

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。

国際的な評価のまとめ

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 Report⁵ 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 Report⁵ 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 Report¹²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 Report⁸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 Report⁸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同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, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: Half-century data from the hisayama study (1961-2009). *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, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary 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 General. 2004 Surgeon General's Report—the health consequences of smoking. Access data:15, Dec. 2015 http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004
 - 6) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;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 General. 2014 Surgeon General's Report: The health consequences of smoking—50 years of progress. 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, Tajima K, Suzuki T, Sobue T. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: Pooled analysis of three large-scale cohort studies 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 stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: 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 Report of the Surgeon General. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416
 - 13) Huxley R.R, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor of coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 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 cessation and mortality from cardiovascular disease 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 cancer, coronary heart disease and stroke in male Japanese physicians. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1985;110(2):161-4.
 - 16) Yamagishi K, Iso H, Kitamura A, Sankai T, Tanigawa T, Naito Y, Sato S, Imano H, Ohira T, Shimamoto T. Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res*. 2003 Mar;26(3):209-17.
 - 17) Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, Hayakawa T, Kita Y, Kadowaki T, Okamura T, Minowa M, Iimura O. Cigarette smoking as a risk factor 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 Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Group. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men. *Stroke*. 2007;38(12):3103-10.

le-aged Japanese men and women: the JPHC Study 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 al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort . 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

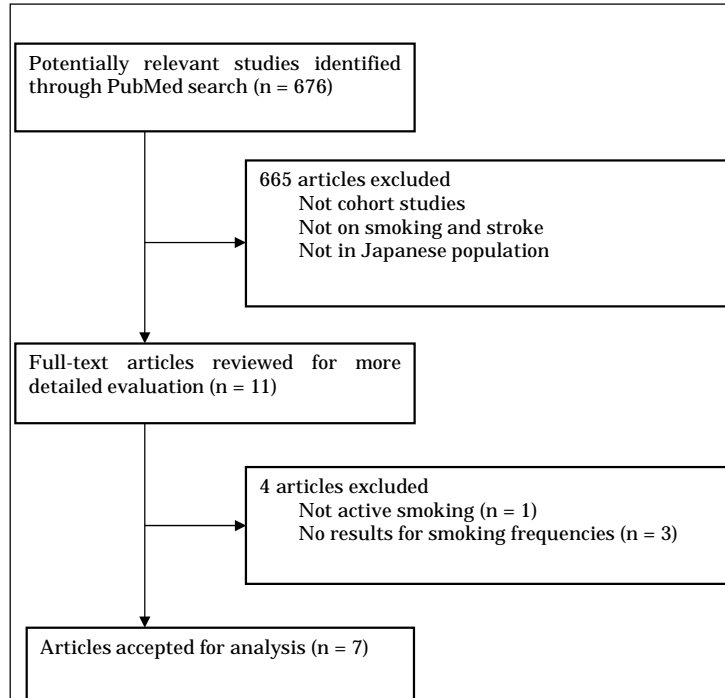
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1.

