

原 著

妊娠期の母体喫煙と受動喫煙，生後の受動喫煙と子の喘息およびアトピー性皮膚炎罹患との関連：神戸市母子保健情報による疫学研究

ヨシダ サトミ ミシナ ヒロキ タケウチ マサト カワカミ コウジ
吉田 都美* 三品 浩基^{2*} 竹内 正人* 川上 浩司*

目的 喫煙曝露が子の喘息やアレルギー性疾患の罹患と関連することが知られているが，母体喫煙を含めた受動喫煙の影響については十分に検討されていない。本研究では，神戸市より提供を受けた母子保健情報を用いて，妊娠期の母体喫煙や生後の受動喫煙が子の喘息やアトピー性皮膚炎罹患に与える影響を検討した。

方法 2004年4月1日から2013年3月31日に神戸市の乳幼児健診対象となった児のうち，曝露とアウトカムに欠損のない53,505人を最終的な解析対象者とした。妊娠届出書より母親と同居家族の喫煙状況，4か月児健診の間診票より生後の受動喫煙状況を特定し，これらの情報をもとに児への喫煙曝露を排他的に8群に分類した。アウトカムは，喘息あるいはアトピー性皮膚炎の3歳までの罹患とし，3歳児健診の間診票より特定した。統計解析においては，妊娠期の母体喫煙，妊娠期の受動喫煙，生後の受動喫煙と3歳までの喘息，アトピー性皮膚炎罹患との関連について，一般化線形混合モデルによりオッズ比と95%信頼区間（confidence interval：CI）を推計した。なお，調整因子の欠損値は多重補完を行った。

結果 解析対象者となった53,505人のうち，男児27,210人（50.9%），女児26,218人（49.0%）であった。3歳までの喘息罹患率は5,810人（10.9%），アトピー性皮膚炎罹患率は4,964人（9.3%）であった。喘息罹患に関しては，喫煙曝露いずれもなし群に対して，妊娠期の母体喫煙のみある群のオッズ比が2.04（95%CI：1.38–3.01）で最も高かった。また妊娠期の母体喫煙がなく，受動喫煙のみがある場合は，オッズ比1.12（95%CI：1.01–1.25）であったが，妊娠期の母体喫煙がある場合は，オッズ比が1.86（95%CI：1.42–2.44）と上昇していた。一方で，アトピー性皮膚炎の罹患については，いずれの喫煙曝露も有意な関連は見られなかった。

結論 本検討より，妊娠期の喫煙や生後の受動喫煙は子の喘息罹患と関連することが確認された。妊娠中の女性の禁煙を推進するだけでなく，同居家族を含めた禁煙指導の推進が必要であると考えられた。

Key words：母体喫煙，受動喫煙，アレルギー疾患，小児喘息，アトピー性皮膚炎，乳幼児健康診査

日本公衆衛生雑誌 2021; 68(10): 659–668. doi:10.11236/jph.20-142

I 緒 言

我が国の小児におけるアレルギー疾患は戦後より増加し，近年は横ばいか減少傾向にあることが指摘されているが，依然として有病率の高い疾患であ

る^{1,2)}。西日本地方の学童を対象とした西間らの疫学調査の結果によれば，1982年の気管支喘息の有病率は3.2%，1992年4.6%，2002年6.5%，2012年4.7%であり，アトピー性皮膚炎については，1992年17.3%，2002年は13.8%，2002年は11.7%と報告されている³⁾。一方，喘息入院や喘息死亡については，吸入ステロイド等の抗炎症治療の普及により全体として減少しているが，乳幼児の喘息入院に限るとむしろ増加傾向にあることを示す報告もある⁴⁾。喘息をはじめとするアレルギー疾患は，諸外国でもとくに先進国において，経済的コストを含めた疾病

* 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野

^{2*} 神戸市こども家庭局家庭支援課
責任著者連絡先：〒606–8501 京都市左京区吉田近衛町
京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野 川上浩司

負荷が高い疾患であり、それらの予防と適切な治療は依然として重要な社会医学的課題である⁵⁾。

アレルギー疾患は多因子疾患とされ、家族歴などの遺伝的素因のほか、西欧型のライフスタイル、ダニ・埃や大気汚染などの環境、またそれらの相互作用が罹患に関連することが指摘されている^{6,7)}。なかでも、妊娠期の母体喫煙や生後の受動喫煙は、児の喘息への罹患のリスクとなることが知られており、Burke らのシステマティックレビューによれば、少なくとも20%程度の罹患率を高めると報告されている⁸⁾。我が国の小児を対象とした疫学研究でも、九州地方の母子1,304ペアを対象とした Tanaka らの研究や⁹⁾、3万人以上の児を対象とした Kanoh らの研究により¹⁰⁾、児の喘息罹患には受動喫煙が関連することが報告されている。このように、子どもの喫煙への曝露は喘息を始めとするアレルギー疾患罹患の危険因子として報告されているものの、妊娠期の母体喫煙と受動喫煙が与える影響の程度については、十分に検討されているとはいえない。また、妊娠期の母体喫煙の影響を検討した既存研究は、主に北欧や英国などの大規模な疫学データに基づく検討が多いことから^{8,11~15)}、我が国独自の疫学研究が必要と考えられた。

