

## 研究

# 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

浜松医科大学産婦人科 内田季之

## 要約

- ・ 亜鉛は胎児発育に必要とされており妊娠中は付加して摂取しなければならないが、日本人の妊婦は妊娠前の摂取量と変化なく推奨量には足りていない。
- ・ 母体血清亜鉛濃度は妊娠経過とともに低下する。胎児血と考えられる臍帯血亜鉛濃度は非常に高値となる。
- ・ 妊娠後期での羊水中亜鉛濃度は10 $\mu$ g/dl未満であるが、羊水混濁を認めると上昇する可能性がある。
- ・ 妊婦貧血症例に鉄剤に加えて亜鉛製剤（ポラプレジンク）を投与すると貧血は著明に改善する。鉄剤のみの投与と比較して新生児予後に悪影響はなく、妊娠中の亜鉛投与は安全であると考えられる。

## はじめに

亜鉛、鉄等の微量元素は胎児発育に必須とされている。妊娠中にはその需要が増大することから、摂取量を増やすことが推奨されている。しかし、日本では近年スマートな外見を好む女性が多くなっている。「平成23年国民健康・栄養調査」では20代女性の21.9%がBMI18.5未満のやせであることが報告された<sup>1)</sup>。妊孕世代の「やせ」の比率が増加するに伴い、十分な栄養を摂取されていない可能性がある。OECD Health Data 2009によると日本では低出生体重児の割合が1980年は5.2%であったが、年々増加の一途をたどり2007年には9.7%になった。日本人女性の栄養状況が出生体重の減少の一因であるかもしれない。筆者は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、亜鉛補充が妊婦、胎児に影響をもたらすかを検討した。本稿の臨床研究は

浜松医科大学医学部附属病院倫理委員会の承認（平成22年）を得たものであり、同意の得られた症例のみ研究対象とした。

## 1. 妊婦の亜鉛摂取状況と母体血清亜鉛濃度

### a. 方法

対象は平成22年8月から平成23年8月までの間、浜松医科大学医学部附属病院産婦人科に妊娠初期から妊婦健診を受診している妊婦で妊娠26から30週の妊婦（N=150）とした。多胎妊娠、その後早産となった症例は除外した。コントロールは年齢をマッチした健康な非妊婦（N=31）のボランティアとした。栄養摂取状況は食物摂取頻度調査票（FFQ: Food Frequency Questionnaire）を用いて1日あたりの亜鉛摂取量を推定した。FFQを用いた栄養調査は妊婦群150例の中の30

例とした。非妊婦群の栄養調査は全例を調査した。妊婦群 (N=150), 非妊婦群 (N=31) の BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) を算出し両群のやせの割合を求めた。両群の血液検査を施行し、ヘモグロビン濃度 ( $\text{g}/\text{dl}$ )、血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) を測定した。妊婦群の BMI は妊娠前の時の体重から算出した。

## b. FFQ

Willett が 1980 年に FFQ を開発し、大規模なコホート研究を発表した<sup>2)</sup>。1 週間に摂取する食品の頻度、摂取量を質問票に答えてもらい特定の栄養素の摂取量を推定することができる。おおよそ 30 分で回答することができる簡便な質問票である。我が国においても FFQ の妥当性について検討され、FFQ を用いた疫学調査が報告されている<sup>3,4)</sup>。

## c. 結果

年齢、BMI、やせの割合は非妊婦群 (N=31) と妊婦群 (N=150) では有意差を認めなかった (表 1)。FFQ による亜鉛の摂取量は非妊婦群 (N=31) で  $8.42 \pm 4.80 \text{ mg}/\text{日}$  (平均  $\pm$  標準偏差) であり、妊婦群 (N=30) では  $8.32 \pm 1.90 \text{ mg}/\text{日}$  と両群で有意差を認めなかった (表 2)。

妊娠中期の母体血清亜鉛濃度 (N=150) は  $53.5 \pm 8.27 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、非妊婦群 (N=31) は  $66.6 \pm 10.3 \mu\text{g}/\text{dl}$  で有意に妊婦群は低値 ( $p < 0.05$ ) であった (表 3)。ヘモグロビン濃度は、妊婦群 (N=150) は  $11.8 \pm 1.07 \text{ g}/\text{dl}$ 、非妊婦群 (N=31) は  $13.0 \pm 0.85 \text{ g}/\text{dl}$  であり妊婦は有意に低値 ( $p < 0.05$ ) を示した (表 3)。

