

喫煙者、過去喫煙者とも喫煙指数等、喫煙開始年齢との関連はみられず、過去喫煙者での禁煙後年数が経過するほどリスクが低下した。女性では、死亡者数が少ないためにサブグループの解析はむずかしかった。

#### D. 考察

本解析は3コホートの統合解析であるが、コホート構成員の年齢分布から、高齢者の多いJACCからの死亡者が最も多く、次いで3府県コホート、JPHCが最も少なく、結果の重みもそれに応じることに留意する必要がある。特にCOPDでの喫煙による過剰死亡は、65歳以上の高齢者に多いこと、その増加は、喫煙習慣の流行の中で、肺癌死亡や虚血性心疾患死亡の増加より遅れて出現し、遅くまで継続することが指摘されている<sup>1)</sup>。

喫煙の呼吸器疾患への影響に関して、もとよりCOPDは罹病・死亡ともに明らかに喫煙と因果関係があると結論付けられている<sup>2)</sup>。そのリスクの大きさはCancer Prevention Study (CPS) I (1959~65年)でのCOPD死亡の相対危険度が、男性で9.3 (95%CI; 6.6, 12.9)、女性で6.7 (4.4, 10.2)、CPS II (1982~88年)ではそれぞれ11.7 (9.1, 15.0)と12.8 (10.4, 15.9)と観察され、後期のほうが大きくなっている<sup>3)</sup>。また、Kaiser Permanente (1979~86年)では、男性10.0 (3.3, 30.9)、女性9.0 (3.0, 26.6)であった<sup>4)</sup>。日本の平山コホート(1966~82年)では、肺気腫による死亡の年齢標準化死亡率の比は男性で2.23、女性で2.57であり、年齢別の比は男性の70~74歳で3.03、75歳以上で3.16、女性ではそれぞれ3.77、2.16と観察されている<sup>5)</sup>。

本解析での、COPD死亡の年齢調整ハザード比が男性3.21、女性3.71であることは、

平山の年齢標準化死亡率の比よりは大きく、70歳以上での結果とほぼ同じである。したがって、日本でも時代ともに若干上昇する傾向があると言えるかもしれない。しかし、死亡リスクの大きさは米国の3分の1程度であり、この様相は肺癌死亡のリスクと似ている。その理由として、日本では非喫煙者に対する過去の受動喫煙の影響が大きく、現在の高齢者ではまだその影響から抜けられていないために、喫煙者と非喫煙者の違いとしてのリスク比が小さいという考え方が、肺癌と同様にできるであろうし、COPDへの影響が肺癌死亡より遅れて出現し、長く続くこととも整合する。また、わが国では、従来、肺気腫を代表とするCOPDの診断に誤分類が大きかったことも否定できないであろう。また、肺気腫発症の一因であるプロテアーゼ阻害因子の欠損や活性低下等の喫煙感受性の相違が人種間にある可能性もあろう。

なお、COPDにおける喫煙本数との量反応関係は、CPSでは見られるものの、肺癌で見られるよりは弱いものであり<sup>3)</sup>、本解析での結果も整合すると考えられる。

肺炎による死亡リスクは、Kaiser Permanenteで、男性1.9 (0.9, 3.9)、女性1.3 (0.4, 4.7)であった<sup>4)</sup>。平山コホートでは、年齢標準化死亡率の比が男性では1.22、女性で1.40、70歳以上の年齢では、男性70~74歳で1.67、75歳以上で1.23、女性でそれぞれ1.41と1.70と観察されている<sup>5)</sup>。本解析での男性1.16、女性1.38はいずれも有意ではなく、これらと近似している。

喘息による死亡リスクは、Kaiser Permanenteで、男性2.0 (0.1, 33.1)、女性1.5 (0.3, 7.8)であった<sup>4)</sup>。平山コホートでは、年齢標準化死亡率の比が男性では

1. 22、女性で 1.40、70 歳以上の年齢では、男性 70~74 歳で 1.67、75 歳以上で 1.23、女性でそれぞれ 1.41 と 1.70 と観察されている<sup>5)</sup>。また、毎日喫煙者の非喫煙者に対する喘息の標準化死亡率の比として、男性 1.83 (90%CI; 1.39, 2.41)、女性 4.02 (3.08, 5.25) が報告されている<sup>6)</sup>。本解析での男性 1.25、女性 3.09 はいずれも有意ではないが、平山<sup>6)</sup>の報告と近似している。

#### E. 結論

喫煙と呼吸器疾患とは、COPD において、喫煙指数、喫煙年数等の量反応関係、禁煙後のリスクの低下も含め、明瞭な関連がみられた。肺炎、喘息、全呼吸器疾患（死亡数の多い肺炎を反映していると思われる）では弱い関連がみられた。COPD のリスクの大きさは、平山コホートの時代よりは若干大きくなった可能性はあるが、米国でのリスクよりは相当小さく、肺がんにみられるような相違が、COPD においても見られた。

#### 参考資料

- 1) Tobacco. OUP, pp579-590, 2004.
- 2) Surgeon General's Report: The Health Consequence of Smoking. DHHS,

pp421-524, 2004.

- 3) Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. NCI, pp115-304, 305-333, 1997.
- 4) Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. NCI, pp419-497, 1997
- 5) 平山雄. 喫煙は肺にどう影響するか. 老化と疾患. 2; 839-846, 1989.
- 6) Hirayama T. Life-style and Mortality. Karger, pp28-59, 1990.