そのため本研究では、神戸市より提供を受けた母子保健情報を用いて、妊娠期の母体喫煙と受動喫煙、生後の受動喫煙が、3歳までの喘息やアトピー性皮膚炎罹患に与える影響について検討することを目的とした。

II 研究方法

1. 分析対象

研究デザインは既存資料を用いた後ろ向きコホート研究である。本研究の分析対象は、2004年4月から2013年3月に神戸市の乳幼児健康診査(以降、乳幼児健診)を受診した児とその母親の妊娠届出書情報とした。これらの健診情報は、神戸市と京都大学医学研究科の協定に基づき提供を受けたもので^{16~18)}、研究の実施においては、神戸市および京都大学の倫理委員会より承認を得ている(承認番号: R1326, 承認日2017年11月16日)。また、オプトアウト(拒否の機会)として、神戸市および京都大学医学研究科社会健康医学系専攻のホームページにおいてポスターによる情報提供を行ったうえで研究を実施した。

神戸市の乳幼児健診ではマークシート方式で問診表が記入され、記載内容は電子化されている。本研究では、母体喫煙の記録がある母親の妊娠届出書情報、生後の家族の喫煙状況が記録されている4か月

児健診情報、アウトカムの喘息、アトピー性皮膚炎の罹患情報のある3歳児健診情報を利用した。3歳児健診を受診した児の情報は70,344人であったが、妊娠届出書情報、4か月児健診情報と連結できた児は56,068人であり、うち曝露とアウトカムに欠損のない53,505人を最終的な解析対象者とした。なお、喫煙曝露については、妊娠期の母体喫煙、妊娠期の受動喫煙、生後の受動喫煙、いずれの情報もない児のみを除外し、いずれかの情報がある児については解析対象としている。また、神戸市によれば2014年度の乳幼児健診の受診率は4か月児健診が98.4%、3歳児健診が96.4%と比較的高い水準にあるため、脱落(連結できなかった)理由は主に転出や転入であると考えられた¹⁹⁾。

2. 変数

曝露因子は、妊娠期の母体喫煙、妊娠期の受動喫煙、生後の受動喫煙とした。妊娠期の母体喫煙については、妊娠届出書の母親への質問「今たばこを吸っていますか(吸う/やめた/吸わない)」において「吸う」と答えた場合に妊娠期の母体喫煙ありとした。妊娠期の受動喫煙についても同様に、妊娠届出書の母親への質問「同居者にたばこを吸う人がいますか(いる/いない)」において「いる」と答えた場合に妊娠期の受動喫煙ありとした。生後の受動喫煙については、4か月児健診での「お母さんは、たばこを吸っていますか(吸わない/こどもの前では吸わない/こどもの前で吸う)」「お父さんは、たばこを吸っていますか(吸わない/こどもの前では吸わない/こどもの前で吸う)」「他の家族は、たばこを吸っていますか(吸わない/こどもの前では吸わない/こどもの前で吸う)」の3つの質問より、父母・同居者いずれかがたばこを吸う場合を生後の受動喫煙ありとした。

アウトカムは、3歳児健診までの喘息の罹患またはアトピー性皮膚炎の罹患とした。神戸市の3歳児健診では、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アナフィラキシーについて罹患歴を問診している。本研究では、3歳児健診の問診票における「今まで医師から下記の病気と言われたことがありますか」という質問において、喘息またはアトピー性皮膚炎の「治療中」「治療したことがある」のいずれかが選択されていた場合に、それぞれ3歳までの喘息罹患あり・アトピー性皮膚炎の罹患ありとした。調整因子としては、妊娠時の母体年齢、飲酒状況を妊娠届出書より特定し、児の性別、出生体重、出生身長、在胎週数、出生順位、多胎の有無、帝王切開の有無、吸引分娩・仮死・黄疸の有無を新生児訪問指導票、アレルギー疾患家族歴の有無を3歳児

健診の間診票より特定した。なお家族歴については、間診票の「お子さんの兄弟や両親にアレルギー性疾患の方はいますか」という質問に対する回答で「はい」が選択されていた場合に「家族歴あり」と定義した。

3. 統計解析

まず、妊娠期の母体喫煙、妊娠期の受動喫煙、生後の受動喫煙、それぞれの有無の情報をもとに、曝露の情報を排他的なグループに分類した。具体的には、「喫煙曝露いずれもなし」「妊娠期の受動喫煙のみあり」「生後の受動喫煙のみあり」「妊娠期の受動喫煙と生後の受動喫煙あり」「妊娠期の母体喫煙のみあり」「妊娠期の母体喫煙と妊娠期の受動喫煙あり」「妊娠期の母体喫煙と生後の受動喫煙あり」「妊娠期の母体喫煙・受動喫煙・生後の受動喫煙すべてあり」の計8の曝露群とした。

次に、解析対象集団の属性として、妊娠時の母体年齢、妊娠初期の飲酒、児の性別、出生体重、出生身長、在胎週数、出生順位、多胎の有無、帝王切開の有無、吸引分娩・仮死・黄疸の有無、アレルギー疾患家族歴の有無を曝露群別に記述した。これらの変数について、連続量は平均と標準偏差 (Standard deviation: SD)、離散量については人数 (%) を表中に記載した。なお、出生体重・出生身長・在胎週数については男女別に記載した。

