

胎児における受動喫煙の影響とその対策

安次嶺 馨

沖縄県立中部病院・ハワイ大学卒後医学臨床研修事業団

要旨

妊婦の喫煙は、ヒトの一生の始まりである胎児期に大きな影響を与える。これは早産児、低出生体重児、先天奇形として表れ、生まれて間もない新生児に大きな健康上の問題をもたらす。さらに、成長発達の著しい乳幼児期・学童期においては、乳幼児突然死症候群、成長障害、発達障害、学習能力低下、行動異常として現れる。成人してまでその影響は続き、肥満、糖尿病、高血圧、心筋梗塞などの生活習慣病を発症する遠因となる。わが国の妊婦の喫煙率は、24歳以下が10%、25歳以上が4～5%であるが、妊娠初期の喫煙率はもっと高い。妊婦のパートナーの喫煙率が50%を超えることから、わが国で生まれる新生児の半分以上が胎児期にタバコの害に曝されていることになる。

国民の健康に甚大な影響を与える妊婦の喫煙を防ぐ意義は、まだ国民に十分認識されていない。妊婦の禁煙支援は、カウンセリングと薬物療法が主である。胎児に対する安全性が不十分として薬物療法が推奨されないため、妊婦の禁煙支援には困難が伴う。しかし、妊婦が喫煙を続けることにより、胎児に対するタバコの害がより大きくなることを考えれば、薬物療法の適応をもっと広げるのは理にかなうことである。

1 はじめに

小児期は、胎児期に始まり、新生児期、乳児期、幼児期、学童期、思春期と、連続した成長発達の課程であり、成人期へとつながっていくものである。しかし、一般には、目に見えない胎児は、ひとりの子どもとして認識されていない。また、胎児を取り巻く環境（子宮内環境、あるいは母体環境）について、人々は思いを巡らすことはない。それゆえ、胎児期に起こったことが人の一生に大きな影響を与えるということを、考えもしないであろう。

胎児期は人の一生の始まりであり、人体の基礎となる器官の形成時期である。

この時期に諸々の化学物質、ウイルスなどの侵襲を受けると、児に障害が起こり、一生涯その後遺症に苦しむことになる。

例えば、母体に投与された睡眠鎮静薬サリドマイドによる四肢奇形、母体の風疹感染に引き続いて起こる先天性風疹症候群など、母体への影響は軽微でも、生まれた児は一生涯、その合併症を背負い続けることになる。

ひるがえって、妊婦の喫煙が胎児に及ぼす影響を考えてみる。妊婦の喫煙は胎児期のみならず、小児期から成人期にかけて、様々な病態を引き起こすことが分かって来た。以下に、子どもの成長時期によって現れる主な病態を示す。

1) 胎児期に起こる病態

早産、低出生体重児、流産、死産、先天奇形など

2) 乳幼児、学童期に起こる病態

乳児突然死症候群 (SIDS)、成長障害、発達障害、学習能力低下、小児生活習慣病 (肥満、糖尿病) 小児がんなど

3) 成人期に起こる病態

生活習慣病 (肥満、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、) がん、不妊など

生活習慣病の発症には多くのリスクファクターがあるが、中でも不適切な食習慣と喫煙習慣が、大きな要因である。生活習慣病のリスクファクターは胎児期から存在し、子宮内環境、出生後の生活環境などの影響を受けて発症するという病態が解明されつつある。最近、脚光を浴びて来た学説に DOHaD (Developmental Origin of Health and Diseases) がある¹⁾。

この問題を研究する国際 DOHaD 学会は約 10 年前に、我が国でも 2012 年に日本 DOHaD 学会が発足した。DOHaD の先駆けとなったのは、イギリスの疫学者 Barkar 博士が唱えた「生活習慣病胎児期起源説、FOAD (Fetal Origins of Adult Diseases)」である²⁾。

DOHaD を単純に説明すれば、生活習慣病を発生する危険因子は、既に胎児期から萌芽がある。胎児の成長過程において、侵襲やストレスを受けると、組織や器官の代謝内分泌機構が影響を受け、それが生涯にわたって持続する状況を作る。これをプログラミングと呼ぶ。胎児に悪影響を与えるストレスと考えられているのは、低栄養、低酸素、タバコ、内分泌攪乱物質などである。近年、わが国でも、胎児期の環境と将来の生活習慣病についての論文が増えている³⁻⁴⁾。