## 2. 母体、臍帯、羊水中亜鉛濃度

羊水中や臍帯血において亜鉛がどの程度移行しているかを検討した。母体血中に存在する亜鉛は母体子宮動脈から胎盤へそして臍帯静脈を流れ胎児に取り込まれる。妊娠後期では羊水の多くは胎児尿で構成される。帝王切開分娩時に同意を得て羊水、臍帯血を採取し測定した。

### a. 方法

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 例であった。妊娠 34 から 40 週の症例で前期破水例、多胎症例は除外した。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 5ml 採取した。臍帯静脈血は胎盤娩出時に術野で採取した。

表 1 非妊婦と妊婦の背景

	非妊婦 (N=31)	妊婦 (N=150)	
年齢 (歳)	$32.4 \pm 6.24$	$31.9 \pm 5.40$	N.S.
BMI	$20.6 \pm 2.11$	$21.3 \pm 3.61$	N.S.
やせの割合 (%)	19.4	17.3	N.S.
亜鉛摂取量 (mg/日)	$8.42 \pm 4.80$	$8.32 \pm 1.90$	N.S.

N.S.:not significant

表 2 非妊婦と妊婦の 1 日あたりの亜鉛摂取量

	非妊婦 (N=31)	妊婦 (N=30)	
亜鉛摂取量 (mg/日)	$8.42 \pm 4.80$	$8.32 \pm 1.90$	N.S.

N.S.:not significant

表 3 妊娠中期における母体血清亜鉛濃度 (非妊婦との比較)

	非妊婦 (N=31)	妊婦 (N=150)	
Hb ( $\text{g}/\text{dl}$ )	$13.0 \pm 0.85$	$11.8 \pm 1.07$	$p < 0.05$
亜鉛 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$66.6 \pm 10.3$	$53.5 \pm 8.27$	$p < 0.05$

N.S.:not significant

母体血は手術直前に採取した。

## b. 結果

妊娠後期の母体血清亜鉛濃度は  $49.9 \pm 16.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、臍帯血亜鉛濃度は  $94.7 \pm 19.4 \mu\text{g}/\text{dl}$  であった (表 4)。母体濃度と臍帯血濃度では有意に臍帯血亜鉛濃度は高値となった ( $p < 0.05$ )。

羊水中の亜鉛濃度は羊水混濁を認めた 2 症例 (妊娠 34 週 / 胎児発育不全の症例, 妊娠 37 週 / 骨盤位の症例) 以外の 9 症例は  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  未満であった。妊娠 34 週の症例は羊水混濁が高度で  $141 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、37 週の症例は羊水混濁が中等度で  $14 \mu\text{g}/\text{dl}$  であった。

## 3. 妊娠中期の貧血妊婦に対し亜鉛補充の有用性と周産期予後

妊娠中期に貧血をきたした妊婦に対し鉄剤に亜鉛を添加することが母体の貧血の改善度ならびに児の発育, 新生児予後に影響を及ぼすか検討した。

## a. 方法

平成 22 年 11 月 15 日から 24 年 12 月 5 日まで分娩となった妊婦で妊娠中期貧血 (ヘモグロビン  $10.0 \text{g}/\text{dl}$  未満) に対し, 同意を得て無作為に鉄剤 ( $100 \text{mg}/\text{日}$ , 4 週間以上) + 亜鉛添加胃潰瘍治療剤 (ポラプレジンク  $34 \text{mg}/\text{日}$ , 4 週間以上) によって治療を行った群 ( $N = 31$ ) と鉄剤 ( $100 \text{mg}/\text{日}$ , 4 週間以上) と亜鉛非添加胃潰瘍治療剤投与を行った群 ( $N = 54$ ) に分け, 妊娠後期 (35~37 週) での血液検査結果からヘモグロビン上昇率, ヘマ

トクリット上昇率について検討した。36 週未満の早産, 双胎は対象から除外した。妊娠中期とは妊娠 26 週から 30 週までとし, 対象の BMI は妊娠中期に血液検査をして貧血と診断した際の体重から算出した。ヘモグロビン (ヘマトクリット) 上昇率 (%) は (妊娠後期 - 妊娠中期) / 妊娠中期  $\times 100$  とした。