主解析においては、8つの喫煙曝露群と3歳までの喘息罹患、アトピー性皮膚炎罹患との関連を一般化線形混合モデル (generalized linear mixed model: GLMM) を用いてオッズ比と95%信頼区間 (confidence interval: CI) を推計した²⁰⁾。調整因子として、母体年齢 (1歳増加あたり)、母体飲酒 (なし vs. あり)、性別 (男児 vs. 女児)、出生体重 (100gごとの増加あたり)、在胎週数 (1週ごとの増加あたり)、アレルギー疾患家族歴 (なし vs. あり)、出生順位 (第一子 vs. 第二子以上)、多胎出生 (なし vs. あり)、帝王切開 (なし vs. あり)、吸引分娩 (なし vs. あり)、仮死 (なし vs. あり)、黄疸 (なし vs. あり) として投入した。また調整変数に欠損があったことから、調整モデルではMICE法による多重補完を行ってから解析を実施し²¹⁾、すべての解析においては、Stata (version 13.0, StataCorp LP) を使用した。

さらに生後の受動喫煙に関する追加分析として、4か月児健診の家庭内の喫煙状況の質問から、目前の喫煙が子の喘息罹患に与える影響の程度を検討した。具体的には、「同居家族に喫煙者なし」を対照群として、「a: 母親が子どもの前で吸う」「b: 父親または同居家族が子どもの前で吸う」「c: 母親、

父親、同居家族いずれも子どもの前で吸う」「同居家族に喫煙者がいる (a, b, c 以外)」に曝露を分類し、子の喘息罹患との関連を検討した。

III 研究結果

解析対象者となった53,505人のうち、性別は男児27,210人 (50.9%)、女児26,218人 (49.0%)、欠損77人 (0.1%) であった。また3歳までの喘息罹患者は5,810人 (10.9%)、アトピー性皮膚炎罹患者は4,964人 (9.3%) であった。喫煙曝露については、喫煙曝露いずれもなし24,622人 (46.0%) 妊娠期の受動喫煙のみあり4,381人 (8.2%)、生後の受動喫煙のみあり6,928人 (12.9%)、妊娠期の受動喫煙と生後の受動喫煙あり15,480人 (28.9%)、妊娠期の母体喫煙のみあり188人 (0.4%)、妊娠期の母体喫煙と妊娠期の受動喫煙あり403人 (0.8%)、妊娠期の母体喫煙と生後の受動喫煙あり233人 (0.4%)、妊娠期の母体喫煙、受動喫煙、生後の受動喫煙すべてあり1,270人 (2.4%) であった。これらの喫煙曝露別の児の属性を表1に示している。表1より、喫煙曝露がいない群と比較して、母体に喫煙曝露がある群は母体の妊娠時平均年齢が低く、飲酒率が高い傾向がみられた。出生体重、出生身長については、男児・女児ともに、喫煙曝露のない群に比べて、母体の喫煙があるほど出生体重や出生身長が低くなる傾向がみられたが、妊娠期の受動喫煙や生後の受動喫煙については、明らかな影響は見られなかった。他に、喫煙曝露のない群に比べて、喫煙曝露があるほど帝王切開率や児の仮死率も若干高い傾向が見られた。

主解析として、喫煙の曝露別の児の喘息罹患に関するGLMMの推計結果を表2に示した。すべての調整因子を投入した多変量解析モデル2の結果より、喫煙曝露いずれもなし群に対して、妊娠期の母体喫煙のみあり群のオッズ比は2.04 (95%CI: 1.38-3.01) であった。一方、妊娠期の母体の受動喫煙のみや生後の受動喫煙のみがある場合は、オッズ比が1.12 (95%CI: 1.01-1.25)、1.11 (95%CI: 1.01-1.21) であったが、これらに加えて妊娠期の母体喫煙がある場合は、オッズ比が1.86 (95%CI: 1.42-2.44)、1.85 (95%CI: 1.30-2.63) と上昇していた。また、児の性別が男児 [調整オッズ比1.62 (95%CI: 1.53-1.72)]、アレルギー疾患家族歴 [調整オッズ比3.11 (95%CI: 2.93-3.31)] は喘息罹患に対してリスク増加の方向に、在胎週数が高いほどリスク減少の方向に有意であった [1 在胎週数増加あたりオッズ比0.95 (95%CI: 0.93-0.97)]。これらの結果に加えて、喘息罹患に対する妊娠期の母体喫煙、

表1 喫煙曝露の状況による対象児の属性 (53,505人)

