

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790141

研究課題名(和文) 妊娠中のサプリメント摂取が妊娠経過、児の発育、母子の疾患発症へ与える影響の解明

研究課題名(英文) The association between dietary supplementation during pregnancy and conditions of pregnancy, infant growth, and development of diseases among mothers and children

研究代表者

小原 拓(OBARA, Taku)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：80612019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、既存のコホート研究に基づいて、妊娠中のサプリメント摂取が妊娠経過、児の発育、母子の疾患発症との関連を明らかにすることである。妊娠中を通して最も多くの妊婦が使用していたサプリメントは、エコチル追加調査対象者(初期3,600名、中後期2,765名)・BOSHI研究対象者(初期122名、中後期82名)共に葉酸であった(20.2 - 35.4%)。葉酸の次に多く使用されていたサプリメントは、ビタミンB群やミネラルであった。本研究実施により、大規模妊婦集団において、妊娠中のサプリメント摂取とより長期間の追跡に基づく将来の母子の各種疾患の発症や健康との関連を検討するための基盤が構築された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to clarify the association between dietary supplementation during pregnancy and conditions of pregnancy, infant growth, and development of diseases among mothers and children. Participants in the J ECS additional study and those who participated in the BOSHI study was most frequently used folic acid supplement during pregnancy (20.2 - 35.4%), followed by mineral and vitamin B. We established the research infrastructure to clarify the association between dietary supplementation during pregnancy and conditions of pregnancy, infant growth, and development of diseases among mothers and children.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：妊娠 サプリメント 小児 コホート 葉酸

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠中の母体の栄養状態を良好に保つことは、妊娠中の母体および胎児のみならず、産後の母体および児の健康維持において重要であることは、これまで多くの研究において明らかにされている。また、妊娠中の栄養補給を目的とした多くのサプリメントが発売されているが、その有効性・安全性は海外のエビデンスに基づいており、日本人の食生活に照らして、サプリメントによる栄養補給が本当に必要か、または過剰摂取による弊害を引き起こしていないかは不明である。

葉酸は、食事からの摂取に限界がある栄養素として、本邦において唯一妊娠中のサプリメント摂取が推奨されている栄養素である。葉酸は出生児の神経管閉鎖障害の予防に有効であることから妊娠前からの摂取が推奨されているが、過剰な葉酸摂取は胎児発育の過程で過剰なメチル化を誘導し、出生児の呼吸器疾患の増加と関連する可能性が指摘されている (Håberg SE, et al. ArchDis Child. 2009)。また、妊娠中の鉄分の補給は、妊娠中の生理的貧血による早産・低体重児の出生等のリスクを低下させる上で不可欠である。一方、妊娠中の鉄剤服用が妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病の発症と関連している可能性が報告されている (Ziaei S, et al. BJOG. 2007, Bo S, et al. Am J Obstet Gynecol. 2009)。

海外では、数千～十万人の妊婦を対象とした出生コホートにおいて、各国独自の状況に応じた妊娠中のサプリメント摂取の有効性・安全性が日々検証されている。一方、本邦においては、単一の施設における妊婦のサプリメント摂取状況に関する断面調査が実施されている程度であり、妊娠中のサプリメント摂取が妊婦の妊娠経過、児の発育、母子の将来の疾患発症へ与える影響は不明であり、本邦には検証可能な基盤すら存在しなかった。

## 2. 研究の目的

本邦の妊婦におけるサプリメント摂取が、妊娠経過・妊婦の将来の各種疾患の発症および児の発育・各種疾患の発症へ与える影響を明らかにするための本邦独自の基盤を構築すること。

## 3. 研究の方法

本研究計画は、既存の母子コホート(エコチル調査およびBOSHI研究)の基盤を利用するものである。

(1) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」への追加調査(エコチル追加調査)

全国で10万人の妊婦を3年間で登録し、子どもが13歳になるまで追跡を行う大規模

長期前向き出生コホートである。東北大学は宮城ユニットセンターとして9000人の妊婦の登録を請け負い、平成23年1月より対象者の登録が開始されている。

このエコチル調査に、追加調査として妊娠中のサプリメント摂取に関する詳細調査を追加する。

### 対象者

本研究対象者は、平成27年3月31日現在でエコチル追加調査に同意が得られている3,800名である。なお、妊娠初期および妊娠中後期の薬剤に関する調査票が回収され、データ入力が終わっている対象者はそれぞれ、3,600名および2,765名である。

