

総説

ライフコース疫学研究の興隆と展望

大木秀一¹, 彦 聖美¹

概要

ライフコース疫学では、妊娠期から小児期、思春期、成人期にわたる人生の流れを通じて、健康や疾病の生物学的（遺伝要因を含む）・社会的・心理学的なリスクが相互に蓄積・連鎖し、修飾されていく状態を検証する。また、リスクの世代間伝達にも関心を向ける。ライフコース疫学が固有の研究領域として確立したのは1990年代後半以降である。その背景には、成人期以降の慢性疾患に対して、成人期のリスク因子を個別に同定し、個人レベルでライフスタイルに介入する現在主流のアプローチに限界が見られてきたことがあげられる。また、胎内環境・発達起源仮説、エピジェネティクス、社会疫学、行動遺伝学など近接領域の研究が大きく進展したことも大きい。ライフコースを重視した健康格差の是正は、ライフステージで区分けされた従来の予防対策とは異なり、より包括的・長期的な視野のもとで健康課題に挑むものであり、新たな健康政策への提言に結びつく。

キーワード ライフコース疫学、胎内環境・発達起源仮説、リスクの蓄積・連鎖・世代間伝達、健康の社会的決定要因、健康政策への提言

1. はじめに

疫学の考え方は時代とともに衛生活動、感染症の疫学（単一要因説）、慢性疾患の疫学（多要因説）へと移り変わってきた^{1,2)}。しかし、近年の成人期慢性疾患の疫学研究では、成人期以降の様々なリスク因子を同定し、個人の生活習慣の変容などを目指すアプローチ（成人期リスク因子モデル）に偏る傾向にあることが指摘されてきた^{1,6)}。

成人期以降に発症する疾患のリスクには、必ずしも成人期以降のライフスタイルだけが影響しているわけではない。例えば、比較的重度の要介護状態の原因には脳梗塞や認知症が多く見られる。脳梗塞の病理学的な原因の一つとして動脈硬化があげられる。そのリスク因子は、喫煙、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などである。これらのリスク因子は、共存しやすいだけでなく、場合によっては成人初期、さらには小児期から進行している。乳幼児期の肥満が学童期の肥満さらには成人期の肥満に移行しやすいこと（いわゆるトラッキング現象）が知られている。

さらに、社会疫学の研究によれば、要介護状態になる要因として、社会経済的地位（SES: socioeconomic status: 収入・教育・職業など）が重要であるという。学歴が決まるのは、人生でいえば要介護状態となる数十年も前の出来事であ

る。以上を考えれば、成人期以降の疾患のリスクを成人期のみで語ることに限界があることがわかる。

逆に、小児期の不利な条件（例えば、貧困、親の離婚、虐待経験）は成人期以降の疾患発生に影響しないのだろうか。これまで、人生を通じてのリスクの影響は必ずしも十分に検討されてこなかった。1990年代になり、人生の流れの中で疾患リスク因子の関係を探索し、適切な予防に結び付けようとする動きが表れてきた。こうして誕生したのがライフコース疫学^{3,11)}である。国内ではライフコースアプローチと呼ばれることもあるが、他領域のライフコース研究と区別をする意味で、本論ではライフコース疫学の用語を用いる。

研究領域によっては、ライフコースの類義語であるライフサイクルという用語の方が一般的に使われる。ライフサイクルはある程度明確に境界を持って区別されるライフステージの連続として記述され、ライフコースは発達や加齢など、どちらかといえば出生から死までを連続した経過の中で考える傾向にある⁶⁾。このライフコースの概念は、心理学で用いられるライフスパンに近い⁶⁾。

紙面の都合で、分野・疾患ごとの研究の紹介は省略した。入門書は引用文献として網羅したので、適宜参照していただきたい。

¹ 石川県立看護大学

2. ライフコース疫学の歴史

2.1 ライフコース研究

健康や疾患を人生の流れの中でとらえる考え方自体は決して新しいものではない。心理学、成長学、社会学、人類学、生物学、犯罪学などの分野では古くから研究されている。むしろ、疫学的な体系化が遅れていたといってもよい。

ライフコース疫学と他領域のライフコース研究との違いは、「疫学」の基本的な考え方を導入している点である。つまり、「集団」「曝露」「リスク・リスク因子」「因果推論」などの概念を、時間軸や生物心理社会的モデル¹²⁾、生態学的階層構造¹³⁾の中で鮮明にしたライフコース研究である。また、通常の縦断研究との違いは、主としてリスク因子同士の相互関係（蓄積・連鎖・修飾）を人生の経路の中で、時間的順序を考慮したモデルを構築して研究デザインを組むことである。あらゆる疫学研究デザインが利用できるが、人生におけるリスク因子の無作為割付が困難である以上、エビデンスを生み出す最大の研究デザインは、大規模な出生コホート研究（出生時からの追跡調査）となる。最初のアプローチとして生態学的研究（集団レベルでの地域相関研究など）も多用される。

2.2 ライフコース疫学の定義

後述するようにこの分野の創始者である Kuh^{3,4)}はその定義を「成人期の健康や疾患のリスクと、妊娠期、幼少期、思春期、成人初期あるいは世代を超えた物理的・社会的な曝露とを結び付けるような、長期にわたる生物学的、行動学的、心理社会的な経過に関する研究」としている。

