

シンポジウム 6

子どもにはもっときれいな空気が必要です
—たばこのない社会を目指して—

小児科医から

小田嶋

博 (国立病院機構福岡病院 統括診療部長 小児科)

はじめに

気管支喘息 (以下, 喘息と略す) は増加の傾向にあり, その傾向は小児において著しい。西日本での同一地域, 同一対象校, 同一方法での10年間隔の調査では10年間で約1.4倍, 20年間で約2倍に増加している。増加の原因は明らかではないが, 喘息の発症, 発作の増悪, 症状持続の危険因子の1つとして, 喫煙は重要である。喫煙は喘息の環境因子の内でも最も改善が容易と考えられるものの, その実態はそう簡単ではない。

ここでは, タバコと喘息の関係について述べてみたい。

I. 喫煙の実態

われわれの調査では生後4か月児の家族の喫煙の状況はここ3年間で65.8%であり減少傾向はない。また, 家族の喫煙率は父親76.2%, 母親12.8%であった。環境省の3歳児についての全国的なサーベイランスによれば平成8年以降, 3歳児を持つ家族の喫煙率は65%から徐々に減少し, 最近逆転し, 地域差が大きいものの, 平均して約65%が喫煙者のいない家庭になっており, このこと事態は良いことだが, 減少したのは母親以外 (主に父親) の喫煙であり, 母親の喫煙率は10%強とほとんど変わっていない (図1)。われわれが福岡市内で行っている小学校1年生の疫学調査での家族の喫煙率は51.7%であった。厚生労働省の調査による中学～高校生の喫煙率は平成8年から12年にかけて女子では僅かに増加傾向が見られたが, 平成16

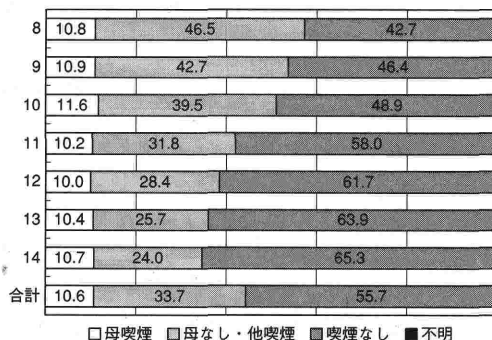


図1 3歳児の家庭での喫煙率

年の調査では減少に転じている (図2)。しかし, なお多くの高校生が喫煙している。われわれの知りえたある高校1年生では344人中25%と上記の調査と同じ数字を示し, 彼らは好奇心や, 友人・先輩・親に勧められて喫煙しており, そのうち84%が中学から, 14%は小学生で初めてタバコを吸っている。止めようと思った時があるが, 過去に吸ったことがあるというこれらの高校1年生は現在その30%は毎日, 25%は時々吸っていた。小・中学校で喫煙すると, 高校1年生の時点ではその2人に1人は毎日吸うということになるという結果であった。

