

第2回 小児環境保健疫学調査に関する検討会  
2007年12月11日 環境省第一会議室

議題1. ヨーロッパの小児疫学調査の視察報告

# 欧州小児環境保健調査

香山不二雄  
自治医科大学

# 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

## 調査先:

1. ジェネレーション R  
(エラスムス大学)[**病院ベース**のコホート]
2. 喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)  
(ユトレヒト大学)[**研究者ベース**のコホート]
3. ノルウェー母と子のコホート調査(MoBa)  
(ノルウェー公衆衛生研究所)[**国家ベース**のコホート]
4. デンマーク国家出生コホート(BSMB)  
(デンマーク国立血清研究所)[**国家ベース**のコホート]
5. 子供の環境保健プログラム(世界保健機関)

## 2. 調査結果

### 2-1. コホートの種類とその特徴(1)

#### 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)

デンマーク国家出生コホート:母と子のよりよい健康  
(BSMB)

#### 病院ベースのコホート

ジェネレーションR

#### 研究者ベースのコホート

喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

## 2. 調査結果

### 2-1. コホートの種類とその特徴(2)

#### 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)

実施機関: ノルウェー公衆衛生研究所

コホートサイズ: 90,000人(1999-2007年)

デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

実施機関: デンマーク国立血清研究所

コホートサイズ: 101,042人(1996-2002年)

## 病院ベースのコホート

ジェネレーションR

実施機関： エラスムス大学メディカルセンター

コホートサイズ： 9,778人 (2002-2006年)

(**詳細調査対象コホート：1,232人**)

## 研究者ベースのコホート

喘息とダニアレルギーの予防と発生 (PIAMA)

実施機関： ユトレヒト大学ほか

コホートサイズ： 4,146人 (1996-1997年)

(**介入実験対象群：855人**)

## 2-2. 各コホートの詳細(1)

### 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)

## ノルウェー母と子のコホート調査 (MoBa)

目的： 将来に生じてくるであろう種々の仮説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。

調査可能とされている項目例：

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

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)

# ノルウェー母と子のコホート調査 ([MoBa](#))

## タイムライン:

1992年 計画開始

1997年 パイロットスタディ開始

1999年 調査開始

2002年 全国展開

2007年 全国50病院、90,000人の母親が参加

リクルート: 年間100件以上の出産を扱う全国の病院・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

参加クライテリア: ノルウェー住民。

# ノルウェー母と子のコホート調査 ([MoBa](#))

## 調査スキーム:

妊娠17週	超音波診断 母親:採血・質問票 父親:採血・質問票
30週	母親:質問票
誕生	臍帯血、母親:採血
6ヶ月	母親:質問票
18ヶ月	母親:質問票
3才	母親:質問票
7才	母親:質問票

# ノルウェー母と子のコホート調査 ([MoBa](#))

## 可能性:

- ネスト化した症例-対照研究
- 米国国立環境衛生科学研究所 (NIEHS) との共同研究
- 各種レジストリーからの情報利用

出生レジストリー、投薬レジストリー、死亡レジストリー、癌レジストリー、予防接種レジストリー、感染症レジストリー、退院レジストリー、社会・人口学的データ

# ノルウェー母と子のコホート調査 ([MoBa](#))

## 困難:

- 資金の獲得
- 倫理上の問題
  - 母親の同意で子供を被験者とすること
  - 特定の問題解決を目指さないこと
  - 生体試料他のデータ保存期間が定まっていないこと
  - リスクを見出すことにより母親に恐怖を与えること
  - 追加の情報を求める可能性があること
- 参加率 (30 ~ 40%)
- 医師・助産師の参加 (リクルートの協力)
- 研究グループ間の協力

## 2-2. 各コホートの詳細

### 国家ベースのコホート(2)

デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

## デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

目的: 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に、初期のばく露と疾病の影響を調べる。投薬データベースと、生体バンクの構築を同時に行う。

