

図2 尿中コチニン値の分布

レット(熊谷市喫煙検診の手引き)および市内の禁煙外来リストを同封し、禁煙の勧めあるいは喫煙の仕方についての改善を求めた(図1)。今回の検討では、尿中コチニン値に影響を及ぼすアンケート調査項目および生活習慣病検診の各測定項目について検討し危険因子を調べた。

4. 統計

有意差検定にはEXCEL統計ソフトを使用して多群間の比較は分散分析、2群間の比較にはt検定を用いた。また喫煙本数と尿中コチニンとの関係は回帰分析により相関係数を求めた。さらに尿中コチニン値を目的変数とした喫煙および生活習慣病アンケート項目の危険因子(オッズ比)の分析には多変量解析(多重ロジスティック分析)を用いた。有意差検定はすべての分析法で危険率 $p < 0.05$ を有意とした。

○ 成績

1. 尿中コチニン値の分布

2005年度および2006年度の尿中コチニン値の分布を図2に示した。尿中コチニン値 ≥ 10 ng/mLの症例数は87/525例(17%)、 ≥ 5 ng/mLは165/525例(31%)

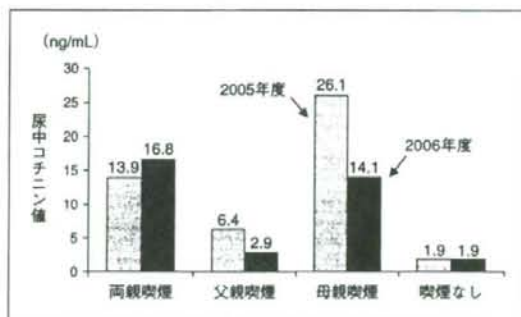


図3 両親喫煙別尿中コチニン値(2005・2006年度)
分散分析法にて4群ともに有意差あり: $p < 0.001$ (2005, 2006ともに)

であった。また尿中コチニンが検出できない症例(測定感度以下)は64/525例(12%)であった。各年度とも2~3例は極端に高い症例があったが、個別に養護教員を通じて調査した結果ではいずれも喫煙している児童は確認できず、濃厚な受動喫煙の結果であると判断した。

2. 両親の喫煙別尿中コチニン値の比較

両親の喫煙別に児童の尿中コチニン値を図3に示した。各年度ともに分散分析の結果有意差があった。それらを比較すると、両親ともに非喫煙者である場合は平均2.9ng/mL(2005, 2006年度ともに)であり、それを1とすると、父親のみ喫煙者では1.5~3.3倍、母親のみ喫煙者では7.4~13.7倍、および両親ともに喫煙者では7.3~8.8倍であった。すなわち母親が喫煙している場合には児童の尿中コチニン値が極めて高くなるといえる。尿中コチニン値に影響する危険因子について多重ロジスティック分析を用いて検討すると、両親喫煙の項目では母親の喫煙の有無(オッズ比:11.9, 95%CI:1.2~122)、母親の喫煙本数(オッズ比:1.2, 95%CI:1.0~1.3)が最も高く有意差があった。

3. 両親の喫煙本数と尿中コチニン値の関係

父親の喫煙本数と尿中コチニン値との関係は相關

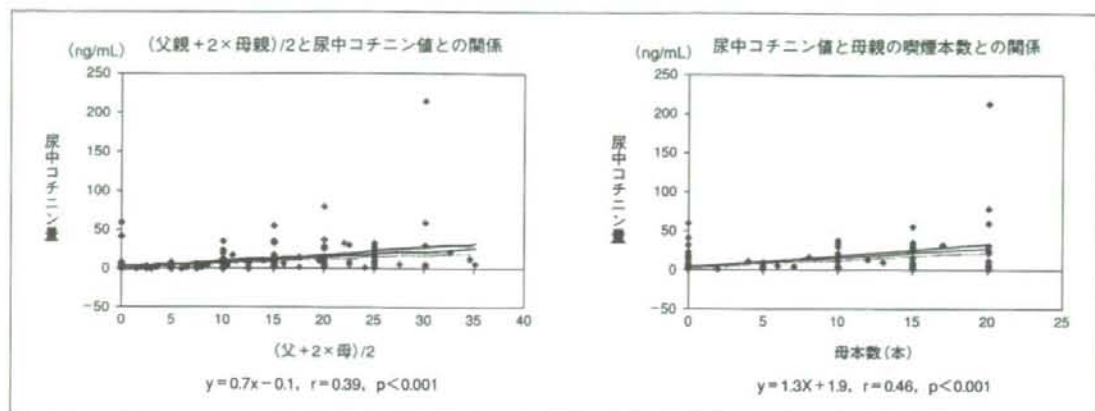


図4 喫煙本数と尿中コチニン値との関係

係数($r=0.35, p<0.01$), 母親の喫煙本数とは($r=0.46, p<0.001$)と両者ともに有意な正の相関があったが、母親の喫煙本数のほうが相関係数は高かった(図4)。しかしいずれも相関係数は十分な値ではなく、図のように母親の喫煙本数が多くても尿中コチニン値が低い症例や喫煙本数が少なくても尿中コチニン値が高い症例などが存在していた。これらは同居する父親の喫煙の影響が最も考えられるので、父親の喫煙の影響を考慮し(父親の喫煙本数+母親の喫煙本数×2)/2として計算し、その値と尿中コチニン値との関係を見ると、やはり $r=0.39, p<0.001$ と有意差はありながら相関係数は低かった。

4. 生活習慣に関するアンケート調査項目と尿中コチニンとの関係

児童の生活習慣に関する19項目の質問調査と尿中コチニン値との関係について多重ロジスティック分析を用いて検討した。その結果、表1に示すように項目6:家族と一緒に夕食をとるか否か、項目10:家でテレビを見ている時間数および項目17:学校以外でスポーツをしているかどうかの3項目に有意差があった。しかし項目6については95%CI幅が極端に大きく信頼性に欠けるため項目10および項目17のみが有意であると判定した。それぞれのオッズ比は

項目10では3.6倍(1.3~11.5)、項目17では2.7倍(1.2~6.5)であった。

次に項目10について家でテレビを見ている時間数を1時間以上の群(196例)と1時間未満の群(329例)における尿中コチニン値を比較すると、それぞれ $7.6 \pm 5.3 \text{ ng/mL}$ (以上の群)および $2.5 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ (未満の群)と1時間未満の児童の尿中コチニン値が有意に低下していた(分散分析, $p=0.0008$)。同様に項目17では学校以外で定期的にスポーツをしている児童のほうががしていない児童に比べ尿中コチニン値が有意に低下していた(4.0 ± 3.9 vs $10.2 \pm 8.4 \text{ ng/mL}$, $p=0.002$)(図5)。項目10および項目17を組み合わせ、家でテレビを見ている時間が1時間未満かつスポーツをしている群、家でテレビを見ている時間が1時間未満でもスポーツをしていない群、家でテレビを見ている時間が1時間以上でスポーツをしている群、家でテレビを見ている時間が1時間以上かつスポーツはしていない群に分けて尿中コチニン値を比較すると、その平均値はそれぞれ1.8, 2.8, 4.7, 14.7と段階的に増加し、各群間で有意差を認めた(分散分析, $p=0.0003$)(図6)。

さらに尿中コチニン値 $\geq 50 \text{ ng/mL}$ の異常に高い10症例を表2にまとめた。表2に示すように尿中コチニン値は $54.6 \sim 213.4 \text{ ng/mL}$ までである。10症例すべ

