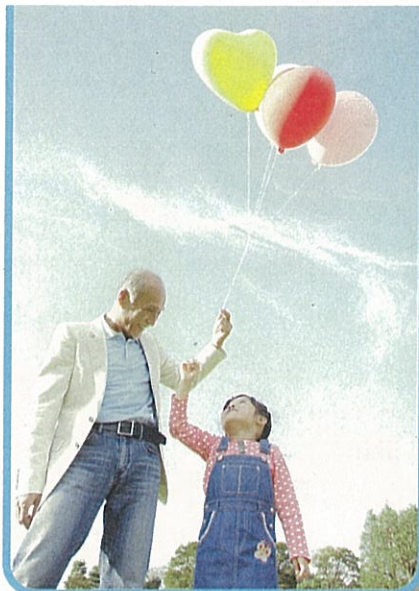




(資料 2)

(独) 国立がん研究センター
(がん研究開発費)

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

2013年3月



研究班事務局





がん
研究



がん
予防



「がん研究」から 「がん予防」へ

日本人の一般的な暮らしの中で考えた場合に、がんの原因といわれる生活習慣の中で、何によって、どのがんのリスクが、どれくらい高くなっているのでしょうか。

総合的な健康にも配慮しながら、がんのリスクを低く抑えるためには、どのようなアドバイスが、効果的なのでしょうか。予防法は、どうすれば、実現できるのでしょうか。

その答を得るには、まず、これまで行われた国内の疫学研究結果を網羅し、科学的な方法で検証を重ね、的確に評価を行う必要があります。

その上で、日本人のがんの発生を減らすために確実に効果が期待できるような生活習慣改善法を提示し、ひとりひとりの行動の変化に結びつきやすい、具体的な予防方法を開発することを最終的な目的として、この研究班が設けられました。

研究班研究代表者をはじめ、班員はそれぞれが日本で実施されている主な大規模疫学研究に携わっています。すなわち、この研究は、第一線で日本のがんの原因・予防方法を研究する医学研究専門家の共同作業により、基礎的な研究結果を実際の応用へと橋渡しする研究（トランスレーショナル・リサーチ）として推進されています。

研究の背景

がんの原因に対する意識調査から、一般の方のがん予防に関する知識はまだ科学的根拠に基づいているとは言えず、どちらかといえばその時々耳にした報道に左右されがちな一時的なものであることがうかがえます。一方、専門家にしても、がんの原因について個別の研究を発表する機会があっても、関連文献を集めて総合評価するには至っていませんでした。がんの原因の多くは環境要因であることがわかっていて、具体的にどのような生活習慣によってがんリスクがどれくらい高くなるのかということについては、まだ十分な研究結果が揃っていないわけではあります。科学論文は、そのひとつひとつの方法の客観性や結果の独創性が評価され、公開され、批判され、蓄積されて新たな研究や総合評価のために再利用されることを特徴とします。その特徴を活用し、WHO

などでは、世界中から専門家を招集し、国際的ながんリスクの評価が行われています。

しかし、環境や背景が異なる欧米中心の研究結果から導かれた評価が必ずしも日本人にも当てはまるとは限りません。科学的根拠に基づく日本人のがんリスクを総合的に評価するには、少なくとも、まずこれまでにどのような研究成果がどれくらい蓄積されたのか、あるいはどの分野でまだ不足しているのかを見極めなくてはなりません。

ただし、問題を解決するためには、見極めるだけでは不十分です。さらに次のステップとして、不足しているエビデンスを充実させるとともに、総合的な評価をもとに効果的な方法を開発し、試してみて、広く普及するまでを長期的な目標に据える必要があります。

評価方法

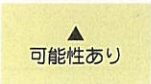
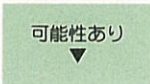
文献収集

MEDLINE、医中誌に収録されている文献から、がん全体および部位別のがん[肺、胃、大腸、肝臓、乳房、前立腺、食道、肝臓、子宮、卵巣]について、評価の対象となるような研究方法(コホート研究、または症例対照研究)で実施された論文を拾い出します。それぞれについて、A. 科学的根拠としての信頼性の強さと、B. 要因とがんの関連の強さを評価します。

評価の変更

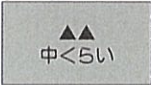
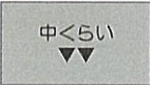
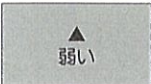
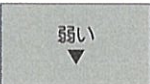
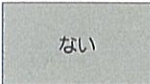
研究班では、すでに発表されている論文の体系的なレビューを行い、判定基準に従って評価を決定します。その後、より新しいエビデンスが集積された場合には、必要に応じて班会議で評価の見直しを行います。評価の変更に従い、随時ホームページ上の「エビデンスの評価」を改訂し、変更履歴を記載します。

A. 科学的根拠としての信頼性の強さ

	確実である	疫学研究の結果が一致していて、逆の結果はほとんどない。相当数の研究がある。なぜそうなのか生物学的な説明が可能である。
 	ほぼ確実である	疫学研究の結果がかなり一致しているが、その方法に欠点（研究期間が短い、研究数が少ない、対象者数が少ない、追跡が不完全など）があったり、逆の結果も複数あったりするために決定的ではない。
 	可能性がある	研究は症例対照または横断研究に限られる。観察型の研究の数が十分でない。疫学研究以外の、臨床研究や実験結果などからは支持される。確認のために、もっと多くの疫学研究が実施され、その理由が生物学的に説明される必要がある。
	十分ではない	2、3の不確実な研究があるにとどまる。確認のために、もっと信頼性の高い方法で研究が実施される必要がある。

WHO/FAO Expert Consultation の基準を参考にして作成

B. 要因とがんの関連の強さ

 	強い	相対危険度が0.5より小さいか、2.0より大きく、統計学的に有意である。
 	中くらい	相対危険度が0.5より小さいか、2.0より大きく、統計学的有意差はない。あるいは相対危険度が0.5以上0.67未満か、1.5より大きく2.0以下で、しかも統計学的に有意である。
 	弱い	相対危険度が0.5以上と0.67未満か、1.5より大きくと2.0以下で、統計学的有意差はない。あるいは相対危険度が0.67以上1.5以下で、しかも統計学的に有意である。
	ない	相対危険度が0.67以上1.5以下で、統計学的な有意差はない。

これまでに行われた評価の一覧

	全がん	肺がん	肝がん	胃がん	大腸がん		乳がん	食道がん	膵がん	前立腺がん	子宮頸がん	子宮内膜	卵巣がん
					結腸	直腸							
喫煙	▲ 確実	▲ 確実	▲ ほぼ確実	▲ 確実	▲ 可能性あり		▲ 可能性あり	▲ 可能性あり	▲ 確実	▲ 確実	▲ 確実		
飲酒	▲ 確実		▲ 確実		▲ 確実			▲ 確実					
肥満	(BMI男18.5未満、女30以上) ▲可能性あり		▲ ほぼ確実		▲ ほぼ確実		(閉経前) ▲可能性あり					▲ 可能性あり	
運動					▼ ほぼ確実		▼ 可能性あり						
感染症		(肺結核) ▲可能性あり	(HBV, HCV) ▲確実	(H.ピロリ菌) ▲確実							(HPV16, 18) ▲確実 (HPV33, 32, 58 クラミジア)		
その他	糖尿病と関連マーカー		(糖尿病) ▲ほぼ確実						▲ ほぼ確実			▲ 可能性あり	
	メタボ関連要因												
	受動喫煙	▲ ほぼ確実											
	社会心理学的要因												
	IARC Group 1	電離性放射線 ▲ほぼ確実	(砒素)	(EBV)			(ホルモン補充療法)						
					(高身長)		(授乳) ▼可能性あり				(授乳)	(授乳)	(授乳)

	全がん	肺がん	肝がん	胃がん	大腸がん		乳がん	食道がん	膵がん	前立腺がん	子宮頸がん	子宮内膜	卵巣がん
					結腸	直腸							
食品	野菜			▼ 可能性あり				▼ ほぼ確実					
	果物	▼ 可能性あり		▼ 可能性あり				▼ ほぼ確実					
	大豆						▼ 可能性あり			▼ 可能性あり			
	肉				(保存肉) ▲可能性あり								
	魚										▼ 可能性あり		
	穀類			▲ 可能性あり									
	食塩			▲ ほぼ確実									
	牛乳・乳製品												
	食パターン												

■ = データ不十分

		全がん	肺がん	肝がん	胃がん	大腸がん		乳がん	食道がん	膵がん	前立腺がん	子宮頸がん	子宮内膜	卵巣がん
						結腸	直腸							
飲料	緑茶				(男) (女) ▼可能性あり									
	コーヒー			▼ ほぼ確実		▼ 可能性あり								
熱い飲食物									▲ ほぼ確実					
栄養素 ※注	食物繊維													
	カルシウム					▼ 可能性あり								
	ビタミンD													
	葉酸													
	イソフラボン							▼ 可能性あり			▼ 可能性あり			
	ビタミン													
	カロテノイド													
	脂質					(魚由来の不飽和脂肪酸) ▼可能性あり								

※注) 食事からの摂取、血中レベルの研究に基づく。(サプリメント摂取についての研究は含まない)

評価の 変更履歴

2008.07.04 (班会議、東京) 新しいプール分析の結果により、飲酒と大腸がんの評価を、「ほぼ確実」から「確実」に変更。
(班会議、東京) エビデンスの追加とサマリーテーブルの見直しにより、果物と肺がんの評価を、「ほぼ確実」から「可能性あり」に変更。
2008.12.08 (班会議、東京) エビデンスの評価を追加・更新
2009.07.24 (班会議、東京) 新しいプール分析の結果により、緑茶と胃がんの評価を男女別に分け、女性を「データ不十分」から「ほぼ確実」に変更。
(班会議、東京) エビデンスの追加とサマリーテーブルの見直しにより、BMIと肝がんの評価を、「データ不十分」から「ほぼ確実」に変更。
2010.07.07 (班会議、東京) エビデンスの評価を追加・更新
2011.01.18 (班会議、東京) エビデンスの評価を追加・更新
(班会議、東京) エビデンスの追加とサマリーテーブルの見直しにより、喫煙と膵がんの評価を、「ほぼ確実」から「確実」に変更。
2012.01.20 (班会議、東京) エビデンスの評価を追加・更新
2012.12.25 (班会議、東京) エビデンスの追加とサマリーテーブルの見直しにより運動と乳がんの評価を、「データ不十分」から「可能性あり」に変更。

これまでに研究班が実施した評価では、喫煙、飲酒のリスクについては多くのがんで、また、BMIや感染については一部のがんで、その関連の確実性が示されました。その一方、食事要因についてはほとんどの食品、栄養素において未だデータ不十分という評価が並び、塩、緑茶、コーヒーなどの一部で関連が示されたにとどまりました。

その理由として、日本人の食生活にばらつきが少ないことと、研究データのもとになる食事調査の難しさが挙げられます。つまり、和食を中心としたバラエティ豊かな日本人の食生活は健康上望ましく、多くの人がこのような食生活を送っているために、日本人を対象集団と

した研究の設定では、明確な効果としては見えにくいということもあるかもしれません。また、特に栄養素レベルを検出するような緻密な研究結果は、まだあまりありません。このような限界があるために、食品・栄養素については少し過小評価に偏っている可能性があります。

このような微妙な差の見極めを目指して、質の高い大規模長期追跡調査からのエビデンスの更なる蓄積、複数の研究結果をたし合わせたメタ解析、栄養素摂取量を精度良く測定できるバイオマーカーの探索などの研究が盛んに行われています。

日本人のための がん予防法



喫煙

たばこは吸わない。
他人のたばこの煙をできるだけ避ける。



飲酒

飲むなら、節度のある飲酒をする。



食事

- 偏らずバランスよく。
- ・塩蔵食品、食塩の摂取は最小限に。
 - ・野菜や果物不足にならない。
 - ・飲食物を熱い状態でとらない。



体形

適正な範囲内に。

この研究班の見解として、現時点で科学的に妥当な研究方法で明らかにされている結果をもとに、日本人のためのがん予防法を提示します。

現段階では、禁煙とWHOやWCRF/AICRなどの食事指針に基づく日本人の実状を加味した食習慣改善が、個人として最も実行する価値のあるがん予防法といえるでしょう。さらに、感染経路が不明なウイルスの感染予防も重要です。

この内容は、今後、新しい研究の成果が積み重なることにより、内容が修正されたり、項目が追加あるいは削除されたりする可能性があることが前提となります。

なお、各項目についての解説は、がん情報サービス（国立がん研究センターがん情報対策センター）のホームページ（ganjoho.jp）の「予防と検診」にある「日本人のためのがん予防法」でご覧になることができます。



身体活動

日常生活を活動的に。



感染

肝炎ウイルス感染検査と適切な措置を。



喫煙

推 奨

- ※ たばこは吸わない。
- ※ 他人のたばこの煙をできるだけ避ける。

目 標

- ※ たばこを吸っている人は禁煙をしましょう。吸わない人でも他人のたばこの煙をできるだけ避けましょう。

能動喫煙

国際評価の現状

2009年にInternational Agency for Research on Cancer (IARC)は、喫煙は、肺がんだけでなく、口腔、咽頭、喉頭、食道、胃、大腸、膵臓、肝臓、腎臓、尿路、膀胱、子宮頸部、鼻腔、副鼻腔、卵巣のがん及び、骨髄性白血病に対して発がん性があることが“確実”と評価しています (Secretan et al. Lancet Oncol 2009)。また、禁煙した人では、吸い続けた人と比べて、口腔、喉頭、食道、胃、肺、膀胱、

子宮頸部のがんのリスクが低いことが“確実”と評価されています (IARC 2007)。これらのうちほとんどのがんで、禁煙期間が長くなるほどリスクが低くなることが示されています。喫煙は、がんだけでなく、冠動脈疾患 (狭心症、心筋梗塞など) や脳卒中など循環器の病気、肺炎や慢性閉塞性肺疾患など呼吸器の病気の原因でもあります。

日本人を対象とした研究の系統的レビューによる因果関係評価

本研究班では、日本人を対象とした研究に基づいて、喫煙により、がん全体のリスクが上がることは“確実”と評価しました (Inoue et al. Jap J Clin Oncol 2005)。部位別では、食道 (Oze et al. Jap J Clin Oncol 2012)、肺 (Wakai et al. Jap J Clin Oncol 2006)、胃 (Nishino et al. Jap J Oncol

2006)、膵臓 (Matsuo et al. Jap J Clin Oncol 2011)、子宮頸部に対しては“確実”、肝臓 (Tanaka et al. Jap J Clin Oncol 2006) に対しては“ほぼ確実”、大腸 (直腸) (Mizoue et al. Jap J Clin Oncol 2006) と乳房 (Nagata et al. Jap J Clin Oncol 2006) に対しては“可能性あり”という評価です。

日本人のエビデンスと生活習慣改善により期待される効果

非喫煙者に対する喫煙者のがん全体のリスクは、本研究班では、5つのコホート研究のメタアナリシスにより1.5倍 (男性: 1.6倍、女性: 1.3倍) と推計しました (Inoue, et al. Jpn J Clin Oncol 2005)。また、日本人を対象とした複数のコホート研究を統合したデータに基づくと、がん死亡のリスクは、男性2倍、女性1.6倍程と推計されています (Katanoda K, et al. JE 2008)。上述の相対リス

クから推計すると、喫煙者は、禁煙により何らかのがんになるリスクが3分の2 (リスク1.5倍の場合) から2分の1程度 (同2倍の場合) にまで低下することが期待出来ます。更に、脳卒中、心臓病、糖尿病、呼吸器疾患など多くの生活習慣病のリスクが減少し、健康の維持・増進において、大きな効果が期待出来ます。

対策の効果

本人の喫煙が、がん罹患・死亡に寄与する割合はそれぞれ男性で29.7%, 34.4%、女性で5.0%, 6.2%と試算されています。日本人男性にとってがんに寄与する割合が最も高いものとなりました (Inoue et al. Ann Oncol 2011)。

2009年の国民健康・栄養調査によると、20歳以

上の喫煙率は、男性38%、女性11%と推計されています。禁煙対策は、脳卒中、心臓病、糖尿病、呼吸器疾患など多くの生活習慣病を予防する効果もあるので、日本人の喫煙率を更に減少させることが、特に、男性においては重要な課題です。

受動喫煙

国際評価の現状

受動喫煙は、肺がんの“確実”なリスク因子とされています (Secretan et al. Lancet Oncol 2009)。また、同報告によると限定的ながら喉頭、咽頭のがんにも関連することが近年分かってきましたが、一方で乳がんについては結論に至っていないとしています。今までに報告された、受動喫煙と肺がんとの関係を調べた55の研究のメタアナリシスによると、非喫煙女性の肺がんのリスクは夫からの受動喫煙がない場合に比べて、ある場合では1.3倍に高まることが分かりました (Taylor et

al. Int J Epidemiol 2007)。受動喫煙が関連するその他の疾患として、副鼻腔がん、乳がん（閉経前）、胎児発育（低出生体重児、乳幼児突然死症候群、早産）、呼吸器疾患（急性下気道感染（小児）、喘息、慢性呼吸器症状（小児）、眼球・鼻粘膜炎症、内耳感染）、心疾患（心疾患死亡、急性・慢性心不全、血管変性）があげられます (California Environmental Protection Agency 2005, U.S. Department of Health and Human Services 2006)。

日本人を対象とした研究の系統的レビューによる因果関係評価

日本人のエビデンスが不足している要因です。肺がんについては“ほぼ確実”、その他の部位およ

びがん全体では“データ不十分”との評価でした。

日本人のエビデンスと生活習慣改善により期待される効果

受動喫煙については、日本人非喫煙女性を対象としたあるコホート研究で、肺腺がんのリスクは、夫が喫煙者である場合に、非喫煙者である場合と比べて、約2倍（肺がんのリスクは約1.3倍）高いことが示されました (Kurahashi, et al. Int J Cancer 2008)。また、同じコホート研究で、閉経前の非喫煙女性において、家庭あるいは職場など公共の場所で受動喫煙を受けていたグループの乳がんリスクは、受動喫煙のないグループの2.6倍高いこと

が示されました (Hanaoka, et al. Int J Cancer 2005)。日本においては、狭い屋内空間において、受動喫煙に曝露する機会が多いので、受動喫煙の影響が比較的出やすいものと思われます。非喫煙者において、受動喫煙を避けることにより、がんのリスクが低下することが期待出来ます。更に、心臓病や呼吸器疾患のリスクが低下する効果もあります。

対策の効果

受動喫煙ががん罹患・死亡に寄与する割合はそれぞれ男性で0.2%、0.4%、女性で1.2%、1.6%と試算されています (Inoue et al. Ann Oncol 2011)。

あるコホート研究の1990年データ (Hanaoka T, et al. Int J Cancer 2005) では、非喫煙の男性と女性について、配偶者から各々 8%と35%、職場において各々 58%と32%が、受動喫煙の曝露を受

けていると回答していました。近年、職場を含む公共の屋内空間を禁煙とする罰則を伴う法規制が、欧米やアジアの国・地域において一般的になっています。受動喫煙の防止対策により、心臓病や呼吸器疾患の予防効果もあるので、日本においても、同様の規制による受動喫煙の防止が重要な課題です。

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

更新情報

2013/10/23	〔現在までの成果〕	糖尿病とがん発生リスク
2012/03/30	〔現在までの成果〕	緑茶と胃がんリスク
2012/01/30	〔現在までの成果〕	肥満と肝がんリスク
2012/01/25	〔現在までの成果〕	授乳と乳がんリスク
2012/01/18	〔現在までの成果〕	喫煙と食道がんリスク

「がん研究」から「がん予防」へ

日本人の一般的な暮らしの中で考えた場合に、がんの原因といわれる生活習慣の中で、何によって、どのがんのリスクが、どれくらい高くなっているのでしょうか。
総合的な健康にも配慮しながら、がんのリスクを低く抑えるためには、どのようなアドバイスが、効果的なのでしょうか。予防法は、どうすれば、実現できるのでしょうか。

その答を得るには、まず、これまで行われた国内の疫学研究結果を網羅し、科学的な方法で検証を重ね、的確に評価を行う必要があります。

その上で、日本人のがんの発生を減らすために確実に効果が期待できるような生活習慣改善法を提示し、ひとりひとりの行動の変化に結びつきやすい、具体的な予防方法を開発することを最終的な目的として、この研究班が設けられました。

主任研究者をはじめ、班員はそれぞれが日本で実施されている主な大規模疫学研究に携わっています。すなわち、この研究は、第一線で日本のがんの原因・予防方法を研究する医学研究専門家の共同作業により、基礎的な研究結果を実際の応用へと橋渡しする研究(トランスレーショナル・リサーチ)として推進されています。

研究の背景

がんの原因に対する意識調査から、一般の方のがん予防に関する知識はまだ科学的根拠に基づいているとは言えず、どちらかといえばその時々耳にした報道に左右されがちで一時的なものであることがうかがえます。一方、専門家にしても、がんの原因について個別の研究を発表する機会はあるものの、関連文献を集めて総合評価するには至っていませんでした。

がんの原因の多くは環境要因であることがわかっているといっても、具体的にどのような生活習慣によってがんリスクがどれくらい高くなるのかということについては、まだ十分な研究結果が揃っているわけではありません。科学論文は、そのひとつひとつの方法の客観性や結果の独創性が評価され、公開され、批判され、蓄積されて新たな研究や総合評価のために再利用されることを特徴とします。その特徴を活用し、WHOなどでは、世界中から専門家を招集し、国際的ながんリスクの評価が行われています。

しかし、環境や背景が異なる欧米中心の研究結果から導かれた評価が必ずしも日本人にも当てはまるとは限りません。科学的根拠に基づく日本人のがんリスクを総合的に評価するには、少なくとも、まずこれまでにどのような研究成果がどれくらい蓄積されたのか、あるいはどの分野でまだ不足しているのかを見極めなくてはなりません。

ただし、問題を解決するためには、見極めるだけでは不十分です。さらに次のステップとして、不足しているエビデンスを充実させるとともに、総合的な評価をもとに効果的な方法を開発し、試してみ、広く普及するまでを長期的な目標に据える必要があります。

PDF「研究班によるパンフレット2013年版」

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

喫煙と全がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

生活習慣の改善によって、がんになる確率、すなわちがんリスクがある程度抑えられることは、よく知られています。その具体的な方法を示す指針も、世界保健機構 (WHO) をはじめ、さまざまな機関から発表され、日本でも紹介されています。

しかし、指針の根拠となった研究結果は、疫学研究の先行する欧米から発表されたものが大半を占めています。そのため、日本人という、欧米人とは人種的、文化的、その他様々な背景が異なる集団を対象とする場合には、必ずしもそのまま当てはまるとは限りません。日本人に適したがん予防法を開発するためには、できるだけ偏りのない日本人集団を観察し、どのような生活習慣の人がどのがんのハイリスクグループなのか、現段階でどれくらい確実にそう言えるのか、また具体的にどの程度リスクが上がるのかを検証してみることが必要です。

「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。(研究班ホームページ)

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性はある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することになりました。

その中から、まず、喫煙と全がんについての評価の結果を専門誌に報告しました (Jpn J Clin Oncol. 2005年7月35巻404-411ページ)。

日本では、たばこを吸う人のがんリスクは、吸わない人の1.5倍

皆さんよくご存知のように、たばこを吸う人では、吸わない人よりも、がんリスクが高くなります。今回、改めて、2004年までに報告された日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価し、たばこを吸う日本人の全がん 相対リスク を算出しました。

このテーマについて報告された疫学研究には、8つの コホート研究 があり、症例対照研究 はありませんでした。その解析結果から、研究目的に適った男性4、女性3、男女1件が最終的な評価の対象となりました(表)。一つを除いた6つの研究で「弱い」あるいは「中程度」の関連を認めました。また、これらのデータをもとに、改めて解析を実施しました(メタアナリシス)。すると、たばこを吸っている人のたばこを吸ったことがない人に対するがん全般の 相対リスク は、男性で1.64 (1.55-1.73)、女性で1.34 (1.24-1.43)、男女合わせると1.53 (1.41-1.65)になりました。

表 喫煙者の非喫煙者に対する相対リスク サマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団						関連
		性別	対象者数	年齢層	イベント	件数	相対 リスク (95%CI)	
1	1965-1977	男	5130	27-89	死亡	380	1.60 (1.12-2.30)	↑↑
2	1965-1982	男	122261	≥40	死亡	8794	1.65 (1.56-1.76)	↑↑
		女	142857	≥40	死亡	5946	1.32 (1.24-1.41)	↑
3	1963-1987	男女	120000		発生	5252	1.6 (1.5-1.7)	↑↑
4	1980-1999	男	9629	≥30	死亡	345	1.56 (1.23-1.98)	↑↑
		女			死亡	233	1.13 (0.72-1.75)	
5	1990-2001	男	44521	40-69	発生	2969	1.64 (1.48-1.82)	↑↑
		女	48271	40-69	発生	1411	1.46 (1.21-1.75)	↑

1. Kono S., et al. J Cancer Res Clin Oncol 1985 ; 110 :161-4
2. Hirayama T. Contributions to Epidemiology and Biostatistics Vol.6. Basel, Switzerland: Karger 1990.
3. Akiba S. Environ Health Perspect 1994; 102 (Suppl 8):15-9.
4. Kawaminami et al. Nippon Eiseigaku Zasshi 2003; 57:669-73.
5. Inoue M et al. Prev Med 2004; 38:516-22.

