

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

たばこに関する科学的知見の収集に係る研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 祖父江 友孝

平成20 (2008) 年4月

目 次

I. 総合研究報告

- たばこに関する科学的知見の収集に係る研究 1
祖父江 友孝 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

II. 分担研究者研究報告

1. 大規模コホート研究の併合解析

- 喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合 18
祖父江 友孝 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
磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学
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
玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学
西野 善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部
望月 友美子 国立がんセンター研究所
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

3 コホート統合データに基づく喫煙による平均余命の短縮 48

- 小笹 晃太郎 京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学
玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学
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
西野 善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部

大規模コホート研究の併合解析による喫煙習慣別累積がん死亡リスクに関する研究 . . . 55

- 小笹 晃太郎 京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学
玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学
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
西野 善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部

大規模コホート研究の併合解析による喫煙と循環器疾患との関連に関する研究 65

- 磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学
本庄 かおり 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学

3 コホート統合データに基づく喫煙による喫煙による呼吸器疾患死亡リスク 73

- 小笹 晃太郎 京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学
玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学
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
西野 善一 宮城県立がんセンター研究所疫学部

禁煙後の肺がんリスクの減少効果 82

- 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
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
玉腰 暁子 愛知医科大学医学部公衆衛生学

西野 善一	宮城県立がんセンター研究所疫学部	
出生年代別肺がんリスクに関する研究	・ ・ ・ ・ ・	89
近藤 高明	名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻	
玉腰 暁子	愛知医科大学医学部公衆衛生学	
小笹 晃太郎	京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学	
非喫煙者における死亡構造の時代的変遷	・ ・ ・ ・ ・	96
水野 正一	独立行政法人国立健康・栄養研究所	
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		101
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	
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	
西野 善一	宮城県立がんセンター研究所疫学部	
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	
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	
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		
喫煙の健康影響に関するレビューおよび評価方法	・ ・ ・ ・ ・	107
磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学	
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	
玉腰 暁子	愛知医科大学医学部公衆衛生学	
西野 善一	宮城県立がんセンター研究所疫学部	
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	・ ・ ・ ・ ・	111
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	
中村 正和	大阪府立健康科学センター健康生活推進部	
米国における喫煙対策の枠組みおよびその有効性の評価方法 —Surgeon General 2000 年報告書より—	・ ・ ・ ・ ・	118
小笹 晃太郎	京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学	
中村 正和	大阪府立健康科学センター健康生活推進部	
喫煙とメタボリック・シンドロームとの関連についての系統的レビュー	・ ・ ・ ・ ・	129
中村 正和	大阪府立健康科学センター健康生活推進部	
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	
萩本 明子	大阪府立健康科学センター健康生活推進部	
雑賀 公美子	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	
小谷 和彦	鳥取大学医学部健康政策医学	
繁田 正子	京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学	
狭間 礼子	大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学専攻公衆衛生学	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・ ・ ・	145

I. 総合研究報告

たばこに関する科学的知見の収集に係る研究

主任研究者 祖父江 友孝 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

わが国における 10 万人規模の地域住民を対象としたコホート研究である、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の 3 府県コホートのデータを用いて併合解析を行った。喫煙経験の人口寄与危険割合は全死亡で男性 28%、女性 7%、男女計 20%、全がんで男性 39%、女性 5%、男女計 27%、全循環器疾患で男性 23%、女性 8%、男女計 17%、全呼吸器疾患で男性 23%、女性 5%、男女計 18%、全消化器疾患で男性 37%、女性 10%、男女計 28%だった。全死亡の結果を平成 17 年（2005 年）人口動態統計に適用すると、男性 16 万 3 千、女性 3 万 3 千の死亡が喫煙に起因すると推定された。40 歳時の平均余命は、男女とも喫煙者が非喫煙者より約 4 年短く、男性の禁煙者では禁煙年齢が若いほど長かった。男性の虚血性心疾患、女性の循環器疾患全体、男性の呼吸器疾患において喫煙との量反応関係が見られた。男女とも循環器疾患において、また男性の全がん、肺がん、および呼吸器疾患において、禁煙による死亡リスクの減少が見られた。男女とも、未成年で喫煙を開始した者の虚血性心疾患リスクが高かった。喫煙による肺がんリスクの増加は出生年によって異なり、1940 年代前半生まれで高かった。本研究の対象者における非喫煙者の肺がん死亡リスクは、米国よりも高く、日本国内でも過去のコホート研究より高かった。受動喫煙について上記 3 つのコホート研究はメタ・アナリシスで統合研究が可能であると判断した。

喫煙に関する科学的証拠の評価を行う際の方法論について検討した結果、健康影響については、系統的文献検索にハンドサーチを加えて文献を選択した上で、統計学的有意性を考慮して関連の強さを分類し、メタアナリシスにより関連の強さを量的に推定することが適切と考えられた。介入の有効性については、米国の Task Force on Community Preventive Service で採用されているような、介入の推奨の程度を科学的証拠に基づいて分類する方法が考えられるが、介入手法相互の相乗作用があり、介入効果に経済的、政策的、社会的要因が影響するため、手法個別の有効性評価では不十分であることが示唆された。

喫煙とメタボリック・シンドローム (MS) との関連についての系統的文献レビューを行った結果、喫煙が MS 発症の危険因子であることを示す直接的証拠に関しては、横断研究では喫煙がリスクを高めることを報告する研究が多かったが、コホート研究では研究報告間で一致した結果は得られなかった。喫煙の内臓脂肪蓄積への影響に関しては、横断研究では研究報告間で一致した結果は得られなかったが、コホート研究では、喫煙と内臓脂肪蓄積との関連を否定する研究が多かった。

分担研究者氏名（所属機関名・職名）

中村 正和（大阪府立健康科学センター健康生活推進部・部長）

磯 博康（大阪大学大学院医学系研究科・教授）

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・室長）

若井 健志（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・助教授）

小笹 晃太郎（京都府立医科大学医学研究科地域保健医療疫学・助教授）

玉腰 暁子（愛知医科大学医学部公衆衛生学・准教授）

西野 善一（宮城県立がんセンター研究所疫学部・上席主任研究員）

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・研究員）

望月 友美子（国立がんセンター研究所・室長）

A. 研究目的

わが国における 10 万人規模の地域住民を対象としたコホート研究である、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の 3 府県コホートのデータを用いて、以下に関する研究を行う。

- ①喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合
- ②喫煙による平均余命の短縮
- ③喫煙習慣別累積がん死亡確率
- ④喫煙と循環器疾患との関連
- ⑤喫煙と呼吸器疾患との関連
- ⑥禁煙後の肺がんリスクの減少

⑦出生年代別肺がん死亡リスク

⑧非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷

⑨受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

また、たばこの健康影響や介入の有効性に関しての科学的証拠を集約するために、文献検索や評価の方法論について検討した。さらに、メタボリック・シンドローム (MS) 対策における喫煙者への介入方法について検討するための基礎資料として、喫煙と MS 発症との関連性について文献的考察を行う。これらにより、今後たばこ対策を推進する際の科学的根拠を提供することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 3 コホート併合解析

3 つの前向きコホート研究、厚生労働省コホート (JPHC-I、JPHC-II) [1, 2]、文部科学省コホート [3, 4]、(JACC) および大阪府・愛知県・宮城県の 3 府県コホート (3-Pref) [5] のデータを併合して、喫煙の健康影響に関する解析を行った。収集した各コホートデータの対象者数は、JPHC-I: 61,595 (男性 29,981, 女性 31,614)、JPHC-II: 78,825 (男性 38,740, 女性 40,085)、JACC: 110,792 (男性: 46,465, 女性: 64,327)、3 府県: 108,774 (男性: 50,544, 女性: 58,230) の合計 359,986 (男性 165,730, 女性 194,256) だった。これらの対象者に JPHC の除外条件 (外国籍、開始前転出、追跡拒否、重複登録、郵送拒否、または質問票なし) および 3 府県の除外条件 (開始前転出、転帰不明) を適用した後、ベースライン調査時年齢の適格条件 (JPHC-I: 40 歳以上 60 歳未満、JPHC-II: 40 歳以上 70 歳未満、JACC および 3 府県: 40 歳以上 80 歳未満) を満たし、かつ喫煙関連

質問に有効回答がある者を選択し、さらに JACC と 3 府県とで重複する対象者を JACC のデータから除外した結果、296,836 名 (男性 140,026, 女性 156,810) を対象コホートとした。対象年齢は 40 歳~79 歳 (ベースライン調査時)、平均観察期間 (標準偏差) は 9.6 年 (2.3 年)、観察死亡数は 25,700 だった。

①喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合

喫煙状況は、現在喫煙、過去喫煙、および非喫煙の 3 分類とした。コックス比例ハザードモデルにより、全死亡、全がん、全循環器疾患、全呼吸器疾患、全消化器疾患、および喫煙関連疾患別死亡について現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者 (現在喫煙者 + 過去喫煙者) の非喫煙者に対する年齢調整済みハザード比を算出した。本研究の解析対象者における年齢調整ハザード比および喫煙者割合を用いて、全死亡、全がん、全循環器疾患、全呼吸器疾患、全消化器疾患、および喫煙関連疾患別の人口寄与危険割合を算出した。全死亡、全がん、全循環器疾患、全呼吸器疾患、および全消化器疾患については、喫煙関連疾患以外の寄与をゼロと仮定して喫煙関連疾患の人口寄与危険割合を足し合わせる方法でも人口寄与危険割合を求めた。

②喫煙による平均余命の短縮

コホート対象者について、40 歳以上の性別、喫煙習慣別に到達年齢 (x 歳) ごとの観察人年と観察死亡者数を求めて、年齢階級別死亡率を算出し、厚生統計テキストブックに準拠した手法で生命表を作成し、年齢別平均余命を算出した。

③喫煙習慣別累積がん死亡確率

全がん、喫煙関連がん、肺がんのそれぞれについて、喫煙習慣別死亡確率

を算出した。これらの疾患について禁煙後のリスク減少を検討するために、過去喫煙者について禁煙後経過年数別累積死亡確率を算出した。

④喫煙と循環器疾患との関連

循環器疾患全体、虚血性心疾患、および脳卒中について死亡をエンドポイントとして、非喫煙者に対する現在喫煙者の年齢・コホート調整相対リスクを求めた。これらの疾患について、量反応関係を検討するために喫煙曝露量別の解析を行い、禁煙後のリスク減少を検討するために過去喫煙者について禁煙後経過年数別の解析を行った。

⑤喫煙と呼吸器疾患との関連

喫煙状況、現在喫煙者の喫煙本数、喫煙年数、喫煙指数 (喫煙本数 \times 喫煙年数)、および喫煙開始年齢のサブグループごと、過去喫煙者の喫煙指数および禁煙後年数のサブグループごとに、全呼吸器疾患 (ICD10; J00~J99)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (J41~J44)、肺炎 (J12~J18)、および喘息 (J45~J46) について、比例ハザードモデルによって性別の年齢調整ハザード比を算出した。

⑥禁煙後の肺がんリスクの減少

男性禁煙者の肺がん死亡リスクの減少を禁煙時年齢ごとに検討した。現在喫煙者に対する死亡率比を到達年齢別かつ禁煙時年齢別に算出した。死亡率比の算出にはポアソン回帰モデルを用いて、コホートの別、またはコホートの別と 1 日喫煙本数を調整した。さらにベースライン時点での禁煙年数 (0-4、5-9、10-14、15-19、20-24、25 年以上) による全体的な肺がんリスク減少を、ポアソン回帰モデルを用いて年齢とコホートの別を調整した死亡率比により評価した。

⑦出生年代別肺がん死亡リスク

男性において、現在喫煙者および過去喫

煙者の非喫煙者に対する肺がん相対死亡リスクを出生コホート別に算出した。

⑧非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷

非喫煙者の年齢階級別肺癌死亡率を算出し、米国 Cancer Prevention Study-II (CPS-II) [6] および日本の平山の計画調査 [7] のデータと比較した。

⑨受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

本研究で用いた 3 つのコホート研究について、ベースライン調査票の受動喫煙についての質問項目、質問の形式、追跡調査の方法などを比較し、3 つの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、および分析の方法を検討した。

(2) 喫煙の健康影響および喫煙対策に関するレビューの方法論の検討

系統的レビューの方法論の検討については、以下の文献を参考とした。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)、6) Task Force on Community Preventive Services. Recommendations

regarding interventions to reduce tobacco use and exposure to environmental tobacco smoke. Am J Prev. Med 2001; 20 (2S) : 10-15.

