

Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Nicotine Tob Res.* 2020;ntaa082. doi:10.1093/ntr/ntaa082

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239135/>

## 喫煙は新型コロナウイルス感染症の悪化と関連する:メタアナリシス

### 【要約】

#### 背景

喫煙は肺の免疫機能を抑制し、感染症罹患の危険因子であるとともに、感染症に罹患した人々の予後を悪化させる。本稿では、新型コロナウイルス感染症の悪化と喫煙の関連についてメタアナリシスを行った。

#### 方法

2020年4月28日に“smoking”, “smoker\*”, “characteristics”, “risk factors”, “outcomes”, and “COVID-19”, “COVID”, “coronavirus”, “sar cov-2”, “sar cov 2”を検索用語として、PubMedを検索した。新型コロナウイルス感染症患者の喫煙習慣と疾患の重症化について検討を行った。エンドポイントを新型コロナウイルス感染症の悪化とした。ランダム・エフェクト・メタアナリシスを行った。

#### 結果

19本のピアレビュー論文から11,590名の新型コロナ患者を抽出した。重症者は2,133名(18.4%)で、731名(6.3%)に喫煙歴があった。病状が悪化した者は喫煙歴のある者の29.8%(218名)、喫煙歴のない者では17.6%だった。メタアナリシスの結果、喫煙と新型コロナウイルス感染症の悪化には有意の関連が見られた(オッズ比1.91、95%信頼区間1.42-2.59,  $p = 0.001$ )。19本の論文のリミテーションを考慮すると、喫煙による悪化のリスクはさらに高いと思われる。

#### 結論

喫煙は新型コロナウイルス感染症悪化をもたらす危険因子である。喫煙者は生涯非喫煙者よりも新型コロナウイルス感染症の病状悪化の恐れが大きい。

#### 臨床的意義

臨床医と公衆衛生専門家は、喫煙に関するデータ収集を臨床管理に組み込み、禁煙推進を新型コロナパンデミック対策に加えるべきである。

### はじめに

新型コロナウイルスによる感染症 COVID-19 は、世界的パンデミックを引き起こしている。喫煙[1,2]と電子タバコ[3]は上気道に損傷を与え、肺の免疫機能を低下させるため、呼吸器感染症の罹患リスクと重症化リスクを高める。とりわけ紙巻きタバコ喫煙者は MERS コロナウイルスの感染と重症化リスクが高い[4]。COVID-19 と喫煙に関する最初の 5 論文のレビューが 2 件発表されたが結論は一致していない[5,6]。6 件の論文に基づいて発表された 3 番目のレビューでは、COVID-19 の重症度と喫煙には関連がないとの結論を述べている[7]。われわれは、喫煙と COVID-19 の重症度を検討した 19 件のピアレビュー論文のレビューを行った。

## 方法

2020 年 4 月 28 日に、2020 年 1 月 1 日から 4 月 28 日の間に発表された論文を対象として、“smoking”, “smoker\*”, “characteristics”, “risk factors”, “outcomes”, and “COVID-19”, “COVID”, “coronavirus”, “sar cov-2”, “sar cov 2”を検索用語として PubMed 検索を行った。著者の一人が、研究内容を抜粋し、要約あるいは本文をスクリーニングし、疑問点は二人の著者の間で討論した。907 件の論文が抽出された。そのうち 19 件[8-26](中国 16、韓国 1 件、米国 2 件)で COVID-19 の重症度と喫煙の関連が検討されていた(Supplementary Table S1)。17 件[9-12,14-26]は入院患者、2 件[8,13]は入院および外来患者を対象としていた。

本研究では、(喫煙という)リスクファクターばく露群を喫煙歴のある者(現在喫煙者+過去喫煙者)、非ばく露群を生涯非喫煙者と定義した。5 件[8,9,13,16,24]では喫煙群を現在喫煙者と過去喫煙者に分けて検討していた。別の 5 件[11,15,17,19,22]では、現在喫煙者と過去喫煙者を合算して検討していた。

