

小児環境保健疫学調査に関する検討会 報告書

平成 20 年 3 月

小児環境保健疫学調査に関する検討会

小児環境保健疫学調査に関する検討会 委員名簿

(敬称略)

稲垣 真澄	国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部長
内山 巖雄	京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻環境衛生学講座教授
香山 不二雄	自治医科大学・地域医療学センター環境医学部門教授
川本 俊弘	産業医科大学医学部衛生学講座教授
岸 玲子	北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授
北川 道弘	国立成育医療センター周産期診療部長
佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野教授
白石 寛明	国立環境研究所環境リスク研究センター長
仲井 邦彦	東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野准教授
新田 裕史	国立環境研究所環境健康研究領域環境疫学研究室長
林 謙治	国立保健医療科学院次長
水上 尚典	北海道大学大学院医学研究科産科生殖医学分野教授
森 千里	千葉大学大学院医学研究院教授
米元 純三	国立環境研究所環境リスク研究センター副センター長

(:座長)

小児環境保健疫学調査に関する検討会 開催経過

第1回 平成19年10月 5日(金) 10:00~12:00

第2回 平成19年12月11日(火) 13:30~15:30

第3回 平成20年 3月21日(金) 10:00~12:00

目次

1 . はじめに.....	3
2 . 小児疫学調査の目的について.....	4
(1) 調査の役割.....	4
(2) 調査の目的.....	4
(3) 調査で解明すべき仮説.....	4
(4) 調査の対象とする環境要因と健康影響の指標（アウトカム・エンドポイント）.....	5
3 . 小児疫学調査の実施概要案について.....	7
(1) 調査デザイン.....	7
(2) 調査規模.....	8
(3) 調査の期間.....	9
(4) 調査対象者（妊産婦）登録の期間.....	9
(5) 調査の実施体制について.....	9
(6) マンパワーの確保とインセンティブ.....	11
(7) 調査対象者（妊産婦）の募集と対応.....	11
(8) 調査の方法.....	12
(9) フォローアップ.....	14
(10) 生体試料の採取について.....	14
(11) 生体試料の分析について.....	15
(12) 生体試料の保管について.....	15
(13) 倫理面・安全面への配慮.....	16
(14) 調査から得られたデータの利用・解析について.....	17
(15) 調査から得られた知見の公表方法.....	17
(16) 海外の出生コホート調査との連携.....	17
(17) 外部評価委員会の開催.....	18
4 . 今後の進め方について.....	18
(1) フィージビリティスタディーの実施.....	18
(2) 既存の調査との連携について.....	19
(3) 関係機関との連携.....	19
5 . 本調査の名称について.....	20
6 . おわりに.....	20
7 . 参考資料.....	21

1.はじめに

近年、子供に対する環境リスクが増大しているのではないかと懸念があり、環境中の有害物に対する小児の脆弱性について国内外で大きな関心が払われている。

小児の環境保健に関する今後の取組について議論するため、「小児の環境保健に関する懇談会」において、小児の脆弱性、環境保健に関する課題を中心に議論が進められ、今後推進すべき施策の方向性について提言が取りまとめられた。（「小児の環境保健に関する懇談会報告書」（平成18年8月）

<http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-04/index.html>

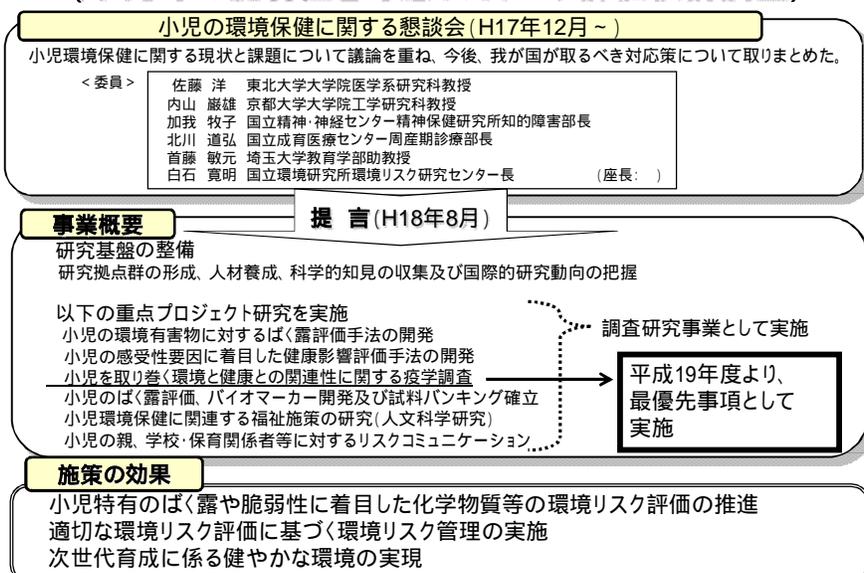
その中で、環境要因（化学物質のばく露、生活環境等）が子どもの発育に与える影響を明らかにするために、実験を中心としたメカニズムの解明を図ると共に、「小児を取り巻く環境と健康との関連性に関する疫学調査」も併せて推進を図るように提言されたところである。

平成19年10月、「小児環境保健疫学調査に関する検討会」において検討が開始され、3回にわたり、国内外の疫学調査の把握し、国内における既存の疫学調査間の連携及び新たな疫学調査の立ち上げについて議論を重ねてきた。

本報告書は検討会において検討された疫学調査の実施概要について取りまとめたものである。なお、調査実施に当たっては詳細について検討する必要があるが、細部については、ワーキンググループ及び2年間かけて実施されるフィージビリティスタディ（予備調査）の中で検討することとなる。

< 図1 環境省におけるこれまでの取組 >

環境省におけるこれまでの取組 (小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査)



2. 小児疫学調査の目的について

(1) 調査の役割

環境リスクがヒトの健康に与える影響を明らかにするために、従来から動物実験、基礎研究を中心としたメカニズムの解明が図られてきた。一方で動物とヒトでは、形態学的、生理学的な種差があることから、動物実験の結果をそのままヒトに当てはめることは難しい。

そこで、実際のヒトにおいてどのような影響があるのかを、実際のヒトの集団で観察する疫学的なアプローチが重要である。

疫学調査を実施するに当たっては、目的を明確に定め、綿密な設計、計画をおこなうことが重要である。

(2) 調査の目的

環境要因が子どもの発育に与える影響を明らかにすることが求められている。特に化学物質のばく露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの発育にどのような影響を与えているのかについて関心が高い。

これらの環境要因を明らかにするためには疫学調査によるアプローチが重要である。

今後、疫学調査によって子どもの発育に与える環境要因が明らかとなれば、リスク管理部局への情報提供を通じて、自主的取組への反映、化学物質規制の審査基準への反映、環境基準（水質、土壌）等、適切なリスク管理体制の構築へとつながることが期待される。

また、環境保健の分野においては若手を中心とした人材育成が課題の一つとなっているが、本調査の実施に当たっては、研究者の積極的な関わりが期待できることから、人材養成につながるものと思われる。

(3) 調査で解明すべき仮説

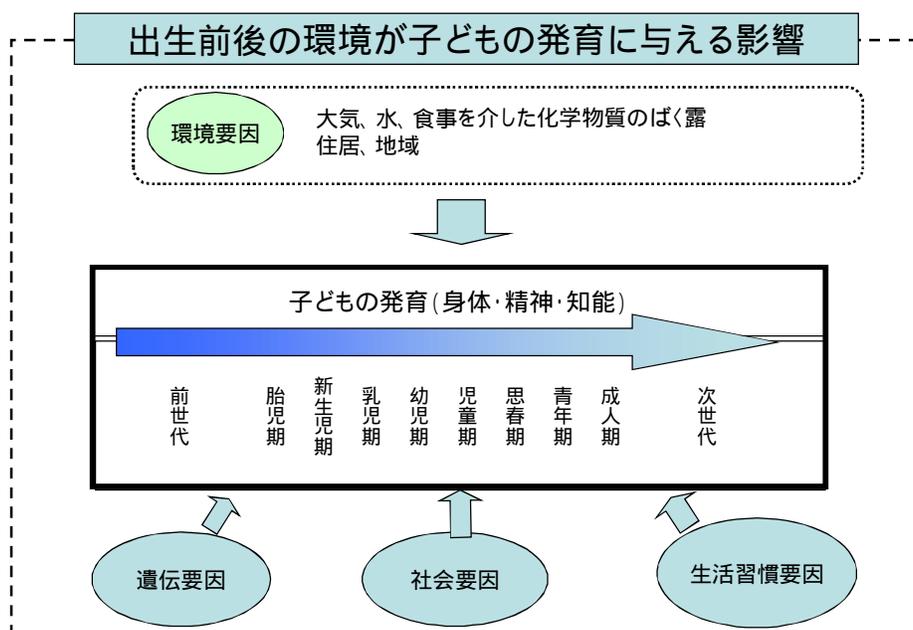
疫学調査を設計するに当たっては仮説の設定が必要である。本調査で解明すべき仮説は以下のとおりである。

「胎児期から小児期にかけての化学物質ばく露は身体発達、先天異常、精神神経発達障害、免疫系・代謝・内分泌系の異常等に影響を与えているのではないか。」

この仮説を明らかにするためには、化学物質のばく露以外の要因である交絡因子についても併せて検討を行う必要がある。解明すべき交絡因子としては遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等が想定される。

なお、疫学調査を設計するに当たっては、詳細な仮説を複数提示し、その中から適切な仮説を選択する必要があることから、引き続き、ワーキンググループ及びフィージビリティスタディ（予備調査）の中で検討する必要がある。

< 図2 出生前後の環境が子どもの発育に与える影響 >



(4) 調査の対象とする環境要因と健康影響の指標 (アウトカム・エンドポイント)

調査の対象とする環境要因 (エクスポージャー)

疫学調査において、検討すべき主な環境要因 (エクスポージャー) は化学物質のばく露及びその他の要因 (交絡因子) である。測定する化学物質の選定に当たっては、体内に蓄積されやすいもの、胎盤を通過しやすいものを考慮する。また、小児のばく露の機会が増えているものも考慮する。交絡因子は遺伝要因、社会・生活習慣要因が考えられる。

< 表1 調査の対象とする環境要因 (エクスポージャー) (例示) >

化学物質のばく露
POPs (残留性有機汚染物質)、ダイオキシン類、PCB、水銀、鉛、ヒ素、カドミウム、ベンゼン、有機フッ素化合物、内分泌かく乱作用を有する物質、難燃剤、等
その他の要因 (交絡因子)
遺伝要因
社会・生活習慣要因
地域 (住所)、住居 (種類、築年数、空調等)
両親の学歴・職業歴・勤務状況・収入
両親の喫煙・飲酒、食事
家庭環境 (兄弟の数、ペット等)
遊び場の環境、学校の環境 等

観察すべき主な健康影響の指標（アウトカム・エンドポイント）

観察すべき主な健康影響の指標については、近年、増加しているおそれのあるもの、懸念が持たれているものに着目する。

<表2 健康影響の指標（アウトカム・エンドポイント）（例示）>

身体発達：出生時体重低下、出生後の身体発育状況等
先天異常：尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、消化管閉鎖症、心室中隔欠損、ダウン症、等
精神神経発達障害： 自閉症、LD（学習障害）、ADHD（注意欠陥・多動性障害）等
免疫系の異常： 小児アレルギー、アトピー、喘息等
代謝・内分泌系の異常： 甲状腺機能の異常、耐糖能異常、肥満、生殖器への影響、脳の性分化の異常等

現在、生後5～7日目に、公費で新生児マススクリーニング検査が実施されており、これらの検査で得られる情報も併せて収集することは有意義である。

<表3 新生児マススクリーニングで検査が実施されている先天代謝異常>

フェニルケトン尿症
メープルシロップ尿症
ホモシスチン尿症
ガラクトース血症
先天性甲状腺機能低下症
先天性副腎過形成症

ここで掲示した環境要因（エクスポージャー）と健康影響の指標（アウトカム・エンドポイント）は主なものであり、詳細については引き続き、ワーキンググループ及びフィージビリティスタディ（予備調査）の中で検討する必要がある。

3. 小児疫学調査の実施概要案について

(1) 調査デザイン

疫学調査はコホート調査（前向き研究）とケースコントロール調査（後ろ向き調査）に大別される。コホート調査では特定の集団を追跡観察することで、環境要因とその影響の関係について明らかにするものである。一方でケースコントロール調査は、ある疾患（ケース）のある集団と疾患（ケース）のない対照集団を設定し、過去に遡って要因と疾患（ケース）の関連性を調べるものである。

ケースコントロール調査には比較的短時間で、少ない費用と人的資源で実施可能である等の利点があるが、対照群の設定が難しいこと、思い出しバイアス（偏り）が生じること、偶然一致した要因の区別ができないこと等の問題がある。

本調査では環境要因と健康影響の指標（アウトカム・エンドポイント）の関係を明らかにすることを目的としているが、信頼性の高いデータを収集する必要があることから、多くの時間と労力を要するが、信頼性の高いコホート調査（追跡調査）が最適であると考えられる。

<表4：コホート調査とケースコントロール調査の比較>

	コホート調査	ケースコントロール調査
	特定の集団を追跡観察することで、環境要因とその影響の関係について明らかにする。	ある疾患（ケース）のある集団と疾患（ケース）のない対照集団を設定し、過去に遡って要因と疾患（ケース）の関連性を調べる。
利点	バイアス（偏り）が少ない。 信頼性が高い。	少ない時間と労力で実施可能。
欠点	多くの時間と労力が必要。	選択バイアス（対照群の設定における偏り）、思い出しバイアス（偏り）等が生じる。 要因の解釈が難しい。

本調査は、胎内で器官が形成される胎児期から心身の発達が活発な小児期に至るまでの長期にわたる観察が必要である。

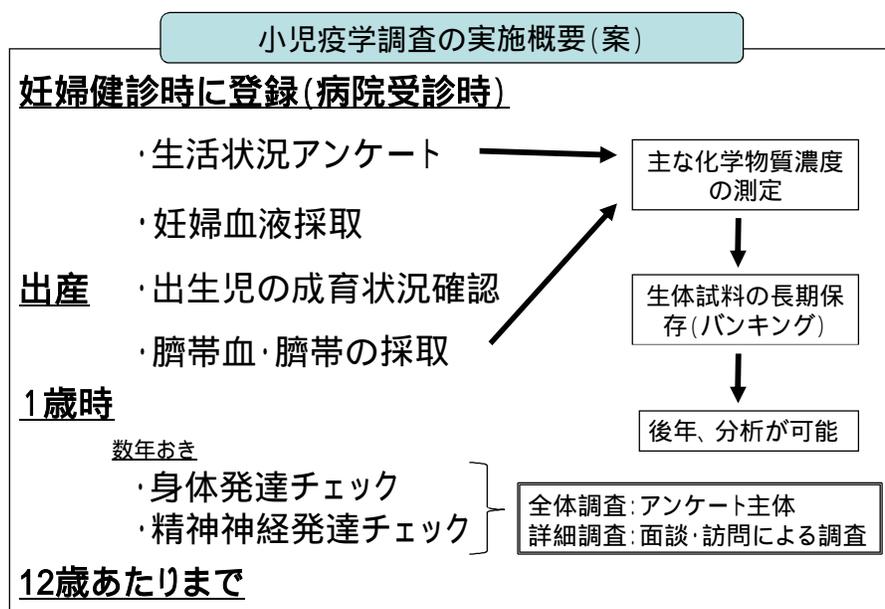
胎児期における化学物質等のばく露を明らかにするためには、母親の血液を採取するとともに出生時に臍帯血及び臍帯を採取し、これらの生体試料に含まれる化学物質等を測定する必要がある。

具体的には、産科を受診した妊産婦に対し、調査への参加を呼びかけ、十分な説明を行った後、同意を得、血液を採取し、生活状況のアンケートを行う。出生時には臍帯血及び臍帯を採取すると共に、出生児の生育状況のチェックを行う。その後、定期的に小児の生活状況と心身の発達状況をチェックする。環境要因と健康影響の指標について情報を収集、整理し、両者の関係性を分析し、

環境要因が心身の発達に与える影響を明らかにする。

調査地域に関しては、環境要因に大きな差異がある方が要因分析がより詳細に可能となるため、環境が異なる全国数カ所での実施が可能となれば理想的である。

< 図3 小児疫学調査の実施概要 >



(2) 調査規模

前項で示した健康影響の指標(アウトカム・エンドポイント)の中には発症率が低い疾患も含まれている。これらの指標を明らかにするためには数万人規模の大規模調査を実施する必要がある。

一方で、精神神経発達障害等については個々人のわずかな差異を把握することが環境要因の解明に役立つと考えられることから特定の集団に絞った詳細な観察が有効と思われる。

そこで本調査は二段階で実施することとし、大規模かつ簡素な調査項目からなる全国規模の全体調査と小規模かつ地域を限定した綿密な詳細調査を設定し、実施することを検討する。詳細調査の対象者は全体調査の対象者から選ぶ。

全体調査においては可能な限り簡素な調査とし、項目についてもアンケート調査を主体とする。一方、詳細調査については面談調査を主体とした綿密な調査とする。

調査規模については、疾患の発生率等詳細な検討が必要ではあるが、一つの目安として全体調査約6万人、詳細調査は数千人規模を提示する。最終的な調査規模については別途設置されるワーキンググループ、フィージビリティスタディ(予備調査)の中で検討する。

<表5 全体調査と詳細調査（イメージ）>

	全体調査	詳細調査
規模	約6万人	数千人
考え方	コアセンターにおいて企画、調整を行う。 決められた調査項目は全国各地域（すべてのユニット）において必ず実施。	ユニットセンター独自で調査項目の設定が可能 独自の調査項目は地域（ユニット）において実施。
調査項目	調査項目を絞る アンケート調査主体	詳細な調査項目の設定が可能 面談、訪問による調査も可能

（3）調査の期間

本調査は小児を対象としたものであることから、母体の中にいる胎児期から12歳になるまでが適当と思われる。

なお、検討会において青年期における心身の発達への影響、次世代への影響等、長期にわたる追跡をするべきであるとの意見もあったが、まずは12歳までの実施を目標とし、12歳以降の継続については、本調査のフォローアップ率等を総合的に勘案しつつ、その時点で検討されるものとする。

また、通常の性生活を送る夫婦が子どもを授かるまでの期間が、化学物質のばく露により長くなる可能性があることが指摘されていることから、検討会において妊娠前の女性を対象に調査を開始できないか提案があった。本調査は妊娠中の化学物質等のばく露と小児の発育に焦点を絞っているが、今後、引き続き検討することとなった。

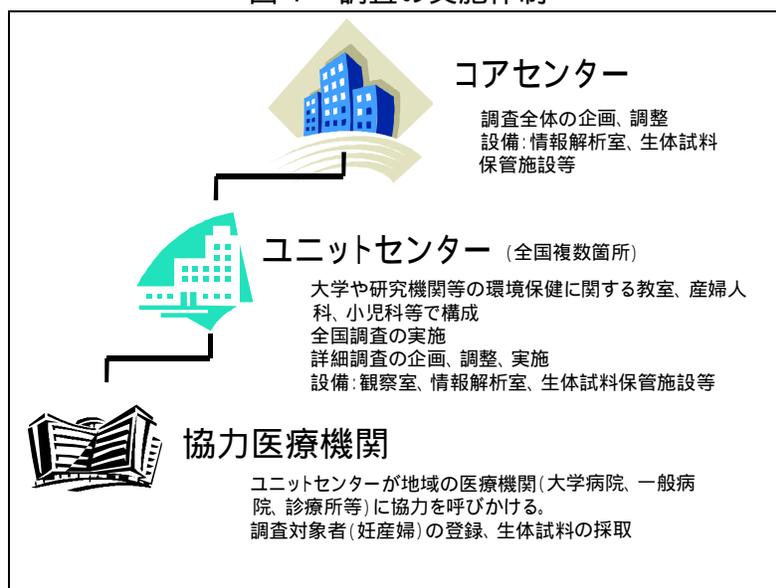
（4）調査対象者（妊産婦）登録の期間

調査対象者（妊産婦）に対する登録期間については3年程度が適当と考える。

（5）調査の実施体制について

本調査の実施のために全体を取りまとめるためのコアセンターと各地域を網羅するユニットセンターを複数、設置する。ユニットセンターが核となり、各地域においては近隣の医療機関に協力を呼びかけ、調査対象者への説明・同意、登録、生体試料の採取を行う。

