

分担研究報告書

データ解析・調査進捗管理

研究分担者 中山 祥嗣 国立環境研究所

研究要旨

脳性麻痺症例抽出のベースとなるエコチル調査における研究方法と調査内容・項目及び脳性麻痺症例抽出方法について報告した。

エコチル調査は公募で選定された全国15地域の大学等の研究機関がユニットセンターと呼ぶ地域組織を構築して、リクルート及び追跡調査を担当するものである。調査対象地区はユニットセンターが提案した対象地区（原則として市区町村単位）に基づいて選定され、各地区の調査対象予定人数（リクルート目標数）は該当期間の全出生数の概ね50%をカバーするように設定された。調査対象者は、出産予定日が平成23年8月からリクルート期間終了までの妊婦で、リクルート期間中（妊娠中）にユニットセンターが指定した調査地区に居住するなどの基準を満たし、インフォームド・コンセントを得た妊婦（母親）が出産した子ども、及びその子どもの父親である。エコチル調査における参加者のリクルートは平成23年1月から開始され、平成26年3月末で終了した。子どもの出産も平成26年12月で完了した。子どもの年齢幅は約3歳半あり、出生後6か月毎に、年齢に合わせて実施される質問票調査が進行している。

データ管理システムへの最終的な登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は103,099名で、母親同意率（調査の協力依頼を行った者に対する割合）は78.5%であった。父親の参加同意者数は51,909名となった。出生した子どもは99,976名であった。出生後6か月毎に実施する質問票調査の各調査時期における平成28年12月末時点の回収状況（全発送数に対する回収数の割合）は8～9割であった。また、また、1歳、1.5歳、2歳、3歳、4歳、5歳質問票の回収数はそれぞれ、90,398件、87,453件、84,327件、54,391件、24,937件、4,182件であった。脳性麻痺症例は質問票における病歴調査項目へのチェックないし自由記載欄への記入に基づいて抽出した。

エコチル調査は現在進行中の調査であり、本研究で用いたデータベースについても暫定のものであることに留意する必要がある。一方で、妊娠期から出産後、子どもが13歳に達するまで長期間追跡調査が継続される全国にわたる大規模調査であり、その調査内容は子ども健康に関する広範囲なアウトカムに関する情報収集とさまざまな環境化学物質を含む環境要因に関する分析等が含まれている。脳性麻痺についても、当初から質問票調査の項目に含まれていたものであり、本研究の目的に沿った解析が可能であると考えられる。

A．研究目的

本課題ではエコチル調査を活用した脳性麻痺発症率を推計するためのベー

スとなるエコチル調査における種々のデータ収集およびデータ解析等の調査進捗管理及びエコチル調査データから

脳性麻痺が疑われる症例を抽出する方法について記載する。

B. 研究方法

1. 調査対象地区

調査は公募で選定された全国15地域の大学等の研究機関がユニットセンターと呼ぶ地域組織を構築して、リクルート及び追跡調査を担当する。また、国立環境研究所に中央事務局にあたるコアセンターが置かれるとともに、国立成育医療研究センターに臨床医学面からコアセンターを支援するメディカルサポートセンターが設置されている。

調査対象地区はユニットセンターが提案した対象地区(原則として市区町村単位)に基づいて選定された(表1)。対象地区はリクルート期間中に一部追加があり、特に福島ユニットセンターの対象地域は当初、福島市と相双地区であったものが2013年10月から福島県全域に拡大された。

各地区の調査対象予定人数(リクルート目標数)は該当期間の全出生数の概ね50%をカバーするように設定された。

2. 調査対象者

エコチル調査の対象者は、以下の適格基準のすべてを満たし、除外基準に該当しない妊婦、その妊婦(母親)が出産した子ども、及びその子どもの父親を対象とする。ただし、子どもの父親は妊婦(子どもが出生した後では子どもが)が研究に参加する場合に限り対象となる。

