

原因と対策

・ ・ 明治時代の脚気対策を例として ・ ・

佐賀駅南クリニック

久野建夫

困ったことがあってそれに対応する
とき、どのように進めますか。

1. 困ったことの**原因と仕組み**を明らかにして、
原因の除去、仕組みへの介入の方策を立案、実行
する。
2. 原因や仕組み究明はさておき、**何らかの良さ
そうな対策**を探し出して実行してみる。その**有効
性を後で検証**して、続けて行くべきか判断する。

1. 困ったことの原因と仕組みを明らかにして、原因の除去、仕組みへの介入の方策を立案、実行する。

問題点：原因や仕組み究明に時間がかかる。究明できても有効な対策がとれない。対策を実行しても効果がない。

2. 原因や仕組み究明はさておき、何らかの良さそうな対策を探し出して実行してみる。その有効性を後で検証して、続けて行くべきか判断する。

問題点：何らかの良さそうな対策をどうやって探し出すか。有効性を検証し、続けて行くべきか判断するにはどうしたらよいか。

疫学の定義（広義）

原因や仕組み究明はさておき、何らかの良さそうな対策を探し出して実行してみる。その有効性を後で検証して、続けて行くべきか判断する。

という立場に立つ場合に、

「何らかの良さそうな対策」をどうやって探し出したらよいか、後で検証して続けて行くべきか判断するには具体的にはどう進めたらよいか、に関する方法論を疫学と呼ぶ。

疫学（広義）の適用される対象

対象（困ったこと）は、

- ・ 社会事象（インターネット上の迷惑メール、諸々の犯罪）
- ・ 政策課題（交通事故防止、少子高齢化対策）
- ・ 生物（人間を含む）に関する問題、特に健康に関する問題

など

明治時代の日本に大きな影響を与えた疾患
(病気) にはどんなものがあったか。

1. コレラ

2. 脚気

3. 結核

脚気はどんな疾患か (1)

脚気は、ビタミンB1が不足して起こる疾患で、全身の倦怠感、食欲不振、足のむくみやしびれ（末梢神経障害）などの症状があらわれる。

心臓機能の低下・心不全（衝心、しょうしん）を併発したときは、脚気衝心と呼ばれる。

脚気はどんな疾患か (2)

日本では平安時代以降、京都の皇族や貴族など上層階級を中心に脚気が発生した。

江戸時代の江戸では、精米された白米を食べる習慣が広まり、将軍をはじめとした上層武士に脚気患者が多く発生し、「江戸患い」と呼ばれた。

明治期以降、高度に精米された白米が普及するとともに多くの患者を出し、結核とならぶ二大国民病といわれた。



玄米



胚芽米



白米

脚気はどんな疾患か (3)

1950年代後半には、国民の栄養状態全般が改善するととともにビタミンB1を含む栄養剤が普及したこともあって、脚気はほとんど見られなくなるが、1970年代、インスタントラーメンなどに極端に偏った食事を取り激しい肉体労働に従事する若者がこの病気にかかる現象がみられるようになった。

現在はそのような問題もほぼ解決している。

脚気は明治の日本人の各階層に どのような影響を及ぼしたか

1. 軍隊（陸軍、海軍）

白米兵食

2. 一般民衆

江戸などの大都市で多発（江戸患い）

3. 上流階級（例えば明治天皇）

参考動画

大いなる航海 軍医 高木兼寛の280日

ライフサイエンス出版2003年

高木兼寛はどんな知識、
問題意識を持っていたか

高木兼寛はどんな知識、 問題意識を持っていたか

1. 薩摩藩士として宮崎県宮崎市に生まれた。
2. 薩摩藩蘭方医に師事、戊辰戦争では官軍側の軍医として従軍し、その際にウィリアム・ウィリスによる戦傷外科手術の素晴らしい成果をみて西洋医学への憧憬を深めた。

高木兼寛はどんな知識、 問題意識を持っていたか

3. 薩摩藩によって創設された鹿児島医学校に入学、さらに海軍に入り、お雇い外国人だった英国人海軍軍医アンダーソンの推薦を受けて英国聖トーマス病院医学校に留学、熱心に学んだ。

4. 兼寛は、海軍で「脚気」の猛威を知る。中でも1882年の練習艦「龍譲」での脚気は、乗組員371名中169名が発症し25名が死亡するという惨状を呈し、清国と武力で対峙しつつあった当時の日本にとって重大な危機だった。

高木兼寛はどんなステップを踏んで
脚気についての検討を進めたか

高木兼寛はどんなステップを踏んで 脚気についての検討を進めたか

1. 脚気患者がどんな特徴を持っているかを調査：年齢、性別、職業、居住地、住環境、食事、婚姻状態、など。 **（記述疫学）**
2. 栄養の問題、特に「食事中の窒素：炭素比が低いこと」が原因ではないかと着想
3. 実験航海の実施 **（分析疫学）**

実験航海はどんな理論的着想に基づ
いていたか、また、どのように準備
が進められたか。

実験航海はどんな理論的着想に基づいていたか、また、どのように準備が進められたか。

- ★ 理論的着想：「食事中の窒素：炭素比が低いこと」が原因ではないか。
- ★ 準備＝資金集め：明治天皇政権の中枢に直接働きかけて、巨額の研究費（5万円・・当時の海軍の全予算の2%）を手に入れた。

実験航海はどんな理論的着想に基づいていたか、また、どのように準備が進められたか。

実験の詳細：1883年、練習艦「筑波」を、龍譲と同一の航路（ペルー、チリからハワイを経て帰還）を航海させ、その際に兵食を麦飯、大麦、牛肉、大豆を多くした洋食に変更する（白米中心の和食と比べ窒素：炭素比1.9倍）ことで栄養が原因であることを明らかにしようとした。

実験航海の結果はどのような ものだったか

1. 実験航海：1883年、練習艦筑波では乗組員333名中14名が脚気を発症し、死亡者ゼロ
2. 実験航海以前（対象群）：1882年、練習艦龍譲での脚気は、乗組員376名中169名が発症し25名が死亡（清国と武力で対峙しつつあった当時の日本にとって重大な危機）

実験航海の結果はどのような ものだったか (2)

1. リスク比 (RR) = 旧来白米食では洋食＋麦飯に比べて脚気に罹患する確率が何倍高まるか：

2. RRの95%信頼区間 = RRの真の値の分布する範囲：

実験航海の結果はどのような ものだったか

	乗員数	発症数	死亡数
龍譲	376	169 44.9%	25 6.6%
筑波	333	14 4.2%	0 0%

リスク比 (RR)

	脚気発症	脚気非発症	
旧来白米食	a	b	a+b
麦飯＋洋食	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

要因X曝露(旧来白米食)群における発症率： $P_e = a / (a+b)$

要因X非曝露(麦飯+洋食)群における発症率： $P_u = c / (c+d)$

リスク比： $RR = P_e / P_u$

95%信頼区間：

実験航海の結果

	脚気発症	脚気非発症	合計
介入群 麦飯	14	319	333
対照群 白米食	169	207	376
合計	183	526	709

リスク比 10.69 (95%信頼区間 6.33 - 18.07)

