

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

たばこに関する科学的知見の収集に係る研究

平成 18 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 祖父江 友孝

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
たばこに関する科学的知見の収集に係る研究	1
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部	
II. 分担研究報告	
大規模コホート研究の併合解析による喫煙と疾患の関連に関する疫学研究	9
祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部	
磯博康 大阪大学大学院医学系研究科	
井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部	
玉腰暁子 国立長寿医療センター治験管理室	
西野善一 宮城県立がんセンター研究所	
3 コホート統合データに基づく喫煙による平均余命の短縮	39
小笹晃太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	
玉腰暁子 国立長寿医療センター治験管理室	
井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部	
西野善一 宮城県立がんセンター研究所	
3 コホート統合データに基づく喫煙による呼吸器疾患死亡リスク	43
小笹晃太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	
玉腰暁子 国立長寿医療センター治験管理室	
井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部	
西野善一 宮城県立がんセンター研究所	
禁煙後の肺がんリスクの減少効果	53
若井建志 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学	
井上真奈美 国立がんセンターがん予防検診・研究センター	
玉腰暁子 国立長寿医療センター治験管理室	
西野善一 宮城県立がんセンター研究所	
喫煙とメタボリック・シンドローム発症の関係についての文献的考察	59
中村正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

たばこに関する科学的知見の収集に係る研究

主任研究者 祖父江友孝 国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部長

研究要旨

わが国におけるたばこの健康影響の大きさについて、複数の疾患を対象として量的評価を正確に行うために、10万人規模の地域住民を対象としたコホート研究である、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の3府県コホートの併合データを用いて、全死因および死因別に、たばこによる相対リスクおよび人口寄与危険割合を推定した。日本人の全死亡における喫煙の人口寄与危険割合は、男性で19%、女性で4%、男女計で13%だった。また、同じ併合データを用いて、全死亡および疾患別の喫煙の健康影響を評価するために、喫煙習慣別平均余命、喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク、禁煙後経過年数別肺がんリスクを推定した。また、メタボリック・シンドロームに着目した健診・保健指導による生活習慣病予防が注目されている今日の状況を踏まえて、メタボリック・シンドローム対策における禁煙の意義や介入方法について検討するための基礎資料を得ることを目的に、喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連性について文献的考察の枠組みを作成し、その一部について文献検索を行った。

分担研究者氏名（所属機関名・職名）

中村 正和（大阪府立健康科学センター健康生活推進部・部長）

磯 博康（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

井上 真奈美（国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部・室長）

若井 健志（名古屋大学大学院医学系研究科予防医学／医学推計・判断学・助教授）

小笹 晃太郎（京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学・助教授）

玉腰 暁子（国立長寿医療センター治験管理室・医長）

西野 善一（宮城県立がんセンター研究所疫学部・上席主任研究員）

A. 研究目的

わが国における10万人規模の地域住民を対象としたコホート研究である、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の3府県コホートのデータを併合し、以下の解析を行う。

- ①全死因および死因別の、喫煙による相対リスク、人口寄与危険割合の推定
 - ②喫煙習慣別平均余命
 - ③喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク
 - ④禁煙後経過年数別肺がんリスク
- さらに、メタボリック・シンドローム（MS）

対策における禁煙の意義や介入方法について検討するための基礎資料を得ることを目的に、喫煙と MS 発症との関連性について文献的考察を行う。これにより、今後たばこ対策を推進する際の科学的根拠に関する基礎資料を提供することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 3 コホート併合解析

3つの前向きコホート研究、厚生労働省コホート (JPHC-I, JPHC-II)¹⁾、文部科学省コホート^{2),3)}、(JACC) および大阪府・愛知県・宮城県の3府県コホート (3-Pref)⁴⁾のデータを併合して、喫煙の健康影響に関する解析を行った。収集した各コホートデータの対象者数は、JPHC-I: 61,595 (男性 29,981, 女性 31,614)、JPHC-II: 78,825 (男性 38,740, 女性 40,085)、JACC: 110,792 (男性: 46,465, 女性: 64,327)、3府県: 108,774 (男性: 50,544, 女性: 58,230)の合計 359,986 (男性 165,730, 女性 194,256) だった。これらの対象者に JPHC の除外条件 (外国籍、開始前転出、追跡拒否、重複登録、郵送拒否、または質問票なし) および3府県の除外条件 (開始前転出、転帰不明) を適用した後、ベースライン調査時年齢の適格条件 (JPHC-I: 40歳以上 60歳未満、JPHC-II: 40歳以上 70歳未満、JACC および3府県: 40歳以上 80歳未満) を満たし、かつ喫煙関連質問に有効回答がある者を選択し、さらに JACC と3府県とで重複する対象者を JACC のデータから除外した結果、296,836名 (男性 140,026, 女性 156,810) を対象コホートとした。

①全死因および死因別の、喫煙による相対リスク、人口寄与危険割合の推定

喫煙状況は、現在喫煙、過去喫煙、および非喫煙の3分類とした。コックス比例ハザードモデルにより、全死亡、全がん、全循環器疾患、

全呼吸器疾患、全消化器疾患、および喫煙関連疾患別死亡について現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者 (現在喫煙者+過去喫煙者) の非喫煙者に対する年齢調整済みハザード比を算出した。本研究の解析対象者における年齢調整ハザード比および喫煙者割合を用いて、全死亡、全がん、全循環器疾患、全呼吸器疾患、全消化器疾患、および喫煙関連疾患別の人口寄与危険割合を算出した。全死亡、全がん、全循環器疾患、全呼吸器疾患、および全消化器疾患については、喫煙関連疾患以外の寄与をゼロと仮定して喫煙関連疾患の人口寄与危険割合を足し合わせる方法でも人口寄与危険割合を求めた。

②喫煙習慣別平均余命

コホート対象者について、40歳以上の性別、喫煙習慣別に到達年齢 (x 歳) ごとの観察人年と観察死亡者数を求めて、年齢階級別死亡率を算出し、厚生統計テキストブックに準拠した手法で生命表を作成し、年齢別平均余命を算出した。

③喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク

喫煙状況、現在喫煙者の喫煙本数、喫煙年数、喫煙指数 (喫煙本数×喫煙年数)、および喫煙開始年齢のサブグループごと、過去喫煙者の喫煙指数および禁煙後年数のサブグループごとに、全呼吸器疾患 (ICD10; J00~J99)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (J41~J44)、肺炎 (J12~J18)、および喘息 (J45~J46) について、比例ハザードモデルによって性別の年齢調整ハザード比を算出した。

④禁煙後経過年数別肺がんリスク

男性禁煙者の肺がん死亡リスクの減少を禁煙時年齢ごとに検討した。現在喫煙者に対する死亡率比を到達年齢別かつ禁煙時年齢別に算出した。死亡率比の算出にはポアソン回帰モデルを用いて、コホートの別、またはコホートの

別と1日喫煙本数を調整した。さらにベースライン時点での禁煙年数(0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25年以上)による全体的な肺がんリスク減少を、ポアソン回帰モデルを用いて年齢とコホートの別を調整した死亡率比により評価した。

(2) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

来年度の本格的な文献的考察にむけて、Analytic Framework (AF) およびリサーチクエスション (RQ) の設定を行い、文献検索の手順を検討した。

設定したAFのうち、AF1(喫煙がMSの原因であることを示す直接的証拠)について、PubMedを用いた英語論文の文献検索を試行的に実施し、論文数や内容について予備的に検討した。MSのキーワードとして、metabolic syndrome、syndrome X、quartet of death、insulin resistant syndromeの4語を用いた。

(倫理面への配慮)

コホートの併合解析については、本研究で収集したデータは各コホート研究で得られたデータの2次利用であり、氏名や住所などの個人情報を含まない。本研究の研究計画書は、がんを対象とする部分については平成16年7月22日に、全死因およびがん以外の死因を対象とする部分については平成18年3月23日に、国立がんセンター倫理審査委員会で承認を受けた(それぞれ受付番号16-4および17-91)。系統的レビューの方法論については、文献による調査のみで、倫理的問題はない。

C. 研究結果

(1) 3コホート併合解析

①全死因および死因別の、喫煙による相対リ

スク、人口寄与危険割合の推定

現在喫煙者および過去喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比はそれぞれ、全死亡で男性:1.6, 1.3、女性1.8, 1.7、全がんで男性:2.0, 1.5、女性:1.6, 1.6、全循環器疾患で男性:1.5, 1.2、女性:2.0, 1.6、全呼吸器疾患で男性:1.4, 1.4、女性:1.7, 1.3、全消化器疾患で男性:2.0, 1.2、女性:2.1, 2.1だった。これらのハザード比およびベースライン時の喫煙状況を用いて算出した現在喫煙、過去喫煙、および喫煙経験の人口寄与危険割合はそれぞれ、全死亡で男性28%、女性7%、男女計20%、全がんで男性39%、女性5%、男女計27%、全循環器疾患で男性23%、女性8%、男女計17%、全呼吸器疾患で男性23%、女性5%、男女計18%、全消化器疾患で男性37%、女性10%、男女計28%だった。一方、喫煙と因果関係がある疾患以外の疾患の寄与をゼロと仮定して喫煙と因果関係がある各疾患の人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合、喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で男性19%、女性4%、男女計13%、全がんで男性34%、女性4%、男女計24%、全循環器疾患で男性15%、女性6%、男女計11%、全呼吸器疾患で男性14%、女性3%、男女計11%、全消化器疾患で男性5%、女性0%、男女計3%だった。

②喫煙習慣別平均余命

40歳時の平均余命は、男性では現在喫煙者で38.6歳、過去喫煙者で41.1歳、非喫煙者で43.2歳であり、女性ではそれぞれ42.4歳、43.1歳、46.8歳であった。40歳からの生存曲線の50%死亡時の年齢差は男性で約5年、女性で約4年だった。

③喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク

COPD死亡の相対死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して3.2、過去喫煙者で2.8、女性ではそれぞれ3.7および1.2だっ

た。男性では、現在喫煙者の喫煙指数（喫煙本数×喫煙年数）、喫煙年数との量反応関係がみられたが、喫煙本数との関連は明瞭ではなかった。男性では喫煙開始年齢が低いほど COPD 死亡リスクは高かった。男性の過去喫煙者でも喫煙指数との量反応関係がみられ、また、禁煙後年数が長いほどリスクが低かった。肺炎の死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して 1.2、過去喫煙者で 1.1、女性ではそれぞれ 1.4 および 1.4 だった。喘息の死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して 1.3、過去喫煙者で 1.8、女性では 3.1 および 0.7 だった。肺炎、喘息いずれにおいても、男性では現在喫煙者、過去喫煙者とも喫煙指数等とは明瞭な量反応関係は示さなかったが、禁煙後年数が経過するほどリスクは低下した。女性では、喫煙指数等との関連解析は死亡数が少ないため解析ができないか、明瞭な傾向を示さなかった。

④禁煙後経過年数別肺がんリスク

70 歳以前に禁煙した男性の現在喫煙者に対する死亡率比は到達年齢とともに低下した。50 歳代で禁煙した男性の 60 歳代、70 歳代、80 歳代における現在喫煙者に対する死亡率比（コホートを調整）はそれぞれ、0.57、0.44、0.36 だった。60 歳代で禁煙した男性の同じく 70 歳代、80 歳代の死亡率比は、0.60、0.43 だった。全体として非喫煙者に対する肺がん死亡率比は、現在喫煙者で 4.71、禁煙後 0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25 年以上の禁煙者でそれぞれ、3.99、2.55、1.87、1.21、0.76、0.67 だった。

