肝硬変症研究における疫学的アプローチ

重 松 逸 造 松 下 寛*

I. ま え が き

疫学 (Epidemiology) とはもともとその字義の示すとおり伝染病の流行 (Epidemic) を研究する学問として出発したものであるが、流行現象の研究を通じて育てられた集団観察の方法論は、今や広く非伝染性疾患の研究にも応用せられるようになり、最近では各種の傷害や健康までも疫学的研究の対象となつている。

疫学的研究の終局的な目標は集団現象を観察することにより原因を明らかにしてその予防と撲滅に役立たせることであるが、現在の疫学がとつている疾病原因観はいわゆる多要因原因説 (Multi-factorial Causation Theory)¹⁾であつて、疾病の原因を従来のごとく単一の病因 (Agent) のみに求めるのではなく、さらに宿主 (Host) と環境 (Environment) の面からも求めようとする総合的 (holistic) な態度である。

疫学的研究方法の特徴は集団現象を観察することにある。すなわちある疾病の疫学を研究する場合、既存資料を利用するか疫学調査を実施することによつて観察資料を蒐集し、それに統計学的な処理などを加えながら分析検討してその疾病の原因に関する仮説を樹立する。この仮説は当然逆も真かどうかという点について検証されねばならない。いわゆる疫学的追求調査 (Follow-up study) などがこれに当るものであつて、このような検証を経た後にはじめて結論を導き出すことができるのである。

肝硬変症についても集団現象としての観察が可能であつて、このような方法による本症の原因探究の道が存在する。これがすなわち本症研究にお

ける疫学的アプローチである。

II. 観察資料の蒐集

疫学的研究において大切なことは診断の確実な患者を研究対象とすることである。診断の不確実なものが余りに多く混入すると、存在している筈の要因を見落したり誤つて判定することが少なくないからであるが、この点肝硬変症はもともと病理組織学的に定義づけられている疾患であり、臨床診断のみでは正確な診断を下すことが必ずしも容易ではないといわれているので、特に既存資料を蒐集する場合には本症の診断名にある程度の不正確性が存在することを予め覚悟しなければならない。

現在本症に関する既存資料として利用できるのは、殆んど死亡者に関する統計に限られている。このうち全国的な規模で観察しうるのは、死亡届にもとづく人口動態死因統計である。わが国の死因統計に関しては年次別、性別、年齢別、府県別、月別、職業別等の区分が行なわれており、これによつて間接的に本症の発生状況を知るとともに、諸要因と比較することによつて発生原因を検討する資料とすることができる。

ただしわが国の死因統計の場合、肝硬変なる死因名が採用されるようになったのは大正9年からであり、その後も数次にわたる死因分類の改訂によつて本症の範囲がある程度変更されていることに注意しなければならない。たとえば昭和21~24年に使用されていた国際標準分類 (1938年版) より昭和25~32年の国際疾病傷害死因分類 (1948年版) に切換えられたさいは、前者で「その他の肝臓の疾患」の中に含まれていた「急性黄色肝萎縮」が後者では独立して「急性および亜急性黄色肝萎縮」となつたことなどが影響して肝硬変死亡が約3%減少している。

同じ本症死亡者に関する統計でも、病理解剖統計は死因統計に比べて診断名に対する信頼度は遙かに高いと考えられるが、この統計は施設による偏りが大きく、また母集団の不明な点が欠点といえる。この場合、本症死亡者について検討したのと同じ項目別に総剖検例を集計して比較することにすれば、母集団が不明という欠点はあ

* I. Shigematsu, H. Matsushita: 国立公衆衛生院疫学部

る程度カバーすることができる筈である。

本症の罹患統計に関する既存資料は従来極めて貧弱であつて、主として大学病院における外来および入院患者についての統計がいくつか存在する程度であり、この場合も病理解剖統計の場合と同様に、母集団となるべき外来または入院患者総数についての成績が示されていないために、疫学的の利用価値が低い場合も少なくない。

