

メタアナリシスによる高木兼寛の実験航海の再検証

城戸 秀倫¹ 佐々木 洋平¹ 東 純史¹
浦島 充佳² 景山 茂³

¹東京慈恵会医科大学医学科6年

²東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床研究開発室

³東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター薬物治療学研究室

(受付 平成16年1月21日)

META-ANALYSIS OF SHIPBOARD EXPERIMENTS BY KANEHIRO TAKAKI

Hidenori KIDO¹, Youhei SASAKI¹, Junji AZUMA¹,
Mitsuyoshi URASHIMA², and Shigeru KAGEYAMA³

¹*Sixth-Year Medical Student, The Jikei University School of Medicine*

²*Division of Clinical Research and Development, Research Center for Medical Sciences,
The Jikei University School of Medicine*

³*Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Research Center for Medical Sciences,
The Jikei University School of Medicine*

Beriberi was endemic in Meiji-era Japan, affecting many people, including Imperial soldiers and sailors. Kanehiro Takaki, director of the Navy Hospital in Tokyo, closely examined shipboard living conditions and hypothesized that beriberi was caused by an unbalanced high-carbohydrate, low-protein diet rather than by infection with a putative beriberi bacterium, which was then advocated. The dietary carbon-to-nitrogen ratio among sailors at that time was 1 : 28, compared with the 1 : 15 considered ideal. To test his hypothesis Takaki performed an experiment aboard the Imperial cruiser *Tsukuba*, which followed a route through the Pacific Ocean that the cruiser *Ryujo* had taken the previous year. The crew of *Ryujo* had been fed a diet with a carbon-to-nitrogen ratio of 1 : 28, whereas the crew of *Tsukuba* were fed an improved diet with a carbon-to-nitrogen ratio of 1 : 15. *Ryujo* served as a historical control for *Tsukuba*. Before performing this well-known experiment, Takaki had performed several smaller experiments on other warships or at shore installations. We reexamined the results of these clinical trials with meta-analysis. On 16 warships and at 8 shore installations, the new high-protein significantly reduced the risk of beriberi, with an odds ratio (OR) of 0.38 (confidence interval [CI] 0.28-0.52). Stratified meta-analysis showed that the preventive effects differed between the 16 warships (OR=0.36 : 95% CI=0.24-0.55) and the 8 shore installations (OR=0.43 : 95% CI=0.30-0.62). Our study has shown that the modern statistical method of meta-analysis can be used to quantitatively reconfirm the significant anti-beriberi effect of the high-protein diet implemented by Kanehiro Takaki 120 years ago.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004 ; 119 : 279-85)

Key words : beriberi, meta-analysis

I. 緒 言

脚気は明治時代の初期には日本でも数多くみられ、死亡率も高く恐れられていた疾病である。1880年英国留学から帰国した高木兼寛は間もなく海軍病院院長に任ぜられ、海軍兵士の健康に責任のある地位に就いた。当時、脚気は陸海軍においても蔓延しており、軍隊の機能を揺るがす重大な問題であった。兼寛はこの事態を憂慮し、脚気の病因解明と予防・治療の研究に着手した。

1882年練習艦「龍驤」は品川を出航し、ニュージーランド、チリ、ペルー、ハワイを経て帰国する272日の航海の間に、兵員278名のうち161名が脚気に罹患し、そのうち25名が死亡したのである。この事態を踏まえ、兼寛は海軍兵士の生活習慣を食事、衣服、居住環境、飲酒、喫煙、等々について綿密な調査を行い、脚気は当時一部で主張されていたように細菌感染により生じるのではなく、栄養の偏りにより起こるとの仮説に至ったのである。すなわち、当時の海軍兵士の食事は炭水化物に対して蛋白質の摂取が少なく、窒素と炭素の比が1:28であった。これに対して当時の栄養学では理想的には窒素と炭素の比は1:15と考えられていた。兼寛はこの仮説を実証すべく、1884年に練習艦「筑波」を用いて、「龍驤」が航海したと同じ航路をたどったのである。現代のスタディーデザインの上からは、「龍驤」を既存対照とする「筑波」を用いた比較試験と解釈でき、これは世界で初めて行われた本格的な比較試験と位置づけることができる。兼寛はこの有名な実験航海を行った年に、多くの艦船や陸上施設において小規模の比較試験を行っている。しかし、兼寛の行った生の研究結果をみると食事変更による脚気予防効果の程度が様々であり、どの程度有効なのか判断できなかつた。そこで、我々は現代の統計学的手法であるメタアナリシスを用いて、兼寛の行った比較試験の結果を統合的に解析することを試みた。