現在では、「人生を通じての、そして世代をまたいで、（遺伝要因を含めた）生物学的要因、行動学的要因、社会的要因が健康に対して、独立・累積・相互作用しながら与える影響を探求するアプローチ」と概念が拡大している¹¹⁾。ライフコース疫学では、必然的に人間の健康、成長、加齢現象に対する学際的な枠組みを取る^{3,4,6,7)}。

2.3 ライフコース疫学の背景

ライフコース疫学研究は主として英国で発展してきた。その背景には、疫学研究に対するパラダイムシフトへの要請¹²⁾と、同時期に発展した胎内環境仮説（FOAD：Fetal Origins of Adult Disease 仮説）^{14,15)}やその発展形である発達起源仮説（DOHaD：Developmental Origins of Health and Disease 仮説）¹⁶⁾、さらに社会疫学¹⁷⁾、行動

遺伝学など関連領域での研究成果の蓄積がある。

(1) 疫学研究のパラダイムシフトへの要請

20世紀後半に進展を遂げた成人期慢性疾患の成人期リスク因子モデル（主として生活習慣リスク因子の探索と健康教育による行動変容に基づく予防）は、一定の成果を収めてきた。しかし、その限界が見えてきたことも事実である。

個人の要因に注目した疫学調査やリスク因子の発見を重視する疫学は「ブラックボックス疫学²⁾」といわれる。そこでは、疾患と環境曝露の因果関係を統計的に、そして詳細な機序はブラックボックスに入れたまま、説明することが中心となる。そのため、集団レベルでのリスク因子や個人を取り巻く全体的なコンテキスト（文脈 context）が見過ごされる可能性があった。

健康の社会的ダイナミクスに迫るには、社会的文脈を考慮した研究、いわゆる生態学的疫学（eco-epidemiology）¹²⁾の視点が必要である。マクロ・ミクロの両面から同時に曝露の影響を分析するマルチレベル分析¹⁷⁾の成果はその例である。

(2) FOAD 仮説と DOHaD 仮説

近年、胎内（子宮内）環境の重要性が注目されている。胎内環境の影響は小児期に限定されたものではない。予想を超えた長期的な影響をもたらすことを示す知見が蓄積してきた。第二次世界大戦中に飢饉（低栄養状態）を余儀なくされた地域の妊婦から生まれた子どもは、小児期ばかりでなく、成人期以降にも様々な疾患（特に、生活習慣病や精神科関連疾患）を発生する頻度が高いとされる。子宮内での低栄養状態が数十年後の疾患発生のリスク因子となりうるのである^{14,15)}。

さらに、出生体重別にみると低出生体重（低栄養）の群では生活習慣病の頻度が高いことを示す疫学データが各国から報告されてきた。また、1900年代の乳児死亡率と1970年代の虚血性心疾患死亡率の地理的分布が類似するなどの生態学的研究の成果も得られている^{3,7,14,15)}。

以上をもとに誕生したのが、成人期疾患の胎内環境仮説である。特に母親の健康、児の栄養状態が重視され、児のその後をプログラムするものであるため生物学的プログラミング（biological programming）と呼ばれる。この仮説は、成人期以降の疾患リスクが、人生初期の条件にまで遡ることを明らかにした点で斬新なものであった。FOAD 仮説はその後、進化医学やエピジェネティクス（DNA 変化を伴わない遺伝子発現制御のメカニズム）の概念を取り入れて DOHaD 仮説と

して、生物学的な理論基盤が整理されていく¹⁶⁾。

子宮内ばかりでなく、出生後の不利な環境条件でも長期的な影響をもたらす、成人期以降の疾患のリスク因子となる。例えば、出生体重が小さい場合には、生後大幅に体重の回復をとげる。こうしたキャッチアップが大きすぎる場合には、生活習慣病のリスクが高まるとされる。

なぜ、このようなことが起きるのかを簡単に説明しておく。例えば、子宮内で低栄養状態にある場合、その児は生後も低栄養状態で生きていけるように適応していく（予測適応反応）。しかし、現実には出生後は過栄養状態であることが多い。そこで食い違い（ミスマッチ）が起こる¹⁶⁾。そして、与えられた栄養を吸収しやすくなっている児は、生後に過体重となっていく。その本態にはエピジェネティックな変化が強く関与している。

(3) 社会疫学

健康に社会的要因が関与しているとする考え方が疫学的に実証されてきたのは比較的最近のことである。この流れを受けて健康の社会的決定要因 (social determinants of health)^{17,18)} と、そのメカニズムを広く研究する社会疫学が誕生し発展した。社会的な相互作用と人間の行動がどのように健康に影響するかを探索し、社会的な状況が、人間に対してどのように異なる曝露と健康影響をもたらすかを実証する。また、疫学および社会科学の知見を利用して健康や疾患とその決定要因を研究することで、健康増進に寄与する。

社会疫学では生物医学モデルではなく、生物心理社会的モデル¹²⁾を前提としており、またマクロ（国・地域レベル）からミクロ（個人・DNA レベル）までの重層的な曝露要因をシステムとして考える生態学的モデル¹³⁾を用いる点で、概念的にもライフコース疫学との接点が多い⁶⁾。

WHOは健康の社会的決定要因に関する一連の報告書の中で、人生初期の条件 (early life factors) の重要性をあげている¹⁸⁾。これは前述のFOAD/DOHaD仮説を反映したものである。

