

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592467

研究課題名(和文) 妊産婦と胎児環境における亜鉛の重要性と補充療法の有効性の検討

研究課題名(英文) Study of the efficacy of the replacement therapy of zinc in pregnant women and the fetal environment

研究代表者

内田 季之(Uchida, Toshiyuki)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90570234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中期の貧血妊婦に対し鉄剤に亜鉛を添加した群と鉄剤単独群では有意にヘモグロビン上昇率が亜鉛添加群で上昇した。胎児発育は有意差を認めなかったがZスコアに換算すると亜鉛添加群でより胎児発育を認めた。臍帯血亜鉛濃度は母体より有意に高値であった。混濁した羊水中には清明な羊水と比較し亜鉛、鉄が多量含有されていた。胎児が亜鉛を取り込むために妊婦は銅高値かつ亜鉛低値となり、胎児では銅低値となるように胎盤が強力に制御している可能性が考えられた。亜鉛は、羊水、胎児血、母体血の中で胎児環境をよくするために配分され、亜鉛の補充は発育を始めとして亜鉛が不足しがちな妊婦により影響を与える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The supplementation of zinc + iron significantly increased the hemoglobin compared to the iron alone for anemia pregnant women in the second trimester. The fetus growth did not show significant difference, but accepted fetal growth in zinc + iron group using a Z score. The umbilical cord blood zinc level was significantly higher than the maternal zinc level. Meconium stained amniotic fluid contained the higher level of zinc and iron. The level of copper was high and zinc was low in the maternal blood. The level of copper was low and zinc was high in the umbilical cord blood. We suggest a possible presence of selective trace elements transfer system in human placenta. Zinc might make the fetal environments better in amniotic fluid, fetal blood, and maternal blood.

研究分野：周産期

キーワード：亜鉛 鉄 胎児 貧血

### 1. 研究開始当初の背景

亜鉛(Zn)は、ヒトの発育、造血などには欠かせない微量元素であり、DNA ポリメラーゼ・スーパーオキシドジスムターゼをはじめとする 300 もの酵素に関与している。Zn には抗炎症作用、創傷治癒促進作用があり医学臨床に亜鉛華軟膏などとして用いられている。妊婦では、胎児発育に必要な微量元素であり、羊水の成分としても欠かせない物質である。しかしながら、平成 17 年に厚生労働省の発表した国民健康栄養調査では 90% もの妊婦が Zn 摂取不足であることが報告された。我が国においては出生体重が減少の一途であり、低出生体重児は 1980 年では 5.2% であったが 2007 年には 9.7% となった。日本人女性の栄養状況が出生体重の減少の一因かもしれない。Developmental Origins of Health and Disease で知られるように妊娠中からの栄養状況によって出生した児が将来生活習慣病発症率の上昇につながる恐れがある。妊娠中に増加すべき微量元素である亜鉛に着目し妊婦における食事摂取状況、血清亜鉛濃度、胎児発育の関連を調査し、我が国で問題となりつつある低出生体重児を減らす可能性があるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

低出生体重児率が上昇していることことに歯止めをかけたい。2 つの手段として胎児が発育することと 早産とならないように妊娠を維持することである。やせの妊婦は食事摂取内容に問題があり亜鉛、鉄といった胎児発育に関与する金属摂取が少なく、胎児への移行が少なくなるため児の発育を悪くしていると考えた。母体亜鉛摂取不良症例は、羊水中への移行も少なく、前期破水をきたした場合、亜鉛濃度が著しく低くなり酸化ストレスによる臓器障害が強くなり妊娠維持が困難なのではないかと考えた。

Zn 不足の妊婦においてどのように Zn が母体血中に取り込まれ、子宮、胎盤を通じて胎児へ輸送されるかの詳細は不明である。鉄欠乏性貧血となる妊婦に対し鉄のみを補充しても貧血が改善しないことがあることから、鉄代謝にも Zn が関与している可能性がある。低出生体重児は、鉄代謝機構が未熟なため、鉄欠乏と過剰に陥りやすく、これが神経障害、慢性肺疾患、および未熟児網膜症の発症率に関与することが懸念されている。

銅は Zn と拮抗する作用があり、Zn が高値となれば銅は低下する。妊娠中に妊婦から胎児に Zn が供給される時に銅はどのような動態をなすのか Zn を知る上では必要と考えられる。

本研究では Zn、鉄、銅の値を母体血、臍帯血、羊水から測定しそれぞれの関係を調査し、亜鉛の補充が胎児発育に影響を与えるかを検討する。

### 3. 研究の方法

方法 1) (妊婦の亜鉛摂取状況と母体血清 Zn 濃度)