II. 対象と方法

本研究では「高木兼寛の医学」¹⁾に記載されている26の軍艦および陸上施設の成績をデータベースとした。このデータベースのうち、「水兵は艦中

におらず陸上生活をしており比較はできない」と記載されている軍艦「日進」と「春日」を除いた、16隻の軍艦と8カ所の陸上施設における1883年の食事内容の改善前と1884年の食事内容改善後の脚気発症率をメタアナリシスにより統合解析した。

高木兼寛の行った代表的実験航海である1882年の練習艦「龍驤」における食事では、窒素と炭素の比は1:28であった。一方、1884年の練習艦「筑波」においては窒素と炭素の比は1:15に設定された。1883年の食事内容改善前の窒素と炭素の比は1:28、1884年の改善後は1:20と記載されている。上記データベースに記載されたすべての施設での食事内容の詳細は明らかではないが、本研究ではこれらすべてを統合解析した。解析では食事内容変更前後での脚気発症率のオッズ比を求め、95%信頼区間を示した。メタアナリシスは変量効果モデル法を用いて解析した。その際、heterogeneity test も行った。

また、公表バイアスの評価はfunnel plotにより行った。

III. 結 果

16隻の軍艦と8カ所の陸上施設における1883年の食事内容変更前と1884年で食事内容変更後の脚気の発症率を記載した(Table 1)。これら24施設を合計すると1883年には4,407人中1,194人(27%)が脚気を発症し、食事内容を変更した1884年では4,476人中618人が脚気を発症した(14%)。また、軍艦のみについては1883年には3,527人中945人(27%)が脚気を発症、1884年には3,363人中426人(13%)が脚気を発症した。陸上施設では、1883年には880人中249人(28%)が脚気を発症し、1884年には1,113人中192人(17%)が脚気を発症した。

Fig. 1に24施設すべてについて食事内容変更前後のオッズ比のforest plotを示した。オッズ比は0.38(95%信頼区間0.28-0.52)で有意なリスクの減少が認められた。16隻の軍艦についてのみの解析では、食事内容変更前後のオッズ比は0.36(95%信頼区間0.24-0.55)であった(Fig. 2)。また、9カ所の陸上施設のみにおける食事内容変更前後のオッズ比は0.43(95%信頼区間0.30-0.62)

Table 1. 日本帝国海軍の1883年と1884年における脚気患者の発生数の比較

	軍 艦	1883年			1884年		
		兵員数	患者数	死亡者数	兵員数	患者数	死亡者数
1	扶桑	324	74	0	348	7	0
2	金剛	270	53	1	265	55	1
3	比叡	275	71	1	272	28	0
4	龍驤	278	161	25	294	102	4
5	筑波	262	32	0	291	19	0
6	東	62	7	0	96	9	1
7	富士山 (含関連労務者)	852	303	11	598	85	1
8	浅間	257	60	0	259	16	0
9	清輝	132	22	0	128	1	0
10	天城	127	15	0	131	0	0
11	日進	153	6	0	144	21	0
12	春日	113	12	0	118	13	0
13	摂津	220	55	2	197	15	0
14	肇敏	158	48	5	170	70	0
15	盤城	89	19	0	91	5	0
16	猛春	73	0	0	78	0	0
17	第二丁卯	75	11	0	76	8	0
18	雷電	73	14	0	69	6	0
19	水兵屯営	370	92	4	519	77	0
20	鎮守府・警備隊	88	10	0	83	1	0
21	囚人	113	78	0	129	73	1
22	海軍音楽隊	89	7	0	74	5	0
23	水雷事務局	82	8	0	130	5	0
24	海軍大学	71	40	0	83	18	0
25	機関学校	20	11	0	38	10	0
26	医学校および経理学校	47	3	0	57	3	0
	総 計	4,673	1,212	49	4,738	652	8

