

図 6 微細運動の軌跡

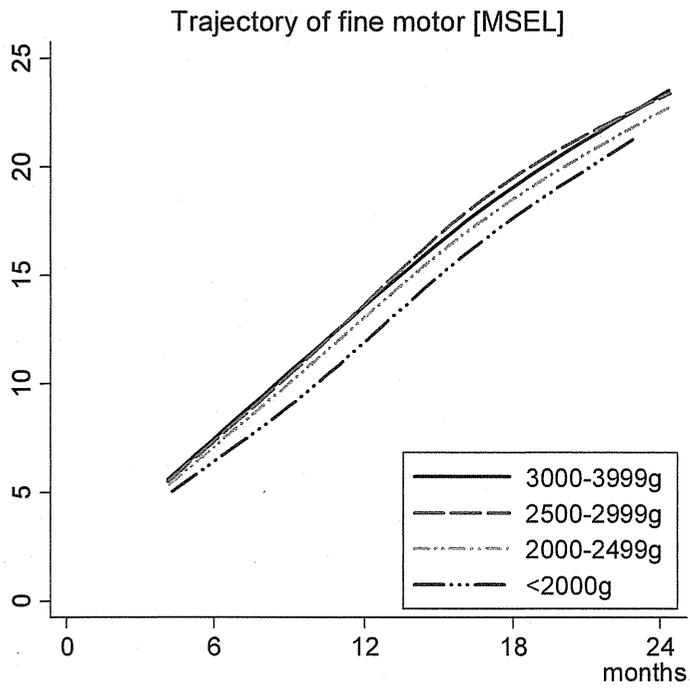
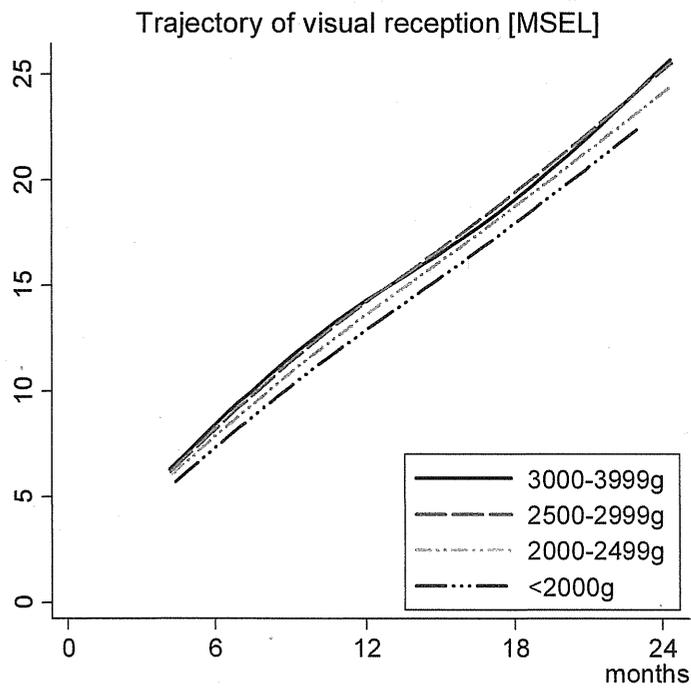


図 7 視覚受容の軌跡



D. 考察

(1) HBC Study の追跡状況

24ヶ月齢までの捕捉率は85%であり、また経過とともに低下が見込まれる捕捉率が大きく低下していないことが明らかとなった。被検者となる妊婦をリクルートする時点で、里帰り出産を行うこと、分娩終了後は元の居住地にもどることを理由に、産後（児出生後）1ヶ月間のみの参加を明言していた100名超を分母から差し引くと、追跡率は92%と非常に高い。これは偶然ではなく、本研究の特色に根差したものであると考える。

HBC Studyは、参加者（被検者）の脱落を防ぎ、データの妥当性を高めるために工夫を凝らし、研究計画に盛り込んだ。²⁾ 以下にその工夫を、要因別に3つに分けて説明する。

①参加者の動機づけ この点について参考となる情報は、英国 Avon Longitudinal Study for Parents and children (ALSPAC) から発信されている⁴⁾。これを参考に、動機づけの方向性を、謝礼による動機づけ、内的な動機づけ、系統的な動機づけに分け、HBC Studyの研究計画に援用した。その内容について考察する。HBC Studyでは、追跡期間中の評価面接1回につき、2000円の図書券を支給している。評価面接は1~1.5時間を要し、また本学に来ることを求められるため、負担は小さくない。多くの参加母子は自家用車で来学するが、中には地方都市の不便な公共交通機関を利用することもある。2000円はそのような負担を考慮しても十分な金額である可能性がある。実際に、20分あたり5米ドルが謝礼による動機づけから捕捉率を高めるための分岐点であるといわれている（Lisa Croen 博士、personal communication、米国 Kaiser

Permanent のコホート運営の責任者の一人）。

内的な動機づけとしては、エントリー時の研究の趣旨の徹底した説明がある。また、研究に参加することで社会に貢献できることをアピールすることも重要であると考え、この点をエントリー時に加え、その後のニューズレター配布時に繰り返して伝えた。HBC Study がメディアで取り上げられることによって、この動機づけはさらに高まると考えられる。それをさらに高めるのはフィードバックであり、わが国でもすすくコホートでその重要性が議論されたという（小枝達也博士、personal communication）。評価面接後に結果を詳細に解説した手紙に写真をつけて送るようにしているが、これは参加者に非常に好評である。また、発達や小児医学に精通した専門家を配置し、専門的な相談に乗れる体制を維持している。なお、今後、参加する児の年齢が上がるとともに、児自身の内的動機づけが重要となってくる。幼児期では、帰り際のおやつ、検査者との楽しい時間を過ごすこと、楽しいおもちゃがあることで十分であるが、学童期になると検査者が検査者然としているばかりでなく、encouraging で希望に満ちた態度を一貫させる、フィードバックを親子共に分かる言葉で説明し納得させる、などの努力が必要になるのは間違いない。

