資料２

エコチル調査とバイオモニタリング

食品安全委員会　鉛ワーキンググループ（第5回）

2021年1月25日

中山祥嗣
国立研究開発法人国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター
エコチル調査コアセンター次長

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）

- 環境要因が子どもの発達と健康に及ぼす影響を調査する
- 10万組の親子（リクルート：2011年1月－2014年3月）
- 予算：年間50–60億円（環境省プロジェクト）
- 子どもが13歳になるまで追跡調査
- 質問票調査、生体試料分析、環境測定の組み合わせ
- 生体試料の長期保管

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

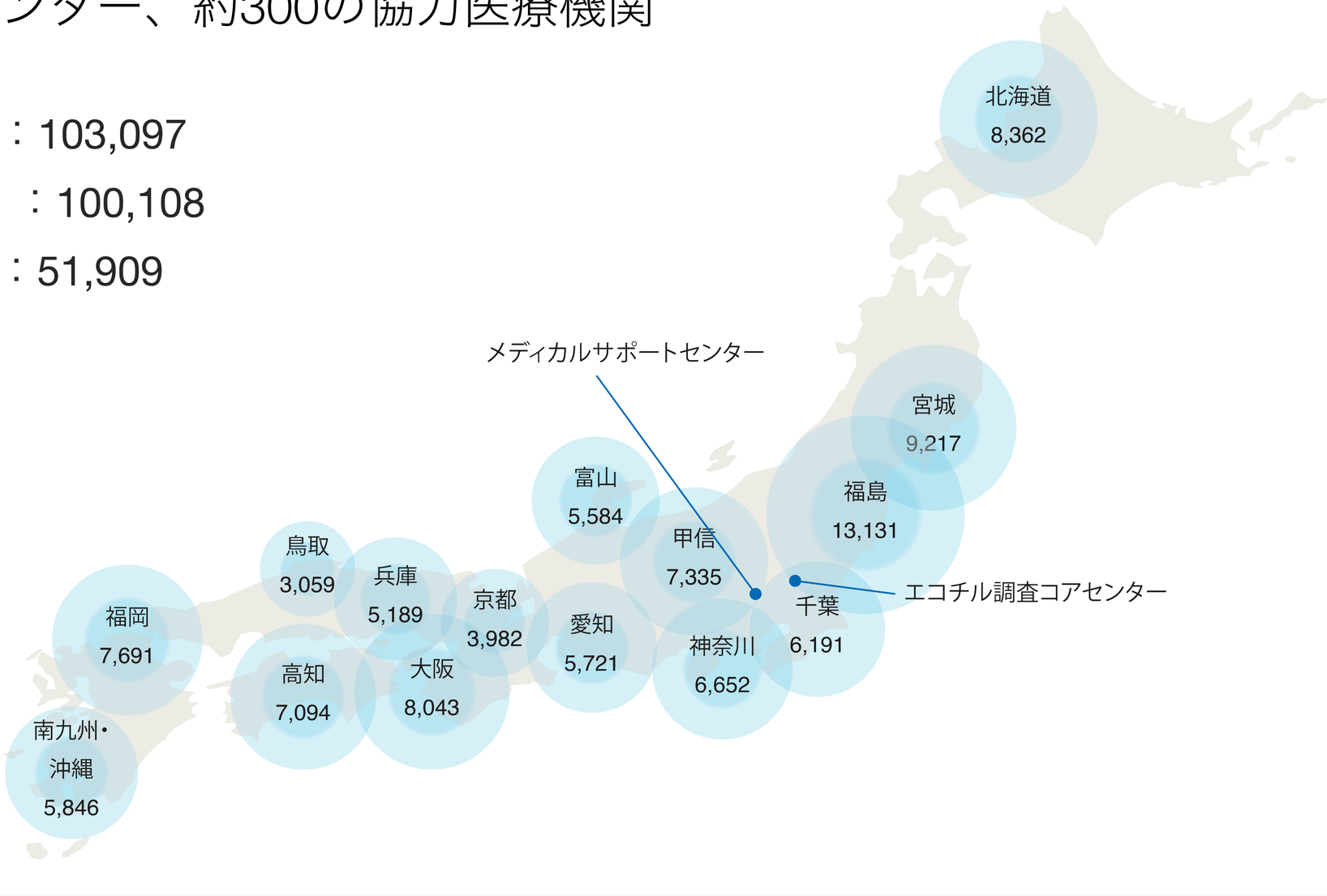
調査地点

- 全国15ユニットセンター、約300の協力医療機関

母親（mothers）：103,097

子ども（children）：100,108

父親（fathers）：51,909



エコチル調査の進捗状況

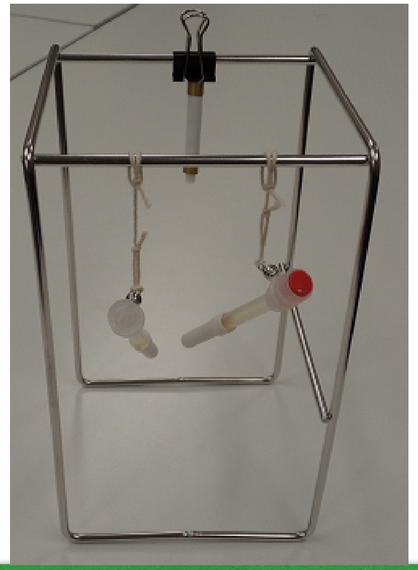
- 2011年1月に始まったリクルートが2014年3月に終了
  - 母親登録数：103,097（同意率：約80%）
  - 出生数：100,134
- 質問票調査：妊娠期～9歳時（6ヶ月ごと）
- 生体試料採取
  - 血液、母乳、尿、あわせて＞500万本、他、毛髪、DBS
- 生体試料分析
  - 金属類約10万件、ニコチン代謝物約10万件、有機フッ素系化合物2.5万件、有機リン系農薬5000件、フェノール類1万件、臍帯血メチル水銀5000件、フタル酸エステル類2万件、ネオニコチノイド系農薬2万件
- 詳細調査（5000人）
  - 2014年11月から全体調査参加者から抽出した5,000人を対象とする家庭環境調査
  - 2015年4月から精神神経発達検査・医学的検査

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

家庭環境調査（環境測定）

- 家庭訪問調査（1.5歳、3歳）
  - 5,000人を対象とする詳細調査で、1歳半と3歳時に家庭訪問を行う
  - 子ども寝具上ダニアレルゲン、エンドトキシン測定
  - 小型ポンプによる浮遊粒子状物質測定
  - パッシブサンプラーによるVOCs、アルデヒド類、酸性ガス測定（7日間）
  - 掃除機ダスト採取（1ヶ月間）
  - 住環境調査票



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

精神神経発達検査・医学的検査

- 精神神経発達検査（2歳以降2年おき）
  - 新版K式発達検査（2歳、4歳）
  - CAT（8歳以降）
  - WISC（10歳）
- 医学的検査（2歳以降2年おき）
  - 身長、体重、頭囲、バイタル
  - 小児科医師診察
  - 採血
  - 採尿（4歳以降）

対象アウトカム（疾患）

- 生殖–Reproduction/pregnancy
  - 死産、早産、低出産体重など
- 先天性奇形–Congenital anomalies
- 神経精神発達–Neurological development
  - 自閉症、自閉症スペクトラム、学習障害、ADHDなど
- 免疫系障害–Immune system
  - 喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、川崎病など
- 代謝、内分泌障害–Endocrine system and metabolism
  - 糖代謝異常、ひまんなど
- がん、悪性腫瘍–Neoplasm

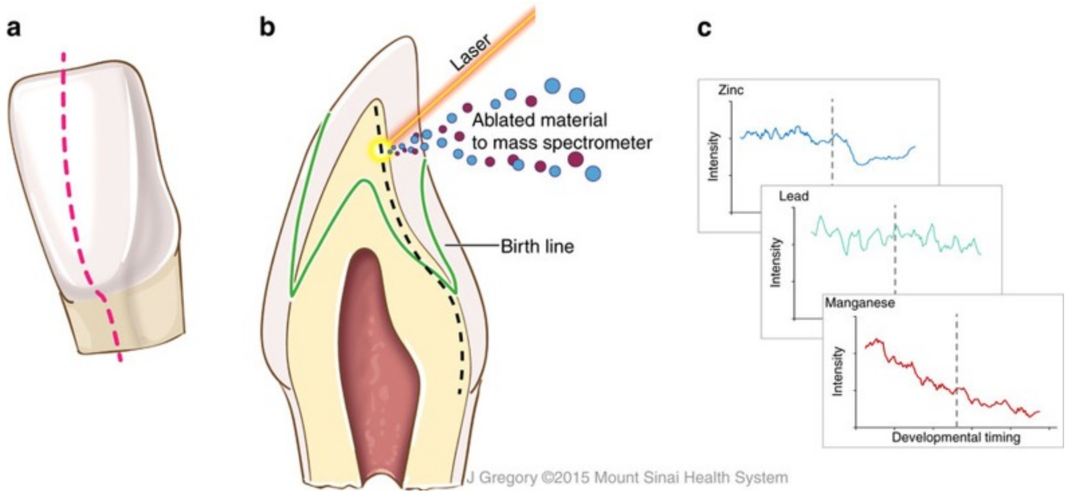
環境要因

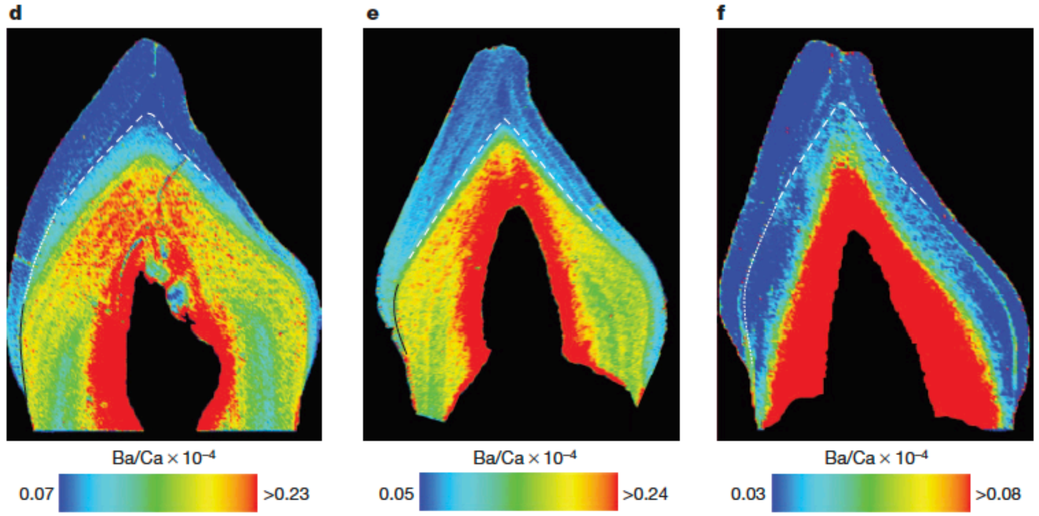
- 化学物質–Chemicals
  - PCBs、PBDEs、PFCs、POPs、PAHs、農薬、EDCs、合成香料、フタル酸、パラベン、トリクロサン、紫外線吸収剤、コチニン、カフェイン、金属など
- 生活習慣–Lifestyles
  - 栄養、生活リズム、喫煙、飲酒、感染症、服薬など
- 社会経済的状態–SES
  - 教育、家庭収入など
- 職業–Occupation
- 環境–Ambient environment
  - 大気、屋内空気、PM、ハウスダスト、温湿度、騒音など
- 遺伝的要因–genetic factors

