

第7章 間接喫煙曝露による成人のがん

緒言 423

肺がん 423

方法 423

コホート研究 426

症例・対照研究 427

肺がんと間接喫煙曝露に関する新しい疫学研究の概要 434

プール分析 434

配偶者からの間接喫煙曝露：文献のアップデート 434

職場での間接喫煙曝露 435

小児期の間接喫煙曝露 439

証拠の統合 439

結論 445

考察 445

その他のがん部位 446

乳がん 446

前向きコホート研究 448

症例・対照研究 454

定量的メタアナリシス 470

証拠の統合 472

一貫性 (consistency) 472

時間的前後関係 477

関連の強固性 (strength) 477

生物学的妥当性 478

要約 479

結論 480

考察 480

鼻腔・副鼻腔および鼻咽頭癌 480

鼻腔・副鼻腔癌 480

鼻咽頭癌 480

結論 482

考察 482

子宮頸部がん 482

結論 483

考察 483

結論 484

全般的な考察 484

付録 7.1 最近の肺がん研究の詳細 485

- 間接喫煙曝露と肺がんとの関係に取り組んだコホート研究 485
- 間接喫煙曝露と肺がんとの関係に取り組んだ症例・対照研究 486
 - カナダと米国 486
 - ヨーロッパ諸国 487
 - 台湾、シンガポール、香港および中華人民共和国の中国人 491
 - その他のアジア人人口集団 496

文献 498

緒言

紙巻たばこの能動喫煙は、多臓器にがんを引き起こす原因となる（米国保健福祉省 [USDHHS] 2004）。間接喫煙のたばこ煙にも喫煙者が吸い込むものと同じ発がん性物質が含まれているため、不随意のたばこ煙曝露もがんを引き起こすことが長年にわたって懸念されている。間接喫煙と肺がんとの因果関係が最初に特定され（USDHHS

1986）間接喫煙曝露とがんのリスクに関する研究が他の部位にまで拡大されており、乳房、鼻腔・副鼻腔および子宮頸部などを含めた多くの研究が行われている。本章では、肺がんというトピックを振り返り、1986年の評価を最新情報に更新するとともに、間接喫煙曝露と他部位のがんのリスクに関する証拠のレビューも行う。

肺がん

1964年に発行された最初の米国公衆衛生総監報告書で、能動喫煙は肺がんを引き起こす原因であると断定された（米国保健教育福祉省 [U.S. Department of Health, Education and Welfare] 1964）。研究者らは、たばこ煙に含まれる50種類以上の発がん性化合物と他の多数の有毒物質を特定した（USDHHS 1986; Hoffmann and Hecht 1990; Hecht 1999）（第2章の「副流煙と間接煙に含まれる発がん性物質」参照）。たばこ喫煙は肺がんの主要原因として認識されている。不随意にたばこ煙に曝露される者が吸い込む副流煙と呼出煙（吐き出された主流煙）の混合物には、能動喫煙者が吸い込む化合物も含まれていることから、20年前に発行された1986年報告書（USDHHS 1986）に記載されている「間接喫煙は非喫煙者にも肺がんを引き起こす」という結論は、生物学的見地からみて妥当と思われる。

1981年には、間接喫煙と肺がんに関する最初の大規模な疫学研究によって、喫煙者と結婚した非喫煙の女性は非喫煙者と結婚した非喫煙の女性よりも肺がんリスクが高いことが明らかになった（Garfinkel 1981; Hirayama 1981; Trichopoulos et al. 1981）。最初に実施されたこの3件の研究に次いで多数の研究が行われ、特に非喫煙者の間接喫煙曝露と肺がんリスクについて評価が実施された。このトピックに関してさらに50件以上の疫学研究が実施され、これによって得られた証拠を統合したところ、間接喫煙曝露と肺がんとの関連について1981年に発表された所見の裏づけが得られ、さらに拡充された。これらの近

年の研究は米国内外で実施されており、米国や諸外国ではいくつかの権威ある学術委員会が所見のレビューを行った（表7.1）。これらのレビューでは、間接喫煙と肺がんリスクとの関連は、コントロールできないバイアスを反映しているだけなのではないか、あるいは交絡を反映しているのではないかとこの点に着目して、その可能性を慎重に検討している。この可能性については、それぞれのグループによって棄却されている。1986年以降、研究の件数は増加しているが、それぞれの主要な総説と相対リスクのプール推定値によって導かれる結論は、「間接喫煙曝露が肺がんリスクを高める原因になる」という点で見解の一致をみている。

本章では、2002年末日までに発表された間接喫煙曝露と肺がんに関する主要な証拠すべてを検討し、疫学研究の体系的レビューを行う。また、近年実施された諸研究の詳細を記載し、出版された研究の最新メタアナリシスの結果を提示する。

方法

本章では、先の主要な報告書の発行後に発表された研究に着目し、肺がんに関する文献レビューの最新情報を記載する。Medlineを利用して「environmental tobacco smoke（環境中のたばこ煙）」、「secondhand smoke（間接喫煙）」、「passive smoking（受動喫煙）」および「lung cancer（肺がん）」という用語で検索し、今回のレビューで扱

表 7.1 間接喫煙が果たす役割と生涯非喫煙者の肺がんリスクに関して権威ある学術団体が下した結論

発表年 / 機関	レビュー対象の研究	結論と要約コメント
1982 年 米国公衆衛生総監局 (Office of the Surgeon General) 米国保健福祉省 (HSDHHS) <i>喫煙の健康影響：がん (The Health Consequences of Smoking: Cancer)</i>	間接喫煙と肺がんに関して最初に実施された 3 件の疫学研究 (Garfinkel 1981; Hirayama 1981; Trichopoulos et al. 1981)	「現時点で入手できる証拠は、受動喫煙または不随意たばこ煙曝露が非喫煙者に肺がんを引き起こすと結論できるほど十分なものではないが、現在得られている証拠によって、起こりうる深刻な公衆衛生の問題が懸念される」(p. 9)
1986 年 国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer) <i>ヒトに対する化学物質の発がんリスク評価に関するモノグラフ：たばこ喫煙 (Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Tobacco Smoking)</i>	1981 ~ 1984 年に発表された間接喫煙と肺がんに関する 7 件の疫学研究 (Garfinkel 1981; Hirayama 1981 [Japan] ; Trichopoulos et al. 1981 [Greece] ; Chan and Fung 1982 [Hong Kong] ; Correa et al. 1983 ; Kabat and Wynder 1984; Koo et al. 1984)	「しかし、副流煙と主流煙の性質、「受動」喫煙によって吸収される物質、ならびに発がん性物質への曝露において一般に観察される用量と影響との定量的関係を理解すれば、受動喫煙は何らかのがんのリスクを生じさせるという結論に至る」(p. 314)
1986 年 米国学術研究会議 (National Research Council) <i>環境中たばこ煙：曝露量の測定と健康影響の評価 (Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects)</i>	1981 年以降に発表された間接喫煙と肺がんに関する 12 件の研究 (Chan and Fung 1982; Correa et al. 1983; Tricholoupos et al. 1983; Buffler et al. 1984; Gillis et al. 1984; Hirayama 1984; Kabat and Wynder 1984; Garfinkel et al. 1985; Akiba et al. 1986; Lee et al. 1986; Koo et al. 1987; Pershagen et al. 1987)	「疫学研究によって得られた証拠の重さは、非喫煙者の ETS [環境中たばこ煙] 曝露と肺がんとの関連が、全体的にみて偶然または体系的なバイアスによるものであるとは考えにくいことを示している。主に、非喫煙者の配偶者と比較して喫煙者の配偶者に観察された推定リスク増加率は 34% である」(p. 245)
1986 年 米国公衆衛生総監局、米国保健福祉省 <i>不随意たばこ煙曝露の健康影響 (The Health Consequences of Involuntary Smoking)</i>	1981 年以降に発表された配偶者の間接喫煙と肺がんに関する 12 件の研究 (Chan and Fung 1982; Correa et al. 1983; Trichopoulos et al. 1983; Gillis et al. 1984; Hirayama 1984; Kabat and Wynder 1984; Koo et al. 1984; Garfinkel et al. 1985; Wu et al. 1985; Akiba et al. 1986; Lee et al. 1986; Pershagen et al. 1987)	「不随意たばこ煙曝露は、非喫煙者に肺がんを引き起こす可能性がある」(p. 13)

表 7.1 続き

発表年 / 機関	レビュー対象の研究	結論と要約コメント
1992 年 米国環境保護庁 (U.S. Environmental Protection Agency : USEPA) 受動喫煙が呼吸器に及ぼす健康影響 : 肺がんその他の異常(Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders)	間接喫煙と肺がんに関する 32 件の疫学研究 ; 32 件中 24 件で正の関連が確認された (Garfinkel 1981; Trichopoulos et al. 1981, 1983; Chan and Fung 1982; Correa et al. 1983; Buffler et al. 1984; Hirayama 1984; Kabat and Wynder 1984; Garfinkel et al. 1985; Lam 1985; Wu et al. 1985; Akiba et al. 1986; Lee et al. 1986; Brownson et al. 1987; Gao et al. 1987; Humble et al. 1987; Koo et al. 1987; Lam et al. 1987; Pershagen et al. 1987; Butler 1988; Geng et al. 1988; Inoue and Hirayama 1988; Katada et al. 1988; Shimizu et al. 1988; Hole et al. 1989; Sovensson et al. 1989; Janerich et al. 1990; Kalandidi et al. 1990; Sobue 1990; Wu-Williams and Samet 1990; Fontham et al. 1991; Liu et al. 1991); 曝露レベル (配偶者が吸い込む煙の量) と肺がんリスクとの関連も検討した。	<p>「基本的に、環境中たばこ煙の成分には [たばこ主流煙] に検出されるものと同じ発がん性物質がすべて含まれており、これらの多くは [たばこ副流煙] により大量に認められる.....この定量比較データは、[副流煙] 濃縮物は [主流煙] 濃縮物よりも発がん性が明らかに高いという上記の観察所見と一致している」(p. 4 ~ 28)</p> <p>「たばこ喫煙とヒトの肺がんとの明確な因果関係、最も低い曝露カテゴリーにまでみられる用量反応関係、動物を用いたバイオアッセイと in vitro 試験で得られた [主流煙] と環境中たばこ煙双方の発がん性を裏づける確実な証拠、ならびに [主流煙] と環境中たばこ煙もヒト肺発がん性物質であることの妥当性がはっきりと確立される。また、バイオマーカー試験では、受動喫煙によって非喫煙者が検出可能量のたばこ煙成分を結果的に取り込んでいることが確認されているため、環境中たばこ煙曝露は公衆衛生上の懸念事項であると断言できる。実際のところ、これらの観察所見はそれだけでヒトに対する環境中たばこ煙の発がん性を確定するのに十分である」(p. 4 ~ 28)</p> <p>「環境中たばこ煙はヒト肺発がん性物質であり、これが原因で米国の非喫煙者のうち年間 3,000 名前後が肺がんで死亡している」(p. 1 ~ 1)</p>
1999 年 国立がん研究所 (National Cancer Institute) 環境中たばこ煙曝露の健康影響 カリフォルニア EPA の報告 喫煙およびたばこ規制モノグラフ No. 10 <i>(Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. The Report of the California EPA. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● 間接喫煙曝露と肺がんに関する情報が収録されている 1992 年米国環境保護庁報告以降に発表された 8 件の疫学研究 (Brownson et al. 1992; Stockwell et al. 1992; Liu et al. 1993; Fontham et al. 1994; Kabat et al. 1995; Schwartz et al. 1996; Cardenas et al. 1997; Ko et al. 1997) ● 職場での間接喫煙曝露データを扱った 13 件の疫学研究と他の家族のデータを扱った 14 件の研究 	<p>「1986 年米国公衆衛生総監報告書、1986 年米国学術研究会議 (National Research Council) 報告書...および 1992 年米国環境保護庁報告によって、環境中たばこ煙曝露が肺がんを引き起こすことが確認されている。近年の疫学研究で得られた成績は、すでに確立されている因果関係に合致するものである」(p. ES ~ 12)</p>
2001 年 米国公衆衛生総監局、米国保健福祉省 女性と喫煙 (Woman and Smoking)	<ul style="list-style-type: none"> ● 配偶者の間接喫煙と肺がんに関する 9 件の試験 (Brownson et al. 1992; Stockwell et al. 1992; Liu et al. 1993; Fontham et al. 1994; Wang et al. 1994; Kabat et al. 1995; Cardenas et al. 1997; Boffetta et al. 1998; Jöckel et al. 1998) ● 職場での間接喫煙曝露データを扱った 16 件の疫学研究 	<p>「環境中たばこ煙曝露は、喫煙経験のない女性に肺がんを引き起こす原因である」(p. 16)</p>

表 7.2 成人の間接喫煙曝露と喫煙経験のない女性にみられる肺がん罹患および肺がん死亡の相対リスクとの関連を検討したコホート研究

研 究	対象集団 / フォローアップ期間	肺がん件数	データ収集
de Waard et al. 1995	人口集団ベースの 2 つの乳房スクリーニングコホート、1 コホートあたり女性 12,000 ~ 13,000 名 オランダ 15 年	23 名の新規罹患症例と死亡例	採尿時に能動喫煙歴を収集した；間接喫煙曝露に関する情報は収集していない。
Jee et al. 1999	40 歳超の既婚女性 157,436 名 健康保険加入者 韓国 3.5 年	79 名の新規罹患症例と既罹患症例	夫に対して 1992 年と 1994 年にアンケート調査と健康診断を実施；女性には、1993 年に調査票に記入してもらった。
Nishino et al. 2001	40 歳超の女性 9,675 名 日本の宮城県 9 年	24 名の新規罹患症例	31,345 名（男性 13,992 名と女性 17,353 名）が自己式調査票に記入。

う研究を特定した。また、各研究の参照文献一覧のレビューも行った。その後発表された研究には 3 件のコホート研究（表 7.2）（de Waard et al. 1995; Jee et al. 1999; Nishino et al. 2001）と世界各国で実施された 13 件の症例・対照研究（表 7.3）（Lei et al. 1996; Shen et al. 1996, 1998; Wang et al. 1996, 2000; Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zaridze et al. 1998; Rapiti et al. 1999; Zhong et al. 1999; Kreuzer et al. 2000; Lee et al. 2000; Zhou et al. 2000; Johnson et al. 2001; Seow et al. 2002）などがある。症例・対照研究については、地理的地域別にまとめる。これは、間接喫煙曝露を引き起こすさまざまな原因の相対重要度および他の肺がんリスク要因（職業曝露、他の屋内の大気汚染源、肺疾患の既往など）の蔓延状況が国によって異なると考えられるためである。また、病理学的な確認に対する信頼性や代理回答者の比率といった研究デザインの問題も、調査地域ごとに異なる。

研究者らは、間接喫煙曝露と肺がんリスクに関して種々のメタアナリシスを実施している（米国学術研究会議 [NRC: National Research Council] 1986; Dockery and Trichopoulos 1997; Hackshaw et

al. 1997; Zhong et al. 2000）。本章では、プール推定値、および性別や地理的地域といったパラメータ別の研究の層別化による推定値を用いて、2002 年までのより近年に発表された研究を含むメタアナリシスについても記載している。配偶者からの間接喫煙曝露、職場での間接喫煙曝露および小児期の間接喫煙曝露に伴うプール推定値については、特に詳しく記載する（本章「プール分析」の項を参照）。

コホート研究

計 8 件のコホート研究によって、間接喫煙と肺がんリスクの評価が行われている。この内訳は、米国が 3 件（Garfinkel 1981; Butler 1981; Cardenas et al. 1997）、日本が 2 件（Hirayama 1981; Nishino et al. 2001）、スコットランドが 1 件（Hole et al. 1989）、韓国が 1 件（Jee et al. 1999）およびオランダが 1 件（de Waard et al. 1995）であった。これらのコホート研究では調査票を使用して配偶者の喫煙行動について

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 尿中ニコチンおよびコチニン濃度と肺癌リスクとの間に有意な関連が認められた。 尿中コチニン濃度の増加に伴いリスクが増加した。 	コチニン濃度 (ナノグラム/ ミリグラム): <9.2 9.2~23.4 23.4~100	1.0 2.7 (0.8~9.1) 2.4 (0.7~8.3)	粗リスク推定値；間接喫煙曝露の客観的測定尺度を用いて発表されている唯一の研究
<ul style="list-style-type: none"> 夫の喫煙期間と喫煙量の増大に伴いリスクが増加した。 	夫の喫煙状況： 生涯非喫煙者 過去喫煙者 現在喫煙者	1.0 1.30 (0.6~2.7) 1.90 (1.0~3.5)	夫妻の年齢、社会階級、住居、夫の職業と野菜摂取量について調整；夫の喫煙と乳がんリスク増加との間に関連がみられたが、他部位（子宮頸部、胃、肝）のがんと関連は認められなかった。
<ul style="list-style-type: none"> リスク増加と他の家族からの間接喫煙曝露との間に関連は認められなかった。 	夫が喫煙するかどうか しない する	1.0 1.8 (0.7~4.6)	年齢、調査地域のほか、アルコール、緑黄色野菜、果物、肉の摂取量および肺疾患歴について調整；夫の喫煙と直腸がんおよび喫煙関連のがんを併合した場合のリスク増加との間に関連が認められた。乳がんのリスク増加はみられなかった。

質問しており、配偶者の喫煙を曝露変数として用いることにより、間接喫煙と非喫煙者の肺癌罹患（Hole et al. 1989; Jee et al. 1999; Nishino et al. 2001）または肺癌死亡（Garfinkel 1981; Hirayama 1981; Butler 1988; Cardenas et al. 1997）との関係を検討している。いずれの研究でも、非喫煙の夫をもつ女性よりも喫煙する夫をもつ女性に高いリスクが報告された。喫煙する夫をもつ女性の相対リスクは1.18~2.02であった。2件の研究が男性のデータを計上しており（Hirayama 1981; Cardenas et al. 1997）このうちの1件が、喫煙する女性と結婚した男性は肺癌リスクが高いことを明らかにした（Hirayama 1981）。尿中コチニンを間接喫煙曝露のマーカーとして使用した1件のコホート内症例・対照研究（nested case-control study）で、コチニン濃度と非喫煙の女性の肺癌リスクとの間に関連が認められた（de Waard et al. 1995）。付録7.1（本章の末尾に掲載）に、間接喫煙曝露と肺癌との関連について本章でレビューを実施した比較的新しいコホート研究の詳細な情報を提示する。

症例・対照研究

40件以上の症例・対照研究によって、間接喫煙曝露と肺癌との関係が検討されている。これらは、病院ベース（hospital-based）の研究と人口集団ベース（population-based）の研究にほぼ二分される。研究にみられる方法論の差として、症例の出所、対照のタイプ、代理回答者の利用、肺癌診断の病理学的確認の程度のほか、間接喫煙曝露と他の適切な共変量の評価といったデータ収集などが挙げられる。当初の研究は小規模である傾向にあり、配偶者の喫煙習慣に基づいて間接喫煙曝露をおおきなくくり、あるいはひとくりに分類していた（Correa et al. 1983; Kabat and Wynder 1984; Wu et al. 1985; Brownson et al. 1987; Humble et al. 1987）。その後、多数の大規模な研究が米国（Brownson et al. 1992; Stockwell et al. 1992; Fontham et al. 1994）や他の諸国（Wu-Williams et al. 1990; Boffetta et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zaridze et al. 1998; Zhong et al. 1999; Kreuzer et al. 2000; Lee et al. 2000; Wang et al. 2000;

表 7.3 間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がん相対リスクに関する地理的地域別の症例・対照研究

研究	対象集団/実施日	症例/組織学的な確認および細胞型(%)*	対 照	データ収集
カナダ				
Johnson et al. 2001	8 カ所のカナダ腫瘍登録 (Canadian Tumor Registry) から選んだ 20~74 歳の女性 年齢と居住区(州)について度数を一致させた カナダ 1994~1997 年	161 名 組織学的な確認の実施率 100% 細胞型の情報は記載されていない	保険/資産査定データベースまたはランダム・デジット・テレフォン・ダイアリング (RDD) によって選ばれた 1,271 名	郵送式調査票 回答率 症例: 70% 対照: 70% ほぼ全員が自己回答
ヨーロッパ				
Jöckel et al. 1998	調査地域にあるすべての病院で選ばれた、十分なインタビューを実施することのできる男女 ドイツ (ブレーメン、フランクフルト) 1988~1993 年	55 名の生涯非喫煙者 組織学的または細胞学的な確認の実施率 100%	住民登録から選ばれた 160 名の生涯非喫煙者 (一般住民)	直接インタビュー 自己回答率 100%
Nyberg et al. 1998a	3 カ所の主要な地域病院で選ばれた 30 歳超の男女 症例 1 名につき対照 2 名 性別、年齢および居住地について度数を一致させた スウェーデン (ストックホルム州) 1989~1995 年	124 名(男性 35 名と女性 89 名) 組織学的な確認の実施率 96% 扁平上皮癌: 10% 小細胞癌: 2% 腺癌: 67%	住民登録から選ばれた 235 名 (男性 72 名と女性 163 名)	直接インタビューまたは電話インタビュー 回答率 症例: 86% 対照: 83% 自己回答率 100%
Zaridze et al. 1998	2 カ所の主要ながん治療病院 対照は、症例と同じ病院から選んだ ロシア (モスクワ市内の居住者のみ)	女性 189 名 組織学的な確認の実施率 100% 扁平上皮癌: 22% 小細胞癌: 5% 腺癌: 56%	その他のがん患者 358 名	入院から 3 日以内に直接インタビュー 回答率は報告されていない。 自己回答率 100%

表 7.3 続き

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント(検討した共変量、生涯非喫煙者の定義)
カナダ			
<ul style="list-style-type: none"> 職場および住居/職場(すなわち全体)の間接喫煙曝露量を smoker-years[†]に換算したところ、有意な傾向が認められた。 	間接喫煙曝露の有無(小児期および成人期):	1.0	年齢(10歳ごとに区切った年齢グループ)、学歴、州、果物と野菜の摂取量について調整;これらの結果は症例71名と対照761名に基づくものであり、対照にはより徹底した間接喫煙曝露歴が認められた;生涯の紙巻たばこ喫煙本数が100本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した。
	なし	1.0	
	あり	1.63 (0.8 ~ 3.5)	
	全体量 (smoker-years):	1.0	
	なし	1.0	
	1~36	0.83 (0.3 ~ 2.1)	
37~77	1.54 (0.7 ~ 3.5)		
78以上	1.82 (0.8 ~ 4.2)		
ヨーロッパ			
<ul style="list-style-type: none"> 配偶者とその他の発生源からの小児期および成人期における間接喫煙曝露量が多い場合には、リスクが増加する(すべての発生源の合計=全体量)。 	配偶者からの間接喫煙曝露:	1.0	性別、年齢、果物と野菜の摂取量および地域について調整;定期的に喫煙していた期間が6カ月未満であれば、生涯非喫煙者と規定した(「定期的」とは、1日あたり紙巻たばこ1本);間接喫煙曝露の強度は、曝露時間数と曝露年数ならびに煙たさ(smokiness)の程度 [‡] を基盤としている。
	なし	1.0	
	あり	1.12 (0.54 ~ 2.32)	
	総合的な間接喫煙曝露量を強度別に分類:	1.0	
	なし	1.0	
	中等度	0.87 (0.36 ~ 2.07)	
高度	3.24 (1.44 ~ 7.32)		
<ul style="list-style-type: none"> 職場での間接喫煙曝露年数の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向がみられた。 近年の間接喫煙曝露ときわめて強固な関連がある。 	男性		年齢、性別、病院の担当区域、時々の喫煙、野菜摂取量、都市住宅の程度および職業について調整;喫煙量が紙巻たばこ1日1本未満または週10本未満であれば生涯非喫煙者と規定し、葉巻、パイプおよびシガリーロ(細巻きの葉巻)についても同等に扱う。
	配偶者からの間接喫煙:	1.0	
	なし	1.0	
	あり	1.96 (0.72 ~ 5.36)	
	職場での間接喫煙:	1.0	
	なし	1.0	
	あり	1.89 (0.53 ~ 6.67)	
	女性		
	配偶者からの間接喫煙:	1.0	
	なし	1.0	
	あり	1.05 (0.60 ~ 1.86)	
	職場での間接喫煙:	1.0	
なし	1.0		
あり	1.57 (0.80 ~ 3.06)		
<ul style="list-style-type: none"> 対照を喫煙と関連のないがん患者に限定した場合、夫の喫煙に伴うリスク増加がより顕著になった。 扁平上皮がんとの強固な関連がみられる。 	夫が喫煙するかどうか	1.0	年齢と学歴について調整;生涯非喫煙者については規定されていない;研究対象者の年齢と研究期間は報告されていない。
	しない	1.0	
	する	1.53 (1.06 ~ 2.21)	
	職場での間接喫煙:	1.0	
なし	1.0		
あり	0.88 (0.55 ~ 1.41)		

表 7.3 続き

研究	対象集団 / 実施日	症例 / 組織学的な確認 および細胞型 (%) *	対 照	データ収集
ヨーロッパ				
Kreuzer et al. 2000	15 カ所の診療所 / 病院で 選ばれた 76 歳未満の男 女 25 年以上の地域居住者 性別、年齢、地域および 居住期間について度数を 一致させた 東 / 西ドイツ 1990 ~ 1996 年	292 名 (女性 234 名と 男性 58 名) 組織学的な確認の実施 率 100% 扁平上皮癌 : 20% 腺癌 : 59% (n = 173)	1,338 名 (女性 535 名、男性 803 名) RDD および地域 住民登録	診断から 3 カ月以 内に直接インタ ビュー 回答率 : 症例 : 76% 対照 : 41% 自己回答率 100%
アジア				
Du et al. 1996; Lei et al. 1996	地域居住者の死亡証明書 のレビュー 性別、年齢、死亡年およ び住居区画を一致させた 広州、中国 1986 年	女性 75 名 組織学的な確認の実施 率と細胞型に関する情 報は記載されていな い。	女性 128 名 呼吸器疾患 / 腫 瘍の病歴をもつ 女性は除外	最近親者に直接イ ンタビュー 回答率は報告され ていない 自己回答率ゼロ
Shen et al. 1996, 1998	病院ベースの研究 20 年以上の地域居住者 年齢、性別、近隣区域お よび職業を一致させた 南京、中国 1986 ~ 1993 年	女性 70 名 組織学的な確認の実施 率 100% 腺癌のみを対象に含め た	女性 70 名 一般住民	直接インタビュー 回答率は報告され ていない 自己回答率 100%
Wang et al. 1996; Zhou et al. 2000	18 カ所の病院 年齢 35 ~ 69 歳 年齢と生涯非喫煙の状態 を一致させた 瀋陽、中国 1991 ~ 1995 年	女性 135 名、このうち の 72 名が腺癌患者 組織学的な確認の実施 率は約 50% 扁平上皮癌 : 16% 小細胞癌 : 20% 腺癌 : 55%	女性 135 名、こ のうちの 72 名 は特に腺癌患者 の対照として選 ばれた。 一般住民	症例の診断から 2 週間以内に直接イ ンタビュー 回答率は報告され ていない 自己回答率 100%
Rapiti et al. 1999	1 カ所の病院 男女 病院対照のうち一部の疾 患を除外 一致させた項目はない チャンディガル、インド 1991 ~ 1992 年	58 名 (男性 17 名、女 性 41 名) 組織学的な確認の実施 率 100% 扁平上皮癌 : 28% 小細胞癌 : 19% 腺癌 : 51%	123 名 (男性 56 名、女性 67 名) 選択源は以下の ふたつ : 他病院 の患者と来院者	直接インタビュー 回答率は報告され ていない 自己回答率 100%

表 7.3 続き

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント(検討した共変量、生涯非喫煙者の定義)
ヨーロッパ			
<ul style="list-style-type: none"> 配偶者、仕事または小児期における間接喫煙曝露との有意な関連は認められない。 あらゆる発生源からの間接喫煙曝露の重み付け期間 (weighted duration) に応じて、リスクが増加した。 	男性および女性配偶者が喫煙するかどうか：	1.0	性別、年齢、地域、職業、学歴、ラドン、家族歴、肺疾患の既往、居住期間および特定の野菜摂取量について調整；生涯の紙巻たばこ喫煙本数が400本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した；あらゆる発生源による間接喫煙の全体量には、家庭内外での曝露量が計上されている(重み付け期間 [weighted duration] = 時間数 × 煙たさ [smokiness])。
	しない	0.99 (0.73 ~ 1.34)	
	する		
	曝露期間の重み付けを行った場合の、あらゆる発生源からの間接喫煙：		
	なし	1.0	
	少ない	1.29 (0.79 ~ 2.09)	
	中程度	1.78 (1.05 ~ 3.04)	
アジア			
<ul style="list-style-type: none"> 喫煙量または喫煙期間別に検討したところ、夫の喫煙に伴う有意なリスク増加は認められない。 	夫が喫煙するかどうか：	1.0	粗リスク推定値；生涯非喫煙者の定義は報告されていない；研究方法に多数の限界がみられた。
	しない	1.19 (0.66 ~ 2.16)	
<ul style="list-style-type: none"> 家庭での間接喫煙曝露量および間接喫煙曝露期間に伴う有意な傾向は認められない。 	日常的な家庭での間接喫煙曝露：	1.0	近隣区域、性別、年齢および職業について調整；過剰マッチング (overmatching) の可能性がある。
	なし	1.63 (0.68 ~ 3.89)	
<ul style="list-style-type: none"> 夫の喫煙年数 / 喫煙量に伴う有意な傾向は認められない。 腺癌に限定した分析でも、同様の結果が得られた。 	夫が喫煙するかどうか：	1.0	粗リスク推定値；組織学的な細胞型の分類には疑問の余地がある。
	しない	1.11 (0.65 ~ 1.88)	
	する		
	職場での曝露：		
	なし	1.0	
	あり	0.89 (0.45 ~ 1.77)	
<ul style="list-style-type: none"> 配偶者の喫煙年数との有意な関連は認められない。 小児期の間接喫煙曝露によりリスクが増加した。 	夫が喫煙するかどうか：	1.0	性別、年齢、地域および住居について調整；生涯の紙巻たばこ喫煙本数が400本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した。
	しない	1.1 (0.5 ~ 2.6)	
	する		

表 7.3 続き

研究	対象集団/実施日	症例/組織学的な確認 および細胞型(%)*	対 照	データ収集
アジア				
Zhong et al. 1999	35～69歳の女性 地域永住者 年齢について度数を一致 させた。 上海、中国がん登録 1992～1994年	504名 組織学的な確認の実施 率は約77% 扁平上皮癌：12.4% 小細胞癌：2% 腺癌：76.5%	601名 一般住民	家庭、病院または職 場で直接インタ ビュー 回答率： 症例：92% 対照：84% 自己回答率： 症例：80% 対照：98%
Lee et al. 2000	1カ所の病院 女性のみ 年齢、生涯非喫煙の状態、 入院日を一致させた。 高雄（台湾） 1992～1998年	268名 組織学的な確認の実施 率100% 扁平上皮癌：18% 小細胞癌：11% 腺癌：68%	病院対照445名 眼科または整形 外科患者あるい は健康診断のた めの来院者	直接インタビュー 回答率： 症例：91% 対照：90% 自己回答率 100%
Wang et al. 2000	地域病院と診療所 年齢30～75歳 年齢、性別および居住県 について度数を一致させ た。 甘肅省（中国） 1994～1998年	233名（男性33名と女 性200名） 組織学的な確認の実施 率30% 細胞型の分布は報告さ れていない。	521名（男性114 名と女性407 名） 一般住民	家庭/病院で直接 インタビュー 回答率： 症例：95% 対照：90% 自己回答率： 症例：46% 対照：96%
Seow et al. 2002	3カ所の主要病院 年齢90歳未満（十分にイ ンタビューに回答できる 状態） 年齢、病院および入院日 について度数を一致させ た。 シンガポール 1996～1998年	女性176名 組織学的な確認の実施 率100% 扁平上皮癌：10% 小細胞癌：1.1% 腺癌：72%	663名 がん、心疾患、 慢性呼吸器疾患 または腎不全の 病歴なし	診断から3カ月以 内に直接インタ ビュー 回答率： 症例：95% 対照：97% 自己回答率 100%

* パーセンテージを合計しても100%にはならない。

† smoker-years = 喫煙者数によって重み付けした曝露年数

‡ 煙たさ (smokiness) = 主観的指標：(1) 目には見えないがにおいを感じる、(2) 目に見える、(3) 非常に煙い

表 7.3 続き

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント(検討した共変量、生涯非喫煙者の定義)
アジア			
<ul style="list-style-type: none"> さまざまな強度尺度ごとに層別化したところ、職場での間接喫煙曝露とリスクとの間に有意な関連が認められた。 	家庭での間接喫煙：		年齢、所得、ビタミン C 摂取量、回答状況、台所の煙たさ (smokiness)、肺がんの家族歴、リスクの高い職業について調整；6 カ月間における 1 日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が 1 本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した。
	なし	1.0	
	あり	1.2 (0.8~1.7)	
	職場での曝露：		
なし	1.0		
あり	1.9 (0.9~3.7)		
<ul style="list-style-type: none"> さまざまな間接喫煙曝露源とリスクとの間に有意な関連が認められた(夫、職場、父親の喫煙)。 	夫が喫煙するかどうか：		居住地域、学歴、職業、結核、調理燃料および排煙換気装置について調整；1 年間における 1 日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が 1 本未満または生涯の紙巻たばこ喫煙本数が 365 本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した。
	しない	1.0	
	妻のいないところで喫煙する	1.2 (0.7~2.0)	
	妻がいるところで喫煙する	2.2 (1.5~3.3)	
	生涯曝露：		
	なし	1.0	
	1~20 smoker-years	1.3 (0.6~2.6)	
	21~40 smoker-years	1.6 (0.9~2.6)	
41~60 smoker-years	2.0 (1.2~3.5)		
60 smoker-years を超える	2.8 (1.6~4.8)		
<ul style="list-style-type: none"> 成人期の間接喫煙曝露とは有意な関連がみられない。 小児期の間接喫煙曝露との有意な関連が認められた。 	成人期の間接喫煙：		年齢、社会階級、居住県および他の潜在的な交絡要因について調整；紙巻たばこまたはパイプを定期的に喫煙していた期間が 6 カ月以下であれば、生涯非喫煙者と規定した。
	なし	1.0	
	あり	0.90 (0.6~1.4)	
	小児期の間接喫煙：		
	なし	1.0	
	あり	1.52 (1.1~2.2)	
生涯間接喫煙：			
なし	1.0		
あり	1.19 (0.7~2.0)		
<ul style="list-style-type: none"> 家庭での間接喫煙曝露に伴いリスクが増加した。 	何らかの間接喫煙：		年齢、出生地、がんの家族歴、大豆摂取量、月経周期について調整；1 年間における 1 日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が 1 本未満であれば、生涯非喫煙者と規定した；間接喫煙曝露に関する疑問が 1 点認められた。
	なし	1.0	
あり	1.3 (0.9~1.8)		

Seow et al. 2002) で実施されており、小児期と成人期における他の家族の喫煙習慣ならびに職場や他の社会生活環境での曝露なども組み入れるよう曝露評価が拡充された。指標となる研究対象者へのインタビューを主な基盤としている近年の研究でも、曝露時間、喫煙者数のほか、研究対象者が居る場面で曝露が認められるかどうかを評価することにより、曝露強度測定値を求めようとしている (Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Kreuzer et al. 2000; Lee et al. 2000)。これらの新しい研究では、ある特定の状況下において研究者が少なくとも半定量的に曝露量を分類できると考えられることが示されている。付録 7.1 に、間接喫煙曝露と肺がんとの関連について本章でレビューを行った比較的新しい症例・対照研究の詳細な情報を提示する。

肺がんと間接喫煙曝露に関する新しい疫学研究的概要

1996 年から 2001 年の間に 15 件の疫学研究が発表され、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクとの因果関係を支持する証拠がさらに拡充された。韓国 (Jee et al. 1999) と日本 (Nishino et al. 2001) で近年発表されたコホート研究では、約 2 年間の間隔をあけて実施した健康診断で 2 回にわたり夫の喫煙について情報を入手することにより (Jee et al. 1999) または他の家族の喫煙について質問することにより (Nishino et al. 2001) 間接喫煙曝露の評価が改善された。どちらの研究でも潜在的な交絡要因について検討しており、いずれも Hirayama (1981) の報告とまさしく同様の結果が得られている。研究デザインという点では、ヨーロッパで実施された 5 件の病院ベースの研究 (Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zaridze et al. 1998; Kreuzer et al. 2000, 2001) と台湾で実施された 1 件の研究 (Lee et al. 2000) が、研究の対象集団を肺がんと診断され、診断後まもなく直接インタビューに十分に参加することのできた患者に限定している。このため、これらの研究では、人口集団に基づく症例・対照研究でそれまでに入手することのできた情報よりも多くの情報を間接喫煙曝露の強度に関して入手することができた。これらの研究で得られた推定相対リスクの方が高かったのは、曝露量の強度測定を採用することにより、間接喫煙曝露量が高い研究対象者と曝露量がそれほど高くない研究対象者とを区別することができたためであると考えられる。

このほかにも、中国ないし他のアジア諸国に居住している中国人を対象に、6 件の研究が実施された。このうちの数件は小規模で方法の質に不明な点が認

められたが、3 件の研究は大規模でデザインも適切であった。上海 (中国)、高雄 (台湾) および甘粛省 (中国) で実施されたこれらの大規模研究 (Zhong et al. 1999; Lee et al. 2000; Wang et al. 2000) では、成人期における家庭と職場での間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスク増加との間に関連が認められた。ほかにも屋内外の大気汚染発生源が蔓延している人口集団にも、この関連が一致して認められた。de Waard ら (1995) は、調査票に基づく研究に加えて小規模なコホート内症例・対照研究 (nested case-control study) を実施し、尿中コチニンに基づいて間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスク増加との関連を支持する証拠を提示している。

プール分析

配偶者からの間接喫煙曝露：文献のアップデート

本稿では、間接喫煙と肺がんに関して発表されたメタアナリシスのうち、近年実施された 2 件の包括的なメタアナリシスについてのみ言及するが、この 2 件の所見にはそれ以前に報告された所見も含まれている。Hackshaw ら (1997) が 37 件の公表済み研究をプールしたところ、喫煙者と同居している非喫煙者に関して 1.24 (95% 信頼区間 [CI] 1.13 ~ 1.36) という推定相対リスクが得られた。この結果は、性別、地理的地域、発表年および研究デザインごとに層別化した分析ときわめてよく一致していた。Zhong ら (2000) も、最新情報を得るために 40 件の公表済み研究を組み入れて同一のプール分析を行ったところ、同様の結論に達した。Zhong らは、夫の喫煙によって間接喫煙の煙に曝露されている非喫煙女性の肺がんリスクに関して、1.20 (95% CI, 1.12 ~ 1.29) という相対リスクを得た。症例・対照研究およびコホート研究では相対リスクの増加が観察され、性別、調査地域、発表年および他のパラメータごとに別個に検討した場合にも相対リスクの増加が認められた。

追隨するプール分析のアップデートに関しては、Hackshaw ら (1997) と Zhong ら (2000) が実施したメタアナリシスにすでに盛り込まれている公表済み研究のレビューによって対処するほか、新しい研究については、本章の末にある付録のなかで考察している。メタアナリシスの結果は、DerSimonian と Laird (1986) の方法に準拠して算出した。研究間の不均一性を説明するために、ランダム効果分析を用いた。数値の算出には、統計プログラムの Stata を使用した。粗推定相対リスク (または調整を最小限に抑えた推定リスク) と調整した推定相対リスクの双方が報告されている研究については、調整したリスク推定値を選んでメタアナリシスに用いた。表 7.4 にこの所見を提示する。

配偶者の間接喫煙曝露に関する本分析では、52件の研究を扱っている（コホート研究8件、症例・対照研究44件）。配偶者の喫煙に関する詳細な情報が欠如している研究は除外した（Svensson et al. 1989; Wang et al. 1994; de Waard et al. 1995; Seow et al. 2002）。国際がん研究機関（IARC: International Agency for Research on Cancer）によるヨーロッパの多施設研究（Boffetta et al. 1998）を構成している3件の研究（Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998b; Kreuzer et al. 2000）は、それぞれ別個の報告書としても発表されている。ただし、Jöckelら（1998）の報告に記載されている生涯非喫煙者のほぼ全員（症例76名中71名と対照236名中229名）がすでにIARCによるヨーロッパの多施設研究（Boffetta et al. 1998）に盛り込まれているという理由から、Jöckelら（1998）の研究については今回のメタアナリシスに含めていない。これに対して、ヨーロッパの多施設研究に計上されていない研究対象者として、Nybergらの研究（1998b）では症例54名と対照123名が追加されており、Kreuzerら（2000）の研究では症例119名と対照1,123名が追加されていることから、この2件の研究は本稿に提示したメタアナリシスに組み入れている。

前向きコホート研究と症例・対照研究によって得られた推定相対リスクをまとめ併せた場合、配偶者からの間接喫煙の煙に曝露されたことのある非喫煙者の男女の肺がん相対リスクは1.21（95% CI, 1.13～1.30）であった。症例・対照研究での推定相対リスクは1.20（95% CI, 1.11～1.29）であり、コホート研究による推定相対リスクは1.29（95% CI, 1.125～1.49）であった。配偶者の間接喫煙曝露に伴う影響の規模は、男性（オッズ比 [OR] = 1.37 [95% CI, 1.05～1.79]）も女性（オッズ比 = 1.22 [95% CI, 1.13～1.31]）もほぼ同じであった。地理的地域別に求めた推定相対リスクに有意な違いは認められなかった。具体的には、米国とカナダで実施された研究の点推定値が1.15（95% CI, 1.04～1.26）、ヨーロッパで実施された研究の点推定値が1.16（95% CI, 1.03～1.30）、アジアで実施された研究の点推定値が1.43（95% CI, 1.24～1.66）であった。相対リスクのプール推定値を求めたところ、1981～1986年に発表された研究では1.30（95% CI, 1.13～1.50）、1987～1994年に発表された研究では1.20（95% CI, 1.05～1.38）、1994年以降に発表された研究では1.20（95% CI, 1.09～1.31）であった。サンプルサイズにかかわらず有意なリスク増加が観察され、55名以下の肺がん症例を扱った研究では相対リスクのプール推定値が1.44（95% CI, 1.16～1.78）、56～99名の肺がん症例を扱った研究では1.25（95% CI, 1.08～1.46）、100名以上の肺がん症例を扱った研究では1.18（95% CI, 1.08～1.29）