さらに乳幼児期から学童にかけて、子どもの発達過程における環境因子が作用し (epigenetics)、その延長線上に生活習慣病が発症するというのが DOHaD

理論である。

タバコが胎児に与える影響については、まだ十分に解明されていないが、2011年に開始された環境省の「エコチル調査」の結果が待たれる。環境省がエコチル調査を行う端緒となったのは、1997年、子どもの環境保健に関する8カ国環境大臣会合での「マイアミ宣言」である。これを受けて、我が国では2007年に、「子どもの健康と環境に関する検討会」が設置された。ここで、タバコを含む多数の環境中の有害物質が子どもの心身の健康に与える影響を調査するため、10万組の子どもと両親を対象に、胎児期から13歳までフォローする一大国家プロジェクトが企画された⁵⁾。これが「エコチル調査」であり、子どもの心身の成長発達に悪影響を与えると考えられるタバコの害が、将来は明確なエビデンスとして証明されるであろう。

2 胎児の受動喫煙被害の現状

妊娠に伴う合併症のうち、予防しうる最も大きなリスクファクターのひとつが喫煙である。米国では、早産の5-8%、IUGRの13-19%、SIDSの23-34%は妊婦の喫煙によるものといわれる。さらに、妊婦喫煙および受動喫煙は不妊、常位胎盤早期剥離、preterm PROMなどのリスクを高める。したがって、すべての妊婦は受診時、必ず喫煙の有無について問診することが求められている⁶⁾。

1) 妊婦の喫煙状況

我が国の妊婦の喫煙状況は、2013年、エコチル調査の中間報告によると、24歳以下は10%、25歳以上は4~5%が妊娠中も喫煙している。また、妊婦のパートナーの喫煙率は、妊婦が24歳以下では63%、25歳以上は37~49%であった。おそらく妊婦の半数以上が受動喫煙を強いられていると考えられる。

大井田らは、日本産婦人科医会の定点機関で、2002年と2006年に妊婦の喫煙状況を調査した。妊娠前の喫煙率は2002年に24.6%、2006年に25.7%であった。妊娠中の喫煙率は2002年10.0%、2006年7.5%と低下していた⁷⁾。

アメリカ女性の23%は、妊娠前3ヶ月に喫煙している。11%は3rd trimesterでも吸っている⁶⁾。アメリカの妊婦の喫煙率は年0.1%ずつ下がって

来ているが、しかし、実際の喫煙率の評価は難しいという。なぜなら、多くの調査は自己申告によるものであり、実際の喫煙率より低いと考えられるからである。

2) 妊婦の喫煙が胎児に及ぼす影響

胎児の酸素供給不足が最大の原因である。喫煙者の胎盤には、毛細血管量の減少、絨毛膜の肥厚が見られる⁸⁾。このために、胎盤のガス交換が妨げられ、低酸素となる。さらに、ニコチンの血管収縮作用で絨毛間の血流が減少する。

喫煙によってCOに暴露されると、一酸化炭素ヘモグロビンが生成される。これは酸素と競合して、組織の酸素供給を減らす。ニコチンは交感神経を刺激し、胎児心拍数を増加させ、胎児呼吸運動を抑制する。また、羊水細胞の染色体異常の頻度は、喫煙妊婦が高い。肺機能はサルの実験で、胎児の肺容量の減少、気道抵抗の増強を見た。

3) 喫煙による健康被害

(1) 胎児期に起こる病態

① 妊娠率の低下

母体に起こる影響であるが、不妊の13%にタバコが関与している⁹⁾。喫煙者は、卵胞の減少、配偶子形成（卵形成）の障害がある。12の meta analysis の報告によれば、喫煙者の不妊率は非喫煙者の1.6倍である¹⁰⁾。また、体外受精（IVF）の成功率は、喫煙者は非喫煙者に比べて低い。

② 出生体重の減少

喫煙の程度により、出生体重は100～300g低くなると報告されている。特に3rd trimesterの喫煙は出生体重に与える影響が大きい。低出生体重児の出生率は非喫煙者に比べ、1日10本以上の喫煙者では、2.48倍高い。また、一般に、喫煙タバコ本数が多いほどリスクは高まる。妊娠初期で禁煙すれば、児の体重はほぼ非喫煙者と同じになる¹¹⁻¹²⁾。

