

総 説

子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) について

藤 原 武 男

I. はじめに

子どもの健康と環境に関する全国調査（通称エコチル調査）とは、環境省が実施する、日本中で10万人の妊婦が参加し、胎児期・乳幼児期の環境曝露が子どもにどのような疾患を引き起こすのかを解明する、大規模な出生コホート研究である。つまり、児が母親の胎内にいる時から13歳に達するまで、定期的に健康状態を確認し、環境要因が児の成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにしてゆくものである。

この研究の背景にあるのは、近年の子どもの感染症以外の疾患の急激な上昇である¹⁾。例えば低出生体重児は年々増え続け、女児では10%に達しようとしている（図1）。また、学校保

健統計によれば、喘息などのアレルギー疾患の割合も上昇の一途をたどっている（図2）。

こうした急激な変化は、環境要因でなければ説明がつかない。しかし、どのような環境要因がこれらの疾患と関連しているのか、さまざまな報告はあるもののいまだ解明できないでいる。こうした懸念は世界の各国でも共有されており、後述するように世界中で出生コホート研究が立ちあげられ、調査することになっている。日本もその波に乗り、エコチル調査が動き出すこととなった。

子どもの健康と環境を考える際、子どもを小さな大人と思っていけない²⁾。なぜなら、化学物質の曝露や生活環境などの影響は、胎児期から乳幼児期において大きな影響をもたらす。

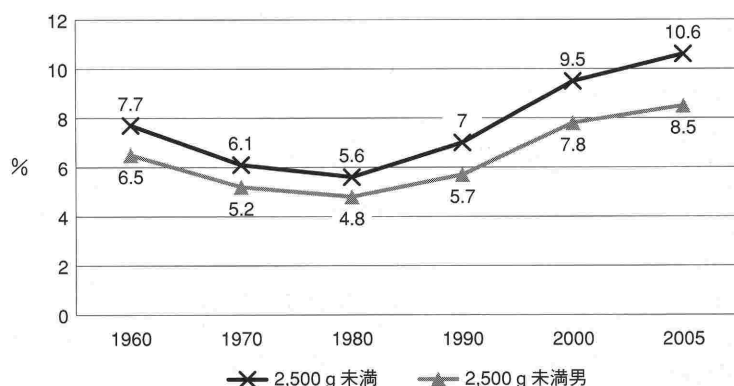


図1 上昇する低出生体重児の割合（人口動態調査より作成、瀧本秀美先生ご提供）

Overview on Japan Environment and Children's Study

Takeo FUJIWARA

(独) 国立成育医療研究センター研究所 成育社会医学研究部

別刷請求先：藤原武男 (独) 国立成育医療研究センター研究所 成育社会医学研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3417-2694

