

文献

- Ahlborg G Jr, Bodin L. Tobacco smoke exposure and pregnancy outcome among working women: a prospective study at prenatal care centers in Orebro County, Sweden. *Amer can Journal of Ep demology* 1991;133(4):338-47.
- American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding sleeping environment, and new variables to consider reducing risk. *Ped atr cs* 2005;116(5):1245-55.
- Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997;52(11):1003-9.
- Anderson KN, Anderson LE, Glanze WD, editors. *Mosby's Med cal, Nurs ng, & All ed Health D ct onary*. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998.
- Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Sem nars n Neonatology* 2000;5(3):231-41.
- Andresen BD, Ng KJ, Iams JD, Bianchine JR. Cotinine in amniotic fluids from passive smokers [letter]. *Lancet* 1982;1(8275):791-2.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduct on* 1998;13(6):1532-9.
- Baghurst PA, Tong SL, Woodward A, McMichael AJ. Effects of maternal smoking upon neuropsychological development in early childhood: importance of taking account of social and environmental factors. *Paed atr c and Per natal Ep demology* 1992;6(4):403-15.
- Baird DD, Wilcox AJ. Cigarette smoking associated with delayed conception. *Journal of the Amer can Med cal Assoc at on* 1985;253(20):2979-83.
- Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Amer can Journal of Ep demology* 1996;143(6):578-87.
- Bottoms SF, Kuhnert BR, Kuhnert PM, Reese AL. Maternal passive smoking and fetal serum thiocyanate levels. *Amer can Journal of Obstetr cs and Gynecology* 1982;144(7):787-91.
- Bruner JP, Forouzan I. Smoking and buccally administered nicotine: acute effect on uterine and umbilical artery Doppler flow velocity waveforms. *Journal of Reproduct ve Med c ne* 1991;36(6):435-40.
- Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Ep demology, B omarkers & Prevent on* 1994;3(3):197-204.
- California Environmental Protection Agency. *Proposed Ident f cat on of Env ronmental Tobacco Smoke as a Tox c A r Contam nant. Part B: Health Effects*. Sacramento (CA): California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment, 2005.
- Cameron P, Kostin JS, Zaks JM, Wolfe JH, Tighe G, Oselett B, Stocker R, Winton J. The health of smokers' and nonsmokers' children. *Journal of Allergy* 1969;43(6):336-41.
- Chamberlain R. Birthweight and length of gestation. In: Chamberlain R, Chamberlain G, Howlett B, Claireaux A, editors. *Br t sh B rths 1970: A Survey Under the Jo nt Ausp ces of the Nat onal B rthday Trust Fund and the Royal College of Obstetr c ans and Gynaecolog sts. Volume 1: The F rst Week of L fe*. London: William Heinemann Medical Books, 1975:48-88.
- Chung PH, Yeko TR, Mayer JC, Clark B, Welden SW, Maroulis GB. Gamete intrafallopian transfer: does smoking play a role? *Journal of Reproduct ve Med c ne* 1997;42(2):65-70.
- Coghlin J, Gann PH, Hammond SK, Skipper PL, Taghizadeh K, Paul M, Tannenbaum SR. 4-Aminobiphenyl hemoglobin adducts in fetuses exposed to the tobacco smoke carcinogen in utero. *Journal of the Nat onal Cancer Inst tute* 1991;83(4):274-80.
- Çolak Ö, Alatas Ö, Aydo'gdu S, Uslu S. The effect of smoking on bone metabolism: maternal and cord blood bone marker levels. *Cl n cal B ochem stry* 2002;35(3):247-50.
- Coleman S, Piotrow PT, Rinehart W. Tobacco—hazards to health and human reproduction. *Populat on Reports Ser es L, Issues n World Health* 1979;(1): L1-L37.
- Colley JRT. Respiratory symptoms in children and parental smoking and phlegm production. *Br t sh Med cal Journal* 1974;2(912):201-4.
- Colley JR, Holland WW, Corkhill RT. Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* 1974;2(7888):1031-4.
- Crawford FG, Mayer J, Santella RM, Cooper TB, Ott-man R, Tsai WY, Simon-Cerejido G, Wang M, Tang D, Perera FP. Biomarkers of environmental tobacco smoke in preschool children and their mothers. *Journal of the Nat onal Cancer Inst tute* 1994;86(18):1398-402.

- Daling J, Weiss N, Spadoni L, Moore DE, Voigt L. Cigarette smoking and primary tubal infertility. In: Rosenberg MJ, editor. *Smoking and Reproductive Health*. Littleton (MA): PSG Publishing Company, 1987:40-6.
- de Mouzon J, Spira A, Schwartz D. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *International Journal of Epidemiology* 1988;17(2):378-84.
- Dempsey D, Jacob P III, Benowitz NL. Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000;67(5):458-65.
- Dollberg S, Fainaru O, Mimouni FB, Shenhav M, Lesing JB, Kupferminc M. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics* 2000;106(3):E34.
- Dunphy BC, Barratt CL, von Tongelen BP, Cooke ID. Male cigarette smoking and fecundity in couples attending an infertility clinic. *Andrologia* 1991;23(3):223-5.
- Dwyer T, Ponsonby AL, Couper D. Tobacco smoke exposure at one month of age and subsequent risk of SIDS—a prospective study. *American Journal of Epidemiology* 1999;149(7):593-602.
- Elenbogen A, Lipitz S, Mashiah S, Dor J, Levran D, Ben-Rafael Z. The effect of smoking on the outcome of in-vitro fertilization—embryo transfer. *Human Reproduction* 1991;6(2):242-4.
- Emmons KM, Abrams DB, Marshall R, Marcus BH, Kane M, Novotny TE, Etzel RA. An evaluation of the relationship between self-report and biochemical measures of environmental tobacco smoke exposure. *Preventive Medicine* 1994;23(1):35-9.
- Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(6):630-41.
- Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, Samuels SJ, Hammond SK, Wight S, O'Neill Rasor M, Hines CJ, Schenker MB. Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *American Journal of Industrial Medicine* 1995;28(6):833-46.
- Everson RB, Randerath E, Santella RM, Avitts TA, Weinstein IB, Randerath K. Quantitative associations between DNA damage in human placenta and maternal smoking and birth weight. *Journal of the National Cancer Institute* 1988;80(8):567-76.
- Everson RB, Randerath E, Santella RM, Cefalo RC, Avitts TA, Randerath K. Detection of smoking-related covalent DNA adducts in human placenta. *Science* 1986;231(4733):54-7.
- Finette BA, O'Neill JP, Vacek PM, Albertini RJ. Gene mutations with characteristic deletions in cord blood T lymphocytes associated with passive maternal exposure to tobacco smoke. *Nature Medicine* 1998;4(10):1144-51.
- Gibson E, Dembofsky CA, Rubin S, Greenspan JS. Infant sleep position practices 2 years into the "Back to Sleep" campaign. *Clinical Pediatrics* 2000;39(5):285-9.
- Goldman LR. Children—unique and vulnerable: environmental risks facing children and recommendations for response. *Environmental Health Perspectives* 1995;103(Suppl 6):13-8.
- Gospe SM Jr, Zhou SS, Pinkerton KE. Effects of environmental tobacco smoke exposure in utero and/or postnatally on brain development. *Pediatric Research* 1996;39(3):494-8.
- Greenberg RA, Haley NJ, Etzel RA, Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke: nicotine and cotinine in urine and saliva. *New England Journal of Medicine* 1984;310(17):1075-8.
- Gruslin A, Perkins SL, Manchanda R, Fleming N, Clinch JJ. Maternal smoking and fetal erythropoietin levels. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95(4):561-4.
- Hammond SK. Exposure of U.S. workers to environmental tobacco smoke. *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 2):329-40.
- Hansen C, Sorensen LD, Asmussen I, Astrup H. Transplacental exposure to tobacco smoke in human-adduct formation in placenta and umbilical cord blood vessels. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1992;12(2):51-60.
- Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;163(1 Pt 1):130-7.
- Hauth JC, Hauth J, Drawbaugh RB, Gilstrap LC 3rd, Pierson WP. Passive smoking and thiocyanate concentrations in pregnant women and newborns. *Obstetrics and Gynecology* 1984;63(4):519-22.
- Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM, Risch HA, Choi BC. An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Research* 1989;49(15):4349-52.
- Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertility and Sterility* 1996;66(5):679-89.
- Hughes EG, YoungLai EV, Ward SM. Cigarette smoking and outcomes of in-vitro fertilization and embryo transfer: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 1992;7(3):358-61.
- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertility and Sterility*