II. 喫煙の喘息への影響 (表1)¹⁾

1. 能動喫煙の影響

(1) 症状

喫煙は, 急性の喘息発作を導き²⁾, 喘鳴を呈するものを増やすが, 喘鳴は喫煙を中止すれば減少する³⁾。

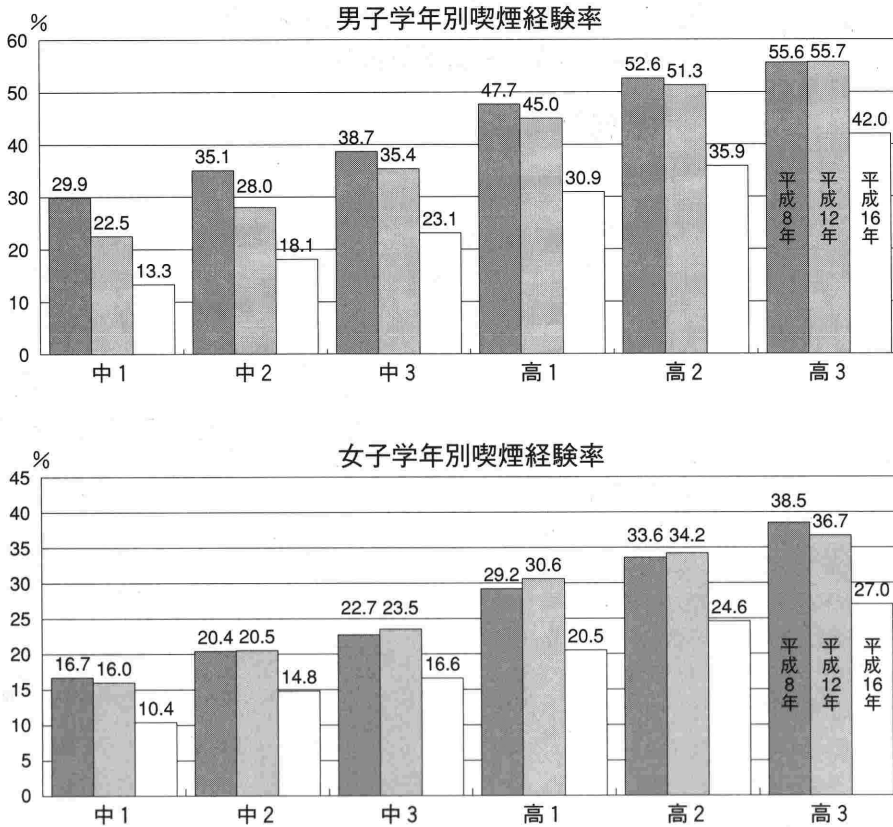


図2 厚生労働省の調査による中学～高校生の喫煙率

(2) 肺機能, 気道過敏性

喫煙は成人喘息患者の肺機能を低下させる⁴⁾が小児でも同様である⁵⁾。

特に若年者の、換気機能を低下させ⁶⁾、気道の反応性を亢進するがこれは気道炎症を起こすためとも推定される⁷⁾。気道の過敏性は喫煙を中止すると減少する。また、喫煙の程度と気道過敏性の程度は、明らかに関連する⁸⁾が、高年齢になってからでも禁煙すると肺機能の低下を減少させる^{9,10)}。

(3) 発症

喘息の発症因子とは結びつかないとの報告^{11,12)}もあるが、親が喫煙しているとヒスタミンに対する反応性が強く喘息が発症しやすいとも報告されている¹³⁾。

(4) 予後

小児期の喘息の25年後の予後に関する検討で喫煙は危険因子として報告¹⁴⁾されている。

喫煙は治療に対する反応を低下させることで

喘息を重症化させる¹⁵⁾。思春期での喫煙は、一般的に20～35歳の間にみられるFEV_{1.0}の頂点の持続期間を短くする¹⁶⁾が喘息患者ではさらに問題となる。また、思春期からでも禁煙すれば、これは肺の成長に良好な影響を与える⁹⁾。小児期に喘息で、長期にわたり寛解を維持していた患者が33歳の時点で再発する者は現在喫煙しているものに多い¹⁷⁾。

2. 受動喫煙

副流煙は主流煙よりも高温で毒性が強く気道粘膜への刺激性も強い。受動喫煙と小児の喘息に関してはすでに1950年にタバコの除去によってやっと管理が可能になった小児例が報告され¹⁸⁾、その後も悪化因子として多くの報告がある。

(1) 喘息発症や症状増悪因子として

受動喫煙は家庭内での浮遊粒子状物質の発生源である¹⁹⁾が、喘息発症因子、また、発作誘発因子ともなる。これと関連して、生後1年間の

表1 喘息に対する喫煙の影響¹⁾

1. 能動喫煙	
1) 症状	急性発作の誘発 喘鳴症状を誘発*
2) 肺機能	肺機能を低下させる*
3) 気道過敏性	亢進*
4) 喘息発症	家族歴がある場合は発症しやすい
5) 予後	・ 予後を悪化 ・ 治療への反応が低下し, 重症化させる ・ 肺機能の頂点の持続期間を短縮させる ・ 肺の成長に悪影響
2. 受動喫煙	
1) 症状	発作誘発 (間接的に) 下気道感染の誘発 喘息有症率の上昇 重症化
2) 肺機能	低下
3) 気道過敏性	亢進 (乳児期 > 小児期) 男女差は一定せず
4) 喘息発症	生後早期は発症因子
5) 予後	・ 予後を悪化 ・ 肺機能の不安定さ ・ 長期的な肺機能の悪化

