

## 受動喫煙と小児アレルギー疾患に関するシステマティックレビュー

池田 政憲<sup>1)</sup> 吉川 知伸<sup>2)</sup> 是松 聖悟<sup>3)</sup>  
鈴木 修一<sup>4)</sup> 寺田 明彦<sup>5)</sup> 藤井 洋輔<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学

<sup>2)</sup> 広島市立広島市民病院小児科

<sup>3)</sup> 埼玉医科大学総合医療センター小児科

<sup>4)</sup> 国立病院機構下志津病院小児科

<sup>5)</sup> てらだアレルギーこどもクリニック

<sup>6)</sup> 福山市民病院小児科

### 抄録：

受動喫煙と小児期のアレルギー疾患との関連性を調べる目的で、8項目のClinical Questionについて疫学研究などの医学的知見をシステマティックレビューにより検討した。受動喫煙は、小児喘息における発症リスクの増加と重症化および呼吸機能低下、小児の咳嗽や痰の増加に関連性が認められた。胎児期の母親の喫煙は、小児喘息の発症および出生時からの呼吸機能低下と関連がみられた。また、受動喫煙は総IgEの上昇と特異的IgEやプリックテストの陽性化に関係し、特に乳児期の受動喫煙は食物や室内アレルゲン等への感作に有意に関連していた。アレルギー性鼻炎では発症と増悪に関連するリスク因子であることが示唆された。受動喫煙が小児期のアレルギー疾患に及ぼす影響は大きく、積極的に受動喫煙を防ぐことが推奨される。なお、アトピー性皮膚炎と食物アレルギーにおいては研究論文の数が少なく且つ関連の有無についても結果が拮抗しているため、受動喫煙との因果関係は明らかではないと結論した。

キーワード：受動喫煙、システマティックレビュー、小児、アレルギー、喘息

略語：CQ：clinical question, SPT：skin prick test, SR：systematic review

(日小ア誌 2021；35：152-169)

### はじめに

受動喫煙は健康に及ぼす影響が大きく、肺がんや虚血性心疾患をはじめとする多様な病態を引き起こすことは既に科学的に証明されている<sup>1)</sup>。しかし、受動喫煙により小児がどのような影響を受けるか系統的に検証された報告は少なく、小児期のアレルギー疾患との因果関係については依然不明の点も多い。

受動喫煙と小児アレルギー疾患との関連性を科学的根拠に基づいて明らかにするために、当領域における

8項目の重要課題(clinical question：CQ)に関して、報告されている疫学研究などの医学研究論文を対象にシステマティックレビュー(systematic review：SR)を行って検討した。

得られた結果は、各CQごとにエビデンスレベルを評価したうえで受動喫煙防止に関する介入や対策の推奨度とともに示した。

### 方 法

#### 1. CQの設定

CQは、小児アレルギー疾患における実臨床の視点と厚生労働省喫煙の健康影響に関する検討会報告書<sup>2)</sup>などの知見に基づいて表1に示す8課題を選定し、日本小児アレルギー学会受動喫煙防止ワーキンググループの委員会で議論のうえ2017年11月17日に決定し

■連絡先 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学  
(池田政憲)  
e-mail: miked@okayama-u.ac.jp  
(受付日：2021.1.31)

表1 受動喫煙と小児アレルギー疾患に関するクリニカルクエスチョン

CQ1. 受動喫煙が小児喘息の発症に関与する科学的証拠があるか？
CQ2. 受動喫煙が小児喘息の重症化に関与する科学的証拠があるか？
CQ3. 受動喫煙が小児の呼吸機能低下に関与する科学的根拠があるか？
CQ4. 受動喫煙が小児の咳嗽や痰の発症に関与する科学的根拠があるか？
CQ5. 受動喫煙が小児のアレルギー性鼻炎の発症や増悪に関与する科学的証拠があるか？
CQ6. 受動喫煙が小児のアトピー性皮膚炎の発症に関与する科学的証拠があるか？
CQ7. 受動喫煙が小児の食物アレルギーの発症に関与する科学的証拠があるか？
CQ8. 受動喫煙が小児のアレルゲン感作に関与する科学的証拠があるか？

た。

## 2. エビデンスの収集

各CQの回答を導くために、PubMed, Cochrane Library, 医学中央雑誌を用いて、2017年10月31日までに公表されたメタ解析、ランダム化比較試験(randomized control trial: RCT)、コホート研究および介入研究について検索した。

エビデンスの収集に用いた検索式の構成は、「受動喫煙」のキーワードとして (passive smoking OR second-hand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) を、「小児」について (childhood OR child) をすべてのCQに共通する検索条件とし、これに各CQ固有の課題に対応した“asthma”や“atopic dermatitis OR eczema”などの条件と研究デザインを特定する“meta-analysis”や“cohort”などを必要に応じて組み替え、演算子“and”で連結して設定した。医学中央雑誌では、「受動喫煙」についての(タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL)と「小児」の(小児/TH or 小児/AL)を全CQで共通条件とし、これに各CQごとの課題と研究デザインのための条件を目的に合わせて追加して検索式を設定した。

なお、受動喫煙がアレルギー疾患に及ぼす影響について、小児を対象としたRCTは倫理的な問題から実施されることが少なく、RCTによる研究結果は多くのCQで検出されなかった。これを補う目的で、介入研究を収集するための検索を行った。検索には、研究デザインの指定に“intervention study”を、医学中央雑誌では“RD=ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究”を用いた。

## 3. スクリーニング

文献は、小児(20歳未満)を対象としている研究で英語または日本語による記載のものを選択し、CQ3では呼吸機能の客観的な検査指標を用いた研究のみを採用し、CQ4では気管支喘息に伴う咳嗽や痰を対象とした研究を除外した。文献の抽出から採用論文の選択は、CQごとに研究者2人が独立して行い、表題と抄録から選択基準と研究目的に合致しない論文を除外した

のち全文の内容を詳しく確認し、結果を照合して選択基準とCQに適合した文献を採用した。

## 4. エビデンスレベルと推奨度

SRのエビデンスレベルや推奨度は、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014<sup>3)</sup>、診療ガイドラインのためのGRADEシステム<sup>4)</sup>、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018<sup>5)</sup>などで用いられたエビデンスレベルおよび推奨の強さに沿って因果関係の検討に応用し評価を行った。エビデンスレベルと推奨度は、重大ないしは重要なアウトカム各々に関してエビデンスの質を評価したうえで、複数の評価結果を統合したエビデンス総体について研究報告の一貫性、利益と害や負担とのバランス、わが国の受動喫煙と小児アレルギー疾患の状況および健康への価値観などを考慮して、委員会での合意を経てエビデンス総体の総括として最終決定した。

エビデンスレベルはA~Cの3段階に分類し、「A: 結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない」「B: 結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「C: 結果を支持する質の高い研究がない」ことを示している(電子付録:表1)。

推奨とその強さは、2つに分類することで明確な方向性を提示できるメリットがあることから<sup>4)</sup>、「1:強い推奨」と「2:弱い推奨」に分け、委員会の上記考慮事項を含む総合的な討議を行いGRADEシステムにより決定した。「強い推奨」とは、得られているエビデンスから、介入や対策を行うことによる望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る(または下回る)確信が強いことを表し、「弱い推奨」とは、介入や対策による望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る(または下回る)確信が弱いことを指している(電子付録:表2)。

推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。エビデンスレベ

表2 受動喫煙と小児アレルギー疾患に関するシステマティックレビュー

Clinical Question (CQ) と推奨度・エビデンスレベル一覧

		推奨度	エビデンス レベル
CQ1	受動喫煙が小児喘息の発症に関与する科学的証拠があるか？ 受動喫煙は小児喘息を発症させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	1	A
CQ2	受動喫煙が小児喘息の重症化に関与する科学的証拠があるか？ 受動喫煙は小児喘息を重症化させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	1	A
CQ3	受動喫煙が小児の呼吸機能低下に関与する科学的根拠があるか？ 受動喫煙は小児において呼吸機能を低下させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	1	A
CQ4	受動喫煙が小児の咳嗽や痰の発症に関与する科学的根拠があるか？ 受動喫煙は小児において咳嗽や痰を増加させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	1	B
CQ5	受動喫煙が小児のアレルギー性鼻炎の発症や増悪に関与する科学的証拠があるか？ 受動喫煙は小児アレルギー性鼻炎の発症と増悪に関するリスク因子であるため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	2	C
CQ6	受動喫煙が小児のアトピー性皮膚炎の発症に関与する科学的証拠があるか？ 受動喫煙とアトピー性皮膚炎の発症との因果関係は明らかではない	-	B
CQ7	受動喫煙が小児の食物アレルギーの発症に関与する科学的証拠があるか？ 受動喫煙と食物アレルギーの発症との因果関係は明らかではない	-	B
CQ8	受動喫煙が小児のアレルゲン感作に関与する科学的証拠があるか？ 胎児期の曝露により感作が促進される可能性は高くない一方で、乳児期は受動喫煙による抗原感作への影響が大きいことが示唆されるため、受動喫煙を防ぐことを推奨する	1	B

因果関係が明らかでない CQ は推奨を提示せず、推奨度も評価対象外として「-」と表記した  
推奨度とエビデンスレベルは、電子付録の表1および表2を参照

ルが「B(低い)」であっても、委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。一方エビデンスレベルが「C(とても低い)」で「1：強い推奨」の可能性について議論を要した CQ はなかった。SR の結果、科学的根拠の不足や肯定と否定両研究結果の拮抗状況が認められるなど現状における因果関係が明らかでない場合は、当該 CQ の推奨を提示せず推奨の強さについても評価対象としなかった。

#### 5. 加熱式たばこに起因する受動喫煙のエビデンスについて

わが国では2013年12月から加熱式たばこが発売されている<sup>6)</sup>。加熱式たばこの煙はニコチンをはじめとする有害化学成分を含むことが報告されており<sup>6)7)</sup>、能動喫煙ではアレルギー疾患の増悪などを含めて健康障害が発生する可能性が一部報告されている<sup>8)</sup>。しかし、加熱式たばこの受動喫煙に起因する健康障害や疫学的リスクについては、発売からの経過が短いこともあり現在ほとんどエビデンスが存在しない。加熱式たばこの健康への影響は重要な課題の1つであり医学的知見の集積が待たれる。本SRでは紙巻たばこによる受動喫煙が小児アレルギー疾患に及ぼす影響について検討を

行った。

#### CQ1～CQ8 に関する SR とその結果

CQ1～CQ8 に関する SR の内容と結果を以下に記した。SR の結果に基づいた各 CQ の推奨と推奨度およびエビデンスレベルの一覧を表2に示し、各 SR における文献抽出のフローチャートは電子付録の図1～8に掲載した。

##### CQ1：受動喫煙が小児喘息の発症に関与する科学的証拠があるか？

推奨：受動喫煙は小児喘息を発症させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度：1

エビデンスレベル：A

##### 【結果】

##### 1. PubMed による検出結果

PubMed により、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and

(meta-analysis)で検索すると40編がヒットした。これらのうち、受動喫煙と小児喘息の発症に関するメタ解析は6編であった。わが国で実施されたものはなかった。

(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (cohort)で検索すると636編がヒットした。わが国で実施された受動喫煙と小児喘息の発症に関する2編のコホート研究も含まれていた。

(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (randomized trial)で検索すると85編がヒットした。これらのうち、受動喫煙と小児喘息の発症に関するRCTはなかった。

(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (intervention study)で検索すると130編がヒットした。うち受動喫煙についての介入効果をもっている研究は1編、受動喫煙のみならず環境抗原や食物抗原を減らすための介入効果をもっているRCTは2編あった。

## 2. 医学中央雑誌による検出結果

医学中央雑誌により、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL))and (PT=会議録除く)、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランドマイズ/AL or ダブルブラインド/AL))and (PT=会議録除く)で検索したが国内における研究論文は見いだせなかった。

((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (疫学/AL or コホート/AL))and (PT=会議録除く)で検索したところ市と町で行われた2編の疫学研究が得られたのみで、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL))and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)では12編がヒットしたが国内における介入研究で該当するものはなかった。

