

20020/53

厚生労働科学研究費補助金  
がん克服戦略研究事業

疫学に基づくがん予防に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大島 明

平成15(2003)年4月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

疫学に基づくがん予防に関する研究 主任研究者 大島 明	.....1
--------------------------------	--------

## II. 分担研究報告書

1. がん予防のための喫煙対策に関する研究 主任研究者 大島 明	.....11
2. 各種の肺がんの疫学と予防に関する研究 分担研究者 祖父江友孝	.....17
3. 萎縮性胃炎の長期観察による変化の追跡と胃がんの関係の解析 分担研究者 富永祐民	.....21
4. 萎縮性胃炎、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんに関する追跡研究 分担研究者 菊地 正悟	.....25
5. <i>Helicobacter pylori</i> と胃がんに関する病理・疫学的研究に関する研究 分担研究者 立松 正衛	.....29

# I. 総括研究報告書

疫学に基づくがん予防に関する研究

主任研究者 大島 明 大阪府立成人病センター調査部長

研究要旨 わが国の部位別死亡率トップの肺がんと部位別罹患率トップの胃がんを対象とし、疫学的立場から、がん予防に関する研究を行なった。肺がん予防については、大都市の1事業所2工場の従業員を対象とした、禁煙支援と職場の分煙推進による介入研究を行なった。2年間の介入によって、介入職場での禁煙率は対照職場に比べて高くなった。介入3年半後の時点(2003年1月)においてアンケート調査を実施し最終分析を行いつつある。また、宮城、愛知、大阪の40～79歳地域住民103,916人についての10年間の追跡データを分析し、喫煙者は非喫煙者に比べて肺がん死亡の相対リスクが、欧米に比べて小さく、平山の6府県コホートと同様、5前後にとどまっていることを確認した。そこで、喫煙状況別に肺がん死亡率を計測し、肺がんリスクは欧米のコホートに比べて、喫煙者では低め、非喫煙者では若干高めであることを明らかにした。今後、この要因について引きつづき検討するとともに、わが国における他のコホート研究との併合による詳細な分析の実現可能性を検討する。

胃がんについては、5,374人の内視鏡検査受診者を2002年8月末まで長期間(平均12.1年)追跡し、130例の新発生胃がんを把握した。胃がんの組織型別に分けて分析すると、萎縮性胃炎「あり」の「なし」に対するハザード比は総計で1.95、分化型で2.25、非分化型4.66であり、むしろ非分化型の方が萎縮性胃炎との関連が強い傾向が見られた。また、萎縮性胃炎「あり」/「なし」のハザード比は、胃がん罹患では1.95であったのに対して、大腸がん罹患では0.86、胃がん以外の全がん罹患では0.95、胃がん死亡を除く全死亡では0.77で、萎縮性胃炎と胃がんとの関係の特異性が裏付けられた。また、職域、地域のコホートにおける保存血清を用いて、*Helicobacter pylori* (Hp) 以外に血清因子を加えてnested case-control studyの形で分析するための基礎的検討として、別の胃がん症例・対照シリーズの血清を用いてIL-6、EGF、Midkine、Mn-SODなどを測定した。スナネズミモデルを用いての実験により、Hp早期感染により腺胃発がんが促進されることを確認した。このことにより、ヒトにおけるHp早期感染の予防と治療の重要性が示唆された。

分担研究者	所属施設名	職名
祖父江友孝	国立がんセンター研究所	部長
富永祐民	愛知県がんセンター	総長
菊地正悟	愛知医科大学公衆衛生教授	
立松正衛	愛知県がんセンター研究所	部長

A. 研究目的

本研究においては喫煙、食生活と密接な関係があり、わが国の部位別死亡率トップの肺がんと部位別罹患率トップの胃がんを対象として、危険因子解明のための大規模な疫学的研究および1次予防に向けての研究を行う。

肺がんはわが国では最近急増しつつあり、肺がんが胃がんに代わってがん死亡トップの座を占めるようになった。肺がん検診の死亡リスク低下効果は限られており、早急に効果的なたばこ対策を確立し、推進する必要があることは欧米先進国の経験から明らかである。肺がんの危険因子として喫煙が最も重要であることはわれわれが行った大規模な患者・対照研究でも確認されている。ただし、日本人における喫煙による肺がんリスクの大きさは欧米人でのそれに比して小さいことが従来より指摘されていた。そこで、これまでにおこなわれた各種コホート研究のうち、入手できるデータセットを用いてこのことを確認するとともに、わが国と欧米との相違をもたらす要因を明らかにする。また、肺がんの1次予防を目指したたばこ対策に関する研究については、職域での対策推進のためのプログラムの開発と評価を行ない、この結果をもとに職場におけるたばこ対策を推進する。

胃がんは現在なお日本人が最もかかりやすいがんであり、食生活を中心とした日常生活習慣の改善、Hpの感染防止、除菌などによる1次予防対策を推進する必要がある。そのための証拠となる知見を本研究で集積する。これらの証拠に基づく胃がん予防対策を展開することにより、胃がん罹患率減少のスピードをさらに速めることができる。

## B. 研究方法

### (1) 肺がんの予防に関する疫学的研究

肺がんについては、①1次予防を目指し大都市の1職域の2工場(1工場を介入工場、他の1工場を対照工場)を対象として、職場の分煙と禁煙支援による介入を行ない、介入効果を喫煙者の禁煙率を指標として評価

する。2003年1月介入3年半後にアンケート調査を実施したが、その解析は来年度行うこととし、今回は介入2年後に行ったアンケート調査を用いて、禁煙率の比較、喫煙のステージ別の禁煙率の検討等について分析した。②宮城、愛知、大阪の40～79歳地域住民103,916人についての10年間の追跡データを分析し、喫煙者の非喫煙者に対する肺がん死亡の相対リスクを計測して、平山の6府県コホートと同様、欧米でのコホート研究に比べて低いままとどまっているかどうか検証した。さらに、喫煙状況別に肺がん死亡率を計測して、喫煙者、非喫煙者の肺がん死亡リスクを欧米のコホートのそれと比較した。

### (2) 胃がんの予防に関する疫学的研究

胃がんについては、①1985年から1989年にかけて愛知県がんセンター病院消化器内科を受診し、胃内視鏡検査を受けた患者のうち、胃がんの既往、胃切除術を受けたものなどを除く5,374人の内視鏡検査受診者を追跡対象として、病院における病歴調査、対象者に対する定期的なアンケート調査、地域がん登録資料との照合などにより新発生胃がんを把握して、ベースライン検査時の萎縮性胃炎の有無、程度、生活習慣因子などとの関係を解析した。

