

## 第 8 章

# 間接喫煙曝露による心血管疾患

---

緒 言 509

冠動脈心疾患 509

2001 年米国公衆衛生総監報告書 509

疫学的な証拠の評価 512

曝露の誤分類 513

交絡の調整 517

職場での間接喫煙曝露と冠動脈心疾患リスク 519

関連の大きさにみる生物学的妥当性 519

出版バイアス 520

これまでに実施された証拠のレビュー 521

間接喫煙曝露と心血管疾患に関する最新のメタアナリシス 523

用量反応分析 523

方 法 523

結 果 524

脳卒中 527

無症候性血管疾患 529

頸動脈の内膜中膜複合体厚 530

証拠の統合 531

間接喫煙と冠動脈心疾患 531

間接喫煙と脳卒中 531

結 論 532

全般的な考察 532

文献 533



## 緒言

米国では、心血管疾患が主要な死亡原因となっている (Hoyert et al. 2006)。心血管疾患には冠動脈心疾患 (CHD) や脳卒中などがあり、冠動脈心疾患が死因の第 1 位を占め、脳卒中は主要死因の第 3 位に位置づけられている (Hoyert et al. 2006)。2003 年には、冠動脈心疾患が原因で約 480,000 名が死亡しているほか、脳卒中によって約 158,000 名が死亡している (Hoyert et al. 2006)。毎年、推定 120 万人のアメリカ人が新規ないし再発性の心臓発作を来し、推定 70 万人が新規ないし再発性の脳卒中を起こしている (米国心臓協会 [American Heart Association] 2005)。能動喫煙は、冠動脈心疾患と脳卒中の双方にとって改善できる最も重要なリスク要因のひとつである (米国保健福祉省 [USDHHS] 2004)。本章では、間接喫煙とこのふたつの主要アウトカム評価項目とを関連づける証拠を考察するとともに、間接喫煙とアテローム性動脈硬化症の程度を把握するための指標である頸動脈壁肥厚とを関連づける証拠も検討する。本報告書の第 2 章 (間接煙の毒性作用) では、間接喫煙曝露によって冠動脈心疾患と脳卒中のリスクが増加すると考えられる生物学的根拠を詳しく説明している。

1986 年の米国公衆衛生総監報告書「不随意たばこ煙曝露の健康影響 (The Health Consequences of Involuntary Smoking)」では、間接喫煙と冠動脈

心疾患に関するトピックを扱っていない (USDHHS 1986)。当時、間接喫煙と冠動脈心疾患との関連については数件の研究しか発表されておらず、証拠となるデータがあまりにも少ないためにレビューを行うことができないと考えられていた。その後、間接喫煙曝露に関する疫学研究や間接喫煙と冠動脈心疾患および脳卒中との関係に関する疫学研究が多数実施された。事実、動物およびヒト実験データのほか、間接喫煙曝露によってもたらされる生理学的影響に着目した臨床研究によって、疫学データを解釈するための生物学的根拠が提示されている (第 2 章「間接煙の毒性作用」を参照)。間接喫煙と心血管疾患を関連づける証拠は、2001 年の米国公衆衛生総監報告書「女性と喫煙 (Women and Smoking)」のなかで考察されている (USDHHS 2001)。カリフォルニア環境保護局 (Cal/EPA) の報告書 (国立がん研究所 [NCI] 1999) やオーストラリア国立保健医療研究審議会 (Australian National Health and Medical Research Council Working Party) の報告書 (NHMRC 1997) など、先に発表された数件の報告書が証拠の包括的なレビューを行っており、間接喫煙曝露は冠動脈心疾患を引き起こす原因であると結論している。

## 冠動脈心疾患

### 2001 年米国公衆衛生総監報告書

2001 年報告書「女性と喫煙 (Women and Smoking)」では、1998 年までに発表された間接喫煙と冠動脈心疾患に関する 10 件のコホート研究と 10 件の症例・対照研究を対象にレビューを実施した (USDHHS 2001)。その後、さらにほかの研究が発表された (表 8.1 と表 8.2)。コホート研究の平均フォローアップ期間は 6~20 年であった。先に発表された 20 件の研究のうち 5 件のコホート研究と 4 件の症例・対照研究で、間接喫煙による冠動脈心疾患リスクの統計学的に有意な増加が確認された。残る 11 件のうち大半の研究でも、リスク増加が認められた。

疫学的な証拠のレビューに基づき、2001 年報告書では以下の結論に至った：

- 既存のコホート研究と症例・対照研究から得られたデータは「... ETS [環境中たばこ煙] 曝露と非喫煙者の冠動脈心疾患死亡および冠動脈心疾患罹患との因果関係を支持している」 (p. 356)。
- 間接喫煙は「... 冠動脈心疾患死亡 (致死的な事象)、罹患 (非致死的な事象) および症状のリスクと関連がある。死亡との関連に関するデータの大半はコホート研究から得られたものであるが、罹患との関連に関するデータのほとんどは症例・対照研究から得られている。それにもかかわらず、双方とも一連の結果にみられる関連度はほぼ同じである」 (p. 356)。

表 8.1 間接喫煙曝露と非喫煙者の冠動脈心疾患 (CHD) リスクを検討したコホート研究

研 究	デザイン/対象集団	フォローアップ期間 (年数)	曝 露	所 見
Hirayama 1984, 1990	91,540 名の女性 非喫煙者 年齢 40 歳以上 1966 ~ 1981 年 日本	16	喫煙する夫	虚血性心疾患 (IHD) による死亡
Garland et al. 1985	695 名の女性 生涯非喫煙者 年齢 50 ~ 79 歳 1974 ~ 1983 年 米国 (カリフォルニア)	10	喫煙する夫 (自己報告)	冠動脈心疾患による死亡
Svendsen et al. 1987	1,245 名の既婚男性 生涯非喫煙者 年齢 35 ~ 57 歳 ベースライン時点で冠動脈心疾患に罹患していないハイリスク者 多重リスク要因介入試験 (Multiple Risk Factor Intervention Trial) に登録 1973 ~ 1982 年 米国 (18 都市)	平均 7 年	喫煙する妻	冠動脈心疾患による死亡
Butler 1988	男性と結婚したセブンスデー・アドバンティスト (Seventh-Day Adventist) 派の女性 6,507 名もこの研究に組み入れられている。 年齢 25 歳以上 1976 ~ 1982 年 米国 (カリフォルニア)	6	喫煙する夫	冠動脈心疾患による死亡
Helsing et al. 1988 (この 2006 年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアリスには含まれていない)	男性 3,488 名と女性 12,348 名 生涯非喫煙者 年齢 25 歳以上 1963 年 米国 (メリーランド州西部)	12	喫煙する同居人	冠動脈心疾患による死亡
Hole et al. 1989	男性 671 名と女性 1,784 名 生涯非喫煙者 ベースライン時の年齢が 45 ~ 64 歳 1972 ~ 1985 年 スコットランド	平均 11.5 年	喫煙する同居人	虚血性心疾患による死亡
Sandler et al. 1989 (2001 年のレビューには含まれていない)	白人男性 4,162 名と白人女性 14,873 名 1963 年の時点で生涯非喫煙者 年齢 25 歳以上 1963 ~ 1975 年 米国 (メリーランド州)	12	喫煙する家族からの家庭での曝露	冠動脈心疾患による死亡
Humble et al. 1990	513 名の女性 生涯非喫煙者 年齢 40 ~ 74 歳 1960 ~ 1980 年 米国 (ジョージア州)	20	ベースライン時に喫煙していた夫	冠動脈心疾患による死亡

相対リスク (95% 信頼区間)	調整変数
1.18 (0.98 ~ 1.41)	年齢
2.7 (0.59 ~ 12.33)	年齢、収縮期血圧、血清コレステロール値、体格指数 (BMI)、結婚年数
2.23 (0.72 ~ 6.92)	年齢、血圧、血清コレステロール値、体重、アルコール消費量、教育水準
1.4 (0.51 ~ 3.84)	年齢
男性 : 1.31 (1.1 ~ 1.6) 女性 : 1.24 (1.1 ~ 1.4)	年齢、学歴、配偶者の有無、住宅の質
2.01 (1.21 ~ 3.35)	年齢、性別、社会階級、拡張期血圧、血清コレステロール値、BMI
1.22 (1.09 ~ 1.37)	年齢、配偶者の有無、就学年数、住宅の質
1.59 (0.99 ~ 2.57)	年齢、血清コレステロール値、拡張期血圧、BMI、BMIの二乗値

- 間接喫煙の曝露強度が高いほど「高い冠動脈心疾患リスクが数件の研究で認められているが、環境中たばこ煙の曝露レベルによるリスクの差は大きくなかった」(p. 353)。

2001年の報告書が作成された後に、間接喫煙曝露と冠動脈心疾患に関してさらに2件の症例・対照研究が発表された (McElduff et al. 1998; Rosenlund et al. 2001)。この2件も表 8.2 に収録されている。McElduff ら (1998) は、オーストラリアのニューカッスルとニュージーランドのオークランドで実施された2件の人口集団に基づく症例・対照研究の冠動脈心疾患症例をプールした。ニュージーランドでの研究データ (Jackson 1989) とオーストラリアでの研究データ (Dobson et al. 1991) は以前に発表されており、2001年米国公衆衛生総監報告書に収録されている (USDHHS 2001)。いずれの調査地でも、自己報告に基づいて家庭と職場での間接喫煙曝露を評価している。この研究では、953名の冠動脈心疾患患者を組み入れている。この内訳は、致死的でない心筋梗塞患者が670名、冠動脈疾患で死亡した患者が283名であった。年齢、学歴、心疾患の病歴および体格指数 (BMI) を調整した後、McElduff ら (1998) は、間接喫煙によって女性の冠動脈心疾患リスクが増加したことを確認した (オッズ比 [OR] = 1.99 [95% 信頼区間 (CI) 1.40 ~ 2.81])。ただし、男性については、間接喫煙と冠動脈心疾患との間に関連が認められないことがわかった (オッズ比 = 1.02 [95% CI, 0.81 ~ 1.28])。Rosenlund ら (2001) が実施した症例・対照研究では、ストックホルム心臓疫学調査プログラム (Stockholm Heart Epidemiology Program) に登録した男女を対象に間接喫煙曝露による非致死的心筋梗塞リスクを検討しており、ストックホルム県に在住している45~70歳の生涯非喫煙の症例334名と住民対照677名が組み入れられている。家庭と職場での間接喫煙曝露評価はいずれも郵送式調査票に基づいており、両環境での時間加重した累積曝露期間についても尋ね、hour-years<sup>1</sup> 単位で表示している。年齢、性別、BMI、病院の担当区域、社会経済状態 (SES)、仕事の負荷、高血圧、食事、糖尿病について調整したところ、配偶者の喫煙に起因する1日あたりの平均曝露量が紙巻たばこ20本以上の場合、心筋梗塞のオッズ比は1.58 (95% CI, 0.97 ~ 2.56) であった。男女いずれも、過去の曝露よりも現在曝露されている場合に高い心筋梗塞リスクが認められた。また、最後に曝露された時点からの経過期間が長いほど、心筋梗塞リスクが一致して低かった。

<sup>1</sup> 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。

表 8.1 続き

研究	デザイン/対象集団	フォローアップ期間 (年数)	曝露	所見
Le Vois and Layard 1995 (この2006年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアナリシスには含まれていない)	男性 88,458 名と女性 247,412 名 生涯非喫煙者 CPS-I <sup>*</sup> データ 1960 年 米国	13	喫煙する配偶者	冠動脈心疾患による死亡
Steenland et al. 1996	男性 126,500 名と女性 353,180 名 生涯非喫煙者 年齢 30 歳以上 CPS-II データ 1982 ~ 1989 年 米国	8	家庭と職場での曝露ならびに配偶者の喫煙 (自己報告)	冠動脈心疾患による死亡
Kawachi et al. 1997	32,046 名の女性看護師 生涯非喫煙者 年齢 36 ~ 61 歳 300,325 person-years <sup>†</sup> 1982 ~ 1992 年 米国	10	1982 年の家庭または職場での曝露	心筋梗塞と冠動脈心疾患による死亡

備考: 特に明記されていない限り、どの研究もオリジナルのレビューと最新のメタアナリシスの双方に組み入れられている。

\*CPS-I = Cancer Prevention Study I、米国対がん協会 (American Cancer Society) のコホート

†CPS-II = Cancer Prevention Study II、米国対がん協会のコホート

‡person-years = 間接喫煙曝露期間 (累積)

間接喫煙の煙に曝露されることがない人と比較した場合、家庭と職場での曝露量の合計値が最も高い曝露カテゴリー (90 hour-years 超) に属する人の心筋梗塞オッズ比は、1.55 (95% CI, 1.02 ~ 2.34) であった (Rosenlund et al. 2001)。

### 疫学的な証拠の評価

疫学研究から因果関係の推測を導き出す目的で証拠を受け入れる前に、いくつかの方法論的な問題に取り組まなければならない。具体的には、曝露が誤分類されている可能性、調整されていない潜在的な交絡要因が存在する可能性、出版バイアスなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。また、因果関係の生物学的妥当性にも取り組む必要がある。本章では、これらの問題を別個に考察する。