表 1 小児生活習慣病予防検診アンケート調査項目におけるオッズ比(多重ロジスティック分析)

質問項目	オッズ比	95%CI	危険率
1. 朝食の有無	23.6	0.6330	879.6594
2. 家族と一緒に?	0.8	0.2913	2.2487
3. 間食の有無	0.9	0.2159	3.5184
4. その内容	-	-	-
5. 外遊びの時間数	0.6	0.2408	1.3846
6. 夕食は家族と一緒に	31.2	2.9033	335.5476
7. 夕食時にテレビつける?	1.4	0.4038	4.9015
8. 夕食後の飲食	0.7	0.2655	1.7888
9. その内容	-	-	-
10. 家でテレビを見る時間数	3.6	1.3372	11.5269
11. 睡眠時間	0.6	0.0608	4.9070
12. 好んで食べるもの	0.6	0.2552	1.4257
13. 野菜をとるか	1.0	0.3203	2.9193
14. 体重計はあるか?	0.5	0.1469	1.5513
15. 最近3日間で豆腐・納豆食べた?	2.5	0.7073	9.1522
16. 最近3日間で外食した?	0.6	0.1868	1.9871
17. 学校以外でスポーツしているか?	2.7	1.1506	6.5229
18. 体を動かすのが好きか?	0.9	0.2445	3.1306
19. クラブ活動しているか?	1.4	0.5800	3.3785

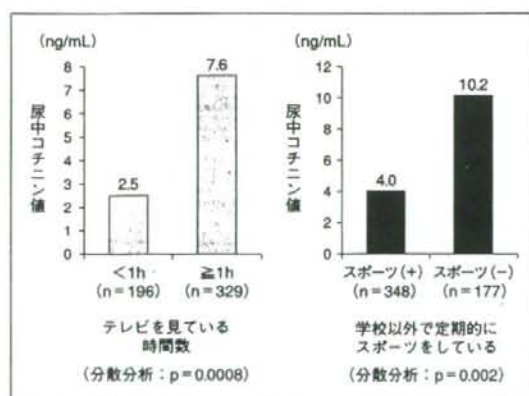


図 5 家庭でのテレビ時間数・学校以外でのスポーツと尿中コチニン値の関係

て母親が喫煙しており、父親が喫煙しているのは5例のみであった。喫煙場所もL(リビング)ないしK(キッチン)であった。家でテレビを見ている時間数もすべて1時間以上であった。学校以外のスポーツは3例のみがあると回答した。

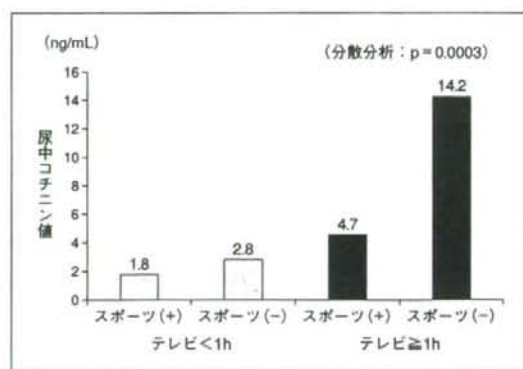


図 6 テレビ時間数、スポーツと尿中コチニン値の関係

5. 生活習慣病検診項目と尿中コチニンの関係について

生活習慣病検診における検査項目と尿中コチニン値との関係について分散分析を用いて調べた。尿中コチニン値を<1 ng/mL, 1~4.9ng/mL, 5~9.9

表 2 尿中コチニン値が異常に高い症例(尿中コチニン ≥ 50 ng/mL)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
尿中コチニン (ng/mL)	213.4	181	96.1	78.2	64.4	62.3	59.5	58.3	54.8	54.6
母喫煙本数	20	20	20	20	20	10	20	20	30	15
父喫煙本数	20	-	-	-	-	20	20	20	15	-
喫煙場所	L	L	L	L・K	L	K	L	K	L	L
両親以外の喫煙者	-	-	-	-	-	-	-	-	-	祖父
外遊びの時間(時間)	3	1-2	1-2	0.5	2	2	0.5-1	-	-	1-2
テレビの時間数(時間)	3	2	1	2	2	1-2	3	2	1	3
学校以外のスポーツ	-	-	-	空手	-	新体操	-	サッカー	-	-
通院中の疾患	喘息	-	-	鼻炎	-	-	-	喘息	喘息	-

網かけ部分□：2005年、網かけなし部分：2006年

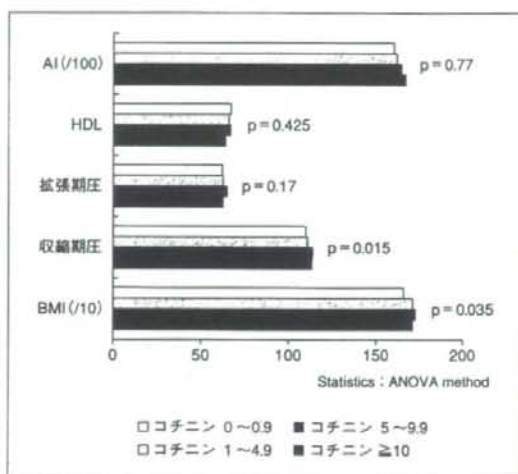


図 7 生活習慣病検診項目の尿中コチニン値別比較

ng/mL, ≥ 10 ng/mL以上の4群に分類し各群の生活習慣病検診項目について比較した。その結果、収縮期血圧は尿中コチニン値 ≥ 5 ng/mLの群で高い傾向があった($p=0.015$)。またBMIは尿中コチニン値 ≥ 1 ng/mLの群で高値であった($p=0.035$) (図7)。さらにBMI $\geq 25\%$ 、収縮期血圧 ≥ 130 mmHg、拡張期血圧 ≥ 80 mmHg、HDLコレステロール < 50 mg/dLのいずれかを満たす症例を潜在的メタボリック症候群とした場合に、それらの症例を63/525例(12%)に抽出できた。それらの尿中コチニン値は 15.9 ± 7.1 ng/mLとその他の症例の尿中コチニン値 5.5 ± 4.8 ng/mLに

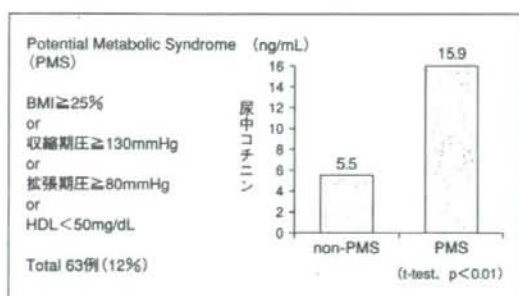



図 8 肥満/低HDL血症/高血圧などを持つ児童の平均尿中コチニン値

比べ有意に増加していた(unpaired t検定, $p < 0.01$)。

◎ 考察

今回の検討結果では尿中コチニン値の分布からは毎年数例の異常高値例を認めた。それらの児童は養護教員からの調査によると自分で喫煙している事実は確認できなかったため濃厚な受動喫煙と判断した。しかし聞き取り調査では児童本人はなかなか事実を話すことは難しいと考えられるので、必ずしも濃厚な受動喫煙であるとの確信は得られない。2006年の厚生労働省研究班「未成年者の喫煙および飲酒行動に関する全国調査報告書」の調査では小学校4年生の1~2%にすでに能動喫煙者があると報告されている。したがってこれらの異常高値例は尿中コチニン値測定の前2、3日前に喫煙していた可能性も完全に



