

表1. 喫煙未経験者に対する喫煙経験者(現在喫煙者・過去喫煙者)の循環器疾患死亡リスクの年齢・コホート調整ハザード比 (男女別)

	n	全循環器疾患				虚血性心疾患				脳卒中				
		観察人年	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間
<b>男性</b>														
喫煙未経験	28720	278921	698	1.00	118	1.00	338	1.00	92	1.00	23	1.00	141	1.00
過去喫煙	55079	322883	1225	1.17	1.07	1.28	298	1.72	1.39	2.13	506	1.90	0.87	1.15
現在喫煙	70227	717189	2283	1.50	1.38	1.64	590	2.19	1.80	2.67	943	1.25	1.10	1.41
<b>女性</b>														
喫煙未経験	140379	1379703	2402	1.00	375	1.00	1134	1.00	272	1.00	231	1.00	402	1.00
過去喫煙	3714	33517	127	1.50	1.25	1.80	30	2.42	1.68	3.52	50	1.28	0.97	1.71
現在喫煙	12717	117171	375	1.87	1.68	2.09	88	2.88	2.27	3.68	160	1.72	1.48	2.04

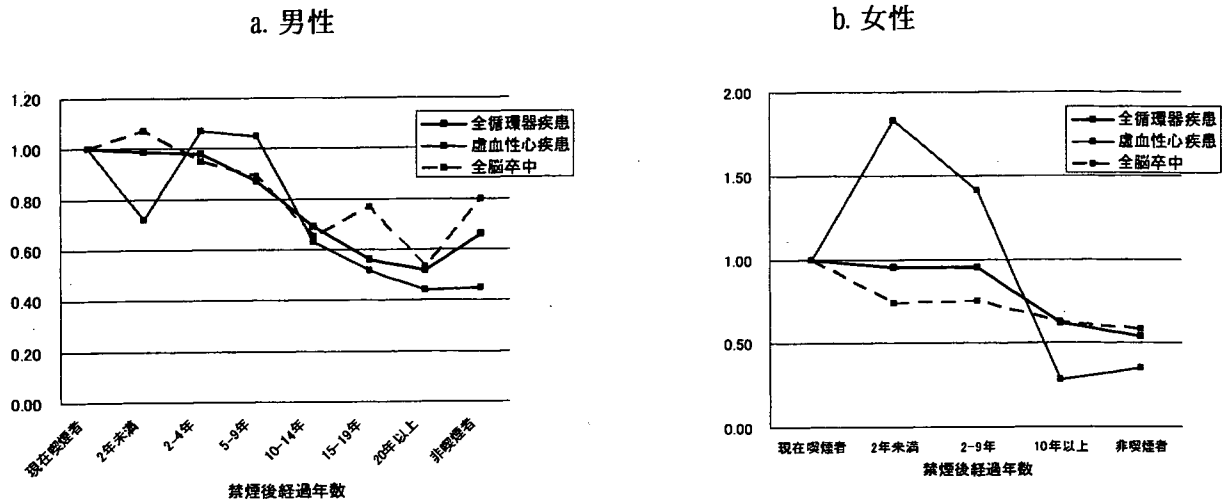
表2a. 喫煙未経験者に対する現在喫煙者の喫煙本数別、喫煙開始年齢別にみた循環器疾患死亡リスクの年齢・コホート調整ハザード比 (男性)

男性	n	観察人年	全循環器疾患				虚血性心疾患				全脳卒中			
			死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間
喫煙未経験	28720	278921	698	1.00		118	1.00		338	1.00				
<b>喫煙年数</b>														
19年以下	3051	29811	42	1.96	1.43	2.68	13	3.25	1.82	5.81	13	1.31	0.75	2.29
20-29年	28484	274384	284	1.92	1.65	2.24	76	2.60	1.89	3.58	107	1.62	1.27	2.06
30-39年	24771	236312	588	1.48	1.32	1.66	170	2.38	1.87	3.03	235	1.27	1.07	1.52
40年以上	17522	153978	1349	1.42	1.29	1.56	308	2.03	1.64	2.52	531	1.15	1.00	1.32
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>														
1-9本	3604	32938	179	1.65	1.40	1.95	29	1.66	1.11	2.49	89	1.70	1.35	2.15
10-19本	18116	168561	759	1.45	1.31	1.61	161	1.87	1.48	2.38	304	1.21	1.03	1.41
20本以上	53337	504327	1409	1.51	1.38	1.66	387	2.41	1.96	2.96	540	1.22	1.07	1.40
<b>喫煙年数を調整</b>														
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>														
1-9本	3604	32938	179	0.99	0.77	1.26	29	0.74	0.42	1.29	89	1.10	0.76	1.59
10-19本	18116	168561	759	0.86	0.70	1.06	161	0.82	0.52	1.28	304	0.78	0.56	1.07
20本以上	53337	504327	1409	0.91	0.74	1.11	387	1.03	0.67	1.58	540	0.80	0.59	1.10
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>														
20歳未満	19426	181623	477	1.55	1.38	1.73	126	2.18	1.72	2.76	178	1.27	1.06	1.52
20-24歳	44922	422497	1423	1.44	1.32	1.56	366	2.03	1.69	2.45	547	1.19	1.05	1.35
25歳以上	3455	32929	154	1.22	1.02	1.44	28	1.27	0.85	1.89	71	1.17	0.91	1.51
<b>喫煙年数を調整</b>														
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>														
20歳未満	19426	181623	477	1.38	1.17	1.62	126	1.64	1.16	2.30	178	1.22	0.95	1.58
20-24歳	44922	422497	1423	1.26	1.09	1.46	366	1.49	1.10	2.02	547	1.13	0.91	1.42
25歳以上	3455	32929	154	0.83	0.71	1.10	28	0.66	0.40	1.08	71	0.99	0.72	1.37

