

妊婦における基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと、
葉酸サプリメント摂取との関連：三世代コホート調査

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

環境遺伝医学総合研究センター 分子疫学分野

菊池 大輔

目次

| | |
|---|----|
| 1. 要約..... | 1 |
| 2. 妊婦における基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと、葉酸サプリメント 摂取との関連：三世代コホート調査..... | 4 |
| 2-1. 背景..... | 4 |
| 2-2. 目的..... | 8 |
| 2-3. 方法..... | 8 |
| i) 研究デザイン..... | 8 |
| ii) 三世代コホート調査の概要..... | 9 |
| iii) 倫理的な配慮..... | 9 |
| iv) 本研究の対象者..... | 10 |
| v) 葉酸サプリメント摂取の状況..... | 10 |
| vi) 食事からの推定葉酸摂取量の状況..... | 11 |
| vii) パーソナリティの評価..... | 11 |
| viii) 統計学的解析..... | 12 |
| 2-4. 結果..... | 13 |
| 2-5. 考察..... | 15 |
| i) 妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合..... | 15 |

| | |
|------------------------------|----|
| ii) 妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の要因..... | 17 |
| iii) 展望..... | 22 |
| iv) 限界..... | 23 |
| v) 強み..... | 25 |
| 2-6. 結論..... | 25 |
| 2-7. 資金提供..... | 25 |
| 3. 謝辞..... | 27 |
| 4. 参考文献..... | 28 |
| 5. 図..... | 37 |
| 6. 表..... | 44 |
| 7. 参考資料..... | 57 |

1. 要約

[目的]

妊娠前からの必要十分な葉酸の摂取は、児の神経管閉鎖障害の予防のために重要である。2017年の国民健康・栄養調査によれば妊婦における食事からの葉酸摂取量は平均 $253 \pm 117 \mu\text{g}/\text{日}$ と報告されており、厚生労働省の推奨する $480 \mu\text{g}/\text{日}$ に達していない。国民健康・栄養調査の結果から、食事からの十分量の葉酸摂取は困難であり、妊婦においては食事からの葉酸摂取よりも生体内利用率が高値であるサプリメントによる葉酸摂取の役割が重要であると考えられる。しかしながら、諸外国における妊婦の妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合 10.1% から 60.4% と比較して、日本における妊婦の妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 6.4% から 9.1% と低値である。本研究の目的は、妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合、また、妊婦の喫煙歴、飲酒歴等の生活習慣の基礎特性、年齢、学歴、世帯年収等の社会学的要因およびパーソナリティと、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連を明らかにすることである。

[方法]

対象者は東北大学東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査に参加した妊婦 21,840 名とした。基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティに関する情報に関しては、自記式アンケート調査票を用いて収集した。葉酸サプリメントの摂取状況、年齢、妊娠前の Body Mass Index (BMI)、喫煙歴、飲酒歴、学歴、世帯年

収、出産歴、不妊治療の経験、食物摂取頻度調査票（Food Frequency Questionnaire ; FFQ）、パーソナリティの設問に関して欠損のない妊婦を解析対象者とした。妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合、また、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連要因を横断的に分析した。食事からの推定葉酸摂取量/日に関してはFFQに基づいて算出した。パーソナリティの評価には Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R) を用いた。妊娠前からの葉酸サプリメント摂取と各項目との関連は多変量ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

[結果]

本研究における解析対象者は 6,635 名であり、妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 17.2%、不十分な葉酸サプリメントの摂取割合は 82.8%（そのうち、妊娠判明後からの葉酸サプリメントの摂取割合は 39.6%、葉酸サプリメントの未摂取割合は 43.2%）であった。FFQ による食事からの推定葉酸摂取量/日が、厚生労働省の推奨する 480 μ g 以上/日の妊婦の割合は 3.1%であった。年齢、世帯年収、不妊治療経験ありと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に正の関連が認められた。一方、喫煙歴あり、出産経験あり、非協調性スコアと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連が認められた。

[結論]

妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 17.2%と低値であった。また、非協調性スコアが高い妊婦ほど妊娠前からの葉酸サプリメント摂取を行わないことが明らか

かとなった。非協調性スコアが高いほど、自己決定した行動を取るとされている。

そのため、自分自身で妊婦における葉酸サプリメントの摂取意義を正しく理解することができれば、非協調性スコアの高い妊婦は妊娠前から葉酸サプリメントを摂取する可能性がある。非協調性の高い妊婦も含めた妊娠可能な女性において、妊娠前から葉酸サプリメントを摂取してもらうためには、マスメディアを利用した葉酸に関するキャンペーンによる知識の提供や、中学校などの義務教育の段階から妊娠前からの葉酸摂取の重要性を伝える必要があると考えられる。

2. 妊婦における基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと、葉酸サプリメント摂取との関連：三世代コホート調査

2-1. 背景

葉酸は、核酸合成の補酵素あるいは補助基質として機能する¹⁾。そのため、特に細胞分裂が著しい胎児期においては、核酸合成のために葉酸は欠かせない栄養素である。胎児の中枢神経系は、受胎後 21 日目から 28 日目にかけて形成される²⁾。しかしながら、妊婦の体内の葉酸が不足しているとホモシステインの代謝過程が障害を受け、ホモシステインが蓄積され、胎児の中枢神経系の形成が障害される³⁾。その結果、二分脊椎症などの神経管閉鎖障害が発生すると考えられている³⁾。近年、妊娠前の葉酸サプリメントの使用は、神経管閉鎖障害の予防^{4,5)}だけでなく自閉症スペクトラム障害の予防⁶⁾や妊娠糖尿病の予防⁷⁾にも有効であることが示唆されている。

サプリメントによる葉酸摂取は、食事からの葉酸摂取と比較して、生体内利用率が高値である⁸⁾などの理由から、US Preventive Services Task Force は妊娠を計画している、または、妊娠可能年齢の全ての女性に毎日葉酸サプリメントを 400 μ g から 800 μ g を摂取することを勧告している⁵⁾。米国やカナダをはじめとする国々では、妊婦における児の神経管閉鎖障害の予防目的で穀物などへの葉酸添加を義務付けている⁹⁾。米国においては、1998 年より穀物 100g に対して葉酸 140 μ g を添加することを義務付けており¹⁰⁾、食品に葉酸を添加した結果、葉酸添加前と比較して、神経管閉

鎖障害の罹患率が19%減少した¹¹⁾。カナダにおいても同年より穀物100gに対して葉酸150 μ gの添加を義務付けており¹⁰⁾、食品に葉酸を添加した結果、葉酸添加前は神経管閉鎖障害の罹患率は1,000名の出生当たり1.58名であったが、葉酸添加後は0.86名に減少した¹²⁾。

日本における児の神経管閉鎖障害のリスク低減のための取り組みとしては、2000年に当時の厚生省から妊娠の可能性のある女性に対して通常の食事での葉酸摂取に加えて、葉酸サプリメントを1日あたり400 μ g摂取するように通知が発出されている¹³⁾。2002年には母子健康手帳に対して葉酸摂取の必要性に関する記載が行われた¹⁴⁾。しかしながら、このような周知活動が行われているにもかかわらず、Kondoらは神経管閉鎖障害の1つである二分脊椎症は世界的には減少傾向にあるが、日本においては増加傾向にあると報告している¹⁵⁾。日本において児の二分脊椎症が増加している一因として、年代によらず葉酸サプリメント摂取割合が低値である本邦の状況下で食事からの葉酸摂取が年代を経て減少していること¹⁶⁻¹⁹⁾などが考えられる。

Ishikawaらは「子どもの健康と環境に関する全国調査」において、2011年から2014年の4年間における妊娠前から葉酸サプリメントを摂取していた妊婦の割合は7.4%から9.1%に微増しているものの、葉酸サプリメントの摂取割合は低値であったと報告している²⁰⁾。2016年には日本先天異常学会からも妊婦における葉酸サプリメント摂取の重要性に関する声明が発出されている²¹⁾。本声明においても、妊娠を計画する女性、妊娠が考えられる女性は、妊娠前4週から妊娠12週まで葉酸サプリメント

400 μ g を摂取することを推奨している²¹⁾。厚生労働省の2017年の国民健康・栄養調査によれば、妊婦における食事からの葉酸平均摂取量は253 \pm 117 μ g（中央値236 μ g）/日と報告されている¹⁸⁾。厚生労働省は妊婦における食事からの葉酸摂取量は480 μ g以上/日を推奨している²²⁾が、国民健康・栄養調査の結果から大多数の妊婦は厚生労働省の推奨する食事からの葉酸摂取量に達していない。国民健康・栄養調査の結果からも、妊婦において食事からの葉酸摂取は困難であると考えられ、生体内利用率が高値であるサプリメント⁸⁾による葉酸摂取は、妊婦が葉酸を十分に摂取する上で重要な役割を果たしている。先行研究では、妊婦が妊娠中に使用したサプリメントの中では葉酸の使用頻度が最も高値であったと報告されている^{23,24)}。

上述したIshikawaらの調査では妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は7.4-9.1%²⁰⁾、原らの妊婦コホートであるBOSHI研究の妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は6.4%²³⁾、石井らは妊娠と薬情報センターのデータベースを用いた調査を行っており、妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は8.2%²⁵⁾であったと報告している。日本における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は6.4%から9.1%^{20,23,25)}であり、調査対象集団が異なるために一概に論ずることはできないが、諸外国の摂取割合10.1%から60.4%²⁶⁻⁴³⁾と比較すると低値である可能性がある。諸外国において妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合が高値である要因として、オランダでは地域の薬局における健康増進の取り組みの1つとして妊娠を計画している女性に対して葉酸サプリメントの重要性を記載

したチラシなどを用いて情報提供を行っており⁴⁴⁾、米国では妊娠可能な女性に葉酸に対する認識を向上させる教材を作成し、ラジオやパンフレットに活用している⁴⁵⁾。また、アイルランドでは妊婦における葉酸の意義をテレビ、ラジオ、新聞などを用いて周知活動を行っている⁴⁶⁾。このように、妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合が高値である諸外国では葉酸サプリメント摂取向上に関する取り組みが行われている。

児の神経管閉鎖障害を予防するために、妊娠前からの葉酸摂取の必要性は明らかとなっている^{4,5,11,12)}ことから、妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取要因を理解することは重要である。先行研究においては、年齢^{20,28-37)}、Body Mass Index (BMI)²⁹⁾、喫煙^{20,28,31-33,35,38)}、飲酒^{20,31)}、学歴^{20,28-35,39,40)}、世帯年収^{20,28,30,32,37,38,41)}、出産経験^{20,28,29,31-34,37,38,40-42)}、計画的な妊娠^{28,30-36,40-43)}、不妊治療の経験^{20,28,29,33,35,36,40)}と妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取との関連が報告されている。くわえて、パーソナリティとビタミンやミネラル、アミノ酸など栄養摂取を補助することを目的としたサプリメント摂取との関連が報告されている^{47,48)}。原らは、一般地域住民を対象にパーソナリティを含めた基礎特性とサプリメント摂取との関連を調査しており、多変量解析の結果、女性において外向性傾向および神経症傾向のパーソナリティがサプリメント摂取と有意な関連を示したと報告している⁴⁷⁾。佐藤らは、女子大学生を対象にパーソナリティとサプリメントとの関連を調査しており、単変量解析の結果、サプリメント利用者は非利用者よりも外向性スコア

が高値であったと報告している⁴⁸⁾。幼少期に形成され⁴⁹⁾、青年期になっても変わらない⁵⁰⁾とされているパーソナリティは、サプリメントの摂取行動にも影響している可能性がある。しかしながら、上述したように一般地域住民や女子大生におけるパーソナリティとサプリメント摂取との関連に関する先行研究は存在するものの^{47,48)}、妊婦におけるパーソナリティとサプリメント摂取との関連を評価した研究は存在しない。また、我々はサプリメントの中でも妊婦において特に重要とされている葉酸サプリメントに着目した。以上のように、妊婦における基礎特性、社会的要因およびパーソナリティと、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連を明らかにすることは重要である。

2-2. 目的

本研究の目的は、妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合、また、妊婦の喫煙歴、飲酒歴等の生活習慣の基礎特性、年齢、学歴、世帯年収等の社会的要因およびパーソナリティと、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連を明らかにすることである。

2-3. 方法

i) 研究デザイン

前向きコホート研究である三世代コホート調査のベースラインを用いた横断研究

である。

ii) 三世代コホート調査の概要

本研究で用いた三世代コホート調査は、宮城県内及び岩手県の一部の地域で行われた世界初の出生三世代コホートデザインであり、遺伝継承性に基づく遺伝・環境要因の両方を考慮した調査を行い、個別化予防・医療の実現に向けたより質の高い医療の基盤作りに貢献することを目的としている^{51,52)}。三世代コホート調査のリクルート期間は2013年7月から2017年3月であった。調査は協力医療機関及び地域支援センターやサテライト等にて行われた。三世代コホート調査では、調査地区の全ての産科分娩施設に対して協力を求め、承諾した全ての産科分娩施設を協力医療機関とし、当該産科分娩施設又は地域支援センターやサテライトを訪れた調査対象となり得る全ての妊婦に三世代コホート調査への参加を依頼した。本研究では血液・尿の採取などによる生化学的検査や調査票による生活習慣、健康状態等の評価などを実施することでデータを収集している。血液・尿の採取に関しては妊婦の協力医療機関受診時や地域支援センター等の詳細調査時に実施している。

iii) 倫理的な配慮

三世代コホート調査は、「個人情報保護に関する法律」、「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療情報システムの安全管理に関するガイド

