

第9章

間接喫煙曝露による 成人の呼吸器への影響

緒言 539

生物学的根拠 542

臭気と刺激 545

証拠の統合 546

結論 546

考察 546

呼吸器症状 547

実験研究 547

観察研究 547

証拠の統合 552

結論 553

考察 553

肺機能 553

証拠の統合 554

結論 555

考察 555

呼吸器疾患 555

喘息 555

 病因の研究 556

 罹病状態の研究 558

 実験研究 558

 観察研究 558

 証拠の統合 559

 結論 559

 考察 559

慢性閉塞性肺疾患（COPD） 559

 病因の研究 560

 罹病状態の研究 562

 証拠の統合 562

 結論 563

 考察 563

結論 563

全般的な考察 564

文献 565

緒言

不随意たばこ煙曝露と成人の呼吸器への有害影響に関する研究件数は、小児の研究件数よりもはるかに少ない。事実、小児の研究で得られた証拠は、間接喫煙曝露と種々の有害な呼吸器影響との因果関係を示している（第6章「間接喫煙曝露による小児における呼吸器系への影響」）。成人の研究が少ないのは、多種多様かつ往々にして複合的な環境（家庭、職場、交通機関のほか、公共の場やその他の場面）で曝露される成人を対象に非悪性呼吸器疾患の研究をデザインすることの方法論的なむずかしさをいくぶん反映しているものと思われる。過去喫煙者や現在喫煙者を不随意にたばこ煙に曝露される者としてカテゴリー分類するというような喫煙状況を誤分類する可能性は、過去の喫煙に関する自己報告を拠り所としている研究の懸念事項とされている。曝露から20年以上が経過してようやく臨床的に顕在化する慢性の影響や疾患を研究する場合には、過去の間接喫煙曝露の測定が課題となる。不随意たばこ煙曝露とその健康影響に対する世間一般の意識が増大するほど、不随意たばこ煙曝露に起因する症状の報告に含まれるバイアスがますます増加する可能性がある。このほかにも、潜在的な交絡要因や修正要因（感染因子や塵埃にさらされる職業など）への曝露を測定することは困難であると考えられるが、不随意たばこ煙曝露の研究では検討する必要があると思われる。

このような課題があるにもかかわらず、米国公衆衛生総監（米国保健福祉省 [USDHHS] 1986）および米国学術研究会議（NRC 1986）が1986年報告書を発表して以来、文献は増加の一途をたどっている。その後、米国環境保護庁（USEPA 1992）やカリフォルニア環境保護局（Cal/EPA）国立がん研究所 [NCI] 1999）などの連邦政府や州政府がこれらの文献をまとめているほか、数名の著者がピアレビュー出版物のなかで文献の集約を行っている（Trédaniel et al. 1994; Coultas 1998; Weiss et al. 1999）。1986～1999年に発表された成人の不随意たばこ煙曝露の健康影響を扱った主なレビューでは、臭気と刺激、呼吸器症状、肺機能および呼吸器疾患（喘息や慢性閉塞性肺疾患 [COPD] など）をはじめとする呼吸器系の健康上の結果を検討している（表 9.1）。この表には、政府機関のレビューだけでなく、独自に実施された体系的レビュー（Trédaniel et al. 1994; Coultas

1998）も記載されている。証拠となるデータは、間接喫煙曝露と眼粘膜や鼻粘膜の臭気による不快感や刺激との強固な関連性を示している。また、これほど強固ではないものの、証拠データは不随意たばこ煙曝露と成人の呼吸器症状および若干の肺機能低下との関連を示唆している。実験研究によって、喘息有病者のなかには間接喫煙曝露の影響を受けやすい者もいることが示唆されているが、当時はこの問題に関して不随意たばこ煙曝露と COPD に関する数少ない研究から得られたわずかな疫学データしか入手することができなかった。本章では、早期に実施されたこれらのレビュー（表 9.1）から文献をあらためて検討し、近年の刊行物によって文献を最新情報に更新するとともに、因果関係の推論を支持している証拠を評価する。依然として証拠が乏しいため（Samet 2004）この考察では鼻副鼻腔疾患に限定したレビューは行わない。

本章で採り入れる調査方法は、間接喫煙に関する5項目の用語のいずれかをを用いて Medline データベースを検索し、1990～2001年に発表された参考文献を特定するというものである。検索に用いる5項目の用語は以下の通り：environmental tobacco smoke (ETS) (環境中たばこ煙)、tobacco smoke pollution (たばこ煙汚染)、sidestream smoke (副流煙)、second hand smoke (間接喫煙) または secondhand smoke (間接喫煙)。次に、これらの用語と以下の一連の用語とを組み合わせた：

(1) respiratory symptoms (呼吸器症状) (すなわち respiratory symptom [呼吸器症状] cough [咳嗽] coughing [咳嗽] wheeze [喘鳴] または dyspnea [呼吸困難] (difficulty breathing [息苦しさ])); (2) lung function (肺機能); (3) lung diseases (肺疾患) (すなわち lung diseases [肺疾患] obstructive [閉塞性] asthma [喘息] emphysema [肺気腫] および bronchitis [気管支炎]); (4) etiology (病因) (すなわち cause [原因] または risk factor [リスク要因]) および morbidity (罹病状態); (5) 眼・鼻・咽喉の irritation (刺激) または irritating (刺激); (6) tobacco smoke sensitivity (たばこ煙に対する感受性) または odor (臭気)。また、このほかにも参考文献として、最近の研究の参考文献一覧を入念に調べた (Trédaniel et al. 1994; Coultas 1998; NCI 1999; Weiss et al. 1999)。

表 9.1 成人にみられる間接喫煙曝露の有害な呼吸器影響を扱った報告書の主な結論

臭気と刺激

米国保健福祉省 (USDHHS) 1986

「ETS [環境中たばこ煙] に含まれる刺激物質の主な影響は、眼結膜ならびに鼻、咽喉部および下気道の粘膜に認められる。こういった刺激物質の影響は、環境中たばこ煙による大気質の悪化という苦情の原因になることが多い」(p. 252)

米国学術研究会議 (NRC) 1986

「環境中たばこ煙は臭気反応を誘発する。環境中たばこ煙によって発生する不快な臭気は、入居期間、密集状態、温度および相対湿度がほぼ同じ条件下でごくふつうに居住した場合に発生する臭気を大幅に上回っており、なかなか消失しない」(p. 178)

「臭気が喫煙空間への来訪者の反応を左右するのに対し、刺激は主に喫煙空間にいる人の反応を左右する。時間の経過とともに、眼刺激が喫煙空間にいる人の最も重大な負の反応になる。チャンバー試験で観察される不満は、現地調査で寄せられる不満とほぼ同じである」(p. 178)

Trédaniel et al. 1994

「環境中たばこ煙が呼吸器粘膜に与える急性の刺激作用については、十分に確立されている」(p. 180)

カリフォルニア環境保護局 (Cal/EPA) 1997 (国立がん研究所 [NCI] 1999)

「眼と鼻の刺激は、環境中たばこ煙に曝露されている成人の非喫煙者に最もよく報告される症状である。また、数件の研究では、屋内での環境中たばこ煙曝露による臭気の不快感が認められている」(p. 253)

呼吸器症状

USDHHS 1986

「成人の呼吸器の健康という点では、慢性呼吸器症状の潜在的意義が未だ明らかにされておらず、今後さらに研究を行うべきである」(p. 107)

NRC 1986

「健康な成人と喘息に罹患している成人を対象に、環境中たばこ煙への短期曝露による影響の大きさをさらに検討する必要がある」(p. 217)

USEPA 1992

「... 新たな証拠も得られており、環境中たばこ煙曝露によって成人の呼吸器症状の頻度が増加する可能性があることが示唆されている。これらの後者の影響は、環境中たばこ煙に曝露された非喫煙者の方が非曝露非喫煙者よりも 30~60% 高いと推定される」(pp. 7-68 - 7-69)

Trédaniel et al. 1994

「... 環境中たばこ煙曝露に関連する慢性呼吸器症状を調査した研究から、明確な結論を導き出すことはできない」(p. 181)

Cal/EPA 1997 (NCI 1999)

「... 成人の定期的な環境中たばこ煙曝露によって、さまざまな下気道症状を発症するリスクが増加することが報告されている」(p. 255)

肺機能

USDHHS 1986

「環境中たばこ煙に曝露した健康な成人は肺機能検査値がわずかに変化すると考えられるが、環境中たばこ煙に曝露しただけで肺機能に臨床上重大な障害を来すとは考えにくい」(p. 107)

表 9.1 つづき

NRC 1986

「環境中たばこ煙曝露と成人の肺機能に関して今後実施する横断的研究は、肺機能に影響を与える可能性のあるその他の要因を調整するようにデザインしなければならない」(p. 217)

「小児と成人のいずれについても、環境中たばこ煙曝露が非喫煙者の肺機能に及ぼす影響を調査した長期縦断研究からはほとんど情報が得られない」(p. 217)

USEPA 1992

「最近の研究で、環境中たばこ煙に曝露した成人の非喫煙者は肺機能がわずかに低下する可能性がある(平均 FEV₁ [1 秒量] が約 2.5% 低下) ... という米国公衆衛生総監報告書 (U.S. DHHS, 1986) の結論に対して裏づけが得られた」(p. 7-68)

Trédaniel et al. 1994

「急性受動喫煙によって重大な肺の生理学的弊害がもたらされるかどうかについては、見解の一致をみていない。... データ入手が可能な研究の大半は横断調査であり、肺機能にみる長期的変化との関係は未だ確立されていない」(p. 181)

Cal/EPA 1997 (NCI 1999)

「慢性的な環境中たばこ煙曝露が他の点では健康な成人の肺機能に与える影響は小さいと考えられ、環境中たばこ煙曝露が単独で臨床的に重大な慢性疾患をもたらすとは考えにくい」(p. 255)

呼吸器疾患

NRC 1986

「環境中たばこ煙曝露によって著しい肺気腫を引き起こす可能性があるとは考えにくい」(p. 212)

Trédaniel et al. 1994

「喘息患者にみる環境中たばこ煙曝露と症状発症および機能異常(気管支反応性の変化など)との関連については、相反する証拠が得られている」(p. 181)

「5 件中 4 件の研究が、環境中たばこ煙曝露と COPD [慢性閉塞性肺疾患] リスクとの間に関連があるという仮説を支持している」(p. 181)

Coultas 1998

「受動喫煙が成人に喘息と COPD を発症させるリスク要因であることを示唆する証拠が増加しつつあるが、関連の度合いは小さい。ただし、このほかにも受動喫煙と喘息および COPD との関連性を示す証拠が因果関係の基準を満たす必要があり、特に時間的前後関係と用量反応の基準を満たさなければならない」(p. 386)

「入手できる文献は限られているが、環境中たばこ煙曝露によって... 成人喘息患者の呼吸器症状と肺機能が増悪することが示されている」(p. 383)

「環境中たばこ煙曝露が COPD 患者の呼吸器症状や肺機能に与える影響は、ほとんどわかっていない」(p. 385)

Cal/EPA 1997 (NCI 1999)

「環境中たばこ煙曝露が成人の喘息を悪化させることを示唆する証拠がある」(p. 194)

「... チャンバー試験で... 特に環境中たばこ煙曝露の影響を受けやすい喘息患者のサブ集団というものが存在すると考えられることが示唆されている」(p. 203)

生物学的根拠

第2章(「間接煙の毒性作用」)では、間接喫煙曝露が人口集団に対して広く呼吸器疾患を引き起こす機序についてレビューしている。本セクションでは、特に成人に焦点を当てる。紙巻たばこの能動喫煙は気道全体に炎症性損傷を引き起こすため、慢性的な気道と肺胞の損傷ならびに慢性的な呼吸器症状や呼吸器疾患をまねく(Floreani and Rennard 1999; Saetta et al. 2001; USDHHS 2004)。能動喫煙に関する証拠は、不随意たばこ煙曝露による呼吸器への有害影響が妥当であることを支持する強力な根拠であるが、不随意たばこ煙曝露と能動喫煙とでは用量に差があるため、能動喫煙から不随意たばこ煙曝露について直接推論することには限界がある。動物(Escolar et al. 1995; Joad et al. 1995; Seymour et al. 1997)およびヒト(Anderson et al. 1991; Yates et al. 1996, 2001; NCI 1999)を対象とする実験研究は、不随意たばこ煙曝露が気道に及ぼす影響の根底にある機序に関して適切な証拠を提示し、この点についての洞察を与えている。

不随意たばこ煙曝露の動物モデルを用いて検討した生物学的評価項目には、抗体反応(Seymour et al. 1997)、気道防御系受容体の変化(Joad et al. 1995)および肺気腫の病理学的変化(Escolar et al. 1995)などがある。Seymourら(1997)は、マウスアレルギーモデルを用いて間接喫煙の煙に43日間曝露させた(1日6時間を週5日間、総浮遊粒子量の平均値は1.04 ミリグラム/立方メートル[mg/m³]、一酸化炭素[CO]平均値は6.1 ppm)、間接喫煙曝露により、エアロゾルによってもたらされるアレルギーへの抗体レベルが上昇したことから、このような曝露がアレルギー性炎症反応を増強させることが示唆される。Joadら(1995)は、8~43日齢の発達期のモルモット29匹を1日6時間、週5日間にわたり副流煙(CO濃度=5.6±0.7 ppm)に曝露させた。肺の形態に変化は認められなかったが、気道にあるC線維受容体(肺の防御機構の構成要素)の反応性が低下したことから、時間の経過に伴ってますます曝露や損傷を受けやすくなると考えられる。Escolarら(1995)は、60匹のラットを間接喫煙の煙(平均CO濃度35 ppm)に1日90分ずつ3カ月間曝露させた。形態測定を行ったところ、肺気腫に一致する肺胞の変化が確認され、肺組織の弾性欠如などがみられた。

ヒトを対象とする実験研究では、曝露チャンパーでCOおよび/または粒子濃度を測定した既知濃度の副流煙に志願者を短期曝露させている。

これらの研究では、眼と鼻の刺激、鼻腔の粘液線毛クリアランス、呼吸器症状、肺機能変化および全身炎症などの影響を検討した。管理下で実施するヒトの曝露研究では、曝露量を正確に測定できるとともに曝露濃度を調整できるという利点があるが、このような研究には固有の限界がある。曝露期間が短期にならざるをえないため、短期影響しか測定することができない。管理された条件下で副流煙に曝露させても、職場をはじめとする実社会の状況下にみられる複合的曝露に伴う曝露反応関係を正確に反映することはできない。このような研究はどうしても少数の志願者に限定されることになるため、所見の一般化可能性(generalizability)と影響を検出するための統計学的検出力が制限される。さらに、曝露期間のばらつきが結果の比較可能性(comparability)を制限している。