本症罹患の全国的な状況については、本症が法定の届出疾患でないため、伝染病の場合のように全国的に把握することはできない。もつともわが国では、昭和 23 年以来厚生省が毎年 1 回全国民を対象にその抽出標本について全疾患に関する罹病状況調査を行なつていたので、これから本症の罹患状況も知ることができる。ただし本調査には毎年 10 月 1 カ月間にわたつて行なわれる国民健康調査と、毎年特定日 1 日間の患者調査および特定月 1 カ月間の退院患者調査とがあるが、これらの調査成績はいずれも「肝臓の疾患」として一括して集計されているので本症のみの罹患状況を知りたい場合には再集計をしなければならない。

以上は既存資料として利用できるものをあげたのであるが、これによつて本症の発生要因を検討しようとするれば、すでに調査済みの要因についてしか資料をうることができない。したがつてわれわれの欲する要因を検討す

るためには、計画的な疫学調査がどうしても必要となつてくるのである。

疫学調査²⁾とはある疾患の発生要因を把握する目的でその疾患の発生と蔓延の状況を明らかにするとともに、それに関与する諸要因を調査することをいうが、この場合大切なことは本症患者とともにその対照健康者についても患者と同じ精度で調査を行なうことである。本症患者の対照は本症に罹患していないすべての健康者ということになるが、具体的にはいくつかの要因について患者群と対照群を等質にしておけば要因調査はやりやすくなるであろう。

たとえば入院患者の場合、本症と関係のない患者のうちで、本症患者と性、年齢、入院時期、さらにできれば職業、居住環境などがほぼ同一の者を対照とすることが考えられる。この場合、このような条件の対照者数が本症患者数に比べて多過ぎる時はその一部を無作為的に抽出すればよい。このようにして選ばれた患者群と対照群について本症に関係のある諸要因を Host(宿主), Agent(病因), Environment(環境)の 3 者の面から調査することになる。

なお本症疫学調査の対象は、単に入院患者や外来患者の中に求めるだけではなく、さらに一定の母集団中における在宅患者や無自覚あるいは不顕性の本症患者も積極

表 1. 肝硬変症の要因調査項目

I. 宿主側の要因 (Host factors)	
1.	主体的特性: 性, 年齢, 種族等
2.	身体的性状: 解剖学的構造, 生理的狀態, 栄養狀態等
3.	精神的性状:
4.	先天的抵抗力: 遺伝, 素因, Autarcesis 等
5.	後天的抵抗力: 既往疾患等
II. 病因側の要因 (Agent factors)	
1.	生物学的: 細菌, ウイルス, 菌類, 原虫, 寄生虫等
2.	物理的: 放射線等
3.	化学的: 栄養素, 化学薬品等
4.	精神的:
III. 環境側の要因 (Environmental factors)	
1.	物理的: 気象, 気候, 季節, 地理の分布, 地質, 地形等
2.	生物学的: 伝染源動物, 媒介昆虫, 食物としての動植物等
3.	社会的:
a.	構成体 (行政的単位, 民族, 産業および職業, 宗教等)
b.	人口の密度および移動
c.	労働条件
d.	文化 (風俗, 信仰, 態度等)
e.	文明 (交通, 教育, 住居, 医療施設等)
f.	生計 (生活程度, 栄養等)
g.	社会的災害 (戦争, 不景氣, 自然的災害等)

的に調査の対象とすべきである。それには集団検診の実施が必要となってくるのであつて、この点本症を目的とした集団検診に適する screening method の急速な検討が望まれるのである。

本症の要因調査にさいして取り上げるべき諸項目¹⁾を参考のため表 1 にかかげておこう。もちろんこのような区分は便宜的なものであつて、これらの項目自身相互に密接な関連が存在するわけであるが、一応このように区分して考えてから最終的には総合的に発生要因をまとめようという意味である。

なお疫学調査の対象は患者のみでなく死亡者の場合もありうるが、この場合も対照者の設定や調査項目については上記の患者の場合と同様に考えればよいのである。

III. 蒐集資料の検討

既存資料あるいは疫学調査によつて集められた資料は整理して、本症の発生、蔓延の状況の把握と、それに関する諸要因の検討に用いられる。筆者らは現在まだ本症の疫学調査に関する資料を持合わせていないので、ここでは既存の資料のみについて検討した成績²⁾の一部を例示することにする。