②職域、地域におけるコホート集団において得られ凍結保存している血清についてどのような分析を行うかの基礎的検討として、今年度は、別の症例対照研究シリーズから275例の胃がんと275例の健診対照を選んで、その凍結血清について、Mn-SOD、EGF、EGF-R、sFas、IL-6、Midkineの測定を行なった。

③胃がんの疫学的研究とあわせて、Hpと胃がんの関係を解明するため、スナネズミ実験モデルを用いて実験を行なった。Hp感染時期の相違による腺胃がん感受性を明らかにす

るため、動物を12群に分け、A: 早期(Hp+MNU)群、B: 中期(Hp+MNU)群、C: 後期(Hp+MNU)群、D: 早期MNU群、E: 中期MNU群、F: 後期MNU群、G: 早期Hp群、H: 中期Hp群、I: 後期Hp群、J: 早期Control群、K: 中期Control群、L: 後期Control群を作成した。そして、Hp感染の時期の違いが、胃粘膜の反応や発がん率に及ぼす影響を検討した。

(倫理的配慮)疫学調査の対象者については研究目的、方法などを十分説明し、承諾を得た上で調査を行っている。職域にあつては保健組合、衛生管理者とも十分相談して承諾を得て行なった。また、質問表などの調査資料は厳重に補完管理し、保存血清を用いた検査では氏名を伏せて番号化するなど、プライバシーの保護に十分配慮した。動物実験にあつては必要最低限の動物を使用し、動物管理規約に基づいて行なった。

### C. 研究成果

#### (1) 肺がんの予防に関する疫学的研究

①肺がんを初めとする喫煙関連がんの1次予防を目指し、職場において教育と環境面からの喫煙習慣への介入試験を行ない、その有効性を評価した。H金属W工場(従業員数約700名)を介入職場、K工場(従業員数約800名)を対照職場として、介入職場における教育・啓発、職場の分煙・禁煙化、喫煙者への禁煙支援の取組みを実施した。ベースライン時喫煙者であったものの2年後の禁煙率(調査時点で禁煙、調査時点で1ヶ月間禁煙、調査時点で6ヶ月間禁煙)を調べると、介入職場では、それぞれ16.4%、15.7%、11.5%で、対照職場でのそれぞれ11.1%( $p=0.051$ )、9.5%( $p=0.017$ )、6.8%( $p=0.035$ )に比べて高く、介入効果が認められた。年齢、喫煙ステージ、喫煙

経験、禁煙の自信などの喫煙特性を補正した多重ロジスティック回帰解析して得られた補正禁煙比は、それぞれ1.59(95%信頼区間:0.96-2.63)、1.77(同1.05-2.97)、1.96(同1.08-3.58)で、介入職場の方が対照職場に比べて1.5-1.7倍高く、喫煙対策の効果が示された。次に、喫煙ステージ別に1ヵ月間継続禁煙率を調べると、介入職場では無関心期13.4%、関心期14.4%、熟考期+準備期18.8%で、対照職場のそれぞれ5.1%、10.7%、13.7%に比べて各々2.62倍( $p=0.022$ )、1.35倍( $p=0.348$ )、1.37倍( $p=0.497$ )といずれも高く、無関心期における2群間の差は統計学的に有意であった。6ヵ月間継続禁煙率においても、介入職場では無関心期9.3%、関心期9.3%、熟考期+準備期16.7%で、対照職場のそれぞれ3.6%、8.3%、5.9%に比べて、各々2.72倍( $p=0.048$ )、1.12倍( $p=0.771$ )、2.83倍( $p=0.088$ )といずれも高く、無関心期における2群間の差は統計学的に有意であった。

②3府県の40-79歳の地域住民を対象として1983-90年に実施されたアンケート調査回答者103,916人の10年間追跡調査の結果、現在喫煙者の非喫煙者に対する肺がん死亡の相対リスクは男で5.4、女で3.9で、この大きさは平山の6府県コホート研究で得られたものと同程度であった。今回の調査データに基づき計測した40歳から74歳までの肺がん死亡累積リスクは、欧米でのコホート研究に比べて男女とも喫煙者では低め、非喫煙者では若干高めであった。

#### (2) 胃がんの予防に関する疫学的研究

①2002年8月末まで長期間(平均12.1年)追跡し、130例の新発生胃がんを把握した。胃がんの組織型別に分けて分析すると、萎縮性胃炎「あり」の「なし」に対するハザード比は総

計で1.95、分化型で2.25、非分化型4.66であり、むしろ非分化型の方が萎縮性胃炎との関連が強い傾向が見られた。また、萎縮性胃炎「あり」/「なし」のハザード比は、胃がん罹患では1.95であったのに対して、大腸がん罹患では0.86、胃がん以外の全がん罹患では0.95、胃がん死亡を除く全死亡では0.77で、萎縮性胃炎と胃がんとの関係の特異性が裏付けられた。

②胃がんのリスクとの間で、sFasとIL-6は有意な結果は得られなかった。EGFとMidkineは胃がんのリスクと正の関連が認められ、EGF-R肺がんのリスクと負の関連が認められた。

③A-Lの各群の動物における胃がん発生率はそれぞれ60% (12/20匹), 18% (2/11), 10% (2/20), 15% (4/27), 0% (0/11), 0% (0/21), 0% (0/5), 0% (0/5), 0% (0/5), 0% (0/5), 0% (0/5), 0% (0/4)であった。早期(Hp+MNU)群は後期(Hp+MNU)群より有意に発がん率が高かった( $p < 0.01$ , Fisher's exact test)。また、早期MNU単独投与群の発がん率は15% (4/27)で、Hp感染は有意( $p < 0.01$ )に発がん率を増加することが判明した。

#### D. 考察

##### (1) 肺がんの予防に関する疫学的研究

①職場における喫煙対策はこれまでその多くが総務部門による分煙対策にとどまっており、しかも空気清浄機だけを設置した不十分な喫煙コーナーの設置などに終わっているところが多い。本研究では、産業保健部門の主導のもとに、総務部門との有機的な連携を得て、教育・啓発、職場の分煙・禁煙化、喫煙者への禁煙支援を組み合わせて取り組み、介入職場において喫煙従業員の禁煙率が高まることを明らかにした。本研究で特に