曝露群の発症率

$$P_e = \frac{a}{a + b}$$

非曝露群の発症率

$$P_u = \frac{c}{c + d}$$

リスク比 RR

$$RR = \frac{P_e}{P_u}$$

標準誤差 SE

$$SE = \sqrt{\frac{1 - P_e}{(a + b)P_e} + \frac{1 - P_u}{(c + d)P_u}}$$

95%信頼区間上限

$$95\%CI_u = e^{(\ln(RR) + 1.96 SE)}$$

95%信頼区間下限

$$95\%CI_l = e^{(\ln(RR) - 1.96 SE)}$$

曝露(旧来白米)群の
発症率

$$P_e = \frac{a}{a + b}$$

0.449

非曝露(洋食+麦飯)
群の発症率

$$P_u = \frac{c}{c + d}$$

0.0420

リスク比 RR

$$RR = \frac{P_e}{P_u}$$

10.69

標準誤差 SE

$$SE = \sqrt{\frac{1 - P_e}{(a + b)P_e} + \frac{1 - P_u}{(c + d)P_u}}$$

95%信頼区間上限

$$95\%CI_u = e^{(\ln(RR) + 1.96 SE)}$$

18.07

95%信頼区間下限

$$95\%CI_l = e^{(\ln(RR) - 1.96 SE)}$$

6.33

実験航海の結果

	脚気発症	脚気非発症	合計
介入群 麦飯	14	319	333
対照群 白米食	169	207	376
合計	183	526	709

オッズ比 2.31 (95%信頼区間 0.51 - 10.5)

高木は実験航海の結果をどのように
解釈し活用したか

高木は実験航海の結果をどのように 解釈し活用したか

- ★ 実験航海で導入した食事により脚気が
予防できると解釈。海軍ではこの結果
に基づいて兵食を洋食＋麦飯化した。
- ★ 海軍での脚気発生率は、1883年（明
治16年）23.1%、1884年12.7%、
1885年以降1%未満と激減した。

高木は考えていた原因、仕組みの
理論は正しかったか

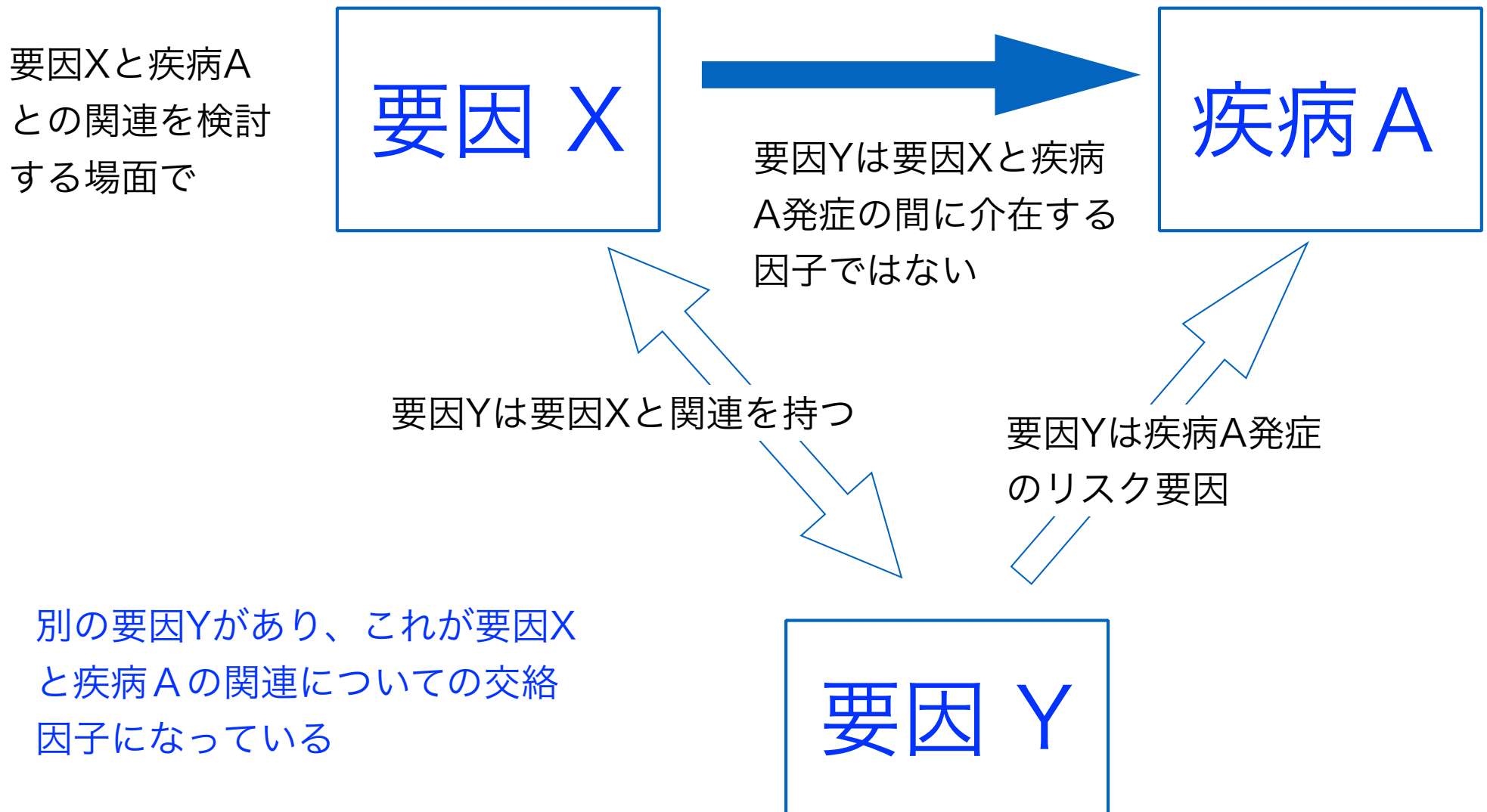
脚気の真の原因は何か

1. ビタミンB1（チアミン）欠乏が原因。
2. 明治期の軍隊で大発生した原因；
 - a. 精米技術の進歩によるビタミンB1欠乏。
 - b. 炭水化物量が多くビタミンB1要求が多かった。
 - c. 多数の水兵が長期航海での激しい労働に従事し、必要なエネルギーを炭水化物から得ていた。
3. 窒素：炭素比理論は原因、仕組みの説明としては誤っていた。（しかし対策は正しかった。）