であった。

職場での間接喫煙曝露

家庭だけでなく、職場も深刻な曝露が生じる場所である（第4章「間接喫煙曝露の蔓延状況」を参照）（Jaakkola and Samet 1999）。大規模な横断的研究でも、家庭以外の職場や他の場面で間接喫煙曝露が蔓延していることが一致して確認されている（国立がん研究所 [NCI: National Cancer Institute] 1999）。第3回全米健康栄養調査（the Third National Health and Nutrition Examination Survey）で米国人人口の大規模な代表サンプルを調査対象に含めたところ、喫煙しない労働者の約40%が職場での間接喫煙曝露を報告した（Pirkle et al. 1996）。さまざまな微環境における室内の大気中ニコチン濃度および/または吸入される可能性のある浮遊微粒子濃度の検討により、米国その他の各国では、職場環境と住居環境との間で濃度に実質的な差がないことが示されている。家庭および職場での間接喫煙曝露については、化学組成の点だけでなく、濃度の点でも定性的な差がほとんど認められなかった（Guerin et al. 1992; 米国環境保護庁 [USEPA] 1992; Hammond 1999）。

計25件の疫学研究（米国7件、カナダ1件、ヨーロッパ7件およびアジア10件）が、職場での間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクに関する情報を提供している（表7.5）。職場での間接喫煙曝露に関する質問事項には研究間でばらつきがあり（Wu 1999）、9件の研究が職場での生涯間接喫煙曝露量を個別に評価している。これらの研究では対照のほぼ全員が自己回答しているため、曝露の蔓延状況にみられる差は、質問事項の不均一性、職場での喫煙方針の違いおよび/または社会階級といった対照の背景特性の違いを反映しているものと考えられる。米国とカナダで実施された研究のうち、推定で38～66%の対照が職場での曝露を報告している。曝露の蔓延状況は、男女とも同様であった（Kabat and Wynder 1984; Kabat et al. 1995）。ヨーロッパ諸国の対照の方が、職場での間接喫煙曝露の蔓延度に大きな差が認められた。蔓延度が最も低いのはモスクワの女性であり（Zaridze et al. 1998）、最も高いのはストックホルムにいるスウェーデン人男性であった（Nyberg et al. 1998a）。同様にアジアでも、職場での間接喫煙曝露の蔓延度に大きなばらつきが認められた。

表 7.4 間接喫煙の曝露源別にみた肺がんリスクの定量推定

研究	データ源	曝露者と対照との比較	相対リスク	95%信頼区間
以前に実施されたメタアナリシス				
Hackshaw et al. 1997	37 件の研究	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.24	1.13 ~ 1.36
Zhong et al. 2000	40 件の研究 Hackshaw ら [1997] の 37 件を含む)	喫煙する夫と非喫煙の夫との比較	1.20	1.12 ~ 1.29
配偶者の喫煙 (52 件)				
本 2006 年米国公衆衛生総監報告書のために実施されたメタアナリシス	症例・対照研究 (44 件)	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.21	1.13 ~ 1.30
	コホート研究 (8 件)	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.29	1.125 ~ 1.49
	男性	喫煙する妻と非喫煙の妻との比較	1.37	1.05 ~ 1.79
	女性	喫煙する夫と非喫煙の夫との比較	1.22	1.13 ~ 1.31
	米国とカナダ	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.15	1.04 ~ 1.26
	ヨーロッパ	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.16	1.03 ~ 1.30
	アジア	喫煙する配偶者と非喫煙の配偶者との比較	1.43	1.24 ~ 1.66
	職場での曝露 (25 件)			
本 2006 年米国公衆衛生総監報告書のために実施されたメタアナリシス	非喫煙者 (25 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.22	1.13 ~ 1.33
	非喫煙の男性 (11 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.12	0.86 ~ 1.50
	非喫煙の女性 (25 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.22	1.10 ~ 1.35
	米国とカナダの非喫煙者 (8 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.24	1.03 ~ 1.49
	ヨーロッパの非喫煙者 (7 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.13	0.96 ~ 1.34
	アジアの非喫煙者 (10 件)	職場での間接喫煙がある場合とない場合との比較	1.32	1.13 ~ 1.55
	小児期の曝露 (24 件)			
本 2006 年米国公衆衛生総監報告書のために実施されたメタアナリシス	男女	母親の喫煙	1.15	0.86 ~ 1.52
	男女	父親の喫煙	1.10	0.89 ~ 1.36
	男女	どちらか一方の親の喫煙	1.11	0.94 ~ 1.31
	女	母親の喫煙	1.28	0.93 ~ 1.78
	女	父親の喫煙	1.17	0.91 ~ 1.50
	米国とカナダ (8 件)	どちらか一方の親の喫煙	0.93	0.81 ~ 1.07
	ヨーロッパ (6 件)	どちらか一方の親の喫煙	0.81	0.71 ~ 0.92
	アジア (10 件)	どちらか一方の親の喫煙	1.59	1.18 ~ 2.15

表 7.5 生涯非喫煙者の職場での間接喫煙曝露に伴う肺がんの相対リスク

研究	対象集団	職場での間接喫煙曝露に関する質問事項の類型	職場での間接喫煙曝露が認められたパーセンテージ		相対リスク(95%信頼区間)
			症例	対照	
米 国					
Kabat and Wynder 1984	男性	現在の仕事または就業していた最後の仕事での曝露	72	44	3.3 (1.0~10.4)
	女性		49	58	
Garfinkel et al. 1985	女性 ニュージャージーとオハイオ	曝露状態 過去5年間 過去25年間	45	47	0.88 (0.7~1.2)
					0.93 (0.7~1.2)
Wu et al. 1985	女性 ロサンゼルス	就業していたすべての仕事での曝露	55	50	1.3 (0.5~3.3)
Butler 1988	男性	喫煙者とともに就業した年数	29	38	0.98 (0.2~5.4)
	女性		33	43	1.0 (0.2~5.4)
Brownson et al. 1992	女性 ミズーリ	現在の仕事/就業していた最後の仕事での曝露	NR*	NR	0.98 (0.74~1.32) [†]
Kabat et al. 1995	男性	1年超にわたって就業していた仕事(4種類)での曝露	56	56	1.02 (0.50~2.09)
	女性		60	57	1.15 (0.62~2.13)
Reynolds et al. 1996	女性 米国の5都市	就業していたすべての仕事での曝露	73	66	1.6 (1.2~2.0)
Schwartz et al. 1996	男性と女性 デトロイト	明記されていない	53	46	1.5 (1.0~2.2)
カナダ					
Johnson et al. 2001	女性	就業していたすべての仕事での曝露	54	49	1.20 (0.74~1.95) [‡]
ヨーロッパ					
Lee et al. 1986	男性	明記されていない	70	59	1.61 (0.39~6.6)
	女性		20	29	0.63 (0.17~2.33)
	英国				
Kalandidi et al. 1990	女性 ギリシャ	現在の仕事/就業していた最後の仕事での曝露	73	66	1.39 (0.76~2.54)
Boffetta et al. 1998	男性	就業していたすべての仕事での曝露	74	71	1.13 (0.68~1.86)
	女性		53	47	1.19 (0.94~1.51)
	ヨーロッパ7カ国				
Nyberg et al. 1998a	男性	就業していたすべての仕事での曝露	86	81	1.89 (0.53~6.67)
	女性		75	66	1.57 (0.80~3.06)
	スウェーデン				
Zaridze et al. 1998	女性 ロシア	曝露状態 過去20年間	19	19	0.88 (0.55~1.41)

表 7.5 続き

研究	対象集団	職場での間接喫煙曝露に関する質問事項の類型	職場での間接喫煙曝露が認められたパーセンテージ		相対リスク(95%信頼区間)
			症例	対照	
ヨーロッパ					
Boffetta et al. 1999	男性と女性 ヨーロッパ7カ国	就業していたすべての仕事での曝露	55	54	1.0 (0.5 ~ 1.8)
Kreuzer et al. 2000、2001	男性 女性 ドイツ	就業していたすべての仕事での曝露	66 53	71 52	0.78 (0.44 ~ 1.38) 1.14 (0.83 ~ 1.57)
アジア					
Koo et al. 1984	女性 香港	就業していたすべての仕事での曝露	NR	NR	1.19 (0.48 ~ 2.95)
Shimizu et al. 1988	女性 日本	最後に就業していた仕事 / 現在の仕事、職場に喫煙者がいるかどうか	NR	NR	1.2 (0.7 ~ 2.04)
Wu-Williams et al. 1990	女性 中国北部	就業していたすべての仕事での曝露	55	50	1.2 (1.0 ~ 1.6)
Sun et al. 1996	女性 中国北部	明記されていない	NR	NR	1.38 (0.94 ~ 2.04)
Wang et al. 1996	女性 瀋陽、中国	明記されていない	84	85	0.89 (0.45 ~ 1.77)
Rapiti et al. 1999	男性と女性 インド	明記されていない	NR	NR	1.1 (0.3 ~ 4.1)
Zhong et al. 1999	女性 上海、中国	2年以上就業していたそれぞれの仕事での曝露	27	21	1.7 (1.3 ~ 2.3)
Lee et al. 2000	女性 台湾	5年以上就業していたそれぞれの仕事での曝露	10	7	1.2 (0.5 ~ 2.4)
Wang et al. 2000	男性と女性 甘肅省	職場での曝露がみられるかどうか	NR	NR	1.56 (0.7 ~ 3.3)
Zhou et al. 2000	女性 瀋陽、中国	明記されていない	85	82	0.89 (0.25 ~ 3.16)

*NR = データは報告されていない。

†Wells 1998 (表2) が提示した計算値から求めた相対リスク

‡Johnson et al. 2001 の表2 に提示されている数値に基づいて算出

このように曝露蔓延度に地理的な違いがあるにもかかわらず、職場での間接喫煙曝露が生涯非喫煙者の肺がんリスクに与える影響はきわめてよく一致している。この25件の研究に基づいて、報告されている職場での間接喫煙曝露に関連する相対リスクのプール推定値を求めたところ、すべての研究をまとめ併せた場合には1.22(95% CI、1.13~1.33)

であり、男女別に算出した場合には男性が1.12(95% CI、0.86~1.50)、女性が1.22(95% CI、1.10~1.35)であった。地理的地域別にそれぞれプール分析を実施した場合の相対リスクのプール推定値は、米国とカナダが1.24(95% CI、1.03~1.49)、ヨーロッパ諸国が1.13(95% CI、0.96~1.34)、アジアが1.32(95% CI、1.13~1.55)であった。

また、種々の研究によって、職場での間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクとの用量反応関係についても評価が行われている（表 7.6）。少なくとも 6 件の研究が曝露年数別に層別化した推定相対リスクを報告しており（Fontham et al. 1994; Boffetta et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zhong et al. 1999; Wang et al. 2000; Johnson et al. 2001）これらの研究は曝露期間の増加に伴いリスクが増加する傾向があるという点で見解の一致をみている。また、曝露年数と曝露強度（職場環境での曝露時間数と喫煙者数など）を盛り込んだ複合指標を用いた研究では（Boffetta et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zhong et al. 1999; Kreuzer et al. 2000; Johnson et al. 2001）職場での曝露強度レベルが最も高い場合にはリスクが最大 3 倍にまで増加することが確認された（表 7.6）。

小児期の間接喫煙曝露

少なくとも 24 件の疫学研究が、小児期の間接喫煙曝露について調査している（表 7.7）。小児期の間接喫煙曝露の蔓延度にはばらつきがあり、曝露源が母親、父親、両親または他の家族によるものか、あるいはすべての曝露源を盛り込んだ複合指標によるものかによって左右される。数件の研究により、小児期の曝露に伴って肺がんリスクの有意な増加が示唆されることがわかったが（Janerich et al. 1990; Sun et al. 1996; Rapiti et al. 1999; Wang et al. 2000）大半の研究では有意な関連は認められなかった。母親の喫煙および父親の喫煙に伴う相対リスクのプール推定値を算出するとともに、小児期におけるどちらか一方の親からの曝露を示す複合指標を算出したところ、母の喫煙（オッズ比 = 1.15 [95% CI, 0.86 ~ 1.52]）、父親の喫煙（オッズ比 = 1.10 [95% CI, 0.89 ~ 1.36]）またはどちらか一方の親の喫煙（オッズ比 = 1.11 [95% CI, 0.94 ~ 1.31]）による間接喫煙曝露に伴い、ある程度のリスク増加が認められた。女性に限定した分析では、リスクのパターンがやや強かった（母親が喫煙していた場合のオッズ比 = 1.28 [95% CI, 0.93 ~ 1.78]；父親が喫煙していた場合のオッズ比 = 1.17 [95% CI, 0.91 ~ 1.50]）。小児期の間接喫煙曝露に伴う相対リスクのプール推定値は、米国で実施された研究では 0.93 (95% CI, 0.81 ~ 1.07)、ヨーロッパ諸国で実施された研究では 0.81 (95% CI, 0.71 ~ 0.92)、アジア諸国で実施された研究では 1.59 (95% CI, 1.18 ~ 2.15) であった。

成人期の曝露に比べて、小児期の曝露と肺がんリスクとの関連の方が一般に弱いことを説明できる

選択肢がいくつかある。Nyberg ら（1998a）は、最近の間接喫煙曝露が生涯非喫煙の成人の総合的な肺がんリスクに対して最も大きなインパクトを与えることを確認した。最近の曝露ほどリスクが増加するというのであれば、はるか昔の小児期の曝露にはほとんど影響されないことが予測できる。また、小児期の曝露評価では、成人期の曝露評価に比べて誤分類（misclassification）の比率も高いと考えられる。数件の研究では、症例の患者が体調不良を呈していたり死亡している場合には、最近親者にインタビューを実施している（Janerich et al. 1990; Brownson et al. 1992; Stockwell et al. 1992; Fontham et al. 1994; Wang et al. 2000）。最近親者、特に配偶者は小児期のできごとや曝露について把握しているとは思われないため、曝露歴に関する回答が不完全であったり、誤った項目に分類するおそれがある。しかし、これらの研究の大半では、対照の最近親者へのインタビューがほとんど、あるいはまったく行われていない。このため、数件の研究では、小児期の間接喫煙曝露に関して他と異なる誤分類（misclassification）が生じている可能性もある。

証拠の統合

間接喫煙が生涯非喫煙者の肺がんの原因として最初に取り扱われてから 20 年が経過したが、因果関係を支持する証拠は依然として増加し続けている（USDHHS 1986）。50 件を超す疫学研究が、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクとの関連に取り組んできた。これらの研究は多種多様な人種および民族背景をもつ男女を対象としており、北米、ヨーロッパおよびアジアの二十数カ国で異なる研究デザインを用いて実施されている。ほとんどの研究で、ほぼ例外なく、間接喫煙曝露に伴う肺がんリスクの増加が認められている（Chan et al. 1982; Buffler et al. 1984; Kabat and Wynder 1984; Lee et al. 1986; Wu-Williams et al. 1990; Liu et al. 1991; Brownson et al. 1992; Wang et al. 1996）。人口集団が異なれば潜在的なバイアスや交絡のパターンも異なることが予測されるため、多種多様な状況に置かれた異なる人口集団に一致して関連が認められたことにより、因果関係の解釈が補強されることになる。当然のことながら、サンプルサイズにばらつきがあるため、すべての研究で統計学的に有意な関連が認められたわけではなく、なかにはサンプルサイズが適切であっても統計学的検出力が低い場合もみられた。既報（Hackshaw et al. 1997; Zhong et al.）のプール分析と本報告書のプール分析により、成人期の間接喫煙曝露に伴い肺がんの相対リスクが 20 ~ 30% 増

表 7.6 職場での間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクとの用量反応関係

研究 / 性別	曝露レベル		重み付けした曝露レベル	
	期 間	相対リスク (95%信頼区間)	強 度	相対リスク (95%信頼区間)
Fontham et al. 1994 女性	年数： なし 1～15 16～30 31 傾向性の p 値	1.0 1.30 (1.01～1.67) 1.40 (1.04～1.88) 1.86 (1.24～2.78) 0.001	NR*	NR
Boffetta et al. 1998 男性と女性	年数： なし 1～29 30～38 39 傾向性の p 値	1.0 1.15 (0.91～1.44) 1.26 (0.85～1.85) 1.19 (0.77～1.86) 0.21	レベル×1日あたりの 時間数×年数： なし 0.1～46.1 46.2～88.9 89 傾向性の p 値	1.0 0.97 (0.76～1.25) 1.41 (0.93～2.12) 2.07 (1.33～3.21) <0.01
Nyberg et al. 1998a 男性と女性	年数： なし <30 30 傾向性の p 値†	1.0 1.40 (0.76～2.56) 2.21 (1.08～4.52) 0.03	hour-years‡： なし <30 30 傾向性の p 値†	1.0 1.27 (0.69～2.34) 2.51 (1.28～4.93) 0.01
Zhong et al. 1999 女性	年数： なし 1～12 13～24 24 傾向性の p 値	1.0 2.0 (1.2～3.3) 1.4 (0.9～2.3) 1.8 (1.1～2.8) 0.50	1日あたりの時間数： なし 1～2 3～4 4 傾向性の p 値	1.0 1.0 (0.6～1.7) 1.6 (1.0～2.5) 2.9 (1.8～4.7) <0.001
Kreuzer et al. 2000 男性と女性	年数： 0～29,000 >29,000～61,000 >61,000 傾向性の p 値	1.0 1.57 (0.97～2.54) 1.36 (0.71～2.61) 0.10	時間×煙たさ (smokiness) ‡のレベル： 0～56,200 >56,200～100,600 >100,600 傾向性の p 値	1.0 1.09 (0.55～2.19) 1.93 (1.04～3.58) 0.06
Wang et al. 2000 男性と女性	年数： なし <20 20 傾向性の p 値†	1.0 1.29 (0.5～3.3) 1.76 (0.5～5.6) 0.19	NR	NR
Johnson et al. 2001 女性	年数： なし 住居のみ： 1～7 8～19 20 傾向性の p 値	1.0 1.21 (0.5～2.8) 1.24 (0.5～3.3) 1.71 (0.7～4.3) 1.71 (0.7～4.3) NS ^Δ	smoker-years [¶] ： なし 住居のみ： 1～25 26～64 65 傾向性の p 値	1.0 1.21 (0.5～2.8) 1.16 (0.4～3.1) 1.98 (0.8～4.9) 1.58 (0.6～4.0) NS

*NR = データは報告されていない

†提示されているデータに基づく計算値

‡hour-years = 年間 365 時間または 1 年間を通じて 1 日 1 時間に相当する曝露量

§煙たさ (smokiness) = 主観的指標：(1) 目には見えないがにおいを感じる、(2) 目に見える、(3) 非常に煙い

ΔNS = 統計学的有意性なし

¹smoker-years = 喫煙者数によって重み付けした曝露年数

表 7.7 生涯非喫煙者の小児期における間接喫煙曝露に伴う肺がんの相対リスク

研究	対象集団	小児期の間接喫煙曝露	小児期の間接喫煙曝露が認められたパーセンテージ		家族から何らかの曝露を受けている場合の相対リスク(95%信頼区間)
			症例	対照	
米国					
Garfinkel et al. 1985	女性 米国の病院4カ所	何らかの小児期の曝露	NR [*]	NR	0.91 (0.74 ~ 1.12)
Wu et al. 1985	女性 ロサンゼルス	両親	40	53	0.6 (0.2 ~ 1.7)
Janerich et al. 1990	男性と女性 ニューヨーク	何らかの小児期の曝露 [†]	70	54	1.3 (0.85 ~ 1.99)
Brownson et al. 1992	女性 ミズーリ	両親	17	25	0.7 (0.5 ~ 0.9)
		他の家族	25	31	0.8 (0.6 ~ 1.1)
Stockwell et al. 1992	女性 フロリダ中央部	母親 [‡]	NR	NR	1.6 (0.6 ~ 4.3)
		父親	NR	NR	1.2 (0.6 ~ 2.3)
		兄弟姉妹	NR	NR	1.7 (0.8 ~ 3.9)
Fontham et al. 1994	女性 米国の5都市	父親	50	55	0.83 (0.67 ~ 1.02)
		母親	12	13	0.86 (0.62 ~ 1.18)
		他の家族	21	21	1.03 (0.80 ~ 1.32)
		小児期における家族の誰か	62	65	0.89 (0.72 ~ 1.10)
Kabat et al. 1995	男性 女性 米国の4都市	何らかの小児期の曝露	62	65	0.90 (0.43 ~ 1.89)
			68	57	1.55 (0.95 ~ 2.79)
カナダ					
Johnson et al. 2001	女性 全国がん登録 (National cancer registry)	何らかの小児期の曝露	83	78	1.39 (0.8 ~ 2.2)
ヨーロッパ					
Pershagen et al. 1987	女性 スウェーデン	両親のうち喫煙するどちらか一方または両方	19	NR	1.0 (0.4 ~ 2.3)
Svensson et al. 1989	女性 スウェーデン	父親	12	71	0.9 (0.4 ~ 2.3)
		母親	3	5	3.3 (0.5 ~ 18.8)
Boffetta et al. 1998	男性と女性 ヨーロッパ7カ国	父親	NR	NR	0.76 (0.61 ~ 0.94)
		母親	NR	NR	0.92 (0.57 ~ 1.49)
		何らかの小児期の曝露	60	66	0.78 (0.64 ~ 0.96)
Nyberg et al. 1998a	男性	父親	69	52	1.90 (0.69 ~ 5.23)
		母親	40	21	0.90 (0.14 ~ 6.00)
	女性 スウェーデン	父親	46	49	0.76 (0.42 ~ 1.37)
		母親	8	15	0.29 (0.07 ~ 1.14)

表 7.7 続き

研究	対象集団	小児期の間接喫煙曝露	小児期の間接喫煙曝露が認められたパーセンテージ		家族から何らかの曝露を受けている場合の相対リスク(95%信頼区間)
			症例	対照	
ヨーロッパ					
Zaridze et al. 1998	女性 ロシア	父親(小児期と推定される)	49	50	0.92 (0.64 ~ 1.32)
Kreuzer et al. 2000	男性と女性 ドイツ	何らかの曝露	62	64	0.84 (0.63 ~ 1.11)
アジア					
Koo et al. 1987	女性 香港	小児期	NR	NR	2.07 (0.51 ~ 95.17)
Shimizu et al. 1988	女性 日本	父親	NR	41	1.1 (p > 0.05)
		母親	NR	3	4.0 (p < 0.05)
		兄弟または姉妹	NR	32	0.8 (p > 0.05)
Sobue 1990	女性 日本	父親	76	80	0.79 (0.52 ~ 1.21)
		母親	12	9	1.33 (0.74 ~ 2.37)
		他の家族	22	16	1.18 (0.76 ~ 1.84)
Wu-Williams et al. 1990	女性 中国北部	父親	44	42	1.1 (0.8 ~ 1.4)
		母親	29	32	0.9 (0.6 ~ 1.1)
Sun et al. 1996	女性 中国北部	父親	NR	NR	2.4 (1.6 ~ 3.5)
		母親	NR	NR	2.1 (1.3 ~ 3.3)
Wang et al. 1996	女性 瀋陽(中国)	小児期	59	61	0.91 (0.55 ~ 1.49)
Rapiti et al. 1999	女性 インド	父親	73	18	12.6 (4.9 ~ 32.7)
		母親	31	6	7.7 (1.6 ~ 37.2)
Zong et al. 1999	女性 上海(中国)	小児期	34	36	0.9 (0.5 ~ 1.6)
Lee et al. 2000	女性 台湾	父親	49	45	1.2 (0.9 ~ 1.6)
		母親	3	2	1.5 (0.6 ~ 3.9)
Wang et al. 2000	男性 女性 甘肅省(中国) (非工業地域)	小児期	63	49	1.46 (0.6 ~ 3.7)
			67	61	1.51 (1.0 ~ 2.2)

*NR = データは報告されていない

†小児期および思春期の曝露量が smoker-years 単位で 0、1~24 および 25 以上の場合の相対リスクはそれぞれ 1.0、1.0 および 2.1 であった (smoker-years = 喫煙者数によって重み付けした曝露年数)。

‡小児期および思春期の曝露年数が 0、18 年未満、18~21 年、21 年超の場合の相対リスクはそれぞれ 1.0、1.6、1.1 および 2.4 であった。

加することが示されている。地理的地域別、発表年別および研究の対象集団のサイズ別に男女を検討したところ、コホート研究でも症例・対照研究でもほぼ同じ影響が認められた(表7.4)。また、プール分析で、配偶者の喫煙による間接喫煙曝露と職場での喫煙による間接喫煙曝露とではほぼ同じようにリスクが増加することが明らかになったことから、あらゆる曝露源が肺癌リスクを増加させることが強調される。1990年代に発表された研究の大半は、小規模なサンプルサイズ、推定される選択バイアス、推定される誤分類(misclassification)によるバイアス、潜在的な交絡要因の不適切な調整など、それ以前に発表された間接喫煙と肺癌に関する研究で批判的とされていた欠点に対処するようデザインされている。デザインが改善されていることから、観察されたリスクの増加がバイアスによるものであるという説明は成立しにくくなっている。

非喫煙者の肺癌の病因という点で間接喫煙の役割を支持する強力な生物学的証拠があり、この関連は一貫して総合的な証拠の重み(total weight of the evidence)に基づいている(第2章の「間接煙から摂取されるヒト発がん性物質」の項を参照)。間接喫煙曝露と非喫煙者のバイオマーカー濃度上昇との関連づけが繰り返し行われており、たばこに特異的なバイオマーカーとしてニコチン、コチニンおよび4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン(NNK)、非特異的なバイオマーカーとして白血球付加物などが用いられている。第2章で検討したように、たばこ煙と肺癌に関する機序の理解は、1986年の米国公衆衛生総監報告以降に大きな前進を遂げている。がんの発症は複数の遺伝子変化によるものであると考えられ、間接喫煙の煙に曝露するということは、能動喫煙者に遺伝子変化をもたらすものと同じ発がん性物質に曝露するということになる。このような発がん性物質の影響を受けやすい遺伝的基盤については、積極的な研究が行われている。

不随意的たばこ煙曝露に伴うリスクは、能動喫煙と肺癌に関して観察された用量反応関係に一致している。Hackshawら(1997)は、疫学研究のメタアナリシスから直接求めたリスク推定値が、現在の能動喫煙者のリスクを線形外挿することにより間接的に算出したリスク推定値とほぼ同じであることを確認した。ただし、このコンセプトには限界があると考えられる(USDHHS 1986)。Lubin(1999)の算出でも、同様の結論に至っている。このように、間接喫煙の強度と肺癌との関連は、能動喫煙者の線量測定と曝露反応関係に関する最新の知識と

一致している。能動喫煙と肺癌リスクの研究では、説得力のある曝露-反応関係が一致して明らかにされている(Blot and Fraumeni 1986)。すでに考察した通り(本章「職場での間接喫煙曝露」の項を参照)、研究者らによって、期間(配偶者の喫煙年数や職場での曝露年数など)および強度(配偶者が喫煙する紙巻たばこの本数、喫煙する同僚の人数、1日あたりの曝露時間など)を含めた間接喫煙曝露のさまざまな側面に伴う曝露-反応関係が明らかにされている(Hackshaw et al. 1997; Zhong et al. 2000)。間接喫煙とさまざまな肺癌の組織型に関する結果を別個に報告している研究の大半が、腺癌のリスクよりも扁平上皮癌と小細胞癌のリスクが大幅に増加することを示している。これらの所見は、能動喫煙と組織型別にみた肺癌との間に認められた関連のパターンとほぼ同じである(Boffetta et al. 1999; Zhong et al. 2000)。

時間的前後関係という基準では、間接喫煙曝露ががんの発症よりも先行していることが要件となる。この基準を支持する根拠は、当初肺癌に罹患していなかった男女をさまざまな期間にわたって追跡した前向き研究によって得ることができ、そのリスクは、自己報告(配偶者の喫煙歴など)または生物マーカーによる曝露量の測定値(尿中コチニン濃度など)といった間接喫煙曝露量に応じて異なっていた(de Waard et al. 1995)。

証拠の程度とその一致性(consistency)、一貫性(coherence)および時間的前後関係にもかかわらず、さまざまなバイアスに関連する懸念事項によって、間接喫煙曝露と肺癌リスクとの因果関係は疑問視され続けている(第1章の「メタアナリシスの使用」の項を参照)。批判のほとんどは、間接喫煙と肺癌との関連をめぐってたばこ業界から提示されたものである(Drope and Chapman 2001; Muggli et al. 2001)。公衆衛生研究者らは、曝露による相対リスクが小さく、曝露が一般に広く認められる、間接喫煙の煙のような曝露を研究する際につきまとう難題を認識している。このトピックを扱った2件の包括的な解説書が、間接喫煙と肺癌の研究に関する4項目の主な懸念事項(交絡、測定エラー、誤分類(misclassification)および出版バイアス)について検討しているほか(Kawachi and Colditz 1996; Smith and Phillips 1996)。数件の報告が特に出版バイアスに取り組んでいる(Bero et al. 1994; Misakian and Bero 1998)。この研究者らはそれぞれ独立して、間接喫煙曝露に伴って観察された肺癌リスクの増加は、これらの本来備わっている方法論的な限界によって「説明」することができないと結論づけた。

間接喫煙そのものと肺がんとの間に因果関係があるとは限らず、この関連は肺がんとの因果関係をもつ要因による交絡を反映しているのではないかというひとつの懸念が提起された。非喫煙の女性を対象とする横断的研究で、一部の研究者らが、間接喫煙の煙に曝露されている女性は非曝露の女性に比べて、アルコール摂取量が高い、ビタミン剤やさまざまな食事性抗酸化物質の供給源の摂取量が低い、体格指数が高いなど、潜在的な交絡要因のリスクプロファイルが高いことを確認した (Koo et al. 1987; Matanoski et al. 1995; Kawachi and Colditz 1996)。しかし、他の研究者らはこのような差を確認していないため (Cardenas et al. 1997; Steenland et al. 1998; Curtin et al. 1999; Forastiere et al. 2000)。過去数十年間のパターンに対して、推定される交絡要因と間接喫煙曝露との現在の関連パターンを調査したこれらの研究の妥当性は不明である。さらに重要な点は、多数のリスク要因が特定されている心疾患の研究とは異なり、間接喫煙と肺がんの研究では、真の潜在的な交絡要因がほとんど存在しないということである (Kawachi and Colditz 1996)。早期に実施された間接喫煙と肺がんに関する研究の多くが統計分析による食事などのライフスタイル変数の検討を行っていないが、1990年代以降に発表された大規模研究の大半がこれらの要因を計上しており、諸要因を調整した後も間接喫煙の影響が依然として認められることを確認している (Stockwell et al. 1992; Fonham et al. 1994; Cardenas et al. 1997; Boffetta et al. 1998; Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Zhong et al. 1999; Kreuzer et al. 2000; Lee et al. 2000; Wang et al. 2000; Seow et al. 2002)。最終的に、このトピックに関する約 20 件の研究から得られたデータを計上して食事要因(果物、野菜および食事性脂肪の摂取量)に関して推定される交絡作用の包括的研究を実施することにより、Fry と Lee (2001) は、これらの潜在的な食事性の交絡要因を考慮しても、間接喫煙曝露と肺がんに関するプールされた相対リスクの変化は無視できるほど小さいと結論した。

職場での間接喫煙曝露の分析によれば、他の発がん性物質への職業曝露もこの関連に交絡している可能性がある。しかし、Zhong ら (1999) は、他の職業曝露についてさらに調整しても、依然として職場での間接喫煙曝露と肺がんリスクとの間に強固な関連が認められると記載している。観察された関連を説明する場合、配偶者からの間接喫煙曝露と職場での間接喫煙曝露がリスクに同等の影響を及ぼすという点も、コントロールできない潜在的な交絡要因の存在に異議を唱えるものである。これは、同

じ交絡要因のセットが双方の曝露環境に作用するとは考えにくいためである。

間接喫煙曝露は至るところで認められるため、曝露測定誤り(または誤分類 [misclassification]) が推定値に影響を及ぼし、特に家庭以外での曝露について確認していない研究では推定値への影響が大きいことを懸念している研究者もいる。実際のところ、理論的には、曝露が認められる環境すべてを曝露測定の対象に含めれば、総合的な曝露量を推定できることになる。こういった長期曝露の評価では、未だに調査票が唯一の実施可能な手法とされているが、他の手段の信頼性を確認して検証するために、国際的に連携を図りながら取り組んでいる研究者らもいる (Riboli et al. 1990)。たとえば、IARC 共同研究に用いられている質問事項とアプローチ法の多くが、その後実施された間接喫煙と肺がんに関する症例・対照研究に採り入れられており、修正変更を加えて使用されている (Riboli et al. 1990)。レビューが行われている研究のほぼすべて(本章「コホート研究」の項を参照)とその他の 1990 年代以降に発表された研究には、小児期と成人期のあらゆる間接喫煙曝露源の包括的な評価が盛り込まれている。職場での曝露量と社会生活環境における曝露量の評価を含め、間接喫煙と肺がんについて調査した 20 件以上の研究の大半で、配偶者の喫煙に伴うリスクと同等の高い肺がんリスクが確認された (NCI 1999; USDHHS 2001)。このため、配偶者の喫煙または単一の曝露源しか検討していない研究では、総合的な曝露リスクが実際よりも小さく見積もられている可能性がある。オランダで実施されたコホート研究では、非喫煙者の尿中コチニン濃度の増加に伴う肺がんリスクの増加が記載されている (de Waard et al. 1995)。この研究では、バイオマーカーを使用して過去の曝露量を等級分類することにより、間接喫煙曝露と非喫煙者の肺がんリスクとの間に因果関係があるかどうかを確認した。興味深いことに、まさにこの研究で得られた結果から、客観的な曝露マーカーに基づいて非喫煙者の肺がんリスクが 2 倍に増加することが示唆されている。調査票に基づく症例・対照研究の方が間接喫煙曝露に伴うリスク推定値が低い、これは自己報告に基づく曝露の誤分類 (misclassification) に起因していると考えられる。ただし、コチニン測定の単独実施は、曝露量の測定尺度として正確さに欠ける。全体的にみて、特定環境での曝露状況や総合推定値のランダムな誤分類 (misclassification) により、リスク推定値に真の数値から差がない (null) 方向へのバイアスがかかる傾向があるものと思われる。

もうひとつのタイプの誤分類 (misclassification) によるエラーは、たばこ業界から資金提供を受けている専門家らによってよく言及されているもので (Lee 1992)、一部の現在喫煙者または過去喫煙者からの「自分は生涯非喫煙者である」という主張に基づく潜在的な誤分類であり、観察された不随意たばこ煙曝露によるリスク増加は、実際には過去の (または現在の) 喫煙に起因するというものである。この潜在的なバイアスについては繰り返し検討が行われており、肺がんと間接喫煙との関連を説明できないことが確認されている (Wu 1999)。近年の研究で、自分を生涯非喫煙者に分類する過去喫煙者の比率は低いことが確認されている (Nyberg et al. 1997)。また、(コチニン測定に基づいて) 非喫煙者が喫煙経験者に誤分類される比率も低いことが、数人の研究者によって確認されている (Riboli et al. 1990; Wu 1999)。生涯非喫煙者と報告した人を対象とし、最近のたばこ煙曝露を把握するためのマーカーとして尿中コチニン濃度も測定した間接喫煙と肺がんに関する唯一の症例・対照研究では、尿中コチニン濃度が不随意のたばこ煙曝露に限定して設けられた限界値を上回っていたという理由から、症例の 0.6% と対照の 2.3% が生涯非喫煙者として誤分類されていると考えられた (Fontham et al. 1994)。また、Nyberg ら (1998a) は、誤分類された喫煙者の肺がんリスクが低いことを確認した。これらの所見は、喫煙者の誤分類では生涯非喫煙者の肺がんリスクに対する間接喫煙の影響を説明することができないという米国学術研究会議 (NRC) の結論に一致している (NRC 1986)。EPA もリスクアセスメント分析によって同様の結論に達している (USEPA 1992)。

出版バイアス、つまり「陰性 (negative)」または統計学的に有意でないとい解釈された所見は発表されにくいことも懸念事項として提起されている。たとえば、間接喫煙と肺がんとの明らかな関連が、間接喫煙に伴うリスク増加が認められない陰性所見を研究者が発表しないという事実を反映しているのであれば、このような未発表所見の切り捨てによってメタアナリシスの結論が歪曲される可能性がある (Copas and Shi 2000)。Vandenbroucke (1988) は正式な統計分析を実施し、選択的出版バイアスを支持する証拠がないことを確認した。Woodward と McMichael (1991) は、たばこ業界およびがんの疫学に関して進行中の研究総覧 (*Directory of Ongoing Research in Cancer Epidemiology*) に収載されている研究者らに連絡して間接喫煙に関する未発表データを探索し、間接喫煙に関する未発表の研究はほとんどないことを確認した。同様の結論に到達した他

の研究者らは、有意でない結果が得られた研究は発表が遅れると報告しているが、ピアレビューされた論文に出版バイアスを支持する証拠はみられなかった (Bero et al. 1994; Misakian and Bero 1998)。Copas と Shi (2000) は、自らの分析において再び出版バイアスに関する疑問を提起した。Copas と Shi は、出版バイアスを考慮すれば、間接喫煙曝露と肺がんとの関連についてプールされた相対リスクが 1.25 から 1.15 に低下する可能性があるとして推定した。ただし、この計算値は、肺がんに関する研究全体のうち 40% が未だ発表されていないことを前提として推定したものである。すでに言及した通り、出版されていない研究が未だ特定されていないため、この想定は適切さに欠ける。

1986 年の報告書から 20 年後に発表された本報告書でも、不随意のたばこ煙曝露が生生涯非喫煙者に肺がんを引き起こすと結論する。1986 年の時点で十分な証拠があると判断されており、1986 年以降に発表された相当多くの新たな研究によって機序に関する検討事項と疫学研究の方法論の問題に関する不確実性が軽減されたことから、現在ではさらに確実性が增大している。現在、疫学研究の根幹を支えているのは多数の大規模研究などであり、特に誤分類と交絡を限度内に収めるようデザインされている。新しい証拠が入手できるようになっても、不随意のたばこ煙曝露に伴う肺がんのリスク推定値はほとんど変化していない。

結 論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんとの因果関係を推定するのに十分である。この結論は、場所を問わずすべての間接喫煙曝露に適用される。
2. プールされた証拠により、喫煙者との同居に伴う間接喫煙曝露が原因で肺がんリスクが 20~30% 増加することが示される。

考 察

家庭や職場、その他の公共の場における間接喫煙曝露を排除ないし軽減すれば、生涯非喫煙者の肺がんリスクは低下する。

その他のがん部位

能動喫煙は、肺、尿路、上気道および上部消化管（upper aerodigestive tract）、肝、胃、膵および多くの他器官を含めた多数の部位に対するがんの原因として確立されている（USDHHS 2004; Vineis et al. 2004）。能動喫煙では発がん閾値（すなわち、がんのリスクを増加させない喫煙レベル）が存在しないこと、主流煙と副流煙に同じ発がん性物質が含まれていること、不随意にたばこ煙に曝露される者がたばこ煙の成分を取り込んでいることが立証されていることから、間接喫煙が非喫煙者の他の喫煙関連部位に対するがんのリスクを増加させるという仮説の論拠には説得力がある。間接喫煙が非喫煙者のがんのリスクに対して果たす役割については、主として肺がんに関する検討が行われており、その他のがん部位に関するデータはきわめて少ない。とはいえ、いくつかの部位に関しては、すぐにでも妥当な検討と評価を行えるだけの十分な証拠がある。以下の考察では、不随意のたばこ煙曝露と最も豊富な証拠が揃っている3種類の成人のがん（乳がん、子宮頸部がんおよび鼻腔・副鼻腔/鼻咽頭がん）の研究についてレビューを行う。本章では、乳がんに関する間接喫煙の研究をすべて網羅している。乳がんは、2001年報告書でも取り扱われていた部位である（USDHHS 2001）。

乳がん

1960年代以降に多数の疫学研究が行われ、乳がんの病因に対してたばこ煙が果たす役割が研究されている（USDHHS 2001）。これらの研究では、現在喫煙者および過去喫煙者にみる能動喫煙のリスクと生涯非喫煙者にみる不随意たばこ煙曝露のリスクに取り組んでいる。近年発表された数件の報告では、能動喫煙、不随意たばこ煙曝露および乳がんリスクに関する証拠の検討が行われている（USDHHS 2001, 2004; Cal/EPA 2005）。

能動喫煙者と喫煙経験のない者とを比較した研究で、能動喫煙と乳がんリスクの増加との間に関連がないことを支持する多くの証拠が得られている（Hamajima et al. 2002）。53件の研究データをプール分析し、飲酒しないことが報告されている症例22,255名と対照40,832名を対象に女性の現在喫煙者と生涯非喫煙者の比較を行ったところ、相対リスクは0.99（95% CI, 0.92~1.05）であった。喫煙の影響

