

- (10):1089-97.
- Margolis PA, Keyes LL, Greenberg RA, Bauman KE, LaVange LM. Urinary cotinine and parent history (questionnaire) as indicators of passive smoking and predictors of lower respiratory illness in infants. *Pediatric Pulmonology* 1997;23(6):417-23.
- Maskarinec MP, Jenkins RA, Counts RW, Dindal AB. Determination of exposure to environmental tobacco smoke in restaurant and tavern workers in one US city. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2000;10(1):36-49.
- McMillen RC, Winickoff JP, Klein JD, Weitzman M. US adult attitudes and practices regarding smoking restrictions and child exposure to environmental tobacco smoke: changes in the social climate from 2000-2001. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):E55-E60.
- Muramatsu M, Umemura S, Okada T, Tomita H. Estimation of personal exposure to tobacco smoke with a newly developed nicotine personal monitor. *Environmental Research* 1984;35(1):218-27.
- Norman GJ, Ribisl KM, Howard-Pitney B, Howard KA. Smoking bans in the home and car: do those who really need them have them? *Preventive Medicine* 1999;29(6 Pt 1):581-9.
- O'Connor TZ, Holford TR, Leaderer BP, Hammond SK, Bracken MB. Measurement of exposure to environmental tobacco smoke in pregnant women. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(12):1315-21.
- Overpeck MD, Moss AJ. Children's exposure to environmental cigarette smoke before and after birth: health of our nation's children, United States, 1988. *Advances in Data* 1991;(202):1-11.
- Phillips K, Bentley MC, Abrar M, Howard DA, Cook J. Low level saliva cotinine determination and its application as a biomarker for environmental tobacco smoke exposure. *Human & Experimental Toxicology* 1999a;18(4):291-6.
- Phillips K, Bentley MC, Howard DA, Alván G. Assessment of air quality in Stockholm by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1996;22(Suppl 1):1-24.
- Phillips K, Bentley MC, Howard DA, Alván G. Assessment of air quality in Paris by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environmental International* 1998a;24(4):405-25.
- Phillips K, Bentley MC, Howard DA, Alván G. Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Kuala Lumpur using personal monitoring. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 1998b;8(4):519-42.
- Phillips K, Bentley MC, Howard DA, Alván G. Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Prague using personal monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1998c;71(6):379-90.
- Phillips K, Bentley MC, Howard DA, Alván G, Huici A. Assessment of air quality in Barcelona by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environmental International* 1997a;23(2):173-96.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Assessment of air quality in Turin by personal monitoring of nonsmokers for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke. *Environmental International* 1997b;23(6):851-71.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Assessment by personal monitoring of respirable suspended particles and environmental tobacco smoke exposure for nonsmokers in Sydney, Australia. *Indoor and Built Environment* 1998d;7(4):188-203.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Basel by personal monitoring. *Atmospheric Environment* 1999b;33(12):1889-904.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Hong Kong using personal monitoring. *Environmental International* 1998e;24(8):851-70.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Assessment of environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Lisbon by personal monitoring. *Environmental International* 1998f;24(3):301-24.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Environmental tobacco smoke and respirable suspended particle exposures for nonsmokers in Beijing. *Indoor and Built Environment* 1998g;7(5-6):254-69.
- Phillips K, Howard DA, Bentley MC, Alván G. Measured exposures by personal monitoring for respirable suspended particles and environmental tobacco smoke of housewives and office workers resident in Bremen, Germany. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1998h;71(6):379-90.

- onal and Environmental Health 1998h;71(3):201-12.
- Pierce JP, Gilpin EA, Emery SL, Farkas AJ, Zhu SH, Choi WS, Berry CC, Distefan JM, White MM, Sorato S, Navarro A. *Tobacco Control in California: Who's Winning the War? An Evaluation of the Tobacco Control Program, 1999-2002*. La Jolla (CA): University of California, San Diego, 1998.
- Pirkle JL, Bernert JT, Caudill SP, Sosnoff CS, Pechacek TF. Trends in the exposure of nonsmokers in the U.S. population to secondhand smoke: 1988-2002. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(6):853-8.
- Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, Brody DJ, Etzel RA, Maurer KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *Journal of the American Medical Association* 1996;275(16):1233-40.
- Samet JM, Wang SS. Environmental tobacco smoke. In: Lippman M, editor. *Environmental Tobacco Smoke: Human Exposures and Health Effects*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 2000:319-75.
- Schilling RS, Letai AD, Hui SL, Beck GJ, Schoenberg JB, Bouhuys A. Lung function, respiratory disease, and smoking in families. *American Journal of Epidemiology* 1977;106(4):274-83.
- Schuster MA, Franke T, Pham CB. Smoking patterns of household members and visitors in homes with children in the United States. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2002;156(11):1094-100.
- Shopland DR, Gerlach KK, Burns DM, Hartman AM, Gibson JT. State-specific trends in smoke-free workplace policy coverage: the current population survey tobacco use supplement, 1993 to 1999. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2001;43(8):680-6.
- Shopland DR, Hartman AM, Gibson JT, Mueller MD, Kessler LG, Lynn WR. Cigarette smoking among U.S. adults by state and region: estimates from the current population survey. *Journal of the National Cancer Institute* 1996;88(23):1748-58.
- Siegel M, Albers AB, Cheng DM, Biener L, Rigotti NA. Effect of local restaurant smoking regulations on environmental tobacco smoke exposure among youths. *American Journal of Public Health* 2004;94(2):321-5.
- Skeer M, Siegel M. The descriptive epidemiology of local restaurant smoking regulations in Massachusetts: an analysis of the protection of restaurant customers and workers. *Tobacco Control* 2003;12(2):221-6.
- Soliman S, Pollack HA, Warner KE. Decrease in the prevalence of environmental tobacco smoke exposure in the home during the 1990s in families with children. *American Journal of Public Health* 2004;94(2):314-20.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1986. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
- Windsor RA, Lowe JB, Perkins LL, Smith-Yoder D, Artz L, Crawford M, Amburgy K, Boyd NRF Jr. Health education for pregnant smokers: its behavioral impact and cost benefit. *American Journal of Public Health* 1993;83(2):201-6.

第5章

間接喫煙曝露の生殖と発育に対する作用からの抜粋

序文 28

過去の米国公衆衛生総監報告と他の関連する報告の結論 28

文献の検索方法 28

生殖と発育に対する作用の限界曝露期間 29

受胎能 30

生物学的根拠 30

証拠の統合 31

結論 31

考察 31

妊娠（自然流産および周産期死亡） 32

生物学的根拠 32

証拠の統合 32

結論 32

考察 32

乳児の死亡 33

証拠の統合 33

結論 33

考察 33

乳幼児突然死症候群 33

生物学的根拠 33

証拠の統合 34

結論 35

考察 35

早産 35

生物学的根拠 35

証拠の統合 35

結論 35

考察 35

出生時低体重 36

生物学的根拠 36

証拠の統合 36

結論 36

考察 37

先天性奇形 37

生物学的根拠 37

証拠の統合 37

結論 37

考察 37

認知、行動および身体の発育	37
生物学的根拠	37
認知発達	38
結論	38
考察	38
行動発達	39
証拠の統合	39
結論	39
考察	39
身長/成長	39
結論	39
考察	39
小児がん	39
生物学的根拠	39
証拠の統合	40
結論	40
考察	41
結論	41
全般的な考察	43
文献	44

序 文

本章では生殖、乳児および小児の発育に対する間接喫煙曝露の有害作用を取り上げる。過去の米国公衆衛生総監報告は間接喫煙曝露と生殖の転帰、乳児の死亡または小児の発育との関係について総括的には言及していない。2001年の米国公衆衛生総監報告(女性と喫煙)は、間接喫煙曝露と発生および生殖の転帰との関係を扱った文献を要約しているが、特に受精能および受胎能、胎児の発育および出生時体重、流産および新生児の死亡ならびに先天性奇形といった特定の転帰に注目している(米国保健福祉省[USDHHS] 2001)。妊婦による能動喫煙の作用は 2004年の報告で広く考察されている(USDHHS 2004)。今

