

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 祖父江 友孝

平成20 (2008) 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

II. 分担研究者研究報告

大規模コホート研究の併合解析による喫煙と循環器疾患との関連に関する研究 11

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学

本庄 かおり 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学

大規模コホート研究の併合解析による喫煙習慣別累積がん死亡リスクに関する研究 . . 19

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

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

出生年代別肺がんリスクに関する研究 29

近藤 高明 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻

玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学

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

非喫煙者における死亡構造の時代的変遷 36

水野 正一 独立行政法人国立健康・栄養研究所

受動喫煙の肺がんリスクに関する大規模コホート研究の統合解析可能性に関する研究 . 41

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・検診研究センター予防研究部

西野 善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部

倉橋 典絵 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

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

喫煙とメタボリック・シンドロームとの関連についての系統的レビュー 47

中村 正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部

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

萩本 明子 大阪府立健康科学センター健康生活推進部

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

小谷 和彦 鳥取大学医学部健康政策医学

繁田 正子 京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学

狭間 礼子 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 63

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対策情報センターがん情報・統計部長

研究要旨

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用いて併合解析を行った。また、喫煙とメタボリック・シンドロームおよび内臓脂肪蓄積との関連について系統的文献レビューを行った。併合解析の結果、循環器疾患死亡全体における年齢・コホート調整相対リスクは男性で 1.5 [95%信頼区間 1.4-1.6]、女性で 1.9 [1.7-2.1] であった。男性では虚血性心疾患死亡において、女性では循環器疾患死亡全体において喫煙本数との量反応関係が認められた。男女とも、未成年で喫煙を開始した者の虚血性心疾患リスクが高かった。男女とも過去喫煙者の循環器死亡リスクは禁煙後約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルに達した。男性の全がんについて 40 歳から 89 歳までの累積死亡確率を算出した結果、現在喫煙者が 40.1%、非喫煙者が 23.0%であるのに対して、禁煙者は 31.7%から 36.8%まで分布し、リスクの低下が観察された。喫煙による肺がんリスクの増加は出生年によって異なり、1940 年代前半生まれで高かった。本研究の対象者における非喫煙者の肺がん死亡リスクは、米国よりも高く、日本国内でも過去のコホート研究より高かった。受動喫煙について上記 3 つのコホート研究はメタ・アナリシスで統合研究が可能であると判断した。系統的文献レビューの結果、喫煙がメタボリック・シンドローム発症の危険因子であることを示す直接的証拠に関しては、横断研究では喫煙が MS そのものの発症のリスクを高めることを報告する研究が 19 編中 14 編と多かったが、コホート研究 8 編では研究報告間で一致した結果は得られなかった。喫煙の内臓脂肪蓄積への影響に関しては、横断研究 36 編では研究報告間で一致した結果は得られなかったが、コホート研究 12 編では、喫煙と内臓脂肪蓄積との関連を否定する研究が多かった。

分担研究者氏名（所属機関名・職名）

研究部・室長）

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）

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）

磯 博康（大阪大学大学院医学系研究科・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）

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

玉腰 暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学・准教授）

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）

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・研究員）

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。対象年齢は 40 歳～79 歳（ベースライン調査時）、平均観察期間（標準偏差）は 9.6 年（2.3 年）、観察死亡数は 25,700 だった。

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用いて、以下に関する研究を行う。

- ①喫煙と循環器疾患死亡との関連
- ②喫煙習慣別累積がん死亡確率
- ③出生年代別肺がん死亡リスク
- ④非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷
- ⑤受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

さらに、メタボリック・シンドローム (MS) 対策における喫煙者への介入方法について検討するための基礎資料を得るために、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, 2]、文部科学省コホート [3, 4] (JACC)、および大阪府・愛知県・宮城県の 3 府県コホート (3 府県) [5] 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:

①喫煙と循環器疾患死亡との関連

循環器疾患全体、虚血性心疾患、および脳卒中について死亡をエンドポイントとして、非喫煙者に対する現在喫煙者の年齢・コホート調整相対リスクを求めた。これらの疾患について、量反応関係を検討するために喫煙曝露量別の解析を行い、禁煙後のリスク減少を検討するために過去喫煙者について禁煙後経過年数別の解析を行った。

②喫煙習慣別累積がん死亡確率

全がん、喫煙関連がん、肺がんのそれぞれについて、喫煙習慣別死亡確率を算出した。これらの疾患について禁煙後のリスク減少を検討するために、過去喫煙者について禁煙後経過年数別累積死亡確率を算出した。

③出生年代別肺がん死亡リスク

男性において、現在喫煙者および過去喫煙者の非喫煙者に対する肺がん相対死亡リスクを出生コホート別に算出した。

④非喫煙者の肺がん死亡率の変遷

非喫煙者の年齢階級別肺癌死亡率を算出し、米国 Cancer Prevention Study-II(CPS-II)[6]および日本の平山の計画調査[7]のデータと比較した。

