

表4. 遺伝的感受性の検討: 前向きコホート研究

著者 国	受動喫煙評価		アウトカム	喫煙状況	母の 遺伝子多型	遺伝子型	結果	
	対象者数・時期	指標・場所						
Hongら <sup>19)</sup> 韓国 2003	266名 妊娠中 ETSの有無 記載なし	出生体重 <sup>a)</sup>	非喫煙	—	—	—	3097g	
			受動喫煙	—	—	—	3045g (非喫煙者との比較 P= 0.42)	
			—	—	<i>GSTM1</i> (Wild/Null)	Wild	3102g	—
			—	—	—	Null	3045g ( <i>GSTM1</i> 遺伝子多型 Wild型との比較 P= 0.28)	—
			—	—	<i>GSTT1</i> (Wild/Null)	Wild	3098g	—
			—	—	—	Null	3034g ( <i>GSTT1</i> 遺伝子多型 Wild型との比較 P= 0.22)	—
			非喫煙	—	<i>GSTM1</i> (Wild/Null)	Wild	2988g	—
			受動喫煙	—	—	Wild	2977g (非喫煙で <i>GSTM1</i> 遺伝子多型 Wild型との比較 P= 0.94)	—
			非喫煙	—	—	Null	3124g	—
			受動喫煙	—	<i>GSTT1</i> (Wild/Null)	Null	2966g (非喫煙で <i>GSTM1</i> 遺伝子多型 Null型との比較 P= 0.16)	—
			非喫煙	—	—	Wild	3054g	—
			受動喫煙	—	—	Wild	3257g (非喫煙で <i>GSTT1</i> 遺伝子多型 Wild型との比較 P= 0.14)	—
非喫煙	—	—	Null	3100g	—			
受動喫煙	—	—	Null	2864g (非喫煙で <i>GSTT1</i> 遺伝子多型 Null型との比較 P= 0.04)	—			
Wuら <sup>20)</sup> 中国 2007	1388名 妊娠中 同居喫煙者の 喫煙本数 自宅	出生体重 <sup>b)</sup>	非喫煙	—	—	—	Reference	—
			受動喫煙	—	—	—	-17.2g (P= 0.480)	—
			全員	—	<i>CYP1A1</i> (T>C, <i>MspI</i> )	TT	Reference	—
			—	—	—	TC	-8.0g (P= 0.762)	—
			—	—	—	CC	-63.8g (P= 0.164)	—
			—	—	<i>EPHX1</i> (Tyr113His)	Tyr/Tyr	Reference	—
			—	—	—	Tyr/His	-60.0g (P= 0.042)	—
			—	—	—	His/His	-167.9g (P= 0.003)	—
			非喫煙	—	<i>CYP1A1</i> (T>C, <i>MspI</i> )	TT	Reference	Reference
			—	—	—	TC	12.6g (P= 0.715)	3.8g (P= 0.926)
			—	—	—	CC	1.1g (P= 0.986)	-8.1g (P= 0.907)
			受動喫煙	—	<i>CYP1A1</i> (T>C, <i>MspI</i> )	TT	Reference	5.5g (P= 0.896)
			—	—	—	TC	-56.8g (P= 0.152)	-15.6g (P= 0.703)
			—	—	—	CC	-156.3g (P= 0.016)	-92.8g (P= 0.114)
			非喫煙	—	<i>EPHX1</i> (Tyr113His)	Tyr/Tyr	Reference	Reference
			—	—	—	Tyr/His	-52.3g (P= 0.171)	-23.6g (P= 0.616)
			—	—	—	His/His	54.4g (P= 0.620)	1.8g (P= 0.898)
			受動喫煙	—	<i>EPHX1</i> (Tyr113His)	Tyr/Tyr	Reference	4.6g (P= 0.746)
			—	—	—	Tyr/His	-93.8g (P= 0.006)	-112.1g (P= 0.022)
			—	—	—	His/His	-244.6g (P= 0.005)	-315.6g (P= 0.006)

ETS; Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙). *GSTM1*; Glutathione S-transferase mu 1. *CYP1A1*; Cytochrome P450 1A1. *EPHX1*; Epoxide hydrolase 1.

