

第156回 日本産婦人科医会記者懇談会

「エコチル調査;環境省子どもの健康と環境を考える全国調査」のこれから

大矢幸弘

エコチル調査メディカルサポートセンター

国立研究開発法人国立成育医療研究センターアレルギーセンター

エコチル調査の目的

エコチル調査の目的は、化学物質のばく露等が、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かを明らかにし、適切なリスク管理体制の構築につなげることである。

環境リスク評価の課題

- 化学物質の毒性評価については、動物実験の結果と公害や職域における高濃度ばく露の疫学調査の結果に基づき行われてきたが、動物と人では形態学的、生理学的な種差があることから、動物実験の結果をそのまま人に当てはめることは難しく、アレルギーや精神神経発達等への影響や低濃度ばく露による健康影響が評価できていない。
- 環境や食品中の化学物質の濃度から摂取量を勘案して、人へのばく露を推計しているが、実際の人へのばく露が把握できていない。
- 毒性やばく露に関する情報が不足しているため、多数の化学物質の中から相対的に環境リスクが大きいと想定される物質をスクリーニング（抽出）してリスク評価を行うことが困難。

化学物質による未知の健康影響が国民に生じている可能性がある

【エコチル調査に期待される効果】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日から抜粋・改編

- ①子どもの健康に影響を与える環境要因の解明
- ②子どもの脆弱性を考慮したリスク管理体制の構築
- ③次世代の子どもが健やかに育つ環境の実現
- ④国際競争と国益

解明すべき交絡因子

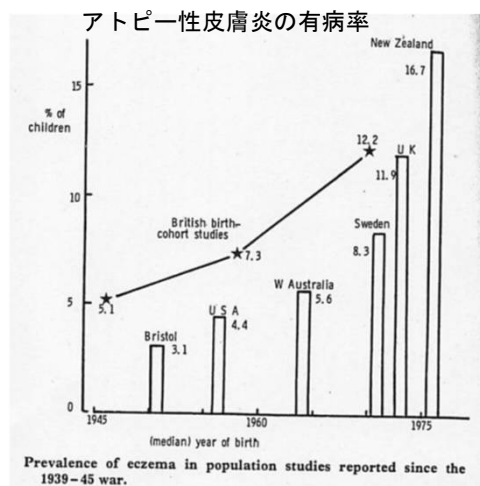
- 遺伝要因
- 社会要因
- 生活習慣要因

【エコチル調査の目的】

環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにする。特に化学物質のばく露や生活環境が、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、リスク管理当局や事業者への情報提供を通じて、自主的取組への反映、化学物質規制の審査基準への反映、環境基準（水質、土壌）への反映等、適切なリスク管理体制の構築につなげることを目的とする。

発生率が極めて低い事象や、発生率が高い事象についても、低濃度でも影響を及ぼす化学物質の関与を十分に検出するためには、10万人規模のデータを集積する必要がある（大規模疫学調査）。

先進国では第二次世界大戦後からアレルギー疾患が増え始めた



Taylor B et.al. Lancet 1984;8414:1255-7.

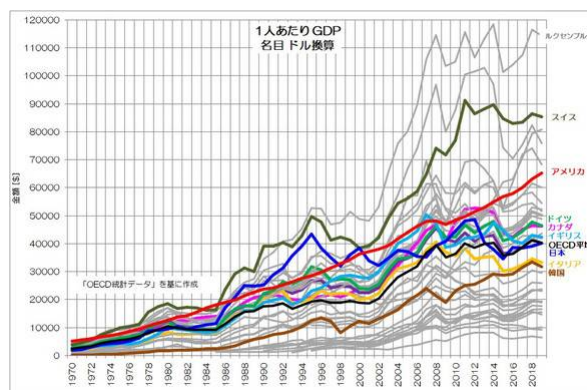
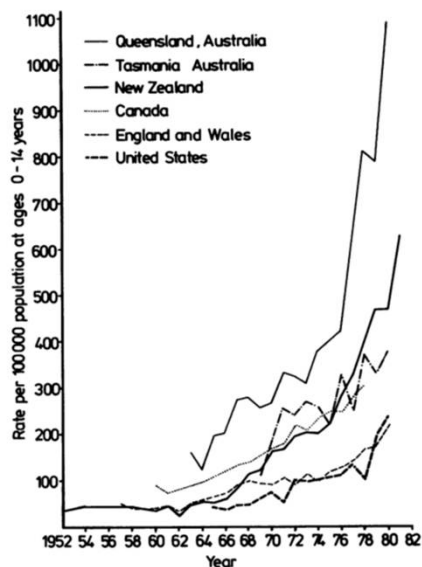
	1955-6	1970-1	1981-2
喘息	8.5	10.2	17.8
花粉症	5.1	10.6	19.7

(イングランドとウェールズ)
(人口1000人あたり)



FIG 1—Locations of practices participating in morbidity surveys. ●=1970-1, ○=1981-2, ◐=1970-1 and 1981-2.

1960年代から1980年代にかけて、先進国の小児の喘息入院患者は10倍に激増した



Mitchell EA, Arch Dis Child. 1985 Apr; 60(4): 376-378.

