

家庭医と妊娠前ケア

—葉酸摂取推奨のすすめ—

北村 和也, 伴 信太郎

名古屋大学医学部附属病院 総合診療部

はじめに

ここ10年来、欧米諸国を中心に無脳症、二分脊椎などの神経管閉鎖障害に関する疫学的研究が行われ¹⁾³⁾、十分な葉酸摂取によってその発生率を減少できることが報告された。このため、欧米諸国においては、妊娠可能な年齢の女性に対して葉酸摂取を奨励する勧告が出されている⁴⁾⁵⁾。

一方、我が国においては諸外国と比較して二分脊椎の発生率が低いという理由から、これまでこれらに関する疫学調査は行われておらず、葉酸摂取を呼び掛ける勧告も出されていなかった。しかしながら、近年日本において二分脊椎の発生率が増加している⁶⁾等の理由から、ようやく厚生労働省も2000年12月、全国の医師会、産婦人科学会、小児科学会等に対し、妊娠可能な年齢の女性に葉酸摂取に関する適切な情報を提供しようと呼び掛けた⁷⁾。また、2002年4月以降の母子手帳には、葉酸摂取に関する記述が盛り込まれるようになった⁸⁾。

しかし、妊娠を疑って産婦人科医のところを訪れるのはたいてい妊娠6-10週であり、この頃

から葉酸を摂取し始めたのでは、すでに神経管の形成期を過ぎており、時期として遅すぎる⁹⁾と言える。したがって、妊娠前からアドバイスすることが極めて重要であるが、妊娠の約半数は計画されたものではない¹⁰⁾ことから、産婦人科医よりも、家庭医の方が葉酸摂取をすすめることができる絶好の位置にいると言えるかもしれない。しかし、どのようなタイミングで、どのようにして葉酸摂取をすすめていけばよいのであろうか。

本論文の目的は、妊娠可能な年齢の女性に葉酸摂取がすすめられるようになった経緯を紹介し、どのようにして日本の家庭医が、その担い手として妊娠可能な年齢の女性に対するケア (preconception care) に係っていくことができるのかを、具体例を挙げながら提示することである。

葉酸摂取に関する大規模臨床試験 (以下のNNT (Number needed to treat) は参考文献をもとに筆者が算出)

1990年初頭、葉酸を含んだ総合ビタミン剤の

摂取が神経管閉鎖障害の発生率を減少させることが、いくつかの大規模臨床試験によって示された。MRC Vitamin Study Research Group¹⁾は神経管閉鎖障害児の出産歴を持つ1,817人の女性を4つのグループ（葉酸摂取群、葉酸以外のビタミン摂取群、両者の摂取群、まったく摂取しない群）にランダムに分け、その後の神経管閉鎖障害の発生率を調査した（表1）。1,817人のうち1,195人が妊娠し、このうち葉酸摂取群での神経管閉鎖障害の発生は6人であったのに対し、他の2つの群では21人（相対危険度Relative Risk: RR=0.29, NNT=40）であった。Czeizelら²⁾は、妊娠可能な女性を、葉酸を含む総合ビタミン摂取群と、銅、マグネシウム、亜鉛などの微量元素摂取群にランダムに分け、神経管閉鎖障害の発生率を比較した（表2）。4,753人の妊娠が確認され、葉酸を含む総合ビタミン剤の摂取群は2,104人、微量元素摂取群は2,052人であった。このうち、微量元素摂取群で6人の神経管閉鎖障害が確認されたが、葉酸の入った総合ビタミン剤摂取群では0人（RR=0.07, NNT=342）であった。このため、1992年、米国では妊娠可能な年齢のすべての女性に対して1日400 μ gの葉酸摂

取を推奨するようになった⁴⁾。

お隣の国、中国でもBerryら³⁾によって葉酸摂取に関する大規模な臨床試験が、神経管閉鎖不全の発生率が高い中国北部と発生率の低い中国南部とで行われた（表3）。妊娠前または妊娠中に葉酸を摂取した女性130,142人と、摂取しなかった女性117,689人のうち、神経管閉鎖不全の発生数はそれぞれ102人と173人であった。葉酸を摂取しなかったグループでの神経管閉鎖不全の発生率は北部で4.8/1000人、南部で1.0/1000人であった。これに対し、葉酸を摂取していたグループでの発生頻度は、北部で1.0/1000人、南部で0.6/1000人であり、神経管閉鎖不全の多い北部（RR=0.21, NNT=263）ではもちろんのこと、頻度の低い南部においても葉酸摂取が神経管閉鎖不全を有意に減少させる（RR=0.59, NNT=2500）ことが示された。

また、Lumleyら¹¹⁾は、このような葉酸摂取に関するいくつかの臨床研究の結果を分析している。それによると、葉酸摂取増加による神経管閉鎖障害に対する効果は、相対危険度で0.28であり、NNTは847であったと報告している。すなわち、葉酸摂取の増加によって神経管閉鎖障

表1 MRC Vitamin Study Research Group¹⁾の報告

	妊娠した人の数	神経管閉鎖障害の数	相対危険度 (95% CI)*	NNT (95% CI)
葉酸または 葉酸とビタミン	593	6		
ビタミンのみ または何もしない	602	21	0.29 (0.12-0.71)	40 (24-124)