このほか、先行する西欧の出生コホートでは、行政とのタイアップの枠組みのなかで、出生コホートに行政サービスの役割の一部を担ったり、教育・啓発的な役割を負ったりといった試みがみられる（例えば、Southampton Women's Survey⁵⁾ など）。

加えて、中断の意思をはっきり示していない参加者に対しては、繰り返し電話・メ

ール・郵便で参加を誘ったため、里帰りするたびに評価面接に来る参加者があらわれはじめています。実際「里帰りによる中止」が24ヶ月齢で大幅に減っているのは、その効果の反映である。

②参加しやすさの確保 HBC Study では、すべての評価を face-to-face で行うという制約があるため、大学内の専従の検査室（3室）にて施行した。自宅訪問は HBC Study スタッフ側の負担も大きいですが、参加者の移動の負担を減らせるため、2013年7月に次のようなアンケートを行った。「これからも発達検査を受けるにあたり、どの方法を希望しますか？(1)自宅近くの公民館などで、グループで発達検査をやってほしい。(2)今まで通り大学で、個人面談方式でやってほしい。」回答を強く求めないアンケートであったため、回答率は20%程度であったが、98%が選択肢(2)を選んだ。このことは、face-to-face による評価面接の良さが参加者の動機づけを高めていること、また、face-to-face での評価・やりとり・フィードバックがあれば、参加者は場所や移動距離にこだわらない可能性が高いことを示唆している。また、児の年齢が上がるに伴い、復職する母親が増えるため、評価面接を土曜日や就業後の時間帯に行うことは必須であると考えます。実際に、大学の通常の勤務時間帯内に来学できる参加者は全体の半数程度しかいない。

③スタッフの動機づけ 評価面接を繰り返してデータを収集する作業、評価面接に来学してもらうための予約取りの作業、誕生日カードを送る作業などは、比較的単純かつ繰り返しの要素が大きい。このことを嫌って退職したスタッフがこれまでにはいたことは否定できない。そこで、2013年以降は、各スタッフにとって何が HBC Study

に関わる動機づけとなるのかについて、研究責任者が積極的に話し合うことを試みている。そして、それぞれの動機づけを背景にして、参加者に向かった場合は「子どもの発達に関する専門性をもったサービス業」としての役回りの意識を徹底するよう心がけた。しかし、一部の参加者との個人的なつながりは、そのスタッフにしかできないサービスとなってしまう、士気の乱れや個々のスタッフの動機の低下を招く恐れがあるので、この点には十分に留意した。

(2) 出生体重と身長・体重・神経発達との関連

HBC Study の特色を活かして、身長・体重のほか、face-to-face で評価した神経発達をモデル化し、図2~7に示した。その結果、「出生体重」の効果が有意となったのは、体重、身長、粗大運動、表出言語であり、さらにこれら4つのうち「出生体重×月齢」が有意となったのは、体重、表出言語であった(いずれも正の Coefficient)。すなわち、低出生体重の影響は月齢とともに変化することがあり、よく知られた catch-up ばかりでなく、図5の表出言語の軌跡のように月齢とともに差が開いていくこともありうることを示唆された。低出生体重児の言語機能が2, 3, 4歳の幼児期において遅延を示しやすいという先行研究⁶⁾と矛盾しない結果であった。

なお、低出生体重の背景にある因子についての追加解析を行う必要がある。すなわち、低出生体重を予防することで子どもの予後を改善できるのか、あるいは別の要因に働きかける方が効率がよいのかを突き止めることで、効率のよい母子保健的介入が可能となる。来年度、この方向でさらに解析を進めたい。

E. 結論

HBC Study 参加者の脱落率は低い。その理由として、研究計画時に示した参加者の脱落を防ぐ方針²⁾が全般に適切であった可能性が示唆される。

HBC Study の特色を生かし、低出生体重児の予後に迫るデータの解析を継続する必要がある。

【参考文献】

- 1) Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA (2007). Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 369(9567):1081-2.
- 2) Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, Itoh H, Kanayama N, et al. (2010). Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1(3), 158-173.
- 3) Mullen EM (1995). Mullen Scales of Early Learning: AGS Edition, Pearson Assessments: Minneapolis, MN.
- 4) Golding J, Pembrey M, Jones R; ALSPAC Study Team (2001). ALSPAC--the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15(1):74-87.
- 5) Southampton Women's Survey. <http://www.mrc.soton.ac.uk/sws/>, accessed 20/3/2014.
- 6) Yliherva A, Olsén P, Mäki-Torkko E, Koiranen M, Järvelin MR (2001). Linguistic and motor abilities of low-birthweight children as assessed by parents and teachers at 8 years of age. *Acta Paediatr* 90(12):1440-9.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. Comparison between placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research* 40:465-72, 2014.
2. Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenoyama Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism* 4:6, 2013.
3. Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. *International Journal of Social Psychiatry* 59: 757-764, 2013.
4. Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasch K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47(3): 250-258, 2013.
5. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y,

Tsujii M, Sugiyama T, Mori N.

Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry 70:49-58, 2013.

6. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. Acta Psychiatr Scand 128: 45-53, 2013.
7. Kamenoy Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. Molecular Autism 4:19, 2013.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

成育母子コホート研究における早産・低出生体重児の成長成熟予後・ 代謝栄養要因調査の確立に関する研究

研究分担者 堀川 玲子 ((独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科)

研究協力者 山本晶子、内木康博、高橋千恵、内田登、服部淳 ((独) 国立成育医療研究センター)

研究要旨

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。本コホート研究では、胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかとすることを目的とし、国立成育医療研究センターにおいて、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(質問紙調査・身体測定・面接等)、および早産・低出生体重児(SGA)やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を行った。本研究では、このコホート研究において、追跡率を調査し、追跡率維持の要因を解析・検討した。

早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。全出生に対する研究参加率は約 55%、出産時までの研究参加辞退者を除く追跡率は 97.6%であった。出産後のコホート参加再同意率は 87.6%、その後の健診参加者数は 67~73%である。追跡率を高めるためには、様々なサービスが必要であるが、参加者が、参加することの自分自身のメリットを求めるのみではなく、研究に参加して社会的な貢献をしているという意識を高めていくことも重要である。

A 研究目的

本研究の目的は、早産・低出生体重児(SGA)の病因と予後を明らかにすることである。このために、国立成育医療研究センターにおいて、早産・SGA 児とその両親を対象としたケースコホート研究と、そのコントロールとしての健常児コホート研究を行い、データベースを構築し、調査解析手法を確立して解析を行う。さらに、母方祖母の健康データも収集し、世代間の関連要因を明らかにするためのデータベースを確立していく。

B 研究方法

1. 母子コホート研究及び早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

国立成育医療研究センターにおいて、妊婦を対象として、妊娠期(胎児期)からの母児の追跡調査(質問紙調査・身体測定・面接等)、および早産・SGA やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を実施した。

【対象】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦(年間約 1,600 例)に対し、平成 22 年度 12 月より平成 25 年 3 月まで、27 ヶ月間にコホート研究への参加同意取得を行った。妊娠期の調査を第一期とし、分娩に至った例では、分娩後の入院期間中に 6 歳までの第二期コホートの参加同意を再取得した。

【方法】

以下の調査を施行した。調査時の参加者数を調べ、コホート参加と継続の要因について検討した。

コホート参加者に対し、出生後コホート参加再リクルートの際の不参加理由と、健診の不参加理由を聴取した。

コホート調査項目は以下の通りである。

児の追跡調査：

出生時、生後1、3、6、9ヶ月、1、2、3歳時に実施した。随時、ケースコホート研究で出生体重群間を比較するとともに、ネステッド・ケースコントロール研究で出生体重以外の要因を探索する。

成長代謝追跡調査：

身体所見、質問紙調査（栄養）、検体検査（臍帯血、1、3歳時抽出採血）

神経生理学的調査（抽出調査）：

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

運動・認知発達調査（抽出調査）：

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS 乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PC やタッチパネル機による評価

精神発達調査（抽出調査）：

親子関係および子どもの行動調査

親子関係の観察による子どものアタッチメント行動の評価（1、2、3歳時）

愛着チェックリスト（1、2、3歳時）

M-CHAT（自閉症）（2歳時）、

CBCL（子どもの行動）（3歳時）、

PARS（自閉症）（3歳時）

アレルギー調査：

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的IgE抗体価測定）（1、3歳時）

早産ゲノム調査：

早産・低出生体重児のゲノム要因調査のためのDNAバンク（臍帯血よりDNA抽出）・胎盤バンクを作成。

母の追跡調査

妊娠中の状態、妊娠結果、1、3年後の計測と母・その母親の健康状態質問紙調査。

抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査。

（倫理面への配慮）

本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

C 研究結果

1. 成育母子コホート参加者

2010年12月より2013年3月31日までに4,009名のリクルートを行った。2011年2月まではパイロット期間で、リクルートの修正を行い、2011年3月から本格的にリクルートを行った。4,217名中2,401名、早期の同意撤回後、2,298名からコホート参加の文書同意を得た（参加同意率56.9%、最終同意率54.5%）。このリクルート率は、初年度からほぼ一定の割合であった。2,298名全例が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を2,014名から得た（再同意率87.6%）。

対象を早産・低出生体重児群（A群）、ペアド

コントロール群 (B 群)、ハイリスク妊娠群 (基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等 : C 群)、それ以外の正常コントロール群 (D 群) に分類した。

2. 参加者の推移 (2014 年 2 月 28 日現在)

胎盤、臍帯血は夜間休日出産時に 55 例から回収できなかった以外は全例採取できた。出産までが現在固定されているデータで、以下は中間集計となる。

3、6、9、12 ヶ月健診は 69.7%、73.0%、68.8%、67.9% が受診した。健診は原則として毎月 2 回土曜日に行っているが、振替希望者には平日の健診を行っている。また、一般受診が必要な対象では、受診日に併せてコホート健診を行っている。現在さらに追跡率を上げるよう呼びかけている。

以下に参加者の推移を示す。

第一期参加同意者数 (妊婦)

