

## 特集：健康格差と保健医療政策

### 健康格差と保健政策（3）

## 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

藤原武男

国立成育医療センターこころの診療部  
ブリティッシュ・コロンビア大学小児科

## Life-course Approach for the Prevention of Adult Diseases from Fetal and Early Periods of Life

Takeo FUJIWARA

Department of Psychosocial Medicine, National Center for Child Health and Development  
Department of Pediatrics, University of British Columbia

### 抄録

ライフコースアプローチは、成人における疾病の原因を胎児期や幼少期、およびその後の人生をどのような環境で過ごし、どのような軌跡をたどってきたのかという要因で説明しようとする学問である。その基となっている学説は成人病胎児起源説（胎児期の環境から出生後の環境に適応できるように遺伝子の発現がプログラミングされる予測適応反応が起こるが、実際は出生後の環境は予測と異なるために適応できずに疾病を発症するとする説）である。これまでの研究で明らかにされているエビデンスの例として、低出生体重や幼少期における急激な成長が肥満、高血圧、冠動脈心疾患、脳出血、2型糖尿病のリスクとなっていること、また高い出生体重が乳がんのリスクとなっていること等が挙げられる。これらの研究結果の一部はすでに日本人を対象にした研究でも確認されているが、より大規模な前向きコホート調査により確かなエビデンスを示す必要がある。そして効果的な低出生体重対策が長期的には成人疾病を予防する政策となるであろう。

**キーワード：** ライフコースアプローチ、低出生体重、高血圧、心疾患、糖尿病、乳がん

### Abstract

Life course approach is the study of long term effects on later health or disease risk of physical or social exposures during gestation, childhood, adolescence, young adulthood and later adult life. The “fetal origins of adult disease” hypothesis provides the basis of this study. In this hypothesis, the causes of adult disease are attributed to predictive adaptive responses and biological programming during critical period in utero. Therefore, after this programming occurs, infants are unable to adapt to environments differing from what is predicted. Previous research consistent with this hypothesis include that low birth weight and catch-up growth during infancy are associated with obesity, hypertension, coronary heart disease, hemorrhagic stroke, type 2 diabetes, and that high birth weight is associated with breast cancer. Some of these findings are confirmed by studies using Japanese sample. Further research using a large prospective cohort study is needed. Furthermore, an effective health policy addressing low birth weight could prevent future adult diseases.

**Keywords:** life course approach, low birth weight, hypertension, heart disease, diabetes, breast cancer

はじめに

近年、成人における疾病の原因を、胎児期や幼少期、およびその後の人生をどのような環境で過ごし、どのような軌跡をたどってきたのかという要因で説明しようとするライフコースアプローチ研究が注目を集めている<sup>1,2)</sup>。本稿では、ライフコースアプローチの理論および国内外の研究成果をレビューし、そこから導かれる政策提言について述べる。

ライフコースアプローチとは

ライフコースアプローチはKuhらによって「胎児期、幼少期、思春期、青年期およびその後の成人期における物理的・社会的暴露による成人疾病リスクへの長期的影響に関する学問」と定義されている<sup>1)</sup>。

特筆すべきライフコースアプローチの新奇性は2点ある。まず、極めて「長期的」な影響を視野にいれているという点である。すなわち、胎児期・幼少期の暴露の20～70年後の自身の健康への影響を調べる点にある。次に、これまで個別に論じられてきた胎児期・幼少期における暴露（胎児期や幼少期における栄養状態、社会経済的地位など）をお互いの関係性を含めて包括的に捉える点にある。換言すれば、これまでの疫学が個々の疾病リスクを明らかにしてきたのに対し、ライフコースアプローチは疾病要因同士の相互作用（遺伝子—環境相互作用<sup>3)</sup>など）を含めてどのように疾病発症に至るのか、そのメカニズムを明らかにしようとする試みである。