相対リスク (95% 信頼区間)	調整変数
1.0 (0.97 ~ 1.04)	年齢、人種
女性 : 1.0 (0.98 ~ 1.1) 男性 : 0.97 (1.9 ~ 1.1)	年齢、人種
1.21 (1.06 ~ 1.39)	年齢、心疾患の病歴、高血 圧、糖尿病、関節炎、BMI、 教育水準、アスピリン使用、 利尿薬使用、エストロゲン 使用、アルコール消費量、 運動、雇用状況
1.71 (1.03 ~ 2.84)	年齢、フォローアップ期間、 アルコール消費量、BMI、 高血圧、糖尿病、高コレス テロール血症、閉経状態、 閉経後ホルモン療法を現在 受けているかどうか、経口 避妊薬を過去に使用してい たかどうか、激しい運動、 飽和脂肪の摂取、ビタミン E 摂取、アスピリンの平均 使用量、親の 60 歳以前での 心筋梗塞病歴、研究対象者 が 16 歳当時の父親の職業

## 曝露の誤分類

本報告書の第 1 章(「方法論に関する問題」の項を参照)では、冠動脈心疾患や脳卒中を含む間接喫煙曝露の影響を調査した研究に対して、曝露の誤分類を検討する必要があることを述べた。冠動脈心疾患の研究で使用されている調査票での測定が妥当であることを確認するためには、「ゴールドスタンダード」として使用される曝露バイオマーカーが最近の曝露と過去の曝露の双方を反映できるものでなくてはならないという点だが、疫学研究や実験研究の文献から示唆されている。Whincup ら(2004)が 2004 年に発表した研究には、間接喫煙曝露に対する独立した生化学的なバリデーションが採り入れられている。一方、現在利用できるバイオマーカーは、数日間という比較的短期の曝露しか反映することができない

(第 3 章の「間接喫煙曝露のバイオマーカー」の項を参照)。短期曝露は冠動脈心疾患に関係があると考えられるが、研究者たちは、能動喫煙者のリスクパターンから長期間の曝露も問題視すべきであると論じている(Wells 1994)。実験研究と疫学研究の所見はいずれも、即時型および持続型の曝露によって有害な心血管系の影響がもたらされることを示している。

Bailar (1999) は、心疾患を発症する非喫煙者が間接喫煙の煙に曝露されたことを選択的に思い出しているのではないかとこの点に注目した。ただし、この批判的見解は、コホート研究ではなく、過去の記憶 (retrospective recall) を拠り所としている症例・対照研究に向けられている。He ら(1999) はメタアナリシスを実施し、8 件の症例・対照研究で得られたオッズ比のプール推定値(オッズ比 = 1.51 [95% CI, 1.26 ~ 1.81]) が 10 件のコホート研究で得られた相対リスク (RR) のプール推定値(相対リスク = 1.21 [95% CI, 1.14 ~ 1.30]) よりもわずかに高いことを確認した。症例・対照研究で得られたやや高いリスクは、少なくともある程度は思い出しバイアスを反映している可能性があるが、一般にこの種のバイアスには影響されないと考えられるコホート研究のデータでも、プール推定値の上昇がみられる。

症例・対照研究にみられる思い出しバイアスの可能性以外にも、これまでに発表されている症例・対照研究とコホート研究では、いくつかのタイプの異なる曝露の誤分類が生じている可能性がある。たとえば、Ong と Glantz (2000) は、まったく曝露されていない対象集団を組み入れることは本質的に不可能であるため、最も重大な測定エラーは間接喫煙曝露の背景値を補正することができない点であると考えられることを示唆している。Garfinkel (1981) を含む数件の研究が(配偶者などの)単独の曝露源からの間接喫煙曝露を評価しているが、さまざまな環境での総曝露量については検討していない。環境が異なっても間接喫煙の煙は定性的にほぼ同じであるため、さまざまな曝露源からの間接喫煙曝露の影響は相加的に増加するものと考えられる。このため、間接喫煙曝露の背景値を計上しなければ、疾患との関連を検討する際に差がない (null) 方向にバイアスがかかると考えられる(Ong and Glantz 2000)。一般に、非喫煙者は、自分が実際に受けた間接喫煙曝露量を過小評価しやすい(Emmons et al. 1992; Bonita et al. 1999)。たとえば、Cummings ら(1990) は、がんスクリーニング外来を受診した 663 名の生涯非喫煙者と過去喫煙者を対象とする研究を行い、対象者の 91% に検出可能なレベルの尿中コチニン濃度を認めしたが、過去 4 日間に間接喫煙の煙に曝露されたと報告している対象者は 76% にすぎなかった。

表 8.2 間接喫煙曝露と非喫煙者の冠動脈心疾患 (CHD) リスクを検討した症例・対照研究

研究	研究を実施した年と地域	対象集団		曝露
		症例	対照	
Lee et al. 1986	1979 ~ 1982 年 英国	男性 41 名と女性 77 名 虚血性心疾患の患者 既婚の生涯非喫煙者	男性 133 名と女性 318 名 喫煙関連でないと考えられる疾患または喫煙関連でないことが明確な疾患に罹患している病院患者 既婚の生涯非喫煙者	喫煙する配偶者
He 1989 (この 2006 年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアリスには含まれていない)	実施年は報告されていない 中国	34 名の女性病院患者 非喫煙者	34 名の女性の病院患者 34 名の女性、人口集団ベース 全員が非喫煙者	喫煙する夫
Jackson 1989 (この 2006 年米国公衆衛生総監報告書用に実施した 2006 年メタアリスに計上されている McElduff ら (1998) の研究に組み入れられているデータ)	1987 ~ 1988 年 ニュージーランド	男性 44 名と女性 22 名 病院患者 全員が非喫煙者 心筋梗塞 (MI) または冠動脈心疾患による死亡	男性 84 名と女性 174 名 病院患者 全員が非喫煙者 心筋梗塞または冠動脈心疾患による死亡	家庭と職場での曝露を併合して検討
Dobson et al. 1991 (この 2006 年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアリスに計上されている McElduff ら (1998) の研究に組み入れられているデータ)	1988 ~ 1989 年 オーストラリア (ニューサウスウェールズ州)	男性 183 名と女性 160 名 病院患者 心筋梗塞または冠動脈心疾患による死亡 非喫煙者	男性 293 名と女性 174 名 病院患者 非喫煙者 リスク要因蔓延状況調査の対象者	家庭と職場での曝露
La Vecchia et al. 1993	1988 ~ 1989 年 イタリア	急性心筋梗塞を新規に発症した男性 69 名と女性 44 名 既婚の生涯非喫煙者 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-2 の登録者 年齢の中央値: 63 歳	既婚の病院対照 217 名 (男性 161 名、女性 56 名) 生涯非喫煙者 同系列の病院に、潜在的な心血管疾患リスク要因とは無関係の急性疾患で入院した患者 年齢の中央値: 57 歳	喫煙する夫
He et al. 1994	1989 ~ 1992 年 中国	致死的でない冠動脈心疾患を新規発症した女性患者 59 名を 3 カ所の病院から組み入れた 非喫煙者 平均年齢: 58 歳	同じ病院または地域住民から選ばれた患者 126 名 生涯非喫煙者 平均年齢: 55 歳	喫煙する夫ならびに 5 年以上に及ぶ職場での曝露

相対リスク (95% 信頼区間)	調整変数
1.03 (0.65 ~ 1.62)	年齢、性別、病院の地域
1.5 (1.3 ~ 1.8)	アルコール消費量、運動、冠動脈心疾患の個人歴と家族歴、高血圧、高脂血症
心筋梗塞 男性： 1.0 (0.3 ~ 3.0) 女性： 2.7 (0.6 ~ 12.3) 冠動脈心疾患による 死亡 男性： 1.1 (0.2 ~ 5.3) 女性： 5.8 (1.0 ~ 35.2)	年齢、社会的地位、冠動脈心疾患の病歴
男性：1.0 (0.5 ~ 1.8) 女性：2.5 (1.5 ~ 4.1)	年齢、心筋梗塞の病歴
1.21 (0.57 ~ 2.52)	年齢、性別、教育水準、コーヒー消費量、体格指数 (BMI)、血清コレステロール値、高血圧、糖尿病、急性心筋梗塞の家族歴
2.36 (1.01 ~ 5.55)	年齢、高血圧、パーソナリティのタイプ (personality type)、総血清コレステロール値および高密度リポ蛋白コレステロール値

疫学研究では、上記の誤分類とはタイプが異なる曝露の誤分類も認められている (第1章の「間接喫煙曝露の誤分類」の項を参照)。自己報告に基づく生涯非喫煙者のなかには過去喫煙者も含まれている可能性があり、間接喫煙曝露量が多い人ほど過去に能動喫煙者であった可能性が高いと考えられる。肺癌に関して、このバイアスの検討が行われている。Hackshaw ら (1997) は、間接喫煙と肺癌の研究ではこの種のバイアスがあまり重要でないことを確認した。また、能動喫煙者にみられる冠動脈心疾患の相対リスクは能動喫煙者にみる肺癌の相対リスクよりもきわめて低く、非喫煙者のリスクと比較した場合に冠動脈心疾患リスクは約 2~4 倍増加するのに対し、肺癌リスクは 20 倍増加することから、このバイアスが間接喫煙と冠動脈心疾患の研究に与える影響は無視できるほど小さいと考えられると言及している。さらに、この種の誤分類の程度は実際には小さいことが確認されている (Kawachi and Colditz 1996; Howard and Thun 1999)。Wagenknecht ら (1992) が、若年成人の冠動脈リスク発現を検討する試験 (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) という 18~30 歳の地域居住者 5,115 名を組み入れたコホート研究を行い、血清コチニン検査により自己報告された能動喫煙に間違いがないかを確認したところ、これらの能動喫煙率は、真の喫煙率を 1.3% 過小評価しているにすぎないことがわかった。

しかし、自己報告された間接喫煙曝露も誤分類の影響を受けるため、これによって曝露強度と冠動脈心疾患リスクとの用量反応関係を推定する際に、差がない (null) 方向にバイアスがかかる可能性がある (Kawachi and Colditz 1996)。経時的にみて、禁煙する人々が増加し、職場での喫煙規制が普及しつつあるため、米国や他の諸国では間接喫煙曝露の蔓延度が低下している (第4章の「職場での曝露」の項を参照)。1970年代と1980年代にベースライン時点で一度だけ間接喫煙曝露を評価したコホート研究では、フォローアップ期間中に曝露量が減少ないし消失した可能性がある場合でも、依然として曝露者として分類し続けていたと考えられる。この種の誤分類では、間接喫煙と冠動脈心疾患との関係を推定する際に差がない (null) 方向にバイアスがかかる傾向があると言及している研究者もいる (Kawachi and Colditz 1996)。

表 8.2 続き

研究	研究を実施した年と地域	対象集団		曝露
		症例	対照	
Layard 1995 (この2006年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアナリシスには含まれていない)	1986年全国 フォローバック調査(1986 National Followback Survey) 米国	心疾患で死亡した男性475名と女性914名	他の死因によって死亡した男性998名と女性1,930名	喫煙する配偶者
Muscat and Wynder 1995	1980~1990年 米国	男性68名と女性46名 4都市で心筋梗塞の新規発症により入院した患者 生涯非喫煙者 平均年齢:59歳	同じ病院の男性108名と女性50名 生涯非喫煙者 年齢、人種、診断年について度数を一致させた 平均年齢:58歳	家庭、現在の職場および小児期の曝露
Tunstall-Pedoe et al. 1995 (この2006年米国公衆衛生総監報告書用に実施したメタアナリシスには含まれていない)	1984~1986年 スコットランド	一般開業医のリストから選出した40~59歳の男女70名 冠動脈心疾患の診断を自己報告してもらった 非喫煙者	一般開業医のリストから選出した40~59歳の男女2,278名 冠動脈心疾患の診断を自己報告してもらった	調査までの3日間に他者から受けた何らかの曝露
Ciruzzi et al. 1998	1991~1994年 アルゼンチン	35カ所の冠動脈疾患集中治療室で急性心筋梗塞を新規発症した男女336名 年齢の中央値:66歳	同じ病院の患者446名 年齢、性別、医療施設を一致させた 年齢の中央値:65歳	喫煙する配偶者と子ども
McElduff et al. 1998 (2001年のレビューには含まれていない)	1986~1994年 オーストラリアとニュージーランド	冠動脈系事象の住民登録から選出した致死的または非致命的な心筋梗塞患者あるいは分類できない冠動脈疾患死亡例の男性686名と女性267名 生涯非喫煙者または10年を越えて喫煙がない過去喫煙者	別に実施された地域を対象とする研究に参加している同一地域の居住者3,189名	家庭と職場での曝露をまとめ併せて検討
Rosenlund et al. 2001 (2001年のレビューには含まれていない)	1992~1994年 スウェーデン	1992~1993年に調査地域に居住していた45~70歳の非喫煙のスウェーデン人住民のうち、非致命的な心筋梗塞を発症した患者全員(n=334;このうち199名が男性) 平均年齢:62歳	男性401名と女性276名 生涯非喫煙者 性別、年齢、病院の担当区域を一致させた	喫煙する配偶者

備考:特に明記されていない限り、どの研究もオリジナルのレビューとこの2006年米国公衆衛生総監報告書用に実施されたメタアナリシスの双方に組み入れられている。

相対リスク (95% 信頼区間)	調整変数
男性 : 1.0 (0.7 ~ 1.3) 女性 : 1.0 (0.8 ~ 1.2)	年齢、人種
2.4 (1.1 ~ 4.8)	年齢、住宅、居住期間、コレステロール値、拡張期血圧
1.5 (0.9 ~ 2.6)	年齢、性別、人種、教育水準、高血圧、診断年
1.68 (1.2 ~ 2.37)	年齢、性別、人種、教育水準、BMI、高脂血症、糖尿病または高血圧の病歴、冠動脈心疾患の家族歴、運動
1.41 (0.73 ~ 2.71)	年齢、学歴、冠動脈心疾患の病歴、BMI
1.37 (0.9 ~ 2.09)	年齢、性別、病院の担当区域、BMI、社会経済状態、仕事の負荷、高血圧、食事、糖尿病