- 2000;74(4):725-33.
- Hwang SJ, Beaty TH, Panny SR, Street NA, Joseph JM, Gordon S, McIntosh I, Francomano CA. Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *Amer can Journal of Ep dem ology* 1995;141(7):629-36.
- Jaakkola JJ, Jaakkola N, Zahlsen K. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Env ronmental Health Perspect ves* 2001;109(6):557-61.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Umbilical cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by maternal smoking. *Amer can Journal of Obstet cs and Gynecology* 1998;178(3):433-5.
- Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Cl n cs n Chest Med c ne* 2000;21(1):37-46, vii-viii.
- Kaufman FL, Kharrazi M, Delorenze GN, Eskenazi B, Bernert JT. Estimation of environmental tobacco smoke exposure during pregnancy using a single question on household smokers versus serum cotinine. *Journal of Exposure Analysis s and Env ronmental Ep dem ology* 2002;12(4):286-95.
- Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, Srinivasan IP, Kaegi D, Chang JC, Wiley KJ. The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *Journal of the Amer can Med cal Assoc at on* 1995;273(10):795-8.
- Koo LC, Ho JH, Rylander R. Life-history correlates of environmental tobacco smoke: a study on nonsmoking Hong Kong Chinese wives with smoking versus nonsmoking husbands. *Soc al Sc ence and Med c ne* 1988;26(7):751-60.
- Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Research* 1990;50(9):2608-12.
- Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Sem nars n Per natology* 1996;20(2):115-26.
- Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Van Waas J, Finnell RH. Maternal smoking and the risk of orofacial clefts: susceptibility with *NAT1* and *NAT2* polymorphisms. *Ep dem ology* 2004;15(2):150-6.
- Laurent SL, Thompson SJ, Addy C, Garrison CZ, Moore EE. An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women. *Fert l ty and Ster l ty* 1992;57(3):565-72.
- Li CO, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *Journal of the Amer can Med cal Assoc at on* 1993;269(12):1519-24.
- Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand nav an Journal of Work, Env ronment and Health* 2002;28(Suppl 2):84-96.
- Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *The Cleft PalateCran ofac al Journal* 2004a;41(4):381-6.
- Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bullet n of the World Health Organ zat on* 2004b;82(3):213-8.
- Longo FJ, Anderson E. The effects of nicotine on fertilization in the sea urchin, *Arbac a punctulata*. *Journal of Cell B ology* 1970;46(2):308-25.
- Machaalani R, Waters KA, Tinworth KD. Effects of postnatal nicotine exposure on apoptotic markers in the developing piglet brain. *Neurosc ence* 2005;132(2):325-33.
- Maier RF, Bohme K, Dudenhausen JW, Obladen M. Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet cs and Gynecology* 1993;81(4):575-80.
- Mainous AG 3rd, Hueston WJ. The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birthweight. *Journal of Fam ly Pract ce* 1994;38(3):262-6.
- Malloy MH. Trends in postneonatal aspiration deaths and reclassification of sudden infant death syndrome: impact of the "Back to Sleep" program. *Ped atr cs* 2002;109(4):661-5.
- Malloy MH, Freeman DH. Age at death, season, and day of death as indicators of the effect of the Back to Sleep program on sudden infant death syndrome in the United States, 1992-1999. *Arch ves of Ped atr cs and Adolescent Med c ne* 2004;158(4):359-65.
- Manchester DK, Jacoby EH. Sensitivity of human placental monooxygenase activity to maternal smoking. *Cl n cal Pharmacology and Therapeut cs* 1981;30(5):687-92.
- Marcus BH, Emmons KM, Abrams DB, Marshall RJ, Kane M, Novotny TE, Etzel RA. Restrictive workplace smoking policies: impact on nonsmokers' tobacco exposure. *Journal of Publ c Health Pol cy* 1992;13(1):42-51.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Nat onal V tal Stat st cs Reports* 2005;54(2):1-116.
- Mathews TJ, Menacker F, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2002 period: linked birth/infant death data set. *Nat onal V tal Stat st*

- cs Reports 2004;53(10):1-32.
- Mattison DR. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation. *Environmental Research* 1982;28(2):410-33.
- Mattison DR, Plowchalk DR, Meadows MJ, Miller MM, Malek A, London S. The effect of smoking on oogenesis, fertilization, and implantation. *Seminars in Reproductive and Endocrinology* 1989;7(4):291-304.
- Mattison DR, Thomford PJ. The effect of smoking on reproductive ability and reproductive lifespan. In: Rosenberg MJ, editor. *Smoking and Reproductive Health*. Littleton (MA): PSG Publishing Company, 1987:47-54.
- McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1992;1(2):125-9.
- Meyer KA, Williams P, Hernandez-Diaz S, Cnattingius S. Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs. *Epidemiology* 2004;15(6):671-8.
- Misra DP, Nguyen RH. Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace? *Environmental Health Perspectives* 1999;107(Suppl 6):897-904.
- Mohr U, Reznik-Schuller H, Reznik G, Hilfrich J. Transplacental effects of diethylnitrosamine in Syrian hamsters as related to different days of administration during pregnancy. *Journal of the National Cancer Institute* 1975;55(3):681-3.
- Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstetrics and Gynecology* 1980;55(6):701-4.
- Napalkov NP. Some general considerations on the problem of transplacental carcinogenesis. In: Tomatis L, Mohr U, Davis W, editors. *Transplacental Carcinogenesis*. IARC Scientific Publications No. 4. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1973:1-13.
- Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. *Perinatal and Multigenerational Carcinogenesis*. IARC Scientific Publications No. 96. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1989.
- National Cancer Institute. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1999. NIH Pub. No. 99-4645.
- Nebert DW, Winker J, Gelboin HV. Aryl hydrocarbon hydroxylase activity in human placenta from cigarette smoking and nonsmoking women. *Cancer Research* 1969;29(10):1763-9.
- Neri A, Marcus SL. Effect of nicotine on the motility of the oviducts in the rhesus monkey: a preliminary report. *Journal of Reproductive and Fertility* 1972;31(1):91-7.
- Nicolov IG, Chernozemsky IN. Tumors and hyperplastic lesions in Syrian hamsters following transplacental and neonatal treatment with cigarette smoke condensate. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1979;94(3):249-56.
- Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Passive cigarette smoke exposure in infants: importance of nonparental sources. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000;154(12):1237-41.
- Pacifici R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Passa AR, Pichini S, Rosa M, Zuccaro P, Dondero F. Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environmental Research* 1995;68(1):69-72.
- Pattinson HA, Taylor PJ, Pattinson MH. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertility and Sterility* 1991;55(4):780-3.
- Pattishall EN, Strobe GL, Etzel RA, Helms RW, Haley NJ, Denny FW. Serum cotinine as a measure of tobacco smoke exposure in children. *American Journal of Diseases of Children* 1985;139(11):1101-4.
- 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.
- Ponsonby AL, Dwyer T, Cochran J. Population trends in sudden infant death syndrome. *Seminars in Perinatology* 2002;26(4):296-305.
- Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Research* 1982;42(12):5240-5.
- Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *Journal of the National Cancer Institute* 1997;89(12):868-73.
- Rajini P, Last JA, Pinkerton KE, Hendrickx AG, Witschi H. Decreased fetal weights in rats exposed to sidestream cigarette smoke. *Fundamental and Applied Toxicology* 1994;22(3):400-4.
- Rebagliato M, Bolumar F, Florey C du V. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke in nonsmoking pregnant women

- in different environments of daily living. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(5):525-30.
- Rice JM. Perinatal period and pregnancy: intervals of high risk for chemical carcinogens. *Environmental Health Perspectives* 1979;29:23-7.
- Rice JM, Rehm S, Donovan PJ, Perantoni AO. Comparative transplacental carcinogenesis by directly acting and metabolism-dependent alkylating agents in rodents and nonhuman primates. In: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. *Per natal and Multigenerational Carcinogenesis*. IARC Scientific Publications No. 96. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1989:17-34.
- Rosenberg MJ. Does smoking affect sperm? In: Rosenberg MJ, editor. *Smoking and Reproductive Health*. Littleton (MA): PSG Publishing Company, 1987:54-62.
- Rosevear SK, Holt DW, Lee TD, Ford WC, Wardle PG, Hull MG. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 1992;340(8829):1195-6.
- Rowlands DJ, McDermott A, Hull MG. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro [letter]. *Lancet* 1992;340(8832):1409-10.
- Ruckebusch Y. Relationship between the electrical activity of the oviduct and the uterus of the rabbit in vivo. *Journal of Reproductive and Fertility* 1975;45(1):73-82.
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
- Sasson IM, Haley NJ, Hoffman D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus [letter]. *New England Journal of Medicine* 1985;312(5):315-6.
- Schuller HM, editor. *Comparative Perinatal Carcinogenesis*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1984.
- Seidman DS, Mashlach S. Involuntary smoking and pregnancy. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1991;41(2):105-16.
- Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, Tolarova MM. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *American Journal of Human Genetics* 1996;58(3):551-61.
- Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;285(3):931-45.
- Slotkin TA, Pinkerton KE, Garofolo MC, Auman JT, McCook EC, Seidler FJ. Perinatal exposure to environmental tobacco smoke induces adenylyl cyclase and alters receptor-mediated cell signaling in brain and heart of neonatal rats. *Brain Research* 2001;898(1):73-81.
- Slotkin TA, Pinkerton KE, Seidler FJ. Perinatal environmental tobacco smoke exposure in rhesus monkeys: critical periods and regional selectivity for effects on brain cell development and lipid peroxidation. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(1):34-9.
- Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicology* 1997;35(10-11):1107-30.
- Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food and Chemical Toxicology* 2000a;38(9):825-48.
- Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food and Chemical Toxicology* 2000b;38(4):371-83.
- Smith N, Austen J, Rolles CJ. Tertiary smoking by the fetus [letter]. *Lancet* 1982;1(8283):1252-3.
- Stavrou D, Dahme E, Haenichen T. Transplacental carcinogenesis in the rabbit. In: Schuller HM, editor. *Comparative Perinatal Carcinogenesis*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1984:23-43.
- Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PH. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996;348(9034):1060-4.
- Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertility and Sterility* 1986;46(4):545-66.
- Suonio S, Saarikoski S, Kauhanen O, Metsapeltto A, Terho J, Vohlonen I. Smoking does affect fecundity. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1990;34(1-2):89-95.
- Tokuhata GK. Smoking in relation to infertility and fetal loss. *Archives of Environmental Health* 1968;17(3):353-9.
- Trapp M, Kemeter P, Feichtinger W. Smoking and in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1986;1(6):357-8.
- Underwood PB, Kesler KF, O' Lane JJ, Callagan DA. Parental smoking empirically related to pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 1967;29(1):1-8.
- United Kingdom Department of Health. *Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health*. Norwich (United Kingdom): The Stationery Office, 1998. (See also <<http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/tobacco/contents.htm>>; accessed: June 26, 2003.)
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking for*