禁煙の準備性の低い無関心期の喫煙者に効果がみられた理由として考えられることは、職場の分煙化や、工場長からのメッセージをはじめ各種媒体を用いた広報活動、さらに健診結果を用いた禁煙の働きかけや診療所での禁煙活動などの各種の取り組みが、喫煙者の約4割を占める無関心期の喫煙者に対してたばこ問題への気づきや禁煙の自己決定ならびに行動変容を促したものと考えられる。このことは、職場単位で組織的かつ総合的にたばこ対策に取り組む意義を示しており、個人単位の介入では得られない効果といえる。介入3年半後の2003年1月にもアンケート調査を行ったが、来年度にはこの調査結果にもとづき、介入効果を確認するとともに、さらに詳しく分析する予定である。なお、本研究の成果を受けて、第3次対がん戦略研究事業において、米国におけるWorking Well Trialにならい、職場の禁煙化などの環境面からの働きかけと、広報や禁煙のグループカウンセリングなどによる個人への働きかけを組み合わせ、職域での大規模な介入研究を実施することが必要であると考え。一方で、専属産業医がない職場でも取り組める比較的容易でかつ効果的な喫煙対策の方法を検討し、その介入効果を検証することも必要である。

②本研究における現在喫煙者の肺がん相対リスク(男で5.4、女で3.9)は、厚生労働省コホート(男現在喫煙4.5、女現在喫煙4.2)、文部科学省コホート(男現在喫煙4.5、女現在喫煙3.7)と比べて、男でやや高めではあるが、男女ともほぼ同様の値であり、依然として欧米における値(10~20)よりも低かった。このようなわが国と欧米との相違をもたらす原因としては、(i)喫煙者における喫煙曝露量が少ない、(ii)非喫煙

者の肺がんリスクが高い、(iii)喫煙以外の環境要因が喫煙の効果を弱めている、(iv)遺伝的感受性が低い、などが考えられる。アメリカのCancer Prevention Study II (1982年開始、約120万人対象)における喫煙開始年齢および喫煙本数の分布を本研究と比較すると、本研究においては喫煙開始年齢が遅く、喫煙本数も少ない傾向にあり、上記のうち(i)が原因の一部になっているようである。しかし、厳密には、喫煙曝露量(喫煙年数、喫煙本数)をそろえた上で、肺がん死亡率を日米間で比較して、差がなければ(iii)および(iv)の寄与の程度は少ない、差が残れば(iii)および(iv)の寄与の可能性があると考えるべきであるが、これにはわが国における研究対象数をさらに増やして検討する必要がある。

また、非喫煙者における肺がん死亡率がわが国で高めであったことは、(ii)も関与していることを示しており、本人喫煙以外のリスク要因(受動喫煙、大気汚染、結核の既往など)についても検討する必要がある。ただし、非喫煙者における肺がん死亡率は、本研究においても男26人、女97人であり、年齢別により正確な比較をするためには、研究対象者数を増やして検討することが望ましいと考える。

## (2) 胃がんの予防に関する疫学的研究

①本研究はわが国で最も多い胃がんについて、胃がんの高危険病変とみられている萎縮性胃炎と胃がんの危険因子を解明すると共に、両者の関係を経時的に調べるために、多数の胃内視鏡検査の受診者を長期間追跡したものである。諸家の報告から萎縮性胃炎や生活習慣などの環境因子は非分化型胃がんより分化型胃がんとより密接に関係していると考えられていたが、本研究の解析

結果からみると、逆に非分化型胃がんの方が分化型胃がんより萎縮性胃炎および生活習慣因子との関係が強い傾向がうかがわれた。しかし本研究では非分化型胃がんの症例数が少ない(28例)ので、今後さらに症例数を増加して解析する必要がある。また、最近になって、ヘリコバクター・ピロリ感染や萎縮性胃炎が、大腸がん等他のがんのリスクに影響していることが示唆されているが、本研究では、大腸がん罹患、胃がんを除く全がん罹患・死亡を例にとって比較検討してみても、明らかなリスクの上昇は観察されず、萎縮性胃炎と胃がんとの関連の特異性を示唆するものであった。これについては、他類似研究の結果もふまえながら、その機序について考察していく必要がある。

②Mn-SODについては、胃がんが発生した例では多量の活性酸素が産生され血清濃度も上昇するという仮説と、胃がん症例ではMn-SOD産生が少ないので活性酸素除去のために代償的にCu/Zn-SODの産生が上昇するという仮説を考えたが、Mn-SODは、*H. pylori*感染による炎症で産生される活性酸素量を反映し、産生が多いと胃がんのリスクが高くなると考えられる。Midkineは、胃がんの進行度と関連し、胃がん自体もしくは周囲の組織から産生されると考えられるが、本研究でMidkineは胃がんリスクと正の関連を示した。

③最近の研究から、Hp非感染者の胃粘膜、すなわち炎症のない正常粘膜に臨床的な胃がんの発生はまれであると考えられている。Hp感染に基づく慢性胃炎が胃がんの発生源地となっていることが明らかになってきているが、感染しているものがすべて胃がんを発症するとは言えない。Hpの感染時期は



胃粘膜傷害の程度を決定する重要な要因である。このために、Hp感染陽性者における感染の時期などから、胃癌発生のハイリスク因子を早急に特定することが望まれている。スナネズミ腺胃発がんモデルにおいて、Hp早期感染は後期感染より強い炎症を引き起こしており、早期感染の胃粘膜における著しい好中球浸潤が粘膜傷害の重要な機序と考えられている。一方、Hp感染による胃粘膜障害機序は、細菌側の因子のみならず、感染宿主側の因子も重要である。後者が、早期感染群における強力な腺胃発がん促進作用に結びつくと考えられる。従って、感染時期の相違を検討した今回の実験は、小児、青年、成年におけるそれぞれのHp感染状況や疾患との関連を理解し、さらに予防を含めたHp感染に対する戦略を立てるために、意義深いものであると考える。

## E. 結論

わが国で最も罹患率が高い胃癌と最も死亡率が高い肺癌を対象として、疫学的立場からがん予防に関する研究を行なった。

肺癌については、大都市の1職場の2工場での喫煙習慣による介入試験により、教育・啓発、職場の分煙・禁煙化、喫煙者への禁煙支援を組み合わせる介入効果が認められることを明らかにした。

また、わが国の肺癌死亡率は、欧米に比べて、喫煙者では低く、非喫煙者では高かった。これは、わが国において喫煙者における喫煙曝露量が少ない（喫煙開始年齢が遅い、喫煙本数が少ないなど）、非喫煙者において他のリスク要因（受動喫煙、大気汚染など）が存在する、などの理由によると考えられた。