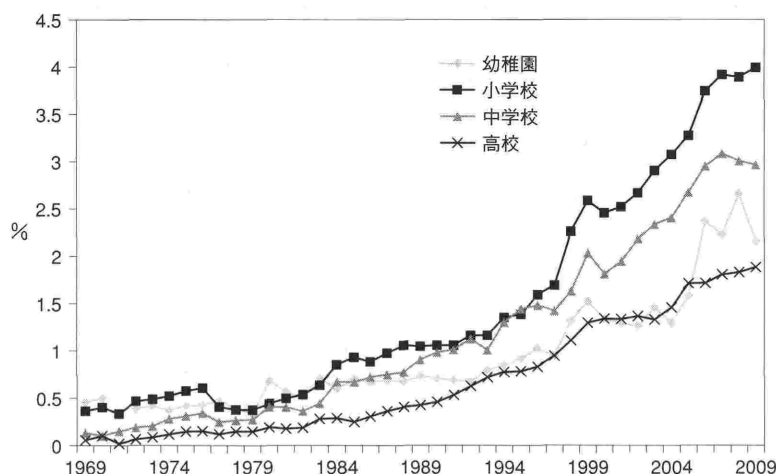


図2 増加する子どもの喘息の割合（学校保健統計より作成）

その理由として、胎児期・乳幼児期は成人に比して環境曝露量が大いこと、代謝が未発達であること、脳など器官が発達過程にあるため環境の影を受けやすいこと、そして胎児期・乳幼児期の曝露故に蓄積された曝露の影響を長く受ける結果になること、が考えられている³⁾。さらに、パーカー仮説によれば、胎児期の環境から出生後の環境を予測し、例えば胎児期に低栄養状態であった場合に少ないエネルギーでも生き延びることができるような遺伝子（儉約遺伝子）を発現するようにプログラミングされ、エネルギーを蓄積しやすくなり、結果として心

疾患や糖尿病を引き起こすことが知られている⁴⁾。つまり、これまでの環境の健康影響として、大人への影響をそのまま子どもにも同様に適応して考えるのではなく、子どもへの健康影響を直接観察する必要があるわけである。

本稿では、動き出したエコチル調査の概要について報告する。

II. 世界における出生コホート

エコチル調査について述べる前に、世界の出生コホートを概観してみたい（図3）。

まず、アメリカでは、妊娠が見込まれる女性

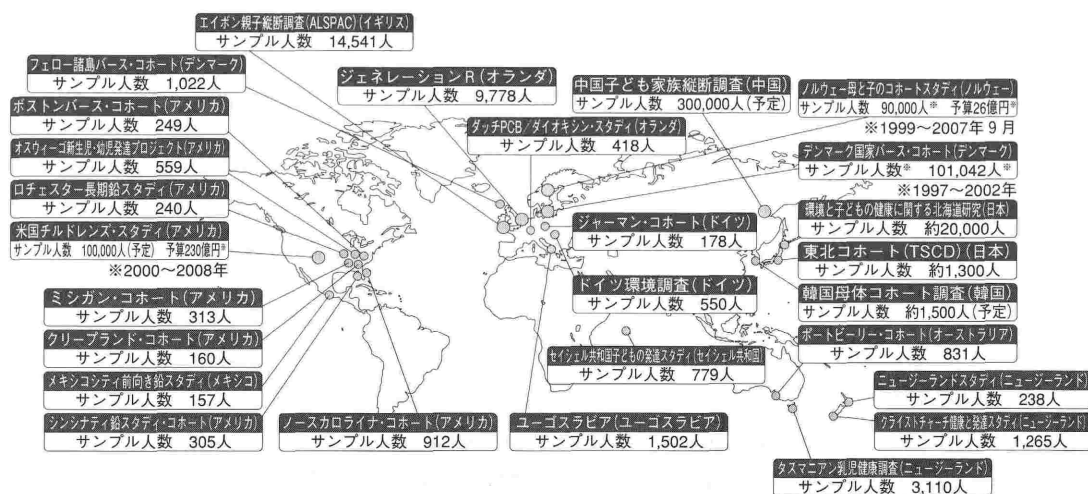


図3 世界における出生コホート研究

10万人を2008年から2012年にかけて募集し、21歳まで追跡する米国チルドレン・スタディ(National Children's Study : NCS)を開始した⁵⁾。NCSでは環境化学物質のみならず、生物学的環境(微生物等)、物理的環境(部屋の広さ等)、社会的環境(社会的つながり等)、行動の影響(親子のかかわり等)、遺伝子、文化および家族の影響、そして地理的位置の影響まで、幅広い要因と小児の疾患との関連をみる。小児の疾患としては、肥満、喘息、自閉症、先天奇形、早産、神経発達、統合失調症、そして外傷(精神的なトラウマを含む)が考えられている。ノルウェーでは、ノルウェー母と子のコホート・スタディ(The Norwegian Mother and Child Cohort Study : MoBa)として1999年から2008年にかけてノルウェーで出産したすべての小児10万人を対象に追跡調査する出生コホートを実施している⁶⁾。さらにデンマークでは、デンマーク国家出生コホート(Danish National Birth Cohort : DNBC)として実施、1997年から2002年までに参加者を募集し、101,042名のコホート追跡調査を行っている⁷⁾。特定の曝露を予め規定することをせずに、母体血や臍帯血などを保存しておき、後から解析するという手法をとっている点が特徴的である。

