

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23660062

研究課題名（和文） 「つわり」は葉酸添加ガムで治せるか？-新たな代替療法の検証-

研究課題名（英文） Is it possible to improve emesis symptoms using a chewing gum containing folate? - Analyses for a new complementary treatment -

研究代表者

菅沼 信彦 (SUGANUMA NOBUHIKO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30179113

研究成果の概要（和文）：妊娠初期における葉酸補充効果を検証するため、葉酸が添加されているガムを噛むことで、つわりの症状が改善するか否かを調査した。妊娠初期妊婦を対象に、葉酸添加あるいは非添加ガムを用い、ガム摂取前ならびに摂取後 1 週間と 2 週間につわり症状の改善度を自己評価した。その結果、つわり症状は葉酸添加ガム摂取により明らかに改善した。

研究成果の概要（英文）：We developed a chewing gum containing folate, whose effects for folate supply and emesis improvement were analyzed. A cross-sectional study on pregnant women in early pregnancy who had presented emesis was conducted. A gum containing folate or an identical gum without folate was given to women at early gestation for two weeks. Emesis signs were estimated using a emesis scoring system. As results, the chewing gum containing folate would be effective for emesis improvement for early gestational women.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,640,000	840,000	4,480,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・生涯発達看護学

キーワード：助産学、葉酸、つわり

1. 研究開始当初の背景

葉酸はビタミン B 群の 1 種であり、生体内では DNA 合成、細胞分裂に関与しており、その欠乏は結果としてホモシステインの蓄積をきたし、生体に病的異常を惹起しうることなどが推定されている。1991 年にイギリスの研究グループが妊娠前からの葉酸の投与による神経管閉鎖障害（Neural tube defects: NTDs）の発生頻度の抑制に成功し、その後 NTDs の発生と血清葉酸濃度が相関するとの報告がなされた。これを受け、1990 年代に欧米を中心とした各国で、若年女性に対する葉酸摂取勧告が各国政府によって通達されるに至っている。わが国においても、旧厚生省が 2000 年 12 月に同様の勧告を公表した。NTDs の発生抑制のためには、妊娠前

後の女性の血中葉酸濃度の増加を図る必要があるが、食事内容を改善しても、血中葉酸濃度の増加にはつながらない。なぜならば、体内・自然界に存在する葉酸はプテロイルポリグルタミン酸型で存在し、生体利用効率が約 50%と低いためである。これに対し合成法で製造された葉酸は、プテロイルモノグルタミン酸型であり、生体利用効率が約 85%と高率である。すなわち、食事の改善による NTDs 発生の抑制は困難であり、明らかに血中葉酸濃度を増加させるのは 1 日 400 μ g 以上の葉酸含有サプリメントが必要となる。

妊娠中に葉酸が必要とされる時期は胎児の発育が目覚ましい妊娠初期であるが、これは「つわり」の時期と重なる。つわりとは妊娠によって起こる消化器系の症状を主とし

た症候であり、悪心・嘔吐・食欲不振を主徴とする。妊娠 5 週頃から発症し、全妊婦の 75-80%に認められるトラブルである。日本ではつわりの対処方法として、食べられる時に食べたいものを少量ずつ食べる、糖質を中心としたあっさりしたものや、においの少ないものを摂取すると良いというような、栄養指導がなされている。さらにチューイングガムや飴などの口腔内に爽快感をもたらす食品も効果的であるとされている。

2. 研究の目的

そこで、妊娠初期に重要な栄養素である葉酸摂取を促すため、サプリメントに代わりつわり症状を有する妊婦にも葉酸補充ができるように、葉酸添加チューイングガムを作製し、その葉酸補充効果を解析した。同時につわり症状の改善度も検討した。

3. 研究の方法

つわり症状を有する妊婦で、協力が得られた妊娠初期の 58 名を対象とした。但し、精神疾患等の基礎疾患を有する例、輸液療法を要するほどのつわり重症例は研究対象より除外した。

つわり症状は、「むかつき」、「吐気」、「唾液分泌」、「食欲不振」、「眠気」、「頭痛」の 6 項目を妊婦本人の自己評価により、軽症 1 点から重症 5 点（計 6-30 点）で評価した。

