

年齢階級別の総死亡率は、6PrefC から 3C にかけて、著しい減少を示した。3C において、CPS-II との結果を比較すると、男ではリスク比 男：1.05 (1.01-1.10)，女：1.04 (1.01-1.06) と CPS-II に比較して、男女とも少し (4~5%ほど) 高いが、よく似た値を示した。(死亡を 2000 年以降の最近のものに限れば、年齢 55 歳以上のところで、3C のほうが男女とも CPS-II よりは、わずかながら低い傾向が認められた)

#### D. 考察と E. 結論

我が国の肺癌死亡率を欧米の結果と比較すると、喫煙者においては、欧米の結果ほどリスクを示さないこと、一方、非喫煙者においては我が国の方がリスクが高いことが報告されている。CPS-II との比較では、判別に関して CPS-II の厳しいこと

(lifetime nonsmoker: whether or not participants had smoked at least one cigarette per day for 1 year) があり、我が国の study では、以前は吸っていたが、長らく禁煙している前喫煙者の誤混入の可能性が議論されている。受動喫煙に関しては、我が国の方が一般大衆の喫煙率が高く家庭や職場での受動喫煙の機会は多かったことが議論されている。今回の比較結果は、受動喫煙の違いのみから説明できる範囲を超えていた。6PrefC (1965 年調査) から 3C (1983-1995 年調査) で 20~30 年の時間経過があり、調査時喫煙率は男では 30%ほどの減少を示している。若いときの受動喫煙の機会は、戦後の喫煙の流行期を考えると 6PrefC のほうが低かったことが考えられる。男では、前喫煙者の誤分類の混入は喫煙率の緩やかな減少に伴って、3C の方に高いことが考えられる。肺癌のリスクは、喫煙以外にも知られていて、職業や大気に

関連して、cleanness の変遷は潜伏期間を長くして考える必要性がある。

非喫煙者の肺癌死亡率は、統計学的不安定さがあつて、議論の進展が少なかったが、2003 年施行の健康増進法以降、公共の場での受動喫煙の機会の減少があり、非喫煙者における肺癌死亡の動向は、より定量的に今後の観察を行う必要が考えられた。

#### 謝意

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。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 低線量放射線被ばくによるがんリスクの評価. 秋葉澄伯, 水野正一. 放射線生物研究 42 (3), 239-247. 2007
- 2) M Tomita, S Mizuno, K Yokota: Increased levels of serum uric acid among ex-smokers. (accepted and will appear in JE 2008)
- 3) 水野正一, 渡邊昌: 糖尿病トクホの問題点 (will appear in Functional Food 2008).

##### 2. 学会発表

- 1) 水野正一, 片野田 耕太, 祖父江友孝: がん死亡動向分析および地理分布解析. 第 30 回がん疫学研究会 2007/07/13 東京.

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

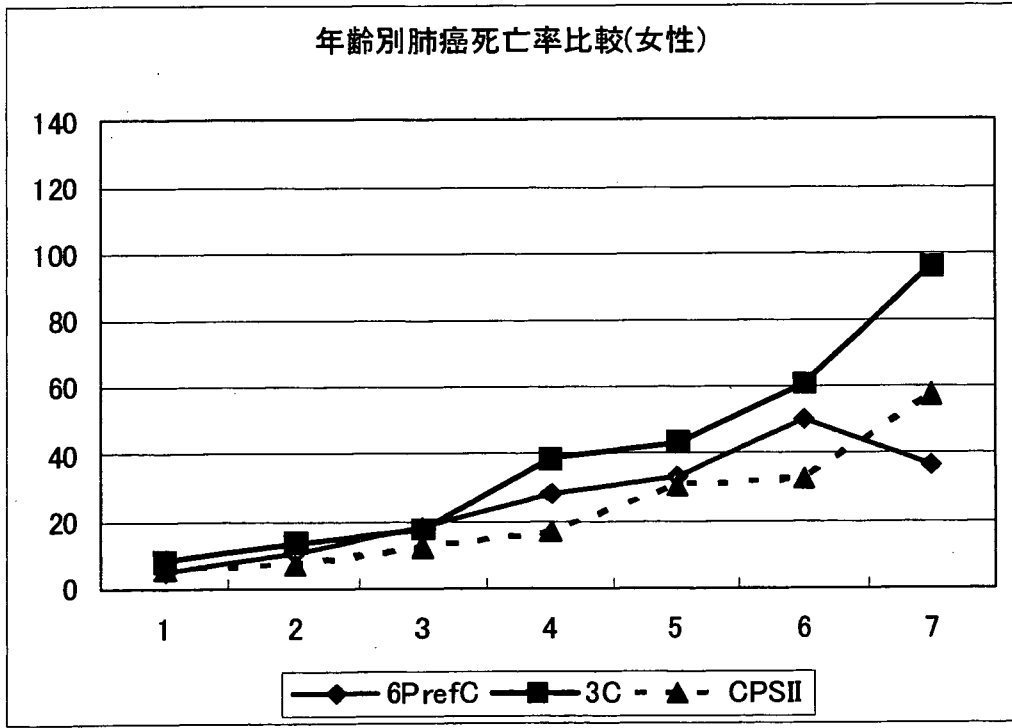
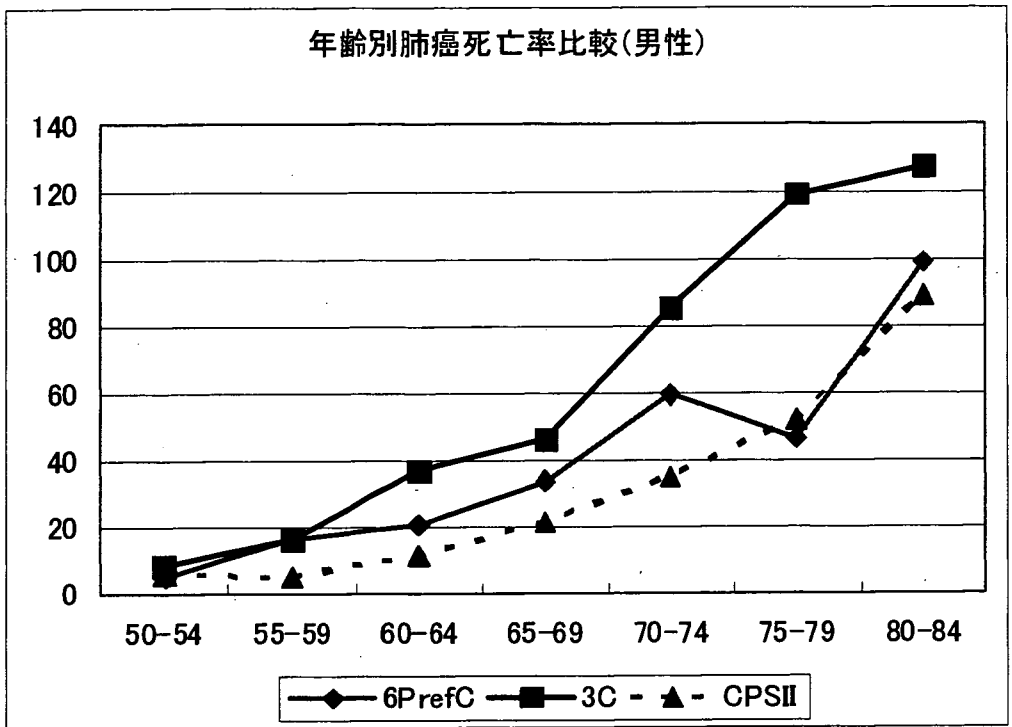


