

妊婦喫煙による胎児発育障害の作用機序 に関する研究

東京大学医学部附属病院分院産婦人科（主任 森山豊教授）

田 中 稔

概要 妊婦の常習的喫煙により、児の生下時体重が減少し、未熟児出生率が増加するとの報告が最近かなり出ており、この原因としては Nicotin, 一酸化炭素 (CO) 等が挙げられているが、その作用機序に関しては、未だ殆んど不明である。私は喫煙による胎児発育障害の作用機序に関する研究の一環として、常習喫煙妊婦52名、非喫煙妊婦 68名について、血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度 (HbCO) 及び胎盤の組織呼吸を追求し、以下の結果を得た。

- 1) 血中 HbCO 濃度は、各妊娠月数に於て、常に喫煙群が高い。
- 2) 妊娠月数による血中 HbCO 濃度の変動は、非喫煙群では特に一定の傾向及び有意差を認めず、喫煙群では、妊娠末期に上昇の傾向を認める。
- 3) 分娩時母体血、臍帯血中の HbCO 濃度は、喫煙群が高値を示し、且つ喫煙量の多い群がより高値である。
- 4) 母体血中と臍帯血中の HbCO 濃度は、ほぼ比例したが、少々母体血中の濃度の方が高い。
- 5) 喫煙後の血中 HbCO 濃度の時間的減少の速度は、喫煙妊婦<喫煙非妊婦<非喫煙妊婦<非喫煙非妊婦の順で、喫煙者は非喫煙者よりも、妊婦は非妊婦よりも、HbCO 解離速度が遅延している。
- 6) 妊娠月数別に絨毛及び胎盤の組織呼吸を比較した処、喫煙群は非喫煙群よりも低値で、且つ、喫煙量の多い群は一層低値を示し、喫煙による胎盤機能の低下を認める。
- 7) 母体血中の HbCO 濃度と胎盤組織呼吸とは、逆相関々係を示す。

以上の結果から、喫煙による胎児発育障害の機序として、直接の原因の一つに胎盤の機能障害があり、血中 HbCO がこれに関与すると考えられる。

1. はじめに

妊婦が常習的に喫煙すると、児の生下時体重が減少し、未熟児出生率が増加するとの報告が最近かなり出ている。

すなわち Simpson¹⁾, Lowe²⁾, Frazier³⁾, Herriot⁴⁾, O'Lane⁵⁾, Yerushalmy⁶⁾等の報告、森山、田中の総説⁷⁾及び、統計調査報告⁸⁾などである。

それらによると、妊婦が常習的に喫煙した場合、その分娩年令、経産回数、身長、体重、骨盤の大きさ、児の在胎日数、家庭環境、教育程度等に関係なく、児の生下時体重は非喫煙群に比し小さく、未熟児率が高い。

この原因としては、Nicotin, 一酸化炭素 (CO) 等が挙げられているが、その作用機序に関しては、未だ満足すべき報告がない。

我国に於ても、戦後女性喫煙者の増加と共に妊婦の喫煙も増加して来ているので、今後、未熟児対策の一環と

しても、その究明が望まれる。

私は、喫煙による胎児発育障害の作用機序に関する研究の一環として、COとの関連を調べるため、喫煙妊婦の血中一酸化炭素ヘモグロビン濃度 (HbCO) 及び胎盤の組織呼吸を追求し、興味ある結果を得たので報告する。

2. 実験方法

A. 一酸化炭素ヘモグロビン濃度の測定⁹⁾

血中COの測定法には、Van Slyke の検圧法、ピロガロール・タンニン酸法、カルミン法、Harvath & Roughton 法、Linderholm & Sjöstrand 法、Hartridge 法、Heilmeyer-Krebs 法、Heilmeyer 法等種々あるが、この中、検圧法は測定精度は高いが、操作に高度の習熟を必要とし、一方その他の比色法は実施は簡単であるが信頼度が低いとされる。これに対し、Hartridge 法、Heilmeyer-Krebs 法、Heilmeyer 法等の吸収分光測定法は、操作が