喫煙はこのほか浮遊粒子状物質の発生源としても関与する。 * : 禁煙により改善

重症な下気道感染の危険性を上昇させる²⁰⁾。

また, 片親よりも両親が喫煙するほうがリスクは増大し²¹⁾, 特に母親の受動喫煙に曝露された小児ではリスクが増大する²²⁾。親が喫煙するとその子どもは20%喘息の危険率が増加し, 喘鳴の危険率が40%増加する。また, 父親の喫煙も危険率は増加する²³⁾。持続して喫煙に曝されていると, 発作により外来や急患室を受診する回数が増加する²⁴⁾。

(2) 肺機能, 気道過敏性

直接の毒性作用として喘息患者における非特異的気道反応性を亢進する。喘息の家族歴があり, 親が喫煙している場合には生後4.5週の時点ですでに気道の反応性が亢進していた²⁵⁾との報告がある。

親の喫煙がある場合には, 乳児²⁵⁾では小児²⁶⁾

よりも気道の過敏性を獲得しやすい。性差と気道の過敏性に関しては, 女子の方が獲得しやすい²⁷⁾との報告や男子の方が獲得しやすい²⁸⁾との報告があり一定していない。

特に, 母親の喫煙は喘息小児の肺機能を低下させ, 気道過敏性を亢進させる^{29,30)}。

(3) 発症

両親の喫煙はアレルギーと喘息の発症に関連し, 特に胎内や生後数か月以内の受動喫煙はハイリスク因子である^{31,32)}。環境省の全国の3歳児対象調査を分析すると, 二酸化窒素 (NO₂) 30ppb 以上, 窒素化合物 (NO_x) 50ppb 以上の地域を除外すると, 母親以外の喫煙率と男子の喘息有症率で相関係数0.6の有意な相関が認められた (図3)。また母親の喫煙率と喘息の有症率の間にも正の相関が得られたが, 女子に関してはこのような関係はなかった。喫煙の影響は男子に比べて女子には現れにくい可能性がある³³⁾。また, 同調査では喘息有症率と受動喫煙に関しては, 男女ともに母親の喫煙で喘息有症率が最も高率であった (表2)。また, 2年以内の喘息有症率は母親の家庭内喫煙「あり」は「なし」に対してオッズ比1.28 (95%信頼区間 1.07~1.35) であった。

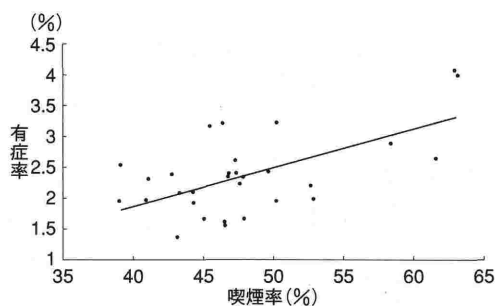


図3 地域別, 母親以外の喫煙者と喘息有症率 (男子, NO₂30ppb 以上および NO_x50ppb 以上を除外)

表2 3歳児における現状

	男児	女児
受動喫煙状況	母喫煙	3.62
	母なし・他喫煙	2.38
	喫煙なし	2.62

(4) 予後

両親の喫煙はピークフローの日内変動によって示される喘息症状の不安定さと関連する³⁴⁾。また、喘鳴の有無にかかわらず長期的に肺機能を悪化させる^{35, 36)}。