Hygiene hypothesis 衛生仮説

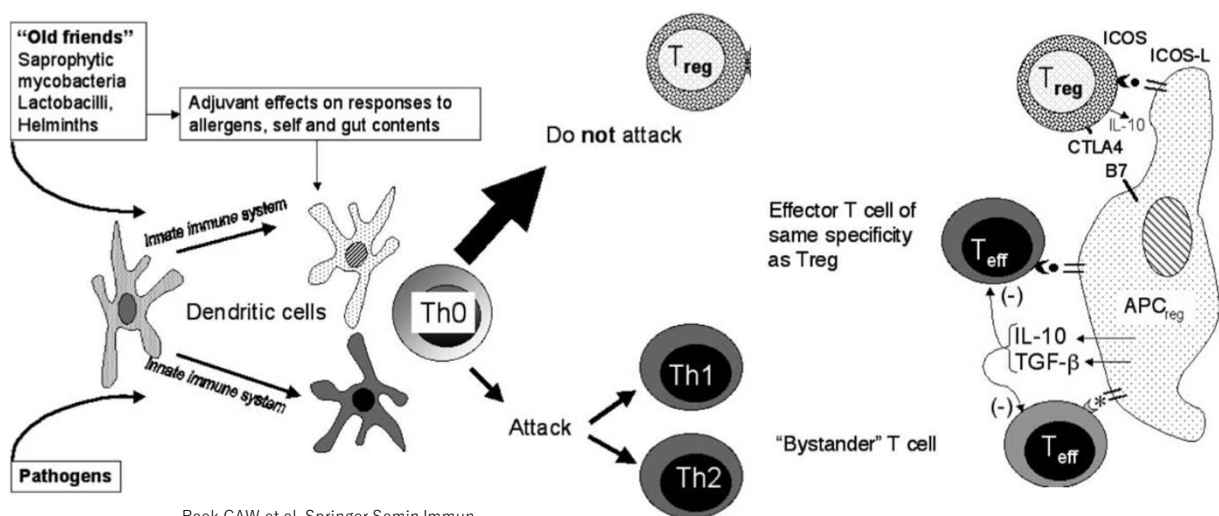
少子化がアレルギー増加の原因？

11歳時の 兄・姉の数	23歳時の花粉症 有病率 %	11歳時の花粉症 有病率 %	乳児アトピー性皮膚炎 有病率 %
0	20.4	10.0	6.1
1	15.0	7.9	5.2
2	12.5	5.0	4.6
3	10.6	4.0	3.7
4	8.6	2.6	2.8
弟・妹の数			
0	17.9	8.9	5.3
1	16.9	8.3	5.7
2	15.7	7.3	5.3
3	13.4	6.5	4.6
4	12.3	5.4	5.3

Hay fever, hygiene, and household size Strachan D. Br Med J 1989;299:1259-60

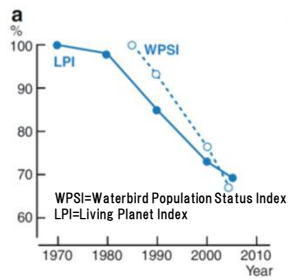
Old friends hypothesis

非病原性の雑菌や、乳酸菌、蠕虫などの
Old friendsの影響で病原体やアレルゲン
によるTreg機能の異常を防いでいる

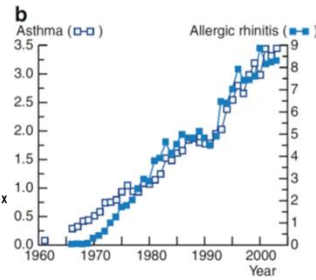


Rook GAW et.al. Springer Semin Immun
2004;25:237-255.

生物多様性の指標



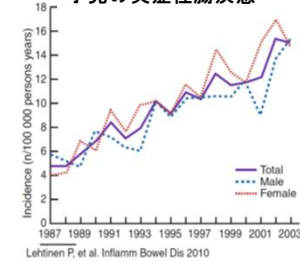
喘息とアレルギー性鼻炎



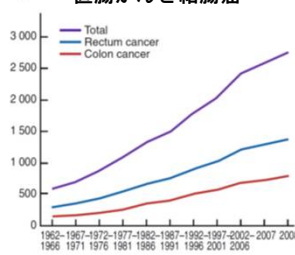
生物の多様性を示す指標が低下するにつれて、アレルギー疾患をはじめとして、炎症性腸疾患、腫瘍、I型糖尿病などの、いわゆる現代病が増えてきた

Haahetela et al. World Allergy Organization Journal 2013; 6:3

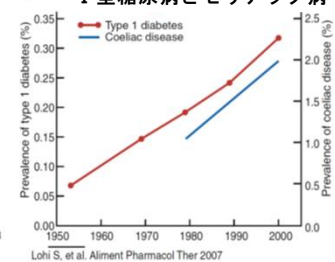
小児の炎症性腸疾患



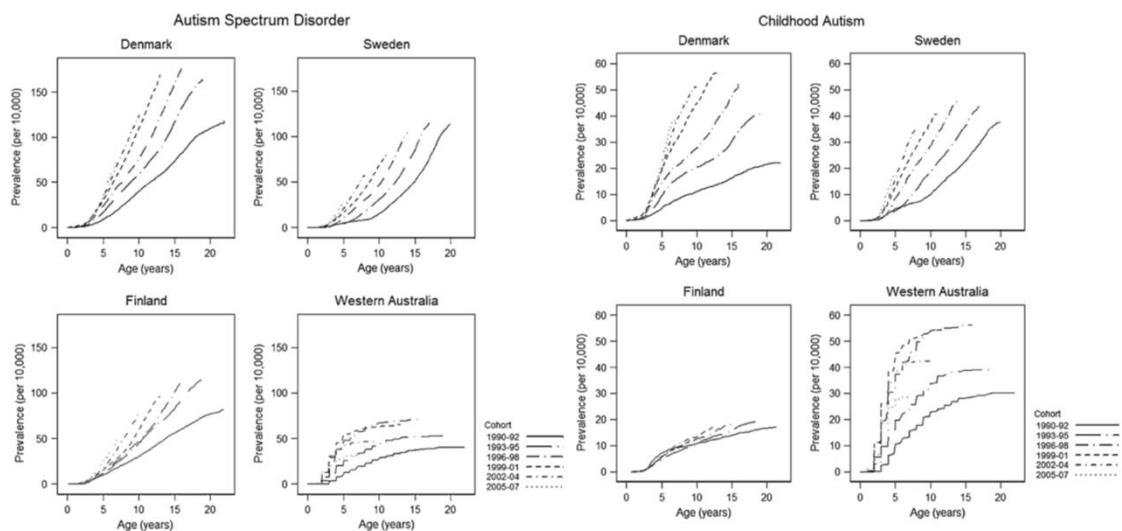
直腸がんと結腸癌



I型糖尿病とセリアック病



自閉症や自閉症スペクトラム障害も増えている



Atladdottir HO et al. Eur Child Adolesc Psychiatry (2015) 24:173–183



アトピー性皮膚炎を持つ小児は精神障害が多い

Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Qian-Wen Xie¹, Xiaolu Dai², Xinfeng Tang¹, Celia H. Y. Chan¹ and Cecilia L. W. Chan^{1*}

