

歴史に学ぶ 興味深い疫学研究の例

疫学は本来はコンピュータや統計ソフトがなくてもできる。
紙と鉛筆と自分の目と自分の頭で何ができるか考えてみよう。

疫学者の仕事

目の前の実態をよく観察し、実現可能で最良・最善の研究・調査方法を提案すること。

できないことを要求しない。

理想を追わない。

限界を自覚する。

ガンジス河流域の風土病（アジア型）

1816-1826年：最初の世界的流行

1829-1851年：第2回世界的流行（ロンドン6536人死亡、パリ2万人死亡）

1852-1860年：第3回世界的流行（ロンドン14137人死亡）

ロシアで大流行（死者100万人以上）1853-4年：ロンドン10738人死亡

1854年：Snow、汚染された水が原因と考える

ミアズマ（miasma, 瘴気）によると考えられていた。

1854年：Pacini F.（イタリア人）によるコレラ菌の発見

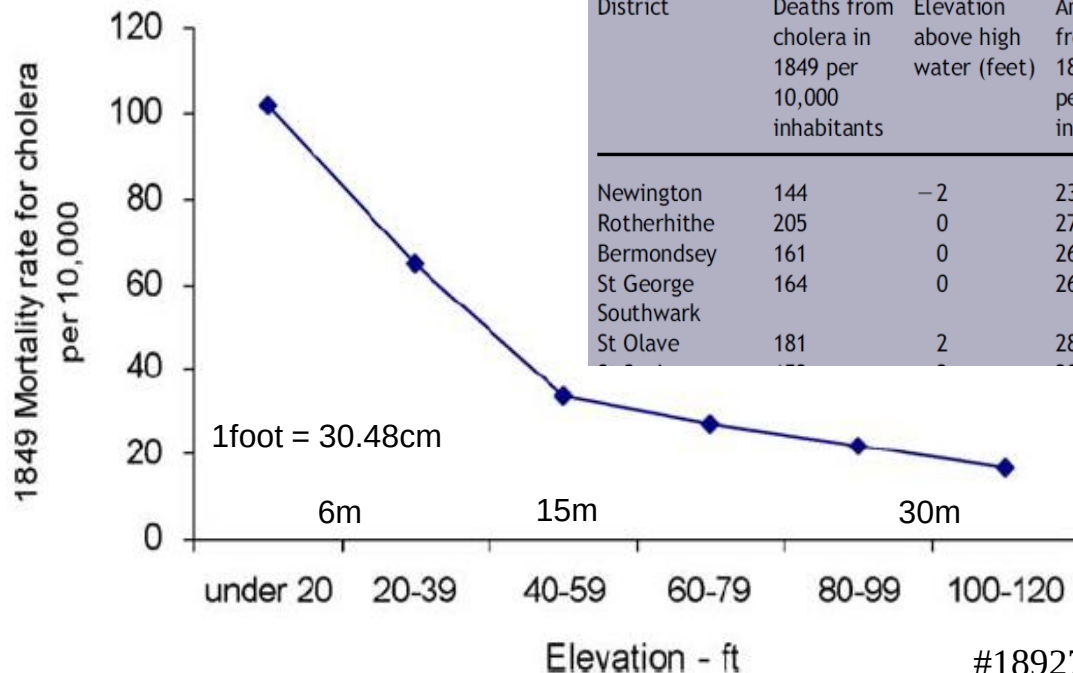
1884年：コッホ（ドイツ人）によるコレラ菌の発見

John Snow on CHOLERA

Table 2 Deaths from cholera in London, registered in 1849 by registration district together with eight possible explanatory variables.

District	Deaths from cholera in 1849 per 10,000 inhabitants	Elevation above high water (feet)	Annual deaths from all causes 1838-1844 per 10,000 inhabitants	Persons per acre	Persons per inhabited house	Average annual value of house (£)	Annual value of house per person (£)	Poor rate precept per pound of house value	Water supply ^a
Newington	144	-2	232	101	5.8	22	3.788	0.075	1
Rotherhithe	205	0	277	19	5.8	23	4.238	0.143	1
Bermondsey	161	0	264	66	6.2	18	3.077	0.134	1
St George	164	0	267	181	7.0	22	3.318	0.089	1
Southwark									
St Olave	181	2	281	114	7.9	35	4.559	0.079	1

（以下続く）



#18927. Bingham P, et al. Public Health 2004; 118: 387-4.

ミアズマ（miasma, 瘴気）説もありうる。

John Snow on CHOLERA

1852-1860年：第3回世界的流行（ロンドン14137人死亡）

ロシアで大流行（死者100万人以上）1853-4年：ロンドン10738人死亡

1854年：Snow、汚染された水が原因と考える



1854/08/31からロンドンのブロードストリート地区で起こった流行における死者の地図 ジョン・スノーによる。

ミアズマ（miasma, 瘴気）説では説明できない。

John Snow on CHOLERA

Snow のアイデアははじめは地図なしで、表で作られた...らしい。

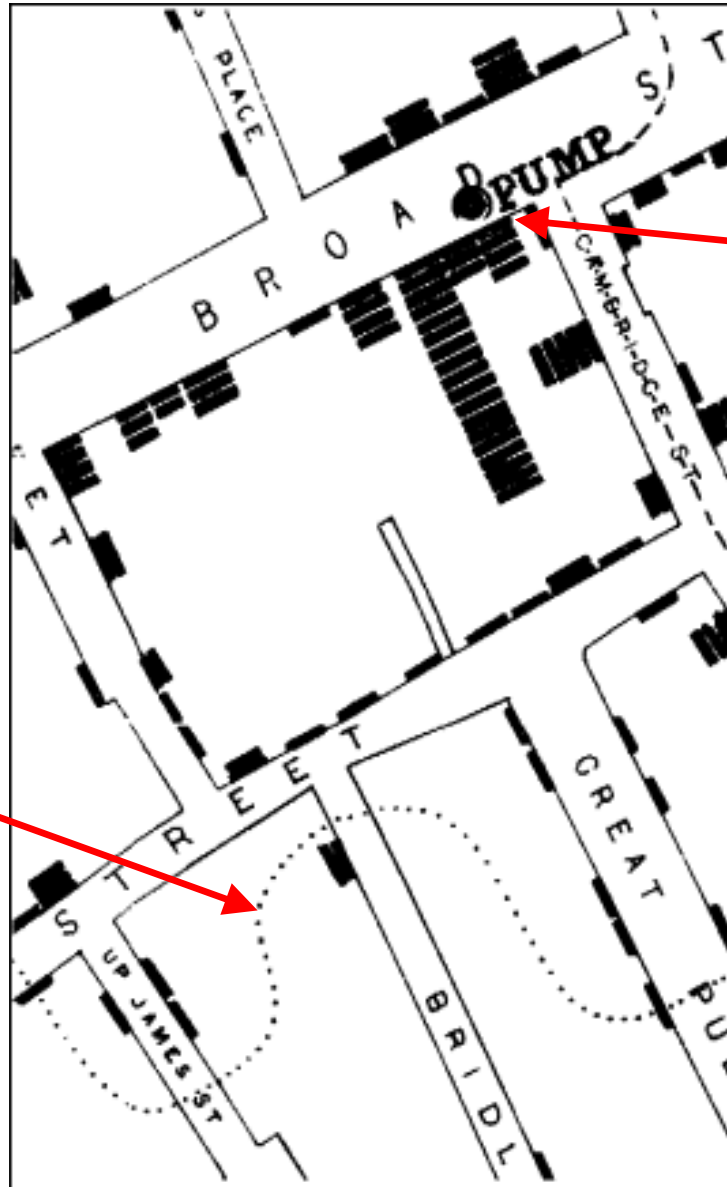
最初の著述（1849）には地図はない。

1954年版に地図が登場

しかも最初の地図はポンプの位置が誤っている（7.3mずれている）

問題のポンプがもっとも近い家を示す線

矢印がBroad Street Pump
=や■は死亡を表す。



このあたり
John Snow Pub
39, Broadwick St,
London, W1F 9QP

最初の患者

ブロード・ストリートの井戸ポンプ近くに住んでいて、最初の患者（指針症例）であった生後5ヶ月の女児から広がった。

下痢で苦しむ女児の、オムツの洗濯に使用した水を母親が井戸ポンプ近くに捨てたことが感染拡大の発端となった。

女児の父親も終息近い9月19日に亡くなり、40番地で始まった大疫病は40番地で終わった。

Dpt. Epidemiology SPH UCLAのサイトから

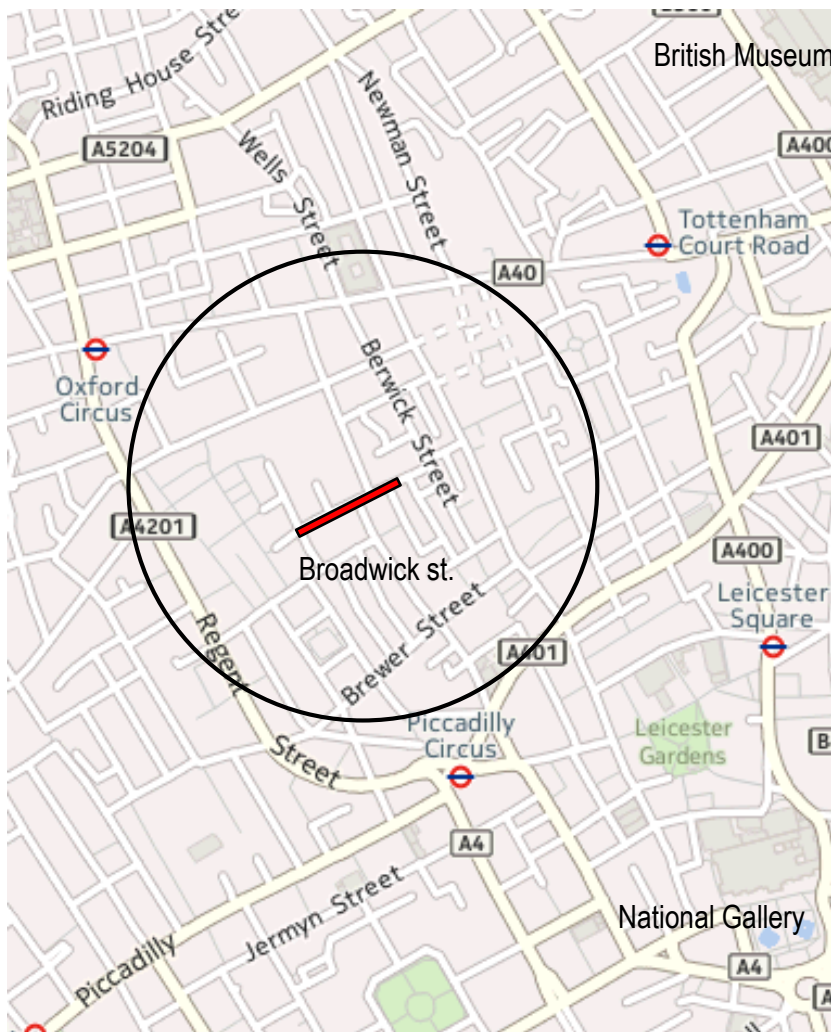
専門は麻酔科
基礎研究も臨床経験も多い
なぜ、疫学に...？
なぜ、麻酔科？

John Snow on CHOLERA

1854/08/31からロンドンのブロードストリート地区で起こったコレラの流行
半径300mのエリア内で2週間でおよそ700人が死亡した。

ほぼ同縮尺

本郷三丁目交差点付近に当てはめるとこれくらいの面積



ジョン・スノーの発見は偶然ではない。

1813年 労働者の息子として生まれる

1831年 18歳で外科医見習い。コレラがヨーロッパを襲う。イギリスで5万人が死亡。ニューカッスル周辺の炭鉱夫で多発。その診察をまかされる。なすすべなし（注：正式に医学士になったのは1843年）