例えば、胎児期に社会経済的地位の低い家庭に暴露されていた場合に、成人時における心臓病を発症する確率が高まるという研究があったとする。ライフコースアプローチはさらに一歩踏み込んで、胎児期の社会経済的地位の低い家庭に暴露される要因は何か、そして胎児期の社会的要因が児の遺伝子発現や出生体重にどのような影響をもたらすのか、そしてその遺伝子の発現および胎児期から引き続いていであろう社会的環境はどのように相互作用し、疾病のリスクとなっているのか、といった具合に胎児期から（より厳密には生まれる前の親の物理的・社会的環境から）の“ライフコース”を通じて疾病発症のメカニズムを解明しようとするものである。

この考え方の基になっている理論は成人疾病胎児起源仮説である<sup>4,5)</sup>。この仮説は、子宮内での成長および発達の臨界期（Critical Period）における低栄養状態は、臓器や組織などの身体システムの構造および機能を“プログラミング”することによって成人疾病リスクに対し長期的影響を持つ、というものである。例えば、子宮内胎児発育遅延等で出生体重が低く生まれた児は、成人時に中心性肥満や2型糖尿病となることが報告されている<sup>6-12)</sup>。そのメカニズムとして、子宮内で少ない栄養素で生き延びることができるようにプログラミング（例えば、儉約遺伝子型（thrifty phenotype）<sup>12)</sup>の発現）がなされ、出生後も引き続き予想さ

れる低栄養状態に備える（予測適応反応（Predictive Adaptive Response）<sup>13)</sup>が、実際には出生後は子宮内時での予測以上に栄養摂取可能な環境であった場合、すでにプログラムされた儉約遺伝子型の発現が現在の環境に適応することが出来ないため、中心性肥満や2型糖尿病を発症しやすくなるのではないかと考えられている<sup>14)</sup>。

つまり、成人疾病胎児起源説は、成人疾病の原因を特定の遺伝子に求めるのではなく、遺伝子型の発現が決まる胎児期（臨界期）においてどのような環境に暴露されていたかによってどのような遺伝子が発現するかが変化する、というものである。この考え方を出生以後にも応用すれば、幼少期における特定の環境暴露は、特定の遺伝子の発現や活性化に影響し、その後の疾病発症に影響していると考えられる。そしてその環境の影響は、ある一定の時期、とりわけ幼少期においてのみ作用すると推測することができる。そして、臨界期ほど決定的ではなく、幼少期など特定の時期においてより強く作用する場合もあると考えられる。それが感受期（Sensitive Period）である。疾病ではないが、幼少期における語学の早い習得が最も分かりやすい例であろう。疾病を例にすれば、幼少期に虐待を受けた児はそうでない児より反社会的な行動や精神症状を示しやすい<sup>15)</sup>が、それは決定的ではなく、その後の治療で変化しうるものである<sup>16,17)</sup>。

ライフコースアプローチによる疾病要因の相互の因果関係は図1に示す4つのモデルを用いることが多い<sup>18)</sup>。大まかに分けて、モデル(a)とモデル(b)はリスクの蓄積モデル、モデル(c)とモデル(d)はリスクの連鎖モデルである。

