

遺伝的決定要因と環境的決定要因の相対的重要性に関する問題に答えるためには、双子研究が最適であると一般的に考えられている。しかし、双子研究を含む既存の研究の間で異なる結果が出ており、結論に達していない。また、出生時体重を決定することが困難であることが、双子研究の限界の一因となっている。更に、一卵性双生児と二卵性双生児との間で疾患の一致に差異があることから、双子研究からどの程度の結論を導くことができるのかという根本的な問題もある（例えば Phillips、1993 年）。

明らかなのは、遺伝的決定要因と環境的決定要因の相互作用が関連しているということと、それらの相対的重要性もどの疾患に関わるかによって異なるということである。例えば、ある仮説を発展させて、胎児発育遅延と耐糖能異常との関連性の遺伝的決定因子が示した例がある。

b. 世代間伝達の性質

胎児発育に関連したリスク伝播への世代間効果の性質と基礎に関する問題は、遺伝子的決定要因と環境的決定要因の相対的役割の問題と関連している。特に、母の妊娠糖尿病や父の身長や体重、栄養歴、無症状病理(subclinical pathology)の役割や、親の肥満が子の肥満をもたらすメカニズムの役割といった問題が関わってくる。

c. 早期プログラミングの固定性

疾患リスクの早期の「プログラミング」の固定性、言い換えれば後の介入によってどの程度修正可能であるかということが問題となる。心血管疾患（脳卒中、不健康な食生活、高血圧）の主要な危険因子の長期的変化や、中年期の糖尿病や心血管疾患のリスク低下を目的とした高リスク生活習慣への介入結果から、リスクのプログラミングは従来考えられていたよりも柔軟性があることが示された。例えば、フィンランドの最近の無作為化比較試験から、体重の減少や食習慣の改善により、3.2 年の追跡期間中に糖尿病が 58% 減少したことが示された（Tuomilehto ら、2001 年）。

d. 有害な胎児期発育をもたらす曝露—母性栄養が果たす役割

第四の領域は、胎内発育遅延や適合をもたらす可能性のある胎内での環境的曝露である。このような適合や胎内発育遅延は、胎児の栄養需要が胎盤からの供給よりも高い状態で発生すると一般的に考えられている。その結果として生じる栄養不足は、低酸素血症を引き起こし、血液分配や胎盤形成の変化、代謝や内分泌の変化をもたらす。

しかし、このような有害な胎児期発育をもたらす曝露や要因については、未解明である。この点で、母性栄養が果たす役割が特に問題となる。母性栄養は胎児の栄養と必ずしも同じではないことが、明らかになってきている（Harding、2001 年）。例えば、母性栄養補給介入は、子の出生時体重に殆ど影響を及ぼさないことが示されている（例えば Kramer、1987 年）。胎児の栄養状態や胎盤機能と関連のあるその他の非栄養的要因が重要であると推測される。

e. 妊娠中の損傷のタイミング

胎内での損傷のタイミングが、後の疾患リスクについてどの程度重要であるかについても、未解明のままである。オランダ飢饉研究の知見から、曝露の影響は妊娠早期と妊娠後期で大きく異なることが示されている。更に、このような差異は疾患特異的である可能性がある。

f. ストレスに反応して胎内でどのような適応が生じるか？

胎内でのストレスや栄養不足への曝露が、内分泌・代謝的適応を通じて後の疾患リスクの発展をもたらすと推測されている。代謝・内分泌過程はまだ特定されていないが、いくつかの可能性のある過程が提示されている。

i) エラスチン

動脈壁の弾力性に不可欠なエラスチンは、人生に一度だけ、発達早期に生成される。30~40 年の寿命で、中年期には血管内のエラスチンの半分が消滅し、弾力性が

低下する。胎内でのエラスチン生成の抑制は、後の循環器疾患リスクを上昇させる（例えば Martyn と Greenwald、1997 年）。

ii) プログラム可能なホルモン系統

ある科学的根拠から、いくつかのホルモン系統は胎内でプログラム可能であり、後の疾患リスクを上昇させるメカニズムの一端を担っている可能性があることが示されている。これには、副腎皮質ステロイド（例えば、コルチゾール）や交感神経副腎系統、GF/IGF-1 軸、下垂体・甲状腺軸、性腺ステロイド、インスリン分泌が含まれる。

特に HPA 軸（すなわち、副腎皮質ステロイド（コルチゾール）系統）のプログラミングは、重要な役割を果たす可能性が示されている。人体研究と動物研究の科学的根拠から、出生時低体重はコルチゾール増加と関連性があり、胎内での栄養不足等のストレスを伴う経験は、HPA 系統に作用し、後のストレスや逆境への反応性を増幅させることが示されている。すなわち、成人期のストレス（例えば低い社会的地位、仕事管理、自尊心、社会的支援）への反応性（コルチゾール分泌度）は、胎児期に発生した事象によって決定される可能性がある。また、生理学的研究による科学的根拠から、ストレス反応の増大は、アテローム性動脈硬化や左室重量増大、高血圧と関連性があることが示されている。更に、横断面研究やケースコントロール研究から、コルチゾールの増加は、特に肥満症と連動して血圧や耐糖能異常、インスリン抵抗性の上昇や脂質異常と関連があることが示されている。しかし、いくつかの前向き研究から、心血管疾患と不安やうつといった心理社会的要因（ストレス反応性の上昇を伴う）との関連性は示されているが（例えば Hemingway と Marmot、1999 年）、ストレス反応の上昇と心血管疾患や糖尿病との関連性については、まだ何も解明されていない（例えば Sapolsky、1996 年；Brunner、1997 年；Phillips、1999 年；Reynolds ら、2000 年；Bjorntorp、1997 年）。特にストレスが肥満と連動して及ぼす影響は、肥満が胎内発育遅延と関連した疾患リスクに仲介的影響を及ぼすという意味で、重要であると考えられる。

ストレス反応性の上昇が心血管疾患リスクの上昇に果たす役割は、貧困層（胎内で栄養不足への曝露を経験する傾向にある）がストレスの多い都会へ移動する発展途上国において、特に重要である。

g. 体重の急速な増加がもたらす仲介的影響のメカニズム

胎内発育遅延と出生後の急速な体重増加・肥満との相互作用のメカニズムについても、殆ど解明されていない。第一の問題は、体重の急速な増加のタイミングである。小児期のある一定の時期または段階に発生する場合のみ有害であるのかどうかについて、既存の科学的根拠では未確立である。第二の問題は、急速な体重増加を伴う胎児期発育遅延と関連した疾患リスクの上昇の生物学的メカニズムである。それらのメカニズムは、どのアウトカムが関連するかによって異なる可能性があり、未解明である。しかし、少なくともインスリン抵抗性のリスク上昇と関連がある可能性のあるプロセスが提示されている。

これは、出生時に体が小さい、又はやせている新生児は、出生時体重が標準、又は大きい者に比べて筋肉量が少ないインドの胎内発育遅延の新生児に顕著な表現型（Fall ら、1999 年；Kinare ら、2000 年）—という科学的根拠や、この欠乏状態は出生後も持続するという科学的根拠に基づいている。筋成長の臨界期は胎内の 30 週目であり、その後の細胞複製は殆ど行われず、筋細胞肥大はこの欠乏を埋めるには不十分である（Widdowson ら、1972 年；Bassey ら、2002 年）。

胎内発育遅延を経験した後、小児期に BMI が高くなると、筋肉量が少ないためエネルギー消費が低く、エネルギーバランスが正になりやすく、脂肪組織の割合が増加するので、脂肪が偏って多くなる可能性がある。脂肪が多いと、筋肉が少ないためにインスリンシグナルに対する全体的な筋肉の反応性が低下し（Kahn ら、2000 年）、インスリン抵抗性のリスクが上昇する。インドの胎内発育遅延の新生児では、やせ・肥満の顕著な表現型は出生後も持続し、特に体幹部肥満と相関があることが示されている（Yajnik、2001 年）。

h. 身長の急速な増加をもたらす仲介的効果のメカニズム

体重の増加と同様に、小児期や思春期における身長急速増加が及ぼす影響のメカニズムについても未解明である。潜在的なメカニズムとして、出生時低身長をもたらす胎児期発育遅延は、腎臓等の細胞を永久的に減少させ、出生後の細胞複製は行われないことが提示されている。過剰な発育が細胞機能を妨害したり、体が大きいと代謝需要が過剰になり、腎臓の場合はネフロン欠損や高血圧につながったりすることから、出生後の身長急速増加は有害であると考えられる（例えば Eriksson ら、2000 年；Forsen ら、1999 年；Lever と Harrap、1992 年）。