### 調査項目例:

母親: 居住地域、年齢、妊娠についての情報(子供の数、妊娠回数、不妊治療、体重増加)、既往症(高血圧、代謝病、喘息、痙攣発作)、サプリメント(魚油、葉酸など)・薬剤摂取、喫煙、母乳保育、社会・家庭状況

子供: 性別、デイケア利用、健康状態(発疹・湿疹、喘息・呼吸器症状、先天異常、熱性痙攣、食品アレルギー)

# デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

## タイムライン:

1992年	計画開始
1993年	予算化
1994年	倫理審査による承認
1997-1998年	地域毎の承認
1998年～	リクルート

リクルート: 妊娠の診断のために医師 (GP) を訪れた女性にGPから説明書と同意書を配布。医師から受け取らなかった女性には助産師から配布。同意書が郵送された場合のみ、血液試料の保存・電話インタビュー。

参加クライテリア: デンマーク住民。デンマーク語を解する。

# デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

## 調査スキーム:

6週目	母親: 採血
12週目	母親: 電話インタビュー
24週目	母親: 採血
25週目	母親: 食品摂取頻度調査票
30週目	母親: 電話インタビュー
誕生	臍帯血採取
6ヶ月目	母親: 電話インタビュー
18ヶ月目	母親: 電話インタビュー

# デンマーク国家出生コホート: 母と子のよりよい健康 (BSMB)

## 可能性:

- ・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
- ・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)

# デンマーク国家出生コホート:母と子のよりよい健康 (BSMB)

## 困難:

- ・倫理審査委員会の一部メンバーが議論の途中でメディアに意見を表明した。そのため、審査が紛糾し計画が遅れた。また、医師(GP)や保健師の信頼を得にくくなった。民間から資金を得ることも止められた。
- ・GPや保健師の組合が、支払われる経費が低額過ぎるとし、組合員に協力しないようによびかけた。

## 2-2. 各コホートの詳細(3)

### 病院ベースのコホート

ジェネレーションR

## ジェネレーション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

## ジェネレーションR

### 調査対象項目例:

#### ばく露:

生物学的要素(両親:身体測定値、血圧。子供:成長、内分泌・免疫、遺伝的変異)

環境要素(母親:食事、両親:ライフスタイル、アルコール、喫煙、住居、子供:食事)

社会学的要素(両親:教育、就職状況、収入、結婚状況、民族)

アウトカム: 成長と身体発達、行動と認識力の発達、小児の疾病(感染症、免疫系の発達、喘息、痙攣発作)、健康と医療利用状況

# ジェネレーションR

## タイムライン:

2001年 パイロットスタディ開始

2002年 本調査開始

2006年 リクルート終了

2026年 20歳までの追跡終了

リクルート: 助産師/医師から「ジェネレーションR情報パッケージ」を渡す。調査スタッフから電話連絡、最初の超音波診断時に面接して同意書を得る。父親の参加(質問票・採血)勧誘は母親を介して。91%が妊娠中(出産前)に参加。

参加クライテリア: 調査地域(ロッテルダム)住民。調査期間中(2002年4月から2006年1月)に出産。

# ジェネレーションR

## \*詳細調査対象コホートでの追加項目

### 調査スキーム:

妊娠12週	母親: 調査票1、検診、採血 父親: 検診、採血
15週	母親: 調査票2
20週	母親: 調査票3、検診、採血 父親: 質問票
30週	母親: 調査票4、検診、胎児の発達診断、 面接調査 父親: 面接調査
誕生	検診、臍帯血
一ヶ月	身体測定、体脂肪率、血圧、神経発達 超音波による器官測定

