

表6

チャーロット・ビューラー

生物学的発達段階

0-15	再生産能力なき漸新的成長
15-22	再生産能力をともなう漸新的成長期
22-45	成長なき再生産能力期
45-65	女性の再生産能力喪失をともなう衰退開始期
65-70	男女の再生産能力喪失をともなう衰退期

表7

ハウィガーストの発達段階

幼年期  
児童期  
青年期  
壮年初期  
中年期  
老年期

図 1

## 加齢と能力、生涯

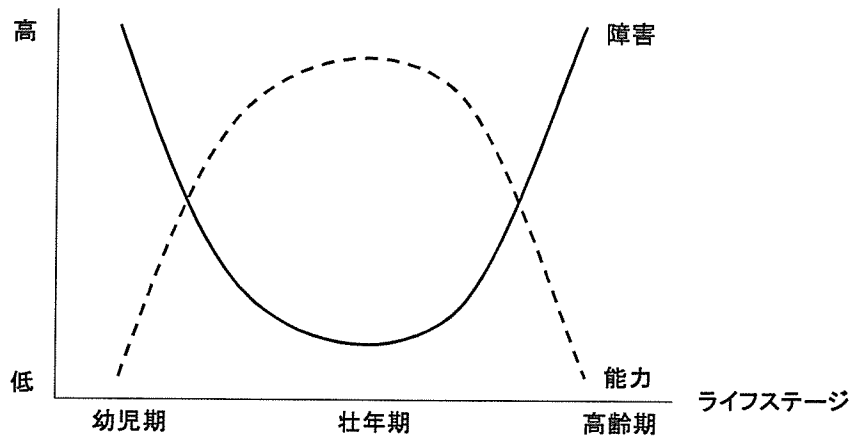
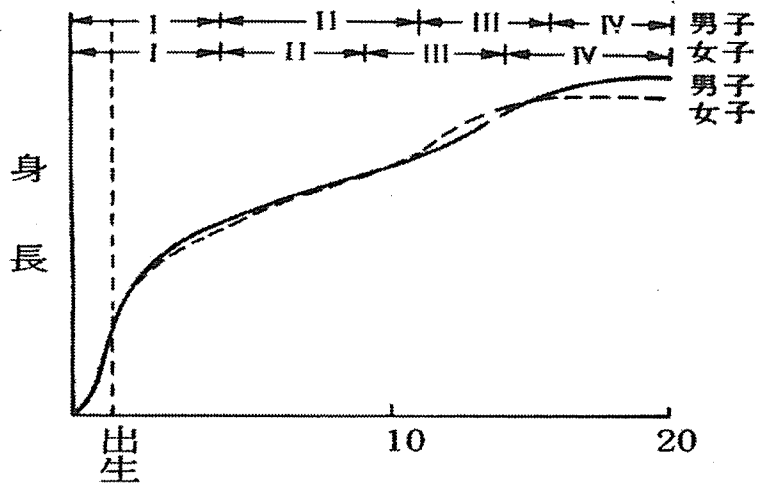


図 2

## 身長成長曲線



身長の発育  
(高石ら「カ  
p.16 大修館

図3

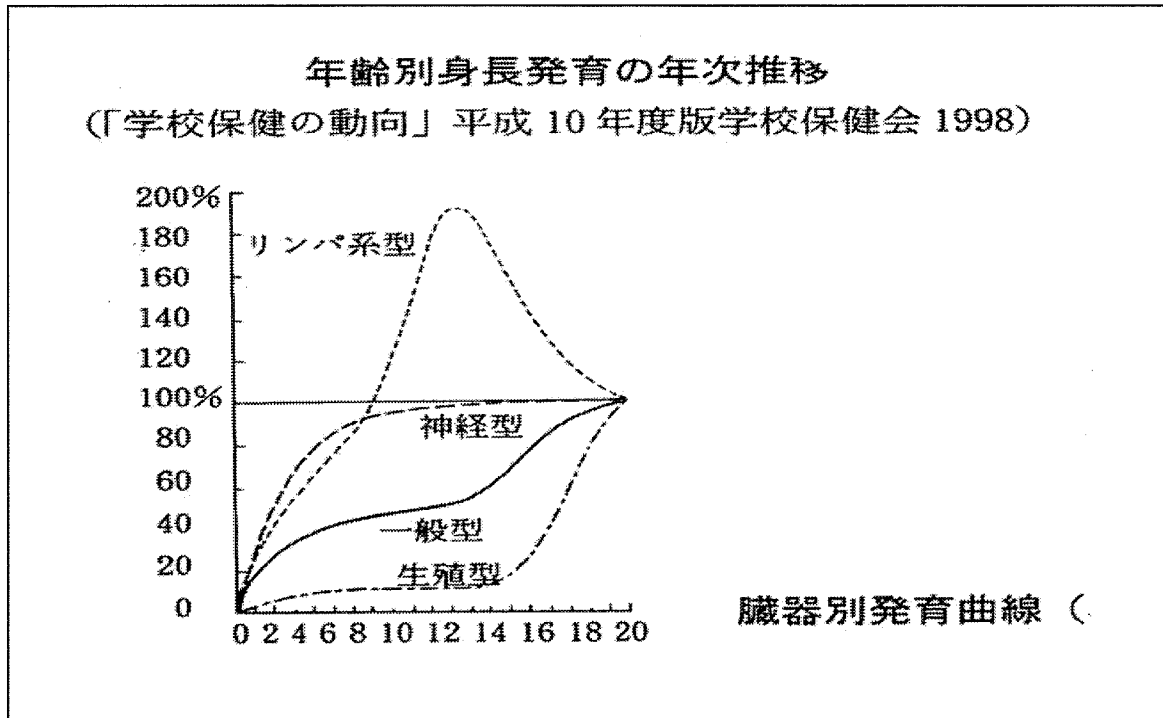


図4

## 人の加齢に伴う種々の機能低下

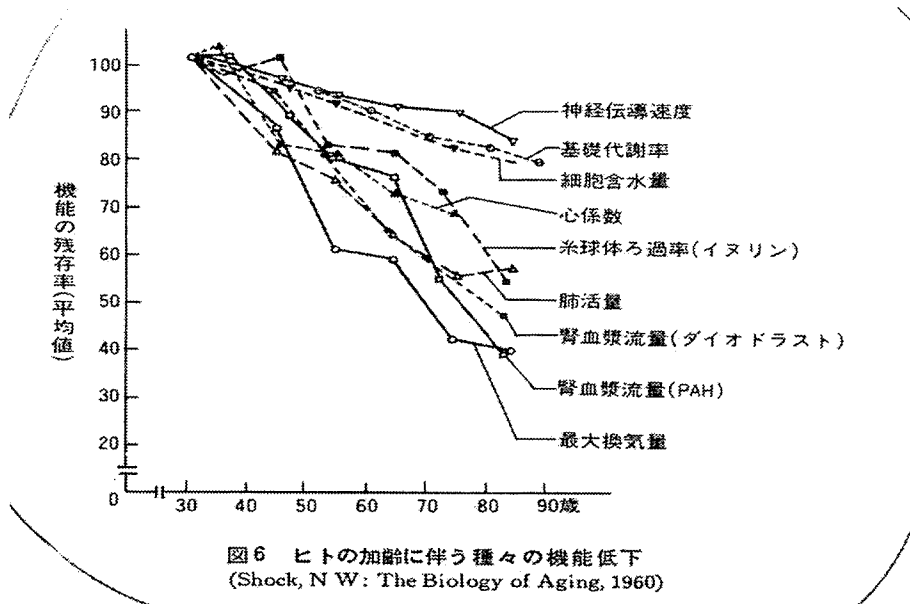
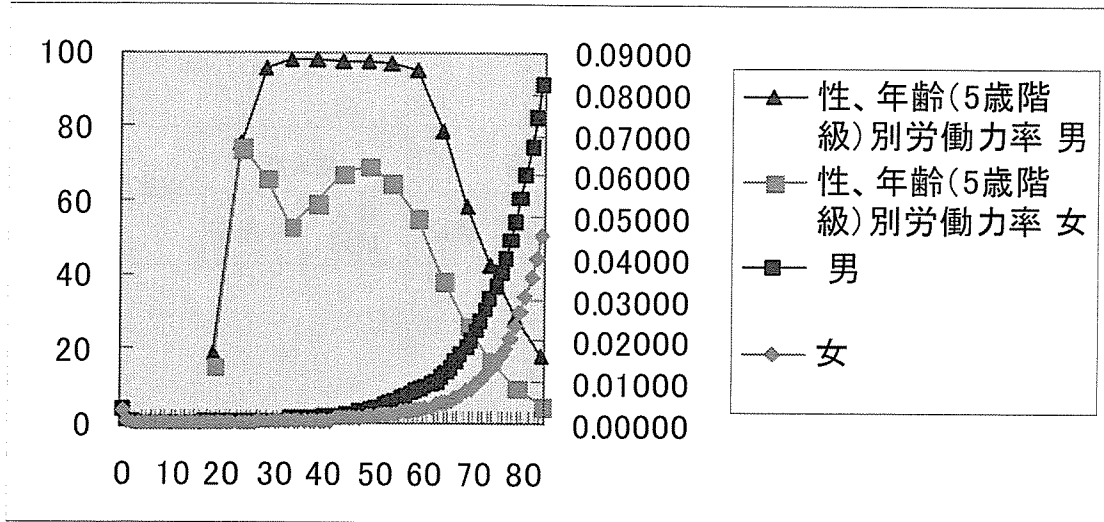