- Women. A Report of the Surgeon General. Washington: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Assistant Secretary for Health, Office on Smoking and Health, 1980.
- 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.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1990. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416.
- U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking. A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2001.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964. PHS Publication No. 1103.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General, 1977. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1974. DHEW Publication No. (CDC) 74-8704.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health. A Report of the Surgeon General. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Office of the Assistant Secretary for Health, Office of Smoking and Health, 1979a. DHEW Publication No. (PHS) 79-50066.
- U.S. Department of Health, Education, and Welfare. The Health Consequences of Smoking. A Report of the Surgeon General, 1977-1979. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Assistant Secretary for Health, Office on Smoking and Health, 1979b. DHEW Publication No. (CDC) 79-50065.
- University of Toronto. Protect on From Secondhand Tobacco Smoke in Ontario: A Review of the Evidence Regarding Best Practices. Toronto: University of Toronto, Ontario Tobacco Research Unit, 2001.
- van den Berg BJ, Oechsli FW. Prematurity. In: Bracken MB, editor. Perinatal Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1984:69-85.
- van Rooij IALM, Groenen PMW, van Drongelen M, te Morsche RHM, Peters WHM, Steegers-Theunissen RPM. Orofacial clefts and spina bifida: N-acetyltransferase phenotype, maternal smoking, and medication use. *Teratology* 2002;66(5):260-6.
- van Rooij IALM, Wegerif MJM, Roelofs HMJ, Peters WHM, Kuijpers-Jagtman A-M, Zielhuis GA, Merkus HMWM, Steegers-Theunissen RPM. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology* 2001;12(5):502-7.
- Van Voorhis BJ, Syrop CH, Hammitt DG, Dunn MS, Snyder GD. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility* 1992;58(5):981-5.
- Vessey MP. Epidemiological studies of the effects of diethylstilbestrol. In: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, Yamasaki H, editors. Perinatal and Multigenerational Carcinogenesis. IARC Scientific Publications No. 96. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1989:335-48.
- Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 1994;61(1):35-43.
- Weiss T, Eckert A. Cotinine levels in follicular fluid and serum of IVF patients: effect on granulosa-luteal cell function in vitro. *Human Reproduction* 1989;4(5):482-5.
- Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology*

- 1997;55(6):382-8.
- Wilcox AJ. Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *Amer can Journal of Ep dem ology* 1993;137(10):1098-104.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Med c ne* 1988;319(4):189-94.
- Williams MA, Mittendorf R, Stubblefield PG, Lieberman E, Schoenbaum SC, Monson RR. Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes. *Amer can Journal of Ep dem ology* 1992;135(8):895-903.
- Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paed atr c and Per natal Ep dem ology* 1999a;13(1):35-57.
- Windham GC, Von Behren J, Waller K, Fenster L. Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Amer can Journal of Ep dem ology* 1999b;149(3):243-7.
- World Health Organization. *Internat onal Consultat on on Env ronmental Tobacco Smoke (ETS) and Ch ld Health: Consultat on Report*. Geneva: World Health Organization, Tobacco Free Initiative, 1999. Report No. WHO/NCD/TFI/99.10.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft PalateCran ofac al Journal* 1997;34(3):206-10.
- Yeruchimovich M, Dollberg S, Green DW, Mimouni FB. Nucleated red blood cells in infants of smoking mothers. *Obstetr cs and Gynecology* 1999;93(3):403-6.
- Yoshinaga K, Rice C, Krenn J. Effects of nicotine on early pregnancy in the rat. *B ology of Reproduct on* 1979;20(2):294-303.
- Zenzen MT, Puy LA, Bielecki R. Immunodetection of benzo[a]pyrene adducts in ovarian cells of women exposed to cigarette smoke. *Molecular Human Reproduct on* 1998;4(2):159-65.
- Zenzen MT, Reed TE, Wang P, Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in vitro fertilization therapy. *Fert l ty and Ster l ty* 1996;66(4):614-9.

第6章

間接喫煙曝露による小児における呼吸器系への影響からの抜粋

はじめに	52
間接喫煙の煙による健康影響のメカニズム	53
はじめに	53
肺の発育および成長	53
免疫学的影響および炎症	54
要約	56
エビデンスのレビューに用いた方法	57
乳児および低年齢の小児期における下部呼吸器疾患	58
証拠の統合	58
結論	59
考察	59
中耳疾患とアデノイド口蓋扁桃摘出	60
証拠の統合	60
結論	60
考察	60
学童期の小児における呼吸器症状および有病率の高い喘息	61
証拠の統合	61
結論	62
考察	62
小児期喘息発症	62
証拠の統合	62
結論	63
考察	63
アトピー	64
証拠の統合	64
結論	64
考察	64
肺の発育と肺機能	65
証拠の統合	65
結論	66
考察	66
結論	66
全般的な考察	67
文献	68

はじめに

小児の呼吸器系の健康に対する親の喫煙の悪影響は、過去数十年間にわたり、臨床および公衆衛生上の懸念事項であった。早くも1974年に、ランセット誌に発表された2つの論文により、親の喫煙と乳児における下気道疾患（LRI）リスク間の関係の可能性が読者に警告された（Colley et al. 1974; Harlap and Davies 1974）。間接喫煙曝露の小児に対する悪影響は既に示唆されていた（Cameron et al. 1969; Norman-Taylor and Dickinson 1972）が、若い年齢における急性胸部疾患との関連は、肺の成長、小児期における慢性呼吸器疾患および成人の慢性閉塞性肺疾患に対する長期的影響の疑いにより、当面および継続的な興味を持たれた（Samet et al. 1983）。

続いて、多くの疫学研究により、小児期を通じての親の喫煙と呼吸器疾患およびその他の有害な健康への影響の関連が明らかになった。対象となる曝露には、妊娠中およびその後の母の喫煙、父親の喫煙、親の喫煙全般およびその他の人による喫煙などが含まれる。1986年には、十分なエビデンスにより、米国公衆衛生総監が、親が喫煙する小児では、乳児期における急性呼吸器疾患および関連する入院の頻度が高いと結論した（米国保健福祉省 [USDHHS] 1986）。1986年米国公衆衛生総監報告書は、より年長の小児では、咳および咳の頻度が高く、中耳疾患との関連の若干のエビデンスがあることにも注目した。この報告書は、小児における肺の成長遅延と親の喫煙との関連にも言及した。様々な機関による複数の信頼できるレビューが、1986年の報告後に行われた（米国環境保護庁 [USEPA] 1992; 米国国立がん研究所 [NCI] 1999）。一部の研究者は系統的な文献レビューを行い、必要に応じて、メタアナリシスを行った（DiFranza and Lew 1996; Uhari et al. 1996; Li et al. 1999）。最も包括的な系統的レビューは、英国保健省より委託された（たばこおよび健康に関する

科学委員会 [Scientific Committee on Tobacco and Health] 1998）。その後、これらのレビューの最新バージョンが、Thorax 誌に1連の論文として公表された（Cook and Strachan 1997, 1998, 1999; Strachan and Cook, 1997, 1998a,b,c; Cook et al. 1998）。これらの論文は、その後環境中たばこ煙と小児保健に関する1999年世界保健機関（WHO）協議用報告書の根拠として用いられた（WHO 1999）。米国公衆衛生総監報告書の本章では、2001年3月までに行われた文献検索に基づくレビューの主要な更新を紹介する。これらのレビューの方法は、本章の後半で説明する（「エビデンスのレビューに用いた方法」を参照）。

この後のセクションでは呼吸器系の健康影響に関する生物学的基礎を中心に扱うが、詳細な背景情報は報告書全文の第2章（間接喫煙の毒性学）に示されている。報告書全文では、小児の間接喫煙曝露による次の様々な悪影響のエビデンスを別々のセクションで検討している：別のセクションでは、小児の間接喫煙曝露による次の様々な悪影響のエビデンスをレビューする：乳児期および低年齢の小児期における LRI、中耳疾患およびアデノイド口蓋扁桃摘出術、学童期の小児における呼吸器症状の頻度および喘息の流行、小児期における喘息発症のコホートおよび症例・対照研究。また複数の生理学的測定値、肺機能、気管支の反応性およびアトピー感受性に対する親の喫煙の影響のエビデンスについてのレビューもある。各セクションは、概要およびエビデンスの解釈で終了する。

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。

間接喫煙の煙による健康影響のメカニズム

本セクションでは、小児の呼吸器系に対する間接喫煙の生物学的影響について検討する。後のセクションで、乳児および小児に対する有害な健康影響のエビデンスを要約し、これらの影響の仮定機序を説明する。報告書全文の第2章に、これらの機序に関する補助的な一般データが提示されている。

はじめに

妊娠中の喫煙女性は、肺成長の臨界期中に胎児をたばこ煙成分に曝露させ、この結果は持続する可能性がある。乳児期および低年齢の小児期における間接喫煙への出生前対出生後の曝露の寄与は、妊娠中に喫煙する女性が、ほぼ例外なく分娩後も喫煙を継続するため、分離が困難である。小児については、免疫系および肺の成長および発育に対する悪影響の結果として、間接喫煙曝露が呼吸器疾患の原因となる可能性がある。