変数	喫煙曝露 いずれもなし	妊娠期の受動 喫煙のみあり	生後の受動 喫煙のみあり	妊娠期の受動 喫煙と生後の 受動喫煙あり	妊娠期の母体 喫煙のみあり	妊娠期の母体 喫煙と妊娠期の 受動喫煙あり	妊娠期の母体 喫煙と生後の 受動喫煙あり	妊娠期の母体喫煙, 受動喫煙, 生後の 受動喫煙すべてあり
対象者, 人	24,622人	4,381人	6,928人	15,480人	188人	403人	233人	1,270人
母体年齢, 平均 (SD)	33.6(4.2)	32.1(5.0)	32.1(4.5)	31.7(4.8)	33.2(5.4)	30.9(5.8)	32.4(5.4)	30.1(5.5)
母体飲酒あり, 人 (%)	4,236(17.2)	802(18.3)	1,110(16.0)	2,620(16.9)	58(30.9)	93(23.1)	67(28.8)	300(23.6)
性別, 男児, 人 (%)	12,492(50.7)	2,215(50.6)	3,512(50.7)	7,899(51.0)	106(56.4)	211(52.4)	112(48.1)	663(52.2)
出生体重 (g), 男児, 平均 (SD)	3,052(416.5)	3,049(408.0)	3,050(407.1)	3,049(409.7)	2,953(352.1)	2,979(483.1)	3,057(426.2)	2,973(414.0)
出生体重 (g), 女児, 平均 (SD)	2,973(393.4)	2,962(409.5)	2,972(390.0)	2,979(387.1)	2,881(487.6)	2,833(427.2)	2,819(411.3)	2,867(411.7)
出生身長 (cm), 男児, 平均 (SD)	48.9(2.2)	48.9(2.2)	48.8(2.1)	48.8(2.2)	48.2(2.3)	48.4(2.2)	48.7(2.4)	48.4(2.2)
出生身長 (cm), 女児, 平均 (SD)	48.3(2.1)	48.3(2.2)	48.3(2.2)	48.3(2.1)	47.7(2.5)	47.5(2.5)	47.7(2.2)	47.7(2.2)
在胎週数, 男児, 平均 (SD)	38.8(1.6)	38.8(1.6)	38.8(1.5)	38.8(1.6)	38.8(1.6)	38.7(1.7)	38.6(2.0)	38.5(1.7)
在胎週数, 女児, 平均 (SD)	39.0(1.6)	38.9(1.7)	39.0(1.6)	39.0(1.5)	38.6(1.9)	38.7(1.9)	38.7(1.7)	38.7(1.8)
出生順位, 第一子, 人 (%)	7,423(30.2)	1,637(37.4)	2,066(29.8)	4,747(30.7)	62(33.0)	131(32.5)	46(19.7)	354(27.9)
多胎出生, 人 (%)	334(1.4)	35(0.8)	159(2.3)	121(0.8)	4(2.1)	1(0.3)	5(2.2)	9(0.7)
帝王切開, 人 (%)	3,894(15.8)	679(15.5)	1,049(15.1)	2,335(15.1)	38(20.2)	64(15.9)	51(21.9)	185(14.6)
吸引分娩, 人 (%)	1,490(6.1)	293(6.7)	476(6.9)	990(6.4)	8(4.3)	22(5.5)	8(3.4)	62(4.9)
仮死, 人 (%)	213(0.9)	45(1.0)	60(0.9)	122(0.8)	3(1.6)	8(2.0)	5(2.0)	10(0.8)
黄疸, 人 (%)	2,994(12.2)	561(12.8)	918(13.3)	1,868(12.1)	17(9.0)	44(10.9)	29(12.5)	135(10.6)
アレルギ一疾患家族歴, 人 (%)	12,035(48.9)	1,979(45.2)	3,369(48.6)	7,233(46.7)	79(42.0)	176(43.7)	117(50.2)	592(46.6)

各変数の欠損: 妊娠時年齢1,529人 (2.9%), 妊娠初期飲酒1,081人 (2.0%), 性別77人 (0.1%), 出生体重984人 (1.8%), 出生身長5,171人 (9.7%), 在胎週数1,904人 (3.6%), 出生順位683人 (1.3%), 多胎36人 (0.07%), アレルギ一疾患家族歴750人 (1.4%)。SD: standard deviation.

表2 母体喫煙、母体受動喫煙、および生後の受動喫煙と児の喘息罹患に関する GLMM 解析結果 (53,505人)

変数	多変量解析モデル 1 ^a	多変量解析モデル 2 ^b
	調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
喫煙曝露いづれもなし	Reference	Reference
妊娠期の受動喫煙のみあり	1.12(1.01-1.24)*	1.12(1.01-1.25)*
生後の受動喫煙のみあり	1.11(1.02-1.21)*	1.11(1.01-1.21)*
妊娠期の受動喫煙と生後の受動喫煙あり	1.17(1.10-1.25)**	1.17(1.09-1.25)**
妊娠期の母体喫煙のみあり	2.07(1.40-3.05)**	2.04(1.38-3.01)**
妊娠期の母体喫煙と妊娠期の受動喫煙あり	1.88(1.32-2.67)**	1.86(1.42-2.44)**
妊娠期の母体喫煙と生後の受動喫煙あり	1.88(1.32-2.67)**	1.85(1.30-2.63)**
妊娠期の母体喫煙、受動喫煙、生後の受動喫煙すべてあり	1.59(1.35-1.87)**	1.57(1.33-1.85)**
母体年齢 (1歳増加あたり)	0.97(0.97-0.98)**	0.97(0.97-0.98)**
母体飲酒 (参照群: なし)	0.98(0.91-1.06)	0.98(0.91-1.06)
性別 (参照群: 女兒)	1.62(1.53-1.72)**	1.62(1.53-1.72)**
出生体重 (100g 増加あたり)	1.00(0.99-1.01)	1.00(0.99-1.01)
在胎週数 (1週増加あたり)	0.95(0.93-0.97)**	0.95(0.93-0.97)**
アレルギー疾患家族歴 (参照群: 家族歴なし)	3.12(2.94-3.32)**	3.11(2.93-3.31)**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, GLMM: Generalized linear mixed model. ^a 調整因子: 喫煙曝露別, 母体年齢, 母体飲酒, 性別, 出生体重, 在胎週数, アレルギー疾患家族歴. ^b 調整因子: 喫煙曝露別, 母体年齢, 母体飲酒, 性別, 出生体重, 在胎週数, アレルギー疾患家族歴, 出生順位, 多胎出生, 帝王切開, 吸引分娩, 仮死, 黄疸.

