

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

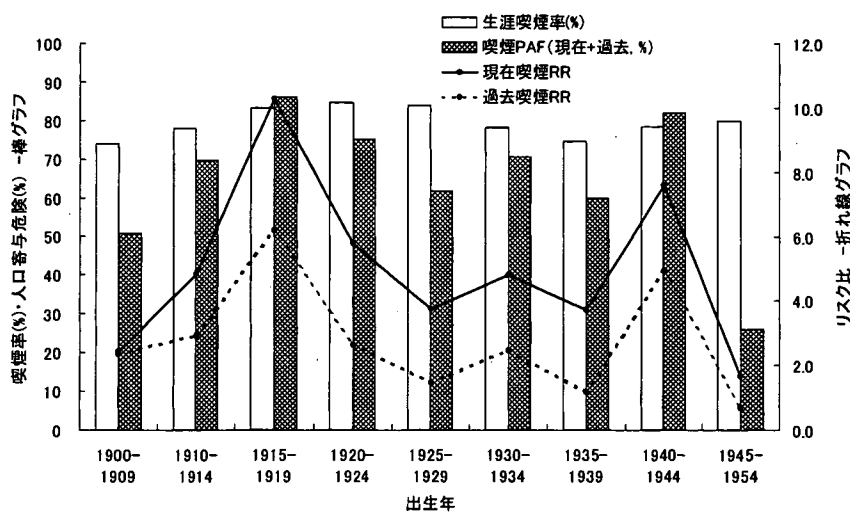


Fig. 2 Smoking rate, multivariable relative risk, and population attributable fraction by birth cohort among 140,026 men