2.4 ライフコース疫学の展開

ライフコース疫学では、社会的要因で形成された、幼少期、思春期、成人初期の曝露が成人期以降の疾患リスクやSESに影響しているのか、影響するならばどのように影響するのかを研究し、成人期以降の健康の社会格差を説明する。また、介入の時期や方法など、新たな健康政策への提言を強く意識して発展してきた。

ライフコースという視点で疫学研究が体系づけられたのは、英国のKuh & Ben-Shlomoによる1997年の‘A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology’³⁾が初めてである。英国がこの分野の主導的な立場をとるに至った大きな理由の一つとして、豊富なデータの蓄積があげられる。英国には現在5つの大規模な出生コホートが存在する¹⁹⁾。そのうち最古の1946年出生コホートからの科学的知見が集積したのである。

ライフコース疫学は、成人期リスク因子モデルとFOAD/DOHaD仮説の中庸を取りながら発展していく⁷⁾。成人期の生活習慣か人生早期の影響か、あるいは生物学的要因か社会的要因かといった二分法ではなく、両者の統合を目指している。

1997年の初版においては、ライフコース研究の歴史が整理され、ライフコース疫学の主要概念が提示されるとともに、虚血性心疾患、がん、糖尿病、呼吸器疾患などを中心に人生早期とその後の人生の疾患リスクに関する疫学的、生物学的、社会学的知見が網羅されている。

非感染性慢性疾患は死因としても、またDALY (disability-adjusted life-years: 障がい調整生命年) の点からも影響力が大きい。ライフコースという視点は、非感染性慢性疾患の予防と健康格差の是正 (社会的決定要因の重視) の点からも魅力的であった。そのため、1999-2002年にかけてWHOはライフコースの概念を積極的に取り入れ、健康政策を立案する。そこでは生涯にわたるリスクの蓄積という考え方が重視されている (後述)。以上の成果は、2001年の専門家会議の開催とその報告書²⁰⁾で知ることができる。

そして、2002年には、Kuh & Hardyにより ‘A Life Course Approach to Women’s Health’⁵⁾が編集された。これはリプロダクティブ・ヘルスに対するリスク因子をライフコースの視点から見直したものである。同年に、Ben-Shlomo & Kuh⁴⁾がライフコース疫学の主要な概念モデルを提示し、2003年にKuhら⁶⁾がライフコース疫学における基本用語の定義を行っている。2004年には ‘A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology’ の第二版⁷⁾が上掲される。このころまでに、ライフコース疫学が独立した分野としての基盤を確立したといえる。

これに前後して、精神科疾患²¹⁾、高齢期疾患²²⁾、その他の慢性疾患²³⁾、さらには感染症²⁴⁾などの専門領域ごとに従来の疾病概念をライフコースという視点から再整理する試みが広がっている。

解析方法としても、潜在クラス分析、マルチレベル分析、感受性分析、Cox モデリング、欠損値処理、動的パス解析など、様々な方法が開発され、応用されている^{7,8)}。国内でライフコース疫学の総説が表れ始めたのは比較的近年のことである²⁵⁻²⁹⁾。

3. ライフコース疫学の基本概念

ライフコース疫学の代表的な用語の概念^{3,7)}を整理しておく。関連諸分野からの援用も多い。

時間 (time) の流れは最も基本となる考え方である⁶⁾。この場合の時間には、個人レベルの年齢だけでなく、集団レベルでの出生年がある。ライフコースは、人生の自然史 (natural history) として定義づけられる。慢性疾患の自然史と人間の発達が密接に関係すると考えられるからである。

基本的な概念は、以下の3つに分けられる。

3.1 時間の流れに基づくリスクの捉え方

中核をなす概念は、軌道 (trajectory)、移行 (transition)、転機 (turning point) である^{6,30)}。

人生のある側面には長期的な見通しや流れ (軌道) がある。例えば、社会的立場でいえば就学、就職、結婚、出産などである。そして、その中である段階から次の段階への移行 (遷移) がおきる。職業に関する軌道であれば、就職、昇進または失業、退職などである。血圧の軌道であれば、低値、やや高値、その後の病理的範囲などで示される。このように、人生の様々な軌道において個人が移行していけば、その相対的位置は多様に変化する。しかし、多くの場合に、標準的な軌道がある。現に、集団レベルで検討すると、個人はいくつかの特徴的な軌道パターンに属することを示す研究がある。多くの場合その標準的な範囲や流れの周辺を動くのである。つまり、多くの移り変わりは、典型的ないくつかの軌道に沿って、一定の振れ幅を持ちながら進展していく。その時期や順序の逸脱が疾患発症リスクを高めることがある。例えば、思春期の到来があまりに早い場合や遅い場合 (移行する時期の逸脱) の精神的・身体的な影響、あるいは学生期の妊娠・出産 (移行する順序の逸脱) などがあげられる。これは、疾患リスクという点から論じられているのであり、価値観を含む問題ではない点に注意してほしい。発達に顕著な方向変化をもたらす移行を特に転機という。

3.2 リスク因子が作用するタイミング

リスク因子は人生のすべての時期において同じように影響するわけではない。臨界期 (critical period⁶⁾) とは、この時期に曝露すれば長期的かつ決定的に影響し、将来の疾患リスクに重大な影響を及ぼすが、それ以外の時期では過剰なリスクは生じない時期である。例えば、妊娠初期の風疹感染が児の胎内発育に影響を与えることはよく知られている。胎内環境仮説は胎児期が臨界期であることを前提としている。ただし、臨界期の影響を将来的な要因で修正し得るという考え方もある。例えば、低出生体重と冠動脈疾患の関連は、成人期以降に肥満になった場合において顕著である。