### 薬剤調査の実施

#### 【薬剤調査票の配布・説明】

以下の方法で、妊娠中の薬剤使用に関する調査を実施した。リサーチコーディネーターが、妊娠初期および妊娠中後期に、それぞれ、『【妊娠判明～妊娠およそ12週目まで】】【妊娠12週目～現在まで】の期間および『妊娠してから今まで』の期間に使用したもの全てについて、具体的な名前などを教えて頂けますか?』と質問する。妊婦さんの回答に基づいて、リサーチコーディネーターが『薬剤調査票』に記載する。その場で、妊婦さんが具体的な名前などが分からない場合は、『具体的な名前などについてご自宅等で記載をお願い致します。少しでも該当しそうなものがある場合は、商品名や成分名など、できるだけ具体的に記載してください。商品/成分欄に、商品名、販売元・メーカー、主な成分などを記載して下さい。詳細が不明な場合には、『風邪薬』『注射』等の記載でOKです。病院からもらったお薬か市販のお薬かもわかるように記載して下さい。記載欄が足りないときは余白に記載して下さい。』と伝える。なお、妊娠中後期の調査時には、『妊娠初期の調査でお答えいただいた方は、妊娠12週目以降の期間についてのみお答えいただければ結構です。』と補足する。

#### 【薬剤調査票の回収・確認】

その場で、全て記載できた場合や、使用している薬剤等が無かった場合は、調査票を回収する。その場で、妊婦さんが具体的な名前などが分からず、自宅等での記載をお願いした場合は、次回来院時に回収する。

### 倫理的配慮

エコチル全体調査および追加調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

(2) 「母子健康手帳・家庭自己測定血圧に基

づいた三世代（祖父母、父母、児）の血圧・環境・遺伝要因関連と生活習慣病発症に関する研究（BOSHI 研究）」

#### 対象者

調査の対象者は、平成 23 年 5 月から 9 月の時点で、BOSHI 研究に参加しており、かつ平成 23 年 8 月以降が出産予定日の妊婦である。

#### 薬剤調査の実施

対象妊婦に対する薬剤調査は以下の方法で実施した。スズキ記念病院で出産予約を行い、かつ BOSHI 研究への参加同意が得られた妊婦に対して、当日または後日の妊婦健診終了後に、リサーチコーディネーターが対象妊婦に対面し、『妊娠前一年間から今までの間に、病院でもらったお薬や、薬局・ドラッグストア等で自分で買ったお薬を使用したことがありますか？点滴や注射はありますか？湿布薬やサプリメントは使っていませんか？』と質問した。妊婦の回答に基づいて、医薬品使用の有無および使用していた薬剤の詳細を、後述の補足調査票へ記載した。インタビュー時に妊婦が自身の薬剤使用について不明な場合、自宅等に持ち帰って薬剤の詳細等を記載することのできる補足調査票を配布し、『少しでも該当しそうなものがある場合は、商品名や成分名など、できるだけ具体的に記載してください。病院からもらったお薬か市販のお薬かもわかるように記載してください。記載欄が足りないときは余白に記載してください。』と伝えた。次回妊婦健診時に、補足調査票を回収した。なお、薬剤調査対象期間は、妊娠判明～妊娠およそ 12 週目まで（初期健診時期の中央値）の期間、妊娠 12 週目から現在（調査時点）までの期間であり、上記の調査を妊娠初期と妊娠中期から後期の 2 回行い、妊娠判明から妊娠 12 週まで、12 週以降のそれぞれの期間における使用医薬品について評価を行った。なお、本調査を担当したリサーチコーディネーターは 2 名であり、調査の実施に際してはリサーチコーディネーターの間で調査方法に偏りが生じないように、調査方法に関するマニュアルに基づく研修を実施している。

#### 倫理的配慮

BOSHI 研究の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会およびスズキ記念病院において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

