

多目的コホート研究 (JPHC Study)

## 中年期男女における喫煙と組織型別肺がん罹患との関連(詳細版)

International Journal of Cancer 2002;99:245-251

Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: The JPHC study

中年期男女における喫煙と組織型別肺がん罹患との関連:  
厚生労働省多目的コホート研究

1 中年期男女における喫煙と組織型別肺がん罹患との関連

## — 背景と目的 —

### 背景:

- 近年、肺がんの中でも腺がんが他の組織型に比べて相対的に増加していることが、わが国を含め多くの国から報告されている。
- この理由として、フィルター付きたばこの普及が考えられており、事実、欧米ではフィルター付きたばこの普及にともなって、喫煙の腺がんに対する相対リスクが近年4~19倍と増加している。
- これに対して、わが国を含むアジア諸国から報告されている喫煙の腺がんに対する相対リスクは2~3倍と低く、最近の成績のほとんどが症例対照研究からのものである。

### 目的:

- 1990年に開始されたコホート研究により喫煙による肺がん相対リスクを組織型別に推定する。

## 2 背景と目的

## — 対象地区および対象者 —

### 対象地区:

- 東京葛飾、大阪吹田を除く9保健所管内27市町村

### 対象者:

- 観察開始時点で  
コホートI: 40-59歳  
コホートII: 40-69歳の  
住民台帳登録全住民
- 観察期間中に判明した、外国人、観察開始前転出、生年月日間違い202人を除く
- 男: 57,591人、女: 59,103人



## 3 対象地区と対象者

## ーベースラインアンケートー

- コホートI: 1990年、コホートII: 1993年  
(水戸友部のみ1994年)
- 男: 45,452人(79%)、女: 49,924人(84%)が回答
- がんの既往があると回答した男: 680人、女: 1,358人を削除
- 喫煙に関する回答が不完全な男: 239人、女: 285人を削除
- 解析対象者 男: 44,533人(77%)、女: 48,281人(82%)

### 4 ベースライン

## ーフォローアップ その1ー

- コホートI: 1990年1月1日~1999年12月31日  
コホートII: 1993年1月1日~1999年12月31日  
(水戸友部のみ1994年1月1日~)

### がん罹患:

- 肺がん罹患を地域の基幹病院からの報告、および、地域がん登録との照合により把握
- 1999年末までに肺がん罹患442例(男324例、女98例)を把握(M/I比=0.67、DCO=5.7%)
- 診断根拠: 手術剖検30%、組織診29%、細胞診24%、その他不明16%
- 組織型判明割合82%  
男: 腺がん119例37%、扁平上皮がん91例28%、小細胞がん42例13%、大細胞がん13例4%、その他5例2%、不明54例17%  
女: 腺がん62例63%、扁平上皮がん6例6%、小細胞がん5例5%、大細胞がん5例5%、不明20例20%