国家プロジェクト以外でもさまざまな研究が実施されてきている。イギリスでは、エイボン(西部のブリストル州に位置)において親子縦断調査(The Avon Longitudinal Study of Parents and Children : ALSPAC)を実施し1990年から1992年までに14,541名の妊婦とその児14,062名の出生児を長期にわたり追跡調査している⁸⁾。オランダでは、2002年から2006年までにロッテルダムにおいて人口ベースで募集された9,778人の出生コホートであるジェネレーションR(Generation R)を実施している⁹⁾。これらの調査からは、子どもの成長や疾病に関する遺伝子・環境要因の交互作用に関して数多くの成果が報告されている^{10,11)}。オーストラリアでは、タスマニアン島で10,627名の出生直後の乳児を集めたコホートを立ち上げ(Tasmanian Infant Health Survey : TIHS)、これまでに乳児をうつ伏せに寝かせることが乳幼児突然死症候群のリスクとなることを明ら

かにしてきた¹²⁾。また、中国では、中国先天奇形サーベイランスシステム(Birth Defect Surveillance System for the Collaborative Project China : BDSS-China)が1993~1995年に実施され、247,831名を妊娠期から出生まで追跡調査することに成功した。そして、妊娠初期において1日400 μ g葉酸を摂取することにより二分脊椎を予防できることを明らかにした¹³⁾。さらに今後、中国子どもと家族コホート調査(China Children and Families Cohort Study : CCFC)として、30万人の出生児を追跡調査するだけでなく、その両親および祖父母(母方・父方とも)を含めて追跡するという大規模なコホート研究を計画している。

わが国においても、北海道¹⁴⁾および東北¹⁵⁾において子どもの健康と環境化学物質との関連についてのコホート研究が実施されている。こうした世界的な潮流とわが国における経験を踏まえて、国家プロジェクトとして10万人規模での子どもの健康と環境に関するコホート調査(愛称:エコチル調査)が実施されることになったわけである。