適格基準

- (1) 出産予定日が2011年8月1日以降、かつ、リクルート期間終了までの妊婦
- (2) リクルート期間中(妊娠中)にユニットセンターが指定した調査地区に

居住し、かつ、将来的にも日本国内に居住することが予定される妊婦

- (3) リクルート期間中にユニットセンターが指定する協力医療機関を受診もしくは母子健康手帳交付申請を行った妊婦

除外基準

- (1) 本研究に対するインフォームド・コンセントが本人から得られない妊婦、またはその子どもの父親、ただし子どもについては妊婦(母親)が代諾者となる
- (2) 質問票の記入が困難な妊婦、またはその子どもの父親
- (3) 里帰り出産などの事情により出産時の調査が困難であることが、リクルート時点で明らかな妊婦

協力医療機関や自治体の協力のもとに、これらの条件に合致する妊婦からインフォームド・コンセントを得て実施する。妊婦(母親)からは自分自身の調査参加と共に子どもの調査参加に関してインフォームド・コンセントを得ることになっている。また、子どもの父親も調査対象者として、妊婦(母親)とは別に調査への参加を依頼している。

3. 調査方法

エコチル調査では、全体調査、詳細調査及び追加調査の3種類の調査を実施する。

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。

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5000人が参加するように無作為に抽出する。

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。本研究についても,エコチル調査における追加調査として実施した。

全体調査では,妊婦を対象とした質問票調査,診察記録などの医療情報の収集を行う。

出産後から誕生日を起点として6ヶ月おきに継続して質問票調査などによって種々のアウトカムや関連要因に関する情報を収集する。また,妊婦やお父さんからの採血・採尿,出産時には臍帯血の採取,毛髪(母子)の採取,生後1ヶ月には母乳の採取などを行い,各試料中の化学物質などの濃度を測定し,環境汚染物質への曝露指標とするとともに,生体試料の一部は遺伝子解析や新たな物質の測定のために長期保存する。

本研究において使用するデータは全体調査に基づいて収集されたものである。

(1) 追跡調査

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。参加者が転居した場合も,

原則として担当ユニットセンターが調査を継続する。ただし,その転居先が他ユニットセンターのエコチル調査対象地域であれば,転居先のユニットセンターが調査を引き継ぎ,質問票調査等,実施可能な調査について継続する。電話,郵便など通常の方法で連絡がとれなくなった調査対象者に対しては,ユニットセンターは,行政データへのアクセス等により状況の把握に努め,可能な範囲で調査を継続する。なお,調査対象者との連絡が取れなくなった場合には調査からの脱落として取り扱う。

調査参加者について,流産等により妊娠が継続されなくなった場合,死産の場合,参加者(子ども)が死亡した場合は,調査の打ち切りとして取り扱い,以降のフォローアップを行わない。

(2) 健康影響の指標(アウトカム)

エコチル調査は環境要因が関与する可能性のある子どもの健康に関わる事象を広範囲に研究対象としている。観察する主な健康影響の指標については,近年,増加しているおそれのあるもの,懸念が持たれているものに着目して,以下の項目について,診察記録の転記や参加者への質問票調査に基づいて把握する。

- 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,染色体異常等
- 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障害),自閉症スペクトラム障害,LD(学習障害),AD

HD（注意欠陥・多動性障害）、性同一性障害等の精神障害及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
- その他，小児がん

また，先天異常（および代謝・内分泌系疾患），川崎病，てんかん・けいれん，小児がんについては，保護者記入の質問票では把握できない専門的な情報を得るため，二次調査票を用いた疾患情報登録調査を行っている。

（３）環境要因

本調査において検討する環境要因としては，重金属，無機物質，塩素系POPs，臭素系POPs，農薬，有機フッ素化合物，フタル酸エステル，香料，フェノール，PAHs，タバコ煙，大気汚染物質などがある。これらの環境要因への曝露評価のうち化学物質等への曝露は，主として母体血，臍帯血，毛髪，母乳，尿などの生体試料中の濃度測定等により評価される。化学物質以外の，大気汚染物質，室内空気汚染物質，ならびに放射線等の環境要因については，実測やモデル推計方法を用いた適切な手法を検討した上で，評価を行う。

（４）その他の要因の評価

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，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。

