

報 告

神経管閉鎖障害の発症要因と予防： 中国現地調査と文献考察

顧 艶紅¹⁾, 張 霆²⁾, 加藤 忠明¹⁾

〔論文要旨〕

二分脊椎などの神経管閉鎖障害について、今後の日本における予防対策等を検討する際の最新の参考資料とするため、発症率の高い中国山西省に赴き、現地調査や文献考察を行った。1980年代に中国での神経管閉鎖障害発症率は南部より北部、都会より農村部の方が高く、男児に比べ女児の発症が多く、また、飲食中の栄養素の欠乏と関連していた。疫学調査研究によれば妊娠可能な年齢の女性に葉酸を補給することで、1990年に神経管閉鎖障害の発症率を中国の南部で40%、北部では85%減少させていた。葉酸代謝に係る遺伝子の塩基置換も葉酸代謝に影響を及ぼし、神経管閉鎖障害の発症の一因になっているが、民族によって発症に対する影響の差がみられる。近年、神経管閉鎖障害の予防は日本でも注目されているが、疫学的なエビデンスが少ないのが現状である。2006年に中国政府は「国家中長期科学と技術の発展企画綱要」を発表し、先天異常の予防と治療を最優先の課題とした。今回、神経管閉鎖障害についての国際的な研究成果を踏まえて、発症率、環境と遺伝要因、葉酸の摂取基準等の視点から、日中の最新データを比較した。

Key words：神経管閉鎖障害，葉酸，危険因子，予防，中国

I. 研究目的

1980年代から中国の医学専門家は北京郊外農村部で二分脊椎などの神経管閉鎖障害によく遭遇することに気づいた。そこで、中国とアメリカの政府を通して、この先天異常に関する共同研究を始めた。中国での神経管閉鎖障害の発症率は南部より北部、都会より農村部の方が高く、男児に比べ女児の発症が多く、またそれは栄養と関連していることを明らかにした¹⁾。さらに、疫学調査研究では妊娠可能な年齢の女性

に葉酸を補給し、1990年に神経管閉鎖障害の発症率を中国の南部で40%、北部では85%減少させた^{1,2)}。この成果は後に世界中に広まり、胎児神経の発生における葉酸の重要性が認識されるようになった^{1~3)}。1992年にアメリカ、英国、1993年に中国、カナダ、オランダ、アイルランド、ノルウェー、南アフリカ、ニュージーランド、1994年にオーストリアが葉酸における神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための勧告を相次いで出した³⁾。2000年12月に日本の旧厚生省が「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のた

A Study on Risk Factors and Its Prevention of Neural Tube Defect :

[2148]

A Survey in a High-risk Area of China and a Review of Literatures

受付 09. 6. 30

Yan-Hong GU, Ting ZHANG, Tadaaki KATO

採用 09.11. 6

1) 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部 (研究職)

2) 中国北京市首都小児科研究所分子免疫学研究部 (研究職)

別刷請求先：顧 艶紅 国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3417-2694

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」という通知を出し、医療関係者や社会に対して呼びかけた³⁾。通知に「1999年に報告された神経管閉鎖障害の発症率が低い中国南部における研究においても、葉酸の摂取が神経管閉鎖障害の発症リスクを低減させるとの調査結果が示されたこと、1999年度の厚生科学研究において、わが国の二分脊椎の発症率が増加傾向にあることが報告されたこと、さらに今後、食生活の多様化により、食物摂取の個人差が大きくなり、葉酸摂取が不十分な者が増加する懸念もあること等からわが国の現状を踏まえた葉酸の摂取による神経管閉鎖障害の発症リスクの可能性について検討する必要性が生じてきた」と書かれており³⁾、この内容は日本の母子健康手帳にも記載された。

神経管閉鎖障害については、欧米や中国を中心とした諸外国により疫学研究が行われた。発症率は、社会経済情勢や人種によって異なる。中国人のほか、ヒスパニック系でも高い発症率を有し、黒人では発症率が低い^{4,5)}。一方、2000年までに日本での発症率は出生1万対6.0、うち二分脊椎は3.2と比較的低いため³⁾、リスク低減のための葉酸の利用について特段の対応は行われてこなかった。しかし、近年は神経管閉鎖障害の予防は日本でも注目され、「厚生労働省策定日本人の食事摂取基準・2005年版」によれば、妊娠可能女性、妊婦の葉酸の食事摂取基準は400 μ g/日、上限1,000 μ g/日であると提唱されている⁶⁾。