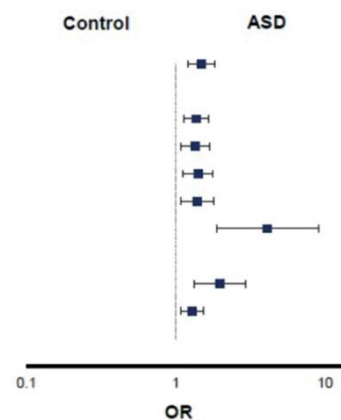
¹ Department of Social Work and Social Administration, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong, ² Department of Social Work and Social Administration, Changsha Social Work College, Changsha, China

Meta-analysis of 35 studies

Total mental disorders: OR = 1.652; 95% CI, 1.463–1.864
risks for ADHD: OR = 1.563; 95% CI, 1.382–1.769
sleep disorders: OR = 2.100; 95% CI, 1.322–3.336
Anxiety: OR = 1.339; 95% CI, 1.062–1.687
Depression: OR = 1.402; 95% CI, 1.256–1.565
conduct disorder: OR = 1.494; 95% CI, 1.230–1.815
ASD: OR = 2.574; 95% CI, 1.469–4.510

自閉症スペクトラム障害はアトピー性皮膚炎の合併率が有意に高い

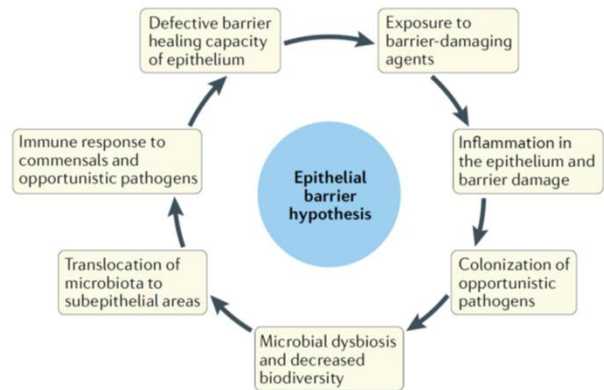
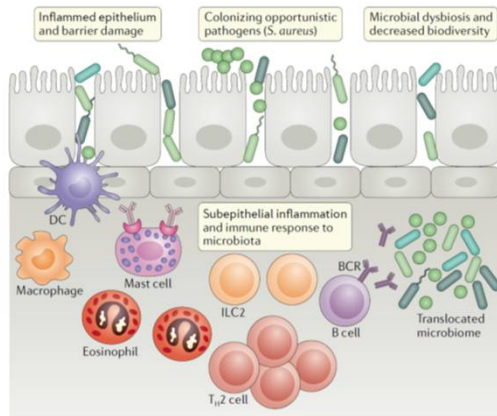
Population	No. of Studies	OR (95% CI)	<i>I</i> ² (%)
Overall	11	1.485 (1.203–1.834)	69.5
Population studies			
Result 1	5	1.376 (1.136–1.667)	80.0
Result 2	5	1.357 (1.087–1.695)	83.2
Result 3	5	1.418 (1.127–1.784)	82.1
Result 4	5	1.397 (1.078–1.812)	84.7
Institutional studies	6	4.114 (1.876–9.019)	0
Overall (adjusted OR)			
Result 1	6	1.982 (1.337–2.938)	93.2
Result 2	6	1.287 (1.082–1.530)	84.6



TSAL TY et.al. Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00146

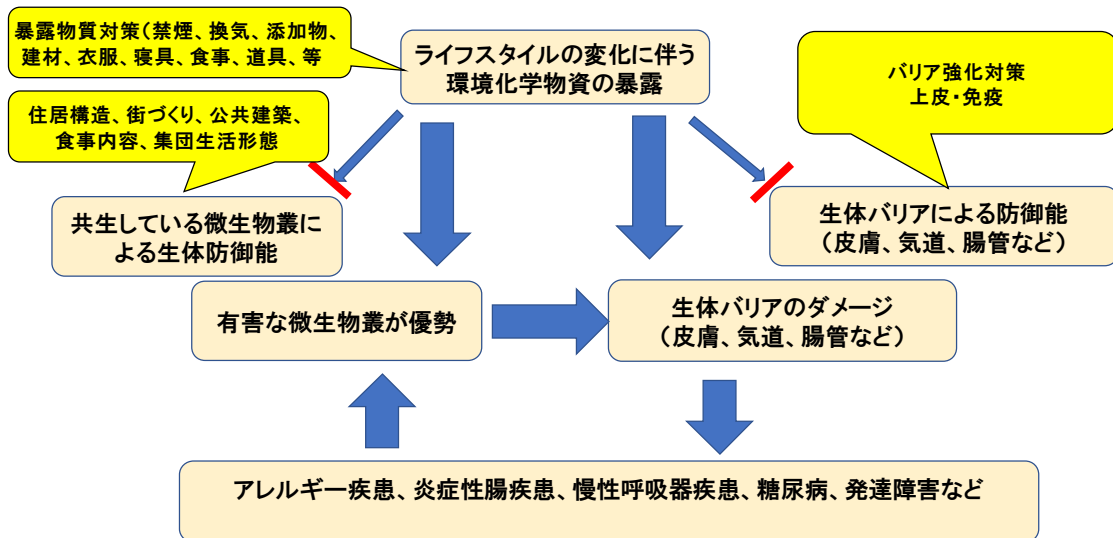
上皮バリア仮説 Epithelial barrier hypothesis

環境化学物質が上皮バリアにダメージを与え、病原微生物の集簇による正常な微生物層の障害と組織の炎症を招き、上皮バリアの自然治癒力を低下させる悪循環が慢性疾患の病態に関与する