（５）試料・データの管理

調査対象者から採取された血液・尿などの生体試料は，検査会社が全国の協力医療機関から回収し，生化学検査を実施するとともに，いくつかの保存容器に分注した後に，化学物質等測定用の試料と長期保存用にわけて，それぞれ異なる施設で保管している。生体試料中の化学物質等の測定はリクルート期間終了後に，順次実施される予定となっており，現時点では重金属類の分析を開始したところである。また，エコチル調査では将来の遺伝子解析のために保管し，研究に使用することを説明して，調査参加の同意を得ており，遺伝子解析用血液試料として保存している。しかしながら，現時点では具体的な遺伝子解析の計画ができていないため，計画ができた段階で倫理審査を受け，必要な手順を踏んで研究を進めことになっている。

調査対象者のID発行，同意書及び個人情報登録，生体試料の検査結果の管理，同意書・質問票・診察記録票等の入力・管理，調査進行状況の管理，謝礼の管理等を行うためのデータ管理システムを構築して，収集されたデータはデータセンターで一元的に管理されている。コアセンター及び各ユニットセンターでは専用端末からデータセンターにあるサーバーにアクセスすることにより，日常のデータ管理を行っている。

４．脳性麻痺症例の抽出方法

1歳調査票においては，病歴として脳性麻痺が含まれている。具体的には，以下の設問の後に，「脳性麻痺」についてのチェック欄を置いている。

今までに、以下の病気について、医師の診断を受けた事がありますか？ “ある”場合は、通院中の（あるいは診断を受けた）医療機関名を下の一覧表に記入してください（該当する病気の詳しい内容について問い合わせをさせて頂くことがあります）。

3歳調査票、4歳調査票においては同様に、それぞれ以下の設問の後に、「脳性麻痺」についてのチェック欄を置いている。また、さらに、チェック欄の次に「（診断された方）肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」のチェック欄を追加している。

お子さんは、2歳からこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。“診断された事がある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を以下の記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について、医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

お子さんは、3歳からこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。“診断されたことがある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を以下の記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について、医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

5歳質問票においては、下の設問の後に、「脳性麻痺」についてのチェック欄を置いている。すなわち、2歳及び3歳では1年間の病歴について質問していたのに対して、5歳では生まれたからの既往について質問している。また、さらに、チェック欄の次に「（診断された方）肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」のチェック欄を追加している。

生まれてからこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。また、“診断された事がある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

また、1歳、3歳、4歳及び5歳以外の時期の質問票には、「その他（具体的に：）」という自由記載欄を設けており、この欄に、脳性麻痺（マヒ）等の記載があるものも抽出した。

（倫理面への配慮）

協力医療機関や自治体の協力のもとに、調査対象者の条件に合致する妊婦からインフォームド・コンセントを得て実施する。妊婦（母親）からは自分自身の調査参加と共に子どもの調査参加に関してインフォームド・コンセントを得ることになっている。また、子どもの父親も調査対象者として、妊婦（母親）とは別に調査への参加を依頼している。

条件に合致する妊婦に対しては、各地域のリサーチコーディネーターが説明文書を用いて、調査目的、方法、内容等を説明した上で調査協力への同意を文書で得ている。

調査の実施にあたっては、環境省における疫学研究に関する審査検討会、コアセンターとしての国立環境研究所における医学研究倫理審査委員会、ならびに各ユニットセンターを構成する大学等の研究機関、必要に応じて協力医療機関における倫理審査を受け、それらの承認を受けている。

エコチル調査に協力を得られた妊婦については、主治医への問い合わせやご

自宅へのご連絡に加えて、医療機関や行政機関が保有する医療記録や健康記録（健診記録など）を収集させていただくことがあること、また質問票の内容などから、もしお子さんがご病気にかかっていることがわかった場合などには、必要に応じて、受診された医療機関に詳しい治療の状況などの情報を問い合わせたり、ご自宅に連絡をとる可能性があることを説明して、文書にて同意を得ている。ただし、本調査においては個人情報扱うこととなることから、情報の利用の際にはエコチル調査コアセンター及びユニットセンターが定めた守秘義務や情報管理規定等各種規定を順守し、協力医療機関等との関係に十分配慮して適切な情報利用を行うこととする。

