

# ความสัมพันธ์และความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรค หลอดเลือดและหัวใจจากการสูบบุหรี่:การศึกษาทบทวน อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอนุমান

จิรบูรณ์ โดสงวน\*

สุชัยญา อังกุลานนท์\*,†

หทัยชนก สุมาลี\*

กนิษฐา บุญธรรมเจริญ\*,†

## บทคัดย่อ

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคร้ายแรงและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรที่สำคัญประการหนึ่ง โดยในปัจจุบันได้มีการศึกษาทางด้านระบาดวิทยามากมายเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสูบบุหรี่และการเกิดโรค ซึ่งสำหรับโรค มะเร็งปอด ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจกับการสูบบุหรี่ โดยสังเคราะห์ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม และเปรียบเทียบค่าความเสี่ยงที่ได้จากการศึกษาในแต่ละภูมิภาค เริ่มจากการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) ซึ่งมีการระบุคำสำคัญที่เกี่ยวข้องและพัฒนาเกณฑ์การคัดเลือกก่อนการสืบค้น เพื่อลดการมีอคติและเพื่อให้การ ศึกษาทบทวนนี้มีความครอบคลุม จากการใช้คำสำคัญในการสืบค้น เมื่อค้นพบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือด หัวใจและโรคหลอดเลือดสมองระหว่างปีพ.ศ. ๒๕๓๗-๒๕๕๔ ทั้งหมด ๘๘๑ และ ๗๒๗ เรื่องตามลำดับ และผ่าน เกณฑ์การคัดเลือก ๑๔ และ ๒๐ เรื่องตามลำดับ เมื่อนำเอาการศึกษาทั้งหมดไปวิเคราะห์เชิงอนุমান (Meta-Analysis) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจที่เกิดจากบุหรี่เท่ากับ ๒.๑๔ (๑.๗๖-๒.๖๐) และ ๒.๘๔ (๑.๕๐-๔.๒๔) ในชายและหญิงตามลำดับ และค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากบุหรี่เท่ากับ ๑.๖๖ (๑.๔๓-๑.๙๓) และ ๒.๑๘ (๑.๖๗-๒.๘๕) ในชายและหญิงตามลำดับ ในการวิเคราะห์เชิงอนุমানสำหรับกลุ่มการศึกษาในเอเชีย พบว่า ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจจากการสูบบุหรี่ในกลุ่มคนเอเชียเท่ากับ ๒.๑๕ (๑.๖๕-๒.๗๕) และ ๑.๕๕ (๑.๑๘-๒.๑๔) ในชายและหญิงตามลำดับ และค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดสมองจากการสูบบุหรี่ในกลุ่ม คนเอเชียเท่ากับ ๑.๓๑ (๑.๑๕-๑.๔๘) และ ๑.๖๐ (๑.๒๕-๒.๐๔) ในชายและหญิงตามลำดับ

การศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นถึงพิษภัยของการสูบบุหรี่โดยแสดงความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และสมอง อย่างไรก็ตาม ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกลุ่มคนเอเชียที่ไม่สูงมากนัก มิได้หมายความว่าบุหรี่มีพิษภัยกับคน กลุ่มนี้น้อยกว่า แต่น่าจะเกิดจากการที่ประชากรมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆร่วมด้วย เช่น ภาวะความดันโลหิตและไขมันในเลือดสูง ซึ่งการเข้าถึงบริการทางการแพทย์เพื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อาจเป็นปัญหาในประเทศกำลังพัฒนา

**คำสำคัญ:** การสูบบุหรี่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง ความเสี่ยงสัมพัทธ์ การศึกษาทบทวนอย่างเป็น ระบบ การวิเคราะห์เชิงอนุमान

\*สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ

†โครงการพัฒนาเครื่องชี้วัดภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย

**Abstract Relationship and relative risk of cardiovascular diseases attributable from smoking: A systematic review and meta-analysis**

Jiraboon Tosanguan\*, Suchunya Aungkulanon\*,<sup>†</sup>, Hathaichanok Sumalee\*, Kanitta Bundhamcharoen\*,<sup>†</sup>

\*International Health Policy Program Thailand, <sup>†</sup>Burden of Diseases Project, Thailand \*\*

Cigarette smoking is one of the most important causes of chronic diseases and immature deaths globally which has led to numerous epidemiological studies conducted to identify the association between smoking and various types of diseases. The objectives of this study are systematically review existing epidemiological literature on cardiovascular risk from smoking and to synthesize a pooled relative risks based on meta-analysis of those literature. Review protocol has been developed to identify relevant and comprehensive keywords and to ensure appropriate inclusion/exclusion criteria are applied without bias.

Between 1994- 2011, 881 and 272 papers have been identified from the literature search for ischaemic heart diseases (IHD) and cerebrovascular diseases (CVD) respectively. This was later reduced to 14 for IHD and 20 for CVD. When meta- analysis was performed, it was found that the relative risk of developing IHD from smoking was 2.14 (1.76-2.60) for men and 2.84 (1.90-4.24) for women, while for CVD, it was 1.66 (1.43-1.93) for men and 2.18 (1.67-2.85) for women. For sub-group analysis, it was found that for Asian population, the relative risk of developing IHD was 2.15 (1.69-2.75) for men and 1.99 (1.18-3.34) for women, and for CVD, it was 1.31 (1.19-1.44) for men and 1.60 (1.25-2.04) for women.

This study has confirmed the harm from smoking and the association between smoking and cardiovascular morbidity. The fact that relative risk in Asian population is relatively lower compared to the rest of the World does not imply that there is less harm from cigarette smoking in this population but may occur as a result of significant presence of other risk factors, such as quality and access to medical treatment for hypertension and dyslipidaemia, within the population.

**Keywords:** smoking, coronary heart disease, cerebrovascular disease, relative risk, systematic review, meta-analysis

### ภูมิหลังและเหตุผล

การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคร้ายแรงและการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรที่สำคัญประการหนึ่ง องค์การอนามัยโลกได้มีการประมาณการณ่ว่ามีการเสียชีวิตของประชากรโลกประมาณ ๕ ล้านคนต่อปีที่เกิดจากบุหรี่ เป็นผู้ชาย ๑ ใน ๕ คน และเป็นผู้หญิง ๑ ใน ๒๐ คนที่เสียชีวิตด้วยบุหรี่ โดยเฉพาะ<sup>(๑)</sup> ในประเทศไทย จากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทย โดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ ๔ ปี ๒๕๕๑-๒๕๕๒<sup>(๒)</sup> พบว่าอัตราการสูบบุหรี่ของไทย อยู่ที่ร้อยละ ๒๐.๗ ของประชากร โดยที่มีผู้สูบบุหรี่ชายร้อยละ ๓๘.๗ ของประชากรชาย และมีผู้สูบบุหรี่หญิงอยู่ร้อยละ ๒.๑ ของประชากรหญิง ที่ผ่านมา ถึงแม้ว่าอัตราการสูบบุหรี่จะลดลงเป็นลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ ศิริวรรณ และคณะ<sup>(๓)</sup> ได้ชี้ให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของผู้สูบบุหรี่ใหม่ที่มีอายุน้อย