ライン第 4.1 版」(厚生労働省)、「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)等の法令・省令・条例・指針及びガイドラインを遵守し、東北大学医学部倫理委員会の承認(2013-1-103-1)を得ている。協力医療機関である産科分娩施設又は地域支援センターやサテライトを訪れた調査対象となり得る全ての妊婦には本調査の説明を行い、最終的に 21,840 名の妊婦から参加の同意を得た。

iv) 本研究の対象者

本研究の対象者は、三世代コホート調査への参加の同意を得た妊婦のうち、葉酸サプリメント摂取の状況、年齢、妊娠前の BMI、喫煙歴、飲酒歴、学歴、世帯年収、出産歴、不妊治療の経験、食物摂取頻度調査票 (Food Frequency Questionnaire ; FFQ)、パーソナリティの設問に関して欠損のない妊婦を解析対象者とした。葉酸サプリメント摂取の状況、年齢、妊娠前の BMI、喫煙歴、飲酒歴、世帯年収、出産歴、不妊治療の経験、FFQ に関しては妊娠初期 (0 週目から 14 週目) の調査票の設問、パーソナリティに関しては妊娠中期 (14 週目から 28 週目) の調査票の設問、学歴に関しては児が 1 歳になった際の調査票の設問をそれぞれ用いた。

v) 葉酸サプリメント摂取の状況

三世代コホート調査で用いた自記式アンケート調査票における葉酸サプリメント

摂取に関する項目への回答に基づいて、妊娠前から葉酸サプリメントを摂取していた群を「妊娠前から葉酸サプリメント摂取群」、また妊娠判明後から葉酸サプリメントを摂取していた群および妊娠判明後も葉酸サプリメントを摂取しなかった群を「不十分な葉酸サプリメント摂取群」と定義した。

vi) 食事からの推定葉酸摂取量の状況

厚生労働省は、児の神経管閉鎖障害のリスク低減のために妊娠の可能性のある女性に対して通常の食事での葉酸摂取 480 μ g に加えて、葉酸サプリメントを 1 日あたり 400 μ g 推奨している¹³⁾。そのため、食品からの推定葉酸摂取量を 480 μ g 以上および 480 μ g 未満の 2 群に分類した。本研究における食事からの推定葉酸摂取量に関しては、摂取した食品の食品名、摂取頻度、摂取量などから推定摂取量を予測する FFQ を用いた。FFQ による食事からの推定葉酸摂取量の値は妊娠初期の妊婦を対象とした調査票を用い、本調査では過去 1 年間の食事内容を思い出してもらった。本研究で用いた FFQ は「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」⁵³⁾で用いられた FFQ をベースにしており、130 項目の食品を調査対象としている。

vii) パーソナリティの評価

本研究では、パーソナリティの評価として Eysenck Personality Questionnaire-

Revised (EPQ-R) を用いた。EPQ-R は Eysenck らにより確立されたパーソナリティ検査の 1 つであり⁵⁴⁾、外向性、神経症傾向、非協調性、社会的望ましさの 4 つの下位尺度で構成され、EPQ-R の各下位尺度は 12 の設問、計 48 問で構成されている。EPQ-R の各下位尺度スコアは 0 から 12 点である。各下位尺度スコアが高いほど、外向性では社交性・活発さ・にぎやかさ、神経症傾向では情緒不安定性・不安・神経過敏、非協調性では意志の強さ・攻撃性・冷淡さ・自己中心性のパーソナリティの傾向が強くなる。社会的望ましさではスコアが高いと見せかけの良さ・社会的望ましさ、低いと社会的な洗練さの欠如のパーソナリティの傾向が強くなる。

Hosokawa らにより EPQ-R の日本語版の妥当性と信頼性は、既に確立されている

⁵⁵⁾。EPQ-R の設問を表 1 に示す。

viii) 統計学的解析

連続変数に関しては平均値および標準偏差、カテゴリー変数に関しては数値および割合を用いた。EPQ-R の各下位尺度に関しては、可能な限り均等 4 分割になるように分類した。解析対象者と解析から除外された対象者の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティの比較については、カイ二乗検定を用いた。基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連については、多変量ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比と 95%信頼区間を算出した。多変量解析には、年齢（25 歳未満、25 歳以上・30 歳未満、30 歳

以上・35歳未満、35歳以上・40歳未満、40歳以上)、妊娠前のBMI (18.5kg/m²未満、18.5kg/m²以上・25kg/m²未満、25kg/m²以上・30kg/m²未満、30kg/m²以上)、喫煙歴 (吸ったことがない、過去に吸っていた・現在も吸っている)、飲酒歴 (体質的に飲めない・飲酒したことがない、過去に飲酒していた・現在も飲酒している)、学歴 (中学校・高等学校、専門学校・短期大学、大学・大学院)、世帯年収 (400万円未満、400万円以上・600万円未満、600万円以上)、出産経験の有無、不妊治療経験の有無、FFQによる食事からの推定葉酸摂取量 (480μg未満、480μg以上)、EPQ-Rの各下位尺度を説明変数としてモデルに投入した。年齢、妊娠前のBMIおよび推定葉酸摂取量に関しては、各説明変数が1上昇するごとに多変量ロジスティック回帰分析のオッズ比が直線形であることを担保できないため、カテゴリ変数を用いた。全ての統計解析は、SASソフトウェア version9.4 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA) を用い、統計学的有意水準を5%とした。

2-4. 結果

三世代コホート調査に同意の得られた初回登録の妊婦は21,840名であった。葉酸サプリメントの摂取状況が欠損していた781名を除外した。続いて、年齢、妊娠前のBMI、喫煙歴、飲酒歴、学歴、世帯年収、出産歴、不妊治療の経験、FFQによる食事からの推定葉酸摂取量、EPQ-Rの設問に欠損のある14,424名を除外し、解析対象者は6,635名であった (図1)。調査対象者から除外された割合は学歴 (児が1歳

になった際の調査票)の欠損が8,044名(36.8%)、EPQ-R(妊娠中期の調査票)の欠損が5,280名(24.2%)と高値であった。解析対象者6,635名と解析から除外された対象者15,205人の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティを表2に示す。解析対象者と解析から除外された対象者との間で飲酒歴、学歴、世帯年収、FFQによる食事からの推定葉酸摂取量/日、外向性のパーソナリティ、神経症傾向のパーソナリティ、非協調性のパーソナリティの分布に有意な差は認められなかった。

本研究における葉酸サプリメントの摂取状況別(妊娠前からの葉酸サプリメント摂取、不十分な葉酸サプリメント摂取(妊娠判明後の葉酸サプリメント摂取、妊娠判明後も未摂取))の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティを表3に示す。解析対象者6,635名において、年齢では「30歳以上・35歳未満」の割合が38.1%、妊娠前のBMIでは「18.5 kg/m²以上・25 kg/m²未満」の割合が75.1%、喫煙歴では「吸わない」の割合が62.1%、飲酒歴では「飲む・飲んでいた」の割合が54.7%、学歴では「専門学校、短期大学」の割合が38.5%、世帯年収では「400万円未満」の割合が36.5%、出産経験では「出産経験あり」の割合が54.0%、不妊治療経験では「不妊治療経験なし」の割合が88.7%、FFQによる食事からの推定葉酸摂取量/日では「480 μg未満」の割合が96.9%、外向性スコアでは「6-8点」の割合が29.0%、神経症傾向スコアでは「6-8点」の割合が32.1%、非協調性スコアでは「1点以下」の割合が31.2%、社会的望ましさスコアでは「6-7点」の割合が29.7%とそれぞれの項目で最も高値だった。

解析対象者における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 17.2%、不十分な葉酸サプリメントの摂取割合は 82.8%（そのうち、妊娠判明後からの葉酸サプリメントの摂取割合は 39.6%、葉酸サプリメントの未摂取割合は 43.2%）であった（表 3）。EPQ-R の各下位尺度の分布を図 2 から図 6 に示す。

解析対象者では、年齢、世帯年収、不妊治療経験ありと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に正の関連が認められた。一方、喫煙歴あり、出産経験あり、非協調性スコアと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連が認められた（表 4）。

2-5. 考察

i) 妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合

本研究では、妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 17.2%であった。日本の妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 6.4%から 9.1%であったとする報告^{20,23,25)}よりは高値であった。妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合の増加要因に関しては、母集団、調査様式の違いなどが影響を与えた可能性も考えられるものの、諸外国の摂取割合 10.1%から 60.4%²⁶⁻⁴³⁾と比較すると、本研究においても妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は未だに低値であったと考えられる。

葉酸サプリメント摂取の普及活動としては、上述した地域の薬局における葉酸サ

プリメントに関する情報提供⁴⁴⁾や広告媒体を用いた情報提供^{45,46)}以外にも諸外国の報告が参考になると考えられる。オランダにおいて、1993年に保健当局は妊娠を計画している女性は児の神経管閉鎖障害のリスクを減らすために妊娠前後に葉酸を摂取すべきであると勧告し、1995年には同勧告に基づいてマスメディアによるキャンペーンを実施している⁵⁶⁾。キャンペーン後では、キャンペーン前と比較して、妊婦における葉酸の役割を認識している割合が28%から78%へ、妊娠中に葉酸を使用していた割合が7.8%から26%へ増加した⁵⁶⁾。米国では、1992年に米国公衆衛生局が出産可能年齢の女性に対して葉酸を推奨し、1998年には穀物に対して葉酸を添加する葉酸強化を実施した⁵⁷⁾。その他にも、葉酸に関する教育やキャンペーンを行い、1995年と比較して2005年では妊婦における葉酸の役割を認識している割合は52%から84%へ、葉酸を含むサプリメントの摂取割合は28%から33%に増加した⁵⁷⁾。オーストラリアでも、1994年に妊婦における葉酸使用の促進に関するキャンペーンを実施し、1996年には穀物に対して葉酸を添加する葉酸強化を実施した⁵⁸⁾。1994年と比較して2007年では妊婦における葉酸の役割を認識している割合は25%から77%へ、1998年と比較して2007年では妊娠前からの葉酸の摂取割合は61%から81%に増加した⁵⁸⁾。妊婦における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合の向上手段として、日本においてもマスメディアによる国民規模でのキャンペーンや葉酸に関する知識の提供を検討する必要がある。

ii) 妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の要因

妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の要因に関しては高年齢、非喫煙者、高世帯年収、出産歴がない、不妊治療歴がある、と本調査結果は概ね一般的な妊婦における先行研究で報告されている要因^{20,28-43)}と一致している。

先行研究においても妊娠前からの葉酸サプリメント摂取と高年齢^{20,28-30,33,34,36,39)}や高世帯年収^{20,28,30,37,41)}との有意な関連が報告されている。本研究対象においても、約3割が30歳未満の低年齢、約4割の世帯年収が400万円未満の低世帯年収と回答しており、低年齢層や低世帯年収への葉酸サプリメント摂取に関する啓発が必要である。

本研究では、喫煙歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連を示した。先行研究^{20,28,33)}でも同様の傾向を示している。たばこ事業法によれば「消費者に対し製造たばこの消費と健康との関係に関して注意を促すための財務省令で定める文言を、財務省令で定めるところにより、表示しなければならない。」とされている⁵⁹⁾。そのため、たばこのパッケージには「妊娠中の喫煙は、胎児の発育障害や早産の原因の一つとなります。疫学的な推計によると、たばこを吸う妊婦は、吸わない妊婦に比べ、低出生体重の危険性が約2倍、早産の危険性が約3倍高くなります。」や「たばこの煙は、あなたの周りの人、特に乳幼児、子供、お年寄りなどの健康に悪影響を及ぼします。喫煙の際には、周りの人の迷惑にならないように注意しましょう。」等が記載されている。自分自身や周りに対して有害であることを認識し

た上で喫煙行動を取っているため、自分自身に対する健康意識および胎児に対する健康意識は低い可能性がある。このことが、喫煙歴のある妊婦が児の神経管閉鎖障害の予防に重要となる妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の行動に繋がらなかった要因である可能性がある。

本研究では、経産婦と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連を示した。先行研究^{20,28,29,33,37,40-42)}でも同様の傾向を示している。平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「妊娠・出産に当たっての妊娠前からの栄養・食生活に関する調査」⁶⁰⁾において、妊産婦に推奨される食行動に関する設問として「胎児の神経管閉鎖障害発症リスク低減のため、妊娠初期には葉酸を摂取すること」に対する認知度が問われている。同設問に対する回答においては、経産婦と比較して、初産婦の方が葉酸の摂取目的を認識していた割合が高値であった。しかしながら、経産婦は過去に出産を経験しているために、母子健康手帳等を通して葉酸の摂取目的を知る機会は初産婦より多いと考えられる。本来であれば初産婦と比較して、経産婦の方が葉酸の摂取目的を認識しているはずであるが、本研究や先行研究^{20,28,29,33,37,40-42)}においても経産婦と妊娠前からのサプリメントの摂取との間に負の関連が認められていることから、経産婦であっても初産婦と同様に医療機関等において葉酸の摂取意義に関する情報提供を積極的に行うべきである。

本研究では、先行研究^{20,28,29,33,36)}と一致して、不妊治療経験ありと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に正の関連が認められた。不妊治療経験のある女性は、

当然のことながら医療機関を受診して治療を受けていると考えられる。医療機関では、不妊治療目的に医療機関を受診した女性に対して葉酸に関する情報提供を行っている可能性があり、このことが妊娠前からの葉酸サプリメント摂取に繋がったと考えられる。

