

調査・研究報告書

妊婦・授乳婦・妊娠可能な女性における 一般用医薬品・サプリメント摂取に関する研究

東北大学大学院薬学研究科医療薬学教育研究センター 村井 ユリ子
(〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 TEL:022-795-6795)

要旨

1、調査・研究目的

葉酸は妊娠初期に胎児の神経管形成において重要な栄養素であり、妊娠前から充分量摂取することで、児の神経管閉鎖障害リスクを低下させることが明らかにされている¹。本邦においては、平成12年12月の厚生省通知「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」²において、妊娠前および妊娠中に付加的に400 μ g/日の葉酸を摂取することが推奨されている。特に、効率的な摂取が可能であるなどの理由からサプリメントによる葉酸摂取が推奨されている。しかしながら、我々が過去に行なった産科専門病院へ通院中の妊婦を対象とした調査では、妊娠前から葉酸サプリメントを摂取していた妊婦は6%と低率であり、妊娠中も41%と半数未満であったことが明らかにされている³。また、国立成育医療研究センターの「妊娠とお薬相談窓口」に相談を申し込んだ妊婦を対象とした調査においても、妊娠前の葉酸サプリメント摂取の割合は8%と低値であった⁴。このように、妊婦・妊娠可能な女性における葉酸サプリメント摂取が不十分な理由の1つに、薬剤師をはじめとする医療従事者による妊婦・妊娠可能な女性の葉酸摂取の必要性に関する適切な情報提供の不足が指摘されている⁵⁻⁹。

本調査の目的は、調査1において妊婦の妊娠初期における葉酸不足の現状を明らかにすると同時に、調査2において周産期における葉酸摂取に関する薬剤師の認識を把握し、薬剤師が国民の適切な葉酸摂取に寄与するため方策を検討することである。

2、調査・研究方法

2-1、調査1

2-1-1、対象者

調査1の対象者は、宮城県岩沼市にあるスズキ記念病院で行っているBOSHI研究⁸

(**B**abies and their Parents Longitudinal **O**bservation in **S**uzuki Memorial **H**ospital on **I**ntrauterine Period study) 参加妊婦のうち、妊娠初期の血液検体が保存されている妊婦である。BOSHI 研究は、母子健康手帳や家庭自己測定血圧に基づき、三世代（祖父母・父母・児）にわたる血圧・環境・遺伝要因連関と生活習慣病発症に関する縦断的な検討を目的とした研究であり、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及びスズキ記念病院により承認されたプロトコールに基づき、対象妊婦の研究参加に関しては、個別に十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施している。

2-1-2、調査項目

BOSHI 研究においては、妊娠初期・後期に採血を実施し、十分量採血することができた場合に限り、凍結保存しており、本調査においては、保存検体を用いて対象者の妊娠初期の血中葉酸濃度を測定することとした。本研究では、妊娠と診断後の初回採血結果を妊娠前期血液検査と定義した。その他、妊婦健診時の各種診療情報を診療録に基づいて調査しデータベース化した。

2-1-3、解析

まず、妊娠初期の血中葉酸濃度の分布を明らかにし、更に、妊娠初期の血中葉酸濃度に基づいて、対象者を均等3分割し、妊婦の妊娠時の基礎特性、妊娠中の家庭血圧、出生児の基礎特性を比較した。頻度の検定には χ^2 検定または Fisher の正確検定、連続変数の検定には分散分析を適宜使用した。家庭血圧値の評価には、妊娠週数と家庭血圧測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 body mass index (BMI) を固定要因、対象者をランダム要因とした線形混合モデルを用いた。それぞれの解析において交絡因子として必要な項目を適宜補正に加えた。数量値は平均値±標準偏差で表し、統計学的有意水準は5%未満とした。すべての統計解析には SAS version 9.2 (Cary, NC, USA) を用いた。

2-2、調査2

2-2-1、対象者

調査2の対象者は、平成22年12月に仙台市薬剤師会が主催する2回の学術研修会に参加した薬剤師である。調査は、学術研修会開始前に自記式調査票を配布し、研修会終了後に回収する形で行った。2回の講演会で、延べ269枚(平成22年12月6日169枚、12月14日100枚)の調査票を配布した。重複配布のないよう、12月6日の配布時には、以前本調査へ回答していないことを確認した上で調査票を配布した。最終的に、合計169名から調査票を回収した(回収率: 62.8%)。そのうち、年齢・性別・葉酸の有用性の認識に関して回答のなかった3名を除外した、166名(61.7%)が解析対象である。

2-2-2、調査項目

質問票においては、年齢、性別、勤務先におけるサプリメント・一般用薬（over-the-counter drug; 以下 OTC と略）・健康食品の取り扱い、妊婦への服薬指導頻度、妊婦の葉酸摂取が出生児の神経管閉鎖障害リスクを減少させるという事実の認識、認識している場合の情報源、葉酸摂取の最適時期、妊婦・授乳婦における葉酸摂取の推奨量、葉酸を多く含むもの、妊娠適齢期の女性に対する葉酸摂取の推奨、について調査した。

2-2-3、解析

妊婦の葉酸摂取が出生児の神経管閉鎖障害リスクを減少させるという事実の認識の有無による、対象者の特性を、 χ^2 検定、Fisher の正確検定、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。葉酸摂取の最適時期や摂取推奨量の知識を、年齢・性別・出産経験の有無で層別し、 χ^2 検定・Fisher の正確検定で検討した。なお、すべての統計解析には SAS version 9.2 (Cary, NC, USA) を用いた。