1846年 エーテル麻酔を見学。クロロホルム麻酔の検討。世界最初の麻酔専門医

1848-9年 コレラがロンドンを襲う。患者は汚染された食物や水によって発病すること、潜伏期間があること、初期症状は消化器系であること、ヒトからヒトへ伝搬すること、直接接触でなく物を介しても患者は発生することを確認し、病原体説の確信を強める（瘴気説を否定）

1849年 「On the mode of communication of cholera：コレラの伝搬様式について」を自費出版。（書評：この見解の正しさを証明する証拠を何一つ提示していない）

1953年 ビクトリア女王のクロロホルム麻酔による無痛分娩を行う（1857年も）

1954年8月31日 ロンドンのブロードストリート地区でコレラの流行が起こる。水系感染の仮説のもとに調査を行う。9月8日に問題の井戸の取っ手が外される。流行が終わる

1855年 「On the mode of communication of cholera：コレラの伝搬様式について（第2版）」を発表

1858年 死亡

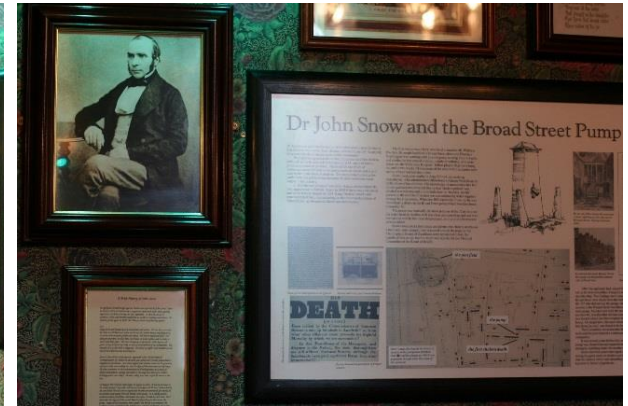
主に、感染症疫学（ヨハン・ギセック、昭和堂、初版第1班、2006）
翻訳の序 門司和彦、山本太郎 を参考にした。

The Broad Street Pump and John Snow Pub, London, 2007/10/03

井戸のあった場所に置かれたポンプのレプリカ。後ろは John Snow Pub



John Snow Pub



本物のポンプ。London School of Tropical Medicine and Hygiene の John Snow Hall 入口に保存されている。

【お勧め図書】

■ スティーヴン・ジョンソン. 河出書房新社. 感染地図—歴史を変えた未知の病原体-- (The Ghost Map) 2007年、1-299. 2600円+税

■ サンドラ・ヘンペル. 日本評論社. 医学探偵ジョン・スノウ コレラとブロード・ストリー
トの井戸の謎. 2009年、1-434. 2800円+税

脚気（ビタミンB₁欠乏症）の歴史

脚気：浮腫、動悸、心不全

ビタミンB₁：エネルギー代謝の補酵素

江戸患い（江戸に出てくると罹り、地方に戻ると治る）

明11（1878）海軍合格者4528人中、脚気患者1485人、死者32人。

明15（1882）朝鮮半島で清の艦隊と対峙。5隻の艦艇乗員の半数から1/3が脚気に罹患。

高木兼寛（たかきかねひろ）（海軍）

イギリス留学中、イギリスに脚気がないことを不思議に思う。日本船でも外国港入港中には脚気は発生しない。獄中の囚人では発生がない。

兵食の洋食化をめざす。しかし、洋食は嫌われた。予算もない。パン→小麦→大麦（麦飯）。

日清戦争（1894-5）：陸軍（脚気患者=4.1万、病死者=4千）、海軍（患者34、死者=1）。バイアスがあるが…。戦死者=1400？

明治43（1910）鈴木梅太郎、オリザニン（ビタミンB₁）の単離に成功。論文は1911.

大正時代：精米の発達のために脚気患者は減らず。

日清戦争と日露戦争における戦死者数と脚気による死亡者の比較

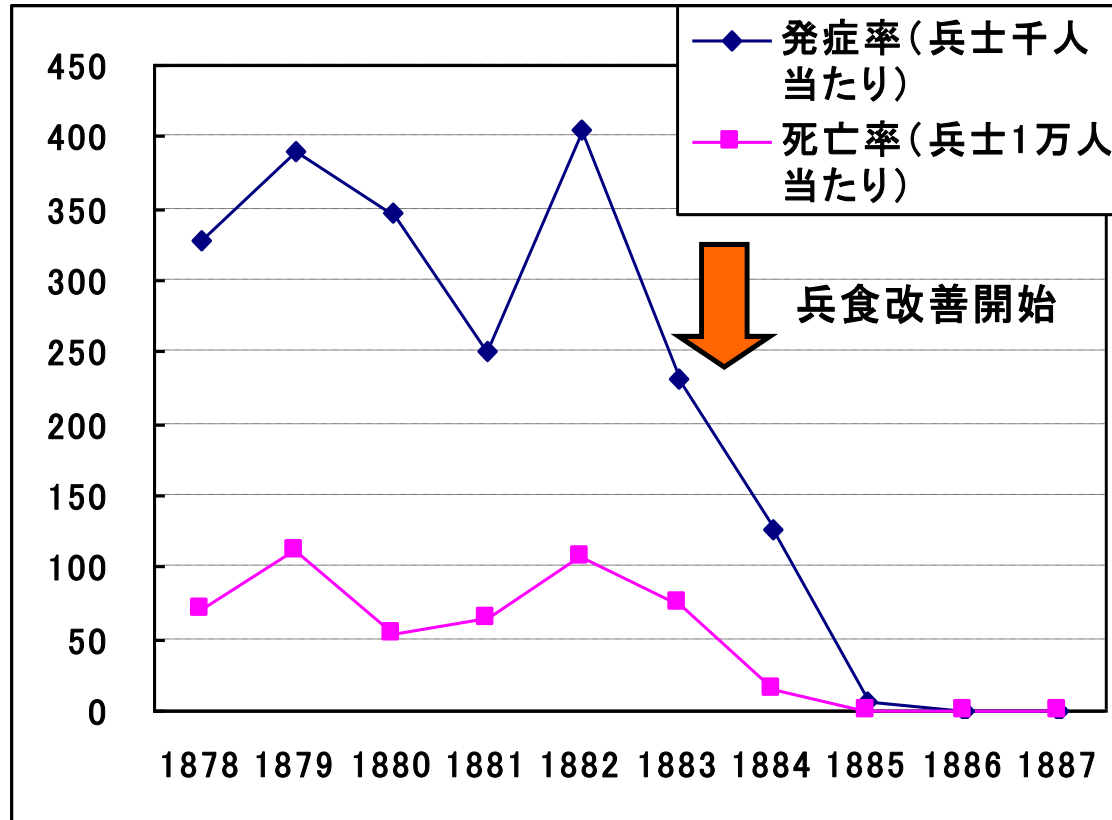
	戦死者	脚気による死亡
日清戦争 (1894～95年)	1270人	?
日露戦争 (1904～05年)	4万6423人	?

山下政三. 鷗外森林太郎と脚気紛争. 日本評論社, 2008.
(注) 資料によって数字はやや異なる。

高校の世界史で、脚気死亡者数を習った記憶がない（佐々木だけか？）

（お勧め図書）戦争と飢餓. リジー・コリンガム. 河出書房新社, 2012.

日本海軍兵士の脚気患者発生率と脚気死亡率の推移



松田誠 高木兼寛の医学、
東京慈恵会医科大学 1986年

高木兼寛（たかきかねひろ：1849-1920）

東京慈恵会医大（成医会講習所）を創設、看護婦教育所の設立

森鷗外（林太郎）、青山胤通（たねみち）、緒方正規（まさのり）、石黒忠恵（ただのり）らとの脚気菌論争は興味深い。

インターネット上でも多数の記述が見つかる。ただし、ネット情報は、その信頼度の優劣の差が大きいので、その利用は常に注意を要する。出典が明示されていないものは使わないほうが無難。

高木による介入研究（比較試験）

食事内容の異なる2つの演習艦における脚気罹患数・死亡数の比較（同一航路）

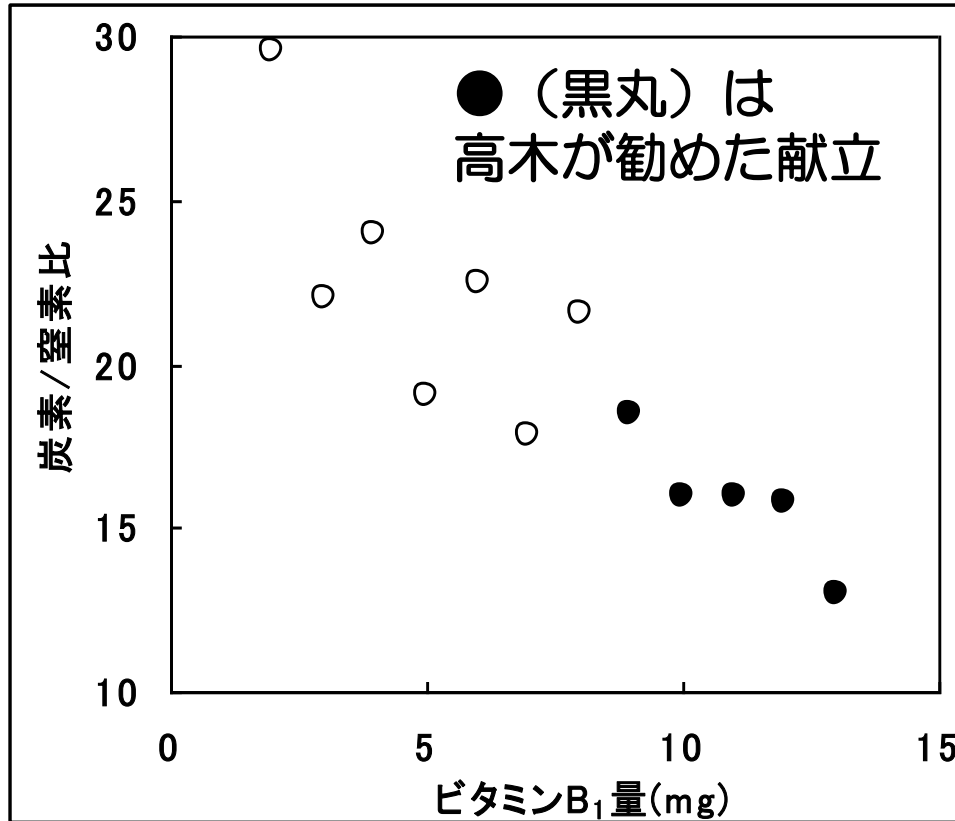
演習艦	航路	航海 日数	食事内容（食事 の窒素:炭素比）	乗員	脚気 罹患数	脚気 死亡数
龍譲 (1882)	太平洋横断 （ペルー、 チリからハ ワイを経て 帰還）	272	白米中心の和食 （およそ1:28）	371	169	25
筑波 (1884)		287	大麦、牛肉、大 豆を多くする （1:15）	334	14	0