1.9 主要な課題と知識のギャップ

1.9.1 はじめに

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に関する科学的証拠について議論してきたが、様々な生涯疫学的影響が複雑に絡み合っており、特に発展途上国では科学的根拠の不足による制約があることが明らかになった。しかし、既に多くの知識が蓄積されており、生涯疫学的要因が後の疾患リスクにどのように影響を及ぼすかについて理解が進みつつあることも明らかになった。この第一部の最後の節では、以上の各領域に関する議論から明らかになった課題をまとめ、研究の必要がある知識の重要なギャップを提示する。

1.9.2 主要な一般的問題

まず、生涯疫学的視点の政策的利用に関して極めて重要な三つの一般的問題を、再度強調する。

a. 疾病リスクは生涯のあらゆる段階における要因から影響を受ける

虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病の発症リスクは、生涯のあらゆる段階（胎児期、小児期、思春期、成人期）における生物学的・社会的要因から影響を受ける。しかし、生涯のリスクは、付加的モデルだけでは理解不可能である。早期と後期の要因は相互作用し、その結果は発達早期（または後期）の臨界期における出来事に依存する可能性がある。例えば、胎内発育遅延がもたらす負の結果は、特に生後の急激な体重増加と共に出現する。しかし、後の疾患を引き起こす上での早期と後期の要因の相対的な重要性については、まだ十分に解明されていない。

b. 生涯疫学的影響は疾患特異的である

虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病は、生涯での同じプロセスや曝露によって生じるのではない可能性がある。リスクへの生涯疫学的影響は、各疾患、或いは出血性脳卒中や虚血性脳卒中といった疾患のサブタイプに特異的であり、研究や総合的政策展開の重要な課題である。

c. 疾患への生涯疫学的影響は人口集団やコホートに特異的である

疾患への生涯疫学的影響を、ある人口集団から他の人口集団へ、またはあるコホートから他のコホートへと単純に一般化することはできない。集団間に重要な差異が存在し、遺伝子的差異や、社会、経済、文化、栄養状況の違い、更に様々な環境条件による遺伝子発現の違いを反映して、集団間で重要な際が存在する可能性がある。人口集団やコホートの間の差異の決定要因、特に社会的状況が果たす相対的役割については、まだ十分に理解されておらず、将来の主要な研究分野である。

1.9.3 疾患と確立された生涯上の危険因子

a. 既知の危険因子は依然として最も確立された疾患関連要因である

不健康な食生活や運動不足といった危険行動や、高血圧や肥満症、脂質異常といった生

物学的危険因子は、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病の危険因子として最も確立されたものである。特に発展途上国におけるこれらの危険因子の生涯疫学的影響の解明は、有病率や社会的傾向に関する既存の研究が不足していたり、方法論的に制約があったりするため、著しく困難である。方法論的制約としては、BMI が肥満の指標として最も一般的に用いられているが、筋肉と脂肪組織を区別することができないことや、高血圧の正確な診断が方法論的に困難であること、血圧と肥満に関する人口レベルの適切な基準が欠如していることが挙げられる。

b. 増加傾向にある危険因子：肥満と喫煙

僅かではあるが既存の科学的根拠から、先進国では主要な危険因子である肥満や喫煙が増加傾向にあることが明らかになっている。多くの先進国や発展途上国では、成人と子どもの肥満の有病率が急激に上昇し、他のいくつかの生物学的危険因子における進展の一部を相殺した。特に肥満の増加は、加工食品や飽和脂肪酸、糖分、塩分が多く含まれた西洋型の食生活の浸透（栄養転換）や、運動量の減少を反映している。

喫煙は、減少傾向にある先進国もあるが、その他の国々では驚異的に増加している。多くの先進国や発展途上国の女性や10代の喫煙の顕著な増加は、特に憂慮されるべきである。

c. 主要な生物学的危険因子の早期出現と影響

高血圧や脂質異常、耐糖能異常、肥満は、既に少年期や思春期に発現し、しばしばクラスタ化する。人種や性によって、危険因子のクラスタ化に差異が見られるが、肥満、特に腹部肥満は、他の要因の進展に中心的役割を果たすと考えられている。

早期の三つの臨界期、または曝露が、成人期まで継続する肥満の発症リスクを上昇させるようである。第一は、母体の妊娠糖尿病への曝露と出生時高体重、第二は、早期の肥満のリバウンド（BMI が幼児期に底をついた後、上昇を始める年齢）、第三は、思春期における肥満の発症である。これらの関連性のメカニズムについては、未解明である。

早期に存在する危険因子は、長期に渡る社会的・生物学的追従や、直接的な生物学的影響を通じて、後の疾患リスクに既に影響を及ぼしている。肥満や高血圧、脂質異常は、小児期から思春期に渡って追従し、最終的にアテローム性動脈硬化症や糖尿病を引き起こす。思春期に高血圧等の危険因子の存在が、後の心血管疾患リスクの上昇を独立で予測することが明らかになっている。

小児期に存在する危険因子と中年期の危険因子の相対的な予測力は、疾患によって異なる。しかし、多くの場合ではほぼ同等であることが示されている。

高血圧に関しては、長期の高血圧への曝露と、急性で一時的に高い血圧への曝露の相対的な重要性について、未解明である。肥満やインスリン抵抗候群に関しては、肥満への長期の曝露によって、結果が一層悪化するようである。

更に、早期の危険因子、特に喫煙や肥満は、その人の後の健康状態だけでなく、次世代の健康状態にも影響を与える。例えば、肥満、特に母親の肥満は、子の肥満やその結果として発生する疾患の危険度を上昇させる。同様に、妊娠期間中の喫煙は、子の出生時低体重やそれに関連する疾患や死亡率と強い関連がある。また、親の喫煙は子を二次喫煙に曝し、喘息や感染症、肺機能低下の危険度を上昇させる。

1.9.4 疾患と不健康な生活習慣の生涯疫学的関係

a. 不健康な生活習慣は早期の疾患リスクの発現をもたらす

喫煙や運動不足、不健康な食習慣（糖分や飽和脂肪酸、塩分、カロリーが高い食事）といった不健康な生活習慣は、小児期に既に始まり、肥満や高血圧、脂質異常、耐糖能異常、関連疾患の早期の発現につながる。また、不健康な生活習慣は、中年期や高齢期における心血管疾患の発生を独立で予測することが明らかになっている。

不健康な生活習慣は、主に大規模なマーケティングやメディアからの圧力、親の健康行動により、小児期から思春期にかけて始まる。例えば、両親の生活習慣は、子の食習慣や運動量、喫煙の開始に重要な影響を及ぼす。

b. 社会経済的状況が危険因子の発展に及ぼす生涯疫学的影響

社会経済的状況は、行動学的、または生物学的危険因子の有病率に生涯疫学的影響を与える。例えば、成人における危険因子の有病率は、成人期の社会経済的状況だけでなく、子ども時代の社会経済的状態や、教育を受け、労働市場に参加し、所得を稼ぎ、転職し、資産を蓄積するといった様々な人生の軌跡によって決定される。

先進国では、危険行動や危険因子を有する人の数は、疾病の有病率として、一般的に社会経済的地位が低い階層ほど高い。同様に、子ども時代の社会経済的状況が悪いほど危険行動が多く、早期の社会経済的に不利な状況は、子が有害な行動や態度を身につけていく発達過程を通して、後の疾患の危険度を上昇させることを提示している。

早期の貧しい社会経済的状態は、世代間においても疾患リスクに影響を及ぼす。例えば、日本の若年層の女性において、教育を通じた社会経済的状態の改善により、本人だけではなく子の疾患リスクも減少したことが示されている（長谷川、私信）。

しかし、「低い経済社会的状況＝高リスク」という先進国で一般的なパターンが、全てのケースに当てはまるわけではないことは、明らかである。社会経済的状況が危険行動に及ぼす効果は、人口集団や民族、コホート、性によってかなり異なる。例えば、早期の低い社会経済的状態は、高齢女性のコホートでは喫煙を阻止する効果があったが、現在の若い世代のコホートではリスク上昇と関連性がある。

