

子どもの健康と環境に関する全国調査

(エコチル調査)

詳細調査研究計画書 (4.00 版)

2021 年 9 月 14 日

国立研究開発法人国立環境研究所

子どもの健康と環境に関する全国調査コアセンター

目 次

1. 詳細調査の位置づけ.....	1
2. 目的と意義	1
3. 調査対象者	2
3.1. 調査対象候補者.....	2
3.2. 対象者の選定方法と説明方法・同意受領方法	3
4. 調査方法・内容.....	3
4.1. 全体スケジュール.....	3
4.2. アウトカム測定.....	4
4.3. 環境曝露評価(4歳まで)	7
4.4. 環境曝露評価(6歳以降).....	8
5. 結果の返却等.....	8
別添 変更の履歴.....	10

1. 詳細調査の位置づけ

エコチル調査では、調査の枠組みとして、全体調査、詳細調査、及び追加調査の 3 つを実施することとしている。詳細調査については、研究計画書において、「全体調査対象者の中から無作為に抽出された一部を対象として、全体調査で行う項目に加えて、アウトカム評価や曝露評価の実施上の困難さから全体調査では実施ができない、より詳細な内容について実施する調査であり、すべてのユニットセンターから対象者を抽出する。対象者は、全体調査のリクルート開始後 2 年目以降にインフォームド・コンセントを受けた者の中から約 5000 人が参加するように無作為に抽出する」とされている。また、調査スケジュールの中で、調査項目として、精神神経発達に関わる面談調査、身体計測、及び環境曝露評価などが挙げられている。

エコチル調査における詳細調査は 2 つの性格を持つ。1 つは、全体調査で対象者全員に対して測定することが困難な曝露およびアウトカムを詳細に調べるために選択された集団としての位置づけである。もう 1 つは、一部対象者の生体試料を分析して曝露とアウトカムとの関連性に関する解析を行うことで、全体調査対象者における関連性を推定するという疫学統計におけるケース・コホートデザイン中のサブコホートとしての位置づけである。

エコチル調査(全体調査及び詳細調査)において、生体試料中の種々の化学物質の分析については、1) 全体調査の対象者全員の試料について分析する化学物質、2) コホート内ケースコントロールデザイン又はケース・コホートデザインの対象者の試料について分析する化学物質、3) 詳細調査対象者の試料について分析する化学物質に大別される。ほとんどの全体調査対象者は、全員に対して測定される項目のみ分析が実施されるのに対し、全体調査対象者のうち、コホート内ケースコントロールデザイン又はケース・コホートデザイン対象としている疾患を発症した対象者に関しては、追加で上記2)についても分析される。一方、詳細調査対象者は、上記すべての項目を測定されるため、多くの化学物質の分析については、詳細調査対象者の生体試料から集中して実施されることになる。

なお、本研究計画書には、血液検査など、エコチル調査研究計画書(最新版)における詳細調査の内容に記載されていない調査項目が含まれている。したがって、詳細調査の実施に当たっては、エコチル調査研究計画書の改訂も合わせて、倫理審査等の必要な手続きを行う。

2. 目的と意義

研究計画書で示されている中心仮説のうち、より客観的な評価方法に基づくアウトカムの把握に基づいて、精

神経発達、免疫・アレルギー分野ならびに代謝内分泌分野の仮説検証を行う。これらのアウトカムは断面的な評価だけではなく、出生コホートとしての特徴を活かした縦断的な評価も行う。また、疾患の有無だけではなく、各種症状や検査成績、バイオマーカーの変化等をアウトカムとして検討する。

面談による子どもの精神神経発達検査によって、養育者(母親等)の判断が関与しない評価に基づいて全体調査の研究計画書に示されている仮説のうちの精神神経発達分野の仮説を検証する。

参加者(子ども)の血清中 IgE 等の測定等により、参加者(子ども)のアレルゲン感作の有無と程度を評価し、全体調査の研究計画書に示されている仮説のうちの免疫・アレルギー分野の仮説を検証する。

参加者(子ども)の血清中 TSH、ft4 の測定により甲状腺機能の評価を行い、全体調査の研究計画書に示されている仮説のうち内分泌分野の仮説や、甲状腺機能低下症が学習障害、行動障害など発達障害の発症に関与することや、成長や二次性徴発来にも影響を与えることについて検証を行う。また、子どもの成長や発達に影響を与え、生活環境及び食生活との関連性が指摘されている 25(OH)D(ビタミン D)を測定する。