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

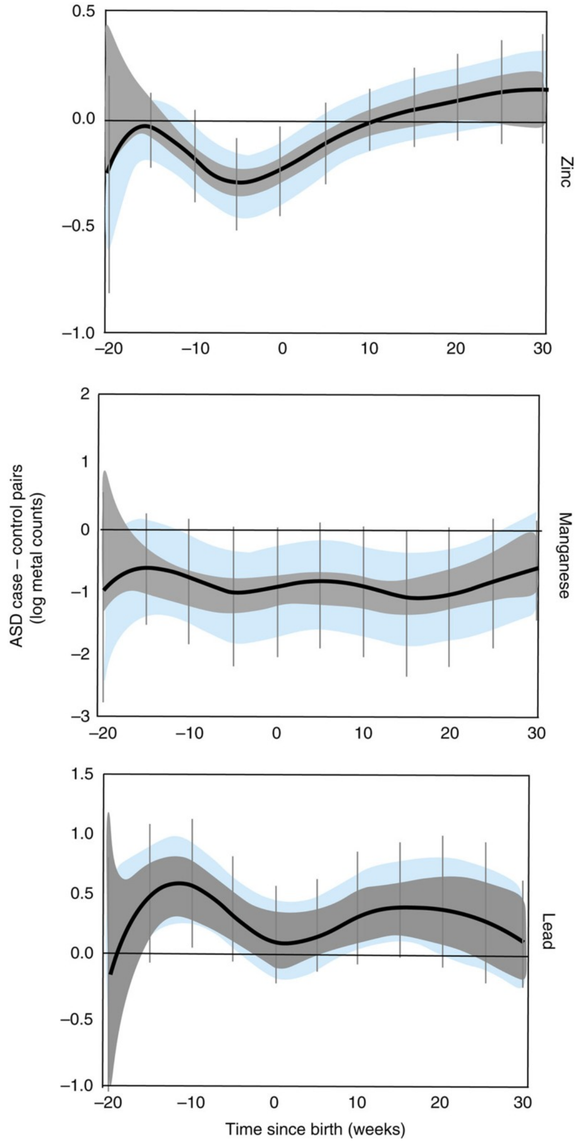
乳歯測定





3か月母乳＋粉ミルク　生後1週間で粉ミルク開始　完全母乳

双子の双方がASD一片方のみASD

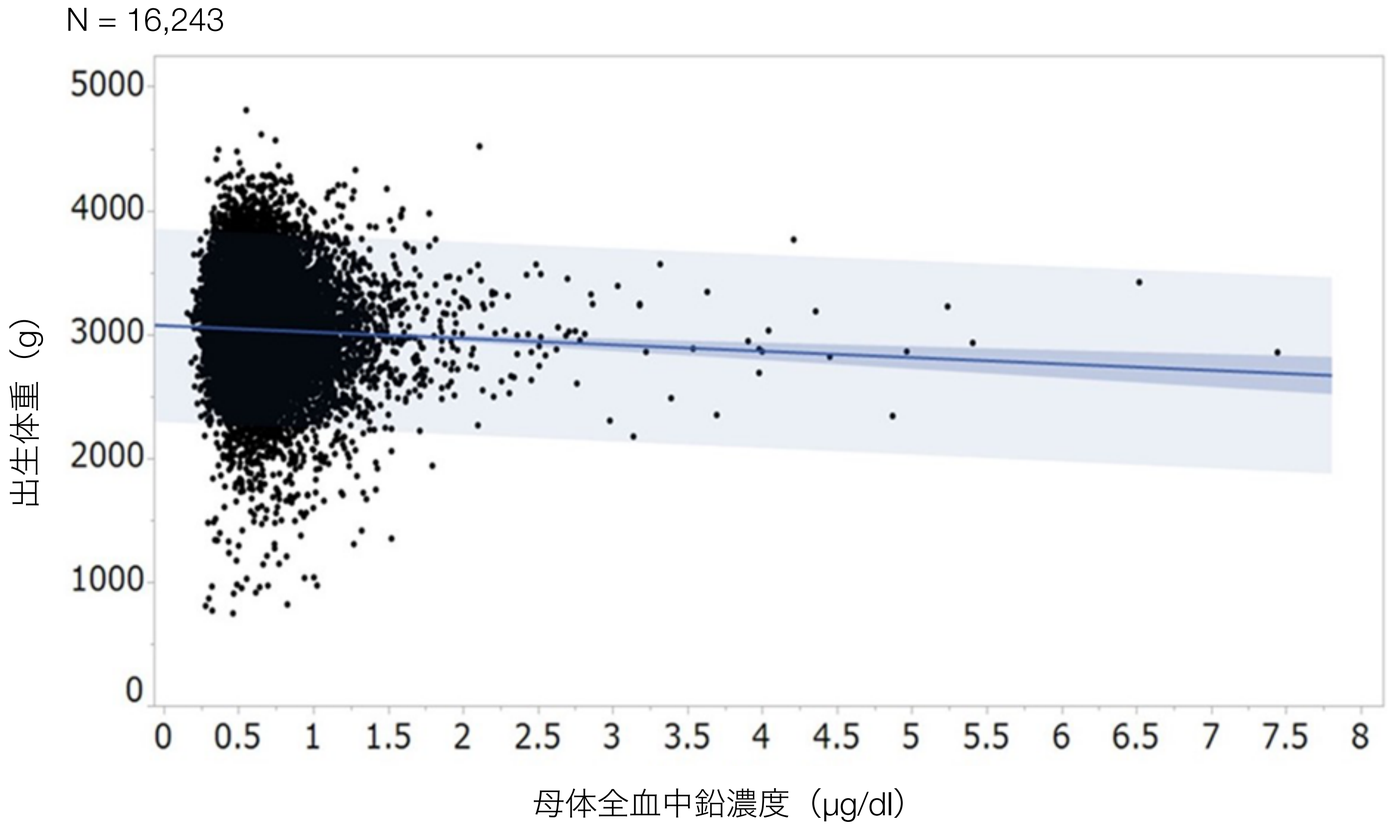


妊娠期間中母親血中元素濃度

N = 17,997	Hg μg l^{-1}	Pb μg dl^{-1}	Cd μg l^{-1}	Mn μg l^{-1}	Se μg l^{-1}
% Detection	100	100	100	100	100
Summary statistics					
Minimum	0.35	0.16	0.10	4.35	105
25th Percentile	2.70	0.51	0.52	13.2	165
Median	3.83	0.63	0.70	16.1	178
75th Percentile	5.43	0.78	0.95	19.6	192
95th Percentile	9.26	1.15	1.55	25.7	217
Maximum	30.6	7.45	4.97	44.5	390
Mean	4.41	0.68	0.79	16.1	180
Standard deviation	2.56	0.30	0.41	4.93	21.5
Geometric mean	3.83	0.64	0.71	16.1	179
95% CI for geometric mean	3.80–3.86	0.63–0.64	0.71–0.72	16.0–16.2	178–179

母血中鉛と出生体重

- 母体血液中の鉛濃度が1 μg/dL上昇するごとに、54 g（95%CI: 34–75 g）の体重減少



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

鉛に関するスケジュール

- 発達影響指標
  - 発達マイルストーン：ASQ-3（6か月～5歳データ収集済、2020年度4歳まで確定）
  - IQ：WISC（10歳詳細調査（2023-2024年度）で予定）
  - ASD：SRS-P（3.5歳済、確定）、SRS（5歳済、2022年度確定予定）
  - ADHD：SDQ（5.5歳済、2022年度確定予定）
- ばく露指標
  - 母体血：全数測定（水銀、鉛、カドミウム、マンガン、セレン）（確定済）
  - 臍帯血：詳細調査対象者（水銀、鉛、カドミウム、マンガン、セレン）（2020年度確定）
  - 臍帯血：メチル水銀、無機水銀（2020年度確定）
  - 小児血（2–8歳）：水銀、鉛、カドミウム、マンガン、セレン、その他元素（2022年度以降）
  - 乳歯：元素（2021年度より順次測定）

世界における主要なHuman Biomonitoring（HBM）

- 米国：国民健康栄養調査
  - National Health Examination Survey (NHES) I–III: 1959–1970
  - National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I–III: 1971–1994
  - NHANES current: 1999–
- ドイツ：環境省調査
  - German Environmental Specimen Bank (ESB): 1977–
  - German Environmental Survey (GerES): 1985–
- カナダ：化学物質管理計画（Chemicals Management Plan: CMP）
  - Canadian Health Measures Survey (CHMS): 2007–
- 韓国：環境部調査
  - Korean National Survey for Environmental Pollutants in Human Body: 2005–2008
  - Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS): 2009–

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

国際的なHBM

- COPHES/DEMOCOPHES: 2009–2012
  - Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale (COPHES)
  - Demonstration of a Study to Coordinate and Perform Human Biomonitoring on a European Scale (DEMOCOPHES)
- HBM4EU: 2017–2021
  - Human Biomonitoring for EU

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

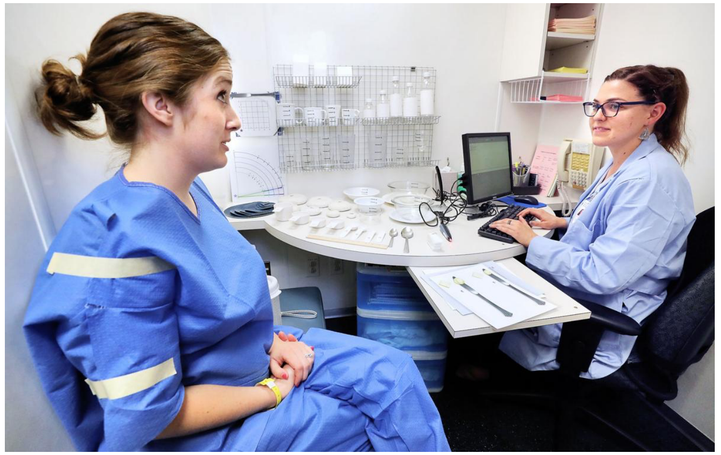
- 国民健康調査法（National Health Survey Act; 1956）により、米国疾病予防管理センター（CDC）国立健康統計センター（National Center for Health Statistics）により、National Health Examination Survey（NHES）として1959年に開始。
- 1971年に第一回National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）が実施され、当初は5–7年ごとの調査。1999年からは現在の毎年実施となった
- 聞き取り調査、診察、臨床検査から構成される
- 毎年、約7000人が無作為抽出され、調査される
- 採取された一部について、化学物質の分析が実施される