3. 妊娠中の喫煙

妊娠中の喫煙は受動喫煙とも考えられるが、ここでは、一応別に述べる。

妊娠中の母親が喫煙していた場合には生後早期の換気機能が低下する³⁶⁾。この関係は dose-dependent である¹³⁾。妊娠中の母体の喫煙は胎児の肺の発達にも影響する^{13, 38)}。

われわれも生後早期の感染が後の喘息の有症率と関連することを報告している^{39, 40)}が、生後早期の入院や医師の治療など感染や疾病と妊娠中の喫煙が関連することに関して多くの報告がある⁴¹⁾。またこのことが喘息の危険因子である⁴²⁾。

喫煙妊婦からの子どもは、生後1年以内に喘鳴疾患の発症率が4倍も高い⁴³⁾など、喘息の発症と関連する⁴⁴⁾。アレルギーという観点からは、妊婦の喫煙がアレルギー感作を誘発するというメタアナリシスによる明確な証拠はないとの報告⁴⁵⁾もある。しかし、喘鳴とともにアレルギーの感作が早期から認められるとの報告^{46, 47)}もある。

III. アレルギーの観点からの検討

1. 血清 IgE に対する影響

これに関する報告の多くは、現喫煙者、喫煙経験者、非喫煙者の順に血清 IgE 値は高値であるというものである^{48, 49)}が、関連がない⁵⁰⁾との報告もある。また、この影響は男子では女子よりも大きいとの報告が多い^{49, 51, 52)}。

2. その他の免疫学的な影響

喫煙者では肺胞内の好中球が軽度増加し、肺胞マクロファージが5~7倍に増加し、その活性は傷害されている⁵³⁾。これは interleukin (IL)-1, IL-6 といった T 細胞の分裂に重要な cytokines のマクロファージからの分泌能力が欠損するためと考えられている^{54, 55)}。マクロファージの β_2 インテグリンの発現が低下⁵⁶⁾し

肺胞腔の CD8⁺ suppressor T cell が増加⁵⁷⁾する。このような細胞性免疫反応の低下は免疫の関連する肺疾患、例えばサルコイドーシスなどが喫煙者では少ないことと関連し興味深い⁵⁸⁾。

IV. 母親の影響

タバコの煙は主流煙と副流煙に分けて考える。タール、ニコチン、アンモニア、NO_x などの汚染因子は後者に多い。わが国における受動喫煙のうち約10%が母親の喫煙により、しかもこれは最近も減少していない。小児は自らの意思と関係なく、汚染因子を吸入することになる。特に接触時間の多い母親の影響は大きい。表3に母親の喫煙と喘息の関連についてまとめた。

妊娠中の母親の喫煙による胎盤を通しての胎児への影響については、cotinine などのタバコの代謝物質の子宮内での胎児との接触により、生後1年以内に喘鳴に伴う下気道疾患に罹患

表3 母親の喫煙と喘息の関連

1. 妊娠中
(1) 流産などの異常分娩の危険 (2次的に呼吸障害児の発生?)
(2) 低出生体重児の増加 (易感染→気道過敏性の獲得の可能性)
(3) アレルギーの易獲得性 (臍帯血 IgE 値の上昇)
(4) 生後早期の気道の脆弱性 (易感染性, 低肺機能, 過敏性)
2. 出産後
(1) 気道過敏性の獲得→喘鳴, 喘息の有症率の増加
① 素因者(有家族歴者, アトピー性皮膚炎)における気道過敏性の獲得
② 非素因者における気道過敏性の獲得
③ 下気道疾患易罹患性
(2) アレルギーの獲得, 誘導
① 免疫学的に (IgE 上昇等)
② 局所の障害→抗原の易侵入性
③ 環境汚染→2次的にダニの増加?
(3) 喘息患者に対する症状の誘発 (母親の喫煙量に依存)
① 気道過敏性の亢進
② 換気機能の低下
3. その他
(1) 経済的影響
(2) 子どもが将来喫煙習慣を獲得しやすい