(3) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

以下の Analytic Framework (AF) のうち、本研究目的に関連性のより強い以下の 6 つについて Medline での文献検索、選択を行った。

AF1. 喫煙が MS 発症の危険因子であることを示す直接的証拠

AF2. 喫煙の内臓脂肪蓄積への影響 (間接的証拠)

AF3. 喫煙のサイトカインへの作用 (間接的証拠)

AF4. 喫煙の脂質代謝への影響 (間接的証拠)

AF5. 喫煙の糖代謝への影響 (間接的証拠)

AF6. 喫煙の血圧への影響 (間接的証拠)

次に、AF1、2 について、文献の個別評価、構造化抄録、サマリー表、要約の作成を行った。

(倫理面への配慮)

コホートの併合解析については、本研究で収集したデータは各コホート研究で得られたデータの 2 次利用であり、氏名や住所などの個人情報を含まない。本研究の研究計画書は、がんを対象とする部分については平成 16 年 7 月 22 日に、全死因およびがん以外の死因を対象とする部分については平成 18 年 3 月 23 日に、国立がんセンター倫理審査委員会承認を受けた (それぞれ受付番号 16-4 および 17-91)。系統的レビューについては文献による調査のみで、倫理的問題はない。

C. 研究結果

(1) 3コホート併合解析

①喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合

現在喫煙者および過去喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比はそれぞれ、全死亡で男性：1.6, 1.3、女性 1.8, 1.7、全がんで男性：2.0, 1.5、女性：1.6, 1.6、全循環器疾患で男性：1.5, 1.2、女性：2.0, 1.6、全呼吸器疾患で男性：1.4, 1.4、女性：1.7, 1.3、全消化器疾患で男性：2.0, 1.2、女性：2.1, 2.1 だった。これらのハザード比およびベースライン時の喫煙状況を用いて算出した喫煙の人口寄与危険割合はそれぞれ、全死亡で男性 28%、女性 7%、男女計 20%、全がんで男性 39%、女性 5%、男女計 27%、全循環器疾患で男性 23%、女性 8%、男女計 17%、全呼吸器疾患で男性 23%、女性 5%、男女計 18%、全消化器疾患で男性 37%、女性 10%、男女計 28% だった。一方、喫煙と因果関係がある疾患以外の疾患の寄与をゼロと仮定して喫煙と因果関係がある各疾患の人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合、喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で男性 19%、女性 4%、男女計 13%、全がんで男性 34%、女性 4%、男女計 24%、全循環器疾患で男性 15%、女性 6%、男女計 11%、全呼吸器疾患で男性 14%、女性 3%、男女計 11%、全消化器疾患で男性 5%、女性 0%、男女計 3% だった。

②喫煙による平均余命の短縮

40歳時の平均余命は、男性では現在喫煙者で 38.5 歳、過去喫煙者で 40.8 歳、非喫煙者で 42.4 歳であり、女性ではそれぞれ 42.4 歳、42.1 歳、46.1 歳であった。40歳からの生存曲線の 50%死亡時の年齢差は男女とも約 4 年だった。

③喫煙習慣別累積がん死亡確率

40歳から 89歳までの全がん死亡確率は、現在喫煙者が 40.1%であったのに対し、禁煙者は 31.7%から 36.8%と低く、非喫煙者は 23.0%とさらに低かった。喫煙関連がんでは、現在喫煙者が 31.8%であったのに対し、禁煙者は 20.8%から 29.0%、非喫煙者は 14.5%であった。肺がんでは、現在喫煙者が 14.2%であったのに対し、禁煙者は 4.4%から 14.2%、非喫煙者は 2.7%であった。いずれも、禁煙によるリスクの減少が示された。女性は、禁煙者の割合が 1.5%と低いため、男性のような安定した禁煙の効果は得られなかった。

④喫煙と循環器疾患との関連

全循環器疾患死亡における年齢・コホート調整相対リスクは男性で 1.5 [95%信頼区間 1.4-1.6]、女性で 1.9 [1.7-2.1] であった。虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡におけるハザード比はそれぞれ、男性で 2.2 [1.8-2.7]、1.3 [1.1-1.4]、女性で 2.9 [2.3-3.7]、1.7 [1.5-2.0] であった。男女とも虚血性心疾患死亡においてより強い喫煙の影響がみられた。喫煙と循環器疾患との量反応関係については、喫煙本数について、男性では虚血性心疾患死亡において、女性では全循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡において量反応関係が認められた。男女とも喫煙開始年齢が若いほどリスクが高い傾向がみられた。特に虚血性心疾患では、喫煙年数を調整してもこの傾向が観察された。過去喫煙者における現在喫煙者に対する禁煙後経過年数別にみた年齢・コホート調整ハザード比は、男性では全循環器死亡において禁煙後約 5 年で死亡リスクの減少がみられ、約 10 年で非喫煙者のリスクと同じレベルに達した。女性では、禁煙後約 10 年で非喫煙者の死亡リスクと同じレベルまで減少した。虚血性心疾患

死亡、脳卒中死亡においても禁煙による明らかな死亡リスクの減少が認められた。

⑤喫煙と呼吸器疾患との関連

慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) 死亡の相対死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して 3.2、過去喫煙者で 2.8、女性ではそれぞれ 3.7 および 1.2 だった。男性では、現在喫煙者の喫煙指数 (喫煙本数×喫煙年数)、喫煙年数との量反応関係がみられたが、喫煙本数との関連は明瞭ではなかった。男性では喫煙開始年齢が低いほど COPD 死亡リスクは高かった。男性の過去喫煙者でも喫煙指数との量反応関係がみられ、また、禁煙後年数が長いほどリスクが低かった。肺炎の死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して 1.2、過去喫煙者で 1.1、女性ではそれぞれ 1.4 および 1.4 だった。喘息の死亡リスクは、男性の現在喫煙者で非喫煙者に対して 1.3、過去喫煙者で 1.8、女性では 3.1 および 0.7 だった。肺炎、喘息いずれにおいても、男性では現在喫煙者、過去喫煙者とも喫煙指数等とは明瞭な量反応関係は示さなかったが、禁煙後年数が経過するほどリスクは低下した。女性では、喫煙指数等との関連解析は死亡数が少ないため解析ができないか、明瞭な傾向を示さなかった。

⑥禁煙後の肺がんリスクの減少

70 歳以前に禁煙した男性の現在喫煙者に対する死亡率比は到達年齢とともに低下した。50 歳代で禁煙した男性の 60 歳代、70 歳代、80 歳代における現在喫煙者に対する死亡率比 (コホートを調整) はそれぞれ、0.57、0.44、0.36 だった。60 歳代で禁煙した男性の同じく 70 歳代、80 歳代の死亡率比は、0.60、0.43 だった。全体として非喫煙者に対する肺がん死亡率比は、現在喫煙者で 4.71、禁煙後 0-4、5-9、10-14、15-19、

20-24、25 年以上の禁煙者でそれぞれ、3.99、2.55、1.87、1.21、0.76、0.67 だった。

⑦出生年代別肺がん死亡リスク

非喫煙者に対する相対リスクを出生年別に見ると、1915-1919 年出生コホートと 1940-1944 年出生コホートで、現在喫煙者、過去喫煙者とも相対リスクが高いという 2 峰性の変動がみられた。

⑧非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷

男女とも、本研究、平山の計画調査、米国 CPS-II の順で非喫煙者の肺がん死亡率が高い傾向があった。特に高齢者で本研究の死亡率が高い傾向が強かった。

⑨受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

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以下の 3 つの項目に分けられた: (1) 家庭以外での曝露、(2) 幼少期曝露、(3) 現在の家庭曝露。質問項目、選択肢にコホート間で相違はあるが、カテゴリーの分類の調整を行うことにより、これら 3 つの項目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と考えられた。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。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、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。

(2) 喫煙の健康影響および喫煙対策に関するレビューの方法論の検討

系統的レビューの文献検索や評価の方法論について、たばこを中心に検討した。健康影響については、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にしたところ、系統的文献検索にハンドサーチを加えて文献を選択した上で、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 つに分類し、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が適切と考えられた。介入の有効性については、米国の Task Force on Community Preventive Service (TFPCS) 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や、米国 Surgeon General 2000 年報告書が参考になるが、特に後者では、教育的戦略、ニコチン依存に対する薬物治療と行動支援、医師による禁煙勧告などの、結果指標が明確な戦略や手法とともに、効果がより大きく長期に継続する経済的、規制的、社会的方法の重要性が指摘され、さらに手法相互の相乗作用があるために、手法個別の有効性評価では不十分であることが指摘された。

(3) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

AF1 (喫煙が MS 発症の危険因子であることを示す直接的証拠) に関しては、横断研究では喫煙が MS そのものの発症のリスクを高めることを報告する研究が 19 編中 14 編と多かったが、コホート研究 8 編では研究報告間で一致した結果は得られなかった。AF2 (喫煙の内臓脂肪蓄積への影響) に関しては、横断研究 36 編では研究報告間で一致した結果は得られなかったが、コホート研究 12 編では、喫煙と内臓脂肪蓄積との関連を否定する研究が多かった。

D. 考察

(1) 3 コホート併合解析

① 喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合

本研究では、全死亡における喫煙 (現在喫煙または過去喫煙) の人口寄与危険割合は、全死亡のハザード比を用いて求めると男性 28%、女性 7%、喫煙関連疾患以外の寄与をゼロと仮定して求めると男性 19%、女性 4% だった。これらを平成 17 年 (2005 年) の日本人死亡数 (男性 584,970、女性 498,826) に当てはめると、前者の推定で男性約 16 万 3 千、女性 3 万 3 千、後者の推定で男性 11 万 2 千、女性 1 万 9 千の死亡が喫煙に起因していると推定される。同様に主要な疾患別では、前者の推定において、全がんで男性 7 万 6 千、女性 7 千、全循環器疾患で男性 3 万 6 千、女性 1 万 4 千、全呼吸器疾患で男性 2 万 2 千、女性 4 千、全消化器疾患で男性 9 千、女性 2 千、後者の推定において、全がんで男性 6 万 6 千、女性 6 千、全循環器疾患で男性 2 万 4 千、女性 1 万、全呼吸器疾患で男性 1 万 2 千、2 千、全消化器疾患で男性千、女性百未満の死亡が喫煙に起因すると推定される。

② 喫煙による平均余命の短縮

本研究では、40 歳からの生存曲線の 50% 死亡時の喫煙者と非喫煙者との年齢差は男女とも約 4 年と推定された。英国人男性医師を 1951 年から追跡した Doll らの先行研究では、比較的後代コホートの結果である 50 年間の追跡では 1900~1930 年生まれの者の 35 歳からの生存曲線での喫煙者と非喫煙者の年齢差は約 10 年であり、本研究より平均余命短縮が大きい傾向があった。日本人の喫煙者の非喫煙者に対する全死亡の相対リスクは欧米人に比べて低いことが知

られており、それが英国の研究結果との違いの原因の一つと考えられる。

③喫煙習慣別累積がん死亡確率

全がん、喫煙関連がん、肺がんについては、男性における40歳から89歳までの累積死亡確率が、現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者の順に低く、おおむね禁煙年齢が若いほど累積死亡確率が低くなる傾向があった。ただ、40歳代の禁煙者でも非喫煙者のレベルまでは累積死亡確率は下がっておらず、循環器疾患に比べて禁煙によるがんのリスク減少が遅いことが示唆される。

④喫煙と循環器疾患との関連

現在喫煙者の非喫煙者に対する循環器疾患死亡リスクは男性で1.5倍、女性で2倍弱であることが示された。男女とも虚血性心疾患の方が脳卒中より喫煙によるリスク増加が大きかった。男性の虚血性心疾患死亡、女性の循環器疾患死亡全体で喫煙本数との量反応関係が観察されたこと、男女とも禁煙後年数の経過による循環器疾患死亡全体のリスク減少が観察されたことは、喫煙と循環器疾患死亡との間の因果関係を判定する上で重要な知見である。特に本研究では、男性だけでなく女性において喫煙と循環器疾患死亡との関連が見出された。これは大規模コホート研究の併合により検出力が上がったことが一因だと考えられる。男女とも禁煙後約10年で非喫煙者のリスクと同じレベルに達するという結果は、わが国において禁煙を推進する上で重要な科学的証拠である。また、男女とも喫煙開始年齢が20歳未満の者の虚血性心疾患リスクが喫煙年数を調整後も高いという結果は、未成年者の喫煙が成人より危険であるという仮説を支持する。

⑤喫煙と呼吸器疾患との関連

COPDでは、男性で喫煙曝露量と死亡リス

クとの間に量反応関係が観察されただけでなく、禁煙後経過年数が長いほどリスクが低かったため、喫煙との因果関係を強く示唆された。肺炎および喘息についても、男性では禁煙後経過年数が長いほどリスクが低かったため、禁煙によるこれらの疾患の予防効果が示唆された。

⑥禁煙後の肺がんリスクの減少

本研究により禁煙後経過年数が長いほど男性肺がん死亡リスクが低いことが示された。リスク減少の程度は、日本人を対象とした先行研究と整合性がとれていた。禁煙時年齢が若いほど肺がん死亡リスクは低い傾向があったものの、60歳代に禁煙した男性においてもリスク減少が観察されたため、高齢者を含めた幅広い年齢層での禁煙の推進の意義が支持される。

⑦出生年代別肺がん死亡リスク

非喫煙者に対する喫煙者の肺がん死亡相対リスクは、出生年で異なることが明らかとなった。原因としては喫煙曝露量の違いが可能性として考えられるが、今後詳細な検討が必要である。

⑧非喫煙者の肺がん死亡リスクの変遷

非喫煙者の肺がん死亡率は、平山の計画調査[7]の結果と比べても、米国のCPS-II[6]の結果と比べても本研究の対象者で高かった。喫煙者の相対リスクは非喫煙者の死亡率にも依存するため、本研究で観察された出生年別の相対リスクの違いが、喫煙者の曝露レベルの違いによるものか、非喫煙者の死亡率の違いによるものか今後の検討が必要である。本研究の対象者で非喫煙者の肺がん死亡率が高かった原因としては、非喫煙者に過去喫煙者が誤分類されていたことがまず考えられる。別の可能性として、本研究の対象者の受動喫煙レベルが高かったことも考えられる。

⑨受動喫煙と肺がんリスクに関する併合解析可能性

受動喫煙の健康影響については、本研究の結果、厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および3府県コホートの間で調査票の質問項目等に相違はあるが、カテゴリーの分類の調整を行うことによりメタアナリシスが可能になると考えられた。受動喫煙の健康影響についての科学的エビデンスは、近年国際機関などから系統的レビューの結果が公表されているが[8, 9]、わが国の科学的証拠は必ずしも十分ではない。受動喫煙によるリスク増加は能動喫煙と比べて小さいため、その検出には大きなサンプルサイズが必要である。喫煙の健康影響については国内のみならず複数の国のデータを統合して解析を行う流れも進んでおり、わが国においても今後この種の統合研究を推進する必要がある。