管理下で実施する副流煙へのヒト曝露は、臭気の検出、鼻症状および生理学的変化などの鼻に対する影響を特徴づけるために用いられてきた(USDHHS 1986; Bascom et al. 1991, 1995, 1996; Cummings et al. 1991; Willes et al. 1992, 1998; Nowak et al. 1997a)。一般に、これらの曝露量は、さまざまな環境で測定された間接喫煙濃度範囲の上限値とされている(第3章「間接喫煙曝露の評価」および第4章「間接喫煙曝露の蔓延状況」)。Bascomら(1991, 1995, 1996)とWillesら(1992, 1998)は、一連のチャンパー試験を実施することにより、副流煙に対する鼻の反応を特徴づけた。早期の研究でBascomら(1991)は、喘息には罹患していないが間接喫煙に対して鼻が敏感(鼻閉、鼻漏またはくしゃみ)であると報告している10名の健康者を副流煙(CO濃度45 ppm)に15分間曝露させると後鼻腔抵抗値(鼻孔底の感受性の測定値)が増加することを確認したが、鼻が敏感であるとは報告されていない研究対象者11名に抵抗値の増加は認められなかった。一方、ヒスタミン、キニン、エステラーゼまたはアルブミンに対する鼻汁分泌のアッセイでは、アレルギー性炎症や血管透過性の増加を支持する証拠は得られていないことから、生理学的反応に関する非アレルギー性機序が示される。Nowakら(1997a)は、軽度の喘息有病者10名を対象に、22.4 ppmのCO濃度で間接喫煙曝露させる30分前と30分後に炎症マーカーとして鼻汁を調べ、同様の所見を報告した。Bascomら(1996)は、間接喫煙に対して感受性があると報告した13名と感受性のない16名を対象に、曝露反応関係を検討した。この実験

では、1 ppm, 5 ppm および 15 ppm という CO 濃度で副流煙に 2 時間曝露させた。最高濃度の副流煙 (CO 濃度 15 ppm) に曝露させた場合には、両グループとも鼻腔抵抗値が有意に増加した。このほかにも Bascom ら (1995) は、12 名の志願者を対象に副流煙曝露が鼻粘膜線毛クリアランスに与える影響も評価した。クリアランス速度が上昇した研究対象者もいたが、それ以外の 3 名にはクリアランスの遅延が認められた。この 3 名にはいずれも、間接喫煙曝露に伴う鼻炎の病歴が認められた。

健康な非喫煙者と喘息有病者を含めた志願者を管理条件下で間接喫煙の煙に曝露させ、症状、肺機能変化、炎症マーカーおよび肺損傷を検討した (Trédaniel et al. 1994; Yates et al. 1996, 2001; Nowak et al. 1997a, b; NCI 1999; Weiss et al. 1999)。1997 年 Cal/EPA 報告書では、喘息有病者を対象とする 10 件の研究結果をレビューしており、「チャンバー試験でのデザインの制約が結果の解釈を制限するとはいえ、研究結果は特に環境中たばこ煙曝露の影響を受けやすい喘息有病者のサブ集団というものが存在する可能性を示唆している。「反応者 (reactors)」と「非反応者 (nonreactors)」のいずれでも、これらの調査研究で観察された生理学的反応は再現可能であると考えられる。報告された生理学的反応や症状の反応が、もっぱらストレスまたは暗示に起因しているとは考えにくい」と結論している (NCI 1999, p. 203)。Nowak ら (1997b) は、17 名の軽度喘息有病者を間接喫煙の煙 (CO 濃度 20 ppm) または環境大気 (「模擬環境」) に 3 時間曝露させることにより、この結論を裏づける証拠をさらに提示した。Nowak らは、曝露から 1 時間後、5 時間後および 9 時間後に肺活量と気管支反応性を測定した。1 秒量 (FEV₁) 低下率の全体平均を求めたところ、間接喫煙の煙に曝露させた場合が 9.1%、模擬環境下で曝露させた場合が 5.9%であった。ただし、この平均 FEV₁ 低下率は主として 3 名の低下率を反映しており、間接喫煙によって誘発される症状と FEV₁ 低下との間に関連は認められなかった。10 名の軽度喘息有病者を 22.4 ppm の CO 濃度で 3 時間にわたり間接喫煙曝露させた別の研究では、FEV₁ 値および気管支肺胞洗浄によって得られた炎症マーカー値が曝露によって変化しなかった (Nowak et al. 1997a)。

さまざまな研究によって、非特異的な気管支反応性亢進と急速な肺機能低下との関連が示されていることから、これは COPD の発症のしやすさを把握できるマーカーであると考えられる (Kanner et al. 1994; Paoletti et al. 1995; Rijcken et al. 1995; Tracey et al. 1995)。Menon ら (1992) は、煙に感受性のある喘息有病者 31 名と煙に感受性のある喘息の非有病者 39 名を対象に、テストチャ

ンバー内で 4 時間にわたり比較的高濃度 (浮遊粒子濃度 > 1,000 マイクログラム/m³) で間接喫煙曝露させた。喘息非有病者の曝露前の気管支反応性と比較した場合、曝露後 6 時間の時点でこれらの研究対象者の 18%、曝露後 24 時間で研究対象者の 10%、曝露後 3 週間で研究対象者の 8% に、メサコリンに対する気管支反応性の増大が認められた。これらの結果から、喘息に罹患していない無症状の者であっても、間接喫煙曝露によって気管支反応性亢進が高まる可能性があることが示唆される。これらの結果とは対照的に、ある研究で軽度喘息有病者 17 名を間接喫煙の煙に曝露させたところ、メサコリン誘発による測定では気道反応性の増大が確認されなかった (Nowak et al. 1997b)。Jindal ら (1999) は、インドの胸部外来に通院している 20~40 歳の喘息罹患女性 50 名を対象に、気管支反応性亢進について評価した。夫の喫煙、他の家族の喫煙および同僚の喫煙に関する質問事項を盛り込んだ調査票を用いて、間接喫煙曝露を評価した。間接喫煙の煙に曝露されている女性は、非曝露の女性よりも気管支反応性亢進が有意に増大した。FEV₁ を 20% 低下させるのに要したヒスタミンの平均誘発用量は、曝露群の方が非曝露群よりも 50% 少なかった。

能動喫煙者では、吸入させたテクネチウム^{99m} (標識ジエチレントリアミン五酢酸 [^{99m}Tc-DTPA]) の取り込みが増加したことから、肺胞透過性の亢進が示唆される (Jones et al. 1980)。Yates ら (1996) は、20 名の健康な非喫煙者にこの手法を適用し、チャンバー内で間接喫煙の煙に 1 時間曝露させると肺胞透過性に影響が及ぶかどうかを評価した。曝露後に、^{99m}Tc-DTPA クリアランス時間が 69.1 分から 77.4 分に延長した。能動喫煙とは対照的に、これらの結果は曝露によって肺胞透過性が低下することを意味している。とはいえ、これらの所見は、きわめて短期の間接喫煙曝露であっても生理学的反応が生じるという証拠を提示している。

Nowak ら (1997a) は、軽度喘息有病者 10 名を対象とする研究を行い、間接喫煙曝露に伴って上皮透過性が低下するという間接的な証拠も提示した。模擬環境下での曝露よりもチャンバー内で 22.4 ppm の CO 濃度で 3 時間曝露させた場合の方が、鼻および気管支肺胞洗浄検査によるアルブミン値が低かった。透過性の増大により、肺胞へのアルブミン漏出の増加が予測される。

一酸化窒素 (NO) はさまざまな気道と血管の機能を制御しており、呼気によって測定することができる。非喫煙者と比較した場合、能動喫煙者は呼気中の NO 濃度が低く、間接喫煙の煙に曝露された非喫煙者の呼気中 NO 濃度は両者の中間であることがわかった (Yates et al. 2001)。健康な非喫煙の志願者 15 名をチャンバー内で 1 時間にわ

たり 23 ppm の CO 濃度で間接喫煙曝露させ、曝露前ならびに曝露中に 15 分ごとに呼気中 NO を測定した (Yates et al. 2001)。間接喫煙曝露により、呼気中 NO が有意に低下した (曝露前の数値が 134 ppb、曝露後 60 分の時点で 99 ppb)。

間接喫煙曝露の全身影響については、限られた情報しか入手できない (Anderson et al. 1991; Oryszczyn et al. 2000)。Anderson ら (1991) が換気の不十分な部屋で喫煙者 6 名に紙巻たばこを喫煙させ、16 名の健康な非喫煙者 (平均年齢 29 歳) を 3 時間にわたり紙巻たばこの煙に曝露させたところ、1 時間あたりの吸入性粒子濃度は平均 2.3 ~ 2.6 mg/m³ であった。この曝露によって、末梢白血球数、化学走性 (chemotaxis) および反応性オキシダントの放出が有意に増大した。これらの所見は、能動喫煙者にみられる気道損傷の機序に一致している (Saetta et al. 2001; USDHHS 2004)。Oryszczyn ら (2000) は、自己報告に基づく間接喫煙曝露 (すなわち、1 名以上の喫煙者と現在同居しているかどうか) と総血清免疫グロブリン E (IgE) 濃度との関係を検討した。IgE 濃度は、喘息有病者の方が喘息非有病者よりも高い。この研究では、喘息有病者 122 名とその第一度近親者 (first-degree relatives) 430 名ならびに対照 190 名を組み入れている。喘息の有無にかかわらず、生涯非喫煙者では不随意たばこ煙曝露による高い IgE 濃度が認められた。濃度が最も高かったのは、間接喫煙の煙に曝露されていた喘息有病者であった。ただし、喘息について調整したところ、IgE 濃度に有意差が観察されたのは女性のみであった。

全体的にみて、能動喫煙の研究に比べて不随意たばこ煙曝露による気道損傷の文献は乏しい。動物を用いた研究は数件しか行われておらず、それぞれが異なるアウトカム評価項目を検討している (アレルゲンに対する抗体反応、C 線維受容体

の反応性、肺気腫の形態学的徴候など)。ヒト研究の大半が、チャンバー内での短期の間接喫煙曝露による炎症性の影響と生理学的影響を検討している。鼻腔と下気道の局所炎症マーカーについて調査した数少ない研究では、短期の間接喫煙曝露によって炎症反応が亢進することを裏づける証拠は得られていない。NO は炎症の制御をはじめとする種々の生理学的機能を果たしているが、間接喫煙曝露者では呼気中 NO が低下した。この影響は、能動喫煙者にも認められている。2 件の研究から、間接喫煙曝露によって全身の炎症反応と抗体反応が増強される可能性があることが示唆される。同様に、1 件のヒト研究と 1 件の動物を用いた研究から、間接喫煙曝露がアレルゲンに対する抗体反応を増強させる可能性があることを支持する相補的な証拠が提示されている。このほかにも 2 件の研究が、鼻腔と肺胞にみられる上皮透過性の低下に基づいて、間接喫煙の煙に短期曝露されると実際には生理的防御反応がもたらされる可能性があるという証拠を示している。また別の研究は、さまざまな影響と鼻腔の粘液線毛クリアランスとを組み合わせている。

健康者と喘息患者の肺機能を測定することにより、間接喫煙曝露に対する生理学的反応の検討が行われている。これらの研究では一致した結果が得られていないが、少数の研究対象者や曝露のタイプが「現実」世界の間接喫煙曝露を正確に反映しているとは考えられない。こういった限界があるにもかかわらず、入手できる証拠から、健康者であろうと喘息有病者であろうと間接喫煙曝露によって肺機能が短期的に低下する可能性があるということが示唆される。

臭気と刺激

間接喫煙の煙には、不快な臭気を発生させるピリジンなどの化合物が含まれているほか（NCI 1999）、微粒子、ニコチン、アクロレインおよびホルムアルデヒドなどの原因物質が含まれており、これが粘膜刺激を引き起こすと考えられる（Lee et al. 1993）。間接喫煙に起因する臭気、臭気による不快感および粘膜刺激といったトピックスについては、1986年米国公衆衛生総監報告書（USDHHS 1986）、1986年NRC報告書（1986）ならびにSametら（1991）がレビューを実施している。管理下でのチャンバー試験（USDHHS 1986; NCI 1999）および疫学研究（USDHHS 1986）によって、これらの症状と間接喫煙曝露との関連が評価されている。1986年の米国公衆衛生総監報告書では、13件の実験研究と5件の現地調査の結果をレビューした。このレビューによって得られた結論は、同じトピックを扱ったその後のレビューと一致している（表9.1）。

間接喫煙曝露レベル以外にも、間接喫煙による臭気反応を決定づけると考えられる他の要因として、嗅力と関係があることから曝露される者の年齢および喫煙者との対面接触が挙げられるほか（Moschandreas and Relwani 1992）、不快感の閾値およびコーピングスタイル（coping style）といった個人の特性（Winneke and Neuf 1996）なども挙げられる。数少ないデータから、加齢とともに嗅力が低下することと、喫煙者と対面することによって知覚される臭気の強度と間接喫煙の不快感が増大することが示唆されている（Moschandreas and Relwani 1992）。これらの要因は間接喫煙に対する臭気反応の研究をデザインし、研究結果を解釈する上で重要であるが、現時点で入手できる研究データからはこれらの要因に関する情報はほとんど得られない。

実験研究（Bascom et al. 1991, 1996; Willes et al. 1992, 1998; Nowak et al. 1997a）ならびに観察研究（Cummings et al. 1991; Norback and Edling 1991; Ng and Tan 1994）が、上気道刺激症状の評価項目として鼻症状（鼻閉、鼻汁分泌過多、くしゃみなど）を評価している。Bascomら（1991）は、18～45歳の健康な非喫煙の成人77名を調査し、34%が間接喫煙曝露後に1項目以上の鼻症状を報告していることを確認した。21名を対象に皮膚ブリックテスト（skin-prick test）による評価を実施したところ、アレルゲン感受性は間接喫煙の感受性がない者（27%）よりも間接喫煙の感受性者

