

〈特集：受動喫煙〉

成人における受動喫煙の健康影響

簗 輪 眞 澄 (国立公衆衛生院疫学部)

1. はじめに

能動喫煙の健康影響が肺がんではじめて報告され、はじめて確立したように、受動喫煙の影響に関する報告も肺がんにはじまった。ただし、この場合は女性、それも非喫煙女性の肺がんという稀な症例に関する研究から始ったのである。受動喫煙の研究が肺がんから始ったために、肺がんに関する報告が最も多く、いろいろな議論も行なわれているので、この総説では肺がんに関しては詳しく述べることにする。受動喫煙と肺がんの関係については1986年のアメリカ合衆国公衆衛生長官報告に詳細な総説があるのでその内容をも概説しながら、その後の研究を紹介する。

2. 受動喫煙と肺がんに関する研究

1) 平山によるコーホート研究 (表 1)

Hirayama¹⁻³⁾は日本の29保健所管内に住む91,540人の喫煙既婚女性を含む大規模なコーホート研究によるデータを示した。対象は1965年の調査開始時40歳以上の住民で、喫煙習慣、飲酒習慣、食餌(緑黄色野菜、肉など)、職業、その他健康に関する情報が集められた。方法論と結果の概要については日本語によるものがある⁴⁾。受動喫煙に関する最初の報告は14年間(1966～1979)の追跡に基づくものであり、夫の喫煙歴は非喫煙女性中の肺がん240例のうち174例で得られた¹⁾。さらに2年間追跡することによってこの数は200例に達した^{2,3)}。

調査開始時の喫煙習慣をもとにした夫の喫煙状態が、非喫煙、禁煙、1日1～14本、15～19本、および20本以上である非喫煙女性の肺がん相対危険はそれぞれ1.00、1.36、1.42、および1.91であった(傾向 $p=0.002$)。夫の年齢別、妻の年齢別、夫の職業別、観察期間を前期と後期に分けてみてもそのような量反応関係がみられた^{2,3)}。妻がタバコを吸っている非喫煙男性もリスクの上昇を示し、非喫煙既婚男性の肺がん67例

に基づく解析では、妻が非喫煙の場合の相対危険を1.00とすると、1～19本の喫煙の場合は2.14、20本以上の場合は2.31であった(傾向 $p=0.023$)⁵⁾。

このコーホートにおける非喫煙女性の喫煙夫との初婚年齢は22.47歳であるのに対し、喫煙女性の喫煙開始年齢は30.40歳であった。このことは、この世代においては能動喫煙の経験よりも受動喫煙の経験が早いことを示している。59歳以下の非喫煙女性における、妻の年齢と夫の喫煙量を調整した相対危険は、夫が非喫煙の場合を1.0とすると、19歳以下で結婚した場合には4.95(95% C.I.=1.47-16.69)、20～23歳で結婚した場合には1.76(同=1.10-2.80)、24歳以降に結婚した場合には1.41(同=0.76-2.62)であり、初婚年齢が若くなるほど(ということは、受動喫煙にさらされ始めたのが若いほど)高い相対危険を示した⁶⁾。また、平山⁷⁾はこの成績に基づいて非喫煙妻の肺がんに及ぼす夫の喫煙の寄与危険は31.0%であるとしている。

この報告における記載内容をもとにして、非喫煙未婚女性の肺がん死亡率が喫煙夫を有する非喫煙女性のものよりも高いのではないかという指摘があったが^{8,9)}、年齢調整をすれば大差はなくなることが示された¹⁰⁾。また、MacDonald^{11,12)}はこの研究のために選ばれた29保健所の代表性を問題にしたが、研究におけるコーホートが代表性を欠いていたとしても、問題となるのは一般性であって結果の妥当性ではない¹³⁾。

腫瘍の組織学的情報を欠く死亡診断書に基づく原発性肺がんの正確性も問題とされたが^{9,11)}、Hirayama²⁾は23例の成績から、夫がタバコを吸っている非喫煙女性の組織型分布は、喫煙女性のものと同様していることを示した。肺がんでない症例を含んでいたとしても、それによる相対危険の偏りは1に近くなる傾向を示すはずである^{14,15)}。夫がタバコを吸っていない喫煙女性は、タバコを吸っている夫を持つ喫煙女性に比べて、自分自身が非喫煙であると申告する率が高いのではないかという憶測が持たれた¹⁶⁾。しかし、その後広島と長

表1 配偶者の喫煙に伴う肺がん相対危険（疫学研究のまとめ）特別な記載がない限り非喫煙者に限った解析。☆コーホート研究，他はすべて患者対照研究。

調査地 研究者	肺がん 例数	受動喫煙指標			
		相対危険（オッズ比）（95%信頼区間）			
日本 Hirayama☆ (1984) ²³	200	非喫煙	喫煙	1-14/日	15-19/日
		1.0	1.4(0.9-2.2) (傾向 p=0.002)	1.4(1.0-2.0)	1.6(1.0-2.4)
		非喫煙	24歳以降に結婚	20-23歳に結婚	-19歳に結婚
(1988) ²⁴	132	1.0	1.41(0.78-2.62)	1.76(1.10-2.80)	4.95(1.47-16.69)
合衆国 Garfinkel☆ (1981) ²⁷	153	非喫煙	喫煙	<20/日	20+/日
		1.0		1.3(0.9-1.9)	1.1(0.8-1.6)
ギリシア Trichopoulosら (1983) ²⁸	77	非喫煙	喫煙	1-20/日	21+/日
		1.0	1.9(0.9-4.1)	1.9(1.0-3.7)	2.5(1.7-3.8)
合衆国 Correaら (1983) ²⁹	30	非喫煙	1-40バック年	41>バック年	
		1.0	1.5(0.6-3.8) (傾向 p<0.05)	3.1(1.1-8.5)	
香港 Chanら (1982) ³⁰	84	なし	あり		
		1.0	0.8(0.5-3.1)		
香港 Kooら (1984) ³¹	88	非喫煙	≤35,000時間	>35,000時間（配偶者，同居者，職場）	
		1.0	1.3(0.8-2.4)	1.0(0.2-2.7)	
Kooら (1987) ³²	88	非喫煙	1-10/日	11-20/日	21+/日
		1.0	2.33(0.92-5.92)	1.71(0.81-3.75)	1.19(0.46-3.03)
合衆国 Kabatら (1984) ³³	78	なし	あり		
		1.0	0.9(0.3-2.1)		
合衆国 Wuら (1985) ³⁴	29	非喫煙	1-20年	21+年	
		1.0	1.4(0.4-4.9)	1.2(0.4-3.7)	
合衆国 Garfinkelら (1985) ³⁵	134	非喫煙	葉巻/パイプ	<10/日	10-19/日
		1.0	1.2(0.8-1.7) (傾向 p<0.025)	1.2(0.8-1.8)	1.1(0.8-1.5)
				2.1(1.1-4.0)	
香港 Lam (1985) ³⁶	60	非喫煙	喫煙		
		1.0	2.01 (p<0.05)		
合衆国 Sandlerら (1985) ³⁷	22	なし	あり（対象が非喫煙者に限られていない）		
		1.0	1.5(0.6-4.3)		
英国 Leeら (1986) ³⁸	計 47	あり	なし		
	男	1.0	1.11(0.51-2.39)		
	女	1.0	1.30(0.38-4.39)		
		1.0	1.00(0.37-2.71)		
日本 Akibaら (1988) ³⁹	103	非喫煙	1-19/日	20-29/日	30+/日
		1.0	1.3(0.7-2.3) (傾向 p=0.06)	1.5(0.8-2.8)	2.1(0.7-2.5)
スウェーデン Pershagenら (1987) ⁴⁰	67	非喫煙	少量 ≤15/日または≤50g/h ⁴¹ ， または結婚30年未満	多量 >15/日または>50g/h ⁴¹ ， かつ結婚30年以上	
		1.0	1.0(0.6-1.8)	3.2(1.0-9.5)	
香港 Lamら (1987) ⁴²	199	非喫煙	1-10/日	11-20/日	21+/日
		1.0	2.18(1.14-4.15)	1.85(1.19-2.87)	2.07(1.07-4.03)
合衆国 Humbleら (1987) ⁴³	女 20 男女計 28	なし	あり（紙巻タバコ，パイプ，葉巻）		
	女	1.0	2.8(1.2-5.8)		
	男女計	1.0	2.2(0.9-5.5)		
合衆国 Brownsonら (1987) ⁴⁴	19	0-3時間/日	4時間以上/日		
		1.0	1.68(0.39-2.97)（肺がんのみ）		

調査地 研究者	肺がん 例数	受動喫煙指標			
		相対危険（オッズ比）（95%信頼区間）			
中国 Gaoら (1987) ⁴⁵	248	<20年	20-29年	30-39年	≥40年
		1.0	1.1(0.7-1.81)	1.3(0.8-2.1)	1.7(1.0-2.9)
スコットランド Holeら☆ (1988) ⁴⁶	6	非喫煙	喫煙（同居者）		
		1.0	2.41(0.45-12.83)		
中国 Gengら (1988) ⁴⁷	54	非喫煙	1-8/日	10-19/日	20+/日
		1.0	1.40(1.12-1.76)	1.87(1.42-2.72)	2.78(1.85-4.10)
スウェーデン Svenssonら (1988) ⁴⁸	34	なし	家庭または職場であり	両方であり	
		1.0	1.2(0.4-2.8)	2.1(0.8-8.1)	
日本 Shimizuら (1988) ⁴⁹	90	非喫煙	喫煙		
		1.0	1.1		
日本 Inoueら (1988) ⁵⁰	28	非喫煙	5-19/日	20+/日	
		1.0	1.16(0.28-4.84) (傾向 p<0.05)	3.35(1.17-9.87)	
合衆国 Jenerichら (1990) ⁴²	191	非喫煙	1-24/バック年	25-49	≥50
		1.0	0.71(0.37-1.35)	0.98(0.47-2.05)	1.10(0.47-2.58)
ギリシア Kalandidiら (1990) ⁵¹	91	非喫煙	喫煙		
		1.0	1.92(1.02-3.59)		
中国 劉ら (1990) ⁵²	54	なし	あり		
		1.0	0.74(0.32-1.68)		
日本 Sobueら (1990) ⁵³	144	非喫煙	喫煙		
		1.0	1.13(0.78-1.63)		
合衆国 Butlerら (1990) ⁵⁴	1	非喫煙	喫煙		
		1.0	2.01(0.39-8.79)		
カナダ Holowatyら (1991) ⁵⁵	家 46 族 38 夫 1.0	喫煙なし	あり		
		1.0	3.8 (0.39-38)	喫煙歴を調査 々	
		1.0	1.04(0.27-4.1)		
合衆国 Fonchar ら (1991) ⁴⁸	全組織型 420 肺がん 281	曝露なし	あり（結婚が対照）	あり（地域対照）	
		1.0	1.28(0.93-1.75)	1.29(0.99-1.69)	
		1.0	1.44(1.01-2.05)	1.47(1.08-2.01)	
		0	<15	15-39	40-79
				≥80 h ⁴¹ /年	
	全組織型 420	1.00	0.98	1.13	1.25
			(0.72-1.29)	(1.81-1.59)	(0.89-1.81)
	肺がん 281	1.00	1.03	1.28	1.49
			(0.73-1.46)	(0.85-1.87)	(0.98-2.27)
				(0.82-3.49)	
				(傾向：全組織型 p=0.07, 肺がん p<0.01)	

崎で行われた研究では，女性自身による喫煙状況の申告と近親者の報告とは一致していた¹⁷⁾。

夫の喫煙習慣は数多いタバコ煙への曝露源の1つを調べているだけなので，そのみから非喫煙女性を分類するのでは曝露状況を正確には反映していないという批判もあった。さらに，曝露量として夫の喫煙本数を用いていることは，夫の喫煙量が妻のETSと直接関係しているということを前提としているが，常にそうとは限らないであろうという批判がある^{18,19)}。社会経済状況や室内空気汚染（暖房や調理による空気汚染）

などの潜在的な交絡因子を考慮に入れていないことも批判されたが²⁰⁾、社会経済状態(農業か、それ以外か)別にみても受動喫煙と肺がんの間には一貫した関係が示された^{1,3,21)}。室内空気汚染との関係については、この研究における1保健所からのデータは暖房や調理習慣と夫の喫煙習慣には全く関係がないことが示されている⁸⁾。

最初の報告における年齢調整の方法が詳細に書かれていなかったために統計的手法があやまっているのではないかという疑いが持たれたが^{18,22~24)}、計算には間違いがないことが確認された^{25,26)}。年齢調整のために妻の年齢ではなく夫の年齢が用いられたことや10歳階級という幅の大きい層別をおこなったことも批判されたが^{23,12)}、年齢調整のやりかたにかかわらず類似の結果が得られることが確認された³⁾。

2) アメリカ合衆国におけるコホート研究

(1) アメリカがん協会のコホート研究

第2のコホート研究²⁷⁾は25州100万人の人々に関するアメリカがん協会の研究である。受動喫煙に関するこの報告は12年間(1960~1972)におよぶ追跡に基づくもので、夫の喫煙状態が非喫煙か現喫煙と分っている176,739名の非喫煙有夫女性を対象としている。

喫煙者と結婚した非喫煙女性の相対危険はやや上昇していたが統計的に有意ではなかった。非喫煙、20本未満の日常喫煙者および20本以上の日常喫煙者を夫に持つ非喫煙女性の肺がん相対危険はそれぞれ1.0, 1.27および1.10であった。年齢、人種、教育歴、居住歴および夫の職業歴など潜在的交絡要因を考慮しても、この結果に本質的な変化はなかった。

この報告の著者達は、離婚率が高く、かなりの割合の女性が家庭外で働いている合衆国においては、現在の夫の喫煙習慣のみをETSの指標とするのは不适当であろうと述べている。Friedmanら²⁸⁾は、喫煙者と結婚しても47%の非喫煙女性と39%の非喫煙男性は家庭ではタバコの煙にさらされていないと報告しており、その逆もある。このような、ランダムな誤分類は受動喫煙の影響を過少評価する影響をもたらし得る。

(2) SDAのコホート研究

カリフォルニアでは11,060組の夫婦を含む新教安息日降臨派(SDA)のコホート研究が行われており、Butler²⁹⁾によって1976年から1982年までの追跡結果が

解析された。その結果、喫煙夫との結婚に伴う非喫煙女性の肺がん相対危険は2.01 (95% C.I. = 0.39-8.79)であった。

3) スコットランドにおけるコホート研究

スコットランド西部の2都市で行われたコホート研究^{30,31)}は、1972年から1976年にかけて多項目スクリーニング外来に参加した45~64歳の一般住民男女15,399人を対象としたものであり、平均11.5年の追跡が行われた。その結果、非喫煙者に6例の肺がん死亡があり、年齢、性、社会階層を調整した、受動喫煙に伴う肺がん相対危険は2.41 (95% C.I. = 0.45-12.83)と推定された。