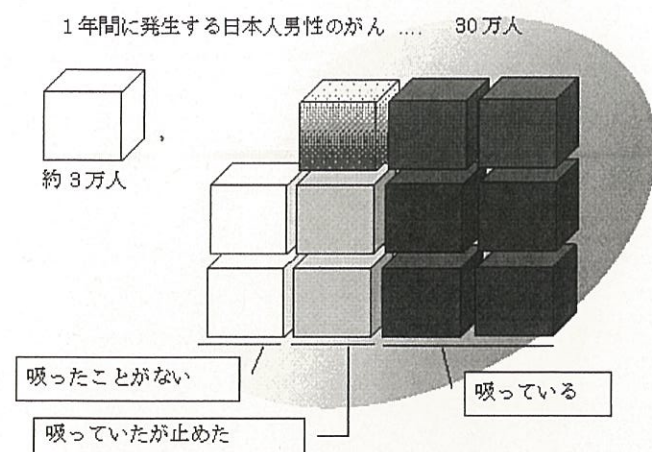
結論

たばこの煙には数多くの発がん物質が含まれています。細胞に対する毒性のメカニズムが解明されているものもあり、動物実験でも発がん性が確認されています。さらに、複数の コホート研究 で、たばこによってヒトのがんリスクが上がるという一致した結果が得られています。よって、喫煙によるがんリスク上昇の科学的根拠は確実であるといえます。

また、**メタアナリシス** による日本人喫煙者の 相対リスク は1.5倍程度であると、その影響の大きさを定量的に評価しました。

「日本人喫煙者の相対リスクは1.5倍」の意味

日本人男性で、たばこを吸ったことがない人:吸っていたがやめた人:吸っている人の割合は、大ざっぱに1:1:2くらいです。



さて、1年間に何らかのがんと診断される男性は30万人程度です。この30万人のうち、図の赤い部分に相当する約6-9万人は、たばこを吸っていなければ予防できたものと考えられます。たばこを止めた場合には、その後の年数に応じてゆっくりとがんリスクが下がることがわかっています。このように、たとえ相対リスクが2倍に達していなくても、ハイリスク集団が多いために、健康被害を受けている人数は非常に多くなるのです。

また、喫煙の影響を受けやすいがんも、そうでないがんがあります。喫煙と主要な臓器ごとのがんリスクについては、今後研究班の評価の結果を報告することになっていますが、日本のがん死因の第一位を占める肺がんについては、信頼性の高いメタアナリシスの結果、男女とも相対リスクは4-5倍です。特に因果関係の強い喉頭がんでは少なくとも10倍以上と考えられます。

さらに、喫煙の健康影響はがんにとどまりません。脳卒中や心臓病などとの関連も指摘され、寿命前の死亡リスクが高くなります。また、喫煙者本人だけでなく、その周囲のたばこを吸わない家族や同僚の健康にも影響を与えます。本人のがんリスク上昇は、その一部に過ぎないのです。

個人の趣向の問題でがんの相対リスク1.5倍なら、気にしないで良いという考え方も、場合によってはあるかもしれませんが。しかし、たばこに限っては、日本人の喫煙率をできるだけ低く抑える努力が日本人の健康に直結するといっても過言ではありません。

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

喫煙と肺がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。(研究班ホームページ)

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性はある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することになりました。

その研究の一環として、このたび、喫煙と肺がんについての評価の結果を専門誌に報告しました。(Jpn J Clin Oncol. 2006年5月36巻309-324ページ)。

喫煙によって肺がんのリスクが確実に高くなる

喫煙習慣は、肺がんの主な原因であることがわかっています。欧米では、たばこを吸う男性の肺がんリスクは、吸わない男性に比べ、少なくとも10倍以上と非常に高くなることが報告されています。日本では、やはり喫煙で肺がんリスクはかなり高くなるものの、欧米ほど高くはならないことが知られています。

それでは、日本人の肺がんリスクは、喫煙によってどれくらい高くなるのでしょうか。今回、2005年までに報告された喫煙習慣と肺がんリスクについて、日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価しました。

今回の研究目的に適った8つのコホート研究(表1)と、14の症例対照研究(表2)が最終的な評価の対象となりました。そのほとんどで、喫煙と肺がんに関する強い関連が認められていました。また、ほとんどの研究で、1日当たりの喫煙本数、喫煙年数、喫煙指数が増すほど肺がんリスクが高くなり、禁煙してからの年数が増すほどリスクが低くなる傾向がみられました。さらに、男性では女性よりも相対リスクが高くなっていました。この男女差は、男性では女性よりも喫煙本数や年数が多いために生じたと考えられます。

これらの研究をもとに、男女別のデータを使って、改めて解析を実施しました(メタアナリシス)。すると、たばこを吸っている人のたばこを吸ったことがない人に対する肺がんの相対リスクは、男性で4.4倍、女性で2.8倍になりました。肺がんのタイプ(組織型)別では、扁平上皮がんの相対リスクが男性11.7倍、女性11.3倍で、腺がんについては男性2.3倍、女性1.4倍でした。

表1 喫煙と肺がんの関連コホート研究のサマリーテーブル

文献番号	研究期間	研究対象となった集団				肺がんとの関連	
		性別	対象者数	年齢層	イベント	件数	関連
1	1965-1983	男性	5130	27-89	死亡	74	↑↑↑
		女性	122261-α	40+	死亡	1200	↑↑↑
2	1966-1981	女性	142857-α	40+	死亡	394	↑↑↑
		男性	37645	20-55	死亡	32	↑↑
3	1975-1985	男性	17200	不特定	罹患	107	↑↑↑
4	1984-1993	男性	57591	40-69	罹患	324	↑↑↑
		女性	59103	40-69	罹患	98	↑↑↑
5	1990-1999	男女	45113	不特定	罹患	592	↑↑↑
6	1958-1994	男性	45010	40-79	死亡	469	↑↑↑
		女性	55724	40-79	死亡	128	↑↑↑
7	1988-1997	男性	44451	40-79	死亡	466	↑↑↑
		女性	43702	40-79	死亡	132	↑↑↑
8	1983-2000	女性	43702	40-79	死亡	132	↑↑↑

※関連の強さ「↑↑↑」強い、「↑↑」中程度、「↑」弱い、「—」なし。
矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

- Kono S et al. Jpn J Cancer Res 1987; 78:1323-8.
- Akiba S et al. Environ Health Perspect 1990; 87:19-26.
- Tomita M et al. Nippon Koshu Eisei Zasshi 1991; 38:492-7.
- Murata M et al. Cancer Detect Prev 1996; 20:557-65.
- Sobue T et al. Int J Cancer 2002; 99:245-51.
- Pierce DA et al. Radiat Res 2003; 159:511-20.
- Ando M et al. Int J Cancer 2003; 105:249-54.
- Marugame T et al. Cancre Sci 2005; 96:120-6.

喫煙と肺がんの関連 症例対照研究のサマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団			肺がんとの 関連	
		性別	年齢層	症例数	対照数	
1	1978-1982	男	不特定	498	498	↑↑↑
		女		84	84	↑↑
2	1977-1982	男	40+	603	727	↑↑↑
		女	40+	148	746	↑↑↑
3	1976-1985	男	30-49	93	93	↑↑↑
		女	30-49	41	41	↓
4	1982-1986	男女	30+	64	128	↑↑↑
		男	30+	41	82	↑↑↑
5	1978-1982	男	不特定	96	86	↑↑↑
6	1989-1990	男女	不特定	144	676	↑↑↑
7	1988-1991	男	30-84	282	282	↑↑↑
8	1973-1991	男	40+	413	82	↑↑↑
		女	40+	192	101	↑↑↑
9	1986-1988	男	40-79	1052	1111	↑↑↑
		女	40-79	294	1089	↑↑↑
10	1988-1991	男	40-89	245	490	↑↑↑
		女	40-89	88	176	↑↑↑
11	1993-1998	男	20-81	410	252	↑↑↑ (病院対照)
		男	20-81	410	411	↑↑↑ (地域対照)
12	1999-2000	男女	26-80	138	241	- (腺がん)
13	1997-2001	男	40+	354	1222	↑↑↑
		女	40+	161	1222	↑↑↑
14	1996-1998	男	40-79	839	491	↑↑↑
		女	40-79	316	389	↑↑↑

<文献>

- Nakamura M et al. Haigan 1986; 26:137-48
- Shimizu H et al. Jpn J Clin Oncol 1986; 16:117-21.
- Tsugane S et al. Jpn J Clin Oncol 1987; 17:309-17.
- Sakai R et al. Jpn J Cancer Res 1989; 80:513-20.
- Minowa M et al. Environ Health Perspect 1991; 94:39-42.
- Yamaguchi N et al. Jpn J Cancer Res 1992; 83:134-40.
- Gao CM et al. Jpn J Cancer Res 1993; 84:594-600.
- Shimizu H et al. Jpn J Cancer Res 1994; 85:1196-9.
- Sobue T et al. Jpn J Cancer Res 1994; 85:464-73.
- Wakai K et al. J Epidemiol 1997; 7:99-105.
- Stellman SD et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10:1193-9.
- Ito H et al. J Epidemiol 2002; 12:258-65.
- Minami Y et al. Cancer Sci 2003; 94:540-7.
- Marugame T et al. Br J Cancer 2004; 90:646-51.

欧米人との相対リスクの差

喫煙者の非喫煙者に対する肺がんの相対リスクは、日本人では4倍程度なのに対し、欧米人では10倍以上です。日本人で相対リスクがそれほど高くないのは、欧米人よりも喫煙者の肺がんリスクがそれほど高くないこと、非喫煙者の肺がんリスクが高いことの両方の理由からです。肺がんのタイプ別には、日本人男性の肺がんの約4割を占める扁平上皮がんは喫煙との関連が強いこと、日本で発生頻度が高く、全体の約6割を占める腺がんは喫煙以外の原因との関連が強いことが知られています。

喫煙者の肺がんリスクが欧米に比べて高くないことは、日本では吸い始めた年齢が遅いこと、1日の本数が少ないことや、戦後にたばこが入り始めた期間があったことなどで説明されています。その他にも、たばこやフィルター、関連する生活習慣、たばこの発がん物質の代謝を決める遺伝子型の分布が異なることなども、考える必要があるでしょう。

結論

たばこの煙には数多くの発がん物質が含まれ、動物実験から、肺の気道に対する毒性や、肺がんリスク上昇も確認されています。さらに、数多くのコホート研究と症例対照研究で、たばこによってヒトの肺がんリスクが上がるという一致した結果が得られています。よって、喫煙による肺がんリスク上昇の科学的根拠は確実であるといえます。

また、メタアナリシスによる日本人喫煙者の相対リスクは男性で4.4倍、女性で2.8倍程度であると、その影響の大きさを定量的に評価しました。

日本人男性の喫煙率はまだ高く、喫煙に起因する肺がんも毎年相当数発生していると考えられます。米国では、禁煙政策が功を奏し、肺がん発生率が頭打ちになり、減少に転じたと報告されています。日本でも、禁煙は、がん死亡原因の第一位となっている肺がんを減らすための最も効果的な方法です。

※肺がんの組織分類については、国立がん研究センターの解説をご覧ください：
[肺がん：\[がん情報サービス\]](#)

Epidemiology and Prevention Division © 2010

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

喫煙と肝がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。(研究班ホームページ)

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性がある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することになりました。

その研究の一環として、このたび、喫煙と肝がんについての評価の結果を専門誌に報告しました。(Jpn J Clin Oncol. 2006年6月36巻445-456ページ)。

喫煙によって肝がんのリスクがおそらく高くなる

肝がんの主な原因として、肝炎ウイルスの持続感染と飲酒習慣が知られています。日本には肝がんが多く、そのほとんどはB型またはC型肝炎ウイルス持続感染者の肝細胞がんです。欧米と違い、日本人には大量にお酒を飲めない体質の人が多く、飲酒だけが原因の肝がんは多くありません。

2004年の国際がん研究機構(IARC)の評価で、肝がんはたばこ関連がんの1つとして位置付けられました。では、肝炎ウイルスにも飲酒にも関係ない人が、たばこが原因で肝炎や肝がんになるのかといえば、そういうことはなさそうです。大筋として、主な原因であるウイルス関連の要因があり、ウイルス感染から最終的に肝がんが発生するまでの長い間に、その他の要因である環境や体質の影響を受けながら、いくつかの段階を経て病気が進むのではないかと考えられます。その環境要因の1つに、喫煙習慣があります。

日本人の肝がんリスクは、喫煙で高くなるのでしょうか。肝炎ウイルスに持続感染している人は、たばこを控えることで、肝がんリスクを低くすることができるのでしょうか。

今回、改めて、2005年までに報告された日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価しました。このテーマについて報告された疫学研究には、12のコホート研究と、11の症例対照研究がありました。それらを検討した結果、日本では、喫煙によって肝がんリスクがおそらく高くなるという結論になりました。

表1 喫煙と肝がんの関連 コホート研究のサマリーテーブル

文献番号	研究期間	研究対象となった集団				肝がんとの関連		備考
		性別	対象者数	年齢層	イベント	件数	関連	
1	1965-1983	男性	5130	不特定	死亡	51	—	
2	1966-1981	男性	122261	40+	死亡	652	↑↑	
		女性	142857	40+	死亡	398	↑↑↑	
3	1973-1988	男性	270	不特定	死亡	46	↑↑	(肝硬変)
4	1958-1986	男性	639	40-69	死亡	11	—	(農業地区)
			677	40-69	死亡	22	↑↑	(漁業地区)
5	1987-1990	男女	1784	16+	罹患	122	—	(肝硬変/輸血後肝炎)
6	1987-1991	男女	917	40-69	罹患	54	↑↑↑	(慢性肝疾患)
7	1980-1989	男性	36133	不特定	罹患	156	↑↑↑	
		女性		不特定	罹患	86	↑	
8	1977-1993	男女	412	40-72	罹患	63	↑↑↑	(C型慢性肝疾患)
9	1985-1995	男女	96	40-69	罹患	37	—	(肝硬変)
10	1992-1997	男女	3052	30+	罹患	22	↑	
11	1986-1996	男性	4050	40+	死亡	59	↑↑	
12	1988-1999	男性	28287	40-79	死亡	186	↑↑↑	
		女性	37241	40-79	死亡		↑↑	

※関連の強さ「↑↑↑」強い、「↑↑」中程度、「↑」弱い、「—」なし。
矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

- ・ Kono S et al. Jpn J Cancer Res 1987; 78:1323-8.
- ・ Akiba S et al. Environ Health Perspect 1990; 87:19-26.
- ・ Inaba Y et al. Gan No Rinsho 1990; 36:299-304.
- ・ Shibata A et al. Cancer Detect Prev 1990; 14:617-23.
- ・ Kato I et al. Jpn J Clin Oncol 1992; 22:278-85.
- ・ Tsukuma H et al. N Engl J Med 1993; 328:1797-801.
- ・ Goodman MT et al. Epidemiology 1995; 6:36-41.

- ・ Chiba T et al. Am J Gastroenterol 1996; 91:1195-203.
- ・ Tanaka K et al. Jpn J Cancer Res 1998; 89:1241-50.
- ・ Mori M et al. Am J Epidemiol 2000; 151:131-9.
- ・ Mizoue T et al. Int J Epidemiol 2000; 29:232-7.
- ・ Ogimoto et al. Kurume Med J 2004; 51:71-81.

表2 喫煙と肝がんの関連 症例対照研究のサマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団				肝がんとの 関連	備考
		性別	年齢層	症例数	対照数		
1	1972-1980	男	不特定	19	38	↑↑	
2	1983-1987	男女	-74	229	266	-	
3	1985-1989	男女	40-69	204	410	-	
4	1986-1992	男女	40-69	368	485	↓	
5	1984-1993	男	不特定	66	132	↓↓	
6	1992-1995	男	40-69	115	115	-	(病院対照)
					115	-	(地域対照)
7	1991-1993	男	不特定	104	104	↑↑↑	
8	1993-1996	男	不特定	85	101	↑	
9	1994	男女	46-79	84	84	↑↑↑	
10	1995-2000	男	40-75	177	177	-	(病院対照)
					177	↑↑↑	(地域対照)
		女	40-75	45	149	-	(病院対照)
					149	↑↑	(地域対照)
11	1997-1998	男女	34-92	78	138	-	

<文献>

- ・ Oshima A et al. Int J Cancer 1984; 34:775-9.
- ・ Tsukuma H et al. Int J Cancer 1990; 45:231-6.
- ・ Tanaka K et al. Int J Cancer 1992; 51:509-14.
- ・ Fukuda K et al. Jpn J Cancer Res 1993; 84:708-14.
- ・ Murata M et al. Cancer Detect Prev 1996; 20:557-65.
- ・ Shibata A et al. J Epidemiol 1998; 8:1-5.
- ・ Mukaiya M. et al. Hepatogastroenterology 1998; 45:2328-32.
- ・ Takeshita T et al. Cancer Lett 2000; 149:69-76.
- ・ Koide T et al. Asia Pac J Cancer Prev 2000; 1:237-43.
- ・ Matsuo M. Kurume Med J 2003; 50: 91-8.
- ・ Munaka M et al. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129:355-60.

肝炎ウイルス感染状況について

コホート研究では、喫煙によって肝がんリスクが高くなるという結果はほぼ一致していました。ただし、肝炎ウイルスへの感染状況やアルコール摂取量を調整した研究は、まだほとんどありません。また、多くの研究で、喫煙量が増えると肝がんリスクが高くなるという量反応関係ははっきりしませんでした。

症例対照研究では、喫煙によって肝がんリスクが高くなるものもあれば、関連がほとんどみられないもの、逆に低くなるものもありました。コホート研究同様、肝炎ウイルスへの感染状況やアルコール摂取量の影響が調整されているものはわずかに少なく、ほとんどの研究で喫煙量と肝がんリスクの量反応関係がみられませんでした。

喫煙は他の様々な病気と深く関わっているため、なんらかの病気で病院にかかった人を対照グループに設定した研究では、対照グループの喫煙率が一般より高くなっている可能性があります。逆に、肝がんの症例グループでは、すでに長い間肝臓病を患っていたため、喫煙率が低くなっていたり量が減っていたりする可能性が考えられます。

すべての研究のうち、B型とC型肝炎ウイルスの感染状況の影響を考慮しているか、または研究対象者を同じウイルスの感染者に限定している研究は3つで、いずれも喫煙量と肝がんリスクの量反応関係が明瞭でした。B型またはC型肝炎ウイルス持続感染者では、そうでない人に比べ肝がんリスクが100倍以上も高くなるという研究報告があります。各研究で示された喫煙者の相対リスクは、もし肝炎ウイルス感染状況が考慮されていたら、かなり大幅に変わっていた可能性があります。そのため、現段階でのメタアナリシスの手法を用いた定量評価は見送りました。

結論

たばこの煙には数多くの発がん物質が含まれています。今回の評価では、日本のほとんどのコホート研究がたばこによるヒトの肝がんリスク上昇を示している事が明らかになりました。ただし、これらの研究のうち、対象者全員の肝炎ウイルス感染状況が考慮されているものはまだわずかです。また、症例対照研究の結果は必ずしも一致していません。よって、日本人では、喫煙による肝がんリスクはおそらく高くなると結論しました。

より確かな判定を下し、メタアナリシスで喫煙の肝がんに対する影響の大きさを算出するためには、日本人を対象とするコホート研究で、肝炎ウイルスの感染状況がはっきりしている集団の結果が追加されるのを待つ必要があります。

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

喫煙と胃がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。（[研究班ホームページ](#)）

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性がある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することになりました。

その研究の一環として、このたび、飲酒と大腸がんについての評価の結果を専門誌に報告しました（[Jpn J Clin Oncol 2006年12月36巻800-807ページ](#)）。

喫煙によって胃がんのリスクが確実に高くなる

胃がんは、日本で最も発生率が高いがんです。胃がんリスクを高くする要因には、ヘリコバクター・ピロリ感染や塩の摂取などがあり、いずれも日本人に多いことが知られています。また、日本人男性は世界でも喫煙率が高く、喫煙と胃がんの関連が疑われます。

今回、改めて、2005年までに報告された喫煙による胃がんリスクについて、日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価しました。このテーマについて報告された疫学研究には、10のコホート研究と、16の症例対照研究がありました。それらを検討した結果、日本では、喫煙によって確実に胃がんリスクが高くなるという結論になりました。

男女差と、他のリスク要因の影響

全体として、ほとんどの研究で、喫煙によって男性の胃がんリスクが高くなりました。女性については、必ずしも同様の関連がみられたわけではありません。その理由の1つとして、女性では喫煙者の喫煙量や年数、喫煙指数が男性に比べるとはるかに少ないということが考えられます。喫煙の胃がんリスクへの影響が男性よりも女性で小さいかどうかは、まだよくわかりません。

また、胃がんのリスク要因である塩分摂取の影響を統計学的に取り除いた研究でも、多くは喫煙と胃がんの関連が残っていました。さらに、国際がん研究機構(IARC)によって確実な胃がんのリスク要因とされているピロリ菌感染については、これまでの研究報告から、喫煙による胃がんリスクに対し、大きな影響を与えるものではないと考えられます。

表1 喫煙と胃がんの関連 コホート研究のサマリーテーブル

文献番号	研究期間	研究対象となった集団					関連の強さ
		性別	対象者数	年齢層	イベント	件数	
1	1965-1983	男	5130	27-89	死亡	116	↑↑
2	1965-1982	男	122261	40+	死亡	3414	↑
		女	142857	40+	死亡	1833	↑
3	1985-1991	男	9753	40+	死亡	35	↑↑↑
		女		30+	死亡	22	↑
4	1985-1995	男女	5373		罹患	69	↑
5	1990-1999	男	19657	40-59	罹患	293	↑↑
6	1984-1992	男	9980	40+	罹患	228	↑↑
	1990-1997	男	19412	40-64	罹患	223	
7	1988-1999	男	43482	40-79	死亡	522	↑
		女	54480	40-79	死亡	235	-

※関連の強さ「↑↑↑」強い、「↑↑」中程度、「↑」弱い、「-」なし。
矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

- Kono S et al. Jpn J Cancer Res 1987;78:1323-8.
- Hirayama T. Contributions to Epidemiology and Biostatistics. Volume 6. 1990.
- Kato I et al. Jpn J Cancer Res 1992;83:568-75.
- Inoue M et al. Int J Cancer 1996;66:309-14.
- Sasazuki et al. Int J Cancer 2002;101:560-6.
- Koizumi Y et al. Int J Cancer 2004;112:1049-55.
- Fujino Y et al. J Epidemiol 2005;15(Suppl 2):S113-9.

