

特集：公衆衛生分野での観察研究による新たなアプローチ
—データベース研究によるエビデンスの創出に向けて—

<総説>

エコチル調査におけるデータベース研究

山本緑

千葉大学予防医学センター

Database research in the Japan Environment and Children's Study

YAMAMOTO Midori

Department of Sustainable Health Science, Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University

抄録

環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的として、2011年から実施している大規模な出生コホート調査である。その背景には、近年、子どもたちの中で増加している健康問題と、身の回りで使用される化学物質の増加をはじめとした環境影響についての懸念がある。特に胎児期から小児期は環境影響に対して脆弱であるため、子どもの健康を守るための環境政策の実施が緊急の課題とされ、世界各国で子どもに注目したコホート調査が立ちあげられている。エコチル調査は、国立環境研究所内に置かれたコアセンターの総括的管理・運営のもと、全国15地域の大学等に設置されたユニットセンターにおいて調査を遂行している。2011年から2014年までに約10万人の妊婦、約5万人の子どもの父親、約10万人の出生児が登録され、現在、子どもが40歳程度になるまで調査を継続する方針となっている。定期的な質問票調査、診察記録収集、医学的検査、発達検査、環境調査に加えて、生体試料として血液・尿・毛髪・母乳・脱落乳菌等を収集し、多様なデータを蓄積している。本稿では、エコチル調査の計画、データの収集と管理について概説するとともに、研究とその成果の一部を紹介する。

キーワード：出生コホート、エコチル調査、子ども、健康、環境

Abstract

The Japan Environment and Children's Study (JECS) is a large-scale birth cohort study conducted since 2011. This study aimed to determine how environmental factors, particularly exposure to chemicals during fetal and childhood periods, affect children's health and development. In recent years, increasing health problems among children have resulted in growing concern about the impact of the environment, especially regarding the increasing amounts of chemical substances in children's surroundings. As children are particularly vulnerable to environmental impacts during their fetal and childhood periods, the implementation of environmental policies to protect their health is considered an urgent issue. Several cohort studies focusing on children have been conducted worldwide. Approximately 100,000 pregnant women, 50,000 fathers of children, and 100,000 newborns were registered in the JECS between 2011 and 2014. Currently, the

連絡先：山本緑

〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町1-33 千葉大学工学系総合研究棟 I 7階

7F Engineering Reseach Bldg. 1, 1-33 Yayoicho Inage-ku Chiba 263-8522 Japan

Fax: 043-287-8011

E-mail: midoriy@faculty.chiba-u.jp

[令和5年8月31日受理]

JECS plans to continue collecting data until the children become 40 years of age. In addition to data from questionnaires, medical records, medical examinations, assessments of neuropsychiatric development, and environmental measurements, various biological samples including blood, urine, hair, breast milk, and baby teeth were collected. This paper outlines the plan for JECS, with a particular focus on data collection and management and presents some of the research and its findings.

keywords: Birth cohort, JECS, child, health, environment

(accepted for publication, August 31, 2023)

I. はじめに

環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」は、2011年から実施している大規模な出生コホート調査である。エコチル調査は、胎児期及び小児期の環境要因、特に化学物質への曝露が子どもたちの健康や発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的としている。その背景には、子どもの環境保健に関する国際的な懸念がある。近年、子どもたちの中では、ぜん息、鼻炎や食物アレルギー等のアレルギー疾患、自閉症や注意欠陥多動性障害等の精神神経発達遅延、肥満や耐糖能異常の増加等の健康問題が見られ、その要因の一つとして、身の回りで使用される化学物質の増加をはじめとした環境の影響が関係している可能性が指摘されている。特に、乳幼児や小児は、神経系が急速に発達する段階にあり、代謝・排泄機能が未熟であることに加えて、大人よりも食事・水・空気の体重当たり摂取量が多く、化学物質の影響を受けやすいという特徴がある。G8環境大臣会合において、科学的知見に基づいて環境汚染から子どもの健康を守る必要性が示され[1]、世界各国で子どもに注目したコホート調査が立ちあげられている。

エコチル調査の特徴として、1) 10万人の妊婦が登録した大規模調査であること、2) 胎児期から子どもを長期間追跡すること、3) 妊娠期から生後にわたり、幅広く生体試料を採取し、曝露評価を行うこと、4) 化学物質以外の環境要因についても幅広く情報を収集することが挙げられる。子どもの出生数は約100,300人、参加を継続している子どもが約93%（2023年7月現在）という継続率の高さも含め、世界的に注目されている調査である。エコチル調査では、長期にわたり質問票、診察記録、検査、試料採取を実施し、多様なデータを蓄積している。本稿では、エコチル調査の計画、データの収集と管理について概説するとともに、研究とその成果の一部を紹介する。

II. エコチル調査の概要

1. 調査の目的

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している。特に、「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露をはじめとする環

境因子が、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌系等に影響を与えているのではないか」という仮説（中心仮説）を解明し、適切なリスク管理体制の構築につなげ、子どもが健やかに育つ環境の実現を目指している。化学物質の曝露以外にも、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因など、さまざまな要因について調査を行っている。

2. 調査期間

エコチル調査の当初の基本計画[2]では、調査対象を妊娠中から12歳までとし、その後の調査継続については、研究成果・社会の要請・継続率などを勘案して判断することとしていた。2022年に開催された「健康と環境に関する疫学調査検討会」において、13歳以降も調査を展開する必要性が示され[3]、40歳程度までの調査実施に向けた基本計画[4]を策定する方針が定められた。これにより、2023年から13歳以降の調査継続についての同意取得手続きを開始した。