以上の検索を行い、抽出文献からスクリーニングを経て最終的に14編(メタ解析3編, RCT2編, 介入研

究1編, コホート研究8編)を採用した。

## 3. メタ解析の結果

胎児期の母親の喫煙による影響に関して、Silvestriらは1997年から2011年までの43編のコホート研究について検討した<sup>9)</sup>。出生前の母親の喫煙は、6歳以上の喘鳴または喘息の発症リスク増加に関連していた(オッズ比1.22, 95%信頼区間1.03~1.44)。Burkeらは、1997年から2011年までの79編(9編のメタ解析, 70編のコホート解析)の前方視的研究をもとにした、出生前の母親の喫煙が喘息発症に関連するプールオッズ比は、2歳以下1.85(95%信頼区間1.35~1.53)、3~4歳1.30(95%信頼区間0.88~1.92)、5~18歳1.23(95%信頼区間1.12~1.36)であった<sup>10)</sup>。

出生後の受動喫煙による影響に関しては、Tinuoeyらが、2011年までの20編の研究(14編の横断研究, 4編のコホート研究, および2編の症例対照研究)をもとにした受動喫煙による喘息発症のプールオッズ比は、1.32(95%信頼区間1.23~1.42)であったと報告した<sup>11)</sup>。2012年のBurkeらの前方視的研究では、出生後の母親からの受動喫煙が喘息発症に関連するプールオッズ比も検討されており、2歳以下2.47(95%信頼区間0.65~9.39)、3~4歳1.05(95%信頼区間0.88~1.25)、5~18歳1.20(95%信頼区間0.98~1.44)であった<sup>10)</sup>。また、出生後の父親からの受動喫煙が喘息発症に関連するプールオッズ比は、3~4歳1.34(95%信頼区間1.23~1.46)、5~18歳0.88(95%信頼区間0.71~1.36)であった。2歳以下は検討した論文がなかった。

## 4. 国内におけるコホート研究の結果

Tabuchiらは、2001年に登録された40,580人の乳児の8歳時の喘息を検討し、人口統計学、周産期および社会経済的要因を調整したところ、両親からの受動喫煙による喘息発症率の増加は、0.5~2.5歳31%(95%信頼区間14~49%)、2.5~4.5歳18%(95%信頼区間4~34%)、4.5~8.0歳19%(95%信頼区間6~33%)で、屋外での受動喫煙と屋内での受動喫煙には発症率の差がみられなかったとした<sup>12)</sup>。

Kanohらは、2001年1月10~17日と7月10~17日に日本で生まれた53,575人の乳児を対象として、被験者の家族に、6か月、1年6か月、2年6か月、3年6か月、4年6か月にアンケートにて調査し、36,888人(回収率:68.9%)のデータを分析した<sup>13)</sup>。喘息の4年間の累積発症率は12.0%で、母親からの受動喫煙は、小児の喘息発症リスクを有意に高め、4年リスクは14.4%対11.7%、リスク比は1.24(95%信頼区間1.11~1.38)であった。一方、父親からの受動喫煙と喘息発症には関連性はなかったとしている。

## 5. 海外におけるコホート研究の結果

前述した3編のSR<sup>9)~11)</sup>に2011年までの論文は含ま

れていたため、2012年以後の18編のコホート研究を検討した。

胎児期の曝露による影響に関して、den Dekkerらは、6,007人の前方視的コホート研究により、妊娠中に母親が1日5本以上の喫煙をすることによる喘息発症のオッズ比は1.65(95%信頼区間1.07~2.55)と報告した<sup>14)</sup>。Simonsらは、5,619人を対象とした胎児期の母親の喫煙による喘息のハザード比は1.30(95%信頼区間1.06~1.60)と報告した<sup>15)</sup>。また、2017年にO'Connorらは、都市部の442人の出生コホートを行い、臍帯血のコチニン濃度と7歳時の喘息に有意な相関(オッズ比1.76, 95%信頼区間1.00~3.09)があることも示した<sup>16)</sup>。父親の喫煙が小児の喘息の発症に影響を及ぼすとの研究論文は、2012年以降には存在しなかった。

祖母が母親の妊娠中に喫煙したことが小児の喘息発症に関連するかについては3編の検討が行われ、2編の論文で関連があったと示されている。Lodgeらは、1982年~1986年までに44,583人の祖母から出生した46,277人の母親の66,271人の小児(1996~2010年生まれ)を対象に検討した<sup>17)</sup>。母の妊娠中に祖母が喫煙した場合、小児の1~6歳時の喘息発症リスクが高く(オッズ比1.23, 95%信頼区間1.17~1.30)、母親の喫煙とは独立した危険因子であることを示した。Magnusらも、祖母の喫煙による胎児の受動喫煙が36か月時(n=53,169)と7歳時(n=25,394)の小児の喘息発症と関連していることを示した(相対リスク1.15, 95%信頼区間1.06~1.24/相対リスク1.15, 95%信頼区間1.04~1.26)<sup>18)</sup>。

一方、Milanziらは、出生コホートの1,454人のデータを使用して、親へのアンケートによって4~17歳における喘息発症と受動喫煙の影響を検討したが、関連は見いだせなかったとしている<sup>19)</sup>。

#### 6. 介入研究の結果

Groenらは、オランダの1~4歳の4,179人の保護者を対象とした定期的な受動喫煙防止の教育的な介入を行い、6歳の時点の喘息の発症を検討した<sup>20)</sup>。介入群では質問紙による受動喫煙の減少はみられたものの、6歳時の喘息、喘鳴の予防効果はみられなかった。Shonbergerら<sup>21)</sup>、Maasら<sup>22)</sup>は、高リスクのある新生児を対象として、受動喫煙のみならずダニ、ペット、食物などの抗原回避の介入を行い、それぞれ2歳時、6歳時の喘息発症を検討したが、ともに予防効果は得られなかったとしている。いずれも介入による保護者の行動変容が評価されておらず、介入による成果を判断するには不十分と考えた。

#### 【考察】

6編のメタ解析の論文のすべてが、母親からの受動喫煙が小児の喘息発症に関連すると結論付けていた。

また、わが国において検討された2編のコホート研究はともに、受動喫煙が小児の喘息発症に関連すると結論付けていた。さらに2012年以降に海外において検討されたコホート研究のうち、母親からの受動喫煙が小児の喘息の発症に影響を及ぼすかについては15編の研究で検討されており、13編の研究は有意に及ぼすと結論付け、2編の研究では有意差はなかったとした。

なお、受動喫煙を防ぐことが小児喘息の発症を予防するとの証拠は現時点ではまだ得られておらず、今後の検討課題である。

受動喫煙が小児喘息の発症に関連する科学的証拠があるか?に関しては推奨度を1、エビデンスレベルをAと結論した。

#### CQ2: 受動喫煙が小児喘息の重症化に関連する科学的証拠があるか?

推奨: 受動喫煙は小児喘息を重症化させる可能性が高いため、受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度: 1

エビデンスレベル: A

#### 【結果】

##### 1. PubMedによる検出結果

PubMedにより、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (meta-analysis)で検索すると40編がヒットした。これらのうち、受動喫煙と小児喘息の重症化に関するメタ解析は2015年、2016年に発表された2編であった。わが国で実施されたものはなかった。

(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (cohort)で検索すると636編がヒットした。これらのうち、上記のメタ解析が行われた2016年以降に発表された、受動喫煙と小児喘息の重症化に関するコホート解析は2編であった。わが国で実施された受動喫煙と小児喘息の重症化に関する研究は2015年に1編報告されていた。

(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (randomized trial)で検索すると85編がヒットした。これらのうち、受動喫煙と小児喘息の重症化に関するRCTはなかった。

また、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking)

ing) and (childhood OR child) and (asthma) and (intervention study)で検索すると130編がヒットした。うち、受動喫煙防止の介入に関する論文は5編あり、うち3編はRCTであった。

## 2. 医学中央雑誌による検出結果

医学中央雑誌により、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く)、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランダム化/AL or ダブルブラインド/AL or 疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く)、および((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)で検索したところ、国内における介入研究が1編みられた。

以上の検索を行い、抽出文献からスクリーニングを経て最終的に11編(メタ解析2編, RCT3編, 介入研究1編, コホート研究3編, 症例対照研究2編)を採用した。

## 3. メタ解析の結果

Zhangらは、2013年までの臨床研究(コホート研究, 症例対照研究)32編の論文をSRし、不可逆性気道閉塞の危険因子について、喫煙曝露に関連するプールオッズ比は2.22(95%信頼区間1.82~2.73)であったことを報告した<sup>23)</sup>。ここで抽出された論文は、呼吸機能、喘鳴の持続、経口ステロイドによる治療頻度、間欠期治療としての吸入ステロイドの投与量などさまざまな指標をもとに評価されたものであった。

Wangらは、2015年まで25編の研究(コホート研究, 症例対照研究)から、受動喫煙のある喘息児は、受動喫煙のない喘息児より喘息発作の入院を増加させることを見出した(オッズ比1.85, 95%信頼区間1.20~2.86)<sup>24)</sup>。また受動喫煙は、救急受診または救急訪問ケアを増加させていた(オッズ比1.66, 95%信頼区間1.02~2.69)。

## 4. 国内におけるコホート研究の結果

Tabuchiらは、2001年に登録された40,580人の乳児の8歳時の喘息を検討し、人口統計学、周産期および社会経済的要因を調整したところ、両親からの受動喫煙のない小児と比較して、両親からの受動喫煙のある小児の入院の確率は、0.5~2.5歳が54%(95%信頼区間21~96%)、2.5~4.5歳が43%(95%信頼区間8~90%)、4.5~8歳が70%(95%信頼区間22~143%)増加していた<sup>12)</sup>。

## 5. 海外におけるコホート研究の結果

前述した2編のメタ解析<sup>23)24)</sup>に2016年までの論文は含まれていたため、2017年以後の受動喫煙と小児喘息の重症化に関する2編のコホート研究を検討した。

Merianosらは、3,229人の喘息(41%)、細気管支炎(36%)、肺炎(23%)の診断を持つ小児の救急外来での治療状態を検討し、受動喫煙のある喘息児では、コルチコステロイド(オッズ比1.71, 95%信頼区間1.19~2.44)や硫酸マグネシウム(オッズ比1.66, 95%信頼区間1.14~2.40)の治療を受けることが多いと指摘した<sup>25)</sup>。一方、Ducharmeらは、1,012人を対象とした前方視的コホート研究を報告し、救急治療が奏功しなかった症例(救急部門での長時間治療、入院治療への移行、72時間以内の再発)について、唾液中コチニン濃度は危険因子とならないことを指摘した<sup>26)</sup>。

## 6. 国内における介入研究の検討

佐藤らは、受動喫煙のある107人のうち、受動喫煙が継続された71人(喫煙群)と家庭内での禁煙が実施された36人(禁煙群)を比較し3年観察したところ、禁煙群の喘息による入院率は喫煙群の3分の2~2分の1に減少したことを報告した<sup>27)</sup>。

## 7. 海外における介入研究の検討

5編の介入研究のうち、1編は受動喫煙のみならず環境抗原を減らす介入を行っていた。受動喫煙のみの介入を行った研究は4編あり、3編は尿中コチニン濃度を指標にしたRCTを実施していた。Klennertらは喘鳴の既往が3回以上ある9~24か月の181人をランダム化した12か月の介入で、介入群の尿中コチニン濃度は低下したが、喘息による救急外来受診は減らなかったとしている<sup>28)</sup>。Wilsonらも尿中コチニン濃度の高い3~12歳の352人をランダム化した12か月の介入で、介入群の尿中コチニン濃度の低下は得られたが、喘息による救急外来受診は減少しなかったと報告した<sup>29)</sup>。また、Haltermannらは尿中コチニン濃度の測定はしていないが、2~12歳の638人をランダム化した介入2か月の時点では介入群の無症状日数は増加したが、6か月の時点では有意差はなくなったとしている<sup>30)</sup>。

