

<原著>

サポートベクター回帰による都道府県別肺がん死亡率の関連要因に関する検討

田辺和俊¹⁾, 鈴木孝弘²⁾, 中川晋一³⁾

¹⁾ 東洋大学現代社会総合研究所

²⁾ 東洋大学自然科学研究室

³⁾ 一般社団法人情報通信医学研究所

Analysis of factors related to lung cancer mortality of prefectures using support vector regression

Kazutoshi TANABE¹⁾, Takahiro SUZUKI²⁾, Shinichi NAKAGAWA³⁾

¹⁾ Institute of Social Sciences, Toyo University

²⁾ Natural Science Laboratory, Toyo University

³⁾ Research Institute of Info-Communication Medicine

抄録

目的: 日本人の肺がん死亡率の都道府県差に関連する要因を探るため、男女別肺がん死亡率のデータを目的変数、各都道府県の各種生活環境指標を説明変数として非線形回帰分析手法により関連要因を探索する実証分析を試みる。

方法: 47都道府県の男女別肺がん死亡率について、健康、食物、環境分野の36種の説明変数との関係を非線形回帰分析のサポートベクターマシン (SVM) により解析した。さらに感度分析法を用いた変数選択によって、多数の生活環境要因の中から肺がん死亡率の都道府県差の関連要因を探索した。

結果: 男女別肺がん死亡率の高い都道府県について、これまで指摘されてきた「喫煙」、「脂質」、「肺がん検診」の他、新たな要因として男性では「魚介類」、「味噌」、「肉類」の摂取などの6種、女性では「緑茶」、「野菜」の摂取などの6種の関連要因が明らかになった。さらに、それら生活環境指標について肺がん死亡率との関連を感度分析により検討し、「喫煙」と「脂質」摂取が男女共通の特性として肺がん死亡率の高い都道府県に認められた。

結論: 日本人男女の肺がん死亡の都道府県差と各種生活環境指標との関連を探るために、SVMと感度分析を組み合わせた解析手法が有効であることを実証した。また、この方法により、コホート研究や症例対照研究のための検討要因について参考となる新規の肺がん関連要因に関する情報を得ることができた。

キーワード: 肺がん、都道府県別死亡率、関連要因分析、非線形重回帰分析、データマイニング

Abstract

Objectives: An empirical analysis has been tried to the lung cancer mortality data of prefectures as an objective variable and various lifestyle habit factors as explanatory variables by applying the nonlinear regression support vector machine (SVM) method, to get information on related factors to lung cancer mortality in Japan.

Methods: The SVM models for male and female mortality were trained and optimized by collectively using 36 explanatory variables in health, food, and environment fields. The resulting related factors to

連絡先: 田辺和俊

〒112-8606 東京都文京区白山5-28-20

Hakusan 5-28-20, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8606, Japan.

Tel/Fax: 03-3945-7098

E-mail: kazutoshitanabe@jcom.home.ne.jp

[平成28年11月17日受理]

the lung cancer mortality were searched among those variables by employing the sensitivity analysis method.

Results: Nine kinds of related factors which satisfactorily reproduce the observed mortalities of lung cancer in 47 prefectures with high accuracy were obtained, such as smoking habit, daily intake of lipid, and lung cancer screening for male, and smoking habit and daily intakes of lipid, green tea and vegetables for female, respectively. Smoking habit and daily intake of lipid are the most important factors for male and female Japanese, from their sensitivity values to mortality estimated by the sensitivity analysis.

Conclusions: The relative significance of the related factors to the lung cancer mortality of Japanese male and female is revealed by applying the combined use of SVM and the sensitivity analysis methods. The information found could be used for serving as a reference to factors which should be verified in cohort or case-control studies for clarifying the causes of lung cancer mortality.

keywords: lung cancer, mortality among prefectures, related factor analysis, nonlinear regression analysis, data mining

(accepted for publication, 17th November 2016)

I. はじめに

がんは1980年以降、日本人の死因第1位であり、近年では全死者の30%（男34%、女26%）を占める。国は、2007年のがん対策基本法の施行を機に、医療水準の均てん化を押し進めてきているが、がんの部位別死亡率の統計や、がん検診の受診率、医療提供体制の統計などから、地域間格差が存在している。人口動態統計によると、2014年における人口10万人あたりのがん死亡率（75歳未満年齢調整死亡率/男女計）は、最も高い青森県が98.0、最も低い長野県が68.3と大きな差があった。

がんの発生原因は部位によっても異なるが、喫煙や飲酒、塩分の摂取過多などの生活習慣、ピロリ菌やウイルスの感染などの生物的要因、放射線や紫外線、アスベストの被曝などの物理的要因が挙げられている [1, 2]。その他、経済社会、地理環境などの外的要因も影響するとされる。このように複雑ながんの原因を解明するために、がんの死亡率データを解析して決定要因を探索する疫学研究が行われてきた [3-6]。

その疫学的手法を大別すると、第一に、検証対象の要因を持つ集団（コホート）と持たない集団について長期間追跡し、両群間での目的疾患の発症率などを統計的に比較することで要因を検索するコホート研究がある [7-9]。第二は、着目する疾患の症例群と対照群について、過去に遡って調査した要因の影響の違いを分析する症例対照研究（ケースコントロール研究）である [10, 11]。第三は、過去に発表された関連論文を総合評価し、症例に対する要因の影響を解析するメタアナリシス研究である [12]。この方法によるDoll and Peto [13]、Harvard Center for Cancer Prevention [14] のがん研究がよく知られ、日本人についてはInoueらの研究 [15] がある。

がんに対する各種要因の影響度の推定法としては、観察集団内の個人ごとの疾病発生の有無と要因との相関を解析する横断的研究（クロスセクショナル研究） [16, 17] と、

国や地域などの異なる集団間の疾病の頻度（罹患率、死亡率等）と要因の相関を分析する生態学的研究（地域相関研究）がある。この生態学的研究によりがん死亡に対する各種要因の影響度が推定された [18, 19]。しかし、個々の要因と死亡率との相関係数には他の要因の影響が含まれるため、これらの手法で各要因の相対的影響度を推定することは難しい。

各種要因の相対的影響度をより定量的に推定する方法として、がん死亡率を目的変数、複数の要因を説明変数として線形回帰分析OLSを行う試みがある [20]。この方法により世界各国のがんの死亡要因を分析した研究 [21-25] や、日本人についての研究 [26-29] がある。しかし、これまでは限定的な少数の説明変数を用いてOLSで解析した研究が多い。また、死亡率との関係が一般に線形ではない変数が多いため、OLSでは回帰決定係数が低い。したがって、がん死亡の決定要因とその影響度についてこれまでのOLS解析で得られた結果には信頼性の点で疑問の余地がある。

以上の観点から本研究では、都道府県・男女別のがん死亡率を目的変数、それとの関連が想定される多数の生活環境指標を説明変数とし、非線形回帰分析手法により関連要因を探索する実証分析を試みた。この手法は生態学的研究であるため、「生態学的誤謬（Ecological Fallacy）」の問題があり、都道府県別の死亡率データの解析から得られた関連要因は、日本人個人の死亡原因と関連づけられるものではなく、がん死亡の都道府県差に関連しているものにすぎない。しかし、本研究で得られた関連要因に関する知見は、疫学研究等の検討要因についても有用な参考情報になると考えられる。

II. 方法

1. がん死亡率および各種指標のデータ

がんの死亡率は部位により大きく異なるため、2014年

の日本人男女合計の死亡率第1位(男性1位, 女性2位)の肺がんに着目した。おもな肺がんには, 気管支の末梢部分に発生し日本人に多い腺がん, 肺の中央部に多く発生し, 喫煙との因果関係が強いといわれる扁平上皮がんがある [30]。日本人の肺がんに関する疫学研究は非常に多く, 多数の要因が挙げられるが [31, 32], その相対的影響度は明らかにされていない。本研究では, 男女の肺がん死亡の都道府県差の関連要因とその影響度を疫学的な視点から探るために, 2014年の人口動態統計 [33] による男女別・都道府県別の年齢調整がん死亡率(部位は気管, 気管支及び肺, 単位は人口10万人当たりの死者数)を目的変数に取り上げた。