<sup>a)</sup>の回帰分析で使用された調整因子: 在胎週数. <sup>b)</sup>の重回帰分析で使用された調整因子: 母の年齢, 教育歴, シフトワークの有無, 現在の仕事で鼻からの吸引曝露の有無, 蒸気曝露の有無, 仕事でのストレスの有無, 妊娠前体重, 身長, 調理日数, 出産歴および児の性別.

表5. 胎児期受動喫煙と出生時体格との関連: 後ろ向きコホート研究

著者・国・年	受動喫煙評価		アウトカム	調整因子	結果
	対象者数 時期	指標 場所			
Norsa'adahら <sup>20)</sup> マレーシア 2014	420名 妊娠中	ETSの有無 自宅・職場	出生体重	妊娠週数, 母の身長, 妊娠中の 体重増加量, 出産歴	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児は151.3g小 さかった (P < 0.001).
Krstevら <sup>21)</sup> セルビア 2013	2613名 妊娠中	ETSの有無 自宅	低出生体重	児の性別, 母の年齢, 居住地域, 出産歴, 教育歴, 雇用状況, 社 会経済状況	非喫煙者と比較して, 継続的な同居喫煙者がいる 母の児の低出生体重のリスクは2.73 (95%CI; 1.46, 5.08) 倍.
Wadiら <sup>22)</sup> イラク 2011	300名 妊娠中	受動喫煙の有無 自宅	出生体重	居住地域, 児の性別, 妊婦の鉄・ 葉酸摂取, 保育歴, 妊娠中の体 重増加量, 妊婦の教育歴, パー トナーの教育歴, 出産歴	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児は281.7g小 さかった (P < 0.001).
Pogodinaら <sup>23)</sup> アメリカ 2009	2206名 妊娠中	同居喫煙者の有無 自宅	低出生体重	婚姻状況, 収入状況	非喫煙者と比較して, 同居喫煙者ありの母の児の 低出生体重のリスクは1.29 (95%CI; 1.06, 1.57) 倍.
Dejmeckら <sup>24)</sup> チェコ 2002	6866名 妊娠中	ETS (1日あたり5本以 上)の有無 自宅・職場	低出生体重	母の年齢, 居住地域, 母の教育 歴, パートナーの教育歴, 母の 身長, 妊娠前体重, アルコール 摂取量, 出産歴, 児の性別, 児 の出生季節	非喫煙者と比較して, ETS曝露者の児の低出生体 重のリスクは1.43 (95%CI; 1.04, 1.97) 倍.
Haugら <sup>25)</sup> ノルウェー 2000	23410名 妊娠中	受動喫煙の有無 記載なし	出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児の出生体重 は1 (95%CI; -17, 15) g小さく有意ではなかった (P = 0.89).
Craneら <sup>26)</sup> カナダ 2011	11852名 記載なし ~妊娠20週	ETSの有無 記載なし	出生体重 死産 早産	母の年齢, 出産歴, パートナー の状況, 職業状況, 妊娠中のア ルコールまたは不法ドラッグ使 用歴, 教育レベル, 在胎週数 (早 産は除く)	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児の早産のリス クは1.87 (95%CI; 1.00, 3.53) 倍であった (P = 0.05).

ETS; Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙).

ト研究では、サンプルサイズが300~23410名と開きがあった。7編中6編では受動喫煙が出生体重の減少、低出生体重や早産児のリスクの上昇といった出生時体格に負の影響を及ぼす結果となった。コーホート研究の結果から、胎児期の母の受動喫煙は出生体重を減少させ、低出生体重やSGAのリスクを上げることが分かった。また、低出生体重、SGAのリスクについては、Jaddoeら(2008)<sup>24)</sup>やKrstevら(2013)<sup>27)</sup>を除いて、2倍未満であった。

## (2) 横断研究

受動喫煙による出生時体格への負の影響は、11編のうち<sup>33,43)</sup>、5編は統計学的有意であり<sup>33,37,39,41,43)</sup>、残りの6編は有意ではなかった<sup>34,36,38,40,42)</sup>(表6)。

妊娠中の非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児は24~253.2g有意に小さかったと報告されている<sup>33,37,39)</sup>。受動喫煙者の児の低出生体重のリスクが2.0倍であった<sup>41)</sup>。血清コチニン値が10倍増えると、出生体重は70.087g有意