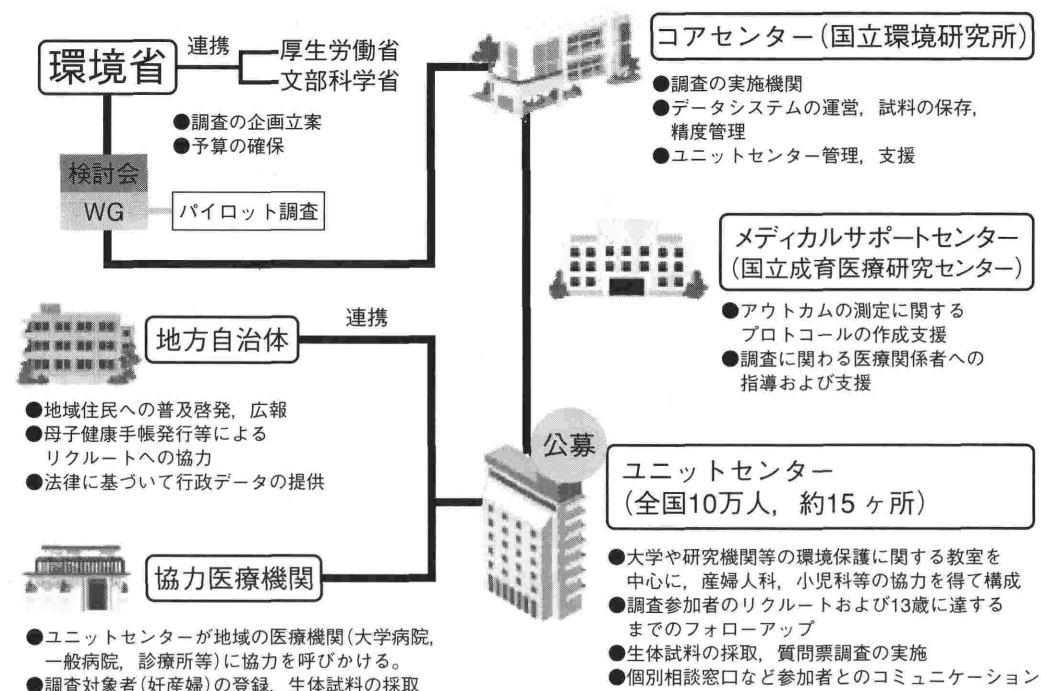
Ⅲ. エコチル調査の実施体制と研究方法

エコチル調査の実施体制は、独立行政法人国立環境研究所がコアセンターとして研究全体を取りまとめ、独立行政法人国立成育医療研究センターがメディカルサポートセンターとしてコアセンター業務を支援する体制により、全国15ヶ所のユニットセンターにおいて実施する(図)。

コアセンターは、ユニットセンターが収集するデータの集積とデータシステムの運営を行うとともに、生体試料および環境試料の保存・管理、適切な精度管理下での分析を行う。また、試料の集積・保存・分析精度管理を含め、調査実施に関する各種マニュアル案の作成を行うとともに、ユニットセンターの管理・支援、リスク管理、広報・コミュニケーション活動など調査全体の中央事務局として必要な役割を担う。

一方、メディカルサポートセンターは、臨床医学の専門的立場からコアセンターを支援し、詳細調査を中心としたアウトカム、つまり疾患の罹患や発達の程度についての測定方法の選択

実施体制



エコチル調査 HP より抜粋 <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/gaiyo/index.html>

図

と統一した方法の策定, 各種マニュアルの作成, アウトカム測定に関するユニットセンターへの指導, アウトカム測定者のトレーニングなどに関して指導的役割を担う。

ユニットセンターは, 自らが設定した調査地区において, 地方自治体と連携しつつ, 地区内の協力医療機関と緊密な協力関係を築き, 調査対象者(妊婦)のリクルートを行う。そのカバー率の目標は50%である。また, その子どもが13歳に達するまでフォローアップを行う。追跡率の目標は80%である。調査内容の説明, 同意受領, データシステムへの登録, 診察記録票の記入と回収, 質問票調査の実施, 血液, 尿など生体試料の採取, 環境測定など, 調査対象者と直接的に関わる研究業務を担う。ユニットセンターは公募によって15地域において決定された。北は北海道から南は九州・沖縄までカバーしている。

IV. 全体調査と詳細調査, 追加調査

全体調査は, すべてのユニットセンターにおいて, 調査対象者全員を対象として実施する調査であり, 調査内容は全国統一で実施する。ユニットセンターは, 出生数・地域代表性・化学物質曝露レベルなどを考慮して, 調査地区として一つまたは複数の行政単位を選定する。

一方, 詳細調査は, 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5,000人が参加するように無作為に抽出する。より具体的に詳細調査の必要性を述べると, 例えば, アウトカムは疾患の罹患など2値(イエスカノーカ)で把握



図4 エコチル調査におけるユニットセンターの全国地図
(エコチル調査 HP より抜粋 <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/chiiki/index.html>)

するものもあれば、発達の程度、例えばIQ など連続量で把握するものもある。IQ の測定をすべての参加者に実施することは難しい。そこで詳細調査として10万人から5,000人をランダムに抽出し測定しようというわけである。アウトカムが連続量の場合、一般的には統計的解析における検出力は高まるため、5,000人でも十分意味のある研究が実施できると考えられる。また、発達の遅れなどスペクトラムでとらえるべき症状についても、基準を広くとることで有病症状率は高まるので、5,000人程度でも十分検証可能である(図5参照)。