1) 本症の発生、蔓延の状況

まず死因統計によつてわが国における本症死亡者の発生状況を年次的にみると、図 1 に示すごとく大正 9 年以

図 1. 年次別、性別、肝硬変症死亡率および肝硬変対総死亡比 (日本 1920~1958)

降戦前までは人口 10 万対 6~7 (死亡者数 4,000 人前後) ではほぼ横ばいの状態にあつたが、戦後はやや下降した後最近まで漸増の傾向を示しており、昭和 33 年には人口 10 万対 9.2 (死亡者数 8,500 人) で、男の 45~59 歳においては死因順位の第 8 位を占めるに至っている。

戦後の増加傾向が単に本症の診断技術向上に起因するものか、あるいはその他の要因によるものかはにわかに断定しがたいが、病理解剖統計によつても総剖検数中に占める本症死亡者の割合が天野⁴⁾、三宅⁵⁾、宮地⁶⁾らの報告にあるごとく戦後増加傾向にあることは本症が実質的にも増加していることを示唆しているようである。なおわが国の本症死亡率を世界的にみると、本症死亡に関する統計資料がえられる約 50 カ国のうちでは高率の方より数えて第 17 位に位している。

本症の罹患統計についての既存資料は上述したごとく極めて乏しいのであるが、臨床統計ではたとえば最近多賀須⁷⁾は東大病院田坂内科の過去 21 年間の入院患者中に本症 (近縁疾患を含む) を 2.5% に認めており、またこの率は死亡統計の場合と同様戦後増加傾向にあることを報告している。

厚生省が昭和 34 年に全国の病院、診療所の抽出標本を対象にして実施した患者調査⁸⁾の調査票を筆者らが再集計した結果によると、表 2 に示すごとく昭和 34 年 6 月 17 日 (水曜日) における本症患者の現在数は全国推計で 4,100 人であり、対人口有病率は人口 10 万対 4.4、同日の全疾患の総現在患者数に対する率は 0.13% となる。また同日 1 日における本症新患者数は約 100 人と推計せられ、本症新患者の発生が土曜、日曜、祝祭日を除く毎日ほぼ平等にみられるものと仮定すれば本症患者は全国で 1 年間に少なくとも 20,000 人以上は発生する計算になる。

なお昭和 34 年 5 月 1 カ月間に全国の病

表 2. 全国の肝臓疾患現在患者数および一日新患者数
昭和34年6月17日(水曜日)患者調査全国推計値

病 類	全国推計 現在患者数	有病率 (人口 10万対)	全国推計 一日新 患者数	一日罹患率 (人口 10万対)
総受診患者	3,262,800	3,500	617,700	700
肝 臓 疾 患	35,600	38.3	3,500	3.7
内 { 肝硬変症	4,100	4.4	100	0.1
肝 炎	28,100	30.2	2,800	3.0
肝 癌	1,000	1.1	100	0.1
誤 黄 疸	1,200	1.3	300	0.3
肝 障 害	1,200	1.3	200	0.2

表 3. 全国の肝臓疾患1ヵ月退院患者数
昭和34年5月1日~31日退院患者調査全国推計値

病 類	全国推計1ヵ月 退院患者数	%
全 疾 患	265,000	100.0
肝 臓 疾 患	3,300	1.2(100.0)
内 { 肝硬変症	600	0.2(18.2)
肝 炎	2,500	0.9(75.8)
誤 { その他	200	0.0(6.0)

院の抽出標本を対象として行なわれた退院患者調査⁸⁾についても筆者らが再集計を行なつたが、それによると表3に示すごとく、1ヵ月間の本症退院患者数は全国推計で約600人となり、もし年間を通じて月別に変動のないものと仮定すれば1年間に約7,000人の患者が退院することになる。また全疾患による総退院患者数に対する本症退院患者の率は0.2%、このうち内科系疾患のみによる総退院患者数を分母とすれば0.5%となり、いずれも上述の多賀須⁷⁾の臨床統計に比べてかなりの低率を示していることになる。