説明変数は, がんの要因としてこれまでに検討されてきた指標の中から選択したが, その範囲は健康(喫煙, 飲酒等), 食物(野菜・果物, 脂質等), 環境(大気汚染, 放射線等), 医療・福祉(病床・医師, 生活保護等), 経

済(所得, 失業率等), その他(教育, 血液型等)など, 総計100種以上になる。これらの中から, 疫学研究で肺がん死亡に対する有意の効果の実証例が多く, かつ都道府県別のデータが入手可能なものとして, 表1に示す36種の生活環境指標を説明変数に採用した。このうち, 人口当たり, および男女別のデータがあるものはその数値を用いた。受動喫煙については, 厳密には同居の日常的喫煙者の比率を用いるべきであるが, データがみつからないため, 異性の喫煙率で代用した。下記の感度分析による関連要因探索のために, すべての変数は数値0と1の間に規格化した。説明変数が36種もあるため, 記述統計や相互相関係数は紙面の都合上, 割愛した。

2. 非線形回帰分析による解析

最新の非線形回帰分析手法であるサポートベクターマシン(SVM) [41-43] は, カーネルと呼ぶ非線形関数を用いて多次元空間に写像した後に線形解析を行うことで,

表1 説明変数の定義およびデータ源

説明変数	定義(単位)	データ源
喫煙*	日常的喫煙者の比率	国民生活基礎調査 [34]
受動喫煙*	日常的喫煙者(異性)の比率	国民生活基礎調査 [34]
喫煙指数*	1日平均本数×年数>200の人口比率	国民生活基礎調査 [34]
飲酒*	日常的飲酒者の比率	国民生活基礎調査 [34]
肺がん検診*	40歳以上の肺がん検診受診率	国民生活基礎調査 [34]
メタボ*	メタボリックシンドローム該当者の比率	特定健康診査 [35]
高血圧*	収縮期血圧が140mmHg以上の人口比率	特定健康診査 [35]
肥満*	Body Mass Indexの平均(kg/m ²)	国民健康・栄養調査 [36]
スポーツ*	スポーツ行動者の比率	地域統計DB [37]
歩数*	1日平均歩数(千歩/日)	国民健康・栄養調査 [36]
カロリー*	1日平均摂取カロリー(千kcal/日)	国民健康・栄養調査 [36]
炭水化物*	炭水化物の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
米類*	米類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
芋類*	芋類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
そば	世帯のそば年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
蛋白質*	蛋白質の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
肉類*	肉類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
魚介類*	魚介類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
豆類*	豆類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
味噌	世帯の味噌年間消費量(kg/年)	家計調査 [38]
卵類*	卵類の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
牛乳*	牛乳乳製品の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
ヨーグルト	世帯のヨーグルト年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
脂質*	脂質の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
野菜*	野菜の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
果物*	果物の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
海藻	世帯の海藻年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
砂糖	世帯の砂糖年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
塩分*	食塩の1日平均摂取量(g/日)	国民健康・栄養調査 [36]
コーヒー	世帯のコーヒー年間消費量(kg/年)	家計調査 [38]
紅茶	世帯の紅茶年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
緑茶	世帯の緑茶年間支出額(千円/年)	家計調査 [38]
PM2.5	PM2.5の年平均濃度(μg/m ³)	国立環境研究所 [39]
NOx	NOxの年平均濃度(ppm)	国立環境研究所 [39]
SO ₂	SO ₂ の年平均濃度(ppm)	国立環境研究所 [39]
ラドン	ラドンの年平均濃度(Bq/m ³)	原子力規制庁 [40]

*印をつけた説明変数: 男女別の数値を使用。定義: 変数のより詳細な定義については各DBのホームページ(URLは文献欄)を参照。

高速処理が可能、局所解の問題がない等、多くの利点がある。そのため、現時点では最も有効なデータマイニング手法の一つとされる。本研究ではSVMのソフトウェアLIBSVM ver. 3.11 [44] を用いて解析を行った。

多数の説明変数群の中から関連要因を探索するためには、SVMのモデルパラメータと説明変数の最適化が必要になる。前者については、1個抜き交差検証法(LOOCVT)を用いて3つのパラメータ、 g (RBFカーネルの γ)、 c (cost)、 p (loss functionの ϵ) の最適化を行った(SVMとLOOCVTの原理、用語の意味については[41-43]を参照)。後者については、一般に重回帰分析では、有効でない説明変数を追加すると過学習状態に陥り、学習誤差は減少するが、予測誤差は増大するため、必要最小限の説明変数を抽出する変数選択が不可欠である。本研究では、迅速な変数選択法として感度分析法を採用した。この方法は、目的変数に対する各説明変数の正味の感度を計算し、感度の低い変数を順次削除しながらSVMモデルを最適化し、予測値と実測値の平均二乗誤差RMSEが最小となる変数の組を探索する方法である。この方法は筆者らが開発し、様々な問題において有効性を確認している[45-51]。そこで、交差検証法と感度分析法を組み合わせた以下の手順により関連要因の探索を実施した。

- ①データセット中の最初の都道府県を予測データ、その他の46都道府県を学習データとし、パラメータ g 、 c 、 p をグリッドサーチして最適条件を探し、このモデルに予測データを入力して死亡率の予測値を求める。
- ②2番目以降の都道府県を予測データとして①の操作を繰り返し、47都道府県について死亡率の予測値と実測値のRMSEを求める。

- ③感度を求める説明変数は実際の数値に設定し、その他の変数は全データの平均値に設定したデータをモデルに入力して出力値を求め、当該変数の実測値を説明変数、出力値を目的変数とする単回帰分析を行い、回帰直線の傾きをその変数の感度とする。
- ④全説明変数の中で感度の絶対値が最小の変数を順次取り除いて以上の操作を繰り返し、全都道府県についてのRMSEが最小になる説明変数の組を関連要因とする。

III. 結果

36種の説明変数の中から関連要因を探索した結果、男女ともそれぞれ9種の変数においてRMSEが最小となった(表2)。この表には、比較のために、同じデータを用いたOLSの結果も示した。OLSの変数選択は逐次減少法(F値および標準偏回帰係数が最小の変数を順次削除する方法)により行い、RMSEおよび回帰決定係数 R^2 、自由度調整回帰決定係数 AR^2 はSVMと同様、LOOCVTによる予測値についての結果である。SVMの R^2 は男性では0.7以上と高く、危険率5%で有意の回帰ありと判定される。これに対し、OLSの R^2 はSVMより低く、特に女性の R^2 はかなり低い。これらの結果から、SVMモデルがOLSモデルより優れていることを確認できた。

SVMモデルによる47都道府県の肺がん死亡率の実測値と予測値の散布図を図1に、また、9種の関連要因の内訳と感度分析で得られた感度を表3に示す。SVMモデルにより肺がん死亡率が一部の県を除いて男女ともよく再現されており(図1)、RMSEは男女とも死亡率の最大値と最小値の差より十分小さい(表2)。女性についての R^2 の値が男性よりかなり低いこと、および、図1

表2 SVMとOLSによる肺がん死亡率の予測結果

	SVM		OLS	
	男	女	男	女
関連要因数	9	9	9	13
平均二乗誤差 (RMSE)	1.094	0.651	1.930	1.851
回帰決定係数 (R^2)	0.762	0.557	0.402	0.284
自由度調整回帰決定係数 (AR^2)	0.705	0.449	0.257	0.002