(2) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

文献的考察の枠組み (AF) を以下のように設定した。AF1 は喫煙と MS 発症との関連性を証明する直接的証拠、AF2~AF6 は間接的

証拠とし、喫煙のサイトカインへの影響のほか、MS の構成因子（内臓脂肪蓄積、脂質代謝、糖代謝、血圧）への影響を取りあげた。そのほか、喫煙と動脈硬化の関連性として AF7~AF8 を設定した。AF ごとに設定したリサーチクエスション (RQ) ごとに、文献検索を以下の手順で行うこととした。文献検索の対象とする研究は疫学研究とし、具体的には横断的研究、症例対照研究、コホート研究、介入研究を対象とする。文献検索の方法は英語論文については Medline、日本語論文については医中誌と JDream を用いる。検索した論文の選定ならび論文の質の評価は、少なくとも 2 名の研究者が独立して行い、RQ 毎にレビューする論文を決定する。RQ 毎に選定された論文の Abstract Form および Abstract Table を作成して、エビデンスのレベルを RQ 毎に判定する。

AF1 の文献検索の試行を実施した結果、26 文献が検索され、原著論文 20 編（うち英文論文は 19 篇）、Editorial 3 編、Letter 3 編であった。原著英文論文 19 編中、テーマに合致した論文は 12 論文だった。テーマに合致した論文 12 論文中、喫煙と MS との関連性を支持する論文は 10 編で、うち横断的研究 8 編（うち国内 1 編）、コホート研究 2 編（うち国内 1 編）であった。一方、喫煙と MS との関連性を支持しない論文 2 編のうち、関連なし 1 編（横断的研究）、逆の関係 1 編（コホート研究）であった。

D. 考察

(1) 3 コホート併合解析

①全死因および死因別の、喫煙による相対リスク、人口寄与危険割合の推定

本研究では、全死亡における喫煙（現在喫煙または過去喫煙）の人口寄与危険割合は、全死亡のハザード比を用いて求めると男性 27%、

女性 7%、喫煙関連疾患以外の寄与をゼロと仮定して求めると男性 19%、女性 4%だった。これらを平成 17 年（2005 年）の日本人死亡数（男性 584,970、女性 498,826）に当てはめると、前者の推定で男性約 16 万 2 千、女性 3 万 3 千、後者の推定で男性 11 万 1 千、女性 1 万 8 千の死亡が喫煙に起因していると推定される。同様に主要な疾患別では、前者の推定において、全がんで男性 7 万 6 千、女性 7 千、全循環器疾患で男性 3 万 6 千、女性 1 万 4 千、全呼吸器疾患で男性 2 万 2 千、女性 4 千、全消化器疾患で男性 9 千、女性 2 千、後者の推定において、全がんで男性 6 万 6 千、女性 6 千、全循環器疾患で男性 2 万 4 千、女性 1 万、全呼吸器疾患で男性 1 万 2 千、2 千、全消化器疾患で男性千、女性百未満の死亡が喫煙に起因すると推定される。

②喫煙習慣別平均余命

本研究では、40 歳からの生存曲線の 50% 死亡時の喫煙者と非喫煙者との年齢差は男性で約 5 年、女性で約 4 年と推定された。英国人男性医師を 1951 年から追跡した Doll らの先行研究では、比較的後代コホートの結果である 50 年間の追跡では 1900~1930 年生まれの者の 35 歳からの生存曲線での喫煙者と非喫煙者の年齢差は約 10 年であり、本研究より平均余命短縮が大きい傾向があった。日本人の喫煙者の非喫煙者に対する全死亡の相対リスクは欧米人に比べて低いことが知られており、それが英国の研究結果との違いの原因の一つと考えられる。

③喫煙曝露量別呼吸器疾患死亡リスク

COPD では、男性で喫煙曝露量と死亡リスクとの間に量反応関係が観察されただけでなく、禁煙後経過年数が長いほどリスクが低かったため、喫煙との因果関係を強く示唆された。肺炎および喘息についても、男性では禁煙後経

過年数が長いほどリスクが低かったため、禁煙によるこれらの疾患の予防効果が示唆された。

④禁煙後経過年数別肺がんリスク

本研究により禁煙後経過年数が長いほど男性肺がん死亡リスクが低いことが示された。リスク減少の程度は、日本人を対象とした先行研究と整合性がとれていた。禁煙時年齢が若いほど肺がん死亡リスクは低い傾向があったものの、60 歳代に禁煙した男性においてもリスク減少が観察されたため、高齢者を含めた幅広い年齢層での禁煙の推進の意義が支持される。

(2) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

今年度の文献的考察により、試行段階ではあるものの、喫煙が MS そのものの発症のリスクを高めることが示唆された。来年度は、今年度検討した作業枠組みと手順に従って文献レビューを行い、本課題に関する今後の研究の方向性をはじめ、MS 対策における禁煙の意義や保健指導に役立つエビデンスを構築する予定である。

E. 結論

わが国の 3 つの大規模コホートの併合解析により、喫煙の死亡リスクおよび全死亡に占める寄与割合が大きいこと、喫煙により平均余命が短縮すること、呼吸器疾患および肺がんでは禁煙により死亡リスクが低下することが示された。また、文献的検索の試行により、喫煙はメタボリック・シンドロームの発症リスクを高める可能性が示唆された。