この研究はコホート調査によっているために同居者の喫煙状況に関する情報を同居者本人から得ているという利点はあるが、肺がん死亡数がありにも少なく評価が困難である。

4) ギリシャにおける研究

(1) Trichopoulosらによる報告

Trichopoulosら^{32~34)}は、アテネにおける3呼吸器専門病院における女性の肺がん患者51例と整形外科病院からの女性コントロール163例からなる患者対照研究によって肺がんにおよぼす受動喫煙の影響を調べた。

最初の報告は非喫煙40例と149例の非喫煙対照者に基づくものである。非喫煙者、禁煙者、1日1~20本および20本以上の喫煙者と結婚した非喫煙女性の肺がん相対危険はそれぞれ1.0, 1.9, 2.4, および3.4であった(傾向 $p < 0.02$)。非喫煙77例と22例の非喫煙対照者によるその後の報告においては相対危険はいく分低めで、それぞれ1.0, 1.9, 1.9, および2.5であった^{33,34)}。

この研究結果については、患者のうち35%が病理学的に確認されていないことが問題となった^{19,26)}。ただし、肺がんでない患者が混入しても、それらの患者は受動喫煙曝露の有無とは関係していないので結果を薄める方向に働くと考えられる。病理学的に確認された群のうち終末気管支(肺胞)がんと腺がんが除かれたが、これは早計であるという批判があるが^{26,35)}、能動喫煙と肺の腺がんの因果関係も確立しているからである³⁶⁾。対照群と患者群とは別の病院から選ばれたが、このことによるselection biasを否定することはできない。すべての対象者に対する面接が1人の医師によ

て行われ、彼は個々の対象者が患者か対照者か知っており、問題となっている仮説をも知っていたのであるから interviewer bias もあり得る。タバコの煙に対する曝露の指標としては現在の夫とともに前夫の喫煙習慣も含まれていた。

(2) Kalandidi らによる報告

受動喫煙に伴う肺がんリスクの上昇が報告されているが、これは喫煙夫を有する家庭では健康に気を払わず、ビタミン A 不足など栄養に欠陥があるからなのかもしれない。そこで Kalandidi ら³⁷⁾は、非喫煙女性における組織型別肺がんと受動喫煙および食餌に関する患者対照研究を行なった。1987年から1989年に大アテネ市の7主要病院に入院した女性の生涯非喫煙原発性肺がん患者91例と、120例の非喫煙整形外科患者が比較された。

年齢、学歴および面接者で調整した、喫煙夫を有する非喫煙女性の肺がん相対危険は1.92 (95% C.I. = 1.02-3.59) であった。食品群および栄養素の中では果物の予防効果が大きかった (上下4分の1の相対危険0.33 (95% C.I. = 0.13-0.86, $p=0.02$)。果物の摂取をも調整すると受動喫煙に伴う肺がん相対危険は、腺がんで2.04 (95% C.I. = 0.98-4.24)、扁平上皮がん/大細胞がんで2.58 (同 = 0.88-7.57) であった。

5) アメリカ合衆国における患者対照研究

(1) ルイジアナにおける患者対照研究

ルイジアナにおいて実施された Correa ら³⁸⁾による患者対照研究は、97%が病理学的に確認された原発性肺がん患者1,338例に基づくものである。1,393例の対照は人種、性、年齢をマッチさせた同じ病院の患者でタバコ関連疾患の診断がついていないものとされた。対象自身あるいは近親者に対して標準化された面接が行なわれた。

30例の非喫煙既婚肺がん患者 (男8例、女22例) および313例の非喫煙既婚対照 (男180例、女133例) が、配偶者の生涯 pack-year と面接時の1日量によって分類された。性を調整した結果、配偶者がタバコを吸わない時、1ないし40 pack-year、および41 pack-year 以上の相対危険はそれぞれ1.00、1.48、3.11であった (傾向 $p<0.05$)。配偶者の現在喫煙量に基づく結果も同様であった。

この研究には、非喫煙患者が少ないという難点があ

るが、男と女の結果が一致しているという点では信頼性が高い。現在の夫の喫煙習慣のみを用いていて、離婚および再婚の影響や同僚の喫煙を無視しているので受動喫煙の誤分類はあり得る。

(2) 合衆国5都市における患者対照研究

Kabat ら³⁹⁾は、合衆国の5都市で実施中のタバコ関係がんの患者対照研究から非喫煙者原発性肺がんの全症例を抽出した。それぞれの患者に、年齢、性、人種、病院、面接時が一致した非喫煙対照が選ばれた。これらの対照は患者群と同じ時期に面接を受け、タバコ関連疾患を有していない入院患者の大きなプールから選ばれた。非喫煙男性患者37例のうち25例、非喫煙女性患者77例のうちの53例、およびそれぞれに対応する対照者の ETS 曝露に関する情報が得られた。

その結果、家庭でも、職場でも、配偶者からも、女性患者よりも女性対照の方が高率に ETS 露を受けていると申告したが、両群の肺がんの相対危険に有意差はみられなかった。男性患者は職場 (相対危険 = 3.27, $p=0.045$) と家庭 (同 = 1.26) では、ETS 曝露の頻度は高かったが、配偶者の喫煙状態には差がみられなかった (同 = 1.00)。

進行中の研究において大きな対照群プールから非喫煙対照を選んだり、ETS 曝露に関する質問を受けた非喫煙患者や対照を選んだ手続きが十分には記述されていない。調査数も十分ではないので、この報告は予備的なものであると研究者たち自身が述べている。

(3) ロスアンゼルス郡における患者対照研究

Wu ら³⁹⁾による患者対照研究においては、220例の白人女性肺がん患者 (腺がん149、扁平上皮がん71) と性、人種、年齢および居住地をマッチさせた近隣対照が比較された。患者群はロサンゼルス郡の地域がん登録から得られ、すべて組織学的に確かめられた。肺の腺がん149例のうち29例と扁平上皮がん71例の内2例には喫煙歴がなかった。受動喫煙の解析には腺がん患者29例と対照中の非喫煙者62例が用いられた。

調査対象者の夫が1人でも喫煙者と結婚しておれば、その女性は喫煙者と結婚したとみなされた。同様に、いずれかの仕事で1日1時間以上タバコの煙に曝露されたらその対象者は職場での曝露ありとされた。配偶者からの ETS 曝露に伴う相対危険は1.2 (95% C.I. = 0.2-1.7) で、同僚からの ETS 曝露に伴う相対危

陰は1.3 (95% C.I. = 0.5-3.3) であった。両親のいずれかからのETS曝露に伴うリスクにも上昇はみられなかった(相対危険=0.6, 95% C.I. = 0.2-1.7)。曝露期間が長くなるにつれてリスクが上昇する傾向がみられ、受動喫煙への曝露年数0年, 1ないし30年, および31年以上の相対危険はそれぞれ1.0, 1.2, および2.0であったが有意ではなかった。夫からの曝露と同僚からの喫煙は同時に起こっていることもあるので、この曝露年数は暦の上での年数というよりは、曝露単位数を示しているのであろう。この研究の難点是非喫煙肺がん者群も対照群も例数が少ないことである。

(4) ニュージャージー州とオハイオ州の4病院における患者対照研究

Garfinkel ら⁴⁰⁾による患者対照研究は、上記2州の4病院において1971~1981年に診断を受けた非喫煙女性の肺がん患者134例を含んでいる。対象者の喫煙状況に関する情報は診療録から得られたが、非喫煙であるということは面接時にも確認された。患者1例に対して、年齢および病院を一致させた結腸直腸がん患者が3例選ばれ、都合402例の対照に対して面接が行われた。診断は患者群、対照群とも病理学的に確認された。喫煙者と住んでいる非喫煙女性肺がんリスクは上昇傾向を示した(相対危険=1.31)。夫が非喫煙、1日10本未満、10~19本、および20本以上の喫煙者である場合における非喫煙女性の肺がん相対危険は、それぞれ1.00, 1.15, 1.08, および2.11であった(傾向 $p < 0.025$)。しかし、夫の喫煙期間との間には明瞭な量的関係はみられなかった。夫の喫煙習慣別にみると扁平上皮がんが受動喫煙と最も強い関連を示した(相対危険=5.0, 95% C.I. = 1.4-20.1)。

この研究でなされた曝露情報は近親者に対する面接にたよったところが大きという限界がある。十分な数の非喫煙患者を集めるために1971年までもさかのぼって患者が集められたのでかなり高率の死亡例については代理人に対する面接が行なわれたのである。患者の周囲の者は対象者の周囲の者に比べて過少申告をしているかも知れない。そうだとすれば受動喫煙の影響を過少評価していることになる。

(5) 北カロライナにおける患者対照研究

北カロライナ大学の北カロライナ記念病院で行なわれた患者対照研究では、院内がん登録をもとに15~59

歳の全部位のがん(皮膚の基底細胞がんを除く)518例が患者群とされて、対照としては人種、性、年齢を揃えたがんのない知人が選ばれた⁴¹⁾。対照としての知人が得られなかった場合には1,237家庭に電話をかけて209例の対照が選ばれた。受動喫煙曝露は配偶者がタバコを吸っていた年数から推定され、婚姻期間中配偶者が日常的に吸っていたことがあれば曝露ありとされた。

22例の肺がん患者に基づく肺がん相対危険は1.5 (95% C.I. = 0.6-4.3) であった。この相対危険は喫煙者をも含めた値であり、非喫煙者に限ると肺がん患者は2例のみであったので相対危険は計算されていない。

(6) ニューヨーク州における研究

Janerich ら⁴²⁾は、人口1,000万人近くを有するニューヨーク州23郡の125医療施設において病理学的に確かめられた肺がんの患者対照研究を行なった。喫煙に関する情報は患者の診療録によったが、非喫煙、禁煙あるいは不明な場合には電話によって確認された。対照はNew York State Department of Motor Vehiclesのファイルから選ばれ、年齢、性および居住地を患者とマッチさせた候補者の中から電話により喫煙歴の一致する者を選んで対照群とした。

439対のデータが収集されたが、解析は非喫煙者のうちマッチングにあやまりのなかった191対について行なわれた。その結果、思春期以前(21歳未満)に25 smoker-year(1人の喫煙者に1年間喫煙していた場合を1とする)以上曝露された場合には肺がんリスクの上昇を示したが(相対危険2.07, 95% C.I. = 1.16-3.68)、成年期については配偶者からも職場においても受動喫煙曝露との間には関係がみられなかった。成人期のETS曝露による肺がん相対危険の上昇がみられなかったことについては、回答者の3分の1が近親者であり、近親者は受動喫煙を過小評価しているのではないかという考察がなされている。

(7) ニューメキシコ州における患者対照研究

Humble ら⁴³⁾の行った患者対照研究ではニューメキシコ州において原発性肺がんと診断された85歳未満の住民が患者群とされた。1980年1月から1984年11月までの期間に724例がこの研究の対象として選ばれ、641例(88.5%)に対する面接が行なわれた。そのうち305

例の面接は患者本人に対して行なわれたが、336例は配偶者が子供であった。対照群の候補は無作為ダイアル電話法とメディア台帳からの無作為抽出の2方法によった。対照群は性、年齢、民族および年齢で患者群と頻度をマッチさせて、患者1例に対して1.2例選ばれた。944例の対照が選ばれ、784例(83.1%)に対する面接が行なわれた。

その結果、喫煙者および禁煙者では受動喫煙に伴う肺がんリスクの上昇はみられなかったが、非喫煙者では紙巻タバコに限っても、パイプや葉巻を含めても相対危険の上昇がみられた(年齢、民族、性を調整した紙巻タバコ受動喫煙に伴う相対危険は2.2, 90% C.I.=1.0-4.9, 女性に限ると1.7, 0.6-4.3, パイプ・葉巻を含めると2.6, 1.2-5.6, 女性に限ると2.2, 0.9-5.5)。1日あたりの喫煙量を曝露量とすると、年齢や民族を調整しても、曝露量の多い群(1日20本以上の受動喫煙)の相対危険は高い傾向がみられた。この傾向は女性に限ると弱くなった。

(8) コロラド州における患者対照研究

コロラド州デンバーで行われた肺がんの患者対照研究においては、コロラド中央がん登録から得られた肺がん患者102例と結腸と骨髄の悪性腫瘍患者131例が比較された⁴⁴⁾。死亡例については配偶者や子供から情報が得られた。

対象となった肺がん患者には19例の女性非喫煙例が含まれていた。これらの非喫煙女性に限った解析で、年齢、収入および職業を調整した相対危険は、受動喫煙が0-3時間を1とすると4時間以上では1.68 (95% C.I.=0.39-2.97)であった。夫の喫煙の有無別では差が見られなかった。

この研究では1日当りの受動喫煙1-3時間を基準(非曝露者)とする相対危険を示しているが、1日3時間の曝露は長すぎるのではないだろうか。また、かなりの割合(患者群の68.6%, 対照群の38.9%)が近親者や友人から情報を得ているが、このような人たちが調査対象者の受動喫煙に関する正確な情報を提供することができるのだろうか。

(9) 5都市におけるマルチセンター患者対照研究

合衆国のアトランタ、ヒューストン、ロスアンジェルス、ニューオーリンズおよびサンフランシスコでは1985年から受動喫煙に焦点をあてた非喫煙女性の肺が

んに関する5年計画の患者対照研究が開始されていたが、3年分の中間報告が公表されてお⁴⁵⁾。平山⁴⁶⁾による解説も行なわれている。これら5都市の人口は1,850万人であり合衆国人口の8%をカバーする調査である。この研究の患者群は上記5都市において原発性肺がんと病理学的に確認された20-79歳の非喫煙女性であり、英語のほか、スペイン語、中国語を母国語とする人達も含められた。対象群としては2群選ばれた。第1の対照群は住民対照で無作為ダイアル電話法を主とし、65歳以上についてはHealth Care Finance Administrationのファイルからの無作為抽出によった。対照は年齢、住所、言語およびタバコ使用(非喫煙)をマッチさせて選ばれた。第2の対照群は結腸がん患者であり、この理由は、能動喫煙や受動喫煙による結腸がんリスクの上昇が確認されていないこととがん診断にもとづく記憶の偏り(recall bias)を検討するためである。タバコ煙の最近の曝露の指標としては尿中コチニンが用いられた。分析の終わっている患者群239例中2例(0.8%), 結腸がん群260例中7例(2.6%), 住民対照684例中14例(2.0%)の尿中コチニンが100 ng/mgCrを示したので解析から除かれた。