に減少したと報告されている<sup>43)</sup>。

有意な結果が報告された論文のうち4編では、交絡因子による影響が考慮されていなかった<sup>33,37,39,41)</sup>。また、横断研究では結果が一致していなかった。潜在的な交絡因子が出生時体格に影響を及ぼしているために、本来検討している胎児期受動喫煙と出生体重との関連が見えなくなっていることがあった。例えば、児の出生体重は母の体格、在胎週数、妊娠中の食事摂取状況といった要因によっても影響を受け潜在的な交絡因子となりえる可能性があった。

## (3) 症例対照研究

症例対照研究では、頻度が約10%以下の低出生体重やSGAをアウトカムとしていた(表7)。5編<sup>44-48)</sup>のうち4編が低出生体重やSGAのリスクが統計学的に有意に上昇し<sup>44-47)</sup>、低出生体重のリスクが3.16~5.6倍<sup>44,46)</sup>、SGAのリスクは1.95倍であった<sup>47)</sup>。しかし、症例対照研究では、胎児期の母の受動喫煙の評価を過去にさかのぼって行う

表6. 胎児期受動喫煙と出生時体格との関連：横断研究

著者・国・年	受動喫煙評価		アウトカム	調整因子	結果
	対象者数 時期	指標 場所			
Hassanら <sup>33)</sup> エジプト 2011	594名 妊娠中	ETSの有無 自宅・職場	出生体重 出生身長 出生頭圍	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児は特に 女兒で有意に小さく生まれた(全児:非喫煙者 3.40kg,受動喫煙者3.34kg, $P < 0.05$ ;女兒: 非喫煙者3.41kg,受動喫煙者3.30kg, $P < 0.01$ )。
Wdowiakら <sup>34)</sup> ポーランド 2009	150名 妊娠中	受動喫煙の有無 自宅・職場	出生体重 低出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者で低出生体重 児の割合が多いものの有意な違いは認められな かった(非喫煙者9.23%,受動喫煙者10.00%; $P =$ 0.14)。
Rameshら <sup>35)</sup> マレーシア 2004	154名 妊娠中	受動喫煙の有無 自宅・職場	出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の出生体 重は有意な違いが認められなかった(非喫煙者 3.16kg,受動喫煙者3.08kg; $P > 0.05$ )。
Goelら <sup>36)</sup> インド 2004	576名 妊娠中	ETSの有無 自宅	低出生体重 早産 SGA	母の年齢、 教育歴、 妊娠中の仕 事の有無、 出生順、 貧血回数	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の低出生体 重のリスクは1.03(95%CI:0.65,1.65)倍であり、 有意ではなかった。
Lucianoら <sup>37)</sup> イタリア 1998	112名 妊娠中	1日あたりの受動喫煙 本数と同居喫煙者数 自宅・職場	出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、1日当たり1本以上でかつ同 居喫煙者1名以上の受動喫煙者の低出生体重児は 有意に小さかった(非喫煙者3604.2g,受動喫煙者 3350.7g; $P < 0.013$ )。
Fortierら <sup>38)</sup> カナダ 1994	4644名 妊娠中	1週間あたりの受動喫 煙時間数 自宅・職場	SGA	妊娠前体重、 出産歴、 低出生体 重児歴、 カフェイン摂取	非喫煙者と比較して、1週間当たり35時間以上の 受動喫煙者の児のSGAのリスクは1.36(95%CI: 0.91,2.09)倍で有意ではなかった。
Ogawaら <sup>39)</sup> 日本 1991	6439名 妊娠中	1日あたりの受動喫煙 本数と時間 自宅・職場・その他	出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の出生体重 は24(95%CI:2,47)g有意に小さかった。
Chenら <sup>40)</sup> カナダ 1989	1058名 妊娠中	喫煙同居者の1日当 たりの喫煙本数 自宅	出生体重 低出生体重	調整なし	非喫煙者(0本)と比較して、受動喫煙者(10本 以上)の児の出生体重は有意な差はなかった(0 本3250g,10本以上3235g; $P = 0.92$ )。
Metgudら <sup>41)</sup> インド 2012	1138名 記載なし ~妊娠16週	受動喫煙の有無 記載なし	低出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の低出 生体重のリスクは2.0(95%CI:1.3,3.2)倍( $P =$ 0.002)。
MacArthurら <sup>42)</sup> イギリス 1987	180名 記載なし ~妊娠2か 月	受動喫煙の有無 記載なし	Excess birthweight <sup>43)</sup>	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児のExcess birthweightは有意に大きかった(非喫煙者100g, 受動喫煙者223g; $P < 0.02$ )。
Hankeら <sup>43)</sup> ポーランド 2004	183名 妊娠20週 ~妊娠24週	母体血清コチニン値 記載なし	出生体重	妊娠前体重、 児の性別、 在胎週 数	血清コチニン値が10倍増えると、児の出生体重は 70.087g有意に減少した( $P = 0.004$ )。受動喫煙者 を除くと、児の出生体重は100.486g減少傾向を示 した( $P = 0.09$ )。

ETS: Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙)。SGA: Small-for-gestational-age.

