

## 〈総説〉

# 禁煙と肺以外のがん

箕輪真澄

(国立公衆衛生院疫学部)

## Smoking cessation and nonrespiratory cancers

Masumi MINOWA

(Department of Epidemiology, National Institute of Public Health)

M. MINOWA *Smoking cessation and nonrespiratory cancers*, Bull. Inst. Public Health, 46(3), 234-248, 1997.

The relationship between smoking cessation and cancer risks at various nonrespiratory sites was reviewed based on the findings on and after the 1990 Surgeon General's report on "The Health Benefits of Smoking Cessation". It was reconfirmed that smoking cessation reduces the risk of cancers of the oropharynx, esophagus, pancreas, urinary bladder and uterine cervix. Although decreased risk of stomach cancer has been observed after the smoking cessation, possible confounding has not been adjusted for. No risk reduction of hepatocellular carcinoma due to smoking cessation has been observed. Neither smoking nor smoking cessation is associated with the risk of cancers of breast and endometrium.

**Key Words** smoking cessation, oral cancer, esophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, pancreatic cancer, breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer

### 1. はじめに

たばこ喫煙が、肺がんを始めとするさまざまな部位のがんの原因(のひとつ)となっていることは良く知られており、わが国の場合厚生省編の「喫煙と健康」に詳しく纏められている<sup>1)</sup>。すでにある程度の喫煙歴を有するものの禁煙によるがんリスク回避の程度については、肺がんについてのみ記述されており、「禁煙後10年で30-50%にまで低下し、その後さらに漸減する」と結論されている。

しかし、肺以外のがんについては全く記述がない。本稿においては、肺以外のがんのそれぞれについて、1990年アメリカ合衆国公衆衛生総監報告 *The Health Benefits of Smoking Cessation*<sup>2)</sup>の概要を紹介し、その後の報告をレビューする。

禁煙の研究影響を研究するための方法としては介入研究が望ましいであろうが、ここでのレビューにおいて実際に文献に現われるのはすべてコーホート研究か患者対照研究である。

また、いずれの報告も、「禁煙」の効果を評価するためにデザインされたというよりは、「喫煙」の健康影響を調べるため、あるいはそれ以外の要因を研究するために計画されたものである。そのため、検定は主として非喫煙者との間

に行なわれており、現喫煙者との検定結果を示したものは少ない。検定をやり直そうにも、示されたデータのみでは交絡の調整を行なうことまではできないので、文献に示されている検定結果のみを示した。原典には信頼区間が示されていたが、表として簡潔に纏める都合上5%水準での有意性を示した。また、特に口腔がんにおいては国際的には無煙たばことの関係をも論じられているが<sup>3)</sup>、ここではたばこ喫煙のみに限った。

肺がん以外のがんというと数多くの部位がありうるが、今回レビューした部位は、口腔、食道、胃、肝臓、膵臓、膀胱、乳房、子宮頸部および子宮内膜である。

### 2. 禁煙の健康影響を研究する上での問題点

上記の公衆衛生総監報告<sup>2)</sup>では、禁煙の健康影響を研究する上での問題点がいくつか取り上げられている。

まず第1は、何か症状のある喫煙者は禁煙する傾向にあり、そのために禁煙にともなう見掛け上の利益が小さくなるというものである。これとおぼしき結果はしばしば観察されるが、この影響を除くために短期間の禁煙を除いた解析や禁煙期間別の解析が行なわれている。

第2は、禁煙したと自己申告しても実際には吸っていることがあるというもので、この場合も見掛け上の利益が小さくなる。

第3は、前喫煙者の喫煙量は喫煙継続者よりも少ない傾向にあったのかもしれないが、この場合には見掛け上の利

[キーワード]: 禁煙, 口腔がん, 食道がん, 胃がん, 肝がん, 膵臓がん, 乳がん, 子宮頸がん, 子宮内膜がん

益を大きくするかもしれない。しかし、禁煙前の喫煙強度に関するデータがあれば調整が可能である。

また、前喫煙者のライフスタイルは、その他にも喫煙継続者に比べて健康的な傾向にあるのかも知れず、この場合には見掛け上の利益を強調するかもしれない。この場合も、潜在的な交絡因子であるライフスタイルに関するデータがあれば調整可能である。

さらに、喫煙習慣や喫煙関連疾患の有無が研究に対する協力度に影響するかもしれないが、この場合に影響の方向は予測できない。

最後に、前喫煙者というのは比較的少ないので、統計的な有意性に達するような大規模な研究がしばしば困難である。

### 3. 口腔がん

#### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

非喫煙者に対する現喫煙者の口腔がん相対危険は、2.0ないし18.1倍(中央値はほぼ4倍)である<sup>2)</sup>。引用されたいずれの報告においても、一貫して禁煙後比較的速やかに相対危険が低下し、約10年の禁煙で非喫煙者に相当するリスクに低下することが示された<sup>4)</sup>。このことは、口腔がんに対する喫煙の影響が、発がんの遅い段階(postinitiation)に作用することを示している<sup>4)</sup>。

このような傾向は、禁煙前の喫煙量について、層別にみても<sup>5)</sup>、調整をしても変らなかった<sup>6)</sup>。また、アルコール摂取については、層別にみても<sup>4)</sup>、調整をしても<sup>4,7)</sup>、現喫煙者よりも前喫煙者の口腔がん相対危険が低い傾向にあった。

これらの結果を踏まえて公衆衛生総監報告は、「前喫煙者が現喫煙者にくらべて口腔がんのリスクが低いこと、そしてこのリスク低下はしばしば同時に摂取されるアルコールの消費や、前喫煙者の禁煙前における紙巻たばこ消費レベルが低かったことによる交絡の結果ではなさそうであることを示唆している。口腔がんのリスクは3ないし5年間の禁煙でかなり低下することが示されている」としている<sup>2)</sup>。

#### 2) その後の報告(表1)

その後における報告も、男女ともに、禁煙後1年以内には若干相対危険の上昇を示すが<sup>8)</sup>、数年の禁煙でリスクが低下することを示している。この傾向は、アルコール摂取、喫煙量、喫煙期間、教育歴等で調整しても変らなかった。

Andreら<sup>10)</sup>は、アルコール摂取で調整した現喫煙者の口腔がん相対危険は喫煙量とともに急速に上昇するが、このリスクは禁煙期間が5年を越えるといずれの喫煙量群においてもかなり低下することを示している。

#### 3) まとめ

公衆衛生総監報告の結論は変わらず、禁煙後数年で口腔がんリスクがかなり低下することが再確認された。禁煙後何年で非喫煙者レベルにまで低下するかは、禁煙前の喫煙レベルに依存しているようである。

### 4. 食道がん

#### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

公衆衛生総監報告によれば、非喫煙者に対する現喫煙者の相対危険は1.7ないし6.4倍であり、中央値はおおむね5倍である<sup>2)</sup>。前喫煙者の相対危険はおおむね現喫煙者よりも低く、Wynder and Stellman<sup>17)</sup>の報告に示されているように、禁煙後数年で相対危険はかなり低下する。また、アルコール摂取などの交絡を調整しても前喫煙者の相対危険は現喫煙者よりも低い傾向にある<sup>2)</sup>。

公衆衛生総監報告はこれらの結果を踏まえて、「前喫煙者の食道がんリスクは現喫煙者よりも低く、このリスク低下は前喫煙者におけるアルコール摂取が少ないという交絡のためではないことを示している」と結論している<sup>2)</sup>。

#### 2) その後の報告(表2)

現喫煙者の相対危険はおおむね2-5倍であり、禁煙後比較的早期に低下する傾向がある。

合衆国白人男についてのBrownら<sup>21)</sup>の成績は、禁煙にともなう食道がんリスクの低下を示していない。彼らは、喫煙が食道がん発がんの比較的早期に作用するので、人生の途中で禁煙しても効果がないことを示している、と述べている。しかし、扁平上皮がんと腺がんに分けて分析したGaoら<sup>23)</sup>やVaughanら<sup>25)</sup>の報告では、両タイプのがんとも前喫煙者の相対危険が低下を示している。

アルコール摂取の調整は、Tavaniら<sup>19)</sup>、Vizcainoら<sup>24)</sup>およびVaughanら<sup>25)</sup>によってなされており、いずれも前喫煙者におけるリスクの低下を示している。アルゼンチンで行なわれたCastellettoら<sup>22)</sup>による報告では低下を示さなかった。

また、食道を上中下に3区分したGaoら<sup>23)</sup>の分析では、現喫煙者における上部食道の相対危険が小さかったが、現喫煙者に比べて前喫煙者ではいずれの部位でも相対危険が低い傾向を示した。