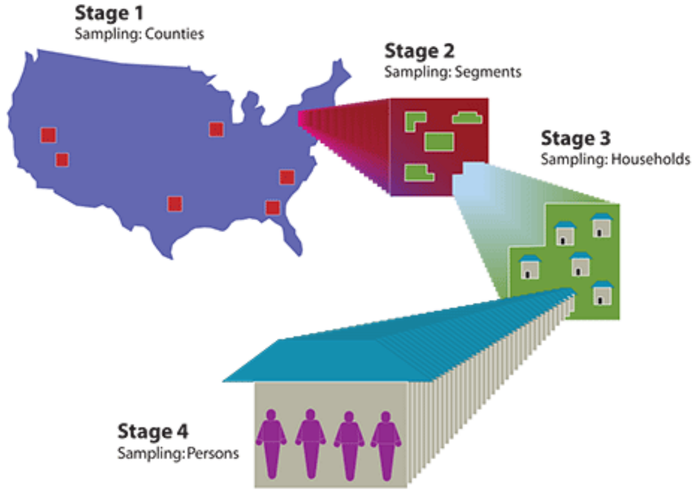
JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

- 第一段階抽出：全米の郡を15グループに分け、それぞれから1郡ずつ、計15郡を抽出
- 第二段階抽出：それぞれの郡から20–24セグメント（多数過程のまとまり）を抽出
- 第三段階抽出：それぞれのセグメントから、約30家庭を抽出
- 第四段階抽出：家庭内全員の情報収集（年齢、性別、人種）。その情報に基づき、無作為に全員または一部の構成員を抽出するか、抽出しない





JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

- 一部の試料（2年間で約2000検体）を用いて、化学物質のバイオモニタリングを実施
- 生体試料中化学物質（バイオマーカー）の測定 ≠ 曝露測定
  - NHANES I (1971–1975)：バイオモニタリングなし
  - NHANES II (1976–1980)：鉛、有機塩素農薬、非残留性農薬（NPPs）
  - NHANES III (1988–1994)：鉛、カドミウム、セレン、コチニン、他
  - NHANES (1999–2000)：116物質
  - NHANES (2001–2002)：148物質
  - NHANES (2003–2004)：212物質
  - NHANES (2005–2016)：352物質

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

年齢	血液（ml）	尿
1–2	9	なし
3–5	13	あり
6–11	32	あり
12–	~110	あり

金属、非残留性化学物質
栄養マーカー

POPs（12y+）、
鉛、カドミウム、水銀、マンガン、セレン（1y+）、
コチニン（3y+）

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

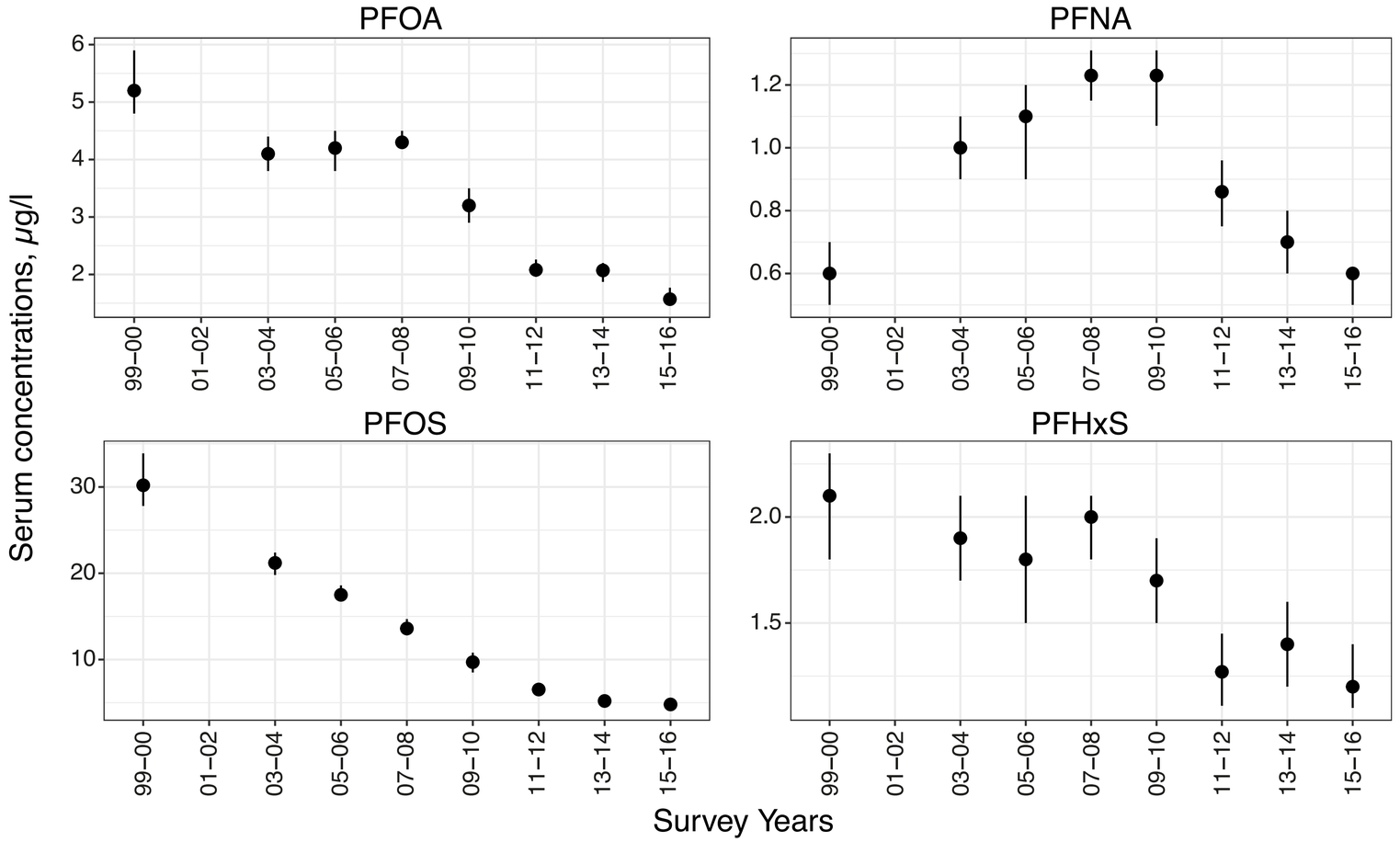
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

- 利用・貢献
  - 消費者製品安全向上法（2008）：フタル酸の子どものおもちゃ、使用製品への使用制限
  - 家庭喫煙防止・喫煙制限法（2011）：FDA
  - ビスフェノールAの食品パッケージへの使用の再評価：FDA
    - 哺乳瓶等へのポリカーボネート樹脂の使用禁止（2012）
  - 有害物質規制法（TSCA）におけるEPAのデータ利用
  - EPA・FDAによるトリクロサンの利用制限
    - 1969年に殺虫剤として登録
    - 2008年10月、NHANES 2003–2004尿中トリクロサンデータを用いて、EPAが再登録のためのリスクアセスメント実施
    - 2016年9月、FDAが医療目的以外の抗菌洗剤へのトリクロサンの使用を禁止

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)

- 施策の有効性検証

血中PFAS濃度の推移*



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

*NHANES第四次報告書をもとに作図

ドイツのHBM

- German Environmental Specimen Bank (ESB)
  - 1977年にMünsterで開始
  - 1997年から、4都市で毎年サンプリングを実施
  - 20–29歳の健康な男女約120名
  - 質問票、歯科検診
  - 24時間蓄尿
  - 血液（全血、血清）
  - 生体試料の冷凍保存
  - 経年変化の観察

Source: Fraunhofer IBMT

ドイツのHBM

- German Environmental Survey (GerES)
  - 国民代表性のあるサンプリング
  - 150–300都市に住む数千人を抽出
  - ロバート・コッホ研究所の健康調査と共同
    - 健康情報の入手
    - 環境曝露の健康影響の解析

ドイツのHBM

- German Environmental Survey (GerES)

GerES	実施年	参加者数	年齢
I	1985–1986	2,731	25–69
II	1990–1991	2,524 453	25–69 06–14
	1991–1992	1,763 359	18–79 06–17
III	1997–1999	4,822	18–69
IV	2003–2006	1,790	03–14
V	2014–2017	2,294	03–17
VI	2018–2021	~ 3,000	18–79

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

ドイツのHBM

- GerES V
  - HBM
    - 血液・尿中の81汚染物質、100物質（分解物質含）
    - ドイツ環境省とドイツ化学工業会との初の共同事業
    - 物質製造企業が分析法と標準品を提供
  - 水道水モニタリング
    - 家庭水道水中の健康関連物質（有機・無期）
  - 室内モニタリング
    - ハウスダスト、室内空気中汚染物質、カビ、室内湿気
  - 聞き取り調査・質問票調査
    - 曝露係数（曝露に関連する行動パターンなど）

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

ドイツのHBM

- GerES V

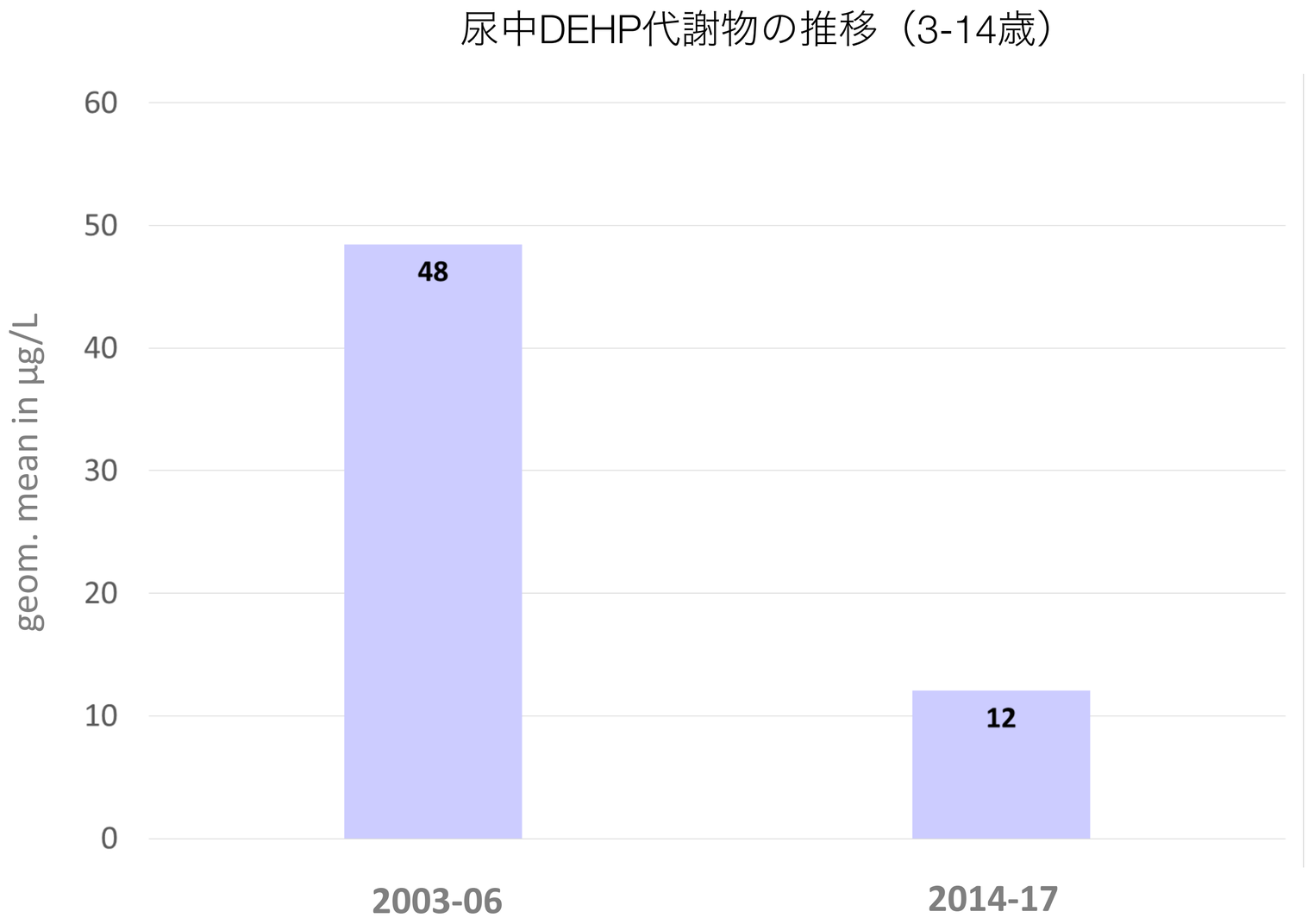
検出率	物質群・物質
95%–100%	金属（鉛、ヒ素、セレン）、フタル酸（DMP、DEP、DBzP、DiBP、DnBP、DEHP、DiNP、DiDP）、フタル酸代替物（DINCH）、塩化フェノール（2-,4-Monochlorophenol、2,4-, 2,5-Dichlorophenol）、PAH（ピレン、フェナントレン、ナフタレン）、PFAS（PFOS）、ピロリドン類（NMP）、有機塩素殺虫剤（DDT）、ビスフェノールA、メチルパラベン、アクリルアミド、ベンゼン
51%–91%	金属（水銀、クロム、アンチモン、カドミウム）、フタル酸（DPHP）、塩化フェノール（pentachlorophenol、2,4,6-trichlorophenol）、PAH（2-hydroxyfluorene）、PFAS（PFOA、PFHxS）、PCB（138、153、180）、ピロリドン類（NEP）、エチルパラベン、コチニン、グリホサート