โดยเฉพาะในกลุ่มอายุ ๑๕-๑๘ ปี และ ๑๙-๒๔ ปี

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาเพื่อศึกษาความสัมพันธ์และประมาณการณความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดโรคร้ายแรงต่างๆ ในกลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่ การศึกษาที่สำคัญได้แก่ การศึกษา Cancer Prevention Study I และ II (CPS I&II) การศึกษา Asia-Pacific Cohort Study Collaboration และการศึกษาของ Liu และคณะ<sup>(๔)</sup> เหล่านี้เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างบุหรี่กับการเกิดโรคต่างๆ เช่น โรคมะเร็งปอด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหลอดเลือดและหัวใจ ฯลฯ และเมื่อนำเอาการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ไปวิเคราะห์เชิงอนุมานเพื่อสังเคราะห์หาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของแต่ละโรค พบว่า ในกรณีของโรคมะเร็งปอด ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค<sup>(๔-๘)</sup>

จากการศึกษาภาวะโรคและการบาดเจ็บปีพ.ศ. ๒๕๔๗<sup>(๙)</sup>



พบว่าโรคหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งประกอบด้วย โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดหัวใจ ต่างก็เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโรคในประเทศไทย โดยทั้งสองโรคติดอยู่ใน ๑๐ อันดับแรกของโรคที่ทำให้เกิดภาวะโรคมากที่สุดทั้งในประชากรชายและหญิง และเมื่อพิจารณาภาวะโรคที่เกิดจากบุหรี่ในสองโรคนี้ พบว่าโรคหลอดเลือดและหัวใจ มีการสูญเสียปีสุขภาวะไปทั้งหมด ๑๑๓,๙๘๙ ปี หรือคิดเป็นร้อยละ ๒๔ ของภาวะโรคที่เกิดจากบุหรี่ทั้งหมด ด้วยเหตุนี้ทางคณะวิจัยต้องการที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจกับการสูบบุหรี่โดยการศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) เพื่อรวบรวมค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคนี้จากการสูบบุหรี่เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่ในแต่ละการศึกษา ไปวิเคราะห์เชิงอนุมาน (Meta-Analysis) เพื่อสังเคราะห์ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์รวม ซึ่งจะทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์นี้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ คณะวิจัยยังมีความสนใจที่จะเปรียบเทียบค่าความเสี่ยงที่ได้จากการศึกษาระหว่างภูมิภาคกลุ่มประเทศเอเชียและกลุ่มประเทศตะวันตกว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีความแตกต่างหรือไม่ และอะไรน่าจะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดความแตกต่างเหล่านั้น

### ระเบียบวิธีศึกษา

การทบทวนอย่างเป็นระบบ หรือ Systematic Review เป็นการทบทวนวรรณกรรมและองค์ความรู้ โดยมีวิธีการที่เป็นระบบ (Systematic) และชัดเจน (Explicit) ในการสืบค้นรวบรวม และ คัดเลือกการศึกษาและองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาวิเคราะห์และสรุปสำหรับตอบคำถามวิจัย และ นำผลที่ได้จากการทบทวนไปทำการวิเคราะห์เชิงอนุมาน (Meta-Analysis) ต่อไป ทั้งนี้ การทบทวนอย่างเป็นระบบมีข้อดีคือ มีระเบียบวิธีที่ชัดเจนทำให้ลดการเกิดอคติ (Bias) ในการคัดเลือกการศึกษาและการคัดออก มีการสรุปผลที่เที่ยงตรงมากยิ่งขึ้น สามารถนำเอาผลการศึกษางานวิจัยต่างๆ มาเปรียบเทียบเพื่อดูความเป็นสากล (generalisability) และความสอดคล้องของการศึกษาเหล่านั้น สามารถสรุปหาเหตุผลของการเกิดความแตกต่าง (heterogeneity) ระหว่างการศึกษา

โดยการพัฒนาระบบฐานข้อมูลใหม่ซึ่งอาจมาจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ต่างๆในการศึกษา และ การนำเอาผลจากงานวิจัยมาวิเคราะห์ทำให้ผลการศึกษามีความแม่นยำมากขึ้น

ในการศึกษานี้ คณะวิจัยต้องการศึกษาความสัมพันธ์และสังเคราะห์ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจจากการสูบบุหรี่โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรทั่วไปที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่โดยขอบเขตของการศึกษาทบทวน ครอบคลุมทั้งการศึกษาแบบ cohort และ case-control เพื่อตอบคำถามการวิจัย คณะวิจัยได้พัฒนาคำสำคัญ (keyword) เพื่อนำมาใช้ในการสืบค้นการศึกษาและบทความทางวิชาการในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ดังนี้

ก. คำสำคัญที่เกี่ยวข้องกับโรค:

- โรคหลอดเลือดหัวใจ (“ischaemic heart disease” OR “coronary heart disease” OR “angina pectoris” OR “myocardial infarction” OR “chronic heart failure”)

- โรคหลอดเลือดสมอง (“stroke” OR “cerebrovascular disease” OR “ischaemic stroke” OR “haemorrhagic stroke” OR “subarachnoid haemorrhage” OR “intracerebral haemorrhage” OR “intracranial haemorrhage” OR “cerebral infarction”)

ข. คำสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการสูบบุหรี่: (smoking OR tobacco OR cigarette)

ค. คำสำคัญที่เกี่ยวข้องกับประเภทของการศึกษา: (“cohort” OR “case control”)

ง. คำสำคัญที่เกี่ยวข้องกับผลการศึกษา: (“odds ratio” OR “relative risk” OR “hazard ratio”)

โดยทำการสืบค้นที่ละโรค และเชื่อมคำสำคัญแต่ละหมวดในเครื่องมือค้นหา (search engine) โดยใช้คำว่า AND สำหรับฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้สำหรับการสืบค้นคือ Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

การสืบค้นโดยใช้คำสำคัญที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ทำให้พบ

งานวิจัยเป็นจำนวนมาก ซึ่งส่วนหนึ่งไม่เกี่ยวข้องหรือไม่สามารถนำมาใช้ได้ ดังนั้นทางคณะวิจัยจึงได้พัฒนาเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion Criteria) เมื่อค้นพบการศึกษาจำนวนหนึ่งจากการสืบค้นโดยใช้คำสำคัญ การศึกษาเหล่านั้นจะถูกพิจารณาโดยการอ่านบทคัดย่อ (abstract) โดยการศึกษานั้นจะต้องเป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาที่เปรียบเทียบการเกิดโรคระหว่างกลุ่มประชากรทั่วไปที่สุ่มสุ่มและไม่เคยสุ่มสุ่มเท่านั้น ซึ่งไม่รวมงานวิจัยที่เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่นหรือทางการแพทย์อื่นๆ (เช่น การศึกษาทางพันธุกรรม) นอกจากนี้ต้องเป็นการศึกษาที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษหรือภาษาไทยระหว่างปี ๒๕๓๗-๒๕๕๔ และ อยู่ในฐานข้อมูลของ Pubmed