<sup>43)</sup> Excess birthweight: 母の身長、出産歴、児の性別、在胎週数で調整した標準的な出生体重を基準にした値との差。

表7. 胎児期受動喫煙と出生時体格との関連: 症例対照研究

著者・国・年	受動喫煙評価		アウトカム	調整因子	結果
	対象者数 時期	指標 場所			
Khattarら <sup>40)</sup> インド 2014	300名 妊娠中	同居喫煙者の有無 自宅	低出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の低出生体重のリスクは3.16 (95%CI; 1.89, 5.28) 倍 ( $P < 0.001$ ).
Singhら <sup>43)</sup> インド 2014	500名 妊娠中	受動喫煙の有無 自宅	低出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児の低出生体重のリスクは5.6 (95%CI; 1.1, 29.4) 倍 ( $P = 0.043$ ).
Abusalahら <sup>46)</sup> ギリシア 2012	446名 妊娠中	ETSの有無、時間数、 本数 自宅・職場	低出生体重	調整なし	非喫煙者(非曝露)と比較して、受動喫煙者および1日当たりETS曝露1時間以上の者の児の低出生体重のリスクはそれぞれ3.4 (95%CI; 2.2, 5.2) 倍, 7.7 (95%CI; 4.2, 14.3) 倍.
Fantuzziら <sup>47)</sup> イタリア 2008	944名 妊娠中	同居喫煙者の人数 自宅	Severe SGA (5 <sup>th</sup> 未満)	低出生体重歴, 尿路感染症, 妊娠高血圧, 貧血治療歴	非喫煙者と比較して、受動喫煙者の児のSGAのリスクは1.95 (95%CI; 1.05, 3.62) 倍 ( $P = 0.035$ ).
Ojimaら <sup>48)</sup> 日本 2004	690名 妊娠中	ETSの有無 自宅・職場	低出生体重	母の年齢, 妊娠中の仕事の有無, 経済状況, 妊娠中の低体重の有無, 不妊治療歴	非喫煙者と比較して、自宅における受動喫煙者の児の低出生体重のリスクは1.30 (95%CI; 0.88, 1.93) 倍.

ETS: Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙). SGA: Small-for-gestational-age.

ため、思い出しバイアスの問題がある。

#### (4) 遺伝的感受性による修飾

胎児期の受動喫煙が出生時体格に及ぼす影響について、母のシトクロムP450 (Cytochrome P450; CYP) 1A1, グルタチオンS-転移酵素 (Glutathione S-transferase; GST) の *GSTM1* と *GSTT1* 遺伝子多型およびエポキシド加水分解酵素 (Epoxide hydrolase: EPHX1) 遺伝子多型を考慮した前向きコホート研究が韓国<sup>19)</sup> と中国<sup>20)</sup> から報告されている (表4)。これらの遺伝子はタバコ煙中に含まれるベンゾ[a]ピレンを代表とする多環芳香族炭化水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbon: PAH) やダイオキシン類などの代謝に関わる (図2)。いずれの研究も、非喫煙者と受動喫煙者の児の出生体重には有意な違いが認められなかったが、母の *GSTT1* 遺伝子多型によって層別したところ、この遺伝子多型が欠損しているNull型では非喫煙者と比較して受動喫煙者の児の出生体重が有意に小さく (非喫煙者の児の平均出生体重 3100g, 受動喫煙者の児の平均出生体重 2864g;  $P=0.04$ )、遺伝環境交互作用も認められた ( $P < 0.01$ )<sup>19)</sup>。しかし、*GSTM1* 遺伝子多型では層別にしても、児の出生体重に有意な差は認められなかった<sup>19)</sup>。Wuら (2007)<sup>20)</sup> は、母の *CYP1A1* 遺伝子多型 (T>C, *MspI*) の TT型と比較してCC型の児の出生体重が63.8g少なかったが、その差は統計学的に有意ではなかった ( $P=0.164$ )。母の *EPHX1* 遺伝子多型 (Tyr113His) の Tyr/Tyr型と比較してHis/His型の児は出生体重が167.9g有意に少なかった ( $P=0.003$ )。受動喫煙の有無で層別すると、受動喫煙者では、*CYP1A1* 遺伝子多型の TT遺伝子型と比較してCC型の児は156.3g有意に減少し ( $P=0.016$ )、*EPHX1* 遺伝子多型の Tyr/Tyr型と比較