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。

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って、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

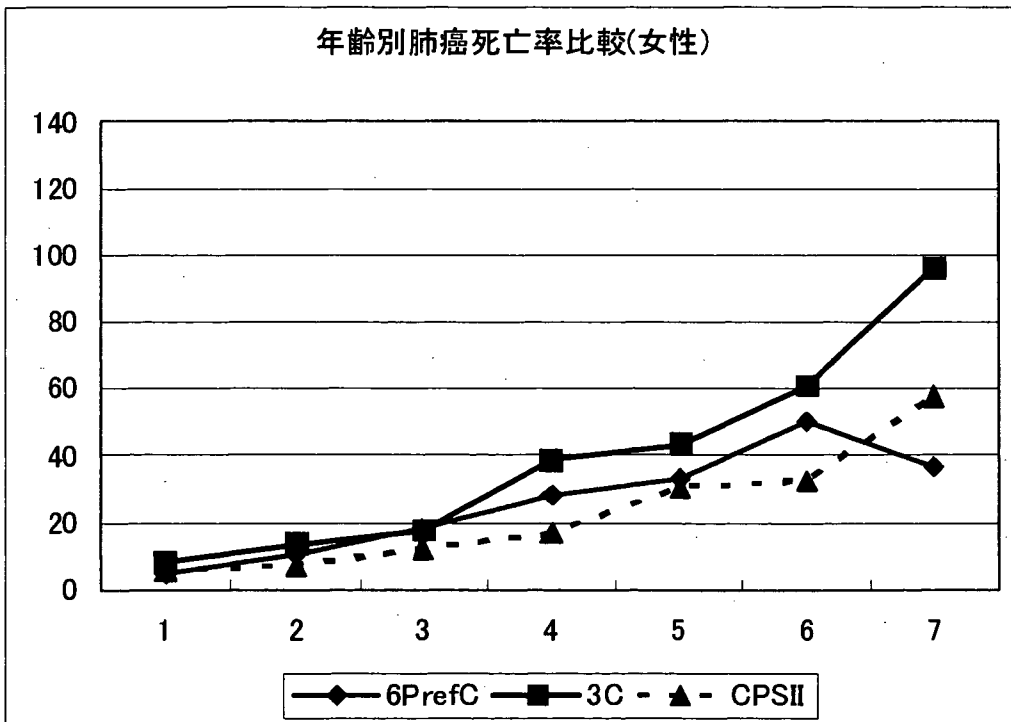
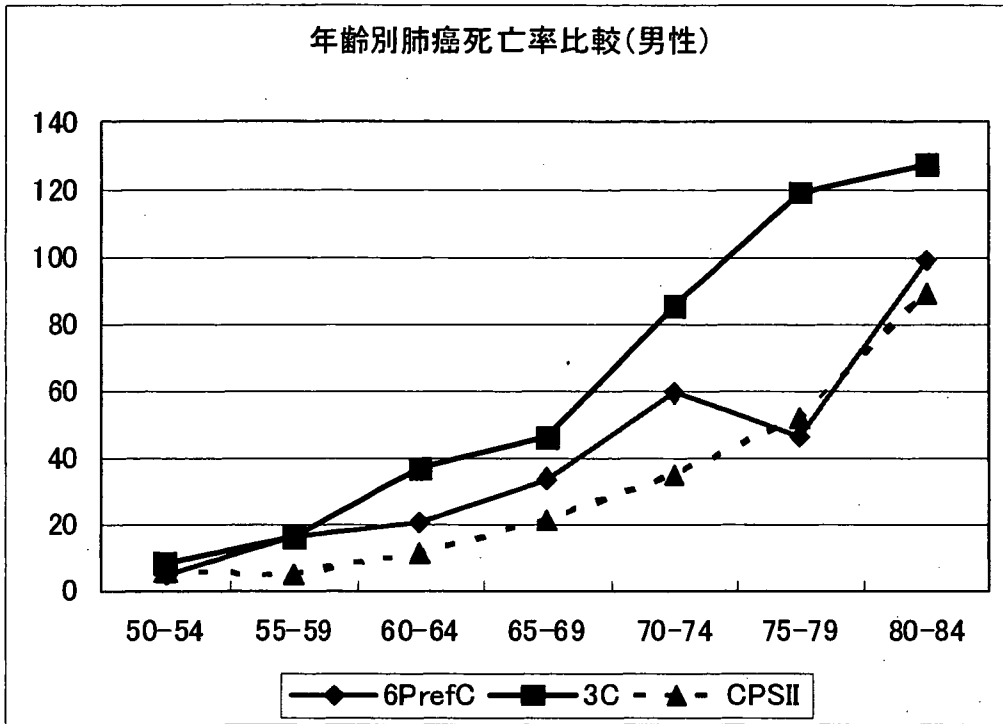