発展途上国では、疾患リスクの社会的傾向は、先進国における傾向と反対であると一般的に考えられている。最も西洋化が進んで近代的で裕福な都会の人口集団において、リスクが最も高いことがしばしばある。しかし、リスクの傾向は一様ではない。例えば、肥満は、ラテンアメリカの貧困層において深刻な問題である。また、インドでは、喫煙率は都会よりも農村の方が高い。

c. マクロ構造的背景の重要性

各人口集団に特有の、社会経済的状況や都市農村による危険因子の傾向のかなりの部分は、マクロ構造的背景、すなわち社会的、経済的、政治的、文化的勢力によって形成される。これらの勢力により、危険誘発的な環境への曝露や、健康的な生活習慣を選択するために必要な資源、危険行動が各人口集団に持つ社会的意味が決定される。このことから、特に発展途上国では、都市化や発展によってリスクが上昇する過程が、どの社会においても同様であると単純に仮定することはできないことが分かる。

d. 子ども時代の貧しい社会経済的状況の追加的影響

早期の貧しい社会経済的状況と危険因子や危険行動との関係により、後の疾患との関連性のある程度説明することが可能である。早期の貧しい社会経済的状況と虚血性心疾患や脳卒中との関連性は、低身長とこれらの疾患との間の一貫した関連性を反映しており、次の二つの要因がそれを仲介している可能性がある。

感染的要因

子ども時代の貧しい社会経済的状況と心血管疾患の関連の第一の要因は、感染因子への早期の曝露である。貧しい状況と関連があるとされる特定の病原菌には、ヘリコバクターピロリやクラミジア肺炎菌が含まれるが、科学的根拠がまだ不十分である。更に、未発見の感染因子が、子ども時代の貧しい社会経済的状況と出血性脳卒中との間の一貫した関連性をもたらしていると推測されている。その他の感染因子が慢性疾患の発生に果たす役割については、特に感染症がまだ蔓延している発展途上国において、研究が進んでいない。

栄養的要因

更に、子ども時代の貧困、特に栄養不足は、発育阻害と肥満リスク上昇との間の関連性を通じて、間接的に疾患リスク上昇をもたらす。この関係は、発育不良の子どもに脂肪酸化障害が生じ、都会的な高脂肪の食習慣の影響を受けやすくなることを反映していると考えられる。発育阻害と内臓脂肪型肥満リスクのとの関連性は、「栄養転換」中の発展途上国において特に重要である。

1.9.5 子ども時代の疾患リスクと保護要因

a. 母乳

母乳は疾患リスクの進展に保護的な効果を及ぼすことが示唆されている。子の健康や成長への短期的利益はかなり確立されているが、母乳は高血圧や脂質異常、肥満のリスクを低下させることが次々と報告されている。しかしながら、この保護的効果はまだ明確には確立されておらず、母乳が心血管疾患リスクを低下させる効果に関して、まだ科学的根拠が弱い。

1.9.6 疾患と危険因子、胎児発育の関係

小児期から思春期の要因に加えて、胎児発育に関連する要因が、疾患リスクの形成と明らかに関連している。

a. 胎児発育と後の疾患

子宮内発育遅延と、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスク上昇との間の関連性が、多くの人口集団において示されている。この関連性は、バーカー仮説、あるいは「生活習慣病の胎児期要因」仮説の基礎を成している。更に、ある科学的根拠によると、このリスクは世代間で伝達される可能性がある。

しかし、出生時に体が大きいことも、糖尿病や心血管疾患のリスク上昇と関連があることが分かっている。このように、胎児期発育と後の疾患は、実際にはU字型の関係にある。胎児期の過剰栄養が及ぼす効果は、特に「生活習慣病の胎児期要因」仮説の現在の隆盛を鑑ると、重要であるといえる。

b. 胎児期発育と血圧、脂質異常、耐糖能異常

子宮内発育遅延は、成人や子どもの高血圧や耐糖能異常のリスク上昇と関連性があることが明らかになっている。脂質異常のうち最も重要である高トリグリセリドや低HDLとの関連性については、まだそれほど明らかになっていない。少なくとも統計的解釈から、子宮内発育遅延とこれらの生物学的危険因子との関連性は、子宮内発育遅延と心血管疾患との関連性を仲介していないと考えられる。

c. 人口集団とコホート効果：出生後の環境の重要性

子宮内発育遅延と疾患リスクとの関連性は、研究対象である人口集団の殆どにおいて示されている。しかし、対立する科学的根拠もあり、胎内発育と後の疾患との関連性に、人口集団やコホートの間で重要な差異が存在することが示唆されている。例えば、インディアンでは出生時に体が小さいことと糖尿病との関連性が明らかに存在しないことや、子宮内発育遅延と血圧との間に関連性がない黒人集団があること、インドの子どもと成人においては、子宮内発育遅延と耐糖能異常との関連性が多様であることが挙げられる。

これらの人口集団やコホートの間の差異は、遺伝子の差異や遺伝子発現、出生後の環境の多様性から影響を受けている可能性がある。出生後の多様な環境は、疫学的、栄養的転換の段階の人口集団間の違いや、人口集団内のコホート間の違い、急速な社会経済的変化の結果を反映していると考えられる。

d. 子宮内発育遅延と後の体重・身長増加の相互作用—出生後の栄養状態の重要性

小児期から思春期にかけての体重や身長の増加率が、子宮内発育遅延と後の疾患リスクとの関連性を仲介することを示す科学的根拠が増加している。次の三点は、体重や身長の増加が果たす役割を示している。第一に、殆どの場合、出生時に体が小さいことと後の疾患危険因子との有意な関連性は、現在の体重を調整した場合のみに見られる。第二に、多くの場合、出生時低体重と疾患リスクとの関連性は、BMIが最も高い集団で最も高い。第三に、子宮内発育遅延と疾患リスクとの関連性は、身長が加速度的に増加して背が高くなった集団で最も高いことを示した研究もある。

出生後に増加した体重や身長が及ぼす影響に関しては、次の四つの解釈が可能である。

- i) 小児期から思春期にかけての体重や身長の加速度的増加自身が、負の結果である。
- ii) 出生時と後の段階における体の大きさの差異によって、早期の有害な成長阻害をよ

ている。発展途上国における危険因子や心血管疾患、糖尿病の急激な増加や社会的傾向についても、胎児期発育の変化では明確に説明することができない。胎内発育遅延（出生時低体重）は長い間蔓延していたが、心血管疾患や糖尿病の流行の発生は最近である。更に、出生時体重は農村部の方が低いが、罹患率は都会の方が高い国が殆どである。

このように、人口レベルでの危険因子の一時的な傾向は、主に出生後の生活習慣や環境の変化と関連性があると考えられる。例えば、発展途上国における心血管疾患といった傾向が展開した期間は短すぎて、遺伝子プールの変化では説明不可能である。

b. 胎児期要因と出生後要因の相互作用

胎児期要因が疾患の傾向の決定に直接的に果たす役割には限界があるが、出生後の曝露との相互作用に部分的に依存する場合、潜在的に重要な影響力を持つ。子宮内発育遅延が危険因子の発展と関連があったり、肥満と相互作用して疾患リスクを上昇させたりすることから、多くの人口集団において胎児期の栄養不足は生活習慣や環境の変化への反応性を高める可能性が示唆される。また、肥満関連疾患リスクへの増強効果を持つ可能性もある。胎児期発育関連リスクが世代間で伝播することから、これらの効果は一世代ではなく数世代に渡り持続する可能性がある。胎内発育遅延の増強効果は、発展途上国における将来の有病率に関して重大な示唆を与えている。

第二部 政策と研究への示唆

2.1 はじめに

専門家が、生涯疫学的要因が虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクに及ぼす影響に関する科学的根拠からいくつかの政策的示唆を明らかにし、提言を行った。この第二部では、政策提言と研究課題を提示する。

2.2 政策への示唆と提言

研究から生涯疫学的影響に基づく政策への展開は、疾患予防の大きな可能性を秘めているが、大きな挑戦でもある。疾患リスクへの生涯疫学的影響は疾患特異的であり、単純モデルはなく（例えば喫煙）、政策の統合が困難である。特に、ある疾患のリスクを低下させるための政策は、他のリスクについては全く効果がないか、悪影響を及ぼすことさえある。更に、政策的効果は状況やコホートによって異なり、意図せず有害な影響を短期的にもたらす可能性もある。したがって、様々な疾患への生涯疫学的影響、特に、共通の側面や、短期的成果と長期的成果のトレードオフ、様々な環境やコホートに特徴的な効果について、理解を深める必要がある。

ただし、いくつかの政策的示唆や提言が提示されつつある。生涯疫学と疾病に関する科学的知見はまだ発展段階にあることから、既存の科学的根拠のうち堅牢性が高いものから順に述べる。