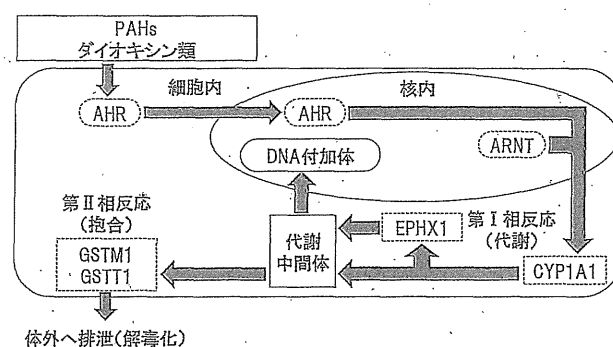


図2. 多環芳香族炭化水素とダイオキシン類の代謝経路図

細胞内に入った多環芳香族炭化水素 (Polycyclic aromatic hydrocarbons: PAHs) やダイオキシン類は芳香族炭化水素受容体 (Aromatic hydrocarbon receptor: AHR) と結合して核内に移行する。そしてAHR核転写因子 (AHR nuclear translocator: ARNT) と結合して異物代謝酵素であるシトクロムP450 (Cytochrome P450: CYP) 1A1やエポキシド加水分解酵素 (Epoxide hydrolase I: EPHX1) によって代謝される。代謝中間体とDNAが反応して付加体が形成される。一方、*GSTM1* や *GSTT1* 等のグルタチオンS-転移酵素によって代謝中間体は解毒され体外へ排泄される。Wuら (2007) の研究<sup>20)</sup> では *CYP1A1* や *EPHX1* 遺伝子多型<sup>20)</sup>、Hongら (2003) の研究<sup>19)</sup> では *GSTM1* や *GSTT1* 遺伝子多型の遺伝的感受性が検討されている。Schmidtら (1996)<sup>49)</sup>、Salamaら (2001)<sup>50)</sup>、Baccarelliら (2004)<sup>51)</sup>、および Rybickiら (2006)<sup>52)</sup> を元に作成。

してHis/His型の児は244.6g有意に減少した ( $P=0.005$ )。一方、*EPHX1* 遺伝子多型で層別すると、His/His型では、非喫煙者と比較して受動喫煙者の児は687.3g有意に減少した (表なし)。受動喫煙に対して *EPHX1* 遺伝子多型の His/His型をもつ母は遺伝的感受性の高い群であることを報告した<sup>20)</sup>。

#### III 曝露時期とアウトカムとの関連

曝露時期別に評価している論文から、妊娠初期の後半以降 (妊娠12週以降) に受動喫煙にさらされると出生体

重の減少、低出生体重や早産のリスクの上昇といった報告が多い<sup>22,24,32,41,43</sup>。先行文献から受動喫煙が児の発育に影響を及ぼす時期は妊娠初期の後半以降と示唆された。また低出生体重やSGAのリスクの大きさを曝露時期別で評価するには、論文数が不足しているため限界があった。これらから出生体重にリスクを及ぼす時期は分かるものの、その時期の中でも最もリスクが大きい時期はクリアに出来なかった。

#### まとめと今後の研究に向けて

胎児期の母の受動喫煙による児の出生体重に関する先行研究においては、タバコ煙中の化学物質がその代謝関連のCYP1A1, EPHX1およびGSTT1遺伝子多型との相互作用によって、出生体重の減少に影響を与えることが明らかになっている。胎児期の母の受動喫煙が出生体重を減少させ、低出生体重やSGAのリスクを2倍にまで上げ、また児の発育に影響が見えるようになる時期は妊娠初期の後半以降であることがわかった。しかし、出生体重にリスクを及ぼす時期は分かるものの、その時期の中でも最もリスクを大きくする時期は今回検索した研究では明らかになっていない。能動喫煙では妊娠後期の曝露が児の出生体重に最も影響すると報告されている<sup>50</sup>。今後は、能動喫煙だけでなく受動喫煙もまた最も出生体重に影響を及ぼす時期を明らかにしていくことが重要である。