3、調査・研究成果

3-1、調査1

妊娠初期の血中葉酸濃度が得られた妊婦 253 名および妊娠初期の血中葉酸濃度別の妊娠時基礎特性を表 1 に示す。研究登録時の妊婦の平均年齢は 31.3 \pm 4.9 歳、BMI は 22.2 \pm 4.1kg/m²、経産婦は 39.3%であった。妊娠初期の血中葉酸濃度別の 3 群間で、妊婦の妊娠時の基礎特性に有意な差は認められなかった。

妊娠初期の血中葉酸濃度の分布を図 1 に示す。妊娠初期に必要なとされている血中葉酸濃度である 13 μ g/dl 以上の値を示した妊婦の割合は 5.5%であった。

妊娠初期の血中葉酸濃度別の妊娠中の家庭血圧推移を図 2 に示す。妊娠初期の血中葉酸濃度別で妊娠中の家庭血圧推移に有意な差は認められなかった。

出生児に関する情報が得られた出生児 237 名および妊娠初期の血中葉酸濃度別の出生児の基礎特性を表 2 に示す。出生児 237 名の平均体重は 3001.9 \pm 482.9g、身長は 50.2 \pm 2.6cm であった。妊娠初期の血中葉酸濃度別の 3 群間で、出生児の基礎特性に有意な差は認められなかった。更に、出生児の一ヶ月健診の情報が得られた 181 名の健診時血圧等を表 3 に示す。

3-2、調査2

解析対象者の年齢、性別、出産歴、妊婦に対する服薬指導の頻度、勤務先におけるサプリメント・OTC・健康食品の取り扱い状況、葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果に関する認識状況を表 4 に示す。回答者 167 名中 104 名 (62.7%) が葉酸が神経管閉鎖障害リスクを低下させる効果を有していることを認識していた。多変量ロジスティック回

婦分析の結果、30歳代、女性で、葉酸が神経管閉鎖障害リスクを低下させる効果を有していることを認識していることが明らかとなり、出産歴の有無や妊婦に対する服薬指導の頻度、勤務先におけるサプリメント・OTC・健康食品の取り扱いの有無とは明らかな関連は認められなかった（表5）。一方、層別分析によると、若い女性でのみ出産歴があるほど認識が高い傾向が認められた（図3）。

葉酸摂取が出生児の神経管閉鎖障害リスクを低下させるのに有効であることを認識していた対象者104名において、その情報源は、一般雑誌（45名：27%）、テレビ（27名：16%）、インターネット（25名：15%）、学術講演会（18名：11%）、の順に多く、その他（大学の授業など）は21名（13%）であった（図4）。

葉酸摂取の最適時期（妊娠前から）、妊婦の葉酸摂取推奨量（440 μ /日）に近い値（400 μ /日）、授乳婦の葉酸摂取推奨量（340 μ /日）に近い値（300 μ /日）について、適切に認識している割合は、それぞれ、59名（35.5%）、34名（20.5%）、26名（15.7%）であった（図5、図6）。また、葉酸を多く含むものとして、マルチビタミンサプリメント、ほうれん草などの緑黄色野菜、レバーを選択した割合は、それぞれ、66名（39.8%）、93名（56.0%）、36名（21.7%）であった（図7）。

更に、妊娠適齢期の女性に対して葉酸摂取を推奨している割合は33名（19.9%）であった（図8）。葉酸摂取に関して適切に認識している割合および妊娠適齢期の女性に対して葉酸摂取を推奨している割合は、葉酸摂取が出生児の神経管閉鎖障害リスクを低下させるのに有効であることを認識している者で高かった（表6）。

4、考察

調査1および調査2の結果、妊婦における妊娠以前からの葉酸摂取は不十分な可能性があること、および葉酸が出生児の神経管閉鎖障害リスクを低下させる効果を有することを認識している薬剤師の割合は全体の約60%であり、葉酸摂取時期などの適切な葉酸摂取に関する知識を有している割合はさらに少ないことが明らかにされた。

豪州においては、国策として、神経管閉鎖障害を減らすべく、医療関係者のみならず国民全体に対して、葉酸が神経管閉鎖障害リスクの低下効果を有するとの認識を様々な取り組みを通して普及させると同時に、食品に葉酸を添加することを積極的に推奨してきた^{9,10}。その結果、医療従事者の認識は向上し、妊婦における葉酸摂取率も増加し、神経管閉鎖障害の発生率が低下したことが明らかとなっている^{11,12}。豪州以外の諸外国においても、同様の取り組みが行なわれており、その結果、世界的に神経管閉鎖障害の発生率は低下傾向を示している^{1,12,13}。一方、BOSHI研究対象者の妊娠初期の血中葉酸濃度を測定した調査1においては、妊娠初期に必要とされている血中葉酸濃度である13 μ g/dl以上の値を示した妊婦の割合はわずか5.5%であった。また、妊婦の葉酸摂取状

況に関する過去の調査においても妊娠初期からの葉酸摂取量の不足が報告されている^{3,4,14}。さらに、日本における神経管閉鎖障害の発生率は年々上昇傾向を示しており¹²、本邦においても社会全体に妊娠以前からの葉酸摂取の重要性に関する認識を普及させることは急務である。