図 1. 非喫煙者に於ける年齢階級別肺癌死亡率

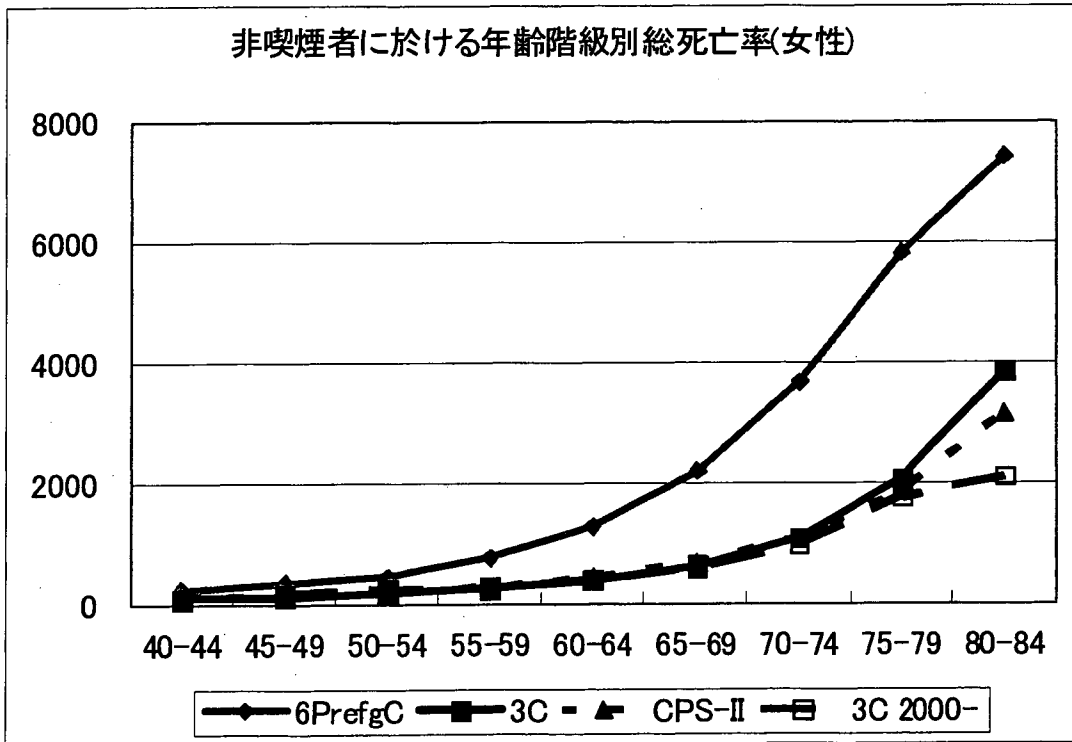
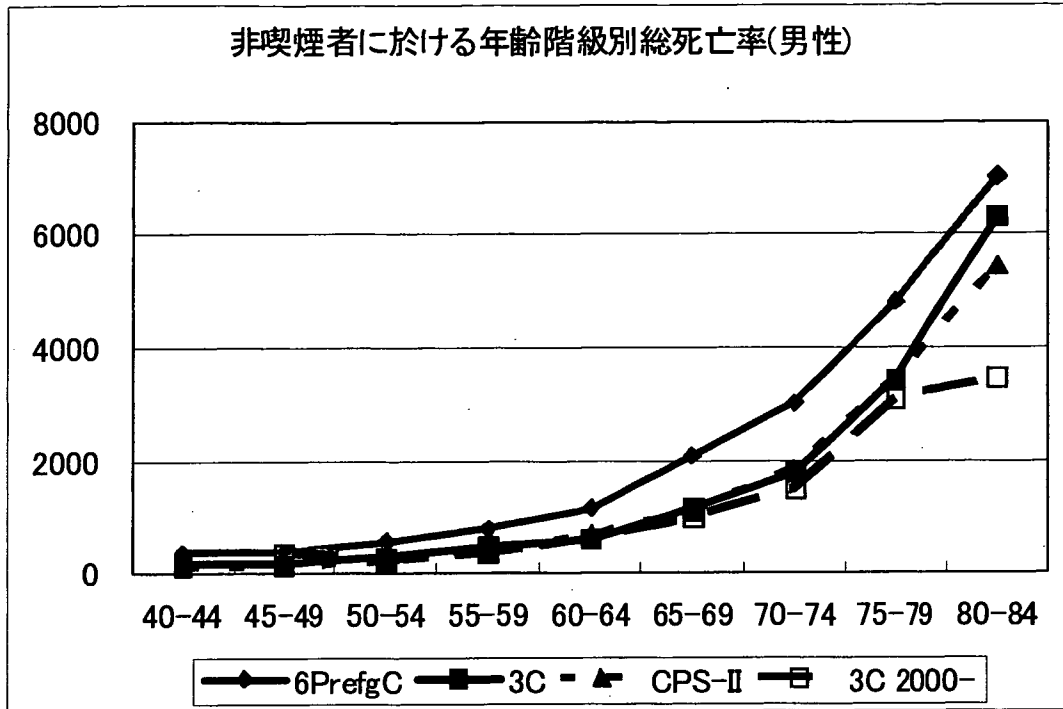


図 2. 非喫煙者に於ける年齢階級別総死亡率

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

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

分担研究者 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  
分担研究者 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  
分担研究者 西野 善一 宮城県立がんセンター研究所  
研究協力者 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  
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

研究要旨

近年、わが国で受動喫煙と肺がんリスクとの関連を大規模コホート研究で検討した研究は少ない。そこで本研究班で実施している既存3コホート研究の併合解析により、非喫煙者における受動喫煙と肺がんリスクとの関連を検討することを計画した。今回は各コホート研究の間に存在する、追跡調査の方法、測定している変数、受動喫煙曝露の評価方法などの相違を考慮した上で、既存3コホート研究の併合解析によって、受動喫煙と肺がんリスクとの関連を分析する可能性、および分析の場合の方法を検討した。その結果、非喫煙女性を分析対象者、年齢調整肺がん死亡リスクをリスクの指標とするとともに、受動喫煙曝露に関する質問を家庭以外での曝露、幼少期曝露、現在の家庭曝露の3グループにまとめ、カテゴリーの適当な再分類を実施することにより、受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析は可能であると考えられた。ただし受動喫煙曝露に関して、異なる質問・選択肢をまとめて分析していることを併合解析の限界として念頭に置く必要がある。