肺の発育および成長

妊娠中の母による能動喫煙は、十分立証されている妊娠転帰に対する悪影響の原因である(USDHHS 2001, 2004)。間接喫煙に対する妊娠中の女性の曝露も、早産(Hanke et al. 1999)、低生時体重(Mainous and Hueston 1994; Misra and Nguyen 1999)および一部の試験における在胎期間結果に対して小さい乳児(Dejin-Karlisson et al. 1998)と関連があるとされている。しかし、妊娠中の母の喫煙による呼吸器系に対する発達上の影響は、早産のみ(気道が特に影響を受ける)に基づいて予測される影響を超えている。試験により、間接喫煙曝露に関連した気流の低測定値は、母の喫煙を原因とした体成長の低下では完全には説明できないことが実証された(Young et al. 2000b)。研究者は、ニコチン(子宮血流を制限し、胎児仮死を誘発する可能性がある)の血管収縮作用が、胎児の発育制限を部分的に仲介するのではないかと考えている(Philipp et al. 1984)。次に、胎児仮死は、胎児の発育遅延をもたらす。肺に対して直接の影響を持つ可能性があり、胎児の呼吸数の抑制により肺の構造に影響すると考えられる。試験により、母の喫煙後に1時間以上胎動が減少し、これが胎児仮死に一致することが実証されている(Thaler et al. 1980)。妊娠中の喫煙は、胎児の呼吸調整にも悪影響を与える可

能性がある(Lewis and Bosque 1995)。研究者は、乳児の肺機能に対する妊娠中の母の喫煙の影響について説明する複数の機序を提言している。動物および人体研究により、形態学的変質および代謝の変調は、胎盤関門を通過するたばこの煙成分に対する子宮内曝露に起因することが示唆される(Bassi et al. 1984; Philipp et al. 1984; Collins et al. 1985; Chen et al. 1987)。妊娠中の母親へのニコチン注射を伴うサルを用いた1つの試験で、肺の発育不全および発育中の肺胞における変化が認められた(Sekhon et al. 1999)。試験責任医師は、この結果が、ニコチン投与により拡大および結合の増大を示したニコチン様のコリン作動性受容体に仲介されると仮定した。このモデルを用いた詳細な研究により、発育中の肺で膠原質の異常が認められた(Sekhon et al. 2002)。このモデルおよび類似モデルを用いた試験では、新生児肺に対するニコチンの様々な影響が示された(Pierce and Nguyen 2002)。子宮内胎児発育遺伝子のプログラミングは、肺の発育および疾患感受性(その他の疾患における継続中の研究領域)に生涯にわたり影響する可能性がある。現在、Barkerら(1996)により提唱された一般仮説に続き、若年期のイベントおよび将来の疾患リスクに関する実質的な研究が行われている。間接喫煙曝露は、発育中の肺に構造変化をもたらす可能性もある。Collinsら(1985)は、ラットモデルにおいて、間接喫煙に対する妊娠ラットの子宮内曝露が、肺容量の低下を伴う仔ラットにおける肺形成不全に関連していることを認めた。このラットモデルでは、曝露により、肺胞数が減少したが、その大きさは増大した。Brownら(1995)は、健康な乳児53例の呼吸メカニクスを評価し、母の喫煙による出生前のたばこ煙曝露が気道サイズの低下および肺の性質の変化をもたらす可能性があることが、結果のパターンから示唆されると判断した。子宮内の肺の成熟は、内分泌環境により調整され、肺の発育に関連した間接喫煙曝露の時期は、呼吸機能に生涯にわたる影響を及ぼす可能性がある。間接喫煙の成分は、その後、肺の発育を犠牲にして肺の成熟を促進する子宮内のストレス反応を高める可能性がある。複数の試験により、間接喫煙曝露に続く胎児の内分泌環境に対する影響が実証された(Divers et al. 1981; Catlin et al. 1990; Lieberman et al. 1992)。ヒトの乳児における

胎児サイズと不均衡なレクチン/スフィンゴミエリン(L/S)比により判断されるさらに進行した肺の成熟と母の喫煙の関連も、試験により認められた(Mainous and Hueston 1994)。羊水内で測定されたコチニン濃度は、L/S比と正の相関があった。試験により、遊離、抱合型および総コルチゾール濃度の上昇も認められ、胎児に対する間接喫煙のホルモン作用への直接的あるいは間接的役割の可能性が示唆された(Lieberman et al. 1992)。他の研究者は、妊娠中の非喫煙者と比較して、妊娠中の喫煙者における羊水内カテコールアミン濃度が高いことを実証し、間接喫煙による内分泌機構への影響がさらに裏付けられた(Divers et al. 1981)。

複数の試験により、呼吸器系の発育に対する間接喫煙の作用が、子宮内曝露から始まることを示唆される(Tager et al. 1995; Stick et al. 1996; Lodrup Carlsen et al. 1997)。Stickら(1996)は、生後最初の3日間(すなわちすべての出生後曝露前)に測定した呼吸流量の低下パターンにおける子宮内紙巻たばこ煙曝露の用量依存的な影響を報告した。この影響は、生時体重に対する喫煙の影響とは無関係であった。Hooら(1998)は、出生前のたばこ煙曝露の影響が妊娠期間の最後の数週間の影響に限定されるかどうかの調査を目的に、妊娠中に喫煙および非喫煙の母親の早産児における呼吸機能を評価した。早産児(平均で7週間早い)で呼吸機能の損傷が観察され、出生前のたばこ煙曝露の悪影響が子宮内発育の最後の数週間に限定されないことが示唆された。呼吸時間に対する最大呼吸流量までの時間の比(TPTEF:TE)は、子宮内間接喫煙曝露乳児で非曝露乳児と比較して低かった(平均0.369,標準偏差[SD]0.109対平均0.426,SD0.135, $p < 0.02$)。TPTEF:TEは気道の直径と関連しているため、これらのデータは、子宮内での紙巻たばこ煙曝露が気道の発育に影響する可能性を示唆している。子宮内間接喫煙に曝露した乳児における機能的残気量(VmaxFRC)での低い最大努力性呼吸流量(Hanrahan et al. 1992)および低下した呼吸流量(Brown et al. 1995)により、妊娠中に喫煙する母親の乳児は気道が小さいという主張がさらに裏付けられる。気道壁厚の増大および平滑筋の増大(いずれも気道直径の低下につながる可能性がある)が、乳幼児突然死候群(SIDS)で死亡した子宮内でのたばこ煙曝露乳児で認められた(Elliott et al. 1999)。間接喫煙曝露の動物モデルにおいて、主流煙(能動喫煙からの)あるいは間接(副流)煙に曝露されたラットの胎児では、肺容量の減少、

実質組織内の弾性組織の減少、間質組織の密度増加ならびにエラスチンおよび膠原質の不適切な発達が見られた(Collins et al. 1985; Vidic 1991)。これらの動物およびヒトのデータは、発達中の肺に対するたばこ煙への子宮内曝露の悪影響の明確なエビデンスを示している。試験は、動物モデルおよびSIDSで死亡した曝露小児における構造的変化も示している。生理学的所見から、肺メカニクスの変化および構造の変化に一致する減圧空気流が示唆される。

免疫学的影響および炎症

肺の免疫表現型(すなわち肺における免疫応答パターン)の発達は、特にヘルパーT細胞1型(Th1)経路(細胞性免疫を仲介)およびTh2経路(アレルギー反応を仲介)に関連して、喘息のリスク測定に重要な役割を持つと考えられる。間接喫煙曝露は、Th2経路に沿った免疫学的発達を促進し、これにより、喘息および慢性呼吸器疾患の好発を伴う中間表現型の一因となる可能性がある。子宮内で始まり、出生後発達の臨界期間中持続する遺伝子・環境相互作用は、最も理解されていないが、可能性として最も重要な間接喫煙の持続的影響の機制的経路に相当する。疫学的な証拠のメタアナリシスにより、出生前の親の喫煙(あるいは低年齢の小児期の間接喫煙曝露)はアレルギー感作のリスクを増大させないことが示唆されるが、その他の系統の機制的研究では、免疫および炎症反応に対する間接喫煙の様々な影響が確かに認められる(Strachan and Cook 1998b)。

T細胞に対する間接喫煙の作用は、遺伝子調節、炎症細胞機能、サイトカイン産生および免疫グロブリンE(IgE)合成に影響する可能性がある。これらの影響は、免疫系の個体発生と結び付け、小児期におけるその後のアレルギー発現について考えることが特に重要である。研究者は、主流および副流煙縮合物が、Igオプソニン化ヒツジ赤血球の食作用、クラスII主要組織適合複合体発現および酸化窒素合成など(すべて免疫に関する代表的な作用)複数のマクロファージ機能のインターフェロンガンマ誘発を選択的に抑制することを実証している(Braun et al. 1998; Edwards et al. 1999)。

抗原提示における変化は、気道だけでなく吸収された毒物が分布する他の身体部分にも起こる可能性がある。マクロファージは、免疫応答性の強力な効果細胞である;環境負荷に応答するその能力の抑制は、免疫機能に対して一生涯続く影響を持つ可能性がある。

間接喫煙曝露の結果として、免疫応答が強化されることもある。動物研究により、間接喫煙への曝露による IgE、好酸球および Th2 サイトカイン（特にインターロイキン [IL]-4 および IL-10）の上昇が実証されている。これらの上昇は、アレルギー感作の可能性およびアトピーの表現型発現を増大する可能性がある。オパールミン (OVA) 抗原に感作し、6 時間/日、5 日/週、6 週間間接喫煙に曝露されたマウスにおいて、研究者は、血液中の総 IgE、OVA 特異的免疫グロブリン G1 および好酸球における上昇を測定した (Seymour et al. 1997)。これらの測定により、吸入された抗原に対するアレルギー反応の上昇が示された。このマウス・モデルの結果に基づき、試験責任医師は、Th2 応答の上昇によるアレルギー感作が間接喫煙に曝露された個体におけるアレルギー発現の一因となる可能性があると結論した (Seymour et al. 1997)。その他の試験では、間接喫煙とともに OVA に曝露されたマウスにおいて、気管支肺胞洗浄液中の IL-5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子および IL-2 の上昇が実証された。これらのマウス・モデルでは、インターフェロンガンマ濃度は低下した。OVA のみに曝露されたマウスでは、これらのサイトカインの変化はみられなかったため、間接喫煙により、通常の中性の抗原に対する感作の表現型が誘発される可能性があると考えられる (Rumold et al. 2001)。動物のデータはヒトの疫学的データより強固であるが、ヒトにおける研究は、アレルギーの表現型に対するたばこ煙曝露の作用を支持している。