#### 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 疾患別性別喫煙状況別観察者数、観察人年、死亡者数、HR

	男 観察者数	女 観察者数	男 観察人年	女 観察人年
<b>喫煙</b>				
現在喫煙	76227	12717	717304	117186
過去喫煙	35079	3714	328932	33521
非喫煙	28720	140379	278967	1379916
合計	140026	156810	1325203	1530623
<b>現在喫煙者(対照は非喫煙者)</b>				
<b>現在喫煙者のBI</b>				
不明	2783	790	26440	7576.9
1-	11852	7726	112623	71945
400-	36639	3392	348485	30538
800-	18072	630	166789	5560.3
1200+	6881	179	62967	1565.4
合計	76227	12717	717304	117185.6
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>				
不明	416	2399	11374	4077.4
1-	6296	17944	117758	58037
15-	4944	38362	357967	45500
25+	1061	17522	230204	9571.4
合計	12717	76227	717303	117185.8
<b>現在喫煙者の喫煙年数</b>				
不明	2399	696	22717	6698.6
1-	17944	6915	172969	64885
25-	38362	4009	367621	36609
40+	17522	1097	153997	8993
合計	76227	12717	717304	117185.6
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>				
不明	2308	624	21853	6007.7
<20	19426	891	181649	7916.4
20-	44922	3386	422559	31023
25+	9571	7816	91243	72239
合計	76227	12717	717304	117186.1
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢 (BIで調整)&lt;20</b>				
<20	19426	891	181649	7916.4
20-	44922	3386	422559	31023
25+	9571	7816	91243	72239
合計	73919	12093	695451	111178.4
<b>過去喫煙者(対照は非喫煙者)</b>				
<b>過去喫煙者のBI</b>				
不明	3353	572	30886	5169.7
1-	12106	2505	115216	22845
400-	11430	474	108197	4130.7
800-	4966	108	45514	906.65
1200+	3224	55	29119	469.31
合計	35079	3714	328932	33521.36
<b>過去喫煙者の禁煙後年数</b>				
不明	1719	368	16013	3717.5
<5年	9423	1153	87090	10313
5-	14482	1383	136334	12455
15+	9455	810	89495	7335.6
合計	35079	3714	328932	33821.1
<b>過去喫煙者の禁煙後年数 (BIで調整)&lt;5年</b>				
<5年	9423	1153	87090	10313
5-	14482	1383	136334	12455
15+	9455	810	89495	7335.6
合計	33360	3346	312919	30103.6

全呼吸器疾患(J00-99)										
男						女				
	死亡数	HR	95%CI		p	死亡数	HR	95%CI		p
<b>喫煙</b>										
現在喫煙	762	1.42	1.23	1.63	<0.0001	75	1.64	1.28	2.09	<0.0001
過去喫煙	560	1.37	1.18	1.59	<0.0001	25	1.26	0.84	1.88	0.26
非喫煙	265	1.00				581	1.00			
合計	1587					681				
<b>現在喫煙者(対照は非喫煙者)</b>										
<b>現在喫煙者のBI</b>										
不明	44	1.79	1.30	2.46	0.00	7	1.63	0.77	3.43	0.19
1-	102	1.82	1.44	2.29	<0.0001	36	1.58	1.12	2.21	0.01
400-	277	1.34	1.13	1.59	0.00	19	1.43	0.90	2.26	0.12
800-	251	1.34	1.13	1.59	0.00	9	1.99	1.03	3.85	0.04
1200+	88	1.52	1.19	1.93	0.00	4	3.74	1.40	10.01	0.01
合計	762					75				
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>										
不明	10	1.24	0.66	2.33	0.50	1	0.43	0.06	3.11	0.41
1-	247	1.61	1.36	1.92	<0.0001	45	1.64	1.20	2.22	0.00
15-	375	1.31	1.12	1.54	0.00	24	1.70	1.13	2.56	0.01
25+	130	1.49	1.20	1.85	0.00	5	2.38	0.98	5.74	0.05
合計	762					75				
<b>現在喫煙者の喫煙年数</b>										
不明	39	1.78	1.27	2.49	0.00	7	1.72	0.82	3.64	0.15
1-	18	1.36	0.83	2.24	0.21	12	1.19	0.67	2.11	0.55
25-	162	1.43	1.15	1.78	0.00	29	1.91	1.31	2.78	0.00
40+	543	1.41	1.22	1.64	<0.0001	27	1.62	1.10	2.40	0.01
合計	762					75				
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>										
不明	37	1.73	1.22	2.44	0.00	7	1.76	0.83	3.71	0.13
<20	142	1.69	1.37	2.08	<0.0001	3	1.18	0.38	3.67	0.77
20-	453	1.45	1.24	1.69	<0.0001	21	2.86	1.85	4.44	<0.0001
25+	130	1.15	0.93	1.42	0.17	44	1.37	1.00	1.86	0.04
合計	762					75				
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢 (BIで調整):&lt;20</b>										
<20	142	1.77	1.34	2.33	<0.0001	3	1.01	0.26	3.80	0.98
20-	453	1.52	1.22	1.90	0.00	21	2.59	1.41	4.77	0.00
25+	130	1.20	0.94	1.54	0.13	44	1.29	0.86	1.93	0.20
合計	725					68				
<b>過去喫煙者(対照は非喫煙者)</b>										
<b>過去喫煙者のBI</b>										
不明	101	1.91	1.52	2.41	<0.0001	6	1.46	0.65	3.27	0.35
1-	105	1.13	0.90	1.41	0.28	13	1.19	0.68	2.07	0.53
400-	145	1.15	0.94	1.42	0.15	4	1.14	0.42	3.07	0.78
800-	126	1.52	1.23	1.89	<0.0001	2	1.71	0.42	6.87	0.44
1200+	83	1.52	1.18	1.94	0.00	0	.....	.....	.....	.....
合計	560					25				
<b>過去喫煙者の禁煙後年数</b>										
不明	52	2.08	1.54	2.81	<0.0001	4	1.36	0.51	3.66	0.53
<5年	166	1.86	1.53	2.26	<0.0001	6	1.26	0.56	2.83	0.56
5-	188	1.30	1.08	1.57	0.01	9	1.28	0.66	2.48	0.45
15+	154	1.03	0.84	1.26	0.75	6	1.09	0.49	2.46	0.81
合計	560					25				
<b>過去喫煙者の禁煙後年数 (BIで調整):&lt;5年</b>										
<5年	166	1.76	1.35	2.31	<0.0001	6	1.51	0.54	4.23	0.42
5-	188	1.20	0.94	1.54	0.13	9	1.37	0.59	3.20	0.46
15+	154	0.94	0.75	1.18	0.64	6	1.27	0.54	2.97	0.57
合計	508					21				