< 図4 調査の実施体制 >



コアセンター

コアセンターについては、小児の環境保健について知見の集約があり、疫学調査の実施経験のある公的機関が望ましいと考える。

ユニットセンター

ユニットセンターについては、全国複数箇所に設置する。設置に当たっては、可能な限り、日本全国に幅広く配置することを意識する。調査の計画、実施に関しては大学や研究機関の環境保健に関する教室、研究室が中心となる必要がある。また、本調査への調査対象者(妊産婦)の登録と生体試料の採取に当たっては産婦人科の協力、小児のフォローアップについては小児科との連携が不可欠である。そこでユニットセンターは大学や研究機関の環境保健に関する教室、研究室が中心となり、大学や医療センターの産婦人科、小児科等で構成され、協同で実施体制を組むことが重要である。

ユニットセンターの設備として、本調査のための観察室、情報解析室、生体試料保管施設等の整備が必要である。

ユニットセンターの選定については、環境省に新たに検討を行う組織を立ち上げ、公募を実施し、調査企画実施能力、過去の実績等の観点から選定を行う必要がある。

本調査は長期間にわたる調査であるため、コアセンターやユニットセンターの責任者が交代した場合であっても調査の継続が図れるように方策を検討する。

協力医療機関(リクルートポイント)

ユニットセンターが地域の医療機関に協力を呼びかけ、調査対象者(妊産婦)の登録、生体試料の採取を依頼する。協力医療機関としては、大学病院、一般病院、診療所の産科外来を想定している。

協力医療機関において調査の説明、同意、アンケート調査、生体試料の採取を行うこととする。協力医療機関に対しては調査に関する費用を支払うことを検討する。

なお、昨今、医療機関産科、産科診療所の診療環境が大変厳しい状況になっていることを十分認識し、協力をお願いに当たっては十分なる配慮を行う。また、地域の医療機関に協力をお願いするに当たっては関係学会、地域医療を支える関係団体、行政機関等への働き掛けが重要である。

(6) マンパワーの確保とインセンティブ

小児疫学調査の実施に当たっては環境保健、母子保健等に精通した人材の確保が重要である。環境疫学分野、母子保健分野においては、近年、人員不足が懸念されている。本調査においては、研究者のマンパワーを確保するために、インセンティブに関して十分に検討を行い、環境を整備し、調査が十分に実施可能な体制を作ると共に、次世代の環境保健、母子保健を担う人材の育成も目指す。

コアセンターにおいては、小児疫学調査を実施するための研究組織・人員を確保する。コアセンターでは本調査実施のための作業が大量に生じることが予想されるが、事務作業の実施に当たっては外部の民間機関に委託・外注を行う必要が生じる可能性がある。その際、個人情報等の取扱いについては「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に基づき、厳重に管理する。

ユニットセンターにおいては研究者、大学院生の参画を呼びかける。なお、その際には、研究者の活用を積極的に図ることとし、そのための経費についても本調査から支給することを検討する。

協力医療機関においては、医療機関によって受診者数、分娩数等が異なるため、調査対象者(妊産婦)の新規登録数に応じて調査に関する費用を支払うことを検討する。

(7) 調査対象者(妊産婦)の募集と対応

妊産婦への呼びかけ

本調査への参加を呼びかけるためには妊産婦に対する広報が重要である。報道機関、行政機関、医療機関、学界、NGO 団体等に対し、本調査の広報を行うと共に、ポスターやパンフレットの作成・配布を行う必要がある。

妊産婦へのアプローチに関しては、医療機関にポスターの掲示を依頼すると共に、市町村保健センターに対し、母子手帳交付時やマタニティ教室(母親教室)において周知を依頼することが重要である。

募集方法

調査対象者(妊産婦)の登録は、ユニットセンターが協力を呼びかけた医療機関において実施することとなる。調査対象者(妊産婦)の登録期間は3年程度とする。

登録に当たっては調査の説明を十分に行った後、同意を得ることとする。

調査対象者に対する対応等

本調査に協力頂けた調査対象者に対する謝礼については検討する。謝礼については、協力内容や拘束時間等を勘案し、常識の範囲を超えず、かつバイアス（偏り）を生じないようにする。

調査対象者からの問い合わせへの対応

調査対象者に対しては、生体試料の分析結果については可能な限り検査結果を返却することを検討する。ただし、返却する検査結果の項目については別途、検討が必要である。また、本調査で、疾患等の異常が判明した場合は、すみやかに調査対象者に伝え、可能であれば医療機関を紹介可能な体制を整備する。

本調査において、個人的な問い合わせがあることを想定し、問い合わせに対する体制を整備する必要がある。

（８）調査の方法

考え方

全体調査については全国規模で大人数に対して実施することもあり、調査項目は絞り込み、各地域で確実に実施できるようにする。

全体調査で実施する調査の手法については、可能な限り世界的に確立されたものを導入する。

詳細調査については各地域で全体調査の対象者から人数を絞り込んで実施することから、各ユニットが独自の考えで調査項目の設定が可能な形とする。これにより、各ユニットごとに先駆的な調査の実施が可能であり、新たな知見の創出が期待できる。

ただし、新たな調査項目の設定に当たっては、調査項目が妥当であり、全体調査に影響がないものを設定する必要がある。

各ユニットでの独自調査のための研究資金として、本調査の予算以外に、文部科学省科学研究費、厚生労働科学研究費、環境技術開発等推進費等の活用も可能と考えるが、競争的資金の申請の前に環境省及びコアセンターと十分に調整する必要があると考える。

調査項目について

全体調査及び詳細調査において実施が検討されている調査項目を表に示す。全体調査で示されている調査項目はあくまでイメージ図であり、最終的にはワーキンググループ、フィージビリティスタディ（予備調査）の中で決定される。なお、アンケート調査に関しては、市町村保健センターで実施される３・４ヶ月健康診査、１歳６ヶ月健康診査、３歳児健康診査のタイミングに合わせて実施することで、健康診査の結果を反映可能な形を検討する。

詳細調査で示されている調査項目は例示であり、こちらはユニット独自で設定が可能と考える。

<表6 調査項目一覧表(イメージ図)>

	全体調査(6万人)	詳細調査(数千人)
考え方	全国各地域(すべてのユニット)が対象。決められた調査項目は必ず実施。	地域(ユニット)ごとに設定。独自の調査項目を設定可能。
リクルート時(胎児期)	<u>アンケート調査</u> <u>母体血採取</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 尿、毛髪、爪採取
家庭訪問		例: 訪問調査: 生活環境の実態調査 食事調査
妊娠中期		例: アンケート調査追加(食事調査) 尿、毛髪、爪採取
妊娠後期		例: アンケート調査追加(食事調査) 尿、毛髪、爪採取
出産時	<u>母体血、臍帯血、臍帯採取</u> <u>診察・観察</u>	例: 出生児血液・胎脂採取、唾液採取 母乳(初乳)採取
出生後1ヶ月	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 母乳採取
出生後3ヶ月	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック)
家庭訪問		例: 訪問調査: 生活環境の実態調査 食事調査
出生後6ヶ月	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック)
1歳時	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック) こどもの血液、毛髪、爪採取
家庭訪問		例: 訪問調査: 生活環境の実態調査 食事調査
3歳時	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック) こどもの血液、毛髪、爪採取
家庭訪問		例: 訪問調査: 生活環境の実態調査 食事調査
6歳時	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック) こどもの血液、毛髪、爪採取
家庭訪問		例: 訪問調査: 生活環境の実態調査 食事調査
12歳児	<u>アンケート調査</u>	例: アンケート調査追加(食事調査) 面談調査(身体発達、精神神経発達チェック) こどもの血液、毛髪、爪採取

アンケート調査について

本調査の実施に当たっては IT 技術を活用し、効率的な運用に努める。特にアンケート調査の返信については、郵送の他に、ネットで返信できる体制の構築を検討する。また、協力医療機関の待合室、診察室に電子端末の設置を検討し、診察時間の間にアンケート調査に返答できる体制を整備する。

アンケート調査の収集、集計、分析はコアセンターで実施することを検討し、データ処理、集計に当たっては外注を行うことで民間の力の活用を努める。特に、アンケート調査では不完全な回答に対する問い合わせが重要であり、コアセンターで一括して実施することを検討する。

(9) フォローアップ

コホート調査では、時間が経過するに従い、調査から脱落していく調査対象者が問題となる。有意義なデータを確保するためにも、高いフォローアップ率を保つことが重要である。

フォローアップに関しては原則、ユニットセンターが責任を持つ。フォローアップ率については常に把握し、高い率を保つように工夫を行う。

自然減への対処

脱落者を最小限にするためには、調査対象者の関心を維持することが重要である。そのためにも定期的にニュースレターを作成し、調査対象者に送付することは必須である。

また、子どもの発育に関する相談を受けた際には、専門施設等を紹介することも検討する。ニュースレターの作成等のための人員確保についても検討を行う。

詳細調査における面談調査の実施に当たっては、日時について、共働き世帯でも対応できるように配慮し、平日夜、休日における対応を検討する。

転居への対処

疫学調査における脱落の要因の一つに転居がある。本調査では転居の際に電話、メール、郵便等で通知可能な体制を整備する。

また、ユニットセンターに連絡が無いまま、転居するケースも想定できることから、新たな住所地については住民票でフォローが可能となるよう、調査対象の小児の親権者から事前に同意を得ると共に、住民票の閲覧については関係行政機関と事前に調整を行う。

通常の疫学調査であれば、地域が限定されているため、転居先が遠方になれば、やむを得ず調査対象から外れるケースが多々見受けられるが、本調査は全国規模で行う調査であるため、転居先に他のユニットセンターがあれば、引き続き、フォローが可能である。そこで、転居の際は転居先のユニットセンターに引き継ぐ体制を整備する。

(10) 生体試料の採取について

本調査では、生体試料として母親の血液、出生児の臍帯血、臍帯等を採取す

ることが想定されている。

生体試料については各種倫理指針に照らし合わせて厳重なる管理体制を構築が必須である。また、生体試料の採取に当たっては、調査対象者に対して事前に十分な説明を行うと共に、生体試料の採取については調査対象者（妊産婦、小児）の負担を極力小さくする工夫が重要である。

（１１）生体試料の分析について

考え方

本調査は胎児期の化学物質のばく露が子どもの発育に与える影響を明らかにすることが目的であることから、生体試料の分析は重要である。

適切な分析を実施するためには、事前に分析可能性の検討、分析マニュアルの整備、精度管理を担保する体制の確立を行う必要がある。生体試料の分析について検討するため、分析技術の専門家からなるワーキンググループの立ち上げが必要である。

解析項目について

測定項目については、本調査の基本設計と密接な関係があることから、ワーキンググループ、フィージビリティスタディ（予備調査）の中で検討を行う。

なお、化学物質の種類によっては、ダイオキシン類とPCBのように、測定値に強い相関を示すものもあることから、全ての項目について測定を行うのか、項目をある程度絞るかについては議論が必要である。

また、近年、遺伝子についても注目されており、遺伝子解析についても別途検討が必要である。ただし、遺伝子解析については一般国民の理解を得ることが難しい可能性もあり、慎重な検討が必要である。

精度管理

本調査は大規模な調査となることから検体分析は多くの分析機関の関わりが想定される。個々の分析機関の分析結果の差を可能な限り小さくする必要がある。そのために、個々の分析機関が同一検体を分析してその結果を比較検討するラウンドロビン試験（round-robin test）の実施を検討する。ラウンドロビン試験実施のためには、中核となる機関と、同一検体の作成等について検討する必要がある。

分析精度の把握のため、併せて公的機関との連携によるクロスチェックも実施する。

（１２）生体試料の保管について

考え方

本調査においては、測定が終了した生体試料の長期保存（バンキング）を検討する。なお、長期保存（バンキング）に当たっては母親及び小児の親権者の同意を得る必要である。

測定が終了した生体試料は二分割し、コアセンターとユニットセンターに分

けて保存する。分割して保存を行うことで地震等の災害時にどちらか一方の生体試料が温存できる可能性が高まることとなる。

コアセンターの長期保存（バンキング）設備に関しては災害時の対策を十分に考慮し、予備液体窒素タンク、非常電源装置等の設置を検討する。

機材設置のための費用についても検討を行う。

生体試料の使用におけるルール

後年、保管している生体試料を分析する必要性が生じる可能性がある。その際の対応のため、あらかじめ、保管している生体資料の保存・使用のためのルールを検討する必要がある。また、調査対象の母親、小児の親権者の同意の得る方法についても検討を行う必要がある。

（１３）倫理面・安全面への配慮

倫理指針、倫理委員会

本調査の実施方法、収集する個人データ、生体試料の取扱いについては「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づき規定を作成し、厳重に適応する必要がある。

また、遺伝子解析等を行う際は「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、厚生労働省及び経済産業省）を厳守する。

併せて情報セキュリティの確保のため、「環境省情報セキュリティポリシー」を遵守する。電子媒体については、個人の氏名はID番号に置き換え、匿名化する必要がある。電子端末についてはネット環境から独立した安全管理を行う必要がある。

調査全体の倫理面での審査については、環境省において開催している「疫学研究に関する審査検討会」に諮る。ユニットセンターが独自に設定した調査項目等については、ユニットセンターが属する機関（大学等）の倫理委員会に諮ることとする。

インフォームドコンセント（説明と同意）

調査対象者に対するインフォームドコンセント（説明と同意）については、説明文書を用いて、協力医療機関の医療関係者が説明を行う。説明に当たっては調査の概要、生体試料分析、長期保存（バンキング）等について丁寧に説明し、同意を得る。

後年、生体試料の使用に関して、事前に同意を得ていない項目について分析を行う必要性が生じた場合、どのような対応をするべきか事前に検討する必要がある。

安全管理体制

侵襲的な生体試料の採取に当たっては医療スタッフが対応可能な医療機関等でのみ行う。

(14) 調査から得られたデータの利用・解析について

調査の目的は小児の発育に与える環境要因が明らかにすることであることから、データの収集のみならず、データの解析を行い、成果を出すことが重要である。

集約されたデータの利用・解析に関してルールを定める必要がある。データの使用者は研究者、行政担当者等に限定する。データの使用に際しては、事前に使用申請を受け付け、使用目的、解析方法、公表方法等について厳正なる審査を行う。審査に当たっては、学術研究目的、行政目的に限定し、営利目的等、不適切な使用がなされないよう、注意が必要である。

使用が承認された後、解析期間を設定して使用者に対してデータを渡すが、その期間が過ぎればデータの返却、又はデータ消去の報告を求める必要がある。また、使用者に対しては得られた論文等の成果物の送付を求める。

なお、データの利用・解析に際しては、本調査の設計・実施に関わった研究者がその関与に応じ、優先的に使用・解析できる体制を構築する。その後に、調査に関わっていない研究者に対しても使用・解析可能な体制となるよう、検討を行う。

(15) 調査から得られた知見の公表方法

一般国民向け

国家プロジェクトとして実施することから、国民向けの情報発信を重視する必要がある。一般国民にわかりやすい資料を作成し、情報発信することが望まれる。ホームページの開設、ニュースレターの作成・配布、ポスター・パンフレットの作成・配布等を行い積極的に情報を発信することを検討する。

学術発表

本調査では様々な知見が得られることとなる。得られた知見について、国内外の学会、雑誌に積極的に発表可能な体制を整備する。

なお、学術発表の調整のため、専門家による委員会を開催し、原則、委員会との調整を経て発表する。学術発表に当たっては、本調査の実施に尽力した研究者を優先する。

海外への情報発信

本調査は海外からも注目されていることから、英語による情報発信に力を入れる。可能な限り、資料を英訳し、ホームページ等で公表する。

(16) 海外の出生コホート調査との連携

現在、アメリカ、韓国、台湾等で小児を対象とした疫学調査が企画されている。これらの疫学調査との情報交換を密にし、将来的にアジア・太平洋地区で連携を図ることを検討する。

(17) 外部評価委員会の開催

中間評価のために外部評価委員会を開催する。外部評価委員会において定期的に中間評価を行う。

4. 今後の進め方について

(1) フィージビリティスタディーの実施

ワーキンググループの立ち上げ

今後、疫学調査の詳細について機動的、実務的に検討するために、「小児環境保健疫学調査の検討会」の下部組織としてテーマごとにワーキンググループを立ち上げる。

以下、例示

基本設計ワーキンググループ

疫学調査の基本設計、実施体制に関して検討を行う。解明すべき仮説を列挙し、本調査で明らかにする仮説を選定する。

サンプルサイズの検討、リクルート方法、フォローアップ方法についても検討する。

診断基準に関するワーキンググループ

診断基準について検討をおこなう。疾患によっては、未だ診断基準が確立していないものもあり、調査実施途上で検討が必要となる場合も想定されることから、実際に調査に関わる専門家で行うことが望ましい。

試料分析ワーキンググループ

生体試料分析、精度管理、バンキング、保管資料の使用ルールに関して検討する。

データ使用・解析・成果調整ワーキンググループ

集約されたデータの使用、解析におけるルール作り、成果の公表方法、情報管理、情報発信等に関して検討する。

倫理・安全ワーキンググループ

本調査の実施方法、個人データ、生体試料の取扱いについて、倫理・安全管理の面から検討を行い、規定の作成、実際の運用方法について定める。

ユニットセンター調整ワーキンググループ

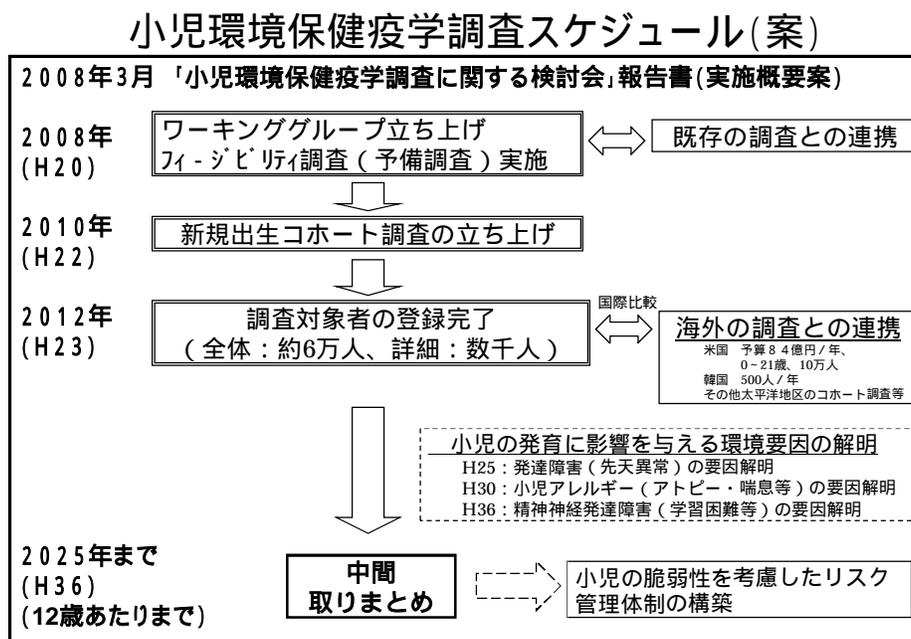
全体調査の実施に当たっての調整、詳細調査における調査項目の調整、及びユニットセンター間の調整等を行う。