回の最新報告では、生殖および発育の転帰に対する間接喫煙曝露の作用を詳しく再考するとともに、1986年の米国公衆衛生総監報告(不随意たばこ煙曝露の健康影響, USDHHS 1986)の発行後に発表された多くの証拠を採用し、2001年の報告の内容をさらに拡大している。

疫学的な証拠については報告書全文で詳細に検討されているので、本抜粋には含めなかった。報告書全文は

<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report> から入手できる。

過去の米国公衆衛生総監報告と他の関連する報告の結論

間接喫煙曝露と小児の健康に関する初期の文献は、呼吸器系に対する有害作用に焦点が置かれている。この問題に関する最初の報告は1960年代に初めて発表され(Cameron et al., 1969)、1970年代にはさらに大規模な研究が実施された(Colley 1974; Colley et al., 1974)。間接喫煙曝露の生殖および周産期の作用に包括的に取り組んだ報告書は、カリフォルニア州環境保護庁が最初に作成し、1997年に発表

した(国立がん研究所[NCI] 1999)。こうした問題については英国保健省(1998)、世界保健機関(WHO 1999)およびトロント大学(2001)など、他の行政当局や団体でも検討されてきた。報告書全文の表 5.1 に、生殖および周産期の転帰に関するこれらの報告の結論がまとめられている。

文献の検索方法

著者らは米国国立医学図書館(National Library of Medicine)に収録されている専門雑誌を1966年に遡って系統的に検索し、間接喫煙曝露と生殖周産期の有害作用に関する文献のほとんどを洗い出した。PubMedの検索には、関連する Medical Subject Headings (MeSH) 用語と text term を利用した。text term を利用したのは、1966年以降のある時期まで、関連 MeSH 用語の多くが PubMed のキーワード方式に導入されていなかったためである。例えば、MeSH 用語の「Tobacco Smoke Pollution」(たばこ煙汚染)は1982年まで取り入れられていなかった。文献検索には「environmental」(環境)「tobacco」(たばこ)、「smoke」(煙)「secondhand smoke」(間接喫煙)、

「paternal smoking」(父親の喫煙)、「passive smoking」(受動喫煙)の text term も使用した。これらの text term と MeSH 用語をブール接続語の「or」で組み合わせることによって、およそ 4,500 の引用文が特定された。次に著者らは同じ方法を用いて、転帰に関する研究を検索した。続いてブール接続語として「and」を使用し、転帰関連検索の結果と間接喫煙曝露関連検索の結果とを組み合わせ、これらの引用文をデータベースに取り込んだ。論文のタイトルと要約(abstract)の情報を用いて、レビューの対象となる関連論文を選択した。最後に、PubMed 検索によって特定されなかった引用文を見つけるために、論文の参考文献を確認した。

生殖と発育に対する作用の限界曝露期間

受胎能、胎児の発生、乳児の発育ならびに小児の健康と発育に関する研究で、間接喫煙曝露を評価することは難しい。生物学的につながらのある前妊娠期、妊娠期および産後期の3期では、間接喫煙曝露による損傷の生物学的機序がそれぞれ異なる。妊娠9カ月以内でも間接喫煙の作用に対する受傷性は変化し、これは胎児の器官発生および胎児の成長とともに、損傷の機序が変わることを反映している。さらに、女性や小児が間接喫煙に曝露する環境はひとつではなく（職場、自宅および保育所など）、それぞれの環境ごとに間接喫煙の曝露源（家族、保育士、同僚など）がいくつか存在する。また、母親の能動喫煙の影響が考えられるため（USDHHS 2004）、間接喫煙曝露の独立作用を評価するには、妊娠前および妊娠中の能動喫煙を考慮する必要がある。母の喫煙には受胎能、乳幼児突然死症候群（SIDS）および小児の成長と発達など、数種の転帰について十分に特性分析された有害作用が存在する。したがって、間接喫煙曝露の作用の評価では母の喫煙が交絡要因になる可能性がある。

間接喫煙曝露は生殖から発育の全過程を通して有害に作用するおそれがある。前妊娠期の母親の間接喫煙曝露は、成長ホルモン、コルチゾール、黄体形成ホルモンおよびプロラクチンなど、卵母細胞の形成に影響を与えるホルモンの平衡を変化させるか（Mattison 1982; Daling et al. 1987; Mattison and Thomford 1987）、女性生殖管内の精子運動を低下させること（Mattison 1982; Daling et al. 1987）によって、女性の受胎能に有害な影響を与える可能性がある。しかし、母親の生殖過程に対する間接喫煙曝露の作用と、父親の生殖過程に対する父親の能動喫煙の作用とを切り離すことはきわめて難しい。証拠は混在しているが、能動喫煙は精子の形態、運動能および密度に影響を与えることが示されている（Rosenberg 1987; USDHHS 2004）。さらに紙巻タバコの煙は、父親の能動喫煙による精子運動能の低下と母親の能動喫煙および間接喫煙曝露による卵管狭窄との複合的作用によって、不妊を誘発すると考えられる。

妊娠期の母親の間接喫煙曝露は、自然流産のリスクを高めるか、成長阻害または先天性奇形により胎児の発育に支障をきたすことによって、妊娠に悪影響を与える可能性がある（NCI 1999; WHO 1999）。妊娠中には、発生胚または胎児が種々の子宮内状態や曝露に受

傷しやすい高感受性の時期が存在する。主に胚子期（妊娠3～8週）に器官形成が起こるが、この時期は大きな奇形も発生しやすい。妊娠9～38週に入ると感受性は低下し、受傷しても小さな奇形や機能不全でとどまる可能性が高い（Sadler 1990）。

最後に、産後期の間接喫煙曝露は乳幼児の発育に作用し、いくつかの有害な健康影響を引き起こすおそれがある。乳幼児は成長過程にあることから、成人よりも環境曝露の影響を受けやすいと考えられる（Goldman 1995; Dempsey et al. 2000）。間接喫煙曝露が身体および認知の発達遅滞を引き起こす機序は、胎児の発育に悪影響を与える低酸素などのプロセスに似ていると思われる（USDHHS 1990; Lambers and Clark 1996）。出生前のニコチン曝露の影響に関する1件のレビューには、学習能力低下あるいは注意欠陥または記憶障害の増大など、曝露ラットおよびモルモットの認知過程に対するニコチンの作用を示した多数の動物試験が要約されている（Ernst et al. 2001）。動物およびヒトの試験で、出生前のニコチン曝露は神経伝達物質系の活性化などの神経機能の側面に影響を与えたが、これは遺伝子発現の変化によって発達過程の脳に永続的な異常を引き起こすおそれがある。遺伝子発現の変化の影響として、ニューロンのpathfindingならびに細胞制御および細胞分化の障害が提示されている（Ernst et al. 2001）。副流煙に曝露したラット新生仔は脳のDNAおよびタンパク質の濃度が低下することを示した動物試験もある（Gospe et al. 1996）。研究者は評価対象の転帰に関連するすべての妊娠期間について、間接喫煙曝露の情報を入手するのが理想的である。成長期の過程で影響を受ける生理学的プロセスが変化するためである。

しかし、個々の研究ではこうした情報を入手できないことが多い。

間接喫煙曝露は家庭や職場で最も発生しやすく、公共の場での曝露は一般に散発的である。曝露の評価とモニタリングを行った最近の研究によると、特に職場での喫煙が厳しく制限されるようになって以来（Marcus et al. 1992）、家庭が職場よりも重要な間接喫煙の曝露源となる傾向がある（Emmons et al. 1994; Pirkle et al. 1996; Hammond 1999）（報告書全文の第3章「間接喫煙曝露の評価」および第4章「間接喫煙曝露の蔓延状況」）。家庭での間接喫煙の主要な曝露源は、配偶者またはパートナー

一および他の家族による喫煙である。家庭の間接喫煙で最も多く評価されている曝露源は父親の喫煙であり (USDHHS 1986)、父親の喫煙状況は受胎前、出生前および出生後の3つの発育期にわたって変化しない傾向がある (USDHHS 1986)。多くの研究は家庭での他の家族による喫煙を考慮していないが、こうした喫煙が女性の間接喫煙曝露の重大な原因となりうることを実証した研究もある