(2) 喫煙の健康影響および喫煙対策に関するレビューの方法論の検討

健康影響に関する系統的レビューとして本報告で提案した方法は、主に Inoue M et al. の文献[10]によっているが、現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ること等の長所がある。介入の効果に関する系統的レビューでは、Surgeon General 2000年報告書では、個々の手法の有効性を評価しても、それが社会全体のタバコ使用減少にどのようにつながるかは、多様な因子によって修飾を受けるので、有用な手法とは、ランダム化比較試験(RCT)のような実証的手法によってその有効性が実証できるような手法に限ることはできないという立場にたっ

ている。禁煙率や喫煙開始予防などを結果指標とできる手法の有効性については、当該報告書では、地域やメディアに立脚した活動と連携した教育的戦略(20~40%の喫煙開始の遅延・予防効果)、ニコチン依存に対する薬物治療と行動支援(20~25%の1年後の禁煙維持)、外来での医師による禁煙勧告(5~10%の禁煙)などの有効性が示されている。これらは、実施群と非実施群とで比較するようなRCTなどのデザインによって、その有効性が実証可能な手法である。しかし、より長期的で大きな影響を与えるであろう、経済的、規制的、社会的方法は、国などの集団全体に作用するために、その中で比較群を設定するような手法ではその有効性を評価できない。長期に渡って大きな影響を発揮する経済政策的手法を含んだ包括的な手法の重要性が強調されている。

(3) 喫煙とメタボリック・シンドローム発症との関連についての文献的考察

喫煙はMSと並んで、動脈硬化性疾患の主要なリスクファクターであることが多くの研究で明らかにされている。喫煙が動脈硬化を引き起こすメカニズムとしては、喫煙による血管内皮の傷害作用や凝固系の亢進のほか、糖代謝や脂質代謝への影響を介する作用があり、これらの作用から喫煙がMSの発症因子となり得ることが示唆される。本研究の文献レビューの検討結果から、喫煙がMS発症の危険因子であることを示す直接的証拠(AF1)については、横断研究では喫煙がMSそのものの発症のリスクを高めることを報告する研究が多かったが、コホート研究では研究報告間で一致した結果は得られなかった。喫煙の内臓脂肪蓄積への影響(AF2)については、横断研究では研究報告間で一致した結果は得られなかった

が、コホート研究ではむしろ両者の関連性を否定する研究が多かった。因果関係を含めたエビデンスの評価を行うためには、研究数が十分でないことから、特に日本人を対象としたコホート研究の実施が望まれる。今後、喫煙とサイトカイン、脂質代謝、糖代謝、および血圧との関連 (AF3~AF6) についても文献レビューを進め、因果関係の判定を含めたエビデンスの評価を行う必要がある。

E. 結論

大規模コホート研究の併合解析により、わが国の死亡における喫煙の寄与危険割合、喫煙による平均余命の短縮、喫煙による循環器疾患およびがんのリスク増加、禁煙による循環器疾患、呼吸器疾患、全がん、および肺がんを含む喫煙関連がんのリスク減少、出生コホート別肺がん死亡リスクの相違、非喫煙者の死亡率の変遷が明らかとなった。受動喫煙の健康影響に関して大規模コホート研究のメタ・アナリシスが可能であることが明らかになった。喫煙とメタボリック・シンドロームおよび内臓脂肪蓄積との関連について系統的文献レビューを行った。

謝辞

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。

参考文献

1. Tsugane, S., T. Sobue, Baseline survey of JPHC study--design and participation rate. Japan Public

Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. J Epidemiol, 2001. 11(6 Suppl): p. S24-9.

2. Watanabe, S., S. Tsugane, T. Sobue, M. Konishi, S. Baba, Study design and organization of the JPHC study. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. J Epidemiol, 2001. 11(6 Suppl): p. S3-7.
3. Ohno, Y., A. Tamakoshi, Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). J Epidemiol, 2001. 11(4): p. 144-50.
4. Tamakoshi, A., T. Yoshimura, Y. Inaba, Y. Ito, Y. Watanabe, K. Fukuda, H. Iso, Profile of the JACC study. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S4-8.
5. Marugame, T., T. Sobue, H. Satoh, S. Komatsu, Y. Nishino, H. Nakatsuka, T. Nakayama, T. Suzuki, T. Takezaki, K. Tajima, S. Tominaga, Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci, 2005. 96(2): p. 120-6.
6. Thun, M. J., C. Day-Lally, D. G. Myers, E. E. Calle, W. D. Flanders, B. P. Zhu, M. M. Namboodiri, C. W. Heath, Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959-1965) and II (1982-1988), in National Cancer Institute, Smoking and Tobacco

- Control, Monograph 8. 1997, NIH Publication: Washington, DC. p. 305-382.
7. Hirayama, T., Life-Style and Mortality A Large-Scale Census-Based Cohort Study in Japan. Contributions to Epidemiology and Biostatistics, ed. J. Wahrendorf. Vol. 6. 1990, Tokyo: KARGER.
 8. Proposed identification of environmental tobacco smoke as a toxic air contaminant. 2005, California Environmental Protection Agency.
 9. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke A report of the surgeon general, U. S. P. H. Service, Editor. 2006.
 10. Inoue, M., I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, K. Tanaka, S. Tsugane. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. Jpn J Clin Oncol, 2005. 35 (7) : p. 404-11.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

主任研究者 祖父江 友孝

- 1) Marugame, T., T. Sobue, H. Satoh, S. Komatsu, Y. Nishino, H. Nakatsuka, T. Nakayama, T. Suzuki, T. Takezaki, K. Tajima, S. Tominaga, Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA. Cancer Sci, 2005. 96 (2) : p. 120-6.
- 2) 丸亀知美., 祖父江友孝., 喫煙と肺癌の疫学. The Lung Perspectives, 2005. 13: p. 15-9.
- 3) Marugame, T., K. Kamo, T. Sobue, S. Akiba, S. Mizuno, H. Satoh, T. Suzuki, K. Tajima, A. Tamakoshi, S. Tsugane, Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. Prev Med, 2006. 42 (2) : p. 120-7.
- 4) Kohno, T., T. Sakiyama, H. Kunitoh, K. Goto, Y. Nishiwaki, D. Saito, H. Hirose, T. Eguchi, N. Yanagitani, R. Saito, R. Sasaki-Matsumura, S. Mimaki, K. Toyama, S. Yamamoto, A. Kuchiba, T. Sobue, T. Ohta, M. Ohki, J. Yokota, Association of polymorphisms in the MTH1 gene with small cell lung carcinoma risk. Carcinogenesis, 2006. 27 (12) : p. 2448-54.
- 5) 丸亀知美., 祖父江友孝., 喫煙以外の肺がんリスク要因. 呼吸器科, 2006. 10 (4) : p. 340-4.
- 6) Kamo, K., S. Kaneko, K. Satoh, H. Yanagihara, S. Mizuno, T. Sobue, A Mathematical Estimation of True Cancer Incidence Using Data from Population-based Cancer Registries. Jpn J Clin Oncol, 2007. 37 (2) : p. 150-5.
- 7) Marugame, T., S. Yamamoto, I. Yoshimi, T. Sobue, M. Inoue, S. Tsugane, Patterns of alcohol

- drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol*, 2007. 165 (9): p. 1039-46.
- 8) Sobue, T., K. Katanoda, T. Marugame, Trends of lung cancer mortality in selected countries, in *Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Volume 11, Reversal of Risk After Quitting Smoking*. 2007, IARC: Lyon, France.
- 9) Saika, K., T. Sobue, K. Katanoda, K. Tajima, M. Nakamura, N. Hamajima, A. Oshima, H. Kato, C. Tago, Smoking behavior and attitudes toward smoking cessation among members of Japanese Cancer Association in 2004 and 2006. *Cancer Science*. *Cancer Science*, 2008. (in press).
- 分担研究者 中村 正和
- 10) 中村正和, 禁煙治療の現状と課題. *Journal of Clinical Rehabilitation*, 2008. 17 (3): p. 290-295.
- 11) 萩本明子, 増居志津子, 中村正和, 馬醫世志子, 大島明, 禁煙支援者の技術レベルと禁煙支援効果の分析. *日本公衆衛生雑誌*, 2007. 54 (8): p. 486-495.
- 12) 中村正和, 第2章 9. 保険診療 B. 保険による禁煙治療の検証結果, in *禁煙指導・支援者のための禁煙科学*, 日本禁煙科学会, Editor. 2007, 文光堂: 東京. p. 132-135.
- 13) 中村正和, 第4章 喫煙とニコチン依存症, in *喫煙病学*, 井荃利博, Editor. 2007, 最新医学社: 大阪. p. 56-65.
- 14) 中村正和, 「特定健診・保健指導の効果的な進め方」禁煙に取り組むことの医療経済効果. *ARCS*, 2007: p. 486-495.
- 15) 中村正和, メタボ対策には禁煙が重要. *月刊地域保健*, 2007. 38 (9): p. 44-51.
- 16) 中村正和, 健診や医療の場での禁煙支援・治療の実際. *人間ドック*, 2007. 22 (3): p. 90-116.
- 17) Nakamura, M., A. Oshima, Y. Fujimoto, N. Maruyama, T. Ishibashi, K. R. Reeves, Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther*, 2007. 29 (6): p. 1040-56.
- 18) Hayashi, I., Y. Morishita, K. Imai, M. Nakamura, K. Nakachi, T. Hayashi, High-throughput spectrophotometric assay of reactive oxygen species in serum. *Mutat Res*, 2007. 631 (1): p. 55-61.
- 分担研究者 磯 博康
- 19) 本庄かおり, 磯博康, 禁煙による循環器疾患予防. *最新医学*, 2008. 63 (2): p. 186-192.
- 20) Iso, H., S. Sato, A. Kitamura, H. Imano, M. Kiyama, K. Yamagishi, R. Cui, T. Tanigawa, T. Shimamoto, Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*, 2007. 38 (6): p. 1744-51.

- 21) Renzhe, C., H. Iso, e. al., Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovas Prev Rehab*, 2006. 13: p. 243-248.
- 22) Sato, S., H. Iso, H. Noda, A. Kitamura, H. Imano, M. Kiyama, T. Ohira, T. Okada, M. Yao, T. Tanigawa, K. Yamagishi, M. Nakamura, Y. Naito, T. Shimamoto, Plasma fibrinogen concentrations and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. *Stroke*, 2006. 37(10): p. 2488-92.
- 23) Kitamura, A., Y. Nakagawa, M. Sato, H. Iso, S. Sato, H. Imano, M. Kiyama, T. Okada, H. Okada, M. Iida, T. Shimamoto, Proportions of stroke subtypes among men and women > or =40 years of age in an urban Japanese city in 1992, 1997, and 2002. *Stroke*, 2006. 37(6): p. 1374-8.
- 24) Iso, H., C. Date, K. Wakai, M. Fukui, A. Tamakoshi, The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med*, 2006. 144(8): p. 554-62.
- 25) Iso, H., C. Date, A. Yamamoto, H. Toyoshima, Y. Watanabe, S. Kikuchi, A. Koizumi, Y. Wada, T. Kondo, Y. Inaba, A. Tamakoshi, Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol*, 2005. 161(2): p. 170-9.
- 分担研究者 井上 真奈美
- 26) Takachi, R., M. Inoue, J. Ishihara, N. Kurahashi, M. Iwasaki, S. Sasazuki, H. Iso, Y. Tsubono, S. Tsugane, Fruit and Vegetable Intake and Risk of Total Cancer and Cardiovascular Disease: Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Epidemiol*, 2007.
- 27) Luo, J., M. Iwasaki, M. Inoue, S. Sasazuki, T. Otani, W. Ye, S. Tsugane, Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(6): p. 603-12.
- 28) Kurahashi, N., M. Inoue, Y. Liu, M. Iwasaki, S. Sasazuki, T. Sobue, S. Tsugane, Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer*, 2007. 122(3): p. 653-657.
- 29) Ishiguro, S., M. Inoue, N. Kurahashi, M. Iwasaki, S. Sasazuki, S. Tsugane, Risk factors of biliary tract cancer in a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study); with special focus on cholelithiasis, body mass index, and their effect modification. *Cancer Causes Control*, 2007.
- 30) Iwasaki, M., S. Yamamoto, T. Otani, M. Inoue, T. Hanaoka, T. Sobue, S.