## 交絡の調整

間接喫煙の煙に曝露されている人が冠動脈心疾患リスクを増加させるその他の要因にも大量に曝露されている場合には、このようなリスク要因による潜在的な交絡を考慮しなければならない。本セクションでは、曝露者と非曝露者にみる冠動脈リスク要因の分布について検討した研究をレビューする。食事などの心血管リスク要因に関して両群に認められた差は、間接喫煙と冠動脈心疾患リスクとの間に観察された関連を説明できるほど大きくはなかった。

Matanoski ら (1995) は、第 1 回国民健康栄養調査 (NHANES I: the First National Health and Nutrition Examination Survey) および NHANES I 疫学フォローアップ研究 (NHANES I Epidemiologic Follow-up Study) のデータを使用して、間接喫煙曝露との相関から非喫煙の女性 3,896 名の食事および行動特性を検討した。配偶者からの間接喫煙の煙に曝露されている女性は、喫煙しない夫をもつ女性よりも低い教育水準、高いアルコール消費量、低いビタミンサプリメント摂取量、低いビタミン A、ビタミン C およびカルシウムの食事摂取量を報告する可能性が高いことがわかった。この研究の限界は、食事評価 (1971 ~ 1975 年の NHANES I) が間接喫煙曝露評価 (1982 ~ 1984 年の NHANES I フォローアップ研究) の約 10 年前に実施されているという点である。

Thornton ら (1994) は、健康とライフスタイルの調査 (Health and Lifestyle Survey) を実施して英国人の成人 9,003 名を調査し、家庭で間接喫煙の煙に曝露されている非喫煙者は非曝露非喫煙者に比べて、低い教育的資質やブルーカラーの肉体労働勤務を報告する可能性が高いことを確認した。このほかにも、間接喫煙の煙に曝露されている非喫煙者は非曝露非喫煙者よりも油で調理した食物を摂取しており、太りすぎの場合が多く、果物、サラダおよび朝食用シリアル摂取量が少ないと報告する可能性が高かった。

Koo ら (1997) は国際的な研究を実施し、喫煙する夫の有無別に生涯非喫煙者である女性の特性を検討した。Koo らは香港出身の女性 530 名、日本出身の女性 13,047 名、スウェーデン出身の女性 87 名、米国出身の女性 144 名を調査した。この 4 地域のいずれでも、喫煙する夫をもつ女性は喫煙しない夫をもつ女性に比べて一般に健康的な食事をあまり摂取しておらず、油で調理した食物を多く摂取し、新鮮な果物の摂取量が少ない傾向がみられた。また、Koo らは、非喫煙の配偶者をもつ女性にはほかにもライフスタイルに特徴があり、具体的には、肥満、食事性コレステロールおよびアルコールを避ける傾向が認められたと言及している。Emmons ら (1995) は、Working

Well Trial の一環として調査した非喫煙の男女 10,833 名の食事行動を調べ、職場での間接喫煙曝露とビタミン C、果物および野菜の低摂取との間に関連があることを確認した(ただし、ほかの微量栄養素についてはこの限りでない)。

上記の研究とは対照的に、他の 3 件の報告書(米国の研究 1 件とヨーロッパの研究 2 件)によって、間接喫煙と心疾患の研究に交絡が存在する可能性は低いことが示唆されている(Steenland et al. 1998; Curtin et al. 1999; Forastiere et al. 2000)。Steenland ら(1998)は、1988~1991 年の国民健康栄養調査(NHANES III)で、米国の生涯非喫煙者全体を代表する 17 歳以上の生涯非喫煙者 3,338 名を対象に、冠動脈リスク要因の分布を調べた。この研究では、以下の心血管リスク要因を検討した:糖尿病、座位姿勢で行う行為(sedentary behavior)、アルコール消費量、血清コレステロール、高密度リポ蛋白(HDL)コレステロール、収縮期血圧と拡張期血圧、血圧治療薬、血清トリグリセリド、BMI、1 日に摂取する食事性脂肪の推定量(グラム数)、1 日に摂取する脂肪のエネルギー比率、食事性カロテン推定値の対数(Steenland et al. 1998)。年齢、性別、人種および学歴を調整したところ、13 項目の心血管リスク要因のいずれにも、曝露者と非曝露者との間に有意な違いは認められないことがわかった。唯一の例外は食事性カロテンで、曝露群の方が非曝露群よりも低値であった。この研究のひとつの強みは血清コチニン濃度を測定していることであり、曝露群の幾何平均値が 0.48 ナノグラム/ミリリットル(ng/mL)であり、非曝露群は 0.12 ng/mL であった。40 歳以上の成人(心疾患リスクが最も高いカテゴリーに分類される)では、この研究で血清コチニン濃度と HDL コレステロールとの間に逆線形の傾向(inverse linear trend)も認められたことから( $p < 0.001$ )、間接喫煙曝露の影響に関してひとつの可能な機序が示される。

Curtin ら(1999)は、スイスのジュネーブで女性の生涯非喫煙者 914 名を対象とする調査を行い、半定量的食物摂取頻度調査票などを用いた。Curtin らは、曝露源に応じて間接喫煙と食習慣との関連が異なることを確認した。家庭で間接喫煙の煙に曝露されている女性と非曝露の女性とを比較したところ、食事パターンに差がないことがわかった。ただし、職場で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食物繊維、穀類、野菜および脂肪のほとんどない赤身肉の摂取量が少なく、鉄分とベータカロテンの摂取量が低かった(Curtin et al. 1999)。

Forastiere ら(2000)は、イタリアの 4 地域で非喫煙の女性 1,938 名を対象に横断的研究を実施した。健康診断を行い、尿中コチニン濃度を測定した。社会経済状態(SES)、医師から診断された

高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、食事、BMI、ウエスト/ヒップ比、上腕三頭筋皮下脂肪厚、収縮期血圧と拡張期血圧、血漿中の抗酸化ビタミン(アルファおよびベータカロテン、レチノール、L-アスコルビン酸、アルファトコフェロール、リコピン)、総血清コレステロールと HDL コレステロール、トリグリセリドなどの多岐にわたる要因について、喫煙者と結婚した非喫煙の女性と非曝露の女性とを比較した。喫煙者と結婚した女性は、非喫煙者と結婚した女性よりも十分な教育を受けていない場合が多いと考えられるほか、曝露されている女性の夫は非曝露女性の夫に比べて十分な教育を受けていないことがわかった(Forastiere et al. 2000)。非喫煙者と結婚した女性と比較した場合、喫煙者と結婚した女性は加熱調理した野菜(オッズ比 = 0.72 [95% CI, 0.55 ~ 0.93])または生野菜(オッズ比 = 0.63 [95% CI, 0.49 ~ 0.82])を 1 日 2 回以上摂取する確率も有意に低かった。これ以外のすべての変数の分布状況に差はみられなかった。Forastiere らは、以上をまとめると、間接喫煙の健康影響に関する研究で社会経済状態の差を調整した場合、交絡の可能性はきわめて小さいと結論している。

曝露された非喫煙者と非曝露非喫煙者との間に食習慣の差が認められた研究であっても、実際の差の程度はかなり小さかった(Law et al. 1997)。一方、間接喫煙曝露と冠動脈心疾患に関する数件の疫学研究では、ある一定範囲の潜在的な交絡要因を調整することができた。発表されている 11 件のコホート研究のうち 7 件では、血圧(または高血圧)、血清コレステロール(または高脂血症)、BMI などの主要な心血管リスク要因を調整することができた(表 8.1)。一方、症例・対照研究では、10 件中 4 件のみが血圧とコレステロールを調整していた(表 8.2)。

曝露された生涯非喫煙者と非曝露の生涯非喫煙者との間にこれらの潜在的な交絡要因の差がみられるため、他の心血管リスク要因を調整することによって冠動脈心疾患の相対リスクがやや低下することを観察した研究者らもいる。He ら(1999)が実施したメタアナリシスでは、主要な冠動脈心疾患リスク要因(血圧、血清コレステロールおよび BMI)を調整した 10 件の研究に限定してプール分析したところ、全体の相対リスクは 1.26 であった。Nurses Health Study などの数件の研究では、年齢、アルコール消費量、BMI、身体活動、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、閉経状態、エストロゲン補充療法の使用、過去の経口避妊薬使用、親の心疾患の病歴、アスピリン使用、ビタミン E と飽和脂肪の摂取量を含めた広範囲にわたる潜在的な交絡要因を調整した(Kawachi et al. 1997)。主要な冠動脈心疾患のリスク要因を調整した後、Kawachi ら(1997)は、

間接喫煙による冠動脈心疾患の相対リスクに対する影響はごくわずかであることを確認した(1.97 から 1.71 に低下)。同様に、Steenland ら(1996)は米国対がん協会(American Cancer Society)の Cancer Prevention Study II (CPS-II) コホートを用いて、年齢、学歴、高血圧、糖尿病、食事、身体活動および BMI を調整した場合と年齢のみを調整した場合を比較し、年齢のみを調整した場合の推定相対リスクが男性では 1.31 から 1.19 に低下し、女性では 1.25 から 1.23 に低下することを確認した。

間接喫煙と冠動脈心疾患リスクに関する研究は数十年間にわたって報告されており、多数の国で実施されている。観察されたリスク増加は 20 世紀の大半の期間に認められた曝露に起因していると考えられるが、この時期は冠動脈心疾患の疫学的特性が著しく変化した時期に相当する。最近の横断的研究で、間接喫煙の煙に曝露されている人は非曝露者や曝露量が少ない人よりも好ましくない冠動脈心疾患リスク要因プロファイルを有する傾向があるという点が示されている。このように未だに過去の曝露に対応させているというパターンが妥当であるかどうかは不明であり、諸研究を別の人口集団に一般化するのは容易なことではないと思われる(日本で実施された Hirayama のコホート研究など)。

潜在的な交絡要因について検討した研究では、相対リスクのわずかな低下が観察された。決していくつかの交絡は排除されずに残されているが、調整されていない交絡は、間接喫煙曝露に伴って観察された高い相対リスクを説明できる唯一の説明としては除外することができる。

### 職場での間接喫煙曝露と冠動脈心疾患リスク

間接喫煙曝露に起因する冠動脈心疾患リスクが曝露環境によって異なるという仮説を提唱できるような生物学的妥当性のある理由は見受けられない(Kawachi and Colditz 1999)。家庭と職場での曝露による影響は、相加的に増加すると予測される。家庭での曝露のみを調査した研究では、職場での曝露も背景曝露であり(逆の場合も同じ)、さまざまな環境での総曝露量を計上することができなければ、この考察で先に触れたように、冠動脈心疾患との関連に差がない(null)方向のバイアスがかかると考えられる。

すでに発表されている間接喫煙と冠動脈心疾患に関する研究のうち、4 件の症例・対照研究(Dobson et al. 1991; He et al. 1994; Muscat and Wynder 1995; Rosenlund et al. 2001)と 3 件のコホート研究(Svendson et al. 1987; Steenland et al. 1996; Kawachi et al. 1997)が、職場での間接喫煙曝露と冠動脈心疾患リスクとの関係を検討して

いる。7 件中 6 件の研究で、冠動脈心疾患の相対リスクの点推定値が 1.0 を上回っていたが(範囲 1.2~1.9)、推定値に統計学的な有意性は認められなかった。

Wells (1998) は、Kawachi と Colditz (1999) がレビューを行った 6 件の既発表研究とさらに 2 件の未発表博士論文(Butler 1988; Jackson 1989)を対象に、メタアナリシスを実施した。この 8 件の研究から、職場での間接喫煙曝露に関して 1.18 (95% CI, 1.04~1.34) という相対リスクのプール推定値が得られた。Wells (1998) および Kawachi と Colditz (1999) らのレビューに次いで、さらに 2 件の間接喫煙と冠動脈心疾患に関する研究が実施された。本章ですでに要点を述べた McElduff ら(1998)の症例・対照研究では、職場での間接喫煙曝露による冠動脈心疾患のオッズ比が男性では 1.31 (95% CI, 0.95~1.80)、女性では 0.58 (95% CI, 0.27~1.24) であった。Rosenlund ら(2001)の症例・対照研究では、職場での間接喫煙曝露による心筋梗塞のオッズ比が男性 1.39 (95% CI, 0.86~2.25)、女性 1.31 (95% CI, 0.62~2.79) と報告されている。

### 関連の大きさにみる生物学的妥当性

推定される曝露レベルは 1 日わずか 0.5~1 本の紙巻たばこ喫煙に相当するにすぎないが、間接喫煙曝露による冠動脈心疾患リスクの推定値は、非曝露者の数値よりも 25~30% 高い。この関連の大きさは、すでに明らかにされている能動喫煙と冠動脈心疾患との関連(紙巻たばこを 1 日 20 本喫煙する現在喫煙者で 2~4 倍のリスク増加が認められている)に比べて驚くほど大きいと考えられる。(Bailar 1999; Howard and Thun 1999)。