が閉経状態によって変動することはなかった。

このように、全体として差がない（null）という所見が得られているにもかかわらず、能動喫煙は乳がんリスクに關与しているのではないかと考えられる。能動喫煙は乳がんの発症に影響を与えると考えられ、リスクを増加も減少もさせる傾向がみられる。具体的には、喫煙者の組織は発がん性物質に曝露されるが、喫煙には抗エストロゲン作用があるということである（USDHHS 2004）。たばこ煙に含まれる3-4 benzo [a] pyreneなどの発がん性物質やそれらの代謝産物は全身に分布し、複素環芳香族アミン、多環芳香族炭化水素およびアリールアミンを含めた多くの既知のたばこ発がん性物質も乳房に対する変異原ならびに発がん性物質である（Nagao et al. 1994; Dunnick et al. 1995; El-Bayoumy et al. 1995）。説得力のあるデータによって、紙巻たばこの煙の成分が乳房を含めた呼吸器系以外の組織に到達することが示されている。たとえば、紙巻たばこの煙に由来する変異原が授乳婦でない女性喫煙者の乳頭吸引物に検出されており、乳汁中のニコチン濃度は日常の喫煙量に伴って増加する傾向がある（Petrakis et al. 1978, 1988）。たばこ煙曝露の特徴である芳香族のDNA付加物は乳がん患者の正常な乳房組織で検出されているが、がんのない健康な女性では検出されていない（Li et al. 1996）。

ただし、たばこ喫煙には抗エストロゲン作用もあり、閉経年齢が早いことおよび子宮内膜がんリスクが低いこととの関連が一致して認められる（USDHHS 2001, 2004）。喫煙者は尿中エストロゲン濃度が低く（MacMahon et al. 1982）エストロジオールの2-水酸化が進行するため、結果として喫煙者は非喫煙者よりもエストロンに比べてエストリオールの尿中排泄量が低下する（Michnovicz et al. 1986）。しかし、血中エストロゲン濃度に対するたばこ煙の影響については依然として不明な点があり、一貫した証拠が得られているわけではない（Key et al. 1991, 1996; Terry and Rohan 2002）。それにもかかわらず、喫煙とホルモンに関する情報から、不随意のたばこ煙曝露については該当しないが、能動喫煙による抗エストロゲン作用がたばこ煙発がん性物質に由来すると考えられる乳がんリスクの増加をわかりにくくしているのではないかとという仮説が導かれている。このため、たばこ喫煙による発がん作用と抗エストロゲン作用という二重効果が乳がんリスクに対する影響を相殺しており、潜在的に均衡が保たれている可能性があるという仮説が研究者らによって提唱されている（Palmer and Rosenberg 1993）。

間接喫煙曝露と乳がんとの間の因果関係の生物学的妥当性を考える場合、能動喫煙の証拠が重要となる。能動喫煙と乳がんとの間に確立された、かつ一致した関係が認められなければ、不随意たばこ煙曝露と乳がんとの間に推測される因果関係の生物学的妥当性が弱くなる。肺がんや冠動脈心疾患(CHD)のように間接喫煙曝露によって生じる他の異常は、能動喫煙との強固な因果関係がある。能動喫煙と乳がんリスクとの関連を示す証拠については、2001年と2004年の米国公衆衛生総監報告書で徹底的なレビューが行われている(USDHHS 2001, 2004)。これらの報告書では、可能性として考えられる関連の生物学的根拠と疫学研究によって得られた所見の双方を検討している。これらのレビューでは、1990年代に発表された大規模かつデザインの適切な研究を検討しており、これらの研究では種々の重要なサブグループにみられるリスクパターンを探索するとともに、潜在的な交絡要因の役割を慎重に検討している。これらの報告書は、疫学的な証拠の重みから、能動喫煙と乳がんリスクとの間に因果関係は認められないことが強く示唆されると結論している。IARCも、2004年の喫煙に関するモノグラフで同様の結論に達している(IARC 2004)。ひょっとすると、たばこ煙と乳がんの用量反応関係は複雑で非線形を示す可能性があり、間接喫煙に伴う用量で乳がんが生じ、それよりも大幅に高い能動喫煙による用量では乳がんが生じないということも考えられる。ただし、この可能性を支持するような機序に基づく証拠もなければ、経験に基づく証拠もない。

女性の能動喫煙者に乳がんリスクの実質的な増加が認められなくても、女性の特定のサブグループが遺伝要因やその他の要因によって高いリスクにさらされるおそれがあるという可能性が排除されるわけではない。とはいえ、そのようなグループは未だ確実に特定されているわけではない(USDHHS 2004)。能動喫煙と乳がんリスクについては継続的な研究が行われている。近年実施された数件の研究では喫煙者に高い相対リスクが報告されており、特に2件の大規模前向きコホート研究は注目に値する。若い女性を対象とする看護師のNurses Health Study II(NHS-II)コホート(登録時年齢25~42歳)では、20年以上の能動喫煙歴に伴って有意な21%のリスク増加が認められた(Al-Delaimy et al. 2004)。また、California Teachers Studyでは、生涯非喫煙者に比べて現在喫煙者に30%という統計学的に有意なリスク増加が認められた(Reynolds et al. 2004)。それにもかかわらず、2004年以降には十分な証拠が蓄積されていないことから、米国公衆衛生総監報告書とIARCモノグラフの結論をもう一度見直すべきであり、これらの近年の報告を解釈する際

には、能動喫煙に関する正の関連が選択的に報告されている可能性がないか検討する必要があることが示唆される。

1980年代以降、複数の研究によって間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関係も検討されている。早い時期に報告された研究のうち1件は、日本で実施されたHirayama(1984)のコホート研究を基盤としており、これと同じコホートから不随意のたばこ煙曝露と肺がんに関する証拠が得られている。Horton(1988)は、男性の肺がん死亡率が高い国では一般に乳がんの比率が高く、肺がんの比率が低い国では乳がんの比率も低いという根拠に基づき、乳がんの病因に対して間接喫煙が果たす役割について仮説を立てた。別の地域相関研究で、5カ国を対象に女性の乳がんと男性の肺がんとの関係を調べたところ、この仮説を支持する根拠はほとんど認められないことがわかった(Williams and Lloyd 1989)。現在、この仮説に直接取り組んだコホート研究と症例・対照研究の相当なデータが発表されている。7件の前向きコホート研究(Hirayama 1984; Jee et al. 1999; Wartenberg et al. 2000; Nishino et al. 2001; Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004; Hanaoka et al. 2005)と14件の症例・対照研究(Sandler et al. 1985a,b; Smith et al. 1994; Morabia et al. 1996, 2000; Millikan et al. 1998; Lash and Aschengrau 1999, 2002; Zhao et al. 1999; Delfino et al. 2000; Johnson et al. 2000; Liu et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002; Gammon et al. 2004; Shrubsole et al. 2004; Bonner 2005)が、間接喫煙と乳がんに関する情報を提供している。数件の報告に、間接喫煙曝露と乳がんリスクに関して異なる手段を用いた所見が記載されている(Hirayama 1984; Wells 1991; Sandler et al. 1985a,b; Morabia et al. 1996, 2000; Millikan et al. 1998; Marcus et al. 2000)。間接喫煙と肺がんの研究でも同じことがいえるが、乳がんの研究でも生涯間接喫煙曝露について包括的評価を行うとともに、潜在的な交絡要因を十分にコントロールする必要がある。しかし、曝露評価への取り組み方には研究間でばらつきがあり、交絡の検討にも差が認められている。

数件の報告が、間接喫煙曝露と乳がんリスクに関する証拠の評価を行っている。1986年IARCモノグラフには、がんと間接喫煙との因果関係に関する一般的な問題点について次のような見解が記載されている:「受動喫煙者に対するよりも能動喫煙者に対する方が影響が小さいような何らかの影響があるという見解や、喫煙者に認められない種類の影響は受動喫煙者にも認められないという見解は、きわめて考えにくい(訳注: IARCの原著では”It follows that it is unlikely that any effects will be produced in passive smokers that are not produced to a great extent in smokers and that types of effects that are not seen in smokers will not

be seen in passive smokers.”とあるが、本報告書（Surgeon General 2006）の原著では“it is unlikely”からのみの引用となっている。“that types of ”以下は“it follows”に続くとして解釈すると、「喫煙者に認められない種類の影響は受動喫煙者には認められないだろう」となる。）（IARC 1986, p. 314）。2004年に発表された不随意のたばこ煙曝露に関するIARCモノグラフでは、乳がんと間接喫煙との因果関係を支持する証拠は得られていないと結論している（IARC 2004）。また、2001年の米国公衆衛生総監報告書でも、このトピックを扱っている。この報告書では、不随意たばこ煙曝露と乳がんに関するコホート研究と症例・対照研究を検討しており、問題点は「解決」していないことがわかっている（USDHHS 2001, p. 217）。ただごく最近では、カリフォルニアEPA（Cal/EPA）の2005年報告書によって、間接喫煙が閉経前の乳がんの一因であると結論づけられている（Cal/EPA 2005）。

以下のセクションでは、不随意のたばこ煙曝露と乳がんに関する前向きコホート研究と症例・対照研究について記載する。不随意のたばこ煙曝露と能動喫煙についての所見を比較できるようにするため、可能な限り同じ研究の対象集団を用いて能動喫煙と乳がんに関する結果を提示する。

前向きコホート研究

間接喫煙曝露と生涯非喫煙の女性における乳がんリスクに関して、7件の前向きコホート研究が発表されている（表 7.8）（Hirayama 1984; Wells 1991; Jee et al. 1999; Wartenberg et al. 2000; Nishino et al. 2001; Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004; Hanaoka et al. 2005）。これらの研究では、フォローアップの開始時点で収集した情報に基づいて曝露分類を行っている。大半の研究がこの情報を更新していないため、フォローアップ期間の延長および研究対象者の曝露状況の変化に応じて曝露の誤分類（misclassification）が増加していると考えられる。配偶者の喫煙のみを評価した研究もあれば、小児期を含めたその他の曝露源を検討対象に含めている研究もある。これらの研究では、間接喫煙曝露と乳がんリスクとの間に有意な関連は認められていないが、2件の研究で相対リスクの点推定値の増加が確認されており（Hirayama 1984; Jee et al. 1999）別の1件では閉経前の女性にリスク増加が認められている（Hanaoka et al. 2005）。

Hirayama（1984）は、日本の人口集団ベースの前向きコホートに基づいて最初の報告書を発表した。能動喫煙と不随意たばこ煙曝露の状態は登録時に提供された情報に基づいており、最新情報への更新は行われていない。15年間のフォローアップ後、この研究によって喫煙経験のない女性に115名の乳がん死亡例が確認された。喫煙者の夫をもつ生涯非喫煙の女性では、非喫煙者と結婚した女性と比べて相

対リスクの増加が認められた（相対リスク = 1.26 [95% CI, 0.8~2.0]）（表 7.8）。このデータセットをさらに分析することにより、Wells（1991）は、夫の喫煙に伴うリスク増加が60歳未満の女性に顕著であると報告した。能動喫煙が乳がんリスクに与える影響は、不随意のたばこ煙曝露による影響とほぼ同じであった（相対リスク = 1.28 [95% CI, 0.93~1.73]）。

これと同様に、夫の喫煙に伴う乳がんリスクの増加が韓国のコホート研究でも報告されている（Jee et al. 1999）（本章「肺がん」の項を参照）3年半のフォ

ローアップ期間中に 138 名の乳がん女性が確認された。曝露状況は、ベースラインの情報に基づいて固定されている。非喫煙者と結婚した非喫煙の女性と比較した場合の乳がんリスクは、過去喫煙者と結婚した非喫煙の女性が 1.2 (95% CI, 0.8~1.8)、現在喫煙者と結婚した非喫煙の女性が 1.3 (95% CI, 0.9~1.8) であった。この研究者らは、夫の喫煙期間 (30 年超) に応じて相対リスクが有意に増加したと報告しているが、詳細については記載されていない。この研究では能動喫煙と乳がんリスクに関する情報も報告されていないが、韓国では女性の喫煙が依然としてきわめて少ない (Jee et al. 1999, 2004)。

日本の厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (Japan Public Health Center [JPHC]-based prospective cohort study) では、間接喫煙と乳がんとの関係を検討しており、研究対象の中年女性 21,805 名のうち生涯非喫煙者は 20,169 名であった (Hanaoka et al. 2005)。研究対象者に自己式調査票に記入してもらい、20 歳以前と 20 歳以降の家庭での間接喫煙曝露に関する情報を提供してもらった。職場や他の場面など、家庭以外での曝露に関しては、1 日 1 時間以上の曝露について研究対象者に質問し、曝露頻度などを尋ねた (ほとんどない、1 カ月に 1~3 日、1 週間に 1~4 日、ほぼ毎日など)。9 年間のフォローアップ期間中、この情報は更新されなかった。9 年後、研究者らは 180 件の乳がんを確認し、このうちの 162 件が生涯非喫煙者に認められたもので

あった (表 7.8)。間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者と比較したところ、曝露された女性に相対リスクの有意な増加は認められなかった (調整相対リスク = 1.1 [95% CI, 0.8~1.6])。家庭で曝露した場合の相対リスクは 1.0 (95% CI, 0.7~1.4)、家庭以外で曝露した場合 (職業曝露および/または公共の場での曝露) の相対リスクは 1.3 (95% CI, 0.9~1.9) であった。ただし、閉経状態によってリスクパターンが異なっていた。間接喫煙曝露 (住居での曝露または職業曝露) と閉経後の女性の乳がんリスクとの間に関連は認められなかったが (n = 83) (調整相対リスク = 0.7 [95% CI, 0.4~1.0])。閉経前の女性には相対リスクの増加が認められた (n = 77) (調整相対リスク = 2.6 [95% CI, 1.3~5.2])。閉経前の女性では、家庭での曝露 (調整相対リスク = 1.6 [95% CI, 0.9~2.7]) および家庭以外での曝露 (調整相対リスク = 2.3 [95% CI, 1.4~3.8]) のいずれにも、リスクとの関連が認められた。この研究の対象集団では、能動喫煙によるリスク増加がみられた。間接喫煙曝露を受けていない生涯非喫煙者と比較した場合、現在喫煙者の乳がんの相対リスクは 1.9 (95% CI, 1.0~3.6) であった。研究者らは、閉経前の女性にのみ能動喫煙と乳がんとの関連を見いだし (調整相対リスク = 3.9 [95% CI, 1.5~9.9])、閉経後の女性に関連は認められなかった (調整相対リスク = 1.1 [95% CI, 0.5~2.5])。

この研究には、間接喫煙曝露の包括的な評価が組み込まれている。小児期の曝露については探索が行われていないが、住居と職場での曝露はいずれも検討されている。喫煙曝露グループによって乳がんリスク要因のプロファイルは異なっていたが、閉経状態ごとにこれらのプロファイルが探索されているわけではない。ただし、能動喫煙と不随意たばこ煙曝露に伴う乳がんリスクの推定値では、これらの要因が調整されている。

一方、他の4件のコホート研究では、間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関連が認められていない。この4件とは、日本で実施された別の1件(Nishino et al. 2001)と米国で実施された3件(Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004)の研究である。日本で3番目に実施されたコホート研究は、宮城県で行われた(本章「肺がん」の項を参照)9年間のフォローアップ期間中、Nishinoら(2001)は67名の乳がん女性を確認した。非喫煙者と結婚した女性と比較した場合、ベースライン時に夫が喫煙者であった女性の乳がんの年齢調整相対リスクは0.58(95% CI, 0.34~0.99)であった。さらに妊娠出産歴とライフスタイル要因について調整したところ、夫の喫煙に伴うリスクが低いという点には変化がみられなかったが、統計学的な有意性は認められなくなった(多変量調整相対リスク=0.58[95% CI, 0.32~1.11])(表7.8)(Nishino et al. 2001)。この同一の対象集団では、他の家族による喫煙と乳がんリスクの間にも関連は認められなかった(多変量調整相対リスク=0.81[95% CI, 0.44~1.5])。能動喫煙と乳がんリスクとの関連については報告されていない。

また、米国対がん協会(ACS: American Cancer Society)のCancer Prevention Study II(CPS-II)コホートに属している女性グループを対象に、間接喫煙と乳がんリスクとの関係についても研究が行われている。この研究では、1982年の参加登録時に結婚経験が1回のみでがんが検出されていない生涯非喫煙の女性146,488名を組み入れている(Wartenberg et al. 2000)。ベースライン時の曝露分類は指標となる研究対象者と配偶者からの報告に基づいており、固定されていると考えられる。この研究では、乳がん罹患ではなく乳がん死亡を評価項目(outcome measure)にしている。乳がんによる死亡率は、乳がん罹患率だけでなく生存を決定づける要因も反映している。12年間のフォローアップ後、669名の女性が乳がんによって死

亡したことが確認された。多数の食事関連および非食事関連の共変量を調整した場合と調整しない場合のいずれも、夫の現在と過去の喫煙パターン、使用しているたばこ製品、年数とpack-years¹および曝露時期など、間接喫煙曝露のさまざまなカテゴリーに伴う相対リスクは、すべて1に近似していた。非喫煙者と結婚した生涯非喫煙者と比較した場合、現在喫煙者の夫をもつ生涯非喫煙者(調整相対リスク=1.0[95% CI, 0.8~1.2])または過去喫煙者の夫をもつ生涯非喫煙者(調整相対リスク=1.0[95% CI, 0.8~1.2])にリスクの増加はみられなかった(表7.8)。乳がんの相対リスクと家庭での間接喫煙曝露(相対リスク=1.1[95% CI, 0.9~1.3])、職場での間接喫煙曝露(相対リスク=0.8[95% CI, 0.6~1.0])またはその他の場所での間接喫煙曝露(相対リスク=0.9[95% CI, 0.7~1.2])との間に有意な関連は認められなかった。すべての曝露源からの曝露量をまとめ併せても、乳がん死亡との関連は認められなかった(相対リスク=1.0[95% CI, 0.8~1.2])。20歳未満で喫煙者と結婚した女性にのみ、高いリスクが観察された(相対リスク=1.2[95% CI, 0.8~1.8])。Calleら(1994)は、CPS-IIの対象者を6年間フォローアップして得られた結果を用いて、現在の能動喫煙と乳がん死亡リスクの増加との間に関連を見いだした。生涯非喫煙者に比して、ベースライン時に現在喫煙者であった女性には高いリスク(相対リスク=1.26[95% CI, 1.05~1.50])が認められたが、過去喫煙者の相対リスクは増加しなかった(相対リスク=0.85[95% CI, 0.70~1.03])。

NHSのデータを用いて、Eganら(2002)は間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関係を検討した。この研究に参加した適格者(n=78,206)には、ベースライン時とその後の時点で調査票に回答してくれた女性が組み入れられている。この調査票で、食習慣、間接喫煙曝露(家庭、職場、その他の場面における小児期と現在の成人期の曝露を含む)およびその他の要因を評価した。不随意のたばこ煙曝露については特定の時点で1回しか評価していないが(1982年)、別のリスク要因に関する他の情報は2年ごとに更新されている。14年間のフォローアップ後、浸潤性乳がんの女性3,140名が確認され、このうちの1,359名が生涯非喫煙者であった(表7.8)(Egan et al. 2002)。小児期と成人期の間接喫煙曝露に伴う推定相対リスクは、ほぼすべてが1.0に近似していた。多数の共変量を

¹ Pack-years = 「喫煙年数」と「1日に喫煙する紙巻たばこの箱数」を乗じた数値。

表 7.8 間接喫煙曝露と喫煙経験のない女性の乳がん罹患および乳がん死亡の相対リスクとの関連を検討したコホート研究

研 究	対象集団 / フォローアップ期間	乳がんの件数	データ収集
Hirayama 1984 Wells 1991	喫煙経験のない既婚女性 91,540 名 日本の 6 都道府県 16 年	乳がん死亡 115 件	研究への参加登録時に短時間の直接インタビューを実施。
Jee et al. 1999	喫煙経験のない既婚女性 157,436 名 健康保険加入者 韓国 3.5 年	138 件 (新規罹患症例と既罹患症例)	喫煙経験のない妻をもつ夫に対して、1992 年と 1994 年に健康診断と能動喫煙に関するアンケート調査を実施。喫煙経験のない女性には、1993 年に調査票に記入してもらった。
Wartenberg et al. 2000	喫煙経験がなく、結婚経験 1 回の女性 146,488 名 米国対がん協会 (American Cancer Society) 12 年間	乳がん死亡 669 件	間接喫煙に関する質問は、配偶者から報告された能動喫煙歴に基づいていた。家庭、職場、その他の場面で他者のたばこ煙に曝露される 1 日あたりの時間数を女性に報告してもらった。
Nishino et al. 2001	喫煙経験のない女性 9,675 名 年齢 40 歳以上 宮城県 (日本) 9 年間	新規罹患例 67 名	ライフスタイルの習慣に関する自己式調査票。家庭内の喫煙者について間接喫煙に関する質問をし、該当する場合には、夫、父親、母親、子どもまたは他の家族が喫煙するかどうかを尋ねた。
Egan et al. 2002	女性 78,206 名 (喫煙経験のない者 35,193 名、過去喫煙者 22,258 名、現在喫煙者 20,755 名) Nurses Health Study 米国 14 年間	浸潤性乳がん 3,140 件 (生涯非喫煙者 1,359 名)	生殖要因と能動喫煙に関する 1976 年のベースライン調査票に記入してもらい、2 年ごとにフォローアップ調査票に記入してもらった。1980 年と 1982 年の調査票では、食事と間接喫煙曝露について尋ねた。

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 間接喫煙の影響は、能動喫煙による影響と同様であった。 	夫の喫煙： 生涯非喫煙者 常時喫煙	1.0 1.26 (0.8 ~ 2.0)	年齢について調整。
<ul style="list-style-type: none"> 夫の喫煙期間（30年超）に応じてリスクが有意に増加した。 	夫の喫煙： 生涯非喫煙者 過去喫煙者 現在喫煙者	1.0 1.2 (0.8 ~ 1.8) 1.3 (0.9 ~ 1.8)	夫妻の年齢、社会階級、住居、夫の野菜摂取量および職業について調整；喫煙期間に関するデータは報告されていない；新規罹患症例と既罹患症例を解析に組み入れている。
<ul style="list-style-type: none"> 何らかの間接喫煙曝露源によるリスクの増加は認められなかった。 用量反応関係はみられない。 現在の能動喫煙者にリスクの増加が認められたが、過去喫煙者には認められなかった。 	夫の喫煙： 生涯非喫煙者 過去喫煙者 現在喫煙者 喫煙期間（年数）： なし 1 ~ 10年 11 ~ 20年 21 ~ 30年 31年以上	1.0 1.0 (0.8 ~ 1.2) 1.0 (0.8 ~ 1.2) 1.0 0.8 (0.6 ~ 1.2) 0.7 (0.5 ~ 1.0) 1.0 (0.7 ~ 1.3) 1.1 (0.9 ~ 1.4)	年齢、人種、学歴、家族歴、初回生児出産時の年齢、初潮年齢、閉経、自然流産の回数、経口避妊薬とホルモン補充療法の使用、体の大きさ、乳房嚢胞の病歴、アルコール使用、食事脂肪と野菜の摂取、妻と配偶者の職業について調整；調整の有無にかかわらず、結果に変化は認められなかった。
<ul style="list-style-type: none"> リスクと夫や他の家族の喫煙習慣に基づく間接喫煙曝露との間に負の関連が認められた。 能動喫煙データなし。 	夫： 非喫煙者 喫煙者 他の家族： 非喫煙者 喫煙者	1.0 0.58 (0.32 ~ 1.1) 1.0 0.81 (0.44 ~ 1.5)	年齢、調査地域、アルコール、果物および緑黄色野菜の摂取量、初回出産時の年齢、生児出産の回数、初潮年齢、体格指数（BMI）について調整。
<ul style="list-style-type: none"> 何らかの間接喫煙曝露源との関連なし 閉経前の女性と閉経後の女性で同様の結果が得られた。 能動喫煙とのきわめて弱い関連が認められた。 	親の喫煙： ふたりとも喫煙せず 母親のみ 父親のみ ふたりとも喫煙する 現在の家庭／職場での間接喫煙曝露： なし 時々 定期的（家庭または職場のどちらか一方） 定期的（家庭と職場の両方）	1.0 0.98 (0.70 ~ 1.38) 1.12 (0.99 ~ 1.27) 0.92 (0.76 ~ 1.13) 1.0 1.16 (0.98 ~ 1.36) 1.0 (0.83 ~ 1.20) 0.90 (0.67 ~ 1.22)	年齢、初潮年齢、初回出産時の年齢と出産歴、良性乳房疾患の病歴、乳がんの家族歴、閉経状態、閉経時の年齢、18歳時点の体重、成人期以降の体重変化、成人になってからの身長、アルコール使用、総カロテノイド摂取量、閉経のホルモン使用について調整。

表 7.8 続き

研 究	対象集団 / フォロアアップ期間	乳がんの件数	データ収集
Reynolds et al. 2004	California Teachers Study Cohort に 属する生涯非喫煙者 76,189 名 5 年間	乳がんの新規罹患件 数 1,150 件	研究への参加登録時点で自己 式調査票に記入してもらい、 小児期と成人期における家庭 での間接喫煙曝露を測定し た。
Hanaoka et al. 2005*	喫煙経験のない女性 20,169 名* 日本の公立医療センター4 力所か ら募集した。 日本の公立医療センターのコホー ト (Japan Public Health Center Cohort) 年齢 40 ~ 59 歳 9 年間	乳がんの新規罹患件 数 162 件	研究への参加登録時点で自己 式調査票に記入してもらい、 20 歳以前と 20 歳以降の家庭 での間接喫煙曝露を評価；職 場や他の場面での曝露 (1 日 1 時間以上) ならびに曝露頻度。

*20,169 という数字は、本稿の表 1 に記載されている。しかし、表 2 に提示されている生涯非喫煙者数を加算すると 20,193 になる。(ふたつの表に記載されている数字がなぜ異なっているのかは不明)

調整した場合と調整しない場合とで、推定値に変化はみられなかった。父親の喫煙に伴って相対リスクにわずかな増加が認められたが(調整相対リスク = 1.12 [95% CI, 0.99 ~ 1.27])、母の喫煙に伴うリスクの増加はみられなかった(調整相対リスク = 0.98 [95% CI, 0.70 ~ 1.38]) (表 7.8)。現在の間接喫煙曝露とリスクとの間にも関連は認められず、家庭または職場での定期的な間接喫煙曝露に伴う相対リスクは 1.0 (95% CI, 0.83 ~ 1.20) であり、両環境での定期的な曝露に伴う相対リスクは 0.90 (95% CI, 0.67 ~ 1.22) であった(表 7.8)。同様に、この研究者らは、成人期における家庭でのたばこ煙への長期曝露により乳がんリスクが増加することを示唆する証拠は存在しないことを確認した(傾向性の p 値 = 0.87)。また、成人になってから 30 年以上にわたり喫煙者と同居している場合の相対リスクは 1.03 (95% CI, 0.86 ~ 1.24) であった。成人になってからの間接喫煙曝

露レベルが最も高い女性の乳がんの相対リスクは、間接喫煙の煙に現在曝露されていないと報告している女性の数値とほぼ同じであった(相対リスク = 1.01 [95% CI, 0.80 ~ 1.29])。閉経前の女性と閉経後の女性では、同様の結果が得られた。この研究では、能動喫煙と乳がんリスクとの間に弱い関連が認められた。生涯非喫煙者との比較により、Egan ら (2002) は現在喫煙者の乳がん相対リスクを 1.04 (95% CI, 0.94 ~ 1.15) と報告し、過去喫煙者の乳がん相対リスクを 1.09 (95% CI, 1.00 ~ 1.18) と報告した。17 歳以前に能動喫煙を開始した女性にのみ、相対リスクに中程度の増加がみられた(相対リスク = 1.19 [95% CI, 1.03 ~ 1.37])。この大規模前向き研究では、小児期と成人期における家庭と職場での間接喫煙曝露について評価を行った。成人期の曝露に伴うリスク推定値は、曝露期間にかかわらずほぼすべてが 1 に近似していた。

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 乳がんリスクと小児期および/または成人期の間接喫煙曝露との間に有意な正の関連は認められない。 閉経前、閉経周辺期および閉経後の女性で、同様の結果が得られた。 	家庭：		年齢、人種、乳がんの家族歴、初潮年齢、出産歴、初回満期妊娠時の年齢、身体活動、アルコール使用、BMI、閉経状態およびホルモン療法の使用について調整。
	曝露経験がない	1.0	
	小児期のみ	0.92 (0.78 ~ 1.07)	
	成人期のみ	0.94 (0.79 ~ 1.12)	
<ul style="list-style-type: none"> 家庭および/または職場での曝露と研究対象者全員をまとめ併せた場合の乳がんリスクとの間に有意な正の関連は認められない。 家庭および職場での曝露により、閉経前の女性に有意なリスクの増加が認められた；閉経後の女性はリスクが低いが、有意性は見いだされなかった。 	研究対象者全員		調査地域、年齢、雇用状況、学歴、BMI、乳がんの病歴、出産歴、初潮年齢、アルコール摂取、閉経状態(複合分析)、良性乳房疾患の病歴およびホルモンの使用について調整。
	家庭/職場：		
	なし	1.0	
	家庭	1.0 (0.7 ~ 1.4)	
	職場	1.3 (0.9 ~ 1.9)	
	閉経前：		
	なし	1.0	
	家庭	1.6 (0.9 ~ 2.7)	
	職場	2.3 (1.4 ~ 3.8)	
	閉経後：		
なし	1.0		
家庭	0.7 (0.4 ~ 1.1)		
職場	0.4 (0.2 ~ 1.0)		

California Teachers Study では間接喫煙と乳がんリスクとの関係を研究しており、乳がんの個人歴がなく、1995年にベースライン調査票に記入してもらうことにより、能動喫煙と不随意たばこ煙曝露の状況を特定することのできた女性 116,544 名が組み入れられている (Reynolds et al. 2004)。この分析は、生涯非喫煙者 (生涯の紙巻たばこ喫煙本数が 100 本未満) であり、小児期と成人期の双方における家庭での間接喫煙に関する質問に回答してくれたメンバー 77,708 名に限定して実施されたものである。5 年間のフォローアップ後、生涯非喫煙者に計 1,150 件の乳がんが確認された。生涯非喫煙者は、非曝露、小児期にのみ曝露、成人期にのみ曝露、小児期と成人期の双方にて曝露のいずれかにカテゴリー分類した。さまざまな生

殖要因と非食事関連の共変量について調整したところ、間接喫煙曝露に伴う相対リスクはすべて 1 に近似していた。非曝露の生涯非喫煙者と比較した場合の乳がん相対リスクは、小児期にのみ家庭で間接喫煙曝露された女性が 0.92 (95% CI、0.78 ~ 1.07)、成人期にのみ家庭で間接喫煙曝露された女性が 0.94 (95% CI、0.79 ~ 1.12)、双方の曝露を受けた女性が 0.93 (95% CI、0.79 ~ 1.09) であった。閉経前/閉経周辺期の女性 (n = 254) および閉経後の女性 (n = 778) で、まさに同様の結果が得られた (表 7.8)。一方、能動喫煙と乳がんリスクの間には関連が認められた。間接喫煙曝露されていない生涯非喫煙者と比較した場合の乳がんの相対リスクは、過去喫煙者が 1.03 (95% CI、0.89 ~ 1.18) であり、現在喫煙者が 1.25 (95% CI、

1.02 ~ 1.53) であった。ただし、現在喫煙者のリスク増加はベースライン時点で閉経後の状態にあった女性に限定されており(調整相対リスク = 1.21 [95% CI, 0.95 ~ 1.54])、ベースライン時点で閉経前または閉経周辺期に該当した女性には観察されなかった(調整相対リスク = 0.96 [95% CI, 0.55 ~ 1.68])。この大規模前向きコホート研究にみられるひとつの限界は、職場での間接喫煙曝露に関する情報が評価されていないという点である。また、この分析では、小児期と成人期における家庭での間接喫煙曝露の測定値が比較的粗い数値に限定されていた。

症例・対照研究

14 件の症例・対照研究が、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の乳がんリスクとの関連を検討している。これらの研究は、英国 (Smith et al. 1994)、スイス (Morabia et al. 1996, 2000)、ドイツ (Kropp and Chang-Claude 2002)、米国 (Sandler et al. 1985a; Millikan et al. 1998; Lash and Aschengrau 1999, 2002; Delfino et al. 2000; Marcus et al. 2000; Gammon et al. 2004; Bonner et al. 2005)、カナダ (Johnson et al. 2000) および中国 (Zhao 1999; Liu et al. 2000; Shrubsole et al. 2004) で実施された (表 7.9)。

小児期と成人期の間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の乳がんリスクに関するデータが計上されている最初の研究は、ノースカロライナで実施された病院ベースの複数部位のがんの研究であった (Sandler et al. 1985a)。成人の間接喫煙曝露分析は、59 名の乳がん症例と 330 名の対照を基盤としており、このうちの症例 32 名と対照 178 名が非喫煙者であった。夫の喫煙に基づく間接喫煙曝露によって、非喫煙者に乳がんの高い相対リスクが認められた (オッズ比 = 2.0 [95% CI, 0.9 ~ 4.3]) (Sandler et al. 1985a)。小児期の間接喫煙曝露に関連する乳がんリスクは、これよりもやや小規模な研究対象者集団を用いて検討されている (乳がん症例 52 名; 対照 312 名) (Sandler et al. 1985b)。非喫煙者の乳がんリスクと母親 (オッズ比 = 0.9) または父親 (オッズ比 = 0.9) の喫煙との間に関連は認められていない。乳がん患者 59 名中 27 名と対照 330 名中 152 名が能動喫煙者であったことに基いて、ある報告書で算出されている能動喫煙の粗オッズ比は 1.0 であった (Sandler et al. 1985b)。この研究の方法論的な限界として、友人や知人で

構成された対照グループを用いており、生殖要因が調整されていないこと (年齢、人種および学歴のみが考慮されている) ならびに乳がん症例の非喫煙者数が少ないことなどが挙げられる。

このトピックに関する 2 件目の研究は、United Kingdom National Case-Control Study Group の一環として実施されており、当初は経口避妊薬使用と若い女性の乳がんリスクとの関係を調べるためにデザインされたものであった (Smith et al. 1994)。オリジナルの研究 (755 組の症例・対照ペア) は間接喫煙の役割を評価するためにデザインされたものではないが、Smith ら (1994) は研究対象者の約 1/3 (乳がんの症例 208 名と健康な対照 201 名) にうまく再接触し、小児期と成人期 (パートナー/配偶者、同居人、職場) の間接喫煙曝露について調査票に記入してもらうことができた。オリジナルの 755 組に由来する症例 204 名と対照 199 名のデータをすべて曝露分析に供することができた。種々の潜在的な交絡要因を調整した後、非喫煙者 (症例 94 名、対照 99 名) を対象に間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関連を調べた。非曝露非喫煙者との比較により研究者らが関連について推定したオッズ比は、小児期の曝露のみが 1.32 (95% CI, 0.16 ~ 10.8)、成人期の曝露のみが 3.13 (95% CI, 0.73 ~ 13.31)、小児期と成人期の双方が 2.63 (95% CI, 0.73 ~ 9.44) であった (表 7.9) (Smith et al. 1994)。小児期の曝露量、成人期におけるパートナーからの曝露量または職場での曝露量を cigarette-years² に換算した場合、曝露反応関係を支持する証拠は認められなかった。母体となる症例・対照研究では、能動喫煙と乳がんリスクとの関連は認められなかった (調整オッズ比 = 1.01 [95% CI, 0.81 ~ 1.26]) (Smith et al. 1994)。

Morabia らは、スイスで間接喫煙と乳がんリスクに関する研究を行った (Morabia et al. 1996; USDHHS 2001)。この研究には乳がんの女性 (症例) 244 名と一般住民から選んだ健康な対照 1,032 名が組み入れられており、このうちの症例 126 名と対照 620 名が生涯非喫煙者であった (表 7.9)。データ収集により、能動喫煙と間接喫煙曝露の包括的な評価を試みている。特に、10 歳当時からのインタビュー当日までの能動喫煙歴と間接喫煙曝露歴が 1 年ごとに記録されている。生涯の喫煙本数が 100 本以上の女性は能動喫煙者に分類されている。また、調査インタビューを受けるまでの 2 年間に定期的に喫煙していた場合に

² cigarette-years = 「喫煙年数」と「1 日に喫煙する紙巻たばこの本数」を乗じた数値。

は、現在喫煙者にカテゴリー分類されている。間接喫煙曝露については、家庭、職場または余暇期間のいずれかにおいて1年以上のあいだ1日1時間以上にわたって曝露が継続していた場合と定義されている (Morabia et al. 1996)。

この研究で、適切な共変量を調整した後に種々の間接喫煙曝露測定を行ったところ、乳がんリスクが2倍以上に増加することが確認された。Morabiaら(1996)は、この分類アプローチを用いて間接喫煙の煙に曝露されたことのない生涯非喫煙者との比較を行い(症例28名、対照241名)、配偶者の喫煙による煙に曝露されている非喫煙者(調整オッズ比=2.6[95% CI、1.6~4.3])または家庭、職場ないし余暇期間などをすべて含めたあらゆる曝露源に曝露されている非喫煙者(調整オッズ比=2.3[95% CI、1.5~3.7])は乳がんリスクが高いことを確認した。ただし、高曝露群(50時間超/day-years³調整オッズ比=2.5[95% CI、1.5~4.2])と低曝露群(1~50時間/day-years調整オッズ比=2.2[95% CI、1.3~3.7])のリスクにほとんど差はなかった。間接喫煙曝露を受けていない生涯非喫煙者をベースライン比較グループとした場合、能動喫煙に伴う相対リスクは間接喫煙に伴う相対リスクよりも強かった。能動喫煙者では、オッズ比が2.4(1日あたり紙巻たばこ1~9本)、3.6(1日あたり紙巻たばこ10~19本)および3.7(1日あたり紙巻たばこ20本以上、傾向性のp値=0.09)であった。

この母体となる症例・対照研究を用いてMorabiaら(2000)はサブ研究を実施し、*N*-アセチルトランスフェラーゼ2(*NAT2*)遺伝子型が乳がんリスクに対する喫煙の影響を左右するかどうかを検討した。この研究者らは、間接喫煙と乳がんとの関連が*NAT2*遺伝子型によって変化するのではないかという仮説を提唱しており、*NAT2*遺伝子型については、能動喫煙を扱った数件の研究でがんのリスクとの関連が認められている。この研究者らは、症例ならびに1996~1997年に生存していた対照のサブセット(n=205)に接触し、DNA分析のために口腔細胞綿棒検体の提供を要請した。こうして、症例160名と対照162名の能動喫煙、間接喫煙曝露および*NAT2*遺伝子型に関するデータを入手することができた (Morabia et al. 2000)。

Morabiaら(2000)は、間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者との比較を行い、間接喫煙の煙に曝露されている生涯非喫煙者は*NAT2*遺伝子型に関係なく乳がんのリスクが高いことを明らかにした。*NAT2*アセチル化反応遅延型(slow

acetylation)遺伝子型の人オッズ比が1.9(95% CI、0.7~4.6)であり、*NAT2*アセチル化反応迅速型(fast acetylation)遺伝子型の人オッズ比が5.9(95% CI、2.0~17.4)であった。非曝露の生涯非喫煙者と比較した場合、*NAT2*アセチル化反応遅延型遺伝子型をもつ現在の能動喫煙者のオッズ比は2.7(95% CI、1.1~6.6)であり、迅速型遺伝子型をもつ現在の能動喫煙者のオッズ比は4.2(95% CI、1.5~12.0)であった。能動喫煙と間接喫煙曝露の双方に伴うリスク増加が*NAT2*アセチル化反応迅速型の人に顕著に認められたという理由から、この研究者らは、これらの所見が乳がんを引き起こす間接喫煙の役割を支持するものであると解釈している。ただし、*NAT2*遺伝子型が能動喫煙者の乳がんリスクに影響を与えることを支持する根拠は弱い。1件の小規模な研究によって、能動喫煙者であり*NAT2*アセチル化反応遅延型でもある女性は乳がんリスクが高いことが示唆されているが (Ambrosone et al. 1996)、その後実施されたこれよりも大規模な研究 (Hunter et al. 1997, 1998; Millikan et al. 1998)では、この所見の裏づけが得られていない。

LashとAschengrau(1999)は、人口集団に基づく症例・対照研究によって間接喫煙の役割と乳がんについて検討したが、この研究はもともと種々の環境汚染物質が乳がんを含めた複数部位のがんのリスクに対して果たす役割を評価するためにデザインされたものである (Aschengrau et al. 1996)。この研究では計265名の乳がんの女性と765名の対照を組み入れ、能動喫煙および不随意たばこ煙曝露と乳がんリスクとの関連を検討している (Lash and Aschengrau 1999)。母体となる研究対象者のうち、症例120名と対照406名が生涯非喫煙者であった。

紙巻たばこの能動喫煙歴に応じて症例と対照をカテゴリー分類し、生涯非喫煙者については住居での間接喫煙曝露に基づいてカテゴリー分類しており、初回曝露時の年齢が考慮されている(家庭以外での間接喫煙曝露は評価していない)。間接喫煙曝露を受けていないと報告した生涯非喫煙者と比較したところ(症例40名、対照139名)、何らかの間接喫煙曝露を受けている場合には乳がんリスクが有意に高かった(調整オッズ比=2.0[95% CI、1.1~3.7])(表7.9)(Lash and Aschengrau 1999)。曝露期間が延長してもリスクは増加しなかった(1~20年間の場合、調整オッズ比=3.2[95% CI、1.5~7.1]、20年超の場合、調整オッズ比=2.1[95% CI、1.0~4.1])(表7.9)。

³ day-years = 「間接喫煙の煙に曝露される1日あたりの総時間数」と「家庭、職場または余暇期間の別を問わず、間接喫煙曝露の全エピソードの年数」を乗じた数値。