これらの影響は男子に大きい

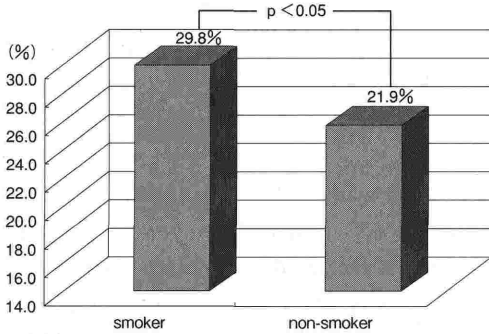


図4 母親の喫煙（子どもが1歳まで）と喘息有症率

し、肺機能が低下する重要な因子になると報告されている。

生後早期の母親の喫煙は喘息罹患率の上昇や肺機能の低下、気道過敏性の獲得、早期の気道感染の危険因子など、いずれも喘息の発症や悪化と結びつく。親が気道の脆弱性を有するか否かにかかわらず認められるが、低年齢児や男子のほうが影響を受けやすい。われわれの検討でも生後1年間の母親の喫煙は影響する(図4)。

血清IgE値についても、アトピー因子を有する男子においては受動喫煙により急速に上昇しやすいと報告され、気道障害のみならずアレルギー学的にも障害を受けることがわかっている。

また、冬季には窓を閉め切ることや子どもが室内にいる時間が長いことなどから、母親の1日の喫煙量は子どもの肺機能に影響することが報告されている。

V. 意識の問題

国立療養所南福岡病院小児科に喘息発作治療目的で入院した児62名とその家族112名に対して行った問診票による調査⁵⁹⁾では、65.6%の家庭で家族に喫煙者が存在した。タバコの煙で発作を起こすかという問いに対して親子とともに約半数のものが発作ないしは咳などの症状を誘発することを認めている(図5-A)。にもかかわらず、実際の喫煙時には、親は85.4%が配慮していると考えているのに対して、子どもは61%しか配慮されているとは思っておらず親子の認識には差が認められた(図5-B)。具体的な配慮内容を図6に示したが、親は「子どもの

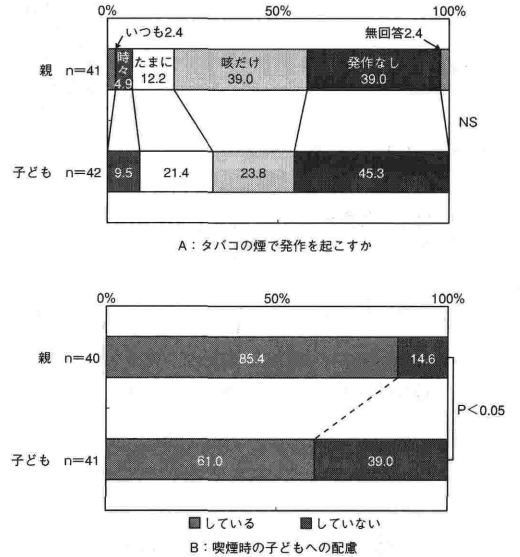


図5 タバコの煙の発作への影響と親の子どもへの配慮についての親子の答えの相違

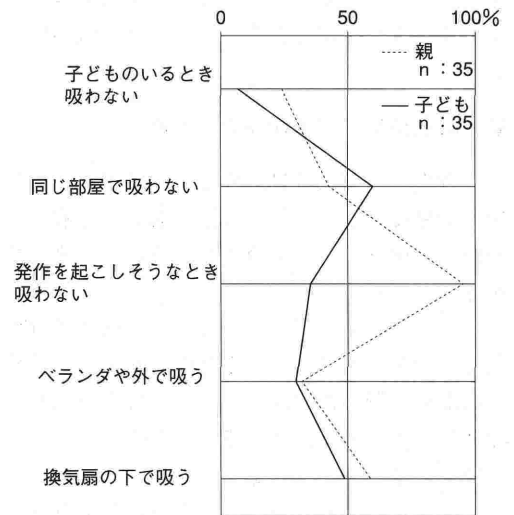


図6 どのような配慮をしているか

いるときは吸わない」、「発作を起こしそうなきは吸わない」と思っているのに対して、子どもは30%しかそうされていると思っていない。また、実際の喫煙時の子どもの反応については図7に示したように子どもの否定的、拒否的反応が2~3割の子どもにみられる。しかし「嫌な顔をする」という答えが子どもでは23.8%なのに対し、親は41.5%と差が認められる。また、小児は受動喫煙によって約半数のものが症状を