A. 研究目的

わが国で受動喫煙と肺がんリスクとの関連をコホート研究で検討したものとしては、平山ら（BMJ 1981; 282: 183-185）の研究が良く知られているが、1966年に開始された研究であり、近年では大規模研究の報告は少ない。非喫煙者における肺がん罹患率・死亡率は低いため、大規模コホート研究といえども単独で受動喫煙と肺がんリスクとの関連を検討するには、統計学的検出力が十分でないこともその一因と考えられる。

そのため本研究班で実施している既存3

コホート研究の併合解析により、非喫煙者における受動喫煙と肺がんリスクとの関連を検討することを計画した。しかし各コホート研究の間には、追跡調査の方法、測定している変数、受動喫煙曝露の評価方法などに相違があり、併合解析にあたって課題となる。したがって今回はこれらの相違を考慮した上で、既存3コホート研究の併合解析によって、受動喫煙と肺がんリスクとの関連を分析する可能性、および取りうる方法を検討した。

B. 研究方法

本研究班で併合解析の対象としているコホート研究は、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3 研究である。これら研究の概略は以下の通り。JPHC Study は 1990 年に第1 グループ (JPHC I) が、1993 年に第2 グループ (JPHC II) が開始された。研究参加者は、主に選ばれた保健所管内の全住民から募集され、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, 412 人が参加した。JPHC I と II では対象年齢、およびベースライン調査票が異なることから、本検討では両者を2つの独立したコホートとして扱った。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が、今回は 80 歳以上の参加者は除外し、適格なベースライン調査参加者は男性 49, 114 人、女性 55, 763 人となった。JACC Study では 1988 年から 1990 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。回答率は JPHC Study が 81%、3 府県コホート研究が 83%、JACC Study が 83% (一定地域の全住民を対象とした 22 地区中 17 地区での率) であった。

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 (JPHC Study、JACC Study) または地域がん登録との照合 (3 府県コホート研究) により、肺がん死亡を同定した。追跡期間は JPHC I が 2000 年、JPHC II が 2003 年、JACC

Study が 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。

今回は各コホートのベースライン調査票で調査されている項目、質問の形式、追跡調査の方法などを比較し、既存 3 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、および分析の場合の方法を検討した。

(倫理面での配慮)

本併合解析の分析では連結不可能匿名化されたデータを用いる予定である。併合解析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

### 1. エンドポイント

受動喫煙と肺がんリスクとの関連を検証するためのエンドポイントとしては、肺がん罹患が望ましいと考えられる。しかし JACC Study では、罹患追跡調査が対象地域の一部のみしか実施されていないこと、また 3 府県コホート研究では罹患追跡調査データの整備が終了していないことから、本併合解析では肺がん死亡をエンドポイントとすることが妥当と思われた。

### 2. 交絡要因

受動喫煙と肺がんリスクとの関連に交絡すると考えられる要因として、性別、年齢、能動喫煙および食事要因 (とくに果物摂取、緑黄色野菜摂取 [World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (AICR). Washington: AICR, 2007]) が考えられる。年齢は各コホートとも常法に従い、連続変数として調整することが可能であった。また能動喫煙に関しては受動喫煙よりもはるかに影響が大きく、データ解析段階での調整は困難であることから、分析対象者から現在喫煙者と禁煙者

を除外することとした。さらに性別に関しては、男性非喫煙者の肺がん死亡数が100例未満と少ないことから、女性非喫煙者に分析対象者を限定するのが良いと考えられた。

最後に食事要因であるが、表1に示すように食物摂取頻度調査票の食品項目にかなり相違があるため、今回は交絡要因としては考慮しないこととした。ただし、交絡要因として調整が望まれる果物と野菜の摂取については、細分類を丸めるルールを定めることにより、併合解析で考慮する可能性もあると思われた。

### 3. 層別分析

層別分析として、年齢別、就労・非就労別、配偶者有無別などの分析が可能と考えられた。

### 4. 受動喫煙の曝露評価

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、(1) 家庭以外での曝露、(2) 幼少期曝露、(3) 現在の家庭曝露、の3グループに分けられた(表2)。質問項目、選択肢にコホート間で相違はあるが、研究班で検討の結果、表2中のカッコ内に示すカテゴリー分けを行うことにより、3グループ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のではないかと結論に達した。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。

### 5. 併合解析の統計学的方法

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、まず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。

### D, E. 考察および結論

本研究班で併合解析の対象としているコホート研究間では、調査票により測定している変数や受動喫煙曝露の評価方法に相違があるが、受動喫煙曝露に関する質問を家庭以外での曝露、幼少期曝露、現在の家庭曝露の3グループにまとめ、カテゴリーの適当な再分類を実施することにより、受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析は可能ではないかと考えられた。ただし受動喫煙曝露に関して、異なる質問・選択肢をまとめて分析していることは併合解析の限界として念頭に置く必要があり、コホート間で質問・選択肢が異なっても同一方向の関連が認められるか否かも検討しなくてはならない。さらに受動喫煙曝露者では、自己申告による緑黄色野菜や果物の摂取頻度が少ないとする報告もあることから(日本公衆衛生雑誌 1998; 45: 619-624)、食物摂取頻度調査票の食品項目をまとめるなどの方法により、併合解析において果物や野菜の摂取頻度も交絡要因として考慮し、考慮しない場合と所見を比較することも今後必要となるかもしれない。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

論文発表

1. Suzuki T, Matsuo K, Wakai K, Hiraki A, Hirose K, Sato S, Ueda R, Tajima K. Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer* 2007; 109: 2116-2123.

2. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y, Yatsuya H, Nishio K, Suzuki S, Tokudome S, Yamamoto A, Toyoshima H, Mori M, Tamakoshi A for the Japan Collaborative Cohort Study Group. 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).