図 5

## 加齢による死亡率と就労率の変化



生命表、労働量調査1999

図 6

## 男性のライフステージ

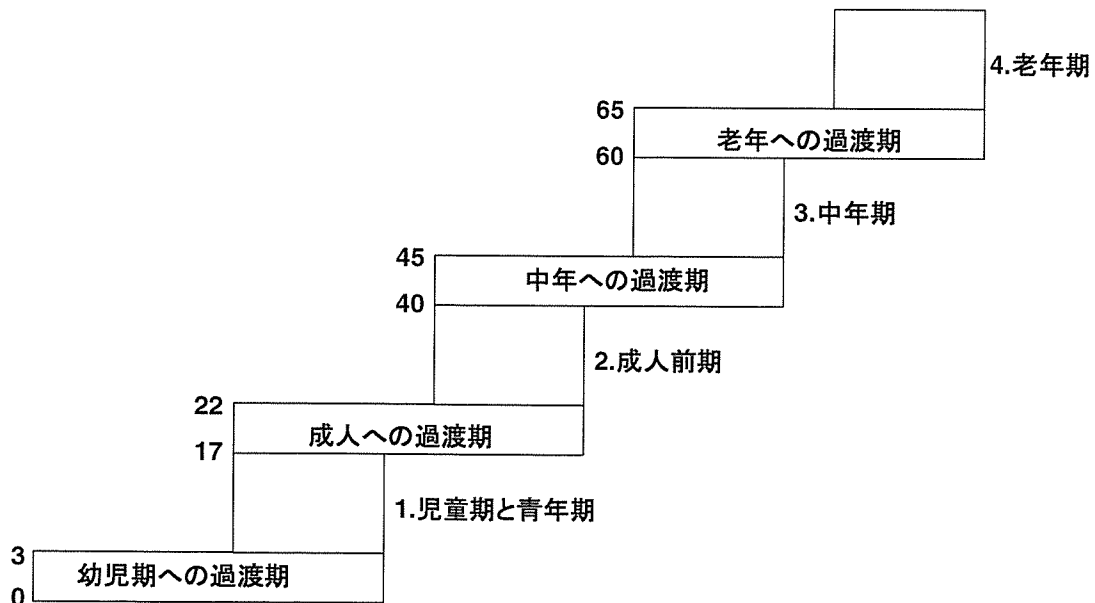
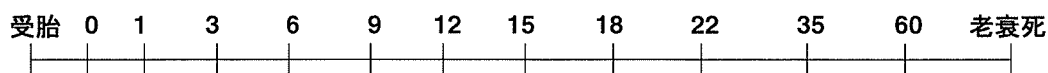


図 7

## 一般的な発達段階区分と学校教育制度



発達段階区分

胎児期	乳児期	幼児期		児童期		青年期			成人期		老年期
		前期	後期	前期	後期	前期	中期	後期	成人前期	中年期	

学校制度

幼稚園	小学校		中学校	高校	大学
	低学年	高学年			

出典:「発達心理学の基礎 I ライフサイクル」(平山諭他編著、ミネルヴァ書房、1993)p65

図 8

## ライフコースの変遷

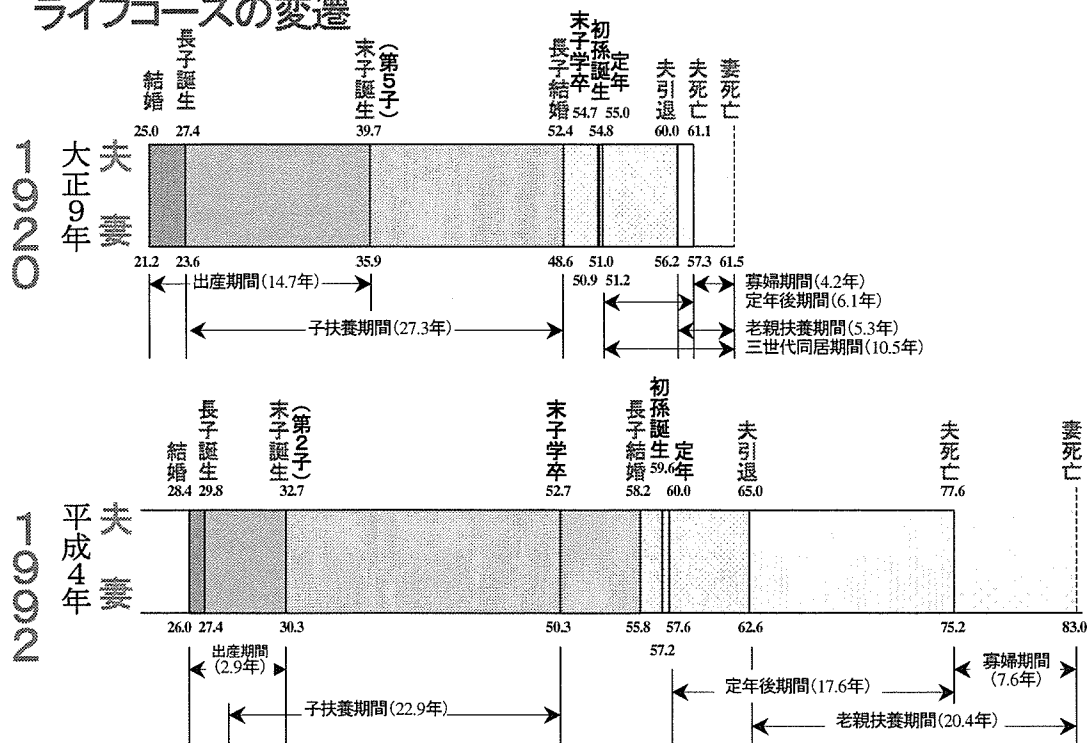


図 9

# 人生における3段階

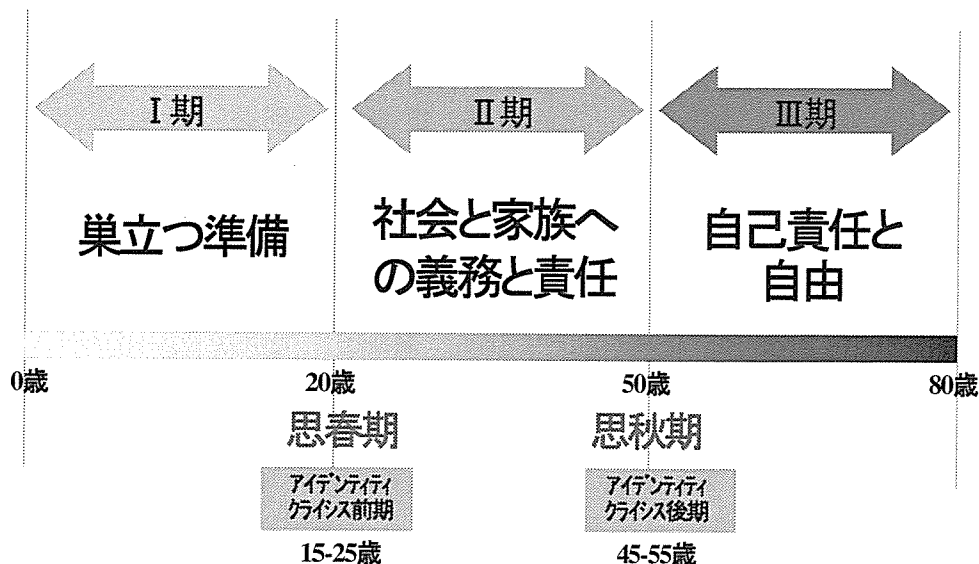
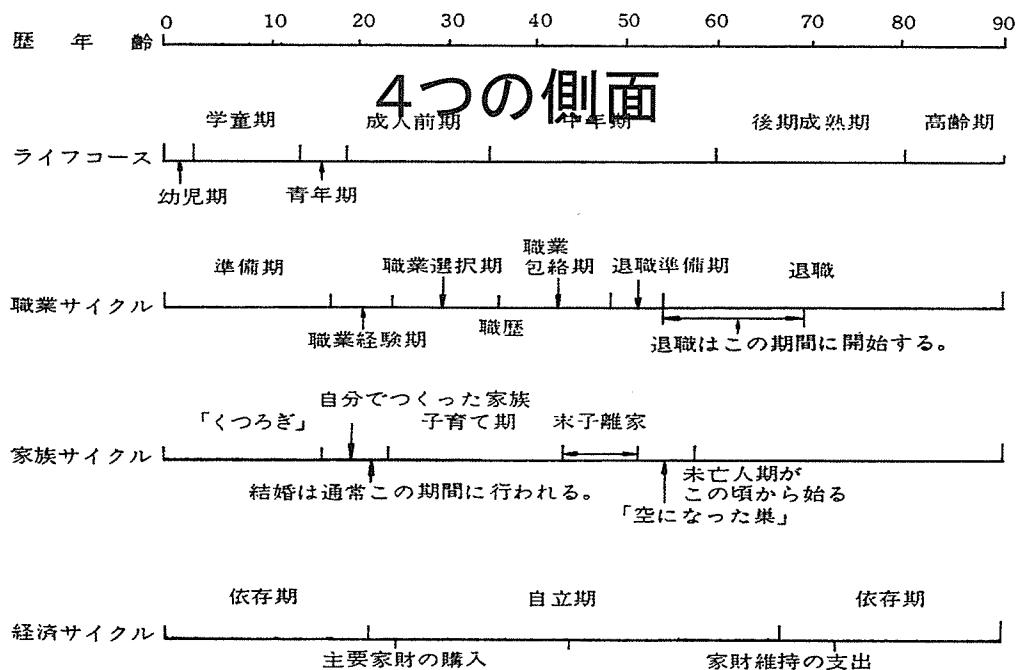


