

研究の醍醐味

村田 勝 敬

■ プロローグ

ラーメン屋は各種具材から日々工夫を凝らして店の味を醸し出している。これに対して、近年の即席麺（カップラーメンなど）は食品添加物と調味料だけで、豚骨味ほか、ありとあらゆる味付けが可能なのだそうだ。私の学生時代、親から送られた即席麺一箱（30袋入）を日に2〜3回食べ続けた学友は、10日目に全身性の蕁麻疹が現れ、病院に搬送された。話題変えて、私が研究の面白さを知ったのは約40年前である。全てが順風満帆という訳ではなく、結論の得られない解析結果に幾度も出くわしては廃棄し、今日に至っている。

■ 研究背景

サービス業や販売業に従事する人の中には、昼休憩ですら顧客が来るので、昼休憩時間を確保できないこともある。このような労働者において、自覚症状がないにも拘わらず、定期健診の肝機能データ（GPT, GOT）は異常高値を示すということが稀ならずある。この場合、臨床医が脳裏に描く疾患は、①アルコール性肝炎、②ウイルス性肝炎、③脂肪肝、④薬剤性肝炎、⑤肝硬変、⑥肝癌、⑦有機溶剤や有機フッ素化合物などの曝露による肝障害であろう。問診で確認できるのは、飲酒量や有機溶剤曝露の有無くらいである。病院で調べられるのは肝炎ウイルス（B型、C型肝炎）などの感染の有無や肝腫瘍マーカーの測定である。これらがいずれも陰性となると、腹部超音波検査が実施され、多くの場合“脂肪肝”と診断される。この診断が確定すれば、多くの医師



鯨刺もついた豪華な弁当

は“炭水化物”や“油っぽい食物”を避けて減量するよう指導し、必要に応じて高脂血症治療薬や肝保護剤を投与するかもしれない。

■ 仮説の設定

一方の一次予防に重点を置く予防医学では原因を除去することで病気が起こらないようにする。つまり、どのような炭水化物や脂質を摂食しているのに関心が移る。第一段階は、このような脂肪肝を持つ患者に、何をどれくらい食べているのか網羅的に質問する。その中で頻度の高い食品を幾つか抽出するのである。栄養士さん達が尋ねた質問調査で注目を引いたのは、脂肪肝と言われた労働者が昼食時に即席麺を毎週高頻度に摂食していることであった。そこで「即席麺を習慣的に高頻度食べることは肝機能障害と関連する」という仮説を立てる。

■ 研究をどのようにおこなうのか

研究仮説が決まれば、それをどのような集団でどのように検証するかが次の段階となる。ただ、即席麺を食べる（≈1）・食べない（≈0）というのは二値変数であるので、標本数が500〜1000では統計的に検出力不足に陥る可能性がある。なぜなら、昼食時の即席麺摂食率や肝障害の発生頻度（肝機能データの異常率）は選ぶ集団（性、年齢、職種）によって極端に異なるからである。そのうえ個人の飲酒・喫煙習慣は肝機能にも影響する。また、即席麺以外の食品が肝機能に全く影響を与えないという保証もない。

観察方法には、①肝障害のある患者群と肝障害のない健常者群を最初を選び、その後で曝露要因である即席麺の摂食の有無を調べる（症例対照研究）、②最初に肝障害のない即席麺の摂食集団と非摂食集団を選び、その後一定期間追跡し、肝障害発症の頻度を両群で比較する（コホート研究）、③特定集団において即席麺摂食と肝障害の有無を同時期に調べる（横断的研究）があり、いずれかの方法を選択する。研究への参加者が決まっても、そこから除外基準（例えば、20歳未満、61歳以上、女性、心疾患や肝疾患を有する人、定期健診の未受診者）に該当する者は除かねばならない。しかも、本仮説に影響を及

ぼす第三の因子（これを交絡因子と呼ぶ）を全て尋ねなければならない。勿論、学内の倫理委員会の承認も必要となろう。

■ 解析の結果

除外基準に該当する人を除いた男性従業員約 1800 名（36±9 歳，肥満指数(BMI) 23.3±3.8，平均睡眠時間 419±55 分）で解析を試みることができた。昼食時のメニューを尋ねると（複数回答），コンビニ・持参弁当が 65.3%，即席麺 53.5%，おにぎり 13.4%，外食 9.7%であった。この他，朝食欠食者は 25.7%，就業時間内の間食者 46.9%，喫煙者 60.3%，飲酒者 68.2%，運動習慣者 18.0%であった。健康影響指標である肝機能の GPT 高値 (>30 IU/l) および GOT 高値 (>30 IU/l) の人は各々 28.2%と 14.2%であった。

肝機能異常に関連する要因を多変量解析で調べると，高 BMI，即席麺摂食，エタノール摂取量 90 g/日以上が GPT 高値に有意に関連した。同様に，GOT 高値に関連する要因は，高齢，高 BMI，定期的な運動習慣，エタノール摂取量 30 g/日以上であった。さらに即席麺摂食者については，1～2 回/週の摂食群は（即席麺を昼食時に摂食しない対照群と比べて）GPT 高値が 1.34 倍発生しやすくなり，また 3 回以上/週の摂食群は 1.39 倍高くなることが示された。

■ 結果の波及

上記は運良く仮説が立証された例である。この場合，カップラーメンなどの即席麺を習慣的に摂食することが GPT 高値となぜ関連するのか，について考察しなければならない。“単なる偶然”でないことを論理的に説明する必要があるのだ。このようなヒト集団を用いた研究を“疫学”と呼ぶ。しかし，毒物を直接投与し，その肝臓組織を取出して病理組織学，生化学，生理学，薬理的に検索することは動物実験においては可能であるが，ヒトでは不可能である。このため，疫学では「関連がある」と言い得ても，「即席麺の習慣的摂食が肝障害を起こす」と結論することはできない。すなわち，この結論を引き出すためにはより直接的な別の証拠を提示しなくてはならないのである。

次に，得られた結論の持つ意味を正確に述べる必要がある。曖昧な表現を用いると，「即席麺に肝毒性がある」などと間違った情報を一般大衆に与えてしまい，風評被害に発展する恐れすらある。即席麺

を多食することにより，血液中で高くなった中性脂肪や飽和脂肪酸が肝内に大量に蓄積して肝の炎症や細胞死（*apoptosis*）が起こり，結果として肝細胞由来の GPT が選択的に高くなると想像される。このように，結果の波及については慎重にも慎重を期しないと，研究者生命に影響する。

■ エピローグ

研究とは，疑問に思ったことを回答可能な問い（仮説）に置き換えて検証することである。世人の行動変容に直接影響する仮説もあれば，重箱の隅を穿るような仮説もある。仮説を証明していくプロセスはまさに産みの苦しみであり，同時に“研究の醍醐味”ともなるのである。一方最初に触れたように，研究成果がいつも自分の思い通りに出るとは限らず，4 年間で棒に振ってしまうことも稀にあり得る…。上の研究では「持参弁当は肝機能に優しい（≒保護的に働く）」ということも示され，前夜の残物の詰まった愛妻弁当を食べている私には曙光と映った。

「秋大生活のひろば」No. 149 (2014 年 9 月刊)



グリーンランドの病院昼食に出たアザラシ肉



ポルトガル・マデイラのカマラデロポス地区の小学校で昼食