近年、葉酸と神経管閉鎖障害の発症機序に関する基礎研究では、葉酸の代謝に係るMethylene Tetrahydrofolate Reductase 酵素(MTHFR)の遺伝子の677番目のCがTへ塩基置換すると熱に対する耐性が低下し、酵素が不安定となり、その結果、活性型である葉酸の産生が減少して、ホモシステインからメチオニンに至る代謝過程が障害され、血中ホモシステイン濃度が高まることが解明された。また、葉酸トランスポーターであるreduced folate carrier (RFC-1)は細胞膜に豊富に発現しているが、RFC-1遺伝子の80番目のAがGへ塩基置換すると、葉酸の細胞内への取り込みが影響され、

危険因子であると報告された^{7,8)}。

目覚ましい経済発展の下に、2006年に中国政府は「国家中長期科学と技術の発展企画綱要」を発表し、先天異常の予防と治療を最優先の課題とした⁹⁾。その一環として、神経管閉鎖障害に関する遺伝と環境の相互作用の国家研究プロジェクトを始めた。そこで、神経管閉鎖障害に関する新しい知見を得るため、さらに今後の日本での予防対策を検討する際の新しい参考資料とするため、今回発症率の高い中国山西省の現地に入り、調査や文献考察を行った。

II. 方 法

1. 平成20年11月に神経管閉鎖障害に関する遺伝と環境の相互作用の国家研究プロジェクトのチームとコンタクトを取り、チーム所在地の北京市首都小児科研究所に赴いた。同チームの専門家によって、1980年代の先行研究から今までの研究成果の紹介を聞き、英語と中国語の論文および資料をいただいた。
2. 同研究チームのメンバーと山西省家族計画委員会の専門家と一緒に山西省W県に入り、県立婦幼保健院で同研究チームの研究協力者の紹介と案内を受けた。
3. 文献検索：中国の先天異常に関する公式なwebsite, PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), 医中誌 Web (<http://login.jamas.or.jp/>), 厚生労働省統計表データベース (<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/index.html>), 日本語の母子健康手帳、および横浜市立大学先天異常モニタリングセンター(<http://www.icbdsrj.jp/>)などのホームページやデータベースを利用した。

III. 結果と考察

1. 発症率

「2007年の人口調査」によると、山西省での1年間の出生数は38.3万人であった。神経管閉鎖障害は中国の山西省で最も多くみられた先天異常であり、2001年に行われた研究では山間地域部の病院のデータで計算された発症率は出生1万対193.6~370.1であった¹⁰⁾。2003年の一般病院のデータでは発症率は出生1万対138.7で

あった¹¹⁾。さらに、北京首都小児科研究所の研究チームは2002年1月1日から2004年12月31日にかけて山西省の山間地域にある2つの県（J県とZ県、46村）に在住の全妊婦を対象とした、病院および自宅での出産状況について調べた結果、生産、死産、人工妊娠中絶した児の神経管閉鎖障害の発症率は出産1万対199.4であった¹²⁾。

日本の0歳児の死因順位別死亡率は、1985年から2006年にかけて、先天異常は出生1万対16.9～9.2であり、乳児死亡原因の第1位であった¹³⁾。日本での神経管閉鎖障害の発症率は、1998年で出産（死産を含む）1万人対6.0、うち二分脊椎は3.2程度とされていた³⁾。日本産婦人科医学会先天異常モニタリングのデータから計算した二分脊椎の発症率は、1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005年と2006年にそれぞれ出生1万対4.0, 4.8, 5.1, 5.5, 6.1, 5.1, 4.7, 4.8であり、これらは日本の総出生児の約10%を対象としていて、地域のモニタリング施設で出生した児を調査し、妊娠22週未満児、明らかに外表奇形のない児を除外しているような調査方法で計算した結果であった¹⁴⁾。従って、日本での神経管閉鎖障害の発症率は決して少ないとは言えない。二分脊椎の発症率は現行の新生児マススクリーニングの対象疾患である先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の発症率に相当している¹⁵⁾。