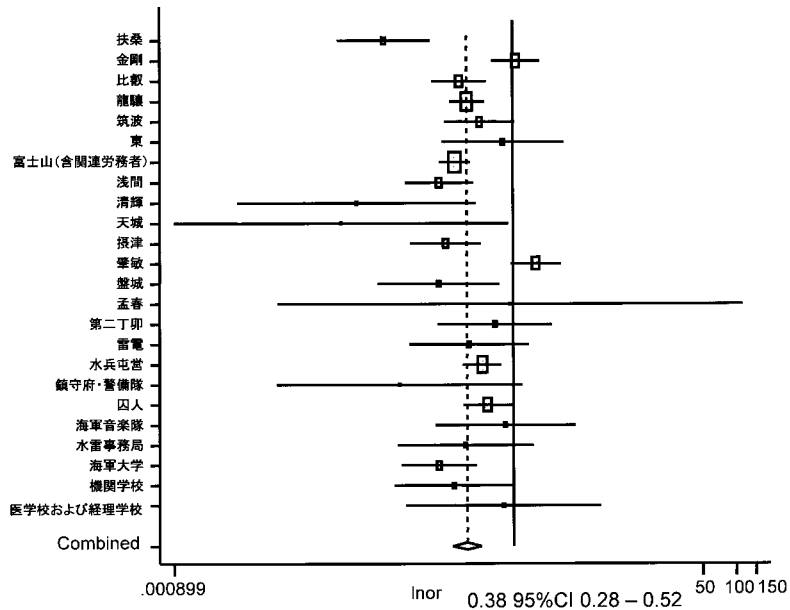


Fig. 1. Forest plot of odds ratio for incidence of beriberi before and after dietary improvement in 16 warships and 8 ground institutions.

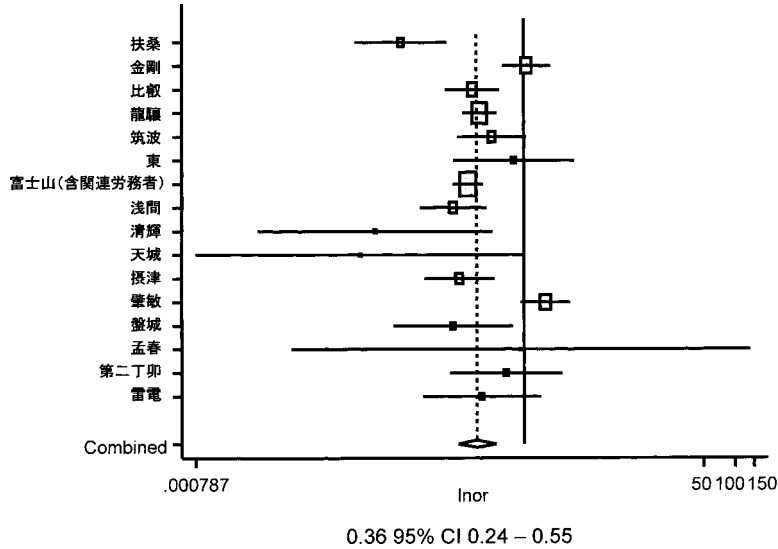


Fig. 2. Forest plot of odds ratio for incidence of beriberi before and after dietary improvement in 16 warships.