は否定できない⁷⁾。一方、尿中コチニンが検出できない児童(測定感度0.1ng/mL以下)は12%であり、それ以外の88%の児童では少なからず尿中コチニンが検出された。すなわち全体の約9割は何かしらの理由で受動喫煙を受け体内にニコチンが存在していると考えられる。日本禁煙学会における受動喫煙の診断基準は5 ng/mL以上を受動喫煙ありと定義しているが、その場合の測定法はガスクロマトグラフィーであり、測定感度が5 ng/mLであったからに過ぎない。したがって今回の検討のように感度の高い測定方法を用いた場合には、まったくニコチンの影響がないと判断できる児童はおそらく1割前後であろう。

家庭における児童と母親の接触時間はおそらくは父親と比較すると通常は長く、母親が喫煙をしている場合のほうが受動喫煙を受けやすい。父親と母親の喫煙本数と尿中コチニン値との関係はいずれも有意差を認めたが、母親の喫煙本数との相関係数がより高いことはそれを裏付ける。また、児童の家庭における生活習慣との関係では、テレビ視聴時間が長ければ受動喫煙を受けやすく、また学校以外でスポーツをやらない児童も受動喫煙を受けやすいことがわかった。スポーツをあまりやらない子どもは家でテレビを見ている時間数が多いことはすでに別な調査でも報告されている。これらのことから児童は母親が喫煙している家庭では学校や塾などの家庭外ではなく、家庭内において受動喫煙を受けていることになる。

受動喫煙が児童の脂質代謝に及ぼす影響についての報告は少なくない⁸⁾⁹⁾。筆者などは過去にHDLコレステロールと尿中コチニン値とは負の関係があることを報告した³⁾。従来から喫煙者ではHDLコレステロール値が非喫煙者より10%程度低下すると報告されている。同様に受動喫煙でもHDLコレステロールは低下し、その低下率は5~6%前後である¹⁰⁾。一方、児童の肥満との関係では母親の妊娠中における喫煙が将来、子どもの肥満を招くとの報告がある¹¹⁾¹²⁾。妊娠中の母親の喫煙は低出生体重児が生まれることは周知であるが、思春期になると肥満になる。Al Mamun

ら¹²⁾のコホート研究によれば母親の妊娠中における喫煙は思春期における子どもの肥満の独立した危険因子であると報告している。今回の検討では妊娠中の喫煙との関係は明らかではなかったが、尿中コチニン値が高い児童ではBMIが高値であった。またWeitzmanら¹³⁾は思春期のメタボリック症候群では受動喫煙の指標である血中コチニン値が高値であることを報告した。すなわち思春期メタボリック症候群では危険因子としての受動喫煙はオッズ比が4.7(能動喫煙のオッズ比6.1)であるとしている。本研究における児童では中性脂肪や血糖値の測定は行っておらず、また本邦の小児メタボリック症候群の診断基準が確立していないため同様の検討はできなかった¹⁴⁾が、メタボリック症候群の予備軍としての児童ではやはり尿中コチニン値が高いことはWeitzmanらの結果と類似する。最近、Kallioら¹⁵⁾は血中コチニン測定で確認した平均年齢11歳の受動喫煙児童における腕頭動脈の内皮依存性血管拡張反応を調べた。その結果血中コチニン値が高い児童では拡張反応が悪くなっており、その理由として受動喫煙による血管内皮機能の低下を示唆した。さらに筆者などの報告も含めて受動喫煙を受けている小児では高感度CRPが高いとの報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾。これらの報告より受動喫煙は動脈の慢性炎症を惹起させることを意味し、それによって児童の動脈硬化の早期発症を促進させる危険性をもたらすといえる。したがってこれらの結果は両親の喫煙、特に母親の喫煙に対して禁煙を勧めるためのエビデンスとなると思われる。また、尿中コチニン値が高い児童については、この年代から喫煙を開始しないように重点的な防煙教育がなされることが望ましいと考える。

○ まとめ

1. 尿中コチニン測定を用いた喫煙検診は受動喫煙を受けている児童を科学的に同定することができる。
2. 子どもの受動喫煙における最大の危険因子は母親の喫煙である。

3. 子どもの受動喫煙は生活習慣，特に家でのテレビ時間数や学校以外でのスポーツの有無などに影響を受ける。
4. 尿中コチニンが高い児童は将来メタボリック症候群になる可能性がある。
5. 尿中コチニンが高い児童は将来喫煙を開始する可能性が高く，重点的に防煙教育がなされることが望まれる。

謝辞：本論文の要旨は第71回日本循環器学会および第110回日本小児科学会で発表した。また本研究は平成19年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)がん予防に資する未成年などにおける包括的たばこ対策に関する研究および独立行政法人日本学術振興会科学研究費(基盤研究C)によって行われたものである。

文 献

- 1) JT全国喫煙者率調査，日本たばこ産業株式会社による調査より，2006
- 2) 井荻利博，渋谷友幸，斉藤洪太，ほか：喫煙検診による小児受動喫煙の実態と両親への禁煙動機付け。日児誌 2006；110：1105-1111
- 3) 井荻利博，渋谷友幸，斉藤洪太，岡田了三：小児生活習慣病検診への尿中コチニン測定を導入。日児誌 2004；108：1467-1472
- 4) Ino T, Shibuya T, Saito K, et al : A passive smoking screening program for children. *Prev Med* 2006 ; 42 : 427-429
- 5) 井荻利博：子供達を受動喫煙から守るための喫煙検診の試み—地域医師会・小児科医会による事業—。小児保健研究 2007；66：225-227
- 6) 日本禁煙学会専門委員会：受動喫煙の分類と診断基準(試案)，日本禁煙推進医師歯科医師連盟ホームページ，2005
- 7) 「未成年者の喫煙および飲酒行動に関する全国調査報告書」厚生労働省研究班より，2006
- 8) Barnoya J, Glantz SA : Cardiovascular effects of secondhand smoke : nearly as large as smoking. *Circulation* 2005 ; 111 : 2684-2698
- 9) Valkonen M, Kuusi T : Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998 ; 97 : 2012-2016
- 10) Barnoya J, Glantz SA : Cardiovascular effects of secondhand smoke : nearly as large as smoking. *Circulation* 2005 ; 111 : 2684-2698
- 11) Al Mamun A, O'Callaghan FV, Alati R, et al : Does maternal smoking during pregnancy predict the smoking patterns of young adult offspring? A birth cohort study. *Tob Control* 2006 ; 15 : 452-457
- 12) Al Mamun A, Lawlor DA, Alati R, et al : Does maternal smoking during pregnancy have a direct effect on future offspring obesity? Evidence from a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 317-325
- 13) Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al : Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005 ; 112 : 862-869
- 14) Okada T, Murata M, Yamauchi K, Harada K : New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children : the nationwide study. *Pediatr Int* 2002 ; 44 : 596-601
- 15) Kallio K, Jokinen E, Raitakari OT, et al : Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children. *Circulation* 2007 ; 115 : 3205-3212
- 16) Ino T, Shibuya T, Sawada T, Okada R : Significance of smoke screening program for active and passive smoking in children. *Circ J* 2005 ; 69 : 321-322
- 17) Wilkinson JD, Lee JD, Arheart KL : Secondhand smoke exposure and C-reactive protein levels in youth. *Nicotine Tob Res* 2007 ; 9 : 305-307