比較的容易で、しかもその測定精度は検圧法に劣らないとされている。

よつて私は吸収分光測定法の中、Heilmeyer の石西、缸の改良法を用いた。

1) 実験材料

東京自動車連合健保柳橋病院産婦人科外来及び入院患者について、その肘静脈及び臍帯静脈より採血、直ちに測定するか、又は二重碳酸塩により凝固防止し、流動パラフィンを重量して嫌氣的に冷暗所に保存せる血液を3日以内に測定した。

2) 実験方法

0.1% Na_2CO_3 水溶液中に、0.1～0.3%の割合に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (ハイドロサルファイト, ナトリウム) を溶解して作ったものを測定用溶媒とする。

10ml の注射器を煮沸消毒し、白色ワセリンを内面に塗布して気密に装置したもの、測定用溶媒を10ml、更に前記被検血液を0.05ml 吸引し、約200倍に稀釈溶血する。

この様に調整した被検血の溶血液を、分光光度計を以て、E 538 μ , E 555 μ , E 568 μ を測定して得た3つの吸光度から、吸光度比 $Q_1 = E_{555}/E_{538}$, $Q_2 = E_{555}/E_{568}$ の2つの吸光度比を算出する。

予め作成せる、吸光度比による2本のHbCOの飽和度検出曲線より、被検溶血液の Q_1 , Q_2 に対応するHbCO%を求め平均すると、求める血液HbCO濃度%を得る。

B. 胎盤及び絨毛組織酸素消費能の測定¹⁰⁾

これは Warburg の検圧計により測定した。

1) 実験材料

絨毛組織は、人工妊娠中絶患者の子宮内容除去術の際に得たものを、直ちに氷冷した Krebs-Ringer 磷酸緩衝液 (K.R.P.) (P.H. 7.4) にて洗い、約200mgを切り取つて直ちに実験に供するか、又は2.5℃の K.R.P. に入れ保存し、実験後、組織活性度時間曲線より補正した。

胎盤組織は、人工妊娠中絶及び、自然娩出胎盤を用い、ほぼ中央の肉眼的異常所見のない部分を、約18×7×厚さ0.4mm以下となる様に切片を作成して測定した。

2) 測定方法

2個の反応容器を用い、第1の容器の主室に K.R.P. (P.H. 7.4) を2mlと材料の組織切片を入れ、副室には CO_2 吸収の目的で30% NaOH 0.2ml を入れる。第2の反応容器は、主室に2.5mlの K.R.P. のみを入れ、温度気圧による差の補正を行う目的に使用した。

夫々の反応容器をマンメーターに連結し、5～10分間

O_2 を通した後、反応容器を37.5℃の恒温槽中にて毎分100回転で振盪し、10分後マンメーター及び反応容器内の温度が一定してから活栓を閉じ密閉した。

10分毎に6回、第1のマンメーターを読み、その都度第2のマンメーターの読みから温度気圧の差を補正した。反応測定後、組織切片を取り出し、K.R.P. で洗い、濾紙にて水分を吸収つた後、100℃の乾熱器内で1時間乾燥し、トーションバランスで秤量した。

第1のマンメーターの測定1時間の読みの補正值を h とし、予め算出せる容器恒数を k とすると、酸素消費能は $QO_2 = h \times k \mu l / \text{乾燥重量 mg} / \text{時間 } h$ で算出する事が出来る。

3. 実験成績

以下の実験成績について、表中の標本平均には、全て5%の危険率の信頼限界を附した。

1) 妊娠月数別血中 HbCO 濃度

非喫煙妊婦40名(延 99名)喫煙妊婦35名(延 100名、1日5本以上の常習喫煙者)について測定した。

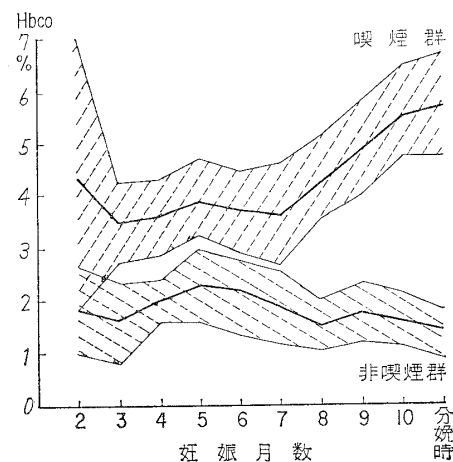
表1のように、非喫煙群の $1.6 \pm 0.5 \sim 2.3 \pm 0.7\%$ に対し、喫煙群では $3.6 \pm 0.7 \sim 5.6 \pm 0.9$ と、各妊娠月数に於て、常に喫煙群は、非喫煙群よりも血中HbCO濃度が高かった。