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. コホート研究別、食事要因に関する質問・選択肢

	JPHC I	JPHC II	3府県コホート(能勢町を除く)	3府県コホート(能勢町)	JACC
FFQのカテゴリ	4択(ほとんど食べない、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(全く食べない、たまに食べる、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(食べない、飲み、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(ほとんど食べない、月1-2回、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(ほとんど食べない、月1-2回、週1-2回、週3-4回、ほとんど毎日)
FFQ食品一覧	めん類(インスタント除く)、インスタントめん類、パン、バターやマーガリン、果物、葉が緑の野菜、黄色野菜、その他野菜、ドレッシング・マヨネーズ、漬物、きのこ類、いも類、海藻類、大豆・豆腐・油揚げ・納豆、大豆以外の豆類、卵、牛乳・乳製品(チーズ除く)、チーズ、牛、豚、とり、ベーコン・ハム・ソーセージ、レバー、新鮮魚介、干魚・塩魚、塩蔵魚卵、塩から・練りうに	鶏、牛、豚、ハム・ソーセージ、ベーコン、レバー・もつ、新鮮魚、ひもの・塩鮭・粕漬魚、魚練物、魚缶詰、たらこ・しおから塩蔵品、小魚、海藻、葉が緑の野菜、にんじん、トマト、じゃがいも、豆腐、納豆、野菜漬・高菜漬、その他野菜漬物、りんご、みかんなど柑橘類、卵、牛乳、チーズ、ヨーグルト、バター、マーガリン、パン、めん類(インスタント除く)、インスタントラーメン、洋菓子、菓子	パン、肉類、魚介類、卵、牛乳、緑黄色野菜、その他野菜(トマト含む)、果物、みそ汁、漬物、インスタント(仙台はなし)	パン、肉類、魚介類、卵、牛乳、緑黄色野菜、その他野菜(トマト含む)、果物、みそ汁、漬物、インスタント、きのこ類	牛、豚、ハム・ソーセージ、鶏、レバー、卵、牛乳、ヨーグルト、チーズ、バター、マーガリン、フライ・てんぷら、野菜いため、新鮮魚、かまぼこ、干魚・塩魚、葉が青い野菜、ニンジン・カボチャ、トマト、キャベツ・レタス、白菜、山菜、きのこ類、いも類、海藻、漬物、佃煮類、煮豆、豆腐、ミカン類、天然果汁、他の果物、菓子類
FFQ(野菜)	葉が緑の野菜、黄色野菜、その他の野菜	葉が緑色の野菜、にんじん、トマト、じゃがいも	緑黄色野菜、その他野菜(トマト含む)	緑黄色野菜、その他野菜(トマト含む)	葉が青い野菜、ニンジン・カボチャ、トマト、キャベツ・レタス、白菜、山菜
FFQ(果物)	リンゴ、みかんなど柑橘類	リンゴ、みかんなど柑橘類	果物	果物	ミカン類、天然果汁、他の果物
米飯	2択(1日1杯は食べない、1日約0杯)	2択(ほとんど食べない、1日約0杯)	2択(ほとんど食べない、1日平均0杯)	2択(ほとんど食べない、1日平均0杯)	現在と30歳頃-1日平均0杯
みそ汁	4択(ほとんど食べない、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日[1日0杯])	4択(ほとんど食べない、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日[1日0杯])	5択(食べない、飲み、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(ほとんど食べない、ときどき食べる、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	4択(毎日飲む[1日平均0杯]、ほぼ隔日、月に数回、あまり飲まない)

\*FFQ: 食物摂取頻度調査票 JPHC I, II: 厚生労働省多目的コホート I, II, JACC: 文部科学省の助成による大規模コホート研究。

表2. コホート研究別、受動喫煙に関する質問・選択肢と併合解析の際のカテゴリースケーム

コホート		JPHC I	JPHC II	JACC
家庭以外での曝露	家庭以外	1. ほとんどない 2. 月1~3日 3. 週1~4日 4. ほとんど毎日 (3水準 4, 2+3 vs 1) (2水準 2+3+4 vs 1)	家庭以外 1. ほとんどない 2. 月1~3日 3. 週1~4日 4. ほとんど毎日 (3水準 4, 2+3 vs 1) (2水準 2+3+4 vs 1)	家庭以外 1. ほとんど毎日 2. 週3~4日位 3. 週1~2日 4. 時々 5. ほとんどない (3水準 1, 2+3+4 vs 5) (2水準 1+2+3+4 vs 5)
幼少期曝露	10年以上同居者の喫煙の有無	1. いいえ 2. はい(20歳以前) 3. はい(20歳以降) 4. はい(20歳以前と以降の両方) (2水準 2+4 vs 1+3)	小中学生期の同居者の喫煙の有無 1. いいえ 2. はい (2水準 2 vs 1)	小中学生期の同居者の喫煙の有無 1. いなかった 2. はっきり覚えていない 3. いた (2水準 2+3 vs 1)
現在の家庭曝露	10年以上同居者の喫煙の有無	1. いいえ 2. はい(20歳以前) 3. はい(20歳以降) 4. はい(20歳以前と以降の両方) (2水準 3+4 vs 1+2)	家族喫煙の有無 1. いる 2. いない(夫、妻、父、母、子、その他) (2水準 1 vs 2)	家庭 1. ほとんど毎日(平均曝露時間記号) 2. 週3~4日 3. 週1~2日 4. なし (2水準 1+2+3 vs 4)

\*能勢町はデータなし。

JPHC I, II: 厚生労働省多目的コホート I, II, JACC: 文部科学省の助成による大規模コホート研究。

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

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

分担研究者 中村 正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部  
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  
研究協力者 萩本 明子 大阪府立健康科学センター健康生活推進部  
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  
研究協力者 小谷 和彦 鳥取大学医学部健康政策医学  
研究協力者 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  
研究協力者 狭間 礼子 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室

研究要旨

本研究は、喫煙とMS発症との関連性について文献的考察を行い、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介入のあり方について検討するための基礎資料を得ることを目的としている。今年度は、昨年度に作成した Analytic Framework のうち、本研究目的に関連性のより強い AF1～6 について Medline での文献検索、選択を行なった。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。その結果、AF1 の喫煙が 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 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 の喫煙の内臓脂肪蓄積への影響については、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、むしろ両者の関連性を否定する研究が多かった。今後、AF3～6 にお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。

A. 研究目的

平成 20 年度からの医療制度改革において、メタボリック・シンドローム (MS) に着目した健診・保健指導による生活習慣病の予防が強調されている。喫煙が動脈硬化の主要なリスクファクターであることはよく知られているが、喫煙の糖代謝や脂質代謝への影響により、喫煙が MS そのものの発症のリスクを高めることが考えられ、近年それを支持する研究報告がなされている。

そこで本研究は、喫煙と MS 発症との関連性について文献的考察を行い、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介入のあり方について検討するための基礎資料を得ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 文献レビューの作業方針

昨年度、喫煙と MS 発症の関連性を検討するために作成した Analytic Framework (AF) (図 1) の 8 つの AF (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、AF3. 喫煙のサイトカインへの作用、AF4. 喫煙