1. 確固として肯定的な政策的提言

● 既知の主要危険因子へ継続的に焦点を当てる

既知の主要な危険行動（不健康な食習慣や運動不足、喫煙）や生物学的危険因子（肥満症や高血圧、脂質異常）は、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病の要因として最も確立されたものであり、継続して予防政策の焦点とされるべきである。また、胎児期要因も、疾患リスク形成において潜在的に重要であるので、考慮されるべきである。特に、その効果の性質や基礎を十分に理解する必要である。

予防政策においては、特に喫煙と肥満症に焦点を当てるべきである。喫煙予防や、

青年の禁煙促進による生涯の喫煙への曝露の減少が優先されるべきであり、その理由として次の三つが挙げられる。①心血管疾患や数種の悪性新生物と明らかな相互関係がある。②多くの国々で、女性と若者の有病率は憂慮されるべきであり、上昇傾向にある。③喫煙者自身だけではなく、次世代の健康にも悪影響を及ぼす。また、肥満症予防に焦点を当てるべき理由としては、次の四つが挙げられる。①世界的に有病率が上昇しており、憂慮すべき状態にある。②他の危険因子の進展に中心的役割を果たす。③胎児期発育遅延と相互作用して疾患リスクを上昇させる可能性がある。④次世代の健康に悪影響を及ぼす。発展途上国においては、肥満症予防政策を低栄養予防政策と連携させて実施しなければならない。

- **一次予防と根本的予防の戦略の必要性**

リスクが高い生活習慣への介入政策も有効ではあるが、危険行動・因子は小児期や思春期に確立されて成人期にも継続することや、特に成人期の肥満症の治癒は困難であることから、一次予防や根本的予防の戦略が非常に重要である。一次予防戦略は、特に子どもを対象とすべきであり、できれば学校ベースの健康教育や健康増進プログラムを行い、行動や心理社会的要素に注目し、健康な食習慣や運動、喫煙の減少の推進を目標とすることが望ましい。

有益な一次予防政策の対象として、次の集団が挙げられる。

- ①若年女性：喫煙予防は、単に彼女ら自身の疾患リスクを減少させるだけでなく、子の出生時低体重や後の疾患リスクを減少させる。同様に、若年女性の肥満症予防は、彼女ら自身の健康に有益であるだけでなく、子の肥満症や関連疾患のリスクを減少させる。思春期の肥満症発症が有害な影響を及ぼすことから、特に前思春期の女子に焦点を当てた政策を実施すべきである。
- ②発達早期から社会的、生物学的に不利な状況にある者、例えば、出生時低体重や発育阻害、妊娠糖尿病への曝露を経験した者や、両親が肥満である者。
- ③ある特定の生活習慣が受け入れられている年代、即ち生活習慣のプログラミングが発生している年代の若者。
- ④既に喫煙中の青年においては、禁煙が早いほど便益も大きいので、特にターゲットとして喫煙を援助すべきである。

一次予防戦略は、根本的予防政策によって補完されるべきである。特に発展途上国では、マクロ構造における様々な社会的、経済的、文化的勢力が、様々な状況にある様々な人口集団の危険行動に影響を与えることから、これらの諸勢力を考慮する必要がある。特に、次のことを目標とするべきである。

- ①既知の危険因子（例：喫煙や不健康な食習慣）に関する広告の減少や前向きな文化的代替物
- ②禁煙環境の普及
- ③喫煙減少のための財政政策
- ④健康的食生活のための政策の推進
- ⑤大規模食品企業が特に若者へ及ぼす影響力の減少
- ⑥官民連携の推進。特に喫煙や不健康な食習慣、運動不足といった危険行動と関連して、健康的発育環境を創るための最も現実的で確実な方法である。

- **貧困の削減**

貧困の削減と教育の推進は、感染症や慢性疾患と関連して、子どもの健康の健康軌道を改善する。女子においては、彼女ら自身の健康だけではなく次世代の健康軌道を改善することが可能である。

特に重症の栄養不足や発育阻害を予防する政策は、作業能力や知的機能、教育的達成を高め、内臓脂肪型肥満を減少させる可能性があり、いくつかの人口集団での成功例が既に示されている。また、子の出生時低体重リスクを低下させることによって、次世代の疾患リスクを減少させる可能性もある。具体的な介入としては、乳幼児期から学童期の栄養プログラムへの公的支援が挙げられる。

2. 一般的提言

● 胎児期成長に関する明確な方向性の欠如

胎児期や小児期における発育阻害等の発達早期の要因と後の疾患リスクとの関連性に関して多くの科学的根拠が示されているが、確固とした政策的提言を導くことは不可能である。第一に、胎児期成長を促す戦略が短期・長期にもたらす負の効果やトレードオフが、潜在的に重要である。多くの発展途上国では、胎児期成長の促進によって短期的に出産に伴う余病のリスクが上昇し、長期的にはその他の慢性疾患のリスクが上昇する可能性がある。例えば、出生時高体重・高身長と悪性腫瘍リスク上昇との間に関連性がある。第二に、出生時の体の大きさと後の糖尿病や心血管疾患のリスクの間にU字型関係があることや、胎児期発育と後の疾患との関連性において人口・コホート集団による違いが明らかに存在することから、目標とすべき最適な出生時の体の大きさについて明確な提言をすることは不可能である。第三に、従来の科学的根拠から、胎児期成長を修正するための介入方法、特に母性栄養を通じた従来の介入方法の実行可能性や効果に関して、重大な疑問が投げかけられている。更に、母体の栄養におけるたんぱく質補給等の戦略は、胎児死亡の増加や出生時体重の低下を含む負の効果をもたらすことが示されている。

● 母乳の開始や期間、排他性に関する提言は不可能

母乳は、心血管疾患や糖尿病のリスクに対する保護要因として期待されているが、従来の科学的根拠からは、負の長期的効果が示されており、母乳の開始や期間、排他性について提言をすることは不可能である。しかし、小児死亡全体への効果に関しては疑う余地がなく、母乳それ自身は無条件に支持されるべきである。

● ストレスの減少

成人の環境（例えば職場）においてストレスを減少させる一般的戦略は、特に胎児期に低栄養に曝露される貧しい人口集団における心血管疾患リスク低下に有益であることが、科学的根拠は弱いと示されている。

3. 確固として否定的な政策提言

● 出生後の発育を阻止してはならない

小児期の発育の促進（体重や身長）は、耐糖能異常や心血管疾患のリスク上昇と関連があることを示した科学的根拠がある。しかし、このような長期的効果よりも、子どもの健康に関する便益という短期的効果の方が大きく、科学的に確立されており、例えば感染症からの回復力との関連性が挙げられる。更に、特に小児期のどの段階で急速に成長すると有害であるのかについて、明らかになっていない。したがって、現段階では、成長を抑制する戦略について、明確に提言をすることは不可能である。

2.3 将来の研究の主要優先分野

早期や後期の要因が、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病のリスクに及ぼす影響に関して多くの知識のギャップが生じていることから、研究が急務である。様々な人口集団に効果的で適切な政策展開に必要な情報ベースの提供は、更なる研究によってのみ可能である。

専門家から、将来の研究の優先課題として、次の4つの重要分野が提示された。

1. 原因と相互作用に関する研究
2. 動向分析・調査
3. 介入研究
4. 方法の改善

1. 原因と相互作用に関する研究

早期と後期の要因と、数々の生涯疫学的関連の相互作用に関する研究の推進が、将来の研究の中核であり、挑戦である。その中で、次の課題が検討されなければならない。

- a. 胎児期と出生後の成長が後の疾患リスクに及ぼす影響の性質：胎児期発育遅延と出生後の急速な発育、肥満の相互作用を含む。

- b. 母体側要因が胎児期発育や子の疾患リスク及ぼす影響：母性栄養や妊娠糖尿病、母体の心臓血管機能や心理的要因を含む。
- c. 胎児期発育と後の疾患リスクとの相関の生物学的メカニズム：ストレスやホルモン応答システム、リスクの世代間伝送過程を含む。
- d. 感染症と慢性疾患との関連性：小児期の社会経済状態と出血性脳卒中との特に強い関連性の背景にある感染症的要因を含む。
- e. 様々な人口集団における、不健康な生活習慣や危険因子を導く社会的、心理的、経済的、生物学的過程
- f. 個人・人口集団レベルでの疾患リスクへの早期と後期の曝露の相対的重要性
- g. 発展途上国における心血管疾患や糖尿病の主要な危険因子