2,298

母 妊娠中期アンケート 回収数/配布数

2,121/2,294

父 アンケート 回収数/配布数

1,719/1,931

母 妊娠後期アンケート 回収数/配布数

2,032/2,190

胎盤回収数 回収数/対象数

2,243/2,298

臍帯血採取数 採取数/対象数

2,243/2,298

出産後参加同意者数

母 同意数/対象数 アンケートのみ同意数

2,014/2,298 62

児 同意数/対象数 アンケートのみ同意数

2,014/2,298 62

1 ヶ月健診 アンケート回収数

児 アンケート回収数/配布数

A 151/223

B 446/567

C 627/800

AC 94/134

D 377/545

計 1,695/2,269

3 ヶ月健診 アンケート回収・健診受診数

児 アンケート回収数/配布数

A 135/189

B 391/484

C 560/689

AC 80/111

D 317/480

計 1,483/1,953

健診受診数/受診予定数

1,027/1,472

6 ヶ月健診 アンケート回収・健診受診数

児 アンケート回収数/配布数

A 123/189

B 366/484

C 506/687

AC 78/111

D 266/480

計 1,339/1,951

健診受診数/受診予定数

1,054/1,443

9 ヶ月健診 アンケート回収・健診受診数

児 アンケート回収数/配布数

A 93/200

B 327/533

C 440/685

AC 67/125

D 206/467

計 1,133/2,010

健診受診数/受診予定数

915/1,330

1 歳健診 アンケート回収・健診受診数

児 アンケート回収数/配布数

A 89/177

B 290/487

C 382/576

AC 54/98

D 209/414

計 1,024/1,752

健診受診数／受診予定数 1,023/1,507

先参加

採血数 654

2歳 アンケート回収数

児 アンケート回収数／配布数

A 36/83

B 182/341

C 177/258

AC 22/39

D 21/42

計 438/763

健診受診数／受診予定数 391/644

3歳健診 アンケート回収・健診受診数

児 アンケート回収数／配布数

A 0/0

B 0/4

C 1/14

AC 0/0

D 0/2

健診受診数／受診予定数 1/7

採血数 1

3 出生後コホート・健診不参加理由と対策

1) 出生後コホート不参加者の不参加理由

- 児の健康状態不良
- 転居（里帰り出産）
- 他の研究との競合
- 妊娠中の質問紙調査が煩雑だった
- 母 職場復帰のため時間が無い

2) 健診不参加理由

- 天候：雨、風、雪など
- 予約忘れ
- 所用

3) コホート参加者へのサービス

- 健診結果にコメントを付け返却
- 健診参加時シール、タオルを配布
- 子および母にバースデーカード送付
- ニュースレター送付（年2回）
- 公開市民講座開講 コホート参加者優

D 考察

本研究では、母児を対象とし、早産・SGA児を核として、そのペアドコントロールと、母体ハイリスク妊娠児に対するコホート研究を開始し、リクルートを進めてきた。リクルートは妊娠中期に行い、全出生（妊娠）に対する研究参加率は約55%、出産時までの研究参加辞退者を除く追跡率は97.6%であった。出産後のコホート参加再同意率は87.6%、その後の健診参加者数は67～73%である。

コホート研究においては、追跡率の維持が重要なポイントとなってくる。このため、健診を活用して結果にコメントを付けて返却することで、母と子の両者の健康をチェックするという体制を確立した。

健診のチェック項目に、参加者が興味を持つ項目を入れる、あるいは興味を持ってもらうことが必要である。これまでのコホート調査では、成長、発達、アレルギーが特に興味のある項目であった。これらのフィードバックは、次回の健診参加の動機となる。健診参加者数は、検診日の天候に最も左右された。乳児健診であるため、風雨、雪の日の外出は難しい。このため、振替日を設け、追跡率を高めた。

ニュースレターや誕生日カードの送付は、コホートとのつながりを認識してもらうために重要と考えている。参加者が、参加することの自分自身のメリットを求めるのみではなく、研究に参加して社会的な貢献をしているという意識を高めていくことも重要である。

ハイリスク妊娠や合併症妊娠の母体、疾患や先天異常を有する児の追跡調査には、特に配慮が必要である。我々のコホート研究では、これらの対象が中核となっているので、特に高い追跡率を目

標としている。

さらに、長期の追跡体制の確立、研究財源の確保は今後の重要課題である。

E 結論

早産・SGA児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。全出生に対する研究参加率は約55%、追跡率は出産時97.6%であった。出産後のコホート参加再同意率は87.6%、その後の健診参加者数は67~73%である。追跡率を高めるためには、様々なサービスが必要であるが、参加者が、参加することの自分自身のメリットを求めるのみではなく、研究に参加して社会的な貢献をしているという意識を高めていくことも重要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著・総説】

1. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
2. 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.
3. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The Impact of Long-Term Growth Hormone Treatment on Metabolic Parameters in Japanese Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]

【学会発表】

1. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児の6歳時の予後 内木康博, 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 荒田尚子, 堀川玲子 第86回日本内分泌学会学術総会(仙台, 2013 平成25年度 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

年4月26日)

2. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
3. Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 20)
4. Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013. 9. 19)
5. 1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年10月10日)
6. 日本人SGA性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年10月11日)
7. 本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会(東京, 2013年10月11日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

既存コホートのプール解析、新規疫学研究手法の検討

研究分担者 栗山 進一（東北大学 災害科学国際研究所）

研究要旨

エコチル調査宮城ユニットセンターで管轄している当初の登録予定妊婦は3年間で9,000人である。宮城ユニットセンターでは平成24年2月27日までに9,181名の妊婦の参加があり、追加調査には3,723名が参加している。本研究では、妊娠初期ならびに中後期の採血検体の保存につとめるとともにその一部の解析を行った。

A. 研究目的

近年わが国では平均出生体重が減少し低出生体重児の割合が増えていることが、乳幼児身体発育調査や人口動態統計調査結果から示されている。

本研究では、エコチル調査宮城ユニットセンターにおけるデータ集積の精度を高め、平均出生体重の減少および6歳までの発育値の長期的な変化に寄与する要因の大きさを定量的に推定できるように準備し、十分な規模を有すると知られている妊娠期からリクルートした他のコホート研究データベースと突合できるようにし、考えられる仮説に従って解析することによって、妊娠期からの母子の様々の問題を明らかにする。これらより、妊娠期からの母子の課題を明らかにするだけでなく、今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡にいたるまでの効率的な手法を開発し、将来の大規模コホート研究のための基礎を確立することを目的とする。

B. 研究方法

エコチル調査は、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ために環境省が実施するコホート調査である。

追加調査は、コアセンター、メディカルサポートセンター、ユニットセンター等が独自のあるいは共同した計画、予算に基づいて、調査対象者の一部または全部を対象として行う調査であり、全体調査・詳細調査に影響を与えない範囲で、事前に環境省の承認を受けて実施するもので、追加調査を計画した場合、環境省に対する承認申請に先立って、運営委員会委員長に事前審査申請書を提出し、審査を受けることになっている。本研究では宮城ユニットセンターにおけるデータならびに、追加調査課題「エコチル調査父母の空腹時採血・採血後の速やかな遠心分離による栄養評価と子どもの健康に関する前向きコホート研究」、「エコチル調査父母の詳細な緑茶摂取効果と子どもの健康に関するコホート研究」、「エコチル調査における新生児血中アミノ酸濃度と子どもの健康に関するコホート研究」、「エコチル調査対象者における家庭血圧測定及び環境化学物質の三世代効果の解明」、「エコチル調査祖父母の曝露因子が子供の健康に与える影響の解明」、「妊娠糖尿病や尿中

