

小児環境保健に関する大規模疫学調査の国際的な動向について

1. はじめに

小児環境保健に関する約 10 万人規模の大規模疫学調査として、米国、デンマーク、ノルウェーの 3 カ国と、近年調査計画された韓国、イギリスの 2 カ国の概要は以下の通り。

国名	出生コホート調査の名称	リクルート数 (計画)	状況
アメリカ	全米子ども調査 (National Children's Study (NCS))	約 10 万人	2014 年に中止
デンマーク	デンマーク全国出生コホート (The Danish National Birth Cohort (DNBC))	約 10 万人	1996 年に開始 調査継続中
ノルウェー	ノルウェー母子コホート調査 (Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa))	約 10 万人	1999 年に開始 調査継続中
韓国	Korean Children's Environmental Health Study (KO-CHENS)	約 10 万人	2015 年に開始 調査継続中
イギリス	Life Study	約 8 万人	2015 年に中止

2. 全米子ども調査 (National Children's Study (NCS)) のその後

2.1 全米子ども調査 (NCS) 最終報告書 (2014) ¹

2.1.1 評価

アメリカ国立衛生研究所 (NIH) のアドバイザー委員会は、NCS の最終目標は有益で、最優先で支援を行うべき調査であるとしつつも、NCS の調査目的、研究計画、運営状況を評価した結果、調査は実現可能ではないと判断した。その主な根拠は、以下の通り。

- ① NCS の研究計画では、環境と子どもの健康と発達の解明に有意義な知見を与えるという NCS の最終目標は達成できない。
- ② NCS は、子どもの健康に影響を与える要因について、新たな生物学的な知見と新技術の導入を行っていない。

¹ 出典 : http://acd.od.nih.gov/reports/ncs_wg_final_report.pdf
NCS Final Report, 2014

- ③ 米国の確率標本の潜在的な価値はあるものの、NCS のサンプル収集方法は複雑で完遂が困難である。
- ④ NCS の管理運営と研究チームは、研究内容に十分に合っていない。

上記の他、2015 年に本格的な調査を開始予定の NCS には、詳細な手順書 (MSOP : a manual of standard operating procedures) が無く、手順書の作成には最低でも 18 ~24 ヶ月が必要とする NCS の回答について、アドバイザリー委員会は実現性が低いと考えている。今後予算制限が見込まれる中、このような状況で科学的な研究計画を立て、調査の推進を行っていくことは困難であると判断した。

2.1.2 提言

NCS 終了後の次のステップとして、アドバイザリー委員会は、以下の事項を提言している。提言は、アドバイザリー委員会が、子どもの健康と発達に影響を与える環境要因を解明するために、次のステップとして提案した予備的考察である。NCS の研究計画は実現不可能なため、NIH が新たな研究計画の支持とサポートを行うことを薦めている。そうする事で NCS が目標としていた事項は、より実現可能で達成しやすくなるだろうと述べている。

- NCS で得られたデータの一部は有益であり、子どもの健康と環境のメカニズムの一部が解明できる可能性がある。そのためデータをアーカイブして、研究者から解析依頼があり次第、利用できるようにする。
- 子どもの健康に関する研究は、子どもの発達と、それに係る環境要因・行動要因・社会的要因・生物学的要因の各々との相互関係について調べる必要がある。また、子どもの健康に影響を与える決定因子の研究は、生物学的進歩及び科学技術の発達を取入れて行うべきである。
- その他、科学的アプローチを行うには、幅広く科学界から知見を求めることが必要である。具体的には、以下のアプローチについて検討することが考えられる。
 - 1) 調査内容毎に設計された小規模な調査の実施とその積み重ね。
 - 2) 複数の機関における研究班同士のネットワークの構築。
 - 3) 縦断調査の生体試料収集とバンキングを重視したコーホート研究計画。
 - 4) 確率標本の取得。

2.2 現在の米国の取組み

①NCS データの有効利用²

NCS データのアーカイブ (保存) と利用に関するガイダンスが下記 URL で公開されている。<https://www.nichd.nih.gov/research/NCS/Pages/researchers.aspx>

②Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO)の開始 ^{3,4,5,6}

² 出典 : <https://www.nichd.nih.gov/research/NCS/Pages/researchers.aspx>

³ 出典 : <https://www.nih.gov/echo>

⁴ 出典 : “NIH awards more than \$150 million for research on environmental influences on child health,” *National Institute of Health*, <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-more-150-million-research-environmental-influences-child-health>

⁵ 出典 : “Children’s Health and Exposure Analysis Resource Core,” *National Institute of Health*, <https://www.nih.gov/echo/childrens-health-exposure-analysis-resource-core>

⁶ 出典 : *CHEAR*, <https://chearprogram.org/>

アメリカ国立衛生研究所（NIH）は、既存の出生コーホート研究を利用して、環境曝露と子どもの健康との関連性を調査する ECHO プログラムを開始した。ECHO プログラムでは、下記4つの小児の健康にフォーカスする。研究では、標準化したコアデータセットを共有する。（パンフレット参照）

- 1) 上気道・下気道
- 2) 肥満
- 3) 胎児期～出生後の病気
- 4) 精神神経発達

③ Children's Health and Exposure Analysis Resource (CHEAR)

CHEAR は国立環境健康科学研究所（National Institute of Environmental Health Science : NIHS）が助成、主導しているプログラムであり、NIH の助成により実施されている子どもの健康調査から幅広く試料の受け付け及び分析、分析データの提供を行っている。

また、CHEAR は、ECHO により収集された生体試料の分析、分析データの提供も行っている。



ECHO

Environmental Influences on Child Health Outcomes

The basics

NIH plans to support **multiple studies** using **existing cohorts** (groups of women & children who have already participated in other research studies) to answer questions about the effects of a broad range of **environmental factors on child health & development**. This approach will allow the NIH to combine data and maximize the use of this existing resource set to answer questions that could not be addressed by each study alone.

Environmental factors include physical, chemical, biological, behavioral, & social, etc.



The ECHO program will allow researchers to **maximize the use of existing resources** such as collections of biological tissues collected during pregnancy and delivery, **leverage available data sets** by funding additional analyses, **develop a repository** on the trajectory of health development, and develop statistical models to **predict disease development**, and **test new tools and approaches** for environmental and pediatric monitoring.

What we hope to learn

ECHO at its core

In addition to each investigators' specific research questions, all of the ECHO studies will be expected to collect standardized information (Core Elements) on:

- Demographics
- Typical health and development
- Genetic influences on child health and development
- Environmental factors
- Patient/person-reported outcomes (PROs)



The top priority focus areas for ECHO-funded studies are four pediatric health outcomes with high public health impact:

- Upper and lower airway
- Obesity
- Pre-, peri-, and postnatal outcomes
- Neurodevelopment

ECHO will also create an IDeA States Pediatric Clinical Trials Network leveraging existing IDeA infrastructure to address access gaps for rural children.

ECHO's target areas

3. デンマーク全国出生コーホート (The Danish National Birth Cohort (DNBC))

3.1 概要^{7, 8}

デンマーク全国出生コーホート (Danish National Birth Cohort (DNBC)) は、受胎から幼児期にかけての期間が後の健康状態にどのように影響を及ぼすか調査することを目的とし、1996 年に開始された。妊娠 12 週、妊娠 24 週、生後 6 か月及び生後 18 か月に実施した計 4 回のインタビュー調査が基礎となった。さらに、食物摂取頻度質問票 (FFQ) を妊娠 26 週目の妊婦に郵送した。コーホート調査開始以降、その他の情報は国家登録から得た。北欧諸国では、全市民を対象とした個別の ID 番号が導入されており、疾病、人口統計、社会生活状況に関する住民ベースの登録情報を個人レベルで結び付けることが可能であるため、この種の調査に非常に適している。

妊娠期間中に母親から血液試料を 2 回採取し、出産時には臍帯血を採取した。採取した生体試料はデンマーク国立バイオバンクにて現在保管している。

DNBC は 7 年間のフォローアップを実施し、2010 年 8 月に完了した。また、両親及び子どもを対象としたインターネット質問票調査を含む 11 年目のフォローアップを 2014 年 8 月に完了した。別途、母親の健康と幸福度に関するフォローアップを