小規模調査の実施

全国数箇所では実施可能性を検討するための全国調査に関する小規模調査を実施する。調査の実施に当たっては、各種ワーキンググループと連携を密にし、全体調査において全国統一プロトコルでの実施が可能かどうかを詳細に検証する。

地域差を見るため、調査地区については、可能な限り、全国に散らばるように設定する。

<図5：スケジュール案>



(2) 既存の調査との連携について

現在、国内において「環境と子どもの健康に関する北海道研究」、「東北コホート調査」等が実施されている。本調査の企画・立案に当たっては、これらの調査との連携を密にし、十分な検討を行う。

(3) 関係機関との連携

本調査の円滑なる実施のためには、関係団体、関係学界、研究機関との連携が重要である。円滑なる連携を図るために、関係団体、関係学界、研究機関等との情報や意見の共有を推進する。

5．本調査の名称について

本調査の名称について、未だ正式名は決まっていないが、国民から分かりやすく、親しみの持てる名称を検討する。

6．おわりに

平成20年度より、ワーキンググループを立ち上げ、2年間かけてフィージビリティスタディ（予備調査）を実施する予定である。本報告書の記載内容は、現段階において取りまとめられたものであり、今後の検討により、より具体的なものとなっていくと考えられる。

7. 参考資料

- 参考資料 1 小児コホート調査事例一覧
- 参考資料 2 環境汚染物質を扱う小児コホート調査例
- 参考資料 3 小児コホート調査の事例
- 参考資料 4 主な健康影響・疾患の有症率
- 参考資料 5 小児コホート調査に関連する調査研究の動向
- 参考資料 6 平成 20 年度環境省予算(案)主要新規事項等の概要(小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査)
- 参考資料 7 予算額の推移について(小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査)
- 参考資料 8 欧州小児出生コホート調査報告(1)先行事例
- 参考資料 9 欧州小児出生コホート調査報告(2)WHOの小児環境プログラム

小児コホート調査事例一覧

参考資料 1

表 1. 環境汚染物質（メチル水銀、PCB、ダイオキシン類）へのばく露を扱っている例（その1）

#	調査名/リクルート期間/追跡期間	国名	サイズ	ばく露	アウトカム	調査主体	概要	結論
1	環境と子どもの健康に関する北海道研究 Hokkaido Cohort 2002-2005年 5-6歳まで	日本	約 20,000 (詳細調査数 n=514)	内分泌かく乱物質 (母体血、臍帯血、 母乳、毛髪)	先天異常、出生体重、 在胎週数 アレルギー、神経発 達・行動障害	北海道大学	前向きコホート研究による 先天異常モニタリング、特 に尿道下裂、停留精巢のリ スク要因と内分泌かく乱物 質に対する感受性の解明	-
2	東北コホート調査 Tohoku Study of Child Development 2001-2003年 6-7歳まで	日本	約 1,300	PCB、メチル水銀、 POPs、ダイオキシ ン (母親の毛髪、母体 血、臍帯血、胎盤、 母乳)	発達影響 (NBAS、 KSPD、BSID、FTII、 K-ABC ほか)	東北大学	残留性有機汚染物質 (POPs) による周産期曝 露が子どもの発達に及ぼす 影響を明らかにする	-
3	ニュージーランド・スタディ The New Zealand Study (1980年代) 6-7歳まで	ニュージー ランド	238	メチル水銀(母親の 毛髪)	発達影響 (WISC-R、 MCC、TOLD ほか)	[Kjellstrom et al. (1986,1989)peer review なし] Crump et al. (1998)	メチル水銀ばく露の子供の 発達への影響を調べる	4歳時: いくつかの試験で母親 の毛髪メチル水銀濃度と子供の 発達への悪影響に相関が示され た。 6-7歳時: 母親の毛髪総水銀の 極端な外れ値(1つ)を除くと負 の関連性があるものの、除かない と関連性は見られなかった。
4	セイシェル共和国子供の発達スタディ The Seychelles Child Development Study 1984-1994年 20歳まで(予定)	セイシェル 共和国	779	メチル水銀(母親の 毛髪)	発達影響 (WISC-III、 CVLT、VIMI、BNT、 WRAML)	Rochester Univ., WHO, the Seychelles Ministry of Health (1986-)	メチル水銀ばく露の子供の 発達への影響を調べる	29、66、107ヶ月時に悪影響は見 出されなかった。
5	フェロー諸島バース・コホート The Faroese Birth cohort (Children's Health and the Environment in the Faroes - Cohort 1) 1986-1987年	フェロー諸 島 (デンマー ク)	1,022	メチル水銀、PCB、 鉛等(臍帯血、毛髪)	発達影響 (WISC-R、 CVLT、 Bendar-Gestalt Test、BNT)	Institute of Public Health (DK) The Faroese Hospital System	海産魚中の汚染物質の子供 の発達への影響を調べる	
	現在 14歳時での調査結果あり		878	メチル水銀(臍帯 血、毛髪、血液)	神経発達			臍帯血中水銀濃度と神経心理学 的検査・神経生理学的検査結果で 有意な関連性が見られた。
	(Cohort 2) 1994-1995年		182	メチル水銀、PCB、 DDE、セレンウム (臍帯血、毛髪、母 乳、母体血)	神経発達 (NOS) 甲状腺ホルモンへの 影響	Institute of Public Health (DK) The Faroese Hospital System	同上	臍帯血中の水銀濃度と2週齢時 のNOSの低下とに有意な相関が みられた。 7歳時で、臍帯血・母親の毛髪中 の水銀濃度の運動機能・言語能力 への影響が統計的に有意であっ た。
	(Cohort 3) 1998-2000年	547	メチル水銀、PCB 等(臍帯血、毛髪、 母体血、母乳)	神経発達、免疫系、 内分泌系への影響	Institute of Public Health (DK) The Faroese Hospital System	同上	中断	

表 1. 環境汚染物質（メチル水銀、PCB、ダイオキシン類）へのばく露を扱っている例（その 2）

#	調査名/リクルート期間/追跡期間	国名	サイズ	ばく露	アウトカム	調査主体	概要	結論
6	ダッチ PCB/ダイオキシン・スタディ The Dutch PCB/Dioxin Study 1990-1992 年 継続中	オランダ	418	PCB(母体血、母乳、 臍帯血、子血液)	生理学的影響、発達影響	University of Groningen, Erasmus University, Agricultural University, Wageningen, TNO Nutrition and Food Research, TNO Medical Biological Laboratory, DLO State Institute for Quality Control of Agricultural Products	甲状腺ホルモンレベル、知能、学童期の遊び方 (play behavior) 等を調査。	10-21 日時： 母乳中高レベル PCB, PCDD, PCDF は新生児発達最適スコアの減弱と関連あり。 3 ヶ月時： 妊婦血漿 PCB 濃度と精神運動スコア (BSID) にやや負の相関あり。 7 ヶ月時： 母乳中高レベル PCB、ダイオキシンで、精神運動スコアに負の影響あり。 42 ヶ月時： PCB 類の胎児期ばく露は認知スコア低値と有意な関連あり。
7	ジャーマン・コホート The German cohort 1992-1997 年 3.5 歳まで	ドイツ	171	PCB (臍帯血、母乳)	発達影響 (BSID, Fagan visual recognition memory test)	Winneke et al.	母親の PCB 摂取の子の発達への影響を調査。	7 ヶ月時： 母乳中 PCB 濃度と mental development index の間に有意な関連あり。
8	オスウィーゴ新生児・幼児発達プロジェクト The Oswego Newborn and Infant Development Project 1991-1994 年	米国	559	PCB (母親の魚の 摂食量の記憶)	発達影響	Lonky et al.	母親の PCB (魚) 摂取の子の発達への影響を調査。	生後 12-48 時間時： PCB 高濃度ばく露群で Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) で誘発反応低下と自律神経系の未成熟性が認められた。
	4.5 歳、8 歳、9.5 歳時までの調査結果あり		189 202			Stewart et al.		4.5 歳時 (n=189)： 臍帯血 PCB 濃度と CPT 試験でのエラー増加、MRI 像での脳梁膨大サイズの減少に関連が見られた。 8. 9.5 歳時 (n=202)： 臍帯血 PCB 濃度と CPT 試験でのエラーの関連が把握された。1.5 年後に拡張 CPT 試験により、エラーの増加が反応抑制の障害によることが確認された。
9	ミシガン・コホート The Michigan Cohort (Michigan/Maternal Infant Cohort Study) 1980-1981 年 11 歳まで	米国	313	PCB (臍帯血、母体血)	発達影響	Fein et al.	母親の PCB (魚) 摂取の子の発達への影響を調査。	7 ヶ月時 (n=123)： PCB ばく露と FTII で、visual recognition memory 反応性低下と関連あり。 4 歳時 (n=236)： 臍帯血 PCB 濃度と MSCA (言語と数量短期記憶テスト) 低得点に関連あり。 11 歳時 (n=212)： PCB への胎児期のばく露と WISC-R の Full-scale IQ、言語 IQ に関連あり。

表 1. 環境汚染物質（メチル水銀、PCB、ダイオキシン類）へのばく露を扱っている例（その3）

#	調査名/リクルート期間/追跡期間	国名	サイズ	ばく露	アウトカム	調査主体	概要	結論
10	ノースカロライナ・コホート The North Carolina Cohort (The North Carolina Breast Milk and Formula Project) 1978-1982 年 5 歳まで	米国	912	PCB, DDE ほか	発達影響ほか	Rogan et al.	一般人口集団の前向きコホート調査	<p>新生児期 (n=867): NBAS スコアで、母乳中 PCB 高濃度ばく露群で筋緊張と反射の低下、母乳中 DDE 高濃度ばく露群で反射低下が認められた。</p> <p>6・12 ヶ月時 (n=802): 胎児期 DDE ばく露濃度と BPDI に関連あり。胎児期の PCB ばく露濃度と BPDI スコアの低下に有意な関連あり。</p> <p>18・24 ヶ月時 (n=676, n=670): BPDI Scale (粗大運動発達) は最大ばく露群で 4-9 ポイント低値であった。</p> <p>3・4・5 歳時 (n=506): MSCA でばく露との関連は見出されなかった。</p>
11	ドイツ環境調査 IV GerES IV 2003 年 ~ 14 歳まで	ドイツ	550	鉛, カドミウム, 水銀, 有機塩素系化合物, IgE 抗体 (血液) ストレスマーカー (尿) ハウスダスト, 飲料水, 室内空気 騒音	聴力	ドイツ連邦環境庁	ドイツ各地におけるばく露データの把握。	-

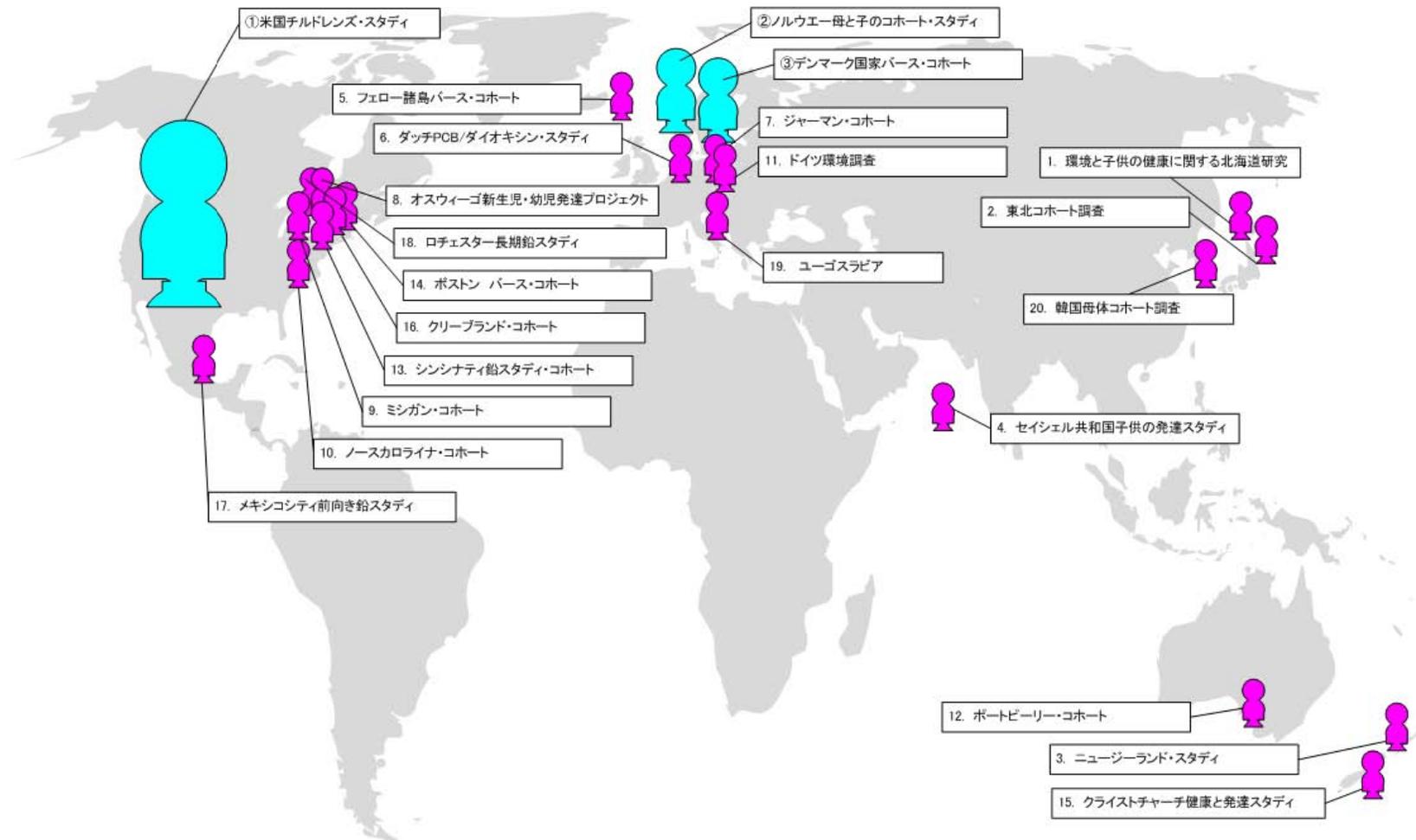
表2. 環境汚染物質（鉛）へのばく露を扱っている例

#	調査名/リクルート期間/追跡期間	国名	サイズ	ばく露	アウトカム	調査主体	概要	結論
12	ポートピリー・コホート Port Pirie Cohort 1978-1982年 成人以降まで	オーストラリア	831 (リクルート) 537 (4歳時) 372 (11-13歳時)	鉛 (血液)	発達影響	McMichael, A. J. et al. (1988) Tong, S. (1996)	鉛精錬所のある都市での妊娠女性をリクルート	高ばく露群でIQの低下。四歳時において出生後の平均血中鉛濃度 1.50 $\mu\text{mol/L}$ で general cognitive score が 7.2 ポイント低下 (95%CI, 0.3 ~ 13.2; 平均スコア 107.1) 11-13歳時において生涯平均血中鉛濃度が 10 から 20 $\mu\text{g/dl}$ に上昇することによってIQが3ポイント低下 (95% CI, 0.07 ~ 5.93)
13	シンシナティ鉛スタディ・コホート Cincinnati Lead Study Cohort, 1987年~	米国	305 (リクルート) 253 (6.5歳時)	鉛 (血液)	発達影響	Dietrich, K. et al. (1987) Dietrich, K. et al. (1993)	鉛汚染地区の低所得者層の母親をリクルート	3ヶ月時、6ヶ月時ともに子の血中鉛濃度と Bayley Mental Developmental Index に負の相関。6.5歳時で生涯平均血中鉛濃度が 20 $\mu\text{g/dl}$ 以上は 10 $\mu\text{g/dl}$ 以下に比べて WISC-R Performance IQ が 7 ポイント低下。
14	ボストン バース・コホート Boston Birth Cohort 1979~1981年	米国	249 (リクルート時) 148 (10歳時)	鉛 (血液)	発達影響	Bellinger, D. C., et al. (1992)	Brigham & Women's Hospital (Boston, MA) での出生児。	2歳時のばく露レベルと10歳時での WISC-R、K-TEA スコアの低下に相関。24ヶ月時に血中鉛濃度の 0.48- $\mu\text{mol/L}$ (10 $\mu\text{g/dl}$) 上昇で WISC-R Full-Scale IQ (95% CI: 1.7 ~ 9.9, P = .007) での 5.8 ポイントの低下。K-TEA Battery Composite score (95% CI: 4.2 ~ 13.6, P = .0003) で 8.9 ポイントの低下。
15	クライストチャーチ健康と発達スタディ Christchurch Health and Development Study (CHDS) 1977年 21歳時まで追跡済み	ニュージーランド	1265	鉛 (歯) 調査項目の一つ	精神・神経発達影響	Fergusson, D. M. et al. (1997) Fergusson, D. M. Horwood, L. J. (2001)	クライストチャーチ在住者	6-8歳時に抜けた乳歯で検出した鉛ばく露量と、認知力スコアの低下とは負の相関があった。スコアの低下は18歳時においても確認できた。
16	クリーブランド・コホート Cleveland Cohort	米国	160	鉛 (母体血、臍帯血、血液)	発達影響	Ernhart, C.B. et al. (1989)	クリーブランド市内。低所得層。	血中鉛濃度と知能に明確な関連は見出されなかった。5歳時に WPPSI (Wechsler preschool and primary scale of intelligence) を実施。
17	メキシコ・シティ前向き鉛スタディ Mexico City Prospective Lead Study 1987~1992年 10歳時まで追跡済み	メキシコ	157 (10歳時のデータ完備は150)	鉛 (血液)	発達影響	Schnaas, L. et al. (2006)	メキシコシティでの出生児。National Institute of Perinatology のコホートの一部。	妊娠28週目の母体血中の鉛濃度のみ、6~10歳時における子の認知力スコアの低下との関連が見出された。Wechsler Intelligence Scale for Children (スペイン語版)

18	ロチェスター長期鉛スタディ Rochester Longitudinal Lead Study 1994 ~ 1995 年	米国	240	鉛 (血液)	発達影響	Canfield, RL. et al. (2003)	ロチェスター在住者。 室内のホコリ管理の影響 調査実験のためのより大 きなコホートの一部	生涯平均血中鉛濃度とIQの間に 有意な負の相関が見出された (p = 0.004)。1 µg/dl の上昇ごとに 0.46 ポイントのIQの低下。6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ヶ月時に血中 濃度測定。3, 5 歳時に IQ 検査。 Stanford-Binet Intelligence Scale。
19	ユーゴスラビア Yugoslavia 1985 ~ 1986 年	ユーゴスラ ビア	二地域で 1502 人の母親をリク ルット。内訳は 900 (Pristina) および 602 (K. Mitrovica) 577 名を 7.5 歳 まで追跡	鉛 (血液)	発達影響等	Factor-Litvak P. (1999)	ユーゴスラビア内の二地 域の住民。	血中鉛濃度の上昇と知能を含む さまざまなスコアの低下に相関 が見出された。2 歳時に 10 ~ 30 µg/dl の上昇で 2.5 ポイントの低 下 (95% CI: 0.2 ~ 4.8]、4 歳時で 4.5 ポイントの低下 (CI: 2.2 ~ 6.8)、7 歳時に 4.3 ポイントの低 下 (CI: 3.4 ~ 5.1)。 6,12,18,24 ヶ月時 Mental Development Index (MDI) of Bayley Scales。4 歳時 McCarthy Scales of Children's Abilities 。 7 歳時 Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III)。
20	韓国母体コホート調査 MOCHE 2006-2010 年	韓国	初年度のみで 500 人の母親を リクルート	血液、尿中のバイ オマーカー (鉛、 水銀、カドミウム を含む) 環境要因	発達影響およびアレ ルギー、アトピー、喘 息等	Ha, E., (2007)	韓国内の 3 地域	予備的な結果ではあるが、300 例 の解析で、母親の血中の鉛濃度と 子的大腿骨の長さとの有意な負 の相関が見出されている。水銀で はそのような現象は把握できな かった。