受動喫煙を自宅におけるパートナーや同居者の1日当たりの喫煙本数で評価すると、受動喫煙と出生時体格との関係が量反応関係として明確になる。また妊娠の全期間ではなく妊娠前期、中期、あるいは後期といった特定の時期における受動喫煙別に検討すると、どの時期における受動喫煙が児の出生体重に対して最もリスクが高い時期であるかを明らかにできるものと考えられる。今後の研究では、胎児期の曝露時期別による受動喫煙が胎児発育に及ぼす影響についての検討をさらに進めると同時に、そのタバコ煙中の化学物質の代謝に関与する遺伝子多型についても解析し、総合的に検討して受動喫煙によって低出生体重となるリスクが高い時期や遺伝的にリスクが高い群の存在を解明することが必要である。

妊婦自身がタバコを吸わなくても、パートナーなど周りの人がタバコを吸うことによる受動喫煙によっても生まれる児の体重が小さくなり、低出生体重やSGAのリスクを上げる。受動喫煙についても注意し、胎児の出生体重への影響を及ぼす妊娠初期後半以降に、受動喫煙を妊婦が避けることに意味がある。胎児はタバコ煙に対して無防備である。胎児自身の意志でタバコ煙を避けることはできない。妊婦だけでなく周囲の人々もまた禁煙す

ることで、生まれてくる子どもたちの成長や発達に対する危険を避けることができる。周囲の人々によって、子どもたちが健やかに成長できる環境を守ることが重要である。

わが国では2002年に健康増進法が施行され、第25条に受動喫煙の防止が規定された。北海道では2004年に「北海道健康づくり基本方針～すこやか北海道21」を掲げ、この方針の個別計画として「たばこ対策推進計画」を策定している。公共施設や職場などにおける分煙の推進などによる受動喫煙による健康被害のリスクの減少が推進計画目標の一つに入っている<sup>50</sup>。また札幌市では2003年に札幌市健康づくり基本計画「健康さっぼろ21」を掲げ、この基本計画では妊婦の受動喫煙に配慮する人が現状の39.1%から100%にすることを目標としている。さらに2014年から「健康さっぼろ21（第二次）」として、新たに受動喫煙の機会を有する人の割合を設定し、行政や医療機関では0%、家庭では3%、飲食店では15%、そして受動喫煙のない職場の実現を目指すゴールと定め、現在進めている<sup>50</sup>。妊娠前期後半以降の受動喫煙が児の出生体重を減少させることや遺伝的にリスクが高い群がいることが今回検索した研究から明らかになったので、妊婦が受動喫煙を避けることができる環境を整えることの必要性を強調したい。胎児期のさまざまな環境要因が出生後から成人期以降までの健康や疾病の発症リスクに影響を及ぼす可能性が指摘され、成人病（生活習慣病）胎児期発症起源説（Developmental Origins of Health and Disease; DOHaD）という概念が提唱されている<sup>50</sup>。妊婦の受動喫煙による胎児期の健康被害に対する効果的な予防医学的な研究と、その研究から提言できる公衆衛生的な対策は、胎児期における発育や発達への健康リスクの低減のみならず、出生後から成人期以降にまで渡る疾患の予防への貢献にもつながるものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) Brunnemann KD, Hoffmann D. Analytical studies on tobacco-specific N-nitrosamines in tobacco and tobacco smoke. Crit Rev Toxicol 1991; 21: 235-240.
- 2) US Department of Health and Human Service. Cigar 1998.
- 3) Kraft P, Hunter D. Integrating epidemiology and genetic association: the challenge of gene-environment interaction. Philos Trans R Lond B Biol Sci 2005; 360: 1609-1616.
- 4) Adams JD, O'Mara-Adams KJ, Hoffmann D. Toxic and carcinogenic agents in undiluted mainstream smoke and sidestream smoke of different types of