表3 母体喫煙、母体受動喫煙、および生後の受動喫煙と児のアトピー性皮膚炎罹患に関する GLMM 解析結果 (53,505人)

変数	多変量解析モデル 1 ^a	多変量解析モデル 2 ^b
	調整オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
喫煙曝露いづれもなし	Reference	Reference
妊娠期の受動喫煙のみあり	1.01(0.90-1.13)	1.01(0.90-1.13)
生後の受動喫煙のみあり	1.01(0.92-1.11)	1.01(0.92-1.11)
妊娠期の受動喫煙と生後の受動喫煙あり	0.98(0.91-1.74)	0.98(0.91-1.05)
妊娠期の母体喫煙のみあり	1.41(0.89-2.23)	1.40(0.88-2.21)
妊娠期の母体喫煙と妊娠期の受動喫煙あり	1.26(0.91-1.74)	1.25(0.91-1.73)
妊娠期の母体喫煙と生後の受動喫煙あり	1.40(0.94-1.74)	1.38(0.92-1.73)
妊娠期の母体喫煙、受動喫煙、生後の受動喫煙すべてあり	1.03(0.84-1.25)	1.02(0.84-1.25)
母体年齢 (1歳増加あたり)	0.99(0.98-1.00)	0.99(0.98-1.00)
母体飲酒 (参照群: なし)	0.96(0.89-1.04)	0.96(0.89-1.04)
性別 (参照群: 女兒)	1.35(1.27-1.43)**	1.35(1.27-1.43)**
出生体重 (100g 増加あたり)	1.00(0.99-1.01)	1.00(0.99-1.01)
在胎週数 (1週増加あたり)	1.03(1.01-1.05)*	1.04(1.01-1.06)**
アレルギー疾患家族歴 (参照群: 家族歴なし)	3.65(3.41-3.90)**	3.65(3.41-3.90)**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, GLMM: Generalized linear mixed model. ^a 調整因子: 喫煙曝露別, 母体年齢, 母体飲酒, 性別, 出生体重, 在胎週数, アレルギー疾患家族歴. ^b 調整因子: 喫煙曝露別, 母体年齢, 母体飲酒, 性別, 出生体重, 在胎週数, アレルギー疾患家族歴, 出生順位, 多胎出生, 帝王切開, 吸引分娩, 仮死, 黄疸.

母体の受動喫煙、生後の受動喫煙の交互作用を検討したところ、交互作用項はいずれも有意ではなかったため、作用については相加的と考えられた。

同様に、アウトカムをアトピー性皮膚炎とした結

果を表3に示している。母体喫煙、妊娠期の受動喫煙、生後の受動喫煙いづれも、喫煙曝露なしに対して、アトピー性皮膚炎罹患に関して統計的に有意な関連は見られなかった（喫煙曝露別のオッズ比で

表4 生後の受動喫煙のみを考慮した場合の目前喫煙が子の喘息罹患に与える影響の分析 (53,482人)[†]

	N (%)	粗オッズ比 (95%信頼区間)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
同居家族に喫煙者なし	25,720 (48.1)	Reference	Reference
同居家族に喫煙者がいる (下記 a, b, c を除く)	27,269 (51.0)	1.20(1.14-1.27)**	1.17(1.10-1.24)**
a) 母親が子どもの前で吸う	159 (0.3)	1.46(0.93-2.29)	1.31(0.83-2.09)
b) 父親または同居家族が子どもの前で吸う	213 (0.4)	1.67(1.15-2.42)**	1.49(1.01-2.18)*
c) 母親, 父親, 同居家族いずれも子どもの前で吸う	121 (0.23)	2.13(1.35-3.37)**	1.94(1.21-3.11)**

[†] 主解析対象者の53,505人うち、生後の受動喫煙情報がすべて欠損していた23人を除いた。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, GLMM: Generalized linear mixed model. 調整因子: 喫煙曝露別, 母体年齢, 母体飲酒, 性別, 出生体重, 在胎週数, アレルギー疾患家族歴, 出生順位, 多胎出生, 帝王切開, 吸引分娩, 仮死, 黄疸。

0.98から1.40の点推定値でいずれも有意差なし)。一方で、アトピー性皮膚炎でも男児 [調整オッズ比 1.35 (95%CI: 1.27-1.43)], アレルギー疾患家族歴 [調整オッズ比 3.65 (95%CI: 3.41-3.90)] についてはリスク増加の方向に、在胎週数が長いほどリスク増加の方向に有意であった [1 在胎週数増加あたりオッズ比 1.04 (95%CI: 1.01-1.06)]。