図 10



図IV・1・2 年齢、ライフサイクル、職業サイクルならびに家族サイクルの関連  
出典：R. C. Atchley, 1975: 264.

図 1 1

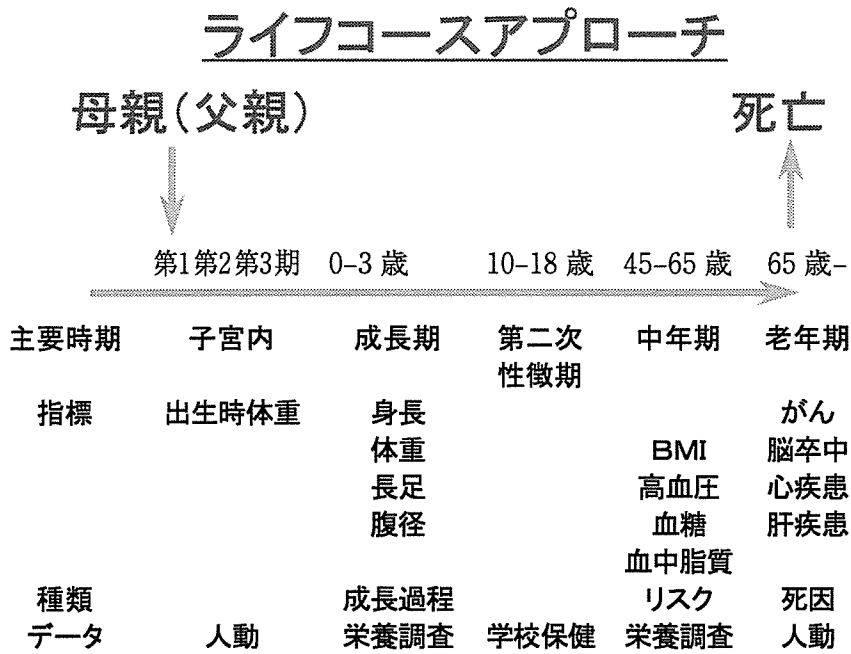


図 1 2

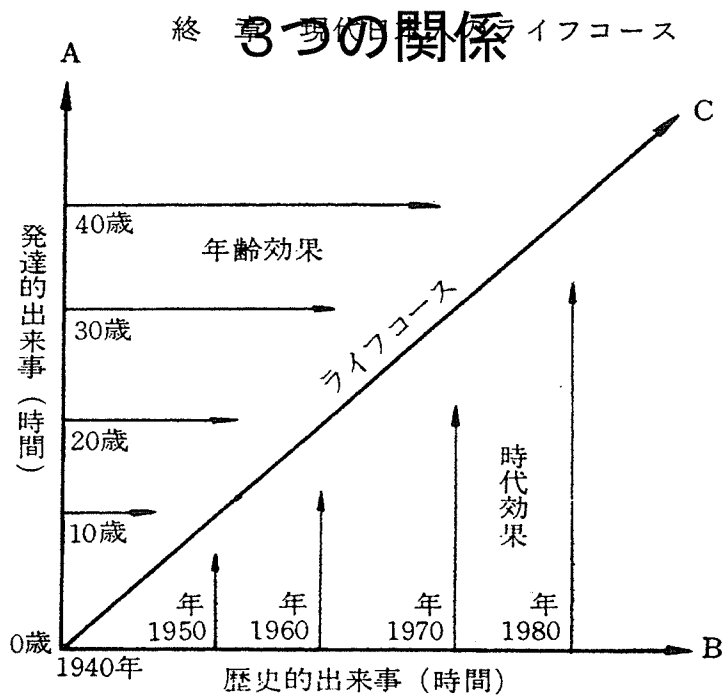


図 1 発達的出来事と歴史的出来事とライフコースの相互関係

図13

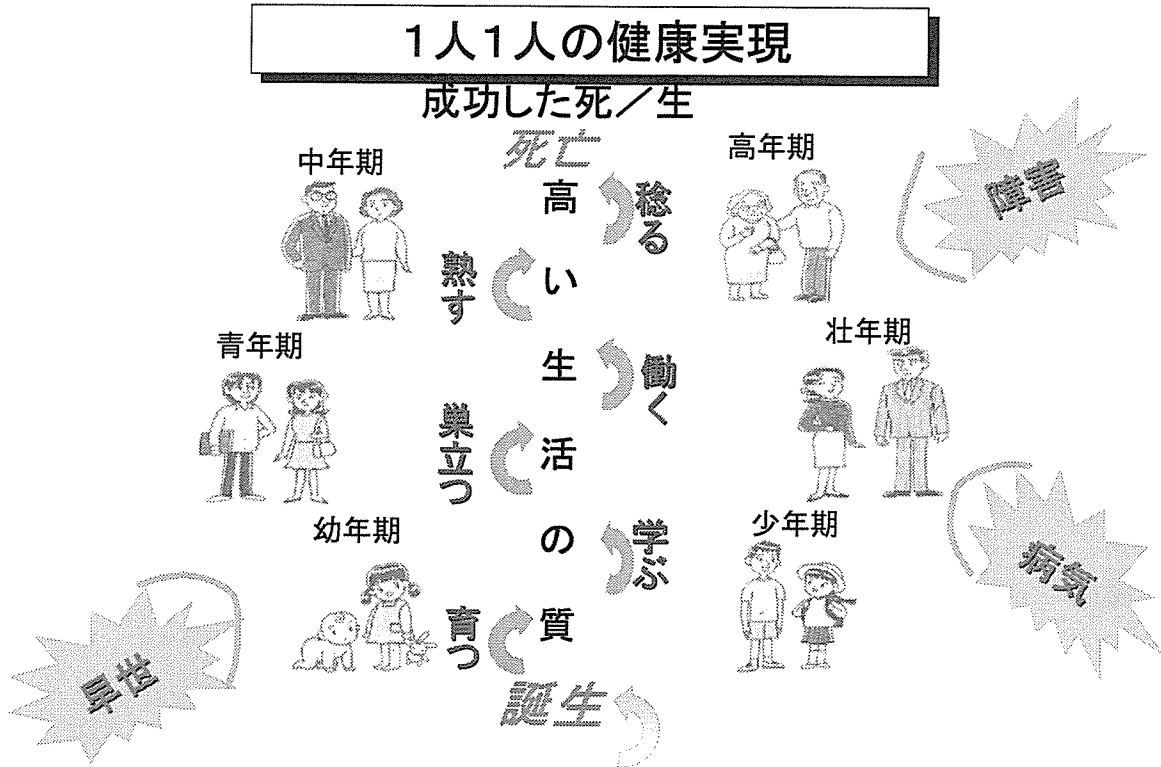


図14

図13 早死の形態

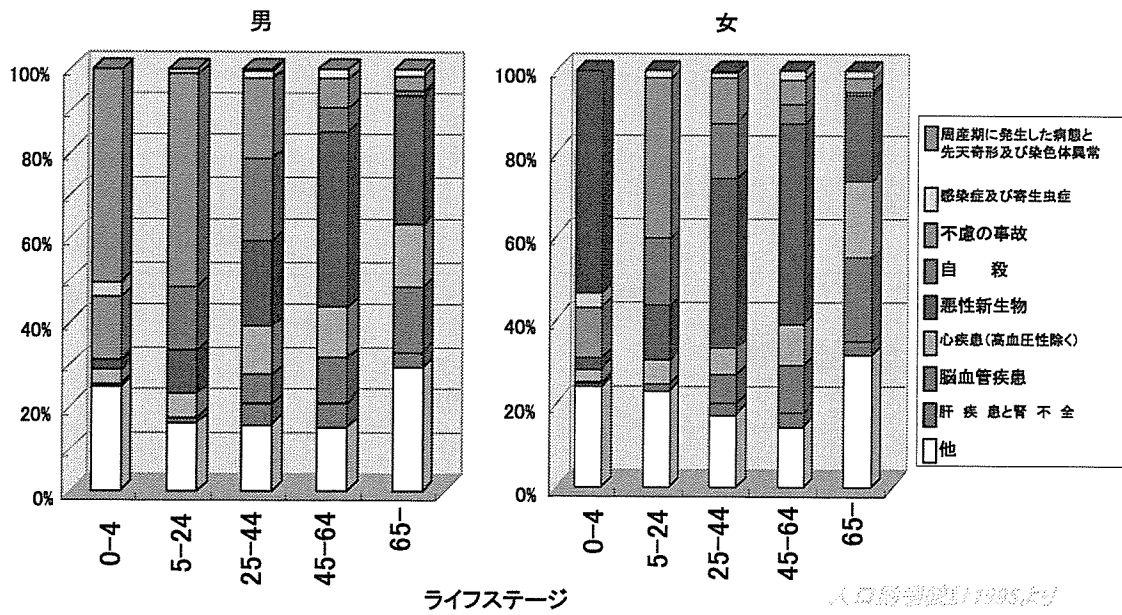




図15


<p><b>図21</b></p> <p><b>幼年期</b></p>  <p><b>疾病</b> ・早死: 先天性、週産期疾患 ・罹患: アレルギー疾患</p> <p><b>生活</b> 身体的機能の自立を促す。</p>	<p><b>目標</b></p>	<p><b>意義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・社会的: 自立</li> <li>・身体的: 生理機能の自立</li> </ul>	<p><b>疾病負担(0-4歳)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・早死: 男: 0.6% 女: 0.5%</li> <li>・障害: 身体: 2万 知的・精神: 1万</li> <li>・罹患: 入院回数: 90万 新患外来: 4,000万</li> </ul>	<p><b>特徴</b></p>
	<p><b>課題</b></p> <p><b>機会の窓</b> 子育てを通じた窓。 母親の思春期以降の健康。</p> <p><b>生活危険因子</b> 週産期、先天性 両親と関連</p> <p><b>世代</b> <b>健康観</b> 親からの影響</p>	<p><b>手段</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・マスメディア</li> <li>・企業(市場)</li> <li>・職域</li> <li>・学校</li> <li>・地域</li> <li>・家庭</li> <li>・専門家</li> <li>・非営利団体</li> <li>・保険者</li> </ul>	<p><b>重点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○</li> <li>◎</li> </ul>	<p><b>支援</b></p>

図16

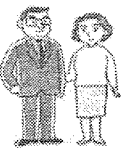
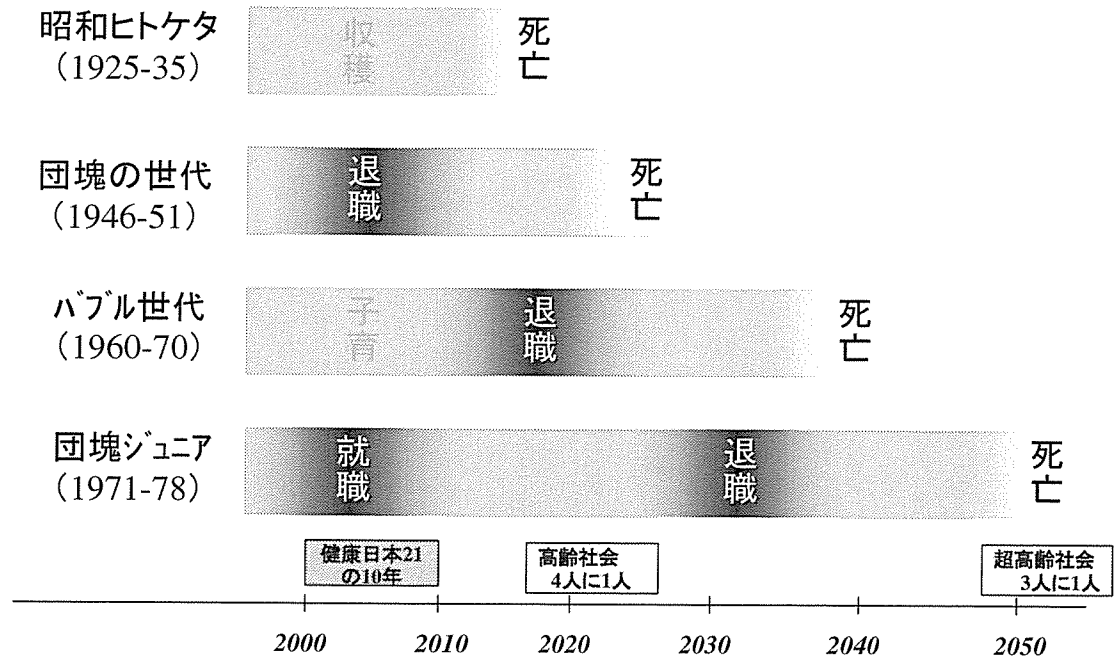
<p><b>図25</b></p> <p><b>中年期</b></p>  <p><b>疾病負担</b> ・早死: がん、心疾患、脳卒中 ・罹患: がん、骨折</p> <p><b>生活</b> より良いライフスタイルと地域などでの役割の再発見。</p>	<p><b>目標</b></p>	<p><b>意義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・社会的: 高年への準備</li> <li>・身体的: 更年期</li> </ul>	<p><b>疾病負担(45-65歳)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・早死: 男: 13.1% 女: 6.3%</li> <li>・障害: 身体: 93万 知的・精神: 16万</li> <li>・罹患: 入院回数: 340万 新患外来: 8,800万</li> </ul>	<p><b>特徴</b></p>											