謝辞

3 府県コホート研究、文部科学省科学研究費による大規模コホート研究、および厚生労働省研究班による多目的コホート研究の関係者およ

びご協力いただいた参加者の方々に謝意を表します。

参考文献

- 1) Watanabe, S., et al., *Study design and organization of the JPHC study: Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases*. J Epidemiol, 2001. 11(6 Suppl): p. S3-7.
 - 2) Ohno, Y. and A. Tamakoshi, *Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study)*. J Epidemiol, 2001. 11(4): p. 144-50.
 - 3) Tamakoshi, A., et al., *Profile of the JACC study*. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S4-8.
 - 4) Marugame, T., et al., *Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA*.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
主任研究者 祖父江 友孝
 - 1) Kohno, T., T. Sakiyama, H. Kunitoh, K. Goto, Y. Nishiwaki, D. Saito, H. Hirose, T. Eguchi, N. Yanagitani, R. Saito, R. Sasaki-Matsumura, S. Mimaki, K. Toyama, S. Yamamoto, A. Kuchiba, T. Sobue, T. Ohta, M. Ohki, J. Yokota, Association of polymorphisms in the MTH1 gene with small cell lung carcinoma risk. Carcinogenesis, 2006. 27(12): p. 2448-54.
 - 2) Marugame, T., S. Yamamoto, I. Yoshimi, T. Sobue, M. Inoue, S. Tsugane, Patterns of Alcohol Drinking and All-Cause Mortality: Results from a Large-Scale Population-based Cohort Study in Japan. Am J Epidemiol, 2007.
 - 3) 丸亀知美, 祖父江友孝, 喫煙以外の肺がんリスク要因. 呼吸器科, 2006. 10(4): p. 340-4.
 - 4) 片野田耕太, 邱冬梅, 祖父江友孝, 【がん薬物療法の最前線】 今後どんながんが増えるか?. 臨牀と研究, 2006. 83(5): p. 629-35.
- 分担研究者 磯 博康
- 5) Iso, H., e. al., Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke, 2007: p. in press.
 - 6) Iso, H., C. Date, K. Wakai, M. Fukui, A. Tamakoshi, The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. Ann Intern Med, 2006. 144(8): p. 554-62.
 - 7) Kitamura, A., Y. Nakagawa, M. Sato, H. Iso, S. Sato, H. Imano, M. Kiyama, T. Okada, H. Okada, M. Iida, T. Shimamoto, Proportions of stroke subtypes among men and women > or =40 years of age in an urban Japanese city in 1992, 1997, and 2002. Stroke, 2006. 37(6): p. 1374-8.
 - 8) Renzhe, C., H. Iso, e. al., Relationship of smoking and smoking cessation with

ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*, 2006. 13: p. 243-248.

- 9) Sato, S., H. Iso, H. Noda, A. Kitamura, H. Imano, M. Kiyama, T. Ohira, T. Okada, M. Yao, T. Tanigawa, K. Yamagishi, M. Nakamura, Y. Naito, T. Shimamoto, Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke*, 2006. 37(10): p. 2488-92.

分担研究者 井上 真奈美

- 10) Inoue, M., S. Tsugane, Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer*, 2005. 92(1): p. 182-7.
- 11) Iwasaki, M., S. Yamamoto, T. Otani, M. Inoue, T. Hanaoka, T. Sobue, S. Tsugane, Generalizability of relative risk estimates from a well-defined population to a general population. *Eur J Epidemiol*, 2006. 21(4): p. 253-62.

分担研究者 若井 健志

- 12) Nagata, C., T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, K. Wakai, M. Inoue, S. Tsugane, Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(6): p. 387-94.
- 13) Suzuki, K., Y. Ito, K. Wakai, M. Kawado, S. Hashimoto, N. Seki, M. Ando, Y. Nishino, T. Kondo, Y. Watanabe, K. Ozasa, T. Inoue, A. Tamakoshi, Serum

heat shock protein 70 levels and lung cancer risk: a case-control study nested in a large cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(9): p. 1733-7.

- 14) Tanaka, K., I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, M. Inoue, S. Tsugane, Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(7): p. 445-56.
- 15) Wakai, K., M. Inoue, T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, C. Nagata, S. Tsugane, Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(5): p. 309-24.
- 16) Wakai, K., T. Marugame, S. Kiriyaama, T. Sobue, A. Tamakoshi, H. Satoh, K. Tajima, T. Suzuki, S. Tsugane, Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci*, 2007: (in press).

分担研究者 小笹晃太郎

- 17) Kubo, T., K. Ozasa, K. Mikami, K. Wakai, Y. Fujino, Y. Watanabe, T. Miki, M. Nakao, K. Hayashi, K. Suzuki, M. Mori, M. Washio, F. Sakauchi, Y. Ito, T. Yoshimura, A. Tamakoshi, Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol*, 2006. 164(6): p. 549-55.

18) Ozasa, K., Y. Kawahito, T. Doi, Y. Watanabe, M. Washio, M. Mori, T. Kase, A. Maeda, Y. Hirota, Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. *Vaccine*, 2006. 24(14): p. 2537-2543.

分担研究者 玉腰 暁子

19) Fujita, Y., A. Shibata, I. Ogimoto, Y. Kurozawa, T. Nose, T. Yoshimura, H. Suzuki, N. Iwai, R. Sakata, S. Ichikawa, A. Tamakoshi, The effect of interaction between hepatitis C virus and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 2006. 94(5): p. 737-9.

分担研究者 西野善一

20) Akhter, M., Y. Nishino, N. Nakaya, K. Kurashima, Y. Sato, S. Kuriyama, Y. Tsubono, I. Tsuji, Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J*

Cancer Prev, 2007. 16(2): p. 102-7.

21) Nishino, Y., M. Inoue, I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, K. Tanaka, S. Tsugane, Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36(12): p. 800-7.

22) Nishino, Y., K. Wakai, T. Kondo, N. Seki, Y. Ito, K. Suzuki, K. Ozasa, Y. Watanabe, M. Ando, Y. Tsubono, I. Tsuji, A. Tamakoshi, Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: results from Japan collaborative cohort (JACC) study. *J Epidemiol*, 2006. 16(2): p. 49-56.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

大規模コホート研究の併合解析による喫煙と疾患の関連に関する疫学研究

主任研究者 祖父江友孝 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部長
分担研究者 磯博康 大阪大学大学院医学系研究科
井上真奈美 国立がんセンターがん予防・検診研究センター予防研究部
玉腰暁子 国立長寿医療センター治験管理室
西野善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部