#### 3) まとめ

これらのレビューから、公衆衛生総監報告の結論に加えて、扁平上皮がんと腺がんに分けても、食道を3区分しても同じような傾向がみられるという所見が加わった。

### 5. 胃がん

#### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

公衆衛生総監報告における胃がんの記述は少なく、「たばこ胃がんには関連がみられるが、この関連が因果関係にあるか否かはまだはっきりしない。胃がんリスクに対する禁煙の効果に関する研究はほとんどない。2つの研究では、現喫煙者における相対危険は小さかったが、禁煙後の胃がんリスクの減少を示している」と結論している<sup>2)</sup>。

#### 2) その後の報告(表3)

非喫煙者に対する現喫煙者の相対危険は、0.5という報告もあるが、おおむね1.1ないし4.7の範囲にあって、いくつかの例外を除いて有意な上昇を示していた。わが国でのレビューは喫煙が胃がんリスクを上昇させることに肯定的であるが<sup>44)</sup>、否定的な報告もある<sup>45)</sup>。現喫煙者における胃がんリスクの上昇を認めた報告の多くでは前喫煙者の相対危険が低下する傾向にあった。わが国における大規模コーホー

表1 禁煙の効果 (口腔がん)

発表者 (年)	集団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コメ ン ト
			現喫煙	前喫煙		
Merletti ら 1989 <sup>6)</sup>	イタリア 1982~84	患者対照 男 86 : 385	25+ 16~25 8~15/d		0~1 2~5 6+	口腔, 咽頭 年齢調整
			5.2* 5.2* 4.6*	5.4* 4.4* 0.4		
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本・男 1966~82	コーホート 265,118	男 3.00*	3.03 1.80	5~9	年齢を調整
Zheng ら 1991 <sup>10)</sup>	中国 1988~89	患者対照 404 : 402	2.42	1.09	不明	年齢, 性, アルコール, 教育で調整
Oreggia ら 1991 <sup>11)</sup>	ウルグアイ男 1987~89	患者対照 57 : 353	29.4*	11.8*	不明	舌 年齢, 地域, アルコールで調整
Barra ら 1991 <sup>12)</sup>	イタリア 1985~90	患者対照 272 : 1198	25+ 15~24 -14/d		-9 10+	口腔, 咽頭 性, 年齢, 教育, 職業, アルコールで調整
			12.2* 6.1* 5.8*	3.9* 1.6		
De Stefani ら 1992 <sup>13)</sup>	ウルグアイ 1988~90	患者対照 109 : 273	1.0	0.3* 0.6 1.1 0.1*	不明 1~4 5~9 10+	口腔, 咽頭 性, 年齢, 郡, 居住地, 教育, 収入, 喫煙量, 喫煙期間, アルコール摂取量 で調整
Mashberg ら 1993 <sup>14)</sup>	US 退役軍人 1972~83	患者対照 359 : 2280	6+ 0~5/d 4.1* 1.0		3~10 11+	口腔, 咽頭 年齢, 人種, アルコールで調整
Kabat ら 1994 <sup>15)</sup>	US 1977~90	患者対照 男 1097 : 2075	1.00	0.56* 0.31* 0.51*	1~9 10~19 20+	口腔, 咽頭 年齢, 学歴, アルコール, 人種, 時期, 病院のタイプ, 喫煙量, 喫煙期間で調 整
Andre ら 1995 <sup>16)</sup>	フランス 1986~89	患者対照 229 : 645	1 H1~7g 3.46		1~4 5~14 15+	口腔, 咽頭, 喉頭 年齢, 環境, アルコールで調整
			8~19g 11.4*	10.1* 5.54* 3.65*		
			20g+ 23.8*	20.5* 4.81* 3.43*	1~4 5~14 15+	

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短期間に対する相対危険。

\* :  $p < 0.05$ 。

/d 本/日。

ト研究を再解析した水野ら<sup>12)</sup>によれば, この傾向は男女別および禁煙時期別にみてもおおむね一致していた。水野らの成績ではまた, 男の喫煙者が60歳未満に禁煙すればリスクの低下を示すが, 60歳以上の禁煙では低下を示さなかった。

しかし, 禁煙期間別にみると, Hansson ら<sup>39)</sup>の成績のように, 禁煙後比較的早期に相対危険が低下するという報告もあるが, その他の報告はおおむね禁煙後10年以内には相対危険の低下がみられず, しばしば上昇を示していた。この相対危険は, 10~20年を過ぎて始めて低下の傾向に転ずるようである。

これらの報告のうち, 社会経済状態で調整したものや,

果物摂取の多寡別に分けて分析した報告はあったが<sup>39)</sup>, 禁煙前の喫煙強度やライフスタイルで調整した報告はみられなかった。

### 3) まとめ

以上の成績によれば, 喫煙はやはり胃がんの発生に寄与しているようであり, 禁煙すれば食道がんほど迅速ではないが, おおむね10年を経過した頃から, そのリスクが低下するようである。ただし, 禁煙前の喫煙強度や他のライフスタイル, 特に高塩食品の摂取を考慮した解析が示されておらず, 今後はこのような研究が期待される。ヘリコクター・ピロリを視野に入れた禁煙との関係に関する報告はみつからなかった。これらの要因を考慮しても禁煙に伴う

表2 禁煙の効果 (食道がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コ メ ン ト		
			現喫煙	前喫煙				
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本, 男 1966~82	コーホート 265, 118	2.24*	1.53	1~4	年齢を調整		
				1.23	5~9			
				1.96	10+			
Kabat ら 1993 <sup>18)</sup>	US 1981~90	男 136 : 4,544	4.5*	2.3*	1~5	食道の扁平上皮がん 年齢, 教育, アルコール, 病院, 調査 時期で調整。		
				1.8	6~10			
				1.4	11~20			
		女 78 : 2,228	6.8*	2.7*	1~10			
				2.0	11+			
Tavani ら 1993 <sup>19)</sup>	イタリア 1984~91	患者対照 57 : 344	15+ -14/d 4.8* 1.5	1.7	不明	年齢, 教育, アルコールで調整		
Guo ら 1994 <sup>20)</sup>	中国 1986~91	患者対照 640 : 3,200	1.6*	1.0	-2	nested case~control study		
				0.5	3+			
Brown ら 1994 <sup>21)</sup>	US 白人男 1986~89	患者対照 174 : 750	1.7	2.0*	1~9	食道および胃食道結合部の腺がん 年齢, 地域, 飲酒, 収入で調整		
				2.4*	10~19			
				2.2*	20~29			
				3.1	30+			
Castelletto ら1994 <sup>22)</sup>	アルゼンチン 1986~89	患者対照 131 : 262	2.9*	2.8*	不明	扁平上皮がん。教育, 飲酒でも調整		
Gao ら 1994 <sup>23)</sup>	中国 1990~93	患者対照 902 : 1,552	男 2.1*	1.7*	不明	全食道		
				女 1.6*	4.0*		不明	
				男 1.2	1.0		不明	上部
				2.8*	2.1*		不明	中部
				2.2*	1.8		不明	下部
				男女 1.9*	1.6*		不明	扁平上皮がん
Vizcaino ら 1995 <sup>24)</sup>	ジンバブエ 1963~77	患者対照 881 : 5,238	15+ -14/d 4.3* 3.5*	3.1*	不明	年齢, 州, アルコールで調整 紙巻たばこ		
			15g -14g/d 5.7* 3.5*	3.4*	不明		全たばこ製品	
			pack~yr 80+ 1~39 5.2* 16.9*	1.9	不明		アルコール, BMI, 年齢, 性, 人種, 教育で調整	
Vaughan ら 1995 <sup>25)</sup>	US 1983~90	患者対照 106 : 724	1.4 3.4*	1.5	不明	扁平上皮がん 腺がん		

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

/d 本/日。

胃がんリスクの低下がみられれば、禁煙の効果についての因果関係と同時に喫煙と胃がんの因果関係もより強固になるであろう。

## 6. 原発性肝細胞がん

### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

公衆衛生総監報告では、「いくつかの研究において原発性肝細胞がんが喫煙と関連しているが、そのメカニズムはわかっていない。この関連についてはアルコール消費という潜在的交絡因子に関心が持たれるが、いくつかの研究ではアルコール摂取で調整してもこの関連は残った。引用された3つの研究すべてにおいて、現喫煙者のリスクは前喫煙者よりも高かった。初期の研究では、問題となる肝がん症例が転移性のものである可能性を除外できていない。原発性肝細胞がんリスクに対する喫煙の効果の修飾因子である

