

連載

健康の社会的決定要因(1)
「ライフコース疫学」浜松医科大学健康社会医学講座 尾島 俊之
日本福祉大学健康社会研究センター 近藤 克則

1. ライフコース疫学とは

「胎児期，小児期，思春期，青年期，そしてその後の成人期における物理的また社会的な曝露についての，その後の健康や疾病リスクへの長期的な影響に関する研究」とKuhは定義している^{1,2)}。この言葉は1997年のKuhらの著書の初版本から広く使われるようになった。類似の言葉として，ライフコース・アプローチがある。こちらは，心理学者，社会学者，人口統計学者，人類学者，生物学者が以前から使っており¹⁾，疫学分野でもようやく使うようになったのである。日本では，近藤³⁾がライフコース・アプローチについての解説を行っている。

歴史的な研究としては，1986年にBarkerら⁴⁾により発表された成人疾病胎児起源仮説が有名である。イギリスの220地域での地域相関研究によって，1921-25年の乳児死亡率の高い地域において1968-78年の成人の虚血性心疾患や気管支炎によるSMR（標準化死亡比）が高い結果が得られた。このことから胎児期や乳幼児期の低栄養が成人期の疾病の原因になっているのではないかと考察したものである。さらに古くは，1951年にBowlby⁵⁾が，母親から引き離されて乳児院などに預けられた子供（母性的養育の剥奪）の発達不良に関してWHOからのレポートを発表している。ライフコースという言葉自体は近年になって使われ始めたが，そのような概念や研究はかなり古くから行われていたと言えよう。

2. 意義と基本的理論

最近，ライフコース疫学が注目されていることにはいくつかの理由がある。ひとつは，成人期の生活習慣とその後の生活習慣病の関連がかなり解明されるようになり，次の研究ステップとして成人期以前の要因についての解明が重要になってきたことがある。成人期の生活習慣については，本人の努力によって変化させる余地がある一方で，小児期や胎児期の要因は本人の努力で変えることはできず，重要な「健康の社会的決定要因」（SDH, Social Determinants of Health）である。その解明のために，ライフコース疫学が力を発揮するのである。また，種々の要因が真の原因か交絡因子や中間段階かを含めて，因果関係や機序の解明に迫ることができる点も，ライフコース疫学が注目される理由である。さらに，生物学的な因子と，社会経済的な因子を統合して検討できる点がある。

ライフコース疫学での研究デザインとしては，地域相関研究（生態学的研究）や回顧的コホート研究によるものが多数行われてきた。最近では，出生時から追跡を開始するコホート研究の成果も出てくるようになってきた。本稿で詳細な説明はできないが，分析方法の課題としては，繰り返し観察，階層的なデータ，潜在的な曝露，多数の交互作用，微少な影響などがあり¹⁾，疫学研究の方法論の開発としても最先端の分野のひとつである。コンピュータの機能の高度化により，マルチレベル分析（階層線形モデル，成長曲線モデルなどとも呼ばれる）などの複雑な統計解析が実施しやすくなったこともライフコース疫学の発展を後押ししている。

胎児期や小児期を含めて人生の早期の要因が，なぜ成人期の疾病のリスクとなるかについては，表1に示すように「臨界期モデル」と「リスクの累積」の2種類の概念モデルがある⁶⁾。臨界期モデルは，人生のある一定の時期が重要な意味を持つというモデルである。最もわかりやすい例としては，胎児期のある時期に母親がサリドマイドを服用することにより，アザラシ肢症になるというようなことがある。その時期以外に服用してもそのような危険は生じない。この例では，胎児の発生過程において，四肢という構造が作られる時期に曝露が起こることによって疾病が発生するというものである。最近の研究によって，機能についても同様のことが起こり，胎児をとりまく状況が代謝やホルモンに関する機能の形成に重大な影響を及ぼすと考えられるようになってきた。ただし，構造への影響とは異なり，機能については成人期になってからでもその影響を変化

させることができる。さらに細かく見ると、遺伝子そのものは受精卵ができた時に確定するとしても、その後の遺伝子発現（エピジェネティクス）に影響がある場合もあると考えられる⁷⁾。類似の概念で「生物学的プログラミング」ということもある。なお、臨界期と類似の概念として過敏期（sensitive period）があり明確に区別されずに使われることが多い。厳密な意味での臨界期は、その時期の曝露でのみ影響が現れ、それ以外の時期では影響が現れないものである。過敏期は、他の時期でも影響が現れるが、その時期では特に影響が現れやすいというものである。臨界期モデルでのもう少し複雑な機序として、効果修飾因子（または交互作用）として影響するというものがある。例えば、低出生体重が成人期の虚血性心疾患に関連するかについて、小児期や成人期に肥満になった人においてはリスクになるが、肥満にならなかった人についてはリスクにならないということがわかってきた。その他、社会的な要因と、生物学的な要因との交互作用については、今後の解明が期待されることである。