Akdis C, Nature Rev Immunol 2021

上皮（表皮）バリアを障害する物質が生体に及ぼす影響

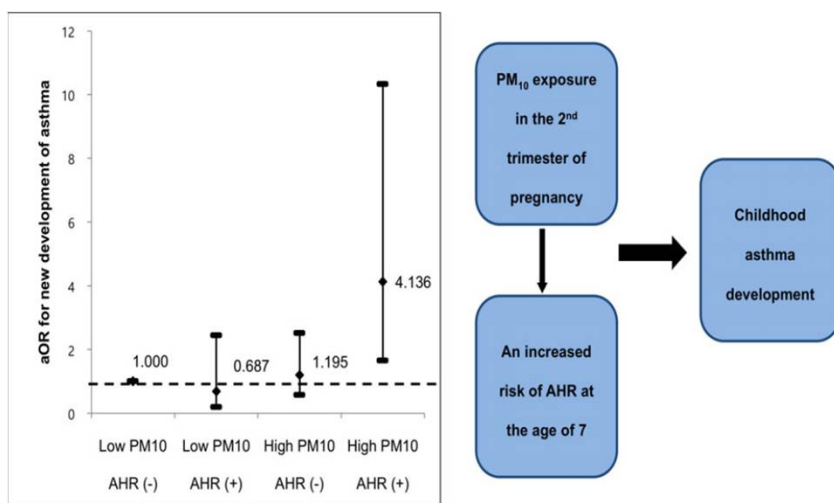


妊娠中の大気汚染暴露が多く、葉酸摂取が不足すると、 児の自閉症スペクトラム障害(ASD)のリスクがあがる

		Unadjusted Model		Adjusted Model ^a							
大気汚染	葉酸	ASD	PoL ≤ or ≥ median	FA ≥ 800 μg	ASD ^b Control	OR (95% CI)	Additive interaction			Multiplicative Interaction	
							Expected Joint OR	RERI p-value	AP p-value	Expected Joint OR	Interaction p-value
NRP	High	Low	High	85/71	1.0 (ref)	1.0 (ref)					
		Low	High	78/61	1.07 (0.67, 1.69)	0.88 (0.45, 1.73)					
		Low	High	81/80	0.85 (0.54, 1.32)	0.75 (0.47, 1.19)					
		Low	Low	102/48	1.77 (1.11, 2.83)	1.18 (0.58, 2.37)	0.63	0.076	0.059	0.66	0.091
NO ₂	High	Low	High	87/74	1.0 (ref)	1.0 (ref)					
		Low	High	82/67	1.04 (0.67, 1.63)	0.78 (0.40, 1.51)					
		Low	High	79/77	0.87 (0.56, 1.36)	0.71 (0.44, 1.12)					
		Low	Low	98/42	1.98 (1.23, 3.20)	1.38 (0.69, 2.75)	0.49	0.011	<0.001	0.55	0.008
PM ₁₀	High	Low	High	93/86	1.0 (ref)	1.0 (ref)					
		Low	High	86/62	1.28 (0.83, 1.99)	1.02 (0.53, 1.96)					
		Low	High	73/65	1.04 (0.67, 1.62)	0.89 (0.56, 1.42)					
		Low	Low	94/47	1.85 (1.17, 2.92)	1.28 (0.65, 2.51)	0.91	0.294	0.262	0.91	0.319
PM _{2.5}	High	Low	High	95/96	1.0 (ref)	1.0 (ref)					
		Low	High	102/66	1.56 (1.03, 2.38)	1.26 (0.66, 2.39)					
		Low	High	71/55	1.30 (0.83, 2.05)	1.19 (0.74, 1.90)					
		Low	Low	78/43	1.83 (1.15, 2.93)	1.33 (0.67, 2.68)	1.45	0.793	0.798	1.50	0.742
Ozone	High	Low	High	90/83	1.0 (ref)	1.0 (ref)					
		Low	High	95/57	1.54 (0.99, 2.40)	1.19 (0.61, 2.30)					
		Low	High	76/68	1.03 (0.66, 1.61)	0.88 (0.56, 1.40)					
		Low	Low	85/52	1.51 (0.96, 2.38)	1.08 (0.56, 2.08)	1.07	0.971	0.971	1.05	0.923

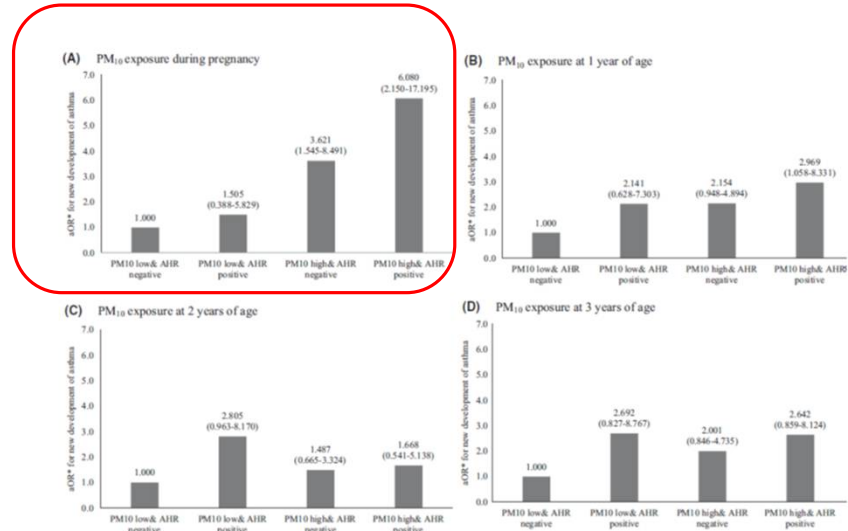
Goodrich AJ et.al. Autism Res. 2018 January ; 11(1): 69–80.

妊娠中の大気汚染の影響で子どもの喘息が増える



Yang S et.al. Allergy. 2019;74:675–684

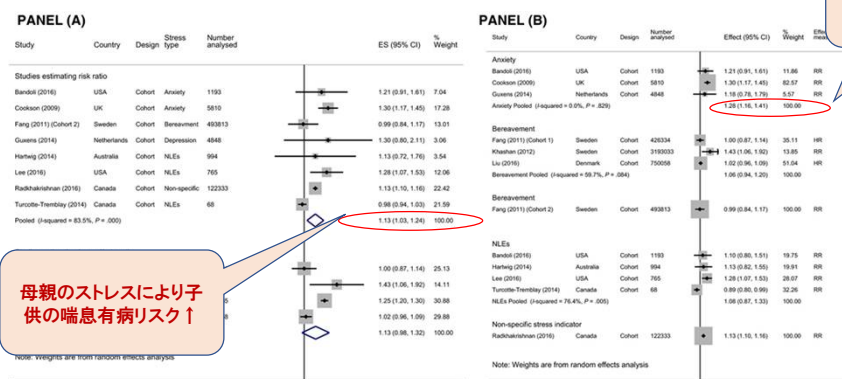
大気汚染の影響は出生後よりも妊娠中のほうが大きい



Yang S et al. Allergy. 2019;74:675-684

妊娠中の母親のストレスと子供の喘息の関係は???