⑤受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析の可能性

本研究で用いた3つのコホート研究について、ベースライン調査票の受動喫煙についての質問項目、質問の形式、追跡調査の方法などを比較し、3つのコホート研究の併合解析により、受動喫煙と肺がんリスクとの関連を分析する可能性、および分析の方法を検討した。

(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

昨年度に作成した Analytic Framework (AF) のうち、本研究目的に関連性のより強い以下の6つについて Medline での文献検索、選択を行なった。

AF1. 喫煙がMS発症の危険因子であることを示す直接的証拠

AF2. 喫煙の内臓脂肪蓄積への影響(間接的証拠)

AF3. 喫煙のサイトカインへの作用(間接的証拠)

AF4. 喫煙の脂質代謝への影響(間接的証拠)

AF5. 喫煙の糖代謝への影響(間接的証拠)

AF6. 喫煙の血圧への影響(間接的証拠)
次に、AF1、2について、文献の個別評価、

構造化抄録、サマリー表、要約の作成を行った。

(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喫煙と循環器疾患死亡との関連

全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整相対リスクは男性で1.5 [95%信頼区間1.4-1.6]、女性で1.9 [1.7-2.1]であった。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡におけるハザード比はそれぞれ、男性で2.2 [1.8-2.7]、1.3 [1.1-1.4]、女性で2.9 [2.3-3.7]、1.7 [1.5-2.0]であった。男女とも虚血性心疾患死亡においてより強い喫煙の影響がみられた。喫煙と循環器疾患との量反応関係については、喫煙本数について、男性では虚血性心疾患死亡において、女性では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において量反応関係が認められた。男女とも喫煙開始年齢が若いほどリスクが高い傾向がみられた。特に虚血性心疾患では、喫煙年数を調整してもこの傾向が観察された。過去喫煙者における現在喫煙者に対する禁煙後経過年数別にみた年齢・コホート調整

ハザード比は、男性では全循環器死亡において禁煙後約 5 年で死亡リスクの減少がみられ、約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルに達した。女性では、禁煙後約 10 年で非喫煙者の死亡リスクと同じレベルまで減少した。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡においても禁煙による明らかな死亡リスクの減少が認められた。

②喫煙習慣別累積がん死亡確率

40 歳から 89 歳までの全がん死亡確率は、現在喫煙者が 40.1%であったのに対し、禁煙者は 31.7%から 36.8%と低く、非喫煙者は 23.0%とさらに低かった。喫煙関連がんでは、現在喫煙者が 31.8%であったのに対し、禁煙者は 20.8%から 29.0%、非喫煙者は 14.5%であった。肺がんでは、現在喫煙者が 14.2%であったのに対し、禁煙者は 4.4%から 14.2%、非喫煙者は 2.7%であった。いずれも、禁煙によるリスクの減少が示された。女性は、禁煙者の割合が 1.5%と低いいため、男性のような安定した禁煙の効果は得られなかった。

③出生年代別肺がん死亡リスク

非喫煙者に対する相対リスクを出生年別に見ると、1915-1919 年出生コホートと 1940-1944 年出生コホートで、現在喫煙者、過去喫煙者とも相対リスクが高いという 2 峰性の変動がみられた。

④非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷

男女とも、本研究、平山の計画調査、米国 CPS-II の順で非喫煙者の肺がん死亡率が高い傾向があった。特に高齢者で本研究の死亡率が高い傾向が強かった。

⑤受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

各コホート研究ベースライン調査票における、受動喫煙に関する質問は大きく以下の 3 つの項目に分けられた：(1) 家庭以外

での曝露、(2) 幼少期曝露、(3) 現在の家庭曝露。質問項目、選択肢にコホート間で相違はあるが、カテゴリーの分類の調整を行うことにより、これら 3 つの項目で受動喫煙曝露と肺がんリスクに関する併合解析が可能になると考えられた。さらに家庭以外での曝露、幼少期曝露、現在の家庭曝露それぞれの有無を組み合わせ、分析対象者を 8 群に分類する組合せ分析も考えられた。コホート間には対象者や曝露評価の方法などに異質性があることから、併合解析では個人レベルのデータをプールした分析ではなく、コホートごとにハザード比を算出し、メタ・アナリシスの手法により統合ハザード比を算出するのが適当と考えられた。

(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

AF1 (喫煙が MS 発症の危険因子であることを示す直接的証拠) に関しては、横断研究では喫煙が MS そのものの発症のリスクを高めることを報告する研究が 19 編中 14 編と多かったが、コホート研究 8 編では研究報告間で一致した結果は得られなかった。AF2 (喫煙の内臓脂肪蓄積への影響) に関しては、横断研究 36 編では研究報告間で一致した結果は得られなかったが、コホート研究 12 編では、喫煙と内臓脂肪蓄積との関連を否定する研究が多かった。