微量アルブミンと児の発育との関連についての研究」に基づき行った。

近年、妊娠糖尿病の診断には従来より厳しい基準値が設定されたが、血糖管理指標としては、HbA1Cよりも血糖変動に鋭敏に反応するグリコアルブミンが用いられている。また妊娠中は鉄欠乏などの影響を受けHbA1Cが本来の血糖状態と乖離するが、グリコアルブミンはその影響が少ないという利点もある。さらに、2009年3月より日本赤十字社による献血時の生化学検査の項目にグリコアルブミン検査が追加されるなど、近年、血糖コントロール指標としてグリコアルブミン検査の有用性が注目されている。エコチル調査の全体調査においては、グリコアルブミンの測定は行われなかったため、本研究で測定を行うとともに、残余血清の保管を試みた。

エコチル調査の実施方法、収集する個人データ、生体試料の取扱については「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)に基づき研究倫理審査申請書を作成し、環境省の開催する「疫学研究に関する審査検討会」(環境省倫理委員会)およびコアセンター(国立環境研究所)の医学研究倫理審査委員会に諮り、承認を受けている。また、エコチル調査ならびに追加調査については、東北大学医学系研究科倫理委員会及び協力する医療機関の倫理委員会により承認されたプロトコールに基づき行われている。

全対象者に対し、個別に十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施している。

本邦では、標準的な妊婦健診は、妊娠23週までは4週ごと、妊娠35週までは2週ごと、妊娠36週以降は1週間に1度の間隔で実施されている。本研究では診療録転記に

て妊婦健診のデータを突合している。

妊娠期間は、妊娠初期を4-15週(2-4ヶ月)、妊娠中期を16-27週(5-7ヶ月)、妊娠後期を28-40週(8-10ヶ月)と定義した。

C. 研究結果

平成26年2月27日現在、9,181名の妊婦が研究に参加している。追加調査に対する同意者数は、平成26年2月27日現在、3,723名である。

データベースに登録した妊婦9,181名と追加調査参加者3,723名、グリコアルブミンが実際に測定された参加者713名について、中央値(四分位点)を示すと、どの集団においても身長は158.0(154.0-162.0)cmであった。

妊娠期間中の項目は5,939名についてデータベース化が終了しており、妊娠初期12(11-13)週において、体重は52.8(48.0-58.7)kgで、血圧は111(103-120)/65(58-72)mmHgであった。妊娠中期24(23-25)週の体重は57.9(53.1-63.8)kg、血圧は111(103-119)/63(57-70)mmHgであった。妊娠後期34(33-36)週の体重は61.9(57.0-68.0)kg、血圧は113(106-121)/67(60-73)mmHgであった。

出生した児のうち、データ入力終了している6,783人分について、出生体重3034(2770-3302)g、身長49.5(48.0-50.6)cm、頭囲33.0(32.0-34.0)cm、胸囲32.0(30.5-33.0)cmであった。母児とも入院期間は6(5-7)日であった。母の分娩直前体重は63.7(58.4-70.0)kgであった。

追加調査参加者のうち、1月末までに713名から妊娠初期の採血検査の試料を確保できた。採血検査の試料からは、グリコアルブミンを追加的に検査した。

妊娠初期のグリコアルブミンは 分娩時の記録も同等であった。産後6か月

表 2.

14.3(13.3-15.2)%であり、妊娠中期のグリコアルブミンは、14.2(13.3-15.5)%であり、分布に妊娠初期・中後期で有意な差は認められなかった(表1)。
 グリコアルブミンを測定した対象者の身長や妊娠初期～後期の体重・血圧に追加調査参加者や全体調査参加者との差はなく、
 のデータに関しては現時点では 65 人にとどまっている。
 妊娠初期のグリコアルブミン値で均等三分割して検討したところ、登録時の身長に有意な群間差を認めなかった。妊娠期間中ならびに分娩時の記録については、それぞれ 296 人、298 人のみ終了した(表2)。

表 1.

C		全体	追加調査	検体保管
登録時	人数(n)	9,181	3,723	713
	身長(cm)	158.0(154.0-162.0)	158.0(154.0-162.0)	158.0(154.0-162.0)
妊娠期間中 初期	人数(n)	5,939	1,817	296
	測定週(week)	12(11-13)	12(11-13)	12(11-12)
	体重(kg)	52.8(48.0-58.7)	53.1(48.5-59.2)	53.1(48.9-59.9)
	収縮期血圧(mmHg)	111(103-120)	112(105-121)	114(107-121)
	拡張期血圧(mmHg)	65(58-72)	67(60-74)	68(62-74.5)
	GA(%)	-	-	14.3(13.3-15.2)
中期	測定週(week)	24(23-25)	24(24-26)	25(24-26)
	体重(kg)	57.9(53.1-63.8)	58.2(53.4-64.2)	58.3(54.1-64.1)
	収縮期血圧(mmHg)	111(103-119)	112(104-120)	111(103-119)
	拡張期血圧(mmHg)	63(57-70)	65(59-71)	66(60-71)
		-	-	14.2(13.3-15.5)
後期	測定週(week)	34(33-36)	35(33-36)	35(34-37)
	体重(kg)	61.9(57.0-68.0)	62.3(57.2-68.6)	62.7(57.7-68.3)
	収縮期血圧(mmHg)	113(106-121)	114(106-121)	114(106-121)
	拡張期血圧(mmHg)	67(60-73)	68(62-74)	68(62-73)
分娩時の 記録	人数(n)	6,783	2,155	298
	分娩直前の体重	63.7(58.4-70.0)	63.9(58.4-70.5)	63.6(58.2-68.8)
	母入院期間(日)	6(5-7)	6(5-7)	6(5-7)
	児入院期間(日)	6(5-7)	6(5-7)	6(5-7)
	身長(cm)	49.5(48.0-50.6)	49.0(47.5-50.0)	48.9(47.5-50.0)
	体重(g)	3034(2770-3302)	3032(2764-3300)	3034(2770-3270)
	頭囲(cm)	33.0(32.0-34.0)	33.5(32.5-34.2)	33.5(32.6-34.5)
	胸囲(cm)	32.0(30.5-33.0)	32.0(30.5-33.0)	32.0(30.5-33.0)
6か月	人数(n)	5074	1,309	65
	身長(cm)	63.1(61.5-64.7)	63.2(61.5-64.8)	63.1(62.0-64.2)
	体重(g)	6885(6400-7520)	6900(6420-7540)	7155(6480-7560)
	頭囲(cm)	41.5(38.5-42.5)	41.2(38.4-42.5)	41.5(39.5-42.0)
	胸囲(cm)	42.0(39.5-43.5)	42.0(39.0-43.3)	42.0(39.8-43.1)