また、介入研究ではないが、スコットランドでは、2006年に受動喫煙を防止する法律が施行され、すべての公共の場・施設および職場が全面禁煙化された。スコットランド全域における小児の喘息による入院件数は、法律が施行される前は年間平均5.2%(95%信頼区間3.9~6.6)ずつ増加していたが、施行後は年間平均18.2%(95%信頼区間14.7~21.8)ずつ有意に減少した<sup>31)</sup>。併せて小児の唾液中ニコチン濃度も減少した<sup>32)</sup>。

## 【考察】

2015年、2016年に発表された2編のメタ解析は、呼吸機能、喘鳴の持続、経口ステロイドによる治療頻度、

間欠期治療としての吸入ステロイドの投与量，喘息発作入院，救急外来の受診をもとに検討され，ともに受動喫煙が児の喘息の重症化に関与すると結論付けていた。ただし，唾液中コチニン濃度と救急治療の奏効性への因果関係は証明されなかった。

介入研究では尿中コチニン濃度の低下にも関わらず喘息での救急受診回数を減少させる効果は得られていないが，スコットランドにおける国家政策としての全面禁煙化後に小児の喘息の入院件数が減少傾向を示していることは重要な事実と考えた。

受動喫煙が小児喘息の重症化に関与する科学的根拠があるか？に関しては推奨度を1，エビデンスレベルをAと結論した。

### QQ3：受動喫煙が小児の呼吸機能低下に関与する科学的根拠があるか？

推奨：受動喫煙は小児において呼吸機能を低下させる可能性が高いため，受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度：1

エビデンスレベル：A

#### 【結果】

##### 1. PubMedによる検索結果

PubMedにより，(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (pulmonary function OR respiratory function) で1,237編が検索された。メタ解析2編，SR16編，コホート研究2編が含まれていた。なお，呼吸機能低下の判断は客観的な検査指標(1秒量の低下，1秒率の低下，末梢気道抵抗の増加等)を用いた論文に限定しており，6歳から18歳が対象であった。

##### 2. 医学中央雑誌による検索結果

医学中央雑誌において，(タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (呼吸機能低下/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (PT=会議録除く)で検索を実施した結果，小児を対象とした研究はなかった。

以上の検索を行い，抽出文献からスクリーニングを経て最終的に12編(メタ解析2編，SR8編，コホート研究2編)を採用した。

##### 3. メタ解析結果

2015年にWangらは2003年の1月から2015年1月までの25の論文のメタ解析を行った<sup>24)</sup>。受動喫煙により1秒量が低下していたことが示され，プールオッズ比は3.34(95%信頼区間1.33~5.35)であった。

1998年のCookらのメタ解析結果では，42の横断研究と22の縦断研究が抽出された<sup>33)</sup>。受動喫煙群では1秒量が1.4%(95%信頼区間1.0~1.9)低く，胎児期の受動喫煙の影響が，他の年齢での受動喫煙と比較して

最も大きかった。

#### 4. コホート研究結果

SRやコホート研究の結果は，胎児期の受動喫煙が肺の成長や呼吸機能低下に影響を及ぼすことを示しており，出生時には既に呼吸機能低下が認められている<sup>34)~36)</sup>。胎児期の受動喫煙の影響は学童期の呼吸機能低下とも関連し，1秒量が1.1~4.7%低下していた<sup>37)</sup>。出生後の受動喫煙については，幼児期では1秒量の低下や肺気道抵抗上昇と関連しており，影響は成人期まで続くことがわかっている<sup>38)~40)</sup>。また，母親の喫煙は父親の喫煙よりも影響が大きく，母親の喫煙により6歳から18歳の間で努力性肺活量が毎年3.8mL減少していた。両親の喫煙は親の片方の喫煙よりも影響が大きかった<sup>41)42)</sup>。性別に関しては，男児において影響が大きかったとする論文が認められた<sup>41)43)</sup>。

#### 【考察】

メタ解析やSRが引用している研究はコホート研究，横断研究，症例集積研究であり，RCTのようなエビデンスレベルの高いデザインの研究は存在しなかった。また，呼吸機能評価は，検査に十分な協力が必要であり，小児期においては正確な測定が困難となる場合が存在することから，根拠となる論文は限られている。しかしながら，検索された論文では，受動喫煙は小児の呼吸機能低下と関連があったという評価で一定していることから，受動喫煙により小児の呼吸機能が低下する可能性が高いと結論付けられる。

以上より，受動喫煙が小児の呼吸機能低下に関与する科学的根拠があるか？に関しては，推奨度を1，エビデンスレベルをAとした。

### QQ4：受動喫煙が小児の咳嗽や痰の発症に関与する科学的根拠があるか？

推奨：受動喫煙は小児において咳嗽や痰を増加させる可能性が高いため，受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度：1

エビデンスレベル：B

#### 【結果】

##### 1. PubMedによる検索結果

PubMedにより，(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (cough) で273編，(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sputum OR phlegm)で77編が検索された。咳嗽に関しては，メタ解析2編，コホート研究3編，縦断研究1編，横断研究15編，症例集積研究1編が含まれていた。痰に関し

では、メタ解析1編、コホート研究3編、横断研究6編、症例集積研究1編が含まれていた。介入研究は存在しなかった。気管支喘息に伴う咳嗽や痰を対象とした研究は除外した。

## 2. 医学中央雑誌による検索結果

医学中央雑誌において、(タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (咳嗽/TH or 咳嗽/AL) and ((喀痰/TH or 痰/AL) or (“痰 (東洋医学)"/TH or 痰/AL)) and (小児/TH or 小児/AL)で検索を実施した結果、小児を対象とした研究は存在しなかった。

以上の検索を行い、抽出文献からスクリーニングを経て最終的に11編(メタ解析2編、コホート研究9編)を採用した。

## 3. メタ解析の検討

1997年にCookらは、1997年4月までの臨床研究から咳嗽についての34編の文献と痰についての7編の文献を調べた<sup>44)</sup>。メタ解析の結果から、受動喫煙に伴うプールオッズ比は咳嗽で1.40(95%信頼区間1.27~1.53)、痰で1.35(95%信頼区間1.13~1.62)であり、咳嗽と痰の双方において有意な増加を認めた。

2006年のPattendenらは、12の横断研究から53,879人の解析を行い、夜間の乾性咳嗽のプールオッズ比は1.11(95%信頼区間1.03~1.19)と増加があり、早朝の咳嗽については1.07(95%信頼区間0.98~1.16)と増加はみられなかったと報告している<sup>45)</sup>。

## 4. コホート研究の検討

1997年5月以降も受動喫煙と咳嗽、痰の排出についてさまざまな研究があり、結果の多くが受動喫煙により小児の咳嗽、痰が増加することを示している。

2014年にChenらは4,134人の12~14歳の症例を対象とした前方視的コホート研究を行い、受動喫煙曝露群では有症率比が慢性咳嗽は1.72(95%信頼区間1.11~2.64)、痰の排出は1.64(95%信頼区間1.11~2.43)と増加していた<sup>46)</sup>。

2011年にQi-Qiangらは1,718人の症例に調査を行い、受動喫煙曝露群の夜間咳嗽のオッズ比は1~5歳で1.71(95%信頼区間1.01~2.96)、5歳以上で2.75(95%信頼区間1.46~5.18)と増加を認めた<sup>47)</sup>。また、その他の研究でも受動喫煙と小児における咳嗽、痰は関係がある可能性が高いと考えられた<sup>48)~53)</sup>。一方で受動喫煙と咳嗽は関連がなかったという研究も存在した<sup>54)</sup>。両親片方の喫煙よりも両方の喫煙でリスクが高く、父親よりも母親の喫煙が症状のリスクを高めていた<sup>48)</sup>。

## 【考察】

これまでの研究はコホート研究、横断研究、症例集積研究のみであり、RCTは存在しない。これまでの研究の多くが、受動喫煙により、咳嗽、痰が増加することを示していることから、受動喫煙と咳嗽、痰の増加

は関連している可能性が高いと考えられる結果である。しかしながら、受動喫煙と咳嗽、痰は関連がなかったという報告もあることから、受動喫煙が小児の咳嗽や痰の発症に關与する科学的根拠があるか?に關しては、推奨度を1、エビデンスレベルをBとした。

## CQ5: 受動喫煙が小児のアレルギー性鼻炎の発症や増悪に關与する科学的証拠があるか?

推奨: 受動喫煙は小児アレルギー性鼻炎の発症と増悪に關するリスク因子であるため、受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度: 2

エビデンスレベル: C

## 【結果】

### 1. PubMedによる検出結果

PubMedにより、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (meta-analysis)で検索すると7編がヒットした。これらのうち、受動喫煙と小児アレルギー性鼻炎の発症に關するメタ解析は2014年に報告された1編のみであった。わが国で実施されたものはなかった。

また、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (randomized trial)で検索すると2編がヒットした。これらのうち、受動喫煙のアレルギー性鼻炎に対する影響に關するRCTは1編認められた。さらに、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (cohort OR case-control)で検索すると80編がヒットし、コホート研究1編とSR1編が検出された。介入研究について (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-



seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (intervention study) で8編がヒットしたが、アレルギー性鼻炎の発症や増悪に関する研究は認められなかった。

## 2. 医学中央雑誌による検出結果

医学中央雑誌により、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く)、さらに((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランダム化比較試験/AL or ダブルブラインド/AL or 疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く)、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究) で検索したが国内における研究論文は見いだせなかった。

以上の検索を行い、抽出文献から最終的に4編(メタ解析1編, SR1編, RCT1編, コホート研究1編)を採用した。

## 3. メタ解析の結果

喫煙とアレルギー疾患(アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎, 食物アレルギー)との関係をメタ解析した論文は1編存在し、51か国で行われた139の研究が対象であった。その中で97編がアレルギー性鼻炎に関する研究であり、34編は能動喫煙で、受動喫煙に関するものは63編であった<sup>55)</sup>。

受動喫煙は、アレルギー性鼻炎の発症と増悪に関連性が認められ(相対リスク1.10, 95%信頼区間1.06~1.15)、交絡因子を補正した解析ならびに横断的研究においても有意の関連がみられた。本メタ解析で検討対象としたコホート研究(相対リスク1.14, 95%信頼区間0.96~1.34)や症例対照研究(相対リスク1.14, 95%信頼区間0.46~2.82)では全年齢でみると有意な関係を認めなかったが、小児と思春期を対象とした解析においては相対リスク1.09(95%信頼区間1.04~1.14)とわずかながら関連性を認めた。しかし、母親の喫煙がアレルギー性鼻炎を発症させるリスクを高める根拠を認めなかった(相対リスク1.07, 95%信頼区間0.92~1.28)。

## 4. RCTの結果

2011年 Marognaらは、ダニ単独感作で間欠型喘息とアレルギー性鼻炎を発症している5歳から17歳の小児68人を対象に毎日受動喫煙曝露群34人と非曝露群34人に対してアレルギー性鼻炎の治療としてセチリジン内服または舌下免疫療法を行い検討した<sup>56)</sup>。3年後、受動喫煙曝露群は非曝露群に比べて鼻汁中好酸球数が有意に高く、喘息の臨床的コントロール状態も

有意に悪かった。一方、舌下免疫療法はセチリジン内服に比べ受動喫煙曝露に影響を受けることなく有意に臨床的増悪を予防できたと報告した。

## 5. 海外におけるその他の研究結果

HurらはSRにより、小児を対象とした32編の研究で12編(37.5%)で受動喫煙とアレルギー性鼻炎の増悪に因果関係を認めたと報告している。これらの研究のうち1篇は前向き研究で31編が症例対照研究であった。

また、Kabirらは13歳から14歳の小児2,809人を対象に車内での受動喫煙とISAAC(international study of asthma and allergies in childhood)質問票を用いた鼻炎との関連を検討したところ、車内での受動喫煙曝露と花粉症の増悪との間に有意の関連を認めたと報告している<sup>57)</sup>。