同年に実施した。現在実施している 14 歳を対象とした食物摂取頻度に関するデータ収集は、2017 年 7 月に終了予定である。コーホート参加者の 25% を対象に、6 か月ごとに性徴の指標に関する質問を行う「性成熟の開始に関するデータ収集」も現在進行中である。公衆衛生上の重要な課題である精神衛生については、2016 年 2 月から 250 項目の質問票を用いて、18 歳を対象に開始予定である。

これまで査読付の論文を 370 報以上公表している。

3.2 環境曝露に関する論文数

環境曝露に関する論文が、何件あるか文献検索を実施した。文献検索データベースとして PUBMED を利用して、"Danish national birth cohort" と環境曝露に関するシソーラス用語を組み合わせて検索した結果を以下に示す。

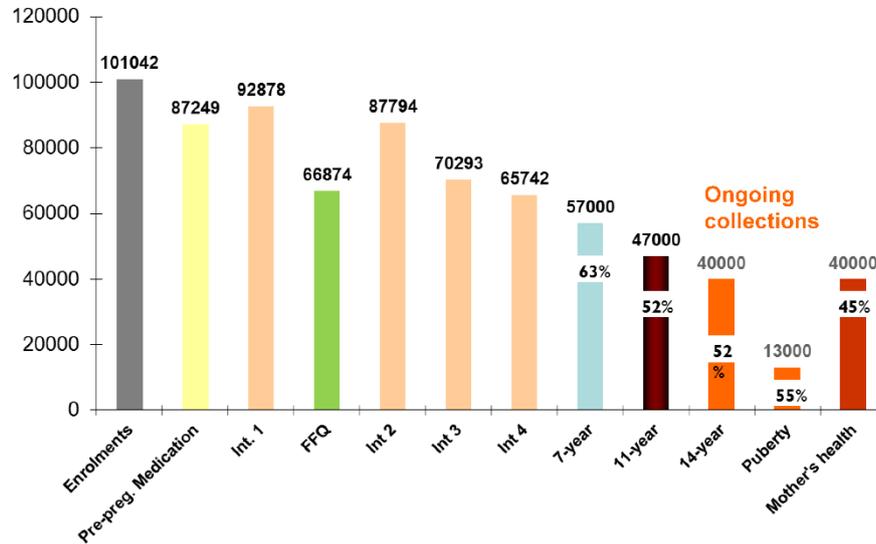
環境曝露 (Environmental Exposure) の研究が約 49 件ヒットした。

キーワード	シソーラス用語 (PUBMED では Mesh Terms)	ヒット 件数
Danish national birth cohort	なし	347
Danish national birth cohort	+Public Health	293
Danish national birth cohort	+ Environmental Pollution	51
Danish national birth cohort	+ Environmental Exposure	49
Danish national birth cohort	+ Maternal Exposure	25
Danish national birth cohort	+ Occupational Exposure	20
Danish national birth cohort	+ Environmental Monitoring	4
Danish national birth cohort	+ Paternal Exposure	1

⁷ 出典：第 4 回エコチル調査国際シンポジウム (2015 年 12 月 15 日)