（70%）に高頻度に認められた。次に、Bascomら（1991）が間接喫煙の感受性者10名と非感受性者11名をチャンバー内で間接喫煙曝露させたところ（CO濃度45ppmで15分間）、両群に鼻汁分泌と鼻咽喉の刺激症状の有意な増加が報告された。また、鼻閉、頭痛および咳嗽の有意な増加が報告されたのは、間接喫煙に感受性のある者のみであった。その後の研究でBascomら（1991）は、間接喫煙の煙に感受性を示したことがある13名と間接喫煙に対して感受性のない16名を対象に、間接喫煙曝露と鼻症状との曝露反応関係を検討した。非曝露と比較した場合、CO濃度1ppmでの最も低い間接喫煙曝露レベルで、両群とも特定症状（眼刺激、鼻刺激感および臭気の知覚）の有意な増加が報告された。曝露後、間接喫煙の感受性者では、非感受性者に比べて9項目の症状のうち3項目（頭痛、眼刺激および臭気の知覚）が有意に増加した。15ppmのCO濃度で曝露させた場合には、両群とも鼻閉、鼻汁分泌亢進および咳嗽が有意に増加した。Nowakら（1997a）は、軽度の喘息有病者10名をチャンバー内で間接喫煙の煙に曝露させ（CO濃度 22.4 ± 1.2 ppm）、鼻と口内の症状（鼻乾燥、鼻汁、鼻閉塞、口内乾燥および粘液貯留）を評価した。3時間曝露した場合に、鼻と口内の症状が増加した。

1986年の米国公衆衛生総監報告書は、間接喫煙曝露に伴う不快感と刺激症状の蔓延について記載した5件の横断的研究をレビューしているが、非曝露対照グループが設けられている研究はわずか1件にすぎない（USDHHS 1986）。不快感と刺激の主な指標は、自己報告に基づく不快感（たばこ煙による不快感、大気質の悪化、フラストレーション、敵意など）ならびに症状（眼、鼻および咽喉の刺激；鼻漏；頭痛；疲労；悪心；めまい；喘鳴など）であった。

その報告書以降、少数ではあるが新たな観察研究が間接喫煙曝露に伴う臭気の不快感と鼻の刺激に限定して検討を行っている（Cummings et al. 1991; Ng and Tan 1994）。これよりも多くの研究が皮膚および眼、鼻、咽喉粘膜の刺激；頭痛；疲労；集中困難を含めた建築物関連の疾患に対して間接喫煙が果たす役割を検討しているが、一致した結果は得られていない（Norback and Edling 1991; Menzies and Bourbeau 1997）。これらの研究で得られた所見の不一致はいくつかの方法論的な課題によって説明することができるが（Menzies and

Bourbeau 1997) 特に臭気の不快感および鼻の刺激との関連という点では、このような方法論上の課題が職場での屋内間接喫煙曝露の役割を検討することの有効性を著しく損なっている。このような課題として、建築物に関連する症状や疾患の多元的根拠、症状発症リスクに寄与する複合的な汚染物質の可能性、この問題を扱っている疫学研究の多くにみられるデザインの限界などが挙げられる。したがって、本章では、間接喫煙と非特異的な建築物関連の疾患についてこれ以上の考察は行わない。

Cummings ら (1991) は、ニューヨークのがんセンターで無料がんスクリーニング検査に参加した 18~84 歳の志願者 723 名を対象に横断調査を実施した。全体的にみて、たばこの煙を不快に感じているという報告が生涯非喫煙者に高率に認められており、アトピー素因者 (81%) や呼吸器疾患の病歴がある者 (82%) は、それ以外の全員 (74%) よりもきわめて高い比率を示した。間接喫煙曝露に起因する鼻の刺激 (アトピー素因者が 54%、呼吸器疾患の病歴をもつ者が 48%、その他全員が 30%) およびくしゃみ (アトピー素因者が 23%、呼吸器疾患の病歴をもつ者が 17%、その他全員が 12%) に関する報告でも、同様のパターンが認められた。

シンガポールでのアレルギー性鼻炎のリスク要因を評価するため、Ng と Tan (1994) は人口集団ベースの横断的研究を実施し、20~74 歳の成人 2,868 名を組み入れた。全体的にみて、研究対象者の 4.5% がアレルギー性鼻炎に罹患していた。このアレルギー性鼻炎は、感冒やインフルエンザではなく、アレルゲンによって誘発される日常的な鼻閉塞と鼻漏に関する前年の自己報告に基づいて規定したものであり、結膜炎の有無は問わない。家庭で間接喫煙の煙に曝露されていない人と比較したところ、ひとりないし複数のライトスモーカーから曝露されている場合にはアレルギー性鼻炎との関連が認められなかったのに対し (オッズ比 [OR] = 0.96 [95% 信頼区間 (CI), 0.6~1.53])、ひとりないし複数のヘビースモーカーから曝露されている場合には、アレルギー性鼻炎との弱い関連が認められた (オッズ比 = 1.43 [95% CI, 0.94~2.18])。

証拠の統合

これまでのレビューでは、間接喫煙曝露が臭気による不快感を引き起こすという結論に至っている (表 9.1)。実験研究と観察研究の一貫した、かつ一致した結果は、間接喫煙曝露と臭気による

不快感ならびに鼻刺激症状との間に因果関係があることを推論できる強力な根拠を示している。さらに、実験研究では、臭気の不快感や鼻刺激感と間接喫煙曝露との間に時間的關係と用量反応關係がいずれも確認されている。間接喫煙曝露レベルの増加に伴い、臭気の不快感と鼻刺激感の強度が増大した。また、鼻アレルギー有病者や呼吸器疾患の病歴をもつ者は、こういった症状がみられない人に比べて間接喫煙曝露による鼻刺激感を感じやすいと考えられる。ただし、非曝露対照群を設けている観察研究はほとんど認められないため、関連の強さを評価するのは非常にむずかしい。さらに、曝露の誤分類や症状の非特異性を含めた方法論的な限界によって、関連の強さが過小評価される可能性がある。

結論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と臭気による不快感との因果関係を推定するのに十分である。
2. 証拠は、間接喫煙曝露と鼻刺激感との因果関係を推定するのに十分である。
3. 証拠は、鼻アレルギー有病者や呼吸器疾患の病歴をもつ者は間接喫煙曝露による鼻刺激感が生じやすいという結論を示唆しているが、その結論を導くのに十分ではない。

考察

臭気による不快感や鼻刺激感といった症状は有害性の低い健康影響であると考えられるが、日常生活機能や QOL (quality of life) に負の影響を及ぼす可能性がある。たとえば、間接喫煙が不快感と刺激を引き起こす可能性については、諸研究が長年にわたって記載している。この有害な急性反応は、たばこ煙のない (smoke-free) 環境でしか回避できないと考えられる。

呼吸器症状

1986年米国公衆衛生総監報告書には、間接喫煙曝露と成人の呼吸器症状に関する研究が数件しか収録されていない(表9.1)。1986年以降、多数の研究によってこの関係が検討されているが、このトピックを扱った主なレビューの結論(表9.1)は見解の一致をみていない。呼吸器症状の情報源としては、急性曝露とその症状を検討した実験研究(表9.2)や慢性症状について検討した観察研究(表9.3)などが挙げられる。

実験研究

喘息の有病者と非有病者を曝露チャンバー内で間接喫煙の煙に曝露させ、間接喫煙に対する生理学的反応(本章「生物学的根拠」の項を参照)と急性症状の反応を特徴づけるための試みがなされている(表9.2)。大半の研究が小規模であり、研究対象者の組み入れ方法については限られた情報しか提示されていない。病院を対象に喘息アレルギー外来から組み入れた研究もあれば(Shephard et al. 1979; Danuser et al. 1993)、学生に宣伝広告を出して募集した研究もあった(Bascom et al. 1996)。

10件の研究(表9.2)の内訳をみると、5件は喘息有病者に限定していて対照群は設けておらず(Knight and Breslin 1985; Wiedemann et al. 1986; Stankus et al. 1988; Magnussen et al. 1992; Nowak et al. 1997a)、3件は喘息有病者群と喘息を持たない対照群を設けており(Shephard et al. 1979; Dahms et al. 1981; Danuser et al. 1993)、残る2件は喘息の非有病者に限定している(Bascom et al. 1991, 1996)。喘息有病者のみを組み入れて対照群を設けていない研究では、間接喫煙曝露に伴う呼吸器症状の発症に関して、ごく限られた情報しか提示されていない。このうちの1件(Magnussen et al. 1992)では、模擬環境下での曝露と間接喫煙曝露とを比較した場合に、呼吸器症状の反応に差が認められなかった。喘息有病者群と喘息を持たない対照群を設けた3件の研究結果からは、軽度～中程度の喘息有病者にみられる間接喫煙曝露による急性呼吸器症状の発症頻度が、健康な対照群と同等か対照群よりもやや高いことが示唆されている。さらに、喘息有病者に認められた用量反応関係(Danuser et al. 1993)と喘息に罹患していない健康者にみられる用量反応関係(Bascom et al. 1996)が、間接喫煙曝露と急性呼吸器症状との因果関係の論拠を強固にしている。とはいえ、研究

件数が少なく、志願者を組み入れているため、これらの結果を一般化することが可能かどうかについては疑問が残る。自発的に申し出た志願者は間接喫煙に対して敏感なため、一般住民から無作為に選択された人よりも間接喫煙の煙を敏感に感じ取ることができ、このために症状が過大に報告される可能性がある。

観察研究

主に横断的研究により、間接喫煙曝露に伴う咳嗽、痰、喘鳴および呼吸困難(息苦しさ)といった慢性呼吸器症状の検討が行われている。一方、縦断的研究は数件しか実施されていない(Schwartz and Zeger 1990; Robbins et al. 1993; Jaakkola et al. 1996)。表9.3に、これらの観察研究とその結果を提示する。記載されている症状は病因がさまざまであり、性別、年齢、関連疾患(アレルギーや呼吸器疾患など)および喫煙状況(喫煙経験なしか過去喫煙者かなど)に応じて差がみられる(Cummings et al. 1991)。たとえば、咳嗽は上気道と下気道の刺激や炎症によって生じると考えられるが、胃食道逆流性疾患が原因で生じることもある。同様に、呼吸困難は呼吸器疾患に起因するケースが多いが、心血管疾患によって生じることもある。観察研究では、こういった症状を引き起こす呼吸器系の原因と呼吸器系以外の原因とを区別することはできない。とはいえ、対象集団にみられるこれらの症状の決定因子の分布差が、結果のばらつきにいくぶん寄与していると考えられる。さらに、屋外および屋内の大気汚染、アレルゲンならびに職業曝露をはじめとする他の多数の環境要因は対象集団内において多種多様であり、これが呼吸器症状を引き起こす場合がある。間接喫煙曝露と呼吸器症状との関係性を評価している研究が、必ずしもこのような他の環境要因のいくつかを検討材料に含めているとは限らない(表9.3)。

データ入手が可能な観察研究のすべてが間接喫煙曝露と咳嗽との有意な関連を確認しているわけではないが(表9.3)(Schwartz and Zeger 1990; Jaakkola et al. 1996; Zhang et al. 1999)、非曝露群と比較した場合、曝露群のリスクの点推定値は1を上回っている(Schwartz and Zeger 1990; White et al. 1991; Pope and Xu 1993; Lam et al. 1995; Jaakkola et al. 1996; Zhang et al. 1999)。これらの研究はサイズおよび推定値の正確さという点でばらつきが大きい

表 9.2 間接喫煙曝露と急性呼吸器症状について検討したチャンパー試験

研究	対象集団	曝露量	症状			コメント
			喘息有病者 (%)		正常な対照 (%)	
				安静時	運動時	
Shephard et al. 1979	軽度～中程度の喘息患者 14 名 年齢 19～65 歳 喘息の非有病者からなる対照群は設けていない	平均 CO*濃度 = 24 ppm [†] , 2 時間	喘息有病者 (%)	安静時 (%)	運動時 (%)	14 名中 13 名の患者には、テスト前に喘息薬の定期使用を中止させるようなことはしなかった; 1 名以上が喫煙者であったと考えられる; 正常な対照のデータは、別の研究から引用した。
Dahms et al. 1981	喘息患者 10 名 (このうち 5 名が煙に感受性あり) 年齢 18～26 歳 健康な対照 10 名 年齢 24～53 歳	推定 CO 濃度 = 15～20 ppm (カルボキシヘモグロビン濃度に基づく数値), 1 時間	全員に、ほぼ同程度の眼と鼻の刺激が認められた。			曝露濃度の直接測定は実施していない; 個別データは報告されていない。
Knight and Breslin 1985	軽度～中程度の喘息患者 6 名	CO 濃度は測定されていない、1 時間	研究対象者の 33% に喘鳴が報告された; 研究対象者の 50% に胸部絞扼感の増加が報告された。			研究対象者および方法が十分に記載されていない。
Wiedemann et al. 1986	無症候性の喘息患者 9 名 年齢 19～30 歳	CO 濃度 = 40～50 ppm, 1 時間	研究対象者の 33% に咳嗽が報告された。			なし
Stankuks et al. 1988	煙に感受性がある喘息有病者 21 名 年齢 21～50 歳	平均 CO 濃度 = 8.7 ppm, 2 時間; 肺機能に変化が認められない場合には、曝露量を平均 CO 濃度 13.3 ppm まで増加させた、2 時間	1 秒量の低下率が 20% を上回っていた研究対象者 7 名に、咳嗽、胸部絞扼感および呼吸困難が報告された。			肺機能の低下が認められなかった研究対象者の症状に関する情報は、記載されていない。
Bascom et al.	健康な非喫煙者 21 名	CO 濃度 45 ppm で 15 分間	感受性のある研究対象者では、咳嗽と胸部絞扼感が顕著に認められた。			調査票に基づけば、研究対象者のうち 11 名が非感受性者であり、10 名が感受性者であった。
Magnussen et al. 1992	軽度～中程度の喘息有病者 18 名 年齢 21～51 歳	平均 CO 濃度 = 20.5 ppm, 1 時間	間接喫煙曝露と模擬環境下での曝露を比較した場合、咳嗽スコアと胸部絞扼症状スコアに有意な違いは認められなかった。			なし