しかし、間接喫煙曝露に起因する冠動脈心疾患リスクを、能動喫煙の既報告研究から外挿した場合、その推定値は、間接喫煙と冠動脈心疾患に関する疫学研究で観察されたリスクととそれほど変わらない(Law et al. 1997; Howard and Thun 1999)。たとえば、Howard と Thun (1999) は 7 件の研究に基づき、線形回帰を用いて 1 日に使用する紙巻たばこの本数と冠動脈心疾患死亡との関係を説明した。この 7 件の研究は、1 日あたりの紙巻たばこ喫煙本数に関連する冠動脈心疾患リスクについて記載した 1983 年米国公衆衛生総監報告書「喫煙の健康影響：心血管疾患(The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease)」(USDHHS 1983)にまとめられている。Howard と Thun は、不随意にたばこ煙に曝露される者が 1 日あたり紙巻たばこ 0.75 本(1 日あたり紙巻たばこ 0.5~1 本という範囲の中間点)に相当する曝露を受けていたと想定し、7 件の研究全体に対して推定される冠動脈心疾患の死亡率比が

1.13 ~ 1.47 の範囲に収まっており、全体平均が 1.32 であることを確認した (Howard and Thun 1999)。この所見は、すでに発表されている間接喫煙と冠動脈心疾患に関する研究で得られた相対リスクのプール推定値とほぼ同じであった。

ただし、能動喫煙者の冠動脈心疾患リスクに基づく定量的外挿が不明確であると主張する研究者もいる (Howard and Thun 1999; Steenland 1999)。線形外挿によって、間接喫煙曝露に起因する冠動脈心疾患のリスク要因を「紙巻たばこの本数」に換算して導き出すという根本的な考え方は生物学的妥当性に欠けており、特に第 2 章(「心拍変動」の項を参照)でレビューを行った実験的な証拠のような場合には生物学的妥当性の欠如が顕著であると思われる。さらに、冠動脈心疾患リスクの増加に最も関係のある間接喫煙に特有の煙成分が未だ明らかにされていないため、ニコチンやその代謝産物であるコチニンを基準とした相対曝露量に基づいて相当量を算出することは生物学的に妥当でないと考えられる。たとえば、Sun ら (2001) が実施した実験研究では、10 週間にわたり標準的なニコチン含有量の紙巻たばこ煙に曝露させたウサギとニコチンフリーの紙巻たばこ煙に曝露させたウサギを比較したところ、ほぼ同程度の動脈脂質沈着が認められることがわかった。このため、ニコチン以外の成分も間接喫煙の障害作用に重要な役割を果たしていると考えられる。

また、たばこ煙曝露と冠動脈心疾患リスクとを関連づける機序のなかには、用量と非線形の関係をもつものもあると思われる。たばこ煙が血小板凝集に及ぼす影響から、間接喫煙と冠動脈心疾患との関連に関するひとつの妥当かつ定量的に安定した機序が提示されるが、能動喫煙と不随意のたばこ煙曝露に関する所見は非線形な関係を暗示している (Glantz and Parmley 1991, 1995; Law et al. 1997)。Law ら (1997) は、喫煙と血小板凝集に関する実験的な証拠をまとめ、間接喫煙の急性影響は能動喫煙の影響とほぼ同じであることを明らかにした。一定の血小板凝集の増加と冠動脈心疾患リスクとを関連づける疫学的な証拠からの外挿に基づいた場合、血小板凝集への影響に起因するリスクの即時的な増加量の推定値は、能動喫煙が 43%、不随意のたばこ煙曝露が 24%であった (Law et al. 1997)。

このほかにも、間接喫煙によって生じる障害の妥当な機序として、急性内皮機能障害が挙げられる (Glantz and Parmley 2001; Otsuka et al. 2001)。正常な内皮細胞は血管拡張を促進するほか、アテローム性動脈硬化症と血栓症を抑制し、一部は酸化窒素の放出によって仲介されている (Glantz and Parmley 2001)。一方、機能障害を呈した細胞は、血管収縮、アテローム発生および血栓症の一

因となる。Otsuka ら (2001) は、冠動脈血流速予備能 (coronary flow velocity reserve) を指標として用いることにより、間接喫煙の煙にちょうど 30 分間曝露すると、健康な非喫煙者の冠動脈内皮機能が習慣的な喫煙者と区別できない程度にまで損なわれることを確認した。

## 出版バイアス

出版バイアスとは、研究結果によって明らかになった (否定的ではなく肯定的な) 関連の統計学的有意性と方向性に基づいて研究者が論文を提出し、編集者がその論文の掲載を決定するという傾向のことである。全体的にみて、出版されていないデータの見落としに起因する出版バイアスが、冠動脈心疾患の証拠を扱った既発表レビューやメタアナリシスの結論に著しい影響を与えていることを示唆する証拠はほとんどない。「環境中たばこ煙曝露の健康影響 (Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke)」に関する 1997 年 Cal/EPA 報告書 (NCI 1999)、2001 年米国公衆衛生総監報告書 (USDHHS 2001) および He ら (1999) が実施したメタアナリシスなど、間接喫煙と冠動脈心疾患とを関連づける証拠の包括的なレビューでは、出版されていない研究も組み入れられている。なかには、出版バイアスが生じる可能性の定量的推定値を提示している研究者もいる。たとえば、Law ら (1997) がレビューを実施した間接喫煙と冠動脈心疾患に関する 19 件の研究のうち、8 件が統計学的に有意な関連を示している (関連がない場合のそれぞれの確率は 40 分の 1 未満)。偶然にこの結果が生じるために必要な研究総数は 300 件 (8x40) を上回ると考えられる。つまり、出版されていない研究の件数が、実際にはあり得ないほど多くなければならないということになる。He ら (1999) は、メタアナリシスによって 18 件のコホート研究と症例・対照研究をまとめ、標準誤差と対数相対リスクとの関連について順位相関分析を実施した。否定的な結果の得られた小規模な研究が出版されにくいのであれば、標準誤差と対数相対リスクとの相関が高くなるため、出版バイアスが示唆される。全 18 件の研究の標準誤差と標準化した対数相対リスクに対する Kendall の順位相関係数が 0.24 ( $p=0.16$ ) であったことから、出版バイアスを裏づける証拠はほとんどないことが示されている。極端に逸脱した数値が得られた 1 件を除外したところ (Garland et al. 1985)、標準誤差と標準化した対数相対リスクに対する Kendall の順位相関係数がさらに 0.19 まで低下した ( $p=0.28$ )。

2 件のメタアナリシスがたばこ業界の顧問によって実施された研究 (Lee 1998; LeVois and Layard 1998) を除外したことから、出版バイアス

が冠動脈心疾患に関する文献のメタアナリシスに影響を及ぼしている可能性も提起されている。特に、Lawら(1997)、Wells(1998)、Heら(1999)およびThunら(1999)が実施した間接喫煙と冠動脈心疾患に関する数件のメタアナリシスでは、LeVoisとLayard(1995)のCPS-IとCPS-IIの分析ならびにLayard(1995)の全国死亡状況フォローバック調査(National Mortality Followback Survey [NMFS])分析が除外されている。どちらの研究にも、重大な方法論の欠点がある(USDHHS 2001)。Layard(1995)の症例・対照研究では、配偶者の間接喫煙曝露に関する情報の質が不明確であった。その理由は、配偶者からの曝露が現在の曝露と過去の曝露のいずれであるのか、配偶者からの曝露が現在の結婚生活と過去の結婚生活のいずれに起因しているのかという点を曝露カテゴリーから把握できないためである。さらに、NMFSの対象者全員が死亡しているため、症例群と対照群の曝露データはいずれも最近親者から取得したものであったが、代理回答者の18%は第一度近親(first-degree relatives)ではなかった。もうひとつの欠点として、配偶者の有無または配偶者の喫煙行動のいずれか一方ないし両方に関する情報が欠落しているという理由から、この研究では冠動脈心疾患に起因する死亡者のうち推定で50%が除外されているという点が挙げられる。

LeVoisとLayard(1995)が実施したCPS-IとCPS-IIデータの cohorts 分析にみられる方法論の欠点も、2001年米国公衆衛生総監報告書(USDHHS 2001)に記載されている。LeVoisとLayardは、配偶者からの間接喫煙曝露に起因する現在の曝露と過去の曝露とを区別しておらず、現在の配偶者の喫煙が冠動脈心疾患リスクに与える影響も個別には報告されていない。Steenlandら(1996)はCPS-IIデータをさらに入念に分析し、現在の配偶者の喫煙に曝露されている場合には、男女ともに冠動脈心疾患リスクが増加することを確認した。Lawら(1997)はこれと同じデータセットを用いて、LeVoisとLayard(1995)が報告した配偶者の喫煙による冠動脈心疾患の推定相対リスク(相対リスク=1.0[95% CI, 0.87~1.04])は、Steenlandら(1996)が報告した推定値(相対リスク=1.21[95% CI, 1.06~1.38])に一致しないことを確認した。両方の結果がともに正しいとは思われないため、Lawら(1997)、Heら(1999)や他の研究者らは、Steenlandら(1996)の分析よりも妥当性が低いという理由でLeVoisとLayard(1995)の分析を受け入れなかった。

## これまでに実施された証拠のレビュー

メタアナリシスを含め、これまでに発表された多数のレビューをもとに間接喫煙と冠動脈心疾患の疫学研究をまとめる(表 8.3)。2001年米国公衆衛生総監報告書に記載されている通り、「個々の研究で得られたリスク推定値に統計学的有意性はほとんど認められていないが、メタアナリシスによってプール推定値を求めたところ、環境中たばこ煙曝露に伴って冠動脈心疾患リスクが有意に30%増加することがわかった」(USDHHS 2001, p. 356)。2001年米国公衆衛生総監報告書の出版に先立ち、レビュープロセスの期間中に間接喫煙曝露と冠動脈心疾患に関してさらに2件のレビューが発表されたが、この報告書では言及していない(1997年Cal/EPA報告書[NCI 1999]および不随意たばこ煙曝露の健康影響に関する1997年オーストラリアNHMRCワーキングパーティ報告書[Australian NHMRC Working Party Report][NHMRC 1997])。

Cal/EPA報告書では、間接喫煙と冠動脈心疾患に関する10件のコホート研究と8件の症例・対照研究を対象にレビューを実施した。この報告書では、既発表の研究全体を対象とする相対リスクのプール推定値は提示されていないが、「東西諸国の男女の...疫学データは、配偶者からの環境中たばこ煙曝露と非喫煙者の冠動脈心疾患死亡との因果関係を支持している」と結論している(NCI 1999, p. 425)。さらに、この報告書は、「収集された証拠によって約30%という全体のリスクが支持されているが、この数値は能動喫煙と冠動脈心疾患に関して観察されたリスク推定値の範囲内に収まっている」と結論している(NCI 1999, p. 425)。

1997年オーストラリアNHMRCワーキングパーティ報告書では、間接喫煙と冠動脈心疾患に関する16件の研究に基づいて22件の分析を検討しており、22件中17件の分析によって間接喫煙の煙に曝露された非喫煙者は冠動脈心疾患のリスクがやや増加することが示されており、8件の研究では統計学的に有意な結果が得られている。定量的メタアナリシスを実施するのではなく、NHMRCワーキングパーティ報告書では、四分位数範囲に相当する相対リスクの中央値を用いてデータをまとめている(NHMRC 1997)。1.24(四分位数範囲1.02~1.62)という推定中央値は、ほかの包括的なメタアナリシスで報告されているプール推定値(冠動脈心疾患リスクが25~30%増加)に一致している(表 8.3)。

表 8.3 間接喫煙曝露と冠動脈心疾患のメタアナリシス

研究	デザイン	所見	
		アウトカム 評価項目	プールされた相対リスク (95%信頼区間)
Wells 1994	7 件のコホート研究 ( Garland et al. 1985; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Hole et al. 1989; Sandler et al. 1989; Hirayama 1990; Humble et al. 1990 )	致死的でない冠動脈事象	女性 1.51 (1.16 ~ 1.97) 男性 1.28 (0.91 ~ 1.81) 男女をまとめ併せた数値 1.42 (1.15 ~ 1.75)
	5 件の症例・対照研究 ( Lee et al. 1986; He 1989; Jackson 1989; Dobson et al. 1991; He et al. 1994 )	致死的な冠動脈事象	女性 1.23 (1.11 ~ 1.36) 男性 1.25 (1.03 ~ 1.51) 男女をまとめ併せた数値 1.23 (1.12 ~ 1.35)
Law et al. 1997	9 件のコホート研究 ( Garland et al. 1985; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Hole et al. 1989; Sandler et al. 1989; Hirayama 1990; Humble et al. 1990; Steenland et al. 1996; Kawachi et al. 1997 ) 10 件の症例・対照研究 ( Lee et al. 1986; He 1989; Jackson 1989; Dobson et al. 1991; Lee 1992; La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Muscat and Wynder 1995; Tunstall-Pedoe et al. 1995; Ciruzzi et al. 1998 )	あらゆる冠動脈事象	男女をまとめ併せた数値 1.30 (1.22 ~ 1.38)
Wells 1998	9 件のコホート研究 ( Garland et al. 1985; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Hole et al. 1989; Sandler et al. 1989; Hirayama 1990; Humble et al. 1990; Steenland et al. 1996; Kawachi et al. 1997 )	致死的でない冠動脈事象	家庭での曝露のみ 1.50 (1.23 ~ 1.83) 配偶者からの曝露のみ 1.38 (1.02 ~ 1.61) 職場での曝露 1.32 (1.01 ~ 1.72)
	9 件の症例・対照研究 ( Lee et al. 1986; He 1989; Jackson 1989; Dobson et al. 1991; La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Muscat and Wynder 1995; Tunstall-Pedoe et al. 1995; Ciruzzi et al. 1998 )	致死的な冠動脈事象	家庭での曝露のみ 1.25 (1.12 ~ 1.40) 配偶者からの曝露のみ 1.21 (1.09 ~ 1.35) 職場での曝露 1.14 (1.09 ~ 1.32)
He et al. 1999	10 件のコホート研究 ( Hirayama 1984; Garland et al. 1985; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Hole et al. 1989; Sandler et al. 1989; Hirayama 1990; Humble et al. 1990; Steenland et al. 1996; Kawachi et al. 1997 ) 8 件の症例・対照研究 ( Lee et al. 1986; He 1989; Jackson 1989; Dobson et al. 1991; La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Muscat and Wynder 1995; Ciruzzi et al. 1998 )	あらゆる冠動脈事象	女性 1.24 (1.15 ~ 1.34) 男性 1.22 (1.15 ~ 1.34) 男女をまとめ併せた数値 1.25 (1.17 ~ 1.32) コホートデータ 1.21 (1.14 ~ 1.30) 症例・対照データ 1.51 (1.26 ~ 1.81) 家庭での曝露 1.17 (1.11 ~ 1.24) 職場での曝露 1.11 (1.0 ~ 1.23)
Thun et al. 1999	10 件のコホート研究 ( Hirayama 1984; Garland et al. 1985; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Hole et al. 1989; Sandler et al. 1989; Hirayama 1990; Humble et al. 1990; LeVois and Layard 1995; Steenland et al. 1996 )	あらゆる冠動脈事象	女性 1.23 (1.15 ~ 1.32) 男性 1.24 (1.15 ~ 1.32) 男女をまとめ併せた数値 1.25 (1.17 ~ 1.33)
	8 件の症例・対照研究 ( Lee et al. 1986; He 1989; Jackson 1989; Dobson et al. 1991; La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Muscat and Wynder 1995; Ciruzzi et al. 1998 )	致死的でない冠動脈事象 致死的な冠動脈事象	男女をまとめ併せた数値 1.32 (1.04 ~ 1.67) 男女をまとめ併せた数値 1.22 (1.14 ~ 1.30)