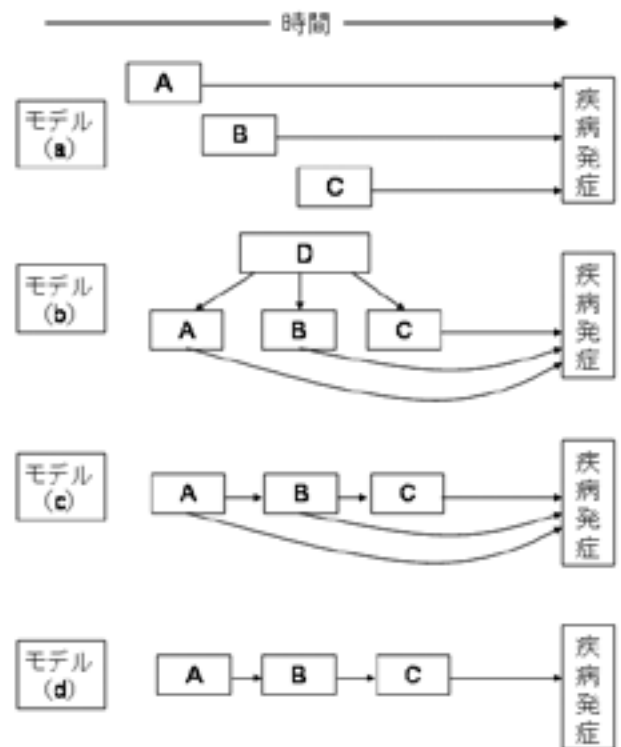


図1. ライフコースアプローチの因果関係モデル<sup>18)</sup>

モデル(a)は異なるタイミングにおいて様々な独立したリスクが蓄積して疾病発症にいたるモデルである。例えば、成人期の高血圧を、幼少期における鉛の暴露、学童期における野菜摂取量の不足、青年期における喫煙により発症するというモデルを立てることができる。モデル(b)はリスクが一つの大きな要因から派生しており、集積化(clustering)している点で異なる。例えば、喘息は貧困という大きな要因から派生した有害な住環境、低い教育レベル、医療へのアクセスの不足によって発症した、というモデルを立てることができる。

モデル(c)は要因Aによって要因Bがおき、要因Bによって要因Cがおき、そして疾病が発症するというモデルである。この連鎖反応は決定的なものである必要はなく、蓋然性の高いつながりであればよい。モデル(c)はさらに、個々の要因が独立に疾病発症に影響するというモデルである。例えば、心疾患を引き起こすモデルとして会社を解雇されたこと(A)により夫婦間での争いが増えストレスが高まり(B)、それによって喫煙習慣が始まった(C)というケースを考えた場合、リスクは連鎖しながらもA、B、Cのどれもが心疾患を引き起こすリスクとなっている。この場合、それぞれのリスク要因が発症に付加効果(additive effect)をもたらしているため、リスクの蓄積の一種と考えることもできる。モデル(d)は、最後の要因(C)のみが疾病発症の直接的な要因であって、それ以前の要因(A、B)は疾病発症に影響しない場合のモデルである。例えば、両親を失い(A)、悪友と付き合いようになり(B)、薬物乱用をした(C)場合に、HIVに感染する直接の要因はCのみである。これは引き金効果(trigger effect)と呼ばれる。

## ライフコースアプローチ研究のエビデンス

ライフコースアプローチ研究のエビデンスの全てを示すことは紙幅の都合により不可能だが、Lynchら(2005)のレビュー<sup>19)</sup>を基に成人の慢性疾患(冠動脈性心疾患、出血性脳卒中、2型糖尿病、乳がん)に絞り述べる(表1)。

### 冠動脈性心疾患

Lawlorらのレビューによれば、11本の論文で出生体重が低い(すなわち子宮内胎児成長遅延)ほど冠動脈性心疾患を発症しやすいと報告している<sup>20)</sup>。さらに、乳児期の成長(いわゆる“キャッチアップ成長”)や学童期の成長、また成人期の肥満によって子宮内胎児発育遅延の影響は変わってくるという数多くのエビデンスが報告されている<sup>21, 22)</sup>。

子宮内胎児成長遅延の原因として妊娠中の母親の栄養状態の悪さがある。母親の栄養状態が直接独立に児の将来の冠動脈性心疾患の発症に影響するかについて調べた論文によればその関係は示されなかった<sup>23)</sup>。しかしながら、第2次世界大戦中の低栄養状態の妊婦を調べた論文によれば、母親が妊娠中に飢饉に暴露された場合に児が将来心疾患を

呈するリスクは高まるとしている<sup>24)</sup>。

世代を越えた影響に注目することもライフコースアプローチの特徴だが、産まれた児の出生体重が産んだ親の心疾患のリスクと関係しているという興味深い研究もある<sup>25, 26)</sup>。それらによれば、低出生体重の児を産んだ親は心疾患で死亡するリスクが高いとしている。これらの研究から、子宮内での成長遅延と心疾患との遺伝的メカニズムの可能性が示唆されている<sup>27)</sup>。