表 9.2 つづき

研究	対象集団	曝露量	症状	コメント
Danuser et al. 1993	気道反応性亢進を来している 10 名 (このうち 5 名が喘息有病者、3 名は喘息が疑われる者) 年齢 24 ~ 51 歳 健康な対照 10 名 年齢 24 ~ 52 歳	平均 CO 濃度 = 0, 2, 4, 8, 16 および 32 ppm; 各濃度で 2 分	曝露期間全体を通して、気道反応性亢進がみられる 7 名と健康な対照 6 名が咳嗽、胸部絞扼感または呼吸困難を報告している。	間接喫煙の煙を送達する方式から考えると「被暗示性 (suggestibility)」がみられる可能性は低い; 両群とも症状の重症度は軽度であり、曝露レベルが最も高い場合であっても重症度は軽度であった; 症状スコアと CO 濃度との間に用量反応関係が認められた。
Bascom et al. 1996	健康な非喫煙者 29 名 年齢 22 ~ 31 歳	平均 CO 濃度 = 0, 1, 5 および 15 ppm; 各濃度で 2 時間	CO 濃度の増加に伴い、咳嗽スコアと胸部絞扼感スコアが増大した。	なし
Nowak et al. 1997a	軽度喘息有病者 10 名 年齢 22 ~ 29 歳	平均 CO 濃度 = 22.4 ppm, 3 時間	曝露に伴い、咽喉と胸部の症状スコア (息苦しさ、胸部絞扼感、呼吸困難および胸痛) が顕著に増加した。	咽喉と胸部の症状がひとまとめにされているため、胸部症状のみに対する影響を見きわめることはできない。

*CO = 一酸化炭素

† ppm = parts per million

いが、その多くが咳嗽の発症に影響を及ぼすと考えられる他の要因 (他の屋内および屋外汚染物質、アレルギー、喘息、職業など) について検討していない。Pope と Xu (1993) は、間接喫煙曝露と呼吸器症状との関係を調査する際の複雑さを力説している。喫煙経験のない 20 ~ 40 歳の中国人女性 973 名を対象に検討したところ、咳嗽と家庭内の喫煙者数との間に用量反応関係が認められた (喫煙者が 1 名であればオッズ比は 1.02, 喫煙者が 2 名以上であればオッズ比は 1.87)。また、家庭内で石炭暖房を使用している場合、屋内に煙の発生源がある場合および家庭内に 2 名以上の喫煙者がいる場合のデータをまとめ併せると、咳嗽の発症率がさらに増加した (オッズ比 = 3.07)。この所見は、間接喫煙曝露とその他の環境曝露とが複合的に作用する可能性を示している。同様に、Cummings ら (1991) の所見 (表 9.3) は、アレルギーや呼吸器疾患などの関連疾患がある場合には、このような疾患に罹患していない人よりも間接喫煙曝露による咳嗽の発症率が高まることを示唆している。痰の生成は咳嗽に伴ってよく認められる症状であ

り、この症状に関する所見は咳嗽の所見とほぼ同じである (表 9.3) (Schwartz and Zeger 1990; White et al. 1991; Pope and Xu 1993; Lam et al. 1995; Jaakkola et al. 1996; Zhang et al. 1999)。間接喫煙曝露と痰の生成との関連の点推定値には、0.69 から 8.3 までの幅があった (表 9.3)。

間接喫煙曝露と喘鳴との関連を検討している 5 件の研究のうち、2 件で有意な関連が確認されており (Leuenberger et al. 1994; Baker and Henderson 1999) 残る 3 件では有意な関連が認められていない (Pope and Xu 1993; Jaakkola et al. 1996; Zhang et al. 1999)。点推定値は 0.62 ~ 1.94 であった (表 9.3)。Leuenberger ら (1994) は喘鳴と曝露量との間に用量反応関係を認めているが、Pope と Xu (1993) は用量反応関係を見いだしていない。さらに、Pope と Xu (1993) は、咳嗽と痰については相互作用を検出したものの、喘鳴に関しては家庭内の喫煙者数と石炭暖房使用との間に相互作用を見いだしてはいない。

表 9.3 間接喫煙曝露と慢性呼吸器症状について検討した観察研究

研究	対象集団	研究の 実施期間	所見		コメント	
Schwartz and Zeger 1990	約 100 名の看護学生 ロサンゼルス	最長 3 年間のフォローアップ	曝露 ルームメイトの喫煙	痰の OR* (95%CI [†]) 1.41 (1.08 ~ 1.85)	咳嗽リスク増加との関連は認められなかった。	
Cummings et al. 1991	無料がんスクリーニングに参加した志願者 723 名、56%が女性、90%が白人 年齢 18 ~ 84 歳 米国	1986 年	症状 たばこ煙による不快感 流涙 鼻刺激感 咳嗽のエピソード 咽喉痛 くしゃみ	生涯非喫煙者	なし	
				アトピー素因者 (%)		呼吸器疾患の有病者 (%)
				過去喫煙者		
				アトピー素因者 (%)	呼吸器疾患の有病者 (%)	その他全員 (%)
				81	82	74
				57	60	43
				54	48	30
				36	37	21
				23	19	13
				23	17	12
				68	77	65
				48	39	35
				38	40	21
				32	25	17
				24	14	12
				14	17	10
Noback and Edling 1991	一般住民から選出した 466 名 年齢 20 ~ 65 歳 スウェーデン	1989 年	症状 眼刺激または眼瞼腫脹 鼻カタル、鼻閉、 咽喉乾燥/咽喉痛、 刺激性咳嗽	調整オッズ比 (95%CI) 1.3 (0.8 ~ 2.2) 1.1 (0.7 ~ 1.8)	職場での間接喫煙曝露	
White et al. 1991	職場で間接喫煙の煙に曝露されている 40 名およびフィットネスプロファイル (fitness profile) の一環として評価を実施した非喫煙者 40 名 年齢 38 ~ 65 歳 米国	1979 ~ 1985 年	症状 咳嗽 痰 息切れ 感冒	職場での間接喫煙曝露 (オッズ比)	なし	
				7.0		
				8.3		
				11.8		
				22.7		

表 9.3 つづき

研究	対象集団	研究の実施 期間	所見	コメント		
Pope and Xu 1993	生涯非喫煙の 女性 973 名 年齢 20 ~ 40 歳 中国	1992 年	石炭暖房を使用していない場合	年齢、役職およ び粉碎業務につ いて調整		
			家庭内の 喫煙者数が 1 名		家庭内の 喫煙者数が 2 名以上	
			症状			
			胸部疾患		0.98 (0.50 ~ 1.94)	NR [†]
			咳嗽		1.02 (0.60 ~ 1.75)	1.87 (0.71 ~ 4.88)
			痰		1.43 (0.85 ~ 2.40)	2.07 (0.85 ~ 5.01)
			呼吸困難		1.17 (0.61 ~ 2.25)	1.46 (0.39 ~ 5.52)
			喘鳴		0.93 (0.50 ~ 1.75)	1.00 (0.27 ~ 3.71)
			石炭暖房を使用 している場合			
			家庭内の 喫煙者数が 1 名		家庭内の 喫煙者数が 2 名以上	
			症状			
			胸部疾患		1.57 (0.74 ~ 1.39)	3.79 (1.28 ~ 11.2)
			咳嗽		1.03 (0.97 ~ 1.10)	3.07 (1.23 ~ 7.65)
			痰		1.89 (1.07 ~ 3.35)	3.64 (1.56 ~ 8.52)
呼吸困難	1.88 (0.93 ~ 3.81)	3.55 (1.2 ~ 10.5)				
喘鳴	1.20 (0.60 ~ 2.41)	1.07 (0.29 ~ 4.00)				
Robbins et al. 1993	研究対象者は 3,914 名 ベースライン調 査票の記入時点 で年齢 25 歳以 上 米国	ベースライ ン調査： 1977 年 フォロー アップ調 査：1987 年	閉塞性気道疾患の症状 研究対象者の曝露時の年齢	なし		
			小児期のみ 成人期のみ 小児期と成人期	オッズ比 (95%CI) 1.09 (0.69 ~ 1.79) 1.28 (0.90 ~ 1.79) 1.72 (1.31 ~ 2.23)		
Leuening et al. 1994	生涯非喫煙者 4,197 名 年齢 18 ~ 60 歳 スイス	NR	症状 感冒とは関係のない喘鳴 労作時の呼吸困難 気管支炎	オッズ比 (95%CI) 1.94 (1.39 ~ 2.70) 1.45 (1.20 ~ 1.76) 1.59 (1.17 ~ 2.15) 正の用量反応関 係が認められ た。		
Ng and Tan 1994	研究対象者は 2,868 名 年齢 20 ~ 74 歳 シンガポール	1989 年	未調整のオッズ比 (95%CI) 間接喫煙曝露	なし		
			ライトスモーカー 1 名以上 ヘビースモーカー 1 名以上	アレルギー性鼻炎 0.96 (0.60 ~ 1.53) 1.43 (0.94 ~ 2.18)		
Lam et al. 1995	生涯非喫煙の 女性 2,558 名 香港	1989 年	症状 咽喉痛 咳嗽 (朝) 咳嗽 (夜間) 痰 (朝) 痰 (日中または夜間) 3 カ月間持続している痰 何らかの症状	調整オッズ比 (95%CI) 1.20 (0.89 ~ 1.64) 1.72 (1.06 ~ 2.79) 1.61 (0.97 ~ 2.68) 1.43 (1.04 ~ 1.98) 1.67 (1.11 ~ 2.50) 1.27 (0.82 ~ 1.95) 1.26 (0.99 ~ 1.59) 夫の喫煙による 曝露; 居住地域、 学歴、住宅のタ イプ、家庭内に いる夫以外の喫 煙者、燃料の使 用、お香/蚊取り 線香の使用につ いて調整		

表 9.3 つづき

研究	対象集団	研究の実施期間	所見	コメント
Jaakkola et al. 1996	生涯非喫煙 117名 年齢 15~40歳 モントリオール、カナダ	ベースライン調査： 1980~1981年 フォローアップ調査：1988~1989年	1日あたりの間接喫煙曝露量が紙巻たばこ10本分の場合 症状 喘鳴 呼吸困難 咳嗽 痰 何らかの症状	オッズ比 (95%CI) なし 1.15 (0.64~2.06) 2.37 (1.25~4.51) 1.55 (0.61~3.90) 0.69 (0.21~2.26) 1.48 (0.88~2.49)
Baker and Henderson 1999	出産した女性から無作為に選択した1,954名 英国	1991~1992年	喘鳴 間接喫煙曝露 パートナーの喫煙	オッズ比 (95%CI) なし 1.73 (1.05~2.85)
Zhang et al. 1999	成人 4,108名 中国	1988年	1名以上の家族から間接喫煙曝露を受けている女性 症状 咳嗽 痰 喘鳴	オッズ比 (95%CI) なし 1.18 (0.95~1.46) 0.96 (0.75~1.24) 0.62 (0.44~0.87)
Trinder et al. 2000	2カ所の一般診療所から無作為に選択した患者 2,996名 年齢 16歳以上 英国	NR	報告された重症呼吸器症状 喫煙状況 不随意にたばこ煙に曝露されている者 過去喫煙者 現在喫煙者	オッズ比 (95%CI) 過去1カ月間に10件の呼吸器症状が報告された。 1.4 (1.0~1.8) 1.5 (1.2~1.8) 2.9 (2.3~3.6)

* OR = オッズ比
† CI = 信頼区間
‡ NR = データ未報告

呼吸困難は多数の原因によって生じる非特異的な症状であるが、諸研究によって呼吸困難と間接喫煙曝露との関連性が一致して認められている (White et al. 1991; Pope and Xu 1993; Leuenberger et al. 1994; Jaakkola et al. 1996)。Leuenberger ら (1994) は、間接喫煙曝露と呼吸困難との用量反応関係も確認した。

特異的な呼吸器症状のほかにも、間接喫煙曝露と何らかの呼吸器症状の有無との関連 (Robbins et al. 1993; Lam et al. 1995; Jaakkola et al. 1996)、呼吸器症状の重症度との関連 (Trinder et al. 2000)、胸部疾患との関連 (Pope and Xu 1993) または感冒との関連 (White et al. 1991) について検討した研究者らもいる。統計学的な有意性は検出されていないが、間接喫煙曝露と何らかの呼吸器症状を呈していることとの関連の大きさはほぼ等しく、推定相対リスク (RR) は1を上回っている (Lam

et al. 1995; Jaakkola et al. 1996)。Trinder ら (2000) は、英国の一般診療所から無作為に選択した患者2,996名を対象とする研究を行い、間接喫煙曝露と重症呼吸器症状の報告との間に関連を見いだした (オッズ比 = 1.4 [95%CI, 1.0~1.8])。

証拠の統合

1986年の米国公衆衛生総監報告書 (USDHHS 1986) 以降、間接喫煙曝露と急性および慢性呼吸器症状との関係を明らかにしようとする実験研究と観察研究がそれぞれ多数実施されている。全体的にみて、実験研究では、間接喫煙曝露と急性呼吸器症状との関連性を裏づける一貫した証拠が得られている。さらに、これらの研究では、間接喫煙曝露によって生じる症状が時間的前後関

係の基準に合致していることが記載されており、間接喫煙曝露が既存症状の感じ方を増大させる可能性は低い。少数ではあるが、用量反応関係について記載している研究もある。ただし、研究対象者数が少なく、志願者を用いているという理由から、実験研究には限界がある。

観察研究では、慢性呼吸器症状のうち咳嗽および呼吸困難と間接喫煙曝露との間に最も一致して関連性が認められている。一方、痰と喘鳴については、このような関連が咳嗽および呼吸困難ほどは一致して観察されなかった。観察研究では、曝露や症状が誤分類されることが多いという点も一因となって、慢性呼吸器症状との関連度が過小評価されていると考えられ、おおむね 2.0 未満という関連性の弱いオッズ比が得られている。慢性症状と間接喫煙曝露との時間的關係または用量反応関係については、入手できる情報がほとんどない。

結論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と喘息有病者にみられる咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感および呼吸困難などの急性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
2. 証拠は、間接喫煙曝露と健康者にみられる咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感および呼吸困難などの急性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

肺機能

志願者を間接喫煙の煙に実験的に曝露させた研究では、肺機能に対する短期影響を検討している。また、実社会での曝露に関する観察研究では、長期影響に取り組んでいる。間接喫煙曝露が肺機能に及ぼす急性影響は、主に軽度喘息患者を対象に検討が行われている（本章「生物学的根拠」の項を参照）。前述した通り、Cal/EPA 報告書では喘息有病者を対象とする 10 件の実験研究結果をレビューしており、チャンパー試験で得られた結果の解釈に制約があるにもかかわらず、「研究結果から、特に環境中たばこ煙曝露の影響を受けやす

3. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

考察

これらの新たな結論は、呼吸器症状と間接喫煙曝露に関するこれまでの報告を補強するものである。呼吸器症状はよくみられるものであり、機能状態、QOL (quality of life) および医療資源の活用有害な影響を及ぼすと考えられるため、呼吸器症状と間接喫煙曝露との関係は臨床医療、公衆衛生および非喫煙者の快適さ全般に大きく関わっている。間接喫煙曝露をなくすか軽減することができれば、急性呼吸器症状の発症が減少すると思われる。ただし、間接喫煙曝露と慢性呼吸器症状との関連性をさらに研究するには、データ入手が可能な観察研究の方法論的な限界を克服する必要がある。これらの限界を克服するため、今後実施する研究は人口集団ベースの縦断的研究とし、生涯非喫煙者に限定するのが望ましく、交絡要因を包括的に取り扱うことができるほどの十分な検出力を備える必要がある。

い喘息患者のサブ集団というものが存在すると考えられることが示唆される」と結論づけている（NCI 1999, p. 203）。その後、Nowak ら（1997b）は、ベースラインからの FEV₁ 値の平均低下率を検討し、模擬環境下での曝露後に比べて間接喫煙曝露後の方が FEV₁ 値の平均低下率が大きいことを確認したため、この結論がさらに裏づけられることとなった。Nowak ら（1997a）は FEV₁ 値が変化しないことを確認したが、研究対象者数が少ないため、統計学的検出力には大きな限界があった。Bascom ら（1991）は健康な非喫煙の成人 77 名を

組み入れ、このうちの 21 名を 45 ppm の CO 濃度で副流煙に 15 分間曝露させた。間接喫煙の煙に感受性のない 11 名を対象に曝露前と曝露後に肺活量検査を実施したところ、測定結果に差は認められなかった。一方、間接喫煙に対して感受性のある 10 名に、軽微ではあるが統計学的に有意な影響が認められた。

Danuser ら (1993) は、間接喫煙曝露と肺機能との用量反応関係を扱った唯一の研究を実施し、気道反応性亢進のみられる 10 名と年齢および性別を一致させた健康者 10 名を CO 濃度 2, 4, 8, 16 および 32 ppm の順で 5 段階に漸増する間接喫煙濃度にそれぞれ 2 分ずつ曝露した。気道反応性亢進を伴う研究対象者では、2 ppm の CO に曝露させた後に FEV₁ が平均 6.5% 低下し、曝露レベルが高まるにつれて低下率も増大した (CO 濃度 4 ppm で -5.6%、8 ppm で -7.1%、16 ppm で -8.2%、32 ppm で -8.7%)。健康な研究対象者は、どの曝露レベルでも FEV₁ 値が低下しなかった。

間接喫煙曝露が肺機能に及ぼす慢性影響は、主として横断的研究によって検討されているほか (Trédaniel et al. 1994; Coultas 1998; Carey et al. 1999; Chen et al. 2001) 数件のコホート研究でも検討が行われている (Jaakkola et al. 1995; Abbey et al. 1998; Carey et al. 1999)。Carey ら (1999) は、15 件の横断的研究に対するメタアナリシスを発表し、間接喫煙曝露に伴って FEV₁ 値が平均 1.7% 低下 (95%CI, -2.8 ~ -0.6) することを明らかにした。このほかにも Carey らは、年齢 18 ~ 73 歳の英国人成人 1,623 名を対象とする間接喫煙曝露の横断調査を実施し、唾液中コチニン濃度と FEV₁ 値に基づいて分類した (Carey et al. 1999)。生涯非喫煙者にもみるコチニン濃度の最も高い五分位数と最も低い五分位数を比較したところ、FEV₁ 値のわずかな低下が観察されたほか、低下量は男性の方が女性よりも大きく、それぞれ -90 ミリリットル (mL) (95%CI, -276 ~ 96) と -61 mL (95%CI, -154 ~ 32) であった。Chen ら (2001) は、スコットランド人の生涯非喫煙者 301 名を対象に間接喫煙曝露の影響を検討し、自己報告に基づく職場での間接喫煙曝露レベル (「なし (none)」、低い (little)、中程度 (some)、高い (a lot)) と FEV₁ 値との間に逆向きの用量反応関係 (inverse dose-response relationship) を認めた。職場での非曝露群と比較した場合、間接喫煙曝露レベルが「高い (a lot) 」 (Chen et al. 2001, p. 564 [この用語は著者らが定義したものではない]) グループでは、FEV₁ が著しく低下した (-254 mL [95%CI, -420 ~ -84])。

間接喫煙曝露と肺機能について評価したコホート研究は 3 件にとどまっている (Jaakkola et al.

1995; Abbey et al. 1998; Carey et al. 1999)。1980 年に、カナダ人研究者がモントリオールの年齢 15 ~ 40 歳の生涯非喫煙者 117 名を登録し、1989 年までフォローアップした (Jaakkola et al. 1995)。Jaakkola らは、登録時の累積曝露量、フォローアップ時の曝露量、調査票に記入する前 3 日間における家庭と職場での曝露量を評価した。8 年間のフォローアップ期間中、間接喫煙曝露と FEV₁ 低下率との間に有意な関連は認められなかったほか、努力肺活量 [FVC] の 25 ~ 75% における努力呼気流量の低下率との間にも有意な関連はみられなかった。また、研究開始時までの累積間接喫煙曝露量に関しても、有意な関連は見いだされなかった。

Abbey ら (1998) は、環境大気汚染が肺機能に与える影響を研究し、1977 年の登録時点で 25 歳以上であったカリフォルニアの生涯非喫煙者と過去喫煙者 1,391 名を 16 年間フォローアップした。研究対象者が喫煙者と同居していた年数または同じ職場で働いていた年数の自己報告に基づいて、間接喫煙曝露を評価した。女性では、1993 年まで 10 年間にわたり喫煙者と同居していた場合に、FVC に対する FEV₁ の比率がわずかに低下したが、有意性は認められなかった (-0.2% [95%CI, -0.5 ~ 0.1])。1993 年までの 10 年間にわたり喫煙者と一緒に就労していた男性にも、同様の低下が観察された (-0.5% [95%CI, -1.2 ~ 0.1])。さらに、定量データは報告されていないが、Abbey らは、間接喫煙曝露 (1987 年、1992 年または 1993 年に職場ないし家庭で 1 年以上にわたり 1 日 1 時間以上曝露されていた場合) に伴って粒子状物質汚染が男性の肺機能に強い影響を及ぼすが、女性にはそれほど強い影響を及ぼさないと言及している。

Carey ら (1999) は、1984 年と 1985 年に英国の人口集団ベースのサンプルを対象に年齢 18 ~ 73 歳の生涯非喫煙者と過去喫煙者 1,623 名を登録し、7 年間のフォローアップを実施した。登録時点およびフォローアップ時点で喫煙者と同居していても、FEV₁ の低下が加速することはなかった (25 mL [95%CI, -20 ~ 70])。

証拠の統合

実験研究と観察研究でそれぞれ、急性および慢性の間接喫煙曝露が肺機能に及ぼす影響が検討されている。実験研究では一致して、何名かの喘息有病者が間接喫煙曝露後に FEV₁ のわずかな低下を示した。この肺機能のわずかな低下は、能動喫煙に伴って肺機能の顕著な低下が観察されて

いること一貫性がある(USDHHS 2004)。ただし、間接喫煙曝露と FEV₁ 低下との用量反応関係を裏づける証拠は少ない。唯一の妥当な研究では、用量反応関係が認められていない(Danuser et al. 1993)。急性の間接喫煙曝露と FEV₁ 低下との関係を扱った実験研究から入手できる証拠は、喘息有病者のサブグループが間接喫煙のリスクにさらされていることを示唆している。

横断的研究によって、慢性的な間接喫煙曝露と肺機能のわずかな低下との関連が示されている(Carey et al. 1999)。しかし、この研究デザインでは曝露から肺機能低下までの時間的前後関係を確定することができず、こういった研究の大半は用量反応関係の情報が欠落しているため、これらの所見からは因果関係を裏づける十分な根拠を得ることができない。このような観察研究で軽微な影響が認められたことは、能動喫煙に伴って肺機能レベルが大幅に低下したことと一貫性があるが(USDHHS 2004)、全体としてのわずかな低下は、実際には影響を受けやすいサブ集団にみられた大幅な低下を反映しているものと考えられる。ただし、この仮説はあまり注目されていない(Chen et al. 2001)。少数の縦断的研究では、間接喫煙曝露が肺機能の低下に及ぼす影響が認められていないことから、慢性的な間接喫煙曝露が一般住民の肺機能に及ぼす影響はほとんどないか全くないと考えられることがさらに示唆されるが、敏感なサブグループにみられる影響については未だ検討が行われていない。

結論

1. 証拠は、短期の間接喫煙曝露と喘息有病者にみられる急激な肺機能低下との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

呼吸器疾患

喘息

喘息は外因性の複合的な疾患であり、慢性気道炎症および可逆性の気流閉塞という特徴がある(米国国立心臓血液研究所 [National Heart, Lung,

2. 証拠は、短期の間接喫煙曝露と健康者の急激な肺機能低下との因果関係の有無を推定するのに不十分である。
3. 証拠は、慢性的な間接喫煙曝露と一般集団の軽度の肺機能低下との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
4. 証拠は、慢性的な間接喫煙曝露と肺機能低下促進との因果関係の有無を推定するのに不十分である。

考察

急性の間接喫煙曝露によって喘息有病者の肺機能がわずかに低下するが、平均すると影響度は小さい。さらに、実験研究で用いられる1回限りの曝露の特性は、数カ月および数年にわたって反復される実生活での曝露を反映しているわけではない。今後の実験研究で間接喫煙曝露の影響を検討する場合には、実社会の状況を適切かつ十分にシミュレーションできるようにする必要があるが、実験研究では肺機能、機能状態、QOL (quality of life) および医療の利用状況に対する慢性影響に取り組むことができない。

実験研究および観察研究で、肺機能のわずかな低下が確認されている。これらの所見は、観察研究を実施して間接喫煙曝露が喘息有病者などの潜在的に影響を受けやすいサブグループの肺機能に与える大きな影響を検討すべきであるという論理的根拠を示している(次項「呼吸器疾患」を参照)。

and Blood Institute] 1997; Floreani and Rennard 1999)。1992年の米国環境保護庁リスクアセスメント報告書(USEPA 1992)以降、多数の既発表研究が成人を対象に喘息の発症(病因)と喘息の増悪(罹病状態)に対して不随意たばこ煙曝露が果

たす役割を検討している。本稿では、これらの研究に対してレビューを実施した (Coultas 1998; NCI 1999; Weiss et al. 1999)。病因を探る研究の目的は、不随意たばこ煙曝露と成人における喘息の新規診断との関連を明らかにすることであった。ただし、喘息は幼少期や小児期に発症することが多いため (第6章「間接喫煙曝露による小児における呼吸器系への影響」) 成人になってから発症した喘息かどうかを正しく判断し、「成人発症喘息」と「小児喘息の発症を思い出せない状態」とを区別することは困難であると考えられる (次項参照)。因果関係の研究とは対照的に、罹病状態の研究では、喘息有病者にみられる症状の発症、肺機能の悪化、医薬品使用の開始または使用量の増加、医療利用率の増加、QOL (quality of life) の悪化という点で、不随意たばこ煙曝露が果たす役割を検討している。

病因の研究

症例の約 80% が 6 歳までに喘息と診断されており (Yunginger et al. 1992)、入手できるデータから、小児喘息有病者の 30~50% が若年の成人期までに無症候性になることが示唆されている (Barbee and Murphy 1998)。このため、成人発症喘息の病因調査では、成人発症喘息と間接喫煙の煙や他の環境原因物質に曝露したことが原因で成人期に再発した小児喘息とを区別するのがむずかしい (Weiss et al. 1999)。間接喫煙曝露と成人発症喘息との関係調査は、「健康な喫煙者による効果 (healthy smoker effect)」によってさらに複雑化するものと考えられる (Weiss et al. 1999, p. 891)。これはすなわち、呼吸器系の健康状態が良好な人は、非喫煙者としてとどまっている人よりも能動喫煙者になることを自主的に選択するというものである。この効果によって、喘息を発症しやすい人のなかには、間接喫煙の煙に曝露されないようにしている人がいることを説明できるものと思われる。この結果として生じるバイアスから、間接喫煙曝露と成人発症喘息との関連を過小評価してしまう傾向があると考えられる。

Greer ら (1993) は、カリフォルニア南部のセブンスデー・アドバンティスト (Seventh-Day Adventist) 派 3,577 名からなる非喫煙者人口集団を対象に、職場での間接喫煙曝露と喘息の新規発症との関連を検討し、1977 年から 1987 年までフォローアップを実施した。登録時の平均年齢は 56.5 歳であった。10 年間のフォローアップ期間中に 78 名が喘息を発症し、性別、学歴、16 歳以前での閉塞性気道疾患の病歴、環境オゾン濃度を調

整したところ、職場での間接喫煙曝露は有意なりスク要因であった (相対リスク = 1.5 [95%CI, 1.2 ~ 1.8])。

Leuenberger ら (1994) は、18~60 歳の生涯非喫煙のスイス人成人 4,197 名を対象とする横断的研究を行い、医師から診断された喘息の自己報告と不随意たばこ煙曝露 (過去 12 カ月間に受けた何らかの間接喫煙曝露と定義) との間に関連を見いだした (オッズ比 = 1.39 [95%CI, 1.04 ~ 1.86])。また、1 日あたりの間接喫煙曝露の総時間数と医師が診断した喘息のリスクとの間に、用量反応関係も確認された。

Flodin ら (1995) はスウェーデンで人口集団に基づく症例・対照研究を実施し、成人発症喘息 (20 歳以降に喘息と一致する症状を発症した場合と定義) の 79 名を組み入れ、メサコリン誘発または気管支拡張薬に対する反応性に基づき気管支反応性を測定した。職場での間接喫煙曝露と喘息リスク増加との間に関連が認められ (オッズ比 = 1.5 [95%CI, 0.8 ~ 2.5])、関連の度合いは Greer ら (1993) および Leuenberger ら (1994) の所見とほぼ同じであった。