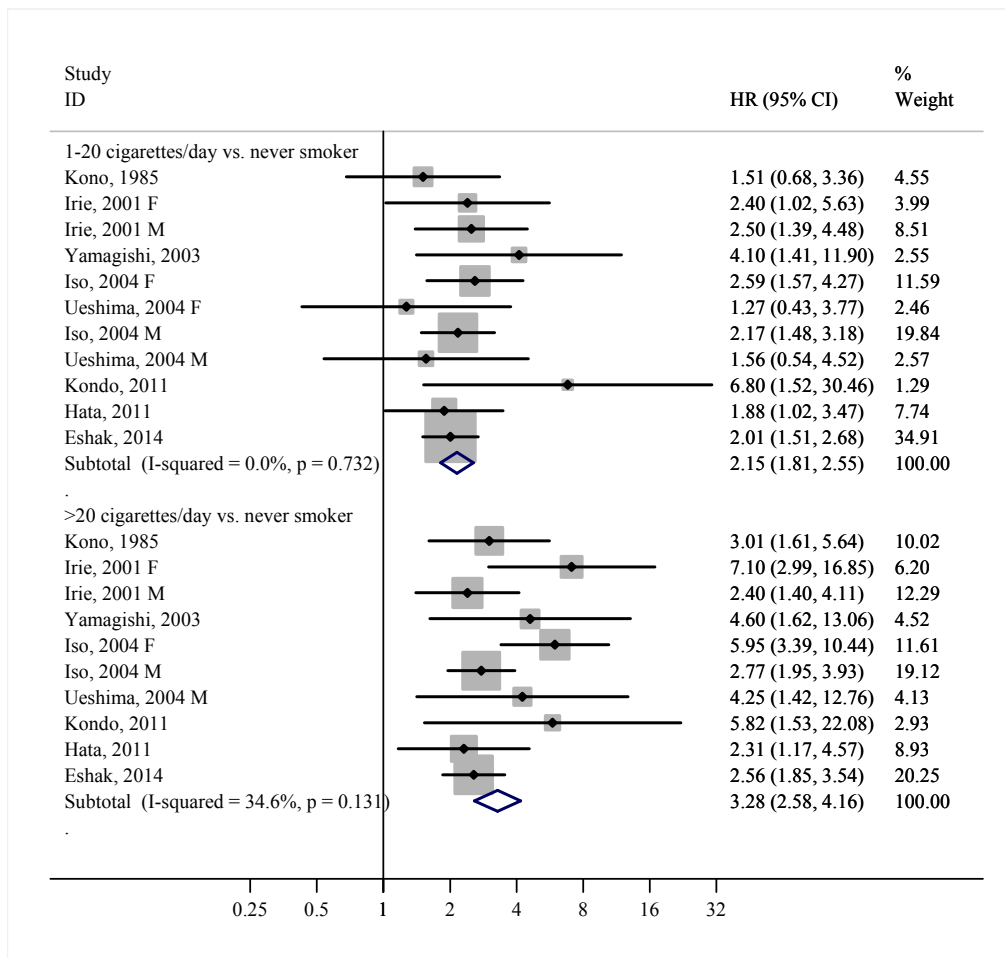
文献			研究期間	解析対象				結果		メタアナリシス対象論文
著者	年	(文献番号)		性	解析対象人数	年齢	結果変数 (罹患/死亡)	罹患/死亡者数	非喫煙者に対する現在喫煙者の相対危険度(95%信頼区間)	
Honjo et al.	2010	(9)	1990-2000 (JPHC1), 1993-2003(JPHC2), 1983/1985-	男性 女性	140026 156810	40-79 40-79	死亡 死亡	1787 1344	1.24 (1.10-1.41) 1.70 (1.44, 2.01)	
Kono et al.	1985	(15)	1965-1977	男性	5477	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) 3.91 (1.18-12.90)	(非喫煙者に対する21本以上) (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) 2.70 (0.34-21.7)	(非喫煙者に対する21本以上) (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 et 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) 1.27(0.43-3.78)	(非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日) (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) 8.35(2.64-26.48)	(非喫煙に対する現在喫煙21本以上/日) (非喫煙に対する現在喫煙20本以下)
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)

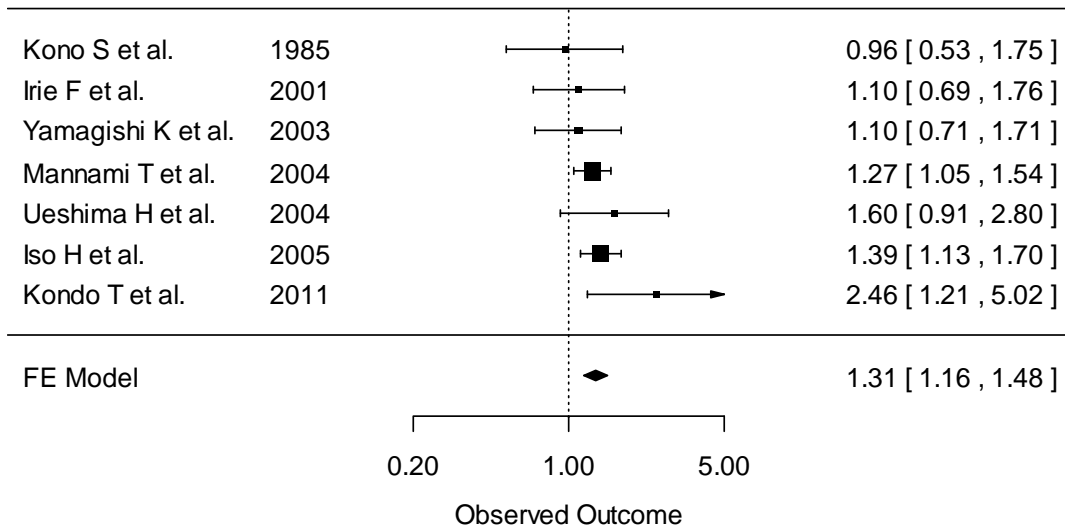


☒ 1. The flow chart of study selection.