表2b. 喫煙未経験者に対する現在喫煙者の喫煙本数別・喫煙開始年齢別にみた循環器疾患死亡リスクの年齢・コホート調整ハザード比（女性）

女性	n	観察人年	全循環器疾患			虚血性心疾患			全脳卒中		
			死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間	死亡数	HR	95%信頼区間
喫煙未経験	140379	1379703	2402	1.00		375	1.00		1134	1.00	
<b>喫煙年数</b>											
19年以下	4299	40631	56	2.09	1.67 2.61	11	2.17	1.19 3.97	30	1.91	1.33 2.75
20-29年	4501	41604	80	1.96	1.58 2.42	21	3.60	2.31 5.60	34	1.87	1.33 2.64
30-39年	2124	19245	90	1.78	1.48 2.15	21	3.05	1.96 4.74	42	1.96	1.44 2.68
40年以上	1097	8992	119	1.73	1.19 2.51	25	2.60	1.72 3.93	44	1.46	1.08 1.98
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>											
1-9本	2718	25131	93	1.70	1.38 2.09	21	2.60	1.67 4.05	40	1.59	1.16 2.18
10-19本	5329	49132	163	1.86	1.59 2.18	33	2.54	1.78 3.63	68	1.68	1.31 2.15
20本以上	4252	38830	110	2.25	1.86 2.73	31	4.24	2.93 6.14	48	2.09	1.57 2.80
<b>喫煙年数を調整</b>											
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>											
1-9本	2718	25131	93	1.62	1.19 2.21	21	2.23	1.15 4.31	40	2.17	1.38 3.41
10-19本	5329	49132	163	1.80	1.36 2.38	33	2.25	1.24 4.10	68	2.28	1.51 3.44
20本以上	4252	38830	110	2.05	1.50 2.80	31	3.44	1.82 6.48	48	2.82	1.79 4.44
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>											
20歳未満	891	7915	23	2.07	1.37 3.12	10	6.02	3.21 11.30	6	1.17	0.52 2.61
20-24歳	3386	31019	82	2.43	1.95 3.04	20	3.93	2.50 6.18	33	2.10	1.48 2.97
25歳以上	5858	541142	186	1.59	1.37 1.84	36	2.04	1.45 2.88	85	1.57	1.26 1.96
<b>喫煙年数を調整</b>											
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>											
20歳未満	891	7915	23	1.08	0.66 1.76	10	2.40	1.02 5.68	6	0.61	0.25 1.50
20-24歳	3386	31019	82	1.20	0.85 1.69	20	1.39	0.68 2.86	33	1.02	0.61 1.71
25歳以上	5858	541142	186	0.62	0.55 0.86	36	0.47	0.23 0.95	85	0.56	0.35 0.91

図1. 現在喫煙者に対する過去喫煙者・非喫煙者の禁煙後経過年数別にみた年齢・コホート調整ハザード



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習慣別累積がん死亡リスクに関する研究

研究協力者 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  
分担研究者 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  
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

研究要旨

日本の3つの大規模コホート併合データ（男性 154,396 人、女性 125,984 人）より、全がん、喫煙と因果関係があると認められているがん（喫煙関連がん）、肺がんの死亡に対する禁煙年齢階級別の禁煙の効果を評価することを目的とし、80 歳代までの喫煙習慣別、禁煙時年齢階級別の累積死亡確率を算出した。男性の 40 歳から 89 歳までの累積死亡確率は、全がん死亡で、現在喫煙者が 40.1%に対し、禁煙者は 31.7%から 36.8%と低く、喫煙関連がんで、現在喫煙者 31.8%に対し、禁煙者は 20.8%から 29.0%、肺がんで、現在喫煙者 14.2%に対し、禁煙者は 4.4%から 14.2%と、禁煙の効果が示された。女性は、禁煙者の割合が 1.5%と低い  
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。さらなる禁煙効果の評価のためには、禁煙時の年齢だけでなく、喫煙経験者の暴露量、禁煙後経過年数を考慮する必要がある。

A. 研究目的

がんの死亡に対する禁煙の効果を禁煙年齢階級別に評価するため、日本の大規模コホート研究の併合データを用いて、現在喫煙、禁煙時年齢階級別禁煙、非喫煙の喫煙習慣別の累積がん死亡確率を算出することを目的とする。

B. 研究方法

1. 解析対象

3 府県コホート研究 (3-pref)、文部科学省科学研究費による大規模コホート研究 (JACC)、厚生労働省多目的コホート研究 (JPHC-I, II) の参加者を併合したデータを用いた。禁煙年齢が欠損の者、40 歳未満

の者、調査開始 2 年以内に死亡した者を除いた、男性 154,396 人、女性 125,984 人を対象とした。調査開始 2 年以内に死亡した者は、禁煙の疾患予防に対する効果を過小評価する可能性があるため、対象から除いた。

2. 対象部位

対象部位は、全がん (C00-C97) および喫煙関連がん、肺がん (C33-34) とした。喫煙関連がんは、IARC Monograph<sup>1)</sup> または Surgeon General Report<sup>2)</sup> において喫煙と因果関係ありと認められたがんであり、口唇・口腔及び咽頭 (C00-C14)、食道 (C15)、胃 (C16)、肝及び肝内胆管 (C22)、膵 (C25)、

喉頭 (C32)、気管・気管支及び肺 (C33-34)、子宮頸部 (C53)、腎・尿管 (C64-C66)、膀胱 (C67)、骨髄性白血病 (C92) を含む。

### 3. 累積死亡確率の算出

性・喫煙状況別の全がん、喫煙関連がんおよび肺がんにおける 40 歳から 89 歳までの累積死亡確率を、到達年齢 (死亡時年齢) 10 歳階級ごとに算出した。喫煙状況は、非喫煙、現在喫煙、禁煙時年齢 10 歳階級別禁煙とする。

ある年齢 ( $t$  歳) までの累積死亡確率は、以下の式で算出した。

#### ① 現在喫煙者、非喫煙者の累積死亡確率

$$CumRisk_{t,smk} = 1 - \exp\left(-10 \sum_{i=1}^t \frac{d_{i,smk}}{y_{i,smk}}\right)$$

$i$ : 死亡時年齢階級 ( $1 \leq i \leq 5$ )

$smk$ : ベースライン時喫煙習慣

( $smk = 1$ : 現在喫煙、 $smk = 2$ : 過去喫煙、

$smk = 3$ : 非喫煙)

$d_{i,smk}$ : 年齢階級  $i$ 、喫煙習慣  $smk$  の死亡数

$y_{i,smk}$ : 年齢階級  $i$ 、

喫煙習慣  $smk$  の person-year (観察年数)

#### ② 年齢階級 $j$ で禁煙した者の累積死亡確率

$$CumRisk_{t,smk,j} = 1 - \exp\left\{-10 \left( \sum_{i=1}^{j-1} \frac{d_{i,1,0}}{y_{i,1,0}} + \sum_{i=j}^t \frac{d_{i,2,j}}{y_{i,2,j}} \right)\right\}$$

$i$ : 死亡時年齢階級 ( $1 \leq i \leq 5$ )

$j$ : 禁煙時年齢階級 ( $1 \leq j \leq 4$ )

$smk$ : ベースライン時喫煙習慣

( $smk = 2$ : 過去喫煙)

$d_{i,2,j}$ : 年齢階級  $i$ 、禁煙時年齢階級  $j$  の死亡数

$y_{i,2,j}$ : 年齢階級  $i$ 、

禁煙時年齢階級  $j$  の person-year (観察年数)

## C. 研究結果

喫煙習慣割合は、男性では現在喫煙者割合が最も高く 59.7%、非喫煙者割合が 22.5%、禁煙者割合が 17.8%であった。女性は、非喫煙者割合がもっとも高く 90.3%、現在喫煙者割合が 8.2%、過去喫煙者割合が 1.5%と低い (表 1)。

以下に全がん、喫煙関連がん、肺がんの累積死亡確率について性別で述べる。

### 1. 男性

全がんにおいては、どの到達年齢でも、禁煙者の累積死亡確率は、禁煙年齢にかかわらず非喫煙者より高く、現在喫煙者より低い。50 歳以上での禁煙では早く禁煙するほど累積死亡確率が低いことは顕著に現れていないが、40 歳代禁煙のリスクは禁煙者の中でもっとも低い (図 1)。80 歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が 23.0%、現在喫煙が 40.1%であり、禁煙は 31.7%から 36.8%である (表 2)。