表2. 環境汚染物質ばく露を扱う大規模調査例

#	調査名/リクルート期間/追跡期間	国名	サイズ	ばく露	アウトカム	調査主体	概要
	米国チルドレンズ・スタディ The National Children's Study 2008-2013年 21歳まで	米国	100,000	<ul style="list-style-type: none"> ・天然及び人工の環境因子 ・生物/化学因子 ・物理的環境要因 ・社会要因 ・行動要因 ・遺伝要因 ・文化的、家族的要因 ・地理的要因 	子供の健康 <ul style="list-style-type: none"> ・喘息 ・先天異常 ・発達及び行動 ・成長 ・妊孕性および妊娠 	<ul style="list-style-type: none"> ・ U.S. Department of Health and Human Services (DHHS : 保健社会福祉省) NIH : 国立衛生研究所 NICHD : 国立小児保健発育研究所 NIEHS : 国立環境衛生科学研究所 CDC : 疾病対策予防センター ・ US EPA : 米国環境保護庁 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出生前から成人までの追跡。 ・ 米国全域での前向きコホート調査。
	ノルウェー母と子のコホート・スタディ (MoBa) The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) 1999-2007年 6歳まで	ノルウェー	90,000人 (1999-2007年9月)	<ul style="list-style-type: none"> ・健康 ・感染 ・栄養 ・医療 ・職業 ・ライフスタイル (アルコール、ドラッグ、喫煙、社会状況) ・母体血、臍帯血のバンキング ・食事調査、質問票 	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠(出産、子癩、未熟児、低体重、先天異常) ・子供(喘息、アレルギー、糖尿病、癌、多発性関節症、自閉症、ADHD) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ノルウェー公衆衛生研究所 	<ul style="list-style-type: none"> ・出生前から6歳までの追跡を予定。 ・ノルウェーの母親と子供の健康状態と、環境・遺伝の関わり方の解明を試みる。
	デンマーク国家出生コホート：母と子のよりよい健康 (BSMB) Danish National Birth Cohort: Better Health for Mother and Child (BSMB) 1997-2002年	デンマーク	101,042人 (1997-2002年)	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の暴露を予め規定していない。 ・母体血と臍帯血のバンキング ・食事調査、母親への電話インタビュー 	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠の合併症 ・初期のばく露による子供の疾病 ・胎児の発育とその決定因子 ・投薬と感染症の影響など 	<ul style="list-style-type: none"> ・デンマーク国立血清研究所 	<ul style="list-style-type: none"> ・出産前ケアの改善 ・ネスト化した症例-対照研究 ・レジストリーの利用：出生医療レジストリー (妊娠中の病気、出産の状況、子の身体計測値)、特殊疾病レジストリー (小児癌、小児麻痺、糖尿病、自閉症) ・感染、食事、遺伝背景、社会環境が小児の先天異常、喘息、癌、行動異常、及び成人期の精巣癌、その他の病変に及ぼす影響の解明



環境汚染物質を扱う小児コホート調査例

1. 国内

環境と子どもの健康に関する北海道研究 (Hokkaido Cohort)

調査主体	北海道大学
リクルート期間	2002-2005 年
追跡期間	5-6 歳まで
国	日本
サイズ	約 20,000 (詳細調査数 n=514)
主な調査項目： ばく露	内分泌かく乱物質 (母体血、臍帯血、母乳、毛髪)
主な調査項目： アウトカム	先天異常、出生体重、在胎週数 アレルギー、神経発達・行動障害
目的	前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明を目的とする。

東北コホート調査 (Tohoku Study of Child Development)

調査主体	東北大学
リクルート期間	2001-2003 年
追跡期間	6-7 歳まで
国	日本
サイズ	1,300
主な調査項目： ばく露	PCB、メチル水銀、POPs、ダイオキシン (母親の毛髪、母体血、臍帯血、胎盤、母乳)
主な調査項目： アウトカム	発達影響 (NBAS、KSPD、BSID、FTII、K-ABC ほか)
目的	残留性有機汚染物質 (POPs) による周産期ばく露が子どもの発達に及ぼす影響を明らかにする。

すくすくコホート

調査主体	科学技術振興機構
リクルート期間	平成 17-18 年。平成 19 年より長期コホートのためのリクルート開始予定。
追跡期間	-
国	日本
サイズ	-
主な調査項目： ばく露	生育環境調査、行動観察、あるいは脳画像解析
主な調査項目： アウトカム	発達
目的	独立行政法人科学技術振興機構の「心身や言葉の健やかな発達と脳の成長」プロジェクトの中核となる研究として、心身のバランスのとれた健やかな発達のためのより効果的な方法と環境を科学的に究明することを目的とする。

2. 海外

米国チルドレンズ・スタディ (National Children's Study)

調査主体	米国保健社会福祉省(DHHS) [国立衛生研究所 (NIH)、国立小児保健発育研究所 (NICHD)、国立環境衛生科学研究所 (NIEHS)、疾病対策予防センター (CDC)]、米国環境保護庁 (US EPA)
リクルート期間	2008-2013年
追跡期間	21歳まで
国	米国
サイズ	100,000
主な調査項目： ばく露	<ul style="list-style-type: none"> ・物理的環境 (住居の質、コミュニティの状況) ・化学的環境 (殺虫剤、フタル酸、重金属、大気質・水質) ・生物学的環境 (感染因子、エンドトキシン、食事) ・遺伝要因 (環境因子と遺伝子の相互作用) ・社会要因 (家族、社会経済学的状況 (SES)、施設、社会的ネットワーク)
主な調査項目： アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠の結果 (早産、先天異常) ・神経発達と行動 (自閉症、統合失調症、学習障害) ・ケガ (頭部外傷、外傷による入院) ・喘息 (喘息発症と増悪) ・肥満及び身体発達 (肥満、糖尿病、思春期の改変)
目的	<p>子供の発達への環境からの影響を把握し、予防可能な要因を見出すことを目的とする。調査は予め選定された仮説を検証する形で実施され、妊娠中からの母親のばく露を調査対象に含め、遺伝子と環境の相互作用を調べるものであり、将来のさまざまな調査研究の基盤データ、すなわち国家的な資産を提供する。</p> <p>コホートを利用した研究の採択にあたっては、基盤となる作業仮説に基づくものであることが条件になる。この目的のために、以下の26の項目に関する仮説が設けられている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 母親の糖代謝異常と先天異常 ・ 炎症のメディエーターへの子宮内ばく露による早産リスクの上昇 ・ 生殖介助法により出生した子の成長障害、早産、先天異常、発育障害のリスクの上昇 ・ 母親の亜臨床的な甲状腺機能低下症と神経発達障害 / 妊娠異常 ・ 非残留性農薬と神経行動、認知技能低下 ・ 出生前感染と神経発達異常 ・ 遺伝子 - 環境相互作用と行動 ・ 出生前および周産期感染と統合失調症 ・ 家族の影響と子の健康、発達 ・ 地域とコミュニティの影響と子供の健康 ・ メディア (テレビ、インターネット、ゲーム等) ばく露の影響と子供の健康、発達 ・ 社会的機関 (教育・宗教機関) と子供の健康、発達 ・ 出生前の母親のストレスおよび遺伝の子の喘息への影響 ・ 室内空気および大気汚染、空気アレルゲンへのばく露と喘息のリスク ・ 食品中の抗酸化物質と喘息リスク ・ 社会環境の影響と喘息格差 ・ 微生物構成成分、生成物への早い時期のばく露と喘息リスクの低減

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 母親の糖代謝異常と肥満、インシュリン抵抗性 ・ 子宮内での成長阻害と肥満、インシュリン抵抗性 ・ 母乳保育と肥満、インシュリン抵抗性出現率の低下 ・ 食物繊維、全粒粉、高グリセミック・インデックス食品と肥満、インシュリン抵抗性 ・ 遺伝および環境中からのばく露とI型糖尿病 ・ 反復する軽度の脳損傷と神経認知発達 ・ 行動ばく露 (behavioral exposures) および遺伝と、小児あるいは思春期に始まる攻撃性 ・ 先行要因と精神的外傷を残すようなできことからの回復 ・ ホルモン様活性をもつ環境因子と生殖機能の発達
--	--

韓国母体コホート調査(MOCHE)

調査主体	韓国環境省、MOCHE-CC (Coordinating Center)
リクルート期間	2006-2010 年
追跡期間	5 歳までを予定
国	韓国
サイズ	初年度のみで 500 人の母親をリクルート
主な調査項目： ばく露	血液、尿中のバイオマーカー（鉛、水銀、カドミウムを含む） 環境要因
主な調査項目： アウトカム	発達影響およびアレルギー、アトピー、喘息等
目的	環境中からのばく露が母親と子供の健康に及ぼす影響を調べ、結果を環境保健行政に活用することを目的とする。

ノルウェー母と子のコホート・スタディ (The Norwegian Mother and Child Cohort Study: MoBa)

調査主体	ノルウェー公衆衛生研究所
リクルート期間	1999-2007 年
追跡期間	6 歳まで
国	ノルウェー
サイズ	90,000 人 (1999-2007 年 9 月)
主な調査項目： ばく露	健康、感染、栄養、医療、職業、ライフスタイル (アルコール、ドラッグ、喫煙、社会状況) ・ 母体血、臍帯血のバンキングを行う。 ・ 食事調査を含む質問票による調査。
主な調査項目： アウトカム	妊娠 (出産、子癇、未熟児、低体重、先天異常) 子供 (喘息、アレルギー、糖尿病、癌、多発性関節症、自閉症、ADHD)
目的	特定の病因論的仮説を証明することではなく、将来に生じてくるであろう仮説群に対応することができるよう、ばく露と健康上のアウトカムとに関する情報を可能な限りたくさん収集することを目的とする。

デンマーク国家出生コホート：母と子のよりよい健康（Danish National Birth Cohort: Better Health for Mother and Child：BSMB）

調査主体	デンマーク国立血清研究所
リクルート期間	1997-2002年
追跡期間	レジストリー制度を利用し成人以降まで追跡可能
国	デンマーク
サイズ	101,042人
主な調査項目： ばく露	特定のばく露を予め規定していない。 母体血と臍帯血のバンキング 食事調査、母親への電話インタビュー
主な調査項目： アウトカム	妊娠の合併症 初期のばく露による子供の疾病 胎児の発育とその決定因子 投薬と感染症の影響など
目的	妊娠の合併症、初期のばく露による子供の疾病、胎児の発育とその決定因子を知る。特に投薬と感染症の影響を知ることが重視された。小児期以降も含め、胎児期のばく露に起源を持つ可能性のある全ての疾病を対象とする。投薬データベースと、生体バンクの構築を同時に行う。

ジェネレーションR

調査主体	エラスムス大学メディカルセンター
リクルート期間	2002-2006年
追跡期間	成人まで
国	オランダ
サイズ	9,778人（詳細調査対象コホート1,232人）
主な調査項目： ばく露	生物要因（両親の形質、初期の成長、内分泌・免疫的特質、遺伝的背景） 環境要因（食事、両親の喫煙、住居） 社会要因（両親の教育・職業・収入・結婚）
主な調査項目： アウトカム	成長 行動・認識力の発達 小児期の疾病 医療
目的	胎児期から思春期までの発達と健康に影響を及ぼす環境及び遺伝的要因を見出すこと。特に(1)成長と身体的発達、(2)行動と認識力の発達、(3)小児期の病気、(4)妊娠中の女性と子供の健康状態及びその管理の4領域に焦点をおく。 調査の大きな目的は以下のとおり。 ・胎児期から思春期までの成長の記載 ・胎児期から思春期までの成長に影響を及ぼす生物・環境・社会要因の特定 ・ハイリスク群を早期に見出し、予防するための、現在の手法の有効性の検証

喘息とダニアレルギーの予防と発生（Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy：PIAMA）

調査主体	ユトレヒト大学
リクルート期間	1996-1997年。
追跡期間	8年以上

国	オランダ
サイズ	4,146 人（介入実験 Intervention study, 855 人）
主な調査項目： ばく露	室内ダスト、沿道からの距離、投棄 食事
主な調査項目： アウトカム	喘息、アレルギー症状
目的	アレルゲンの低減が小児喘息発症に及ぼす効果を見る目的で、アレルギーの既往症のある母親をリクルートし、その子供でダニを通過させない寝具を用いた二重盲検実験を行う。その一方で、環境中あるいは食事中のリスク因子が小児期のアレルギー性疾患発症に果たす役割を評価する目的で、アレルギーの既往症のある母親とない母親をリクルートし、それぞれの子供における喘息発症の経過を観察する。

3. 国際機関

WHO のとりくみ

WHO は米国国立衛生研究所（NIH）、環境保護庁（US EPA）、疾病管理センター（CDC）の資金協力により、2003 年より、長期コホート調査のための諮問会議を開催してきている。この会議はそれぞれの国で長期コホート研究に携わる当事者との相互交流を図り、特に途上国での長期コホート研究の支援を行うことを意図している。小児の健康と発達に環境が及ぼす影響を研究するために、それぞれのコホート調査で共通して使用することのできる中心的なプロトコルを開発すること、また、情報を蓄積することにより、それぞれの国ごとの情報資産の価値を高めることを目的としている。

現在の長期コホート調査における仮説の例としては以下のようなものがある。

- ・ 妊娠初期の環境ばく露は先天異常などの好ましくない妊娠の結果と関連し得る。
- ・ 物理化学的環境要因は子供の性成熟に影響を及ぼし得る。
- ・ 子供の汚染大気へのばく露は急性下気道感染のリスクの上昇に関連し得る。
- ・ 室内空気汚染へのばく露は中耳炎と関連し得る。
- ・ 胎児期のばく露は小児癌のリスクの上昇と関連し得る。
- ・ 胎児期及び小児期の神経毒性を有する重金属やその他の環境汚染物質へのばく露は神経発達に悪影響を及ぼし得る。

現在の長期コホート調査のスキームには以下のようなものがある。

- ・ 試料採取： 血液（母親、父親、子供、臍帯血）、羊水、胎盤、胎便、尿（母親、子供）、精子、毛髪、爪、粘膜（口腔、膣、子宮頸部）スワブ標本、唾液、歯、便、その他環境媒体
- ・ 試料採取時期： 参加時、妊娠第二期・第三期、誕生時、3-6-12 ヶ月時、各歳時、ほか。

主な健康影響・疾患の有症率

参考資料4

健康影響		平成18年度 学校保健統計調査 (文部科学省)	平成12年 乳幼児身体発育調査 (厚生労働省)	平成17年度 母子保健の主なる統計 (母子保健事業団)	平成17年度 大気汚染に係る環境保健 サーベイランス調査報告 (環境省環境保健部)	その他の文献
身体発達	出生時体重低下	-	-	9.6% (2500g以下) 0.7% (1500g以下)	-	-
	言語障害	0.37% (幼稚園) 0.30% (小学校) 0.09% (中学校) 0.02% (高等学校)	言語機能通過率 (単語を言う) 95.0% (5～6歳) 97.6% (6～7歳)	-	-	-
	運動機能	-	運動機能通過率 (ひとり歩き) 93.8% (3～4歳) 99.6% (4～5歳)	-	-	-
精神神経発達障害 (自閉症、注意欠陥多動性障害)		-	-	-	-	注意欠陥多動性障害、診断基準はDSM- [®] -R (文献1) 5.6% (3歳) 3.0% (5歳)
免疫系の異常	ぜん息	2.36% (幼稚園) 3.74% (小学校) 2.95% (中学校) 1.71% (高等学校)	-	-	3.32% (3歳) 5.88% (6歳)	-
	アトピー性皮膚炎	3.77% (幼稚園) 3.62% (小学校) 2.76% (中学校) 2.25% (高等学校)	-	-	11.1% (3歳) 14.8% (6歳)	-
代謝・内分泌系の異常	肝臓疾患	0.03% (幼稚園) 0.18% (小学校) 0.24% (中学校) 0.23% (高等学校)	-	-	-	-
	先天性代謝異常	-	-	検査による異常者発見率 0.0016% (フェニルケトン尿症) 0.0005% (楓糖尿症) 0.0004% (ホモシスチン尿症) 0.0029% (ガラクトース血症) 0.0057% (先天性副腎過形成症)	-	-

(文献1) 相馬行男、就業前の子どもの注意欠陥多動性障害(ADHD)の研究、新潟医学会雑誌、120、324-328

参考資料4

小児コホート調査に関連する調査研究の動向

1. MEDLINE 掲載論文数の推移

MEDLINE (PubMed)を birth+cohort+child で検索した結果、各年度別に MEDLINE に掲載されている学術論文数にみる疫学調査の動向は以下のとおりであった。

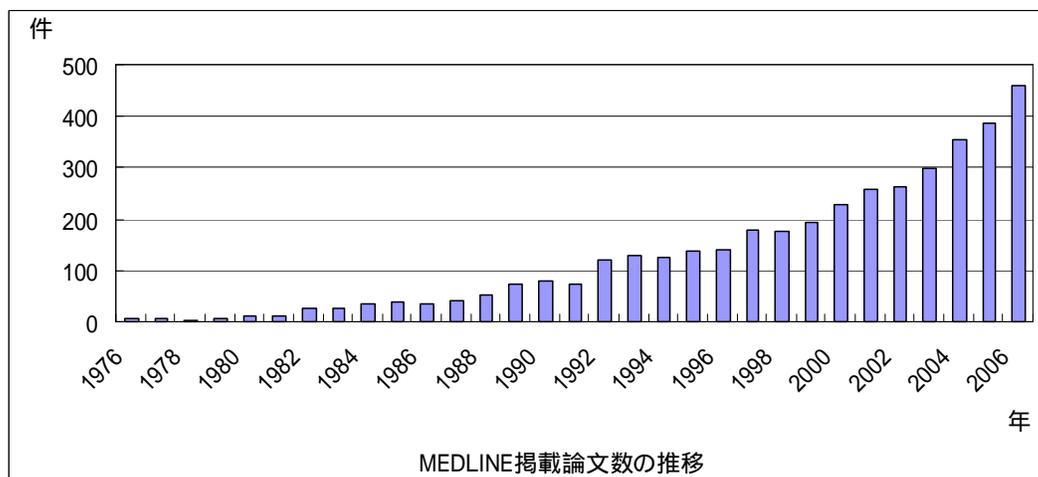


図 1. MEDLINE に掲載された子供のコホート研究論文数の推移

注：調査時点（2008年3月）では2007年に出版された全論文のデータベース掲載作業は終了していない。そのため、ここでは2006年までのデータを提示する。

2. 国別の MEDLINE 掲載論文数

MEDLINE に掲載されている最新の論文（2007年1月以降発行論文で、2007年9月までにMEDLINE 掲載済みであったもの）について、国別の論文数を示す。