表3 SVMによる関連要因の内訳、死亡率に対する感度、および実測値の範囲

順位	男			女		
	関連要因	感度	実測値の範囲	関連要因	感度	実測値の範囲
1	喫煙*	0.447	15~30 (%)	喫煙*	0.419	7~24 (%)
2	脂質*	0.379	54~113 (g)	脂質*	0.299	49~60 (g)
3	魚介類*	0.360	88~157 (g)	緑茶	-0.293	1.23~11.3 (千円)
4	肺がん検診*	-0.318	34~58 (%)	野菜*	-0.284	240~365 (g)
5	コーヒー	0.235	1.5~3.2 (kg)	受動喫煙*	0.114	15~30 (%)
6	味噌	-0.214	3.3~11.9 (kg)	卵類*	0.093	31~50 (g)
7	肉類*	-0.151	64~115 (g)	肺がん検診*	-0.082	25~50 (%)
8	芋類*	-0.114	42~96 (g)	牛乳*	0.047	84~137 (g)
9	スポーツ*	-0.109	57~74 (%)	コーヒー	-0.044	1.5~3.2 (kg)

*印をつけた関連要因：男女別の数値を使用。

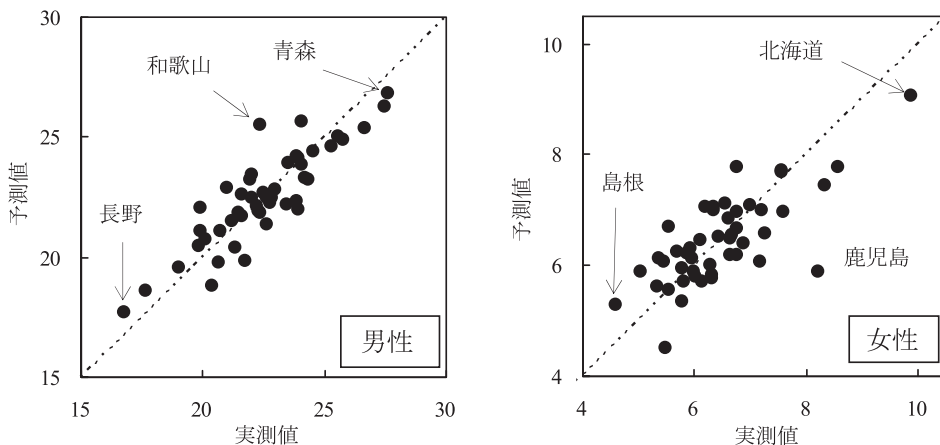


図1 肺がん死亡率の実測値vs予測値 (SVM) の散布図

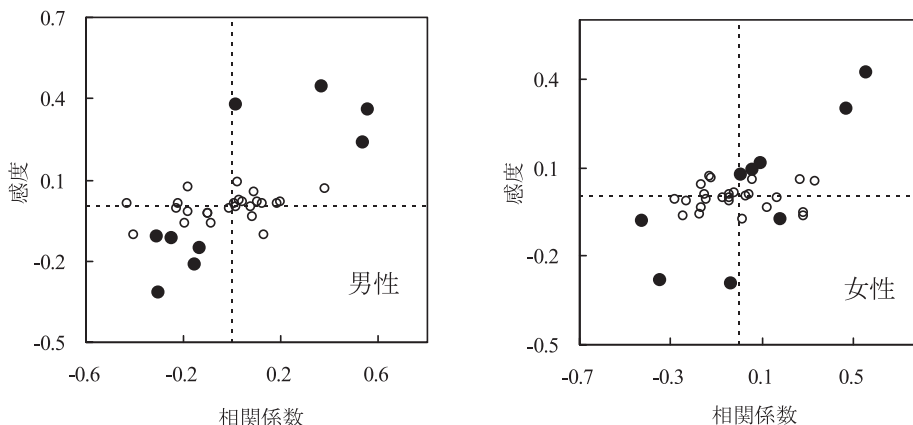


図2 関連要因 (●) と非関連要因 (○) の肺がん死亡率との相関係数vs感度の散布図

にみられるように一部の県での予測誤差がRMSEの3倍以上大きいことの原因としては、これらのOutliersに対する説明変数の不足が考えられる。

IV. 考察

1. 先行研究との比較

(1) 重回帰分析

都道府県の肺がん死亡率についてOLS解析を行い、回帰決定係数を報告している先行論文は2報しかない。Murataら[26]は20種の説明変数を用いたが、 R^2 は0.093~0.529、高玉ら[27]は説明変数10種を用いたが、 AR^2 は男性で0.370、女性で0.416である。しかも、これらの決定係数は全都道府県の死亡率をOLSで学習した際の結果であり、モデルの予測性能を評価していないが、本研究で用いたLOOCVTは予測性能を厳密に評価できることから、本研究のSVMの回帰性能はこれらの先行研究よりはるかに高いといえる。

本研究で用いたSVMの利点は他にもある。OLSで非線形関係を考慮するために、一部の変数の2乗の項を説

明変数に追加して解析した論文[52]があるが、このような対処法では非線形性が十分に考慮されたとはいえない。また、平山[53]が示した喫煙と飲酒の複合効果のように、説明変数間に交互効果が予想される場合、説明変数の積の項を追加してOLSで解析した論文[54]がある。また、OLSでは目的変数の数より多い説明変数を用いることは不可能なため、説明変数を分割して解析した論文[55]がある。さらに、相関の高い説明変数の組がある場合、OLSでは回帰分析が不安定になる(多重共線性問題)ため、高相関の組の一方を除外する必要がある。このように、OLSには様々な制約があるが、SVMでは、目的変数・説明変数間の非線形性、説明変数間の相互作用と高相関性、目的変数の数より多い説明変数の適用のいずれの問題も、非線形カーネル関数の活用により(カーネル回帰分析については成書[56]を参照)、高精度の解析が可能である。

(2) 相関分析

解析に用いた全36説明変数について、死亡率との相関係数と、感度との散布図を図2に示す。関連要因の中には相関係数の絶対値が低い変数があり、また、相関係数

が高い変数の中には関連要因にならなかったものがある。本研究で関連要因の探索に用いた感度は、目的変数に対する説明変数の正味の感度を示すが、目的変数との相関係数には他の説明変数の寄与が含まれる。このことは先行研究における解析方法に関して、以下の2つの問題点を示唆する。

第一は、目的変数との相関分析に基づく説明変数の影響度の考察である。藤井ら [57] は都道府県別の肺がん死亡率に対して、肉類の摂取量が多数の説明変数の中で最大の正の相関係数を示し、肺がんのリスクがきわめて高いとした。しかし、本研究の結果 (表3) は肉類の感度が負であり、肉類の摂取が肺がんの抑制に関連していることを示唆する。また、藤井ら [58] は脂肪摂取量と肺がん死亡率との相関はきわめて低く、リスクの有無は不明とした。しかし、本研究の感度の値は男女とも脂質摂取が多くなるほど肺がんの死亡率が高くなる傾向を示唆する。このような相関分析で得られた先行研究の結果には信頼性の点で疑問がある。

第二の問題点は、先行研究でOLSを行う際の説明変数の選定である。渡慶次ら [59] は約150種の社会経済指標の中から各種がんの死亡率と相関の高い20指標を説明変数に選び、また、多門ら [60] は同様の方法で100種以上の経済社会指標の中から10種を説明変数に選び解析した。しかし、このような方法では、選定された説明変数以外に死亡率に大きな影響を与える変数を見落とす可能性がある。

これに対して本研究では、多数の説明変数を一括して非線形のSVMにより解析し、さらに関連要因を感度分析法で探索した。この方法の採用により、先行研究より高い回帰結果が得られ、肺がん死亡率の都道府県差の関連要因とその相対的影響度に関して信頼性の高い結果が得られたと考えられる。したがって、日本人男女の肺がん死亡の都道府県差の関連要因の探索法として、SVMと感度分析を組み合わせた本研究の解析手法が有効であることを実証した。

2. 関連要因とその影響度

次に、感度分析で得られた感度に基づいて、関連要因 (表3) の影響度について考察するが、「関連要因」と「影響度」の意味について次の二点を確認しておく必要がある。第一は、本研究の手法は生態学的研究であるため、都道府県別の死亡率データの解析から得られた関連要因は、日本人個人の死亡原因と直接関係づけられるものではなく、肺がん死亡の都道府県差への影響度が高いものにすぎない。したがって、以下では文章が煩雑になることを避けるために、「肺がん死亡率の関連要因」「肺がんのリスク要因」という用語を用いるが、「肺がん死亡率の都道府県差の関連要因」「肺がんリスクの都道府県差の関連要因」という意味である。