③ 流産、死産

喫煙者の流産率は軽度上昇することが報告されている。死産リスクは比較的軽度の1.4倍で、喫煙量に影響される¹³⁾。

④ 胎盤早期剥離、前置胎盤

非喫煙者に対して、喫煙者では胎盤早期剥離2.05倍、前置胎盤は1.36倍であった¹⁴⁾。

⑤ 早産

早産のリスクファクターは数多いが、喫煙は予防しうるリスクファクターとして重要である。全妊娠期間を通じたリスクは2倍であるが、妊娠初期に禁煙すれば、早産児の割合は非喫煙者と同じになる。このことから早期の禁煙指導が必要である¹⁵⁻¹⁷⁾。

⑥ 先天異常

タバコの毒性から見て、先天異常の発生率は高いと考えられがちであるが、両者の関係は、まだ十分に明らかにされていない。加治は喫煙妊婦から生まれた先天異常の児について、優れた総説を書いている¹⁸⁾。

Seidenらは、母親あるいは父親が喫煙者である17,152人の児の先天異常を調査した。種々の因子で検討し、母親の年齢が35歳以上の場合に喫煙者が2倍の先天異常の発生率を示した。しかし、全年齢で見ると、喫煙者と非喫煙者で、奇形の発生率に差はなかった¹⁹⁾。

Shionoらは、Kaiser-Permanent Birth Defect Study 群 33,434人とCollaborative Perinatal Project 53,512人を前方視的に調査した。一部、腹壁と腸管の奇形が有意に増加していたが、全体として、妊婦の喫煙が先天奇形を増やす可能性は高くはないと結論づけている²⁰⁾。わが国の「エコチル調査」で、タバコと先天奇形の関連がどのように評価されるか、結果を待ちたい。

しかし、ニコチンは局所の血流を阻害するので、口唇口蓋裂、腹壁破裂、鎖肛、四肢切断、指奇形、心奇形、腎低形成などが報告されている。これらの発生には遺伝的素因も絡んでいると考えられる。

(2) 乳幼児期に起こる病態

① 母乳栄養児への影響

喫煙は母乳の分泌を減らす。母乳の成分が変化し、脂肪成分が低い。また授乳期間が短くなる傾向にある。母親の喫煙直後に授乳すると、ニコチンの摂取が多くなり、児はよく眠らない状態になる²¹⁾。喫煙する母の母乳栄養児は、ミルク栄養児に比べ、尿中ニコチンが10倍高い²²⁾。

② SIDS

胎児、乳児期に母親の喫煙にさらされた児のリスクは4.0~6.7倍高い。出生前のタバコ暴露が、出生後の暴露より影響が大きい²³⁻²⁴⁾。母体喫煙は、SIDSのリスクファクターである早産や低体重にも関係する。

③ 小児期肥満

妊娠中の喫煙と小児期の肥満について、内外からデータが増えてきた。しか

し、これらの差異は、喫煙に関する家庭、環境要因にも絡んでいる可能性がある²⁵⁾。

④ 肺炎、呼吸器感染、喘息、アトピー、中耳炎

母親あるいは家族の喫煙で、子どもに呼吸器感染症、喘息、中耳炎、アトピー、入院が増えるのは、一般にもよく知られている²⁶⁾。

⑤ 発達障害、学力低下、犯罪行動

子宮内のニコチン暴露により、子どもが多動、ADHD、反社会的行動をきたす率が高いとの報告が見られる^{18)、27-28)}。

一方、Gilman らが Collaborative Perinatal Project (1959-1974) で出生から7歳までフォローした 52,919 人の調査で、過体重は 2.73 倍であったが、他のパラメーター、知能、学業成績、行動異常、喘息などは、有意差が無かった。母の喫煙に伴う家族の要因など諸々の因子が関係しているので、評価は難しいようだ²⁹⁾。喫煙母体から生まれた子どもは、将来、喫煙者になる確率が高い。

(3) 思春期以降に起こる病態

① 生活習慣病

児が 33 歳の時点で、2 型糖尿病の発症リスクが高い³⁰⁾。また、血管病変として頸動脈内膜肥厚が見られる³¹⁾。

② 生殖機能に及ぼす影響

児の生殖機能に及ぼす影響として、男児は精子数が 25% 減少³²⁾ し、女児は早熟、妊娠率低下の可能性が高くなる³³⁻³⁴⁾。

③ がん化

ニコチンが新生児の染色体を傷害し、これと環境要因（物質）との相乗作用で、癌化が促進される。

3 胎児の受動喫煙を最小限に抑えるにはどうするか？

1) 妊娠は禁煙支援において重要な機会であることを、すべての医療者が認識し、真摯に妊婦の禁煙支援に取り組む。

2) 妊婦検診で頻回に産科医を受診する機会は、介入のチャンスである

喫煙者を妊娠早期に特定し、禁煙の早期介入をすることが重要である。喫煙が胎児に害を及ぼすことは多くの妊婦が認識しており、妊娠は禁煙を進めるのによい機会である。分娩までに 35-75% の妊婦が禁煙する²⁾。禁煙できる妊