感受期 (sensitive period⁶⁾) も類似した考え方である。この時期では強い影響を持つが、その時期以外では影響が弱まる (ゼロではない) 場合である。例えば、親の離婚や死別が幼少時に起きるか成人期以降で起きるかでは児に対する影響が異なることは容易に想像がつくであろう。こうした考え方は、特に、精神・行動上の問題を考える場合に有効である。生物学的システムの発達メカニズムの場合に臨界期を、精神行動発達の場合には感受期を想定すると理解しやすい。

3.3 リスク因子が作用するメカニズム

外因的曝露は心身に形態的・機能的変化を起こし、身体化 (embodiment⁶⁾) する。そのメカニズムの解明は特に、社会的要因の生物学的影響を考える際に重要である。曝露と疾患の関係には様々な要因が介在し (介在因子 mediating factor⁶⁾)、場合によっては曝露と疾患の関係を変更するであろう (修飾因子 modifying factor⁶⁾)。この中には、遺伝要因と環境要因の相互作用も含まれる。こうした、様々な要因間の相互作用を解きほぐすこともライフコース疫学研究の目的である。

リスク因子の影響は個人によって同じではない。リスク因子と疾病の関連は、確率的なものである。仮に、例外的にリスク因子と疾患に強い関係が認められるときでも、あるいは個人が危機的状況に直面した時でも、その後の変化には様々な程度の可塑性 (plasticity⁶⁾) がある。これは、リスクには修飾因子が関係することを示唆する。それは個人の心身的特徴、あるいはリスク因子への過去の曝露に関係している可能性がある。疾病を予防するにはリスク因子だけでなく、修飾因子の

探索も重要となる。

不利な状況に対して、ポジティブに適応する場合を回復能力（レジリアンス resilience⁶⁾）、ネガティブに適応する場合を脆弱性（vulnerability⁶⁾）という。人間には様々な内因性の適応能力が存在する。その発達のメカニズムを解明することは重要な課題である。

4. ライフコース疫学における様々なモデル

4.1 リスク蓄積の概念

人生の各ステージには、特に集団レベルで影響の大きなリスク因子が存在する。現在、先進国の主たる死因となっているのは非感染性慢性疾患で

ある。図1に示すように、WHOでは人生を通じて多様なリスクが蓄積することに注目した予防を提言している²⁰⁾。すべての疾患にこの図が当てはまるわけではないが、各ライフステージにおいて重要なリスク因子は異なる。こうして様々なリスク因子が人生を通じて身体化され蓄積していく。

4.2 獲得期-喪失期モデル

身体機能は生物学的な要因だけで決まるものではない。ライフコース疫学の概念化にあたりこの点が繰り返し検討されてきた。

ライフコースを通じての身体機能のレベルを概

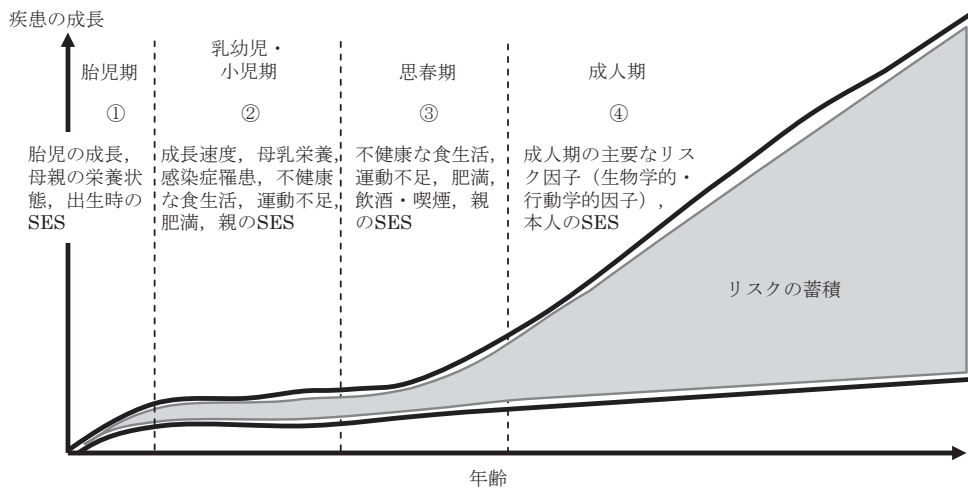


図1 非感染性慢性疾患の予防に対するライフコース疫学からのアプローチ (文献20を参考に作成)

非感染性慢性疾患のリスクは年齢を通じて蓄積し、人生のあらゆる段階で作用する要因の影響を受ける。異なるライフステージでの重要なリスク因子は各番号の下の通り。SES: 社会経済的地位