これまで出生体重にのみ注目してきたが、身長と心疾患との逆相関関係も数々の論文が報告している<sup>28-30)</sup>。身長と心疾患への影響は出生体重に独立して存在しており<sup>29)</sup>、特に脚の長さが重要であるとされている<sup>31)</sup>。脚の長さはとりわけ乳児期および学童期の栄養状態、そして感染によると考えられている<sup>32)</sup>。

子供の肥満はその多くが大人になっても引き続き肥満となり心疾患のリスクとなっていることが知られている<sup>33)</sup>。また、思春期あるいは青年期のコレステロール値、血圧、BMIは40から50年後の心疾患に影響しているとする報告もある<sup>34, 35)</sup>。すなわち、子供の時期から大人の時期までの長期にわたってコレステロールに暴露されることは単に一時期にコレステロール値が高い状態より強く心疾患の発症に影響していると考えられている<sup>36-38)</sup>。つまり、コレステロールの心疾患に対する影響は“蓄積”されていると考えることができる。

血圧や喫煙は心疾患に対してコレステロールとは異なる振る舞いをする。青年期の血圧は50年後の心疾患に影響しているとする報告はある<sup>39)</sup>ものの、成人期における血圧の影響以上のものではない<sup>40)</sup>。つまり、血圧のリスクは蓄積されないと考えられる。喫煙も同様で、思春期における喫煙はその後の疾病発症に影響するものの、成人期の喫煙の影響ほどではない<sup>41)</sup>。喫煙に関して重要なのはいつ止めるか、ということであり、早ければ早いほど心疾患の発症リスクを低くすることは複数の論文が示している<sup>42, 43)</sup>。

### 出血性脳卒中(脳出血)

閉塞性脳卒中(つまり脳梗塞)のメカニズムは冠動脈性心疾患と同様と考えられるので、ここでは出血性脳卒中(つまり脳出血)を取り上げる。日本は諸外国と比べて心疾患の罹患率は低いものの、脳出血の罹患率は高い<sup>19)</sup>のでその要因をレビューすることは重要であろう。

これまでわかっている、心疾患より強い影響をもつ幼少期のリスクは身長、きょうだいの数、そして社会経済的地位である<sup>44-46)</sup>。低出生体重は脳梗塞より脳出血のリスクとしての影響の方が強いという報告もある<sup>47)</sup>。脳出血と高血圧の関係は脳梗塞と高血圧の関係より強いとするならば、子宮内胎児発育遅延および幼少期の成長、栄養状態が高血圧に影響していると考えられることができる。実際、出生体重が1kg上昇することにより成人期の収縮期血圧は2-4 mmHg下がると報告されている<sup>48)</sup>。

母乳栄養により児の血圧がより低くなることが報告され

表1. 成人疾患のライフコースリスク要因 (Lynch ら (2005)<sup>19)</sup> から改変).

ライフコース期	冠動脈性疾患	出血性脳卒中	2型糖尿病	乳がん
世代を超えた要因	家族歴 妊娠前の母親の健康, 行動, ストレス, 食事 低い社会経済的地位	家族歴 妊娠前の母親の健康, 行動, ストレス, 食事 低い社会経済的地位	家族歴 妊娠前の母親の健康, 行動, ストレス, 食事 低い社会経済的地位 妊娠糖尿病	家族歴
子宮内	低出生体重 妊娠中の母親の健康, 行動, ストレス, 食事 子宮内発育不全	低出生体重 妊娠中の母親の健康, 行動, ストレス, 食事 子宮内発育不全	低および高出生体重	高出生体重
乳幼児期	低い社会経済的地位 食事 母親との愛着形成 キャッチアップ成長 低成長	食事	低い社会経済的地位 食事 キャッチアップ成長	高い社会経済的地位
学童期	低い社会経済的地位 低成長 思春期前の低成長 脚の長さが短い 食事 肥満 感染	低い社会経済的地位 きょうだいの数が多い	低い社会経済的地位 脂肪過多のリバウンド インシュリン抵抗性 食事 肥満	身長上昇の速度 BMI 上昇の速度 脚の長さが長い カロリー制限
思春期	低い社会経済的地位 食事 身体的活動 肥満 血圧 コレステロール 出産経験	低い社会経済的地位 血圧	低い社会経済的地位 食事 身体的活動 肥満 インシュリン抵抗性	身長上昇の速度 早い初潮 体重増加 カロリー制限
成人期	低い社会経済的地位 低身長 喫煙 食事 身体的活動 肥満 血圧 コレステロール 大量の飲酒 インシュリン抵抗性 仕事の要因 社会心理的要因 産んだ子どもの出生体重	低い社会経済的地位 低身長 喫煙 肥満 血圧 飲酒 産んだ子どもの出生体重	低い社会経済的地位 低身長 食事 身体的活動 肥満 飲酒 インシュリン抵抗性 仕事の要因 社会心理的要因 産んだ子どもの出生体重	高い社会経済的地位 高身長 食事 身体的活動 肥満 遅い初産 少ない出産回数 飲酒 避妊薬の使用経験 遅い閉経 ホルモン補充療法