研究要旨

わが国の代表的な大規模前向きコホート研究である厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の3府県コホートのデータを併合して、喫煙と喫煙関連疾患死亡との関連を考察した。現在喫煙者および過去喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比はそれぞれ、全死亡で男性：1.6, 1.3、女性 1.8, 1.7、全がんで男性：2.0, 1.5、女性：1.6, 1.6、全循環器疾患で男性：1.5, 1.2、女性：2.0, 1.6、全呼吸器疾患で男性：1.4, 1.4、女性：1.7, 1.3、全消化器疾患で男性：2.0, 1.2、女性：2.1, 2.1だった。これらのハザード比およびベースライン時の喫煙状況を用いて算出した現在喫煙、過去喫煙、および喫煙経験の人口寄与危険割合はそれぞれ、全死亡で男性 28%、女性 7%、男女計 20%、全がんで男性 39%、女性 5%、男女計 27%、全循環器疾患で男性 23%、女性 8%、男女計 17%、全呼吸器疾患で男性 23%、女性 5%、男女計 18%、全消化器疾患で男性 37%、女性 10%、男女計 28%だった。一方、喫煙と因果関係がある疾患以外の疾患の寄与をゼロと仮定して喫煙と因果関係がある各疾患の人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合、喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で男性 19%、女性 4%、男女計 13%、全がんで男性 34%、女性 4%、男女計 24%、全循環器疾患で男性 15%、女性 6%、男女計 11%、全呼吸器疾患で男性 14%、女性 3%、男女計 11%、全消化器疾患で男性 5%、女性 0%、男女計 3%だった。後者の結果を平成 17 年（2005 年）人口動態統計に適用すると、全死亡で男性 11 万 1 千、女性 1 万 8 千、全がんで男性 6 万 6 千、女性 6 千、全循環器疾患で男性 2 万 4 千、女性 1 万、全呼吸器疾患で男性 1 万 2 千、2 千、全消化器疾患で男性千の死亡が喫煙に起因すると推定される。

研究協力者

片野田 耕太(国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部)

雑賀 公美子(国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部)

丸亀 知美(国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部)

A. 研究目的

喫煙と慢性疾患との関連を包括的に調べるためには、数十万人規模の大規模前向きコホート研究が必要である。平山は約26万5千人のコホート研究により喫煙とがんおよび他の様々な疾患との関連について調べ、相対リスクと人口寄与危険割合を算出した[1]。この研究は世界的に見ても最も大規模な研究の一つであり、その成果は喫煙の健康影響に関する国際機関の報告書などにも多く引用されている。しかし、この研究はベースライン調査が1965年、追跡終了が1982年であり、現在の喫煙習慣および疾患の診断と治療に関する環境は当時と比べて大きく変化している。

1980年代から90年代前半にかけて、わが国では10万人規模のコホート研究が複数開始され、約10年間の観察期間を経て喫煙と疾患との関連に関する報告がこれまでに数多く出されている。しかし、比較的まれな疾患への影響や、男性より喫煙率の低い女性における健康影響を調べるには単独の研究では対象者数が十分ではなかった。

近年、米国および国際がん研究機関(IARC)は喫煙の健康影響に関する総括報告書において喫煙と疾患の因果関係をまとめた[2, 3]。本研究では、わが国のデータに基づいて喫煙の健康影響を調べることを目的として、わが国の3つの大規模前向きコホート研究を併合した約30万人のコホートを対象として、全死亡およ

び喫煙と因果関係が認められた疾患について、喫煙の相対リスクと人口寄与危険割合を算出した。

B. 研究方法

研究デザイン: 3つの前向きコホート研究の併合解析。

設定: 次の3つの大規模前向きコホート研究。

- ①厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」コホート I およびコホート II (以下、それぞれ JPHC-I、JPHC-II) [4]
 - ②文部科学省科学研究費がん特定領域「ヒトが
んの環境・宿主要因に関する疫学的研究」(以下、JACC) [5, 6]
 - ③大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、および東北大学医学部衛生学教室・公衆衛生学教室が大阪、愛知及び宮城で実施した「3府県コホート研究」(以下、3府県) [7]
- 各コホートの個票データを統一された書式で収集して統合し、併合データセットを作成した。なお、結果の記述において JPHC-I と JPHC-II は分けた。

対象者: 収集した各コホートデータの対象者数は、JPHC-I: 61,595 (男性 29,981, 女性 31,614)、JPHC-II: 78,825 (男性 38,740, 女性 40,085)、JACC: 110,792 (男性: 46,465, 女性: 64,327)、3府県: 108,774 (男性: 50,544, 女性: 58,230)の合計 359,986 (男性 165,730, 女性 194,256) だった。これらの対象者に JPHC の除外条件 (外国籍、開始前転出、追跡拒否、重複登録、郵送拒否、または質問票なし) および 3府県の除外条件 (開始前転出、転帰不明) を適用した後、ベースライン調査時年齢の適格条件 (JPHC-I: 40歳以上 60歳未満、JPHC-II: 40歳以上 70歳未満、JACC および 3府県: 40

歳以上 80 歳未満) を満たし、かつ喫煙関連質問に有効回答がある者を選択し、さらに JACC と 3 府県とで重複する対象者を JACC のデータから除外した結果、296,836 名(男性 140,026, 女性 156,810) を解析対象者とした。

調査方法: いずれのコホート研究においても、自記式調査票で対象者の生活習慣を調べた。本研究ではベースライン時年齢および喫煙状況に関する情報のみを用いた。住民票で異動および生死を確認し、人口動態統計死亡票で死因を同定した。

エンドポイント: エンドポイントは全死亡および喫煙関連疾患による死亡とした。本研究における「喫煙と因果関係がある疾患」の定義は、2004 年米国公衆衛生局長官の喫煙の健康影響報告書 (The Health Consequences of Smoking, A Report of the Surgeon General 2004) [3] または国際がん研究機関モノグラフ第 83 巻「たばこ喫煙とたばこ煙」(2002 年; International Agency for Research on Cancer Monograph vol. 83, Tobacco Smoking and Tobacco smoke) [2] において喫煙との因果関係があるとされる疾患とした。これらの疾患に加えて、平山らの研究[1]で対象となった疾患も解析対象とした。表 1 に本研究で定義した「喫煙と因果関係がある疾患」および他の解析対象疾患を示す。

解析方法: 喫煙状況は、現在喫煙、過去喫煙、および非喫煙の 3 分類とした。コックス比例ハザードモデルにより、全死亡および死因別死亡について現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者(現在喫煙者+過去喫煙者)の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比を算出した。統計解析には Windows 版 SAS システム(バージョン 8.02)を用いた。本研究の解析対象者における年齢調整ハザード比および喫煙者割合を用いて、人口寄与危険割合を算出した。人口寄与

