
12. Kondo A, Akada S, Akiyama K, et al. Real prevalence of neural tube defects in Japan: How many of such pregnancies have been terminated? *Congenit Anom* 2019; 59: 118-124
13. FFI. 2019 Annual Report. Country profiles. <[https://www.ffinetwork.org/country\\_profiles](https://www.ffinetwork.org/country_profiles)>.
14. Sayed A-R, Bourne D, Pattinson R, et al. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Research (Part A)* 2008; 82, 211-216
15. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357, 135-142.
16. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2012; 16, 901-911.
17. Jaegerstad M. Folic acid fortification prevents neural tube defects and may also reduce cancer risks. *Acta Paediatrica* 2012; 101: 1007-12.
18. Esteves-Ordóñez D, Davis MC, Hopson B, et al. Reducing inequities in preventable neural tube defects: the critical and underutilized role of neurosurgical advocacy for folate fortification. *Neurosurg Focus* 2018; 45: E20.doi:10.3171/2018.7.FOCUS18231.
19. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949.doi:10.1136/bmj.h5949.
20. Shlobin NA, LoPresti MA, Du RY, et al. Folate fortification and supplementation in prevention of folate-sensitive neural tube defects: a systematic review of policy. *J Neurosurg Pediatr* 27: 294-310, 2021