表 7.9 間接喫煙曝露と喫煙経験のない女性の乳がん罹患および乳がん死亡の相対リスクとの関連を検討した症例・対照研究

研 究	対象集団	症 例	対 照	データ収集
Sandler et al. 1985a	病院ベース 年齢 15 歳と 59 歳 米国 (ノースカロライナ) 1979~1981 年	59 名 生涯非喫煙者 32 名	友人または電話帳 から選んだ 330 名 生涯非喫煙者 178 名	郵送式調査票
Smith et al. 1994	年齢 36 歳以上 この研究では、11 保健区 (health region)のうち 3 カ 所のみを対象に含めた。 英国 1982~1985 年	204 名 生涯非喫煙者 94 名	199 名 生涯非喫煙者 99 名	ライフスタイル全般 に関する直接インタ ビュー；間接喫煙曝 露に関する郵送式調 査票
Morabia et al. 1996	人口集団ベース 年齢 30~74 歳 スイスのジュネーブ居住 者 1992~1993 年	244 名 生涯非喫煙者 126 名	1,032 名 生涯非喫煙者 620 名	直接インタビュー； 能動喫煙と間接喫煙 曝露に関する詳細な 生涯喫煙歴
Millikan et al. 1998	地域登録 年齢 20~74 歳 米国 (ノースカロライナ) 1993~1996 年に登録され、 家庭でのインタビューに 応じてくれたほか、血液検 体を提供してくれた者の みを対象に含めた。	498 名 生涯非喫煙者 248 名	473 名 生涯非喫煙者 253 名 (運転免許証また は HCFA [‡] より選出)	直接インタビュー 研究対象者が 18 歳 以降に喫煙者と同居 していた場合には、 曝露者として分類。
Lash and Aschengrau 1999	州のがん登録 マサチューセッツの 5 都市 米国 1983~1986 年	265 名 生涯非喫煙者 120 名	765 名 生涯非喫煙者 406 名 以下の 3 つから選 出：RDD [△] 、HCFA お よび故人	直接インタビューと 電話インタビューの 組み合わせ 症例の 33%と対照の 45%については、最 近親者にインタ ビューを実施。

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 夫の喫煙によりリスクが増加した；閉経前の女性の方が、リスクが強かった。 親の喫煙との関連は認められない。 能動喫煙との関連は認められない。 	夫が喫煙するかどうか： しない する	1.0 2.0 (0.9~4.3)	年齢、人種および学歴について調整
<ul style="list-style-type: none"> パートナーの喫煙および職場での喫煙によりリスクが増加した。 曝露反応関係は認められない。 能動喫煙との関連は認められない。 	パートナー (cigarette-years*)： なし 1以上 職場での曝露(期間)： なし 1~5年 6年以上 曝露期間： なし 小児期のみ 成人期のみ 小児期と成人期	1.0 1.58 (0.81~3.10) 1.0 1.66 (0.72~3.83) 1.35 (0.59~3.07) 1.0 1.32 (0.16~10.8) 3.13 (0.73~13.3) 2.63 (0.73~9.4)	年齢(32歳未満か32歳以上か)、地域、月経要因と生殖要因、家族歴、乳房疾患の生検およびアルコール摂取について調整；全体数の症例(n=755)と対照(n=755)からなるサブセットを用いて、間接喫煙が果たす役割を研究した。
<ul style="list-style-type: none"> リスクの増加と夫の喫煙との間に関連が認められた。 リスク推定値は、すべての間接喫煙源に対する数値ときわめて近似していた。 曝露強度別のリスクにほとんど差は認められない。 	なし すべての喫煙源 hours/day/years [†] (すべての喫煙源)： 1~50 50超	1.0 2.3 (1.5~3.7) 2.2 (1.3~3.7) 2.5 (1.5~4.2)	年齢、学歴、体格指数(BMI)、初潮年齢、初回生児出産時の年齢、経口避妊薬使用、乳がん家族歴、乳房生検歴について調整。
<ul style="list-style-type: none"> この分析は、18歳以降の間接喫煙曝露に基づいている。 能動喫煙との関連は認められない。 N-アセチルトランスフェラーゼ(NAT1)またはNAT2遺伝子型とリスクとの関連は認められない。 	すべての生涯非喫煙者： 非曝露 曝露 閉経状態別： 閉経前 いいえ はい 閉経後 いいえ はい	1.0 1.3 (0.9~1.9) 1.0 1.5 (0.8~2.8) 1.0 1.2 (0.7~2.2)	年齢、人種、初潮年齢、AFTP [§] 、出産歴、家族歴、良性乳房疾患の生検、アルコール摂取について調整；症例889名と対照841名にインタビューを実施しているが、この分析では血液検体提供者のみを対象に含めている。
<ul style="list-style-type: none"> 何らかの間接喫煙曝露に伴うリスクは、能動喫煙に伴うリスクと同等か、これよりも強かった。 	住居での曝露： まったくない 何らかの曝露を受けたことがある 期間別(年数)： 20年以下 20年超	1.0 2.0 (1.1~3.7) 3.2 (1.5~7.1) 2.1 (1.0~4.1)	年齢、BMI、乳がん家族歴、指標診断以外の乳がん病歴と放射線療法歴、出産歴、良性乳房疾患の病歴について調整；乳がん既往のある症例数およびがんの既往と放射線療法歴のある症例/対照の人数は明記されていない。

表 7.9 続き

研究	対象集団	症例	対照	データ収集
Zhao et al. 1999	病院ベース 年齢 26 ~ 82 歳 乳がんの臨床診断 中国 (成都) 1994 ~ 1997 年	265 名 非喫煙者 265 名	265 名 非喫煙者 265 名 (家族、来院者、友人、隣人、その他の外来患者を含む)、年齢、住居、職業および学歴を一致させた。	紙巻たばこの喫煙歴と間接喫煙曝露に関する質問以外の情報は提示されていない。
		症例 272 名について能動喫煙状況が記載されている (259 名が喫煙していなかった); 矛盾点については説明されていない。	対照 258 名について能動喫煙状況が記載されている (252 名が喫煙していなかった); 矛盾点については説明されていない。	
Delfino et al. 2000	3 カ所の乳がんセンター 乳がんの臨床的疑いが中程度 / 高いことを基準にして組み入れを行った。 米国 (カリフォルニア州オレンジ郡)	113 名 生涯非喫煙者 64 名	278 名 病理組織検査で良性腫瘍が認められた生涯非喫煙者 147 名	研究対象者全員が、生検を受ける前に自己式リスク要因調査票に記入した。
Johnson et al. 2000	年齢 25 ~ 74 歳 8 カ所のカナダ州立腫瘍登録 カナダ 1994 ~ 1997 年	閉経前の女性 : 520 名 生涯非喫煙者 222 名 閉経後の女性 : 895 名 生涯非喫煙者 386 名	閉経前の女性 : 512 名 生涯非喫煙者 229 名 閉経後の女性 : 1,012 名 生涯非喫煙者 498 名	郵送式調査票 生涯期間の 90% 以上について住居での間接喫煙曝露に関する情報を入手することができ、閉経状態と能動喫煙状況が記載されている者を対象に、間接喫煙が果たす役割を検討した。

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 何らかの間接喫煙曝露と正の関連が認められた。 	何らかの曝露 なし ある	1.0 2.49 (1.65 ~ 3.77)	良性乳房疾患、授乳および大豆製品の摂取について調整。
<ul style="list-style-type: none"> 能動喫煙との関連は認められない。 NAT2 遺伝子型と乳がんリスク全般との関連は認められず、喫煙による関連も認められない。 	研究対象者全員： 非曝露 何らかの曝露 閉経前の女性： 非曝露 曝露 閉経後の女性： 非曝露 曝露	1.0 1.32 (0.69 ~ 2.52) 1.0 2.69 (0.91 ~ 8.0) 1.0 1.01 (0.45 ~ 2.27)	年齢、初潮年齢、閉経状態、AFP、出産歴、妊娠期間の総月数、授乳歴、学歴、人種、民族、第一度近親 (first-degree relatives) および第二度近親 (second-degree relatives) の乳がん家族歴、BMI について調整。
<ul style="list-style-type: none"> 閉経前の女性では、能動喫煙 / 乳がんの関連が間接喫煙の影響よりも弱かった。 	閉経前の女性： なし 間接喫煙のみ 過去喫煙者のみ 現在喫煙者 閉経後の女性： なし 間接喫煙のみ 過去喫煙者 現在喫煙者	1.0 2.3 (1.2 ~ 4.6) 2.6 (1.3 ~ 5.3) 1.9 (0.9 ~ 3.8) 1.0 1.2 (0.8 ~ 1.8) 1.4 (0.9 ~ 2.1) 1.6 (1.0 ~ 2.5)	10 歳ごとの年齢グループ、州、学歴、BMI、アルコール使用、初潮年齢、初回妊娠が 5 ヶ月目以降に停止したときの年齢、生児出産の回数、授乳期間の月数、身長について調整。

表 7.9 続き

研究	対象集団	症例	対照	データ収集
Liu et al. 2000	病院ベース 年齢 24 ~ 55 歳 重慶、中国	生涯非喫煙者 186 名	がんが確認されて いない生涯非喫煙 者 186 名 年齢 (± 2 歳) と (Women's Health Care and Breast Surgery Department への) 入院日を一致 させた。	直接インタビュー 小児期 (10 歳未満) 思春期 (10 ~ 16 歳) および成人期の家庭 での間接喫煙曝露 ; 各時期における喫煙 者数と喫煙量につい て質問 ; 職場での曝 露 ; 喫煙者の周囲で 就業していた場合に は、喫煙者数と喫煙 量を尋ねた。
Marcus et al. 2000	地域登録 (Millikan et al. 1998 と同 じ研究の対象集団) 米国 (ノースカロライナ) 1993 ~ 1996 年に登録され た研究対象者全員を組み 入れた。	864 名 生涯非喫煙者 445 名	790 名 生涯非喫煙者 423 名	研究対象者全員と生 涯非喫煙者に対し て、18 歳以前と 18 歳以降の間接喫煙曝 露を調査した。
Kropp and Chang-Claude 2000	人口集団ベース 年齢 51 歳未満 南ドイツの 2 地域 オリジナルの研究は 1992 ~ 1996 年に実施され た。 1999 ~ 2000 年に、研究対象 者に再度接触した。	468 名 生涯非喫煙者 197 名 閉経前の女性 76.9%	1,093 名 生涯非喫煙者 459 名 (居住者名簿) オリジナルの研究 では、年齢および調 査地域別に対照 2 名 を各症例に一致さ せている。 閉経前の女性 81.1%	電話インタビュー (症例 / 対照のいず れであるかは盲検化 されていた) 小児期と成人期にお ける家庭での曝露な らびに職場での曝 露 ; 喫煙者数、曝露期間 (1 日あたりの量) を含む詳細な情報を 収集した。 「曝露」の定義は、1 年以上にわたり 1 日 1 時間曝露された場 合と規定されている。

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 小児期と成人期における家庭での曝露と有意な正の関連が認められた; 青年期についても同様の結果が得られたが、有意性は検出されなかった。 職場での曝露と有意な正の関連が認められた。 	家庭での曝露		多変量分析で、結果に統計学的な有意性が維持された(本文参照); 分析では、間接喫煙変数のほか、初潮年齢、小児期と成人期の体重、青年期の家族収入、入院歴、良性乳房疾患およびストレスなどの変数も調整した。
	小児期:		
	なし	1.0	
	軽度	0.69 (0.36 ~ 1.31)	
	中程度	1.31 (0.73 ~ 2.33)	
	重度	1.64 (0.83 ~ 3.23)	
	きわめて重度	1.74 (0.70 ~ 4.36)	
	傾向性の p 値	p < 0.05	
	成人期:		
	なし	1.0	
	軽度	0.47 (0.18 ~ 1.20)	
	中程度	1.64 (0.96 ~ 2.79)	
	重度	2.14 (0.88 ~ 5.25)	
	きわめて重度	3.09 (0.98 ~ 10.3)	
傾向性の p 値	p < 0.01		
職場での曝露:			
なし	1.0		
喫煙者数 1~4 名	1.56 (0.95 ~ 2.56)		
喫煙者数 5~9 名	0.77 (0.33 ~ 1.78)		
喫煙者数 10 名以上	2.94 (1.26 ~ 6.99)		
傾向性の p 値	p < 0.05		
<ul style="list-style-type: none"> 能動喫煙との関連は認められない。 18 歳以降の間接喫煙曝露について検討したところ、所見にほとんど変化はみられなかった。 	生涯非喫煙者		人種、年齢、診断時と研究対象者に選ばれた時の年齢、サンプリングのデザインについて調整。
	18 歳未満:		
	いいえ	1.0	
	はい	0.8 (0.6 ~ 1.1)	
<ul style="list-style-type: none"> 生涯曝露との有意な正の関連が認められた。 小児期の曝露とは有意な関連が認められない。 曝露時期(初回妊娠の前か後か)による有意な影響は認められない。 	何らかの曝露経験があるか:		年齢による層別化(5 歳ごと); 学歴、アルコール摂取、授乳、乳がんの家族歴、閉経状態および BMI について調整。
	なし	1.0	
	ある	1.59 (1.06 ~ 2.39)	
	過去喫煙者	1.61 (1.08 ~ 2.39)	
	現在喫煙者	1.55 (1.00 ~ 2.40)	
	これまでの生涯で曝露された時期:		
	なし	1.0	
	小児期のみ	1.11 (0.55 ~ 2.27)	
	成人期のみ	1.86 (1.16 ~ 2.98)	
	小児期と成人期	1.63 (1.03 ~ 2.57)	
	生涯曝露 (hours/day ; years)		
	1 ~ 50	1.42 (0.90 ~ 2.26)	
	51	1.83 (1.16 ~ 2.87)	
	傾向性の p 値	p = 0.009	

表 7.9 続き

研究	対象集団	症例	対照	データ収集
Lash and Aschengrau 2002	人口集団ベース 年齢 65 歳以上 マサチューセッツがん登録 (Massachusetts Cancer Registry) に報告されている ケープコッドの 8 都市 1987 ~ 1993 年	666 名 生涯非喫煙者 305 名	615 名 生涯非喫煙者 249 名 (RDD および HCFA により選出)	自己回答および代理回答によるインタビューを実施; 研究方法が Lash and Aschengrau 1999 の方法と同様であること以外は記述されていない。
Grammon et al. 2004	人口集団ベース 年齢 24 ~ 98 歳 ロングアイランドのナッソー郡とサフォーク郡 (ニューヨーク州) (Long Island Breast Cancer Study) 米国 1996 ~ 1997 年	1,356 名 生涯非喫煙者 598 名 閉経前の女性 211 名と閉経後の女性 387 名	1,383 名 生涯非喫煙者 627 名 閉経前の女性 231 名と閉経後の女性 396 名 RDD およびメディアケア記録	直接インタビュー; 居住歴; 能動喫煙歴ならびに喫煙者との同居、曝露時の年齢、曝露期間を含めた間接喫煙曝露歴
Shrubsole et al. 2004	人口集団ベース 年齢 25 ~ 64 歳 中国 (上海) 1996 ~ 1998 年	1,119 名 既婚の生涯非喫煙者 1,013 名 閉経前の女性 684 名と閉経後の女性 329 名	1,231 名 既婚の生涯非喫煙者 1,117 名 閉経前の女性 763 名と閉経後の女性 354 名 (上海在住者登録名簿から選出)	直接インタビュー 曝露源: (1) 夫の喫煙 (喫煙量と喫煙年数) (2) インタビュー / 診断時までの 5 年間における職場での曝露量 (1 日あたりの曝露量を分単位で記載)

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> 生涯曝露とリスクとの間に関連は認められない。 曝露期間または曝露時期（初回分娩の前か後か）について検討したところ、関連は認められなかった。 	生涯曝露：		<p>出産歴、初回分娩時の年齢、アルコール使用、乳がんの家族歴と個人歴、良性乳房疾患の病歴、医用放射線の使用、BMIについて調整。</p>
	なし	1.0	
	あり	0.85 (0.63 ~ 1.1)	
	期間（年数）：		
	なし	1.0	
<ul style="list-style-type: none"> 何らかの曝露または18歳以前ないし成人期（あらゆる曝露ないし配偶者からの曝露）の家庭での曝露期間との間に有意な関連は認められなかった。 27年以上にわたり配偶者の喫煙に曝露された場合のリスク増加を示唆するデータに有意性は認められなかった。 閉経状態、体重、家族歴、その他の要因について検討したサブグループ分析で、有意な関連は認められなかった。 	家庭での曝露：		<p>年齢、妊娠回数、閉経状態、良性乳房疾患の病歴、20歳時点と基準日時点のBMI、乳がんの家族歴、生殖障害の既往、経口避妊薬使用およびアルコール使用について調整。</p>
	なし	1.0	
	あり	1.04 (0.81 ~ 1.35)	
	全期間（月数）：		
	なし	1.0	
	1 ~ 192 カ月	1.07 (0.73 ~ 1.57)	
	193 ~ 360 カ月	0.84 (0.62 ~ 1.14)	
	361 カ月以上	1.22 (0.90 ~ 1.66)	
	配偶者からの曝露を受けた全期間（月数）：		
	なし	1.0	
1 ~ 181 カ月	1.50 (1.05 ~ 2.14)		
182 ~ 325 カ月	1.01 (0.70 ~ 1.47)		
326 カ月以上	2.10 (1.47 ~ 3.02)		
傾向性の p 値	p > 0.05		
<ul style="list-style-type: none"> 閉経前の女性と閉経後の女性のいずれも、夫の喫煙との関連は認められない。 何らかの職場での曝露との関連は認められないが、1日5時間以上曝露された場合のリスク増加が示唆されている；閉経前の女性の方が、顕著な結果が得られた。 	夫：		<p>年齢、学歴、家庭収入、初潮年齢、初回生児出産時の年齢、閉経時の年齢、体の大きさ、身体活動、第一度近親（first-degree relatives）の乳がん、線維腺腫の病歴について調整；小児期の家庭での曝露に関する情報は記載されていない；職場での曝露については、過去5年間に限定されている。</p>
	なし	1.0	
	あり	1.0 (0.8 ~ 1.2)	
	職場：		
	なし	1.0	
	あり	1.1 (0.9 ~ 1.4)	
	成人してからの生活：		
	なし	1.0	
	職場のみ	1.1 (0.8 ~ 1.5)	
	夫のみ	0.9 (0.7 ~ 1.2)	
	職場と夫	1.1 (0.8 ~ 1.4)	
	職場（minutes/day）：		
	なし	1.0	
	1 ~ 59	0.9 (0.6 ~ 1.3)	
	60 ~ 179	1.1 (0.8 ~ 1.6)	
180 ~ 299	1.1 (0.8 ~ 1.7)		
300	1.6 (1.0 ~ 2.4)		
傾向性の p 値	p = 0.02		

表 7.9 続き

研究	対象集団	症例	対照	データ収集
Bonner et al. 2005	人口集団ベース 年齢 35 ~ 79 歳 ニューヨーク州西部の エリー郡とナイアガラ郡 米国 1996 ~ 2001 年	1,122 名 生涯非喫煙者 525 名 閉経前の女性 149 名と閉経後 の女性 376 名	2,036 名 生涯非喫煙者 1,012 名 非喫煙者のうち、 326 名が閉経前の女 性であり、閉経後の 女性は 686 名であっ た < 閉経前の女性 326 名と閉経後の女 性 686 名 >。 年齢、人種および居 住郡ごとに症例と 度数を一致させ た；陸運局 (Department of Motor Vehicles) と HCFA	直接インタビュー 7 つの年齢区分にお ける家庭での曝露 (21 歳未満、21 ~ 30 歳、31 ~ 40 歳、41 ~ 50 歳、51 ~ 60 歳、 61 ~ 70 歳、70 歳 超)；喫煙者数、曝露 年数；職場での曝 露；喫煙する同僚に 曝露した時間数と年 数 症例 334 名と対照 609 名の各住居での 喫煙者数に基づく生 涯居住歴

*cigarette-years = 「喫煙年数」と「1日に喫煙する紙巻たばこの本数」を乗じた数値。

†hours/day/year = 「間接喫煙の煙に曝露される 1 日あたりの総時間数」と「家庭、職場または余暇期間の別を問わず、間接喫煙曝露の全エピソードの年数」を乗じた数値。

‡HCFA = 米国医療財務局 (Health Care Financing Administration)

§AFTP = 初回満期妊娠時の年齢

△RDD = ランダム・デジット・テレフォン・ダイアリング

この研究で、間接喫煙曝露を受けていない生涯非喫煙者と比較したところ、能動喫煙の影響 (調整オッズ比 = 2.0 [95% CI, 1.1 ~ 3.6]) は間接喫煙曝露の影響と定量的にはほぼ同じであった。しかし、能動喫煙者と間接喫煙曝露の有無を問わず非喫煙者全体とを比較した場合には、能動喫煙の影響の方が間接喫煙曝露の影響よりも弱かった (算出された粗オッズ比は 1.34)。分析では、年齢、放射線療法歴、指標診断以外の乳がんの病歴、出産歴やその他のさまざまな共変量を組み入れている (Lash and Aschengrau 1999)。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、複数部位のがんの (3 大部位は肺、乳房および結腸直腸) が母体となる症例・対照研究に組み込まれており、乳がん分析に組み入れた対照が適切であったかどうか、乳がん症例に「合致」していたかどうかという点が不明確であった。代理回答者によって実施された対照 (45%) および症例 (33%) インタビューが相当な比率を占めており、間接喫煙曝露に関する情報の正確さと完全性が回答者

のタイプによって異なると考えられるため、情報バイアスを排除することはできない。指標診断以外の乳がん病歴と放射線療法歴が共変量として間接喫煙分析に組み込まれているため、乳がん対照のなかで乳がんやその他のがん病歴をもつ者がある程度の比率を占めているものと思われる。間接喫煙曝露とその他の要因に関する情報が初回がん診断までの期間について評価されたのか、指標となるがんの診断まで評価されたのかが不明なため、乳がんや他のがんの既往者が含まれていることがこの研究にさらなる限界を与えている。

Lash と Aschengrau (2002) は、同じ調査地域に対して同様の研究方法を用いることにより、もう 1 件の症例・対照研究を実施した (表 7.9)。Lash と Aschengrau は、ケープコッドにある 8 都市の居住者のなかから 1987 ~ 1993 年に浸潤性乳がんを診断され、マサチューセッツがん登録 (Massachusetts Cancer Registry) に報告されている症例を組み入れた。年齢およびバイタル状態

所見	間接喫煙の測定尺度	相対リスク (95%信頼区間)	コメント
<ul style="list-style-type: none"> リスクと家庭での曝露(生涯曝露あるいは21歳以前の曝露)または職場での曝露との間に有意な関連は認められない。 生涯住居歴のデータを使用したところ、リスクとその他の時期の曝露(出生時、初潮時および初回分娩時)との間に有意な関連は認められなかった。 閉経前の女性と閉経後の女性に同様の結果が得られた。 	閉経前		閉経後の女性を対象とする分析では、年齢、学歴、人種、良性乳房疾患の病歴、初潮年齢、初回出産時の年齢、BMI、乳がんの家族歴、アルコール摂取、閉経時の年齢について調整。 p=0.60
	家庭 (person-years):	1.0	
	0	1.31 (0.70 ~ 2.44)	
	0 超 ~ 20 以下	1.56 (0.77 ~ 3.14)	
	20 超 ~ 33 以下	1.35 (0.69 ~ 2.63)	
	33 超 ~ 49 以下	1.16 (0.51 ~ 2.62)	
	49 超	p = 0.60	
	傾向性の p 値		
	閉経後		
	家庭 (person-years):	1.0	
0	1.24 (0.79 ~ 1.95)		
0 超 ~ 20 以下	0.82 (0.50 ~ 1.36)		
20 超 ~ 33 以下	1.03 (0.64 ~ 1.66)		
33 超 ~ 49 以下	1.25 (0.79 ~ 1.96)		
49 超	p = 0.38		
傾向性の p 値			

(vital status) が症例と合致する女性を対照とし、ランダム・デジット・ダイアリング法またはメディケア受給者の名簿から選出した。研究対象者またはその代理人に対してインタビューを実施している(代理人へのインタビュー件数は明記されていない)。この分析では、生涯非喫煙者である症例 305 名と対照 249 名が組み入れられている。間接喫煙の煙に曝露されていないと報告された生涯非喫煙者(症例 80 名、対照 53 名)と比較した場合、何らかの曝露を受けている者に乳がんリスクの増加は認められなかった(調整オッズ比 = 0.85 [95% CI, 0.63 ~ 1.1])。この差がない(null)という所見は、間接喫煙曝露の期間、曝露時の年齢および曝露時期と妊娠時の年齢との前後関係を考慮しても同じだった(表 7.9)。非曝露の生涯非喫煙者と比較したところ、能動喫煙者にも乳がんリスクの増加は認められなかった(調整オッズ比 = 0.81 [95% CI, 0.64 ~ 1.0])。

この 2 件の症例・対照研究はいずれもケープコット地域で実施されたものであるが、この研究結果の差をすぐには説明することができない。最初の研究(Lash and Aschengrau 1999)で得られた生涯非喫煙の症例と対照の背景データや他の関連する特性を、次に実施した研究での症例と対照のセットと比較すれば、結果の差に関して何らかの手がかりが得られるかもしれない。2 件の研究にみられる選択バイアスと研究対象者死亡による代理人の使用が、結果の差に寄与したかもしれない。この 2 件の研究では、研究対象者の 20 ~ 30% に間接喫煙曝露期間と曝露時期の記載が欠落していることから、情報の質に関する懸念も提起される。

大規模な人口集団ベースのがん研究で間接喫煙の役割と乳がんの検討が行われており、18 種類のがん種のひとつと診断されたカナダ人 19,453 名と住民対照 4,523 名が組み入れられてい

る (Johnson et al. 2000)。間接喫煙がこの人口集団の肺がんリスクに与える影響 (Johnson et al. 2001) については、すでに記載した (研究方法に関しては、本章「肺がん」の項を参照)。要点のみ説明すると、National Enhanced Cancer Surveillance System の 10 州中 8 州がこの研究に参加しており、浸潤性の原発性乳がんが組織学的に確認された 25~74 歳の女性 3,310 名が特定されている。対照は、州の健康保険プラン、資産評価データベースまたはランダム・デジット・テレフォン・ダイアリング法によって選び出した。計 2,340 名の乳がん女性 (接触した女性 3,023 名のうち 77.4%) と対照 2,531 名 (接触した女性 3,550 名のうち 71.3%) が郵送式調査票に回答しており、調査票を用いて、住居および職場での間接喫煙曝露による生涯喫煙歴を含めたライフスタイル要因について質問した。

生涯期間の 90% 以上における住居での間接喫煙曝露の情報に加えて、閉経ならびに能動喫煙に関する情報を提供してくれた 1,415 名の症例 (閉経前の女性 520 名と閉経後の女性 895 名) および 1,524 名の対照 (閉経前の女性 512 名と閉経後の女性 1,012 名) を対象に、間接喫煙と乳がんリスクとの関連を調査した。さまざまな共変量を調整した後、Johnson ら (2000) は、間接喫煙の煙に曝露された閉経前の生涯非喫煙者の場合、間接喫煙の煙に曝露されることがない閉経前の生涯非喫煙者よりも乳がんリスクが高い (オッズ比 = 2.3 [95% CI, 1.2~4.6]) ことを確認した。この高いリスクは過去喫煙者のリスク (オッズ比 = 2.6 [95% CI, 1.3~5.3]) に匹敵するものであり、非曝露非喫煙者と比較した場合の現在喫煙者のリスク (オッズ比 = 1.9 [95% CI, 0.9~3.8]) よりも高かった。間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関連は閉経後の女性の方が弱かった。この研究者らは、非曝露非喫煙の閉経後の女性と比較することにより、間接喫煙の煙に曝露された生涯非喫煙者の乳がん相対リスクが 1.2 (95% CI, 0.8~1.8)、過去喫煙者の場合には 1.4 (95% CI, 0.9~2.1)、現在喫煙者の場合は 1.6 (95% CI, 1.0~2.5) であることを確認した (Johnson et al. 2000)。閉経前の女性では、(住居と職場での曝露年数を併せた) 曝露年数の増加と smoker-years⁴ の増加に伴って相対リスクが増加するという有意な傾向も認められたが、閉経後の女性の方がこれらの傾向が弱かった (Johnson et al. 2000)。総合的な間接喫煙曝露レベルの増加に伴う閉経周辺期の乳がんオッ

ズ比は、1.5 (95% CI, 0.5~4.4)、2.0 (95% CI, 0.9~4.5)、2.9 (95% CI, 1.3~6.6) および 3.0 (95% CI, 1.3~6.6) であった (傾向性の p 値 = 0.03)。曝露量の増加に伴う閉経後の用量反応を求めたところ、オッズ比は 1.1、1.3 および 1.4 であった (95% CI, 0.9~2.3)。

これらの所見を解釈する場合、研究者らは相当な量の欠落情報について検討する必要がある。乳がんの女性 (症例) 919 名と対照 1,006 名については間接喫煙曝露に関する完全な情報が入手できなかったため分析から除外されており、生涯期間の 90% 以上について情報を提供した女性を検討対象としている。閉経前の乳がん女性の場合、間接喫煙曝露と潜在的な交絡要因について完全な情報を入手できたのは、生涯非喫煙者の 59%、過去喫煙者の 73%、現在喫煙者の 67% であった。閉経前の対照の場合、これに対応する数値はそれぞれ 62%、71% および 67% であった。閉経後の乳がん女性で間接喫煙に関する情報を入手できたのは、生涯非喫煙者の 55%、過去喫煙者の 62%、現在喫煙者の 65% であった。閉経後の対照の場合、これに対応する数値はそれぞれ 59%、62% および 66% であった。住居での間接喫煙曝露データに完全性を欠く比率が高いことが、懸念事項として挙げられる。この著者らは、症例 314 名と対照 347 名の曝露データが欠落していると言及している。この曝露歴欠落者の情報が追加されない限り、これらの該当者を除外したことによる結果の重大性は断定できない。これと同じ大規模な人口集団ベースの研究によって肺がんリスクに対する間接喫煙の役割が分析されており、この研究では間接喫煙曝露との関連が認められているという点に留意すべきである (Johnson et al. 2001)。乳がん分析で用いられている対照が肺がん分析にも組み込まれているかどうかは不明である。

間接喫煙曝露と乳がんに関する別の症例・対照研究では、カリフォルニア州オレンジ郡にある 3 カ所の乳がんセンターのうち 1 施設から研究対象者を組み入れた (Delfino et al. 2000)。診療またはマンモグラフィーによって疑わしい乳房腫瘍があると診断された者 (n = 535) を適格者として判断した。計 391 名の女性を組み入れ、このうちの 374 名がリスク要因に関する自己式調査票に記入した後に乳房生検を受けた。研究対象者には、能動喫煙 (現在喫煙者か過去喫煙者か、喫煙期間、1 日に喫煙する紙巻たばこの平均本数) と間接喫煙曝露について質問した。374 名の女性のうち 113

⁴ smoker-years = 喫煙者数によって重み付けした曝露年数

名が組織病理学的に確認された悪性腫瘍（症例）と診断されており、278名の女性が良性腫瘍と診断されている（対照）。さらに、過形成を呈しており、異型、異型過形成または複雑な線維腺腫を伴っていない乳房病変が認められた対照は「高リスク」（ $n=148$ ）にカテゴリー分類されており、乳房に増殖変化がみられない対照は「低リスク」（ $n=107$ ）に分類されている。このほかに、線維腺腫癌を取り囲んでいる組織が十分でなく、増殖状態によって分類できない対照が23名いた。計64名の症例と147名の対照には喫煙経験がなかった。

曝露レベルが「低い」と区分された生涯非喫煙者（症例33名、対照96名）との比較で、年齢、閉経状態および乳がん家族歴を調整したところ、間接喫煙曝露レベルが「高い」生涯非喫煙者は乳がんリスクが高かった（調整オッズ比 $=1.32$ [95% CI, 0.69~2.52]）（表7.9）（Delfino et al. 2000）。間接喫煙曝露レベルの低い生涯非喫煙者と比べて、過去喫煙者（調整オッズ比 $=0.94$ [95% CI, 0.53~1.68]）と現在喫煙者（オッズ比 $=0.55$ [95% CI, 0.18~1.67]）にリスクの増加は認められなかった。生検の所見に基づいて乳がんのリスク別に層別化したサブグループ分析を実施したところ、「低リスク」対照の女性では、間接喫煙曝露に伴う高い相対リスク（オッズ比 $=1.78$ [95% CI, 0.77~4.11]）が観察されたが、「高リスク」対照の女性には観察されなかった（オッズ比 $=1.03$ [95% CI, 0.50~2.12]）。間接喫煙曝露の相対リスクは、閉経前の女性（オッズ比 $=2.69$ [95% CI, 0.91~8.01]）の方が閉経後の女性（オッズ比 $=1.01$ [95% CI, 0.45~2.27]）よりも大きかった（表7.9）（Delfino et al. 2000）。この研究は小規模であり、曝露評価に限界があった。情報バイアスの可能性という点では、間接喫煙やその他のライフスタイル要因に関するリスク要因調査票を取得してから生検または乳がん診断を実施しているため、選択的思い出しバイアスに関する懸念は最小限に抑えられている。

ノースカロライナで実施された人口集団に基づく症例・対照研究では間接喫煙曝露と乳がんリスクについて検討しており、1993~1996年に浸潤性の原発性乳がんと診断された20~74歳の女性を組み入れている（Millikan et al. 1998; Marcus et al. 2000）。この研究では、50歳未満のアフリカ系アメリカ人の症例全員ならびにこれとほぼ同数の50歳以上のアフリカ系アメリカ人および白人の症例が組み入れられている。対照は、運転免許証またはメディケア受給者（研究対象者が65歳以上の場合）の名簿から特定した。直接インタビュー時に、研究対象者に紙巻たばこ喫煙開始時の年齢、アルコール使用および家庭での間接喫煙曝露について質問した。

この症例・対照研究による能動喫煙と間接喫煙曝露に関する最初の報告は、インタビューに参加し、血液検体も提供してくれた症例498名と対照473名を基盤としている（表7.9）（Millikan et al. 1998）。生涯非喫煙者（症例248名、対照253名）との比較による乳がんの相対リスクは、過去喫煙者が1.3（95% CI, 0.9~1.8）であり、現在喫煙者が1.0（95% CI, 0.7~1.4）であった。間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者と比較した場合、（18歳以降における喫煙者との同居に基づいて）18歳以降の間接喫煙曝露を報告している女性の相対リスクは1.3（95% CI, 0.9~1.9）であった。この関連は、閉経前の女性（オッズ比 $=1.5$ [95% CI, 0.8~2.8]）の方が閉経後の女性（オッズ比 $=1.2$ [95% CI, 0.7~2.2]）よりも強固だった。

この人口集団での能動喫煙と間接喫煙曝露に関する2報目の報告は、1993~1996年にインタビューを実施した研究対象者全員（症例864名、対照790名）を基盤とするものであり、喫煙経験のない症例445名と対照423名が含まれていた（表7.9）（Marcus et al. 2000）。曝露されていないと報告している女性と比較した場合、18歳以前の間接喫煙曝露を報告した生涯非喫煙者に乳がんリスクの増加は認められなかった（オッズ比 $=0.8$ [95% CI, 0.6~1.1]）。18歳以降の曝露について調整したところ、18歳以前の間接喫煙曝露との関連に変化はみられなかった。いずれの報告でも、Millikanら（1998）とMarcusら（2000）は間接喫煙曝露の影響について人種、診断/選択時の年齢およびサンプリングのデザインを調整しているが、これ以外の共変量については調整を行っていない。間接喫煙曝露に関して包括的な質問が行われているわけではないが、主に18歳以前と18歳以降の女性の家庭での曝露に主眼が置かれている。

KroppとChang-Claude（2002）は、ドイツの調査地域2カ所で、51歳以下の女性を対象に乳がんの症例・対照研究を実施した（表7.9）。1992~1995年に実施されたオリジナルの研究では能動喫煙の評価が行われているが、不随意のたばこ煙曝露については評価が行われていない。1999年に、乳房の上皮内がんまたは浸潤性乳がんの女性706名とオリジナルの研究でインタビューを実施した対照1,381名に再び接触した。計468名（66.3%）の症例と1,093名（79.2%）の対照が2度目のインタビューに参加した。再度接触を試みた時点までに、115名の症例と3名の対照が死亡していた。研究対象者には能動喫煙のほか、小児期と成人期における家庭での曝露ならびに職場での曝露を含めた不随意たばこ煙曝露について、広範囲にわたる質問をした。曝露時の年齢、曝露期間および曝露強度（喫煙者数、1日あたりの曝露時間数）

に関する情報を入手している。間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者と比較したところ、曝露されている生涯非喫煙者に有意なリスクの増加が認められた(調整オッズ比 = 1.6 [95% CI, 1.08 ~ 2.39])。リスク増加と成人期の曝露との間に関連が認められたが(調整オッズ比 = 1.8 [95% CI, 1.12 ~ 2.89])。小児期のみの曝露との間には関連がみられなかった(調整オッズ比 = 1.0 [95% CI, 0.52 ~ 2.19])。曝露期間別にリスクを求めたところ、ほとんど差はなかった。調整オッズ比は、曝露期間が短い場合(1 ~ 10年)には1.8 (95% CI, 1.15 ~ 2.98)、曝露期間が長い場合(21年以上)には1.51 (95% CI, 0.89 ~ 2.56)であった。現在と過去の間接喫煙曝露についての比較でも、リスクパターンは同様であった。生涯曝露の指標として hours/day-years を用いた場合、生涯曝露(小児期と成人期の合計)に応じてリスクが増加するという傾向が認められた。オッズ比は、曝露レベルが高い場合(51 hours/day-years 以上)が1.8 (95% CI, 1.16 ~ 2.87)であり、曝露レベルが低い場合(1 ~ 50 hours/day-years)が1.42 (95% CI, 0.90 ~ 2.26)であった。ただし、この研究では、間接喫煙曝露の推定オッズ比(オッズ比 = 1.61)が過去の能動喫煙者(オッズ比 = 1.15)または現在の能動喫煙者(オッズ比 = 1.47)よりも高かった。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、特に間接喫煙曝露歴という点で女性に再接触していることから、情報バイアスの可能性が浮上する。次に、相当な比率で症例と対照の双方が参加していないことから、選択バイアスが入り込んでいる可能性が示される。

Gammon ら(2004)は、Long Island Breast Cancer Study により、間接喫煙の役割と乳がんについて調査した。この研究は、ナッソー郡およびサフォーク郡在住者を対象に実施されたものである。この研究では、1,356名の乳がん女性と一般住民から選ばれた1,383名の対照が組み入れられており、このうちの症例598名と対照627名が生涯非喫煙者であった(表7.9)。親、配偶者および他の家族による喫煙への曝露を含め、住居での間接喫煙の煙に対する生涯曝露を評価した。間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者(症例155名、対照170名)と比較したところ、曝露されている生涯非喫煙者にリスクの増加は認められなかった(調整オッズ比 = 1.04 [95% CI, 0.81 ~ 1.35])。18歳以前における親の喫煙への曝露または初回満期妊娠より以前の曝露に伴う乳がんリスクの増加は認められなかった。全曝露期間について検討した場合、長期間の家庭でのたばこ煙曝露によって乳がんリスクが増加することを示すデータはほとんど認められず、361カ月以上にわたり喫煙者と同居している場合のオッズ比は1.22 [95% CI, 0.90 ~ 1.66]であった。家庭での

配偶者からの曝露に分析を限定した場合、361カ月以上にわたり喫煙する配偶者と同居している場合のオッズ比は2.10 (95% CI, 1.47 ~ 3.02)であったが、期間の延長に伴いリスクが増加するという有意な傾向は認められなかった。閉経状態別に分析したところ、閉経前の女性では間接喫煙曝露に伴うわずかなりリスク増加が認められたが(調整オッズ比 = 1.21 [95% CI, 0.78 ~ 1.90])、閉経後の女性には認められなかった(調整オッズ比 = 0.93 [95% CI, 0.68 ~ 1.29])。年齢、体格指数、アルコール使用、ホルモン補充療法の利用、経口避妊薬使用および乳がんの家族歴といった他の重要なパラメータ別に層別化した分析では、間接喫煙曝露とリスクとの間に有意な関連は認められなかった。

この研究では、乳がんリスクと能動喫煙との関連は認められなかった。間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者と比較した場合、能動喫煙者の調整オッズ比は1.06 (95% CI, 0.76 ~ 1.48)であり、間接喫煙の煙にも曝露されている能動喫煙者の調整オッズ比は1.15 (95% CI, 0.90 ~ 1.48)であった。この研究では、職場での曝露については評価していない。

Bonner ら(2005)は、Western New York Exposures and Breast Cancer Study の一環として、エリー郡とナイアガラ郡の居住者を対象に間接喫煙の役割と乳がんについて調査した。この人口集団に基づく症例・対照研究では、原発性の新規発症した乳がんと診断され、組織検査による確認が得られている35 ~ 79歳の女性を組み入れた。調査地域の住民対照は、陸運局(Department of Motor Vehicles)運転免許名簿またはメディケア・メディケイドサービスセンター(Centers for Medicare and Medicaid Services)名簿から選んだ。質問事項は、7つの年齢区分における同居人および同僚からの間接喫煙曝露に関するものであった(21歳未満と、その後はそれぞれ10年ごとに区分)。同居している喫煙者数および喫煙者との同居年数について尋ねた。研究対象者が同僚の喫煙に曝露される1週間あたりの時間数に基づき、職場での曝露量を推定している。生涯における家庭と職場での曝露に関する主要分析では、生涯非喫煙者である症例525名(閉経前の女性149名、閉経後の女性376名)と対照1,012名(閉経前の女性326名、閉経後の女性686名)が組み入れられている。また、間接喫煙曝露は居住歴評価の一環として測定されている。研究対象者には、生涯の全期間に居住したすべての住居とこれに対応する各住居での喫煙者数に関する情報を列挙してもらっている。この情報に基づき、出生時、初潮時および初回出産時の曝露について評価した。生涯非喫煙の症例(閉経前の女性106名、閉経後の女性228名)と対照(閉経前の女性238名、閉経後の女性371名)