2) 本症の発生要因に関する検討

本症の発生要因を検討するには、理想的に言えば本症の新発生患者と対照者について要因調査を行なうことであるが、この種の調査を計画的に実施した例はまだ聞かないようである。ここでは一応既存の資料を用いて発生要因の検討を行なつた成績の一部を例示するに止めておきたい。

既存資料として現在最も利用できるのは前述した人口動態死因統計であるが、この場合は本症死亡者について検討を加えることになるので、その結果判明した要因を直ちに本症の発生要因とするのが危険であることはいうまでもない。しかし本症の発生と死亡との間には時間的なずれはあるにしても、本症に対する適切な治療法の存

在しない現状では両者は数値的にもほぼ一致すると考えられるので、この意味では死亡者について発生要因の検討を行なつても大過のないことが予想される。

ただし前述したごとく死因統計においては本症の診断名にかなりの誤差が含まれているものと考えられるのでこのような資料を用いる限り発生要因の方もかなり薄められているであろうことは承知していなければならない。もつともこのように診断の精度が悪いと考えられている資料を用いても、その不正確さの程度が年次別や地域別にみて大した変動さえなければ、相対的な関係をみる意味では疫学的に利用して差支えないともいえるのである。

A. 宿主側の要因について

主体的特性としてはまず男女差の問題が考えられる。わが国の性別本症死亡率の年次推移が図1に示されているが、これによると各年次を通じて常に男は女よりも高率であり、戦前の男女差(男は女の約1.8倍)に比べて戦後は男女差がやや縮まる傾向(男は女の約1.5倍)にある。この点は同図に示されている肝硬変対総死亡比(総死亡中に占める肝硬変死亡の割合)についてみても同じ傾向が認められ、またこれらの傾向は諸外国においても1, 2の例外を除いては全く同様であつて、戦後女の生活条件や嗜好が男に近づきつつあることと考え合わせると興味のある点である。本症死亡率にみられる男女差に関して、男女の本質的な特性がどの程度関与してい

図 2. 年齢別肝硬変症死亡率(人口10万対)(日本)

るかは今後検討を要する問題といふことができる。

年齢別の本症死亡率曲線は、その他の成人病の場合にはほぼ共通した形を示している。すなわち図2に示すごとく昭和25年および昭和33年には乳幼児期がやや高率で少年期に一旦下降した後、その後は年齢の増加とともに急上昇を示し、高年齢層に至つて漸くその勢が衰えている。

これを肝硬変対総死亡比でみると図3に示すごとく昭和33年は昭和25年に比べてこの比は高率となつている。

図3. 年齢別肝硬変対総死亡比(%) (日本)

が、両年ともほぼ相似形の曲線を示しており、45~54歳の大きなピークと10~14歳の小さなピークが認められる。この点は諸外国のうちでも本症死亡率の比較的低い国では同様であつて、図2でみられた乳幼児期と高年齢期の高い本症死亡率は、これらの年齢層が本症のみならずすべての死因に対して死亡率の高いことを意味しており、本症に対して特異的に死亡の危険の大きい年齢層を図3が示しているといふことができる。

この成績だけからいえば、同一の肝硬変症なる死因が人間一生の間で45~54歳と10~14歳の2回にわたつて年齢的特性を示すということよりは、両年齢層のピークを作る死因が同じ肝硬変症でも内容的に異なるものと考えた方が疫学的にはわかりやすいのであつて、この点少年期にみられる小ピークが胆路その他の肝臓に関係ある先天性奇形や栄養障害などによるものか、あるいは流行性肝炎その他の要因の影響によるものかなどといったことを今後検討しなければならない。

なお図2において昭和33年の年齢別本症死亡率は25

年に比べて29歳未満が減少し、30歳以上では増加しているが、図3の肝硬変対総死亡比についてみると33年は各年齢階級とも25年に比べてかなりの増加を示していることがわかる。

主体的特性の一つに種族があげられているが、この場合環境の差異を除外して純粋に種族差を論ずることは極めて困難といわねばならない。Spellberg⁹⁾は本症死亡率の種族差についてアメリカにおいては黒人は白人よりやや高率であると述べているが、少なくとも筆者らの検討した範囲では、両者の関係は全く逆になつてた。