HBVの役割はわかっていない」とされている<sup>2)</sup>。

### 2) その後の報告 (表4)

その後報告された喫煙と肝細胞がんに関する報告は両者の関係に否定的なものもあるが<sup>50,51)</sup>、Yu ら<sup>55)</sup>はHCV抗体陽性者においても陰性者においても、喫煙にともなう肝細胞がんリスクが上昇することを示している。また、Chiba ら<sup>54)</sup>は、HCV抗体陽性者のコーホートにおいて、喫煙指数とともに肝細胞がん発症リスクが高まることを示している。しかし、いくつかのレビューは両者の関係を認めるのに積極的ではない<sup>44,53)</sup>。

禁煙と原発性肝細胞がんリスクに関する報告はすべて日本からのものであった。Hirayama<sup>9)</sup>、Tsukuma ら<sup>46)</sup>、Tanaka ら<sup>47)</sup> (男のみ)、Goodmann ら<sup>48)</sup> および Tanaka ら<sup>49)</sup> (女のみ) は、いずれも現喫煙者の原発性肝細胞がんリスクが非喫煙者に比べて高い傾向にあることを示している

表3-1 禁煙の効果 (胃がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コ メ ン ト
			現喫煙	前喫煙		
Correa ら 1985 <sup>26)</sup>	US 1979~83	患者対照 308:309	1.35	1.04	不明	白人
			2.66*	1.85	不明	黒人
Buiatti ら 1989 <sup>27)</sup>	イタリア 1985~87	患者対照 1016:1159	Hi Lo pack~yr		不明	
			1.2 1.0	0.9		
McLaughlin ら 1990 <sup>28)</sup>	US 退役軍人 1954~80	コーホート 293,916	1.40*	1.02	不明	
Wu-Williams ら 1990 <sup>29)</sup>	US 1975~84	患者対照 137:137	2.5	1.3	不明	54歳以下の男
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本 1966~82	コーホート 265,118	男 1.45*	1.54*	1~4	年齢を調整
				1.59*	5~9	
				0.87	10+	
			女 1.18*	1.42	1~4	
				1.82	5~9	
				1.40	10+	
Boeing ら 1991 <sup>30)</sup>	ドイツ 1985~88	患者対照 143:579	0.52*	0.61	不明	考察: random variation
Kneller ら 1991 <sup>31)</sup>	US 1966~86	コーホート 17,633	2.6*	2.2	不明	スカンジナビア・ドイツ系
Kato ら 1992 <sup>32)</sup>	愛知県 1985~89	コーホート 3,914	20+ ~19/d		不明	胃内視鏡検査受検者
			2.2 1.1	1.2		
Kato ら 1992 <sup>33)</sup>	愛知県 1985~91	コーホート 9,753	2.18*	2.62	不明	考察: 因果関係ではない
Hoshiyama ら 1992 <sup>34)</sup>	埼玉県 1984~90	患者対照 216:483	1.5	1.1	不明	
Palli 1992 <sup>35)</sup>	イタリア 1985~87	患者対照 923:1159	1.1	1.1	不明	年齢, 年齢, 社会経済状態等で調整 噴門部 その他
			0.9	1.1	不明	
Tverdal ら 1993 <sup>36)</sup>	ノルウェー 1973~88	コーホート 男 44,290 女 24,535	2.7*	1.6	不明	年齢, 地域を調整
			0.6	1.4	不明	
Ramo'n ら 1993 <sup>37)</sup>	スペイン 1986~89	患者対照 177~234	20+ 10~20 ~9/d		不明	
Kabat ら 1993 <sup>38)</sup>	US 1981~90	患者対照 男 122:4,544 女 31:2,228	1.7*	1.6	1~5	胃遠位部の腺がん 年齢, 教育, アルコール, 病院, 調査 時期で調整。
				1.9	6~10	
				1.9	11~20	
				1.0	21+	
				2.2	1~10	
				2.2	11+	
Guo ら 1994 <sup>20)</sup>	中国 1986~91	患者対照 359:2,695	1.1	1.0	-3	nested case~control study
Inoue ら 1994 <sup>38)</sup>	愛知県 1988~91	患者対照 668~668	2.70*	2.64*	<1	全胃 噴門部 胃体部 幽門部
				2.51*	1~9	
				2.27*	10+	
			4.71*	6.85*	<1	
				4.68*	1~9	
				2.81*	10+	
			1.93*	3.63*	<1	
				1.41	1~9	
	1.70	10+				
	3.01*	2.14	<1	幽門部		
		3.03*	1~9			
		2.72*	10+			

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* :  $p < 0.05$ 。

/d 本/日。

表3-2 禁煙の効果 (胃がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コ メ ン ト
			現喫煙	前喫煙		
Hansson ら 1994 <sup>39)</sup>	スウェーデン 1989~92	患者対照 338:679	1.72*	1.27	-10	年齢, 性, SES で調整。 trend p=0.02
				1.22	11~20	
				0.89	21~30	
				0.92	31+	
				1.77*	不明	
Zheng ら 1995 <sup>40)</sup>	US 女性 1986~92	コーホート 41,837	2.9*	2.5	不明	55~69歳
Nomura ら 1995 <sup>41)</sup>	ハワイ日系人 1965~94	コーホート 7,972	2.3*	1.1	不明	
水野ら 1995 <sup>42)</sup>	日本 1966~82	コーホート 265,118	男 1.47*	1.29	不明	観察時: 1966~70 1971~75 1976~81 観察時: 1966~70 1971~75 1976~81 1年目を除外 禁煙開始年齢: 40~59
			女 1.23*	1.47	不明	
			男 1.7*	2.1*	不明	
			1.7*	1.3	不明	
			1.3*	0.9	不明	
			女 1.52*	0.93	不明	
			1.49*	1.24	不明	
			0.92	1.94	不明	
			男 1.47*	2.7*	2~4	
				1.7*	5~9	
	1.2	10~14				
	1.0	15~19				
	1.0	20+				
	男 1.47*	2.52*	1~14	禁煙開始年齢: 40~59		
		1.16	15+			
		3.84*	1~14	60+		
		5.42*	15+			
Engeland ら 1996 <sup>43)</sup>	ノルウェー 1966~93	コーホート 男 11,863 女 14,269	1.3 1.0	1.3 0.8	不明 不明	年齢を調整

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

/d 本/日。

が、すべて量反応関係は示していない。Tsukuma ら<sup>46)</sup>はこれらの所見が、性、年齢およびHBs抗体にかかわらずみられたとし、肺がんや心筋梗塞による早期死亡によって重度喫煙歴を有する原発性肝細胞がん患者が選択的に除外されておれば、原発性肝細胞がんリスクと喫煙の間に量反応関係がみられなくなるかも知れないと考察している。

これらの報告における前喫煙者の相対危険は現喫煙者に比べて一貫して高い傾向を示していないか、しばしばむしろ高い傾向にある。禁煙年数別に示されている2つの報告<sup>9,48)</sup>は、禁煙年数とともに相対危険が変化するという傾向を示していない。

### 3) まとめ

以上のように、喫煙にともなう原発性肝細胞がんリスクの上昇が観察されるものの、量反応関係の示されていない報告もある。禁煙にともなうリスクの変化は認められない。禁煙にともなうリスクが低下するという知見が得られれば、喫煙と肝細胞がんの因果関係もより強固になるであろう。

また、肝細胞がんにはHBVやHCVの感染という強い

原因要因が知られており、その要因がわずかでも交絡しておれば、喫煙と原発性肝細胞がん発生の関係は大きな影響を受けることが考えられる。そのような場合には、ウイルスの感染状態で調整するというよりは、感染状態別に層化した解析が必要であろう。

## 7. 膵臓がん

### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

喫煙にともなう膵臓がんの相対危険は1.0ないし5.4で、中央値はほぼ2である。禁煙期間別にみると、合衆国におけるMack ら<sup>50)</sup>の報告では10年間の禁煙でそのリスクが低下するのに対し、英国におけるCuzick ら<sup>50)</sup>の研究では20年の禁煙を要すると報告されている。

これらのことなどから、公衆衛生総監報告は「膵臓がん」と紙巻たばこ喫煙中止に関する疫学研究の結果は、喫煙と膵臓がんには弱いが一貫した関連があること、そして前喫煙者の膵臓がんリスクは現喫煙者よりも低いことを示している。禁煙によるこのリスク低下は、喫煙が膵臓がんの原因となっているという仮説を強化している。アルコールは

表4 禁煙の効果 (原発性肝細胞がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険*		禁煙 年数	コ メ ン ト
			現喫煙	前喫煙		
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本 1966~82	コホート 265,118	男 1.50*	1.80*	1~4	年齢を調整
				2.56*	5~9	
			女 1.66*	1.07	10+	
				1.68	1~4	
			3.04	5~9		
Tsukumaら 1990 <sup>6)</sup>	大阪・男 1983~87	患者対照 160:135	2.3*	0.8	不明	年齢調整。現喫煙者で喫煙量との間に 量反応関係なし
Tanakaら 1992 <sup>7)</sup>	福岡・佐賀 1985~89	患者対照 男 168:291 女 36:119 計 204:410	1.7 1.0 1.5	1.8 1.7 1.6	1+	年齢調整
					1+	
					1+	
Goodmanら 1995 <sup>48)</sup>	広島・長崎 1978~81	コホート 男 124,112人年 女 186,974人年	4.26*  1.58	5.60*	-13	市、被曝時年齢、到達年齢、肝被曝線 量で調整
				4.11*	14~23	
				4.04*	24+	
				10.4	-13	
				1.03	10~24	
			2.31	25+		
Tanakaら 1995 <sup>9)</sup>	福岡・佐賀・大阪 ・女 1983~89	患者対照研究 120:257	1.8	2.8*	不明	3研究の合同解析。年齢、調査地域で 調整

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* :  $p < 0.05$ 。

/d 本/日。

禁煙の利益の評価における交絡因子のようではないが、食事や以前の喫煙量のような、その他の因子による交絡の可能性は十分には研究されていない」と結論している<sup>2)</sup>。

## 2) その後の報告 (表5)

前喫煙者と現喫煙者を比較したその後の報告では、Gulloら(1995)<sup>61)</sup>による結果を除けば、いずれも前喫煙の相対危険が現喫煙者よりも低いことを示している。禁煙年数別にみると、Hirayama<sup>9)</sup>による女や、Silvermanら<sup>60)</sup>の成績では1-10年ではリスクの低下がみられないか、むしろ高い傾向にあるが、10年を越えればかなりの低下が観察されている。一方、Howeら<sup>58)</sup>およびJiら<sup>62)</sup>は、禁煙後2-9年でもかなりのリスク低下を観察している。

2つの研究<sup>59,63)</sup>では、アルコール摂取を調整しても前喫煙者の相対危険は低い傾向にあった。

Fuchsら<sup>63)</sup>によるコホート研究では、禁煙までの総喫煙量別に相対危険が示されており、いずれも現喫煙者に比べて前喫煙者の相対危険が低い傾向にあった。また、Jiら<sup>62)</sup>は、男について、1日喫煙量や総喫煙量別にみても大差のないことを確認した。

## 3) まとめ

膀胱がんの原因としてはいくつかの仮説があるものの、喫煙以外に有力なものはないと考えられ、Ahlgren<sup>64)</sup>は紙巻たばこ喫煙が膀胱がんの著明なリスクファクターに違いないと結論している。したがって、調整すべき交絡因子としては禁煙前の喫煙強度が最も重要であろう。公衆衛生総監報告の結論に付け加えることとしては、禁煙前の喫煙量にかかわらず、前喫煙者の相対危険が現喫煙者よりも低い

という知見が得られたことである。

## 8. 膀胱がん

### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

禁煙と膀胱がんに関しては報告数も多く、禁煙年数別の分析結果も多い。公衆衛生総監報告でレビューされた膀胱がんと禁煙に関する研究における現喫煙者の相対危険は1.0-7.2であり、中央値はほぼ3倍である。

Wynder and Stellman<sup>17)</sup>, Wynder and Goldsmith<sup>65)</sup>, Carthwrightら<sup>66)</sup>, および Iscovichら<sup>67)</sup>による報告では6年前後で相対危険がほぼ半分に低下し、10-20年くらいではほぼ非喫煙者のレベルに低下することを示している。一方、Vineisら<sup>68)</sup>の報告では15年以上でも2.3倍、Hartgeら<sup>69)</sup>の報告では30年以上でも1.4倍という相対危険を示す報告もある。

禁煙前の喫煙量との関係については詳しいデータが示されており、1日当たり喫煙量かつ喫煙年数別にみても、現喫煙者に比べて前喫煙者の相対危険が低いことが示されている<sup>69)</sup>。

これらのことより、公衆衛生総監報告は「膀胱がんの原因としての紙巻たばこ喫煙を指示する知見の量は、がんに焦点をあてた1982年公衆衛生総監報告以来説得力を持ってきている。世界中で実施されてきたさまざまなデザインによる多数の研究が、喫煙者における膀胱がんリスクの有意な上昇を示している。紙巻たばこ喫煙は、これまでの公衆衛生総監報告において膀胱がんの寄与因子であると決定されているが、現在では膀胱がんとは因果関係があると認め

表5 禁煙の効果 (膀胱がん)

発表者 (年)	集団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コメ ン ト	
			現喫煙	前喫煙			
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本 1966~82	コホート 265,118	男 1.56*	0.74	1~4	年齢を調整	
				0.33	5~9		
				1.15	10+		
Baghurst ら 1991 <sup>57)</sup>	豪州 1984~87	患者対照 104:253	女 1.44*	1.76	1~4		
			1.76	1.14	不明		
Howe ら 1991 <sup>58)</sup>	カナダ 1983~86	患者対照 249:505	2.54	1.75	2~9	熱量と線維でも調整	
				1.41	10~19		
				0.67	20+		
Tverdal ら 1993 <sup>36)</sup>	ノルウェー 1973~88	コホート 男 44,290	3.1*	1.4	不明	年齢, 地域を調整	
Zheng ら 1993 <sup>59)</sup>	US 白人男 1996~86	コホート 17,633	25+ ~24/d 3.9* 1.4	1.0	不明	アルコール摂取で調整	
Silverman ら 1994 <sup>60)</sup>	US 1986~89	患者対照 492:2,152	1.8*	3.1*	1~2	年齢, 人種, 性, 地域, アルコール消費, 胆嚢疾患で調整。	
				2.0*	3~5		
				1.8*	6~10		
				1.2	11~20		
				1.3	21+		
Gullo ら 1995 <sup>61)</sup>	イタリア 1987~89	患者対照 570:570	21+ ~20/d 男 1.55 0.91	0.58	不明		
			女 0.56 2.18*	1.00	不明		
Ji ら 1995 <sup>62)</sup>	中国 1990~93	患者対照 451:1552	男 1.6	1.2	不明	年齢, 収入, 教育で調整	
			女 1.4	1.6	不明		
			男	3.8*	-1	年齢, 収入で調整 傾向 p=0.02	
				1.6	2~9		
				0.7	10+	<20本/日	
			男	2.2*	-9		
				0.8	10+	20+	
				1.8	-9		
				0.7	10+	<35 pack~yr	
			男	2.2*	-9		
	0.5	10+	35+				
	1.7	-9					
	1.5	10+					
Fuchs ら 1996 <sup>63)</sup>	US 1976~92	コホート 男 49,428 女 118,339	2.5*	1.2	不明	年齢, 性, BMI, DM 歴で調整 医療従事者 看護婦	
				2.4*	1.1		不明
				1.3	1.0		不明
				2.7*	1.2		不明
				2.8*	1.2		不明
Engeland ら 1996 <sup>43)</sup>	ノルウェー 1966~93	コホート 男 11,863 女 14,269	2.1*	1.3	不明	1~10 pack~yr 11~25 26~50 21+	
				1.2	0.9		不明
				1.4	0.6		不明
							不明

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

/d 本/日。

られている。禁煙にともなう膀胱がんリスクの低下は、紙巻タバコ喫煙が膀胱がんの原因であるという結論をさらに支持している。このリスク減少は、喫煙継続者に比べて前喫煙者では累積喫煙量が少ないということによる交絡によっては説明されない」と結論している<sup>2)</sup>。

2) その後の報告 (表6)

その後の報告においてもほぼ同様であり、短期間の前喫煙者では相対危険の低下がみられないか、または若干の上昇を示すこともあるが、禁煙前の喫煙強度を調整した、Clavel ら<sup>70)</sup>と De Stefani ら<sup>73)</sup>による報告では禁煙年数とともに有意に低下することが示されている。また、浸潤型と非浸潤型に分けて、禁煙前の1日当たり喫煙量別に観察



表6 禁煙の効果 (膀胱がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>a</sup>		禁煙 年数	コ メ ン ト		
			現喫煙	前喫煙				
Clavel ら 1989 <sup>70)</sup>	フランス 1984~87	患者対照 477:477		1.00	0~2	この傾向は、年齢、病院、居住地、1日喫煙量、喫煙期間、吸入程度、種類(black 対 blond)調整しても不変		
				0.84	3~9			
				0.69	10~14			
				0.38*	15+			
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本 1966~82	コホート 265,118	男	1.61*	1.69	1~4	年齢を調整	
					1.83	10+		
Mills ら 1991 <sup>71)</sup>	US~SDA 1974~82	コホート 34,198	女	2.29*	7.95	5~9	非ヒスパニック白人	
				5.67*	2.24*	不明		
López~ Abente ら 1991 <sup>72)</sup>	スペイン 1983~86	患者対照 430:791		4.37*	4.38*	0~5		
					2.99*	6~15		
De Stefani ら 1991 <sup>73)</sup>	ウルグアイ男 1987~89	患者対照 111:222		11.9*	5.9*	不明		年齢、居住地、社会階級、病院で調整 年齢、居住地、社会階級、喫煙強度で調整
				1.0	0.5	1~4		
					0.5	5~9		
					0.4*	10+		
Hartge ら 1993 <sup>74)</sup>	US 1978	患者対照 男・黒人 88:277 白人1925:3642 女・黒人 33:106 白人 633:1295	20+ <20/d		20+ <20/d		年齢、地域、職業性リスク等で調整	
				4.5* 2.2*	1.8 1.6	不明		
				3.0* 2.1*	1.9* 1.3*	不明		
				2.1 1.7	5.0	3.6		不明
Sturgeon ら 1994 <sup>75)</sup>	US 1977-	患者対照 1,860:3,934		1.6*	1.5*	不明	非浸潤型: ~19/d 20+/d 浸潤型: ~19/d 20+/d	
				2.7*	1.6*	不明		
				2.9*	1.6*	不明		
				3.6*	2.6*	不明		
Barbone ら 1994 <sup>76)</sup>	イタリア男 1986~90	患者対照 236:390		3.1*	4.1*	-15		
					2.4	16+		
Momas ら 1994 <sup>77)</sup>	フランス男 1987~89	患者対照 219:794		5.27*	4.99*	-2	年齢、職業性曝露、コーヒー、アルコール等で調整	
					7.05*	3~15		
					4.56*	>15		
Vizcaino ら 1994 <sup>78)</sup>	ジンバブエ 1963~77	患者対照 680:8,201		1.1	0.3	不明	年齢、州、ヒルハルツ症、教育、飲酒を調整	
Tremblay ら 1995 <sup>79)</sup>	カナダ 1970~88	患者対照 138:412		2.63*	1.79	不明	アルミニウム作業における nested case-control study. Benzene-soluble matter で調整。	
McCarthy ら 1995 <sup>80)</sup>	US 1975~92	患者対照 301:1,196		1.68*	1.33	不明	性、年齢で調整	
Engeland ら 1996 <sup>43)</sup>	ノルウェー 1966~93	コホート 男 11,863 女 14,269		3.2*	2.1*	不明	年齢を調整	
				2.8*	1.5	不明		

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* :  $p < 0.05$ 。

/d 本/日。

した Sturgeon ら<sup>75)</sup>の結果においても現喫煙者に比べて前喫煙者の相対危険は低い傾向にあった。

Tremblay ら<sup>79)</sup>によるアルミニウム作業者の研究では、コールタールピッチ揮発物に対する環境曝露の指標としての、benzene-soluble matter や benzo [a] pyren と膀胱がんリスクの間に強い強い関連がみられたが、benzene-soluble matter で調整しても現喫煙者に比べて前喫煙者の相対危険が低い傾向にあった。

ただし、わが国での大規模コホート研究での結果は上記のような結果とは一致していない<sup>9)</sup>。

### 3) まとめ

結論は公衆衛生総監報告を修正するものではない。禁煙前の喫煙量で調整した結果はその後の研究においても確認されている。膀胱がんには職業性のものも多いはずであり、そのような環境ではどうなのかにも関心がある。

## 9. 乳 が ん

### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

喫煙にともなう乳がん相対危険は0.6ないし4.6倍(中央値はほぼ1倍)であり、閉経の前後で一貫した差がみられ

ない。さらに禁煙後にみられるリスクの変化についてもほとんど一貫していない。

したがって乳がんと紙巻たばこ喫煙についての公衆衛生総監報告のレビューは、「紙巻たばこ喫煙と乳がんには関連がないことを示唆しており、喫煙中止による一貫したリスク変化は観察されない」と結論している<sup>2)</sup>。

2) その後の報告 (表7)

喫煙と乳がんの関係に関する仮説には、喫煙の抗エストロゲン作用によってリスクを低下させるというもの、非授乳期の分泌物に紙巻たばこ喫煙に由来する発癌物質が検出されることからリスクを上昇させるというものがある<sup>81)</sup>。

公衆衛生総監報告以後における報告のほとんどは、喫煙にともなう乳がん相対危険の上昇を認めていない<sup>36,43,82,83,85,87-91)</sup>。一方、Hiroseら<sup>92)</sup>は閉経前の乳がんリスクの上昇を認めたが、明らかな量反応関係は示していない。Bennickeら<sup>81)</sup>は30年を越える喫煙者に軽度のリスク上昇(1.6, 95% C.I.=1.1-2.2)を認めている。Palmerら<sup>83)</sup>は、思春期からの喫煙が乳がんリスクを上昇させることを指摘しているが、その後の総説<sup>93)</sup>では紙巻たばこ喫煙がリスクを大幅に上昇させるという証拠はほとんどないと結論している。

しかし、Morabiaら<sup>86)</sup>は、能動喫煙にも受動喫煙にも曝露されていない女性の乳がんリスクを基準とする能動喫煙

表7 禁煙の効果 (乳がん)

発表者 (年)	集団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険*		禁煙 年数	コメ ン ト	
			現喫煙	前喫煙			
Ewertz 1990 <sup>82)</sup>	デンマーク 1983~84	患者対照 1480 : 1332	全 0.93	0.98	不明	年齢および出生地で調整	
			前 0.96	0.83	不明		
			後 0.96	1.29	不明		
Palmerら 1991 <sup>83)</sup>	カナダ 1982~86 US 1982~86	患者対照 607 : 1214 1955 : 805	全 1.1	1.0	不明	年齢, 地域, 閉経年例, 初潮年齢, 初回出産年齢, 出産回数, 乳がん家族歴, 線維膿瘍性乳腺症歴, BMI, 経口避妊薬, アルコール, 教育で調整	
			全 1.3	1.1	不明		
Tverdalら 1993 <sup>86)</sup>	ノルウェー 1973~88	コーホート 女 24,535	全 1.4	0.9	不明	年齢, 地域を調整	
Calleら 1994 <sup>84)</sup>	US 1982~88	コーホート 404,412	全 1.26*	0.85	不明	乳がん家族歴, BMI, 教育, アルコール, 乳房嚢胞, 初回出産年齢, 初潮年齢, 閉経年齢で調整	
Engelandら 1996 <sup>43)</sup>	ノルウェー 1966~93	コーホート 女 14,269	全 1.0	1.1	不明	年齢で調整	
Bragaら 1996 <sup>85)</sup>	イタリア 1991~94	患者対照 2,588 : 2,569	前 0.88	1.23	不明	年齢, 施設, 教育で調整	
			後 0.86	1.17	不明		
			0.85	1.28	不明		年齢<50歳
			0.86	1.19	不明		50~59
			0.88	1.04	不明		60+
			0.85	1.14	不明		教育<7年
			0.82	1.41*	不明		7~11
			0.92	1.00	不明		12+
			0.94	1.15	不明		出産児 0
			0.82	1.15	不明		1~2
			0.93	1.22	不明		3+
			0.83	1.14	不明		経口避妊剤使用経験なし
			0.96	1.59*	不明		あり
0.87	1.18*	不明	ホルモン置換療法経験なし				
0.79	1.11	不明	あり				
0.86	1.36*	不明	BMI <23.2				
0.80	1.27	不明	23.2~26.5				
0.94	0.93	不明	>26.5				
Morabiaら 1996 <sup>86)</sup>	スイス 1992~93	患者対照 244 : 1032	全 1.5	3.3*	不明	1~9/d 年齢, 教育, BMI, 初潮年齢, 10~19 初回出産年齢, 経口避妊薬, 20+ 母姉妹の乳がん, 乳生検, アルコールで調整 禁煙年数10年未満と以上で差なし	
			2.1	3.6*	不明		
			5.1*	3.7*	不明		

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

/d 本/日。

の相対危険はかなり高い（1日20本以上の現喫煙者で5.1, 95% C.I.=2.1-12.6）ことを示しているのが注目される。

禁煙の効果については、前喫煙者のリスクが低い傾向を示す報告もあるが<sup>36,84)</sup>、一般にはほとんど差がみられない。Bragaら<sup>85)</sup>は大規模な患者対照研究において、年齢、教育、出産児数、経口避妊薬使用経験、ホルモン置換療法経験およびBMIについて層別に前喫煙者の相対危険を示しているが、いずれも現喫煙者よりも高い値であった。Morabiaら<sup>86)</sup>の示す結果も、禁煙の効果に関しては一貫した傾向を示していない。

3) まとめ

喫煙が乳がんリスクを上昇させたり、低下させるという知見そのものが不十分であり、禁煙の効果を支持する報告はほとんどない。

10. 子宮頸がん

1) 公衆衛生総監報告のまとめ

喫煙にともなう子宮頸がん相対危険は1.0ないし5.0倍（中央値はほぼ2倍）である。ほとんどの研究において禁煙1年を過ぎると、前喫煙者のリスクは現喫煙者に比べて低下を始める。禁煙後の年数の効果については十分に研究されていないが、大規模な研究では禁煙後かなり急速にリスクの低下がみられることを示唆している。喫煙と子宮頸がんの研究においては、パピローマウイルスのような性感染に関連する要因による交絡が問題となるが、性感染症のり

スクファクターで調整した現喫煙者や前喫煙者の相対危険は、そのような調整を行わない相対危険とほとんど同じであったとする報告がいくつかある。

公衆衛生総監報告は、「子宮頸がんと紙巻たばこ喫煙中止に関する知見のレビューは、子宮頸がんリスクと紙巻たばこ喫煙には一貫して観察される関連があり、喫煙者の社会的要因やSTDリスクを調整しても、前喫煙者のリスクが現喫煙者よりも低いことを示している。禁煙後にみられるこのリスク低下は、喫煙が子宮頸がんの寄与因子であるという仮説を支持するものである」と結論している<sup>2)</sup>。

2) その後の報告（表8）

禁煙期間との関係はほとんどの報告で示されていない。Hirayama<sup>9)</sup>による観察は、1-4年の短期間ではリスクが上昇する傾向にあることを示している。Jonesら<sup>95)</sup>は、性交相手の数、経口避妊薬使用、陰部感染歴等で調整して、前喫煙者の相対危険が現喫煙者を下回る傾向にあることを示した。

Dalingら<sup>97)</sup>は、性交相手の数に加えて、単純ヘルペスウイルスV-2抗体やパピローマウイルス-16 L1抗体の有無でも調整し、前喫煙者の相対危険が現喫煙者を下回る傾向にあることを示した。

現喫煙者でのリスク上昇が観察されなかった研究では、禁煙の影響も観察されなかった。

3) まとめ

禁煙後子宮頸がんリスクが低下することが再確認された

表8 禁煙の効果（子宮頸がん）

発表者 (年)	集団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険 <sup>#</sup>		禁煙 年数	コメント
			現喫煙	前喫煙		
Licciardone ら, 1989 <sup>94)</sup>	US 白人 1984~86	患者対照 331:993	<1 3.9* 2.2*	≥1pack/d 1.7	不明	対照群は喫煙およびアルコールに関連のないがん患者。年齢、アルコール、診断時のステージで調整
Hirayama 1990 <sup>9)</sup>	日本 1966~82	コホート 265,118	1.57*	2.32	1~4	年齢を調整
Jonesら 1990 <sup>95)</sup>	US 1982~84	患者対照 293:801	1.9*	1.5*	不明	年齢、人種、最後のパピニコロ検査からの期間、異常なスメアの回数、性交相手の数、経口避妊薬使用年数、ベッサリー使用年数、非特異性陰部感染歴で調整
Tverdalら 1993 <sup>96)</sup>	ノルウェー 1973~88	コホート 女 24,535	2.2	1.0	不明	年齢、地域を調整
Ursinら 1996 <sup>96)</sup>	US 1977~91	患者対照 195:386	1.0	1.2	不明	教育、収入、18歳以降の体重増加、性交相手の総数、20歳未満の性交相手の総数、ベッサリー使用、死産経験、陰部疣贅、経口避妊薬使用で調整
Dalingら 1996 <sup>97)</sup>	US 1986~92	患者対照 314:672	1.7*	1.5*	不明	年齢、性交相手の総数、10年間のパピニコロ検査回数、17歳以下での経口避妊剤使用、HS V-2抗体、HPV-16 L1抗体で調整
Engelandら 1996 <sup>93)</sup>	ノルウェー 1966~93	コホート 女 14,269	1.0	0.8	不明	年齢を調整

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

/d 本/日。

が、禁煙年数の効果についての情報は追加されなかった。付け加えるべき事項としては、単純ヘルペスウイルス感染やパピローマウイルス感染のより直接的な指標である抗体の有無で調整しても、現喫煙者の相対危険が非喫煙者よりも高く、前喫煙者では現喫煙者よりも低いという知見が得られたことである。

### 11. 子宮内膜がん

#### 1) 公衆衛生総監報告のまとめ

公衆衛生総監報告は、「子宮内膜がんについてのこれまでの研究のレビューは、現喫煙者におけるリスクが非喫煙者よりもほぼ30%低いことを示しており、前喫煙者でのリスクは現喫煙者と同様かやや大きいことを示している。子宮内膜がんに対する喫煙の予防効果についてのメカニズムを研究することは、喫煙のホルモンに対する作用やホルモンの子宮内膜がんに対する作用を理解する上での科学的関心事ではある。しかし、他の臓器系に対するリスクは子宮内膜がんに対する潜在的リスクをはるかに上回るのので、この逆相関に公衆衛生的意味はない」結論している<sup>2)</sup>。

#### 2) その後の報告 (表9)

その後における喫煙と子宮内膜がんに関する報告のうち、Brintonら<sup>98)</sup>によるものは現喫煙者に閉経後のリスクが低く、前喫煙者では現喫煙者よりもやや高いという公衆衛生総監報告と一致している。しかし、Weirら<sup>99)</sup>による閉経後のリスクはむしろ上昇の傾向にあり、前喫煙者ではそれよりも低い傾向を示している。他の報告<sup>43,99~101)</sup>では、現喫煙者のリスク変化が有意でないかやや高い傾向を示しており、禁煙による変化は認められない。

#### 3) まとめ

近年の報告をみる限り、喫煙が子宮内膜がんのリスクを上げているか否かは判断できない。禁煙の効果についての報告も少ない。

### 12. 結 論

1) 乳がんおよび子宮内膜がんについては、喫煙にともなうリスクの上昇が確認されず、肝細胞がんについては量

反応関係がみられなかった。

2) 乳がんおよび子宮頸がんについては、禁煙年数との関係について十分な記述のある報告が得られなかった。

3) 交絡因子としては、まず禁煙前の喫煙強度が問題となるが、肝細胞がん、子宮頸がんおよび子宮内膜がんではその調整をした報告がなかった。

4) 他に強い原因要因がある場合にはそれを念頭に入れた解析が必要であるが、問題となる肝細胞がんと子宮頸がんでは、いずれも層別解析ないし調整の行なわれた報告が含まれていた。

5) 以上の点に加えて、それぞれの部位に固有の交絡因子が配慮されているか否かを考慮し、口腔がん、食道がん、膵臓がん、膀胱がんおよび子宮頸がんには禁煙によるリスクの低下が確認された。胃がんではリスクの低下がみられたが、交絡の可能性を否定できない。肝細胞がんではリスクの低下が確認されず、乳がんおよび子宮内膜がんでは喫煙にともなうリスクの上昇そのものが確認されなかった。

本稿は、第20回日本がん疫学研究会におけるシンポジウム「日本人の喫煙とがん」での発表に加筆したものである。

### 参 考 文 献

- 厚生省編：喫煙と健康——喫煙と健康に関する報告書，第2版。(財)健康・体力づくり事業財団，東京，1993。
- U.S. Department of Health and Human Services: The Health Benefits of Smoking Cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Center for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No.(CDC)90-8416, 1990.
- Benner, S.E., Lippman, S.M., et al.: Cancer of the head and neck. In Cancer Prevention and Control, Greenwald, P., Kramer, B.S., Weed, D.L., eds., Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 641-657, 1995.
- Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., et al.: Smoking and drinking in relation to oral pharyngeal cancer. Cancer Res. 48, 3282-3287, 1988.
- Kahn, H.A.: The Dorn study of smoking and mortality

表9 禁煙の効果 (子宮内膜がん)

発表者 (年)	集 団 (調査年)	研究法 (対象数)	相対危険*		禁煙 年数	コ メ ン ト
			現喫煙	前喫煙		
Brintonら 1993 <sup>98)</sup>	US 1987~90	患者対照 405:297	0.5 0.4*	3.0 0.8	不明 不明	年齢, 教育歴, 出生数, 体重, 閉経前 経口避妊薬, エストロゲン使 閉経後 用で調整
Weirら 1994 <sup>99)</sup>	カナダ 1977~78	患者対照 14:146	0.82	0.84 0.85	-9 10+	年齢, 肥満, エストロゲン使用で調整 閉経前
		74:405	2.80	1.81	-9	閉経後
Engelandら 1996 <sup>43)</sup>	ノルウェー 1966~93	コーホート 女 14,269	1.1	1.2	不明	年齢で調整

# : 相対危険は非喫煙者に対する値。現喫煙者の記載がない場合には禁煙年数の最短に対する相対危険。

\* : p<0.05。

- among US veterans : report on eight and one-half years of observation. In: Haenszel, W.(ed.) *Epidemiological Approaches to the Study of Cancer and Other Chronic Diseases*. NCI Monograph 19. US Department of Health, Education, and Welfare, U.S. Public Health Service, National Cancer Institute, 1966, pp.1-125.
- 6) Kabat, G.C., Hebert, J.R., Wynder, E.L. : Risk factors for oral cancer] n women. *Cancer Res.*, 49, 2803-2806, 1989.
  - 7) Kabat, G.C., Wynder, E.L. : Type of alcohol beverage and oral cancer. *Int. J. Cancer*, 43, 190-194, 1989.
  - 8) Merletti, F., Boffetta, P., Ciccone, G., et al. : Role of tobacco and alcoholic beverage in the etiology of cancer of the oral cavity/ororaharynx in Torino, Italy. *Cancer Res.*, 49, 4919-4924, 1989.
  - 9) Hirayama, T. : Life-style and mortality : a large-scale census-based cohort study in Japan. Karger, Basel, 1990.
  - 10) Zheng T., Boyle, P., Hu, H., et al. : Tobacco amoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer : a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control*, 1, 173-179, 1990.
  - 11) Oreggia, F., De Stefani, E., Correa, P., et al. : Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer*, 67, 180-183, 1991.
  - 12) Barra, S., Baro'n, A., Franceschi, S., et al. : Cancer and non-cancer controls in studies on the effect of tobacco and alcohol consumption. *Int. J. Epidemiol.*, 20, 845-851, 1991.
  - 13) De Stefani, E., Oreggia, F., Rivero, S., et al. : Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer*, 70, 679-982, 1992.
  - 14) Mashberg, A., Boffeta, P., Winkelman, R., et al. : Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer*, 72, 1369-1375, 1993.
  - 15) Kabat, G.C., Chang, C.J., Wynder, E. : The role of tobacco, alcohol use, and body mass index in oral and phryngeal cancer. *Int. J. Epidemiol.* 23, 1137-1144, 1994.
  - 16) Andre, K., Schraub, S., Mercier, M., et al. : Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer : a case-control study in the Doubs Region of France. *Oral Oncol.*, Eur. J. Cancer, 31B(5), 301-309, 1995.
  - 17) Wynder, E.L., Stellman, S.D. : Comparative epidemiology of tobacco related cancers. *Cancer Res.*, 37, 4608-4622, 1977.
  - 18) Kabat, G.C., Ng, S.K., Wynder, E.L. : Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*, 4, 123-132, 1993.
  - 19) Tavani, A., Negri, E., Franceschi, S., et al. : Risk factors for esophageal cancer in women in northern Italy. *Cancer*, 72, 2531-2536, 1993.
  - 20) Guo, W., Blot, W.J., Li, J.-Y., et al. : A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int. J. Epidemiol.*, 23, 444-450, 1994.
  - 21) Brown, L.M., Silverman, D.T., Pottorn, L.M., et al. : Adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction in White men in the United States : alcohol, tobacco, and socioeconomic factors. *Cancer Causes Control*, 5, 333-340, 1994.
  - 22) Castelletto, R., Castellsague, X., Muñoz, N., et al. : Alcohol, tobacco, mate drinking, and esophageal cancer in Argentina. *Cancer Eoidemiol. Biomarkers Prev.*, 3, 557-564, 1994.
  - 23) Gao, Y. T., McLaughlin, J.K., Blot, W.J., et al. : Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. I. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. *Int. J. Cancer*, 58, 192-196, 1994.
  - 25) Vizzaino, A.P., Parkin, D.M., Skinner, M.E.G. : Risk factors associated with oesophageal cancer in Bulawayo, Zimbabwe. *Br. J. Cancer*, 72, 769-773, 1995.
  - 25) Vaughan, T.L., Davis S., Kristal, A., Thomas, D.B. : Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and ganstric cardia : adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4, 85-92, 1995.
  - 26) Correa, P., Fontham, E., Pickle, L.W., et al. : Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J. Natl. Cancer Inst.*, 75, 645-654, 1985.
  - 27) Buiatti, E., Palli, D., Decarli, A., et al. : A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int. J. Cancer*, 44, 611-616, 1989.
  - 28) McLaughlin, J.K., Hrubec, Z., Blot, W.J., et al. : Stomach cancer and cigartte smoking among U.S. veterans, 1954-1980. *Cancer Res.*, 50, 3804, 1990.
  - 29) Wu-Williams, A.H., Yu, M.C., Mack, T.M. : Life-style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County. *Cancer Res.* 50, 2569-2576, 1990.
  - 30) Boeing, H., Frentzel-Beyme, R., Berger, M., et al. : Case-control study on stomach cancer in Germany. *Int. J. Cancer*, 47, 858-864, 1991.
  - 31) Kneller, R.W., McLaughlin, J.K., Bjerke, E., et al. : A cohort study of stomach cancer in a high-risk Armenian population. *Cancer*, 68, 672-678, 1991.
  - 32) Kato, I., Tominaga, S., Ito, Y., et al. : A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn. J. Cancer Res.*, 83, 1137-1142, 1192.
  - 33) Kato, I., Tominaga, S., Matsumoto, K. : A prospective study of stomach cancer among rural Japanese population : a 6 year survey. *Jpn. J. Cancer Res.*, 83, 568-575, 1992.
  - 34) Hoshiyama, Y., Sasaba, T. : A case-control study of single and multiple stomach cancers in Saitama Prefecture, Japan. *Jpn. J. Cancer Res.*, 83, 937-943, 1992.
  - 35) Palli, D., Bianchi, S., Decarli, A., et al. : A case-control study of cancers of the gastric cardia in Italy. *Br. J. Cancer*, 65, 263-266, 1992.
  - 36) Tverdal, A., Thelle, D., Stensvold, I., et al. : Mortality in relation to smoking history : 13 years' follow-up of 68, 000 Norwegian men and women 35-49 years. *J. Clin. Epidemiol.*, 46, 475-487, 1993.
  - 37) Ramón, J.M., Serra-Majem, L., Cerdo', C., et al. : Nutri-

- ent intake and gastric cancer risk : a case-control study in Spain. *Int. J. Epidemiol.*, 22, 983-988, 1993.
- 38) Inoue, M., Tajima, K., Hirose, K., et al. : Life-style and subsite of gastric cancer-joint effect of smoking and drinking habits. *Int. J. Cancer*, 56, 494-499, 1994.
  - 39) Hansson, L.-E., Baron, J., Nyren, O., et al. : Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer*, 57, 26-31, 1994.
  - 40) Zheng, W., Sellers, T.A., Doyle, T.J., et al. : Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, 142, 955-960, 1995.
  - 41) Nomura, A.M.Y., Stemmermann, G.N., Chyou, P.-H. : Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn. J. Cancer Res.* 86, 916-923, 1995.
  - 42) 水野正一, 祖父江友孝, 金城芳秀, 他 : 大規模コホート研究を用いた禁煙後のがんのリスク推移の再解析. 第54回日本がん学会総会 (演題番号 2588), p.705, 1995.
  - 43) Engeland, A., Andersen, A., Haldorsen, T., et al. : Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer : 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control*, 7, 497-506, 1996.
  - 44) 廣畑富雄編 : がんライフスタイル ; がん予防への道. 日本公衆衛生協会, 東京.
  - 45) Neugut, A.I., Mayek, M., Howe, G. : Epidemiology of gastric Cancer. *Seminar in Oncology*, 23, 281-291, 1996.
  - 46) Tsukuma, H., Hiyama, T., Oshima, A., et al. : A case-control study of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan. *Int. J. Cancer*, 45, 231-236, 1990.
  - 47) Tanaka, K., Hirohata, T., Takeshita, S., et al. : Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Fukuoka, Japan. *Int. J. cancer*, 51, 509-514, 1992.
  - 48) Goodman, M.T., Moriwaki, H., Vaeth, M., et al. : Prospective cohort study of risk factors for primary liver cancer in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Epidemiology*, 6, 36-41, 1995.
  - 49) Tanaka, K., Hirohata, T., Fukuda, K., et al. : Risk factors for hepatocellular carcinoma among Japanese women. *Cancer Causes Control*, 6, 91-98, 1995.
  - 50) London, W.T., Evans, A.A., McGlynn, K., et al. : Viral, host and environmental risk factors for hepatocellular carcinoma : a prospective study in Haimen City, China. *Intervirology*, 38, 155-161, 1995.
  - 51) Shin, H.-R., Lee, C.-U., Park, H.-J., et al. : Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer : a case-control study in Pusan, Korea. *Int. J. Epidemiol.*, 25, 933-940, 1996.
  - 52) Yu, W.-M., You, S.-L., Chan, A.-S., et al. : Association between hepatitis C virus antibody and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res.*, 51, 5621-5625, 1991.
  - 53) Kramer, B.S., Johnson, K.A. : Other gastrointestinal cancers : stomach, liver. In *Cancer Prevention and Control*, Greenwald, P., Kramer, B.S., Weed, D.L., eds., Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 673-694, 1995.
  - 54) Chiba, T., Matsuzaki, Y., Abei, M., et al. : The role of previous hepatitis B infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 91, 1195-1203, 1996.
  - 55) Mack, T.M., Yu, M.C., Hanisch, R., et al. : Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76, 49-60, 1986.
  - 56) Cuzik, J., Babiker, A.G. : Pancreas cancer, alcohol, diabetes mellitus, and gall-bladder disease. *Int. J. Cancer*, 43, 415-421, 1989.
  - 57) Baghurst, P.A., McMichael, A.J., Slavotinek, A.H., et al. : A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am. J. Epidemiol.*, 134, 167-179, 1991.
  - 58) Howe, G.R., Jain, M., Burch, J.D., et al. : Cigarette smoking and cancer of the pancreas : evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int. J. Cancer*, 47, 323-328, 1991.
  - 59) Zheng, W., McLaughlin, J.K., Gridley, G., et al. : A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 4, 477-482, 1993.
  - 60) Silverman, D.T., Dunn, J.A., Hoover, R.N., et al. : Cigarette smoking and pancreas cancer : a case-control study based on direct interviews. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1510-1516, 1994.
  - 61) Gullo, L., Pezzilli, R., Morselli-Labate, A.M., Italian Pancreatic Cancer Study Group : Coffee and cancer of the pancreas : an Italian multicenter study. *Pancreas*, 11, 223-229, 1995.
  - 62) Ji, B.-T., Chow, W.-H., Dai, Q., et al. : Cigarette smoking and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer : a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control*, 6, 369-376, 1995.
  - 63) Fuchs, C.S., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., et al. : A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch. Intern. Med.* 156, 2255-2260, 1996.
  - 64) Ahlgren, J.D. : Epidemiology and risk factors in pancreas cancer. *Seminars in Oncology*, 23, 241-250, 1996.
  - 65) Wynder, E.L., Goldsmith, R. : The epidemiology of bladder cancer. A second look. *Cancer*, 40, 1246-1268, 1977.
  - 66) Cartwright, R.A., Adib, R., Appleyard, I., et al. : Cigarette smoking and bladder cancer : an epidemiological inquiry in West Yorkshire. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 37, 256-263, 1983.
  - 67) Iscovich, J., Casteletto, R., Esteve, J., et al. : Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int. J. Cancer*, 40, 734-740, 1987.
  - 68) Vineis, P., Esteve, J., Terracini, B. : Bladder cancer and smoking in males : types of cigarettes, age at start, effect of stopping smoking and interaction with occupation. *Int. J. Cancer*, 34, 165-170, 1984.
  - 69) Hartge, P., Silverman, D., Hoover, R., et al. : Changing cigarette habits and bladder cancer risk : a case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 78, 1119-1125, 1987.

- 70) Clavel, J., Cordier, S., Boccon Gibod, L., et al. : Tobacco and bladder cancer in males : increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int. J. Cancer*, 44, 605-610, 1989.
- 71) Mills, P.K., Beeson, W.L., Phillips, R.L., et al. : Bladder cancer in a low risk population : results from the Adventist health study. *Am. J. Epidemiol.*, 133, 230-239, 1991.
- 72) Lo'pez-Abente, G., Gonzalez, C.A., Errozola, M., et al. : Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am. J. Epidemiol.*, 134, 830-839, 1991.
- 73) De Stefani, E., Correa, O., Fierro, L., et al. : Black tobacco, mate', and bladder cancer : a case-control study from Uruguay. *Cancer*, 67, 536-540, 1991.
- 74) Hartge, P., Silverman, D.T., Schairer, C., et al. : Smoking and bladder cancer risk in blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control*, 4, 391-394, 1993.
- 75) Sturgeon, S.R., Hartge, P., Silverman, D.T., et al. : Association between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology*, 5, 218-225, 1994.
- 76) Barbone, F., Franceschi, S., Talamini, R., et al. : Occupation and bladder cancer in Pordenone (North-east Italy) : a case-control study. *Int. J. Epidemiol.*, 23, 58-65, 1994.
- 77) Momas, I., Daures, J.P., Festy, B., et al. : Bladder cancer and black cigarette smoking : some results from a French case-control study. *Eur. J. Epidemiol.*, 10, 599-604, 1994.
- 78) Vizcaino, A.P., Parkin, C.M., Boffetta, P. : Bladder cancer : epidemiology and risk factors in Bulawayo, Zimbabwe. *Cancer Causes Control*, 5, 517-522, 1994.
- 79) Tremblay, C., Armstrong, B., Theriault, G., Brodeur, J. : Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminum industry. *Am. J. Ind. Med.*, 27, 335-348, 1995.
- 80) McCarthy, P.V., Bhatia, A.J., Saw, S.-M., et al. : Cigarette smoking and bladder cancer in Washington County, Maryland : ammunition for health educators. *Maryland Med. J.*, 44, 1039-1042, 1995.
- 81) Bennis, K., Conrad, C., Sabroe, S., et al. : Cigarette smoking and breast cancer. *Br. Med. J.*, 310, 1431-1433, 1995.
- 82) Ewertz, M. : Smoking and breast cancer risk in Denmark. *Cancer Causes Control*, 1, 31-37, 1990.
- 83) Palmer, J.R., Rosenberg, L., Clarke, E.A., et al. : Breast cancer and cigarette smoking : a hypothesis. *Am. J. Epidemiol.*, 134, 1-13, 1991.
- 84) Calle, E.E., Miracle-McMahill, H.L., Thun, M.J., et al. : Cigarette smoking and risk of fatal breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 13, 1001-1007, 1994.
- 85) Braga, C., Negri, E., La Vecchia, C., et al. : Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 5, 159-164, 1996.
- 86) Morabia, A., Bernstein, M., He'ritier, S., et al. : Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am. J. Epidemiol.*, 143, 918-928, 1996.
- 87) Pawlega, J. : Breast cancer and smoking, vodka drinking and dietary habits. *Acta Oncologica*, 31, 387-392, 1992.
- 88) Smith, S.J., Deacon, J.M., Chilvers, C.E.D., UK National Case-Control Study Group : Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. *Br. J. Cancer*, 70, 112-119, 1994.
- 89) Ranstam, J., Olsson, H. : Alcohol, cigarette smoking, and the risk of breast cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 19, 487-493, 1995.
- 90) Haile, R.W., Witte, J.S., Ursin, G., et al. : A case control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 37, 49-56, 1996.
- 91) Field, N.A., Baptiste, M.S., Nasca, P.C., et al. : Cigarette smoking and breast cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 21, 842-848, 1992.
- 92) Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., et al. : A large scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn. J. Cancer Res.*, 86, 146-154, 1995.
- 93) Palmer, J.R., Rosenberg, L. : Cigarette smoking and the risk of bladder cancer. *Epidemiol. Rev.*, 15, 145-156, 1993.
- 94) Licciardone, J.C., Wilkins, J.R.III, Brownson, R.C., et al. : Cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of uterine cervical cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 18, 533-537, 1989.
- 95) Jones, C.J., Brinton, L.A., Hamman, R.F., et al. : Risk factors for in situ cervical cancer : results from a case-control study. *Cancer Res.*, 50, 3657-3662, 1990.
- 96) Ursin, G., Pike, M.C., Preston-Martin, S., et al. : Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinoma of the cervix : results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer Causes Control*, 7, 391-401, 1996.
- 97) Daling, J., Madeleine, M.M., McKnight, B., et al. : The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5, 541-548, 1996.
- 98) Brinton, L.A., Barret, R.J., Berman, M.L., et al. : Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 137, 281-289, 1993.
- 99) Weir, H.K., Sloan, M., Kreiger, N. : The relationship between cigarette smoking and the risk of endometrial neoplasms. *Int. J. Epidemiol.*, 23, 261-266, 1994.
- 100) Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., et al. : Site(cervix/endometrium)-specific risk and protective factors in uterine cancer. *Jpn. J. Cancer Res.*, 87, 1001-1009, 1996.
- 101) Kalandidi, A., Tzonou, A., Lipworth, L., et al. : A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology*, 53, 354-359, 1996.