解析のエンドポイントは COVID-19 の病状が重症化、重篤化あるいは死亡への進展とした。6 件[11, 16,20,21,23,24]では、病状を重症あるいは重篤(中国国民保健委員会または米国胸部疾患学会市中肺炎診断治療ガイドライン[23,24]に基づき、30 回/分以上の頻呼吸、安静時酸素飽和度 93%以下、酸素化指数 300mmHg 以下のいずれか)、または非重症と定義していた。3 件[10,17,18]では、病状を悪化あるいは改善と分類していた。2 件[8,14]では、重症度を ICU 管理と非管理に分けていた。1 件[13]では、予後を ICU 管理、人工呼吸器治療、死亡、それ以外に分けて評価していた。3 件[9,22,26]では、予後を死亡したか生存しているかに分けた。1 件[19]では、軽症、重症(定義不明)、死亡に分けて検討していた。1 件[15]では、入院中の病状悪化と酸素投与を重症化のメルクマールとした。1 件[12]では、人工呼吸器治療を悪化の指標とし、1 件[25]では胸部画像所見の悪化と定義していた。

重症度を現在喫煙者と生涯非喫煙者に分けて検討しており比較可能な 5 研究[8,9,13,16,24]を対象に感度分析を実施した。

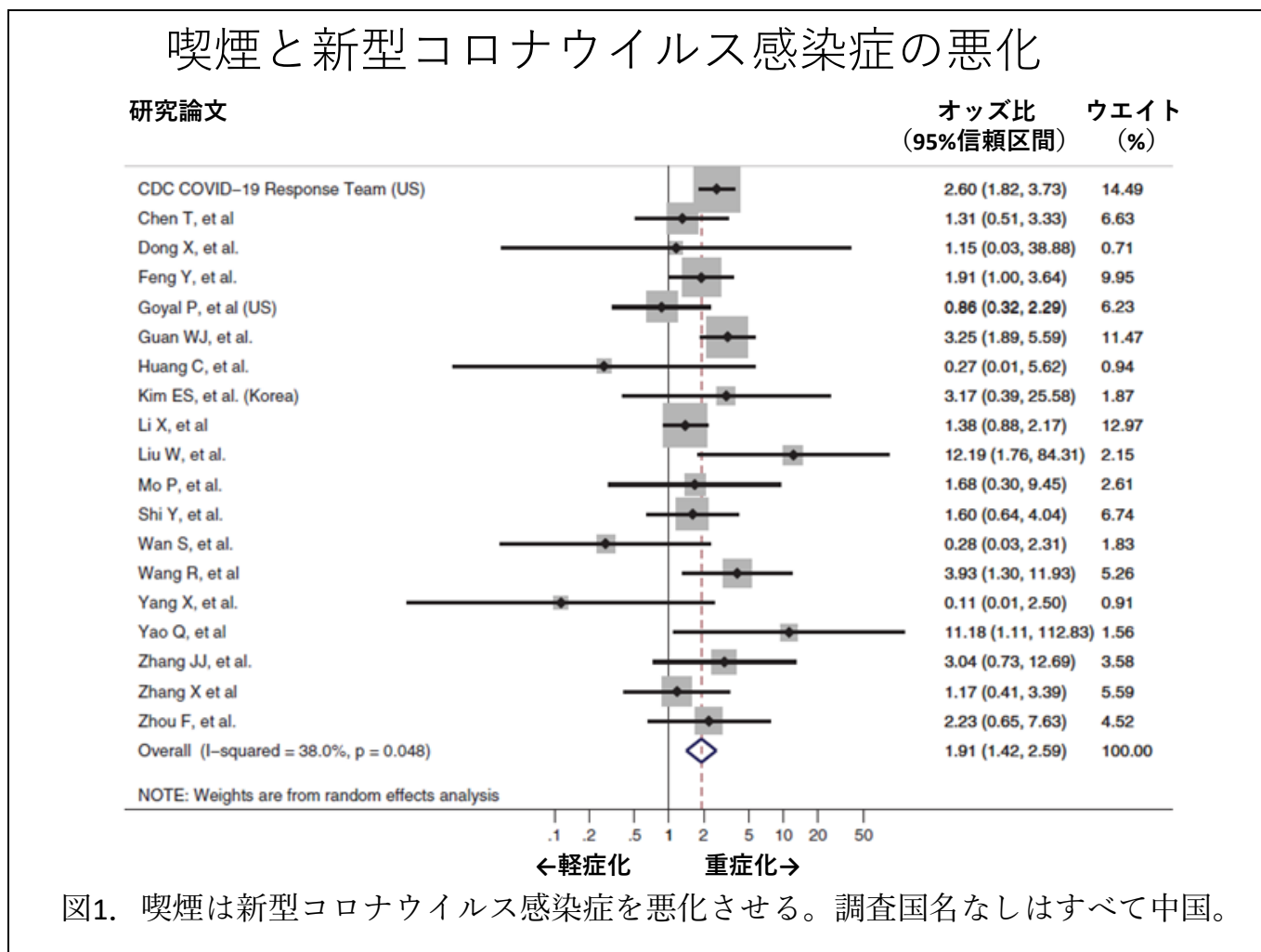
病状悪化の有無別喫煙者(現在、前)数と生涯非喫煙者数を用いて、未調整オッズ比および 95%信頼区間を計算した。ランダム・エフェクト・メタアナリシスは Stata version 14.0 *metan* コマンド、出版バイアスの検討は *metabias* コマンドにより行った。