実験航海の本当の解釈

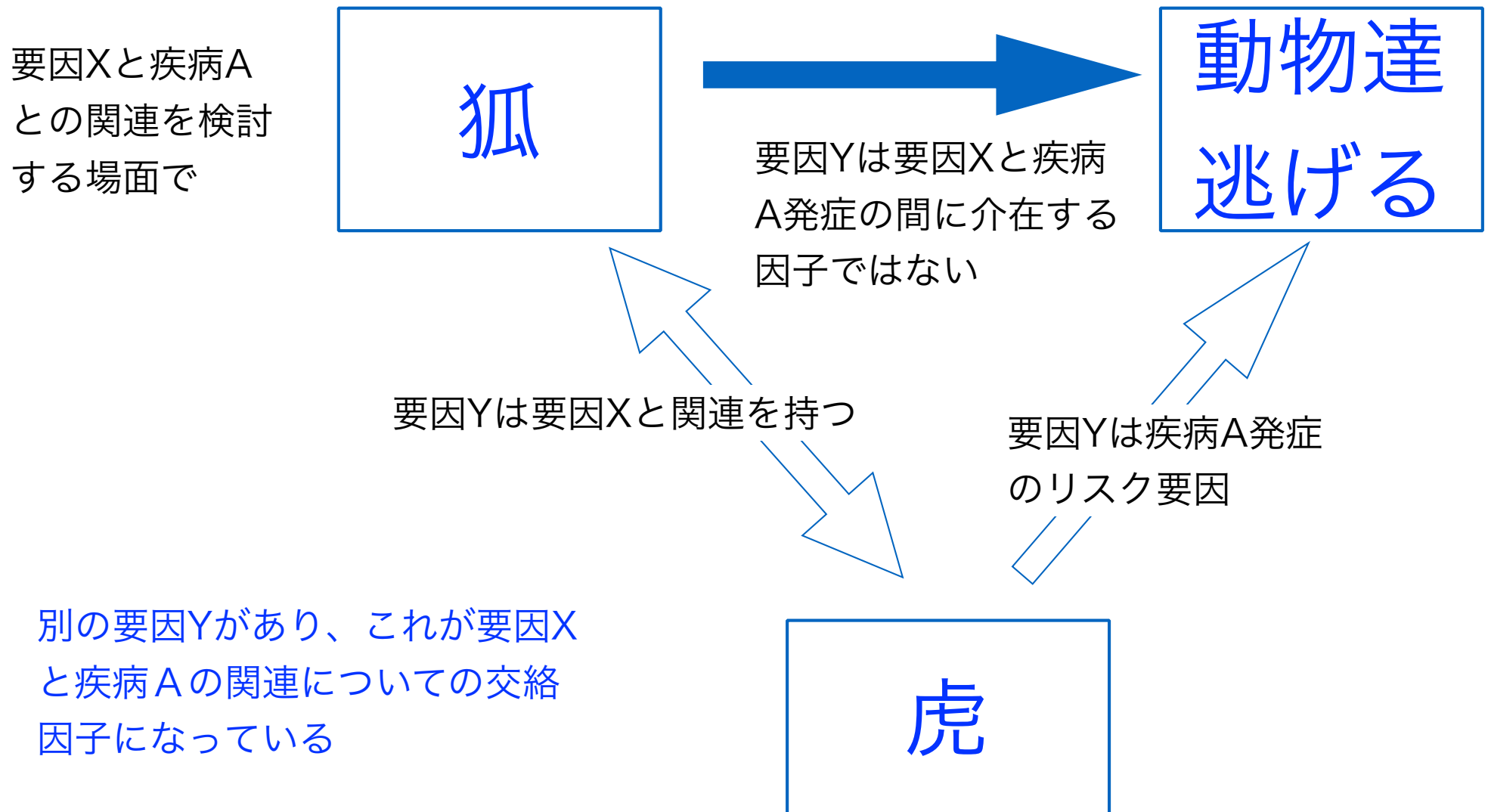
1. 窒素：炭素比の高い食事（洋食＋麦飯）はビタミンB1含有量の多い食品をより多く含む可能性が強い。
2. 窒素：炭素比の高い食事は炭水化物が少なく、ビタミンB1の必要量が少なかった。