	<p><b>課題</b></p> <p><b>機会の窓</b> 思秋期。健康が 気になり始める。 高年への準備と して重要。</p> <p><b>生活危険因子</b></p> <table border="1"> <tr> <td>50歳代</td> <td>男</td> <td>女</td> </tr> <tr> <td>・喫煙:</td> <td>54.2%</td> <td>9.1%</td> </tr> <tr> <td>・飲酒:</td> <td>65.5%</td> <td>7.6%</td> </tr> <tr> <td>・肥満:</td> <td>14.1%</td> <td>16.8%</td> </tr> </table> <p><b>世代</b> 団塊世代</p> <p><b>健康観</b> 病気がない</p>	50歳代	男	女	・喫煙:	54.2%	9.1%	・飲酒:	65.5%	7.6%	・肥満:	14.1%	16.8%	<p><b>手段</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・マスメディア</li> <li>・企業(市場)</li> <li>・職域</li> <li>・学校</li> <li>・地域</li> <li>・家庭</li> <li>・専門家</li> <li>・非営利団体</li> <li>・保険者</li> </ul>	<p><b>重点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○</li> <li>○</li> <li>○</li> <li>◎</li> <li>◎</li> <li>○</li> <li>○</li> <li>◎</li> </ul>
50歳代	男	女													
・喫煙:	54.2%	9.1%													
・飲酒:	65.5%	7.6%													
・肥満:	14.1%	16.8%													

図 1 7

# 世代の未来



---

# WHOによるライフコース論レビュー抄訳

## 「虚血性心疾患と脳卒中、糖尿病に関する生涯疫学的展望—科学的根拠と政策・研究への示唆」

世界保健機構 非感染症予防・健康増進部 非感染症・精神保健課  
加齢と生涯疫学（訳：池田 奈由）

---

（原題：*Life Course Perspectives on Coronary Heart Disease, Stroke and Diabetes: The Evidence and Implications for Policy and Research. Ageing and Life Course, Department of Noncommunicable Diseases Prevention and Health Promotion, Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster, World Health Organization, Geneva, 2002. WHO/NMH/NPH/02.1*）