表4では、生後の受動喫煙のみに着目して、目前喫煙の有無が子の喘息罹患に与える影響の分析結果を示した。主解析対象者の53,505人うち、生後の受動喫煙情報がすべて欠損していた23人を除く53,482人を解析し、家族に喫煙者なしを対照群とした場合、目前喫煙のない受動喫煙による子の喘息罹患のオッズ比は1.17 (95%CI: 1.10-1.24) であるが、父親または同居家族 (母親を除く) いずれかが目前で喫煙をする場合は1.49 (95%CI: 1.01-2.18), 母親・父親・同居家族すべてが目前で喫煙をする場合は1.94 (95%CI: 1.21-3.11) であり、目前で喫煙する家族が増えるほどオッズ比が上昇した。

Ⅳ 考 察

本検討より、妊娠期の母体喫煙や受動喫煙、生後の受動喫煙は、子の3歳までの喘息罹患と関連することが確認された。また、妊娠期の母体喫煙や受動喫煙、生後の受動喫煙には交互作用はないものの、相加的に児の喘息罹患を高める可能性があった。さらに、生後の受動喫煙においては、家族が子の目前で喫煙する場合に、より喘息罹患と関連することも明らかとなった。一方で、妊娠期の母体および受動喫煙、生後の受動喫煙と、子の3歳までのアトピー性皮膚炎罹患については、統計的に有意な関連は見られなかった。

喫煙曝露と喘息との関連については、これまでも多く検討されている。既存報告のうち、大規模でかつ妊娠期と生後の受動喫煙と喘息 (喘鳴) を検討した研究に限ると、妊娠期の母体喫煙の影響は、児の

喘息罹患に対して独立した危険因子であり、また生後の受動喫煙の影響よりも強いとする報告も多い^{8,11-15)}。この機序については、Habergら¹³⁾やAlatiら¹⁴⁾が、妊娠期の母体喫煙は胎児の肺機能発達そのものを阻害するため、生後の受動喫煙よりも影響が大きい可能性を指摘している。しかしながら、先に挙げた既存研究は、アウトカムの定義や観察期間が研究によって異なり、発症年齢も未就学児を対象としている研究から学童期・青年期までを含むものまでが混在しているため解釈には留意が必要と考えられる。そのうえで、我々の結果は2016年にVardavasら¹²⁾が報告した欧州統合出生コホート (2.8万人) の喫煙曝露と喘息との関連についての報告に一致しており、さらに、妊娠期の母体喫煙と受動喫煙が相加的に児の喘息罹患を高めるという結果についても同様であることから、一定の妥当性があると考えられる。

国内の検討としては、妊娠期の母体喫煙や生後の受動喫煙と子の喘息に関する論文として、主にKanohらの報告¹⁰⁾とTanakaらの報告⁹⁾がある。Kanohらの研究は、生後の受動喫煙に関して3万人以上の児を検討した大規模な疫学研究であり、4歳までの喘息累積罹患率には、母体の室内喫煙が関連し、父親の室内喫煙は関連しないことを報告している。一方、Tanakaらによる1,304人の母子ペアによる検討では、妊娠期の母体喫煙は子の喘息罹患に関連せず、非喫煙者の母親の受動喫煙が子の喘息に関連することを報告している。喫煙曝露が児の喘息罹患に寄与することに関してはTanakaらの結果と我々の結果も一致しているが、非喫煙者の母親の受動喫煙がより影響するというTanakaらの結果と、我々の結果には相違がある。これらの結果の相違については、曝露評価の違いやサンプルサイズなどの影響も考えられるため、妊娠期の母体喫煙が喘息罹患に真に関連するのか、また受動喫煙とどちらが子の喘息に強く影響を与えるかなど今後のさらなる検

討が必要と考えられた。

喫煙曝露と児の喘息罹患に関する機序としては、妊娠期の母体喫煙が胎児の呼吸機能形成を遅らせること、胎児のDNAのメチル化異常に関与し、エピジェネティクスの観点からもアレルギー疾患へ罹患しやすくなることが報告されている²²⁾。一方、生後の受動喫煙は児の免疫力を低下させ、下気道疾患への易感染性や肺機能の低下を引き起こすこと、気道過敏性の獲得につながり喘息の罹患可能性を高めることが報告されている²³⁾。またタバコの副流煙は喘息発作の誘発因子ともなり、持続的な喫煙曝露は喘息の重症化につながり、結果として喘息発作による緊急受診の回数が増加することも報告されている²⁴⁾。

さらに、妊娠期の母体喫煙は、胎児発育遅延や早産^{25~29)}、低出生体重^{26,27,29)}、さらにその後の児の発達に影響することも示唆されている^{30,31)}。本研究の主要な検討項目ではないものの、今回の解析でも、母体の喫煙は低出生体重や早産に関連することが改めて確認された。また、本研究の結果より、在胎週数が増えるほど、喘息ではリスク減少の方向に、アトピー性皮膚炎ではリスク増加の傾向がみられた。英国の児を対象としたLepsらの研究によれば³²⁾、満期産に比較して、在胎週数が短いほど児の喘息リスクが高くなることが報告されている。一方、Pekkanenらはフィンランドの前向きコホート研究より³³⁾、満期産以上の在胎週数は青年期のアトピー性皮膚炎を増加させることを報告している。これらの機序として、児の呼吸機能の発達のためには在胎週数が十分にあったほうが良いとされる一方で、在胎週数が長くなると母体感染のリスクや子宮内で特定の抗原に曝露される可能性も高くなり、それらがアトピー性皮膚炎罹患に関連することが指摘されている^{32,33)}。