D. 考察

(1) 3 コホート併合解析

大規模コホート研究の併合データにより、現在喫煙者の非喫煙者に対する循環器疾患死亡リスクは男性で 1.5 倍、女性で 2 倍弱であることが示された。男女とも虚血性心疾患の方が脳卒中より喫煙によるリスク増加が大きかった。男性の虚血性心疾患死亡、

女性の循環器疾患死亡全体で喫煙本数との量反応関係が観察されたこと、男女とも禁煙後年数の経過による循環器疾患死亡全体のリスク減少が観察されたことは、喫煙と循環器疾患死亡との間の因果関係を判定する上で重要な知見である。特に本研究では、男性だけでなく女性において喫煙と循環器疾患死亡との関連が見出された。これは大規模コホート研究の併合により検出力が上がったことが一因だと考えられる。男女とも禁煙後約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルに達するという結果は、わが国において禁煙を推進する上で重要な科学的証拠である。また、男女とも喫煙開始年齢が 20 歳未満の者の虚血性心疾患リスクが喫煙年数を調整後も高いという結果は、未成年者の喫煙が成人より危険であるという仮説を支持する。

全がん、喫煙関連がん、肺がんについては、男性における 89 歳までの累積死亡確率が、現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者の順に低く、おおむね禁煙年齢が若いほど累積死亡確率が低くなる傾向があった。ただ、40 歳代の禁煙者でも非喫煙者のレベルまでは累積死亡確率は下がっておらず、循環器疾患に比べて禁煙によるがんのリスク減少が遅いことが示唆される。

喫煙との関連が強い肺がんについては本研究で様々な検討を行った。非喫煙者に対する喫煙者の肺がん死亡相対リスクは、出生年で異なることが明らかとなった。一方、非喫煙者の肺がん死亡率は、平山の計画調査[7]の結果と比べても、米国の CPS-II[6]の結果と比べても本研究の対象者で高かった。喫煙者の相対リスクは非喫煙者の死亡率にも依存するため、本研究で観察された出生年別の相対リスクの違いが、喫煙者の曝露レベルの違いによるものか、非喫煙者

の死亡率の違いによるものか今後の検討が必要である。本研究の対象者で非喫煙者の肺がん死亡率が高かった原因としては、非喫煙者に過去喫煙者が誤分類されていたことがまず考えられる。別の可能性として、本研究の対象者の受動喫煙レベルが高かったことも考えられる。

受動喫煙の健康影響については、本研究の結果、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および 3 府県コホートの間で調査票の質問項目等に相違はあるが、カテゴリーの分類の調整を行うことによりメタアナリシスが可能になると考えられた。受動喫煙の健康影響についての科学的エビデンスは、近年国際機関などから系統的レビューの結果が公表されているが[8, 9]、わが国の科学的証拠は必ずしも十分ではない。受動喫煙によるリスク増加は能動喫煙と比べて小さいため、その検出には大きなサンプルサイズが必要である。喫煙の健康影響については国内のみならず複数の国のデータを統合して解析を行う流れも進んでおり、わが国においても今後この種の統合研究を推進する必要がある。

(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

喫煙は MS と並んで、動脈硬化性疾患の主要なリスクファクターであることが多くの研究で明らかにされている。喫煙が動脈硬化を引き起こすメカニズムとしては、喫煙による血管内皮の傷害作用や凝固系の亢進のほか、糖代謝や脂質代謝への影響を介する作用があり、これらの作用から喫煙が MS の発症因子となり得ることが示唆される。本研究の文献レビューの検討結果から、喫煙が MS 発症の危険因子であることを示す直接的証拠 (AF1) については、横断研

究では喫煙がMS そのものの発症のリスクを高めることを報告する研究が多かったが、コホート研究では研究報告間で一致した結果は得られなかった。喫煙の内臓脂肪蓄積への影響 (AF2) については、横断研究では研究報告間で一致した結果は得られなかったが、コホート研究ではむしろ両者の関連性を否定する研究が多かった。因果関係を含めたエビデンスの評価を行うためには、研究数が十分でないことから、特に日本人を対象としたコホート研究の実施が望まれる。今後、喫煙とサイトカイン、脂質代謝、糖代謝、および血圧との関連 (AF3~AF6) についても文献レビューを進め、因果関係の判定を含めたエビデンスの評価を行う必要がある。

E. 結論

大規模コホート研究の併合解析により、喫煙による循環器疾患およびがんのリスク増加、禁煙による循環器疾患、全がん、および肺がんを含む喫煙関連がんのリスク減少、出生コホート別肺がん死亡リスクの相違、非喫煙者の死亡率の変遷が明らかとなった。受動喫煙の健康影響に関して大規模コホート研究のメタ・アナリシスが可能であることが明らかになった。喫煙とメタボリック・シンドロームおよび内臓脂肪蓄積との関連について系統的文献レビューを行った。