3. 調査体制

次の機関が共同して調査を遂行するとともに、収集データを用いた研究を実施している（図1）。

- ・コアセンター（国立環境研究所）

調査の総括的な管理・運営を行う。データの集積、データシステムの運営、生体試料の保存・管理と分析、各種マニュアルの作成、調査全体の中央事務局としての役割を担う。

- ・メディカルサポートセンター（国立成育医療研究センター）

臨床医学の専門的立場からコアセンターを支援する。健康関連アウトカムの測定方法の策定とマニュアル作成、測定法の指導等の役割を担う。

- ・ユニットセンター（全国15地域の大学等に設置）

調査対象者の募集、同意取得、データの収集等、調査対象者と直接的に関わる業務とデータシステムへの登録業務を担う。

4. 研究方法

- ・調査参加者の登録

各ユニットセンターが設定した調査地区に居住する妊婦を対象とし、産婦人科医療機関と自治体の母子手帳交付担当部署の協力を得て参加登録を行った。2011年1月

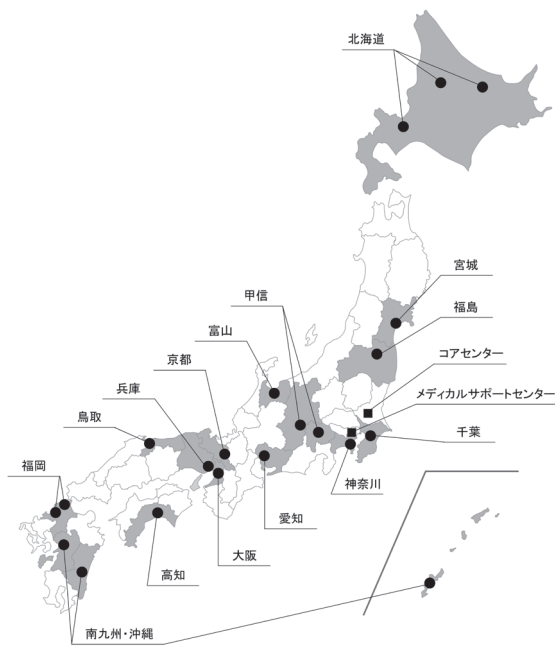


図1 エコチル調査の調査対象地域とコアセンター，メディカルサポートセンター，ユニットセンター

から2014年3月までの3年間，参加者の募集と説明・同意手続きを行い，約10万人の妊婦(母親)，約5万人のパートナー(父親)および約10万人の児が登録された[5, 6].

- ・調査の枠組み

すべての参加者を対象とする全体調査のほか，一部の参加者を対象とする詳細調査と追加調査がある。詳細調査は，各ユニットセンターで2年目以降に登録された参加者から無作為に選ばれた約5千人を対象とし，対面式で詳しい調査(環境調査，医学的検査，精神神経発達検査)を継続的に実施している[7]。追加調査は，各センターが独自の計画，予算に基づいて行うもので，環境省の承認を受けて実施する。

- ・質問票調査(表1)

妊娠中から産後1か月まで母親と父親を対象とした自記式質問票調査を行い，生後6か月からは子どもの保護

者の回答による調査を郵送で行っている。10歳からは子ども本人の回答による調査も実施している。13歳以降は，子どもと保護者に対してインターネットを介したWEB質問票調査を年数回実施する。質問票調査では，成長記録，健康，心理・発達等のスクリーニング検査，食生活，日常生活，育児状況，生活・家庭環境等，幅広い情報収集を行っている。

- ・診察記録の収集，疾患情報登録(表1)

妊娠中から産後1か月までの情報については，医療機関の医師・看護師やスタッフ，あるいは研修を受けたりサーチコーディネーターが診察記録の転記を行った。また，疾患情報登録として，子どもが診断を受けた一部の疾患について，かかりつけ医療機関から治療経過等の情報を収集している。

- ・検査および試料の収集

妊娠中から産後1か月までの期間に，産婦人科医療機関の協力のもとで，母親・父親の血液，臍帯血，新生児の血液(濾紙血)，母親の尿，母親と児の毛髪，母乳を採取した(表2)。小学4年時には脱落乳菌の収集を郵送法で行っている。小学2年時と小学6年時に実施する学童期検査では，各ユニットセンターが設置した会場において，身体測定，精神神経発達検査，血液(小学6年のみ)と尿の採取を行っている(表2，表3)。

詳細調査では，環境調査としてユニットセンターの担当者が調査参加者の家庭を訪問し，室内外の空気中ガス状物質・浮遊微粒子量の測定，ハウスダストの収集等を行った。医学的検査では，各ユニットセンターが医療機関の協力を得るか，会場を設置して，医学的検査での計測・診察および血液・尿の採取と精神神経発達検査を実施している(表2，表3)。

- ・試料の保管・分析

収集した試料は，回収・検査業者が運搬し，コアセンターあるいは外部施設において保管および分析(生化学検査，免疫学的検査，ホルモン関連物質測定，化学物質測定，遺伝子解析等)を実施している。化学物質曝露評価については既報を参照されたい[8]。乳菌の分析では近年開発された新しい手法により，胎児期から生後1年くらいまでの元素等の曝露状況を経時的に分析する。

表1 エコチル調査で収集する資料

資料	対象・記入者	時期
質問票	母親	登録時，妊娠中・後期，産後1か月
質問票	父親	登録時
質問票	子ども(保護者記入)	6か月～6歳：6か月毎 7歳～12歳：1年毎 小学1年～6年(学年質問票)：1年毎
質問票	子ども(本人記入)	10歳～12歳：1年毎
診察記録	医師・医療機関スタッフ・リサーチコーディネーター	登録時，出産時，産後1か月
疾患情報登録	医師・医療機関スタッフ	随時