- cigarettes. *Carcinogenesis* 1987 ; 8 : 729-731.
- 5) Borgerding M., Klus H. Analysis of complex mixtures-cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005 ; 43-73.
  - 6) 日本たばこ産業. 2014年「全国たばこ喫煙者率調査」. [http://www.jti.co.jp/investors/press\\_releases/2014/0730\\_01.html](http://www.jti.co.jp/investors/press_releases/2014/0730_01.html). (2015年1月6日検索)
  - 7) OECD. Health policies and data. <http://www.oecd.org/health/health-systems/>. (2015年1月6日検索)
  - 8) 日本医療政策機構. 都道府県別格差情報「喫煙率」. [http://ganseisaku.net/gap\\_info.html?cat=105](http://ganseisaku.net/gap_info.html?cat=105). (2015年1月6日検索)
  - 9) Yila TA, Sasaki S, Miyashita C, et al. Effects of maternal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and tobacco smoking on infant birth weight in a Japanese population. *J Epidemiol* 2012 ; 22 : 91-102.
  - 10) Annola K, Heikkinen AT, Partanen H, et al. Transplacental transfer of nitrosodimethylamine in perfused human placenta. *Placenta* 2009 ; 30 : 277-283.
  - 11) Jedrychowski WA, Perera FP, Tang D, et al. The relationship between prenatal exposure to airborne polycyclic hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA adducts in cord blood. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013 ; 23 : 371-377.
  - 12) Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, et al. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring : a birth cohort study. *Pediatr Neonatal* 2014 ; 55 : 20-27.
  - 13) Abu-Baker NN, Haddad L, Savage C. The influence of secondhand smoke exposure on birth outcomes in Jordan. *Int J Environ Res Public Health* 2010 ; 7 : 616-634.
  - 14) Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, et al. Maternal active and passive smoking and fetal growth : A prospective study in Nagoya, Japan. *J Epidemiol* 2000 ; 10 : 335-343.
  - 15) Wang X, Tager IB, Van Vunakis H, et al. Maternal smoking during pregnancy, urine cotinine concentrations, and birth outcomes. A prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : 978-988.
  - 16) Lazzaroni F, Bonassi S, Manniello E, et al. Effect of passive smoking during pregnancy on selected perinatal parameters. *Int J Epidemiol* 1990 ; 19 : 960-966.
  - 17) Martin TR, Bracken MB. Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986 ; 124 : 633-642.
  - 18) Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, et al. Effect of passive smoking on birth-weight. *Lancet* 1986 ; 2 : 415-417.
  - 19) Hong YC, Lee KH, Son BK, et al. Effects of the GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the relationship between maternal exposure to environmental tobacco smoke and neonatal birth weight. *J Occup Environ Med* 2003 ; 45 : 492-498.
  - 20) Wu T, Hu Y, Chen C, et al. Passive smoking, metabolic gene polymorphisms, and infant birth weight in a prospective cohort study of Chinese women. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 : 313-322.
  - 21) Miyake Y, Tanaka K, Arakawa M. Active and passive smoking during pregnancy and birth outcomes : the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013 ; 13 : 157.
  - 22) Hegaard HK, Kjaergaard H, Møller LF, et al. The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006 ; 85 : 675-681.
  - 23) Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, et al. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes : the Birth To Ten Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 ; 20 : 90-99.
  - 24) Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, et al. Active and passive smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth : the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008 ; 22 : 162-171.
  - 25) Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, et al. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *BMJ* 1989 ; 298 : 795-801.
  - 26) Norsadiah B, Salinah O. The effect of second-hand smoke exposure during pregnancy on the newborn weight in Malaysia. *Malays J Med Sci* 2014 ; 21 : 44-53.
  - 27) Krstev S, Marinković J, Simić S, et al. The influence of maternal smoking and exposure to residential ETS on pregnancy outcomes : a