これまでに、Kondoらは、日本人の様々な対象者において、葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果の認識状況を経時的に調査・報告している^{7-9,15}。その中で、薬剤師における葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果の認識率は、2002年の調査（対象：愛知県薬剤師会会員188名、回収率：47%、対象者の年齢分布、20-30歳代：26%、40-50歳代：52%、60歳以上：22%）で40%、2007年の調査（対象：日本病院薬剤師会会員217名、回収率：54%、対象者の年齢分布、20-30歳代50%、40-50歳代：47%、60歳以上：3%）で54%であった^{7-9,15}。本調査2においては、葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果の認識率は、62.7%であり、薬剤師における認識状況は少しずつ向上している可能性が考えられる。しかしながら、調査2において、妊娠可能期の女性に対して葉酸摂取を推奨する薬剤師の割合は全体の19.9%であり、葉酸の重要性を認識している薬剤師であっても26.0%と非常に少なく、その状況はKondoらの調査においても同様（21%）であった⁵。

調査2においては、30歳代、女性の薬剤師で、葉酸が神経管閉鎖障害リスクの低下効果を有することを認識している割合が高く、40歳未満の女性薬剤師でのみ出産歴があるほどその認識が高い傾向が認められた。一方、40歳以上の薬剤師では妊娠歴に関わらず、その認識率は低値であった。この理由として、厚生労働省が葉酸の適切な摂取を積極的に推奨し、多くの母子手帳に、積極的な葉酸摂取に関する記載が追加され始めた時期が10年前の2000年であり、妊娠歴があっても、妊娠時に受けた指導が年代によって大きく異なる可能性ある。実際に、Kondoらが妊婦を対象に行った調査によると、葉酸が神経管閉鎖障害リスクの低下効果を有することを認識している割合は、2002年（15.3%）から2007年（39.4%）にかけて大幅に上昇していた⁷。したがって、本調査結果は、葉酸摂取の重要性が浸透する時間を考慮すると妥当であるかもしれない。このように、厚生労働省が葉酸摂取を推奨する前後で、薬学教育および妊婦への指導が異なっていた可能性が予想され、薬剤師の認識にも影響を与えていた可能性がある。

これまでに、葉酸の神経管閉鎖障害リスク低下効果の認識と妊娠歴等の対象者の特性を検討した報告はほとんど存在しない中で、本調査においては、妊娠歴の有無や妊娠時の時代背景が、葉酸の重要性の認識と関連している可能性が示唆された。しかしながら、調査2において、妊娠適齢期の若い女性薬剤師であってもその認識が不十分であることが明らかとなった。更に、葉酸の適切な摂取に関する知識（葉酸摂取を開始すべき時期、妊婦・授乳婦における1日摂取推奨量、葉酸を多く含むもの）は、葉酸の重要性を認識

している薬剤師であっても不十分であることが明らかとなった。

調査2の対象薬剤師における葉酸の重要性に関する情報の源としては、雑誌、テレビ、インターネット、講演会、その他には学生時代の授業が比較的多くあげられた。したがって、薬剤師会を通して、薬剤師に情報伝達する最適なツールとしては、積極的に葉酸の重要性に関するテーマを会報や研修会で取り上げることが有効であるかもしれない。また、薬学教育においては、授業において葉酸の重要性を強調することが重要である。このように、薬剤師への生涯教育および薬学生に対する教育の徹底が必要である。また、海外の報告ではあるが、葉酸摂取が不十分な妊婦の多くが、非計画的な妊娠であったことが報告されている¹⁶。したがって、妊婦における葉酸摂取の重要性の認識以前に、妊娠に関するあらゆる情報を妊娠適齢期の若い女性全体に提供する必要があるかもしれない。そのためには、妊娠適齢期の若い女性の情報収集ルートを明らかにし、妊娠または妊婦における葉酸摂取の重要性に関する情報を妊娠適齢期の若い女性へ効率的に提供する方法の検討が必要であると考えられる。

本調査にはいくつかの限界が存在する。調査1においては、妊娠初期の血中葉酸濃度が多くの場合不十分である状況は明らかとなったものの、BOSHI 研究対象妊婦の葉酸の情報が、妊娠初期の血中葉酸濃度のみに限られており、妊娠判明後の葉酸サプリメント摂取の影響については評価することができなかった。したがって、今後、葉酸サプリメントが妊娠経過および出生児に与える影響を明らかにするために、妊娠判明後の葉酸サプリメントの摂取状況を調査する必要がある。調査2の対象者は全て、仙台市薬剤師会主催の学術講演会に自発的に参加した薬剤師であるため、平均的な薬剤師よりもあらゆる面において認識が高い可能性が考えられる。したがって、一般的な薬剤師においては、さらに認識が低い可能性が考えられる。また、葉酸が神経管閉鎖障害リスクの低下効果を有することの認識状況と、妊婦さんへの服薬指導頻度や勤務先におけるサプリメント・OTC・健康食品等の取り扱い状況との間に明確な関連は認められなかった。それぞれ傾向は認められたものの、検出力の不足によって同定されなかった可能性は否定できない。したがって、今後大規模な調査が必要であろう。更に、近年、葉酸摂取に伴う各種リスクが報告され始めており、葉酸の良い面だけでなく、負の面についても同時に継続して調査し、その情報の共有に努める必要があると考えられる^{17,18}。

5、まとめ

本調査の結果、妊婦における妊娠以前からの葉酸摂取は不十分な場合が多く認められ、薬剤師が国民の適切な葉酸摂取に寄与するためには、まずは、薬学生への教育と同時に、薬剤師への生涯教育の中で、葉酸摂取の重要性について積極的に情報提供していき、薬