ているが、これは母乳のほうが人工ミルクよりナトリウム濃度が低いためである<sup>49)</sup>。そして20世紀より人工ミルクのナトリウム濃度は下がってきており、これが米国や英国における脳出血による死亡率および出生コホートの血圧の低下傾向と関係していると指摘する論文もある<sup>39,50)</sup>。

さらに、脳出血ときょうだいの数に関しては、感染モデルで説明できる。つまり、脳出血は胃がんと関係していることが分かっており、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染と同様にしておこるなんらかの感染が脳出血を引き起こしているのではないかと考えられている<sup>19)</sup>。この感染は学童期におきると考えられる。

## 2 型糖尿病

2 型糖尿病は冠動脈性心疾患のリスクでもあり、ライフ

コースアプローチのエビデンスも重なるところが多い。ここでは2 型糖尿病に特徴的なメカニズムについて述べる。

出生体重と糖尿病のリスクが逆相関していることは48本の論文を調べたレビューの結果から結論されている<sup>51)</sup>。出生体重が大きい場合も糖尿病のリスクは高く、出生体重と糖尿病のリスクはU字型の関係であるとする報告<sup>52)</sup>もある。しかし、これは母親の糖尿病歴および児が成人したときの肥満を考慮にいれると直線の負の相関関係を示す<sup>52)</sup>ことから、出生体重が大きい場合はその後の肥満の影響で糖尿病を発症するのではないかと考えられている。あるいは母親の妊娠糖尿病の影響で出生体重が大きく生まれているということも考えられる。ちなみに母親の妊娠糖尿病自体が“母親の”出生体重の低さと関係しているとする論文<sup>53)</sup>もあり、まさに出生体重の低さと糖尿病が世代を越えて関



係していることを示唆している。これらの関係のメカニズムに関しては、すでに述べたように“儉約遺伝子型”が発現するためではないかと考えられている<sup>54)</sup>。

低体重で生まれ、その後どのように成長したかが糖尿病の発症に重要である。つまり、幼少期において脂肪過多のリバウンドがおこり急速にBMIが上昇すると、成人になったときに糖尿病を発症するリスクが高まるのである<sup>55)</sup>。胎児期そして幼少期の成長過程は成人期の糖尿病の発症に重要な役割を果たしていると考えられる。

## 乳がん

厳密には閉経前と閉経後の乳がんに分けて論じるべきであるが、一般に長期にわたるエストロゲンの暴露（早い初潮、早い初産、遅い閉経等）が乳がんのリスクを高めているということはコンセンサスがあるといっていよう<sup>56)</sup>。では、ライフコースアプローチの視点からみるとどのようなリスク要因があるだろうか。これまでの研究から報告されているものをまとめると、高い出生体重<sup>57, 58)</sup>と身長の上昇速度（とりわけ脚の長さの急激な上昇）<sup>59, 60)</sup>がエビデンスとして挙げられる。つまり、胎児期・幼少期の“急激な成長”が乳がんのリスクとなっていると考えられるのである。

推測されている一つの仮説はインシュリン様成長因子1 (Insulin-like growth factor-I, IGF-1) とその結合蛋白が乳がんの発症に何らかの影響を及ぼしているという説である<sup>61)</sup>。この因子は成長ホルモンが作用する際に重要な役割を果たすが、同時に乳がんの発生にも関与しているのである<sup>62, 63)</sup>。