図 1. 非喫煙者に於ける年齢階級別肺癌死亡率

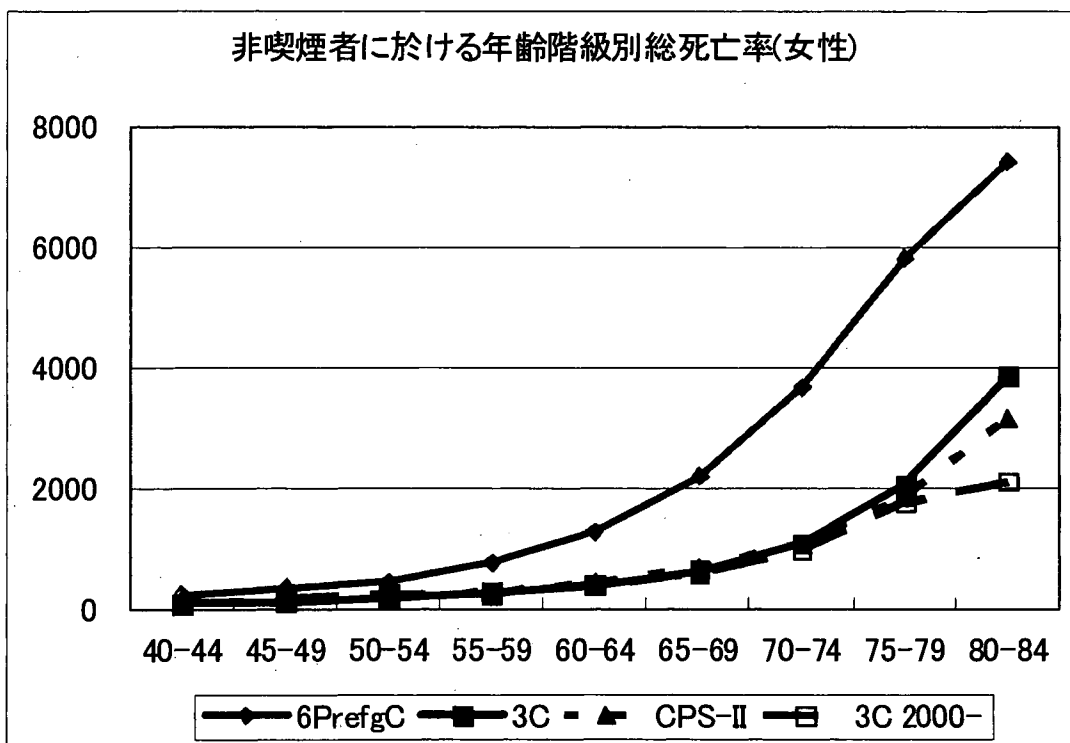
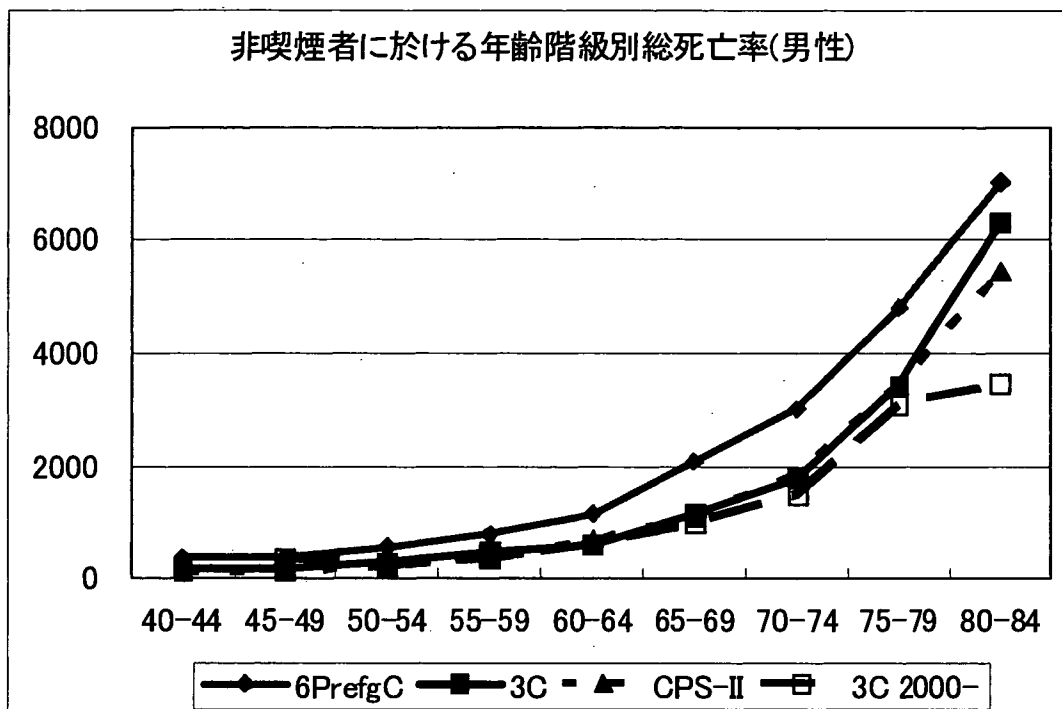


図 2. 非喫煙者に於ける年齢階級別総死亡率

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討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

	JPHCI	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 ^a 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、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(食べない、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5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(ほとんど食べない、週1-2日、週3-4日、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、和菓子	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)	果物	りんご、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)	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、週1-2日、週3-4日、ほとんど毎日)	5択(ほとんど食べない、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)	

^aFFQ: 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一覧

		コホート		JACC	
		JPHC I	JPHC II	3府県コホート	JACC
家庭以外での曝露	家庭以外	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)	該当質問項目なし	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	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. すっていた(父または母) 2. すっていないかった 3. しらない (2水準 1+3 vs 2)	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	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)	該当質問項目なし	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(平均曝露時間記載) 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。

2. 喫煙の健康影響および喫煙対策に関する レビューについて

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

喫煙の健康影響に関するレビューおよび評価方法

分担研究者 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科
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