# ジェネレーションR

## \*詳細調査対象コホートでの追加項目

### 調査スキーム(つづき):

2ヶ月 身体測定、質問票

3ヶ月 身体測定

4ヶ月 身体測定

6ヶ月 身体測定、質問票、面接、体脂肪率、血圧

超音波による器官測定、血液・唾液試料採取

9ヶ月 身体測定

11ヶ月 身体測定

14ヶ月 身体測定、質問票、体脂肪率、血圧、神経発達、

超音波による器官測定、血液・唾液試料採取

2歳～ 身体測定、質問票、面接、体脂肪率、血圧

4歳 超音波による器官測定、血液・唾液、尿試料採取

5歳 全員に面接調査

以後20歳まで追跡予定

## ジェネレーションR

### 可能性:

小児の発達に関する知識: 成長パターン、民族差、小児肥満の決定因子、成人後の心臓血管病・糖尿病の起源

行動・認識力の発達に関する知識: 行動・認識力の発達に関連する決定因子、小児期の異常の予後の追跡

小児の疾病に関する知識: 疾病・事故の発症率と民族差、疾病の決定因子と予後の追跡

小児医療に関する知識: 思春期までのQLの決定因子、妊娠中から小児期までの医療利用の決定因子、現状のスクリーニングプログラムの有効性の検証

## ジェネレーションR

### 困難:

民族的に多様な人口構成の中で正常な発達の範囲を見出すこと

超音波を用いた詳細な測定の測定者間誤差を無くすために一人の測定者を用いることにより詳細調査対象数の上限がある

環境中からのばく露(大気汚染)モデルのバリデーション(室内大気環境の測定はしていない)

## 2-2. 各コホートの詳細(4)

### 研究者ベースのコホート

喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

## 喘息とダニアレルギーの予防と発生(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。また、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。

調査対象項目：

ばく露： 生物学的要素(両親のアレルギー既往症、遺伝的背景)、  
環境要素(ハウスダスト)、沿道ばく露(GIS利用)

アウトカム： 発達状況、IgEレベル、アトピー性皮膚炎、肺機能  
(ピークフロー、呼気NO、気道抵抗)

# 喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

タイムライン:

1996-1997年 リクルート実施。8年間追跡予定

リクルート: 母親が調査地域内の出産診断クリニックを最初に受診した際に助産師を通じてスクリーニングのための質問票を配布した。スクリーニング質問票の結果により、対象者を選択してコンタクト。

参加クライテリア: 調査地域内に居住、調査期間内に出産した母親で、スクリーニングにより選択された者。

# 喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

## 調査スキーム:

誕生2ヶ月前	質問票、ダニよけ寝具、ダスト採取、訪問
3ヶ月後	質問票、ダスト採取、訪問
1歳	質問票、ダスト採取、訪問、検診
2歳	質問票
3歳	質問票
4歳	質問票、ダスト採取、訪問、検診
5歳	質問票
6歳	質問票
7歳	質問票
8歳	質問票、検診

## 喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

### 結果:

ダニが透過できない寝具(枕カバーとマットレス・カバー)は、アレルゲンの低減に有意に有効であった。しかし、アレルギーの発症低減には有意な有効性は見出されなかった。

アレルギーの既往症のある両親の家庭では、そうでない家庭に比べてアレルゲンのレベルが低い傾向が高く、子のアレルギー発症も低く抑えられていた。

# 喘息とダニアレルギーの予防と発生(PIAMA)

## 困難:

- 資金確保
- 現場の助産師の協力体制の構築
- 研究者間の調整
- 当初の調査デザインの維持

### 3. 結論とまとめ

- 必要とされるコホートのデザイン
- 規模(全国調査と拠点調査)
- 仮説(将来の仮説含むことができるか?)
  - 解析に必要な被験者数
- 調査対象項目
- 既存コホートとのリンクと新コホートの独自性
- 国際比較および国際協力

### 3. 結論とまとめ

- 運営上の留意点
  - 組織
  - 研究者の個性
- 研究協力体制(ポストドク、研究者、パラメディカル、コーディネータ)
- データ処理(ITの利用)
- 倫理規定(IC、全国調査、詳細調査)
- リスク・コミュニケーション
- 被験者へのデータ報告、ニュースレター、ギフト
- 将来の環境行政に寄与できるか。