理想的には、次のことが含まれるべきである。

- ・十分に計画された前向き母親・出生（或いは小児）コホート研究
発育や危険因子、社会経済的・社会心理的要因に関する生涯の統合的測度を作成する。一つの可能性として、小児の健康と発育に関する研究を5歳以上に拡張することが挙げられる。
- ・早期の発育要因に関するデータセットを用いた歴史的コホート研究
例えば、ブラジルのバンブイやペロタスの長期コホートや、インドの1956年の飢饉以降のコホートが挙げられる。母体や子どもの発育に関する過去のモニタリング研究、特に発展途上国のものから潜在的に有用なコホートが発見される可能性がある。このような既存のデータセットを保存し、利用を容易にする努力が必要である。
- ・多世代研究
特に移民（母国に残る者も含む）に関する多世代研究。重要な例として、英国における三世代のアジア系移民やブラジルの日系移民が挙げられる。

2. 動向分析・調査

後の疾患との生涯疫学的関連性の原因や相互作用に関する分析においては、危険因子や疾患の動向を分析し確立するための補完的研究が必要である。その例として、特に、主要な危険因子の動向や社会経済的傾向の調査や、母子保健や栄養、発育の動向や傾向の調査が挙げられる。

3. 介入研究

原因や相互関係に関する分析や動向調査分析には、介入の潜在的効果・影響を評価するための補完的研究が必要である。そのような研究として、特に次の研究が挙げられる。

- a. 発展途上国の栄養不足や過剰栄養を対象とする活動に関する包括的政策レビュー
- b. 出生時体重増加のための介入の（母子双方への）効能や短期・長期的効果に関する調査
- c. 体が小さい幼児への早期発育促進の短期・長期的成果に関する調査
- d. 母乳が非感染症へもたらす長期的効果の確立
- e. 予防プログラムへの既存知識の応用方法を同定するための研究

4. 方法の改善

最後に、生涯疫学研究が可能な限り効果的であるためには、既存の方法論の改善や新しい方法論の発展が必要である。この中には、次の事項が含まれる。

- a. 子宮内発育遅延（出生時低体重の代理）の測度の改良：出生時の体の大きさでは必ずしも表されない新生児の身体組成や胎内曝露を反映するものでなければならぬ。
- b. 早期の社会経済的不利や心理社会的経験の測度の改良
- c. 肥満の測度の改良と、生涯に渡って適切な人口レベルの基準の確立
- d. 血圧の測度の信頼性や精度の改善と、人口レベルの適切な基準の確立

- e. 血管内皮機能不全等の病態生理的要因に特異的な測度の開発
- f. コホート間や疫学・栄養転換の段階が異なる集団間の比較研究の実施：比較分析から、出生後の環境が、早期の発育経験と相互作用して疾患リスクの形成に果たす役割を強力に解明することが可能である。

2.4 結論：政策研究課題の前進

専門家による政策や研究への提言は、虚血性心疾患や脳卒中、糖尿病との生涯疫学的関連性に関する既存の科学的根拠に基づいており、生涯疫学アプローチを活用して、様々な人口集団において最も適切で効果的な予防政策を決定していく上での重要な出発点である。WHOは、専門家支援グループとともに、WHO内の部局間や協力機関との共同作業を通じて生涯疫学的イニシアティブを推進している。この活動の焦点は、専門家と協議しながら、多施設比較研究の手順を開発し、様々な人口集団、特に発展途上国における生涯疫学や非感染症リスクに関する知識の主要な格差を是正することである。

参考文献

- Aboderin, I., Kalache, A., Ben-Schlomo, Y., Lynch, J.W., Yajnik, C.S., Kuh, D., Yach, D. (2001) *Life Course Perspectives on Coronary Heart Disease, Stroke and Diabetes: Key Issues and Implications for Policy and Research*. Geneva, World Health Organization.
- Adair, L.S. (1998) "Filipino Children Exhibit Catch-Up Growth from Age 2 to 12 Years" *J Nutr* 129: 1140–1148
- Åkerblom, H.K., Viikari, J., Raitakari, O.T., Uhari, M. (1999) "Cardiovascular Risk in Young Finns Study: General Outline and Recent Developments" *Ann Med* 31 Suppl.1: 45–54
- ALSPAC (2001) "ALSPAC: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: Aims and Study Design" [Internet—WWW, URL] <http://www.ich.bris.ac.uk/ALSPACext/MainProtocol/Default.htm> (28th February, 2001)
- Anastasiou, E., Alevizaki, M., Grigorakis, S.J., Phillipou, G., Kyprianou, M., Souvatzoglou, A. (1998) "Decreased Stature in Gestational Diabetes Mellitus" *Diabetologia* 41: 997–1001
- Anderson, K.M., Kastelli, W.P., Levy, D. (1987) "Cholesterol and Mortality: 30 Years of Follow-Up from the Framingham Study" *JAMA* 257: 2176–2180
- Baird, J., Osmond, C., McGregor, A., Snieder, H., Hales, C.N., Phillips, D.I. (2001) "Testing the Fetal Origins Hypothesis in Twins: The Birmingham Twin Study" *Diabetologia* 44: 33–39
- Bao, W., Srinivasan, S.R., Wattigney, W.A., Berenson, G.S. (1994) "Persistence of Multiple Cardiovascular Risk Clustering Related to Syndrome X from Childhood to Young Adulthood: the Bogalusa Heart Study" *Arch Intern Med* 154: 1842–1847
- Barker, D.J.P. (ed.) (1992) *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London: BMJ Books
- Bao, W., Threefoot, S.A., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (1995) "Essential Hypertension Predicted by Tracking of Elevated Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Bogalusa Heart Study" *Am J Hypertens* 8: 657–665
- Barker, D.J.P., Osmond, C., Winter, P.D., Margetts, B., Simmonds, S.J. (1989) "Weight Gain in Infancy and Death from Ischaemic Heart Disease" *Lancet* 2: 577–580
- Barker, D.J.P., Hales, C.N., Fall, C.H.D., Osmond, C., Phipps, K., Clark, P.M.S. (1993a) "Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus, Hypertension and Hyperlipidaemia (Syndrome X): Relation to Reduced Fetal Growth" *Diabetologia* 36: 62–67
- Barker, D.J.P., Martyn, C.N., Osmond, C., Hales, C.N., Fall, C.H.D. (1993b) "Growth In Utero and Serum Cholesterol Concentrations in Adult Life" *BMJ* 307: 1524–1527
- Barker, D.J.P. (1995) "Fetal Origins of Coronary Heart Disease" *BMJ* 311: 171–174
- Barker, D.J.P. (ed.) (2000a) *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London: BMJ Books
- Barker, D.J.P., Shiell, A.W., Barker, M.E., Law, C.M. (2000b) "Growth in Utero and Blood Pressure Levels in the Next Generation" *J Hypertens* 18: 843–846
- Barros, F.C., Victora, C.G., Vaughan, J.P., Tomasi, E., Horta, B.L., Cesar, J.A., Menezes, M.B., Halpern, R., Post, C.L., del Mar Garcia, M. (2001) "The