COPD(J41-44)										
	男					女				
	死亡数	HR	95%CI		p	死亡数	HR	95%CI		p
<b>喫煙</b>										
現在喫煙	117	3.21	1.97	5.22	<0.0001	7	3.71	1.58	8.71	0.00
過去喫煙	81	2.77	1.68	4.57	<0.0001	1	1.22	0.16	9.11	0.84
非喫煙	19	1.00				25	1.00			
合計	217					33				
現在喫煙者(対照は非喫煙者)										
現在喫煙者のBI										
不明	6	3.49	1.39	8.75	0.01	0	-----	-----	-----	-----
1-	8	2.11	0.92	4.83	0.08	2	2.13	0.50	9.11	0.30
400-	46	3.26	1.90	5.60	<0.0001	2	3.62	0.84	15.44	0.08
800-	43	3.30	1.92	5.67	<0.0001	1	5.21	0.69	38.95	0.10
1200+	14	3.57	1.78	7.15	0.00	2	45.39	10.67	193.08	<0.0001
合計	117					7				
現在喫煙者の喫煙本数										
不明	2	3.52	0.81	15.18	0.09	0	-----	-----	-----	-----
1-	33	3.10	1.76	5.45	<0.0001	3	2.60	0.77	8.72	0.12
15-	63	3.21	1.91	5.38	<0.0001	2	3.50	0.82	14.95	0.09
25+	19	3.38	1.76	6.48	0.00	2	24.15	5.68	102.58	<0.0001
合計	117					7				
現在喫煙者の喫煙年数										
不明	5	3.23	1.20	8.69	0.02	0	-----	-----	-----	-----
1-	1	0.97	0.12	7.57	0.97	1	2.55	0.34	19.21	0.36
25-	17	1.97	0.96	4.05	0.06	1	1.61	0.21	11.95	0.64
40+	94	3.55	2.16	5.83	<0.0001	5	7.15	2.63	19.43	0.00
合計	117					7				
現在喫煙者の喫煙開始年齢										
不明	5	3.35	1.25	9.01	0.02	0	-----	-----	-----	-----
<20	20	3.67	1.94	6.95	<0.0001	1	9.52	1.28	70.74	0.03
20-	68	3.18	1.91	5.31	<0.0001	3	10.31	3.07	34.64	0.00
25+	24	2.95	1.61	5.38	0.00	3	2.26	0.67	7.57	0.18
合計	117					7				
現在喫煙者の喫煙開始年齢 (BIで調整)<20										
(BIで調整)<20	20	3.12	1.41	6.86	0.00	1	3.04	0.14	63.11	0.47
20-	68	2.87	1.49	5.51	0.00	3	6.03	1.45	25.00	0.01
25+	24	2.71	1.37	5.36	0.00	3	1.62	0.44	5.94	0.46
合計	112					7				
過去喫煙者(対照は非喫煙者)										
過去喫煙者のBI										
不明	10	2.50	1.15	5.41	0.02	0	-----	-----	-----	-----
1-	12	1.84	0.89	3.80	0.10	0	-----	-----	-----	-----
400-	16	1.77	0.91	3.45	0.09	1	6.39	0.85	47.80	0.07
800-	27	4.48	2.49	8.07	<0.0001	0	-----	-----	-----	-----
1200+	16	4.03	2.07	7.85	<0.0001	0	-----	-----	-----	-----
合計	81					1				
過去喫煙者の禁煙後年数										
不明	8	4.33	1.88	9.93	0.00	0	-----	-----	-----	-----
<5年	34	5.52	3.14	9.69	<0.0001	0	-----	-----	-----	-----
5-	24	2.31	1.26	4.22	0.01	1	3.33	0.44	24.87	0.24
15+	15	1.35	0.68	2.66	0.38	0	-----	-----	-----	-----
合計	81					1				
過去喫煙者の禁煙後年数 (BIで調整)<5年										
(BIで調整)<5年	34	4.68	2.29	9.54	<0.0001	0	-----	-----	-----	-----
5-	24	1.74	0.84	3.59	0.13	1	1.65	0.08	34.16	0.74
15+	15	1.31	0.65	2.65	0.44	0	-----	-----	-----	-----
合計	73					1				

肺炎(J12-18)										
男					女					
	死亡数	HR	95%CI	p	死亡数	HR	95%CI	p		
<b>喫煙</b>										
現在喫煙	424	1.16	0.98	1.39	0.08	40	1.38	0.99	1.92	0.05
過去喫煙	308	1.09	0.91	1.31	0.32	18	1.39	0.86	2.24	0.17
非喫煙	183	1.00				362	1.00			
合計	915					420				
<b>現在喫煙者(対照は非喫煙者)</b>										
<b>現在喫煙者のBI</b>										
不明	27	1.60	1.07	2.40	0.02	6	2.17	0.97	4.87	0.06
1-	60	1.58	1.18	2.12	0.00	18	1.27	0.79	2.04	0.32
400-	141	1.01	0.81	1.26	0.89	11	1.29	0.70	2.36	0.40
800-	146	1.13	0.91	1.41	0.25	3	0.99	0.31	3.09	0.99
1200+	50	1.27	0.92	1.74	0.13	2	2.85	0.71	11.47	0.13
合計	424					40				
<b>現在喫煙者の喫煙本数</b>										
不明	7	1.31	0.61	2.80	0.47	1	0.68	0.10	4.89	0.70
1-	134	1.24	0.99	1.56	0.05	27	1.52	1.02	2.26	0.04
15-	215	1.11	0.91	1.36	0.28	10	1.15	0.61	2.17	0.65
25+	68	1.20	0.90	1.60	0.19	2	1.58	0.39	6.34	0.51
合計	424					40				
<b>現在喫煙者の喫煙年数</b>										
不明	24	1.60	1.04	2.45	0.03	6	2.29	1.02	5.13	0.04
1-	8	1.06	0.51	2.20	0.86	5	0.87	0.36	2.12	0.77
25-	88	1.30	0.97	1.73	0.07	16	1.72	1.04	2.85	0.03
40+	304	1.12	0.93	1.35	0.20	13	1.12	0.64	1.97	0.67
合計	424					40				
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢</b>										
不明	22	1.50	0.96	2.34	0.07	6	2.33	1.03	5.22	0.04
<20	80	1.42	1.09	1.86	0.01	1	0.60	0.09	4.32	0.61
20-	253	1.19	0.98	1.44	0.07	8	1.75	0.86	3.53	0.11
25+	69	0.89	0.67	1.17	0.41	25	1.23	0.81	1.85	0.31
合計	424					40				
<b>現在喫煙者の喫煙開始年齢(BIで調整)</b>										
<20	80	1.41	0.98	2.02	0.06	1	0.65	0.07	5.84	0.70
20-	253	1.18	0.89	1.57	0.24	8	1.85	0.70	4.88	0.20
25+	69	0.88	0.64	1.22	0.47	25	1.28	0.71	2.28	0.40
合計	402					34				
<b>過去喫煙者(対照は非喫煙者)</b>										
<b>過去喫煙者のBI</b>										
不明	54	1.44	1.06	1.95	0.02	3	1.10	0.35	3.43	0.87
1-	57	0.90	0.67	1.22	0.51	11	1.59	0.87	2.90	0.13
400-	91	1.07	0.83	1.38	0.58	3	1.33	0.42	4.15	0.62
800-	68	1.16	0.88	1.54	0.27	1	1.27	0.17	9.08	0.80
1200+	38	1.00	0.70	1.42	0.98	0	-----	-----	-----	-----
合計	308					18				
<b>過去喫煙者の禁煙後年数</b>										
不明	29	1.64	1.10	2.43	0.01	3	1.53	0.49	4.77	0.46
<5年	77	1.26	0.96	1.64	0.09	5	1.69	0.69	4.09	0.24
5-	104	1.06	0.83	1.35	0.63	4	0.89	0.33	2.39	0.81
15+	98	0.93	0.73	1.19	0.60	6	1.68	0.74	3.77	0.20
合計	308					18				
<b>過去喫煙者の禁煙後年数(BIで調整)</b>										
<5年	77	1.37	0.94	2.00	0.09	5	2.36	0.73	7.58	0.14
5-	104	1.19	0.86	1.65	0.28	4	1.20	0.38	3.79	0.75
15+	98	0.91	0.68	1.21	0.51	6	2.08	0.87	4.96	
合計	279					15				