### 本稿の背景・目的

上記の書は、世界保健機関が、遺伝や胎児期以来の生涯疫学的要因と虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病との関係に関する従来の科学的根拠を、先進国と発展途上国の双方において整理し、政策や研究への示唆を提示した非常に有用な文献である。日本においても、政策から個人までの幅広いレベルで生活習慣改善が取り組まれているが、こうした生涯疫学的アプローチによって健康増進対策が更に前進することが期待される。本稿は、このような背景から生涯疫学的アプローチの普及を目的として、この文献を日本語に翻訳したものである。

### 目次

#### 要旨

はじめに： WHOの非感染症予防と健康増進のための取り組みの中心としての生涯疫学

#### 第一部 虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクへの生涯疫学的影響：最新の科学的根拠

- 1.1 はじめに
- 1.2 疾患と関連のある確立された生涯疫学的要因
  - 1.2.1 成人期の要因
  - 1.2.2 胎児期の要因
  - 1.2.3 幼少期の要因
  - 1.2.4 若年期の要因と中高年期の要因の相互作用
  - 1.2.5 生涯疫学的要因と生活習慣病の関連：各リスク領域と潜在的メカニズム
- 1.3 血圧に関する生涯疫学的考察
  - 1.3.1 心血管疾患の危険因子としての血圧
  - 1.3.2 血圧の世界的傾向
  - 1.3.3 血圧の社会的傾向
  - 1.3.4 小児期・思春期要因と血圧
  - 1.3.5 胎児期要因と血圧
  - 1.3.6 世代間要因と血圧
- 1.4 脂質異常と耐糖能異常に関する生涯疫学的考察
  - 1.4.1 心血管疾患と糖尿病の危険因子

- 1.4.2 脂質異常と耐糖能異常の世界的傾向
- 1.4.3 脂質異常と耐糖能異常の社会的傾向
- 1.4.4 小児期・思春期の要因と脂質異常・耐糖能異常
- 1.4.5 胎児期要因と脂質異常・耐糖能異常
- 1.4.6 世代間の要因と耐糖能異常
- 1.5 身長に関する生涯疫学的考察
  - 1.5.1 疾患の危険因子としての低身長
  - 1.5.2 身長の長期的傾向
  - 1.5.3 発達早期の要因としての身長
  - 1.5.4 低身長と疾病との関連性の仲介要因
- 1.6 肥満に関する生涯疫学的考察—心血管疾患や糖尿病との関連
  - 1.6.1 心血管疾患や糖尿病の危険因子
  - 1.6.2 肥満の世界的傾向
  - 1.6.3 肥満の社会的傾向
  - 1.6.4 小児期や思春期の要因と肥満
  - 1.6.5 胎児期要因と肥満
  - 1.6.6 世代間要因と肥満
- 1.7 不健康な生活習慣に関する生涯疫学的考察
  - 1.7.1 疾患の危険因子としての不健康な生活習慣
  - 1.7.2 不健康な生活習慣の世界的傾向
  - 1.7.3 不健康な生活習慣の社会経済的傾向
  - 1.7.4 マクロ構造的背景の重要性
- 1.8. 子宮内発育遅延と疾患リスクとの関連性のメカニズム
  - 1.8.1 はじめに
  - 1.8.2 主要な未解決問題
- 1.9 主要な課題と知識のギャップ
  - 1.9.1 はじめに
  - 1.9.2 主要な一般的問題
  - 1.9.3 疾患と確立された生涯上の危険因子
  - 1.9.4 疾患と不健康な生活習慣の生涯疫学的関係
  - 1.9.5 子ども時代の疾患リスクと保護要因
  - 1.9.6 疾患と危険因子、胎児発育の関係
  - 1.9.7 人口レベルでの疾患の傾向に関する胎児期要因と出生後要因の重要性

## 第二部 政策と研究への示唆

- 2.1 はじめに
- 2.2 政策への示唆と提言
- 2.3 将来の研究の主要優先分野
- 2.4 結論：政策・研究課題の前進

## 参考文献

## はじめに：WHO の非感染症予防と健康増進のための 取り組みの中心としての生涯疫学

WHO による生涯疫学と健康に関するイニシアティブは、2001年5月2～4日に開催された生涯疫学に関する専門家会議においてその科学的基礎が固められ、非感染症予防・健康増進部門の取り組みの中心として位置付けられている。当部門の全体的目標は、非感染症予防、そして非感染症による早期の罹患や死亡、障害の減少である。最も一般的な非感染症である心血管疾患や糖尿病は、多大な人的苦痛や各国経済への脅威をもたらし、諸国間や世界の人口集団間で増大している健康格差においても重要であるため、特に焦点を当てた。

### 非感染症と糖尿病の国際的傾向

心血管疾患と糖尿病の負担は既に多大であるが、特に発展途上国ではこれからの数十年間に更に増大すると予想される (Murray と Lopez, 1996)。

- 先進国では、過去 20～30 年間で殆どの心血管疾患の罹患率が徐々に低下したが、死亡と障害の第一位の原因であり、将来もそうであろう。2000 年の全死亡の 48.6% は、心血管疾患が原因であった。2020 年においても、依然として全死亡の 46.4% が心血管疾患によるものであると予想される。糖尿病人口は 1995 年の 5100 万人から 2025 年には 7200 万人へ増加するであろう。
- 発展途上国でも、まもなく心血管疾患が死亡と障害の主要原因となるであろう。2020 年には、心血管疾患による死亡は全死亡の 3 分の 1 (33.8%) を占めるに至ると予想される。糖尿病人口は、1995 年の 8400 万人から 2025 年の 2 億 2800 万人へと 2.5 倍以上に増加するであろう。
- 2020 年には、虚血性心疾患による死亡の 71% と脳卒中による死亡の 75%、糖尿病による死亡の 70% が、発展途上国で発生すると推測される。
- 現在、先進国だけではなく発展途上国においても大人と子どもの肥満が蔓延していることから、心血管疾患と糖尿病の負担は更に急速に増大することが予想される。

心血管疾患や糖尿病の増大が予想されるため、特に発展途上国で効果的で適切な予防政策を展開することが急務である。長年認識されてきたように、そのような政策では主要な疾病素因（現在は、喫煙や運動不足、不健康な食生活といった行動要因に焦点が当てられている）を検討し、経済や社会、性、政治、行動、環境といった根本的要因を考慮する必要がある。しかし、様々な事情や人口集団において最も有用な具体的戦略は何か、誰を対象とし、いつ、どのように実施するかは今後確立すべき課題であり、主に文化・社会・経済的条件に依存する。このことは、非感染症予防・健康増進部門の取り組みの中心であり、同部門が生涯疫学をその取り組みの根本的考え方として採用した理由である。WHO は取り組みの中で、生涯疫学的視点によって政策立案者が最も効果的で適切な予防戦略を同定できるようになったり、予防に必要な資源が不足している場合は介入から最大限の効果を得ることができるようになったりする可能性を認識している。

### 生涯疫学の考え方：可能性と挑戦

慢性疾患への生涯疫学的アプローチへの現在の疫学的注目の始まりは、1980 年代に遡る。しかし、幼少期の経験が成人後の健康を形成するという考え方は、新しくはない。それは、確かに 20 世紀前半の公衆衛生では支配的な考え方であったが、慢性疾患の「生活習慣」モデルに取って代わられた。また、主にコホート研究によって、例えば喫煙や高コレステロ

ールがいくつかの慢性疾患の主要な危険因子であることが確認された結果、成人期の危険因子のみが注目されるようになった。歴史的コホートや出生・小児コホートの研究から、多くの非感染症のリスクは、壮年期の危険因子によって決定されるだけでなく、小児期や思春期、更には胎児発育期に既に始まっている可能性があるということを示す科学的根拠が増加しているという背景から、生涯疫学的考え方が現在再び脚光を浴びるに至っている。特に、次の特筆すべき三つの事柄が、これを後押しした。

- (a) Bogalusa Heart Study (例えば、Baoら、1994年)等の大規模長期コホート研究による、従来危険因子が小児期から成人期まで辿った軌跡に関する科学的根拠の増加
- (b) 病因学的モデルとしてのプログラミングの台頭、特に成人病の胎児期起源に関する仮説 (Barker、2000年 a)
- (c) 若年期の危険因子の中には、世代間に渡って作用し、子孫の心循環器リスクを増加させるものもあるという科学的根拠の登場 (Sterneら、2001年; Davey Smithら、2000年 a)