- Tsugane, Generalizability of relative risk estimates from a well-defined population to a general population. *Eur J Epidemiol*, 2006. 21 (4) : p. 253-62.
- 31) Inoue, M., S. Tsugane, Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer*, 2005. 92 (1) : p. 182-7.
- 32) Mizoue, T., M. Inoue, K. Tanaka, I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, S. Tsugane, 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 (1) : p. 25-39.
- 33) Inoue, M., M. Iwasaki, T. Otani, S. Sasazuki, S. Tsugane, Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: a population-based survey. *BMC Public Health*, 2006. 6: p. 2.
- 34) Inoue, M., I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, K. Tanaka, S. Tsugane, Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. *Jpn J Clin Oncol*, 2005. 35 (7) : p. 404-11.
- 分担研究者 若井 健志
- 35) Lin, Y., S. Kikuchi, K. Tamakoshi, K. Wakai, T. Kondo, Y. Niwa, H. Yatsuya, K. Nishio, S. Suzuki, S. Tokudome, A. Yamamoto, H. Toyoshima, M. Mori, A. Tamakoshi, Active smoking, passive smoking and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol*, 2008.
- 36) Wakai, K., T. Marugame, S. Kuriyama, T. Sobue, A. Tamakoshi, H. Satoh, K. Tajima, T. Suzuki, S. Tsugane, Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci*, 2007. 98 (4) : p. 584-9.
- 37) Suzuki, T., K. Matsuo, K. Wakai, A. Hiraki, K. Hirose, S. Sato, R. Ueda, K. Tajima, Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan. *Cancer*, 2007. 109 (10) : p. 2116-23.
- 38) Tanaka, K., I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, M. Inoue, S. Tsugane, Cigarette smoking and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among Japanese. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36 (7) : p. 445-56.
- 39) Suzuki, K., Y. Ito, K. Wakai, M. Kawado, S. Hashimoto, N. Seki, M. Ando, Y. Nishino, T. Kondo, Y. Watanabe, K. Ozasa, T. Inoue, A. Tamakoshi, Serum heat shock protein 70 levels and lung cancer risk: a case-control study nested in a large cohort study. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev, 2006. 15 (9) : p. 1733-7.
- 40) Nagata, C., T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, K. Wakai, M. Inoue, S. Tsugane, Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol, 2006. 36 (6) : p. 387-94.
- 41) Wakai, K., M. Inoue, T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, C. Nagata, S. Tsugane, 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. 36 (5) : p. 309-24.
- 42) Wakai, K., M. Ando, K. Ozasa, Y. Ito, K. Suzuki, Y. Nishino, S. Kuriyama, N. Seki, T. Kondo, Y. Watanabe, Y. Ohno, A. Tamakoshi, Updated information on risk factors for lung cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 2: p. S134-9.
- 43) Niwa, Y., K. Wakai, S. Suzuki, K. Tamakoshi, Y. Lin, H. Yatsuya, T. Kondo, K. Nishio, A. Yamamoto, S. Tokudome, N. Hamajima, H. Toyoshima, A. Tamakoshi, Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort study. J Obstet Gynaecol Res, 2005. 31 (2) : p. 144-51.
- 44) Ozasa, K., K. Katanoda, A. Tamakoshi, H. Sato, K. Tajima, T. Suzuki, S. Tsugane, T. Sobue, Reduced life expectancy due to smoking in large-scale cohort studies in Japan. Journal of Epidemiology, 2008. (in press).
- 45) 小笹晃太郎, 泌尿器がんの疫学と JACC Study. 日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌, 2007. 15 (1) : p. 38-42.
- 46) Ozasa, K., Y. Kawahito, T. Doi, Y. Watanabe, M. Washio, M. Mori, T. Kase, A. Maeda, Y. Hirota, Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. Vaccine, 2006. 24 (14) : p. 2537-2543.
- 47) Kubo, T., K. Ozasa, K. Mikami, K. Wakai, Y. Fujino, Y. Watanabe, T. Miki, M. Nakao, K. Hayashi, K. Suzuki, M. Mori, M. Washio, F. Sakauchi, Y. Ito, T. Yoshimura, A. Tamakoshi, Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. Am J Epidemiol, 2006. 164 (6) : p. 549-55.
- 分担研究者 玉腰 暁子
- 48) Fujino, Y., T. Mizoue, N. Tokui, S. Kikuchi, Y. Hoshiyama, H. Toyoshima, H. Yatsuya, K. Sakata, A. Tamakoshi, R. Ide, T. Kubo, T. Yoshimura, Cigarette smoking and mortality due to stomach cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol, 2005. 15

分担研究者 小笹晃太郎

- Suppl 2: p. S113-9.
- 49) Ide, R., T. Mizoue, Y. Fujino, Y. Hoshiyama, K. Sakata, A. Tamakoshi, T. Yoshimura, Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. *Oral Diseases*, 2007. (in press)
- 50) Fujita, Y., A. Shibata, I. Ogimoto, Y. Kurozawa, T. Nose, T. Yoshimura, H. Suzuki, N. Iwai, R. Sakata, S. Ichikawa, A. Tamakoshi, The effect of interaction between hepatitis C virus and cigarette smoking on the risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 2006. 94 (5): p. 737-9.
- 51) Sakata, K., Y. Hoshiyama, S. Morioka, T. Hashimoto, T. Takeshita, A. Tamakoshi, Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. *J Epidemiol*, 2005. 15 Suppl 2: p. S212-9.
- 分担研究者 西野 善一
- 52) Akhter, M., Y. Nishino, N. Nakaya, K. Kurashima, Y. Sato, S. Kuriyama, Y. Tsubono, I. Tsuji, Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 2007. 16 (2): p. 102-7.
- 53) Nishino, Y., M. Inoue, I. Tsuji, K. Wakai, C. Nagata, T. Mizoue, K. Tanaka, S. Tsugane, Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36 (12): p. 800-7.
- 54) Nishino, Y., K. Wakai, T. Kondo, N. Seki, Y. Ito, K. Suzuki, K. Ozasa, Y. Watanabe, M. Ando, Y. Tsubono, I. Tsuji, A. Tamakoshi, Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: results from Japan collaborative cohort (JACC) study. *J Epidemiol*, 2006. 16 (2): p. 49-56.
- 分担研究者 片野田 耕太
- 55) 片野田耕太, 雑賀公美子, 禁煙の効果についての最近の研究動向. *日本禁煙医師連盟通信*, 2007. 16 (3): p. 5-6.
- 56) 片野田耕太, 祖父江友孝, I. 肺癌の疫学と予防 1. 罹患率・死亡率の変遷. *呼吸器common diseaseの診療 肺癌のすべて*, 2007: p. 6-10.
- 57) 田中英夫, 宮松篤, 天貝賢二, 坂英雄, 神山由香理, 片野田耕太, 松田徹, 田中政宏, 得津馨, 全がん協「禁煙推進行動計画」の策定. *日本医事新報*, 2007. 4352: p. 75-9.
- 58) 片野田耕太, 邱冬梅, 祖父江友孝, 【がん薬物療法の最前線】 今後どんながんが増えるか?. *臨牀と研究*, 2006. 83 (5): p. 629-35.
- 59) Marugame, T., K. Kamo, K. Katanoda, W. Ajiki, T. Sobue, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol*, 2006. 36 (10): p. 668-75.
2. 学会発表
主任研究者 祖父江 友孝

- 1) Sobue T. Cancer statistics and national cancer control strategy in Japan. 10th Korea and Japan Cancer Research Workshop, 2005. 12, Tokyo, 2005.
 - 2) 祖父江友孝. がんの予防. 第24回日本老年学会総会. 2005. 6, 東京.
 - 3) 河村敏彦, 片野田耕太, 山本精一郎, 丸亀知美, 今村由香, 田中佐智子, 佐野洋史, 邱冬梅, 祖父江友孝, 出生年別にみた喫煙状況の地域差について. 第16回日本疫学会総会, 2006. 1, 名古屋.
 - 4) Sobue T.: Comments on "The Epidemic of Smoking-Related Adenocarcinoma of the Lung: The Role of the Tobacco Industry and Filtered and Low-tar Cigarettes." The 12th world Conference on Lung Cancer, Seoul, South Korea, (2007. 9).
 - 5) 祖父江友孝: 肺癌の罹患率と死亡率の激減を目指して. 第48回日本肺癌学会総会, (2007. 11)
- 分担研究者 中村 正和
- 6) 中村正和: 禁煙治療に対する保険適用と今後の課題. 第47回日本呼吸器学会, 2007年5月, 東京.
 - 7) Masakazu Nakamura: Policy research for establishing nicotine dependence treatment services in Japan. 8th Asia Pacific Association for the Control of Tobacco. Oct 2007, Taiwan.
 - 8) Masakazu Nakamura, Akira Oshima, Yoko Fujimoto, Nami Maruyama, Taro Ishibashi, Karen Reeves: Effect of varenicline on nicotine craving, withdrawal, and smoking reinforcement in Japanese smokers. Abstract in the Abstracts of the 8th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health. Oct 2007, Taiwan.
 - 9) 中村正和: 喫煙と肺癌—禁煙の重要性—. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.
 - 10) 中村正和: 検診の場での禁煙勧奨と支援. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.
 - 11) 萩本明子, 増居志津子, 中村正和: 特定保健指導における禁煙の経済効果. 第18回日本疫学会学術総会, 2008年1月, 東京.
 - 12) 中村正和, 増居志津子: 効果的かつ効率的な禁煙治療の普及方策に関する国際比較研究. 第14回ヘルスリサーチフォーラム, 18-22, 2008.
- 分担研究者 若井 健志
- 13) 若井健志, 丸亀知美, 祖父江友孝ら, 禁煙時年齢別にみた禁煙後の男性肺がん死亡リスクの減少—大規模コホート研究の併合解析. 第28回日本がん疫学研究会, 2005. 7, 岐阜
- 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

II. 分担研究報告

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

喫煙の相対リスクおよび人口寄与危険割合

主任研究者 祖父江 友孝 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
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
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
研究協力者 望月 友美子 国立がんセンター研究所

研究要旨

わが国の代表的な大規模前向きコホート研究である厚生労働省コホート、文部科学省コホート、および大阪府・愛知県・宮城県の3府県コホートのデータを併合して、喫煙と喫煙関連疾患死亡との関連を考察した。現在喫煙者および過去喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比はそれぞれ、全死亡で男性：1.6, 1.3, 女性1.8, 1.7, 全がんで男性：2.0, 1.5, 女性：1.6, 1.6, 全循環器疾患で男性：1.5, 1.2, 女性：2.0, 1.6, 全呼吸器疾患で男性：1.4, 1.4, 女性：1.7, 1.3, 全消化器疾患で男性：2.0, 1.2, 女性：2.1, 2.1だった。これらのハザード比およびベースライン時の喫煙状況を用いて算出した現在喫煙、過去喫煙、および喫煙経験の人口寄与危険割合はそれぞれ、全死亡で男性28%、女性7%、男女計20%、全がんで男性39%、女性5%、男女計27%、全循環器疾患で男性23%、女性8%、男女計17%、全呼吸器疾患で男性23%、女性5%、男女計18%、全消化器疾患で男性37%、女性10%、男女計28%だった。一方、喫煙と因果関係がある疾患以外の疾患の寄与をゼロと仮定して喫煙と因果関係がある各疾患の人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合、喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で男性19%、女性4%、男女計13%、全がんで男性34%、女性4%、男女計24%、全循環器疾患で男性15%、女性6%、男女計11%、全呼吸器疾患で男性14%、女性3%、男女計11%、全消化器疾患で男性5%、女性0%、男女計3%だった。後者の結果を平成17年（2005年）人口動態統計に適用すると、全死亡で男性11万1千、女性1万8千、全がんで男性6万6千、女性6千、全循環器疾患で男性2万4千、女性1万、全呼吸器疾患で男性1万2千、2千、全消化器疾患で男性千の死亡が喫煙に起因すると推定される。

A. 研究目的

喫煙と慢性疾患との関連を包括的に調べるためには、数十万人規模の大規模前向きコホート研究が必要である。平山は約26万

5千人のコホート研究により喫煙とがんおよび他の様々な疾患との関連について調べ、相対リスクと人口寄与危険割合を算出した[1]。この研究は世界的に見ても最も大規模

な研究の一つであり、その成果は喫煙の健康影響に関する国際機関の報告書などにも多く引用されている。しかし、この研究はベースライン調査が1965年、追跡終了が1982年であり、現在の喫煙習慣および疾患の診断と治療に関する環境は当時と比べて大きく変化している。

1980年代から90年代前半にかけて、わが国では10万人規模のコホート研究が複数開始され、約10年間の観察期間を経て喫煙と疾患との関連に関する報告がこれまでに数多く出されている。しかし、比較的まれな疾患への影響や、男性より喫煙率の低い女性における健康影響を調べるには単独の研究では対象者数が十分ではなかった。

近年、米国および国際がん研究機関(IARC)は喫煙の健康影響に関する総括報告書において喫煙と疾患の因果関係をまとめた[2, 3]。本研究では、わが国のデータに基づいて喫煙の健康影響を調べることを目的として、わが国の3つの大規模前向きコホート研究を併合した約30万人のコホートを対象として、全死亡および喫煙と因果関係が認められた疾患について、喫煙の相対リスクと人口寄与危険割合を算出した。

B. 研究方法

研究デザイン： 3つの前向きコホート研究の併合解析。

設定： 次の3つの大規模前向きコホート研究。

①厚生労働省がん研究助成金による指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」コホート I およびコホート II (以下、それぞれ JPHC-I、JPHC-II) [4]

②文部科学省科学研究費がん特定領域「ヒ

トがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究」(以下、JACC) [5, 6]

③大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、および東北大学医学部衛生学教室・公衆衛生学教室が大阪、愛知及び宮城で実施した「3府県コホート研究」(以下、3府県) [7]

各コホートの個票データを統一された書式で収集して統合し、併合データセットを作成した。なお、結果の記述において JPHC-I と JPHC-II は分けた。

対象者： 収集した各コホートデータの対象者数は、JPHC-I: 61,595 (男性 29,981, 女性 31,614)、JPHC-II: 78,825 (男性 38,740, 女性 40,085)、JACC: 110,792 (男性: 46,465, 女性: 64,327)、3府県: 108,774 (男性: 50,544, 女性: 58,230) の合計 359,986 (男性 165,730, 女性 194,256) だった。これらの対象者に JPHC の除外条件 (外国籍、開始前転出、追跡拒否、重複登録、郵送拒否、または質問票なし) および 3府県の除外条件 (開始前転出、転帰不明) を適用した後、ベースライン調査時年齢の適格条件

(JPHC-I: 40歳以上60歳未満、JPHC-II: 40歳以上70歳未満、JACC および 3府県: 40歳以上80歳未満) を満たし、かつ喫煙関連質問に有効回答がある者を選択し、さらに JACC と 3府県とで重複する対象者を JACC のデータから除外した結果、296,836名 (男性 140,026, 女性 156,810) を解析対象者とした。

調査方法： いずれのコホート研究においても、自記式調査票で対象者の生活習慣を調べた。本研究ではベースライン時年齢および喫煙状況に関する情報のみを用いた。住民票で異動および生死を確認し、人口動態統計死亡票で死因を同定した。