剤師全体の認識を向上させる必要があると考えられた。

6、調査・研究発表（口頭又は誌上発表）

- 原梓、小原拓、目時弘仁、大久保孝義、川口麻衣子、佐藤友里恵、佐々木彩乃、星川美奈子、石倉一樹、佐藤倫広、村井ユリ子、眞野成康、岩崎雅弘、八木橋香津代、森滋、八重樫伸生、鈴木雅洲、今井潤. 妊娠前後における女性のサプリメント摂取: BOSHI 研究. 医薬品相互作用研究. 印刷中.
- 小原拓、村井ユリ子. 平成 22 年 12 月仙台市薬剤師会葉酸調査結果報告（概要）、エルパーク仙台、仙台市薬剤師会学術研修会、平成 23 年 2 月 23 日.
- 小原拓、村井ユリ子. 葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識調査の結果概要報告. 仙台市薬剤師会会報『せんやく』. 印刷中.
- 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. 葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識. 薬学雑誌へ投稿中.
- 小原拓、村井ユリ子. 平成 22 年 12 月仙台市薬剤師会葉酸調査結果報告. エルパーク仙台、仙台市薬剤師会学術研修会、平成 23 年 3 月 29 日（東北関東大震災のため、平成 24 年度へ延期）.
- 村井ユリ子、小原拓、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. 葉酸摂取の重要性に関する薬剤師の認識. 第 14 回日本医薬品情報学会総会・学術大会で発表予定.

7、引用文献

1. De Wals P., Tairou F., Van Allen MI., Uh SH., Lowry RB., Sibbald B., Evans JA., Van den Hof MC., Zimmer P., Crowley M., Fernandez B., Lee NS., Niyonsenga T., *N. Engl. J. Med.*, **357**, 135-142 (2007).
2. The Ministry of Health and Welfare of Japan. “Information on promoting intake of folic acid in order to reduce children afflicted with neural tube defects among young women who are capable of becoming pregnant. A Report of the Ministry of Health and Welfare, Tokyo December 28, 2000.”: <http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html>, cited 28 March, 2011
3. Hara A., Obara T., Metoki H., Ohkubo T., Kawaguchi M., Sato Y., Sasaki A., Hoshikawa M., Ishikura K., Satoh M., Murai Y., Nariyasu M., Iwasaki M., Yagihashi K., Mori S., Yaegashi N., Suzuki M., Imai Y., *J. Drug Interact. Res.*, In press.
4. Ishii M., Nakajima K., Kushida K., Murashima A., Yamagishi K., Watanabe N., Arata N., Ito N., Watanabe O., Irie S., Kitagawa M., *Jpn. J. Drug Inform.*, **11**, 107-114 (2009).
5. Kondo A., Okai I., *J. Pract. Pharmacy*, **54**, 111-116 (2003).
6. Kondo A., Yamada T., Ninomiya K., Shibata K., Wakita K., Takemura M., Matsuzawa K., Narita O., Aseki N., *J. Pract. Pharmacy*, **59**, 152-156 (2008).
7. Kondo A., Yamamoto S., Inoue H., Watanabe J., Tada K., Yoshimoto N., *Congenit. Anom.*, **49**, 97-101 (2009).
8. Metoki H., Ohkubo T., Watanabe Y., Nishimura M., Sato Y., Kawaguchi M., Hara A., Hirose T., Obara T., Asayama K., Kikuya M., Yagihashi K., Matsubara Y., Okamura K., Mori S., Suzuki M., Imai Y. BOSHI Study Group., *J. Hypertens.* **26**, 2406-2413 (2008).
9. Bower C., D'Antoine H., Stanley FJ., *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.*, **85**, 269-273 (2009).
10. Australia New Zealand Authority. “Evaluating the Folate – Neural Tube Defect Health Claim Pilot. Process Evaluation of the Management Framework. Outcome Evaluation. Australia New Zealand Food Authority; 2000.”: <<http://www.foodstandards.gov.au/scienceandeducation/publications/evaluatingthefolateneuraltubedefecthealthclaimpilot/evaluatingthefolaten1039.cfm>>, cited 28 March, 2011
11. Bower C., Blum L., O'Daly K., Higgins C., Loutsky F., Kosky C., *Aust. N. Z. J. Public Health*, **21**, 716-721 (1997).
12. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. “Annual report 2007 (with the data 2005).”: <<http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2007.pdf>>, cited 28 March, 2011
13. Stevenson RE., Allen WP., Pai GS., Best R., Seaver LH., Dean J., Thompson S., *Pediatrics*,

106, 677-683 (2000).

14. Matsuzaki M., Haruna M., Ota E., Sasaki S., Nagai Y., Murashima S., *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **34**, 971-979 (2008).
15. Kondo A., Kamihira O., Shimosuka Y., Okai I., Gotoh M., Ozawa H., *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, **31**, 172-177 (2005).
16. Timmermans S., Jaddoe VW., Mackenbach JP., Hofman A., Steegers-Theunissen RP., Steegers EA., *Prev. Med.*, **47**, 427-432 (2008)
17. Håberg SE., London SJ., Stigum H., Nafstad P., Nystad W., *Arch. Dis. Child.*, **94**, 180-184 (2009).
18. Ly A., Lee H., Chen J., Sie KK., Renlund R., Medline A., Sohn KJ., Croxford R., Thompson LU., Kim YI., *Cancer Res.*, **71**, 988-997 (2011).