で構成されたサブセットから、居住歴評価を取得した。

生涯の家庭での間接喫煙曝露に伴って乳がんリスクが増加したが、有意性は認められなかった。閉経前の女性（傾向性の p 値 = 0.60）と閉経後の女性（傾向性の p 値 = 0.38）のいずれにも、曝露期間の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向は見いだされなかった（表 7.9）。21 歳以前の家庭での喫煙に限定した分析では、閉経前の女性（傾向性の p 値 = 0.99）と閉経後の女性（傾向性の p 値 = 0.09）のいずれにも、リスクの有意な増加はみられなかった。閉経前の女性（傾向性の p 値 = 0.38）と閉経後の女性（傾向性の p 値 = 0.41）のいずれにも、乳がんリスクと職場での間接喫煙曝露との間に関連はみられなかった。ほぼすべての推定相対リスクが 1 を下回っていた。閉経前の女性では、出生時、初潮時および初回出産時の喫煙曝露により 11 ~ 49% のリスク増加がもたらされたが、統計学的に有意な関連は認められなかった。閉経後の女性の場合、推定相対リスクはいずれも 1 に近似しているか 1 未満であった。

この症例・対照研究では、生涯の家庭と職場での曝露について広範囲にわたる情報を入手した。また、家庭での喫煙曝露に関する情報は、居住歴評価の一環として別の手法を用いて収集している。閉経前の女性と閉経後の女性のいずれでも、乳がんリスクと間接喫煙曝露量測定値との間に有意な関連は認められなかった。これは、生涯非喫煙の症例と対照のデータを閉経状態別に提示した数少ない研究のひとつであるため、症例群と対照群の比較可能性（comparability）を評価することができる。

中国で実施された 3 件の研究は、生涯非喫煙者に対して間接喫煙曝露が果たす役割と乳がんリスクに取り組んでいる（Zhao et al. 1999; Liu et al. 2000; Shrubsole 2004）。以下で考察するように、このうちの 2 件の研究には、デザインに関して懸念される問題がある（Zhao et al. 1999; Liu et al. 2000）。Zhao ら（1999）は、1994 ~ 1997 年に中国の成都で病院ベースの乳がんの研究を行った。この研究では、乳がんであることが臨床的に確認された女性 265 名およびこれと同数の女性対照を組み入れ、対照は年齢、居住地域、同様の職業および同様の学歴という点で症例と個々に一致させた（このマッチングの性質については明記されていない）。対照の収集源は均一ではなく、家族、来院者、隣人、友人または良性疾患をもつ外来通院患者などで構成されていた。乳がん患者 259 名と対照 252 名が紙巻たばこの非喫煙者として特定されているが、間接喫煙に関する情報は非喫煙者

と推定される症例 265 名と対照 265 名のデータが提示されており、この相違に関しては本文中に明確な記載がなかった。この著者らは、授乳、良性乳房疾患の病歴および大豆製品の摂取などのさまざまな共変量を調整したところ、有意なリスク増加と間接喫煙曝露との間に関連が認められた（調整オッズ比 = 2.49 [95% CI, 1.65 ~ 3.77]）と報告している。紙巻たばこの喫煙者である症例 13 名と対照 6 名に基づいて検討した場合（この症例と対照が現在喫煙者であるのか、あるいは過去喫煙者であるのかは不明）、喫煙者の乳がんリスク（オッズ比 = 2.75 [95% CI, 0.87 ~ 8.65]）は非喫煙者に比べて 2 倍以上高かった（表 7.9）。この研究の方法論的な限界として、症例の選択基準が不明なこと（すなわち、新規罹患症例か既罹患症例か、乳がんの臨床診断結果）、対照群の適切さ、間接喫煙曝露についての質問に関する情報の欠如（曝露源と曝露時期）などが挙げられる。

Liu ら（2000）は中国の重慶で病院ベースの乳がんの症例・対照研究を実施し、乳がんの新規罹患した女性 186 名と、同じ病院に外来通院しており、年齢（ ± 2 歳）、入院日および既婚か未婚かについて症例と個々に一致させた対照 186 名を組み入れた。いずれも生涯非喫煙者であった。症例と対照の年齢は、24 ~ 55 歳であった。小児期（10 歳未満）、青年期（10 ~ 16 歳）および成人期（家庭と職場での曝露を含む）という 3 つの期間の間接喫煙曝露について質問した。喫煙者数ならびに喫煙者数と喫煙量（軽度、中程度、重度、きわめて重度）を計上した複合的な曝露指標というふたつの変数を用いて、家庭での曝露量を示した。小児期における家庭内の喫煙者数に応じて乳がんリスクが有意に増加したが（傾向性の p 値 < 0.05）、青年期（傾向性の p 値 > 0.05）または成人期（傾向性の p 値 > 0.05）における家庭内の喫煙者数に応じたリスクの有意な増加は認められなかった。また、（複合的な曝露指標を用いて）喫煙量を検討した場合には、小児期（傾向性の p 値 < 0.05）および成人期（傾向性の p 値 < 0.01）の曝露レベル増加に応じてリスクが増加するという有意な傾向が認められたが、青年期についてはこのような傾向は認められなかった。小児期、青年期および成人期の家庭での曝露と職場での曝露を併せて検討することにより、この研究者らは小児期の家庭での曝露（調整オッズ比 = 1.24 [95% CI, 1.07 ~ 1.43]）、成人期の家庭での曝露（調整オッズ比 = 4.07 [95% CI, 2.21 ~ 7.50]）および職場での曝露（調整オッズ比 = 1.27 [95% CI, 1.04 ~ 1.55]）に伴う有意なリスク増加を確認した。

学歴、職業および社会階級という点で、症例と対照との間に相当な差がみられた。症例は対照よりも学歴が低かった（症例の26%と対照の9%が高校未就学であった）。また、3つの時期（小児期、青年期、成人期）のそれぞれにおいて家族の社会経済的地位（SES）が平均よりも低かったと報告している人数は、症例の方が対照よりも有意に多かった。ただし、専門職に従事している比率は症例（46%）の方が対照（25%）よりも高く、労働者の比率は症例（29%）の方が対照（66%）よりも低かった。家庭および職場での間接喫煙曝露は、学歴、職業および家族のSESによって異なると考えられる。多変量分析では、青年期の社会経済階級のみを考慮している。したがって、この研究では、こういった社会階級と職業変数による潜在的な交絡の可能性を排除することができない。

Shrubsoleら（2004）は、Shanghai Breast Cancer Study で間接喫煙曝露の役割を調査した。これは大規模な人口集団ベースの研究であり、年齢25～64歳の乳がん症例1,459名と住民対照1,556名で構成されている。データ収集の開始から7カ月後に間接喫煙曝露に関する質問が研究に追加され、症例1,119名と対照1,231名が回答した。間接喫煙曝露とリスクに関する分析は、現在配偶者のいる生涯非喫煙者（症例1,103名と対照1,117名）に限定して実施された。診断/インタビューまでの5年間における夫の喫煙および職場での曝露というふたつの間接喫煙曝露源について評価を行った。乳がんリスクと夫の喫煙との間に関連は認められなかった（調整オッズ比=1.0[95% CI, 0.8～1.2]）。紙巻タバコの喫煙本数や喫煙年数ならびに喫煙指数のpack-yearsなど、夫の喫煙について異なるカテゴリー別に求めたオッズ比はいずれも1に近似していた。また、乳がんリスクと職場での間接喫煙曝露との間にも関連は認められなかった（調整オッズ比=1.1[95% CI, 0.9～1.4]）。双方の曝露源を併せて検討したところ（なし、職場のみ、夫の喫煙のみ、双方による曝露）相対リスクも1に近似していた。これらの結果は、閉経前の女性も閉経後の女性も同様であった（表7.9）。しかし、職場での高曝露に伴い、乳がんリスクが増加する傾向がみられた。職場で間接喫煙の煙に曝露されている女性（症例457名、対照463名）と職場でも夫からも曝露されていない女性（症例176名、対照184名）とを比較した場合、日常の職場での間接喫煙曝露期間の増加に伴いリスクが増加するという有意な傾向が認められた（傾向性のp値=0.02）。閉経前の女性では、1日あたりの曝露時間がゼロ、1～59分、60～179分、180～299分および300分以上であった場合の

オッズ比はそれぞれ1.0、0.9、1.1、1.1および1.6であった（傾向性のp値=0.03）。閉経後の女性の場合、これに対応するオッズ比はそれぞれ1.0、1.1、1.3、1.4および1.4であった（傾向性のp値=0.37）。生涯非喫煙者の乳がんについて検討し、家庭と職場での曝露に関する情報を評価した症例・対照研究としては、現在のところこの研究が最大規模である。ひとつの限界として、職場での曝露に関する情報がインタビューまでの5年間に限定されているという点が挙げられる。また、小児期の曝露に関する情報が提示されていない。

定量的メタアナリシス

観察された証拠を統合するために、定量的メタアナリシスの手法を使用した。コホート研究と症例・対照研究に基づいて報告されたさまざまな曝露測定値の推定相対リスクを抜き出し、統計ソフトウェアパッケージ Stata を用いてデータを併合した。これらの研究では、小児期または成人期の曝露、曝露源および曝露場所を評価するために多岐にわたる曝露測定が行われていた。研究調査によって得られた推定値を選択するにあたり、文書化されている一連の判定を行った。また、閉経状態別に結果を提示している研究もあった。

研究対象者の女性全員（閉経状態の別を問わず）、閉経前の女性、閉経後の女性という3つの対象集団サンプルについて、プール推定値を算出した。以下の8項目の曝露カテゴリーを検討した：(1)成人期における何らかの曝露源（成人期のすべての曝露源）(2)成人期の配偶者/パートナーからの曝露（成人期の配偶者からの曝露）(3)成人期の家庭での曝露（同居人の喫煙による曝露を含む）(4)成人期の職場での曝露(5)小児期の家庭での曝露（通常は親の喫煙による曝露）(6)小児期と成人期の双方における曝露（家庭ないし職場のどちらか一方または両方での曝露）(7)小児期と成人期の曝露測定を実施した研究での「曝露経験あり」（家庭ないし職場のどちらか一方または両方での曝露）(8)各研究での最も包括的な曝露。どのカテゴリーでも、「曝露経験がある」場合の影響の推定値よりも、独立した影響の推定値を選択した。要するに、ある研究で「小児期に曝露経験がある」（成人期の曝露の有無は問わない）場合の結果と「小児期にのみ曝露されていた」（成人期には曝露されていない）場合の結果が提示されているのであれば、成人期の曝露には左右されずに小児期の曝露影響についてバイアスが少くない推定値を表しているという理由から、後者を小児期の曝露分析に用いた。

この研究では、可能な限り調整推定値を用いた。研究者らはサブアナリシスを実施し、調整が結果に及ぼす影響を調べた。研究者らが生殖要因（初潮年齢、初回出産時の年齢および出産歴）ならびにアルコール消費量を調整しているかどうかに応じて、研究をカテゴリー分類した。最も重要な潜在的交絡要因であるという理由から、これらの要因は注目の中心になった。

表 7.10 に、プール推定値と 95%信頼区間を含めたメタアナリシスの主な所見を提示する。全体的にみて、生涯非喫煙者の乳がんリスクと間接喫煙曝露との間に有意な関連が認められたが、閉経状態ごとに層別化した場合には閉経前の女性にのみ関連が認められており、成人期に曝露された閉経後の女性の推定値は 1 を下回っていたが、統計学的な有意性は検出されていない（表 7.10、図 7.1 ~ 7.4）。配偶者の喫煙のみを検討した場合には同様のパターンが得られており（表 7.10）、職場での曝露に関する推定値を求めたところ、閉経前の乳がん女性の方が閉経後の乳がん女性よりも高値であった。小児期の曝露によるリスク増加は認められなかった。

感度分析を実施し、研究のタイプ別、入手できる曝露情報の程度別および交絡の考慮事項別にプール推定値のばらつきを調べた（表 7.10）。コホート研究の所見では、乳がんリスク全般と間接喫煙曝露との関連は認められなかったが、症例・対照研究から求めたプール推定値は肯定的であり、統計学的に有意であった。特に、病院ベースの症例・対照研究では高い推定値が得られている。交絡を考慮した研究と考慮しなかった研究で得られた推定値を比較した場合、潜在的な交絡を調整した研究の方が推定値が低かった。

図 7.5 では、21 件の研究を対象に、Begg と Mazumdar (1994) が開発した漏斗プロット (funnel plot) 検定を用いて潜在的な出版バイアスを評価した。漏斗プロットにより、正確性に欠ける研究ほど強力で肯定的な結果が得られる傾向があり、出版バイアスの可能性を示唆するパターンを示していることがわかる。この出版バイアスに対する正規の検定では、統計学的な有意性が認められた ($p < 0.05$)。

表 7.10 乳がんのメタアナリシスによるリスクのプール推定値と 95%信頼区間 (CI)

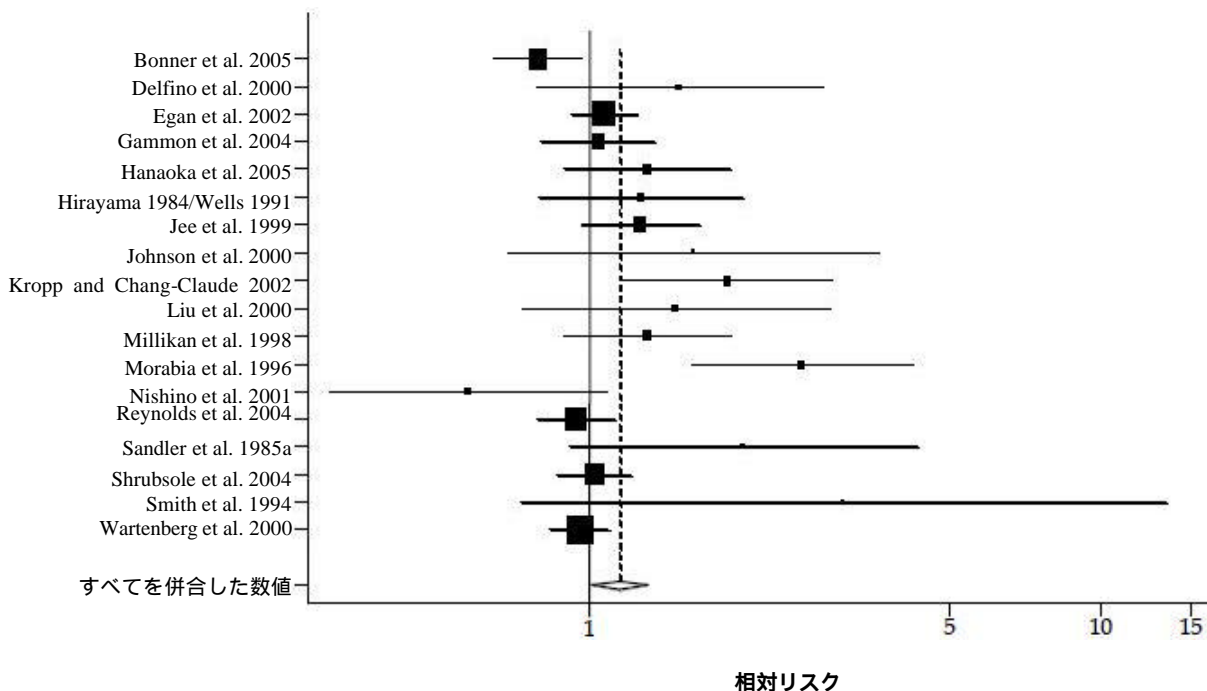
曝 露	女性全体		閉経前の女性		閉経後の女性	
	n*	相対リスク (95% CI)	n	相対リスク (95% CI)	n	相対リスク (95% CI)
成人期						
すべての曝露源	18	1.15 (1.02 ~ 1.29) [0.000] [†]	10	1.45 (1.04 ~ 2.01) [0.000]	9	0.90 (0.81 ~ 1.01) [0.691]
配偶者	9	1.17 (0.96 ~ 1.44) [0.002]	4	1.40 (0.92 ~ 2.12) [0.1]	3	0.86 (0.67 ~ 1.12) [0.645]
家庭	8	1.01 (0.85 ~ 1.19) [0.006]	4	1.28 (0.94 ~ 1.74) [0.355]	3	0.92 (0.76 ~ 1.11) [0.591]
職場	6	1.06 (0.84 ~ 1.35) [0.008]	4	1.21 (0.70 ~ 2.09) [0.000]	3	0.83 (0.53 ~ 1.29) [0.086]
小児期 (親)	9	1.01 (0.90 ~ 1.12) [0.101]	4	1.14 (0.90 ~ 1.45) [0.342]	3	1.04 (0.86 ~ 1.26) [0.242]
小児期と成人期の双方	4	1.39 (0.88 ~ 2.18) [0.021]	3	1.63 (0.68 ~ 3.91) [0.016]	2	1.02 (0.74 ~ 1.42) [0.160]
曝露経験あり (生涯曝露について測定した研究)	10	1.40 (1.12 ~ 1.76) [0.000]	6	1.85 (1.19 ~ 2.87) [0.001]	5	1.04 (0.84 ~ 1.30) [0.048]
各研究の「最も包括的な曝露」 [‡]	21	1.20 (1.08 ~ 1.35) [0.000]	11	1.64 (1.25 ~ 2.14) [0.001]	10	1.00 (0.88 ~ 1.12) [0.321]
コホート研究	7	1.02 (0.92 ~ 1.13) [0.162]				
症例・対照研究	14	1.40 (1.17 ~ 1.67) [0.000]				

*n=それぞれの分析に組み入れた研究件数

[†]角カッコ内の数字=不均一性の検定の p 値 (「不均一でない」という帰無仮説)

[‡]各研究の「最も包括的な曝露」には、それぞれの研究で得られた最も包括的な関連の測定値が計上されている：何らかの状況下での曝露経験の方が成人期のあらゆる曝露源よりも優先され、成人期のあらゆる曝露源の方が配偶者からの曝露よりも優先される。

図 7.1 成人期のあらゆる間接喫煙曝露に伴う乳がんの相対リスク (95%信頼区間)



備考：大きさの異なる正方形は、各研究の相対リスクを併合した推定値に占める加重比率を表している。

証拠の統合

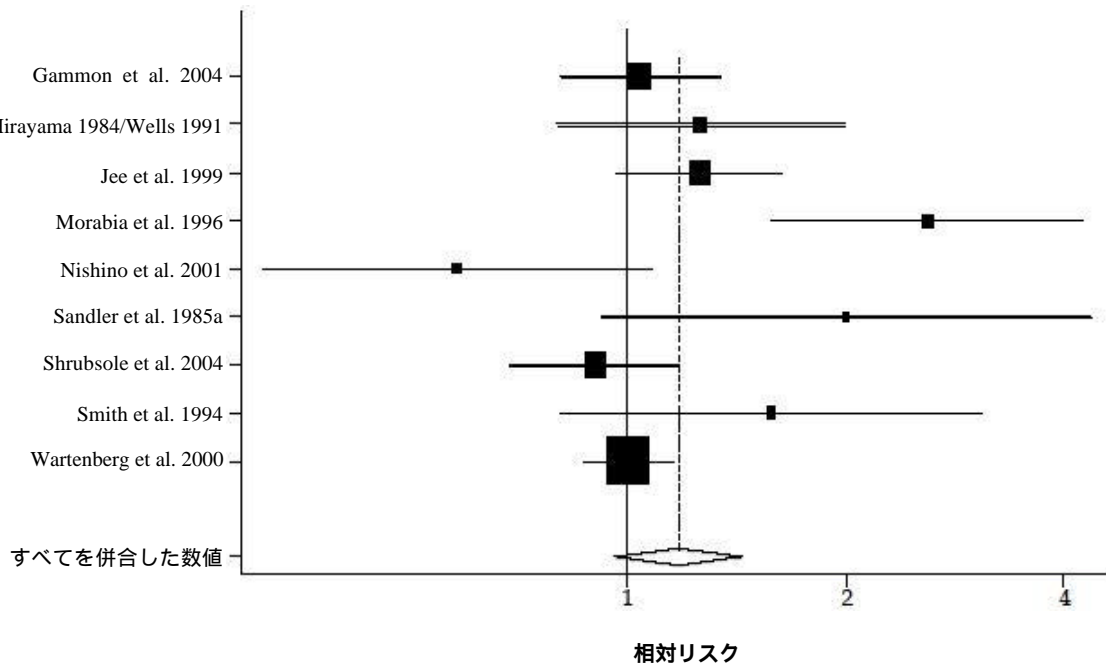
因果関係の判定基準を用いて、間接喫煙と乳がんに関する主要な証拠すべてを評価した。この因果関係の判定基準は、長期にわたってこの一連の報告に用いられている（第1章、緒言、要約および結論）。能動喫煙と乳がんの広範囲に及ぶ情報も検討した。また、間接喫煙曝露源、用量反応関係および閉経状態別にみた所見の差に関する問題点も考察した。

一貫性 (consistency)

一貫性 (consistency) とは、異なるデザインを用いて、異なる人口集団を対象に異なる研究者が実施した研究での所見の再現性 (replication) のことである (USDHHS 2004)。研究特性が多岐にわたっているにもかかわらず所見が類似している場合、観察された関連について因果関係以外の説明、とりわけ特定デザインの方法論的な限界によってバイアスが生じている可能性の筋道が通りにくくなる。

間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の乳がんリスクとの関連を直接調査した疫学研究は、現在 21 件 (コホート研究 7 件、症例・対照研究 14 件) ある。証拠全体から間接喫煙に伴う乳がんリスクの増加が一致して認められているわけではないが、すべての証拠をプールした推定値は、「影響なし」の水準である 1 を上回っている (表 7.10)。ただし、研究デザインによって証拠にばらつきがある。米国で実施された 3 件の基礎のしっかりしたコホート研究はいずれも、多くの乳がん件数を組み入れている：具体的には、ACS コホートでは乳がん死亡 669 件; NHS コホートでは新規発症の浸潤性乳がん 1,359 件; California Teachers Study コホートでは新規発症の浸潤性乳がん 1,174 件が計上されている。これらの研究では間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関連が認められておらず、推定相対リスクはいずれも 1 前後であった (Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004)。アジアで実施された 4 件のコホート研究の結果はこれよりも少数の乳がん件数 (乳がん新規罹患症例 / 死亡例 200 件未満) に基づいており、ばらつ

図 7.2 成人期の配偶者の喫煙による間接喫煙曝露に伴う乳がんの相対リスク (95%信頼区間)



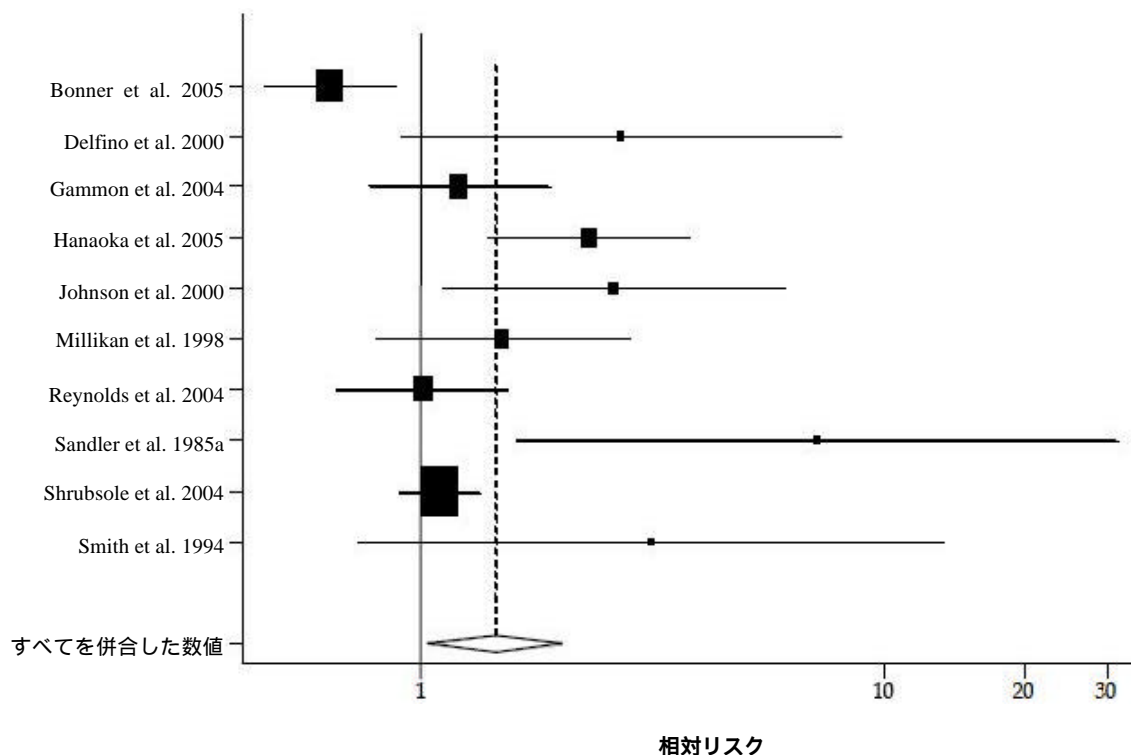
備考：大きさの異なる正方形は、各研究の相対リスクを併合した推定値に占める加重比率を表している。

きが大きだけでなく、関連に関して一致した証拠が提示されていない。このうちの 3 件の研究 (Hirayama 1984; Jee et al. 1999; Hanaoka et al. 2005) で 10~30% というわずかな相対リスクの増加が報告されているのに対し、日本で実施された残る 1 件の研究 (Nishino et al. 2001) では 1 を下回る相対リスクが報告されている。唯一の有意な所見は、閉経状態別に層別化した日本のコホート研究のサブグループ分析から得られた (Hanaoka et al. 2005)。この所見は、閉経前の女性にみられた乳がん 77 件を基盤としている。コホート研究のプール推定値は全体で 1.02 である。コホート研究から得られたこの差がない (null) という所見は、方法論的な限界による結果として見過ごすことはできない。というのは、これらの研究のうち数件で、間接喫煙に伴う肺がんと冠動脈心疾患のリスク増加が確認されているためである。

14 件の症例・対照研究で得られた結果の方が間接喫煙曝露に伴うリスク増加の支持度が高いが、研究結果に相当なばらつきが認められる。5 件の研究で、間接喫煙曝露によって相対リスクが

2 倍以上増加することが明らかになり (Smith et al. 1994; Morabia et al. 1996; Lash and Aschengrau 1999; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002)。このうちの 4 件の研究では統計学的に有意な結果が得られている。上に記載した通り、Lash と Aschengrau (1999) が実施した研究にはデザイン上の限界があるため、後に同じ研究者が類似デザインを用いて同一地域を対象に実施した研究では、先の研究で得られた結果の確認が得られていない (推定相対リスクはすべて 1.0 未満であった) (Lash and Aschengrau 2002)。Johnson (2005) によって生涯間接喫煙曝露評価の完成度が高いと判断された他の 4 件の研究 (Smith et al. 1994; Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002) にも別の研究上の限界があり、具体例として、さまざまな思い出しバイアス、欠落データによる誤分類および選択バイアスの可能性などが挙げられる。Kropp と Chang-Claude (2000) の研究では、初回インタビューから 4~7 年後に研究対象者に再接触しており、再インタビューの回答率は症例 (66%) の

図 7.3 閉経前の女性を対象とした成人期のあらゆる間接喫煙曝露に伴う乳がんの相対リスク (95%信頼区間)



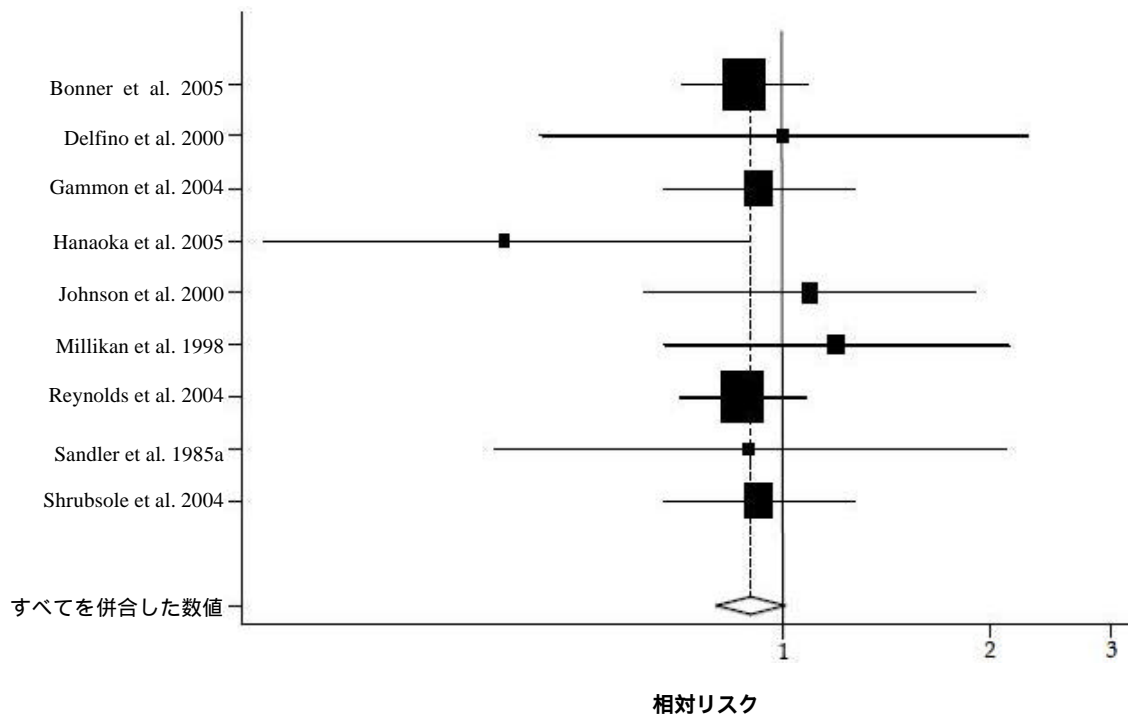
備考：大きさの異なる正方形は、各研究の相対リスクを併合した推定値に占める加重比率を表している。

方が対照(79%)よりも低かった。再インタビューの焦点が能動喫煙歴と間接喫煙曝露を確認することであったことから、研究仮説に関して研究対象者を「盲検」状態にするのは困難であったと考えられるほか、症例/対照の状況別に異なる思い出しバイアスがかかる可能性があり、これがリスクの過大評価につながっている可能性がある。Smithら(1994)も研究対象者に再接触して間接喫煙曝露歴について確認しているため、この研究所見も Kropp と Chang-Claude(2002)の研究に関して述べたのと同じ限界の影響を受けている。Johnsonら(2000)の研究では、郵送式調査票を介して間接喫煙曝露歴に関する情報を入手しており、生涯非喫煙者の症例の37%と対照の40%に

ついては完全な情報が得られていない。このため、生涯非喫煙者の症例470名(1,078から608を減じた数字)と生涯非喫煙者の対照487名(1,214から727を減じた数字)は分析に計上されていない。Morabiaら(1996)の研究では、対照(21%が45歳未満)が症例(11%が45歳未満)よりも若く、分析の際に閉経状態に関する変数が考慮されていなかった。また、中国で実施された研究にも、方法論的な限界が認められた。

一方、4件の大規模な人口集団に基づく症例・対照研究(Millikan et al. 1998; Gammon et al. 2004; Shrubsole et al. 2004; Bonner et al. 2005)では、有意なリスク増加が認められなかった。Johnson(2005)によれば、このうちの3件の研究結果は、

図 7.4 閉経後の女性を対象とした成人期のあらゆる間接喫煙曝露源に伴う乳がんの相対リスク (95%信頼区間)



備考: 大きさの異なる正方形は、各研究の相対リスクを併合した推定値に占める加重比率を表している。

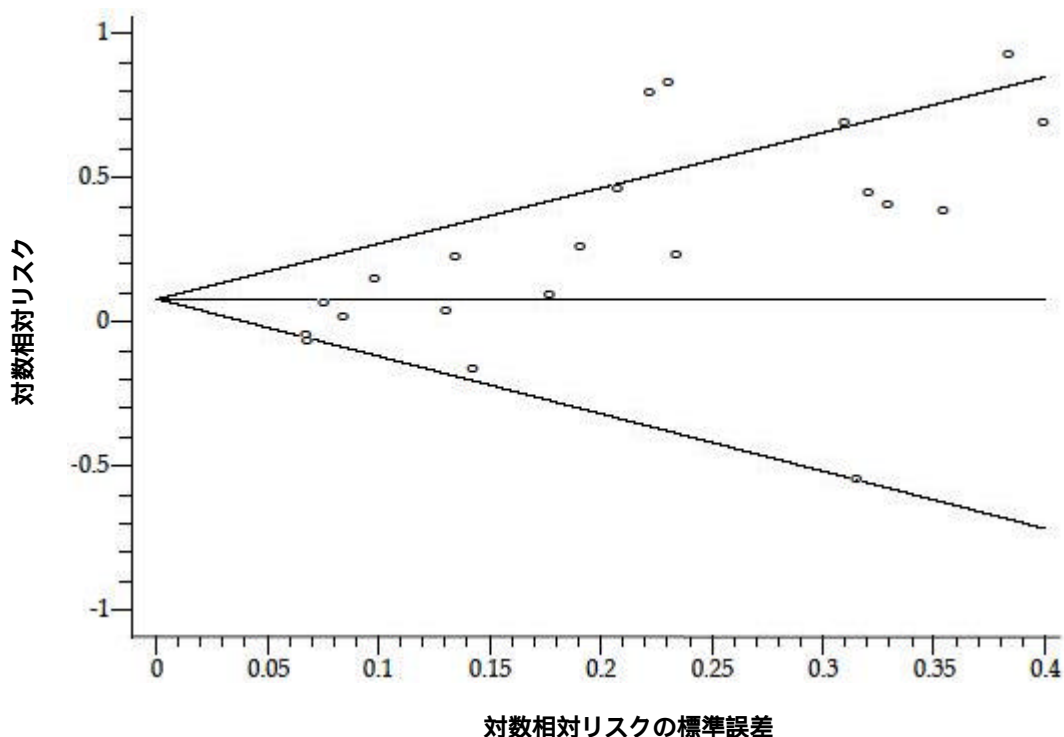
曝露評価に不備があるため信頼性が低いとのことである (Millikan et al. 1998; Gammon et al. 2004; Shrubsole et al. 2004)。Bonner ら [2005] の研究は、Johnson による 2005 年の総説以降に発表された。事実、ニューヨーク西部の研究では主な生涯間接喫煙曝露源 (小児期の親からの曝露、成人期の住居での曝露、成人期の職業曝露) の評価が行われており、リスクとそれぞれの曝露源との間に関連は認められず、これらのさまざまな曝露源全体による生涯曝露との関連も見いだされなかった (Bonner et al. 2005)。2 件の研究が職場での曝露を評価しておらず (Millikan et al. 1998; Gammon et al. 2004)、別の 1 件は職場での間接喫煙曝露評価を最も最近の仕事に限定し、小児期の曝露に関する情報を取得していなかった (Shrubsole et al. 2004)。

間接喫煙と肺がんに関する疫学的な証拠の強さは、前向きコホート研究でも症例・対照研究でも一致性が認められている。一般に、コホート研究と症例・対照研究はいくぶん異なるバイアス源

の影響を受けるため、ふたつのデザインにみる所見が類似しているということは、関連の原因としてのバイアスが重要になる。間接喫煙曝露と乳がんに関して両デザインから得られた所見が異なるため、バイアスが症例・対照研究の所見に影響を与えているのではないかと懸念が提起される。病院ベースの症例・対照研究ではきわめて強固な関連が認められており、症例と対照の比較不可能性 (noncomparability) に起因するバイアスや、症例と対照の曝露報告が異なっていることに起因するバイアスが特に生じやすい。

間接喫煙曝露と乳がんリスクとの関連における一致性をさらに掘り下げて評価するため、曝露源別にリスクパターンを検討した。曝露は、主に 3 種類にクラス分類できる (親の喫煙による小児期の曝露、成人期の住居での曝露、職業曝露)。これまでに、すべての研究が成人期の家庭での曝露について特徴づけを行っている。3 件のコホート研究 (Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004; Hanaoka et al. 2005) と 7 件の症例・対照研究 (Smith

図 7.5 乳がんと間接喫煙曝露について検討した 21 件の研究を対象とする擬似的な 95%信頼限界による Begg の漏斗プロット



備考：グラフ右側の非対称性（標準誤差の高い研究がプロットされている）は、出版バイアスの証拠を示している。

et al. 1994; Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Marcus et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002; Gammon et al. 2004; Bonner et al. 2005) で、小児期の間接喫煙曝露に関する情報を入手することができる。職場での曝露については、3 件のコホート研究 (Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002; Hanaoka et al. 2005) と 6 件の症例・対照研究 (Smith et al. 1994; Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002; Gammon et al. 2004; Bonner et al. 2005) がデータを収集している。

また、曝露源別にみたリスクパターンから曝露時期と曝露強度に関する情報が得られると考えられるため、生涯間接喫煙曝露歴を収集したこれらの研究は有益である。ただし、研究の曝露評価アプローチには差があり、すべての曝露時期に関して結果が常に報告されているとは限らないため、研究間の比較が複雑になる。研究者らは、人生の早い段階での間接喫煙曝露が閉経前の乳がんにとって特に重要であると考えている。米国で実施された 2 件のコホート研究では、小児期に親

から曝露された場合に乳がんリスクの増加は認められなかった (Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004)。同様に、症例・対照研究 (Smith et al. 1994; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002; Gammon et al. 2004; Bonner et al. 2005) でも、乳がんリスクと小児期の間接喫煙曝露との間に有意な関連はみられなかった (2 件の研究 [Marcus et al. 2000; Hanaoka et al. 2005] では、小児期と成人期の曝露を併合した場合のリスクパターンが提示されている)。また、初回妊娠以前の間接喫煙曝露と乳がんリスクとの間に関連があるという仮説は、ほとんど支持されていない (Kropp and Chang-Claude 2002; Lash and Aschengrau 2002; Gammon et al. 2004; Bonner et al. 2005)。このため、集合的な証拠が小児期 / 思春期または初回妊娠以前 (電離放射線の場合と同様に、乳房が特に発がん性物質曝露の影響を受けやすいと考えられる時期) の間接喫煙曝露との関連を一致して示しているわけではない (NRC 2005)。

米国で実施された 2 件のコホート研究 (Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002) と 2 件の症例・対照研究 (Smith et al. 1994; Bonner et al. 2005) では、乳がんリスクと職場での間接喫煙曝露との間に有意な関連は認められなかった。症例・対照研究では、職場での生涯曝露の評価が行われている。日本で実施されたコホート研究では、職場での間接喫煙曝露に伴って閉経前の女性の乳がんリスクが増加したが、閉経後の女性ではリスク増加が観察されていない (Hanaoka et al. 2005)。中国の上海では、近年の職場で強く (1 日 300 分を超える) かつ日常的に曝露されている場合には、閉経前および閉経後の女性のいずれでも乳がんリスクが増加したが、統計学的に有意な推定値が得られたのは閉経前の女性のみであった (Shrubsole et al. 2004)。成人期の曝露に伴う有意なリスク増加が認められた 3 件の研究 (Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002) では、職業曝露と家庭での曝露に対する推定相対リスクが別個に提示されていない。ただし、Morabia ら (1996) の研究では、配偶者の喫煙によるリスク推定値の方が成人期の曝露源をすべて併合した場合の数値よりもわずかに顕著であった。したがって、(すべてではないが) 一部の研究から、職場での間接喫煙曝露に伴って乳がんリスクが増加する可能性を示す証拠が得られている。

時間的前後関係

時間的前後関係という基準では、間接喫煙曝露ががんの発症よりも先行していることが要件となるため、前向きコホート研究によって得られる情報は特に有意義である。前向きコホート研究では、当初乳がんが認められない女性をさまざまな期間にわたって追跡し、間接喫煙曝露に関連するリスクを推定する。上に記載した通り、米国で実施された 3 件の大規模な基礎のしっかりしたコホート研究 (Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004) を含む前向きコホート研究からは、現在のところ乳がんリスクの増加を示す証拠はほとんど得られていない。米国対がん協会 (ACS) の研究 (Wartenberg et al. 2000)、NHS (Egan et al. 2002) および California Teachers Study (Reynolds et al. 2004) では、乳がんリスクと成人期の間接喫煙曝露との間に関連は認められなかった (NHS と ACS の研究では、職場での間接喫煙に関する情報を入手することができた)。同様に、NHS および California Teachers Study (Egan et al. 2002; Reynolds et al. 2004) では、乳がんリスクと小児期の曝露との間に関連は認められなかった。日本のコホート研究の 1 件 (厚生労働省研究班による多目的コホート研究) が小児期と成

人期の家庭での間接喫煙曝露に関する情報と職場での曝露に関する情報を収集しており、この研究でも間接喫煙曝露と研究対象者全員をまとめ併せた場合のリスクとの間に全体的な関連は認められなかった (Hanaoka et al. 2005)。一般に、間接喫煙曝露は生涯期間全般に及んでおり、乳がんの発症時よりも相当早い時点から曝露され始めていることが多いと考えられる。

関連の強固性 (strength)