一方、各群のHbCO濃度の妊娠月数による差はなく、特に非喫煙群では一定の傾向を認め難く、喫煙群では妊娠末期に上昇したが、5%の危険率で有意差はなかつた(図1, 表1)。

2) 分娩時母体血、臍帯血中 HbCO 濃度

正期産の例について測定した結果は、非喫煙群では、母体血中HbCO濃度は $1.4 \pm 0.5\%$ 臍帯血 1.1 ± 0.4 に対し、喫煙群は母体血 5.7 ± 1.0 臍帯血 5.3 ± 0.9 で、

図1 妊娠月数別血中 HbCO 濃度 (%)



昭和40年10月1日

田 中

1109—19

表1 妊娠月数別血中 HbCO 濃度 (%)

1) 非 喫 煙 群												2) 喫 煙 群												
症 例 No.	第2 月	3	4	5	6	7	8	9	10	分 娩 時 母 体 血	分 娩 時 胎 帯 血	症 例 No.	第2 月	3	4	5	6	7	8	9	10	分 娩 時 母 体 血	分 娩 時 胎 帯 血	
1									2.6	2.0	1.5	1							7.6	8.4	8.0	7.5	6.0	
2								3.5	4.3	3.9	2.7	2							7.4	8.0	8.1	7.8	7.9	
3								2.0	1.6	1.8	1.2	3							4.6	5.0	5.3	6.0	4.5	
4								3.2	2.0	1.5	1.0	4							4.4	5.2	6.0	6.6	6.4	
5								1.0	1.2	1.0		5							6.0	7.0	7.2	7.0	6.8	
6							1.8	3.3	3.0	2.8	2.5	6							4.0	3.2	2.5	4.6	6.0	
7								3.0		2.8	1.3	7								7.6	8.0	9.2	8.8	
8								2.6	2.2	2.4	2.0	8								5.2	6.8	8.2	7.9	
9									1.1	0.5	0.4	9							3.6	3.2	5.0	4.6	5.2	
10							1.5		1.8	1.0	0	10								2.8	5.0	4.2	3.8	3.6
11								0.8	0.6	1.0	1.0	11								3.6	4.8	2.9	4.2	3.5
12								1.0	1.5	1.6	1.2	12								3.2	5.6	7.6	6.2	5.8
13										1.8	1.7	13								2.2	2.8	3.4	3.0	2.4
14							0.8	1.0	0.8	0	0	14								4.3	5.0	5.8	4.8	4.2
15										0.8	0.5	15									3.2	4.6	4.0	4.0
16							1.7	1.0	1.5	1.3	1.1	16									6.0	5.5	4.8	
17								0.5	0.5	0.6	0.7	17										4.3	3.8	3.5
18							1.0	1.8	1.0	0.8	1.0	18						3.6	2.4	1.6				
19								0.5	0.5	0.3	0	19							5.2	3.3	3.0			
20								1.5	1.9	0.8	0.9	20								4.3	3.6	2.8		
21					2.0	2.1	1.8					21				5.4	4.8	3.6						
22						3.3	2.8	1.0				22				2.4	4.3	2.2						
23				3.0	2.2	1.6						23				3.8	4.1	4.0						
24				0.8	1.0	1.0						24				2.5	1.8	2.0						
25				2.2	1.6	1.5	1.2					25				4.7	5.1	4.3						
26				2.4	3.5	2.2						26				3.0	4.6	2.8						
27				1.5	1.0	1.0						27				3.7	2.6	3.0						
28				2.2	2.0	2.0						28				2.6	3.8	4.1						
29				4.1	3.5	2.4						29		2.7	3.0	4.4								
30			1.8	2.0	2.1							30		3.8	4.0	3.6								
31		1.0	2.5	2.7								31		4.7	5.0	4.9								
32		0	2.0	1.6								32	6.3	4.2	4.6									
33	2.4	2.5	2.8									33	5.1	3.8	4.4									
34	1.2	2.0	2.5									34	2.6	2.0	1.4									
35	3.2	3.0	1.5									35	3.5	3.3	3.0									
36	2.0	1.4	1.2									36												
37	1.5	1.5	2.2																					
38	0.5	0	1.0																					
39	1.0	1.8	2.0																					
40	2.3	3.0	2.8																					
平 均	1.8	1.6	2.0	2.3	2.1	1.9	1.5	1.8	1.6	1.4	1.1	平均	4.4	3.5	3.6	3.9	3.7	3.6	4.3	4.9	5.6	5.7	5.3	
	± 0.8	± 0.8	± 0.4	± 0.7	± 0.7	± 0.6	± 0.5	± 0.6	± 0.5	± 0.5	± 0.4		± 2.6	± 0.8	± 0.7	± 0.7	± 0.8	± 1.0	± 0.8	± 0.9	± 0.9	± 1.0	± 0.9	