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

ドイツのHBM

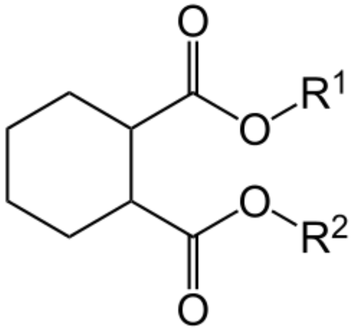
- GerES V
  - 経時変化の検証

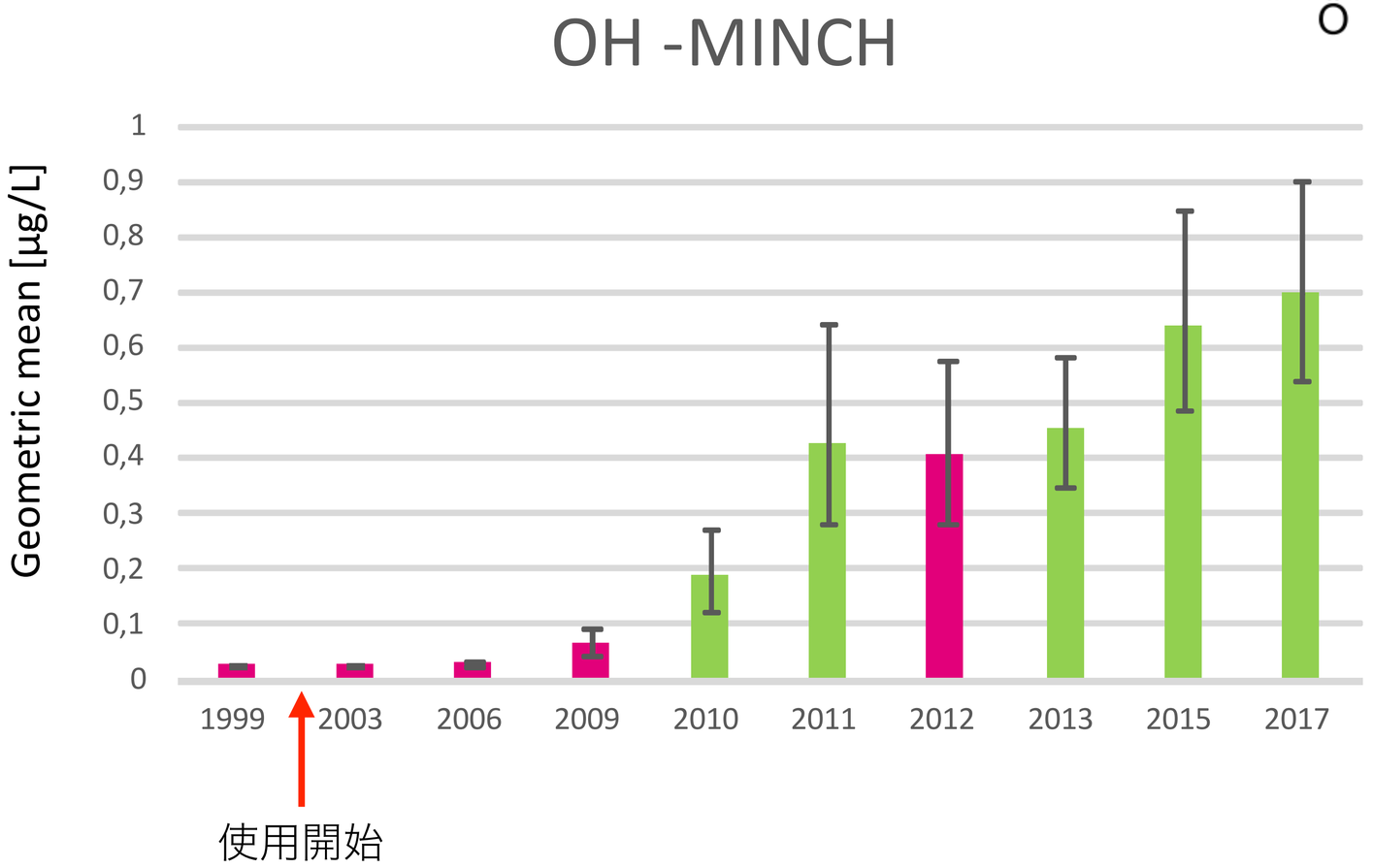


ドイツのHBM

- ESB
  - フタル酸代替物（DINCH）
  - 製造
    - 2002年25000トン
    - 2007年100000トン
    - 2014年200000トン