関連の強固性 (strength) が高まるほど、因果関係以外の選択肢の重要性がますます低くなる (USDHHS 2004)。不随意のたばこ煙曝露と乳がんリスクの場合、閉経前の乳がんに関するプール推定値をみると、全体的な関連が 40~60% 上昇することがわかる (表 7.10)。しかし、受動喫煙と乳がんに関する症例・対照研究の顕著な限界として、とりわけ選択バイアスと情報バイアスが少なくともある程度はリスク増加の一因となっていると考えられる。異なる研究デザインでリスク推定値が一致している場合には、潜在的なバイアスまたは測定されていない交絡の重要度が小さくなる。受動喫煙と閉経前の乳がんとの関連に関しては症例・対照研究とコホート研究の所見が一致していないことから、このようなバイアスが懸念される。

この基準のもうひとつの側面は、用量反応関係の評価である。大半の研究が、配偶者ならびに家庭での喫煙に対する曝露期間を用いて、曝露反応関係の評価している (Smith et al. 1994; Jee et al. 1999; Lash and Aschengrau 1999, 2002; Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002; Gammon et al. 2004; Shrubsole et al. 2004; Bonner et al. 2005)。また、数件の研究によって、曝露強度に関する情報 (間接喫煙曝露を受けた時間数と日数) および hours/day-years 別に求めたリスクパターンの推定値に関する情報 (Morabia et al. 1996; Kropp and Chang-Claude 2002) または 1 日あたりの間接喫煙曝露時間 (分単位) 別に求めたリスクパターンの推定値に関する情報 (Shrubsole et al. 2004) も収集されている。曝露と乳がんリスクとの間に強固な正の関連が認められた 4 件の研究 (Smith et al. 1994; Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002) のうち、曝露期間の増加に伴ってリスクが高まるという傾向が認められたのは 1 件にとどまっており、この傾向は閉経前の女性にのみ認められた (Johnson et al. 2000)。閉経前の女性では、住居での曝露と職業曝露を併せた年数が 1~6 年、7~16 年、17~21 年、22~35 年および 36 年以上の場合のオッズ比が、それぞれ 1.2、1.8、2.0、3.3 および 2.9 であった。関連のパターンは、閉経後の女性の方がきわめて弱かつ

た(1~30年、31~56年および56年超の曝露年数に伴うオッズ比はそれぞれ1.1、1.3および1.3であった)(Johnson et al. 2000)。しかし、ほかの3件の研究では、曝露期間が異なる場合および現在の曝露と過去の曝露を比較した場合に、同程度の推定相対リスクが得られている。Morabiaらの研究(1996)では、曝露量が1~50 hours/day-yearsの場合と50 hours/day-yearsを上回る場合のオッズ比が、それぞれ2.2および2.5であった。KroppとChang-Claude(2002)の研究では、曝露年数が1~10年、11~20年、20年超の場合のオッズ比がそれぞれ1.85、1.59および1.51であった。また、この研究では、過去の間接喫煙曝露に対するリスクは1.55であり、現在の間接喫煙曝露に対するリスクは1.67であった。Smithらの研究(1994)では、1~200 cigarette-yearsの場合のオッズ比は2.82であり、200 cigarette-yearsを超える場合のオッズ比は2.24であった。

間接喫煙と乳がんリスクとの間に全体的な関連が認められなかった研究のうち1件が、配偶者の喫煙に326カ月以上曝露された女性は乳がんリスクが2倍に増加することを確認しているが、曝露反応の勾配(gradient)を裏づける根拠は得られていない(Gammon et al. 2004)。別の研究では、30年以上にわたり現在喫煙者と結婚生活を送っている女性のリスクが70%増加することが確認された(Jee et al. 1999)。しかし、これよりも大規模な数件のコホート研究(Wartenberg et al. 2000; Egan et al. 2002)と症例・対照研究(Shrubsole et al. 2004; Bonner et al. 2005)では、家庭での曝露期間が最長の場合であっても、リスクの増加を裏づける証拠はほとんど得られていない。

生物学的妥当性

乳がんに関する発がん性物質についての文献は多数あるが、たばこ煙に直接関連した情報は限られている。乳がんを引き起こす原因としての間接喫煙の生物学的妥当性にもみるひとつの重要な側面は、能動喫煙と乳がんに関する所見である。また、因果関係のあるリスク要因に対する乳がんの潜在的な不均一性は、検討に値する。疫学研究では、最近になってようやくエストロゲン受容体やプロゲステロン受容体の状態をはじめとする表現型別ならびに遺伝子型(易罹患性[BRCA1またはBRCA2]や発がん性物質の代謝[NAT2])別に規定した乳がん症例のサブグループに目が向けられるようになった。これまでに得られた証拠は、能動喫煙によって特定のサブグループにリスク増加をもたらされることを一致して示しているわけではない(Althuis et al. 2004; Ghadirian et al. 2004; USDHHS 2004)。

疫学的な証拠の重みから、能動喫煙と全体的な

乳がんリスクとの間に因果関係はないことが示唆される(USDHHS 2001, 2004; IARC 2004)。2002年に、アルコールと能動喫煙ならびに乳がんリスクについて検討した53件の研究を対象とする国際的なプール分析が実施され、喫煙と乳がんとの関連にはアルコール摂取が大きく交絡していることが判明した。非飲酒者に限定して分析を行い、アルコール消費による潜在的な交絡を排除したところ、(過去または現在の)能動喫煙と乳がんリスクとの関連性は認められなかった(Hamajima et al. 2002)。しかし、この複合分析では、用量/喫煙期間ないしたばこを使用していた時期(潜在的に重要なたばこ使用のパラメータ)との関係が検討されていない(Terry et al. 2002)。最近報告された数件のコホート研究の結果から、20年以上能動喫煙すると相対リスクが20~60%増加することが示されており(Terry et al. 2002; Al-Delaminy et al. 2004; Reynolds et al. 2004; Gram et al. 2005)。このことから、長期間の能動喫煙による乳がんリスクの可能性を完全には排除できないことが示唆される。ただし、プール分析に組み入れた研究対象者の平均年齢が52歳前後であることから、平均喫煙年数が30年以上であることがうかがわれ、全体的にみて差がない(null)という所見が得られている。現在、肯定的な所見が得られた報告が選択的に出版される可能性がある。若い年齢(十代の時期)での喫煙が乳がんリスクにもたらす潜在的な影響については継続的な研究が行われているが(Gram et al. 2005)。11件の研究を対象とするメタアナリシスによって、第一子の出産以前に喫煙してもリスクは増加しないことが示された(Lawlor et al. 2004)。能動喫煙と乳がんリスクに関して発表された研究の大半が生涯非喫煙者をベースライン群として用いて関連を検討しており、不随意に曝露された者が組み入れられていることから、能動喫煙の影響が実際よりも小さく見積もられているのではないかと懸念されている(Morabia et al. 1996)。最近発表された数件の研究で、不随意にたばこ煙に曝露された者を基準カテゴリーから除外した後の能動喫煙と乳がんリスクとの関連が検討されているが、それでも相変わらず能動喫煙の影響は弱い(Gammon et al. 2004; Reynolds et al. 2004; Gram et al. 2005)。

数件の症例・対照研究によって、間接喫煙曝露に伴い乳がんの相対リスクが2倍に増加することが報告されている(Morabia et al. 1996; Johnson et al. 2000; Kropp and Chang-Claude 2002)。この高い点推定値は、乳がんに関するいくつかの確立したリスク要因よりも高値であり、証拠の重みが能動喫煙と乳がんとの因果関係を支持していないという理由から、生物学的に妥当であるとは考えられない。最近の研究で、間接喫煙の煙に曝露され

た非喫煙の女性に月経周期を通じて尿中エストロン抱合体（エストロゲンの主要代謝物）濃度の有意な低下が認められたことから、間接喫煙曝露には抗エストロゲン作用があるのではないかとこの点が示唆される（Chen et al. 2005）。これらの結果は、裏づけを得る必要があるものの、不随意のたばこ煙曝露と能動喫煙の双方によって何らかの抗エストロゲン作用がもたらされることを示唆している（Baron et al. 1990; USDHHS 2004）。間接喫煙曝露が乳房に直接的な悪影響を及ぼす可能性があり、拮抗する不随意たばこ煙曝露の抗エストロゲン作用では相殺することができないという仮説を支持する証拠は未だ得られていない（Johnson 2005）。

閉経状態別にみた場合、所見にはばらつきがみられた。4件の症例・対照研究（Millikan et al. 1998; Gammon et al. 2004; Shrubsole et al. 2004; Bonner et al. 2005）と1件のコホート研究（Reynolds et al. 2004）では、閉経前の女性と閉経後の女性のいずれにも、乳がんリスクと間接喫煙曝露との有意な関連が認められなかった（図 7.1）。5件の研究すべてが成人期の家庭での曝露について検討しており、職場（Shrubsole et al. 2004; Bonner et al. 2005）および小児期（Reynolds et al. 2004; Bonner et al. 2005）の間接喫煙曝露を調査した研究はこれよりも少数であった。一方、カナダで実施された症例・対照研究（Johnson et al. 2000）と日本で実施されたコホート研究（Hanaoka et al. 2005）では、間接喫煙曝露によって閉経前の女性のリスクが有意に2~3倍増加したのに対し、閉経後の女性の相対リスクは1前後であった（Johnson et al. 2000; Hanaoka et al. 2005）。この2件の研究で閉経前の女性に認められた強固な関連は、容易には説明することができない。どちらの研究も小児期の間接喫煙曝露を評価しているが、小児期の曝露と成人期の曝露を比較した場合のリスクパターンは提示されていない。したがって、これらの研究では、間接喫煙の煙に曝露された時期の違いが閉経前の女性と閉経後の女性にみられるリスクの差に寄与しているかどうかは不明である。しかし、主に閉経前の女性について検討した別の2件の研究では（Smith et al. 1994; Kropp and Chang-Claude 2002）、小児期の間接喫煙曝露によって乳がんリスクに有意な影響が及ぶことはなかった。このほかにも3件の研究が、女性全員をまとめた場合よりも閉経前の女性に高い（約3~7倍の）推定相対リスクが得られたと報告しているが（Sandler et al. 1985a; Morabia et al. 1996; Delfino et al. 2000）、信頼区間が広い上に、これらの研究で分析対象とした閉経前の生涯非喫煙者の症例および対照の実数が提示されていない。このように、閉経後の女性では間接喫煙曝露と乳がんリスクに関する全体的な証拠が一致しているが、関連は認められ

ていない（表 7.10）。一方、閉経前の女性では所見が一致していない。

閉経前の乳がんと閉経後の乳がんでは、特性がいくぶん異なる。閉経前の女性と閉経後の女性のいずれにも、生殖に関するリスク要因は同様に作用するが、肥満と身体活動の影響は閉経状態によって異なる（van den Brandt et al. 2000; Friedenreich 2004）。乳がんリスクに関する統合モデルが提唱されており、生涯全般にわたる環境要因と遺伝要因の潜在的相互作用が認められている（Hankinson et al. 2004; Colditz 2005）。このような年齢に応じたリスク要因の影響の差は、内因性エストロゲンと外因性エストロゲンによる影響であると捉えるのが最も妥当だと思われる（Hankinson et al. 2004）。不随意たばこ煙曝露の影響が閉経状態によって異なるという同様の考え方を支持する生物学的根拠は、未だ確立されていない。したがって、閉経状態による所見の差を確立した生物学的枠組みの範囲内で解釈することは未だできないため、閉経状態別にみた所見はこの制約事項を考慮して解釈しなければならない。

環境発がん性物質のひとつである電離放射線に関しては、思春期の曝露によって大きな影響を受けやすい（Preston et al. 2002; NRC 2005）。類推に基づき、思春期にも曝露が継続されると仮定すれば、小児期の間接喫煙曝露に関してさらに高い相対リスクが予測される可能性がある。小児期の曝露に伴うリスク増加は認められなかった。

要約

すべての証拠を併合すると、間接喫煙と乳がんとの因果関係が強力に、あるいは一致して支持されるわけではない。前向きコホート研究と症例・対照研究の所見は異なっており、その差異は、曝露測定値の質の違いで合理的に説明できる程度を超えている。閉経前の乳がん女性を対象とする症例・対照研究では、おおむね正の関連が観察される。思春期または若い年齢の時期にはたばこ煙発がん性物質の影響を受けやすいという仮説が提唱されているが、間接喫煙が閉経前の乳がんリスクにのみ影響を与える理由に関しては、依然として不明な部分が多い。全体のプール推定値は高いが、この高い数値は主に特定の症例・対照研究で閉経前の女性に認められた高いリスク推定値に起因している。生物学的妥当性に関しては、能動喫煙の場合と同じく、不随意のたばこ煙曝露によって乳房組織が間接喫煙の煙に含まれる発がん性物質に曝露することが考えられる。ただし、能動喫煙による全体の乳がんリスク増加は認められないという証拠があり、不随意たばこ煙曝露が乳がんの原因的役割を果たすという仮説に反する。

結 論

1. 証拠は、間接喫煙と乳がんとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

考 察

乳がんは最も高頻度にみられるがんのひとつであるため、間接喫煙曝露を含めた潜在的原因について研究を続けるべきである。間接喫煙の煙を吸入したことによる有害効果の証拠が数多く報告されているため、さらに証拠が揃うのを待つ間、女性に対して不随意の間接喫煙曝露を回避するよう促すべきである。

鼻腔・副鼻腔および鼻咽頭癌

鼻腔・副鼻腔がん

鼻腔と副鼻腔のがんはきわめてまれである。米国では、新規発症した浸潤性がん全体の1%未満を占めており、新たに診断される呼吸器がん全体の2%未満に相当する(Rousch 1996)。木材の粉塵をはじめとする職業曝露、たばこ製品の使用、鼻ポリープの病歴に加え、植物性食品の摂取量が低く、塩蔵保存食品の摂取量が高いなど、ある種の食事要因がこういった腫瘍のリスク要因として取り沙汰されている(Elwood 1981; Brinton et al. 1984; Hayes et al. 1987; Zheng et al. 1993; Demers et al. 1995; Rousch 1996; Mannetje et al. 1999)。さまざまな研究で、大量の喫煙に伴いリスクが1.5~5倍に増加することが観察されている。扁平上皮癌は能動喫煙と鼻腔・副鼻腔がんとの関連が最も強固なため、能動喫煙(および間接喫煙曝露)と鼻腔・副鼻腔がん全体との関連の強固性は、種々の研究に計上されている扁平上皮癌の比率に応じて左右されるものと考えられる。

数件の研究が、生涯非喫煙者を対象に、間接喫煙曝露と鼻腔・副鼻腔がんや鼻咽頭癌(NPC)を含めた上気道がんリスクとの関係を調査した。間接喫煙の煙に含まれているガスと粒子がいくぶん上気道に移動するため、これらの部位は潜在的にリスクにさらされている。1件のコホート研究(Hirayama 1984)と2件の症例・対照研究(Fukuda and Shibata 1990; Zheng et al. 1993)(米国で白人男性を対象に実施された研究[Zheng et al. 1993]と

日本で女性を対象に実施された研究[Fukuda and Shibata 1990; Zheng et al. 1993])で、潜在的な交絡要因を調整したところ、間接喫煙曝露に伴って鼻腔・副鼻腔がんのリスクが最大3倍にまで増加した。これらの研究については、Cal/EPA報告書のなかで詳細なレビューが行われており(NCI 1999) リスクと間接喫煙曝露との間に正の関連が一致して認められ、因果関係が示唆されるという結論に至っている。間接喫煙曝露による正の関連は、能動喫煙と鼻腔・副鼻腔がんリスクとの関係に一致している。ただし、発表されている研究はきわめて限られたサンプルサイズを基盤としているため、間接喫煙曝露によるリスクの規模を確認し、用量反応関係を確立し、曝露源(配偶者、他の家族または同僚など)および曝露時期(現在の曝露か過去の曝露か)ごとにリスクの特徴を把握するためには、さらに掘り下げた研究を行う必要がある。特に職業曝露に関しては、潜在的な交絡要因が果たす役割を検討するべきである。今後の研究では、組織型別および詳細部位別に間接喫煙と鼻腔・副鼻腔がんとの関連を検討する必要がある。その理由は、この双方の特徴によって、たばこ煙が鼻腔・副鼻腔がんに与える影響に差がみられるためである(Rousch 1996)。

鼻咽頭癌

鼻腔・副鼻腔がんの研究以外にも3件の症例・対照研究が、生涯非喫煙者を対象に鼻咽頭癌(NPC)の病因として間接喫煙が果たす役割を調査している(Yu et al. 1990; Cheng et al. 1999; Yuan et al. 2000)。ほとんどの研究対象集団で、鼻咽頭癌はまれにしか認められない(10万人中ひとり未満の比率)。例外として中国人の比率は高く、特に南部の中国人に高率に認められる(Yu et al. 1990)。中国人の高リスク人口集団と低リスク人口集団のいずれも、中国の塩蔵魚の摂取が鼻咽頭癌の重要なリスク要因になっている。非食事性の環境曝露のうち、たばこ喫煙によって中程度のリスク増加が認められている(オッズ比=1.3[95% CI, 0.9~1.9])(Yu et al. 1990)。紙巻たばこの煙を直接吸入すると、鼻咽頭がたばこ煙に含まれる発がん性物質に曝露されるため、能動喫煙および間接喫煙曝露と鼻咽頭癌との関連は生物学的に妥当である。

2 件の症例・対照研究 (Yu et al. 1990; Cheng et al. 1999) では、間接喫煙曝露と非喫煙者の鼻咽頭癌リスクとの間に関連は認められなかった。Yu ら (1990) は、鼻咽頭癌の高リスク地域である中国の広州 (広東市) で鼻咽頭癌の症例・対照研究を実施した。現地の主な鼻咽頭癌の治療施設で、1983~1985 年に診断した 50 歳未満の患者のうち、組織学的な確認の得られた新規罹患症例 329 名が特定された。計 306 名の鼻咽頭癌症例 (男性 209 名、女性 97 名) と年齢、性別および近隣区域を一致させた同数の対照を用いて調査を行った。Yu らは、1989 年に食事要因を調査したほか、1990 年には非食事性の環境曝露を調査し、能動喫煙と不随意のたばこ煙曝露、研究対象者とその配偶者による紙巻たばこと水パイプの生涯使用歴、出生時と 10 歳当時の親と他の家族の喫煙パターンなどを調べた (Yu et al. 1989, 1990)。

これらの研究によって、能動喫煙は鼻咽頭癌のリスク要因であることがわかった。塩蔵魚などの問題とされる食事要因を調整したところ、紙巻たばこの喫煙経験者に 1.3 (95% CI, 0.9~1.9) というリスクが認められた。たばこ喫煙量の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向も認められた (調整オッズ比 = 1.0 [0 pack-years] 1.2 [1~14 pack-years] 1.6 [15~29 pack-years] 2.9 [30 pack-years 以上] $p < 0.05$)。しかし、生涯非喫煙者 (症例 142 名、対照 154 名) では、間接喫煙曝露による鼻咽頭癌のリスク増加は認められなかった。年齢と性別を調整した場合、配偶者 (オッズ比 = 0.8 [95% CI, 0.3~1.2])、父親 (オッズ比 = 0.6 [95% CI, 0.3~1.2]) または母親 (オッズ比 = 0.7 [95% CI, 0.3~1.5]) の喫煙に起因する間接喫煙曝露を受けていても、リスク増加は認められなかった (Yu et al. 1989, 1990)。

能動喫煙、間接喫煙曝露および鼻咽頭癌のリスクに関する 2 件目の研究が台湾で実施された。台湾での鼻咽頭癌リスクは、低リスク国と高リスク国の中間に相当する (Cheng et al. 1999)。1991~1994 年に台北にある 2 力所の教育病院で、診断時に 75 歳未満であった患者のうち組織学的な確認の得られた鼻咽頭癌の新規罹患症例 ($n = 378$) を対象に、前向き調査を行った。年齢、性別および住居について対照を個々に一致させるように努めた。構造化面接法を用いて計 375 名の鼻咽頭癌患者 (男性 260 名、女性 115 名) と 327 名の地域対照 (community control) (男性 223 名、女性 104 名) にインタビューを実施し、家庭内の喫煙者数、曝露期間 (person-years) および累積曝露量 (pack-years と person-years) をはじめとする小児期と成人期の間接喫煙曝露について尋ねた。曝露期間と累積曝露量という最後のふたつの変数は、

家庭内で喫煙していたことが報告されている家族のひとり一人について入手した喫煙強度と喫煙期間に関する情報から抜き出した。

年齢、性別、人種、学歴、鼻咽頭癌の家族歴、飲酒状況を調整したところ、紙巻たばこの喫煙経験をもつ研究対象者にわずかなリスク増加が認められた (オッズ比 = 1.4 [95% CI, 0.9~2.0])。紙巻たばこ喫煙期間の増加に伴って鼻咽頭癌リスクが増加する傾向がみられた (オッズ比 = 1.0 [喫煙年数 0 年] 1.1 [喫煙年数 1~24 年] 1.7 [喫煙年数 25 年以上] 傾向性の p 値 = 0.03)。生涯非喫煙者 (症例 178 名、対照 173 名) を対象とする Cheng ら (1999) の研究では、小児期 (調整オッズ比 = 0.6 [95% CI, 0.4~1.0]) または成人期 (調整オッズ比 = 0.7 [95% CI, 0.5~1.2]) の間接喫煙曝露に伴うリスク増加は観察されなかった。小児期と成人期の間接喫煙曝露期間と間接喫煙曝露量を検討したところ、これらの結果に変化はみられなかった。

間接喫煙と鼻咽頭癌に関する 3 件目の症例・対照研究が、中国の上海で実施された (Yuan et al. 2000)。台湾と同様に、この地域も中程度の鼻咽頭癌リスク地域である。1987 年 1 月~1991 年 9 月に、上海がん登録 (Shanghai Cancer Registry) によって組織学的な確認の得られた 15~74 歳の鼻咽頭癌患者 1,110 名が特定された。計 935 名の適格患者 (男性 668 名、女性 267 名) に直接インタビューを行い、上海都市部の人口集団から無作為に選択した年齢と性別の一致する対照 1,032 名と比較した。Yuan ら (2000) は、背景データ (demographic characteristics)、成人期の日常の食習慣、たばこおよびアルコール使用、生涯間接喫煙曝露、調理に使用する油と燃料の種類、生涯職業歴、慢性耳鼻疾患の病歴、鼻咽頭癌の家族歴に関する情報を収集した。また、Yuan らは、小児期 (18 歳まで) と成人期 (家庭と職場) の間接喫煙曝露も評価した。インタビューで特定の家族からの間接喫煙曝露が報告された場合には、1 日あたりの平均喫煙量と喫煙年数をさらに尋ねた。同様に、職場での曝露を肯定する回答が得られた場合には、曝露時間数 (1 日、1 週間または 1 カ月あたりの曝露時間数) と期間 (年数) を尋ねた。曝露されている研究対象者のひとり一人に対して、仕事別曝露量の重み付け平均値 (1 就業日につき間接喫煙の煙に曝露された時間数) をコンピュータ処理することにより、集約的な曝露指標 (summary exposure index) を構築した。重み係数 (weighting factor) は、「当該の仕事に就業していた年数」を「間接喫煙曝露が認められた仕事に就業していた年数の合計値」で除したものである。

研究者らが男女のデータを併合して分析したところ、能動喫煙は鼻咽頭癌の有意なリスク要因であることがわかった(オッズ比 = 1.28 [95% CI, 1.02 ~ 1.61])。統計学的に有意なリスク増加が認められたのは男性のみであったが(オッズ比 = 1.28 [95% CI, 1.01 ~ 1.63])、影響の大きさは女性もほぼ同じであった(オッズ比 = 1.28 [95% CI, 0.67 ~ 2.45])。生涯非喫煙者に限定した症例 429 名(男性 187 名、女性 242 名)と対照 546 名(男性 240 名、女性 306 名)を対象に、間接喫煙曝露と鼻咽頭癌リスクとの関連について調査が行われた。Yuan ら(2000)は、夫の喫煙(調整オッズ比 = 3.09 [95% CI, 1.48 ~ 6.46])、家庭内の誰かの喫煙(オッズ比 = 2.88 [95% CI, 1.39 ~ 5.96])および同僚の喫煙(3 時間未満の場合のオッズ比 = 2.47 [95% CI, 1.12 ~ 5.44]、3 時間以上の場合のオッズ比 = 3.28 [95% CI, 1.48 ~ 7.27])によって非喫煙の女性のリスクが有意に増加することを確認した。ただし、間接喫煙曝露と男性の鼻咽頭癌リスクとの関連はきわめて弱かった。喫煙する妻をもつ男性はリスクがいくぶん高かったが(オッズ比 = 1.53 [95% CI, 0.26 ~ 8.93])、家庭内の他の喫煙者に関連するリスク増加は認められなかった(オッズ比 = 0.92 [95% CI, 0.41 ~ 2.04])。職場での間接喫煙曝露に伴ってわずかなリスク増加がみられたが、有意性は検出されなかった(オッズ比 = 1.32 [95% CI, 0.63 ~ 2.76])。これらの結果は男女ともに認められており、食事要因、調理用燃料への曝露、職業曝露および家族歴を含めたいくつかの潜在的な交絡要因について調整が行われている。

間接喫煙と生涯非喫煙者の鼻咽頭癌との関連にみられる性差は、統計学的に有意かどうかの境界線上にあった。能動喫煙と鼻咽頭癌に関しては男女のリスク推定値がほぼ同じであったため、研究者らは間接喫煙曝露とも同様の関連が認められるのではないかと予測した。しかし、実際はそうではなかった。また、研究者らは、間接喫煙曝露に伴うリスクの規模が能動喫煙によるリスクを超えることはないかと予測したが、この点についても事実は異なっていた。

結 論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と非喫煙者の鼻腔・副鼻腔がんリスクとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

2. 証拠は、間接喫煙曝露と非喫煙者の鼻咽頭癌リスクとの因果関係の有無を推定するのに不十分である。

考 察

間接喫煙曝露に関してこれまで以上に徹底して情報を収集した大規模な研究を行う必要があり、家庭内と家庭外での曝露、曝露時期、その他の潜在的な交絡要因(職業要因)、腫瘍の特性(組織型、詳細部位)に関するデータを収集して、間接喫煙曝露と鼻腔・副鼻腔がんとの関係をはっきりと確定させなければならない。能動喫煙と間接喫煙曝露の作用機序を調べるためにデザインされた研究であれば、鼻腔・副鼻腔がんの発症においてそれぞれが果たす役割を解明するのに役立つと思われる。

間接喫煙曝露と女性の鼻咽頭がんリスクとの有意な正の関連が偶然の結果(chance finding)を反映しているかどうかを明らかにするためには、今後さらに十分な人数の男女を組み入れた研究を行う必要がある。

子宮頸部がん

いくつかの総説では、間接喫煙曝露が子宮頸部がんのリスクに及ぼす影響を扱っている(NCI 1999; USDHHS 2001)。これらの総説以降、子宮頸部がんや頸部の異常に関するデータを扱った2件の研究が発表された(Jee et al. 1999; Scholes et al. 1999)。

疫学研究と生化学研究によっていくつかの裏づけとなる証拠が得られていることから、非喫煙者にみられる子宮頸部がんの病因として間接喫煙曝露が果たす何らかの役割が示唆される。日本のコホート研究では、喫煙する夫をもつ非喫煙の妻に 15%の子宮頸部がんリスクの増加が認められたが、有意性は観察されなかった(Hirayama 1981)。一方、韓国のコホート研究では、夫の喫煙と研究対象者の子宮頸部がんリスクとの間に関連は見いだされなかった(調整オッズ比 = 0.9 [95% CI, 0.6 ~ 1.2])(Jee et al. 1999)。症例・対照研究では、2 件に有意な正の関連が観察された(Sandler et al. 1985b; Slattery et al. 1989)。これに次ぐ3 件目の症例・対照研究でCoker ら(1992)は、配偶者の間接喫煙によって非喫煙者の子宮頸部がんおよび上皮内腫瘍のリスクは増加するが、統計学的に有意かどうかの境界線に相当することを確認した。

米国では、Scholes ら (1999) がワシントン州西部にあるピュージェット湾のグループ健康協同組合 (Group Health Cooperative of Puget Sound) で、グレードの低い頸部の異常の病因として能動喫煙と間接喫煙曝露が果たす役割を調査した。1995～1996年に、人口集団ベースの自動式子宮頸部細胞診データベースを用いて子宮頸部の細胞検査を受けた18歳以上の女性を特定した。重度の異形成変化がみられる女性(子宮頸部上皮内腫瘍[CIN]3)または浸潤性子宮頸部がんの女性(パパニコロー塗抹細胞診の結果がクラス5か6)は、この研究から除外した。細胞診での異形成変化が軽度ないし中程度の女性(パパニコロー塗抹細胞診の結果がクラス3か4、これはCIN1か2に相当することが知られている)または上皮細胞の異常にクラス2の変化が認められる女性を症例として分類し、細胞診で異常なしまたはクラス1と判定された女性は対照群に設定した。

妊娠しておらず、子宮切除歴のない18～44歳の女性に連絡を取り、電話によるインタビューを実施して能動喫煙と間接喫煙曝露に関する質問を含めた行動調査を行った。研究対象者には、これまでの生涯期間に紙巻たばこ100本分に相当する喫煙経験があるかどうかを具体的に尋ねた。過去12カ月間に1日あたり平均1本以上の紙巻たばこを喫煙していた喫煙者は、現在喫煙者に分類された。これまでの生涯期間に100本以上の紙巻たばこを喫煙しているが、現在は日常的に喫煙していない女性は、過去喫煙者に分類された。間接喫煙曝露は、夫やパートナーまたは他の家族の喫煙パターンを基盤としていた(Scholes et al. 1999)。

計2,448名の女性がこの分析に組み入れられている。この内訳は、症例582名(パパニコロー塗

抹細胞診の結果がクラス2の465名、クラス3～4の117名)および対照1,866名(細胞診で異常なし)であった。症例の54%(n=315)と対照の62%(n=1,158)が生涯非喫煙者であった。生涯非喫煙者と比較した場合、現在喫煙者ではパパニコロー塗抹細胞診に異常を来すリスクが高かったが(調整オッズ比=1.4[95% CI, 1.1～1.8])、過去喫煙者にリスクの増加はみられなかった(調整オッズ比=1.0[95% CI, 0.8～1.3])。非曝露の生涯非喫煙者と比較した場合、間接喫煙の煙に曝露された非喫煙者もパパニコロー塗抹細胞診でクラス2～4の異常が検出されるリスクが高かった(調整オッズ比=1.4[95% CI, 1.0～2.0])。これらの結果は、生涯の性パートナーの人数、年齢、初回性交時の年齢を調整したものである。

結 論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の子宮頸部がんリスクとの因果関係の有無を推定するのに不十分である。

考 察

十分なサンプルサイズを確保するとともに、間接喫煙曝露に関してこれまで以上に徹底した情報収集を行うことにより、さらに掘り下げた研究を行う必要がある。具体的には、家庭内と家庭外での曝露、曝露時期、その他の潜在的な交絡要因などの情報を収集し、間接喫煙曝露と子宮頸部がんや頸部の異常を来すリスクとの関連をはっきりと確定させなければならない。

結 論

肺がん

1. 証拠は、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんとの因果関係を推定するのに十分である。この結論は、場所を問わずすべての間接喫煙曝露に適用される。
2. プールされた証拠により、喫煙者との同居に伴う間接喫煙曝露が原因で肺がんリスクが20～30%増加することが示される。

乳がん

3. 証拠は、間接喫煙と乳がんとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

鼻腔・副鼻腔および鼻咽頭癌

4. 証拠は、間接喫煙曝露と非喫煙者の鼻腔・副鼻腔がんリスクとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
5. 証拠は、間接喫煙曝露と非喫煙者の鼻咽頭癌リスクとの因果関係の有無を推定するのに不十分である。

子宮頸部がん

6. 証拠は、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の子宮頸部がんリスクとの因果関係の有無を推定するのに不十分である。

全般的な考察

カリフォルニア環境保護局 (Cal/EPA) は、米国での年間 3,000 件以上 (範囲 3,423 ~ 8,866 件) の肺がん死亡が間接喫煙曝露に起因するものであると推定している (Cal/EPA 2005)。男性の推定肺がん死亡者数 (863 ~ 3,498 名) は女性の推定死亡者数 (2,560 ~ 5,368 名) よりも少ないが、これは配偶者の喫煙に曝露される非喫煙男性の方が低率であるという理由に基づいている。ただし、

男性の推定値では、女性よりも男性の曝露量が高いと考えられる職場や他の場面で間接喫煙曝露を受ける潜在的リスクが考慮されていない (Cal/EPA 2005)。

特に、鼻腔・副鼻腔がん、閉経前の女性と閉経後の女性における乳がん、鼻咽頭癌および子宮頸部がんなど、他のがんリスクと間接喫煙曝露との関連性をさらに研究する必要がある。

付録 7.1 最近の肺がん研究の詳細

間接喫煙曝露と肺がんとの関係に取り組んだコホート研究

Nishino ら (2001) は、宮城県に在住している生涯非喫煙の女性に対して人口集団ベースの前向き研究を実施し、家庭での間接喫煙曝露と肺がんおよび他のがんの罹患状況との関係を調査した。1984年の登録時点で、31,345名(男性13,992名、女性17,353名)が喫煙、飲酒および食習慣と妊娠出産歴に関するベースライン調査票に記入した。住居での間接喫煙曝露を評価するため、誰(夫、妻、父親、母親、子どもまたは他の家族)が家庭内の喫煙者であるかを特定するよう要請した。

10,334名の生涯非喫煙女性のうち、がんの病歴がなく、夫や他の家族の喫煙状況を含めた完全な間接喫煙曝露歴を把握することができたのは9,675名であった。Nishino ら (2001) は、宮城県の地域がん登録を利用して、9年間のフォローアップ期間中に肺がんを発症した非喫煙の女性24名を特定した。また、Nishino らは、喫煙者の夫をもつ女性の方が非喫煙者と結婚した女性よりも肺がんの相対リスク(RR)が高いことを確認した(1.9 [95%信頼区間(CI) 0.8~4.4])。背景データならびに果物と野菜の摂取量を調整したところ、このリスク推定値はわずかに弱まった(相対リスク=1.8 [95% CI, 0.7~4.6])。夫と他の家族の喫煙状況を併せて検討した場合、間接喫煙の煙に曝露された女性の肺がんリスクは1.2 (95% CI, 0.3~4.0)であった。間接喫煙曝露のカテゴリー別にみた場合、肺がん患者数がきわめて少ないことがこの研究の解釈を制限している。

Jee ら (1999) は、健康保険プラン加入者である夫をもつ韓国の非喫煙の女性157,436名を対象に、夫の喫煙と肺がん罹患との関係を評価した。1992年の登録時点で、定期健康診断の際に夫の喫煙パターン(喫煙経験なし、過去喫煙者、現在喫煙者)に関する情報を入手したほか、2年後にも再評価を実施した。間接喫煙曝露の分類は、喫煙の強度(現在喫煙している紙巻たばこの本数)と期間(これまでの喫煙継続年数)に基づいている。

3年半のフォローアップ期間中に Jee ら (1999) は、フォローアップ以前からの既罹患例とフォローアップ期間中の新規罹患例を併せて79名の肺がん罹患者を特定した。

非喫煙者と結婚した女性との比較により調整肺がん罹患率を求めたところ、過去喫煙者の夫をもつ女性の方が30%高く(相対リスク=1.3 [95% CI, 0.6~2.7])、現在喫煙者の夫をもつ女性の場合には90%高かった(相対リスク=1.9 [95% CI, 1.0~3.5])。また、Jee ら (1999) は、曝露期間の増加に伴うリスクの有意な傾向にも言及している。たとえば、1~29年間にわたって間接喫煙の煙に曝露された女性の相対リスクは1.6であり、30年以上曝露された女性の相対リスクは3.1であった(傾向性のp値<0.01)。喫煙量の増加に伴う同様の傾向は認められなかった。1日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が1~19本の夫をもつ女性の相対リスクは2.0であり、1日20本以上の紙巻たばこを喫煙する夫をもつ女性の相対リスクは1.5であった(傾向性のp値<0.1)。喫煙する夫にみられるその他の特徴(職業、アルコール摂取量および野菜摂取量など)は、妻の肺がんリスクに有意な影響を及ぼさなかった(Jee et al. 1999)。乳がんリスクと夫の喫煙パターンとの間にも有意な関連が認められたが(本章「乳がん」の項を参照)、妻が子宮頸部、胃および肝がんを含めた他のがんを発症するリスクに有意な影響は認められなかった。

de Waard ら (1995) は肺がんのコホート内症例・対照研究(nested case-control study)を行い、間接喫煙曝露のマーカーとして尿中コチニン濃度を用いた。1975年に、de Waard らはオランダのユトレヒトで14,697名の女性からなるコホートを設定し、乳がんのリスク要因を調査した。1年後に2回目のスクリーニングを実施し、12,865名の女性からベースラインの尿検体を収集した。1982年と1983年にde Waard らは別の乳房スクリーニングコホートを設け、12,000名を超す40~49歳の女性から尿検体を収集した。1989年、1991年および1992年に、これらのコホートをオランダがん登録(Netherlands Cancer Registry)とリンクさせて、肺がんで死亡した92名(喫煙者69名、

非喫煙者 23 名)の女性を特定した。同じコホートから同程度に年齢を一致させた 2~4 名の対照を選び、症例を選択した当日に対照から尿検体を提供してもらった。尿検体を収集した時点で、自己報告に基づいて喫煙状況を評価した。計 448 名の研究対象者が(喫煙者 257 名、非喫煙者 191 名)、尿中コチニン濃度および自己報告による喫煙状況に基づく肺がんリスク評価に参加した (de Waard et al. 1995)。

自己報告に基づく非喫煙者全員の尿中コチニン濃度が、100 ng/mg クレアチニンを下回っていた。能動喫煙者ではいずれも、この数値を上回る濃度が認められた。肺がんの相対リスクは、リファレンスグループ(尿中コチニン濃度が 100 ng/mg クレアチニンを下回っている)が 1.0、尿中コチニン濃度 100~900 ng/mg のグループは 1.3、尿中コチニン濃度 901~2,251 ng/mg のグループは 10.3、尿中コチニン濃度が 2,251 ng/mg を上回っているグループでは 9.8 であった。非喫煙者(肺がんあり 23 名、肺がんなし 191 名)の肺がん相対リスクを求めたところ、尿中コチニン濃度が 9.2 ng/mg クレアチニンを下回っているグループが 1.0、尿中ニコチン濃度 9.2~23.4 ng/mg のグループが 2.7、尿中ニコチン濃度が 23.4 ng/mg を上回るグループが 2.4 であった。バイオマーカーを用いて曝露分類を行うことにより、de Waard ら(1995)は、間接喫煙曝露が非喫煙者に対する肺がんのリスク要因であることを確認した。これらの結果から、間接喫煙曝露と最長 15 年間追跡した女性のコホートから収集した尿検体のコチニン濃度測定値との関係が確認された。自己報告に基づく間接喫煙曝露の情報は入手できなかったため、de Waard らはこの研究の対象集団を用いて尿中コチニンと自己報告の間接喫煙曝露に関するリスク推定値を比較検討することができなかった。

Speizer ら(1999)は、Nurses Health Study(NHS)で得られたデータを用いて、間接喫煙曝露と肺がんリスクとの関係を調査した。ベースライン時点でがんが認められず(非メラノーマ皮膚がんは除く)、1982 年の調査票に回答しており、家庭、職場、その他の場面での小児期と現在の成人期におけるたばこ煙曝露を評価した女性を、この分析に組み入れる適格者とした(n=118,251)。16 年間のフォローアップ後、確認の得られた 593 名の肺がん症例が特定された。58 症例が生涯非喫煙者であった。58 件の肺がんのうち 35 件は 1982 年以降に診断されたものであり、間接喫煙曝露に関する情報が得られている。35 名中 2 名を除く女性全員が、成人になってからの家庭および/または職場での間接喫煙曝露を報告している。成人期の間接

喫煙曝露に関する年齢調整相対リスクは、1.5 (95% CI, 0.3~6.3)であった。

NHS の間接喫煙曝露と肺がんに関するこの報告書は、生涯非喫煙者の肺がん件数が少ないために制約があり、分析に組み入れることができたサブセットはひとつのみであった。小児期の曝露に関する情報も入手したが、これらの結果は提示されていない。さらに、この分析では年齢しか考慮していない。

間接喫煙曝露と肺がんとの関係に取り組んだ症例・対照研究

カナダと米国

間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の肺がんリスクに関するデータを扱っている既発表のカナダの症例・対照研究 1 件と米国の症例・対照研究 12 件のうち、1990 年代に実施された 5 件の大規模な研究は、生涯非喫煙の状態の誤分類、間接喫煙曝露の評価、潜在的な交絡要因の混入といった、方法論に関する潜在的な懸念事項に対処するためにデザインされたものである(表 7.1)(Brownson et al. 1992; Stockwell et al. 1992; Fontham et al. 1994; Kabat et al. 1995; Schwartz et al. 1996; 国立がん研究所[NCI]1999)。人口集団に基づくある 1 件の症例・対照研究では、カナダ州立がん登録 10 カ所のうち 8 カ所で特定された女性の肺がん患者を組み入れている(表 7.3)(Johnson et al. 2001)計 4,089 名の女性が郵送式調査票に回答した。これらの回答者のうち、1,558 名が組織学的な確認の得られた原発性肺がんであり、2,531 名は肺がんを有していなかった。研究への参加に同意した適格者から、症例 161 名と対照 1,271 名を特定した。いずれも生涯非喫煙者(生涯の紙巻たばこ喫煙本数が 100 本未満)であった。それぞれの回答者が、家庭内の定期喫煙者数、居住期間および生涯職業歴(1 年以上従事したそれぞれの仕事について)に関する質問に回答した。生涯職業歴の質問には、研究対象者のごく近隣の作業区域にいる定期喫煙者数と当該の仕事に従事した年数などが盛り込まれていた。この研究では、以下の 2 点を調査した:(1)住居での間接喫煙曝露期間と smoker-years (喫煙者数によって重み付けした曝露年数)、smoker-years は、「居住年数」と「住居での定期喫煙者数」を乗じた数値として規定した。(2)職業上の間接喫煙曝露。これは、「就業年数」と「職場での定期喫煙者数」を乗じた数値と規定した。