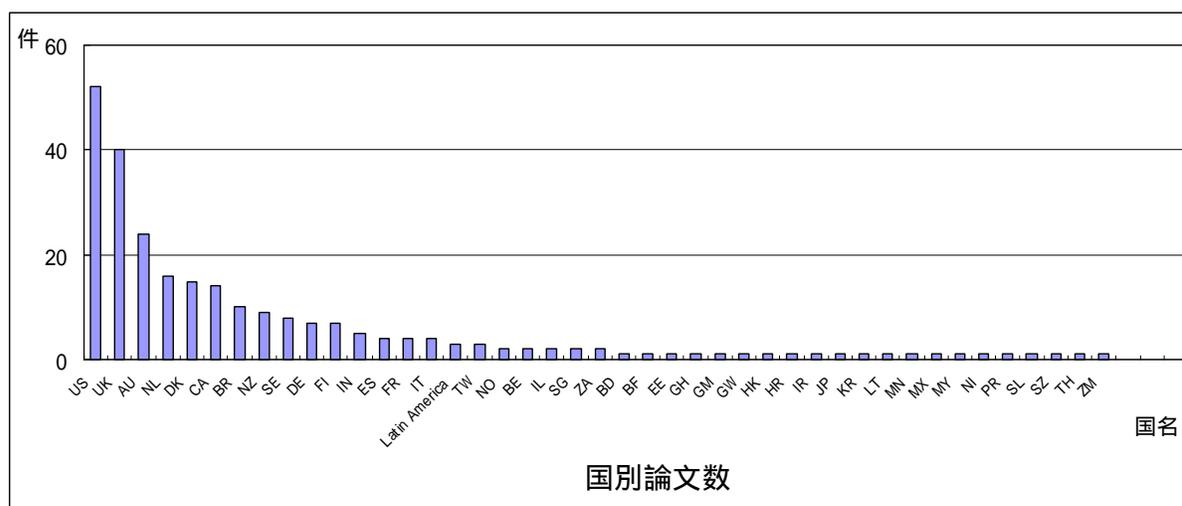


図 2. MEDLINE に掲載された 2007 年の子供のコホート研究論文数(国別)(2007年1月～9月)

注：アブストラクトから調査対象コホートの所在地が判明したものを示す。成人を新たにリクルートしたコホート調査、レビューあるいはメタアナリシスの論文は除外した。

3. 論文で対象とされているアウトカムの種類

上記 MEDLINE 収載論文 (2007 年 1 月 ~ 9 月) 290 件について、それぞれの論文で対象としているアウトカムの種類は以下のとおりであった。

表 3-1. アウトカム (頻度の高い順)

アウトカム	件数
体重	23
精神・神経症状	18
健康	17
喘息	13
知能	12
アレルギー	11
呼吸器症状	9
行動	8
生化学	6
神経発達	6
HIV 母子感染	6
成長	5
社会的問題行動	5
血圧	5
発達	4
網膜血管径	3
糖尿病	3
自閉症	3
事故	3
感染症	3
生存	3
白血病	2
性徴	2
社会経済的ステータス	2
湿疹	2
歯	2
視覚	2
てんかん	2
ケア	2
ADHD	2
腕神経叢麻痺	1
鼻づまり	1
肺炎	1
痛み	1
中耳炎	1
生理学	1
睡眠障害	1
腎炎	1
心臓発作	1
食物摂取	1
食生活	1
消化器病	1
消化器感染症	1
初潮年齢	1
斜頭	1
脂肪組織	1
黒色腫	1
口蓋裂	1
血小板減少症	1
喫煙	1
眼神経	1
冠状動脈性心臓病	1
汚染物質摂取	1
医療機関利用	1
遺伝子	1
ティーンエージ出産	1
CMV 感染	1
B 型肝炎	1
A 型肝炎	1

表 3-2. アウトカム (類型別のカウント試行例)

アウトカム	件数	小計
精神・神経症状	18	60
知能	12	
発達	4	
神経発達	6	
行動	8	
社会的問題行動	5	
自閉症	3	
ADHD	2	
てんかん	2	
喘息	13	33
アレルギー	11	
呼吸器症状	9	
体重	23	23
健康	16	21
成長	5	
血圧	5	
生化学	6	
HIV 母子感染	6	
社会経済的ステータス	2	
網膜血管径	3	
糖尿病	3	
事故	3	
感染症	3	
生存	3	
白血病	2	
性徴	2	
湿疹	2	
歯	2	
視覚	2	
ケア	2	
腕神経叢麻痺	1	
鼻づまり	1	
肺炎	1	
痛み	1	
中耳炎	1	
生理学	1	
睡眠障害	1	
腎炎	1	
心臓発作	1	
食物摂取	1	
食生活	1	
消化器病	1	
消化器感染症	1	
初潮年齢	1	
斜頭	1	
脂肪組織	1	
黒色腫	1	
口蓋裂	1	
血小板減少症	1	
喫煙	1	
眼神経	1	
冠状動脈性心臓病	1	
汚染物質摂取	1	
医療機関利用	1	
遺伝子	1	
ティーンエージ出産	1	
CMV 感染	1	
B 型肝炎	1	
A 型肝炎	1	

注： 左表ではアウトカムごとの件数の多い順に並べている。右表では同じデータを扱っているが、関連するアウトカムをある程度まとめて示すことを試みている。

4. 論文が対象としているばく露の種類

上記 MEDLINE 収載論文 (2007 年 1 月 ~ 9 月) 290 件について、それぞれの論文で対象としているばく露の種類は以下のとおりであった。

表 4. ばく露の種類

ばく露	件数	ばく露	件数
出生時体重	19	弱視	1
一般	16	周産期のイベント	1
親の喫煙	9	出生後の急激な成長	1
経済状況	8	出生前発達遅延	1
出生時成熟度	8	障害	1
母乳	6	上大静脈血流	1
遺伝子*	5	上腕骨の成長	1
治療法	5	食の不安材料	1
ワクチン接種	4	親の年齢	1
精神・神経症状	4	親子関係	1
アレルゲン*	4	水腎症	1
HIV	3	性的虐待	1
抗生物質	3	成長促進	1
体重	3	生化学	1
認識力	3	生誕地	1
民族	3	先天異常	1
ウイルス感染*	2	双生児	1
家庭環境	2	胎児脳における回避現象	1
子供の数	2	胎盤異常	1
治療	2	大気汚染*	1
親の教育レベル	2	大脳皮質の成長	1
親の体重	2	大麻	1
摂食行動	2	脱水症状	1
体重・身長	2	長い妊娠期間	1
知能	2	帝王切開	1
母親の年齢	2	配偶者の母親への暴力	1
A 型肝炎ワクチン	1	頻呼吸	1
ICSI	1	不妊治療	1
IgE*	1	父親の犯罪歴	1
IVF	1	福祉対象	1
いじめ	1	母親のアルコール摂取	1
ケア	1	母親のケア	1
タバコ・アルコール	1	母親のコカイン使用	1
タバコ・アルコール・コーヒー	1	母親のテストステロン	1
デキサメサゾン	1	母親のビタミン摂取	1
テレビ番組	1	母親の関与	1
ネコ	1	母親の健康	1
ホモシステイン*	1	母親の雇用状況	1
レプチン等*	1	母親の困難	1
ワクチン接種時期	1	母親の初潮年齢	1
会陰の感覚	1	母親の食事	1
眼圧	1	母親の精神状態	1
気管支肺異形成症	1	母親の肥満度	1
兄弟の体重	1	母乳保育	1
血圧	1	有機リン系農薬*	1
言語能力	1	幼児期のアレルギー性鼻炎	1
呼吸器症状	1	幼児期の呼吸器感染	1
甲状腺ホルモン剤	1	幼児期の中耳炎	1
行動	1	養子	1
脂肪酸摂取*	1	喘息	1

多くのばく露値は質問票への回答等から得られるものであった。ばく露値の収集に生体あるいは環境試料の化学分析を要するものには以下が見られた。

表 5. 化学分析による測定を要するばく露項目

ばく露	媒体	測定項目
遺伝子	血液/尿	TCF7L2 rs7903146 T allele IL13 polymorphism The interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) polymorphism Integrin beta 3 genotype (SNPs in ITGB3) haplotype of SFTPA
アレルゲン	ほこり	dust mite, grass allergen bacterial endotoxin, beta(1,3)-glucans and fungal extracellular polysaccharides (EPS) (dust) endotoxin and allergen exposures (dust) dust mite allergen and endotoxin
ウイルス	血液 排泄物	human parechovirus 1 (HPeV1) Rotavirus infections by G12 strains
IgE	血液	IgE
ホモシステイン	母親血液	homocysteine
レプチン等	血液	glucose, insulin, and leptin concentrations
脂肪酸	血液	omega-3 / omega-6 fatty acids
大気汚染物質	大気	nitrogen dioxide PM(2.5), particles with a 50% cut-off aerodynamic diameter of 2.5 µm and soot
有機リン系農薬	尿(母/子) 尿(母)	six nonspecific dialkylphosphate (DAP) metabolites metabolites specific to malathion (MDA) and chlorpyrifos (TCPy)

小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査

146百万円（83百万円）

環境保健部環境安全課環境リスク評価室

1. 事業の概要

近年、子供に対する環境リスクが増大しているのではないかとの懸念があり、国際的にも子供の環境保健に関心が払われている。平成18年8月、「小児の環境保健に関する懇談会」において、我が国において取り組むべき小児環境リスク評価の対応策として、研究基盤の整備、小児環境保健に関する研究の推進等が提言されたところである。

今後、小児の発育に影響を与える環境要因の解明及び脆弱性を考慮したリスク評価、管理体制の構築に向けた疫学調査「出生コホート（追跡）調査」を実施することが急務であり、平成20年度より調査手法について検討し平成22年度より調査を開始する。次世代育成に係る健やかな環境の実現を目指して、これらの提言内容を実行し、適正な環境リスク評価・管理のための取組を推進する。

2. 事業計画（平成15年度～）

研究基盤の整備（研究拠点群の形成、人材養成、科学的知見の収集及び国際的研究動向の把握）

重点プロジェクト研究の推進

小児の環境有害物に対するばく露評価手法の開発

小児の感受性要因に着目した健康影響評価手法の開発

小児を取り巻く環境と健康との関連性における疫学調査

20年度～ 疫学調査の調査手法の検討（フィージビリティ調査）

22年度～ 疫学調査「出生コホート（追跡）調査」開始

小児のばく露評価、バイオマーカー開発及び試料バンキングの確立

小児環境保健に関連する福祉施策の研究（人文科学研究）

小児環境保健のリスクコミュニケーションに関する実践的研究

3. 施策の効果

小児特有のばく露や脆弱性に着目した化学物質等の環境リスク評価の推進

適切な環境リスク評価に基づく環境リスク管理の実施

次世代育成に係る健やかな環境の実現

4. 備考

諸謝金・委員等旅費 1,365千円

（内訳）リスク評価検討会開催経費

調査費 144,856千円

（内訳）

シンポジウム開催経費 5,009千円

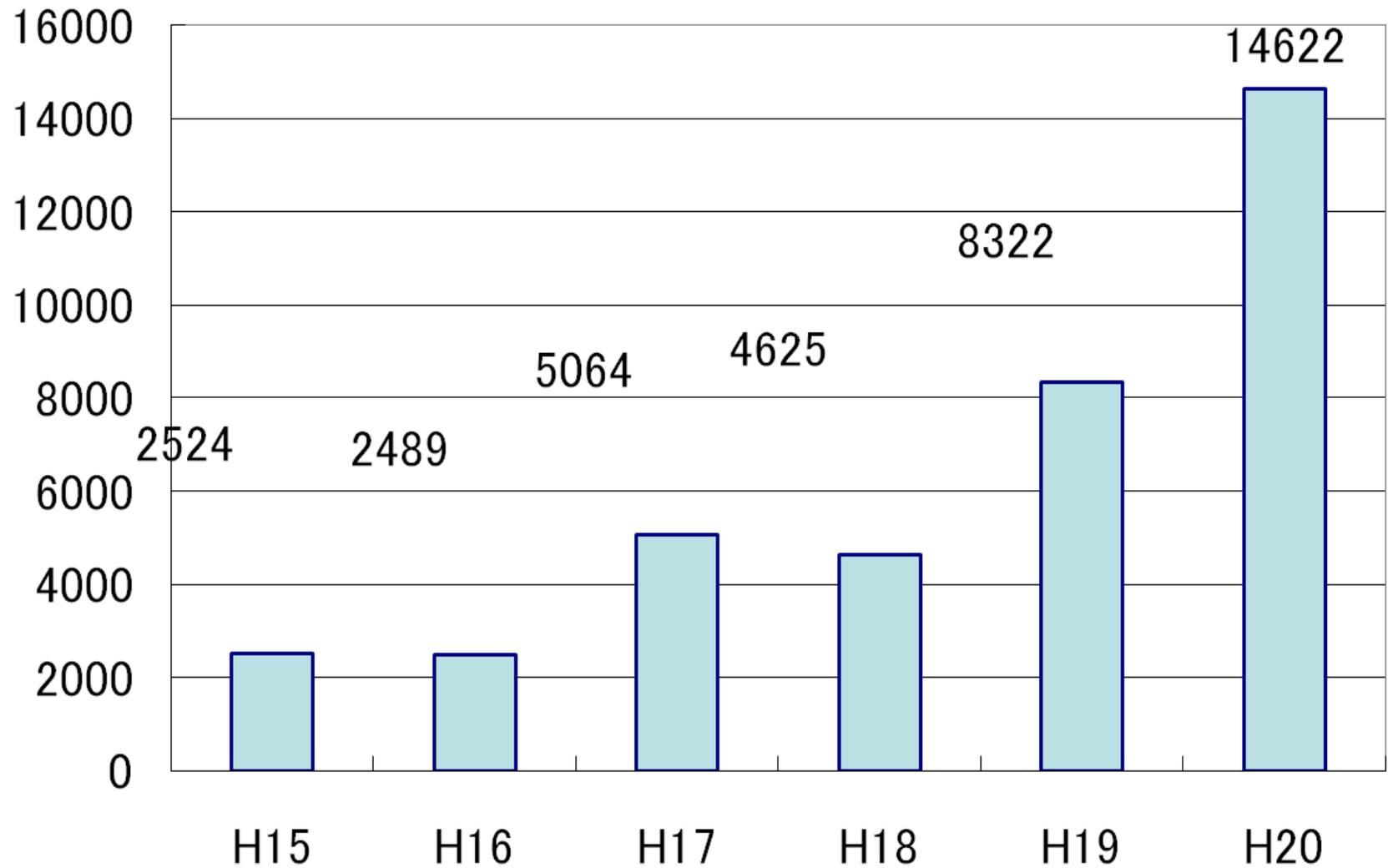
環境と健康との関連性における疫学調査等 135,747千円

福祉施策・リスクコミュニケーションに関する研究 4,100千円

小児等の脆弱性を考慮したリスク評価検討調査 予算額の推移について

参考資料7

(万円単位)



欧州小児出生コホート調査報告（１） 先行事例

目次

欧州小児出生コホート調査報告.....	1
1. 調査概要.....	2
2. 調査結果:.....	3
2-1. コホートの種類とその特徴.....	3
国家ベースのコホート(ノルウェー母と子のコホート調査(MoBa)).....	3
国家ベースのコホート(デンマーク国家出生コホート:母と子のよりよい健康(BSMB)).....	3
病院ベースのコホート(ジェネレーション R).....	4
研究者ベースのコホート(PIAMA).....	5
2-2. 各コホート調査のデザイン及び状況.....	6
ノルウェー母と子のコホート調査(MoBa).....	6
デンマーク国家出生コホート:母と子のよりよい健康(BSMB).....	8
ジェネレーション R.....	10
喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA).....	15
3. 議論.....	18
3-1. コホートのデザイン.....	18
デザインにあたっての留意点.....	18
全国規模でのコホート.....	19
マルチセンターコホート.....	19
コホートとサブコホート.....	19
3-2. コホートの運営.....	20
運営組織.....	20
コンピューター利用.....	20
3-3. データの管理と利用.....	21
情報.....	21
生体試料.....	21
3-4. 協力体制とインセンティブ.....	21
3-5. 想定される問題.....	22
倫理規定とインフォームドコンセント.....	22
倫理規定と調査デザイン.....	23
介入の可否について.....	23
個人情報保護と情報セキュリティー.....	23
3-6. 後発コホートからの寄与.....	24
他のコホートとのリンク.....	24
独自性.....	24

1. 調査概要

調査者： 香山不二雄(自治医科大学)、長谷川学(環境省)、湯浅資之(北海道大学)、
間正理恵(環境情報科学センター)

調査期間： 2007年11月4日～11月14日

調査目的：

わが国の小児出生コホートの計画検討にあたり、諸外国の先行事例、とりわけ国家プロジェクトとして実施されている大規模出生コホートの状況を知ることが目的とし、コホートの維持・監理、情報・生体試料の収集・保管等に携わる関係者へのヒアリングを通じ、技術的な留意点の洗い出しを行う。

くわえて、世界保健機関(WHO)の小児環境保健担当者に面会し、この方面におけるWHOの活動状況を把握する。

調査先：

国家ベースで実施される大規模出生コホートの設立背景及び状況を知るために、ノルウェー、デンマークの10万人規模の出生コホートを調査対象とした。加えて、病院ベース、研究者ベースの出生コホートの中から、比較的大規模であり、かつ生体試料を採取・保管しているものを選択し、調査対象候補とした。実際の調査先は、これらの調査先候補の中で、当方の欧州滞在期間と先方の都合に齟齬がなく、訪問が受け入れられた場所に限られた。米国・オーストラリア、また欧州の他の地域にも調査対象に加えるべきコホートがあるとの認識はあったが、時間的・費用的制約から今回の調査先には組み入れられなかった。

実際の調査先は以下のとおり(調査順)：

1. Generation R (エラスムス大学)[病院ベースのコホート]

Cohort Name: Generation R
Principal investigator: Albert Hofman
Department of Epidemiology & Biostatistics
Erasmus Medical Center
Erasmus University
Website: <http://www.generationr.nl>

2. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) (ユトレヒト大学)

[研究者ベースのコホート]

Cohort name: PIAMA
Principal investigator: Bert Brunekreef
The Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS)
Centre for prevention and health services research
Utrecht University
Website: なし

3. The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) (ノルウェー公衆衛生研究所) [国家ベースのコホート]

Cohort name: The Norwegian Mother and Child Cohort Study
Principal investigator: Per Magnus
Norwegian Institute of Public Health
Division of Epidemiology
Website: <http://www.fhi.no/tema/morogbarn>

4. Danish National Birth Cohort: Better Health for Mother and Child (BSMB) (デンマーク国立血清研究所) [国家ベースのコホート]

Cohort name: Bedre sundhed for mor og barn
Principal investigator: Mads Melbye
Statens Seruminstitut
Website: <http://www.bsmb.dk>

5. Children's environmental health (世界保健機関) [-]

Medical Officer: Jenny Pronczuk
Public Health and Environment, World Health Organization
Website: <http://www.who.int/ceh/en/>

2. 調査結果:

2-1. コホートの種類とその特徴

国家ベースのコホート (ノルウェー母と子のコホート調査 (MoBa))

国家ベースのコホート (デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB))

国家ベースで実施されているノルウェー及びデンマークの大規模出生コホートの特徴は以下のとおりであった。

社会的背景:

ノルウェーの人口は 4,698,000 人。女性一人あたりの子供の数は 1.80 人 (UN, 2000-2005 年)。年間の出生数は 56,000 人 (UN, 2000-2005 年)。