## 【考察】

受動喫煙と小児アレルギー性鼻炎との関連について行われたメタ解析は海外で1編のみであった。受動喫煙はアレルギー性鼻炎の発症と増悪に影響を及ぼしているという結果であった。解析されたそれぞれの研究は対象や方法が様々であり、またタバコに曝露される量や時期など不明確な点が多かった。さらに、アレルギー性鼻炎の診断の多くがISAACなど問診によるものであり、SPT(skin prick test)またはIgEを測定した検討は少なく、アレルギー性鼻炎の診断の確実性に欠ける面もあるため、これらの要因がメタ解析の結果に及ぼす影響は少なくないと思われた。

一方、小児に関する症例対照研究で約3分の1が受動喫煙とアレルギー性鼻炎の増悪に関係を認めている。母親の喫煙歴と母乳栄養が気道アレルギー症状(喘息、鼻炎)にどう影響するかを検討した研究では、母親の喫煙は母乳栄養がもつ気道アレルギーの防御機能を減弱させることが示されている<sup>58)</sup>。また、Deらは81人の小児を対象に尿中コチニンを測定し受動喫煙がアレルギー性鼻炎と鼻閉に与える影響について検討した。アレルギー性鼻炎があると受動喫煙により鼻閉を有意に増悪させること、そして受動喫煙は非アレルギー性鼻炎の鼻閉を悪化させる傾向を認めた<sup>59)</sup>。

受動喫煙が小児のアレルギー性鼻炎の発症や増悪に関与する科学的証拠があるか?に関しては推奨度を2、エビデンスレベルはCと結論した。

今回の検討では、受動喫煙を避けることによるアレルギー性鼻炎の改善を検討したプロスペクティブな研究はなかった。今後、よりエビデンスレベルの高い前向き研究が望まれる。

## CQ6: 受動喫煙が小児のアトピー性皮膚炎の発症に關する科学的証拠があるか?

推奨文: 受動喫煙とアトピー性皮膚炎の発症との因

果関係は明らかではない。

推奨度：因果関係が明らかではないため推奨の強さについては評価対象外とした。

エビデンスレベル：B

#### 【結果】

##### 1. PubMed による検索結果

メタ解析について、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (meta-analysis) で検索すると4編がヒットした。これらのうち、受動喫煙とアトピー性皮膚炎の発症に関するメタ解析は1編であった。わが国で実施されたものはなかった。

コホート研究について、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (cohort) で検索すると145編がヒットした。わが国で実施された受動喫煙とアトピー性皮膚炎の発症に関する1編のコホート研究も含まれていた。

さらに、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (randomized trial) で15編、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (intervention study) で22編が検出されたが、受動喫煙と小児アトピー性皮膚炎の発症に関するRCTや介入試験は得られなかった。

##### 2. 医学中央雑誌による検索結果

医学中央雑誌により、((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH OR 湿疹/AL) and (小児/TH OR 小児/AL) and (メタアナリシス/TH OR メタ解析/AL))and (PT=会議録除く)、((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH OR 湿疹/AL) and (小児/TH OR 小児/AL) and (疫学/AL OR コホート/AL))and (PT=会議録除く)、((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH or 湿疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランドマイズ/AL or ダブルブラインド/AL))and (PT=会議録除く)で検索したが国内の文献は見いだせなかった。((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (皮膚炎—アトピー性/TH OR 湿疹/

AL) and (小児/TH OR 小児/AL))and (PT=会議録除く)and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究) で検索し4編を検出したが該当する研究はなかった。

以上の検索を行い、最終的に26編(メタ解析1編, コホート研究16編, 横断研究9編)を採用した。

##### 3. メタ解析の結果

2016年にKantorらは、1989年より2015年までの喫煙とアトピー性皮膚炎についてのメタ解析を報告した<sup>60)</sup>。このメタ解析は小児と成人を含む86研究からなり、598,296人の小児と67,501人の成人、14,379人の小児また成人を解析していた。小児の受動喫煙はアトピー性皮膚炎の有症率の上昇と関連していた(オッズ比1.15, 95%信頼区間1.01~1.30)。しかし、胎児期の母親喫煙と児のアトピー性皮膚炎の発症との関連はみられなかった(オッズ比1.06, 95%信頼区間0.80~1.40)。

##### 4. コホート研究などの結果

解析対象とした145論文には、5編の出生コホート研究、2編の横断研究が含まれていた。その他、上述のメタ解析論文より、1編の出生コホート研究、4編の横断研究が加えられた。さらに、9編の出生コホート研究と2編の横断研究を同定した。

出生コホート15研究すべてが胎児期の母親の喫煙と児のアトピー性皮膚炎発症について解析していた<sup>61)~74)</sup>。日本の3研究が含まれ、胎児期の母親の喫煙は7歳までのアトピー性皮膚炎非発症と関連するとの報告が1編<sup>74)</sup>、アトピー性皮膚炎の発症と関連しないとの報告が2研究あった<sup>65)72)</sup>。後者のうち1研究は、胎児期と出生後2年間の母親喫煙を評価し、胎児期のみの母親喫煙は、発症に有意に関連すると報告した<sup>71)</sup>。海外の12研究のうち、4研究が非発症<sup>67)~69)74)</sup>、2研究が発症と関連すると報告した<sup>66)68)</sup>。残りの6研究は胎児期の母親の喫煙はアトピー性皮膚炎発症との関連はないと報告した<sup>67)68)71)73)75)76)</sup>。これらの海外の研究のうち、1万人以上の規模で実施した3研究は、全て非発症と関連すると報告した<sup>62)64)69)</sup>。児の血液検査を実施した研究はスウェーデンで実施された1研究のみであり、胎児期の母親の喫煙、または出生後数か月の両親喫煙は抗原感作を伴うアトピー性皮膚炎の発症に関連すると報告した<sup>66)</sup>。

出生コホート15研究のうち、妊婦の受動喫煙と児のアトピー性皮膚炎発症について解析した報告はなかった。出生後の受動喫煙については3研究が評価しており、いずれの研究もアトピー性皮膚炎発症との関連はないと報告した<sup>65)67)72)</sup>。父親の喫煙については、胎児期または出生後の喫煙と発症率の関連をオッズ比で示した報告はなかった。

横断研究9編のうち、アトピー性皮膚炎の有病率低下と関連するとの報告はなかった<sup>77)~85)</sup>。胎児期の母親喫煙については4研究が評価し<sup>80)81)84)85)</sup>、2研究が有病率上昇と関連すると報告した<sup>81)85)</sup>。胎児期における母親の受動喫煙、父親喫煙について検討した報告はなかった。出生後の母親喫煙については5研究が評価し<sup>78)80)~82)84)</sup>、3研究が有病率上昇と関連すると報告した<sup>78)81)82)</sup>。出生後の受動喫煙については5研究が評価し<sup>77)80)81)83)84)</sup>、3研究が有病率上昇と関連すると報告した<sup>77)81)83)</sup>。出生後の父親喫煙については3研究が評価し<sup>78)82)84)</sup>、2研究が有病率上昇と関連すると報告した<sup>78)82)</sup>。

### 【考察】

受動喫煙とアトピー性皮膚炎発症に関する出生コホート研究は14編報告されており、いずれも胎児期の母親の喫煙について解析されていた。このうち、2編が発症増加、5編が発症減少に関連すると報告されている。日本の出生コホート研究3編の結果は一定していない。妊婦の受動喫煙、父親喫煙、出生後の喫煙曝露について評価した報告は少なかった。横断研究については、アトピー性皮膚炎と関連するとの報告が約半数を占めていた。しかし、重症度との関連については検討されていなかった。また、曝露経路(経胎盤・経皮)や児の遺伝的要因(アトピー素因の有無)により、受動喫煙が湿疹症状に与える影響が異なる可能性についての報告はほとんどなかった。

受動喫煙が小児のアトピー性皮膚炎の発症に関与する科学的根拠があるか?に関しては、肯定と否定の研究結果が拮抗しており因果関係が明らかではないため、推奨の評価対象外とし、エビデンスレベルBと結論する。受動喫煙レベルの低下とともに、発症するアトピー性皮膚炎の病型がどのように変化するのかについては、他の因子を含めた検討が必要である。

### CG7: 受動喫煙が小児の食物アレルギーの発症に関与する科学的根拠があるか?

推奨文: 受動喫煙と食物アレルギーの発症との因果関係は明らかではない。

推奨度: 因果関係が明らかではないため推奨の強さについては評価対象外とした。

エビデンスレベル: B

### 【結果】

#### 1. PubMedによる検索結果

PubMedにより、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (food allergy) で132編が検索された。メタ解析1編、コホート研究5編、横断研究1編が含まれていた。我が国で実施され

た研究はなかった。

#### 2. 医学中央雑誌による検索結果

医学中央雑誌において、(タバコ煙公害/THOR 受動喫煙/AL) and (食物アレルギー/AL) and (小児/THOR 小児/AL) and (PT=会議録除く) で検索を実施した結果、11編が検出されたが受動喫煙と食物アレルギーの発症に関する研究は存在しなかった。

以上の検索を行い、抽出文献から最終的に6編(メタ解析1編、コホート研究3編、横断研究1編、症例集積研究1編)を採用した。

#### 3. メタ解析の検討

2014年にSaulyteらは、1966年から2013年までの小児期の受動喫煙と食物アレルギーの関連についての6編の文献を解析し報告した<sup>55)</sup>。1編の横断研究(症例数:4,472人)、5編のコホート研究(症例数:4,875人)が含まれていた。食物アレルギーの診断には、食物に関連する特異的IgE抗体価、SPT、家族から聴取した病歴、食物負荷試験が用いられていた。メタ解析の結果は、受動喫煙に伴う食物アレルギーのリスク比は1.16(95%信頼区間0.85~1.59)であり、有意な増加は認めなかった。しかしながら、横断研究を除いた5編のコホート研究によるメタ解析の結果では、リスク比が1.43(95%信頼区間1.12~1.83)となり、受動喫煙群で有意に食物アレルギー患者の増加を認めた。胎児期の受動喫煙に関する2編の文献による解析では、リスク比は1.01(95%信頼区間0.56~1.82)と関連は認めなかった。

#### 4. コホート研究の検討

2013年までの論文は、前記した論文でメタ解析が行われているため、2014年以降の論文について検討した。

2016年にThacherらは、3,316人について胎児期および出生後の受動喫煙の影響を16歳まで調査した結果を報告した。出生後の受動喫煙曝露群では16歳までの鶏卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ等の特異的IgE抗体陽性者のオッズ比が1.24(95%信頼区間0.98~1.56)であり、有意な上昇はなかったが、高い傾向にあった<sup>85)</sup>。

### 【考察】

これまでの研究はコホート研究、横断研究、症例集積研究のみであり<sup>85)~89)</sup>、RCTは存在しない。また、多くの研究において、食物アレルギーの診断は、特異的IgE抗体価の上昇、SPT陽性に基づいており、食物負荷試験に基づいたものではないことに留意する必要がある。これらの理由から、受動喫煙と食物アレルギーの発症との関連性は明らかでないと判断される。よって、受動喫煙が小児の食物アレルギーの発症に関与する科学的根拠があるか?に関しては、推奨度なし、エ

ビデンスレベル B と結論付けた。しかしながら、コホート研究を集めたメタ解析では受動喫煙により食物アレルギーが増加したという結果が出たことから、受動喫煙と食物アレルギーは関連している可能性がある。さらなるエビデンス確立のためには、食物負荷試験に基づき食物アレルギーと診断された症例を集積した大規模な縦断研究による評価が望まれる。

#### QC8：受動喫煙が小児のアレルゲン感作に関与する科学的証拠があるか？

推奨文：胎児期の曝露により感作が促進される可能性は高くない一方で、乳児期は受動喫煙による抗原感作への影響が大きいことが示唆されるため、受動喫煙を防ぐことを推奨する。

推奨度：1

エビデンスレベル：B

#### 【結果】

##### 1. PubMed による検索結果

メタ解析について、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (meta-analysis)で検索すると5編がヒットした。これらのうち、受動喫煙とアレルゲン感作に関するメタ解析は1編あった。わが国で実施されたものはなかった。

コホート研究について、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (cohort)で検索すると145編がヒットした。わが国で実施された受動喫煙とアレルゲン感作に関するコホート研究は0編だった。

さらに、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (randomized trial)で11編、(passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (intervention study)で31編が検出されたが、受動喫煙とアレルゲン感作に関するRCTや介入研究はなかった。