エンドポイント： エンドポイントは全死

亡および喫煙関連疾患による死亡とした。本研究における「喫煙と因果関係がある疾患」の定義は、2004年米国公衆衛生局長官の喫煙の健康影響報告書 (The Health Consequences of Smoking, A Report of the Surgeon General 2004) [3] または国際がん研究機関モノグラフ第83巻「たばこ喫煙とたばこ煙」(2002年; International Agency for Research on Cancer Monograph vol. 83, Tobacco Smoking and Tobacco smoke) [2] において喫煙との因果関係があるとされる疾患とした。これらの疾患に加えて、平山らの研究[1]で対象となった疾患も解析対象とした。表1に本研究で定義した「喫煙と因果関係がある疾患」および他の解析対象疾患を示す。

解析方法： 喫煙状況は、現在喫煙、過去喫煙、および非喫煙の3分類とした。コックス比例ハザードモデルにより、全死亡および死因別死亡について現在喫煙者、過去喫煙者、および喫煙経験者(現在喫煙者+過去喫煙者)の非喫煙者に対する年齢調整ハザード比を算出した。統計解析にはWindows版SASシステム(バージョン8.02)を用いた。本研究の解析対象者における年齢調整ハザード比および喫煙者割合を用いて、人口寄与危険割合を算出した。人口寄与危険割合とは、集団の罹患または死亡のうち、ある要因の曝露を取り除くことによって減少できる部分の割合である。人口寄与危険割合を次の計算式で算出し、Greenlandの手法で95%信頼区間を算出した(手法①)[8]。

$$\text{人口寄与危険割合} = P(HR_a - 1) / HR_a$$

P: 症例内での曝露者の割合

HR_a: 曝露者の非曝露者に対する年齢調整ハザード比

全死亡、全がん死亡、全循環器疾患死亡、

全呼吸器疾患死亡、および全消化器疾患死亡については、以下の方法での人口寄与危険割合も算出した。「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の人口寄与危険割合をゼロ(喫煙者の非喫煙者に対するハザード比=1)と見なし、上記方法で算出した「喫煙と因果関係がある疾患」の人口寄与危険割合それぞれの点推定値および分散を用いて、分散の重み付け和を用いて算出した(手法②; 次式)。

$$PAF_c = \frac{\sum_i (n_i \times PAF_i)}{\sum_i n_i}$$

$$V(PAF_c) = \frac{\sum_i (n_i^2 \times V_i)}{(\sum_i n_i)^2}$$

PAF_c: 合計の人口寄与危険割合の点推定値

V(PAF_c): その分散

PAF_i: 個々の疾患の人口寄与危険割合の点推定値

V_i: その分散

n_i: 個々の疾患の死亡数

男女計の人口寄与危険割合も同様に、男女それぞれで算出した人口寄与危険割合を統合して求めた。

倫理面への配慮： 本研究で収集したデータは各コホート研究で得られたデータを匿名化したものであり、氏名や住所などの個人情報を含まない。本研究の研究計画書は、がんを対象とする部分については平成16年7月22日に、全死因およびがん以外の死因を対象とする部分については平成18年3月23日に、国立がんセンター倫理審査委員会で承認を受けた(それぞれ受付番号16-4および17-91)。

C. 研究結果

基本属性：表2に併合したコホート研究の基本属性を示す。ベースライン調査は1983年～1993年の間に行われ、観察終了年は1993年～2003年の間、観察期間の平均値は9.6年(S.D. 2.3)、観察開始時年齢の範囲は40歳～79歳、平均値は54.4歳(S.D. 9.8)だった。

喫煙状況：表3に解析対象者の喫煙状況を示す。喫煙者割合は、男性で現在喫煙者54.4%、過去喫煙者25.1%、喫煙経験者79.5%、非喫煙者20.5%、女性で現在喫煙者8.1%、過去喫煙者2.4%、喫煙経験者10.5%、非喫煙者89.5%だった。

死亡数：表4に喫煙状況別がん死亡数および粗死亡率を示す。男性1,325,004人年、女性1,530,392人年の観察期間中、男性16,282例、女性9,418例を観察した。主要な性別死因別死亡数(性別全死亡に占める割合)は、全がん：男性6,505(40.0%)、女性3,475(36.9%)、全循環器疾患：男性4,306(26.4%)、女性2,904(30.8%)、全呼吸器疾患：男性1,587(9.7%)、女性681(7.2%)、消化器疾患：男性596(3.7%)、女性320(3.4%)だった。部位別がん死亡数(全がんに占める割合)の上位3部位は、男性で肺1,455(22.4%)、胃1,282(19.7%)、および肝946(14.5%)の順、女性で胃556(16.0%)、肺417(12.0%)、および膵306(8.8%)の順だった。「喫煙と因果関係があるがん」(表1参照)の死亡数(性別全がん死亡に占める割合)は男性4,816(74.0%)、女性1,864(53.6%)だった。循環器疾患において「喫煙と因果関係がある疾患」(虚血性心疾患、脳卒中、および腹部大動脈瘤)の死亡数(性別全循環器疾患死亡に占める割合)は男性2,840(66.0%)、女性1,849

(63.7%)だった。同様に、呼吸器疾患において肺炎および慢性閉塞性肺疾患(COPD)死亡数(性別全呼吸器疾患死亡に占める割合)男性1,132(71.3%)、女性453(66.5%)、消化器疾患において消化性潰瘍死亡数(性別全消化器疾患死亡に占める割合)は男性40(6.7%)、女性21(6.6%)だった。全死亡において、「喫煙と因果関係がある疾患」死亡数(性別全死亡に占める割合)は、男性8,828(54.2%)、女性4,187(44.5%)だった。

ハザード比：表5左段に死因別年齢調整ハザード比(コックス比例ハザードモデル)を示す。男性では、非喫煙者に対する現在喫煙者のハザードは全死亡で1.6倍、「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡で1.9倍だった。同様に、全がん死亡の男性現在喫煙者のハザードは非喫煙者の2.0倍、部位別では喉頭、尿路(腎盂・尿管・膀胱、以下同じ)、および肺で約5倍、食道および口唇・口腔・咽頭で約3倍、肝で約2倍、膵および胃で約1.5倍、「喫煙と因果関係があるがん」(表1参照)全体では、2.3倍だった。全循環器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.5倍、虚血性心疾患(IHD)で2.2倍、脳卒中で1.3倍、「喫煙と因果関係がある疾患」(IHD、脳卒中、および腹部大動脈瘤)合計では1.5倍だった。全呼吸器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.4倍、「喫煙と因果関係がある疾患」では肺炎で1.2倍、COPDで3.1倍、両疾患の合計で1.4倍だった。全消化器疾患死亡の男性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.0倍、「喫煙と因果関係がある疾患」である消化性潰瘍で7.1倍だった。

男性過去喫煙者の非喫煙者に対するハザード比は、全死亡で1.3、「喫煙と因果関係がある疾患」全体で1.4、いずれも現在喫

煙者のハザード（それぞれ1.6、1.9）より小さかった。疾患別死亡においても、骨髄性白血病を除いて、男性の過去喫煙者の対非喫煙者ハザード比は現在喫煙者のそれよりも小さかった。

女性では、非喫煙者に対する現在喫煙者のハザードは全死亡で1.8倍、「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡で2.0倍だった。同様に、全がん死亡の女性現在喫煙者のハザードは非喫煙者の1.6倍、部位別では肺で3.9倍、子宮頸部、口唇・口腔・咽頭、食道、尿路、膵、および肝で約2倍、胃で1.2倍、「喫煙と因果関係があるがん」（表1参照）全体では、2.0倍だった。全循環器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.0倍、虚血性心疾患（IHD）で3.0倍、脳卒中で1.8倍、「喫煙と因果関係がある疾患」（IHD、脳卒中、および腹部大動脈瘤）合計では2.1倍だった。全呼吸器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは1.7倍、「喫煙と因果関係がある疾患」では肺炎で1.4倍、COPDで3.6倍、両疾患の合計で1.5倍だった。全消化器疾患死亡の女性喫煙者の非喫煙者に対するハザードは2.1倍、「喫煙と因果関係がある疾患」である消化性潰瘍で1.4倍だった。

女性過去喫煙者の非喫煙者に対する全死亡のハザードは1.7で、現在喫煙者のハザード比と同等だった。女性過去喫煙者の「喫煙と因果関係がある疾患」による死亡のハザード比は約1.7で、現在喫煙者のハザード比（2.0）より小さかった。女性の疾患別死亡では、肝がん、肺がん、脳卒中では対非喫煙者ハザード比が現在喫煙者より過去喫煙者で小さかったが、喫煙と因果関係がある疾患の中にも現在喫煙者と過去喫煙者とでハザード比に著明な差がない疾患があ

った（食道、胃、膵、および「腎盂を除く腎」のがん、腹部大動脈瘤、肺炎、および消化性潰瘍）。

人口寄与危険割合：表5右段に死因別死亡に対する人口寄与危険割合を示す。男性における喫煙（現在喫煙または過去喫煙、以下同じ）の人口寄与危険割合（手法①）は、全死亡で28%、全がんで39%、全循環器疾患で23%、全呼吸器疾患で23%、全消化器疾患で37%だった。一方、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の寄与をゼロと仮定して「喫煙と因果関係がある疾患」のそれぞれの人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合（手法②）、男性における喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で19%、全がんで34%、全循環器疾患で15%、全呼吸器疾患で14%、全消化器疾患で5%と、いずれも手法①より小さい値となった。

男性の疾患別で喫煙の人口寄与危険割合が大きかったのは、がんでは喉頭、尿路、および肺の順で（それぞれ73%、72%、および69%）、以下食道（61%）、口唇・口腔・咽頭（52%）、肝（37%）、骨髄性白血病（35%）、腎盂を除く腎（30%）、膵（26%）、胃（25%）、「喫煙と因果関係がある疾患」全体では46%だった。喫煙と因果関係がある循環器疾患ではIHDで44%、脳卒中で10%、腹部大動脈瘤で60%、これら3疾患全体で23%だった。喫煙と因果関係がある呼吸器疾患では、肺炎で9%、COPDで60%、両疾患合計では19%だった。喫煙と因果関係がある消化器疾患である消化性潰瘍では76%だった。

女性における喫煙の人口寄与危険割合（手法①）は、全死亡で7%、全がんで5%、全循環器疾患で8%、全呼吸器疾患で5%、全消化器疾患で10%だった。一方、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患の寄与をゼロと仮定して「喫煙と因果関係がある疾患」

のそれぞれの人口寄与危険割合を足し上げる方法で算出した場合（手法②）、女性における喫煙の人口寄与危険割合は、全死亡で4%、全がんで4%、全循環器疾患で6%、全呼吸器疾患で3%、全消化器疾患で0%だった。

女性の疾患別で喫煙の人口寄与危険割合が大きかったのは、がんでは肺（20%）、食道（12%）、子宮頸部（9%）、膵（8%）、口唇・口腔・咽頭（7%）、肝（5%）、尿路（3%）、および胃（3%）の順で、「喫煙と因果関係があるがん」全体では8%だった。腎盂を除く腎および骨髄性白血病はハザード比が1未満だったため負の人口寄与危険割合を示した。喫煙と因果関係がある循環器疾患ではIHDで15%、脳卒中で6%、腹部大動脈瘤で29%、これら3疾患全体で9%だった。喫煙と因果関係がある呼吸器疾患では、肺炎で4%、COPDで16%、両疾患合計では5%だった。喫煙と因果関係がある消化器疾患である消化性潰瘍では4%だった。

D. 考察

全死亡における喫煙（現在喫煙または過去喫煙）の人口寄与危険割合は、全死亡のハザード比を用いた手法①では男性28%、女性7%、「喫煙と因果関係がある疾患」以外の寄与をゼロと仮定した手法②では男性19%、女性4%だった。本研究では年齢以外の変数を調整していないため、手法①で用いた全死亡のハザード比、および算出した人口寄与危険割合は、喫煙と交絡する危険因子の影響で過大評価されている可能性がある。一方、手法②では本研究で定義した「喫煙と因果関係がある疾患」以外の疾患への喫煙の寄与をゼロと仮定したため、人口寄与危険割合を過小評価している可能性がある。本研究で求めた全死亡における喫煙の人口寄与危険割合を平成17年（2005

年）の日本人死亡数（男性584,970、女性498,826）に当てはめると、手法①で男性約16万2千、女性3万3千、手法②で男性11万1千、女性1万8千の死亡が喫煙に起因していると推定される。同様に主要な疾患別では、手法①により全がんで男性7万6千、女性7千、全循環器疾患で男性3万6千、女性1万4千、全呼吸器疾患で男性2万2千、女性4千、全消化器疾患で男性9千、女性2千、手法②により全がんで男性6万6千、女性6千、全循環器疾患で男性2万4千、女性1万、全呼吸器疾患で男性1万2千、2千、全消化器疾患で男性千、女性百未満の死亡が喫煙に起因すると推定される。

全がん、喫煙と因果関係があるがんいずれも男性の方が女性より現在喫煙の非喫煙者に対するハザード比が大きかった。これは、男性の喫煙曝露量が女性より多いことを反映していると思われる。男性では全がん、喫煙と因果関係があると考えられるがんいずれも現在喫煙より過去喫煙のハザード比が小さく、禁煙による死亡リスクの低下を反映していると思われた。一方女性では、現在喫煙と過去喫煙のハザード比に著明な違いがなかった。これは女性の現在喫煙者の喫煙曝露量が少ないため過去喫煙者との差が小さいこと、女性の喫煙開始年齢が男性に比べて遅いため過去喫煙者の禁煙後経過年数が短いこと、女性では喫煙習慣が変化しやすいこと、女性では過去喫煙者が少ないためハザード比の推定精度が低いことなどが影響した可能性が考えられる。女性における禁煙の効果を検討するためには禁煙後経過年数により層別した解析が今後必要である。一方、全循環器疾患、喫煙と因果関係がある循環器疾患では女性の方が男性より現在喫煙のハザード比が大きか