本研究では、BMI と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に有意な関連は認められなかった。先行研究において、BMI と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連を示している²⁰⁾。本研究における解析対象者では痩せや肥満を示すBMI の特性を有する対象者が脱落し、標準的なBMI の特性を有する解析対象者の割合が高値となったために、BMI と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連を示さなかった可能性がある。

本研究では、飲酒と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に有意な関連は認められなかった。先行研究において、飲酒と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連を示している²⁰⁾。本研究において、妊娠初期の調査票の時点で設問を用いて「飲酒は体質的に飲めない・飲酒したことがない」、「過去に飲酒していた・現在も飲酒している」の2群に分類していた。設問の回答から「飲酒は体質的に飲めない・飲酒したことがない」に関しては妊娠にかかわらず飲酒経験なし、「現在も飲酒している」に関しては妊娠中も飲酒を行っていたと判断することができる。しかしながら、調査票において「過去に飲酒していた」と回答した妊婦が、妊娠する前に飲酒を辞めたのか、妊娠した後に飲酒を辞めたのかは不明である。前者

と後者では、胎児に対する意識に差異があると考えられる。このことが、飲酒歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連に影響した可能性がある。

本研究では、学歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に有意な関連は認められなかった。先行研究において、学歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に正の関連を示している^{20,28-30,33,39,40}。先行研究において、学歴が関連を示した要因として教育機関等に在籍する期間が長いほど、葉酸に関する知識にふれる機会が多いことが考えられる。先行研究^{20,28-30,33,39,40}と異なり、本研究において学歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連が認められなかった要因として、BMIと同様に解析対象者から一定の特性が除外されてしまったことによる影響も検討したが、学歴の分布は、解析対象者と解析から除外された対象者の間で、有意な差は認められなかった。そのため、本研究において学歴と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連が認められなかった理由は不明である。

本研究では、食事からの推定葉酸摂取量と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に有意な関連は認められなかった。本研究においては、厚生労働省から推奨されている食事からの推定葉酸摂取量 $480\mu\text{g}$ 以上を摂取している妊婦は胎児のために生活習慣や食生活に注意を払っている可能性があり、胎児の神経管閉鎖障害予防のために妊娠前から葉酸サプリメントを摂取しているとの仮説を立てていた。しかしながら、本研究では食事から推定葉酸摂取量が $480\mu\text{g}$ /日以上であった妊婦は 3.1%と少数であり、このことが食事からの推定葉酸摂取量と妊婦にとって重要とされる葉

酸サプリメント摂取との間に関連が認められなかった可能性がある。

本研究の結果における新たな知見として、非協調性スコアと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との間に負の関連が認められた。非協調性スコアが高いほど、意志の強さ・攻撃性・冷淡さ・自己中心性を表現するとされており、自己決定した行動を取るとされている⁵⁴⁾。Tsubotaらは大迫町の一般地域住民を対象とした調査においてEPQ-Rを用いており、非協調性スコアが高いものは、現在喫煙をしている、飲酒量が多い、朝食を抜くことが多いなどの不健康な行動をとる傾向があったと報告している⁶¹⁾。Kakizakiらは非協調性スコアと肥満との間に正の関連を示したと報告している⁶²⁾。Araiらは非協調性スコアと胃がん検診への受診との間に負の関連を示したと報告している⁶³⁾。上述した報告は、非協調性スコアが高い者と低い健康意識や不健康な行動との関連を示唆していると考えられる。妊婦の妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の目的は、児の神経管閉鎖障害の予防である。低い健康意識や不健康な行動を取るとされる非協調性スコアの高い妊婦は、児の健康に関する認識も低いと考えられる。このことが、非協調性スコアが高い妊婦において、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取の行動に繋がらなかった要因であった可能性がある。

先行研究においては、外向性および神経症傾向と、サプリメント摂取との関連が報告されている⁴⁷⁾。本研究においては、外向性および神経症傾向と、葉酸サプリメント摂取との関連は認められなかった。原らは、高齢女性においては健康に対する関心・意識の高い者でサプリメント摂取しているのに対し、若年から壮年の女性に

においては、逆に健康意識が低くその代わりとしてサプリメントに依存している可能性を報告している⁴⁷⁾。上述した内容は、一般的なサプリメントの摂取目的が「自分自身の健康」に関連していると考えられる。一般的なサプリメントの摂取目的が「自分自身の健康」であるのに対して、妊婦における葉酸サプリメントの摂取目的は児の神経管閉鎖障害の予防という役割が大きく、葉酸サプリメントの摂取目的は「児の健康」である。摂取目的の対象が「自分自身」なのか、「児（他者）」なのかによって関連するパーソナリティが異なる可能性が考えられる。

iii) 展望

本研究において、妊婦における基礎特性および社会学的要因と妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連に関しては、概ね先行研究と同様の傾向を示したことから、特に低年齢層や低世帯年収への葉酸サプリメント摂取に関する啓発が必要である。本研究の新たな知見として、非協調性スコアが高い妊婦ほど妊娠前からの葉酸サプリメント摂取を行わないことが明らかとなった。非協調性スコアが高いほど、自己決定した行動を取るとされている⁵⁴⁾。そのため、自分自身で妊婦における葉酸サプリメントの摂取意義を正しく理解することができれば、非協調性スコアの高い妊婦は妊娠前から葉酸サプリメントを摂取する可能性がある。Hiltonらは学校教育の中で繰り返し葉酸に関する学習の機会を設けることが重要であると報告⁶⁴⁾している。このことから、非協調性の高い妊婦も含めた妊娠可能な女性において、

妊娠前から葉酸サプリメントを摂取してもらうためには、上述したオランダや米国におけるマスメディアを利用した葉酸に関するキャンペーンによる知識の提供^{56,57)}や、中学校などの義務教育の段階から妊娠前からの葉酸摂取の重要性を伝える必要があると考えられる。

iv) 限界

本研究においては、いくつかの限界が存在する。1つ目は、本研究は横断研究であるために基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との因果関係は不明である。しかしながら、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が妊婦の基礎特性や、社会学的要因およびパーソナリティに影響を及ぼす可能性は小さいと考えられる。2つ目は、調査対象者 21,840 名うち解析対象者は 6,635 名 (30.4%) であったため、選択バイアスが生じている可能性がある。本研究では説明変数として用いた学歴および EPQ-R の欠損割合が特に高値であった。学歴および EPQ-R の欠損割合が高値であった一因として、調査票の送付時期が考えられる。学歴および EPQ-R 以外の説明変数に関しては妊娠初期 (0-14 週目) の調査票の設問であった。一方、EPQ-R は妊娠中期 (14-28 週目) の調査票の設問、学歴は児が 1 歳になった時の調査票の設問であった。そのため、妊娠初期、妊娠中期、児が 1 歳の時と経時的に調査票の回収率が低下している可能性がある。また、本研究における解析対象者では若年層、肥満や痩せの BMI、喫煙歴ありなどの健康にあま

り関心がない特性を有する対象者が脱落し、健康に関心のある特性を有する対象者が解析対象者となった可能性がある。3つ目は、先行研究^{28,30-36,40-43)}において、計画的な妊娠であるかを葉酸サプリメントの摂取要因として検討していたが、本研究の調査票の項目には計画的な妊娠に関する設問は存在しなかったため検討は行っていない。4つ目は、三世代コホート調査で用いた FFQ は、「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」⁵³⁾で用いられた妥当性の確立している FFQ をベースにしている。三世代コホート調査では、独自回答項目として「体質的に食べられない」を加えたことで先行研究⁵³⁾の FFQ の妥当性が損なわれた可能性がある。しかしながら、厚生労働省の 2017 年の国民健康・栄養調査では、妊婦における食事からの葉酸平均摂取量は $253 \pm 117 \mu\text{g}$ (中央値 $236 \mu\text{g}$) と報告されている¹⁸⁾ことから、「体質的に食べられない」の選択肢が加わったことにより、本研究における食事からの推定葉酸摂取量 $480 \mu\text{g}$ /日以上以上の妊婦の割合が増加する可能性は低いと考えられる。なお、三世代コホート調査における FFQ の妥当性研究に関しては現在実施中である。5つ目は、三世代コホート調査は主に日本人を対象とした集団であったため、本研究の新たな知見として得られた非協調性のパーソナリティと妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取との関連が日本人特有のものなのか、それとも万国共通のものかを明らかにすることができなかった。最後に、本研究で用いた FFQ は妊娠初期の調査票の設問であった。設問では「過去 1 年間の食事を思い出して、平均的な頻度や量を記入してください。」との記載であっ

たため、妊娠を意識する前の食生活なのか、意識した後の食生活なのかが不明である。しかしながら、上述したように食事からの十分量の葉酸摂取は困難であることから、妊婦に対して FFQ を調査した時期が、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられる。

v) 強み

本研究の強みとしては、三世代コホート調査は前向きコホート研究であり、妊婦のサンプルサイズが大きいことが挙げられる。また、我々の知る限り、本研究は妊婦を対象にパーソナリティと妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連を明らかにした初めての研究である。くわえて、本研究では日本人において妥当性の確立している EPQ-R の日本語版⁵⁵⁾を使用したことも強みとして挙げられる。

2-6. 結論

本研究における妊娠前からの葉酸サプリメントの摂取割合は 17.2%であった。また、非協調性スコアが高い妊婦ほど妊娠前からの葉酸サプリメント摂取を行わないことが明らかとなった。

2-7. 資金提供

三世代コホート調査は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency

for Medical Research and Development ; AMED) の医療研究開発推進事業費補助金

(課題管理番号 : JP19km0105001、JP19km0105002) の支援に基づいて実施された。

3. 謝辞

研究活動全般にわたり格別なる御指導と御高配を賜りました東北大学大学院医学研究科分子疫学分野・栗山進一教授に深甚なる謝意を表します。また、小原拓准教授には、微に入り細に入り御指導いただき、多くを学ばせていただきましたことを深く感謝いたします。菊谷昌浩客員教授、目時弘仁客員教授、石黒真美講師、村上慶子講師、上野史彦助教、野田あおい助手、大沼ともみ助手からもお忙しい中にもかかわらず、多くの御助言を賜りました。松原博子博士、永井雅人博士、宮下真子博士、山中千鶴氏、水野聖士博士、大柳元氏、五十嵐祐子博士、高橋里実博士、國吉保孝博士、松田莉枝氏、河口千奏氏、相澤美里氏、高橋一平氏、山下貴宏氏、米沢祐大氏、大瀬戸恒志氏、臼崎琢磨氏には、研究にあたり活発な議論をさせていただきました。三世代コホート室の皆様、秘書の皆様、本研究に参加していただきました皆様に心より感謝申し上げます。東北医科薬科大学病院院長の近藤丘先生はじめ、同病院薬剤部薬剤部長の渡邊善照先生および薬剤部諸先生方には、社会人大学院生として、進学に際し多大なる御配慮と御協力をいただき、深く感謝申し上げます。最後に、大学院進学は、家族の理解と協力なしには実現しなかったことであり、両親、妻、息子たちには感謝しております。

4. 参考文献

1. Bailey LB, Gregory JF 3rd. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129(4):779-82.
2. 日本産科婦人科学会. 産婦人科 診療ガイドライン-産科編 2017-.
http://www.jsog.or.jp/uploads/files/medical/about/gl_sanka_2017.pdf. (2020/4/1 access).
3. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet*. 1995;345(8943):149-51.
4. Werler MM, Hayes C, Louik C, et al. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 1999;150(7):675-82.
5. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9.
6. Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 2013;309(6):570-7.
7. Li M, Li S, Chavarro JE, et al. Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1034-41.
8. Bailey LB. Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents.