2. 環境および栄養要因

山西省の面積は15.6万 km²（北海道の約2倍）、山間地域は約80%である。山西省は鉄と石炭の産地として知られ、石炭の多用は、同時に深刻な大気汚染も引き起こしている。山西省は森林と水資源が非常に欠乏している。2002年のデータでは総人口は3,374.6万人、うち5.4%は貧困人口であった。ヨード過剰地域もあれば、ヨード欠乏地域もある¹⁶⁾。ヨード添加食塩が供給されているが、一部の地域がまだヨード添加食塩の供給あるいは利用が不十分である。山西省には地方性フッ素中毒、地方性ヒ素中毒、セレンの欠乏症と思われる克山病とカシン・ベック病等の地方病がある¹⁷⁾。農作物には主に麦、トウモロコシ、アワ、キビ、豆類などの穀物お

よび綿花、タバコの葉などがあり、果物は主にリンゴ、クルミ、ナツメ、ナシ、ブドウなどがある。ブタ、ウシ、羊、などの飼育、および養蚕業、養蜂業も営んでいる¹⁸⁾。

これまでの山西省における研究報告では、神経管閉鎖障害の発症率と石炭の炭坑との距離は無関係であった¹⁹⁾。中学校卒業までの義務教育の未修了、妊娠時の発芽したじゃがいもの食用や高体温、20歳以下、神経管閉鎖障害児の出産歴と4回以上のお産歴のある母親にリスクが有意に高かった^{12, 19, 20)}。偏った飲食習慣による16～45歳の女性の飲食中の新鮮野菜、肉、卵と牛乳の欠乏、栄養素としては飲食中の葉酸、亜鉛、ビタミンAとビタミンB₁₂の欠乏がリスクであった^{12, 19～22)}。さらに、神経管閉鎖障害児の出産経験がある女性の血清中葉酸の濃度も統計上有意に低く、それによって二次的に尿中のメチルマロン酸の濃度が有意に高くなっていた。妊娠21週までの血清中高濃度のホモシステインも危険因子であった^{19, 21, 22)}。日本は神経管閉鎖障害の疫学データが乏しいので、同じアジア人種の中国人での研究成果は日本にとって重要な参考価値がある。

3. 遺伝要因

山西省での研究では upper type の神経管閉鎖障害児を出産した母親群では RFC-1 80G のホモ結合体の頻度は対照群より有意に高く（ $p < 0.005$ ）⁷⁾、イタリア人の研究と類似した結果であった⁸⁾。一方、MTHFR 遺伝子において 677T の頻度が神経管閉鎖障害児を出産した母親群と正常対照群の間に有意差はなかったが、lower type の神経管閉鎖障害児を出産した母親群では正常対照群より有意に低かった⁷⁾。しかし、ポーランド人、ドイツ人、イタリア人とブラジル人において、MTHFR 遺伝子における 677T の頻度が神経管閉鎖障害の発症率と正の相関を示したにもかかわらず、フランス人とスペイン人ではこのような相関がみられなかった。従って、地域環境、飲食あるいは人種の差が神経管閉鎖障害の発症にも係っていることを示唆している^{23～28)}。

若い日本人女性の MTHFR 遺伝子における 677T ホモ接合体の割合は神経管閉鎖障害児

の出産歴のない中国人女性より低く²⁹⁾, lower type の神経管閉鎖障害児の出産歴のある中国人女性より高く、ちょうど両者の中間レベルであり、興味深い結果である。一方、RFC-1遺伝子A80Gの多型の研究では、若い日本人女性において80Gホモ接合体の割合が神経管閉鎖障害児の出産歴のある中国人女性とその対照群より高かった³⁰⁾。

4. 中国の先天異常研究と予防プロジェクト

中国の年間出生数は約1,600万人、そのうち、日本の年間出生数に匹敵する約100万人の新生児が先天異常等を持っていた⁹⁾。発症率の高い先天異常は家庭や社会に経済的に重い負担をもたらす。主な先天異常は先天性心疾患、神経管閉鎖障害とダウン症候群である。いま神経管閉鎖障害による胎児や新生児の死亡による経済損失は年間2億元（約30億円）、先天異常の治療やリハビリに要する費用は約20億元、すべての先天性心疾患の子どもを治療するには、年間120億元が必要とされていた³¹⁾。従って、2006年に中国政府は「国家中長期科学と技術の発展企画綱要」を発表し、先天異常の予防と治療を最優先の課題とした⁹⁾。