喫煙関連がんにおいては、全がんと同様の傾向を示し、禁煙の累積死亡確率はどの到達年齢でも、禁煙年齢に関わらず非喫煙者より高く、現在喫煙者より低い。また、40 歳代禁煙のリスクはそれ以上の年齢での禁煙に比べて低い累積死亡確率を示している (図 1)。80 歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が 14.5%、現在喫煙が 31.8%であり、禁煙は 20.8%から 29.0%である (表 2)。

肺がんにおいては、到達年齢 70 歳代で、40 歳代で禁煙の累積死亡確率が非喫煙の累積死亡確率よりも低い。それ以外の到達年齢での禁煙の累積死亡確率は非喫煙者より高く、現在喫煙者より低い。全がん、喫煙関連がんに比べて禁煙の中での禁煙年齢による差が顕著である。40 歳代で禁煙と非喫煙の累積死亡確率がほぼ同じ、70 歳代で禁煙と

現在喫煙の累積死亡確率がほぼ同じであり、60歳代で禁煙と70歳代で禁煙の累積死亡確率がほぼ同じである(図3)。80歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が2.7%、現在喫煙が14.2%であり、禁煙は4.4%から14.2%である(表2)。

## 2. 女性

女性は男性に比べて禁煙者の割合が低いいため、安定した結果は得られない。

全がんにおいては、80歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が15.7%、現在喫煙が23.9%、禁煙は16.2%から21.6%と、禁煙の累積死亡確率が非喫煙の累積死亡確率より低く、現在喫煙のリスクより高い(表2)。しかし、到達年齢ごとの累積死亡確率をみると、禁煙の中でどの到達年齢においても、非喫煙の累積死亡確率より高く、現在喫煙の累積死亡確率より高い傾向にあるのは、60歳代禁煙のみである(図1)。

喫煙関連がんでは、禁煙の中でどの到達年齢においても、非喫煙の累積死亡確率より高く、現在喫煙の累積死亡確率より高い傾向にあるのは、70歳代禁煙のみである(図2)。80歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が8.9%、現在喫煙が17.8%であり、禁煙は10.4%から19.1%と、60歳代禁煙のリスクが現在喫煙のリスクを上回っている(表2)。

肺がんでは、禁煙の中でどの到達年齢においても、非喫煙の累積死亡確率より高く、現在喫煙の累積死亡確率より高い傾向にあるのは、50歳代禁煙のみである(図3)。80歳代までの累積死亡確率は、非喫煙が1.7%、現在喫煙が7.9%であり、禁煙は1.7%から10.1%と、70歳代禁煙のリスクが現在喫煙のリスクを上回っている(表2)。

## D. 考察

がんの中でも特に肺がんは喫煙との関連が強く、現在喫煙および過去喫煙の肺がんへの寄与は、男性で52.2%、女性で14.8%と報告されている<sup>3)</sup>。そのため、肺がん死亡、罹患に関する禁煙の効果を示した研究は、コホート研究やケース・コントロール研究のデータを用いて行われている<sup>4) 5) 6)</sup>。しかし、全がんや他の部位に関する報告はされていない。本研究では、全がん、喫煙関連がん、肺がん死亡に対する禁煙の効果を大規模コホート研究の併合データを用いて解析を行った。

男性の全がん、喫煙関連がん、肺がんは現在喫煙、禁煙、非喫煙の順で累積死亡確率が低い結果となり、禁煙の効果が示された。80歳代での累積死亡確率から、全がんでは40歳代から60歳代で禁煙することによって現在喫煙に対して、18-21%の死亡を回避できるということになる。70歳代禁煙でも約8%の死亡が回避できる。喫煙関連がんでは、回避死亡の割合は全がんより高く、現在喫煙に対して、40歳代禁煙では約35%の死亡が回避でき、70歳代禁煙でも約9%回避できる。肺がんでは、70歳代禁煙の効果はあまり見られないが、40-60歳代禁煙の効果は全がん、喫煙関連がんに比べて大きく、40歳代禁煙では現在喫煙に対して、69%の死亡が回避でき、50歳代、60歳代禁煙では47-48%の死亡が回避できることが明らかになった。

女性では、禁煙者割合が1.5%と低く、特に60歳代禁煙は全体の0.3%、70歳代禁煙は全体の0.1%と非常に少ないため、禁煙のリスク評価は不安定である。80歳代までの累積死亡確率から禁煙の効果をみると、全がんでは現在喫煙者に比べて10-32%の死亡が回避できる結果となった。喫煙関連がんでは60歳代禁煙の累積死亡確率は高い

が、40歳代、50歳代、70歳代の禁煙の効果は現在喫煙に比べて2-42%死亡が回避できる。肺がんは、70歳代禁煙の累積死亡確率が高いが、40-60歳代禁煙の効果は現在喫煙に比べて17-79%も回避できるという結果になった。女性は不安定ではあるが、禁煙の効果は示されており、その効果は全がん、喫煙関連がん、肺がんの順で大きい。同じ3つのコホート研究併合データを用いた、男性の禁煙による肺がん死亡リスクの減少に関する研究が報告されている。これによると、禁煙年齢10歳階級別、到達年齢10歳階級別の死亡率は、40歳代禁煙では、到達年齢50歳代、60歳代、70歳代で現在喫煙者より有意に低く、死亡率比(禁煙群死亡率/現在喫煙群死亡率)はそれぞれ0.25、0.21、0.07である<sup>6)</sup>。50歳代禁煙では到達年齢60歳代、70歳代、80歳代で現在喫煙者より有意に低く、死亡率比は0.51、0.39、0.30、60歳代禁煙では到達年齢70歳代、80歳代で現在喫煙者より有意に低く、死亡率比は0.54、0.35であった<sup>6)</sup>。70歳代禁煙では、禁煙の効果は示されていない<sup>6)</sup>。

肺がん罹患に対する禁煙の効果のみをみた先行研究の中では、禁煙年齢のみでなく、禁煙してからの年数も考慮しているものもあるが、すべての禁煙年齢において、禁煙してからの年数が10年未満の集団では有意な禁煙の効果は示されていない<sup>4)</sup>。また、肺がん死亡のリスクは、禁煙後約15年で非喫煙者とおなじレベルまで下がるとの報告もあり<sup>5)</sup>、禁煙後の経過年数を考慮することは重要である。本研究では、禁煙後の経過年数に加え、喫煙年数などの暴露量の考慮も行っていないため、現在喫煙者のリスクを正確に評価できていない可能性が考えられ、今後喫煙年数や喫煙本数などの曝露を調整した形での累積リスクの評価が必要

である。また、算出した累積死亡確率は到達年齢、禁煙時年齢ともに10歳階級での実測死亡率に基づいたものであるため、女性禁煙者のように対象者が少ない層や、女性肺がんのように死亡数(イベント数)が少なくなると、結果が不安定になる。そのため、ハザードをモデル化するなどの方法を用いて、禁煙の効果の評価することも考える必要がある。

## E. 結論

男性の全がん、喫煙関連がん、肺がんにおいて、禁煙者の累積死亡確率はどの到達年齢でも、禁煙年齢に関わらず現在喫煙者より低く、禁煙の効果を示された。特に肺がんの累積死亡確率は、全がん、喫煙関連がんに比べて禁煙者の中での禁煙年齢による差が顕著である。

女性においては、すべての到達年齢で禁煙の効果を示されたのは、全がんの60歳代禁煙、喫煙関連がんの70歳代禁煙、肺がんの40歳代、50歳代禁煙である。

今後、禁煙の効果をもさらに明確にするためには、喫煙暴露量、禁煙後経過年数を考慮したリスク評価が必要である。

## 参考文献

1. The health consequences of smoking A report of the surgeon general. In: Service USPH, ed, 2004.
2. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2002.
3. Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, Nishino Y, Kondo T, Watanabe Y, Ozasa K, Ohno Y. JACC Study Group. Attributable and

absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer*, 105 (2): 249-254, 2003.