いずれの調査においても、フォローアップは対象者(子ども)が13歳に達するまで行う。調査地区外に転出した場合においてもフォローアップを継続する。

V. エコチル調査における中心仮説

エコチル調査は、環境要因が子どもの健康に

与える影響を明らかにすることを目的とする。特に化学物質の曝露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにし、化学物質等の適切なリスク管理体制の構築につなげることを目的としている。したがって、各分野で、以下の中心仮説をたてている。また、これらの仮説を検証するために、化学物質への曝露以外の環境要因、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等の交絡因子・修飾因子についても、環境測定、質問票調査等によって併せて評価を行う。

(1) 妊娠・生殖分野

- 環境中の化学物質への母親ならびに父親の曝露が性比に影響を及ぼす。
- 環境中の化学物質への曝露により、妊娠異常が生じる。
- 環境中の化学物質への曝露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。

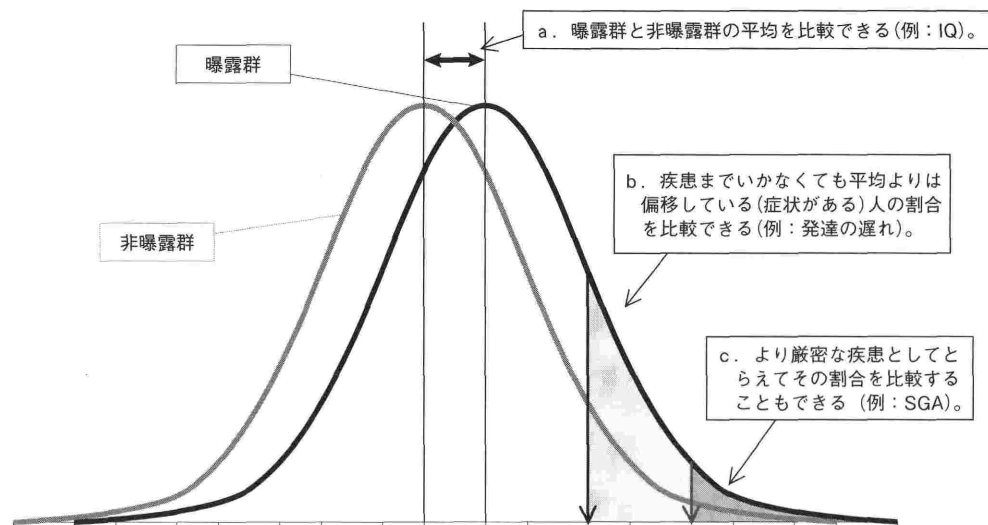


図5 連続量をアウトカムとした場合のさまざまな解析のイメージ

(2) 先天奇形分野

- 環境中の化学物質への曝露が先天奇形の発生に関与する。
- 先天奇形症候群の発症は、遺伝的感受性と環境中の化学物質への曝露との複合作用による。

(3) 精神神経発達分野

- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が直接もしくは遺伝的感受性との複合作用により、その後の発達障害およびその他の精神神経障害の発症に関与する。
- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が直接もしくは遺伝的感受性との複合作用により、その後の精神神経発達および症状に関与する。

(4) 免疫・アレルギー分野

- 胎児期および幼少期における化学物質への曝露が、その後のアレルギー疾患に関与する。

(5) 代謝・内分泌分野

- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病の発生に関与する。
- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の骨量・骨密度に影響を及ぼす。
- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の成長に影響を及ぼす。
- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の成長に影響を及ぼす。

質への曝露が、その後の性成熟・脳の性分化に影響を及ぼす。

- 胎児期および幼少期における環境中の化学物質への曝露が、その後の甲状腺機能に影響を及ぼす。

VI. アウトカム

これらの中心仮説に基づき、以下のアウトカムが想定されている。なお、アウトカムの判定に関する基準、評価方法等の詳細は各種マニュアルに定め、全国で統一した方法を定める予定である。