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion Criteria) งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าแล้ว จะถูกพิจารณาโดยละเอียดโดยการอ่านบทความเต็ม (full text) ของการศึกษา ซึ่งการศึกษาจะถูกคัดออกหากพบว่าตรงกับเกณฑ์การคัดออกข้อใดข้อหนึ่ง

๑. การศึกษาไม่รายงานผลเป็น odds ratio, relative risk, หรือ hazard ratio ที่เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่สุ่มสุ่มและไม่เคยสุ่มสุ่มแบ่งตามเพศ (sex-specific)

๒. เป็นการศึกษาที่มาจาก cohort เดียวกัน

๓. เป็นการศึกษาที่ไม่สามารถหาบทความเต็มได้

ในปัจจุบัน แม้ว่าจะมีการประเมินคุณภาพการศึกษาแบบ Randomized Controlled Trial เช่น Chalmers' Scale และ Jadad's Scale ซึ่งเครื่องมือเหล่านี้สามารถให้คะแนนการศึกษาได้อย่างเป็นระบบ และยุติธรรม (objective) แต่สำหรับการศึกษาแบบ observational study ยังไม่มีเครื่องมือที่เป็นที่ยอมรับอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกแล้ว การศึกษาที่ได้รับการคัดเลือกจะต้องมีการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เหมาะสม มีการอธิบายระเบียบวิธีการวิจัยที่ชัดเจน มี drop-out rate ต่ำ และ มีการรายงานผลการการศึกษาที่สมบูรณ์

นำข้อมูลค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการศึกษาที่ผ่าน

เกณฑ์ไปวิเคราะห์เชิงอนุมานโดยใช้โปรแกรม RevMan 5 ซึ่งจะมีการวิเคราะห์ heterogeneity เพื่อดูความแตกต่างของข้อมูลในการศึกษาแต่ละการศึกษา และความเหมาะสมในการเลือกใช้การวิเคราะห์เชิงอนุมานแบบ fixed effect หรือ random effect ซึ่งในแบบ fixed effect นั้นใช้โดยมีสมมุติฐานว่าความแตกต่างระหว่างการศึกษาเกิดขึ้นจาก sampling error เท่านั้น ในขณะที่การวิเคราะห์แบบ random effect ทำภายใต้สมมุติฐานว่าความแตกต่างระหว่างการศึกษานั้นมีอยู่จริงและเกิดจากปัจจัยอื่นๆนอกเหนือจาก sampling error ทั้งนี้หากค่า Degree of Heterogeneity หรือ I<sup>2</sup> มีค่ามากกว่า 25% และค่า p value น้อยกว่า 0.10 จะถือว่ามีความแตกต่างกันระหว่างการศึกษา และให้ใช้การวิเคราะห์แบบ random effect

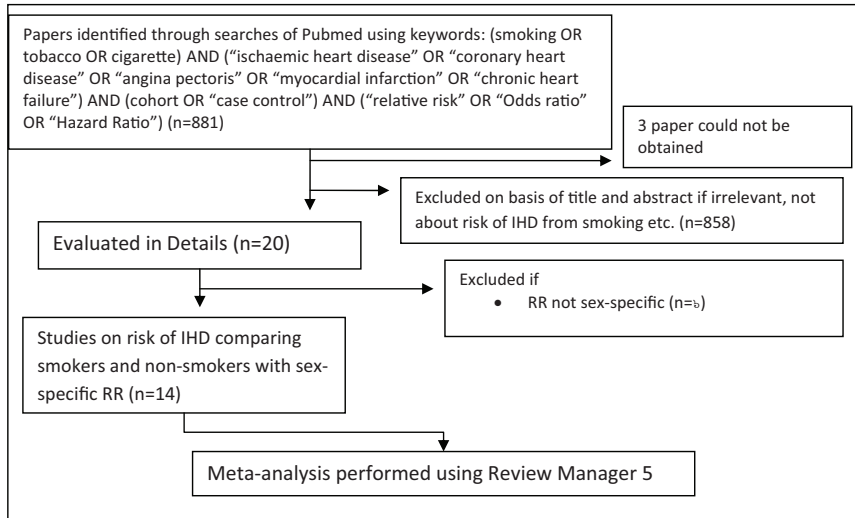
## ผลการศึกษา

### ก. โรคหลอดเลือดหัวใจ

จากการใช้คำสำคัญในการสืบค้นพบว่ามีการศึกษาทั้งหมด ๘๘๑ เรื่อง (สืบค้นเดือน มีนาคม ๒๕๕๔) ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ๑๔ เรื่องดังรูป ๑

ในตารางที่ ๑ ได้แสดงการศึกษาที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์เชิงอนุมานทั้งหมด โดยมีการศึกษาที่ทำในประเทศอิตาลี (๒ เรื่อง) ประเทศเกาหลีใต้ (๒) ประเทศอินเดีย (๒) ประเทศแอฟริกาใต้ (๑) ประเทศนอร์เวย์ (๑) ประเทศเดนมาร์ก (๑) ประเทศสวีเดน (๑) ประเทศญี่ปุ่น (๑) ประเทศจีน (๑) และไต้หวัน (๑) โดยมีการศึกษาทั้งแบบ cohort และ case-control

จากการวิเคราะห์เชิงอนุมาน (รูปที่ ๒.๘ และ ๒.๙) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งปอดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่สุ่มสุ่มและไม่สุ่มสุ่มเท่ากับ ๒.๑๔ ในผู้ชาย และ ๒.๘๔ ในผู้หญิง อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยแยกวิเคราะห์กลุ่มประชากรเอเชีย พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๒.๑๕ ในผู้ชาย และ ๑.๙๙ ในผู้หญิง ดังตาราง ๒.๖ โดยมีค่า I<sup>2</sup> ที่สูงมาก (> 75%) และค่า p value ต่ำกว่า 0.10 ซึ่งแสดงถึง heterogeneity ระหว่างแต่ละการศึกษาที่สูง



รูปที่ ๑ การสืบค้นการศึกษาโดยการทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) สำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจ (IHD)

ตารางที่ ๑ การศึกษาที่ได้รับการคัดเลือกเพื่อนำไปทบทวนและวิเคราะห์เชิงอนุมาน สำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจ (IHD)