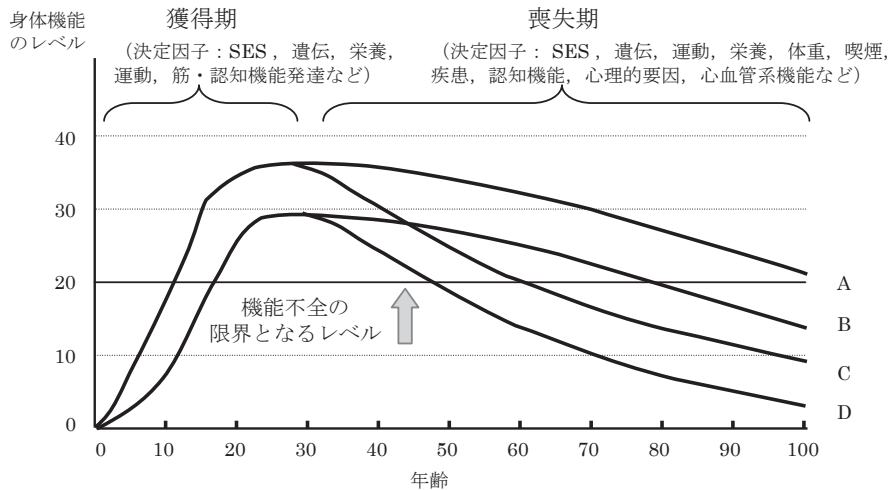


図2 ライフコースを通じての身体機能の獲得期-喪失期モデル (文献7.9を参考に作成)

SES: 社会経済的地位

念化したものが図2である^{7,9)}。多くの身体機能(生物学的資源 biological capital) は人生早期に獲得される(成長していく)が, 成人期以降に喪失する(衰退していく)。獲得期・喪失期の条件が良好か不良か, つまり人生早期に機能のピークまで到達するか, その後の喪失が最小限に維持できるかで, 身体機能の推移は4通りに大別される。

高齢期に至り身体機能が低下している場合には, 成人期以降の喪失が大きい場合だけでなく, 人生早期にピークまで到達しないような生物学的・社会心理要因が存在した可能性がある。そう考えれば, 小児期にSESが低いことが要介護状態のリスク因子になることがわかる。精神機能にどこまでこのモデルが当てはまるのかは検討課題である。

4.3 ライフコースにおける因果モデル

ライフコース疫学の目的の一つは, 複数のリスク因子の関係を時間軸の中で探索することである。リスクの蓄積, あるいは臨界期・感受期などの概念を具体的にモデルとして構築し統計学的に検証する。リスク因子が作用するタイミングと長

さ, そして強さが重要である。

図3に, リプロダクティブ・ヘルスを例としたライフコースにおける因果モデル^{6,7,11)}を示す。このモデルでは臨界期を含むか否か, リスクが蓄積しているか連鎖しているかで区別している^{4,11)}。必ずしもこのプロセスで発症する, あるいはモデルが相互排他的ということではなく, このような理論的モデルが成立しうるとのことである。

AとBは, (特に人生早期に) 臨界期が存在することを念頭に入れている。Aでは, その後のリスク因子の影響がある場合もない場合もある。BはAを拡張したもので, その後のリスク修飾因子を想定している。臨界期の代わりに感受期を想定することも可能である。

C, D, E, Fは広義のリスクの蓄積を表すモデルである。Cではそれぞれのリスク因子が独立して(independent)作用している。しかし, 多くの場合, Dのようにリスク因子は集積(clustering)する傾向にある。特に個人あるいは家族のSESはしばしば複雑に関連し合いながらリスク因子として集積している。EとFはリスクの蓄積の特殊型であり, リスクの連鎖(chain of risks)を

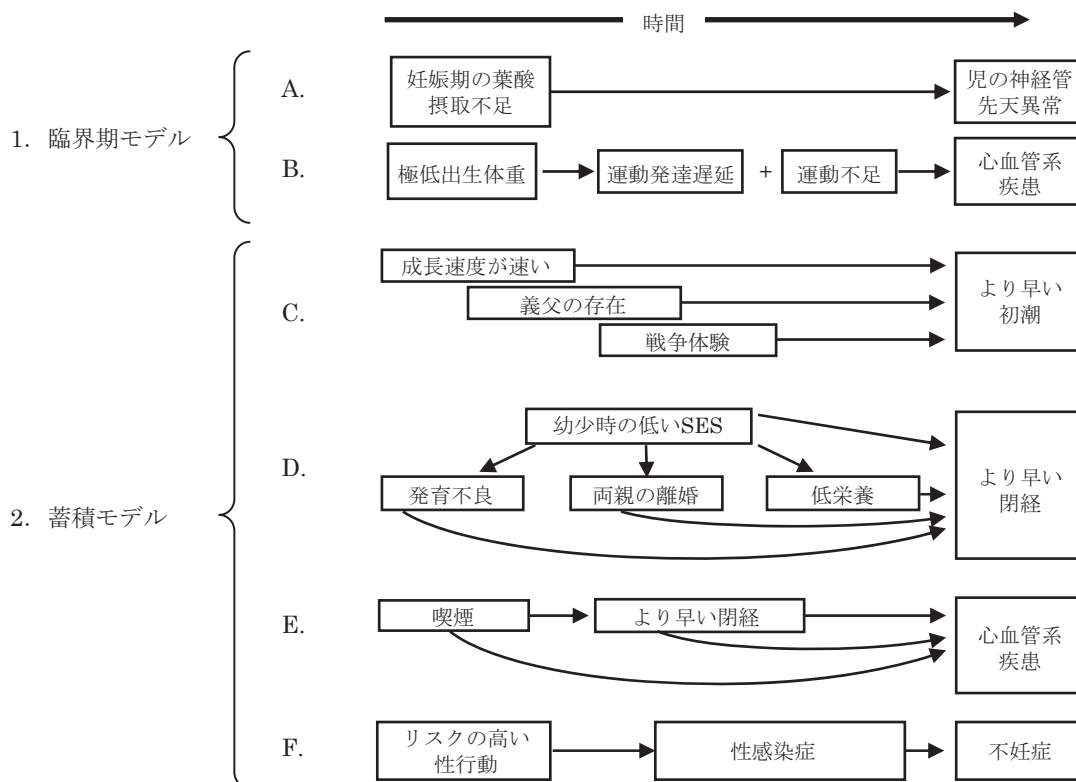


図3 ライフコースにおける因果モデル (文献6,11を参考に作成)