### 5 フォローアップ1

## — フォローアップ その2 —

### 転出:

- 住民基本台帳により把握
- 観察期間内に4,656人(5.0%)が対象市町村から転出、34人(0.04%)が職権消除などにより追跡不能

### 死亡:

- 人口動態死亡票により把握
- 観察期間内に3,322人(3.5%)が肺がん以外の死因により死亡

## 6 フォローアップ2

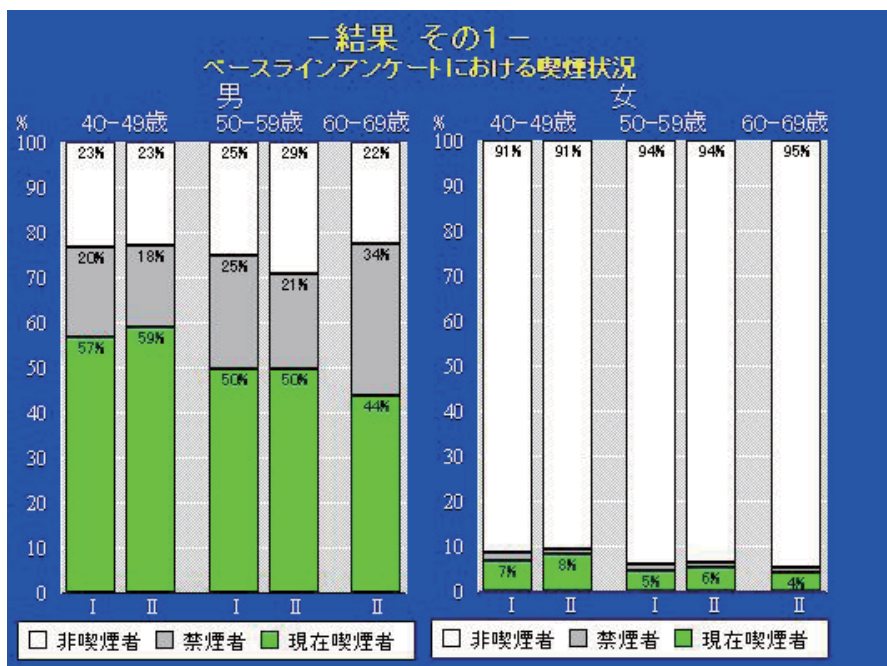
## — 統計的解析 —

- 観察開始: コホートIは1990年1月1日、コホートIIは1993年1月1日(水戸友部のみ1994年1月1日)
- 観察終了: 肺がん診断日、初回転出日、死亡日、1999年12月31日のうちの最も早い日(肺がん以外のがん罹患で打ち切りにはせず)
- ハザード比: 年齢(5歳階級)および地域(9保健所)にて調整してProportional Hazards Modelにより推定