母体血、胎帯血共に喫煙群の血中濃度が高く、且つ喫煙量の多い群がより高値であつた(表2 (A) (B)).

母体血と胎帯血中の HbCO 濃度は、両群共に大体に於て比例したが、 $0.32 \pm 0.29 \sim 0.70 \pm 0.58\%$ の差で、母体血中の濃度の方が少々高い傾向を示した(図2, 表2 (A) (B)).

3) 喫煙後血中 HbCO 濃度の時間的推移

喫煙、非喫煙の、妊婦及び非妊婦31名について、3～10時間以上喫煙を中止させた後、紙巻煙草1本を肺喫煙させ、直後の血中 HbCO 濃度を100とし、以後の血中濃度百分率を時間的に追求して、表3及び図3を得た。

即ち喫煙後の血中 HbCO の解離の速度は、喫煙妊婦が最も遅く、次いで喫煙非妊婦、非喫煙妊婦、非喫煙非妊婦の順で、喫煙群では、妊婦、非妊婦共に血中 Hb

図2 母体血中及び胎帯血中 HbCO 濃度

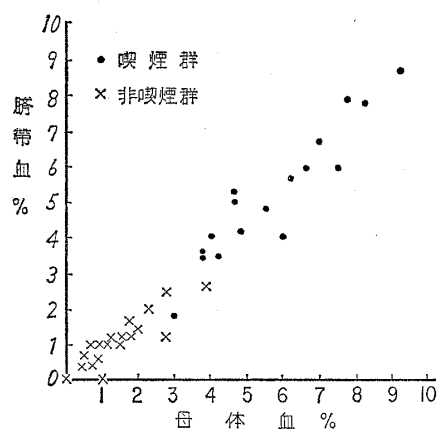


表2 分娩時血中 HbCO 濃度と胎盤組織呼吸
(正期産例)

1) 非喫煙群				
症例 No.	(A) 母体血中 Hbco %	(B) 胎盤血中 Hbco %	(A)-(B)	組織呼吸 $\mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$
1	2.0	1.5	+0.5	1.72
2	3.9	2.7	+1.2	1.67
3	1.8	1.2	+0.6	1.77
4	1.5	1.0	+0.5	1.69
5	1.2	1.0	+0.2	1.97
6	2.8	2.5	+0.3	1.63
7	2.8	1.3	+1.5	1.67
8	2.4	2.0	+0.4	1.71
9	0.5	0.4	+0.1	2.05
10	1.0	0	+1.0	1.99
11	1.0	1.0	± 0	1.87
12	1.6	1.2	+0.4	1.79
13	1.8	1.7	+0.1	1.70
14	0	0	± 0	1.87
15	0.8	0.5	+0.3	1.80
16	1.3	1.1	+0.2	1.85
17	0.6	0.7	-0.1	2.11
18	0.8	1.0	-0.2	1.81
19	0	0	± 0	1.90
20	0.9	0.6	+0.3	1.78
平均	1.4 ± 0.46	1.1 ± 0.35	$+0.3 \pm 0.14$	1.82 ± 0.06