SES: 社会経済的地位

表すモデルである。これは一連の相互に関連する曝露が次々と疾患リスクを上昇させる。リスク因子間の連鎖は確率的な関係である。Eではそれぞれの曝露は次の曝露へのリスクを高めるだけでなく、それ自体も後の曝露と関係なく独立して疾患の発症に影響する。不利な曝露が疾患リスクを累積する形で増加する場合は相加的効果 (additive effect) という。Fでは前の曝露は疾患発症リスクには影響しないが、最後のリンク (結合) によって疾患発症が起こる。この種のトリガー (引き金) 効果 (trigger effect) では、連鎖の最後のリンクのみが疾患リスクに顕著な効果を持つ。

以上のモデルでは、これまでライフステージに応じて個別に検討されることが多かった疾患のリスク因子を、人生という連続した流れの中で包括的に整理する。そして、疾患リスクに対する臨界期や感受期、または、リスクの蓄積・連鎖という時間的な相互関係の中で仮説モデルの設定と検証を行う。その際に、リスク因子と疾患に介在する因子 (介在因子) や、両者の関係を修飾する因子 (修飾因子) のような様々な要素を考慮する。

5. リスクの世代間伝達

疾患のリスクが親から子に、つまり世代間で伝わるといえば、多くの人は遺伝要因を連想するであろう。確かに、遺伝要因は世代間で伝達する代表的なリスク因子である。しかし、遺伝要因 (狭義にはDNA) 以外は世代間で伝わらないのだろうか。例えば、生物学的な要因でいえば、DNAの変化を伴わないエピジェネティックな変化は2-3世代先まで継承されることが分かってきた。

環境要因に関していえば、例えば、若い女性の体格 (やせ) あるいは喫煙により、生まれる児の出生体重が小さくなることが知られている。もし、出生体重が小さいことが将来的な冠動脈疾患の発症リスクを高めるとしたら、若い女性の無理なダイエットや喫煙は本人自身の健康を害するだけでなく、次世代の児に長期的な負の影響を及ぼすことになる。先進国の中で例外的に低出生体重児が増え続ける日本 (現在、出生児の約1割) では、新たな健康政策を提示する上で重要な課題となる。

シック・マザー³¹⁾ という概念では、母親が精神面の課題を抱える場合に、母児の愛着形成 (attachment) が不十分であるなどのプロセスを経て、その影響が子どもの健全な成長や発達に長期的な影響を与える可能性があるという。そして、

その社会学的・生物学的基盤が研究されている。

集団のレベルではどうだろうか。「社会格差が遺伝する」と比喻されるように、社会的環境 (例えば、SES) は個人レベルのものであれ、集団レベルのものであれ、親世代から子世代に受け継がれやすいことを示すデータが多数蓄積している。

リスク因子が作用するタイミングのよりマクロな効果を考える方法に、コホート分析 (コホート研究とは異なる) がある。これは、長期的なデータから、その変化の要因を加齢の要因による影響 (年齢効果 age effect)、時代の要因による影響 (時代効果 period effect) および世代差の要因による影響 (コホート効果、世代効果 cohort effect) に分離するものである。すなわち、何歳か (年齢効果) というだけでなく、いつ (時代効果) どのような時代に (世代効果) 生まれたかということが健康には強く影響する。

例えば、うつ病の罹患率の趨勢を考える場合に、その要因は年齢 (例えば、高齢)、時代の趨勢 (例えば、社会情勢の悪化)、生まれた世代の歴史背景 (例えば、戦争体験) の影響に分離できる。ライフコースにおけるリスク因子はマクロレベルでは、社会文化的な文脈の中で意味を持つといえる。

リスク因子は、それが遺伝要因であれ環境要因であれ、必ずしも1世代にとどまるものではないこと、しかもその影響が生後短期間で終わるとは限らないことがわかる。それゆえ、疾病予防を考える場合には、世代間伝達を考慮する必要がある。

6. 家族ベースのライフコース疫学研究

ライフコース疫学の発展に伴い、いわゆる古典的な遺伝疫学の研究デザインである家系研究 (同胞研究・双生児研究・養子研究など)、世代間研究 (親子相関など)、移民研究などが新たな注目を集めることとなる¹⁰⁾。家族ベースの疫学研究の主たる役割は以下の3点にまとめられる¹⁰⁾。

第一に、家族が個人の健康に与える直接の影響を測定できる。ライフコースのあらゆる段階で家族の行動は、個人の健康ないし健康関連行動に影響を与える。妊娠期の母親の行動が胎児に与える影響はいうまでもない。ただし、環境要因に関しては子世代から親世代へ向けての逆世代への影響が起こりうる。例えば、乳児の夜泣きや児の非行が両親の精神状態に影響を与えることもある。