⁸ 出典：<http://www.ssi.dk/English/RandD/Research%20areas/Epidemiology/DNBC.aspx>

Data collection waves

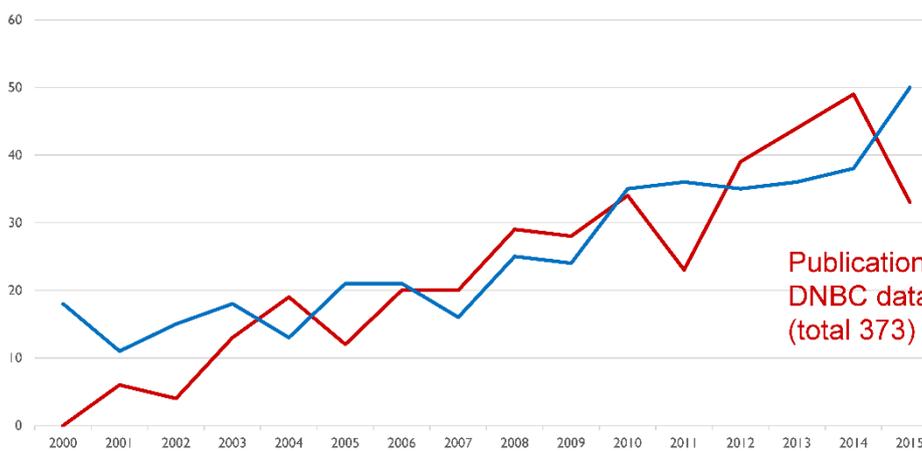


DNBC publications

Publications/Year

DNBC Applications and Publications 2000 - 2015

Applications for access
to DNBC material



Publications based on
DNBC data
(total 373)

(出典：第4回エコチル調査国際シンポジウム)

4. ノルウェー母子コホート調査 (Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa))

4.1 概要^{9, 10}

ノルウェー母子コホート調査 (Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)) は 1999 年に開始され、2008 年にリクルートが終了した。データ収集は妊娠単位で実施された。参加率は 41% であった。コホートには、少なくとも子ども 114,000 人、母親 95,000 人、父親 75,000 人が含まれており、約 1,900 組の双生児が誕生している。約 16,400 名の女性については、複数回の妊娠において参加している。参加者からは血液試料を、妊娠期間中は両親から、出産後は母親及び子ども (臍帯血) から採取した。採取した DNA、RNA、全血、血漿、尿の各試料はバイオバンクに保管している。また子どもが 6 ~ 7 歳の時には、乳歯を収集した。生体試料はサブ調査の参加者からも採取している。妊娠期間中、母親は 3 回の質問票に、父親は 1 回の質問票に回答した。子どもが 6 ヶ月、18 ヶ月、3、5、7、8 歳になった際にも質問票を送付した。これら質問票では、子どもと母親の健康状況及びばく露に関する内容について調査している。

MoBa から無作為抽出した 11,000 組の母親・父親・子どもを対象に、一塩基多型 (SNP) 遺伝子型決定を実施してきた。1,000 組のサブセットについては、環境中化学物質のバイオモニタリング及びリクルート期間中測定値との比較のため、父親、母親、8 歳の子どもを対象に新たに生体試料を収集中である。MoBa からは、様々な曝露及びアウトカムを対象とした報告が既に約 400 報公表されている (www.fhi.no/moba-en 参照)。遺伝子配列解析、エピジェネティクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、エクスポソームに関連する新技術については近年成果を上げつつあり、今後も、これらの新規技術は、疾病の原因及びメカニズムを解明していく上で役立つとみられている。

4.2 環境曝露に関する論文数

環境曝露に関する論文が、何件あるか文献検索を実施した。文献検索データベースとして PUBMED を利用して、"Norwegian mother and child cohort study" と環境曝露に関するシソーラス用語を組み合わせて検索した結果を以下に示す。

環境曝露 (Environmental Exposure) の研究が 39 件ヒットした。

キーワード	シソーラス用語 (PUBMED では Mesh Terms)	ヒット 件数
Norwegian mother and child cohort study	なし	407
Norwegian mother and child cohort study	+Public Health	330
Norwegian mother and child cohort study	+ Environmental Pollution	47
Norwegian mother and child cohort study	+ Environmental Exposure	39
Norwegian mother and child cohort study	+ Maternal Exposure	24
Norwegian mother and child cohort study	+ Environmental Monitoring	5
Norwegian mother and child cohort study	+ Occupational Exposure	1
Norwegian mother and child cohort study	+ Paternal Exposure	1

⁹ 出典：第 4 回エコチル調査国際シンポジウム (2015 年 12 月 15 日)

¹⁰ 出典：www.fhi.no/moba-en

5. 韓国の取組み Korean Children's Environmental Health Study (KO-CHENS) ¹¹

韓国において、2015年から2019年に10万人の妊婦をリクルートし、22歳まで追跡調査を行って、環境化学物質が子どもの健康に与える影響を調査することとなった。調査の愛称は、「KO-CHENS」である。

10万人のうち65,000人（追って30,000人追加予定）はメインコホートと呼ばれる調査、5,000人はコアコホートと呼ばれる詳細調査を行う計画である。

2015年に、約1,500人のリクルートを行ったことが国際学会（ISEE-ISES AC2016：国際環境疫学会・国際曝露科学会アジアチャプター2016年）で報告された。

¹¹ 出典: ISEE-ISES AC2016 (International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science – Asia Chapter 2016) Abstract Book, June 26-29, 2016, Sapporo, Japan.