妊娠後期に同意を得られた亜鉛 + 鉄群 ( $N = 11$ ), 鉄群 ( $N = 24$ ) で血清亜鉛濃度, 血清フェリチン値, 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 分値, 5 分値), 急遂分娩率 (吸引分娩, 鉗子分娩, 帝王切開を行った症例の率), 新生児入院率を評価した。出生時体重は分娩時週数に影響するため (出生時妊娠週数が早ければ基本的に小さい児となりやすい) Z スコア (出生時体重 - 日本人出生時妊娠週数の平均体重を標準偏差で割った数値) で評価した。

## b. 結果

亜鉛 + 鉄群 ( $N = 31$ ) と鉄群 ( $N = 54$ ) の背景として年齢, BMI, 分娩時妊娠週数は表 5 に示した。年齢, BMI, 分娩時妊娠週数はいずれも両群で有意差を認めなかった。ヘモグロビン上昇率 (%) は亜鉛 + 鉄群 ( $N = 31$ ) で  $21.7 \pm 14.8$  (平均  $\pm$  標準偏差) % に対し鉄群 ( $N = 54$ ) で  $13.5 \pm 16.2$  % であり, 有意に亜鉛 + 鉄群で上昇していた。ヘマトクリット上昇率 (%) は亜鉛 + 鉄群で  $18.8 \pm 11.8$  %, 鉄群で  $11.2 \pm 12.9$  % であり有意に亜鉛 + 鉄群で上昇していた。

亜鉛 + 鉄群 ( $N = 11$ ), 鉄群 ( $N = 24$ ) のそれ

表 4 妊娠後期の血清亜鉛濃度と臍帯血亜鉛濃度

	後期母体血	臍帯血	
亜鉛 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$49.9 \pm 16.1$	$94.7 \pm 19.4$	$p < 0.05$

表 5 亜鉛 + 鉄群と鉄群の背景

	亜鉛 + 鉄 ( $N = 31$ )	鉄 ( $N = 54$ )	p
年齢 (歳)	$31.9 \pm 5.17$	$33.0 \pm 5.30$	N.S.
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$21.4 \pm 3.71$	$20.4 \pm 2.3$	N.S.
在胎週数 (週)	$38.6 \pm 1.28$	$38.5 \pm 1.48$	N.S.

N.S.: not significant

表6 亜鉛+鉄群における血清亜鉛濃度, 血清鉄濃度, 血清フェリチン濃度 (妊娠中期と後期の比較)

	妊娠中期 (N=11)	妊娠後期 (N=11)	p
血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	53.6 $\pm$ 6.31	57.0 $\pm$ 8.65	N.S.
血清鉄 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	35.7 $\pm$ 17.1	112 $\pm$ 96.8	<0.05
血清フェリチン濃度 (ng/ml)	3.59 $\pm$ 1.23	13.2 $\pm$ 6.48	<0.001

N.S.:not significant

表7 鉄群における血清亜鉛濃度, 血清鉄濃度, 血清フェリチン濃度 (妊娠中期と後期の比較)

	妊娠中期 (N=24)	妊娠後期 (N=24)	p
血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	50.5 $\pm$ 6.92	51.0 $\pm$ 10.7	N.S.
血清鉄 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	43.2 $\pm$ 41.6	107 $\pm$ 73.2	<0.001
血清フェリチン濃度 (ng/ml)	4.77 $\pm$ 2.87	16.3 $\pm$ 16.9	<0.01

N.S.:not significant

表8 新生児の大きさと胎盤重量 (亜鉛+鉄群, 鉄群)

	亜鉛+鉄	鉄	p
体重 (g)	3,038 $\pm$ 335.1	2,973 $\pm$ 423.2	N.S.
体重Zスコア	0.261 $\pm$ 0.977	0.122 $\pm$ 1.07	N.S.
身長 (cm)	50.0 $\pm$ 1.51	49.5 $\pm$ 2.36	N.S.
頭囲 (cm)	33.4 $\pm$ 1.38	33.5 $\pm$ 1.61	N.S.
胸囲 (cm)	32.0 $\pm$ 1.31	32.0 $\pm$ 1.92	N.S.
胎盤重量 (g)	596 $\pm$ 90.7	587 $\pm$ 99.7	N.S.

N.S.:not significant

表9 新生児予後 (亜鉛+鉄群, 鉄群)

	亜鉛+鉄 (N=31)	鉄 (N=54)	p
Apgar Score (1分)	8.13 $\pm$ 1.67	8.57 $\pm$ 0.74	N.S.
Apgar Score (5分)	8.84 $\pm$ 1.59	8.80 $\pm$ 1.50	N.S.
急遂分娩率 (%)	16.1 (5/31)	13.0 (7/54)	N.S.
新生児入院率 (%)	22.6 (7/31)	22.2 (12/54)	N.S.