3つの条件を満たすとき交絡因子と呼ぶ





3つの条件を満たすとき交絡因子と呼ぶ



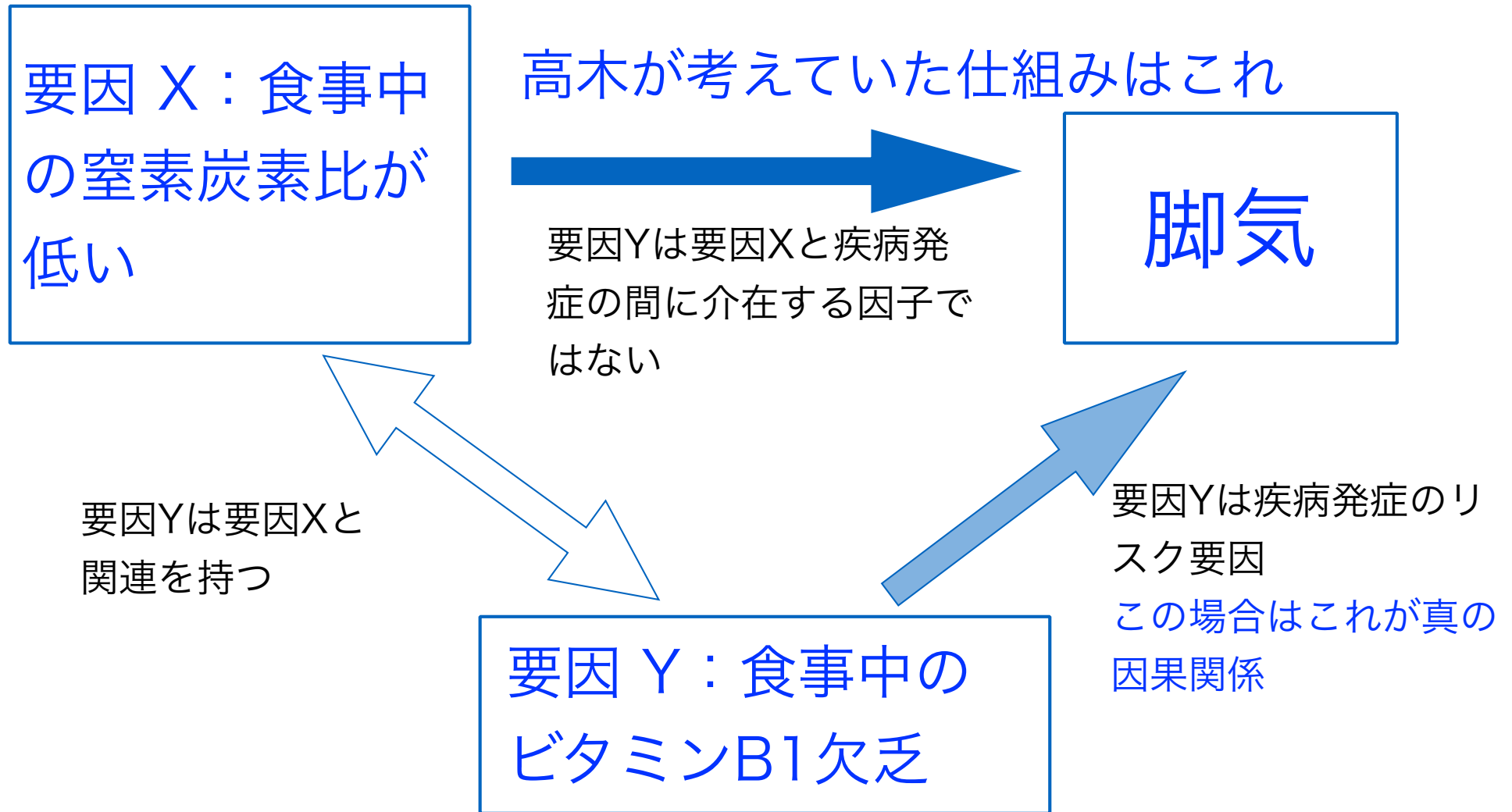
交絡因子とは

要因Xへの曝露と疾病A発症との関連を調べるとき、別の要因Yが存在していて、要因Yが疾病Aと要因Xの双方に関連を持つとき、要因Yを交絡因子と呼ぶ。

疾病Aと要因Xの双方に関連を持つことを詳細に定義すると、

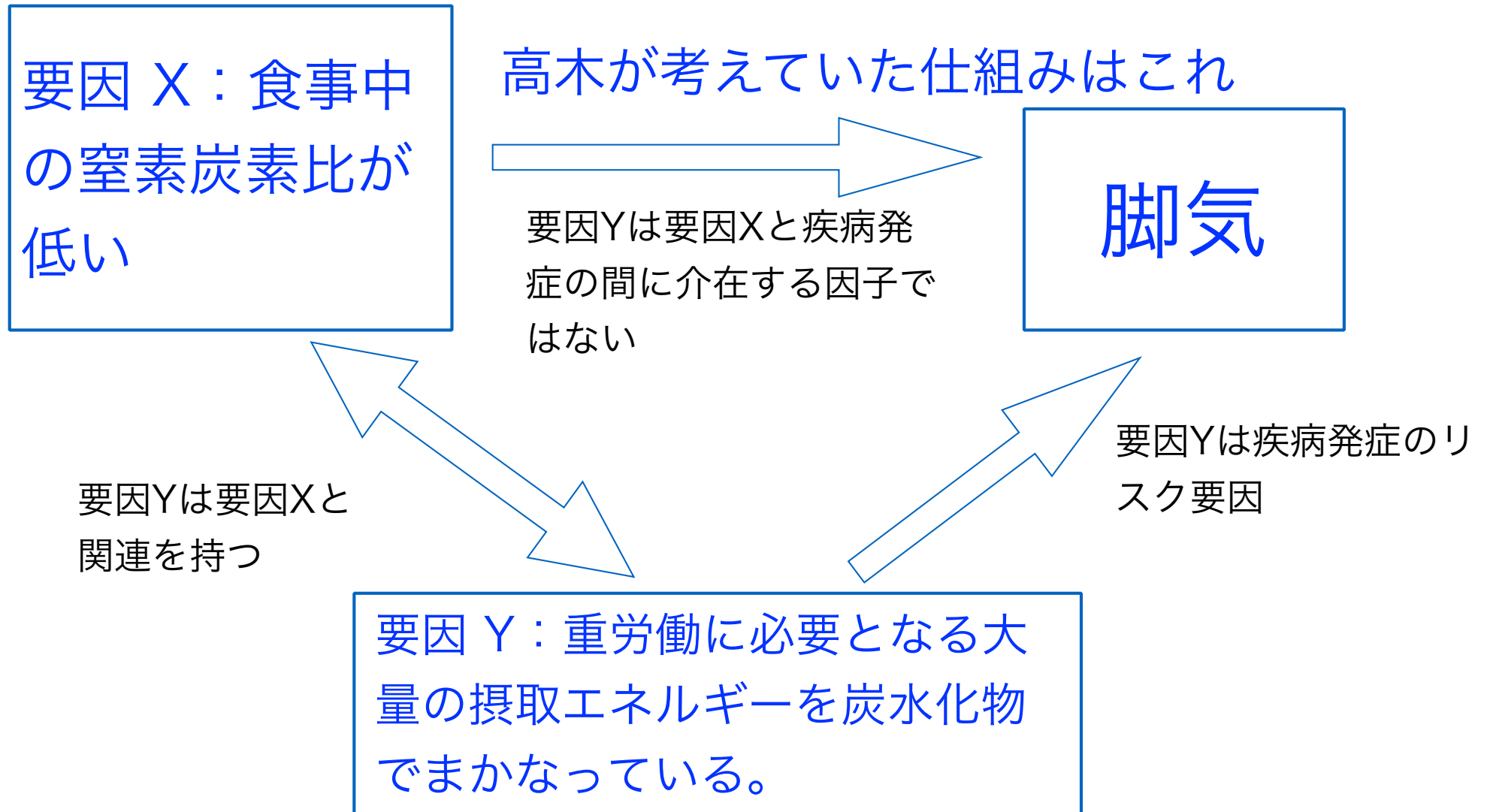
- (1) 要因Yは疾病A発症のリスク要因である、
 - (2) 要因Yは要因Xと関連を持つ、
 - (3) 要因Yは要因Xと疾病A発症の間に介在する因子ではない
- という3つの条件を満たす必要がある。