- Epidemiological Transition in Maternal and Child Health in a Brazilian City, 1982–93: a Comparison of Two Population-Based Cohorts” *Pediatr Perinat Epidemiol* 15: 4–11
- Bartley, M., Fitzpatrick, R., Firth, D., Marmot, M. (2000) “Social Distribution of Cardiovascular Disease Risk Factors: Change Among Men 1984–1993” *J Epidemiol Community Health* 54: 806–814
- Bassey, E.J., Aihie Sayer, A., Cooper, C. (forthcoming) “A Life-Course Approach to Musculoskeletal Ageing in Women: Muscle Strength, Osteoporosis and Osteoarthritis” in D. Kuh and R. Hardy (eds) *A Life Course Approach to Women’s Health*. OUP (in press)
- Bavdekar, A., Yajnik, C.S., Fall, C.H.D., Bapat, S., Pandit, A.N., Deshpande, V., Bhawe, S., Kellingray, S.D., Joglekar, C.V. (1999) “Insulin Resistance in 8 year old Indian Children” *Diabetes* 48: 2422–2429
- Bénéfice, E., Garnier, D., Simonson, K.B., Malina, R.M. (2001) “Relationship between Stunting in Infancy and Growth and Fat Distribution During Adolescence in Senegalese Girls” *Eur J Clin Nutr* 55: 50–58
- Ben-Shlomo, Y., Kuh, D. (1999) “A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology” Paper presented at International Workshop ‘Synthetic State of the Art and Developments’, 6–9 June, San Miniato (Pisa), Italy
- Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Webber, L.S., Nicklas, T.A., MacD.Hunter, S., Harsha, D.W., Johnson, C.C., Arbeit, M.L., Dalferes, E.R., Wattigney, W.A., Lawrence, M.D. (1991) *Cardiovascular Risk in Early Life: The Bogalusa Heart Study*. Current Concepts Series. Kalamazoo, Michigan: Upjohn
- Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Bao, W., Newman, W.P., Tracy, R.E., Wattigney, W.A. (1998a) “Association Between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults” *NEJM* 338: 1650–1656
- Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Nicklas, T.A. (1998b) “Atherosclerosis: A Nutritional Disease of Childhood” *Am J Cardiol* 82: 22T–29T
- Bjorntorp, P. (1997) “Stress and Cardiovascular Disease” *Acta Physiol Scand Suppl* 640: 144–148
- Blane, D., Hart, C.L., Davey Smith, G., Gillis, C.R., Hole, D.J., Hawthorne, M. (1996) “Association of Cardiovascular Disease Risk with Socioeconomic Position During Childhood and During Adulthood” *BMJ* 313: 1434–1438
- Borras, J.M., Fernandez, E., Schiaffino, A., Borrell, C., La Vecchia, C. (2000) “Pattern of Smoking Initiation in Catalonia, Spain, from 1948 to 1992” *Am J Publ Health* 90: 1459–1462
- Boulton, T.J.C., Magarey, A.M., Cockington, R.A. (1995) “Serum Lipids and Apolipoproteins from 1 to 15 Years: Changes with Age and Puberty, and Relationships with Diet, Parental Cholesterol and Family History of Ischaemic Heart Disease” *Acta Paediatr* 84: 1113–1118
- Braddon, F.E., Rogers, B., Wadsworth, M.E., Davies, J. (1986) “Onset of Obesity in a 36 Year Birth Cohort Study” *BMJ* 293: 299–303
- Bray, G. (1996) “Coherent Preventive and Management Strategies for Obesity” in D.J. Chadwick and G.C. Cardew (eds) *The Origins and Consequences of Obesity*. Chichester: Wiley, pp228–254 (Ciba Foundation Symposium 201)
- Brunner, E., Shipley, M.J., Blane, D., Davey Smith, G., Marmot, M. (1999) “When Does Cardiovascular Risk Start? Past and Present Socioeconomic Circumstances and Risk

Factors in Adulthood" *J Epidemiol Community Health* 53: 757-764

Bundred, P., Kitchiner, D., Buchan, I. (2001) "Prevalence of Overweight and Obese Children Between 1989-1998: Population Based Series of Cross Sectional Studies" *BMJ* 322: 326-328

Burke, V., Beilin, L.J., Dunbar, D. (2001) "Family Lifestyle and Parental Body Mass Index as Predictors of Body Mass Index in Australian Children: a Longitudinal Study" *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 147-157

Cebu study team (1991) "Underlying and Proximate Determinants of Child Health: The Cebu Longitudinal Health and Nutrition Study" *Am J Epidemiol* 133: 185-201

Cheung, Y.B., Low, L., Osmond, C., Barker, D., Karlberg, J. (2000) "Fetal Growth and Early Postnatal Growth Are Related to Blood Pressure in Adults" *Hypertension* 36 (5) 795-800

Chen, Z., Peto, R., Collins, R., MacMahon, S., Lu, J., Li, W. (1991) "Serum Cholesterol Concentration and Coronary Heart Disease in population With Low Cholesterol Concentrations" *BMJ* 303: 276-282

Colhoun, H.M., Hemingway, H., Poulter N. (1998) "Socio-Economic Status and Blood Pressure: An Overview Analysis" *J Hum Hypertens* 12: 91-110

Cooper, C., Kuh, D., Egger, P., Wadsworth, M., Barker, D. (1996) "Childhood Growth and Age at Menarche" *Br J Obstet Gynaecol* 103: 814-817

Corrao, M.A., Guindon, G.E., Sharma, N., Shokoohi, D.F. (eds) (2000) *Tobacco Control Country Profiles*. American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA

Crawford, P.B., Story, M., Wang, M.C., Ritchie, L.D., Sabry, Z.I. (2001) "Ethnic Issues in the Epidemiology of Childhood Obesity" *Pediatr Clin North Am* 48: 855-878

Croft, J.B., Strogatz, D.S., James, S.A., Keenan, N.L., Ammerman, A.S., Malarcher, A.M., Haines, P.S. (1992) "Socioeconomic and Behavioural Correlates of Body Mass Index in Black Adults: The Pitt County Study" *Am J Publ Health* 82: 821-826

Crowther, N.J., Cameron, N., Trusler, J., Gray, I.P. (1998) Association Between Poor Glucose Tolerance and Rapid Post Natal Weight Gain in Seven year-old Children" *Diabetologia* 41 (10) 1163-1167

Curtin, F., Morabia, A., Bernstein, M. (1997) "Smoking Behaviour in a Swiss Urban Population: the Role of Gender and Education" *Prev Med* 26: 658-663

Danesh, J., Collins, R., Peto, R. (1997) "Chronic Infections and Coronary Heart Disease: Is There a Link?" *Lancet* 350: 430-436

Davey Smith, G., Shipley, M.J., Marmot, M.G., Rose, G. (1992) Plasma Cholesterol Concentration and Mortality: the Whitehall Study" *JAMA* 267: 70-76

Davey Smith, G. (1997) "Socioeconomic Differentials" in D. Kuh and Y. Ben-Shlomo (eds) *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, pp242-273

Davey Smith, G., Hart, C., Ferrell, C., Upton, M., Hole, D., Hawthorne, V., Watt, G. (1997) "Birth Weight of Offspring and Mortality in the Renfrew and Paisley Study: Prospective Observational Study" *BMJ* 315: 1189-1193

Davey Smith, G., Shipley, M., Leon, D.A. (1998) "Height and Mortality from Cancer Among Men: Prospective Observational Study" *BMJ* 317: 1351-1352

Davey Smith, G., Harding, S., Rosato, M. (2000a) "Relation Between Infants' Birth Weight and Mothers' Mortality: Prospective Observational Study" *BMJ* 320: 839-840

- Davey Smith, G., Hart, C., Upton, M., Hole, D., Gillis, C., Watt, G., Hawthorne, V. (2000b) "Height and Risk of Death among Men and Women: Aetiological Implications of Associations with Cardiorespiratory Disease and Cancer Mortality" *J. of Epidemiol Community Health* 54: 97–103
- Davey Smith, G., Shipley, M.J., Batty, G.D., Morris, J.N., Marmot, M. (2000c) "Physical Activity and Cause Specific Mortality in the Whitehall Study" *Public Health* 114: 308–315
- Davey Smith, G., Greenwood, R., Gunnell, D., Sweetnam, P., Yarnell, J., Elwood, P. (2001a) "Leg Length, Insulin resistance, and Coronary Heart Disease Risk: The Caerphilly Study" *J Epidemiol Community Health* 55: 867–872
- Davey Smith, G., Ben-Shlomo, Y., Lynch, J.W. (2001) "Life Course Approaches to Inequalities in Coronary Heart Disease Risk" in S. Stansfeld and M.Marmot (eds) *Stress and Heart Disease*. London: BMJ Books, in press
- Dedman, D.J., Gunnell, D., Davey Smith, G., Frankel, S. (2001) "Childhood Housing Conditions and Later Mortality in the Boyd Orr Cohort" *J Epidemiol Community Health* 55: 10–15
- DeFronzo, R.A., Ferrannini, E. (1991) "Insulin Resistance: a Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidaemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease" *Diabet Care* 14: 173–194
- DeOnis, M., Bloessner, M. (2000) "Prevalence and Trends of Overweight Among Preschool Children in Developing Countries" *Am J Clin Nutr* 72: 1032–1039
- Dietz, W.H. (1997) "Periods of Risk in Childhood for the Development of Adult Obesity—What Do We Need to Learn?" *J Nutr* 127: 1884S–1886S
- Dietz, W.H. (2000) "'Adiposity Rebound': Reality or Epiphenomenon" *Lancet* 356: 2027–2028
- Dietz, W.H. (2001a) "The Obesity Epidemic in Young Children" *BMJ* 322: 313–314
- Dietz, W.H. (2001b) "Breastfeeding May Help Prevent Childhood Overweight" *JAMA* 285: 2506–2507
- Dobson, A.J., Evans, A., Ferrario, M., Kuulasmaa, K.A., Moltchanov, V.A., Sans, S., Tunstall-Pedoe, H., Tuomilehto, J.O., Wedel, H., Yarnell, J. (1998) "Changes in Estimated Coronary Risk in the 1980s: Data from 38 Populations in the WHO MONICA Project" *Ann Med* 30: 199–205
- Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., Sutherland, I. (1994) "Mortality in Relation to Smoking: 40 Years' Observation on Male British Doctors" *BMJ* 309: 901–911
- Donker, G.A., Labarthe, D.R., Harrist, R.B., Selwyn, B.J., Srinivasan, S.R., Wattigney, W., Berenson, G.S. (1997) "Low Birth Weight and Serum Lipid Concentrations at Age 7–11 Years in a Biracial Sample" *Am J Epidemiol* 145: 398–407
- Dorosty, A.R., Emmet, P.M., Cowin, S.D., Reilly, J.J. (2000) "Factors Associated with Early Adiposity Rebound. ALSPAC Study Team" *Pediatrics* 105: 1115–1118
- Dwyer, T., Blizzard, L., Orley, R., Ponsonby, A.L. (1999) "Within Pair Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 8 in Twins from a Cohort Study" *BMJ* 319: 1325–1329
- Elisaf, M. (2001) "The Treatment of Coronary Heart Disease: An Update. Part 1: An Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease" *Curr Med Res Opin* 17: 18–26
- Eriksson, J.G., Forsén, T., Tuomilehto, J., Winter, P.D., Osmond, C. (1999) "Catch-up