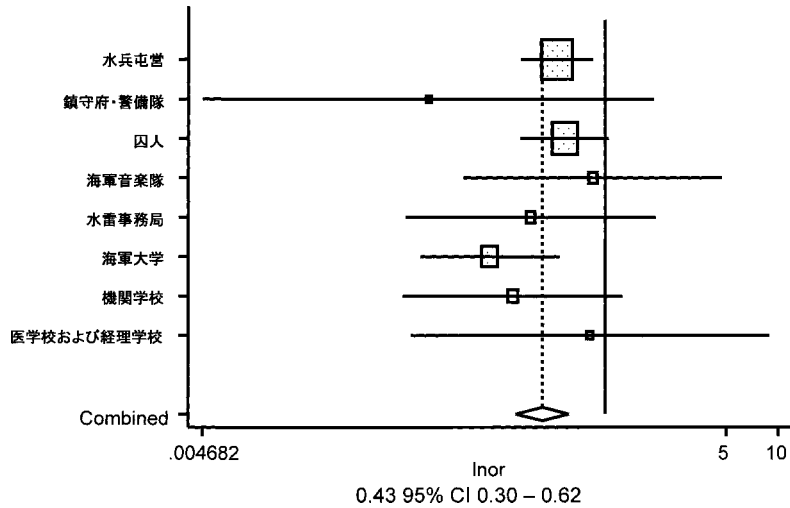


Fig. 3. Forest plot of odds ratio for incidence of beriberi before and after dietary improvement in 8 ground institutions.

で、有意な脚気の発症の減少が認められた (Fig. 3).

Heterogeneity テストに関して、全体(24 施設)および軍艦(16 隻)の解析においては有意であったが、陸上施設(8 施設)では有意差を認めなかった。

以上の成績は、「水兵は艦中におらず陸上生活をしており比較はできない」と記載されている軍艦

「日進」と「春日」を除く 16 隻の軍艦と 8 カ所の陸上施設すべてを統合解析した結果である。したがって、公表バイアスはないものと推測されるが、軍艦と陸上施設の 24 施設、16 隻の軍艦、および 8 カ所の陸上施設についてそれぞれ funnel plot により公表バイアスの有無を解析した (Fig. 4-6)。これらのいずれにおいても統計学的に有意な公表バイアスは認められなかった。

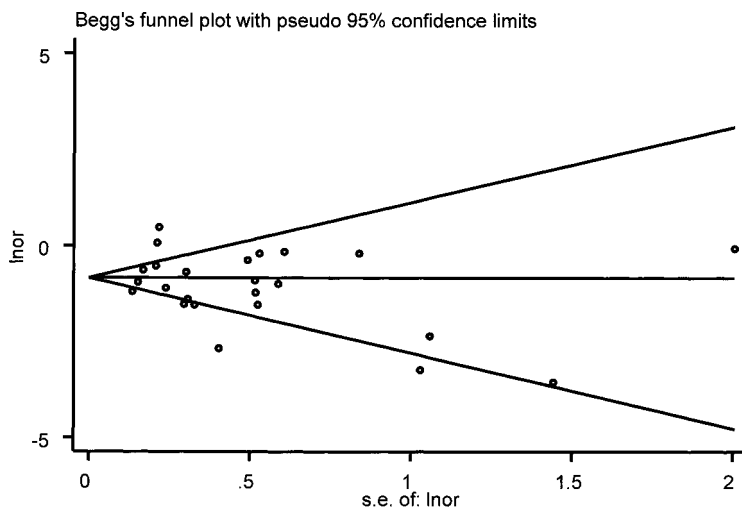


Fig. 4. Funnel plot of incidence of beriberi before and after dietary improvement in 16 warships and 8 ground institutions. Ordinate denotes \ln [odds ratio] and abscissa denotes standard error.