その結果、夫の喫煙に伴う非喫煙女性の全ての型の肺がん相対危険(年齢、人種、居住地、教育程度、年収を調整)は結腸がん対照に対して1.28 (95% C.I.=0.93-1.75)、地域対照に対して1.29(同=0.99-1.69)、腺がんに限るとそれぞれ1.44(同=1.01-2.05)および1.47(同=1.08-2.01)であった。この相対危険は、全ての肺がんでも腺がんに限っても夫の喫煙量(バックイア)とともに上昇傾向を示した(それぞれ傾向 $p=0.07$, $p<0.01$)。最終的な結果はまだ報告されていない。

この研究の長所は、①予想される受動喫煙相対危険を有意にするために必要な標本数をあらかじめ設定して調査を開始したこと(症例600例)、②尿中コチニン測定や複数情報によって誤分類を小さくする努力をしたこと、③病理学的な検討は1人の病理学者がすべて行なったこと、④結腸がん群を対照とすることによって記憶による偏りを小さくしたこと、⑤各種のETS曝露源をカバーしたこと、⑥交絡因子や修飾因子に注意を払ったこと、である。

6) 香港における研究

香港の中国人女性においては肺がん、とりわけ腺がんが高率であるが、このことはこれらの女性の喫煙率が低いことと矛盾する。このため香港では4回にわたる患者対照研究が実施されている。

(1) 最初の患者対照研究

最初の研究は、女性の非喫煙肺がん84例と同病院の整形外科患者139例の受動喫煙を比較したものである^{47,48)}。84例の患者のうち69例(89%)は病理学的に確認されており、69例中38例は肺の腺がんであった。

対照群の夫は患者群の夫に比べてタバコを吸っている割合が大きかったが(相対危険=0.77)、本人の喫煙習慣の影響が考慮されていない。ETS曝露を評価するのに用いられた手法に関する情報が不十分であり、非喫煙患者群と対照群の比較可能性に関する情報も不十分であるのでこの結果の解釈には限界がある。

(2) 第2の患者対照研究

Kooら⁴⁹⁻⁵¹⁾の研究は香港の8病院で診断された女性の肺がん患者を含むものであり、97%の患者は病理学的に確かめられている。これらのうち88%はタバコを吸ったことがなく、そのうち52例(59%)は肺の腺がんであった。患者と年齢、社会経済状態および居住地域をマッチさせた健康な対照が同数選ばれて、面接調査が行われた。対照群のうち137例は非喫煙者であった。だれが(夫、両親、義父義母、子供、他)がどこで(家庭、職場)対象者の面前で何時間・何年間吸っていたかによってETS曝露状況が定量化された。

この研究者達は、有意でない軽度上昇の相対危険(1.24)がみられたので、非喫煙中国人女性における肺がんと受動喫煙には関連がないという結論をしている。曝露時間を3段階に分けても結果は変わらなかった。タバコの煙にさらされ始めた年齢と肺がんリスクの間にも明白な傾向はみられなかった⁴⁸⁾。組織型別の解析によれば、受動喫煙の影響はKreyberg I型腫瘍(扁平上皮がん、小細胞がん、大細胞がん)(相対危険=1.47, 95% C.I.=0.64-3.36)の方が腺がん(相対危険=1.11, 95% C.I.=0.49-2.50)に比べて著明なのではないかということを示唆している⁵¹⁾。

この研究のデザインは配偶者の喫煙習慣のみに基づく受動喫煙の評価は適切でないという批判に対応したものであり、曝露評価をすべての場所におけるタバコ煙への曝露にまで広げている。とはいえ、この研究で

あみ出された累積曝露指標にも限界がある。本人の喫煙の場合には、本質的には喫煙者は1人(本人)のみ、喫煙量も1つ(常用量か、最大量かはあるが)、喫煙期間も1つ(喫煙開始年齢から現在)であるが、ETS曝露はさまざまな喫煙量と喫煙期間の多数の喫煙者によるものである。ETS曝露に関する情報の正確性は、質問内容の詳しき、回答者の年齢、曝露の時間的経過、曝露源などに依存するであろう。累積指数(総時間)においてそれぞれの型の曝露の重みづけを一定にしているが、これだとすべての曝露源が同じ方法で定量化されていることになり、喫煙者との親密さや距離、曝露条件(たとえば、部屋の大きさ、換気など)を無視してそれぞれの曝露源がおなじくらいETS曝露に寄与していることになるので問題がある。このようにして配偶者の喫煙以外の重要性の小さい曝露の資料をも用いたために曝露指標に無作為な誤分類が生じて、受動喫煙と肺がんリスクの関係がわかりにくくなったのであろう。

Kooら⁵²⁾による、この成績に基づく別の報告では夫の喫煙量別相対危険を示しているが、これにも有意な上昇はみられなかった。

(3) 第3の患者対照研究

第3の患者対照研究においては組織学的に確認された163例の肺がんが整形外科外来の患者185例と比較された。受動喫煙の影響は、組織学的または細胞学的に確認された腺がんに限って解析され、夫の喫煙に伴う非喫煙女性の肺がん相対危険は2.01($p < 0.05$)であった⁵³⁾。肺の中央部に位置する腫瘍ではこの相対危険が1.60($p > 0.05$)であり、周辺部では2.64であった($p < 0.05$)。

(4) 第4の患者対照研究

第4の研究は一連の患者対照研究の中でも最大のものであり、199例の非喫煙肺がん患者(全例組織学的に確認)と336例の非喫煙対照(年齢をマッチさせた健康な近隣対照)が比較された⁵⁴⁾。その結果夫の喫煙に伴う非喫煙妻の肺がん相対危険は1.65(95% C.I.=1.16-2.35)であり、夫の喫煙量とともに上昇する傾向がみられた。

この研究は香港で行なわれた一連の患者対照研究の経験を踏まえて、①組織学的に確認された患者に限り、②調査規模を大きくし(一般の患者対照研究の中では

大きいとはいえないが受動喫煙に関する患者対照研究では大きい方である), ③健康な近隣対照と比較し, ④曝露指標をやたらと複雑にしなかったことがこの研究の長所といえよう。

7) 英国における患者対照研究

肺がん, 慢性気管支炎, 虚血性心疾患および脳卒中に関する現在進行中の患者対照研究において, Leeら⁵⁵⁾は, 受動喫煙をカバーするために質問票が拡大された1979年以降の患者について受動喫煙の影響を検討した。有配偶非喫煙患者とその比較群の配偶者に対しても面接が行われた。入院患者に対して行われた受動喫煙に関する面接調査では, 主観的な4段階スケールによって, 最初の配偶者の喫煙習慣や家族, 職場, 旅行中, およびレジャー中のETS曝露についても調査された。非喫煙者の配偶者に対しては面接時, 対象者が入院中, 彼らの婚姻期間中における自らの喫煙習慣が調査された。

全く喫煙習慣のない既婚の肺がん患者が56名見つかった。それぞれの患者に性, 婚姻状態・年齢および病院をマッチさせたコントロールが2例づつ選ばれた。調査対象者本人または配偶者のいずれかから喫煙の報告があった場合にその配偶者を喫煙者とみなして解析すると, 配偶者喫煙に伴う男女計の相対危険は1.11 (95% C.I. = 0.55-2.39) であった。

この研究にはいくつかの欠陥があり, これらの結果の解釈にあたってはそれらのことを考慮してみななければならない。この研究においては配偶者からの受動喫煙を2つの情報源から得ることによって確かめようとしているが, 両情報とも得られたのは患者群16例(29%)と対照群43例(38%)のみであった。配偶者以外からの受動喫煙についても質問が行なわれているが, これらは主観的なものであった。肺がん診断の正確性や組織型に関する情報は示されていない。さらに, 配偶者の面接に際して, 対象者自身の喫煙状態の確認をしていない。

8) 日本における患者対照研究

(1) 広島・長崎における患者対照研究

Akibaら¹⁷⁾による研究は, 広島と長崎における原爆生存者11万人のコーホートにおいて1971~1981年に原発性肺がんと診断された428例(男264例, 女164例)を患者群とするものである。対照群はがんを有しない

コーホート構成者から選ばれた。対照は年齢, 性, 出生年, 居住地および生死を個人単位でマッチさせて選ばれた。肺がん患者中29%は病理学的に確かめられ, 43%はX線診断や臨床診断により, 残りは剖検によって発見されたものである。男に対する面接の10%未満と女に対する面接の約20%が対象者本人に対して実施された。面接を受けた近親者の分布は患者群と対照群で良く似ていた。

患者群のうち10例(男19例, 女84例)対照群では380例(男110例, 女270例)には喫煙歴がなかった。配偶者の喫煙に伴う肺がんリスクは男女とも上昇を示した。喫煙女性と結婚した非喫煙男性の肺がん相対危険は1.8 (95% C.I. = 0.5-5.6) であり, 喫煙男性と結婚した非喫煙女性の相対危険は1.5 (95% C.I. = 1.0-2.5) であった。肺がんリスクは夫の1日喫煙量とともに上昇し, 夫が1日30本以上吸う場合の相対危険は2.1であった。女性における相対危険は10年以内に曝露を受けた者では, それ以前に曝露を受けた者よりも高かった(1.8対1.3)。しかし, 夫の喫煙に対する曝露期間とリスクの上昇は単調な関連ではなかった。肺がんと夫の喫煙の関係は妻の職業(主婦, ホワイトカラー, ブルーカラー)にかかわりなくみられたが, ヘビースモーカーの夫を有するブルーカラーの女性で最も高い相対危険がみられた。

近親者に対する面接の割合が大きかったにもかかわらず情報源は患者群と対照群で一致していたが, このことはリコールバイアスの可能性を小さくしている。以前の調査において対象者によって報告された喫煙状態と近親者からの情報の一致度が高いことはさらに信頼性を高めている。組織学的に確認されていない患者の割合が大きかったが, リスクの上昇は診断方法のいかににかかわらず観察された。

(2) 名古屋における患者対照研究

名古屋市内の4病院において行なわれた患者対照研究⁵⁶⁾では, 非喫煙女性の原発性肺がん90例と, 年齢および病院をマッチさせた非喫煙女性の病院対照が比較された。

その結果, 母や義父の喫煙による相対危険の上昇(相対危険はそれぞれ4.0, $p < 0.05$; 3.2, $p < 0.05$)は観察されたが, 夫の喫煙との関係はみられなかった(相対危険1.1)。父親でなく母親の喫煙との関連がみられ

たのは、母親と過す時間の方が父親と過すよりも長いからであり、夫の喫煙ではなく義父の喫煙と関連がみられたのは、退職した義父との接する時間の方が長いからであろうと述べている。

(3) 神奈川県における患者対照研究

神奈川県鎌倉市と三浦市で実施された患者対照研究^{57,58)}では37例の女性肺癌死亡者と、同時期に脳血管疾患で死亡した同年齢の女性74例が比較されたが、受動喫煙に関しては28例の非喫煙肺癌死亡に限って解析されている。その結果、家庭で5本以上のタバコを吸う夫を有する非喫煙女性の肺癌相対危険は、タバコを全く吸わない夫を有する非喫煙女性に比べて2.25倍(95% C.I.=0.91-7.10)であり、夫の喫煙量とともに有意に相対危険が大きくなる傾向がみられた。

(4) 大阪府における研究

大阪府下においては主要肺癌専門病院8施設において患者対照研究が実施された⁵⁹⁻⁶¹⁾。女の原因性肺癌患者193例のうち120例が生涯非喫煙であり、これらの患者が原因性肺癌以外の診断で入院した患者のうち女性の非喫煙者519例(対照群)と比較された。喫煙および室内空気汚染に関する情報は入院時に配布・回収する自記式問診票によった。

その結果、夫の喫煙に伴う非喫煙女性の肺癌リスクに有意な上昇は見られなかったが(相対危険=1.13, 95% C.I.=0.78-1.63), その他の同居者が喫煙していた場合には有意に高い傾向を示した(同=1.57, 1.07-2.32)。

この研究の問題点としては対照群の中に喫煙関連疾患である悪性新生物が多かったことがあげられる。受動喫煙は他の部位のがんのリスクをも上げているかもしれないので、そのために相対危険が過小評価されているかもしれないと考察されている。

9) スウェーデンにおける患者対照研究

(1) Pershagen らによる報告

Pershagen ら⁶²⁾は、人口調査および双生児登録の対象者中の非喫煙スウェーデン人女性27,409人のコーホートからの原因性肺癌発生67例に基づくものである。出生年と、双生児登録の場合には生死をマッチさせた2例の対照がそれぞれのコーホートから選ばれた。

夫の喫煙に伴う肺癌リスクの上昇がみられた。夫

の喫煙に対する、非曝露、少量曝露および高度曝露の女性の全肺癌相対危険はそれぞれ1.0, 1.0 (95% C.I.=0.6-1.8), および3.2(同=1.0-9.5)であった。リスクの上昇は主として偏平上皮がんと小細胞がんにみられたが(相対危険=3.3, 95% C.I.=1.1-11.4), その他の組織型については一定の影響はみられなかった。

この研究では情報源から夫が除かれている。夫が自分の喫煙習慣を申告することに伴う潜在的なバイアスは小さくなっているかもしれない。

(2) Svensson らによる報告

この患者対照研究においてはストックホルム郡における210例の女性肺癌患者と、年齢をマッチさせて住民の中から無作為に選ばれた209例の対照が比較された⁶³⁾。その結果、成人期の家庭または職場でのETS曝露に伴う非喫煙女性の肺癌相対危険は1.2 (95% C.I.=0.4-2.9)であり、家庭および職場両方で曝露を受けた女性では2.1 (95% C.I.=0.6-8.1)であった。

10) 中国における患者対照研究

(1) 上海における患者対照研究

上海における患者対照研究⁶⁴⁾では、上海がん登録から得られた女性の肺癌672例と、市民から年齢を一致させて無作為に選んだ女性735例が比較された。患者群の中には246例の非喫煙例が含まれており、40年以上喫煙夫と一緒に生活した非喫煙妻の肺癌相対危険は1.7 (95% C.I.=1.0-2.9)であった。この相対危険は偏平上皮がんおよび燕麦細胞がんに限ると2.9 (95% C.I.=1.0-8.9)に達した。子供時代の受動喫煙曝露との間には関連がみられなかった(相対危険1.1, 95% C.I.=0.7-1.7)。

(2) 天津における患者対照研究

天津で行なわれた患者対照研究⁶⁵⁾では157例の女性肺癌患者(組織学的確認84.7%)と、性、人種、年齢および婚姻状態をマッチさせた対照の比較がなされた。その結果、夫の喫煙に伴う非喫煙妻の肺癌相対危険は2.16 (95% C.I.=1.03-4.53)であり、夫の喫煙量とともに上昇する傾向がみられた。