13歳以降は子どもと保護者それぞれが回答するWEB質問票を年数回実施予定

表2 エコチル調査で収集している生体試料

試料	対象	時期
血液・尿	母親	妊娠前期、妊娠中・後期
血液	母親	出産時
血液	父親	産後1か月までに1回
臍帯血	子ども	出生時
ろ紙血	子ども	出生後入院時
毛髪	母親	出産入院時
毛髪	子ども	出生後1か月
母乳	母親	出産後1か月
尿	子ども	小学2年学期検査時
脱落乳歯	子ども	小学4年
血液・尿	子ども（詳細調査）	医学的検査時（2, 4, 6, 8, 10, 12歳）
血液・尿	子ども	小学6年学期検査時

表3 詳細調査・学期検査（生体試料以外）

検査	時期	内容
詳細調査		
環境調査	1.5歳, 3歳	空气中ガス状物質・浮遊微粒子測定, ハウスダスト, 室温
医学的検査	2, 4, 6, 8, 10, 12歳	身体計測, バイタルサイン, 身体所見
精神神経発達検査	2, 4, 8, 10, 12歳	新版K式, コンピュータ利用, WISC
学期検査	小学2年, 6年	身体計測, 精神神経発達検査

詳細調査（精神神経発達検査）の内容は、実施時期によって異なる

III. エコチル調査におけるデータの収集と管理

1. データ管理システム

全てのデータは、コアセンターが管理するデータセンターに置かれるデータベースサーバに保管され、一元管理されている。データベースサーバには個人情報に関するデータベース、収集された情報等の匿名化されたデータベース、並びに両者を関連づける連結テーブル（対応表）が独立して保存されている。コアセンター、メディカルサポートセンター、および各ユニットセンターには、IPsec-VPN回線（暗号化によりセキュリティを確保してインターネットで通信する仕組み）でデータセンターと接続した端末を配置して、データの登録、更新等の業務を行っている。

2. 収集データの入力

収集データには、①ユニットセンターが収集する帳票データ（質問票、診察記録、疾患情報登録、検査記録）、②試料の生化学検査、化学分析データがある。①の帳票データについては、ユニットセンターの担当者がOCR装置で読み取りまたは手入力を行い、入力内容を確認した上でデータ管理システムに登録するとともに、質問票等の画像イメージをPDFファイルとして保存している。②の生化学検査、化学分析データについては、コアセンターの担当者が各測定結果の電子ファイルからデータ管理システムに登録している。

3. 帳票データのクリーニング

データの質を担保するため、①ユニットセンターでの逐次クリーニング、②コアセンターによる一斉クリーニング、③固定データ作成のためのデータクリーニングが行われている。一部の項目については、記入した参加者への再確認を行っている。コアセンターは、データの論理・範囲チェックを行い、エラーや未確定データについてユニットセンターに再確認・修正の依頼を行っている。また、各ユニットセンターが収集したデータの欠測、理論値外の値について、定期的にモニタリングを行い、系統誤差が疑われる場合は、ユニットセンターにおける作業手順の確認と対応を行うこととしている。

4. 試料の測定と保管

各種の生体試料（血液、尿、毛髪、母乳、脱落乳歯）および環境測定試料の測定についてはコアセンターが測定法や精度についての計画を策定し、受託分析機関に分析を依頼しており、測定方法と精度管理計画の遵守を確認するためのモニタリングを行っている。すべてのモニタリングが終了した測定結果について、データ固定が行われる。生体試料の一部は、当初の計画策定時に想定されなかった分析等の必要に備えて、コアセンター内の長期保存施設で保管している。

5. 固定データの作成と管理

コアセンターは、データクリーニングが終了した情報を用いて、二重匿名化した固定データを作成し、データベースサーバに保管している。固定データには、スコア

化して使用する尺度について新たに作成された計算値のデータも含まれる。固定データの利用にあたっては、コアセンター、メディカルサポートセンター、各ユニットセンターの研究者がデータ利用申請を行い、許可された者のみ固定データが配付される。各センターにおける固定データ利用者と固定データの配付状況および所有状況は、センター内の情報管理責任者が管理し、コアセンターに報告している。

6. 個人情報に関するリスク管理

各センターにおいて、データセンターにアクセスする端末の設置場所や個人情報を扱う場所について、厳重な入退室管理を行っている。また、コアセンターは、各ユニットセンターにおける個人情報管理状況について、定期的にヒアリングを行い、対応している。

IV. 調査運営のための体制と取り組み

1. 運営体制

エコチル調査の運営体制を図2に示す。調査の進捗と実施内容については、環境省が設置する企画評価委員会での評価とコアセンター内の運営委員会への指導・助言が行われている。コアセンターでは5つの専門委員会と倫理問題検討委員会を設置し、ユニットセンターのメンバーも交えて、調査運営に関する諸課題について検討を行っている。

2. 調査計画の策定

化学物質曝露評価はコアセンター曝露評価専門委員会において検討、健康アウトカムやその他の調査内容は、メディカルサポートセンターの専門プロジェクト会議で起案し、医学的検査ワーキンググループと質問票作成ワーキンググループにおいて検討した上で計画を策定している。さらに、本体調査よりも先行して小規模なパイロット調査を行い、調査の実施可能性や調査手法を確認、適宜修正を施し、本格的な調査における手法の確立につ