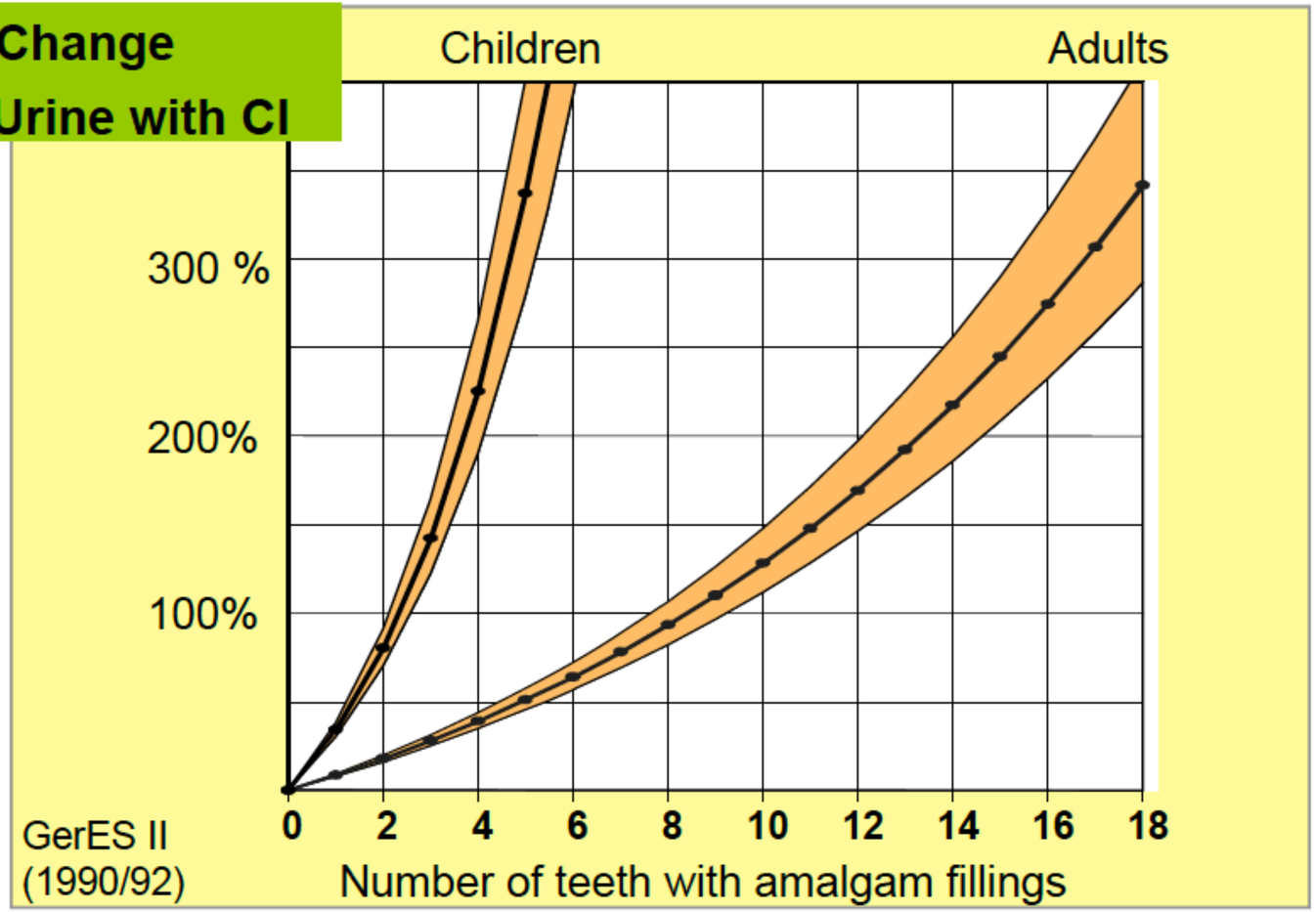
尿中フタル酸代替物代謝物の推移





ドイツのHBM

- 公衆衛生貢献
  - 尿中水銀
  - 歯のアマルガム治療数に比例
  - その後の政策により、1990/92年調査で8%に



ドイツのHBM

- 対象物質選定方法
  - 一般国民の曝露の可能性
  - 健康影響の可能性
  - ドイツ（あるいはEU）の企業が

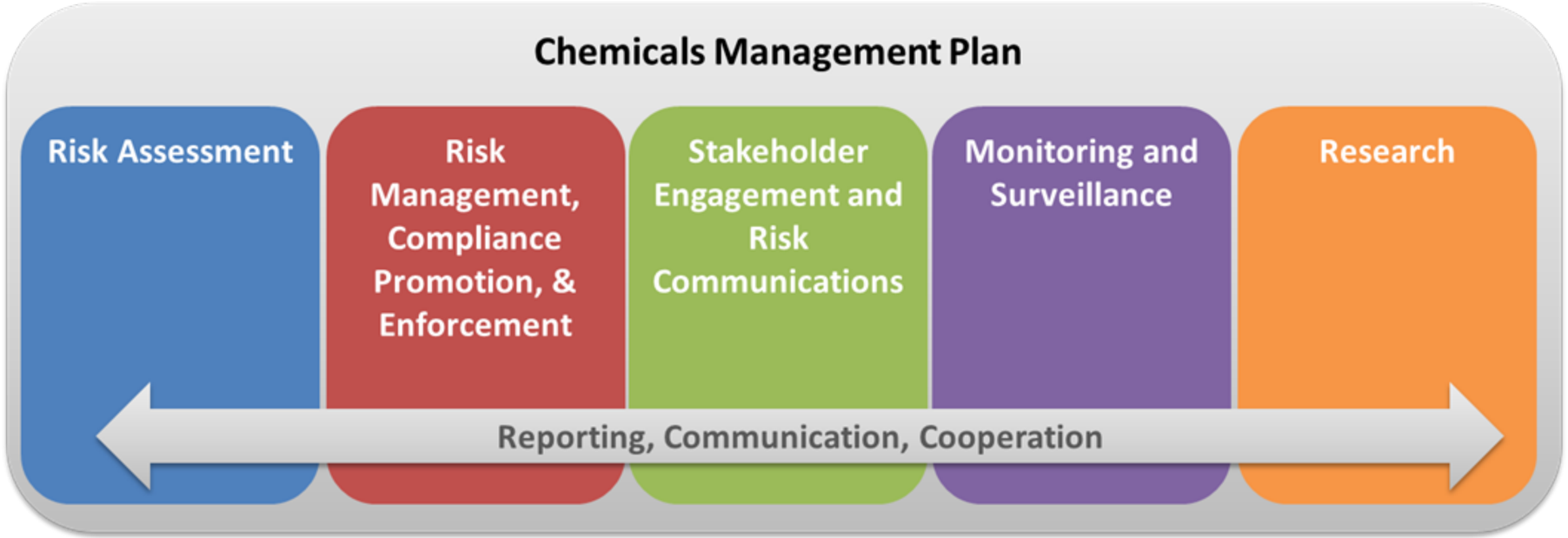
+

Proposals from chemical industry

VCI

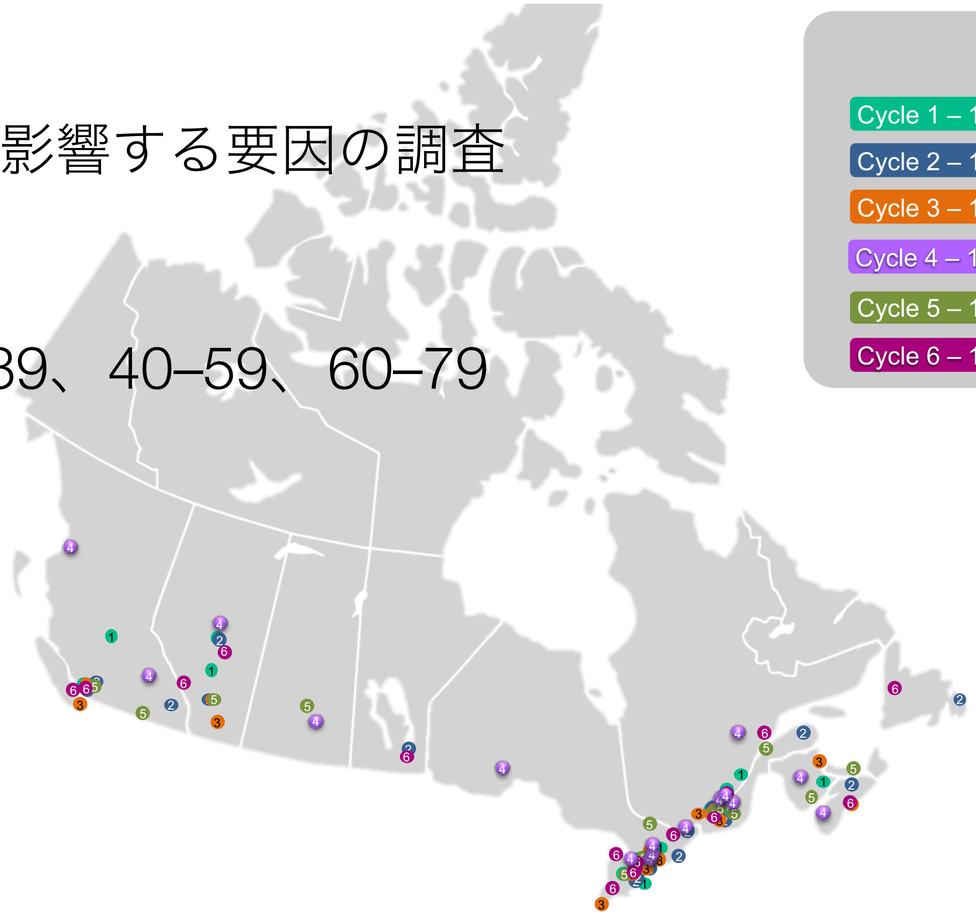
カナダ健康調査（CHMS）

- カナダ保健省によるカナダ健康調査の一環として、血液、尿、毛髪中化学物質を測定
- カナダ化学物質管理計画の重要な要素



カナダ健康調査（CHMS）

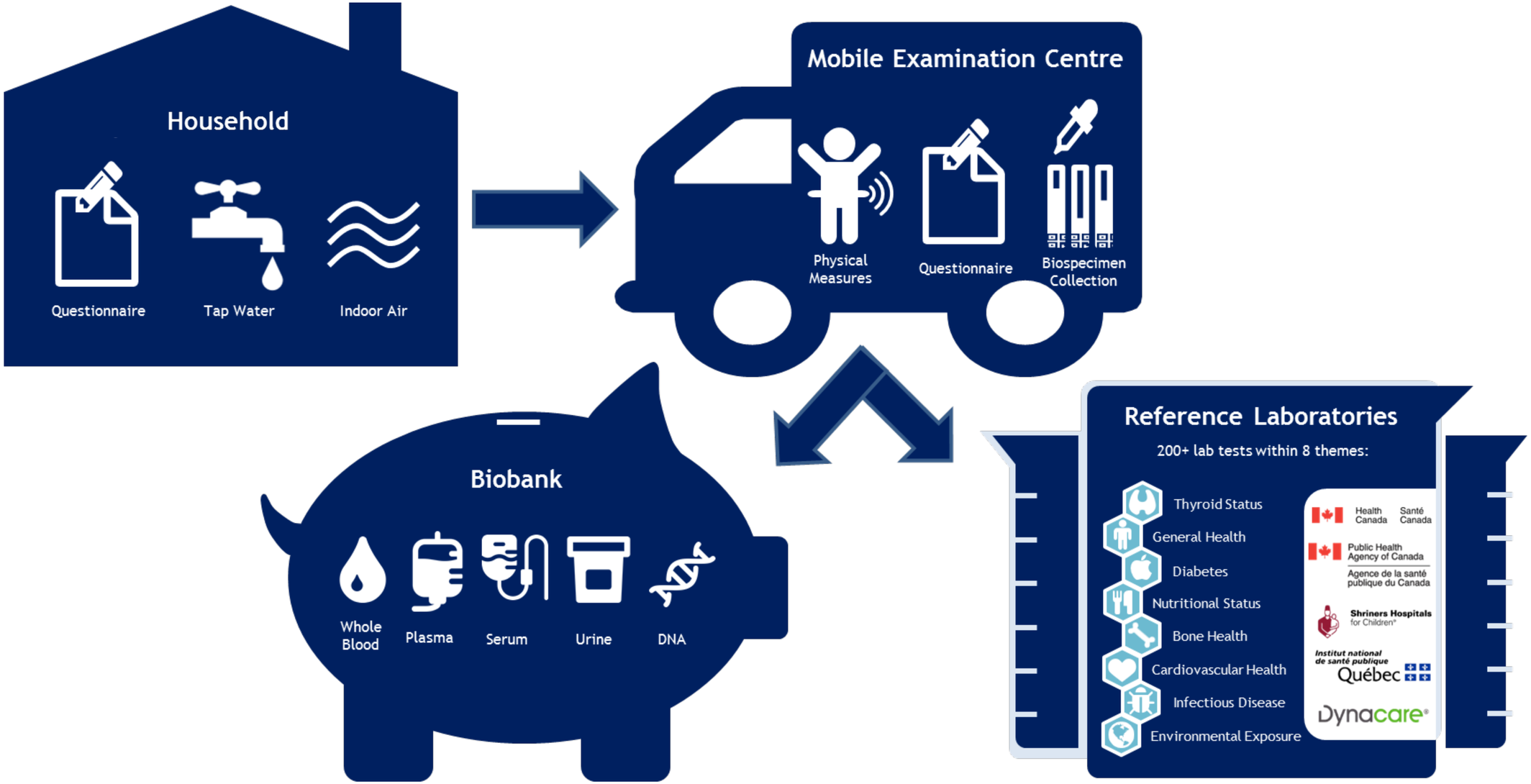
- CHMSはカナダ統計局による国民健康調査
  - カナダ保健省、カナダ公衆衛生庁と共同
  - 慢性疾患、感染症、体格、栄養等健康に影響する要因の調査
- 2年周期で実施
- 年齢層：1–2、3–5、6–11、12–19、20–39、40–59、60–79
- 5地域を層別化し調査地域を抽出
- 代表性を得るため5000–6000人を抽出
- 一般国民96%を代表