また、エコチル調査における環境中化学物質への曝露の評価は、主として妊娠期から出産時までの生体試料の分析に基づいているが、出生後の参加者(子ども)が生活する空間における環境曝露について、生体試料や環境試料の分析に基づく評価を行い、アウトカム測定結果とあわせて仮説検証を行う。

さらに、アウトカム評価並びに曝露評価について、客観的な調査手法を用いて調査を実施することによって、主として質問票に基づいて実施される全体調査の調査手法の妥当性が検討できる。

3. 調査対象者

3.1. 調査対象候補者

詳細調査では、以下の適格基準のすべてを満たし、除外基準に該当しない 2013 年 4 月 1 日以降に出生した全体調査の参加者(子ども)を調査対象候補者とする。全体調査は参加者(子ども)が 13 歳に達するまで継続されることとなっているが、詳細調査についても同様に、継続的な調査参加への同意が受けられた対象者について、調査を実施する。

適格基準

- 全体調査における参加者(母親および子ども)の妊娠期から出産後 6 か月までのすべての質問票ならびに診察記録票が得られていること、かつ、妊娠前期および中後期、出産時の生体試料(臍帯血を除く)が

得られていること

除外基準

- 参加者(母親)もしくは親権者から、詳細調査に対するインフォームド・コンセントが得られない者

3.2. 対象者の選定方法と説明方法・同意受領方法

コアセンターにおいて、データ管理システムを用いてユニットセンター単位(サブユニットがあるユニットセンターについてはサブユニット単位)に全体調査の参加者数に比例した割合で、一定期間毎に詳細調査対象候補者(子ども)から無作為に詳細調査依頼対象者リストを作成する。同一ユニットセンター内に地域的に離れた複数の地区が存在する場合には、原則としてそれらの地区を層別して依頼対象者リストを作成する。ユニットセンターは、依頼対象者への説明文書送付後、原則として電話で参加者(母親)に、子どもが4歳になるまでの間にエコチル調査の対象地区外に転居する予定がないか確認し、その可能性が低いと判断された場合に、詳細調査の内容を説明し、詳細調査への参加同意を求め、参加意思の有無を確認する。この手続きを依頼対象者リストの順番に、参加同意者が必要な対象者数に達するまで行う。依頼対象者リストが不足した場合には、追加抽出を行う。

最初の環境測定での訪問当日、調査開始前に参加者(母親)もしくは親権者に対して詳細調査の内容を再度確認し、同意書に署名を得てから調査を行う。

詳細調査依頼対象者の数は、詳細調査への参加者が全体で5000人を確保できるように、2013年4月以降のリクルートの実績に基づいて詳細調査での予想同意率を設定し、決定する。

なお、10歳時点の調査においては、参加者(子ども)の調査のための補足的な情報を得るために、児の母親(保護者)を対象者として調査を行う。この場合、当該調査の開始前に、児の母親(保護者)に対して実施内容についての説明を行い、書面による同意を得た上で調査を行う。

4. 調査方法・内容

4.1. 全体スケジュール

調査対象者(子ども)が4歳までの計画については、アウトカムに関する調査は調査対象者が2歳、4歳時点とする。また、環境曝露評価に関する調査は1.5歳、3歳時点とする。1.5歳時点の環境曝露に関する調査は2歳時点のアウトカム調査実施までの間に、ならびに3歳時点の環境曝露に関する調査は4歳

時点のアウトカム調査実施までの間に行う。尿採取は4歳のアウトカム調査時に行う。

6歳以降の計画については、アウトカムに関する調査は調査対象者が6歳、8歳、10歳、および12歳時点とする。環境曝露評価に関する調査については8歳以降に1～2回の調査を実施する予定である。それらの調査項目・内容の詳細は、全体調査における8歳以降の調査内容(採血の実施の有無等)、ならびにアウトカムや曝露評価における重要性と実行時の予算上の制約等を考慮して、運営委員会において検討し、決定するものとする。また、計画の変更が必要となった場合には倫理審査を受け、その倫理審査結果に基づき必要な手順を踏むこととする。

4.2. アウトカム測定

4.2.1. 精神神経発達検査

2歳および4歳では、国内で最も広く使用されている新版K式発達検査によって実施する。6歳では実施しない。8歳では認知機能評価を行う(Continuous performance test、Mental Number Line、Dimensional Change Card sort Test および、Finger tapping test)。10歳については知能検査を行う(WISC-IV)。12歳については、適切な検査法を採用して実施する。また、10歳においては、質問票調査の追加的な項目として、スペンス児童用不安尺度(SCAS)を実施する。