- 妊娠・生殖：性比の偏り、妊娠異常、流産、死産、早期産、出生時体重低下、出生後の身体（運動機能、腎機能、肺機能）の成長発育状況等
- 先天異常：尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、消化管閉鎖、心室中隔欠損、染色体異常
- 精神神経発達障害：発達の遅れや偏り（精神遅滞およびその他の認知の傷害）、自閉症スペクトラム障害、LD（学習障害）、ADHD（注意欠陥・多動性障害）、性同一性障害等の精神障害およびその他の症状と行動特性等
- 免疫系の異常：アレルギー、アトピー、喘息等
- 代謝・内分泌系の異常：耐糖能異常、肥満、生殖器への影響、性器形成障害、脳の性分化等さらに、小児腫瘍の発生についても、情報を

収集し、国際小児がんコンソーシアム¹⁶⁾と連携をとって国際的なプール解析にも貢献する予定である。

VII. 測定する環境化学物質と交絡因子

(1) 化学物質等

評価対象とする化学物質等は、以下の候補の中から、中心仮説を検証するうえでの必要性・重要性を勘案して選定する。そのうえで、分析方法や必要な試料の種類や量、試料の保存性等に応じて、段階的に分析を実施する。

① 無機物質、および無機化合物

鉛 (Pb), カドミウム (Cd), 総水銀 (T-Hg), ヒ素 (As), その他の重金属類, 化学形態別ヒ素化合物 (arsenobetaine, methylarsenic acid, dimethylarsenic acid, trimethylarsine oxide 等), ヨウ素, 過塩素酸 (perchloric acid), 硝酸等

② 塩素系 POPs

PCBs, 水酸化 PCB (OH-PCB), ダイオキシン類 (PCDDs, PCDFs, Co-PCBs), ヘキサクロロベンゼン (HCB), ペンタクロロベンゼン (PeCB)

③ 農薬類 (POPs 系農薬を含む)

クロルデン, DDT およびその分解物, デイルドリン類等ドリン系農薬, ヘプタクロル類, ヘキサクロロシクロヘキサン (HCH), マレイックス, クロルデコン, トキサフェン, 有機リン農薬代謝物: Dimethylphosphate (DMP), Diethylphosphate (DEP), Dimethylthiophosphate (DMTP), Diethylthiophosphate (DETP) 等, メチルニトロフェノール, フェニトロチオン代謝物, アセフェート, メタミドフォス, ビレスノイド農薬の代謝物 (PBA), (DCCA) 等, カーバメイト系農薬代謝物, エチレンチオウレア (ETU) 等, イミダクロプリド代謝物等, クロロフェノール (PCP) 類, アトラジン, ダイムロン, グルフォサート, ネオニコチド系農薬, フルトラニル, イプロジオン, フルスルファミド

④ 臭素系 POPs

ポリブロモジフェニルエーテル (PBDE), ポリブロモビフェニール (HBB, PeBB 等), ヘキサブロモシクロデカン (HBCD)

⑤ 有機フッ素化合物

PFOA, PFOS, PFNA, 等

⑥ 香料

ニトロムスク, ポリサイクリックムスク等

⑦ フタル酸エステル類

モノエチルヘキシルフタレート, モノブチルフタレート, モノエチルフタレート等

⑧ フェノール類

ビスフェノール A, ノニルフェノール等, パラベン類等

⑨ その他

トリクロサン, ベンゾフェノン, デイート (Deet), 多環芳香族炭化水素類および分解代謝物 (1-OH-Pyrene, 3-OH-Phenanthrene 等), コチニン, ジクロロベンゼン, 植物エストロゲン, カフェイン, ピリジン, アクリルアミド, リン酸トリブチル, リン酸トリブトキンエチル, 酸化ストレスマーカー (8-ヒドロキシグアノシン等)

