

## 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
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))	3
② 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
③ 病院ベースのコホート(ジェネレーション R)	4
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
① ノルウェー母と子のコホート調査(MoBa)	6
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)	8
③ ジェネレーション R	10
④ 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	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**

- 
- 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))
  - ②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 :

①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)。

②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： ①は 90,000 人(1999-2007 年 9 月)、②は 101,042 人(1997-2002 年)。
- ・ 参加者の勧誘： ①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。②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。(①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。②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)。

---

### ③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 Rijnmond）-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。

---

#### ④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： ②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

### ① 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.*

<b>Examples of exposures</b>	<b>Examples of diseases</b>
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°C、抽出した DNA は-25°C 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。

## 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)

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を重視した。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<sup>a</sup>*

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.

<sup>a</sup>Source: 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通常郵便（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

③ 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  $\mu$ lに分注し-80°C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

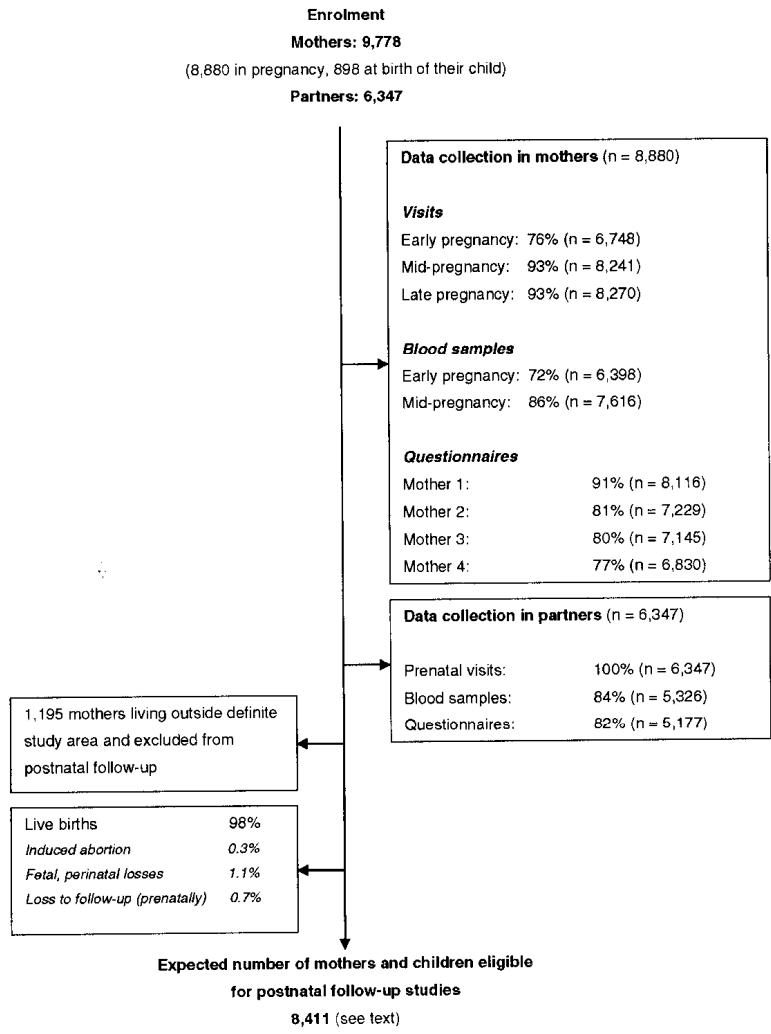
---

**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。

---

#### ④ 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中的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：

プラシーボ群で 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。

## Recruitment

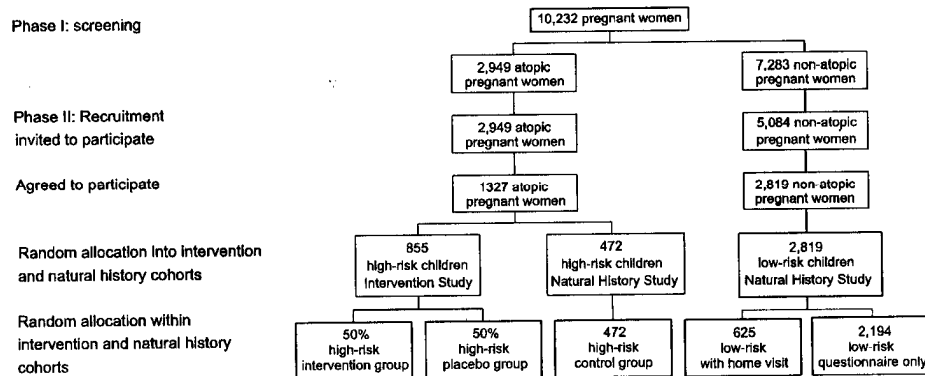


Fig. 2. The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) recruitment scheme.

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、デ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 Intervention Group</u>	<u>Intervention Study Placebo Group</u>	<u>Natural History Study Atopic control</u>	<u>Natural History Study non-atopic: with home visit</u>	<u>Atopic control non-atopic: Questionnaire only</u>
<b>2 Month before Birth</b>	Questionnaire, Covers, Dust, Visit	Questionnaire, Covers, Dust, Visit	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>3 Month after Birth</b>	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire, Dust, Visit	Questionnaire
<b>1 Year after Birth</b>	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>2 Years</b>	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>3 Years</b>	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>4 Years</b>	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire, Examination, Visit, Dust	Questionnaire
<b>5 Years</b>	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>6 Years</b>	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>7 Years</b>	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire	Questionnaire
<b>8 Years End of Study</b>	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"> <li>Diet and physical activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Included in questionnaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not validated</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Environmental exposures: home characteristics, pets, combustion products, siblings, daycare, passive smoking</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Includes passive smoking</li> <li>Validated</li> <li>Rest: used frequently</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Circumstances of birth</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Registered during check-up</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Respiratory and eczema ISAAC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validated for 7-12 years of age</li> <li>Standardized</li> <li>Worldwide application</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not validated at early age</li> <li>Longitudinality not validated "Too European?"</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Respiratory, allergy, and eczema in parents and siblings ISAAC and European Community Respiratory Health Survey</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validated and standardized</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Other: quality of life, health services use, and so on</li> </ul>		

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](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、一つの機関内で運營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、調査票のスキャン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ける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、一万人目の参加者には賞金 5,000 クローネ（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の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、I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ー

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ー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、情報セキュリティー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。