喘息(J45-46)										
男					女					
	死亡数	HR	95%CI	p	死亡数	HR	95%CI	p		
<b>喫煙</b>										
現在喫煙	39	1.25	0.68	2.32	0.46	11	3.09	1.56	6.09	0.00
過去喫煙	38	1.78	0.96	3.29	0.06	1	0.71	0.10	5.22	0.73
非喫煙	14	1.00				40	1.00			
合計	91					52				
現在喫煙者(対照は非喫煙者)										
現在喫煙者のBI										
不明	1	0.72	0.10	5.53	0.75	0	-----	-----	-----	-----
1-	6	1.85	0.70	4.85	0.20	5	2.65	1.04	6.79	0.04
400-	19	1.60	0.79	3.22	0.18	2	2.00	0.48	8.35	0.34
800-	11	1.05	0.47	2.31	0.90	4	13.76	4.82	39.20	<0.0001
1200+	2	0.58	0.13	2.57	0.47	0	-----	-----	-----	-----
合計	39					11				
現在喫煙者の喫煙本数										
不明	0	-----	-----	-----	-----	0	-----	-----	-----	-----
1-	16	1.93	0.94	3.98	0.07	6	3.02	1.26	7.19	0.01
15-	19	1.15	0.57	2.31	0.68	5	4.16	1.62	10.65	0.00
25+	4	0.69	0.22	2.14	0.52	0	-----	-----	-----	-----
合計	39					11				
現在喫煙者の喫煙年数										
不明	1	0.81	0.10	6.16	0.83	0	-----	-----	-----	-----
1-	2	2.44	0.49	12.14	0.27	2	1.73	0.41	7.30	0.45
25-	11	1.67	0.68	4.07	0.25	3	2.40	0.74	7.84	0.14
40+	25	1.17	0.60	2.27	0.62	6	6.92	2.79	17.15	<0.0001
合計	39					11				
現在喫煙者の喫煙開始年齢										
不明	1	0.82	0.10	6.30	0.85	0	-----	-----	-----	-----
<20	5	0.94	0.33	2.65	0.91	0	-----	-----	-----	-----
20-	26	1.43	0.74	2.75	0.28	5	7.86	3.06	20.18	<0.0001
25+	7	1.18	0.47	2.94	0.71	6	2.44	1.02	5.83	0.04
合計	39					11				
現在喫煙者の喫煙開始年齢 (BIで調整:<20)										
(BIで調整:<20)	5	1.96	0.53	7.29	0.31	0	-----	-----	-----	-----
20-	26	2.76	1.04	7.35	0.04	5	4.30	0.97	19.08	0.05
25+	7	1.96	0.68	5.69	0.21	6	1.72	0.56	5.19	0.33
合計	38					11				
過去喫煙者(対照は非喫煙者)										
過去喫煙者のBI										
不明	11	5.07	2.25	11.38	<0.0001	1	3.84	0.52	28.10	0.18
1-	7	1.34	0.54	3.34	0.52	0	-----	-----	-----	-----
400-	9	1.32	0.57	3.07	0.50	0	-----	-----	-----	-----
800-	6	1.51	0.57	3.95	0.39	0	-----	-----	-----	-----
1200+	5	1.74	0.62	4.87	0.28	0	-----	-----	-----	-----
合計	38					1				
過去喫煙者の禁煙後年数										
不明	3	2.69	0.76	9.44	0.12	0	-----	-----	-----	-----
<5年	12	2.44	1.12	5.29	0.02	0	-----	-----	-----	-----
5-	14	1.79	0.85	3.76	0.12	1	1.89	0.25	13.87	0.52
15+	9	1.23	0.53	2.85	0.62	0	-----	-----	-----	-----
合計	38					1				
過去喫煙者の禁煙後年数 (BIで調整:<5年)										
(BIで調整:<5年)	12	3.21	1.07	9.59	0.04	0	-----	-----	-----	-----
5-	14	1.74	0.61	4.89	0.29	1	-----	-----	-----	-----
15+	9	1.01	0.36	2.80	0.97	0	-----	-----	-----	-----
合計	35					1				

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

禁煙後の肺がんリスクの減少効果

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 玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学  
分担研究者 西野 善一 宮城県立がんセンター研究所

研究要旨

禁煙の個人や集団への影響を評価するため、日本における3つの大規模コホート研究データをプールして、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。単純化のため、対象は男性の非喫煙者または18-22歳に喫煙を開始した禁煙者・現在喫煙者に限定し、ベースラインで40-79歳であった110,002人を分析に含めた。平均8.5年間の追跡期間中に、968人が肺がんで死亡した。70歳以前に禁煙した場合、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（95%信頼区間 0.40-0.82）、0.44（0.29-0.66）、0.36（0.13-1.00）であった。60歳代で禁煙した男性では同じく、0.81（0.44-1.48）、0.60（0.43-0.82）、0.43（0.21-0.86）であった。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（95%信頼区間 3.76-5.89）、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（2.97-5.35）、2.55（1.80-3.62）、1.87（1.23-2.85）、1.21（0.66-2.22）、0.76（0.33-1.75）、0.67（0.34-1.32）であった。概して禁煙時年齢が低い方が、同じ到達年齢では肺がん死亡率が低くなるが、60歳代に禁煙した男性でも禁煙後の死亡率絶対値はかなり減少していた。

A. 研究目的

喫煙者にとっては、禁煙が肺がんリスクを低下させる最も効果的な方法である。多くの疫学研究では、禁煙後年数ごとの肺がんリスクを全禁煙者について推定してきた。しかし個人や集団において、禁煙によるリスク減少を推定するためには、禁煙年齢別のリスク減少など、より詳細なデータが必要である。わが国においてもそうした検討が試みられてきたが、単独研究からのデータでは禁煙時年齢別かつ禁煙後年数/到達