危険割合とは、集団の罹患または死亡のうち、ある要因の曝露を取り除くことによって減少できる部分の割合である。人口寄与危険割合を次の計算式で算出し、Greenland の手法で 95% 信頼区間を算出した(手法①) [8]。

$$\text{人口寄与危険割合} = P(HR_a - 1) / HR_a$$

P: 症例内での曝露者の割合

HR_a: 曝露者の非曝露者に対する年齢調整ハザード比

全死亡、全がん死亡、全循環器疾患死亡、全呼吸器疾患死亡、および全消化器疾患死亡については、以下の方法での人口寄与危険割合も算出した。「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の人口寄与危険割合をゼロ(喫煙者の非喫煙者に対するハザード比=1)と見なし、上記方法で算出した「喫煙と因果関係がある疾患」の人口寄与危険割合それぞれの点推定値および分散を用いて、分散の重み付け和を用いて算出した(手法②; 次式)。

$$PAF_c = \frac{\sum_i (n_i \times PAF_i)}{\sum_i n_i}$$

$$V(PAF_c) = \frac{\sum_i (n_i^2 \times V_i)}{(\sum_i n_i)^2}$$

PAF_c: 合計の人口寄与危険割合の点推定値

V(PAF_c): その分散

PAF_i: 個々の疾患の人口寄与危険割合の点推定値

V_i: その分散

n_i: 個々の疾患の死亡数

男女計の人口寄与危険割合も同様に、男女それぞれで算出した人口寄与危険割合を統合して求めた。

倫理面への配慮: 本研究で収集したデータは各コホート研究で得られたデータを匿名化し

たものであり、氏名や住所などの個人情報を含まない。本研究の研究計画書は、がんを対象とする部分については平成16年7月22日に、全死因およびがん以外の死因を対象とする部分については平成18年3月23日に、国立がんセンター倫理審査委員会で承認を受けた(それぞれ受付番号16-4および17-91)。

C. 研究結果

基本属性: 表2に併合したコホート研究の基本属性を示す。ベースライン調査は1983年～1993年の間に行われ、観察終了年は1993年～2003年の間、観察期間の平均値は9.6年(S.D. 2.3)、観察開始時年齢の範囲は40歳～79歳、平均値は54.4歳(S.D. 9.8)だった。

喫煙状況: 表3に解析対象者の喫煙状況を示す。喫煙者割合は、男性で現在喫煙者54.4%、過去喫煙者25.1%、喫煙経験者79.5%、非喫煙者20.5%、女性で現在喫煙者8.1%、過去喫煙者2.4%、喫煙経験者10.5%、非喫煙者89.5%だった。

死亡数: 表4に喫煙状況別がん死亡数および粗死亡率を示す。男性1,325,004人年、女性1,530,392人年の観察期間中、男性16,282例、女性9,418例を観察した。主要な性別死因別死亡数(性別全死亡に占める割合)は、全がん: 男性6,505(40.0%)、女性3,475(36.9%)、全循環器疾患: 男性4,306(26.4%)、女性2,904(30.8%)、全呼吸器疾患: 男性1,587(9.7%)、女性681(7.2%)、消化器疾患: 男性596(3.7%)、女性320(3.4%)だった。部位別がん死亡数(全がんに占める割合)の上位3部位は、男性で肺1,455(22.4%)、胃1,282(19.7%)、および肝946(14.5%)の順、女性で胃556(16.0%)、肺417(12.0%)、および膵306(8.8%)の順だった。「喫煙と因果関係があるがん」(表1参照)の死亡数(性別全がん死亡に占める割合)は男

性4,816(74.0%)女性1,864(53.6%)だった。循環器疾患において「喫煙と因果関係がある疾患」(虚血性心疾患、脳卒中、および腹部大動脈瘤)の死亡数(性別全循環器疾患死亡に占める割合)は男性2,840(66.0%)、女性1,849(63.7%)だった。同様に、呼吸器疾患において肺炎および慢性閉塞性肺疾患(COPD)死亡数(性別全呼吸器疾患死亡に占める割合)男性1,132(71.3%)、女性453(66.5%)、消化器疾患において消化性潰瘍死亡数(性別全消化器疾患死亡に占める割合)は男性40(6.7%)、女性21(6.6%)だった。全死亡において、「喫煙と因果関係がある疾患」死亡数(性別全死亡に占める割合)は、男性8,828(54.2%)、女性4,187(44.5%)だった。

ハザード比: 表5左段に死因別年齢調整ハザード比(コックス比例ハザードモデル)を示す。男性では、非喫煙者に対する現在喫煙者のハザードは全死亡で1.6倍、「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡で1.9倍だった。同様に、全がん死亡の男性現在喫煙者のハザードは非喫煙者の2.0倍、部位別では喉頭、尿路(腎盂・尿管・膀胱、以下同じ)、および肺で約5倍、食道および口唇・口腔・咽頭で約3倍、肝で約2倍、膵および胃で約1.5倍、「喫煙と因果関係があるがん」(表1参照)全体では、2.3倍だった。全循環器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.5倍、虚血性心疾患(IHD)で2.2倍、脳卒中で1.3倍、「喫煙と因果関係がある疾患」(IHD、脳卒中、および腹部大動脈瘤)合計では1.5倍だった。全呼吸器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.4倍、「喫煙と因果関係がある疾患」では肺炎で1.2倍、COPDで3.1倍、両疾患の合計で1.4倍だった。全消化器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.0倍、「喫煙と因果関係がある疾患」である

消化性潰瘍で7.1倍だった。

男性過去喫煙者の非喫煙者に対するハザード比は、全死亡で1.3、「喫煙と因果関係がある疾患」全体で1.4、いずれも現在喫煙者のハザード（それぞれ1.6、1.9）より小さかった。疾患別死亡においても、骨髄性白血病を除いて、男性の過去喫煙者の対非喫煙者ハザード比は現在喫煙者のそれよりも小さかった。