Ko-CHENS!

Korean Children's ENVIRONMENTAL health Study

Main Cohort Study

Take a chance(CHENS) for your healthy children



List of Ko-CHENS Recruiting Agencies

Province	Name of this Center	Recruiting Agency
Seoul	Seoul National University College of Medicine Environmental Health Center	Seongbuk Community Health Center
	Korea University Anam Hospital, Environmental Health Center	Dongjak Community Health Center
	Samsung Medical Center Environmental Health	Jungnang Community Health Center
	Ewha Womans University School of Medicine Support Center	Eunpyeong Community Health Center
Incheon/Gyeonggi Province	Inha University Hospital Environmental Health Center	Samsung Medical Center
	Ewha Womans University School of Medicine Support Center	Gangdong Community Health Center
	Tean Health Center and County Hospital Environmental Health Center	Seongdong Community Health Center
Chung-cheong Province	Dankook University Hospital Environmental Health Center	Inha University Hospital
	Inha University Hospital Environmental Health Center	Jell Women's Hospital [Incheon]
Daejeon/Sejong	Chonnam National University Hwasun Hospital Environmental Health Center	Deogyang Community Health Center [Ilsan]
	Ewha Womans University School of Medicine Support Center	Dongtan Community Health Center [Suwon]
Gangwon Province	Kangwon National University Hospital Environmental Health Center	Tean Health Center and County Hospital
	Soon Chun Hyang University Hospital Gumi Environmental Health Center	Seosan Community Health Center
Gyeong-sang Province	Ulsan University Hospital Environmental Health Center	Community Health Center
	Ulsan University Hospital Environmental Health Center	Eulji University Hospital [Daejeon]
Jeju Province	Dong-A University Environmental Health Center	Molee Women's Hospital [Daejeon]
	Jeju National University School of Medicine Environmental Health Center	Raon Women's Hospital [Daejeon]

Join Ko-CHENS

Qualification Any pregnant women
 * Those not planning on immigrating to another country and able to complete a questionnaire personally

How to join Visit recruiting agencies and ask for information

More information Ask for more information via



- 1) Local recruiting agencies (See the list of Ko-CHENS recruiting agencies)
- 2) Mobile webpage (Read the QR code on the left)
- 3) Ko-CHENS Hotline

What is the purpose of Ko-CHENS?

- 01 To support policy development for children's environmental health at each growth stage
- 02 To establish standards for efficient management of environmental chemicals
- 03 To strengthen education and publicity campaigns for promoting children's health
- 04 To develop environmental health service programs for the public

All your valuable information will be protected under the law and used for national decision-making to protect children's health.

Ko-CHENS Hotline
82-1544-6701



Organized by
 Ministry of Environment • National Institute of Environmental Research
 Environmental Health Policy Division
 82-44-201-2758-9 82-32-560-7129/7116
 You can join us any time at Environmental Health Centers nationwide.

Introduction to the Korean Children's Environmental health Study (Ko-CHENS)



We will recruit 100,000 pregnant women in Korea during **2015-2019** and follow-up their child over 22 years to observe how environmental chemicals affect their **physical and social-emotional development** and the risk of developing **ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), atopic dermatitis and allergic diseases**. Ko-CHENS is divided into the Main and Core Cohort Study.