4. Sobue T, Yamaguchi N, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, Furuse K, Fukuoka M, Yasumitsu T, et al. Lung cancer incidence rate for male ex-smokers according to age at cessation of smoking. *Jpn J Cancer Res*, 84 (6): 601-607, 1993.
5. Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Kondo T, Nishino Y, Ito Y, Suzuki K, Ozasa K, Watanabe Y, Ohno Y. JACC Study Group. Japan Collaborative Cohort Study. Decrease in risk of lung cancer death in males after smoking cessation by age at quitting: findings from the JACC study. *Jpn J Cancer Res*, 92 (8): 821-828, 2001.
6. Wakai K, Marugame T, Kuriyama S, Sobue T, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Tsugane S. 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*, 98 (4): 584-589, 2007.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 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

表 1. 解析対象の基本情報

		男性	女性
対象数(割合)		125,984 (44.9%)	154,396 (55.1%)
平均Follow-up年 (最小-最大)		9.58 (0-13)	9.82 (0-13)
平均ベースライン年齢 (95%CI)		54.4 (40-73.2)	54.5 (35.4-73.6)
現在喫煙者数(割合)		75,164 (59.7%)	12,594 (8.2%)
禁煙者数(割合) (禁煙時年齢別)	40-49歳	10,045 (8.0%)	871 (0.6%)
	50-59歳	7,740 (6.1%)	853 (0.6%)
	60-69歳	3,908 (3.1%)	472 (0.3%)
	70-79歳	733 (0.6%)	139 (0.1%)
	非喫煙者数(割合)		28,394 (22.5%)



表 2. 40 歳から 89 歳までの累積死亡確率

	男性			女性		
	全がん	喫煙関連がん	肺がん	全がん	喫煙関連がん	肺がん
現在喫煙者	40.1% [39.8-32.7]	31.8% [31.5-32.0]	14.2% [14.1-14.4]	23.9% [23.5-24.6]	17.8% [17.4-18.3]	7.9% [7.6-8.2]
40歳代禁煙	31.8% [32.2-33.6]	20.8% [20.1-21.5]	4.4% [4.1-4.8]	20.3% [18.4-22.7]	17.5% [15.6-19.7]	1.7% [1.4-2.0]
50歳代禁煙	32.9% [31.2-32.1]	25.7% [25.1-26.3]	7.4% [7.1-7.7]	16.2% [15.2-15.4]	10.4% [9.6-10.7]	2.0% [1.8-2.2]
60歳代禁煙	31.7% [36.1-37.6]	23.6% [23.2-24.0]	7.6% [7.4-7.8]	21.6% [20.4-24.7]	19.1% [17.9-21.3]	6.6% [5.9-7.3]
70歳代禁煙	36.8% [39.2-40.5]	29.0% [28.4-29.6]	14.2% [13.8-14.6]	21.4% [20.2-22.3]	13.5% [12.6-15.4]	10.1% [9.3-10.9]
非喫煙者	23.0% [22.7-23.2]	14.5% [14.3-14.7]	2.7% [2.6-2.8]	15.7% [15.6-15.9]	8.9% [8.9-9.0]	1.7% [1.6-1.7]

