

## 受動喫煙の生体影響に関する研究 — 受動喫煙と肺がんに関する症例対照研究 — (1997-2001)

大野 良之\*

### 目 的

受動喫煙が肺がん発生と関連しているか否かについては数多くの研究が実施されているが、未だ明確な結論が得られていない。そこで受動喫煙が肺がん発生リスクにおよぼす影響を検討するため、対象者を喫煙未経験者（以下「非喫煙者」）に限定した肺がん症例対照研究を計画した。本研究は喫煙科学研究財団・特定研究「受動喫煙の生体影響に関する研究—受動喫煙と肺がんに関する症例対照研究—」として、平成9年度から13年度にかけて実施したものである。

### 方 法

#### 1) 研究対象者

症例：本症例対照研究の症例は、1997年11月～2001年3月に研究参加施設（北海道大学第1内科・東北大学加齢医学研究所・仙台厚生病院・千葉県がんセンター・名古屋大学第1内科および関連病院・九州大学医学部附属病院・福岡大学病院・国立病院九州医療センター・国立療養所福岡東病院）において、新たに原発性肺がんと組織学的診断または細胞診により診断された非喫煙者の患者（30-89歳）とした。非喫煙者の定義は「1日1本の喫煙を1年以上していない者、かつ過去に吸ったたばこの累計本数が365本未満の者」とした。がんの既往を有する者は除外した。

対照：対照は住民対照と病院対照の2群を症例1例につき各2例ずつ設定した。いずれの場合も対照は非喫煙者とした（定義は症例と同様）。住民対照は選挙人名簿・住民基本台帳などの一般住民リストから、性・年齢（同一5歳階級、30-34歳、35-39歳…）・地域（同一保健所管内）を症例と一致させて抽出した。病院対照については可能な参加施設でのみ設定し、性・年齢（同一5歳階級）・施設を症例と一致させた。がんの既往を有する者は除外し、病院対照については、受動喫煙との関連が疑われている良性呼吸器疾患・虚血性心疾患の患者についても除外した。

なお、東北大学担当分（東北大学加齢医学研究所および仙台厚生病院）については病院対照を設定しなかった。また当初は男女ともに症例および対照を設定する予定であったが、男性は症例が非常に少なかったため、研究途中で対照設定を中止した。

#### 2) 疫学情報の収集

疫学情報は問診票を用いて本人から聴取した。しかし検討すべき項目が多いため、食物摂取頻度調査票 food frequency questionnaire (FFQ) についてはあらかじめ対象者に配布して記入を依頼し、直接面接時に記入内容を確認することにした。面接で収集する疫学情報の内容は、① 非喫煙者の定義にあてはまるかどうかの確認、② 性・年齢・生年月日・学歴・居住地、③ 暖房の種類・室内の空気汚染・調理用燃料の

\* 名古屋大学大学院医学研究科予防医学/医学推計・判断学

種類、④ 動物飼育経験、⑤ 既往歴・降圧剤の服用状況・体格・健康習慣、⑥ がんの家族歴、⑦ 受動喫煙（家庭 [小児期・成人期・過去 1 年間]、職場/その他 [成人期・過去 1 年間]）、⑧ 飲酒習慣、⑨ 嗜好飲料の摂取、⑩ 運動習慣、⑪ 職業歴、⑫ 食事要因（FFQ の他、食事習慣、油を使った調理をする頻度など）とした。また同意の得られた症例ならびに病院対照から、分子疫学的検討に用いる血液検体を収集し、血漿と DNA を分離・保存した（東北大学担当分については採血は実施せず）。

### 3) 統計学的解析

収集された疫学情報をコンピューターファイルに入力し、集計・分析した。Conditional logistic model その他により、各要因についてのオッズ比およびその 95% 信頼区間を算出した。受動喫煙については配偶者の喫煙状況、家庭内・職場・その他でのたばこ煙曝露の有無、曝露を受けた年数など、多くの曝露指標を用いて肺がん発生リスクとの関連を検討した。また遺伝子多型別の分析も実施し、遺伝的に感受性が高い集団における受動喫煙と肺がんリスクとの関連についても検討を試みた。

## 主な結果および考察

### 1) 分析対象者

研究期間中に 233 例の非喫煙者女性肺がん症例、住民対照（非喫煙者女性）442 例、病院対照（同）329 例の調査が終了した。分析にあたっては対応する住民対照または病院対照のない症例を除外したため、症例は住民対照との比較の場合は 224 例、病院対照との比較では 191 例となった。条件を満たす対照候補者の研究参加同意率（女性）は、住民対照が 46.8% (= 679/1452)、病院対照が 86.4% (= 102/118、千葉県がんセンターと九州大学担当分のデータによる) であった。