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. Tsugane, S., T. Sobue, Baseline survey of JPHC study--design and participation rate. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. *J Epidemiol*, 2001. 11(6 Suppl): p. S24-9.
2. Watanabe, S., S. Tsugane, T. Sobue, M. Konishi, S. Baba, 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.
3. Ohno, Y., A. Tamakoshi, Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol*, 2001. 11(4): p. 144-50.
4. Tamakoshi, A., T. Yoshimura, Y. Inaba, Y. Ito, Y. Watanabe, K. Fukuda, H. Iso, Profile of the JACC study. *J Epidemiol*, 2005. 15 Suppl 1: p. S4-8.
5. Marugame, T., T. Sobue, H. Satoh, S. Komatsu, Y. Nishino, H. Nakatsuka, T. Nakayama, T. Suzuki, T. Takezaki, K. Tajima, S. Tominaga, 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.
6. Thun, M.J., C. Day-Lally, D.G. Myers, E.E. Calle, W.D. Flanders, B.P. Zhu, M.M. Namboodiri, C.W. Heath, Trends in tobacco smoking and

mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959-1965) and II (1982-1988), in National Cancer Institute, Smoking and Tobacco Control, Monograph 8. 1997, NIH Publication: Washington, DC. p. 305-382.

7. 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.
8. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. 2005, California Environmental Protection Agency.
9. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke A report of the surgeon general, U.S.P.H. Service, Editor. 2006.

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) Sobue, T., K. Katanoda, and T. Marugame, Trends of lung cancer mortality in selected countries, in Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Volume 11, Reversal of Risk After Quitting

Smoking. 2007, IARC: Lyon, France.

- 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. 165(9): p. 1039-46.
- 3) Saika, K., T. Sobue, K. Katanoda, K. Tajima, M. Nakamura, N. Hamajima, A. Oshima, H. Kato, C. Tago, Smoking behavior and attitudes toward smoking cessation among members of Japanese Cancer Association in 2004 and 2006. Cancer Science. Cancer Science, 2008. (in press).

分担研究者 中村 正和

- 4) 中村正和, 「特定健診・保健指導の効果的な進め方」禁煙に取り組むことの医療経済効果. ARCS, 2007: p. 486-495.
- 5) 中村正和, 第4章 喫煙とニコチン依存症, in 喫煙病学, 井埜利博, Editor. 2007, 最新医学社: 大阪. p. 56-65.
- 6) 中村正和, 第2章 9. 保険診療 B.保険による禁煙治療の検証結果, in 禁煙指導・支援者のための禁煙科学, 日本禁煙学会, Editor. 2007, 文光堂: 東京. p. 132-135.
- 7) 中村正和., 健診や医療の場での禁煙支援・治療の実際. 人間ドック, 2007. 22(3): p. 90-116.
- 8) 中村正和, 禁煙治療の現状と課題. Journal of Clinical Rehabilitation, 2008. 17(3): p. 290-295.

- 9) 萩本明子, 増居志津子, 中村正和, 馬醫世志子, 大島明, 禁煙支援者の技術レベルと禁煙支援効果の分析. 日本公衆衛生雑誌, 2007. 54(8): p. 486-495.
- 10) 中村正和., メタボ対策には禁煙が重要. 月刊地域保健, 2007. 38(9): p. 44-51.
- 11) Hayashi, I., Y. Morishita, K. Imai, M. Nakamura, K. Nakachi, T. Hayashi, High-throughput spectrophotometric assay of reactive oxygen species in serum. *Mutat Res*, 2007. 631(1): p. 55-61.
- 12) Nakamura, M., A. Oshima, Y. Fujimoto, N. Maruyama, T. Ishibashi, K.R. Reeves, Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*, 2007. 29(6): p. 1040-56.
- 13) 本庄かおり, 磯博康, 禁煙による循環器疾患予防. 最新医学, 2008. 63(2): p. 186-192.
- 14) Iso, H., S. Sato, A. Kitamura, H. Imano, M. Kiyama, K. Yamagishi, R. Cui, T. Tanigawa, T. Shimamoto, Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*, 2007. 38(6): p. 1744-51.
- 15) Kurahashi, N., M. Inoue, Y. Liu, M. Iwasaki, S. Sasazuki, T. Sobue, S. Tsugane, Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer*, 2007. 122(3): p. 653-657.
- 16) Ishiguro, S., M. Inoue, N. Kurahashi, M. Iwasaki, S. Sasazuki, S. Tsugane, Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control*, 2007.
- 17) Takachi, R., M. Inoue, J. Ishihara, N. Kurahashi, M. Iwasaki, S. Sasazuki, H. Iso, Y. Tsubono, S. Tsugane, Fruit and Vegetable Intake and Risk of Total Cancer and Cardiovascular Disease: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Epidemiol*, 2007.
- 18) Luo, J., M. Iwasaki, M. Inoue, S. Sasazuki, T. Otani, W. Ye, S. Tsugane, Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(6): p. 603-12.