我が国の喫煙率は、近年男女ともに喫煙率は減少傾向にあるが、20代から30代の女性の喫煙率は7%から10%程度との推計もある^{34,35)}。若年女性の喫煙の契機として、家族関係、友人関係などの要因が指摘されているが、タバコに関する知識の欠如や情報提供の不足も指摘されている³⁶⁾。とくに若年女性に対しては、喫煙が妊娠・出産に影響を与えうるといった観点からの情報提供や健康教育が必要と考えられた。

本研究の強みとしては、対象者として5万人以上の母子を解析しており、安定した結果を得ていることが挙げられる。また、悉皆調査である乳幼児健診情報を活用した疫学研究であることから、大規模な予算等を投入することなく研究の実施が可能であったことも挙げられよう。さらに神戸市の乳幼児健診

はマークシート方式のため、電子化の過程で生じる誤記やバイアス等が比較的少ないと考えられる。

本研究の限界として、自己申告による問診情報に基づいた検討であるため、解析に用いた変数に誤分類が生じている可能性がある。とくに、アウトカムの喘息診断において病型、重症度、発症時期などの診断情報がないことも大きな限界のひとつと考えられる。他に、健診に来られなかった児を考慮できていないこと、対象期間内での対象者の特徴が変化している可能性も挙げられる。また、マークシート方式による読み取りでは、人手による電子化に比べて誤入力が生じにくい一方で、機械の読み取りエラーによる誤分類や欠損等が生じている可能性もある。そして、神戸市という一都市における結果であるため外的妥当性は十分ではない。また本研究では、環境因子や薬剤曝露、社会経済状況などアレルギー疾患発症に関連が指摘されている因子が考慮できていないことも限界である。とくに喫煙状況については、タバコの本数による用量依存の関係も検討できていない。さらに、近年では、従来の燃焼式タバコに替わり加熱式タバコが普及してきているため、新型タバコによる児への影響の検討も今後急務であると考えられた^{37,38)}。

V 結 語

本検討より、妊娠期の母体喫煙や生後の受動喫煙は子の喘息罹患に関連することが確認されたが、アトピー性皮膚炎罹患との関連は限定的であった。妊娠中の女性の禁煙を推進するだけでなく、妊娠前の女性、同居家族を含めた禁煙指導の推進、広く禁煙を促す介入や政策の必要性が再確認された。

本研究を実施するにあたり、データ提供をいただきました神戸市の皆様に心より御礼申し上げます。また本研究における開示すべきCOIはない。

受付	2020.12.16
採用	2021. 5.20
J-STAGE早期公開	2021. 7.15

文 献

- 1) 飯倉洋治. 小児アレルギー疾患の解説. 耳鼻咽喉科展望 1993; 36: 636-642.
- 2) 足立雄一. 日本のアレルギー疾患はどう変わりつつあるのか. 厚生労働行政推進調査事業補助金(免疫アレルギー疾患政策研究分野)報告書. https://allergyportal.jp/wp/wp-content/uploads/2020/04/21074358/epidemiological_investigation_2020.pdf (2021年3月17日アクセス可能).
- 3) 西間三馨, 小田嶋博, 太田國隆, 他. 西日本小児

- 童におけるアレルギー疾患有症率調査 1992, 2002, 2012年の比較. 日本小児アレルギー学会誌 2013; 27: 149-169.
- 4) 池田政憲, 小寺亜矢, 坂本朋子, 他. 地域医療圏(福山市)における乳幼児喘息入院患者数の経時的変化. 日本小児アレルギー学会誌 2011; 25: 127-132.
 - 5) Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783-800.
 - 6) Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015; 386: 1075-1085.
 - 7) Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, et al. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *Clin Invest* 2019; 129: 1504-1515.
 - 8) Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-44.
 - 9) Tanaka K, Arakawa M, Miyake Y. Perinatal smoking exposure and risk of asthma in the first three years of life: a prospective prebirth cohort study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48: 530-536.
 - 10) Kanoh M, Kaneita Y, Hara M, et al. Longitudinal study of parental smoking habits and development of asthma in early childhood. *Prev Med* 2012; 54: 94-96.
 - 11) Neuman A, Hohmann C, Orsini N, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1037-1043.
 - 12) Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016; 48: 115-124.
 - 13) Haberg SE, Stigum H, Nystad W, et al. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 679-686.
 - 14) Alati R, Al Mamun A, O'Callaghan M, et al. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology* 2006; 17: 138-144.
 - 15) Lannero E, Wickman M, Pershagen G, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.
 - 16) Chen H, Tanaka S, Arai K, et al. Insufficient sleep and incidence of dental caries in deciduous teeth among children in Japan: a population-based cohort study. *J Pediatr* 2018; 198: 279-286.e5.
 - 17) Tanaka S, Shinzawa M, Tokumasu H, et al. Secondhand smoke and incidence of dental caries in deciduous teeth among children in Japan: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5397.
 - 18) Wilunda C, Yoshida S, Tanaka S, et al. Exposure to tobacco smoke prenatally and during infancy and risk of hearing impairment among children in Japan: a retrospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018; 32: 430-438.
 - 19) 神戸市. 第2章 第2節 母子保健事業・こども家庭支援室. <https://www.city.kobe.lg.jp/life/health/phc/report/annual/282-2bosihokenkodomo.pdf> (2021年3月17日アクセス可能).
 - 20) McCulloch C, Searle S, Neuhaus J. *Generalized Linear Mixed Models*. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: Wiley. 2008: Chapter 7.
 - 21) Royston P, White IR. Multiple Imputation by chained equations (MICE): implementation in Stata. *J Stat Softw* 2011; 45: 1-20.
 - 22) Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 462-467.
 - 23) Tager IB. Passive smoking—bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 507-509.
 - 24) Evans D, Levison MJ, Feldman CH, et al. The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 567-572.
 - 25) Tong VT, England LJ, Rockhill KM, et al. Risks of preterm delivery and small for gestational age infants: effects of nondaily and low-intensity daily smoking during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017; 31: 144-148.
 - 26) 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 Neonatol* 2014; 55: 20-27.
 - 27) Jaddoe VW, Troe EJ, Hofman A, et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 162-171.
 - 28) Cui H, Gong TT, Liu CX, et al. Associations between passive maternal smoking during pregnancy and preterm birth: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 2016; 11: e0147848.
 - 29) Chiolero A, Bovet P, Paccaud F. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 525-530.
 - 30) Julvez J, Ribas-Fito N, Torrent M, et al. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 825-832.
 - 31) Gilman SE, Gardener H, Buka SL. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: a causal risk factor? *Am J Epidemiol* 2008; 168: 522-531.
 - 32) Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child* 2018; 103: 1138-1144.
 - 33) Pekkanen J, Xu B, Jarvelin MR. Gestational age and