(Panel A: 全ての種類のストレス Panel B: ストレスタイプごと)



母親のストレスにより子供の喘息有病リスク↑

母親の不安により子供の喘息リスク↑



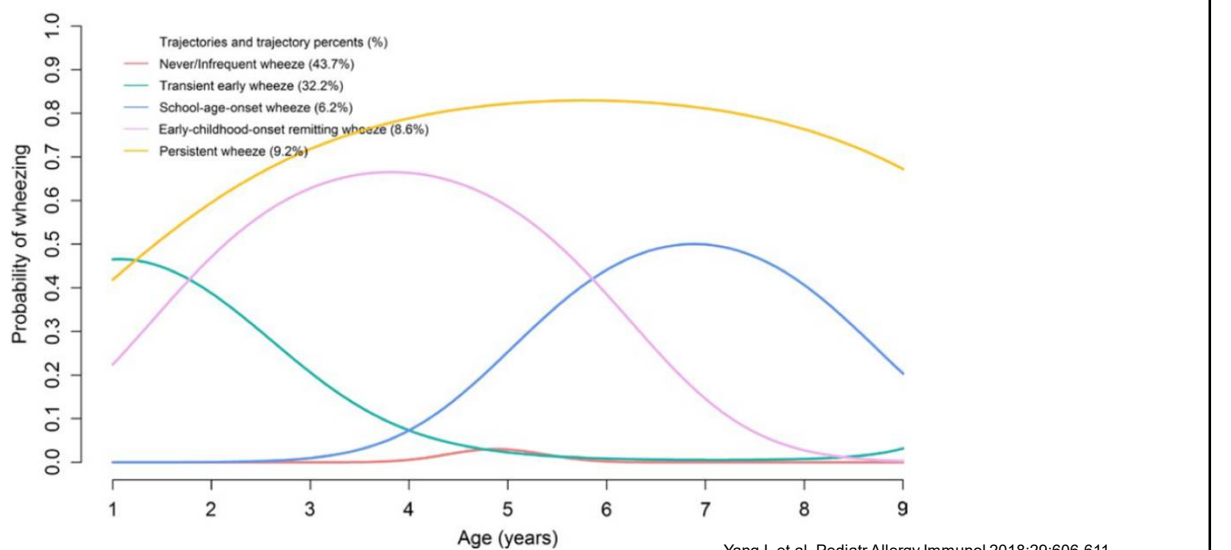
妊娠中の母親のうつ、不安と子どもの喘息の重症度に影響するかについても検討されていない。
妊娠中の母の不安、うつと子供の食物アレルギーの関連について報告はない。
日本人における、母親のメンタルヘルスと生まれてくるアレルギーに関連する報告はない。

エコチル調査から明らかとなった妊娠中の母親のうつ状態・うつ病と 3歳時のこどもの喘鳴、喘息、食物アレルギーの関連

Yamamoto-Hanada K et.al. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126: 713-721 e1

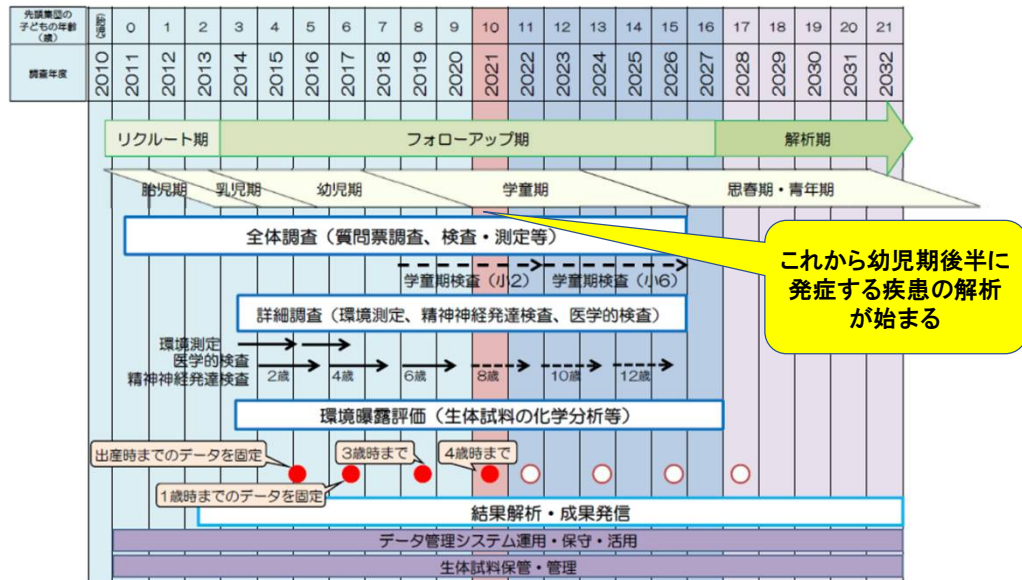
Allergy features (Outcome)	Maternal mental health status (Exposure)	Univariable (Complete cases)		Multivariable (Complete cases)	
		No. of Yes / N (%)	OR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)
Asthma diagnosis	K-6 (≥13) severe depression	170 / 4604 (3.69%)	1.46 (1.25-1.72)	<0.000	1.37 (1.16-1.61) 0.0002
	K-6 (≥5) any depression	1452 / 4604 (31.54%)	1.28 (1.20-1.37)	<0.000	1.23 (1.15-1.31) <0.0001
	Doctor's diagnosis of depression	157 / 4606 (3.41%)	1.23 (1.04-1.45)	0.0164	1.17 (0.99-1.39) 0.0684
Current wheeze	K-6 (≥13) severe depression	333 / 10494 (3.17%)	1.27 (1.12-1.43)	0.0010	1.29 (1.09-1.54) 0.0034
	K-6 (≥5) any depression	3146 / 10494 (29.98%)	1.21 (1.16-1.27)	0.0002	1.22 (1.07-1.38) 0.0021
	Doctor's diagnosis of depression	357 / 10501 (3.40%)	1.26 (1.12-1.42)	<0.000	1.21 (1.07-1.37) 0.0019
Ever wheeze	K-6 (≥13) severe depression	327 / 10501 (3.11%)	1.29 (1.14-1.46)	<0.000	1.27 (1.12-1.44) 0.0002
	K-6 (≥5) any depression	1042 / 43176 (2.41%)	1.32 (1.19-1.47)	<0.000	1.27 (1.15-1.42) <0.0001
	Doctor's diagnosis of depression	11033 / 43176 (25.55%)	1.24 (1.19-1.29)	<0.000	1.21 (1.16-1.26) <0.0001
Food allergy diagnosis	Doctor's diagnosis of depression	1158 / 43217 (2.68%)	1.21 (1.09-1.33)	0.0003	1.18 (1.06-1.31) 0.0018
	Doctor's diagnosis of anxiety disorder	1017 / 43217 (2.35%)	1.30 (1.17-1.44)	<0.000	1.30 (1.17-1.45) <0.0001
	K-6 (≥13) severe depression	101 / 3971 (2.54%)	0.96 (0.78-1.18)	0.7027	0.97 (0.79-1.19) 0.7796
Food allergy symptoms	K-6 (≥5) any depression	1121 / 3971 (28.23%)	1.08 (1.00-1.16)	0.0406	1.08 (1.01-1.16) 0.0331
	Doctor's diagnosis of depression	143 / 3973 (3.60%)	1.30 (1.09-1.55)	0.0031	1.28 (1.08-1.53) 0.0056
	Doctor's diagnosis of anxiety disorder	135 / 3973 (3.40%)	1.37 (1.15-1.64)	0.0006	1.38 (1.15-1.65) 0.0005
母親のうつ・不安障害は3歳児の喘息、喘鳴、食物アレルギーのリスクを上げる					
	Doctor's diagnosis of depression	168 / 4753 (3.53%)	1.28 (1.09-1.509)	0.0029	1.239 (1.05-1.45) 0.0119
	Doctor's diagnosis of anxiety disorder	156 / 4753 (3.28%)	1.32 (1.12-1.57)	0.0011	1.31 (1.10-1.55) 0.0020