文 献

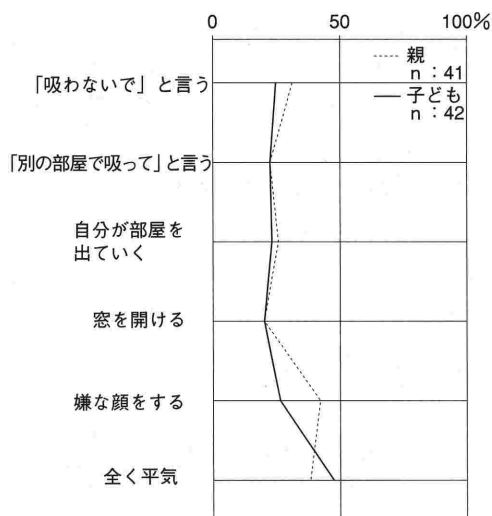


図7 喫煙時の子どもの反応

誘発しているのにもかかわらず、親の配慮は実際は約20~30%であり、子どもは半ばあきらめている。また、親はあまりそのことに気づいていない。

VI. 喘息患者での禁煙指導のために

受動喫煙に関しては、両親への教育は、喘息児の診察に付随して行う方法においては有効性が低く、独立のプログラムで行うことが必要である³⁵⁾。

大学生の喫煙に関する掘内らの報告では男女とも学年が上になると喫煙が増え、喘息発作との関係は明らかではないが、喘鳴などの気道症状に関連がみられている⁶⁰⁾。大学でもタバコに関する知識の普及が必要である。

喘息に対するタバコの害は十分に認識されていることから、実際は、自らの健康の問題とならないと禁煙にはいたらない。

VII. ま と め

気管支喘息をはじめとしたアレルギー疾患ではタバコの有害性はすでに明らかであるが、発症と増悪における微妙な相違や、男子と女子の影響の差など興味ある点も残されている。臨床的観点からは実際の禁煙指導、さらにその有効性など今後検討されるべき課題は多い。

- 1) 小田嶋 博：喫煙と気管支喘息. 呼吸器科 2004 ; 6 : 567-575.
- 2) Chilmoneczyk, B.A., Salmun, L.M., Megathlin, K.N. et al : Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. New England Journal of Medicine 1993 ; 328 : 1665-1669.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services : A report of the Surgeon General : The health benefits of smoking cessation, Washington, D.C., 1990, U.S. Government Printing Office.
- 4) Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. : Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J 2000 ; 15 : 470-477.
- 5) Chen, Y. : Environmental tobacco smoke, low birth weight, and hospitalization for respiratory disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1994 ; 150 : 54-58.
- 6) Ulrik, C.S., Backer, V., Dirksen, A. et al. : Extrinsic and intrinsic asthma from childhood to adult age : a 10 years follow-up. Respiratory Medicine 1995 ; 89 : 547-554.
- 7) Kauffmann F, Frette C, Annesi I, et al : Relationships of haptoglobin level to FEV₁, wheezing, bronchial hyper-responsiveness and allergy, Clin Exp Allergy 1991 ; 21 : 669-674.
- 8) Tashikin D.P., Altose, M.D., Connett J.E. et al. for the Lung Health Study Research Group : Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1996 ; 153 : 1802-1811.
- 9) Lebowitz, M.D., Holbeg, C.J., Knudson, R.J. & Burrows, B. : Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence and early adulthood. American Review of Respiratory Disease 1987 ; 136 : 69-75.
- 10) Xu, X., Dockery, D.W., Ware, J.H., Speiz-