要因Yは交絡因子



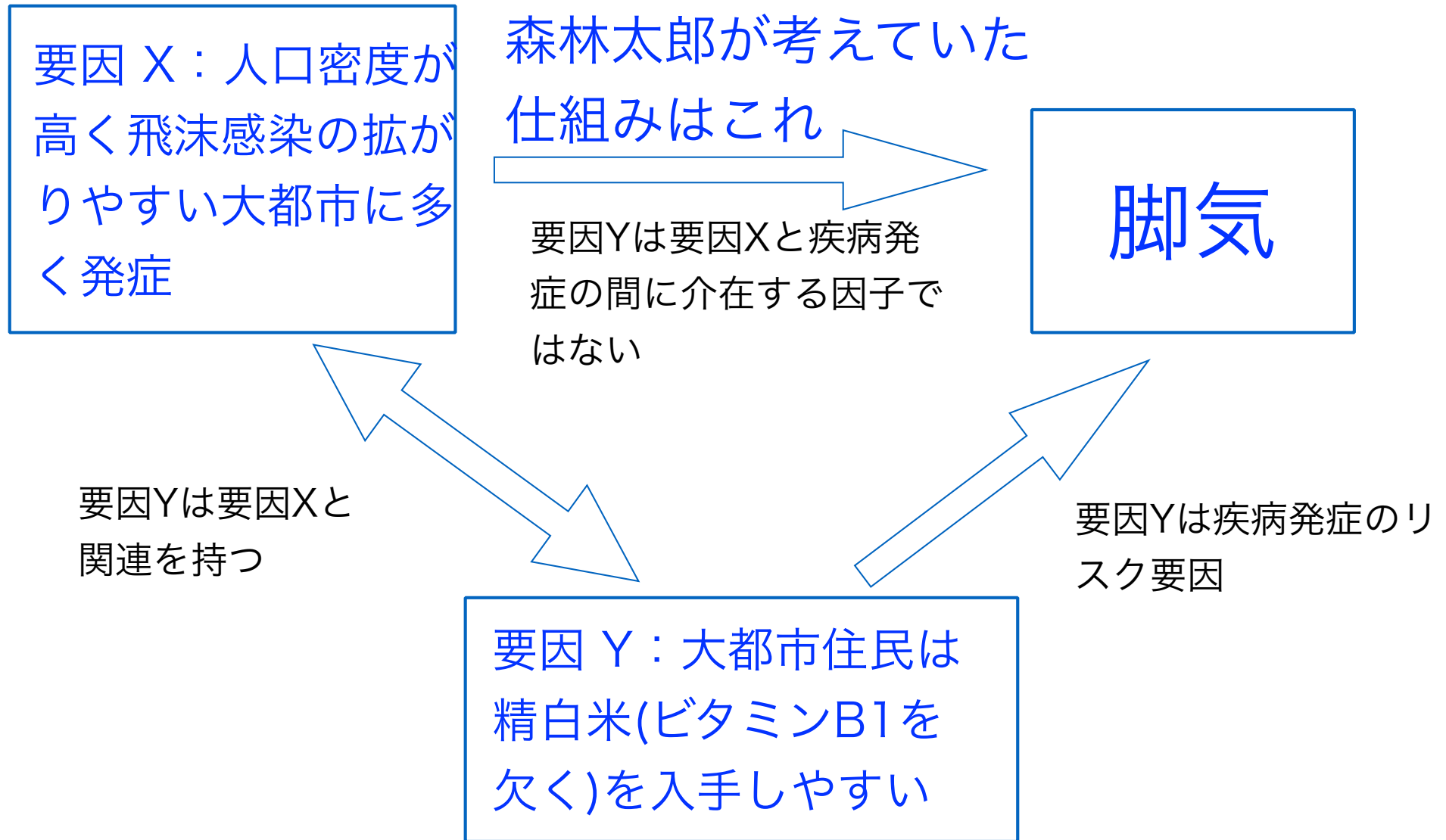
要因Y：要因Xと脚気の関連についての交絡因子

要因Yは交絡因子



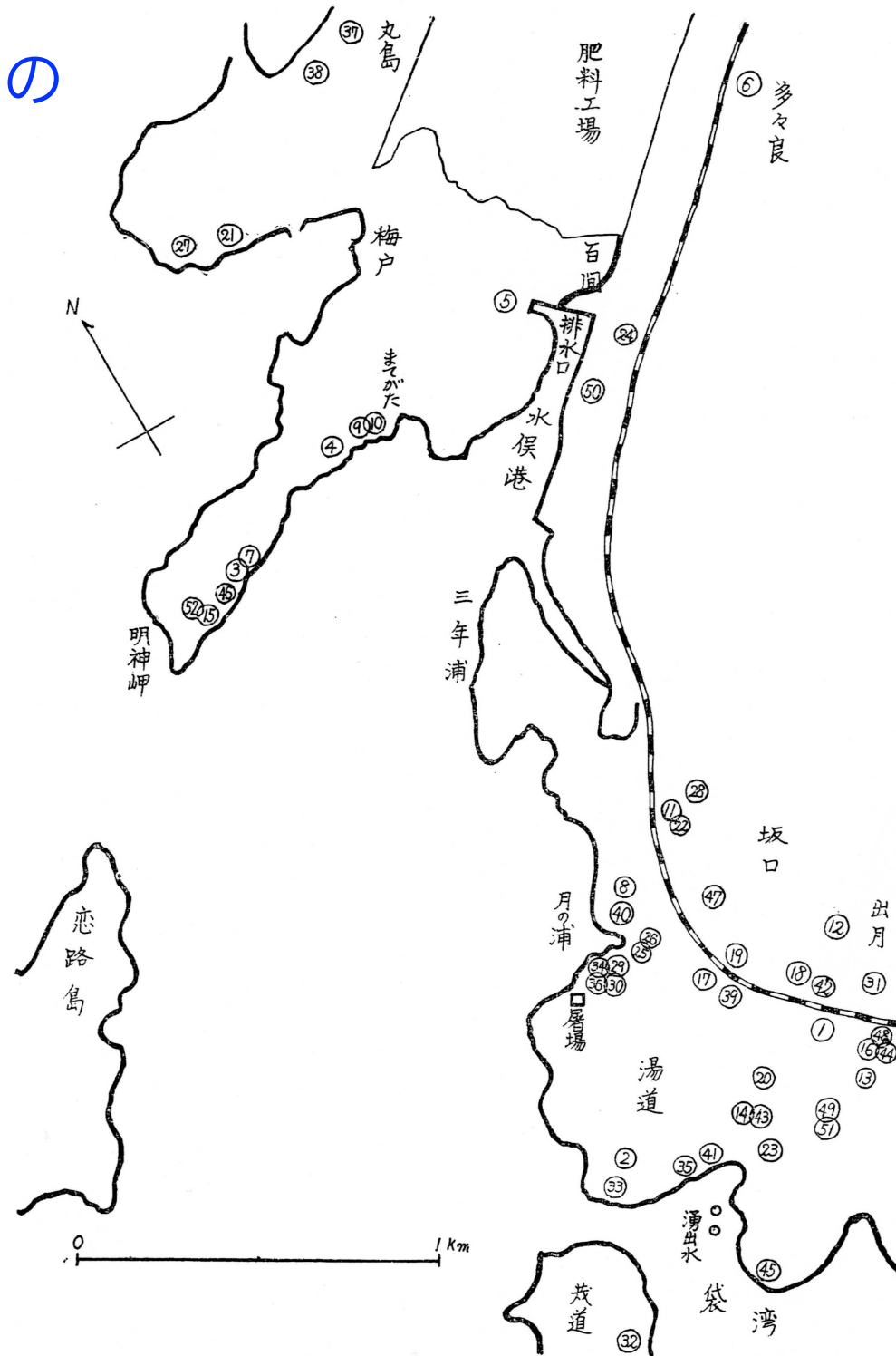
要因Y：要因Xと脚気の関連についての交絡因子

要因Yは交絡因子

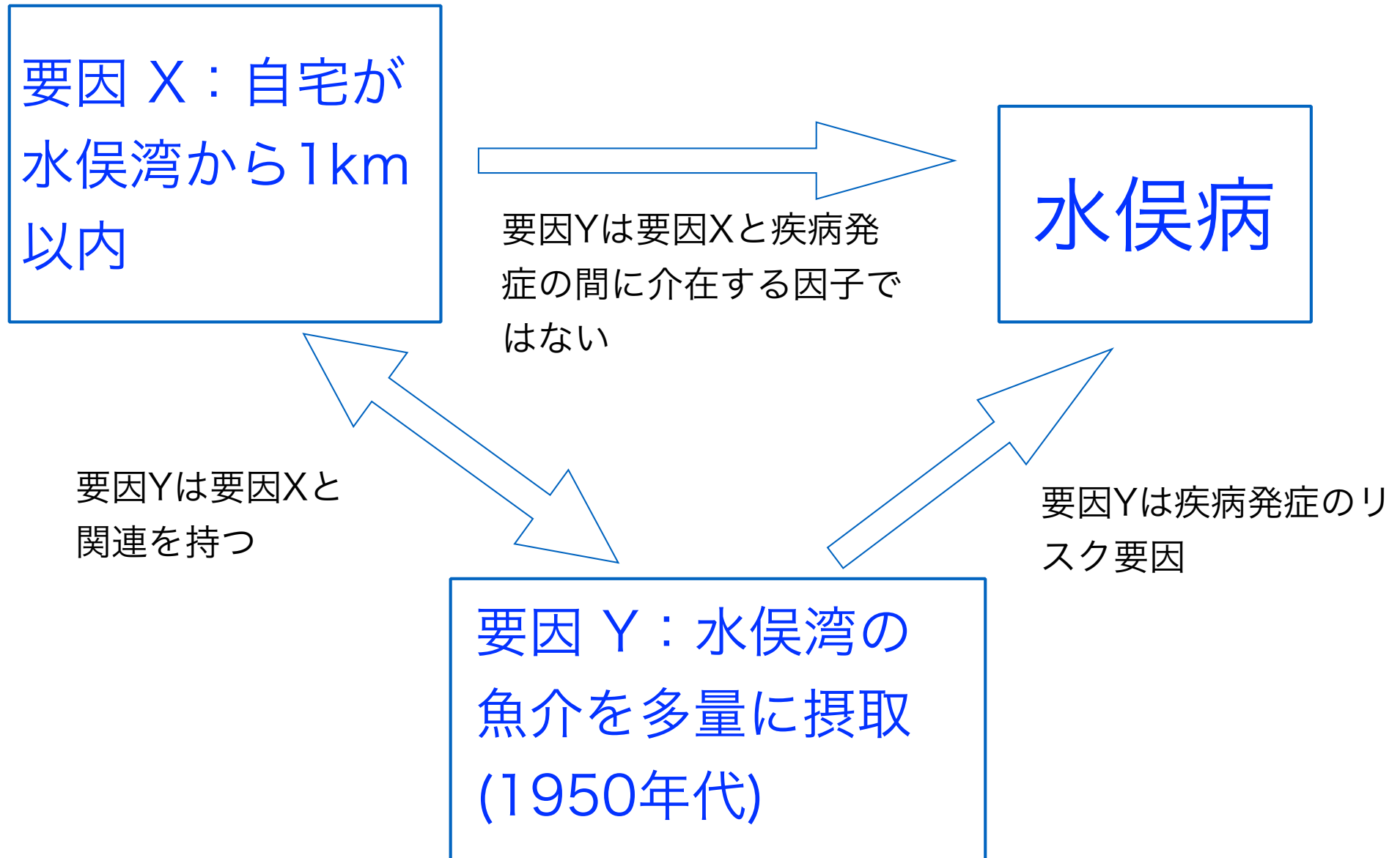


要因Xと脚気の関係についての交絡因子

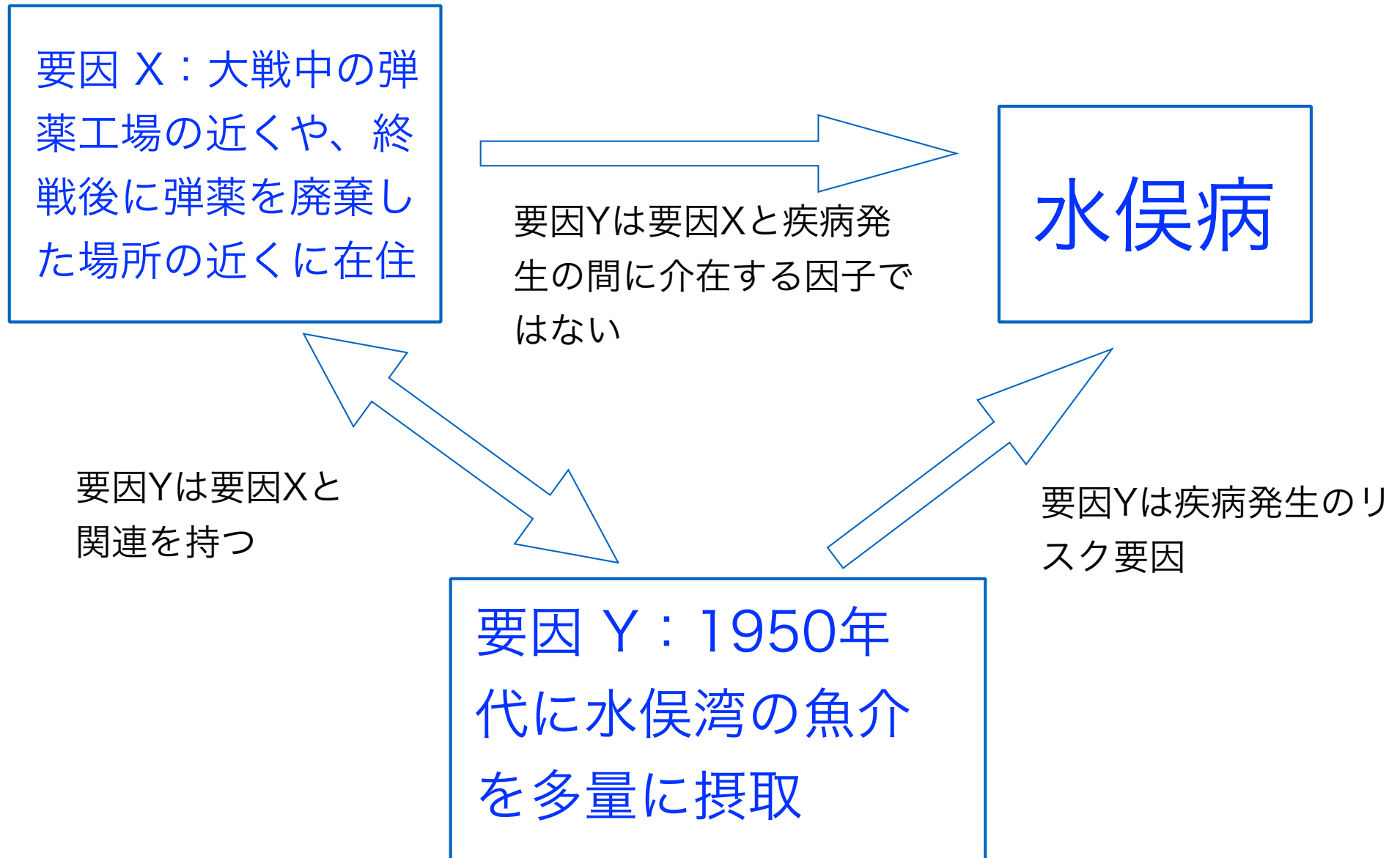
水俣病発症者の 地図プロット



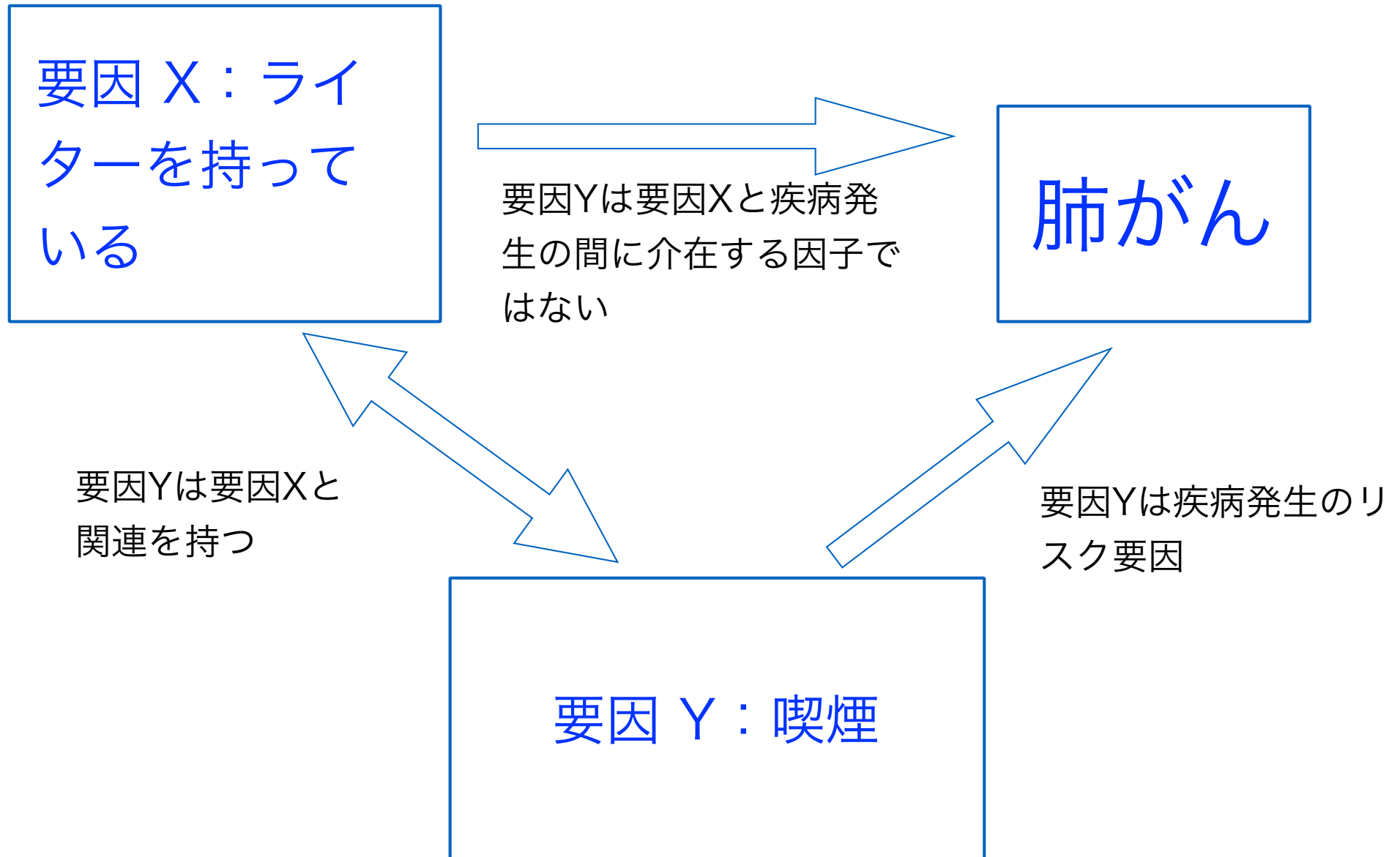