- Nutr Rev. 1998;56(10):294-9.
9. Global fortification data exchange. <https://fortificationdata.org/>. (2020/4/1 access).
 10. Food and Drug Administration. Food Standards: Amendment of Standards of Identity For Enriched Grain Products to Require Addition of Folic Acid.
<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-1996-03-05/pdf/96-5014.pdf>. (2020/4/1 access).
 11. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. JAMA. 2001;285(23):2981-6.
 12. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med. 2007;357(2):135-42.
 13. 厚生省（現 厚生労働省）．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。
https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1212/h1228-1_18.html. (2020/4/1 access).
 14. 厚生労働省．母子健康手帳の改正について。
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/0111/s1130-1.html>. (2020/4/1 access).
 15. Kondo A, Morota N, Date H, et al. Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida. Br J Nutr. 2015;114(1):84-90.
 16. 厚生労働省．平成 27 年国民健康・栄養調査報告。
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h27-houkoku-04.pdf>. (2020/7/13

- access).
17. 厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査報告.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h28-houkoku-04.pdf>. (2020/7/13 access).
 18. 厚生労働省. 平成 29 年国民健康・栄養調査報告.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451759.pdf>. (2020/4/1 access).
 19. Atsuo Kondo, Takuya Matsuo, Nobuhito Morota, et al. Neural Tube Defects: Risk Factors and Preventive Measures. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):150-6.
 20. Ishikawa T, Obara T, Nishigori H, et al. Update on the prevalence and determinants of folic acid use in Japan evaluated with 91,538 pregnant women: the Japan Environment and Children's Study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(3):427-36.
 21. 日本先天異常学会. 葉酸サプリメントの摂取により神経管閉鎖障害の発症リスクを減らしましょう. http://jts.umin.jp/new/JTS_message2016.pdf. (2020/4/1 access).
 22. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書.
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000067134.pdf>. (2020/4/1 access).
 23. 原梓, 小原拓, 目時弘仁, ほか. 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*. 2011;35(1):11-6.
 24. 鈴木美穂, 鈴木孝太, 由田克士. 妊娠初期における推奨体重増加量の知識と総エ

- エネルギー摂取量, 栄養素およびサプリメントの使用状況の関連. 東海公衆衛生雑誌. 2019;7(1):151-7.
25. 石井真理子, 中島研, 櫛田賢次, ほか. 妊娠と薬情報センター相談者を対象とした妊婦の葉酸服用率に関する調査. 医薬品情報学. 2009;11(2):107-14.
26. F Mathews, P Yudkin, A Neil. Folates in the Periconceptional Period: Are Women Getting Enough?. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(9):954-9.
27. C Bower, S Knowles, D Nicol. Changes in Folate Supplementation, and in Serum and Red Cell Folate Levels in Antenatal Patients Over the Course of a Health Promotion Project for the Prevention of Neural Tube Defects. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1997;37(3):267-71.
28. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2006;84(5):1134-41.
29. Nilsen RM, Leoncini E, Gastaldi P, et al. Prevalence and determinants of preconception folic acid use: an Italian multicenter survey. Ital J Pediatr. 2016;42(1):65.
30. Xing XY, Tao FB, Hao JH, et al. Periconceptional folic acid supplementation among women attending antenatal clinic in Anhui, China: data from a population-based cohort study. Midwifery. 2012;28(3):291-7.
31. Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, et al. Determinants of folic acid use in

- early pregnancy in a multi-ethnic urban population in The Netherlands: the Generation R study. *Prev Med.* 2008;47(4):427-32.
32. Teixeira JA, Castro TG, Wall CR, et al. Determinants of folic acid supplement use outside national recommendations for pregnant women: results from the Growing Up in New Zealand cohort study. *Public Health Nutr.* 2018;21(12):2183-92.
33. Tort J, Lelong N, Prunet C, et al. Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey. *BJOG.* 2013;120(13):1661-7.
34. Ha AVV, Zhao Y, Binns CW, et al. Low Prevalence of Folic Acid Supplementation during Pregnancy: A Multicenter Study in Vietnam. *Nutrients.* 2019;11(10). pii: E2347.
35. Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, et al. Correlates of intake of folic acid-containing supplements among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):203-10.
36. Paulik E, Császár J, Kozinszky Z, et al. Preconceptional and prenatal predictors of folic acid intake in Hungarian pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):49-52.
37. Ogundipe O, Hoyo C, Østbye T, et al. Factors associated with prenatal folic acid and iron supplementation among 21,889 pregnant women in Northern Tanzania: a cross-sectional hospital-based study. *BMC Public Health.* 2012;12:481.
38. Forster DA, Wills G, Denning A, et al. The use of folic acid and other vitamins before

- and during pregnancy in a group of women in Melbourne, Australia. *Midwifery*. 2009;25(2):134-46.
39. De Santis M, Quattrocchi T, Mappa I, et al. Folic acid use in planned pregnancy: an Italian survey. *Matern Child Health J*. 2013;17(4):661-6.
40. Aoun A, Faddoul L, El Jabbour F, et al. Are the Level of Knowledge and Practices of Pregnant Women Regarding Folic Acid Supplementation Still Inadequate? A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Urban Setting. *J Diet Suppl*. 2018;15(5):692-703.
41. Kurzawińska G, Magiełda J, Romała A, et al. Demographic factors determining folic acid supplementation in pregnant and childbearing age women. *Ginekol Pol*. 2018;89(4):211-6.
42. Kinnunen TI, Sletner L, Sommer C, et al. Ethnic differences in folic acid supplement use in a population-based cohort of pregnant women in Norway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):143.
43. Malek L, Umberger W1, Makrides M, et al. Poor adherence to folic acid and iodine supplement recommendations in preconception and pregnancy: a cross-sectional analysis. *Aust N Z J Public Health*. 2016;40(5):424-9.
44. Lolkje T W de Jong-van den Berg. Monitoring of the Folic Acid Supplementation Program in the Netherlands. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S210-3.
45. Gwendolyn P Quinn, Kimberlea Hauser, Bethany A Bell-Ellison, et al. Promoting Pre-

- Conceptional Use of Folic Acid to Hispanic Women: A Social Marketing Approach.
Matern Child Health J. 2006;10(5):403-12.
46. Araceli Busby, Lenore Abramsky, Helen Dolk, et al. Preventing Neural Tube Defects in Europe: A Missed Opportunity. *Reprod Toxicol.* 2005;20(3):393-402.
47. 原梓, 大久保孝義, 小原拓, ほか. サプリメント摂取者の人口学的特性及び生活習慣に関する研究-大迫研究. *医薬品相互作用研究.* 2009;33(1):7-13.
48. 佐藤陽子, 千葉剛, 梅垣敬三. 女子大学生におけるパーソナリティ特性とサプリメント利用行動. *日本公衆衛生雑誌.* 2018;65(6):300-7.
49. Else-Quest NM, Hyde JS, Goldsmith HH, et al. Gender differences in temperament: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 2006;132(1):33-72.
50. Feingold A. Gender differences in personality: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 1994;116(3):429-56.
51. Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, et al. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission. *J Epidemiol.* 2016;26(9):493-511.
52. Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, et al. Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): Rationale, Progress and Perspective. *Int J Epidemiol.* 2019. pii: dyz169.
53. Watanabe S, Tsugane S, Sobue T, et al. Study design and organization of the JPHC study. *Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular*

- Diseases. *J Epidemiol.* 2001;11(6 Suppl):S3-7.
54. Eysenck SBG, Eysenck HJ, Barrett P. A revised version of the psychoticism scale. *Pers Individ Dif.* 1985;6(1):21-9.
55. Hosokawa T, Ohyama M. Reliability and Validity of a Japanese Version of the Short-Form Eysenck Personality Questionnaire-Revised. *Psychol Rep.* 1993;72(3):823-32.
56. de Jong-van den Berg LT, de Walle HE, van der Pal-de Bruin KM, et al. Increasing awareness of and behaviour towards periconceptional folic acid consumption in The Netherlands from 1994 to 1995. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):329-31.
57. Green-Raleigh K, Carter H, Mulinare J, et al. Trends in folic Acid awareness and behavior in the United States: the Gallup Organization for the March of Dimes Foundation surveys, 1995-2005. *Matern Child Health J.* 2006;10(5 Suppl):S177-82.
58. Chan AC, van Essen P, Scott H, et al. Folate awareness and the prevalence of neural tube defects in South Australia, 1966-2007. *Med J Aust.* 2008;189(10):566-9.
59. 財務省. たばこ事業法. https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=360M50000040005. (2020/6/24 access)
60. 日本総合研究所. 平成 30 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業妊娠・出産に当たっての適切な栄養・食生活に関する調査報告書. https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/pdf/190331_ninsanpushoku.pdf.

(2020/4/1 access)

61. Tsubota-Utsugi M, Satoh M, Hosaka M, et al. Personality traits as predictors of decline in higher-level functional capacity over a 7-year follow-up in older adults: the Ohasama study. *Tohoku J Exp Med.* 2014;234(3):197-207.
62. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, et al. Personality and body mass index: a cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res.* 2008;64(1):71-80.
63. Arai S, Nakaya N, Kakizaki M, et al. Personality and gastric cancer screening attendance: a cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol.* 2009;19(1):34-40.
64. Hilton JJ. A comparison of folic acid awareness and intake among young women aged 18-24 years. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007;19(10):516-22.

5. 図

図 1. 調査対象者から解析対象者までのフロー図

図 2. 対象者全体におけるパーソナリティの分布 (6,635 名)

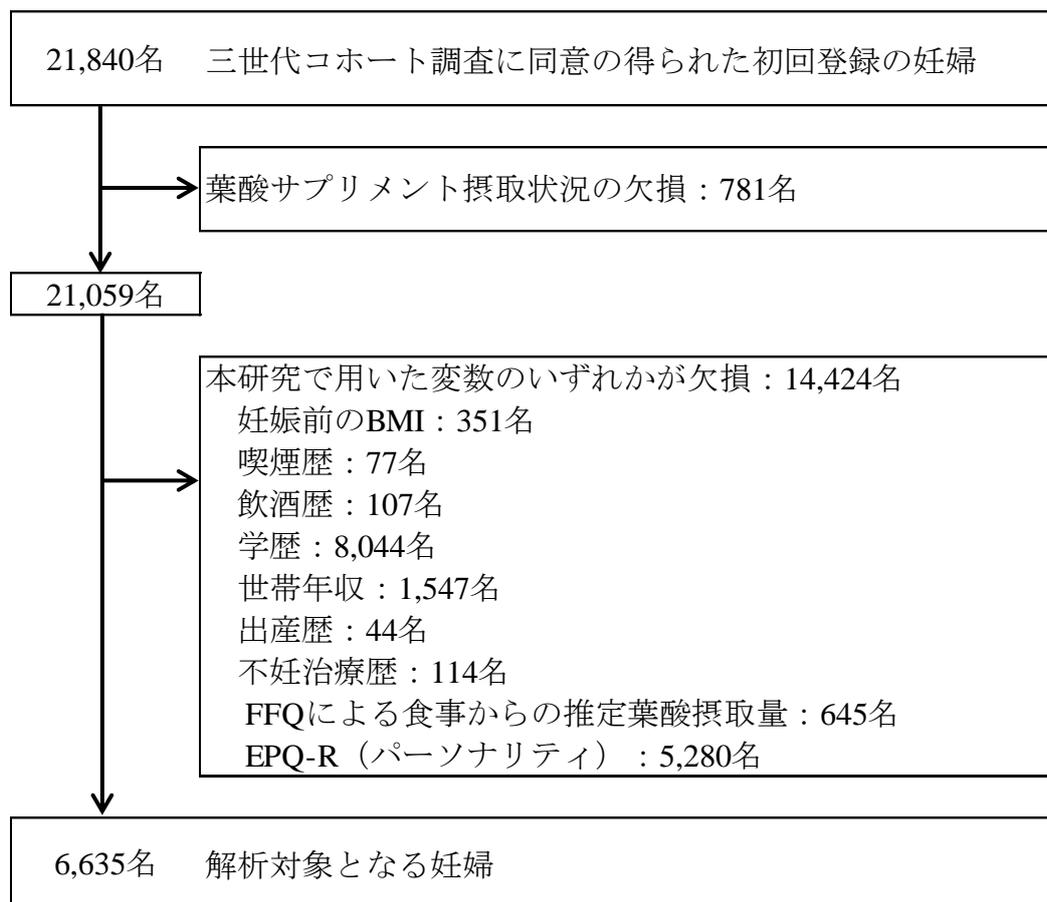
図 3. 妊娠前からの葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布 (1,139 名)

図 4. 不十分な葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布 (5,496 名)

図 5. 妊娠判明後からの葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布
(2,627 名)

図 6. 妊娠判明後も葉酸サプリメント未摂取者におけるパーソナリティの分布 (2,869
名)

図 1. 調査対象者から解析対象者までのフロー図



BMI; body mass index

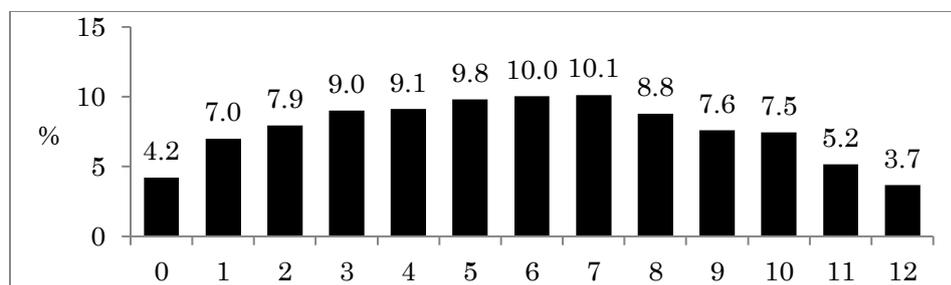
FFQ; Food Frequency Questionnaire

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised

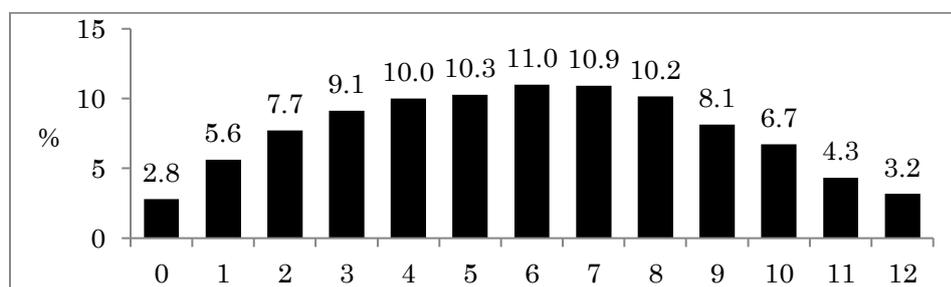
図2. 対象者全体におけるパーソナリティの分布 (6,635名)