の脂質代謝への影響、AF 5. 喫煙の糖代謝への影響、AF 6. 喫煙の血圧への影響、AF 7. 喫煙と MS が合併した場合の動脈硬化のリスク、AF 8. 喫煙の動脈硬化への直接作用)のうち、本研究目的に関連性の強い6つのAF (AF1~6)について、文献の収集、選択を行い、AF1 と AF2 について、レビューする論文の選定、Abstract Form や Abstract Table および要約の作成を行った。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、介入研究を対象とした。文献検索は Pubmed を用いた。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名の研究者が行い、AF 毎にレビューする論文を選定した。その後、選定された論文の Abstract Form および Abstract Table を作成して要約をとりまとめたが、記述的な文献考察のみ行うこととし、因果関係の判定は行わなかった。

## 2. 文献検索

AF1~6 について、Pubmed を用いた文献検索を実施した。文献検索に用いたキーワードは、タバコ関連用語 (smok\*, tobacco, nicotine) と AF 毎に検討した用語を用いた (表1)。検索範囲は Title と MeshTerm とし、英語と日本語で書かれた論文に限定した。対象を健康人もしくは生活習慣病患者に限定するため、妊娠出産期の女性、精神疾患や膠原病患者が研究対象である文献は対象外とした。また、動物実験、細胞実験のような基礎的な実験研究も除外した。その他、AF1~2 ではタバコ関連用語だけでは検索もれが生じることがわかったため、タバコ関連用語に lifestyle を加えた。また、AF3~6 では、各検索結果が300編を超えることがわかったため、小児を対象とする論文を除外することとした。

## 3. 文献の選択

文献検索により抽出された文献を対象に、各 AF を評価できる内容であるか、アブストラクトおよびタイトルを使用し、少なくとも2名の研究者が独立して検討を行った。両者の評価が一致した場合はそのまま採用、不採用を決定し、一致しなかった場合は話し合いにより決定した。

## 4. 文献の評価

文献検索の終了した AF1~6 のうち、今年度は AF1 と AF2 について、文献の評価をおこない、レビューする論文を選定した。文献の評価は、研究方法別に作成したチェック項目ごとに5段階評価を行い、その適合率を算出するとともに、研究全体の評価を5段階で評価した。原則として適合率60%以上、研究全体の評価が3以上、文献の種類が原著もしくはレビューを採用とした。評価は、主担当と副担当を決め、主担当が評価を行い、副担当がその結果の確認を行った。両者の評価が一致しなかった場合は、主担当が再度検討し最終決定を行った。

## 5. Abstract Form, Abstract Table, サマリー表および要約の作成

AF1 と 2 について、Abstract Form, Abstract Table, サマリー表および要約の作成を行った。Abstract Form は、主担当が作成した後、副担当が内容の確認を行った。Abstract Table, サマリー表および要約は主担当作成後、文献評価の作業に関わった5名の研究者全員で内容の検討を行った。

## C. 研究結果

### 1. 文献検索と文献の選択

文献検索の結果は、AF 1 : 60 編、AF 2 : 168 編、AF 3 : 314 編、AF 4 : 536 編、AF 5 : 362 編、AF 6 : 603 編となった。その内選択された文献は、AF 1 : 34 編、AF 2 : 44 編、AF 3 : 47 編、AF 4 : 176 編、AF 5 : 62 編、AF 6 : 106 編であった (表2)。

### 2. 文献の評価および Abstract Form, Abstract Table, サマリー表の作成

AF1 と AF2 で選択された文献の評価を行った。その結果、AF1 では、34 編中、原著もしくはレビューでないもの11編、AF の適応でないもの7編が除外され、採用された文献は16編となった (付表1)。AF2 では、44 編中、原著もしくはレビューでないもの1編、AF の適応でないもの5編、文献の適応率や評価が低いもの3編が除外され、採用された文献は35編となった (付表2)。選択された文献について Abstract Form、

Abstract Table、サマリー表の作成を行った。

### 3. AF1の検討

#### (1) 検討文献について

喫煙とMSの関連について記述されている16文献について検討を行った。研究対象国は、ヨーロッパがもっとも多く7編、ついで日本が4編、残りが北米2編、韓国2編、トルコ1編あった。対象年齢は全て成人を対象としていた。性別については、男性に関する記述のある研究が11編、女性に関する記述のある研究が9編、性別の区別なく記述してある研究が6編あった。対象の健康状態は、ほとんどの文献が健康な一般成人であったが、1年以内に急性冠状動脈性疾患(CHD)で入院して処置を受けた患者を対象とする研究が1編あった。研究デザイン別では、横断研究が11編と最も多く、コホート研究が4編、横断とコホートと両方行っている研究が1編あった。調査実施年は、1994~2005年であった。

MSの評価基準は何種類か発表されているが(表3)、今回の文献では、米国コレステロール教育プログラム(National Cholesterol Educational Program: NCEP)のAdult Treatment Panel IIIの基準が13編と最も多く、残りはWHOの基準が2編、日本内科学会の基準が1編あった。この3指標ではすべて、腹部肥満を腹囲測定で評価するが、評価指標の定義どおり腹囲測定を行っている研究は11編あり、腹囲測定の変わりにBMIを用いている研究が4編、BMIと年齢、性別から腹囲を予測するモデルを作成して計算した値を用いた研究が1編あった。喫煙習慣に関しては、質問票やインタビューによる自己申告がほとんどであったが、1編のみ、無作為抽出した一部の対象者に客観的指標を用いて評価している研究があった。

#### (2) 喫煙とMSの関連について

##### a. 男性

喫煙とMSの関連が述べられた全12編の研究報告のうち、喫煙者が非喫煙者に比べてMSと診断された者が多い、喫煙するとMSの発症が増加する、禁煙するとMSのリスクが低くなるなど、喫煙がMSの発症に有

意なpositiveの関連があると結論された研究は9編あった(表4)。一方、関連がみられなかった研究は3編あったが、喫煙がMSの発症に関して有意なnegativeの関連があると結論された研究はなかった。

これらを研究デザイン別にみると、横断研究8編中では、有意にpositiveと結論された研究が7編、関連が認められなかった研究が1編とpositiveと結論された研究が多かった。しかし、コホート研究4編中では、有意にpositiveが2編、関連なしが2編であった。また、MSの診断基準における内臓脂肪の測定方法別に見ると、腹囲測定を採用した8編中、有意にpositiveと結論された研究が6編、関連が認められなかった研究が2編とpositiveと結論された研究が多かった。また、BMIを採用した2編は全て有意にpositiveと結論されていた。モデルを用いて腹囲を推定した1編は関連なしと結論されていた。

対象が日本人の文献は、横断研究(MSの診断基準が日本内科学会の基準)、コホート研究(NCEPの基準)が1編ずつあり、両方も有意にpositiveな結果を示していた。また韓国の横断研究1編(NCEPの基準)においても有意にpositiveな結果であった。