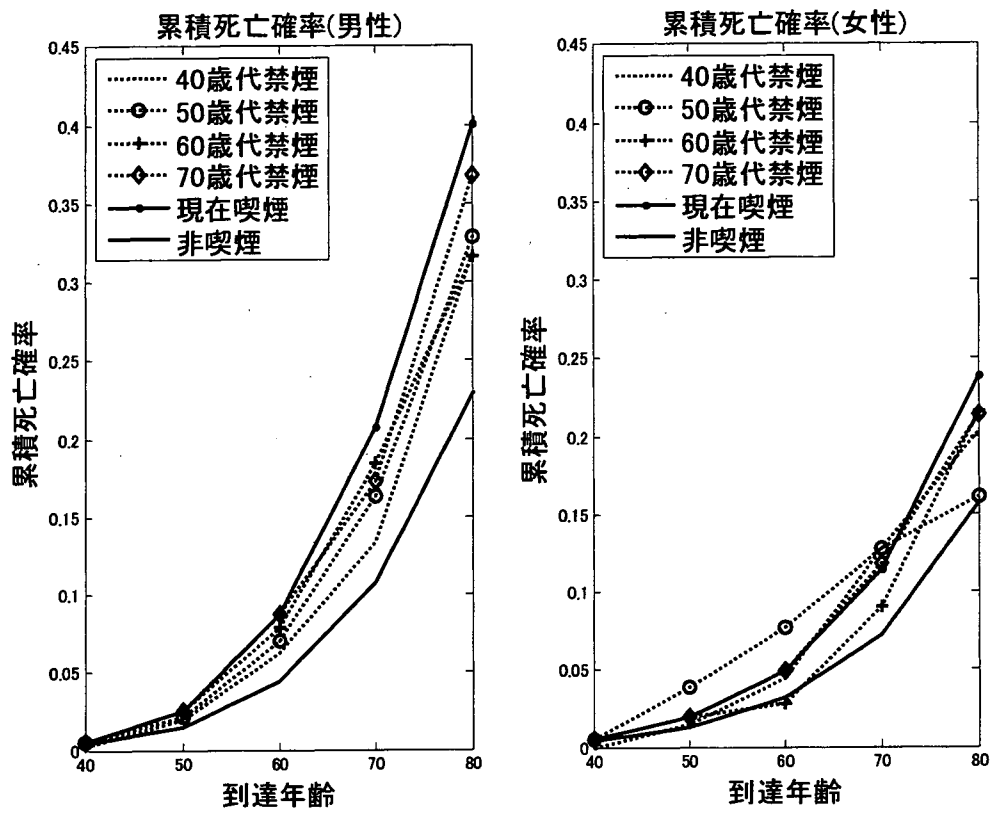


図1. 全がん (C00-C97) 累積死亡確率

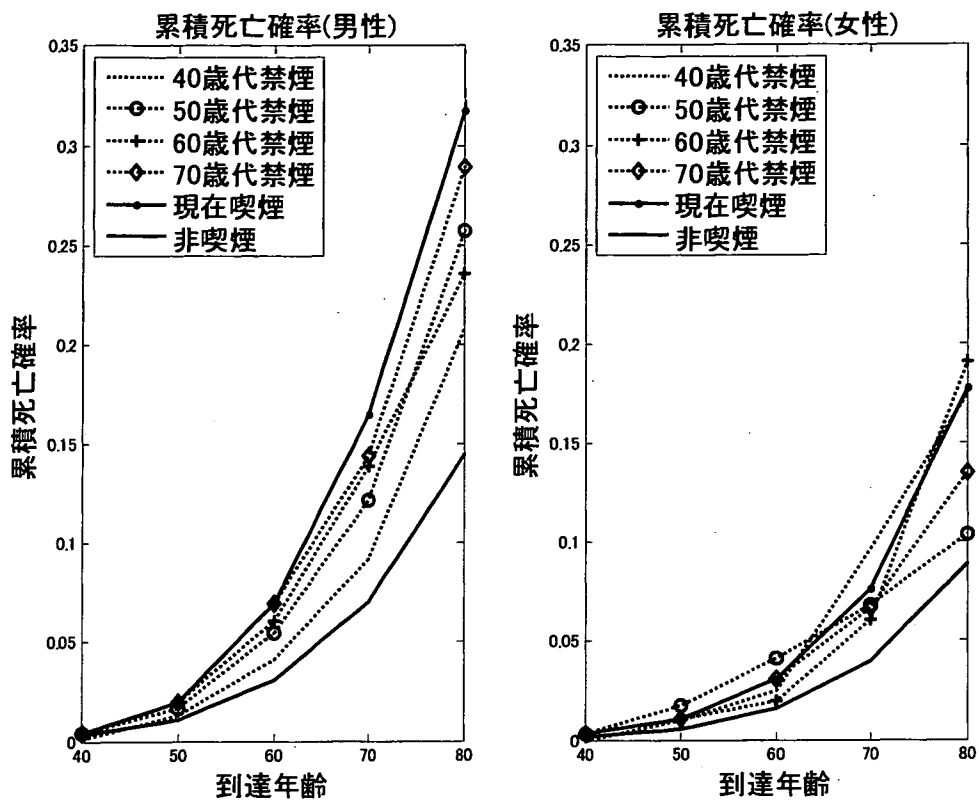


図 2. 喫煙関連がん累積死亡確率

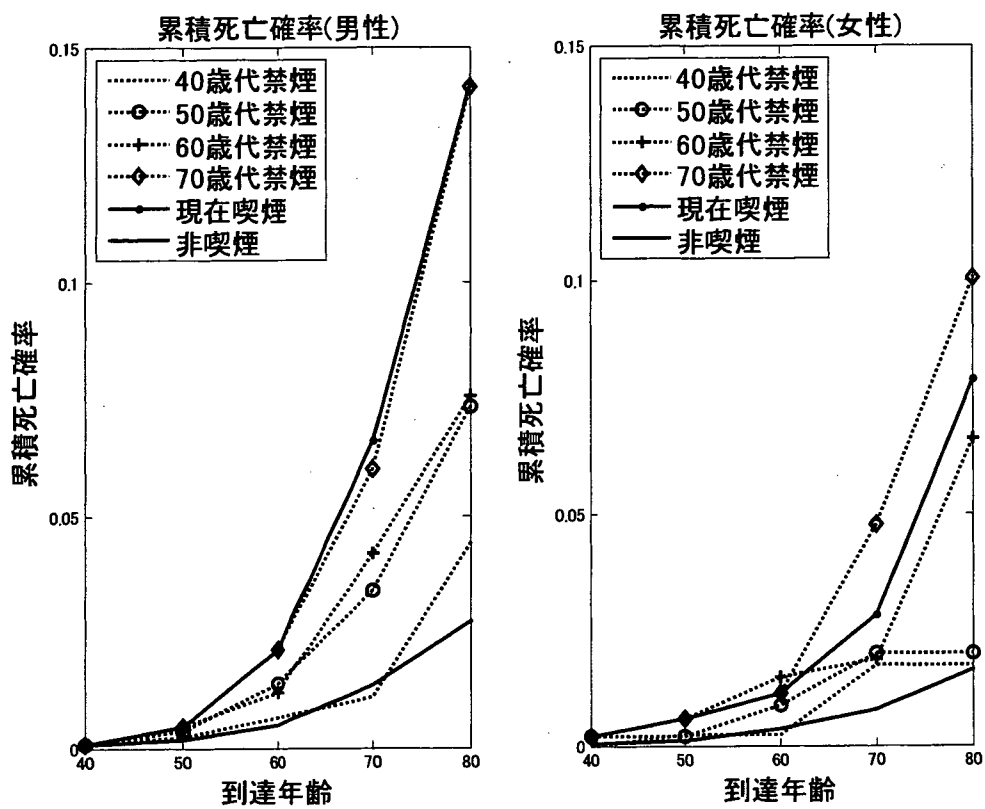


図3. 肺がん (C33-C34) 累積死亡確率

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

出生年代別肺がんリスクに関する研究

研究協力者 近藤 高明 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学  
分担研究者 玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学  
分担研究者 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

研究要旨

140,026名の男性集団を出生年代に基づいて9の出生コホートに区分けし、各出生コホートごとに喫煙習慣（なし、過去、現在）別の人年法による肺がん粗死亡率、年齢調整生存曲線、比例ハザードモデルによる年齢調整後の非喫煙群に対する肺がん死亡リスク比（RR）、およびRRから算出した人口寄与危険割合（partial PAF）の推定値と95%信頼区間を求めた。粗死亡率は出生年が近年になるほど低下する傾向が、どの喫煙習慣においても明らかであった。各出生コホート別の解析結果では、喫煙群、前喫煙群とも1915-1919年出生コホートでRRが高く（10.3および6.2）、1940-1944年コホートがそれに次いでいた（7.6および4.9）。また1900-1909年コホートでは喫煙群と前喫煙群のRRはともに2.4（ $p < 0.05$ ）で信頼区間もほぼ同じ推定値であった。Partial PAFの出生コホートごとの傾向もRRの傾向とほぼ同じであり、1915-1919年（60.0%および26.2%）と1940-1944年コホート（67.1%および15.0%）で高くなるという2峰性の変動がみられた。このように喫煙習慣の男性肺がん死亡への寄与は、出生コホート間でかなりの変動する傾向が認められた。しかしその説明として生物学的な感受性の違いに求める根拠は見あたらず、喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢などの要因も出生コホート間で特徴的な違いが見られないことから、曝露要因の誤分類や死因の競合など影響について、他の喫煙関連疾患も含めた解析を行う必要があると考えられる。

A. 研究目的

我が国で喫煙による肺がん死亡リスクが出生年代によりどのように変動するかを明らかにする目的で、男性コホートの追跡結果からえられたデータの解析を行った。

B. 研究方法

統計解析には、JPHC-IおよびJPHC-II、3府県コホート、JACCの3コホート統合データ（男性140,026人、女性156,810人）のうち、男性のみを対象に行った。対象者は出生年に応じて9の出生コホート