宿主の身体的性状と本症発生との関係については従来ほとんど検討されていない。肝臓に関係のある解剖学的構造や個体の各種の機能、体力、体格、栄養状態などが本症の発生と関係する Possibility は考えうるが、どの程度の Probability があるかということになると、やはり今後データを揃えて検討しなければならない。

宿主の精神的性状と本症との関係については現状ではまだ検討の域外におかれているようにみえるが、最近いくつかの疾患や傷害において患者の精神的性状が問題とされているように、本症の場合においてもいずれは取り上げねばならない問題であろう。

先天的抵抗力としては遺伝や素因およびその他の抵抗力 (Autarcesis) の問題がとりあげられる。これらが本症の発生と関係のあることは充分想像できることであるが、その証明は疫学的にいつてもなかなか容易ではない。

本症の家族的発生例が天野⁴⁾、永田¹⁰⁾、多賀須⁷⁾、Ratnoff & Patek¹¹⁾ らによつて報告されているが、これを家族的な遺伝と結びつけるためにはまず本症の同一家族内発生が偶然の集積率以上の頻度で集積していることを証明する必要があり、もし家族集積性があるとしてもそれが環境要因等の影響によるものでないことを立証しなければならない。

後天的抵抗力の問題としてとりあげなければならないのは、宿主が過去に経験する各種の疾患である。これらの疾患のうちウイルス性肝炎、急性および亜急性黄色肝萎縮症、うつ血肝をきたす心疾患、胆汁うづ滞をきたす各種の胆路系疾患、ヘモクロマトーシス、ウイルソン氏病、日本住血吸虫症などの寄生虫性疾患などは本症の発生と直接的な結びつきが認められており、また糖尿病各種内分泌系疾患、結核および諸種の中毒なども本症の発生と関係があるといわれているが、いずれの疾患の場合でもそれに罹患したもののすべてが必ずしも本症にまで進展するとは限らないことは、これらの既往疾患も本症

図 4. 肝硬変症死亡率と各種疾患死亡率（人口 10 万対）との地域相関性（46 都道府県，昭和 33 年）

の発生に関与している諸要因のうちの一つにすぎないとみなすべきであることを意味している。

本症と既往疾患との関係を疫学的に検討する手始めとして本症死亡率と上述の諸疾患との間の府県別地域相関性を観察したが、その成績の 2, 3 を例示すると、図 4 a, b, c, d に示すごとく本症死亡率と流行性肝炎、急性および亜急性黄色肝萎縮症、糖尿病、全結核の各死亡率との間には有意の順相関関係が存在し、梅毒との間には全く地域相関性を認めることができなかった。

もちろんこのような検討の結果を直ちに因果関係と結びつけることは極めて危険であつて、疫学的には仮説を樹立するための第一歩にすぎないことを強調しておきたい。現に昭和 25 年と 33 年の間における本症死亡率の増減率と上記諸疾患死亡率の増減率との間の府県別地域相関性を検討してみると、例えば図 5 に示すごとく本症と肝炎との間にはなおある程度順相関の傾向が認められたが、その他の疾患では相関関係は明らかでなくなつていた。

B. 病因側の要因について

ここでいう病因とはある疾患の発生に対して直接的かつ特異的に作用する要因をいい、厳密に言えば R. Koch の 4 原則に従うようなものでなければならない。

本症はもともと各種肝障害の終末像とみなされており本症の基礎疾患とされているもののうちでは、たとえば流行性肝炎や血清肝炎の場合におけるウイルス、日本住血吸虫症や肝吸虫症の場合における寄生虫、各種の中毒性肝障害の場合における毒物などのようにすでに Agent の判明しているものもあるが、これらをそのまま本症の Agent とみなしてよいのか、あるいはこれらの基礎疾患から本症に進展する場合には別の Agent が存在するのかなどといった点は基礎的な面からももつと追求されねばならない。またこれらの基礎疾患のほかに認知しうるような疾患を経ずして本症を発生することも少なくないといわれているが、このような場合にやはり特定の Agent が存在しているのか否かということも今後における研究課題といえることができる。

図 5. 肝硬変症死亡率の増減率と流行性肝炎死亡率との地域相関性 (46 都道府県, 昭和 25 年を 100 としたときの昭和 33 年死亡率指数)