##### b. 女性

喫煙とMSの関連が述べられた全9編の研究報告のうち、喫煙がMSの発症に有意なpositiveの関連があると結論された研究は4編あった。一方、有意なnegativeの関連があると結論された研究は2編、関連がみられなかった研究は3編あった。

これらを研究デザイン別にみると、横断研究7編中では、有意にpositiveと結論された研究が4編、有意にnegativeと結論された研究が1編、関連が認められなかった研究が2編と、positiveと結論された研究が多かった。しかし、コホート研究2編中では、有意にpositiveと結論された研究はなく、有意にnegativeが1編、関連なしが1編あった。また、MSの診断基準における内臓脂肪の測定方法別に見ると、腹囲測定を採用した5編中、有意にpositiveと結論された研究が2編、有意にnegativeと結論された研究が2編、関連が認められなかった研究が1編あった。BMIを採用した3編

では、有意に positive と結論された研究が 2 編、関連なしが 1 編あった。モデルを用いて腹囲を推定した 1 編は関連なしと結論付けられていた。

対象が日本人の文献は、横断研究が 2 編であり、有意に positive (MS の診断基準が NCEP の基準) と関連なし (日本内科学会の基準) が 1 編ずつあった。また韓国の横断研究 1 編 (NCEP の基準) では有意に positive な結果であった。

#### c. 性別を分けて分析している研究

喫煙と MS の関連が述べられた全 6 編の研究報告のうち、喫煙が MS の発症に有意な positive の関連があると結論された研究は 3 編あった。一方、有意な negative の関連があると結論された研究は 1 編、関連がみられなかった研究は 1 編あった。そのほか、喫煙に加えて低出生体重の既往のある場合に有意な positive の関連があると結論された研究が 1 編あった。

これらを研究デザイン別にみると、横断研究 4 編中では、有意に positive と結論された研究が 3 編、関連が認められなかった研究が 1 編と positive と結論された研究が多かった。しかし、コホート研究 2 編中では、喫煙に加えて低出生体重の既往のある場合に有意に positive な関連があると結論されていた研究が 1 編、有意に negative が 1 編であった。また、MS の診断基準における内臓脂肪の測定方法別に見ると、腹囲測定を採用した 5 編中、有意に positive と結論された研究が 2 編、喫煙に加えて低出生体重の既往がある者で有意に positive と結論された研究が 1 編、有意に negative と結論された研究が 1 編、関連が認められなかった研究が 1 編であった。BMI を採用した 1 編は、有意に positive と結論されていた。

対象が日本人の文献は、横断研究が 1 編 (MS の診断基準が NCEP の基準) であり、有意に positive な結果であった。また韓国の横断研究 1 編 (NCEP の基準) でも有意に positive な結果であった。

#### (3) まとめ

横断研究において、喫煙と MS の関係を検討すると、19 編の研究報告のうち 14 編で、

喫煙が MS の発症に有意な positive の関連があると報告されており、性別による両者の関連性に違いはみられなかった。しかしコホート研究において、男性では、喫煙が MS の発症に有意な positive の関連がみられた研究と、関連がみられなかった研究が各々 2 編であった。女性では、関連がない研究と、有意な negative の関連がみられた研究が各々 1 編、性別を分けて分析している研究では、有意な negative の関連がある研究が 1 編だけであった。また、MS の診断基準における内臓脂肪の測定方法に、腹囲測定を用いている研究に限って検討すると、男性では、有意な positive の関連がある研究が 8 編中 6 編と多かったが、女性や性別を分けて分析している研究では、研究報告間で一致した結果が得られなかった。

対象が日本人の研究は、横断研究 4 編中、有意な positive の関連は 3 編、関連なしが 1 編であり、コホート研究 1 編は有意な positive の関連であった。

#### 4. AF 2 の検討

##### (1) 検討文献について

喫煙と内臓脂肪の関連について記述されている 35 文献について検討を行った。研究対象国は、ヨーロッパがもっとも多く 16 編、次いでアメリカが 11 編、アジアが 6 編、残りはオーストラリア、カナダが 1 編ずつあった。アメリカの 11 編には、日系アメリカ人を対象にした研究と、ヒスパニック系アメリカ人を対象にした研究が 1 編ずつあった。日本人を対象とした研究は 2 編あった。対象年齢については、ほとんどが成人もしくは老人を対象としているのに対し、未成年のみを対象にしている研究が 1 編あり、対象の中に 20 歳未満の未成年を含む研究が 3 編あった。性別については、男性に関する記述のある研究が 28 編、女性に関する記述のある研究が 20 編あった。

研究デザイン別では、横断研究が 25 編と最も多く、コホート研究が 7 編、横断とコホートと両方行っている研究が 2 編、介入研究が 1 編あった。

喫煙と内臓脂肪との関連を検討する際には、それらの評価指標の定義が重要な意味をもつこととなる。内臓脂肪の指標として主に用いられていたのは、ウェスト周径、

ウェストヒップ比であり、その他、CTを用いて腹部の脂肪面積を測定した研究が2編、体脂肪率を測定した研究が1編、上下腹部などの皮脂厚を測定した研究が4編あった。喫煙習慣に関しては、質問票やインタビューによる自己申告がほとんどであったが、血中コチニン濃度において禁煙の客観的評価を行っている研究が3編、呼気一酸化炭素濃度を測定している研究と、血中チオシアン酸濃度を測定している研究が1編ずつあった。

内臓脂肪蓄積は、食習慣および運動習慣の変化の影響を強く受けるものと推測されるため、喫煙と内臓脂肪の関係を検討する際に、食事や運動に関する考慮（調整）を行っているかについてみると、横断研究27編のうち、食事も運動も調整していた研究は1編、食事だけ調整した研究は2編、運動だけ調整した研究は7編、どちらも調整していない研究が16編、調整の有無が不明な研究が1編あった。また、コホート研究9編のうち、両方調整を行っていた研究は4編あり、そのうちベースライン時とフォローアップ時の2時点以上の情報で調整していた研究は2編、どちらか1時点で調整されていた研究は2編あった。その他の5編は運動も食事も調整されていなかった。

## (2) 喫煙と内臓脂肪の関連について

### a. 男性

喫煙と内臓脂肪との関連が述べられた全28編の研究報告のうち、非喫煙者より喫煙者の内臓脂肪が多い、喫煙すると内臓脂肪が増える、禁煙すると内臓脂肪が減るなど、喫煙と内臓脂肪蓄積との間に有意な positive の関連があると結論された研究が8編あった（表5）。一方、喫煙と内臓脂肪蓄積との間に有意な negative の関連があると結論された研究も同様に9編あった。また、関連が確認されなかった研究は8編あり、内臓脂肪の評価指標や対象者の分類によって評価が異なる研究が3編あった。