*CI: Confidence Interval 信頼区間

害の発生数を100から28に減らすことができるが、1人の神経管閉鎖障害を予防するためには、847人への介入が必要だということになる。

日本人で葉酸は不足しているのか？

近藤¹²⁾は、二分脊椎の患者およびその母親106人を対象に、葉酸の摂取量を測定したところ、平均摂取量は90–110 μ gであったと報告している（神経管閉鎖障害の児を出産したことのある母親には1日に葉酸4mgを摂取することが推奨されている）。また平岡ら¹³⁾は、252人の女子大学生を対象に葉酸摂取量を測定したところ、その平均値は190 \pm 70 μ gであったと報告している。現在の多様化した食生活も考慮に入れると、通常の食事では推奨されている1日400 μ gの葉

酸を摂取することは困難であると思われる。

我が国の神経管閉鎖障害の頻度

神経管閉鎖障害の発生頻度は、米国で1,000人に1–2人、わが国で1,000人に1人とされている¹⁴⁾。すなわち、わが国においても決して珍しい疾患ではないと言える。わが国において、毎年およそ118万人の新しい命が誕生しており¹⁵⁾、神経管閉鎖障害の発生頻度が1,000人に1人であることから計算すると、毎年1,180人の新生児が二分脊椎などの神経管閉鎖障害をもって生まれてくることになる。一般に、妊娠2ヶ月前から葉酸を摂取することによって、神経管閉鎖障害を72%減らすことができるとされている¹¹⁾。もし、日本のプライマリ・ケア医が妊娠可能な年齢

表2 Czeizel AE, Dulas I²⁾ の報告

	妊娠した人の数	神経管閉鎖障害の数	相対危険度 (95% CI)	NNT (95% CI)
葉酸入りの 総合ビタミン剤	2104	0	0.07	342
微量元素のみ	2052	6	(0.00-1.32)	(190-1701)

表3 Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al³⁾ の報告

	北部			南部		
	神経管閉鎖障害 の発生頻度	相対危険度 (95% CI)	NNT	神経管閉鎖障害 の発生頻度	相対危険度 (95% CI)	NNT
妊娠前から 葉酸を服用	1.0/1,000			0.6/1,000		
葉酸なし	4.8/1,000	0.21 (0.10-0.43)	263	1.0/1,000	0.59 (0.36-0.97)	2500

のすべての女性に妊娠1-3ヶ月前から葉酸を摂取するように勧め、それが実現できたとすれば、そのうちの72%に当たる850人の神経管閉鎖障害を1年間で予防することができるという計算になる。

葉酸摂取の費用対効果（総合ビタミン剤の場合）

もし、葉酸摂取を総合ビタミン剤で補給したとすれば、どれくらいの費用がかかるのであろうか。近年、日本でも葉酸の入った総合ビタミン剤が販売されるようになり、一般的な価格は120錠入りで2,400円前後である。すなわち、1ヶ月間にかかる費用は約600円であり、仮に妊娠2ヶ月前から出産後6ヶ月まで服用したとすると、その費用は、 $600円 \times 18 = 10,800円$ となる。すべての妊婦が出産前から葉酸の入った総合ビタミン剤を服用していたとすると、その費用は $10,800円 \times 118万人 = 127億4400万円$ となる。これで、850人の神経管閉鎖障害を予防できるとすれば、1人を予防するのに、およそ1,500万円の費用がかかるという計算になる。

一方、胃がん検診における費用対効果を調べてみる¹⁶⁾と、平成4年度におよそ600万人が胃がん検診を受診し、精密検査を含めると約316億円の費用がかかっている。この額で6,252人の胃がん患者を発見していることから、胃がん患者1人を発見するのに505万円かかったという計算になる。しかし、胃がん検診の有用性を検証したRCT (randomized controlled trial) はまだわが国においてなく、この結果を葉酸の場合と単純に比較することは難しい。また、葉酸摂取の場合は、神経管閉鎖障害を持った子供の一生

と、その両親の身体的・精神的負担の面を考えれば、決して費用対効果が悪くはないと思われる。

日本の家庭医への提言

では、どのようにすれば、妊娠を考えている女性に対し、葉酸摂取のメリットを説明し、葉酸摂取を勧めることができるのか。ここでは、その具体例を挙げながら紹介したい。

2歳の男児が耳の痛みと発熱を訴え、32歳の母に連れられて診療所を訪れた。所見上、左鼓膜の発赤を認め、急性中耳炎の診断で抗生物質を処方された。これが耳鼻科医を訪れたのであれば、そこまで終わってしまうかもしれない。しかし、家庭医は常に家族もその視野に入れ、予防にも力を入れている。32歳の女性で、2歳の子供が1人であれば、そろそろ2人目を考えている可能性が高い。日本の医師にとって性に関することを尋ねるのは、多少の抵抗があるかもしれないが、家庭医にとっては重要な話題であり、決してなおざりにしてはいけない¹⁷⁾。そこで、その際に第2子の希望を尋ね、妊娠を考えていると答えた場合は、妊娠前から葉酸を摂取するメリットを説明し、葉酸を多く含んだ食品を勧める、またはビタミン剤としての葉酸の摂取を勧めることができる。このように、自分のことであまり診療所を訪れない母親も、子供の病気のために訪れることは、少なくないであろう。そう考えると、葉酸の有用性をアドバイスできる機会はそう少なくないはずである。