若年期の要因や曝露を考慮することが生涯疫学の焦点であるが、生涯疫学の領域はそれよりもずっと広範なものである。生涯疫学の目的は、成人病に関する伝統的な「成人の生活習慣」モデルと「幼少期起源」モデルの間を超越することである。どちらのモデルも、単独では個々のリスクや疾病パターンの地理・社会的、一時的変動を十分説明することができない (KuhとBen-Shlomo、1998年)。

このように、生涯疫学では、社会・物理的危険と、その結果として生じる行動・生物学・心理社会的過程を考慮する。これらは、胎児期から乳幼児期、小児期、思春期、思春期、壮年期までの人生の全ステージに渡って作用し、晩年の疾患リスクに影響を与える。特に、人生には「決定的な」期間と「敏感な」期間があり、曝露が決定的、又は特に強力で、疾患にかかりやすくなったり、晩年の疾患リスクが減少したりする。「決定的期間」では、ある特定の時間窓に曝露があり、正常な生物学的成長を変容させることがしばしばある。また、「敏感な期間」の曝露はより広範なもので、他の時期に発生する場合よりも、晩年のアウトカムへの影響が大きい。どちらの期間の曝露も、曝露の相互作用による時間を意味する。双方の曝露をより良く理解すれば、疾病予防や健康増進のための最も適切で効果的な介入や戦略を立てることが可能となる。また、非感染症に関する生涯疫学的考察から、相関の有無に関わらず曝露が「蓄積」し、副作用リスクを付加的に増加させていくという概念が導かれる。

生涯疫学的視点を公衆衛生政策に利用するには、様々な人口集団や歴史的時点において、若年期と晩年の要素や曝露が作用して後の疾患リスクを決定するメカニズムが全て解明されなければならない。若年期と晩年の要因の相対的役割や相互作用、後の慢性疾患リスクを形成する可能性がある決定的期間を同定することが、特に重要である。

現存の科学的根拠を基にいくつかの理論的モデルが開発され、生涯疫学的要因が慢性疾患を引き起こす過程を説明している (KuhとBen-Shlomo、1998年)。

1. 決定的期間モデル：発達のある特定の時期に起こった出来事が、身体的機能・構造に生涯に渡る影響を及ぼし、後に疾患をもたらす。
2. 効果修正因子を伴う決定的期間：若年期に発生したリスクを、後の要因が修正する。
3. 独立した無相関のリスクの蓄積：人生の各段階での互いに独立した危険因子の影響が結合して、疾患リスクを上昇させる。
4. 相関のあるリスクの蓄積：危険因子が社会・生物学的なパターン化された形で集合し、社会・生物学的連鎖や経路を通じて疾患リスクを上昇させる。すなわち、ある有害事象から別の有害事象へと累積的につながっていく。

人生の各段階の要因が相互作用し疾患リスクを形成する経路は様々で互いに絡み合っており、それをほどくことは困難である。また、その説明は疾患特異的であるだけでなく、コホートや人口集団、環境によっても異なる。若年期の曝露が後の疾患に与える影響について、時間と場所の両方から大いに説明できるということが重要である。例えば、同じ貧しい家庭の生まれでも、2000年のバングラデシュと1950年代の米国では、発達早期の曝

露がかなり異なる可能性がある。発達早期の要因が晩年の様々な有害転帰をもたらす可能性は、貧困の社会的意味や特定の型の曝露との生涯疫学的つながり、現状の疾病環境に影響される。この作業は挑戦的で複雑困難であり、まだ初期段階であるが、この10年間で特に先進国で科学的根拠が蓄積された。このように、生涯疫学の政策への応用可能性について第一歩を踏む時機が来た。蓄積された知識を用いて政策的示唆を検討し、今後の研究の論点を提示する。

## 第一部 虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクへの生涯疫学的影響： 最新の科学的根拠

### 1.1 はじめに

第一部では、発達早期と晩年における虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病への生涯疫学的影響に関する最新の科学的根拠の概要を述べる。ここにある科学的根拠は、2001年5月の会合以前の書面によるコメントや会合時の討論で専門家によって確立されたものである。専門家が挙げた論点や問題点を、主要な参考文献を用いて裏付けた。

関連する科学的根拠の殆どは、歴史的研究や後ろ向きコホート研究、前向き出生・小児コホート研究からのものである。歴史的研究や後ろ向きコホート研究の殆どは先進国におけるものであり、次のものが挙げられる。

- 英国—1946年と1950年の出生コホート：ハートフォードシャーやシェフィールド、ケアフィリーのコホート（LeonとBen-Shlomo、1997年参照）；グラスゴー大学学生コホート（McCarronら、1999年）、Boyd Orrコホート（Gunnellら、1998年a）
- 米国—ハーバード大学同窓会研究（PaffenbargerとWilliams、1967年）、ジョンズ・ホプキンス・先駆物質研究（例えばKlagら、1993年）
- フィンランド—ヘルシンキ中央病院コホート（Erikssonら、1999年）
- オランダ：オランダ飢饉コホート（例えばRavelliら、2000年）
- ロシア—レニングラード包囲コホート（Stannerら、1997年）
- スウェーデン—ウプサラ・コホート（例えばLeonら、1996年、1998年）

発展途上国においても、いくつかのコホート研究があり、例えばインドのマイソール（Steinら、1996年；Fallら、1998年）や、北京（Miら、2000年）が挙げられる。

前向き小児・成人コホート研究も、圧倒的に先進国のものが多い。例えば、次のものが挙げられる。

- 米国：ボガルサ心臓調査（Berensonら、1991年）
- 英国：ALSPAC研究（ALSPAC、2001年）
- フィンランド：Young Finns Study（Åkerblomら、1999年）

発展途上国の小児コホート研究の例は、次のとおりである。

- インド：プネ出生コホート（Bavdekarら、1999年）とプネ母性栄養コホート（Fallら、1999年）
- 南アフリカ共和国：Birth to Ten Study（Yachら、1991年）

後ろ向き小児コホート研究には、ジャマイカ（Forresterら、1996年）やガンビア（Margettsら、1991年）、ジンバブエ（Woelkら、1998年）、コンゴ（Longo-Mbenzaら、1999年）といった例があり、発展途上国の若年期の生涯疫学的危険因子に関する科学的根拠が提示されている。

更に、例えばセブ・フィリピン長期健康栄養調査（Cebu Study Team、1991年）やINCAPグアテマラ栄養補給試験（Martorell、1995年）といった小児保健・栄養調査から、発展途上国における知見が提示されている。これらの研究は、特に慢性疾患リスクへの生涯疫学的影響を調べるために設定されたものではないが、結果の一部が関連している。

以下の最初の節では、生涯疫学的要因と疾患の関連について概説する。更に、主に先進

国で確立された関連性が、他の国々、特に発展途上国への程度一般化可能であるかについて検討する。

続く6つの節では、2001年5月の会合での討論に基づき、発達早期又は中年期以降の要因と疾患の間に観察される関連性の性質と基礎について検討する。生涯疫学的な決定因子や、既知の主要な危険領域（高血圧、脂質異常、耐糖能異常、肥満症、身長、不健康な生活習慣）の相互作用を詳細に検討し、胎児期要因の疾患リスクとの関連性の背後にある潜在的メカニズムについて議論する。

最後の節では、各領域の探索から導かれる主要事項をまとめる。分野横断的課題を考慮し、生涯疫学的要因によって虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクが形成される過程について未解明の点を提示する。

## 1.2 疾患と関連のある確立された生涯疫学的要因

### 1.2.1 成人期の要因

#### a. 「確立された」危険因子

心血管疾患や糖尿病と生涯疫学的要因の関連の中では、疾患と既知の「成人期の」主要な危険因子、すなわち喫煙や肥満、運動不足、コレステロール、高血糖、飲酒の関連が、最も確立されている（例えば、Godlee、1999年；Elisaf、2001年）。これらは、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスク上昇の要因として確認されている。

- 虚血性心疾患や脳卒中の危険因子としての高血圧（例えば MacMahon ら、1990年；Kannel ら、1996年）
- 虚血性心疾患の危険因子としての高コレステロール（食事）（例えば Hu ら、2000年；Hooper ら、2001年；Anderson ら、1987年）
- 虚血性心疾患の危険因子としての喫煙（例えば Doll ら、1994年；Lopez、1999年）

その他の関連は、必ずしも可逆的であると示されているわけではないが、頑強で一貫している。

- 虚血性心疾患や糖尿病、脳卒中の危険因子としての肥満（運動不足）（例えば Jousilahti ら、1996年；Shaper ら、1997年；Davey Smith ら、2000年 c；Wannamethee ら、1998年 a）
- 虚血性心疾患や脳卒中の危険因子としての過度の飲酒（例えば Kaukanen ら、1997年；Lopez、1999年）