これらを研究デザイン別にみると、横断研究20編中、有意に positive と結論された研究が7編、有意に negative と結論された研究が3編、関連が認められなかった研究が7編あった。コホート研究8編中では、有意に positive が1編、有意に negative

が6編、関連なしが1編と、有意に negative と結論された研究が多かった。

食事と運動が調整されているかについては、横断研究20編中、両方とも調整されていた研究は1編で、喫煙と内臓脂肪の関連は有意に positive であった。運動のみ調整された研究は6編で、そのうち2編が有意に positive であり、3編が関連なし、1日の喫煙本数が16本以上の喫煙者のみで有意に positive となったのが1編であった。また、食事のみ調整された研究は2編で、有意に positive と関連なしが1編ずつであった。その他の10編はどちらの調整もされておらず、1編は調整の有無が不明であった。コホート研究8編中、両方調整されている研究は4編であり、そのうち3編が有意に negative、1編が関連なしであり、残りの4編は食事も運動も調整されていなかった。また、コホート研究で食事や運動が調整されている4編のうち、ベースライン時とフォローアップ時の2時点以上で調整することによって変化を考慮している研究は2編であり、結果はともに有意に negative であった。

対象者が日本人の研究は2編あったが、2編とも関連は認められず、日系アメリカ人が対象の1編は、有意に negative な結果を示した。

### b. 女性

喫煙と内臓脂肪との関連が述べられた全20編の研究報告のうち、喫煙と内臓脂肪蓄積との間に有意な positive の関連があると結論された研究が9編、有意な negative の関連があると結論された研究は3編、関連が確認されなかった研究は6編、内臓脂肪の評価指標や対象者の分類によって評価が異なる研究が2編であった。

これらを研究デザイン別にみると、横断研究15編中、有意に positive と結論された研究が9編、関連が認められなかった研究が4編と、positive な結果が多くなっていった。しかし、コホート研究4編中では、有意に positive と結論された研究はなく、有意に negative と結論された研究が3編、関連なしが1編であった。また、4週間の禁煙プログラムに参加した禁煙成功者のデータを解析した介入研究が1編あったが、

喫煙と内臓脂肪蓄積との関連は認めなかった。

以上の結果から、横断研究では有意に positive と結論された研究が多いが、コホート研究では逆に、有意に negative と結論された研究が多いという結果になった。

食事と運動が調整されているかについて検討すると、横断研究 15 編中、両方とも調整されていた研究は 1 編で、喫煙と内臓脂肪との間に有意に positive な関連がみられた。運動のみ調整された研究は 4 編で、そのうち 2 編が有意に positive、2 編が関連なしであった。また、食事のみ調整された 1 編は、関連がみられなかった。残りのどちらの調整もされていない 9 編では、6 編が有意に positive、1 編は関連がみられず、2 編は条件によって結果が異なった。コホート研究 4 編中、両方調整されている研究は 3 編であり、すべて有意に negative であった。残りの 1 編は、食事も運動も調整されておらず、関連はみられなかった。また、コホート研究で食事や運動が調整されている 3 編のうち、ベースライン時とフォローアップ時の 2 時点以上で調整することによって変化を考慮している研究は 1 編であり、結果は有意に negative であった。

日本人を対象とした研究は 1 編あり、関連なしの結果であった。

### (3) まとめ

横断研究において、喫煙と内臓脂肪蓄積の関連を検討すると、36 編の研究報告のうち、17 編で喫煙が内臓脂肪の蓄積に有意な positive の関連があると報告していたが、3 編は有意に negative、11 編は関連なしであり、研究報告間で一致した結果は得られなかった。コホート研究 12 編では、有意な positive の関連があると報告した研究は 1 編であり、9 編は有意に negative、2 編は関連なしと、むしろ有意に negative な報告が多かった。

内臓脂肪蓄積との交絡要因として関連が強いと考えられる、食習慣と運動習慣を考慮している研究に限って検討すると、男性においては、横断研究で有意な positive の関連がある研究が 9 編中 4 編、コホート研究で有意な positive の関連がある研究が 4 編中 0 編であった。また、女性において

は、横断研究で有意な positive の関連がある研究が 6 編中 3 編、コホート研究で有意な positive の関連がある研究は 3 編中 0 編であった。

対象が日本人の研究は 1 編に過ぎなかったが、結果は男女とも関連がみられなかった。

### D. 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。

今年度の文献レビューの検討結果から、AF1 の喫煙が 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 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 の喫煙の内臓脂肪蓄積への影響については、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、むしろ両者の関連性を否定する研究が多かった。

今後、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。

今回、文献の評価および Abstract Form、Abstract Table、サマリー表の作成を行わなかった AF3~6 については、先行研究により、以下のような研究知見がすでに報告されている。1) 喫煙者では非喫煙者に比べて、メタボリック・シンドロームの発症メカニズムに関わるとされている血清のアディポネクチンが減少し、逆に TNF $\alpha$  や PAI-1 が増加していること<sup>1)</sup>、2) 喫煙の糖代謝および脂質代謝への影響としては、喫煙は血糖値の上昇とそれに伴う高インスリン血症、インスリン感受性の減少を通して、糖尿病の発症のリスクを高めるほか、中性脂肪や LDL コレステロールの増加、HDL コレステロールの減少を引き起こすこと<sup>1-2)</sup>、



3) 禁煙すると、禁煙後に体重増加がみられても、インスリン抵抗性の改善やHDLコレステロールの増加がみられること<sup>3-5)</sup>である。今後、AF3~6にお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とともに、今後の研究の方向性を明らかにしていきたいと考える。

#### E. 結論

今年度、AF1と2について文献レビューを行った。その結果、AF1の喫煙が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の喫煙の内臓脂肪蓄積への影響については、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、むしろ両者の関連性を否定する研究が多かった。

#### [引用文献]

- 1) Filozof C, et al: Smoking cessation and weight gain. *Obesity reviews*. 2004; 5(2): 95-103.
- 2) Shimokata H, et al: Studies in the Distribution of Body Fat. *JAMA*. 1989; 261: 1169-1173.
- 3) Ernst E, et al: Dose-effect relationship between smoking and blood rheology. *Br J Haematol*. 1987; 65(4): 485-487.
- 4) Rabkin SW, et al. Effect of cigarette smoking cessation on risk factors for coronary atherosclerosis: A control clinical trial. *Atherosclerosis*. 1984; 53(2): 173-184.
- 5) Eliasson B, et al: Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27(5): 450-456.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

