

〈総説〉

ニコチン／喫煙に疾病予防効果はあるか？

箕輪 眞澄, 尾崎 米厚
(国立公衆衛生院疫学部)

曾根 智史
(国立公衆衛生院公衆衛生行政学部)

Can cigarette smoking prevent certain diseases?

Masumi MINOWA, Yoneatsu OSAKI
(Department of Epidemiology, National Institute of Public Health)

Tomofumi SONE
(Department of Public Health Administration, National Institute of Public Health)

Cigarette smoking is an established risk factor for cancer and cardiovascular disease, and is the leading cause of avoidable diseases in most industrialized countries. It has been suggested, however, that the risk of several diseases including Alzheimer disease, Parkinson disease and ulcerative colitis shows an inverse association with cigarette smoking. Thus, we reviewed the reports on the relationship between cigarette smoking and each of the three diseases.

Our conclusions are as follows:

- 1) Although it was confirmed that smoking can ameliorate the symptoms of Alzheimer disease, epidemiological evidence supporting the preventive effects of cigarette smoking is poor.
- 2) An inverse association between cigarette smoking and the onset of Parkinson disease has been well documented, and smoking and nicotine administration can improve the symptoms of established Parkinson disease. However, the possibility has not been excluded that individuals destined to be at high risk of Parkinson disease may have an aversion to smoking.
- 3) Cigarette smokers are at low risk of ulcerative colitis, and smoking and nicotine administration can ameliorate the symptoms of the disease. This favorable effect of smoking, however, can hardly be used to justify cigarette smoking—its adverse health effects are too overwhelming.

(Accepted for publication, March 12, 1998)

Key Words cigarette smoking, Alzheimer disease, Parkinson disease, ulcerative colitis

1. はじめに

喫煙の健康影響が初めて明らかにされたのは肺がんについてであるが、その後さまざまな疾患や病態をもたらすことが明らかにされており、かつ、今もなおされつつある¹⁾。しかし、喫煙者にリスクが低いのではないかとされている疾患もあり、Baron²⁾はそのような疾患を24示し、それぞれについて簡単なレビューを行なっている。

本稿においては、それらの疾患のうち、とくに注目され

ているアルツハイマー病、パーキンソン病および潰瘍性大腸炎と喫煙に関するレビューを行なう。最後に、前述のBaron²⁾によるレビューの概要を示す。

2. アルツハイマー病

アルツハイマー病は脳の退行変性疾患に属し、痴呆を症状として初老期または老年期に発生する疾患である。臨床病理学的には老人斑（斑状構造物）およびアルツハイマー神経原線維変化（線維状構造物）が特徴である³⁾。アルツハイマー病には現在でも効果的な予防法や治療法は確立していない。したがって、疫学調査などで明らかになった危険因子や予防的因子が治療や予防の糸口として注目されるのである。

[キーワード]：キーワード：紙巻たばこ喫煙，アルツハイマー病，パーキンソン病，潰瘍性大腸炎

(平成10年3月12日受理)

アルツハイマー病についての疫学研究などから年齢と性が危険因子であることが明らかとなっている^{4,5)}。頭部外傷や甲状腺機能障害の既往も危険因子として関心が持たれている⁵⁾。予防的因子のひとつとして喫煙が注目されており、数多くの報告がある(表1)^{6~22)}。

アルツハイマー病と喫煙の関係を調べた疫学研究のメタアナリシス²³⁾によると、喫煙経験の有無を変数に用いた場合、8つの個々の研究では喫煙経験ありが予防的因子とはいえなかったが、これらの研究を集約した場合のオッズ比

が0.78 (95%信頼区間 [CI]=0.62-0.98) で統計的に有意であった。また、生涯喫煙の情報がある4研究のデータで分析した場合もオッズ比が1より小さく、統計的に有意な量反応関係が認められている。その他の患者対照研究でも1より小さい喫煙のオッズ比が報告されている^{6~8,10,13~17,19,21,22)}。しかし、統計的に有意なのはその一部のみであった^{16,17,19,22)}。

一方で、喫煙がアルツハイマー病の危険因子となるとする研究もいくつか報告されている^{9,20)}。上述のメタア

表1 喫煙とアルツハイマー病に関する疫学研究

著者 発表年	対象 実施年	研究方法 対象数	相対危険	その他
Heyman ら 1984 ⁶⁾	合衆国 1984年以前	患者対照 46:92	喫煙経験／未経験 0.97	
French ら 1985 ⁷⁾	合衆国 1979-82	患者対照 78:124	喫煙経験／未経験 0.50	
Amaducci ら1986 ⁸⁾	イタリア 1982-83	患者対照 116:213	喫煙経験／未経験 0.60	
Shalat ら 1987 ⁹⁾	合衆国 1975-82	患者対照 106:214	喫煙経験／未経験 1.53	
Chandra ら 1987 ¹⁰⁾	合衆国 1975-85	患者対照 64:64	喫煙経験／未経験 0.57	
Hirayama 1988 ¹¹⁾	日本 1966-82	コホート 26,5118人	毎日喫煙／非毎日喫煙 1.58	死亡票による死因判定
Katzman ら 1989 ¹²⁾	合衆国 1989年以前	コホート 434人5年間	喫煙経験／未経験 0.27*	75-85歳の老人の追跡
Broe ら 1990 ¹³⁾	オーストラリア 1986-88	患者対照 170:170	喫煙経験／未経験 0.79	
Hofman ら 1990 ¹⁴⁾	オランダ 1980-87	患者対照 198:198	喫煙経験／未経験 0.73	
Graves ら 1990 ¹⁵⁾	合衆国 1980-85	患者対照 130:130	喫煙経験／未経験 0.73	
Ferini -Strambi ら 1990 ¹⁶⁾	イタリア 1984-87	患者対照 63:126	30歳以後の1日喫煙本 数が10本以上／10本未 満 喫煙経験／未経験 0.47*	
van Duijin 1991 ¹⁷⁾	オランダ 198:198	患者対照 198:198	痴呆の家族歴あり なし 0.35* 1.19	
Hebert ら 1992 ¹⁸⁾	合衆国 1982-1985	コホート 513人3年間	喫煙経験／未経験 0.7	65歳以上の老人の追跡
Brenner ら 1993 ¹⁹⁾	合衆国 1987-91	患者対照 152:180	喫煙経験／未経験 0.61*	
The Canadian Study of Health and Aging 1994 ²⁰⁾	カナダ 1991-92	患者対照 217:513 41:513	喫煙／非喫煙 家族性ADに限定 1.17 0.86	
Forster ら 1995 ²¹⁾	英国 1990-92	患者対照 109:109	喫煙経験／未経験 0.6	
Hillier ら 1997 ²²⁾	英国 1991-93	患者対照 198:340	喫煙／非喫煙 痴呆の家族歴あり なし 男性 女性 0.68* 0.34* 0.82 0.45* 0.97	

*p<0.05

ナリスでも8つのうち1つの研究では喫煙にともなうオッズ比が1より大きかった(1.53, 95%CI=0.74-3.17)。その後、痴呆症もしくはアルツハイマー病の家族歴を持つアルツハイマー病患者に限った患者対照研究で、喫煙が予防的因子であることが報告され¹⁷⁾、それを確認するため7つの患者対照研究を再分析した研究でも同様の結果が認められている²⁴⁾。

また、地域ベースの横断研究によるアルツハイマー病を持つものその他の住民との比較では、一見喫煙にともなうオッズ比が1より低い、性、年齢、学歴および職業で調整するとオッズ比が1に近くなり、喫煙の予防的効果は学歴や職業といった交絡因子による見かけ上のものであるとする報告もある²⁵⁾。

真に喫煙が予防的因子であっても研究結果で予防的因子として検出できない場合の要因としてサンプルサイズの小ささがあげられる。また、患者対照研究の対照者として同意して研究に協力する者はより健康指向であって、喫煙していない傾向にあらうことも理由として考えられる。

逆に喫煙が予防的因子でなくても研究結果で予防的因子として浮かび上がる場合の理由として考えられるのは以下のような場合である。非喫煙者ほどがんで死にくく、長生きすればその他の病気になりやすくなることも理由にあげられる。また、患者対照研究における思い出しのバイアスも理由として考えられる。すなわち、痴呆性疾患の調査の場合患者についての情報は家族に依存せざるをえなくなり、対照者の調査における喫煙行動の記憶の確からしさに比べ患者の喫煙行動の情報が不確かになりやすいからである。また、患者を病院受診して診断されたものの中から選び、対照者を地域から選んでいることも患者の喫煙率を低めに見積もる可能性がある。

これらの問題を解決するためにはコホート研究が必要である。数は少ないもののアルツハイマー病についてのコホート研究の結果が報告されており、1つはオッズ比が0.27 (p<0.05)であったが¹²⁾、もう1つは有意ではなかった(オッズ比=0.7, 95%CI=0.3-1.4)¹⁸⁾。いずれの研究も追跡集団のサンプルサイズが小さく、従って追跡期間中に診断されたアルツハイマー病の数も少ないという問題点がある^{12,18)}。わが国では、Hirayama¹¹⁾によるコホート研究の結果があるが、喫煙にともなうアルツハイマー病死亡の相対危険は男で1.53 (95%CI=1.05-2.01)、女で1.72 (同=0.78-2.66)であった。この研究は、26万人を越す集団を17年間追跡した大規模なものであるが、死因の判定が死亡票のみで行われているという問題点がある。Hirayama¹¹⁾はこの現象を喫煙による老化促進作用によるものであらうと考察している。

以上のように喫煙がアルツハイマー病の予防的因子であると結論づけるには弱い疫学的なデータしかないことがわかる。従って、喫煙のアルツハイマー病に対する予防的効果は存在しているにしてもアルツハイマー病の家族歴のある場合であらうと考えられる。

しかし、効果的な治療法が見つからない現在、たばこの

もっとも重要な薬理作用を持つ物質であるニコチンが、アルツハイマー病の治療に利用できないかという取り組みがなされつつある。アルツハイマー病の患者の脳皮質にあるニコチン結合部位が減少しているという報告などもこの期待を支持している^{26,27)}。この事実は、またアルツハイマー病の患者はニコチン依存(すなわちたばこ依存)がより軽度で収まりやすく、従ってたばこも止めやすいという解釈にもなり、喫煙がアルツハイマー病発症の予防的因子であることを否定的にとらえることにもつながら²⁹⁾。

ニコチンを皮下注射あるいは静脈注射で投与すると、注意、記憶、認識能および情報処理といった脳機能改善するような効果が見られることが報告されている²⁶⁻²⁸⁾。しかし、アルツハイマー病の治療にニコチンを用いるのはいくつかの問題も指摘されている。まず、この急性影響が持続的に続くかどうか不明であることである。さらに、心血管系や行動への毒性、ニコチン依存が起こること、薬剤耐性が起きること、副作用があり投与の継続が困難な場合があることなどの問題も指摘されている^{26,27)}。副作用に関しては、副作用の少ないニコチン類似物質の投与が試されているが、その場合は現段階では限られた効果しか得られていないようである。従って、治療薬としてのニコチン類似物質の実用化にはまだ時間がかかるようである²⁷⁾。仮に、ニコチン類似物質がアルツハイマー病の治療に有効でも、アルツハイマー病予防のために喫煙を推奨することにはならないであらう。すなわち、喫煙が予防的因子になっているという疫学的証拠が弱いことと、たばこにはニコチン以外に有害物質が多く含まれているからである。

3. パーキンソン病

パーキンソン病は厚生省特定疾患治療研究対象疾患の1つであり、中年以降に多発し、振戦、筋固縮、無動、姿勢・歩行障害などの運動失調を主徴とする進行性の神経変性疾患である。中心病変は中脳黒質の緻密帯にあり、緻密帯にあるメラニン含有神経細胞が特異的に変性・脱落する。このような症状を呈する疾患群(パーキンソニズム)には、この他に症候性パーキンソニズムと類似の変性疾患に伴うパーキンソニズムがある。パーキンソン病の有病率は、人口10万人対40-50、性比(男/女)は、0.69、推定患者数42,000人とされている。

本病の原因は明らかにされていないが、数多くの報告で喫煙者には少なく、喫煙に伴うパーキンソン病の相対危険はおおむね0.5であることが示されている(低いものでは、0.2台とする報告もある)(表2)²⁹⁻⁴⁶⁾。たとえば、患者対照研究では、近藤³³⁾は男で0.34(95%CI=0.20-0.76)、女で0.51(同=0.16-1.60)、青木ら³⁵⁾は厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班による調査をよって0.36 (p<0.001)というオッズ比を報告している。また、平山³⁷⁾によるコホート研究では、0.41 (95%CI=0.26-0.64)という相対危険が報告されている。

1984年頃までの報告をレビューしたBaron⁴⁷⁾は、パーキンソン病と喫煙に関する疫学研究に伴うさまざまな問題点

表2 パーキンソン病と喫煙に関する疫学研究

著者 発表年	対象 実施年	研究方法 対象数	相対危険 (特記しない 限り非喫煙が基準)		その他	
Kahn 1966 ²⁹⁾	合衆国 退役軍人 1954-62	コホート 46,270人	全喫煙者	0.23	年齢調整 検定結果表示なし	
			10-20/H	0.26		
			31-39/H	0.06		
			前喫煙者	0.56		
Nefzger ら 1968 ³⁰⁾	合衆国 退役軍人 1965-66	患者対照 198対	1パック以下	超	年齢, 病院をマッチ 喫煙開始年齢が対照群で若い。 喫煙中止年齢が患者群で若い。	
			-39歳	0.38*		0.28*
			40歳時	0.30*		0.27*
			現在	0.35*		0.49
Kessler ら 1971 ³¹⁾	合衆国 1965-67	患者対照 男 243対 女 225	喫煙歴あり	0.57*	人種, 性, 年齢, 病棟, 入院時期等 を調整。年齢別にみても同様喫煙者 における喫煙開始年齢には差なし。 喫煙者は症状が軽い。	
				0.74		
Doll ら 1976 ³²⁾	英国医師男 1951-71	コホート 34,439人	1日喫煙本数		年齢調整 検定結果表示なし	
			1-14 15-24 25+ / H	0.64 0.14 0.42		
近藤 1979 ³³⁾	日本	患者対照 男 97 : 73 女 82 : 80	発病時喫煙	0.39*	対照は女子患者の夫 男子患者の妻	
Haak ら 1981 ³⁴⁾	合衆国 1975-78	患者対照 337 : 474	喫煙歴あり		他のたばこ使用に差なし。 喫煙開始年齢に差なし。 アルコール, コーヒー／紅茶開始年 齢が患者群で遅い。 患者群にフィルター付き紙巻たばこ が少ない。 喫煙者の発症年齢が若い。	
			男	0.68*		
			女	0.19*		
青木國雄ら 1983 ³⁵⁾	日本	患者対照 166 : 484	40歳頃の喫煙あり	0.36		
小川ら 1984 ³⁶⁾	日本	患者対照 男 64 : (病院) 64 (住民) 121 女 102 : (病院) 102 (住民) 196	前喫煙	現喫煙	喫煙は40歳代頃を想起。 年齢, 性格要因で調整	
			0.19	0.27*		
			0.45	0.32*		
			0.27	0.46		
平山 1986 ³⁷⁾	日本・男 1965-82	コホート 265,118人	0.18*		年齢調整。症候性パーキンソニズム を除外しきれていない	
Hertzman ら 1990 ³⁸⁾	カナダ 1988	患者対照 57 : 122	喫煙経験あり	0.40*	性, 年齢およびその他で調整	
			果樹園作業	3.69*		
			鉋工場経験	4.10		
Stern ら 1991 ³⁹⁾	合衆国	患者対照 発症<40歳69対 ≥60歳80対	喫煙歴あり	0.5*	性, 年齢をマッチ。 頭部傷害, 田舎居住で調整	
				0.8		
				0.5		
Jiménez- Jiménez ら 1992 ⁴⁰⁾	スペイン 1992	患者対照 128対	紙巻たばこ +	---	紙巻たばこ曝露レベルと発症年齢や 重症度とは関連がない。	
			コーヒー +			
			アルコール +	1.0 2.6		
			-	2.0 2.8*		
			コーヒー -			
			アルコール +	0.3 3.3		
-	4.0* 3.4*					
Semchuk ら 1993 ⁴¹⁾	カナダ	患者対照 130 : 260	喫煙歴あり	0.58	PD および本態性振戦の家族歴, 頭 部外傷, 除草剤使用歴を調整	
Butterfield ら 1993 ⁴²⁾	合衆国	患者対照 63 : 68	15年前の喫煙	0.32*	性, 年齢, 人種, PD 家族歴, 殺虫剤 曝露等を調整	
Hubble ら 1993 ⁴³⁾	合衆国	患者対照 35対	現喫煙	0.18*	性, 年齢をマッチ	

Mayeux ら 1994 ⁴⁴⁾	合衆国 1988-90	患者対照 150:180	喫煙経験者	0.8	性, 年齢で調整痴呆を除外		
			前喫煙者	0.9			
			現喫煙者	0.2*			
Grandinetti ら 1994 ⁴⁵⁾	日系ハワイ人 男 1965-91	コホート 8,006人	非喫煙	50.4	/10万人年. 年齢調整 検定結果表示なし		
			前喫煙	25.0			
			現喫煙	12.5			
			パック・イヤー				
			第1四分位	22.1			
			第2四分位	16.7			
			第3四分位	17.6			
第4四分位	10.4						
Doll ら 1994 ⁴⁶⁾	英国医師男 1951-91	コホート 34,439人	1日喫煙本数	前	年齢調整 検定結果表示なし		
			1-14 15-24 25+/日喫煙				
			1.10	0.30		0.90	1.10

PD パーキンソン病, *p<0.05

を検討している。彼は、コホート研究ではパーキンソン病の判断が死亡診断書によること、患者対照研究では、病院対照を用いると喫煙率が高くなること、パーキンソン病では過去の喫煙習慣の記憶が確かでないこと、パーキンソン病の症状のために喫煙できなくなったのかもしれないこと、喫煙するパーキンソン病患者の致命率が高いため生き残っている患者の喫煙率が高いのではないかと、喫煙に伴う他の防御因子があるのではないかと、などの問題点を上げ、いずれも喫煙に伴う低い相対危険を十分に説明するものでないとした。しかし、喫煙がパーキンソン病に対して予防的に働くなら、喫煙者では発症年齢が高いはずであるが、その点が十分に解明されていないこと、交絡因子についての検討が十分でないことをあげ、因果関係については結論を避けた。

その後も同様な報告が続いたが(表2), Mayeux ら⁴⁴⁾は、調査時点(発症後)における現喫煙者のオッズ比(0.2, 95% CI=0.1-0.5)は有意に低いが、過去喫煙者や喫煙経験者全体としてはオッズ比が低下を示さず、1日当たり紙巻きたばこ喫煙量や生涯喫煙量との関連も見られなかったことを報告している。また、相対危険を上昇させる要因として、バラコート取り扱いを含む果樹園作業³⁸⁾、田舎居住³⁹⁾、除草剤使用^{41,42)}、殺虫剤曝露⁴²⁾、燻蒸した家での居住⁴²⁾が指摘されており、殺虫剤曝露とパーキンソン病を関係づける仮説を支持するとされている。

一方、パーキンソン病患者の病前性格として、堅い、几帳面、脅迫的、内向的、無趣味、禁欲的、抑鬱的³⁶⁾、道徳的厳格、社会的無気力⁴⁸⁾などと表現される特徴が指摘されてきた。小川ら³⁶⁾によれば、年齢と喫煙で調整しても、女では内向的性格に伴う危険度上昇と強気性格に伴う危険度低下が、男では緊張的性格に伴う危険度上昇が観察された。

Paulson ら⁴⁹⁾は、このような性格とパーキンソン病に関する初期の考え方が、①衝動の抑圧は病気の原因となる、②厳格な姿勢は厳格な心の結果である、③振戦は緊張を反映している、④不完全な自我またはイド(id;フロイトによって用いられた精神分析の基本概念の1つで、本能的欲動に由来する心的エネルギー)は基底核群における生化学

的变化をもたらす、といったフロイト哲学の影響を受けていたとしている。

それに対して、脳内ドパミン含量やドパミン産生細胞活性の低下が原因かも知れないとする立場がある⁴⁸⁻⁵⁰⁾:すなわち、①臨床的パーキンソン病発症前におけるドパミン不足が、動作や性格における慎重さや元気のなさと関係している可能性がある;②正常者における高いドパミン水準は、せっかちな喫煙行動とともにニコチン依存を促進しているのかもしれない;③ドパミン不足が臨床的パーキンソン病を起こす。さらに、勤勉な性格は殺虫剤散布などの作業を厭わず、長時間労働に従事し、井戸水を多く飲むことによって潜在的有毒物質に曝露される危険性が高いことをも示唆している。

一方、人造ヘロイン合成中に生成された1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)は黒質のドパミン産生細胞を選択的に破壊し、ヒトにもパーキンソン病様症状をもたらすことが知られており、MPTPのこの作用はたばこ煙によって抑制されることが報告されている^{51,52)}。(本態性)パーキンソン病の原因が何等かの神経毒物によるものであれば、このような機序も考えられないでもないだろう。また、除草剤使用^{41,42)}、殺虫剤曝露⁴²⁾、燻蒸した家での居住⁴²⁾に伴う相対危険の上昇が観察されているが、それらの曝露の効果が喫煙によって修飾を受けているか否かは示されていない。

喫煙とパーキンソン病リスクの逆相関を説明する仮説として、たばこ煙中の一酸化炭素が、中枢神経内に発生したfree radicalを捕捉・排除するscavengerの1つとして作用し、黒質神経細胞に発生したfree radicalを長期にわたって排除することがパーキンソン病発生を予防することにつながっているというものもある⁵³⁾。

また、喫煙やニコチン投与は、パーキンソン病の症状を短時間改善することが知られており^{54,55,56)}、治療薬としてのニコチンを提唱する報告もある^{27,28,57)}。さらに、紙巻きたばこ喫煙者では、精神安定剤投与を受けている精神疾患患者にみられる症候性パーキンソンニズムの症状が軽いという報告もある⁵⁸⁾。しかし、これらの効果は、減弱したドパミン

産生能を促す作用があることを示すものであって、ドパミン産生細胞の脱落を阻止する効果とは区別して考えなければならぬであろう。

以上の様に、喫煙者にパーキンソン病発症の頻度が低いことは明らかであるが、喫煙によるパーキンソン病予防効果に関する十分な知見は得られなかった。

4. 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎とは、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸びまん性非特異性炎症で、粘血便と下痢が主な症状である。20歳代をピークとする若年者に好発し、男女比はほぼ1:1で、先進国に多くみられる。わが国における人口10万人あたりの罹患率は2.0、有病率は18、患者総数はおよそ22,000人である。再燃と緩解を繰り返し、経過は長期にわたる。患者集団における60歳以下の年間死亡率は1%である。その病因は未だ不明で、いわゆる難病として、厚生省特定疾患治療研究対象疾患の一つとなっている⁵⁹⁾。

喫煙が潰瘍性大腸炎を予防し、逆に禁煙によって潰瘍性大腸炎発症のリスクが高まることが、多くの研究より示唆されている(表3)^{60~63,65,66)}。

最初に喫煙と潰瘍性大腸炎の関係が発見されたのは、イギリスで行われた潰瘍性大腸炎の患者の栄養調査がきっかけであった⁶⁷⁾。この研究では性別と年齢をマッチさせた対照群の44%が現在喫煙者であったのに対し、230名の潰瘍性大腸炎患者の喫煙者はわずか8%であった。続いて、Boston Collaborative Drug Surveillance Programからのデータ(患者数計239名)の解析より、現在喫煙者の有病率の推定値は、生涯非喫煙者を1としたとき0.31(95%CI=0.22-0.43)であるのに対し、過去喫煙者のそれは1.16(同=0.77-1.76)であることが報告された⁶⁰⁾。

その後、この分野における研究が相次いだ。例えばイタリアで行われた患者対照研究では⁶¹⁾、124名の潰瘍性大腸炎患者群と消化器疾患以外の疾病で入院している250名の性・年齢をマッチさせた対照群が比較され、生涯非喫煙者に対する現在喫煙者のオッズ比は0.5(95%CI=0.3-1.0)で、喫煙本数が多くなるほどリスクの低下が認められた。喫煙期間による差はなかった。一方、過去喫煙者のオッズ比は2.7(同=1.5-4.9)で、リスクは生涯非喫煙者よりも高かった。米国ワシントン州のHMO(Health Maintenance Organization)の会員集団30万人において、212名の潰瘍性大腸炎の患者群と、同会員から性別・年齢をマッチさせて抽出した対照群を比較した患者対照研究では、生涯非喫煙者に対する現在喫煙者のオッズ比は0.6(95%CI=0.4-1.0)、過去喫煙者のオッズ比は2.0(同=1.1-3.7)であった⁶²⁾。これらの数値は、社会経済的な要因や、コーヒーおよびアルコールの消費について調整してもほとんど変化はなかった。また女性を対象としたコホート研究においても⁶³⁾、現在喫煙者の低リスク(相対危険=0.68,95%CI=0.41-1.1)が報告されている。

Calkins⁶⁰⁾は、それまでの数多くの研究の中から、適切に

デザインされている10の患者対照研究を選び、メタアナリシスの手法を用いて分析した。それによると、生涯非喫煙者と比較した場合の現在喫煙者のpooled オッズ比は0.41(95%CI=0.34-0.48)、過去喫煙者のそれは1.64(同=1.36-1.98)であった。現在喫煙者における喫煙本数とリスクの関係をみると、各研究の喫煙本数の最も少ないカテゴリーをまとめたとき、オッズ比は0.63(95%信頼区間は図示のみで数値は示されていないが1を含まず)、それより多い喫煙本数のカテゴリーをまとめるとオッズ比は0.33(同)であった。過去喫煙者において同様の分析を行ったところ、喫煙本数の最も少ないカテゴリーで1.76(同)、それより多い喫煙本数のカテゴリーで3.43(同)と、現在喫煙者と逆の傾向が認められた。すなわち、現在喫煙者では喫煙本数が多い方がリスクは小さく、過去喫煙者では喫煙本数が多い方がリスクは大きかったのである。

また、過去喫煙者において禁煙してからの期間とリスクの関係をみると、例えばスウェーデンで行われた患者対照研究では⁶⁴⁾、過去喫煙者の中で禁煙からの期間が5年未満ではオッズ比は2.18(95%CI=0.9-5.0)、5年以上では1.14(同=0.5-2.5)と、禁煙からの期間が短い方がリスクの高い傾向が認められている。このような、現在喫煙者と過去喫煙者のリスクの傾向の差異は、喫煙中止によるリバウンド現象の存在を示唆している。

わが国においては、384名の潰瘍性大腸炎の患者群と、同じ居住地の地域住民から抽出された対照群を用いた患者対照研究が行われている⁶⁵⁾。それによると、生涯非喫煙者に対する現在喫煙者のオッズ比は0.30(95%CI=0.18-0.50)、過去喫煙者のオッズ比は1.67(同=0.97-2.88)で、諸外国における研究と同様の傾向が認められた。また、現在喫煙者では1日あたりの喫煙本数が増加するほどリスクが減少し、過去喫煙者ではその逆の傾向が認められ、これも諸外国の研究と同様であった。

以上述べた、喫煙によるリスク低下と禁煙によるリスク増加のメカニズムに関しては、潰瘍性大腸炎の原因が未だ不明であることもあってはっきりしていない⁶⁶⁾。ただ、たばこの成分の一つであるニコチンが一定の役割を果たしているのではないかということは多くの研究から示唆されている⁶⁹⁾。ニコチン・パッチを用いたある研究では、通常の治療を継続している72名の活動期の患者を2群に分け、一方にニコチン・パッチ、他方にプラセボを処方し、6週間観察したところ、ニコチン・パッチ群は35名のうち17名が完全緩解の導入に成功したが、プラセボ群では37名中9名のみという結果が得られた⁷⁰⁾。その後の研究も含めて、ニコチン・パッチは活動期の患者に対して他の療法と併用したときに多少の効果がみられるが、単独では、また維持療法としてはあまり効果がないとされている^{71,72)}。

医学的に大変興味深いことに、潰瘍性大腸炎と同じ炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)に分類されるクローン病では、潰瘍性大腸炎とは逆に、喫煙は正のリスク・ファクターとされている。Calkins⁶⁰⁾のメタ・アナリシスによれば、クローン病においては、生涯非喫煙者に対して、

表3 喫煙と潰瘍性大腸炎に関する主な疫学研究

著者 発表年	対象 実施年	研究方法 対象数	相対危険 (特記しない限り非喫煙が基準)	その他
Jickら 1983 ⁶⁰⁾	米国	症例対照 239:956	現喫煙者 0.31* 男 女 1/2パック/日 0.35* 0.69 1パック/日 0.15* 0.38* 2パック以上/日 0.13* 0.32* 前喫煙者 1.16	性, 年齢, 国籍をマッチ。 対照は入院患者。
Franceschiら 1987 ⁶¹⁾	イタリア 1983-84	症例対照 124:250	現喫煙者 0.5 1日喫煙本数 1-14 15-24 25+ 1.0 0.4 0.2* 喫煙年数 1-15 15+ 1.1 1.3 前喫煙者 2.7*	性, 年齢をマッチ。 対照は入院患者。
Boykoら 1987 ⁶²⁾	米国 1981-83	症例対照 212:212	現喫煙者 0.6 累積喫煙量(1日パック×年) 1-10 11-20 21+ 0.6 1.0 0.5 前喫煙者 1.9* 累積喫煙量(1日パック×年) 1-10 11-20 21+ 1.5 2.6 4.7*	性, 年齢をマッチ。 対照は医療保険加入者より無作為抽出。 教育, 収入, 職業を調整。 コーヒー・アルコール消費を調整しても 同様の結果。
Loganら 1989 ⁶³⁾	英国 1968-85	コホート 15-45歳 女性23,000人	調査開始時の喫煙者 0.68	元来はピルの健康影響の研究。
Perssonら 1990 ⁶⁴⁾	スウェーデン 1980-84	症例対照 145:305	現喫煙者 0.80 前喫煙者 1.47 禁煙してからの期間 1-4 5+ 2.18 1.14 子供時代の受動喫煙歴あり 0.98	性, 年齢をマッチ。 対照は一般住民より無作為抽出。
Nakamuraら 1994 ⁶⁵⁾	日本 1988-90	症例対照 384:384	現喫煙者 0.30* 1日喫煙本数 1-14 15-24 25+ 0.56 0.21* 0.22* 喫煙年数 1-5 5-14 15+ 1.44 0.30* 0.16* 前喫煙者 1.67 1日喫煙本数 1-14 15-24 25+ 1.15 1.83 2.87 喫煙年数 1-5 5-14 15+ 0.78 1.25 3.71*	性, 年齢をマッチ。 症例は医療扶助申請者。 対照は同じ地域の健診受診者より抽出。 年齢と飲酒習慣を調整。
Calkins 1989 ⁶⁶⁾		メタ・アナリシス 10症例対照研究	現喫煙者 0.41* 少量喫煙者 0.63* 多量喫煙者 0.33* 前喫煙者 1.64* 少量喫煙者 1.76* 多量喫煙者 3.43*	

*p<0.05

現在喫煙者の要約オッズ比は2.02 (95%CI=1.65-2.47), 過去喫煙者では1.80 (同=1.33-2.51)であった。この喫煙に対する両疾患の反応の差がそれぞれの病因とどのように関わっているのかが今後の課題であろう。

5. まとめ

表4は、前述したニコチンおよび紙巻たばこ喫煙の有益な効果に関する Baron²⁾のレビューを著者の1人(M.M.)が要約したものである。潰瘍性大腸炎に関する結論はわれわれと一致している。パーキンソン病とアルツハイマー病に関しては、喫煙による症状の改善は認めているが、予防効果については結論を避けている。ただ、このレビューはそれほど徹底したものではなく、もっと徹底した検討が必要かもしれない。

以上の様に、喫煙に潰瘍性大腸炎予防効果があることはほぼ確かなようであるが、アルツハイマー病とパーキンソン病については十分な知見が得られているとはいえなかった。潰瘍性大腸炎における喫煙の予防効果は大変興味深いものであるが、例えば肺がんの罹患率や死亡率を潰瘍性大

腸炎と比較してみても、また、肺がんにおける喫煙のリスクの大きさを潰瘍性大腸炎における喫煙の予防効果と比較してみても、潰瘍性大腸炎の予防のために喫煙する、あるいは禁煙しないというのは現実的な選択ではないと考えられる。とはいえ、インフォームド・デシジョンの時代においては、次のような言い方ができるかもしれない：どんな死に方をしてもよいが、潰瘍性大腸炎（そして、その他喫煙によって予防できそうな疾患）にだけはかかりたくない、という人は喫煙を選択しても良いかもしれない；確実に願いが達成できるか否かの保障はないが。

本稿の要旨は、第20回日本がん疫学研究会シンポジウム「日本人の喫煙とがん」(座長：秋葉澄伯)で発表された。

参考文献

- 1) 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.
- 2) Baron, J.A.: Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. Br. Med. Bull., 52, 58-73, 1996.

表4 ニコチンおよび紙巻たばこ喫煙の有益な効果 (Baronのレビューを著者が要約)

病 態	結 論	そ の 他
産婦人科的事象		
子宮筋腫	+	
子宮内膜症	?	
妊娠中における効果:		
吐気／嘔吐	?	
高血圧	+	
月経困難症	-	
ダウン症候群	?	
新生物		
乳腺症	?	
乳がん	-	
子宮内膜がん	+	
結腸直腸がん	-	
心血管疾患		
心筋梗塞後の生存	-	
静脈血栓症	?	
炎症性疾患および免疫疾患		
アフタ性潰瘍	-	
潰瘍性大腸炎	+	
外因性アレルギー性肺炎	+	
枯草熱およびアトピー	?	
サルコイドーシス	?	
瘻創	?	
代謝作用		
体重	+	
中枢神経系機能		
パーキンソン病	?	症状改善はあり
トゥーレット症候群	?	症状改善はあり
アルツハイマー病	?	症状改善はあり
精神機能の改善	?	非喫煙者でははっきりしない

+	有益な効果がありそう。必ずしも因果関係論を踏まえたものではない。	
-	有益な効果はなさそう。	
?	証拠不十分。	

- 3) 平井俊策: Alzheimer 病. 医学のあゆみ, 181(9), 601-602, 1997.
- 4) 笠原洋勇: 日本における Alzheimer 病の疫学と今後の展望. 日本臨床, 46(7): 10-17, 1988.
- 5) Katzman, R.: Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, 314(15): 964-973, 1986.
- 6) Heyman, A., Wilkinson, W.E., Stafford, J.A., et al.: Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann. Neurol.*, 15(4), 335-341, 1984.
- 7) French, L.R., Schuman, L.M., Mortimer, J.A., et al.: A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am. J. Epidemiol.*, 121(3), 414-421, 1985.
- 8) Amaducci, L.A., Fratiglioni, L., Rocca, W.A., et al.: Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. *Neurology*, 36(7), 922-931, 1986.
- 9) Shalat, S.L., Seltzer, B., Pidcock, C., et al.: Risk factors for Alzheimer's disease: a case control study. *Neurology*, 37, 1630-1633, 1987.
- 10) Chandra, V., Philipose, V., Bell, P.A., et al.: Case-control study of late onset "probable Alzheimer's disease". *Neurology*, 37(8), 1295-1300, 1987.
- 11) Hirayama, T.: Health effects of active and passive smoking. In *Smoking and health 1987. Proc. 6th World Conference on Smoking and Health*, Aoki, K., Hisamichi, S., Tominaga, S., eds., *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp.75-86, 1988.
- 12) Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., et al.: Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann. Neurol.*, 25(4), 317-324, 1989.
- 13) Broe, G.A., Henderson, A.S., Creasey, H., et al.: A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*, 40(11), 1698-1707, 1990.
- 14) Hofman, A., van Duijn, C.M., Schulte, W.: Is parental age related to the risk of Alzheimer's disease?. *Br. J. Psychiatry*, 157, 273-275, 1990.
- 15) Graves, A.B., White, E., Koepsell, T.D., et al.: A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 28(6), 766-774, 1990.
- 16) Ferini-Strambi, L., Smirne, S., Garancini, P., et al.: Clinical and epidemiological aspect of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study. *Neuroepidemiology*, 9(1), 39-49, 1990.
- 17) van Duijn, C.M., Hofman, A.: Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *B.M.J.*, 302, 1491-1494, 1991.
- 18) Hebert, L.E., Scherr, P.A., Beckett, L.A., et al.: Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 135(4), 347-355, 1992.
- 19) Brenner, D.E., Kukull, W.A., van Belle, G., et al.: Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology*, 43(2), 293-300, 1993.
- 20) The Canadian Study of Health and Aging: The Canadian study of health and aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology*, 44(11), 2073-2080, 1994.
- 21) Forster, D.P., Newens, A.J., Kay, D.W.K., et al.: Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J. Epidemiol. Community Health*, 49(3), 253-258, 1995.
- 22) Hillier, V., Salib, E.: A case-control study of smoking and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 12(3), 295-300, 1997.
- 23) Graves, A.B., Duijn, C.M.V., Chandra, V., et al.: Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 20(2 Suppl.), 48-57, 1991.
- 24) van Duijn, C.M., Clayton, D.G., Chandra, V., et al.: Interaction between genetic and environmental risk factors for Alzheimer's disease: A reanalysis of case-control studies. *Genet. Epidemiol.*, 11, 539-551, 1994.
- 25) Letenneur, L., Dartigues, J.F., Commenges, D., et al.: Tobacco consumption and cognitive impairment in elderly people: A population-based study. *Ann. Epidemiol.*, 4(6), 449-454, 1994.
- 26) Newhouse, P.A., Hughes, J.R.: The role of nicotine and nicotinic mechanisms in neuropsychiatric disease. *Br. J. Addict.*, 86, 521-526, 1991.
- 27) Birtwistle, J., Hall, K.: Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases? *Br. J. Nurs.*, 5(19), 1195-1202, 1996.
- 28) Westman, E.C., Levin, E.D., Rose, J.E.: Nicotine as a therapeutic drug. *N.C. Med. J.*, 56(1), 48-51, 1995.
- 29) Kahn, H.A.: The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: Report on eight and one-half years of observation. In *Epidemiologic approaches to the study of cancer and other chronic diseases. National Cancer Institute Monograph No. 19*. Washington, DC: GPO, 1966, 1-125.
- 30) Nefzger, M.D., Quadfasel F.A., Karl V.C.: A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 88, 149-158, 1968.
- 31) Kessler, I.I., Diamond, E.L.: Epidemiologic studies of Parkinson's disease. I. Smoking and Parkinson's disease: A survey and explanatory hypothesis. *Am. J. Epidemiol.*, 94, 16-25, 1971.
- 32) Doll, R., Peto, R.: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *B.M.J.*, 2, 1525-1536, 1976.
- 33) 近藤喜代太郎: パーキンソン病と喫煙. *Medicina*, 16, 928-929, 1979.
- 34) Haak, D.G., Baumann, R.J., McKean, H.E., et al.: Nicotine exposure and Parkinson disease. *Am. J. Epidemiol.* 114, 191-200, 1981.
- 35) 青木國雄, 他: パーキンソン病の case-control study の総括報告. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 昭和57年度研究業績報告書, pp.18-29, 1983.
- 36) 小川浩, 富永裕民, 久保奈佳子, 佐々木隆一郎, 細田裕, 青木國雄, 植松稔: パーキンソン病の症例・対照研究——喫煙と性格. *心身医*, 24, 467-477, 1984.

- 37) 平山雄：コーホート研究にもとづくパーキンソン病の疫学的特性。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班，昭和60年度研究業績報告書，pp.219-227，1986。
- 38) Hertzman, C., Wiens, M., Bowering, D., et al.: Parkinson's disease: A case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am. J. Indust. Med.*, 17, 349-355, 1990.
- 39) Stern, M., Dulaney, E., Gruber, S.B., et al.: The epidemiology of Parkinson's disease. A case-control study of young-onset and old-onset patients. *Arch. Neurol.*, 48, 903-907, 1991.
- 40) Jimenez Jimenez, F.J., Mateo, D., Gimenez Roldan, S.: Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: A case-control study. *Mov. Disord.*, 7, 339-344, 1992.
- 41) Semchuk, K.M., Love, E.J., Lee, R.G.: Parkinson's disease: A test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology*, 43, 1173-1180, 1993.
- 42) Butterfield, P.G., Valanis, B.G., Spencer, P.S., et al.: Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 1150-1158, 1993.
- 43) Hubble, J.P., Ventatesh, R., Hassanein, R.E., et al.: Personality and depression in Parkinson's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 181, 657-662, 1993.
- 44) Mayeux, R., Tang, M.-X., Marder, K., et al.: Smoking and Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 9, 207-212, 1994.
- 45) Grandinetti, A., Morens, D.M., Reed, D., et al.: Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 139, 1129-1138, 1994.
- 46) Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., et al.: Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *B.M.J.*, 309, 901-911, 1994.
- 47) Baron, J.A.: Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology*, 36, 1490-1496, 1986.
- 48) Shahi, G.S., Moochhala, S.M.: Smoking and Parkinson's disease — a new perspective. *Rev. Environ. Health*, 9, 123-136, 1991.
- 49) Paulson, G.W., Dadmehr, N.: Is there a premorbid personality typical for Parkinson's disease? *Neurology*, 41(suppl 2), 73-76, 1991.
- 50) Paulson, G.W.: Addiction to nicotine is due to high intrinsic levels of dopamine. *Med. Hypotheses*, 38, 206-207, 1992.
- 51) Carr, L.A., Powell, P.P.: Attenuation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced neurotoxicity by tobacco smoke. *Neuropharmacology*, 29, 311-314, 1990.
- 52) Shahi, G.S., Das, N.P., Moochhala, S.M.: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced neurotoxicity: partial protection against striato-nigral dopamine depletion in C57BL/6J mice by cigarette smoke exposure and by β -naphthoflavone pretreatment. *Neurosci. Lett.*, 127, 247-250, 1991.
- 53) 石川厚，宮武正：喫煙とパーキンソン病——病態生理学的見地から——。最新医学，44，1430-1436，1989。
- 54) Ishikawa, A., Miyatake, T.: Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 117, 28-32, 1993.
- 55) Fagerström, K.O., Pomerleau, O., Giordani, B., et al.: Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacol.*, 116, 117-119, 1994.
- 56) Clemens, P., Baron, J.A., Coffey, D., et al.: The short-term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, 117, 253-256, 1995.
- 57) Belfour, D.J., Fagerström, K.O.: Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Ther.*, 72, 51-81, 1996.
- 58) Decina, P., Caracci, G., Sandik, R., et al.: Cigarette smoking and neuroleptic induced Parkinsonism. *Biol. Psychiatry*, 28, 502-508, 1990.
- 59) 厚生省監修：難病対策提要，平成8年度版。厚健出版，東京，1997。
- 60) Jick, H., Walker, A.M.: Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 308, 261-263, 1983.
- 61) Franceschi, S., Panza, E., La Vecchia, C., et al.: Non-specific inflammatory bowel disease and smoking. *Am. J. Epidemiol.*, 125, 445-452, 1987.
- 62) Boyko, E.J., Koepsell, T.D., Perera, D.R., et al.: Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.*, 316, 707-710, 1987.
- 63) Logan, R.F.A., Kay, C.: Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease: findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int. J. Epidemiol.*, 18, 105-107, 1989.
- 64) Persson, P.-G., Ahlbom, A., Hellers, G.: Inflammatory bowel disease and tobacco smoke: a case-control study. *Gut*, 31, 1377-1381, 1990.
- 65) Nakamura, Y., Labarthe, D.R.: A case-control study of ulcerative colitis with relation to smoking habits and alcohol consumption in Japan. *Am. J. Epidemiol.*, 140, 902-911, 1994.
- 66) Calkins, B.M.: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*, 34, 1841-1854, 1989.
- 67) Harris, A.D., Baird, A., Rhodes, J.: Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *B.M.J.*, 284, 706, 1982.
- 68) Pullan, R.D.: Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 78, 85-91, 1996.
- 69) Birtwistle, J.: The role of cigarettes and nicotine in the onset and treatment of ulcerative colitis. *Postgrad. Med. J.*, 72, 714-718, 1996.
- 70) Pullan, R.D., Rhodes, J., Ganesh, S., et al.: Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.*, 330, 811-815, 1994.
- 71) Thomas, G.A.O., Rhodes, J., Green, J.: Nicotine and gastrointestinal diseases. *Q. J. Med.*, 89, 485-488, 1996.
- 72) Forbes, A.: Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 8, 761-763, 1996.