紙巻たばこの能動喫煙と IgE 誘導物質に起因する職業性喘息の発症リスク増加との間に関連が認められているほか (Venables and Chan-Yeung 1997)、間接喫煙曝露と高い IgE 値との間にも関連が認められていることから (Oryszczyn et al. 2000)、不随意たばこ煙曝露も非喫煙者の職業性喘息の発症に寄与している可能性があるかと仮定するのは妥当であると考えられる。職場での間接喫煙曝露と成人の喘息との間に関連が認められているが (Greer et al. 1993; Flodin et al. 1995)、職場での間接喫煙曝露と特異的な職業因子との相互作用について報告している研究者はいない。

1993 年に Hu ら (1997) は、ロサンゼルスとサンディエゴ (カリフォルニア) の 20~22 歳の若い成人 1,469 名を調査し、この対象集団にみられる喘息の有病率を明らかにした。学校を対象とする喫煙防止プログラムの一環として 1986 年に入手した親からの報告を用いて、間接喫煙曝露を評価した。母親および父親の喫煙と医師から喘息と診断されたことがある若い成人との間に、関連が認められた (オッズ比はそれぞれ 1.6 [95%CI, 1.1 ~ 2.3] および 1.3 [95%CI, 0.9 ~ 1.8])。現在の喘息の状態と母親の喫煙との間にも、同様の結果が得られた (オッズ比 = 1.6 [95%CI, 1.0 ~ 2.1])。また、Hu ら (1997) は、喫煙量および喫煙する親の人数との用量反応関係も確認した。いずれか一方の親が喫煙している場合と比較したところ、両親が喫煙している場合には医師から診断された喘息に罹患しているリスクがきわめて高く (オッ

ズ比 = 2.9 [95%CI, 1.6 ~ 5.6]、現在喘息に罹患しているリスクも非常に高かった (オッズ比 = 3.3 [95%CI, 1.7 ~ 6.4])

罹病状態の研究

Trédaniel ら (1994) は、呼吸器アレルギー患者を対象とする 4 件の観察研究と喘息患者を対象とする 5 件の実験研究を集約し、間接喫煙曝露が呼吸器症状と肺機能に与える影響の結果をまとめた。Trédaniel らは、「喘息患者の環境中たばこ煙曝露と症状発症および機能異常 (気管支反応性の変化を含む) との関連については、一致した証拠が得られていない」と結論している (p. 181)。Weiss ら (1999) も、間接喫煙曝露と喘息の悪化を扱った 2 件の観察研究と 12 件の実験研究に対してレビューを実施し、同様の結論に達している。

実験研究

Cal/EPA 報告書 (NCI 1999) では、喘息有病者の間接喫煙曝露に関する 10 件のチャンパー試験の結果に対して徹底したレビューが実施されており、本章でもすでに概要を述べた (「生物学的根拠」および「肺機能」の項を参照)。間接喫煙曝露と喘息の罹病状態との関係を検討している実験研究の方法論的な限界は、実生活での曝露条件を再現することができず、健康上の結果 (症状や肺機能など) も評価することができないため、喘息の罹病状態を適切かつ十分に評価することができないことを示している。したがって、喘息の罹病状態と間接喫煙曝露との関連を評価するのであれば、観察研究から最も有益な証拠を得ることができる。

観察研究

間接喫煙曝露と喘息の罹病状態を検討するために用いられている研究デザインには、人口集団ベースの横断調査 (Mannino et al. 1997)、外来診療所ベースの横断的研究 (Jindal et al. 1999)、症例・対照研究 (Tarlo et al. 2000) および前向きコホート研究 (Jindal et al. 1994; Ostro et al. 1994; Sippel et al. 1999) などがある。1991 年の全国健康インタビュー調査 (NHIS: National Health Interview Survey) に参加した米国人成人 43,732 名からなる国民の代表サンプルを用いて、Mannino ら (1997) は過去 2 週間の間接喫煙曝露に関する自己報告と調査開始前 2 週間に認められた何らかの慢性呼吸器疾患 (喘息、慢性気管支炎、肺気腫および慢性副鼻腔炎) の悪化との関係を検討した。年齢、性別、人種、社会経済的地位 (SES) ひとり暮らし、季節および国内地域を調整した多重ロジスティック回帰モデルを用いたところ、間接喫煙曝露と生涯非喫煙者の慢性呼吸器疾患悪化との間

に有意な関連が認められた (オッズ比 = 1.44 [95% CI, 1.07 ~ 1.95])。

Jindal ら (1999) は、インドの胸部外来で経過観察を続けている 20 ~ 40 歳の喘息女性 50 名のサンプルに対して、気管支反応性亢進と気管支拡張薬の使用を評価した。夫の喫煙、他の家族の喫煙、同僚の喫煙に関する質問を行い、間接喫煙曝露を評価した。非曝露に比べて、間接喫煙曝露を受けていた場合には気管支反応性亢進が有意に増大したほか、継続的な気管支拡張薬の使用が認められた (曝露女性の 39% と非曝露女性の 26% [p < 0.05])。

Tarlo ら (2000) は、研究調査票への記入から 24 時間以内に喘息が悪化した患者 36 名と年齢がほぼ同じで増悪を呈していない喘息患者 36 名を対象に、症例・対照研究を実施した。増悪を来した 36 名のうち、21 名が思春期の若者が成人 (13 ~ 55 歳) 残る 15 名が小児 (7 ~ 12 歳) であった。この研究では、過去 1 年間の間接喫煙曝露の報告頻度は、症例 (39%) の方が対照 (17%) よりも高かったと記載されている (p < 0.03)。

間接喫煙曝露が喘息患者に与える臨床影響を評価するため、Jindal ら (1994) はインドの胸部外来から年齢 15 ~ 50 歳の生涯非喫煙の喘息患者 200 名を登録し、1 年間のフォローアップを行った。間接喫煙の煙に曝露されていたかどうかに基づいて、患者をカテゴリー分類した。曝露されていた患者は、喘息の急性エピソード、救急外来受診、欠勤、非経口投与による気管支拡張薬の使用およびステロイド使用の頻度が高かった。また、曝露されていた患者 (FEV₁/FVC = 68.7%) は非曝露の患者 (FEV₁/FVC = 78.4%) よりも肺機能の低下が顕著であった。

Ostro ら (1994) は、コロラド州デンバーの外来診療所から組み入れた平均年齢 45.5 歳の喘息有病者 164 名を研究対象とした。最長 3 カ月間にわたり、症状、医薬品使用、受診ならびに救急外来受診、屋内間接喫煙曝露に関する情報を毎日記録した。こういった日々のデータに適した統計学的アプローチを使用し、間接喫煙曝露による症状発症リスクを推定したところ、以下の結果が得られた: 中程度ないし重度の息切れ (オッズ比 = 1.35 [95% CI, 0.84 ~ 2.15])、中程度ないし重度の咳嗽 (オッズ比 = 1.15 [95% CI, 0.97 ~ 1.36])、活動制限 (オッズ比 = 1.61 [95% CI, 1.06 ~ 2.46])。

Sippel ら (1999) は、大規模な健康維持組織のメンバーである 15 ~ 55 歳の喘息患者 619 名を登録した。30 カ月間にわたり、健康上の結果データを収集した。間接喫煙曝露を受けていない患者と比較した場合、曝露されていた喘息患者は病院サービス (緊急治療、救急処置室、入院) の利用

率が高かった（オッズ比 = 2.34 [95%CI, 1.80 ~ 3.05]）。また、間接喫煙の煙に曝露していた喘息有病者は、非曝露患者よりも QOL (quality of life) スコアが低かった。

証拠の統合

間接喫煙曝露と成人発症喘息の病因に関して早期に実施されたレビューでは、方法論的な限界と研究件数が少ないという理由から、因果関係を示す証拠は決め手に欠けるということがわかった (Trédaniel et al. 1994; Coultas 1998; Weiss et al. 1999)。これらのレビュー以降、新たな研究は数件しか発表されていないが、非曝露の成人と比較した場合、曝露された成人では、家庭ないし職場での間接喫煙曝露に伴って喘息リスクが 40 ~ 60% 増加するという（弱い）一貫した関連が認められる。さらに、横断的研究と縦断的研究では一致してこの関連が認められており、縦断的研究から得られた結果は因果関係における時間的前後関係の基準を支持している。ある研究が、家庭内で喫煙している親の人数と若い成人の喘息リスクとの用量反応関係について記載している。能動喫煙と成人発症喘息との因果関係は未だ確立されていないため (USDHHS 2004)、現時点では間接喫煙に対する一貫性 (coherence) の基準を満たすことができない。ただし、喘息の病因は複雑であり、能動喫煙と間接喫煙曝露との一貫性にはあまりにも制約が多いと考えられるため、研究者らは喘息に対する能動喫煙の影響と不随意たばこ煙曝露の影響とが完全に同じ方向性をもつとは期待しない方がよい。

実験研究デザインと観察研究デザインのいずれも、間接喫煙曝露と喘息の罹病状態について検討している。一般に、大気汚染に関しては当然のこととみなされているように、間接喫煙の煙に含まれる微粒子や刺激性ガスが喘息有病者の気道反応性亢進に有害な影響を与え、肺の炎症に寄与することが予測される (Bascom et al. 1995, 1996)。実験研究の結果にばらつきが認められることは、さまざまな方法論の違いと限界によってある程度は説明することができる (Weiss et al. 1999)。しかし、これらの研究では、「個々の喘息患者や喘息患者のグループが、健康な志願者には反応を誘発しない環境中たばこ煙濃度に反応を示すという証拠」が得られている (Weiss et al. 1999, p. 894)。間接喫煙曝露と喘息の罹病状態に関して発表された数件の観察研究は、早期に実施されたレビューには組み入れられていない (Trédaniel et al. 1994; Coultas 1998; Weiss et al. 1999)。以上をまとめると、これらの観察研究は間接喫煙曝露が成人

の喘息を悪化させる証拠を示しており、能動喫煙の影響に一致する所見を提供している (USDHHS 2004)。

結論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と成人発症喘息との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
2. 証拠は、間接喫煙曝露と喘息コントロールの悪化との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

考察

間接喫煙曝露と成人発症喘息との因果関係に関して、さらに研究する必要がある。喘息の罹病状態に関して入手できる証拠は、間接喫煙曝露を排除すれば成人の喘息コントロールが改善されることを示唆しているが、この問題に取り組んでいる臨床試験はない。間接喫煙曝露と喘息コントロール不良に関する証拠が得られているにもかかわらず、緊急治療のため受診した喘息有病者の相当な比率 (43%) が家庭で間接喫煙の煙に曝露されているということから (Dales et al. 1992) 患者と医師がこの関係に対する認識を高めなければならぬという点が示唆される。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

COPD は非特異的な用語であり、臨床家、病理学者および疫学者が別々に定義しており、それぞれが症状、生理学的障害および病理学的異常に基づいてさまざまな判定基準を用いている (Samet 1989)。COPD の特徴は、肺活量検査で測定すると呼気流速が遅いという点であり、治療を受けているにもかかわらず FEV₁ の低値が持続し、FEV₁/FVC 比が低い。慢性気管支炎および肺気腫は従来から COPD という用語と関連づけられているが、いずれも常に慢性気道閉塞を伴うとは限らない。最近得られた証拠は、細気管支の構造と機能の変化が喫煙によって誘発される COPD の発症にきわめて重要であることを示唆している (Wright 1992; Thurlbeck 1994)。紙巻たばこの能動喫煙は唯一の最も重大な COPD リスク要因であり (USDHHS 2004) COPD 関連の死亡件数のうち 85 ~ 90% が紙巻たばこの能動喫煙に起因すると考えられる (Thun et al. 1997a, b)。ただし、

間接喫煙曝露、職業曝露および遺伝的要因などの他のリスク要因も COPD に寄与していると考えられる。

Whittemore ら (1995) は 3 回の国民健康栄養調査で得られた調査データを用いて、18~74 歳の生涯非喫煙者 12,980 名を対象に COPD(慢性気管支炎または肺気腫と医師から診断されたという自己報告)の有病率を求めた。全体的にみて、男性の 3.7%と女性の 5.1%が医師から COPD と診断されたと報告しており、加齢に伴って有病率が増加したほか、社会経済状態 (SES) が低い場合にも有病率は高かった。この研究は COPD の自己報告に限定して実施されたものであり、間接喫煙曝露に関する情報が乏しいが、これらの結果は、COPD が非喫煙者にも認められ、(間接喫煙曝露などの)紙巻たばこの能動喫煙以外のリスク要因が非喫煙者の成人の COPD 発症に寄与している可能性があるという証拠を提示している。

第 3 回米国全国健康栄養調査 (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) の結果は、非喫煙者に COPD が認められるという証拠をさらに提示している (Coulter et al. 2001)。45 歳以上の 5,743 名のうち、3.1%が医師から COPD と診断されたと報告している。このうち、男性の 1.6%と女性の 12.2%が生涯非喫煙者であった。さらに、サンプル全体の 12%に、肺活量測定で診断未確定の気流閉塞を裏づける証拠が認められた。診断未確定の気流閉塞を認めた男性の 10.5%と女性の 27.5%は、生涯非喫煙者であった。非喫煙者の気流閉塞に寄与する要因は不明であり、間接喫煙曝露が何らかの役割を果たすと考えられる。

COPD の有無は多数の手法によって評価することができ、具体例として自己報告に基づく評価 (症状や医師の診断など) 医師の診断 (入院や死亡など) 肺活量測定による判定基準などが挙げられる。これらの手段はいずれも、間接喫煙曝露と COPD の病因との関係を調査するのに用いられてきた。以下の考察では、研究のタイプ別に結果をまとめる。

病因の研究

COPD に対して間接喫煙曝露が果たす病因的役割を検討している既発表の研究では、COPD のさまざまな定義が用いられており、自己報告 (Robbins et al. 1993; Dayal et al. 1994; Leuenberger et al. 1994; Piitulainen et al. 1998; Forastiere et al. 2000)、COPD による入院 (Lee et al. 1986; Kalandidi et al. 1987)、COPD による死亡 (Hirayama 1981; Sandler et al. 1989) および肺機能 (Dennis et al. 1996; Berglund et al. 1999) などが用いられている。

自己報告を採用している研究の大半は、医師の診断を思い出しってもらうことを拠り所としており、1 件 (Forastiere et al. 2000) を除くすべてが喘息、慢性気管支炎および肺気腫をまとめ併せて COPD を定義している。