- Growth in Childhood and Death from Coronary Heart Disease: A Longitudinal Study” *BMJ* 318: 427–431
- Eriksson, J.G., Forsén, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., Barker, D.J.P. (2000a) “Early Growth, Adult Income, and Risk of Stroke” *Stroke* 31: 869–874
- Eriksson, J., Forsén, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., Barker, D. (2000b) “Fetal and Childhood Growth and Hypertension in Adult Life” *Hypertension* 36: 790
- Eriksson, J., Forsén, T., Tuomilehto, J., Osmond, C., Barker, D.J.P. (2001) “Early Growth and Coronary Heart Disease in Later Life: Longitudinal Study” *BMJ* 322: 949–953
- Eveleth, P.B., Tanner, J.M. (1990) *Worldwide Variation in Human Growth*. 2nd edition, Cambridge: Cambridge University Press
- Fall, C.H.D., Osmond, C., Barker, D.J.P., Clark, P.M.S., Hales, C.N., Stirling, Y., Meade, T.W. (1995) “Fetal and Infant Growth and Cardiovascular Risk Factors in Women” *BMJ* 310: 428–432
- Fall, C.H.D., Stein, C.E., Kumaran, K., Cox, V., Osmond, C., Barker, D.J.P., Hales, C.N. (1998) “Size at Birth, Maternal Weight, and Type 2 Diabetes in South India” *Diabet Med* 15: 220–227
- Fall, C.H.D., Yajnik, C.S., Rao, S., Coyaji, K.J. (1999) “The Effects of Maternal Body Composition Before Pregnancy on Fetal Growth: The Pune Maternal Nutrition Study” In P.M.S. O’Brien, T.Wheeler, D.J.P. Barker (eds) *Fetal Programming Influences on Development and Disease in Later Life*. London: RCOG Press, pp231–245
- Flegal, K.M., Carroll, M.D., Kuczmarski, R.J., Johnson, C.L. (1998) “Overweight and Obesity in the United States: Prevalence and Trends, 1960–1994” *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 39–47
- Fogelholm, M., Nuutinen, O., Pasanen, M., Myohanen, E., Saatela, T. (1999) “Parent-Child Relationship of Physical Activity Patterns and Obesity” *Int J Obes Relat Metab Disord* 23: 1262–1268
- Forrester, T.E., Wilks, R.J., Bennett, F.I., Simeon, D., Osmond, C., Allen, M., Chung, A.M., Scott, P. (1996) “Fetal Growth and Cardiovascular Risk Factors in Jamaican Schoolchildren” *BMJ* 312: 156–160
- Forsén, T., Eriksson, J.G., Tuomilehto, J., Osmond, C., Barker, D.J.P. (1999) “Growth in Utero and During Childhood in Women Who Develop Coronary Heart Disease: A Longitudinal Study” *BMJ* 319: 1403–1407
- Forsén, T., Eriksson, J., Tuomilehto, J., Reunanen, A., Osmond, C., Barker, D. (2000a) “The Fetal and Childhood Growth of Persons Who Develop Type 2 Diabetes” *Ann Intern Med* 133(3): 176–182
- Forsén, T., Eriksson, J., Qiao, Q., Tervahauta, M., Nissinen, A., Tuomilehto, J. (2000b) “Short Stature and Coronary Heart Disease: A 35 Year Follow-up of the Finnish Cohorts of the Seven Countries Study” *J. of Internal Medicine* 248: 326–332
- Frankel, S., Elwood, P., Sweetnam, P., Yarnell, J., Davey Smith, G. (1996) “Birthweight, Body Mass Index in Middle Age and Incident Coronary Heart Disease” *Lancet* 348: 1478–1480
- Freedman, D.S., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (1999) “The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study” *Pediatrics* 103: 1175–1182
- Freedman, D.S., Khan, L.K., Serdula, M.K., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (2000)

- “Secular Trends in Height among Children During 2 Decades: The Bogalusa Heart Study” *Arch Pediatr Adolesc Med* 154: 155–161
- Freedman, D.S., Khan, L.K., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (2001) “Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: the Bogalusa Heart Study” *Pediatrics* 108: 712–718
- Frisancho, A.R. (2000) “Prenatal Compared with Parental Origins of Adolescent Fatness” *Am J Clin Nutr* 72: 1186–1190
- Fuentes, R., Ilmanemi, N., Laurikainen, E., Tuomilehto, J., Nissinen, A. (2000) “Hypertension in Developing Economies: A Review of Population-Based Studies Carried Out from 1980 to 1998” *J Hypertens* 18: 521–529
- Fung, T.T., Hu, F.B., Yu, J., Chu, N.-F., Spiegelman, D., Tofler, G.H., Willett, W.C., Rimm, E.B. (2000) “Leisure-Time Physical Activity, Television Watching, and Plasma Biomarkers of Obesity and Cardiovascular Disease Risk” *Am J Epidemiol* 152: 1171–1178
- Gao, M., Ikeda, K., Hattori, H., Miura, A., Nara, Y., Yamori, Y. (1999) “Cardiovascular Risk Factors Emerging in Chinese Populations Undergoing Urbanization” *Hypertens Res* 22: 209–215
- Gaskin, P.S., Walker, S.P., Forrester, T.E., Grantham-McGregor, S.M. (2000) “Early Linear Growth and Later Blood Pressure” *Eur J Clin Nutr* 54: 563–567
- Gillman, M.W., Rifas-Shiman, S.L., Camargo, C.A., Berkey, C.S., Frazier, L., Rockett, H.R.H., Field, A.E., Colditz, G.A. (2001) “Risk of Overweight Among Adolescents Who Were Breastfed as Infants” *JAMA* 285: 2461–2467
- Godlee, F. (1999) *Clinical Evidence*. London: BMJ Books
- Gortmaker, S.L., Must, A., Perrin, J.M., Sobol, A.M., Dietz, W.H. (1993) “Social and Economic Consequences of Overweight in Adolescence and Young Adulthood” *NEJM* 329: 1008–1012
- Gortmaker, S.L., Must, A., Sobol, A.M., Peterson, K., Colditz, G.A., Dietz, W.H. (1996) “Television Viewing as a Cause of Increasing Obesity among Children in the United States, 1986–1990” *Arch Pediatr Adolesc Med* 150: 356–362
- Greenlund, K.J., Liu, K., Dyer, A.R., Kiefe, C.I., Burke, G.L., Yunis, C. (1996) “Body Mass Index in Young Adults: Associations With Parental Body Size and Education” *Am J Publ Health* 86: 480–485
- Gunnell, D.J., Davey Smith, G., Frankel, S., Nanchahal, K., Braddon, F.E.M., Pemberton, J., Peters, T.J. (1998a) “Childhood Leg Length and Adult Mortality: Follow Up of the Carnegie (Boyd Orr) Survey of Diet and Health in Pre-war Britain” *J Epidemiol Community Health* 52: 142–152
- Gunnell, D.J., Davey Smith, G., Holly, J.M.P., Frankel, S. (1998b) “Leg Length and Risk of Cancer in the Boyd Orr Cohort” *BMJ* 317: 1350–1351
- Gunnell, D.J., Davey Smith, G., Frankel, S.J., Kemp, M., Peters, T.J. (1998c) “Socio-economic and Dietary Influences on Leg Length and Trunk Length in Childhood: A Reanalysis of the Carnegie (Boyd Orr) Survey of Diet and Health in Prewar Britain (1937–39)” *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 12 (Suppl. 1): 96–113
- Gunnell, D., Davey Smith, G., McConnachie, A., Greenwood, R., Upton, M., Frankel, S. (1999) “Separating in-utero and Postnatal Influences on Later Disease” *Lancet* 354: 1256–1257
- Guo, S.S., Roche, A.F., Chumlea, W.C., Gardner, J.D., Siervogel, R.M. (1994) “The