対象は平成 22 年 8 月から平成 23 年 8 月まで妊婦健診で妊娠 26 週から 30 週までの妊婦で多胎、その後早産となった症例は除外した(妊婦群)。栄養摂取頻度調査票 (FFQ: Food Frequency Questionnaire) を用いて 1 日あたりの亜鉛摂取量を推定した。コントロールとして年齢をマッチさせた非妊娠女性(非妊婦群)も栄養調査を行った。両群で血液検査を行い、ヘモグロビン濃度、血清 Zn 濃度を測定した。

方法 2) (母体、臍帯、羊水中 Zn 濃度)

対象は産科的適応による選択式帝王切開術を施行した 11 例で、妊娠 34 週から 40 週であり前期破水、多胎は除外した。開腹後、子宮筋を無菌的に 18G 針で穿刺し母体血が肉眼で明らかに混入していないことを確認してから採取した。臍帯静脈血は胎盤娩出時に術野で採取し、母体血は手術直前に採取した。

方法 3) (妊娠中期の貧血妊婦に対する亜鉛補充の有用性と周産期予後)

同意の得られた貧血妊婦 (Hb 10.0g/dl 未満と定義) に対して鉄剤治療 (鉄として 100 mg/day) に加え Zn (鉄 100 mg/day + Zn 34 mg/day) を添加することで母体、胎児、胎盤への影響を検討した。対象は平成 22 年 11 月から平成 24 年 12 月まで妊婦健診で妊娠 26 週から 30 週に診断された貧血妊婦である。両群は無作為に振り分けられた。貧血治療は両群とも 4 週間以上とし、妊娠後期 (35-37 週) での血液検査結果からヘモグロビン (ヘマトクリット) 上昇率について検討した。上昇率は (妊娠後期 - 妊娠中期) / 妊娠中期  $\times 100$  (%) となる。妊娠後期に同意の得られた Zn 添加群、鉄単独群に血清 Zn、血清フェリチン、血清鉄濃度を測定した。新生児予後として出生時体重、Apgar スコア (1 分、5 分)、急遂分娩率、新生児入院率を評価した。出生時体重は妊娠週数に影響するため日本人出生平均体重、標準偏差から Z スコアを算出して評価した。

方法 4) (銅を含めた微量元素の胎盤通過性、低出生体重児での動態)

同意の得られた妊婦 15 名の分娩前 1 週以内母体血と臍帯血を採取し血清銅、鉄、Zn を測定した。銅、鉄、Zn と胎児発育との関連を検討するため 15 名を低出生体重児で管理した群 (出生体重 2,500g 未満)、正常発育であった群 (2,500g 以上) に分けて比較した。母体血清濃度と臍帯血の関係は臍帯血/母体分娩前比 (UM 比) と表した。非妊婦の銅、鉄、Zn を測定し、母体血清 (分娩前) と比較した。妊娠後期の妊婦の血清銅とセルロプラスミンの比が分娩時の臍帯血に

においても変化がないか検討した。

#### 4. 研究成果

1) 妊婦の亜鉛摂取状況と母体血清 Zn 濃度  
年齢、BMI、やせの割合は非妊婦群(n=31)と妊婦群(n=30)では有意差を認めなかった。FFQ による Zn 摂取量は非妊婦群で 8.42mg/日、妊婦群では 8.32mg/日で両群に有意差は認めなかった。妊娠中期の血清 Zn 濃度は 53.5 µg/dl (n=150)、非妊婦群 66.6 µg/dl (n=31) で有意に非妊婦群は低値であった(p<0.05)。ヘモグロビン濃度は妊婦群が 11.8g/dl、非妊婦群は 13.0g/dl であり妊婦は有意に低値であった(p<0.05)。

#### 2) 母体、臍帯、羊水中 Zn 濃度

妊娠後期の母体血清 Zn 濃度 49.9µg/dl、臍帯血 Zn 濃度は 94.7µg/dl であり、有意に臍帯血が高値であった(p<0.05)。羊水中の Zn 濃度は羊水混濁を認めた 2 症例(妊娠 34 週の胎児発育不全症例は 141µg/dl、妊娠 37 週の骨盤位症例は 14µg/dl)以外の 9 症例では 10µg/dl 未満であった。

#### 3) 妊娠中期の貧血妊婦に対する Zn 補充の有用性と周産期予後

Zn 添加群(n=31)と鉄単独群(n=54)の背景として年齢、BMI、分娩時週数はいずれも両群で差を認めなかった。ヘモグロビン上昇率は Zn 添加群で 21.7%、鉄単独群で 13.5%と有意に Zn 添加群で上昇していた。ヘマトクリット上昇率も同様に Zn 添加群で有意に上昇した(18.8%対 11.2%)。