分担研究者 磯 博康

分担研究者 若井 健志

分担研究者 井上 真奈美

- 19) Wakai, K., T. Marugame, S. Kuriyama, 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: pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci*, 2007.

98(4): p. 584-9.

- 20) Suzuki, T., K. Matsuo, K. Wakai, A. Hiraki, K. Hirose, S. Sato, R. Ueda, K. Tajima, Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*, 2007. 109(10): p. 2116-23.
- 21) Lin, Y., S. Kikuchi, K. Tamakoshi, K. Wakai, T. Kondo, Y. Niwa, H. Yatsuya, K. Nishio, S. Suzuki, S. Tokudome, A. Yamamoto, H. Toyoshima, M. Mori, A. Tamakoshi, Active smoking, passive smoking and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol*, 2008.(in press)

分担研究者 小笹晃太郎

- 22) Ozasa, K., K. Katanoda, A. Tamakoshi, H. Sato, K. Tajima, T. Suzuki, S. Tsugane, T. Sobue, Reduced life expectancy due to smoking in large-scale cohort studies in Japan. *Journal of Epidemiology*, 2008. (in press).
- 23) 小笹晃太郎., 泌尿器がんの疫学と JACC Study. *日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌*, 2007. 15(1): p. 38-42.

分担研究者 玉腰 暁子

- 24) Ide, R., T. Mizoue, Y. Fujino, Y. Hoshiyama, K. Sakata, A.

Tamakoshi, T. Yoshimura, Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. *Oral Diseases*, 2007.(in press)

分担研究者 片野田 耕太

- 25) 田中英夫., 宮松篤., 天貝賢二., 坂英雄., 神山由香理., 片野田耕太., 松田徹., 田中政宏., 得津馨., 全がん協「禁煙推進行動計画」の策定. *日本医事新報*, 2007. 4352: p. 75-9.
- 26) 片野田耕太., 雑賀公美子., 禁煙の効果についての最近の研究動向. *日本禁煙医師連盟通信*, 2007. 16(3): p. 5-6.

2. 学会発表

主任研究者 祖父江 友孝

- 1) Sobue T :Comments on "The Epidemic of Smoking-Related Adenocarcinoma of the Lung: The Role of the Tobacco Industry and Filtered and Low-tar Cigarettes." The 12th world Conference on Lung Cancer, Seoul, South Korea, (2007.9).
- 2) 祖父江友孝 : 肺癌の罹患率と死亡率の激減を目指して、第48回日本肺癌学会総会、(2007.11)

分担研究者 中村 正和

- 3) 中村正和: 禁煙治療に対する保険適用と今後の課題. 第47回日本呼吸器学会, 2007年5月, 東京.
- 4) Masakazu Nakamura: Policy research for establishing nicotine dependence treatment services in Japan. 8th Asia Pacific Association for the Control of Tobacco. Oct 2007,

- Taiwan.
- 5) Masakazu Nakamura, Akira Oshima, Yoko Fujimoto, Nami Maruyama, Taro Ishibashi, Karen Reeves: Effect of varenicline on nicotine craving, withdrawal, and smoking reinforcement in Japanese smokers. Abstract in the Abstracts of the 8th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health. Oct 2007, Taiwan.
- 6) 中村正和: 喫煙と肺癌－禁煙の重要性－. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.
- 7) 中村正和: 検診の場での禁煙勧奨と支援. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.
- 8) 萩本明子, 増居志津子, 中村正和: 特定保健指導における禁煙の経済効果. 第18回日本疫学会学術総会, 2008年1月, 東京.
- 9) 中村正和, 増居志津子: 効果的かつ効率的な禁煙治療の普及方策に関する国際比較研究. 第14回ヘルスリサーチフォーラム, 18-22, 2008.
- 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循環器疾患との関連に関する研究

分担研究者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科

研究協力者 本庄 かおり 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨

循環器疾患の重要なリスク要因のひとつである喫煙・禁煙のわが国における影響を評価するため、日本においてほぼ同時期に実施されたコホート研究データを統合し、喫煙に関する循環器疾患の死亡相対危険度を検討した。対象は 1980-90 年代に開始されたわが国のコホート研究（JACC, JPHC I, JPHC II, 3 府県コホート）のいずれかに参加した 40 歳以上の男性 140,026 人、女性 156,810 人とした。平均 9.6 年の追跡期間中に循環器病死亡は 7,210 人、うち虚血性心疾患死亡は 1,497 人、脳卒中死亡は 3,131 人であった。