##### 2. 医学中央雑誌による検索結果

医学中央雑誌により、((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (感作/TH OR IgE/AL) and (小児/TH

OR 小児/AL) and (メタアナリシス/TH OR メタ解析/AL))and (PT=会議録除く), ((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (感作/TH OR IgE/AL) and (小児/TH OR 小児/AL) and (疫学/AL OR コホート/AL)) and (PT=会議録除く), ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (感作/TH or IgE/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランドマイズ/AL or ダブルブライント/AL))and (PT=会議録除く)で検索したが検出された文献はなく、((タバコ煙公害/TH OR 受動喫煙/AL) and (感作/TH OR IgE/AL) and (小児/TH OR 小児/AL))and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究)で4編が検出されたが該当する論文はなかった。

以上の検索を行い、抽出文献から最終的に27編(メタ解析1編, コホート研究10編, 横断研究14編, 症例対照研究2編)を採用した。

##### 3. メタ解析の結果

2014年にFeleszkoらは<sup>90)</sup>、2012年までの喫煙とアレルゲン感作について報告された論文のメタ解析を報告した。総IgEは8編(2,603人)について、特異的IgE陽性は6編(9,230人)について、SPT陽性は14編(14,150人)において評価されていた。このメタ解析では、出生前のタバコ煙曝露や臍帯血IgEについて評価した研究や、アレルギーの家族歴のある児のみ、またはアレルギー疾患児のみの研究は除外されていた。

受動喫煙は、総IgE値27.7 IU/mL (95%信頼区間7.8~47.7)の上昇と関連していた。また、受動喫煙は特異的IgE陽性(オッズ比1.12, 95%信頼区間1.00~1.25), SPT陽性(オッズ比1.15, 95%信頼区間1.04~1.28)とも関連していた。特に未就学児においては、特異的IgE陽性(オッズ比1.20, 95%信頼区間1.05~1.38)とSPT陽性(オッズ比1.30, 95%信頼区間1.05~1.61)に関連がみられた。

##### 4. コホート研究の結果

検索しえた145論文には、出生コホート研究11編、横断研究14編、症例対照研究2編が含まれていた。このうち、Feleszkoらのメタ解析で採りあげられていたのは2編<sup>91)92)</sup>のみだった。

出生コホート研究11編のうち、10編は胎児期の母親の喫煙と児の感作を評価していた。追跡期間は1~32年(中央値4年)だった。胎児期の母親の喫煙が生後の感作と関連するとした研究は1編、関連はないとした研究は8編、非感作と関連するとした研究は1編だった。また、4編は出生後の家族喫煙と児の感作を評価していた。追跡期間は3~10年だった。いずれの研究も、出生後の家族喫煙は児の感作と関連するとしていた。ただし、1研究ではアレルギー歴のある両親においてのみこの関連がみられたと報告した<sup>93)</sup>。

横断研究 14 編のうち、就学前を含む研究は 4 編、就学後を含む研究は 11 編だった。家族喫煙は感作に関連するとした研究は 10 編、関連しないとした研究は 4 編、非感作に関連するとした研究は 0 編だった。就学前の感作を評価した研究 4 編のうち、3 編は家族喫煙が感作に関連すると報告した。

症例対照研究 2 編の対象年齢は、それぞれ、2~17 歳 (191 人)、7~12 歳 (343 人) であり、いずれも家族喫煙は感作に関連しなかったと報告した。

2016 年に Thacher らは、スウェーデンの児 3,316 人を出生より 16 歳まで追跡し、4 歳、8 歳、16 歳時に血清 IgE 値を評価した結果を報告した<sup>85)</sup>。胎児期の母親喫煙は、いずれの年齢での抗原感作と関連はみられなかった。これに対し、乳児期の家族喫煙は、4 歳時の抗原感作と有意な関連がみられた。胎児期の母親喫煙がなく乳児期に家族喫煙がある群では、4 歳時の室内抗原感作 (オッズ比 1.50, 95% 信頼区間 1.00~2.24)、食物抗原感作 (オッズ比 1.47, 95% 信頼区間 1.08~2.00) と有意な関連がみられた。抗原別では、乳児期の家族喫煙は乳感作と有意な関連がみられた (オッズ比 1.32, 95% 信頼区間 1.02~1.70)。また、乳児期における 10 本/日以上父親喫煙は、いずれかの抗原感作 (オッズ比 1.36, 95% 信頼区間 1.06~1.74)、室内抗原感作 (オッズ比 1.42, 95% 信頼区間 1.05~1.91)、食物抗原感作 (オッズ比 1.61, 95% 信頼区間 1.20~2.16) と関連していた。

#### 【考察】

受動喫煙とアレルギー感作に関するコホート研究 27 編において、胎児期の喫煙と生後の感作との関連を検討したのは 10 編だった。このうち、有意な関連を認めたのは 1 編のみであり、母親の喫煙による胎児期の曝露が児における感作と関連する可能性は低いと考えられた。これに対し、出生後の家族喫煙と感作との関連について検討した出生コホート研究 4 編および横断研究 14 編のうち有意な関連を認めたのは 14 編であり、出生後の受動喫煙は児の感作と関連する可能性が高いと考えられた。特に、乳児期の受動喫煙と感作に関する研究 8 編のうち 7 編において有意な関連がみられることから、受動喫煙による抗原感作への影響は乳児期に大きいことが示唆された。ただし、多くの研究においては用量依存性や家庭内喫煙については検討されていなかった。また、日本での研究はなかった。

受動喫煙が小児のアレルギー感作に関与する科学的証拠があるか? に関しては推奨度を 1, エビデンスレベルを B と結論した。

## 結 語

受動喫煙は、小児喘息における発症リスクの増加と重症化および呼吸機能低下、咳嗽や痰の増加に関連性が認められた。胎児期の母親の喫煙は、小児喘息の発症および出生時からの呼吸機能低下との関連がみられた。アレルギー感作においても、受動喫煙は総 IgE の上昇と特異的 IgE や SPT の陽性化に関係し、特に乳児期の受動喫煙は食物や室内アレルギー等への感作に有意に関連していた。また、アレルギー性鼻炎の発症と増悪に関連するリスク因子であることも示唆された。受動喫煙が小児期のアレルギー疾患に及ぼす影響は大きく、積極的に受動喫煙を避けることが推奨される。

なお、アトピー性皮膚炎と食物アレルギーにおいては研究論文の数が比較的少なく且つ関連の有無についても結果が拮抗しているため、受動喫煙との因果関係は明らかではないと結論した。

## 謝 辞

システマティックレビューおよび当ワーキンググループ報告にあたりご指導並びにご助言を戴きました藤澤隆夫先生、大嶋勇成先生に深謝申し上げます。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

## 文 献

- 1) WHO. The MPOWER package. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282_eng.pdf?sequence=1) (Accessed 2021-1-24)
- 2) 喫煙の健康影響に関する検討会編. 喫煙と健康. 厚生労働省喫煙の健康影響に関する検討会報告書 (2016 年 8 月). 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html> (参照 2021-1-24)
- 3) 福井次矢, 他. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 東京: 医学書院, 2014.
- 4) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第 2 版. 青森: 凸版メディア株式会社, 2015.

- 5) 加藤則人, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会. 日本アレルギー学会・日本皮膚科学会作成. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. アレルギー 2018; 67: 1297-1367.
- 6) 中村正和, 他. 加熱式たばこの使用実態, 健康影響, たばこ規制への影響とそれを踏まえた政策提言. 日本公衆衛生雑誌 2020; 67: 3-14.
- 7) 田淵貴大. 新型たばこのリスク —喫煙とアレルギー—, さらにその先へ—. 日本小児アレルギー学会誌 2020; 34: 25-31.
- 8) Lee A, Lee SY, Lee KS. The use of heated tobacco products is associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. *Nature Sci Rep* 2019;9:17699.
- 9) Silvestri M, et al. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:353-362.
- 10) Burke H, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-744.
- 11) Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and physician-diagnosed childhood asthma. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1475-1483.
- 12) Tabuchi T, et al. Maternal and paternal indoor or outdoor smoking and the risk of asthma in their children: a nationwide prospective birth cohort study. *Drug Alcohol Depend* 2015;147:103-108.
- 13) Kanoh M, et al. Longitudinal study of parental smoking habits and development of asthma in early childhood. *Prev Med* 2012;54:94-96.
- 14) den Dekker HT, et al. Tobacco smoke exposure, airway resistance, and asthma in school-age children: the Generation R Study. *Chest* 2015;148:607-617.
- 15) Simons E, et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:201-207.
- 16) O'Connor GT, et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1468-1475.
- 17) Lodge CJ, et al. Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: a nationwide Swedish cohort. *Clin Exp Allergy* 2018;48: 167-174.
- 18) Magnus MC, et al. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax* 2015;70:237-243.
- 19) Milanzi EB, et al. Lifetime secondhand smoke exposure and childhood and adolescent asthma: findings from the PIAMA cohort. *Environ Health* 2017;16:14.
- 20) Groen EH, et al. Evaluation of systematic assessment of asthma-like symptoms and tobacco smoke exposure in early childhood by well-child professionals: a randomised trial. *PLoS One* 2014; 9:e90982.
- 21) Shonberger HJAM, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:660-670.
- 22) Maas T, et al. Prevention of asthma in genetically susceptible children: a multifaceted intervention trial focused on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:794-802.
- 23) Zhang L, et al. Risk factors associated with irreversible airway obstruction in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:9868704.
- 24) Wang Z, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115: 396-401.
- 25) Merianos AL, Dixon CA, Mahabee-Gittens EM. Secondhand smoke exposure, illness severity, and resource utilization in pediatric emergency department patients with respiratory illnesses. *J Asthma* 2017;54:798-806.
- 26) Ducharme FM, et al; DOORWAY research group of the Pediatric Emergency Research in Canada (PERC) network. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:990-998.
- 27) 佐藤都留雄, 他. 家庭内禁煙は喘息児の入院・急患室受診や救急処置の回数を減らせるか? 八戸市立市民病院医誌 2003; 21: 41-46.
- 28) Klinnert MD, et al. Short-term impact of randomized multifaceted intervention for wheezing infants in low-income families. *Arch Pediatr Ado-*

- lesc Med 2005;159:75-82.
- 29) Wilson SR, et al. A randomized trial of parental behavioral counseling and cotinine feedback for lowering environmental tobacco smoke exposure in children with asthma. *Chest* 2011;139:581-590.
  - 30) Halterman JS, et al. Promoting asthma intervention in Rochester-uniting parents and providers (PAIR-UP): results of a randomized trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:e141983.
  - 31) Mackay D, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1139-1145.
  - 32) Akhtar PC, et al. Changes in child exposure to environmental tobacco smoke (CHETS) study after implementation of smoke-free legislation in Scotland: national cross sectional survey. *BMJ* 2007; 335:545.
  - 33) Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998;53:884-893.
  - 34) Bakke PS. Factors affecting growth of FEV1. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59:103-107.
  - 35) Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke(ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009;168:897-905.
  - 36) Moshhammer H, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1255-1263.
  - 37) Zacharasiewicz A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Res* 2016;29:00042.
  - 38) Tutka P, Wielosz M, Zatonski W. Exposure to environmental tobacco smoke and children health. *Int J Occup Med Environ Health* 2002;15:325-335.
  - 39) Dratva J, et al. Early life origins of lung ageing: early life exposures and lung function decline in adulthood in two european cohorts aged 28-73 years. *PLoS One* 2016;11:e0145127.
  - 40) Svanes C. What has the ECRHS told us about the childhood risks of asthma, allergy and lung function? *Clin Respir J* 2008;1:34-44.
  - 41) Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health* 2002;28: 71-83.
  - 42) Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88:1086-1090.
  - 43) Dai X, et al. Early smoke exposure is associated with asthma and lung function deficits in adolescents. *J Asthma* 2017;54:662-669.
  - 44) Cook DG, Strachan DP. Health effect of passive smoking. 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:1081-1094.
  - 45) Pattenden S, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006;15:294-301.
  - 46) Chen JM, et al. Active smoke, environmental tobacco smoke and bronchitic symptoms among adolescents in Taiwan: a prospective cohort study. *Prev Med* 2014;65:116-121.
  - 47) He QQ, et al. Environmental tobacco smoke exposure and Chinese schoolchildren's respiratory health: a prospective cohort study. *Am J Prev Med* 2011;41:487-493.
  - 48) Salo PM, et al. Respiratory symptoms in relation to residential coal burning and environmental tobacco smoke among early adolescents in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Environ Health* 2004;3:14.
  - 49) Dong GH, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke enhances respiratory symptoms and responses to animals in 8,819 children in kindergarden: results from 25 districts in northeast China. *Respiration* 2011;81:179-185.
  - 50) Johansson A, Ludvigsson J, Hermansson G. Adverse health effects related to tobacco smoke exposure in a cohort of three-year olds. *Acta Paediatr* 2008;97:354-357.
  - 51) Lam TH, et al. Respiratory symptoms due to active and passive smoking in junior secondary school students in Hong Kong. *Int Epidemiol* 1998;27:41-48.
  - 52) Strumylaite L, Kregzdyte R, Vaitkaitiene E. Passive smoking and respiratory health of children. *Medicina* 2005;41:348-354.
  - 53) Lister SM, Jorm LR. Parental smoking and respiratory illnesses in Australian children aged 0-4 years: ABS 1989-90 National Health Survey results. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:781-786.
  - 54) Stein RT, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study.