デンマークの人口は 5,442,000 人。女性一人あたりの子供の数は 1.76 人 (UN, 2000-2005 年)。年間の出生数は 65,000 人 (UN, 2000-2005 年)。

いずれの国でも国民の大部分は国費でまかなわれる GP (一般開業医 General Practitioner) に登録している。GP は登録者の人数と実際の治療行為について国から支払いを受ける。出産にかかる医療費の個人負担はない。妊娠した女性は GP により診断され、助産婦を紹介される。ほとんど全ての出産は病院で行われる。各種レジストリー制度 (birth, medical, hospital discharge (準備中), etc.) が法律により整備されている。

参加者のメリット:

参加時に抽選により賞品がもらえる可能性がある。将来の子供たちのよりよい健康のための保健行政に寄与する満足が得られる。(個人にデータは返されない)

コホート調査の枠組み：

- ・ コホートサイズ： は 90,000 人(1999-2007 年 9 月) は 101,042 人(1997-2002 年)。
- ・ 参加者の勧誘： では超音波診断を予約した妊娠女性に「コホート参加申し込みパッケージ(質問票・同意書を含む)」を郵送する。 では医師(GP : General practitioner)を受診し、妊娠が明らかになった女性に、GP から「コホート参加申し込みパッケージ」が渡される。
- ・ 生体試料： 母体血は定期健診時に GP によって採取され、GP からセンターに送られる。臍帯血は出産時に病院で採取され、病院からセンターに送られる。
- ・ 調査票(同意書)： 母親からセンターに送られる。(では子供が 15 歳になった段階で、本人に知らされる。18 歳の段階で子供本人の同意書を必要とする。 では子供が 20 歳になるまでの間のデータの保持及びレジストリーを利用したフォローアップが認められている。)
- ・ 調査センター： 中央機関(ノルウェー公衆衛生研究所、デンマーク国立血清研究所)が全ての調査票、生体試料を一元管理する。参加者の電話相談口も中央に統一されている。
- ・ 学術調査プロジェクト： 研究者等は申請によりデータ・試料の提供を受けることができる(審査あり)。

病院ベースのコホート(ジェネレーション R)

病院ベースで実施されているエラスムス大学メディカルセンター(オランダ)の出生コホートの特徴は以下のとおりであった。

社会的背景：

オランダの人口は 16,419,000 人(UN, 2007 年)。女性一人あたりの子供の数は 1.73 (UN, 2000-2005 年)。年間の出生数は 199,000 (UN, 2000-2005 年)。出産費用は基本的に健康保険でカバーされる。妊娠した女性は身近な助産士(midwife)による指導・定期健診を受ける。妊娠が判明すると家庭医が助産士センターを紹介する。通常の出産は助産士の介助によって自宅で行われる。

コホートが対象とする地域、ロッテルダムは人口 60 万人で移民が多い(民族としてのオランダ人は 56%)。年間の出生数は 4,300。

参加者のメリット：

ニュースレター・シンポジウム等でコホート全体の状況を知らせてもらえる。5 歳の誕生日にプレゼントがもらえる。スポンサーの提供した種々のサービス(遊園地の割引券等)が受けられる。将来の子供たちのよりよい健康のための保健行政に寄与できる。

詳細調査コホートに参加した場合は検査で異常があれば専門医への紹介を受けられる。

コホート調査の枠組み：

- ・ 9,778 人 (詳細調査対象コホート 1,232 人) (2002-2006 年)
- ・ 参加者の勧誘： 研究地域・期間内に妊娠し、助産士、あるいは産科医を訪れた女性に、助産士/医師から「ジェネレーション R 情報パッケージ」が渡される。調査スタッフが電話で連絡し、最初の超音波診断時に同意書（出生前、1-4 歳時まで、4-12 歳時まで、12-20 歳時までの四つの調査期間それぞれについて書面での同意を求める）を得る。父親の参加（質問票・採血）勧誘は母親を介して行われる。
- ・ 詳細調査対象コホート： 上記参加者のうち、25 週齢前の参加で、両親両祖父母がオランダで生まれの場合、詳細調査コホート（focus cohort）に招待される。
- ・ 生体試料： 定期健診時に採血・採尿する。
- ・ 調査票： 質問票は母親に郵送される。
- ・ 調査センター： 参加者のコンタクト先はエラスムス大学メディカルセンター内のジェネレーション R 事務局である。エラスムス大学メディカルセンターのソフィア小児病院内にジェネレーション R の診療室があり、超音波診断、採血、鼻の感染検査を行う設備が整っている。また、マジックミラー、ビデオカメラが設備された子供の行動観察用の部屋が設けられている。

測定は二つのセンターで行われた。

試料の保管及び分析は STAR (Stichting Trombosedient & Artsenlaboratorium Rijmond) -Medical Diagnostic Center が行っている。

- ・ 学術調査プロジェクト： 調査研究は学内の研究者・院生により行われている。外部からの共同研究も受け付ける。

研究者ベースのコホート (PIAMA)

研究者ベースで実施されているユトレヒト大学 (オランダ) の出生コホートの特徴は以下のとおりであった。

社会的背景： と共通。

参加者のメリット： アレルギー・喘息に不安のある親にとって、研究調査対象として調べてもらえる安心感がある。ニュースレター、誕生プレゼントなどがもらえる。将来の子供たちの健康増進に寄与することができる。

コホート調査の枠組み：

- ・ 4,146 人 (介入実験 Intervention study, 855 人) (1996-1997 年)。最低限 8 年間の追跡。
- ・ 参加者の勧誘： オランダ全土で助産士による勧誘を行い、妊娠三ヶ月目での参加を得た。
- ・ 介入実験： ダニが通過できない寝具 (マットレスカバーと枕カバー) と、それらのプラシーボ (通常の木綿製の寝具) を用い、二重盲検で実施した。

- ・ 生体試料： Heel-prick blood（フェニールケトン尿症スクリーニングのための）、静脈血、両親と子の DNA。
- ・ 環境中からのばく露： 室内のダスト（埃）の分析、及び沿道からのばく露評価を行っている。
- ・ 調査票： 自己記入方式。
- ・ 調査センター： ユトレヒト大学リスク評価科学研究所（Institute for Risk Assessment Sciences）と国立公衆衛生・環境保護研究所（RIVM）を中心に、ユトレヒト、グローニンゲン、ロッテルダム（エラスムス大学）の大学病院、アムステルダムの Sanquin Research が協力して実施した。
- ・ 学術調査プロジェクト： 協力機関の院生・研究者により実施されている。

2-2. 各コホート調査のデザイン及び状況

ノルウェー母と子のコホート調査（MoBa）

The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)

目的：

特定の病因論的仮説を証明することではなく、将来に生じてくるであろう仮説群に対応することができるよう、ばく露と健康上のアウトカムとに関する情報を可能な限りたくさん収集することである。

統計的裏づけ：

特定の仮説についての根拠は与えられていない。

Table 1

Examples of exposures and health outcomes to be investigated in the Norwegian Mother and Child Cohort Study.

Examples of exposures	Examples of diseases
Medication	Pelvic pain
Hereditary factors	Congenital malformations
Infections	Stillbirth
Dietary factors	Premature birth
Environmental toxins	Cancer
Physical activity	Diabetes
Work situation	Asthma/allergy
Occupational hazards	Rheumatism
Interpersonal relationships	Depression
Personal habits	Breast cancer

出典：Protocol--The Norwegian Mother and Child Cohort Study

参加者のリクルート：

年間 100 件以上の出産を扱う病院・医院で妊娠中の超音波診断を予約した女性を対象

に調査への招待状を郵送した。招待状にはパンフレット、同意書と第一回目の質問票、父親への質問票が同封されている。

参加者のプロフィール：

国内での全出産を対象とした。招待状は妊娠毎に出された。招待状への返信率は 42.7%であった。招待状を受け取った女性毎で見ると参加率は 45%であった。18 ヶ月齢時のインタビューの回答率は 77%であった。

データ収集：

質問票（郵送）：

妊娠 13-17 週目（以前の妊娠の結果、投薬・治療歴、職業、職場・家庭でのばく露状況、ライフスタイル・習慣、精神状態について）、22 週目（食品摂取頻度について）、30 週目（妊娠中の健康状態、職業・ライフスタイルの変化について）、6 ヶ月齢時（子供の健康・栄養状態、母親の心身の健康状態について）、18 ヶ月齢時（子供の発達状態について）、3 歳時（子供の発達状態について）、7 歳時（予定）に質問票の郵送による調査を行った。

父親への質問票の内容は、職場でのばく露、ライフスタイル及び病歴についてであった。

調査票はスキャンニングにより自動集計する仕組みとした。

7 歳時の質問票は、回答者が、紙ベース（調査票の郵送）とオンラインベース（インターネット上での入力）のいずれかを選択できるように準備が進められている。

食事調査：

妊娠 22 週目に質問票による食事頻度調査を行った。

生体試料：

超音波診断時（17 週目）に、同意書を郵送済みの女性については血液を採取した。同伴した父親が同意した場合には父親からも採血した。郵送済みで無い場合はその場で同意書を得た。出生時に母体血と臍帯血を採取した。ノルウェー公衆衛生研究所において、血液は-85℃、抽出した DNA は-25℃で保存された。血液はマルチウェルのトレイに分注した。

レジストリーからの情報：

出生、投薬、癌、死因、予防接種のレジストリー情報が利用できる。また、ノルウェーでは患者レジストリー（discharge registry）が準備中であり、いずれはこの情報ともリンク可能である。

情報管理：

全ての作業情報は、それぞれの妊娠毎に、オラクル・データベース上で管理され、レジストリーとのリンクも行われた。

デンマーク国家出生コホート：母と子のよりよい健康 (BSMB)

Danish National Birth Cohort: Better Health for Mother and Child (BSMB)

目的：

妊娠の合併症、初期のばく露による子供の疾病、胎児の発育とその決定因子を知る。特に投薬と感染症の影響を知ることが重視された。小児期以降も含め、胎児期のばく露に起源を持つ可能性のある全ての疾病を対象とする。投薬データベースと、生体バンクの構築を同時に行う。

統計的裏づけ：

Table 1. *Smallest detectable relative risk (RR) in a case-control analysis nested within the cohort, using four controls per case**

Expected cases	Outcome	Exposure prevalence among controls		
		10% RR	5% RR	1% RR
3,400	All congenital malformations	1.14	1.25	1.60
560	Genital malformations	1.5	1.7	2.7
150	Facial clefts	2.1	2.5	5.0
220	All child cancers	1.8	2.2	4.1
55	Leukaemia	3.1	3.9	9.4

The estimates are based on 80% power to detect the indicated relative risk (or higher) at a testing level of 0.05 in a cohort of 100,000 newborns.

*Sources: Sundhedsstyrelsen Sundhedsstatistik 1999: 3 and Basso et al. Am J Epidemiol 1999; 150: 598-604.

出典：Scand. J. Public Health 29 300-307. 2001.

参加者のリクルート：

参加女性の 95%は、妊娠の診断のために GP の診察を受けた際（妊娠 6-12 週目）に GP からコホート調査への招待状を渡された。GP から招待状を渡されなかった場合は助産士から渡した。

参加者のプロフィール：

GP を訪れた妊娠している女性で、妊娠を継続させるつもりであり、十分にデンマーク語を理解できる者は全てリクルート対象となった。リクルートされた女性の参加率は約 30%であった。18 ヶ月齢時のインタビューの回答率は 75%であった。

データ収集：

電話インタビュー：

医療記録に残る以外の情報を収集する目的でコンピュータ補助による電話インタビューを 4 回実施した（妊娠 12 週目（平均 18 分）、30 週目（10 分）、6 ヶ月齢時（16 分）、18 ヶ月齢時（10 分））。

食事調査：

全参加者に対し、過去一ヶ月間の食事内容とサプリメントの摂取状況を尋ねる質問票を妊娠 25-26 週目に送付した。調査票はスキャンニングにより自動集計する仕組みとした。

社会・職業状況：

社会・職業状況のデータはレジストリーから得られる。

大気、飲料：

大気、飲料水の状況との関連は住所データを利用して解析できる。

生体試料：

母体血は、通常の検査時（妊娠 6、12、24 週目）に GP によって採取され、EDTA を加えた全血の状態での通常の郵便（常温）利用で、センターに送付された。臍帯血は出産直後に、病院で助産士あるいは看護助手によって採取され、郵送まで冷蔵保存された後、通常の郵便で送付された。

デンマーク国立血清研究所に届いた血液はフィルター上に全血のスポット（4 点）として保存されたほか、血漿と軟膜に分離され液体窒素及び-20 のフリーザーで保存された。

情報管理：

全ての作業情報はコンピュータによるプラットフォーム上で管理された。すなわち、インタビューのスケジュール、手紙を送るべき期日、住所や電話番号、及びそれらの変更について等の情報である。このプラットフォームは、参加者番号をキーとして、バイオバンク及び質問票のデータともリンクしている。また、国民番号によるレジストリーデータとリンクさせることが可能である。

実施体制：

実行監理委員会（management body）：
実施責任者である研究所員 4 名程度

運営委員会（Steering Committee）

以下の代表からなる。

Danish National Research Foundation
the National Board of Health
Statens Serum Institute
counties
助産士団体
監理者（Olsen 氏）

諮問委員会

以下の代表からなる。

助産士団体
GP 団体
産科医団体
小児科医団体

ジェネレーション R

Generation R

目的：

胎児期から思春期までの発達と健康に影響を及ぼす環境及び遺伝要因を見出すこと。
特に(1)成長と身体的発達、(2)行動と認識力の発達、(3)小児期の病気、(4)妊娠中の女性と子供の健康状態及びその管理の4領域に焦点をおく。

調査の大きな目的は以下のとおり。

- ・胎児期から思春期までの成長の記載
- ・胎児期から思春期までの成長に影響を及ぼす生物・環境・社会要因の特定
- ・ハイリスク群を早期に見出し、予防するための、現在の手法の有効性の検証

統計的裏づけ：

具体的な仮説についての裏づけは与えられていない。

一般的な議論は以下のとおり。

Table 9. Effects sizes in standard deviation that minimally can be detected according to the prevalence of the exposure

Proportion exposed (%)	Whole cohort (n = 7000)	Focus cohort (n = 700)
50	0.067	0.212
25	0.077	0.276
10	0.112	0.353
5	0.154	0.486
1	0.337	1.064

The presented effect sizes are detectable proportions of the standard deviation with a type I error of 5% and a type II error of 20% (power 80%).

Table 10. Relative risks that minimally can be detected according to the prevalence of the exposure

Proportion exposed (%)	Incidence (1 year) of outcome of interest					
	Whole cohort (n = 7000)			Focus cohort (n = 700)		
	10%	5%	1%	10%	5%	1%
50	1.23	1.33	1.83	1.83	2.28	4.94
25	1.26	1.38	1.94	1.96	2.46	5.41
10	1.39	1.56	2.42	2.48	3.26	7.92
5	1.55	1.80	3.09	3.20	4.39	11.74
1	2.36	3.04	6.83	7.75	11.61	37.55

The presented effect sizes are detectable relative risks with a type I error of 5% and a type II error of 20% (power 80%).

出典：European Journal of Epidemiology 21, 475-484. 2006.

参加者のリクルート：

助産士/医師から「ジェネレーション R 情報パッケージ」が渡された。調査スタッフが

電話で連絡し、最初の超音波診断時に面接して同意書を得た。父親の参加（質問票・採血）勧誘は母親を介して間接的に行われた。91%が妊娠中（出産前）に参加している。

参加者のプロフィール：

出産時に調査地域（ロッテルダム）の住民であり、調査期間中（2002年4月から2006年1月）に出産した者を対象とした。妊娠早期の参加を目標としたが、出産時の参加までを認めた。対象者の61%が参加した。

データ収集：

検診：

母親について、検診（妊娠初期の参加では妊娠初期、中期、後期の3回）により健康状態が把握された。

子については定期健診毎の超音波検診で成長を記録するとともに出生時の検診で情報を収集した。さらに現在では4歳時まで、身体検査、質問票、定期健診による情報が収集されている。詳細調査コホートではこれに加えて超音波検診（脳、心臓、腎臓の発達）が行われ、生体試料（血液、唾液）が採取されている。

5歳時には超音波検診及び行動観察のための2.5-3時間のセッションが実施される。生体試料（唾液、粘膜等）も採取される。

質問票：

郵送の質問票により情報を収集した。妊娠初期に参加した場合は妊娠12週目、15週目、20週目、30週目の4回行われた。

妊娠中の合併症と妊娠の結果：

病院及び助産士の記録をコード化された。

父親のばく露情報：

父親について、検診、質問票により情報を収集した。また生体試料（血液）を採取した。

食事調査：

母親と子の食事に関する質問は調査票に含まれる。

生体試料：

母体血は妊娠初期（35 ml）と中期（20 ml）に採取された。父親の血液は出産前に10 ml採取された。血漿と血清は250 µlに分注し-80 で保存した。DNAは軟膜及び保存した白血球から抽出された。

子のDNAは臍帯血から抽出された。生後に頬の粘膜の試料を得ることによって補足される。

母親の尿は2004年2月から2005年11月の間にのみ採取され、保存されている。

Table 1. Main outcomes per research area

Growth and physical development
Fetal growth patterns and organ development
Pregnancy complications
Postnatal growth patterns
Obesity
Risk factors for development of cardiovascular disease
Risk factors for type 2 diabetes
Behavior and cognitive development
Maternal and paternal psychopathology
Fetal and postnatal brain development
Behavior, psychopathology and cognition
Neuromotor development
Chronic pain
Attachment
Stress reactivity
Diseases in childhood
Infectious diseases in childhood
Development of the immune system
Asthma and asthma related symptoms
Paroxysmal neurological disorders
Health and healthcare
Quality of life
Health care utilization
Effectiveness of screening programs

Table 2. Main determinants

Biological determinants
Parental anthropometrics and blood pressure
Fetal and postnatal growth characteristics
Endocrine and immunological factors
Genetic variants
Environmental determinants
Maternal and childhood diet
Parental life style habits (including smoking, alcohol consumption)
Housing conditions
Social determinants
Parental education, employment status and household income
Parental marital status
Ethnicity

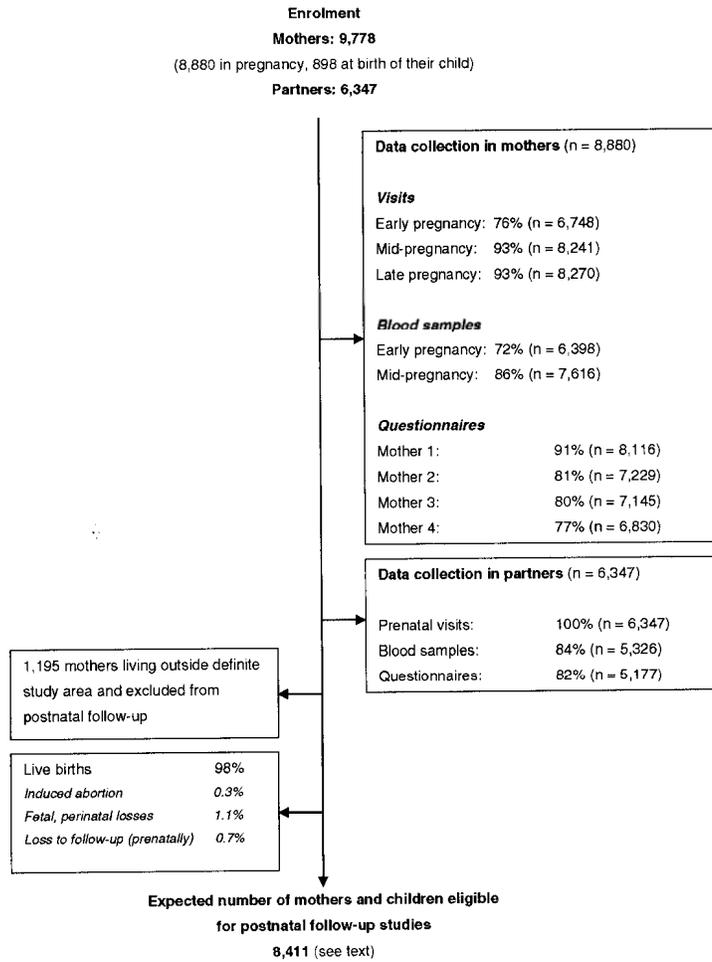


Figure 2. Participant enrolment and measurements in the first phase.