現在喫煙者の喫煙未経験者に対する全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整ハザード比は男性で 1.50 (95%信頼区間 1.38-1.64) 女性で 1.87 (1.68-2.09) であった。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡におけるハザード比はそれぞれ、男性で 2.19 (1.80-2.67)、1.25 (1.10-1.41)、女性で 2.88 (2.27-3.66)、1.72 (1.46-2.04) であった。男女とも虚血性心疾患死亡においてより強い喫煙の影響がみられた。

喫煙年数に関しては、男女とも循環器疾患死亡における量反応関係はみられなかった。喫煙本数に関しては、男性では虚血性心疾患死亡において量反応関係が観察されたのに対し、女性では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において量反応関係が認められた。男女とも喫煙開始年齢が若いほどリスクが高い傾向がみられた。

男性過去喫煙者における現在喫煙者に対する禁煙後の経過年数別にみた年齢、コホート調整ハザード比は、全循環器死亡において禁煙後約 5 年で死亡リスクの低下がみられ、約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルにまで達した。女性過去喫煙者では禁煙後約 10 年で非喫煙者の死亡リスクと同じレベルにまで低下した。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡においても禁煙による明らかな死亡リスクの低下が認められた。

A. 研究目的

喫煙は循環器疾患の重要なリスク要因のひとつである。これまで、多くの疫学研究で喫煙・禁煙と循環器疾患死亡との関連が報告されてきた。しかし、単独研究では喫煙年数、喫煙本数、喫煙開始年齢別のリスクを推定するには死亡数が少なく検討が困

難であった。特に女性では喫煙者数・禁煙者数はともに少なく、女性における喫煙や禁煙の循環器疾患死亡への影響を検討するには限界があった。

そこで、本研究では、わが国における喫煙・禁煙の循環器疾患死亡への影響を評価するため、日本においてほぼ同時期に実施

された3つの大規模コホート研究（厚生労働省多目的コホート研究 [JPHC Study]、3府県コホート研究、文部科学省の助成による大規模コホート研究 [JACC Study]）のデータを統合し、男女別に喫煙者ならびに禁煙者の循環器疾患死亡相対危険度を検討した。

B. 研究方法

【研究対象者】

対象は1980-90年代に開始されたわが国のコホート研究（JACC, JPHC I, JPHC II, 3府県コホート）のいずれかに参加した40歳以上79歳以下の男女とした。

3つのコホート研究の概略は次の通りである。JACC Studyでは1983年から1985年にかけて、全国45地区で主に健診受診者または一定地域の全住民から、40-79歳の参加者を募集し、男性46,465人、女性64,327人がベースライン調査票に回答した。JPHC Studyは1990年にJPHC Iが、1993年にJPHC IIが開始された。選ばれた保健所管内の全住民から研究参加者が募集され、JPHC Iには40-59歳の男性23,571人、女性26,646人、JPHC IIには40-69歳の男性29,780人、女性33,409人が参加した。3府県コホート研究では、1983-1985年まで（一部1990年）に3府県（宮城県、愛知県、大阪府）の一定地域の40歳以上の住民からデータを収集した。本研究では80歳以上の参加者は除外したため、3府県コホートでは男性49,113人、女性55,763人であった。すべてのコホートではベースライン調査時の自記式質問票では喫煙状況（非喫煙、禁煙、現在喫煙）、喫煙開始年齢、1日の平均喫煙本数、禁煙者については禁煙時年齢または禁煙後年数を質問した。回答率はJPHC Studyが81%、3府県コホート研究が83%、

JACC Studyが83%であった。

喫煙状況などの必要データに不備のある者などを除外し、最終的に男性140,026人、女性156,810人を分析対象者とした。

【追跡調査】

各コホート研究では住民基本台帳の閲覧により、死亡者や対象地区からの転出者を同定した。死亡者中から、死亡小票の閲覧により、循環器疾患死亡（I00-99）、虚血性心疾患死亡（I20-25）、脳卒中死亡（I60-69）、脳出血死亡（I61）、くも膜下出血死亡（I60）、脳梗塞死亡（I63）を同定した。追跡期間は10年間で、JPHC Iは2000年まで、JPHC IIは2003年まで、JACC Studyは1999年まで、3府県コホートはベースライン調査から10年間とした。

【統計学的解析方法】

男女別に喫煙者の喫煙状況ごとの全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡、脳出血死亡、くも膜下出血死亡、脳梗塞死亡における喫煙未経験者を基準とし、年齢とコホートを調整したハザード比（HR）および95%信頼区間（95%CI）を比例ハザードモデルを用いて算出した。また、現在喫煙者の喫煙年数、喫煙本数および喫煙開始年齢のサブグループごとの全循環器疾患、虚血性心疾患、脳卒中死亡におけるリスクを同様の統計解析を用いて行った。

次に、禁煙による循環器疾患死亡における予防効果を検討するため、過去喫煙者の禁煙開始後の年数別に全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡における喫煙者を基準とし、年齢とコホートを調整したハザード比（HR）および95%信頼区間（95%CI）を男女別に比例ハザードモデルを用いて算出した。