亜鉛添加群(n=11)と鉄単独群(n=24)のそれぞれにおいて妊娠後期と妊娠中期を比較し血清フェリチン値と血清鉄濃度は有意に妊娠後期に上昇していたが、両群とも血清 Zn 濃度は有意な変化はみられなかった。

出生時体重、Z スコア、身長、頭囲、胸囲、胎盤重量はいずれも両群で有意差を認めなかった。Apgar スコア(1分、5分)急遂分娩率、新生児入院率についても両群で有意な差はみられなかった。

#### 4) 銅を含めた微量元素の胎盤通過性、低出生体重児での動態

15名全体で平均UM比は銅0.14、鉄2.45、Zn1.54であった。低出生体重児群(n=8)と正常群(n=7)の2群とし、低出生体重児群と正常群で母体年齢、分娩時週数は有意差なく、平均出生体重は2,107gと2,827gと差を認めた(p<0.0001)。平均臍帯血鉄濃度は157.4µg/dLと196.1µg/dLで有意に正常群が高値であった。母体血清銅は分娩前225.5µg/dL、非妊婦148.2µg/dLで妊娠中は有意に高値であった(N=10、p<0.00001)。血清Zn、鉄も非妊娠時とは有意に異なる値であった。低出生時群と正常群との比較ではUM比に有意差を認めなかったが亜鉛と銅は低出生群で高い傾向を示し、亜鉛と銅が胎盤

を通過して胎児に供給されやすいことが示唆された。セルロプラスミン値は妊娠後期(N=6)で56.7mg/dL、臍帯血7.0mg/dLであり、血清銅/セルロプラスミン値は妊娠後期3.79、臍帯血3.31で有意差は認めなかった。

#### 研究成果のまとめ

妊婦はZn摂取量が非妊時と変わらないことが判明した。母体血液中から胎児に供給され臍帯血では高濃度を保っている。胎盤ではZnと拮抗する銅とともに選択的調節をされていることが示唆された。羊水で混濁するとZnが高濃度となっていた。Znは補充することで妊婦貧血を著明に改善させ、胎児発育に関与することが考えられた。Zn添加群は鉄単独群と新生児予後に差はなく、少なくとも有害事象はみられず妊婦に安全に投与できることが示された。

#### 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5件)

1) 内田季之 妊産婦と胎児環境における亜鉛の重要性と補充療法の有用性 亜鉛栄養治療 3巻, 2013, 47-52.

2) 内田季之 亜鉛は足りていますか? 妊娠貧血と微量元素 静岡県母性衛生学会誌 3巻, 2013, 73-75.

3) 内田季之 周産期分野 妊娠中の産科異常 妊婦貧血 産科と婦人科 83巻, 2016, 12-14.

4) Kohmura YK, Uchida T et al. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese mice with undernourishment in utero. Reprod Sci. 20, 2013, 813-827.

5) Muramatsu-Kato K, Uchida T et al. Undernourishment in utero primes hepatic steatosis in adult mice offspring on an obesogenic diet; involvement of endoplasmic stress. Sci Rep. 19, 2015, 16867.

〔学会発表〕(計5件)

1) 内田季之ら 妊娠維持機構における銅の重要性について-鉄、亜鉛との比較 第66回日本産科婦人科学会学術講演会 2014年4月28-20日 東京国際フォーラム

2) 内田季之ら ヒト胎盤における選択的微量元素通過システムについて 第25回日本微量元素学会学術集会 2014年7月4日 岡山大学

3) 古田直美、内田季之ら 分娩発来に胎便が関与する可能性について亜鉛コプロポルフィリン免疫染色を用いた検討 第67回日本産科婦人科学会学術講演会 2015年4月10日 パシフィコ横浜

4) 内田季之ら 母体血中、臍帯血中、羊水中の微量元素濃度について 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 2012 年 4 月 13-15 日 神戸ポートピアホテル

5) 下山華、内田季之ら 妊娠による母体血中微量金属元素の変化 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 2012 年 4 月 13-15 日 神戸ポートピアホテル

〔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〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内田 季之 (UCHIDA, Toshiyuki)  
浜松医科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：9 0 5 7 0 2 3 4

### (2) 研究分担者

金山 尚裕 (KANAYAMA, Naohiro)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号：7 0 2 0 4 5 5 0

伊東 宏晃 (ITO, Hiroaki)  
浜松医科大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：7 0 2 6 3 0 8 5