## 間接喫煙曝露と心血管疾患に関する最新のメタアナリシス

このメタアナリシスでは、He ら (1999) が間接喫煙曝露と心血管疾患の関連を扱っている文献を統合した 1999 年のデータを最新のものに更新する。Medical Subject Headings (MeSH) の検索語である「たばこ煙汚染 (tobacco smoke pollution)」、**「冠動脈心疾患 (CHD)」、および「心筋梗塞 (myocardial infarction)」**とキーワードの**「受動喫煙 (passive smoking)」、および「環境中たばこ煙 (environmental tobacco smoke)」**を用いて PubMed を検索し、1998 年 6 月 (He ら [1999] の論文のカットオフ日) ~ 2002 年 4 月に発表された非喫煙者の間接喫煙曝露と心血管疾患の関連に関する論文を特定した。英語で記載された研究に限定して検索したところ、前回のメタアナリシスで扱った研究に加えてさらに 2 件の研究を割り出すことができた。

前回のメタアナリシスに計上した英語で記載されているすべての研究と新たに検索された 2 件の研究の要旨をまとめ、今回のメタアナリシスに組み入れるためにレビューを実施した。5 件の論文を解析から除外した (Jackson 1989; Dobson et al. 1991; Layard 1995; LeVois and Layard 1995; Tunstall-Pedoe et al. 1995)。Jackson (1989) および Dobson ら (1991) の論文を除外した理由は、その後発表された論文のひとつが彼らの報告したデータを再分析しているためである (McElduff et al. 1998)。Tunstall-Pedoe ら (1995) の論文は、横断的デザインが用いられていたために除外した。Layard (1995) および LeVois と Layard (1995) の分析データは、曝露測定における方法論的な問題のため除外した。1986 年 NMFS に基づく Layard (1995) の分析データは、代理回答者からの曝露報告に基盤を置いていた。LeVois と Layard (1995) は CPS-I と CPS-II のデータを用いているが、CPS-II データは Steenland ら (1996) が分析しており、CPS-I データは曝露分類が不十分であった。この最後の 3 件の研究を除外した場合の結果の感度を検定したところ、有意な違いは認められないことがわかった。

いずれの研究でも、用いられている推定値は主要な心血管疾患リスク要因 (可能であれば) を調整した後得られた数値である。データが男女別あるいは曝露レベル別に提示されている場合には、ランダム効果モデルを用いてデータをプールした。定量的なプーリングはすべて Stata (バージョン 7) を使用して行った。提示されている結果は、ランダム効果モデルに関するものである。

メタアナリシスでは、9 件のコホート研究 (表 8.1) と 7 件の症例・対照研究 (表 8.2) を組み入れた。2 件を除くすべてのコホート研究が米国で実施されていたのに対し、米国で実施された症

例・対照研究は 1 件のみであった。女性のみを組み入れた研究が 6 件、男女を組み入れた研究が 9 件、男性のみを組み入れた研究が 1 件であった。研究対象者全員が非喫煙者であり、3 件を除くすべての研究が生涯非喫煙者を組み入れていた。この 3 件については、過去喫煙者が含まれていることが明確に記載されているか、あるいは非喫煙者に喫煙経験があるかどうか明記されていなかった (Hirayama 1984; Butler 1988; McElduff et al. 1998)。最新のメタアナリシスに用いた研究の大半 (15 件) が、自己報告に基づいて家庭での配偶者または同居人からの間接喫煙曝露を記載している。また、4 件が他の環境とは区別して職場での曝露について報告しているのに対し、2 件は曝露源の違いを規定していなかった。1 件を除くすべてのコホート研究では、間接喫煙曝露が致死的な冠動脈心疾患 (5 件) または虚血性心疾患 (IHD) (3 件) に与える影響が報告されている。また、1 件のコホート研究が、致死的な冠動脈心疾患と非致死的な急性心筋梗塞とをひとまとめにしていた。症例・対照研究のうち 4 件が非致死的な急性心筋梗塞をアウトカム評価項目として用いているほか、1 件が非致死的な冠動脈心疾患、1 件が致死のおよび非致死な急性心筋梗塞、1 件が非致死な虚血性心疾患をアウトカム評価項目としている。

図 8.1 に、メタアナリシスに組み入れた 16 件の研究所見を提示するとともに、全体のプール推定値も記載する (相対リスク = 1.27 [95% CI, 1.19 ~ 1.36])。個々の推定相対リスクは比較的狭い範囲しかカバーしていないが、小規模な研究では信頼区間がかなり広範囲に及ぶ。

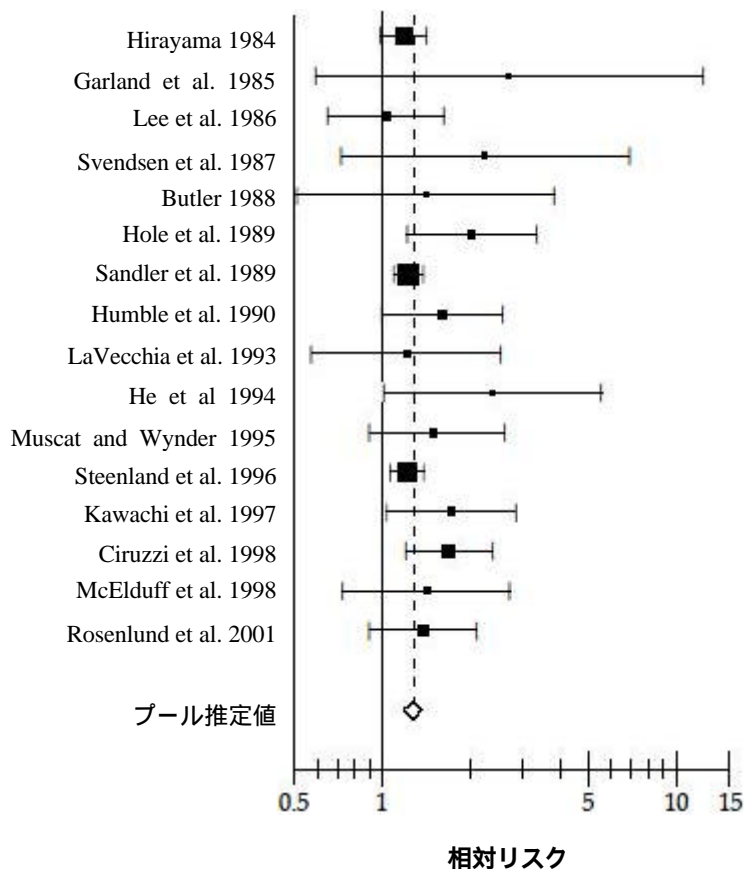
曝露場所、性別、アウトカム評価項目、研究デザインおよび潜在的な交絡要因の調整レベル別に、プール推定値のばらつきを検討した (図 8.2)。これらの層別化分析の解釈は、推定値の精度によって制限される。それにもかかわらず、点推定値は男女ともほぼ同じであったほか、曝露場所別に検討した場合にもほとんど差がみられなかった。また、潜在的な交絡要因の調整の厳密性 (stringency) も、推定値にほとんど影響を与えない。症例・対照研究のプール推定値は、コホート研究に比べてやや高い。

## 用量反応分析

### 方法

全体のメタアナリシスに組み入れられている研究のうち、同居人が 1 日に喫煙する紙巻たばこの本数に応じて間接喫煙の曝露強度を割り出し、その曝露強度別に層別化した関連の測定値が記載されている研究を用いて、用量反応分析のため

図 8.1 非喫煙者の間接喫煙曝露に伴う冠動脈心疾患の相対リスク\*



備考：横線は 95%信頼区間 (CI) を示しているほか、各研究のボックスの大きさはプール推定値に対するそれぞれの研究の加重値を表しており、ボックスが大きいほど重み付けが大きいということになる。

\*プール推定値 = 1.27 (95% CI, 1.19 ~ 1.36) 破線

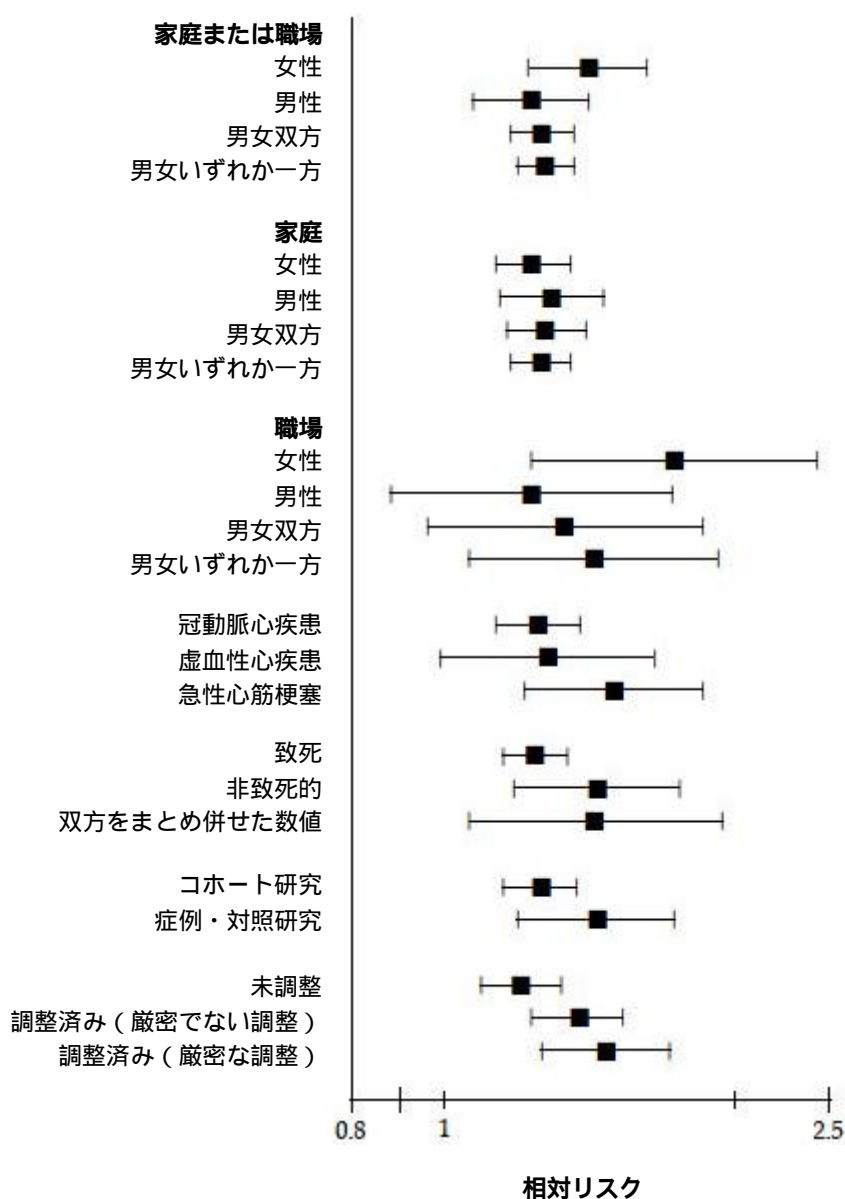
のプール推定値を求めた (表 8.4)。大半の研究が 1 日あたりの紙巻たばこ本数を「なし」、「1~19 本」および「20 本以上」というカテゴリーに分類していたが、数件の研究では「なし」、「1~14 本」および「15 本以上」というカテゴリーが用いられていた。この分析で可能な限り多くの研究をプーリングするため、曝露レベルを「なし」、「軽度~中程度」および「中程度~高度」というカテゴリーに分類した。したがって、1 日あたりの紙巻たばこ本数が「1~19 本」のカテゴリーと「1~14 本」のカテゴリーを併合するとともに、1 日あたりの紙巻たばこ本数が「20 本以上」および「15 本以上」のカテゴリーもひとつにまとめ併せた。主要分析と同様に、可能な場合には関連の調整済み測定値を用いた。論文に信頼限界が記載されていない場合には、研究デザインに適した標準的な方法を用いて信頼限界を算出した。論文に男女別に推定値が記載されている場合には、ランダム効果モ