- er, F.E. & Ferris, B.G. : Effects of cigarette smoking or rate of loss of pulmonary function in adults : a longitudinal assessment. *American Review of Respiratory Disease* 1994 ; 146 : 1345-1348.
- 11) O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST : The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 225-252.
 - 12) Siroux V, Pin I, Orszyszyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. : Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J* 2000 ; 15 : 470-477.
 - 13) Stick, S.M., Burton, P.R., Gurrin, L., Sly, P.D. & LeSouef, P.N. : Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996 ; 348 : 1060-1064.
 - 14) Godden D, Ross S, Abdalla M, et al : Outcome of wheeze in childhood : symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 106-112.
 - 15) Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. : Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1519-1529.
 - 16) Tager, I.B., Segal, M.R., Speizer, F.E. & Weiss, S.T. : The natural history of expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *American Review of Respiratory Disease* 1988 ; 138 : 707-715.
 - 17) Hanrahan, J.P., Tager, I.B., Segal, M.R. et al. : The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *American Review of Respiratory Disease* 1992 ; 145 : 1129-1135.
 - 18) Rosan FL, Levy A : Bronchial asthma due to allergy to tobacco smoke in an infant : a case report. *JAMA* 1950 ; 144 : 620-621.
 - 19) Guerin MR, Jenkins RA, Tomkins BA : The chemistry of environmental tobacco smoke : composition and measurement, Chelsea, Mich., 1992, Lewis Publishers.
 - 20) U.S. Department of Health and Human Services : A report of the Surgeon General : The health consequences of involuntary smoking, Washington, D.C., 1986, U.S. Government Printing Office.
 - 21) 厚生省編. 喫煙と健康—喫煙と健康問題に関する報告書—第2版. 保健同人社 東京 1993 ; 26-46 (II-2).
 - 22) Arshad SH, Matthews S, Grant C, et al. : Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992 ; 339 : 1493-1497 (I-B).
 - 23) Cook, D.G. & Strachan, D.P. : Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997 ; 52 : 1081-1084.
 - 24) Evans, D., Levison, M., Feldman, C. et al. : The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *American Review of Respiratory and Critical Care Medicine* 1987 ; 156 : 1773-1780.
 - 25) Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, et al : The influences of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1168-1173.
 - 26) Yunginger, J.W., Reed, C.E., O'Connell, E.J. et al. : A community-based study of the epidemiology of asthma : incidence rates. 1964-1983. *American Review of Respiratory Disease* 1992 ; 146 : 888-894.
 - 27) Forastiere, F., Agabiti, N., Corbo, G.M. et al. : Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994 ; 149 : 365-370.
 - 28) Murray, A.B. & Morrison, B.J. : Passive smoking by asthmatics : its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 1989 ; 84 : 451-459.
 - 29) Murray, A.B. & Morrison, B.J. : The effect