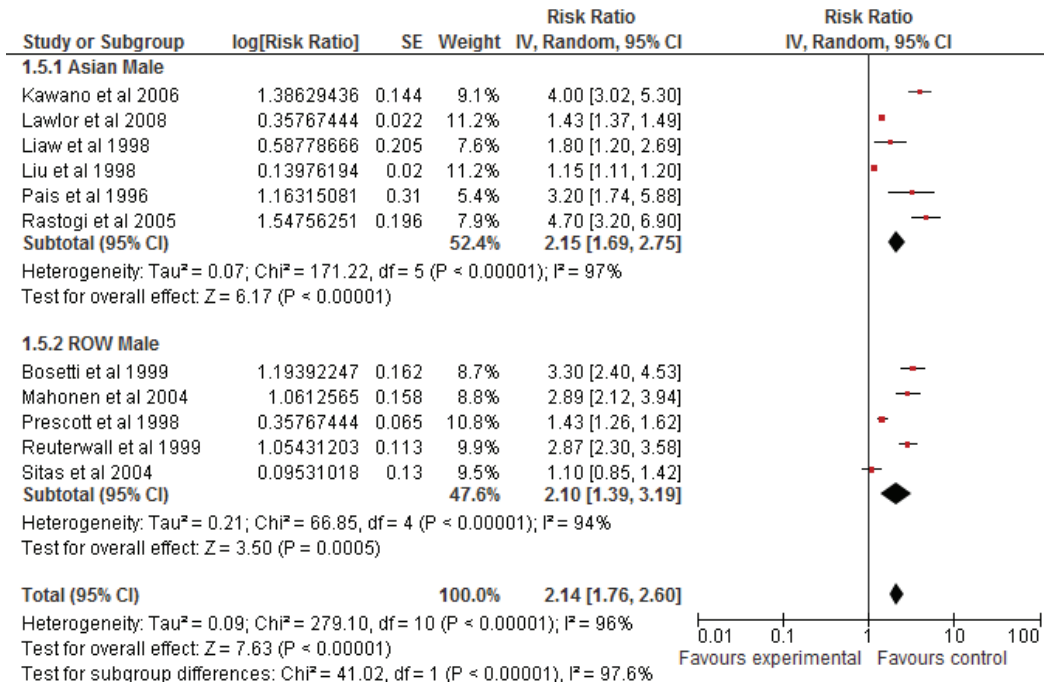
คณะวิจัย	ประเทศที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ประเภทการศึกษา
1 Liu et al 1998 [4]	จีน	1 million	Cohort
2 Lawlor et al 2008 [10]	เกาหลีใต้	648,346 men	Cohort
3 Jee et al 2007 [11]	เกาหลีใต้	234,399 women	Cohort
4 Kawano et al 2006 [12]	ญี่ปุ่น	1,925 cases	Case-control
5 Rastogi et al 2005 [13]	อินเดีย	309 cases	Case-control
6 Sitas et al 2004 [14]	แอฟริกาใต้	16,230 cases	Case-control
7 Mahonen et al 2004 [15]	๒๑ ประเทศ	>130,000	Pooled
8 Engstrom et al 2000 [16]	นอร์เวย์	9,315 women	Cohort
9 Liaw et al 1998 [17]	ไต้หวัน	17,538	Cohort
10 Prescott et al 1998 [18]	เดนมาร์ก	>25,000	Pooled
11 Tavani et al 2004 [19]	อิตาลี	314 cases	Case-control
12 Bosetti et al 1999 [20]	อิตาลี	1,230 cases	Case-control
13 Reuterwall et al 1999 [21]	สวีเดน	2,246 cases	Case-control
14 Pais et al 1996 [22]	อินเดีย	200 cases	Case-control

**ข. โรคหลอดเลือดสมอง**

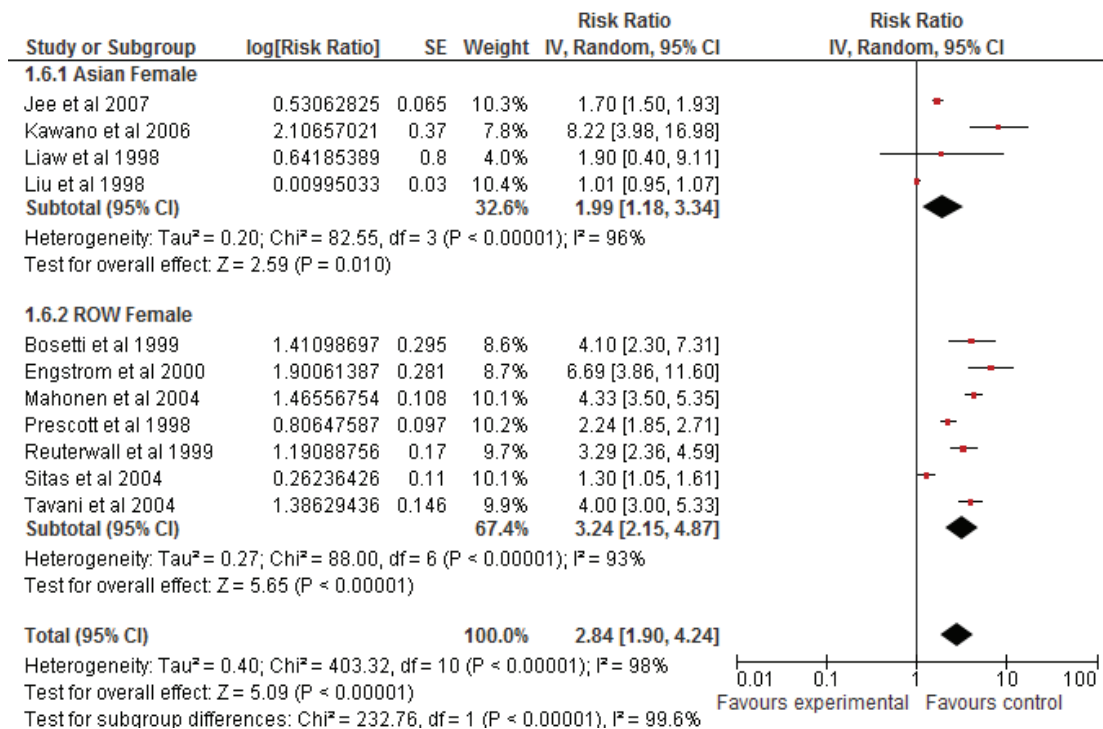
จากการใช้คำสำคัญในการสืบค้นพบว่ามีจำนวนการศึกษาทั้งหมด ๗๒๗ เรื่อง (สืบค้นเดือน มีนาคม ๒๕๕๔) ผ่านเกณฑ์การคัดเลือก ๒๐ เรื่องดังรูปที่ ๔

ในตารางที่ ๓ ได้แสดงการศึกษาที่นำมาใช้ในการ

วิเคราะห์เชิงอนุมานทั้งหมด โดยมีการศึกษาที่ทำในประเทศสหรัฐอเมริกา (๗ เรื่อง) ประเทศอังกฤษ (๒) ประเทศสวีเดน (๑) ประเทศฟินแลนด์ (๑) ประเทศญี่ปุ่น (๕) ประเทศจีน (๓) และ ฮองกง (๑) โดยการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ cohort และมีบางส่วนที่เป็น case-control



รูปที่ ๒ ผลการวิเคราะห์เชิงอนุมาน (Meta-Analysis) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ (IHD) ในผู้ชาย (ROW หรือ Rest of the World หมายถึงประเทศอื่นๆนอกเหนือจากประเทศแถบเอเชีย)



รูปที่ ๓ ผลการวิเคราะห์เชิงอนุมาน (Meta-Analysis) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ (LC) ในผู้หญิง (ROW หรือ Rest of the World หมายถึงประเทศอื่นๆนอกเหนือจากประเทศแถบเอเชีย)

จากการวิเคราะห์เชิงอนุमान (รูปที่ ๕ และ ๖) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่เท่ากับ ๑.๖๖ ในผู้ชาย และ ๒.๑๘ ในผู้หญิง อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยแยกวิเคราะห์กลุ่มประชากรเอเชีย พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ลดลงเหลือ ๑.๓๑ ในผู้ชาย และ ๑.๖๐ ในผู้หญิง ดังตาราง ๔ อย่างไรก็ตามพบว่า heterogeneity ระหว่างการศึกษาในแต่ละ subgroup ไม่สูงมากนัก ยกเว้นกลุ่มผู้หญิงเอเชีย ( $I^2 = 92\%$ ) โดยใน

กลุ่มประชากรชายในเอเชีย และประชากรชายในกลุ่มประเทศอื่นๆ มีค่า  $I^2$  เท่ากับ 69% และ 62% ตามลำดับ ส่วนในประชากรหญิงในกลุ่มประเทศอื่นๆ มีค่า  $I^2$  เท่ากับ 0%

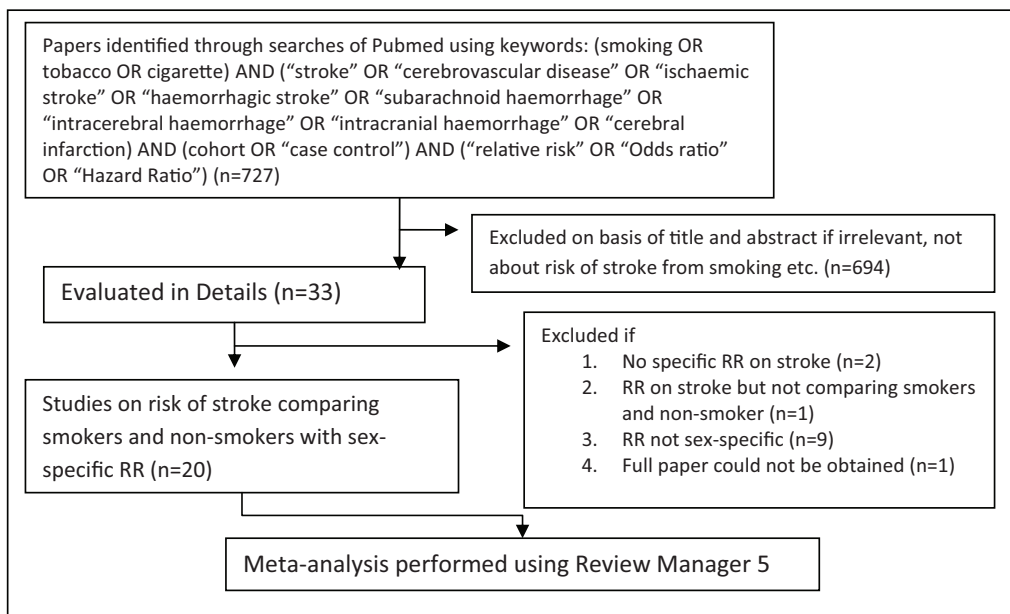
### วิจารณ์และข้อเสนอแนะ

ในปัจจุบันการสูบบุหรี่เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดการเจ็บป่วยและการตายก่อนวัยอันควร และจากการทบทวนอย่างเป็นระบบ พบว่าการศึกษาเกือบทั้งหมดชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มประชากรที่สูบบุหรี่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ โดยเมื่อทำการวิเคราะห์เชิงอนุमान พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์รวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากบุหรี่เท่ากับ ๑.๖๖ ในประชากรชาย และ ๒.๑๘ ในประชากรหญิง ส่วนความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าโดยมีค่าเท่ากับ ๒.๑๔ ในชาย และ ๒.๘๔ ในหญิง

จากการทบทวน พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคมะเร็งปอดที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มประเทศตะวันตกจะสูงกว่าเมื่อเทียบการศึกษาในกลุ่มประเทศในเอเชีย ซึ่งข้อสังเกตนี้มีการอภิปรายในการศึกษาจากต่างประเทศหลายฉบับ

**ตารางที่ ๒** ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ (IHD) ที่ได้จากการวิเคราะห์เชิงอนุमान (Meta-Analysis) เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่สูบบุหรี่และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่

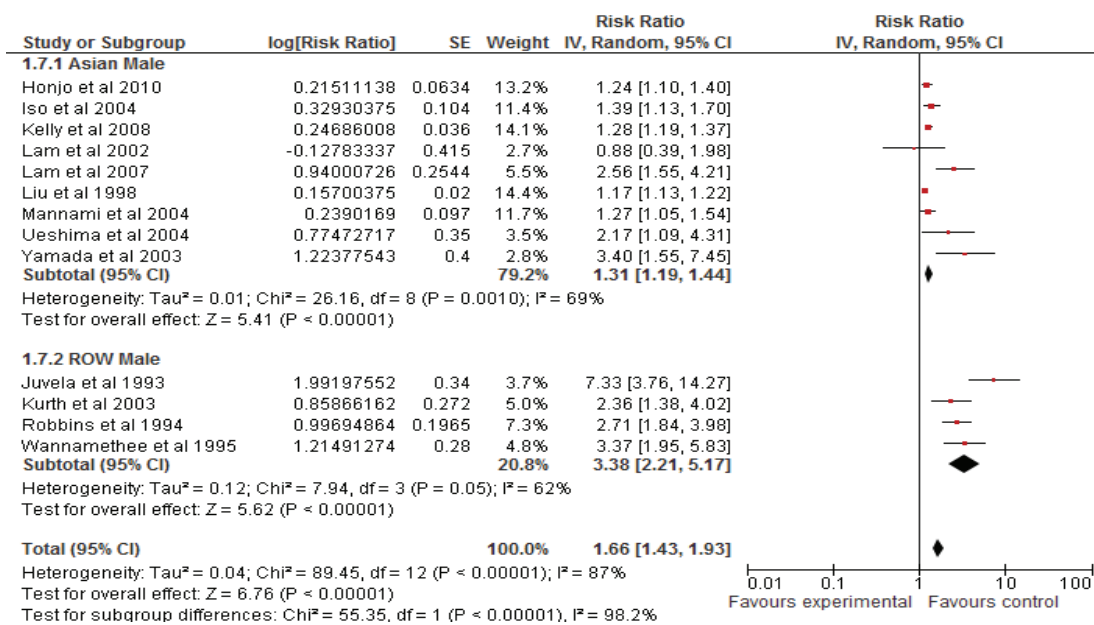
	RR [๙๕% CI]
ชาย (ทั้งหมด)	๒.๑๔ [๑.๖๖-๒.๖๐]
ชาย (เอเชีย)	๒.๑๕ [๑.๖๕-๒.๖๕]
หญิง (ทั้งหมด)	๒.๘๔ [๑.๕๐-๕.๒๔]
หญิง (เอเชีย)	๑.๖๐ [๑.๑๘-๓.๓๔]



**รูปที่ ๔** การสืบค้นการศึกษาโดยการทำการทบทวนอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) สำหรับโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

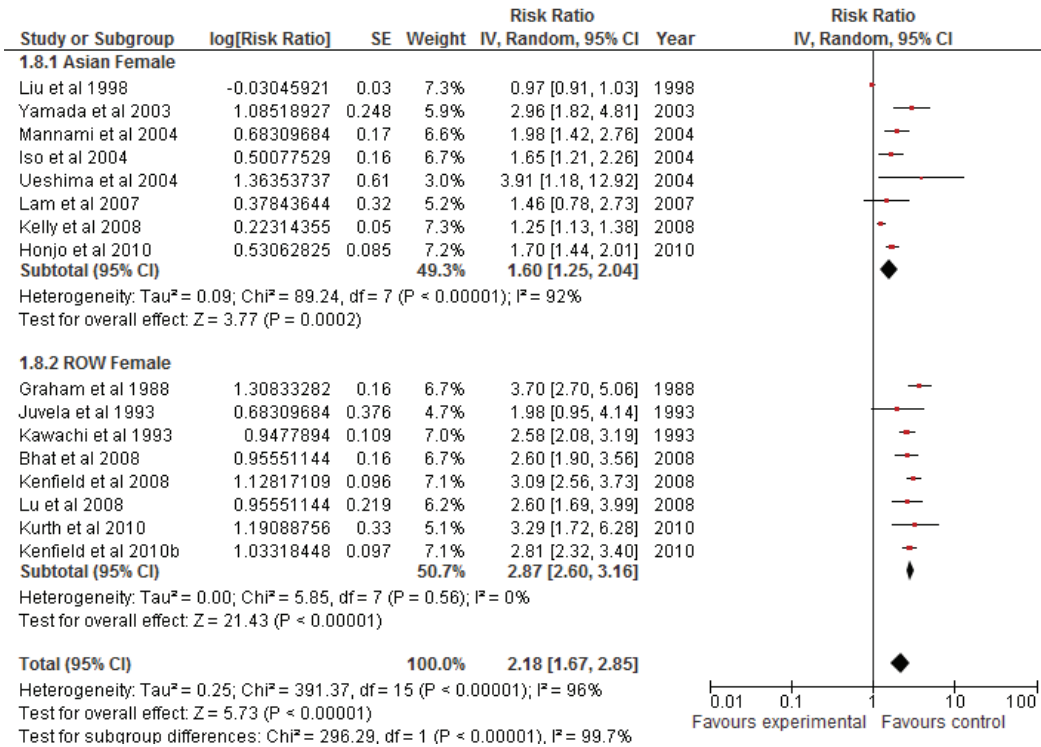
ตารางที่ ๓ การศึกษาที่ได้รับการคัดเลือกเพื่อนำไปทบทวนและวิเคราะห์เชิงอนุমান สำหรับโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

คณะวิจัย	ประเทศที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ประเภทการศึกษา
1 Ueshima et al 2004 [23]	ญี่ปุ่น	9,638	Cohort
2 Honjo et al 2010 [24]	ญี่ปุ่น	296,000	Cohort
3 Mannami et al 2004 [25]	ญี่ปุ่น	41,200	Cohort
4 Colditz et al 1988 [26]	อังกฤษ	118,539 women	Cohort
5 Kelly et al 2008 [27]	จีน	169,871	Cohort
6 Kenfield et al 2008 [28]	สหรัฐอเมริกา	102,635 women	Cohort
7 Lam et al 2007 [29]	ฮ่องกง	56,167	Cohort
8 Liu et al 1998 [4]	จีน	1 million	Cohort
9 Lam et al 2002 [30]	จีน	1,268	Cohort
10 Kenfield et al 2010 [31]	สหรัฐอเมริกา	104,519 women	Cohort
11 Iso et al 2004 [32]	ญี่ปุ่น	94,683	Cohort
12 Kurth et al 2003 [33]	สหรัฐอเมริกา	22,022 men	Cohort
13 Kurth et al 2010 [34]	สหรัฐอเมริกา	39,783 women	Cohort
14 Robbins et al 1994 [35]	สหรัฐอเมริกา	22,071 men	Cohort
15 Wannamethee et al 1995 [36]	อังกฤษ	7,735 men	Cohort
16 Lu et al 2008 [37]	สวีเดน	45,449 women	Cohort
17 Kawachi et al 1993 [38]	สหรัฐอเมริกา	117,006 women	Cohort
18 Bhat et al 2008 [39]	สหรัฐอเมริกา	466 cases	Case-Control
19 Juvela et a 1993 [40]	ฟินแลนด์	278 cases	Case-Control
20 Yamada et al 2003 [41]	ญี่ปุ่น	109,293	Cohort



รูปที่ ๕ ผลการวิเคราะห์เชิงอนุমান (Meta-Analysis) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ในผู้ชาย (ROW หรือ Rest of the World หมายถึงประเทศอื่น ๆ นอกเหนือจากประเทศแถบเอเชีย)





รูปที่ ๖ ผลการวิเคราะห์เชิงอนุมาณ (Meta-Analysis) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ในผู้หญิง (ROW หรือ Rest of the World หมายถึงประเทศอื่น ๆ นอกเหนือจากประเทศแถบเอเชีย)

ตารางที่ ๔ ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ที่ได้จากการวิเคราะห์เชิงอนุมาณ (Meta-Analysis) เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่สูบบุหรี่และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่

	RR [๙๕ % CI]
ชาย (ทั้งหมด)	๑.๖๖ [๑.๔๓-๑.๙๓]
ชาย (เอเชีย)	๑.๓๑ [๑.๑๙-๑.๔๔]
หญิง (ทั้งหมด)	๒.๑๘ [๑.๖๗-๒.๘๕]
หญิง (เอเชีย)	๑.๖๐ [๑.๒๕-๒.๐๔]

โดย Stellman และคณะ<sup>(๕)</sup> ได้อธิบายสาเหตุของความแตกต่างของความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดมะเร็งปอดที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษานี้ในประเทศสหรัฐอเมริกาและญี่ปุ่นว่าอาจเกิดขึ้นเนื่องจากอายุเฉลี่ยของคนอเมริกันตอนเริ่มสูบบุหรี่น้อยกว่าและอัตราการสูบบุหรี่ที่มากกว่าคนญี่ปุ่น ในขณะที่การศึกษาของ Liu และคณะ<sup>(๔)</sup> อ้างถึงการสัมผัสปัจจัยเสี่ยง

อื่นๆ เช่น ควันไฟจากการหุงต้มในบ้านที่มีอากาศถ่ายเทไม่ดี และสารก่อมะเร็งอื่นๆ ในประชากรจีน นอกเหนือจากบุหรี่ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ เป็น background risk ที่ทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดมะเร็งปอดจากบุหรี่ในประเทศจีนต่ำกว่าประเทศตะวันตกค่อนข้างมากเนื่องจากประเทศเหล่านี้มี background risk ที่ต่ำกว่า นอกจากนี้การศึกษานี้ยังได้มีการอ้างอิงสาเหตุอื่นๆ เช่น ความเป็นพิษของบุหรี่ในญี่ปุ่นที่สูงกว่า<sup>(๖)</sup> ความชุกของการสูบบุหรี่ที่ยังไม่อ้อมตัวในประเทศเอเชีย<sup>(๗)</sup> และปัจจัยทางพันธุกรรม<sup>(๗)</sup> ส่วนความเสี่ยงสัมพัทธ์สำหรับประชากรไทยน่าจะมีความใกล้เคียงกับความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มประเทศเอเชียมากกว่าค่าที่ได้จากการศึกษาในกลุ่มประเทศตะวันตก เนื่องจาก background risk หรือ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น มลภาวะ รวมไปถึงปัจจัยทางพันธุกรรม อาจมีความใกล้เคียงกับประชากรในกลุ่มประเทศเอเชียมากกว่า

เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกลุ่มโรคหลอดเลือด

เลือดและหัวใจระหว่างการศึกษากลุ่มประเทศเอเชียกับการศึกษาในกลุ่มประเทศอื่นๆ พบว่ามีความแตกต่างกันเล็กน้อย โดยที่ค่าความเสี่ยงที่ได้จากการศึกษาในประเทศอื่นสูงกว่าค่าความเสี่ยงจากการศึกษาของเอเชียเกือบทั้งหมด ยกเว้นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในเพศชาย ซึ่งความเสี่ยงในประชากรเอเชียชายเท่ากับ ๒.๑๕ ในขณะที่ในประชากรชายในประเทศอื่นมีความเสี่ยงเท่ากับ ๒.๑๐ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างระหว่างภูมิภาคมีนัยสำคัญในโรคหลอดเลือดสมองเท่านั้น ทั้งนี้ การที่ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของกลุ่มโรคหลอดเลือดและหัวใจไม่มีความแตกต่างหรือมีความแตกต่างเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับความแตกต่างที่เกิดขึ้นในมะเร็งปอด อาจมีสาเหตุมาจากความสำคัญของปัจจัยทางสภาพแวดล้อม เช่น การสัมผัสมลพิษ ที่มีผลกระทบต่อการศึกษาเกิดโรคมะเร็งปอดมากกว่าในโรคหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งปัญหาทางด้านสิ่งแวดล้อมอาจมีมากกว่าในกลุ่มประเทศทางเอเชีย ดังที่ได้อภิปรายไปในย่อหน้าที่แล้ว ในขณะที่ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมนอกเหนือจากบุหรี่ยัง เช่น ปัจจัยด้านโภชนาการ การออกกำลังกาย ความเครียด มีผลเป็นอย่างมากต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ<sup>(๒๓,๔๒,๔๓)</sup> ซึ่งในยุคปัจจุบันที่เป็นยุคเสรีนิยมและโลกาภิวัตน์ ทำให้ประชากรในประเทศเสรีไม่ได้รับการปกป้องจากการสัมผัสปัจจัยเหล่านี้ และทำให้ในเอเชียมีการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจในกลุ่มคนที่ไม่สูบบุหรี่ในอัตราที่ใกล้เคียงกับประเทศอื่นๆ ด้วยเหตุนี้ อาจสามารถสรุปได้ว่า ประชากรไทยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเป็นโรคหลอดเลือดและหัวใจจากการสูบบุหรี่ที่ใกล้เคียงกันกับต่างประเทศทั้งในเอเชียและอื่นๆ เนื่องจากผลของโลกยุคเสรีนิยมและโลกาภิวัตน์ ที่ทำให้คนไทยมีพฤติกรรมที่ไม่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพต่างๆ เช่น การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง การรับประทานอาหารที่หวานจัดหรือเค็มจัด การไม่ออกกำลังกาย การอยู่อาศัยแบบครอบครัวเดี่ยวซึ่งอาจทำให้มีความเครียดมากขึ้น

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ มีการรวมเอาการศึกษาแบบ case-control study เข้ามาวิเคราะห์ด้วย ซึ่งการวิเคราะห์เชิงอนุมานที่นำเอา relative risk และ odds ratio

มาวิเคราะห์ด้วยกัน อาจทำให้ค่าความเสี่ยงที่ได้ออกมามีค่าสูงเกินจริง หากโรคที่วิเคราะห์ไม่ใช่โรคที่เกิดน้อย (rare diseases) ในสหรัฐอเมริกาโรคที่เกิดน้อยถูกกำหนดให้มีความชุกน้อยกว่า ๑ ต่อ ๑๕๐๐ ประชากร ในขณะที่ในญี่ปุ่น โรคที่เกิดน้อยต้องมีความชุกน้อยกว่า ๑ ต่อ ๒๕๐๐ ประชากร อย่างไรก็ตาม หลักเกณฑ์เหล่านี้ถูกกำหนดขึ้นมาเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดนโยบายของประเทศ เช่น การกำหนดนโยบายกระตุ้นภาคอุตสาหกรรมให้คิดค้นและผลิตยากำพร้า (orphan drugs) ที่มีแรงจูงใจจากตลาดน้อย ซึ่งไม่ใช่หลักเกณฑ์ทางระบาดวิทยาที่ระบุว่าโรคจะต้องมีอุบัติการณ์หรือความชุกเท่าใดจึงจะถือว่าโรคนั้นเป็นโรคที่เกิดน้อยและสามารถนำเอาค่า odds ratio ที่ได้จากการศึกษา case-control มาใช้โดยให้มีความน่าเชื่อถือเทียบเท่า relative risk ที่ได้จากการศึกษาแบบ cohort อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนอย่างเป็นระบบ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนของค่าความเสี่ยงที่ไต่ระหว่างการศึกษาทั้ง ๒ ประเภท ซึ่งหากการประมาณการนั้นมีความคลาดเคลื่อนก็จะสูงกว่าความเป็นจริงเพียงเล็กน้อย

ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการหนึ่งของการศึกษานี้คือ Bias จากการศึกษาแบบ observational study ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากความยากลำบากในการทำ random sampling จนอาจทำให้เกิด selection bias โดยเฉพาะในการศึกษาแบบ case-control ที่มีขนาดเล็ก เช่น การศึกษาของ Rastogi และคณะ และของ Pais และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดเล็กในกลุ่มประชากรในโรงพยาบาลในประเทศอินเดีย ซึ่งทำให้ประชากรที่เสียชีวิตก่อนถึงโรงพยาบาล ไม่ถูกนำมาวิเคราะห์ด้วย ในขณะเดียวกัน การศึกษาแบบ Cohort ขนาดใหญ่อาจมีปัญหาเรื่องของการ attrition bias ซึ่งเกิดจากการ drop-out ของผู้เข้าร่วมการศึกษา เพราะการศึกษาในลักษณะนี้ต้องมีระยะเวลาในการติดตามผลเป็นเวลานาน นอกจากนี้ การทบทวนอย่างเป็นระบบยังมีแนวโน้มที่จะได้รับผลกระทบจาก publication bias ซึ่งอาจเกิดขึ้นเนื่องจากคณะวิจัยได้ทำการค้นคว้าบทความในฐานข้อมูลของ Pubmed เพียงอย่างเดียว ทำให้บทความทางวิชาการบางฉบับที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์หรือได้รับการตีพิมพ์ในฐานข้อมูลอื่นไม่ได้รับการคัดเลือก



นอกจากนี้ในกลุ่มประเทศเอเชีย ถึงแม้ว่าความชุกของการสูบบุหรี่ในประชากรจะสามารถเทียบเคียงได้กับทางประเทศตะวันตก และมีความอึดตัวทางระบาดวิทยาในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ประชากรที่สูบบุหรี่เกือบทั้งหมดเป็นผู้ชาย เนื่องจากวัฒนธรรมและค่านิยมของประเทศในแถบเอเชียที่ยังมีทัศนคติในทางลบต่อผู้หญิงที่สูบบุหรี่ ซึ่งแตกต่างจากประเทศตะวันตก ดังนั้นการศึกษาที่ทำในผู้หญิงเอเชียที่พบจึงมีจำนวนน้อยกว่า และอาจทำให้ความน่าเชื่อถือของค่าความเสี่ยงที่สังเคราะห์ออกมาได้มีน้อยกว่าของผู้ชาย

#### เอกสารอ้างอิง

๑. World Health Organisation: MPOWER: A policy package to reverse the tobacco epidemic. In. Switzerland; 2008.
๒. วิชัย เอกพลากร, สุรศักดิ์ ฐานีพานิชสกุล, หทัยชนก พรระจรรย์, วราภรณ์ เสถียรนพแก้ว, กนิษฐา ไทยกล้า. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ.2551-2552. สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.
๓. สิริวรรณ พิทยรังสฤษฏ์ และคณะ. สรุปสถานการณ์การควบคุมการบริโภคยาสูบ ประเทศไทย พ.ศ.2552. ศูนย์วิจัยและจัดการความรู้เพื่อการควบคุมยาสูบ (ศจย.). 2552.
๔. Liu BQ, Peto R, Chen ZM, Boreham J, Wu YP, Li J-Y et al. Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ* 1998;317:1411-22.
๕. Stellman SD, Takesaki T, Wang L, Chen Y, Citron ML, Djordjevic MV, et al. Smoking and lung cancer risk in American and Japanese men: An international case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2001;10:1193-9.
๖. Djordjevic MV, Eixarch L, Bush LP, Hoffmann D. A comparison of the yields of selected components in the mainstream smoke of the leading US and Japanese cigarettes. In: CORESTA Congress Proceedings: 1996; Yokohama, Japan; 1996. p. 200-7.
๗. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006;354:333-42.
๘. Huxley R, Jamrozik K, Lam T, Barzi F, Ansary-Moghaddam A, Jiang C, et al. Impact of smoking and smoking cessation on lung cancer mortality in the Asia-Pacific region. *Am J Epidemiol* 2007;165:1280-6.
๙. การศึกษาภาวะโรคจากปัจจัยเสี่ยงของประชาชนไทยในปี พ.ศ. 2547. โครงการพัฒนาการดำเนินงานการจัดทำเครื่องชี้วัดภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงของประเทศไทย (Burden of Disease). สำนักงานพัฒนาโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข.
๑๐. Lawlor DA, Song YM, Sung J, Ebrahim S, Smith GD. The association of smoking and cardiovascular disease in a population with low cholesterol levels: A study of 648 346 men from the Korean National Health System Prospective Cohort Study. *Stroke* 2008;39:760-7.
๑๑. Jee SH, Park J, Jo I, Lee J, Yun S, Yun J-E, et al. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in women with lower levels of serum cholesterol. *Atherosclerosis* 2007;190:306-12.
๑๒. Kawano H, Soejima H, Kojima S, Kitagawa A, Ogawa H. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 2006;70:513-7.
๑๓. Rastogi T. Bidi and cigarette smoking and risk of acute myocardial infarction among males in urban India. *Tobacco Control* 2005; 14:356-8.
๑๔. Sitas F. Tobacco attributable deaths in South Africa. *Tobacco Control* 2004;13:396-9.
๑๕. Mahonen MS. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tobacco Control* 2004;13:244-50.
๑๖. Engström GT, Berglund P, Hansen G, Hedblad OB, Janzon L. Incidence of myocardial infarction in women. A cohort study of risk factors and modifiers of effect. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:104-7.
๑๗. Liaw KM, Chen CJ. Mortality attributable to cigarette smoking in Taiwan: a 12-year follow-up study. *Tobacco Control* 1998;7:141-8.
๑๘. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316:1043-1047.
๑๙. Tavani A, Bertuzzi M, Gallus S, Negri E, Lavecchia C. Risk factors for non-fatal acute myocardial infarction in Italian women. *Preventive Medicine* 2004;39:128-34.
๒๐. Bosetti C, Negri E, Tavani A, Santoro L, Vecchi CL. Smoking and acute myocardial infarction among women and men: a case-control study in Italy. *Preventive Medicine* 1999;29:343-8.
๒๑. Reuterwall C, Hallqvist J, Ahlbom A, De Faire U, Diderichsen F, Hoqstedt C, et al. Higher relative, but lower absolute risks of myocardial infarction in women than in men: analysis of some major risk factors in the SHEEP study. *J Intern Med* 1999;246:161-74.
๒๒. Pais P, Pogue J, Gerstein H, Zachariah E, Savitha D, Jayprakash S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case-control study. *Lancet* 1996;348:358-63.
๒๓. Ueshima H, Reza Choudhury S, Okayama A, Hayakawa T, Kita

- Y, Kadowaki T, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004;35:1836-41.
104. Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tobacco Control* 2009;19:50-7.
105. Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women. The JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1248-53.
106. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
107. Kelly TN, Gu D, Chen J, Huang JF, Chen JC, Duan X, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population. *Stroke* 2008;39:1688-93.
108. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299:2037-47.
109. Lam TH, Li ZB, Ho SY, Chan WM, Ho KS, Tham MK, et al. Smoking, quitting and mortality in an elderly cohort of 56 000 Hong Kong Chinese. *Tobacco Control* 2007;16:182-9.
110. Lam TH, He Y, Shi QL, Huang JY, Zhang F, Wan ZH, et al. Smoking, quitting, and mortality in a Chinese cohort of retired men. *Ann Epidemiol* 2002;12(5):316-320.
111. Kenfield SA, Wei EK, Rosner BA, Glynn RJ, Stampfer MJ, Colditz GA. Burden of smoking on cause-specific mortality: application to the nurses' health study. *Tobacco Control* 2010;19:248-54.
112. Iso H. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Am J Epidemiol* 2005;161:170-9.
113. Kurth T. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003;34:1151-5.
114. Kurth T. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003;34:2792-5.
115. Robbins AS, Manson JE, Lee I, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994;120:458-62.
116. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW. Heart rate, physical activity, and mortality from cancer and other noncardiovascular diseases. *Am J Epidemiol* 1993;137:735-48.
117. Lu MY, W. Adamia H-O. & Weiderpassa E. Stroke incidence in women under 60 years of age related to alcohol intake and smoking habit. *Cerebrovascular Diseases* 2008;25:517-725.
118. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993;119:992-1000.
119. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 2008;39:2439-43.
120. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24:639-46.
121. Yamada S. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2003;34:2781-7.
122. Libby PBR, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
123. Arakawa MMY, Taira K. Hypertension and stroke in centenarians, Okinawa, Japan. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:233-8.