なげている。

3. 調査の運営

出生コホート調査においては、長期にわたり定期的に調査を実施し、子どもの成長段階に応じて新たな調査や検査が加わる。コアセンターは、質問票と診察記録の回収・登録、生体試料収集、検査に関するマニュアルを作成し、ユニットセンターが調査実施の役割を担っている。また、コアセンターは定期的に協議会、研修会、実務担当者会議を開催し、調査内容や進捗状況、インシデント事例と対策等についてユニットセンターと協議および情報共有を行っている。メディカルサポートセンターは、医学的検査のマニュアル案を作成するとともに、正確かつ安全で子どもの負担の少ない検査を実施するための研修や支援を行っている。調査協力の維持や円滑かつ安全な検査実施は、各ユニットセンターの工夫や努力によるところが大きい。調査実施に関わる具体的な課題や工夫について、ユニットセンター間でも情報交換会や視察を行い、各ユニットセンターでの運営に生かしている。

4. データ利用と研究体制

エコチル調査のデータの利用と成果発表については、エコチル調査の論文として記載内容の一貫性と一定の質を担保するためのルールが定められ、データを利用する研究者は、定期的に研修を受けることが義務付けられている。コアセンター、メディカルサポートセンター、全国のユニットセンターに所属する多数の研究者がデータを利用して、成果発表に向けた研究を行っている。中心仮説など重要な研究課題の成果発表の促進や、論文の課題重複を避けるための確認と調整が行われている。

化学物質曝露の健康影響（中心仮説）を扱う研究に関しては、中心仮説解析計画検討ワークショップにおいて、研究者が一同に会し、研究計画や成果発表に向けた課題についての議論が行われている。特に重要な課題については、共著者にコアセンターの研究者が入り、研究デザインや解析計画、解釈等に関与している。中心仮説だけ

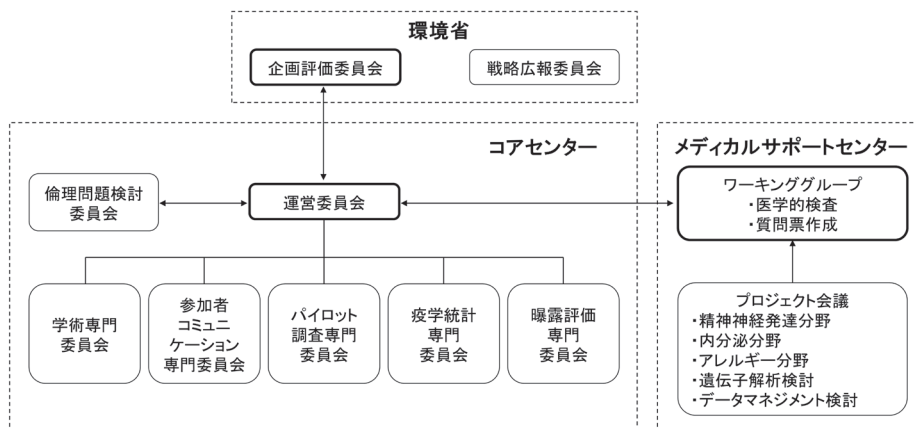


図2 エコチル調査の運営体制

ではなく、いずれの研究課題においても、各センターの研究者により執筆された論文原稿について、論文投稿前に所定の審査を受け、承認を得た後に投稿する流れとなっている。

V. 調査参加者の協力維持に向けた課題と取り組み

長期間追跡調査を行うコホート研究では、調査参加者からの協力を継続して得ることが極めて重要である。研究倫理においては、参加者が受ける利益と不利益が考慮されるが、出生コホート研究では、データから成果を得て環境保健に生かすまでに長い期間を要するため、研究成果を調査参加者に直接的に還元して参加者の利益とすることは限界がある。質問票調査や検査への協力に対しては、調査負担に応じた謝礼等が支払われるが、金銭的な補償だけでは参加者の協力意識を維持することは難しい。このような課題を克服するため、調査全体や各ユニットセンターにおいてさまざまな取り組みが行われている。

1. 検査結果の返却

血液を用いた生化学検査や、詳細調査におけるアレルギー検査、ビタミンDや甲状腺機能検査などの個別の結果について、結果の説明とともに参加者に送っている。子どもの血液検査や精神神経発達検査の結果が受診を促すレベルであった場合には、保護者に連絡を取り、受診状況の確認や勧奨を行っている。数年に1度行われる子どもの食事調査については、個別の栄養摂取状況などの簡単な結果を各家庭に送付している。

2. 検査の負担軽減

2歳時から始まる医学的検査や小学6年の学童期検査では採血を含む検査が行われる。診療行為ではなく調査のためにボランティアとして協力を得て行う検査であるため、子どもに対しては、子どもケア担当者による丁寧な説明やディストラクション（子どもの注意を採血からそらす工夫）が行われている。

3. 参加者コミュニケーション

環境省、コアセンター参加者コミュニケーション専門委員会や各ユニットセンターでは、調査参加者に調査内容や調査の意義への理解を深めてもらうこと、社会貢献としての意識を高めてもらうこと、個人情報保護や負担感など調査に対する不安を軽減してもらうことを狙って、パンフレット等による成果の紹介や、ニュースレターあるいは動画配信等による情報提供を行っている。ユニットセンターでは、対面やWEBでの参加型イベントや動画配信等により、参加者の生活や健康管理に役立ててもらえるような情報提供や双方向コミュニケーションを図るなど、独自に取り組んでいる。現在、エコチル

調査に参加している子どもたちは9～12歳で、子どもたちが自分の意思で調査に協力するか否かを考えられるようになる一方で、思春期を迎えて精神的・身体的に不安定になりやすい時期に差し掛かっている。そのため、マンガや子どもにわかりやすい形での調査の説明、成果の紹介や情報提供のほか、子どもが楽しめるようなグッズや冊子の提供などの取り組みも行われている。各ユニットセンターにおける取り組みについては、PDCA (plan-do-check-act) サイクルによる自己評価と改善、ユニットセンター間での情報共有も行われている。