（1900-1909、1910-1914、1915-1919、…、1940-1944、1945-1954）に分類された。

解析ではまず出生コホートごとに喫煙習慣（非喫煙、前喫煙、現喫煙）で層化し、各層ごとの粗死亡率（100,000人年あたり）と、年齢調整生存曲線を求めた。年齢調整生存曲線を描出するための生存関数を求める手法としては、喫煙習慣を層別化変数、年齢を調整変数としたCox比例ハザードモデルに対してbootstrap法により100回の演算を繰り返し、得られた値の平均値を算出した。

次いで出生コホートごとに、非喫煙群を基準とする前喫煙と現喫煙に対するダミー変数と年齢を用いた比例ハザードモデルから、リスク比 (RR) 推定値と 95% 信頼区間を求めた。次いで、RR をもとに前喫煙群と現喫煙群についての人口寄与危険割合 (partial PAF) 推定値を算出したが、その値は階層 (前喫煙か現喫煙)  $i$  の曝露率を  $P_i$ 、リスク比を  $RR_i$  として、 $PAF = P_i (RR_i - 1) / (\sum P_i (RR_i - 1) + 1) \times 100 (\%)$  として算出される。

### C. 研究結果

出生コホートごとの粗人年死亡率 (Table 1) と年齢調整生存曲線 (Fig. 1a ~ Fig. 1i) から、1909-1909 年出生コホートでは前喫煙群と現喫煙群の死亡率には顕著な差は認められないが、他の出生コホートでは、1944 年までは非喫煙群、前喫煙群、現喫煙群の順に死亡率が上昇する傾向が明らかである。1945-1954 年出生コホートでは前喫煙群が非喫煙群より低い肺がん死亡率を示したが、この出生コホートでは肺がん死亡者数が少数である。

現喫煙群の死亡率は、1910-1914 年出生コホートでもっとも高かったが、その群を除けば前喫煙群、現喫煙群とも近年に近づくにつれて死亡率は低下し、年齢調整生存曲線からもその傾向は明らかである。

比例ハザードモデルによる解析結果からも、1909-1919 年出生コホートでは前喫煙群と現喫煙群の RR は同じであったが、それ以降は現喫煙群の方が高い RR となっている (Table 2, Fig. 2)。しかし出生コホートごとの RR には大きな差が観察され、1915-1919 年出生コホートと 1940-1944 年出生コホートで、前喫煙者、現喫煙者とも RR が特に高いという 2 峰性の変動がみられ

た。また、Partial PAF の値にも同様の明らかな変動がみられた。

### D. 考察

喫煙者での出生年代別肺がん死亡率は近年に近づくにつれて低下する傾向が認められたが、年齢調整を行った生存曲線からもその傾向は明らかであった。出生コホートごとの喫煙者での喫煙年数は近年になるほど短くなっている (1915-1919 年出生コホートでは 42.0 年だが、1940-1944 年出生コホートでは 23.7 年) ことから、出生年代に対応する喫煙への総曝露量の差が死亡率の差に大きく寄与している可能性が考えられる。

比例ハザードモデルから得られた出生コホートごとの RR の値には、2 峰性の変動がみられることが明らかとなったが、喫煙歴を有する場合 (前喫煙群+現喫煙群) の partial PAF 累積値もこれら 2 つの出生コホートで高かった。PAF を決定するパラメータのうち曝露割合、すなわち生涯喫煙率には出生コホート間で大きな差がみられないことから、RR の差が PAF の差となって反映されたといえる。

ところでこの 2 つの出生コホート間では、その前後の出生コホートに比べて喫煙本数、喫煙年数、喫煙開始年齢には大きな違いがみられないことから、喫煙習慣に関連する行動様式の違いが RR に影響しているとは考えにくい。また、特にこの 2 つの出生コホートで生物学的感受性が高いことを示す根拠は見あたらない。この点については、本コホートデータを用いて、他の喫煙関連疾患についても解析を行って比較検討する必要がある。

他の説明として、出生コホートごとの分析では喫煙習慣ごとの肺がん死亡者数が少

数となることから生じる偶然、あるいは曝露要因の誤分類から生じるバイアスの影響が考えられる。特に RR 算出の基準となる非喫煙群での観察肺がん死亡数は、1915-1919 年出生コホートと 1940-1944 年出生コホートでは少数であり死亡率も前後の出生コホートと比較して明らかに低く、このことが喫煙群での RR を高くしているとも考えられる。今回得られた結果が偶然により生じたものか、喫煙習慣の誤分類により生じたものかに関しても、他の喫煙関連疾患データの解析を行って比較検討する必要がある。

ところで肺がんによる死亡にとっての最大の曝露要因と考えられる喫煙習慣については、観察期間が長い場合、喫煙習慣の変化や記憶違いに起因する誤分類が生じやすい。この場合、非喫煙者が喫煙歴有りと分類される可能性は低く、前喫煙者が非喫煙者と誤って分類される場合がもっとも可能性が高い。しかし本コホートでは誤分類の割合を知ることはできないため、simulation により誤分類状況を変化させた場合の outcome への影響を明らかにする必要がある。またそのような differential な誤分類が肺がん死亡者について起きていると想定した場合には RR が過少評価されうることから、今回得られた 2 つの出生コホートで RR が特に高い現象の説明とはなりえない。したがって死因の競合なども考慮して、他の喫煙関連疾患による死因を含んだ解析も必要であろう。

#### E. 結論

肺がんによる死亡率は、出生コホートが近年であるほど低く、その傾向は、非喫煙者、前喫煙者、現喫煙者のいずれにもみられた。比例ハザードモデルによる解析結果

では、1915-1919 年出生コホートと 1940-1944 年出生コホートで喫煙による RR や PAF が高くなるという 2 峰性の変動がみられたが、この 2 つの出生コホートでは非喫煙者の死亡者数、死亡率とも前後の出生コホートと比較して特に低いことが結果に影響しているとも考えられる。今後は誤分類や死因の競合など、他の喫煙関連疾患による死亡も含めた解析が必要であろう。

#### 参考文献

Chang M, Hahn RA, Teutsch SM, Hutwagner LC. Multiple risk factors and population attributable risk for ischemic heart disease mortality in the United States, 1971-1992. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:634-644

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 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