婦は、最初の産科受診までに禁煙することが多い。一方、初回受診時に喫煙している妊婦は、介入しなければ妊娠中喫煙を続ける可能性が高い。

3) 医師、看護師の喫煙率を減らす

医療関係者のカウンセリングによって、妊婦の喫煙者を減らす効果があるが、6-7ヶ月後には再喫煙する者が多いので、カウンセリングに当たる医療人の本気度が試される。医療人が喫煙をしていては、妊婦の禁煙に対して熱意も説得力もない。

2012年、日本医師会が会員を対象に行った全国調査で、喫煙率は男性医師12.5%、女性医師2.9%であった。男性医師の診療科別喫煙率は外科系と精神科が多い。産婦人科医は11.4%、小児科医は10.8%と平均以下である³⁵⁾。

2006年、日本看護協会の調査によれば、看護師の喫煙率は女性18.5%、男性54.2%で、一般人口集団より高い喫煙率を示している³⁶⁾。

妊婦の禁煙を支援する上で、医師、看護師自ら禁煙をするよう努力しなければならない。アメリカの産科医の内、49%がアドバイスをおこなうが、実際には28%のみが禁煙対策を実践している。わが国の医師はもっと少ないと思われる。

わが国の小児看護実務者の禁煙支援の調査では、2705人のうち喫煙者は14.5%であった。看護師の77.9%が病児の家族に禁煙や分煙を勧める必要性を認めているが、実際に禁煙情報を提供している者は5.3%、喫煙状況を尋ねている者は27.0%と低率であった³⁷⁾。医療者側の考えと行動が著しく乖離していることが分かる。妊産婦の禁煙支援の現状はきわめて不十分で、今後早急に改善することが求められる。

妊婦の早期の禁煙は児と母体に大きな利益をもたらすが、妊娠のいかなる時期でも禁煙は有益である。一方、タバコの本数を減らす岳では十分な効果が出ない。

4) 妊婦の禁煙対策の実際

(1) カウンセリング

米国では、Five A アプローチがすべての喫煙者に対して推奨される。5A とは、ask, advise, assess, assist, arrange のことである³⁸⁻³⁹⁾。

① Ask about use

妊婦に接する機会ごとに、喫煙歴（現在も、過去も）を必ず聴取する。また、

家族の喫煙状況や本人の喫煙本数も確認する。妊娠期間中、フォローする中で、受診ごとに、必ずタバコについて聴く。

② Advise to quit through clear personalized message

禁煙をすすめる。本数を減らすより、完全禁煙を勧める方が効果はよい。妊婦、胎児、子どもについて、タバコの害の情報を提供し続ける。妊娠中禁煙したら、出産後も禁煙を継続するようアドバイスする。