VI. エコチル調査の成果発表

エコチル調査の全国データを用いた論文は、固定データを利用して執筆される。2023年8月現在、4歳時までのデータが固定されている。エコチル調査のデータを用いた研究は、II-1. で述べた中心仮説を解明する課題と中心仮説以外の課題に分けられる。2023年8月現在、全国データを用いた原著論文は約390編、うち中心仮説課題は40編余りが公表されている。エコチル調査の成果発表については、環境省のホームページ[9]、および国立環境研究所のホームページ[10]に一覧が掲載されている。本稿では、参加者のプロフィールに関する論文および筆者が関わった研究について、一部を紹介する。

1. 参加者のプロフィールに関する論文

参加者の基本情報、疾患、化学物質曝露の分布等を記述したプロフィール論文が約20編公表されている。全国規模の出生コホートのデータを用いた結果は、概ね、日本の妊婦と子どもの現状を表すと考えられ、重要なエビデンスとなる。ただし、人口ベースの調査ではないため、収集方法に由来する偏りが発生している可能性について考慮する必要がある。

・基本情報

母親・父親・出生児について、基本情報の集計データと厚生労働省による人口動態統計との比較が行われ、母親と児の基本情報は人口動態統計の情報とほぼ一致していた[6]。妊婦の産科・分娩合併症の頻度は、日本産科統計から公表された同時期の妊娠合併症の統計とほぼ一致していた[11]。これらの結果から、エコチル調査のデータは概ね日本の出産状況を反映していることが示された。

・妊婦と子どもの健康

母親については、妊娠初期（妊娠13週以下）と妊娠中期（妊娠22～27週）の生化学検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均ヘモグロビン量、赤血球中の平均ヘモグロビン濃度、血小板数、HbA1c値、総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値、遊離コレステロール値、中性脂肪値、血清総タンパク、アルブミン値）を集計し、検査結果は、日本産婦人科学会の

ガイドラインにおける標準範囲と概ね一致していることが示された[12].

先天性形態異常のデータは、出産時と1ヵ月時の診療記録から、環境暴露との関連性に基づく61種類を収集した[13]. 一つのユニットセンターで行った再評価の結果、一定の妥当性が確認されたが、臍帯ヘルニアについては転記ミス（臍ヘルニアとの混同）が想定され、使用すべきでないことが判明した.

質問票を用いたアレルギー疾患の調査では、医師の診断を受けた疾患の有無とInternational Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)に基づく評価を行っており、評価方法により有病率の違いが認められる. 3歳までのアレルギー疾患、免疫疾患の有病率をまとめたプロファイル論文によると、保護者回答による即時型食物アレルギーの有病率は、1歳、2歳、3歳でそれぞれ7.6%、6.7%、4.9%であった. 原因食物は鶏卵、牛乳の順に多く、既報と一致していた. 川崎病は、1歳と3歳で、それぞれ0.3%と0.4%であり、川崎病全国調査の結果と同様の有病率であった[14].

詳細調査参加者約5千人の児を対象とした2歳時の医学的検査で測定した血圧と血清25ヒドロキシビタミンD (25(OH)D) について論文が公表されている. 血圧は、聴診法による3回測定の結果から男女別の基準値が設定された[15]. 血清25(OH)D値は、中央値24.7 ng/mLで、約25%がビタミンD欠乏 (<20 ng/mL) と判定された. 女兒の血清25(OH)D値は男児と比べて低かった. 冬(12~2月)と春(3~5月)の測定と緯度が高い地域ではビタミンD欠乏の発症頻度が高かった[16].

・化学物質曝露

エコチル調査では有害な重金属3種(カドミウム、水銀、鉛)、および人に必須だが高曝露で有害となる金属類2種(マンガン、セレン)について、妊婦の血液中濃度を測定した. 血中鉛濃度は過去25年間で1/5から1/10に減少していた. 蓄積性が知られているカドミウムと鉛は、母親の年齢が高いほど血中濃度が高かった. また、カドミウムは喫煙、水銀は魚の摂取との関連が認められた. 鉛はエコチル調査単独のデータでは、非アルコール飲料のみ弱い関連が見られた[17]. さらに、国際連携により日本、ノルウェー、ドイツ、フランス、中国のデータを比較する解析を行った結果、喫煙、年齢、BMIが鉛濃度の共通の要因であることが示された[18].

妊娠中の喫煙と受動喫煙については、質問票に加えて尿中コチニン(ニコチン代謝物)濃度による評価を行った. 89%の母体尿からコチニンが検出された. 質問票の回答による妊娠中の喫煙率は5%であったが、コチニン濃度のカットオフ値を基準とすると、約8%が喫煙者に分類された. 約80%の妊婦は本人の自覚なしにタバコ煙に曝露されていることが示された[19].

詳細調査参加者の家庭を対象とした環境調査において、室内と屋外の揮発性有機化合物(VOC)と粒子状物質(PM)を測定した. 粒径10 μ m以下の粒子状物質は環境

基準があり、粒径2.5 μ m以下の微小粒子状物質(PM2.5)は、呼吸器疾患や循環器疾患への影響が懸念されている. PM2.5およびPM10-2.5濃度測定結果から、室内PM濃度を減らすためには、屋外PMを部屋に入れない、室内での煙の発生を避ける、空気清浄機を使う、室内VOCの発生要因を減らすことが重要であることが示された[20]. 室内で検出された主要なVOCはトルエン、ホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドであり、これらの濃度を減らすためには、屋外のVOC濃度の低下と窓の開閉の他、室内発生源(石油ヒーターなど)の除去が重要であることが示された[21].