女性では、非喫煙者に対する現在喫煙者のハザードは全死亡で1.8倍、「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡で2.0倍だった。同様に、全がん死亡の女性現在喫煙者のハザードは非喫煙者の1.6倍、部位別では肺で3.9倍、子宮頸部、口唇・口腔・咽頭、食道、尿路、膀胱、および肝で約2倍、胃で1.2倍、「喫煙と因果関係があるがん」（表1参照）全体では、2.0倍だった。全循環器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.0倍、虚血性心疾患（IHD）で3.0倍、脳卒中で1.8倍、「喫煙と因果関係がある疾患」（IHD、脳卒中、および腹部大動脈瘤）合計では2.1倍だった。全呼吸器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.7倍、「喫煙と因果関係がある疾患」では肺炎で1.4倍、COPDで3.6倍、両疾患の合計で1.5倍だった。全消化器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.1倍、「喫煙と因果関係がある疾患」である消化性潰瘍で1.4倍だった。

女性過去喫煙者の非喫煙者に対する全死亡のハザードは1.7で、現在喫煙者のハザード比と同等だった。女性過去喫煙者の「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡のハザード比は約1.7で、現在喫煙者のハザード比（2.0）より小さかった。女性の疾患別死亡では、肝がん、肺がん、脳卒中では対非喫煙者ハザード比が現在喫煙者より過去喫煙者で小さかったが、喫煙と因果関係がある疾患の中にも現在喫煙者と過

去喫煙者とでハザード比に著明な差がない疾患があった（食道、胃、膀胱、および「腎盂を除く腎」のがん、腹部大動脈瘤、肺炎、および消化性潰瘍）。

人口寄与危険割合：表5右段に死因別死亡に対する人口寄与危険割合を示す。男性における喫煙（現在喫煙または過去喫煙、以下同じ）の人口寄与危険割合（手法①）は、全死亡で28%、全がんで39%、全循環器疾患で23%、全呼吸器疾患で23%、全消化器疾患で37%だった。一方、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の寄与をゼロと仮定して「喫煙と因果関係がある疾患」のそれぞれの人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合（手法②）、男性における喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で19%、全がんで34%、全循環器疾患で15%、全呼吸器疾患で14%、全消化器疾患で5%と、いずれも手法①より小さい値となった。

男性の疾患別で喫煙の人口寄与危険割合が大きかったのは、がんでは喉頭、尿路、および肺の順で（それぞれ73%、72%、および69%）、以下食道（61%）、口唇・口腔・咽頭（52%）、肝（37%）、骨髄性白血病（35%）、腎盂を除く腎（30%）、膀胱（26%）、胃（25%）、「喫煙と因果関係がある疾患」全体では46%だった。喫煙と因果関係がある循環器疾患ではIHDで44%、脳卒中で10%、腹部大動脈瘤で60%、これら3疾患全体で23%だった。喫煙と因果関係がある呼吸器疾患では、肺炎で9%、COPDで60%、両疾患合計では19%だった。喫煙と因果関係がある消化器疾患である消化性潰瘍では76%だった。

女性における喫煙の人口寄与危険割合（手法①）は、全死亡で7%、全がんで5%、全循環器疾患で8%、全呼吸器疾患で5%、全消化器疾患で10%だった。一方、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の寄与をゼロと仮定して

「喫煙と因果関係がある疾患」のそれぞれの人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合（手法②）、女性における喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で4%、全がんで4%、全循環器疾患で6%、全呼吸器疾患で3%、全消化器疾患で0%だった。

女性の疾患別で喫煙の人口寄与危険割合が大きかったのは、がんでは肺（20%）、食道（12%）、子宮頸部（9%）、膵（8%）、口唇・口腔・咽頭（7%）、肝（5%）、尿路（3%）、および胃（3%）の順で、「喫煙と因果関係があるがん」全体では8%だった。腎盂を除く腎および骨髄性白血病はハザード比が1未満だったため負の人口寄与危険割合を示した。喫煙と因果関係がある循環器疾患ではIHDで15%、脳卒中で6%、腹部大動脈瘤で29%、これら3疾患全体で9%だった。喫煙と因果関係がある呼吸器疾患では、肺炎で4%、COPDで16%、両疾患合計では5%だった。喫煙と因果関係がある消化器疾患である消化性潰瘍では4%だった。

D. 考察

全死亡における喫煙（現在喫煙または過去喫煙）の人口寄与危険割合は、全死亡のハザード比を用いた手法①では男性28%、女性7%、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の寄与をゼロと仮定した手法②では男性19%、女性4%だった。本研究では年齢以外の変数を調整していないため、手法①で用いた全死亡のハザード比、および算出した人口寄与危険割合は、喫煙と交絡する危険因子の影響で過大評価されている可能性がある。一方、手法②では本研究で定義した「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患への喫煙の寄与をゼロと仮定したため、人口寄与危険割合を過小評価している可能性がある。本研究で求めた全死亡における喫煙の人口寄与危険割合を平成17年（2005年）の日本人死

亡数（男性584,970、女性498,826）に当てはめると、手法①で男性約16万2千、女性3万3千、手法②で男性11万1千、女性1万8千の死亡が喫煙に起因していると推定される。同様に主要な疾患別では、手法①により全がんで男性7万6千、女性7千、全循環器疾患で男性3万6千、女性1万4千、全呼吸器疾患で男性2万2千、女性4千、全消化器疾患で男性9千、女性2千、手法②により全がんで男性6万6千、女性6千、全循環器疾患で男性2万4千、女性1万、全呼吸器疾患で男性1万2千、2千、全消化器疾患で男性千、女性百未満の死亡が喫煙に起因すると推定される。