C. 研究結果

エコチル調査は現在進行中の疫学調査であり、集計対象としたデータは2016年12月末時点のデータ固定前の暫定値であり、確定値ではない。

データ管理システムへの最終的な登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は103,099名で、母親同意率（調査の協力依頼を行った者に対する割合）は78.5%であった。父親の参加同意者数は51,909名となった。なお、リクルート期間中に複数回妊娠し、調査への参加が同意した母親、父親がいるため、同意者数は延べ数となっており、実人数としては母親97,618名、父親49,707名であった。2014年12月までにすべての参加者の出産が完了し、出生した子どもは99,976名であった（表1）。

エコチル調査は子どもが13歳に達するまで調査を継続することから、データ固定を調査フェーズに応じて実施することとしている。第一段階として出産時

までのデータについて固定を行った。出産時までに収集されるデータは、妊婦初期質問票、妊婦中後期質問票、妊婦初期診察記録票、妊婦健診記録票、出産時診察記録票、出産後1か月健診時質問票である。その他、父親が調査に参加した場合には、父親質問票がある。質問票は薬剤の使用状況に関する質問を除いて参加者の自己記入式である。診察記録票は診察記録（カルテ）からの転記による。それぞれに含まれる主な質問を表2に示した。

調査参加者の出産等に関わる特性データを集計した結果を表3に示した。母親の年齢構成、単胎の割合、満期産の割合、出生性比、帝王切開による分娩割合、出生時体重（平均体重、低出生体重児の割合）については、直近の全国統計データと概ね一致していた。

出生後6か月毎に実施する質問票調査の各調査時期における2016年12月末時点の回収状況（全発送数に対する回収数の割合）は8～9割であった。また、1歳、1.5歳、2歳、3歳、4歳、5歳質問票の回収数はそれぞれ、90,398件、87,453件、84,327件、54,391件、24,937件、4,182件であった。

この中で、1歳、3歳、4歳及び5歳質問票病歴欄の脳性麻痺にチェックがあったものは、それぞれ31件、45件、24件、16件であった。このうち、3歳質問票の29件、4歳質問票の11件、5歳質問票の3件は新たにチェックがされたものであった。また、3歳質問票においてチェックがされていた45件のうち、「肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」が「あり」と回答したものは27件、4歳質問票においてチェックがされていた24件のうち、「肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」が「あり」

と回答したものは14件、5歳質問票においてチェックがされていた16件のうち、「肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」が「あり」と回答したものは4件であった。

また、6か月質問票、1.5歳質問票、2歳質問票、2.5歳質問票、3.5歳質問票の「その他」欄に記載があったものがそれぞれ0件、2件、12件、0件、0件、計14件であった。これら14件のうち11件は1歳質問票、3歳質問票、4歳質問票ないし5歳質問票で、脳性麻痺の欄にチェックがあった。

以上、5歳までの質問票の病歴欄への記入から、脳性麻痺のケースとして83件が抽出された。

D．考察

エコチル調査は現在進行中の調査であり、本研究で用いたデータベースについても暫定のものであることに留意する必要がある。一方で、妊娠期から出産後、子どもが13歳に達するまで長期間追跡調査が継続される全国にわたる大規模調査は他に類をみないものである。

その調査内容は子ども健康に関する広範囲なアウトカムに関する情報収集とさまざまな環境化学物質を含む環境

要因に関する分析等が含まれている。脳性麻痺についても、当初から質問票調査の項目に含まれていたものであり、本研究の目的に沿った解析が可能であると考えられる。

E．結論

エコチル調査で収集されるデータは、本研究の目的に沿った解析が可能なものであると考えられた。

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 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