## 4. 研究成果

### 研究の主な成果

#### (1) エコチル追加調査

平成 27 年 3 月 31 日現在で 6,388 名に対して調査の説明が実施され、3,800 名が同意している。データ入力を終えている対象者 3,600 名（妊娠初期調査）および 2,765 名（妊娠中後期調査）において、薬剤使用状況を集計した結果、妊娠判明から妊娠 12 週までの間に医療用医薬品以外の薬剤を使用していた対象者は 985 名（27.4%）であり、そのうち最も多く使用されている薬剤は葉酸サプリメント（727 名、20.2%）であり、次いでミネラル（550 名、15.3%）、ビタミン B 群サプリメント（188 名、5.2%）が多く使用されていた。また、妊娠 12 週から 27 週の間医療用医薬品以外の薬剤を使用していた対象者は 733 名（26.5%）であり、そのうち最も多く使用されている薬剤は葉酸サプリメント（622 名、22.5%）であり、次いでミネラル（575 名、20.8%）、ビタミン B 群サプリメント（131 名、4.7%）が多く使用されていた。

平成 27 年 3 月 31 日時点において、分娩時の診療録調査を終え、データ入力までを終えている対象者 3,294 名について集計した結果、分娩週数の平均は  $39.1 \pm 1.8$  週、36 週以前に出産に至った割合は 5.7%（187 名）、男児の割合は 51.5%（1,696 名）であり、出生体重の平均は  $3,050 \pm 461.4$ g、低出生体重（ $<2,500$ g）の割合は 9.0%（297 名）であった。

本研究の結果、エコチル追加調査対象者における妊娠中の葉酸サプリメントの使用実態と摂取内容の詳細が明らかとなった。

#### (2) BOSHI 研究

平成 23 年 5 月から 9 月の間に、妊娠初期に薬剤調査が行われた妊婦は 127 名、妊娠中期から後期にかけて薬剤調査が行われた妊婦は 86 名であり、回答が得られなかった妊婦を除外した 122 名、82 名をそれぞれ集計対象とした。妊娠判明から妊娠 12 週までの医薬品使用に関しては、妊娠初期の薬剤調査対象者 122 名で評価を行い、妊娠 12 週以降の医薬品使用に関しては、妊娠初期と妊娠中期から後期の両方の薬剤調査の対象となった 82 名で評価を行った。

妊娠判明から妊娠 12 週目までの期間に一般用医薬品・サプリメントを使用していた妊婦の割合は 45.1%であり、最も多くの妊婦が使用していた一般用医薬品・サプリメントは葉酸（32.0%）、ついでビタミン B 群（16.4%）、鉄（13.9%）の順に多く使用されていた。また、妊娠 12 週以降の期間に一般用医薬品・サプリメントを使用していた妊婦の割合は 47.6%であり、最も多くの妊婦が使用していた一般用医薬品・サプリメントは葉酸（35.4%）、ついでビタミン B 群（18.3%）、鉄（15.9%）の順であった。葉酸サプリメントを使用している対象者の回答に基づき、葉酸サプリメントの内訳を調査した結果、妊娠判明から妊娠 12 週目までの期間においては、

単に「葉酸」と回答したものを含め、葉酸単独で使用している割合が最も高値であった。ついで、鉄やビタミンB群を一緒に含んでいる葉酸サプリメントを使用している割合が高値であった。妊娠 12 週以降の期間においても同様の結果であった。

本調査の結果、BOSHI 研究対象者における妊娠初期、および妊娠中期のサプリメントの使用実態と摂取内容の詳細が明らかとなった。

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究成果は、過去に類を見ない本邦の大規模妊婦集団において妊娠中のサプリメント摂取状況を明らかにした。また、妊娠中のサプリメント摂取状況が明らかな妊婦から生まれた児の追跡が可能な基盤が構築された。妊娠中のサプリメント摂取が、児の発育、母子の将来の疾患発症へ与える影響を検証することができる本邦初の研究基盤を構築したという点で、国内外におけるインパクトは大きい。

#### 今後の展望

本研究実施により、大規模妊婦集団において、妊娠中のサプリメント摂取と、より長期間の追跡に基づく将来の母子の各種疾患の発症や健康との関連を検討するための基盤が構築されたため、今後、妊娠中の適切なサプリメント摂取に関する貴重な情報を社会に発信されることが期待される。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)(全て査読有)