デルを用いてまとめ併せた。また、ランダム効果モデルを用いてプール推定値も算出した。いずれも、Stata (バージョン 7) を使用して算出した。

### 結果

19 件の研究のうち 8 件に、同居人が 1 日に喫煙する紙巻たばこの本数に基づいて割り出した関連の測定値が記載されており、多くは配偶者の喫煙に基づく数値が記載されていた (表 8.4)。8 件の内訳は、コホート研究 4 件 (Svensden et al. 1987; Hole et al. 1989; Hirayama 1990; Steenland et al. 1996) および症例・対照研究 4 件 (La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Ciruzzi et al. 1998; Rosenlund et al. 2001) であった。間接喫煙の曝露レベルが高い場合には、冠動脈心疾患の相対リスクがやや高かった (図 8.3)。非曝露非喫煙者と比較した場合、間接喫煙曝露レベルが軽度~中程度 (1 日あたり

図 8.2 さまざまなサブグループに属する非喫煙者の間接喫煙曝露に伴う冠動脈心疾患 (CHD) 相対リスクのプール推定値



備考：表 8.1 と表 8.2 に詳細なデータを提示する。男女別、家庭と職場での曝露別、診断別（冠動脈心疾患、虚血性心疾患、急性心筋梗塞）、アウトカム評価項目別（致命的または非致命的）、研究デザイン別（コホート研究または症例・対照研究）のほか、重要な冠動脈心疾患リスク要因について調整した推定値かどうか（「厳密な調整」ではいくつかの冠動脈心疾患リスク要因を組み入れ、「厳密でない調整」では少なくとも 1 項目のリスク要因を組み入れた）に基づき、曝露者のデータを層別化した。

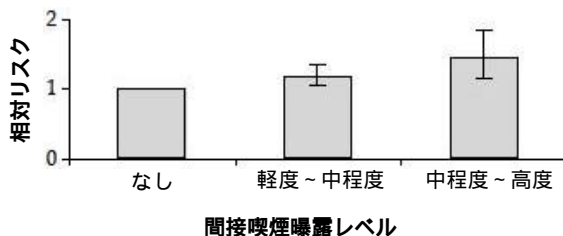
データ源：Hirayama 1984, 1990; Garland et al. 1985; Lee et al. 1986; Svendsen et al. 1987; Butler 1988; Helsing et al. 1988; He 1989; Hole et al. 1989; Jackson 1989; Sandler et al. 1989; Humble et al. 1990; Dobson et al. 1991; La Vecchia et al. 1993; He et al. 1994; Layard 1995; LeVois and Layard 1995; Muscat and Wynder 1995; Tunstall-Pedoe et al. 1995; Steenland et al. 1996; Kawachi et al. 1997; Ciruzzi et al. 1998; McElduff et al. 1998; Rosenlund et al. 2001

表 8.4 用量反応のメタアナリシスに組み入れた研究とプール分析結果

研究	軽度～中程度の曝露		中程度～高度の曝露	
	紙巻たばこ本数/日	相対リスク (95%信頼区間)	紙巻たばこ本数/日	相対リスク (95%信頼区間)
Svendsen et al. 1987	1～19	0.90 (0.02～6.70)	> 19	3.21 (0.71～11.98)
Hole et al. 1989	1～15	2.09 (0.60～7.23)	> 15	4.12 (1.21～14.05)
Hirayama et al. 1990	1～19	1.08 (0.9～1.3)	> 19	1.3 (1.06～1.6)
LaVecchia et al. 1993	1～14	1.13 (0.45～2.82)	> 14	1.3 (0.5～3.4)
He et al. 1994	6～20	1.61 (0.49～5.34)	> 20	3.56 (0.81～15.58)
Steenland et al. 1996	1～19	1.31 (1.06～1.62)	> 19	1.14 (0.97～1.34)
Ciruzzi et al. 1998	1～20	1.24 (0.61～2.52)	> 20	4.03 (0.99～16.32)
Rosenlund et al. 2001	1～19	1.02 (0.73～1.42)	> 19	1.58 (0.97～2.56)
プール分析結果	固定効果： ランダム効果：	1.16 (1.03～1.32) 1.16 (1.03～1.32)		1.26 (1.12～1.42) 1.44 (1.13～1.82)

紙巻たばこ「1～14本」または「1～19本」の非喫煙者は、相対リスクが1.16(95% CI, 1.03～1.32)であった。非曝露非喫煙者との比較で、曝露レベルが中程度～高度(1日あたり紙巻たばこ「15本以上」または「20本以上」)の非喫煙者は、相対リスクが1.44(95% CI, 1.13～1.82)であった。これらの推定値はHeら(1999)の数値とほぼ同じであり、Heらは1日あたり紙巻たばこ1～19本に曝露された非喫煙者の相対リスクが1.23(95% CI, 1.13～1.34)であり、1日20本以上に曝露された非喫煙者の相対リスクが1.31(95% CI, 1.21～1.42)であることを確認している。2件の研究結果の差は、プーリングに用いられている研究に起因するものであると考えられるほか、本稿ではランダム効果モデルを使用しているためであると考える(Heら[1999]は固定効果モデルによる結果を報告している)。

図 8.3 非喫煙者のさまざまな間接喫煙曝露レベルに応じた冠動脈心疾患相対リスクのプール推定値



備考: なし、軽度～中程度(1日あたり紙巻たばこ「1～14本」または「1～19本」)、中程度～高度(1日あたり紙巻たばこ「15本以上」または「20本以上」)

## 脳卒中

6件の研究(症例・対照研究4件、横断的研究1件、コホート研究1件)が、間接喫煙と脳卒中リスクとの関連を検討している(表8.5)。これらの研究では、脳卒中のタイプ別リスクが扱われていない。発表された6件の研究のうち2件で、不随意にたばこ煙に曝露される者は脳卒中リスクが統計学的に有意に高いことが確認された(Sandler et al. 1989; Bonita et al. 1999)。

Leeら(1986)は、英国の10地域で病院ベースの症例・対照研究を実施した。家庭、職場、旅行中および余暇期間中の間接喫煙曝露に関する自己報告に基づいて、不随意のたばこ煙曝露を分類した。間接喫煙曝露スコア(0~12)は、各環境に対して自己報告された曝露強度(0=全くなし; 1=ごくわずか; 2=平均的; 3=多量)の線形和(linear summation)に基づいている。また、研究対象者には、結婚期間中に配偶者が紙巻たばこを喫煙していたかどうかを尋ねた(はい/いいえ方式で回答)。この研究では脳卒中を起こした92名が組み入れられているが、Leeらは脳卒中の診断基準を規定していない。対照として組み入れた人々は内科、胸部外科および放射線療法の病棟で治療を受けていた入院患者であり、性別、年齢および病院の区域を脳卒中の患者と一致させた。全体的にみて、この研究では、配偶者からの間接喫煙曝露と脳卒中との間に関連が見いだされていない(オッズ比=0.90[95% CI, 0.53~1.52])。低スコア者(0または1)と比較した場合、間接喫煙曝露スコアが高い(5~12)患者では、脳卒中のオッズ比が2.18(95% CI, 0.86~5.48)であった。

Donnanら(1989)は、オーストラリアのメルボルンにある4カ所の病院で症例・対照研究を実施した。この研究の強みは、脳卒中の症例の98%に対してコンピュータ断層撮影(CT)スキャンによる確認が得られていることであった。一過性脳虚血発作(TIA)を含め、初めて脳卒中を起こした症例(男性256名、女性166名)と422名の近隣対照とを一致させた。1年以上にわたって配偶者または親の喫煙に曝露されていたという自己報告に基づき、曝露分類を行った。脳卒中を起こした症例のうち88名が生涯非喫煙者であった。喫煙する配偶者をもつ生涯非喫煙者が脳卒中を来すオッズ比は1.6(95% CI, 0.6~3.9)であった。親の喫煙による曝露と脳卒中との関連は認められなかった(オッズ比=1.0[95% CI, 0.5~2.1])。これらのオッズ比は、高血圧、高コレステロール、アルコール摂取量、心筋梗塞の病歴、何らかの経

口避妊薬使用について調整した数値である。

Sandlerら(1989)は、メリーランド州ワシントン郡の世帯を対象とする1963年民間国勢調査で特定された生涯非喫煙者19,035名のコホートに対して、12年間のフォローアップ研究を実施した。Sandlerらは、国勢調査と死亡証明書とを照合することによりコホート内で発生した死亡例を確認し、国際疾患分類(International Classification of Disease)第7改訂版(世界保健機関[WHO]1957)にしたがい、死亡証明書に記載されている死因をコード化した。これ以外には、脳卒中の症例を確認するための情報を入手していない。Sandlerらは、家庭内にいる喫煙者全員の喫煙歴を合計して家庭でのたばこ煙曝露スコアを算出し、これを用いて間接喫煙曝露評価を行った。家庭外での1日あたりの紙巻たばこ喫煙本数については明記されていないため、このスコアは総合的な間接喫煙曝露量を測定したわけではない。この研究に組み入れた生涯非喫煙の女性14,873名と生涯非喫煙の男性4,162名のうち、女性の64.2%と男性の30.0%が間接喫煙曝露を報告している。年齢、配偶者の有無、住宅の質および学歴を調整した場合、脳卒中死亡の相対リスクは、男性が0.97(95% CI, 0.65~1.46; 曝露症例33名に基づく数値)であり、女性が1.24(95% CI, 1.03~1.49; 曝露症例297名に基づく数値)であった(Sandler et al. 1989)。

Howardら(1998b)は、地域社会でのアテローム性動脈硬化症リスク研究(ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities Study)で扱った米国地域4カ所のうち2カ所から選出された55~70歳の研究対象者1,737名を対象に、磁気共鳴画像(MRI)スキャンの所見を分析した。この研究では、採用した定義に基づいて間接喫煙の非曝露者に分類された444名の生涯非喫煙者と、曝露者に分類された348名の生涯非喫煙者が組み入れられていた。この横断的研究における疾患のアウトカム評価項目は無症候性脳梗塞(SCI)の有病であり、MRIスキャン像にみる標準化された判定基準に基づいて規定した。無症候性脳梗塞は、脳血管疾患の指標である。病変の検出とスキャンの解釈に関して、容認できる評価者間信頼性(interrater reliability)が報告されている。不随意のたばこ煙曝露は、自己報告に基づき1週間のうち1時間以上にわたり間接喫煙の煙に現在曝露されている場合と定義した。Howardらは、高血圧、HDLコレステロール値とトリグリセリド値、糖尿病、食事性脂肪摂取量、余暇時間の身体活動、

表 8.5 間接喫煙曝露と脳卒中の疫学研究

研究	デザイン	対象集団	症例の定義	相対リスク (95%信頼区間)	調整変数
Lee et al. 1986	症例・対照研究 病院ベース	男性 症例 4 名 対照 33 名 女性 症例 8 名 対照 18 名 英国	データは報告されていない	配偶者からの間接喫煙 0.90 (0.53 ~ 1.52) すべての間接喫煙源 2.18* (0.86 ~ 5.48)	年齢、性別、配偶者の有無
Donnan et al. 1989	症例・対照研究 病院の症例と地域対照	88 名の症例と一致させた 88 名の対照 生涯非喫煙の男女 オーストラリア	新規発症した脳卒中と一過性脳虚血発作 (コンピュータ断層撮影 [CT] スキャンにより 98% の確認が得られている)	配偶者からの間接喫煙 1.6 (0.6 ~ 3.9) 親からの間接喫煙 1.0 (0.5 ~ 2.1)	年齢、性別、高血圧、高コレステロール、アルコール摂取量、心臓発作の病歴、何らかの経口避妊薬使用
Sandler et al. 1989	コホート研究にて 12 年間のフォローアップを実施	男性 4,162 名と女性 14,873 名 生涯非喫煙者 米国	死亡証明書に基づく国際疾患分類 (International Classification of Disease) コード (第 7 改訂版)	家庭での間接喫煙曝露 男性 0.97 (0.65 ~ 1.46) 女性 1.24 (1.03 ~ 1.49)	年齢、配偶者の有無、住宅の質、学歴
Howard et al. 1998b	Atherosclerosis Risk in Communities Study の対象者に対する横断的研究	間接喫煙の煙に曝露されていない生涯非喫煙者 444 名および間接喫煙の煙に曝露されている生涯非喫煙者 348 名 米国	既に罹患している無症候性脳梗塞	すべての間接喫煙源有病オッズ比 = 1.06 (0.64 ~ 1.75)	年齢、性別、人種、高血圧、高密度リポ蛋白コレステロール値とトリグリセリド値、糖尿病、食事性脂肪、運動、体格指数、アルコール消費量
Bonita et al. 1999	症例・対照研究 病院の症例と地域対照	非喫煙者の症例 215 名と対照 1,336 名、この中には 10 年以上前に禁煙した過去喫煙者も含まれている。 ニュージーランド	世界保健機関の判定基準に基づく新規発症の脳卒中	家庭での間接喫煙曝露 男性 2.10 (1.33 ~ 3.32) 女性 1.66 (1.07 ~ 2.57) 男女を併せた数値 1.82 (1.34 ~ 2.49)	年齢、性別、高血圧、糖尿病、心疾患の病歴
You et al. 1999	症例・対照研究 病院の症例と地域対照	症例 149 名と対照 210 名 生涯非喫煙の男女 オーストラリア	CT スキャンによって確認の得られている新規発症の脳卒中	配偶者からの間接喫煙 1.70 (0.98 ~ 2.92) 親からの間接喫煙 0.78 (0.48 ~ 1.26)	年齢、性別、学歴、高血圧、糖尿病、心疾患の病歴

