

たばこがんと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. たばこがんととの関連についての包括的評価

A. 研究目的

たばこがんととの関連について、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、子宮頸部)において、たばこの関連について「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。頭頸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、たばこ関連がんとして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。子宮頸部と異なり、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、子宮頸部)のがんにおいて、たばこの関連について「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測定の実施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 - がん - 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
		・鼻腔・副鼻腔		
Sufficient	Level1	・口腔		Level1
Sufficient		・咽頭		Level1
Sufficient		・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 carcinogenicity	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