縦軸は割合(%)、横軸は各下位尺度スコアを示す。

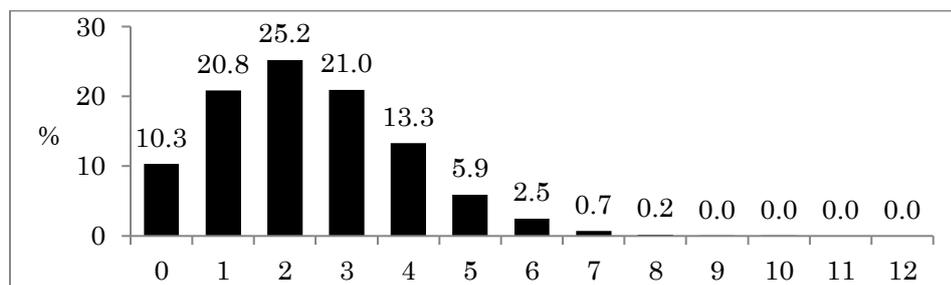
1. 外向性



2. 神経症傾向



3. 非協調性



4. 社会的望ましさ

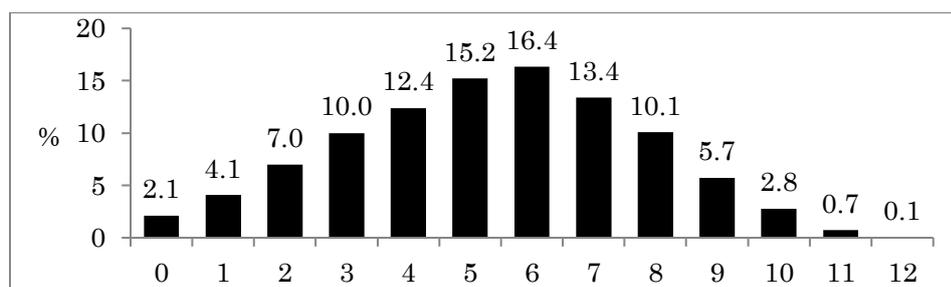
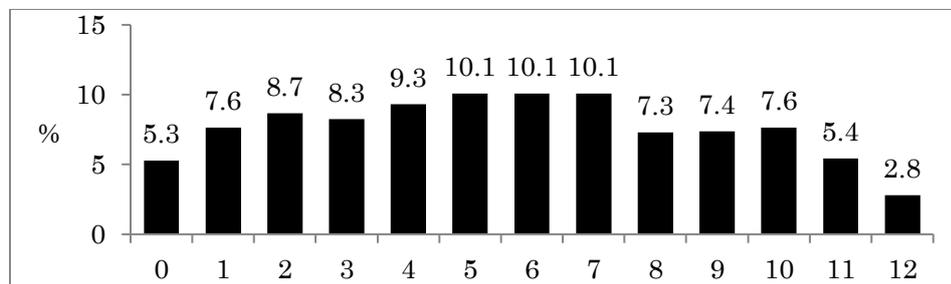


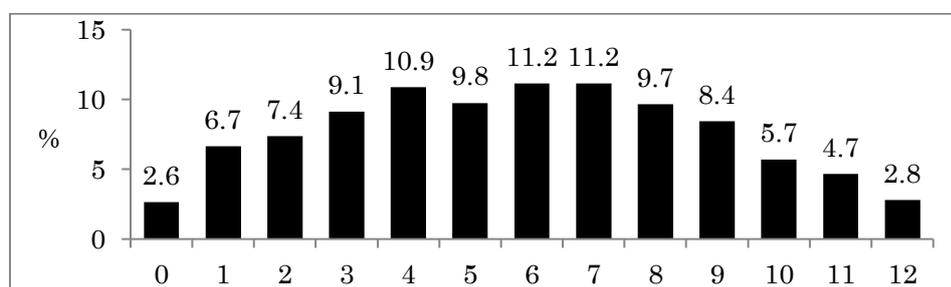
図3. 妊娠前からの葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布 (1,139名)

縦軸は割合 (%)、横軸は各下位尺度スコアを示す。

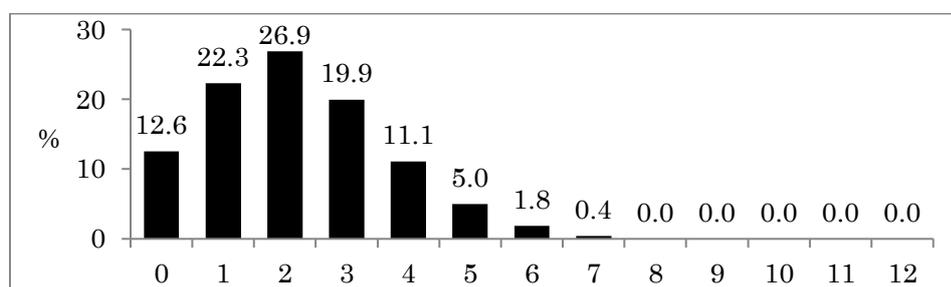
1. 外向性



2. 神経症傾向



3. 非協調性



4. 社会的望ましさ

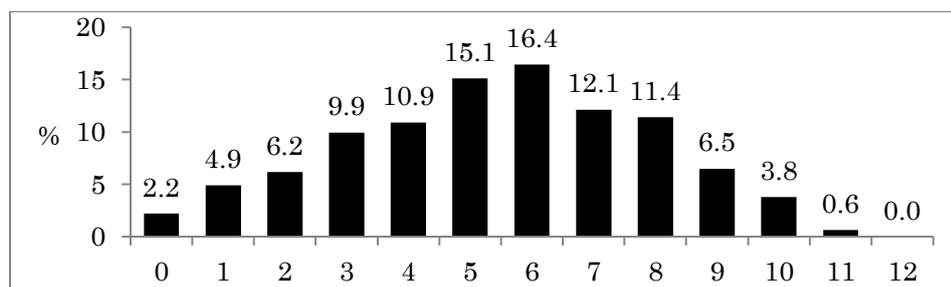
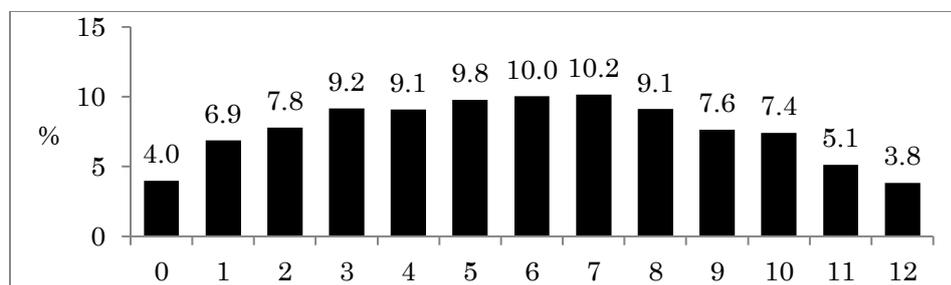


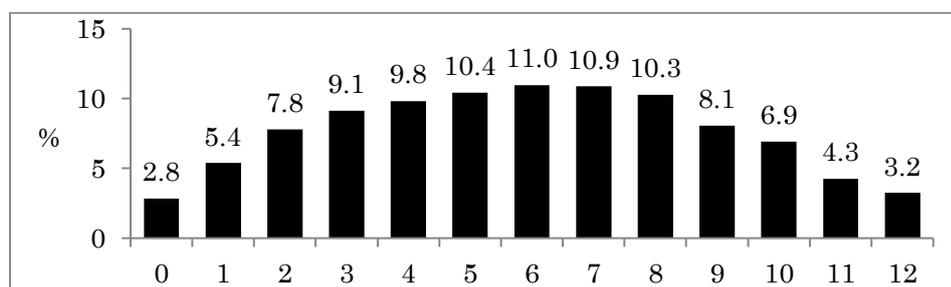
図4. 不十分な葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布 (5,496名)

縦軸は割合(%)、横軸は各下位尺度スコアを示す。

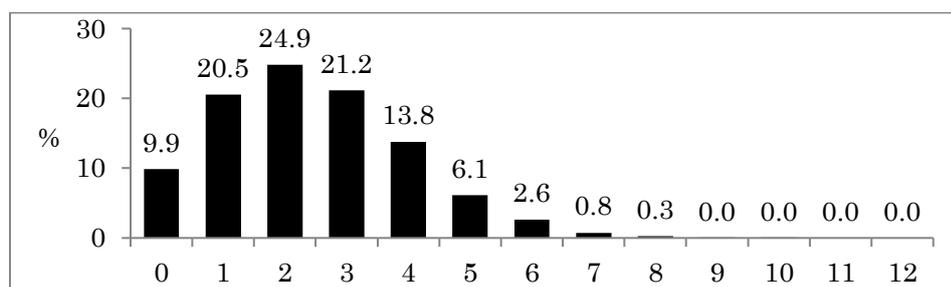
1. 外向性



2. 神経症傾向



3. 非協調性



4. 社会的望ましさ

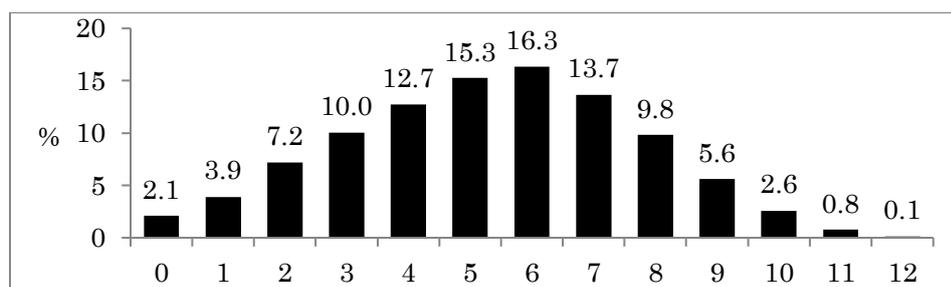
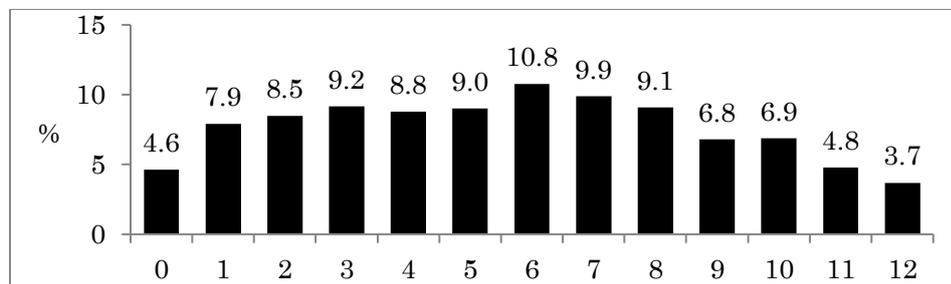


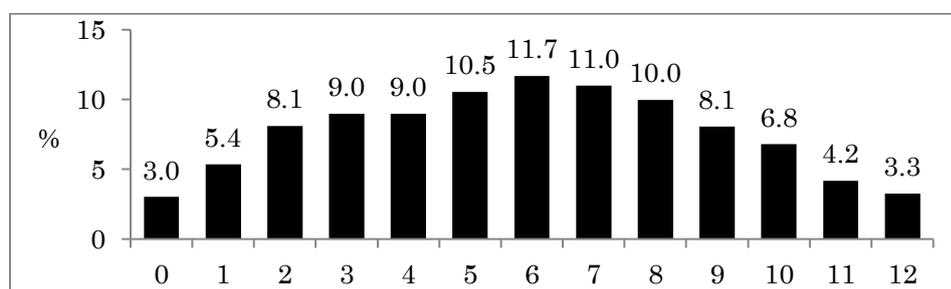
図 5. 妊娠判明後からの葉酸サプリメント摂取者におけるパーソナリティの分布 (2,627 名)

縦軸は割合 (%)、横軸は各下位尺度スコアを示す。

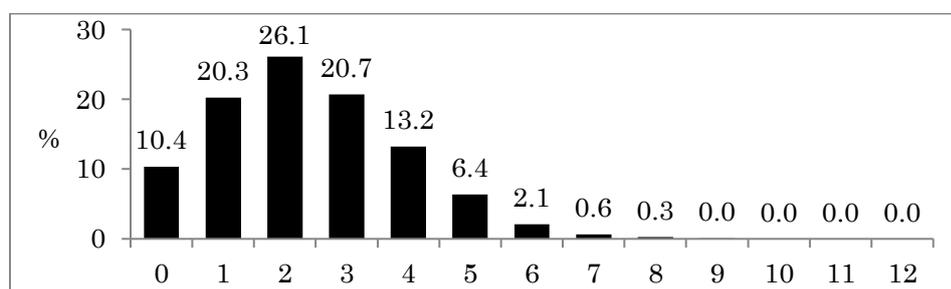
1. 外向性



2. 神経症傾向



3. 非協調性



4. 社会的望ましさ

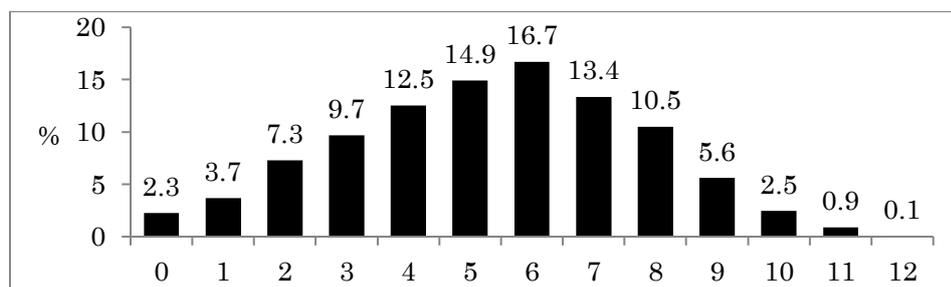
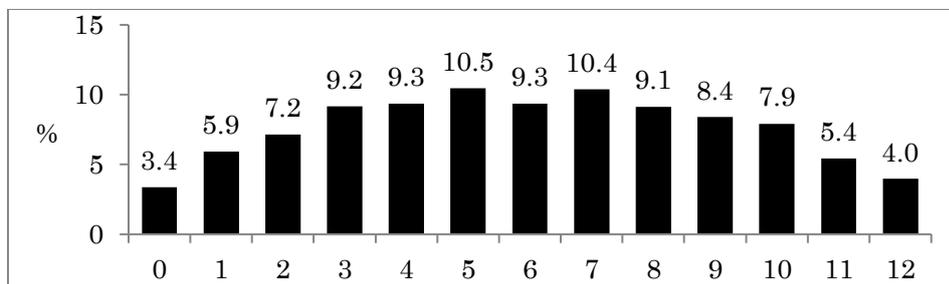