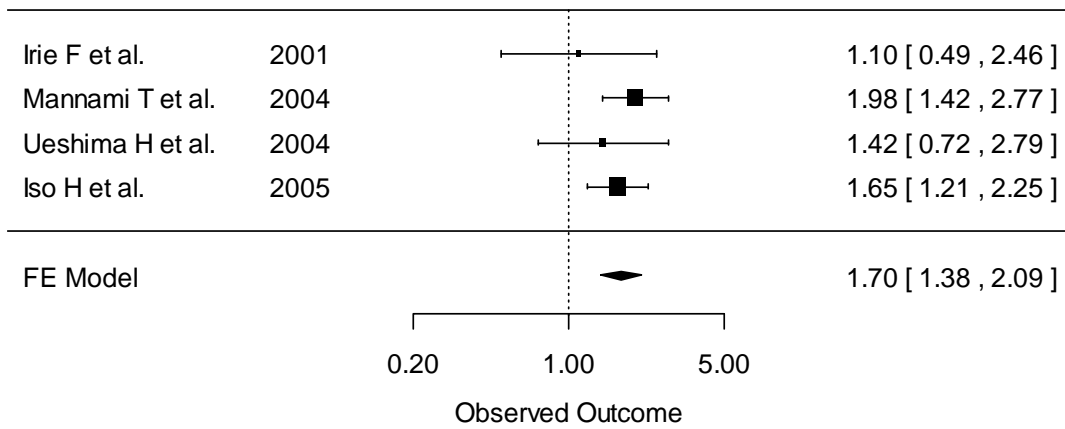


☒ 2-1. Smoking and risk of stroke in Japanese population

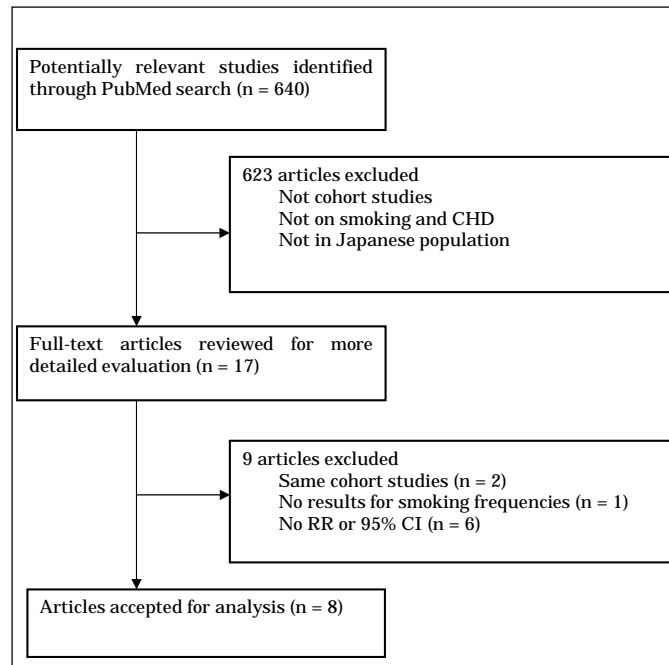
Male



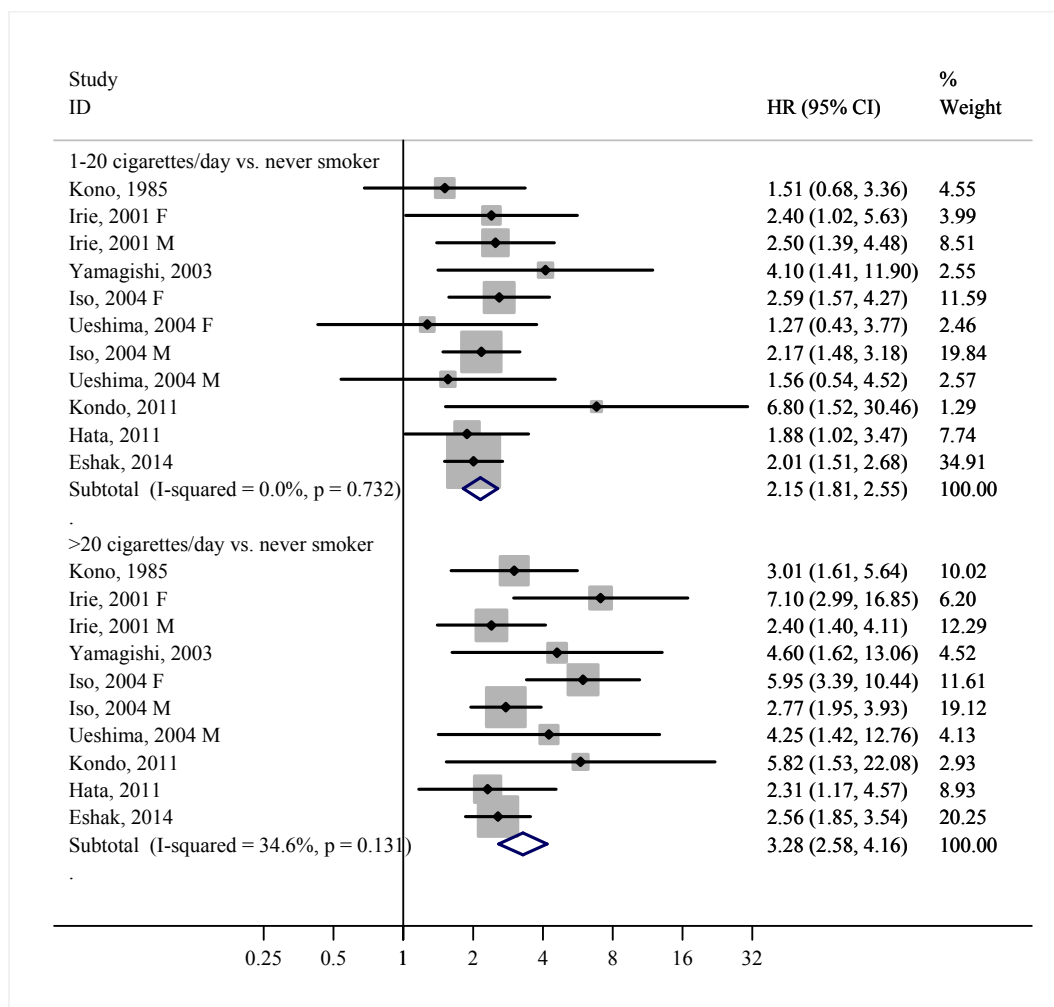
Female



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