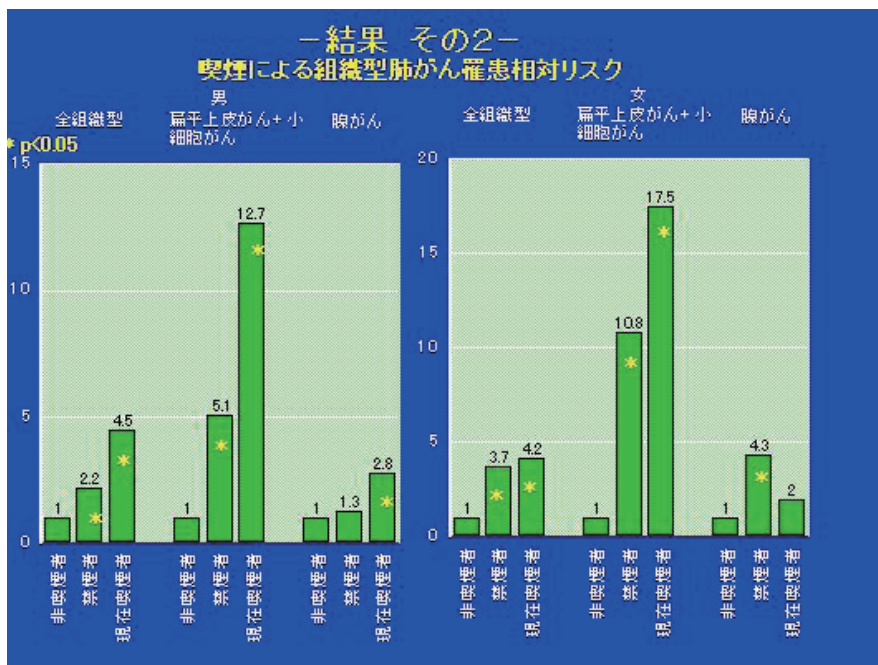
## 7 統計的解析



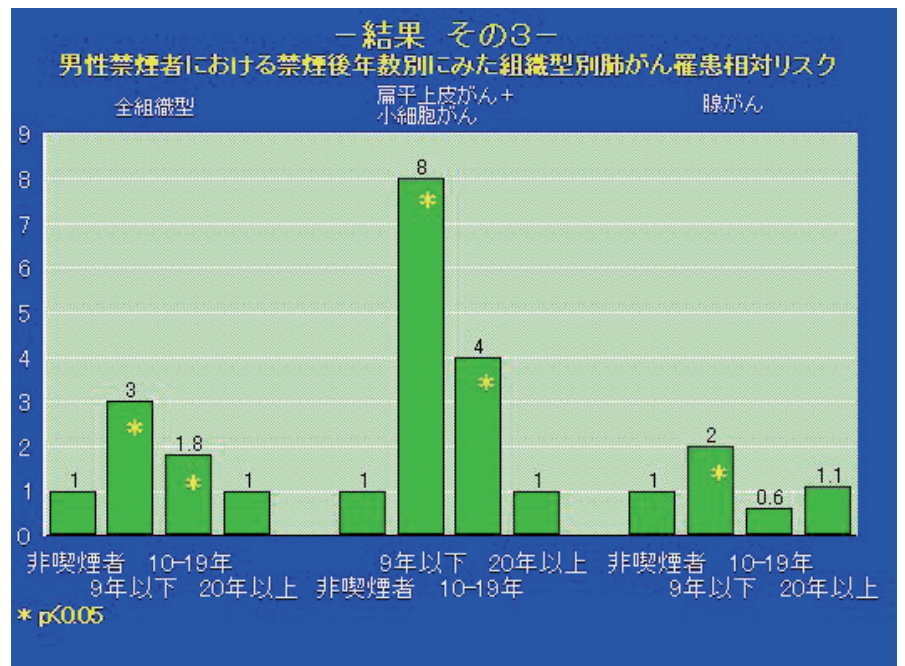
8 結果1



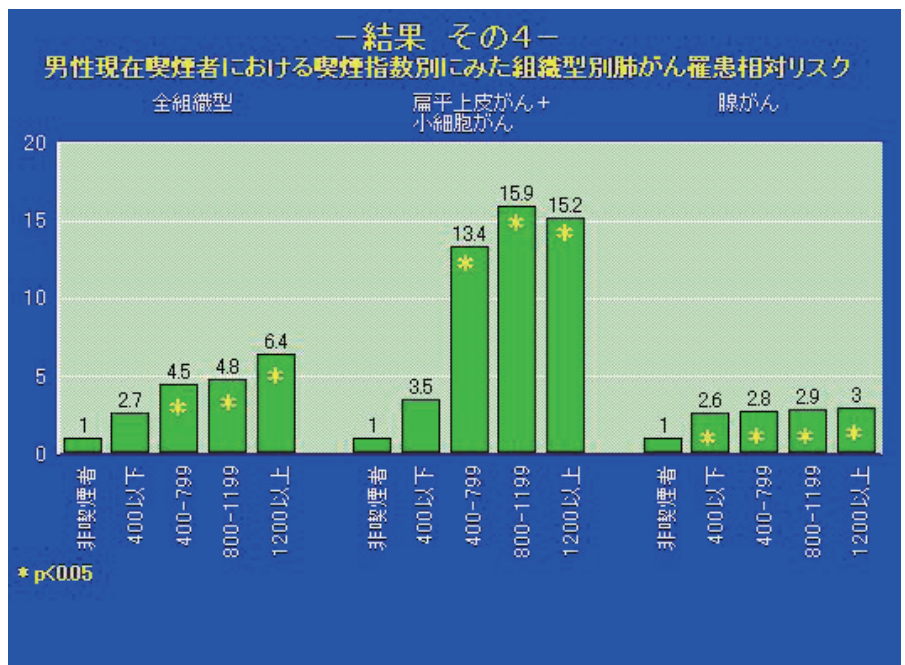
9 結果2



10 結果3

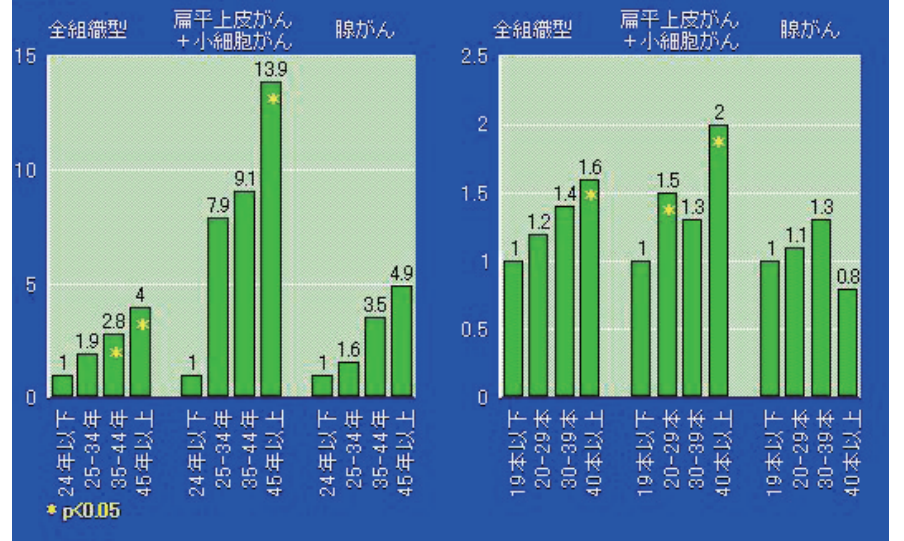


11 結果4



—結果 その5—

男性現在喫煙者における喫煙本数および喫煙年数別にみた組織型別肺がん罹患相対リスク



12 結果5

—考察 その1—

喫煙と肺がんに関する従来の研究成績のまとめ —男性—

表3 日本および世界のコホート研究およびケースコントロール研究における喫煙と肺がんについての相対リスク (Schwartz et al. 2002)

研究デザイン	研究地域	研究期間	コホート研究/症例数	症例数		腺癌		腺癌+小細胞癌		腺癌+小細胞癌/腺癌
				肺がん	全例	腺癌	小細胞癌	腺癌	腺癌+小細胞癌	
<b>コホート研究</b>										
アメリカ癌の発生コホート	US	1954-80	248,046	M	5,027					11.6
アメリカがん予防研究 I <sup>1)</sup>	US	1959-65	452,207	M	1,120			4.6		11.9
アメリカがん予防研究 II <sup>2)</sup>	US	1962-88	436,930	M	1,905			19.0		23.2
英国医師コホート	UK	1951-91	34,439	M	893					14.9
デンマークコホート	DE	1957-93	13,525	I	684		36.6	19.6	10.1	11.9
上海コホート	CH	1982-93	18,244	I	142					6.5
信州コホート	JP	1955-81	122,281	M	1,454					4.5