表、図

Table 1. Characteristics of pregnancies according to level of folic acid at first trimester

	Total n=239	Folic acid at first trimester			p
		Q1 n=77	Q2 n=80	Q3 n=82	
Age (years)	31.1 ± 4.6	30.1 ± 4.8	31.0 ± 4.5	32.1 ± 4.2	0.02
Pre-pregnancy weight (kg)	53.8 ± 8.9	53.3 ± 8.6	53.8 ± 8.6	54.3 ± 9.4	0.74
Height (cm)	158.5 ± 5.4	158.4 ± 5.3	158.3 ± 5.5	158.7 ± 5.5	0.89
Body mass index (kg/m ²)	21.4 ± 3.4	21.2 ± 3.2	21.5 ± 3.2	21.6 ± 3.7	0.80
Multiparous (%)	39.3	42.9	40.0	35.4	0.62
Ever smoker (%)	17.2	24.7	19.0	8.5	0.02
Ever drinker (%)	49.8	26.6	46.8	46.3	0.35
Family history of HT (%)	37.2	37.7	36.3	37.8	0.98
Family history of DM (%)	12.1	15.6	11.3	9.8	0.51
Folic acid (µg/dL)	7.4 ± 2.9	4.9 ± 0.7	6.6 ± 0.6	10.4 ± 2.9	<.0001

HT, hypertension; DM, diabetes mellitus.

Table 2. Characteristics of newborn babies according to level of folic acid at first trimester

	Total n=238	Folic acid at first trimester			p
		Q1 n=76	Q2 n=80	Q3 n=82	
Female (%)	47.3	47.4	51.3	43.2	0.59
Birth weight (g)	3033.3 ± 407.5	3002.8 ± 387.6	3028.9 ± 379.6	3065.7 ± 451.8	0.62
Head circumference (cm)	33.4 ± 1.3	33.4 ± 1.4	33.3 ± 1.1	33.4 ± 1.3	0.94
Chest circumference (cm)	31.6 ± 1.6	31.3 ± 1.6	31.6 ± 1.5	31.8 ± 1.7	0.23
Height (cm)	50.4 ± 2.2	50.1 ± 2.7	50.5 ± 1.7	50.5 ± 2.1	0.54

Table 3. BP and pulse rate in infants at 1-month check-ups

	Total n=219	Folic acid at first trimester			p
		Q1 n=72	Q2 n=75	Q3 n=72	
Systolic BP (mmHg)	78.6 ± 10.0	78.7 ± 10.1	77.3 ± 10.6	79.7 ± 9.2	0.36
Diastolic BP (mmHg)	44.9 ± 8.7	43.9 ± 8.6	45.3 ± 10.6	45.4 ± 8.9	0.50
Mean BP (mmHg)	57.0 ± 9.4	56.4 ± 9.5	57.0 ± 9.7	57.5 ± 9.2	0.76
Pulse rate (bpm)	151.0 ± 16.6	150.3 ± 17.4	151.6 ± 16.9	151.2 ± 15.6	0.88

BP, blood pressure.

Table 4. Background of pharmacists

		Total n=166	Awareness of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects		p
			(-) n=62	(+) n=104	
Age group	20-29 years, n(%)	58(34.9)	26(41.9)	32(30.8)	0.34
	30-39 years, n(%)	51(30.7)	17(27.4)	34(32.7)	
	≥40 years, n(%)	57(34.3)	19(30.7)	38(35.6)	
Gender	Male, n(%)	46(27.7)	23(37.1)	23(22.1)	0.04
	Female, n(%)	120(72.3)	39(62.9)	81(77.9)	
A history of conception, n(%)		40(24.1)	13(21.0)	27(26.0)	0.47
Frequency of drug instruction for pregnancy					
	≤1/year, n(%)	104(62.7)	39(62.9)	65(62.5)	0.24
	a few/month, n(%)	31(18.7)	9(14.5)	22(21.2)	
	≥a few/week, n(%)	20(12.1)	7(11.3)	13(12.5)	
	No answer, n(%)	11(6.6)	7(11.3)	4(3.9)	
Sale of dietary supplements, OTC, and natural medicine in work place, n(%)		71(42.8)	22(35.5)	49(47.1)	0.14

OTC, over-the-counter drug.

Table 5. Multiple logistic regression analysis for the awareness of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects

		Odds Ratio	95% CI	p
Age	20-29 years	1.00	-	
	30-39 years	2.37	1.002-5.62	0.049
	≥40 years	2.03	0.76-5.39	0.16
Gender (male=0, female=1)		2.29	1.03-5.09	0.04
A history of conception (no=0, yes=1)		0.90	0.31-2.60	0.85
Frequency of drug instruction for pregnancy				
	≤1/year	1.00	-	
	a few/month	2.46	0.82-7.42	0.11
	≥a few/week	1.57	0.68-3.64	0.29
Sale of dietary supplements, OTC, and natural medicine in work place (no=0, yes=1)		1.82	0.90-3.69	0.10

CI, confidence interval; OTC, over-the-counter drug.