(Pattishall et al. 1985; Rebagliato et al. 1995; Pirkle et al. 1996; Ownby et al. 2000; Kaufman et al. 2002)。職場曝露に関する研究では曝露の有無に焦点が置かれており、曝露量の測定はあまり重視されていない (Misra and Nguyen 1999)。

受胎能

生物学的根拠

不妊は一般に、避妊せずに通常の性生活を送りながら12カ月間妊娠しない状態と定義される。受胎能と受胎確率を混同してはならない。受胎確率とは一月経周期あたりの妊娠の確率であり、妊娠までの時間で表される。したがって低受胎確率とは受胎遅延を意味する。間接喫煙曝露がヒトの受胎能および受胎確率に影響を与える生物学的妥当性は、能動喫煙に関する動物試験および臨床試験によって裏付けられる。能動喫煙には不随意喫煙と同じ物質への曝露が含まれるからである。動物試験では多数の研究者が、卵管機能の阻害 (Neri and Marcus 1972; Ruckebusch 1975) ならびに胚盤胞形成および着床の遅延 (Yoshinaga et al. 1979) にニコチンの生物学的作用を認めている。能動喫煙者の補助的生殖技術の研究からも、間接喫煙曝露による不妊および受胎遅延の機序に関する情報が提示されている。補助的生殖技術に関する数件の研究によると、母親の能動喫煙は卵胞液中のエストラジオール濃度の低下 (Elenbogen et al. 1991; Van Voorhis et al. 1992)、排卵誘発の阻害 (Van Voorhis et al. 1992; Chung et al. 1997)、受胎率の低下 (Elenbogen et al. 1991; Rosevear et al. 1992) ならびに卵割速度の低下 (用量依存性) (Hughes et al. 1992) を引き起こすことが示唆されている。不妊治療中の能動喫煙者の卵胞液中に紙巻たばこの煙の代謝物が検出されており (Trapp et al. 1986; Weiss and Eckert 1989; Rosevear et al. 1992)、子宮頸がんの臨床試験でも能動喫煙者の経管粘液中に検出されている (Sasson et al. 1985)。生物学的機序に関する研究の証拠と多数の疫学研究の所見とを考慮し、母親の能動喫煙は受胎能を低下させるという結論に達した。最近の2つの米国公衆衛生総監報告 (USDHHS 2001, 2004) に加えて、Stillmanらが実施した

自然生殖に関する研究の初期のレビュー (1986) によって、この因果関係の結論が裏付けられ、メタアナリシスの所見から受胎能に対する母の喫煙の作用の大きさが推定されている。HughesとBrennanは(1996)は、配偶子卵管内移植法を用いた体外受精に関する7件の臨床試験の結果を統合した。喫煙者と非喫煙者を比較し、受胎の統合オッズ比 (OR) は0.57 (95%信頼区間 [CI], 0.42~0.78) であることを認めた。同じく、Augoodら(1998)は喫煙者と非喫煙者を比較した9件の臨床試験のデータを組み合わせ、体外受精1周期あたりの妊娠回数の統合オッズ比は0.66 (95%CI, 0.49~0.88) であることを報告している。同研究者らは12件の臨床試験のメタアナリシス(1998)でも喫煙者を非喫煙者と比較し、不妊の全体ORは1.60 (95%CI, 1.34~1.91) であることを認めた。ほかにも数名の研究者が、母親の能動喫煙の程度と受胎能の低下とに用量反応傾向を認めている (Baird and Wilcox 1985; Suonio et al. 1990; Laurent et al. 1992)。父親の能動喫煙も精子の質に作用することで不妊に寄与すると考えられるが、2004年の米国公衆衛生総監報告は能動喫煙と精子の質について矛盾する証拠を認めている (USDHHS 2004)。別のレビューで、研究者らは紙巻たばこの喫煙と精子密度に関する(18件の発表論文から)20の研究対象集団のメタアナリシスを実施し、喫煙者の精子密度は非喫煙者に比べて13%低い (95%CI, 8.0~17.1) (重みつき推定値) ことを認めた (Vin et al. 1994)。一方、受胎能に対する父親の能動喫煙の作用を評価した疫学研究の所見は、母親の能動喫煙と受胎能を評価した研究ほど一貫性がない (Underwood et al. 1967; Tokuhata 1968; Baird and Wilcox 1985; de Mouzon et al. 1988; Dunphy et al. 1991; Pattinson et al. 1991; Hughes et al.

1992; Rowlands et al. 1992; Bolumar et al. 1996; Hull et al. 2000)。1件のレビューからは、父親の喫煙は受胎能に影響を与えないとの結論が提示されている (Hughes and Brennan 1996)。不妊治療クリニックで実施されたいくつかの臨床試験は、間接喫煙に曝露する非喫煙の男女を対象に、たばこ煙のバイオマーカーを測定した。この結果、卵胞液中のコチニン濃度は測定可能レベルであり、用量に依存しており (Zenzes et al. 1996)。卵巣細胞にはベンゾ (a) ピレン付加物が認められた (Zenzes et al. 1998)。不妊治療専門のクリニックを受診した間接喫煙に曝露する非喫煙男性の精液中に、測定可能濃度のニコチンおよびコチニンが検出された (Pacific et al. 1995)。

証拠の統合

観察的証拠はきわめて少ない。母親の間接喫煙曝露と受胎能を直接評価した4件の臨床試験は、試験デザインおよび方法にかなりの相違がある。例えば、Chung らの研究 (1997) は受胎関連問題でクリニックを受診した患者を対象としており、補助的生殖治療の成功率を評価した。一方、Hull ら (2000) は妊婦を含め、自然受胎遅延を評価した。前者の研究では、研究者らは潜在的な交絡要因を考慮せず、電話調査によって間接喫煙曝露に関する後ろ向きの情報を収集した (Chung et al. 1997)。Hull ら (2000) は、妊娠期の曝露の情報を確認するのに自己記述式調査票を利用し、親の年齢、ボディ・マス指数およびアルコール消費量などの潜在的な交絡要因を分析に取り入れた。この自然受胎に関する大規模な研究の証拠は、母親の能動喫煙と受胎能の研究によって確立された生物学的枠組みと一致する (Hull et al. 2000)。

結論

1. 母親の間接喫煙曝露と母親の受胎能または受胎確率との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。父親の間接喫煙曝露と父親の受胎能または受胎確率に関するデータは見つからなかった。

考察

生殖年齢の女性の間接喫煙曝露は今後も続くことから、この問題は厳しく評価する必要がある。特に、現在の曝露の頻度および程度 of 作用を明確にする必要がある。今後の疫学研究も検討に値する。

妊娠（自然流産および周産期死亡）

生物学的根拠

胎児の喪失すなわち自然流産は妊娠 20 週以前の子宮内妊娠の不随意的中絶と定義される (Anderson et al. 1988)。ごく早期の胎児の喪失は実際よりも報告が少なく、認識されないため、自然流産の評価はきわめて難しい。全妊娠の 20~40%は認識または確認できなほど早期に中絶しているとみられる (Wilcox et al. 1988; Eskenazi et al. 1995)。さらに、自然流産の発生には複数の要因が寄与しており、原因は完全には解明されていない。発生胚の染色体異常による早期流産もあれば、母親の年齢、妊娠自体または他の曝露（職業曝露、アルコール消費または発熱など）などの要因に関連するものもある。さらに、副流煙曝露が自然流産のプロセスにどのように影響するかを調べるために実施された動物試験は比較的少ない (NCI 1999)。ウニ類を用いた実験で、ニコチン曝露は表層顆粒反応を阻止することが認められている。この表層顆粒反応は通常、一度受精が発生すると、卵子に別の精子が侵入するのを防ぐ役割を果たす (Longo and Anderson 1970)。ニコチン曝露によって、同じ反応過程がヒト受精卵で発生するとすれば、これが発生胚の異常によって自然流産が誘発される機序であると考えられる (Longo and Anderson 1970; Mattison et al. 1989)。鉛、ニコチン、コチニン、シアン化物、カドミウム、一酸化炭素 (CO)、および多環芳香族炭化水素など、いくつかのたばこの成分および代謝物も発達の胎児に有毒である可能性がある (Lambert and Clark 1996; Werler 1997)。最後に、能動喫煙と自然流産に関して、喫煙者は非喫煙者に比べてリスクが高いことが多くの研究で報告されており、用量反応関係を裏証した研究もある (USDHHS 2004)。

証拠の統合

不随意喫煙と自然流産との関連を評価した数少ない研究からは、一貫した所見がない。職場または家庭で間接喫煙に曝露する女性は自然流産のリスクが高いことを報告した研究もあるが、多くは両者の関連を認めていない。しかし、関連がないことを示した研究は、研究サンプルに十分な統計検定力を欠いていた。喫煙しない女性の間接喫煙曝露を評価した研究が 3 つ報告されている。Koo ら (1988) は、大規模ながんの臨床試験に参加した非喫煙の

女性 136 例の流産率を調べた。これら 136 例はがんの臨床試験の対照であり、この試験では夫の生涯喫煙歴および妻の妊娠歴が確認された。夫が喫煙者である家族と喫煙者でない家族では、社会的ならびに人口統計学的要因に差があった。夫が喫煙者である妻の 2 回以上の流産歴の未調整 OR は 1.81 (95%CI, 0.85~3.85) であった (調整 OR は報告されなかった)。Ahlborg と Bodin (1991) は自宅で間接喫煙に曝露している非喫煙の女性について報告した。妊娠初期の流産 (OR=0.96 [95%CI, 0.50~1.86]) と妊娠中期または後期の流産 (OR=1.06 [95%CI, 0.55~2.05]) の 2 つの推定値を提示した。Windham ら (1999b) は非喫煙女性の夫の喫煙の調整 OR を報告した。初回面接時の母親の年齢、自然流産歴、アルコールおよびカフェインの摂取ならびに妊娠年齢を考慮すると、家庭での間接喫煙曝露の OR は 1.15 (95%CI, 0.86~1.55) であった。家庭または喫煙者である夫からの間接喫煙に曝露する非喫煙の女性について、これら 3 件の研究の推定値を統合すると (Ahlborg と Bodin [1991] の 2 つの推定値は別に含める)、1.18 (95%CI, 0.92~1.44) になる。

今後の研究では十分なサンプル・サイズを確保するだけでなく、複雑な交絡の問題ならびに職場および家庭での間接喫煙曝露の正確な推定値に特に注意する必要がある。

結論

1. 母親の妊娠期間の間接喫煙曝露と自然流産との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。

考察

ほとんど評価されていない他の転帰と同じく、今後もさらに研究が必要である (本章に後述する「総括的指針」を参照のこと)。

乳児の死亡

乳児の死亡は生後 364 日以内の生産児の死亡と定義される。出生時低体重 (LBW)、早産および SIDS など、乳児の死亡の原因のほとんどが妊娠期および出産後のたばこ煙曝露にも関連している。間接喫煙曝露がこうした個々の転帰を引き起こす生物学的機序は本章の他の項で言及しており、ここでは触れない。2002 年に、喫煙者の乳児の死亡率 (11.1%) は非喫煙者の乳児の死亡率 (6.6%) よりも 68% 高かった (Mathews et al. 2004)。各人種およびヒスパニック系集団でも、喫煙者の乳児の死亡率は非喫煙者の乳児の死亡率よりも高かった。

証拠の統合

不随意喫煙と新生児死亡の関係を評価した研究は 2 件しかなかった。両研究とも、父親の喫煙による間接喫煙曝露と新生児死亡の関連を報告した。妊娠期の母親の能動喫煙と新生児の転帰に関する文献はかなり多い。この 2 件の研究で観察された関連性は強いが、研究数が少ないうえに、潜在的な交絡要因が適切に処理されていないことから、因果関係を推

論することはできない。

結論

1. 間接喫煙曝露と新生児死亡との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。

考察

間接喫煙曝露と新生児死亡とに認められた一貫した関連に加えて、妊娠期の母親の能動喫煙と乳児の死亡との有意な関連が多数の試験から報告されている。したがって、妊娠期の間接喫煙曝露と乳児の死亡の関連は今後も研究を進める価値がある。さらに、引用したデータは古い試験に由来しており、喫煙のパターンおよび間接喫煙曝露の程度は、一部の臨床試験が実施された当時から変化していると思われる。母の喫煙と乳児の死亡との関係を明確にするためにも、さらに証拠が必要である。

乳幼児突然死症候群

生後 1 年以内の乳児に発生する予想外の原因不明の突然死は SIDS と呼ばれ、受胎前、出生前および出生後の母親などの喫煙による胎児および乳児の曝露に関連があるかどうかの評価されている。SIDS による死亡率はこの 20 年間に半分以下に低下した (Ponsonby et al. 2002; American Academy of Pediatrics [AAP] Task Force on SIDS 2005)。1990 年代に実施された「仰向け寝」キャンペーンなどの介入により、SIDS は劇的に減少してきた (Gibson et al. 2000; Malloy 2002; Malloy and Freeman 2004)。妊娠期の母親の能動喫煙とその後の SIDS のリスクとの関連を評価した研究は数多くあり、能動喫煙に関する証拠から、妊娠期の母の喫煙と SIDS との因果関係が示されている (Anderson and Cook 1997; United Kingdom Department of Health 1998; USDHHS 2001)。2004 年の米国公衆衛生総監報告は、SIDS と妊娠期および出生後の母の喫煙との因果関係を推論するのに十分な証拠があると結論づけた (USDHHS 2004)。今回の新しい 2006 年米国公衆衛生総監報告では、母親、父

親またはそれ以外の喫煙者による乳児の間接喫煙曝露を検討する (USDHHS 2006)。

生物学的根拠

いくつかの研究によって SIDS の社会的ならびに行動的リスク要因が特定されているが、生後 1 年以内の乳児に発生する予想外の原因不明の突然死の生物学的機序は未だ不明である (Joad 2000; AAP Task Force on SIDS 2005)。報告書全文の第 2 章 (間接喫煙の煙の毒性) で、たばこ煙に含まれるニコチンやその他の有毒物質への出生前および出生後の曝露が呼吸の神経調節、無呼吸性発作および乳幼児突然死のリスクにどのように影響するかを実証した動物およびヒトの試験が検討されている。出生前および新生児期のニコチンおよび間接喫煙曝露の神経毒生に関する動物モデルの実験データは、脳細胞の発達、シナプスの発達および機能ならびに神経行動的活性など、SIDS の原因と考えられるいくつかの機序に

コメント：2006 年の米国公衆衛生総監報告の第 2 章のタイトルに合わせてください。「間接喫煙の煙の毒性」については以降も同様です。

関連づけられる (Slotkin 1998; Slotkin et al. 2001; Machaalani et al. 2005)。Stickら (1996) は院内の新生児を観察し、喫煙者の子供は非喫煙者の子供に比べて呼吸機能が低いことを報告した。ほかに出生後の呼吸機能低下の考えられる機序として、たばこ煙による気道の刺激、SIDS のリスクを高める呼吸器感染に対する感受性およびニコチンによる低酸素に対する換気反応の変化などが提示されている (Anderson and Cook 1997)。

SIDS の診断には、他の原因を否定するために剖検による裏付けの証拠が必要であり、そのために SIDS は評価の難しい転帰である。妊娠期の母親の能動喫煙とその後の SIDS のリスクとの関連を評価した研究は数多くあり、能動喫煙に関する証拠から、妊娠期の母の喫煙と SIDS との因果関係が示されている (Anderson and Cook 1997; United Kingdom Department of Health 1998; USDHHS 2001, 2004)。

証拠の統合

特に動物モデルによる生物学的証拠から、間接喫煙曝露が SIDS を引き起こす複数の機序が示されている。間接喫煙曝露と SIDS のリスクに関する証拠から、出生後の母の喫煙と SIDS との関連は一貫して実証されている。39 件の関連研究に関する 1997 年のメタアナリシスで、出生後の母の喫煙の調整 OR は 1.94 (95%CI, 1.55~2.43) であると推定され、著者らはこのリスクをほぼ確実な原因のレベルと判定した (Anderson and Cook 1997)。この 1997 年のメタアナリシス以降に発表された 4 件の研究のデータから、この結論を裏付ける新たな証拠が得られた。表 5.5 (報告書全文の 182 ページ参照) の 13 件の研究のうち 9 件は、主要な潜在的交絡要因 (妊娠中の母の喫煙、日常の寝かせ方など) について細かく調整し、また多くは母親の年齢、出生時体重および添い寝など、その他の広範な関連要因について調整していた。9 件の研究ではいずれも、出生後の母の喫煙と SIDS とに有意な正の関連が観察された。さらに、数件の研究からは出生後の母の喫煙による間接喫煙曝露に用量反応関係が示され、出生後の母の喫煙量の増加に伴い、OR が上昇した。さらに、交絡要因を適切に調整した出生後の母の喫煙の研究では、調整 OR が相当に高く、すべて 1.5 以上であり、5 件中 3 件の研究では 2.0 を超えていた。これらの OR から、この両者の関連が未評価の要因による残存交絡に起因する可能性は低いと考えられる。

出生後の母の喫煙による間接喫煙曝露と

SIDS のリスクとの関連を示す疫学的証拠は強固で一貫性があり、用量反応関係を示している。父親および「他の」喫煙者による間接喫煙曝露の証拠 (に加えて、SIDS で死亡した乳児のニコチンおよびコチニン濃度は他の原因で死亡した乳児よりも高いという所見) から、間接喫煙曝露が SIDS のリスクを高めるという補足的な証拠が改めて得られた。父親および家庭内の「他の」喫煙者という尺度は一般に、乳児の間接喫煙曝露の全体を表す指標とはみなされないが、父親の喫煙を評価できるデザインは、妊娠期の母の喫煙の交絡をさらに完全に調整できる可能性がある。しかし、SIDS と父親および「他の」喫煙者との関連を裏付ける証拠を考慮した場合、こうした曝露源による乳児の実際のたばこ煙曝露量を誤分類する可能性があることも研究者は認めている (Klonoff-Cohen et al. 1995; Dwyer et al. 1999)。この方法上の問題にもかかわらず、父親の喫煙を評価した 9 件の研究すべてで、1.4~3.5 の高い OR が観察され、多くの推定値が 2 以上であった。この 9 件中 5 件の研究では、両親とも喫煙しない家庭に対して父親が喫煙する家庭の OR は高く、父親が乳児と同室で喫煙する場合には、妊娠期の母の喫煙、日常の寝かせ方および他の要因を調整した OR が 8.5 に上った。父親の喫煙を調べたこの 9 件のうち 5 件の研究では、妊娠期の母の喫煙の調整後に父親の喫煙と SIDS との統計的に有意な相関も認められた。父親の喫煙と乳児の実際の間接喫煙曝露とを関連づける誤分類のバイアスの可能性はあるが、メタアナリシスの手法およびランダム効果モデリングを用いた強固なデザインで、父親の喫煙を評価した 5 件の研究のリスク推定値を統合すると 1.9 (95%CI, 1.01~2.80) であった。

最後に、家庭内の「他の」喫煙者を評価したすべての研究で、OR の上昇が観察されたが、妊娠期の母の喫煙を初めとする重要な交絡要因を調整すると、結果はさらに複雑であった。家庭内の「他の」喫煙者 (乳児と同室で喫煙する同居成人) による乳児の曝露を最も厳しく評価した 1 件の研究では、妊娠期の母の喫煙および日常の寝かせ方など、複数のリスク要因の調整後の OR は 4.99 (95%CI, 1.69~14.75) と報告された (Klonoff-Cohen et al. 1995)。

研究者は、出生前の母の喫煙が SIDS の主要な予防可能リスクであることを実証してきた (USDHHS 2001, 2004; AAP Task Force on SIDS 2005)。妊娠中に母親が喫煙していた場合、出生後の母の喫煙による乳児の間接喫煙曝露には、リスクに対する有意な相加作用が

あることが証拠によって裏付けられている。妊娠期の母の喫煙を考慮した研究では、特に乳児の近くでの出生後の母の喫煙は SIDS のリスクを有意に高めることが確認された。さらに疫学的な証拠から、父親または他の同居喫煙者による出生後の乳児の間接喫煙曝露も、SIDS のリスクを高めることが示されている。したがって、すべての生物学的データおよび疫学的データは一貫して、乳児の間接喫煙曝露が SIDS の原因であることを示している。

結論

1. 間接喫煙曝露と乳幼児突然死症候群との因果関係を推論できる十分な証拠がある。

考察

疫学的なリスクのデータにもとづき、研究者らは出生後の間接喫煙曝露による SIDS の母集団寄与リスクは約 10%であると推定してい

る (Cal/EPA 2005)。したがって、こうした曝露が SIDS の大きな予防可能リスク要因の 1 つであることは証明されており、乳児の間接喫煙曝露を回避するために、あらゆる手段を講じる必要がある。

出生前および出生後の間接喫煙曝露による SIDS のリスクの特性をさらに詳しく分析し、母の喫煙と乳児の寝かせ方および添い寝との関係を評価するための研究が必要である。今後の研究は、家庭内の成人の喫煙状況にもとづく間接的な評価方法ではなく、生化学的評価および/または詳細な聞き取り調査の方法を用いて、乳児の実際の間接喫煙曝露量を正しく評価することに注力する必要がある。SIDS による乳児の死亡率には依然として人種間に有意差があることから (Malloy and Freeman 2004)、これに寄与する予防可能なリスク要因を評価することも重要である。

早産

生物学的根拠

早期産、前置胎盤、胎盤早期剥離および前期破水などの妊娠合併症は早産 (妊娠 37 週未満での分娩) を引き起こすことがある。その基本機序は未だ完全には解明されていないが、こうした妊娠合併症は母親の能動喫煙と関連があり (米国保健教育福祉省 [USDHEW] 1979b; USDHHS 1980, 2001; Andres and Day 2000)、早産も母親の能動喫煙に関連している (USDHEW 1979a; USDHHS 1980, 2001; van den Berg and Oechlsli 1984; Adres and Day 2000)。妊娠中に禁煙すれば早産 (van den Berg and Oechlsli 1984; Li et al. 1993; Mainous and Hueston 1994b; USDHHS 2001)。前置胎盤 (Nacye 1980)、胎盤早期剥離 (Nacye 1980) および前期破水 (Harger et al. 1990; Williams et al. 1992) のリスクは低減するとみられるが、妊娠中も喫煙を続けると、このリスクは高いままである。能動喫煙者である女性と非喫煙者の女性の頸管粘膜にタバコ固有のニトロソアミンおよびコチニンが検出されている (McCann et al. 1992; Prokopczyk et al. 1997)。母親の能動喫煙が早産の原因であることを考えると、この所見は、早産に至る損傷過程に間接喫煙が寄与する可能性を生物学的に裏付けるものである。母親の能動喫煙から早産に至る生物学的過程

は不明であるが、この両者の関連を示す証拠は強固であり、これにもとづき母親の間接喫煙曝露も早産の原因になると推定することができる。

証拠の統合

間接喫煙曝露と早産との関連を評価した数少ない研究から、一貫した所見は示されていない。有意な関連を認めた 4 件の研究でも、このうち 2 件は 30 歳以上の女性に限り有意なリスクが観察された。Jaakkola ら (2001) は、毛髪中ニコチン濃度の測定値を用いて、両者の関連を示す最強の証拠を提示しており、曝露量の誤分類の可能性は低い。この関連を因果関係とみなす生物学的根拠は存在する。

結論

1. 証拠は示唆的ではあるが、母親の妊娠期の間接喫煙曝露と早産とに因果関係が存在すると推定するには不十分である。

考察

今後の研究が必要であるが、特に大規模な試験の実施が必要であると思われる。

出生時低体重

生物学的根拠

2,500 g (5.5 ポンド) 以下と定義される出生時低体重 (LBW) は、早産または子宮内発育遅延 (IUGR) によって引き起こされ、これらは妊娠中に同時に発生することもある。妊娠期の胎児の身体的成長の遅れである子宮内発育遅延は不当軽量 (SGA) 児 (所定の妊娠週数に対応する予想出生時体重の 10 パーセント以下) の原因となり、これは早期か満期 (妊娠 37 週以上) には関係なく、また LBW の場合もあればそうでない場合もある。母親の能動喫煙と LBW との明確な関連は、早産よりも IUGR によって発生することが知られている (Chamberlain 1975; Coleman et al. 1979; Wilcox 1933)。胎児の成長速度は妊娠後期に最も高く、妊娠期の能動喫煙に関する研究から、妊娠後期までに禁煙すれば、出生時の低体重は回避されることが示されている (USDHHS 1990, 2004)。2003 年には喫煙者の出生児の 12.4% が LBW であった (Martin et al. 2005)。

母親の能動喫煙による胎児の発育遅延は、胎児への酸素供給の低下によると推測されている。この低酸素症は CO 曝露およびニコチン誘発血管収縮の直接の結果であり、これによって子宮および臍帯血管が低下する (USDHHS 1990, 2004; Bruner and Forouzan 1991; Rajini et al. 1994; Lambers and Clark 1996; Werler 1997; Andres and Day 2000)。妊娠中に能動的に喫煙した女性 (Yeruchimovich et al. 1999) および副流煙に曝露した女性 (Dollberg et al. 2000) の新生児に、胎児の低酸素症のマーカーである有核赤血球数の増加が認められている。妊娠中に喫煙した母親の新生児の臍帯血に、赤血球産生を刺激するタンパク質のエリスロポエチンおよび別の低酸素症マーカーの増加を認めた研究者もある (Jazayeri et al. 1998; Gruslin et al. 2000)。エリスロポエチンは胎盤を通過しないことから、胎児に由来する可能性が高い。エリスロポエチン濃度は臍帯血中のニコチン濃度 ($r=0.41$, $p=0.04$) (Gruslin et al. 2000)、母親の紙巻タバコ 1 日喫煙本数 ($r=0.26$, $p<0.0001$) (Jazayeri et al. 1998) および胎児の発育遅延 (r は表示されず、 $p<0.01$) (Maier et al. 1993) と正の相関があることも報告されている。

周産期に非喫煙の女性の乳児の臍帯血清および非喫煙の女性の頸管粘液にニコチンおよびその代謝物が検出されており、この結果にも

とづいて、母親の能動喫煙に関する情報は母親の間接喫煙曝露と早産および LBW との関連にも当てはまるという見解に同意する研究者が多い (USDHHS 2001)。

さらに直接的な証拠から、特にニコチンへの母親の間接喫煙曝露は、胎児の低酸素症を招くことによって LBW を引き起こすという仮説も裏付けられている (Çolak et al. 2002)。曝露量の違いから、間接喫煙曝露の生理的影響は能動喫煙よりも低いと推測されるが、生物学的作用機序は同じであると考えられる。

証拠の統合

間接喫煙曝露と LBW のリスク推定値は全般に小さく、間接喫煙曝露の影響は能動喫煙曝露よりも小さいという予想と一致していた。ほとんどの研究から、間接喫煙に曝露する母親の乳児は平均出生時体重が低く、LBW のリスクが高いことが示された。研究によって様々に異なる潜在的な交絡要因が考慮されていた。研究の多くは統計的有意性を欠いていたが、文献にみられた一貫性は発表されているいくつかのレビューに要約されており、間接喫煙と LBW との関連がきわめて強く示されている。間接喫煙曝露が出生時体重に影響を与える機序はいくつか考えられる。過去 10 年間に発表された間接喫煙と LBW に関する文献の包括的レビュー 3 件からは、いずれも間接喫煙曝露によって LBW または SGA のリスクがわずかに増大することが認められた (Misra and Nguyen 1999; Whindham et al. 1999a; Lindbohm et al. 2002)。満期の LBW または SGA と間接喫煙曝露について報告しているすべての研究のメタアナリシスから、この関連の重みつき統合リスク推定値は 1.2 (95%CI, 1.1~1.3) であることが示された (Windham et al. 1999a)。Windham ら (1999a) が発表したこのレビューおよびメタアナリシスをみると、母親の間接喫煙曝露と出生時体重に関する研究のメタアナリシスを新たにやり直す意味はないと思われる。

結論

1. 証拠は十分にそろっており、妊娠期の母親の間接喫煙曝露と出生時体重のわずかな減少との因果関係が推測される。

考察

間接喫煙曝露は回避可能な出生時体重低下の原因である。妊娠中の女性は自身の喫煙はもちろん、間接喫煙にも曝露すべきではない。

先天性奇形

生物学的根拠

たばこ煙の曝露による胎児への直接作用が観察されており、紙巻たばこの煙は化学的に複雑であるうえ、催奇形性を有することから、たばこ煙曝露と先天性奇形との関連が評価されてきた。こうした文献のほとんどは、母親の妊娠期の能動喫煙が評価の対象となっているが、間接喫煙曝露を評価した研究もわずかながら存在する。ほとんどの先天性奇形の原因は完全には解明されておらず(Werler 1997)。間接喫煙曝露がヒトの先天性奇形を誘発する機序を明らかにするための研究も行われていない。動物での副流煙の作用を評価した数件の研究からも、間接喫煙曝露と奇形の関連を裏付ける証拠はほとんど得られていない(NCI 1999)。最近の研究から、一部の奇形の感受性はたばこ煙の感受性を亢進する遺伝子の存在にある程度依存することが示唆されている(Wyszynski et al. 1997)。ほかに提示されている機序として、高濃度のカルボキシヘモグロビンおよびニコチンの催奇形作用、あるいは動物の摂取によって催奇形性の存在が示されているたばこ葉の未同定成分の曝露による奇形がある(Seidman and Mashich 1991)。

母親の妊娠期の喫煙と先天性奇形との関係を示す証拠は一貫性を欠いている。ほとんどの研究は、母の喫煙と全体としての先天性奇形との関連はないと報告している。しかし、一部の奇形、特に口腔裂については、数件の研究から母親の妊娠期の能動喫煙と正の相関があることが報告されている(Little et al. 2004a,b; Meyer et al. 2004)。実際、遺伝子-

認知、行動および身体の発育

生物学的根拠

近年、いくつかの研究から、妊娠期および小児期のたばこ煙曝露は発育段階の小児の身体発育および認知発達に影響を与えることが示

環境相互作用に関する最近の研究によって、口腔裂の病因と喫煙の果たす役割がさらに深く理解されてきた(Hwang et al. 1995; Shaw et al. 1996; van Rooij et al. 2001, 2002; Lammer et al. 2004)。

証拠の統合

不随意喫煙と先天性奇形の関係に関する証拠は一貫性がない。これまでに実施されている数件の研究から、不随意喫煙と特定の先天性奇形またはすべての先天性奇形とに相関がないことが報告されている。個々の奇形の評価には大規模なサンプル・サイズが必要であるため、先天性奇形の評価は難しい。現在のところ、推定されるたばこ煙の生物学的機序と先天性奇形との関連について、手がかりとなる情報はほとんどない。不随意喫煙によって神経管欠損の有病率が上昇することを報告した研究が2件あるが、この関連については今後の研究でさらに評価する必要がある。

結論

1. 間接喫煙曝露と先天性奇形との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

考察

たばこ煙の催奇形性の点からも、たばこ煙曝露と先天性奇形の問題は今後さらに追究する価値がある。

唆されている。小児期の転帰に対するこうした曝露の影響を評価する場合には、同じく発育に影響を与え、間接喫煙曝露の種々の相関を反映する潜在的な交絡要因を考慮する必要がある。例えば、身体発育および認知発達に

影響を与える要因には社会階級、父親の学歴、刺激および発育に応じた曝露に関連する家庭環境のほか、随意および不随意喫煙、アルコールおよび薬物の使用など、妊娠に関連する要因がある。出生時体重も両喫煙（随意および不随意）ならびに身体発育および認知発達と関連があることから、交絡要因であると考えられる。しかし、出生時体重は出生前のたばこ煙の曝露時から小児期の転帰の評価時まで因果関係があることから、この交絡要因の調整は過度のコントロールにつながると主張する研究者もある（Bughurst et al. 1992）。

もうひとつの方法的問題は、妊娠期と妊娠後のたばこ煙曝露の作用をいかに鑑別するかである。この同時期のたばこ煙曝露には相互に高い相関があることから、この鑑別は不可能な場合が多い。被験者数が十分に多く、妊娠期と出産後の喫煙状況に関する詳細な情報が存在する研究では、出産前も出産後も曝露なし、出産前の曝露はないが出産後の曝露あり、あるいは出産前も出産後も曝露ありのいずれかに被験者を層別することができた。他の研究では、妊娠期に母親が喫煙しなかった小児を対象に、母親以外の成人による間接喫煙曝露の影響を評価している。

こうしたカテゴリーは、曝露の時期にある程度対処し、特に妊娠期の曝露を調節する役割を果たした。間接喫煙曝露が身体発育および認知発達の低下を引き起こす機序は完全には解明されておらず、複雑である。低酸素症およびたばこ煙の潜在的な催奇形作用など、妊娠期の母の喫煙に提唱されている機序と共通のものもある（USDHHS 1990; Bruner and Forouzan 1991; Lambers and Clark 1996; Werler 1997）。研究によると、間接喫煙および主流煙の成分は質的には副流煙に類似しているが、母親の能動喫煙および不随意喫煙により胎盤を通過して胎児に達するたばこ煙成分の量的データは未だ不明である（Slotkin 1998）。小児の曝露は9カ月間の妊娠期での胎児の曝露よりも長期にわたって発生したと推測されることから、この問題は特に生後1年目以降に評価される転帰に重要である。

認知発達については、喫煙全体、特にニコチンによって中枢神経系の発達にいくつかの影響があることが提示されている。第1に胎児は血流低下または酸素濃度の低下によって低酸素症に陥る（USDHHS 1990; Lambers and Clark 1996）。末梢自律神経経路の異常は低酸素症による短期および長期の脳損傷に対する感受性を亢進する（Slotkin 1988）。父親のニコチン曝露に関する1件のレビューで、Ernst

ら（2001）は、学習遅延あるいは注意欠陥または記憶障害の増加など、曝露ラットおよびモルモットの認知反応に対するニコチンの影響を報告した多数の動物試験を要約した。同研究者らは、神経機能に対するニコチン曝露の有害作用を証明した動物試験および臨床試験を洗い出した。ニコチン曝露は酵素活性を変化させることによって、脳の発達を阻害し、神経伝達物質系に作用する分子反応過程を変えて、永続的な神経異常を招く（Ernst et al. 2001）。

認知発達

証拠の統合

ここで引用した文献は、小児の認知発達に対する不随意喫煙の影響を評価している。しかし、小児の年齢、評価した曝露の内容および転帰は研究間ではもちろん、同じ研究内でも異なることから、これらの結果を統合することは難しい。さらに、研究間や研究内で一貫性を欠く所見もある。不随意喫煙と小児の認知発達との関連を評価した12件の研究のうち8件は、間接喫煙曝露と低い認知発達との関連を報告している。これらの研究には、標準化検査の成績、進級の遅れまたは精神遅滞の診断など種々の評価方法が使用されている。研究によって使用されている認知測定方法が異なるため、それぞれの関連について一貫性を評価することはできない。しかし、間接喫煙曝露が数種の転帰と関連があるとの所見から、曝露は実際に小児の発達に影響を与えると考えられる。今後、さらに研究の必要があることは明白であり、これまでに実施された研究のなかにも、所見を再現する努力が必要なものもある。

結論

1. 小児の間接喫煙曝露と認知機能との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

考察

今後の研究が必要であるが、縦断的デザインの必要性和認知機能に影響を与える多くの要因を考慮すると、こうした研究の実施には複雑な問題が存在する。

行動発達

証拠の統合

小児の間接喫煙曝露と行動問題との関連に関する証拠は一貫性を欠く。この点を評価した研究がきわめて少ないことから、今後の研究の必要性は明らかである。

結論

1. 小児の間接喫煙曝露と行動問題との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

考察

今後の研究が必要であるが、認知機能などの他の影響に関する研究と同じく、複雑な問題が存在する。

身長/成長

証拠の統合

間接喫煙曝露と小児の身長/成長の関連を示す証拠は混在している。両者の関連性を報告している研究は、間接喫煙曝露による比較的一貫した低身長を認めている。しかし、作用の程度は小さく、他の交絡要因を反映している可能性もある。

結論

1. 間接喫煙曝露と小児の身長/成長との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

考察

これまでの証拠から、身長に対する間接喫煙曝露の影響は小さく、ほとんど意味がないことが示唆される。間接喫煙曝露と身長に関する研究は多くの潜在的な交絡要因によって複雑化している。

小児がん

生物学的根拠

たばこ煙には多数の発がん性物質が含まれており、がんの原因であることは確固たる証拠によって実証されている (USDHEW 1964, 1974; USDHHS 1980, 1986; Smith et al. 1997, 2000a,b)。多数の動物試験によって、経胎盤発がんの証拠とその機序が明らかになっている (Rice 1979; Schuller 1984; Napalkov et al. 1989)。例えば、発がん性化合物のエチルニトロソ尿素 (ENU) を妊娠ウサギに静脈内または腹腔内投与したところ、仔に腎がんおよび神経がんが発現した (Stavrou et al. 1984)。サルも経胎盤発がん感受性があり、出産前の母ザルに ENU を投与すると、仔に血管および種々の部位の腫瘍が発現する (Rice et al. 1989)。経胎盤発がんが生物学的に可能であることを示す最も強力なヒトでの証拠として、妊娠中にジエチルstilbestrol (DES) を処方された女性の娘に若年期に陰明細胞腺癌が発生したことが報告されている (Vessey 1989)。限られた生物学的証拠から、紙巻たばこの煙の不随意曝露も経胎盤発がんを引き起こすことが示唆される。母親の妊娠期の能動喫煙と同じく、母親の妊娠期の間接喫煙曝露によっても、羊水中 (Andresen et al. 1982; Smith et al.

1982) および胎児血中 (Bottoms et al. 1982; Coghlin et al. 1991) の紙巻たばこ煙の測定可能代謝物が増加する。例えば、母親が妊娠中に間接喫煙に曝露していない場合、胎児血中のチオシアン酸濃度は $50 \mu\text{mol/l}$ 未満であった (Bottoms et al. 1982)、妊娠中に間接喫煙に曝露した母親では、胎児血中のチオシアン酸濃度は $90 \mu\text{mol/l}$ と高く、能動喫煙の母親の胎児では約 $170 \mu\text{mol/l}$ であった。しかし、臍帯血中のチオシアン酸濃度を測定した 2 件の研究では、間接喫煙に曝露した非喫煙の女性と曝露していない非喫煙の女性とに測定値の差は認められなかった (Manchester and Jacoby 1981; Hauth et al. 1984)。Hauth ら (1984) によると、母親が非喫煙者である非曝露乳児の臍帯血中チオシアン酸濃度は $23 \mu\text{mol/l}$ であり、同じく母親が非喫煙者である間接喫煙曝露乳児 (家庭および/または職場に紙巻たばこ 10 本/日以上喫煙する人間がいる状態と定義) の測定値は $26 \mu\text{mol/l}$ であった。Manchester と Jacoby (1981) も、母親が非喫煙者の場合、非曝露乳児と間接喫煙曝露乳児 (曝露は喫煙者との同居と定義) の臍帯血中濃度に差はないことを認めている (それぞれ $34 \pm 3 \mu\text{mol/l}$ と $35 \pm 3 \mu\text{mol/l}$)。妊娠期の母の喫煙の研究で、

胚胎盤酵素活性化の増強 (Nebert et al. 1969; Manchester and Jacoby 1981) および胎盤 DNA 付加物 (Everson et al. 1986, 1988; Hansen et al. 1992) が認められ、数件の動物試験から、胚のタバコ煙成分の曝露によって発がん率が上昇することが示されている (Mohr et al. 1975; Nicolov and Chernozemsky 1979)。

例えば、妊娠最終日に雌ハムスターにジエチルニトロソアミンを投与したところ、ほぼ 95% の仔ハムスターに呼吸器がんが発現した。オリーブオイルに溶解した紙巻タバコ煙凝縮物を妊娠ハムスターに腹腔内投与した別の研究では、脾、副腎、肝、子宮および肺の腫瘍など、仔ハムスターに種々のがんが誘発された (Nicolov and Chernozemsky 1979)。ヒトの臨床試験では、母親が間接喫煙に曝露していた新生児の臍帯血にヒポキサンチン・グアニルホスホリボシルトランスフェラーゼの遺伝子欠失が高頻度で検出された (非曝露の女性の新生児との比較)。特にこうした突然変異は小児期の白血病およびリンパ腫に特徴的な変異であることから、この所見は出生前の間接喫煙曝露の発がん作用を強く裏付けるものである (Finette et al. 1998)。出生前の間接喫煙曝露は、小児がんの発現に対する出生後曝露の作用を増強する役割も果たす (Napalkov 1973) が、出生前と出生後の親の喫煙の相関が高いことを考えると、両時期の曝露の作用を切り離して考えることは難しい。乳児の唾液および尿中のコチニンおよびニコチン濃度を測定することによって、出生後の曝露を評価した研究が数件ある。研究者らは、測定前 24 時間の間接喫煙曝露が報告された乳児は報告されていない乳児に比べて、濃度が有意に高いことを認めた (Greenberg et al. 1984; Crawford et al. 1994)。

証拠の統合

母親の間接喫煙曝露による小児がんのリスクに関する最強の証拠は、白血病、リンパ腫および脳腫瘍に限られるが、実際には妊娠期の母親の間接喫煙曝露よりも、能動喫煙による父親の精子の DNA 損傷が原因であると考えられる。疫学研究のなかには、出生前および出生後の間接喫煙曝露によって、小児がんのリスクがわずかに増大することを示唆するものもあるが、こうした研究のほとんどは小規模であり、統計的に有意な関連を検出できる検定力を備えていなかった。さらに、多くの研究は関連する曝露期 (受胎前、出生前および出生後) の曝露の評価を欠いており、曝露状況の非差別的な誤分類により、リスクが過小評価された可能性もある。特に曝露を評価

するための面接調査は出生の 15 年後まで実施されたことから、リスクの推定値は想起バイアスによって拡大したと考えられる。がん患児の親は子供の病気の原因について考える傾向が高く、そのために、妊娠出産時期の曝露の経験に関する想起が良好である。しかし、健常児の親は曝露の経験について特に考える理由がなく、想起はそれほど良好ではない。この想起の差は、すべての症例・対照研究に共通する問題である。症例と対照とに想起の正の差が存在すれば、小児がんのリスク推定値は大きくなる。

いくつかの研究では白血病、リンパ腫および脳腫瘍のほか、がん全体でも曝露反応傾向が認められた。このうちほとんどの研究は、多変量調整または症例・対照マッチングによって小児の出生日、診断時の年齢、親の教育水準、親の出産年齢、社会経済状態、住居および人種などの潜在的な交絡要因を調整していた。しかし、母親の X 線被曝、薬物使用および亜硝酸ナトリウムを含む食品の摂取など、他のがんのリスク要因を考慮した研究は 4 件しかなかった (Preston-Martin et al. 1982; Howe et al. 1989; Kujiten et al. 1990; Bunin et al. 1994)。妊娠期の母親の能動喫煙は小児がんに関連するとみられないが、一部の研究では、父親の喫煙に伴うリスクを推定する種々の分析から能動喫煙者である母親が除外されたかどうかは不明である。したがって、父親の喫煙による子供の発がんリスクの増大のなかには、母親の能動喫煙への子供の出生後曝露が寄与したのもあると思われる。

結論

- 1 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係を論じるには十分ではない。
- 2 妊娠期の母親の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。
- 3 乳児期の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。
- 4 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児の白血病との因果関係の有無を論じるには不十分である。
- 5 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児のリンパ腫との因果関係の有無を論じるには不十分である。

る。

- 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児の脳腫瘍との因果関係の有無を論じるには不十分である。
- 出生前および出生後の間接喫煙曝露と他の種類の小児がんとの因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。

結 論

本抜粋に含まれていないものもあるが、報告書全文では以下に示す結論が支持されている。報告書全文は <http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhand-smoke/report/> から入手できる。

受胎能

- 母親の間接喫煙曝露と母親の受胎能または受胎確率との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。父親の間接喫煙曝露と父親の受胎能または受胎確率に関するデータは見つからなかった。

妊娠（自然流産および周産期死亡）

- 母親の妊娠期間の間接喫煙曝露と自然流産との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。

乳児の死亡

- 間接喫煙曝露と新生児死亡との因果関係の有無を推論するには、証拠が不十分である。

乳幼児突然死症候群

- 間接喫煙曝露と乳幼児突然死症候群との因果関係を推論できる十分な証拠がある。

早産

- 証拠は示唆的ではあるが、母親の妊娠期間の間接喫煙曝露と早産との因果関係が存在すると推定するには不十分である。

出生時低体重

- 証拠は十分にそろっており、妊娠期の母親の間接喫煙曝露と出生時体重のわずかな減少との因果関係が推測される。

先天性奇形

- 間接喫煙曝露と先天性奇形との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

考察

小児がんは特徴も病因も様々である。曝露源および曝露時期によっては証拠が不十分なものもあるが、間接喫煙曝露と小児がんのリスクとの関連を示す証拠は存在する。間接喫煙曝露の種類と小児がんのリスクとの因果関係をさらに深く理解するために、今後の研究が必要である。

認知発達

- 小児の間接喫煙曝露と認知機能との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

行動発達

- 小児の間接喫煙曝露と行動問題との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

身長／成長

- 間接喫煙曝露と小児の身長／成長との因果関係の有無を論じるには証拠が不十分である。

小児がん

- 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係を論じるには十分ではない。
- 妊娠期の母親の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。
- 乳児期の間接喫煙曝露と小児がんとの因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。
- 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児の白血病との因果関係の有無を論じるには不十分である。
- 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児のリンパ腫との因果関係の有無を論じるには不十分である。
- 証拠は示唆的であるが、出生前および出生後の間接喫煙曝露と小児の脳腫瘍との因果関係を論じるには証拠が不十分である。

果関係の有無を論じるには不十分である。

17 出生前および出生後の間接喫煙曝露と他

の種類の小児がんと因果関係の有無を論じるには、証拠が不十分である。

全般的な考察

米国の乳児の死亡率は他の先進国と比べるときわめて高いことから、乳児の死亡数を減らす方策を講じることは最優先課題である。間接喫煙曝露と SIDS のリスクの増大との関連を示す疫学的な証拠にもとづき、米国の乳児の高死亡率を低減する総合的な取り組みに、新生児および乳児の間接喫煙曝露の防止を加える必要がある。

小児がん、認知発達、行動、LBW および自然流産という 5 つの生殖および小児期の転帰に関する現在までの証拠から、今後、方法を改善した研究の必要性が示される。曝露の評価および生殖の転帰に関して考察された方法上の課題や問題点は、こうしたテーマに関する今後の研究の指針となるはずである。間接喫煙曝露と小児がんの関係を調べる研究では、

特定のがんのリスクを詳しく評価することが必要である。本章で検討した証拠から、喫煙者である父親の生殖細胞の変異が 1 つの原因と考えられる。母親の妊娠期間の間接喫煙曝露および能動喫煙ならびに乳児の間接喫煙曝露の調整方法を改善して、小児がんと父親の能動喫煙を評価する研究を新たに実施することが有意義である。間接喫煙と自然流産については、十分な統計的検定力を備えた被験者集団を確保する必要がある。いずれの転帰についても、研究者は曝露の生化学的指標を取り入れ、これらの指標を用いて、用量反応関係の有無を明らかにするべきである。