## 結果

メタアナリシスの対象症例は 11,590 名で、病状が悪化した者は 2,133 名(18.4%)、喫煙歴のある者は 731 名(6.3%)だった。喫煙歴のある者のうち病状が悪化した者は 218 名(29.8%)だった。これに対して

生涯非喫煙者のうち病状が悪化した者は 17.6%だった。メタアナリシスの結果、喫煙歴と新型コロナウイルス感染症の悪化には有意の関連が見られた(オッズ比 1.91、95%信頼区間 1.42-2.59,  $p = 0.001$ ) (図 1)。対象論文には中等度の不均一性が見られた( $I^2 = 38\%$ ,  $p = .048$ )が、有意な出版バイアスはみられなかった(Harbord's  $p = .813$ , Peters'  $p = .941$ )。

現在喫煙者と生涯非喫煙者を比較した 5 論文[8,9,13,16,24]の感度分析では、同様の関連が見られた(オッズ比 1.91, 95%信頼区間 1.10-3.29,  $p = .021$ )。これらの論文間に有意の不均一性( $I^2 = 53.5\%$ ,  $p = .072$ )も、出版バイアス(Harbord's  $p = .382$ , Peters'  $p = .512$ )も見られなかった。



## 考案

われわれの解析は、喫煙が COVID-19 の悪化因子であることが確認された。新型コロナウイルスに感染した喫煙者は生涯非喫煙者よりも 1.91 倍悪化する危険が高い。この所見は、5 論文だけを対象として、標準的でない手法で解析を行った初期のメタアナリシス[6]の成績と全く異なる。喫煙が呼吸器の免疫機能を弱めること[1,2]を考えるなら、喫煙が COVID-19 を悪化させるという成績は何ら驚くべきことではない。

あれこれの論文で COVID-19 患者の喫煙率が一般人口よりも低いと述べていることを根拠に、喫煙には新型コロナウイルス感染予防効果があると主張する向きがある[27,28]。前に述べたように、COVID-19 患者の喫煙率が低いと報告されているのは、喫煙習慣の過小評価によるものと考えられる。パンデミックにより医療システムに重い負荷がかかっている時はなおさらである[29,30](記者注:すべての患者の喫煙習慣を