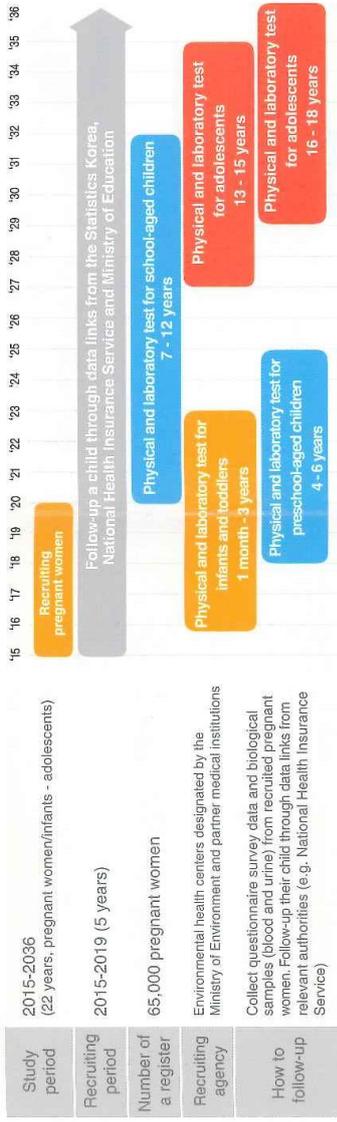
What is Birth Cohort?



A group of children born during a specified time period such as a baby born in 2015 and baby born in 2016

Ministry of Environment is committed to creating a healthier environment for our children through Ko-CHENS.

Progress of Ko-CHENS



What Does Joining Ko-CHENS Involve?

Those who participate in Ko-CHENS will fill out a questionnaire and provide biological samples. Your valuable information will be used for environmental chemicals and data analysis and consequently support national decision-making to protect children's health.



where to join	1st visit	Join Ko-CHENS	Pregnant women who visit community health centers and obstetrics and agree to participate in Ko-CHENS
	2nd visit	Sign a consent and fill out a questionnaire	Complete a participation consent for pregnant women Complete a questionnaire on living environments, socio-psychological state, diet, etc.
Statistics Korea, National Health Insurance Service and Ministry of Education	Collect childbirth data	Provide biological samples	Blood and urine
	Follow-up a child	Sign a consent for a child	Complete a participation consent for a child to utilize data links from the Statistics Korea, National Health Insurance Service and Ministry of Education * Resident registration numbers necessarily provided.
Follow-up a child through data links * 9 brief questionnaire surveys via internet (5 minutes taken)			



Benefits of Joining the Main Cohort Study



Benefit 01

- Those who join Ko-CHENS : an incentive gift
- Those who participate in an online questionnaire survey: a mobile gift voucher



Benefit 02

- Online counseling service for childbirth and your child's health (cafe.naver.com/env/ironmentforchild)

* Benefits are subject to change.

6. 英国の取り組み

6.1 英国大規模出生コホート調査（Life Study）概要^{12,13}

英国では古くは 1946 年より出生コホート調査が行われているが、2014 年、8 万人以上の乳幼児を対象とした英国初の大規模出生コホート調査として Life Study が開始された。2014～2018 年にかけて、リクルートを 6 万人の妊婦及び 2 万人の乳幼児を対象に行い（計 8 万人）、乳幼児期における社会的、身体的環境が子どもの発達や健康に与える影響を調査することを目的とした。

6.2 Life Study 中止について^{14,15}

Life Study は、2016 年 7 月までに 16,000 人をリクルートすることを目標としていたが、2015 年 9 月時点での登録者は 249 人であった。この事実に鑑み、Life Study の所管機関である the Economic Social Research Council（ESRC）は同調査の中止を決定し、2015 年 10 月 22 日に公表した。Life Study 中止後取りまとめられたレポート（Lessons Learned Report）では、中止に至った最大の要因を、予想を大きく下回った登録者数とした。

¹² 出典： <http://www.lifestudy.ac.uk/www.lifestudy.ac.uk/>

¹³ 出典： <http://www.lifestudy.ac.uk/about/scientificsummary>

¹⁴ 出典：Helen Pearson, Massive UK baby study cancelled, *Nature*, vol. 526 (2015): 620-621

¹⁵ 出典：Susan Morrell and John Headley, “Life Study Lessons Learned Review,” *Professional Support Unit*