「ビヤウシャーニンモナシアンシンアレ」

帰路、ホノルルに寄港した筑波から打たれた電報
しかし、太平洋横断国際海底ケーブルの開通は1906年。合わない。

吉村昭 白い航跡 講談社文庫（上・下）

高木が論文中に示した献立における炭素/窒素比とビタミンB₁量の関連



高木が唱えた説は理論的には誤っていた。

この延長線上にビタミン（補酵素）は永遠に出てこない。

しかし、高木が勧めた食事は正しかった。

松田誠 高木兼寛の医学、東京慈恵会医科大学 1986年

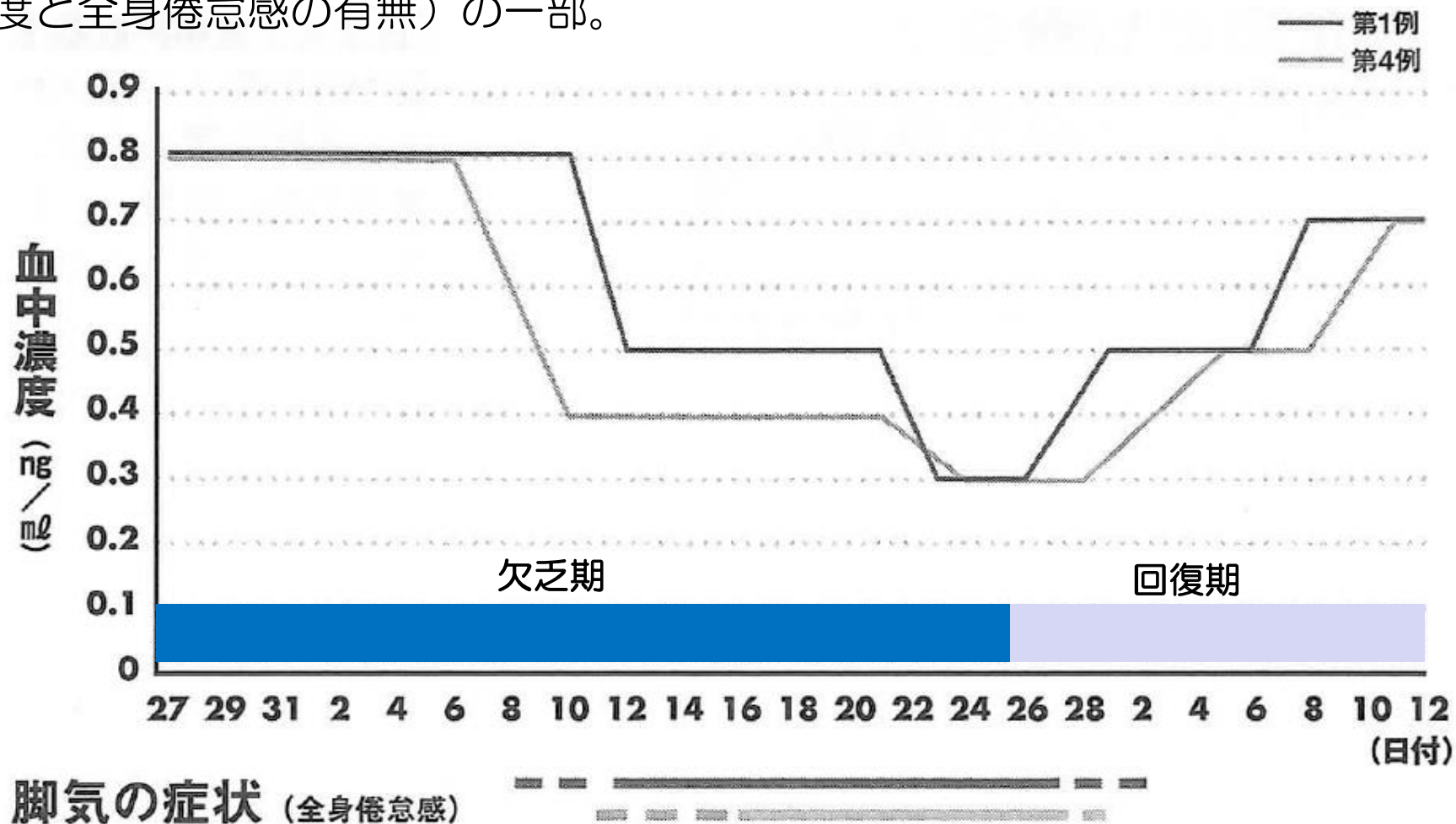
他のお勧め図書 山下政三 鷗外森林太郎と脚気論争 日本評論社 2008: 1-472.

国際的にはずいぶん高く評価されている。南極大陸には高木岬がある。

（お勧め）ケニス.J.カーペンター. 壊血病とビタミンCの歴史：「権威主義」と「思いこみ」の科学史. 北海道大学図書刊行会. 1998: 1-359.

脚気の実験

4人の健康な男性に1か月（30日）間ビタミンB₁が全く入っていない食事をさせ、脚気の症状が出るかを観察した実験。2人の実験経過（血中ビタミンB₁濃度と全身倦怠感の有無）の一部。



J2734. 桂英輔. 人体ビタミンB₁欠乏実験における臨床像について. ビタミン 1954; 7: 708-13.

被災地のある介護施設で2011/03/18～20に提供された食料に含まれていたビタミンB₁とエネルギーの量

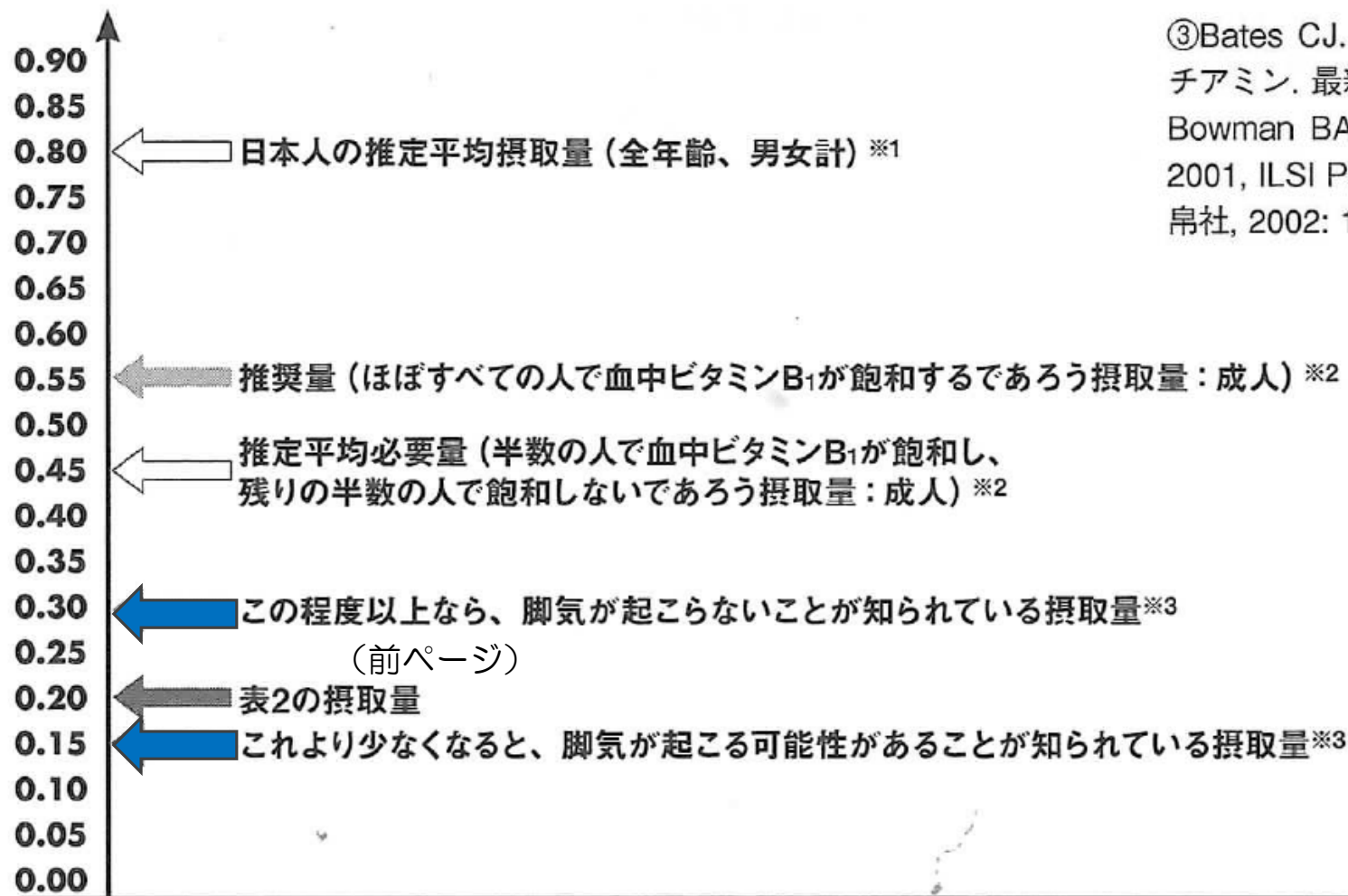
加藤すみ子氏提供の資料を一部修正した。

提供された食料(1人分)	推定提供重量(g)※1	ビタミンB ₁ (mg)		エネルギー(kcal)	
		100gあたり※2	提供量あたり	100gあたり※2	提供量あたり
2011年3月18日					
パックごはん 1個	200	0.02	0.04	168	336
ピラフ 1個	250	0.05	0.13	161	403
ロールケーキ 3本	900	0.03	0.27	298	2682
2011年3月19日					
おにぎり 1個	130	0.02	0.03	168	218
から揚げ弁当 1個					
ごはん 1人前	200	0.02	0.04	168	336
鶏から揚げ 1個	80	0.10	0.08	138	110
(計算は鶏もも肉皮なしで代用)					
おにぎり 6個	780	0.02	0.16	168	1310
菓子パン 14個	1400	0.07	0.98	297	4158
(計算はジャムパンで代用)					
2011年3月20日					
おにぎり 1個	130	0.02	0.03	168	218
菓子パン 5個	500	0.07	0.35	297	1485
(計算はジャムパンで代用)					
おにぎり 3個	390	0.02	0.08	168	655
3日間合計			2.17		11912