Table 3. Assessments in the prenatal phase

Assessments in mothers
Physical examinations: height, weight, blood pressure
Questionnaires: socio-economic status, ethnicity, housing, living conditions, diet, medical history, family history, drug use, life style habits, use of medical services
Interviews: expectations of parents to be (only in focus cohort)
Biological samples: blood and urine samples (storage, DNA)
Fetal ultrasounds: gestational age, fetal growth and in the focus cohort fetal brain, heart and kidney development, fetal blood flow distribution and placental function

Assessments in partners
Physical examinations: height, weight, blood pressure
Questionnaires: socio-economic status, ethnicity, housing, living conditions, medical history, family history, drug use, life style habits, Use of medical services
Interviews: expectations of parents to be (only in focus cohort)
Biological samples: blood samples (storage, DNA)

Assessments in newborns at birth
Physical examinations: weight
Cord blood sample (storage, DNA)

Table 4. Assessments in mothers, their partners and their children in the prenatal phase

	Early pregnancy	Mid-pregnancy	Late pregnancy	Birth
<i>Mother</i>				
Physical examination	+	+	+	
Questionnaire	+	+	+	
Interview			F	
Fetal ultrasound examination	+	+	+	
Additional detailed fetal ultrasound			F	
Blood sample	+	+		
Urine sample	+	+	+	
<i>Partner</i>				
Physical examination	+			
Questionnaire		+		
Interview			F	
Blood sample	+			
<i>Child</i>				
Physical examination				+
Cord blood sample				+

+ = Assessment in whole cohort.

F = assessment only in focus cohort.

Early pregnancy: gestational age < 18 weeks; mid-pregnancy: gestational age 18–25 weeks; late pregnancy: gestational age ≥25 weeks.

出典 : European Journal of Epidemiology 21, 475-484. 2006.

環境中からのばく露 :

GIS (Geographic Information System) を用いて住所地データから得られた道路からの距離を、騒音、汚染物質の拡散モデルと組み合わせ、自動車交通からのばく露と健康影響の関連の解析を試みている。

情報管理：

参加者は固有の番号で管理され、データは個人情報とは別のデータベースに保管されている。

実施体制：

測定は二ヶ所のセンターで行われた。

生体試料の分析及び保管は STAR 医療診断センターで行われている。

コホートをを用いた研究はエラスムス大学メディカルセンターの複数のチームによって、エラスムス大学及びロッテルダムヘルスサービスの協力の下に行われている。外部からの研究の申し込みは、ジェネレーション R 研究監理グループとメディカルセンターの倫理委員会の審査の下に、共同研究として実施される。

喘息とダニアレルギーの予防と発生 (PIAMA))

Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA)

目的：

アレルゲンの低減が小児喘息発症に及ぼす効果を見る目的で、アレルギーの既往症のある母親をリクルートし、その子供でダニを通過させない寝具を用いた二重盲検実験を行う。その一方で、環境中あるいは食事のリスク因子が小児期のアレルギー性疾患発症に果たす役割を評価する目的で、アレルギーの既往症のある母親とない母親をリクルートし、それぞれの子供における喘息発症の経過を観察する。

統計的裏づけ：

ブラシーボ群で 8 歳時までに 50%がアレルギーを発症し、治療(ダニ不透過性の寝具)効果が 1.5 倍の発症削減(33%の発症)であるとの仮定の下に、そのような効果を検出するためには各群に最低 200 の参加者が必要とされる。したがって、50%までのバイアスのない離脱を許容することができるようなデザインとした。

参加者のリクルート：

約 50 の Prenatal Health Clinics (合計年間出産数約 12,000)において、出産前の最初の受診時に助産士を通じてスクリーニングのための質問票を配布した。10,819 の回答中、10,232 が有効で、うち 2,949 (28.8%) が " atopic " な母親としてのクライテリアに合致した。うち 1,986 名を介入実験に、965 名を経過観察調査に勧誘し、それぞれ 855 名 (42%)、472 名 (49%) の参加を得た。5,084 名の non-atopic な母親のうち 2,819 名 (55%) が参加に同意した。コホートへの参加は妊娠三ヶ月目で行われた。

参加者のプロフィール：

出産時に調査地域の住民であり、調査期間中(1996 年夏から 1997 年秋まで)に出産した者を対象とした。参加維持率は高く、3 歳時で 90%以上であった。介入群のほうが若干脱落率が高かったが、このことは介入群での参加者への要求度が高いことと関連していると考えられる。全体の参加維持率が高い理由の一つとして、実施者は、リクルートの際に、長期の協力が必要であることを強調し、それができない場合は参加をしないように伝えたことが影響していると考えている。

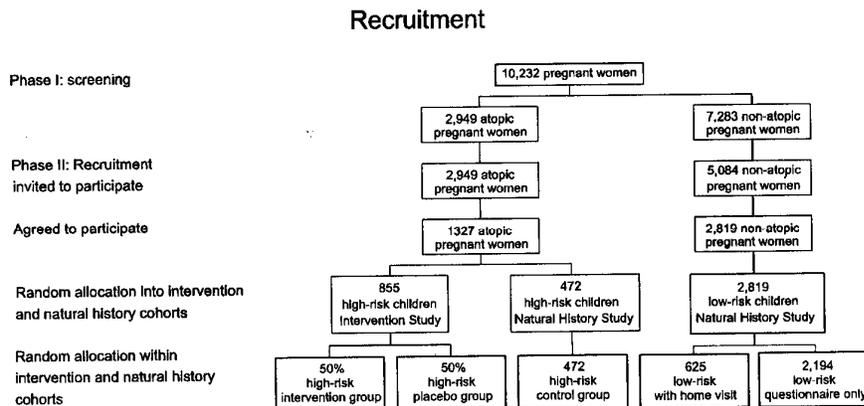


Fig. 2. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) recruitment scheme.

出典： Brunekreef B. et al, (2002) The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: Design and first results. *Pediatr. Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 55-60.

- Recruited: 3291
- entry questionnaire: 3289
- 3 months q sent: 3283
- 3 months q rec'd: 3174
- 1 yr q sent: 3243
- 1 yr q received: 3029
- 2 yr q sent: 3167
- 2 yr q received: 3053
- definitely lost: 8
- definitely lost: 40 (+8=48)
- definitely lost: 76 (+48=124)

Fig. 4. Loss to follow-up in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) 'natural history' cohort.

出典： Brunekreef B. et al, (2002) The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: Design and first results. *Pediatr. Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 55-60.

データ収集：

検診： 実施。IgE 測定のための静脈血を採取した。身長、体重を測定し、アトピー性皮膚炎の有無を診断した。肺機能（ピークフロー、呼気 NO、気道抵抗 Rint）を測定した。

記録： 誕生後の一年目まで、両親により、アレルギーの兆候や呼吸器感染を示す症状の記録がとられた。診療、処置及び投薬も記録された。

質問票： 訪問時に毎回実施。アレルギーの家族歴、栄養、受動喫煙、母乳保育、住居の状況、ダイケア利用の有無ほか。

食事調査： 質問票の項目に含まれる。

生体試料： Heel-prick blood（フェニールケトン尿症スクリーニングのための）、介入実験群では 12 ヶ月目の家庭訪問時に採血し IgE を分析。両親と子の DNA。

調査票： 自己記入方式。

表 PIAMA の調査スキーム

PIAMA Observation Scheme

STUDY POPULATION STUDY TIME FRAME	<u>Intervention Study</u> <u>Intervention Group</u>	<u>Intervention Study</u> <u>Placebo Group</u>	<u>Natural History Study</u> <u>Atopic control</u>	<u>Natural History Study</u> <u>non-atopic:</u> <u>with home visit</u>	<u>Atopic control non-atopic:</u> <u>Questionnaire only</u>
2 Month before Birth	Questionnaire, Covers, Dust, Visit	Questionnaire, Covers, Dust, Visit	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
3 Month after Birth	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire
1 Year after Birth	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
2 Years	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
3 Years	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
4 Years	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire
5 Years	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
6 Years	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
7 Years	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
8 Years End of Study	Questionnaire, Examination	Questionnaire, Examination	Questionnaire, Examination	Questionnaire, Examination	Questionnaire, Examination

出典： Fig. 3 The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) observation scheme. Brunekreef B. et al. (2002) The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study: Design and first results. *Pediatr. Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 55-60.

環境中からのばく露：

ダスト試料： 介入実験群では出生前、出生後 3 及び 6 ヶ月目に家庭を訪問し床とマットレスのダスト試料を得た。経過記録調査群では、三分の一で、生後 3 ヶ月目に家庭訪問により、床とマットレスのダスト試料を得た。

GIS の利用： 環境中からのばく露評価（道路からの距離）に GIS を利用した。

レジストリーの利用： 薬局を介する投薬をレジストリーにより把握した。

表 PIAMA 各調査項目の長所と限界

Topic	Strength	Limitation
<ul style="list-style-type: none"> Diet and physical activity 	<ul style="list-style-type: none"> Included in questionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> Not validated
<ul style="list-style-type: none"> Environmental exposures: home characteristics, pets, combustion products, siblings, daycare, passive smoking 	<ul style="list-style-type: none"> Includes passive smoking Validated Rest: used frequently 	
<ul style="list-style-type: none"> Circumstances of birth 	<ul style="list-style-type: none"> Registered during check-up 	
<ul style="list-style-type: none"> Respiratory and eczema ISAAC 	<ul style="list-style-type: none"> Validated for 7-12 years of age Standardized Worldwide application 	<ul style="list-style-type: none"> Not validated at early age Longitudinality not validated "Too European?"
<ul style="list-style-type: none"> Respiratory, allergy, and eczema in parents and siblings ISAAC and European Community Respiratory Health Survey 	<ul style="list-style-type: none"> Validated and standardized 	
<ul style="list-style-type: none"> Other: quality of life, health services use, and so on 		

出典：'National Children's Study Workshop Methods for the Assessment of Asthma-Related Health Outcomes. May 27-28, 2004. Rosen Centre Hotel Orlando, FL'
http://www.nationalchildrensstudy.gov/events/ncs_assembly/2004_May/Asthma-outcomes052004.cfm

実施体制：

ユトレヒト大学リスク評価科学研究所 (Institute for Risk Assessment Sciences) と国立公衆衛生・環境保護研究所 (RIVM) を中心に、ユトレヒト、グローニンゲン、ロッテルダム (エラスムス大学) の大学病院、アムステルダムの Sanquin Research が協力して実施した。

3. 議論

3-1. コホートのデザイン

デザインにあたっての留意点

訪問先の各所において、現在ではコホートのデザインそのものの評価が大きくなっていることが指摘され、コホートが立ち上がるのと同時にそのデザインについて、論文発表をすべきであるとの助言を受けた。

デザイン段階には十分な時間をかけ、研究の理論的な基盤 rational とロジスティクスについて、議論を行うことが必要であると示唆された。特に PIAMA の実施者は、デザインにあたっては、何を目的とするコホート調査なのか、その目的のためには何を知ることができればよいのかを明確にすべきであり、いったん立てた当初の目的は、途中でこれを変えるべきではないと強調した。

それぞれの実施者からは、コホートの実施者側には、より多くのことを知りたいという強い要求があり、質問や試料採取の頻度をより高く、質問項目や採取試料をより多く

しようとする傾向があること、一方で、参加者の側には、時間のかかる作業を要求された場合、参加そのものをやめようとする傾向があること、したがって、実施者側の要求が過剰になった場合には参加率が低下するものであることを指摘され、デザインにあたっては、科学的な妥当性のみならず、参加者の反応をも考慮に入れなければならないとの忠告を得た。

さらに、デザインが企図通りに実行可能なものになっているかどうかについては、パイロットスタディの段階において、十分な検証を行い、必要な修正を施しておくべきであると重ねて忠告された。当然のことではあるが、いったん本調査を始めてしまった後でデザインに変更を施さなければならない事態が生じたとすれば、コホートの存続そのものが脅やかされかねない。パイロットスタディ期間中に十分な問題点の洗い出しを行い、パイロットスタディと本調査とのスケールの違いも織り込んでの対処方法の検討をし尽くしておく必要があるとの強い指摘があった。

全国規模でのコホート

全国的な統一調査は、国家プロジェクトとしての要件であると考えられる。これを実現しているノルウェーとデンマークの場合を見ると、同一のスケジュール、同一の調査票を全国的に使用することにより、収集データの全国的な均質性を保つことに成功している。全国的な大規模コホートが実現できたことには、両国のコホートが、それぞれ単独の中央機関によって一元的に監理されていることも大きく寄与していると思われる。

以下の議論とも関係してくるが、コホートを地理的に分割し、地域毎にセンターを置き、それぞれのセンターに地区内でのコホートの立ち上げと監理をまかせた場合、複数の小コホートが並び立ち、全体の大規模コホートが存在しなくなる可能性があることに注意を要する。特に、各センターが独自の研究目的のために異なる調査デザインを採用した場合、全体コホートの統一を期待することは不可能になる。

マルチセンターコホート

PIAMA は調査地域が地理的に離れた三つの地域に分かれおり、それぞれの地域ごとにその地域の大学が調査主体となり、統一デザインの下に調査を実施した。PIAMA コホートの実施者によれば、診断のためのクライテリアの統一や、種々の手続き・方法の標準化に大きな課題を感じたとのことである。世界的に統一された診断クライテリアがあれば、それを採用することによりコホート内の横断的な統一を得ることが可能であることを示唆された。また、質問票の内容を含め、国際的に広く用いられている統一された疫学調査手法（例：喘息とアレルギー疾患の国際共同疫学調査 ISAAC）を採用することにより、他のコホートとの比較・連携がより容易になるであろうとの助言を受けた。また、マルチセンターでの調査の場合、実際のデータ採取を担当する現場の人間を一箇所に集めて研修することの重要性が大きいことについても教えられた。

コホートとサブコホート

国家プロジェクトであるノルウェーとデンマークの場合とは異なり、教育研究機関の目的のために設立されたジェネレーション R では、当初から全体のコホートの一部（全体の約 1 割）を選出し、詳細調査対象コホートとし、追加的な調査項目の実施対象とすることをやっている。これは、一つには民族的な出自の違いによる成長のバラツキの可能性を排除するためである。またもう一つには、超音波を用いて器官の大きさを計測する際の計測者間のバラツキを排除するため、一人の技師が全ての計測を行うようにしたことによって、当然ながら処理量が制約されたことによる。

同じく研究を目的とした PIAMA では、当初の目的が介入実験であったため、実験群（治療群/プラシーボ群。全体の約 2 割）と経過記録群とに分かれている。

これらの二つのコホートの関係者は、コホート中に詳細調査対象のサブコホートを置くことについて、大数を対象として統計的な解析力を得ると同時に、少数を対象としてより詳細な情報を得ることのできる優れた方法であると述べている。

しかしながら、サブコホートに対して、全体のコホートでの調査と異なる操作を行うこと（質問項目が多い、検査や試料採取の頻度が高い、質問内容・検査内容が異なる等）や、サブコホートに選択されることが健康上の意味を持っていること（特定の疾病のハイリスク群として選択された等）を参加者が認識した場合などは、調査への反応そのものが、そのことによって影響を受ける可能性が高いと考えられる。したがって、サブコホートの設定にあたっては、コホートデザインの際に、調査目的のために欠かせないものか否かとともに、全体の調査結果をかく乱しない実施方法が可能性か否かについても、十分な検討を要するであろう。

3-2. コホートの運営

運営組織

ノルウェーやデンマークの6万人規模の国家プロジェクトとしてのコホートの運営に携わる立場からは、日常的な意思決定は、数人の運営責任者（実行監理委員会）内で緊密に連携ととりつつ処理するように勧められた。仕事の性格上、運営責任者は物理的に近い位置にいる必要がある。ノルウェーやデンマークの場合には、一つの機関内で運営業務が行われていた。実行監理委員会に助言をする仕組みとして、運営委員会（スポンサーである政府機関代表等）や諮問委員会（参加者のリクルートや試料の採取等に携わる実働部隊の団体代表等）が置かれ、関係者の意見を反映する仕組みとなっていた。当然のこととして、コホートの運営に関する全ての行為は、各組織・機関の倫理委員会／国家情報査察局（Data Inspectorate）の承認を得たうえで行われていた。

コホートの運営にあたって、参加者からの電話相談窓口、記入済み質問票の返却先、医師からの生体試料の送付先等は、全て運営責任者の所属機関に統一されていた。

今回の視察の時点では、各調査対象コホートとも参加者のリクルートを終えていた。そのため、大規模コホートであっても、運営責任者の監督の下に、数人の作業員が電話の対応、入力、データベースのメンテナンス等の作業を行うだけで足りているとのことであった。コホートの立ち上げ時、電話インタビュー実施時、あるいは送付した質問票の返却の督促時等には、その数倍の人員を配置したとのことであった。

コンピューター利用

（詳細な情報が未着のPIAMAでは不明だが）いずれのコホートも運営にあたってはスケジュールや情報、試料の管理をコンピューターのプラットフォーム上で行っている。コンピューター上での情報管理においては、参加者はコホート管理のための識別番号でのみ認識され、個人情報やレジストリー情報とのリンクキーは厳重な管理下に置かれている。

コンピューターと付随する電子機器類は、人間のエラーを補完するため、また、人間の作業を省力化するためにも用いられている。例えばデンマークでは参加者の連絡先等の情報管理をコンピューター上で行っているだけでなく、参加者とのコンタクト等の作業スケジュールの管理にもコンピュータープログラムが利用されている。また、電話によるインタビューは、コンピュータープログラムによる補助を受けて実施されている。また、調査票のスキニングによる自動集計は、ノルウェー、デンマークにおいて利用されている。

ノルウェーでは、今後の実施が予定されている7歳時の調査票による調査から、参加者は郵送で調査票を受け取るか、あるいはインターネット上で調査票への入力を行うか

を選択することができるようになる予定である。電子化された調査票は、集計が容易である、非論理的な入力への誤りを許さない、回答内容次第で次の質問項目への大きなジャンプが必要な場合、その参加者に不要な質問を提示しないですむといった、多くの利点を有すると考えられている。実用化を受けての参加者の反応が興味深いところである。

3-3. データの管理と利用

情報

コホート参加者の個人情報及び調査票や生体試料の情報は全てデータベース化されている。ノルウェー、デンマークのコホートは、申請により情報提供を受けることができる。ジェネレーション R は、共同研究の実施を情報提供の条件としている。

いずれの場合も情報提供を受けるためには提出した調査計画が審査に合格する必要がある。

生体試料

今回訪問した調査先は、いずれも生体試料として血液を採取・保管していた。

母親が検診に訪れる病院そのものがコホート調査実施者であるジェネレーション R の場合を除き、いずれの調査先においても、聞かれされた意見は、生体試料の採取にあたって第一に留意すべき点は、試料の採取と送付の手順を定め、その内容を、コホートの調査の意義とともに、定期検診での採血、あるいは出産後の臍帯血の採取にあたる医師や看護師等に伝え、理解と協力を得ることであるということであった。