要因Yは交絡因子



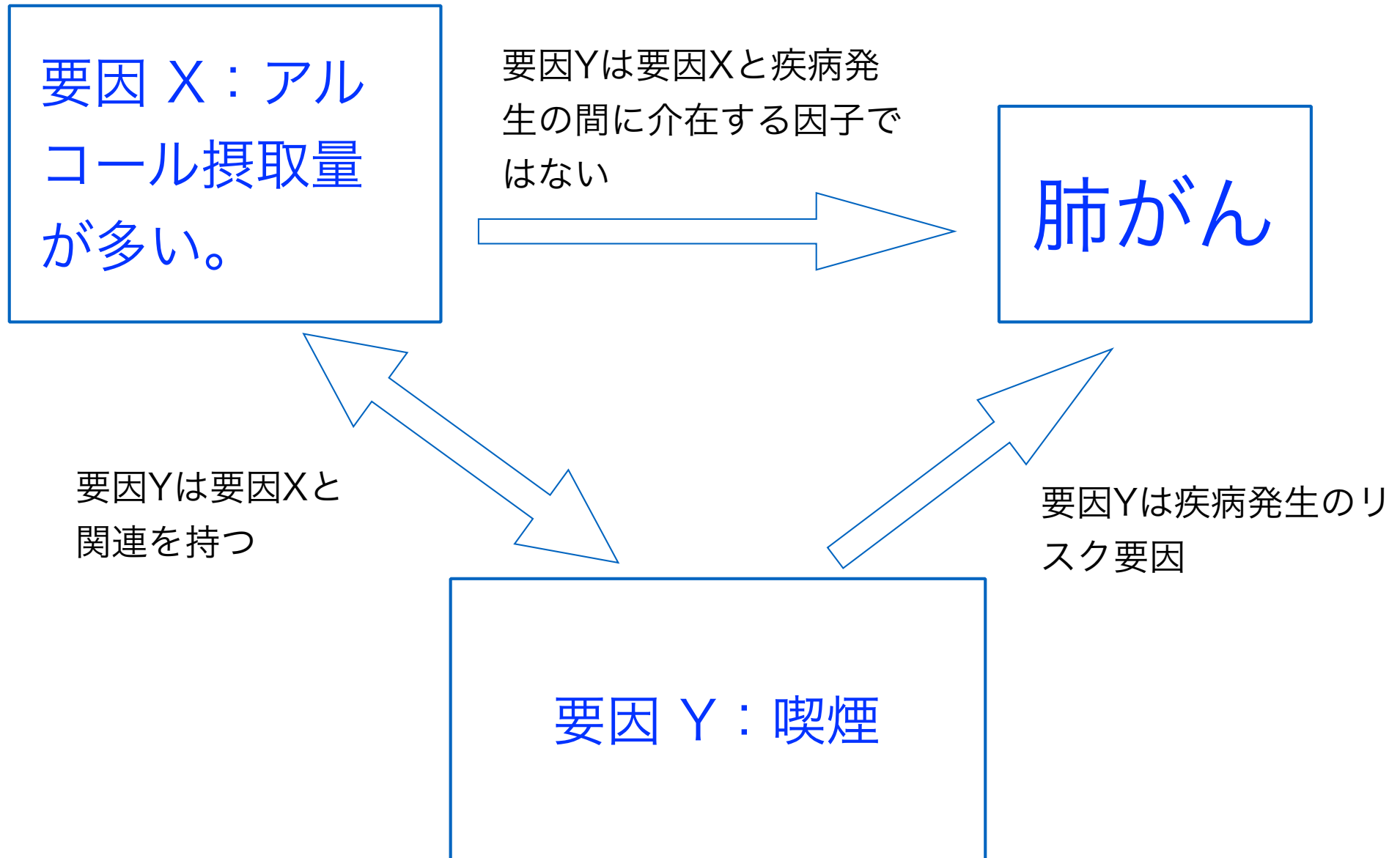
要因Yは交絡因子



交絡因子とは



交絡因子とは



交絡因子とは

- ＊ 交絡因子：ライターを持っている人に肺癌が多発する、という例が有名。実はこの場合、喫煙習慣という交絡因子があり、ライターの肺癌への寄与に関する推定を誤らせている。

実験航海の本当の解釈

- ★ 実は、(1) ビタミンB1含有量の多い食品、(2) ビタミンB1要求の少ない食事、という「裏ルート」が真の原因だった。疫学では(1)、(2)を窒素炭素比説の「交絡因子」と呼ぶ。
- ★ 森林太郎は、選択バイアスや情報バイアスの可能性もあげて批判している。