胃癌については、約5,400人の胃内視鏡

検査受診者を長期間追跡し（平均追跡期間12.1年）、新発生胃癌患者130例を把握した。新発生胃癌を組織型別（分化型と非分化型）に分けて、ベースライン検査時の萎縮性胃炎の有無、程度、生活習慣因子などの関係を解析したが、萎縮性胃炎および生活習慣因子と分化型胃癌の関係が非分化型胃癌より強い傾向はみられず、むしろ萎縮性胃炎は分化型胃癌より非分化型胃癌との関係が強い傾向がうかがわれた。また萎縮性胃炎と関連は胃癌に特異的であり、大腸がん等胃癌以外との関連はほとんどないことが示唆された。

また、胃癌リスクと、Mn-SOD、EGF、Mikineは正の、EGF-Rは負の関連を示すことを明らかにした。

さらにスナネズミ腺胃発がんモデルにおいて、Hp早期感染により強い腺胃発がん促進作用が確認され、早期感染の予防と治療の重要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究成果

1 論文発表（本研究課題に関連した論文）  
（主任研究者：大島 明）

1. Ueda K, Kawachi I, Nakamura M, Nogami H, Shirokawa N, Masui S, Okayama A, Oshima A. Cigarette nicotine yields and nicotine intake among Japanese male workers. *Tobacco Control* 2002; 11:55-60.
2. Yamato H, Ogami A, Oyabu T, Morimoto Y, Tanaka I, Nakamura M, Oshima A. A successful smoking control in workplaces. *J UOEH* 2002; 24 Supplement 1:91-97.
3. Lambert R, Guilloux A, Oshima A, Pompe-Kirn V, Bray F, Parkin M, Ajiki W,

Tsukuma H. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the USA. *Int J Cancer* 2002;97:811-818.

(分担研究者：祖父江友孝)

1. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* 2002; 99:245-51.
2. Hara M, Sasaki S, Sobue T, Yamamoto S, Tsugane S. Comparison of cause-specific mortality between respondents and nonrespondents in a population-based prospective study: ten-year follow-up of JPHC Study Cohort I. *Japan Public Health Center. J Clin Epidemiol.* 2002; 55:150-6.
3. Hara M, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S. Smoking and risk of premature death among middle-aged Japanese: ten-year follow-up of the Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases (JPHC Study) cohort I. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93:6-14.
4. Murata M, Miyake T, Inoue Y, Ohshima S, Kudo S, Yoshimura T, Akiba S, Tango T, Yoshimoto Y, Shimizu Y, Sobue T, Kusumi S, Iwasaki T, Yamagishi C, Matsudaira H. Life-style and Other Characteristics of Radiation Workers at Nuclear Facilities in Japan: Base-line Data of a Questionnaire Survey. *J Epidemiol.* 2002; 12, 4:310-319.
5. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, Kakinuma R, Ohmatsu H, Nagai K, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Helical Computed Tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. *J Clin Oncol.* 2002;20, 4:911-920.

6. Kaneko S, Sobue T. Mortality Trend of all Cancer Sites in Japan:1960-2000. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33,1:51-55.

(分担研究者：富永祐民)

1. Hamajima N, Matsuo K, Watanabe Y, Suzuki T, Nakamura T, Matsuura A, Yamao K, Ohashi K, Tominaga S. A pilot study to evaluate stomach cancer risk reduction by *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:764-5.
2. Inoue M, Ito LS, Tajima K, Yamamura Y, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Kuroishi T, Tominaga S. Height, weight, menstrual and reproductive factors and risk of gastric cancer among Japanese postmenopausal women: analysis by subsite and histologic subtype. *Int J Cancer* 2002; 97:833-8.
3. Ito LS, Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Kodera Y, Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Kuroishi T, Tominaga S. Dietary factors and the risk of gastric cancer among Japanese women. A comparison between the differentiated and non-differentiated subtypes. *Ann. Epidemiol.* 2003;13:24-31.
4. Hamajima N, Shibata A, Ikehara Y, Katsuda N, Mori S, Ito H, Matsuo K, Tajima K, Tominaga S. Lack of consistency in the associations of *Helicobacter pylori* seropositivity with Se and Le polymorphisms among Japanese. *Gastric Cancer*, 2002; 5:194-200.
5. Uno M, Hamajima N, Ito L, Oba S, Marie SKN, Shinjo SK, Onda H, Saito T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. *Helicobacter pylori* seropositivity and IL-1B C-31T polymorphism among Japanese Brazilians. *Int J Mol Med*, 2002; 10:321-326.

(分担研究者：菊地正悟)

1. Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastric Cancer 2002; 5:6-15.
  2. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, Tenjin H. Long-term effect of smoking on serum pepsinogen values. J Epidemiol. 2002;12:351-6.
  3. Lin Y, Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, Tokyo Research Group on Prevention of Gastric Cancer. Serum copper/zinc superoxide dismutase (Cu/Zn SOD) and gastric cancer risk: a case-control study. Jan J Cancer Res. 2002; 93: 1071-5.
  4. Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, Yamazaki T, Kikuichi M, Mori K, Oura S, Watanabe H, Nagawa H, Otani R, Okamoto N, Kurosawa M, Anzai H, Konishi T, Futagawa S, Mizobuchi N, Kobori O, Kaise R, Inaba Y, Wada O. U-shaped effect of drinking and linear effect of smoking on risk for stomach cancer in Jpn J Cancer Res. 2002; 93:953-9.
  5. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. Gastroenterology. 2002; 123:414-24.
  6. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, Yamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1 beta production in Helicobacter pylori infection. Gastroenterology. 2002; 123:1793-1803.
- carcinogenesis in Mongolian gerbils. Jpn J cancer Res. 2002; 93:1293-8.
2. Nozaki K, Shimizu N, Inada K, Tsukamoto T, Inoue M, Kumagai T, Sugiyama A, Mizoshita T, Kamainishi M, Tatemastu M. Synergistic promoting effects of Helicobacter pylori infection and high-salt diet on gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. Jap J Cancer Res. 2002; 93:1083-9.
  3. Yamamoto M, Furihata C, Ogiu T, Tsukamoto T, Inada K, Hirano K, Tatemastu M. Independent variation in susceptibilities of six different mouse strains to induction of pepsinogen-altered pyloric glands and gastric tumor intestinalization by N-methyl-N-nitrosourea. Cancer Lett. 2002;28:121-32.
  4. Nozaki K, Shimizu N, Tsukamoto T, Inada K, Cao X, Ikehara Y, Kaminishi M, Sugiyama A, Tatematsu M. Reversibility of heterotopic proliferative glands in glandular stomach of Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils on eradication. Jpn J Cancer Res. 2002; 93:374-81.