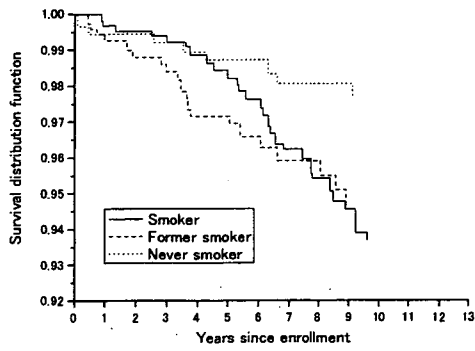


Fig. 1a Birth cohort born 1900-1909

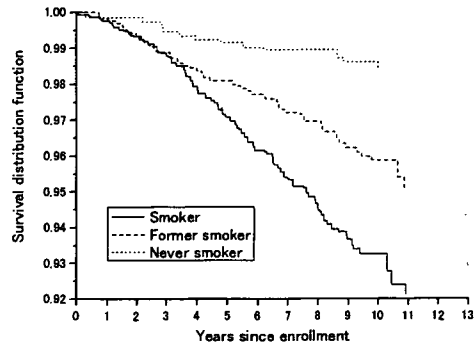


Fig. 1b Birth cohort born 1910-1914

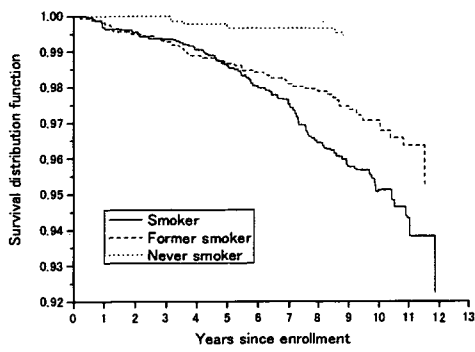


Fig. 1c Birth cohort born 1915-1919

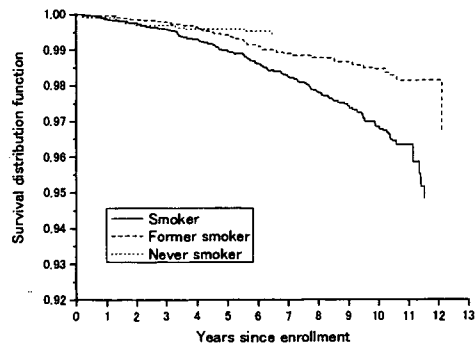


Fig. 1d Birth cohort born 1920-1924



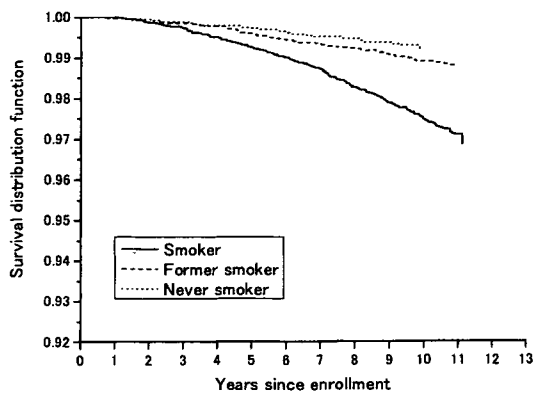


Fig. 1e Birth cohort born 1925-1929

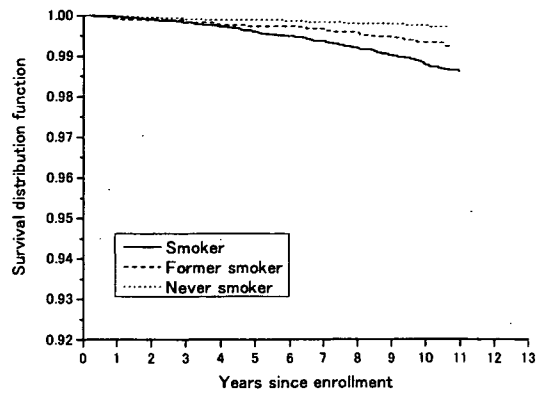


Fig. 1f Birth cohort born 1930-1934

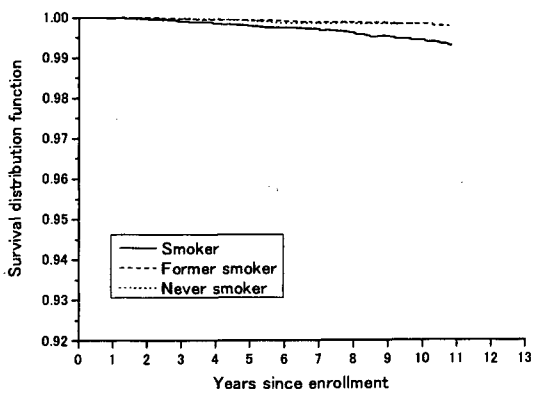


Fig. 1g Birth cohort born 1935-1939

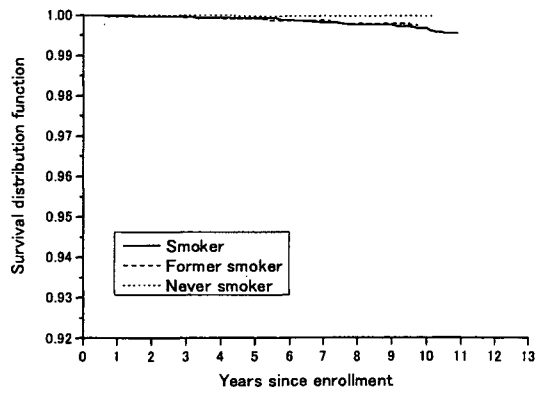


Fig. 1h Birth cohort born 1940-1944

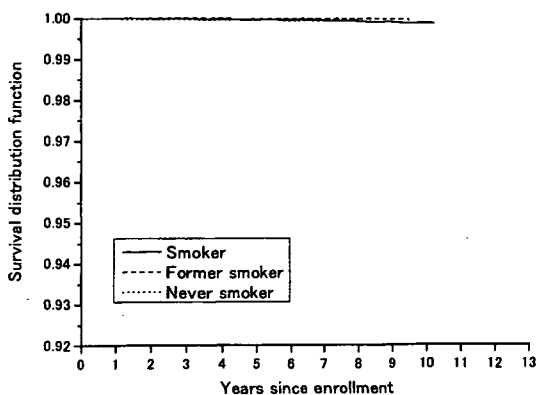


Fig. 1i Birth cohort born 1945-1954

Table 1 Crude lung cancer mortality rate by birth cohort among 140,026 men

Year of birth	Smoking history	Person-years	No. lung cancer deaths	Crude mortality rate per 100,000 person-years
1900-1909	Never	3,578.9	8	223.5
	Former	3,684.3	20	542.8
	Current	5,051.2	27	534.5
1910-1914	Never	9,287.4	13	140.0
	Former	13,999.7	57	407.2
	Current	15,851.2	106	668.7
1915-1919	Never	10,268.0	5	48.7
	Former	21,652.2	65	300.2
	Current	27,609.0	134	485.3
1920-1924	Never	15,386.3	10	65.0
	Former	32,172.6	54	167.8
	Current	50,097.8	170	339.3
1925-1929	Never	28,581.8	22	77.0
	Former	53,817.9	63	117.1
	Current	91,551.9	249	272.0
1930-1934	Never	52,523.4	16	30.5
	Former	59,058.7	46	77.9
	Current	125,036.5	174	139.2
1935-1939	Never	56,561.0	12	21.2
	Former	48,051.7	12	25.0
	Current	116,003.4	87	75.0
1940-1944	Never	55,273.0	3	5.4
	Former	53,765.0	14	26.0
	Current	142,754.3	56	39.2
1945-1954	Never	47,507.4	5	10.5
	Former	42,730.0	3	7.0
	Current	143,348.7	24	16.7
Total	Never	278,967.2	94	33.7
	Former	328,932.1	334	101.5
	Current	717,303.9	1,027	143.2