2) 喫煙群				
症例 No.	(A) 母体血中 Hbco 濃度	(B) 胎盤血中 Hbco 濃度	(A)-(B)	組織呼吸 $\mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$
1	7.5%	6.0%	+1.5	1.28
2	7.8	7.9	-0.1	1.46
3	6.0	4.0	+1.5	1.58
4	6.6	6.0	+0.6	1.42
5	7.0	6.8	+0.2	1.55
6	4.6	5.0	-0.4	1.62
7	9.2	8.8	+0.8	1.31
8	8.2	7.8	+0.4	1.34
平均	7.1 ± 1.4	6.6 ± 1.5	$+0.70 \pm 0.58$	1.45 ± 0.10
9	4.6	5.2	-0.6	1.56
10	3.8	3.6	+0.2	1.66
11	4.2	3.5	+0.7	1.81
12	6.2	5.8	+0.4	1.52
13	3.0	2.4	+0.6	1.87
14	4.8	4.2	+0.6	1.49
15	4.0	4.0	± 0	1.63
16	5.5	4.8	+0.7	1.58
17	3.8	3.5	+0.3	1.65
平均	4.4 ± 0.8	4.1 ± 0.8	$+0.32 \pm 0.29$	1.65 ± 0.09
全平均	5.7 ± 1.0	5.3 ± 0.9		1.55 ± 0.10

表3 喫煙後血中 HbCO 濃度推移

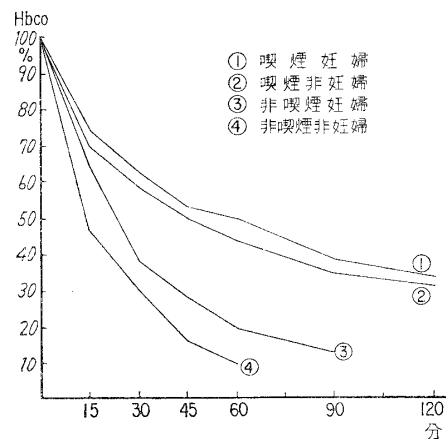
1) 喫煙妊婦						
症例	15分	30	45	60	90	120
No.1	78.3%	66.6	59.5	55.4	45.5	37.4
2	74.2	60.8	54.7	48.5	39.5	34.2
3	75.6	63.2	56.6	50.8	39.8	35.8
4	77.5	57.5	51.3	51.3	38.9	34.3
5	73.2	62.3	48.2	46.5	35.7	32.2
6	70.4	64.7	47.6	45.8	34.8	30.6
7	75.7	61.4	52.8	51.1	33.9	28.8
平均	75.0 ± 2.5	62.4 ± 2.9	53.0 ± 4.0	49.9 ± 3.0	38.3 ± 3.6	33.5 ± 2.8

2) 喫煙非妊婦						
症例	15分	30	45	60	90	120
No.1	70.5%	59.2	50.9	46.8	37.6	32.2
2	65.2	54.3	47.2	40.5	32.4	30.3
3	68.4	55.8	48.6	40.2	31.6	28.4
4	72.7	60.6	51.3	42.7	35.3	29.2
5	70.6	61.7	52.1	44.8	35.1	33.5
6	69.3	57.5	49.8	45.1	33.9	26.3
7	73.4	62.3	50.7	46.5	38.0	36.2
8	70.8	58.4	49.5	44.9	36.5	33.8
平均	70.1 ± 1.7	58.7 ± 2.3	50.0 ± 1.4	43.7 ± 2.8	35.1 ± 1.9	31.2 ± 2.7

3) 非喫煙妊婦					
症例	15分	30	45	60	90
No.1	62.4%	45.1	33.3	26.6	19.6
2	70.3	50.6	39.2	26.8	17.5
3	59.8	36.5	26.8	17.5	13.3
4	65.6	37.2	28.6	18.3	14.0
5	54.8	34.5	28.5	16.6	12.2
6	66.7	35.1	25.2	18.5	13.9
7	68.2	39.8	28.1	25.1	18.8
8	63.8	37.5	23.7	16.2	10.6
9	74.4	43.7	28.4	17.7	11.5
10	58.5	35.3	21.2	12.8	8.5
平均	64.4 ± 4.2	39.3 ± 3.8	28.3 ± 3.6	19.6 ± 3.5	14.0 ± 2.6