現地調査で得た主な結果を以下で紹介する。国家人口・家族計画委員会は2001年から先天異常防止対策を実施し、山西省の4つの県をモデル地区に指定した。W県では年間約20万元かけて、妊娠前の女性に対して、栄養補給や安全な出産に関する教育プログラムを実施している。妊婦に対して、育児法や栄養・保健教育を行うとともに、先天異常の子どもに対する治療を積極的に進めてきた。

W県は山西省の東部に位置し、省庁の所在地である太原市の中心から2年前に整備された高速道路を利用し、車で行った。2つの山を越えて、2時間かかった。W県の県立婦幼保健院の研究協力者である先生の話によると、294の行政村が、面積約2,250m²、海拔1,620mの山間地域に散在している。風が強く、年平均気温が6.3度、無霜期間が短く、124日しかない、水不足かつヨードの欠乏地域である。農村部の交通の便が悪い。石炭、羊肉や農作物は主な収入源であり、県内にも生活の格差がある。農村部で

は一人平均年収は約1,600～1,900元（約2,300円～3,000円）である。30分以上かけて作った粟飯、トウモロコシ、ジャガイモ、カボチャが主な栄養源であり、以前は新鮮な野菜、果物や肉類はめったに食べられず、貴重な収入源であった。W県の約14万人の人口のうち、11.8万人が農業人口である。毎年約1,300人の新生児が生まれ、最近になって外観に先天異常を有する新生児の数は減ったが、超音波などの検査の普及により、依然年間40～50人の先天異常児が見つかり、その80%以上が神経管閉鎖障害であった。さらに約40人の妊婦が死胎のため、人工中絶の治療を受けている。

W県の県立婦幼保健院では主に以下のような予防策を実施している。

i. 一次予防

新婚クラスと妊婦学級を開催し、正しい知識を普及し、葉酸と複合ビタミンBを無料で配布する。また、医療関係者が定期的に山間地域の村を巡回し、健康知識の普及と女性のための健診を行う。葉酸サプリメント、葉酸強化小麦粉やヨード強化食塩の配布を実施している。

2000年に中国栄養学会が成人の摂取基準を400μg DFE / 日、妊婦と授乳婦を含む成人の摂取上限を1,000μg DFE / 日と提唱した (DFE: dietary folate equivalence 食用葉酸当量 (μg) = 食事中の葉酸 (μg) + 1.7 × 葉酸サプリメント (μg))³¹⁾。

日中両国間の摂取基準における差はないが、個人の遺伝子多型によって葉酸補充の量を決める方が良い。

ii. 二次予防

妊婦健診の際に胎児の超音波検査等を行い、無脳症児の場合は、人工中絶を行っている。

iii. 三次予防

出生した先天異常児に対して治療を行っている。

このほか、地域が貧困から脱出するため、中国政府とさまざまな国際的機構から資金と技術の援助を受けている^{33,34)}。また、これまでの山西省での予防経験を活かして、2009年6月に中国衛生部が「中国農村部における無料葉酸配布による神経管閉鎖障害予防プロジェクト」をスタートした。

