

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：62603

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500349

研究課題名(和文)曝露開始から死亡までが超長期の場合の医学統計

研究課題名(英文)Statistics in medicine when time lags between the start of the exposure and death are very long

研究代表者

船渡川 伊久子 (Funatogawa, Ikuko)

統計数理研究所・大学共同利用機関等の部局等・准教授

研究者番号：80407931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：喫煙開始から死亡までが非常に長く、出生コホート間の喫煙習慣の複雑な違いのため、喫煙が後年の死亡に与える影響は分かりにくい。そこで、日本と英国における喫煙開始年齢と喫煙率の長期推移を出生コホートに着目して推定し、肺癌死亡率の長期推移と対比した。また、曝露開始から死亡までが超長期の場合の医学統計の問題点と方法論を検討した。日本人男性では喫煙率が高かったが、肺癌死亡率が比較的 low、これらの出生コホートでは若年期喫煙開始割合が低かった。しかし、男女とも若年期の喫煙開始が長年増えており、遠い将来の危険を過小評価してはならない。

研究成果の概要(英文)：There are long time lags between smoking initiation and smoking-attributed mortality, and smoking habits complexly differ across birth cohorts. These make the impacts of smoking on mortality unclear. Long-term changes in smoking initiation and smoking prevalence are shown focusing on birth cohorts, and contrasted to the changes in lung cancer mortality in later ages in Japan and Great Britain. We discussed statistical issues and approaches when time lags between the start of the exposure and death are very long. Lung cancer mortality in Japanese male cohorts was relatively low given the high prevalence of smoking, and early initiation was uncommon in these cohorts. However, early initiation of smoking has become more common in both sexes. The risks in the distant future should not be underestimated.

研究分野：疫学・生物統計

キーワード：喫煙 喫煙開始年齢 肺癌 繰り返し横断調査 出生コホート

### 1. 研究開始当初の背景

喫煙で健康を害することは広く知られているが、なお 13 億人の喫煙者があり、特に低所得国への喫煙流行のシフトや、女性の喫煙、喫煙開始の低年齢化が問題となっている。喫煙開始から死亡までの期間が非常に長く、出生コホート（同一時期に生まれた人々）間の喫煙習慣が複雑に異なるため、喫煙が集団の死亡率へ与える影響の大きさは分かりにくい。

日本人男性はその高い喫煙率にもかかわらず、肺癌死亡率は他国に比較して低く、喫煙の影響をあまり受けない国民、女性では喫煙率が長年横ばいであるのに肺癌死亡率が上昇したため、喫煙と肺癌は関係ないとも言われた。

日本では喫煙開始年齢が遅いことが低い肺癌死亡率の理由として考えられる。しかし、喫煙開始は 10-20 代に多いが死亡は高齢において顕著となるため、曝露開始から死亡まではおおよそ 40 年から 80 年の時間がある。このような遠い過去の曝露データの入手は欧米でも容易ではなく、十分検討されていない。特に、喫煙開始年齢は喫煙期間も表す重要な指標だが、各国の長期推移の報告は少ない。また、このような状況での限られたデータの解釈には注意を要する。

### 2. 研究の目的

本研究では、過去の喫煙に関する調査データを収集し、死亡統計との関連を計量的に検討する。これにより喫煙開始年齢の肺癌死亡率への影響を明らかにする。さらに、曝露開始から死亡までが超長期の場合の医学統計の問題点と方法論を明らかにする。

### 3. 研究の方法

本研究は、過去の調査データの収集、文献調査、実際のデータの解析、統計学的方法論と問題点の検討、研究成果の公表の 5 項目で構成される。過去の調査データは、喫煙やその他のリスク要因に関し、特に全国調査のデータに関して調査を行う。文献調査は、喫煙と関連死亡、その他のリスク要因と関連死亡に関して、および疫学や死亡統計を含めた方法論に関して広範囲に行う。実際のデータ解析はリスク要因と死亡統計の関連を出生コホートを考慮して解析する。具体的には、喫煙開始年齢、喫煙率、肺癌死亡率のデータ解析を行う。日本、英国 (Great Britain) その他の国の解析、および国際比較を行う。曝露開始から死亡までが超長期の場合の医学統計の方法論を明らかにし、問題点を検討する。非専門家に対し分かりやすい文章での解説を作成し、公表する。

### 4. 研究成果

日本人男女の喫煙開始年齢と喫煙率、肺癌死亡率、英国人男女の喫煙開始年齢と肺癌死亡率の長期推移を出生コホートに着目しな

がら対比し、それぞれ Bulletin of the World Health Organization [1] と BMJ Open [2] に発表した。喫煙は世界的問題であり、国際誌への掲載は重要である。特に Bulletin は開発途上国の公衆衛生に焦点をあてており、低所得国では喫煙および死亡の長期データの無い国も多く、日本や英国など長期データのあ

る国の経験を生かすことが重要である。従来行われていなかった出生コホートごとの曝露の年齢変化と死亡率の年齢変化の出生年による変化を同時に示すことで、複雑な現象の理解が可能となった。

日英の結果を (1) 年齢による変化、(2) 出生年による変化、(3) 歴歴による変化の順に示す。最後に統計学的方法論と問題点を (4) に示す。より詳細は雑誌論文 に記載されている。また、雑誌論文、発表、図書は日本語での記述である。

#### (1) 年齢による変化

図 1 に 1905、1925、1945 年前後に出生した英国人男女の累積喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の年齢による変化を示した。図 2 に 1925 年前後に出生した日本人男女の累積喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の年齢による変化を示した。参考に米国男女の喫煙率と肺癌死亡率、米国の非喫煙者の肺癌死亡率を示した。

出生コホート間で喫煙習慣およびその後の肺癌死亡率は大きく異なり、喫煙と肺癌死亡の強い関係が伺える。

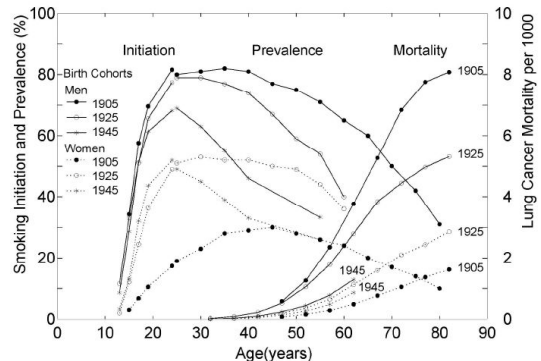


図 1 英国 1905、1925、1945 年生れの喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の加齢変化 (Funatogawa et al., 2012 [3])

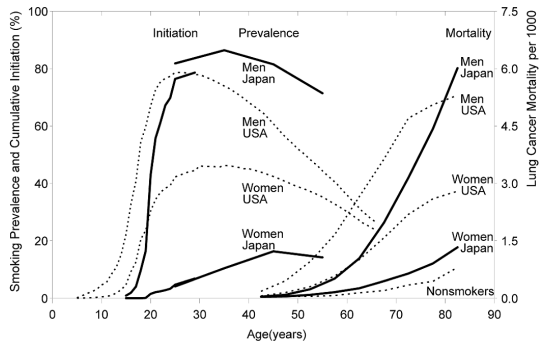


図 2 日米男女 1925 年生れの喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の加齢変化 (Funatogawa et al., 2013 [1] 改変)

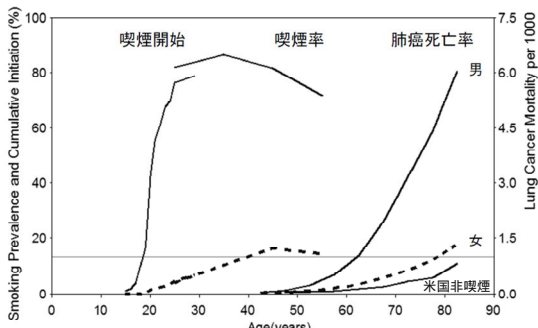


図 2a 日本人男女 (図 2 より抜粋)

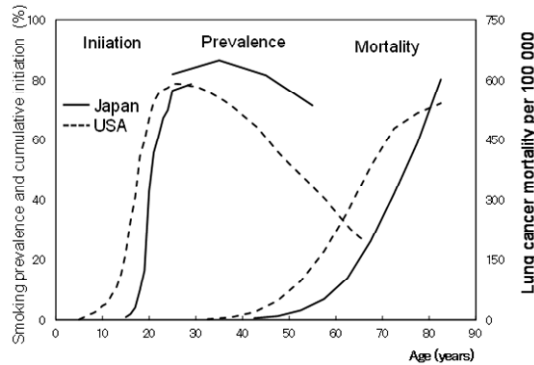


図 2b 日米男性 (図 2 より抜粋)

見やすくするため、図 2 より日本人男女を 図 2a に、日米男性を 図 2b に抜粋して示した。米国人男性は日本人男性と比べ、数年早い年齢で喫煙を開始している一方、禁煙が多いが、日本人では喫煙率が高いまま維持された。肺癌死亡率は米国人男性のほうが若い年齢で上昇している。喫煙開始の数年の違いがその後の肺癌死亡率のカーブをシフトさせるような影響や、15 歳未満で喫煙を開始するハイリスク群が米国人では多いことの影響が考えられる。

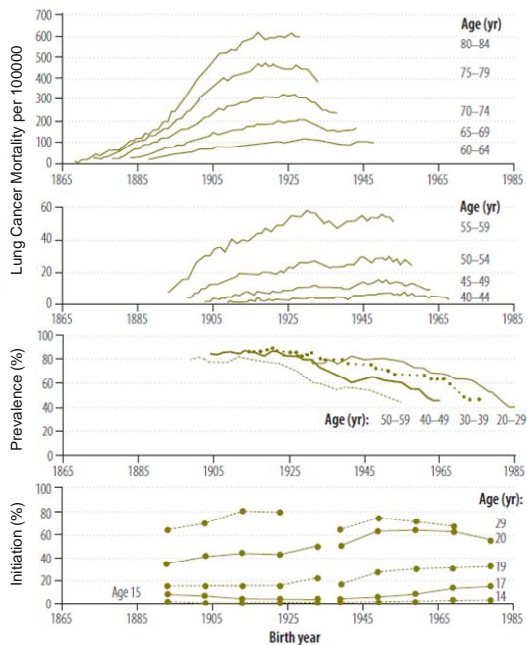


図 3 日本人男性の喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化 (Funatogawa et al., 2013 [1])

このような加齢変化の表示はわかりやすいが、出生年による短期間あるいは連続的な変化は捉えにくい。また、10 代から 80 代までのデータが得られている出生コホートは限られている。次に出生年による変化を示す。

## (2) 出生年による変化

### 日本人男女の出生年変化

日本における年齢別の累積喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化を、男性は図 3、女性は図 4 に示す。

男性では、喫煙率は一般に高く、特に 1950 年代後期までに生まれたコホートで高いが、早期喫煙開始割合は低い。他国に比べ日本人男性は喫煙率が高いが、80 歳代などの高齢を除き肺癌死亡率が比較的低く、これらの出生コホートでは若年期喫煙開始割合が低い (例:1900-45 年出生コホートの喫煙率は 78% 以上、1/1000 人以上死亡する年齢は 60-64 歳以上、19 歳までの喫煙開始は <30%)。早期喫煙開始割合はより最近のコホートで高いが、これらのコホートでは喫煙率が低い。最近のコホートの肺癌死亡率は未観測である。

女性では、喫煙率は一般に低く、特に 1930 年代後期の出生コホートで低い。喫煙率は出生年によって大きな U 字の形状である。早期喫煙開始割合は非常に低く、特に 1940 年代後期以前の出生コホートで低い。最近の女性コホートは比較的高い喫煙率と早期喫煙開始割合を示している。肺癌死亡率は 1920 年頃の出生コホートにピークがある。これは喫煙率の U 字の左側の出生コホートに対応しており、最近の出生コホートに対応したものではない。

男女とも単調ではない変化が見られる。

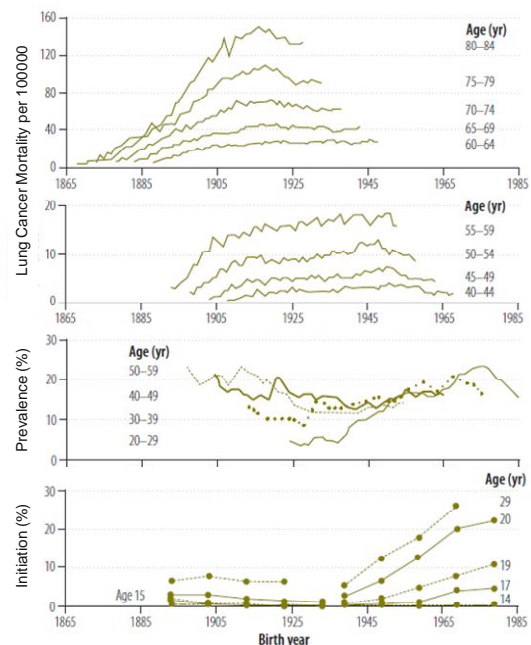


図 4 日本人女性の喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化 (Funatogawa et al., 2013 [1])

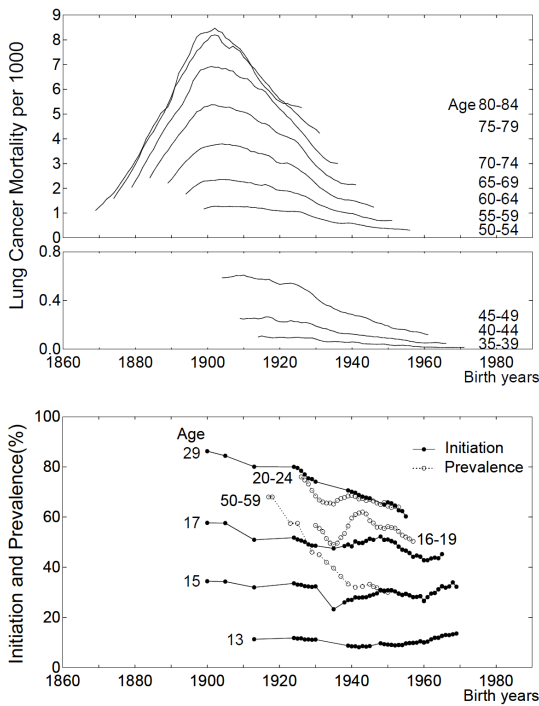


図5 英国人男性の喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化( Funatogawa et al., 2012 [2])

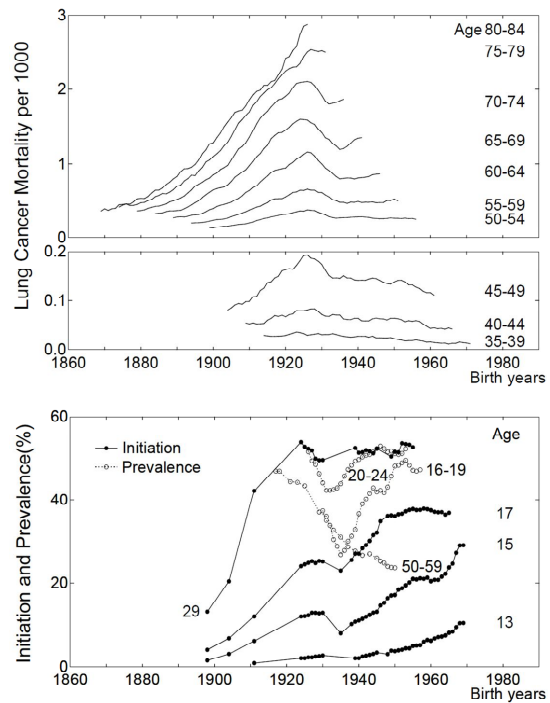


図6 英国人女性の喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化( Funatogawa et al., 2012 [2])

#### 英国人男女の出生年変化

英国における年齢別の累積喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率の出生年による変化を、男性は図5、女性は図6に示す。

肺癌死亡率は出生年による影響が強く、男性では1900年頃、女性では1920年中頃の出生コホートにピークがある。男性では1900-1925年出生コホートで若年期喫煙開始割合が高く(15、17、29歳で>32%、>50%、>80%)、対応して肺癌死亡率が高い(50-54歳で1/1000人以上が死亡)。女性では1898年から1925年コホートの間で若年期喫煙開始割合が明らかに上昇し(15、17、29歳で2%、12%、4%、24%、13%、54%)、対応して肺癌死亡率が上昇した。(1/1000人以上死亡する年齢が75-79歳、60-64歳)。

男女とも1920年後半頃の出生コホートで喫煙開始、喫煙率が短期間減少し、対応して肺癌死亡率が減少した。女性では1930年中頃出生コホートから喫煙開始が再上昇し、対応して肺癌死亡率は60歳代になってから上昇した。女性の若年期喫煙開始はその後長期に渡って上昇しているが、対応する肺癌死亡率は未観測である。

最近のLancet掲載論文では、1940年頃出生コホートが成人期をとおり喫煙した女性初の世代であると図8のようなデータから推察している。しかし、図6より1920年代中頃が最初の世代であり、肺癌死亡率も高い。これは、英国女性では、若年期喫煙開始割合が上昇したのち、一時下降し、再び上昇したためである。

#### (3) 暦歴による変化

図7に日本人男女の成人喫煙率と年齢調整肺癌死亡率の時代(暦歴)による変化を示した。日本人女性では長年成人喫煙率はほぼ一定のまま肺癌死亡率が上昇した。この現象は喫煙率が出生年によって大きなU字の形状であることで説明できる。

図8に英国人男女の成人喫煙率と年齢調整肺癌死亡率の時代(暦歴)による変化を示した。英国人女性では図6で示したように喫煙習慣が出生コホート間で急に変化し、対応する死亡は後年に現れたが、このような対応や急な変化を要約指標の暦歴による変化では表すことができない。

出生コホートを考慮せずに成人喫煙率や年齢調整肺癌死亡率のような要約指標の暦歴による変化を示し、解釈を試みることもあるが、誤った印象を与えており注意を要する。

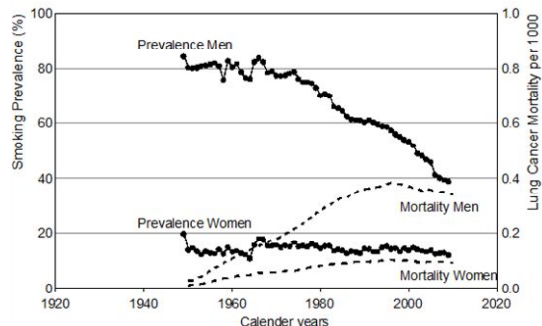


図7 日本人男女の成人喫煙率と年齢調整肺癌死亡率の時代変化( Funatogawa et al., 2013 [1] 改変)



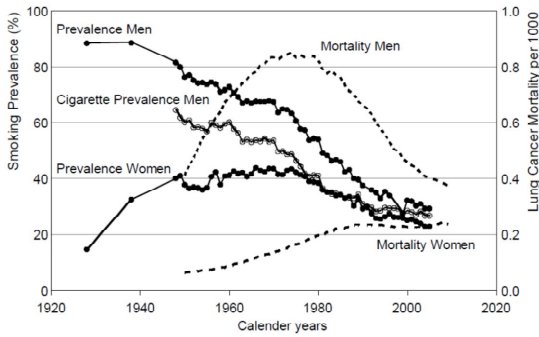


図 8 英国人男女の成人喫煙率と年齢調整肺癌死亡率の時代変化

#### (4) 統計学的方法論と問題点

##### 欠測、アンバランスデータ

10代の喫煙から80代の死亡までが観測されている出生コホートは限られ、欠測の多いアンバランスなデータであることに注意を要する。

##### 非単調な変化

喫煙習慣は単調に広がったのち縮小すると暗に仮定されることが多いが、実際には、喫煙率（あるいは喫煙開始割合）の上昇、減少、再上昇といった単純ではない変化がみられる。例えば、日本人女性では長い期間（60-70年）をかけて減少、再上昇がみられたが、日本人男性や英国女性では比較的短期間（20年以内）で減少、再上昇がみられた。データを解釈する際に注意を要する。

##### 複数指標

日本人男性や英国女性にみられるように、若年期喫煙割合が上昇する一方、喫煙者割合が減少し、禁煙開始が若年化（あるいは禁煙者が増加）するように複数の指標が異なる変化を示している。さらに高齢での死亡が未観測であり、これらの要因を合わせた影響はまだ十分検討できない。

##### 年齢別喫煙指標

年齢を横軸とした喫煙開始割合の曲線は急峻な場合が多い（図1、2参照）。喫煙開始割合が少し移動することで、死亡率の曲線も変わることが考えられる。15-24歳の喫煙開始割合が報告される場合があるが、喫煙開始割合の曲線が求められるようなより詳細な情報が重要である。年齢別に平均喫煙開始年齢が報告される場合があるが、報告法として平均値は適さない。

長期間の年齢別曝露データを出生コホートが同定できるように収集することが重要である。日本では無作為抽出（random sampling）による繰り返し年次調査（Repeated cross-sectional annual survey）の結果を10歳刻みで報告するため、荒くはあるが、出生コホート別の喫煙率が再現できる。一方、英国では35-59歳など刻みが大きく出生コホートを特定できない。

#### 研究デザイン

喫煙開始割合の曲線の上昇は急峻な場合が多く（図1、2）、出生コホート内で喫煙開始年齢の影響をみる検出力は低いと考えられ、本研究のような出生コホート間での比較が役立つと考えられる。また、一国内でもしばしばばらつきが小さく（図3、5の男性）、国際比較が役立つと考えられる（図2）。

#### その他の疾患、社会環境

肺癌死亡率は喫煙との強い関連から喫煙曝露の指標として解釈でき、実際には喫煙による様々な疾患で、より多くの死亡が生じており、今後さらなる検討が重要である。

日本では1900年より20歳未満の喫煙を禁止しているが、英国では1908年より16歳未満への販売を禁止しており、近年年齢が引き上げられた。若年期の社会環境は国により大きく異なりえる。

#### 年齢別喫煙指標の出生年による変化

年齢別の喫煙開始割合、喫煙率、肺癌死亡率などの複数の喫煙指標の出生年による変化を同時に図示することが重要である（図3から図6参照）。

#### (5) まとめ

若年期の喫煙開始は日本人男女、英国人女性で長年増えているが、後年の肺癌死亡率は未観測であり、若年期喫煙の遠い将来における危険性を過少評価してはならない。長期データのある国の経験を生かすこと、出生コホートに着目した年齢別指標の長期モニタリングが重要である。

#### 参考文献

[1] Funatogawa et al. (2013) Bulletin of the World Health Organization. 91:332-340. 雑誌論文

[2] Funatogawa et al. (2012) BMJ Open, 2:1-6. 雑誌論文

[3] Funatogawa et al. (2012) <http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001676.draft-revisions.pdf>

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計6件）主な発表5件

船渡川伊久子 (2014) 近年の日本における肺癌発生の推移と関連因子. 健康管理, 査読無, 722, 19-25.

Funatogawa I, Funatogawa T, Yano E. (2013) Trends in smoking and lung cancer mortality in Japan, by birth cohort,

1949-2010. Bulletin of the World Health Organization, 査読有, 91:332-340. doi:10.2471/BLT.12.108092 http://www.who.int/bulletin/volumes/91/5/12-108092/en/

Funatogawa I. (2013) The first generation in which many women began smoking. Lancet (Letter), 査読無, 381:1455. doi:10.1016/S0140-6736(13)60918-6 http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)60918-6.pdf

船渡川伊久子 (2013) 小児・思春期の発育についての疫学的検討. 思春期学, 査読無 32:145-149.

Funatogawa I, Funatogawa T, Yano E. (2012) Impacts of early smoking initiation: long-term trends of lung cancer mortality and smoking initiation from repeated cross-sectional surveys in Great Britain. BMJ Open, 査読有, 2:1-6. doi:10.1136/bmjopen-2012-001676 http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001676.full

〔学会発表〕(計15件) 主な発表8件

Funatogawa I. 2014, Smoking statistics in the mid-1920s birth cohorts. 35th annual conference of ISCB, Vienna

Funatogawa I. 2014, Non-monotonic trends in smoking statistics. 35th annual conference of ISCB, Vienna

Funatogawa I. 2014, Statistical issues in Smoking and Health, 5th Asia-Pacific Conference on Public Health, Seoul

船渡川伊久子, 船渡川隆, 2014, 日本の出生コホート別喫煙開始年齢と喫煙率及び肺癌死亡の長期トレンドと統計的問題、第24回日本疫学会学術総会、仙台

船渡川伊久子, 船渡川隆, 2013, 曝露開始から死亡までが超長期の場合の統計学的問題、2013年度日本計量生物学会年会、福島

Funatogawa I and Funatogawa T. 2013, Statistical approach when time lags between the start of the exposure and death are very long. Environmental Health Conference 2013, Basel

Funatogawa I and Funatogawa T. 2013, Statistical issues arising when the interval between initiation of exposure and death is more than half a century. 34th

annual conference of ISCB, Munich

船渡川伊久子, 船渡川隆, 矢野栄二, 2013, 英国の出生コホート別喫煙開始年齢と肺癌死亡の長期トレンドに基づく早期喫煙開始のインパクト、第23回日本疫学会学術総会、大阪

〔図書〕(計1件)

船渡川伊久子, 船渡川隆, 朝倉書店、経時データ解析、2015 刊行予定

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

船渡川 伊久子 (FUNATOGAWA, Ikuko)  
統計数理研究所・データ科学研究系・准教授  
研究者番号: 80407931