Table 6. Knowledge and recommendation about adequate intake of folic acid for the prevention of neural tube defects

		Total N=166	Awareness of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects		p
			(-) N=62	(+) N=104	
Timing of start of intake	before pregnancy	59(35.5)	6(9.7)	53(51.0)	<.0001
Level of intake during pregnancy	400 µg/day	34(20.5)	5(8.1)	29(27.9)	0.002
Level of intake during lactating	300 µg/day	26(15.7)	6(9.7)	20(19.2)	0.10
Sources of folic acid	Dietary multivitamin supplement	66(39.8)	19(30.7)	47(45.2)	0.06
	Leafy green vegetables	93(56.0)	30(48.4)	63(60.6)	0.13
	Liver	36(21.7)	14(22.6)	22(21.2)	0.83
Recommendation of folic acid intake to women of childbearing age	Yes	33(19.9)	6(9.7)	27(26.0)	0.007

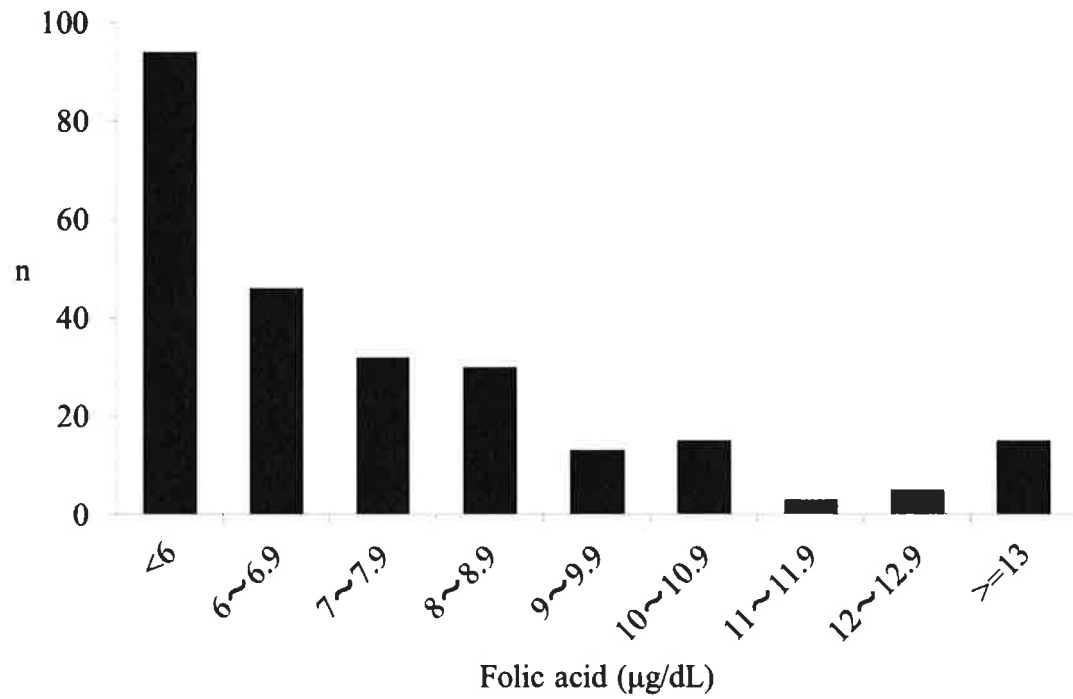


Figure 1. Distribution of folic acid in pregnancies at first trimester (n=253)

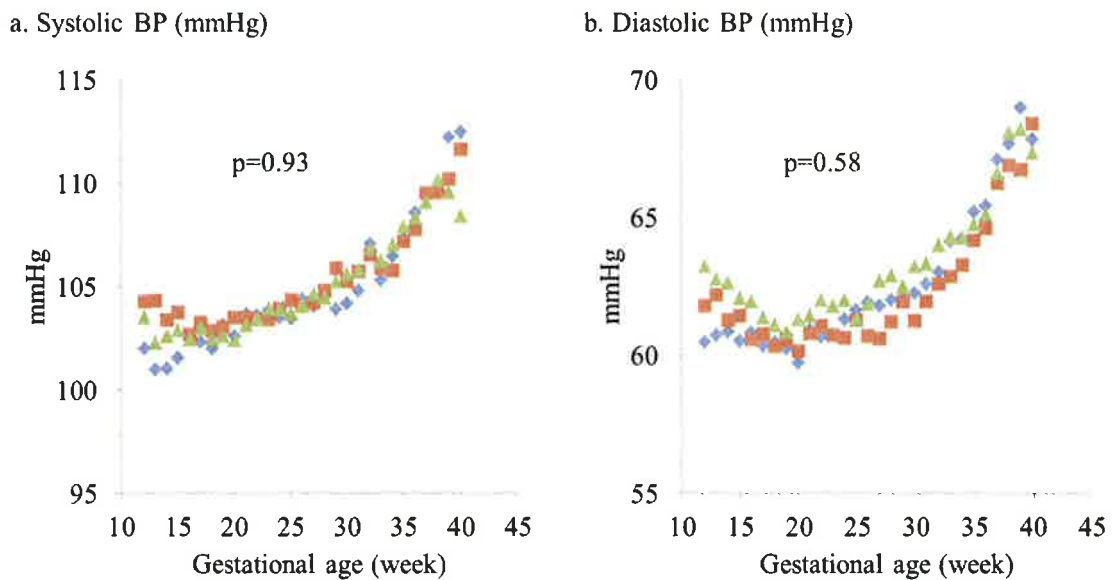


Figure 2. Home blood pressure variations according to level of folic acid at first trimester
 ◆, Folic acid (Q1); ■, Folic acid (Q2); ▲, Folic acid (Q3); BP, blood pressure.