農薬曝露については、詳細調査参加者を対象として、妊婦の尿中有機リン系農薬の代謝産物であるジアルキルリン酸(DAP)濃度を測定した結果が報告された. 尿中DAP濃度は既報と同程度であった. 米国環境保護庁のリスク評価法を用いて評価した結果、許容リスクを超過していた妊婦は0.36%であり、日本人妊婦の有機リン系農薬曝露によるリスクは低いと考えられた[22].

2. 児の健康・発達に関連する要因

千葉ユニットセンターの研究成果を中心に、出生時の体格と児の発達の要因についての研究結果を紹介する.

・出生児の体格

子宮内での胎児発育不全は、生後の発達遅延や成長後の慢性疾患のリスクを高めることが指摘されており、その要因を減らすことは児の健康にとって重要な課題である. エコチル調査では診療記録から出生時体格のデータを取得している.

従来、化学物質の有害性については個別の物質について評価されることが多かった. しかし、実際の環境では多種多様な化学物質が存在し、1つの化学物質では健康への影響がなくても、複数の化学物質の曝露によって影響が生じる可能性がある. 近年の解析手法の進歩により、化学物質の複合影響を予測することが可能となってきた. 高谷らは、エコチル調査で妊婦の血液中の濃度を測定した5種の金属類(カドミウム、水銀、鉛、マンガン、セレン)について、それらの複合的な影響を含めて、新生児の出生時の体格との関連を解析した. 鉛とセレンは、濃度が高いほど、児の出生時体重、身長、頭囲、胸囲が減少し、必須栄養素であるマンガンは、濃度が高いほど、出生時体重、身長、頭囲、胸囲が増加するという関連が認められた. 特に鉛は、体格の小さい児が生まれるリスクとの関連が最も強く、胎児の成長抑制の一因であることが示唆された[23].

コアセンターの西浜らは、エコチル調査から発表された論文により、低出生体重(2,500g未満)との関連が報告された要因について低出生体重に対する相対危険度を推定した. 妊娠中体重増加量(8kg以下)、出産歴(初産)、妊娠中の鉛曝露、妊娠高血圧症候群、妊娠中の喫煙、出産時年齢(40歳以上)、子宮筋腫既往歴で低出生体重の80%を説明できると推定された. 妊娠中の体重増加

量が少ないことは、低出生体重に最も大きく関連していた。妊娠中の鉛曝露と喫煙を防ぐことができれば、低出生体重を約27%低減できる可能性が示された[24]。

・児の発達

生後6か月から半年ごとの質問票で、発達スクリーニング尺度ASQ-3® (Ages and Stages Questionnaires, Third Edition) を用い、①コミュニケーション、②粗大運動(走る、歩く、座るなど)、③微細運動(手先の器用さ、目や口の動きなど)、④問題解決(親からの指示理解など)、⑤個人-社会(スプーンの使用、服の着脱など)の5領域で発達を評価した。ASQ-3日本語版は、エコチル調査パイロット調査の結果を用いて妥当性評価と基準値の設定が行われ[25]、すでに出版されている。2歳未満の乳幼児期においてはデータ件数が少なく、基準値が安定していない可能性があるが、今後は大規模なエコチル調査のデータを用いてより信頼性の高い基準値が設定される予定である[26]。

ASQ-3を用いた発達スコアを用いて、受胎から生後の環境まで、さまざまな要因と発達との関連について研究が行われている。三宅らは、近年、出産年齢の高齢化とともに利用が増えている生殖補助医療(体外受精・顕微授精)と3歳時のASQスコアとの関連を分析した。生殖補助医療に限らず、その他の不妊治療(排卵誘発・人工授精)でも、発達の遅れが疑われる子どもが多かったが、年齢、出産経験などの親の背景と多胎の影響を取り除いて解析を行うと、不妊治療と発達の遅れとの関連は見られなかった。この結果から、生殖補助医療で生まれた子どもに見られる発達の遅れの増加は、生殖補助医療技術そのものに起因するとは言えず、主に、親の年齢など不妊にかかわる要因と多胎妊娠、およびそれによって生じる妊娠合併症や母体内での胎児の発育不全に起因する可能性が示された[27]。

山本らは、妊婦のマンガンの血中濃度に注目した。マンガンは土壌や水に存在し、多くの食品に含まれる必須栄養素だが、大気や粉じんの吸入によっても体内に取り込まれ、大量曝露による神経系への影響が指摘されている。研究の結果、妊婦の血中マンガンの濃度が高いことと、粗大運動領域の発達スコアのわずかな低下との関連が、生後6か月～3歳ではほぼ一貫して認められた[28]。しかし、妊娠中の血中マンガンの濃度が高くなる環境では、生後のマンガンの曝露量も高い可能性がある。妊娠中と生後のどちらが発達に関連しているのかを明らかにするには、子どもの生体試料を利用した研究が必要である。また、マンガンは必須栄養素でもあるため、妊娠中の食事でのマンガンの摂取を控えるべきではない。

久田らは、食事摂取頻度調査票(Food Frequency Questionnaire) [29]を用いて推定した妊娠中のヨウ素の摂取量に注目した。ヨウ素は甲状腺ホルモンを構成する元素の一つであり、子どもの精神運動発達にも重要と言われている。海藻に多く含まれ、従来の日本人の食生活では不足することはないと考えられていたが、半数を超える妊

婦が推定平均必要量や推奨量を摂取できていない可能性が示された。妊娠中のヨウ素摂取量が少ないほど、1歳および3歳時点での発達の遅れが疑われる割合が高くなる傾向が見られた[30]。