表2 喫煙と胃がんの関連 症例対照研究のサマリーテーブル

文献番号	研究期間	研究対象となった集団			関連の強さ	備考
		性別	年齢層	症例数	対照数	
8	1962-1964	男		247	494	-
	1962-1965	男		279	558	-
9	1981-1984	男	40-70	59	111	↑↑
10	1979-1982	男女		460	460	↑↑↑
11	1979-1982	男	20-75	74	1171	↑
					148	↑
		女	20-75	65	1403	-
					130	-
12	1985-1989	男		289	1247	↑↑↑
		女		130	1767	↑
13	1971-1985	男女		294	588	↑↑↑
14	1984-1990	男女		294	202	-
					294	-
15	1984-1993	男		246	493	-
16	1988-1995	男		651	12041	↑↑↑
		女		344	31805	↑↑
17	1993-1995	男	< 70	494	448	↑↑↑
		女	< 70	224	435	↑↑↑
18	1997-2001	男	40+	429	1222	↑↑
		女	40+	185	1222	-
19	1998-2002	男女	20-74 (症例)	122	235	↑↑↑ 症例は噴門部以外の胃がん

※ 関連の強さ「↑↑↑」強い、「↑↑」中程度、「↑」弱い、「-」なし。
矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

- ・ 8. Haenszel W et al. Natl Cancer Inst 1976;56:265-74
- ・ 9. Tajima K and Tominaga S. Jpn J Cancer Res 1985;76:705-16.
- ・ 10. Hoshino H et al. Jpn J Cancer Res 1985;76:846-50
- ・ 11. Kono S et al. Jpn J Cancer Res 1988;79:1067-74.
- ・ 12. Kato I et al. Cancer Res 1990;50:6559-64.
- ・ 13. Tominaga K et al. Jpn J Cancer Res 1991;82:974-9.
- ・ 14. Hoshiyama Y et al. Cancer Causes Control 1992;3:441-8.
- ・ 15. Murata M et al. Cancer Detect Prev 1996;20:557-65
- ・ 16. Inoue M et al. Int J Cancer 1999;81:39-43.
- ・ 17. Kikuchi S et al. Jpn J Cancer Res 2002;93:953-9
- ・ 18. Minami Y et al. Cancer Sci 2003;94:540-7.
- ・ 19. Machida-Montani A et al. Gastric Cancer 2004;7:46-53

喫煙者の非喫煙者に対する胃がんの相対リスク

これらの研究をもとに、男女別のデータを使って、改めて解析を実施しました【メタアナリシス】。すると、たばこを吸っている人のたばこを吸ったことがない人に対する胃がんの相対リスクは、男性で1.8倍、女性で1.2倍、全体では1.6倍になりました。

結論

疫学研究の結果がほぼ一致した結果を示し、生物学的なメカニズムを説明出来ることから、日本人においても、喫煙によって胃がんのリスクが高くなることは確実であるという結論になりました。さらに、メタアナリシスで日本人における相対リスクを検討し、喫煙者では非喫煙者に比べ胃がんリスクが1.6倍高くなるという結果を得ました。

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

喫煙と大腸がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。(研究班ホームページ)

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性がある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することになりました。

その研究の一環として、このたび、喫煙と大腸がんについての評価の結果を専門誌に報告しました(Jpn J Clin Oncol 2006年1月36巻25-39ページ)。

喫煙によって大腸がん(直腸がん)のリスクが高くなる可能性がある

日本では、近年、大腸がんの増加が問題となっています。この増加の原因は、生活の欧米化であると考えられています。しかし、特に男性で増加率が著しく高いことから、男女の生活習慣の差も視野に入れる必要があります。日本人では男性の喫煙率が女性に比べて高いことより、まずはたばこの影響が疑われます。

大腸がんリスクは、喫煙で高くなるのでしょうか。世界中のこれまでの疫学研究結果をまとめたIARCの評価(2004年更新)では、特に長期喫煙との関連が注目されていますが、まだ根拠として十分ではないとされています。しかし、評価の対象となったのは、大半が欧米の研究です。

また、大腸がんは、部位別に結腸と直腸のがんに大別されますが、もともと欧米に多く日本で急増している結腸がんも、もともと日本に多かった直腸がんでは、たばこの影響が違わないかとも考えられます。

今回、改めて、2004年までに報告された大腸がんリスクと部位別のがんのリスクについて、日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価しました。このテーマについて報告された疫学研究には、6つのコホート研究と、13の症例対照研究がありました。それらを検討した結果、日本では、喫煙によって大腸がんリスクが高くなる可能性があるという結論になりました。

コホート研究

まず、コホート研究の結果をまとめました(表1)。コホート研究では、結腸がんとの関連を示す研究は1つありませんでした。次に、直腸がんについては、たばこによりリスクが増大するという弱い関連を男女それぞれに認めた研究が1つ、強い関連を男性でのみ認めた研究が1つありました。結腸と直腸それぞれについての分析でははっきりした関連がみられなかったものの、両者を併せて分析すると、男性においてたばこによってリスクが上昇するという弱い関連を認めた研究が1つありました。

表1 喫煙と大腸がんの関連 コホート研究のサマリーテーブル

文献番号	研究期間	研究対象となった集団					関連の強さ		
		性別	対象者数	年齢層	イベント	件数	結腸	直腸	大腸
1	1965-1983	男	5477	27-89	死亡	39			—
2	1966-1981	男	265000	40+	死亡	444	—	↑	
		女		40+	死亡	468	—	↑	
3	1963-1987	男女	61505	不詳	罹患	542	—	—	
4	1993-2000	男	13392	35+	罹患	161	—	↑↑↑	
		女	15659	35+	罹患	134	—	—	
5	1990-1999	男	42540	40-69	罹患	447	—	—	↑
		女	47464	40-69	罹患	259			—
6	1988-1997	男	25260	40-79	罹患	366	—	—	
		女	34619	40-79	罹患	246	—	—	

※ 関連の強さ「↑↑↑」強い、「↑↑」中程度、「↑」弱い、「—」なし。矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

1. Kono S et al. Jpn J Cancer Res 1987;78:1323-8.
2. Akiba S et al. Environ Health Perspect 1990; 87:19-26.
3. Akiba S. Environ Health Perspect 1994; 102 (Suppl 8):15-9.
4. Shimizu N et al. Br J Cancer 2003;88:1038-43.
5. Otani T et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:1492-500.
6. Wakai K et al. J Epidemiol 2003;13:323-32.

なお、文献4、5、6では、男性の結腸がんについて、統計学的に有意ではないけれども、20%~40%のリスク上昇がみられました。また、文献4、5では、男性の直腸がんについて、統計学的にもう少しで有意になりそうな範囲でのリスク上昇がありました。

症例対照研究

症例対照研究はコホート研究に比べ簡便ですが、過去の生活習慣を正確に思い出すことが難しいことや、比較対照を選ぶ際に偏りが生じやすいといった調査上の問題点のため、結果の信頼性はコホート研究に及ばないと位置付けられています。

たばこと大腸がんとの関連を調べた日本の13の症例対照研究について、男性6、女性2、男女7の計15グループのデータを検討しました(表2)。すると、1994年を境に、結果の様相が異なっていました。

1994年以前に発表された初期の研究では、結腸がんについて検討した6つの研究のうち5つで、たばこによって結腸がんリスクが下がるとされています。しかも、そのうち2つでは、強い関連が示されました。一方、直腸がんについては6つ、大腸がんについては2つの研究がありますが、いずれもたばこととの関連は認めません。

これに対し、1995年以降に発表された最近の研究では、結腸がんリスクについて検討した研究が5つあるものの、いずれも関連なしと報告されています。一方、直腸がんでは、5つの研究のうち4つでリスクが上がることが示されました。また、それらとは別に、大腸がんリスクが上がるとする研究が1つありました。

大腸がんの前がん病変である大腸腺腫とたばこととの関連ははっきりしています。しかし、大腸がんではなぜ明確な関係がみられないのか、研究者は首を傾げています。そのことを説明するいくつかの仮説が出されています。ひとつは、たばこは大腸がんの初期、つまりイニシエーションにのみ働くという仮説です。もうひとつは、たばこによって大腸がんが起るまでには35～40年の長い歳月がかかるという説です。

今回、日本における1995年以降の症例対照研究でたばこととの関連を示す研究が多いことや、最近のコホート研究で20～40%のリスク上昇がみられていることがわかりました。これらの研究には喫煙年数の長い人が比較的多く含まれていますので、その影響がより強く現れたのではないかと考えられます。

表2 喫煙と大腸がんの関連 症例対照研究のサマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団				関連の強さ		
		性別	年齢層	症例数	対照数	結腸	直腸	大腸
1	不詳	男女	不詳	284	571			—
2	1977-1983	男女	不詳	203	203	↓↓↓	—	
3	1981-1983	男	40-79	52	111	↓	—	
4	1979-1987	男	20+	3327	16600	↓	—	
5	1986-1990	男女	不詳	223	578	↓	—	
6	1987-1990	男女	25-79	330	660	—	—	—
7	1984-1990	男女	40-69	181	653	↓↓↓	—	
8	1992-1994	男女	不詳	363	363	—	↑↑	
9	1988-1992	男	不詳	257	8621	—	↑↑	
		女	不詳	175	23161	—	↑↑	
10	1984-1993	男	不詳	104	208	—	↑↑	
11	1991-1997	男女	34-80	66	132			↑↑
12	1989-1997	男	不詳	267	395	—	—	—
		男	40+	288	1222	—	↑	
13	1997-2001	女	40+	200	1222	—	↑	

<文献>

1. Haenszel W et al. J Natl Cancer Inst 1980;64:17-22.
2. Watanabe Y et al. Nippon Shokukibyo Gakkai Zasshi 1984;81:185-93 (in Japanese).
3. Tajima K et al. Jpn J Cancer Res 1985;76:705-16.
4. Kato I et al. Jpn J Cancer Res 1990;81:115-21.
5. Kato I et al. Jpn J Cancer Res 1990;81:1101-8.
6. Yoshida K et al. Jpn J Cancer Clin 1992;38:371-8.
7. Hoshiyama Y et al. Tohoku J Exp Med 1993;171:153-65.
8. Kotake K et al. Jpn J Clin Oncol 1995;25:195-202.
9. Inoue M et al. Cancer Causes Control 1995;6:14-22.
10. Murata M et al. Cancer Detect Prev 1996;20:557-65.
11. Yamada K et al. Cancer Causes Control 1997;8:780-5.
12. Murata M et al. Jpn J Cancer Res 1999;90:711-9.
13. Minami Y et al. Cancer Sci 2003;94:540-7.

結論

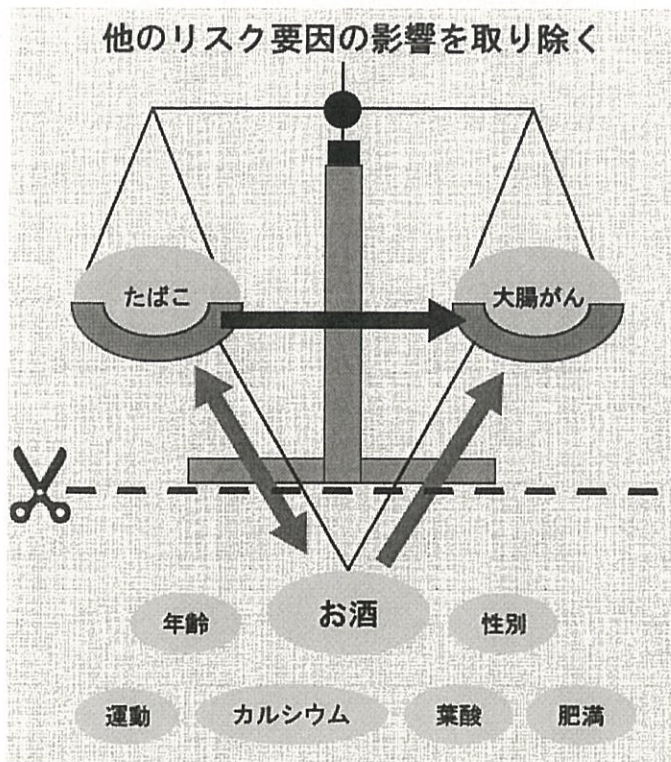
以上をまとめ、喫煙との関連を科学的根拠の信頼性の点から評価したところ、結腸がんについては不十分、直腸がんについてはリスクが上がる可能性がある、したがって、大腸がん全体としてもリスクが上がる可能性があるという結論になりました。

たばこ以外のリスク要因の調整

大量飲酒で、大腸がんのリスクが高くなることが知られています。たばこを吸う人にはお酒をたくさん飲む人が多いので、たばこを吸う人と吸わない人の中で大腸がんのリスクをそのまま比較すると、たばこの影響とお酒の影響を区別できなくなります。

たばこと大腸がんとの関連をみる場合には、お酒のほかにも、年齢、性別、運動、肥満、食習慣など、大腸がんリスクに関わる他の要因の影響を、統計学的なテクニックによって取り除く必要があります。

今回評価の対象となった文献で、これらの要因を十分考慮して結果を出している研究は、比較的新しいものに限られ、まだそれほど多くはありません。



Epidemiology and Prevention Division © 2010年

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

喫煙と乳がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。(研究班ホームページ)

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「おそらく確実」「可能性がある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することになりました。さらに、関連が「確実」あるいは「おそらく確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することにしました。

その研究の一環として、このたび、喫煙と乳がんについての評価の結果を専門誌に報告しました。(Jpn J Clin Oncol 2006 年6月36巻387-394ページ)。

喫煙によって乳がんのリスクが高くなる可能性がある

乳がんとの関連が指摘されているものには、母や姉妹など血縁者の乳がん、早い初潮や遅い閉経年齢、出産関連の要因、閉経後の肥満、BRCA1、BRCA2の遺伝子変異、放射線があります。しかし、乳がんの約半数は、まだ知られていない原因によるものと考えられます。

日本人女性の喫煙率は、男性とは対照的に、低く抑えられてきました。しかし、近年、若い女性の間で喫煙者が増えました。乳がんも近年増加傾向にあり、たばこの関連が注目されます。乳がんリスクは、喫煙で高くなるのでしょうか。

今回、改めて、2005年までに報告された乳がんリスクについて、日本人を対象とした疫学研究結果をまとめ、評価しました。このテーマについて報告された疫学研究には、3つのコホート研究と、8つの症例対照研究がありました。それらを検討した結果、日本では、喫煙によって乳がんリスクが高くなる可能性が4倍という結論になりました。

表1 女性の喫煙と乳がんの関連 コホート研究のサマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団			乳がんとの 関連	
		対象者数	年齢層	イベント 件数		
1	1966-1982	142857	40+	死亡 241	-	
2	1979-1987	22200	不特定	罹患 161	-	
3	1990-1999	21805	40-59	罹患 180	↑↑	

※関連の強さ「↑↑↑強い」「↑↑」中程度、「↑」弱い、「-」なし。
矢印の方向は、リスクの上昇または低下を示す。

<文献>

- Hirayama T. Life-style and mortality. Basel: Karger 1990.
- Goodman MT et al. Prev Med 1997; 26:144-53.
- Hanaoka T et al. Int J Cancer 2005; 20 :317-22.

表2 喫煙と乳がんの関連 症例対照研究のサマリーテーブル

文献 番号	研究期間	研究対象となった集団			乳がんとの 関連
		年齢層	症例数	対照数	
1	不特定	不特定	212	424	—
2	1980-1986	20+	1740	8920	—
3	1990-1991	20+	908	908	—
			300	900	↑↑
4	1990-1991	20+	168	472	— 〈閉経前〉
			127	390	↑↑↑ 〈閉経後〉
			607	15084	↑ 〈閉経前〉
5	1988-1992	18+	445	6215	— 〈閉経後〉
6	1989-1993	25+	157	369	↑↑↑
			145	240	↑↑↑
7	1990-1997	26-69	65	96	↑↑ 〈閉経前〉
			54	89	↑↑↑ 〈閉経後〉
		平均年齢	376	430	—
8	1990-1995	症例	51.6	190	119 — 〈閉経前〉
		対照	54.5	186	282 — 〈閉経後〉

<文献>

- Hirohata T et al. Natl Cancer Inst Monogr 1985; 69:187-90
- Kato I et al. Jpn J Clin Oncol 1989; 19:202-7.
- Kato I et al. Breast Cancer Res Treat 1992; 24:51-9.
- Wakai K et al. J Epidemiol 1994; 4:65-71.
- Hirose K et al. Jpn J Cancer Res 1995; 86:146-54.
- Yao-Hua H et al. Breast Cancer Res Treat 1996; 39:315-9.
- Ueji M et al. Breast Cancer 1998; 5:351-8.
- Tung HT et al. Jpn J Clin Oncol 1999; 29 :137-46.

関連

3つのコホート研究のうち1つで、非喫煙者に対し1.7倍という喫煙者の相対リスクが報告されていますが、他の2つでは関連がありませんでした。また、8つの症例対照研究のうち4つでは喫煙者で乳がんリスクが高くなっていましたが、他の4つでは関連がありませんでした。

今回、日本人を対象とした研究をまとめると、喫煙習慣で乳がんリスクが高くなる可能性がありそうでした。しかし、コホート研究の結果が一致していない上に、その数が3つでは十分とは言えません。確実な判定のためには、このテーマについて、今後さらにいくつかの研究結果が付け加えられる必要があります。

これまでのところ、欧米の研究のまとめでは、喫煙者と非喫煙者で乳がんリスクに差がみられたという報告はありません。日本と欧米の結果に差が生じた理由としては、関連する遺伝子型の分布の違いや、食事など生活習慣の違いの影響が考えられますが、明確にはわかりません。

結論

たばこの煙には数多くの発がん物質が含まれ、動物実験では乳がんの原因であり、また、ヒトでもたばこを吸うと代謝物が乳房組織に形成されることが確認されています。さらに、1つのコホート研究と複数の症例対照研究で、たばこによってヒトの乳がんリスクが上がるという結果が得られています。よって、日本人女性では、喫煙による乳がんリスク上昇の可能性があると考えられます。

より確かな判定のためには、日本人女性を対象とするコホート研究で、喫煙と乳がんリスクの関連を調べた結果が追加されるのを待たなくてはなりません。

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

喫煙と食道がんリスク

日本の疫学研究に基づく関連性の評価

日本の研究結果から、日本人のがん予防を考える

「生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価」研究班では、主要なリスク要因について、がん全般、および肺がん、食道がん、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がんなどのリスクとの関連を調べた国内の疫学研究を収集し、個々の研究についての関連の強さの確認と科学的根拠としての信頼性の総合評価を行っています。

関連の強さについて、「強い」「中程度」「弱い」「なし」の4段階で個々の研究を評価し、研究班のメンバーによる総合的な判断によって、科学的根拠としての信頼性について「確実」「ほぼ確実」「可能性はある」「不十分」の4段階で評価するシステムとしました。その際、動物実験や作用機序に関する評価については、既存の機関が行ったレビューを引用することにした。さらに、関連が「確実」あるいは「ほぼ確実」と判定された場合には、メタアナリシスの手法を用いた定量評価を行い、その影響の大きさについての指標を推定することにした。

評価基準

関係強度	定義		記号
	相対リスク	統計的有意性	
強い	RR<0.5 または 2.0<RR	SS	↑↑↑または↓↓↓
	RR<0.5 または 2.0<RR	NS	
中程度	1.5<RR≤2.0	SS	↑↑または↓↓
	0.5<RR≤0.67	SS	
	1.5<RR≤2.0	NS	
弱い	0.5≤RR<0.67	NS	↑または↓
	0.67≤RR≤1.5	SS	
関連なし	0.67≤RR≤1.5	NS	-

RR, 相対リスク; SS, 統計的に有意; NS, 統計的に有意でない

その研究の一環として、このたび、喫煙と食道がんについての評価の結果を専門誌に報告しました。(Jpn J Clin Oncol. 2012 Jan;42(1):63-73)

喫煙によって食道がんのリスクが確実に高くなる

喫煙と食道がんの正の関係は一貫して世界各地から報告されています。2010年の米国公衆衛生局長官報告(OSG)による包括的リスク評価によると、喫煙者のリスクは生涯非喫煙者と比較して7~8倍に及んでいます。2004年の国際がん研究機関(IARC)による評価では喫煙はヒトへの発がん性においてグループ 1 (ヒトに対する発がん性が認められる)に分類されています。喫煙は食道がんのリスク要因として広く認められていると言えるでしょう。

他方、食道がんリスクには地理的な差異もあるかもしれません。本研究では日本人における喫煙と食道がんリスクに関する疫学的研究をレビューしました。

1950年から2011年までの、日本人における喫煙と食道がん(発生/死亡)との関係についての研究を検索し、4件のコホート研究(表1)と11件の症例対照研究(表2)がレビューの対象として選ばれました。

表1) 喫煙と食道がんの関係(コホート研究)

文献番号	研究期間	対象集団					要因区分	関係の度合い
		性別	対象者人数	年齢範囲	転帰	ケース数		
1	1965-81	男	122,261	≥40	がん死	438	喫煙本数/日	↑↑↑
		女	142,857	≥40	がん死	147	喫煙本数/日	↑↑
2	1988-99	男	46,465	40-79	がん死	100	喫煙年数	↑↑↑
3	コホート1 (1984-92)	男	9,008	≥40	がん発生	38	喫煙状況	↑↑↑
	コホート2 (1990-97)	男	17,715	40-64	がん発生	40		
1	Hirayama T. Life-style and Mortality. A Large-scale Census-based Cohort Study in Japan. Basel, Switzerland: Karger, 1990.							
2	Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol/Jpn Epidemiol Assoc 2005;15:S212-9.							
3	Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, Takahashi H, Tachiya H, et al. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. J Epidemiol/Jpn Epidemiol Assoc 2006;16:185-92.							
4	Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tsugane S. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study). Cancer Lett 2009;275:240-6.							

文献番号	研究期間	対象集団				要因区分	関係の度合い
		性別	対象者人数	年齢範囲	転帰	ケース数	
4	コホート1 (1993-2004) コホート2 (1995-2004)	男	60,876	40-69	がん発生	215	箱・年数 ↑ ↑ ↑
1	Hirayama T. Life-style and Mortality. A Large-scale Census-based Cohort Study in Japan. Basel, Switzerland: Karger, 1990.						
2	Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACG Study. J Epidemiol/Jpn Epidemiol Assoc 2005;15:S212-9.						
3	Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, Takahashi H, Tachiya H, et al. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. J Epidemiol/Jpn Epidemiol Assoc 2006;16:185-92.						
4	Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tsugane S. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study). Cancer Lett 2009;275:240-6.						

表2) 喫煙と食道がんの関係(症例対照研究)

文献番号	研究期間	対象集団				要因区分	関係の度合い
		性別	年齢範囲	ケース数	コントロール数		
1	1973-85	男女	指定なし	343 (男: 257, 女: 86)	343 (男: 257, 女: 86)	累計喫煙本数	↑ ↑ ↑
2	1974-79	男	指定なし	145	285	喫煙状況	↑ ↑ ↑
		女	指定なし	56	118	喫煙状況	↑ ↑
3	1989-91	男	指定なし	141	141	煙草消費	↑
4	1988-97	男	40-79	346	11936	喫煙状況	↑ ↑ ↑
5	1999-2000	男女	40-76	102 (男: 86, 女: 16)	241 (男: 118, 女: 123)	喫煙	↑ ↑ ↑
6	1986-93	男女	指定なし	22	98	喫煙状況	↑ ↑
7	2000-01	男	40-79	234	634	喫煙(箱数・年)	↑ ↑ ↑
8	1990-99	女	17-87	34	178	喫煙状況	↑
9	2000-04	女	40-79	52	412	喫煙(箱数・年)	↑ ↑ ↑
10	1997-2008	男女	38-86	265 (男: 235, 女: 30)	530 (男: 470, 女: 60)	喫煙習慣	↑ ↑ ↑
11	2001-05	男女	33-79	742 (男: 641, 女: 101)	820 (男: 506, 女: 314)	箱数・年	↑ ↑ ↑
1	Nakachi K, Imai K, Hoshiyama Y, Sasaba T. The joint effects of two factors in the aetiology of oesophageal cancer in Japan. J Epidemiol Commun Health 1988;42:355-64.						
2	Sasaki R, Aoki K, Takeda S. Contribution of dietary habits to esophageal cancer in Japan. Prog Clin Biol Res 1990;346:83-92.						
3	Hanaoka T, Tsugane S, Ando N, Ishida K, Kakegawa T, Isono K, et al. Alcohol consumption and risk of esophageal cancer in Japan: a case-control study in seven hospitals. Jpn J Clin Oncol 1994;24:241-6.						
4	Takezaki T, Shinoda M, Hatooka S, Hasegawa Y, Nakamura S, Hirose K, et al. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). Cancer Causes Control 2000;11:597-608.						
5	Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, et al. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. Carcinogenesis 2001;22:913-6.						
6	Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemori J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. Am J Ind Med 2001;39:52-7.						
7	Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, et al. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 2002;23:1851-9.						
8	Takagi A, Ajiki W, Tsukuma H. A case-control study to identify risk factors for female esophageal cancer in Osaka prefecture. Kousei no Shihyou 2003;50:33-8 (in Japanese).						
9	Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese females. Alcohol Clin Exp Res 2006;30:491-500.						
10	Akiyama T, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K, Yoneda K, et al. Macroscopic extent of gastric mucosal atrophy: increased risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in Japan. BMC Gastroenterol 2009;9:34.						