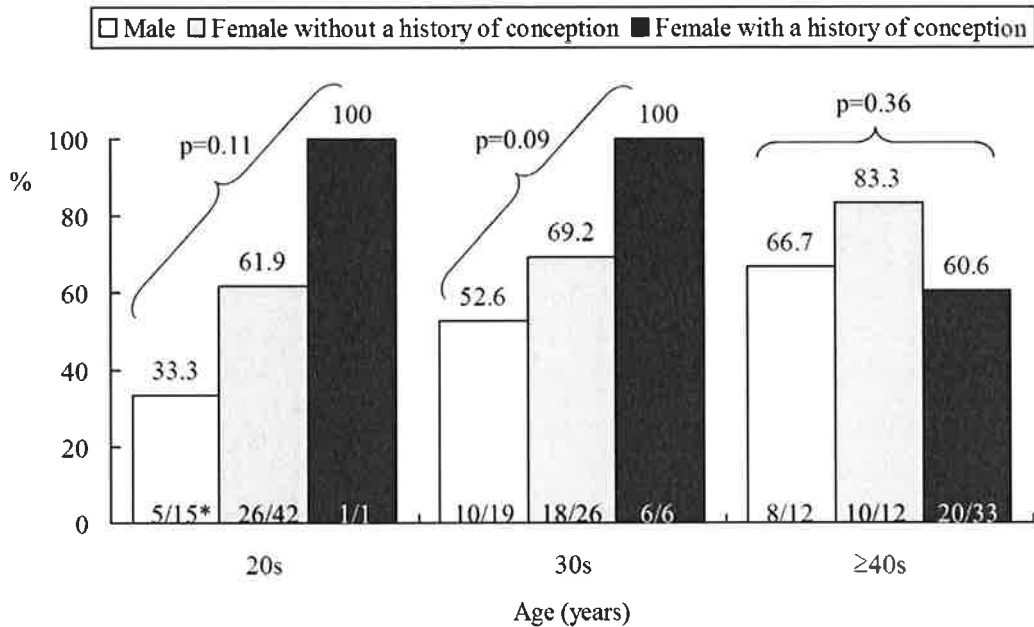


Figure 3. Proportion of pharmacists who were aware of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects

*No. of pharmacists who were aware of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects / No. of respondents

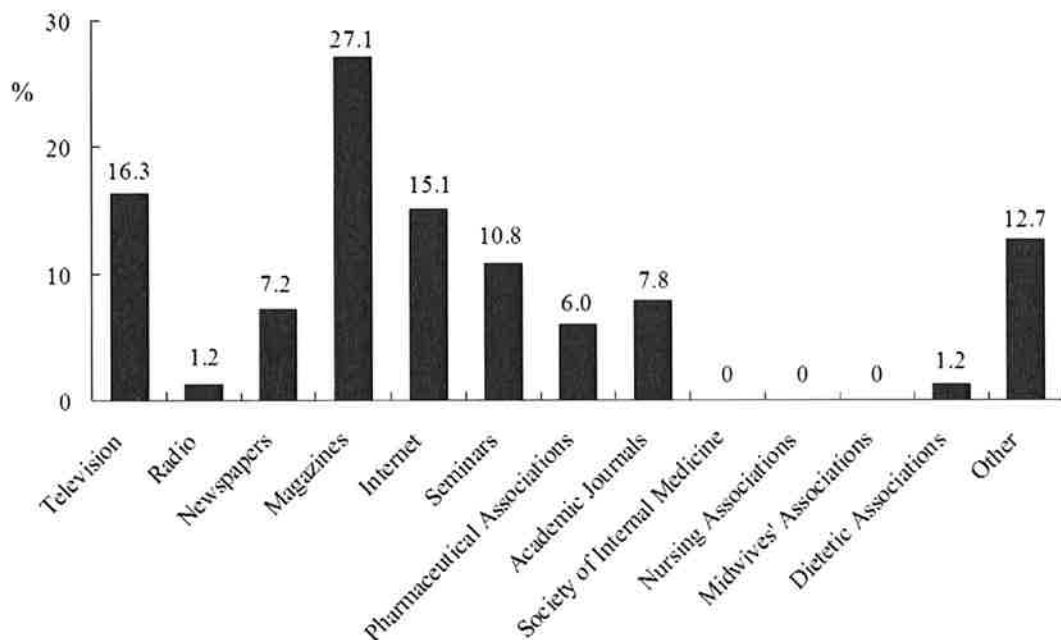


Figure 4. Sources of information on the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects (104 pharmacists who were aware of the importance of folic acid intake for the prevention of neural tube defects)

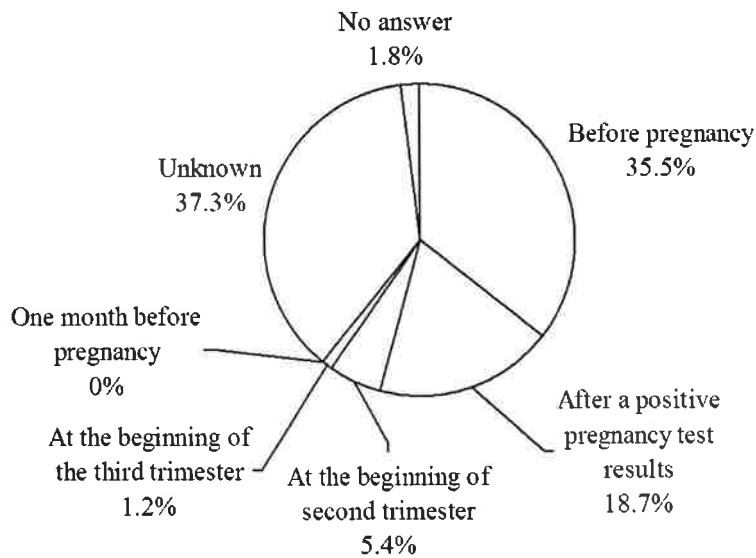


Figure 5. Response to the question ‘When should women start folic acid intake for the prevention of neural tube defects?’ (n=166)