正確に記録する余裕がないため、喫煙習慣不明率が高い、あるいは発病してから禁煙した者を非喫煙者と誤分類することが多く見られたとの指摘がある)。いずれにせよ、われわれの解析により、喫煙者では COVID-19 の病状が有意に悪化することが明らかとなった。

## リミテーション

「Smoking」という言葉は過去喫煙者を含んだり、含まなかったりする場合がある。現在喫煙者と過去喫煙者を分けて調査をした研究は 3 件[8,13,24]のみであり、現在喫煙と過去喫煙を分けたメタアナリシスを行うには症例が足りない。禁煙すると肺の状態がある程度改善するため、過去喫煙者を現在喫煙者のグループに含めると、喫煙の影響を減らす方向へのバイアスとなる。16 件の論文で中国のコロナ患者の喫煙率が 3.7%~16.8%と報告されているが、これは中国の公式発表喫煙率 27.7%(男性 52.1%、女性 2.7%)よりはるかに少ない[31]。新型コロナ患者の喫煙率は、米国(3.6~5.1%)[32]および韓国(18.5%)[33]でも、公式統計(米国 13.7%、男性 15.6%、女性 12.0%:韓国 21.1%、男性 37.0%、女性 5.2%)より少ない。したがって、多くの喫煙者が非喫煙者に誤分類されている可能性が大きく、喫煙のリスクを少なく見積もるバイアスとして働いている。

本メタアナリシスは、原論文[17]の未調整のオッズ比あるいは、原論文[8-16,18-26]のデータに基づいてわれわれが再計算したオッズ比に基づいて行った。1 件[17]だけが未調整および調整済みオッズ比の両方を呈示している。多変量解析に用いた調整因子は年齢、入院時最高体温、呼吸不全、重症化、アルブミン、クレアチニン、プロカルシトニン、CRP であり、この論文は喫煙による重症化のリスクはさらに高いという結論を示していた(未調整オッズ比 12.19, 95%信頼区間 1.76-84.31,  $p = .011$ ; 調整済みオッズ比 14.29, 95%信頼区間 1.58-25.0,  $p = .018$ )。喫煙と COVID-19 ついてメタアナリシス行ったピアレビュー論文が 3 件[6,34,35]あり、いずれも同様に未調整オッズ比によって検討を行っているが、対象とした調査数は少なかった。

電子タバコ使用に関する検討はなかった。

これらのリミテーションはすべて、喫煙による COVID-19 悪化リスクを過小評価する方向に作用している。解析対象とした 19 件の論文は新型コロナウイルスに感染した患者に関するものであり、われわれが示したリスク推定値は、一般住民において喫煙者が新型コロナウイルスに感染するリスクを示したものではない。一般住民における新型コロナ感染率の調査を行う際には、喫煙習慣、電子タバコ使用習慣も調査して、喫煙や電子タバコ使用が新型コロナ感染にどのように関与しているかどうかを明らかにすべきであろう。

## 結論

喫煙は新型コロナウイルス感染症を悪化させる。臨床医と公衆衛生専門家は喫煙に関するデータを収集すべきである。そして、電子タバコも呼吸器に影響を与えることから[3]、臨床診療にあたっては電子タバ