(2) 遺伝要因

仮説で示した環境要因のアウトカムに対する影響を解明するためには、遺伝的感受性がどのように関与するかを明らかにする必要がある。そのため、遺伝子解析に供する目的で参加者(母親, 子ども, 父親)の血液を保存する。米国では、「1,000 ドルゲノムプロジェクト」と称して、より速く、より安く、より高精度にヒト遺伝子配列を解析できるシーケンサー開発に力を入れている。つまり、30億塩基対のヒト1人分の全ゲノムを、1,000ドルという低コストで迅速に読むシステム開発を、2014年を目処に達成したいとしている。将来的に保存しておいた(膨大な環境因子や疾患情報の附帯する)血液由来遺伝子試料を、別な研究費予算を獲得することにより、新型シーケンサーにて解析する予定である。

(3) その他の要因 (交絡因子を含む)

対象者の居住地などの基本属性, 食事 (食物摂取頻度など), 職業, 妊娠歴, 合併症, 既往歴, 家族の既往歴, 生活習慣 (運動, 睡眠など), ストレス度, 性格, 社会経済状態, 社会環境, 居住環境, 養育環境等については、それぞれ適切な時期に質問票調査等により把握する。また、

居住環境中のハウスダスト測定などの環境測定を行う予定である。

VIII. おわりに

これまで日本になかった大規模な出生コホートであるエコチル調査がいきなり動き出した。この研究により、どのような環境に曝露されたときに、どのような遺伝子をもっていると、どのような疾患を発症するのか、あるいはしにくいのか、といったメカニズムに迫ることが期待される。さらにその成果を政策等に活かすことで、子どもの健康を守ることができる。そのためにも、多くの国民の理解を得ながら、産科医、小児科医、そして疫学研究者とが力を合わせてこのプロジェクトを成功させていかなければならない。

文 献

- 1) Landrigan PJ, et al. Children's health and the environment : public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 (2) : 257-265.
- 2) National Academy of Sciences, Pesticides in the Diets of Infants and Children. 1993, Washington, DC : National Academy Press.
- 3) 藤原武男. 総論 2. 環境に対する胎児の脆弱性, in 子どもをとりまく環境と食生活, 加藤則子, 瀧本秀美, 藤原武男, 須藤紀子, 編. 東京 : 日本小児医事出版社, 2010.
- 4) 藤原武男. ライフコースアプローチによる胎児期・幼少期からの成人疾病の予防. *保健医療科学* 2007 ; 56 (2) : 90-98.
- 5) Branum AM, et al. The National Children's Study of environmental effects on child health and development. *Environ Health Perspect* 2003 ; 111 (4) : 642-646.
- 6) Magnus P, et al. Cohort profile : the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2006 ; 35 (5) : 1146-1150.
- 7) Olsen J, et al. The Danish National Birth Cohort-its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001 ; 29 (4) : 300-307.
- 8) Golding J, M Pembrey, R Jones. ALSPAC-the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 ; 15 (1) : 74-87.
- 9) Jaddoe VW, et al. The Generation R Study : Design and cohort profile. *Eur J Epidemiol* 2006 ; 21 (6) : 475-484.
- 10) Sayed-Tabatabaei FA, et al. A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme : a combined functional and population based approach. *J Med Genet* 2004 ; 41 (2) : 99-103.
- 11) Araya R, et al. Effects of stressful life events, maternal depression and 5-HTTLPR genotype on emotional symptoms in pre-adolescent children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009 ; 150B (5) : 670-682.
- 12) Dwyer T, et al. Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1991 ; 337 (8752) : 1244-1247.
- 13) Berry RJ, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999 ; 341 (20) : 1485-1490.
- 14) 湯浅資之, 岸 玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題—「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に—. *日本衛生学雑誌* 2009 ; 64 : 774-781.
- 15) Nakai K, et al. The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004 ; 202 (3) : 227-237.
- 16) Brown RC, et al. Cohort profile : the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Epidemiol*, 2007 ; 36 (4) : 724-730.