※1 管理栄養士と筆者による推定。※2「日本食品標準成分表2010」に基づく。

$$\text{ビタミンB}_1 = 0.18\text{mg}/1000\text{kcal}$$

ビタミンB₁摂取量（エネルギー1000kcalあたり）と脚気の発生や推奨量との関連



③Bates CJ. 木村美恵子（訳）.
チアミン. 最新栄養学 [第8版],
Bowman BA, Russell RM 編
2001, ILSI Press (日本語版, 建
帛社, 2002: 189-95)

※1 平成22年国民健康・栄養調査結果の概要 (<http://www.mhlw.g>

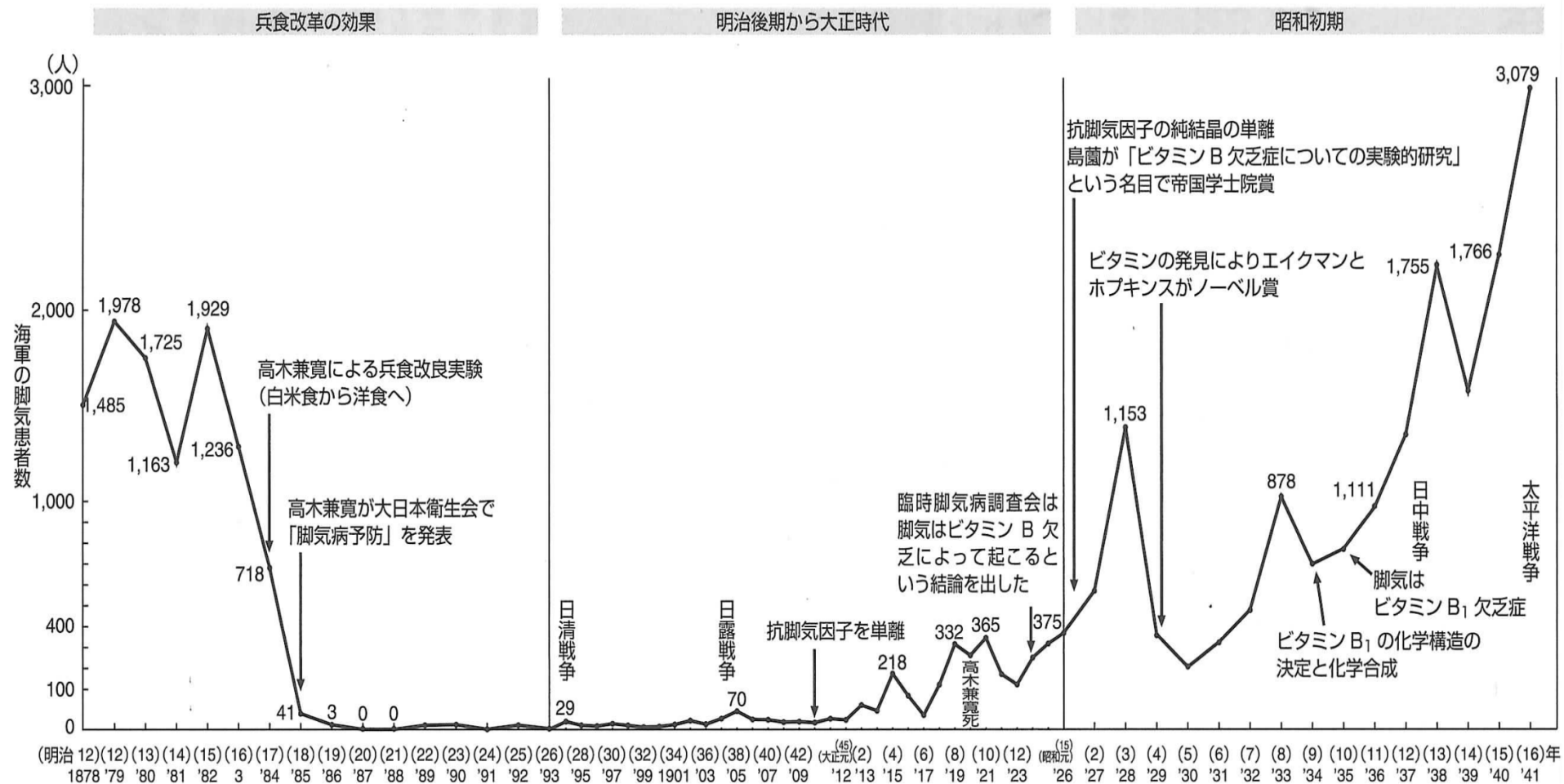
※2 「日本人の食事摂取基準（2010年版）」に基づく。

※3 出典 133③に基づき算出。

被災地への食料支援（供給）あなたならどうしたか？

原因の発見 ≠ 問題の解決

日本帝国海軍の脚気患者数の推移

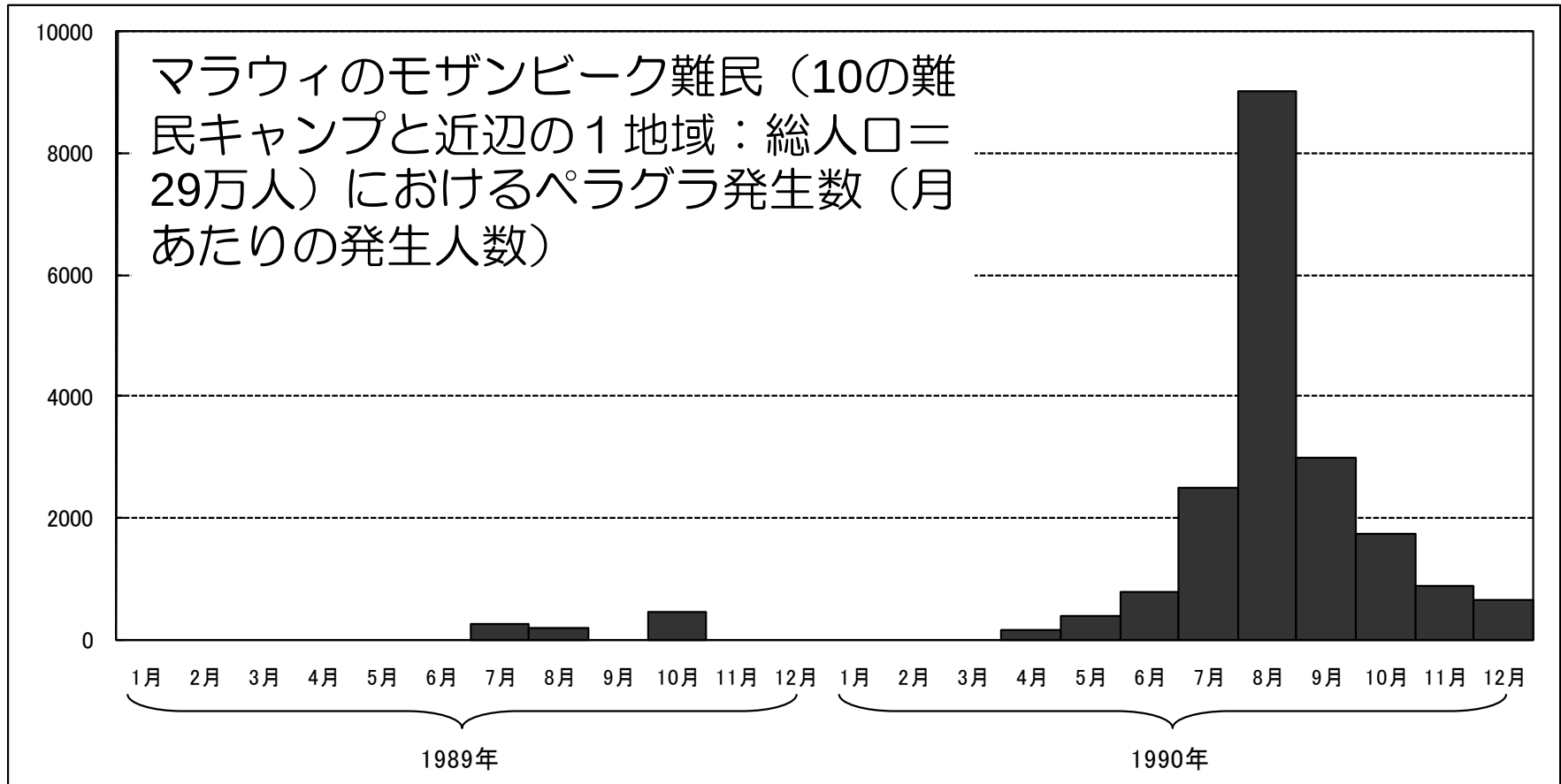


高木の時代

柴田克己、福渡努. ビタミンの新栄養学. 講談社. 2012
(残念なことに初出が示されていない)

ペラグラ（ナイアシン欠乏症： pellagra）

ナイアシン＝エネルギー代謝の補酵素の一種



援助食糧＝1900kcal/day、とうもろこし粉（400g/日）、豆類（60g/日）、落花生（20g/日）、油（40g/日）、塩、砂糖

#10141. Malfait P, et al. Int J Epidemiol 1993; 22: 504-11.

原因：落花生の供給量が世界市場で減少したためと推定された。

ペラグラ（ナイアシン欠乏症）の歴史

およそ9000年前：メキシコ付近でとうもろこしの栽培がはじまる
新大陸から旧大陸へ持ち込まれる。地中海・アフリカ・アジアへ広がる
ペラグラ（pellagra）＝イタリア語で「きめのあらい皮膚」の意味

1900年はじめ：アメリカ南部でペラグラ多発。皮膚症状、下痢、痴呆症状を呈する。

（1912；Funk, ビタミンを提唱）

1937年：Elvehjem、ナイアシンでペラグラが治癒することを発見

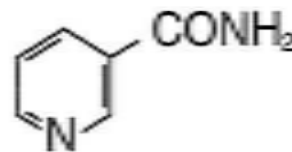
1945年：Krehl、ナイアシンがトリプトファンから合成されることを確認

1949年：Vilter、トリプトファンでペラグラが治癒することを確認

#10236. Elmore JG, Feinstein AR. Joseph Goldberger: an unsung hero of American clinical epidemiology. Ann Intern Med 1994; 121: 372-5.

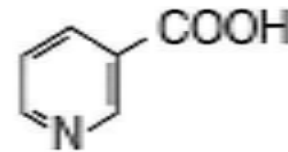
#10237. Klevay LM. Pellagra is not infectious! (Goldberger, 1916). J Nutr 1997; 127(5 Suppl): 1032S-1034S.

Plague of Corn: the Social History of Pellagra.
Cornell University Press, 1973.