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

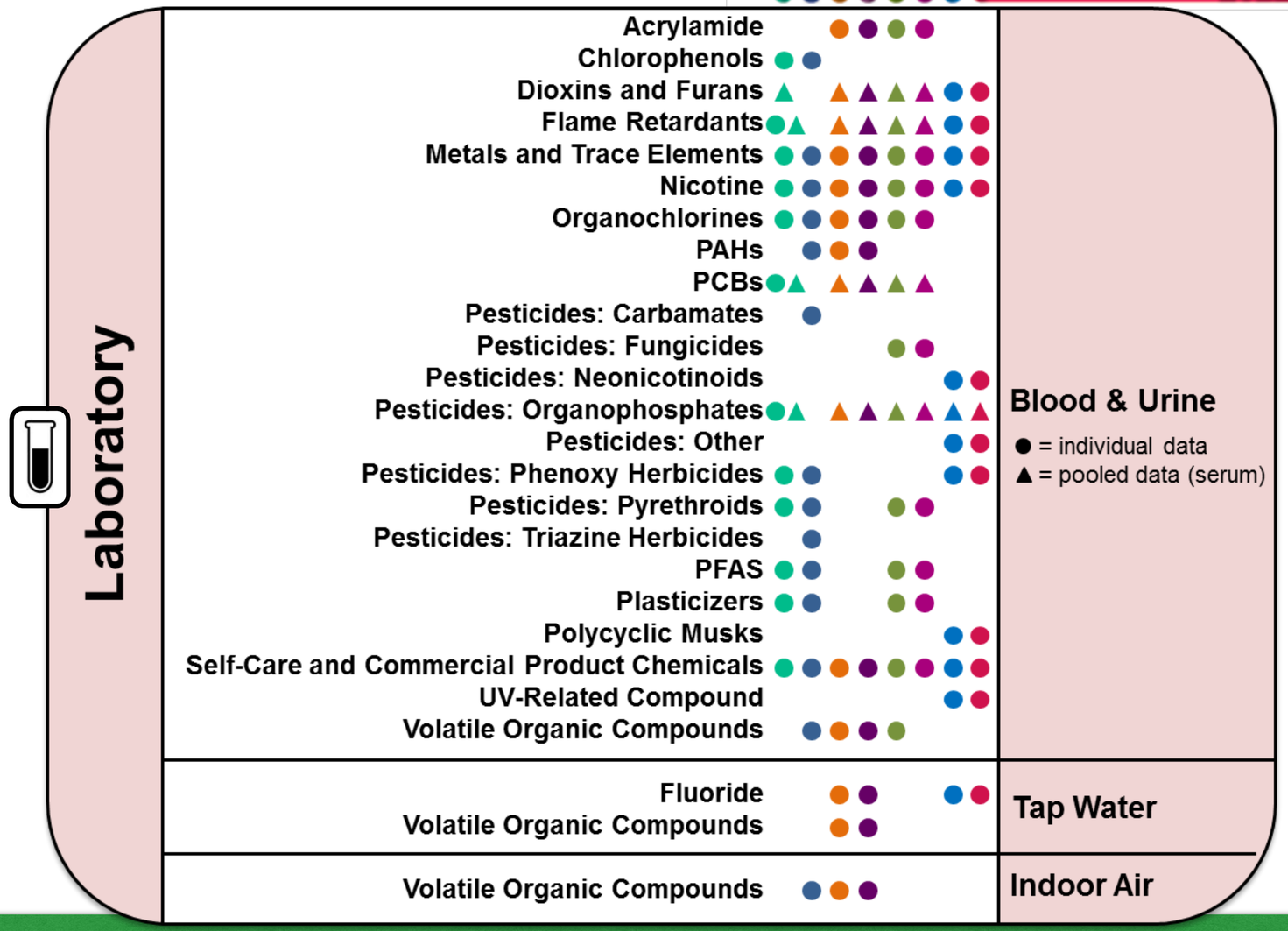
カナダ健康調査（CHMS）



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

カナダ健康調査（CHMS）



カナダ健康調査（CHMS）

Questionnaire

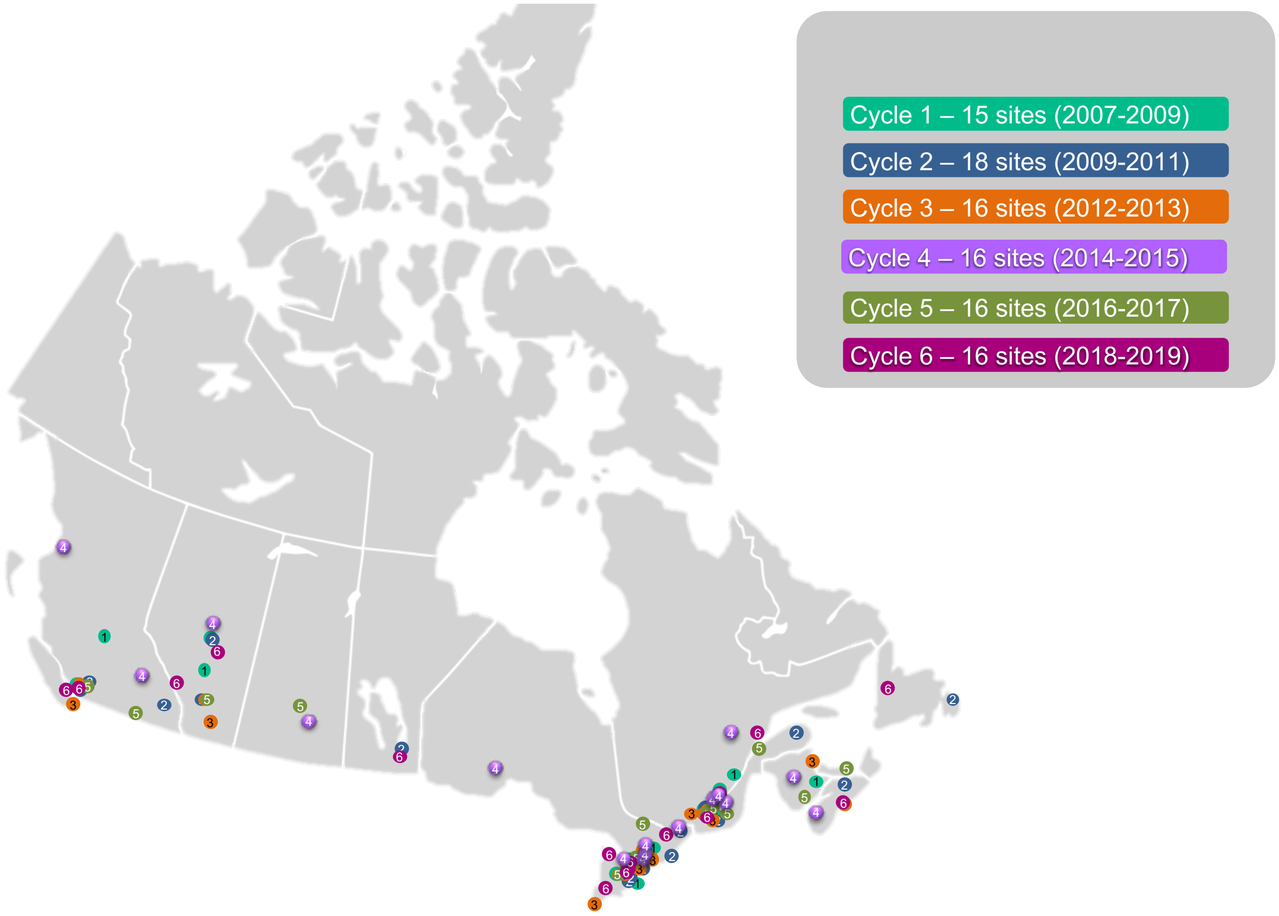
Grooming and consumer product use Household use of chemical products Hobbies	Air Quality
Housing characteristics Neighbourhood environment Sun exposure Time spent outdoors	Built Environment
Exposure to second-hand smoke Exposure to second-hand vapour Smoking	Environmental Tobacco Smoke
Tap water consumption	Environmental Media
Noise exposure	Other Environmental Hazards

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

カナダ健康調査（CHMS）

- データ利用
  - 地域公衆衛生機関
  - 州・領域政府
  - 連邦政府
  - 国際プロジェクト
  - 研究者

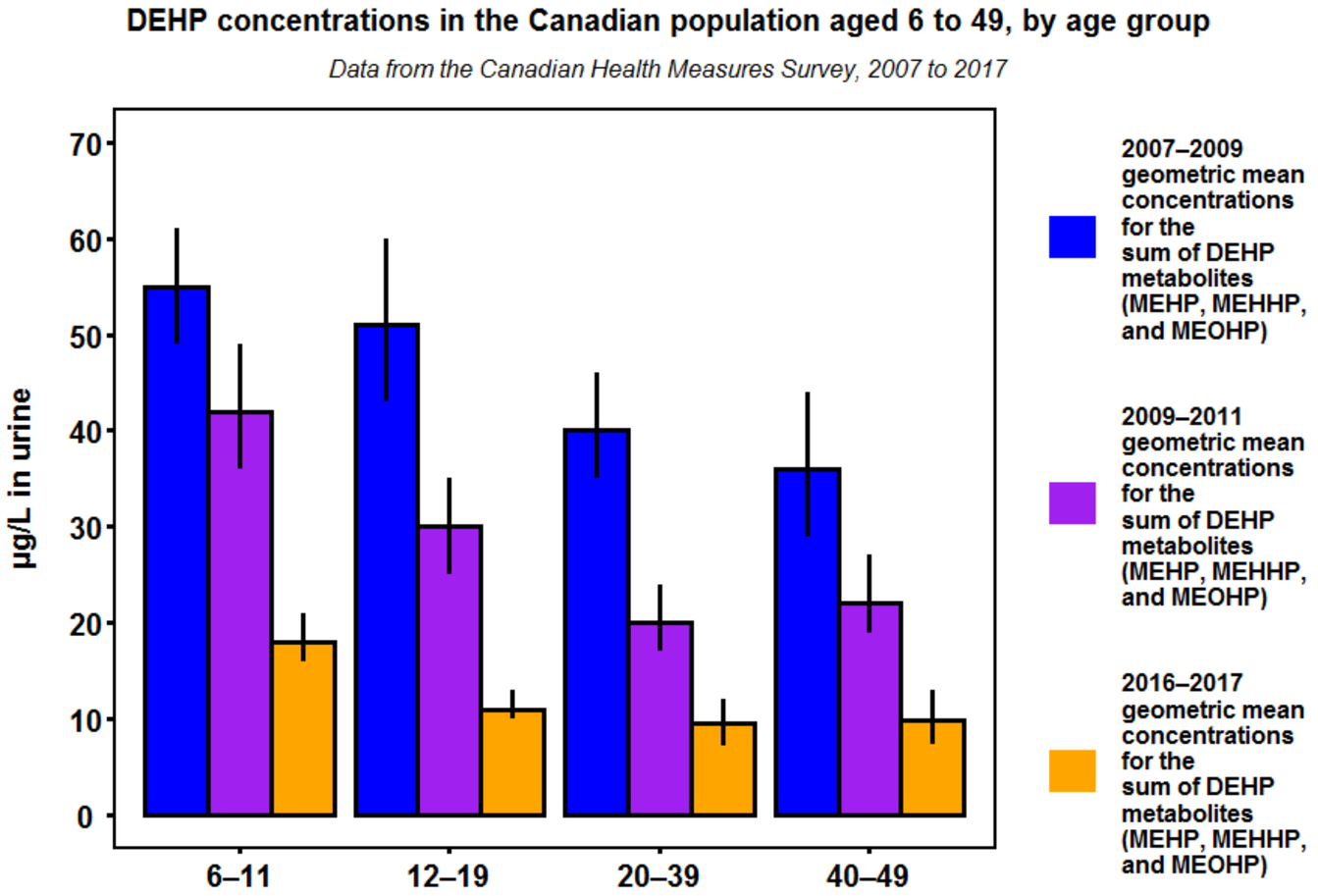


JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

カナダ健康調査（CHMS）

- リスク管理施策の効果判定指標を提供



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

カナダ健康調査（CHMS）

- 対象物質選定法

ステークホルダー意見紹介 WEB調査

1. 新規に追加すべき物質
2. 削除または変更すべき物質

- 重要性：データギャップ
- 曝露推定に有用な情報
- 曝露のバイオマーカー
- 対象集団
- 分析法

候補物質優先順位付け

- 既知または疑われる健康影響
- カナダにおける曝露または使用の証拠
- 規制行政のニーズ
- 国民の関心度合い
- 他国のバイオモニタリングプログラムでの対象物質
- 生体試料の採取可能性
- 分析法の有無、分析法開発の可能性
- 分析費用