- Predictive Value of Childhood Body Mass Index Values for Overweight at Age 35y" *Am J Clin Nutr* 59: 810–819
- Guo, S.S., Chumlea, W.C. (1999) "Tracking of Body Mass Index in Children in Relation to Overweight in Adulthood" *Am J Clin Nutr* 70: 145–148
- Gupta, R., Gupta, V.P., Ahluwalia, N.S. (1994) "Educational Status, Coronary Heart Disease and Coronary Risk Factor Prevalence in a Rural Population in India" *BMJ* 307: 1332–1336
- Hales, C.N., Barker, D.J.P., Clark, P.M.S., Cox, L.J., Fall, C., Osmond, C.M., Winter, P.D. (1991) "Fetal and Infant Growth and Impaired Glucose Tolerance at Age 64" *BMJ* 303: 1019–1022
- Hales, C.N. and Barker, D.J.P. (eds) (1992) "Type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus: The Thrifty Phenotype Hypothesis" *Diabetologia* 35: 595–601
- Harding, S., Bethune, A., Maxwell, R. et al. (1998) "Mortality Trends Using the Longitudinal Study" in F. Drever and M. Whitehead (eds) *Health Inequality*. London: HMSO, pp 143–155
- Harding, J.E. (2001) "The Nutritional Basis of the Fetal Origins of Adult Disease" *Int J Epidemiol* 30: 15–23
- Hart, C.L., Hole, D.J., Davey Smith, G. (2000) "Influence of Socioeconomic Circumstances in Early and Later Life on Stroke Risk among Men in a Scottish Cohort" *Stroke* 31: 2093–2097
- Hasegawa, T., Oshima, M. (2001) "Non-Linear Trends in the Blood Pressure of Japanese Adults" *Hypertens Research* 24: (3) 215–219
- Hattersley, A.T., Beards, T., Ballantyne, E., Appleton, M., Harvey, R., Ellard, S. (1998) "Mutations in the Glucokinase Gene of the Fetus Result in Reduced Birth Weight" *Nat Genet* 19: 268–270
- Hattersley, A.T., Tooke, J.E. (1999) "The Fetal Insulin Hypothesis: An Alternative Explanation of the Association Between Low Birth Weight with Diabetes and Vascular Disease" *Lancet* 353: 1789–1792
- Hediger, M.L., Overpeck, M.D., Kuczmariski, R.J., McGlynn, A., Maurer, K.R., Davis, W. (1998) "Muscularity and Fatness of Infants and Young Children Born Small-or Large-for Gestational Age" *Pediatrics* 102: E1204
- Hediger, M.L., Overpeck, M.D., Kuczmariski, R.J., Ruan, J. (2001) "Association Between Infant Breastfeeding and Overweight in Young Children" *JAMA* 285: 2453–2460
- Hemingway, H., Marmot, M. (1999) "Psychosocial Factors in the Aetiology and Prognosis of Coronary Heart Disease: Systematic Review of Prospective Cohort Studies" *BMJ* 318: 1460–1467
- Hoffman, D.J., Sawaya, A.L., Verreschi, I., Tucker, C.L., Roberts, S.B. (2000) "Why Are Nutritionally Stunted Children at Increased Risk of Obesity? Studies of Metabolic Rate and Fat Oxidation in Shantytown Children from Sao Paulo, Brazil" *Am J Clin Nutr* 72: 702–707
- Hooper, L., Summerbell, C.D., Higgins, J.P.T., Thompson, R.L., Clemets, G., Capps, N., Davey Smith, G., Riemersma, R.A., Ebrahim, S. (2001) "Reduced or Modified Dietary Fat for Preventing Cardiovascular Disease" Cochrane Database for Systematic Reviews, Issue 3
- Hu, F., B., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Asciero, A., Spiegelman, D., Willett, W.C.

- (2000) "Prospective Study of Major Dietary Patterns and Risk of Coronary Heart Disease in Men" *Am J Clin Nutr* 72: 912–921
- Huxley, R.R., Shiell, A.W., Law, C.M. (2000) "The Role of Size at Birth and Postnatal Catch-Up Growth in determining Systolic Blood Pressure: A Systematic Review of the Literature" *J Hypertens* 18: 815–831
- Ijzerman, R.G., Stehouwer, C.D., Boomsma, D.I. (2000) "Evidence for Genetic factors Explaining the Birth Weight—Blood Pressure Relation" *Hypertension* 36: 1008–1012
- Jahns, L., Siega-Riz, A.M., Popkin, B.M. (2001) "The Increasing Prevalence of Snacking Amongst US Children from 1977 to 1996" *J Pediatr* 138: 493–498
- Jang, H.C., Min, H.K., Lee, H.K., Cho, N.H., Metzger, B.E. (1998) "Short Stature in Korean Women: A Contribution to the Multifactorial Predisposition to Gestational Diabetes Mellitus" *Diabetologia* 41: 778–783
- Johnson, C.L., Rifkind, B.M., Sempos, C.T., Carroll, M.D., Bachorik, P.S., Briefel, R.R., Gordon, D.J., Burt, V.L., Brown, C.D., Lippel, K. et al. (1993) "Declining Serum Total Cholesterol Levels among US Adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys" *JAMA* 269: 3002–3008
- Jousilahti, P., Tuomilehto, J., Vartiainen, E., Pekkanen, J., Puska, P. (1996) "Body Weight, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Mortality. 15-Year-Follow-Up of Middle-Aged Men and Women in Eastern Finland" *Circulation* 93: 1372–1379
- Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Pekkanen, J., Puska, P. (1998) "Role of Known Risk Factors in Explaining the Difference in the Risk of Coronary Heart Disease between Eastern and Southwestern Finland" *Ann Med.* 30(5): 481–487
- Jousilahti, P., Tuomilehto, J., Vartiainen, E., Eriksson, J., Puska, P. (2000) "Relation of Adult Height to Cause-Specific and Total Mortality: A Prospective Follow-up Study of 31, 199 Middle-aged Men and Women" *Am. of Epidemiol.* 151(11): 1112–1120
- Kahn, H.S., Narayan, K.M., Williamson, D.F., Valdez, R. (2000) "Relation of Birth Weight to Lean and Fat Thigh Tissue in Young Men" *Int J Obes Relat Disord* 24: 667–672
- Kannel, W.B., (1996) "Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor: Prevention and Treatment" *J Am Med Assoc* 275: 1571–1576
- Kastarinen, M.J., Nissinen, A.M., Vartiainen, E.A., Jousilahti, P.J., Korhonen, H.J., Puska, P.M., Tuomilehto, J. (2000) "Blood Pressure Levels and Obesity Trends in Hypertensive and Normotensive Finnish Population from 1982 to 1997" *J Hypertens* 18: 255–262
- Kauhanen, J., Kaplan, G., Goldberg, D.E., Salonen, J.T. (1997) "Beer Binging and Mortality. Results from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, a Prospective Population Based Study" *BMJ* 315: 846–851
- Kimm, S.Y., Obarzanek, E., Barton, B.A., Aston, C.E., Similo, S.L., Morrison, J.A., Sabry, Z.I., Schreiber, G.B., McMahon, R.P. (1996) "Race, Socioeconomic Status, and Obesity in 9- to 10-Year-Old Girls: The NHBLI Growth and Health Study" *Ann Epidemiol* 6: 266–275
- Kimm, S.Y., Barton, B.A., Obarzanek, E., McMahon, R.P., Sabry, Z.I., Waclawiw, M.A., Schreiber, G.B., Morrison, J.A., Similo, S., Daniels, S.R. (2001) "Racial Divergence in Adiposity During Adolescence: The NHBLI Growth and Health Study" *Pediatrics* 107: E34
- King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H. (1998) "Global Burden of Diabetes, 1995–2025" *Diabetes Care* 141: 1414–1431