ニコチンアミド

動物性食品中



ニコチン酸

植物性食品中

分子構造が先に見つかった例

ペラグラ（ナイアシン欠乏症）とゴールドバーガー

1900年はじめ アメリカ南部でペラグラ多発。

1914年 公衆衛生局の細菌学者 Goldberger が現地に派遣される。

患者の観察：「主食をとうもろこしに依存している」「背脂を食べている」「貧しい」。

meat (fatback), meal (corn meal), and molasses（廃糖蜜） = 3M
& 「病院スタッフからの発症がまれ」。 [細菌説に疑問を抱く](#)。

孤児院と精神病院の食事改善で劇的な改善を見る 食事が原因であることを確信！

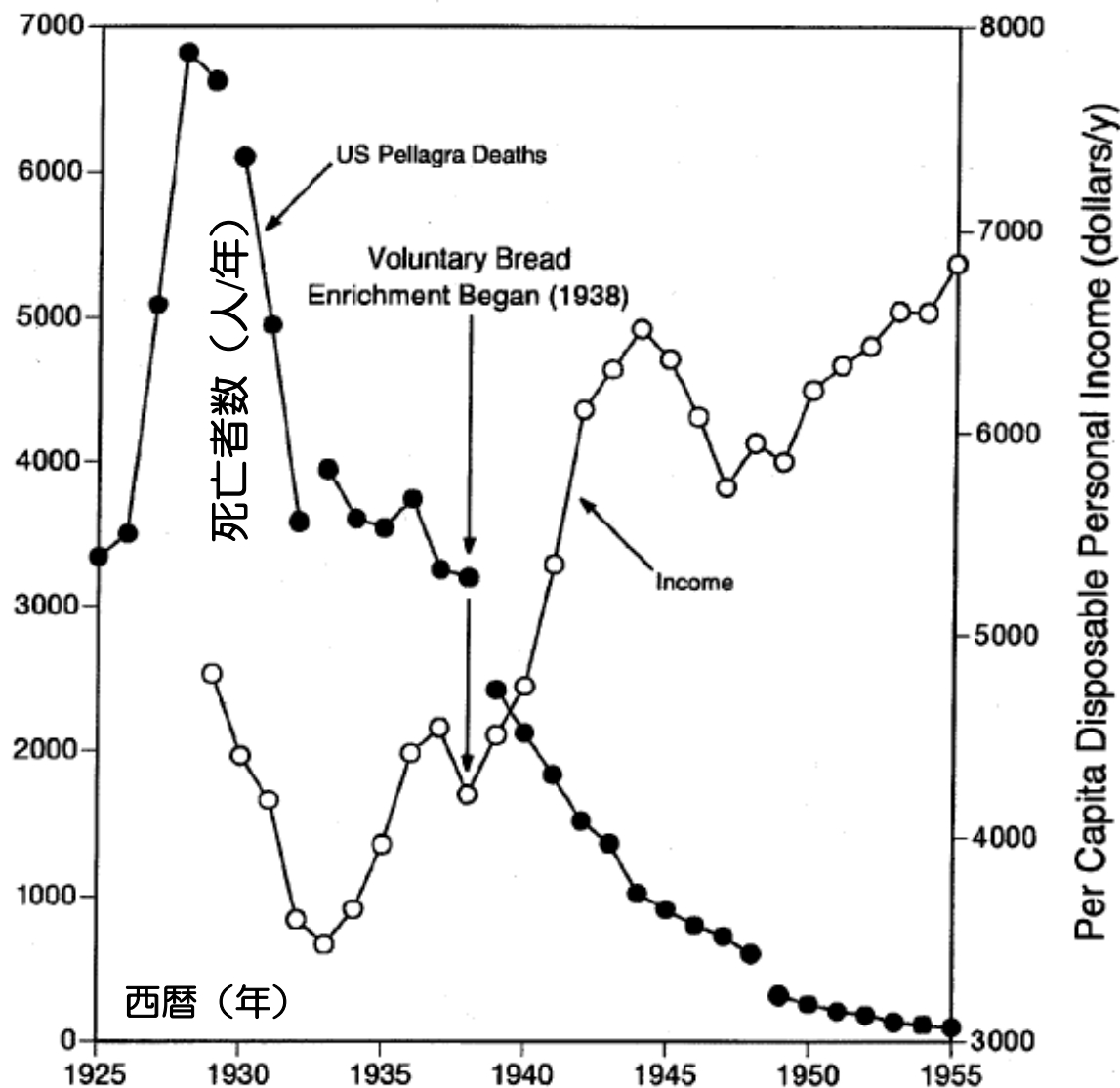
刑務所で患者の典型的な食事を再現。9か月にわたって11人に食べさせた。7人から発症。実験後囚人を釈放。社会的に問題視される。

1916年 16人の成人（自分、妻、友人など）が患者の血液を注射、患者の皮膚・唾液・鼻水・尿・便を混ぜて作ったスープ（粥）を7回飲む。嘔吐・下痢が発生。ペラグラは発症せず。

1929年 Goldberger 55歳で死亡。

1928～30にもう一度大発生が起こる。なぜか？

アメリカ合衆国におけるペラグラによる死亡者数の推移（1925～1955年）



なぜペラグラは、

20世紀はじめ、アメリカ南部で大発生したのか？

なぜ昔からトウモロコシに頼っていたマヤ・アステカ（中央アメリカ人）では発生しなかったのか？

なぜ、Goldberger は細菌説を早期に捨てたのか？

なぜ、Goldberger の発見はすぐに社会応用されなかったのか？

生態学的研究 (ecological study) 時系列研究

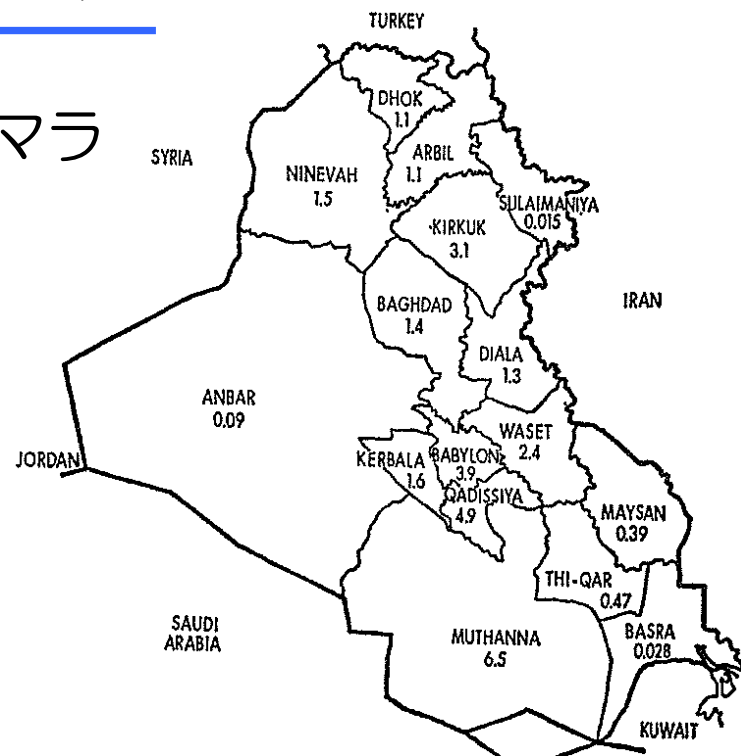
イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

1950年代：イラク・パキスタン・グアテマラ
などで急性水銀中毒事故が散発

1960年：イラクで集中発生。
1000症例以上。370例が入院。

1969年：同様の発生がパキスタンでも。

1972年：イラクで大発生。
6530例。459院内死。



輸入した種用小麦に抗カビ目的のメチル水銀処理がされていた。
種用小麦で自家製パンを焼いて食べた。

Incidence of hospital admission per 1000 rural population according to province during the epidemic of methylmercury poisoning in 1972.

#10848. Bakir F, et al. Science 1973; 181: 230-41.

イラクの水銀処理パンによる急性中毒の例

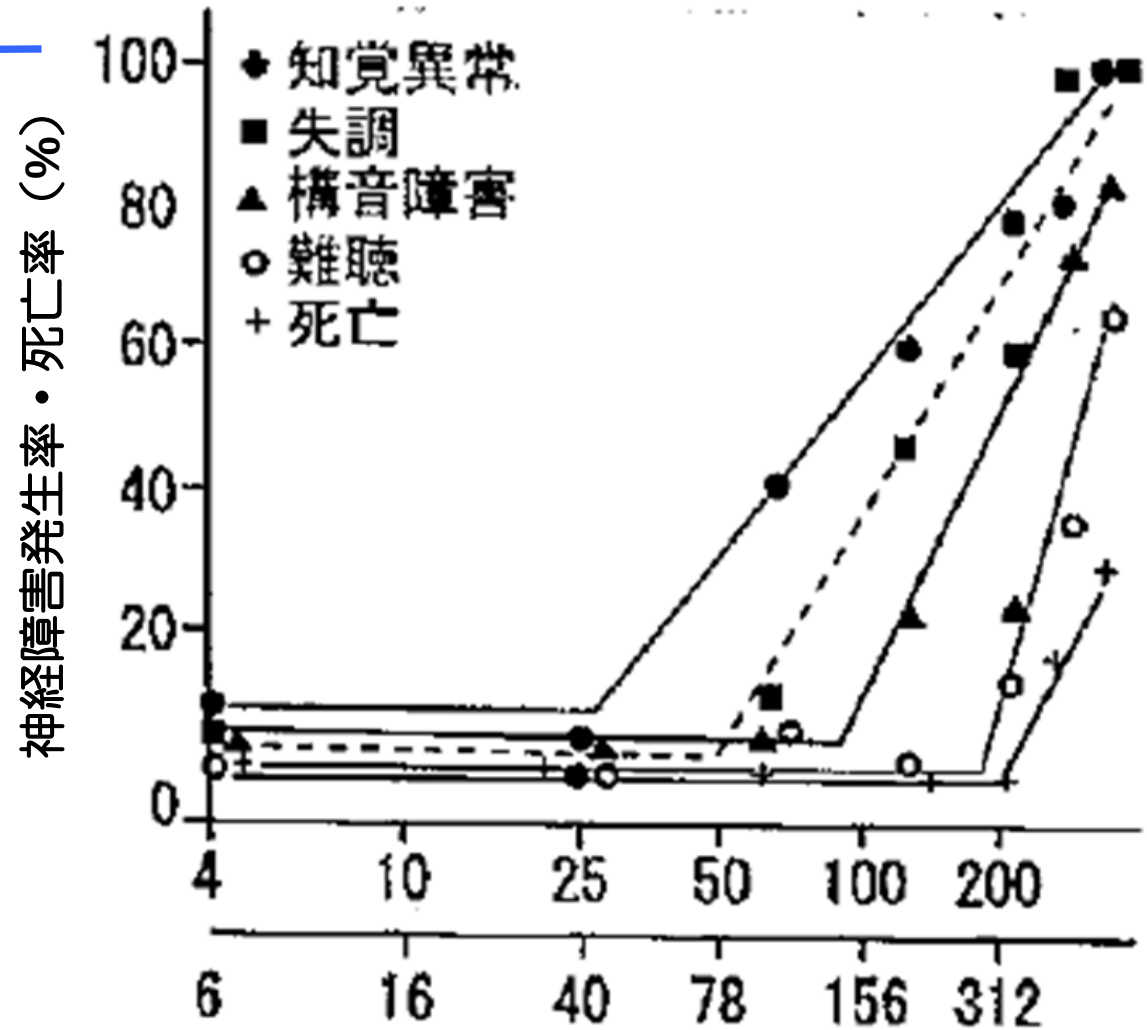
行政区別にみた状況

それにしても良く調べてある。
医療以外のデータこそたいせつ。
(原因は医療ではないから)