全がん、喫煙と因果関係があるがんいずれも男性の方が女性より現在喫煙の非喫煙者に対するハザード比が大きかった。これは、男性の喫煙曝露量が女性より多いことを反映していると思われる。男性では全がん、喫煙と因果関係があると考えられるがんいずれも現在喫煙より過去喫煙のハザード比が小さく、禁煙による死亡リスクの低下を反映していると思われた。一方女性では、現在喫煙と過去喫煙のハザード比に著明な違いがなかった。これは女性の現在喫煙者の喫煙曝露量が少ないため過去喫煙者との差が小さいこと、女性の喫煙開始年齢が男性に比べて遅いため過去喫煙者の禁煙後経過年数が短いこと、女性では喫煙習慣が変化しやすいこと、女性では過去喫煙者が少ないためハザード比の推定精度が低いことなどが影響した可能性が考えられる。女性における禁煙の効果を考察するためには禁煙後経過年数により層別した解析が今後必要である。一方、全循環器疾患、喫煙と因果関係がある循環器疾患では女性の方が男性より現在喫煙のハザード比が大きかった。この男女差の原因は不明だが、本研究のデータの一部を構成するコホート研究でも同様の結果が出ている[9]。

本研究の結果は、平山の研究[1]におけるリスク比と比較して高い傾向がある。本研究の対象者の出生年代は1900年代～50年代で、平山の研究での対象者は1925年以前の出生者であり、世代による喫煙曝露量の違いが原因として考えられる。

Ezzatiらは、世界の地域別に喫煙の死亡に及ぼす影響を推計した研究で、日本を含む西太平洋先進諸国での喫煙の人口寄与危険割合を全死亡において男性22%、女性10%[10]、全がんにおいて男性36%、女性13%[11]と推計した。本研究の現在喫煙と過去喫煙を合わせた全がん死亡に関する人口寄与危険割合と比較すると、男性では手法①と②の間だが、女性では本研究の方が小さい。その原因として、Ezzatiらの研究の西太平洋先進諸国に含まれるオーストラリアおよびニュージーランドと比べて日本の女性の喫煙率が低いこと[12]が考えられる。彼らの用いた推定方法は米国のコホート研究の相対リスクを援用しており、日本のコホート研究のハザード比を用いた本研究の結果の方が正確度が高いと思われる。

本研究の長所は、前向きコホート研究であり喫煙状況の把握がエンドポイント（死亡）より前に行われている点、および対象者数が約30万人と大規模であり推定精度が高い点が挙げられる。特に女性では単独のコホートで喫煙経験者の死亡の観察がなかった部位でも、ある程度の死亡数が観察された。

本研究の限界としては、第一に、複数のコホート研究を統合しているため質問票が統一されていない点が挙げられる。喫煙状況に関する質問は、JACCと3府県では現在喫煙、過去喫煙、および非喫煙の3択だが、JPHC-IとJPHC-IIでは2段階の質問の回答からこれら3つのカテゴリを定義している。

第二に、喫煙状況のデータがベースライン調

査時の回答のみであり、その後の変化が考慮されていない。本研究のデータの一部を構成するJACC研究では、ベースライン調査と5年後調査とで喫煙習慣の変化を検討している[13]。その結果によると、男性では現在喫煙者の16.1%が禁煙し、過去喫煙者の7.6%が喫煙を再開し、非喫煙者の2.8%が新たに喫煙を開始したのに対し、女性では禁煙21.7%、再開12.8%、新規開始0.5%だった。現在喫煙者の禁煙および過去喫煙者の喫煙再開が比較的多いため、これらがそれぞれ現在喫煙のハザード比の過小評価および過去喫煙のハザード比の過大評価につながった可能性がある。

第三に、比較的まれな疾患での対象者数が不足している。女性のがんでは口唇・口腔・咽頭、食道、小腸、喉頭、腎盂を除く腎、尿路、脳、および骨髄性白血病、がん以外では腹部大動脈瘤、および消化性潰瘍では、併合データにおいても喫煙経験者死亡が少なく、ハザード比の推定ができないか、できても信頼区間が広い。また、前述の通り女性は全体的に過去喫煙者の死亡が少ない傾向にあるため、過去喫煙のハザード比の推定精度が低い傾向がある。

第四に、前述の通り本研究では年齢以外の変数を調整していないため、喫煙と交絡する因子の影響が残っている可能性がある。

E. 結論

日本の代表的な3つの大規模コホート研究を併合して解析した結果、全死亡に占める喫煙に起因する死亡は、多く見積もって男性28%、女性7%、少なく見積もって男性19%、女性4%だった。日本において喫煙の疾病負荷は男性で大きく、喫煙対策をより積極的に進める必要がある。

参考文献

1. Hirayama, T., *Life-Style and Mortality A Large-Scale Census-Based Cohort Study in Japan*. Contributions to Epidemiology and Biostatistics, ed. J. Wahrendorf. Vol. 6. 1990, Tokyo: KARGER.
 2. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 83. 2002, World Health Organization International Agency for Research on Cancer: Lyon.
 3. *The health consequences of smoking A report of the surgeon general*, U.S.P.H. Service, Editor. 2004.
 4. Watanabe, S., et al., *Study design and organization of the JPHC study. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases*. J Epidemiol, 2001. 11(6 Suppl): p. S3-7.
 5. Ohno, Y. and A. Tamakoshi, *Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study)*. J Epidemiol, 2001. 11(4): p. 144-50.
 6. Tamakoshi, A., et al., *Profile of the JACC study*. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S4-8.
 7. Marugame, T., et al., *Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA*. Cancer Sci, 2005. 96(2): p. 120-6.
 8. Greenland, S., *Re: "Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method"*. Am J Epidemiol, 1999. 149(9): p. 884; author reply 885-6.
 9. Iso, H., et al., *Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study*. Am J Epidemiol, 2005. 161(2): p. 170-9.
 10. Ezzati, M. and A.D. Lopez, *Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000*. Lancet, 2003. 362(9387): p. 847-52.
 11. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs*. Int J Cancer, 2005. 116(6): p. 963-71.
 12. Mackay, J., M. Eriksen, and O. Shafey, *The Tobacco Atlas*. Second ed. 2006, Atlanta: American Cancer Society.
 13. Kawado, M., et al., *Smoking and drinking habits five years after baseline in the JACC study*. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S56-66.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
1) Kohno, T., T. Sakiyama, H. Kunitoh, K. Goto, Y. Nishiwaki, D. Saito, H. Hirose, T. Eguchi, N. Yanagitani, R. Saito, R. Sasaki-Matsumura, S. Mimaki, K. Toyama, S. Yamamoto, A. Kuchiba, T.