ここでは本症の直接的発生原因となる Agent がまだ明確でないという意味で、従来容疑のおかれている栄養素やアルコールなどは環境要因の一部として述べることにし、また上述の基礎疾患の Agent については、それぞれの基礎疾患の疫学を論ずる場合に Agent としてとりあつかうことにして、本症の Agent としてはとりあげないことにする。

C. 環境側の要因について

ここでいう環境とは人間をとりまくすべての環境を意

味しており、疫学では環境を便宜上物理的環境 (Physical environment)、生物学的環境 (Biological environment) および社会的環境 (Social environment) に分けている。

物理的環境とはいわゆる自然的条件のことを意味しているが、たとえば本症の地理的分布を府県別の本症死亡率 (昭和 33 年) からみると図 6 に示すごとく西日本に高率の県が多く、またその分布は戦前からほぼ同様である。

このような地理的分布から気候的要因の関与していることが疑われるが、本症死亡率と気温、湿度、降雨量などとの関係を府県別に検討した結果では、湿度と降雨量については本症死亡率との間に有意の相関関係はなく、平均気温との間には気温の高い方が本症死亡率も高いという順相関関係が認められた。ただし同様に世界各国の本症死亡率と首都における年平均気温との関係をみると、その間に相関傾向がほとんど認

められていないので、上述の成績だけから気温と本症発生との関係をきめるわけにはいかない。

生物学的環境とは人間をとりまくすべての動植物を意味しており、病源体の媒介や栄養の供給源という点で環境要因としての意義をもっている。寄生性肝硬変症の場合、その発生の地理的分布はもっぱら原因疾患である住血吸虫症や肝吸虫症の中間宿主の分布によつて決定される。その好例は日本住血吸虫症の流行地として有名な山梨県にみられるのであつて、本県は戦前より常に高い本症死亡率を示している。ただし山梨県内をさらに地区別に観察すると、たしかに吸虫症の多い地区では本症死亡率も高いが、同時に本吸虫の全く存在しない地区においても本症死亡者の多発している点は、本県の高死亡率が必ずしも吸虫症のみに起因していないことを示唆しているものといわねばならない。

栄養源となる動植物の分布が疾病の発生を地域的に特徴づけている場合が少なくないが、南アフリカのバンツ族などにみられる本症の発生もその 1 例ではないかと考えられる。

図 6. 都道府県別肝硬変症死亡率 (昭和 33 年)

図 7. 県別肝硬変症死亡率(人口10万対)と各種要因との地域相関性
(日本農家人口率40%以上の23県, 昭和33年)

社会的環境とは疾病の発生と蔓延に関与するすべての社会生活および社会現象を含んでいるが、前述したように本症死亡率が府県別あるいは国別にみてかなりの格差を示していることは、これに各種の社会的条件も関与していることが容易に想像されるのである。

たとえば男の職業別に年齢構成の差を訂正した本症死亡率(昭和33年)をみると、全職業人口の平均本症死亡率が人口10万対16.8であるのに対し、採鉱・採石業が最も高率で19.5を示し、最低は専門的技術的職業の12.6となつている。山本¹²⁾は本症の多発する職業として屋外重労働者、特に農夫を指摘しているが、筆者らの職業別死亡統計によると農林業は人口10万対16.3とむしろ平均値より低い目の率となつている。また製造工業従事者は平均すると人口10万対15.6と比較的低率であるが、このうちでは皮革および皮革製品製造従事者などは人口10万対34.3という著しい高率を示していることが注目される。

栄養の問題は前述の生物学的環境のほか社会的、経済的条件や習慣、教育程度など種々の社会的要因によつて規制されるが、本症の発生が栄養と密接な関係にあることはすでに諸家の認めているところである。

たとえばわが国の本症死亡率が前述したように戦後増加傾向を示していることについて、戦時中より戦後にかけての食糧不足による栄養の低下が本症の発生を助長したとの見方も成り立ちうるが、もちろんこれに対する確証があるわけではない。これらの点を確認していくことも疫学の任務の