高松健康コホート	JP	1963-87		I	411					5.1
文部科学省コホート	JP	1983-94	51,859	M	268					3.7
厚生労働省コホート	JP	1993-99	44,091	I	318			12.7	2.8	4.5
<b>ケースコントロール研究</b>										
ミズーリ州がん登録研究	US	1984-90		I	3,384	23,460	13.7	15.1	9.1	11.3
欧州肺癌研究	EU	1976-80		I	6,920	13,460	20.9	10.5	3.5	9.0
欧州肺癌研究	EU	1983-94		I	6,005	7,937		57.9	8.0	23.9
中国メタアナリシス	CH	1981-97		I	3,087	2,288				3.0
清永	JP	1977-82		I	603	727	4.3	3.9	1.9	3.7
中村	JP	1978-82		I	498	498	6.0	10.3	2.8	
清永	JP	1973-91		I	413	82	12.8		1.5	
松久江	JP	1986-88		I	1,083	1,141	18.1	21.4	1.9	4.1
石井	JP	1988-91		I	245	492	9.8		2.2	4.4
津路	JP	1988-97		I	782	2,328		82.4		3.7

1) US: アメリカ, UK: イギリス, DE: デンマーク, CH: 中国, JP: 日本, EU: 欧州, SW: スウェーデン  
 2) エンドポイントが罹患 (1) が死亡前か  
 3) 肺がんについては研究期間が 1969-81  
 4) 肺がんについては研究期間が 1982-84

13 考察1



—考察 その2—

喫煙と肺がんに関する従来の研究成績のまとめ —女性—

表3 日本および世界のコホート研究およびケースコントロール研究における喫煙と肺がんについての相対リスク [Sobue et al. 2020]