年齢別には死亡数が少ないことが限界であった。

そこで本研究では、日本における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]）のデータをプールして、男性禁煙者における肺がんリスクの減少を、禁煙時年齢別かつ到達年齢別に検討した。



## B. 研究方法

【研究対象者】 3つの大規模コホート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では対象年齢が異なることから、本研究では両者を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歳以上の全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。

これらコホート研究の参加者は、ベースライン調査で喫煙習慣を含む自記式質問票に回答した。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%（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。

本研究では女性禁煙者が少ないため、対象者を男性に限定した。さらに年齢、喫煙開始年齢、喫煙年数は互いに依存するため、単純化のため、喫煙経験者は18-22歳に喫煙を開始した者に限定した。その他、必要

データに不備のある者などを除外し、110,002人（非喫煙者28,715人、禁煙者25,081人、現在喫煙者56,206人）を最終的な分析対象者とした。

【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（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 Studyと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】 非喫煙者と現在喫煙者については、到達年齢別（40-49、50-59、60-69、70-79、80-89歳）の肺がん死亡率を算出した。禁煙者については、肺がん死亡率を禁煙時年齢別（40-49、50-59、60-69、70-79歳）かつ到達年齢別（40-49、50-59、60-69、70-79、80-89歳）に肺がん死亡率を算出した。また禁煙者と現在喫煙者の死亡率の差を、到達年齢の10歳階級ごとに計算した。禁煙後の肺がん死亡率変化を示すため、禁煙時年齢別・到達年齢別の禁煙者の死亡率を、非喫煙者・現在喫煙者の率とともに縦軸（対数表示）、到達年齢を横軸にプロットしたグラフを作成した。

禁煙による肺がんリスクの減少を評価するため、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。死亡率比については、コホートの別、またはコホートの別と1日喫煙本数をポアソン回帰モデルを用いて調整した。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。禁煙期間延長によ

る肺がんリスク減少傾向の統計学的検定は、現在喫煙者を0、0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25年以上の禁煙者をそれぞれ1-6とスコア化した変数をモデルに含めることで実施した。ポアソン回帰分析はStatistical Analysis Systemを用いて行った。

(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

930,004人年の追跡中(平均追跡期間8.5年)に、968人が肺がんで死亡した。現在喫煙者の肺がん死亡率を非喫煙者と比較すると、両群の死亡率の差は到達年齢上昇とともに急速に拡大した(表1)。

表2には、禁煙者の禁煙時年齢・到達年齢別の肺がん死亡率を、現在喫煙者との死亡率の差および現在喫煙者に対する死亡率比とともにまとめた。70歳よりも前に禁煙した男性では、到達年齢が上昇するとともに死亡率比が低下した。60歳代で禁煙した男性でも、現在喫煙者と比較して、70歳代では40%(死亡率比1、95%信頼区間1.8-5.7%)の肺がん死亡率減少が認められた。一方、70歳代で禁煙した者では、肺がん死亡リスクの減少はみられなかった。1日喫煙本数の調整は概ね死亡率比を低下させた。到達年齢の各群で見ると、禁煙年齢が上昇するにつれて死亡率比は増加した。図1からわかるように、一部例外を除き、禁煙が早いほど、一定の到達年齢での肺がん死亡率は低かった。一方、禁煙10-20年後の肺がん死亡率減少の絶対値、あるいは現在喫煙者と比べた死亡率の差は、高齢者で死亡率が高いため、60歳代で禁煙した男性でよ

り若い時に禁煙した者よりもかなり大きかった(表2)。

さらに禁煙後年数による、全体的な肺がん死亡率比を推定したところ、禁煙後年数が増えるにしたがって死亡率比は減少していた(表3、trend  $P = 6 \times 10^{-26}$  [禁煙者および現在喫煙者])。禁煙者のリスクが非喫煙者のレベルに近づくには15年以上が必要であった。禁煙年数15-19年の死亡率比は1.21(95%信頼区間0.66-2.22)、20-24年の死亡率比は0.76(0.33-1.75)であった。

### D. 考察

各到達年齢群別では、早い禁煙が、短い曝露期間を反映して、低い肺がん死亡率と関連していた。しかし現在喫煙者との比較では、60歳代で禁煙した男性においても、禁煙10年後には40%のリスク減少が期待できる。高齢現在喫煙者の死亡率は高いので、一定期間での死亡リスク減少の絶対値はこの世代で最も大きい。したがって、この年齢層に禁煙を勧めることは、集団レベルの肺がん予防に非常に有効と思われる。

男性の禁煙後の全体的な肺がんリスク低下は、日本でも検討されてきた。禁煙者の肺がんリスクが非喫煙者のレベルに近づくには15年以上が必要とする今回の所見は、これまでの研究と概ね一致する。図2(A)は、これまでのコホートおよび症例対照研究の所見を本研究とともに示したものである。平山らは他の研究よりもはるかに速いリスク減少を示している。しかしコホート研究では、通常禁煙者の禁煙後年数をベースライン時点で固定するが、実際には追跡中にも禁煙後年数は増加するため、リスク減少の速さを過大評価するかもしれない。そこでコホート研究について、禁煙年数に追跡期間の半分を加えて書き直したグラフが図

2 (B) であり、全体として、禁煙すると10-15年後にリスクが半分になると考えられる。

Sobue ら<sup>1)</sup>は、平均禁煙時年齢44.3歳の男性が平均19.6年の禁煙で現在喫煙者に対するオッズ比0.35、平均禁煙時年齢53.9歳の男性が平均19.4年の禁煙で現在喫煙者に対するオッズ比0.50、であったと報告している。これらの値は誤差を考慮すると、本研究の数値と比較的一致している。われわれの研究では、40歳代に禁煙した男性禁煙者の到達年齢60-69歳における死亡率比は0.21 (95% 信頼区間 0.11-0.41)、50歳代に禁煙した男性禁煙者の到達年齢70-79歳における死亡率比は0.39 (95% 信頼区間 0.26-0.60) であった (Sobue らと同様、1日喫煙本数を調整 [死亡率比2])。異なるデータによる2研究が比較的良好な一致を示したことは、われわれの推定の妥当性を支持するものと考えられる。50歳代に禁煙した男性禁煙者での肺がんリスクの当初の減少は、JACC Study 単独で行った研究<sup>2)</sup>よりも大きいようであった。本研究では、到達年齢50-59、60-69、70-79歳における現在喫煙者に対する死亡率比はそれぞれ、