1. Mami Ishikuro<sup>1</sup>, Taku Obara, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Noriyuki Iwama, Mikiko Katagiri, Hidekazu Nishigori, Yoko Narikawa, Katsuyo Yagihashi, Masahiro Kikuya, Nobuo Yaegashi, Kazuhiko Hoshi, Masakuni Suzuki, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai. Parity as a Factor Affecting the White-Coat Effect in Pregnant Women: the BOSHI Study. *Hypertes Res.* In press.
2. Noriyuki iwama, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Mami Ishikuro, Taku Obara, Masahiro Kikuya, Katsuyo Yagihashi, Hidekazu Nishigori, Takashi Sugiyama, Junichi Sugawara, Nobuo Yaegashi, Kazuhiko Hoshi, Masakuni Suzuki, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai, and The BOSHI Study Group. Maternal clinic and home blood pressure measurements during pregnancy and infant birth weight: the

BOSHI study. *Hypertes Res.* In press.

3. Mami Ishikuro, Taku Obara, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Masahiro Kikuya, Nobuo Yaegashi, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai. Differences between clinic and home blood pressure measurements during pregnancy. *J Hypertens.* In press.
4. 阿部 真也、小原 拓、佐藤 倫広、山口 浩、吉町 昌子、村井 ユリ子、後藤 輝明：ドラッグストア併設型薬局薬剤師における周産期の葉酸摂取の重要性に関する認識。医薬品相互作用研究。印刷中。
5. 酒井 隆全、小原 拓、竹林 まゆみ、水野 恵司、杉浦 尚子、竹内 一仁、大津 史子、瀬尾 智子、種村 光代、山崎 嘉久、村井 ユリ子：周産期における葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識。日本薬剤師会雑誌。印刷中。
6. 佐藤 倫広、松本 章裕、原 梓、岩森 紗希、小原 拓、菊谷 昌浩、目時 弘仁、保坂 実樹、浅山 敬、高橋 信行、佐藤 博、眞野 成康、今井 潤、大久保 孝義：一般地域住民におけるセルフメディケーションの実態とその要因に関する調査：大迫研究。YAKUGAKU ZASSHI。134(12)1347-1355(2014)。
7. Mami Ishikuro, Taku Obara, Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Mami Yamamoto, Konomi Akutsu, Kasumi Sakurai, Noriyuki Iwama, Mikiko Katagiri, Katsuyo Yagihashi, Nobuo Yaegashi, Sigeru Mori, Masakuni Suzuki, Shinichi Kuriyama, Yutaka Imai. Blood pressure measured in the clinic and at home during pregnancy among nulliparous and multiparous women: the BOSHI study. *Am J Hypertens.* 2013 Jan;26(1):141-148.
8. 小林 由香、小原 拓、目時 弘仁、岩崎 雅弘、佐藤 博、村井 ユリ子、眞野 成康、鈴木 雅洲、今井 潤、BOSHI 研究グループ：妊婦における葉酸サプリメント摂取の評価：BOSHI 研究。医薬品相互作用研究。37(1),37-42(2013)。
9. 小原 拓、村井 ユリ子、猪狩 有紀恵、原 梓、岸川 幸生、早坂 正孝、鎌田 裕、眞野 成康、高橋 将喜、生出 泉太郎、北村 哲治：葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果に関する薬剤師の認識。医薬品情報学会誌。13(4),167-172(2012)。

〔学会発表〕(計 16 件)

1. 佐藤 倫広、小原 拓、西郡 秀和、村井 ユリ子、眞野 成康、八木 直人：小児における医薬品使用と安全性情報の評価。第 53 回日本薬学会東北支部大会、いわき明星大学キャンパス(福島県いわき市)、2014.10.5。