チューイングガム（株式会社ロッテ作製、ジェクス株式会社提供）は、葉酸添加ガムと葉酸非添加ガムの 2 種類を無作為に配布し、2 週間の摂取とした。両者のガムはマルチトール、甘味料（キシリトール、アセスルファム K、スクラロース）、ガムベース、増粘剤（アラビアガム）、香料、光沢剤、着色料（紅花黄、くちなし）を含有し、7 粒あたりの成分は熱量 23kcal、蛋白質 0g、脂質 0g、炭水化物 9.3g、ナトリウム 0mg、糖質 0g、キシリトール 4.1g であった。葉酸添加ガムは、7 粒で 400 μ g の葉酸が溶出するように調整した。全ての群ともに 1 日 7-14 粒を摂取することとし、米国医学研究所の葉酸に関する上限摂取量である 1mg/日（成人）を超えないよう配慮した。

ガム摂取前ならびに摂取後 1 週間と 2 週間後につわり症状の改善度を自己評価すると同時に、ガム摂取前と 2 週間後の血中葉酸値、ホモシステイン値を測定した。同時に末梢血検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、RDW、血小板数）、血清生化学検査（グルコース、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、Na、Cl、K、Fe、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、 γ -GT、AST、ALT、ALP、LD、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、アミラーゼ、CK、A/G、eGFR）、尿検

査（蛋白、糖、ケトン体）、体重測定をガム摂取前後に施行した。

実施にあたっては、京都大学医の倫理委員会ならびに各研究実施の倫理委員会の審査・承認を得、また協力者にはあらかじめ研究の趣旨を口頭および文書にて説明し、書面による同意を得て行った。

4. 研究成果

ガム配布症例数の内訳は葉酸添加ガム投与群：30 例、葉酸非添加ガム投与群：28 例であった。回答を得た妊婦のプロフィール（年齢、BMI、初産割合、ガム投与開始妊娠週数、つわり発現時妊娠週数、平均摂取ガム個数/日）は、両群間で明らかな差はなかった。

ガム投与前に、既に葉酸サプリメントを摂取していた例を除き、血清葉酸値（ng/mL）は、葉酸添加ガム群（n=19）でガム摂取前の 7.6 ± 2.4 （平均 \pm 標準偏差）より摂取後は 16.2 ± 9.2 へと有意に上昇した（ $p < 0.01$ ）が、葉酸非添加ガム群（n=23）では摂取前で 8.0 ± 2.3 、摂取後で 7.8 ± 2.3 と不変であった（図 1）。血清ホモシステイン値（nmol/mL）は、葉酸添加ガム群でガム摂取前の 6.3 ± 1.8 より 5.3 ± 1.2 へと明らかに下降した（ $p < 0.01$ ）が、葉酸非添加ガム群では摂取前で 6.3 ± 1.0 、摂取後で 6.1 ± 1.1 と不変であった。

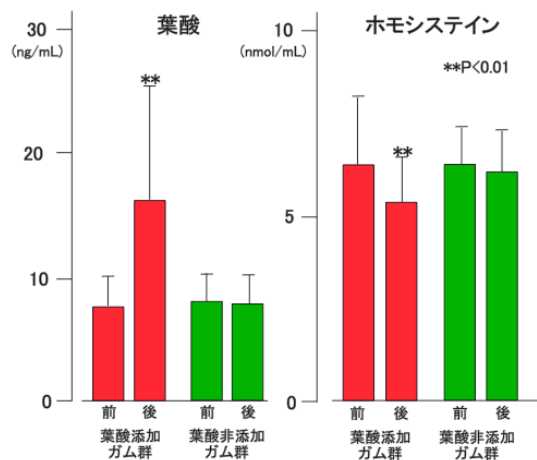


図 1. ガム摂取前後における血中葉酸ならびにホモシステイン濃度の変化

つわり症状の総点数は、葉酸添加ガム群ではガム摂取前に 15.7 ± 3.2 点であったが、1 週間の摂取で 14.4 ± 3.3 点と有意により下降し（ $p = 0.013$ ）、2 週間後には 13.4 ± 3.5 点となった（ $p < 0.01$ ）。これに対し、葉酸非添加ガム群では摂取前で 14.6 ± 3.7 点、1 週間後で 13.7 ± 4.3 点、2 週間後で 14.1 ± 4.1 点と効果は認められなかった（図 2）。