一つといふことができるが、ここでは栄養問題について検討した成績の一部を図7に示しておく。これは全国の都道府県中農家人口率40%以上のいわゆる農村県23県について、昭和33年における本症死亡率と農民栄養調査成績¹³⁾よりとつた1人当り総カロリー、総カロリー中の動物性食品カロリー、蛋白質摂取量、総蛋白質中の動物性蛋白質量、肉・乳・卵類による蛋白質摂取量、牛乳(山羊乳を含む)消費量、脂質摂取量、アルコール類(清酒焼酎、その他の酒類別)消費量などの関係をオージャイブで示したものであるが、ここにとりあげた諸

図 8. 国別肝硬変症死亡率(人口10万対)と各種要因との地域相関性(1957年、一部1956年)

項目の中で一応本症死亡率と有意の地域相関性を示したものは脂質摂取量だけであり、その他は明らかな相関関係を認めることができなかった。ただし脂質摂取量の場合脂質摂取の多い地区では本症死亡率が低いという従来の常識と一見相反する成績を示しているが、これは本症と脂質がこのような因果関係にあるというよりは、わが国の場合その絶対値がかなり低いことから考えて、むしろこの場合の脂質摂取量の多寡は単なる栄養の良否を示しているにすぎないのかもしれない。

またアルコールについては古くから本症の重要な発生要因の一つとして検討が加えられており、わが国でも最近中村ら¹⁴⁾は本症の病因としてのアルコールの意義を再認識すべきであると強調しているが、同図の成績だけからでは本症死亡率とアルコール消費量との間に有意の地域相関性を認めることはできなかった。ただし傾向としては焼酎は本症と順相関、清酒およびその他の酒類では逆相関の傾向にあった。

図8は世界29カ国における本症死亡率と1人当り総カロリー、蛋白質摂取量、総蛋白質中の動物性蛋白質量¹⁵⁾およびアルコール消費量¹⁴⁾との関係を示しているが、この場合は本症死亡率と栄養関係の諸指標との間に著しい相関関係がみられなかったのに対して、アルコール消費量との間には有意の順相関が認められた。

以上のほかに筆者らは現在入手しうる限りの諸指標を用いて、社会的、経済的関係の諸要因と本症との関係について検討を加えているが、例えば本症死亡率は地域の衛生状態を示す総合指標の一つと考えられる総死亡率や平均余命などとかなりよく相関することを認めている。

IV. 発生要因に関する仮説の設定

現在の疫学が要因調査のさいにとつている態度を一口にいうと、あらゆる possibility のものを調査して、その中で最も probability の高いものに容疑をおこうというやり方である。前項において本症との関連の probability が高いか否かを、たとえば相関係数の有意性などによつて判定したが、このような検討によつて、有意の相関関係があると判定せられた要因も、それが偶然にそうだったのか、あるいは偶然でないとしても、それが本症の原因であるか結果であるかなどといったことは、さらにつぎの検証段階で検討されるべきであり、この段階では単に仮説の提示にとどまらざるをえないのである。

前項で例示した検討項目だけについてみても、Host, Agent, Environment に関するいくつかの要因が、それ

ぞれある程度の probability で本症の発生に関与していることが推察され、本症がこれらの諸要因の総合によつて発現してくることが理解されるのである。例えば、宿主側の要因としては性、年齢といった主体的特性のほか、各種の既往疾患が大きく浮びでており、また環境側の要因としては、気温や各種栄養素との関係、特に脂質摂取量やアルコールの問題等が仮説として登場してきたことになる。そしてこれらの仮説について、本症の発生要因としての意義をこれから検証するのである。