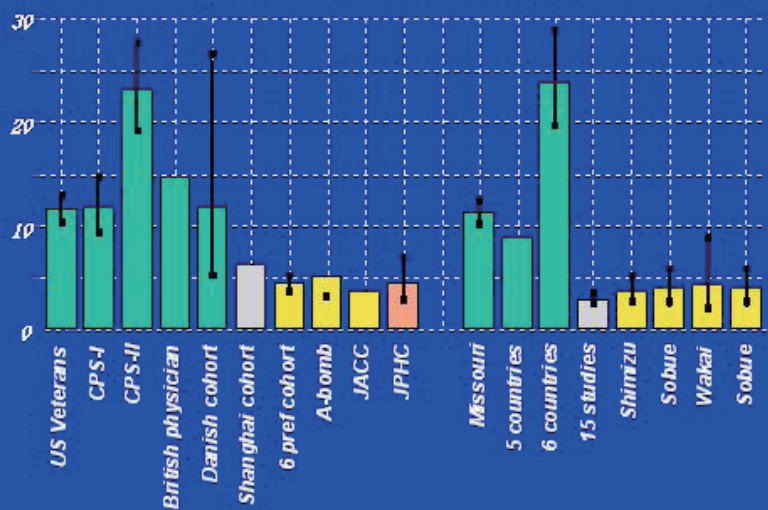
研究デザイン	研究 地域	研究 期間	コホート研究 人数/年 <sup>1</sup>	ケース 数	肺がん発症 率	相対リスク 95%CI	調整 因子	全例	
<b>コホート研究</b>									
アメリカがん予防研究 I <sup>2</sup>	US	1959-66	596,697	M	369			1.5 2.7	
アメリカがん予防研究 II <sup>4</sup>	US	1982-88	660,131	M	1,324			8.1 12.8	
スウェーデンコホート	SE	1965-99	26,092	I	193			4.3	
デンマークコホート	DE	1967-91	17,659	I	201	30.0	13.9	8.2 6.4	
横浜コホート	JP	1965-82	142,857	M	483			2.3	
鹿児島県コホート	JP	1963-87		I	199			3.9	
文京学院大コホート	JP	1985-94	64,054	M	86			3.9	
厚生労働省コホート	JP	1990-99	41,640	I	94		17.5	2.0 4.2	
<b>ケースコントロール研究</b>									
ミズーリ州がん登録	US	1984-90		I	5,212	13,000	20.6	42.5	7.2 13.6
欧州がん	EU	1976-80		I	884	1,747	6.8	7.4	1.8 3.9
欧州がん	EU	1985-94		I	1,574	2,464			4.1 8.7
中国メタアナリシス	CH	1981-97		I	1,520	2,123	7.5	18.2	1.1 2.3
横浜	JP	1977-82		I	146	746	6.4	4.5	2.9 3.4
中村	JP	1978-82		I	84	84			1.7
横浜	JP	1973-81		I	192	101	7.4		1.1
徳島大	JP	1986-88		I	304	1,089	9.7	12.1	1.3 2.8
若井	JP	1985-87		I	88	176	28.1		1.1 4.4
徳島	JP	1985-87		I	297	1,189		18.4	1.1

<sup>1</sup> US: アメリカ, UK: イギリス, DE: デンマーク, CH: 中国, JP: 日本, EU: 欧州, SE: スウェーデン  
<sup>2</sup> エンドポイントが肺癌 (1) か死亡原因か  
<sup>3</sup> 肺がんについては研究期間が 1959-81  
<sup>4</sup> 肺がんについては研究期間が 1982-84