		GA 低値群	GA 中間群	GA 高値群
登録時	人数(n)	243	239	231
	身長(cm)	158.0(153.0-161.0)	157.0(154.0-162.0)	158.0(154.0-162.0)
妊娠期間中	人数(n)	86	103	107
	初期	測定週(week)	12(11-12)	11(11-12)
	体重(kg)	55.1(50.5-64.6)	52.8(48.2-57.6)	52.6(47.4-58.0)
	収縮期血圧(mmHg)	115(110-122)	113(107-118)	114(107-121)
	拡張期血圧(mmHg)	67(61-74)	68(63-73)	69(62-75)
	GA 測定週(week)	15(14-15)	15(14-15)	15(14-15)
	GA(%)	12.9(12.3-13.4)	14.3(14.0-14.6)	15.7(15.3-16.7)
中期	測定週(week)	25(24-26)	25(24-26)	25(24-26)
	体重(kg)	60.6(55.8-68.8)	57.4(54.0-63.1)	57.2(52.5-63.4)
	収縮期血圧(mmHg)	114(106-120)	110(102-116)	111(102-120)
	拡張期血圧(mmHg)	65(60-72)	66(60-71)	65(60-70)
	GA 測定週(week)	24(24-27)	24(24-27)	24(24-27)
	GA(%)	13.4(12.6-14.1)	14.1(13.3-14.9)	15.3(14.2-16.6)
後期	測定週(week)	36(35-36)	35(34-37)	36(34-37)
	体重(kg)	65.5(59.3-73.4)	61.9(57.8-66.5)	61.7(54.4-67.8)
	収縮期血圧(mmHg)	116(109-123)	113(106-118)	111(103-121)
	拡張期血圧(mmHg)	68(64-73)	69(62-73)	68(61-73)
分娩時の 記録	人数(n)	85	96	117
	分娩直前の体重	66.1(60.9-73.2)	62.7(57.9-66.9)	63.4(57.1-68.3)
	母入院期間 (日)	6(5-7)	6(6-7)	6(5-7)
	児入院期間 (日)	6(5-7)	6(5-7)	6(5-7)
	身長(cm)	48.5(47.5-50.0)	48.9(47.0-50.0)	49.0(47.6-50.0)
	体重(g)	3002(2800-3210)	3055(2781-3349)	3068(2718-3282)
	頭囲(cm)	33.5(32.7-34.5)	33.7(32.6-34.6)	33.5(32.6-34.5)
	胸囲(cm)	31.5(30.5-32.5)	32.0(30.5-33.0)	32.0(30.5-33.0)

D. 考察

エコチル調査の宮城県での基礎特性は、
出生時の平均体重で見ると、平成 24 年度人

口動態調査第4表における全国の3,000g、宮城3,010gとほぼ同等であり、身長は全国平均48.9cm、宮城49.2cmとほぼ同等であった。また、調査自体への同意率も調査の説明を受けた者の83%と高く、年齢構成・同意率の面から、対象地域の妊婦の代表性をほぼ有しているものと考えられた。

追加調査は、全体調査より1年遅く、検体保管者調査は2年遅く開始したこと、必ずしもすべての参加者が追加調査に参加しているわけではないことから、何らかのバイアスが生じている可能性はあるが、表1に示したとおり、少なくとも登録時の身長や妊娠期間中の情報では、全体調査との間で大きな違いが生じているわけではなかった。また、採血検体の解析から、グリコアルブミンの妊娠初期の中央値は14.3%となり、妊娠中期の14.2%と同等であった。

妊娠初期のグリコアルブミン値で均等三分割して各パラメータとの関連の検討も試みたが、記録の終了には未だ群間差が認められ、結果の解釈には、今後の入力作業の完了を考える必要があると考えられた。

E. 結論

エコチル調査の宮城県での参加者、ならびに、追加調査の参加者、採血検体保管者の基礎特性は先行研究と大きく異なるものではなく、低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査としての基本的なコホートとして利用できることを継続して確認した。今後も、平成26年度3月31日までに研究に同意した妊婦についての検体保存・分析を、妊婦の出産が終了する10月頃まで継続する。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

分担研究報告書

母子コホート研究で用いる調査票データベース開発

研究代表者	横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
研究分担者	加藤 則子 (国立保健医療科学院)
	栗山 進一 (東北大学災害科学国際研究所)
	佐々木 敏 (東京大学大学院医学系研究科)
	佐藤 昌司 (大分県立病院総合周産期母子医療センター)
	瀧本 秀美 (独立行政法人国立健康・栄養研究所)
	土屋 賢治 (浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)
	堀川 玲子 (独立行政法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科)
	三宅 吉博 (福岡大学医学部衛生・公衆衛生学)
	吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
	頼藤 貴志 (岡山大学大学院環境生命科学研究科)
研究協力者	目時 弘仁 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構)
	佐藤 紀子 (愛育病院母子保健課)
	磯島 豪 (東京大学大学院医学系研究科)