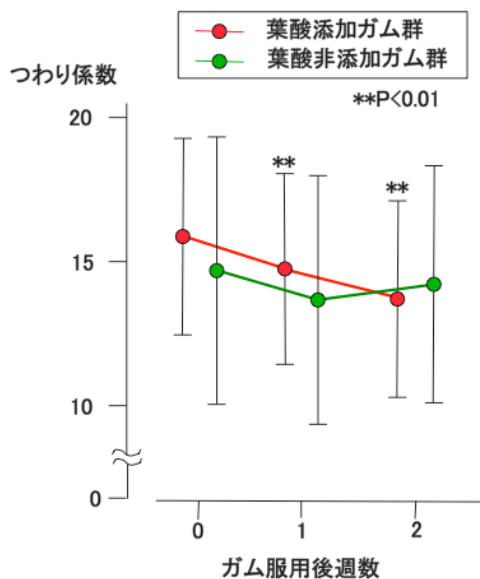


図2. ガム摂取前後におけるつわり係数総得点の変化

つわり係数の各項目の2週間摂取後の変化は、葉酸添加ガム群で「むかつき」、「頭痛」(p<0.01)、「眠気」(p<0.05)で有意に改善がみられた(表1)。葉酸非添加ガム群においては、どの項目においても有意なつわり症状改善効果は得られなかった。

表1. ガム摂取前後における各つわり係数の変化

	前	2週間後	
むかつき	葉酸添加ガム群	3.53 ± 1.04	2.80 ± 1.10**
	葉酸非添加ガム群	3.32 ± 1.36	3.04 ± 1.26
食欲不振	葉酸添加ガム群	2.90 ± 0.92	2.57 ± 0.97
	葉酸非添加ガム群	2.79 ± 0.88	2.75 ± 0.97
唾液分泌	葉酸添加ガム群	2.23 ± 0.90	2.13 ± 0.94
	葉酸非添加ガム群	1.71 ± 0.85	1.79 ± 1.00
眠気	葉酸添加ガム群	2.80 ± 0.84	2.37 ± 0.96*
	葉酸非添加ガム群	2.50 ± 0.96	2.36 ± 0.78
吐気	葉酸添加ガム群	2.53 ± 1.20	2.33 ± 1.06
	葉酸非添加ガム群	2.86 ± 1.48	2.79 ± 1.48
頭痛	葉酸添加ガム群	1.97 ± 1.10	1.40 ± 0.68**
	葉酸非添加ガム群	1.46 ± 0.88	1.39 ± 0.79

* P<0.05 ** P<0.01

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

(1) 林文字、渡邊浩子、原田結為子、廣渡有美子、廣渡恒治、武村明子、大沢政巳、亀田知美、菅沼信彦：葉酸添加チューインガムによる葉酸補充とつわり症状改善効果の解析。産婦人科の実際、査読有、60:269-274、2011

(2) 林文字、春名めぐみ、渡邊浩子、菅沼信彦：葉酸添加チューインガムのつわり症状改善効果の検証。母性衛生、査読有、53:35-40、2012

[学会発表] (計1件)

(1) 林文字、渡邊浩子、菅沼信彦：シンポジウム「周産期におけるマイナートラブルとその対処法」；つわり症状に対する葉酸補充の効果。第52回日本母性衛生学会(2011年9月30日、京都)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅沼 信彦 (SUGANUMA NOBUHIKO)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30179113

(2) 研究分担者

渡邊 浩子 (WATANABE HIROKO)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：20315857

山口 琴美 (YAMAGUCHI KOTOMI)

京都大学・医学（系）研究科（研究院）・
助教

研究者番号：40432341

能町 しのぶ (NOUMACHI SHINOBU)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：40570487

(3) 連携研究者

無し