(倫理面での配慮)

分析では連結不可能匿名化されたデータを用いた。本研究の計画は国立がんセンター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平均 9.6 年、(男性 1,325,003 人年 女性 1,530,391 人年)の追跡期間中に循環器病死亡は 7,210 人(男性 4,306 人、女性 2,904 人)、うち虚血性心疾患死亡は 1,497 人(男性 1,006 人、女性 491 人)、脳卒中死亡は 3,131 人(男性 1,787 人、女性 1,344 人)であった。

現在喫煙者の喫煙未経験者に対する全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整ハザード比は男性で 1.50 (95%信頼区間 1.38-1.64) 女性で 1.87 (1.68-2.09) であった。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡におけるハザード比はそれぞれ、男性で 2.19 (1.80-2.67)、1.25 (1.10-1.41)、女性で 2.88 (2.27-3.66)、1.72 (1.46-2.04) であった。男女とも虚血性心疾患死亡においてより強い喫煙の影響がみられた。脳卒中の病型別解析の結果、男性では脳出血 1.50 (1.38-1.64)、くも膜下出血 2.19 (1.80-2.67)、脳梗塞 1.25 (1.10-1.41)、女性では脳出血 1.87 (1.68-2.09)、くも膜下出血 2.88 (2.27-3.66)、脳梗塞 1.72 (1.46-2.04) であった。男女とも、特に、くも膜下出血死亡において喫煙の強い影響がみられた。(表 1)

喫煙者を喫煙年数、喫煙本数および喫煙開始年齢で層化して循環器疾患死亡リスクを解析した。その結果、男女とも喫煙年数との明らかな量反応関係はみられなかった。男性では虚血性心疾患死亡において喫煙本数との量反応関係が観察された。女性では

全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において喫煙本数との量反応関係が認められた。男女とも喫煙開始年齢が低いほど全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡のリスクは高い傾向が示された。男性では喫煙年数を調整してもその結果は変わらず、20 歳代前半までに喫煙を開始した男性はその喫煙年数に関わらず、それ以降に喫煙を開始した人と比較して高い死亡リスクを示した。女性では喫煙年数を調整すると喫煙開始年齢による死亡リスクの違いはほとんど認められず、虚血性心疾患のみ 20 歳未満での喫煙開始者の死亡リスクが高いことが認められた。(表 2)

男性過去喫煙者の現在経験者を基準とした全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整ハザード比は禁煙後 5 年で 0.87 (95%信頼区間 0.77-0.98) 10 年で 0.69 (95%信頼区間 0.59-0.80) 15 年で 0.56 (95%信頼区間 0.346-0.68) 20 年で 0.52 (0.45-0.61) であった。喫煙未経験者のハザード比 0.66 (95%信頼区間 0.61-0.72) と比較すると、禁煙約 10 年で喫煙未経験者と同レベルとなった。虚血性心疾患死亡においては禁煙後一旦リスクが低下し、再び喫煙者と同レベルになるが、禁煙後約 10 年でリスクが再び低下し始め、約 20 年で非喫煙者と同レベルに達した。脳卒中死亡においては禁煙後 10 年でリスクが低下し、同時に非喫煙者と同レベルに達した(図 1 a)。

女性過去喫煙者の現在経験者に対する全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整ハザード比は全循環器死亡において禁煙後約 2 年で 0.95 (95%信頼区間 0.72-1.27)、約 10 年で 0.62 (95%信頼区間 0.45-0.86) と禁煙後約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルにまで達した。虚血性心疾患死亡においては禁煙後一旦リスク

が上昇するが、禁煙後約 10 年でリスクは低下し、非喫煙者と同レベルに達した。脳卒中死亡においては禁煙後 2 年未満でリスクが低下し始め、禁煙後 10 年で非喫煙者と同レベルに達した。(図 1 b)

D. 考察

喫煙は循環器疾患死亡と強い関連がみられた。特に、虚血性心疾患死亡、くも膜下出血死亡に強い影響が認められた。本研究の結果は、他の大規模コホート研究結果と一致する^{1, 2)}。平山は全国から約 26 万人を抽出し 1965 年から 13 年間追跡したコホート研究(平山コホート)の結果から喫煙と特に関係が深い疾患として虚血性心疾患とくも膜下出血を挙げている¹⁾。また、Ueshima らは 1980 年に実施された循環器疾患基礎調査参加者を 14 年間追跡したコホート研究(NIPPON DATA80)の結果から喫煙は男女とも脳卒中死亡と関連があり、男性では虚血性心疾患死亡と関連があると報告している²⁾。