Johnsonら(2001)は、71名の肺がん女性と761名の健康な対照(いずれも生涯非喫煙者)から、生涯期間の90%以上を網羅した完璧な住居での間接喫煙曝露歴を入手した。これ以外の女性は、住居での間接喫煙曝露に関する情報が不十分であった。Johnsonら(2001)は、この71名の生涯非喫煙者と761名の対照から得られたデータを用いて年齢、居住州、学歴および果物と野菜の総摂取量を調整した後、小児期と成人期における何らかの間接喫煙曝露と肺がんリスク増加との間に関連を見いだした(オッズ比=1.63[95% CI, 0.8~3.5])。住居と職場での間接喫煙曝露を合計した総年数について検討したところ、肺がんリスクの増加という有意な傾向は認められなかった。合計曝露年数が0年、1~24年、25~45年および46年以上であった場合のオッズ比は、それぞれ1.00、1.46、1.40および1.35であった(傾向性のp値=0.36)。smoker-yearsの合計数を検討した場合には、間接喫煙曝露と肺がんリスクとの関連が強まった。生涯非喫煙者では、住居と職場での間接喫煙曝露量が0 smoker-years、1~36 smoker-years、37~77 smoker-years および78 smoker-years 以上であった場合のオッズ比は、それぞれ1.00、0.83、1.54および1.82であった(傾向性のp値=0.05)(表7.3)(Johnson et al. 2001)。

生涯非喫煙者の症例の44%(161名中71名)と生涯非喫煙者の対照の60%(1,271名中761名)にしか間接喫煙曝露評価を行うことができなかったため、この研究には限界があった。曝露に関する情報が完璧とはいえない研究対象者(症例137名、対照1,178名)を分析に組み入れた場合、または研究対象者がすべて生涯非喫煙者(症例161名、対照1,271名)であった場合には、肺がんリスクと住居および職場での間接喫煙曝露との正の関連が著しく弱まった。生涯非喫煙者全員に対する間接喫煙の影響が希薄であったのは、ランダムな(言い換えると非差別的な[nondifferential])誤分類に起因している可能性があるが、Johnsonらは、郵送式調査票の受取人から得られた全体の回答率があまり高くなく(70%)、曝露情報が不十分な回答者の比率が比較的高かったことを認めている。生涯非喫煙者のデータの欠落(症例の56%、対照の40%)がすべてカナダ国外に居住していることに起因しているかどうかは不明である。背景データ(社会階級、年齢、出生地など)の比較や、十分な間接喫煙曝露歴が得られた集団と不十分な間接喫煙曝露歴しか得られなかった集団の特徴を比較することにより、もしも情報の欠落によって生じるバイアスというものが存在するのであれば、その特性に関して何らかの手がかりが得られるかもしれない。

ヨーロッパ諸国

ギリシャ(Trichopoulos et al. 1981; Kalandidi et al. 1990)、英国(Lee et al. 1986)、スウェーデン(Pershagen et al. 1987; Svensson et al. 1989; Nyberg et al. 1998a)、ドイツ(Jöckel et al. 1998; Kreuzer et al. 2000, 2001)、ロシア(Zaridze et al. 1998)で実施された症例・対照研究とヨーロッパの多施設研究(Boffetta et al. 1998)が、非喫煙者の間接喫煙と肺がんリスクとの関係を調査している。米国の研究についても同じことがいえるが、1992年以前に発表された研究は一般に小規模であり(Trichopoulos et al. 1981; Lee et al. 1986; Pershagen et al. 1987; Svensson et al. 1989)、主として夫の喫煙習慣に基づく曝露評価が行われていた(Trichopoulos et al. 1981; Pershagen et al. 1987)。ヨーロッパの多施設研究(Boffetta et al. 1998)の一部を担っている3件の研究(Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Kreuzer et al. 2000, 2001)は、それぞれ別個の報告としても発表されている。この研究者らは、曝露経緯、曝露年数および曝露量といった通常の間接喫煙曝露測定値を検討しただけでなく、曝露強度の測定とともにリスクパターンも評価した。具体的には、時間数、喫煙者数、最近どのように曝露されたか、煙たさ(smokiness)の主観的指標などを組み入れた。煙たさ(smokiness)の主観的指標については、(1)目には見えないがにおいを感じる(2)目に見える(3)非常に煙い、というように定義した(Jöckel et al. 1998; Nyberg et al. 1998a; Kreuzer et al. 2000)。スウェーデン(Nyberg et al. 1998a)とドイツ(Kreuzer et al. 2000)で得られた最新の結果では、ヨーロッパの多施設研究(Boffetta et al. 1998)よりも症例数と対照数が大幅に増加していた。以下の考察では、ロシア(Zaridze et al. 1998)、スウェーデン(Nyberg et al. 1998a)およびドイツ(Jöckel et al. 1998; Kreuzer et al. 2000)の研究について記述する。

国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer)がヨーロッパ7カ国にある12施設で実施した間接喫煙と肺がんに関する初めての大規模な多施設研究の結果は、1998年に発表された(Boffetta et al. 1998)。5施設が病院ベースの研究、1施設が病院および地域ベースの研究、6施設が人口集団ベースの研究を実施した。この研究では、特定のプロトコルを用いるのではなく、全12施設が使用していた一般的な質問事項の中核的要素を採り入れている。対照の選択は施設ごとに異なっていた。症例と対照の性別と年齢を個々に一致させていた施設もあれば、度数を一致させていた施設もあった。非喫煙の状態は、生涯の紙巻たばこ喫煙本数が400本に満たない場合と定義されている。男女をまとめて分析したところ、小児期に間接喫煙曝露されたことがある場合、全

体的な肺がんの相対リスクは0.78(95% CI, 0.64 ~ 0.96)であった。配偶者から間接喫煙曝露を受けた場合の相対リスクは1.16(95% CI, 0.93 ~ 1.44)であり、職場で間接喫煙曝露を受けた場合の相対リスクは1.17(95% CI, 0.94 ~ 1.45)であった。配偶者や職場に起因する間接喫煙曝露年数の増加に伴いリスクが増加するという有意な傾向は認められなかった。ただし、配偶者(p=0.02)または職場(p<0.01)に起因する間接喫煙曝露のintensity-years(1日あたりの時間数と年数とを乗じた数値)の増加に伴いリスクが増加するという有意な傾向が観察された。

ロシア

このセクションでは、モスクワで実施された病院ベースの症例・対照研究に焦点を当てる。この研究は、同じ病院に入院している女性の生涯非喫煙者と組織学的な確認の得られた肺がん(n=189)および他の腫瘍(n=358)の患者とを比較している(表7.3)(Zaridze et al. 1998)。入院から数日以内または治療開始前に、症例と対照にインタビューを実施した。研究者らは、間接喫煙曝露の基盤を小児期の親の喫煙習慣と成人期の夫、他の家族および同僚の喫煙習慣に置いている。

夫の喫煙に伴い、肺がんリスクが有意に増加した(オッズ比=1.53[95% CI, 1.06~2.21])(表7.3)。パピロシー(papirsoy)という特殊な高タール(1本あたり30 mg超)高二コチン(1本あたり1.8 mg超)のロシア産紙巻たばこを喫煙する夫をもつ場合には、リスクとの強固な関連が認められた(オッズ比=2.12[95% CI, 1.32~3.40])。肺がんを有する生涯非喫煙の女性の場合、喫煙する夫との同居年数(期間)の増加に伴って肺がんリスクが増加したが、明確な用量反応の傾向性は認められなかった。たとえば、1~15年間にわたり間接喫煙の煙に曝露された女性のオッズ比は1.86であり、15年以上曝露された女性のオッズ比は1.42であった(傾向性のp値=0.07)。夫が喫煙する紙巻たばこの本数に着目した場合、紙巻たばこの喫煙本数が1日1~10本の男性と結婚した女性のオッズ比は1.66であり、1日あたり10本超の紙巻たばこを喫煙する男性と結婚した女性のオッズ比は1.35であった(傾向性のp値=0.10)。ただし、Zaridzeら(1998)は、成人期に家族から曝露された場合(オッズ比=0.91[95% CI, 0.58~1.42])または職場で曝露された場合(オッズ比=0.88[95% CI, 0.55~1.41])には、間接喫煙のリスクと肺がんとの関連を見いだしていない(表7.3)。また、小児期に父親から間接喫煙曝露を受けた女性にも、これに関連するリスクは認

められなかった(オッズ比=0.92[95% CI, 0.64~1.32])。

Zaridzeら(1998)は、喫煙する夫をもつ女性の場合、肺の扁平上皮癌(オッズ比=1.94[95% CI, 0.99~3.81])および腺癌(オッズ比=1.52[95% CI, 0.96~2.39])のリスクと間接喫煙曝露との間に関連があることを確認した。分析に組み入れる対照をがんと能動喫煙の関連が認められていない部位のがん(乳がんや子宮内膜がんなど)と診断された女性に限定した場合、喫煙する夫をもつことと肺がんリスクとの関連はさらに顕著であった(オッズ比=1.82[95% CI, 1.18~2.80])。がんと喫煙との関連が認められる部位のがん(子宮頸部がんや胃がんなど)と診断された女性のみを分析に組み入れた場合には、この関連が弱まった(オッズ比=1.22[95% CI, 0.79~1.88])。

この研究の強みは、すべてのインタビューが自己回答によって実施されていることであるが、手法の限界として、対照の選択方法、および間接喫煙曝露を生化学的に検証することができないという点が挙げられる。生涯非喫煙者の定義ならびに生涯非喫煙の状態を判断して確認するために用いた手順が記述されておらず、年齢と学歴の調整しか行われていない(Zaridze et al. 1998)。

スウェーデン

このセクションでは、1989~1995年にスウェーデンのストックホルム県で男女の生涯非喫煙者を対象に間接喫煙曝露と肺がんの検討を行った病院ベースの症例・対照研究を考察する(Nyberg et al. 1998a,b)。Nybergらは、組織学的な確認の得られた肺がんを有する124名の生涯非喫煙者(男性35名、女性89名)と、度数を一致させた肺がんのない生涯非喫煙者で構成された235名の住民対照(男性72名、女性163名)にインタビューした。

Nybergら(1998a)は徹底したレビュープロセスにより、研究対象者の生涯非喫煙の状態を判断した。特に、症例全員(n=124)ならびに対照はひとりおき(対照235名中n=118)について最近親者と連絡を取り、肺がんを有する生涯非喫煙者の99.1%と肺がんのない生涯非喫煙者の97.2%について生涯非喫煙の状態を確認することができた(Nyberg et al. 1998a)。Nybergらは、尿中コチニンと間接喫煙曝露に関する研究(Riboli et al. 1990)で開発された質問事項を用いて間接喫煙曝露を評価した。この質問事項には、小児期の曝露、配偶者や他の同居人からの家庭での曝露、職場や他の場所全体での曝露、輸送機関による曝露が盛り込まれている。

Nyberg らは、性別、年齢、病院の担当区域、その他の共変量を用いて間接喫煙に関する結果を調整した (Nyberg et al. 1998a)。配偶者からの間接喫煙曝露に伴ってリスクがわずかに増加することがわかった。この関連は、男性 (オッズ比 = 1.96 [95% CI, 0.72 ~ 5.36]) の方が女性 (オッズ比 = 1.05 [95% CI, 0.60 ~ 1.86]) よりも強固だった (表 7.3)。職場での何らかの間接喫煙曝露に伴い、男性 (オッズ比 = 1.89 [95% CI, 0.53 ~ 6.67]) と女性 (オッズ比 = 1.57 [95% CI, 0.80 ~ 3.06]) の双方にリスク増加が認められた (表 7.3)。男女をまとめ併せた場合、職場での間接喫煙曝露年数の増加に伴い肺がんのリスクが増加するという有意な傾向は明白であった。たとえば、職場での間接喫煙曝露期間が 30 年未満の成人ではオッズ比が 1.40 であり、30 年以上曝露されてきた成人のオッズ比は 2.21 であった (傾向性の p 値 = 0.03)。職場での 1 日あたりの曝露時間を考慮したところ、間接喫煙曝露に伴うリスクの傾向性がやや強まることわかった。曝露時間が 30 hour-years¹ 未満の場合のオッズ比は 1.27 であり、曝露時間が 30 hour-years を上回る場合のオッズ比は 2.51 であった (傾向性の p 値 = 0.01)。女性の肺がんリスクと他の屋内施設や輸送機関での間接喫煙曝露との間に関連が認められなかったのに対し (オッズ比 = 0.41 [95% CI, 0.09 ~ 1.75])、男性ではリスクが増加したものの、有意性を認めるには至らなかった (オッズ比 = 1.71 [95% CI, 0.49 ~ 5.98]) (Nyberg et al. 1998a)。配偶者と同僚からの間接喫煙曝露を併合して検討した場合、現在曝露されている者 (過去 2 年以内の曝露) はリスクが 2 倍以上に増加した (オッズ比 = 2.12 [95% CI, 0.91 ~ 4.92])。曝露レベルが最も高い者、または曝露量を hour-years で表示した場合に 90 パーセンタイルを超える者は、リスクがきわめて高かった (オッズ比 = 2.52 [95% CI, 1.08 ~ 5.85])。父親の喫煙に伴い、男性に高いリスクが認められたが、(オッズ比 = 1.90 [95% CI, 0.69 ~ 5.23])、女性には認められなかった (オッズ比 = 0.76 [95% CI, 0.42 ~ 1.37])。一方、母の喫煙と各グループのリスクとの間に関連は見いだされなかった (Nyberg et al. 1998a)。

この研究のひとつの弱点は、36 名 (症例 12 名と対照 24 名) が時々喫煙する者 (生涯の総喫煙量 20 ~ 408 箱) であったという点である。11 名は、この研究が開始されるまでの 10 年間に喫煙していた。Nyberg らは、この時々喫煙する者が間接喫

煙曝露に交絡していることを示す証拠はないと報告しているが、この研究対象者グループを除外した成績は提示されていない。この研究の重要な強みは、症例全員と対照のサブセットを用いて最近親者の確認を得るというサブ研究を実施している点である (Nyberg et al. 1998a)。症例と対照の生涯非喫煙の状態ならびに配偶者からの間接喫煙曝露に関する報告に関して、最近親者と肺がん症例および対照との間に高い一致が認められた。自己回答によるインタビューを実施しているため、職場と家庭での (配偶者からの) 曝露時間 (hours of exposure) のような強度測定値も記録されており、これは曝露期間 (duration of exposure) や喫煙量よりも感度の高い曝露マーカーであると考えられる。この研究で現在の間接喫煙曝露に伴う影響の方が大きかったことから、小児期の間接喫煙曝露に関して得られた結果にばらつきが大きいことをある程度解釈できるものと考えられる (Nyberg et al. 1998a)。

ドイツ

ドイツのフランクフルト、ブレーメンおよび周辺地域で実施された病院ベースの 1 件の症例・対照研究では、職業曝露が果たす役割を調査しており、1,004 名の新規発症した肺がん患者 (男性 839 名、女性 165) ならびに個々に一致させた同数の住民対照が組み入れられている (Jöckel et al. 1998)。間接喫煙曝露の分析は、定期的喫煙の経験がない (喫煙期間 6 カ月未満と定義) と報告している症例 55 名と対照 160 名を基盤としている (Jöckel et al. 1998)。ほぼ全員がヨーロッパの多施設研究 (Boffetta et al. 1998) にも組み入れられているが、曝露強度に関するデータが追加されているため、結果を別個に記載する。

ひとつひとつの間接喫煙曝露源 (小児期、配偶者、職場、輸送機関、その他の公共の場) について、曝露時間、曝露年数および煙たさ (smokiness) の程度 (定義: [1] 目には見えないがにおいを感じる、[2] 目に見える、[3] 非常に煙い) に基づいて曝露変数を規定した。研究対象者を以下の 3 つの曝露カテゴリーに分類した。具体的には、すべての曝露変数がそれぞれ 75 パーセンタイルを下回っている場合には、特定の曝露源からの曝露が認められない、または曝露レベルが低いグループ

¹ 1 hour-year は年間 365 時間、すなわち 1 年間にわたり 1 日 1 時間に相当する。

に分類した。ひとつ以上の変数がそれぞれ75パーセントイルを上回っているが90パーセントイル未満であれば、曝露レベルが中程度ないし中等度のグループに分類した。ひとつ以上の変数がそれぞれ90パーセントイルを上回っていれば、曝露レベルの高いグループに分類した。間接喫煙曝露は至る所で認められるため、このアプローチでは高曝露者に焦点を当てている。これよりも先にプレーメン地域の健康な女性を対象に尿中コチニンを用いた妥当性研究が行われており、その結果から、上位25%に比べて第3四分位数未満では調査票に基づく間接喫煙曝露の誤分類が多いという傾向が明らかになった (Becher et al. 1992)。

性別、年齢および地域を調整したところ、喫煙する配偶者と同居したことがある場合には、わずかなリスクの増加が認められた (オッズ比 = 1.12 [95% CI, 0.54 ~ 2.32]) (表 7.3) (Jöckel et al. 1998)。配偶者からの間接喫煙曝露量に基づいて、曝露なし/低曝露グループ、中程度の曝露グループまたは高曝露グループに再分類したところ (低曝露 = すべての曝露変数が75パーセントイル未満の場合、中程度の曝露 = ひとつ以上の変数がそれぞれ75パーセントイルを上回っているが90パーセントイル未満の場合、高曝露 = ひとつ以上の変数がそれぞれ90パーセントイルを上回っている場合) 中程度の曝露グループには0.22 (95% CI, 0.05 ~ 1.07) というリスクが認められ、高曝露グループには1.87 (95% CI, 0.45 ~ 7.74) というリスクが認められることがわかった。小児期の間接喫煙曝露レベルが高く、成人期に職場、公共交通機関、他の公共の場を含めた種々の原因によって曝露されている者ならびに小児期と成人期に被った間接喫煙曝露量の合計値が高い者は、リスクが2~3倍に増加した。小児期と成人期を併せた曝露レベルが高い者は、間接喫煙曝露されていないか曝露レベルが低い者よりも肺がんリスクが有意に高いことが確認された (オッズ比 = 3.24 [95% CI, 1.44 ~ 7.32]) (表 7.3) (Jöckel et al. 1998)。この研究とドイツで実施された別の研究 (Kreuzer et al. 2000, 2001) では、高曝露者に着目した場合、間接喫煙曝露が肺がんリスクに与える影響が強かった。

東西ドイツで実施された1件の外来診療所ベースの症例・対照研究は、肺がんの病因としてラドンが果たす役割を調査するようデザインされている (Kreuzer et al. 2000)。組織学的な確認の得られている肺がん患者と度数を一致させた住民対照にインタビューを実施した。この分析では、生涯の紙巻たばこ喫煙本数が400本未満 (生涯非

喫煙者) の成人292名 (女性234名、男性58名) と対照1,338名 (女性535名、男性803名) を組み入れた (表 7.3)。これらの生涯非喫煙者のサブセット (症例173名、対照215名) は、ドイツで収集されたデータの一部としてあらかじめヨーロッパの多施設研究 (Boffetta et al. 1998) に組み入れられていた (Boffetta et al. 1998の報告書に、ドイツ2およびドイツ3という名称で記載されている)。研究対象者へのインタビューには、小児期、配偶者や他の同居人、すべての職場とそれ以外の公共の場および交通機関に起因する間接喫煙曝露に関する質問などが盛り込まれていた。さまざまな間接喫煙源に対する曝露経験の有無に基づいて分類したほか、この研究ではいくつかの曝露強度測定値を求めており、具体的には、小児期の曝露期間 (時間数); 配偶者と職場に起因する曝露; 配偶者からの曝露量を pack-years² に換算した数値; および、職場、他の屋内環境および交通機関における重み付けした曝露期間 (曝露時間数と煙たさ [smokiness] のレベルに基づく重み付け) などを算出している (Kreuzer et al. 2000)。

年齢と地域を調整したところ、女性の生涯非喫煙者にみられる肺がんリスクと小児期 (オッズ比 = 0.78 [95% CI, 0.56 ~ 1.08]) ならびに夫 (オッズ比 = 0.96 [95% CI, 0.70 ~ 1.33])、職場 (オッズ比 = 1.14 [95% CI, 0.83 ~ 1.57])、交通機関 (オッズ比 = 0.96 [95% CI, 0.57 ~ 1.60]) およびその他の屋内環境 (オッズ比 = 0.95 [95% CI, 0.66 ~ 1.38]) を含めた成人期の間接喫煙曝露との間に有意な関連は認められないことがわかった。また、夫からの曝露量に基づいて算出した累積 pack-years または小児期と配偶者に起因する曝露期間 (時間数) について検討した場合にも、同様の結果が得られた (Kreuzer et al. 2000)。しかし、重み付けした職場での間接喫煙曝露期間 (時間数と煙たさ [smokiness] のレベルを乗じた数値) について検討した場合には、リスクが大幅に高かった。曝露期間 (時間数) のレベルが最も高い場合ならびに職場での曝露期間を重み付けした場合には、統計学的に有意なリスク (2倍に増加) が認められた。あらゆる曝露源からの間接喫煙曝露期間を重み付けした場合には (時間数と煙たさ [smokiness] のレベルを乗じた)、女性の肺がんリスクも増加した。曝露されていないか曝露レベルが低い場合のオッズ比は0.87 (95% CI, 0.57 ~ 1.34) であり、間接喫煙曝露レベルが中程度が高い場合のオッズ比は1.51 (95% CI, 0.97 ~ 2.33) であった (傾

² pack-years = 「喫煙年数」と「1日に喫煙する紙巻たばこの箱数」を乗じた数値。

向性の p 値 = 0.21)、家庭外での重み付け曝露期間を検討したところ、曝露されていないか曝露レベルが低い場合のオッズ比は 1.38 (95% CI、0.74 ~ 2.57)、間接喫煙曝露レベルが中程度が高い場合のオッズ比は 1.99 (95% CI、0.95 ~ 4.15) であった (傾向性の p 値 = 0.11) (Kreuzer et al. 2000)。この研究では、男性の生涯非喫煙者数が少数であったため、この研究者らは、男性の肺癌リスクと妻の喫煙 (高曝露群のオッズ比 = 0.8 [95% CI、0.11 ~ 6.38]) または職場 (高曝露群のオッズ比 = 1.1 [95% CI、0.47 ~ 2.70]) に起因する間接喫煙曝露との間に有意な関連は認められなかったと言及している (Kreuzer et al. 2001)。この研究では、社会階級、肺癌の家族歴、発がん性物質への職業曝露、住居にみられるラドン、肺疾患の既往ならびにニンジン、サラダまたは生の果物の摂取量による交絡影響は認められなかった。各共変量を回帰モデルに組み入れても、すべての曝露源からの総曝露量が高い場合には、リスク推定値に実質的な変化はみられなかった。

この研究の対象集団では、生涯非喫煙者の肺癌のうち腺癌が 59% ($n = 173$) を占めていた (表 7.3) (Kreuzer et al. 2000)。「女性のみ」および「男女」を対象に細胞型別に分析したところ (腺癌と非腺癌との比較)、おおむね同様の結果が得られた。配偶者の喫煙と肺の腺癌または他のタイプの肺癌リスクとの間に関連は認められなかった。職場での間接喫煙曝露により腺癌と非腺癌のリスクがいずれも増加し、定性的にほとんど差はみられなかったが、後者のグループにのみ統計学的に有意な結果が得られた。

Jöckel ら (1998) は、小児期と成人期を総合した曝露指標を用いて、間接喫煙曝露レベルが高いと肺癌リスクが増加することを確認した。Krauzer ら (2000, 2001) は、曝露時間数または重み付け期間 (時間数と煙たさ [smokiness] を乗じた数値) に着目して、職場での間接喫煙曝露レベルが高い場合には肺癌のリスクが増加することを確認した。自己報告に基づいているため、この曝露測定値の妥当性を確認することはできないが、この測定値は、高いリスクにさらされている高曝露グループを同定していると考えられる。当然のことながら、曝露時間数、喫煙者数および煙たさ [smokiness] のレベルなどの質問は、症例と対照の双方にインタビューを実施した場合にのみ直接尋ねることができる。この 2 件の研究では、1 時間以上続くインタビューに適切かつ十分に自己回答できる者のみを組み入れているため、情報は妥当であり、リスクにさらされているサブグループ (曝露レベルの最も高いカテゴリーに属する者) を特定するのに役立つと考えられる。

プラハのチェコ人女性を対象とする肺癌の病院ベースの研究が実施され、能動喫煙と間接喫

煙の役割が検討された (Kubik et al. 2001)。Kubik らは、組織学的に確認の得られた肺癌と診断された女性 ($n = 140$) および同じ病院にいる別の患者の配偶者、親族または友人で構成された対照 ($n = 462$) にインタビューを実施した。親、夫、同居人および同僚の喫煙行動に基づいて間接喫煙曝露を評価した。研究対象者に対して、特に成人になってからたばこ臭い部屋 (家庭、職場、その他の場所) で過ごした 1 日あたりの時間数ならびに 16 歳以前の小児期における曝露について評価するよう要請した。生涯非喫煙者 (生涯の紙巻たばこ喫煙本数が 100 本未満) である症例 24 名と対照 176 名のデータを用いて年齢、住居および学歴を調整したところ、小児期の何らかの間接喫煙曝露によって肺癌リスクが増加 (オッズ比 = 2.02 [95% CI、0.8 ~ 4.9]) することがわかった。成人期に間接喫煙の煙に曝露された女性 (1 日 3 時間を超える曝露と規定) のオッズ比は、1.17 (95% CI、0.2 ~ 5.6) であった。小児期と成人期の双方で曝露されている女性の場合、オッズ比は 3.68 (95% CI、0.6 ~ 21.9) であった。

この研究では、小児期と成人期における家庭と家庭以外の場所での間接喫煙曝露に関する情報を入手しようとしたが、生涯非喫煙の肺癌患者のサンプルサイズが限られているため、対照群が妥当かどうかは不明である。また、潜在的な交絡要因に関する情報も欠如している。

台湾、シンガポール、香港および中華人民共和国の中国人

中国人女性は、能動喫煙の普及率が低いにもかかわらず肺癌罹患率が高い (Wu-Williams et al. 1990)。特に肺の腺癌をはじめとするこの高い罹患率は、シンガポール (Law et al. 1976)、香港 (Kung et al. 1984)、上海 (Gao et al. 1988) および中国北部 (Xu et al. 1989) に居住している中国人女性に認められている。多数の症例・対照研究が、間接喫煙ならびに中国人女性にみられる高い肺癌比率を説明できるような他の屋内大気汚染源について調査している。その地方の調理や暖房の習慣が発がん性の屋内汚染源である可能性が考えられるため、調査区域のなかには特異的に選択された場所もある (Wu-Williams et al. 1990; Liu et al. 1991; Wang et al. 2000)。これらの地域は、香港 (Chan and Fung 1982; Koo et al. 1987; Lam et al. 1987)、台湾 (Ko et al. 1997; Lee et al. 2000)、シンガポール (Seow et al. 2000) のほか、中華人民共和国の南部にある広東省 (Liu et al. 1993; Du et al. 1996; Lei et al. 1996)、雲南省の宣威郡 (Liu et al. 1991)、上海 (Gao et al. 1987; Zhong et al. 1999)、南京 (Shen et al. 1998)、天津 (Geng et al. 1988) などの都市部、中国北東部のハルビンと瀋陽

(Wu-Williams et al. 1990; Wang et al. 1994, 1996) 中国北西部の甘肅省(Wang et al. 2000)であった。研究方法とデータの質には相当なばらつきが認められた。このうちの6件が大きなサンプルサイズを備えた研究であり(Gao et al. 1987; Wu-Williams et al. 1990; Zhong et al. 1999; Lee et al. 2000; Seow et al. 2000; Wang et al. 2000) 4件が人口集団ベースの研究であり(Gao et al. 1987; Wu-Williams et al. 1990; Zhong et al. 1999; Wang et al. 2000) 2件が病院ベースの研究であった(Lee et al. 2000; Seow et al. 2000) 4件の最も大規模な研究では、配偶者の喫煙、小児期と成人期における家族の喫煙ならびに職場での他者の喫煙に基づいて間接喫煙曝露を評価した(Wu-Williams et al. 1990; Zhong et al. 1999; Lee et al. 2000; Wang et al. 2000) この4件の研究は間接喫煙曝露と潜在的な交絡要因に関する詳細な情報を提示しているが、ほかの研究では、研究対象者の年齢範囲(Lei et al. 1996; Shen et al. 1996)生涯非喫煙者の定義(Wang et al. 1994, 1996; Lei et al. 1996; Shen et al. 1996, 1998)および回答率(Wang et al. 1994, 1996; Shen et al. 1996, 1998)などの重要な特徴に関する情報が記載されていない。上海で早期に実施された研究(Gao et al. 1987)では、夫の喫煙習慣のみに基づいて間接喫煙曝露を評価している。シンガポールで実施された研究では、家庭での間接喫煙曝露について1項目しか質問していない(Seow et al. 2000) 4件の研究が間接喫煙曝露に伴う粗リスク推定値を提示している(Wang et al. 1994; Lei et al. 1996; Shen et al. 1996, 1998) 病理学的な確認の程度にも研究ごとに差があり、特に中華人民共和国で実施された研究に大きなばらつきが認められたほか、組織学的な確認の得られた患者の比率が西欧諸国やほかのアジア諸国で実施された研究よりも全般的に著しく低かった(表7.3)。

台湾

台湾南部にある工業都市の高雄で実施された肺がんの病院ベース研究では、間接喫煙が果たす役割、肺疾患の既往、調理習慣および室内環境を検討している(Ko et al. 1997; Lee et al. 2000) 肺がんの組織学的な確認が得られている女性の生涯非喫煙者(n=268)と眼科ないし整形外科の患者または健康診断のため同病院に入院した患者で構成された病院対照(n=445)を対象に、間接喫煙曝露とその他のライフスタイル要因とを比較した(表7.3)(Lee et al. 2000) 研究対象者に構造化面接によるインタビューを行い、小児期

(19歳より以前)と成人期(19歳以降)の家庭と職場での間接喫煙曝露に関する情報を入手した。間接喫煙曝露については、「曝露なし」、「研究対象者がいない場所で誰かが喫煙することによって生じる曝露(間接喫煙曝露は認められるが、研究対象者が居合わせている場面では誰も喫煙していない場合)」、「研究対象者が居合わせている場面で誰かから間接喫煙曝露を受けている場合」のいずれかに分類した。

この分析で、Leeら(2000)は背景データとその他の潜在的な交絡要因を調整した。これにより、研究対象者が居合わせている場面で夫が喫煙する場合には、研究対象者の肺がんリスクが有意に増加することがわかった(オッズ比=2.2[95% CI, 1.5~3.3])。また、この研究では、夫の喫煙量(pack-years)の増加に伴って妻のリスクが増加するという有意な傾向が認められ、1~20 pack-yearsでのオッズ比は1.5、21~40 pack-yearsの場合には2.5、40 pack-yearsを超える場合には3.3であった。

家庭での他の家族からの曝露や職場での同僚からの曝露を含め、成人期に他の間接喫煙曝露源から曝露されている場合には1.2~1.5というリスク増加がみられたが、有意性は検出されていない(Lee et al. 2000) 成人期の曝露源をすべて併合した複合指標を求めたところ、肺がんリスクの有意な増加が認められた。基準カテゴリーの曝露量が報告されていない場合のオッズ比は1であり、累積曝露量が1~20 smoker-yearsのオッズ比は1.2であり、21~40 smoker-yearsのオッズ比は1.4であり、41 smoker-years以上の場合のオッズ比は2.2であった(傾向性のp値=0.002) 小児期に父親(オッズ比=1.7[95% CI, 1.1~2.6])および他の家族(オッズ比=1.4[95% CI, 0.8~2.2])が研究対象者の居合わせている場面で喫煙していた場合には肺がんリスクの増加が認められたが、母親(オッズ比=0.9[95% CI, 0.3~3.1])の喫煙についてはリスク増加がみられなかった。また、小児期の間接喫煙曝露量の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向も観察された。曝露量が1~20 smoker-yearsであった場合のオッズ比は1.5であったのに対し、曝露量が20 smoker-yearsを超える場合のオッズ比は1.8であった(傾向性のp値=0.01) 小児期と成人期の曝露量を総合して検討したところ、小児期の曝露と成人期における最高レベルの曝露(40 smoker-years以上と定義)が認められた人々は、曝露されていない人々よりもリスクが4倍以上高いことがわかった(オッズ比=4.7[95% CI, 2.4~9.4])。

この研究のひとつの強みは、研究対象者が同席している場面での家族と同僚の喫煙について評価しているという点である。事実、研究対象者が居合わせている時に曝露されている場合には、小児期や夫および同僚に起因する間接喫煙曝露によってもたらされるリスクが常に高かった。非曝露の女性と曝露された女性(自分がいないところで誰かが喫煙したことによって曝露された女性と自分が同席している場面)とを比較した場合には、リスク推定値が低下した。父親(1.19)、小児期の他の家族(1.11)、夫(1.72)、成人期の他の家族(1.27)および同僚(1.24)の喫煙に伴うオッズ比から、影響は弱いことが示された。研究対象者が居合わせている場面での間接喫煙曝露を明確に区別しない場合、これらの影響はほかの研究で報告されているリスク推定値とほぼ同じであった。

シンガポール

シンガポールで実施された病院ベースの症例・対照研究では、病理学的な確認の得られた原発性肺がんの女性(n=303)および同じ病院に入院している対照(n=756)を組み入れているが、悪性ないし慢性呼吸器疾患、心疾患または腎不全の病歴は記載されていない(Seow et al. 2000, 2002)。標準化された調査票を用いて研究対象者全員に直接インタビューを実施しており、食事、妊娠出産歴および調理習慣について広範囲にわたり質問しているが、間接喫煙曝露については十分な質問がなされていない。間接喫煙曝露に関しては1項目しか質問しておらず、週に一度以上の頻度で自分が居合わせている時に家族の誰か(配偶者、親、子ども、またはこれ以外の親族や友人)が喫煙していたかどうかを尋ねている。

インタビューしたすべての症例と対照のうち、176名の症例と663名の対照が生涯非喫煙者(1年間の紙巻たばこ喫煙本数が1日1本未満と定義される)であった(表7.3)。小児期と成人期の間接喫煙曝露に関する唯一の質問に基づけば、症例の52%と対照の45%が週に一度以上の頻度で家庭で間接喫煙の煙に曝露されていたと推定される。食事要因と非食事要因について調整した場合のオッズ比は1.3(95% CI, 0.9~1.8)であった(表7.3)(Seow et al. 2002)。この研究は適切にデザインされているが、間接喫煙曝露に関する情報がきわめて乏しい。

香港と中国南部

香港で実施された3件の研究(Chan and Fung 1982; Koo et al. 1987; Lam et al. 1987)と中国南部で実施された3件の研究(Liu et al. 1991, 1993; Lei et al. 1996)が、配偶者の喫煙が果たす役割と喫煙経験のない女性の肺がんリスクについて検討している。これまでにレビューが行われていない研究は1件のみ(Lei et al. 1996)である(米国環境保護庁[USEPA]1992; NCI 1999)。2件の研究で、夫の喫煙に曝露されると生涯非喫煙者の肺がんリスクが統計学的に有意に増加することがわかった(Lam et al. 1987; Liu et al. 1993)。

中国の広州で実施された症例・対照研究では、肺がん死亡リスクに対して間接喫煙曝露が果たす役割を調査した(表7.3)(Du et al. 1996; Lei et al. 1996)。研究者らは、調査地域の所轄警察署が保管している死亡記録を閲覧調査した。広州に10年以上居住していた者のうち、原発性肺がんによる死亡者として登録されている全員(n=831)をこの研究の適格対象者とみなした。呼吸器系疾患または腫瘍の病歴がある者を除外した後、肺がん死亡者831名のうち792名に対して性別、年齢、死亡年および居住区画が一致する対照を特定することができた。死亡者の配偶者または同居親族に対して標準化されたインタビューを実施し、能動喫煙、間接喫煙曝露、生存時の状態、調理設備、炭塵に対する曝露および食習慣について質問した。

肺がんによる死亡者として登録されていた計126名の成人(女性85名、男性41名)と、これらの症例に一致させた肺がん以外の原因で死亡した成人の対照270名(女性147名、男性123名)が非喫煙者に分類されているが、分析は肺がん死亡した女性75名と別の原因で死亡した女性128名に基づいて行われている。喫煙者と結婚した非喫煙の女性に、肺がんリスクのわずかな増加が認められた(オッズ比=1.19 [95% CI, 0.66~2.16])(表7.3)(Du et al. 1996; Lei et al. 1996)。非喫煙者と結婚した非喫煙の女性と比較した場合に、1日あたり紙巻たばこ1~19本に曝露している女性のオッズ比は0.72であったのに対し、1日あたり紙巻たばこ20本以上に曝露している女性のオッズ比は1.62であった(傾向性のp値=0.20)。夫の喫煙期間に伴う有意なリスク増加は認められなかった。たとえば、曝露期間が1~29年間の場合のオッズ比が1.39であったのに対し、曝露期間が30年以上であった場合のオッズ比は1.17であった(Du et al. 1996; Lei et al. 1996)。

この研究方法には顕著な限界が認められる(本章「台湾、シンガポール、香港および中華人民共和国の中国人」の項を参照)。呼吸器系疾患または他の腫瘍の罹患者のみを分析から除外しているため、肺がん以外の死因で死亡した成人の一部が喫煙関連の疾患に罹患していた可能性がある。また、中国では、閲覧調査した死亡記録に基づく肺がんの診断精度が不明であり、最近親者から入手した間接喫煙曝露に関する情報の質と完全性が記載されていない。

中国中央部と北部の都市地域

中国中央部と北部で6件の研究が実施された(Gao et al. 1987; Geng et al. 1988; USEPA 1992; Shen et al. 1996, 1998; Zhong et al. 1999)。上海(Gao et al. 1987)と天津(Geng et al. 1988; USEPA 1992)で実施された研究では、夫の喫煙に起因する間接喫煙曝露がリスク要因として挙げられている。Shenら(1996)は病院ベースの症例・対照研究を行い、南京に長期(20年以上)在住している女性の乳がんを調査した。次に、Shenら(1998)は、肺腺癌と診断された非喫煙の女性(n=70)ならびに肺がんの女性と年齢、居住区域および職業を個々に一致させた「健康な」女性を対象に、間接喫煙曝露が果たす役割を調査した。研究対象者に回答してもらう標準化された調査票には、間接喫煙曝露とその他のライフスタイル要因に関する質問事項が盛り込まれていた。

間接喫煙曝露に伴って肺腺癌のリスクが増加したが、有意性は認められなかった(オッズ比=1.63 [95% CI, 0.68~3.89])(表7.3)(Shen et al. 1998)。1日あたりの紙巻たばこ喫煙本数の増加、または曝露期間(年数)の増加に伴ってリスクが増加する有意な傾向は観察されなかった。慢性肺疾患、居住区域の状態、調理と暖房に使用されている燃料の種類、調理習慣を含めたその他の要因を調整したところ、間接喫煙曝露に伴うリスクが弱まることが確認された。配偶者と他の家族からの間接喫煙曝露について、研究対象者に具体的に質問しているかどうかは不明である。職業についても研究対象者を一致させているため、間接喫煙を含めたある種の曝露に関して過剰マッチング(overmatching)がなされている可能性がある(Shen et al. 1996, 1998)。

女性の肺がん患者を扱ったある人口集団ベースの研究は、間接喫煙曝露の役割と上海にみられるその他の肺がんリスク要因について検討するようデザインされていた(Zhong et al. 1999)。肺がんと診断された女性649名(症例)と一般住民から選出した女性675名(対照)にインタビューし、能動喫煙、間接喫煙曝露、生涯職業歴、居住歴、肺がんの家族歴、調理活動および食習慣につ

いて尋ねた。研究対象者が家族と同居していた時期に喫煙していた家族全員について、使用されていたたばこ製品の種類、1日に喫煙する紙巻たばこの平均本数および喫煙年数を質問することにより、小児期と成人期の家庭での間接喫煙曝露を評価した。このほかにも、2年以上就業していた仕事に関して、職場での間接喫煙曝露も評価した。それぞれの仕事に対して、喫煙していた同僚の人数、喫煙する同僚と過ごした総年数および1日あたりの平均時間数などを質問した(Zhong et al. 1999)。

間接喫煙と生涯非喫煙者の肺がんに関する分析は、肺がんと診断された女性504名(症例)と一般住民から選出した女性601名(対照)を基盤としている。症例145名と対照74名は、6カ月以上にわたって紙巻たばこを1日1本以上喫煙していると報告された。間接喫煙曝露に関する分析で、背景データの変数とその他の適切な共変量を調整したところ、非喫煙の夫と結婚した非喫煙の女性よりも喫煙者と結婚した非喫煙の女性にやや高いリスクが認められることがわかった(オッズ比=1.1 [95% CI, 0.8~1.5])。この研究では、夫の喫煙量または喫煙期間を考慮してもリスクはほとんど変化しないと記載されており、成人期における家庭と職場での間接喫煙曝露に伴うリスク増加はそれぞれ1.2 (95% CI, 0.8~1.7) および1.9 (95% CI, 0.9~3.7)であった(表7.3)(Zhong et al. 1999)。成人期に家庭と職場の双方で間接喫煙の煙に曝露されている場合には、リスクの有意な増加が認められた(オッズ比=0.9 [95% CI, 1.1~3.5])。職場での間接喫煙曝露についてさらに調査したところ、1日あたりの曝露時間数の増加に伴ってリスクが増加するという統計学的に有意な傾向が認められた(たとえば、間接喫煙の煙に曝露される時間数が1日1~2時間の女性ではオッズ比が1.0であり、1日3~4時間曝露される女性は1.6であり、曝露時間が1日4時間を超える女性では2.9であった[傾向性のp値<0.001])。喫煙する同僚の人数が増加した場合にも、同様の傾向が認められた(オッズ比=1.0 [喫煙する同僚が1~2名] 1.7 [喫煙する同僚が3~4名] 3.0 [喫煙する同僚が4名を超える場合][傾向性のp値<0.001])。ただし、職場での間接喫煙曝露年数の増加に伴うリスクの傾向に有意性は見いだされなかった(オッズ比=1.0 [0年] 2.0 [1~12年] 1.4 [13~24年] 1.8 [24年超][傾向性のp値=0.50])。小児期にのみ間接喫煙の煙に曝露されていた女性に、リスク増加は認められなかった(オッズ比=0.9 [95% CI, 0.5~1.6])。曝露期間(年数)を考慮した場合にも同様の結果が得られた(Zhong et al. 1999)。