- of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1986 ; 77 : 575-581.
- 30) Murray, A.B. & Morrison, B.J. : Passive smoking and the seasonal defference of severity of asthma in children. *Chest* 1988 ; 4 : 701-708.
- 31) Martinez, F.D., Antognoni, G., Macri, F. et al. : Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *American Review of Respiratory Disease* 1998 ; 138 : 518-523.
- 32) Murray, A.B. & Morrison, B.J. : Effects of passive smoking on asthmatic children who have and who have not had atopic dermatitis. *Chest* 1992 ; 101 : 16-18.
- 33) 環境省環境保健部 : 平成12年度大気汚染に係る環境保健サーベイランス調査報告.
- 34) Meyer, G.G., Postma, D.S. & Heide, S. et al. : Exogenous stimuli and circadian peak expiratory flow variation in allergic asthmatic children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996 ; 153 : 237-242.
- 35) Sherill, D., Martinez, F.D., Lebowitz, M.D. et al. : Longitudial effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *American Review of Respiratory Disease* 1992 ; 145 : 1136-1141.
- 36) Xu, X & Li, B. : Exposure-response relationship between passive smoking and adult pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995 ; 151 : 41-46.
- 37) Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, et al : The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1129-1135.
- 38) Artinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *New Engl J Med* 1995 ; 332 : 133-138.
- 39) 小田嶋 博 : 感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業, アトピー性皮膚炎の患者数の実態及び環境因子の調査に関する研究, 平成14年度研究報告書, p26-28.
- 40) 森川みき, 渡邊美砂, 大柴晃洋, 野間 剛, 小田嶋 博 : 1歳児のアレルギー疾患の発症に関与する因子に関する検討, *日本小児アレルギー学会誌*, 2003 ; 17 (3) : 246-254.
- 41) Anderson, L.J., Parker, R.A., Strikas, R.A. et al. : Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988 ; 82 : 300-308.
- 42) Peat, J.K., Salome, C.M. & Woodcock, A.J. : Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *European Respiratory Journal* 1992 ; 5 : 921-929.
- 43) Rosan FL, Levy A : Bronchial asthma due to allergy to tobacco smoke in an infant : a case report, *JAMA* 1950 ; 144 : 620-621.
- 44) Tager, I.B., Hanrahan, J.P., Tosteson, T.D. et al. : Lung function, pre-and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *American Review of Respiratory Disease* 1993 ; 147 : 811-817.
- 45) Stranahan DP, Cook DG. Health effects of Passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998 ; 53 : 117-123.
- 46) Bisgaard, H., Dalgaard, P. & Nybos, J. : Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5953 infants. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987 ; 76 : 719-726.
- 47) Rylander, E., Pershagen, G., Eriksson, M. & Nordvall, L. : Parental smoking and other risk factors for wheezing bronchitis in children. *European Journal of Epidemiology* 1993 ; 9 : 517-526.
- 48) Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, et al : Total and specific serum IgE levels in 1 adults : relationship to sex, age and environmental factors, *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 530.
- 49) Jensen EJ, Pedersen B, Schmidt E, et al : Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers, and recent exsmokers : relation to lung function, airway symptoms and atopic predisposition, *J Allergy Clin Immunol* 1992 ; 90 : 224.

- 50) Kartsamita CB, Rosmayudi O, Demedts M, et al : Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. *J Allergy Clin Immunol* 1994 ; 94 : 981.
- 51) Ownby DR, Ownby HE, Roi LD, et al : Prognostic significance of serum IgE levels in primary breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* 1982 ; 2 : 221.
- 52) Ownby DR, Ownby HE, Bailey J, et al : Pre-surgical serum immunoglobulin concentrations and the prognosis of operable breast cancer in women, *J Natl Cancer Inst* 1985 ; 75 : 655.
- 53) Deshazo RD, Banks DE, Diem JE, et al : Bronchoalveolar lavage cell-lymphocyte interactions in normal nonsmokers and smokers, *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 545-548.
- 54) Brown GP, Iwamoto GK, Monick MM, et al : Bronchoalveolar lavage cell-lymphocyte interleukin I released by alveolar macrophages, *Am J Physiol* 1989 ; 256 (Pt 1) : C260-C264.
- 55) Soliman DM, Twigg HL : Cigarette smoking decreases bioactive interleukin-6 secretion by alveolar macrophages, *Am J Physiol* 1992 ; 263 (Lung Cell Mol Physiol) ; L471-L478.
- 56) Hoogsteden HC, van Hal PTW, Wijkhuijs JM, et al : Expression of the CD11/CD18 cell surface adhesion glycoprotein family on alveolar macrophages in smokers and nonsmokers, *Chest* 1991 ; 100 : 1567-1571.
- 57) Costabel U, Bross KJ, Reuter C, et al : Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers : a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes, *Chest* 1986 ; 90 : 39-44.
- 58) Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al : Smoking and interstitial lung disease : the effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis, *Ann NY Acad Sci* 1986 ; 465 : 643-656.
- 59) 小田嶋 博, 東川みどり, 伊藤博子, 佐伯輝子 : 受動喫煙と小児喘息, 喘息 1996 ; 9 : 93-97.
- 60) 堀内康生, 上本未夏. 喘息既往歴に生むによる大学生の呼吸器症状および喘息発作の実態と喫煙習慣の影響について, *日小ア誌*, 2003;17 (2) : 195-203.