山本らは1歳、2歳、3歳のテレビ・ビデオ視聴と発達スコアについて、個人差を考慮しても、それぞれに影響があるかを分析した。その結果、メディア視聴時間が長くなると、1年後の5領域全体の発達スコアが低くなるという弱から中等度の強さの影響を、1歳から2歳、2歳から3歳に一貫して認めた。コミュニケーション領域では、逆の影響(発達スコアが高いとメディア視聴時間が短くなる)を、1歳から2歳、2歳から3歳に一貫して認めた。さらに、発達スコアを高くする育児環境要因として、年上の兄弟、保育園の利用、子どもへの読み聞かせの関連が示された[31]。この結果から、親に「子どもにメディアを見せない指導」をすることは控えるべきであるが、メディアに頼らないよう各家庭でプランを立てることや、家族や他の子どもとの交流を増やせる社会環境づくりが有益と考えられる。

VII. 今後のエコチル調査

エコチル調査は40歳程度まで調査期間が延長され、今後は、化学物質をはじめとした環境要因と、不妊症、精神神経疾患、生活習慣病等、年齢が上がってから発症する疾病等との関連や、調査参加児の次世代の子どもへの健康影響等を確認することが可能となる。大規模かつ長期間のデータの収集と分析には、時間も費用もかかるが、両親や子どもの生体試料の分析や遺伝子解析が計画的に進められている。多種多様なデータを用いて長期的に調査を行うことにより、医学的知見を集積するだけでなく、施策検討の基盤として安心・安全な環境実現につながることや、国際間の比較を行うことで国際貢献できることが期待されている。

これまで、保護者の代諾により子どもを対象とした調査を進めてきたが、今後は子ども自身の同意を得ることが必要となる。長期間の調査を継続するためには、調査協力者の参加意欲の維持がきわめて重要である。現在、子どもたちの理解と調査協力の賛意を得るためにさまざまな取り組みを行っているが、将来的には子どもたちの意見も取り入れるなど、参加者と調査実施者相互の信頼感を高め、貢献し合う関係の構築が望まれる。

利益相反

利益相反なし

謝辞

調査に協力していただいた参加者の皆様、医療機関と自治体の皆様に感謝申し上げます。

付記

エコチル調査は、環境省の予算により実施されている。本研究に示された見解は著者ら自らのものであり、環境省の見解ではない。

引用文献

- [1] 環境省. G8環境大臣会合1997. https://www.env.go.jp/earth/g8_2000/outline/1997.html (accessed 2023-08-31) Ministry of the Environment. [Environment Leaders' Summit of the Eight.] https://www.env.go.jp/earth/g8_2000/outline/e_1997.html (in Japanese)(accessed 2023-08-31)
- [2] 環境省エコチルWG基本設計班. 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)基本計画(平成22年3月30日). Ministry of the Environment. [Japan Environment and Children's Study (JECS) Conceptual Plan (March 30, 2010).] <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/outline/data/kihonkeikaku.pdf> (in Japanese) (accessed 2023-08-31)
- [3] 健康と環境に関する疫学調査検討会. 「健康と環境に関する疫学調査検討会」報告書—エコチル調査の今後の展開について—(令和4年3月29日). https://www.env.go.jp/chemi/ceh/archive/shiryo/220329_houkokusyo.pdf (accessed 2023-08-31) Health and Environment Epidemiological Study Working Group. [Report of the Health and Environment Epidemiological Study Working Group: The Future of Japan Environment and Children's Study (JECS) (March 29, 2022).] <https://www.env.go.jp/content/000128616.pdf> (in Japanese) (accessed 2023-08-31)
- [4] 環境省. 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)基本計画(平成22年3月30日策定, 令和5年3月30日改定). Ministry of the Environment. [Japan Environment and Children's Study (JECS) Conceptual Plan (March 30, 2023).] <https://www.env.go.jp/content/000125738.pdf> (in Japanese)(accessed 2023-08-31)
- [5] Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, et al. Rationale and study design of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Public Health*. 2014;14:25. doi: 10.1186/1471-2458-14-25.
- [6] Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, Yamazaki S, Isobe T, Tamura K, et al. Baseline profile of participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol*. 2018;28(2):99-104. doi: 10.2188/jea.JE20170018.
- [7] Sekiyama M, Yamazaki S, Michikawa T, Nakayama SF, Nitta H, Taniguchi Y, et al. Study design and participants' profile in the Sub-Cohort Study in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol*. 2022;32(5):228-236. doi: 10.2188/jea.JE20200448.
- [8] 中山祥嗣, 磯部友彦, 岩井美幸, 小林弥生, 小栗朋子, 竹内文乃. エコチル調査における化学物質曝露評価. *日衛誌*. 2018;73:156-163. Nakayama SF, Isobe T, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, Oguri T, Takeuchi A. [Exposure Assessment in Japan Environment and Children's Study.] *Jpn J Hyg*. 2018;73:156-163. (in Japanese)
- [9] 環境省. エコチル調査の全国データを用いた論文など. <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/results/publications.html> (accessed 2023-08-31) [Ministry of the Environment. JECS Publications.] <https://www.env.go.jp/chemi/ceh/en/researcher/publications.html> (accessed 2023-08-31)
- [10] 国立環境研究所. 研究業績—全体調査に関わる発表済み論文リスト. The National Institute for Environmental Studies. [Kenkyu gyoseki: Zentai chosa ni kakawaru happyo zumi ronbun list.] <https://www.nies.go.jp/jecs/researcher/publications.html> (in Japanese)(accessed 2023-08-31)
- [11] Yang L, Yamamoto-Hanada K, Ishitsuka K, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M, et al. Medical and surgical complications in pregnancy and obstetric labour complications in the Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort: a birth cohort study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(7):918-924. doi: 10.1080/01443615.2019.1673709.
- [12] Taniguchi Y, Yamazaki S, Nakayama SF, Sekiyama M, Michikawa T, Isobe T, et al. Baseline complete blood count and chemistry panel profile from the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3277. doi: 10.3390/ijerph19063277.
- [13] Mezawa H, Tomotaki A, Yamamoto-Hanada K, Ishitsuka K, Ayabe T, Konishi M, et al. Prevalence of congenital anomalies in the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*. 2019(7);29:247-256. doi: 10.2188/jea.JE20180014.
- [14] Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Yang L, Sato M, Irahara M. et al. Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. *World Allergy Organ J*. 2020(11);13:100479. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100479.
- [15] Fujita N, Mezawa H, Pak K, Uemura O, Yamamoto-Hanada K, Sato M, et al. Reference blood pressure values obtained using the auscultation method for 2-year-old Japanese children: from the Japan Environment and Children's Study. *Clin Exp Nephrol*. 2023 Jun 30. doi: 10.1007/s10157-023-02370-w. Online ahead of print.
- [16] Yang L, Sato M, Saito-Abe M, Irahara M, Nishizato M, Sasaki H, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels among 2-year-old children: findings from the Japan environment and Children's study (JECS). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):539. doi: 10.1186/s12887-021-03005-3.