11

文献番号	研究期間	対象集団				要因区分	関係の度合い
		性別	年齢範囲	ケース数	コントロール数		
		Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, et al. Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population. Cancer Sci 2010;101:1875-80.					

すべてのコホート研究と8件の症例対照研究(文献番号1、2、4、5、7、9～11)において喫煙と食道がんのあいだの強い正の関係が示されています。また、すべてのコホート研究と5件の症例対照研究(文献番号1、4、5、9、11)で喫煙量と食道がんリスクのあいだに量反応関係がみられました。

今回レビュー対象に選んだ研究のうち、要因区分の異なる2つの症例対照研究(文献番号7、10)を除いたものを用いて区別分析を行った結果、喫煙経験者の非喫煙経験者に対する相対リスクは3.01(95%信頼区間2.30 - 3.94)でした。現喫煙者と元喫煙者別に相対リスクを算出している3つのコホート研究(文献番号2 - 4)と4つの症例対照研究(文献番号3 - 6)を用いたメタ分析の結果、現喫煙者と元喫煙者の相対リスクはそれぞれ3.73(95%信頼区間2.16 - 6.43)と2.21(95%信頼区間1.06 - 3.06)でした。

結論

疫学研究の結果と生物学的なメカニズムの両面から、日本人において、喫煙は食道がんリスクを確実に強く上昇させるという結論になりました。

文献番号	研究期間	集団				要因区分	関係の度合い
		性別	対象数	年齢範囲	転帰	ケース数	
2	1988-1997	男	46,465	40-79	がん死亡	120	喫煙状況 ↑ ↑
		女	64,327	40-79	がん死亡	105	1日あたりの本数 ↑ ↑ 喫煙年数
3	コホート1 1990-2003	男	47,499	コホート1 40-59	がん発生	128	↑ ↑
	コホート2 1993-2003	女	52,171	コホート2 40-69	がん発生	96	喫煙状況 ↑
4	1992-1999	男	14,427	35-	がん死亡	33	喫煙状況 ↑ ↑ 喫煙年数 ↑ ↑
							本数 ↑ ↑ ↑
		女	17,125	35-	がん死亡	19	喫煙状況 ↑ ↑ ↑ 喫煙年数 ↑ ↑ ↑
							本数 ↑ ↑ ↑

↑, 弱い正の関係; ↑ ↑, 中程度の正の関係; ↑ ↑ ↑, 強い正の関係

1	Akiba S, Hirayama T. Cigarette smoking and cancer mortality risk in Japanese men and women—results from reanalysis of the six-prefecture cohort study data. <i>Environ Health Perspect</i> 1990;87:19-26.
2	Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. <i>Cancer Causes control</i> 2002;13:249-54.
3	Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, et al. 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. <i>Cancer Causes Control</i> 2007;18:603-12.
4	Nakamura K, Nagata C, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, Takatsuka N, et al. Cigarette smoking and other lifestyle factors in relation to the risk of pancreatic cancer death: a prospective cohort study in Japan. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2011;41:225-31.

喫煙と膵がんの関係(症例対照研究)

文献番号	研究期間	対象				要因区分	関係の度合い
		性別	年齢範囲	症例群	対照群		
1	1989-1990	男女	40-79	124 (男: 68, 女: 56)	124 (男: 68, 女: 56)	喫煙状況	↑ ↑ ↑
2	1987-1992	男女	指定なし	123 (性別指定なし)	246 (性別指定なし)	喫煙状況	-
3	1988-	男	30-84	200	2000	喫煙状況	-
	1999	女	32-85	(男: 122, 女: 78)	(男: 1220, 女: 780)	喫煙状況	-

↑ ↑ ↑, 強い正の関係; -, 関係なし

1	Mizuno S, Watanabe S, Nakamura K, Omata M, Oguchi H, Ohashi K, et al. A multi-institute case-control study on the risk factors of developing pancreatic cancer. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 1992;22:286-91.
2	Ohba S, Nishi M, Miyake H. Eating habits and pancreas cancer. <i>Int J Pancreatol</i> 1996;20:37-42.
3	Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, et al. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). <i>Int J Epidemiol</i> 2003;32:257-62.

すべてのコホート研究において一貫して喫煙と膵がんの間の正の関係が示されていますが、研究間で定量的な差異が見られました。また過半数のコホート研究では喫煙量や喫煙期間が増えるに従って膵がんリスクが上昇する関係が見られました。症例対照研究では3つの研究のうちひとつが強い関係を示しています。この研究では若年期の受動喫煙と膵がんリスクの間に強い関係が示されています。

上記研究のエビデンスをメタ分析(変量効果モデル)により統合した結果、喫煙非経験者を基準とした喫煙経験者の相対膵がんリスクは男女総合で1.68(95%信頼区間1.38-2.05)、男性では1.57(95%信頼区間1.30-1.89)、女性では1.83(95%信頼区間1.35-2.48)でした。

これらの結果をIARC(国際がん研究機関)の報告と比較すると、日本人集団における喫煙の膵がんリスクに対する影響の度合いは海外の集団の場合と比較して大きな差異はないようです。

結論

上記の結果から、日本人集団において、喫煙が膵がんリスクを上昇させる確かなエビデンスがあるという結論になりました。

この研究について

レビュー対象の全てのコホート研究と症例対照研究において、喫煙曝露の査定はアンケートによって行われており、分類上の誤りが含まれている可能性があります。また、喫煙曝露のカテゴリー分けは研究によってまちまちです。こうした要因は分析結果の統計的強度を弱める方向に働いた可能性があります。思い出しバイアスは症例対照研究において喫煙と肺がんリスクの関係を強く見せかける方向に働く可能性があります。しかし、今回レビューした研究の中では有意な結果は主としてコホート研究の方に見られることから、思い出しバイアスからの大きな影響は考えにくいと言えるでしょう。

今回のメタ分析によって、喫煙非経験者と比較して喫煙経験者の肺がんリスクが有意に高いことが示されました。しかし、個々の研究によって喫煙量の計量基準がまちまちであることから、今回のメタ分析では喫煙量や喫煙頻度と肺がんリスクの関係を評価することはできませんでした。そうした関係を評価するためには喫煙量のカテゴリー分けを統一したプール分析を行う必要があります。

Epidemiology and Prevention Division ©2010年

喫煙と子宮頸がんの関連に関するコホート研究 (サマリーテーブル)

Reference			Study period	Study subjects				Strength of association
Author	year	(Ref.No.)		Number of subjects	Ranged age	Event	Number of incident case or deaths	
Hirayama T et al.	1990	1	1966-1982	142,857	≥40	death	589	↑ ↑
Akiba S et al.	1990	2	1966-1981	142,857	≥40	death	71	↑ ↑ ↑
Ozasa K et al.	2007	3	1990-2003	64,327	40-79	death	36	↑ ↑ ↑

喫煙と子宮頸がんの関連に関する症例-対照研究 (サマリーテーブル)

Reference			Study period		Study subjects			
Author	year	(Ref.No.)			Ranged age	Number of case	Number of controls	Strength of association
Hirose K et al.	1998	1	1988-1993		30-69	416	20,985	↑ ↑ ↑
Fujita M et al.	2008	2	1997-2003		≥30	151	2,016	↑ ↑
Nishino K et al.	2008	3	?			124	126	↑ ↑ ↑

表 S-64 肺がんと受動喫煙との関連に関するコホート研究(サマリータブール)

References			Study population					Strength of association
Author	Year	No.	Study period	Sex	Number of subjects	Age range	Event	
Hirayama	1984	2	1966-1981	Women	91,540	40-79	Death	↑↑
Nishino, et al.	2001	3	1984-1992	Men	20,289	40-79	Death	↑↑
				Women	9,675	40+	Incidence	↑
Ozasa	2007	4	1988-2003	Men	76,800 PYs	40-79	Death	↑↑↑
				Women	447,212 PYs	40-79	Death	—
Kurahashi, et al.	2008	5	1990-2004	Women	28,414	40-69	Incidence	↑

表 S-65 肺がんと受動喫煙との関連に関する症例対照研究(サマリータブール)

References			Study subjects				Strength of association
Author	Year	No.	Study period	Sex	Age range	Number of cases Number of controls	
Akiba, et al.	1986	1	1971-1980	Women	35-95	94 270	↑↑
Katada, et al.	1988	2	NA	Men	36-94	19 110	↑
				Women	49-79	17 17	↑↑
Shimizu, et al.	1988	3	1982-1985	Women	35-81	90 163	-(↑↑↑?)
Sobue	1990	4	1986-1988	Women	40-79	156 789	-(↑↑?)
Kiyohara, et al.	2003	5	1997-2001	Women	30-89	158 259	—

表S-71. 受動喫煙と乳がんとの関連に関するコホート研究(サマリーテーブル)

References		Study population					Strength of association
Author	Year	Ref. No.	Study period	Number of subjects	Ranged age	Event	
Hirayama	1990	1	1966-1982	21,895	40 yrs or over	Mortality	↑ ↑ ↑
Nisshino et al.	2001	2	1984-1992	10,334		Incidence	↓
Hanoka et al.	2005	3	1990-1999	20,193	40-59 yrs	Incidence	— pre ↑ ↑ ↑ post ↓ ↓ ↓
Lin et al.	2008	4	1988-2001	32,023	40-79 yrs	Incidence	—

表S-72. 受動喫煙と乳がんとの関連に関するケース・コントロール研究(サマリーテーブル)

References		Ref. No.	Study subjects			Strength of association
Author	Year	Study period	Ranged age	Number of cases	Number of controls	
Hirose et al.	1995	1988-1992	18 yrs or over	499 premenopausal	8174 premenopausal	↑
				399 postmenopausal	3102 postmenopausal	↑

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

エビデンスの評価

これまでに行われた評価の一覧

		全がん	肺がん	肝がん	胃がん	大腸がん 結腸 直腸	乳がん	食道がん	膵がん	前立腺がん	子宮頸がん	子宮内臓	卵巣がん
基礎疾患	喫煙	確実↑	確実↑	ほぼ確実に↑	確実↑	可能性あり↑ データ不十分	可能性あり↑	確実↑	確実↑	データ不十分	確実↑	データ不十分	データ不十分
	飲酒	確実↑	データ不十分	確実↑	データ不十分	確実↑ 確実↑ 確実↑	データ不十分	確実↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	肥満	可能性あり↑ (BMI) 男性 5未満、女性 30以上	データ不十分	ほぼ確実に↑	データ不十分	ほぼ確実に↑	(胆管癌)データ不十分 (膵臓癌)確実↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり↑	データ不十分
	運動	データ不十分	データ不十分			ほぼ確実に↑ ほぼ確実に↑ データ不十分	可能性あり↓				データ不十分	データ不十分	データ不十分
	遺伝子		(BRCA1/2) 可能性あり↑	(HBMV、PCV) 確実↑	(DL、ピロリ菌) 確実↑						(HBMV16.1B) 確実↑ (HPV17.52.58) クラニジア データ不十分		
その市	慢性腎臓病 メタボ関連 原因	データ不十分	データ不十分	可能性あり↑ ほぼ確実に↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり↑	データ不十分
	認知機能障害 社会生活能力低下 原因	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	JARC Group I		治療でリスクが低い可能性あり	(EGFR) データ不十分	(HERV) データ不十分		(HERLON)確実性 データ不十分						
						(血腫) データ不十分	(骨髄) 可能性あり↓				(骨髄) データ不十分	(骨髄) データ不十分	(骨髄) データ不十分
食品	野菜	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	データ不十分	ほぼ確実に↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	果物	データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	データ不十分	ほぼ確実に↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	大豆		データ不十分	データ不十分		データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	肉	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分 (膵臓癌)可能性あり↓	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	魚	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	データ不十分
	穀類		データ不十分	データ不十分	可能性あり↑	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	食塩				ほぼ確実に↑								
	牛乳・乳製品	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分
	変パターン				データ不十分	データ不十分	データ不十分						
栄養素(注)	ビタミンC	データ不十分			(高)データ不十分 (低)可能性あり↓		データ不十分			データ不十分			
	コラーゲン			ほぼ確実に↑	可能性あり↓ 可能性あり↓ データ不十分								
	食物繊維					データ不十分							
	カルシウム					可能性あり↓							
	ビタミンD					データ不十分							
	鉄分		データ不十分			データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	インソラミン	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	可能性あり↓	データ不十分	データ不十分	可能性あり↓			
	ビタミンE	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	カフェオレノイド	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分	データ不十分			
	脂質		データ不十分		データ不十分	(出血等の不安定な状態) 可能性あり↓	データ不十分				データ不十分		

※法）食事からの摂取、血中レベルの研究に基づく。（サプリメント摂取についての研究は書けない）

【附錄】
附錄一：國家發展委員會

[illegible]

PDFはこちら  (96KB)

「これまでにこなわれた評価の一覧」

(解説)

これまでに研究班が実施した評価では、喫煙、飲酒のリスクについては多くのがんで、また、BMIや感染については一部のがんで、その関連の確実性が示されました。その一方、食事要因についてはほとんどの食品、栄養素において未だデータ不十分という評価が並び、塩、緑茶、コーヒーなどの一部で関連が示されたにとどまりました。その理由として、日本人の食生活にばらつきが少ないことと、研究データのもとになる食事調査の難しさが挙げられます。つまり、和食を中心としたバラエティ豊かな日本人の食生活は健康上望ましく、多くの人がこのような食生活を送っているために、日本人を対象集団とした研究の設定では、明確な効果としては見えにくいということもあるかもしれません。また、特に栄養素レベルを検出するような緻密な研究結果は、まだあまりありません。このような限界があるために、食品・栄養素については少し過小評価に偏っている可能性があります。このような微妙な差の見極めを目指して、質の高い大規模長期追跡調査からのエビデンスの更なる蓄積、複数の研究結果をたし合わせたメタ解析、栄養素摂取量を精度良く測定できるバイオマーカーの探索などの研究が盛んに行われています。

評価対象文献リスト

条件で検索する

要因、がんの種類、研究の種類を選択してください。(複数選択可)

要因	☒ たばこ ☐ 受動喫煙 ☐ お酒 ☐ 野菜 ☐ 果物 ☐ 大豆 ☐ 肉類 ☐ 加工肉 ☐ 魚 ☐ 穀類 ☐ 塩・塩蔵品 ☐ 乳製品 ☐ 食パターン ☐ 緑茶 ☐ コーヒー ☐ 熱い飲食物 ☐ カルシウム及びビタミンD ☐ 食物繊維 ☐ 葉酸 ☐ カロテノイド ☐ ビタミン ☐ イソフラボン ☐ 肥満・BMI ☐ 身長 ☐ 運動 ☐ メタボリック・シンドローム ☐ ヘリコバクター・ピロリ菌感染 ☐ 慢性B型肝炎ウイルス感染 ☐ 慢性C型肝炎ウイルス感染 ☐ ヒトパピローマウイルス感染 ☐ クラミジア感染 ☐ エプスタイン=バーウイルス感染 ☐ 糖尿病および関連要因 ☐ 肺結核 ☐ 精神社会的要因 ☐ 授乳 ☐ アスベスト ☐ ヒ素 ☐ 脂質
がんの種類	☐ 全がん ☐ 肺がん ☐ 肝がん ☐ 胃がん ☐ 大腸がん ☐ 乳がん ☐ 食道がん ☐ 膵がん ☐ 前立腺がん ☐ 子宮頸がん ☐ 子宮内膜がん ☐ 卵巣がん ☐ 甲状腺がん
研究の種類	☐ コホート研究 ☐ 症例対照研究

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

評価対象文献リスト

検索条件

要因

たばこ

コホート研究

サマリーテーブル

- ▶ [喫煙と胃がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と肺がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と肝がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と大腸がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と乳がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と全がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と前立腺がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と膀胱がん コホート研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と食道がん コホート研究](#) PDF

検索結果【 該当タイトル: 54件 】

no	記事	外部リンク
54	Nakamura K, Nagata C, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, Takatsuka N, Shimizu H. Cigarette smoking and other lifestyle factors in relation to the risk of pancreatic cancer death: a prospective cohort study in Japan. Jpn. J. Clin. Oncol.. 2011; 41: 225-31	▶ PubMed
53	Ishiguro S, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tsugane S, JPHC Study Group. Effect of alcohol consumption, cigarette smoking and flushing response on esophageal cancer risk: a population-based cohort study (JPHC study). Cancer Lett.. 2009; 275: 240-6	▶ PubMed
52	Luo J, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Otani T, Ye W, Tsugane S, JPHC Study Group. 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: 603-12	▶ PubMed
51	Sakauchi F, Khan MM, Mori M, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi A, JACC Study Group. Dietary habits and risk of ovarian cancer death in a large-scale cohort study (JACC study) in Japan. Nutr Cancer. 2007; 57: 138-45	▶ PubMed
50	Ozasa K, Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer. Smoking and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). Asian Pac. J. Cancer Prev.. 2007; 8 Suppl: 89-96	▶ PubMed
49	Ishikawa A, Kuriyama S, Tsubono Y, Fukao A, Takahashi H, Tachiya H, Tsuji I. Smoking, alcohol drinking, green tea consumption and the risk of esophageal cancer in Japanese men. J Epidemiol. 2006; 16: 185-92	▶ PubMed
48	Khan M, Mori M, Sakauchi F, Aklimunnessa K, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, Tokudome S, Tamakoshi A, JACC Study Group. Risk of endometrial cancer mortality by ever-use of sex hormones and other factors in Japan. Asian Pac. J. Cancer Prev.. 2006; 7: 260-6	▶ PubMed
47	Yokoyama A, Yokoyama T, Kumagai Y, Kato H, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, Yokoyama M, Watanabe H. Mean corpuscular volume, alcohol flushing, and the predicted risk of squamous cell carcinoma of the esophagus in cancer-free Japanese men. Alcohol. Clin. Exp. Res.. 2005; 29: 1877-83	▶ PubMed
46	Sakata K, Hoshiyama Y, Morioka S, Hashimoto T, Takeshita T, Tamakoshi A, JACC Study Group. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol. 2005; 15 Suppl 2: S212-9	▶ PubMed
45	Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, Inaba Y, Matsuba T, Kikuchi S, Yagyu K, Motohashi Y, Tamakoshi A, JACC Study Group. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. J Epidemiol. 2005; 15 Suppl 2: S157-67	▶ PubMed
44	Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Kikuchi S, Hoshiyama Y, Toyoshima H, Yatsuya H, Sakata K, Tamakoshi A, Ide R, Kubo T, Yoshimura T, JACC Study Group. Cigarette smoking and mortality due to stomach cancer: findings from the JACC Study. J Epidemiol. 2005; 15 Suppl 2: S113-9	▶ PubMed
43	Niwa Y, Wakai K, Suzuki S, Tamakoshi K, Lin Y, Yatsuya H, Kondo T, Nishio K, Yamamoto A, Tokudome S, Hamajima N, Toyoshima H, Tamakoshi A, JACC Study Group. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the	▶ PubMed

	Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort study. J. Obstet. Gynaecol. Res.. 2005; 31: 144-51	
42	Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S, Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease Study Group. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. Int. J. Cancer. 2005; 114: 317-22	▶ PubMed
41	Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, Nakayama T, Suzuki T, Takezaki T, Tajima K, Tominaga S. 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: 120-6	▶ PubMed
40	Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, Tsuji I. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int. J. Cancer. 2004; 112: 1049-55	▶ PubMed
39	Allen NE, Sauvaget C, Roddam AW, Appleby P, Nagano J, Suzuki G, Key TJ, Koyama K. A prospective study of diet and prostate cancer in Japanese men. Cancer Causes Control. 2004; 15: 911-20	▶ PubMed
38	Inoue M, Hanaoka T, Sasazuki S, Sobue T, Tsugane S, JPHC Study Group. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. Prev Med. 2004; 38: 516-22	▶ PubMed
37	Ogimoto I, Shibata A, Kurozawa Y, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Iwai N, Sakata R, Fujita Y, Ichikawa S, Fukuda K, Tamakoshi A, Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk of death due to hepatocellular carcinoma among smokers and ex-smokers. Univariate analysis of JACC study data. Kurume Med J. 2004; 51: 71-81	▶ PubMed
36	Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.. 2003; 12: 1492-500	▶ PubMed
35	Wakai K, Hayakawa N, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Suzuki K, Hashimoto S, Tokudome S, Toyoshima H, Ito Y, Tamakoshi A, JACC Study Group. Smoking and colorectal cancer in a non-Western population: a prospective cohort study in Japan. J Epidemiol. 2003; 13: 323-32	▶ PubMed
34	Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, Nishino Y, Kondo T, Watanabe Y, Ozasa K, Ohno Y, JACC Study Group. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. Int. J. Cancer. 2003; 105: 249-54	▶ PubMed
33	Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. Br. J. Cancer. 2003; 88: 1038-43	▶ PubMed
32	Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. Radiat. Res.. 2003; 159: 511-20	▶ PubMed
31	Kawaminami K, Minowa M, Okayama A, Hayakawa T, Ueshima H. [An association (population attributable fraction) between smoking habit and mortality from all causes, cancer and lung cancer: NIPPON DATA80, 1980-1999. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged] Nippon Eiseigaku Zasshi. 2003; 57: 669-73	▶ PubMed
30	Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S, Japan Public Health Center Study Group. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. Int. J. Cancer. 2002; 101: 560-6	▶ PubMed
29	Fujino Y, Tamakoshi A, Ohno Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T, JACC Study Group. Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. Prospective study of educational background and stomach cancer in Japan. Prev Med. 2002; 35: 121-7	▶ PubMed
28	Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S, JPHC Study Group. Japanese Public Health Center. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. Int. J. Cancer. 2002; 99: 245-51	▶ PubMed
27	Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, Kurosawa M, JACC Study Group. Japan Collaborative Cohort. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. Cancer Causes Control. 2002; 13: 249-54	▶ PubMed