また、妊娠中のエストロゲンは成長因子としての作用をすることから、妊娠中のエストロゲンの高濃度暴露が結果的に高い出生体重となり、さらに乳がんの発症リスクとなっているのではないかとする説<sup>64)</sup>もある。人工エストロゲンに暴露された胎児が成人したときに乳がんを発症するリスクが高まっていたと報告している論文<sup>65)</sup>はこの説をサポートするものと考えていいであろう。

## 日本におけるライフコースアプローチ研究とその課題

では、日本人を対象としたライフコースアプローチのエビデンスにはどのようなものがあるであろうか。その一端を紹介しながら、今後この分野での日本人を対象とした研究における課題について言及したい。

まず、エコロジカルな研究ながら、1980年以降における日本の平均出生体重の減少（約20年で150g以上）<sup>66)</sup>が近年の肥満の増加に関係しているのではないかと指摘する論文がある<sup>67)</sup>。その要因として女性の喫煙率の増加<sup>66)</sup>以上に、食事制限による不十分な母体の体重増加が原因ではないかと指摘している<sup>67)</sup>。妊婦の不十分な体重増加の理由として、妊娠中の体重増加を制限することにより子癩前症を防げるという考えが根強く残っている<sup>68)</sup>ことをあげてい

る。

次に、石川県における20年の縦断研究から、心血管障害のリスク要因である高血圧、コレステロール値は、出生体重および身長の上昇率が低いほど高まると報告している論文がある<sup>69)</sup>。また、大学生を対象とした研究によれば、母子手帳に基づき報告された出生体重と成人時のコレステロール値に逆相関関係があった<sup>70)</sup>。さらに、症例対照研究ながら、低出生体重と2型糖尿病の発症に関して報告されている<sup>71)</sup>。これらはこれまでの欧米での研究と一致するものである。日本と欧米の食生活の違いがありながらも一致した結果がでてきていることから、成人疾病胎児起源説による生物学的なプログラミングが子宮内で行われていることを示唆する。

日本人を対象としたライフコースアプローチ研究の強みは、母子手帳を活用できることであろう。今後の課題としては、出生体重に加えて、各世代における社会経済的要因を盛り込んでその関係を見ていくことであろう。日本人の出生体重に影響する社会経済的要因に関する研究<sup>72)</sup>もより大規模な集団で成されなければならない。ライフコースアプローチの視点からすれば、大規模な集団を前向きに追いかけて、正確に暴露要因ならびに疾病の発症を測定することが重要である。その意味で、現在厚生労働省により行われている、約5万人の出生コホートを毎年調査している「21世紀出生児縦断調査」<sup>73)</sup>に期待したい。また、これからコホートを設定してライフコースでの影響を観察するには時間がかかりすぎ研究者の人生以上の長さの効果を測定できないため、過去の記録に基づきその時点から現在に向かって追跡調査する既往コホート調査 (historical cohort study) も有用であろう。イギリスの有名な既往コホート調査である Boyd Orr コホート研究<sup>74)</sup>が参考になる。

## 政策提言

ライフコースアプローチの観点からみると、1980年以降の日本人の低出生体重児が増加している<sup>66)</sup>という点に注目した健康政策を立案していくべきであろう。この事実は、1990年代以降に生まれた児が成人する2010年以降から成人平均血圧が上昇する可能性があること、肥満や糖尿病罹患率が増える可能性があることを示唆している。ポピュレーションストラテジー<sup>75)</sup>から考えて、血圧の上昇幅が数mmHgであったとしても、日本人全体に与えるインパクトは大きい。また、低出生体重は虐待のリスク<sup>76, 77)</sup>でもあり、リスクの連鎖モデルから被虐待児にみられる心の病の増加<sup>15)</sup>も予想される。