- Am J Epidemiol 1999;149:1030-1037.
- 55) Saulyte J, et al. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001611.
  - 56) Marogna M, et al. Children passive smoking jeopardises the efficacy of standard anti-allergic pharmacological therapy, while sublingual immunotherapy withstands. *Allergol Immunopathol* 2011; 39:60-67.
  - 57) Kabir Z, et al. Second-hand smoke exposure in cars and respiratory health effects in children. *Eur Respir J* 2009;34:629-633.
  - 58) Guedes HT, Souza LS. Exposure to maternal smoking in the first year of life interferes in breast-feeding protective effect against the onset of respiratory allergy from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:30-34.
  - 59) De S, et al. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol* 2005;119:955-957.
  - 60) Kantor R, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1119-1125 e1.
  - 61) Olesen AB, et al. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 1997;314:1003-1008.
  - 62) Magnusson LL, et al. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1550-1556.
  - 63) Ludvigsson JF, et al. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:201-208.
  - 64) Linneberg A, et al. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:184-189.
  - 65) Miyake Y, et al. Home environment and suspected atopic eczema in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:425-432.
  - 66) Bohme M, et al. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:941-943.
  - 67) Pele F, et al. Maternal fish and shellfish consumption and wheeze, eczema and food allergy at age two: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 2013;12:102.
  - 68) Herberth G, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:543-550.
  - 69) Taylor-Robinson DC, et al. Do early-life exposures explain why more advantaged children get eczema? Findings from the U.K. Millennium Cohort Study. *Br J Dermatol* 2016;174:569-578.
  - 70) O'Donovan SM, et al. Neonatal adiposity increases the risk of atopic dermatitis during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137: 108-117.
  - 71) El-Heis S, et al. Higher maternal serum concentrations of nicotinamide and related metabolites in late pregnancy are associated with a lower risk of offspring atopic eczema at age 12 months. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1337-1343.
  - 72) Tanaka K, et al. Pre- and postnatal smoking exposure and risk of atopic eczema in young Japanese children: a prospective prebirth cohort study. *Nicotine Tob Res* 2017;19:804-809.
  - 73) Mukherjee N, et al. Breastfeeding duration modifies the effect of smoking during pregnancy on eczema from early childhood to adolescence. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1688-1697.
  - 74) Goudarzi H, et al. Contrasting associations of maternal smoking and pre-pregnancy BMI with wheeze and eczema in children. *Sci Total Environ* 2018;639:1601-1609.
  - 75) Alm B, et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child* 2009; 94:11-15.
  - 76) Kramer U, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004;150:111-118.
  - 77) Morales Suarez-Varela M, et al. Parents' smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old schoolchildren in Spain. ISAAC phase III. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36: 336-342.
  - 78) Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma* 2011;48:458-463.
  - 79) Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determi-



- nants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011;66:206-213.
- 80) Yi O, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environ Res* 2012;113:40-45.
- 81) Mitchell EA, et al. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax* 2012;67:941-949.
- 82) Graif Y, et al. Dose-response association between smoking and atopic eczema: results from a large cross-sectional study in adolescents. *Dermatology* 2013;226:195-199.
- 83) Suarez-Medina R, et al. Risk factors for eczema in infants born in Cuba: a population-based cross-sectional study. *BMC Dermatol* 2014;14:6.
- 84) Kim HB, et al. Lifetime prevalence of childhood eczema and the effect of indoor environmental factors: Analysis in Hispanic and non-Hispanic white children. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:64-71.
- 85) Thacher JD, et al. Parental smoking and development of allergic sensitization from birth to adolescence. *Allergy* 2016;712:239-248.
- 86) Lannero E, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;632:172-176.
- 87) Hjern A, et al. Dose tobacco smoke prevent atopic disorders? a study of two generations of swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001;316:908-914.
- 88) Kulig M, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;543:220-228.
- 89) Zeiger R S, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children; follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;956:1179-1190.
- 90) Feleszko W, et al. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2014;99:985-992.
- 91) Wjst M, et al. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy* 1994;49:766-771.
- 92) Havstad SL, et al. Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis. *Respirology (Carlton, Vic)* 2012;17:1068-1072.
- 93) Keil T, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;64:445-451.

## Passive smoking and allergic diseases in childhood: a systematic review

Masanori Ikeda<sup>1)</sup>, Tomonobu Kikkawa<sup>2)</sup>, Seigo Korematsu<sup>3)</sup>, Syuichi Suzuki<sup>4)</sup>,  
Akihiko Terada<sup>5)</sup> and Yosuke Fujii<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences*

<sup>2)</sup>*Department of Pediatrics, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital*

<sup>3)</sup>*Department of Pediatrics, Saitama Medical Center*

<sup>4)</sup>*Department of Pediatrics, National Hospital Organization Shimoshizu Hospital*

<sup>5)</sup>*Terada Pediatric Allergy Clinic*

<sup>6)</sup>*Department of Pediatrics, Fukuyama City Hospital*

### Summary:

A systematic review was conducted to examine epidemiological and other medical findings regarding 8 clinical questions to investigate associations between passive smoking and allergic diseases in childhood. Passive smoking was associated with the following in childhood: increased risk of onset, aggravation, and impaired respiratory function in asthma; increases in coughing and sputum. Maternal smoking during pregnancy was associated with onset of asthma in childhood, and persistent impairment of respiratory function from birth. Passive smoking was suggested as a risk factor associated with onset and aggravation of allergic rhinitis, and was also associated with increases in total IgE levels and positive specific IgE test and skin prick test results. In particular, passive smoking during early infancy was significantly associated with sensitization to food and indoor allergens. Reported studies on atopic dermatitis and food allergies were limited, and findings on their associations with passive smoking were contradictory. Thus, their causal relationship was inconclusive in this study. In sum, passive smoking has serious impacts on allergic diseases in childhood and proactive avoidance of passive smoking is recommended.

**Key words:** allergy, asthma, child, passive smoking, systematic review

(JJACI 2021;35:152-169)

## 受動喫煙と小児アレルギー疾患に関するシステマティックレビュー

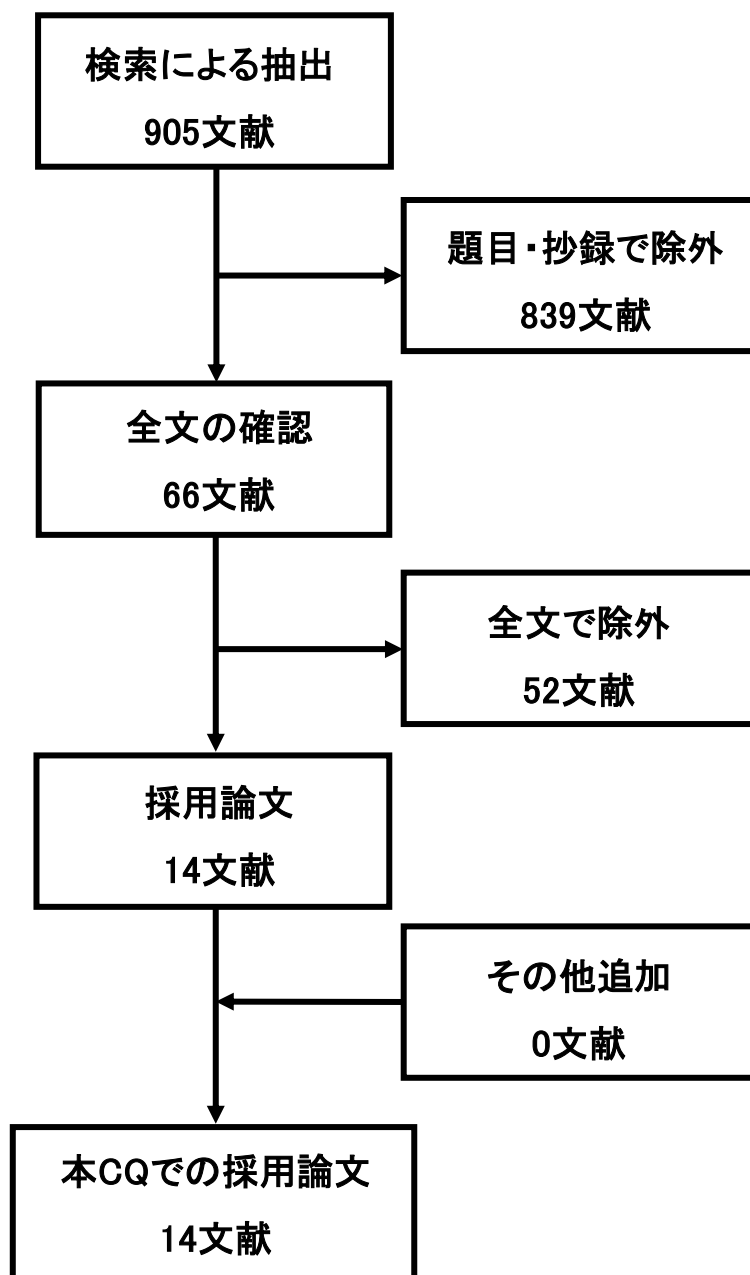
表1 エビデンスレベル

A(高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない
B(低い)	結果を支持する研究はあるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C(とても低い)	結果を支持する質の高い研究がない

表2 推奨の強さ

1:強い推奨 (Strong)	行うことによる望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が強い
2:弱い推奨 (Weak)	行うことによる望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る、または下回る確信が弱い

**CQ1: 受動喫煙が小児喘息の発症に関与する科学的証拠があるか?**



**図1. 文献の抽出**

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (meta-analysis):40編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (cohort):636編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (intervention study):130編

【医学中央雑誌】 ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランダム化比較試験/AL or ダブルブラインド/AL)) and (PT=会議録除く): 0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く):2編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究) :12編 [数字は検出文献数]