第二に、曝露のタイミングがどの時点で重要であるかを同定する目的で、家族を構成するメンバーの影響を利用することができる。家族との関係

は人生の時期により異なる。従って、人生のどの時期の関わりが重要であるかを理解するヒントになる。妊娠中の母親の行動が児に与える影響を評価する場合には、注意が必要である。例えば、児の将来的な肥満や血圧に対しては、妊娠期の母親の喫煙と同程度の影響が父親の喫煙によっても認められるとする報告もある。従って、妊娠期に限定されたものでない母親の一般的な行動が子宮内の生理学的メカニズムを通じて児に影響すると即断することは危険である。家族の異なるペア（夫婦間、親子間、同胞間など）で、ライフコースの異なる時点で疾患の類似度が変化すれば、疾患のサブグループを同定する端緒となる。

第三に、遺伝要因と環境要因がリスク因子としてどの程度の影響力を持つのか、またその因果の方向を検証できる。例えば、ライフコースにおいて家族の異なるペアの類似がどの様に変化していくかを観察することで、環境要因と遺伝要因の寄与の程度を推定することが可能である。この種の研究は、古典的な遺伝疫学や行動遺伝学で検討されてきたものであるが、その多くは横断的である。そこにライフコース疫学の方法論を導入できる。家族ベースの研究の特徴は、DNA レベルに限定されない遺伝要因全体の効果（遺伝率）のダイナミックで縦断的な変化を検証できることである。

7. ライフコース疫学の課題と展望

ライフコース疫学研究を目的としたコホートは少ない。人生初期のリスク因子を疫学的に検証するといっても、測定ポイントが出生時と成人期だけではその間の様々な環境要因（交絡）の影響が大きく明確な結論は出にくい。従って、現状では、理論モデルや概念的な枠組みの構築に比較すると強いエビデンスを持った研究成果はまだ少ない。

ライフコース疫学研究の今後の課題や問題点を大別すれば、①調査対象（長期大規模コホートの構築、地域差、時代差など）、②測定方法（測定者、測定項目や測定間隔など）、③分析方法（検出力や欠損値の問題など）である³²⁻³⁴。

特に、一から大規模な出生コホートを構築することは膨大な予算と時間が必要である。そのためには既存データを有効に活用する必要がある。

例えば、筆者の場合ライフコースにおける遺伝要因と環境要因の影響を探る目的で、双生児家系縦断データベースを構築している^{28,35}。その際、成人期以降の双生児コホートの追跡調査を実施する一方、同じ対象の母体要因、小児期のデータに

関しては母子健康手帳の内容をはじめとする質問紙調査票、学校健康簿などの記録を用いた歴史的コホート研究のデザインを組み合わせている³⁵。

測定項目にしても、数十年の経過を考えると、曝露や疾患の定義そのものや測定方法・測定技術が大きく変化する。また、時代背景の違いをどのように勘案するかという問題が生じる。小児期からの予防が重要であるとしても、その成果が表れるのは数十年後のことである。従って、介入効果を評価するのは次世代のことになるため、研究を引き継ぐ体制が整っていなければいけない。また、確実な知見が得られない限り、胎児期の介入が簡単に許されるものでないことは明白である。

8. おわりに

ライフコース疫学では、疾患リスクの蓄積を生物学的要因から社会心理的要因まで、またマクロレベルからミクロレベルまで、世代間伝達も視野に入れて考える。そして、成人期以降の疾患予防の介入時期を成人期だけでなく、幼少期さらには前世代にまで求める。ライフステージにとらわれずに人生の流れの中でリスク因子の関係を探索するという視座からすれば、ライフサイクルでなくライフコースという用語の方が受け入れやすいかもしれない。包括的で長期的な視点は、新たな可能性を感じさせるが、現状では総花的で実証力が不足している感は否めない。

幼少期以前にまで成人期疾患のリスクを求めるといことは、言い方を変えれば、現在幼少期、さらには妊娠可能年齢層に介入することで、次世代以降の疾患予防を目指すことになる。

たとえ斬新な考え方や手法でなくとも、一つの概念で体系づけられた知識は、その後の研究を大きく推進することがある。今まで、様々な分野で個別に蓄積していた知見をライフコース疫学というキーワードのもとで集積し、概念化することで、新たな研究成果が見られ始めている^{37,8,10,20-24}。

ライフコースを視野に入れたアプローチは、成人期リスク因子モデルに基づく予防政策（例えば、特定健診・特定保健指導や介護予防）に根本的な発想の転換を迫るものであり、新たな政策提言につながるものとなり得よう。

謝辞

論文作成にあたり、研究アシスタントの大間敏美さんに多大なご協力を頂きました。本研究は、「大規模双生児家系縦断データに基づく生活習慣

病発症に対する胎内環境仮説の実証的研究」(平成 21-23 年度科学研究費基盤研究 B : 課題番号 21390206, 大木), 「ライフコースアプローチによる健康格差の世代間伝達に関する実証的研究」(平成 23-24 年度科学研究費挑戦的萌芽研究 : 課題番号 23659356, 大木・彦) の助成を受けている。