- ★ 実験の倫理性は（現在の視点からすると）問題であろう。

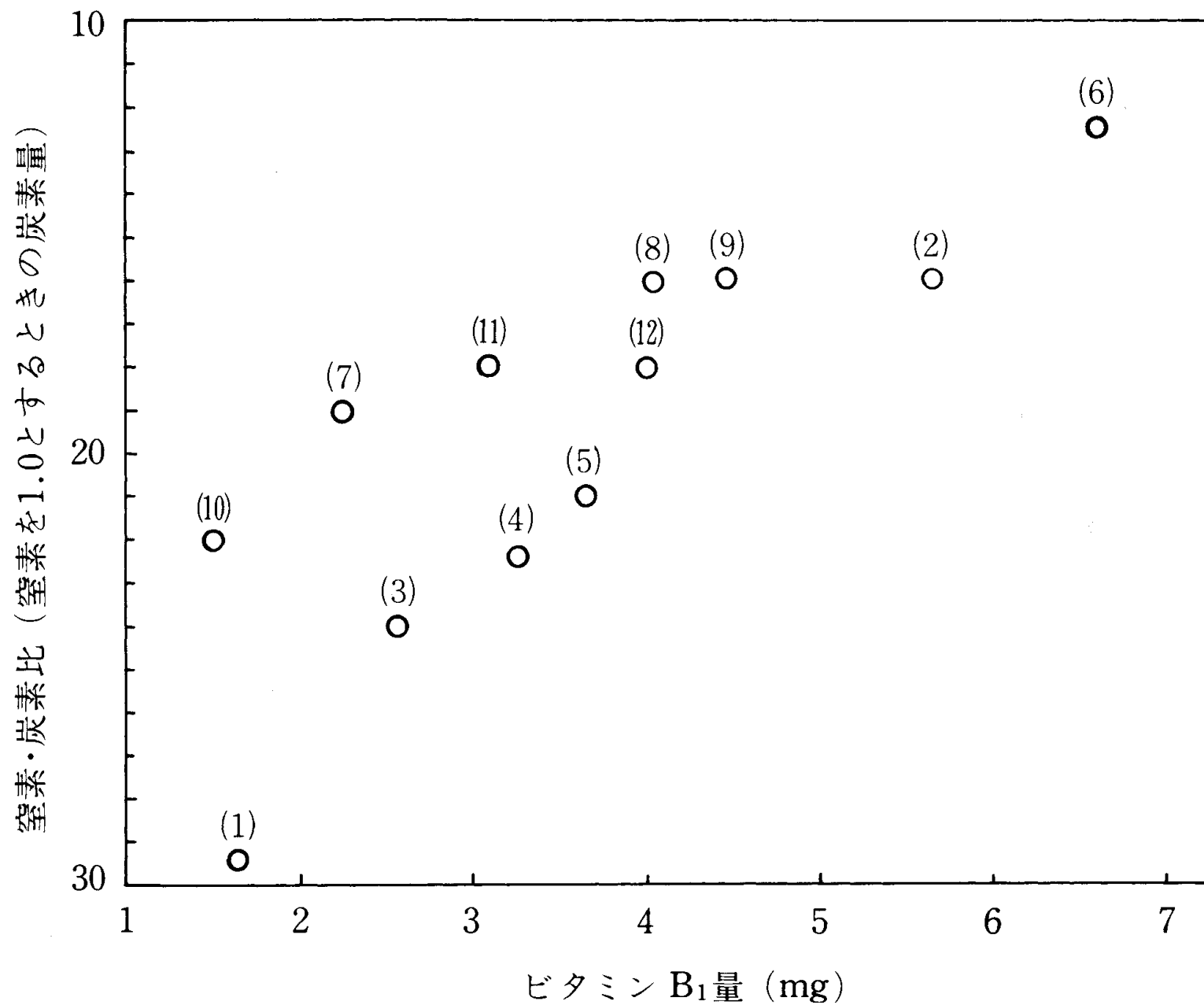


Fig. 1. 高木の窒素・炭素比とビタミン B₁ 摂取量との相関

図中の番号は論文 I の献立の番号

陸軍、森林太郎はどう考えていたのか

選択バイアスと情報バイアス

- ★ 選択バイアス：曝露群と非曝露群の参加者を選択するときに、ある要因が片方の群に偏ってしまい、本当はその要因が疾患発症には関連がないのに、見かけ上、関連があるように見えてしまう現象。
- ★ 情報バイアス：情報の集め方が不十分だったり偏っている場合に、曝露に関する情報または発症に関する情報が不正確になる現象。