## CQ2: 受動喫煙が小児喘息の重症化に關与する科学的証拠があるか?

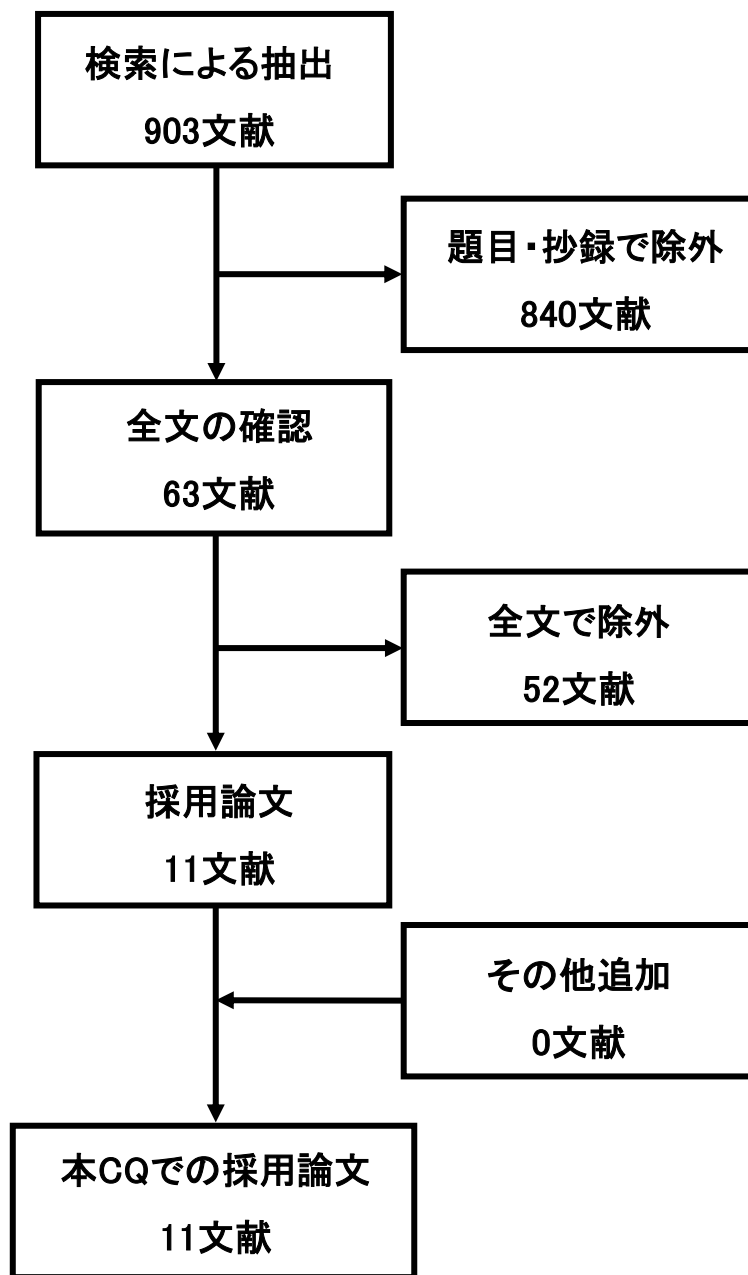


図2. 文献の抽出

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (meta-analysis):40編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (cohort):636編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (asthma) and (intervention study):130編

【医学中央雑誌】 ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランドマイズ/AL or ダブルブラインド/AL or 疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (喘息/TH or 気管支喘息/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究):12編 [数字は検出文献数]

### CQ3: 受動喫煙が小児の呼吸機能低下に關与する科学的根拠があるか？

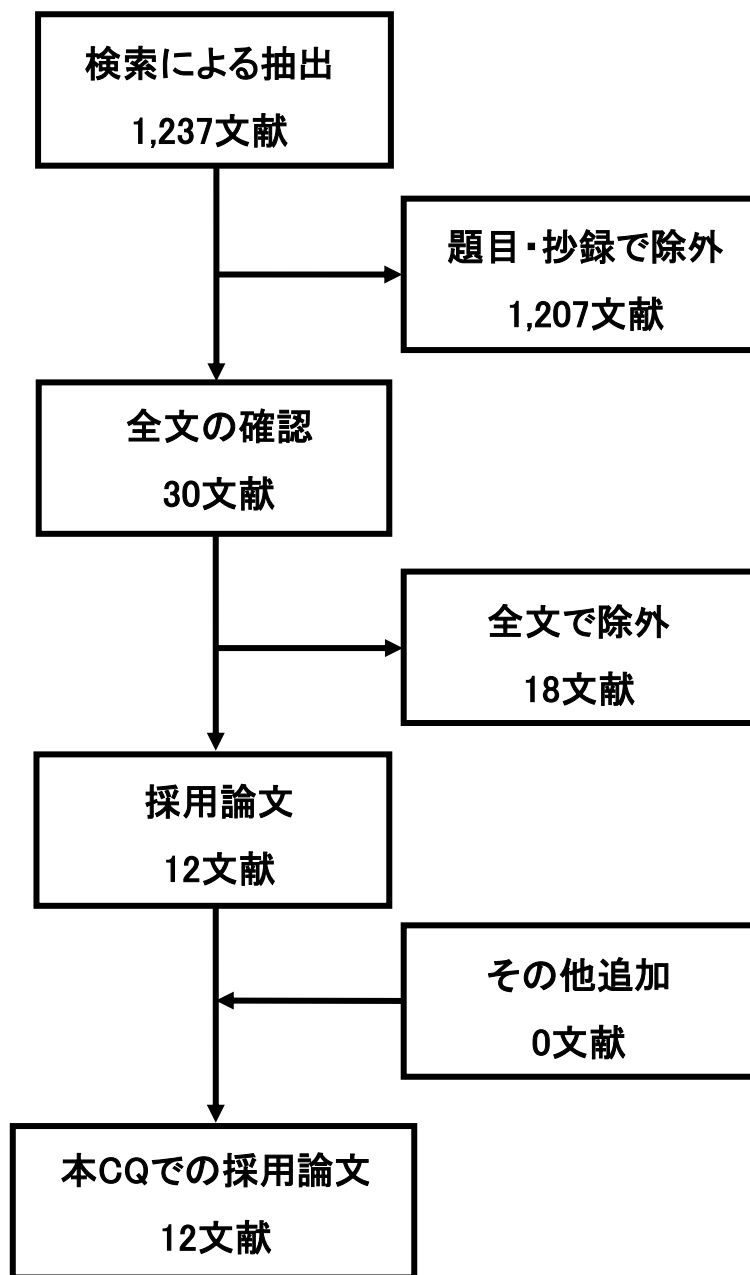


図3. 文献の抽出

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (pulmonary function OR respiratory function):1,237編

【医学中央雑誌】 (タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (呼吸機能低下/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (PT=会議録除く):0編 [数字は検出文献数]

#### CQ4: 受動喫煙が小児の咳嗽や痰の発症に関与する科学的根拠があるか？

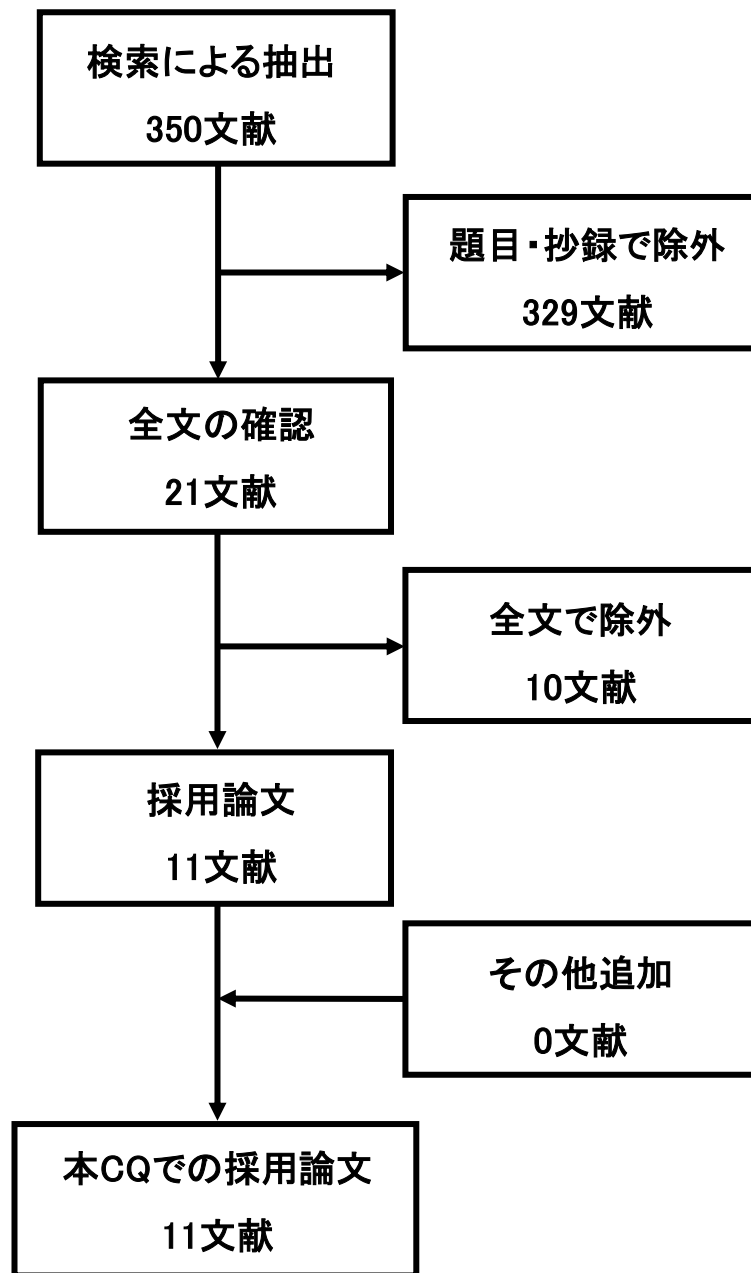


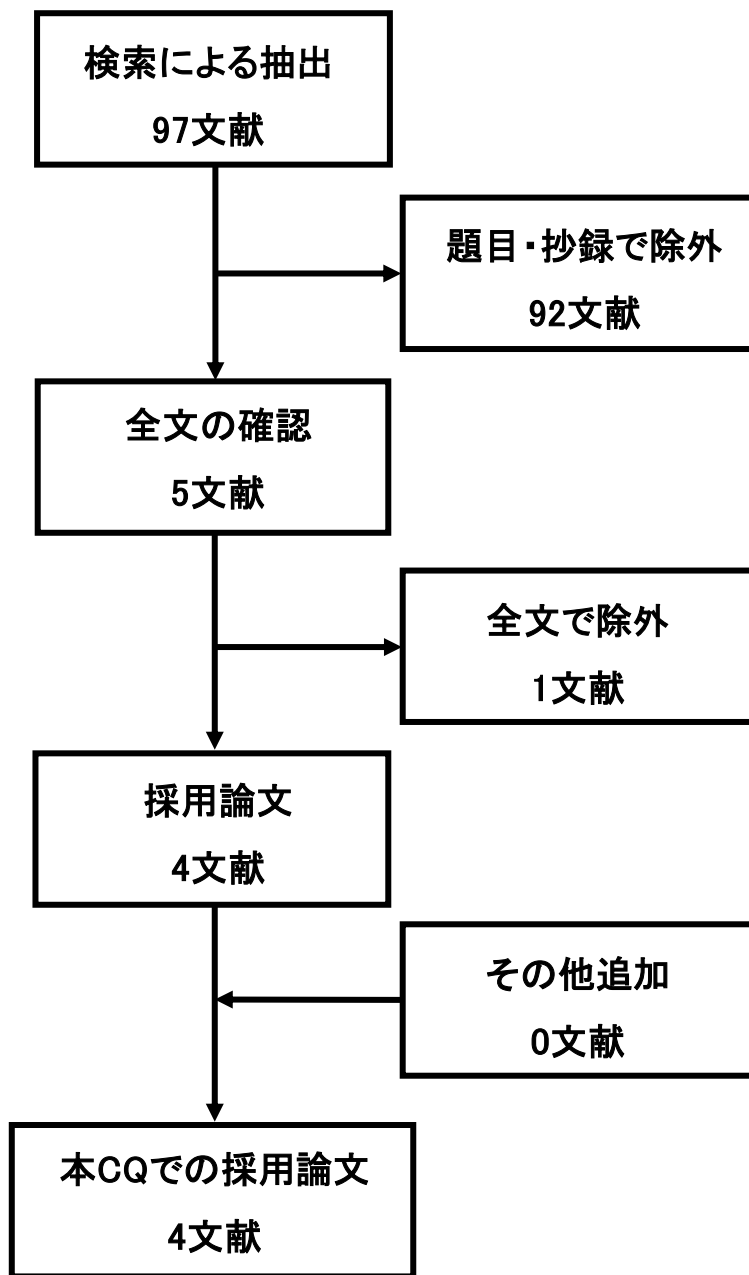
図4. 文献の抽出

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (cough):273編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sputum OR phlegm):77編

