

第1回 小児環境保健疫学調査に関する検討会 小児保健に関する内外の疫学調査について

1. コホート調査の実例

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 |
|---|-------------------|-----------------------------|--|--|--|---|--|
| 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 | - |
| 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 | - |
| 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。 |
| 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。 |
| 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 |
|---|------|------------|---------------------|--|--|---|---|
| <p>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</p> | 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。 | <p>10-21 日時： 母乳中高レベル PCB, PCDD, PCDF は新生児発達最適性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。</p> |
| <p>ジャーマン・コホート The German cohort 1992-1997 年 3.5 歳まで</p> | 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。 |
| <p>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</p> | 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。 | <p>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。</p> |
| <p>4.5 歳、8 歳、9.5 歳時までの調査結果あり</p> | | 189 202 | | | Stewart et al. | | <p>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。</p> |
| <p>ミシガン・コホート The Michigan Cohort (Michigan/Maternal Infant Cohort Study) 1980-1981 年 11 歳まで</p> | 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。 | <p>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。</p> |

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 |
|---|----|-----|-------------|--------|--------------|------------------|---|
| 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> |

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"> • Natural and man-made environment factors • Biological and chemical factors • Physical surroundings • Social factors • Behavioral influences and outcomes • Genetics • Cultural and family influences and differences • Geographic locations | children's health <ul style="list-style-type: none"> • asthma • birth defects • development and behavior • growth • fertility and pregnancy | <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。 |
| ノルウェー母子コホート・スタディ The Norwegian Mother and Child Cohort Study 1999-2007年 6歳まで | ノルウェー | 100,000 mothers, 75,000 fathers, 100,000 children | <ul style="list-style-type: none"> • medication • air pollution • occupation • tobacco • alcohol • social position • nutrition • pregnancy • nutrition • child • health services • other <p>All blood specimens (両親、臍帯血): 1,860 mikrol full blood and 1.8 ml plasma subdivided. DNA is isolated and subdivided. Urine: subdivided. RNA collected for the last half of the cohort.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • milestones • birth defects • infections • growth/obesity • neurodevelopment • asthma/allergies • other <p>Register-based follow-up: Medical birth registry, Death registry, Cancer registry, Norwegian prescription database, Hospital discharge registry (planned)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Norwegian Institute of Public Health | <ul style="list-style-type: none"> • 出生前から6歳時までの追跡を予定。 • ノルウェーの母親と子供の健康状態と、環境・遺伝の関わりを解明を試みる。 |

2. 小児コホート調査の動向

2.1 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。

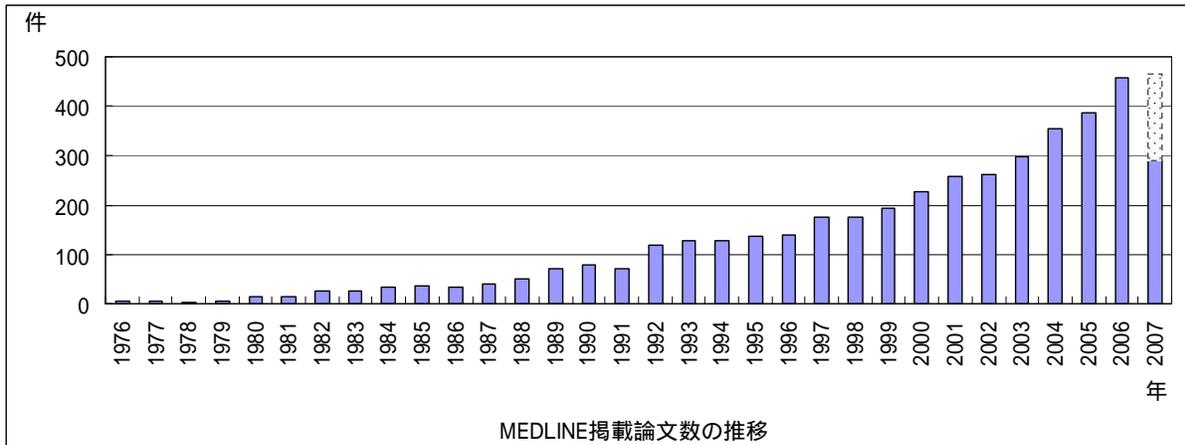


図 1. MEDLINE に掲載された子供のコホート研究論文数の推移

注： 2007 年 9 月 18 日の検索結果。したがって 2007 年分の論文については 2007 年 1 月以降に発行されたもののうち、9 月の時点でデータベースへの収載が終了しているもののみが対象となっている。グラフには破線で示している部分は予測値である。