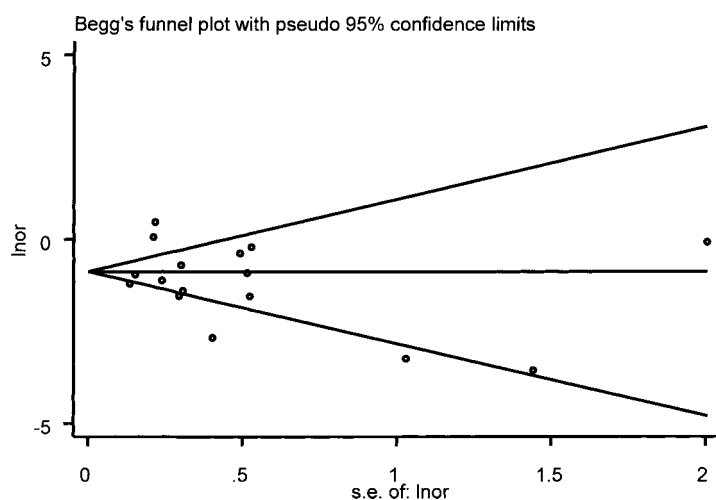


Fig. 5. Funnel plot of incidence of beriberi before and after dietary improvement in 16 warships. Ordinate denotes \ln [odds ratio] and abscissa denotes standard error.

IV. 考 察

兼寛の行った研究では、各施設における食事の窒素と炭素の比を従来の1:30から、当時理想的と考えられていた1:15に近づけることにより、1883年には27%であった脚気発症率は1884年には14%にほぼ半減した。

メタアナリシスではオッズ比0.38 (95% CI 0.28-0.52) を示し、有意な脚気発症予防効果を示

していた。また、脚気発症率の減少については、陸上施設と軍艦のオッズ比はそれぞれ0.43, 0.38で、軍艦で予防効果がより強い傾向であった。長い海上生活では特殊な食事情により脚気を発症しやすい状態にあったことが推測される。

また、funnel plotによる解析では公表バイアスは認められず、食事変更を行い脚気発症率の変化をみた戦艦および施設はほぼ網羅されていたものと推論できる。

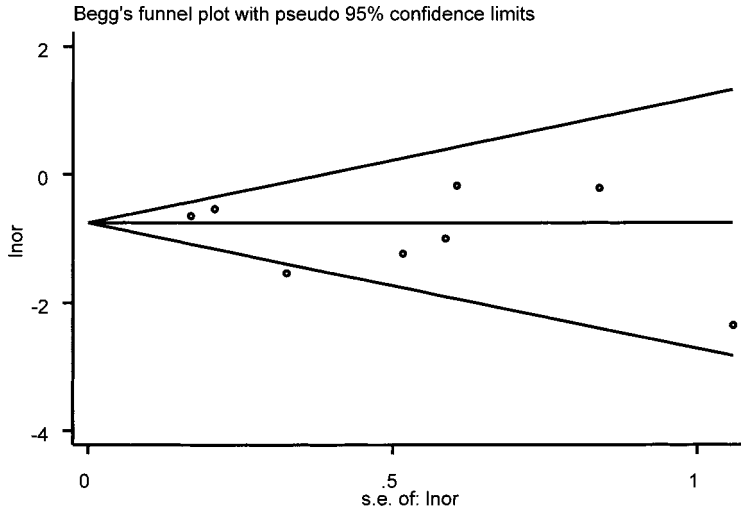


Fig. 6. Funnel plot of incidence of beriberi before and after dietary improvement in 8 ground institutions. Ordinate denotes \ln [odds ratio] and abscissa denotes standard error.