	2歳	4歳	6歳	8歳	10歳	12歳
新版K式発達検査	○	○				
WISC-IV					○	
認知機能評価を行う(Continuous performance test、Mental Number Line、Dimensional Change Card sort Test および、Finger tapping test)				○ (注1)		(検討中)

(注1) Dimensional Change Card sort Test については、詳細調査(8歳)で実施予定であったが、COVID-19の影響により実施準備等が整わず、実施しないこととなった。

4.2.2. 医学的検査

4.2.2.1. 血液検査

血液検査のための採血については、参加者(子ども)に対する精神的・肉体的負荷を極力さけるために、実施環境を整備するとともに、研修を受けた子どものケアを担当するスタッフを配置し、子どもとその保護者の負担を軽減するようなサポートを行う、外用局所麻酔剤を使用する、保護者同伴で採血を行う、などの工夫をした上で実施する。なお、参加者(子ども)や同伴する保護者の諸事情により採血を実施できない場合には、その時期の血液検査は欠測として取り扱う。

(ア) 採血量

2歳、4歳では、4mL採血する。6歳、8歳、10歳、12歳では10mL採血する。

(イ) 検査項目

免疫・アレルギー分野(非特異的 IgE、特異的 IgE、IgG1、IgG4、IgA(10項目:ハウスダスト、ダニ、カビなどの吸入性抗原、食物抗原)、麻疹抗体価)、内分泌分野(TSH、fT4、25(OH)D、T4、T3、fT3、IGF-1、LH、FSH、E2、テストステロン、DHEA-S、HbA1c、グルコース、インスリン、LDL、HDL、TG、その他)、化学分析(残留性有機化合物、その他)の順位で検査を行う(各調査時点で最適な検査項目を実施する)。

	2歳	4歳	6歳	8歳	10歳	12歳
非特異的 IgE	○	○	○	○	○	(検討中)
特異的 IgE、IgG1、IgG4、IgA(10項目)	○	○	○	○	○	(検討中)
麻疹抗体価				○		
TSH、fT4	○	○	○	○	○	(検討中)
T4、T3、fT3				○	○	(検討中)
25(OH)D	○	○	○	○	○	(検討中)
IGF-1			○	○	○	(検討中)
LH、FSH、E2、テストステロン、DHEA-S			○	○	○	(検討中)
HbA1c、グルコース、インスリン、LDL、 HDL、TG						(検討中)
化学物質	○	○	○	○	○	○

4.2.2.2. その他の医学的検査

身長・体重等の体格測定(体組成(6歳、8歳、10歳))、脈拍数(2歳のみ)、呼吸数(2歳のみ)、血圧、体温等の測定、身体所見観察(頭頸部、胸部、腹部、背部、皮膚(UK working party 基準)、神経運動機能(2歳および4歳のみ)、呼気 NO 測定及び呼吸機能検査(8歳、10歳)を行なう(12歳の調査については実行可能性の検討を行い、検討結果に基づき本計画書を改訂する)。

	2歳	4歳	6歳	8歳	10歳	12歳
身長体重頭位	○	○	○	○	○	(検討中)
腹囲			○	○	○	(検討中)
体組成			○	○	○	(検討中)
心拍数・呼吸数	○					
血圧	○	○	○	○	○	(検討中)
アームスパン			○			(検討中)
皮膚(UK working party 基準)	○	○	○	○	○	(検討中)
スパイロメトリー 呼気 NO 測定				○ (注1)	○	(検討中)
神経運動機能	○	○				
自記式二次性徴評価						(検討中)
腸内フローラ採取						(検討中)

(注1)スパイロメトリー 呼気 NO 測定については、詳細調査(8歳)で実施予定であったが、COVID-19の影響により実施準備等が整わず、実施しないこととなった。

4.2.3. 母親に対する検査

児の知的発達に影響する可能性がある母親の推理力を測定するため、詳細調査(10歳)を実施する際に、母親(保護者)に対して、推理力に関する検査を行う。調査の実施においては、説明書(添付)による説明を行い、書面による協力意思の確認を行う。

4.3. 環境曝露評価(4歳まで)

調査員(原則2名以上)が、機器等の設置およびその後の回収のために、参加者の家庭を訪問して生活環境に関する以下の測定及び住宅の立地条件や構造などの観察調査を行う。

4.3.1 ハウスダスト

4.3.1.1. 子ども敷き布団のアレルゲン測定

専用捕集フィルターをセットしたハンディタイプのクリーナーを用いて、参加者(子ども)の敷き布団の一定範囲(50 cm×1 m)を2分間吸引してダストを捕集し、ダスト中のダニアレルゲン及びエンドトキシンを分析する。