表1. ユニットセンターとその調査地区，同意件数

ユニットセンター	調査地区	リクルート件数		子ども 出生数
		母親	父親	
北海道	札幌市北区及び豊平区・旭川市・北見市の一部・置戸町・訓子府町・津別町・美幌町	8,362	2,890	7,758
宮城	気仙沼市・南三陸町・石巻市・女川町・大崎市・涌谷町・美里町・加美町・色麻町・栗原市・登米市・岩沼市・亶理町・山元町	9,217	4,160	9,002
福島	福島県全域	13,133	8,695	12,822
千葉	鴨川市・南房総市・館山市・鋸南町・勝浦市・いすみ市・御宿町・大多喜町・木更津市・袖ヶ浦市・富津市・君津市・千葉市緑区・一宮町	6,191	3,975	5,970
神奈川	横浜市金沢区・大和市・小田原市	6,652	2,444	6,375
甲信	甲府市・中央市・甲州市・山梨市・富士吉田市・伊那市・駒ヶ根市・辰野町・箕輪町・飯島町・南箕輪村・中川村・宮田村	7,335	5,016	7,157
富山	富山市・黒部市・魚津市・滑川市・朝日町・入善町	5,584	3,280	5,388
愛知	一宮市・名古屋市北区	5,721	2,575	5,555
京都	京都市左京区・北区・木津川市・長浜市	3,982	3,145	3,886
大阪	岸和田市・貝塚市・熊取町・泉佐野市・田尻町・泉南市・阪南市・岬町・和泉市	8,043	3,003	7,846
兵庫	尼崎市	5,189	1,897	5,054
鳥取	米子市・境港市・大山町・伯耆町・南部町・江府町・日野町・日南町・日吉津村	3,059	1,149	3,029
高知	高知市・南国市・四万十市・梶原町・香南市・香美市・宿毛市・土佐清水市・黒潮町・大月町・三原村	7,094	2,386	6,917
福岡	北九州市八幡西区・福岡市東区	7,691	3,809	7,510
南九州・沖縄	水俣市・津奈木町・芦北町・天草市・苓北町・上天草市・人吉市・錦町・あさぎり町・多良木町・湯前町・水上村・相良村・五木村・山江村・球磨村・延岡市・宮古島市	5,846	3,485	5,707
計		103,099	51,909	99,976

表2. 質問票・診察記録票等の主な内容

質問票・診察記録票	質問内容
妊婦初期質問票	婚姻状況，同居者情報，妊娠出産情報，既往歴，薬剤使用歴，ストレス，QOL，喫煙，職業，食事（飲酒含），環境曝露，等
妊婦中後期質問票	ストレス，QOL，ストレスになる出来事，喫煙，職業，居住環境，食事（飲酒含），食習慣，サプリメント，学歴，収入，社会的支援，環境曝露，等
妊婦初期診察記録票，妊婦健診記録票	分娩予定日，身長体重，月経異常，妊娠分娩歴，不妊症治療歴，不育症治療歴，体重，血圧，50gGCT，等
出産時診察記録票	体重，血糖値，分娩様式，母胎感染，妊娠中に使用した薬剤，妊娠中に併発している疾患，妊娠中の栄養指導，多胎，流産，死産，性別，産科・分娩合併症，児の計測，新生児黄疸，新生児の合併症，入院，先天異常
出産後1か月健診時質問票	泣き，睡眠，子育て，愛着尺度，産後うつ，喫煙，飲酒，発熱など症状，成長記録，精神神経発達，アレルギー
出産後1か月健診時診察記録票	母体の産褥経過，児の計測，遷延性黄疸，先天異常
出生後6か月毎の質問票	疾患罹患情報，成長記録（身長，体重，），精神神経発達（Age & Stage Questionnaire），アレルギー アレルギー（食事），家族関係，社会経済状況，産後うつ，親の健康，パートナーの育児参加，授乳，離乳食，授乳卒乳，食習慣，愛着尺度，睡眠，予防接種，家族関係，喫煙（受動喫煙），飲酒，育児ストレス，睡眠，居住環境，健康関連出来事，養育環境，メディア曝露，社会的つながり，母子健康手帳の転記，など （6か月から3歳質問票）

表3. エコチル調査参加者の特性と全国統計データとの比較

	エコチル調査 (2013年)	エコチル調査 (全期間)	人口動態統計 (2013)*
	(%)	(%)	(%)
妊婦			
出産時年齢			
20-29	36.5	36.6	36.3
30-39	57.8	57.8	57.8
生産児			
単胎	98.0	98.1	98.1
在胎週数			
満期 (37-41週)	94.2	94.2	94.0
性			
男	51.2	51.2	51.2
女	48.8	48.8	48.8
分娩様式			
帝王切開	20.3	20.1	19.7
出生体重 (g)			
< 2,500	8.2	8.1	8.3
2,500 to < 3,000	38.5	38.7	39.0
3,000 to < 3,500	42.2	42.1	41.8
≥ 3,500	11.2	11.1	10.9

* 人口動態統計2013, 出生に関する統計2013, 医療施設調査・病院報告2013