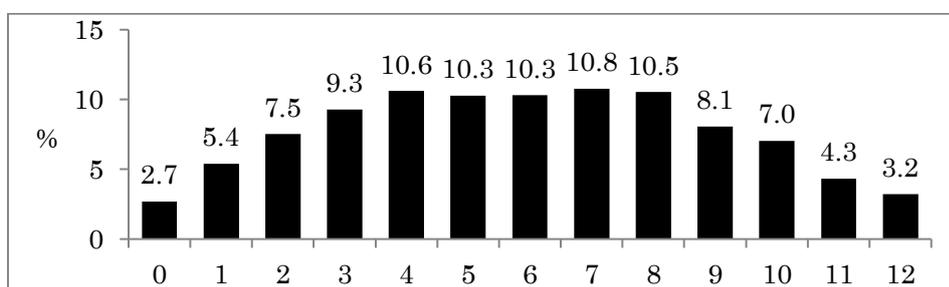
図 6. 妊娠判明後も葉酸サプリメント未摂取者におけるパーソナリティの分布 (2,869 名)

縦軸は割合 (%)、横軸は各下位尺度スコアを示す。

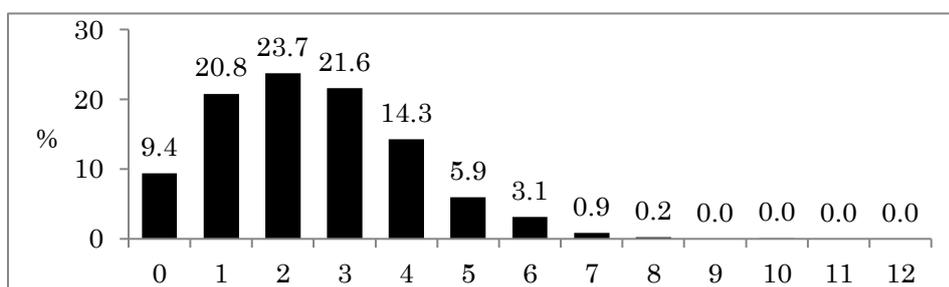
1. 外向性



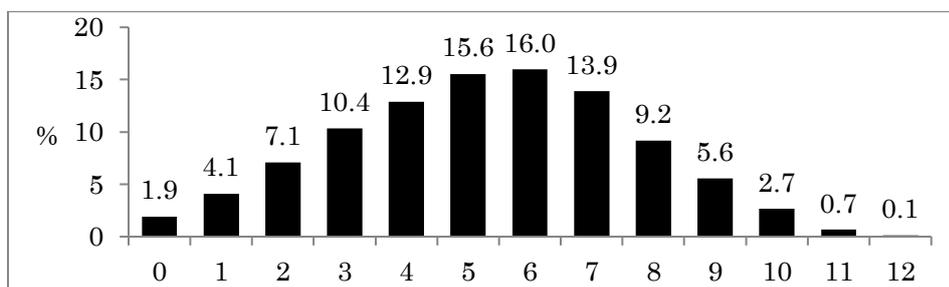
2. 神経症傾向



3. 非協調性



4. 社会的望ましさ



6. 表

表 1. EPQ-R の設問一覧

表 2. 解析対象者と解析から除外された対象者の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティ

表 3. 解析対象者の葉酸サプリメント摂取状況別の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティ

表 4. 解析対象者の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティと、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連

表 1. EPQ-R の設問一覧

| | | |
|------|------------------------------------|-----|
| 問 1 | 気分が明るくなったり、落ちこんだりすることがよくありますか。 | N-1 |
| 問 2 | ひとがなにを考えているのか、とても気になりますか。 | P-1 |
| 問 3 | 話し好きなほうですか。 | E-1 |
| 問 4 | いちど約束したら、どんなにつごうが悪くてもかならずそれを守りますか。 | L-1 |
| 問 5 | わけもなく、とてもみじめだと感じたことがありますか。 | N-2 |
| 問 6 | 借金があったら心配でしかたがありませんか。 | P-2 |
| 問 7 | かなり元気なほうですか。 | E-2 |
| 問 8 | 自分のわけまえ以上に欲（ほ）しがったことがありましたか。 | L-2 |
| 問 9 | 気が短いほうですか。 | N-3 |
| 問 10 | 少し変わった、強いききめのある薬を試（ため）してみたいと思いますか。 | P-3 |
| 問 11 | 初対面のひととの集まりでも楽しむことができますか。 | E-3 |
| 問 12 | 自分が悪いのを知っていて、ひとを責（せ）めたことがありますか。 | L-3 |
| 問 13 | ちょっとしたことで、すぐ気持ちが傷つきますか。 | N-4 |
| 問 14 | 規則どおりに行うより、自分の思いどおりにしたいですか。 | P-4 |
| 問 15 | にぎやかなパーティや集まりにでたら、いつでも楽しめますか。 | E-4 |
| 問 16 | あなたの習慣はどれもみな良いものですか。 | L-4 |
| 問 17 | 疲れやすいほうですか。 | N-5 |
| 問 18 | 身だしなみや清潔さは、あなたにとってとても大切ですか。 | P-5 |
| 問 19 | たいてい自分のほうからすすんで、新しい友だちをつくりませんか。 | E-5 |
| 問 20 | たとえちょっとしたものでも、ひとからなにか取ったことがありますか。 | L-5 |
| 問 21 | 自分は神経質だと思いますか。 | N-6 |
| 問 22 | 結婚などは古くさいことだし、やめたほうがよいと思いますか。 | P-6 |

| | | |
|------|------------------------------------|------|
| 問 23 | たいくつなパーティや集まりでも、楽しくもりあげることができますか。 | E-6 |
| 問 24 | ひとのものをこわしたり、なくしたことがありますか。 | L-6 |
| 問 25 | 心配性ですか。 | N-7 |
| 問 26 | ひとと協力するのは楽しいですか。 | P-7 |
| 問 27 | ひと前では、うしろにひっこんでいるほうですか。 | E-7 |
| 問 28 | 自分の仕事のあやまりに気づいたら、くよくよしますか。 | P-8 |
| 問 29 | ひとの悪口を言ったことがありますか。 | L-7 |
| 問 30 | いつも緊張（きんちょう）しているか、気がはりつめているほうですか。 | N-8 |
| 問 31 | 将来のためとはいえ、ひとは貯金や保険にとらわれすぎると思いませんか。 | P-9 |
| 問 32 | おおぜいのひとといっしょに、にぎやかにやるのが好きですか。 | E-8 |
| 問 33 | 子どものころ親に、なまいきな態度をとったことがありましたか。 | L-8 |
| 問 34 | きまりのわるい経験をしたあと、いつまでもくよくよするほうですか。 | N-9 |
| 問 35 | 無作法（ぶさほう）にならないよう気をつけていますか。 | P-10 |
| 問 36 | まわりがにぎやかだったり、興奮（こうふん）しているのが好きですか。 | E-9 |
| 問 37 | ゲームや勝負事で、少しでもごまかしたことがありますか。 | L-9 |
| 問 38 | 神経過敏（しんけいかびん）なので困っていますか。 | N-10 |
| 問 39 | あなたは、ほかのひとから恐（おそ）れられるようになりたいですか。 | P-11 |
| 問 40 | ひとをだましたことがありますか。 | L-10 |
| 問 41 | ほかのひとといっしょのときは、おとなしくしているほうですか。 | E-10 |
| 問 42 | さびしいと、しばしば感じますか。 | N-11 |
| 問 43 | 自分の思いどおりにするよりも、社会の規則にしたがうほうが良いですか。 | P-12 |
| 問 44 | ほかのひとは、あなたのことをとても元気だと思っていますか。 | E-11 |
| 問 45 | あなたは自分の言うことをいつも実行していますか。 | L-11 |

| | | |
|------|---------------------------------------|------|
| 問 46 | 自分が悪かったと、なやむことがよくありますか。 | N-12 |
| 問 47 | その日のうちにやらなければならないことを、翌日までのぼすことがありますか。 | L-12 |
| 問 48 | パーティや集まりをうまく進行させることができますか。 | E-12 |

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised

外向性は E-1～12、神経症傾向は N-1～12、非協調性は P-1～12、社会的望ましさは L-1～12 の合計スコアが、それぞれの性格の下位尺度の合計スコアとなる。

但し、外向性は、E-7、E-10 のみ「いいえ」で1点、その他は「はい」で1点、

神経症傾向は、全ての質問で「はい」で1点（「いいえ」0点）、

非協調性は、P-3、P-4、P-6、P-9、P-11 のみ「はい」で1点、その他は「いいえ」で1点、

社会的望ましさは、L-1、L-4、L-11 のみ「はい」で1点、その他は「いいえ」で1点、の加点の合計点となる。

表 2. 解析対象者と解析から除外された対象者の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティ

| | 調査項目において全て 回答していた妊婦 | | いずれか1つ以上の調 査項目において回答の 欠損があった妊婦 | | p 値 |
|--|------------------------|----------|--------------------------------------|----------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | |
| | 6635 | (30.4) | 15,205 | (69.6) | |
| 葉酸サプリメント摂取 | | | | | 0.01 |
| 妊娠前からの摂取, n(%) | 1,139 | (17.2) | 2,279 | (15.8) | |
| 不十分な摂取, n(%) | 5,496 | (82.8) | 12,145 | (84.2) | |
| 年齢 | | | | | <0.0001 |
| 25 歳未満, n(%) | 297 | (4.5) | 1,179 | (7.8) | |
| 25 歳以上、30 歳未満, n(%) | 1,473 | (22.2) | 3,656 | (24.0) | |
| 30 歳以上、35 歳未満, n(%) | 2,529 | (38.1) | 5,480 | (36.0) | |
| 35 歳以上、40 歳未満, n(%) | 1,805 | (27.2) | 3,787 | (24.9) | |
| 40 歳以上, n(%) | 531 | (8.0) | 1,103 | (7.3) | |
| 妊娠前の BMI | | | | | 0.03 |
| 18.5 kg/m ² 未満, n (%) | 903 | (13.6) | 1,992 | (14.1) | |
| 18.5 kg/m ² 以上、25 kg/m ² 未満, n (%) | 4,982 | (75.1) | 10,399 | (73.4) | |
| 25 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 未満, n (%) | 569 | (8.6) | 1,337 | (9.4) | |
| 30 kg/m ² 以上, n (%) | 181 | (2.7) | 446 | (3.2) | |
| 喫煙歴 | | | | | <0.0001 |
| 吸わない, n (%) | 4,118 | (62.1) | 8,485 | (58.7) | |
| 吸う、吸っていた, n (%) | 2,517 | (37.9) | 5,964 | (41.3) | |
| 飲酒歴 | | | | | 0.52 |
| 飲めない、飲まない, n (%) | 3,005 | (45.3) | 6,604 | (45.8) | |
| 飲む、飲んでいた, n (%) | 3,630 | (54.7) | 7,825 | (54.2) | |
| 学歴 | | | | | 0.82 |
| 中学校、高等学校, n (%) | 2,185 | (32.9) | 2,121 | (32.6) | |
| 専門学校、短期大学, n (%) | 2,552 | (38.5) | 2,539 | (39.0) | |
| 大学、大学院, n (%) | 1,898 | (28.6) | 1,852 | (28.4) | |

| | | | | |
|-------------------------------|-------|----------|-----------------|---------|
| 世帯年収 | | | | 0.85 |
| 400万円未満, n (%) | 2,420 | (36.5) | 4,788 (36.7) | |
| 400万円以上、600万円未満, n (%) | 2,151 | (32.4) | 4,260 (32.6) | |
| 600万円以上, n (%) | 2,064 | (31.1) | 4,010 (30.7) | |
| 出産経験 | | | | <0.0001 |
| あり, n (%) | 3,583 | (54.0) | 7,606 (50.2) | |
| なし, n (%) | 3,052 | (46.0) | 7,550 (49.8) | |
| 不妊治療経験 | | | | 0.003 |
| あり, n (%) | 749 | (11.3) | 1,437 (10.0) | |
| なし, n (%) | 5,886 | (88.7) | 12,984 (90.0) | |
| FFQによる食事からの 推定葉酸摂取量/日 (µg) | | | | 0.64 |
| 480µg以上, n (%) | 205 | (3.1) | 413 (3.0) | |
| 480µg未満, n (%) | 6,430 | (96.9) | 13,489 (97.0) | |
| EPQ-R スコア | | | | |
| 外向性傾向スコア | | | | 0.27 |
| 3点以下, n(%) | 1,869 | (28.2) | 1,302 (26.7) | |
| 4-5点, n(%) | 1,257 | (18.9) | 959 (19.6) | |
| 6-8点, n(%) | 1,923 | (29.0) | 1,414 (28.9) | |
| 9点以上, n(%) | 1,586 | (23.9) | 1,211 (24.8) | |
| 神経症傾向スコア | | | | 0.19 |
| 3点以下, n(%) | 1,677 | (25.3) | 1,151 (23.6) | |
| 4-5点, n(%) | 1,347 | (20.3) | 997 (20.4) | |
| 6-8点, n(%) | 2,129 | (32.1) | 1,606 (32.9) | |
| 9点以上, n(%) | 1,482 | (22.3) | 1,132 (23.2) | |
| 非協調性スコア | | | | 0.08 |
| 1点以下, n(%) | 2,067 | (31.2) | 1,433 (29.3) | |
| 2点, n(%) | 1,672 | (25.2) | 1,214 (24.9) | |
| 3点, n(%) | 1,391 | (21.0) | 1,050 (21.5) | |
| 4点以上, n(%) | 1,505 | (22.7) | 1,189 (24.3) | |
| 社会的望ましさスコア | | | | <0.0001 |

| | | |
|-------------|----------------|----------------|
| 3 点以下, n(%) | 1,540 (23.2) | 1,232 (25.2) |
| 4-5 点, n(%) | 1,833 (27.6) | 1,481 (30.3) |
| 6-7 点, n(%) | 1,973 (29.7) | 1,395 (28.6) |
| 8 点以上, n(%) | 1,289 (19.4) | 778 (15.9) |