## 2 学会発表

(分担研究者：立松正衛)

1. Cao X, Tsukamoto T, Nozaki K, Tanaka H, Shimizu N, Kaminishi M, Kumagai T, Tatemastu M. Earlier Helicobacter pylori infection increases the risk for the N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach
1. 大島 明. がん登録が示すがん1次予防の課題. 第11回地域がん登録全国協議会総会研究会、2002年9月、米子.
2. 大島 明. わが国におけるがん予防対策の評価. 第61回日本癌学会総会、2002年10月、東京.
3. 祖父江友孝. 肺がん増加の疫学的特徴と臨床的インパクト. 第42回日本呼吸器学会. 2002年4月、仙台.
4. 祖父江友孝. わが国のがん検診の現状と問題点. 第11回地域がん登録全国協議会総会. 2002年9月、米子.
5. 祖父江友孝. 組織型別にみた肺がん罹患リスクと喫煙との関連:厚生労働省多目的コホート研究の成績. 第61回日本癌学会総会.

- 2002年10月、東京。
6. 祖父江友孝. Cons:肺癌のX線写真による検診は有効である. 第17回日本肺癌学会肺癌ワークショップ. 2002年7月. 名古屋.
  7. Sobue T. Natural history of non-CT screen-diagnosed lesions. 7th International Conference on Screening for lung cancer. Oct 2002. New York.
  8. 井上真奈美、田島和雄、中村常哉、中村栄男、富永祐民: 組織型別(分化型、非分化型)にみた胃がんと萎縮性胃炎及び生活習慣要因との関連. 第61回日本癌学会総会、2002、東京.
  9. Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, Lin Y. A serological kit with domestic antigen yielded a large odds ratio for relationship between H. pylori infection and stomach cancer in Japan. Gut 51; suppl 11 A56.
  10. Y Obata, Kikuchi S, Miwa H, Yagyu K, Lin Y, A Ogiwara. Comparison of diagnostic accuracy of serologic kits for H.pylori infection with the same assay system but different antigens. Gut 51; suppl 11 A108.
  11. Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y, Obata Y, Association between serum pepsinogen A/C ratio with CanA status in stomach cancer patients and inpatient and screening control subjects among those infected with Helicobacter pylori aged under 40 years in Japan. Gut 51; suppl 11 A55
  12. 曹雪源、塚本徹哉、野崎浩二、田中晴就職、徳増幸子、山本昌美、清水伸幸、上西紀夫、杉山 敦、立松正衛: スナネズミを用いた Helicobacter pylori 感染時期と発がん感受性の検討. 第61回日本がん学会総会、2002、東京.
  13. 曹雪源、塚本徹哉、野崎浩二、田中晴就職、清水伸幸、上西紀夫、熊谷俊子、立松正衛: Helicobacter pylori 感染時期の相違がスナネズミ腺胃発がんに及ぼす影響. 第13回日本消化器がん発生学会、2002、東京.

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究補助金（がん克服戦略研究事業）  
分担研究報告書

がん予防のための喫煙対策に関する研究

分担研究者 大島 明 大阪府立成人病センター調査部長  
研究協力者 中村正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部長

研究要旨

本研究の目的は、がんの単一で最大、かつ予防可能な原因である喫煙習慣に対して、職場において教育及び環境面からの介入をおこない、その有効性を準実験的なデザインにて評価することにある。H 金属 W 工場を介入職場、K 工場を対照職場に選び、介入職場における職場の分煙と禁煙サポートの取り組みを実施した。1999 年 1 月に実施したベースライン調査と 2 年後に実施した調査により、喫煙状況の変化を喫煙者の喫煙ステージ（禁煙への準備性）別に検討し、取り組みの評価を行った。その結果、介入職場では対照職場に比べて、介入 2 年後の時点での 1 ヶ月間継続禁煙率と 6 ヶ月間継続禁煙率がともに有意に高く（調整禁煙率比は各々 1.77、1.96）、介入職場での取り組みが有効であることが示された。次に、喫煙ステージ別の成績の検討から、全ての喫煙ステージにおいて介入職場の方が禁煙率が高いという結果が得られたが、特に介入職場における無関心期の喫煙者の 1 ヶ月間および 6 ヶ月間継続禁煙率は対照職場に比べて各々 2.62 倍、2.72 倍有意に高くなった。このことから、職場単位で組織的かつ総合的にたばこ対策に取り組むことは喫煙者全体の禁煙率を高め、とりわけ準備性の高まっていない喫煙者に対して効果が大きいことが示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、がんの単一で最大、かつ予防可能な原因である喫煙習慣に対して、職場において教育及び環境面からの介入を行い、その有効性を準実験的なデザインにより評価することにある。

B. 研究方法

研究方法は、業種や背景特性が類似した職場のペアをつくり、一方を介入職場、他方を対照職場として、介入職場には複数の禁煙プログラムを組み合わせた組織的な禁煙支援を提供するとともに、職場としての喫煙問題に関するポリシーの明確化と分煙対策の強化をおこなうこととした。

調査対象として H 金属を選び、介入職場の W 工場（従業員約 700 人、嘱託産業医 1 名、産業看護婦 2 名）と対照職場の K 工場（従業員約 800 名、専属産業医 1 名、産業看護婦 1 名）を対象として

1999 年 1 月に調査表によるベースライン調査を実施し、引き続き介入を開始した。

介入 1 年目の 1999 年度には、喫煙対策委員会を設置するとともに、1) 職場の分煙化として、労働衛生部会による「受動喫煙ゼロ運動」、5 段階の分煙度評価を用いた職場の空間分煙化の推進、2) 広報活動として、工場長からの喫煙対策や禁煙に関するメッセージ、イントラネットやポスター、社内報による広報活動、3) 健診結果を用いた禁煙の働きかけとして、産業医による健診結果用紙への手書きの禁煙メッセージの記入、4) 診療所での禁煙活動として、来診者に対する呼気一酸化炭素濃度の測定、健診異常者や禁煙希望者に対する禁煙の働きかけやサポート、診療所における禁煙に関する図書の無料貸出しをおこなった。

2 年目の 2000 年度には、1) 職場の分煙化として、1 年目の取り組みを継続するとともに、自販

機コーナーやロッカー室の分煙化のほか、懇親会の分煙化の実施、2) 広報活動として、ポスターや社内報による広報活動を1年目に継続しておこなうとともに、新たに衛生教育を実施、3) 健診結果を用いた禁煙の働きかけとして、喫煙者全体に対して健診結果に「喫煙は有害ある」とのコメントを追加するようにしたこと、4) 診療所での禁煙活動として、来診する喫煙者全員に対する禁煙の働きかけやサポート、ニコチンガムやニコチンパッチの処方、禁煙コンテストの開催をおこなった。