- occurrence of atopy at age 31—a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 95–102.
- 34) 厚生労働省. 2019年国民生活基礎調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html> (2021年3月17日アクセス可能).
- 35) 厚生労働省. 最新たばこ情報 成人喫煙率 (JT 全国喫煙者率調査). <http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd090000.html> (2021年3月17日アクセス可能).
- 36) 小野奈津子, 星野明子, 桂 敏樹. 若年女性の喫煙が習慣化するプロセスと非喫煙が継続するプロセス. *日本看護研究学会雑誌* 2010; 33: 121–130.
- 37) 榎田尚樹. 【新型たばこ-健康影響と規制のあり方】加熱式たばこに含まれる有害物質. *公衆衛生* 2019; 83: 578–583.
- 38) 田淵貴大. 【新型たばこ-健康影響と規制のあり方】新型タバコのインパクト 喫煙に関する実態調査および研究にどのような影響があるか. *公衆衛生* 2019; 83: 608–613.
-

Association of prenatal maternal, prenatal secondhand, and postnatal secondhand smoking exposures with the incidence of asthma/atopic dermatitis in children: An epidemiological study using checkup data of mothers and children in Kobe city

Satomi YOSHIDA*, Hiroki MISHINA^{2*}, Masato TAKEUCHI* and Koji KAWAKAMI*

Key words : maternal smoking, secondhand smoking, allergic diseases, pediatric asthma, atopic dermatitis, checkups for early childhood

Objectives Despite suggested associations among smoking exposures and the prevalence of allergic diseases in children, studies examining the effect of prenatal maternal smoking and secondhand smoking on the occurrence of these diseases in children are limited. Our study aimed to investigate the association between prenatal maternal smoking as well as secondhand smoking and the incidence of asthma or atopic dermatitis in children.

Methods We included checkup data of a total of 53,505 children living in Kobe, Japan, without missing values for exposure or outcome, between April 1, 2004, and March 31, 2013. The exposure variables were prenatal maternal smoking, prenatal secondhand smoking, and postnatal secondhand smoking till 4 months, which were assessed by maternal notification form and exclusively classified into eight categories. The outcome variables were the incidence of asthma or atopic dermatitis in the respective children up to 3 years of age assessed by a checkup questionnaire. The association between the smoking exposures and the development of asthma or atopic dermatitis up to 3 years was examined using a generalized linear mixed model with odds ratios and 95% confidence intervals (CI). Additionally, multiple imputation methods were used for the missing covariates.

Results Of the 53,505 children, 27,210 (50.9%) were males and 26,218 (49.0%) were females. In total, 5,810 (10.9%) children were diagnosed with asthma and 4,964 (9.3%) with atopic dermatitis up to 3 years of their age. Compared to the children born to nonsmoking mothers during pregnancy and those without exposure to postnatal secondhand smoking, the adjusted odds ratio for the incidence of asthma up to 3 years of their age was found to be 2.04 (95% CI: 1.38–3.01) in children exposed to prenatal maternal smoking. Similarly, the adjusted odds ratio for the incidence of asthma in children exposed to maternal secondhand smoking during pregnancy was 1.12 (95% CI: 1.01–1.25) when compared with children who were never exposed to any smoking. Additionally, the adjusted odds ratio increased to 1.86 (95% CI: 1.42–2.44) in children exposed to both prenatal maternal smoking and secondhand smoking. In contrast, no statistical significance was observed among the smoking exposures and the incidence of atopic dermatitis in the children.

Conclusions Our study confirmed that prenatal maternal and secondhand smoking were associated with the incidence of asthma in children. These findings suggest a need to focus on smoking cessation by pregnant women as well as by family members living together to prevent the development of asthma in children.

* Department of Pharmacoepidemiology Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University

^{2*} Family Support Division, Child and Family Bureau, Kobe City