わが国における喫煙と健康影響に関し、本研究班において共通基準によりその関連性の強さを客観的、量的に評価するためのレビューおよびメタアナリシスの方法を決定することを目的とした。これまでに報告されている喫煙と健康影響に関するレビューおよび報告書での方法を精査し、以下の方法を採用した。①文献の検索方法として、米国国立図書館のデータベース PubMed を用い、1) 喫煙と健康影響に関する罹患または死亡を OUTCOME として分析した疫学研究、2) 日本在住日本人を対象にした研究の 2 条件を満たす文献を検索し、要因ごとにエビデンステーブルを要約する。また、PubMed に掲載されていない日本語の論文、報告書も、適宜加える。②これらの文献を要約する共通基準として、統計学的有意性も考慮した関連の強さを、Strong、Moderate、Weak、No association の 4 つに分類する。③さらに、各文献の相対危険度及び 95%信頼区間を用いてメタアナリシスを行い、関連の強さの代表値を量的に推定することとした。

A. 研究目的

喫煙と健康影響に関する疫学的研究、または報告書について、本研究班による共通基準によりその関連性の強さを客観的、量的に評価するためのレビューおよびメタアナリシスの方法を決定する。

B. 研究方法

喫煙の健康影響に関するレビュー及び評価方法について以下の文献を参考に行った。

- 1) Report of the Surgeon General, The Health Consequences of Smoking (2004, CDC)
- 2) IARC Monographs on the Evaluation of

Carcinogenic Risks to Humans vol. 83, Tobacco Smoking and Tobacco Smoke (2002)
3) Inoue M et al. Evaluation Based on Systematic Review of Epidemiological Evidence Among Japanese Populations:

Tobacco Smoking and Total Cancer Risk (2005, Jpn J Clin Oncol; 35(7) 404-411)

4) 生活習慣と主要部位のがん (1998 日本がん疫学研究会予防指針検討委員会編著, 九州大学出版会)

5) Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective (1997, World Cancer Research Fund & American

Institute for Cancer Research)

C. 研究結果

既存の論文および報告書を参考に、喫煙と健康影響に関する疫学的研究、または報告書について、本研究班におけるレビューおよびメタアナリシスの方法を決定した。上記5つの参考文献を精査し、わが国のデータをまとめるのに適した参考文献3)の方法を主に採用することとし、以下に記述した方法でレビューおよびメタアナリシスを行うこととした。

米国国立図書館のデータベース PubMed を用いて、1) 喫煙と健康影響（がん、循環器疾患、呼吸器疾患、生殖毒性、白内障、健康状態の低下、股関節骨折、低骨密度、消化性潰瘍など）に関する罹患または死亡を OUTCOME とし分析した疫学研究、2) 日本在住日本人を対象にした研究の2条件を満たす文献を検索して、要因ごとにエビデンステーブルを要約する。また、PubMed に掲載されていない日本語の論文、報告書も、適宜加えることとした。

これらの文献を要約する共通基準として、統計学的有意性も考慮した関連の強さを、Strong : 0.5 未満または 2.0 より大（統計学的に有意）；Moderate : 1) 0.50 未満または 2.0 より大（統計学的に有意なし）、または 2) 1.5 より大きく 2.0 以下（統計学的に有意）、または 3) 0.50 以上 0.67 未満（統計学的に有意）；Weak : 1) 1.5 より大きく 2.0 以下（統計学的有意性なし）、または 2) 0.50 以上 0.67 未満（統計学的有意性なし）、または、3) 0.67 以上 1.5 以下（統計学的に有意）；No association : 0.67 以上 1.5 以下（統計学的有意性なし）の4つに分類する。この基準を用いて、非喫煙者（Never-smoker）に対する喫煙者のリスク

を文献ごとに要約する。さらに、各文献の相対危険度及び95%信頼区間を用いてメタアナリシスを行い、関連の強さの代表値を量的に推定する。

また、因果関係に関して、以下の共通基準を用いて判定を行う。判定は、WHO/FAO Expert Consultation Report と同様の方法で Convincing、Probable、Possible、Insufficient の4つに分類する。生物学的妥当性については、IARC に基づく。定量的評価基準の使用にもかかわらず、研究ごとに結果の関連の強さにかなりのばらつきがある場合は、任意評価は避けられないため、最終的な判定は、研究グループのメンバーの合意に基づいて行う。

また、正あるいは負の相関の Convincing あるいは Probable のエビデンスがある場合は、メタアナリシスを行う。一般的に、非喫煙者と喫煙者を比較した相対危険度と信頼区間を報告した研究はメタアナリシスに加えるが、喫煙本数と pack-year のような喫煙量に従ってリスク値を区分しているものについては、喫煙者の総括推定値を算出し、その値を用いてメタアナリシスを行う。同一あるいは重複しているデータセットの分析を行った文献の場合、最も大きいあるいは最新データを含むものを採用し、罹患は、結果判定として死亡よりも優先する。罹患は、罹患と死亡の両方が記載されている場合も優先する。信頼区間がない研究や対照分類が異なる研究はメタアナリシスから除外する。

（倫理面への配慮）

この研究方法は、既に論文に報告された結果および報告書に基づいており、倫理面での問題はない。

D. 考察

既存の論文および報告書を参考に、喫煙と健康影響に関する疫学的研究、または報告書について、本研究班において共通基準によって評価するためのレビューおよびメタアナリシスの方法を決定した。

主に、参考文献 1) および 3) を参考としたが、参考文献 1) のレビュー方法は、これまでに報告された Surgeon General Report、大規模な観察研究からの論文、重要な出版物から参考文献リストのレビュー、専門家による助言、特定のトピックについて選択的に検索し、その結果、60 人以上の査読者が約 2,000 件のレビューを行い作成するという方法をとっていた。この方法では、人的な負担が大きく、また、客観性に欠けてしまうことが予想された。そのため、参考文献 1) の方法については、本研究班では不採用とした。参考文献 3) は、既存のデータベースを用いてキーワードを絞って検索でき、統計学的有意性についての考慮もなされていることから客観性が確保できること、また、メタアナリシスの際の条件についても詳細な記述がなされていたため、本研究班のレビューおよびメタアナリシスの方法として採用することとした。以上より、今後はこの方法を用い、これまでに報告されている喫煙と健康影響に関する疫学的研究、または報告書について、レビューおよびメタアナリシスを行い、喫煙と健康影響との関連性の強さを客観的、量的に評価する予定である。

E. 結論

これまでに報告されている喫煙と健康影響に関する疫学的研究、または報告書について、その関連性の強さを客観的、量的に評価するためのレビューおよびメタアナリシスの方法を決定することを目的とし、既

存の論文や報告書を精査した結果、データベースの確保、客観性といった点で優れていた参考文献 3) の方法を本研究班のレビューおよびメタアナリシスの方法として採用することに決定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Iso H, et al.. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2005; 16: 170-179.
- 2) Inoue M, et al. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35: 404-411.
- 3) Mizoue T, Inoue M, et al. Tobacco Smoking and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36: 25-39.
- 4) Inoue M, et al. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: A population-based survey. *BMC Public Health* 2006, 6:2.
- 5) Wakai K, Inoue M, et al., Tobacco Smoking and Lung Cancer Risk: an Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiological Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2006 (in press).
- 6) Nagata C, Inoue M, et al., Tobacco smoking and breast cancer risk: an

- evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2006 (in press).
- 7) Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Kikuchi S, Hoshiyama Y, Toyoshima H, Yatsuya H, Sakata K, Tamakoshi A. et al. Cigarette smoking and mortality from due to stomach cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol 2005; (Suppl2) :S113-9.
- 8) Niwa Y, Wakai K, Suzuki S, Tamakoshi A, et al. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborative Study. J Obstet Gynaecol Res 2005; 31:144-51.
- 9) Sakata K, Hoshiyama Y, Moriyama S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol 2005; (Suppl2) :S212-9.
- 10) Wakai K, Ando M, Osaza K, Ito Y, Suzuki K, Nishino Y, et al. Updated information on risk factors for lung cancer: findings from the JACC Study. Journal of Epidemiology, 15 (Suppl2) : S134-139, 2005.

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

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

エビデンスに基づく喫煙対策の有効性の評価方法
—Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services—
Methods より

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 中村 正和 大阪府立健康科学センター健康生活推進部

研究要旨

米国の Task Force on Community Preventive Service (TFCPS) における、疾病等予防のための介入の推奨をエビデンスにもとづいて作成する方法を検討し、わが国においてエビデンスにもとづいた喫煙対策の有効性を評価する方法を策定する一助とすることを試みた。米国 TFCPS における疾病等予防のためのガイドライン作成方法は、予防介入研究が困難で研究成果が豊富ではない実情を考慮した現実的な方法であり、わが国において喫煙対策の有効性を評価する際の参考になると考えられた。

A. 研究目的

わが国の喫煙対策を計画するには、わが国におけるエビデンスにもとづいて対策の有効性を評価する必要がある。しかしエビデンスにもとづく対策の有効性評価の方法については、評価の定まった方法があるとはいえない。そこで本研究では、米国 TFCPS における、疾病等予防のための介入の推奨をエビデンスにもとづいて作成する方法を検討し、エビデンスにもとづいて対策の有効性を評価する方法を策定する一助とすることとした。

B. 研究方法

米国 TFCPS が 2001 年に発表した「たばこ使用の予防と規制のための地域予防サービスマニュアル」¹⁾は、地域や保健医療システム

が実施するたばこ規制の 14 通りの方法についてレビューし、それぞれの介入方法について推奨度を決定し、今後これらの介入方法を地域で活用するに際しての提言を行っている。この報告書において、たばこ規制の介入方法の推奨度を決定するための方法論については、米国 TFCPS の研究グループが別に論文としてまとめている²⁾。ここでは、この論文²⁾を要約し、わが国においてエビデンスにもとづいて有効性を評価する方法のあり方について検討した。

(倫理面への配慮)

研究方法は文献による調査のみで、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. 米国「たばこ使用の予防と規制のため

の地域予防サービスガイド」の概要

米国 TFCPS の「たばこ使用の予防と規制のための地域予防サービスガイド」では、1980 年から 2000 年に発表された英文論文の中から、受動喫煙の防止、青少年の喫煙防止、禁煙の 3 領域のテーマについて、効果評価を主目的とした比較研究（比較は同時でも事前・事後比較でも可）で、かつ先進国で実施された 166 編の論文を選定し、系統的検証を行い、推奨度を決定している。米国 TFCPS（以下 Task Force と略す）では、有効性に関する証拠に基づき、評価対象とされた 14 種類の介入方法のうち、9 種類については推奨度が「A」（strongly recommended）または「B」（recommended）と決定した。これら 9 種類の推奨介入方法には、受動喫煙の防止の領域では「公共场所や職場の禁煙化と喫煙規制」、青少年の喫煙防止の領域では「たばこ価格の引き上げ」、「他の介入（たばこ税の増税、地域や学校における教育プログラムなど）と組み合わせたマスメディアキャンペーン」、禁煙の領域では「たばこ価格の引き上げ」、「他の介入（たばこ税の増税、地域や学校における教育プログラムなど）と組み合わせたマスメディアキャンペーン」、「禁煙介入を促すためのリマインダーシステムの導入」、「禁煙介入を促すためのリマインダーシステムの導入」と「医療従事者に対する教育トレーニング」の組み合わせ、「教材の提供やニコチン置換療法などの禁煙介入と組み合わせて行われる電話カウンセリング」、「患者に対する禁煙治療費用の軽減」がある。

2. エビデンスに基づいた介入の推奨度の決定手順と方法

ここでは上述の米国 TFCPS の研究グループによる論文²⁾（以下 Guide と略す）に示

された介入の推奨度の決定手順と方法の要約を示す。

Task Force は、Guide 中の推奨は介入と特定の結果との関連を示すエビデンスのレビュー、およびエビデンスを推奨に翻訳する明示された過程にもとづくこととした。Guide ではエビデンスという用語は、(1) 介入の有効性についての疑問に答える適切な情報、(2) 有効性データの適用性、(3) 介入の他の効果、(4) 経済的影響、および(5) 介入を実行する際にみられた障害を含む。Guide の推奨は主に介入効果のエビデンスにもとづく。エビデンスは一般に観察または介入研究からのものとした。