二点目は、関連要因の「影響度」の意味である。上記のように、表3の感度は、当該要因以外の変数は固定し、当該要因のみを表3に示した実測値の範囲 (47都道府県

の最小値と最大値) で変化させた場合の死亡率の変化から求めた。したがって、この感度は、肺がん死亡率に対する各関連要因の正味の感度を示しているが、表3の感度の大きさはその表にある各要因の数値の範囲と単位に依存することに注意する必要がある。また、「喫煙率 (%)」と「脂質 (g)」と「肺がん検診 (%)」のように、単位系の異なる諸要因の感度に基づいて、その相対的影響度を考察することに疑問を抱くかもしれない。しかし、本研究で得られた関連要因の感度は、表3の各要因の数値の範囲で各要因を変化させた時の、肺がん死亡率の都道府県差の変化の大きさを示していることから、この感度により要因の相対的影響度の比較が可能であると考えられる。

(1) 関連要因群の男女差

表3の関連要因の中で、男女に共通の要因は「喫煙」、「脂質」、「肺がん検診」、「コーヒー」の4種である。そのうち「喫煙」は男女とも1位、「脂質」は2位であり、両方とも感度の符号が正であることから、肺がんの最大の関連要因であることを示唆している。「喫煙」が最大のリスク要因であることは、数多くの研究で一致した結果として確認されているが、「脂質」については後で述べるように、これまで肺がんのリスク要因とする根拠は十分ではない。

しかし、その他の要因は男女で肺がん死亡に対する感度がかなり異なる。男性で4位の「肺がん検診」は女性では7位、男性5位の「コーヒー」は女性では9位と低く、両者とも女性での感度は男性より低い。共通でない要因では、男性3位の「魚介類」が女性では33位、女性3位の「緑茶」が男性では22位のように、男女間で感度が大きく異なるものがある。したがって、「喫煙」と「脂質」を除けば、肺がん死亡率の要因の影響度は男女間で違いが大きいことを示唆している。男女間でがんのリスク要因が異なることを示した先行研究はあるが [26, 27, 57, 58]、いずれもその原因については言及していない。

(2) 関連要因と既往のリスク

肺がんの最大リスクであるとされる「喫煙」については多くの研究があり [61-63]、Wakaiら [64] は日本人のコホート研究と症例対照研究22論文のメタアナリシスを行い、喫煙による肺がんリスク上昇の科学的根拠は確実と結論した。しかし、喫煙の相対的影響度を推定した論文は4報しか見当たらない。平山 [3] は約27万人について大規模コホート研究を行い、肺がん死亡に及ぼす毎日喫煙の寄与危険度を男性71.5%と推定した。川南ら [65] は約1万人についてコホート研究から、肺がん死亡に対する喫煙の人口寄与割合を男性42.9%、女性7.1%と算出した。Andoら [66] は約11万人についてコホート研究を行い、人口寄与割合を男性52.2%、女性11.8%と算出した。Katanodaら [67] はコホート研究3論文のメタアナリシスから、人口寄与危険度割合を男性69.2%、女性19.8%とした。

一方、本研究で得られた各関連要因の感度の数値を2

乗し, 9種の関連要因で規格化することにより, 各関連要因の肺癌死亡率に対する寄与度を求めることができる。この方法で推算される「喫煙」の寄与率は男性27.6%, 女性37.9%となり, 上記の数値とかなり異なるが, この違いの一因にはデータの時点の違いが考えられる。すなわち, 本研究と各コホート研究について, 追跡期間に対する男性の「喫煙」の寄与率は, 図3のように, 喫煙率の急激な低下とよく対応している(ただし, 女性についてはこのような対応関係は見られない)。なお, 先行研究では, 「喫煙」を肺癌のリスク要因とする論文[52, 53, 68-81]が圧倒的に多いが, 女性のみ有意の効果があるとする論文[82]や, 男女とも有意の効果はないとする論文[55, 57, 83, 84]もあり, 解析時点の違いがこれらの結果の違いを引き起こしている可能性がある。

女性の関連要因の感度5位になった「受動喫煙」について, 先行研究の中で危険度を推定した論文は少ない。平山[3]は約9万人についてコホート研究を行い, 非喫煙の妻の肺癌死亡に対する夫の「喫煙」の寄与危険度を31.0%と算出している。片野田ら[85]は既往調査のデータを用い, 非喫煙女性の肺癌死亡に対する「受動喫煙」の人口寄与危険割合を28.9%とした。本研究とこれらとの影響度の違いは, 上記の能動喫煙と同様, 男性の喫煙率の低下によると考えられる。受動喫煙に関する研究は多いが[86], 有意の影響があるとする論文[87-93]と, 有意の影響はないとする論文[79, 83, 94-96]もある。最近, 国立がん研究センターによる多数の日本人を対象に受動喫煙と肺癌の関連についての9論文を統合・解析するメタアナリシス研究の結果, 受動喫煙の肺癌リスク評価を確実であるとしている[97]。その研究では, 受動喫煙による相対リスクが, 男性では0.45~1.8倍, 女性では1.00~3.09倍と対象者の性差でかなり差があるが, 平均で約1.3倍と結論付けている。

男性4位, 女性7位になった「肺癌検診」は, その有効性については見直しが議論されてきたが[98-102],

検診が有効であるとしている先行研究が多い[103-113]。

がんの原因には, 日常の食事の影響が大きなことが知られている。米国人についてその相対的な寄与率がDoll and Peto [13]は35%, Harvard Center for Cancer Prevention [14]は30%と推定したが, 日本人では男性60%, 女性40%というデータもある[114]。本研究では男女共通で「脂質」と「コーヒー」, 男性に対して「魚介類」, 「味噌」, 「肉類」, 「芋類」, 女性に対して「緑茶」, 「野菜」, 「卵類」, 「牛乳」がそれぞれ関連要因となった。WCRF/AICRレポート[2]は, 肺癌に対して「野菜」の摂取は予防効果がほぼ確実, 「肉類」と「脂肪」はリスクの可能性ありと評価しているが, 「肉類」を除いて感度の符号とはほぼ一致している。

喫煙に次ぐ感度となった「脂質」は, その摂取ががんの発生源になりうることが動物実験で認められ[115, 116], 人間の腸・乳・前立腺・膵がん等の発生に対しても最大のリスク要因とされている[117-119]。しかし, 肺癌については, 欧米の論文をレビューした論文[120]では, コホート研究と症例対照研究の結果が一致していないため, 「脂質」の効果は不明としている。ほかに男女とも「脂質」は発がんリスクがあるとする論文[55, 121-123], 女性のみリスクがあるとする論文[78], 男女とも有意の効果はないとする論文[58, 124]がある。このような結果の相違については, 脂質には発がんの促進成分と抑制成分が混在するためという解釈がある[116]。本研究では上で考察したように, 男女とも脂質摂取が多くなるほど肺癌の死亡率が高くなる傾向が示唆された。

「魚介類」についてWCRF/AICRレポート[2]は, 魚類の摂取は肺癌のリスクに対してデータ不十分としているが, わが国の先行研究では, 魚摂取が肺癌に対して有意のリスクなしとした論文[55, 57, 125]と, 抑制効果ありとした論文[75, 123, 126]のみで, リスクありとした論文は見当たらない。これに対して, 本研究の結果は, 「魚介類」が男性の肺癌死亡の第3位の関連要因

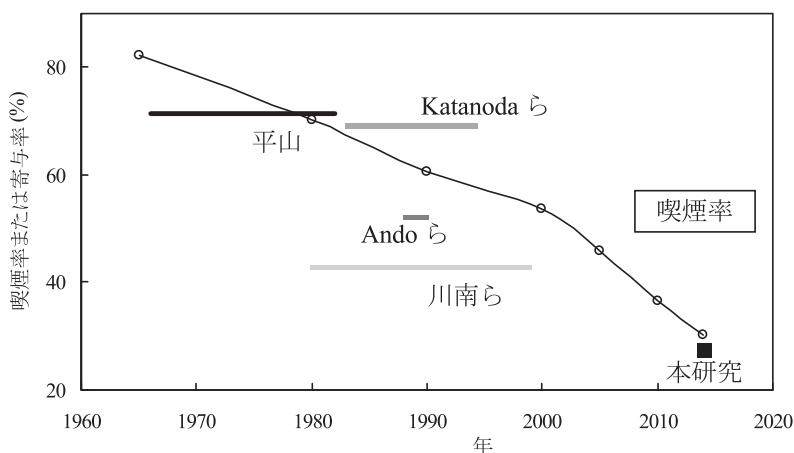


図3 男性の喫煙率の推移と各研究による喫煙の寄与率
(横線: コホート研究の追跡期間, 喫煙率: JT全国喫煙者率調査)

であることを示唆する。水産物の消費が多いと推測される漁村では肺がんの死亡率が高い傾向があるという論文 [90, 127, 128] があるが、その原因は不明としている。

「肉類」摂取については、上で触れたように、男性の肺がんへの影響度は低い抑制効果があり、女性の場合も関連要因には入らなかったが、同様に抑制傾向が示唆された。WCRF/AICRレポート [2] は、鶏肉以外の赤身肉や加工肉は肺がんリスクの可能性ありとしている。わが国の研究では、「肉類」の摂取がリスクありとする論文 [27, 57, 58, 124] より、有意の傾向はないとする論文 [53, 55, 68, 75, 83, 126] の方が多く、豚肉は抑制傾向ありとする論文 [57] もある。上記の「魚介類」や「肉類」は、その種類や貯蔵・加工・調理の方法により発がん成分が異なるとされており、肺がんに与える影響については詳細な疫学研究が必要である。

「緑茶」の摂取は、女性の肺がん死亡に対して感度第3位で抑制効果があることを示唆する結果となったが、「緑茶」と肺がんの関連を調べた先行研究は少なく、抑制効果ありとする論文 [57] と、有意の効果はないとする論文 [129-131] がある。また、「緑茶」については産地、品種、製法、使用法等により、がんの抑制成分と促進成分の割合が異なるという指摘 [132] もあり、先行研究は地域を限定したものが多いため、より詳細かつ広範囲の疫学研究が望まれる。

「野菜」や「果物」の摂取は、WCRF/AICRレポート [2] によれば、肺がんに予防効果ありと判定されている。しかし、本研究の結果では、「野菜」が女性の4位で抑制効果を示すが、男性では11位、「果物」は男性33位、女性30位で、いずれも関連要因にはならなかった。先行研究では、予防効果ありとする論文 [27, 55, 68, 77, 83, 124, 126, 133] が多いが、有意の効果はないとする論文 [74] や、「野菜」と「果物」で効果が異なるとする論文 [57, 58, 134, 135] もある。

「スポーツ」が男性では9位になったが、女性では有意ではなく (34位)、日本人全体では肺がん死亡への影響度は大きくないことを示唆している。これまで身体活動が活発な人ほど各種がんの罹患率や死亡率が低いことが報告されてきているが [136-138]、肺がんの死亡率に対する影響を調べた研究は少ない [139, 140]。

なお、本研究では大気汚染の影響をみるために、PM_{2.5}、NO_x、SO₂、ラドンの4種の濃度測定値を説明変数に加えて解析したが、いずれも関連要因にはならなかった。先行研究では、これら大気汚染物質の濃度が影響するという報告が多い [17, 141-146] が、影響はないとする報告 [147, 148] もある。しかし、これらの先行研究では、PM_{2.5}や様々な有害化学物質を排出する喫煙等を含む広範囲の説明変数を用いた重回帰分析を行っていないため、結果の信頼性には疑問の余地がある。

以上、本研究で見出した関連要因と既往の肺がんリスクとの関係を見たが、「喫煙」に次ぐ重要要因となった「脂質」、「魚介類」、「緑茶」などについて、成分を特定

したより精密な解析を行う必要がある。さらに、本研究で求めた関連要因は、都道府県間の肺がん死亡率の差と相関が認められたものに過ぎず、すべてが個人の肺がんの死亡要因であるとはいえない。日本の長寿化政策に有用な知見を得るためには、時系列データや個人単位のマイクロデータを解析した総合的な研究が必要であると考えられる。

V. 結論

本研究で得られた新たな知見をまとめると、次の2点に要約できる。

①複数要因の影響度推定法の有効性実証

これまでほとんど解明されていなかった複数要因の影響度の推定法として、多数の説明変数の中から非線形回帰分析SVMにより探索した関連要因について感度分析により影響度を推定する方法の有効性を実証した。

②肺がん死亡の都道府県差と生活環境要因の影響度に関する知見

都道府県・男女別の肺がん死亡率を男女それぞれ9種の生活環境指標についての統計データを用いて定量的にモデル化できることを明らかにした。その関連要因には、これまで肺がん死亡の重大なリスク要因とされていた「喫煙」のほか、「脂質」、「魚介類」、「緑茶」、「野菜」の摂取や「肺がん検診」の影響度が大きいことが判明し、コホート研究や症例対照研究の検討要因についての新しい関連要因に関する有用な情報が得られたと考えられる。

今後の課題として、他の部位のがん (胃がん、乳がん、大腸がんなど) の関連因子との比較が必要である。また、WHOの報告書等によれば、がん死亡等の健康の関連要因には本研究で取り上げた指標以外に、経済・社会、住居・環境、人間関係・文化活動など、様々な要因が挙げられ、しかもそれらの要因は相互に関連しあって、ミクロ (生物個体) からメソ (個人・家族)、さらにマクロ (国家・世界) まで複雑な階層構造を形成するとされている [149-151]。このような階層構造を考慮した健康の関連要因の分析に有効と思われる解析手法として共分散構造モデル [152] がある。構造化モデル等の高度な解析手法を適用したがん死亡率の関連要因分析は本研究の展開として重要なテーマである。

COI開示：すべての著者に開示すべき利益相反はない。

文献

- [1] 日本疫学会, 編. 疫学ハンドブック—重要疾患の疫学と予防. 東京: 南江堂; 1998.
- [2] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.

- Washington DC: AICR; 2007.
- [3] 平山雄. 予防ガン学: その新しい展開. 東京: メディサイエンス社; 1987.
- [4] 日本がん疫学研究会がん予防指針検討委員会, 編著. 生活習慣と主要部位のがん. 福岡: 九州大学出版会; 1998.
- [5] 田島和雄, 吉野純典, 編. がんの疫学. 東京: 東京大学出版会; 2006.
- [6] 津金昌一郎, 編. 別冊医学のあゆみ がんの疫学 Update がん予防のための最新エビデンス. 東京: 医歯薬出版; 2013.
- [7] Hirayama T. Life-style and mortality: a large-scale census-based cohort study in Japan. Wahrendorf J. ed. Contributions to epidemiology and biostatistics. Vol. 6. Basel: Karger; 1990.
- [8] 津金昌一郎. 日本人のエビデンス: 厚生労働省研究班による多目的コホート研究より. 治療. 2005;87(6):1915-1932.
- [9] Nishino Y, Wakai K, Kondo T, Seki N, Ito Y, Suzuki K, et al. Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: results from Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. J Epidemiol. 2006;16(2):49-56.
- [10] Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Takashima N, Okumura K, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. Cancer Sci. 2004;95(3):238-242.
- [11] Iwasaki M, Mizusawa J, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, et al. Green tea consumption and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. Nutr Cancer. 2014;66(1):57-67.
- [12] Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and strokes: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet. 1995;346(8991-8992):1647-1653.
- [13] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981;66:1192-1309.
- [14] Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard report on cancer prevention, Vol. 1. Causes of human cancer. Cancer Causes Control. 1996;7:S 3-59.
- [15] Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, et al. Attributable causes of cancer in Japan in 2005 - Systematic assessment to estimate current burden of cancer attributable to known preventable risk factors in Japan. Ann Oncol. 2012;23(5):1362-1369.
- [16] Tsugane S, Gey F, Ichinowatari Y, Miyajima Y, Ishibashi T, Matsushima S, et al. Cross-sectional epidemiologic study for assessing cancer risks at the population level: II. Baseline data and correlation analysis. J Epidemiol. 1992;2(2):83-89.
- [17] Iwai K, Mizuno S, Miyasaka Y, Mori T. Correlation between suspended particles in the environmental air and causes of disease among inhabitants: cross-sectional studies using the vital statistics and air pollution data in Japan. Environ Res. 2005;99(1):106-117.
- [18] Nagata C. Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. Int J Epidemiol. 2000;29(5):832-836.
- [19] Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. Health Phys. 2004;87(5):532-537.
- [20] Mukesh V, ed. Methods in molecular biology. Vol. 471. Cancer epidemiology. New York: Humana Press; 2009.
- [21] Yanai H, Inaba Y, Takagi H, Yamamoto S. Multivariate analysis of cancer mortalities for selected sites in 24 countries. Environ Health Perspect. 1979;32:83-101.
- [22] Kunst AE, Looman CW, Mackenbach JP. Determinants of regional differences in lung cancer mortality in The Netherlands. Soc Sci Med. 1993;37(5):623-631.
- [23] Shi L, Macinko J, Starfield B, Politzer R, Wulu J, Xu J. Primary care, social inequalities and all-cause, heart disease and cancer mortality in US counties: a comparison between urban and non-urban areas. Public Health. 2005;119(8):699-710.
- [24] Stare SM, Jozefowicz JJ. The effects of environmental factors on cancer prevalence rates and specific cancer mortality rates in a sample of OECD developed countries. Int J App Econ. 2008;5(2):92-115.
- [25] Hare TS, Wells C, Johnson N. Determinants of lung cancer disparities for females and males across central Appalachia. Papers of the Applied Geography Conferences. 2012;35:201-210.
- [26] Murata K, Araki S, Yokoyama K. Ecological risk factors for mortality from major malignant neoplasma by age and sex. Jpn J Hygiene. 1986;41(4):752-763.
- [27] 高玉真光, 渡辺孝, 家崎智. 生活習慣病と県勢との関連. Kitakanto Med J. 1998;48(5):351-358.
- [28] Kawasaki H, Satoh K, Nakayama T, Yamaguchi N, Ohtaki M. Statistical analysis of geographical features of lung cancer mortality in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2000;30(12):557-561.
- [29] Nakaji S, Shimoyama T, Umeda T, Sakamoto J, Katsura S, Sugawara K, et al. Dietary fiber showed no preventive effect against colon and rectal cancers in Japanese with low fat intake: an analysis from the

- results of nutrition surveys from 23 Japanese prefectures. *BMC Cancer*. 2001;1:14. Published online 2001 Oct 29. doi:10.1186/1471-2407-1-14.
- [30] 鈴木孝弘. 生命と健康百科. 東京: 駿河台出版社; 2011.
- [31] 祖父江友孝. 肺癌. 癌と化学療法. 2001;28(2):163-167.
- [32] 津金昌一郎. 肺がんの疫学. 日医雑誌. 2013;142(1):19-23.
- [33] 国立がん研究センターがん情報サービス. 人口動態統計によるがん死亡データ(1958~2014年). http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html#pref_mortality (accessed 2015-02-01)
- [34] 厚生労働省. 国民生活基礎調査. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html> (accessed 2015-02-01)
- [35] 厚生労働省. 特定健康診査・特定保健指導に関するデータ. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshou/iryouseido01/info02a-2.html> (accessed 2015-02-01)
- [36] 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html (accessed 2015-02-01)
- [37] 総務省統計局. 地域別統計データベース. <https://www.e-stat.go.jp/SG1/chiiki/CommunityProfileTopDispatchAction.do?code=2> (accessed 2015-02-01)
- [38] 総務省統計局. 家計調査. <http://www.stat.go.jp/data/kakei/> (accessed 2015-02-01)
- [39] 国立環境研究所. 都道府県別年平均濃度(2012年度). http://tenbou.nies.go.jp/gis/monitor/?map_mode=jpn_env_atmosphere (accessed 2015-02-01)
- [40] 原子力規制庁. 環境放射線データベース. <http://search.kankyo-hoshano.go.jp/servlet/search.top> (accessed 2015-02-01)
- [41] Cristianini N, Shaw-Taylor J. An introduction to support vector machines and other kernel-based learning methods. London: Cambridge University Press; 2000: 大北剛, 訳. サポートベクターマシン入門. 東京: 共立出版; 2005.
- [42] 小野田崇. サポートベクターマシン. 東京: オーム社; 2007.
- [43] 阿部重夫. パターン認識のためのサポートベクトルマシン入門. 東京: 森北出版; 2011.
- [44] Chang CC, Lin CJ. LIBSVM-a library for support vector machines, <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm/> (accessed 2013-02-01)
- [45] Tanabe K, Kurita T, Nishida K, Lucic B, Amic D, Suzuki T. Improvement of carcinogenicity prediction performances based on sensitivity analysis in variable selection of SVM models. *SAR QSAR Environ Res*. 2013;24(7):565-380.
- [46] 田辺和俊, 栗田多喜夫, 西田健次, 鈴木孝弘. サポートベクター回帰を用いた158カ国の国債格付けの再現. *情報知識会誌*. 2013;23(1):70-91.
- [47] 田辺和俊, 鈴木孝弘. サポートベクターマシンを用いたエコロジカル・フットプリント値の決定要因の分析. *日本エネルギー会誌*. 2013;92(12):1207-1213.
- [48] 田辺和俊, 鈴木孝弘. サポートベクターマシンを用いた世界各国の幸福度の決定要因の実証分析. *経済分析*. 2014;(188):44-67.
- [49] 田辺和俊, 鈴木孝弘. サポートベクターマシンを用いた世界各国の平均寿命の決定要因の実証分析. 厚生生の指標. 2014;61(13):23-30.
- [50] 田辺和俊, 鈴木孝弘. 非線形回帰分析による世界各国の貧困の決定要因の解析. *海外社保障研*. 2014;(189):57-66.
- [51] 田辺和俊, 鈴木孝弘. 平均寿命および健康寿命の都道府県格差の解析—非線形回帰分析による決定要因の探索—. *社保障研*. 2015;51(2):198-210.
- [52] 西連地利己, 磯博康, 入江ふじこ, 山岸良匡, 高橋秀人, 野田博之, 他. 健康日本21地方計画策定支援を目的とした地域診断ツールの開発. *日公衛誌*. 2005;52(12):1032-1044.
- [53] 平山雄. がんと食習慣に関する大規模コホート研究. *癌の臨床*. 1986;32(6):610-622.
- [54] Baumert J, Ladwig KH, Ruf E, Meisinger C, Doring A, Wichmann HE, et al. Determinants of heavy cigarette smoking: Are there differences in men and women? Results from the population-based MONICA/KORA Augsburg Surveys. *Nicotine Tob Res*. 2010;12(12):1220-1227.
- [55] 林美美, 横山徹爾, 吉池信男. 都道府県別にみた健康・栄養関連指標の状況と総死亡および疾患別死亡率. *日公衛誌*. 2009;56(9):633-644.
- [56] 赤穂昭太郎. カーネル多変量解析 非線形データ解析の新しい展開. 東京: 岩波書店; 2008.
- [57] 藤井俊子, 角南重夫. 最近のわが国の都道府県別肺がん死亡率と食品等との関係. *川崎医療福祉会誌*. 1994;4(2):129-136.
- [58] 藤井俊子, 河邊聡子. 最近のわが国の地域別肺がん死亡率と栄養・食物摂取状況との関係. *川崎医療福祉会誌*. 1998;8(1):131-138.
- [59] 渡慶次重美, 住野公昭. 男女別悪性新生物死亡に及ぼす社会・経済的要因の解析: 兵庫県地域保健医療支援情報システムの応用. *日衛誌*. 1988;43(2):679-687.
- [60] 多門隆子, 黄裕美, 吉田幸恵, 小川由紀子, 今木雅英. 地域行政基礎データを用いた健康格差に関する研究 第1報 医療関連指標と社会経済的要因に関する検討. *J Life Sci Res*. 2011;9:13-21.
- [61] 平山雄. 肺がんの疫学—喫煙を中心に—. *呼吸と循環*. 1990;38(1):3-9.
- [62] 秋葉澄伯, 水野正一. 肺がんの高危険群. *癌の臨床*. 1995;41(4):385-391.

- [63] 須田健一, 小野里良一, 光富徹哉. 肺癌の原因喫煙と環境因子—最近の話題より. 臨床と研究. 2009;86(7):818-823.
- [64] Wakai K, Inoue M, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Nagata C, et al. Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(5):309-324.
- [65] 川南勝彦, 箕輪真澄, 岡山明, 早川岳人, 上島弘嗣. NIPPON DATA80研究グループ. 喫煙習慣の全死因, がん, 肺がん死亡への影響に関する研究NIPPON DATA80. 日衛誌. 2002;57(4):669-673.
- [66] Ando M, Wakai K, Seki N, Tamakoshi A, Suzuki K, Ito Y, et al. Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Int J Cancer*. 2003;105(2):249-254.
- [67] Katanoda K, Marugame T, Saika K, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, et al. Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan; a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol*. 2008;18(6):251-264.
- [68] 清水弘之. 組織型別肺癌のケース・コントロール研究. 肺癌. 1983;23(2):127-137.
- [69] Hirayama T. The problem of smoking and lung cancer in Japan with special reference to the rising trend in age-specific mortality rate by number of cigarettes smoked daily. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78(3):203-210.
- [70] Kono S, Ikeda M, Tokudome S, Nishizumi M, Kuratsune M. Cigarette smoking, alcohol and cancer mortality: a cohort study of male Japanese physicians. *Jpn J Cancer Res Gann*. 1987;78(12):1323-1328.
- [71] Mizuno S, Akiba S. Smoking and lung cancer mortality in Japanese men: estimates for dose and duration of cigarette smoking based on the Japanese vital statistics data. *Jpn J Cancer Res Gann*. 1989;80(8):727-731.
- [72] 中村正和, 大島明, 三浦満雄. 喫煙の健康に及ぼす長期リスクの推定. 癌の臨床. 1990;36(3):319-329.
- [73] Yamaguchi N, Mochizuki-Kobayashi Y, Utsunomiya O. Quantitative relationship between cumulative cigarette consumption and lung cancer mortality in Japan. *Intern J Epidemiol*. 2000;29(6):963-968.
- [74] Ozasa K, Watanabe Y, Ito Y, Suzuki K, Tamakoshi A, Seki N, et al. Dietary habits and risk of lung cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan by sex and smoking habit. *Jpn J Cancer Res*. 2001;92(12):1259-1269.
- [75] Kinjo Y, Akiba S. Joint intakes of milk, meat and fish and mortality from the six-prefecture cohort study (1966-1981) in Japan. *J Okinawa Pref Col Nurs*. 2002;(3):57-69.
- [76] Minami Y, Tateno H. Associations between cigarette smoking and the risk of four leading cancers in Miyagi Prefecture, Japan: a multi-site case-control study. *Cancer Sci*. 2003;94(6):540-547.
- [77] Huang XE, Hirose K, Wakai K, Matsuo K, Ito H, Xiang J, et al. Comparison of lifestyle risk factors by family history for gastric, breast, lung and colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004;5(4):419-427.
- [78] 大脇淳子. コホート研究による推定栄養素摂取量と肺がん死亡との関連. 愛知医大医学会誌. 2005;33(3/4):115-126.
- [79] Ozasa K. Smoking and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8 Suppl:89-96.
- [80] Wakai K, Marugame T, Kuriyama S, Sobue T, Tamakoshi A, Satoh H, et al. Decrease in risk of lung cancer death in Japanese men after smoking cessation by age at quitting: pooled analysis of three large-scale cohort studies. *Cancer Sci*. 2007;98(4):584-589.
- [81] Osaki Y, Okamoto M, Kaetsu A, Kishimoto T, Suyama A. Retrospective cohort study of smoking and lung cancer incidence in rural prefecture, Japan. *Environ Health Prev Med*. 2007;12(4):178-182.
- [82] 旭伸一, 大木いずみ, 谷原真一, 尾島俊之, 中村好一, 岡山明, 他. 都道府県別観察による喫煙率と疾患別死亡率の関連. 厚生指標. 2001;48(10):11-15.
- [83] 小林一久, 塚本達明, 加藤淳也, 三澤綾子, 大高雅彦, 宮崎弘二, 他. 肺癌死亡を減少させるにはどうしたらよいか. 日農医誌. 2002;51(5):751-759.
- [84] 旭伸一, 渡邊至, 多治見守泰, 大木いずみ, 尾島俊之, 中村好一, 他. 都道府県別喫煙率, 飲酒率と疾患別死亡率の関係. 厚生指標. 2003;50(1):1-6.
- [85] 片野田耕太, 望月友美子, 雑賀公美子, 祖父江友孝. わが国における受動喫煙起因死亡数の推計. 厚生指標. 2010;57(13):14-20.
- [86] 箕輪真澄. 成人における受動喫煙の健康影響. 公衛研. 1992;41(2):149-72.
- [87] Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6259):183-185.
- [88] Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on a large-scale cohort study in Japan. *Prev Med*. 1984;13(6):680-690.
- [89] Akiba S, Kato H, Blot WJ. Passive smoking and lung cancer among Japanese women. *Cancer Res*. 1986;46(9):4804-4807.
- [90] 井上怜子, 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. 1986;26(7):763-767.
- [91] 堅田均, 三上理一郎, 古西満, 小山泰弘, 成田亘啓. 奈良地方での女性肺癌の受動喫煙の影響について. 癌の臨床. 1988;34(1):21-27.
- [92] Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer*. 2008;122(3):653-657.
- [93] Seki T, Nishino Y, Tanji F, Maemondo M, Takahashi S, Sato I, et al. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci*. 2013;104(11):1515-1522.
- [94] 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, 他. 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の関係: 多施設共同症例対照研究の結果. 癌の臨床. 1990;363(3):329-333.
- [95] Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, Komatsu S, Kanemura S, Nakatsuka H, et al. Passive smoking at home and cancer risk: a population-based prospective study in Japanese nonsmoking women. *Cancer Causes Control*. 2001;12(9):797-802.
- [96] 春日斉. 環境中たばこ煙による受動喫煙の疫学. 大気汚染会誌. 1992;27(4):175-192.
- [97] Hori M, Tanaka H, Wakai K, Sasazuki S, Katanoda K. Second hand smoke exposure and risk of lung cancer in Japan: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; doi: 10.1093/jco/hyw091.
- [98] 祖父江友孝, 鈴木隆一郎, 成毛昭夫. 肺がん検診の有効性の評価. 癌の臨床. 1993;39(4):381-389.
- [99] 久道茂. 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性の評価」報告書. 東京: 日本公衆衛生協会; 2001.
- [100] 福井次矢. 最新の科学的知見に基づいた保健事業に係わる調査研究: 基本的健康診査の健診項目のエビデンスに基づく評価に係わる研究: 健診項目評価要約版 Ver. 1.5: 平成17年度分担研究報告. http://minds.jcqhc.or.jp/n/medical_user_main.php (accessed 2016-04-01)
- [101] 佐川元保, 佐久間勉. 肺がん検診の見直し. 総合臨床. 2006;55(8):2173-2176.
- [102] 中山富雄. 肺がん検診を受けると肺がん死亡率を減らせるのか? 治療. 2006;88:1004-1007.
- [103] 飯沼武. 胸部検診CT (LSCT) による肺がん検診の死亡率減少効果: overdiagnosisを考慮した場合. 日胸臨. 2001;60(3):284-290.
- [104] 佐川元保, 中山富雄, 塚田裕子, 西井研治, 馬場孝, 栗田雄三, 他. 肺がん検診の有効性評価: 厚生省藤村班での4つの症例対照研究. 肺癌. 2001;41(6):637-642.
- [105] 中山富雄. メタアナリシスの手法を用いた肺がん検診の有効性評価. 厚生指針. 2001;48(750):9-14.
- [106] 佐川元保, 杉田真, 佐久間勉. 肺がん検診の有効性評価: 現行検診と胸部CT検診. 肺癌. 2002;42(7):846-850.
- [107] 金子昌弘. CTによる肺がん検診—日本の現状. 肺癌. 2002;42(7):859-862.
- [108] 佐川元保, 杉田真, 前田寿美子, 薄田勝男, 佐久間勉. 肺がん検診の有効性評価. 金沢医大誌. 2005;30(4):365-369.
- [109] 西井研治. 死亡率減少に寄与する肺がん検診. 日がん検診断会誌. 2012;20(2):150-155.
- [110] 片山友子, 水野(松本)由子, 稲田紘. 肺がん検診受診率向上が死亡率および医療費に及ぼす影響の検討. 総合健診. 2012;39(2):267-276.
- [111] 佐川元保. 肺がん検診の新たなエビデンスとその解釈: 低線量胸部CT検診の有効性評価とNLST. 日がん検診断会誌. 2012;20(2):144-149.
- [112] 濱秀聡, 田淵貴大, 伊藤ゆり, 福島若葉, 松永一朗, 宮代勲, 他. 喫煙習慣と肺および胃, 大腸がん検診受診の関連. 日公衛誌. 2016;63(3):126-134.
- [113] 竹村佳純, 高山浩一. 医学と医療の最前線 肺癌の最近の背景因子と早期発見対策. 日内会誌. 2016;105(1):105-111.
- [114] 和田攻. 東京大学公開講座「食べ物」第7章 食べ物と病気. 東京: 東京大学出版会; 1985.
- [115] 荒木英嗣. がんと脂質. 油化学. 1982;31(10):86-92.
- [116] 今井田克己, 白井智之. 第2章 癌の発生と脂質. 高田秀穂, 浜崎智仁, 奥山治美, 編. 脂質栄養. 大阪: 学会センター関西; 2000.
- [117] 磯田好弘, 平野二郎. 癌と脂質. 衛化. 1988;34(4):295-302.
- [118] 永田知里. 食生活とがん. アンチ・エイジ医. 2013;9(6):33-37.
- [119] 高田秀穂. 癌と脂質栄養. 脂質栄養学. 2014;23(1):37-43.
- [120] 江崎治, 窄野昌信, 三宅吉博, 井藤英喜. 飽和脂肪酸の摂取基準の考え方. 日栄・食糧会誌. 2007;60(1):19-52.
- [121] 高木義和. 時系列データによる疾患と食物摂取量の関連の解析. 新潟国際情報大情報文化学部紀要. 1999;2:205-220.
- [122] 池田一夫, 上木隆人. 日本における栄養摂取と生活習慣病との相関分析. 東京衛研年報. 2001;(52):293-298.
- [123] Takezaki T, Inoue M, Kataoka H, Ikeda S, Yoshida M, Ohashi Y, et al. Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr*

- Cancer. 2003;45(2):160-167.
- [124] Iso H, Kubota Y. Nutrition and disease in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8 Suppl:35-80.
- [125] Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, et al. Risk modification in lung cancer by a dietary intake of preserved foods and soyfoods: findings from a case-control study in Okinawa, Japan. *Lung Cancer*. 1999;25(3):147-159.
- [126] Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. Dietary factors and lung cancer risk in Japanese: with special reference to fish consumption and adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1199-1206.
- [127] 箕輪眞澄, 三宅浩次, 久道茂, 清水弘之, 扇谷英一, 宮内繁, 他. 漁業地域における肺がんの患者対照研究. *日公衛誌*. 1988;35(11):614-619.
- [128] 岩崎二郎, 海老原勇, 内田昭夫, 小倉敬一, 山村, 農漁村における肺がんおよび胃癌死亡の症例対照研究. *日農医誌*. 1992;41(2):92-102.
- [129] Ohno Y, Wakai K, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A. Tea consumption and lung cancer risk: a case-control study in Okinawa, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86(11):1027-1234.
- [130] Nagano J, Kono S, Preston DL, Mabuchi K. A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control*. 2001;12(6):501-508.
- [131] Li Q, Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Yan H, Nakaya N, et al. Green tea consumption and lung cancer risk: the Ohsaki study. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1179-1184.
- [132] Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr*. 2008;138(8):S1561-1566.
- [133] Hirayama T. Diseases and life-style: a large-scale cohort study in Japan. *J Epidemiol*. 1992;2(2Sup):37-52.
- [134] Wakai K, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, et al. Lung cancer risk and consumption of vegetables and fruit: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(5):693-708.
- [135] Wakai K, Sugawara Y, Tsuji I, Tamakoshi A, Shimazu T, Matsuo K, et al. Risk of lung cancer and consumption of vegetables and fruit in Japanese: a pooled analysis of cohort studies in Japan. *Cancer Sci*. 2015;106(8):1057-1065.
- [136] 津金昌一郎. 食事要因(肥満・運動)に関するエビデンス. *癌と化学療法*. 2004;31(6):847-852.
- [137] 澤田亨. がん予防の運動疫学. *体育の科学*. 2012;62(2):91-96.
- [138] 溝上哲也. 体形・身体運動とがん. *アンチ・エイジ医*. 2013;9(6):862-867.
- [139] 仲村秀子. 静岡県における肺がんの損失生存年数とその関連要因. *聖隷クリストファー大看紀*. 2003;11:1-18.
- [140] Inoue M, Iso H, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol*. 2008;18(7):522-530.
- [141] 清水弘之, 富永祐民, 中川宣子, 黒石哲生. 肺がんの疫学的研究: 一都市における区別肺がん死亡率と大気汚染の関係. *大気汚染会誌*. 1979;14(8):324-333.
- [142] Katanoda K, Sobue T, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Nakatsuka H, et al. Association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *Epidemiol*. 2011;21(2):132-143.
- [143] Minowa M, Stone BJ, Blot WJ. Geographic pattern of lung cancer in Japan and its environmental correlations. *Jpn J Cancer Res*. 1988;79(9):1017-1023.
- [144] 牧野国義, 稲葉裕. 東京都区部における部位別がん死亡率と環境的要因の統計解析. *東京衛研年報*. 1989;40:264-270; *公衆衛生*. 1990;54(3):189-193.
- [145] Choi KS, Inoue S, Shinozaki R. Air pollution, temperature, and regional differences in lung cancer mortality in Japan. *Arch Environ Health*. 1997;52(3):160-168.
- [146] 瀬戸博, 大久保智子, 斎藤育江, 竹内正博, 土屋悦輝, 鈴木重任. ヒト肺に蓄積した多環芳香族炭化水素および炭粉と環境要因について. *大気環境会誌*. 2001;36(1):1-12.
- [147] 今井正之, 吉田克己, 笠間一男, 北嶋正義, 富田泰子, 大島秀彦. 大気汚染と肺がん. *日衛誌*. 1980;35(2):493-498.
- [148] 佐藤俊哉, 前田和甫. 肺がん死亡率に影響を与える要因の疫学的研究: Negative binomialモデルを用いて. *大気汚染会誌*. 1984;19(1):47-56.
- [149] 近藤克則. 健康格差社会—何が心と健康を蝕むのか. 東京: 医学書院; 2005.
- [150] 川上憲人, 小林廉毅, 橋本英樹, 編. 社会格差と健康—社会疫学からのアプローチ. 東京: 東京大学出版会; 2006.
- [151] 近藤克則. 幸福・健康の社会的決定要因—社会疫学の視点から. *科学*. 2010;80(931):290-294.
- [152] 豊田秀樹, 前田忠彦, 柳井晴夫. 原因を探る統計学 共分散構造分析入門. 東京: 講談社; 1992.