血液を採取する容器の素材、加える試薬の種類、輸送中の温度や採取後の時間経過によって、分析可能な項目は限定される。また、試料を受け入れた際、その後の分析スケジュールにあわせて分注・分離等の処理を行い、それぞれを適切な温度で保存しなければならない。そのため、研究のデザイン時に、生体試料の扱いについても長期的な視野に立って十分な計画を作成すべきであることが指摘された。

また、輸送に要した時間、保管後にその一部を利用するために解凍した場合は、その時期や回数など、生体試料そのものについての履歴情報も、試料保管のための情報ベースに加えるべきであるとの指摘を受けた。

研究の目的で生体試料そのものの提供を受けることは、殆どの場合不可能であるとのことだが、研究資金を出資して依頼すれば、試料の保管機関において、追加的な分析を実施してもらえる可能性はある。実際にノルウェーでは米国 NIEHS のプロジェクトのため、保存している試料の分析を行った前例がある。

3-4. 協力体制とインセンティブ

いずれのコホート調査実施者もが強調したことだが、調査の初期段階から、それぞれの段階、それぞれの立場においての利益誘導は必須とのことである。

参加者のためのインセンティブとしては、ニュースレター、誕生日のプレゼント、スポンサーから提供された割引券などが渡されている。また、ノルウェー、デンマークでは、一万目目の参加者には賞金 5,000 クロネ（約 10 万円）、あるいは家族でスキー旅行があたるといった”宝くじ”的な要素を持たせていた。

ノルウェー、ジェネレーション R、PIAMA の場合には、リクルートにあたって参加者に最初にコホート調査のことを知らせるのが医師あるいは助産士である。したがって、これらの医師/助産士がコホート調査を意義深いものと捕らえ、参加者をリクルートすることが良いことだと感じるということが重要だとの指摘があった。そのために、例えばノルウェーでは、医師/助産士の団体/組合の代表との十分な話し合いによって理解を得るだけでなく、実際のコホート運営者が、地方のマタニティーセンターをくまなく回り、現場の医師/助産士のための説明会をそれぞれの職場の昼休みに合わせて開催するなどの努力を

重ねたとのことである。

コホート調査のための労働には対価が支払われている。例えばノルウェー、デンマークでは参加者の医療費負担は無いが、医師はコホート調査のための採血に対して支払いを受ける。コホートの運営に補助的な役割を果たしている学生・院生は、調査のために働くと同時に、自らの学位や論文のためのデータを得ている。

スポンサーである私企業は知名度の上昇といった広告効果が得られる。政府は保健政策のための科学的な基盤を得るとともに、将来にわたってさまざまな利用が可能になる参照集団、情報ベース、バイオバンクを入手することができる。納税者は、よりよい保健行政を通じて自身の健康改善という直接的な利益を、また保健行政の改善によるコスト削減によって生じるであろう間接的な利益を得ることになる。

ノルウェー、デンマークの例では、リクルート期間の後になるにしたがって参加率が下がっている。また、追跡期間の後になるほど質問票の返却率も下がっている。これらの国では、レジストリー制度が完備されているため、コホート登録者からの応答が途絶えたとしても、その社会的状況、投薬記録、眼鏡・補聴器などの支給記録など、さまざまな情報を入手することができる。また、徴兵制が布かれているため、18歳時における心身状態の詳細な検査結果をコホート情報にリンクさせることができる。住所の追跡を続けることも可能である。これらのことはレジストリー制度のないわが国の現状では実現不可能であり、参加者の側からのコンタクトが失われた場合には、その後の情報収集の可能性は絶たれると考えられる。

PIAMA では8年後で85～90%の参加者を維持しているとのことである。参加の維持率が高いのは、子供のアレルギーという特定の関心を持って参加している母親が多いことに起因すると考えられる。

いずれの場合も、参加すること/参加し続けることを動機付けるためには、また十分な活動資金を得続けるためには、当初から成果を発表し続け、常に適度な間隔で社会に露出（学術論文、ニュース報道等）し続けることが不可欠であるとの意見が、関係者からは共通して聞かれた。

3-5. 想定される問題

倫理規定とインフォームドコンセント

いずれのコホートも、それぞれの国/実施機関の倫理規定のもとに運営されている。倫理規定には、人権の尊重、研究の目的と方法の妥当性の確認、研究計画の承認の仕組みなどが定められている。

倫理規定においては、人権を尊重するにあたって、インフォームドコンセントを得ること、個人情報保護すること等が求められる。

倫理規定にしたがって、コホートへの参加の同意を得るにあたり、いずれのコホート実施者も出生コホート調査の特異性に付随する困難に遭遇している。すなわち、調査期間が長いこと（子供の成人後までの追跡であれば数十年）、将来において重要性を持つ分析項目を現時点において予知することができないということの二点である。

最初の件に関して、ノルウェーでは、参加については母親の同意を得ることとしているものの、子供が15歳になった段階で、本人に知らせ、18歳の段階では子供本人の同意書を新たに得ることを必要とするとしている。一方、デンマークにおいては、子供が20歳になるまでの間のデータの保持、及びレジストリーを利用したフォローアップについて、参加時の母親の同意においてこれが認められるとされている。オランダのジェネレーションRでは、出生前、1-4歳時まで、4-12歳時まで、12-20歳時までと、調査機関を四期に分け、それぞれについて参加時に、母親からの書面による同意を得ることとして

いる。

いずれの場合も、参加者本人、あるいは母親はデータへのアクセス権を持たない。しかし、参加を取りやめる（同意を取り消す）にあたって、自らのデータ（情報・生体試料）の破棄を求めることができる。

倫理規定と調査デザイン

二番目の件は、研究の妥当性、すなわちコホート調査のデザインの問題に拘わっている。この点について、PIAMA を除く 3 つのコホートのいずれにおいてもコホート調査のデザインにおいて、特定の仮説を挙げ、その解明にいたる疫学的調査手段を提示することは行っていない。いずれの場合も一般的な仮説を掲げ、仮説の検証に必要な規模の確保について論じるに留めている。ノルウェーの場合は、その研究デザインの記述において、コホート調査の目的を「特定の病因論的仮説を証明することではなく、将来に生じてくるであろう仮説群に対応することができるよう、ばく露と健康上のアウトカムとに関する情報を可能な限りたくさん収集することである」と明確に記している。

これらのコホートを利用した研究プロジェクトは、いずれの場合も、コホート調査そのものからは独立した資金を得ての提案であり、個別審査による承認の下に実施されている。

介入の可否について

コホートを用いた研究において発生する可能性のある、倫理上の最大の問題は、参加者に健康上の問題が見出されたとき、これを本人に知らせるべきか否かということであろう。コホートへの参加のインフォームドコンセントを得る際には、いずれの場合も個人のデータを本人に返すことはしないと明記している（PIAMA については詳細不明。Brunekreef 氏は、参加者の忠誠を得るために何らかの情報提供が必要と話していたが、その内容については触れるのを避けていたように思います）。

この点に関して、参加者の利益を無視する行為であり非倫理的であるとの観点から、コホート調査の実施そのものに反対する動きがあったことを、ノルウェーとデンマークの関係者が述べていた。

一方、ノルウェーにおいては、研究プロジェクトの中で、型糖尿病のリスク遺伝子の解析が行われ、ハイリスク群の子供の母親に連絡したところ、「恐怖を与えられた」という理由で訴訟が起こされ、それによって研究自体も停止に追い込まれた事例があったことを伝えられた。

ジェネレーション R では、詳細調査対象コホートでは、健康上の問題が見出された場合は専門家に紹介すると明記されている。

個人情報保護と情報セキュリティ

いずれのコホートにおいても、個人情報の保護と情報セキュリティには十分な配慮が施されている。すなわち、参加者は独自の識別番号のみで認識される。個人情報を含むデータは別に管理され、これとのリンクは厳しく制限されている。また、各種レジストリーとのリンクにおいても同様の保護措置が施されている。

データベース本体及びデータの維持・管理については、情報セキュリティ上の配慮がなされており、物理的、電子的なアクセスが制限されている。

バイオバンク本体及び保存されている生体試料の維持・管理についても同様である。

3-6. 後発コホートからの寄与

他のコホートとのリンク

それぞれのコホート実施者からは、既に存在している内外の既存のコホートとのデータのリンクにより、より大きな統計的解析力を得られる可能性、地域（民族）毎の変異を把握できる可能性などが指摘された。その目的のためには、データの標準化が必要であることはもちろんだが、質問内容、試料種類・採取方法・分析項目、診断のためのクライテリアなどの標準化が欠かせないということが共通認識であった。PIAMA 実施者は、ISAAC のような世界的に統一された疫学調査手法の開発と利用が、一つの解決策であると述べた。

独自性

今回の調査においては、押し並べて以下のエールを送られた。すなわち、後発のコホートは、先行するコホート群の失敗例から学び、よりよいデザイン、方法を選択することによって、より少ない資金と労力の投入からより多くのベネフィットを得ることが可能にあるはずであり、そのための努力をすべきであるということである。

また、世界の保健行政の枠組みの中での、わが国からの独自の寄与の可能性として、他のコホートの弱い部分を補えるよう特徴があれば、それを十分に発揮できるデザインを試みるべきであるとの助言を得た。具体的な示唆として以下のような例があげられた。

- 高度な分析技術を生かし、生体試料中の環境汚染物質等の測定を積極的に推進していく。
- 環境モニタリングにおける優れた実績をばく露評価に活用するための方法論の確立を試みる。
- 扱いが容易だが解析結果の判断が難しい DNA ではなく、扱いには注意を要するものの、生体内での遺伝子発現の直接的なマーカーである RNA の採取及びバンキングを試みる。

子供の発達過程で、それぞれの時期に特異的な発現タンパクを把握するために、発達時期特異的な cDNA バンクを構築する。

欧州小児出生コホート調査報告(2) WHOの小児環境プログラム

1. 調査概要

調査者： 香山不二雄(自治医科大学)、長谷川学(環境省)、湯浅資之(北海道大学)、
間正理恵(環境情報科学センター)

調査期間： 2007年11月12日

調査目的：

世界保健機関(WHO)の小児環境保健担当者に面会し、この方面におけるWHO、及び諸外国の活動状況を把握する。

調査先：

世界保健機関(WHO)の小児環境保健担当医官(Medical Officer)、Jenny Pronczuk氏

調査内容及び結果：

世界保健機関(WHO)の小児環境保健分野のプログラムの概要について紹介を受けるとともに、資料の提供を受けた。

紹介されたWHOの活動の種類は以下のとおりである。

- ・ 子供の環境保健の国家プロフィール(National Profiles on the Status of Child Environmental Health)作成
<https://www.who.int/ceh/profiles/en/>
- ・ 保健部門用訓練パッケージ(Training Package for the Health Sector)作成と配布
<http://www.who.int/ceh/capacity/trainpackage/en/index.html>
- ・ 環境歴史記録のためのグリーン・ページ("Green Page")作成と配布
<http://www.who.int/ceh/capacity/paedenvhistory/en/index.html>
- ・ 子供の疾病の総合的管理(Integrated Management of Childhood Illness: IMCI)活動への子供の環境保健要素の組入
- ・ 子供の環境保健センター(CEH Center)設立のためのガイドラインの提供
<http://www.who.int/ceh/capacity/paedehcentres/en/index.html>
- ・ 加盟国への技術的支援
- ・ 共同研究

また、ご提供いただいた資料の種類は以下のとおりである。

- ・ Environmental Health Criteria 237, "Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals" IPCS, 2006.
<http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf>
- ・ "Preventing Disease through Healthy Environments--Towards an estimate of

the environmental burden of disease" WHO, 2006.
http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease/en/

- ・ Children's Health and the Environment--A Global Perspective, WHO, 2005.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241562927_eng.pdf

2. 調査結果：

2.1 WHOの小児環境保健についての認識

旧来のリスク（工業化のインパクト、安全でない水・食料、室内空気、生物によって媒介される感染症など）に加え、現状のリスク（安全性の確定されていない化学物質の利用、交通・工業化の影響、環境悪化など）と明らかになりつつある将来のリスク（POPs、ナノ粒子、気候変動、オゾン層の破壊など）があり、それぞれの国の状況により子供のばく露するリスクも、性質が異なっている。

世界では毎年 300 万人の 5 歳以下の子供たちが環境に起因する疾病（下痢：160 万人、呼吸器疾患：100 万人、マラリアほかの生物媒介性感染症：100 万人、中毒/事故：30 万人など）で死亡する。

環境が健康に与える影響は大きい（"Preventing Disease through Healthy Environments--Towards an estimate of the environmental burden of disease"（WHO, 2006））。

- ・ 102 の主要な疾病のうち 85 に環境要因が関連している
- ・ 世界全体で健康な生存年数の 24%、全死亡の 23%、14 歳以下の子供の死亡の 36% に環境要因が関連している。

発展途上国と先進国の間で、環境が子供たちに与える影響には大きな差が生じている。

- ・ 発展途上国の子供は先進国の子供に比べて 8 倍多くの健康な生存年数を失う。
- ・ 特に貧困な地域では、下気道感染による子供の健康な生存年数の損失は先進国の 800 倍になる。
- ・ ガソリンに添加された鉛による精神遅滞の発生は使用地域では禁止地域に比べて 30 倍高い。

2.2 WHOの小児環境保健問題への取組み

特に紹介されたプロジェクトの概要は以下のとおりである。

子供の環境保健センター (CEH Center) 設立のためのガイドラインの提供

CEH センターは、環境に関連した子供の疾病を認識、評価、管理し、医療従事者に教育と訓練を提供する施設で、病院、研究機関、教育機関としての役割を果たす。

WHO の協力により、各国で設立されている（米国（Paediatric Environmental

Health Speciality Units – PEHSU)、カナダ、アルゼンチン、メキシコ、ウルグアイ、スペイン)。

WHO では現在 CEH センター設立、運営、ネットワーク化のためのガイドライン文書を作成中であり、2007 年末に公開される予定である。

グリーンページ

グリーンページは子供の健康に影響を与える可能性のある環境の履歴を残すために、カルテに差し込まれるフォーマットである。医師が子供の置かれた環境の状況を記録しておくことにより、将来子供に環境に起因すると考えられる悪影響が生じたときに過去のばく露情報を得ることができる。また、グリーンページを集計することによって、質問票を用いたアンケート調査と同等の調査を実施することも可能になる。アルメニアほかでの運用例がある。

CHILDREN'S ENVIRONMENTAL INFORMATION - "GREEN PAGE" (Draft May 04)			
Patient's name:		Address:	Date: <input type="text"/> Case record (number): <input type="text"/>
Sex: <input type="text"/>	Date of birth: <input type="text"/>	Professional recording data (name & position): <input type="text"/>	
With whom does the child live? <input type="text"/>		Living environment: <input type="text"/>	Other data: <input type="text"/>
Is he/she working? <input type="text"/>		- Rural - Urban - Peri-Urban	
BUILDING: - Home - School or child-care - Recreation place - Community			
GEOGRAPHICAL AREA <input type="text"/>			
FOOD <input type="text"/>			
AIR QUALITY <input type="text"/>			
WATER QUALITY <input type="text"/>			
SOIL TYPE AND QUALITY <input type="text"/>			
EXCRETA DISPOSAL <input type="text"/>			
SOLID WASTE DISPOSAL <input type="text"/>			
NOISE <input type="text"/>			
CHEMICALS <input type="text"/>			
TRAFFIC <input type="text"/>			
Does the mother/care giver express concerns about the environment? Which ones? Why? <input type="text"/>			
Are there any well-known environmental risk factors in the area? Which ones? <input type="text"/>			
Mother's and father's occupation <input type="text"/>			
Is there exposure to venoms/poisons/animals? <input type="text"/>			
Are there pet animals at home and in the surrounding? Which ones? <input type="text"/>			
Are there vectors of disease? Which ones? <input type="text"/>			
Is there exposure to extreme temperatures? Describe <input type="text"/>			
Has the child suffered traffic-related injuries? Describe <input type="text"/>			
Has the child suffered fire-related injuries or other? Describe <input type="text"/>			
Has the child been exposed to chemical incidents? Describe <input type="text"/>			
Has the child had poisoning due to chemicals and/or food poisoning? Describe <input type="text"/>			
Observation (other relevant information) <input type="text"/>			

図 英文グリーンページ例

WHO による小児環境分野の研究の牽引

長期コホート調査

WHO は米国国立衛生研究所 (NIH)、環境保護庁 (US EPA)、疾病管理センター

(CDC)の資金協力により、2003年より、長期コホート調査のための諮問会議を開催してきている。この会議はそれぞれの国で長期コホート研究に携わる当事者との相互交流を図り、特に途上国での長期コホート研究の支援を行うことを意図している。小児の健康と発達に環境が及ぼす影響を研究するために、それぞれのコホート調査で共通して使用することのできる中心的なプロトコルを開発すること、また、情報を蓄積することにより、それぞれの国ごとの情報資産の価値を高めることを目的としている。

現在の長期コホート調査における仮説の例としては以下のようなものがある。

- ・ 妊娠初期の環境ばく露は先天異常などの好ましくない妊娠の結果と関連し得る。
- ・ 物理化学的環境要因は子供の性成熟に影響を及ぼし得る。
- ・ 子供の汚染大気へのばく露は急性下気道感染のリスクの上昇に関連し得る。
- ・ 室内空気汚染へのばく露は中耳炎と関連し得る。
- ・ 胎児期のばく露は小児癌のリスクの上昇と関連し得る。
- ・ 胎児期及び小児期の神経毒性を有する重金属やその他の環境汚染物質へのばく露は神経発達に悪影響を及ぼし得る。

現在の長期コホート調査のスキームには以下のようなものがある。

- ・ 生体試料： 血液（母親、父親、子供、臍帯血）、羊水、胎盤、胎便、尿（母親、子供）、精子、毛髪、爪、粘膜（口腔、膣、子宮頸部）スワブ標本、唾液、歯、便、その他環境媒体
- ・ 試料採取時期： 参加時、妊娠第二期・第三期、誕生時、3-6-12ヶ月時、各歳時、ほか。

子供の環境ばく露評価へのバイオマーカー利用

WHOはバイオマーカーの利用に関して、全米保健機構（Pan American Health Organization: PAHO）、国際化学物質安全性計画（IPCS）と共同し、2005年に子供でのバイオマーカー使用の進歩についてのワークショップ（Workshop on Advances in the Use of Biomarkers in Children）をアルゼンチンで開催しており、次の開催候補地を探している。

ワークショップには、世界からの専門家が会し、環境中からの化学物質ばく露に関する、子供の発達ステージごとのバイオマーカーの利用可能性について検討する場となっている。また、バイオマーカーの研究のためにはよい生体試料バンクの必要性を認識している。現在は主に米国国立環境衛生科学研究所（NIEHS）の資金提供により、小児の環境ばく露の新しいバイオマーカーについて調査している。

2008年度のワークショップはメキシコで開催する予定である。

その他の研究協力

WHO と各国の協力による研究プロジェクトには以下のものがある。

- ・ 喘息と呼吸器疾患（オーストラリアとインド）
- ・ ヒ素の妊婦への影響（タイと米国）
- ・ 母乳中の POPs（メキシコとカナダ）

2.3 WHO の小児環境保健プログラムの日本への期待

WHO の小児環境保健プログラムでは日本の新しい長期コホート調査の可能性に大きな期待を寄せている。

さらに、来年に開催を予定している小児環境保健分野ワークショップ（WHO 主催）等への日本の関与に期待している。