(3) 雲南省における患者対照研究

中国農村の中でも肺癌の多発地区である雲南省宣威県で行なわれた肺癌の患者対照研究⁶⁶⁻⁶⁸⁾では110例(男56例, 女54例)と、性、年齢、住所等をそろえ

た426例の対照が比較されたが、受動喫煙と肺がんとの関係は見出されなかった。この研究は規模が小さいうえ、この地区では家庭内の煤煙が多いことが指摘されており、受動喫煙どころでなく、夫の喫煙が過小評価されているのではないだろうか。

(4) 哈爾濱市における患者対照研究

哈爾濱においては、30～69歳の女性腺がん患者と、年齢をマッチさせた女性市民の対照が比較された⁶⁹⁾。その結果、石炭使用、冬期における室内煤煙および低い天井は肺がんのリスクを高めていたが、能動喫煙も受動喫煙も肺がんとは有意な関連を示さなかった。この研究も規模が小さく、雲南省における研究と同様室内煤煙汚染の方が関心事となっていたようである。

12) カナダにおける患者対照研究

オンタリオ州では、51例の女性肺がん患者と、年齢、居住地（診断の1年前）をマッチさせた女性住民対照による患者対照研究が行われた⁷⁰⁾。その結果、本人の喫煙歴を調整した、受動喫煙に伴う肺がん相対危険は3.6 (95% C.I. = 0.39-38) であり、夫の喫煙に限れば1.04 (同 = 0.27-4.1) と報告されている。

この研究の問題点としては、調査数が十分でなく、解析対象が非喫煙者に限られていないことである。

3. 配偶者喫煙と肺がんに関する総説

1) メタアナリシス

以上に示してきたように配偶者の喫煙と肺がんとの関連に関する数多くの報告があるが、それらの結果は必ずしも一致しない。そのためこの問題は激しい論争を引き起こし、1986年のアメリカ合衆国公衆衛生長官の報告ではこの問題が取り上げられて詳しい総説が行われ、「強制喫煙 involuntary smoking は非喫煙者に肺がんを起し得る」と結論した。その後も研究は続けられ、数多くの総説も行なわれた⁷¹⁻⁹⁰⁾。このほか、一貫して受動喫煙の健康影響を否定しているものもある^{19,91)}。

これらのうちのいくつかでは、複数の疫学研究のデータをプールした相対危険を算出する試み（メタアナリシス）が行われた（表2）。各報告の概説のところでも述べたように、非喫煙者に対する受動喫煙の影響に関する疫学研究では、一般に非喫煙肺がん例を多数集めることが困難なために研究の規模が小さく、しか

も能動喫煙よりは弱い関連を見出さなくてはならないからである⁹¹⁾。

まず、Wald ら⁷⁴⁾は10の患者対照研究から得られた15相対危険のメタアナリシスの結果が1.27 (95% C.I. = 1.05-1.53)、3つのコホート研究（5相対危険）からは1.44 (同 = 1.20-1.72)、合計して1.35 (同 = 1.19-1.54) と推定している。さらに、調査対象者や配偶者の喫煙歴における誤分類の程度を推定し、その結果に基づいて調整された相対危険は1.30であったと報告している。Vainio ら⁹²⁾はこの値を基にして人口寄与危険の推定を行い、西欧諸国の非喫煙人口における肺がんの20～30%はETSによるとしている。最近、Sugita ら⁹³⁾は、このメタアナリシスに用いられた15の相対危険の分布から公表の偏りの推定を行ない、公表の偏りを考慮すると推定相対危険は小さくなるが、それでも有意であったと述べている（相対危険 = 1.21, 95% C.I. = 1.02-1.42）。

Zmirou ら⁹⁴⁾によるメタアナリシスでは、15報の結果から相対危険を1.49 (95% C.I. = 1.35-1.64) と推定したが、これにさらに研究の質を調整すると1.47 (同 = 1.33-1.63) になったという。平山⁹⁵⁾は図1のように視覚的に表現すると同時に、16の研究を総合して1.44 (95% C.I. = 1.26-1.66) という値を得ている。

その他の報告をも含めて、以上をまとめたものが表2である。配偶者喫煙に伴う非喫煙妻の肺がん相対危険は1.3ないし1.5という結果が得られており、非喫煙夫については2.1という報告もある。

2) 受動喫煙と肺がんの因果関係

Eriksen ら⁹⁶⁾の総説の中では、因果関係推定の条件をどの程度満たすかの検討が行なわれている。ここでは、1964年の合衆国公衆衛生長官報告「喫煙と健康」⁹⁴⁾で用いられた5条件に4項目を加えた Hill⁹⁵⁾の提唱した9視点についての検討が行なわれた。ただし、Hill⁹⁵⁾自身、これらの視点はいずれも必須条件ではないということを一々例を上げて強調している⁹⁶⁾。因果関係の判断とは統計的検定のように一定の手続きを踏めば決められるという性質のものではないからである⁹⁷⁾。

(1) 普遍性

普遍性とは、場所、状況、時、研究者が変わっても、同じような関連性がみられることであり、このことを満たせばその関連は因果関係である可能性が大きくな

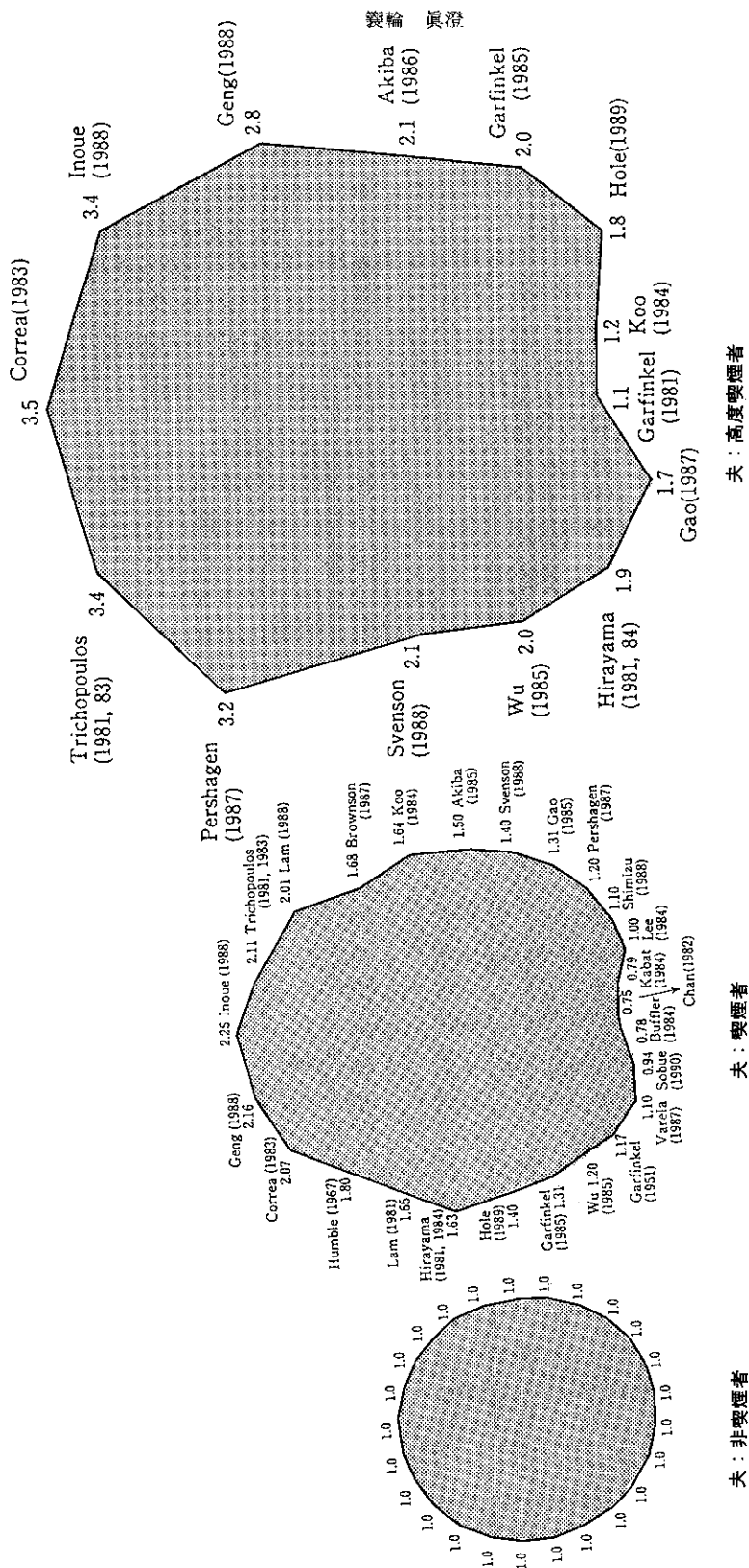


図1 非喫煙の妻の肺ガンリスク

表2 受動喫煙と肺がんの関係に関するメタアナリシス

研究者(発表年)	研究方法等*	研究数	相対危険	95% C.I.
Waldら(1986) ⁷⁴⁾	患者対照研究 コホート研究	10	1.27	1.05-1.53
		3	1.44	1.20-1.72
		13	1.35	1.19-1.54
Blot(1986) ⁷⁵⁾	夫高度喫煙 (定額は報告によって少しずつ異なる)	12	1.3	1.1-1.5
		7	1.7	1.4-2.1
小川(1987) ⁷⁷⁾	妻夫	12	1.5	1.2-1.8
		5	1.5	0.7-3.1
Wells(1988) ¹²⁰⁾	妻夫	16	1.4	1.2-1.8
		9	2.1	1.3-3.2
Eriksenら(1988) ⁸⁰⁾		13	1.3	1.1-1.5
Saracciら(1986) ⁸¹⁾	患者対照研究 コホート研究 全研究	11	1.27	1.06-1.52
		3	1.44	1.20-1.72
		14	1.35	1.20-1.53
Zairouら(1990) ⁸⁸⁾		15	1.49	1.35-1.84
平山(1990) ⁸⁹⁾		16	1.44	1.28-1.88
Wells(1990) ¹²¹⁾	妻夫	24	1.46	1.30-1.64
		8	1.7	1.2-2.4
清水(1992) ⁹⁰⁾	コホート研究 患者対照研究	3	1.4	(荷重平均)
		22	1.4	(中央値)
Sugitara(1992) ⁸²⁾	公表の偏りを考慮	15	1.21	1.02-1.42

* 特に記載がない場合は患者対照研究とコホート研究を含む。

る。Eriksen ら⁸⁰⁾の総説でレビューされたさまざまな性格を有する13研究のうち大部分で弱い正の関連がみられ、6研究では統計的に有意であった。その後の報告を含めても、周到な計画と十分な調査数に基づく疫学研究では有意な上昇を示す傾向が強い^{45,54)}。

(2) 強固性

関連の強固性の良い指標は相対危険であり、これが大きければ交絡やバイアスによって生じた関連とは考えにくい。メタアナリシスの結果は1.27ないし1.5であった。この相対危険を大きいというか、そうでないというかは意見が分れるところだが、相対危険が小さいことを理由に因果関係を認めないというわけにはゆかないであろう。

(3) 特異性

特異性とは容疑要因への曝露が特定のタイプや特定の部位のがんを起こすことや、特定の感染症と原因である特定の病原体との関係を意味するが、1つの危険因子が複数の疾病を起こすことは良く知られているから、一般に特異性がないからといって因果関係を否定することはできない。受動喫煙と肺がんの関係は特異的とはいいがたい。

(4) 時間的關係

時間的關係とは病因に対する曝露が疾病の発生に先行していることを意味し、否定されれば因果関係を肯

定することはできない。夫の喫煙に対する曝露が非喫煙妻の肺がんに先行していることは明らかである。

(5) 整合性

整合性とは既知の自然史や医学知識と矛盾しないことである。Eriksen ら⁸⁰⁾は、ETSと肺がんに関しては、能動喫煙者に比べてETS曝露者では腺がんが多いという点ではこの条件を満たしていないと述べている。しかし、副流煙の化学的組成は主流煙のものとは異なっているのであるから、この比較はあたっていないのかもしれない。

(6) 量反応關係

Eriksen ら⁸⁰⁾は、いくつかの研究で量反応關係が示されているものの決定的とはいえないとしているが、曝露量別に結果の示された多くの研究では、曝露の上昇とともに相対危険が上昇するか^{33,34,38,40,45,58,64,65)}、またはその傾向がみられた¹⁷⁾。ETSというのはどこにでも存在するものであり、真の非曝露集団というものの設定が難しいので、観察される量反応の範囲が狭くなっていることが指摘されている⁸⁰⁾。

(7) 生物学的もっともらしさ

ETS曝露は反復されるものではあるが量が少ないので、完全に確かめられたというわけにはゆかないとEriksen ら⁸⁰⁾は述べている。

(8) 実験による検証

動物実験の結果と一致しておれば有力な証拠になるが、ETSと肺がんを直接関係付ける動物実験による証拠はない。

(9) 類推

ETSの成分は主流煙とはかなり異なっているというものの、煙である以上共通点も多いのだから、ETSの健康影響が直接喫煙と肺がんの關係に類似していても不思議ではない。

このように、受動喫煙と肺がんの關係を完全に確立するのは容易ではないが、Hill⁹²⁾の視点をかなり満足していることは確かであろう。どれくらい確かになったら満足するかについては人によって、あるいは立場によっても異なるだろうけどもね。

4. 両親の喫煙に伴う肺がんリスク(表3)

多くの子供達が曝露されていること、曝露が始まる年齢が若いこと、および曝露期間の長さのゆえに両親

の喫煙が肺がんのリスクファクターとして関心が持たれている。これらの報告には、関連がないというもの、母親の喫煙とだけ関連があるというもの、両親の喫煙と関連があるというものがあり、変化に富んでいる(表3)。

Correa ら³⁸⁾は男性における母親の喫煙と肺がんには関連があり、本人の喫煙習慣で調整しても変らなかった(相対危険=1.5, $p<0.01$)と報告している。この関連は女性ではみられず、男女とも父親の喫煙との間には関連がみられなかった。別な研究では、女性の肺がんの研究において母親の喫煙と肺がんの間に正の関連のあることが報告されたが、本人の喫煙で調整すると統計的に有意でなくなった(相対危険=1.7, 95% C.I.=0.8-3.5)³⁹⁾。他の2つの研究では母親の喫煙とも父親の喫煙とも有意な関連はみられなかったか^{17,62)}。調査対象の約3分の1については情報が得られていなかった。Shimizu ら⁵⁹⁾による患者対照研究では母親の喫煙に伴って有意な肺がんリスクの上昇がみられ(相対危険=4.0, $p<0.05$)、Koo ら⁵³⁾および Svensson ら⁶³⁾(母からの曝露のみ)の報告は、有意ではないが上昇する傾向を示した。大阪における患者対照研究⁵⁹⁻⁶¹⁾では、母からの曝露に伴って有意ではないがリスクの上昇がみられ、その他の同居者の喫煙に伴う相対危険は有意な上昇を示した(1.57, 95% C.I.=1.07-2.32)。Holowaty ら⁷⁰⁾による患者対照研究では、本人の喫煙歴を調整した、母親および父親の喫煙に伴う肺がん相対危険は、それぞれ0.76 (95% C.I.=0.06-8.3) および0.67 (同=0.15-2.7) であったが、十分な患者数に基づく解析とはいえない。Fontham ら⁴⁵⁾による大規模な患者対照研究では、すべての組織型の肺がんについても、腺がんに限っても、父親や母親の喫煙に伴う相対危険の上昇は見られなかった。