アレルギーは、基礎となる感受性を有する人における複数の相互作用要因により引き起こされる。子宮内および出生後の間接喫煙曝露は、いずれもアレルギーの表現型の発現を促進すると考えられる。マウスの新生児期間に提示された抗原は、Th2 経路（すなわちアレルギーの表現型に向けた）にわたる免疫の発達および応答を歪める (Forsthuber et al. 1996)。ヒトの胎児では、胎盤を介して仲介された母のシステムの影響下で、抗原に対する反応としての Th2 の選択が進展すると考えられる (Michie 1998)。Magnusson (1986) は、非アレルギー性の両親から生まれた新生児の研究を行い、子宮内でのたばこ煙曝露がアレルギーの表現型を促進することを示唆するエビデンスを発見した。非喫煙の母から生まれた小児における IgE 濃度と比較して、母が喫煙する小児では、高 IgE 濃度リスクの 3 倍の上昇が観察された。総血清 IgE 濃度は、喫煙する母の乳児 (60.8 国際単位 [IU]) では、非

喫煙の母親の乳児 (9.8IU) と比較して、大幅に高かった。

アトピーは、IgE 介在皮膚検査陽性あるいは特異的 IgE の高血中濃度のいずれかを特徴とすると考えられる。アトピーは喘息のリスク要因に相当し、気管支の応答性の上昇は高血清 IgE 濃度に関連している。人体研究により、間接喫煙曝露が IgE 介在性応答の上昇に関連するかどうかに関して、種々のエビデンスが得られている (Weiss et al. 1985; Martinez et al. 1988; Ownby and McCullough 1988; Stankus et al. 1988)。Weiss ら (1985) は、母の喫煙が 4 つの一般的なアレルギーに対する皮膚検査により評価された 5~9 歳の小児におけるアトピーに関連していることを実証した。Ronchetti ら (1990) は、IgE 濃度および好酸球数に対する曝露の影響を実証した。好酸球数は、非曝露の男児と比較して、間接喫煙に曝露された男児では 3 倍以上高かった。各男児が曝露された紙巻たばこの本数と好酸球増加レベル間には、用量反応関係があった (Ronchetti et al. 1990)。

紙巻たばこの主流煙が、気道炎症 (Niewoehner et al. 1974) および若い喫煙者における大小の分子に対する気道浸透性の上昇 (Simani et al. 1974; Jones et al. 1980) の原因となることを、研究者は数十年前に示した。主流煙と副流煙間の質的な類似点を考えると、これらの影響は不随意のたばこ煙曝露に関連すると考えられる (USDHHS 1986)。

小児の肺に悪影響を及ぼすと考えられる副流煙には、多くの特有の成分がある。例えば、リポ多糖類 (LPS) として知られている細菌内毒素は、主流および副流のたばこ煙のいずれにおいても検出できる。研究において、使用された通常および軽い実験用の標準的な紙巻たばこからの主流および副流煙中に生物活性のある LPS が検出された (主流煙：通常の紙巻たばこ 1 本当たり 120±64 ナノグラム [ng]、軽い紙巻たばこ 1 本当たり 45.3±16 ng；副流煙：通常の紙巻たばこ 1 本当たり 18±1.5 ng、軽い紙巻たばこ 1 本当たり 75±49 ng)。

試験責任医師は、紙巻たばこの煙への慢性的な LPS の曝露が間接喫煙の炎症性影響の一因となることを示唆した (Hasday et al. 1999)。その他の研究は、LPS の曝露によりアレルギー負荷に対する反応が変化する可能性を示している (Tulic et al. 2000)。

研究者は、感受性のある個体に対するエンドトキシン既知の病理学的影響のために、エンドトキシンのこの仮定された役割を検討する必要がある。グラム陰性菌の細胞壁の成分として、エンドトキシンは環境中に遍在し、ハウスダスト (Michel et al. 1996) 中および環

境大気汚染 (Bonner et al. 1998) 中に高濃度で認められる可能性がある。マクロファージの活性化は低濃度のエンドトキシンへの曝露に起因する可能性があり、炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6 および IL-8 など) およびプロスタグランジン分子の形成に重要なアラキドン酸代謝物のカスケードを引き起こす (Bayne et al. 1986; Michie et al. 1988; Ingalls et al. 1999)。研究により、エンドトキシンを含むダスト負荷後の気管支肺胞洗浄液中で好中球濃度の上昇が認められた (Hunt et al. 1994)。可逆的な気道閉塞は、空気中のエンドトキシンの吸入と関連した。ポストンにおける乳児のコホート研究で、Park ら (2001) は、単変量のモデルを用い、ダスト中の高いエンドトキシン濃度と生後 1 年目における喘鳴の有意な関連を認めた (相対リスク [RR] = 1.29 [95% 信頼区間 (CI), 1.03~1.62])。多変量モデルにおいて、ダスト中の高エンドトキシン濃度は、生後 1 年目における喘鳴性疾患の再発リスク増大に関連していた (RR = 1.56 [95% CI, 1.03~2.38]) (Park et al. 2001)。子宮内、乳児期および小児期における間接喫煙由来のエンドトキシンへの曝露により、気道炎症が増大し、新たな間接喫煙曝露と相乗的な相互作用が起こる可能性がある。喫煙は、通常屋内空気中の微粒子負荷の一因となり、研究により、呼吸可能なサイズ範囲の粒子状物質吸入が肺の炎症の一因となることが実証された (米国学術研究会議 2004)。粒子に誘発された炎症の影響の 1 つは、低年齢の小児期における咳および喘鳴を伴う中間表現型と考えられる。試験責任医師は、喫煙者の子供における咳および喘鳴症状の発現について説明することを目的として、間接喫煙

曝露のモルモット・モデルを用いて、咳および気道狭窄に対する知覚神経経路を調査した。モルモットを 6 時間/日、5 日/週、1 週齢から 6 週齢まで副流煙に曝露させると、肺 C 線維の興奮性の上昇 (Mutoh et al. 1999) および受容体の急速な適合 (Bonham et al. 1996) が認められ、これは吸入された刺激物および毒素からの肺の保護における反射反応誘発の主要な原因と考えられる (Lee and Widdicombe 2001)。これらの研究により、咳および喘鳴が神経経路の刺激および炎症により引き起こされる可能性があるという結論に至った。

要約

小児期の呼吸器疾患には、感染症、出生前の肺構造の変化、炎症およびアレルギー反応など多様な疾患および内在する病原性機序が含まれる。間接喫煙が、変化した臓器の成熟および免疫機能を介して、長期にわたる呼吸器疾患の発現の一因となる可能性がある。間接喫煙の有害な健康影響の基礎となる機序は、子宮内期間から思春期後期の肺発育の完了までに及ぶ肺の発育および発達段階にわたって変化する。間接喫煙の長期的な影響は、現在研究中の分野である。これらの影響は、個別の遺伝的感受性および遺伝子・環境相互作用のため、個人間で異なる可能性がある。次の考察において、上記で検討した機序を反映すると考えられる小児に対する間接喫煙の健康影響に関する利用可能な観察によるエビデンスを要約する。考察では、この機序の理解に照らしたエビデンスの解釈も行う。

エビデンスのレビューに用いた方法

本報告書に用いたブリーディングのための検索方法および統計的方法は、Strachan および Cook (1997) によるこの項目の過去のレビューに用いられた方法と同一であった。著者は、小児における間接喫煙の煙曝露に関連する公表された研究論文、書簡およびレビュー論文を選択するため、医学問題表題集 (MeSH) を用いて EMBASE Excerpta Medica および Medline データベースの電子検索を行った。EMBASE の方法は、タイトル、キーワードおよび関連する抄録の原文語検索に基づいた；英語以外の論文は含まれなかった。この検索は 2001 年まで行われた。

家族に喫煙者を有するおよび有しない小児における重要な結果に対するオッズ比 (OR) に関連する情報を、各研究から抽出した。出生前あるいは出生後に母の喫煙に曝露した小児および曝露しなかった小児に関するデータは、別々に抽出した。本レビューでは、母親が喫煙者でない場合、その他の家族 (通常父親) の喫煙による小児に対する影響にも特に取り組む。すべての研究で、これらの指標のすべてに関する情報が提供されたとは限らなかった。最も多い方法は、どちらかの親による喫煙対両親が非喫煙、および母親による喫煙対父親のみの喫煙あるいは両親が非喫煙の影響であった。出生前と出生後の母の喫煙について少しでも詳細に区別した研究はほとんどなかったが、区別を行った研究は考察に含めた。両親が非喫煙に対する両親が喫煙の影響の OR も、学童期の小児の横断調査から抽出した。大部分の研究が、主要な曝露指標として自己報告による親の喫煙行動を使用しているため、また西洋諸国における曝露の主要な原因が圧倒的に母、次いで父親の喫煙である (Cook et al. 1994) ため、本章全体にわたり、親、母および父の喫煙という用語を、小児に対する間接喫煙の煙曝露の主要な原因を表すために用いた。症例・対照研究、横断的研究およびコホート研究のすべてのタイプの研究から引き出すことができるため、OR を関連の尺度として選択した。全般的に、OR およびその 95% CI は、参加者の実数あるいは公表された縦横合計の割合からの推定数を用い、公表された集計データから算定した。この方法により、研究を越えた比較のための、家庭でのたばこ煙曝露の分類の組み合わせにおける融通性が得られた。