山中らは産婦人科外来に通院している妊婦を対象に、厚生労働省の葉酸に対するコメント

を知っているかを調査している¹⁸⁾。それによると、「よく知っていた」8.1%、「少し知っていた」32.9%、「全く知らなかった」45.9%であり、知っている人のほとんどが新聞、テレビ、雑誌などから情報を得たと答えている。医療機関から情報を得た人はわずか16.1%であり、適切な情報を提供する必要があると結論付けている。このことから、家庭医が果たす役割は大きいと思われる。

終わりに

我が国において、家庭医を養成しようという動きが出て20年近くになるが、残念ながらまだ発展途上にあるのが現状¹⁹⁾である。日本で家庭医が産婦人科領域を扱うことは困難だという意見をよく聞くが、妊婦を診ることだけが産婦人科領域で求められていることではない。家庭医は、臓器、年齢、性別を区別しないというその特性²⁰⁾から、さまざまな患者をケアし、妊娠可能な年齢の女性に遭遇しやすいという場の優位性を持っている。葉酸摂取に代表されるように、適切な妊娠前ケアを提供できる絶好の位置にいるのは、日本の場合でも産婦人科医ではなく、家庭医²¹⁾であることも少なくないであろう。

謝辞

本論文を作成するにあたり、ご助言をいただいたミシガン大学マイク・フェターズ先生、名古屋大学 向原 圭先生にこの場をお借りして心からお礼申し上げます。

文献

- 1) MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defect: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
- 2) Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Eng J Med* 1992; 327 (26): 1832-1835.
- 3) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al: Prevention of neural tube-defects with folic acid in China. China and US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Eng J Med* 1999; 341(20): 1485-1490.
- 4) CDC: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR(Morb Mortal Wkly Rep)* 41 (RR-14), 09/11/1992.
- 5) Nicholas ACC, Nicholas M: Minimal compliance with the department of health recommendation for routine folate prophylaxis to prevent fetal neural tube defects. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994; 101: 709-710.
- 6) 福岡秀興：妊娠中の栄養—特に葉酸の重要性を考える—。産婦人科治療 2000; 80(3): 243-249.
- 7) 厚生省児童家庭局母子保健課：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。厚生省報道発表資

- 料 2000.12.28.(http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html)
- 8) 平山宗宏：母子健康手帳の改善点と趣旨．小児科臨床 2002; 55 (4): 739-741.
- 9) 矢沢珪二郎：先天形態異常の発生予防—葉酸による神経管閉鎖障害の予防—．産科と婦人科 1999; 66(7): 942-947.
- 10) Mayer JP: Unintended childbearing, maternal beliefs, and delay of prenatal care. Birth 1997; 24: 247-252.
- 11) Lumley J, Watson L, Watson M et al: Periconceptional supplementation with folic acid and/or multivitamins for preventing neural tube defect. The Cochrane Library Issue 2, 2002.
- 12) 近藤厚生：二分脊椎症の診断・治療及び予防に関する研究：経口葉酸摂取量と血中葉酸量の検討．厚生省精神・神経疾患研究委託費による11年度研究報告集 2000; 496-470.
- 13) 平岡真実, 安田和人：女子大学生のビタミンB12, 葉酸栄養状態について—血清ビタミンB12, 葉酸濃度分布の範囲—．ビタミン 2000; 74 (5,6): 271-280.
- 14) 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 1998; 11 (27): 1401-1403.
- 15) 厚生統計協会：人口動態．厚生指標, 厚生統計協会, 東京, 2001; 48 (9): 43-69.
- 16) 辻 一郎：胃癌集団検診の現状—有効性評価, 費用効果分析—．日本臨床 2001; 59 増刊号 4: 533-537.
- 17) 伴 信太郎：医療面接—性をめぐる話題の取り上げ方．JIM 2001; 11 (8): 697-700.
- 18) 第42回日本先天異常学会：—二分脊椎予防のための葉酸摂取—重要性が十分認識されていない．Medical Tribune 2002年8月8日．
- 19) 葛西龍樹：“Be true to the principles of family medicine.” 私たちが考え行動しなければならないこと．家庭医療 1999; 6 (1): 23-30.
- 20) 樋戸健次郎：家庭医とは．家庭医療学研究会編, 家庭医プライマリ・ケア入門．プリメド社, 大阪, 2001, pp18-22.
- 21) Brundage SC: Preconception Health Care. Am Fam Physician 2002; 65 (12): 2507-2514.

連絡先：北村和也

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65番地
 電話: 052-744-2961 FAX: 052-744-2962
 名古屋大学医学部附属病院総合診療部
 E-mail: kitayann@med.nagoya-u.ac.jp