これらの因子と疾患の関連を確立する科学的根拠の殆どは先進国のものであるが、他の人口集団へも一般化可能であると考えられている。発展途上国における科学的根拠は出始めているところであり、インドにおける喫煙、高血圧症や糖尿病の既往、腹部肥満と急性心筋梗塞の関連（Pais ら、1996年）や、中国における高血清コレステロール値と虚血性心疾患の関連（Chen ら、1991年）、インドの大規模研究（Gupta と Mehta、2000年）と中国の研究（Liu ら、1998年；Niu ら、1998年）によって確立された喫煙と全死亡率や心血管疾患死亡率の関連が挙げられる。WHO Interheart Study により、発展途上国における虚血性心疾患の主要な危険因子を決定するための研究が始まっている（Ounpuu ら、2000年）。

#### b. 低い社会経済的地位

先進国では、低い社会経済的地位を示す様々な指標と心血管疾患・糖尿病リスク上昇の間に明らかな関連があることが示されている（Davey Smith、1997年）。また、英国の最近の科学的根拠から、全体的な心血管疾患リスクは低下しているが、不平等は持続、或いは拡大していることが示されている（例えば Harding ら、1998年）。しかし、心血管疾患の社会的不平等の拡大は、全ての先進国に当てはまるわけではない。

発展途上国における社会経済状態が心血管疾患・糖尿病リスクに与える影響については、原因別死亡率・有病率のデータが不足しており、殆ど解明されていない。しかし、僅かな



科学的根拠から、社会経済的地位の上昇とともに心血管疾患リスクも上昇するが、人口集団によっては心血管疾患リスクの上昇は社会経済的地位の低下と関連があることが示されている（例えば Gupta ら、1994 年）。国内での社会経済的地位の低下が、喫煙や不健康な食習慣、運動不足といった心血管疾患の危険因子の社会的分布にどのように影響を与えるかによって、心血管疾患の社会的不平等の特質が決まってくる。まだ立証されていないが、一般的には発展途上国では慢性疾患が蔓延するにつれて、過去の欧米の事例と同様に、有害危険因子の社会的分布や疾病負担が低社会階層へ徐々にシフトしていくと考えられている。

## 1.2.2 胎児期の要因

### a. 子宮内発育遅延

主に先進国における科学的根拠から、子宮内発育遅延が虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスク上昇と関連することが示されている。再生歴史コホート(revitalized historical cohort)や後ろ向き研究による科学的根拠から、胎児期の発育遅延（出生時の体が小さいことによって指標化）と、虚血性心疾患リスク（Leon と Ben-Shlomo、1997 年；Leon ら、1998 年；Eriksson ら、1999 年；Forsen ら、1999 年）、糖尿病リスク（Barker ら、1993a；Lithell ら、1996 年；McKeigue、1997 年；Forsen ら、2000 年 a；Rich-Edwards ら、1999 年）、脳卒中リスク（Martyn ら、1996 年；Leon ら、1998 年；Rich-Edwards ら、1997 年）の間に、明確な関連が示されている。

出生時低体重は、子宮内発育遅延の指標としては不完全なことは明らかではあるが、最も一般的に使われている。しかし、在胎期間で調整された出生時体重等、胎児期発育により特異化した指標を用いた研究もある（Leon ら、1998 年）。その他の研究では、出生時身長や頭囲、肥満度（ポNDERAL 指数）といった子宮内発育遅延の指標と、中年期の疾患との関連が検討されている。これらの研究から、疾患と様々な指標で測られた子宮内発育遅延の相関には大きな差があり（Barker、1995 年）、出生時体重のみを用いた胎児期曝露の把握には限界があることが示されている。

更に、胎児期に飢饉への曝露を経験したコホートの疾病リスクに関する研究から、子宮内発育遅延と中年期の疾患の関連に関する科学的根拠が示されている。例えば、オランダ飢饉研究は、1944～45 年冬に発生した飢饉の影響を検討し、妊娠早期の飢饉への曝露と心疾患リスク上昇の間に関連があることを示した（Roseboom ら、2000 年 a）。しかし、1941～44 年のレニングラード包囲の影響を検討したロシア飢饉研究では、そのような関連は示されなかった（Stanner ら、1997 年）。

発展途上国の関連研究は、インドの二研究のみであり、胎児期発育と疾患の関連を検討し、先進国の結果との類似点と相違点を示している。一方の研究は出生時体重と虚血性心疾患の相関を示したが（Stein ら、1996 年）、他方では糖尿病は出生時体重と関連がなく、むしろ出生時の肥満（高ポNDERAL 指標）と関連があることが示された（Fall ら、1998 年）。

このように様々な知見や集団間の相違が存在することから、全ての時点・集団における胎内発育遅延と成人期の慢性疾患の関連を確定するには科学的根拠が不十分であり、発展途上国への一般化はまだ困難であることが分かる。

### b. 胎内での過剰栄養

出生時の体が大きいこと、すなわち胎児期の過剰栄養と、糖尿病・心血管疾患リスク上昇の相関を示す科学的根拠もある。例えばスウェーデンでは、出生時体重は虚血性心疾患リスクと逆 J 字型の関係にあり、高体重の新生児も高リスクにあることが示されている（Leon ら、1998 年）。ピーマ・インディアンでは、糖尿病は出生時体重と U 字型の関係にあり、高体重の新生児のリスクが高いことが示されている（McCance ら、1994 年）。特に、胎内起源仮説（fetal origins hypothesis）を初めとして（Barker、2000 年 a）、胎児期の栄養不足が中年期以降の疾患の決定要因として現在一般的に注目されていることから、胎児期の過剰栄養が果たす役割を記憶に留めておく必要がある。

### c. 世代間の要因

いくつかの人体研究の科学的根拠から、胎児期発育と関連のある心血管疾患リスクが世代間で伝送されることが示されている。例えば子の出生時低体重は、親の循環器疾患死亡と関連があることが示されている（Davey Smithら、1997年、2000年a；Sterneら、2001年）。更に、ある人口集団では、母親の妊娠糖尿病が子の出生時高体重や糖尿病、妊娠糖尿病のリスクをもたらすことが示されている（Pettitと Knowler、1998年）。このように、動物モデルによる科学的根拠から世代間のリスク伝送が提示されているが、そのメカニズムは未解明である。

### 1.2.3 幼少期の要因

#### a. 出生後の体重増加の遅れ

先進国では、出生時の体の大きさとは無関係に、乳児期早期の低成長（1歳時低体重）と虚血性心疾患リスク上昇に関連があることが示されている（Barkerら、1989年；Osmondら、1993年；Erikssonら、2001年）。このことから、出生直後の要因が疾病リスク形成に重要な役割を果たすことが提示される。発展途上国では、関連研究がまだ実施されておらず、推論不可能である。

#### b. 小児期の身長伸びの遅れ

先進国の科学的根拠から、身長が低いことや小児期の脚長が短いこと（両方とも小児期の社会経済的貧困の指標）は、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクの上昇と関連があることが明らかにされている（例えばHartら、2000年；McCarronら、2000年b、2001年a；Marmotら、1997年；Rich-Edwardsら、1997年；Njolstadら、1996年；Davey Smithら、2000年b；Wannameetheeら、1998年；Jousilahtiら、1998年、2000年；Forsenら、2000年b；Gunnellら、1998年a）。低身長、具体的には短い脚長は、特に若年期の社会経済的貧困の感度の高い指標であり（Gunnellら、1998年c）、疾患との関連は、若年期の社会経済的貧困と疾病リスク上昇の関連を反映していると考えられる（Davey Smith、1998年）。発展途上国における身長（又は若年期の社会経済状況）と疾病リスクの関連に関しては、暗示的なデータしか存在せず、推論は不可能である。

### 1.2.4 若年期の要因と中高年期の要因の相互作用

子宮内発育遅延や乳幼児期・成人期の要因と中年期以降の要因が相互作用することによって、疾患リスクが特に高くなることが示されつつある。

#### a. 子宮内発育遅延と成人期肥満症の相互作用

先進国の科学的根拠から、胎児期発育遅延と成人期肥満症の相互作用が、疾患リスク上昇に重要な役割を果たすことが示されている。例えば、成人期肥満症を伴う子宮内発育遅延（出生時低体重）は、虚血性心疾患（Frankelら、1996年）や糖尿病（例えばLithellら、1996年）の高リスクをもたらすことが示されている。発展途上国の科学的根拠は、まだ暗示的段階であるにすぎず、一般化は不可能である。