1. 40 (95%信頼区間 0.57-3.46)、0.57 (0.40-0.82)、0.44 (0.29-0.66) (コホート調整死亡率比) であったのに対し、JACC Study では同じく1.64、0.86、0.38であった。60歳代で禁煙した男性での推定値は2つの研究でかなり類似していた。すなわち本研究では、到達年齢60-69、70-79歳でそれぞれ、0.81 (95%信頼区間 0.44-1.48)、0.60 (0.43-0.82) であったのに対し、JACC Study では同0.57、0.53であった。

この研究の利点は、1) コホート研究であるために禁煙後の肺がん死亡率が直接算出できたこと、2) 3つの大規模コホート研究のデータをプールして十分な標本サイズが

得られたため、複雑な数学的モデルを仮定する必要がなかったこと、3) 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。逆に限界として、1) 3府県コホート研究でがん既往歴についての質問がなかったため、ベースライン時点での肺がん既往者を除外することができず、一部の対象者は肺がん自体の症状や診断によって禁煙した可能性があること、2) 追跡期間中の喫煙習慣の変化を考慮していないこと、とくに高齢者は禁煙しやすいので、禁煙の肺がんリスク減少効果を過小評価したかもしれない、3) 異なる年齢層で見られる傾向の一部は出生コホート効果によるものかもしれない、4) 喫煙状況についての質問にコホート間で差があり、異なる質問票の比較性が検討されていないこと、5) コホート間の質問票の相違のため、喫煙本数以外の交絡要因の調整ができなかったことなどが考えられる。

## E. 結論

若年時における禁煙は、肺がん死亡リスクを低いレベルに抑える。しかし肺がん死亡率は、60歳代に禁煙した男性においてもかなりの減少が期待できる。

## 【参考文献】

- 1) Sobue T, Yamaguchi N, Suzuki T et al. Lung cancer incidence rate for male ex-smokers according to age at cessation of smoking. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 601-7.
- 2) Wakai K, Seki N, Tamakoshi A et al. 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 2001; 92: 821-8.
- 3) Hirayama T. Smoking and mortality. In: Hirayama T, ed. Life-Style and Mortality: A Large-Scale Census-Based Cohort Study in Japan. Basel: Karger, 1990; 28-59.
- 4) Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. Int J Cancer 2002; 99: 245-51.
- 5) Ando M, Wakai K, Seki N et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Int J Cancer 2003; 105: 249-54.
- 6) Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I et al. Lung cancer risk among exsmokers. Jpn J Cancer Res 1991; 82: 273-9.
- 7) Gao CM, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Inoue M. Protective effects of raw vegetables and fruit against lung cancer among smokers and ex-smokers: a case-control study in the Tokai area of Japan. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 594-600.
- 8) Stellman SD, Takezaki T, Wang L et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 1193-9.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表  
論文発表
1. 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: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. Cancer Sci 2007 (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 男性非喫煙者、現在喫煙者(18-22歳に喫煙開始)における到達年齢(40-89歳)別の肺がん死亡率(10万人年対)

到達年齢	非喫煙者				現在喫煙者			
	観察人年	肺がん死亡者数	肺がん死亡率 (95%信頼区間)		観察人年	肺がん死亡者数	肺がん死亡率 (95%信頼区間)	
40-49	48,311.6	5	10.3	(1.3 - 19.4)	117,444.4	17	14.5	(7.6 - 21.4)
50-59	95,595.2	13	13.6	(6.2 - 21.0)	172,110.1	81	47.1	(36.8 - 57.3)
60-69	66,781.6	30	44.9	(28.8 - 61.0)	128,517.5	258	200.8	(176.3 - 225.3)
70-79	27,207.1	28	102.9	(64.8 - 141.0)	48,321.8	261	540.1	(474.6 - 605.7)
80-89	7,817.8	11	140.7	(57.6 - 223.9)	6,951.4	67	963.8	(733.0 - 1194.6)
合計	245,713.3	87	35.4	(28.0 - 42.8)	473,345.2	684	144.5	(133.7 - 155.3)

表2 男性禁煙者(18-22歳に喫煙開始)における、禁煙時年齢・到達年齢(40-89歳)別、肺がん死亡率(10万人年対)、現在喫煙者との粗死亡率の差、現在喫煙者に対する死亡率比

禁煙時年齢	到達年齢	観察人年	肺がん死亡者数	肺がん死亡率 (95%信頼区間)	現在喫煙者との粗死亡率の差(95%信頼区間)	現在喫煙者に対する死亡率比 <sup>a</sup> (95%信頼区間)	現在喫煙者に対する死亡率比 <sup>b</sup> (95%信頼区間)
40-49	40-49	9,087.5	1	11.0 (0.0 - 32.6)	-3.5 (-26.1 - 19.2)	0.78 (0.10 - 5.86)	0.79 (0.10 - 5.92)
	50-59	31,465.2	4	12.7 (0.3 - 25.2)	-34.4 (-50.5 - -18.2)	0.27 (0.10 - 0.74)	0.25 (0.09 - 0.68)
	60-69	19,530.9	9	46.1 (16.0 - 76.2)	-154.7 (-193.5 - -115.9)	0.23 (0.12 - 0.44)	0.21 (0.11 - 0.41)
	70-79	5,183.7	2	38.6 (0.0 - 92.1)	-501.5 (-586.1 - -417.0)	0.07 (0.02 - 0.29)	0.07 (0.02 - 0.27)
	80-89	744.2	3	403.1 (0.0 - 859.3)	-560.7 (-1072.0 - -49.5)	0.42 (0.13 - 1.33)	0.33 (0.10 - 1.08)
50-59	50-59	7,643.8	5	65.4 (8.1 - 122.8)	18.3 (-39.9 - 76.6)	1.40 (0.57 - 3.46)	1.33 (0.54 - 3.28)
	60-69	29,008.9	33	113.8 (74.9 - 152.6)	-87.0 (-132.9 - -41.1)	0.57 (0.40 - 0.82)	0.51 (0.35 - 0.74)
	70-79	10,612.0	25	235.6 (143.2 - 327.9)	-304.5 (-417.8 - -191.3)	0.44 (0.29 - 0.66)	0.39 (0.26 - 0.60)
	80-89	1,146.8	4	348.8 (7.0 - 690.6)	-615.0 (-1027.5 - -202.6)	0.36 (0.13 - 1.00)	0.30 (0.11 - 0.83)
60-69	60-69	7,082.8	11	155.3 (63.5 - 247.1)	-45.5 (-140.4 - 49.5)	0.81 (0.44 - 1.48)	0.74 (0.40 - 1.37)
	70-79	13,393.2	43	321.1 (225.1 - 417.0)	-219.1 (-335.3 - -102.9)	0.60 (0.43 - 0.82)	0.54 (0.39 - 0.76)
	80-89	2,188.8	9	411.2 (142.5 - 679.8)	-552.7 (-906.8 - -198.5)	0.43 (0.21 - 0.86)	0.35 (0.17 - 0.72)
70-79	70-79	1,881.1	16	850.6 (433.8 - 1,267.3)	310.4 (-111.5 - 732.3)	1.58 (0.95 - 2.62)	1.45 (0.87 - 2.42)
	80-89	1,670.3	21	1257.3 (719.5 - 1,795.0)	293.4 (-291.7 - 878.6)	1.31 (0.80 - 2.14)	1.10 (0.66 - 1.83)
合計		140,639.0	186	132.3 (113.2 - 151.3)			