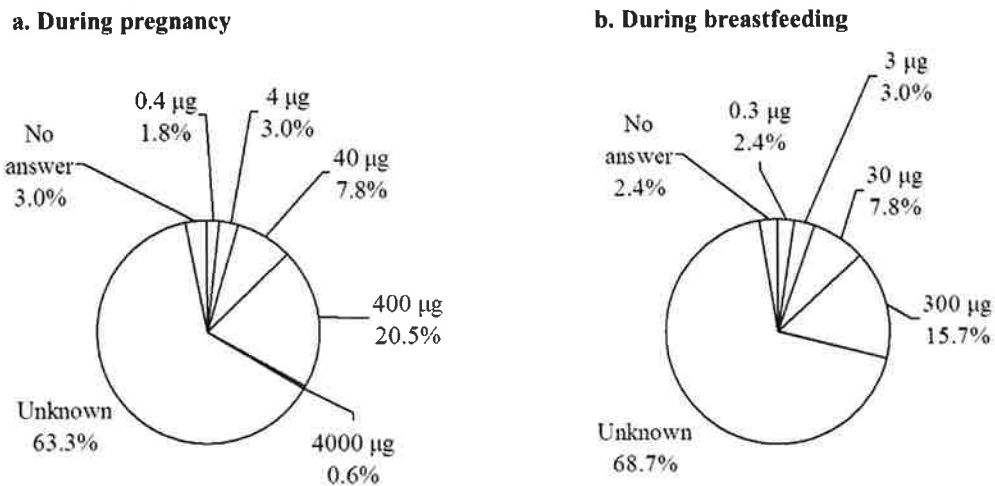


Figure 6. Responses to the question ‘For folic acid, which level of intake per day is near the level that is recommended by the Japanese government?’ (n=166)

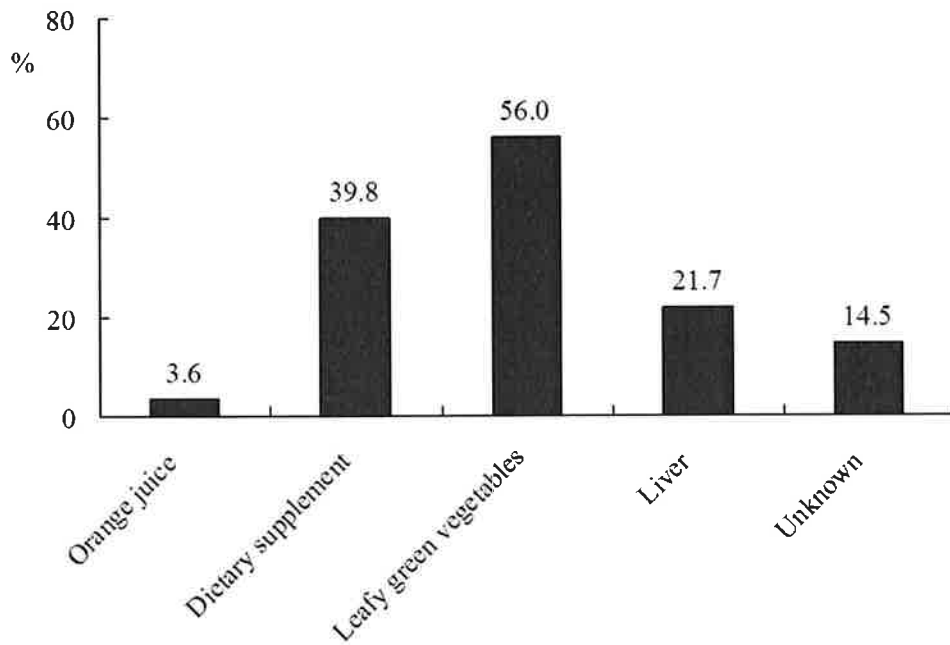


Figure 7. Responses to the question ‘What are good sources of folic acid?’ (n=166)

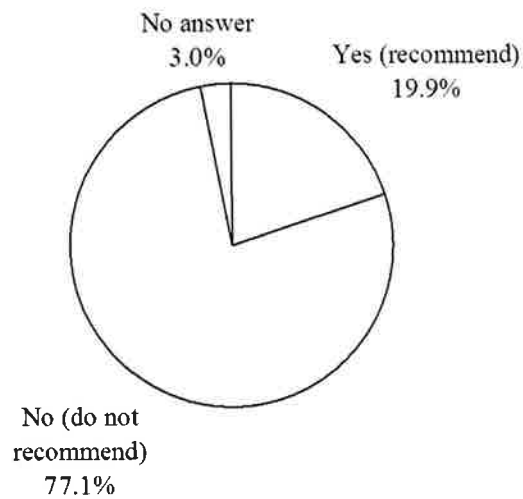


Figure 8. Responses to the question ‘Do you recommend folic acid intake to women of childbearing age?’ (n=166)