Table 2 Multivariable relative risk and population attributable fraction with 95% confidence intervals by birth cohort among 140,026 men

Year of Birth	Smoking History	Number Exposed	Exposure Prevalence(%)	RR	95% CI	Partial PAF (%)	95% CI
1900-1909 (n=1,828)	Never	476	26.0	reference		reference	
	Former	582	31.8	2.4	1.04-5.3	21.2	0.63-67.4
	Current	770	42.1	2.4	1.1-5.3	29.6	1.7-89.1
1910-1914 (n=5,031)	Never	1,106	22.0				
	Former	1,800	35.8	2.9	1.6-5.3	20.8	6.5-46.5
	Current	2,125	42.2	4.8	2.7-8.6	49.0	21.7-97.0
1915-1919 (n=6,954)	Never	1,164	16.7	reference		reference	
	Former	2,536	36.5	6.2	2.5-15.4	26.2	7.5-72.5
	Current	3,254	46.8	10.3	4.2-25.1	60.0	20.7-100
1920-1924 (n=10,731)	Never	1,649	15.4	reference		reference	
	Former	3,515	32.8	2.6	1.3-5.2	13.3	2.4-34.3
	Current	5,567	51.9	5.8	3.1-11.0	61.8	27.2-100
1925-1929 (n=18,535)	Never	2,949	15.9	reference		reference	
	Former	5,696	30.7	1.5	0.91-2.4	5.5	-1.06-16.4
	Current	9,890	53.4	3.8	2.4-5.8	56.3	28.5-97.8
1930-1934 (n=24,425)	Never	5,279	21.6	reference		reference	
	Former	6,087	24.9	2.5	1.4-4.4	10.7	2.9-24.9
	Current	13,059	53.5	4.8	2.9-8.0	59.9	29.9-100
1935-1939 (n=22,779)	Never	5,737	25.2	reference		reference	
	Former	4,954	21.7	1.2	0.53-2.6	1.6	-4.1-14.0
	Current	12,088	53.1	3.7	2.0-6.8	58.3	21.2-100
1940-1944 (n=26,326)	Never	5,652	21.5	reference		reference	
	Former	5,634	21.4	4.9	1.4-17.1	15.0	1.5-61.6
	Current	15,040	57.1	7.6	2.4-24.2	67.1	14.3-100
1945-1954 (n=23,417)	Never	4,708	20.1	reference		reference	
	Former	4,275	18.3	0.68	0.16-2.9	-4.3	-11.3-25.6
	Current	14,434	61.6	1.7	0.63-4.4	30.4	-16.8-100
Total (n=140,026)	Never	28,720	20.5	reference		reference	
	Former	35,079	25.1	2.4	1.9-3.0	10.3	6.7-14.9
	Current	76,227	54.4	4.7	3.8-5.8	60.0	45.2-77.5

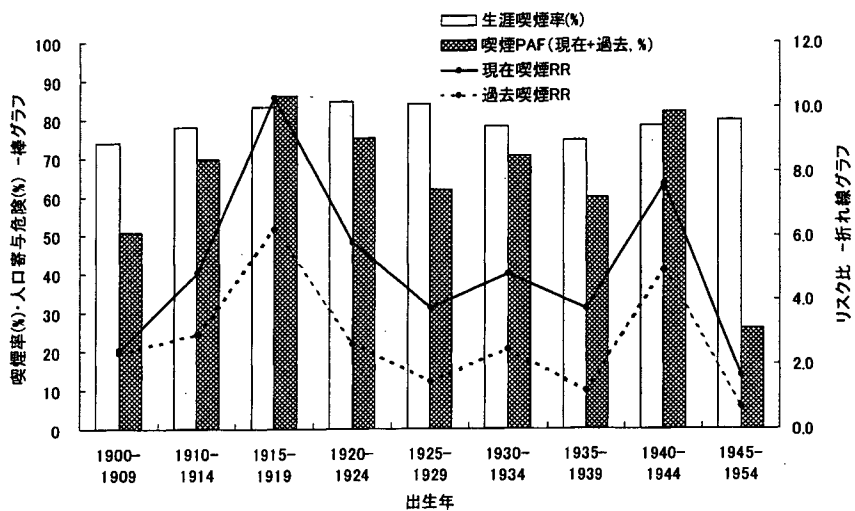


Fig. 2 Smoking rate, multivariable relative risk, and population attributable fraction by birth cohort among 140,026 men

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

非喫煙者における死亡構造の時代的変遷

研究協力者 水野 正一 国立健康・栄養研究所

研究要旨

日本人の非喫煙者における肺癌の死亡率は USA : Cancer Prevention Study-II (CPS-II) に比較して高いことが報告されている。今回、我が国に於ける代表的な 6 府県コホート (6PrefC) 及び最近の 3 コホート (3C : JPHC, 3PrefC, JACC) から非喫煙者を選び、CPS-II の結果に対する比較解析を行った。肺癌死亡率の CPS-II に対するリスク比 (95%信頼区間) をみると、男では 6PrefC の 1.49 (1.18-1.83) から 3C の 2.28 (1.82-2.82) へと大きな上昇を示した。女は 6PrefC の 1.33 (1.18-1.49) から 3C の 1.73 (1.53-1.94) とこれも上昇を示した。全死亡に関しては、3C の 男 : 1.05 (1.01-1.10), 女 : 1.04 (1.01-1.06) と少し高いが、よく似た値を示した。

A. 研究目的

日本人の非喫煙者に於ける肺癌の死亡率は、Marugame (2005: Lung cancer death rates by smoking status) らによって、Thun (2000: Epidemiological Research at the American Cancer Society) らの CPS-II の結果よりは高いことが報告されている。今回 我が国における代表的な 6 府県コホート、及び最近の 3 コホートにおいて、非喫煙者に於ける肺癌死亡率の比較解析を行った。

B. 研究方法

資料と方法 : 平山らによる 6 府県コホート (観察開始 : 1966 年) 及び最近の 3 コホート (3C : JPHC, 3PrefC, JACC) (観察開始 : 1983~1995) から非喫煙者を選び、期間中の肺癌の死亡率を人年法に基づいて算出し、CPS-II の結果を標準としてリスク比を解析した。

C. 研究結果

観察期間中 (6PrefC では 1966/1/1~1981/12/31, 3C では最初の一年を除いた) の非喫煙者に於ける肺癌の年齢階級別死亡率を図 1 に示した。

6PrefC の男の非喫煙者における肺癌死亡数は  $n=80$ , 3C においては、 $n=88$  を数えた。CPS-II を標準としての、肺癌死亡リスク比 (95%信頼区間) は 6PrefC の 1.49 (1.18-1.83) から 3C での 2.28 (1.82-2.82) へと、大きな上昇を示した。一方、女の非喫煙者における肺癌死亡数は 6PrefC では  $n=303$ , 3C では  $n=294$  を数えた。CPS-II に対する肺癌死亡のリスク比は、6PrefC での 1.33 (1.18-1.49) から 3C での 1.73 (1.53-1.94) へと、男ほどではないが、これも上昇を示した。

総死亡率における比較結果を図 2 に示した。