4.3.1.2. 家庭内のダスト化学物質測定

家庭の掃除機に、汎用クリーナーバッグをセットして使用してもらい、1か月間のハウスダストを集める。サイクロン式掃除機など紙パックを使わない場合には、1か月使用した後ハウスダストを指定のシール付ポリ袋に収集する。採取したハウスダスト中の重金属や有機化合物(PCBs、PBDEs、農薬類、フタル酸類など)の分析を行う。

4.3.2. 空気汚染物質

4.3.2.1. ガス状物質

参加者(子ども)が最も長く生活する室内空間の揮発性有機化合物(VOC)を、小型パッシブサンプラーを用いて7日間連続捕集する。測定項目は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン、*p*-ジクロロベンゼン、窒素酸化物(NO_x)、硫黄酸化物(SO_x)およびスキャン測定によるトータルVOCなどである。同時に、屋外における捕集も行い、全体調査対象者の曝露評価にも資するデータを得る。

4.3.2.2. 粒子状物質(PM)

参加者(子ども)が最も長く生活する室内空間の粒子状物質を、小型サンプラーを用いて粒径 2.5 μm 以下の微小粒子(PM_{2.5})と粒径 2.5-10 μm の粗大粒子(PM_{10-2.5})に分けて7日間間欠捕集して、質量濃度を測定する。同時に屋外における捕集も行い、全体調査対象者の曝露評価にも資するデータを得る。

4.3.3. その他の環境因子

居住室内の温度、湿度を測定する。

4.3.4. 住宅環境調査・化学物質使用調査

調査票に基づき、調査員が住宅環境(住宅構造や周辺環境観察)に関する観察調査を行う。また、家庭内の化学物質使用状況について、実際に使っている化学物質(殺虫剤、芳香剤などの成分)に関する観察・聞き取り調査を行う。

4.3.5. 生体試料中汚染物質

半減期は比較的短くても日常的に曝露している物質で、尿中に検出されるものについては、尿試料の分析による曝露評価が有効であることから、4歳のアウトカム調査時に参加者(子ども)の尿を採取し、分析を行う。

また、4.2.2で採取した血液について残留性有機汚染物質などの測定を行う。

4.4. 環境曝露評価(6歳以降)

半減期は比較的短くても日常的に曝露している物質で、尿中に検出されるものについては、尿試料の分析による曝露評価が有効であることから、6歳のアウトカム調査時に参加者(子ども)の尿を採取し、分析を行う。

また、4.2.2で採取した血液について残留性有機汚染物質などの測定を行う。

家庭訪問を行わない方式(小型携帯型サンプラーや小型センサーなど)での実施可能性の検討を行い、検討結果に基づき本計画書を改訂する。

環境騒音については、モデル推計により曝露評価を行うが、モデル構築のために参加者家庭での騒音の実測等が必要な場合には、幹線道路や鉄道、航空機による騒音曝露の可能性がある家屋を選定するなど、一部家屋において屋内外の騒音測定、並びに発生源の位置や周囲の交通量などの情報を基に騒音源の調査を行う。

5. 結果の返却等

精神神経発達検査や医学的検査の結果、生体試料に基づくアレルギー等の生化学検査結果、ならびに家屋内外の環境測定結果については、原則として全参加者に返却する。ただし、参加者(母親)または親権者が結果の返却を希望しない場合にはその意思に従う。結果返却を行う項目の詳細やその手続きについては、倫理問題ならびに各測定・検査項目の専門家からなる委員会で検討し、その内容を参加者に周知する。また、WISC-IVお