松田は、軍艦「日進」と「春日」では、水兵は艦中におらず陸上生活をしており比較はできないと記載している。しかし、intention-to-treat 解析の立場から、これら 2 隻の軍艦を含めた 18 隻の軍艦についてメタアナリシスを行っても、オッズ比は 0.43 (95% 信頼区間 0.31-0.59) で食事の変更により脚気の発症は半数前後に減少しており、程度の差を認めるものの結論は不変である。

兼寛の行った「筑波」を用いた実験航海は現代のスタディーデザインの立場からは、「龍驤」を既存対照とする比較試験と位置づけることができる。これについて当時脚気細菌説を主張していた森鷗外と森林太郎は「一大兵団ヲ中分シテ半ニハ麦ヲ給シテ半ニハ米ヲ給シ両者ヲシテ同一ノ地ニ住マシメ爾他ノ生活ノ状態ヲ齊一ニシテ食米者ハ脚気ニ罹リ食麦者ハ罹ラザルトキハ方纔ソノ原因ヲ説クベキノミ是レホタ統計ノ原因ヲ示サザル一例ナリ」と述べ、「龍驤」と「筑波」の実験結果から、脚気の原因は食事にあるとする兼寛の主張を批判した²⁾。これは現代のスタディーデザインの上からは、同時対照をとっていないという弱点を批判したものと言える。鷗外のスタディーデザインの弱点に関する批判自体は妥当であるが、スタディーデザインに欠点があるからといって必ずしもその研究成果を否定できるということにはならず、ここに鷗外の誤りがあった。

近年、evidence-based medicine が主張されているが、evidence がどれ程信頼性があるかの指標として evidence level という考え方がある。ここでは、通常ランダム化比較試験のメタアナリシスが最上位にランクされ、その後にランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、さらにコホート研究や症例対照研究といった観察研究が続く³⁾。さて、兼寛の行った代表的実験航海である「龍驤」と「筑波」の比較試験はこの evidence level の分類に強いて当てはめれば非ランダム化比較試験ということになる。今回、我々の行ったメタアナリシスは最上位のランダム化比較試験のメタアナリシスではないが、非ランダム化比較試験のメタアナリシスということになる。

「龍驤」と「筑波」以外の小規模の軍艦および陸上施設における研究が「龍驤」と「筑波」の実験航海以前に行われていたか否かは明らかではないが、これらのいくつかが仮にすでに行われていたのであれば、兼寛はメタアナリシスこそしていなかったが、相当の確信をもって「龍驤」と「筑波」による壮大な実験を行ったものと想像される。

世界で始めての本格的な比較試験と位置づけられる「龍驤」と「筑波」による実験航海は、現代のスタディーデザインの立場からは、鷗外が批判したように同時対照をとっていないという弱点が認められる。また、「龍驤」という既存対照を用い

ているので、当然ランダム化はされていない。最初のランダム化比較試験は1947年の英国で行われた抗結核薬ストレプトマイシンに関する研究を嚆矢とすることを考慮すると、これは止むを得ないことと言えよう⁴⁾。

V. 結 語

兼寛は「龍驤」と「筑波」による実験航海以外にも小規模の研究を数多く行った。これらをメタアナリシスにより統合解析した結果もまた食事内容の改善により脚気の発症を防ぐことができるという結論であった。

本研究は平成13年度医学科3年3名の学生の総合医科学研究センター薬物治療学研究室への研究室配属カリキュラムの一部において行われた。

文 献

- 1) 松田 誠. 高木兼寛の医学. 東京: 笹氣出版株式会社; 1988. p. 21-31.
- 2) 森 鷗外. 森 鷗外全集第28巻: 統計に就いての分疏. 東京: 岩波書店; 1974. p. 227-42.
- 3) ダグラス・バデノック, カール・ヘネガン著, 斉尾武郎 監訳. 松本佳代子, 栗原千絵子, 丁 元鎮訳. EBМの工具箱. エビデンスのレベルと勧告の強さ. 東京: 中山書店; 2002. p. 65-9.
- 4) Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. *BMJ* 1948; 770-83.