数値は欠損を除いた値を示している

BMI; body mass index: weight (kg)/height (m²)

FFQ; Food Frequency Questionnaire

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised

表 3. 解析対象者の葉酸サプリメント摂取状況別の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティ

| | 合計 | | 妊娠前からの 葉酸サプリメント摂取 | | 不十分な葉酸サプリメント摂取 | | 合計 | | 妊娠判明後から摂取 | | 妊娠判明後も未摂取 | |
|--|-------|-----------|----------------------|----------|----------------|----------|-------|----------|-----------|----------|-----------|-------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| | 6,635 | (100.0) | 1,139 | (17.2) | 5,496 | (82.8) | 2,627 | (39.6) | 2,869 | (43.2) | | |
| 年齢, 平均 (標準偏差) | 32.6 | (4.8) | 34.0 | (4.4) | 32.3 | (4.8) | 32.7 | (4.7) | 32.0 | (4.9) | | |
| 25 歳未満, n(%) | 297 | (4.5) | 12 | (1.1) | 285 | (5.2) | 93 | (3.5) | 192 | (6.7) | | |
| 25 歳以上、30 歳未満, n(%) | 1,473 | (22.2) | 172 | (15.1) | 1,301 | (23.7) | 610 | (23.2) | 691 | (24.1) | | |
| 30 歳以上、35 歳未満, n(%) | 2,529 | (38.1) | 435 | (38.2) | 2,094 | (38.1) | 983 | (37.4) | 1,111 | (38.7) | | |
| 35 歳以上、40 歳未満, n(%) | 1,805 | (27.2) | 393 | (34.5) | 1,412 | (25.7) | 726 | (27.6) | 686 | (23.9) | | |
| 40 歳以上, n(%) | 531 | (8.0) | 127 | (11.2) | 404 | (7.4) | 215 | (8.2) | 189 | (6.6) | | |
| 妊娠前の BMI, 平均 (標準偏差) | 21.3 | (3.3) | 21.2 | (3.0) | 21.4 | (3.3) | 21.3 | (3.2) | 21.4 | (3.4) | | |
| 18.5 kg/m ² 未満, n (%) | 903 | (13.6) | 158 | (13.9) | 745 | (13.6) | 356 | (13.6) | 389 | (13.6) | | |
| 18.5 kg/m ² 以上、25 kg/m ² 未満, n (%) | 4,982 | (75.1) | 866 | (76.0) | 4,116 | (74.9) | 1,977 | (75.3) | 2,139 | (74.6) | | |
| 25 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 未満, n (%) | 569 | (8.6) | 91 | (8.0) | 478 | (8.7) | 228 | (8.7) | 250 | (8.7) | | |
| 30 kg/m ² 以上, n (%) | 181 | (2.7) | 24 | (2.1) | 157 | (2.9) | 66 | (2.5) | 91 | (3.2) | | |
| 喫煙歴 | | | | | | | | | | | | |
| 吸わない, n (%) | 4,118 | (62.1) | 781 | (68.6) | 3,337 | (60.7) | 1,614 | (61.4) | 1,723 | (60.1) | | |
| 吸う、吸っていた, n (%) | 2,517 | (37.9) | 358 | (31.4) | 2,159 | (39.3) | 1,013 | (38.6) | 1,146 | (39.9) | | |

飲酒歴

| | | | | | |
|------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 飲めない、飲まない, n (%) | 3,005 (45.3) | 517 (45.4) | 2,488 (45.3) | 1,110 (42.3) | 1,378 (48.0) |
| 飲む、飲んでいた, n (%) | 3,630 (54.7) | 622 (54.6) | 3,008 (54.7) | 1,517 (57.7) | 1,491 (52.0) |

学歴

| | | | | | |
|------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 中学校、高等学校, n (%) | 2,185 (32.9) | 281 (24.7) | 1,904 (34.6) | 817 (31.1) | 1,087 (37.9) |
| 専門学校、短期大学, n (%) | 2,552 (38.5) | 450 (39.5) | 2,102 (38.2) | 1,038 (39.5) | 1,064 (37.1) |
| 大学、大学院, n (%) | 1,898 (28.6) | 408 (35.8) | 1,490 (27.1) | 772 (29.4) | 718 (25.0) |

世帯年収

| | | | | | |
|------------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
| 400万円未満, n (%) | 2,420 (36.5) | 304 (26.7) | 2,116 (38.5) | 937 (35.7) | 1,179 (41.1) |
| 400万円以上、600万円未満, n (%) | 2,151 (32.4) | 359 (31.5) | 1,792 (32.6) | 875 (33.3) | 917 (32.0) |
| 600万円以上, n (%) | 2,064 (31.1) | 476 (41.8) | 1,588 (28.9) | 815 (31.0) | 773 (26.9) |

出産経験

| | | | | | |
|-----------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| あり, n (%) | 3,583 (54.0) | 435 (38.2) | 3,148 (57.3) | 1,328 (50.6) | 1,820 (63.4) |
| なし, n (%) | 3,052 (46.0) | 704 (61.8) | 2,348 (42.7) | 1,299 (49.4) | 1,049 (36.6) |

不妊治療経験

| | | | | | |
|-----------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| あり, n (%) | 749 (11.3) | 336 (29.5) | 413 (7.5) | 252 (9.6) | 161 (5.6) |
| なし, n (%) | 5,886 (88.7) | 803 (70.5) | 5,083 (92.5) | 2,375 (90.4) | 2,708 (94.4) |

FFQ による食事からの推定葉酸摂取量/日
(μg), 平均 (標準偏差)

| | | | | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 404.2 (35.0) | 406.4 (34.0) | 403.7 (35.2) | 404.2 (33.9) | 403.3 (36.3) |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|

| | | | | | |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 480μg 以上, n (%) | 205 (3.1) | 35 (3.1) | 170 (3.1) | 74 (2.8) | 96 (3.3) |
| 480μg 未満, n (%) | 6,430 (96.9) | 1,104 (96.9) | 5,326 (96.9) | 2,553 (97.2) | 2,773 (96.7) |

EPQ-R スコア

| | | | | | |
|-----------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| 外向性スコア, 平均 (標準偏差) | 5.8 (3.2) | 5.6 (3.3) | 5.8 (3.3) | 5.7 (3.2) | 6.0 (3.2) |
| 3 点以下, n(%) | 1,869 (28.2) | 340 (29.9) | 1,529 (27.8) | 794 (30.2) | 735 (25.6) |
| 4-5 点, n(%) | 1,257 (18.9) | 221 (19.4) | 1,036 (18.9) | 468 (17.8) | 568 (19.8) |
| 6-8 点, n(%) | 1,923 (29.0) | 313 (27.5) | 1,610 (29.3) | 782 (29.8) | 828 (28.9) |
| 9 点以上, n(%) | 1,586 (23.9) | 265 (23.3) | 1,321 (24.0) | 583 (22.2) | 738 (25.7) |
| 神経症傾向スコア, 平均 (標準偏差) | 5.8 (3.1) | 5.8 (3.1) | 5.9 (3.1) | 5.9 (3.1) | 5.9 (3.2) |
| 3 点以下, n(%) | 1,677 (25.3) | 294 (25.8) | 1,383 (25.2) | 669 (25.5) | 714 (24.9) |
| 4-5 点, n(%) | 1,347 (20.3) | 235 (20.6) | 1,112 (20.2) | 513 (19.5) | 599 (20.9) |
| 6-8 点, n(%) | 2,129 (32.1) | 364 (32.0) | 1,765 (32.1) | 858 (32.7) | 907 (31.6) |
| 9 点以上, n(%) | 1,482 (22.3) | 246 (21.6) | 1,236 (22.5) | 587 (22.3) | 649 (22.6) |
| 非協調性スコア, 平均 (標準偏差) | 2.4 (1.6) | 2.2 (1.5) | 2.4 (1.6) | 2.4 (1.5) | 2.5 (1.6) |
| 1 点以下, n(%) | 2,067 (31.2) | 397 (34.9) | 1,670 (30.4) | 804 (30.6) | 866 (30.2) |
| 2 点, n(%) | 1,672 (25.2) | 306 (26.9) | 1,366 (24.9) | 686 (26.1) | 680 (23.7) |
| 3 点, n(%) | 1,391 (21.0) | 227 (19.9) | 1,164 (21.2) | 544 (20.7) | 620 (21.6) |
| 4 点以上, n(%) | 1,505 (22.7) | 209 (18.3) | 1,296 (23.6) | 593 (22.6) | 703 (24.5) |
| 社会的望ましさスコア, 平均 (標準偏差) | 5.3 (2.4) | 5.4 (2.5) | 5.3 (2.4) | 5.4 (2.4) | 5.3 (2.4) |
| 3 点以下, n(%) | 1,540 (23.2) | 264 (23.2) | 1,276 (23.2) | 603 (23.0) | 673 (23.5) |
| 4-5 点, n(%) | 1,833 (27.6) | 296 (26.0) | 1,537 (28.0) | 721 (27.4) | 816 (28.4) |
| 6-7 点, n(%) | 1,973 (29.7) | 325 (28.5) | 1,648 (30.0) | 790 (30.1) | 858 (29.9) |
| 8 点以上, n(%) | 1,289 (19.4) | 254 (22.3) | 1,035 (18.8) | 513 (19.5) | 522 (18.2) |

BMI; body mass index: weight (kg)/height (m²)

FFQ; Food Frequency Questionnaire

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised

表 4. 解析対象者の基礎特性、社会学的要因およびパーソナリティ、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連