喫煙本数による循環器疾患死亡リスクは、男性では虚血性心疾患死亡において量反応関係が観察されたが、脳卒中死亡においては明らかな関係はみられなかった。本研究の結果は過去の研究結果と一致する^{1, 2)}。これに対して、女性では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において喫煙本数との量反応関係が観察された。女性は喫煙者の数が限定されるため、喫煙本数別死亡リスクを検討した研究は少ない。入江らは茨城県内に居住する 40-79 歳の男女約 97,000 人(男性 32,705 人 女性 63,959 人)を対象に 1993 年から 5 年間追跡した結果、虚血性心疾患死亡において、喫煙本数 20 本以上の女性喫煙者は 20 本未満の喫煙者と比較して高いリスクを報告している³⁾。

本研究の結果、女性において喫煙本数と全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において明らかな量反応関係が喫煙年数関係なく存在することが示された。

喫煙開始年齢別にみた循環器疾患死亡リスク分析の結果、男女とも喫煙開始年齢が低いほど全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡におけるリスクは高い傾向が示された。前述の平山は男性において未成年喫煙開始者の虚血性心疾患死亡リスクが顕著に高いことを報告しており¹⁾、本研究の結果と矛盾しない。本研究では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において、20 歳未満で喫煙開始した喫煙者の死亡リスクは高かった。この結果は、喫煙年数を考慮しても変わらなかった。女性に関する同様の報告はこれまでみられなかったが、本研究では 20 歳未満で喫煙開始した喫煙者の非喫煙者と比較した虚血性心疾患死亡ハザード比は 6.02 (3.21-11.3) と高く、喫煙年数を調整した後も 2.04 (1.02-5.68) と顕著であった。

禁煙による循環器疾患予防効果に関する本研究の結果、禁煙による全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡における予防効果が男女ともに認められた。本研究の結果は、これまでに実施された欧米の大規模コホート研究結果と概ね一致する^{4, 5, 6)}。

日本人を対象とした先行研究として、平山は虚血性心疾患の死亡リスクは、禁煙後減少し、5 年以上経過すると非喫煙者と同レベルとなる傾向を認めている。また、脳卒中死亡においても禁煙後年数が経過するにしたがって非喫煙者のリスクレベルに近づくと報告している¹⁾。また、本研究に用いた大規模コホートのひとつである JACC Study おいて男性過去喫煙者の禁煙後の年

数別に循環器病疾患死亡リスクの分析をした結果が報告されている⁷⁾。脳卒中死亡リスクと虚血性心疾患死亡リスクはともに禁煙後約10年で過去の喫煙による影響がほぼ消失した。

これまで、単独のコホート研究では日本人女性過去喫煙者の循環器疾患死亡数は限定されていたため、女性における禁煙の循環器疾患死亡への影響は検討されていなかった。本研究の結果、禁煙後約10年で非喫煙者とほぼ同レベルに達することが認められた。本研究の結果はこれまで実施された欧米の大規模コホート結果と概ね一致する^{5, 6)}。

本研究の限界として、1) コホート間の質問票が異なるため、年齢、コホート以外の交絡要因の調整ができなかったこと、2) 喫煙状況についての質問にコホート間で差があるが、質問票の比較性が検討されていないこと、3) 追跡期間中の喫煙習慣の変化を考慮していないことなどが考えられる。しかし、この研究は3つの大規模コホート研究のデータを統合し十分な標本サイズが得られたため、これまで喫煙者の死亡数が少なく検討が困難であった女性における喫煙や禁煙の循環器疾患死亡への影響の分析や、喫煙本数・喫煙年数・禁煙後経過年数別サブグループごとのリスクの算出も可能にした点で意義がある。また、対象者の多くが一定地域の全住民から高い回答率(80%以上)で募集されたため、日本人集団への一般化が可能であると考えられることが挙げられる。

E. 結論

喫煙は循環器疾患死亡の重要なリスク要因である。しかし、男女とも禁煙により全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒

中死亡のリスクを減少させることが認められ、禁煙は有効な循環器疾患の予防手段であるといえる。

【参考資料】

- 1) 平山 雄 喫煙と動脈硬化との関係に関する疫学的研究—約27万人の40才以上の成人の13年間継続観察成績を中心に 最新医学 1981; 36(4):798-809.
- 2) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan NIPPON DATA80. Stroke 2004;35:1836-1841.
- 3) 入江ふじこ, 西連地利己, 磯 博康, 嶋本 喬. 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討 日本公衛誌 2001;48(2):95-108.
- 4) International agency for research on cancer (IARC). Risk of cardiovascular diseases after smoking cessation. In IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control. Volume 11: Reversal of Risk after Quitting. 2007. pp. 227-268.
- 5) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. Ann Inter Med. 1994;154:169-75.
- 6) Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA. 1993;269(2):232-236.
- 7) Iso H, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol.

161:170-179, 2005.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 本庄かおり, 磯 博康. 禁煙による循環器疾患予防 最新医学

2008. 63 (2) :186-192.

2. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし