表3. 受動喫煙の曝露割合、相対リスク、および人口寄与危険割合

対象集団	曝露形態	曝露割合*,†	疾患	相対リスク‡		人口寄与危険割合§		受動喫煙起因年間死亡数**	
		中位 [下位：上位]		中位	[下位：上位]	中位	[下位：上位]	中位	[下位：上位]
男性	家庭	6.2% [3.7% ：8.7%]	肺がん	1.28	[1.10：1.48]	0.4%	[0.1%：0.9%]	210	[45：493]
			虚血性心疾患	1.23	[1.14：1.33]	0.5%	[0.2%：1.0%]	206	[75：410]
			脳卒中	1.25	[1.12：1.38]	0.8%	[0.2%：1.6%]	425	[123：892]
	職場	29.4% [24.6% ：34.1%]	肺がん	1.12	[0.86：1.50]	0.8%	[−0.8%：3.4%]	417	[−438：1786]
			虚血性心疾患	1.35	[1.09：1.67]	3.3%	[0.8%：6.5%]	1,365	[318：2724]
			脳卒中	1.25	[1.12：1.38]	3.5%	[1.4%：5.8%]	1,900	[797：3188]
	計		肺がん					627	[−393：2279]
			虚血性心疾患					1,571	[393：3134]
			脳卒中					2,325	[920：4080]
			計					4,523	[920：9493]
女性	家庭	31.1% [27.3% ：34.9%]	肺がん	1.28	[1.10：1.48]	6.0%	[2.0%：10.8%]	1,254	[416：2247]
			虚血性心疾患	1.23	[1.14：1.33]	4.8%	[2.6%：7.4%]	1,522	[839：2356]
			脳卒中	1.25	[1.12：1.38]	6.0%	[2.6%：9.7%]	3,548	[1559：5761]
	職場	18.2% [15.0% ：21.4%]	肺がん	1.22	[1.10：1.35]	2.9%	[1%：5.2%]	603	[232：1090]
			虚血性心疾患	1.35	[1.09：1.67]	4.3%	[1.0%：8.9%]	1,366	[304：2858]
			脳卒中	1.25	[1.12：1.38]	3.6%	[1.5%：6.2%]	2,141	[871：3696]
	計		肺がん					1,857	[648：3337]
			虚血性心疾患					2,888	[1143：5214]
			脳卒中					5,689	[2430：9457]
			計					10,434	[4221：18008]
男女計			肺がん					2,484	[255：5616]
			虚血性心疾患					4,459	[1536：8348]
			脳卒中					8,014	[3350：13537]
			計					14,957	[5141：27501]
新生児	父親の喫煙	63.2% [62.7% ：63.6%]	SIDS	1.90	[1.01：2.80]	36.3%	[0.6%：53.4%]	53	[1：78]
	母親の喫煙	17.4% [17.0% ：17.7%]	SIDS	1.94	[1.55：2.43]	14.0%	[8.6%：20.2%]	20	[13：30]
新生児計								73	[14：108]

* 家庭または職場の受動喫煙： 非喫煙成人のうち、「受動喫煙あり」と回答した者の割合

出典：厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業「未成年者の喫煙実態状況に関する調査研究」（研究代表者：林謙治）平成16年度総括報告書

父母の喫煙： 新生児の親のうち、「喫煙」と答えた者の割合

出典： 平成13年「21世紀出生児縦断調査」

† 下位および上位値は、曝露割合をp、対象者数をNとして、$p \pm 1.96*(p*(1-p)/N)^{0.5}$で算出。

‡ 非喫煙者における、受動喫煙曝露群の非曝露群に対する相対危険度とその95%信頼区間。

出典： 家庭での受動喫煙 肺がん 本報告書； 虚血性心疾患 BMJ 315: 973-80, 1997； 脳卒中 J. Public Health 33: 496-502, 2011

職場での受動喫煙 肺がん Surgeon General Report, 2006； 虚血性心疾患 J. Am. Coll. Cardiol. 31: 1-9, 1998； 脳卒中 J. Public Health 33: 496-502, 2011

父母の喫煙 SIDS（父親の喫煙） Surgeon General Report, 2006； SIDS（産後母親の喫煙） Thorax 52: 1003-9, 1997

§ 対象集団全体での受動喫煙の寄与危険割合。中位、下位、または上位値は、曝露割合および相対危険度のそれぞれの値を組み合わせて算出。

** 人口動態統計2014年死亡数に基づく。

SIDS: 乳幼児突然死症候群

図 1　日本人を対象にした受動喫煙と肺がんに関する論文絞り込みフロー

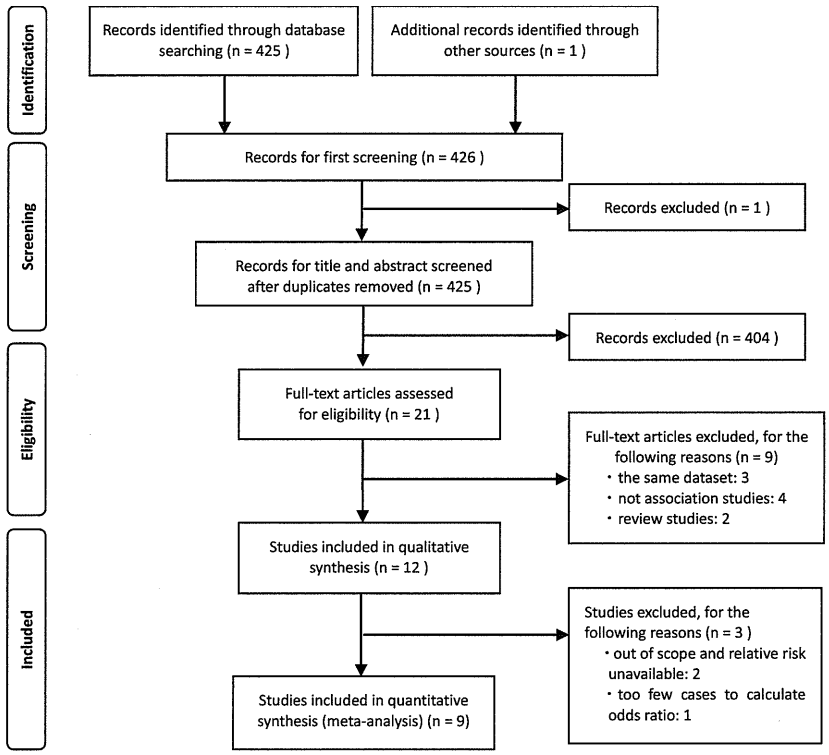
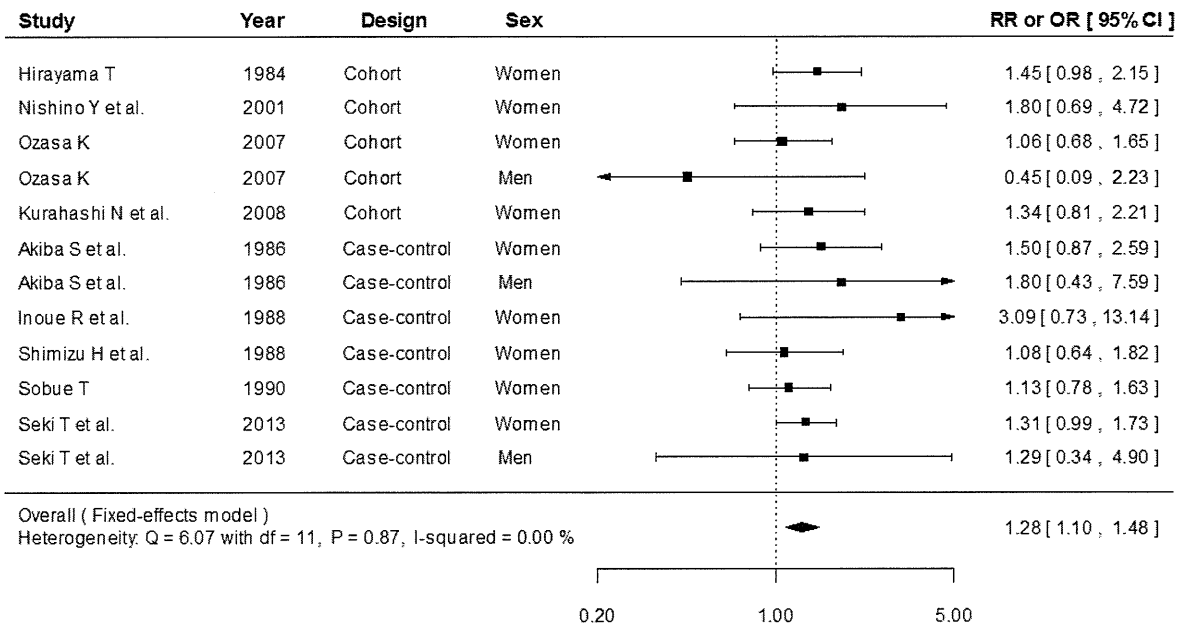


図２　日本人を対象にした受動喫煙と肺がんに関するメタアナリシスの統合相対リスク



厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
分担研究報告書

たばことがんとの関連についての包括的評価

研究分担者　笹月 静　国立がん研究センター 社会と健康研究センター 予防研究部長

研究要旨

たばことがんに関する国内外の知見を集約し、総合的な因果関係の判定を行うことにより、その科学的根拠を明らかにし、今後の我が国におけるたばこ対策の方向性に資することを目的として研究を行った。

14の部位・グループ(肺、頭頸部、食道、胃、大腸、肝、膵、尿路系、乳腺、子宮頸部、子宮内膜、卵巣、前立腺、急性骨髄性白血病)のがんについて、国内外の包括的報告の収集・分析および、米国 Surgeon General Report で用いられているレベル判定(レベル1～レベル4)による、総合的な因果関係の判定を実施した。国際的な包括的報告としては米国 Surgeon General Report および IARC Monograph を参照し、国内の評価としてはこれまでに国内の研究班において評価されているものを更新、また新規検討を追加した。総合判定の結果、9つの部位(肺、口腔・咽頭、喉頭、食道、胃、肝、膵、膀胱、子宮頸部)のがんにおいて、たばことの関連について「科学的証拠は因果関係を推定するのに十分である(レベル1)」と判定された。また、7 つの部位(大腸、腎盂・尿管、腎、乳腺、子宮内膜<リスク低下>、前立腺<死亡>、急性骨髄性白血病)において、「科学的証拠は因果関係を示唆しているが十分ではない(レベル2)」と判定された。レベル3「科学的証拠は因果関係の有無を推定するのに不十分である」との判定に至ったものは前立腺<罹患>および卵巣であった。

多くの部位のがんにおいてたばことの因果関係が科学的根拠をもって示された。今後、これらのがんの予防策として禁煙を進めていくことが重要である。たばことの因果関係が限定的あるいは不十分な部位もあるが、特に国内において、より精度の高い研究の推進が待たれる。

I. たばことがんとの関連についての包括的評価

A. 研究目的

たばことがんとの関連について、国内外に総括報告や取り組みがそれぞれ存在するが、それらを統合して包括的に評価した取り組みはなされていない。そこで、たばことがんに関する国内外の知見を集約し、総合的な因果関係の判定を行うことにより、その科学的根拠を明らかにし、今後のたばこ対策の方向性に資することを目的とする。

B. 研究方法

国際的にたばことの因果関係がこれまで検討されている 14 の部位・グループ(肺、頭頸部、食道、胃、大腸、肝、膵、尿路系、乳腺、子宮頸部、子宮内膜、卵巣、前立腺、急性骨髄性白血病)について以下の検討を行った。

1)国内外の包括的報告の収集・分析

国際的な包括的報告としては米国 Surgeon General Report および IARC Monograph について、該当臓器の最新評価を参照した。国内の評価についてはこれまでに「科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究」班において肺、食道、胃などを含む 11 の部位について因果関係の評価を実施してきた(http://epi.ncc.go.jp/can_prev/)。判定後に発表された知見も追加し、新たに判定を見直すとともに、新規に頭頸部、尿路系のがんおよび急性骨髄性白血病についてもエビデンスを収集した。

2)因果関係の判定

1)で導き出された評価を統合し、米国 Surgeon General Report で用いられているレベル判定(レベル1～レベル4)に応じて4段階に総合評価した(表1)。なお、因果関係の判定の際は、Hill のガイドラインを参照した。国内外の評価に解離があった場合には、人種による疾病分布や日本に特有の事情などを考慮し、最終判定を行った。

表1. 米国 Surgeon General Report で用いられる因果関係判定の 4 つのレベル

レベル	判定
レベル1	科学的証拠は因果関係を推定するのに十分である
レベル2	科学的証拠は因果関係を示唆しているが十分ではない
レベル3	科学的証拠は因果関係の有無を推定するのに不十分である
レベル4	科学的証拠は因果関係がないことを示唆している

（倫理面での配慮）

本研究では、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な情報のみを取り扱う。また、国立がん研究センターの倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果（表 2）

9 つの部位（肺、口腔・咽頭、喉頭、食道、胃、肝、膵、膀胱、子宮頚部）において、たばことの関連について「科学的証拠は因果関係を推定するのに十分である（レベル1）」と判定された。頭頚部がんにおいて亜部位別にみると国内研究の数は必ずしも十分ではなかったが、口腔・咽頭、喉頭に分けての評価は可能であり、他の部位同様、国内外の判定は一致していた。

7 つの部位（大腸、腎盂・尿管、腎、乳腺、子宮内膜＜リスク低下＞、前立腺＜死亡＞、急性骨髄性白血病）において、「科学的証拠は因果関係を示唆しているが十分ではない（レベル2）」と判定された。大腸および乳腺のがんについては、国際的な評価においてこれまでたばことの関連が必ずしも確定的ではなかったが、大腸がんは近年、たばこ関連がんと位置づけられている。それぞれ国内評価を主体、あるいは内外の評価を総合して判定に至った。腎盂・尿管がんに関する国内研究はなく、腎細胞がんに関しても国内研究は4件のみで結果も不一致であった。いずれも国際評価ではレベル1であり、解離がみられるが、人種差などの要因も考えられないため、国際評価を概ね受け入れる形となった。同様に、急性骨髄性白血病についての国内研究はわずかに症例・対照研究1件のみであるが、国際的評価（レベル1）を考慮しての判定に至った。前立腺については内外の評価を総合して死亡ではレベル2、罹患では「科学的証拠は因果関係の有無を推定するのに不十分である（レベル3）」と、エンドポイントにより異なる判定にいたった。子宮頚部と異なり、子宮内膜および卵巣については喫煙との関連は多くの研究で認められず、むしろ子宮内膜においては＜リスクを下げること＞に関してレベル2と判定した。

レベル3の判定に至ったものは前述の前立腺＜罹患＞および卵巣であった。なお、卵巣は全体としてはレベル3との判定であるが、卵巣の粘液性腺がんに限ると一貫したリスク上昇が認められた。

D. 考察

本研究では 9 つの部位（肺、口腔・咽頭、喉頭、食道、胃、肝、膵、膀胱、子宮頚部）のがんにおいて、たばことの関連について「科学的証拠は因果関係を推定するのに十分である（レベル1）」と判定された。すなわち、これらのがんの予防には禁煙対策が重要であることが科学的根拠をもって示された。

レベル2と判定されたものの中には大腸がんのように海外においても比較的最近喫煙関連がんと評価されたものや、乳がんや前立腺がん死亡のように海外においても同様に限定的な評価にとどまるものが存在する一方で、その他の部位（腎盂・尿管、腎細胞、急性骨髄性白血病）については国内において十分な数の研究が存在しないことで、より確度の高い評価に至らなかった。これらのがんについての研究を、今後国内で積極的に進めていくことが望まれる。また、大腸がんのように、国内研究が十分あるが結果が一致していないものについてはプール解析の実施など、統計学的により安定なアプローチも有効であろう。対応策としては、レベル2においてもレベル1と同様、あるいは準じた禁煙対策を講じていくことが必要であろう。

レベル3の卵巣がんおよび前立腺がん罹患については、たばことの因果関係の有無は現時点の科学的根拠からは推定できなかった。しかしながら、卵巣がんのうち粘液性腺がんにおいては IARC ではたばことの関連を認めている。また、前立腺がん罹患においてはPSA 測定の導入に関して国際的差異がある。そのため、今後の研究の蓄積を注視していく必要がある。

E. 結論

多くの部位のがんにおいて、喫煙と因果関係があることが科学的根拠をもって示された。今後、これらのがんの予防策として禁煙を進めていくことが重要である。喫煙との因果関係が限定的あるいは不十分

な部位もあるが、特に国内において、より精度の高い研究を推進していく必要がある。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T, Sadakane A, Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, Mizoue T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S and Sasazuki S. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population: systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2016 (in press).

2) Masaoka H, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T, Sadakane A, Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, Mizoue T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S and Sasazuki S. Cigarette smoking and bladder cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2016 (in press).

2. 学会発表

1) 正岡寛之、松尾恵太郎、伊藤秀美、若井建志、永田知里、中山富雄、定金敦子、田中恵太郎、玉腰暁子、菅原由美、溝上哲也、澤田典絵、井上真奈美、津金昌一郎、笹月静. 日本人における、喫煙と膀胱癌罹患リスクに関する systematic review. 第 26 回日本疫学会学術総会、2016 年 1 月 21-23 日、米子

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2. たばこの健康影響 喫煙者本人への影響 ーがんー 評価のまとめ

国際的な評価			国内の評価	総合的な因果関係の判定
IARC Monograph (2012)	Surgeon General (2004, 2014)		評価(2015年7月時点)	結論
Sufficient	Level1(腺癌・扁平上皮癌)	肺がん	確実	Level1
		頭頸部がん	確実	Level1
Sufficient		・鼻腔・副鼻腔		
Sufficient	Level1	・口腔		Level1
Sufficient		・咽頭		Level1
Sufficient	Level1	・喉頭		
Sufficient	Level1(腺癌・扁平上皮癌)	食道がん	確実	Level1
Sufficient	Level1	胃がん	確実	Level1
	Level2	・非噴門部胃がん		
Sufficient*	Level1*	大腸がん	可能性あり	Level2
		・結腸	データ不十分	
		・直腸	可能性あり	
Sufficient	Level1*	肝がん	確実*	Level1
Sufficient	Level1	膵がん	確実	Level1
		尿路系がん		
Sufficient	Level1	・膀胱	確実	Level1
Sufficient	Level1	・腎盂		Level2
		・尿管		
Sufficient	Level1	・腎		Level2
Limited*	Level2	乳がん	可能性あり	Level2
Sufficient	Level1	子宮頸がん	確実	Level1
Lack of carcinogenecity	Level1 (閉経後において下げることが確実)	子宮体がん	データ不十分	Level2(リスクを下げる)
Sufficient (mucinous)*	Level3	卵巣がん	データ不十分	Level3
		前立腺がん	データ不十分	
	Level2	・前立腺がん死亡		Level2
	Level4	・前立腺がん罹患		Level3
Sufficient	Level1	急性骨髄性白血病	データ不十分	Level2

*前版からUpgradeされたところ

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
分担研究報告書

たばこと循環器疾患との関連についての包括的評価

研究分担者　本庄　かおり　大阪大学グローバルコラボレーションセンター特任准教授
研究分担者　片野田　耕太　国立がん研究センターがん対策情報センター　室長
研究協力者　堀　芽久美　国立がん研究センターがん対策情報センター　研究員

研究要旨
本研究は喫煙の循環器疾患への健康影響について包括的に評価することを目的とし実施した。
脳卒中と虚血性心疾患それぞれを対象に喫煙との因果関係に関する国際的な評価ならびに国内における評価をまとめた。さらに、国際的評価と国内評価を統合し、喫煙の循環器疾患への健康影響に関する包括的な因果関係の判定を実施した。
その結果、科学的証拠は、喫煙と脳卒中ならびに虚血性心疾患のとの因果関係を推定するのに十分である（レベル1）と判定した。

A. 研究目的

本研究は、喫煙と循環器疾患との因果関連に関する国際的評価ならびに日本人を対象とした国内におけるエビデンスを収集し、喫煙の循環器疾患への健康影響を包括的に評価することを目的とし実施した。

B. 研究方法

脳卒中と虚血性心疾患それぞれを対象に国外の報告書等から喫煙との因果関係に関する国際的な評価をまとめた。

次に日本人を対象に実施された疫学研究のエビデンスを収集し、さらに、それぞれの疾患に関してメタアナリシスを実施した。収集されたエビデンスならびにメタアナリシスの結果などをもとに、国内における喫煙と循環器疾患の因果関係に関する評価をまとめた。

その後、国際評価と国内評価を統合し、喫煙の循環器疾患への健康影響に関する包括的な因果関係の判定を実施した。

C. 研究結果 と D. 考察

脳卒中

脳卒中は長らく日本人の国民病と位置づけられてきた疾患であるが、死亡率は1960年代をピークに急速に低下した。平成25年の死因別年齢調整死亡率では死因順位の第4位であり、死亡数全体の9.3%を占めている。脳卒中は病態の違いから、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞に大別されるが、脳卒中死亡全体に占めるそれぞれの死因の割合は、28.5%、11.1%、57.8%と脳梗塞が多くを占めている。[1] また、現在の脳卒中粗死亡率は最盛期の5分の1ほどになっているが、それでも米国の2~3倍多いなど、国際的にみると日本を含め東アジアで先進欧米諸国と比較して高い傾向がみられる。[1,2]

脳卒中罹患率に関する全国調査は存在しないが、久山町研究[3]やCIRCS研究[4]などの長期間にわたる疫学調査の結果から、脳卒中の罹患率は1960年代以降一貫して減少している。

<u>国際的な評価のまとめ</u>

これまでの喫煙と脳卒中との因果関係についての国際的な評価は、2004年の米国 Surgeon General Report[5]において、喫煙が脳卒中の罹患や死亡リスクを上昇させることが多くの質の良い疫学研究で一貫してみられることから、「レベル 1:科学的証拠は、喫

煙と脳卒中との因果関係を推定するのに十分である。」と結論付けている。[5]

喫煙の脳卒中リスクに関するメタアナリシス研究における評価では、コホート研究 17 件、症例・対照研究 14 件、介入研究 1 件に基づき、喫煙により脳卒中リスクが上昇し、また禁煙により脳卒中リスクが低下すると結論付けた。[6] 非喫煙者に対する現在喫煙者の相対リスクは 1.51 (95%信頼区間 1.45-1.58)と推定された。また、喫煙と脳卒中リスクの関連は一日の喫煙本数による量反応関係がみられたことも報告されている。病型によって相対リスクは異なり、脳出血、くも膜下出血、脳梗塞の相対リスクはそれぞれ 0.74 (95%信頼区間 0.56-0.98)、2.93 (95%信頼区間 2.48-3.46)、1.92 (95%信頼区間 1.71-2.16)であった。また、非喫煙者に対する過去喫煙者の脳卒中相対リスクは全体で 1.17 (95%信頼区間 1.05-1.30)と非喫煙者と比較して高いが、現在喫煙者よりリスクが低く禁煙が一定のリスクの減少につながっていることを示している。同様の結果が、現在も実施されている米国の 5 つのコホートを併合して解析した結果でも報告されている。[7] 55 歳以上の非喫煙者に対する現在喫煙者の脳卒中死亡相対リスクは男性で 1.92 (95%信頼区間 1.66-2.21)と女性で 2.10 (95%信頼区間 1.87-2.36)であった。また、男女とも禁煙期間が長くなるほど非喫煙者に対する相対リスクは低下する傾向がみとめられた。

2014 年の米国 Surgeon General Report において、先行するレポートならびに様々な研究の結果、喫煙者の脳卒中発症リスクならびに脳卒中死亡リスクは非喫煙者と比較して高く、その関連には量反応関係が存在することが明らかだと改めて確認されている。[8]

国内の評価のまとめ

国内で実施された喫煙と脳卒中罹患・死亡の関連に関するコホート研究のエビデンスを収集した。その結果、日本で実施された多くのコホート研究において、日本人において喫煙により脳卒中死亡ならびに罹患リスクが上昇することが示されている。(表1) また、そのうちのコホート研究 7 件に基づいたメタアナリシス分析を実施した。その結果、日本人においても喫煙により脳卒中リスクが上昇し、非喫煙者に対する現在喫煙者の相対リスクは一日あたり 20 本未満の喫煙者で 1.41 (95%信頼区間 1.23-1.61)、20 本以上の喫煙者で 1.56 (95%信頼区間 1.28-1.89)であった。(図1,2-1)

男女別で現在喫煙者全体の相対リスクを抽出して(現在喫煙、20 本を含むカテゴリ、それ以外のカテゴリの優先順位)、男性 7 件、女性 4 件のコホート研究についてメタアナリシスを行ったところ、男性 1.31 (95%信頼区間 1.16-1.48)、女性 1.70 (95%信頼区間 1.38-2.09)であった(図 2-2)。

日本で実施された 3 つの大規模コホートデータを併合して解析を行った結果においても同様の結論を示している。[9] 非喫煙者に対する現在喫煙者の脳卒中死亡における相対リスクは、男性で 1.24 (95%信頼区間 1.10-1.41) 女性で 1.70 (95%信頼区間 1.44-2.01)であり、その関連は一日あたりの平均喫煙本数と量反応関係を示した。禁煙の影響に関しては、男女とも現在喫煙者と比較して過去喫煙者のリスクは低いことを示した。また、禁煙期間が長くなるほど脳卒中リスクは低下し、禁煙後約 10 年で非喫煙者とほぼ同じレベルのリスクになることも示された。

これらの結果、「レベル 1:科学的証拠は、喫煙と脳卒中との因果関係を推定するのに十分である。」と結論づける。

証拠の統合

喫煙と脳卒中との関連について、内外ともに評価するに十分な数の研究が存在する。国際的な評価の全体結論と国内の評価を統合して評価することは妥当であると考えられる。

虚血性心疾患

わが国における平成25年虚血性心疾患の粗死亡率は男性68.8(人口10万対)女性50.7(人口10万対)であり、米国と比較すると低いことがわかる(平成24年:男性139.8人口10万対、女性112.4人口10万対)[10]。しかし、生活習慣の欧米化に伴い、虚血性心疾患罹患の増加傾向もみられ[11]、また、高齢化に伴った死亡数の増加が懸念されている[10]。

国際的な評価のまとめ

これまでの喫煙と虚血性心疾患との因果関係についての国際的な評価は、2004 年の米国 Surgeon General Report[5] において、喫煙が虚血性心疾患の

罹患や死亡リスクを上昇させることが多くの質の良い疫学研究で一貫してみられることから、「レベル 1:科学的証拠は、喫煙と虚血性心疾患との因果関係を推定するのに十分である。」と結論付けている。[5]

報告書では喫煙者の虚血性心疾患の発症・死亡リスクは、非喫煙者と比較して高く、その関連には量反応関係が存在することが明らかだと改めて確認された。また、その関連は人種・民族、性に関係なく見られることも報告されている。

禁煙による虚血性心疾患リスク低下については1990年の米国 Surgeon General Report[12] において、禁煙により虚血性心疾患のリスクが 1 年でほぼ半減し、禁煙 15 年で非喫煙者と同等になると推定されている。しかし、低タール・低ニコチンタバコの効果についてはエビデンス不足とした。しかし、2014 年の米国 Surgeon General Report[8] において低タール・低ニコチンタバコの効果はなく、虚血性心疾患予防のためには推奨されないことが改めて確認された。

また、2014年の米国 Surgeon General Report[8] において非喫煙者に対する喫煙者の虚血性心疾患の相対危険度は年齢が低いほど高い傾向がみられるが、年齢とともに虚血性心疾患の死亡率自体が高まるため、喫煙による過剰死亡率は年齢に伴って高くなることが示された[8]。また、喫煙の虚血性心疾患への影響は男性と比較して女性で強いことも確認された。コホート研究 19 件に基づき、喫煙の虚血性心疾患リスクに関する性差を検討したメタアナリシス研究では、男性に対して女性の喫煙の虚血性心疾患リスクへの影響は 1.25(95%信頼区間 1.12-1.39)倍であると推定している[13]。

国内の評価のまとめ

国内で実施された喫煙と虚血性心疾患罹患・死亡の関連に関するコホート研究のエビデンスを収集した。(表 2)その結果、日本で実施された多くのコホート研究において、日本人において喫煙により虚血性心疾患死亡ならびに罹患リスクが上昇することが示されている。また、国内のコホート研究 8 件に基づいたメタアナリシス分析の結果、日本人においても喫煙により虚血性心疾患リスクが上昇し、非喫煙者に対する現在喫煙者の相対リスクは一日あたり 20 本未満の喫煙者で 2.15 (95%信頼区間 1.81-2.55)、20 本以上の喫煙者で 3.28 (95%信頼区間 2.58-4.16)であった。(図 3,4-1)

男女別で現在喫煙者全体の相対リスクを抽出して(現在喫煙、20 本を含むカテゴリ、それ以外のカテゴリの優先順位)、男性 7 件、女性 4 件のコホート研究についてメタアナリシスを行ったところ、男性 2.49 (95%信頼区間 2.08-2.99)、女性 3.35 (95%信頼区間 2.44-4.60)であった(図 4-2)。

また、日本で実施された 3 つの大規模コホートデータを併合して解析を行った結果 非喫煙者に対する現在喫煙者の虚血性心疾患死亡における相対リスクは、男性で 1.73 (95%信頼区間 1.40-2.14) 女性で 2.36 (95%信頼区間 1.63-3.46)であり、その関連は一日あたりの平均喫煙本数と量反応関係を示した[9]。

禁煙の健康影響に関しては、禁煙後 1 年以内に虚血性心疾患死亡リスクが低下するという報告[14]や、禁煙後約 10 年で虚血性心疾患のリスクが非喫煙者とほぼ同じレベルのリスクになるという報告もある[9]。

これらの結果、「レベル 1:科学的証拠は、喫煙と虚血性心疾患との因果関係を推定するのに十分である。」と結論づけた。

証拠の統合

喫煙と虚血性心疾患との関連について、国内外ともに評価するに十分な数の研究が存在する。国際的な評価の全体結論と国内の評価を統合して評価することは妥当であると考えられる。

E. 結論

脳卒中

科学的証拠は、喫煙と脳卒中との因果関係を推定するのに十分である(レベル 1)。

虚血性心疾患

科学的証拠は、喫煙と虚血性心疾患との因果関係を推定するのに十分である(レベル 1)。

参考文献

1) 厚生労働省. 平成26年度人口動態統計 死亡数, 性・年齢(5歳階級)・死因別. 2015
2) WHO. The atlas of heart disease and stroke.
3) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata

K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kit azono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiova scular disease and its risk factors in Japanese: Half-century data from the hisayama study (196 1-2009). Circulation. 2013;128:1198-1205

4) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iid a M, Komachi Y. Trends in the incidence of c oronary heart disease and stroke and their risk factors in japan, 1964 to 2003: The akita-osaka study. J Am Coll Cardiol. 2008;52:71-79

5) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Office of the Surgeon G eneral. 2004 Surgeon General's Report—the heal th consequences of smoking. Access data:15, D ec. 2015 http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistic s/sgr/2004

6) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ. 1 989;298:789-794

7) Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50-year trends in smoking-related mortality in the united states. N Engl J Med. 2013;368: 351-364

8) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Office of the Surgeon G eneral. 2014 Surgeon General's Report: The hea lth consequences of smoking—50 years of prog ress. Access data:15, Dec. 2015. http://www.cdc.gov/ tobacco/data_statistics/sgr/50th -anniversary/ index.htm

9) Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Sato h H, Tajima K, Suzuki T, Sobue T. The effects of smoking and smoking cessation on mortalit y from cardiovascular disease among Japanese: Pooled analysis of three large-scale cohort studi es in Japan. Tob Control. 2010;19:50-57.

10) 厚生労働統計協会.厚生の指標増刊. 国民衛生の動向2015. 2016, p442.

11) Kitamura, A. Sato, S. Kiyama, M. Imano, H. Iso, H. Okada, T. Ohira, T. Tanigawa, T. Yamagishi, K. Nakamura, M. Konishi, M. Shimamoto, T. Iida, M. Komachi, Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and str oke and their risk factors in Japan, 1964 to 20 03: the Akita-Osaka study. J Am Coll Cardiol. 2008. 52(1):71-79

12) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Office on Smoking and Health. 1990 Surgeon General's Report— The Health Benefits of Smoking Cessation: A Repor t of the Surgeon General. DHHS Publication N o. (CDC) 90-8416

13) Huxley R.R. Woodward M.Cigarette smoking as a risk factor of coronary heart disease in wom en compared with men: a systematic review an d meta-analysis of prospective cohort studies. L ancet. 2011;378:1297-1305.

14) Iso, H. Date, C. Yamamoto, A. Toyoshima, H. Watanabe, Y. Kikuchi, S. Koizumi, A. Wada, Y. Kondo, T. Inaba, Y. Tamakoshi, A. Smoking c essation and mortality from cardiovascular disea se among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol. 2005. 161(2):170-179

15) Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Smoking and mortalities from can cer, coronary heart disease and stroke in male J apanese physicians. J Cancer Res Clin Oncol. 1 985;110(2):161-4.

16) Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, Sankai T, Ta nigawa T, Naito Y, Sato S, Imano H, Ohira T, Shimamoto T. Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. Hype rtens Res. 2003 Mar;26(3):209-17.

17) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayak awa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Mino wa M, Iimura O. Cigarette smoking as a risk f actor for stroke death in Japan: NIPPON DATA 80. Stroke. 2004 Aug;35(8):1836-41.

18) Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S; Japan Public Health C enter-Based Prospective Study on Cancer and C ardiovascular Disease Group. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among midd le-aged Japanese men and women: the JPHC St

udy Cohort I. Stroke. 2004;35(6):1248-53.

19) Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, Yamashita K, Muramatsu T, Shintani S, Matsushita K, Murohara T. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. Circ J. 2011;75(12):2885-92.

20) Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Fukuhara M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Kitazono T, Kiyohara Y. Combined effects of smoking and hypercholesterolemia on the risk of stroke and coronary heart disease in Japanese: the Hisayama study. Cerebrovasc Dis. 2011;31(5):477-84. doi: 10.1159/000324392.

21) Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease--comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study. Circ J. 2009 ;73(12):2258-63.

22) Nakayama T, Date C, Yokoyama T, Yoshiike N, Yamaguchi M, Tanaka H. A 15.5-year follow-up study of stroke in a Japanese provincial city. The Shibata Study. Stroke. 1997;28(1):45-52

23) 入江ふじこ、他 健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. 日本公衆衛生雑誌 2001;48(2): 95-108.

24) Baba S, et ak. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort Ⅰ. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13: 207-213, 2006.

25) Katanoda K, et al. Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. J Epidemiol. 2008;18(6):251-64.

26) Nakamura K, et al. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. Cerebrovasc Dis. 2012;33(5):480-91.

27) Eshak ES, et al. Modification of the excess risk of coronary heart disease due to smoking by seafood/fish intake. Am J Epidemiol. 2014 May 15;179(10):1173-81.

(倫理面における配慮)

本研究はすでに公表されている研究結果を収集することにより実施されたもので、倫理的に問題はないと考える。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表等

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.

文献			研究期間	解析対象					結果	メタアナリシス対象論文
著者	年	(文献番号)		性	解析対象人数	年齢	結果変数(罹患/死亡)	罹患/死亡者数	非喫煙者に対する現在喫煙者の相対危険度(95%信頼区間)	
Honjo et al.	2010	(9)	1990-2000 (JPHC1), 1993-2003(JPHC2), 1983/1985-	男性 女性	140026 156810	40-79 40-79	死亡 死亡	1787 1344	1.24 (1.10-1.41) 1.70 (1.44, 2.01)	
Kono et al.	1985	(15)	1965-1977	男性	5477	報告なし	死亡	154	1.42 (0.91-2.21)	○
Yamagishi et al.	2003	(16)	1975/1980-1997 in Ikawa, 1981/1986-1997 in Kyowa, 1975/1984-1997 in Yao	男性	3,754	40-69	罹患	257	1.6 (1.1-2.4)	○
Iso et al.	2005	(14)	1988/1989-1999	男性 女性	41,782 55,592	40-79 40-79	死亡 死亡	698 550	1.39 (1.13-1.70) 1.65 (1.21-2.25)	○ ○
Ueshima et al.	2004	(17)	1980/1980-1994	男性 女性	3,972 4,957	30- 30-	死亡 死亡	112 91	2.17 (1.09-4.30) (非喫煙者に対する21本以上) 3.91 (1.18-12.90) (非喫煙者に対する21本以上)	○ ○
Mannami et al.	2004	(18)	1990/1992-2001	男性 女性	19,782 21,500	40-59 40-59	罹患 罹患	702 447	1.27 (1.05-1.54) 1.98 (1.42-2.77)	○
Kondo et al.	2011	(19)	2001-2008	男性	25,464	20-61	罹患	73	2.21 (0.97-5.19) (非喫煙者に対する21本以上)	○
Hata et al.	2011	(20)	1988-2002	男性・女性	2421 (男性1037 女性1384)	40-79	死亡	194	2.01(1.11-3.65) (非喫煙者に対する20本以上)	○
Higashiyama et al.	2009	(21)	1989/1994-2005	男性 女性	1,822 2,089	40-74 40-74	罹患 罹患	68 43	2.48(1.00-6.20) (非喫煙者に対する21本以上) 2.70 (0.34-21.7) (非喫煙者に対する21本以上)	
Nakayama et al.	1997	(22)	1977-1992	男性 女性	1,182 1,469	40以上 40以上	罹患 罹患	64 78	2.81 (1.26, 6.16) NS	

表 2.

文献			研究期間	解析対象					結果	メタアナリシス対象論文
著者	年	(文献番号)		性	解析対象人数	年齢	結果変数(罹患/死亡)	罹患/死亡者数	非喫煙者に対する現在喫煙者の相対危険度(95%信頼区間)	
Honjo et al.	2010	(9)	1980-2003	男性 女性	140,026 156,810	40-79 40-79	死亡 死亡	1006 1272	2.19(1.79-2.67) 2.84(2.24-3.60)	
Iso Het al.	2004	(14)	1988-1990,1999	男性 女性	41,782 52,901	40-79 40-79	死亡 死亡	348 199	2.51(1.79-3.51) 3.35(2.23-5.02)	○ ○
Kono et al.	1985	(15)	1965-1977	男性	5,446	報告なし	死亡	121	2.14(1.23-3.73)	○
Yamagishi et al.	2003	(16)	1975-1997	男性	3,626	40-69	罹患	100	4.6(1.6-12.9) (非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日)	○
Ueshima et al.	2004	(17)	1980-1994	男性 女性	3,972 4,957	30<= 30<=	死亡 死亡	36 33	4.25(1.42-12.8) (非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日) 1.27(0.43-3.78) (非喫煙に対する現在喫煙1-20本/日)	○ ○
Kondo et al.	2011	(19)	2000-2008	男性	25,464	20-61	罹患と死亡	37	5.82(1.80-25.9) (非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日)	○
Hata et al.	2011	(20)	1988-2002	男性および女性	2421 (男性1,037 女性1,384)	40-79	罹患	112	2.31(1.17-4.57) (非喫煙に対する現在喫煙20本以上/日)	○
Higashiyama et al.	2009	(21)	1989-2005	男性 女性	1,822 2,089	40-74 40-74	罹患 罹患	28 13	1.89(0.41-8.70) (非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日) 8.35(2.64-26.48) (非喫煙に対する現在喫煙20本以下) 女性では現在喫煙21本以上の心筋梗塞罹患なし	
Irie et al.	2001	(23)	1993-1998	男性 女性	32,705 63,959	40-79 40-79	死亡 死亡	146 96	2.4 (1.4-4.1) 7.1 (3.0-16.9)	○ ○
Baba et al.	2006	(24)	1990-1992,2001	男性 女性	19,782 21,500	40-59 40-59	罹患 罹患	260 66	2.85(1.98-4.12) 3.07(1.48-6.40)	
Katanoda et al.	2008	(25)	1983-2003	男性 女性	140,026 156,810	40-79 40-79	死亡 死亡	記述なし 記述なし	2.18(1.79-2.66) 2.95(2.33-3.75)	
Nakamura et al.	2012	(26)	記述なし (EPOCH JAPAN)	男性 女性	27,385 39,207	40-89 40-89	死亡 死亡	216 166	2.07(1.43-3.01) 3.03(1.98-4.65)	
Eshak E.S et al.	2014	(27)	1995-2009	男性および女性	72012 (男性 32,982 女性 39,030)	45-74	罹患	584 (男性 428 女性 156)	2.56(1.83-3.59) (非喫煙に対する現在喫煙30本以上/日)	○

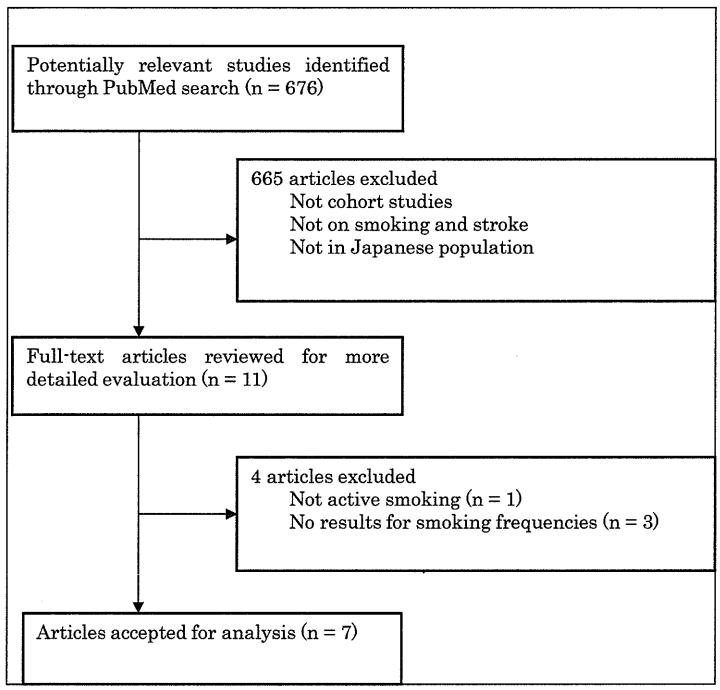


図 1. The flow chart of study selection.

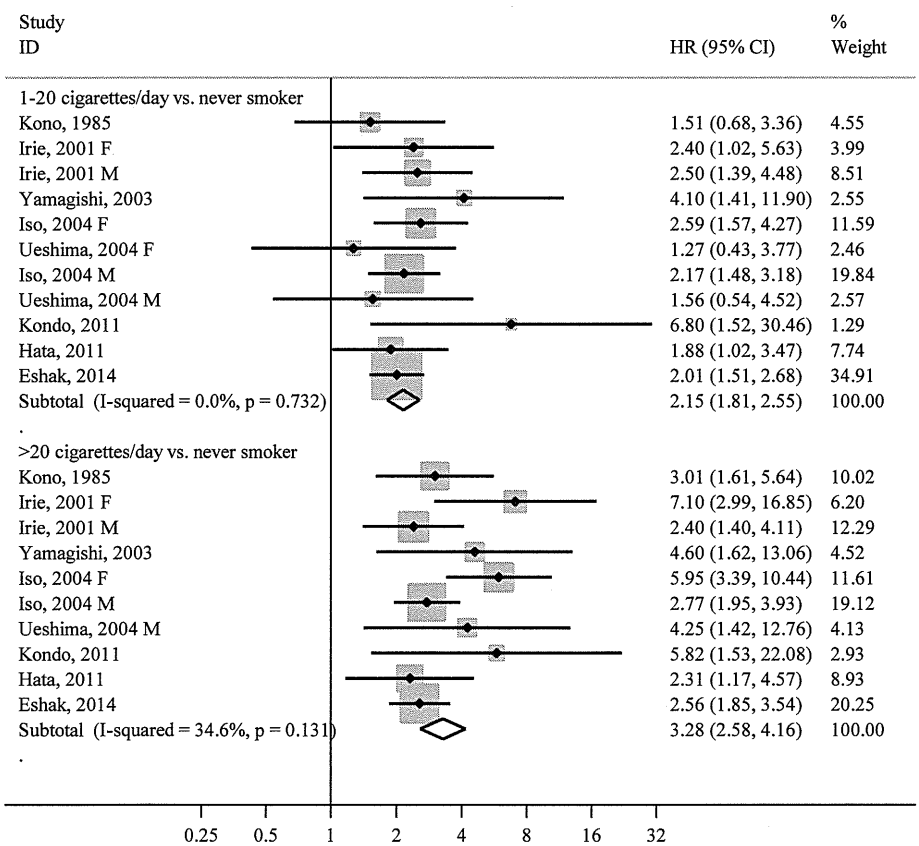


図 2-1. Smoking and risk of stroke in Japanese population

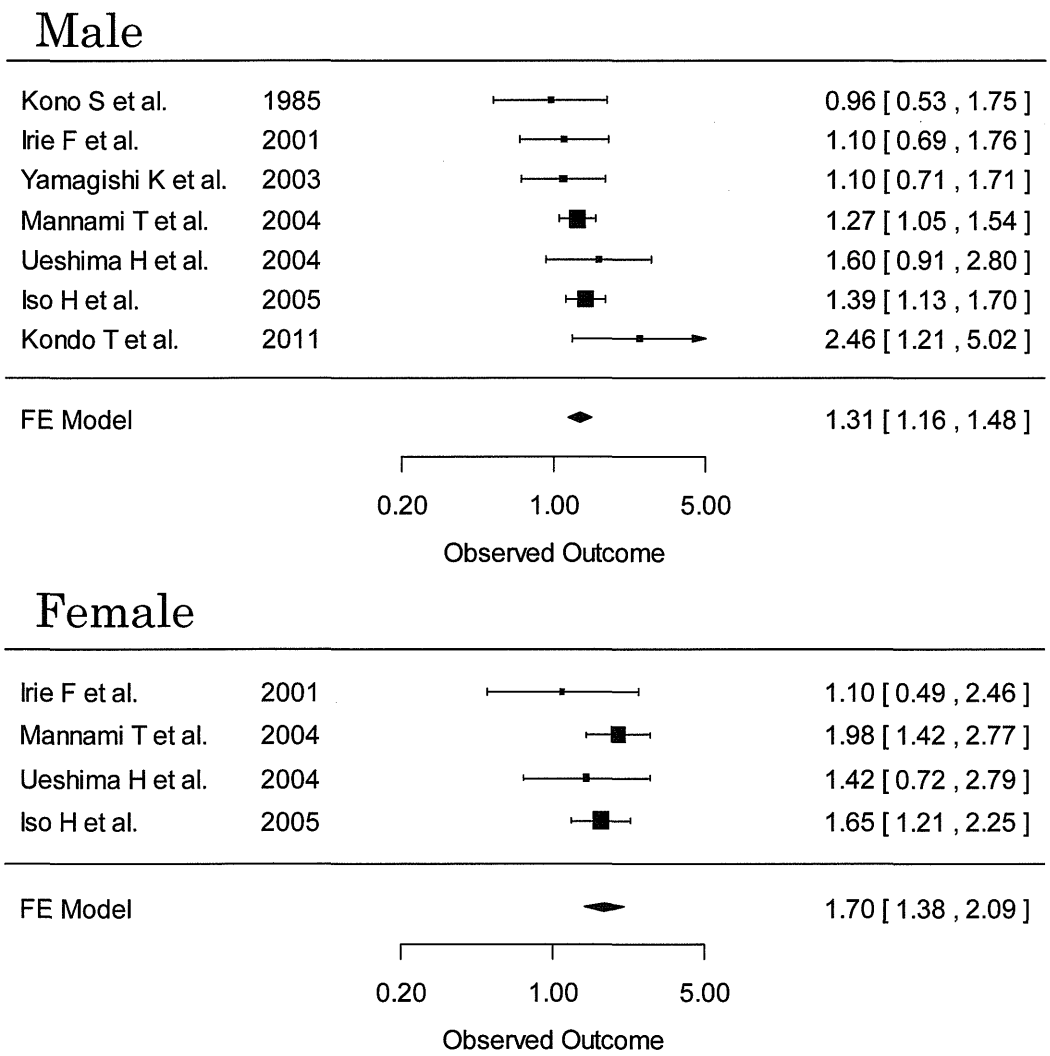


図 2-2. Smoking and risk of stroke in Japanese population, by sex

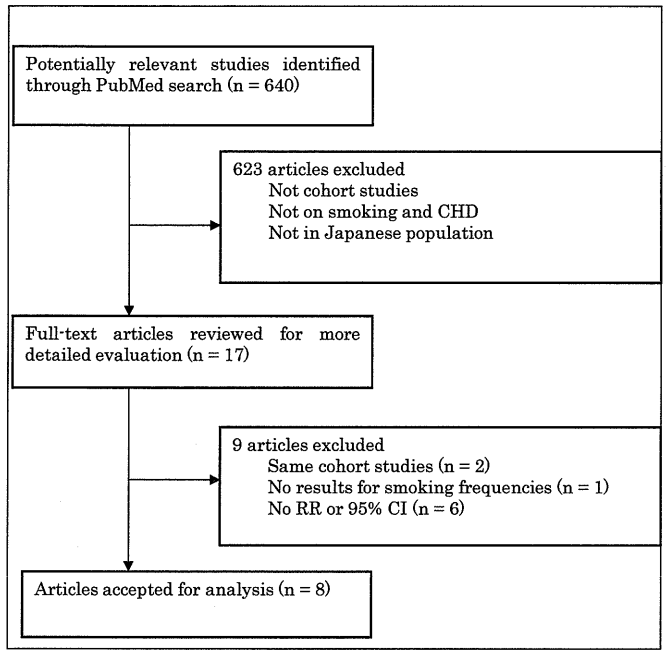


図 3. The flow chart of study selection.

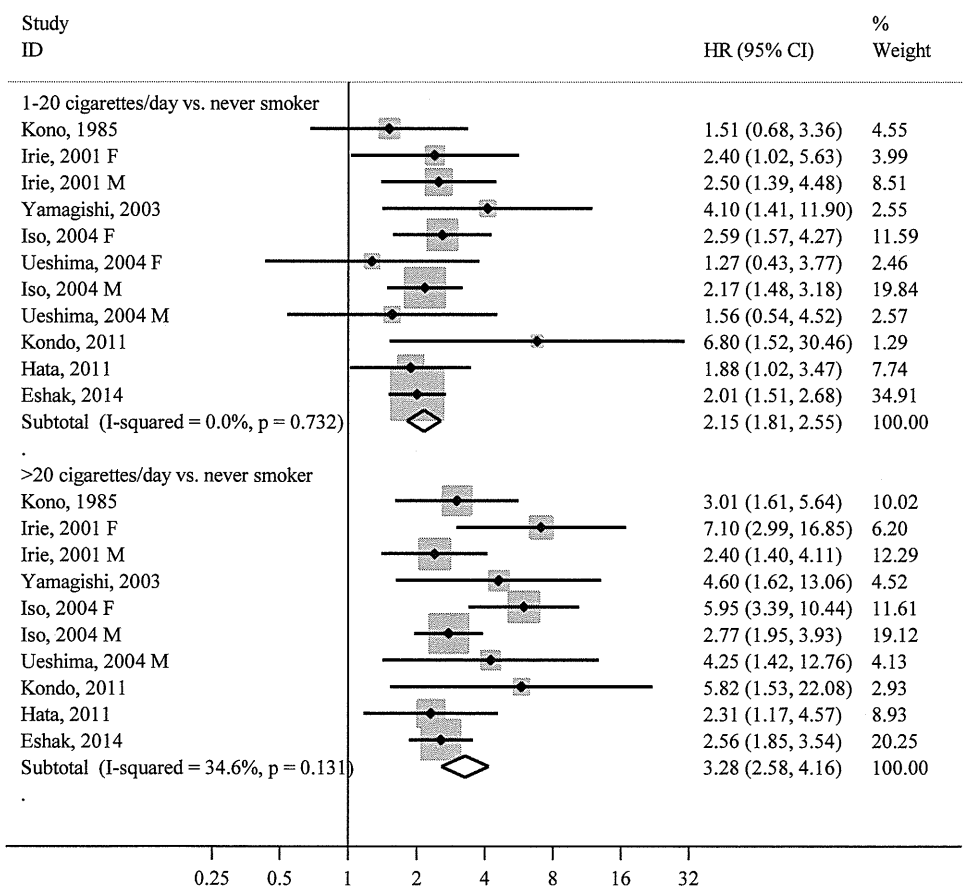


図 4-1. Smoking and risk of coronary heart disease in Japanese population

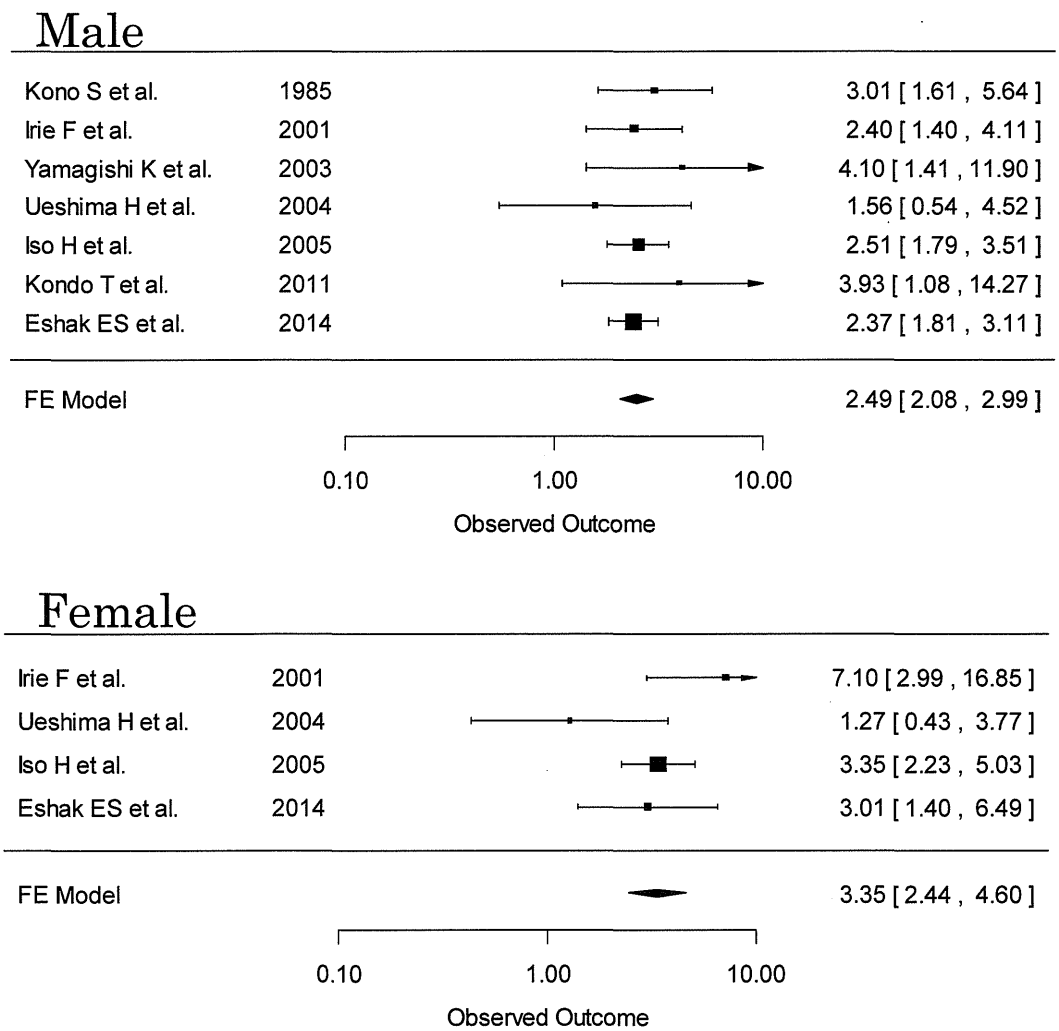


図 4-2. Smoking and risk of coronary heart disease in Japanese population, by sex

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
分担研究報告書

喫煙と2型糖尿病リスク

研究分担者　後藤 温　東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二講座　助教
研究分担者　片野田 耕太　国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センター　室長

研究要旨
2014年の米国 Surgeon General Report で46件のコホート研究のメタアナリシスが実施され，非喫煙に比べて能動喫煙の2型糖尿病リスクに対する相対リスク(RR: relative risk)は1.37 (95% CI, 1.31–1.44)であり，喫煙が2型糖尿病の原因と推察するための「十分な科学的根拠がある」と判断された。その後，2015年のPanらが計84件のコホート研究のメタアナリシスを実施し，RRは1.37 (95% CI, 1.33–1.42)であった。17件の日本国内で実施された研究結果をメタアナリシスしたところ，RRは1.39 (95% CI, 1.27–1.53)であった。国際的には，禁煙後糖尿病リスクは短期的には上昇するが，長期的には低下することが示されている。国内では禁煙によるリスクの低下について疫学研究が蓄積されていないが，長期間経過後にリスクが低下するという報告もあった。生物学的機序については，炎症，酸化ストレス，内皮機能障害による耐糖能の悪化，ニコチンによるインスリン抵抗性の亢進などが示唆されている。以上より，日本人についても「科学的証拠は，喫煙と2型糖尿病リスク発症との因果関係を推定するのに十分である(レベル1)」。日本人については禁煙後の耐糖能の変化についてさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

喫煙と2型糖尿病リスクとの因果関係を評価すること。

B. 研究方法

国内外で実施された研究を収集し、国際的な評価がなされている場合は要約し、国内で実施された研究を対象として、メタアナリシス、系統的レビューを実施する。喫煙と2型糖尿病リスクとの関連、メカニズムなどを考慮して、米国 Surgeon General Report に準じて因果関係の評価を行った。

(倫理面への配慮)

新たなデータは収集せず、すでに発表された研究論文を用いて、検討するため、倫理的問題は生じないものと考える。

C. 研究結果

(1) 糖尿病

国際的な評価のまとめ

これまでの喫煙と2型糖尿病との間の関連の国際的な評価としては，2014年の米国 Surgeon General Report[1]，2015年のPanら[2]による系統的レビューとメタアナリシスが挙げられる。

1) 2014年の米国 Surgeon General Report[1]

喫煙が2型糖尿病の原因と推察するための「十分な科学的根拠がある」として，「1. 科学的証拠は，喫煙と2型糖尿病との因果関係を推定するのに十分である。2. 非喫煙者に比べ，能動喫煙者では2型糖尿病リスクが30-40%高い。3. 喫煙本数と2型糖尿病リスクとの間に量反応関係がある。」と結論付けている。

46件のコホート研究のメタアナリシスが実施され，非喫煙者(never smokers もしくは former smokers)に比べた能動喫煙者の2型糖尿病リスクに対する相対リスク(RR: relative risk)は1.37 (95% CI, 1.31–1.44)であった。喫煙本数別の解析では，非喫煙者と比較して，light smokers(概ね喫煙本数20本/日未満)では2型糖尿病のRRは1.25 (95% CI, 1.14–1.37)，heavy smokers(概ね喫煙本数20本/日以上)のRRは1.54 (95% CI, 1.40–1.68)であり，量反応関係が示唆された。非喫煙者と比較して，過去喫煙者の2型糖尿病のRRは1.14 (95% CI, 1.09–1.19)であった。

2) 2015 年の Pan らによる系統的レビューとメタアナリシス[2]

Pan らは 2014 年の米国 Surgeon General Report 以降に発表された研究結果なども収集し，計 84 件のコホート研究のメタアナリシスを実施した。現時点で，最も包括的で最新のメタアナリシスである。本メタアナリシスでは，非喫煙者（never smokers もしくは former smokers）に比べて能動喫煙者の2型糖尿病リスクに対する RR は 1.37 (95% CI, 1.33–1.42) で，Surgeon General Report と同様の結果であった。喫煙本数別の解析では，非喫煙者と比較して，light smokers（概ね喫煙本数 10 もしくは 20/日未満）では 2 型糖尿病の RR は 1.21 (95% CI, 1.10–1.33), moderate smokers の RR は 1.34 (95% CI, 1.27–1.41), heavy smokers（概ね喫煙本数 20 もしくは 40/日以上）の RR は 1.57 (95% CI, 1.47–1.66)であり，量反応関係が示唆された。非喫煙者と比較した，過去喫煙者の 2 型糖尿病の RR は 1.14 (95% CI, 1.10–1.18)であった。さらに非喫煙と比較して，禁煙後 5 年未満の RR は 1.54 (95% CI, 1.36–1.74), 5-9 年で 1.18 (95% CI, 1.07–1.29), 10 年以上で 1.11 (95% CI, 1.02–1.20)であった。

国内の評価のまとめ

2014 年の米国 Surgeon General Report[1] や 2015 年の Pan らによる系統的レビューとメタアナリシス[2]には，17 件（19 比較）[3-19] の日本国内で実施された研究を含まれていた。17 件のうち，13 件は，never smokers を対照として，4 件は never smokers と former smokers を合わせた群を対照として，能動喫煙と 2 型糖尿病リスクとの関連を検討していた。国内で実施された研究結果をメタアナリシスした結果，能動喫煙の 2 型糖尿病リスクに対する RR は 1.39 (95% CI, 1.27–1.53)で，研究間の異質性は中等度であった(I^2 = 63.9%)。さらに，出版バイアス（Funnel plot が非対称で Egger 検定の P 値=0.003）が示唆された。Trim and fill 法で出版バイアスを調整すると，相対リスクがやや減弱した (RR = 1.25; 95% CI, 1.13–1.39)。

国内の研究においても、禁煙後の糖尿病リスク上昇が報告されている[15,16]。禁煙後経過年数と糖尿病リスクの検討では，5 年以上経過するとリスク上昇の減衰がみられた報告[16]のほか，9 年以上経過後もリスクが上昇していた報告[15]がある。

メカニズム

仮に能動喫煙が 2 型糖尿病リスクを上昇させるとした場合，いくつかのメカニズムが想定されている。まず，能動喫煙は，炎症[20]，酸化ストレス[21]，内皮機能障害[22]を惹起することにより，耐糖能を悪化させるかもしれない。また，2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験により，ニコチンはインスリン抵抗性を惹起させることが報告されている[23]。さらに，ニコチンは膵 β 細胞のニコチン受容体に作用して，インスリン分泌を低下させることも報告されている[24]。これらのメカニズムにより，能動喫煙は 2 型糖尿病リスクを上昇させるかもしれない。一方で，禁煙は一時的に体重増加[25]や 2 型糖尿病患者においては血糖コントロール悪化[26,27]がみられることも報告されており，喫煙と耐糖能との関係はまだ十分に理解されていない。

D. 考察

能動喫煙は約 40%の 2 型糖尿病リスク上昇と関連しており，量反応関係も認められ，2014 年の米国 Surgeon General Report[1] ではレベル1：科学的証拠は因果関係を推定するのに十分であると評価された。しかし，2015 年に発表された Pan らによる系統的レビューでは観察研究から得られたデータの不確実性を考慮し，因果関係には言及されなかったが、生物学機序について，喫煙が腹部肥満、酸化ストレスと炎症を通じてインスリン抵抗性および高血糖につながることが説明可能であると述べている[2]。喫煙と肺癌リスク（日本人での RR≒3~5）などと比べると，2 型糖尿病リスクとの関連は弱く（RR≒1.4），例えば「健康志向」を考慮することでその関連が説明されるかもしれない。ただ，米国 Surgeon General Report では交絡要因が調整された研究に限っても統合相対リスクは変わらなかった。禁煙後短期的に 2 型糖尿病リスク上昇がみられるが、長期的には現在喫煙者よりリスクが低下することが示されている。以上のことから，本研究班は，「科学的証拠は、喫煙と2型糖尿病リス

クとの因果関係を推定するのに十分である(レベル1)」と評価した。今後，喫煙と関連する遺伝子多型を用いた研究を行うことのほか，禁煙後の耐糖能変化を解明することにより[28,29]，喫煙と 2 型糖尿病との因果関係が明らかになるものと期待される。

E 結論

1. 科学的証拠は，喫煙と2型糖尿病リスクとの因果関係を推定するのに十分である(レベル 1)。

引用文献

1) U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health;2014.
2) Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):958-967.
3) Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Replication and extension in a Japanese cohort of male employees. Am J Epidemiol. 1997;145(2):103-109.
4) Sugimori H, Miyakawa M, Yoshida K, et al. Health risk assessment for diabetes mellitus based on longitudinal analysis of MHTS database. J Med Syst. 1998;22(1):27-32.
5) Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. Diabet Med. 1999;16(11):951-955.
6) Nakanishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. Ann Intern Med. 2000;133(3):183-191.
7) Sawada SS, Lee IM, Muto T, Matuszaki K, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. Diabetes Care. 2003;26(10):2918-2922.
8) Sairenchi T, Iso H, Nishimura A, et al. Cigarette smoking and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged and elderly Japanese men and women. Am J Epidemiol. 2004;160(2):158-162.
9) Hayashino Y, Fukuhara S, Okamura T, et al. A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers: the High-Risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. Diabetes Care. 2008;31(4):732-734.
10) Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. Ann Epidemiol. 2008;18(2):113-118.
11) Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(1):e15-18.
12) Ide R, Hoshuyama T, Wilson D, Takahashi K, Higashi T. Periodontal disease and incident diabetes: a seven-year study. J Dent Res. 2011;90(1):41-46.
13) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al. Two risk score models for predicting incident Type 2 diabetes in Japan. Diabet Med. 2012;29(1):107-114.
14) Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, et al. Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). Diabetologia. 2012;55(12):3213-3223.
15) Morimoto A, Ohno Y, Tatsumi Y, et al. Impact of smoking cessation on incidence of diabetes mellitus among overweight or normal-weight