小児の喘息には複数のタイプがあり、3歳以降も増える

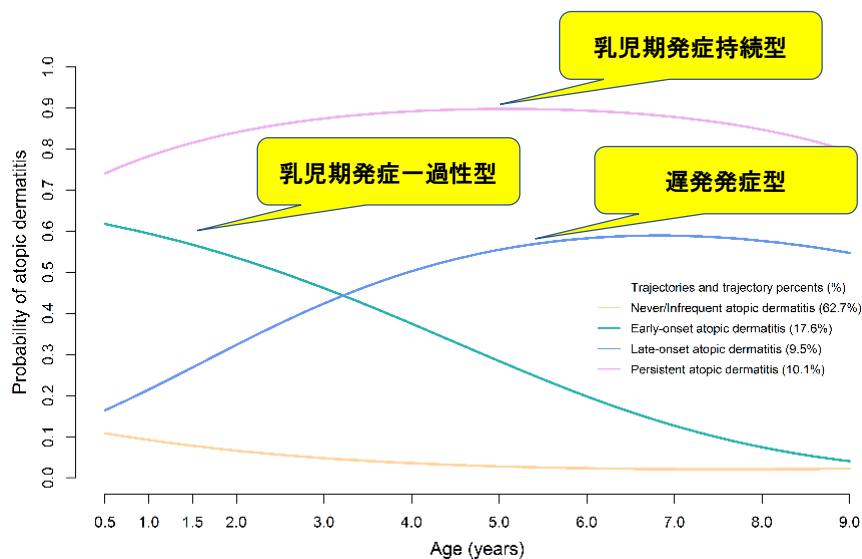


化学物質対策におけるエコチル調査のロードマップ

エコチル調査では、対象者が胎児期から13歳に達するまでの基本計画を定め、調査を実施している。

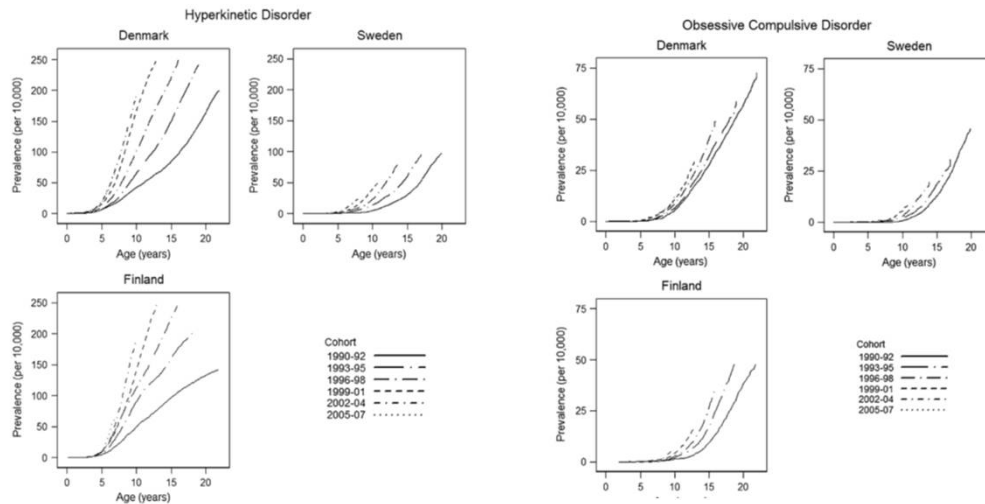


小児アトピー性皮膚炎も複数のタイプがあり、本格的な解析はこれから



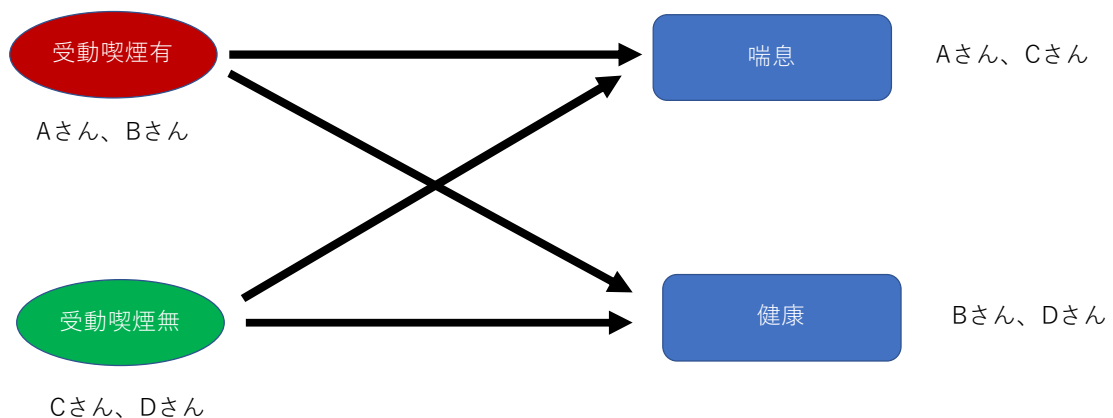
Yamamoto-Hanada K., et al. *Allergol Int* 2019.