4) 非喫煙非妊婦				
症例	15分	30	45	60
No.1	48.4%	32.5	21.3	13.4
2	50.7	37.6	18.6	13.0
3	56.3	35.5	15.4	8.7
4	43.6	30.4	18.5	7.2
5	41.4	24.2	12.7	6.3
6	40.1	27.6	11.3	5.5
平均	46.8 ± 6.5	30.3 ± 6.6	16.3 ± 4.0	9.0 ± 3.6

図3 喫煙後血中 HbCO 濃度時間曲線



CO 濃度が半減するのに45～60分を要し、2時間後に尚喫煙直後の HbCO の30%以上が血中に存在するのに対し、非喫煙群では、妊婦、非妊婦共に約15分で半減し、60～90分で80～90%が解離しており、喫煙者は非喫煙者よりも解離が有意に遅延した。又、妊婦は、非妊婦よりも解離が遅い傾向が見られたが、これには有意差はなかった(表3、図3)。

4) 妊娠月数別の絨毛及び胎盤の組織呼吸

喫煙者34名、非喫煙者48名の人工妊娠中絶、自然流産、早産及び正期産例について、絨毛又は胎盤母体面の酸素消費能を測定した。

非喫煙、喫煙両群共に、酸素消費能は妊娠第2カ月が最も大きく、非喫煙群 $3.29 \pm 0.20 \mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$ 、喫煙群 3.00 ± 0.16 で、以下妊娠月数が進むにつれて漸減し、第10カ

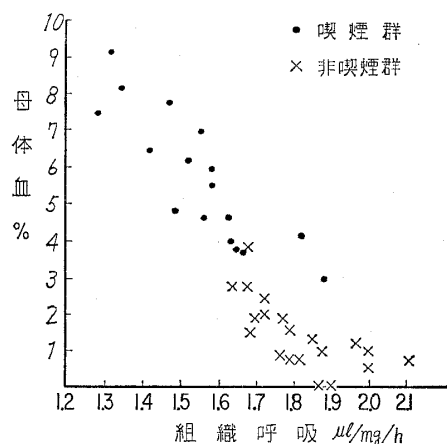
月では非喫煙群 1.82 ± 0.06 、喫煙群 1.55 ± 0.82 と減少している(表4)。

各妊娠月数について両群を比較すると、喫煙群の酸素消費能は、非喫煙群よりも常に低かった(表4、表2)。

表4 妊娠月数別絨毛及び胎盤組織呼吸

		$\mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$									
症例	第2月	3	4	5	6	7	8	9	10		
非喫煙群	1	3.20	3.26	3.08	2.98	2.80	2.75	2.61	2.47	表 2	
	2	3.11	3.04	3.10	2.92	2.62			2.58		
	3	3.08	3.03	3.02	2.80				2.52		
	4	3.46	3.18	3.14							
	5	3.52	3.22								
	6	3.38	3.31								
	7		3.15								
	8		3.20								
平均		3.29	3.17	3.09	2.90	2.71	2.75	2.61	2.52	1.82	±0.06
		±0.20	±0.08	±0.08	±0.23				±0.14		
喫煙群	1	2.96	3.02	2.82	2.49	2.33			2.18	表 2	
	2	3.10	3.01	2.53					2.06		
	3	3.07	2.83	2.61							
	4	2.88	2.72								
	5		2.64								
	6		2.77								
	7										
	8										
平均		3.00	2.83	2.65	2.49	2.33			2.12	1.55	±0.10
		±0.16	±0.16	±0.27							

図4 母体血中 HbCO 濃度と胎盤組織呼吸



又、表2の正期産例について見ると、非喫煙群の胎盤酸素消費能 $1.82 \pm 0.06 \mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$ に対し、1日10本以下の喫煙群は 1.65 ± 0.09 と低く、1日10本以上の群は 1.45 ± 0.10 と更に低かった。即ち喫煙量が増加するに従って、胎盤の酸素消費能は低下した(表2:組織呼吸)。