26	Hara M, Sasaki S, Sobue T, Yamamoto S, Tsugane S. Comparison of cause-specific mortality between respondents and nonrespondents in a population-based prospective study: ten-year follow-up of JPHC Study Cohort I. Japan Public Health Center. J Clin Epidemiol. 2002; 55: 150-6	PubMed
25	Mizoue T, Tokui N, Nishisaka K, Nishisaka S, Ogimoto I, Ikeda M, Yoshimura T. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. Int J Epidemiol. 2000; 29: 232-7	PubMed
24	Mori M, Hara M, Wada I, Hara T, Yamamoto K, Honda M, Naramoto J. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. Am. J. Epidemiol.. 2000; 151: 131-9	PubMed
23	Takezaki T, Tajima K, Yoshida M, Tominaga S. [Risk of death by health habit index from a cohort study among the residents of a rural area in Aichi, Japan] Nippon Koshu Eisei Zasshi. 1999; 46: 904-14	PubMed
22	Tanaka K, Sakai H, Hashizume M, Hirohata T. A long-term follow-up study on risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese patients with liver cirrhosis. Jpn. J. Cancer Res.. 1998; 89: 1241-50	PubMed
21	Kinjo Y, Cui Y, Akiba S, Watanabe S, Yamaguchi N, Sobue T, Mizuno S, Beral V. Mortality risks of oesophageal cancer associated with hot tea, alcohol, tobacco and diet in Japan. J Epidemiol. 1998; 8: 235-43	PubMed
20	Goodman MT, Cologne JB, Moriawaki H, Vaeth M, Mabuchi K. Risk factors for primary breast cancer in Japan: 8-year follow-up of atomic bomb survivors. Prev Med. 1997; 26: 144-53	PubMed
19	Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Aikawa T, Tanaka N, Osuga T. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis. J. Gastroenterol.. 1996; 31: 552-8	PubMed
18	Inoue M, Tajima K, Kobayashi S, Suzuki T, Matsuura A, Nakamura T, Shirai M, Nakamura S, Inuzuka K, Tominaga S. Protective factor against progression from atrophic gastritis to gastric cancer--data from a cohort study in Japan. Int. J. Cancer. 1996; 66: 309-14	PubMed
17	Murata M, Takayama K, Choi BC, Pak AW. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer. Cancer Detect. Prev.. 1996; 20: 557-65	PubMed
16	Goodman MT, Moriawaki H, Vaeth M, Akiba S, Hayabuchi H, Mabuchi K. Prospective cohort study of risk factors for primary liver cancer in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Epidemiology. 1995; 6: 36-41	PubMed
15	Akiba S. Analysis of cancer risk related to longitudinal information on smoking habits. Environ. Health Perspect.. 1994; 102 Suppl 8: 15-9	PubMed
14	Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N. Engl. J. Med.. 1993; 328: 1797-801	PubMed
13	Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, Kameya A, Kano T, Ikari A. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. Jpn. J. Cancer Res.. 1992; 83: 1137-42	PubMed
12	Kato I, Tominaga S, Ikari A. The risk and predictive factors for developing liver cancer among patients with decompensated liver cirrhosis. Jpn. J. Clin. Oncol.. 1992; 22: 278-85	PubMed
11	Tomita M, Odaka M, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hosoda Y, Mizuno S. [Cigarette smoking and mortality among Japanese males in a prospective cohort study] Nippon Koshu Eisei Zasshi. 1991; 38: 492-7	PubMed
10	Akiba S, Hirayama T. Cigarette smoking and cancer mortality risk in Japanese men and women--results from reanalysis of the six-prefecture cohort study data. Environ. Health Perspect.. 1990; 87: 19-26	PubMed
9	Inaba Y, Kikuchi S, Namiyama T, Ichikawa S. [The effect of smoking and drinking habit on the process from liver cirrhosis to liver cancer] Gan No Rinsho. 1990; Spec No: 299-304	PubMed
8	Hirayama T. [A large scale cohort study on the effect of life styles on the risk of cancer by each site]. Gan No Rinsho. 1990; Spec No: 233-42	PubMed
7	Hirayama T. [A large scale cohort study on the effect of life styles on the risk of cancer by each site]. Gan No Rinsho. 1990; Spec No: 233-42	PubMed
6		PubMed

	Hirayama T. [A large scale cohort study on the effect of life styles on the risk of cancer by each site]. Gan No Rinsho. 1990; Spec No: 233-42	
5	Hirayama T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. Contribution to epidemiology and biostatistics, Karger Basel. 1990; 6:	
4	Shibata A, Fukuda K, Toshima H, Tashiro H, Hirohata T. The role of cigarette smoking and drinking in the development of liver cancer: 28 years of observations on male cohort members in a farming and fishing area. Cancer Detect. Prev.. 1990; 14: 617-23	▶ PubMed
3	Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. Cancer Chemother. Pharmacol.. 1989; 23 Suppl: S114-7	▶ PubMed
2	Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Cigarette smoking, alcohol and cancer mortality: a cohort study of male Japanese physicians. Jpn. J. Cancer Res.. 1987; 78: 1323-8	▶ PubMed
1	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: 161-4	▶ PubMed

症例対照研究

サマリーテーブル

- ▶ [喫煙と胃がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と肺がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と肝がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と大腸がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と乳がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と前立腺がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と膀胱がん 症例対照研究](#) PDF
- ▶ [喫煙と食道がん 症例対照研究](#) PDF

検索結果【該当タイトル:90件】

no	記事	外部リンク
90	Oze I, Matsuo K, Hosono S, Ito H, Kawase T, Watanabe M, Suzuki T, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Tajima K, Tanaka H. Comparison between self-reported facial flushing after alcohol consumption and ALDH2 Glu504Lys polymorphism for risk of upper aerodigestive tract cancer in a Japanese population. Cancer Sci.. 2010; 101: 1875-80	▶ PubMed
89	Akiyama T, Inamori M, Iida H, Endo H, Hosono K, Yoneda K, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Goto A, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Kubota K, Saito S, Rino Y, Nakajima A. Macroscopic extent of gastric mucosal atrophy: increased risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in Japan. BMC Gastroenterol. 2009; 9: 34	▶ PubMed
88	Nishino K, Sekine M, Kodama S, Sudo N, Aoki Y, Seki N, Tanaka K. Cigarette smoking and glutathione S-transferase M1 polymorphism associated with risk for uterine cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. Res.. 2008; 34: 994-1001	▶ PubMed
87	Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, Ito K, Niikura H, Yaegashi N, Minami Y. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. Tohoku J. Exp. Med.. 2008; 216: 297-307	▶ PubMed
86	Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, Ito K, Niikura H, Yaegashi N, Minami Y. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. Tohoku J. Exp. Med.. 2008; 216: 297-307	▶ PubMed
85	Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, Hoshi S, Nishino Y, Nagase S, Ito K, Niikura H, Yaegashi N, Minami Y. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese: a case-control study. Tohoku J. Exp. Med.. 2008; 216: 297-307	▶ PubMed
84	Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Igaki H, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, Kumagai Y, Yokoyama M, Watanabe H. Esophageal squamous cell carcinoma and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese females. Alcohol. Clin. Exp. Res.. 2006; 30: 491-500	▶ PubMed
83	Okamura C, Tsubono Y, Ito K, Niikura H, Takano T, Nagase S, Yoshinaga K, Terada Y, Murakami T, Sato S, Aoki D, Jobo T, Okamura K, Yaegashi N. Lactation and risk of endometrial cancer in Japan: a case-control study. Tohoku J. Exp. Med.. 2006; 208: 109-15	▶ PubMed

82	Yang CX, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Wakai K, Saito T, Shinoda M, Hatooka S, Mizutani K, Tajima K. Esophageal cancer risk by ALDH2 and ADH2 polymorphisms and alcohol consumption: exploration of gene-environment and gene-gene interactions. Asian Pac. J. Cancer Prev.. 2005; 6: 256-62	PubMed
81	Marugame T, Sobue T, Nakayama T, Suzuki T, Kuniyoshi H, Sunagawa K, Genka K, Nishizawa N, Natsukawa S, Kuwahara O, Tsubura E. Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan. Br. J. Cancer. 2004; 90: 646-51	PubMed
80	Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. Gastric Cancer. 2004; 7: 46-53	PubMed
79	Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Miura S, Tajima K. Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. Int. J. Cancer. 2003; 107: 276-82	PubMed
78	Munaka M, Kohshi K, Kawamoto T, Takasawa S, Nagata N, Itoh H, Oda S, Katoh T. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol.. 2003; 129: 355-60	PubMed
77	Minami Y, Tateno H. Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case-control study. Cancer Sci.. 2003; 94: 540-7	PubMed
76	Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, Tominaga S. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). Int J Epidemiol. 2003; 32: 257-62	PubMed
75	Matsuo M. Association between diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma: results of a hospital- and community-based case-control study. Kurume Med J. 2003; 50: 91-8	PubMed
74	Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, Haneda T, Kumagai Y, Igaki H, Yokoyama M, Watanabe H, Fukuda H, Yoshimizu H. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis. 2002; 23: 1851-9	PubMed
73	Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O, Yamazaki T, Kikuichi M, Mori K, Oura S, Watanabe H, Nagawa H, Otani R, Okamoto N, Kurosawa M, Anzai H, Konishi T, Futagawa S, Mizobuchi N, Kobori O, Kaise R, Inaba Y, Wada O. U-shaped effect of drinking and linear effect of smoking on risk for stomach cancer in Japan. Jpn. J. Cancer Res.. 2002; 93: 953-9	PubMed
72	Ito H, Hamajima N, Takezaki T, Matsuo K, Tajima K, Hatooka S, Mitsudomi T, Suyama M, Sato S, Ueda R. A limited association of OGG1 Ser326Cys polymorphism for adenocarcinoma of the lung. J Epidemiol. 2002; 12: 258-65	PubMed
71	Inoue M, Ito LS, Tajima K, Yamamura Y, Koda Y, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Kuroishi T, Tominaga S. Height, weight, menstrual and reproductive factors and risk of gastric cancer among Japanese postmenopausal women: analysis by subsite and histologic subtype. Int. J. Cancer. 2002; 97: 833-8	PubMed
70	Stellman SD, Takezaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, Harlap S, Muscat JE, Neugut AI, Wynder EL, Ogawa H, Tajima K, Aoki K. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: an international case-control study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.. 2001; 10: 1193-9	PubMed
69	Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K, Takeuchi T, Miura S. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). Cancer Lett.. 2001; 167: 57-63	PubMed
68	Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, Tajima K. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. Carcinogenesis. 2001; 22: 913-6	PubMed
67	Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigem J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. Am. J. Ind. Med.. 2001; 39: 52-7	PubMed
66	Shimizu H, Nagata C, Tsuchiya E, Nakagawa K, Weng SY. Risk of lung cancer among cigarette smokers in relation to tumor location. Jpn. J. Cancer Res.. 2000; 85: 1196-9	PubMed
65		PubMed

	Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, Arimoto H, Shimosato Y, Suemasu K. Smoking, occupation and family history in lung cancer patients under fifty years of age. <i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i> 2000; 17: 309-17	
64	Takezaki T, Shinoda M, Hatooka S, Hasegawa Y, Nakamura S, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Kuroishi T, Matsuura H, Tajima K. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and esophageal cancer (Japan). <i>Cancer Causes Control</i> . 2000; 11: 597-608	PubMed
63	Minowa M, Hatano S, Ashizawa M, Oguro H, Naruhashi H, Suzuki M, Mitoku K, Miwa M, Wakamatsu C, Yasuda Y. A case-control study of lung cancer with special reference to asbestos exposure. <i>Environ. Health Perspect.</i> 2000; 94: 39-42	PubMed
62	Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Aoki K, Fukuma S. Smoking habits, local brand cigarettes and lung cancer risk in Okinawa, Japan. <i>J Epidemiol</i> . 2000; 7: 99-105	PubMed
61	Sakai R. Epidemiologic survey on lung cancer with respect to cigarette smoking and plant diet. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> 2000; 80: 513-20	PubMed
60	Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Matsuda M, Doi O, Mori T, Furuse K, Fukuoka M, Yasumitsu T, Kuwahara O. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: comparison with the results from Western Europe. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> 2000; 85: 464-73	PubMed
59	Takeshita T, Yang X, Inoue Y, Sato S, Morimoto K. Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. <i>Cancer Lett.</i> 2000; 149: 69-76	PubMed
58	Yamaguchi N, Kido M, Hoshuyama T, Manabe H, Kikuchi Y, Nishio T, Ohshima LH, Watanabe S. A case-control study on occupational lung cancer risks in an industrialized city of Japan. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> 2000; 83: 134-40	PubMed
57	Koide T, Ohno T, Huang XE, Iijima Y, Sugihara K, Mizokami M, Xiang J, Tokudome S. HBV/HCV Infection, Alcohol, Tobacco and Genetic Polymorphisms for Hepatocellular Carcinoma in Nagoya, Japan. <i>Asian Pac. J. Cancer Prev.</i> 2000; 1: 237-243	PubMed
56	Murata M, Tagawa M, Watanabe S, Kimura H, Takeshita T, Morimoto K. Genotype difference of aldehyde dehydrogenase 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> 1999; 90: 711-9	PubMed
55	Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Hamajima N, Hirose K, Nakamura S, Koderia Y, Kito T, Tominaga S. Influence of habitual smoking on gastric cancer by histologic subtype. <i>Int. J. Cancer</i> . 1999; 81: 39-43	PubMed
54	Tung HT, Tsukuma H, Tanaka H, Kinoshita N, Koyama Y, Ajiki W, Oshima A, Koyama H. Risk factors for breast cancer in Japan, with special attention to anthropometric measurements and reproductive history. <i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i> 1999; 29: 137-46	PubMed
53	Huang X, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, Hirose K, Tominaga S, Xiang J, Tokudome S. Effect of life styles on the risk of subsite-specific gastric cancer in those with and without family history. <i>J Epidemiol</i> . 1999; 9: 40-5	PubMed
52	Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. <i>Hepatogastroenterology</i> . 1998; 45: 2328-32	PubMed
51	Ueji M, Ueno E, Hyiama DO, Saito T, Takahashi H, Kano K. Risk Factors for Breast Cancer among Japanese Women: A Case-Control Study in Ibaraki, Japan. <i>Breast Cancer</i> . 1998; 5: 351-358	PubMed
50	Ping Y, Ogushi Y, Okada Y, Haruki Y, Okazaki I, Ogawa T. Lifestyle and colorectal cancer: A case-control study. <i>Environ Health Prev Med</i> . 1998; 3: 146-51	PubMed
49	Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Kuroishi T, Kuzuya K, Sasaki S, Tokudome S, Tajima K. Smoking and dietary risk factors for cervical cancer at different age group in Japan. <i>J Epidemiol</i> . 1998; 8: 6-14	PubMed
48	Shibata A, Fukuda K, Nishiyori A, Ogimoto I, Sakata R, Tanikawa K. A case-control study on male hepatocellular carcinoma based on hospital and community controls. <i>J Epidemiol</i> . 1998; 8: 1-5	PubMed
47	Furuya Y, Akimoto S, Akakura K, Ito H. Smoking and obesity in relation to the etiology and disease progression of prostate cancer in Japan. <i>Int. J. Urol.</i> 1998; 5: 134-7	PubMed

46	Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashihara H, Kono S. Case-control study of colorectal carcinoma in situ and cancer in relation to cigarette smoking and alcohol use (Japan). <i>Cancer Causes Control</i> . 1997; 8: 780-5	PubMed
45	Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> . 1997; 43: 65-72	PubMed
44	Mori M, Nishimura H, Nishida T, Sugiyama T, Komai K, Ide H, Yakushiji M, Fukuda K, Tanaka T, Yokoyama M, Sugimori H. [A case-control study of ovarian cancer to identify its risk factors]. <i>Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi</i> . 1996; 48: 875-82	PubMed
43	Ohba S, Nishi M, Miyake H. Eating habits and pancreas cancer. <i>Int J Pancreatol.</i> . 1996; 20: 37-42	
42	Hu YH, Kuroishi T, Matsushita Y, Nagata C, Shimizu H. Birth season and breast cancer risk in Japan. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> . 1996; 39: 315-9	PubMed
41	Murata M, Takayama K, Choi BC, Pak AW. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer. <i>Cancer Detect. Prev.</i> . 1996; 20: 557-65	PubMed
40	Kotake K, Koyama Y, Nasu J, Fukutomi T, Yamaguchi N. Relation of family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. <i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i> . 1995; 25: 195-202	PubMed
39	Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, Yoshida M, Tokudome S. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> . 1995; 86: 146-54	PubMed
38	Inoue M, Tajima K, Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Hirai T, Kato T, Ohno Y. Subsite-specific risk factors for colorectal cancer: a hospital-based case-control study in Japan. <i>Cancer Causes Control</i> . 1995; 6: 14-22	PubMed
37	Hanaoka T, Tsugane S, Ando N, Ishida K, Kakegawa T, Isono K, Takiyama W, Takagi I, Ide H, Watanabe H. Alcohol consumption and risk of esophageal cancer in Japan: a case-control study in seven hospitals. <i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i> . 1994; 24: 241-6	PubMed
36	Inoue M, Tajima K, Hirose K, Kuroishi T, Gao CM, Kitoh T. Life-style and subsite of gastric cancer—joint effect of smoking and drinking habits. <i>Int. J. Cancer</i> . 1994; 56: 494-9	PubMed
35	Wakai K, Ohno Y, Watanabe S, Sakamoto G, Kasumi F, Suzuki S, Kubo-Fujiwara N. Risk factors for breast cancer among Japanese women in Tokyo: a case-control study. <i>J Epidemiol.</i> . 1994; 4: 65-71	
34	Nakata S, Imai K, Yamanaka H. [Study of risk factors for prostatic cancer] <i>Hinyokika Kiyo</i> . 1993; 39: 1017-24; discussion 1024-5	PubMed
33	Hoshiyama Y, Sekine T, Sasaba T. A case-control study of colorectal cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. <i>Tohoku J. Exp. Med.</i> . 1993; 171:	PubMed
32	Fukuda K, Shibata A, Hirohata I, Tanikawa K, Yamaguchi G, Ishii M. A hospital-based case-control study on hepatocellular carcinoma in Fukuoka and Saga Prefectures, northern Kyushu, Japan. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> . 1993; 84: 708-14	PubMed
31	Gao CM, Tajima K, Kuroishi T, Hirose K, Inoue M. Protective effects of raw vegetables and fruit against lung cancer among smokers and ex-smokers: a case-control study in the Tokai area of Japan. <i>Jpn. J. Cancer Res.</i> . 1993; 84: 594-600	PubMed
30	Hoshiyama Y, Sasaba T. A case-control study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan. <i>Cancer Causes Control</i> . 1992; 3: 441-8	PubMed
29	Mizuno S, Watanabe S, Nakamura K, Omata M, Oguchi H, Ohashi K, Ohyanagi H, Fujiki T, Motojima K. A multi-institute case-control study on the risk factors of developing pancreatic cancer. <i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i> . 1992; 22: 286-91	PubMed
28	Tanaka K, Hirohata T, Takeshita S, Hirohata I, Koga S, Sugimachi K, Kanematsu T, Ohryohji F, Ishibashi H. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Fukuoka, Japan. <i>Int. J. Cancer</i> . 1992; 51: 509-14	PubMed
27	Kato I, Miura S, Kasumi F, Iwase T, Tashiro H, Fujita Y, Koyama H, Ikeda T, Fujiwara K, Saotome K. A case-control study of breast cancer among	PubMed

	Japanese women: with special reference to family history and reproductive and dietary factors. Breast Cancer Res. Treat.. 1992; 24: 51-9	
26	Tominaga K, Koyama Y, Sasagawa M, Hiroki M, Nagai M. A case-control study of stomach cancer and its genesis in relation to alcohol consumption, smoking, and familial cancer history. Jpn. J. Cancer Res.. 1991; 82: 974-9	▶ PubMed
25	Kato I, Tominaga S, Matsuura A, Yoshii Y, Shirai M, Kobayashi S. A comparative case-control study of colorectal cancer and adenoma. Jpn. J. Cancer Res.. 1990; 81: 1101-8	▶ PubMed
24	Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, Kameya A, Kano T. A comparative case-control analysis of stomach cancer and atrophic gastritis. Cancer Res.. 1990; 50: 6559-64	▶ PubMed
23	Tsukuma H, Hiyama T, Oshima A, Sobue T, Fujimoto I, Kasugai H, Kojima J, Sasaki Y, Imaoka S, Horiuchi N. A case-control study of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan. Int. J. Cancer. 1990; 45: 231-6	▶ PubMed
22	Kato I, Tominaga S, Ikari A. A case-control study of male colorectal cancer in Aichi Prefecture, Japan: with special reference to occupational activity level, drinking habits and family history. Jpn. J. Cancer Res.. 1990; 81: 115-21	▶ PubMed
21	Sasaki R, Aoki K, Takeda S. Contribution of dietary habits to esophageal cancer in Japan. Prog. Clin. Biol. Res.. 1990; 346: 83-92	▶ PubMed
20	Kato I, Tominaga S, Terao C. Alcohol consumption and cancers of hormone-related organs in females. Jpn. J. Clin. Oncol.. 1989; 19: 202-7	▶ PubMed
19	Kato I, Tominaga S, Terao C. Alcohol consumption and cancers of hormone-related organs in females. Jpn. J. Clin. Oncol.. 1989; 19: 202-7	▶ PubMed
18	Unakami M, Hara M, Fukuchi S, Akiyama H. Cancer of the gastric cardia and the habit of smoking. Acta Pathol. Jpn.. 1989; 39: 420-4	▶ PubMed
17	Oishi K, Okada K, Yoshida O, Yamabe H, Ohno Y, Hayes RB, Schroeder FH. Case-control study of prostatic cancer in Kyoto, Japan: demographic and some lifestyle risk factors. Prostate. 1989; 14: 117-22	▶ PubMed
16	Nakachi K, Imai K, Hoshiyama Y, Sasaba T. The joint effects of two factors in the aetiology of oesophageal cancer in Japan. J Epidemiol Community Health. 1988; 42: 355-64	▶ PubMed
15	Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Kuratsune M. A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan. Jpn. J. Cancer Res.. 1988; 79: 1067-74	▶ PubMed
14	Shimizu H, Hisamichi S, Motomiya M, Oizumi K, Konno K, Hashimoto K, Nakada T. Risk of lung cancer by histologic type among smokers in Miyagi Prefecture. Jpn. J. Clin. Oncol.. 1986; 16: 117-21	▶ PubMed
13	Nakamura, M, Hanai, A, Fujimoto, I, Matsuda, M, Takeishi, R. Relationship between smoking and the four major histologic types of lung cancer. Haigan.. 1986; 26: 149-156	
12	Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AM, Nomura Y, Horie A, Hirohata I. Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. Natl Cancer Inst Monogr. 1985; 69: 187-90	▶ PubMed
11	Hoshino H, Hirayama T, Arimoto H, Maruyama K, Kitaoka H, Yamada T, Hirota T, Watanabe S, Tanaka M, Suzuki S. Gastric cancer risk factors: a case-control study based on medical records. Jpn. J. Cancer Res.. 1985; 76: 846-50	▶ PubMed
10	Tajima K, Tominaga S. Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. Jpn. J. Cancer Res.. 1985; 76: 705-16	▶ PubMed
9	Tajima K, Tominaga S. Dietary habits and gastro-intestinal cancers: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. Jpn. J. Cancer Res.. 1985; 76: 705-16	▶ PubMed
8	Tajima K, Hirose K, Nakagawa N, Kuroishi T, Tominaga S. Urban-rural difference in the trend of colo-rectal cancer mortality with special reference to the subsites of colon cancer in Japan. Jpn. J. Cancer Res.. 1985; 76: 717-28	▶ PubMed
7	Mishina T, Watanabe H, Araki H, Nakao M. Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. Prostate. 1985; 6: 423-36	▶ PubMed
6	Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I, Yamano H, Tanaka M. Follow-up study of HBs Ag-positive blood donors with special reference to effect of	▶ PubMed

	drinking and smoking on development of liver cancer. Int. J. Cancer. 1984; 34: 775-9	
5	Watanabe Y, Tada M, Kawamoto K, Uozumi G, Kajiura Y, Hayashi K, Yamaguchi K, Murakami K, Misaki F, Akasaka Y. [A case-control study of cancer of the rectum and colon] Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1984; 81: 185-93	▶ PubMed
4	Haenszel W, Locke FB, Segi M. A case-control study of large bowel cancer in Japan. J. Natl. Cancer Inst.. 1980; 64: 17-22	▶ PubMed
3	Haenszel W, Kurihara M, Locke FB, Shimizu K, Segi M. Stomach cancer in Japan. J. Natl. Cancer Inst.. 1976; 56: 265-74	▶ PubMed
2	Kamon SH, Hirayama T. An epidemiological study of cancer of the esophagus in Wakayama, Nara, and Miye prefecture (in Japanese). Report (1973-1975) to Japanese Cancer Association.. 1976; : 1-186	
1	Kondo R. Epidemiological study on cancer of the colon and the rectum. II Etiological factors in cancer of the colon and the rectum. Nagoya Med.. 1975; 97: 93-116	

Epidemiology and Prevention Division © 2010

Original Article

Population Attributable Fraction of Mortality Associated with Tobacco Smoking in Japan: A Pooled Analysis of Three Large-scale Cohort Studies

Kota Katanoda,¹ Tomomi Marugame,¹ Kumiko Saika,¹ Hiroshi Satoh,² Kazuo Tajima,³ Takaichiro Suzuki,⁴ Akiko Tamakoshi,⁵ Shoichiro Tsugane,⁶ and Tomotaka Sobue.¹

¹ Cancer Information Services and Surveillance Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan

² Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

³ Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan

⁴ Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

⁵ Department of Public Health, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan

⁶ Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

Received October 23, 2007; accepted April 23, 2008; released online December 9, 2008

ABSTRACT

Background: Quantitative measures of the burden of tobacco smoking in Asian countries are limited. We estimated the population attributable fraction (PAF) of mortality associated with smoking in Japan, using pooled data from three large-scale cohort studies.