低出生体重の原因として母親の不十分な体重増加が挙げられている<sup>68, 72)</sup>ことから、妊婦健診などで医師・看護師・保健師から目標の体重増加率を提示することが必要であろう。また、低収入が出生体重の低さに影響していることから、出産育児一時金等の補助を“妊娠出産育児一時金”等にして、妊娠した時から十分に補助ができる政策を実施することも検討されるべきであろう。また、ドメス

ティック・バイオレンスが低出生体重の要因となっている<sup>78)</sup>ことから、欧米で検討されている“家庭内暴力のスクリーニング<sup>79)</sup>”の日本における必要性についても議論していくべきであろう。

## 文献

- 1) Kuh D, Ben-Shlomo Y. A Life course approach to chronic disease epidemiology; tracing the origins of ill-health from early to adult life. London: Oxford University Press; 1997.
- 2) Hertzman C. The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896:85-95.
- 3) Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-854.
- 4) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-1081.
- 5) Baker DJP. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
- 6) Gillman MW. Lifecourse Approach to Obesity. In: Kuh D B-SY, edited. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. 2nd ed. London: Oxford University Press; 2004:p196-197.
- 7) Law CM, Barker DJ, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:184-186.
- 8) Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994;37:624-631.
- 9) Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:40-47.
- 10) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
- 11) McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308:942-945.
- 12) Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B150-155.
- 13) Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:183-187.
- 14) Peter Gluckman MH. Obesity, diabetes, and other diseases. In: Peter Gluckman MH, edited. *The Fatal matrix evolution, development, and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 107.
- 15) Kaplan SJ, Pelcovitz D, Salzinger S, et al. Adolescent physical abuse: risk for adolescent psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:954-959.
- 16) Stein DJ, van der Kolk BA, Austin C, Fayyad R, Clary C. Efficacy of sertraline in posttraumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:243-249.
- 17) Deblinger E, Mannarino AP, Cohen JA, Steer RA. A follow-up study of a multisite, randomized, controlled trial for children with sexual abuse-related PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1474-1484.
- 18) Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:778-783.
- 19) Lynch J, Smith GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health* 2005;26:1-35.
- 20) Lawlor D, Ben-Shlomo Y, Leon D. Pre-adult influence on cardiovascular disease. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, editors. A Life course approach to chronic disease epidemiology. 2nd ed. London: Oxford University Press; 2004. p. 41-76.
- 21) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427-431.
- 22) Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet* 1996;348:1478-1480.
- 23) Huxley RR, Neil HA. Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *Br J Nutr* 2004;91:459-468.
- 24) Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000;84:595-598.
- 25) Davey Smith G, Hart C, Ferrell C, et al. Birth weight of offspring and mortality in the Renfrew and Paisley study: prospective observational study. *BMJ* 1997;315:1189-1193.
- 26) Davey Smith G, Whitley E, Gissler M, Hemminki E.

- Birth dimensions of offspring, premature birth, and the mortality of mothers. *Lancet* 2000;356:2066-2067.
- 27) Davey Smith G. Genetic risk factors in mothers and offspring. *Lancet* 2001;358:1268; author reply 1269.
  - 28) Davey Smith G, Hart C, Upton M, et al. Height and risk of death among men and women: aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:97-103.
  - 29) Rich-Edwards JW, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Height and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1995;142:909-917.
  - 30) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1998;148:1069-1076.
  - 31) Davey Smith G, Greenwood R, Gunnell D, Sweetnam P, Yarnell J, Elwood P. Leg length, insulin resistance, and coronary heart disease risk: the Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:867-872.
  - 32) Wadsworth ME, Hardy RJ, Paul AA, Marshall SF, Cole TJ. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol* 2002;31:383-390.
  - 33) Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-1182.
  - 34) McCarron P, Davey Smith G. Physiological measurements in children and young people, and risk of coronary heart disease in adults. In: Giles A, edited. *A life course approach to coronary heart disease prevention*. London: National Heart Forum/The Stationery Office; 2003. p. 49-78.
  - 35) Klag MJ, Ford DE, Mead LA, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328:313-318.
  - 36) Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-2276.
  - 37) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
  - 38) Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32:1-22.
  - 39) McCarron P, Smith GD, Okasha M, McEwen J. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet*. 2000;355:1430-1431.
  - 40) Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001;161:1501-1508.
  - 41) McCarron P, Smith GD, Okasha M, McEwen J. Smoking in adolescence and young adulthood and mortality in later life: prospective observational study. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:334-335.
  - 42) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
  - 43) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994;154:169-175.
  - 44) Hart CL, Davey Smith G. Relation between number of siblings and adult mortality and stroke risk: 25 year follow up of men in the Collaborative study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:385-391.
  - 45) McCarron P, Hart CL, Hole D, Smith GD. The relation between adult height and haemorrhagic and ischaemic stroke in the Renfrew/Paisley study. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:404-405.
  - 46) Song YM, Smith GD, Sung J. Adult height and cause-specific mortality: a large prospective study of South Korean men. *Am J Epidemiol* 2003;158:479-485.
  - 47) Hypponen E, Leon DA, Kenward MG, Lithell H. Prenatal growth and risk of occlusive and haemorrhagic stroke in Swedish men and women born 1915-29: historical cohort study. *BMJ* 2001;323:1033-1034.
  - 48) Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-941.
  - 49) Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey Smith G. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004;109:1259-1266.
  - 50) Goff DC, Howard G, Russell GB, Labarthe DR. Birth cohort evidence of population influences on blood pressure in the United States, 1887-1994. *Ann Epidemiol* 2001;11:271-279.
  - 51) Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier

- R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med* 2003;20:339-348.
- 52) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-284.
- 53) Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA* 2002;287:2534-2541.
- 54) Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
- 55) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-194.
- 56) dos Santos Silva I, De Stavola B. Breast cancer etiology: Where do we go from here? In: D. K, Hardy R, editors. *Life course approach to women's health*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 44-63.
- 57) Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996;348:1542-1546.
- 58) Ahlgren M, Sorensen T, Wohlfahrt J, Haflidottir A, Holst C, Melbye M. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106,504 women. *Int J Cancer* 2003;107:997-1000.
- 59) Okasha M, McCarron P, Gunnell D, Smith GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:223-276.
- 60) De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159:671-682.
- 61) Davey Smith G, Gunnell D, Holly J. Cancer and insulin-like growth factor-I. A potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ* 2000;321:847-848.
- 62) Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-518.
- 63) Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF) -I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-1353.
- 64) Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990;335:939-940.
- 65) Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:753-758.
- 66) Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:314-322.
- 67) Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 2007;369:1081-1082.
- 68) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; published online Aug 24. DOI:10.1016/j.ejogrb.2006.07.31.
- 69) Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol* 2001;153:783-789.
- 70) Suzuki T, Minami J, Ohru M, Ishimitsu T, Matsuoka H. Relationship between birth weight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults. *Am J Hypertens* 2000;13:907-913.
- 71) Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K. Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care* 2003;26:2210-2211.
- 72) Teramoto S, Soeda A, Hayashi Y, Urashima M. Physical and socioeconomic predictors of birthweight in Japan. *Pediatr Int* 2006;48:274-277.
- 73) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 21世紀出生児縦断調査 第1回 平成13年度. 東京: 厚生統計協会; 2003.
- 74) University of Bristol. Boyd-Orr Cohort Study. <http://www.epi.bris.ac.uk/boydorr/index.htm> (Accessed April 29, 2007).
- 75) Rose G. The population strategy of prevention. In: Rose G, edited. *The Strategy of preventive medicine*. New York: Oxford University Press; 1992.
- 76) 藤原武男, 奥山真紀子, 石井徹仁. 医療機関における子ども虐待データベースの構築. *日本小児科学会雑誌* 2006;110:926-933.
- 77) Fujiwara T. Small for gestational age as a risk factor for infant maltreatment. *International Family Violence and Child Victimization Research Conference*. Portsmouth, NH, USA; 2006.
- 78) Silverman JG, Decker MR, Reed E, Raj A. Intimate partner violence victimization prior to and during



pregnancy among women residing in 26 U.S. states: associations with maternal and neonatal health. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:140-148.

79) MacMillan HL, Wathen CN, Jamieson E, et al.

Approaches to screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:530-536.