子どもの心血管系へのタバコによる健康被害

群馬バース大学保健科学部

井埜 利博

小児科臨床別刷

61 : 2008-3



3. 子どもの心血管系へのタバコによる健康被害

群馬バース大学保健科学部 いのとしひろ
井笠利博



KEY WORDS 受動喫煙
心血管障害
肥満
メタボリック症候群
動脈硬化



Toshihiro Ino

はじめに

2003年5月にスイスのジュネーブで開催されたWHOの第56回総会で「タバコ規制枠組み条約」(FCTC=framework Convention on Tobacco Control)が全会一致で採択された。これによって各国はそれぞれの国内でこの条約に関する法整備などを行わなければならないとなった。わが国もこのFCTCに批准したため、今後は国内においては一層禁煙の機運が高まって来ると思われる。一方、わが国の喫煙率は2007年の調査では男性は徐々に減少してきたが、いまだに約40%近くあり、他の先進諸国と比較するとはるかに高い。厚生労働省は2007年4月から禁煙治療を保険適用とし、2010年の喫煙率を男性23%、女性9%にできるとした。

喫煙の健康被害については多くの研究があり、万人が認めるところであるが、受動喫煙の健康被害については同様に多くの疫学のおよび基礎的研究があるにもかかわらず、受動喫煙の場合は生体に影響を及ぼす成分が喫煙者の数十分の一ないし数百分の一の濃度であるため、いまだに日本たばこ産業(株)を始めその他のたばこ会社はその根拠は稀薄であるとし、依然として認めてはいない。なぜならば一つには受動喫煙の健康被害を直接的に証明することの困難さがあるからである。しかし最近、WHOやカリフォルニア州環境局などから出された報告書によれば受動喫煙による健康被害の科学的根拠については明白であると思われる。

表1 能動喫煙と受動喫煙の心血管系に及ぼす影響の比較

	受動喫煙の作用 (P)	暴露期間 コチニン有無	能動喫煙の作用 (A)	P/A (%)
虚血性心疾患のリスク (95%CI)				
過去のデータ	1.31 (1.21~1.41)	慢性(無)	1.78 (1.31~2.44)	40
Whincup et al.*	1.57 (1.08~2.28)	慢性(有)	1.66 (1.04~2.68)	86
Whincup et al.**	3.73 (1.32~10.96)	慢性(有)	3.23 (0.87~12.64)	122

*&** は cotinine-based study

(Whincup et al : BMJ 329 : 200~205, 2004)

この特集では「子どもの喫煙による健康被害」について多分野にわたり解説されているが、主に両親の喫煙によって受ける受動喫煙による健康被害と考えるとよいであろう。この項では特に受動喫煙によって起こりうる子どもの心血管系に及ぼす影響について文献的考察を加えて述べる。

1. 受動喫煙によって起こる心血管障害

米国では受動喫煙によって成人の心疾患のリスクがおおよそ30%増加し、少なくとも年間35,000人が受動喫煙のために心臓病で死亡すると報告されている。その点からまたばこ煙のない環境作りが非喫煙者を受動喫煙から守り、その結果心疾患の死亡率を減少させ、さらに喫煙者を禁煙に向かうように動機付けを与えることになる。筆者等の検討では受動喫煙者の場合は喫煙の生体内指標の一つであるコチニン(ニコチン代謝産物)が喫煙者のその数十分の一ないし数百分の一の濃度である。それにもかかわらず受動喫煙は今までの疫学的研究から各疾患において能動喫煙者の疾患リスクに匹敵するリスク、場合によってはそれ以上のリスクを生じる。心血管疾患に関するメタアナリシスでも喫煙者の虚血性心疾患の相対リスクが1.78に対して受動喫煙者では1.31程度で極めて高い。この相対リス

クは1日あたりの喫煙数10本以内の喫煙者とほぼ同等である。さらに喫煙の生体内指標であるコチニンを測定し調べると、受動喫煙の相対リスクは3.73と能動喫煙の相対リスク3.23より高くなる(表1)。このことは受動喫煙による健康被害は、コチニン濃度から予想した相対リスクをはるかに上回る速度や大きさで心血管系に悪影響を及ぼしていることが考えられる。その理由の詳細は不明であるが、考えられることは主流煙に比べて副流煙中のニコチン以外の有害物質濃度は比較にならないほど高いからであると推測される。

今まで報告されている実験的および臨床的研究の中で心血管系に対する受動喫煙の影響についての結果を表2に示す。この中で小児を対象とした疫学研究・臨床研究は極めて少ない。虚血性心疾患のリスクを増加させる要因は多岐にわたるが、血小板機能、内皮細胞機能、動脈収縮機能などへの障害、炎症惹起物質としての障害などいずれも動脈硬化にかかわる作用として能動喫煙の場合に起こってくる障害と対比して述べるのがわかりやすい。

1. 血小板機能への障害

血小板機能の活性化は血管内での血栓形成を促進させるため血管閉塞を起こす。血小板機能に関する検討では表2に示すように、1986年に始めて Burghuber らは20分間の受

表2 能動喫煙と受動喫煙の心血管系に及ぼす影響の比較

	受動喫煙の作用 (P)	暴露期間	能動喫煙の作用 (A)	P/A (%)
血小板機能				
血小板活性化	0.56	20分	0.54	96
血小板凝集能比	-0.09	20分	-0.15	60
フィブリノゲン (mg/dl)	5.2	慢性	6.9	75
トロンボキサン (pg/ml)	3.3	急性	2.93	113
マロンジアルデヒド (nmol/l)	4.2	急性	3.9	106
内皮細胞と動脈機能				
無核内皮細胞数 (/0.9 μ l)	0.9	20分	2.0	45
冠動脈流量リザーブ (cm/s)	68.8	30分	67.1	91
流量依存性拡張 (%)	3.1	3年以上	4.4	134
大動脈スティッフネス (mmHg/mm)	58	4分	49	110
HDL (mg/dl)	48.26	慢性	45.59	73
内膜中膜厚の増加 (μ m)	5.9	慢性	14.3	41
炎症性マーカー (95% CI)				
白血球数 (/ μ l)	600	慢性	600	100
高感度 CRP (mg/dl)	0.08	慢性	0.1	80
ホモシステイン (μ mol/l)	0.4	慢性	0.5	80
酸化 LDL (mg/dl)	3.3	慢性	3.9	85
抗酸化物質				
ビタミン C	53	慢性	40	57
低ビタミン血症 (VitC < 23 μ mmol/l)	12	慢性	24	50
DHAA/アスコルビン酸比	10.3	6カ月	11.2	50
小児ビタミン C (mmol/l)	-8.8	慢性	-9.0	98
β カロチン (μ mol/l)	0.129	慢性	0.155	174

(Barnoya J et al : Circulation 111 : 2684~2698, 2005)

動喫煙により投与したプロスタサイクリン (PGI₂) への血管拡張反応が能動喫煙者とはほぼ同等程度に低下するとの実験結果を報告した。また Rubenstein らは彼等が考案した器具を用いて主流煙と副流煙を血小板に吹きかけ、血小板機能を調べた結果、副流煙は主流煙の1.5倍の活性化が起こると報告した。その後、Iso らにより血小板機能のメディエーターおよび炎症のマーカーであるとされているフィブリノーゲン値が喫煙者の平均18.1 mg/dlに対して、受動喫煙者では平均11.1mg/dl程度であることを報告した。また血小板機能のマーカーであるトロンボキサン B₂ (TXB₂) やマロンジアルデヒド (MDA) も受動喫煙者では増加していることが明らかになった。図1に示すように、18m²の部屋

で5日間毎日60分間、30本の喫煙者と一緒に同居し、TXB₂を測定した。その結果、TXB₂および MDA は実験前では喫煙者是非喫煙者よりはるかに高い値であるが、5日間の受動喫煙により徐々に同等レベルまで増加する。また、その値は10日間以上も持続する (図1)。

2. 血管内皮機能障害

受動喫煙は内皮依存性弛緩作用を抑制する。一酸化窒素 (NO) はアセチルコリンに反応し、血管内皮において L-アルギニンから産生され血管拡張をもたらす。ライトスモーカー (20本/週以内)、ヘビースモーカー (20本以上>週) 共に、同じ程度に NO 濃度の低下、すなわち NO 産生が低下している。動物実験ではL-アルギニンの豊富な餌

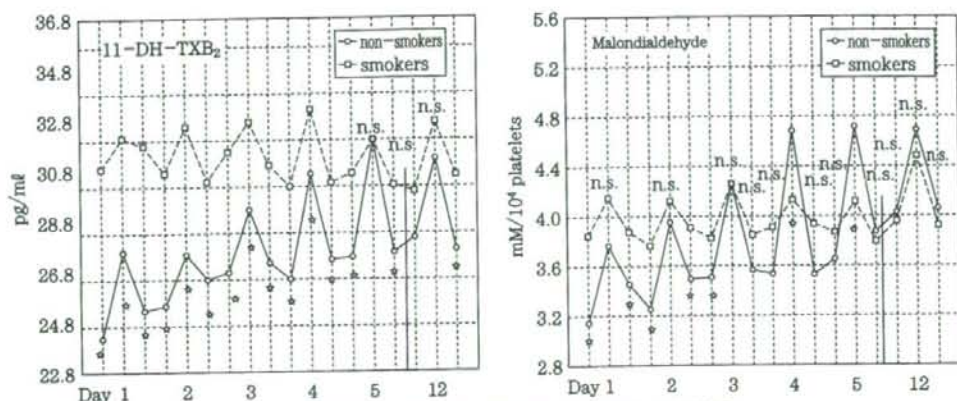


図1 受動喫煙によるトロンボキサンとMDAの濃度変化

受動喫煙により血小板活性化の増加がみられる実験：

60分間/日の受動喫煙暴露によりTXB₂とMDAは数日で喫煙者のレベルかそれ以上に達する。その後暴露を中止しても元のレベルには復帰しない。

表3 受動喫煙が内皮機能に及ぼす影響
(上腕動脈を5分間虚血後、再還流させ前腕動脈の拡張度をエコーで調べる)

Group (number)	Cotinine level (ng/ml)	Peak flow-mediated dilatation (%)
Non-cotinine (229)	nondetectable	9.10±3.88
Low cotinine (134)	0.2~1.6	8.57±3.78
High cotinine (39)	≥1.7	7.73±3.85

Mean Age=11 y.o. (Kallio K et al: Circulation 115: 3143~3144, 2007)

と正常な餌で飼育されたウサギにおいて受動喫煙によるNO産生量の差はなく、NO合成酵素への直接作用が血管内皮機能への障害原因であるとされている。

また20分間の受動喫煙で内皮細胞の障害を表す損傷内皮細胞数の増加が血中で認められる。また、Mullickらは電子顕微鏡を用いて受動喫煙を受けたラットの頸動脈内皮細胞を観察し、細胞質へ空胞変性や異常な微小管の帯状体や内弾性板と内皮細胞との接合部破壊などが認められると報告している。一方、内皮の細胞骨格は内皮細胞が障害を受けた時の修復作用を有するが、その一部であるアクチ

ンフィラメントの障害も受動喫煙で見られる。Cucinaらによれば受動喫煙で見られる程度の24時間ニコチン投与でアクチンフィラメント破壊が認められたとのことで、内皮細胞の修復過程にも影響を及ぼすことがわかっている。

また受動喫煙によってスーパーオキシドなどの酸素化合物の産生が高まり、その結果NO依存性内皮細胞機能が障害を受ける。また、産生過剰になったアクロラインや酸素化合物は血中で安定であり、直接的に内皮細胞障害を起こす。

小児での臨床研究では最近、Kallioらは

表4 受動喫煙による脂質濃度
(非コチニン測定研究)

脂質項目	症例群		P
	非喫煙 (n=75)	受動喫煙 (n=28)	
総コレステロール (C), mg/dl	237±5	229±13	NS
LDL-C, mg/dl	171±5	166±13	NS
HDL-C, mg/dl	43.6±1.2	38.7±1.2	0.005
中性脂肪, mg/dl	112±7	123±10	NS
総-C/HDL-C	5.7±0.2	6.0±0.3	NS
LDL-C/HDL-C	4.1±0.2	4.4±0.3	NS

C=cholesterol. Values are mean±SEM.

(Neufeld et al: Circulation 96:1403~1407, 1997)

内皮依存性血管拡張反応を観察し、コチニン量依存性に拡張反応が低下していることを報告した。上腕動脈を5分間駆血し、その後再還流させた後の前腕動脈の拡張反応は、正常9.1%に対して、受動喫煙の暴露の低い群では8.8%、暴露の高い群では7.7%であった(表3)。

3. 動脈スティッフネスへの影響

急性の実験としては、健康な男性が換気のできない部屋で15本の喫煙者と1時間同居すると大動脈スティッフネス(aortic wave reflectionとして計測される)が15.7%程度増加する。この増加率は非喫煙者が1本吸った時起こる変化より大きい。Mackらは横断的研究を行い、頸動脈エコーを用いて頸動脈スティッフネスを計測した結果、受動喫煙は全体としてはスティッフネスとの有意な関係はないものの、BMI≥27、かつ内臓中膜厚≥0.707mmのものについては有意に増加させたと報告している。これらの影響は前述した受動喫煙の内皮機能の変化にも関係する。

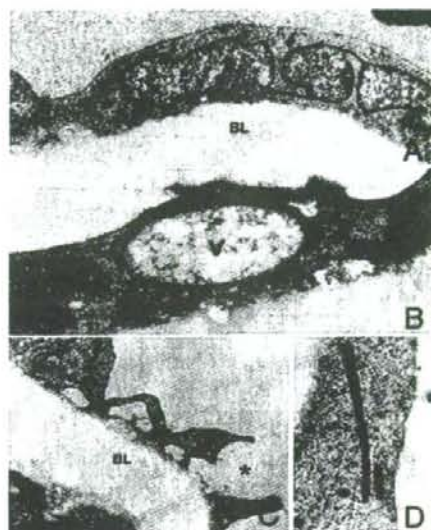
4. コレステロールへの影響

受動喫煙によるコレステロール値への影響は急性、慢性ともにHDLの低下を認める。1日6時間以上、週に4日間以上の受動喫煙を少なくとも6カ月間受けた成人では平均で約7mg/dlの低下を認める(受動喫煙者48.26mg/dl vs 正常者55.59mg/dl)。その低下率は

能動喫煙の低下率の73%程度である。急性効果でもMoffatらの報告によれば6時間の受動喫煙を受けた後、8, 16, 24時間後のHDL値はそれぞれ18%, 14%, 13%の低下を認める。24時間後であってもHDLは平均39.7mg/dl(vs 正常45.2mg/dl)であった。受動喫煙によりHDLのサブタイプの中で特に動脈硬化抑制的に働くHDL2の低下を認め、その程度は喫煙者とはほぼ同等程度の低下である。Neufeldや筆者等の小児における検討でも平均3~4mg/dlの低下を認める(表4)。成人の検討ではHDLが1mg/dl低下すると、冠動脈疾患が2~3%増加すると言われているので深刻な問題である。

5. 炎症・感染

炎症・感染も動脈硬化性プラークの不安定化に関与するとされているが、受動喫煙を受けると小児および成人において炎症性マーカーの値が増加している。Shimaらによれば、家庭内で11本/日以上喫煙する親と同居している小児で、喘息や喘鳴の既往、アレルギー疾患などを除外し検討した結果、受動喫煙を受けた小児では補体(C3c)、ハプトグロビン、α1酸化グリコпротеイン、セルロプラスミンなどの炎症性蛋白が増加することである。また急性の効果でも、わずか3時間の受動喫煙でも白血球数および好中球数の増加をきたす。少なくとも週に1日、30分間の



A: 正常の内皮細胞配列

受動喫煙による障害

B: 空胞変性を認める(LDLの沈着)

C: 内皮細胞の断裂により血管の透過性が高まる

D: 異常な微小管の帯状帯なども見られる

BL: 基底膜

V: 空胞(LDLの沈着)

*: 内皮細胞の破壊

図2 受動喫煙によって動脈壁に LDL が沈着する

(Mulllock AE et al: Am J Physiol Heart Circ Physiol 283: H591~H597, 2002)

受動喫煙でも白血球数, CRP およびホモシステイン値は増加する。それらの増加率は能動喫煙の場合と比べ80~100%と極めて高い。

6. 動脈硬化の進展

受動喫煙は動脈硬化の進展にも促進的に働き、動脈硬化の程度判定に使用される頸動脈の内膜中膜厚は有意に増加させる。マウスの実験では5週間の受動喫煙:一酸化炭素ヘモグロビン値=14.4% (受動喫煙あり) vs 2.9% (受動喫煙なし) において頸動脈の内膜中膜厚は 0.05mm^3 vs 0.023mm^3 と増加した。コホート研究においても1週間で10時間の受動喫煙で約20%の内膜中膜厚の増加を認める。この値は生活習慣因子やその他の危険因子を制御した後も変わらなかった。またその厚さは能動喫煙者での内膜中膜厚の41%であった。

また動物実験では受動喫煙によって動脈壁への LDL 沈着が増加する。マウスの実験では1日6時間で7, 10, 14日間の受動喫煙により、受動喫煙を受けた日数に比例して動脈硬化性病変の増加を認める(図2)。Knight-

Lozano らは1日15分間2本のたばこにより受動喫煙を受けたマウスは21日間で76%, 42日間で156%の動脈硬化病変の増加をみると報告している。これらはニコチンフリーのたばこにおいても同様の結果が得られた。すなわち、これらの機序はニコチンを介する作用ではないことを証明している。

7. 酸化ストレス

フリーラジカル(活性酸素)は反応性の酸素化合物で強い酸化作用を持ち、その酸化ストレスにより LDL を酸化させ、その結果血管壁障害を起こすことが知られている。一方、正常の状態では内因性の抗酸化物質(スーパーオキシド・ディスムターゼ: SOD のような酵素, ビタミンC, カロチンなど)が存在していて、酸化ストレスによる血管障害から防御している。受動喫煙(喫煙も同じ)は活性酸素発生の原因となり、酸化ストレスを生じ抗酸化物質の欠乏を起こす。受動喫煙中の酸素化合物は血管内皮に直接的に作用し、NO 産生を低下させる。受動喫煙による酸化ストレスが血管系に影響する機序は、①

活性酸素が直接血管系に達する。②内因性の活性酸素を防御する抗酸化物質を消費する。の2通りが考えられる。ビタミンC値は非喫煙者で平均70 $\mu\text{mol}/\ell$ に対して受動喫煙者では53 $\mu\text{mol}/\ell$ 、能動喫煙者では40 $\mu\text{mol}/\ell$ であり、受動喫煙者では能動喫煙者の2/3の値である。また低ビタミン血症の頻度も能動喫煙者では24%に対して受動喫煙者では12%（非喫煙者では0%）であった。小児の検討でもコチニンとビタミンCの関係は逆相関し、コチニン値が高ければ（受動喫煙を多く受けていれば）それだけビタミンC値が低い関係があり、両者に量反応関係が成立している。その他の抗酸化物質の濃度も同様の関係が見出されており、受動喫煙により抗酸化物質の濃度が低く、酸化ストレスにより消費されているものと思われる。

8. インスリン抵抗性と受動喫煙

カロリーの摂取過剰や運動不足により肥満になるとインスリンが効きにくい状態になり、血中インスリン値が上昇し、糖尿病や高脂血症や高血圧症を発症しやすくなり、さらには動脈硬化症を起こしやすくなる。このような病態をインスリン抵抗性症候群（メタボリック症候群と同義語）と呼ぶ。Insulin Resistance Atherosclerotic Study (IRAS) グループによる横断的調査では受動喫煙者でインスリン抵抗性 (insulin sensitivity index) が増加しており、特に女性でその傾向が強いとのことである。一方、能動喫煙者ではインスリン抵抗性が増加するとの報告と低下するとの報告があり、この点については結論は出ていない。

II. 肥満・メタボリック症候群と受動喫煙

1. 子どものメタボリック症候群と受動喫煙

米国の CDC (Center for Disease Con-

trol) によれば肥満は長い間、予防可能な死亡原因のうち第2位であり、第1位は喫煙であった。2000年の統計では第1位の喫煙による肺癌などの死亡数は435,000人、第2位の肥満による死亡数は400,000人であったが、2004年にはメタボリック症候群が第1位になった。運動不足や栄養のアンバランス（特に動物性脂肪の摂取過多）などがすべての年齢層で一層肥満の頻度を増加させている。米国ではこの20年間で6~19歳における肥満（年齢・性で補正した BMI \geq 95%）の頻度はおよそ3倍になり15%と推定されている。我が国でも米国に比べて頻度は少ないものの同様の傾向がある。

メタボリック症候群は周知のように内臓肥満・高血圧・脂質異常症・高血糖の集合体であり、小児期に既に存在していることがわかっていて、12歳~19歳の BMI $<$ 85%の非肥満青年の中でメタボリック症候群の占める割合は0.1% であるのに対して、BMI が85%~95%では6.1%、BMI $>$ 95%の肥満中では28.7% である。すなわち思春期のメタボリック症候群の約80%は肥満であり、将来、早期に糖尿病・虚血性心疾患へと進展する。

一方、受動喫煙はインスリン抵抗性を増加させる独立した危険因子であることは報告されている（しかし能動喫煙では否定的な報告もあり確立しているとは言い難い）。また前述したように脂質異常症についても受動喫煙は HDL を低下させ、LDL を増加させる。また血管内皮機能を低下させ、凝固機能も亢進させることは周知である。これらはすべてメタボリック症候群の重要な因子である。さらに能動喫煙と2型糖尿病の発症との関係に、量反応関係が存在すると報告されている。以上のことは喫煙とメタボリック症候群はそれぞれがインスリン抵抗性に関係し、共通の病態生理を通じて互いに関係し合っているとと思われる。

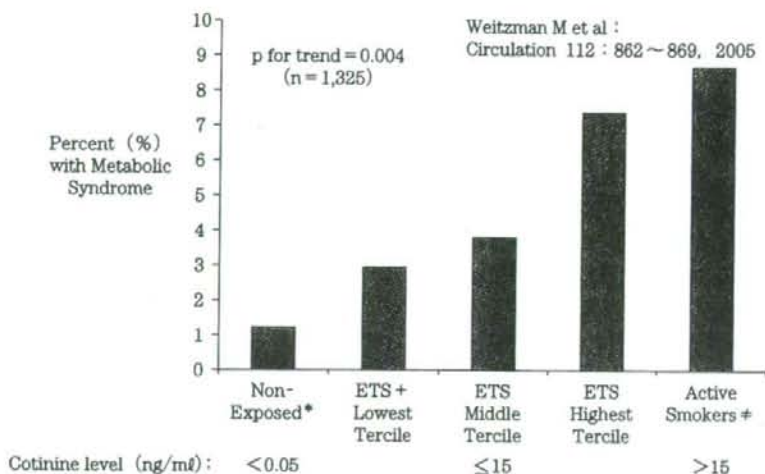


図3 能動喫煙者と受動喫煙者におけるメタボリック症候群の割合

小児の検討では Weitzman らは12歳~19歳の2,273例 (NHANES III = National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994) の受動喫煙とメタボリック症候群の関係について調査した。その結果、全体として5.6%がメタボリック症候群と診断され、そのうち能動喫煙者ではその頻度は8.7%, 受動喫煙者では5.4%, 喫煙の影響を受けていない者では1.2%であった。また過体重の頻度も同様に能動喫煙者では23.6%, 受動喫煙者では19.6%, 喫煙の影響を受けていない者では5.6%であった。多変量解析の結果では他の交絡因子を考慮しても、受動喫煙はメタボリック症候群の独立した危険因子であると結論している (図3)。我が国では小児のメタボリック症候群の診断基準が確立していなかったため、同様の研究結果はない。筆者等は小学校4年生の受動喫煙検診に際して、生活習慣病検診項目と尿中コチニン値を比較した結果では、BMI \geq 95%, 収縮期血圧 \geq 130mmHg, 拡張期血圧 \geq 80mmHg, HDL $<$ 50mg/dlのいずれかを満たす児童 (潜在的メタボリック症候群とした) では尿中コチニン値が約3倍高いことを報告した

(5.5ng/ml vs 15.9ng/ml, $P<0.01$)。すなわちメタボリック症候群になりやすい児童は何らかの形で受動喫煙を受けていることになる。最近、厚生労働省研究班により小児メタボリック症候群の診断基準が発表されたので、今後受動喫煙などとの関連性も明らかになるとと思われる。

2. 母親の妊娠中喫煙と小児肥満に関するメタアナリシス

前述したように米国では肥満と喫煙は予防可能な2大死亡原因であるとしている。小児肥満と受動喫煙に関連性を調査した研究のほとんどが母親の妊娠中喫煙との関係である。筆者らは今まで報告されている論文の中で母親の妊娠中喫煙と小児肥満との関係についてメタアナリシスを行った。Pub Med より Maternal smoking, offspring を入力した結果、401文献が抽出された。その中から小児の肥満、血圧などに関係した研究を絞り込み、2000年以降で母親の妊娠中喫煙と肥満に関する11論文 (表5) と血圧に関する5論文 (表6) の合計延べ16文献が抽出された。このうち1論文ではオッズ比が検討されていないため除外し、肥満10論文からオッズ比を、

表5 母親の妊娠中喫煙と後の肥満の関係

No.	type of study	Journal	author	location	year	population	age	Odds (BMI)	95% CI (BMI)	95% CI (BMI)
1	cohort	Int J Obes	Huang RC	Australia	2007	406	8	1.82	1.05	3.2
2	prospective	Int J Epidemiol	chen A	USA	2006	34,866	7	1.22 (1.3)	1.03 (1.08)	1.46 (1.56)
3	prospective	Am J Epidemiol	AlMamun	Australia	2006	3,253	14	1.3	1.05	1.6
4	retrospective	Am L Clin Nutr	Adams AK	USA	2005	252	3	2.16	1.05	4.47
5	cohort	Obes Res	Oken E	USA	2005	746	3	2.2	1.2	3.9
7	cross-sect	Int J Obes Relat Metab Disord	Bergmann KE	Germany	2003	918	6	2.3	1.15	4.6
8	cohort	Am J Epidemiol	Toschke AM	Germany	2003	4,974	5	1.7	1.02	2.87
9	cohort	Pediatr Perinat Epidemiol	Widerøe M	Norway	2003	5,722	5	2.5	1.5	4.2
10	cohort	Am J Epidemiol	von Kries R	Germany	2002	6,483	5~6.9	1.43 (2.06)	1.07 (1.31)	1.9 (3.23)
11	cohort	Int J Epidemiol	Power C	UK	2002	5,839	33	1.56 (1.41)	1.22 (1.12)	2 (1.79)
12	cross-sect	Eur J pediatr	Toschke AM	Germany	2002	8,765	5~6.99	1.92	1.29	2.86

表6 母親の妊娠中喫煙と後の血圧の関係

No.	type of study	Journal	author	location	year	population/setting	age	mmHg (SBP)	95% CI (BP)	95% CI (BP)
2	longitudinal	Hypertension	Brion MJ	UK	2007	6,509		0.64	0.09	1.2
3	longitudinal	BMJ	Williams S	New Zealand	2007	879	9.18	1.54	0.46	2.62
9	cohort	Obes Res	Oken E	USA	2005	746	3	2.4	-0.1	4.9
10	cohort	Int J Obes	Burke V	Australia	2005	1,430	8	0.92	0.17	1.68
19	cohort	Early Hum Dev	Blake KV	Australia	2000	1,708	5~6.9	3.4	-0.5	7.4

妊娠中喫煙とBMI (6-9歳)

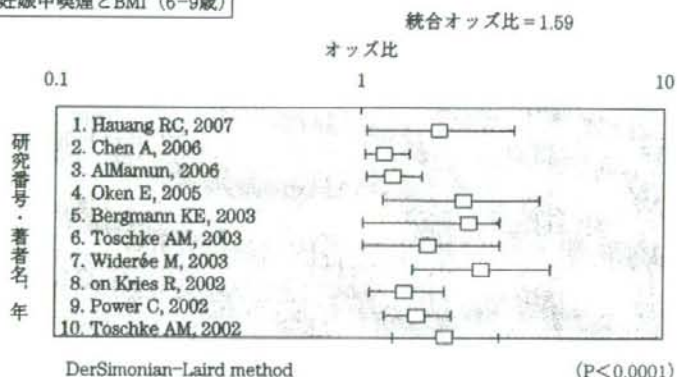


図4 母親の妊娠中喫煙と子どもの将来の肥満 (メタアナリシス)

仮説: 母親の妊娠中喫煙は後に子どもの肥満・高血圧の原因になる
 対象: 40文献 (Pub Medより) (Key words=maternal smoking, offspring)
 (+obesity or Blood pressure)

血圧 5 論文から平均値差を統合し、それぞれ統合オッズ比および統合平均値差を求めると肥満ではオッズ比=1.59 (95% CI=1.37~1.85), 血圧では1.02 (95% CI=0.50~1.54)であった (図4)。血圧に関しては明確な関連性は得られなかったが、肥満について95%信頼区域はすべての論文で1.0以上と統計学的にも有意である。妊娠中の母親喫煙は子どもが平均9歳時に約1.78倍肥満になりやすいことになる。血圧に関しては統計学的には有意であるが、その統合平均値差は1.02 mmHgと寡少である。

妊娠中の母親の喫煙率は1990年では5.6%であったが、2000年では10%と倍増した。同様に低出生体重児の頻度は1990年で6.4%, 2000年で8.6%と徐々に増加傾向にある。低出生体重児の原因は多胎, 妊娠中毒, 前置胎盤などの母親の疾患因子を除いて, 環境因子では喫煙と低栄養状態 (やせ) が大きな要因であるので, 母親の妊娠中喫煙率の増加と低出生体重児の頻度は密接に関係しているものと思われる。つまり母親の妊娠中喫煙によって, 児は小さく生まれて, 急速にキャッチアップし体重増加を来し, 後に肥満になる。母

親の妊娠中喫煙で低出生体重児が生まれ, その後肥満になる理由として次に述べる Barker 説が目ざされる。

3. Barker 説と肥満と受動喫煙

Barker 説は成人病胎児期発症説 (FOAD: fetal origins of adult disease) と言われ, 1992年に英国サザンプトン大学の英国医学研究者会議 (MRC) 環境疫学部門 David Barker 教授により提唱されてきた学説であり, 21世紀最大の医学仮説であるとも言われている。

すなわち, 胎児期という発達上, 極めて重要な critical periods (臨界期) に低栄養状態にさらされることにより, 更に出生後短時間の間に身体がキャッチアップした (すなわち「小さく産んで大きく育てた」) 場合には, 遺伝子発現や物質代謝および視床下部-下垂体-副腎ホルモン相関が正常とは異なった状態にセッティングされ, 生活習慣病と言われている高血圧症, 動脈硬化症, 2型糖尿病, 高脂血症, 骨粗鬆症, メタボリック症候群を発症するリスクが高くなるという仮説である (図5)。

かつての成人病は現在では生活習慣病と言

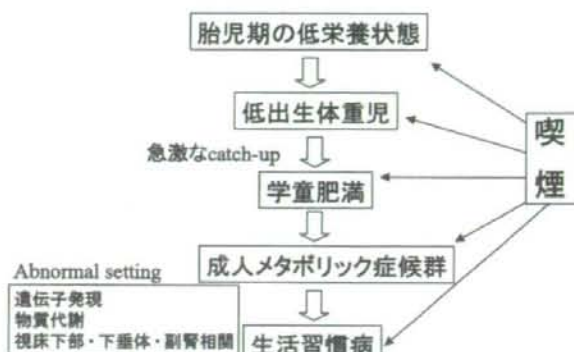


図5 David Barker MD による成人病胎児期発症説 (FOAD: fetal origins of adult disease), BMJ 1992

われているが、同じ生活習慣のなかでも生活習慣病を発症しやすい人と、発症しない人が存在する。この差は、生活習慣病を発症しやすい遺伝子構造を有しているか否かということに加え、胎児期の環境因子の影響という2点が強く関与している。即ちこの成人病胎児期発症説は成人病の環境因子としての胎児期の重要性を示すものである。

まとめ

子どもの心血管系に対する受動喫煙の影響は多様である。その程度は生体内指標のコチニン濃度から予想されるより遥かに強く、能動喫煙の場合の程度に匹敵すると言ってもよい。また母親の妊娠中喫煙は子どもが将来成長した時の肥満につながり、将来メタボリック症候群へと進展する可能性は大である。したがって妊娠中における母親の喫煙はぜひ控えるように妊婦への情報を供給し、各分野からの禁煙キャンペーンおよび妊婦に対する禁煙支援などが必要になる。

文 献

- 1) たばこ対策に関する日本たばこ産業(株)の考え方:第21回厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会資料より,東京,2006 March
- 2) The 2005 California environment protection agency (CalEPA): Environment health hazard assessment of environment tobacco smoke

- 3) Barnoya J and Glantz SA: Cardiovascular effects of secondhand smoke. Nearly as large as smoking. *Circulation* 111: 2684~2698, 2005
- 4) Law MR et al: Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 315: 973~980, 1997
- 5) Puranik R and Celermajer DS: Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 45: 443~458, 2003
- 6) Ambrose JA and Barua RS: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 43: 1731~1737, 2004
- 7) Whincup PH et al: Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 329: 200~205, 2004
- 8) Burghuber OC et al: Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 90: 34~38, 1986
- 9) Rubenstein D et al: Differences between mainstream and sidestream cigarette smoke extracts and nicotine in the activation of platelets under static and flow conditions. *Circulation* 109: 78~83, 2004
- 10) Schmid P et al: Passive smoking and platelet thromboxane. *Thromb Res* 81: 451~460, 1996
- 11) Mullick AE et al: Reactive carbonyls from tobacco smoke increase arterial endothelial layer injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H591~H597, 2002
- 12) Cucina A et al: Nicotine reorganizes cytoskeleton of vascular endothelial cell through platelet-derived growth factor BB. *J Surg Res* 92: 233~238, 2000

- 13) Mack WJ et al : Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. *Prev Med* 37 : 148~154, 2003
- 14) Mahmud A and Feely J : Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults : influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 57 : 37~43, 2004
- 15) Mahmud A and Feely J : Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 41 : 183~187, 2003
- 16) Stefanadis C et al : Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 128 : 426~434, 1998
- 17) Moffatt RJ et al : Stamford BA. Acute exposure to environmental tobacco smoke reduces HDL-C and HDL2-C. *Preventive Medicine* 38 : 637~641, 2004
- 18) Shima M and Adachi M : Effects of environmental tobacco smoke on serum levels of acute phase proteins in schoolchildren. *Prev Med* 25 : 617~624, 1996
- 19) Feinstein SB et al : Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 89 : 31~43, 2002
- 20) Tani S et al : Aberrant antibody responses to oxidized LDL and increased intimal thickening in apoE^{-/-} mice exposed to cigarette smoke. *Atherosclerosis* 175 : 7~14, 2004
- 21) Knight-Lozano CA et al : Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation* 105 : 849~854, 2002
- 22) Strauss RS : Environmental tobacco smoke and serum vitamin C levels in children. *Pediatrics* 107 : 540~542, 2001
- 23) Henkin L et al : Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 9 : 290~296, 1999
- 24) Reaven G and Tsao PS : Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia : the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 41 : 1044~1047, 2003
- 25) Muggli ME et al : Science for hire : a tobacco industry strategy to influence public opinion on secondhand smoke. *Nicotine Tob Res* 5 : 303~314, 2003
- 26) Barnoya J and Glantz S : Tobacco industry success in preventing regulation of secondhand smoke in Latin America : the "Latin Project". *Tob Control* 11 : 305~314, 2002
- 27) Hirayama T : Lung Cancer in Japan : Effects of Nutrition and Passive Smoking. New York, NY : Verlag Chemie International ; 1984
- 28) 井荃利博他 : 喫煙検診による小児受動喫煙の実態と両親への禁煙動機付け. *日誌* 110 : 1105~1111, 2006
- 29) 井荃利博他 : 小児生活習慣病検診への尿中コチニン測定を導入. *日誌* 108 : 1467~1472, 2004
- 30) Ino T et al : A passive smoking screening program for children. *Prev Med* 42 : 427~429, 2006
- 31) 井荃利博 : 子供達を受動喫煙から守るための喫煙検診の試み - 地域医師会・小児科医会による事業 - *小児保健研究* 66 : 225~227, 2007
- 32) 井荃利博他 : 小児の生活習慣および脂質代謝と受動喫煙の関連性に関する横断的研究. *心臓*, 2008 (印刷中)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

チャイルドヘルス〔第12巻・第2号〕別刷

2009年2月1日発行

発 行 所 株 式 会 社 診 断 と 治 療 社