多動症や脅迫神経症の診断は学童期以降に増える

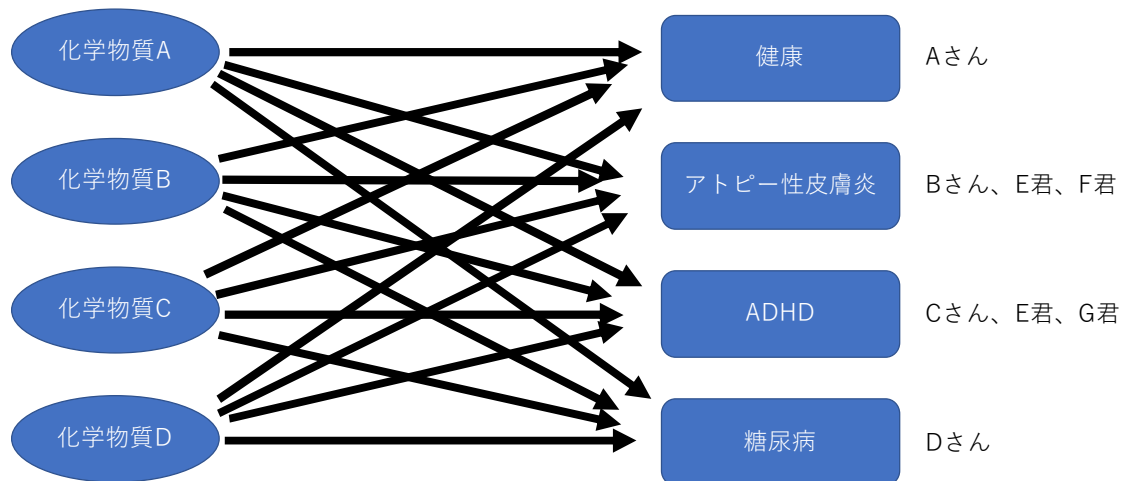


Atladdottir HO et.al. Eur Child Adolesc Psychiatry (2015) 24:173–183

同じ化学物質の曝露を受けたのに、病気になる人とならない人がいるのはなぜか



同じ化学物質の曝露を受けても、人によって発症する病気が異なるのはなぜか



交通量の多い場所に住む子どもは喘息が多い

交通量	喘息の有病率	修正オッズ比（95%信頼区間）
少ない	3.1%	0.607(0.264 – 1.396)
中間	5.7%	1.177 (0.639 – 2.171)
多い	8.6%	1.790 (1.051 – 3.048)

T. Nicolai, Eur Respir J 2003 21: 956-963.

大気汚染の影響を受けやすい人と そうでない人がいるらしい

- オゾンやディーゼル粒子などの大気汚染濃度が低ければ
レドックス反応による生体防御能が働き、事なきを得る
- 生体防御能を担っている酵素(NQO1、GSTM1など)の遺伝
子多型*が大気汚染の影響の受けやすさと関係がある

*人口の1%以上に存在するありふれた遺伝子配列のパターンの違い

NQO1とGSTM1欠損型のなかでPro/Ser, Ser/Serのパターンの子供は
喘息のリスクが低いが、親がタバコを吸うと抑止効果は消失する

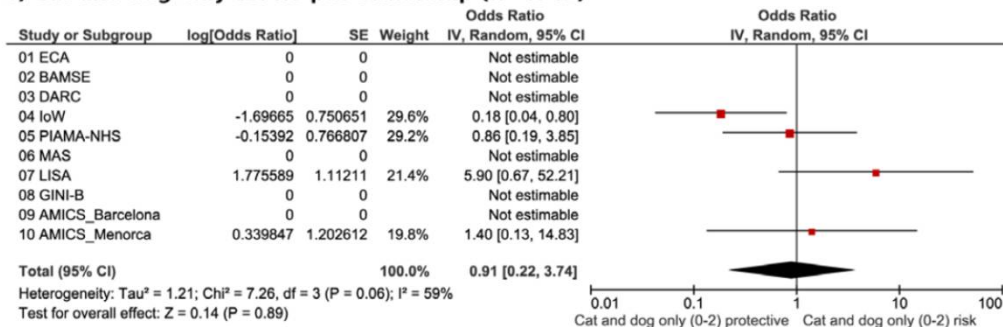
NQO1, GSTM1 null	Relative Risk (95% CI)
Nonsmoking parents (n = 40)	
Pro/Pro	1.0
Pro/Ser	0.1 (0.0–0.5)
Ser/Ser	0.2 (0.0–0.9)
Pro/Ser + Ser/Ser	0.1 (0.0–0.5)
Smoking parent(s) (n = 43)	
Pro/Pro	1.0
Pro/Ser	0.9 (0.4–2.0)
Ser/Ser	1.4 (0.4–4.6)
Pro/Ser + Ser/Ser	0.9 (0.4–2.1)

せっかく大気汚染に強い遺伝子を子どもに伝えても、
タバコを吸うと台無しになる

乳児期に犬猫を飼うと学童期に喘息になりやすいという論文 とそうではないという論文がある

Lødrup Carlsen KC, Roll S, et al. (2012). PLOS ONE 7(8): e43214.