引用文献

- 1) Susser, M., Susser, E.: Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Public Health*, 86 (5), 668-673, 1996.
- 2) Susser, M., Susser, E.: Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health*, 86 (5), 674-677, 1996.
- 3) Kuh, D., Ben-Shlomo, Y. eds.: *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. Oxford University Press, London, 1997.
- 4) Ben-Shlomo, Y., Kuh, D.: A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*, 31 (2), 285-293, 2002.
- 5) Kuh, D., Hardy, R. eds.: *A Life Course Approach to Women's Health*. Oxford University Press, London, 2002.
- 6) Kuh, D., Ben-Shlomo, Y., Lynch, J., et al.: Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*, 57 (10), 778-783, 2003.
- 7) Kuh, D., Ben-Shlomo, Y. eds.: *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press, London, 2004.
- 8) Pickles, A., Maughan, B., Wadsworth, M. eds.: *Epidemiological Methods in Life Course Research*. Oxford University Press, London, 2007.
- 9) Kuh, D., New Dynamics of Ageing (NDA) Preparatory Network.: A life course approach to healthy aging, frailty, and capability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62 (7), 717-721, 2007.
- 10) Lawlor, D. A., Mishra, G.D. eds.: *Family Matters: Designing, Analysing, and Understanding Family-Based Studies in Life Course Epidemiology*. Oxford University Press, London, 2009.
- 11) Mishra, G.D., Cooper, R., Kuh, D.: A life course approach to reproductive health: theory and methods. *Maturitas*, 65 (2), 92-97, 2010.
- 12) Engel, G.L.: The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196 (4286), 129-136, 1977.
- 13) Bronfenbrenner, U.: *The Ecology of Human Development: Experiments by Nature and Design*. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1979.
- 14) Barker, D.J.P. eds.: *Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. BMJ Books, London, 1992.
- 15) Barker, D.J.P.: *Mothers, Babies and Health in Later Life*. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1998.
- 16) Gluckman, P., Hanson, M. eds.: *Developmental Origins of Health and Disease*. Cambridge University Press, 2006.
- 17) Berkman, L.F., Kawachi, I.: *Social Epidemiology*. Oxford University Press, London, 2000.
- 18) World Health Organization: *Closing the Gap in a Generation: Health Equity Through Action on the Social Determinants of Health*. World Health Organization, Geneva, 2008.
- 19) Wadsworth, M.E.J., John Bynner, J. eds.: *A Companion to Life Course Studies: The Social and Historical Context of the British Birth Cohort Studies*. Routledge, New York, 2011.
- 20) Aboderin, I., Kalache, A., Ben-Shlomo, Y., et al.: *Life Course Perspectives on Coronary Heart Disease, Stroke and Diabetes: Key Issues and Implications for Policy and Research*. World Health Organisation, Geneva, 2002.
- 21) Susser, E., Schwartz, S., Morabia, A., et al.: *Psychiatric Epidemiology: Searching for the Causes of Mental Disorders*. Oxford University Press, London, 2006.
- 22) Antonucci, T.C., Jackson, J.S. eds.: *Annual Review of Gerontology and Geriatrics 2009: Life-Course Perspectives on Late-Life Health Inequalities*. Springer Pub Co, New York, 2009.
- 23) Dunn, K.M.: Extending conceptual frameworks: life course epidemiology for the study of back pain. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 23, 2010.
- 24) Hall, A.J., Yee, L.J., Thomas, S.L.: Life course epidemiology and infectious diseases. *Int J Epidemiol*, 31 (2), 300-301, 2002.
- 25) 近藤克則 : ライフコース・アプローチ. 保健師ジャーナル, 62 (11), 946-952, 2006.
- 26) 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, 56 (2), 90-98, 2007.

- 27) 藤原武男：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, 55 (5), 344-349, 2008.
- 28) 大木秀一：双生児家系縦断データに基づくライフコース遺伝疫学研究の展望. 日本衛生学雑誌, 66 (1), 31-38, 2011.
- 29) 尾島俊之, 近藤克則：ライフコース疫学. 日本公衆衛生学雑誌, 58 (3), 199-201, 2011.
- 30) Mortimer, J.T., Shanahan, M.J. eds.: Handbook of the Life Course. Springer, New York, 2006.
- 31) 岡田尊司：シック・マザー 心を病んだ母親とその子どもたち. 筑摩書房, 2011.
- 32) De Stavola, B.L., Nitsch, D., dos Santos, Silva, I., et al.: Statistical issues in life course epidemiology. *Am J Epidemiol*, 163 (1), 84-96, 2006.
- 33) Ben-Shlomo, Y.: Rising to the challenges and opportunities of life course epidemiology. *Int J Epidemiol*, 36 (3), 481-483, 2007.
- 34) Glymour, M.M.: Commentary: Selected samples and nebulous measures: some methodological difficulties in life-course epidemiology. *Int J Epidemiol*, 36 (3), 566-568, 2007.
- 35) Ooki, S., Asaka, A.: Twin database of the secondary school attached to the Faculty of Education of the University of Tokyo. *Twin Res Hum Genet*, 9 (6), 827-831, 2006.

The Rise and Perspective of Life Course Epidemiology

Syuichi OOKI, Kiyomi HIKO

Abstract

Life course epidemiology examines how biological (including genetics), behavioral, and social factors act independently, cumulatively, and interactively to influence health throughout life, from conception through childhood, adolescence, and adult life, and across generations. Life course epidemiology was established as an independent research field in the late 1990s. The backgrounds includes the limitations of the adult life-style model, which can separately detect adult risk factors and intervene in individual the lifestyles. The development of related research fields, such as fetal origin of adult disease / developmental origin of health and disease hypothesis, epigenetics, social epidemiology, and behavior genetics encourages the development of life course epidemiology. Correction of health inequality from the viewpoint of life course, different from the current main prevention approach according to life stage, will lead to a new policy.

Key words : life course epidemiology, fetal origin of adult disease / developmental origin of health and disease hypothesis, accumulation, chain and intergenerational transmission of risk, social determinants of health, policy recommendations