研究要旨

本研究は、母子コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、母子疫学研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。多分野の質問票をデータベース化した PhenX toolkit (英語) に基づいて、母子コホート研究で用いる可能性のある質問票を、乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて整理し、仮翻訳を作成した。質問内容の精査と追加・修正を加えたうえで、最終年度に質問票データベースとして完成、公表予定である。

A. 研究目的

本研究班の主目的の一つは、妊娠期からの母子保健の課題を明らかにし、さらに今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡に至るまでの効率的な手法を開発し、将来の大規模コホート研究や、質の高い小規模研究のための基礎を確立することである。妊娠期からの母子を対象としたコホート研究は比較的数量が少なく、曝露情報収集のための調査票に関するノウハウが十分に蓄積されていない。そこで、本研究では、母子コホート

研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、母子疫学研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。

B. 方法

米国ノースカロライナ州の RTI (Research Triangle Institute) international では、1958年より、多大学・多施設共同で科学的な研究を推進するためのさまざまなアプローチをしており、その一つが、上手な調査票の使い方について

の教育的成果をねらい、取得するデータ項目の選定をし、臨床データを研究に資するものに持ち上げるような項目決めのためのPhenXというサイトである¹⁾。

PhenXに掲載されている”PhenX toolkit”には、21分野について質問票およびその出典となる疫学研究論文等が収載されている(表1)。これらの質問項目は、母子疫学の分野だけでなく、小児・成人から高齢者まで多岐に渡っており、また、調査対象の世代別の分類ではなく、がん、循環器疾患、身体活動、飲酒・喫煙など、領域別の分類となっている。そのため、これらの中には、母子コホート研究で調査することが望ましいと考えられる事項と、全く関係ないであろう事項が混在しており、母子疫学で用いられる領域別に分類し直す必要がある。そこで、本研究では、このPhenXを参考に、母子コホート研究の調査項目の内容について以下のように議論した上で、母子コホート研究に必要な質問票を選定していく。

まず、世界各国(主に欧州)の母子コホート研究に関する情報を要約しているインターネット上のBirthcohorts.netというプラットフォーム²⁾の59研究のデータを用いて、研究目的(仮説)に応じて、どの時期に、どの方法で、何を調査しているかを昨年度整理した³⁾。その結果から、妊娠・授乳期、乳幼児期のそれぞれで、子ども、母親、父親に対して調査する事項は、①カルテ等から得られる「既存情報」、②多くの母子疫学研究で調査することが想定される一般的事項である「コア項目」、③研究仮説によって異なる「追加項目」に分類され、また、①～③それぞれがエクスポージャー(曝露要因)とアウトカム(健康状態等)に分類されると考えられた。

次にPhenX toolkitの質問票の内容を、

乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて、コア項目、追加項目、および既存情報(コア項目、追加項目いずれにもなり得る)に分類する。作業手順は以下の通りである。(1)PhenX toolkitの21分野について、各研究分担者が自身の専門に近い分野を担当して、乳幼児、小中学生、母親、父親のそれぞれについて、コア項目(表1:◎コア質問)、追加項目(○仮説があれば聞く質問、△非常に特殊な仮説があれば聞く質問)、不要項目(×不要質問)に仮に分類した。(2)研究分担者・研究協力者が3～4名で議論しながらその仮分類を確認し、必要に応じて修正した。(3)不要項目以外を仮翻訳した。翻訳過程で、日本では用いられない、あるいは日本の制度や習慣等に合わせて追加・修正すべき事項や用語等を確認する。追加にあたっては母子疫学研究に取り組んでいる研究分担者の調査事項を参考にする。(4)その上で、母子疫学で用いられる領域別に分類し(Birthcohorts.net等の分類を参考にする)、どの調査項目を組み合わせるとどのようなアウトカムを評価できるのかという議論を行い、母子疫学研究の標準的調査票や活用指針などの作成を目指す。

C. 結果

今年度までに終了したのは、方法で記した(1)(2)および(3)の仮翻訳までである。表1に、分類した結果を示す。また、「×:不要質問」以外を全て日本語に仮翻訳した。その過程で抽出されてきた、制度や習慣などの違いから日本での使用に馴染まない項目や用語をさらに精査・修正し、最終年度に質問票データベースとして完成、公表する予定である。

D. 考察

本研究で参考にした Birthcohorts.net および PhenX toolkit の元となった研究には、日本の疫学研究がほとんど含まれていない。Birthcohorts.net は、米国での母子コホート研究の数が比較的少ないこともあって欧州中心であり、また、PhenX toolkit の出典は基本的に英語で公表された資料である。そのため、日本独特の生活習慣や保健医療制度、単位等に馴染まない項目や、不足している事項もあり、研究分担者がコホート研究で用いている調査内容も追加する必要がある。また、疫学調査は様々な仮説に基づいて行われるものであるから、本研究で作成した質問票データベースを活用しつつも、仮説特異的な質問票を開発することももちろん必要である。しかし、標準的な質問票をデータベース化しておくことで、調査票開発を省力化できるだけでなく、将来、異なるコホート研究を統合した分析が可能になる可能性があるだろう。

当初研究計画では、本年度に質問票データベースを完成させる予定であったが、PhenX toolkit に含まれる質問票のうち採否の判断に迷うものが多く、選択・分類作業に予想以上に時間がかかってしまった。作業は仮翻訳まで進んでいるので、次年度の早い段階で完成可能であると考えている。

E. 結論

PhenX toolkit を参考に、母子コホート研究で用いる可能性のある質問票を、乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて整理し、下訳を作成した。最終年度には、方法の(3)の残りと(4)を進め、早い段階で質問票データベースとして完成、公表予定である。