③ Assess willingness to quit

禁煙を続けているかどうか評価する。もし、妊婦がタバコを止めることができなくても、患者の意志を容認し、継続して支援する。

④ Assist to quit

禁煙を希望する患者を次のような手段で支援する。

文書、ビデオ、電話、グループカウンセリング、quitlineなどを紹介する。また適応があれば、薬物療法を併用する⁴⁰⁻⁴¹⁾。

⑤ Arrange follow-up and support

産科受診のたびごとに禁煙の進み具合をチェックし、また、禁煙継続を支援する。このような努力を怠れば、禁煙を成功させることは難しい。

わが国でも、妊婦を対象にした多くの禁煙ガイドラインやマニュアルがあるが、奈良県葛城保健所のマニュアルを紹介する⁴²⁾。

妊婦への禁煙支援

① 問診により喫煙状況の把握（妊娠届け出時に実施）

現在の喫煙状況の把握

ニコチン依存度の簡易判定

禁煙に対する関心度の把握

家族の喫煙状況の把握

あり → 情報提供（継続した情報提供、禁煙のすすめ）

② 禁煙のすすめ

禁煙によるメリットの説明（たばこの害）

③ 禁煙の意思確認

なし → 情報提供（継続した情報提供、禁煙のすすめ）

あり ④へ

④ 禁煙支援

禁煙方法の紹介

禁煙宣言

禁煙カレンダー

マタニティマラソン案内（禁煙マラソン）

⑤ 継続した禁煙支援

禁煙状況の確認 → 産婦の継続した禁煙支援へ

（2）禁煙薬物療法

禁煙補助薬として、ニコチンを含む薬剤と、ニコチンを含まない薬剤がある。

① ニコチン製剤

ニコチンパッチ、ニコチンガムが代表的な薬物である。妊婦に対する使用は日本では認められていない。参考までに、アメリカで行われる治療法について簡単に述べる。

妊婦がタバコを吸い続けるよりも薬物投与の方が、胎児に害が少ないとする考え方が、アメリカでは少なくない。従って、ヘビースモーカー、妊娠後期まで喫煙している、以前に禁煙を試みた妊婦などが対象となる。妊婦に薬物を用いる際の留意事項として、必要最小限の薬用量にすること、可能なら胎児に影響の大きい First trimester をさけて、second trimester 以降に治療を開始する。米国产婦人科学会（ACOG）は、タバコを吸い続けるリスクとニコチン代替療法のリスクを十分説明した上で、注意深いフォローアップをしながら治療を行うことを勧めている³⁸⁻³⁹⁾。

妊婦の喫煙者がニコチン代替療法を受けることによって、副作用や、奇形発生が増加するというエビデンスはない⁴³⁾。また、ニコチン代替療法の妊婦は喫煙妊婦より、ニコチン血中濃度は低く保たれる。

② 非ニコチン製剤

Varenicline は、わが国では一般の禁煙補助薬として最もよく用いられるが、妊婦に対する十分な情報がなく、推奨されない。しかし妊婦への使用は禁忌ではなく、禁煙継続よりも本剤の投与がより有益だと判断されれば、使用は可能である。米国では、その副作用のため、妊婦への投与は推奨されない。動物実験では催奇形性は認められない。

Bupropin は抗うつ薬の一種で、米国では妊婦の禁煙補助薬として用いられる。母乳中に2%が分泌されるが、児への悪影響は報告されていない³¹⁾。

母体の喫煙で胎児へのタバコの害が長期に及ぶことを考えれば、短期間の治療によって禁煙できる可能性があるのも、もっと積極的に妊婦に禁煙補助薬を

使用してもよいと思われる。

5) 出産後の禁煙支援

① 母乳栄養

Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics は、授乳中の母親の禁煙支援のため、ニコチン代替療法を勧めている^{4 3)}。治療によるニコチンの害より、継続喫煙の害が大きいと考えられるからである。分娩後の再発を予防する有効な方法はまだ知られていないが、母乳栄養は母親の喫煙再発のリスクを減らす可能性がある。

② 禁煙情報の提供

平易な言葉で、禁煙の大切さを訴える。各種のマテリアルが学会や医療行政から、発行されている^{4 2)}。

③ 受動喫煙の予防、家族、職場の支援

妊婦の受動喫煙は、妊婦及び胎児に害を与える。妊婦の禁煙をサポートする意味でも、家庭・職場での禁煙が強く勧められる^{3 5) 4 5)}。

4 まとめ

妊婦の喫煙及び受動喫煙は、以下のような大きなリスクがある。流産、早産、低出生体重児、preterm PROM、全置胎盤、常位胎盤早期剥離、死産などである。これらのリスクは禁煙をすることによって、頻度を下げることができる。さらに、出生後も、発達障害、学習障害、行動異常、生活習慣病と、胎児期のタバコ暴露の影響は続く。

妊娠中の禁煙は、first trimester に行えば最も効果的であるが、どの時期であっても、それなりの効果はある。喫煙本数を減らすより、止めるようアドバイスをした方が、より効果がある。

妊婦の禁煙支援はアメリカで広く行われる 5A strategy に準じた方法を実行する。ヘビースモーカーで禁煙が困難な場合は、禁煙補助薬の使用も考慮する。出産後も、家庭、職場、地域で、継続的な禁煙支援が必要である。

文献

1) Gluckman PD, Hanson MA: Living with the past; evolution, development and

patterns of disease. *Science* 2004;305:1773-1776.

2) Barkar DJP: The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990 ; 301 : 1111.

3) 板橋稼頭夫・松田義雄編 : DOHaD その基礎と臨床. 金原出版 東京 2008.

4) 井の利博 : 喫煙妊婦から生まれた児の生活習慣病. *日本小児禁煙研究会雑誌* 2013;3:11-21.