【医学中央雑誌】 (タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (咳嗽/TH or 咳嗽/AL) and ((喀痰/TH or 痰/AL) or (“痰(東洋医学)”/TH or 痰/AL)) and (小児/TH or 小児/AL):0編 [数字は検出文献数]

**CQ5: 受動喫煙が小児のアレルギー性鼻炎の発症や増悪に關与する科学的証拠があるか？**



**図5. 文献の抽出**

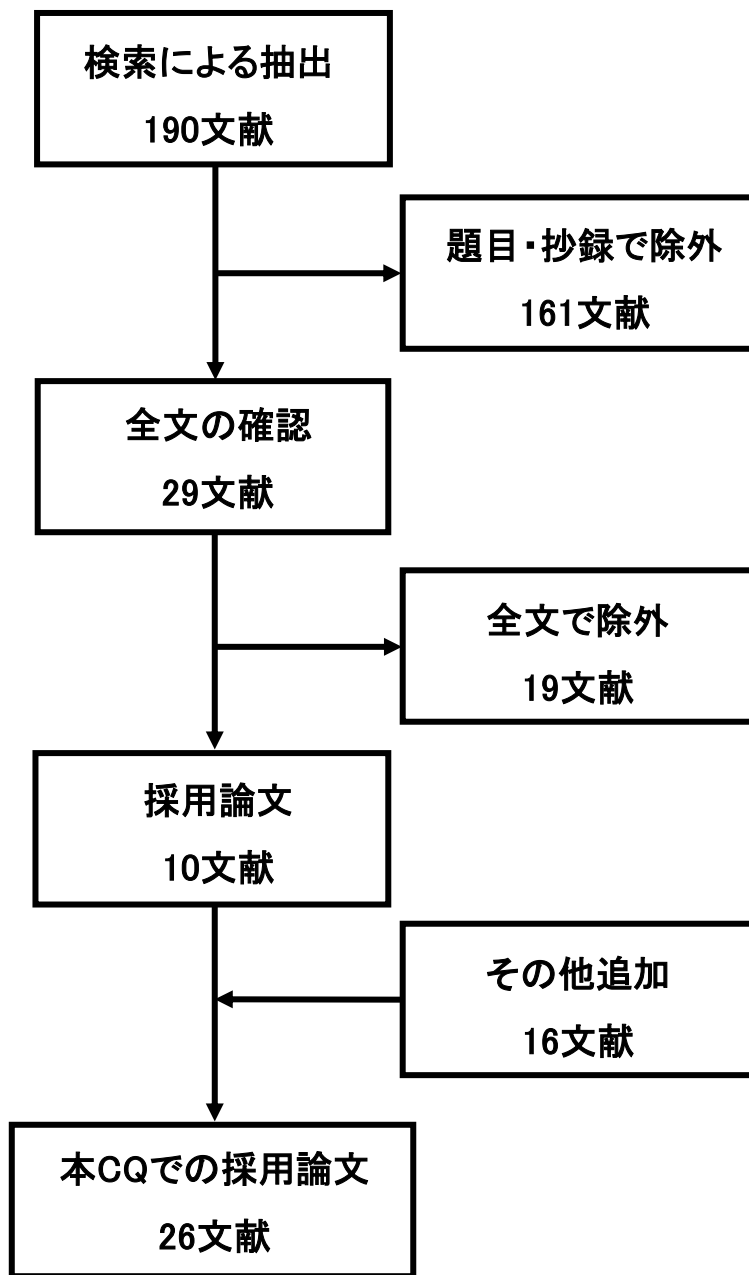
文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (meta-analysis):7編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (randomized trial):2編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (cohort OR case-control):80編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (seasonal allergic rhinitis OR pollen allergy OR pollinosis OR hay fever OR rhinitis, allergic, non-seasonal OR rhinitis, allergic, perennial) and (intervention study):8編

【医学中央雑誌】 ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランダムマイズ/AL or ダブルブラインド/AL or 疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (鼻炎/TH or アレルギー性鼻炎/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究):0編 [数字は検出文献数]



**CQ6: 受動喫煙が小児のアトピー性皮膚炎の発症に関与する科学的証拠があるか?**



**図6. 文献の抽出**

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (meta-analysis):4編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (cohort):145編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (randomized trial):15編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (atopic dermatitis OR eczema) and (intervention study):22編

【医学中央雑誌】 ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH or 湿疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH or 湿疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (アトピー性皮膚炎/TH or 湿疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランダム化比較試験/AL or ダブルブラインド/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (皮膚炎-アトピー性/TH or 湿疹/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究):4編

[数字は検出文献数]

## CQ7: 受動喫煙が小児の食物アレルギーの発症に関与する科学的証拠があるか？

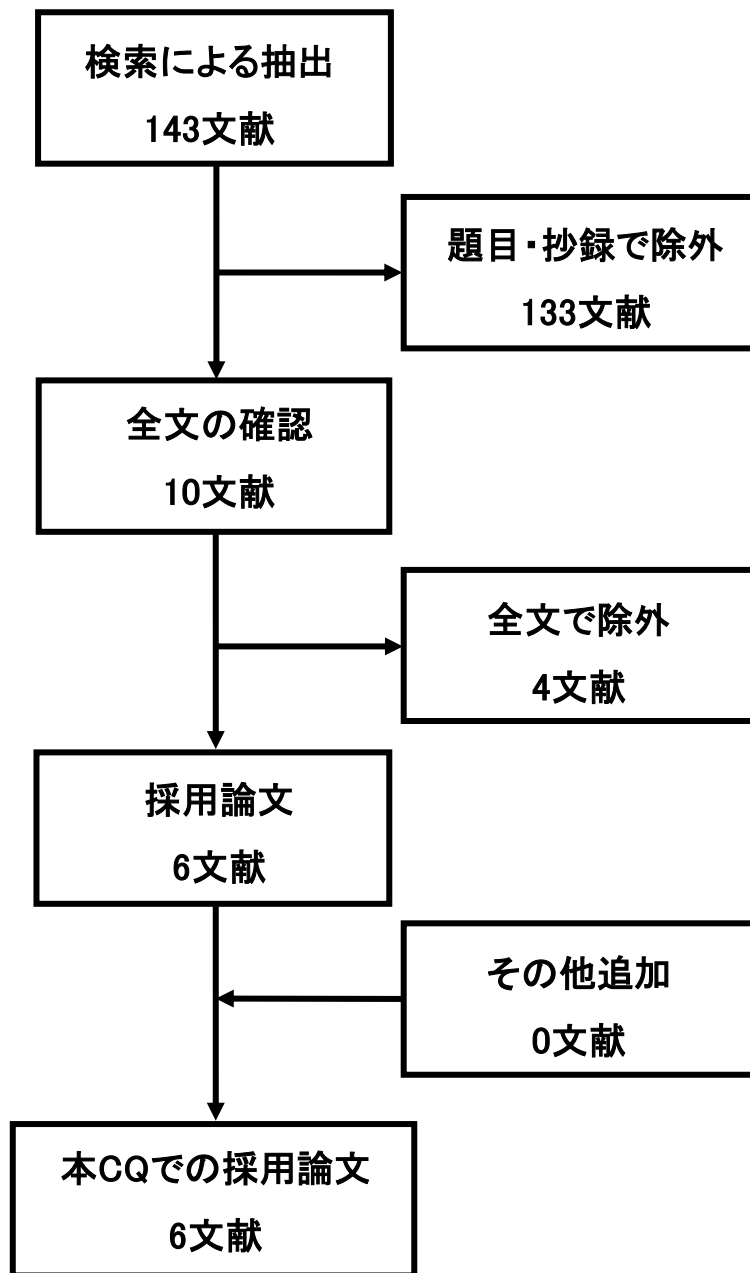


図7. 文献の抽出

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (food allergy):132編

【医学中央雑誌】 (タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (食物アレルギー/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (PT=会議録除く):11編 [数字は検出文献数]

CQ8: 受動喫煙が小児のアレルゲン感作に関与する科学的証拠があるか？

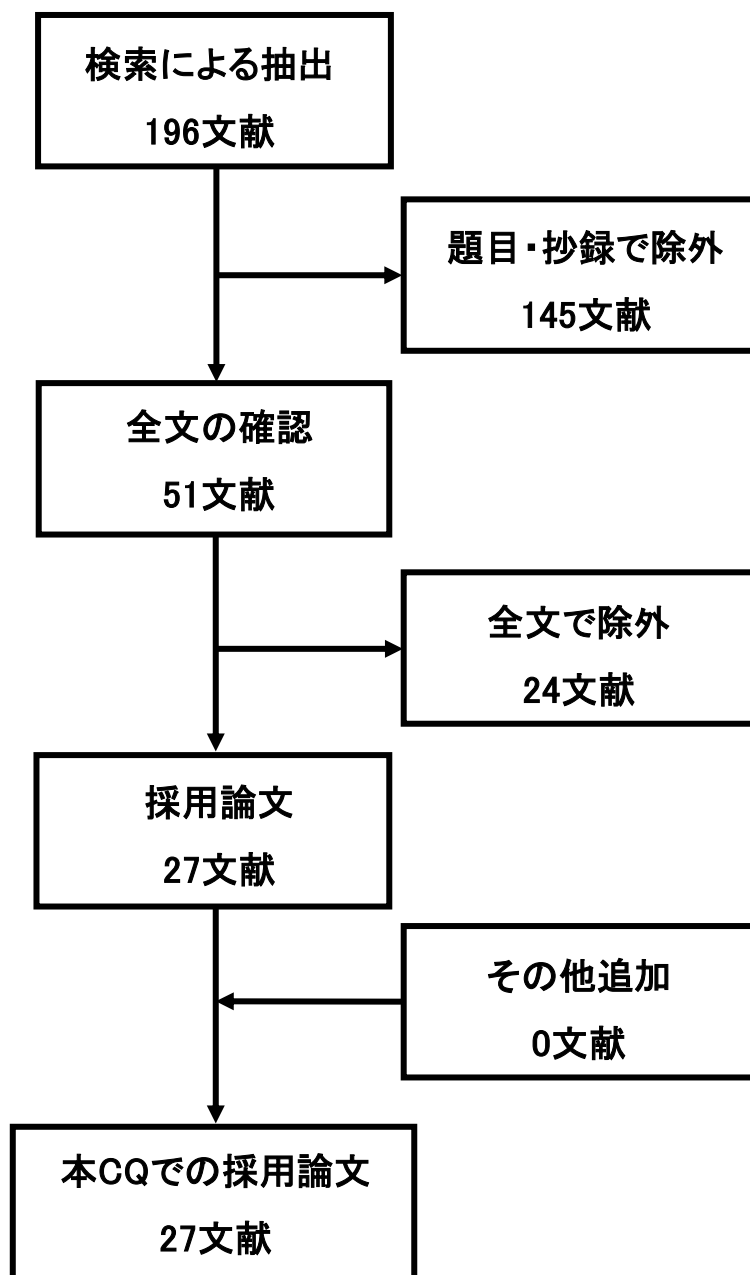


図8. 文献の抽出

文献の検索は、以下の検索式を用いて1994年1月1日～2017年10月31日に発表された論文を対象に実施した。

【PubMed】 (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (meta-analysis):5編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (cohort): 145編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (randomized trial): 11編, (passive smoking OR secondhand tobacco smoke OR environmental tobacco smoke OR parental smoking OR paternal smoking OR maternal smoking) and (childhood OR child) and (sensitization OR IgE OR skin prick test) and (intervention study):31編

【医学中央雑誌】 ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (感作/TH or IgE/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (感作/TH or IgE/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (疫学/AL or コホート/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (感作/TH or IgE/AL) and (小児/TH or 小児/AL) and (ランドマイズ/AL or ダブルブラインド/AL)) and (PT=会議録除く):0編, ((タバコ煙公害/TH or 受動喫煙/AL) and (感作/TH or IgE/AL) and (小児/TH or 小児/AL)) and (PT=会議録除く) and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究):4編 [数字は検出文献数]