N.S.:not significant

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, 両群とも血清亜鉛濃度は妊娠後期と妊娠中期を比較し有意差は得られなかった (表6, 表7).

出生時体重, Zスコア, 身長, 頭囲, 胸囲, 胎盤重量を表8に示した. 全ての項目で両群間に有意差を認めなかった. Apgarスコアは亜鉛+鉄群 (N=31) で1分値, 5分値がそれぞれ8.13  $\pm$  1.67, 8.84  $\pm$  1.59, 鉄群 (N=54) でそれぞれ8.57

± 0.74, 8.80 ± 1.50 であり 1 分値, 5 分値ともに両群間で有意差はみられなかった (表 9)。急遂分娩率, 新生児入院率は亜鉛 + 鉄群 (N=31) でそれぞれ 16.1%, 22.6%, 鉄群 (N=54) でそれぞれ 13.0%, 22.2% であり, 両群間で有意差を認めなかった (表 9)。

#### 4. 考察

2010 年「日本人の食事摂取基準」では妊娠可能な年齢の女性では 7~8mg/日を摂取すべきで妊婦になればその量に付加して 2mg, 授乳婦では 3mg を摂取するように推奨されている<sup>5)</sup>。平成 18 年の国民健康・栄養調査によると 20 代女性で 1 日あたりの亜鉛摂取量は 7.5mg, 30 代で 7.4mg と報告された<sup>6)</sup>。平成 17 年の国民健康・栄養調査では妊婦の亜鉛摂取量が報告され 75% タイルが 8.0mg/日, 90% タイルが 9.7mg/日であった<sup>7)</sup>。妊婦が 1 日あたりに 10mg の亜鉛を摂取することが望まれるのならば 90% の妊婦が亜鉛不足であることになる。筆者の施設に通院する妊婦は, 非妊時と比較して亜鉛摂取量は付加されていない結果であった。浜松医科大学の久保田は, 実際には妊婦が必要としているエネルギーの約 70~80% 程度しか摂取していないことを報告した<sup>8)</sup>。母親教室などを利用し, 妊婦に適切な栄養摂取と亜鉛を含む微量元素の必要性を説明している。

妊娠中期の血清亜鉛濃度はヘモグロビン濃度で補正しても非妊婦と比較し有意に低値を示した。Aydemir らが妊娠経過とともに血清亜鉛濃度が低下していくことを報告したが<sup>9)</sup>, 本研究の妊娠中期の平均値は 53.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  であり低値と考えられる。

妊娠後期には血清亜鉛濃度は平均 49.9  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と低下するのだが, 臍帯血濃度は母体血の約 2 倍の数値である 94.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$  となった。新生児のヘモグロビン濃度も高いのだがヘモグロビン値で補正しても明らかに臍帯血は高値である。母体と臍帯の間には胎盤が存在する。胎児発育に必要な亜鉛は母体が低値となる分が胎児に胎盤を通じて能動的

に流れているのではないかと考えている。胎盤による制御が働いているかは知られていない。破水, 陣痛のない予定帝王切開の症例では羊水中亜鉛濃度は低値であった。羊水混濁のある症例では著しく亜鉛値が上昇していた。羊水混濁は胎便の混入によっておこることが多い。胎児も便中に亜鉛を排泄することから羊水混濁症例は亜鉛が高値になることが考えられる。羊水混濁症例は胎児機能不全, 胎便吸引症候群を引き起こす可能性がある。胎便吸引症候群はフリーラジカル産生から呼吸障害を呈する。筆者は亜鉛イオンが好中球からのフリーラジカル産生を抑制することを報告した<sup>10)</sup>。羊水はラジカルスカベンジャーを含んでおり, 亜鉛はその 1 つであると思われる。