このように、両親の喫煙が非喫煙者に及ぼす影響を確かめるのに十分な数の対象者調査をした報告はないが、最近の研究では母の喫煙は子供の肺がんリスクを上昇させているのではないかということを示唆する所見が得られつつあるようにみえる^{52,56,59-61,63)}。とはいっても、はるか昔の子供時代のことに関する正確な情報を得ることは困難であり、両親の喫煙に関するデータはおおざっぱなものか、そうでなければ入手できないかである。肺がんはしばしば高齢者に発生する

表3 受動喫煙(配偶者の喫煙を除く)に伴う肺がん相対危険(疫学研究のまとめ) 特別な記載がない限り非喫煙者に限った解析。

☆コホート研究, 他はすべて患者対照研究。

		受動喫煙指標			
調査地 研究者		相対危険(オッズ比) (95%信頼区間)			
合衆国 Correa ら (1983) ³⁸⁾	症例数	非喫煙		喫煙	
	父	1,189	1.0	0.83	(本人の喫煙歴を調整)
	母	1,236	1.0	1.36	(本人の喫煙歴を調整)
合衆国 Kabat ら (1984) ⁶⁰⁾	症例数	なし		あり	
	職場での曝露	男	25	1.00	3.27 $p<0.05$
	女	53	1.00	0.61	
合衆国 Garfinkel ら (1985) ⁴⁰⁾	症例数	曝露なし		あり(最近5年間)	あり(25年間)
	職場	134	1.00	0.88(0.66-1.18)	0.93(0.73-1.18)
	他の場所	134	1.00	1.77(0.93-3.38)	1.42(0.89-2.28)
	子供時代	134	1.00	0.91(0.74-1.12)	(曝露あり全体)
合衆国 Yu ら (1985) ³⁹⁾	症例数	非喫煙		喫煙(腺がん 149例)	喫煙(扁平上皮癌 71例)
	母	1.0	1.7(0.8-3.5)	0.2(0.0-1.5)	
	父	1.0	1.3(0.7-2.3)	0.9(0.3-2.9)	
	職場	1.0	1.2(0.8-2.2)	2.3(0.7-7.9)	
英国 Lee ら (1986) ⁶¹⁾	症例数	曝露なし		少し	普通/多量
	職場	25	1.0	1.82	0.19
	旅行中	41	1.0	0.84	0.0
	レジャー中	43	1.0	1.06	0.59
香港 Koo ら (1987) ⁵³⁾	症例数	曝露なし		あり	
	子供時代	29	1.0	2.07(0.51-95.17)	
スウェーデン Pershagen ら (1987) ⁶²⁾	症例数	非喫煙		喫煙	
	両親	67	1.0	1.0(0.4-2.3)	
スウェーデン Svensson ら (1988) ⁶³⁾	症例数	父母非喫煙	父喫煙	母喫煙	
	10歳までの曝露	34	1.0	0.9(0.4-2.3)	3.3(0.5-18.8)
日本 Shimizu ら (1988) ⁵⁹⁾	症例数	非喫煙		喫煙	
	父	80	1.0	1.1	
	母	90	1.0	4.0 $p<0.05$	
	義父	80	1.0	3.2 $p<0.05$	
	義母	90	1.0	0.8	
	子供	90	1.0	0.8	
	兄弟姉妹	90	1.0	0.8	
	職場の同僚	90	1.0	1.2	
ギリシア Kalandidi ら (1990) ⁷¹⁾	症例数	曝露程度が下1/4		上1/4	
	職場での曝露	91	1.0	1.08(0.24-4.87)	
日本 Sobue ら (1990) ⁵⁸⁾	症例数	非喫煙		喫煙	
	幼少時	父	144	1.0	0.79(0.52-1.21)
	母	144	1.0	1.33(0.74-2.37)	
	他の同居者	144	1.0	1.18(0.78-1.84)	
成人期	他の同居者	144	1.0	1.57(1.07-2.31)	
カナダ Holowaty ら (1991) ⁷⁰⁾	症例数	曝露なし		あり	
	母の喫煙	7	1.0	0.78(0.06-8.3)	喫煙歴を調整
	父の喫煙	19	1.0	0.67(0.15-2.7)	々
	職場での喫煙	14	1.0	0.57(0.11-2.7)	々
合衆国 Fontham ら (1991) ⁴⁵⁾	症例数	0		18-30	>30年間曝露
	全組織型	420	1.00	1.23(0.88-1.77)	1.45(1.05-2.00)
	腺がん	281	1.00	1.58(1.05-2.38)	1.42(0.87-2.07)
	全組織型	420	1.00	1.23(0.88-1.77)	1.37(0.92-2.02)
全組織型	父	198	1.00	0.81(0.67-1.24)	0.82(0.64-1.07)
	母	44	1.00	0.85(0.53-1.38)	0.84(0.58-1.25)
	他の家族	177	1.00	0.83(0.59-1.18)	0.90(0.71-1.29)
	腺がん	139	1.00	0.86(0.69-1.35)	0.89(0.66-1.19)
母	父	30	1.00	0.91(0.54-1.55)	0.89(0.58-1.43)
	他の家族	125	1.00	0.81(0.55-1.20)	0.91(0.64-1.28)

ので親との面接は一般に不可能である。親の近親への面接をしたところで情報は得られないか、意味がないかである。

5. 職場における同僚の喫煙に伴う肺がんリスク

(表3)

初期の研究では職場におけるタバコの煙は考慮に入れられていなかった。その後の患者対照研究ではある程度職場におけるタバコの煙についての情報が得られたが、データは限られており結論は出ていない。

まず、Kabat ら³⁵⁾は、男についてはタバコの煙と肺がんの間に有意な関係があることを報告したが女ではみられなかったという。香港では、肺がん患者は対照に比べて長時間、長年月職場でのタバコの煙に曝露されていたと報告されている⁵⁰⁾。ロスアンゼルスでの研究結果は、職場での受動喫煙曝露に伴う肺の扁平上皮がんリスクは上昇傾向を示した(相対危険=2.3, 95% C.I.=0.7-7.9)³⁹⁾。しかし、Garfinkel ら⁴⁰⁾、Lee ら⁵⁵⁾、Shimizu ら⁵⁶⁾、Kalandidi ら³⁷⁾による研究では職場における受動喫煙に伴う肺がん相対危険の上昇はみられなかったと報告されている。Holowaty ら⁷⁰⁾による患者対照研究では、本人の喫煙歴を調整した、職場での受動喫煙曝露に伴う肺がん相対危険は0.57 (95% C.I.=0.11-2.7)であったが、調査の規模があまりにも小さい。Fontham ら⁴³⁾による大規模な患者対照研究によれば、ETS に対する職業的曝露を受けていた非喫煙女性の肺がん相対危険は、全組織型1.34 (95% C.I.=1.03-0.73)、腺がん1.44 (同=1.06-1.97)であり、全組織型の肺がんでは曝露期間とともに上昇する傾向がみられた(傾向 $p=0.02$)。

Tager⁹⁸⁾は、職場における受動喫煙と肺がんに関する4つの研究を総説し、職場におけるETS曝露が肺がんの原因となっていることを示唆する報告はあるが決定的ではない、と結論している。Woodward⁹⁹⁾の総説では、受動喫煙は肺がんのみならず、他の部のがん、生殖機能、気道、心疾患等にも影響をおよぼすことを考慮すると、職場における喫煙の制限ないし禁止をするに十分な事実が知られていると結論している。

この場合も両親の喫煙に対する曝露同様、どれくらい信頼のおける曝露指標によるかにかかっており、精度の高い患者対照研究では相対危険の上昇が示されて

いる。

6. 受動喫煙に伴う肺以外の部位のがんのリスク

(表4)

1) 複数部位の検討

平山^{1,3,5,21,100~102)}は、大規模コホート研究の中で他の部位のがんについて検討を行った。その結果、非喫煙女性では夫の喫煙によって副鼻腔がん、脳腫瘍および50歳代の乳がんの相対危険が有意に上昇すると報告している。口腔、咽頭、食道、胃、結腸、直腸、肝、脾、腹膜、子宮、卵巣、膀胱、および皮膚のがん、骨の悪性腫瘍、悪性リンパ腫および白血病では有意な関連はみられなかった。全部位のがんの相対危険も夫の喫煙に伴って有意な上昇を示すが、肺がん、副鼻腔がん、乳がんおよび脳腫瘍を除くこの有意性はなくなったと報告している³⁾。

Sandler ら⁴¹⁾は患者対照研究によって全部位および部位別のがんの相対危険を検討しており、全部位、乳房、女性生殖器、子宮頸部および内分泌器官の相対危険が有意な上昇を示したと報告している。

2) 副鼻腔がん

副鼻腔がんについては Hirayama³⁾の他、Fukuda ら¹⁰³⁾の行った患者対照研究でも同様の結果が示されている。彼らは北海道において副鼻腔の扁平上皮がん169例と、性、年齢および居住地をマッチさせた住民対照との比較を行った。このうち35例の非喫煙女性についての解析では家族内の喫煙者数の増加に伴って有意に副鼻腔がん相対危険が上昇する傾向がみられたと報告している。

3) 乳がん

乳がんについては Sandler ら⁴¹⁾のほか、田島ら¹⁰⁴⁾による乳がんと子宮頸部がんの患者対照研究がある。この研究では愛知県がんセンター病院で組織学的に確定診断された30~69歳の乳がん患者(女性)175例と子宮頸部がん患者56例を患者群とし、対照としては年齢と受診時期をマッチさせた女性非がん患者として比較を行ったものである。その結果いずれも相対危険の上昇傾向を認めたが有意ではなかった。ちなみに、男の肺がんと女の乳がんには地域的な相関や時間的な相関がみられるという報告もあり^{105,106)}、この関係は男の受動喫煙で説明されるという。

4) 子宮頸がん

表4 受動喫煙に伴うがん（肺がん以外）相対危険（疫学研究のまとめ）特別な記載がない限り非喫煙者に限った解析。

☆コーホート研究，他はすべて患者対照研究。

調査地 研究者	受動喫煙指標					
	相対危険（オッズ比）（95%信頼区間）					
日本 Hirayama☆ (1984, 1990) ^{3, 102)}	症例数	夫非喫煙	1-14/日	15-19/日	20+/日	
	全部位	278	1.0	1.1(1.0-1.2)	1.2(1.1-1.4)	1.2(1.1-1.4)
	副鼻腔	28	1.0	1.7(0.7-4.2)	2.0(0.8-6.3)	2.6(1.0-6.3)
	副鼻腔	34	1.0	3.0(1.1-8.6)	6.3(2.0-18.4)	4.3(1.5-12.2)
	乳(50-59歳)		1.0	1.3(1-19/日)	2.7(20+/日)	(傾向 p<0.05)
合衆国 Sandler☆ (1985) ⁴¹⁾	症例数	職業なし	あり	(非喫煙者に限らない)		
	全部位	508	1.0	1.8(1.2-2.1)		
	口腔・口腔・咽頭	22	1.0	1.1(0.4-3.0)		
	消化器系	39	1.0	1.0(0.5-2.2)		
	骨・結合組織・皮膚	42	1.0	0.7(0.3-1.5)		
	乳	59	1.0	1.8(1.0-3.7)		
	女性生殖系	170	1.0	1.8(1.2-2.8)		
	子宮頸部	101	1.0	1.8(1.1-3.2)		
	前立腺	10	1.0	0.8(0.1-3.9)		
	増殖	5	1.0	2.8(0.2-49.9)		
	尿管	6	1.0	1.1(0.2-7.8)		
	眼・神経系	38	1.0	0.7(0.3-1.5)		
	内分泌	26	1.0	3.2(1.4-9.4)		
	造血系	52	1.0	1.3(0.7-2.5)		
	その他	7	1.0	1.8(0.3-10.4)		
合衆国 Slattery☆ (1989) ¹⁰⁷⁾	子宮がん (288例)	受動喫煙曝露時間				
	なし	0.1-0.9	1.0-2.9	≥3.0時間/日		
	全体	1.0	1.20(0.52-2.78)	1.80(0.85-3.98)	2.98(1.25-7.03)	
	なし	0.1-1.5	>1.5時間/日			
	家庭内	1.0	0.97(0.56-1.68)	2.29(1.39-3.77)		
	家庭外	1.0	1.07(0.57-2.00)	1.48(0.74-2.95)		
カナダ Burch☆ (1989) ¹¹⁰⁾	症例数	職業なし	あり (家庭)	あり (職業)		
	膀胱がん	男 81	1.0	0.84(0.45-1.95)	0.97(0.50-1.81)	
		女 81	1.0	0.75(0.33-1.71)	0.93(0.48-1.78)	
日本 Fukuda☆ (1990) ¹⁰³⁾	症例数	家庭内喫煙者なし	1	2人以上		
	副鼻腔がん	35	1.0	1.40	5.73 (傾向 p<0.05)	
日本 田島☆ (1990) ¹⁰⁴⁾	症例数	受動喫煙なし	あり (現在)	あり (過去)		
	乳がん	175	1.0	1.6	1.5 (p<0.05)	
	子宮がん	58	1.0	2.29 (p<0.05)	1.89	
合衆国 Butler☆ (1990) ²⁹⁾	夫非喫煙		喫煙			
	子宮頸がん	1.0	4.86(1.33-17.66)			

日本におけるコーホート研究²⁹⁾では受動喫煙に伴う子宮がんリスクの上昇はみられなかったが，Sandler⁴¹⁾の報告で有意な上昇を示したほか，Slattery¹⁰⁷⁾による研究結果も示されている。

この研究は1984～1987年にかけてユタ州の都市部における50～59歳の白人女性の子宮頸がんについて行なわれた患者対照研究である。350例の上皮内がんと60例の侵襲性扁平上皮がんが発見され，それぞれ234例（67%）と36例（60%）に対する面接が行なわれた。対照は無作為ダイヤル電話法によって5歳間隔で年齢が一致し，かつ住所（郡）が一致したものが選ばれた。このようにして635例の対照が選ばれ，480例（76%）