Methods: In total, 296,836 participants (140,026 males and 156,810 females) aged 40-79 years underwent baseline surveys during the 1980s and early 1990s. The average follow-up period was 9.6 years. PAFs for all-cause mortality and individual tobacco-related diseases were estimated from smoking prevalence and relative risks.

Results: The prevalence of current and former smokers was 54.4% and 25.1% for males, and 8.1% and 2.4% for females. The PAF of all-cause mortality was 27.8% [95% confidence interval (CI): 25.2-30.4] for males and 6.7% (95% CI: 5.9-7.5) for females. The PAF of all-cause mortality calculated by summing the disease-specific PAFs was 19.1% (95% CI: 16.0-22.2) for males and 3.6% (95% CI: 3.0-4.2) for females. The estimated number of deaths attributable to smoking in Japan in 2005 was 163,000 for males and 33,000 for females based on the former set of PAFs, and 112,000 for males and 19,000 for females based on the latter set. The leading causes of smoking-attributable deaths were cancer (61% for males and 31% for females), ischemic heart diseases and stroke (23% for males and 51% for females), and chronic obstructive pulmonary diseases and pneumonia (11% for males and 13% for females).

Conclusion: The health burden due to smoking remains heavy among Japanese males. Considering the high prevalence of male current smokers and increasing prevalence of young female current smokers, effective tobacco controls and quantitative assessments of the health burden of smoking need to be continuously implemented in Japan.

Key words: Cohort Studies, Population, Risk, Smoking.

INTRODUCTION

Smoking is a major preventable cause of premature mortality. Estimating the mortality attributable to smoking is necessary in order to assess the health burden that it causes within a population, and such estimates have accordingly been performed in many countries and regions.¹⁻⁵ In Japan, recent studies have estimated the population impact of smoking on

selected causes of death, including all causes,⁶ all cancers,⁷ lung cancer,⁸ pancreatic cancer,⁹ and cardiovascular diseases.¹⁰ Since smoking causes many diseases, including numerous other types of cancer and cardiovascular, respiratory, and digestive diseases,^{11,12} a comprehensive approach is needed to fully understand its health burden. Single cohort studies, however, do not include sufficiently large sample sizes to enable examination of the health effects

of smoking on diseases with low mortality or incidence rates, particularly among populations with a low prevalence of smoking such as Japanese females. A historical large-scale cohort study in Japan, the Hirayama study, estimated the fraction of deaths attributable to smoking for many diseases among approximately 265,000 participants.¹³ The baseline survey for the Hirayama study was conducted in 1965, and the follow-up was continued until the end of 1982. In the nearly 40 years since the Hirayama study began, the list of diseases known to be caused by smoking has been altered and expanded.¹² The purpose of the present study was, therefore, to estimate the population attributable fraction (PAF) of mortality caused by smoking in Japan in a comprehensive manner, based on the updated list of smoking-related diseases, and using data from nearly 300,000 participants of three large-scale Japanese cohort studies.

METHODS

Study Population

The present study used pooled data from three ongoing prospective studies in Japan: (1) the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC study),¹⁴ which comprises two different cohorts (JPHC-I and JPHC-II) with different baseline survey years; (2) the Three-Prefecture Cohort Study (3-pref study);¹⁵ and (3) the Japan Collaborative Cohort Study (JACC study).^{16,17} For each cohort, we collected baseline and follow-up data from each of the participants aged 40-79 years at baseline (40-59 years for the JPHC-I cohort, 40-69 years for the JPHC-II cohort, and 40-79 years for the 3-pref and JACC cohorts). The numbers of participants in the original dataset collected from each cohort were 61,595 for the JPHC-I cohort, 78,825 for the JPHC-II cohort, 108,774 for the 3-pref cohort, and 110,792 for the JACC cohort. For participant selection, we applied the following exclusion criteria: (1) moving out of the study area before the beginning of the follow-up, (2) ineligible age (younger than 40 years or older than 80 years), and (3) unknown outcome. We applied the following additional exclusion criteria to the data from the JPHC-I and JPHC-II cohorts: (1) foreign nationality, (2) refusal to participate in the follow-up, (3) duplicate registration, and (4) unavailability of baseline questionnaire data. The number of participants in each cohort after the exclusion criteria had been applied was 50,217 for the JPHC-I, 63,189 for the JPHC-II, 104,876 for the 3-pref, and 110,792 for the JACC. From the combined 329,074 (148,929 males and 180,145 females) participants, we excluded 4,283 (1,719 males and 2,564 females) duplicates who were enrolled in both the 3-pref study and the JACC study, and 27,955 (7,184 males and 20,771 females) participants who had incomplete smoking data. As a result, 296,836 participants (140,026 males and 156,810 females) were included in the analysis, which covered 26 of Japan's 47

prefectures (55%). The characteristics of the participants included in the analysis are summarized in Table 1. This pooled study was approved by the institutional review board of the National Cancer Center, Japan.

Smoking Assessment

In each of the three studies, smoking habits were assessed by self-administered questionnaires. Although the style of the questions differed slightly,¹⁸ all of the studies included questions concerning current smoking status, age at initiation of smoking, average number of cigarettes smoked per day, and age at cessation of smoking for former smokers. The smoking status at baseline was classified into three categories: never-smoker, current smoker, and former smoker. Current smokers included occasional smokers (JPHC-I and 3-pref studies).

Follow-up

The average follow-up period was 9.6 [standard deviation (SD): 2.3] years (Table 1). Residential status, including survival, date of death, and date of moving out of the study area, was confirmed through the residential registries kept in the municipalities of the study areas. Information on the cause of death was confirmed by vital statistics files obtained with official permission.

Causes of Death

The endpoint of the present study was defined as death during the observation period. We selected the causes of death from the diseases judged to be "causally related" to active smoking in the Surgeon General's report of 2004¹² or the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph volume 83,¹¹ and grouped these into "tobacco-related diseases" (the ICD-9 and ICD-10 codes are listed in the Appendix). We also analyzed all-cause deaths and the following four major disease groups: all cancers, all cardiovascular diseases (CVDs), all respiratory system diseases, and all digestive system diseases.

Statistical Analysis

The person-years of follow-up were calculated from the date of the baseline questionnaire to whichever of the following events occurred first: the end of the follow-up for each study, the date of death, or the date of moving out of the study area. The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) were used to describe the relative risk for current, former, and ever-smokers compared with never-smokers. The Cox proportional hazards model was used to adjust for age (continuous variable), using the SAS[®] PHREG procedure (version 8.02, The SAS Institute, USA).

In order to express the impact of tobacco smoking on the study population, the PAF (%) was estimated for all causes and specific causes of death. For each disease group, the PAF was calculated using the following equation:

Table 1. Characteristics of the pooled cohort studies and participants

Cohort	Area	Participants characteristics	Baseline year	End of follow-up	Average follow-up years (SD)	Sex	n	Age at baseline (year)		Smoking status at baseline (%)		
								Average (SD)	Range	Current	Former	Never
JPHC-I	5 public health center areas in Iwate, Akita, Nagano, Okinawa, and Tokyo prefectures	Residents in each public health center area in the first 4 prefectures; participants of a health checkup in Tokyo Prefecture	1990 (One area [†] : 1990-1994)	December 31, 2000	10.4 (1.6)	Male	23,478	49.0 (6.0)	40-59	12,589 (53.6%)	5,428 (23.1%)	5,461 (23.3%)
						Female	26,561	49.1 (5.9)	40-59	2,090 (7.9%)	656 (2.5%)	23,815 (89.7%)
JPHC-II	6 public health center areas in Ibaraki, Niigata, Kochi, Nagasaki, Okinawa, and Osaka prefectures	Residents in each public health center area in the first 5 prefectures; participants of a health checkup in Osaka Prefecture	1993-1994	December 31, 2003	10.2 (1.7)	Male	29,567	53.2 (8.8)	40-69	15,383 (52.0%)	7,246 (24.5%)	6,938 (23.5%)
						Female	33,175	53.5 (8.9)	40-69	2,435 (7.3%)	502 (1.5%)	30,238 (91.1%)
3-pref	10 cities, towns, or wards in Miyagi, Aichi, and Osaka prefectures	Residents in each area	Feb. 1, 1983-Nov 1, 1985 (One area [‡] : Dec. 1, 1990)	Jan. 31, 1993-Oct. 31, 1995 (One area [‡] : Feb. 28, 2000)	8.5 (2.7)	Male	44,453	54.4 (10.2)	40-79	25,699 (57.8%)	11,164 (25.1%)	7,590 (17.1%)
						Female	43,704	55.2 (10.5)	40-79	5,188 (11.9%)	1,631 (3.7%)	36,885 (84.4%)
JACC	45 cities, towns, or villages in 18 prefectures* throughout Japan, except Shikoku district	Residents in 22 areas; participants of a health checkup in 20 areas; combination of these two or atomic bomb survivors in the remaining 3 areas	1988-1990	December 31, 1999	9.9 (2.2)	Male	42,528	57.3 (10.2)	40-79	22,556 (53.0%)	11,241 (26.4%)	8,731 (20.5%)
						Female	53,370	57.3 (10.1)	40-79	3,004 (5.6%)	925 (1.7%)	49,441 (92.6%)
Pooled					9.6 (2.3)	Male	140,026	54.1 (9.7)	40-79 [§]	76,227 (54.4%)	35,079 (25.1%)	28,720 (20.5%)
						Female	156,810	54.5 (9.8)	40-79 [§]	12,717 (8.1%)	3,714 (2.4%)	140,379 (89.5%)

JPHC: Japan Public Health Center-based prospective study, 3-pref: Three-prefecture cohort study, JACC: Japan Collaborative Cohort Study

*: Hokkaido, Akita, Ibaraki, Tochigi, Chiba, Kanagawa, Niigata, Yamanashi, Nagano, Gifu, Shiga, Kyoto, Hyogo, Wakayama, Tottori, Hiroshima, Fukui, and Saga prefectures

†: Katsushika area in Tokyo Prefecture.

‡: Izumi-otsu in Osaka Prefecture.

§: The age distribution (40-49, 50-59, 60-69, and 70-79 years old) of the pooled data was as follows: 35.9%, 35.3%, 21.3%, and 7.5% for males; 34.2%, 35.5%, 22.3%, and 8.0% for females.

SD: standard deviation

$$PAF = P_d (HR_a - 1) / HR_a \quad (1)$$

where P_d is the proportion of exposed among those who died of a given cause of death, and HR_a is the age-adjusted HR for that cause of death.¹⁹ The Greenland formula was used to calculate the 95% CI for the PAF.²⁰ For all-cause mortality, the PAF was calculated in two ways. The first was by equation (1) using the HR for all-cause mortality. The second was by calculating the weighted sum of the PAF for each disease as follows:

$$PAF_{all-cause} = \sum (PAF_i \times D_i) / D_{all} \quad (2)$$

where PAF_i and D_i indicate the PAF and the number of deaths, respectively, for each tobacco-related disease i , and D_{all} indicates the number of all-cause deaths. It should be noted that equation (2) assumes that the PAF for diseases other than tobacco-related diseases is zero. The PAF for "total tobacco-related diseases" was calculated by equation (1) using the HR for overall mortality from tobacco-related diseases.

The annual number of smoking-attributable deaths in Japan was calculated using the vital statistics data of 2005 using two methods: first, by multiplying the sex-specific total number of

deaths in Japan by the PAF of ever-smoking for all-cause mortality calculated by equation (1); and, second, by summing the sex-specific number of deaths from each tobacco-related disease in Japan weighted by the corresponding PAF of ever-smoking. Since the number of deaths from abdominal aortic aneurysm was not available in the published data, the number of deaths and the PAF of aortic aneurysm and dissection were used instead.

RESULTS

The prevalence of current and former smoking at baseline among the pooled participants was 54.4% and 25.1% for males and 8.1% and 2.4% for females, respectively (Table 1).

During the 2,855,396 person-years of follow-up (1,325,004 males and 1,530,392 females) for 296,836 participants, a total of 25,700 deaths (male: 16,282, female: 9,418) were recorded. The numbers of deaths from major causes for males were 6,505 (40.0%) for cancer, 4,306 (26.4%) for CVD, 1,587 (9.7%) for respiratory system diseases, and 596 (3.7%) for

Table 2. Disease-specific, age-adjusted hazard ratio according to smoking status for males

Cause of death	Age-adjusted hazard ratio (vs. never-smokers) (95% confidence interval) [†]					
	Current smokers		Former smokers		Ever-smokers	
All-cause	1.63	(1.56 - 1.70)	1.27	(1.21 - 1.33)	1.49	(1.43 - 1.55)
Total tobacco-related diseases	1.85	(1.74 - 1.97)	1.40	(1.30 - 1.50)	1.67	(1.57 - 1.78)
All cancers	1.97	(1.83 - 2.13)	1.50	(1.38 - 1.63)	1.79	(1.67 - 1.93)
Total tobacco-related cancers	2.32	(2.12 - 2.54)	1.64	(1.49 - 1.82)	2.06	(1.89 - 2.26)
Lip, oral cavity, and pharynx*	2.66	(1.48 - 4.77)	1.89	(1.00 - 3.58)	2.37	(1.34 - 4.20)
Esophagus*	3.39	(2.25 - 5.09)	2.22	(1.43 - 3.46)	2.96	(1.98 - 4.42)
Stomach*	1.51	(1.29 - 1.77)	1.28	(1.08 - 1.52)	1.42	(1.22 - 1.66)
Liver*	1.81	(1.49 - 2.20)	1.63	(1.32 - 2.01)	1.74	(1.44 - 2.11)
Pancreas*	1.58	(1.18 - 2.11)	1.19	(0.86 - 1.65)	1.43	(1.08 - 1.90)
Larynx*	5.47	(1.29 - 23.11)	3.03	(0.65 - 14.01)	4.50	(1.08 - 18.72)
Lung*	4.79	(3.88 - 5.92)	2.41	(1.91 - 3.03)	3.85	(3.12 - 4.74)
Kidney, except renal pelvis*	1.57	(0.81 - 3.06)	1.46	(0.71 - 3.00)	1.53	(0.81 - 2.90)
Renal pelvis, ureter, bladder*	5.35	(2.47 - 11.57)	2.76	(1.21 - 6.31)	4.30	(2.01 - 9.23)
Myeloid leukemia*	1.45	(0.74 - 2.82)	2.13	(1.07 - 4.25)	1.69	(0.89 - 3.18)
All cardiovascular diseases	1.52	(1.39 - 1.65)	1.17	(1.07 - 1.29)	1.38	(1.27 - 1.49)
Total tobacco-related cardiovascular diseases	1.51	(1.36 - 1.68)	1.19	(1.06 - 1.33)	1.38	(1.25 - 1.53)
Ischemic heart diseases*	2.18	(1.79 - 2.66)	1.71	(1.39 - 2.12)	2.00	(1.65 - 2.42)
Total stroke*	1.25	(1.10 - 1.42)	1.00	(0.87 - 1.14)	1.15	(1.02 - 1.29)
Subarachnoid hemorrhage	2.33	(1.50 - 3.64)	1.19	(0.71 - 2.02)	1.94	(1.25 - 3.00)
Intracerebral hemorrhage	1.24	(0.98 - 1.57)	0.91	(0.69 - 1.19)	1.11	(0.89 - 1.40)
Cerebral infarction	1.23	(1.02 - 1.50)	1.02	(0.82 - 1.26)	1.14	(0.95 - 1.37)
Aortic aneurysm and dissection	3.89	(2.02 - 7.49)	2.71	(1.35 - 5.42)	3.42	(1.80 - 6.51)
Abdominal aortic aneurysm*	3.89	(1.38 - 10.99)	1.64	(0.52 - 5.24)	2.94	(1.05 - 8.18)
All respiratory diseases	1.41	(1.22 - 1.62)	1.37	(1.18 - 1.59)	1.39	(1.22 - 1.59)
Total tobacco-related respiratory diseases	1.35	(1.15 - 1.59)	1.25	(1.05 - 1.48)	1.30	(1.12 - 1.52)
Pneumonia*	1.17	(0.98 - 1.39)	1.09	(0.91 - 1.31)	1.13	(0.96 - 1.33)
Chronic obstructive pulmonary diseases*	3.09	(1.90 - 5.03)	2.76	(1.68 - 4.55)	2.95	(1.84 - 4.72)
All digestive diseases	2.04	(1.60 - 2.60)	1.22	(0.92 - 1.62)	1.74	(1.37 - 2.21)
Peptic ulcer*	7.13	(1.71 - 29.78)	1.96	(0.40 - 9.72)	5.01	(1.21 - 20.77)

*: Tobacco-related diseases selected from the Surgeon General's Report of 2004 and IARC Monograph volume 83.

†: Cox proportional hazard model

digestive system diseases. The numbers of deaths from major causes for females were 3,475 (36.9%) for cancer, 2,904 (30.8%) for CVD, 681 (7.2%) for respiratory system diseases, and 320 (3.4%) for digestive system diseases.

Age-Adjusted HR According to Smoking Status

Table 2 shows the disease-specific, age-adjusted HRs for males according to smoking status. Current smokers had a nearly 1.5-fold higher age-adjusted rate of mortality from all causes, all CVDs, and all respiratory diseases, and a nearly 2.0-fold higher mortality from total tobacco-related diseases, all cancers, and all digestive diseases compared with never-smokers. Among the tobacco-related cancer sites, the larynx exhibited the highest HR point estimate, followed by the urinary tract (renal pelvis, ureter, and bladder), lung, esophagus, lip/oral cavity/pharynx, liver, pancreas, and stomach. Among CVDs, ischemic heart disease (IHD) had a higher HR than stroke. When divided into stroke subtypes, subarachnoid hemorrhage had the highest HR, followed by intracerebral hemorrhage and cerebral infarction. Abdominal

aortic aneurysm had an even higher HR; however, this ratio had a wide CI. Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) and peptic ulcer had HRs of 3.0 or higher.

The excess risks for male former smokers were lower than those for male current smokers. The former smokers had lower HRs than the current smokers for the four major disease groups (cancer, CVD, respiratory, and digestive diseases), and also for the subgroups within each category, except myeloid leukemia.

Table 3 shows the disease-specific, age-adjusted HRs for females according to smoking status. The HRs of the current smokers (vs. never-smokers) were nearly 1.7 for all causes, all cancers, and all respiratory diseases, and nearly 2.0 for total tobacco-related diseases, all CVDs, and all digestive diseases. Among the tobacco-related cancer sites, the lung exhibited the highest HR for current smokers, followed by the cervix uteri, lip/oral cavity/pharynx, esophagus, urinary tract, pancreas, liver, and stomach, of which the lung, cervix uteri, pancreas, and liver were significant. As observed for males, IHD had a higher HR than stroke, and subarachnoid hemorrhage had the

Table 3. Disease-specific, age-adjusted hazard ratio according to smoking status for females.

Cause of death	Age-adjusted hazard ratio (vs. never-smokers) (95% confidence interval) [†]					
	Current smokers		Former smokers		Ever-smokers	
All-cause	1.76	(1.65 - 1.87)	1.68	(1.52 - 1.86)	1.73	(1.64 - 1.83)
Total tobacco-related diseases	2.00	(1.83 - 2.19)	1.65	(1.42 - 1.91)	1.90	(1.75 - 2.06)
All cancers	1.57	(1.41 - 1.75)	1.57	(1.32 - 1.87)	1.57	(1.43 - 1.73)
Total tobacco-related cancers	2.01	(1.76 - 2.30)	1.70	(1.35 - 2.14)	1.93	(1.71 - 2.17)
Lip, oral cavity, and pharynx*	1.97	(0.69 - 5.65)	1.23	(0.17 - 9.12)	1.76	(0.68 - 4.59)
Esophagus*	1.90	(0.74 - 4.86)	3.59	(1.27 - 10.16)	2.40	(1.15 - 5.02)
Stomach*	1.22	(0.90 - 1.64)	1.47	(0.95 - 2.27)	1.29	(1.00 - 1.66)
Liver*	1.73	(1.21 - 2.48)	1.23	(0.63 - 2.39)	1.59	(1.15 - 2.20)
Pancreas*	1.81	(1.28 - 2.57)	1.96	(1.16 - 3.30)	1.85	(1.37 - 2.50)
Larynx*	0.00	-	0.00	-	0.00	-
Lung*	3.88	(3.07 - 4.90)	2.63	(1.72 - 4.03)	3.55	(2.86 - 4.40)
Cervix uteri*	2.32	(1.31 - 4.10)	1.00	(0.25 - 4.09)	1.99	(1.16 - 3.41)
Kidney, except renal pelvis*	0.60	(0.08 - 4.47)	1.55	(0.21 - 11.52)	0.86	(0.20 - 3.69)
Renal pelvis, ureter, bladder*	1.86	(0.84 - 4.11)	0.00	-	1.30	(0.59 - 2.88)
Myeloid leukemia*	0.96	(0.30 - 3.10)	0.96	(0.13 - 7.01)	0.96	(0.34 - 2.68)
All cardiovascular diseases	1.98	(1.78 - 2.21)	1.60	(1.34 - 1.91)	1.87	(1.70 - 2.06)
Total tobacco-related cardiovascular diseases	2.09	(1.83 - 2.39)	1.66	(1.33 - 2.07)	1.97	(1.75 - 2.21)
Ischemic heart diseases*	2.95	(2.33 - 3.73)	2.48	(1.71 - 3.60)	2.81	(2.28 - 3.46)
Total stroke*	1.80	(1.52 - 2.12)	1.35	(1.01 - 1.79)	1.66	(1.44 - 1.93)
Subarachnoid hemorrhage	2.79	(2.06 - 3.78)	1.05	(0.50 - 2.24)	2.33	(1.75 - 3.11)
Intracerebral hemorrhage	1.92	(1.39 - 2.67)	1.69	(0.99 - 2.89)	1.86	(1.39 - 2.48)
Cerebral infarction	1.48	(1.10 - 2.00)	1.17	(0.72 - 1.91)	1.39	(1.07 - 1.80)
Aortic aneurysm and dissection	2.35	(1.16 - 4.79)	3.16	(1.25 - 7.95)	2.59	(1.43 - 4.69)
Abdominal aortic aneurysm*	4.30	(1.16 - 15.96)	6.51	(1.39 - 30.39)	4.98	(1.66 - 14.94)
All respiratory diseases	1.65	(1.29 - 2.09)	1.27	(0.85 - 1.89)	1.53	(1.24 - 1.90)
Total tobacco-related respiratory diseases	1.53	(1.13 - 2.07)	1.39	(0.88 - 2.21)	1.49	(1.15 - 1.93)
Pneumonia*	1.39	(1.00 - 1.93)	1.40	(0.87 - 2.26)	1.40	(1.06 - 1.84)
Chronic obstructive pulmonary diseases*	3.55	(1.53 - 8.21)	1.16	(0.16 - 8.54)	2.82	(1.27 - 6.26)
All digestive diseases	2.13	(1.54 - 2.94)	2.10	(1.28 - 3.43)	2.12	(1.60 - 2.81)
Peptic ulcer*	1.37	(0.32 - 5.94)	1.50	(0.20 - 11.31)	1.42	(0.42 - 4.82)

*: Tobacco-related diseases selected from the Surgeon General's Report of 2004 and IARC Monograph volume 83.

†: Cox proportional hazard model

highest HR among the stroke subtypes, followed by intracerebral hemorrhage and cerebral infarction. A tendency toward a higher HR for abdominal aortic aneurysm was also observed among females. COPD had the highest HR among respiratory and digestive diseases. For total tobacco-related diseases and all CVDs, the HRs of former smokers were smaller than those of current smokers. The HRs of former smokers (vs. never-smokers) were similar to, or higher than, those of current smokers for many other diseases and all-cause mortality.