カナダ統計局との交渉

- 実施可能性
  - 費用
  - 必要試料量
  - 対象年齢層

JECS Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

韓国環境保健調査（KoNEHS）

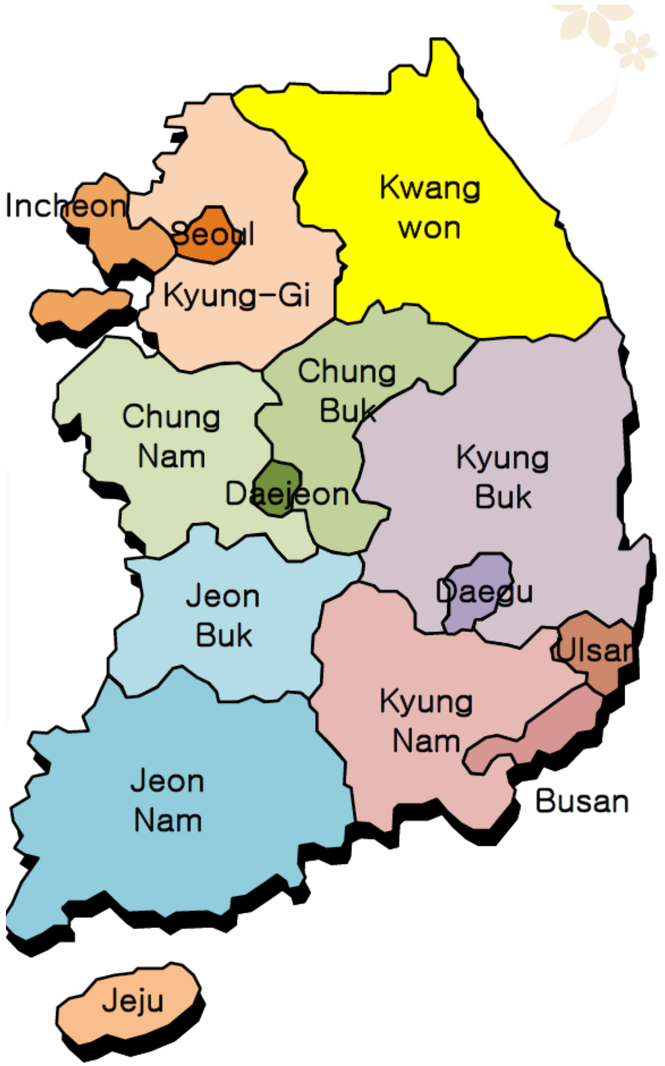
- 2008年開始。韓国環境保健法により、韓国環境省が実施（3年サイクル）
- KoNEHS I（2009–2011）
  - 19歳以上6,311人
  - 質問票146項目、化学物質16項目（金属5、PAHs2、コチニン、EDCs2、農薬1、VOCs5）
- KoNEHS II（2012–2014）
  - 19歳以上6,478人
  - 質問票142項目、臨床検査19項目、化学物質21項目（金属3、PAHs4、コチニン、EDCs7、農薬1、VOCs5）
- KoNEHS III（2015–2017）
  - 3歳以上5,523人
  - 質問票148項目、臨床検査16項目、化学物質26項目（金属3、PAHs4、コチニン、EDCs15、農薬1、VOCs2）

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

韓国環境保健調査（KoNEHS）

- 第一段階抽出：地域層別化抽出
  - 7大都市（首都含）
  - 9地域
  - 1沿岸地域（西、南、東沿岸）
  - 1都市大気監視局
- 第二段階抽出：社会経済状況層別化抽出
  - 住居種類（一戸建て、アパート、高層等）
  - 地域状況（都市型、農村型、漁村型等）
- 計60階層



韓国環境保健調査（KoNEHS）

- 質問票調査

Section		Contents
Household information (20)	Housing characteristics [3]	Distance from road / traffic information
	Indoor environment [13]	Type of housing / construction year / type of air conditioning / ventilation method / drug use for vermin control
	Food security [3]	Storage container / purchasing route
	Socioeconomic characteristics [1]	Household monthly income
Individual information (122)	Personal information [11]	Name / gender / date of birth / number of family
	Transportation [8]	Public transportation use / type of transportation used / average time to using transportation
	Indoor environment [15]	Living duration / type of air conditioning(except house), ventilation methods / remodeling status of living place
	Health behavior [32]	Smoking habits / smoking history / passive smoking / alcohol consumption drinking history, frequencies and amount / exercise / cosmetics / time activities on week day and weekend
	Food security [26]	Type of drinking water / intake of certain food
	Dietary supplement & medicine use [5]	Medicine use / oriental medicine use
	Socioeconomic & demographic [6]	Level of education / marital status / economic status / occupation
	Reproductive health [3]	Pregnancy history / delivery history / menopause
	Dietary behavior [16]	Recent dietary behavior/height, weight / health tonic & digestive medicine use

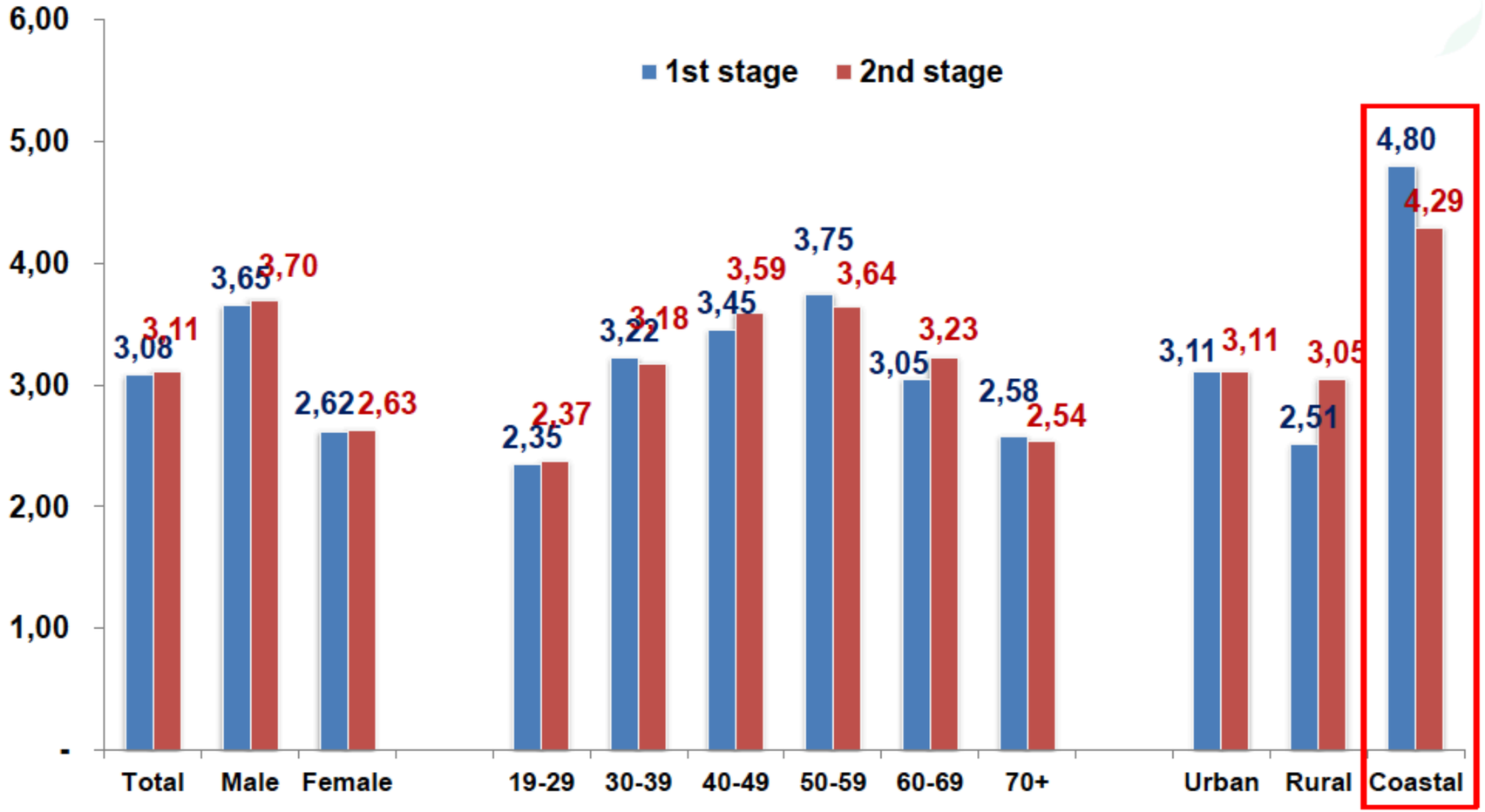
JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