Robbins ら (1993) は、25 歳以上の成人 3,914 名を対象に 1977~1987 年にコホート研究を実施し、症状の自己報告と医師の診断 (喘息、慢性気管支炎および肺気腫) に基づいて気道閉塞性疾患 (AOD: airway obstructive disease) を定義した。Robbins らは、小児期および成人期双方の家庭と職場での間接喫煙曝露と気道閉塞性疾患との間に有意な関連を見いだした (相対リスク = 1.7 [95%CI, 1.3~2.2])。

Leuenberger ら (1994) は、18~60 歳のスイス人成人 4,197 名を対象に横断調査を実施した。Leuenberger らは、呼吸器症状および呼吸器疾患と過去 12 カ月間における家庭と職場での間接喫煙曝露の自己報告との関係を検討した。慢性気管支炎の報告と間接喫煙曝露との間に有意な関連が認められた (オッズ比 = 1.7 [95%CI, 1.3~2.2])。

Dayal ら (1994) は人口集団ベースの大気汚染の研究を行い、症例・対照デザインを用いて間接喫煙曝露と閉塞性呼吸器疾患との関連を検討した。計 219 名の生涯非喫煙者が医師から喘息、慢性気管支炎または肺気腫と診断されたことがあると報告しており、この 219 名とこれらの疾患と診断された経験のない 657 名の年齢、性別および近隣区域を一致させた。1 日あたり紙巻たばこ 1 箱未満の曝露と閉塞性呼吸器疾患との間に有意な関連は検出されなかったが (オッズ比 = 1.2 [95%CI, 0.8~1.7])、1 日あたり 1 箱以上の曝露と閉塞性呼吸器疾患との間には有意な関連が認められた (オッズ比 = 1.9 [95%CI, 1.2~2.9])。

Forastiere ら (2000) は横断調査を実施し、イタリアの 4 地域から非喫煙の女性 1,938 名を組み入れた。喫煙者と結婚生活を送ったことがあると報告した 1,212 名のうち、711 名が依然として夫の喫煙に曝露されていた。年齢、地域および学歴を調整したところ、夫の喫煙と自己報告された COPD との間に有意な関連は認められなかった (オッズ比 = 1.75 [95%CI, 0.88~3.47])。

一般住民を対象とする研究とは対照的に、Piitulainen ら (1998) は肺気腫を発症しやすいグループ (重度の α 1-アンチトリプシン欠損症の非喫煙者 205 名) を対象に間接喫煙曝露の影響を検討した。非曝露と比較した場合、10 年以上にわたる間接喫煙曝露と慢性気管支炎との間に有意な関連が認められた (オッズ比 = 1.6 [95%CI, 1.3~

2.4]。この場合の慢性気管支炎とは、痰を伴う咳嗽が1年間のうち3カ月以上にわたって毎日みられる場合と定義されている。

COPD による入院と間接喫煙曝露に関する症例・対照研究が2件実施されている (Lee et al. 1986; Kalandidi et al. 1987)。1977~1982年に英国の10カ所の病院区域で実施された病院対象の症例・対照研究で、Leeら(1986)は間接喫煙曝露カテゴリーが最も高い場合には慢性気管支炎のリスクがわずかに増加(オッズ比=1.3[95%信頼区間は記載されていない])することを確認したが、この推定値はわずか2名の症例に基づく数値であった。Kalandidiら(1987)は、年齢40~79歳の結婚経験のある女性103名を対象に研究を行った。この103名は、異なる二度の場面(一度目はルーチンの病歴聴取時、二度目はカテゴリー分類のために実施した調査インタビュー時)で喫煙経験がないと回答しており、ギリシャのアテネにある病院に入院して慢性閉塞性肺疾患と診断された女性であった。対照群は、同病院を受診した結婚経験のある非喫煙の女性179名で構成されていた。喫煙経験のない夫をもつ女性と比較した場合、喫煙量が1日1箱以下の夫をもつ女性はCOPDリスクが高かった(オッズ比=2.6[90% CI, 1.3~5.0])。喫煙量が1日1箱を超える夫をもつ女性は、オッズ比が1.5(90% CI, 0.8~2.7)であった。

2件のコホート研究が、COPDによる死亡と不随意たばこ煙曝露との関連を検討している(Hirayama 1981; Sandler et al. 1989)。Hirayamaら(1981)は年齢40歳以上の非喫煙の日本人主婦91,540名からなる人口集団ベースのコホートを用いて、1966~1979年に肺気腫と喘息によって66名が死亡していることを明らかにした。非喫煙者と結婚した女性と比較した場合、過去喫煙者であった夫または1日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が19本以下の夫をもつ女性では、肺気腫または喘息による死亡リスクが29%増加したのに対し、1日あたりの紙巻たばこ喫煙本数が20本以上の夫をもつ女性では、49%のリスク増加がみられた。夫の喫煙に起因するリスクの勾配に、統計学的な有意性は認められなかった。死亡件数が少数であったため、これらの結果に統計学的な有意性は見いだされていない。また、別の研究(Sandler et al. 1989)では、メリーランド州ワシントン郡(米国)の白人居住者を対象に、1963~1975年に死亡した人々の死亡原因を確認した。Sandlerらは、1963年の時点で自分は生涯非喫煙者であり、家庭で喫煙の煙に曝露されていると報告した居住者10,799名を対象に、間接喫煙曝露との関連を検討した。女性は肺気腫および気管支炎による死亡リ

スクが高かったが(相対リスク 5.7=[95%CI, 1.2~26.8], n=13) 男性ではリスク増加が認められなかった(相対リスク=0.9[95%CI, 0.2~5.3], n=6)。

不随意のたばこ煙曝露とCOPDに関する数件の研究が、肺機能レベルと不随意たばこ煙曝露との関係を検討している(Trédaniel et al. 1994; Kerstjens et al. 1997)。1994年以降に発表された(本章「肺機能」のセクションでレビューを実施した)数件のコホート研究の結果から、間接喫煙の煙に曝露されても肺機能の平均低下率は増大しないことが示唆される(Jaakkola et al. 1995; Abbey et al. 1998; Carey et al. 1999)。小児期から成人期までの能動喫煙または不随意たばこ煙曝露の影響とCOPD発症に関する縦断的データは入手することができないが、これまでに得られている証拠から、成人のCOPD発症は肺の発達成長障害ならびに肺機能低下の早期発現および/または促進に起因すると考えられることが示唆される(Fletcher et al. 1976; Samet and Lange 1996; Kerstjens et al. 1997)。子宮内での気道発達と12歳までの肺胞増殖が肺の機械的機能にきわめて重要であり、母親の喫煙に曝露したために生じる子宮内での肺の成長障害は、COPDの発症につながるプロセスのきっかけとなる可能性がある。乳児期および小児期の間接喫煙曝露と小児期および思春期の能動喫煙は肺の成長障害の一因となり、その結果として獲得される肺機能の上限値が制限されることになり(Kerstjens et al. 1997; USDHHS 2004)。COPDを発症するリスクが増加すると考えられる。成人期の不随意たばこ煙曝露が肺機能に与える影響とCOPDの発症リスクについては、未だに見解の一致をみていない(Trédaniel et al. 1994)。とはいえ、成人期における紙巻たばこの能動喫煙がFEV₁の低下を促進し、感受性の高い喫煙者に対して最終的には臨床的に顕在化したCOPDを発症させることが諸研究によって確認されているため、不随意のたばこ煙曝露は生物学的に妥当なリスク要因であると考えられる。

Trédanielら(1994)は、間接喫煙曝露と成人の非腫瘍性呼吸器疾患に関して入手できる証拠のレビューを行い、1977~1992年に発表された肺機能と間接喫煙曝露に関する出版物18報を引用した。この18報のうち、8報には肺機能に対する間接喫煙曝露の影響が認められず、残る10報には肺機能のわずかな低下が記載されていた。入手できる研究データの顕著な限界として、潜在的な交絡要因や小児期の間接喫煙曝露に関する情報が欠如しているなどの点が挙げられる。さらに、間接喫煙曝露に伴って肺機能の低下が

検出された場合であっても、その減少の規模が小さかったことから(本章「肺機能」のセクションを参照)、COPDの臨床的妥当性に関する疑問が提起される。この結論は、重度の α 1-アンチトリプシン欠損症の205名を対象に間接喫煙曝露が肺機能レベルに影響を及ぼさないことを確認した Piitulainen ら(1998)の研究結果によってさらに強化される。

肺活量測定は気道閉塞の主要な生理学的測定手段であり、数件の研究がCOPDの測定法として用いている(Dennis et al. 1996; Berglund et al. 1999)。特定の屋内大気汚染物質ならびに屋内大気汚染物質と気道閉塞性疾患との関連を調査するために、Dennis ら(1996)は気道閉塞を来した女性104名(平均年齢63歳)とコロンビアのボゴタにある3カ所の病院から選出した対照104名を対象とする症例・対照研究を実施した。FEV₁/FVCが予測値の70%未満であり、FEV₁が予測値の70%未満である場合には、気道閉塞と定義した。喫煙および木材とガソリンの使用について調整した多重ロジスティック回帰モデルを使用したところ、夫の喫煙による曝露と気道閉塞との間に有意な関連が認められた(オッズ比=2.04 [95%CI, 1.1~3.9])。

Berglund ら(1999)はコホート研究を行い、カリフォルニアで80歳未満の成人の生涯非喫煙者と過去喫煙者1,391名を対象に肺活量測定を実施した。FEV₁/最大肺活量が予測値の65%未満であり、FEV₁が予測値の75%未満である場合には、閉塞性障害と定義した。間接喫煙曝露は自己報告に基づくものであり、1年以上にわたり1日1時間以上曝露された場合と定義されている。間接喫煙曝露経験者と気道閉塞との間に、有意な関連が認められた(相対リスク=1.44 [95%CI, 1.02~2.01])。

罹病状態の研究

喘息有病者にみられる間接喫煙曝露の健康影響については多数の調査研究が実施されているのに対し、COPD有病者の健康影響を検討した研究は数件にとどまっている。ある研究では、1991年の全国健康インタビュー調査(NHIS)に参加した米国成人43,732名からなる国民の代表サンプルが用いられている(Mannino et al. 1997)。Mannino らは、間接喫煙曝露と調査開始前2週間に認められた慢性呼吸器疾患の増悪(喘息、慢性気管支炎、肺気腫および慢性副鼻腔炎)との関係を検討した。年齢、性別、人種、社会経済的地位(SES)、ひとり暮らし、季節および国内地域を調整した多重ロジスティック回帰モデ

ルを用いたところ、間接喫煙の煙に曝露された生涯非喫煙者と慢性呼吸器疾患の悪化との間に有意な関連が認められた(オッズ比=1.44 [95%CI, 1.07~1.95])。

証拠の統合

非喫煙者を対象とするCOPDの研究は少ない。米国で全国的に実施された人口集団ベースの調査結果から、非喫煙者の3~5%がCOPDに罹患していると考えられることが示唆される(Whittemore et al. 1995)。ただし、これらの結果はCOPDと喫煙状況の自己報告に基づいているため、実際よりも高く見積もられている可能性がある。米国で実施された別の調査では、医師からCOPDと診断されたことがあると報告している非喫煙者は0.5%にとどまっているが、5.2%に肺活量測定で診断未確定の気流閉塞が認められた(Coultas et al. 2001)。

さまざまな手法でCOPDを規定することにより(医師の診断の自己報告、入院、死亡および肺機能診断など)、多数の研究がいずれも不随意たばこ煙曝露を非喫煙者のCOPDリスク要因として特定している。能動喫煙はCOPDの原因として十分に確立されており、たばこ煙が肺を傷害してCOPDを発症させる機序は十分に理解されている。ただし、COPDの定義に医師から診断された喘息が含まれているため、診断の自己報告を拠り所としている研究には限界がある。さらに、喫煙状況の自己報告によって現在喫煙者と過去喫煙者が生涯非喫煙者として誤分類される可能性があり、これによって間接喫煙曝露とCOPDとの関連にバイアスが生じることになる。これらの報告された関連の大きさは一致しているが、リスク推定値は1.2~2.0前後と弱く、曝露レベルを考慮すれば、この数値は関連の範囲として妥当である。間接喫煙曝露とCOPDリスクとの用量反応関係を検討している研究はほとんどない。数少ないコホート研究から得られた証拠には、間接喫煙曝露よりも後にCOPDと診断されていることが記載されているため、時間的前後関係の基準が満たされている。

また、間接喫煙曝露がCOPD患者の呼吸器症状、肺機能、医療の利用状況またはQOL(quality of life)に与える影響はほとんどわかっていない。1991年全国健康インタビュー調査(NHIS)データを分析したところ、生涯非喫煙者と現在喫煙者では、間接喫煙曝露とインタビュー前2週間にみられた慢性呼吸器疾患の悪化との間に関連が認められることがわかった(Mannino et al. 1997)。ただし、この分析では、COPDと検討した他の慢

性呼吸器疾患とを明確に区別していない。

本レビューによって、非喫煙者に驚くほど高い割合で気流閉塞が蔓延しており、気流閉塞の指標と間接喫煙曝露との間に関連が認められることが示される。これらの所見に対しては、曝露評価と肺機能の縦断的追跡を目的とする最先端のアプローチを採り入れたデザインを用いて、標的を定めたフォローアップを実施する必要がある。

結論

1. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性閉塞性肺疾患リスクとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
2. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性閉塞性肺疾患患者の病状との因果関係の有無を推定するのに不十分である。

結論

臭気と刺激

1. 証拠は、間接喫煙曝露と臭気による不快感との因果関係を推定するのに十分である。
2. 証拠は、間接喫煙曝露と鼻刺激感との因果関係を推定するのに十分である。
3. 証拠は、鼻アレルギー有病者や呼吸器疾患の病歴をもつ者は間接喫煙曝露による鼻刺激感が生じやすいという結論を示唆しているが、その結論を導くのに十分ではない。

呼吸器症状

4. 証拠は、間接喫煙曝露と喘息有病者にみられる咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感および呼吸困難などの急性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
5. 証拠は、間接喫煙曝露と健康者にみられる咳嗽、喘鳴、胸部絞扼感および呼吸困難などの急性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

考察

限られたデータから非喫煙者の COPD はまれではないことが示唆されているが、気流閉塞の客観的な測定手段を用いて疫学研究を行い、非喫煙者の COPD 有病率を確認する必要がある。喘息罹患者を除外するとともに、診断の誤分類を最小限に抑えることのできる手法（調査票や肺活量測定値など）を用いれば、今後の病因研究が強化されるものと思われる。調査研究によって、間接喫煙曝露と COPD 患者の症状、機能状態、QOL (quality of life) および医療の利用状況をはじめとする健康上の結果との関連を探索する必要がある。

6. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性呼吸器症状との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

肺機能

7. 証拠は、短期の間接喫煙曝露と喘息有病者にみられる急激な肺機能低下との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
8. 証拠は、短期の間接喫煙曝露と健康者の急激な肺機能低下との因果関係の有無を推定するのに不十分である。
9. 証拠は、慢性的な間接喫煙曝露と一般集団の軽度の肺機能低下との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
10. 証拠は、慢性的な間接喫煙曝露と肺機能低下促進との因果関係の有無を推定するのに不十分である。

喘息

11. 証拠は、間接喫煙曝露と成人発症喘息との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
12. 証拠は、間接喫煙曝露と喘息コントロールの悪化との因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。

慢性閉塞性肺疾患

13. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性閉塞性肺疾患リスクとの因果関係を示唆しているが、その因果関係を推定するのに十分ではない。
14. 証拠は、間接喫煙曝露と慢性閉塞性肺疾患患者の病状との因果関係の有無を推定するのに不十分である。

全般的な考察

本レビューによって、今後のさらなる調査研究の必要性が明確に指摘されている。成人にみられる有害な呼吸器影響の証拠は、多数の健康上の結果について確認している。これらについて、データは、間接喫煙曝露との因果関係を示唆しているが、それを推定するのに十分ではない。第2章(「間接煙の毒性作用」)でレビューを行った証拠データから、間接喫煙曝露が気道に損傷をもたらす複

数の機序が示される。また、研究者らは、能動喫煙が成人に対して多数の有害な呼吸器影響を引き起こす主要な原因であることを確認している。ただし、間接喫煙に関する研究件数が乏しいため、今後の研究では、間接喫煙曝露によって生じる呼吸器への有害な健康影響のタイプとリスクの規模を検討する必要がある。

文献

- Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in non-smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 158(1):289-98.
- Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *American Review of Respiratory Disease* 1991;144(3 Pt 1):570-4.
- Baker D, Henderson J. Differences between infants and adults in the social aetiology of wheeze. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1999;53(10):636-42.
- Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *Supplement to the Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998;102(4 Pt 2):S65-S72.
- Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Cheng K-H, Swift DL. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environmental Health Perspectives* 1995;103(11):1026-30.
- Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, Fitzgerald TK, Sauder L, Swift DL. Tobacco smoke upper respiratory response relationships in healthy non-smokers. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996;29(1):86-93.
- Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *American Review of Respiratory Disease* 1991;143(6):1304-11.
- Berglund DJ, Abbey DE, Lebowitz MD, Knutsen SF, McDonnell WF. Respiratory symptoms and pulmonary function in an elderly nonsmoking population. *Chest* 1999;115(1):49-59.
- Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of environmental tobacco smoke exposure on lung function in a longitudinal study of British adults. *Epidemiology* 1999;10(3):319-26.
- Chen R, Tunstall-Pedoe H, Tavendale R. Environmental tobacco smoke and lung function in employees who never smoked: the Scottish MONICA study. *Occupational and Environmental Medicine* 2001;58(9):563-8.
- Coultas DB. Health effects of passive smoking: 8. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998;53(5):381-7.
- Coultas DB, Mapel D, Gagnon R, Lydick E. The health impact of undiagnosed airflow obstruction in a national sample of United States adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(3):372-7.
- Cummings KM, Zaki A, Markello S. Variation in sensitivity to environmental tobacco smoke among adult non-smokers. *International Journal of Epidemiology* 1991;20(1):121-5.
- Dahms TE, Bolin JF, Slavin RG. Passive smoking: effects on bronchial asthma. *Chest* 1981;80(5): 530-4.
- Dales RE, Kerr PE, Schweitzer I, Ressor K, Gougeon L, Dickinson G. Asthma management preceding an emergency department visit. *Archives of Internal Medicine* 1992;152(10):2041-4.
- Danuser B, Weber A, Hartmann AL, Krueger H. Effects of a bronchoprovocation challenge test with cigarette sidestream smoke on sensitive and healthy adults. *Chest* 1993;103(2):353-8.
- Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environmental Research* 1994;65(2):161-71.
- Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109(1):115-9.
- Escolar JD, Martinez MN, Rodriguez FJ, Gonzalo C, Escolar MA, Roche PA. Emphysema as a result of involuntary exposure to tobacco smoke: morphometrical study of the rat. *Experimental Lung Research* 1995;21(2):255-73.
- Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. *The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema: An Eight-Year Study of Early Chronic Obstructive Lung Disease in Working Men in London*. New York: Oxford University Press, 1976.
- Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995;6(5):503-5.
- Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1999;5(1):38-46.

- Forastiere F, Mallone S, Lo Presti E, Baldacci S, Pistelli F, Simoni M, Scalera A, Pedreschi M, Pistelli R, Corbo G, et al. Characteristics of nonsmoking women exposed to spouses who smoke: epidemiologic study on environment and health in women from four Italian areas. *Environmental Health Perspectives* 2000;108(12):1171-7.
- Greer JR, Abbey DE, Burchette RJ. Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. *Journal of Occupational Medicine* 1993;35(9):909-15.
- Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *British Medical Journal* 1981;282(6259):183-5.
- Hu FB, Persky V, Flay BR, Richardson J. An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults. *Journal of Asthma* 1997;34(1):67-76.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernst P. Passive smoking and evolution of lung function in young adults: an 8-year longitudinal study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48(3):317-27.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernst P. Effect of passive smoking on the development of respiratory symptoms in young adults: an 8-year longitudinal study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996;49(5):581-6.
- Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994;106(3):746-9.
- Jindal SK, Jha LK, Gupta D. Bronchial hyper-responsiveness of women with asthma exposed to environmental tobacco smoke. *Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences* 1999;41(2):75-82.
- Joad JP, Bric JM, Pinkerton KE. Sidestream smoke effects on lung morphology and C-fibers in young guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1995;131(2):289-96.
- Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* 1980;12(1):66-8.
- Kalandidi A, Trichopoulos D, Hatzakis A, Tzannes S, Saracci R. Passive smoking and chronic obstructive lung disease [letter]. *Lancet* 1987;330(8571):1325-6.
- Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, Wise RA. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;150(4):956-61.
- Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52(9):820-7.
- Knight A, Breslin AB. Passive cigarette smoking and patients with asthma. *Medical Journal of Australia* 1985;142(3):194-5.
- Lam TH, Liu J, Hedley AJ, Wong CM, Ong SG. Passive smoking and respiratory symptoms in never-smoking women in Hong Kong. In: Slama K, editor. *Tobacco and Health*. New York: Plenum Press, 1995:547-9.
- Lee LY, Gerhardstein DC, Wang AL, Burki NK. Nicotine is responsible for airway irritation evoked by cigarette smoke inhalation in men. *Journal of Applied Physiology* 1993;75(5):1955-61.
- Lee PN, Chamberlain J, Alderson MR. Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking-associated diseases. *British Journal of Cancer* 1986;54(1):97-105.
- Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;150(5 Pt 1):1222-8.
- Magnussen H, Jorres R, Oldigs M. Effect of one hour of passive cigarette smoking on lung function and airway responsiveness in adults and children with asthma. *The Clinical Investigator* 1992;70(3-4):368-71.
- Mannino DM, Siegel M, Rose D, Nkuchia J, Etzel R. Environmental tobacco smoke exposure in the home and worksite and health effect in adults: results from the 1991 National Health Interview Survey. *Tobacco Control* 1997;6(4):296-305.
- Menon P, Rando RJ, Stankus RP, Salvaggio JE, Lehrer SB. Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992;89(2):560-6.
- Menzies D, Bourbeau J. Building-related illnesses. *New England Journal of Medicine* 1997;337(21):1524-31.
- Moschandreas DJ, Relwani SM. Perception of environmental tobacco smoke odors: an olfactory and visual response. *Atmospheric Environment* 1992;26B(3):263-9.
- National Cancer Institute. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 10. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1999. NIH Publication No. 99-4645.

- National Heart, Lung, and Blood Institute. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Expert Panel Report 2*. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997. NIH Publication No. (NIH) 97-4051.
- National Research Council. *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects*. Washington: National Academy Press, 1986.
- Ng TP, Tan WC. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *International Journal of Epidemiology* 1994;23(3):553-8.
- Norback D, Edling C. Environmental, occupational, and personal factors related to the prevalence of sick building syndrome in the general population. *British Journal of Industrial Medicine* 1991;48(7):451-62.
- Nowak D, Jörres R, Martinez-Müller L, Grimminger F, Seeger W, Koops F, Magnussen H. Effect of 3 hours of passive smoke exposure in the evening on inflammatory markers in bronchoalveolar and nasal lavage fluid in subjects with mild asthma. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1997a;70(2):85-93.
- Nowak D, Jörres R, Schmidt A, Magnussen H. Effect of 3 hours' passive smoke exposure in the evening on airway tone and responsiveness until next morning. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1997b; 69(2):125-33.
- Oryszczyn M-P, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161(4):1241-6.
- Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Wiener MB, Selner J. Indoor air pollution and asthma: results from a panel study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149(6):1400-6.
- Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F, Grado L, Baldacci S, Pedreschi M, Vellutini M. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151(6):1770-7.
- Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998;53(11):939-43.
- Pope CA III, Xu X. Passive cigarette smoke, coal heating, and respiratory symptoms of nonsmoking women in China. *Environmental Health Perspectives* 1993;101(4):314-6.
- Rijcken B, Schouten JP, Xu X, Rosner B, Weiss ST. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151(5):1377-82.
- Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *International Journal of Epidemiology* 1993;22(5):809-17.
- Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163(6):1304-9.
- Samet JM. Definitions and methodology in COPD research. In: Hensley MJ, Saunders NA, editors. *Clinical Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York: Marcel Dekker, 1989:1-22.
- Samet JM. Adverse effects of smoke exposure on the upper airway. *Tobacco Control* 2004;13 (Suppl 1):i57-i60.
- Samet JM, Cain WS, Leaderer BP. Environmental tobacco smoke. In: Samet JM, Spengler JD, editors. *Indoor Air Pollution: A Health Perspective*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1991:152-60.
- Samet JM, Lange P. Longitudinal studies of active and passive smoking. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154(6 Pt 2):S257-S265.
- Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, Shore DL. Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers. *American Journal of Public Health* 1989;79(2):163-7.
- Schwartz J, Zeger S. Passive smoking, air pollution, and acute respiratory symptoms in a diary study of student nurses. *The American Review of Respiratory Disease* 1990;141(1):62-7.
- Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshausen KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *The Journal of Immunology* 1997;159(12):6169-75.
- Shephard RJ, Collins R, Silverman F. "Passive" exposure of asthmatic subjects to cigarette smoke. *Environmental Research* 1979;20(2):392-402.
- Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999;115 (3):691-6.

- Stankus RP, Menon PK, Rando RJ, Glindmeyer H, Salvaggio JE, Lehrer SB. Cigarette smoke-sensitive asthma: challenge studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1988;82(3 Pt 1):331-8.
- Tarlo SM, Broder I, Corey P, Chan-Yeung M, Ferguson A, Becker A, Warren P, Simons FE, Sherlock C, Okada M, et al. A case-control study of the role of cold symptoms and other historical triggering factors in asthma exacerbations. *Canadian Respiratory Journal* 2000;7(1):42-8.
- Thun MJ, Day-Lally C, Myers DG, Calle EE, Flanders WD, Zhu B-P, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959 through 1965) and II (1982 through 1988). In: Shopland DR, Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editors. *Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1997a:305-82. NIH Publication No. 97-4213.
- Thun MJ, Myers DG, Day-Lally C, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Adams SL, Heath CW Jr. Age and the exposure-response relationships between cigarette smoking and premature death in Cancer Prevention Study II. In: Shopland DR, Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editors. *Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1997b:383-413. NIH Publication No. 97-4213.
- Thurlbeck WM. Emphysema then and now. *Canadian Respiratory Journal* 1994;1(1):21-39.
- Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV1: a longitudinal study in the elderly. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995;151(3):656-62.
- Trédaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Exposure to environmental tobacco smoke and adult non-neoplastic respiratory diseases. *European Respiratory Journal* 1994;7(10):173-85.
- Trinder PM, Croft PR, Lewis M. Social class, smoking and the severity of respiratory symptoms in the general population. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2000;54(5):340-3.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Smoking. A Report of the Surgeon General*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1986. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
- U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
- U.S. Environmental Protection Agency. *Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders*. Washington: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Air and Radiation, 1992. Publication No. EPA/600/6-90/006F.
- Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349(9063):1465-9.
- Weiss ST, Utell MJ, Samet JM. Environmental tobacco smoke exposure and asthma in adults. *Environmental Health Perspectives* 1999;107 (Suppl 6):891-5.
- White JR, Froeb HF, Kulik JA. Respiratory illness in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 1991;100(1):39-43.
- Whittemore AS, Perlin SA, DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong nonsmokers: results from NHANES. *American Journal of Public Health* 1995;85(5):702-6.
- Wiedemann HP, Mahler DA, Loke J, Virgulto JA, Snyder P, Matthay RA. Acute effects of passive smoking on lung function and airway reactivity in asthmatic subjects. *Chest* 1986;89(2):180-5.
- Willes SR, Fitzgerald TK, Bascom R. Nasal inhalation challenge studies with sidestream tobacco smoke. *Archives of Environmental Health* 1992;47(3):223-30.
- Willes SR, Fitzgerald TK, Permutt T, Proud D, Haley NJ, Bascom R. Acute respiratory response to prolonged, moderate levels of sidestream tobacco smoke. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 1998;53(3):193-209.
- Winneke G, Neuf M. Separating the impact of exposure and personality in annoyance response to environmental stressors, particularly odors. *Environment International* 1996;22(1):73-81.
- Wright JL. Small airways disease: its role in chronic airflow obstruction. *Seminars in Respiratory Medicine* 1992;13(2):72-84.

- Yates DH, Breen H, Thomas PS. Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164(6):1043-6.
- Yates DH, Havill K, Thompson MM, Rittano AB, Chu J, Glanville AR. Sidestream smoke inhalation decreases respiratory clearance of ^{99m}Tc-DTPA acutely. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1996;26(4):513-8.
- Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *American Review of Respiratory Disease* 1992;146(4): 888-94.
- Zhang J, Qian Z, Kong L, Zhou L, Yan L, Chapman RS. Effects of air pollution on respiratory health of adults in three Chinese cities. *Archives of Environmental Health* 1999; 54(6):373-81.