2.2 国別の MEDLINE 掲載論文数 (2007 年の動向)

上記検索結果のうち、2007 年分として MEDLINE に掲載されている論文 (2007 年 1 月以降発行論文で、検索時 (2007 年 9 月) に MEDLINE 掲載済みであったもの) について、国別に論文数を示す。

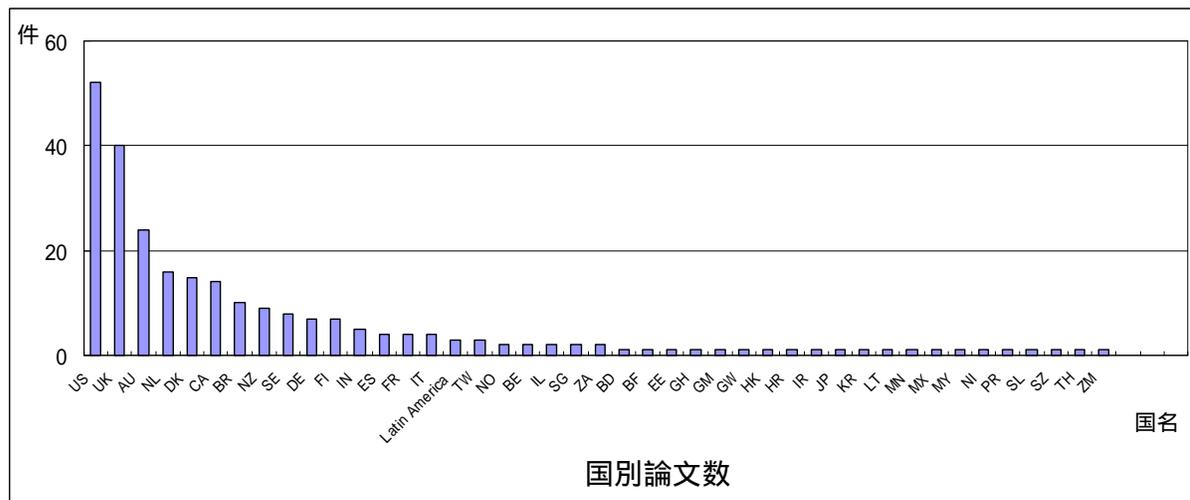


図 2. MEDLINE に掲載された 2007 年の子供のコホート研究論文数 (国別)

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。

2.3 論文で対象とされているアウトカムの種類（2007年の動向）

上記検索結果のうち、2007年分としてMEDLINEに収載されている論文（2007年1月から検索時（2007年9月）まで）、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を試みている。

2.4 論文が対象としているばく露の種類（2007年の動向）

同様に、2007年分としてMEDLINEに掲載されている論文（2007年1月から検索時（2007年9月）まで）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。生物試料の化学分析を要するものには以下の種類が見られた。

表 5. 化学分析による測定を要するばく露項目 (2007 年)

| 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) |

2.5 MEDLINE における重金属、POPs (残留性有機汚染物質) 等をばく露項目とする疫学調査論文数の推移

MEDLINE を POPs 名+child+cohort で検索した結果を以下に示す。

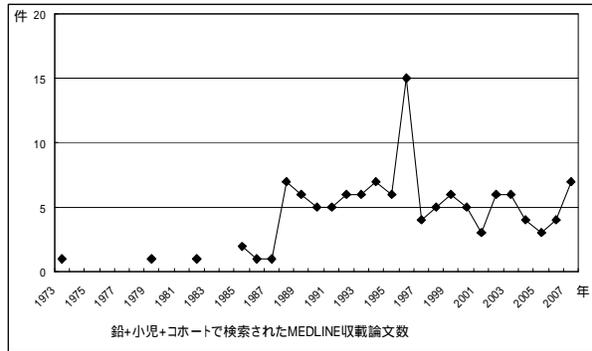


図 3-1. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (鉛)