症例の年齢は 60 歳代が最多で全体の 3 割以上を占めた。分析対象症例の組織型は、大部分 (88.3%) が腺がんであった。病院対照の臨床診

断は、筋骨格系および結合組織の疾患 25.8%、内分泌・栄養および代謝疾患 17.0%、尿路器系疾患 13.7%、良性新生物 10.0% などであった。

分子疫学的検討用の血液検体は症例 149 例分、病院対照 260 例分が収集され、血漿分離および DNA の抽出が終了した。

### 2) 受動喫煙

住民対照による検討では、配偶者が喫煙経験者である場合の非喫煙者である場合に対する、非喫煙女性肺がんのオッズ比は 0.76 (95% 信頼区間 0.52-1.11) であった。これに対し、病院対照による分析では高曝露群でオッズ比がわずかながら高く、配偶者の喫煙指数が 800 以上の者 (vs. 0) では 1.18 (同 0.70-2.01) であった。病院対照による検討では、職場での受動喫煙ありのオッズ比が 1.38 (同 0.92-2.05) と高い傾向にあったが、住民対照による分析では 1 より小さいオッズ比を示した。宴会、酒場、パチンコ屋およびその他での受動喫煙については、対照の種類を問わず、非喫煙者女性における肺がんリスクと正の関連を示す傾向が認められた。

住民対照では研究参加同意率が低く、response bias により受動喫煙のリスクが過小評価された可能性があることも考慮すると、本研究の所見は受動喫煙への高曝露群でリスクが若干上昇するとする従来の研究成績と矛盾しないと考えられる。今後は遺伝的高感受性群での検討が必要と思われる。

### 3) 背景因子（住民対照との比較による）

学歴、婚姻状況には非喫煙者女性肺がん症例と対照の間で差を認めなかった。既往症では「かぜ（年 5 回以上）」のオッズ比が 1.8 (95% 信頼区間 1.0-3.1) で有意に高く、「アレルギー性鼻炎」、「食物アレルギー」のオッズ比はそれぞれ 0.4 (同 0.2-0.7)、0.5 (同 0.3-0.9) で有意に低かった。保健行動では「健康に関心あり」のオッズ比が 0.7 (同 0.5-1.0) と有意に低く、住居環境では「台所が他の部屋から独立していない」のオッズ比が 1.7 (同 1.2-2.4) で有意に高

かった。さらに動物の飼育では「犬」、「鳥・鶏・鳩」のオッズ比がともに 0.6 (95% 信頼区間はそれぞれ 0.5-0.9、0.4-0.8) で有意に低かった。

単変量解析で有意差が認められた因子について、多変量モデルを用いて独立性を検討した結果、「アレルギー性鼻炎」、「鳥・鶏・鳩の飼育」、「台所が他の部屋から独立せず」、「健康に関心がある」の 4 因子が独立性の高い因子として選択された。受動喫煙の肺がん発生への影響について検討する際には、これら交絡因子となり得る要因の影響も考慮する必要があると考えられた。

#### 4) 食事要因 (食品群および栄養素摂取量)

住民対照と病院対照のいずれを用いた検討でも、レチノール摂取による非喫煙者女性肺がんリスクの低下を認めた。摂取の最も少ない群 (第 1 五分位) を基準とした時の、最も摂取が多い群 (第 5 五分位) のオッズ比は、住民対照で 0.48 (95% 信頼区間 0.27-0.87)、病院対照で 0.50 (同 0.28-0.91) であり、いずれも摂取の増加とともにリスクが低下する傾向を認めた。他の栄養素と非喫煙者女性肺がんの間には有意な関連を認めず、また野菜や果物の摂取によるリスクの有意な低下も認めなかった。

本研究ではレチノール摂取が肺がんリスクを低下させる可能性が示唆されたが、非喫煙者を対象としたこれまでの研究ではレチノールによる肺がんの有意なリスク低下は認めていない。本研究では、食事からのレチノール摂取の主要な供給源であるレバーに関しても摂取頻度の増加による非喫煙者女性肺がんリスクの有意な低下を認めている (週 1 回以上 vs. 食べないのオッズ比: 住民対照 0.82、95% 信頼区間 0.70-0.97、病院対照 0.78、95% 信頼区間 0.65-0.92)。したがってレチノールに関する今回の結果を解釈するにあたっては、レチノール自体のがん予防効果の可能性以外に、レバーとともに摂取される食品による交絡の可能性などについても考慮する必要があると考えられる。

#### 5) 運動習慣および食事習慣

運動習慣では住民対照との比較で、毎日の運動 (オッズ比 0.63、95% 信頼区間 0.42-0.96)、週 7 時間以上の運動時間 (同 0.53、0.31-0.93)、週 3 時間未満の汗ばむ程度の運動 (同 0.67、0.47-0.97) が非喫煙女性において肺がんリスクを有意に低下させた。またこれら 3 要因では、運動量の増加とリスク低下の間に有意な傾向を認めた。一方、肺がん以外の疾患による食事療法 (病院対照と比較した場合。オッズ比 0.31、95% 信頼区間 0.20-0.49) を除いて、大部分の食事習慣について症例対照間に差を認めなかった。以上の結果から、毎日 1 時間程度の適度な運動を継続することが、非喫煙女性における肺がんのリスクを低下させることが示唆された。また調査した食事習慣は、非喫煙者肺がんの発病に関与していないか、もしくは関与が薄いと考えられた。

#### 6) 緑茶およびその他の飲料摂取

1 日の緑茶飲用量 0 杯を基準とした、1-3 杯、4-6 杯、7-9 杯、10 杯以上の非喫煙者女性肺がんオッズ比は、住民対照を用いた分析ではそれぞれ 1.0、0.8、0.7、1.0、病院対照を用いた場合は同じく 1.2、0.9、1.4、1.6 であった。緑茶飲用と肺がんの間には明確な予防的関連は認めず、緑茶飲用が非喫煙者肺がんに予防的であるとの証拠は得られなかった。アルコール飲料および他の嗜好飲料 (コーヒー、乳酸菌飲料、抹茶、ウーロン茶、紅茶) についても非喫煙者女性肺がんリスクとの関連性を認めなかった。

#### 7) 薬物代謝酵素の遺伝子多型と受動喫煙の交互作用

*CYP1A1-Msp I*、*GSTM1* 遺伝子多型ともに、単独では非喫煙者女性肺がんリスクと有意な関連性が認められなかった。しかし受動喫煙高曝露群 (夫の喫煙指数が 40 pack-years 以上) でかつ *GSTM1* 欠損型の者では、受動喫煙低曝露 (同 40 pack-years 未満) かつ *GSTM1* 非欠損型の者と比較して、リスクの上昇傾向 (オッズ比 2.18、

95% 信頼区間 1.05-4.49) が認められた。一方、受動喫煙高曝露群であっても *GSTM1* 非欠損型の者ではリスクの上昇はみられなかった (オッズ比 0.94)。*GSTM1* 遺伝子多型と受動喫煙の相互作用のオッズ比は 1.87 であったが有意ではなかった ( $p$  for interaction = 0.24)。また *CYP1A1-Msp I* 遺伝子多型と受動喫煙との相互作用は明確ではなかった。

以上の所見から、*GSTM1* 遺伝子多型は受動喫煙高曝露の非喫煙者女性における肺がん発生に関与している可能性が示唆された。

#### 8) *p53* (codon72) 遺伝子多型

千葉県がんセンター、名古屋大学および九州大学担当分の症例 119 例、病院対照 150 例を分析対象とし、*p53* codon72 の遺伝子多型と非喫煙女性における肺がんリスクとの関連を検討した。九州地区の症例で Pro allele の比率が有意に高く ( $p = 0.042$ )、また全体でも Arg allele に対して Pro allele にリスク増大の傾向を認めた (オッズ比は Arg/Arg を 1.00 として Arg/Pro 1.90、Pro/Pro 4.14、trend  $p = 0.029$ )。この結果から、*p53* 遺伝子多型 (Pro allele) と非喫煙女性の肺がん (主に腺がん) との関連が示唆された。今後は *GSTM1* など、代謝酵素の遺伝子多型との関連、および組織型別の詳細な検討が必要である。

#### 9) *CYP2A6* 遺伝子多型

名古屋大学および九州大学担当分の症例 127 例、病院対照 196 例を分析対象とし、*CYP2A6* 遺伝子の全欠損型多型と非喫煙女性における肺がんリスクとの関連を検討した。全欠損型変異を持たない集団を基準とした場合、多変量調整オッズ比は全欠損型のヘテロで 0.91 (95% 信頼区間 0.55-1.51)、全欠損型ホモでは 0.62 (同 0.18-2.05) であり、オッズ比は 1 より小さかったものの、統計学的に有意な低下は認めなかった。

#### 10) 問診票による受動喫煙曝露評価の妥当性

問診票による受動喫煙曝露評価の妥当性を、24 時間尿中コチニン排泄量を gold standard として検討した。宮城県 2 町の一般住民 120 人 (うち女性 60 人は全員非喫煙者) を対象とし、最近 1 年間の受動喫煙曝露状況の問診票への回答と、1 年間に計 4 回測定された 24 時間尿中コチニン排泄量を比較した。最近 1 年間に毎日または週 1-2 日、夫から受動喫煙曝露を受けていると回答した女性 14 人の 24 時間尿中コチニン排泄量 (幾何平均値 12.8 mg/day) は、最近 1 年間に夫が禁煙した 2 人を除く他の 41 人 (同 7.3 mg/day) に比べて有意に高値であった ( $p = 0.038$ )。また非喫煙者のうち、男女あわせて 12 人が最近 1 年間に職場において受動喫煙曝露を受けていると回答し、これらの者の 24 時間尿中コチニン排泄量は他の非喫煙者に比べて有意に高値を示した ( $p = 0.048$ )。以上より、夫および職場に関する受動喫煙曝露の回答は曝露評価の指標として有用であると考えられた。

### 今後に向けて

受動喫煙と肺がんとの関連はあまり強くないため、曝露評価に誤分類があると関連を見出すことが困難になると考えられる。本研究では、問診票による受動喫煙曝露評価にも相当の妥当性があることを、尿中コチニン排泄量を標準として示した。しかし、これはあくまでも過去 1 年間の曝露評価の妥当性であり、数年~数十年の長期にわたる受動喫煙曝露が問診票で評価できるかどうかは明らかではない。血中/尿中コチニンなどの生体指標も、現状では短期の受動喫煙曝露評価にしか利用できないものが多く、今後は長期の曝露状況が推定可能な生体指標の開発が望まれる。

一方、たばこ煙中の発がん物質に対し、遺伝的あるいは後天的に高感受性である集団が特定できれば、受動喫煙と肺がんとの関連を鋭敏にとらえられるかもしれない。今回の研究において、受動喫煙高曝露群かつ *GSTM1* 欠損型の者で肺がんリスクが上昇していたことはその端緒となる可能性がある。今後はたばこ煙中の発がん

物質への感受性に関わる遺伝子の多型をさらに検討するとともに、mRNA および蛋白質レベルの遺伝子発現を手がかりとして感受性を検討することも必要かもしれない。

本研究は喫煙科学研究財団の特定研究としては初めて、多施設共同研究の形で実施した。多施設共同の疫学研究では、統一した研究計画で全参加施設が研究を進められるかどうかが大きな課題である。本研究では比較的協同步調が取れたと考えられるが、全参加施設では病院対照が設定できなかったこと、病理組織標本の医療

機関からの持ち出しが不可能であったことなどの問題を生じた。したがって、研究計画の詳細は研究グループ成立後に決定するとしても、参加施設を公募する段階で、研究計画の概要や参加のための条件などを明示しておくことが必要であろう。さらに必要な調査例数を確保するためには、各参加施設が目標例数を達成することがまず重要であるので、調査例数の実績に応じて研究費を重点配分するといった方策も考えられる。

### 総括検討会発表課題

(2002年2月4日 開催)

発表課題名	機関	発表研究者
受動喫煙と肺がんに関する症例対照研究	名古屋大学	若井 建志
受動喫煙と肺がんに関する症例対照研究—背景因子の検討	北海道医療大学	志渡 晃一
食事要因と肺がんリスクとの関係	東北大学	西野 善一
運動習慣と食事習慣に関する分析結果	千葉県がんセンター	三上 春夫
緑茶およびその他の飲料摂取と非喫煙肺がんリスク	九州大学	古野 純典
薬物代謝酵素の遺伝子多型と受動喫煙の交互作用に関する肺がんの分子疫学的研究	九州大学	清原 千香子
<i>p53</i> 遺伝子変異と非喫煙者肺がんに関する分析結果	千葉県がんセンター	三上 春夫
シトクローム P450 (CYP) 2A6 の遺伝子多型と非喫煙女性における肺がんリスク	名古屋大学	安藤 昌彦
問診表による受動喫煙曝露評価の妥当性	東北大学	西野 善一