謝 辞

本研究は平成20年度国立成育医療センター海外研修事業の助成によるものであった。

文 献

- 1) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1485-1490.
- 2) Berry RJ, Li Z. Folic acid alone prevents neural tube defects : evidence from the China study. *Epidemiology* 2002 ; 13 : 114-116.
- 3) 通知「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」厚生労働省 website : http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html (in Japanese).
- 4) Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth—United States, 1983-1990 : a comparison of two surveillance systems. *MMWR CDC Surveill Summ* 1996 ; 45 : 15-26.
- 5) Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggie S, et al. Neural tube defect prevalence in California (1990-1994) : eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test* 1999 ; 3 : 265-272.
- 6) 葉酸. 厚生労働省策定「日本人の食事摂取基準(2005年版)」。東京：第一出版. 2005 : 92-95.
- 7) Shang Y, Zhao H, Niu B, et al. Correlation of polymorphism of MTHFRs and RFC-1 genes with neural tube defects in China. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2008;82:3-7.
- 8) De Marco P, Calevo MG, Moroni A, et al. Reduced folate carrier polymorphism (80A→G) and neural tube defects. *Eur J Hum Genet.* 2003 ; 11 : 245-252.
- 9) 中華人民共和国中央人民政府 website「国家中长期科学和技术的发展企画綱要」: http://www.gov.cn/jrzg/2006-02/09/content_183787.htm (in Chinese).
- 10) Li PZ, Yang HN, Li YZ, et al. Study on the incidence distribution of birth defects and analysis on those suspected teratogenic factors in Lvliang area, Shanxi province, China *J Fami Plan* 2003 ; 88 : 90-94. (in Chinese).
- 11) Li Z, Ren A, Zhang L, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi Province, China. *Birth Defects Res A- Clin Mol Teratol* 2006 ; 76 : 237-240.
- 12) Gu X, Lin L, Zheng X, et al. High prevalence of NTDs in Shanxi Province : a combined epidemiological approach. *Birth Defects Res* 2007 ; 79 : 702-707.
- 13) 厚生労働省人口動態統計 website : <http://www.wdbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>.
- 14) 日本先天異常データベース <http://www.icbdsrj.jp/data.html>.
- 15) Gu YH, Kato T, Harada S, et al. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan : gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid.* 2007 Sep ; 17 (9) : 869-874.
- 16) 郝鴻雁, 趙曾艷. 山西省のヨード欠乏地域における8～10歳児のIQに関する調査. *中国薬物及び臨床* 2008 ; 8 : 642 (in Chinese).
- 17) 山西省地方病予防機構 website : <http://www.sxws.cn/Sanitation/web/Endemic/indexEndem.aspx?UnitID=35765> (in Chinese).
- 18) 山西省人民政府 website : <http://www.shanxigov.cn/structure/zjsx/zjsx.htm> (in Chinese).
- 19) Zhang BY, Zhang T, Lin LM, et al. Correlation between birth defects and dietary nutrition status in a high incidence area of China. *Biomed Environ Sci* 2008 ; 21 : 37-44.
- 20) Li Z, Ren A, Zhang L, et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 ; 20 : 43-53.
- 21) Zhang T, Xin R, Gu X, et al. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2008 ; 12 : 1-7.
- 22) Song YZ, Li BX, Hao H, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism and secondary methylmalonic aciduria in pregnancy

- at high risk district of neural tube defects : a human metabolome study by GC-MS in China. *Clin Biochem* 2008 ; 41 : 616-620.
- 23) Gos M, Sliwerska E, Szpecht-Potocka A. Mutation incidence in folate metabolism genes and regulatory genes in Polish families with neural tube defects. *J Appl Genet.* 2004 ; 45 : 363-368.
 - 24) Richter B, Stegmann K, Roper B, et al. Interaction of folate and homocysteine pathway genotypes evaluated in susceptibility to neural tube defects (NTD) in a German population. *J Hum Genet.* 2001 ; 46 : 105-109.
 - 25) Grandone E, Corrao AM, Colaizzo D, et al. Homocysteine metabolism in families from southern Italy with neural tube defects : role of genetic and nutritional determinants. *Prenat Diagn.* 2006 ; 26 : 1-5.
 - 26) Cunha AL, Hirata MH, Kim CA, et al. Metabolic effects of C677T and A1298C mutations at the MTHFR gene in Brazilian children with neural tube defects. *Clin Chim Acta.* 2002 ; 318 : 139-143.
 - 27) Mornet E, Muller F, Lenoise-Furet A, et al. Screening of the C677T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in French patients with neural tube defects. *Hum Genet.* 1997 ; 100 : 512-514.
 - 28) Gutierrez Revilla JI, Perez Hernandez F, Calvo Martin MT, et al. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in the etiology of neural tube defects in Spanish population. *Med Clin (Barc).* 2003 ; 120 : 441-445.
 - 29) Hiraoka M. Folate intake, serum folate, serum total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2004 Aug ; 50 (4) : 238-245.
 - 30) Hiraoka M, Kato K, Saito Y, et al. Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Apr 16 ; 316 (4) : 1210-1216.
 - 31) 中国における先天異常に関する記事 <http://health.sohu.com/51/40/harticle17394051.shtml> (in Chinese).
 - 32) 中国栄養学会. 「中国居民膳食指南2007」(日本語訳: 中国人住民飲食ガイド2007). チベット: チベット人民出版社. 2008: オンライン版.
 - 33) Website of The Shanxi province leading group office of poverty alleviation and development. <http://www.sxfpb.com.cn/index.asp> (in Chinese).
 - 34) わが国の政府開発援助の実施状況に関する年次報告・草の根無償資金協力 http://www.mofa.go.jp/Mofaj/gaiko/oda/shiryo/hakusyo/nenji99/n9_5_123.html.