a)コホートの別(JPHC Study I, JPHC Study II, 3府県コホート, JACC Study)を調整。

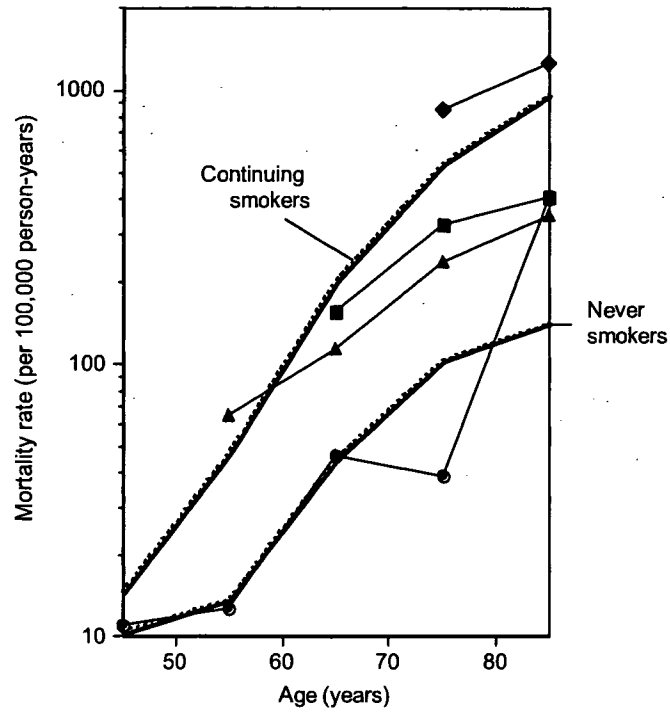
b)コホートの別、1日喫煙本数(0-19, 20-39, 40-59, ≥60本, 不明)を調整。

表3 男性現在喫煙者・禁煙者(18-22歳に喫煙開始)における、肺がん死亡率比(禁煙者は禁煙後年数別、到達年齢40-89歳)

	観察人年	肺がん死亡者数	非喫煙者に対する死亡率比 <sup>a</sup> (95%信頼区間)
非喫煙者	245,713.3	87	1.00
現在喫煙者	473,345.2	684	4.71 (3.76 - 5.89)
禁煙者			
禁煙後年数			
0-4	58,730.7	91	3.99 (2.97 - 5.35)
5-9	51,366.0	50	2.55 (1.80 - 3.62)
10-14	40,776.2	29	1.87 (1.23 - 2.85)
15-19	24,576.1	12	1.21 (0.66 - 2.22)
20-24	16,750.7	6	0.76 (0.33 - 1.75)
≥25	18,746.1	9	0.67 (0.34 - 1.32)
Trend $P = 6 \times 10^{-26b}$			

a)到達年齢(40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89歳)、コホートの別(JPHC Study I, JPHC Study II, 3府県コホート, JACC Study)を調整。

b)現在喫煙者・禁煙者における、リスク減少傾向の検定。



● : 40-49 歳で禁煙した男性, ▲ : 50-59 歳で禁煙した男性,  
 ■ : 60-69 歳で禁煙した男性, ◆ : 70-79 歳で禁煙した男性

図1 喫煙習慣別肺がん死亡率

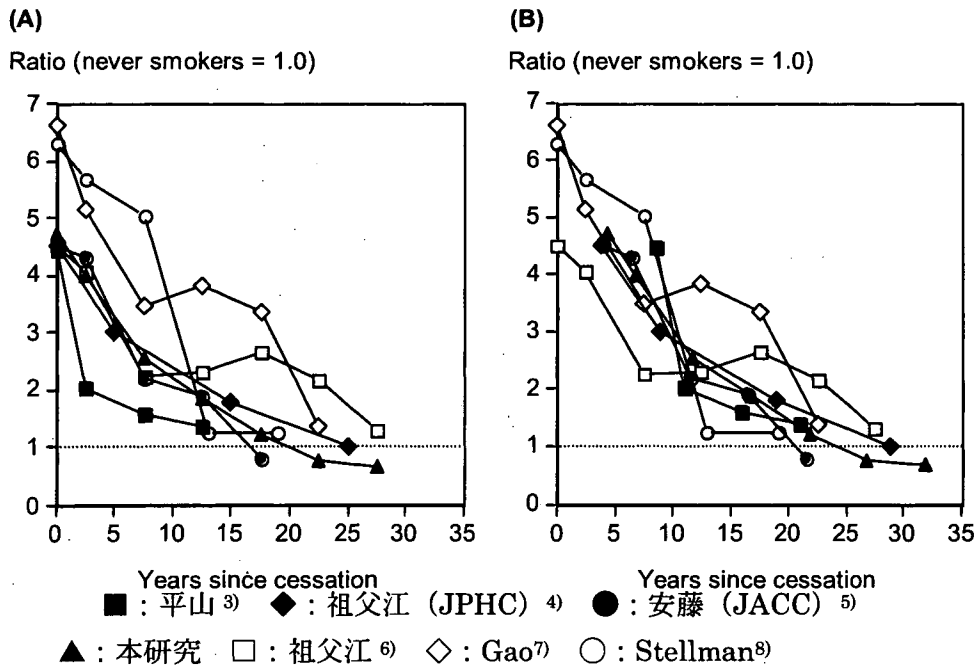


図2 禁煙年数による非喫煙者に対する肺がん死亡リスク

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癌死亡率を示したが、この出生コホートでは肺癌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癌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癌死亡者数が少



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ついても、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、非喫煙者が喫煙歴あ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