った。この男女差の原因は不明だが、本研究のデータの一部を構成するコホート研究でも同様の結果が出ている [9]。

本研究の結果は、平山の研究 [1] におけるリスク比と比較して高い傾向がある。本研究の対象者の出生年代は 1900 年代～50 年代で、平山の研究での対象者は 1925 年以前の出生者であり、世代による喫煙曝露量の違いが原因として考えられる。

Ezzati らは、世界の地域別に喫煙の死亡に及ぼす影響を推計した研究で、日本を含む西太平洋先進諸国での喫煙の人口寄与危険割合を全死亡において男性 22%、女性 10% [10]、全がんにおいて男性 36%、女性 13% [11] と推計した。本研究の現在喫煙と過去喫煙を合わせた全がん死亡に関する人口寄与危険割合と比較すると、男性では手法①と②の間だが、女性では本研究の方が小さい。その原因として、Ezzati らの研究の西太平洋先進諸国に含まれるオーストラリアおよびニュージーランドと比べて日本の女性の喫煙率が低いこと [12] が考えられる。彼らの用いた推定方法は米国のコホート研究の相対リスクを援用しており、日本のコホート研究のハザード比を用いた本研究の結果の方が正確度が高いと思われる。

本研究の長所は、前向きコホート研究であり喫煙状況の把握がエンドポイント（死亡）より前に行われている点、および対象者数が約 30 万人と大規模であり推定精度が高い点が挙げられる。特に女性では単独のコホートで喫煙経験者の死亡の観察がなかった部位でも、ある程度の死亡数が観察された。

本研究の限界としては、第一に、複数のコホート研究を統合しているため質問票が統一されていない点が挙げられる。喫煙状況に関する質問は、JACC と 3 府県では現在

喫煙、過去喫煙、および非喫煙の 3 択だが、JPHC-I と JPHC-II では 2 段階の質問の回答からこれら 3 つのカテゴリを定義している。

第二に、喫煙状況のデータがベースライン調査時の回答のみであり、その後の変化が考慮されていない。本研究のデータの一部を構成する JACC 研究では、ベースライン調査と 5 年後調査とで喫煙習慣の変化を検討している [13]。その結果によると、男性では現在喫煙者の 16.1% が禁煙し、過去喫煙者の 7.6% が喫煙を再開し、非喫煙者の 2.8% が新たに喫煙を開始したのに対し、女性では禁煙 21.7%、再開 12.8%、新規開始 0.5% だった。現在喫煙者の禁煙および過去喫煙者の喫煙再開が比較的多いため、これらがそれぞれ現在喫煙のハザード比の過小評価および過去喫煙のハザード比の過大評価につながった可能性がある。

第三に、比較的まれな疾患での対象者数が不足している。女性のがんでは口唇・口腔・咽頭、食道、小腸、喉頭、腎盂を除く腎、尿路、脳、および骨髄性白血病、がん以外では腹部大動脈瘤、および消化性潰瘍では、併合データにおいても喫煙経験者死亡が少なく、ハザード比の推定ができないか、できても信頼区間が広い。また、前述の通り女性は全体的に過去喫煙者の死亡が少ない傾向にあるため、過去喫煙のハザード比の推定精度が低い傾向がある。

第四に、前述の通り本研究では年齢以外の変数を調整していないため、喫煙と交絡する因子の影響が残っている可能性がある。

E. 結論

日本の代表的な 3 つの大規模コホート研究を併合して解析した結果、全死亡に占める喫煙に起因する死亡は、多く見積もって男性 28%、女性 7%、少なく見積もって男性

19%、女性 4%だった。日本において喫煙の疾病負荷は男性で大きく、喫煙対策をより積極的に進める必要がある。

参考文献

1. Hirayama, T., *Life-Style and Mortality A Large-Scale Census-Based Cohort Study in Japan*. Contributions to Epidemiology and Biostatistics, ed. J. Wahrendorf. Vol. 6. 1990, Tokyo: KARGER.
2. *Tobacco smoke and involuntary smoking*. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 83. 2002, World Health Organization International Agency for Research on Cancer: Lyon.
3. *The health consequences of smoking A report of the surgeon general*, U. S. P. H. Service, Editor. 2004.
4. Watanabe, S., et al., *Study design and organization of the JPHC study. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases*. J Epidemiol, 2001. 11(6 Suppl): p. S3-7.
5. Ohno, Y. and A. Tamakoshi, *Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study)*. J Epidemiol, 2001. 11(4): p. 144-50.
6. Tamakoshi, A., et al., *Profile of the JACC study*. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S4-8.
7. Marugame, T., et al., *Lung cancer death rates by smoking status: comparison of the Three-Prefecture Cohort study in Japan to the Cancer Prevention Study II in the USA*. Cancer Sci, 2005. 96(2): p. 120-6.
8. Greenland, S., *Re: "Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method"*. Am J Epidemiol, 1999. 149(9): p. 884; author reply 885-6.
9. Iso, H., et al., *Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study*. Am J Epidemiol, 2005. 161(2): p. 170-9.
10. Ezzati, M. and A. D. Lopez, *Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000*. Lancet, 2003. 362(9387): p. 847-52.
11. Ezzati, M., et al., *Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs*. Int J Cancer, 2005. 116(6): p. 963-71.
12. Mackay, J., M. Eriksen, and O. Shafey, *The Tobacco Atlas*. Second ed. 2006, Atlanta: American Cancer Society.
13. Kawado, M., et al., *Smoking and drinking habits five years after baseline in the JACC study*. J Epidemiol, 2005. 15 Suppl 1: p. S56-66.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kohno, T., T. Sakiyama, H. Kunitoh, K. Goto, Y. Nishiwaki, D. Saito, H.

- Hirose, T. Eguchi, N. Yanagitani, R. Saito, R. Sasaki-Matsumura, S. Mimaki, K. Toyama, S. Yamamoto, A. Kuchiba, T. Sobue, T. Ohta, M. Ohki, and J. Yokota. Association of polymorphisms in the MTH1 gene with small cell lung carcinoma risk. *Carcinogenesis*, 2006. 27(12): p. 2448-54.
- 2) Marugame, T., S. Yamamoto, I. Yoshimi, T. Sobue, M. Inoue, and S. Tsugane. Patterns of Alcohol Drinking and All-Cause Mortality: Results from a Large-Scale Population-based Cohort Study in Japan. *Am J Epidemiol*, 2007.
- 3) 丸亀知美, 祖父江友孝, 喫煙以外の肺がんリスク要因. *呼吸器科*, 2006. 10(4): p. 340-4.
- 4) 片野田耕太, 邱冬梅, 祖父江友孝, 【がん薬物療法の最前線】 今後どんながんが増えるか?. *臨牀と研究*, 2006. 83(5): p. 629-35.
2. 学会発表
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
- 3) 丸亀知美, 祖父江友孝, 喫煙以外の肺がんリスク要因. *呼吸器科*, 2006.

Table 1. Analyzed diseases and their codes of International Classification of Diseases.

Causes of death 死因	ICD-9(-1994)	ICD-10(1995-)	
All-cause 全死亡	(All)	(All)	
Causally-tobacco-related diseases in total 喫煙と因果関係がある疾患全体	(*印の疾患すべて)		
Cancer がん	140-208	C00-C97	
Causally-tobacco-related cancers in total 喫煙と因果関係があるがん	(*印のがんすべて)		
Lip, oral cavity, and pharynx 口唇・口腔・咽頭	140-149	C00-C14	*
Esophagus 食道	150	C15	*
Stomach 胃	151	C16	*
Small intestine 小腸	152	C17	
Colon 結腸	153	C18	
Rectosigmoid junction and rectum 直腸・直腸S状結腸移行部	154.0, 154.1	C19-C20	
Liver, intrahepatic bile ducts 肝・肝内胆管	155	C22	*
Gallbladder, other and unspecified parts of biliary tract 胆嚢・胆管	156	C23-C24	
Pancreas 膵臓	157	C25	*
Larynx 喉頭	161	C32	*
Trachea, bronchus, and lung 気管・気管支・肺	162	C33-C34	*
Breast 乳房	174	C50	
Cervix uteri 子宮頸部	180	C53	*
Ovary 卵巣	183	C56	
Prostate 前立腺	185	C61	
Kidney except renal pelvis 腎盂を除く腎	189.0	C64	*
Renal pelvis 腎盂	189.1	C65	*
Ureter 尿管	189.2	C66	*
Bladder 膀胱	188	C67	*
Brain 脳	191	C71	
Myeloid leukemia 骨髄性白血病	205	C92	*
Cardiovascular diseases 循環器疾患	390-459	I01-I99	
Causally-tobacco-related cardiovascular diseases in total 喫煙と因果関係がある循環器疾患	(*印の循環器疾患すべて)		
Ischemic heart diseases 虚血性心疾患	410-414	I20-I25	*
Total stroke 脳卒中	430-438	I60-I69	*
Subarachnoid hemorrhage <も膜下出血出血	430	I60	
Intracerebral hemorrhage 脳内出血	431	I61	
Cerebral infarction 脳梗塞	433-434	I63	
Aortic aneurysm and dissection 大動脈瘤および解離	441	I71	
Abdominal aortic aneurysm 腹部大動脈瘤	441.3, 441.4	I71.3, I71.4	*
Respiratory system diseases 呼吸器疾患	460-519	J00-J99	
Causally-tobacco-related respiratory diseases in total 喫煙と因果関係がある呼吸器疾患	(*印の呼吸器疾患すべて)		
Pneumonia 肺炎	480-486	J12-J18	*
Chronic obstructive pulmonary diseases 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	491-492, 496	J41-J44	*
Asthma 喘息	493	J45, J46	
Digestive system diseases 消化器疾患	520-579	K00-K93	
Peptic ulcer 消化性潰瘍	531-533	K25-K27	*
Cirrhosis of liver 肝硬変	571.5, 571.6, 571.8, 571.9	K74.3, K74.4, K74.5, K74.6	

* 本研究で「喫煙と因果関係がある疾患」と定義した疾患 (Surgeon General's Report 2004およびIARC Monograph vol. 83に基づく)

Table 2. Characteristics of the pooled cohort studies and participants.

Cohort	Baseline year	End of follow-up	Average follow-up years (SD)	Sex	N	Age at baseline	
						Average (SD)	Range
JPHC-I	1990/1/1	2000/12/31	10.4 (1.6)	Male	23,478	49.0 (6.0)	40 - 59
				Female	26,561	49.1 (5.9)	40 - 59
JPHC-II	1993/1/1	2003/12/31	10.2 (1.7)	Male	29,567	53.2 (8.8)	40 - 69
				Female	33,175	53.5 (8.9)	40 - 69
3-Pref	1983/2/1 - 1985/11/1 (One area: 1990/12/1)	1993/1/31 - 1995/10/31 (One area: 2000/2/28)	8.5 (2.7)	Male	44,453	54.4 (10.2)	40 - 79
				Female	43,704	55.2 (10.5)	40 - 79
JACC	1983 - 1985	~1999/12/31	9.9 (2.2)	Male	42,528	57.3 (10.2)	40 - 79
				Female	53,370	57.3 (10.1)	40 - 79
Pooled			9.6 (2.3)	Male	140,026	54.1 (9.7)	40 - 79
				Female	156,810	54.5 (9.8)	40 - 79
				Both sexes	296,836	54.4 (9.8)	40 - 79

JPHC-I, II: 厚生労働省がん研究助成金指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」コホート-I, II

3-Pref: 大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、および東北大学医学部衛生学教室・公衆衛生学教室が大阪、愛知及び宮城で実施「3府県コホート研究」

JACC: 文部科学省科学学費がん特定領域「ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究」

Table 3. Smoking status and person-years according to cohort and sex.

a. Number of participants according to smoking status						
Cohort	Sex	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
JPHC-I	Male	12,589	5,428	5,461	18,017	23,478
	Female	2,090	656	23,815	2,746	26,561
JPHC-II	Male	15,383	7,246	6,938	22,629	29,567
	Female	2,435	502	30,238	2,937	33,175
3-Pref	Male	25,699	11,164	7,590	36,863	44,453
	Female	5,188	1,631	36,885	6,819	43,704
JACC	Male	22,556	11,241	8,731	33,797	42,528
	Female	3,004	925	49,441	3,929	53,370
Total	Male	76,227	35,079	28,720	111,306	140,026
	Female	12,717	3,714	140,379	16,431	156,810
b. Smoking prevalence						
Cohort	Sex	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
JPHC-I	Male	53.6%	23.1%	23.3%	76.7%	100.0%
	Female	7.9%	2.5%	89.7%	10.3%	100.0%
JPHC-II	Male	52.0%	24.5%	23.5%	76.5%	100.0%
	Female	7.3%	1.5%	91.1%	8.9%	100.0%
3-Pref	Male	57.8%	25.1%	17.1%	82.9%	100.0%
	Female	11.9%	3.7%	84.4%	15.6%	100.0%
JACC	Male	53.0%	26.4%	20.5%	79.5%	100.0%
	Female	5.6%	1.7%	92.6%	7.4%	100.0%
計	Male	54.4%	25.1%	20.5%	79.5%	100.0%
	Female	8.1%	2.4%	89.5%	10.5%	100.0%
c. Person-years according to smoking status						
Cohort	Sex	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
JPHC-I	Male	129,522	56,218	57,137	185,740	242,877
	Female	20,483	6,475	250,635	26,957	277,592
JPHC-II	Male	153,159	72,196	70,824	225,355	296,179
	Female	24,389	5,036	314,022	29,425	343,447
3-Pref	Male	215,139	91,972	64,645	307,111	371,756
	Female	42,931	13,258	321,170	56,190	377,360
JACC	Male	219,380	108,498	86,315	327,877	414,192
	Female	29,368	8,749	493,877	38,117	531,994
計	Male	717,200	328,883	278,921	1,046,083	1,325,004
	Female	117,172	33,517	1,379,703	150,689	1,530,392

JPHC-I, II 厚生労働省がん研究助成金指定研究班「多目的コホートに基づくがん予防など健康の維持・増進に役立つエビデンスの構築に関する研究」コホート II

3-Pref: 大阪府立成人病センター、愛知県がんセンター、および東北大学医学部衛生学教室・公衆衛生学教室が大阪、愛知及び宮城で実施「3府県コホート研究」

JACC: 文部科学省科学研究費がん特定領域「ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究」

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex.