陸軍、森林太郎が批判した点 -1-

- 選択バイアスに関する批判
- 龍譲には脚気に罹りやすい水兵が乗っており、筑波には脚気に罹りにくい水兵が乗っていたのではないか。
- 筑波は龍譲の一年後に航海しており、龍譲はたまたま脚気の「当たり年」、筑波は「はずれ年」に航海したのではないか。
- 二つの船の乗員をランダム割り付けで決めるべきである。
- 二つの船を全く同時に航海させるべきである。

陸軍、森林太郎が批判した点 -2-

- 観察バイアスに関する批判
- 龍譲では脚気の診断基準を甘くし、筑波では脚気の診断基準を厳しくしたのではないか。筑波では実験航海ということで脚気に過度に敏感だったのではないか。
- 特に死因について、龍譲では安易に脚気としたのではないか。
- 二つの船での診断基準を厳重に一致させるべきである。

陸軍、森林太郎が批判した点 -3-

- 交絡因子に関する批判
- 筑波では、龍譲と異なり、実験航海ということで、食事以外のさまざまな船内環境が異なっていたのではないか。それが脚気発症率の差の原因だったのではないか。
- 食事に関しても、筑波では、米飯の質が良かったとか、残食率が少なかったのではないか。
- 二つの船での船内環境を厳重に一致させるべきである。

陸軍、森林太郎の考え方

- 海軍、高木兼寛に対する批判

以上3点への批判

発症メカニズムの説明ができていない＝窒素：炭素比説では説明できない。タンパク質摂取は十分足りている

政治的優位性利用への批判

日本（食文化）の国際的地位を貶めている

- 脚気の原因を感染症で説明する。

脚気患者から分離された細菌（脚気菌）を同定

飛沫感染のリスクの高い東京などの大都市に多い

多くの重要な疾患の原因が細菌である。だから脚気もそうに違いない。

陸軍、森林太郎はどう考えていたのか

「脚気は脚気菌による感染症」という判断を貫いて白米兵食に固執。日清、日露の両戦争において多数の脚気死を招くこととなる。（日清戦争では戦死者1000名に対し脚気死4000名、日露戦争では戦死者4万名に対し脚気死2万7800名）

北里柴三郎の脚気菌説批判

- ・ 北里柴三郎の破傷風菌発見は、コッホ門下でも最も優れた業績。
- ・ しかし、ノーベル賞はコッホとその門下ではベーリングに授与され、北里には与えられなかった。

・



Nobel prize, 2015



Nobel prize, 1905

Not awarded

北里柴三郎の脚気菌説批判

- 緒方正規が脚気菌発見を報告した時に、北里柴三郎はドイツ留学中だった。
- 当時、欧州でも脚気の原因菌を発見したという報告があった。
- 北里柴三郎の師、コッホは細菌Aが疾患Bの原因であることを証明するのには

陸軍、森林太郎はどう考えていたのか

3. 実験航海批判・・厳密な介入研究（対照実験）
になっていないとの批判。（体質：脚気のなりやすさは同等か = 水兵はくじ引きで両航海に割り付けられているのか、両航海で脚気診断の厳しさは同じか。）

4. 独自に兵食実験を行った・・和食と洋食での
体重維持、尿への窒素排泄、などを見ている。

（が、脚気そのものへの効果はみていない）

5. アンチ藩閥政治

森林太郎の批判（1）

- ＊ 「龍譲」と「筑波」の乗組員の脚気のかかりやすさは同程度か。
- ＊ 選択バイアスに関する批判
- ＊ ランダム（くじ引き）割り付けを行い、

森林太郎の批判 (2)

- * 「龍譲」と「筑波」の乗組員の脚気診断基準は同一か。
- * 情報バイアスに関する批判
- * 診断基準を明確にする。

選択バイアスと情報バイアス

- * 選択バイアス：水兵がくじ引きで両航海に割り付けられているわけではないから、体質＝脚気のなりやすさに違いがあり、練習艦龍譲には脚気になりやすい水兵ばかりが乗務していたのではないか。もしそうなら、選択バイアスが関与していることになる。
- * 情報バイアス：両航海で脚気診断の厳しさが違い、練習艦筑波では脚気の症状が完全にそろっていないと診断しない、などと異常に厳しくしていたために脚気患者数が少なかったとしたら、情報バイアスが関与していることになる。

疫学の定義（狭義）

医学の1分野、疾病予防、長寿、生活の質向上を目指して、人間（または生物）集団における健康状態に関わる要因の分布を明らかにする学問。

Epidemiology = epi（その上から） +
demi（人々） + ology（学問）

疫学の方法

1. 記述疫学

脚気患者の年齢、性別、職業、居住地、住環境、食事、婚姻状態、などを調べる方法。

2. 症例対照研究

脚気患者 1 人に対して年齢、性別などが一致し脚気でない者 1 人のペアを多数作り、そのペア間（1 対複数という組み合わせ方もある）でどんな要因が異なるかを調べる方法。

疫学の方法

3. コホート研究

対象者を2群に分け、それぞれの群を異なる条件において、脚気発症率、致死率の違いを見る方法。

4. 介入研究

コホート研究と同じ考え方だが、それぞれの群にある治療法を積極的に与える場合に介入研究と呼ぶ。実験航海はこの研究方法といえる。

疫学研究において判断の 正しさに関わる要因

- * 交絡因子
- * 選択バイアス
- * 情報バイアス

- ・高木兼寛のとした対策は正しかったが、原因や仕組みの推定は誤っていた（ただし実験航海はビタミンB1が分離同定される30年前に行われたもので、歴史的にやむを得ない）。

- ・森林太郎の批判は重要な点（交絡因子、選択バイアスや情報バイアス）をついていたが、実験航海を不当に低く評価し、結局誤った対策をとってしまった。

実験航海

・ ・ こうすればもっと良かった？ ・ ・

- ★ 曝露群(白米食)と非曝露群(洋食＋麦飯)の水兵をくじ引きで割り付ける。
- ★ 曝露群(龍譲)と非曝露群(筑波)を完全に同時に航海させる。
- ★ 曝露群と非曝露群の乗組員の前の状態を詳細に調べる。
- ★ 脚気の診断基準を明確化する。
- ★ 白米食で豚肉を毎日の副食として供する。

実験航海の本質

- ★ ある問題に立ち向かうとき、「原因や仕組みを究明する」以外にも直接問題にかかわる方法がある。
- ★ 問題の真の原因がわからなくても有効な対策を進めることは不可能ではない。
- ★ その対策が有効であるか否か、他の方法と比べての優劣を判断できる方法がある。

実験航海の本質

- ★ 医学領域ではそのような方法を「原因究明はさておいても」取ることが少なくない。「疫学」はそのような方法を体系化したものである。
- ★ 「原因究明はさておいても」検討された場合には隠れた交絡因子が存在する可能性に注意しておく必要がある。
- ★ このような方法は医学以外の分野（教育、政策立案、裁判など）でも応用することができる。

実験航海の本質（2）

- ＊ 脚気問題の最終的な解決は、交絡因子にかかわるビタミンB1の分離同定であり、これを薬品（アリナミン）として投与すれば、兵士に洋食を供するよりずっと確実かつ安価に脚気を予防できた。しかし、隠れた交絡因子の存在を疑いながらも政策立案に寄与できる「介入研究」は多くの場面で役立つ。