もうひとつの概念モデルとして「リスクの累積」がある。人生の中での種々の要因が少しずつ累積して成人期の疾病発症に至るというモデルである。種々の要因としては、それぞれ独立で、互いに相関のない要因の累積による場合がある。例えば、交通事故と失業と配偶者の死亡という要因がたまたま累積して疾病発症に至るというものである。もう一つのパターンは、互いに相関しあった要因によるものである。「リスクの集積」としては、低出生体重と、小児期の低栄養と、受動喫煙と、低学歴が重なるなどの例がある。これらは、小児期の社会経済的状況が低いという共通の原因によってもたらされる場合が考えられる。もうひとつ、「リスクの連鎖」がある。例えば、失業によって、経済的な困難が生じ、夫婦関係の悪化や家庭内暴力が生じ、そして離婚に至るなどの場合がある。リスクの連鎖については、そのどこかに介入することによって状況の悪化を予防することができるため、その解明は重要である。

ライフコース疫学について、より大きく見ると、世代間の影響も重要な視点である。祖父母世代、親世代、そして自分や兄弟の世代を考えたときに、国レベル、近隣レベル、家庭内レベルの環境が絡み合う。祖父母と遠隔地に別居している場合には、国レベルの環境のみ共通である。一方で、近隣レベルや家庭内レベルの環境は、直接的には親子や兄弟の範囲での影響となる。それに時間軸が加わると、子ども時代のコホート効果や、また3世代共通の時代効果などが絡み合うことになる。複雑であるが、重要

表1 ライフコースの概念モデル⁶⁾

臨界期モデル critical period model
• 成人期への危険因子になるもの、ならないもの
• 成人期の効果修飾因子になるもの
リスクの累積 accumulation of risk
• 独立した相関のない要因によるもの
• 相関しあった要因によるもの
「リスクの集積」
加算的效果または引き金効果による「リスクの連鎖」

かつ興味深い研究領域である。

3. 研究成果

ライフコース疫学によって、これまでに種々の成果が上がっている。Lynch らによるレビュー^{8,9)}で、重要な知見がコンパクトにまとめられている。このレビューによると、出生時の体重や、小児期の社会経済的地位が低いことが、冠動脈疾患、脳出血、慢性閉塞性肺疾患のリスクになる。一方で、乳がんについては、逆にそれらが高いことがリスクになる。また、2型糖尿病では出生時の体重が低すぎることも高すぎることもリスクになることなどがまとめられている。

感染症もライフコース疫学の重要な対象である¹⁰⁾。例えば、C型肝炎の感染がその後の肝細胞癌のリスクになったり、また、小児期の水痘感染が成人期の帯状疱疹の原因になったりなどのことはよく知られている。

日本での研究も行われている。Tamakoshi ら¹¹⁾は、成人を対象としたコホート研究において、母子手帳の記載も調査することによって、出生時の体重が低いと、成人期の高血圧になりやすいことを明らかにしている。関根ら¹²⁾は、富山県における3歳児健診をベースライン調査にした出生コホートを高校1年生まで追跡して、朝食の欠食、運動不足、長時間のテレビゲームなどの望ましくない生活習慣の数が多いと、その後の肥満発生のリスクが上昇するなどの関係を明らかにしている。Suzuki ら¹³⁾は、胎児期から10歳まで追跡し、男児では妊娠中に母親が喫煙しているとBMIが高いが、女児ではそのような関連が見られないことを報告している。日本学術会議¹⁴⁾は、国内外の研究の知見などをまとめて、「出生前・子どもの時からの生活習慣病対策」として、思春期・若年女性のやせによる健康障害についての教育・啓発が必要であることなどの提言を行っている。

4. 展望

成人期の疾病を予防するためには、成人期の生活習慣への対応は一定の意義はあるものの、それだけでは根本的に激減させることが困難である。小児期の影響や世代を超えた影響、また生物学的な要因だけではなく、社会経済的な要因に関する対応も重要となる。ライフコース疫学による研究が進むことにより、より詳細に解明され、効果的な対応が行われるようになることを期待したい。

文 献

- 1) Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, et al. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(10): 778-83.
- 2) Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- 3) 近藤克則. ライフコース・アプローチ 足が長いとガンで死ぬ? *保健師ジャーナル* 2006; 62(11): 946-952.
- 4) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1(8489): 1077-81.
- 5) Bowlby J. *Maternal care and mental health*. Geneva: World Health Organization, 1951.
- 6) Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 285-93.
- 7) 藤原武男. 親子保健・学校保健 胎児期・幼少期の親という環境が子の遺伝子発現を変える ライフコースアプローチとエピジェネティクス. *日本公衆衛生雑誌* 2008; 55(5): 344-9.
- 8) Lynch J, Smith GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 1-35.
- 9) 藤原武男. ライフコースアプローチによる胎児期・幼少期からの成人疾病の予防. *保健医療科学* 2007; 56(2): 90-98.
- 10) Hall AJ, Yee LJ, Thomas SL. Life course epidemiology and infectious diseases. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 300-1.
- 11) Tamakoshi K, Yatsuya H, Wada K, et al. Birth weight and adult hypertension. *Circ J* 2006; 70: 262-7.
- 12) 関根道和, 山上孝司, 鏡森定信. 富山出生コホート研究からみた小児の生活習慣と肥満. *日本小児循環器学会雑誌* 2008; 24(5): 589-597.
- 13) Suzuki K, Kondo N, Sato M, et al. Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes* 2011; 35(1): 53-59.
- 14) 日本学術会議臨床医学委員会・健康・生活科学委員会合同生活習慣病対策分科会. 出生前・子どものときからの生活習慣病対策. 日本学術会議, 2008.
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t62-4.pdf>