Task Force は、エビデンスを収集・評価し推奨に翻訳する方法として、以下の段階を経ることとした。すなわち、1. 多分野にわたる章作成チーム（Guide は 15 の主要トピック＝章からなる）の構成、2. 各章で評価する介入の組織化、グループ化、選択をするための概念的なアプローチの開発、3. 評価する介入の選択、4. エビデンスの検索と抽出、5. 有効性に関するエビデンスの質評価と要約、6. 有効性のエビデンスを推奨に翻訳、7. 有効性以外のエビデンスの考慮、および 8. 研究の不足部分の同定とまとめ、である。

(1) 多分野にわたる章作成チームの構成
多くの公衆衛生問題は、広範で多分野にわたる特徴を持つことから、Task Force では多様な分野を代表する章作成チームを構成する。方法論あるいは取り上げるテーマを専門とする約 4-10 名が章の作成をリードし、さらに実践家を含む、そのテーマの専門家 15-20 名が助言をする。

(2) 各章で評価する介入の組織化、グル

ープ化、選択をするための概念的なアプローチの開発

Guideの各章が扱う範囲が広いことから、章作成チームは集中すべき主要分野を同定しなくてはならない。論理的枠組みは、規定因子、中間要因、健康に関する結果の仮説上の因果関係の連関を示す図のことであり、社会・環境・生物学的規定因子と結果との結びつきの同定、介入の戦略上の重要点、およびこれらの重要点に作用する介入を同定するために用いられる。おそらくもっとも重要なことは、論理的枠組みが章作成チームに、一定の公衆衛生上の目的を達成するために可能な介入を記述する構造を与え、可能な介入のうち、章中でどれをレビューするかを決定できるようにすることである。

いったん介入が選択されたら、介入と健康上や他の効果との間の仮説上の結びつきを示す各々の介入について、分析の枠組みを作成しなくてはならない。分析の枠組みとは、より大きな論理的枠組みの一部を代表するような詳細な解析計画であり、各介入を評価するための計画を示し、エビデンス検索のガイドとなるものである。

Guideにおいて有効性のエビデンスを示すためには、経験上のエビデンスによって介入が健康上の結果を改善することが示されなくてはならない。その示し方は直接的なこともあれば間接的なこともある。中間要因と健康上の結果との関連が他でよく示されていれば（例：喫煙の健康上の有害作用、ワクチン接種による疾病減少）、こうしたエビデンスを引用し、Guideでのエビデンスの検索は介入と中間指標の関連に集中すれば良い。分析の枠組みはこうした選択を明らかにするものである。

(3) 評価する介入の選択

章で評価する介入の種類を選ぶため、章作成チームは(1) 疾病や傷害の負担を減らす可能性、(2) 健康的な行動を増やし、不健康な行動を減らす可能性、(3) 有効だが広くは用いられていない介入の実現を増やす可能性、(4) 広く用いられているがあまり有効でない介入を減らし、より有効で費用効果の高い選択肢を有利にする可能性、および(5) サービス提供者や意思決定者の現在の関心レベルを考慮する。入手可能な文献の量は評価する介入を選ぶ基準ではない。前述の基準の1つ以上を満たすが、よく研究されていない介入については、現在の研究の重要な不足部分を記録するため系統的に評価すべきである。

(4) エビデンスの系統的な検索と抽出

分析の枠組みは、考慮すべき介入と関連する結果を特定することにより、エビデンスを同定する際に組み入れ基準の一部を与える。他の組み入れ基準も特定する（例：研究が実施された国や年、報告の言語）。検索は組み入れ基準を満たす、本や雑誌に出版された文献について行なわれ、多くのコンピュータ化されたデータベースの検索や、文献リストの検討、専門家への相談を含む。未出版の情報や他の情報の必要性および同定方法は、各章作成チームが介入ごとに考慮した。

(5) 有効性に関するエビデンスの質評価と要約

1つの介入の有効性のエビデンスを構成する個々の研究が同定されたら、それらを評価し、結果を抽出し、エビデンス全体を要約し、一連のエビデンスの強さ（結果の変化が介入によること確信度）を評価す