介入の効果を評価するため、1年後及び2年後に従業員を対象としてアンケート調査による追跡調査を実施した。

ベースライン調査、1年後調査、2年後調査に回答したもの(回答率)は、介入職場ではそれぞれ692名(98%)、662名(97%)、650名(92%)であり、対照職場ではそれぞれ777名(99%)、703名(97%)、698名(93%)であった。このうち喫煙状況が3回の調査ともに判明したものは介入職場517名、対照職場543名であった。

上述の3回の調査で喫煙状況が判明した喫煙者を解析対象として、介入2年後の禁煙率を算出し、介入職場と対照職場で比較した。禁煙率の定義は「調査時点で禁煙していた者の割合」(以下、断面禁煙率と略す)、「調査時点で1ヵ月間禁煙していた者の割合」(以下、1ヵ月間継続禁煙率と略す)、「調査時点で6ヵ月間禁煙していた者の割合」(以下、6ヵ月間継続禁煙率と略す)とした。

介入職場と対照職場間の喫煙者の喫煙特性の差を調整して2群間の禁煙率を比較するため、多重ロジスティック解析をおこなった。調整に用いた要因は年齢、ベースライン時の喫煙ステージ、喫煙本数、1週間以上の禁煙経験の有無、禁煙の自信であった。

喫煙者における喫煙ステージの分類は、「禁煙に関心がない」を無関心期、「禁煙に関心があるが6ヵ月以内に禁煙を考えていない」を関心期、「今後6ヵ月以内に禁煙を考えている」を熟考期、「今後1ヵ月以内に禁煙を考えている」を準備期、とそれぞれ定義した。さらに、無関心期と関心期を合わせて前熟考期と定義した。

(倫理面での配慮)

空間分煙の取り組みについては社内の必要な手順を踏んで実施した。禁煙サポートの取り組みについては対象の同意のもとに実施した。ベースライン調査および追跡調査は、個人名を出さないとの約束のもとに本人の同意を得て回答を得た。

## C. 研究結果

### 1. ベースラインにおける解析対象の比較

解析対象とした介入職場517名、対照職場543名のベースライン特性を比較すると、介入職場は対照職場に比べて女性の割合が有意に高く(各々8.3%、2.6%)、年齢が有意に若かった(40歳未満の割合は各々43.6%、25.9%)。喫煙率は介入職場が55.5%(287名)に対し、対照職場の67.7%(368名)に比べて有意に低かった。両職場の喫煙者の喫煙特性、すなわち、喫煙本数、ニコチン依存度(FTND指数)、喫煙ステージ、禁煙の経験、禁煙の自信の程度においては差はみられなかった。

### 2. 介入2年後の禁煙率

ベースライン調査時喫煙者であった者の2年後の禁煙率を調べると、介入職場では断面禁煙率16.4%、1ヵ月間継続禁煙率15.7%、6ヵ月間継続禁煙率11.5%で、対照職場でのそれぞれ11.1%( $p=0.051$ )、9.5%( $p=0.017$ )、6.8%( $p=0.035$ )に比べて各々1.47倍、1.65倍、1.69倍高く、後2者の指標では統計学的に有意差がみられた。

次に、介入職場と対照職場の喫煙者の喫煙特性の差を調整して介入2年後の禁煙率を比較すると、対照職場に対する介入職場の禁煙率のオッズ比は各々1.59(95%信頼区間:0.96-2.63)、1.77(同:1.05-2.97)、1.96(同:1.08-3.58)となり、前2者の指標では統計学的に有意差がみられた。

### 3. 喫煙ステージ別にみた介入2年後の禁煙率

介入2年後の禁煙率を喫煙ステージ別に調べると、介入職場では断面禁煙率が無関心期13.4%、関心期16.1%、熟考期+準備期18.8%で、対照職場のそれぞれ6.6%、11.3%、15.7%に比べて、各々2.03倍( $p=0.070$ )、1.42倍( $p=0.240$ )、1.19倍( $p=0.686$ )と高かったが、いずれの差も統計学的に有意ではなかった。

次に、1ヵ月間継続禁煙率を調べると、介入職場では無関心期13.4%、関心期14.4%、熟考期+準備期18.8%で、対照職場のそれぞれ5.1%、10.7%、13.7%に比べて各々2.62倍( $p=0.022$ )、1.35倍

( $p=0.348$ )、1.37 倍 ( $p=0.497$ ) といずれも高く、無関心期における 2 群間の差は統計学的に有意であった。

さらに、6 ヶ月間継続禁煙率を調べると、介入職場では無関心期 9.8%、関心期 9.3%、熟考期+準備期 16.7%で、対照職場のそれぞれ 3.6%、8.3%、5.9%に比べて、各々 2.72 倍 ( $p=0.048$ )、1.12 倍 ( $p=0.771$ )、2.83 倍 ( $p=0.088$ ) といずれも高く、1 ヶ月間継続禁煙率と同様、無関心期における 2 群間の差は統計学的に有意であった。

#### D. 考察

介入 2 年後の追跡調査データの分析結果より、介入職場では対照職場に比べて 1 ヶ月間継続禁煙率ならびに 6 ヶ月間継続禁煙率がともに有意に高く (調整禁煙率比は各々 1.77、1.96)、本研究で用いた職場の分煙化と禁煙サポートの介入プログラムが有効であることが示された。

次に、介入 2 年後の禁煙率をベースライン時点での喫煙者の喫煙ステージ別に調べたところ、介入職場における無関心期の禁煙率 (1 ヶ月間継続禁煙率、6 ヶ月間継続禁煙率) が対照職場に比べて各々 2.62 倍、2.72 倍と有意に高かった。なお、無関心期以外のステージでは介入職場の方が禁煙率が高いものの、有意差を認めなかった。

これらの研究結果は、介入 2 年間の取り組みが個別の禁煙の介入ではなかなか成果のあがらない無関心期の喫煙者に特に効果があったことを示している。中村らが厚生省がん研究助成金の配賦を得て、本研究の研究対象と比較的類似した大阪府内の某企業の工場において (但し、分煙対策がほとんど未実施)、健診の場で個別指導による禁煙の介入をおこなった研究成績 (介入群 138 人、対照群 140 人) によると、介入 1 年後時点での 6 ヶ月間の禁煙継続率は全体で介入群 3.6%、対照群 4.3% (禁煙率比=0.84)、喫煙ステージ別にみると、無関心期では介入群 0.0%、対照群 1.8% (禁煙率比=0.00)、関心期では各々 5.7%、3.5% (禁煙率比=1.63)、熟考期+準備期では各々 15.4%、11.1% (禁煙率比=1.39) であり、無関心期に対する個人単位の介入は禁煙率を指標とした場合には効果がないことが示されている。また、喫煙者全体の成績も全体の約 5 割を占める無関心期での介入成績の影響を受けて、介入群 3.6%、対照群 4.3%と差はみ