- retrospective national study. *Matern Child Health J* 2013 ; 17 : 1591-1598.
- 28) Wadi MA, Al-Sharbatti SS. Relationship between birth weight and domestic maternal passive smoking exposure. *East Mediterr Health J* 2011 ; 17 : 290-296.
- 29) Pogodina C, Brunner Huber LR, Racine EF, et al. Smoke-free homes for smoke-free babies : the role of residential environmental tobacco smoke on low birth weight. *J Community Health* 2009 ; 34 : 376-382.
- 30) Dejmek J, Solansk y I, Podrazilová K, et al. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 601-606.
- 31) Haug K, Irgens LM, Skjaerven R, et al. Maternal smoking and birthweight : effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 ; 79 : 485-489.
- 32) Crane JMG, Keough M, Murphy P, et al. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes : a retrospective cohort study. *BJOG* 2011 ; 118 : 865-871.
- 33) Hassan NE, Shalaan AH, El-Masry SA. Relationship between maternal characteristics and neonatal birth size in Egypt. *East Mediterr Health J* 2011 ; 17 : 281-289.
- 34) Wdowiak A, Wiktor H, Wdowiak L. Maternal passive smoking during pregnancy and neonatal health. *Ann Agric Environ Med* 2009 ; 16 : 309-312.
- 35) Ramesh KN, Vidyadaran MK, Goh YM, et al. Maternal passive smoking and its effect on maternal, neonatal and placental parameters. *Med J Malaysia* 2005 ; 60 : 305-310.
- 36) Goel P, Radotra A, Singh I, et al. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med* 2004 ; 50 : 12-16.
- 37) Luciano A, Bolognani M, Biondani P, et al. The influence of maternal passive and light active smoking on intrauterine growth and body composition of the newborn. *Eur J Clin Nutr* 1998 ; 52 : 760-763.
- 38) Fortier I, Marcoux S, Brisson J. Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *Am J Epidemiol* 1994 ; 39 : 294-301.
- 39) Ogawa H, Tominaga S, Hori K, et al. Passive smoking by pregnant women and fetal growth. *J Epidemiol Community Health* 1991 ; 45 : 164-168.
- 40) Chen Y, Pederson LL, Lefcoe NM. Passive smoking and low birthweight. *Lancet* 1989 ; 2 : 54-55.
- 41) Metgud CS, Naik VA, Mallapur MD. Factors affecting birth weight of newborn--a community based study in rural Karnataka, India. *PLoS One* 2012 ; 7 : e40040.
- 42) MacArthur C, Knox EG. Passive smoking and birthweight. *Lancet* 1987 ; 1 : 37-38.
- 43) Hanke W, Sobala W, Kalinka J. Environmental tobacco smoke exposure among pregnant women : impact on fetal biometry at 20-24 weeks of gestation and newborn child' s birth weight. *Int Arch Occup Environ Health* 2004 ; 77 : 47-52.
- 44) Khatrar D, Awasthi S, Das V. Residential environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and low birth weight of neonates : case control study in a public hospital in Lucknow, India. *Indian Pediatr* 2013 ; 50 : 134-138.
- 45) Singh A, Arya S, Chellani H, et al. Prediction model for low birth weight and its validation. *Indian J Pediatr* 2014 ; 81 : 24-28.
- 46) Abusalah A, Gavana M, Haidich AB, et al. Low birth weight and prenatal exposure to indoor pollution from tobacco smoke and wood fuel smoke : a matched case-control study in Gaza Strip. *Matern Child Health J* 2012 ; 16 : 1718-1727.
- 47) Fantuzzi G, Vaccaro V, Aggazzoti G, et al. Exposure to active and passive smoking during pregnancy and severe small for gestational age at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 ; 21 : 643-647.
- 48) Ojima T, Uehara R, Watanabe M, et al. Population attribute fraction of smoking to low birth weight in Japan. *Pediatr Int* 2004 ; 46 : 264-267.
- 49) Schmidt JV, Bradfield CA. Ah receptor signaling pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996 ; 12 : 55-89.
- 50) Salama SA, Sierra-Torres CH, Oh HY, et al. Variant metabolizing gene alleles determine the genotoxicity of benzo[a]pyrene. *Environ Mol Mutagen* 2001 ; 37 : 17-26.
- 51) Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, et al. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic

- effects of TCDD in humans : a population-based study in Seveso, Italy. *Toxicol Lett* 2004 ; 149 : 287-293.
- 52) Rybicki BA, Nock NL, Saveria AT, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2006 ; 239 : 157-167.
- 53) Ohmi H, Hirooka K, Mochizuki Y. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. *Pediatr Int* 2002 ; 44 : 55-59.
- 54) 北海道. 北海道たばこ対策. <http://www.pref.hokkaido.lg.jp/hf/kth/kak/tkh/framepage/tobacco-taisaku.htm>. (2015年1月6日検索).
- 55) 札幌市. 受動喫煙防止対策ガイドライン. <http://www.city.sapporo.jp/eisei/tabako/jyudouguide.html>. (2015年1月6日検索)
- 56) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past : evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004 ; 305 : 1733-1736.