<参考文献>

- 1) RTI international. PhenX toolkit.
<https://www.phenxtoolkit.org/>
- 2) Birthcohorts.net.
<http://www.birthcohorts.net/>
- 3) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査手法に関する研究」・分担研究報告書「母子コホート研究手法のデータベース開発」, 2013 年 3 月

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. PhenX翻訳質問項目 研究対象者・時期別整理(21分野184質問項目)

分野	質問項目	◎:コア質問 ○:仮説があれば聞く質問 ×:不要質問 △:非常に特殊な仮説があれば聞く質問	乳 幼 児	小 中 学 生	母	父
Alcohol, Tobacco and Other Substances						
	Alcohol - 30-Day Quantity and Frequency		×	×	○	○
	Alcohol - Lifetime Use		×	×	○	○
	Tobacco - 30-Day Quantity and Frequency(1-2)		×	◎	◎	◎
	Tobacco - Smoking Status - Adolescent		×	△	○	○
	Tobacco - Smoking Status - Adult		×	△	○	○
Anthropometries						
	Birth Weight (Protocol1-3)		○	○	○	○
	Body Image			○	○	○
	Child Head Circumference		○	○	×	×
	Hand Dominance (Protocol1-2)		○	○	○	○
	Height (Protocol1 Knee Height)		×	○	○	○
	Height (Protocol2 Recumbent Length)		○	×	×	×
	Height (Protocol3 Standing Height)		○	○	○	○
	Height (Protocol4 Self-Reported Height)		×	×	○	○
	Hip Circumference				○	○
	Maximum Adult Height				○	○
	Pregnancy Weight Gain				○	
	Waist Circumference (Protocol1)		○	○	○	○
	Waist Circumference (Protocol2)				○	○
	Weight (Protocol1)		○	○	○	○
	Weight (Protocol2)		×	×	○	○
	Weight Loss/Gain		○	○	○	○
Cancer						
	Cancer: Personal and Family History		○	○	○	○
	Cumulative Lifetime Alcohol Exposure				○	○
	Cumulative Lifetime Physical Activity				○	○
	Exogenous Female Hormone Use				○	
	Ovulation History				○	
	Passive Smoke Exposure		○	○	○	○
	Smoking Quit Attempts				○	○
Cardiovascular						
	Angina				○	○
	Blood Pressure (Adult/Primary)		○	○	○	○
	High Blood Pressure During Pregnancy		×	×	○	×
	Sudden Cardiac Arrest				○	○
Demographics						
	Annual Family Income		○	○	○	○
	Birthplace		○	○	○	○
	Current Address		○	○	○	○
	Current Age		○	○	○	○
	Current Educational Attainment		○	○	○	○
	Current Employment Status				○	○

分野	質問項目	◎:コア質問 ○:仮説があれば聞く質問 ×:不要質問 △:非常に特殊な仮説があれば聞く質問				乳幼児	小中学生	母	父
Demographics									
	Current Marital Status							○	○
	Gender		○	○	○	○	○	○	○
	Household Roster-Relationships		○	○	○	○	○	○	○
Diabetes									
	Autoimmune Diseases Related to Type 1 Diabetes		○	○	○	○	○	○	○
	Diabetic Peripheral Neuropathy		×	小学生× 中学生○	○	○	○	○	○
	Diabetic Retinopathy		×	小学生× 中高生○	○	○	○	○	○
	Family History of Diabetes		○	○	○	○	○	○	○
	Fasting C-peptide Assay for Residual Beta Cell Function		○	○	○	○	○	○	○
	Fasting Plasma Glucose for Diabetes Screening - blood draw		○	○	○	○	○	○	○
	Fasting Plasma Glucose for Diabetes Screening - glucometer		○	○	○	○	○	○	○
	Fasting Serum Insulin		○	○	○	○	○	○	○
	Medication Inventory		○	○	○	○	○	○	○
	Oral Glucose Tolerance Test		×	○	○	○	○	○	○
	Personal History of Kidney Failure		○	○	○	○	○	○	○
	Personal History of Type 1 and Type 2 Diabetes		○	○	○	○	○	○	○
	Serum Creatinine Assay for Kidney Function		△	△	○	○	○	○	○
	Urinary Creatinine Assay for Kidney Function		○	○	○	○	○	○	○
	Urinary Microalbumin Assay for Kidney Function		○	○	○	○	○	○	○
Environmental Exposures									
	Air Contaminants in the Home Environment		○	○	○	○	○	○	○
	Characteristics of Current Residence		○	○	○	○	○	○	○
	Current Environmental Tobacco Smoke Exposure		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	Day Care Attendance		○						
	Dust Collection Vacuum Bag		○	○	○	○	○	○	○
	Exposure at Work and in Daily Life		○	○	○	○	○	○	○
	Exposures from Hobbies		○	○	○	○	○	○	○
	History of Being Breast Fed		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	Occupation/Occupational History				○	○			
	Plastic Exposures at Work and Home		○	○	○	○	○	○	○
	Residential History		○	○	○	○	○	○	○
	Sibship/Birth Order		○	○	○	○	○	○	○
	Ultraviolet Light Exposure		○	○	○	○	○	○	○
	Water Source		○	○	○	○	○	○	○
Gastrointestinal									
	Assessment of Functional Gastrointestinal Disorders (Adolescent)			○					
	Assessment of Functional Gastrointestinal Disorders (Adult)						○	○	
	Assessment of Functional Gastrointestinal Disorders (Child)		○						
	Assessment of Gallbladder Disease and Related Conditions						○	○	
	Celiac Sprue Assay		△	△	△	△	△	△	△
	Colorectal Procedures and Outcomes (Medical Record Review)		○	○	○	○	○	○	○
	Computed Tomography (CT) of the Abdominal Organs		○	○	○	○	○	○	○
	Emotional Distress		×	○	○	○	○	○	○