\*曝露レベルが最も高いグループと最も低いグループを比較 (Lee et al. 1986、表 V、p. 102 参照)

BMI およびアルコール摂取量を含めた多数の潜在的な交絡要因についてリスク推定値を調整した。また、非曝露非喫煙者との比較により、間接喫煙の曝露者に分類された人々を対象に無症候性脳梗塞の調整有病オッズ比を求めたところ、1.06 (95% CI, 0.64~1.75) という数値が得られた。間接喫煙曝露時間と無症候性脳梗塞との間に関連性は認められなかった(Howard et al. 1998b)。

Bonita ら (1999) は、ニュージーランドのオークランドで間接喫煙と脳卒中に関する人口集団に基づく症例・対照研究を実施した。WHO ガイドラインにしたがい、初めて急性脳卒中を起こした 35~74 歳の非喫煙者 215 名に対して診断基準と手法を規定した。1,336 名の非喫煙の対照は、同様にオークランド市で 1993~1994 年に実施された心血管リスク要因の横断調査から抽出された地域在住者であった。Bonita らは、患者と対照に同じ質問事項をすることにより間接喫煙曝露を判断し、過去 10 年間で 1 年以上にわたり研究対象者がいる場所で家族が定期的に紙巻たばこを喫煙していた場合、または研究対象者がいる場所と同じ室内空間で同僚が喫煙していた場合には、「曝露された」とみなした。生涯非喫煙者と長期間喫煙していない過去喫煙者とを併合してリスクを評価した。間接喫煙の煙に曝露されている場合には、男性 (粗オッズ比 = 2.10 [95% CI, 1.33~3.32]) および女性 (粗オッズ比 = 1.66 [95% CI, 1.07~2.57]) にリスク増加が認められた。全体的にみて、いくつかの潜在的な交絡要因を調整した場合には、不随意にたばこ煙に曝露される者の脳卒中リスクは 1.82 (95% CI, 1.34~2.49) で

あった。この研究で扱った非喫煙者 (症例と対照のいずれも) には、10 年以上前に禁煙した過去喫煙者が含まれていた。この研究では、家庭、職場またはそれ以外の場所での間接喫煙曝露を区別しようという試みはなされていない (Bonita et al. 1999)。

オーストラリアで実施された 1 件の症例・対照研究では、初めて虚血性脳卒中を起こした入院中の症例 452 名と性別を一致させた近隣対照 452 名とを比較している (You et al. 1999)。虚血性脳卒中は、急性発症した局所性の神経脱落症候が 24 時間以上持続し、CT によって確認が得られている場合と定義されている (出血は除外)。不随意のたばこ煙曝露は、1 日 1 本以上の紙巻たばこを喫煙する父親、母親または配偶者と同居している場合と定義されている。オッズ比を算出するにあたり、You ら (1999) は教育到達度、冠動脈心疾患の病歴、高血圧および糖尿病について調整した後、現在喫煙者と過去喫煙者を除外した。生涯非喫煙者のうち、脳卒中を起こしていた研究対象者は 154 名、脳卒中の病歴のない者は 213 名であった。欠測値を認めた症例または対照の人数は、分析に組み入れた対象者のうち症例 149 名および対照 210 名に達する。配偶者の喫煙に曝露した生涯非喫煙者にみる脳卒中の調整オッズ比は 1.70 (95% CI, 0.98~2.92) であった。親の喫煙による曝露に関しては、関連が認められなかった (オッズ比 = 0.78 [95% CI, 0.48~1.26]) (表 8.5)。研究対象者数が少数であったことと、研究方法が均一でなかったという理由から、本稿ではこれらの研究をプールしなかった。

## 無症候性血管疾患

間接喫煙曝露と無症候性血管疾患の評価項目とを関連づける多数の研究が発表されている。これらの研究は、間接喫煙曝露と臨床的な冠動脈・脳血管事象発現との関係の根底にある機序を洞察している (Howard and Wagenknecht 1999)。間接喫煙に関してヒトを対象に検討されている 5 種類のさまざまな無症候性血管疾患のアウトカム評価項目として、以下の事項が挙げられる：

- 全身性アテローム性動脈硬化症の指標として、B モード超音波検査により頸動脈の内膜

中膜複合体厚 (IMT) を評価 (Howard et al. 1994, 1998a; Diez-Roux et al. 1995)。

- 血管損傷の指標として、上腕動脈の B モード超音波検査により血流依存性の動脈内皮機能を評価 (Celermajer et al. 1996; Lekakis et al. 1997; Raitakari et al. 1999)。
- 定量的冠動脈血管造影法により冠動脈内皮機能障害を評価し、アセチルコリンによる冠動脈拡張の障害度を測定 (Sumida et al. 1998)。

- 非侵襲的な経胸的ドップラー心エコー検査により、冠動脈血流速予備能を評価 (Otsuka et al. 2001)。
- 大動脈圧 大動脈径の関係から、不随意たばこ煙曝露の前後における大動脈の弾性特性を評価 (Stefanadis et al. 1998, 1999)。

発表されている証拠から、間接喫煙曝露によって各タイプの無症候性血管疾患のアウトカム評価項目に悪影響が及ぶことが示唆される。このセクションでは、間接喫煙と頸動脈壁肥厚との関連性に関する証拠をレビューする。

### 頸動脈の内膜中膜複合体厚

Bモード超音波検査によって評価した頸動脈の内膜中膜複合体厚は、心筋梗塞や脳卒中を含む臨床事象の確立された予測因子である (Bots et al. 1997; Chambless et al. 1997; O'Leary et al. 1999)。間接喫煙と頸動脈内膜中膜複合体厚の増大とを関連づけている3件の既発表研究はいずれも、ARIC Studyのデータを使用している (Howard et al. 1994, 1998a; Diez-Roux et al. 1995)。5,113名の非喫煙者を対象とするベースラインARIC評価のデータを横断的に分析することにより、Howardら (1994)は、非曝露非喫煙者と曝露された非喫煙者の内膜中膜複合体厚平均値に11マイクロメートル( $\mu\text{m}$ )の差があることを確認した。年齢、人種、性別、学歴、高血圧、糖尿病、低密度リポ蛋白コレステロール値、脂肪摂取量、アルコール消費量、BMI、余暇時間の身体活動について調整したところ、この差は13 $\mu\text{m}$ に増加した ( $p=0.03$ )。曝露された男性の非喫煙者では、曝露時間数と頸動脈内膜中膜複合体厚との間に統計学的に有意な用量反応関係が認められた ( $p=0.03$ )。曝露されていない女性の非喫煙者に、用量反応関係は観察されなかった。

Diez-Rouxら (1995)は、ARIC Studyに組み入れられている2,073名からなるコホートを対象に、内膜中膜複合体厚と現在および過去の間接喫煙曝露との関連性を評価した。研究対象者の1975年と1987~1989年における間接喫煙曝露の情報を入手することができた。Diez-Rouxらは、生涯非喫煙者に関して以下の4つのグループを規定した:(1)どちらの調査でも間接喫煙の煙に曝露さ

れていなかった生涯非喫煙者、(2)1回目の調査では曝露されていたが、2回目の調査では曝露されていなかった生涯非喫煙者、(3)2回目の調査では曝露されていたが、1回目の調査では曝露されていなかった生涯非喫煙者、(4)両方の調査で曝露されていた生涯非喫煙者。どちらか一方の調査で曝露されていた場合と双方の調査で曝露されていた場合のいずれも、内膜中膜複合体厚さがほぼ等しく増加した。この所見から、間接喫煙がアテローム性動脈硬化症に長期的な有害影響を与えることが示唆される。内膜中膜複合体厚平均値は、どちらの調査時期にも曝露されていなかった生涯非喫煙者が706 $\mu\text{m}$  ( $\pm 13\mu\text{m}$ )、1回目の調査時期にのみ曝露されていた生涯非喫煙者が731 $\mu\text{m}$  ( $\pm 22\mu\text{m}$ )、2回目の調査時期にのみ曝露されていた生涯非喫煙者が738 $\mu\text{m}$  ( $\pm 11\mu\text{m}$ )、いずれの調査時期にも曝露されていた生涯非喫煙者が734 $\mu\text{m}$  ( $\pm 12\mu\text{m}$ )であった (Diez-Roux et al. 1995)。

さらに、ARIC Studyでは、間接喫煙と内膜中膜複合体厚の進行との縦断的関連を検討している (Howard et al. 1998a)。3年間のフォローアップ期間中における内膜中膜複合体厚の進行度は、曝露された生涯非喫煙者が31.6 $\mu\text{m}$ であり、非曝露の生涯非喫煙者が25.9 $\mu\text{m}$ であった。内膜中膜複合体厚の進行度推定値は、Howardらの横断的研究報告 (Howard et al. 1994)と同じ背景データと冠動脈リスク要因を調整された。生涯非喫煙者と過去喫煙者を併合すると、間接喫煙の煙に曝露されていた場合の3年間における調整済み内膜中膜複合体厚進行度は5.9 $\mu\text{m}$  ( $\pm 2.3\mu\text{m}$ ;  $p=0.01$ )であった。割合で表現すると、この進行度によって内膜中膜複合体厚が20%増大することになり、現在喫煙者の進行度のほぼ1/3に相当する規模であった。ただし、1週間あたりの曝露時間の増加と内膜中膜複合体厚の進行度の増加との間に、用量反応パターンは検出されていない。

このセクションでは、冠動脈心疾患と脳卒中に関する証拠を別個に検討した。しかし、不随意たばこ煙曝露によるリスク増加の根底にある発症機序はどちらも同じである。いずれのアウトカムも、アテローム性動脈硬化症の進行と血栓症のリスク増加が問題となる。間接喫煙曝露によって内膜中膜複合体厚が増大するという所見は、間接喫煙曝露が冠動脈心疾患と脳卒中の双方に果たす原因的役割の裏づけとなる。

## 証拠の統合

### 間接喫煙と冠動脈心疾患

1986年の米国公衆衛生総監報告書（USDHHS 1986）以降に発表された疫学研究では、間接喫煙と冠動脈心疾患リスク増加との関連について説得力のある説明が記載されている。複数の人口集団に対して実施された症例・対照研究とコホート研究の結果はいずれも、間接喫煙曝露によって冠動脈心疾患リスクが25～30%増加することを一致して示している。また、横断的研究と前向き研究によって、間接喫煙曝露と頸動脈内膜中膜複合体厚の進行との関連に関して、説得力のある説明がなされている。過剰リスクは、測定誤差がもたらす曝露の誤分類や調整されていない交絡によって説明できるとは考えにくい。測定誤差の一種として間接喫煙曝露の背景値を補正できないという点が挙げられるが、これによって関連が過小評価されることになると考えられる。さまざまな環境での間接喫煙曝露は相加的に増加すると推測されるため、ひとつの環境での曝露量しか評価していない研究では、真の総合的な関連が実際よりも小さく見積もられることになる。職場での間接喫煙曝露に起因する冠動脈心疾患リスクに取り組んでいる研究はきわめて少ないが、職場での間接喫煙曝露の影響と家庭環境での曝露影響とが異なることを裏づける生物学的に妥当な理由は見受けられない。

疫学データを解釈する場合、その関連が未調整の交絡を反映している可能性についても検討しなければならない。数件の横断的研究では、間接喫煙の曝露者と非曝露者との比較により、心血管リスク要因のプロファイルに差がみられることがわかる。ただし、関連は複数の集団で一致して観察されており、多数の研究が分析に含まれる潜在的な交絡要因を検討している。解決されずに残されている交絡のなかには完全に除外できないものも多少はあるが、間接喫煙曝露と冠動脈心疾患リスクとの関連に一致性がみられるほか、交絡を調整した後も関連が持続的に認められることから、交絡要因だけで関連を説明することは困難である。

きわめて多くの実験的な証拠が、冠動脈心疾患リスクと間接喫煙曝露との関連にみられる生物学的妥当性を支持している。間接喫煙曝露は、血小板機能と内皮機能に悪影響を与える。動物モデルでは、間接喫煙曝露によって冠動脈のアテローム性動脈硬化症が生じている。

間接喫煙の煙による現在の曝露は過去の曝露よりも有害であると考えられ、数件の研究によって曝露強度が高いほど冠動脈心疾患リスクも高くなることが示唆されている。また、少なくとも1件の研究が、最後に曝露された時点からの経過期間が長いほどリスクが低下することを示唆している。

能動喫煙の影響と比較した場合、間接喫煙と冠動脈心疾患との関連度は大きいと思われる。ただし、この所見は、間接喫煙が血小板凝集と内皮機能障害に与える急性影響が非線形であることを明らかにしたヒトおよび動物試験の実験データと整合しうる（第2章「間接煙の毒性作用」）。