参加者数が得られない場合は、公表された OR およびその 95% CI を用いた。一部の研究では、

関連する乗算表 (2x2) の限界値に基づき、近似標準誤差 (対数 OR について) を導き出す必要があった。OR が性別で分けて示された場合は、プールした OR および 95% CI は、変動に反比例する重みを用いた加重平均 (対数スケール) を利用して算定した。OR ではなく罹患率比を示した研究論文は、要約表で確認される。

文献レビューにより、親の喫煙の影響が潜在的な交絡変数の調整により変更される程度およびどちらかの親による喫煙量などの曝露反応関係のエビデンスがあるかどうかに関する情報も確認した。年齢、性別あるいは時には別の交絡要因について、提示されたデータの標準化が可能な場合は、マンテル・ハントツェル法を用いて調整値を求めた。単一の研究に対して複数の報告書が公表されている可能性があるため、各研究から 1 つの論文 (通常、最も新しい公表) のみを、定量的メタアナリシスに含めた。しかし、一部の研究では、その他の研究論文からの情報が、潜在的な交絡あるいは用量反応関係の評価の一助となった。親の喫煙からの健康影響に関する最新のメタアナリシスを、特に本章のために行った。すべてのプールした推定値は、固定および変量効果モデルの両方を用いて算定した (Egger et al. 2001)。すべての最新の分析は、Stata を用いて行った。一部の結果については、間接喫煙曝露の時期 (妊娠中の母の喫煙、乳児期から 4 歳までの親の喫煙および 5 歳以上での親の喫煙) により、研究を分類した。

小児の肺活量測定指標に対する親の喫煙に関連した横断的エビデンスのメタアナリシスにより、1998 年のメタアナリシス (Cook et al. 1998) を更新する。以前およびより最近のメタアナリシスのいずれにおいても、次の同一の影響指標を用いた：非曝露群におけるレベルの割合として示した曝露小児と非曝露小児間の肺活量測定指標における差の平均。最新の統合では、次の 4 つの異なる肺活量測定指標を検討した：努力肺活量 (FVC)、1 秒努力呼気肺活量 (FEV1)、中間呼気流量率 (MEFR) および終末呼気流量率。

パーセントの差についてプールされた推定値は固定およびランダム効果モデルの両者を用いて計算された (Egger et al. 2001)。曝露分類が、親の喫煙と肺機能の関係に影響したかどうかを判定するため、次の曝露群内で研究をプールした：両親が喫煙対両親が非喫煙、母が喫煙対母が非喫煙、いずれかの親が喫煙

対両親が非喫煙、最高対最低コチニン分類および高水準の家庭内間接喫煙対非喫煙。年齢、性別および体の大きさ以外の変数についての調整から親の喫煙と肺機能間の関係に対する影響について調べるため、その他の変数に対する調整により、試験を別々にプールした。

最後に、このメタアナリシスでは、親の教育および社会階層などの社会経済的指標についての調整が、プールした結果に影響するかどうかとも評価した。

乳児および低年齢の小児期における下部呼吸器疾患

本セクションでは、特に生後最初の2あるいは3年における急性LRIに関するエビデンスを要約し、Strachan および Cook (1997) による以前のレビューを更新する。個別の考察では、学童期の小児に関する研究（多くは横断的）に加え、喘息の発生、予後および重症度に関する研究をレビューする。先進国では、乳児期に多くみられる一部の下気道疾患の特定の微生物学的病因および決定要因は、依然不明で研究対象となっている (Silverman 1993; Wilson 1994; Monto 2002; Klig and Chen 2003)。多くのLRIはウイルス感染に起因するが、出生時に既に検出可能な肺機能の異常に関与する出生前に決定する感受性の徴候がある (Dezateux and Stocks 1997)。本章の緒言で検討したように、母の喫煙によるたばこ煙への子宮内曝露の持続的影響は、気道抵抗および感染症によるより重度のLRIの可能性を増大させることがある。本レビューは、感染症を反映すると考えられる分類および喘鳴（感染症の結果である可能性があるが、喘息の表現型を示す可能性もある）の分類などLRIの十分な範囲を対象とする。小児期の喘鳴には、それぞれ異なるパターンの発生、予後およびリスク要因を伴ういくつかの表現型があるという新たなコンセンサスも生まれている (Wilson 1994; Christie and Helms 1995)。しかしながら、これらの異なる「喘息の表現型」を、研究あるいは臨床的な目的で、どのように特徴づけるべきかに関しては、確実性はそれほど高くない。トゥーソン（アリゾナ州）の出生コホート研究の結果により、低年齢の小児期における喘鳴の表現型のシンドローム、その後の小児期における喘息症状の発現および持続性疾患間の生理学的および免疫学的な相違が示唆される (Martinez et al. 1995; Stein et al. 1997)。これらの結果は、まだ他の大規模な母集団サンプルにおいて包括的な方法で反復されておらず、必要な時系列データを提供する進行中の大規模コホート研究は、ほとんどない。間接喫煙とリスクの関連が表現型ごとに異なるとする

と、疫学研究における表現型の分類は間接喫煙に関連する。

証拠の統合

親の喫煙とLRI間の関連の結果は、多様な研究の対象集団、研究デザイン、症例確認の方法および診断上の分類にわたって一致している。この関連を、交絡あるいは公表バイアスに起因すると考えることはできない。2つの研究のみで、逆相関がみられた。母の喫煙について逆相関を報告した小規模な1つの研究は、広い信頼限界および胎便中のコチニン濃度と正の相関を持っていた (Nuesslein et al. 1999)。ブラジルの研究では、肺炎と逆相関がみられた (Victoria et al. 1994)。開発途上国の研究は、一般に親の喫煙に対する乳児および小児の曝露と関連した高リスクがみられない傾向があった。このパターンは、細菌が重要な病原体で、バイオマス燃料の燃焼から強い影響があり (Smith et al. 2000; Black and Michaelsen 2002)、住宅の喫煙および喫煙パターンのために、間接喫煙曝露のレベルが低いと考えられる開発途上国におけるLRIの異なる性質を反映すると考えられる。喫煙パターンが国の間および時とともに異なるため、研究間でOR推定値の大きさに若干の変異が予想され、研究の方法はすべての点では一致していなかった。この変異は、一部のプール解析における統計的な有意差のある不均一性に反映されている。このため、固定効果の推定下で導き出された要約したORは、慎重に解釈するべきである。変量効果法は、そのより広い信頼限界が研究間の不均一性を反映するため、これらの状況では、より適切と考えられる。しかし、変量効果法は、小規模な研究に対して大きなウェイトを置くため、この方法はすべての公表バイアスの影響に大きな感受性がある。したがって、大規模な研究のみを考慮すると、母の喫煙についての固定効果推定値は1.56、変量効果推定値は1.72であった。とにかく、プー

ルした推定値は統計的に有意であり、関連が偶然に現われる可能性はほとんどない。

引用した研究論文は、タイトルあるいは要約における受動/不随意喫煙および小児に関連するキーワードを用いて選択した。小児における不随意喫煙の過去のレビューに対するクロスチェックを行った場合、主要な脱落は確認されなかった (USDHHS 1986; USEPA 1992; DiFranza and Lew 1996; Li et al. 1999) が、系統的な検索では、他に引用されない関連文献を確認した。選別し、正の相関を報告する研究に向かっバイアスがかかった可能性がある；有意差がない無効な結果と比較して、統計的に有意差のある結果が要約で言及される可能性は高いと考えられる。高 OR のうちの 3 つは、不随意喫煙が最初の研究の焦点ではなかった小規模の症例・対照研究 (Hall et al. 1984; McConnochie and Roghmann 1986; Hayes et al. 1989) に由来し、これらの 3 つの研究については、公表バイアスが働いていた可能性がある。固定効果法と比較して、変量効果により得られた若干高いプールした OR は、比較的大きな OR を有するこれらの小規模な研究に対する変量効果法により割り当てられたより大きなウェイトを反映する。しかし、どちらかの親による喫煙の影響に関するメタアナリシスにおける大規模な中国の研究 (Chen et al. 1988a; Jin and Rossignol 1993; Chen 1994) を加えても、これらのコミュニティでは喫煙する母親はほとんどいなかったため、控え目な影響であった (すなわち、小さいプール推定値) と考えられる。

LRI と父親の喫煙の関連についての生物学的基礎は複雑である可能性があり、出生前後に影響を及ぼす障害のメカニズムを反映すると考えられる。これらのメカニズムは、呼吸器感染症をより重度にするか、恐らく感染の可能性を高める方向に作用する。ウイルス感染は特徴が明らかな病因因子 (Graham 1990) であるが、妊娠中の母の喫煙に起因する出生時から検出可能な肺機能の異常により、疾患の重症度が部分的に判定される可能性を示すエビデンスもある (Dezateux and Stocks 1997)。他のエピソードが、関連するアトピー性の症状発現を有するより持続性の小児喘息の最初のエビデンスであることもあるが、細気管支炎など多くの低年齢の小児期の喘鳴エピソードが、通常この範囲のウイルス疾患の一部を形成する (Silverman 1993; Martinez et al. 1995)。このエビデンスは、親の喫煙により、呼吸器病原体による感染率が上昇することは示していない。喫煙家庭と非喫煙家庭の乳児間では、呼吸器系ウイルスの分離頻度は等しい (Gardner et al. 1984)。

喘鳴と非喘鳴疾患の発生率に対する親の喫煙の影響は同程度に現れ、より特異的に喘息に関連したメカニズムに対する影響ではなく、呼吸器感染症への曝露時の臨床的疾患に対する感受性の全体的な上昇が示唆される。母親が非喫煙の家族からのプールした結果は、親の喫煙の影響が、家庭内でのたばこ煙への出生後 (すなわち環境的) の曝露に少なくとも部分的に起因することを示している。他の家族と比較して、母の喫煙の影響がやや強いことは、主要な養育者としての母親の役割に関連していると考えられ、これにより、母の喫煙からの子供の高い出生後曝露の程度が説明されるであろう。しかし、妊娠中の母の喫煙の特異的な悪影響として、子宮内での肺の発育の変化を示すエビデンスもある (Tager et al. 1993)。

親の喫煙の影響は、潜在的な交絡変数を測定し、分析に組み入れた研究におけるこのような変数とは大部分は無関係であり、他の要因による残差交絡の可能性が低いことを示している。したがって、喫煙に関連した家族の特徴ではなく、両親による喫煙が、小児に悪影響を及ぼし、LRI を引き起こすと思われる。このエビデンスは、親の喫煙と急性 LRI 間に因果関係があると他の最近のレビューで認められた結論を裏付けている (USDHHS 1986; USEPA 1992; DiFranza and Lew 1996; WHO 1997; Li et al. 1999; カリフォルニア EPA 2005)。これらの結果は一致しており、曝露・転帰関係における時間の経過順が適切で、生物学的に妥当性がある。エビデンスは生後最初の 2 年間で最も強い。レビューした研究により、特に肺炎および気管支炎については、2~3 歳以降の推定される影響における明らかな低下も示唆される。年長の小児に関する一部の研究で、統計的に有意な関係は認められなかったが、これは、年齢が高くなると間接喫煙曝露の影響がないことを示すものと解釈するべきでない。

結論

- 1 親の喫煙からの間接喫煙曝露と、乳児および小児における下部呼吸器疾患との因果関係を推論するための証拠は十分である。
- 2 下部呼吸器疾患のリスク上昇は母親の喫煙によって最大となる。

考察

呼吸器感染症は、依然として、米国等の先進国における小児期の病的状態の主要原因であり、世界における小児期の死亡の主要原因で

ある。親の喫煙（特に母の喫煙）の影響は、実質的に大きい。妊娠中の母の喫煙から始めて、両親による喫煙を減少させることにより、LRI の発生が減少するはずである。妊娠中の女性、乳児および小児に対して医療を提供す

る医療関係者は、禁煙を促すべきである；禁煙できない両親には、家庭内で喫煙しないよう働きかけるべきである。

中耳疾患とアデノイド口蓋扁桃摘出

親の喫煙と小児における滲出液（OME）を伴う中耳炎（OM）のリスクとの関連の可能性は、1983 年に最初に示唆された（Kraemer et al. 1983）。その後の多くの疫学研究は、間接喫煙曝露と耳、鼻および咽頭（ENT）の病気との関係を調査し、エビデンスが記述レビュー（USEPA 1992; Gulya 1994; Blakley and Blakley 1995; NCI 1999）および定量的メタアナリシス（DiFranza and Lew 1996; Uhari et al. 1996）に要約されている。Strachan および Cook (1998a) は、親の喫煙と小児における急性中耳炎（AOM）、再発性中耳炎（ROM）、OME（中耳炎）および ENT 手術との関連を示すエビデンスを系統的にレビューした。本セクションは、前述の方法に従いこの 1998 年のレビューを更新する。Thornton および Lee (1999) による概要に引用された完全な雑誌での公表文献も考慮したが、要約および会議の議事録は含めなかった。

証拠の統合

異なる試験デザインからの、また幼児における中耳に関連した異なる慢性あるいは再発性疾患の転帰についての証拠は、親の喫煙と関連してリスクが小幅な上昇を示すことにおいて極めて一致している。用いられた転帰の尺度は誤って分類されやすいが、この不均一性にもかかわらず、証拠は一致している。現在、定量的要約は AOM まで拡大できるが、過去 4 年間のその後の公表文献は、1997 年のメタアナリシス（Strachan and Cook 1998a）の結果には実質上の影響はない。選別（照会）バイアス、情報（公表）バイアスあるいは交絡に関する可能性のあるすべての方法論的な問題に取り組む単一の試験はない。しかし、客観的計測値、対応デザインあるいは多変量解析を用いて、これらの可能性のある方法論的な問題を検討した複数の試験により、間接喫煙曝露と中耳疾患の関係が、複数の研究にわたって、あるいは潜在的な交絡を調整した研究内で、影響の大きさにほとんど変化もなく一貫して認められることが分かった。上気

道に対するたばこ煙成分の影響に関連した病原性メカニズムは複数考えられる（Samet 2004）（報告書全文の第 2 章「間接喫煙の毒性」も参照）。したがって、急性および慢性中耳疾患と間接喫煙曝露間の因果関係は、生物学的に妥当性がある。

結論

- 1 親の喫煙と、急性および再発性中耳炎および慢性中耳滲出液を含む小児の中耳疾患との因果関係を推論するための証拠は十分である。
- 2 証拠により、親の喫煙と中耳滲出液の自然歴との因果関係が示唆されるが、十分ではない。
- 3 親の喫煙と、小児のアデノイド摘出または扁桃摘出のリスク上昇との間に因果関係があるかないかを推論するための証拠は不十分である。

考察

急性および慢性中耳疾患の病因は、まだ研究の焦点段階である。それにもかかわらず、親の喫煙が中耳疾患の原因になるという結果から、この多くみられる疾患の予防のための可能性が提供される。急性および慢性中耳疾患の診断を行う医療提供者は、喫煙する両親と、その子供に対する影響について話し合う必要がある。

学童期の小児における呼吸器症状および有病率の高い喘息

子供の健康に及ぼす親の喫煙の有害作用を実証した最初の報告(電話調査に基づく)は1960年代後半に発表された(Cameron 1967; Cameron et al. 1969)。1970年代初めまでに、より本格的なデザインをもつ研究が呼吸器症状について検討した(Norman-Taylor and Dickinson 1972; Colley 1974; Colley et al. 1974)。それ以降、多くの疫学研究によって、親の喫煙と小児期を通しての呼吸器症状および疾患との関連性が認められてきた。これらのアウトカムは、米国公衆衛生総監の1984年および1986年の報告で考察された(USDHHS 1984, 1986)。1992年EPAリスクアセスメントの記述的レビュー(USEPA 1992)は、呼吸器症状と家庭での間接喫煙曝露との因果関係を示すエビデンスは就学前の小児では非常に強いが、学童期の小児ではそれほど強くないと結論した。その後の量的レビューでは、異なったタイプの間接喫煙曝露と異なった年齢でのその影響を区別することはできなかった(DiFranza and Lew 1996)。

このセクションは、学校または人口における調査から評価し、5歳から16歳の小児における呼吸器症状と喘息の有病率に関するエビデンスをまとめている。このレビューには主として横断研究および適時の1時点で検討されたコホートが含まれており、Cook and Strachanによる1997年早期のレビュー(1997)を更新した。この章のその後のセクションは、喘息の発症と不随意喫煙への曝露に関する研究に取り組んでいる。喘息に関する2組のアウトカム指標—有病率と罹患率—は分けられた。これは有病率は罹患率を決定する要因ばかりでなく、持続性に影響する要因も反映しているためである。しかし、喘息有病率の研究については、喘息発症と関連したエビデンスを評価する場合、さらに検討が加えられた。喘息の存在を確認するために用いられるアプローチが異なっているため、また、年齢によって喘息の表現型が異なっているため、様々なデザインをもつ試験を比較する場合さらに複雑さ加わる。さらに、喘鳴、咳、痰、および呼吸困難は喘息のある小児の共通症状である。

証拠の統合

本報告は、間接喫煙曝露が小児期の呼吸器症状および喘息の有病率を上昇させる複数の機序について説明している。子宮への影響を介

してまたは出生後曝露による炎症および肺免疫表現型の変化を介して、間接喫煙曝露は呼吸器症状および喘息の有病率を上昇させる可能性がある。様々な国からの複数の研究によって、親の喫煙が学童の喘息および呼吸器症状(喘鳴を含む)と正の相関性をもっていることが一貫して示されている。個々の研究の所見とプール解析によって、このような相関性が偶然のみに帰せられる可能性は低いことが示されている。

異なったアウトカムの指標でも、影響の大きさは類似していた。特に喘鳴について推定された影響は、範囲の広い交絡する可能性のある環境およびその他の因子について調整しても、強固なものであった。この頑健性は、残りの交絡が問題となる可能性が低いこと、および親の喫煙と学童における喘息および呼吸器症状の有病率との関連に因果関係があるという結論を支持している。

原因を解釈するための例は、喫煙する親の数(なし、片親のみ、または両親とも)と共にORが上昇する傾向があることによってさらに強められている。メタアナリシスでは、喫煙する親の数による傾向は、喘息、喘鳴、および咳については統計学的に有意であった。また、個々の研究のほとんどでもこの傾向は明らかであった。母の喫煙の影響は父親の喫煙よりも大きい、それでも父親の喫煙の影響がいくらかあるという証拠がある。母の喫煙は学童期の小児におけるコチニン濃度高値と関連しており、母の喫煙は、間接喫煙に対する小児の曝露により大きな影響をもっていることを意味している(Cook et al. 1994)。これらの結果は、出生前曝露も一因となっている可能性はあるが、喘息やその他の症状に関するリスクの上昇が出生後曝露を反映していることも意味している。まず、父親の喫煙の影響がある；次に、リスクは家庭内の喫煙者の数と共に上昇する；3番目に、妊娠中に喫煙しなかった多くの女性が出産後喫煙する；そして4番目に、限定的な証拠から、以前の喫煙者の子供では症状が増加しないことが示されている。1日あたりに家庭内で喫煙される紙巻タバコの数との用量反応傾向または曝露された小児のみの間での用量反応傾向を検討した研究はほとんどない。

横断調査によって確認された症状の有病率は、疾患の罹患率および予後によって決定され、罹病のパターンは、多数の症状の軽い小児によって占められている傾向がある。ORが異な

った重症度指標について報告されている研究および喘鳴の有病率が低い場合 OR が最高値である研究の両者で、間接喫煙曝露がより重度の喘鳴と関連しているということが示唆された。

結論

- 1 親の喫煙と、学童期の小児における咳、痰、および呼吸困難との因果関係を推測するための証拠は十分である。
- 2 親の喫煙と、学童期の小児がかつて喘息を生じたことがあることとの因果関係を推論するための証拠は十分である。

小児期喘息発症

この章ですでに考察したように（「乳児期および低年齢の小児期における下気道疾患」参照）、親の喫煙と、喘鳴を伴う疾患を含め、生後1年または2年間に於ける急性LRIの罹患率上昇との間に因果関係がある。学童の有病率調査により、喘鳴および診断された喘息は親が喫煙している小児の間でよく起こり、より重度の症状を反映している喘鳴の定義に基づくアウトカムリスクが大きく上昇することが示された。前のセクションで提示された証拠は、親の喫煙と呼吸器症状および有病率の高い喘息との間に因果関係があるという結論を裏付けている；横断的証拠は喘息発症に対処していなかった。このセクションは、小児喘息の罹患率、予後および重症度に対する親の喫煙の影響に関する証拠を提供する喘鳴疾患のコホート研究および症例・対照研究をレビューする。これらの研究のデザインは曝露と疾患発症との時間的関連性を検討している。この考察では、学童の調査を補う所見を提供する、有病率の高い喘息の症例・対照研究も考慮している。このセクションはStrachanとCookによる1998年のレビュー(1998c)を更新している。

証拠の統合

この考察および前のセクションでまとめられた結果では、親の喫煙と喘息の罹患率、予後、有病率、および重症度との関連性について複雑な実情が示されている。家庭内に喫煙者がいる場合、特に母親が喫煙している場合、生後早い時期の喘鳴に関する罹患率および再発

考察

呼吸器症状は小児の間では、喘息のない小児の間でも、一般的なものである。間接喫煙曝露は主要症状のリスクを上昇させる；これらの症状を取るに足らないものとして退けてはならない。これらの症状は罹患した小児の活動に影響する可能性があるためである。間接喫煙曝露は喘息有病率と因果関係があり、曝露と関連したより大きな臨床的重症度を反映している可能性がある。特に家庭での間接喫煙曝露は、呼吸器症状のある小児、特に喘息のある小児を治療している臨床医によって対処されなければならない。

率の方が大きい。一方、学童期の喘息の罹患率は親の喫煙の影響をそれほど強く受けない。横断研究で、間接喫煙曝露の影響の強さでも、同様な年齢関連性の低下が明らかであった(Irvine et al.1997; Chang et al.2000)。あるいはまたは補足的に、親の喫煙は様々な形態の喘鳴に対し異なった影響を及ぼす可能性がある；低年齢の小児期ではよく起こるウイルス感染性喘鳴に強い影響があり、喘息の中では遅く生じることの多いアトピー性喘鳴への影響は弱い(Wilson 1989)。アトピー性および非アトピー性小児における喘鳴に及ぼす喫煙の影響を比較した5件の研究は、後者の仮説を裏付けているが(Kershaw 1987; Palmieri et al. 1990; Chen et al. 1996; Strachan et al. 1996; Rönmark et al. 1999)、6件目の研究では裏付けられなかった(Murray and Morrison 1990)。乳児におけるLPIに関する前のセクションでは、母親が喫煙しない家庭で出生後に父親の喫煙に曝露することによりリスクが上昇するという証拠が示されたが、母親による出生前と出生後の喫煙の影響を区別するには証拠が不十分であった。ここでレビューされたコホート研究の幾つかは妊娠中の母親の喫煙との関連で結果を報告した。これらのデータは限定的で、独立した喘息の原因としての出生前曝露の役割は不明である。公表データは不十分で、生まれてから数年後の小児期喘息の罹患率または自然歴に及ぼす母親以外の喫煙の独立した影響を評価することはできない。ほとんどのコホート研究は喘息罹患率と父親の喫煙との弱い関連性を示している。症例・対照研究では、母の喫煙の影響が優勢で、父親

による喫煙からの影響はほとんどない。乳児期における喘鳴は両親が喫煙している場合、再発する可能性が高くなるが、少なくとも母の喫煙のみでは見かけ上長期のなりリスクはほとんどないと思われる。これは、親の喫煙と、予後が良好な非アトピー性喘鳴との関連性が強いことも反映している（「アレルギー性喘息」よりも「喘鳴性気管支炎」）。一方、アトピー性の小児は程度が重く頻度が多いか、持続する喘鳴を生じる傾向があり、重度の喘息のある（「診療所」）小児による症例・対照研究は母の喫煙との正の関連性を示し、ここでも重大性が大きいと考えられた。実際、これらの症例・対照研究から、どちらかの親による喫煙についてプールされた OR (1.39) は、学童における喘鳴 (1.27) および喘息 (1.22) の横断調査からプールされた対応する OR よりもやや大きかった。さらに、ほとんどの研究は、親が喫煙している場合、喘息のある小児で疾患の重症度が重くなることを見いだした。

また、学童を対象とした有病率調査から、最近の喘鳴よりも、さらに限定的（より重度であると考える）な喘鳴の定義との関連性が強くなることが示唆された。年齢および表現型によるこれらの所見を解釈するには複雑である；罹患率および予後の研究では、親の喫煙と、軽度で一過性の経過をとる傾向のある主として早期の非アトピー性喘鳴との関係が示唆される。一方、有病率および重症度の研究では、間接喫煙の煙曝露により重度の症状のリスクが上昇し、外来診療所受診または救急病院への入院が多くなることが示唆された。

このパターンに関する1つの説明は、持続する喘息を生じるまたは誘発する因子ではなく、喘鳴発作のトリガーとしての介入性感染症と共に作用する補助因子として間接喫煙の煙をとらえることである。喘息の原因として戸外の空気汚染の関与を考慮する際にも、このような誘発（開始）と悪化（刺激）との区別が明らかとなる（Department of Health Committee on the Medical Effects of Air Pollutants 1995）。喘息の遺伝子に関する研究は決定的なものではないが、明らかに遺伝的決定因子をもつ小児喘息に関する強い家族性集積もある。乳児期の喘鳴および非喘鳴性 LRI の罹患率は両親が喫煙している場合、同じ程度上昇し、上昇は出生後間接（環境）たばこ煙曝露を、少なくとも一部は、反映している。年長の小児におけるウイルス性呼吸器感染の臨床重症度も間接喫煙曝露によって悪化する可能性があり、これによって喘鳴を含め、一般的に呼

吸器症状のリスクが上昇する。喘鳴のリスクが低い小児では、介入性感染を生じた時点での間接喫煙曝露は散発的な喘息症状エピソードを発現させるのに十分であり、軽度で、一過性のことの多い喘鳴傾向のリスクが上昇する。これについては、気道が大きくなるにつれて子供は脱却するか、年齢と共に反応しなくなる。本章の前のセクションでは、親の喫煙による間接喫煙曝露は乳児および小児における LPI の原因となるという結論に達した。このような LPI の多くに伴う喘鳴は臨床的に喘息と分類されるかもしれないが、コホート研究所見によって、この表現型が一般的に小児の年齢と共に持続することはないことが示唆された。

幾つかの以前のレビューで、間接喫煙への曝露は小児期喘息の罹患率上昇と因果関係があると結論された（USEPA 1992; Halken et al. 1995）。この関係は、気道径に及ぼす紙巻たばこの煙の急性作用ではなく、気管支過敏反応に及ぼす親の喫煙の慢性的な（可逆性である可能性がある）影響に帰せられた（USEPA 1992）。間接喫煙曝露と喘息発症について最も意味のある証拠は、妥当な診断的確定性がある年齢での年長小児を対象とした研究から得られた。この証拠は少数の研究からしか得られず、統計学的検定力は、特に特定の年齢層内に限られたものであった。加えて、すべての研究は本質的にアウトカムを分類することの困難さのため制限されており、研究間で考慮される表現型に変動がみられることがある。これらの制限内で、親の喫煙からの間接喫煙曝露と喘息罹患率との関係を示唆する証拠は一貫していなかった。一方、喘息有病率に関する証拠は因果関係の推測を裏付けるのに十分であった。

結論

- 1 親の喫煙による間接喫煙曝露と、低年齢の小児期における喘鳴発症との因果関係を推論するための証拠は十分である。
- 2 証拠により、親の喫煙による間接喫煙曝露と小児期喘息発症との因果関係が示唆されるが、十分ではない。

考察

小児喘息の病因には、遺伝的因子と環境因子の相互作用が含まれる。喘息表現型には幾つかの異なった要素が含まれている可能性がある。証拠は、間接喫煙曝露が低年齢の小児期における喘鳴の原因となり、これによって喘