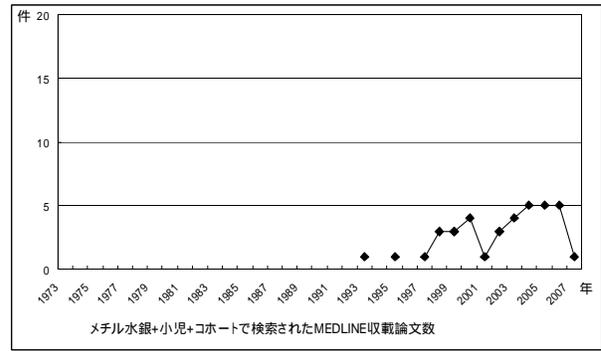


図 3-4. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (メチル水銀)

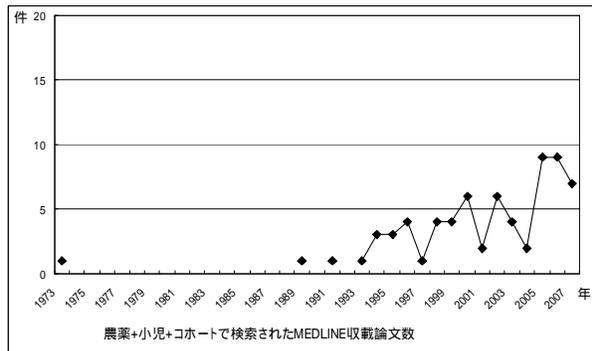


図 3-2. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (農薬)

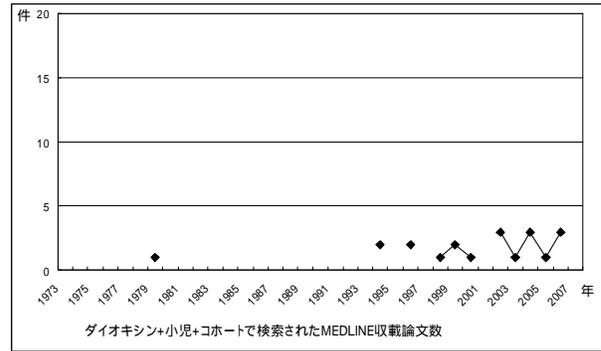


図 3-5. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (ダイオキシン)

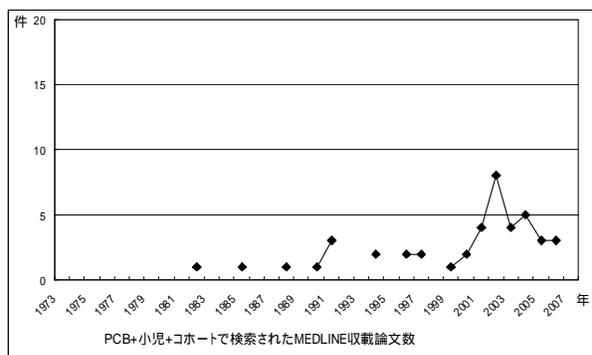


図 3-3. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (PCB)

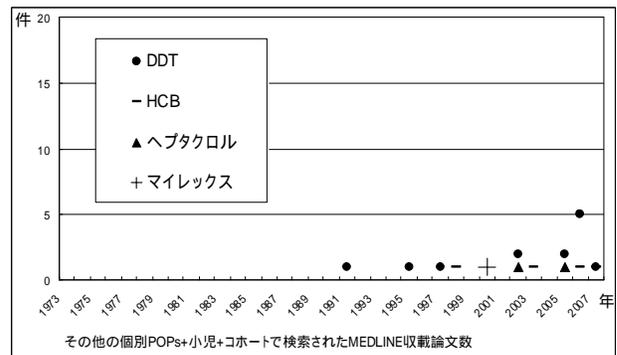


図 3-6. 汚染物質名との組み合わせで検索した子供の
コホート調査論文数の推移 (その他 POPs)