PAF of Disease-specific Mortality Due to Smoking

Figure 1 shows the male age-adjusted, disease-specific PAFs of current, former, and ever-smoking. After age-adjustment, 28% of the all-cause mortality was attributable to ever-smoking among males. For all cancers, the corresponding PAF was up to 40%. When divided into tobacco-related cancer sites, the larynx, urinary tract, and lung had PAFs of nearly 70%. The PAFs for the esophagus and the lip/oral cavity/pharynx were also greater than 50%, whereas those for the other sites ranged from 25% to 40%. The PAF for all CVDs was approximately 20%, which was smaller than that for all cancers. Among the CVDs, IHD, subarachnoid hemorrhage, and aortic aneurysm had PAFs of over 40%, whereas total stroke and its subtypes other than subarachnoid hemorrhage had PAFs of approximately 10%. The PAFs for all respiratory diseases and all digestive system diseases were approximately 20% and 40%, respectively. COPD and peptic ulcer had PAFs of over 60%.

Figure 2 shows the female age-adjusted, disease-specific PAFs of current, former, and ever-smoking. After age-adjustment, 7% of the all-cause mortality was attributable to ever-smoking among females, which was a considerably smaller proportion than that for males. For all cancers, the corresponding PAF was also approximately 5%. When divided into tobacco-related cancer sites, the lung had a relatively large PAF (20%), whereas the PAFs for the other sites were approximately 10% or less. The PAF for all CVDs was slightly larger than that for all cancers, but was less than 10%. As was the case among males, IHD, subarachnoid hemorrhage, and aortic aneurysm in females had relatively large PAFs (10-30%). The PAFs for all respiratory diseases and all digestive system diseases were 5% and 10%, respectively. COPD had a relatively large PAF of approximately 15%.

The PAF of ever-smoking for all-cause mortality, calculated by summing the disease-specific PAFs for tobacco-related diseases, was 19% for males and 4% for females. These values were smaller than those directly calculated from the relative risk of all-cause mortality (28% for males and 7% for females; Appendix).

Smoking-attributable Deaths and Diseases in Japan

Of the 1,083,796 total deaths in Japan in 2005 (584,970 males and 498,826 females),²¹ 163,000 (95% CI: 147,000-178,000)

male deaths and 33,000 (95% CI: 29,000-38,000) female deaths were estimated to have been caused by smoking, based on the PAF estimates calculated from the relative risk of all-cause mortality. In contrast, summing the disease-specific smoking-attributable deaths yielded smaller estimates; approximately 112,000 (95% CI: 93,000-130,000) male deaths and 19,000 (95% CI: 15,000-21,000) female deaths annually were estimated to have been caused by smoking.

Figure 3 shows the disease distribution of the latter set of estimates for smoking-attributable deaths. For males, cancer accounted for approximately 60% of the total smoking-attributable deaths, which was more than double the sum of deaths due to IHD and stroke. Lung cancer accounted for the largest percentage of male smoking-attributable deaths, followed by IHD, liver cancer, stomach cancer, upper aerodigestive (lip, oral cavity, pharynx, or esophagus) cancer, stroke, and COPD. In contrast, for females, IHD and stroke were the leading causes of smoking-attributable deaths, accounting for approximately 50%, whereas cancer accounted for approximately 30%. Lung cancer was the third leading cause, followed by pneumonia, pancreatic cancer, liver cancer, and stomach cancer.

DISCUSSION

The present study analyzed pooled data from three large-scale prospective cohort studies in Japan and estimated the all-cause and disease-specific mortality attributable to smoking. Compared with the results of the historical Hirayama large-scale cohort study,¹³ the estimated age-adjusted relative risks (current smokers vs. never-smokers) in the present study were higher for all-cause mortality [1.6 vs. 1.3 (90% CI: 1.3-1.3) for males, and 1.8 vs. 1.3 (90% CI: 1.3-1.4) for females], for all cancers [2.0 vs. 1.7 (90% CI: 1.6-1.8) for males, and 1.6 vs. 1.3 (90% CI: 1.2-1.4) for females], for IHD [2.2 vs. 1.7 (90% CI: 1.6-1.9) for males, and 3.0 vs. 1.9 (90% CI: 1.7-2.1) for females], for stroke [1.3 vs. 1.1 (90% CI: 1.0-1.1) for males, and 1.8 vs. 1.2 (90% CI: 1.1-1.3) for females]. A possible explanation for the higher relative risks observed in the present study is the increase in exposure levels that has occurred subsequent to the Hirayama study (the baseline survey was carried out in 1965 for the Hirayama study and around 1990 for the present study). The proportion of current smokers who smoked 20 cigarettes per day or more was larger in the present study than in the Hirayama study (71.5% vs. 41.6% for males and 34.3% vs. 8.4% for females, calculated on a person-year basis). Conversely, the proportion who smoked less than 10 cigarettes per day was smaller in the present study than in the Hirayama study (4.7% vs. 10.6% for males and 22.2% vs. 50.6% for females, calculated on a person-year basis). When we compared age at smoking initiation, the proportion of current smokers who started smoking at 19 years of age or earlier was larger in the present

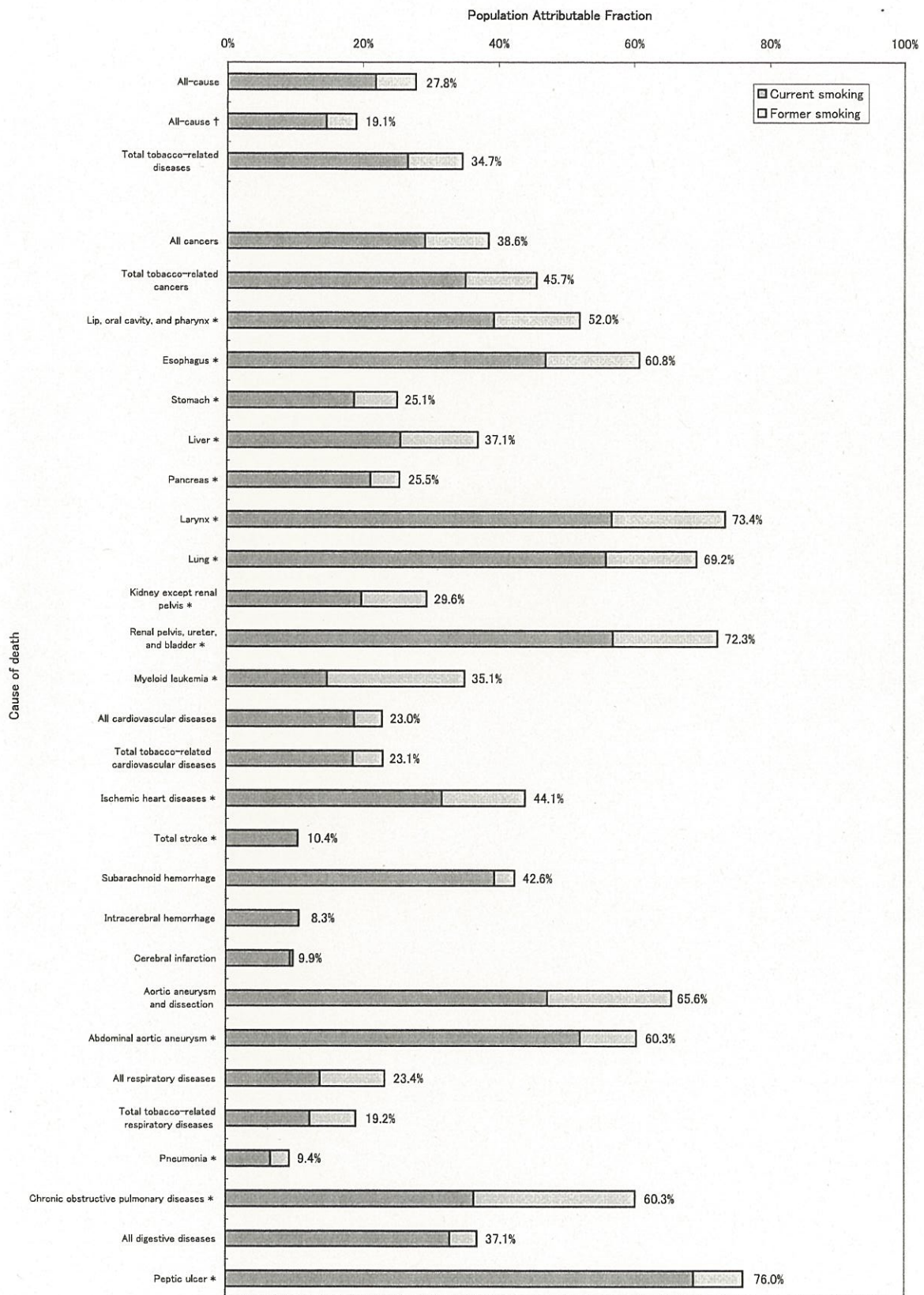


Figure 1. Population attributable fraction of disease-specific mortality due to smoking for males.

*: Tobacco-related diseases selected from the Surgeon General's Report of 2004 and the IARC Monograph volume 83.

†: The population attributable fraction was calculated by summing the attributable fractions estimated for each tobacco-related disease (*). The percentage shown at the right-hand end of each bar is the population attributable fraction of ever-smoking. See Appendix for the values of the point estimates and confidence intervals.

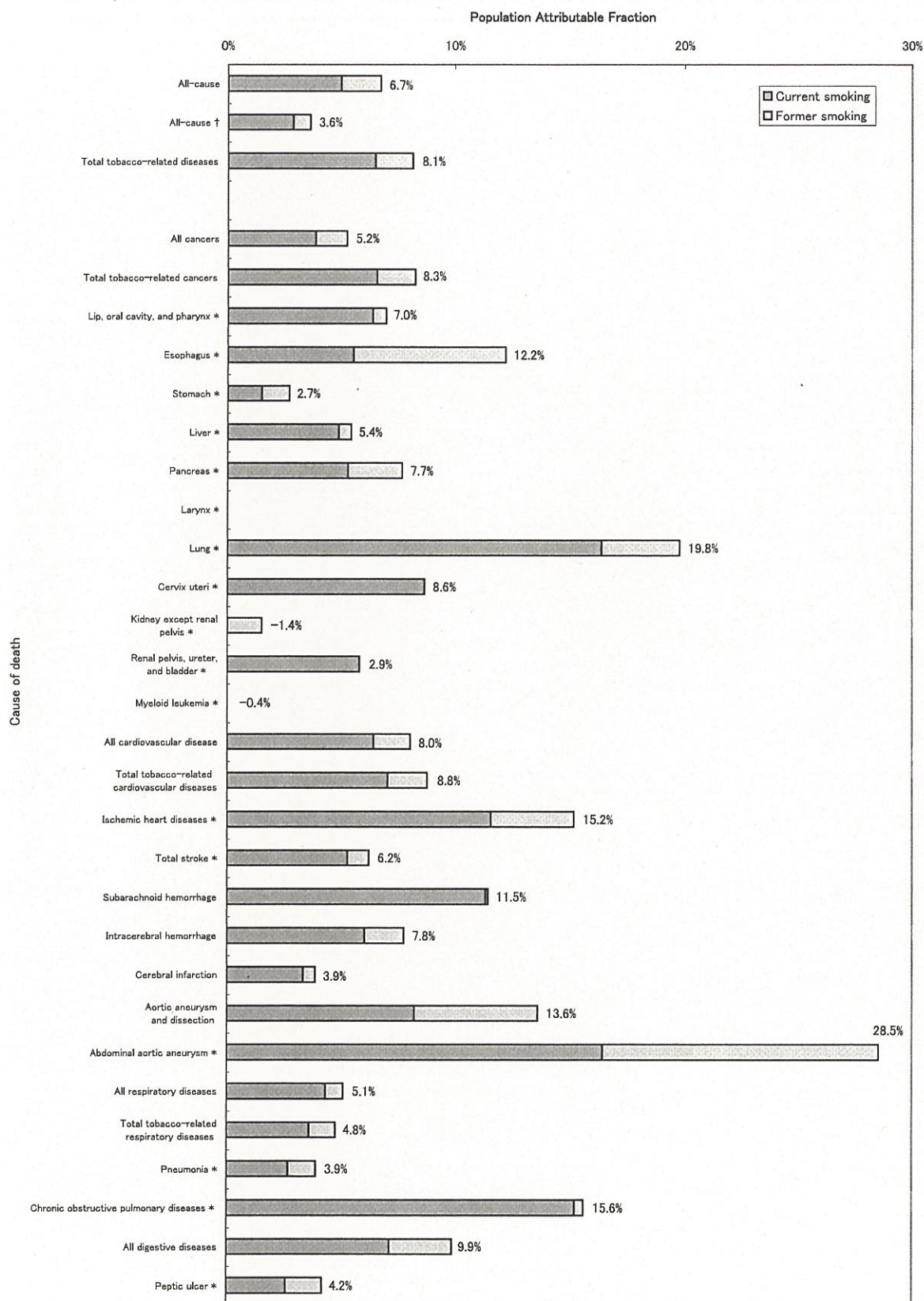


Figure 2. Population attributable fraction of disease-specific mortality due to smoking for females.

*: Tobacco-related diseases selected from the Surgeon General's Report of 2004 and the IARC Monograph volume 83.

†: The population attributable fraction was calculated by summing the attributable fractions estimated for each tobacco-related disease (*). The percentage shown at the right-hand end of each bar is the population attributable fraction of ever-smoking. See Appendix for the values of the point estimates and confidence intervals.

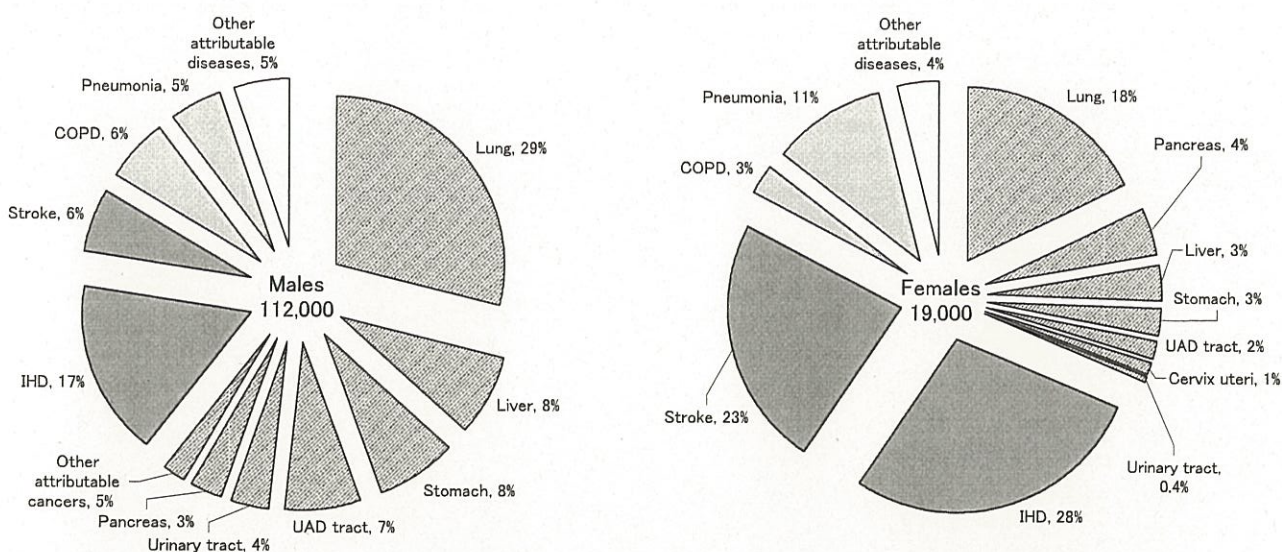


Figure 3. Estimated annual number of smoking-attributable deaths and disease distribution in Japan, for males and females.

The shaded areas represent cancers, the dark gray areas represent cardiovascular diseases, the light gray areas represent respiratory diseases, and the white areas represent other attributable diseases.

UAD tract: upper aerodigestive tract (lip, oral cavity, pharynx, and esophagus). Urinary tract: renal pelvis, ureter, and bladder. IHD: ischemic heart disease. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Other attributable cancers: cancers of the kidney (except renal pelvis) and larynx, and myeloid leukemia. Other attributable diseases: aortic aneurysm and dissection, and peptic ulcer.

The source of the mortality data was the Vital Statistics of Japan, 2005 (the number of all-cause deaths was 584,970 for males and 498,826 for females).

The number in the center of each chart represents the sex-specific number of smoking-attributable deaths calculated by summing the number of cause-specific deaths weighted by the population attributable fraction of ever-smoking (negative values for the fraction were treated as zero). The percentage following each disease represents the proportion of smoking-attributable deaths.

study than in the Hirayama study (26.1% vs. 11.9% for males and 7.0% vs. 3.6% for females, calculated based on a person-year basis). Regarding the smoking exposure level for the whole Japanese population, the cigarette consumption per capita among individuals aged 15 years or older increased rapidly from the 1950s to the 1980s,²² whereas the smoking prevalence among males decreased during the same period,²³ suggesting that the number of cigarettes smoked per smoker per day increased during this period. In Japan, the use of filtered cigarettes spread rapidly, and these cigarettes replaced non-filtered cigarettes in the 1960s. The baseline survey for the Hirayama study was carried out in 1965, which was in the middle of this period of change, whereas our baseline survey period (around 1990) occurred long after the completion of the shift to filtered cigarettes. In this sense, the smokers in the present study were considered to have been exposed to less harmful mainstream tobacco smoke than those in the Hirayama study. Previous systematic review reports on the health effects of smoking concluded that there was only a small reduction in lung cancer risk associated with changes in cigarette type,¹¹ and only a weak relationship between the cigarette type and coronary heart disease risk.¹² The HRs of these diseases in the present study were similar to or higher than those in the Hirayama study, and the HRs for the major disease groups, such as all causes, all cancers, and all CVDs, were also higher in the present study. Thus, the shift to

filtered cigarettes does not appear to have been influential as far as each of these diseases or the disease groups as a whole are concerned.

One exception regarding the differences between the results of the present study and the Hirayama study is laryngeal cancer. The HR of male current smokers for laryngeal cancer was considerably lower in the present study [5.5 vs. 32.5 (90% CI: 8.7-121.9)]. A possible explanation for this finding is the shift from non-filtered to filtered cigarettes, as mentioned above. Although evidence is lacking, case-control studies conducted in the United States and in several European countries have reported that the use of filters reduced the laryngeal cancer risk by 50%.²⁴⁻²⁶ One study suggested that the risk reduction produced by filter usage was larger for laryngeal cancer than for lung cancer,²⁶ which is consistent with the marked difference between our results and the Hirayama results for laryngeal cancer, but not for lung cancer. An improvement in the prognosis is another possibility. According to a report based on data from a population-based cancer registry in Osaka, Japan, the 5-year relative survival rate for male laryngeal cancer diagnosed in 1975-1977 was 62.1% compared with 80.0% for that diagnosed in 1987-1989.²⁷ However, an improvement in survival is common to the cancers of many other sites (e.g., 23.5% to 35.2% for all sites, 22.4% to 38.2% for the pharynx, and 6.0% to 11.7% for the lung).

The prevalence of current smoking in the present study was lower than that reported in the Hirayama study,¹³ [males: 54.4% vs. 74.5% (daily); females: 8.1% vs. 9.7% (daily)]. The prevalence of current smokers in the Hirayama study (carried out in 1965, when there were fewer former smokers) was comparable to the prevalence of ever-smokers in the present study (males: 79.5%; females: 10.5%, from the 1980s to the early 1990s). When we compared the estimate of the PAF of ever-smoking for all-cause mortality in the present study with the Hirayama results (current smoking only), the former was larger both for males (27.8% vs. 17.5%) and for females (6.7% vs. 4.4%). Considering the comparable prevalence of ever-smoking in the present study and current smoking in the Hirayama study, the larger PAFs in the present study would appear to be due to the higher relative risks. Indeed, the relative risks for ever-smokers for all-cause mortality in the present study (vs. never-smokers) were higher than the relative risks for current smokers in the Hirayama study (1.5 vs. 1.3 for males and 1.7 vs. 1.3 for females).

Compared with the annual smoking-attributable mortality in the US from 1997 to 2001,¹ our estimates of the male disease-specific PAFs of smoking were smaller for cancers of the lip/oral cavity/pharynx (52.0% vs. 74.1%) and the lung (69.2% vs. 87.9%), for pneumonia (9.4% vs. 22.5%), and for COPD (60.3% vs. over 80%), while our estimate was larger for IHD (44.1% vs. 20.8%). Note that the PAFs in the US were calculated from the numbers of deaths, excluding those from passive smoking. When we compared our estimated relative risks with the results of the CPS-II,²⁸ upon which the PAF for the US were based, the relative risks for male current smokers (vs. never-smokers) estimated in the present study were lower for all causes [1.6 vs. 2.3 (95% CI: 2.3-2.4)], lung cancer [4.8 vs. 23.2 (95% CI 19.3-27.9)], stroke [1.3 vs. 1.9 (95% CI: 1.6-2.2)], and COPD [3.1 vs. 11.7 (95% CI: 9.1-15.0)]. Given that the prevalence of current smokers among adult males is considerably higher in Japan than in the US (52.8% vs. 25.7%²⁹), the smaller PAFs of smoking in the present study were considered to be due to these lower relative risks. In contrast, the relative risks for male current smokers for IHD were similar in the two studies [2.2 vs. 1.9 (1.8: 2.0)]. Thus, the larger male PAF of smoking for IHD recorded in the present study is considered to be due to the higher prevalence of smoking among Japanese males. For females, our estimate of the PAF of smoking was smaller than the US estimates¹ for many diseases, including lung cancer (19.8% vs. 70.9%), stroke (6.2% vs. 8.7%), and COPD (15.6% vs. over 70%). The relative risks for female current smokers were lower in the present study than in the CPS-II²⁸ for all causes [1.8 vs. 1.9 (95% CI: 1.9-2.0)], lung cancer [3.9 vs. 12.8 (95% CI 11.3-14.7)], and COPD [3.6 vs. 12.8 (95% CI 10.4-15.9)], whereas those for stroke were similar [1.8 vs. 1.8 (95% CI: 1.6-2.1)]. The prevalence of female current smokers is considerably lower in Japan than in the US (13.4%

vs. 21.5%²⁹). Thus, the lower PAFs of smoking in Japanese females for lung cancer and COPD are considered to be due to both the lower relative risks and the lower prevalence of smokers. In the case of stroke, the lower PAF was thought to be due to the lower smoking prevalence.

The lower relative risks associated with smoking for Japanese populations compared with those for Western populations have been well documented by previous studies for all causes,^{6,30} total cancers,⁷ and lung cancer.^{15,31,32} A commonly proposed reason for this finding is the lower exposure level among Japanese smokers.^{15,32} However, the difference in relative risks is reported to remain even after adjustment for duration of smoking and daily cigarette consumption,¹⁵ or stratification by dose of exposure.^{30,31} Other proposed reasons include the possibility of a higher level of passive smoking in Japan (i.e., a higher risk for non-smokers), the misclassification of former smokers as never-smokers (causing an apparent increase in the risk to non-smokers) and a lower genetic susceptibility to tobacco smoke among the Japanese. It is also possible that COPD tends to be underreported as a cause of death on death certificates.

There are several limitations to the present study that could have been potential sources of uncertainty in the estimation of the fraction and the number of smoking-attributable deaths. First, the smoking prevalence used for the estimation of the PAFs was obtained from our cohort data, the baseline survey for which was conducted from the 1980s to the early 1990s. The reason for using cohort data was the need to obtain the prevalence among those who died of a given cause of death.²⁰ There have been recent changes in the prevalence of smoking in Japan, and a decreasing trend for males is becoming evident. Although the pooled smoking prevalence in the present study was comparable to the national representative adult prevalence around the year 1990 (e.g., 53.1% for males and 9.7% for females in 1990),³³ recent corresponding values were lower for males and higher for females (43.3% for males and 12.0% for females in 2004).³⁴ On the basis of the national representative smoking prevalence data in 2004 and the relative risks for all-cause mortality in the present study, the PAF of ever-smoking was 25.2% for males and 11.0% for females. The corresponding value based on the prevalence data in the present study (i.e., the prevalence among all participants, not among those who died) was 29.1% for males and 7.2% for females. Thus, the PAFs of smoking in recent calendar years for the Japanese population are probably smaller for males and larger for females, as compared with our estimates.