- [17] Nakayama SF, Iwai-Shimada M, Oguri T, Isobe T, Takeuchi A, et al. Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;29(5):633-647. doi: 10.1038/s41370-019-0139-0.
- [18] Nakayama SF, Espina C, Kamijima M, Magnus P, Charles MA, Zhang J, et al. Benefits of cooperation among large-scale cohort studies and human biomonitoring projects in environmental health research: An exercise in blood lead analysis of the Environment and Child Health International Birth Cohort. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(8):1059-1067. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.07.005.
- [19] Nishihama Y, Nakayama SF, Tabuchi T, Isobe T, Jung CR, Iwai-Shimada M, et al. Determination of urinary cotinine cut-off concentrations for pregnant women in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:5537. doi: 10.3390/ijerph17155537.
- [20] Nishihama Y, Jung CR, Nakayama SF, Tamura K, Isobe T, Michikawa T, et al. Indoor air quality of 5,000 households and its determinants. Part A: Particulate matter (PM_{2.5} and PM_{10-2.5}) concentrations in the Japan Environment and Children's Study. *Environ Res*. 2021;198:111196. doi: 10.1016/j.envres.2021.111196.
- [21] Jung CR, Nishihama Y, Nakayama SF, Tamura K, Isobe T, Michikawa T, et al. Indoor air quality of 5,000 households and its determinants. Part B: Volatile organic compounds and inorganic gaseous pollutants in the Japan Environment and Children's study. *Environ Res*. 2021;197:111135. doi: 10.1016/j.envres.2021.111135.
- [22] Nishihama Y, Nakayama SF, Isobe T, Jung CR, Iwai-Shimada M, Kobayashi Y, et al. Urinary metabolites of organophosphate pesticides among pregnant women participating in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5929. doi: 10.3390/ijerph18115929.
- [23] Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, Sakurai K, Takatani R, Taniguchi Y, et al. Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int*. 2022;165:107318. doi: 10.1016/j.envint.2022.107318.
- [24] Nishihama Y, Nakayama SF, Tabuchi T. Population attributable fraction of risk factors for low birth weight in the Japan Environment and Children's Study. *Environ Int*. 2022;170:107560. doi: 10.1016/j.envint.2022.107560.
- [25] Mezawa H, Aoki S, Nakayama SF, Nitta H, Ikeda N, Kato K, et al. Psychometric profile of the Ages and Stages Questionnaires, Japanese translation. *Pediatr Int*. 2019;61(11):1086-1095. doi: 10.1111/ped.13990.
- [26] Squires J. 著 橋本圭司, 青木瑛佳, 目澤秀俊, 中山祥嗣, 監修・訳. 日本語版ASQ-3 乳幼児発達検査スクリーニング質問紙. 東京: 医学書院; 2021. Squires J. Hashimoto K, Aoki S, Mezawa H, Nakayama S, translated. [Japanese version of ages and stages questionnaires, 3rd edition.] Tokyo: Igaku Shoin; 2021. (in Japanese)
- [27] Miyake T, Yamamoto M, Sakurai K, Eguchi A, Yoshida M, Mori C. Neurological development in 36-month-old children conceived via assisted reproductive technology: The Japan Environment and Children's Study. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12457. doi: 10.1002/rmb2.12457.
- [28] Yamamoto M, Eguchi A, Sakurai K, Nakayama SF, Sekiyama M, Mori C, et al. Longitudinal analyses of maternal and cord blood manganese levels and neurodevelopment in children up to 3 years of age: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Environ Int*. 2022;161:107126. doi: 10.1016/j.envint.2022.107126.
- [29] Yokoyama Y, Takachi R, Ishihara J, Ishii Y, Sasazuki S, Sawada N, et al. Validity of short and long self-administered Food Frequency Questionnaires in ranking dietary intake in middle-aged and elderly Japanese in the Japan Public Health Center-Based Prospective Study for the Next Generation (JPHC-NEXT) Protocol Area. *J Epidemiol*. 2016;26(8):420-432. doi: 10.2188/jea.JE20150064.
- [30] Hisada A, Takatani R, Yamamoto M, Nakaoka H, Sakurai K, Mori C. Maternal iodine intake and neurodevelopment of offspring. *Nutrients*. 2022;14(9):1826. doi: 10.3390/nu14091826.
- [31] Yamamoto M, Mezawa H, Sakurai K, Akifumi Eguchi, Chisato Mori. Screen time and developmental performance among children at 1-3 years of age in the Japan Environment and Children's Study. *JAMA Pediatrics* 2023. Sep 18:e233643. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3643.