られていない。この研究の追跡期間は 1 年間であり、本研究と厳密な比較はできないものの、総合的なたばこ対策をおこなった本研究の介入成績の方が優れていることが示唆される。

本研究で特に禁煙の準備性の低い無関心期の喫煙者に効果がみられた理由として考えられることは、職場の分煙化や、工場長からのメッセージをはじめ各種媒体を用いた広報活動、さらに健診結果を用いた禁煙の働きかけや診療所での禁煙活動などの各種の取り組みが、喫煙者の約 4 割を占める無関心期の喫煙者に対してたばこ問題への気づきや禁煙の自己決定ならびに行動変容を促したものと考えられる。このことは、職場単位で組織的かつ総合的にたばこ対策に取り組む意義を示しており、個人単位の介入では得られない効果といえる。

最後に本研究の実施にあたって参考にしたアメリカにおける職域での大規模な介入研究 (Working Well Trial, 以下 WWT と略す) では、本研究と同様に、職場の禁煙化などの環境面からの働きかけと、広報や禁煙のグループカウンセリングなどによる個人への働きかけを組み合わせる 2 年間の介入を実施し、その効果を調べ報告している (Sorensen, 1996)。それによると、介入 2 年間の 6 ヶ月間継続禁煙率は介入職場 13.8%、対照職場 12.3%で有意差がみられていない。この理由について Sorensen らは、まず第 1 に禁煙の社会的風潮が高まっているアメリカにおいて、介入職場で用いた介入内容が対照職場での禁煙率を有意に上回るだけの効果を生み出すのに不十分であったこと、第 2 に 2 年間という介入期間は職場での組織的な取り組みや従業員の禁煙への行動変容をみるには時間的に不足していたこと、などを可能性として指摘している。

WWT 研究におけるベースライン時点での喫煙者のステージ分布は前熟考期 (無関心期+関心期) 41.1%、熟考期 38.8%、準備期 20.1%と、私達が研究対象とした喫煙者集団での分布 (各々 84.4%、10.7%、4.9%) に比べて、禁煙の準備性の高い喫煙者の割合が高かった (Heimendinger, 1995)。このことにより WWT 研究では本研究に比べてより高い禁煙率が得られることが期待されたが、たばこ対策が進んで喫煙率が低くなったアメリカでは、高度ニコチン依存者など、禁煙しにくい特性を有す



る喫煙者の占める割合が以前に比べて相対的に多くなっており、必ずしも本研究に比べて禁煙率が高くならなかったものと考え。WWT 研究ではステージ別やニコチン依存度別などの禁煙率の成績が報告されていないが、今後情報を入手し、本研究の成績と比較検討したいと考えている。

#### E. 結論

H 金属の W 工場を介入職場、K 工場を対照職場として選んで、職場における喫煙習慣への介入をおこない、2 年後の追跡結果により、介入職場で実施した分煙と禁煙サポートの取り組みが有効であり、特に、個別の介入では効果があがらない禁煙の準備性の低い喫煙者に対して効果が大きいことを示す成績を得た。介入は2年以降も引き続き実施されていることから、観察期間をさらに1年間延長して3年間の介入効果をさらに詳しく分析する予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshimi I, Oshima A, Ajiki W, Tsukuma H, Sobue T. A comparison of trends in the incidence of lung cancer by histological type in the Osaka cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, USA. *Jpn J Clin Oncol* 2003, 33:98-104.
- 2) Honjo S, Doran HE, Stiller CA, Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A, Coleman MP. Neuroblastoma trends in Osaka, Japan, and Great Britain 1970-1994, in relation to screening. *Int J Cancer* 2003, 103: 538-543.
- 3) Ueda K, Kawachi I, Nakamura M, Nogami H, Shirokawa N, Masui S, Okayama A, Oshima A. Cigarette nicotine yields and nicotine intake among Japanese male workers. *Tobacco Control*, 2002, 11:55-60.
- 4) 大島 明. 「平成 12 年度老人保健事業報告」から見たわが国におけるがん検診の問題点。

厚生指標、2003、50(3):14-20

- 5) 大島 明. 1 次予防と 2 次予防の現状と将来。がん分子標的治療、2003、1:54-61.
- 6) 大島 明, 味木和喜子, 津熊秀明. がん検診は成果をあげているか —がん登録の立場より—. *日本がん検診・診断学会誌*, 2003, 10:81-86.
- 7) 大島 明. 結核対策と医療技術評価—がん対策と比較して—. *結核*, 2002, 77:753-757.
- 8) 大島 明. 健康を預かる医師の役割について —とくにたばこ対策を進める観点から—. *治療*, 2002, 84:2940-2945.
- 9) 加藤治文, 大島 明, 西條長宏, 和田 攻, 櫻井秀也. 効果的な禁煙推進と医師の役割. *日本医師会雑誌*, 2002, 127:991-1008.
- 10) 大島 明, 三木信夫, 河島輝明, 山崎秀男. 「平成 12 年度老人保健事業報告」から見た胃がん検診・大腸がん検診の問題点. *日本消化器集団検診学会雑誌*, 2002, 401-408.
- 11) 中村正和, 増居志津子, 大島 明. 改訂版 個別健康教育禁煙サポートマニュアル. 個別健康教育ワーキンググループ編. 東京: 法研, 2002.
- 12) 中村正和, 大島 明. 禁煙セルフヘルプガイド. 東京: 法研, 2002.
- 13) 中村正和, 大島 明 (編). グループ学習・通信教育 禁煙サポートマニュアル. 東京: 法研, 2002.
- 14) 木下朋子, 中村正和, 近本洋介, 増居志津子, 蓮尾聖子, 木下洋子, 大島 明. 医療機関における禁煙サポートのあり方に関する一考察 —看護婦を対象としたフォーカスグループインタビュー調査結果から—. *日本公衆衛生雑誌* 2002; 49(1):41-51. 14.
- 15) 蓮尾聖子, 田中英夫, 木下洋子, 中村正和, 増居志津子, 木下朋子, 近本洋介, 大島 明. 患者ニーズ調査に基づいた大阪府立成人病センターでの喫煙対策. *厚生指標* 2002; 49(4):30-37. 15.
- 16) 蓮尾聖子, 田中英夫, 木下洋子, 木下洋子, 木下典子, 大島 明. 喫煙がん患者における入退院に関連した喫煙行動の変化と退院後の喫煙行動に関連する要因. *日本公衆衛生雑誌* 2002; 49(10):1053-1061.