V. 仮説の検証方法について

前述の成績において、例えば本症と結核との間に有意の地域相関性のあることが示されたが、この場合、本症と結核とが関係ありとする仮説をどのように検証すべきであろうか。まず第1になすべきことは、このような事実が普遍妥当性があるかどうかを確かめることである。すなわち、他の地域あるいは同じ地域でも違った時期において、やはり同様の相関性が認められるか否かを検討することであり、第2には、このような事実が実際の患者について調査した場合にも認められるかどうかを知るために、本症患者とその対照健康者について結核罹患の有無を調査することである。その結果、本症患者の結核罹患率が対照健康者に比べて有意に高率であることが認められれば、結核罹患と本症とが、その因果関係はともかくとして、なんらかの関係があることは証明されたといつてよい。第3の段階はこの両者の因果関係を明らかにするために本症に罹患していないことの確かめられている結核患者と対照健康者の両群を選び、これらの両群を follow-up して、両群よりの本症発生状況を比較検討することである。この場合、あらかじめ予想される本症の発生率から、follow-up すべき対象者数が決定されるが、このような follow-up study で最も問題となるのは脱落者のことである。すなわち、脱落者が患者、対照者両群より全く無作為的に発生してくれるなら、残余の者について調査を行なつて差支えないわけであるが、脱落者の発生状況にそのような保証のない場合には、特に本症のように母集団に対しては比較的稀にしか起らない事象を調査の対象としているときは、少数の脱落者といえどもはつておくわけにはいかない。具体的にいうと、われわれは脱落者が相当数にのぼる時は、その任意抽出標本について、徹底的な再調査を行なうようにしている。

このような follow-up study によつて、結核患者よりの本症発生率が対照に比べて有意に高率であることが証

明されれば、はじめて結核が本症の発生要因と密接な関係のあることが確認されるのであるが、この場合でも、結核を本症の発生要因の一つとするのはまだ早計であつて、たとえば結核患者には対照者と違つてある特別の条件が存在しており、その条件が実は本症の発生要因であるといった場合も考えられるので、第 4 の段階は結核患者のどの factor が果して本症発生の agent として働いているのかを検討しなければならない。

このように疫学の面でも、ある factor をその疾患の発生要因と決定するには、R. Koch の 4 原則と同じ程度の精密さが要求されるのであつて、前述の仮説としてとりあげた本症の発生要因もすべてこのような検証を経てはじめて確定的な要因となるのである。

VI. む す び

ここでは主として肝硬変症の疫学的研究方法を述べて本症の疫学については極めて僅かしか触れなかつた。それは、特に本症の疫学を組立てる場合に中心となるべき疫学調査の資料を筆者ら自身もまだ持合せていないからであるが、従来本症に関する基礎的ないしは臨床的研究がかなり活発に行なわれていた割には疫学面の研究が殆んど皆無といつてよい状態にあつたことにもよるのである。

本症研究の最終目標がその発生要因を明らかにして本症の予防と撲滅を実現することにあるのはいうまでもないが、この目標に到達するのに基礎ならびに臨床面の研究とともに、疫学面よりアプローチする方法のあること

を理解していただくのがこの小論の目的である。また疫学的研究といつても基礎と臨床の専門家と協力して実施してこそ、その成果をあげうるものであることを併せて強調しておきたいと思う。

筆者らが本症の疫学的研究を開始した動機は筆者らの一人である松下の恩師東京大学田坂定孝教授のご懇意とご激励によるものであり、ここに同教授に対して深甚の謝意を表する次第である。

文 献 1) 重松逸造：衛生公衆衛生学（第 3 章），医学書院，東京，1 版，115 頁，1958. 2) 同上：同上（第 8 章），同上，383 頁，1958. 3) 重松逸造，松下寛：日本臨床，19：454，1961. 4) Amano, S.: Acta Scholae med. Univ. in Kyoto, 30 (2): 183, 1952. 5) 三宅仁，奥平雅彦：最新医学，12：1421，1957. 6) 宮地徹：綜合臨床，8：1902，1959. 7) 多賀須幸男：日内会誌，48：1616，1960. 8) 厚生省：患者調査，1959. 9) Spellberg, M. A.: Diseases of the Liver, Grune & Stratton, New York, p. 368, 1954. 10) 永田二郎，秋葉正一：日病会誌，28：347，1938. 11) Ratnoff, O. D. & Patek, A. J., Jr.: Medicine, 21: 207, 1942. 12) 山本寛：流行性肝炎—その転帰としての肝硬変一，永井書店，大阪，1 版，232 頁，1960. 13) 農林省：農民栄養調査報告，1958. 14) 中村隆その他：最新医学，13：543，1958. 15) United Nations: Statistical Yearbook, 1959.

* * * * *

* * * * *