The information on the smoking status of our participants was collected only at the baseline. Smoking cessation or initiation during the follow-up period might have led to an underestimation of the relative risks of current or former smokers and, conversely, smoking re-initiation during the follow-up period might have caused an overestimation of the relative risk of former smokers. A Japanese cohort study that

examined smoking status 5 years after the baseline survey demonstrated that the shift from current to former smokers was considerably more frequent than either the shift from never-smokers to current smokers or the shift from former to current smokers.³⁵ This suggests the possibility of underestimating the relative risks of current smokers. However, our relative risk estimate of male current smokers for lung cancer was similar to that obtained by pooling the data from Japanese case-control studies,³⁶ which implies that the possible change in smoking status had only a limited influence, at least on the lung cancer relative risks. It remains possible that the relative risks of current smokers were underestimated for diseases with a risk that decreases more rapidly after smoking cessation compared to lung cancer.

We excluded participants with unknown smoking status (5% of males and 12% of females). In our preliminary analysis, we calculated the lung cancer mortality rate among participants with unknown smoking status; the value was found to be similar to the mortality rate among current smokers for males, whereas for females it was between the mortality rates of former smokers and never-smokers. If the other risk factors of lung cancer were evenly distributed, it can be assumed that most of the males with unknown smoking status were actually smokers, whereas the females with unknown smoking status were not strongly biased toward smokers or never-smokers. Thus, the prevalence of male smokers could have been underestimated by the selective exclusion of smokers. However, the extent of this effect was considered to be small since the proportion of male participants with unknown smoking status was correspondingly small.

Since the relative risks estimated in the present study were adjusted only for age, other potential confounding factors might have influenced our results. One such possible confounding factor was cohort, although this might have been negligible because the HRs adjusted for age and cohort did not differ from those adjusted only for age [e.g., the age- and cohort-adjusted HR of lung cancer for current smokers was 4.8 (95% CI: 3.9-5.9) for males and 3.8 (95% CI: 3.0-4.9) for females]. Our relative risk and PAF estimates for a specific disease might have been overestimated if its risk factors were positively correlated with smoking (i.e., alcohol consumption for esophageal cancer). For several disease groups, the age-adjusted relative risks of current smokers (vs. never-smokers) have been reported to be slightly higher than the multivariate adjusted values (i.e., all causes,^{6,30} stomach cancer,³⁷ and stroke^{10,38}), suggesting the existence of risk factors associated with smoking. In contrast, it is possible that the list of tobacco-related diseases might overlook non-established smoking-attributable diseases or disease sub-categories. Thus, our PAF estimates of all-cause mortality calculated using the relative risk of all-cause mortality itself [i.e., equation (1) in the Methods section] might have included overestimates, whereas the PAF calculated by summing the

disease-specific PAFs [i.e., equation (2)] might have included underestimates.

For diseases with a relatively long duration (i.e., a time lag from incidence to death), high HRs in former smokers could be due to the "ill-quitter" effect; that is, those individuals who developed these diseases might have quit smoking because of the illness. We analyzed our data excluding deaths within 5 years of follow-up and confirmed that there was no major change in the relative risks of former smokers.

The sample sizes were small for relatively rare diseases, particularly among females. We either could not estimate HRs, or the estimated HRs had a wide CI, for female mortality from cancers in the lip/oral cavity/pharynx, esophagus, larynx, and kidney (except renal pelvis), myeloid leukemia, abdominal aortic aneurysm, COPD, and peptic ulcer. However, since these causes of death accounted for a small proportion of the total number of deaths observed in the present study (2% of the total female deaths), we consider the instability of the HRs to have had only a weak influence on our estimates of the disease distribution of smoking-attributable deaths.

Regarding the generalizability of our PAF estimates, some of the participants in the present study were recruited not from the general population but rather from those undergoing health check-ups (Table 1). Health check-up examinees might have different relative risks to those of the general population to which they belong. For example, a previous study using the JPHC cohort examined the differences in relative risks between health check-up examinees and the entire cohort, and revealed that the relative risk of all-cause mortality for current smokers (vs. never-smokers) was 24% higher for health check-up examinees.³⁹ These types of difference might have influenced our relative risk estimates.

Another issue regarding generalizability is age. The age distribution of participants in the present study was slightly different to that of the Japanese population as a whole. Compared with the Japanese population aged 40-79 years in 1983-1994, the proportion of those aged 70-79 years was smaller among the participants in the present study (7.5% vs. 10.9% for males and 8.0% vs. 14.4% for females). Generally, the prevalence of current smokers was lower among the group aged 70-79 years than among the younger age groups. We used the age-pooled smoking prevalence to calculate the PAFs, which might have led to the inclusion of slight overestimations.

The reason for the small proportion of individuals aged 70-79 years among the participants in the present study was that this age group was only covered by the 3-pref and JACC cohorts. We analyzed the differences between the groups of cohorts with and without this age group (3-pref + JACC vs. JPHC-I + JPHC-II) in terms of the age-adjusted HR of the current smokers (vs. never-smokers) for all-cause mortality, limiting to the common baseline age groups (40-59 years old). The calculated HRs were similar [males: 1.8 (95% CI:

Appendix. Cause-specific, age-adjusted population attributable fraction according to smoking status, for males and females.

Cause of death	ICD-9	ICD-10	Males				Females			
			Current smokers	Former smokers	Ever-smokers		Current smokers	Former smokers	Ever-smokers	
All-cause	(All)	(All)	21.9% (20.1% - 23.7%)	5.9% (4.7% - 7.1%)	27.8% (25.2% - 30.4%)		5.0% (4.3% - 5.6%)	1.8% (1.3% - 2.2%)	6.7% (5.9% - 7.5%)	
All-cause [§]	(All)	(All)	14.7% (12.9% - 16.4%)	4.4% (3.5% - 5.3%)	19.1% (16.0% - 22.2%)		2.9% (2.3% - 3.4%)	0.8% (0.5% - 1.0%)	3.6% (3.0% - 4.2%)	
Total tobacco-related diseases			26.7% (24.3% - 28.9%)	8.0% (6.4% - 9.6%)	34.7% (31.2% - 38.0%)		6.5% (5.4% - 7.5%)	1.7% (1.0% - 2.3%)	8.1% (6.9% - 9.4%)	
All cancers	140-208	C00-C97	29.3% (26.5% - 31.9%)	9.3% (7.5% - 11.1%)	38.6% (34.5% - 42.3%)		3.8% (2.7% - 4.9%)	1.4% (0.7% - 2.0%)	5.2% (3.9% - 6.5%)	
All cancers [§]	140-208	C00-C97	26.0% (22.5% - 29.5%)	7.8% (6.2% - 9.5%)	33.8% (27.5% - 40.2%)		3.5% (2.5% - 4.5%)	1.0% (0.5% - 1.5%)	4.4% (3.3% - 5.5%)	
Total tobacco-related cancers			35.2% (32.1% - 38.1%)	10.5% (8.5% - 12.5%)	45.7% (41.2% - 49.8%)		6.5% (4.9% - 8.2%)	1.7% (0.8% - 2.6%)	8.3% (6.3% - 10.1%)	
Lip, oral cavity, and pharynx*	140-149	C00-C14	39.3% (19.0% - 54.6%)	12.7% (0.3% - 23.6%)	52.0% (19.6% - 71.4%)		6.4% (-7.2% - 18.2%)	0.6% (-6.0% - 6.8%)	7.0% (-8.6% - 20.3%)	
Esophagus*	150	C15	47.0% (35.3% - 56.5%)	13.8% (6.7% - 20.4%)	60.8% (43.4% - 72.9%)		5.5% (-5.3% - 15.2%)	6.7% (-2.7% - 15.2%)	12.2% (-2.4% - 24.7%)	
Stomach*	151	C16	18.8% (12.1% - 24.9%)	6.4% (2.0% - 10.6%)	25.1% (15.0% - 34.1%)		1.5% (-1.0% - 4.0%)	1.2% (-0.4% - 2.8%)	2.7% (-0.4% - 5.7%)	
Liver*	155	C22	25.6% (18.1% - 32.5%)	11.5% (6.7% - 16.0%)	37.1% (25.9% - 46.6%)		4.9% (2.5% - 7.3%)	0.6% (-1.5% - 2.6%)	5.4% (0.9% - 9.8%)	
Pancreas*	157	C25	21.2% (8.3% - 32.3%)	4.4% (-3.8% - 11.9%)	25.5% (5.7% - 41.2%)		5.3% (1.3% - 9.1%)	2.4% (-0.1% - 4.9%)	7.7% (2.9% - 12.2%)	
Larynx*	161	C32	56.7% (20.0% - 76.6%)	16.7% (-4.8% - 33.9%)	73.4% (-2.1% - 93.1%)		0.0%	0.0%	0.0%	
Lung*	162	C33-C34	55.8% (51.2% - 60.0%)	13.4% (10.3% - 16.4%)	69.2% (62.6% - 74.7%)		16.4% (12.0% - 20.5%)	3.4% (1.2% - 5.6%)	19.8% (14.9% - 24.4%)	
Cervix uteri*	180	C53	-	-	-		8.6% (0.4% - 16.2%)	0.0%	8.6% (-0.3% - 16.8%)	
Kidney, except renal pelvis*	189.0	C64	19.9% (-11.0% - 42.2%)	9.7% (-9.6% - 25.6%)	29.6% (-21.5% - 59.2%)		-2.9% (-12.3% - 5.7%)	1.5% (-7.4% - 9.8%)	-1.4% (-15.0% - 10.7%)	
Renal pelvis, ureter, bladder*	189.1, 189.2, 188	C65-C67	56.9% (39.5% - 69.3%)	15.4% (4.2% - 25.4%)	72.3% (43.1% - 88.5%)		5.8% (-4.0% - 14.7%)	0.0%	2.9% (-7.2% - 12.1%)	
Renal pelvis	189.1	C65	74.6% (-13.7% - 94.3%)	-2.6% (-25.0% - 15.7%)	72.0% (-87.7% - 95.8%)		0.0%	0.0%	0.0%	
Ureter	189.2	C66	33.0% (-59.1% - 71.5%)	0.3% (-46.1% - 46.7%)	33.2% (-141.3% - 81.5%)		19.1% (-20.7% - 45.8%)	0.0%	16.9% (-23.9% - 44.3%)	
Bladder	188	C67	57.4% (38.4% - 70.5%)	21.3% (8.2% - 32.5%)	78.6% (44.3% - 91.8%)		4.5% (-6.1% - 14.1%)	0.0%	1.6% (-9.5% - 11.4%)	
Myeloid leukemia*	205	C92	14.8% (-13.7% - 36.2%)	20.3% (1.9% - 35.3%)	35.1% (-12.6% - 62.6%)		-0.3% (-8.9% - 7.6%)	-0.1% (-4.8% - 4.4%)	-0.4% (-10.5% - 8.8%)	
All cardiovascular diseases	390-459	I01-I99	18.8% (15.3% - 22.2%)	4.2% (1.7% - 6.6%)	23.0% (17.5% - 28.0%)		6.4% (5.1% - 7.7%)	1.6% (0.9% - 2.4%)	8.0% (6.5% - 9.6%)	
All cardiovascular diseases [§]	390-459	I01-I99	12.4% (8.9% - 15.9%)	2.9% (0.9% - 5.0%)	15.3% (9.6% - 21.0%)		4.5% (3.3% - 5.6%)	1.1% (0.5% - 1.7%)	5.6% (4.2% - 7.0%)	
Total tobacco-related cardiovascular diseases			18.7% (14.5% - 22.8%)	4.5% (1.5% - 7.4%)	23.1% (16.4% - 29.3%)		7.0% (5.3% - 8.7%)	1.8% (0.8% - 2.7%)	8.8% (6.8% - 10.7%)	
Ischemic heart diseases*	410-414	I20-I25	31.8% (24.9% - 37.9%)	12.3% (7.7% - 16.8%)	44.1% (33.7% - 52.8%)		11.6% (7.9% - 15.1%)	3.6% (1.4% - 5.8%)	15.2% (10.9% - 19.3%)	
Total stroke*	430-438	I60-I69	10.6% (4.8% - 16.0%)	-0.1% (-4.1% - 3.8%)	10.4% (1.4% - 18.6%)		5.3% (3.4% - 7.1%)	1.0% (-0.1% - 2.0%)	6.2% (4.1% - 8.4%)	
Subarachnoid hemorrhage	430	I60	39.5% (21.3% - 53.5%)	3.1% (-6.3% - 11.6%)	42.6% (15.8% - 60.9%)		11.3% (6.5% - 15.9%)	0.1% (-1.7% - 1.9%)	11.5% (6.2% - 16.4%)	
Intracerebral hemorrhage	431	I61	10.8% (-1.5% - 21.5%)	-2.5% (-9.8% - 4.3%)	8.3% (-10.2% - 23.7%)		6.0% (2.1% - 9.8%)	1.7% (-0.5% - 4.0%)	7.8% (3.2% - 12.2%)	
Cerebral infarction	433-434	I63	9.5% (0.6% - 17.5%)	0.5% (-6.1% - 6.7%)	9.9% (-4.5% - 22.3%)		3.3% (0.3% - 6.3%)	0.5% (-1.2% - 2.3%)	3.9% (0.3% - 7.3%)	
Aortic aneurysm and dissection	441	I71	47.4% (30.3% - 60.3%)	18.3% (6.8% - 28.4%)	65.6% (37.6% - 81.1%)		8.2% (-1.5% - 17.0%)	5.4% (-1.7% - 12.0%)	13.6% (1.4% - 24.3%)	
Abdominal aortic aneurysm*	441.3, 441.4	I71.3, I71.4	52.2% (18.0% - 72.1%)	8.3% (-11.8% - 24.8%)	60.3% (-1.3% - 84.5%)		16.5% (-9.9% - 36.5%)	12.1% (-8.9% - 29.0%)	28.5% (-5.6% - 51.6%)	
All respiratory diseases	460-519	J00-J99	13.9% (8.4% - 19.0%)	9.5% (5.2% - 13.7%)	23.4% (14.5% - 31.4%)		4.3% (1.8% - 6.8%)	0.8% (-0.7% - 2.2%)	5.1% (2.1% - 8.0%)	
All respiratory diseases [§]	460-519	J00-J99	8.8% (3.7% - 13.9%)	4.9% (1.0% - 8.8%)	13.7% (4.2% - 23.2%)		2.4% (0.3% - 4.5%)	0.8% (-0.5% - 2.1%)	3.2% (0.6% - 5.7%)	
Total tobacco-related respiratory diseases			12.4% (5.8% - 18.5%)	6.9% (1.6% - 11.9%)	19.2% (8.4% - 28.7%)		3.6% (0.5% - 6.6%)	1.2% (-0.7% - 3.1%)	4.8% (1.1% - 8.3%)	
Pneumonia*	480-486	J12-J18	6.6% (-0.9% - 13.6%)	2.8% (-3.2% - 8.5%)	9.4% (-3.1% - 20.5%)		2.7% (-0.4% - 5.7%)	1.2% (-0.8% - 3.2%)	3.9% (0.2% - 7.5%)	
Chronic obstructive pulmonary diseases*	491-492, 496	J41-J44	36.5% (23.9% - 47.1%)	23.8% (13.5% - 32.9%)	60.3% (39.0% - 74.2%)		15.2% (-1.2% - 29.0%)	0.4% (-5.8% - 6.3%)	15.6% (-2.3% - 30.5%)	
All digestive diseases	520-579	K00-K93	33.0% (23.1% - 41.6%)	4.1% (-1.6% - 9.4%)	37.1% (22.6% - 48.8%)		7.1% (3.0% - 11.0%)	2.8% (0.2% - 5.3%)	9.9% (5.0% - 14.5%)	
All digestive diseases [§]	520-579	K00-K93	4.6% (-0.5% - 9.7%)	0.5% (-0.7% - 1.6%)	5.1% (-4.0% - 14.2%)		0.2% (-0.7% - 1.1%)	0.1% (-0.9% - 0.7%)	0.3% (-0.9% - 1.4%)	
Peptic ulcer*	531-533	K25-K27	68.8% (33.5% - 85.3%)	7.4% (-9.9% - 21.9%)	76.0% (-3.9% - 93.8%)		2.6% (-11.9% - 15.2%)	1.6% (-8.3% - 10.6%)	4.2% (-14.1% - 19.6%)	

*: Tobacco-related diseases selected from the Surgeon General's Report of 2004 and IARC Monograph volume 83.

§: Population attributable fraction was calculated by summing up attributable fractions estimated for each tobacco-related disease, assuming that the fraction of diseases other than tobacco-related diseases was zero.

1.6-2.0) for 3-pref + JACC, 1.8 (95% CI: 1.6-2.0) for JPHC-I + JPHC-II; females: 1.9 (95% CI: 1.6-2.2) for 3-pref + JACC, 1.8 (95% CI: 1.5-2.1) for JPHC-I + JPHC-II]. The prevalence of current smokers in the two groups of cohorts was not widely different (males: 58.8% for 3-pref + JACC, 54.5% for JPHC-I + JPHC-II; females: 8.8% for 3-pref + JACC, 8.2% for JPHC-I + JPHC-II). Therefore, the influence of using partial data for the group aged 70-79 years was considered to be small.

The generalizability of our PAF estimates to the age groups that were not covered by the present study (i.e., those under 40 or over 79 years old) is limited. We estimated the number of deaths attributable to smoking using the all-age number of deaths in Japan. In this calculation, the influence of the group aged under 40 years was negligible because it accounted for only a small part of the all-age mortality in Japan (2.6% in 2005). The group aged over 79 years was partly covered by the present study in terms of attained age since the follow-up period was on average 10 years. According to a previous study that used the same dataset employed in the present study, the all-cause mortality rate ratios of current smokers vs. never-smokers were similar for the groups aged 40-69 years and 70 years or older (calculated using the attained age).⁴⁰ The smoking prevalence among those aged 70-79 years in the present study was not notably different to the national data for those aged 70 years or older (42.5% vs. 38.8% for males and 8.5% vs. 7.2% for females).³³ Thus, we believe that approximating the number of smoking-attributable deaths for all ages based on our PAF estimates is a valid approach.

In conclusion, we used the pooled data from three large-scale cohort studies in Japan to demonstrate that the estimated smoking-attributable fraction of all-cause mortality among individuals aged 40-79 years was 27.8% for males and 6.7% for females. The corresponding values calculated by summing the disease-specific smoking-attributable fractions were 19.1% for males and 3.6% for females. These results confirmed that the health burden of smoking is still large among Japanese males. Considering the high prevalence of male current smokers and the increasing prevalence of young female current smokers, effective tobacco controls and quantitative assessments of the health burden of smoking should be continuously implemented in Japan.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by Grants-in-aid for the Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases, for Cancer Research, and for the Third-Term Comprehensive Ten-Year Strategy for Cancer Control from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; and also by Grants-in-aid for Scientific Research on Priority Areas from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

The authors sincerely thank the members and coworkers of the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group, the Three-Prefecture Cohort Study Group, and the Japan Collaborative Cohort Study Group.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 1997-2001. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:625-8.
- Lam TH, He Y, Li LS, Li LS, He SF, Liang BQ. Mortality attributable to cigarette smoking in China. *JAMA* 1997;278:1505-8.
- Makomaski Illing EM, Kaiserman MJ. Mortality attributable to tobacco use in Canada and its regions, 1998. *Can J Public Health* 2004;95:38-44.
- Neubauer S, Welte R, Beiche A, Koenig HH, Buesch K, Leidl R. Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison. *Tob Control* 2006;15:464-71.
- Wen CP, Tsai SP, Chen CJ, Cheng TY, Tsai MC, Levy DT. Smoking attributable mortality for Taiwan and its projection to 2020 under different smoking scenarios. *Tob Control* 2005;14 Suppl 1:i76-80.
- Hara M, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S. Smoking and risk of premature death among middle-aged Japanese: ten-year follow-up of the Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases (JPHC Study) cohort I. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:6-14.
- Inoue M, Hanaoka T, Sasazuki S, Sobue T, Tsugane S. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan—the JPHC study. *Prev Med* 2004;38:516-22.
- Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer* 2003;105:249-54.
- Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002;13:249-54.
- Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-9.
- Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; 2002.
- The health consequences of smoking: A report of the surgeon general. U. S. Public Health Service; 2004.
- Hirayama T. Life-Style and Mortality: A Large-Scale Census-Based Cohort Study in Japan. Tokyo: KARGER; 1990.
- Tsugane S, Sobue T. 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:S24-9.
15. Marugame T, Sobue T, Satoh H, Komatsu S, Nishino Y, Nakatsuka H, 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;96:120-6.
 16. Ohno Y, Tamakoshi A. Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by Monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 2001;11:144-50.
 17. Tamakoshi A, Yoshimura T, Inaba Y, Ito Y, Watanabe Y, Fukuda K, et al. Profile of the JACC study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl 1:S4-8.
 18. Wakai K, Marugame T, Kuriyama S, Sobue T, Tamakoshi A, Satoh H, et al. 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;98:584-9.
 19. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974;99:325-32.
 20. Greenland S. Re: "Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method". *Am J Epidemiol* 1999;149:884; author reply 885-6.
 21. Vital Statistics of Japan, 2005: The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.
 22. Tominaga S. Smoking and cancer patterns and trends in Japan. In: Zaridze D, Peto R, editors. *Tobacco: a major international health hazard*. Lyon: IARC; 1986.
 23. Marugame T, Kamo K, Sobue T, Akiba S, Mizuno S, Satoh H, et al. Trends in smoking by birth cohorts born between 1900 and 1977 in Japan. *Prev Med* 2006;42:120-7.
 24. Falk RT, Pickle LW, Brown LM, Mason TJ, Buffler PA, Fraumeni JF Jr. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. *Cancer Res* 1989;49:4024-9.
 25. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988;41:483-91.
 26. Wynder EL, Stellman SD. Impact of long-term filter cigarette usage on lung and larynx cancer risk: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:471-7.
 27. Survival of Cancer Patients in Osaka 1975-89. Tokyo: Shinohara Publishing, Inc.; 1998.
 28. Thun MJ, Day-Lally C, Myers DG, Calle EE, Flanders WD, Zhu BP, et al. Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959-1965) and II (1982-1988). National Cancer Institute, Smoking and Tobacco Control, Monograph 8. Washington, DC: NIH Publication; 1997. p. 305-382.
 29. The Tobacco Atlas: World Health Organization; 2002.
 30. Hozawa A, Ohkubo T, Yamaguchi J, Ugajin T, Koizumi Y, Nishino Y, et al. Cigarette smoking and mortality in Japan: the Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol* 2004;14 Suppl 1:S12-7.
 31. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-42.
 32. Sobue T, Yamamoto S, Hara M, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* 2002;99:245-51.
 33. The National Health and Nutrition Survey in Japan 1990. Tokyo: Dai-ichi-Shuppan Publishing; 1992.
 34. The National Health and Nutrition Survey in Japan 2004. Tokyo: Dai-ichi-Shuppan Publishing; 2006.
 35. Kawado M, Suzuki S, Hashimoto S, Tokudome S, Yoshimura T, Tamakoshi A. Smoking and drinking habits five years after baseline in the JACC study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl 1:S56-66.
 36. Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, et al. 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;36:309-24.
 37. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Kikuchi S, Hoshiyama Y, Toyoshima H, et al. Cigarette smoking and mortality due to stomach cancer: findings from the JACC Study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl 2:S113-9.
 38. Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1248-53.
 39. Iwasaki M, Yamamoto S, Otani T, Inoue M, Hanaoka T, Sobue T, et al. Generalizability of relative risk estimates from a well-defined population to a general population. *Eur J Epidemiol* 2006;21:253-62.
 40. Ozasa K, Katanoda K, Tamakoshi A, Sato H, Tajima K, Suzuki T, et al. Reduced life expectancy due to smoking in large-scale cohort studies in Japan. *J Epidemiol* 2008;18:111-8.