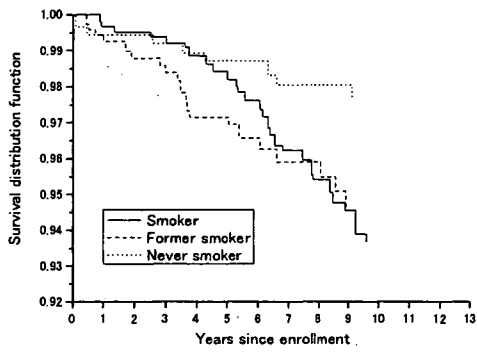


Fig. 1a Birth cohort born 1900-1909

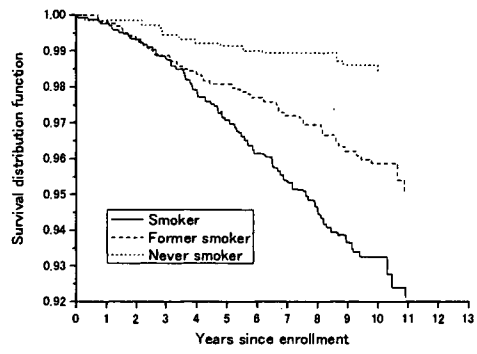


Fig. 1b Birth cohort born 1910-1914

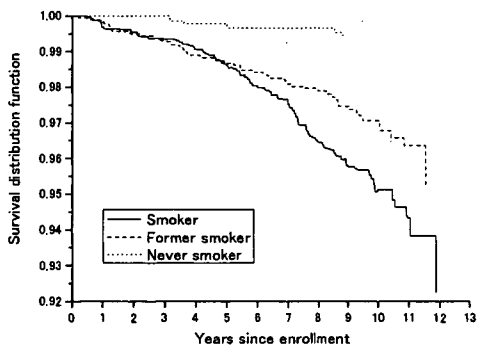


Fig. 1c Birth cohort born 1915-1919

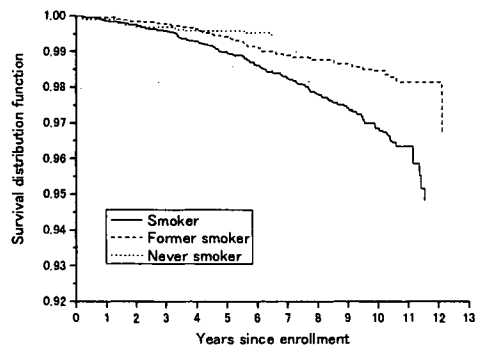


Fig. 1d Birth cohort born 1920-1924

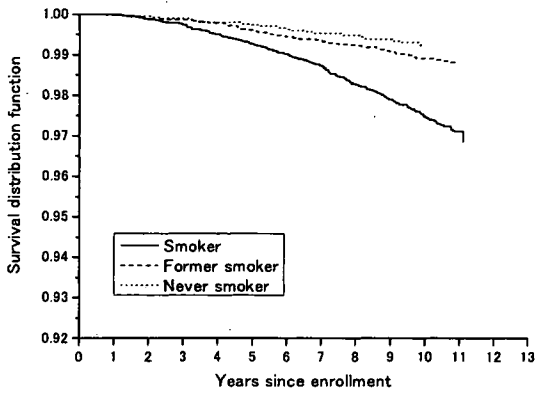


Fig. 1e Birth cohort born 1925-1929

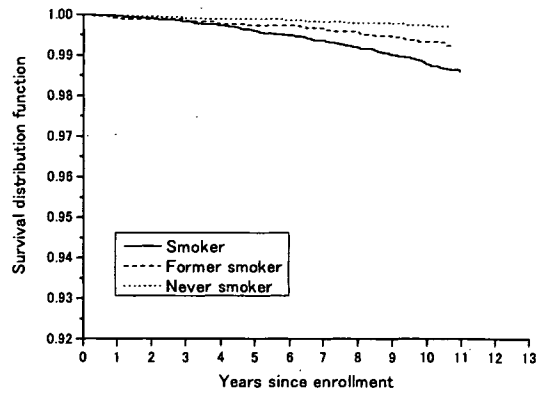


Fig. 1f Birth cohort born 1930-1934

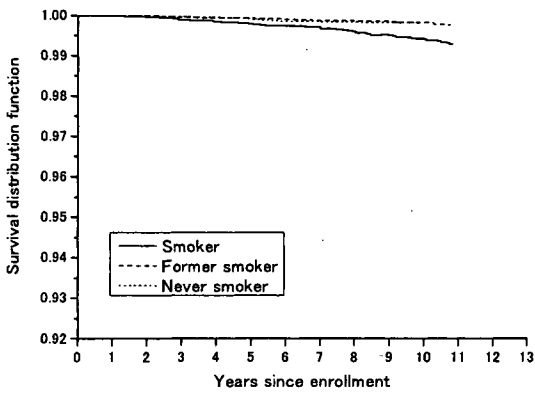


Fig. 1g Birth cohort born 1935-1939

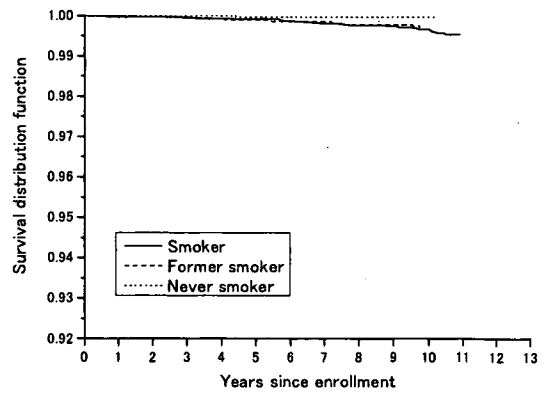


Fig. 1h Birth cohort born 1940-1944

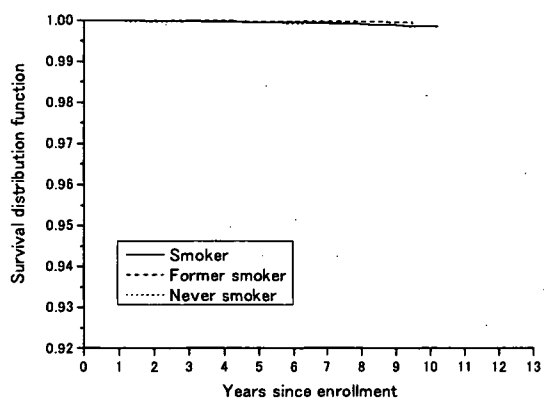


Fig. 1i Birth cohort born 1945-1954

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