14 考察2

—考察 その3—

喫煙と肺がんに関する従来の研究成績のまとめ —男性—

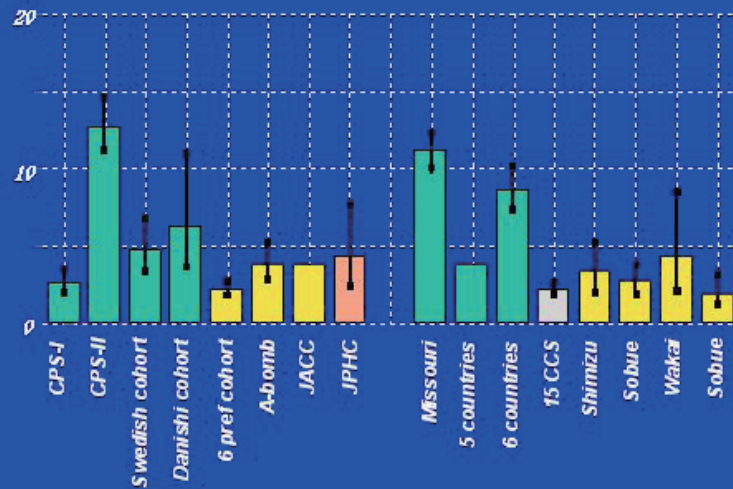


15 考察3



## - 考察 その4 -

## 喫煙と肺がんに関する従来の研究成績のまとめ -女性-



## 16 考察4

## - 考察 その5 -

## 喫煙肺がん相対リスクがわが国で低い理由 その1

- 喫煙曝露量が少ない。
  - 喫煙開始年齢は、CPSIIに比べて、男で3年、女で5-10年遅い。
  - アメリカに比べて、“Hardcore smoker”が少ない?
  - 第2次世界対戦中・戦後にたばこ欠乏期があった。
  - 両切りたばこへの曝露期間が短かった。
- 非喫煙者の肺がんリスクが高い。
  - 喫煙以外の要因: 受動喫煙、大気汚染、結核既往、職業
  - 非喫煙者の定義の違い: CPSIIでは、1日1本1年以上喫煙したことのある人を喫煙者と定義している。

## 17 考察5

## －考察 その6－

## 喫煙肺がん相対リスクがわが国で低い理由 その2

- 喫煙以外の環境要因が喫煙の効果を弱めている。
  - 低脂肪摂取、大豆(イソフラボン)、お茶(カテキン)、葉酸、アブラナ科野菜(イノチオシアネート)
  - 室内ラドン濃度は日本では低い。
- 遺伝的感受性が低い。
  - ハワイ日系移民の喫煙肺がん相対リスクは、他の人種より低い。
  - 薬物代謝酵素の遺伝子多型(CYP2A6など)

## 18 考察6

## －考察 その7－

## その他の考察

- アメリカ公衆衛生総監報告(1990)では、「禁煙により肺がんリスクは低下し、禁煙後10年で喫煙継続者の30～50%のレベルに達する」とまとめられているが、今回の成績もほぼこれに一致する。
- 喫煙本数よりも、喫煙年数による肺がんリスクの違いが大きい。
  - 英国医師コホートでは、肺がんリスクは喫煙期間の4.5乗に、喫煙本数の2乗に比例すると報告されている。
  - 喫煙本数は変化するので、現在の本数が生涯平均喫煙本数を反映していない可能性が高い。
  - 喫煙指数(喫煙年数×喫煙本数)よりも、両者を分けて解析する方が望ましい。

## 19 考察7

### —まとめ その1—

- 全国9保健所管内の40～69歳の地域住民91,738人を7.8年間追跡し、422例の肺がん罹患を把握した。
- 非喫煙者に対する現在喫煙者の肺がん相対リスクは、男で4.5倍(95%信頼区間3.0～6.8)、女で4.2倍(2.4～7.2)であった。
- 組織型別にみると、扁平上皮がん+小細胞がんについては男で12.7倍、女で17.5倍、腺がんについては男で2.8倍、女で2.0倍であった。

#### 20 まとめ1

### —まとめ その2—

- 現在喫煙者では、喫煙期間が長いほど肺がん相対リスクが大きかった。禁煙者では、禁煙後年数が長いほど肺がん相対リスクが小さかった。
- 喫煙による肺がん相対リスクの大きさが近年大きくなっている欧米とは異なり、本研究の相対リスクの大きさは従来のわが国の成績とはほぼ同じであった。
- 本研究の喫煙による肺がん相対リスクの大きさは欧米よりも小さく、特に腺がんで小さかった。

#### 21 まとめ2

## — 今後の課題 —

- わが国における喫煙による肺がん相対リスクが低い理由を、環境要因や遺伝要因による喫煙の効果修飾を検討することにより明らかにする。
- 喫煙以外の腺がん増加要因を検討する。

## 22 今後の課題