| | Crude | | | Adjusted | | |
|---|------------|--------|---------|------------|--------|---------|
| | Odds ratio | 95% CI | | Odds ratio | 95% CI | |
| 年齢 | | | | | | |
| 25 歳未満 | Ref | | | Ref | | |
| 25 歳以上、30 歳未満 | 3.14 | 1.73 | 5.72 | 2.92 | 1.59 | 5.35 |
| 30 歳以上、35 歳未満 | 4.93 | 2.74 | 8.87 | 4.41 | 2.43 | 8.02 |
| 35 歳以上、40 歳未満 | 6.61 | 3.67 | 11.90 | 5.68 | 3.10 | 10.38 |
| 40 歳以上 | 7.47 | 4.05 | 13.75 | 4.62 | 2.46 | 8.69 |
| 年齢 | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| 妊娠前の BMI | | | | | | |
| 18.5 kg/m ² 未満 | Ref | | | Ref | | |
| 18.5 kg/m ² 以上、25 kg/m ² 未満 | 0.99 | 0.82 | 1.20 | 0.96 | 0.78 | 1.16 |
| 25 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 未満 | 0.90 | 0.68 | 1.19 | 0.88 | 0.65 | 1.18 |
| 30 kg/m ² 以上 | 0.72 | 0.45 | 1.15 | 0.65 | 0.40 | 1.06 |
| 妊娠前の BMI | | | 0.18 | | | 0.10 |
| 喫煙歴 | | | | | | |
| 吸わない | Ref | | | Ref | | |
| 吸う、吸っていた | 0.71 | 0.62 | 0.81 | 0.83 | 0.71 | 0.96 |
| 喫煙歴 | | | <0.0001 | | | 0.01 |
| 飲酒歴 | | | | | | |
| 飲めない、飲まない | Ref | | | Ref | | |
| 飲む、飲んでいた | 1.00 | 0.88 | 1.13 | 0.95 | 0.82 | 1.09 |
| 飲酒歴 | | | 0.94 | | | 0.42 |
| 学歴 | | | | | | |
| 中学校、高等学校 | Ref | | | Ref | | |
| 専門学校、短期大学 | 1.45 | 1.23 | 1.71 | 1.06 | 0.90 | 1.27 |
| 大学、大学院 | 1.86 | 1.57 | 2.19 | 1.17 | 0.97 | 1.41 |
| 学歴 | | | <0.0001 | | | 0.10 |
| 世帯年収 | | | | | | |
| 400 万円未満 | Ref | | | Ref | | |
| 400 万円以上、600 万円未満 | 1.39 | 1.18 | 1.65 | 1.17 | 0.98 | 1.39 |
| 600 万円以上 | 2.09 | 1.78 | 2.44 | 1.50 | 1.26 | 1.79 |
| 世帯年収 | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| 出産経験 | | | | | | |
| あり | 0.46 | 0.40 | 0.53 | 0.52 | 0.45 | 0.60 |
| 出産経験 | | | <0.0001 | | | <0.0001 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|------|------|---|------|---------|------|-------------|
| なし | Ref | | | Ref | | | |
| 不妊治療経験 | | | | | | | |
| あり | 5.15 | 4.38 | - | 6.06 | <0.0001 | 3.55 | 2.98 - 4.23 |
| なし | Ref | | | Ref | | | |
| FFQ による食事からの推定葉酸摂取量/日 (μg) | | | | | 0.97 | | 0.64 |
| 480μg 以上 | 0.99 | 0.69 | - | 1.44 | | 1.10 | 0.75 - 1.61 |
| 480μg 未満 | Ref | | | Ref | | | |
| EPQ-R スコア | | | | | | | |
| 外向性スコア | | | | | 0.15 | | 0.87 |
| 3 点以下 | Ref | | | Ref | | | |
| 4-5 点 | 0.96 | 0.80 | - | 1.16 | | 0.97 | 0.80 - 1.18 |
| 6-8 点 | 0.87 | 0.74 | - | 1.04 | | 0.94 | 0.78 - 1.12 |
| 9 点以上 | 0.90 | 0.76 | - | 1.08 | | 1.00 | 0.83 - 1.22 |
| 神経症傾向スコア | | | | | 0.47 | | 0.95 |
| 3 点以下 | Ref | | | Ref | | | |
| 4-5 点 | 0.99 | 0.82 | - | 1.20 | | 1.03 | 0.84 - 1.26 |
| 6-8 点 | 0.97 | 0.82 | - | 1.15 | | 0.99 | 0.82 - 1.19 |
| 9 点以上 | 0.94 | 0.78 | - | 1.13 | | 1.01 | 0.82 - 1.25 |
| 非協調性スコア | | | | | <0.0001 | | 0.001 |
| 1 点以下 | Ref | | | Ref | | | |
| 2 点 | 0.94 | 0.80 | - | 1.11 | | 0.97 | 0.81 - 1.15 |
| 3 点 | 0.82 | 0.69 | - | 0.98 | | 0.85 | 0.70 - 1.03 |
| 4 点以上 | 0.68 | 0.57 | - | 0.81 | | 0.73 | 0.60 - 0.89 |
| 社会的望ましきスコア | | | | | 0.11 | | 0.89 |
| 3 点以下 | Ref | | | Ref | | | |
| 4-5 点 | 0.93 | 0.78 | - | 1.12 | | 0.86 | 0.71 - 1.04 |
| 6-7 点 | 0.95 | 0.80 | - | 1.14 | | 0.86 | 0.71 - 1.04 |
| 8 点以上 | 1.19 | 0.98 | - | 1.44 | | 1.03 | 0.83 - 1.26 |

BMI; body mass index: weight (kg)/height (m²)

FFQ; Food Frequency Questionnaire

EPQ-R; Eysenck Personality Questionnaire-Revised

多変量解析では年齢、妊娠前の BMI、喫煙歴、飲酒歴、学歴、世帯年収、出産歴、不妊治療の経験、FFQ による食事からの推定葉酸摂取量、EPQ-R の各下位尺度で補正を行った。

7. 参考資料

表 6. 基礎特性および社会学的要因の設問を完答、かつ、パーソナリティの設問が欠損していた対象者の葉酸サプリメント摂取状況別の基礎特性および社会学的要因

表 7. 基礎特性および社会学的要因の設問を完答、かつ、パーソナリティの設問が欠損していた対象者の基礎特性および社会学的要因と、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連

表 5. 基礎特性および社会学的要因の設問を完答、かつ、パーソナリティの設問が欠損していた対象者の葉酸サプリメント摂取状況別の基礎特性および社会学的要因

| | 合計 | | 妊娠前からの 葉酸サプリメント 摂取 | | 不十分な葉酸サプリメント摂取 | | | | | |
|--|--------|-----------|--------------------------|----------|----------------|-----------|-----------|----------|-------|----------|
| | | | | | 合計 | 妊娠判明後から摂取 | 妊娠判明後も未摂取 | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | | |
| | 11,915 | (100.0) | 2,141 | (18.0) | 9,774 | (40.4) | 4,812 | (40.4) | 4,962 | (41.6) |
| 年齢, 平均 (標準偏差) | 32.6 | (4.8) | 34.0 | (4.4) | 32.3 | (4.8) | 32.6 | (4.7) | 32.1 | (4.9) |
| 25 歳未満, n(%) | 542 | (4.5) | 26 | (1.2) | 516 | (5.3) | 201 | (4.2) | 315 | (6.3) |
| 25 歳以上、30 歳未満, n(%) | 2,625 | (22.0) | 325 | (15.2) | 2,300 | (23.5) | 1,097 | (22.8) | 1,203 | (24.2) |
| 30 歳以上、35 歳未満, n(%) | 4,486 | (37.7) | 802 | (37.5) | 3,684 | (37.7) | 1,826 | (37.9) | 1,858 | (37.4) |
| 35 歳以上、40 歳未満, n(%) | 3,287 | (27.6) | 730 | (34.1) | 2,557 | (26.2) | 1,313 | (27.3) | 1,244 | (25.1) |
| 40 歳以上, n(%) | 975 | (8.2) | 258 | (12.1) | 717 | (7.3) | 375 | (7.8) | 342 | (6.9) |
| 妊娠前の BMI, 平均 (標準偏差) | 21.4 | (3.3) | 21.3 | (3.1) | 21.4 | (3.4) | 21.3 | (3.3) | 21.5 | (3.5) |
| 18.5 kg/m ² 未満, n (%) | 1,614 | (13.5) | 282 | (13.2) | 1,332 | (13.6) | 666 | (13.8) | 666 | (13.4) |
| 18.5 kg/m ² 以上、25 kg/m ² 未満, n (%) | 8,915 | (74.8) | 1,640 | (76.6) | 7,275 | (74.4) | 3,613 | (75.1) | 3,662 | (73.8) |
| 25 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 未満, n (%) | 1,044 | (8.8) | 169 | (7.9) | 875 | (9.0) | 404 | (8.4) | 471 | (9.5) |
| 30 kg/m ² 以上, n (%) | 342 | (2.9) | 50 | (2.3) | 292 | (3.0) | 129 | (2.7) | 163 | (3.3) |
| 喫煙歴 | | | | | | | | | | |
| 吸わない, n (%) | 7,472 | (62.7) | 1,476 | (68.9) | 5,996 | (61.3) | 2,979 | (61.9) | 3,017 | (60.8) |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 吸う、吸っていた, n (%) | 4,443 (37.3) | 665 (31.1) | 3,778 (38.7) | 1,833 (38.1) | 1,945 (39.2) |
| 飲酒歴 | | | | | |
| 飲めない、飲まない, n (%) | 5,372 (45.1) | 946 (44.2) | 4,426 (45.3) | 2,038 (42.4) | 2,388 (48.1) |
| 飲む、飲んでいた, n (%) | 6,543 (54.9) | 1,195 (55.8) | 5,348 (54.7) | 2,774 (57.6) | 2,574 (51.9) |
| 学歴 | | | | | |
| 中学校、高等学校, n (%) | 3,808 (32.0) | 499 (23.3) | 3,309 (33.9) | 1,447 (30.1) | 1,862 (37.5) |
| 専門学校、短期大学, n (%) | 4,591 (38.5) | 851 (39.7) | 3,740 (38.3) | 1,887 (39.2) | 1,853 (37.3) |
| 大学、大学院, n (%) | 3,516 (29.5) | 791 (36.9) | 2,725 (27.9) | 1,478 (30.7) | 1,247 (25.1) |
| 世帯年収 | | | | | |
| 400万円未満, n (%) | 4,173 (35.0) | 533 (24.9) | 3,640 (37.2) | 1,681 (34.9) | 1,959 (39.5) |
| 400万円以上、600万円未満, n (%) | 3,910 (32.8) | 688 (32.1) | 3,222 (33.0) | 1,611 (33.5) | 1,611 (32.5) |
| 600万円以上, n (%) | 3,832 (32.2) | 920 (43.0) | 2,912 (29.8) | 1,520 (31.6) | 1,392 (28.1) |
| 出産経験 | | | | | |
| あり, n (%) | 6,215 (52.2) | 805 (37.6) | 5,410 (55.4) | 2,315 (48.1) | 3,095 (62.4) |
| なし, n (%) | 5,700 (47.8) | 1,336 (62.4) | 4,364 (44.6) | 2,497 (51.9) | 1,867 (37.6) |
| 不妊治療経験 | | | | | |
| あり, n (%) | 1,393 (11.7) | 628 (29.3) | 765 (7.8) | 456 (9.5) | 309 (6.2) |
| なし, n (%) | 10,522 (88.3) | 1,513 (70.7) | 9,009 (92.2) | 4,356 (90.5) | 4,653 (93.8) |

| | | | | | |
|---|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| FFQ による食事からの推定葉酸摂取量/日 (μg), 平均 (標準偏差) | 403.8 (36.9) | 404.9 (32.5) | 403.6 (37.8) | 403.8 (36.7) | 403.4 (38.8) |
| 480 μg 以上, n (%) | 353 (3.0) | 60 (2.8) | 293 (3.0) | 133 (2.8) | 160 (3.2) |
| 480 μg 未満, n (%) | 11,562 (97.0) | 2,081 (97.2) | 9,481 (97.0) | 4,679 (97.2) | 4,802 (96.8) |

BMI; body mass index: weight (kg)/height (m^2)

FFQ; Food Frequency Questionnaire

表 6. 基礎特性および社会学的要因の設問を完答、かつ、パーソナリティの設問が欠損していた対象者の基礎特性および社会学的要因と、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取との関連

| | Crude | | | Adjusted | | |
|---|------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | Odds ratio | 95% CI | | Odds ratio | 95% CI | |
| 年齢 | | | | | | |
| | | | p for trend | | | p for trend |
| | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| 25 歳未満 | Ref | | | Ref | | |
| 25 歳以上、30 歳未満 | 2.80 | 1.86 - 4.23 | | 2.59 | 1.71 - 3.92 | |
| 30 歳以上、35 歳未満 | 4.32 | 2.89 - 6.45 | | 3.74 | 2.49 - 5.64 | |
| 35 歳以上、40 歳未満 | 5.67 | 3.79 - 8.47 | | 4.78 | 3.17 - 7.23 | |
| 40 歳以上 | 7.14 | 4.70 - 10.86 | | 4.61 | 2.99 - 7.11 | |
| 妊娠前の BMI | | | 0.17 | | | 0.11 |
| 18.5 kg/m ² 未満 | Ref | | | Ref | | |
| 18.5 kg/m ² 以上、25 kg/m ² 未満 | 1.07 | 0.93 - 1.22 | | 1.02 | 0.88 - 1.18 | |
| 25 kg/m ² 以上、30 kg/m ² 未満 | 0.91 | 0.74 - 1.12 | | 0.88 | 0.71 - 1.10 | |
| 30 kg/m ² 以上 | 0.81 | 0.58 - 1.12 | | 0.78 | 0.55 - 1.10 | |
| 喫煙歴 | | | <0.0001 | | | 0.0001 |
| 吸わない | Ref | | | Ref | | |
| 吸う、吸っていた | 0.72 | 0.65 - 0.79 | | 0.81 | 0.72 - 0.90 | |
| 飲酒歴 | | | 0.36 | | | 0.57 |
| 飲めない、飲まない | Ref | | | Ref | | |
| 飲む、飲んでいた | 1.05 | 0.95 - 1.15 | | 0.97 | 0.88 - 1.07 | |
| 学歴 | | | <0.0001 | | | 0.001 |
| 中学校、高等学校 | Ref | | | Ref | | |
| 専門学校、短期大学 | 1.51 | 1.34 - 1.70 | | 1.15 | 1.01 - 1.31 | |
| 大学、大学院 | 1.93 | 1.70 - 2.18 | | 1.27 | 1.10 - 1.45 | |
| 世帯年収 | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| 400 万円未満 | Ref | | | Ref | | |
| 400 万円以上、600 万円未満 | 1.46 | 1.29 - 1.65 | | 1.23 | 1.08 - 1.40 | |
| 600 万円以上 | 2.16 | 1.92 - 2.43 | | 1.56 | 1.37 - 1.77 | |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------|------|------|---|------|---------|------|------|---|---------|
| 出産経験 | | | | | <0.0001 | | | | <0.0001 |
| あり | 0.49 | 0.44 | - | 0.54 | | 0.53 | 0.48 | - | 0.59 |
| なし | Ref | | | | | Ref | | | |
| 不妊治療経験 | | | | | <0.0001 | | | | <0.0001 |
| あり | 4.89 | 4.34 | - | 5.50 | | 3.43 | 3.02 | - | 3.89 |
| なし | Ref | | | | | Ref | | | |
| FFQ による食事からの推定葉酸摂取量/日 (μg) | | | | | 0.63 | | | | 0.73 |
| 480μg 以上 | 0.93 | 0.70 | - | 1.24 | | 1.05 | 0.79 | - | 1.41 |
| 480μg 未満 | Ref | | | | | Ref | | | |

BMI; body mass index: weight (kg)/height (m²)

FFQ; Food Frequency Questionnaire

多変量解析では年齢、妊娠前の BMI、喫煙歴、飲酒歴、学歴、世帯年収、出産歴、不妊治療の経験、FFQ による食事からの推定葉酸摂取量で補正を行った。