韓国環境保健調査（KoNEHS）

- 地域特性の解析が可能

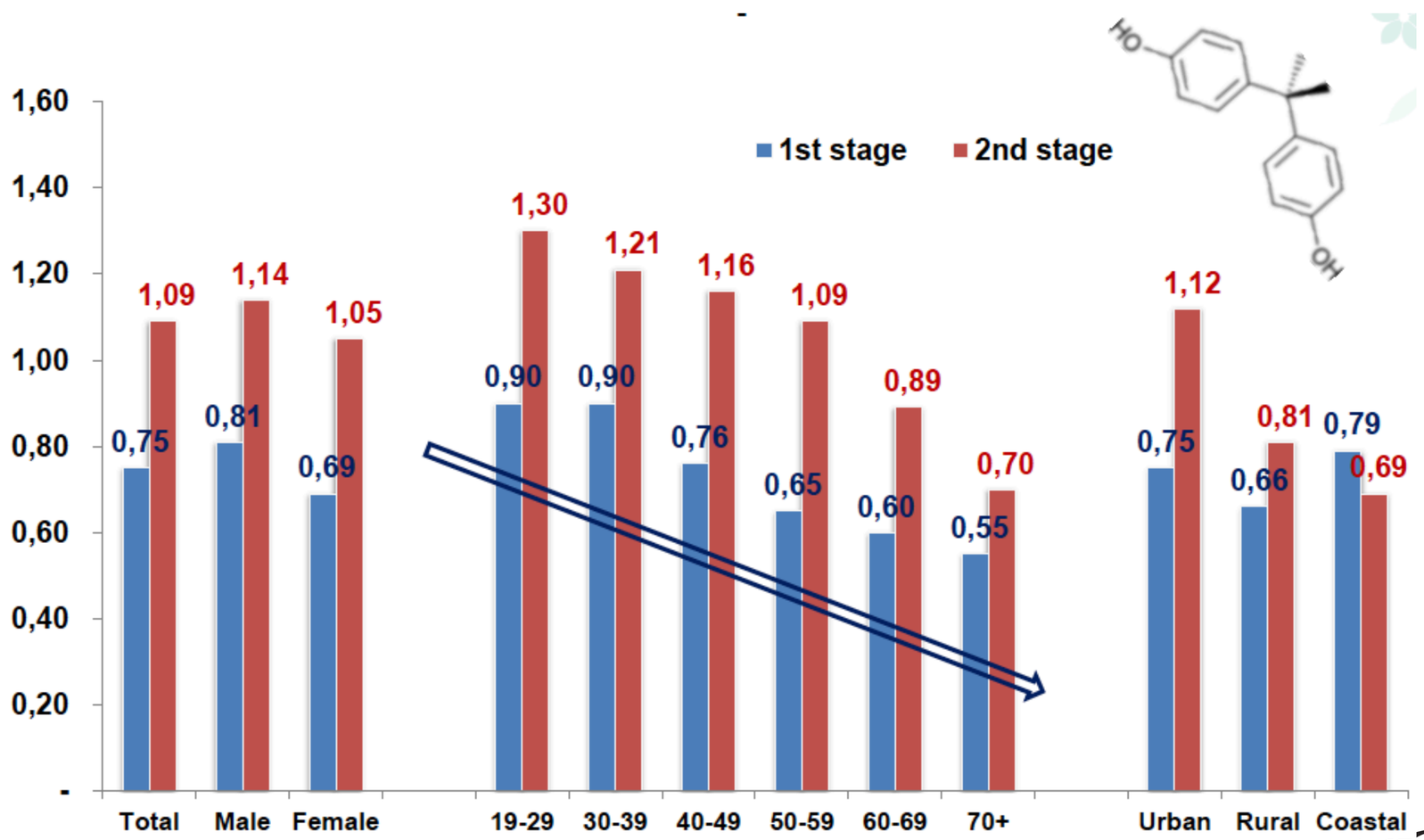
血中水銀濃度（μg/l）



韓国環境保健調査（KoNEHS）

- 年齢別の解析が可能
- 経年変化の解析が可能

尿中ビスフェノールA濃度（μg/l）

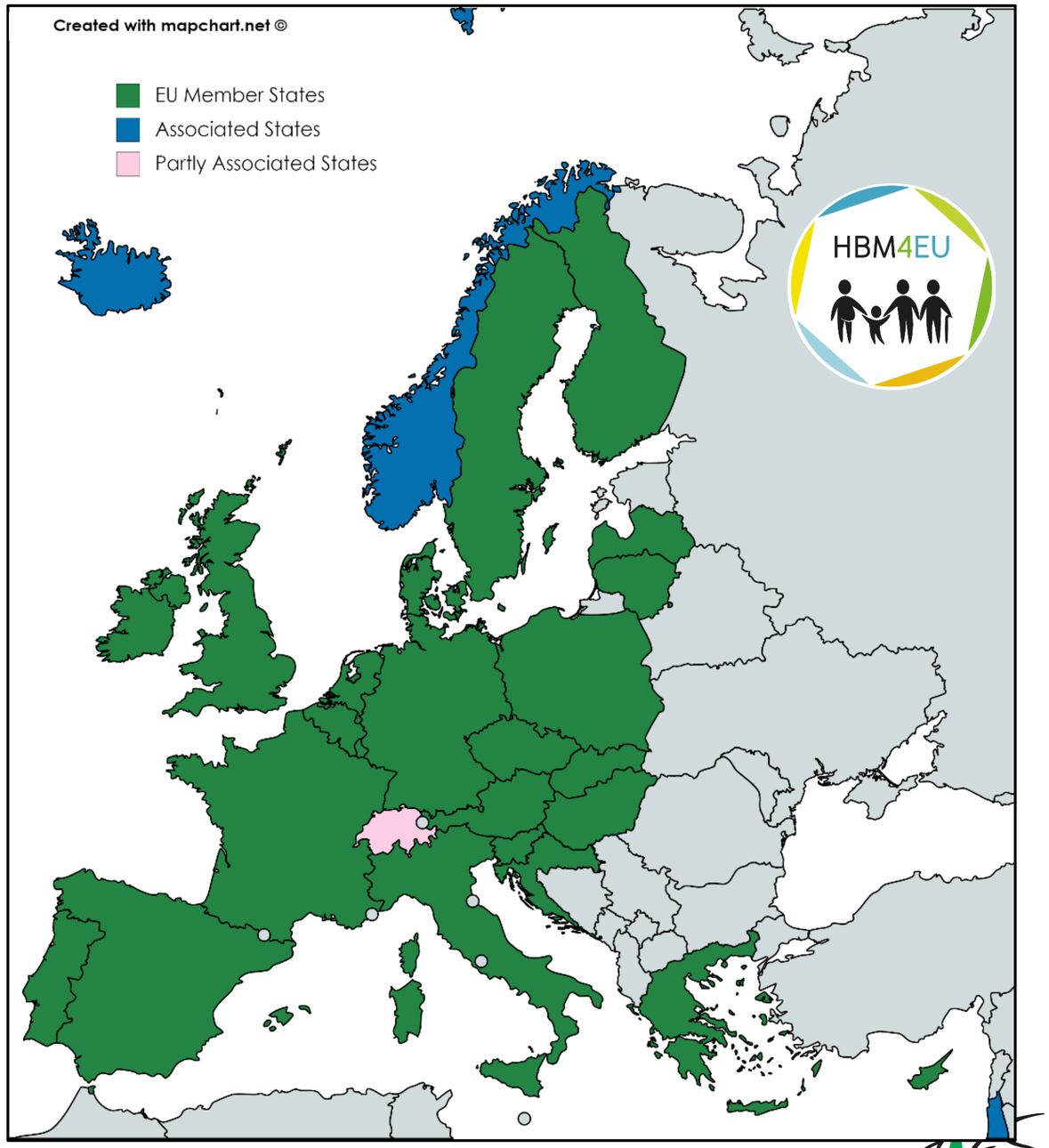


JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

HBM4EU

- ドイツ環境庁（UBA）主導
- 欧州28カ国と欧州環境省が参加
  - EU加盟国24カ国
  - 関係国3カ国
  - スイス
- 欧州委員会（EC）Horizon 2020研究
  - 研究期間：2017–2021
  - 総予算：7400ユーロ（約90億円）
- EBPMのための研究
  - 証拠に基づいた政策決定（EBPM）



JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

HBM指針値

- ドイツ：HBM指針値（Health based HBM guidance value）
  - ドイツバイオモニタリング委員会による設定
  - 参考値（reference value）：統計的に導出された値（例：集団の95パーセンタイル値）
  - 指針値（guidance value）：毒性学・疫学研究から得られた閾値
    - HBM-I（警告）：健康影響を否定できない
    - HBM-II（対策）：健康影響の可能性があり、何らかの対策が必要
- 米国、カナダ：Biomonitoring Equivalent（BE）
  - 曝露指針値（TDI等）に相当するバイオマーカー濃度
  - バイオモニタリング結果のスクリーニングに利用
  - 集団に健康影響の懸念がないか、対策の必要性がないかの判断材料
  - リスク評価、リスク管理の優先順位付けにも

国際ネットワーク、国際HBM指針値ワーキンググループ

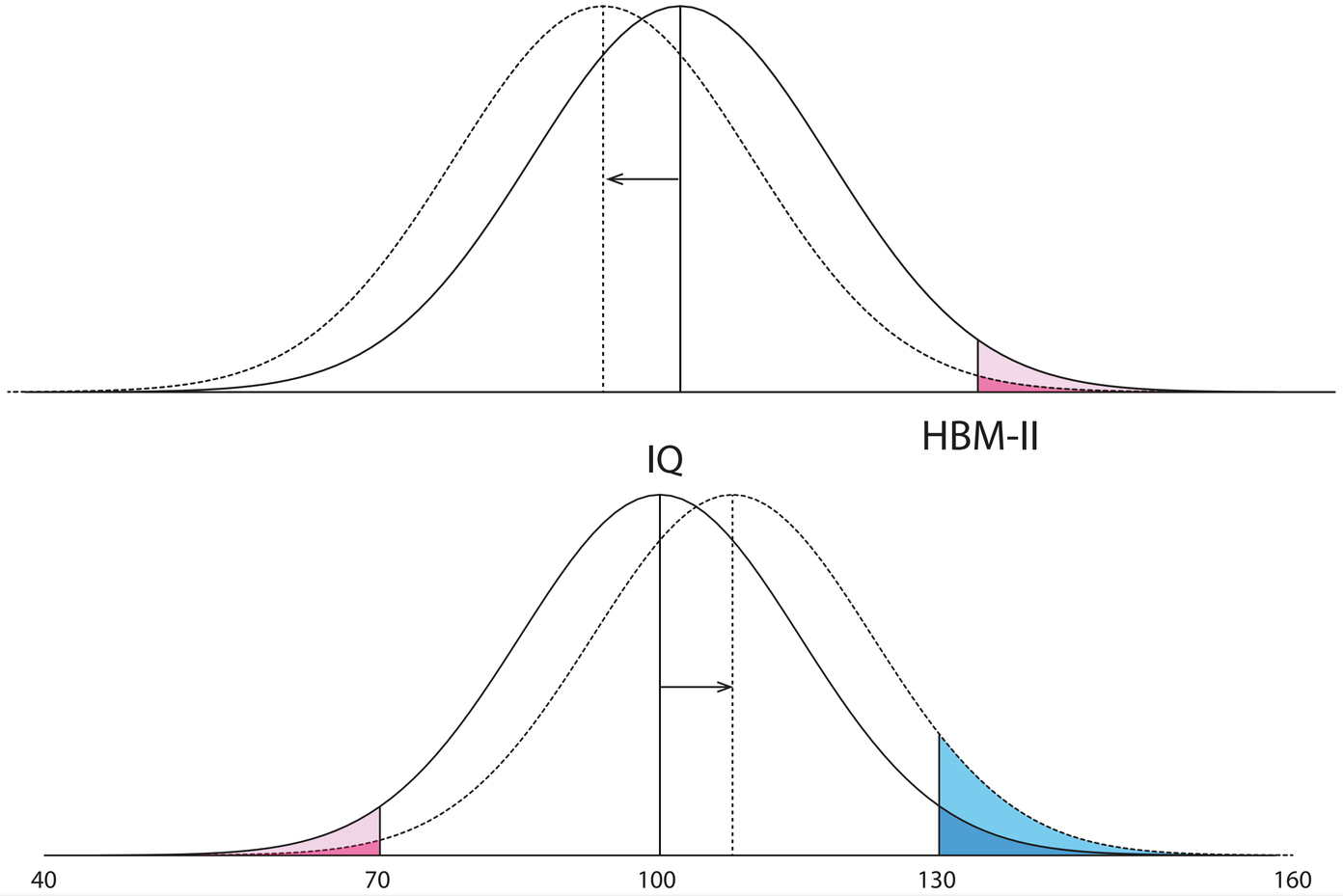
- 問題点
  - 各国の指針値は必ずしも一致しない
  - 測定法、精度管理法の不統一
- 取り組み
  - 国際バイオモニタリングネットワーク設立
    - カナダ保健省の主導により、2018年に設立
    - 主要HBM実施国が参加
  - 国際HBM指針値ワーキンググループ
    - ISES（International Society of Exposure Science）に委員会を設置（委員募集中）
    - 国際的なHBM指針値（i-HBM value）検討、精度管理等を実施予定
    - 国際機関（WHO）等との連携を目指す

IBN
International
Biomonitoring
Network

International Human Biomonitoring Guidance Values Working Group
i-HBM

JECS
Japan Environment and Children's Study

National Institute for Environmental Studies

HBMによるポピュレーションアプローチ

- 高曝露群の発見・対応（ハイリスクグループアプローチ）よりも、全国民の曝露量を低減する（ポピュレーションアプローチ）方が、コストベネフィットが大きい場合がある