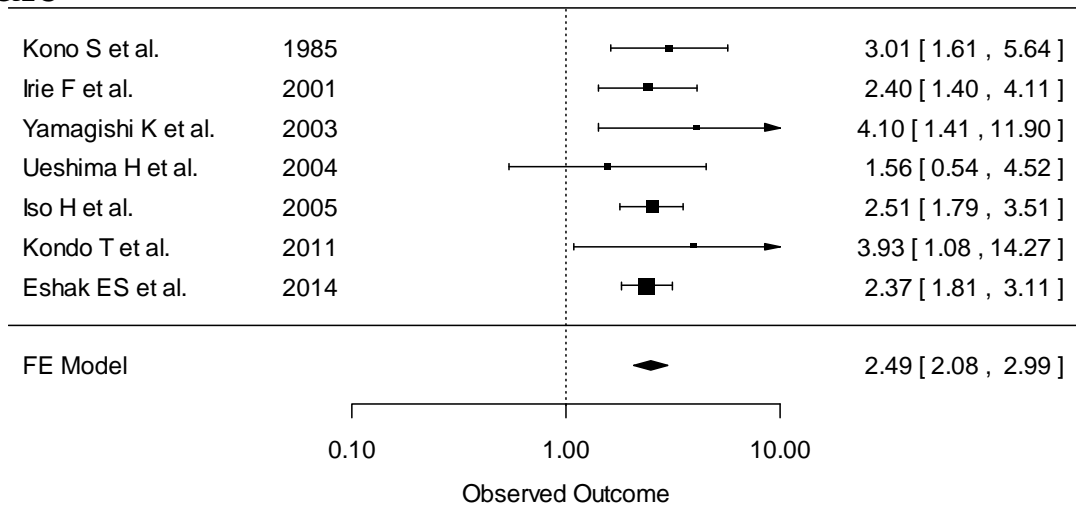


☒ 3. The flow chart of study selection.

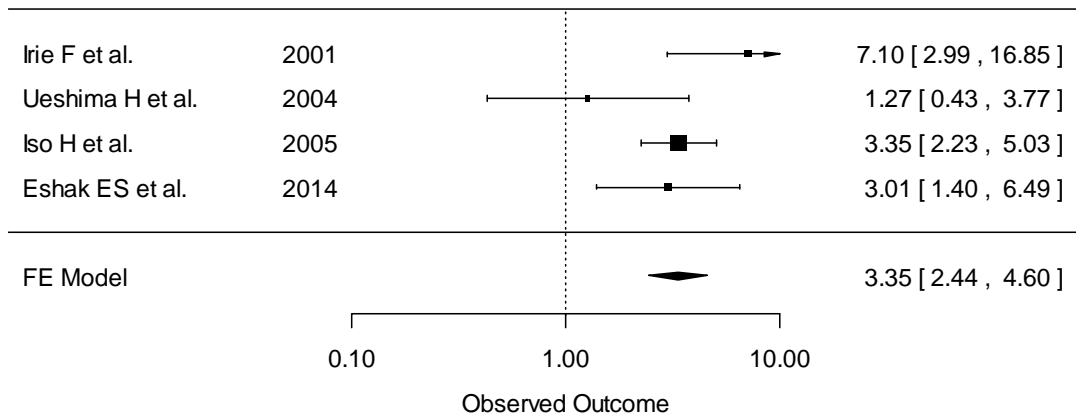


☒ 4-1. Smoking and risk of coronary heart disease in Japanese population

Male



Female



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