が面接調査に同意した。

年齢，教育歴，教会出席，性交相手の数，本人の喫煙（pack-year）を調整した，受動喫煙なし，0.1-0.9時間/日，1.0-2.9時間/日，および3時間以上の相対危険はそれぞれ1.00，1.20（95% C.I.=0.52-2.76），1.6（同=0.65-3.96）および2.96（同=1.25-7.03）であった（傾向 p=0.0028）。1.5時間/日以上受動喫煙の相対危険は，家庭外の場合には1.48（95% C.I.=0.74-2.95，傾向 p=0.781）に対して，家庭内の場合には2.29（同=1.39-3.77，p=0.0041）であり，家庭内の受動喫煙曝露に対する影響の方が強いことが示された。これらの相対危険は非喫煙女性に限定するとさらに大きくなった。

これに対してZang¹⁰⁸⁾から次のような質問が出された：1) 患者群と対照群で重要な交絡因子である性生活，信仰および教育をマッチさせていない，2) 性行動の過少申告によって見掛け上のリスクが上昇しているのではない，3) 能動喫煙に伴う相対危険と受動喫煙にともなうリスクがほとんど違わないのはおかしいのではない。これに対してSlattery¹⁰⁹⁾は，1) 交絡因子は解析の段階で調整している，2) 調査対象者には研究目的が知らされていないので患者群だからといって性行動を過少申告するとは考えられない，3) 能動喫煙に伴う相対危険は他の報告と似ており，受動喫煙に伴う相対危険も，記憶違いや交絡のために過小評価されているとは考えられない，と回答している。

わが国のものでは前述の田島¹⁰⁴⁾による研究があり，有意ではないが上昇傾向が示唆された。合衆国におけるSDAのコーホート研究でも，受動喫煙に伴う子宮がん相対危険は有意な上昇を示した（相対危険=4.86，95% C.I.=1.33-17.66）²⁹⁾。

5) 膀胱がん

Hirayama²⁾やSandler⁴¹⁾の研究は，受動喫煙に伴う膀胱がん（あるいは尿路系がん）リスクの上昇を示していないが，Burch¹¹⁰⁾の研究においても否定的な結果が得られた。

この研究は，カナダのアルバータ州とオンタリオ州で行なわれたもので，組織学的に確認された35～79歳の膀胱がん患者826例と，住民から年齢，性および居住地をマッチさせた対照が比較された。非喫煙者に限った受動喫煙に関する解析も行なわれたが，家庭内でも，

職場でも相対危険の上昇はみられなかった¹¹⁰⁾。

6) まとめ

受動喫煙に関する報告としては肺がんに対する影響のものがほとんどであり、他の部位のがんについてはまだ報告が少ない。受動喫煙が他の部位のがんのリスクを高める可能性はあるが、肺がんに対するリスクよりもさらに小さくなるであろうと考えられ、因果関係を論ずることはもっと困難となろう。

7. 循環器疾患 (表5)

(1) 疫学研究的概要

Hirayama¹¹⁾によるコホート研究14年間の観察において、非喫煙女性における受動喫煙に伴う虚血性心疾患リスクの上昇はみられなかった。しかし、16年間の観察では、非喫煙者、19本以下の喫煙者、20本以上の喫煙者と結婚した非喫煙女性の虚血性心疾患の相対危険はそれぞれ1.0、1.10、および1.31であると報告された(傾向片側 $p=0.019$)⁴⁾。後年、Lee¹¹¹⁾はこの違いがなぜ生じたのかを問題にし、Hirayama¹¹²⁾は主として観察期間が2年間延長し、この2年間の相対危険が大きかったためであると回答した。しかし、Lee¹¹³⁾は、観察期間を初めの14年間と後の2年間に分けた詳しい資料を求め、Hirayama¹¹⁴⁾は詳しい資料を示して、14年間の間の追跡では有意でなかったものが16年間の追跡で有意になったことを説明している。

スコットランドにおけるコホート調査²¹⁾では受動喫煙に伴う心血管疾患の症状や死亡のリスクに上昇はみられなかった。しかし、心筋梗塞についてみるならば曝露を受けた非喫煙男女の方に高率であった。非曝露非喫煙男女ではそれぞれ1万対31および4であったが、曝露された非喫煙男女ではそれぞれ1万対45および12であった。

しかし、Lee⁵⁵⁾の報告では、虚血性心疾患患者と対照との間に受動喫煙曝露の差はみられなかった。

カリフォルニア州サン・ディエゴの50~79歳住民を対象として開始されたコホート研究では、血圧、血漿コレステロールが測定され、喫煙習慣などが調査された¹¹⁵⁾。心疾患既往や喫煙歴を有する者を除いた有配偶女性695例が追跡対象とされた。10年後の、非喫煙、禁煙者および現在喫煙者の夫を有する非喫煙女性における10年間の年齢標準化死亡率は、それぞれ1.2%、

表5 受動喫煙に伴う循環器疾患の相対危険(疫学研究のまとめ)

特別な記載がない限り非喫煙者に限った解析。
☆コホート研究、他はすべて患者対照研究。

日本 Hirayama☆ (1984) ¹¹⁾	夫非喫煙	1-19/日	20+/日	
	心血管病	1.0	1.10	1.31 (傾向; 片側 $P=0.019$)
合衆国 Garland	症例数	夫非喫煙	禁煙	喫煙
ら (1985) ¹¹⁶⁾	虚血性心疾患	19	1.2%*	3.8% 2.7%
		* 禁煙と喫煙を合せた死亡率よりも低い ($p<0.1$)		
英国 Lee☆ (1986) (1988) ¹¹¹⁾	症例数*	曝露指数 0-1	2-4	5-12
	虚血性心疾患	16	1.00	0.52 0.81 (いずれも有意ではない)
	脳卒中	66	1.00	0.97 2.18 (いずれも有意ではない)
		* 0=まったくなし、1=少し、2=普通、3=多量として、家庭、職場、旅行中およびレジャー中を合計したもの。		
合衆国 Helsing	症例数	配偶者非喫煙	喫煙	
ら☆ (1988) ¹¹⁷⁾	動脈硬化性心疾患	男 370	1.0	1.31(1.1-1.8)
		女 988	1.0	1.24(1.1-1.4)
スコットランド Holeら☆ (1989) ²¹⁾	症例数	曝露なし	あり	
	虚血性心疾患	33	1.00	2.01(1.21-3.35)
合衆国 Humblerら☆ (1990) ¹¹⁸⁾	夫非喫煙	非喫煙		
	心血管病	1.0	1.58(0.99-2.57)	
オーストラリア Dobson	症例数	曝露なし	あり	
ら (1991) ¹¹⁹⁾	心臓作およびそれによる死	男 183	1.0	0.97(0.50-1.86)
		女 160	1.0	2.48(1.47-4.13)
	職場での曝露	男 77	1.0	0.95(0.51-1.78)
		女 17	1.0	0.68(0.17-2.62)
中国 何ら (1989) ¹¹⁷⁾	症例数	夫非喫煙	喫煙	
	心血管病	34	1.0	1.50($p<0.01$)
合衆国 Butlerら☆ (1990) ¹²⁰⁾	夫非喫煙	喫煙		
	虚血性心疾患	1.0	1.40(0.51-3.84)	

3.6%、2.7%であった(傾向 $p<0.10$)。年齢、収縮期血圧、全コレステロール、肥満度、婚姻期間を調整した、夫の喫煙に伴う非喫煙女性の虚血性心疾患の相対危険は2.7(片側 $p<0.10$)であった。この研究もコホートの規模が小さい。

1963年メリーランド州ワシントン郡で行なわれた人口調査において、人口学的特性の他、学歴、喫煙習慣、教会礼拝の頻度などが調査され、1975年までの死亡統計が作成された¹¹⁶⁾。そのうち4,162人の男と14,873人の女性是非喫煙者であった。年齢、婚姻状態および学歴を調整した配偶者の喫煙に伴う動脈硬化性心疾患死亡相対危険は男で1.31(95%CI=1.1-1.6)、女で1.24(95%CI=1.1-1.4)であった。女では量反応関係がみられたが(傾向 $p<0.005$)、男では証明されなかった。この研究の利点は十分な調査数の解析にもとづいていることと、喫煙習慣が配偶者自身の申告にもとづいていることである。

何耀ら¹¹⁷⁾による報告は、西安の西京区院における研

究結果で冠動脈性心臓病34例と、民族、職業、居住地、年齢をマッチさせた対照の喫煙習慣、受動喫煙等を比較したものである。年齢、人種、居住地、職業、高血圧、高血圧・心血管病家族歴、運動習慣、および高脂血症既往を調整した相対危険は1.5 ($p < 0.01$) であったと報告している。

Butler²⁹⁾ (1990) による SDA の追跡調査では、喫煙夫との結婚に伴う非喫煙女性の虚血性心疾患相対危険は軽度の上昇を示した (相対危険=2.01, 95% C.I. = 0.39-8.79)。

ジョージア州エバンズ郡で行われている1960年に始まったコーホート調査のうち、白人328人、黒人185人の非喫煙既婚女性に関する解析が行われた¹¹⁸⁾。その結果年齢、コレステロール、血圧、BMI を調整した心臓血管疾患死亡相対危険は上昇傾向を示した (1.59, 95% C.I. = 0.99-2.57)。

Dobson ら¹¹⁹⁾ はオーストラリアにおける WHO の MONICA (Monitoring of Cardiovascular Disease) プロジェクトの一環として行った患者対照研究を報告している。非喫煙者に限った解析の結果、受動喫煙に伴う心発作およびそれによる死の相対危険は、家庭における曝露でも、職場における曝露でも上昇を示さなかった。

2) 受動喫煙と循環器疾患の関係に関する総説

Wells¹²⁰⁾ は、受動喫煙に伴う心疾患相対危険として、男では1.31 (95% C.I. = 1.1-1.6, 3報告のまとめ)、女では1.23 (同=1.1-1.4, 16報告) を示している。その後 Wells¹²¹⁾ は新しく報告された研究をもとに、男では1.34 (同=1.1-1.6, 3報告、ただし1988年のものは出入りあり)、女では1.25 (同=1.1-1.4) という相対危険を報告している。

Kristensen¹²²⁾ は6つの研究を総説し、受動喫煙に伴う虚血性心疾患相対危険の中央値は1.3であり、それらの研究のうち質の高い4研究に限っても変らなかったと述べている。この1.3という相対危険は、能動喫煙に伴う相対危険の約2という値に比べれば高いように思われる。しかし、能動喫煙に伴う相対危険の算出に用いられる対照群の中には受動喫煙に対する曝露を受けているものも含まれているので、2という相対危険が過小評価なのかもしれない。受動喫煙に伴う虚血性心疾患相対危険の1.3という値は生物学的にも納得でき

るものであり、因果関係はかなりはっきりしている (quite definite) と結論している。Olsen ら¹²³⁾ は、この結果に基づいてデンマークにおける、職場での受動喫煙に伴う心血管疾患の人口寄与危険を、男女とも2%と推定している。

受動喫煙に伴う心血管病リスクに関する最近の総説としては Grantz ら¹²⁴⁾ によるものがあり、ここではメタアナリシスによって、受動喫煙に伴う相対危険は、男で1.3 (95% C.I. = 1.1-1.6, 4報に基づく)、女で1.3 (同=1.2-1.6, 8報)、男女合せて1.3 (同=1.2-1.4, 10報) であったという。この総説に対して Huber ら¹²⁵⁾ は、①3.0より小さい相対危険は弱いと考えるべきであり、②1.3という相対危険まで含めると心血管疾患のリスクファクターは300以上にもなると批判している。これに対して Grantz ら¹²⁶⁾ は、①3.0という相対危険を弱いと考えるのは哲学的ではあっても科学的ではない、② Hopking ら¹²⁷⁾ は246のリスクファクターをリストしているが、これは一つでも報告のあるものをすべて含めた数であると反論している。

平山⁷⁾ は彼の研究成績をもとに、非喫煙妻の虚血性心疾患に及ぼす夫の喫煙の寄与危険を11.6%と算出している。Kawachi ら¹²⁸⁾ は、それまでに得られた報告とニュージーランドにおける喫煙率をもとに虚血性心疾患における配偶者喫煙の人口寄与危険を、男3.7% (95% C.I. = 1.3-7.1%)、女3.1% (同=1.6-6.1%) と推定した。Steenland¹²⁹⁾ は9研究を総説し、合衆国においては1980年代の始め、毎年35,000人の非喫煙者と40,000人の長期禁煙者がETSに伴う虚血性心疾患で死亡していたと推定している。

Beaglehole¹³⁰⁾ は因果関係推定の条件を検討した上で、受動喫煙が冠動脈疾患の原因の一つであることを示唆しているが、さらにいろいろな状況での研究が必要であるとしている。

8. 疫学研究上の問題点

受動喫煙に伴う疾病の相対危険は能動喫煙よりは小さいが、自己の意志にもとづく危険ではないことや、社会全体としてみれば非常に大きいリスクであるため、疫学研究上の問題点についても多くの論議が行われている^{19,91,131-133)}。

1) 誤分類

ETSと肺がんの研究に関してはいくつかの誤分類が問題となる。それらは、a) 肺がんの診断、b) 調査対象者自身の喫煙状況、および c) 調査対象者の ETS 曝露量である。

原発性肺がんに関する誤分類や病理学的な裏付けについてはくり返し問題とされてきた。この誤分類は無作為であり、従って相対危険推定値を 1 に近づける傾向にある。多くの患者対照研究では病理学的に確認された肺がんに限って調査が行われている。

調査対象者自身による能動喫煙状態の誤分類は深刻である。調査対象者の能動喫煙に関する誤分類はみかけ上のリスクを上昇させる傾向がある。受動喫煙に対する曝露にも誤分類の可能性がある。もし誤分類が無作為に起こるのならリスクを過小評価することになる。周囲の者に対する面接は家庭での ETS 曝露に関してはまあまあの情報を提供するかも知れないが、すべての ETS 曝露を評価するには不正確であろう。タバコの煙に全く曝露されずにすむことはないということも、ETS 曝露の量的評価をむずかしくしている。最近の報告では、本人の喫煙習慣を生物学的指標（尿中コチニン）によって確認したものもある⁴¹⁾。