Province	Amounts of seed grain distributed				Rural population (thousands)	Cases admitted to hospitals	Cases dying in hospitals
	Wheat		Barley				
	Metric tons	Total seeds planted* (%)	Metric tons	Total seeds planted* (%)			
Ninevah	31,766	46	9,102	41	584	592	9
Kirkuk	10,659	36	4,392	40	242	814	42
Arbil	10,105	46	1,538	23	222	242	10
Baghdad	3,784	26	377	8	449	107	34
Qadissiya	3,363	51	715	24	269	1,345	73
Waset	2,741	16	511	4	231	688	11
Muthanna	1,789	47	1,665	84	92	701	79
Diala	1,627	31	962	21	262	675	12
Thi-Qar	1,456	21	382	5	366	191	30
Sulaimaniya	1,453	10	42	1	272	4	1
Babylon	1,350	21	1,095	20	284	1,083	128
Dhok	1,153	38	523	69	94	101	1
Anbar	831	16	224	18	184	16	5
Maysan	693	24	699	22	241	106	8
Kerbala	276	56	25	7	89	141	5
Basra	155	24	10	19	127	7	2
Total	73,201		22,262		35,000	6,000	500

* The percentage of all seeds planted, including those not treated with mercury.

イラクの水銀中毒患者における各種神経障害発生率・死亡率と推定メチル水銀摂取量の関係



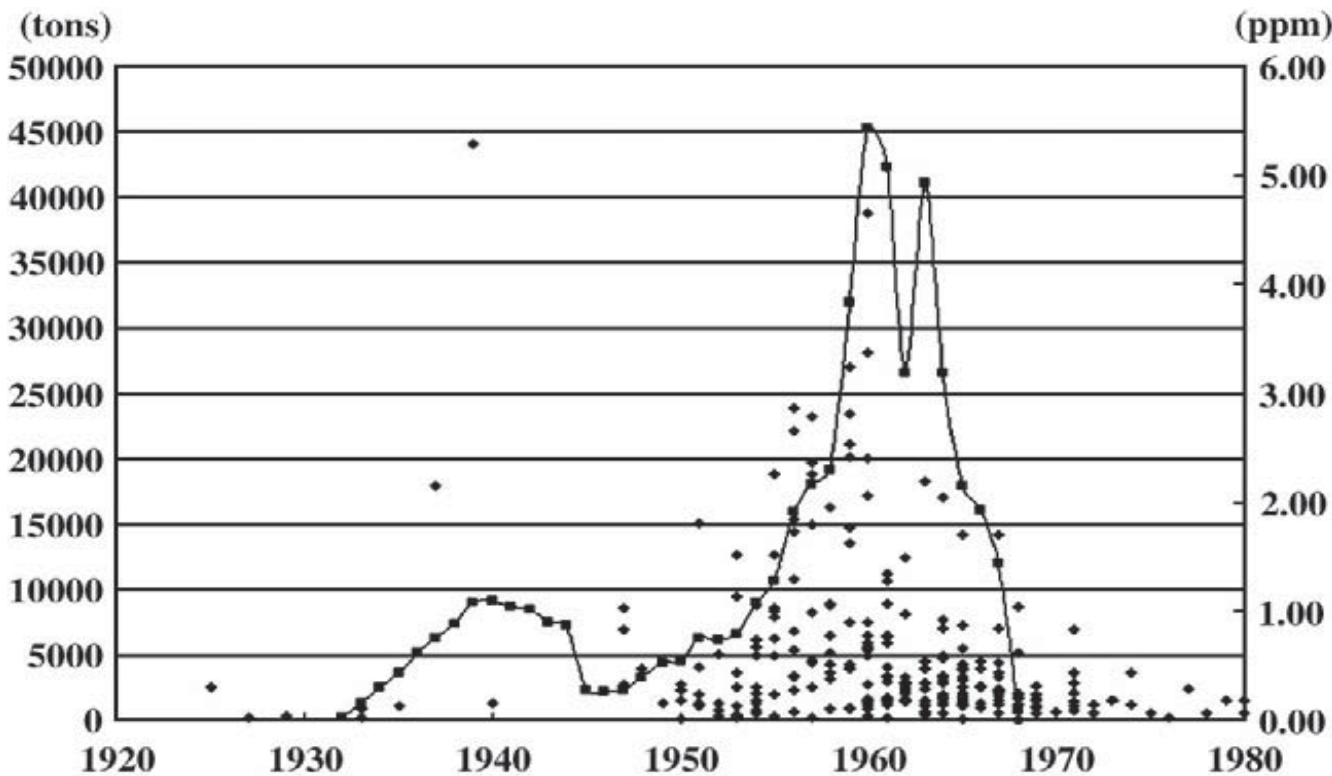
推定メチル水銀摂取量 (estimated body burden: mg)

(注意)

メチル水銀摂取量は2種類の方法で推定され、結果が少し異なっている。

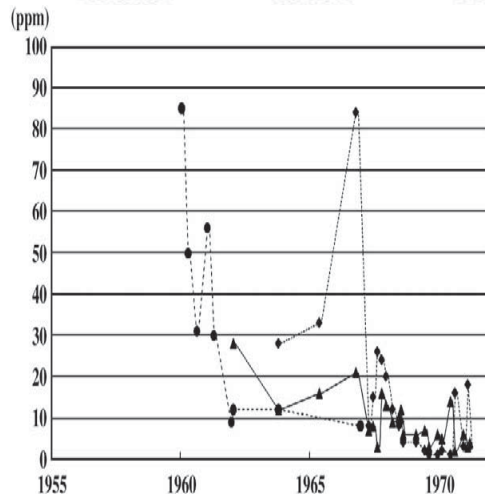
水俣病

化学工場でのアセトアルデヒド生産量（トン/年）と保存臍帯中の水銀濃度（ppm）



水俣湾で採取された貝
類中の水銀濃度
（ppm）

ヒバリガイモドキ、カガミ
ガイの一種（？）



#15330. Yorifuji T, et al. Sci Total
Environ 2010; 408: 272-6.

『公害原論』（1971年 宇井純/亜紀書房）

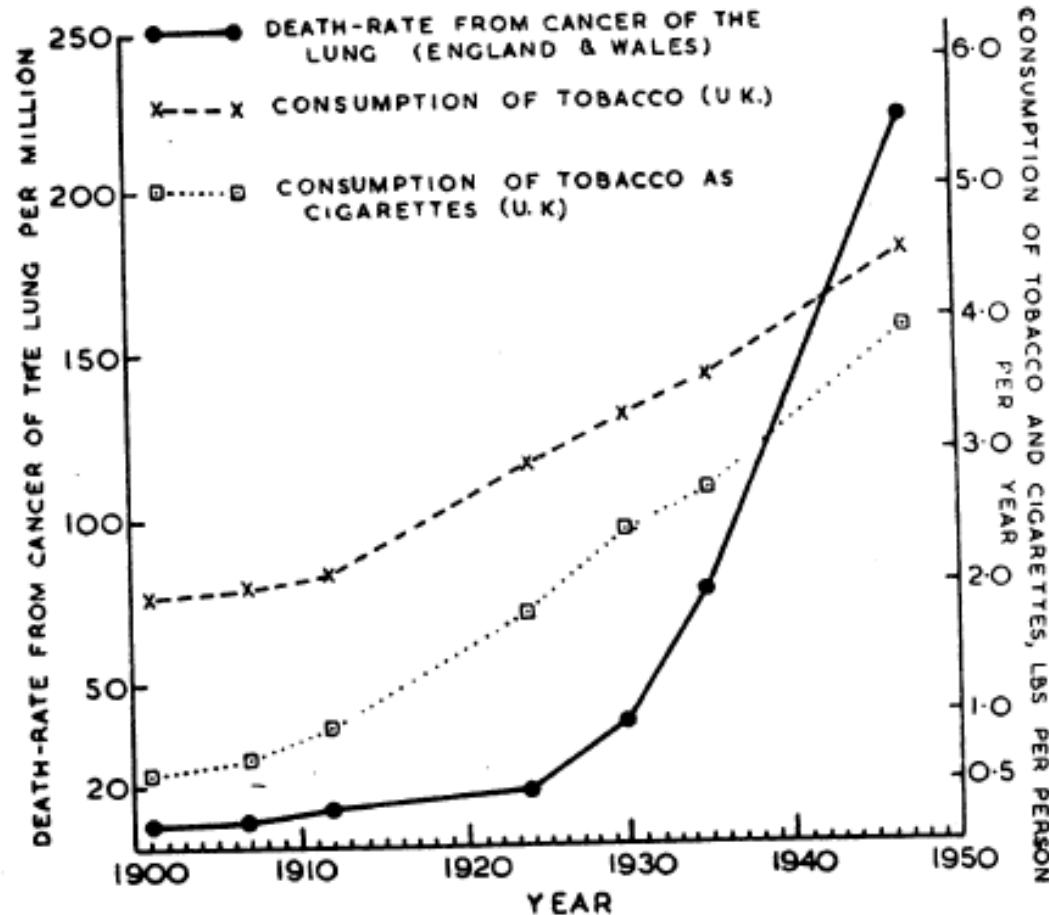
『水俣病』（1972年 原田正純/岩波新書）

『苦海浄土』（石牟礼道子/講談社文庫）

肺がん死亡率が1925年以後急増したことを示す図

この図は年齢調整がされていないが、本文では、調整した数値も示されている。

#11808. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J 1950; 2(4682): 739-48.



THE RATES ARE BASED ON 3 YEAR AVERAGES FOR ALL YEARS EXCEPT 1947.

FIG. 2.—Death rate from cancer of the lung and rate of consumption of tobacco and cigarettes.