妊娠中は妊娠経過とともに循環血漿量の増加と比し循環赤血球量の増加が少ないため水血症の状態となる<sup>11)</sup>。そのためヘモグロビン濃度は妊娠経過とともに低下する。妊娠中は鉄欠乏性貧血となるのだが, 鉄の補充だけでは改善度が乏しいことがある。Nishiyama らが貧血妊婦に対し鉄と亜鉛の補充は鉄のみの補充に比較し貧血を有意に改善させることを報告した<sup>12)</sup>。本研究の無作為比較試験でも亜鉛の補充は貧血の著明な改善を示し, 母体への副作用は勿論, 新生児予後にも亜鉛補充が少なくとも悪影響を与えることはなかった。血清鉄値, 血清フェリチン値は鉄の投与によって有意に上昇するのだが, 血清亜鉛値は亜鉛投与によっても有意に上昇することはなかった。亜鉛投与期間について血清亜鉛値が指標にならないことが問題である。著明に貧血を示した妊婦は栄養摂取状況が悪く亜鉛摂取も良好とは言えないのではないかと考え, 貧血妊婦に亜鉛を補充することがより胎児発育に影響を受けるであろうという仮説を立て亜鉛補充の対象を貧血妊婦とした。出生時体重, Z スコアは亜鉛補充により大きくなる傾向は示した。貧血の程度を変更, 亜鉛の補充期間を変更する, 妊娠中期の亜鉛値が 45  $\mu\text{g}/\text{dl}$  未満の症例を対象とするなど解析方法によって亜鉛補充が胎児発育を有意に促進する結果となるかもしれない。今後, 検討する予定である。

妊娠中の血清銅値は高値に保たれることがわ



かっている<sup>13)</sup>。Wilson病は銅の代謝異常であるがその治療薬として亜鉛製剤が用いられている。亜鉛を補充すると銅値は低下する。本研究の妊娠中の亜鉛補充は、妊婦の銅値が非妊時と比較し高値であるため銅欠乏状態とさせることがないと考えられる。鉄と亜鉛の補充はそれぞれの造血作用を促進し、かつ銅欠乏による貧血を引き起こさないことが著明な貧血の改善をもたらしているのであろう。妊娠中の母体血清銅値と臍帯血亜鉛銅値の関係、亜鉛との関係も検討する必要がある。胎盤が亜鉛を胎児へ引き込むのに対し、銅をどのよう

にしているのかもまた今後解明されるのが待たれる。

臍帯血亜鉛濃度は母体血濃度と比較し高値となった。胎児に亜鉛が必要とされているためであろうと思われる。鉄のみの補充では臍帯血亜鉛濃度がそれほど高値ではない症例(例:57 $\mu$ g/dl)もみられた。亜鉛補充を行っても出生時の新生児予後に影響を与えなかったが、臍帯血亜鉛濃度の低い症例についてその後の発達まで含めた長期予後を検討することを考えている。

#### ◆文 献

- 1) 厚生労働省：平成23年国民健康・栄養調査報告：東京, 2011
- 2) Willett WC : Nutritional epidemiology : Oxford University Press: New York, 1998
- 3) Tsubono Y, et al : A data-based approach for designing a semiquantitative food frequency questionnaire for a population-based prospective study in Japan. *J Epidemiol* 6:45-53, 1996
- 4) 高橋啓子, 吉村幸雄, 開元多恵ほか：栄養素および食品群別摂取量調査のための食品群をベースとした食物摂取頻度調査票の作成および妥当性. *栄養学雑誌* 59:221-232, 2001
- 5) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2010年版）策定検討会報告書: 東京, 2010
- 6) 厚生労働省：平成17年国民健康・栄養調査報告: 東京, 2007
- 7) 厚生労働省：平成18年国民健康・栄養調査報告: 東京, 2009
- 8) 久保田君枝：妊婦の栄養調査からみた妊婦栄養の実情.*臨床栄養* 119:169-173, 2011
- 9) Aydemir, et al : Plasma zinc levels during pregnancy and its relationship to maternal and neonatal characteristics: a longitudinal study. *Biol Trace Elem Res* 91:193-202, 2003
- 10) Uchida T, et al : Zinc and magnesium ions synergistically inhibit superoxide generation by cultured human neutrophils—a promising candidate formulation for amnioinfusion fluid. *J Reprod Immunol* 85:209-213, 2010
- 11) Whittaker PG, et al : Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet gynecol* 88:33-39, 1996
- 12) Nishiyama S, et al : Zinc and IGF-I concentrations in pregnant women with anemia before and after supplementation with iron and/or zinc. *J Am Coll Nutr* 18:261-267, 1999
- 13) 成瀬勝彦ほか：母体 妊娠中の栄養と食事 妊娠中の栄養素の代謝とその付加量 微量元素. *周産期医学* 42:313-316, 2012