よび母親の推理力検査の結果については、原則返却しない。

別添 変更の履歴

変更年月日	変更箇所	変更内容の概要	変更理由(経緯)
平成 26 年 8 月 28 日 (第 1.01 版)	4.2.2.1. 血液検査 (イ)検査項目	特異的抗体のクラス名を記載するとともに、抗原に食物抗原が含まれることを明示	測定法の絞込みを踏まえ血液検査の検査項目を明確にするため
平成 29 年 7 月 3 日 (第 2.00 版)	3.2. 対象者の選 定方法と説明方 法・同意受領方法	表題の変更	・ 内容をより適切に反映させた表題としたもの。
同上	4.1. 全体スケジュー ール	6 歳以降の計画を記載	・ 6 歳以降の計画が未定であったため、6 歳時点の計画策定時に概括。
同上	4.2.1. 精神神経発 達検査	6 歳以降の計画を記載(6 歳では実施しないこと、8 歳以降は決定次第計画の変更を行なうこと)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2015 年度パイロット調査(6 歳)においては、WISC と DNCAS のサブスケールを部分的に採用することを計画・実施した(当該スケールの部分実施は科学的には妥当な使用法として評価されていないが、10 歳で計画される WISC の試行として実施)。それら以外のスケールについても検討したが、総合的に判断した。 ・ 8 歳学童期検査の実施の方向性が示され、実施時期が重複する 6 歳詳細調査については UC 負担を軽減する必要があること、また、予算大枠の増加が見込まれない中で、学童期検査費用を捻出しなければならないことを考慮した。
同上	4.2.2.1. 血液検査	6 歳では 10ml 採血する。	・ 化学物質測定のための血液試料を十分に確保するため、および、パイロット調査で安全に実施できていること鑑み、採血量を決定した。
同上	4.2.2.2. 医学的検 査	呼気 NO 測定及び呼吸機能検査を行うことについては、8 歳以降の調査での実行可能性の検討を行う。	・ 2015 年度パイロット調査(6 歳)で呼気 NO およびスパイロ検査を計画・実施したが、成功率はいずれも 6 割弱であった。パイロット調査(6 歳)においては、一部対象者に空腹時採血を実施したことによる影響や検査実施者研修の十分であったのかという指

			<p>摘はあったが、上記成功率を重視したこと、また、本体調査でこれらの検査を実施する場合(特に医療機関に委託している場合)の研修体制や人員手当てを含めた予算上の制約から総合的に判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ さらに、8歳学童期検査の実施の方向性が示され、同時期に実施する詳細調査に関わるUC負担を軽減する必要があること、また、予算大枠の増加が見込まれない中で、学童期検査費用を捻出しなければならないことも考慮した。 ・ 6歳時点のその他の医学的検査の実施項目は、4歳実施時に準じた計画とした。
同上	4.3.3. 環境騒音	削除	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4歳までに実施されなかったことによる。
同上	4.3.6. 生体試料中汚染物質	測定時点の確定(3歳もしくは4歳で実施→4歳で実施)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 実施状況から計画を確定したもの。
同上	4.4. 環境曝露評価(6歳以降)	家庭訪問を行わない方式(小型携帯型サンプラーや小型センサーなど)での実施可能性の検討を行う。環境騒音の検討を行なう。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6歳以降の計画が未定であったため。環境騒音については、引き続き検討とした。
平成29年8月1日 (第2.01版)	4.2.2.2. その他の医学的検査	外陰部の実施年齢につき、2.00版での修正漏れにつき修正。	
令和元年6月24日 (第3.00版)	4.1. 全体スケジュール	8歳以降の計画を記載	<ul style="list-style-type: none"> ・ 8歳以降のスケジュールは未定であったため。なお、10歳以降の計画については詳細な計画が確定された際に改訂する。
	4.2.1. 精神神経発達検査	8歳で実施する計画を記載(学童期検査(小学2年)で実施するCPT、FTTに加え、Mental Number Line、Dimensional Change	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10歳以降の計画については詳細な計画が確定された際に改訂する。 ・ 計画が概観できるよう、表を追加した。

		Card sort Test を実施)	
	4.2.2.1. 血液検査	採血量を 8 歳以降は全て 10ml とする。 医学的検査における検査項目の分析時期については、研究予算により後年度に実施する場合がある。	<ul style="list-style-type: none"> 研究計画書(1.61)による。 計画が概観できるよう、表を追加した。
	4.2.2.2. その他の医学的検査	呼気 NO 測定、肺機能検査を 8 歳で実施すること記載	<ul style="list-style-type: none"> パイロット調査での検討結果、8 歳時からの開始とする。 計画が概観できるよう、表を追加した。
	4.4. 環境曝露評価(6 歳以降)	6 歳において尿検査を実施することを追記	<ul style="list-style-type: none"> 詳細調査(6 歳)における尿検査が反映されていないだったので追記した。
令和 3 年 2 月 1 日 (第 3.10 版)	4.2.1. 精神神経発達検査 4.2.2.2. その他の医学的検査	Dimensional Change Card sort Test、スパイロメトリ、呼気 NO 測定については、詳細調査(8 歳)で実施予定であったが、COVID-19 の影響により実施準備等が整わず、実施しないこととなった旨、追記。	<ul style="list-style-type: none">
令和 3 年 9 月 14 日 (第 4.00 版)	4.2.1 精神神経発達検査	10 歳において知能検査の実施について記載	<ul style="list-style-type: none">
	4.2.2 医学的検査	10 歳における採血の測定項目等を記載	<ul style="list-style-type: none">
	4.2.3 母親に対する検査	母親の推理力検査を行うことについて記載	<ul style="list-style-type: none">