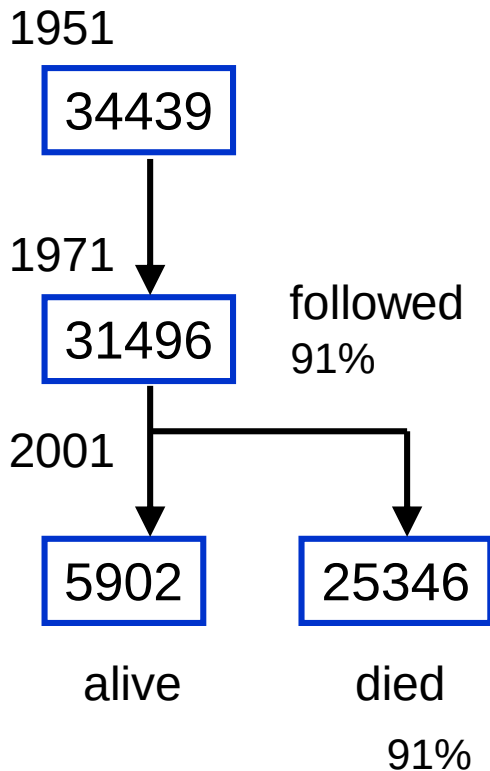
たばこ消費量の増加に伴って肺がん死亡率が増加したようすが示されている。

これだけで結論を下してはならないが、この結果は、喫煙が肺がん強く影響をしている可能性を示している。

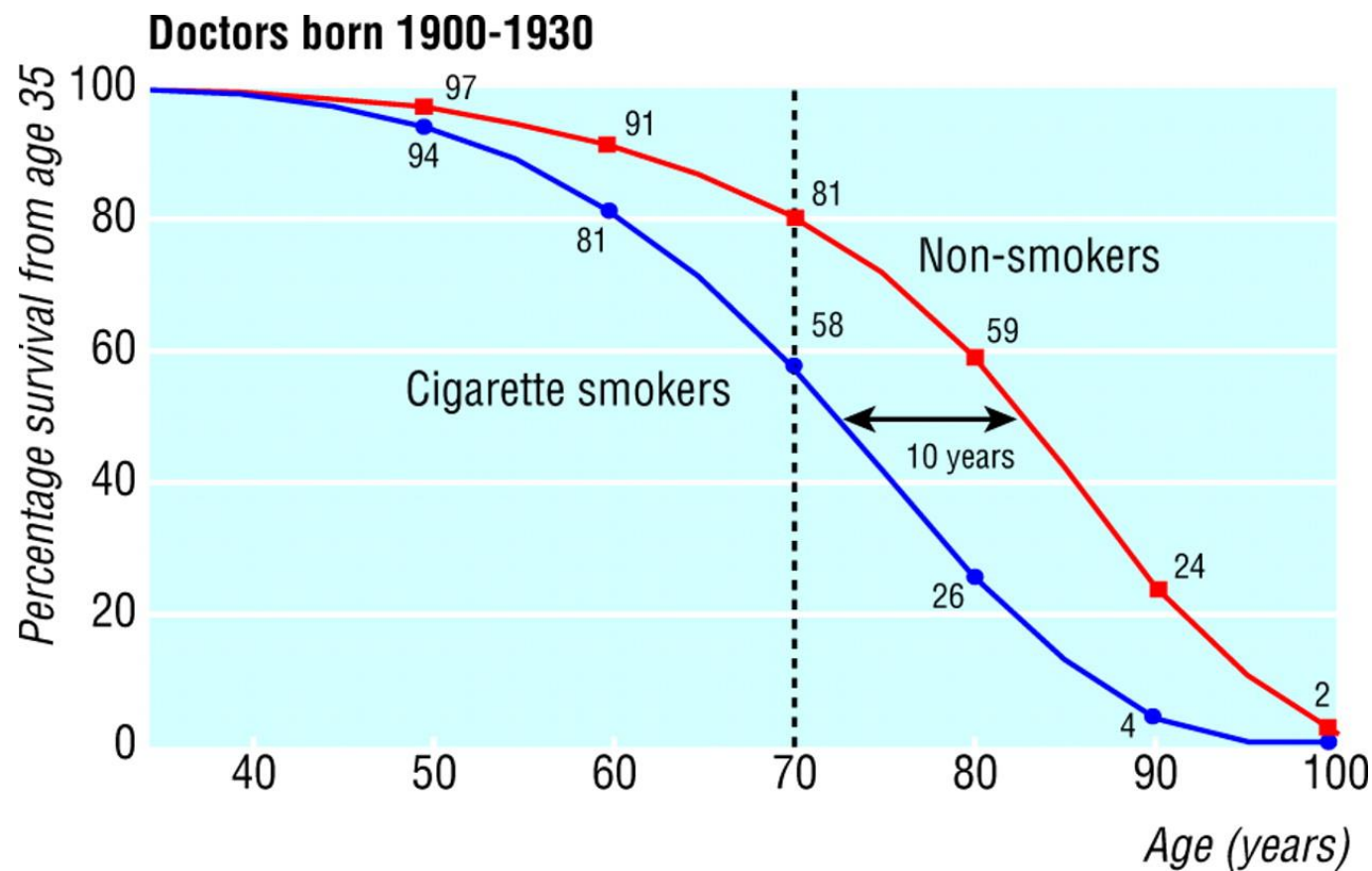
次の研究と合わせてひとつの論文になっている。

手描き！

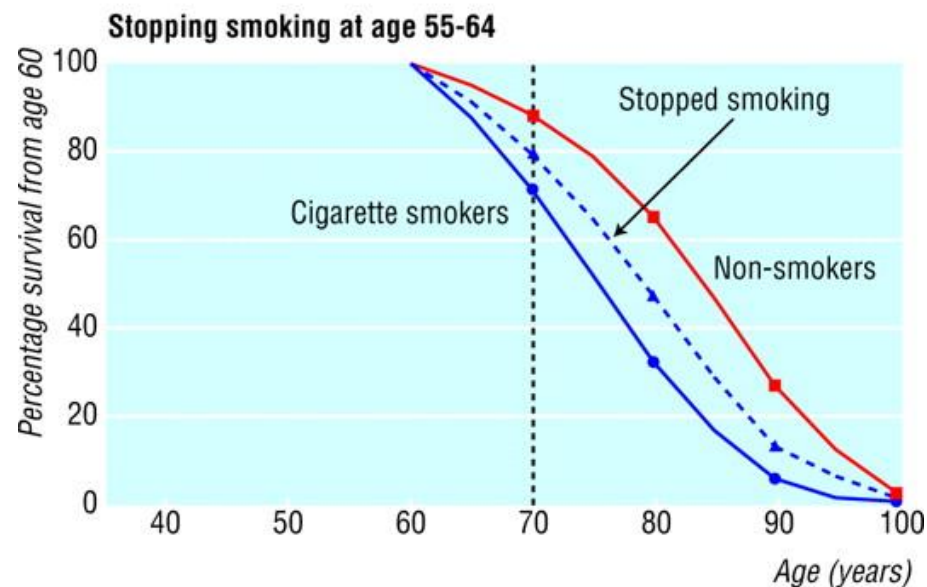
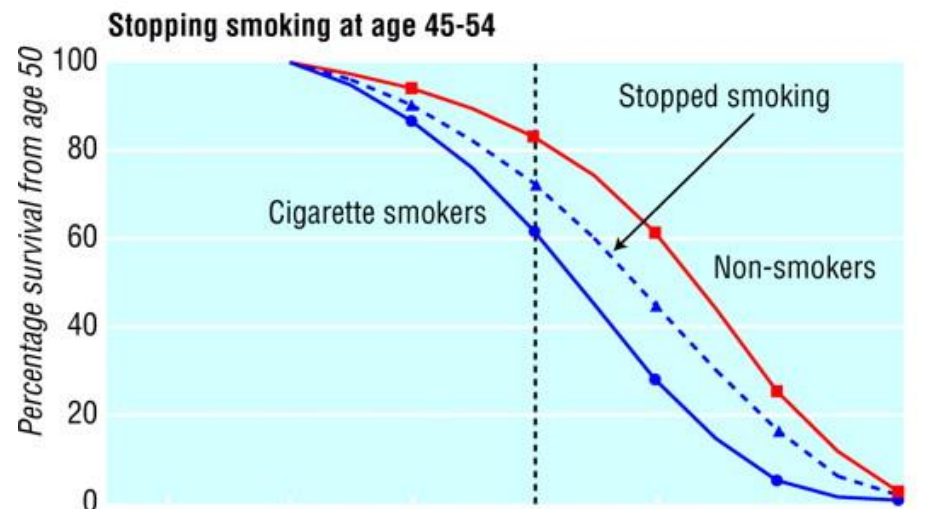
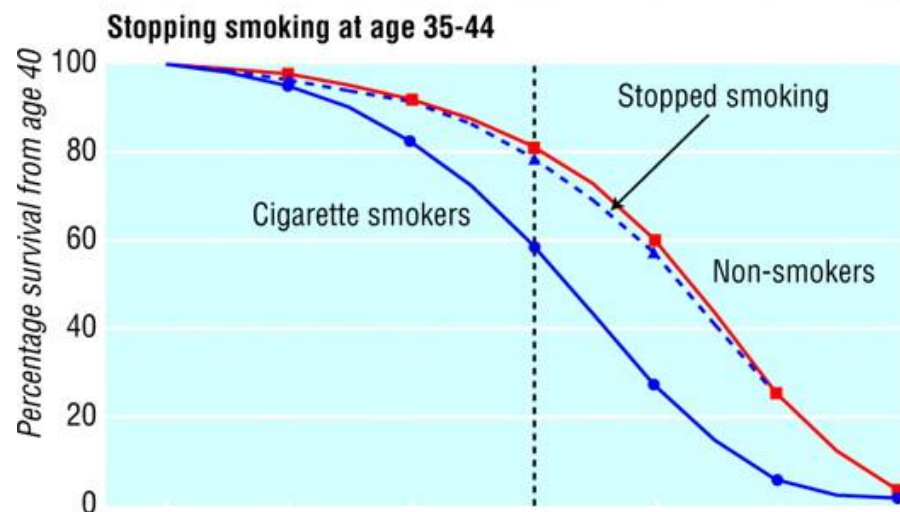
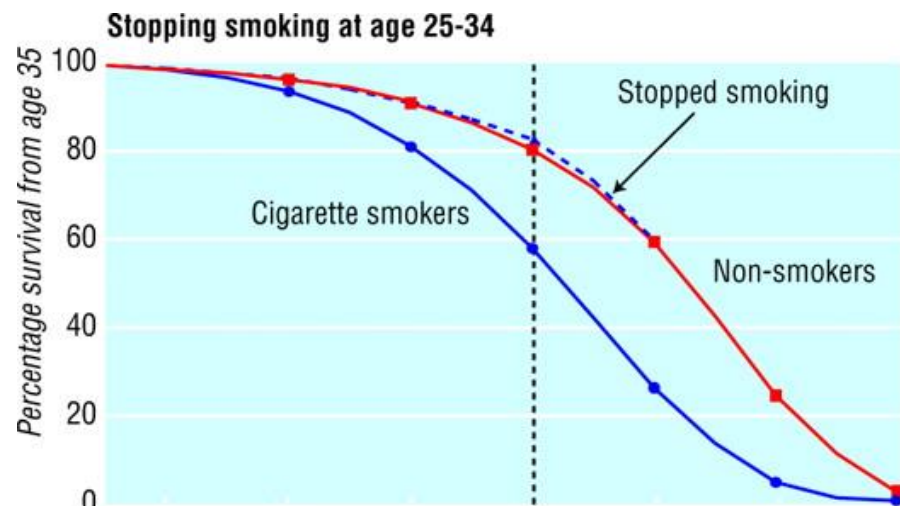
Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors



Survival from age 35 for continuing cigarette smokers and lifelong non-smokers among UK male doctors born 1900-1930, with percentages alive at each decade of age



Effects on survival of stopping smoking cigarettes at age 25-34 (effect from age 35), age 35-44 (effect from age 40), age 45-54 (effect from age 50), and age 55-64 (effect from age 60)



Richard Doll

Sir William Richard Shaboe Doll

Born: 28 October 1912 Hampton

Died: 24 July 2005 Oxford

Nationality: British

Fields: physiology

epidemiology

Known for Epidemiology of smoking



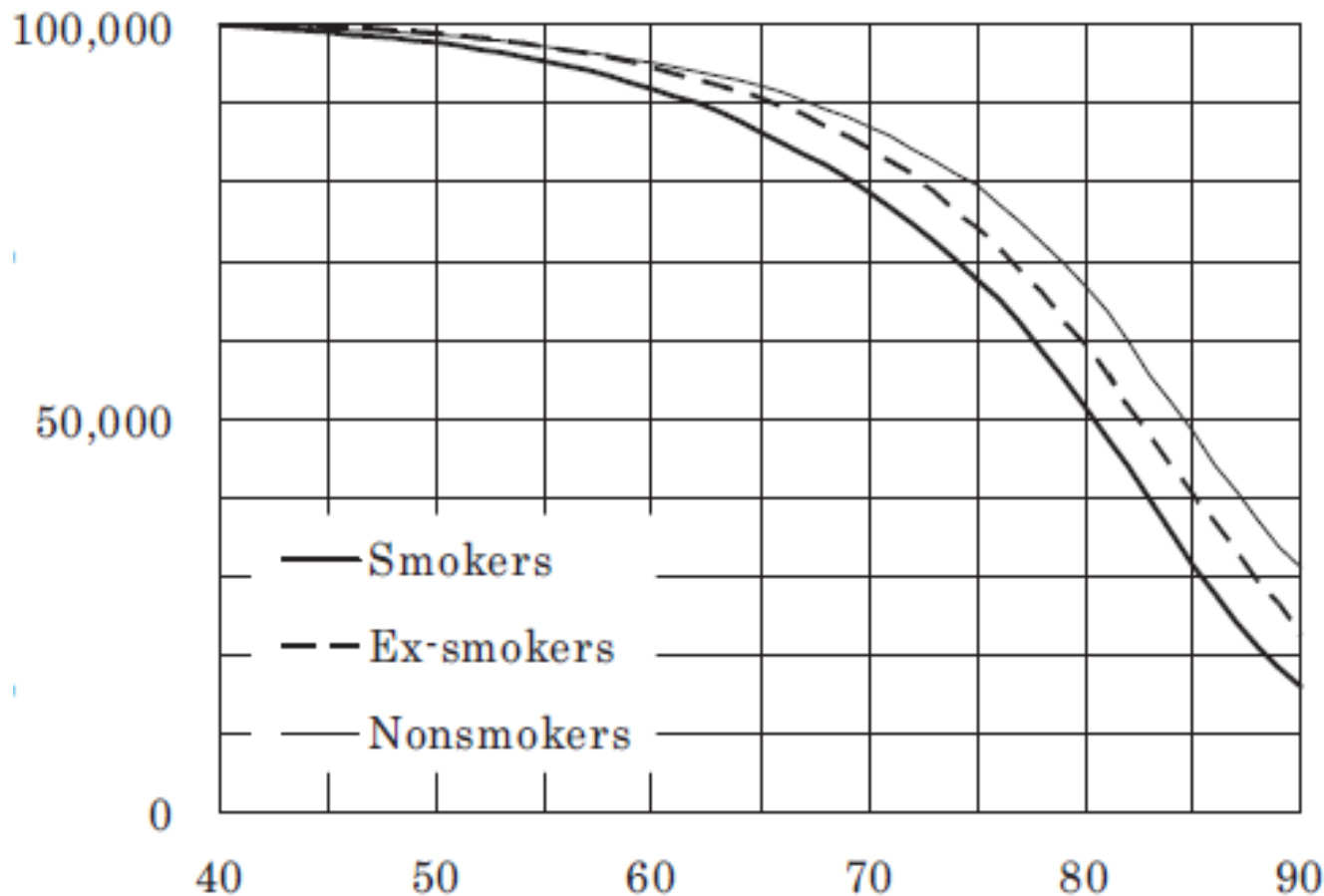
Doll failed the mathematics scholarship from the effects of drinking too much of the College's own-brewed beer the night before.

Doll himself stopped smoking as a result of his findings, published in the British Medical Journal in 1950, which concluded; ...

日本における4つの大規模コホート研究のデータをまとめた pooled analysis

男性：140026人、女性：156810人、40-79歳、平均追跡年数：9.6年

40歳以後の生存率曲線（男性）



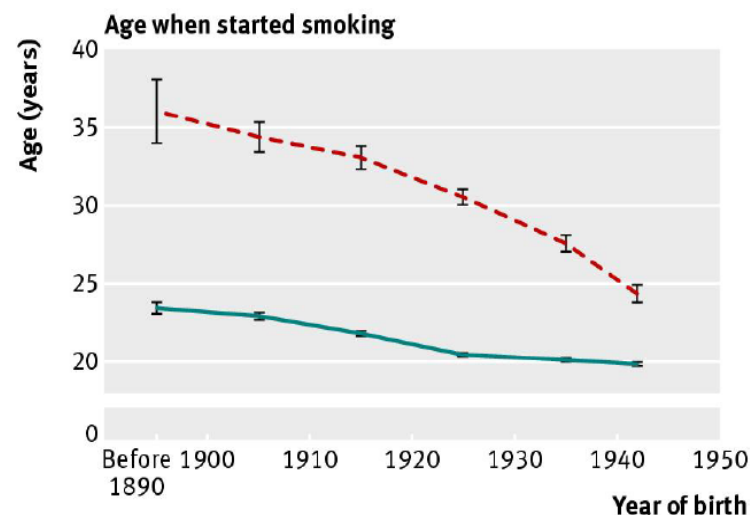
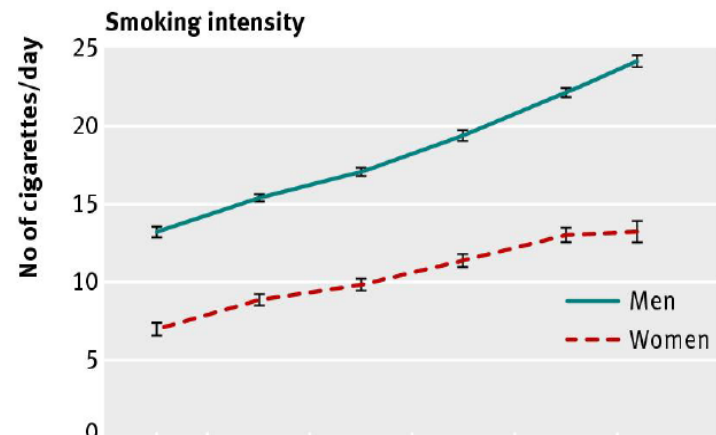
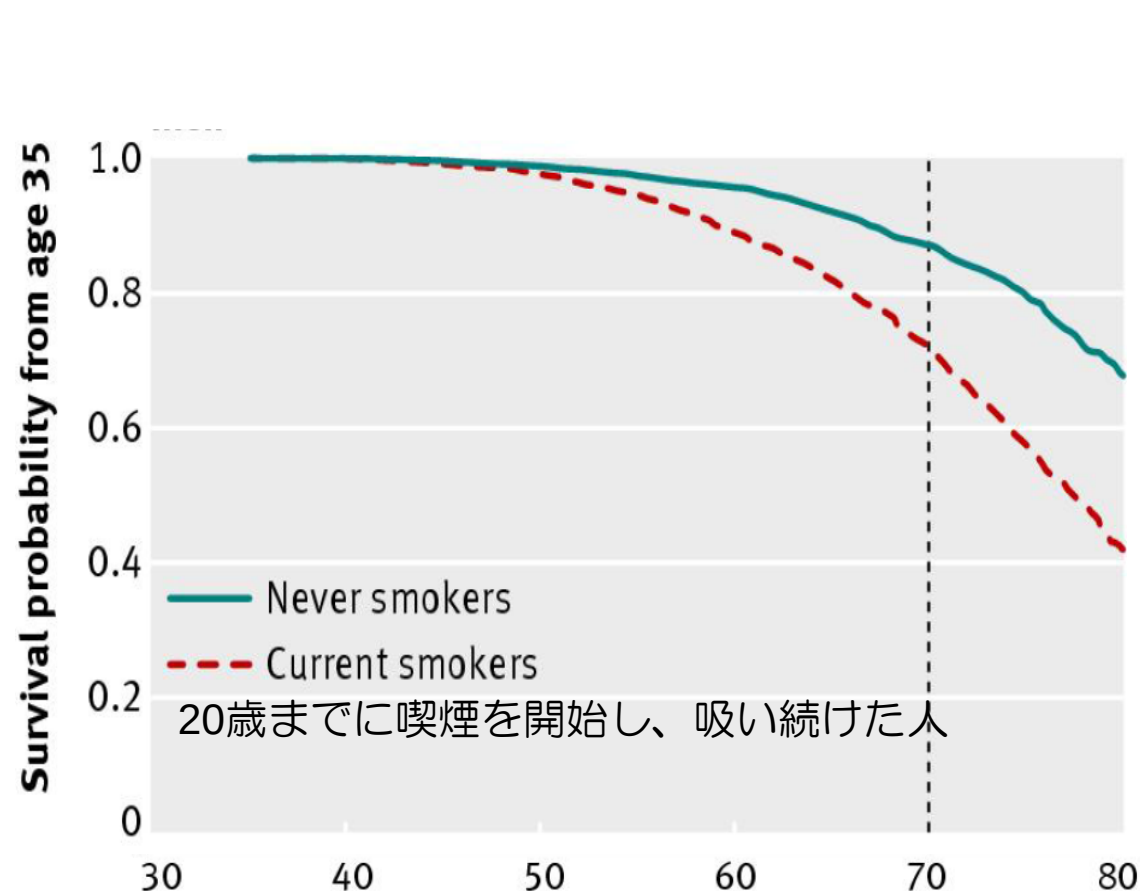
40歳時平均余命（歳）

	男性	女性
非喫煙	42.4	46.1
過去喫煙	40.8	42.1
喫煙	38.5	42.4

日本におけるコホート研究：広島・長崎（The Life Span Study）

追跡開始年1950年 男性27311人、女性40662人、

喫煙習慣は1963-92年に調べられた。死亡は喫煙調査の1年後から2008/01/01まで



#16523. Sakata R, et al. BMJ 2012; 345: e7093.

イギリス人医師コホートと類似の生存率の低下が観察された。

まとめ

疫学者には、

鋭い観察眼と、
深い洞察力と、
徹底したデータ収集能力と、
周りを引き込む人間的魅力と、
社会に流れされない強い意志が
... 求められる。

君も、疫学研究で、
社会に大きな貢献ができる（かもしれない）。