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
All-cause † 全死亡	JPHC-I	Male	845	286	250	1,131	1,381	652.4	508.7	437.5	608.9	568.6
		Female	70	18	625	88	713	341.8	278.0	249.4	326.4	256.9
	JPHC-II	Male	1,754	834	504	2,588	3,092	1,145.2	1,155.2	711.6	1,148.4	1,044.0
		Female	157	35	1,345	192	1,537	643.7	695.0	428.3	652.5	447.5
	3-Pref	Male	3,225	1,540	727	4,765	5,492	1,499.0	1,674.4	1,124.6	1,551.6	1,477.3
		Female	531	218	2,596	749	3,345	1,236.9	1,644.3	808.3	1,333.0	886.4
	JACC	Male	3,416	1,922	979	5,338	6,317	1,557.1	1,771.5	1,134.2	1,628.0	1,525.1
		Female	327	138	3,358	465	3,823	1,113.4	1,577.4	679.9	1,219.9	718.6
	Pooled	Male	9,240	4,582	2,460	13,822	16,282	1,288.3	1,393.2	882.0	1,321.3	1,228.8
		Female	1,085	409	7,924	1,494	9,418	926.0	1,220.3	574.3	991.4	615.4
Causally-tobacco-related diseases in total 喫煙と因果関係がある疾患全体*	JPHC-I	Male	431	146	112	577	689	332.8	259.7	196.0	310.6	283.7
		Female	41	7	243	48	291	200.2	108.1	97.0	178.1	104.8
	JPHC-II	Male	980	457	241	1,437	1,678	639.9	633.0	340.3	637.7	566.5
		Female	77	18	581	95	676	315.7	357.4	185.0	322.9	196.8
	3-Pref	Male	1,684	784	353	2,468	2,821	782.7	852.4	546.1	803.6	758.8
		Female	243	92	1,057	335	1,392	566.0	693.9	329.1	596.2	368.9
	JACC	Male	2,020	1,116	504	3,136	3,640	920.8	1,028.6	583.9	956.5	878.8
		Female	180	62	1,586	242	1,828	612.9	708.7	321.1	634.9	343.6
	Pooled	Male	5,115	2,503	1,210	7,618	8,828	713.2	761.1	433.8	728.2	666.3
		Female	541	179	3,467	720	4,187	461.7	534.1	251.3	477.8	273.6
All cancers 全がん	JPHC-I	Male	343	135	97	478	575	264.8	240.1	169.8	257.3	236.7
		Female	35	7	315	42	357	170.9	108.1	125.7	155.8	128.6
	JPHC-II	Male	780	363	190	1,143	1,333	509.3	502.8	268.3	507.2	450.1
		Female	49	15	598	64	662	200.9	297.9	190.4	217.5	192.8
	3-Pref	Male	1,319	559	237	1,878	2,115	613.1	607.8	366.6	611.5	568.9
		Female	173	67	852	240	1,092	403.0	505.4	265.3	427.1	289.4
	JACC	Male	1,415	756	311	2,171	2,482	645.0	696.8	360.3	662.1	599.2
		Female	110	44	1,210	154	1,364	374.6	502.9	245.0	404.0	256.4
	Pooled	Male	3,857	1,813	835	5,670	6,505	537.8	551.3	299.4	542.0	490.9
		Female	367	133	2,975	500	3,475	313.2	396.8	215.6	331.8	227.1
Causally-tobacco-related cancers in total 喫煙と因果関係があるがん*	JPHC-I	Male	260	92	59	352	411	200.7	163.6	103.3	189.5	169.2
		Female	22	1	139	23	162	107.4	15.4	55.5	85.3	58.4
	JPHC-II	Male	609	263	129	872	1,001	397.6	364.3	182.1	386.9	338.0
		Female	32	9	308	41	349	131.2	178.7	98.1	139.3	101.6
	3-Pref	Male	1,028	397	153	1,425	1,578	477.8	431.7	236.7	464.0	424.5
		Female	113	44	450	157	607	263.2	331.9	140.1	279.4	160.9
	JACC	Male	1,079	542	205	1,621	1,826	491.8	499.6	237.5	494.4	440.9
		Female	76	23	647	99	746	258.8	262.9	131.0	259.7	140.2
	Pooled	Male	2,976	1,294	546	4,270	4,816	414.9	393.5	195.8	408.2	363.5
		Female	243	77	1,544	320	1,864	207.4	229.7	111.9	212.4	121.8

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex. (continued)

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
Cancer of lip, oral cavity, and pharynx 口唇・口腔-咽頭がん	JPHC-I	Male	6	2	1	8	9	4.6	3.6	1.8	4.3	3.7
		Female	0	0	1	0	1	0.0	0.0	0.4	0.0	0.4
	JPHC-II	Male	19	10	2	29	31	12.4	13.9	2.8	12.9	10.5
		Female	1	0	7	1	8	4.1	0.0	2.2	3.4	2.3
	3-Pref	Male	30	11	5	41	46	13.9	12.0	7.7	13.4	12.4
		Female	1	1	7	2	9	2.3	7.5	2.2	3.6	2.4
	JACC	Male	27	12	5	39	44	12.3	11.1	5.8	11.9	10.6
		Female	2	0	11	2	13	6.8	0.0	2.2	5.2	2.4
	Pooled	Male	82	35	13	117	130	11.4	10.6	4.7	11.2	9.8
		Female	4	1	28	5	31	3.4	3.0	1.9	3.3	2.0
Cancer of esophagus 食道がん	JPHC-I	Male	25	6	6	31	37	19.3	10.7	10.5	16.7	15.2
		Female	0	0	1	0	1	0.0	0.0	0.4	0.0	0.4
	JPHC-II	Male	38	25	7	63	70	24.8	34.6	9.9	28.0	23.6
		Female	0	1	3	1	4	0.0	19.9	1.0	3.4	1.2
	3-Pref	Male	82	19	7	101	108	38.1	20.7	10.8	32.9	29.1
		Female	3	2	13	5	18	7.0	15.1	4.0	8.9	4.8
	JACC	Male	67	30	6	97	103	30.5	27.7	7.0	28.6	24.9
		Female	2	1	17	3	20	6.8	11.4	3.4	7.9	3.8
	Pooled	Male	212	80	28	292	318	29.6	24.3	9.3	27.9	24.0
		Female	5	4	34	9	43	4.3	11.9	2.5	6.0	2.8
Cancer of stomach 胃がん	JPHC-I	Male	61	29	25	90	115	47.1	51.6	43.8	48.5	47.3
		Female	4	0	40	4	44	19.5	0.0	16.0	14.8	15.9
	JPHC-II	Male	133	59	35	192	227	86.8	81.7	49.4	85.2	76.6
		Female	6	0	78	6	84	24.6	0.0	24.8	20.4	24.5
	3-Pref	Male	247	117	58	364	422	114.8	127.2	89.7	118.5	113.5
		Female	28	15	163	43	206	65.2	113.1	50.8	76.5	54.6
	JACC	Male	289	167	82	436	518	122.6	153.9	95.0	133.0	125.1
		Female	9	6	207	15	222	30.6	68.8	41.9	39.4	41.7
	Pooled	Male	710	372	200	1,082	1,282	99.0	113.1	71.7	103.4	96.8
		Female	47	21	488	68	556	40.1	62.7	35.4	45.1	38.3
Cancer of small intestine 小腸がん	JPHC-I	Male	3	2	1	5	6	2.3	3.6	1.8	2.7	2.5
		Female	0	0	1	0	1	0.0	0.0	0.4	0.0	0.4
	JPHC-II	Male	3	0	0	3	3	2.0	0.0	0.0	1.3	1.0
		Female	0	0	3	0	3	0.0	0.0	1.0	0.0	0.9
	3-Pref	Male	6	1	0	7	7	2.8	1.1	0.0	2.3	1.9
		Female	0	0	2	0	2	0.0	0.0	0.6	0.0	0.5
	JACC	Male	4	4	1	8	9	1.8	3.7	1.2	2.4	2.2
		Female	0	0	5	0	5	0.0	0.0	1.0	0.0	0.9
Pooled	Male	18	7	2	23	25	2.2	2.1	0.7	2.2	1.9	
	Female	0	0	11	0	11	0.0	0.0	0.8	0.0	0.7	
Cancer of colon 結腸がん	JPHC-I	Male	18	12	5	28	33	12.4	21.3	8.8	15.1	13.6
		Female	1	0	25	1	26	4.9	0.0	10.0	3.7	9.4
	JPHC-II	Male	35	19	11	54	65	22.9	26.3	15.5	24.0	21.9
		Female	2	2	50	4	54	8.2	39.7	15.9	13.8	15.7
	3-Pref	Male	72	47	19	119	138	33.5	51.1	29.4	38.7	37.1
		Female	7	2	84	9	93	16.3	15.1	26.2	16.0	24.6
	JACC	Male	59	44	22	103	125	26.9	40.8	25.5	31.4	30.2
		Female	3	4	113	7	120	10.2	45.7	22.9	18.4	22.6
	Pooled	Male	182	122	57	304	361	25.4	37.1	20.4	29.1	27.2
		Female	13	8	272	21	293	11.1	23.9	19.7	13.9	19.1
Cancer of rectosigmoid junction and rectum 直腸がん	JPHC-I	Male	18	5	3	23	26	13.9	8.9	5.3	12.4	10.7
		Female	3	1	25	4	29	14.6	15.4	10.0	14.8	10.4
	JPHC-II	Male	36	14	7	50	57	23.5	19.4	9.9	22.2	19.2
		Female	1	0	26	1	27	4.1	0.0	8.3	3.4	7.9
	3-Pref	Male	38	16	9	54	63	17.7	17.4	13.9	17.6	16.9
		Female	3	2	29	5	34	7.0	15.1	9.0	8.9	9.0
	JACC	Male	57	30	19	87	106	26.0	27.7	22.0	26.5	25.6
		Female	4	1	43	5	48	13.6	11.4	8.7	13.1	9.0
	Pooled	Male	149	65	38	214	252	20.8	19.8	13.6	20.5	19.0
		Female	11	4	123	15	138	9.4	11.9	8.9	10.0	9.0

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex. (continued)

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
Cancer of liver, intrahepatic bile ducts 肝・肝内胆管がん	JPHC-I	Male	39	15	10	54	64	30.1	26.7	17.5	29.1	26.4
		Female	3	1	15	4	19	14.6	15.4	6.0	14.8	6.8
	JPHC-II	Male	127	68	36	195	231	82.9	94.2	50.8	86.5	78.0
		Female	6	2	75	8	83	24.6	39.7	23.9	27.2	24.2
	3-Pref	Male	210	87	33	297	330	97.6	94.6	51.0	96.7	88.8
		Female	11	5	64	16	80	25.6	37.7	19.9	28.5	21.2
	JACC	Male	165	111	45	276	321	75.2	102.3	52.1	84.2	77.5
		Female	14	1	98	15	113	47.7	11.4	19.8	39.4	21.2
	Pooled	Male	541	281	124	822	946	75.4	85.4	44.5	78.6	71.4
		Female	34	9	252	43	295	29.0	26.9	18.3	28.5	19.3
Cancer of gallbladder, other and unspecified parts of biliary tract 胆嚢・胆管がん	JPHC-I	Male	16	4	11	20	31	12.4	7.1	19.3	10.8	12.8
		Female	3	1	25	4	29	14.6	15.4	10.0	14.8	10.4
	JPHC-II	Male	25	14	9	39	48	16.3	19.4	12.7	17.3	16.2
		Female	2	1	37	3	40	8.2	19.9	11.8	10.2	11.6
	3-Pref	Male	32	22	12	54	66	14.9	23.9	18.6	17.6	17.8
		Female	11	1	68	12	80	25.6	7.5	21.2	21.4	21.2
	JACC	Male	60	44	20	104	124	27.3	40.6	23.2	31.7	29.9
		Female	11	2	101	13	114	37.5	22.9	20.5	34.1	21.4
	Pooled	Male	133	84	52	217	269	18.5	25.5	18.6	20.7	20.3
		Female	27	5	231	32	263	23.0	14.9	16.7	21.2	17.2
Cancer of pancreas 膵臓がん	JPHC-I	Male	25	9	7	34	41	19.3	16.0	12.3	18.3	16.9
		Female	1	0	22	1	23	4.9	0.0	8.8	3.7	8.3
	JPHC-II	Male	37	18	13	55	68	24.2	24.9	18.4	24.4	23.0
		Female	4	2	53	6	59	16.4	39.7	16.9	20.4	17.2
	3-Pref	Male	76	29	18	105	123	35.3	31.5	27.8	34.2	33.1
		Female	19	6	66	25	91	44.3	45.3	20.5	44.5	24.1
	JACC	Male	77	44	20	121	141	35.1	40.6	23.2	36.9	34.0
		Female	12	7	114	19	133	40.9	80.0	23.1	49.8	25.0
	Pooled	Male	215	100	59	315	373	30.0	30.4	20.8	30.1	28.2
		Female	36	15	255	51	306	30.7	44.8	18.5	33.8	20.0
Cancer of larynx 喉頭がん	JPHC-I	Male	3	0	0	3	3	2.3	0.0	0.0	1.6	1.2
		Female	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	JPHC-II	Male	9	4	1	13	14	5.9	5.5	1.4	5.8	4.7
		Female	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	3-Pref	Male	4	4	1	8	9	1.9	4.3	1.5	2.8	2.4
		Female	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	JACC	Male	9	1	0	10	10	4.1	0.9	0.0	3.0	2.4
		Female	0	0	2	0	2	0.0	0.0	0.4	0.0	0.4
	Pooled	Male	25	9	2	34	36	3.5	2.7	0.7	3.3	2.7
		Female	0	0	2	0	2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
Cancer of trachea, bronchus, and lung 気管・気管支・肺がん	JPHC-I	Male	88	28	8	116	124	67.9	49.8	14.0	62.5	51.1
		Female	11	0	35	11	46	53.7	0.0	14.0	40.8	16.6
	JPHC-II	Male	214	60	27	274	301	139.7	83.1	38.1	121.6	101.6
		Female	12	3	61	15	76	49.2	59.6	19.4	51.0	22.1
	3-Pref	Male	332	102	23	434	457	154.3	110.9	35.6	141.3	122.9
		Female	40	13	78	53	131	93.2	98.1	24.3	94.3	34.7
	JACC	Male	393	144	36	537	573	179.1	132.7	41.7	163.8	138.3
		Female	29	7	128	36	164	98.7	80.0	25.9	94.4	30.8
	Pooled	Male	1,027	334	94	1,361	1,455	143.2	101.6	33.7	130.1	109.8
		Female	92	23	302	115	417	78.5	68.6	21.9	76.3	27.2