2. 学会発表

- 1) 大島 明. 結核対策と医療技術評価ーがん対策と比較してー. 第 77 回日本結核病学会総会、東京、2002 年 4 月
- 2) Oshima A, Ajiki W, Tsukuma H for the Research Group for population-based Cancer Registration in Japan. Survival of cancer patients in Japan. 24th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries, Tampere, Finland, June 2002.
- 3) 大島 明. がん検診は成果を挙げているかー

地域がん登録の立場よりー. 第 10 回日本がん検診診断学会、東京、2002 年 8 月.

- 4) 大島 明. がん登録が示すがん 1 次予防の課題. 第 11 回地域がん登録全国協議会総会研究会、米子、2002 年 9 月
- 5) 大島 明. わが国におけるがん予防対策の評価. 第 61 回日本癌学会総会、東京、2002 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

各種の肺がんの疫学と予防に関する研究

分担研究者 祖父江友孝 国立がんセンター研究所がん情報研究部長

研究要旨

宮城（1市2町）、愛知（2市）、大阪（2市3町）の40～79歳の地域住民を対象として1983～90年に実施されたアンケート回答者103,916人について、住民基本台帳および人口動態統計によりその後10年間の転出、死亡について観察した。観察開始後10年間で763例の肺がん死亡を観察した。非喫煙者の肺がん死亡率を1とした場合の過去喫煙者および現在喫煙者の肺がん死亡率の比（相対リスク）は、男で2.8および5.4、女で2.9および3.9であった。40歳から74歳までの累積肺がん死亡率は、男性喫煙者で4.81%、男性非喫煙者で1.07%、女性喫煙者で2.26%、女性非喫煙者で0.68%であった。本研究における累積肺がん死亡率は、厚生労働省コホートおよび文部科学省コホートとほぼ同じであったが、欧米のコホート研究に比べて、男女とも、喫煙者では低め、非喫煙者では若干高めであった。

A. 研究目的

わが国の6府県コホート(1966-81)や原爆被爆者コホート(1963-87)の成績では、非喫煙者を1とした場合の現在喫煙者の肺がん相対リスク（以下、喫煙肺がん相対リスク）は、男で4.5～5.1、女で2.3～3.9と報告されている。一方、欧米のコホート研究では、喫煙肺がん相対リスクが男で10～20、女で3～12と報告されており、わが国における喫煙肺がん相対リスクは欧米と比べて小さい。欧米の研究では、最近の成績ほど喫煙肺がん相対リスクがさらに大きくなる傾向にあるが、わが国では、比較的最近に行われた厚生労働省コホート(1990-99)、文部科学省コホート(1988-97)などで、女は増加しているものの、男は従来との成績とほぼ同様の値となっている。今回、喫煙肺がん相対

リスクがわが国で低い理由をさらに検討するため、宮城、愛知、大阪におけるコホート研究資料を用いて、喫煙状況（本人喫煙）別に肺がん死亡率を計測した。

B. 研究方法

宮城県（1市2町）、愛知県（2市）、大阪府（2市3町）の40～79歳の地域住民を対象として1983～90年に実施されたアンケート回答者103,916人について、住民基本台帳および人口動態統計によりその後10年間の転出、死亡について観察した。観察開始は、宮城は1市2町とも1984年1月1日、愛知は2市でそれぞれ1985年11月1日および7月1日、大阪は2市3町でそれぞれ1984年11月1日、1990年12月1日、1983年2月1日、1984年12月1日、1985

年2月1日とした。観察終了は、死亡、当該市町からの転出、観察開始から10年経過、のいずれか早い時点までとして、人年を計算した。喫煙状況別の相対リスクを比例ハザードモデルにより推定した（観察開始時年齢および地区により調整）。また、到達年齢(attained age)ごとに人年を求め、喫煙状況別、性年齢別に肺がん死亡率を計算して、40歳から74歳までの性別累積肺がん死亡率を求めた。

（倫理面への配慮）

各地域においてアンケート情報と追跡情報とをリンクした後は、ファイルから研究固有番号以外の個人識別情報を削除して解析に使用した。生体試料は収集していない。

### C. 研究結果

観察開始後10年間で763例(男590例、女173例)の肺がん死亡を観察した。総観察人年は、885,288人年(男433,840人年、女451,448人年)であった。過去喫煙者および現在喫煙者についての喫煙肺がん相対リスク(95%信頼区間)は、男で2.8(1.9-4.3)および5.4(3.6-8.1)、女で2.9(1.8-4.8)および3.9(2.8-5.4)であった。40歳から74歳までの累積肺がん死亡率は、男・現在喫煙で4.81%、男・非喫煙で1.07%、女・現在喫煙で2.26%、女・非喫煙で0.68%であった。本研究における累積肺がん死亡率は、厚生労働省コホートおよび文部科学省コホートとほぼ同じであったが、欧米のコホート研究に比べて、男女とも、現在喫煙では低め、非喫煙では若干高めであった。

### D. 考察

本研究における喫煙肺がん相対リスクは、

厚生労働省コホート(男過去喫煙2.2、男現在喫煙4.5、女過去喫煙3.7、女現在喫煙4.2)、文部科学省コホート(男過去喫煙2.4、男現在喫煙4.5、女過去喫煙2.6、女現在喫煙3.7)と比べて、男でやや高めではあるが、男女ともほぼ同様の値であり、依然として欧米における値(10~20)よりも低かった。このようなわが国と欧米との相違をもたらす原因としては、①喫煙者における喫煙曝露量が少ない、②非喫煙者の肺がんリスクが高い、③喫煙以外の環境要因が喫煙の効果を弱めている、④遺伝的感受性が低い、などの点が考えられる。

アメリカのCancer Prevention Study II(1982年開始、約120万人対象)における喫煙開始年齢および喫煙本数の分布を本研究と比較すると、本研究においては喫煙開始年齢が遅く、喫煙本数も少ない傾向にあり、上記のうち①が原因の一部になっているようである。しかし、厳密には、喫煙曝露量(喫煙年数、喫煙本数)をそろえた上で、肺がん死亡率を日米間で比較して、差がなければ③および④の寄与の程度は少ない、差が残れば③および④の寄与の可能性があると考えるべきであるが、これにはわが国における研究対象数をさらに増やして検討する必要がある。

また、非喫煙者における肺がん死亡率がわが国で高めであったことは、②も関与していることを示しており、本人喫煙以外のリスク要因(受動喫煙、大気汚染、結核の既往など)についても検討する必要がある。ただし、非喫煙者における肺がん死亡数は、本研究においても男26人、女97人であり、年齢別により正確な比較をするためには、研究対象者数を増やして検討することが望