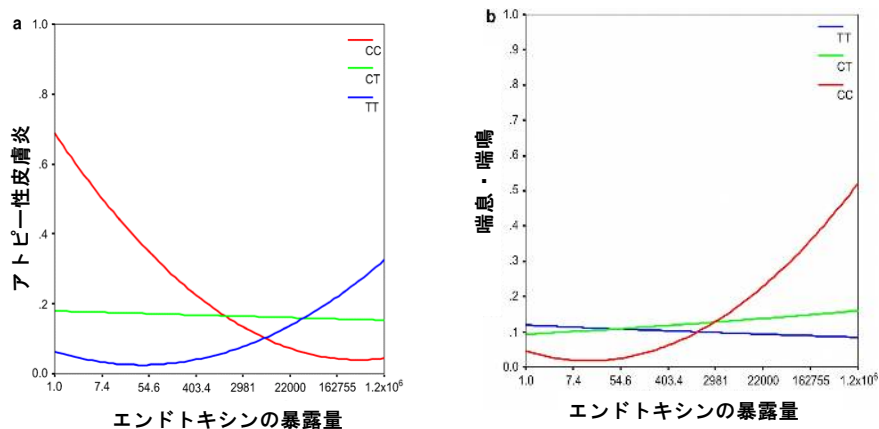
C) Cat and dog only vs. no pet ownership (n=4941)



犬や猫を飼うと、外からエンドトキシンを運んでくるので、その影響でアレルギー疾患になりにくくなるのではないかと仮説がある

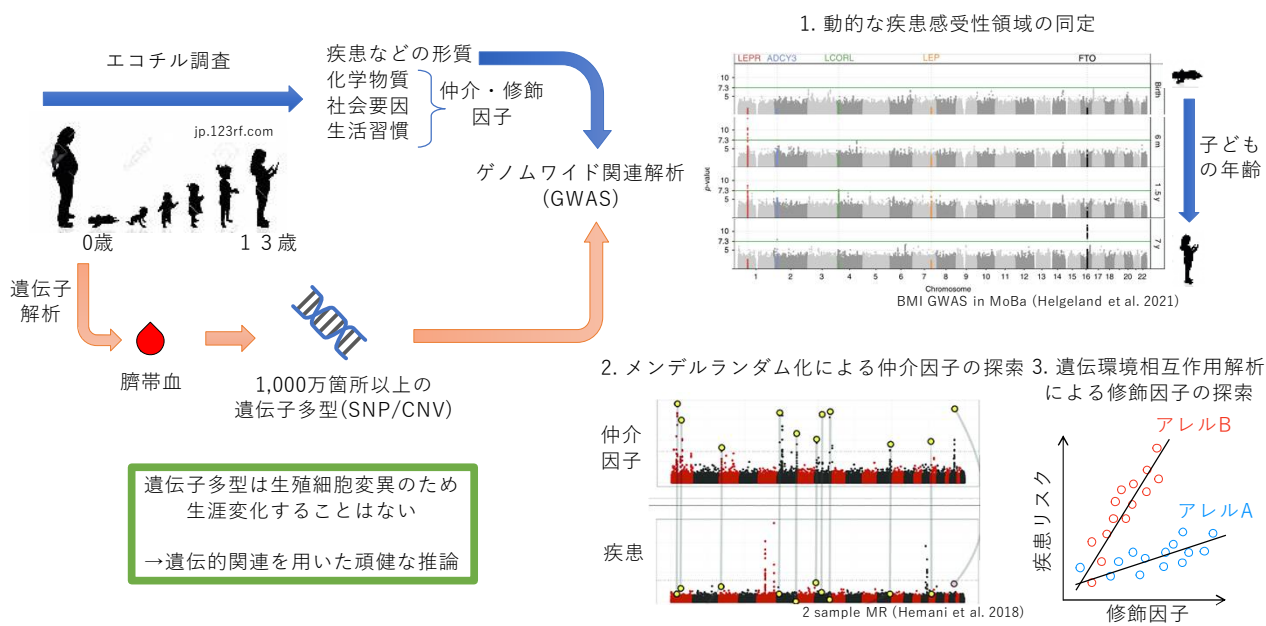
免疫関係のある遺伝子の多型を調べたところ、CCタイプはエンドトキシン暴露
が少ないほどアトピー性皮膚炎になりやすく、TTタイプはその逆となる

喘息・喘鳴に関しては、CCタイプは暴露が多いほどリスクが増える

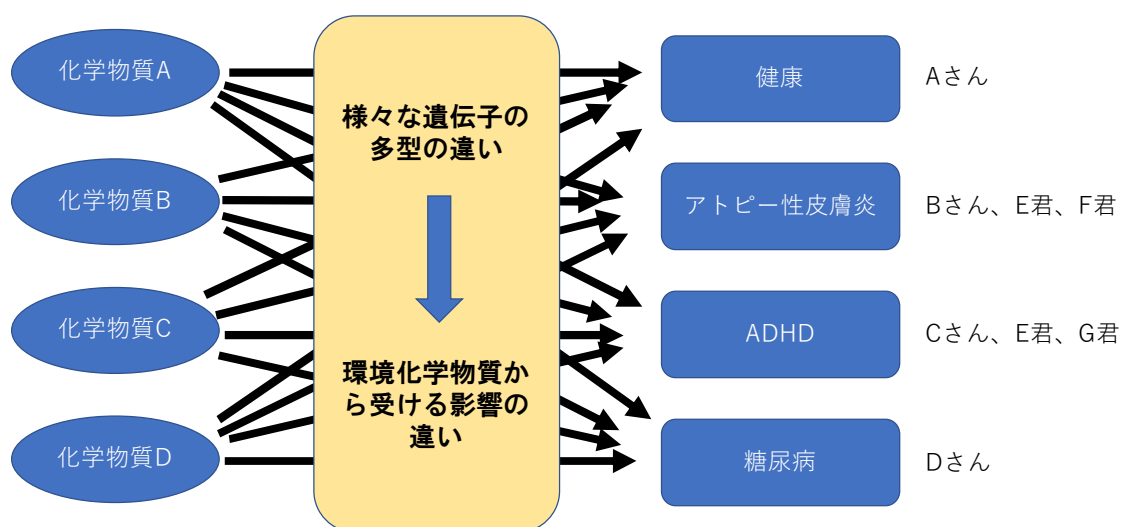


Am J resp crit care med 2006;174:386

環境因子の影響の受けやすさを感受性遺伝子の解析で明らかにする



同じ化学物質の曝露を受けたのに、人によって発症する病気が異なるのはなぜか



妊娠中の母親の食事・喫煙・薬物・化学物質暴露などは胎児の遺伝子配列を変えることはないが、感受性遺伝子の発現に影響を与え（遺伝と環境の相互作用：エピジェネティックな変化）、子どもの世代で病気が発現する

どのような病気が発現しやすいかは、化学物質の暴露量と遺伝子多型の違いで推測が可能となる時代が来る