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex. (continued)

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
Cancer of breast 乳がん	JPHC-I	Female	4	1	38	5	43	19.5	15.4	15.2	18.5	15.5
	JPHC-II	Female	4	0	41	4	45	16.4	0.0	13.1	13.6	13.1
	3-Pref	Female	6	0	63	6	69	14.0	0.0	19.8	10.7	18.3
	JACC	Female	7	6	66	13	79	23.8	68.6	13.4	34.1	14.8
	Pooled	Female	21	7	208	28	236	17.9	20.9	15.1	18.6	15.4
Cancer of cervix uteri 子宮頸がん	JPHC-I	Female	3	0	9	3	12	14.6	0.0	3.6	11.1	4.3
	JPHC-II	Female	2	0	15	2	17	8.2	0.0	4.8	6.8	4.9
	3-Pref	Female	6	1	26	7	33	14.0	7.5	8.1	12.5	8.7
	JACC	Female	3	1	26	4	30	10.2	11.4	5.3	10.5	5.6
	Pooled	Female	14	2	76	16	92	11.9	6.0	5.5	10.6	6.0
Cancer of ovary 卵巣がん	JPHC-I	Female	1	0	17	1	18	4.9	0.0	6.8	3.7	6.5
	JPHC-II	Female	1	2	22	3	25	4.1	39.7	7.0	10.2	7.3
	3-Pref	Female	7	2	33	9	42	16.3	15.1	10.3	16.0	11.1
	JACC	Female	1	1	40	2	42	3.4	11.4	8.1	5.2	7.9
	Pooled	Female	10	5	112	15	127	8.5	14.9	8.1	10.0	8.3
Cancer of prostate 前立腺がん	JPHC-I	Male	5	1	3	6	9	3.9	1.8	5.3	3.2	3.7
	JPHC-II	Male	7	15	8	22	30	4.6	20.8	11.3	9.8	10.1
	3-Pref	Male	30	17	15	47	62	13.9	18.5	23.2	15.3	16.7
	JACC	Male	43	27	17	70	87	19.6	24.9	19.7	21.3	21.0
	Pooled	Male	85	60	43	145	188	11.9	18.2	15.4	13.9	14.2
Cancer of kidney except renal pelvis 腎盂を除く腎臓がん	JPHC-I	Male	4	0	2	4	6	3.1	0.0	3.5	2.2	2.5
		Female	0	0	3	0	3	0.0	0.0	1.2	0.0	1.1
	JPHC-II	Male	8	6	3	14	17	5.2	8.3	4.2	6.2	5.7
		Female	0	0	5	0	5	0.0	0.0	1.6	0.0	1.5
	3-Pref	Male	10	9	3	19	22	4.6	9.8	4.6	6.2	5.9
		Female	0	1	4	1	5	0.0	7.5	1.2	1.8	1.3
	JACC	Male	19	8	3	27	30	8.7	7.4	3.5	8.2	7.2
		Female	1	0	9	1	10	3.4	0.0	1.8	2.6	1.9
	Pooled	Male	41	23	11	64	75	5.7	7.0	3.9	6.1	5.7
	Female	1	1	21	2	23	0.9	3.0	1.5	1.3	1.5	

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex, (continued)

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
Cancer of renal pelvis, ureter, bladder 腎盂・尿管・膀胱がん	JPHC-I	Male	5	1	0	6	6	3.9	1.8	0.0	3.2	2.5
		Female	0	0	5	0	5	0.0	0.0	2.0	0.0	1.8
	JPHC-II	Male	14	6	2	20	22	9.1	8.3	2.8	8.9	7.4
		Female	1	0	5	1	6	4.1	0.0	1.6	3.4	1.7
	3-Pref	Male	28	13	2	41	43	13.0	14.1	3.1	13.4	11.6
		Female	5	0	18	5	23	11.6	0.0	5.6	8.9	6.1
	JACC	Male	37	9	3	46	49	16.9	8.3	3.5	14.0	11.8
		Female	1	0	21	1	22	3.4	0.0	4.3	2.6	4.1
	Pooled	Male	84	29	7	113	120	11.7	8.8	2.5	10.8	9.1
		Female	7	0	49	7	56	6.0	0.0	3.6	4.6	3.7
Cancer of bladder 膀胱がん	JPHC-I	Male	3	1	0	4	4	2.3	1.8	0.0	2.2	1.6
		Female	0	0	4	0	4	0.0	0.0	1.6	0.0	1.4
	JPHC-II	Male	12	5	1	17	18	7.8	6.9	1.4	7.5	6.1
		Female	1	0	4	1	5	4.1	0.0	1.3	3.4	1.5
	3-Pref	Male	20	12	1	32	33	9.3	13.0	1.5	10.4	8.9
		Female	3	0	13	3	16	7.0	0.0	4.0	5.3	4.2
	JACC	Male	25	7	2	32	34	11.4	6.5	2.3	9.8	8.2
		Female	1	0	18	1	19	3.4	0.0	3.6	2.6	3.6
	Pooled	Male	60	25	4	85	89	8.4	7.6	1.4	8.1	6.7
		Female	5	0	39	5	44	4.3	0.0	2.8	3.3	2.9
Cancer of brain 悪性脳腫瘍	JPHC-I	Male	3	1	0	4	4	2.3	1.8	0.0	2.2	1.6
		Female	0	0	3	0	3	0.0	0.0	1.2	0.0	1.1
	JPHC-II	Male	3	2	2	5	7	2.0	2.8	2.8	2.2	2.4
		Female	0	0	7	0	7	0.0	0.0	2.2	0.0	2.0
	3-Pref	Male	6	1	4	7	11	2.8	1.1	6.2	2.3	3.0
		Female	1	2	6	3	9	2.3	15.1	1.9	5.3	2.4
	JACC	Male	3	4	2	7	9	1.4	3.7	2.3	2.1	2.2
		Female	0	0	6	0	6	0.0	0.0	1.2	0.0	1.1
	Pooled	Male	15	8	8	23	31	2.1	2.4	2.9	2.2	2.3
		Female	1	2	22	3	25	0.9	6.0	1.6	2.0	1.6
Myeloid leukemia 骨髄性白血病	JPHC-I	Male	4	2	0	6	6	3.1	3.6	0.0	3.2	2.5
		Female	0	0	8	0	8	0.0	0.0	3.2	0.0	2.9
	JPHC-II	Male	10	7	3	17	20	6.5	9.7	4.2	7.5	6.8
		Female	0	1	6	1	7	0.0	19.9	1.9	3.4	2.0
	3-Pref	Male	9	6	3	15	18	4.2	6.5	4.6	4.9	4.8
		Female	0	0	11	0	11	0.0	0.0	3.4	0.0	2.9
	JACC	Male	16	16	5	32	37	7.3	14.7	5.8	9.8	8.9
		Female	3	0	14	3	17	10.2	0.0	2.8	7.9	3.2
	Pooled	Male	39	31	11	70	81	5.4	9.4	3.9	6.7	6.1
		Female	3	1	39	4	43	2.6	3.0	2.8	2.7	2.6

Table 4. Cause-specific number of death and crude mortality according to smoking status, by cohort and sex. (continued)

Cause of death	Cohort	Sex	Number of death					Crude mortality (/100,000 person-years)				
			Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total	Current smokers	Ex-smokers	Non-smokers	Ever-smokers	Total
Cardiovascular diseases 全循環器疾患	JPHC-I	Male	213	66	63	279	342	164.5	117.4	110.3	150.2	140.8
		Female	22	7	133	29	162	107.4	108.1	53.1	107.6	58.4
	JPHC-II	Male	405	204	120	609	729	264.4	282.6	169.4	270.2	246.1
		Female	56	10	326	66	392	229.6	198.6	103.8	224.3	114.1
	3-Pref	Male	815	410	216	1,225	1,441	378.8	445.8	334.1	398.9	387.6
		Female	172	65	828	237	1,065	400.6	490.3	257.8	421.8	282.2
	JACC	Male	950	545	299	1,495	1,794	433.0	502.3	346.4	456.0	433.1
		Female	125	45	1,115	170	1,285	425.6	514.4	225.8	446.0	241.5
	Pooled	Male	2,383	1,225	698	3,608	4,306	332.3	372.5	250.2	344.9	325.0
		Female	375	127	2,402	502	2,904	320.0	378.9	174.1	333.1	189.8
Causally-tobacco-related cardiovascular diseases in total 喫煙と因果関係がある循環器疾患*	JPHC-I	Male	144	45	44	189	233	111.2	80.0	77.0	101.8	95.9
		Female	19	6	89	25	114	92.8	92.7	35.5	92.7	41.1
	JPHC-II	Male	286	139	80	425	505	186.7	192.5	113.0	188.6	170.5
		Female	41	8	219	49	268	168.1	158.9	69.7	166.5	78.0
	3-Pref	Male	475	254	138	729	867	220.8	276.2	213.5	237.4	233.2
		Female	107	40	484	147	631	249.2	301.7	150.7	261.6	167.2
	JACC	Male	661	376	198	1,037	1,235	301.3	346.6	229.4	316.3	288.2
		Female	82	28	726	110	836	279.2	320.1	147.0	288.6	157.1
	Pooled	Male	1,566	814	460	2,380	2,840	218.3	247.5	164.9	227.5	214.3
		Female	249	82	1,518	331	1,849	212.5	244.7	110.0	219.7	120.8
Ischemic heart diseases 虚血性心疾患	JPHC-I	Male	56	19	11	75	86	43.2	33.8	19.3	40.4	35.4
		Female	7	3	20	10	30	34.2	46.3	8.0	37.1	10.8
	JPHC-II	Male	128	53	27	181	208	83.6	73.4	38.1	80.3	70.2
		Female	12	3	66	15	81	49.2	59.6	21.0	51.0	23.6
	3-Pref	Male	172	90	38	262	300	79.9	97.9	58.8	85.3	80.7
		Female	37	15	114	52	166	86.2	113.1	35.5	92.5	44.0
	JACC	Male	234	136	42	370	412	106.7	125.3	48.7	112.8	99.5
		Female	30	9	175	39	214	102.2	102.9	35.4	102.3	40.2
	Pooled	Male	590	298	118	888	1,006	82.3	90.6	42.3	84.9	75.9
		Female	86	30	375	116	491	73.4	89.5	27.2	77.0	32.1
Total stroke 脳卒中	JPHC-I	Male	88	26	33	114	147	67.9	46.2	57.8	61.4	60.5
		Female	12	3	68	15	83	58.6	46.3	27.1	55.6	29.9
	JPHC-II	Male	150	84	53	234	287	97.9	116.3	74.8	103.8	96.9
		Female	29	5	153	34	187	118.9	99.3	48.7	115.5	54.4
	3-Pref	Male	296	161	100	457	557	137.6	175.1	154.7	148.8	149.8
		Female	69	25	365	94	459	160.7	188.6	113.6	167.3	121.6
	JACC	Male	409	235	152	644	796	186.4	216.6	176.1	196.4	192.2
		Female	50	17	548	67	615	170.3	194.3	111.0	175.8	115.6
	Pooled	Male	943	506	338	1,449	1,787	131.5	153.9	121.2	138.5	134.9
		Female	160	50	1,134	210	1,344	136.6	149.2	82.2	139.4	87.8
Subarachnoid hemorrhage くも膜下出血	JPHC-I	Male	19	6	6	25	31	14.7	10.7	10.5	13.5	12.8
		Female	4	0	27	4	31	19.5	0.0	10.8	14.8	11.2
	JPHC-II	Male	26	6	2	32	34	17.0	8.3	2.8	14.2	11.5
		Female	14	1	46	15	61	57.4	19.9	14.6	51.0	17.8
	3-Pref	Male	32	6	7	38	45	14.9	6.5	10.8	12.4	12.1
		Female	15	4	49	19	68	34.9	30.2	15.3	33.8	18.0
	JACC	Male	55	18	8	73	81	25.1	16.6	9.3	22.3	19.6
		Female	18	2	109	20	129	61.3	22.9	22.1	52.5	24.2
	Pooled	Male	132	36	23	168	191	18.4	10.9	8.2	16.1	14.4
		Female	51	7	231	58	289	43.5	20.9	16.7	38.5	18.9