### 間接喫煙と脳卒中

間接喫煙と脳卒中との関連に関する証拠はさらに少ないが、脳卒中リスクとの関連にみる生物学的妥当性は、冠動脈心疾患について検討した証拠によって支持されている。冠動脈心疾患に関する疫学研究の所見と脳卒中に関する所見とは、互いに補足し合っている。4件の症例・対照研究、1件の横断的研究および1件のコホート研究が、間接喫煙と脳卒中リスクとの関連に取り組んでいる。これらの研究では、自己報告（Lee et al. 1986; Donnan et al. 1989; Howard et al. 1998b; Bonita et al. 1999）または自分以外の喫煙者との同居を指標として用いることにより（Sandler et al. 1989; You et al. 1999）間接喫煙曝露を評価している。測定誤差の可能性に加えて、研究対象者の報告に基づいて不随意のたばこ煙曝露を評価している症例・対照研究では、思い出しバイアスが問題になる場合がある。

6件中4件の研究が、高血圧や糖尿病などの潜在的な交絡変数を測定し、調整を図っている（Donnan et al. 1989; Howard et al. 1998b; Bonita et al. 1999; You et al. 1999）。曝露量の測定値は研究ごとに異なっていた。6件のうち2件が、不随意にたばこ煙に曝露される者の脳卒中リスクが統計学的に有意に増加したと報告している（Sandler et al. 1989; Bonita et al. 1999）。このほかにも2件の研究が、配偶者の喫煙に曝露することにより脳卒中リスクが増加すると報告しているが、いずれの研究でも95%信頼区間の下限値が1未満であった（Donnan et al. 1989; You et al. 1999）。

発表されている6件の研究では、脳卒中の定義にもばらつきが認められた。Leeら(1986)は診断基準を規定しておらず、Donnanら(1989)は一過性脳虚血発作の症例を組み入れていた。また、Sandlerら(1989)は死亡証明書に基づく脳卒中死亡例しか検討しておらず、Howardら(1998b)はMRIスキャンを用いて無症候性脳梗塞を調査した。これまでに発表されている間接喫煙曝露と脳卒中の研究は、依然として非常に少なく、その手法と曝露測定値およびアウトカム評価項目に

大きなばらつきが認められるため、プール分析は妥当ではない。

すでに確立している紙巻タバコの能動喫煙と脳卒中との因果関係ならびに不随意のタバコ煙曝露と冠動脈心疾患との因果関係を考慮すれば、間接喫煙と脳卒中との間に関連が存在することは生物学的に妥当である。さらに掘り下げた調査を行う必要があり、特にいっそう多くのコホート研究を実施すれば、因果関係を推論できるようになると考えられる。

## 結 論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と男女双方の冠動脈心疾患の罹患リスクおよび死亡リスク増加との因果関係を推定するのに十分である。
2. メタアナリシスで得られた相対リスクのプール推定値から、間接喫煙曝露によって冠動脈心疾患リスクが25~30%増加することが示される。
3. 証拠は、間接喫煙曝露と脳卒中リスクの増加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。
4. 間接喫煙と特に頸動脈壁肥厚をはじめとする無症候性血管疾患に関する研究は、間接喫煙曝露とアテローム性動脈硬化症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。

## 全般的な考察

Cal/EPAは、米国での家庭と職場の間接喫煙曝露による心臓死が年間46,000件(22,700~69,600件)にのぼると推定している(Cal/EPA 2005)。したがって、この両環境で推定される曝露によって、多数の回避可能な死亡が潜在的に生じる可能性がある。研究者らは職場を間接喫煙曝露の主要な場として捉えているため(第4章「間接喫煙曝露の蔓延状況」)、職場での曝露量に関する相対リスクのプール推定値から、間接喫煙が重大な職業災害の危険要因であることを示唆している。米国労働安全衛生局(U.S. Occupational Safety and Health Administration)が1994年に改善リスクアセスメントアプローチを採用した後、Steenland(1999)は、職場での間接喫煙曝露が原因で70歳までに心疾患によって死亡する過剰リスクが1,000人あ

たり7人(95% CI、1,000人あたり1~13人)であると推定した。このほかにもSteenlandは、米国の職場における現在の間接喫煙曝露推定値に基づき、これらの曝露が35~69歳の非喫煙労働者に対して年間1,710件の冠動脈心疾患による超過死亡をもたらしていると推定した。

このレビューによって、今後さらに調査研究を要する領域がいくつか特定された。機序を解明する研究に取り組み、用量反応関係および間接喫煙曝露に対する心血管系の急性反応機序を明らかにすべきである。このほかにも、脳卒中の疫学研究を実施する必要がある。

## 文 献

- American Heart Association. *Heart and Stroke Statistics—2005 Update*. Dallas: American Heart Association, 2005.
- Bailar JC III. Passive smoking, coronary heart disease, and meta-analysis [editorial]. *New England Journal of Medicine* 1999;340(12):958–9.
- Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control* 1999;8(2):156–60.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96(5):1432–7.
- 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.
- Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *New England Journal of Medicine* 1996;334(3):150–5.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American Journal of Epidemiology* 1997;146(6):483–94.
- Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O, Rozlosnik J, Tartaglione J, Abecasis B, César J, De Rosa J, Paterno C, Schargrodsky H. Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31(4):797–803.
- Cummings KM, Markello SJ, Mahoney M, Bhargava AK, McElroy PD, Marshall JR. Measurement of current exposure to environmental tobacco smoke. *Archives of Environmental Health* 1990;45(2):74–9.
- 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.
- Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid wall thickness 12–14 years later. *Preventive Medicine* 1995;24(1):48–55.
- Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. Passive smoking and the risk of heart attack or coronary death. *Medical Journal of Australia* 1991;154(12):793–7.
- Donnan GA, McNeil JJ, Adena MA, Doyle AE, O'Malley HM, Neill GC. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet* 1989;2(8664):643–7.
- Emmons KM, Abrams DB, Marshall RJ, Etzel RA, Novotny TE, Marcus BH, Kane ME. Exposure to environmental tobacco smoke in naturalistic settings. *American Journal of Public Health* 1992;82(1):24–8.
- Emmons KM, Thompson B, Feng Z, Hebert JR, Heimendinger J, Linnan L. Dietary intake and exposure to environmental tobacco smoke in a worksite population. *European Journal of Clinical Nutrition* 1995;49(5):336–45.
- 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.
- Garfinkel L. Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *Journal of the National Cancer Institute* 1981;66(6):1061–6.
- Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH, Wingard DL. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers: a prospective study. *American Journal of Epidemiology* 1985;121(5):645–50. [See also erratum in *American Journal of Epidemiology* 1985;122(6):1112.]
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83(1):1–12.
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *Journal of the American Medical Association* 1995;273(13):1047–53.

- Glantz SA, Parmley WW. Even a little secondhand smoke is dangerous. *Journal of the American Medical Association* 2001;286(4):462-3.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *British Medical Journal* 1997;315(7114):980-8.
- He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *New England Journal of Medicine* 1999;340(12):920-6.
- He Y. Women's passive smoking and coronary heart disease. *Chinese Journal of Preventive Medicine* 1989;23(1):19-22.
- He Y, Lam TH, Li LS, Du RY, Jia GL, Huang JY, Zheng JS. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *British Medical Journal* 1994;308(6925):380-4.
- Helsing KJ, Sandler DP, Comstock GW, Chee E. Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *American Journal of Epidemiology* 1988;127(5):915-22.
- Hirayama T. Lung cancer in Japan: effects of nutrition and passive smoking. In: Mizell M, Correa P, editors. *Lung Cancer: Causes and Prevention*. Deerfield Beach (MA): Verlag Chemie International, 1984:175-95.
- Hirayama T. Passive smoking [letter]. *New Zealand Medical Journal* 1990;103(883):54.
- 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.
- Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Archives of Internal Medicine* 1994;154(11):1277-82.
- Howard G, Thun MJ. Why is environmental tobacco smoke more strongly associated with coronary heart disease than expected: a review of potential biases and experimental data. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):853-8.
- Howard G, Wagenknecht LE. Environmental tobacco smoke and measures of subclinical vascular disease. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):837-40.
- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Medical Association* 1998a;279(2):119-24.
- Howard G, Wagenknecht L, Cai J, Cooper L, Kraut M, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998b;29(5):913-7.
- Hoyert DL, Heron M, Murphy SL, Kung H-C. Deaths: final data for 2003, January 19, 2006; <<http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/finaldeaths03/finaldeaths03.htm>>; accessed: February 14, 2006.
- Humble C, Croft J, Gerber A, Casper M, Hames CG, Tyroler HA. Passive smoking and 20-year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives, Evans County, Georgia. *American Journal of Public Health* 1990;80(5):599-601.
- Jackson R. The Auckland Heart Study: a case-control study of coronary heart disease [dissertation]. Auckland (New Zealand): University of Auckland, 1989.
- Kawachi I, Colditz GA. Confounding, measurement error, and publication bias in studies of passive smoking [commentary]. *American Journal of Epidemiology* 1996;144(10):909-15.
- Kawachi I, Colditz GA. Workplace exposure to passive smoking and risk of cardiovascular disease: summary of epidemiologic studies. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):847-51.
- Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997;95(10):2374-9.
- Koo LC, Kabat GC, Rylander R, Tominaga S, Kato I, Ho JH. Dietary and lifestyle correlates of passive smoking in Hong Kong, Japan, Sweden, and the U.S.A. *Social Science & Medicine* 1997;45(1):159-69.
- La Vecchia C, D'Avanzo B, Franzosi MG, Tognoni G. Passive smoking and the risk of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;341(8843):505-6.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *British Medical Journal* 1997;315(7114):973-80.
- Layard MW. Ischemic heart disease and spousal smoking in the National Mortality Followback Survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1995;21(1):180-3.
- Lee P. Passive smoking and heart disease [letter]. *British Medical Journal* 1998;317(7154):344-5.
- Lee PN. *Environmental Tobacco Smoke and Mortality*. Basel: Karger, 1992.

- 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.
- Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Nanas I, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *American Journal of Cardiology* 1997;79(4):529-31.
- LeVois ME, Layard MW. Publication bias in the environmental tobacco smoke/coronary heart disease epidemiologic literature. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1995;21(1):184-91.
- LeVois ME, Layard MW. Passive smoking and heart disease: authors need to analyse the data [letter]. *British Medical Journal* 1998;317(7154):344.
- Matanoski G, Kanchanaraska S, Lantry D, Chang Y. Characteristics of nonsmoking women in NHANES I and NHANES I Epidemiologic Follow-up Study with exposure to spouses who smoke. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(2):149-57.
- McElduff P, Dobson AJ, Jackson R, Beaglehole R, Heller RF, Lay-Yee R. Coronary events and exposure to environmental tobacco smoke: a case-control study from Australia and New Zealand. *Tobacco Control* 1998;7(1):41-6.
- Muscat JE, Wynder EL. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of heart attack. *International Journal of Epidemiology* 1995;24(4):715-9.
- National Cancer Institute. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency, Smoking and Tobacco 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 Health and Medical Research Council Working Party. *The Health Effects of Passive Smoking: a Scientific Information Paper*. Canberra (Australia): National Health and Medical Research Council, 1997.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Maniolo TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *New England Journal of Medicine* 1999;340(1):14-22.
- Ong EK, Glantz SA. Tobacco industry efforts subverting International Agency for Research on Cancer's second-hand smoke study. *Lancet* 2000;355(9211):1253-9.
- Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *Journal of the American Medical Association* 2001;286(4):436-41.
- Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Annals of Internal Medicine* 1999;130(7):578-81.
- Rosenlund M, Berglund N, Gustavsson A, Reuterwall C, Hallqvist J, Nyberg F, Pershagen G. Environmental tobacco smoke and myocardial infarction among never-smokers in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology* 2001;12(5):558-64.
- Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, Shore DL. Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers. *American Journal of Public Health* 1989;79(2):163-7.
- Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):859-63.
- 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 Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 1998;147(10):932-9.
- Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C Jr. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CP5-II cohort. *Circulation* 1996;94(4):622-8.
- Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. Mechanical properties of the aorta determined by the pressure-diameter relation. *Pathologie-Biologie* 1999;47(7):696-704.
- Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Diamantopoulos L, Toutouzas K, Giatrakos N, Vaina S, Tsekoura D, Toutouzas P. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(6):426-34.
- Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31(4):811-5.

- Sun Y, Zhu B, Browne AE, Sievers RE, Bekker JM, Chatterjee K, Parmley WW, Glantz SA. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001;104(7):810-4.
- Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK. Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *American Journal of Epidemiology* 1987;126(5):783-95.
- Thornton A, Lee P, Fry J. Difference between smokers, ex-smokers, passive smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994;47(10):1143-62.
- Thun M, Henley J, Apicella L. Epidemiologic studies of fatal and nonfatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):841-6.
- Tunstall-Pedoe H, Brown CA, Woodward M, Tavendale R. Passive smoking by self-report and serum cotinine and the prevalence of respiratory and coronary heart disease in the Scottish heart health study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1995;49(2):139-43.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1983. DHHS Publication No. (PHS) 84-50204.
- 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.
- Wagenknecht LE, Burke GL, Perkins LL, Haley NJ, Friedman GD. Misclassification of smoking status in the CARDIA Study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *American Journal of Public Health* 1992;82(1):33-8.
- Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24(2):546-54.
- Wells AJ. Heart disease from passive smoking in the workplace. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31(1):1-9.
- Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, Walker M, Cook DG. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *British Medical Journal* 2004;329(7459):200-5.
- World Health Organization. *Seventh Revision of the International Classification of Diseases*. Geneva: World Health Organization, 1957.
- You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA, and the Melbourne Stroke Risk Factor Study (MSRFS) Group. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. *American Journal of Public Health* 1999;89(4):572-5.