5) 環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査. www.env.go.jp/chumi/ceh/

6) Tong VT, Diez PM, Morrow B, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy - Pregnancy risk assessment monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. *MMWR* 2013;62(SS06):1-19.

7) 大井田 隆, 曾根智史, 武村真治, 他. わが国における妊婦の喫煙状況. *日本公衛誌* 2007;54:115-121.

8) Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Brit J Obstet Gynecol* 1978;85:729-731.

9) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:1400-1406.

10) Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reproduct* 1998;13:1532-1539.

11) Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ, et al. Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstet Gynecol* 2005;106:986-991.

12) Lieberman E, Gremy I, Lang JM, et al. Low birth weight at term and timing of fetal exposure to maternal smoking. *Amer J Public Health* 1994;84:1127-1131.

13) Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *BMJ* 1988;297:258-261.

14) Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996;144:881-889.

15) Heffner LJ, Sherman CB, Speizer FE, et al. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1993;81:750-757.

16) Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm

premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130-137.

17) Palakowski LL, Akinbami LJ, Mandola P. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2009;114:318-325.

18) 加治正行. 妊娠に対する喫煙の影響. *小児科* 2008;49:1325-1333.

19) Seiden DS, Ever-hadani P, Gale R. Effect of maternal smoking and age on congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 1990;76:1046-1050.

20) Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986;34:65-71.

21) Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking : short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics* 2007 ; 120:497-502.

22) Mascola MA, Vunakis HV, Tager IB et, al. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breast-feeding among smoking mothers. *Am J Public Health* 1998;88:893-896.

23) Mitchell EA, Tuohy PG, Brunt JM, et al. Risk factors for sudden infant death syndrome following the prevention campaign in New Zealand: A prospective study. *Pediatrics* 1997;100:835-840.

24) Alm B, Milerad J, Wennergren G, et al. A case-control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992 to 1995. *Arch Dis Child* 1998;78:329-334.

25) Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes* 2014;9:e14-25.

26) MetzgerMJ, Halperin AC, Manhart LE, et al. Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e1-7.

27) Liu J, Leung PWL, McCauley L et al. Mother' s environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and externalizing behavior problems in children. *Neurotoxicology* 2013;34:167-174.

28) Parades AD, Fitzmaurice GM, Koenen KC, et al. Maternal smoking during

pregnancy and criminal offending among adult offspring. J Epidemiol Community Health 2011;65:1145-1150.

29) 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.

30) Montgomery SM, Ekbom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. BMJ 2002;324:26-27.

31) Greets CC, Bots ML, van der Ent CK, et al. Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. Pediatrics 2012; 129:45-54.

32) Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: A cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. Am J Epidemiol 2004;159:49-58.

33) Ernst A, Kristensen SL, Toft G, et al. Maternal smoking during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades. Hum Reprod 2012;27:3593-3600.

34) Mamsen LS, Lutterodt MC, Andesen EW, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. Hum Reprod 2010;25:2755-2761.

35) 日本医師会第4回(2012年)日本医師会員喫煙意識調査報告書 2012.

36) 日本看護協会, 2006年「看護職のたばこ実態調査」報告書
<http://www.nurse.or.jp/hpme/publication/pdf/2007/tabakohokoku.pdf>

37) 今野美紀, 浅利剛史, 蝦名美智子. 看護師の喫煙に対する知識と態度および看護師が病児の家族に行う禁煙・分煙支援の実際. 小児保健研究 2012;71:851-857.

38) U.S. Preventive Services Task Force. Counselling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Service Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:551-555.

39) The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion: Smoking cessation during pregnancy. Obstet Gynecol 2010; 116:1241-1244.

- 40) Dolan-Mullen P, Ramirez G, Groffy JY. A meta-analysis of randomized trials of prenatal smoking cessation intervention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1328-1334.
- 41) Myung SK, JU W, JUNG HS, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation among pregnant smokers:a meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:1029-1039.
- 42) 葛城保健所 たばこ対策推進連絡会：妊産婦禁煙支援マニュアル. 平成24年7月 (www.pref.nara.jp/item/86759.htm.)
- 43) Swamy GK, Roeland JJ, Peterson BL, et al. Predictors of adverse events among pregnant smokers exposed in a nicotine replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:354e1
- 44) Sachs HC;Committee on drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk : an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132:e796-809.
- 45) 加治正行. 妊婦の喫煙と子どもへの影響. *成人病と生活習慣病* 2003;7:839-844.