2. 小原 拓、佐藤 倫広、西郡 秀和、村井 ユリ子、眞野 成康、八木 直人：小児における副作用発生状況の評価。第 53 回日本薬学会東北支部大会，いわき明星大学キャンパス（福島県いわき市），2014.10.5.
3. 西郡 秀和、小原 拓、目時 弘仁、石黒 真美、水野 聖士、櫻井 香澄、岩間 憲之、村井 ユリ子、杉山 隆、菅原 準一、眞野 成康、栗山 進一、八重樫 伸生：エコチル調査・宮城ユニットセンターにおける妊婦の医薬品使用状況の評価 - 宮城ユニットセンター薬剤詳細調査より - . 第 3 回 DOHaD 研究会学術集会，国立成育医療研究センター（東京都世田谷区），2014.7.25-26.
4. 小原 拓、西郡 秀和、目時 弘仁、眞野 成康、八重樫 伸生、栗山 進一：レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連に関する検討。第 3 回 DOHaD 研究会学術集会，国立成育医療研究センター（東京都世田谷区），2014.7.25-26.
5. 小原 拓、佐藤 倫広、西郡 秀和、目時 弘仁、大久保 孝義、赤沢 学、八重樫 伸生、栗山 進一、眞野 成康：妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連：レセプトデータに基づく検討。第 17 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，かごしま県民交流センター（鹿児島県鹿児島市），2014.7.12-13.
6. 小原 拓：妊娠と薬情報外来の取り組みと展望。日本病院薬剤師会 東北ブロック第 4 回学術大会，仙台国際センター（宮城県仙台市），2014.5.31-6.1.
7. 小原 拓、佐藤 倫広、小野木 弘志、眞野 成康、村井 ユリ子：周産期の葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識。第 16 回日本補完代替医療学会学術集会，金沢勤労者プラザ（石川県金沢市），2013.11.30-12.1.
8. 佐藤 倫広、松本 章裕，原 梓，岩森 紗希，菊谷 昌浩，小原 拓，目時 弘仁，小野木 弘志，高橋 信行，佐藤 博，眞野 成康，今井 潤，大久保 孝義：日本の一般地域住民におけるセルフメディケーションに関する実態調査。第 16 回日本補完代替医療学会学術集会，金沢勤労者プラザ（石川県金沢市），2013.11.30-12.1.
9. 酒井 隆全、小原 拓、竹林 まゆみ、水野 恵司、杉浦 尚子、竹内 一仁、大津 史子、村井 ユリ子：周産期における葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識。第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，名城大学 八事キャンパス（愛知県名古屋市），2013.8.10-11.
10. 村井 ユリ子、猪狩 有紀恵、石黒 真美、佐藤 倫広、小原 拓：インターネット上の「葉酸と妊娠」に関する情報の現状。第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，名城大学 八事キャンパス（愛知県名古屋市），2013.8.10-11.
11. 大原 宏司、小原 拓、佐藤 倫広、眞野 成康、佐藤 博、早坂 正孝、村井 ユリ子：葉酸と出生児の神経管閉鎖障害リスク抑制に関する薬学生の認識。第 16 回日本医薬品情報学会総会・学術大会，名城大学 八事キャンパス（愛知県名古屋市），2013.8.10-11.
12. 小原 拓：妊婦における医薬品使用の現状。日本病院薬剤師会東北ブロック第 2 回学術大会，岩手医科大学 矢巾キャンパス（岩手県紫波郡矢巾町），2012.9.29-30.
13. Taku Obara, Manabu Akazawa, Takayoshi Ohkubo, Mami Ishikuro, Hirohito Metoki, Aiko Shono, Hidekazu Nishigori, Nariyasu Mano, Nobuo Yaegashi, Shinichi Kuriyama : Prescription of Drugs during Pregnancy in Japan. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (Barcelona, Spain), 2012.8.23-26.
14. 小原 拓、石黒 真美、目時 弘仁、西郡 秀和、菊谷 昌浩、大久保 孝義、眞野 成康、八重樫 伸生、栗山 進一：妊婦における薬剤の使用に関する疫学調査。第 48 回 宮城県公衆衛生学会学術総会，エル・パーク仙台（宮城県仙台市），2012.7.12.
15. 小原 拓、石黒 真美、目時 弘仁、西郡 秀和、大久保 孝義、眞野 成康、八重樫 伸生、栗山 進一：レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用状況の把握に関する研究。第 15 回 日本医薬品情報学会 総会・学術大会，近畿大学東大阪本部キャンパス（大阪府東大阪市），2012.7.7-8.
16. 小林 由香、小原 拓、目時 弘仁、眞野 成康、佐藤 博、今井 潤、八重樫 伸生、栗山 進一：妊婦コホートにおける薬剤調査方法の検討。第 15 回 日本医薬品情報学会 総会・学術大会，近畿大学東大阪本部キャンパス（大阪府東大阪市），2012.7.7-8.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小原 拓 ( OBARA, Taku )  
東北大学 東北メディカル  
・メガバンク機構 講師  
研究者番号 : 80612019

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし