

PASSIVE SMOKING AND LUNG CANCER AMONG WOMEN  
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

日本女性における受動喫煙と肺癌の関連について  
広島・長崎

SUMINORI AKIBA, M.D. 秋葉澄伯

HIROO KATO, M.D. 加藤寛夫

WILLIAM J. BLOT, Ph.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION  
財団法人 放射線影響研究所  
A Cooperative Japan - United States Research Organization  
日米共同研究機関

## ACKNOWLEDGMENT

### 謝 辞

We thank Drs. B. J. Stone and Jay Lubin for advice and computer assistance, and Ms. Theresa Pino and Ms. Michele Rasa for manuscript preparation.

Dr. B. J. Stone 及び Dr. Jay Lubin の助言及びコンピューターによる援助に対し、また Ms. Theresa Pino 及び Ms. Michele Rasa の原稿作成時の協力に対し謝意を表す。

## RERF TECHNICAL REPORT SERIES

### 放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米研究職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元 ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。

**PASSIVE SMOKING AND LUNG CANCER AMONG WOMEN  
IN HIROSHIMA AND NAGASAKI**

日本女性における受動喫煙と肺癌の関連について  
広島・長崎

SUMINORI AKIBA, M.D. (秋葉澄伯)<sup>1</sup>; HIROO KATO, M.D. (加藤寛夫)<sup>1</sup>;  
WILLIAM J. BLOT, Ph.D.<sup>2</sup>

*RERF Department of Epidemiology & Statistics<sup>1</sup> and US National Cancer Institute<sup>2</sup>*  
放影研疫学統計部<sup>1</sup> 及び米国癌研究所<sup>2</sup>

**SUMMARY**

A case-control study which involved interviews of 428 lung cancer cases and 957 controls conducted in Hiroshima and Nagasaki revealed a 50% increased risk of lung cancer among nonsmoking women whose husbands smoked. The risks tended to increase with the amount smoked by the husband, being highest among women who worked outside the home and whose husbands were heavy smokers and to decrease with cessation of exposure. The findings provide incentive for further evaluation of the relationship between passive smoking and cancer among nonsmokers, adopting a more precise measurement of passive smoking rather than the questionnaire method which was used in this study.

**INTRODUCTION**

In 1982, Hirayama<sup>1</sup> reported an increased risk of lung cancer by husband's smoking among nonsmoking Japanese women. This finding precipitated a lot of arguments over the carcinogenicity of passive smoking and several epidemiologic studies have been carried out in other countries, but in Japan no other large scale study has been done so far. As part of a case-control investigation of lung cancer among atomic bomb survivors conducted primarily to evaluate the interactive roles of cigarette smoking and ionizing radiation,<sup>2</sup> data were collected on the smoking habits of the subject's spouses and parents. Herein we report the effect of exposure to such passive smoking, focusing on married women who never smoked themselves.

**要 約**

広島、長崎で行われた428の肺癌例及び957対照例の面接調査による症例-対照研究の結果、非喫煙女性では夫の喫煙によって肺癌のリスクが50%上昇することが判明した。リスクは、夫の喫煙量とともに上昇し、夫が多量喫煙者で妻が家庭の外で働く場合に最も高くなる傾向を示し、喫煙への暴露が中止されると減少する傾向を示した。以上の結果から、本研究で用いられた質問票法より更に正確な受動喫煙指標を用いて、非喫煙者における受動喫煙と癌との関連を検討する必要があると思われた。

**緒 言**

1982年、平山<sup>1</sup>は、喫煙しない日本女性では夫の喫煙によって肺癌のリスクが上昇することを報告した。この所見に触発されて、受動喫煙の発癌性に関する議論が百出した。それに関する疫学的研究は他国においては幾つか行われてきたが、日本では現在までのところ、ほかに大規模な研究は行われていない。喫煙と電離放射線の相互作用的役割の評価を主目的として行われる原爆被爆者における肺癌の症例-対照例調査<sup>2</sup>の一環として、対象者の配偶者及び親の喫煙習慣に関するデータを収集した。その中で喫煙経験のない既婚女性に的を絞って、受動喫煙への暴露の影響を報告する。

## MATERIALS AND METHODS

Since 1951 a cohort of 110,000 Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors has been followed by the ABCC-RERF.<sup>3</sup> In Hiroshima and Nagasaki cities, malignant tumors are registered in tumor registries by the review of medical records in the major hospitals, notification by physicians, and death certificate review in both cities.<sup>4-6</sup> While the coverage of malignant tumor by the registry is hard to estimate, most of the lung cancer is supposed to be covered because of its highly fatal nature. During 1971-80, 525 newly diagnosed cases of primary lung cancer (8th Revision ICD 162) were identified among the cohort members. The cases were ascertained from the Hiroshima and Nagasaki Tumor and Tissue Registries, the RERF mortality, surgical and autopsy files, and medical records of Hiroshima University School of Medicine. The diagnosis was based on biopsy or surgical pathology findings for 25%, on autopsy findings for 28%, on cytology for 4%, and on radiological clinical findings for the remaining 43%. Since the cohort represents a fixed population that is aging over time and its age distribution in 1971-80 is skewed to older age-groups when compared to general Japanese population, the ages at diagnosis of lung cancer were higher than that in the general Japanese population<sup>7</sup>: the mean ages at diagnosis were 71.1 for males, 70.2 for females in this study, and 60-65 for both men and women in the general Japanese population,<sup>7</sup> the ranges being 36-94 for males and 35-95 for females in this study.

Controls were selected from among cohort members without lung cancer, two for each case in Hiroshima and three for each case in Nagasaki. The controls were individually matched to the cases with respect to year of birth ( $\pm 2$  years), city of residence (Hiroshima or Nagasaki), sex, and whether they were among the 20% of the cohort participating in the program of biennial medical examinations given at RERF. In addition, controls were matched to cases on survival status. Since most of the cases had died, most of the controls were also deceased. The deceased controls were chosen according to the above-mentioned matching criteria, plus year of death ( $\pm 3$  years), and were selected from among all causes of death except cancer and chronic respiratory disease. The distribution of the control series is as follows: alive 13%;

## 材料及び方法

1951年以來、ABCC-放影研では、110,000人から成る広島、長崎の被爆者集団の追跡調査を行っている。<sup>3</sup> 広島、長崎両市における悪性腫瘍は、両市の主要病院の医療記録、医師の届出及び死亡診断書の検討を経て腫瘍登録に登録される。<sup>4-6</sup> 悪性腫瘍が腫瘍登録に網羅されているかどうかは推定しがたいが、致死性が高いため肺癌の大部分は包含されているものと思われる。1971-80年の期間には、調査集団の中に新たに原発性肺癌(第8回修正版 ICD 162)と診断された525例が確認された。これらの症例は、広島、長崎の腫瘍及び組織登録、放影研の死亡率資料、外科及び剖検ファイル、並びに広島大学医学部の医学記録から確認されたものである。診断の25%は生検又は外科病理学的所見、28%は剖検所見、4%は細胞学的所見、残り43%は放射線学的臨床所見に基づいていた。調査集団は、経時的に高齢化している固定集団を代表するものであり、1971-80年の年齢分布は一般の日本人集団と比較すると高齢群の方に偏っているため、肺癌の診断時年齢は一般の日本人集団<sup>7</sup>の年齢よりも高かった。本研究における診断時の平均年齢は、男性71.1歳、女性70.2歳であったのに対し、一般の日本人集団<sup>7</sup>のそれは男女とも60-65歳であった。ただし、本研究における年齢範囲は男性36-94歳、女性35-96歳である。

肺癌例を除いた調査集団の対象から、広島では各症例に対し2人、長崎では各症例に対し3人ずつ対照例を選んだ。これらの対照例は、出生年( $\pm 2$ 年)、居住都市(広島又は長崎)、性、並びに放影研で行われる2年ごとの検診プログラムに参加している20%調査集団に入っているか否かに関して一致するよう各症例と組み合わせた。更にこれらの対照例は生存状態に関しても各症例と組み合わせた。症例の大部分は死亡しているため、対照例もほとんど故人である。上記の組み合わせ基準及び死亡年( $\pm 3$ 年)に従って、死亡した対照例を選び、癌及び慢性呼吸器疾患を除く全死因の死亡者中から選定した。対照群の分布は次のとおりである。生存者13%、脳血管疾患に

deceased from cerebrovascular disease 26%; from coronary heart disease 13%; from other circulatory disease 12%; from acute respiratory disease 9%; from digestive disease 8%; from accidents 6%; and from other causes 14%.

Interviews were sought during 1982 for all cases and controls, or their next of kin, who lived in Hiroshima and Nagasaki. The interviewers were aware that the study concerned lung cancer, but were not told of the case-control status of the study subjects. A structured questionnaire was used to obtain histories of cigarette smoking and demographic, medical, occupational, and other factors. If the individual was married, inquiry was made about the smoking status of the spouse, including the average number of cigarettes smoked per day, age started smoking, and for those who stopped smoking, the cessation age of smoking. Using this information, together with the number of years the husband and wife lived together, an index of exposure to the spouse's smoking was calculated. In addition, a single question was asked regarding whether the subject's mother and/or father smoked when the subject was living at home as a child.

Odds ratio (OR) was calculated as measures of the association between lung cancer and passive smoking and other factors.<sup>8</sup> Adjusted OR was calculated by a conditional logistic analysis for matched data.<sup>9</sup> Consecutive integers for levels of the ordered categories were used for tests of trend. Because there were a priori hypotheses that passive smoking might increase lung cancer risk, all significance tests for passive smoking effects were one-sided, with 90% confidence intervals used for interval estimates of the OR.

## RESULTS

Interviews were accomplished for 428 cases and 957 controls, respectively 81% and 82% of the eligible cases and controls. The two primary reasons for nonresponse were the refusal of the next of kin to answer questions about his or her deceased relative and the decision not to attempt to locate the next of kin who had moved out of Hiroshima or Nagasaki. The distribution of informants is given in Table 1, indicating that the information was provided by the next of kin for most of the subjects. The type of respondent, however, was similar for cases and controls.

よる死亡者26%, 冠状動脈性心臓疾患による死亡者13%, その他の循環器系疾患による死亡者12%, 急性呼吸器系疾患による死亡者9%, 消化器系疾患による死亡者8%, 事故による死亡者6%, 及びその他の原因による死亡者14%.

1982年には、広島、長崎に在住する症例と対照例の全員、又はその近親者を対象に面接調査を行った。面接係は、この調査が肺癌に関するものであることは知っていたが、調査対象者が症例であるか対照例であるかは知らされていなかった。系統だった質問票を使用して、喫煙歴並びに人口統計学的因子、疾病歴、職業歴、その他の要因を入手した。既婚者の場合には、配偶者の喫煙状態、すなわち、1日当たりの平均喫煙本数、喫煙開始年齢、また、禁煙している場合には禁煙年齢などについて質問した。この情報と夫婦の同居年数とを用いて、配偶者の喫煙への暴露指数を算定した。更に、対象者が子供のころ在宅中に両親又はその一方が喫煙していたか否かについて質問した。

肺癌と受動喫煙その他の要因との関連の尺度として見込み比(OR)を算定した。<sup>8</sup> 組み合わせたデータの条件付きロジスティック解析によって調整OR値を算定した。<sup>9</sup> 連続整数を用いて順序のあるカテゴリー傾向検定を行った。受動喫煙は肺癌リスクを上昇させる可能性があるという先見的仮説があったので、受動喫煙の影響に関する有意性検定はすべて、ORの区間推定に90%信頼区間を用いた片側検定であった。

## 結 果

428症例及び957対照例について面接を行ったが、これは該当症例及び対照例のそれぞれ81%及び82%であった。無回答の二大原因は、近親者が死亡した身内に関する質問に答えることを拒否したこと、広島又は長崎から転出した近親者を捜し出さないことに決めたことであった。情報提供者の分布を表1に示したが、これによれば対象者の大部分に関する情報は近親者が提供したことが分かる。しかし、回答者の種類は症例の場合にも、対照例の場合にも同様であった。

TABLE 1 PERCENT DISTRIBUTION OF RESPONDENTS

表1 回答者の百分率分布

Respondent	Male				Female			
	Case		Control		Case		Control	
Self	15	6%	42	7%	27	16%	68	19%
Spouse	134	50	286	48	19	12	41	11
Child	60	23	131	22	54	33	120	33
Daughter-in-law	29	11	74	12	29	18	63	18
Others	26	10	62	10	35	21	70	19
Total	264	100	595	100	164	100	362	100

Table 2 shows OR for lung cancer by smoking status (smoker vs never smoked) of the subjects and their spouses. In both sexes there is an increased lung cancer risk associated with direct smoking. As indicated, few (7%) of the male lung cancer cases were nonsmokers, but most (62%) of the women with lung cancer in this population were reported to have never smoked. Among female nonsmokers whose husbands smoked, there is an elevated OR for lung cancer of 1.5 ( $p=0.07$ ), with 90% confidence interval

表2は、肺癌のORを対象者及びその配偶者の喫煙状態別(喫煙者と喫煙未経験者との比較)に示したものである。男女とも直接喫煙と関連のある肺癌リスクの上昇がみられる。表に示したとおり、男性の非喫煙者では肺癌例はわずか(7%)しかいないが、この集団における女性の肺癌患者の大部分(62%)は喫煙未経験者であると報告されている。喫煙する夫をもつ女性非喫煙者においては、肺癌ORが1.5( $p=0.07$ )と上昇し、90%信頼区間は1.0~2.5

TABLE 2 ODDS RATIOS FOR LUNG CANCER BY SMOKING STATUS OF SUBJECT AND SPOUSE\*

表2 肺癌の見込比、対象者及び配偶者の喫煙状態別\*

Sex of Subject	Subject Smoker	Spouse Smoker	Case	Control	OR <sup>a</sup>	90% CI <sup>a</sup>
Male	No <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	16	101	1.0 <sup>c</sup>	-
		Yes	3	9	1.8	(0.5, 5.6)
	Yes	No	190	388	3.4	(2.1, 5.5)
		Yes	51	86	4.2	(2.4, 7.3)
Female	No <sup>b</sup>	No <sup>b</sup>	21	82	1.0 <sup>c</sup>	-
		Yes	73	188	1.5	(1.0, 2.5)
	Yes	No	8	14	2.2	(0.9, 5.1)
		Yes	50	56	3.6	(2.1, 6.1)

a. Odds ratio and 90% confidence interval from matched pair/triplet logistic analysis

組み合わせた2人組/3人組ロジスティック解析による見込比及び90%信頼区間

b. Individual reported to have never smoked cigarettes

喫煙未経験と報告された者

c. Referent category

基準カテゴリー

\* Excluded from this and subsequent Tables 3-6 are one case and six controls among males and four cases and seven controls among females who were never married. Among the married individuals, almost all had been married to only one spouse. Among those with more than one spouse, information was available only for the most recent. Also excluded from these tables are individuals with missing data for the variable being studied.

未婚男性のうちの1症例及び6対照例と未婚女性のうちの4症例及び7対照例は、本表及び次の表3~6から除外した。既婚者においては、ほぼ全員が1人の配偶者とのみ結婚経験があった。1人以上の配偶者との結婚歴がある者においては、ごく最近の場合しか情報が得られなかった。調査項目である変数データのない者もこれらの表から除外した。

of 1.0-2.5. Although there are similar increases associated with spouses' smoking for female smokers and for male nonsmokers and smokers, sufficient data for detailed analyses of passive smoking patterns were available only for female nonsmokers.

The data for nonsmoking women are shown in Table 3 by the number of cigarettes the husband usually smoked per day. There is an increasing lung cancer risk with increasing cigarettes smoked per day by the husband, with the OR slightly exceeding 2-fold for women whose husbands were heavy smokers. Risks according to time of exposure are examined in Table 4. The OR values are lower among "ex-passive smokers" than among women who had been exposed to their husbands smoking within the past 10 years, a significant ( $p=0.05$ ) trend. Within this latter category of recent and current passive smokers, we calculated OR according to amount of exposure, taking into account both duration of living with the husband and intensity of exposure by creating a pack-days index: (number of years of cohabitation)  $\times$  (number of packs smoked per day  $\times$  365). As shown in Table 5 there is an increasing trend in the OR with the pack-days index, but the gradient is not monotone.

である。女性の喫煙者の場合と、男性の非喫煙者及び喫煙者の場合とでは、配偶者の喫煙に関連のあるORの上昇は類似しているが、受動喫煙パターンの詳細な分析に用いるデータが十分に入手されているのは、女性非喫煙者に関してのみであった。

表3では、非喫煙女性のデータを、夫が普通1日に喫煙する本数別に示した。夫の1日当たりの喫煙本数が増えると肺癌リスクも上昇し、夫が多量喫煙者である女性の場合はORが2倍強であった。表4では、暴露期間によるリスクを考察した。元受動喫煙者では、過去10年以内に夫の喫煙に暴露してきた女性よりもOR値が低く、有意な( $p=0.05$ )傾向を示した。最近及び現在の受動喫煙者のこの後者のカテゴリ内で、夫との同居期間と暴露度を考慮に入れ、喫煙箱数-日数指数：(同居年数) $\times$ (1日当たりの喫煙箱数 $\times$ 365)を設けて、暴露量によるORを算定した。表5に示したように、箱数-日数指数に伴ってORが上昇する傾向があるが、その勾配は単調ではない。

TABLE 3 ODDS RATIOS FOR LUNG CANCER OF NONSMOKING WOMEN BY HUSBAND'S DAILY CIGARETTE CONSUMPTION

表3 非喫煙女性の肺癌の見込比、夫の1日当たりの喫煙量別

Number of cigarettes husband usually smoked per day	Case	Control	OR <sup>a</sup>	90% CI <sup>a</sup>
0	21	82	1.0	-
1-9	29	90	1.3	(0.7, 2.3)
20-29	22	54	1.5	(0.8, 2.8)
30+	12	23	2.1	(0.7, 2.5)

(p for trend = 0.06)

a Odds ratio and 90% confidence interval from matched pair/triplet logistic analysis

組み合わせた2人組/3人組ロジスティック解析による見込比及び90%信頼区間

TABLE 4 ODDS RATIOS FOR LUNG CANCER OF NONSMOKING WOMEN BY TIME OF EXPOSURE TO HUSBANDS' SMOKING

表4 非喫煙女性の肺癌の見込比，夫の喫煙への暴露期間別

Time of exposure to husbands' smoking	Case	Control	OR <sup>a</sup>	90% CI <sup>a</sup>
None	21	82	1.0	-
Not exposed within the last 10 years <sup>b</sup>	31	87	1.3	(0.9, 2.4)
Exposed within the last 10 years	40	85	1.8	(1.0, 3.2)
			(p for trend = 0.05)	

a Odds ratio and 90% confidence interval from matched pair/triplet logistic analysis

組み合わせた2人組/3人組ロジスティック解析による見込比及び90%信頼区間

b These "ex-passive smokers" are those whose husbands quit smoking 10 or more years prior to the diagnosis of lung cancer (or 10 or more years prior to the date of selection for controls) or those who were not living with their husbands because of separations, divorce, or his death 10 or more years prior to the diagnosis

この「元受動喫煙者」とは，肺癌の診断の10年以上前（又は対照者選定の日より10年以上前）に喫煙を止めた夫をもつ者，又は診断の10年以上前に別居，離婚，死別のため夫と同居していない者をいう

TABLE 5 ODDS RATIOS FOR LUNG CANCER OF NONSMOKING WOMEN EXPOSED TO HUSBANDS' SMOKING WITHIN 10 YEARS OF DIAGNOSIS BY DURATION-INTENSITY PASSIVE SMOKING EXPOSURE INDEX

表5 診断から10年以内に夫の喫煙に暴露した非喫煙女性の肺癌の見込比，期間一強度受動喫煙暴露指数別

Pack-days exposure <sup>a</sup>	Case	Control	OR <sup>b</sup>	90% CI <sup>b</sup>
0	21	82	1.0	-
<5000	4	12	1.0	(0.3, 3.0)
5000-9999	15	22	2.8	(1.1, 6.7)
10000+	19	46	1.8	(0.9, 3.7)
			(p for trend = 0.05)	

a Pack-days exposure = 365 × years lived with husband × daily number of cigarettes usually smoked by husband/20

箱数一日数暴露 = 365 × 夫との同居年数 × 普通夫が喫煙した1日当たりの本数 / 20

b Odds ratio and 90% confidence interval from matched pair/triplet logistic analysis

組み合わせた2人組/3人組ロジスティック解析による見込比及び90%信頼区間



Table 6 shows OR for the passive smoking index by occupation of the subjects. The cancer risk tends to increase with increasing exposure to husbands' smoking for each housewives, white-collar, and blue-collar workers, the OR exceeding 2-fold for women of each occupational category whose husbands were heavy smokers.

表6は、受動喫煙指数のORを対象者の職業別に表示す。癌リスクは、各主婦、ホワイトカラー、現場労働者の場合には、夫の喫煙への暴露が増大するとともに上昇する傾向があり、ORは、多量喫煙者の夫をもった各職業区分の女性においては2倍以上である。

TABLE 6 ODDS RATIOS OF LUNG CANCER OF NONSMOKING WOMEN BY THEIR OCCUPATION AND HUSBANDS' SMOKING STATUS

表6 非喫煙女性の肺癌の見込比、職業別及び夫の喫煙状態別

Occupation of subject	Husband's smoking status <sup>a</sup>	Case	Control	OR <sup>b</sup>	90% CI <sup>b</sup>
Housewife <sup>c</sup>	Never	6	20	1.0 <sup>d</sup>	-
	Light	13	40	1.1	(0.4, 3.3)
	Heavy	13	28	2.1	(0.7, 6.2)
White Collar <sup>e</sup>	Never	7	23	1.1	(0.4, 3.6)
	Light	14	22	2.5	(0.9, 7.0)
	Heavy	7	12	2.7	(0.9, 9.8)
Blue Collar <sup>f</sup>	Never	6	21	1.2	(0.4, 4.1)
	Light	3	17	0.6	(0.2, 2.1)
	Heavy	9	10	3.8	(0.9, 15.2)

(p for trend = 0.03)<sup>g</sup>

- a Light = Subject had not been exposed to husband's smoking for the past 10 years or total exposure was less than 5,000 pack-days  
少量 = 対象者が過去10年間夫の喫煙に暴露していないか、全暴露が5,000箱一日数未満であった場合  
Heavy = Subject exposed to husband's smoking within the past 10 years and the total exposure exceeded 5,000 pack-days  
多量 = 対象者が過去10年以内に夫の喫煙に暴露し、全暴露が5,000箱一日数以上であった場合
- b Odds ratio and 90% confidence interval from matched pair/triplet logistic analysis  
組み合わせた2人組/3人組ロジスティック解析による見込比及び90%信頼区間
- c Defined as woman who was employed outside the home for no more than 10 years  
わずか10年間家庭外で就職した女性
- d Referent category  
基準カテゴリー
- e White collar ホワイトカラー  
Professional and technical workers, managers and officials 専門職、技術労働者、管理職、公務員  
Clerical and sales workers 事務及び販売労働者  
Number of subjects 対象者数  
26  
59
- f Blue collar 現場労働者  
Craftsman, production process workers and laborers 職人、製造工程労働者、肉体労働者  
Service workers サービス業労働者  
35  
31  
Excludes five cases and 34 controls who were farmers  
5症例と34対照例の農夫を除く
- g p-value for trend with husband's smoking status, adjusted for occupation of the subject  
夫の喫煙状態に伴う傾向のp値、対象者の職業別

The OR values from the matched logistic regression analyses presented in Tables 2-6 are generally similar to unadjusted OR values that can be calculated from the cross products of the number of exposed and unexposed cases and controls, indicating that confounding in unadjusted analyses by age, city, survival status, or year of death (the matching factors) is not substantial. We also assessed whether the associations with passive smoking are consistent across the various strata defined by the matching factors. The number of subjects in several categories became quite small with this fine cross-classification, but the trends with husbands' smoking tend to be seen throughout, with no strong differences by age-group or by city of residence. The trends are also apparent for each type of informant (self, husband, child, and other). The OR for light and heavy vs non-exposure to husbands' smoking are 0.7 and 2.8, respectively, when data were reported by the husbands or subjects themselves. Radiation exposure was also examined as a potential confounder and effect modifier. No significant influence of radiation dose on the passive smoking association was detected, although the trends with passive smoking seem stronger among the nonirradiated.

Responses to the question on parental smoking while the subject was a child were provided for only two-thirds of the subjects. Among these the mothers of the subjects were reported to be smokers for 13% of the cases, 17% of the controls; the fathers for 67% of the cases, 66% of the controls. Hence there was no overall increased risk associated with parental smoking, nor was there any significant increase after stratifying by smoking status of the subject. Among male smokers, the OR for lung cancer associated with maternal smoking was 1.1.

## DISCUSSION

The results from this case-control study suggest that there may be a moderate excess in lung cancer risk associated with passive smoking. The OR for lung cancer of nonsmoking women tended to increase with the amount smoked by their husbands; the trend was seen among housewives as well as women who worked outside the home. The highest OR values among nonsmokers were for blue-collar women whose husbands were heavy smokers, i.e., women presumably with the highest exposure to others'

表2～6に示したロジスティック回帰解析の組み合わせから得たOR値は、おおむね暴露及び非暴露例並びに対照例の例数のクロス積から算定できる未調整OR値に近似するが、これは年齢、都市、生存状態又は死亡年など組み合わせ因子別の未調整解析における交絡が有意なものでないことを示す。我々はまた、これら組み合わせ因子の限定した各層にわたって、受動喫煙との関連性が一貫しているかどうかについても評価した。幾つかのカテゴリーにおける対象者数はこの細かい相互分類によってかなり少なくなったが、夫の喫煙に伴う傾向は全般的に認められる傾向があり、年齢群別にも居住都市別にも大した差はなかった。この傾向は、情報提供者(本人、夫、子供及びその他)がだれであろうと明らかである。データ報告者が夫又は対象者自身であった場合は、夫の喫煙への暴露が少量及び多量である者と全くない者とのORはそれぞれ0.7及び2.8である。放射線被曝も潜在交絡子及び効果変更子として検討した。受動喫煙に伴う傾向は非被曝者の方が強いように思われるが、受動喫煙との関連に及ぼす放射線量の影響には有意性は認められなかった。

対象者が子供であったころの親の喫煙に関する質問に対しては、回答は、対象者のわずか2/3から得られたにすぎない。これらのうち、対象者の母親では症例の13%及び対照例の17%が、また父親では症例の67%、対照例の66%が喫煙者であると報告されている。したがって、親の喫煙に関連したリスクの全体的な上昇はなく、対象者の喫煙状態別に層化を行った後にも有意な上昇は何ら認められなかった。男性喫煙者では母親の喫煙に関連した肺癌のORは1.1であった。

## 考 察

今回の症例-対照例研究の結果によれば、受動喫煙に関連した肺癌リスクがやや高い可能性のあることが示唆される。女性非喫煙者の肺癌のORは、夫の喫煙量に伴って上昇する傾向があり、その傾向は、主婦にも、家庭外で働く女性にもみられた。非喫煙者の中で最高のOR値は、多量喫煙者の夫をもつ現場労働者の女性、すなわち恐らく他人の喫煙に最大に暴露していると思われる女性にみられた。親の喫煙

smoking. There was little association with parental smoking or with ex-passive smoking, suggesting that cessation of exposure may lower the risk.

The findings are generally consistent with the results of a national cohort study of mortality among Japanese women<sup>1</sup> and of several epidemiologic investigations conducted elsewhere in the world.<sup>10-13</sup> Updated follow-up for the period 1966-81 of the study conducted on an adult population selected from multiple areas throughout Japan, excluding Hiroshima and Nagasaki, showed a gradient in mortality with amount smoked by the husband.<sup>14</sup> The increase in risk reached 90% among those whose husbands smoked 20 or more cigarettes per day, a figure in line with the 2-fold excess for 30 or more cigarettes per day smokers in our study. The similarity in results, despite different methodological approaches, suggests that the association between lung cancer and passive smoking is not an artifact of recall bias which can affect retrospective studies. Furthermore, we were unable to identify any strong confounding factors, including radiation exposure, that may have accounted for the passive smoking association.

It is of interest to note that a recent survey in Kyoto, Japan found significantly elevated levels of cotinine, the major metabolite of nicotine, in the early morning urine of nonsmokers who lived in households with smokers or worked in offices/factories with smokers.<sup>15</sup> The cotinine concentrations among nonsmokers living with 2-pack-a-day smokers were roughly equivalent to the cotinine levels of smokers of less than three cigarettes per day. Precise estimates of the lung cancer risk associated with this level of smoking are not available, since not many smokers smoke so few cigarettes per day. However, three well-known prospective studies of mortality among smokers (the American Cancer Society study involving nearly 1,000,000 volunteers,<sup>16</sup> the 16-year-follow-up of 250,000 US veterans,<sup>17</sup> and the 20-year follow-up of 34,000 British doctors<sup>18</sup>) found relative risks of lung cancer of 4.6, 4.8, and 7.8 among 1-3, 1-9, and 1-14 cigarette-per-day smokers, respectively. Linear interpolation between these values and the baseline level of 1.0 for nonsmokers would yield estimated relative risks for 1-3 cigarette-per-day smokers of around 2-fold,

又は過去の受動喫煙とはほとんど関連がなかったが、これは暴露を中止すればリスクが低下することを示唆している。

この所見は、日本人女性の死亡率に関する全国的集団調査<sup>1</sup>の結果や国外で行われた幾つかの疫学的調査<sup>10-13</sup>の結果とおおむね一致する。広島、長崎を除く日本中の多くの地域から選定された成人集団に関する研究の1966-81年の期間についての最新の追跡調査<sup>14</sup>は、夫の喫煙量に伴って死亡率に勾配ができることを示した。夫が1日当たり20本以上喫煙する場合にはリスクの上昇は90%に達したが、これは本研究における1日30本以上の喫煙者の数値の2倍に当たる数値であった。方法が異なるにもかかわらず結果が類似していることは、肺癌と受動喫煙の関連は遡及的研究に影響を及ぼす可能性のある記憶による人為的偏りの結果ではないことを示唆する。更に、受動喫煙関連の原因になっているかもしれない放射線被曝などの強力な交絡因子は何ら確認できなかった。

京都で最近行われた調査において、喫煙者と同居している非喫煙者や、喫煙者と一緒に会社や工場働く非喫煙者の早朝尿にニコチンの主要代謝産物であるコチニンの量が有意に増大していることが明らかになったことは興味深い。<sup>15</sup> 1日2箱の喫煙者と同居する非喫煙者のコチニン濃度は、1日3本未満の喫煙者のコチニン濃度とほぼ等しかった。1日の喫煙量がこれほど少ない人はあまりいないので、このレベルの喫煙と関連のある肺癌リスクの正確な推定値は得られない。しかし、喫煙者の死亡率に関する三つの有名な計画調査(約100万人の有志者を対象とする米国癌協会調査,<sup>16</sup> 25万人の米国退役軍人に関する16年間の追跡調査,<sup>17</sup> 及び34,000人の英国医師に関する20年間の追跡調査<sup>18</sup>)によると、1日当たりの喫煙本数が1-3本、1-9本、1-14本である喫煙者では肺癌の相対的リスクはそれぞれ4.6、4.8、7.8であった。これらの値と非喫煙者の基線レベル1.0の間の線形補間を行えば、1日当たり1-3本の喫煙者では約2倍の推定相対リスクが得られるが、この

about the same order of increase observed for heavy passive smokers in this study. Hence, if the Kyoto results<sup>15</sup> are applicable elsewhere\*, and if urinary cotinine levels reflect amounts of exposure to the carcinogenic substances in tobacco smoke, then the observed magnitude of the increased lung cancer risk among passive smokers in Japan seems reasonably in line with what might be expected based on their exposure to others' smoking.

The present study did not replicate the finding of a case-control study in Louisiana which showed a higher risk among male smokers whose mothers had smoked.<sup>11</sup> Although we did find higher percentages of smokers among both cases and controls and among both men and women whose parents had been smokers, there was no elevation in the OR among Japanese men or women smokers associated with maternal or paternal smoking. However, it was often difficult for the respondents to provide information on parental smoking, and data on this exposure were missing for about one-third of the subjects.

One of the concerns in this study was the adequacy of data provided by surrogate respondents. Only a minority of the patients could be interviewed directly because of the often fatal outcome of lung cancer and the need to include cases diagnosed as early as 1971 to assemble sufficient numbers of subjects for analysis. The distribution of respondent types was comparable between cases and controls so that response bias is unlikely, but the possibility of poor quality information for both cases and controls existed. We could evaluate this possibility, however, since many of the cases and controls had provided information on their smoking habits in routine RERF surveys conducted in the 1960s when all study subjects were alive.<sup>2,3</sup> The data in Table 7 indicate very high concordance in the identification of a female as a nonsmoker or smoker by a next of kin in 1982 and by the woman herself in the 1960s. In addition to providing some

リスク増加は本調査で多量受動喫煙者に観察されたリスク増加とほぼ同じ程度のものである。したがって、もし京都の結果<sup>15</sup>がほかでも適用でき、\*また尿コチニンの値がタバコの煙中にある発癌物質への暴露量を反映するものとするれば、日本の受動喫煙者に観察された。肺癌リスクの増加の程度は、他人の喫煙への暴露に基づいて期待されるものとかかなり一致するように思われる。

本研究は、喫煙する母親をもった男性喫煙者に高いリスクを認めた Louisiana の症例-対照例研究の所見を追認しなかった。<sup>11</sup> 喫煙者の親をもった症例及び対照例でも、また男女いずれにおいても喫煙者の百分率は高かったが、日本人の男性又は女性喫煙者では、母親又は父親の喫煙に関連した OR の上昇はみられなかった。しかし、回答者が親の喫煙に関する情報を提供しがたい場合がしばしばあり、対象者の約 1/3 からはこの暴露に関するデータが得られていない。

本研究における問題の一つは、代理回答者の提供するデータの妥当性であった。肺癌はしばしば致命的結果をもたらすものであり、また、解析のために十分な数の対象者を集めるには1971年に診断された症例も含める必要があったので、直接面接調査ができたのは患者のうちごく少数であった。回答者の種類の分布は症例の場合と対照例の場合とが同様であったので、回答の偏りはありそうもないが、症例、対照例のいずれについても情報の質が貧弱である可能性はあった。ただし、調査対象者の全員が生存していた1960年代に行われた放影研の定例調査<sup>2,3</sup>において、症例及び対照例の多くが各自の喫煙習慣に関する情報を提供していたので、この可能性を評価することはできた。表7のデータは、女性が非喫煙者であるか、喫煙者であるかの確認を、1982年に近親者が行った場合と1960年代にその女性本人が行った場合とでは、極めて高い一致があることを示している。

\* There is some question about their generalizability, since cotinine levels among heavy passive smokers in Kyoto were about 1/7 the levels in average smokers, in contrast to about 1/15 in a recent British study.<sup>19</sup> In both studies, however, the urinary cotinine levels increase in proportion to estimated passive smoking exposure.

京都の多量受動喫煙者におけるコチニン値は平均喫煙者の値の約 1/7 であり、最近の英国の調査<sup>19</sup>における約 1/15 の値とは対照的であったので、普遍化することには若干問題がある。しかしいずれの調査においても、尿コチニン値は推定受動喫煙暴露量に比例して増加する。

TABLE 7 COMPARISON OF SMOKING STATUS FROM THE 1982  
CASE-CONTROL STUDY AND RERF 1964-68 SURVEYS

表7 1982年症例-対照例研究と1964~68年における  
放影研調査による喫煙状態の比較

Sex of Subject	Informant in 1982	1964-68 Current Smoker	1982 Smoking Status	
			Never	Smoker
Male	Self	No	18%	14%
		Yes	0	68
	Surrogate	No	12	13
		Yes	1	74
Female	Self	No	87	0
		Yes	0	13
	Surrogate	No	65	3
		Yes	0	32

The numbers of paired responses for the four sex-informant categories are 58, 679, 45, and 92, respectively

四つの性別-情報提供者カテゴリーにおける対の回答数はそれぞれ58, 679, 45と92である

confidence that the data obtained through surrogates are adequate, the confirmation of nonsmoking status by a next of kin suggests that the possibility that Japanese women tend to report themselves as nonsmokers when they actually smoke a little. The 1982 survey revealed a higher percentage of male smokers than reported earlier, but the increase was both for self as well as next-of-kin interviews and may reflect an actual increase in smoking prevalence over time. Questions about spouses' smoking habits were not asked in the 1960s surveys so that self vs surrogate reporting on this variable cannot be assessed directly. However, differences in the trends with husbands' smoking in the case-control study by respondent type were not significant. Specifically, an increased OR was seen for nonsmoking women whose husbands were heavy smokers when the data were reported by the husbands themselves.

Another concern in this case-control study was the reliability of the diagnoses of lung cancer. Forty-three percent of the cases were diagnosed solely on clinical and/or radiological evidence. The percentage was high in large part because the cohort being followed was elderly and surgical or biopsy procedures were less likely to be performed on older patients. We calculated OR after deleting 23 cases and their matched controls for whom a diagnosis of possible or probable lung cancer was made only on radiological grounds and who had survived five or

近親者による非喫煙状況の確認は、代理人を通じて得たデータが適切であるという確信を与えると同時に、日本人女性は、実際にはごく少量の喫煙をしている場合でも非喫煙者と報告する傾向がありうることを示唆している。1982年の調査はそれ以前の報告よりも男性喫煙者の比率が高いことを明らかにしたが、この増加は、本人や近親者への面接調査で認められたものであって、実際には喫煙率が経時的に増加しつつあることを反映しているかもしれない。1960年代の調査では配偶者の喫煙習慣に関する質問は行われなかったため、この変数に関する自己報告と代理人報告との比較を直接評価することはできない。しかし、症例-対照例研究における夫の喫煙傾向の回答者別の差は有意なものではなかった。殊にデータが夫本人によって報告された場合、多量喫煙者の夫をもつ非喫煙女性にはORの上昇がみられた。

症例-対照例研究におけるもう一つの問題は肺癌の診断の信頼性であった。症例の43%はもっぱら臨床学的かX線写真によるか又はその両方に基づいて診断されている。追跡調査中の集団は高齢であり、高齢の患者に外科手術や生検を施すことは余り考えられなかったため、この百分率は極めて高かった。少なくとも何例かの診断は疑わしく思われたため、X線学的根拠にのみ基づいて不確実又はやや確実な肺癌として診断され、かつ、5年以上生存していた(事実、

more years (all were in fact living as of January 1984), since the diagnoses for at least some appeared to be questionable. Little change was noted. We also conducted separate analyses among those with and without a pathological confirmation of lung cancer, and found increased risks associated with passive smoking for both groups. The OR among nonsmoking women married to smokers was 1.4 for the cases and their matched controls with a histologically confirmed diagnosis, and 1.6 for those with a clinical/radiological diagnosis.

Among women with a histological diagnosis, adenocarcinoma was the predominant cell type, but the distribution of histological types varied by smoking status (Table 8). The percentage of squamous/small cell carcinoma was much higher among smokers than nonsmokers. Although based on small numbers, there were also more squamous/small cell cancers among nonsmoking females whose husbands smoked. Smoking has been shown to induce all types of lung cancer, but its effect is greater for squamous and small cell carcinoma than adenocarcinoma.<sup>20</sup> Whether passive smoking might have the same predilection for squamous cell cancers is not clear, but our data are consistent with this notion. It is of interest to note that the highest OR for passive smoking has been reported from a case-control study in Greece<sup>10,21,22</sup> where the cases were limited to lung cancers other than adenocarcinoma.

1984年1月には全員生存していた)23症例とそれに組み合わせた対照例を削除した後にORを算定した。変化はほとんどみられなかった。我々は、また病理学的に肺癌と確診された者とそうでない者に別々の解析を行い、いずれの群にも受動喫煙と関連のあるリスクの上昇を認めた。喫煙者と結婚した非喫煙女性におけるORは、組織学的に確診された症例及びそれに組み合わせた対照例では1.4であり、臨床的X線学的診断を受けた者では1.6であった。

組織学的診断を受けた女性においては、腺癌が主な細胞型であったが、組織型の分布は喫煙状態によって変動した(表8)。扁平上皮癌又は小細胞癌の割合は、非喫煙者よりも喫煙者の方がはるかに高かった。少数例に基づいたものではあったが、喫煙者の夫をもつ非喫煙女性では、扁平上皮癌又は小細胞癌がより多く認められた。喫煙はあらゆる種類の肺癌を誘発することが認められているが、その影響は、腺癌よりも扁平上皮癌及び小細胞癌の場合の方が大きい。<sup>20</sup> 受動喫煙も扁平上皮癌に対して同様の嗜好を示すかどうかは明らかでないが、我々のデータはこの所見と一致している。症例が腺癌以外の肺癌に限定されたギリシアにおける症例-対照例研究<sup>10,21,22</sup>から受動喫煙に関する最も高いORが報告されていることは興味深い。

TABLE 8 PERCENT HISTOLOGICAL DISTRIBUTION OF LUNG CANCERS AMONG FEMALES BY THEIR AND HUSBANDS' SMOKING STATUS

表8 女性における肺癌の百分率による組織型分布、本人及び夫の喫煙状態別

Subject Smoker	Husband Smoker	Squamous or small cell cancer	Adenocarcinoma or large cell cancer
No	No	0%	100%
	Yes	16	84
Yes	-	58	42

In summary, the results of this investigation suggest that exposure to others' smoking may increase the risk of lung cancer among non-smokers. Our findings from the same area of the world where the possibility of a passive smoking hazard was first postulated, will add to an accumulating body of evidence on the issue. While the total evidence is not definitive and not all studies show significantly positive associations,<sup>23,24</sup> the results are suggestive enough to warrant further evaluation in larger studies where passive smoking exposures can be more fully quantified.

要するに、本調査の結果は、非喫煙者においては他人の喫煙への暴露が肺癌リスクを上昇させる可能性のあることを示唆している。受動喫煙が有害である可能性を最初に報告した世界の同じ地域からの我々の所見は、本問題に関する一連の証拠に追加されることになろう。すべての所見が確定的なものではなく、研究のすべてが有意に肯定的な関連性を示しているわけではないが、<sup>23,24</sup> 結果は十分示唆に富むものであるから、受動喫煙への暴露を更に十分測定できる大規模な研究においてその発癌性を再評価する必要がある。

## REFERENCES

### 参考文献

1. HIRAYAMA T: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Br Med J* 282:183-5, 1981
2. BLOT WJ, AKIBA S, KATO H: Ionizing radiation and lung cancer: A review including preliminary results from a case-control study among A-bomb survivors. In *Atomic Bomb Survivor Data. Utilization and Analysis*. Proceedings of a SIMS Conference, Alta, Utah, 12-16 September 1983, sponsored by Siam Institute for Mathematics and Society, supported by the Dept. of Energy. Ed by RL Prentice, DJ Thompson, Philadelphia, 1984. pp235-48 (SIAM-SIMS Conference Series #10)
3. BEEBE GW, KATO H, LAND CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 4. Mortality and radiation dose, 1950-66. *Radiat Res* 48:613-49, 1971 (ABCC TR 11-70)
4. ISHIDA M, ZELDIS LJ, JABLON S: Tumor registry study in Hiroshima and Nagasaki, Research plan. ABCC TR 2-61
5. WAKABAYASHI T, KATO H, IKEDA T, SCHULL WJ: Life Span Study Report 9. Part 3. Tumor Registry data, Nagasaki 1959-78. RERF TR 6-81
6. THE RESEARCH GROUP FOR POPULATION BASED ON CANCER REGISTRATION: Cancer incidence in Japan, 1975-79
7. YOSHIMURA K, YAMASHITA N: Clinical statistical analysis of 4931 lung cancer cases according to histological types. *Haigan - Lung Cancer Jpn* 22:1-17, 1983
8. BRESLOW NE, DAY NE: *The Analysis of Case-Control Studies*. Lyon, IARC Scientific Publication No. 32, 1980
9. LUBIN JH: A computer program for the analysis of matched case-control studies. *Comput Biomed Res* 14:138-43, 1981
10. TRICHOPOULOS D, KALANDIDI A, SPARROS L, MacMAHON B: Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 27:1-4, 1981

11. CORREA P, PICKLE LW, FONTHAM E, LIN Y, HAENSZEL W: Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 2:595-7, 1983
12. CHAN WC, FUNG SC: Lung cancer in non-smokers in Hong Kong. In *Cancer Campaign, vol 6, Cancer Epidemiology*. Ed by E. Grundmann. Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag, 1982. pp 199-202
13. KABAT GC, WYNDER EL: Lung cancer in nonsmokers. *Cancer* 53:1214-21, 1984
14. HIRAYAMA T: Passive smoking and lung cancer: Consistency of association. *Lancet* 2:1425-6, 1983
15. MATSUKURA S, TAMINATO T, KITANO N, SEINO Y, HAMADA H, UCHIHASHI M, NAKAJIMA H, HIRATA Y: Effects of environmental tobacco smoke on urinary cotinine excretion in nonsmokers: Evidence for passive smoking. *N Engl J Med* 311:828-32, 1984
16. HAMMOND EC: Smoking in relation to the death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 19:127-204, 1966
17. ROGOT E, MURRAY JL: Smoking and causes of death among US veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 95:213-22, 1980
18. DOLL R, PETO R: Mortality in relation to smoking: 20 years observation on male British doctors. *Br Med J* 2:1525-36, 1976
19. WALD NJ, BOREHAM J, BAILEY A, RITCHIE C, HADDOW J, KNIGHT G: Urinary cotinine as marker of breathing other people's tobacco smoke. *Lancet* 1:230-1, 1984
20. LUBIN JH, BLOT WJ: Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *JNCI* 73:383-9, 1984
21. TRICHOPOULOS D, KALANDIDI A, SPARROS L: Lung cancer and passive smoking: Conclusion of Greek study. *Lancet* 2:677-8, 1983
22. TRICHOPOULOS D: Passive smoking and lung cancer. *Lancet* 1:684, 1984
23. GARFINKEL L: Time trends in lung cancer mortality among nonsmokers and a note on passive smoking. *JNCI* 66:1061-6, 1981
24. KOO LC, HO JH, SAW D: Active and passive smoking among female lung cancer patients and controls in Hong Kong. *J Exp Clin Cancer Res* 4:367-75, 1983