肺がんに関する大部分の研究では配偶者の喫煙本数を受動喫煙量の指標としている。理想的には、曝露量を決めるには曝露期間、曝露の強さ、累積曝露量とともに年齢などの発達段階も考慮されなければならない。その他定量化のためには、煙源との距離や換気も重要である。現在の配偶者の喫煙習慣だけにに基づく指標だけでは過去の曝露、あるいは累積曝露を示すことはできないので、ETS 曝露に関する誤分類はある程度避けられない。しかし、多くの誤分類の結果は相対危険推定値を 1 に近づけ、みかけ上の関連を弱める方向に働くと考えられる。Fontham ら⁴²⁾による患者対照研究においては、調査対象者の喫煙状況を複数の情報によることによって、情報の信頼性を高めている。

また、Reif ら¹³⁴⁾は、イヌの肺がん 51 例と、喫煙関連がんを除いたがんを有する 83 例に関する患者対照研究を行い、年齢、性、頸蓋骨長、屋内で過す時間、獣医療病院を調整した、飼主の喫煙に伴う肺がん相対危険は 1.6 (95% C.I. = 0.7-3.7) であったと報告している。研究の規模が小さいためもあるが有意な相対危険は得られていないが、この研究の対象とされたイヌが能動

喫煙をするとは考えられないので、調査対象の喫煙習慣誤分類は完全に避けられていることに注目すべきであろう。

2) 配偶者以外からの ETS 曝露

両親の喫煙にも関心が持たれるが、これは子供達の多くが曝露されており、曝露の始まる年齢が低く、期間が長いからである。しかも中年以上のがん年齢になってから子供のころの ETS 曝露を思い出させるのは困難であるがこれについてはすでに述べた。子供達の喫煙習慣は両親の喫煙と強く結びついているので、本人の喫煙習慣を完全に調整しなければ、両親の喫煙のみの影響を確認するのはむずかしい。

3) インフォメーションバイアス

調査員が、調査目的（あるいは仮説）も、面接対象者が患者群か対照群かも知らずに情報を収集することはできそうにもない（もちろんやっている報告はあるが）ので、面接者によるバイアスも回答者によるバイアスも完全に避けることはできない。

4) 質問票

疫学研究において ETS 曝露量を推定する方法としてしばしば質問票が用いられているが、これにもいくつかの弱点がある。まず、生涯にわたる ETS 曝露をカバーする情報を得ることはできないので、長年月にわたる累積量を完全に推定することはできない。第 2 に、家庭における曝露強度の指標としては周囲の者の日常喫煙量がしばしば用いられているが、喫煙は 1 日の内でも一様に行なわれる訳ではなく、面接対象者がその喫煙者と接する時間も 1 日中という訳でもないはずだから、これにも問題がある。第 3 に、職場における曝露であるが、一生のうちには仕事や職場が変り得るし、どの場所でも一定の ETS 量という訳ではないし、少なくともこれまでは ETS の全くない職場というものは少なかったであろうから、問題はさらにむずかしくなる。これらの問題を克服する方法として体液中のコチニンレベルを測定する方法があるが、これとて現在の曝露を知ることができるのであって、入院して一定期間が過ぎてからではもう遅いであろう。

5) 交絡因子

受動喫煙と肺がんの関係を研究する際の交絡因子としては、本人の喫煙習慣、職業曝露、食餌、その他の燃焼産物が問題となろう。受動喫煙と肺がんの関係の

ように弱い関係を立証しようという時には強い影響を持つ要因の交絡を完全に制御しなければならない。強い交絡因子のひとつである本人の喫煙習慣を制御する際、調整という方法をとらず、患者群も対照群も非喫煙者に限っているのはこのためである。

6) 調査数

受動喫煙に伴う肺がん相対危険はせいぜい1.5程度であるらしい。このような弱い関連を検出するためには十分に大きな調査対象を得ることが必要である。つまり、非喫煙肺がんというのはめずらしいために、十分な数の症例を集めることがむずかしい。しばしば、他の目的で行なわれた研究の一部としての少数例による解析が行なわれていて、有意な関連を検出できずに終わっている。最近の報告には調査計画の段階から、仮説を検証すべき調査数を設定した研究もある⁴⁵⁾。

7) 公表の偏り

公表の偏りとは、統計的に有意でない結果を示す論文は投稿されず、されても受理されないという場合に起こる偏りである。Vandenbroucke¹³⁵⁾はWaldら⁷⁴⁾に引用された13の研究結果の分布から、男の受動喫煙と肺がんの関連についての報告には公表の偏りがみられると主張しているが、それには反論もある¹³⁶⁾。最近、Sugitaら⁹³⁾は、公表の偏りを考慮したメタアナリシスを行っても推定相対危険は有意な上昇を示したと述べている。

9. ま と め

以上に述べてきたように、受動喫煙の健康影響は、さまざまな問題を孕みながらも次第に解明されつつある。配偶者の喫煙に伴う肺がんと虚血性心疾患の相対危険上昇は次第に多くの人々に認められつつあるといえよう。職場における曝露や両親の喫煙に対する曝露の影響をも類推することはできるが、実際に証明されたというには早すぎるようである。ただし、周到な計画と十分な調査数に基づく研究では、職場の受動喫煙に伴う肺がん相対危険が上昇を示していることは注目し得る。肺以外の部位のがんについては、肺がんよりもさらに相対危険が小さい（1に近い）ことが予想され、立証はもっと困難であろう。肺がん以外の呼吸器疾患における受動喫煙についての報告もあるが今回は取り上げることができなかった。

参 考 文 献

- 1) Hirayama, T.: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer; A study from Japan. *Br. Med. J.*, **282**(6259), 183-185, 1981.
- 2) Hirayama, T.: Passive smoking and lung cancer: Consistency of association. (letter), *Lancet*, **2**(8364), 1425-1426, 1983.
- 3) Hirayama, T.: Cancer mortality in non-smoking woman with smoking husbands based on a large-scale cohort study in Japan. *Preve. Med.*, **13**, 680-690, 1984.
- 4) 平山 雄: Cohort studyに基づくがんの疫学的研究と統計学的問題点。平山 雄編: がんの計量疫学, 篠原出版, 東京, pp.87-99, 1980.
- 5) Hirayama, T.: Lung cancer in Japan; Effects of nutrition and passive smoking. In *Lung Cancer; Causes and Prevention*. Mizell, M., Correa, P., ed., Deerfield Beach, Florida, VCH, pp.175-195, 1984.
- 6) Hirayama, T.: Duration of exposure as a determinant of lung cancer risk in passive smokers. *Environ. Tech. Lett.*, **9**, 731-732, 1988.
- 7) 平山 雄: 予防がん学—その新しい展開—, メディカルサイエンス社, 東京, 1987.
- 8) Rutsch, M.: Non-smoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **282**, 985, 1981.
- 9) Grundmann, E., Muller, K.-M., Winter, K. D., Sterling, T.D.: Non-smoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **282**, 1156, 1981.
- 10) Hirayama, T.: Passive smoking and lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **282**(6273), 1393-1394, 1981.
- 11) MacDonald, E. J.: Nonsmoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 917, 1981.
- 12) MacDonald, E. J.: Nonsmoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 1465, 1981.
- 13) Cricqui, M. H.: Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.*, **109**, 394-399, 1979.
- 14) Barron, B. A.: The effects of misclassification on the estimation of relative risk. *Biometrics*, **33**, 414-418, 1977.
- 15) Greenland, S.: The effects of misclassification in the presence of covariates. *Am. J. Epidemiol.*, **112**,

- 564-569, 1980.
- 16) Lehnert, G. Roundtable discussion. *Prev. Med.*, **13**: 730-746, 1984.
 - 17) Akiba, S., Kato, H., Blot, W.J.: Passive smoking and lung cancer among Japanese women. *Cancer Res.*, **46**, 4804-4807, 1986.
 - 18) Kornegay, K. R., Kastenbaum, M.A.: Non-smoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 914, 1981.
 - 19) Lee, P.N.: Passive smoking. *Fd. Chem. Toxic.*, **20**, 2223-228, 1982.
 - 20) Sterling, T. D.: Nonsmoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (lette). *Br. Med. J.*, **282**, 1156, 1981.
 - 21) 平山 雄: 受動喫煙の健康影響. 労働の科学, **43**(5), 4-11, 1988.
 - 22) Mantel, N.: Nonsmoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 914-915, 1971.
 - 23) Tsokos, C. P.: Non-smoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 1464-1465, 1981.
 - 24) Lee, P. N.: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**(6304), 1465-1466, 1981.
 - 25) Harris, J. E., DuMouchel, W. H.: Non-smoking wives of heavy smokers have a high risk of lung cancer. (letter). *Br. Med. J.*, **283**, 915, 1981.
 - 26) Hammond, E. C., Selikoff, I.J.: Passive smoking and lung cancer with comments on two new papers. *Environ. Res.*, **24**, 444-452, 1981.
 - 27) Garfinkel, L.: Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**, 1061-1066, 1981.
 - 28) Friedman, G. D., Pettiti, D. B., Bawol, R. D.: *Am. J. Public Health*, **73**, 401-405, 1983.
 - 29) Butler, T.: The relationship of passive smoking to various health outcomes among Seventh-Day Adventists in California (abstract). Seventh World Conference on Tobacco and Health, **316**, 1990.
 - 30) Gillis, C. R., Hole, D. J., Hawthorne, V. M., Boyle, P.: The effect of environmental tobacco smoke in two urban communities in the west Scotland. *Eur. J. Resp. Dis.*, **65**(suppl.), 121-126, 1984.
 - 31) Hole, D. J., Gillis, C. R., Chopra, C., Hawthorne, V. M.: Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west Scotland. *Br. Med. J.*, **299**, 423-427, 1989.
 - 32) Trichopoulos, D., Kalandidi, A., Sparros, L., MacMahon, B.: Lung cancer and passive smoking. *Int. J. Cancer*, **27**, 1-4, 1981.
 - 33) Trichopoulos, D., Kalandidi, A., Sparros, L.: Lung cancer and passive smoking. Conclusion of Greek study. (letter). *Lancet*, **2**(8351), 677-678, 1983.
 - 34) Trichopoulos, D.: Passive smoking and lung cancer. (letter). *Lancet*, **1**(8378), 684, 1984.
 - 35) Kabat, T. G., Wynder, E. L.: Lung cancer in non smokers. *Cancer*, **53**, 1214-1221, 1984.
 - 36) International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human, Vol. **38**. Lyon, IARC, pp.163-314, 1986.
 - 37) Kalandidi, A., Katsouyanni, K., Vorpoulou, N., Bastas, G., Saracci, R., Trichopoulos, D.: Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes and Control*, **1**, 15-21, 1990.
 - 38) Correa, P., Pickle, L. W., Fontham, E., Lin, Y., Haenszel, W.: Passive smoking and lung cancer. *Lancet*, **2**(8305), 595-597, 1983.
 - 39) Wu, A. H., Henderson, B. E., Pike, M.C., Yu, M. C.: Smoking and other risk factors for lung cancer in women. *J. Natl. Cancer Inst.*, **74**: 745-751, 1985.
 - 40) Garfinkel, L., Auerbach, O., Joubert, L.: Involuntary smoking and lung cancer; A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, **75**, 463-469, 1985.
 - 41) Sandler, D. P., Everson, R. B., Wilcox, A. J.: Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, **121**, 37-48, 1985.
 - 42) Janerich, D. T., et al.: Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N. Engl. J. Med.*, **323**, 632-636, 1990.
 - 43) Humble, C. G., Samet, J. M., Pathak, D. R.: Marriage to a smoker and lung cancer risk. *Am. J. public Health*, **77**, 598-602, 1987.
 - 44) Brownson, R. C., Reif, J. C., Keefe, T. J., Ferguson, S. W., Pritzl, J. A.: Risk factors for adenocarcinoma of the lung. *Am. J. Epidemiol.*, **125**, 25-34, 1987.
 - 45) Fontham, E. T. H., Correa, P., Wu-Williams, A., Reynolds, P., Greenberg, R. S., Buffler, P. A., Chen, V. W., Boyd, P., Alterman, T., Austin, D. F., Liff, J., Greenberg, S. D.: Lung cancer in nonsmoking women; A multicenter case-control study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **1**, 35-43, 1991.

- 46) 平山 雄：確認された受動喫煙と肺ガンー米国5大都市で行れた最大規模の症例・対照研究。中外医学, 45, 263-271, 1992.
- 47) Chan, W. C., Colbourne, M. J., Fung, S. C., Ho, H. C.: Bronchial cancer in Hong Kong 1976-1977. *Br. Med. J.*, 39, 182-192, 1979..
- 48) Chan, W. C., Fung, S. C.: Lung cancer in nonsmokers in Hong Kong. In *Geographical Pathology in Cancer Epidemiology*; Grundmann, E., Clemmesn, J., Muir, C. S., ed., *Cancer Campaign*, 6. New York, Gustav Fischer Verlag, pp.199-202, 1982.
- 49) Koo, L. C., Ho, J. H.-C., Saw, D.: Active and passive smoking among female lung cancer patients and controls in Hong Kong. *J. of Experimental and Clinical Cancer Res.*, 4, 367-375, 1983.
- 50) Koo, L. C., Ho, J. H.-C., Lee, N.: Is passive smoking an added risk factor for lung cancer in Chinese women? *J. of Experimental and Clinical Cancer Res.*, 3, 277-283, 1984.
- 51) Koo, L. C., Ho, J. H.-C., Saw, D.: An analysis of some risk factors for lung cancer in Hong Kong. *Int. J. Cancer*, 35, 149-155, 1985.
- 52) Koo, L. C., Ho, J. H.-C., Saw, D., Ho, C.-Y.: Measurement of passive smoking and estimates of lung cancer risk among non-smoking Chinese females. *Int. J. Cancer*, 39, 162-169, 1987.
- 53) Lam, T. H., Cheng, K. K.: Passive smoking is a risk factor for lung cancer in never smoking women in Hong Kong. In *Smoking and health 1987*; Aoki, K., Hisamichi, S., Tominaga, S., ed., *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp.279-281, 1988.
- 54) Lam, T. H., Kung, I. T. M., Wong, C. M., Lam, W. K., Kleevens, J. W. L., Saw, D., Hsu, C., Seneviratne, S., Lam, S. Y., Lo, K. K., Chan, W. C. (1987). Smoking, passive smoking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women. *Br. J. Cancer*, 56, 673-678, 1987.
- 55) Lee, P. N., Chamberlain, J., Aldelson, M. R.: Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking-associated diseases. *Br. J. Cancer*, 54, 97-105, 1986.
- 56) Shimizu, H., Morishita, M., Mizuno, K., Masuda, T., Ogura, Y., Santo, M., Nishimura, M., Kuni-shima, K., Karasawa, K., Nishiwaki, K., Yamamoto, M., Hisamichi, S., Tominaga, S.: A case-control study of lung cancer in nonsmoking women. *Tohoku J. Exp. Med.*, 154, 389-397, 1988.
- 57) 井上伶子, 大塚知雄, 志村公男, 平山 雄：神奈川県三浦市における肺がんの患者対照比較研究. 肺癌, 26, 763-767, 1986.
- 58) Inoue, R., Hirayama, T.: Passive smoking and lung cancer in women. In *Smoking and health 1987*; Aoki, K., Hisamichi, S., Tominaga, S., ed., *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp. 283-285, 1988.
- 59) 祖父江友孝, 鈴木隆一郎, 中山典子, 犬伏ちひろ, 松田実, 土井修, 森隆, 古瀬清行, 福岡正博, 安光勉, 桑原修, 市谷迪雄, 倉田昌彦, 桑原正喜, 中原数也, 遠藤勝三, 服部正次：女性非喫煙者における受動喫煙および室内空気汚染と肺がん罹患との関係, 一多施設共同症例対照研究の結果一. 癌の臨床, 36, 329-333, 1990.
- 60) Sobue, T.: Association of indoor air pollution and lifestyle with lung cancer in Osaka, Japan. *Int. J. Epidemiol.*, 19(Suppl. 1, S62-S66, 1990.
- 61) 祖父江友孝, 鈴木隆一郎, 藤本伊三郎, 松田実, 土井修, 森隆, 古瀬清行, 福岡正博, 安光勉, 桑原修, 市谷迪雄, 瀧俊彦, 桑原正喜, 中原数也, 遠藤勝三, 沢村献児, 倉田昌彦, 服部正次：非喫煙女性における肺がんの危険因子一室内空気汚染との関連について一. 成人病, 31, 29-483, 1991.
- 62) Pershagan, G., Hrubec, Z., Svensson, C.: Passive smoking and lung cancer in Swedish women. *Am. J. Epidemiol.*, 125, 17-24, 1987.
- 63) Svenson, C., Pershagan, G., Klominek, J.: Smoking and passive smoking in relation to lung cancer in women. *Acta Oncologica*, 28, 623-629, 1988.
- 64) Gao, Y.-T., Blot, W. J., Zheng, W., Ershow, A. G., Hsu, C. W., Levin, L. I., Zhang, R., Fraumeni, J. F., Jr.: Lung cancer among Chinese women. *Int. J. Cancer*, 40, 604-609, 1987.
- 65) Geng, G.-Y., Liang, Z. H., Zhang, A. Y., Wu, G. L.: On the relationship between smoking and female lung cancer. In *Smoking and health 1987*; Aoki, K., Hisamichi, S., ed., Tominaga, S., *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp.483-486, 1988.
- 66) 劉支援, 何興舟, 黄朝富, 单德義：宣威肺癌危險因素的病例対照研究. 中華流行病学雜誌, 11(2), 79-83, 1990.
- 67) Liu, Z., He, X., Chapman, R. S.: Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei, China. *Int. J. Epidemiol.*, 20, 26-31, 1991.
- 68) He, X., Chen, W., Liu, Z., Chapman, R. S.: An epidemiological study of lung cancer in Xuan Wei County, China; Current progress. Case-control study on lung cancer and cooking fuel. *Environm. Health Perspect.*, 94, 9-13, 1991.

- 69) 王福麟, 戴旭東, 劉寧, 劉長宋: 哈爾濱市女性肺腺癌危險因素分析—室內空氣污染. 中華預防醫學雜誌, **23**, 270-273, 1989.
- 70) Holowaty, E. J., Risch, H. A., Miller, A. B., Burch, J. D.: Lung cancer in women in the Niagara Region, Ontario; A case-control study. *Can. J. Public Health*, **82**, 304-309, 1991.
- 71) U. S. Surgeon General: The health consequences of involuntary smoking; A report of the Surgeon General. Rockville, U.S. Department of Health and Human Services, *Public Health Services*, (CDC) 87-8398, 1986.
- 72) National Research Council: Environmental tobacco smoke. Measuring exposures and assessing health effects. National Academy Press, Washington, 1986.
- 73) International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 38, Tobacco smoking. IARC, Lyon, 1986.
- 74) Wald, N., Nanchahal, K., Thompson, S. G., Cuckle, H.: Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br. Med. J.*, **293**, 1217-1986, 1986.
- 75) Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr.: Passive smoking and lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **77**, 993-1000, 1986.
- 76) Hirayama, T.: Passive smoking and cancer; An epidemiological review. *Gann Monograph on Cancer Res.*, **33**, 127-135, 1987.
- 77) 小川 浩: 受動喫煙と肺がん. 現代医学, **35**, 345-359, 1987.
- 78) Preston-Martin, S., Dodet, B., Saracci, R.: Epidemiological studies of passive smoking. In *Environmental carcinogens; Methods of analysis and exposure measurement*. O'Neill, I. K., Brunemann, K. D., Dodet, B., Hoffmann, D. ed., IARC Scientific Publications No. 81, IARC, Lyon, pp.69-84, 1987.
- 79) Trichopoulos, D.: Passive smoking and lung cancer. *Scand. J. Soc. Med.*, **16**, 75-79, 1988.
- 80) Eriksen, M. P., LeMaistre, C. A., Newell, G. R.: Health hazards of passive smoking. *Ann. Rev. Public Health*, **9**, 47-70, 1988.
- 81) Byrd, J. C., Shapiro, R. S., Schiedermayer, D. L.: Passive smoking: A review of medical and legal issues. *Am. J. Public Health*, **79**, 209-215, 1989.
- 82) Saracci, R., Riboli, E.: Passive smoking and lung cancer; Current evidence and ongoing studies at the International Agency for Research on Cancer. *Mutation Res.*, **222**, 117-127, 1989.
- 83) Lam, T. H.: Passive smoking in perspective. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.*, **4**, 153-162, 1989.
- 84) Florey, C. du V.: Weak association in epidemiological research; Some examples and their interpretation. *Int. J. Epidemiol.*, **17**(Suppl.), 950-954, 1988.
- 85) Zmirou, D., Blatier, J. F., André, E., Ferley, J. P., Balducci, F., Rossum, F., Delomas, P.: Tabagisme passif et risque respiratoire: Une synthèse quantitative de la littérature. *Rev. Mal. Resp.*, **7**, 361-371, 1990.
- 86) Faccini, J. M.: Rôle des études anatomopathologiques dans l'évaluation des risque de cancers pulmonaires entraînés par le tabagisme passif. *Rev. Mal. Resp.*, **7**, 529-533, 1990.
- 87) Spitzer, W. O., Lawrence, V., Dales, R., Hill, G., Archer, M. C., Clark, P., Abenhaim, L., Hardy, J., Sampalis, J., Pinfold, S. P., Morgan, P. P.: Links between passive smoking and disease; A best-evidence synthesis. *Clin. Invest. Med.*, **13**, 17-42, 1990.
- 88) 平山 雄: 受動喫煙問題の新しい展開. 中外医薬, **43**, 563-569, 1990.
- 89) Woodward, A., McMichael, A.J.: Passive smoking and cancer risk; The nature and uses of epidemiological evidence. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1472-1479, 1991.
- 90) 清水弘之: 肺がんのリスク要因とその評価. がんとライフスタイル: がん予防への道, 廣畑富雄編, 日本公衆衛生協会, 東京, pp.141-174, 1992.
- 91) Lee, P. N.: Environmental tobacco smoke and mortality. Karger, Basel, 1992.
- 92) Vainio, H., Partanen, T.: Population burden of lung cancer due to environmental tobacco smoke. *Mutation Res.*, **222**, 137-140, 1989.
- 93) Sugita, M., Kanamori, M., Izuno, T., Miyakawa, M.: Estimatin summarized odds ratio eliminating publication bias in meta-analysis. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **22**(5), 1992 (in press).
- 94) United States Department of Health, Education and Welfare: Smoking and Health; Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health. *Public Health Serv. Publ.*, No. 1103, Washington DC, US GPO, 1964.
- 95) Hil, A. B.: The environment and disease; Associa-

- tion or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, **58**, 295-300, 1965.
- 96) 福富和夫：疫学と統計，因果関係に関する考察。公害研究，**14**(3)，29-36，1985.
- 97) 褒輪眞澄，橋本修二：結果の評価。慢性疾患の疫学調査法，柳川 洋ら編，南山堂，東京，pp.109-120，1991.
- 98) Tager, I. B.: Health effects of involuntary smoking in the workplace. *N. Y. State J. Med.*, Jan., pp. 27-31.1989.
- 99) Woodward, A.: Is passive smoking in the workplace hazardous to health? *Scand. J. Work Environ. Health*, **17**, 293-301, 1991.
- 100) Hirayama, T.: Passive smoking; A new target of epidemiology. *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **10**, 287-293, 1985.
- 101) Hirayama, T.: Health effects of active and passive smoking. In *Smoking and health 1987*; Aoki, K., Hisamichi, S., ed., Tominaga, S., Excerpta Medica, Amsterdam, pp.75-86, 1988b.
- 102) Hirayama, T.: Life-style and mortality; A large-scale census-based cohort study in Japan, Karger, Basel, 1990a.
- 103) Fukuda, K., Shibata, A.: Exposure-response relationship between woodworking, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of maxillary sinus. *Cancer Causes and Control*, **1**, 165-168, 1990.
- 104) 田島和雄，広瀬加緒瑠，小川 浩，吉田 穰，太田正博：乳がんと子宮頸がんの比較症例・対照研究。癌の臨床，**36**，351-364，1990.
- 105) Horton, A. W.: Indoor tobacco smoke pollution; A major risk factor for both breast and lung cancer? *Cancer*, **62**, 6-14, 1988.
- 106) Williams, F. L. A., Lloyd, O. L.: Association between data for male lung cancer and female breast cancer within five countries. *Cancer*, **64**, 1764-1768, 1989.
- 107) Slattery, M. L., Robison, L. M., Schuman, K. L., French, T. K., Abbott, T. M., Overall, J. C., Gardner, J. W.: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA*, **261**, 1593-1598, 1989.
- 108) Zang, E. A., Wynder, E. L., Harris, R. E.: Exposure to cigarette smoke and cervical cancer (letter to the Editor). *JAMA*, **262**, 499, 1989.
- 109) Slattery, M. L.: Exposure to cigarette smoke and cervical cancer (letter in reply). *JAMA*, **262**, 499, 1989.
- 110) Burch, J. D., Rohan, T. E., Howe, G. R., Risch, H. A., Hill, G. B., Steel, R., Miller, A. B.: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure; A case-control study. *Int. J. Cancer*, **44**, 622-628, 1989.
- 111) Lee, P.: Passive smoking in New Zealand (letter). *N. Z. Med. J.*, **102**, 539, 1989.
- 112) Hirayama, T.: Passive smoking in the home (letter). *N. Z. Med. J.*, **102**, 649, 1989.
- 113) Lee, P.: Passive smoking in New Zealand (letter). *N. Z. Med. J.*, **103**, 20, 1990.
- 114) Hirayama, T.: Passive smoking (letter). *N. Z. Med. J.*, **102**, 54, 1990.
- 115) Garland, C., Barret-Conner, E., Suarez, L., Criqui, H., Wingard, D. L.: Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. *Am. J. Epidemiol.*, **121**, 645-650, 1985.
- 116) Helsing, K. J., Sandler, D. P., Comstock, G. W., Chee, E.: Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am. J. Epidemiol.*, **127**, 915-922, 1988.
- 117) 何耀，李良寿，万志恒，李蘭草子小，鄭笑連，賈国良：女性被動吸火因与冠心病。中華预防医学雜誌，**23**(1)，19-22，1989.
- 118) Humble, C., Croft, J., Gerber, A., Casper, M., Hames, C. G., Tyroler, H. A.: Passive smoking and 20-year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives, Evans County, Georgia. *Am. J. Public Health*, **80**, 599-601, 1990.
- 119) Dobson, A. J., Alexander, H. M., Heller, R. F., Lloyd, D. M.: Passive smoking and risk of heart attack or coronary death. *Med. J. Aust.*, **154**, 793-797, 1991.
- 120) Wells, A. J.: Passive smoking and adult mortality. In *Smoking and health 1987*, Aoki; K., Hisamichi, S., Tominaga, S., ed., Excerpta Medica, Amsterdam, pp.287-289, 1988.
- 121) Wells, A. J.: Passive smoking and adult mortality. In *Tobacco and Health 1990; The Global War*. Durston, B. Jamrozik, K. ed., Proceedings of the Seventh World Conference on Tobacco and Health, pp.516-519. 1990.
- 122) Kristensen, T.S.: Cardiovascular diseases and the work environment; A critical review of the epidemiological literature on chemical factors. *Scand. J. Work Environ. Health*, **15**, 245-264, 1989.
- 123) Olsen, O., Kristensen, T.S.: Impact of work environment on cardiovascular diseases in Denmark. *J.*

- Epidemiol. Comm. Health*, **45**, 4-10, 1991.
- 124) Glantz, S. A., Parmley, W. W.: Passive smoking and heart disease; Epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation*, **83**, 1-12, 1991.
 - 125) Huber, G. L., Brockie, R. E.: Passive smoking and heart disease. *Circulation*, **84**, 1878-1879, 1991.
 - 126) Glantz, S. A., Parmley, W. W.: Passive smoking and heart disease. *Circulation*, **84**, 1879, 1991.
 - 127) Hopkins, P. N., William, R. R.: A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis*, **40**, 1-52, 1981.
 - 128) Kawachi, I., Pearce, N. E., Jackson, R. T.: Deaths from lung cancer and ischaemic heart disease due to passive smoking in New Zealand. *N. Z. Med. J.*, **102**, 337-40, 1989.
 - 129) Steenland: Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA*, **267**, 94-99, 1992.
 - 130) Beaglehole, R.: Does passive smoking cause heart disease? (letter). *Br. Med. J.*, **301**, 1343-1344, 1990.
 - 131) 春日 斉: 受動喫煙の疫学に関する世界の動向; 特に肺がんとの関連について—International Conference on Indoor Air Quality, Tokyo, 1987 より—. *日本胸部臨床*, **47**, 470-477, 1988.
 - 132) 春日 斉: 受動喫煙 (ETS への曝露) —特に疫学の視点から—. *最新医学*, **44**, 1468-1474, 1989.
 - 133) 清水義治, 竹本和夫, 春日 斉: 受動喫煙に関する研究の現状と問題点. *労働の科学*, **43**(5), 19-25, 1988.
 - 134) Reif, J. S., Dunn, K., Ogilvie, G. K., Harris, C. K.: Passive smoking and canine cancer risk. *Am. J. Epidemiol.*, **135**, 234-239, 1992.
 - 135) Vandenbrouke, J. P.: Passive smoking and lung cancer; A publication bias? *Br. Med. J.*, **296**, 391-392, 1988.
 - 136) Wells, A. J.: Passive smoking and lung cancer; A publication bias? (letter). *Br. Med. J.*, **296**, 1128, 1988.