なかには研究対象者数がかなり乏しくなったものもあるが、Zhongら(1999)は、病理学的または細胞学的な確認の得られた肺がん症例387名を対象に別途分析を行った。この内訳をみると、腺癌(n=297)、非腺癌(n=55)のほか、放射線学的または臨床的に診断された肺がんなど細胞型の不明なものも含まれていた。細胞型別に分析を実施したところ、職場での間接喫煙曝露と夫の喫煙についておおむね同様の結果が得られた。たとえば、職場での間接喫煙曝露に伴うオッズ比は、腺癌が1.8(95% CI、1.3~2.6)、非腺癌が1.7(95% CI、1.0~2.9)、細胞型が不明の肺がんは1.3(95% CI、0.7~2.3)であった。夫の喫煙に伴うリスク推定値は3項目いずれも1.1~1.2の範囲内に収まっていた。しかし、小児期の間接喫煙曝露に伴うリスクに限り、非腺癌(オッズ比=2.4[95% CI、0.9~6.4])の方が腺癌(オッズ比=0.8[95% CI、0.3~1.9])または細胞型の不明な肺がん(オッズ比=0.8)よりも大幅に高かった(ただし、有意性は認められなかった)。細胞型によってこのようなリスクの差が認められたため、小児期と成人期における間接喫煙曝露量の累積指標を求めたところ、腺癌(オッズ比=1.2[95% CI、0.7~1.8])や細胞型の不明な肺がん(オッズ比=1.0[95% CI、0.5~1.8])よりも非腺癌(オッズ比=2.1[95% CI、0.9~4.8])のリスクとの間に強固な関連が認められた。

この研究の強みとして、人口集団ベースのデザイン、回答率の高さ、自己回答によるインタビュー実施率の高さ、さまざまな曝露強度測定値を含めた生涯間接喫煙曝露の包括的な評価、その他の潜在的な交絡要因などが挙げられる。肺がんと診断された女性(すなわち症例)のうち、約3/4しか組織学的または細胞学的な確認が得られていないが、サンプルサイズが大きいため、細胞型別に分析を実施することができた(Zhong et al. 1999)。

中国北部で実施された4件の研究が、女性の肺がんの病因として間接喫煙が果たす役割を検討している。調査地域としては、黒竜江省(Wu-Williams et al. 1990)および甘粛省(Wang et al. 2000)で実施された大規模な人口集団ベースの研究や、ハルビン(Wang et al. 1994)および瀋陽(Wang et al. 1996; Zhou et al. 2000)で実施された先の2件よりも小規模な病院ベースの研究などが挙げられる。中国北部で実施された大規模な症例・対照研究では、間接喫煙曝露に伴う肺がんの相対リスクが1.0を下回っていた(Wu-Williams et al. 1990)。この結果は別の中国人人口集団を対象

とする研究で収集された証拠とは異なっているほか、全体的な証拠とも異なっているため、この観察所見は変則的なものとして捉えるべきである(本章「プール分析」の項を参照)。石炭ストーブやカン(kang)(床下に置かれたストーブで直接、あるいは調理用かまどに接続したパイプによって温める典型的な煉瓦床)をはじめとする他の屋内大気汚染源によってリスクが増加しているため、この研究では間接喫煙の影響が不明瞭であったと考えられる。

中国の瀋陽で実施された病院ベースの症例・対照研究では、間接喫煙の役割と生涯非喫煙の女性にみられる肺がんリスクを検討している(表7.3)(Wang et al. 1996; Zhou et al. 2000)。研究者らは、原発性肺がんと診断された女性の生涯非喫煙者(計135名)と瀋陽の一般住民から選出し、年齢を一致させた同数の生涯非喫煙女性(対照)とを比較した。構造化した調査票を用いて、背景データ、たばこ曝露、食習慣と調理習慣、使用している燃料の種類、一般的な医学的状態、肺疾患の既往歴、がん病歴、月経歴と妊娠歴および仕事歴に関する情報を入手した。

肺がんリスクと小児期の間接喫煙曝露(オッズ比=0.91[95% CI、0.55~1.49])または成人期の職場での間接喫煙曝露(オッズ比=0.89[95% CI、0.45~1.77])との間に、関連は認められなかった。成人期に夫の喫煙に曝露された場合にはリスクがわずかに増加したが(オッズ比=1.11[95% CI、0.65~1.88])、曝露期間の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向は認められなかったほか(オッズ比=1.41[20年未満]、1.08[20~29年]、1.08[30~39年]、1.08[40年以上])、夫の喫煙量の増加に伴ってリスクが増加するという有意な傾向もみられなかった(オッズ比=1.0[紙巻たばこ1日0本]、0.35[紙巻たばこ1日1~9本]、1.35[紙巻たばこ1日10~19本]、1.40[紙巻たばこ1日20本以上])(Wang et al. 1996)。

別の報告書では、肺の腺癌と診断された人々(n=72)と一般住民から選出した同数の人々(対照)を対象に、間接喫煙曝露の役割が検討されている(Wang et al. 1996; Zhou et al. 2000)。肺腺癌のリスクと小児期の親(オッズ比=0.89[95% CI、0.43~1.84])、夫(オッズ比=0.94[95% CI、0.45~1.97])または職場(オッズ比=0.89[95% CI、0.25~3.16])に起因する間接喫煙曝露との間に関連は認められなかった。小児期や喫煙する夫からの曝露年数に伴うリスクの変動は、ほとんどみられなかった(Zhou et al. 2000)。

Wang ら (1996) は、「当該の診療記録、胸部 X 線および CT フィルム、細胞診と組織検査用スライドの閲覧調査に基づいて」組織学的な細胞型を判断したと述べているため、腺癌の診断の妥当性は疑わしい (p. S94)。この 2 件の報告書に記載されている症例は一部重複している。Wang ら (1996) の研究に組み入れられている腺癌症例とこれに対応するように一般住民から選出した対照はすべて、Zhou ら (2000) の研究にも組み入れられている。

中国北西部にある非工業地域の甘粛省で実施された人口集団に基づく症例・対照研究では、間接喫煙曝露が果たす役割とその他の肺がんリスク要因を検討している (Wang et al. 2000)。計 886 名の肺がん症例 (男性 656 名、女性 230 名) と 1,765 名の一般住民対照 (男性 1,310 名、女性 455 名) にインタビューを実施した。症例 (または最近親者、n=481) と対照全員が、背景データ; 研究対象者、配偶者および他の同居人の喫煙習慣; 食習慣と調理習慣; 職業歴、居住歴および病歴に関して構造化された調査票に回答した。この分析は、喫煙経験のない肺がん症例 233 名 (男性 33 名、女性 200 名) と対照 521 名 (男性 114 名、女性 407 名) に基盤を置いて実施された (Wang et al. 2000)。

Wang ら (2000) は、成人期の間接喫煙曝露 (曝露経験がある場合と定義) (オッズ比 = 0.90) または曝露量を pack-years 単位に換算した数値 (オッズ比 = 0.81 [1~9 pack-years]、0.90 [10~19 pack-years]、0.86 [20 pack-years 以上]) とリスクとの間に関連がないことを確認した。小児期の曝露に関しては、男女のデータを併合した場合に、小児期の何らかの間接喫煙曝露に伴ってリスクが統計学的に有意に増加した (オッズ比 = 1.52 [95% CI、1.1~2.2])。また、pack-years 単位に換算した曝露量の増加に伴い、オッズ比が増加した (オッズ比 = 1.43 [1~9 pack-years]、1.81 [10~19 pack-years]、2.95 [20 pack-years 以上]; 傾向性の p 値 = 0.02)。全体的にみて、生涯にわたる曝露に関しては、間接喫煙曝露に伴うリスク増加に有意性が見いだされなかったが (オッズ比 = 1.19 [95% CI、0.7~2.0])、pack-years 単位に換算した曝露量の増加に伴うリスク増加はある程度示唆された (オッズ比 = 1.04 [1~9 pack-years]、1.13 [10~19 pack-years]、1.51 [20 pack-years 以上])。男性でも女性でも、あるいは自己回答者または腫瘍の組織学的な確認が得られている者に限定して分析した場合でも、おおむね同様の関連パターンが認められた。たとえば、肺がんの成人 115 名 (症例) と一般住民から選出され、自己回答した喫煙経験のない成人の対照 501 名を比較した場合、小児期に間接喫煙曝露経験がある場合のオッズ比は 1.75 (95% CI、1.1~2.8) であり、成人期に間接喫煙曝露経験がある場合のオッズ比は 0.76

(95% CI、0.4~1.3) であった。組織学的な確認の得られた肺がん症例では、小児期の間接喫煙に伴うリスクが 1.55 (95% CI、0.9~2.8) であり、成人期の間接喫煙に伴うリスクが 0.99 (95% CI、0.5~2.0) であった。

その他のアジア人口集団

日本

さまざまな中国人人口集団を対象に実施された症例・対照研究に加えて、日本でも症例・対照研究が行われており (Akiba et al. 1986; Inoue and Hirayama 1988; Shimizu et al. 1988; Sobue 1990)。間接喫煙により非喫煙者の肺がんリスクが増加するという所見が一般に支持されている。これらの研究はすでにレビューに組み込まれており、考察がなされている。

インド

インドのチャンディガルで生涯非喫煙者を対象に実施された小規模な病院ベースの症例・対照研究では、肺がんと診断された非喫煙の成人 58 名 (男性 17 名、女性 41 名) (組織学的な確認の得られた症例) と非喫煙の対照 123 名 (男性 56 名、女性 67 名) とを比較している。対照は、他の成人入院患者または来院者で構成されていた。入院患者の病状は記載されていないが、研究者らは喫煙、アルコールまたは食事に関連する疾患の患者を除外している。性別、年齢または他の変数ごとに症例と対照を一致させるような取り組みは行われていない (表 7.3) (Rapiti et al. 1999)。

病院内で研究対象者のインタビューを実施し、背景要因、能動喫煙および生涯間接喫煙曝露を評価できるようにデザインされた調査票に回答してもらった。間接喫煙に関する質問事項は、ヨーロッパの多施設症例・対照研究 (Boffetta et al. 1998) に用いられていた質問事項を模範にして作成した。Rapiti ら (1999) は、研究対象者全員をまとめ併せて検討し、性別、年齢、住居および宗教を調整した後、小児期の間接喫煙に伴ってリスクが有意に増加することを確認した (オッズ比 = 3.9 [95% CI、1.9~8.2])。たばこ製品によるあらゆる曝露源を検討したところ、配偶者からの間接喫煙に伴う有意なリスク増加は観察されなかった (オッズ比 = 1.1 [95% CI、0.5~2.6])。インド人の喫煙者は紙巻たばこだけでなく、葉で巻いたビディというたばこやパイプに似たチラムも使用している。配偶者の紙巻たばこ喫煙に伴い肺がんリスクは有意に増加したが (オッズ比 = 5.1 [95% CI、1.5~17])、ビディの喫煙に伴う肺がんリスクは低かった (オッズ比 = 0.1 [95% CI、

0.01 ~ 1.2])。男女を併合した場合に得られたこれらの結果は、女性のみ限定した分析でも観察された (Rapiti et al. 1999)。

この研究は小規模であったため、対照群が適切かどうかは不明である。また、潜在的な交絡要因に関する情報も欠如していた。発表されている大半の研究では、リスクが認められないか、リスクに対する影響は非常に弱いという結果が示されているため、小児期の間接喫煙曝露に伴うきわめ

て高いリスク推定値は偶然に得られた所見 (chance finding) であると考えられる。また、配偶者の紙巻たばこ喫煙とビディ喫煙に伴って観察された結果を比較した場合にも、差が認められた。ビディは紙巻たばこよりもサイズが小さく、排出される煙の量が少ないと考えられると研究者らは解釈しているが、ビディからの保護効果を予測できるようなバイアスは検出されていない。

文 献

- Akiba S, Kato H, Blot WJ. Passive smoking and lung cancer among Japanese women. *Cancer Research* 1986;46(9):4804-7.
- Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willett WC. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004;13(3):398-404.
- Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004;13(10):1558-68.
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, Michalek AM, Laughlin R, Nemoto T, Gillenwater KA, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 1996;276(18):1494-501.
- Aschengrau A, Ozonoff D, Coogan P, Vezina R, Heeren T, Zhang Y. Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. *American Journal of Public Health* 1996;86(9):1289-96.
- Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162(2):502-14.
- Becher H, Zatonski W, Jöckel K-H. Passive smoking in Germany and Poland: comparison of exposure levels, sources of exposure, validity, and perception. *Epidemiology* 1992;3(6):509-14.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088-101.
- Bero LA, Glantz SA, Rennie D. Publication bias and public health policy on environmental tobacco smoke. *Journal of the American Medical Association* 1994;272(2):133-6.
- Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Passive smoking and lung cancer [editorial]. *Journal of the National Cancer Institute* 1986;77(5):993-1000.
- Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, Ferro G, Fortes C, Gonzalez CA, Jöckel K-H, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90(19):1440-50.
- Boffetta P, Ahrens W, Nyberg F, Mukeria A, Brüske-Hohlfeld I, Fortes C, Constantinescu V, Simonato L, Batura-Gabryel H, Lea S, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of adenocarcinoma of the lung. *International Journal of Cancer* 1999;83(5):635-9.
- Bonner MR, Nie J, Han D, Vena JE, Rogerson P, Muti P, Trevisan M, Edge SB, Freudenheim JL. Second-hand smoke exposure in early life and the risk of breast cancer among never smokers (United States). *Cancer Causes and Control* 2005;16(6):683-9.
- Brinton LA, Blot WJ, Becker JA, Winn DM, Browder JP, Farmer JC Jr, Fraumeni JF Jr. A case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. *American Journal of Epidemiology* 1984;119(6):896-906.
- Brownson RC, Alavanja MCR, Hock ET, Loy TS. Passive smoking and lung cancer in nonsmoking women. *American Journal of Public Health* 1992;82(11):1525-30.
- Brownson RC, Reif JS, Keefe TJ, Ferguson SW, Pritzl JA. Risk factors for adenocarcinoma of the lung. *American Journal of Epidemiology* 1987;125(1):25-34.
- Buffler PA, Pickle LW, Mason TJ, Contant C. The causes of lung cancer in Texas. In: Mizell M, Correa P, editors. *Lung Cancer: Causes and Prevention*. Deerfield Beach (FL): Verlag Chemie International, 1984:83-99.
- Butler TL. The relationship of passive smoking to various health outcomes among Seventh-day Adventists in California [dissertation]. Los Angeles: University of California, 1988.
- California Environmental Protection Agency. *Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. Part B: Health Effects*. Sacramento (CA): California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, 2005.
- Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 1994;139(10):1001-17.
- Cardenas VM, Thun MJ, Austin H, Lally CA, Clark WS, Greenberg RS, Heath CW Jr. Environmental tobacco smoke and lung cancer mortality in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II. *Cancer Causes and Control* 1997;8(1):57-64.

- Chan WC, Fung SC. Lung cancer in non-smokers in Hong Kong. In: Grundmann E, Clemmesen J, Muir CS, editors. *Geographical Pathology in Cancer Epidemiology*. Cancer Campaign. Vol. 6. New York: Gustav Fischer Verlag, 1982:199-202.
- Chen C, Wang X, Wang L, Yang F, Tang G, Xing H, Ryan L, Lasley B, Overstreet JW, Stanford JB, Xu X. Effect of environmental tobacco smoke on levels of urinary hormone markers. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(4):412-7.
- Cheng Y-J, Hildesheim A, Hsu M-M, Chen I-H, Brinton LA, Levine PH, Chen C-J, Yang C-S. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Cancer Causes and Control* 1999;10(3):201-7.
- Coker AL, Rosenberg AJ, McCann MF, Hulka BS. Active and passive cigarette smoke exposure and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1992;1(5):349-56.
- Colditz GA. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005;14(4):768-72.
- Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *British Medical Journal* 2000;320(7232):417-8.
- Correa P, Pickle LW, Fontham E, Lin Y, Haenszel W. Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 1983;2(8350):595-7.
- Curtin F, Morabia A, Bernstein MS. Relation of environmental tobacco smoke to diet and health habits: variations according to the site of exposure. *Journal of Clinical Epidemiology* 1999;52(11):1055-62.
- de Waard F, Kemmeren JM, van Ginkel LA, Stolker AAM. Urinary cotinine and lung cancer risk in a female cohort. *British Journal of Cancer* 1995;72(3):784-7.
- Delfino RJ, Smith C, West JG, Lin HJ, White E, Liao S-Y, Gim JSY, Ma HL, Butler J, Anton-Culver H. Breast cancer, passive and active cigarette smoking and N-acetyltransferase 2 genotype. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):461-9.
- Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, Battista G, Belli S, Bolm-Audorf U, Brinton LA, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *American Journal of Industrial Medicine* 1995;28(2):151-66.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7(3):177-88.
- Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Causes and Control* 1997;8(3):333-45.
- Drope J, Chapman S. Tobacco industry efforts at discrediting scientific knowledge of environmental tobacco smoke: a review of internal industry documents. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2001;55(8):588-94.
- Du Y-X, Cha Q, Chen X-W, Chen Y-Z, Huang L-F, Feng Z-Z, Wu X-F, Wu JM. An epidemiological study of risk factors for lung cancer in Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1996;14(Suppl 1):S9-S37.
- Dunnick JK, Elwell MR, Huff J, Barrett JC. Chemically induced mammary gland cancer in the National Toxicology Program's carcinogenesis bioassay. *Carcinogenesis* 1995;16(2):173-9.
- Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, Hankinson S, Rosner BA, Holmes M, Willett WC, Colditz GA. Active and passive smoking in breast cancer: prospective results from the Nurses' Health Study. *Epidemiology* 2002;13(2):138-45.
- El-Bayoumy K, Chae Y-H, Upadhyaya P, Rivenson A, Kurtzke C, Reddy B, Hecht SS. Comparative tumorigenicity of benzo[a]pyrene, 1-nitropyrene and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine administered by gavage to female CD rats. *Carcinogenesis* 1995;16(2):431-4.
- Elwood JM. Wood exposure and smoking: association with cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in British Columbia. *Canadian Medical Association Journal* 1981;124(12):1573-7.
- Fontham ETH, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. *Journal of the American Medical Association* 1994;271(22):1752-9.
- Fontham ETH, Correa P, Wu-Williams A, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler PA, Chen VW, Boyd P, Alterman T, Austin DF, et al. Lung cancer in nonsmoking women: a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1991;1(1):35-43.
- Forastiere F, Mallone S, Lo Presti E, Baldacci S, Pistelli F, Simoni M, Scalera A, Pedreschi M, Pistelli R, Corbo G, et al. Characteristics of nonsmoking women exposed to spouses who smoke: epidemiologic study on environment and health in women from four Italian areas. *Environmental Health Perspectives* 2000;108(12):1171-7.
- Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Exercise and Sport Science Reviews* 2004;32(4):180-4.

- Fry JS, Lee PN. Revisiting the association between environmental tobacco smoke exposure and lung cancer risk. IV. Adjustments for the potential confounding effects of fruit, vegetables, and dietary fat. *Indoor Built Environment* 2001;10(1):20-39.
- Fukuda K, Shibata A. Exposure-response relationships between woodworking, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of the maxillary sinus. *Cancer Causes and Control* 1990;1(2):165-8.
- Gammon MD, Eng SM, Teitelbaum SL, Britton JA, Kabat GC, Hatch M, Paykin AB, Neugut AI, Santella RM. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence. *Environmental Research* 2004;96(2):176-85.
- Gao Y-T, Blot WJ, Zheng W, Ershow AG, Hsu CW, Levin LI, Zhang R, Fraumeni JF Jr. Lung cancer among Chinese women. *International Journal of Cancer* 1987;40(5):604-9.
- Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Fraumeni JF, Hsu CW. Lung cancer and smoking in Shanghai. *International Journal of Epidemiology* 1988;17(2):277-80.
- Garfinkel L. Time trends in lung cancer among non-smokers and a note on passive smoking. *Journal of the National Cancer Institute* 1981;66(6):1061-6.
- Garfinkel L, Auerbach O, Joubert L. Involuntary smoking and lung cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 1985;75(3):463-9.
- Geng G-Y, Liang ZH, Zhang A-Y, Wu GL. On the relationship between smoking and female lung cancer. In: Aoki M, Hisamichi S, Tominaga S, editors. *Smoking and Health 1987*. Proceedings of the 6th World Conference on Smoking and Health, Nov 9-12, 1987; Tokyo. Amsterdam: Elsevier Science, 1988:483-6.
- Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, Baruch R-G, Randall S, Ainsworth P, Freidman E, et al. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *International Journal of Cancer* 2004;110(3):413-6.
- Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM, Boyle P. The effect of environmental tobacco smoke in two urban communities in the west of Scotland. *European Journal of Respiratory Diseases* 1984;65(Suppl 133):121-6.
- Gram IT, Braaten T, Terry PD, Sasco AJ, Adami HO, Lund E, Weiderpass E. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005;14(1):61-6.
- Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA. *The Chemistry of Environmental Tobacco Smoke: Composition and Measurement*. Chelsea (MI): Lewis Publishers, 1992.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal* 1997;315(7114):980-8.
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002;87(11):1234-45.
- Hammond SK. Exposure of U.S. workers to environmental tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 2):329-40.
- Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Tsugane S, the 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. *International Journal of Cancer* 2005;114:317-22.
- Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Research* 2004;6(5):213-8.
- Hayes RB, Kardaun JWPF, de Bruyn A. Tobacco use and sinonasal cancer: a case-control study. *British Journal of Cancer* 1987;56(6):843-6.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91(14):1194-210.
- Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *British Medical Journal* 1981;282(6259):183-5.
- Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large scale cohort study in Japan. *Preventive Medicine* 1984;13(6):680-90.
- Hoffmann D, Hecht SS. Advances in tobacco carcinogenesis. In: Cooper CS, Grover PL, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 94/I ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:63-102.
- Hole DJ, Gillis CR, Chopra C, Hawthorne VM. Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *British Medical Journal* 1989;299(6696):423-7.
- Horton AW. Indoor tobacco smoke pollution: a major risk factor for both breast and lung cancer. *Cancer* 1988;62(1):6-14.
- Humble CG, Samet JM, Pathak DR. Marriage to a smoker and lung cancer risk. *American Journal of Public Health* 1987;77(5):598-602.
- Hunter D, Gertig D, Speigelman D. Response [letter]. *Carcinogenesis* 1998;19(9):1705.

- Hunter DJ, Hankinson SE, Hough H, Gertig DM, Garcia-Closas M, Spiegelman D, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Kelsey K. A prospective study of NAT2 acetylation genotype, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 1997;18(11):2127-32.
- Inoue R, Hirayama T. Passive smoking and lung cancer in women. In: Aoki M, Hisamichi S, Tominaga S, editors. *Smoking and Health 1987*. Proceedings of the 6th World Conference on Smoking and Health, Nov 9-12, 1987; Tokyo. Amsterdam: Elsevier Science, 1988:283-5.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Tobacco Smoking*. Vol. 38. Lyon (France): World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1986.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Vol. 83. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2004.
- Jaakkola MS, Samet JM. Summary: workshop on health risks attributable to ETS exposure in the workplace. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6): 823-8.
- Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *New England Journal of Medicine* 1990;323(10):632-6.
- Jee SH, Ohrr H, Kim IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *International Journal of Epidemiology* 1999;28(5): 824-8.
- Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes and Control* 2004;15(4):341-8.
- Jöckel K-H, Pohlabein H, Ahrens W, Krauss M. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Epidemiology* 1998;9(6):672-5.
- Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *International Journal of Cancer* 2005;117(4):619-28.
- Johnson KC, Hu J, Mao Y, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. *Cancer Causes and Control* 2000;11(3): 211-21.
- Johnson KC, Hu J, Mao Y, the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. *International Journal of Cancer* 2001;93(6):902-6.
- Kabat GC, Stellman SD, Wynder EL. Relation between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in lifetime nonsmokers. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(2):141-8.
- Kabat GC, Wynder EL. Lung cancer in nonsmokers. *Cancer* 1984;53(5):1214-21.
- Kalandidi A, Katsouyanni K, Voropoulou N, Bastas G, Saracci R, Trichopoulos D. Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among nonsmokers. *Cancer Causes and Control* 1990;1(1):15-21.
- Katada H, Mikami R, Konishi M, Koyama Y, Narita N. The effects of passive smoking in the development of female lung cancer in the Nara district [Japanese]. *Gan No Rinsho* 1988;34(1):21-7.
- Kawachi I, Colditz GA. Invited commentary: confounding, measurement error, and publication bias in studies of passive smoking. *American Journal of Epidemiology* 1996;144(10):909-15.
- Key TJA, Pike MC, Baron JA, Moore JW, Wang DY, Thomas BS, Bulbrook RD. Cigarette smoking and steroid hormones in women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1991;39(4A):529-34.
- Key TJA, Pike MC, Brown JB, Hermon C, Allen DS, Wang DY. Cigarette smoking and urinary oestrogen excretion in premenopausal and post-menopausal women. *British Journal of Cancer* 1996;74(8):1313-6.
- Ko Y-C, Lee CH, Chen MJ, Huang CC, Chang WY, Lin HJ, Wang HZ, Chang PY. Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *International Journal of Epidemiology* 1997; 26(1):24-31.
- Koo LC, Ho JH-C, Saw D. Is passive smoking and [sic] added risk factor for lung cancer in Chinese women? *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 1984;3(3):277-83.
- Koo LC, Ho JH-C, Saw D, Ho C-Y. Measurements of passive smoking and estimates of lung cancer risk among non-smoking Chinese females. *International Journal of Cancer* 1987;39(2):162-9.
- Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, Wellmann J, Wichmann HE. Lung cancer in lifetime nonsmoking men—results of a case-control study in Germany. *British Journal of Cancer* 2001;84(1):134-40.
- Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jöckel K-H, Wichmann H-E. Environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Germany. *American Journal of Epidemiology* 2000;151(3):241-50.

- Kropp S, Chang-Claude J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *American Journal of Epidemiology* 2002;156(7):616-26.
- Kubik A, Zatloukal P, Boyle P, Robertson C, Gandini S, Tomasek L, Gray N, Havel L. A case-control study of lung cancer among Czech women. *Lung Cancer* 2001;31(2-3):111-22.
- Kung IT, So KF, Lam TH. Lung cancer in Hong Kong Chinese: mortality and histological types, 1973-1982. *British Journal of Cancer* 1984;50(3):381-8.
- Lam WK. A clinical and epidemiological study of carcinoma of lung in Hong Kong [dissertation]. Hong Kong: University of Hong Kong, 1985.
- Lam TH, Kung ITM, Wong CM, Lam WK, Kleevens JW, Saw D, Hsu C, Seneviratne S, Lam SY, Lo KK, et al. Smoking, passive smoking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women. *British Journal of Cancer* 1987;56(5):673-8.
- Lash TL, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 1999;149(1):5-12.
- Lash TL, Aschengrau A. A null association between active or passive cigarette smoking and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002;75(2):181-4.
- Law CH, Day NE, Shanmugaratnam K. Incidence rates of specific histological types of lung cancer in Singapore Chinese dialect groups, and their aetiological significance. *International Journal of Cancer* 1976;17(3):304-9.
- Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Smoking before the birth of a first child is not associated with increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Cohort Study and a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2004;91(3):512-8.
- Lee PN. *Environmental Tobacco Smoke and Mortality: A Detailed Review of Epidemiological Evidence Relating Environmental Tobacco Smoke to the Risk of Cancer, Heart Disease, and Other Causes of Death in Adults Who Have Never Smoked*. New York: Karger, 1992.
- Lee C-H, Ko Y-C, Goggins W, Huang J-J, Huang M-S, Kao E-L, Wang H-Z. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *International Journal of Epidemiology* 2000;29(2):224-31.
- Lee PN, Chamberlain J, Alderson MR. Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking-associated diseases. *British Journal of Cancer* 1986;54(1):97-105.
- Lei Y-X, Cai W-C, Chen Y-Z, Du Y-X. Some lifestyle factors in human lung cancer: a case-control study of 792 lung cancer cases. *Lung Cancer* 1996;14(Suppl 1): S121-S136.
- Li D, Wang M, Dhingra K, Hittelman WN. Aromatic DNA adducts in adjacent tissues of breast cancer patients: clues to breast cancer etiology. *Cancer Research* 1996;56(2):287-93.
- Liu L, Wu K, Lin X, Yin W, Zheng X, Tang X, Mu L, Hu Z, Wang J. Passive smoking and other factors at different periods of life and breast cancer risk in Chinese women who have never smoked—a case-control study in Chongqing, People's Republic of China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2000;1(2):131-7.
- Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, Hu MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *American Journal of Epidemiology* 1993;137(2):145-54.
- Liu Z, He X, Chapman RS. Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China. *International Journal of Epidemiology* 1991;20(1):26-31.
- Lubin JH. Estimating lung cancer risk with exposure to environmental tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):879-83.
- MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *New England Journal of Medicine* 1982;307(17):1062-5.
- Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Bégin D, Bolm-Audorff U, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *American Journal of Industrial Medicine* 1999;36(1):101-7.
- Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes and Control* 2000;11(3): 271-87.
- Matanoski G, Kanchanaraks S, Lantry D, Chang Y. Characteristics of nonsmoking women in NHANES I and NHANES I Epidemiological Follow-up Study with exposure to spouses who smoke. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(2):149-57.
- Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *New England Journal of Medicine* 1986;315(21):1305-9.
- Millikan RC, Pittman GS, Newman B, Tse C-KJ, Selmin O, Rockhill B, Savitz D, Moorman PG, Bell DA. Cigarette smoking, N-acetyltransferases 1 and

- 2, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1998;7(5):371-8.
- Misakian AL, Bero LA. Publication bias and research on passive smoking: comparison of published and unpublished studies. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(3):250-3.
- Morabia A, Bernstein M, Héritier S, Khatchatrian N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *American Journal of Epidemiology* 1996;143(9):918-28.
- Morabia A, Bernstein MS, Bouchardy I, Kurtz J, Morris MA. Breast cancer and active and passive smoking: the role of the *N*-acetyltransferase 2 genotype. *American Journal of Epidemiology* 2000;152(3):226-32.
- Muggli ME, Forster JL, Hurt RD, Repace JL. The smoke you don't see: uncovering tobacco industry scientific strategies aimed against environmental tobacco smoke policies. *American Journal of Public Health* 2001;91(9):1419-23.
- Nagao M, Ushijima T, Wakabayashi K, Ochiai M, Kushida H, Sugimura T, Hasegawa R, Shirai T, Ito N. Dietary carcinogens and mammary carcinogens: induction of rat mammary carcinomas by administration of heterocyclic amines in cooked foods. *Cancer* 1994;74(Suppl):1063-9.
- National Cancer Institute. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1999. NIH Publication No. 99-4645.
- National Research Council. *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects*. Washington: National Academy Press, 1986.
- National Research Council. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII-Phase 2*. Washington: National Academy Press, 2005.
- Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, Komatsu S, Kanemura S, Nakatsuka H, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S. Passive smoking at home and cancer risk: a population-based prospective study in Japanese nonsmoking women. *Cancer Causes and Control* 2001;12(9):797-802.
- Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmokers: does time since exposure play a role? *Epidemiology* 1998a;9(3):301-8.
- Nyberg F, Agudo A, Boffetta P, Fortes C, González CA, Pershagen G. A European validation study of smoking and environmental tobacco smoke exposure in nonsmoking lung cancer cases and controls. *Cancer Causes and Control* 1998b;9(2):173-82.
- Nyberg F, Isaksson I, Harris JR, Pershagen G. Misclassification of smoking status and lung cancer risk from environmental tobacco smoke in never-smokers. *Epidemiology* 1997;8(3):304-9.
- Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiologic Reviews* 1993;15(1):145-56.
- Pershagen G, Hrubec Z, Svensson C. Passive smoking and lung cancer in Swedish women. *American Journal of Epidemiology* 1987;125(1):17-24.
- Petrakis NL, Gruenke LD, Beelen TC, Castagnoli N Jr, Craig JC. Nicotine in breast fluid of nonlactating women. *Science* 1978;199(4326):303-5.
- Petrakis NL, Miike R, King EB, Lee L, Mason L, Chang-Lee B. Association of breast fluid coloration with age, ethnicity, and cigarette smoking. *Breast Cancer Research and Treatment* 1988;11(3):255-62.
- Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, Brody DJ, Etzel RA, Maurer KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *Journal of the American Medical Association* 1996;275(16):1233-40.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiation Research* 2002;158(2):220-35.
- Rapiti E, Jindal SK, Gupta D, Boffetta P. Passive smoking and lung cancer in Chandigarh, India. *Lung Cancer* 1999;23(3):183-9.
- Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96(1):29-37.
- Reynolds P, Von Behren J, Fontham ETH, Correria P, Wu A, Buffler PA, Greenberg RS. Occupational exposure to environmental tobacco smoke [letter]. *Journal of the American Medical Association* 1996;275(6):441-2.
- Riboli E, Preston-Martin S, Saracci R, Haley NJ, Trichopoulos D, Becher H, Burch D, Fontham ET, Gao Y-T, Jindal SK, et al. Exposure of nonsmoking women to environmental tobacco smoke: a 10-country collaborative study. *Cancer Causes and Control* 1990;1(3):243-52.
- Rousch GC. Cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Schottenfeld D, Fraumeni J Jr, editors.

- Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford University Press, 1996:587-602.
- Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 1985a;121(1):37-48.
- Sandler DP, Wilcox AJ, Everson RB. Cumulative effects of lifetime passive smoking on cancer risk. *Lancet* 1985b;1(8424):312-4.
- Scholes D, McBride C, Grothaus L, Curry S, Albright J, Ludman E. The association between cigarette smoking and low-grade cervical abnormalities in reproductive-age women. *Cancer Causes and Control* 1999;10(5):339-44.
- Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *American Journal of Epidemiology* 1996;144(6):554-62.
- Seow A, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, Chia KS, Yu MC, Lee HP. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in nonsmokers. *International Journal of Cancer* 2002;97(3):365-71.
- Seow A, Poh W-T, Teh M, Eng P, Wang Y-T, Tan W-C, Yu MC, Lee H-P. Fumes from meat cooking and lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2000;9(11):1215-21.
- Shen X-B, Wang G-X, Huang Y-Z, Xiang L-S, Wang X-H. Analysis and estimates of attributable risk factors for lung cancer in Nanjing, China. *Lung Cancer* 1996;14(Suppl 1):S107-S112.
- Shen X-B, Wang G-X, Zhou B-S. Relation of exposure to environmental tobacco smoke and pulmonary adenocarcinoma in non-smoking women: a case control study in Nanjing. *Oncology Reports* 1998;5(5):1221-3.
- Shimizu H, Morishita M, Mizuno K, Masuda T, Ogura Y, Santo M, Nishimura M, Kunishima K, Karasawa K, Nishiwaki K, et al. A case-control study of lung cancer in nonsmoking women. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1988;154(4):389-97.
- Shrubsole MJ, Gao YT, Dai Q, Shu XO, Ruan ZX, Jin F, Zheng W. Passive smoking and breast cancer risk among non-smoking Chinese women. *International Journal of Cancer* 2004;110(4):605-9.
- Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, Gardner JW. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *Journal of the American Medical Association* 1989;261(11):1593-8.
- Smith GD, Phillips AN. Passive smoking and health: should we believe Philip Morris's "experts"? *British Medical Journal* 1996;313(7062):929-33.
- Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CED, members of the UK National Case-Control Study Group. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. *British Journal of Cancer* 1994;70(1):112-9.
- Sobue T. Association of indoor pollution and passive smoking with lung cancer in Osaka, Japan. *International Journal of Epidemiology* 1990;19(Suppl 1):S62-S66.
- Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes and Control* 1999;10(5):475-82.
- Steenland K, Sieber K, Etzel RA, Pechacek T, Maurer K. Exposure to environmental tobacco smoke and risk factors for heart disease among never smokers in the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(10):932-9.
- Stockwell HG, Goldman AL, Lyman GH, Noss CI, Armstrong AW, Pinkham PA, Candelora EC, Brusa MR. Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in nonsmoking women. *Journal of the National Cancer Institute* 1992;84(18):1417-22.
- Sun X-W, Dai X-D, Lin C-Y, Shi Y-B, Ma Y-Y, Li W. Lung cancer among nonsmoking women in Harbin, China [abstract]. *Lung Cancer* 1996;14(Suppl 1):S237.
- Svensson C, Pershagen G, Klominek J. Smoking and passive smoking in relation to lung cancer in women. *Acta Oncologica* 1989;28(5):623-9.
- Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2002;11(10 Pt 1):953-71.
- Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L. Lung cancer and passive smoking: conclusion of Greek study [letter]. *Lancet* 1983;2(8351):677-8.
- Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *International Journal of Cancer* 1981;27(1):1-4.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cancer. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1982. DHHS Publication No. (PHS) 82-50179.

- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1986. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Women and Smoking. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2001.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964. PHS Publication No. 1103.
- U.S. Environmental Protection Agency. *Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders*. Washington: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Air and Radiation, 1992. EPA/600/6-90/006F.
- van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology* 2000;152(6):514-27.
- Vandenbroucke JP. Passive smoking and lung cancer: a publication bias? *British Medical Journal Clinical Research Edition* 1988;296(6619):391-2.
- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, Gupta PC, Hackshaw A, Matos E, Samet J, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96(2):99-106.
- Wang F-L, Love EJ, Liu N, Dai X-D. Childhood and adolescent passive smoking and the risk of female lung cancer. *International Journal of Epidemiology* 1994;23(2):223-30.
- Wang L, Lubin JH, Zhang SR, Metayer C, Xia Y, Brenner A, Shang B, Wang Z, Kleinerman RA. Lung cancer and environmental tobacco smoke in a non-industrial area of China. *International Journal of Cancer* 2000;88(1):139-45.
- Wang T-J, Zhou B-S, Shi J-P. Lung cancer in nonsmoking Chinese women: a case-control study. *Lung Cancer* 1996;14(Suppl 1):S93-S98.
- Wartenberg D, Calle EE, Thun MJ, Heath CW Jr, Lally C, Woodruff T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(20):1666-73.
- Wells AJ. Breast cancer, cigarette smoking, and passive smoking [letter]. *American Journal of Epidemiology* 1991;133(2):208-10.
- Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *American Journal of Public Health* 1998;88(7):1025-9.
- Williams FLR, Lloyd OL. Associations between data for male lung cancer and female breast cancer within five countries. *Cancer* 1989;64(8):1764-8.
- Woodward A, McMichael AJ. Passive smoking and cancer risk: the nature and uses of epidemiological evidence. *European Journal of Cancer* 1991;27(11):1472-9.
- Wu AH. Exposure misclassification bias in studies of environmental tobacco smoke and lung cancer. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):873-77.
- Wu AH, Henderson BE, Pike MC, Yu MC. Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *Journal of the National Cancer Institute* 1985;74(4):747-51.
- Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, Xu ZY, Sun XW, Xiao HP, Stone BJ, Yu SF, Feng YP, Ershow AG, et al. Lung cancer among women in north-east China. *British Journal of Cancer* 1990;62(6):982-7.
- Wu-Williams AH, Samet JH. Environmental tobacco smoke: exposure-response relationships in epidemiologic studies. *Risk Analysis* 1990;10(1):39-48.
- Xu ZY, Blot WJ, Xiao HP, Wu A, Feng YP, Stone BJ, Sun J, Ershow AG, Henderson BE, Fraumeni JF Jr. Smoking, air pollution, and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *Journal of the National Cancer Institute* 1989;81(23):1800-6.
- Yu MC, Garabrant DH, Huang T-B, Henderson BE. Occupational and other non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Guangzhou, China. *International Journal of Cancer* 1990;45(6):1033-9.
- Yu MC, Huang TB, Henderson BE. Diet and nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Guangzhou, China. *International Journal of Cancer* 1989;43(6):1077-82.

- Yuan J-M, Wang X-L, Xiang Y-B, Gao Y-T, Ross RK, Yu MC. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *International Journal of Cancer* 2000;85(3):364-9.
- Zaridze D, Maximovitch D, Zemlyanaya G, Aitakov ZN, Boffetta P. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *International Journal of Cancer* 1998;75(3):335-8.
- Zhao Y, Shi Z, Liu L. Matched case-control study for detecting risk factors of breast cancer in women living in Chengdu [Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1999;20(2):91-4.
- Zheng W, McLaughlin JK, Chow W-H, Chien HTC, Blot WJ. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1993;138(11):965-72.
- Zhong L, Goldberg MS, Gao Y-T, Jin F. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes and Control* 1999;10(6):607-16.
- Zhong L, Goldberg MS, Parent M-E, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27(1):3-18.
- Zhou B-S, Wang T-J, Guan P, Wu JM. Indoor air pollution and pulmonary adenocarcinoma among females: a case-control study in Shenyang, China. *Oncology Reports* 2000;7(6):1253-9.