コ使用データも収集することが必要であり、新型コロナウイルス感染症パンデミックをコントロールする対策の一つに禁煙および電子タバコ使用中止の勧奨も加えるべきである。

## 引用文献

1. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2206–2216.
2. Bauer CMT, Morissette MC, Stampfli MR. The influence of cigarette smoking on viral infections: translating bench science to impact COPD pathogenesis and acute exacerbations of COPD clinically. *Chest.*2013;143(1):196–206.
3. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 2019;366:l5275.
4. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):574.
5. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18(March):20. doi:[10.18332/tid/119324](https://doi.org/10.18332/tid/119324).
6. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020;75(May):107–108. doi:[10.1016/j.ejim.2020.03.014](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014)
7. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking [published online ahead of print April 3, 2020]. *Nicotine Tob Res.* 2020.doi:[10.1093/ntr/ntaa059](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059)
8. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382–386.
9. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:1091.
10. Dong X, Cao YY, Lu XX, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020;2020(00):1–11. doi:[10.1111/all.14289](https://doi.org/10.1111/all.14289)
11. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features [published online ahead of print April 10, 2020]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi:[10.1164/rccm.202002-0445OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC)
12. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City [published online ahead of print April 17, 2020]. *N Engl J Med.* 2020. doi:[10.1056/NEJMc2010419](https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419)
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;2020(382):1708–1720. doi:[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
15. Kim ES, Chin BS, Kang CK, et al.; Korea National Committee for Clinical Management of COVID-19. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a preliminary report of the first 28 patients from the Korean Cohort Study on COVID-19. *J Korean Med Sci.* 2020;35(13):e142.
16. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print April 12,2020]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. doi:[10.1016/j.jaci.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006)
17. Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized

- patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032–1038.
18. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print March 16, 2020]. *Clin Infect Dis*. 2020. doi:[10.1093/cid/ciaa270](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270)
  19. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24(1):108.
  20. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing [published online ahead of print March 21, 2020]. *J Med Virol*. 2020. doi:[10.1002/jmv.25783](https://doi.org/10.1002/jmv.25783)
  21. Wang R, Pan M, Zhang X, et al. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China [published online ahead of print April 11, 2020]. *Int J Infect Dis*. 2020. doi:[10.1016/j.ijid.2020.03.070](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070)
  22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi:[10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5)
  23. Yao Q, Wang P, Wang X, et al. Retrospective study of risk factors for severe SARS-Cov-2 infections in hospitalized adult patients [published online ahead of print April 24, 2020]. *Pol Arch Intern Med*. 2020 [published online ahead of print April 24, 2020]. doi:[10.20452/pamw.15312](https://doi.org/10.20452/pamw.15312)
  24. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [published online ahead of print February 19, 2020]. *Allergy*. 2020. doi:[10.1111/all.14238](https://doi.org/10.1111/all.14238)
  25. Zhang X, Cai H, Hu J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis*. 2020;94(May):81–87.
  26. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:[10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
  27. Fontanet A, Tondeur L, Madec Y, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: a retrospective closed cohort study. *medRxiv*. 2020:2020. doi:[10.1101/2020.04.18.20071134](https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20071134)
  28. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. 2020.doi:[10.32388/wpp19w.3](https://doi.org/10.32388/wpp19w.3)
  29. Polubriaginof F, Salmasian H, Albert DA, Vawdrey DK. Challenges with collecting smoking status in electronic health records. *AMIA Annu Symp Proc*. 2017;2017:1392–1400.
  30. Schofield PE, Hill DJ. How accurate is in-patient smoking status data collected by hospital admissions staff? *Aust N Z J Public Health*. 1999;23(6):654–656.
  31. Parascandola M, Xiao L. Tobacco and the lung cancer epidemic in China. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(Suppl 1, May):S21–S30. <http://tlcr.amegroups.com/article/view/28292>.
  32. Centers for Disease Control and Prevention. *Current Cigarette Smoking Among Adults in the United States*. 2019. [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/adult\\_data/cig\\_smoking/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/adult_data/cig_smoking/index.htm). Accessed April 6, 2020.
  33. World Health Organization. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019: Country Profile*. Republic of Korea: World Health Organization; 2019. [https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country\\_profile/kor.pdf?ua=1](https://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/kor.pdf?ua=1). Accessed April 6, 2020.
  34. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: a systemic review and meta-analysis [published online ahead of print April 15, 2020]. *J Med Virol*.

doi:[10.1002/jmv.25889](https://doi.org/10.1002/jmv.25889)

35. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis [published online ahead of print April 23, 2020]. *J Infect.* 2020.

doi:[10.1016/j.jinf.2020.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021)