#### b. 子宮内発育遅延と小児期・思春期の体重急増の相互作用

先進国における子宮内発育遅延と出生後の体重増加の相互作用の効果に関する科学的根拠から、子宮内発育遅延と体重の急速な増加の相互作用が、疾患リスク上昇に寄与することが示されている。例えば、フィンランドの虚血性心疾患や代謝症候群のリスクが最も高い集団は、子宮内発育遅延（出生時の体が小さい）であったが、小児期に体重が平均体重以上にまで急速に増加した（Erikssonら、1999年、2001年；Forsenら、2000年a）。小児期のどの時期に体重が急速に増加すると有害であるのかについては、まだ正確には分かっておらず、現在の科学的根拠も一致していない。発展途上国にもかなりの科学的根拠が存在するが、まだ暗示的段階であるに過ぎず、一般化は不可能である。

#### c. 子宮内発育遅延と小児期・思春期の身長伸びの急速な伸びの相互作用

子宮内発育遅延と身長伸びの急速な伸びも影響力があることが示されている。例えばフィン

ランドの女性では、出生時低身長とその後の平均身長以上への急速な成長が、虚血性心疾患リスク上昇と関連があることが示されている（対照的に、女兒の高出生時身長と疾患リスク低下の間に関連があった）（Forsen ら、1999 年）。同様に、出生時の体は小さかったが、加速度的に身長が伸び、小児期終盤には平均身長に至ることと、脳卒中リスクの上昇には、男女ともに関連があることが示されている（Eriksson ら、2000 年 a）。発展途上国の科学的根拠は殆どなく、一般化は不可能である。

#### d. 子宮内発育遅延とその後の成長の相互作用に関する解釈

子宮内発育遅延とその後の体重・身長成長の相互作用は明らかに有害であり、以下の節で議論されるように、高血圧や脂質異常、耐糖能異常とも関連があることが示されているが、まだ十分に解明されていない。ただし、4つの解釈が可能である。

- i. 小児期や思春期における急速な成長が及ぼす負の効果を示す。即ち、体重や身長の加速度的増加が、負の結果をもたらす可能性がある。
- ii. 出生時とその後の段階における体の大きさの差によって、有害な早期発育阻害をよりよく定義できる。つまり、差が大きいほどリスクが高い（例えば Lucas ら、1999 年）。
- iii. 肥満によって早期発育阻害が起因の感受性が刺激され、またその反対に、出生時低体重が肥満関連リスクを上昇させる。即ち、肥満は早期発育阻害を経験した者に特に有害である。
- iv. 子宮内発育遅延の乳児の身長の急速な伸びがもたらす効果は、胎盤機能不全のために胎内での遺伝子的成長可能性が実現されなかったことを反映している可能性がある。出生後の成長ではなく、胎内発育阻害が疾患リスク上昇の背後にあると考えられる（例えば Leon ら、1996 年）。

解釈は特定の疾患や関連危険因子に依存するが、いずれの解釈も、出生後の適切な栄養環境が、胎内発育遅延に関連したリスクを前面に押し出す上で重要な役割を果たすことを示している。

#### 1.2.5 生涯疫学的要因と生活習慣病の関連：各リスク領域と潜在的メカニズム

以上のように、成人期要因だけではなく発達早期の要因が、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクに影響を及ぼすことが示された。しかし、その本質や基礎については、あまり明らかになっていない。胎児期や乳児期の発育遅延と中年期以降の疾患の関連の基礎は何か。胎児期発育遅延と出生後の急速な身長や体重の増加の関連の本質と基礎は何か。これらの関連や相互作用を裏付ける生物学的メカニズムは何か。

以下の節では、これらのような複雑な問題に関して既知の事柄を検討する。まず、高血圧や脂質異常、耐糖能異常、身長、肥満症、不健康な生活習慣（喫煙、運動不足、不健康な食生活）といった5つの主要なリスク領域の生涯疫学的決定要因を詳細に検討する。

前述のように、各リスク領域に関する議論では、特に次の二点が検討される。

- 先進国と発展途上国の全体的・長期的傾向と、性や民族、社会経済状態と関連して有病パターンについて分かっている事項：有病パターンが、古典的に想定される分布（リスクと社会経済状態は、先進国では負の関係、発展途上国では正の関係にある）にどのくらい従っているかということに、特に注目して検討する。
- 胎児期、乳児期、小児期、思春期、世代間の生物学的・生涯疫学的関連要因の決定要因について既知の事項

4つの生物学的リスク領域のうち、肥満症は他の生物学的危険因子の発達において中心的役割を果たしている（Berenson ら、1991 年；Pi-Sunyer、1991 年）。また肥満症は、胎児期発育遅延関連疾患リスクの上昇において、明らかに重要な役割を果たしている。更に、肥満症関連疾病負担が、世界的に増大している。以上のことから、肥満症については最後に議論する。

各リスク領域に関する議論の後、胎児期要因と中年期以降の疾患リスクの関連を支える潜在的メカニズムに関する既知の事項について、次の論点から論じる。

- 胎児期発育と中年期以降の疾患の関連の基礎として、遺伝子的要因と環境的要因

が担う相対的役割

- 特に世代間要因と子宮内要因（例えば母性栄養や胎児栄養）が、胎児期発育と中年期以降の疾患の関連に果たす役割
- 感染症や小児期の食生活といった出生後の要因が、例えば小児期の社会経済状態と中年期以降の疾患の関連に果たす役割

最後の節では、以上の議論から導かれる主要な知見をまとめ、横断的な課題や問題を明らかにし、疾患リスクへの生涯疫学的影響に関する従来の理解との主要な相違点を特定する。

### 1.3 血圧に関する生涯疫学的考察

#### 1.3.1 心血管疾患の危険因子としての血圧

通常、中年期以降に測定される高血圧は、脳卒中や虚血性心疾患といった心血管疾患の主要な危険因子として確立されている（例えば Psaty ら、2001 年）。しかし、人生の様々な時点での血圧と後の疾患の關係に関するシリアルデータは存在しない。このようなデータは、長期の高血圧への曝露が重要であるか、単なる一過性の高血圧であるのかを決定するために必要である。

いくつかの長期コホート研究から（例えばハーヴァード同窓会研究、the Chicago Heart Association Detection Project、グラスゴー大学生研究）、思春期、或いは成人期初期における高血圧は、中年期の血圧に関わらず脳卒中や虚血性心疾患のリスクと強く関連していることが示されている（Paffenbarger と Wing、1969 年、1971 年；Paffenbarger と Williams、1967 年；Thorne ら、1968 年；Miura ら、2001 年、McCarron ら、2000 年 a）。

しかし、若年期の血圧上昇が疾患の予測因子として中年期の高血圧よりも強力であるかどうかについては、確立されていない。ハーヴァード同窓会研究データから、中年期の高血圧は、若年期の高血圧よりも非致命的脳卒中のリスク指標として協力であることが示されている。しかし、他の科学的根拠では、若年期の高血圧も同様に重要な影響力を持つことが提示されている（Navas-Nacher ら、2001 年）。

更に Bogalusa Heart Study は、小児期から成人期をたどって高血圧はアテローム性動脈硬化症の早期発症と関連していることを示し、若年期からの高血圧への曝露の重要性を間接的に提示した（例えば Bao ら、1995 年；Berenson ら、1998 年 a）。

#### 1.3.2 血圧の世界的傾向

まず始めに、現在の血圧測定方法や国際比較、人口集団の血圧推定値の精度には限界があることに言及しなければならない。特に次のような限界が挙げられる。

- i. 全国調査の間で測定や方法が異なる
- ii. 特に発展途上国において、血圧値に関するデータが不足している
- iii. 偽陽性等、血圧は急に変動することがあるため、血圧の正確な測定は根本的に難しい
- iv. 「正常」血圧値は人口集団や年齢集団によって異なり、高血圧を正確に特定するには、各集団に適切な血圧分類を設定する必要がある。

多国間研究の科学的根拠によると、殆どの先進国では過去数十年間に平均血圧値が低下し（例えば Dobson ら、1998 年；Kuulasmaa ら、2000 年）、数々の各国調査からもこのことが示された。しかし、このことが全ての先進国に当てはまるわけではなく、例えば日本では、1990 年代初頭まで低下傾向にあった血圧が、その後 10 年間は横ばいとなり、周期的な変動を示した（Hasegawa と Oshima、2001 年）。発展途上国では、科学的根拠は少ないが、血圧は上昇傾向にある。一般的に、高血圧の罹患率は GNP と共に上昇する。すなわち、経済発展段階が高いほど、高血圧の罹患率が高い（Fuentes ら、2000 年）。1970 年代から高血圧を公衆衛生的問題として認識していた国々もあったが、現在では殆どの発展途上国で明らかな問題となっている（Fuentes ら、2000 年）。高血圧は、特にサハラ以南のアフリカ諸国で問題となっており、黒人集団において観察された脳卒中の罹患率の上昇や高血圧への罹りやすさと一致している（Pickering、2000 年）。