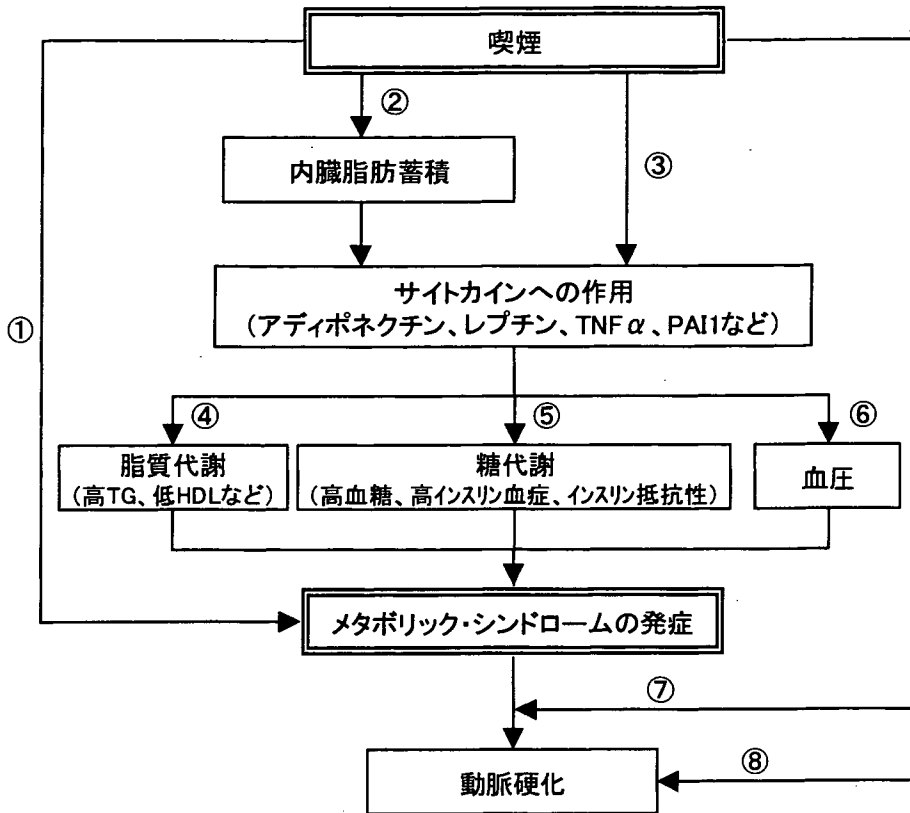
- 1) 中村正和: 健診や医療の場での禁煙支援・治療の実際. *人間ドック*, 22(3): 90-116, 2007.
- 2) 中村正和: メタボ対策には禁煙が重要. *月刊地域保健*, 38(9): 44-51, 2007.
- 3) Hayashi I, Morishita Y, Imai K, Nakamura M, Nakachi K, Hayashi T: High-throughput, spectrophotometric assay of reactive oxygen species in serum. *Mutation Research*, 2007; 631: 55-61.
- 3) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, Maruyama N, Ishibashi T, Reeves KR: Efficacy and Tolerability of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  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. *Clinical Therapeutics*, 2007; 29(6): 1040-1056.
- 4) 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*, 54(8): 486-495, 2007.
- 5) 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*, 33: 15-23, 2007.
- 6) 中村正和: 禁煙治療の現状と課題. *Journal of Clinical Rehabilitation*, 17(3): 290-295, 2008.
- 7) 中村正和: 第4章 喫煙とニコチン依存症. 井埜利博監修: 喫煙病学. 大阪: 最新医学社, p56-65, 2007.
- 8) 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. 日本禁煙科学会編: 禁煙指導・支援者のための禁煙科学. 東京: 文光堂, p132-135, 2007.

##### 2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) Masakazu Nakamura: Policy research for establishing nicotine dependence treatment services in Japan. 8th Asia Pacific Association for the Control of

- Tobacco. Oct 2007, Taiwan.
- 3) 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.
  - 4) 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.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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(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

図1 喫煙とMSの関係についての Analytic Framework と対応する課題



[喫煙とMSの発症の関係]

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

RQ1. 喫煙はMSの危険因子か？

AF2. 喫煙の内臓脂肪蓄積への影響（間接的証拠）

RQ2. 喫煙は内臓脂肪蓄積を増加させるか？

AF3. 喫煙のサイトカインへの作用（間接的証拠）

RQ3. 喫煙はMSの発症に関連したサイトカインに影響を及ぼすか？

AF4. 喫煙の脂質代謝への影響（間接的証拠）

RQ4. 喫煙は脂質代謝に影響を及ぼすか？

AF5. 喫煙の糖代謝への影響（間接的証拠）

RQ5. 喫煙は糖代謝に影響を及ぼすか？

AF6. 喫煙の血圧への影響（間接的証拠）

RQ6. 喫煙は血圧に影響を及ぼすか？

[その他]

AF7. 喫煙とMSが合併した場合の動脈硬化のリスク

RQ7. 喫煙とMSが重なると、各々単独の場合に比べて動脈硬化のリスクは上昇するか？

AF8. 喫煙の動脈硬化への直接作用（間接的証拠）

RQ8. 喫煙はMSの構成因子への影響以外のメカニズムで動脈硬化を促進するか？[血管への直接作用など]

表1 AF1～6の文献検索に用いたキーワード

- AF1: metabolic syndrome、 syndrome x、 insulin resistance syndrome、 deadly quartet、 visceral fat syndrome、 multiple risk factor syndrome
- AF2: body fat distribution、 intra-abdominal fat、 abdominal fat、 abdominal obesity、 visceral fat、 visceral obesity、 waist-hip ratio
- AF3: cytokine、 adipo\*、 resistin、 leptin、 visfatin、 angiotensin、 angiotensinogen、 tumor necrosis factor-alpha、 TNF-alpha、 plasminogen activator inhibitor-1、 PAI-1、 interleukin、 IL
- AF4: cholesterol、 lipoprotein、 triglyceride、 TG、 LDL、 VLDL、 sdLDL、 IDL、 HDL、 LPL、 HTGL、 TC、 chylomicron、 CM、 apolipoprotein、 apoA、 apoB、 apoC、 apoE、 remnant、 hyperlipidemi\*、 LCAT、 cholesteryl ester transfer protein、 CETP、 phospholipid transfer protein、 PLTP、 Free Fatty Acid
- AF5: glucose metabolism disorder\*、 diabetes mellitus、 dm、 niddm、 non insulin dependent、 insulin、 blood glucose、 blood sugar、 bs、 hyperglycemia、 hyper insulin、 hypoglycemia、 glucose intolerance、 dysglycemia、 sugar metabolism、 glucose metabolism
- AF6: blood pressure、 hypertensi\*

\*は0文字以上の任意の文字列を示すワイルドカードとして使用した。

表2 文献検索、選択結果

AF	検索数	選択数
1	60	34
2	168	44
3	314	47
4	536	176
5	362	62
6	603	106