5) 母体血中 HbCO 濃度と胎盤酸素消費能

喫煙群17名と非喫煙群20名の妊娠中毒症を除く、経陰分娩正期産例について測定した母体血中 HbCO 濃度と、胎盤組織呼吸を対応させると図4の如く、母体血中 HbCO の増加と共に、胎盤組織呼吸は減少する傾向を認めた(図4, 表2)。

喫煙群について、相関係数 $r = -0.83$ で、推計学的に有意の逆相関を認める(危険率5%の有意限界 $|r| = 0.468$, 自由度16)。

4. 総括と考按

妊娠中、妊婦が常習的に喫煙すると、その身体的条

件、妊娠経過、その他の環境条件に関係なく、その児の生下時体重は低下し、未熟児出生率が増加する事が知られている^{1)~8)}。

その原因として、煙草の煙中の Nicotin, CO 等が挙げられているが、その作用機序は未だ殆んど不明である。

従来この方面に関する研究報告としては、Haddon ら¹¹⁾が、喫煙による CO の血中濃度の上昇に注目し、喫煙妊婦の母体血、臍帯血中 HbCO の増加による酸素運搬能力の低下と、CO の酵素障害作用とを挙げた。

又 Kumar ら¹²⁾は、17例の妊婦について、中10例に、喫煙の際、子宮筋の収縮による子宮内圧の亢進を証明したが、試験管内で Nicotin を作用せしめても子宮筋の収縮は起らず、従って Nicotin に子宮筋収縮作用はないが、Nicotin による Oxytocin 分泌が起るであろうとしたが、この事のみで喫煙による生下時体重の低下を説明するには、この作用は少々不定である為、この Oxytocin 様作用に血中 CO 濃度や、間接的に母体の食欲等が同時に作用するものであろうとしている。

この他、Nicotin の末梢血管収縮作用による胎盤循環障害説、母体の食欲低下による胎児栄養障害説¹³⁾¹⁴⁾等があり、動物実験では、Nicotin 投与による、ビタミン^{15)~19)}電解質代謝障害¹⁹⁾、皮下脂肪の減少²⁰⁾、心、肝、腎の病理組織学的病変^{21)~23)}等が見られているが、人体による実験結果ではない。以上は、何れも喫煙による児の發育障害の作用機序の説明として、尚充分でない。

森山、田中⁷⁾は、既に喫煙による胎児發育障害の作用機序として、胎盤機能との関係を示唆した。私は、この研究の一環として、今回は特に、その原因の一つと考えられる CO との関連を調べる為、喫煙妊婦 52名(1日5本以上の常習喫煙者)及び非喫煙妊婦 68名について、血中の HbCO 濃度と胎盤組織呼吸を測定し、興味ある結果を得た。

1) 妊娠月数別血中 HbCO 濃度

CO は煙草の煙中の主成分として、Nicotin に次ぎ、煙草1gのCO発生量は3.2~7.0ccと云われ²⁴⁾、吸入後の肺内の濃度は0.04%程度になると云われる²⁵⁾。

CO は Hb に対し O_2 の約300倍の親和性を有し²⁶⁾、喫煙により血中 HbCO の増加する事は一般に認められており、常習喫煙者3~4%、非喫煙者1~2%と云う報告もある²⁷⁾。

妊婦については、これよりも高く、Haddon ら¹¹⁾の、妊娠12~40週の妊婦50人を対象とした調査では、非喫煙妊婦の0~5.2 HbCO %に対し、喫煙妊婦は更に0.07

～8.7%と高かったと云う。

私の例について見ると、非喫煙群 0～4.3%，妊娠月数別平均 1.1～2.1%に対し喫煙群 1.4～9.2%，平均 3.5～5.7%と同様に喫煙群が高く、分布の範囲も Haddon らの結果とほぼ同様であった（表1）。

次に妊娠月数による血中 HbCO 濃度の変動をみると、非喫煙群では一定傾向及び差を認めず、喫煙群では、推計学的に有意差はなかったが、図1の様に、妊娠末期に上昇傾向を見る。

これは妊娠末期の肺容量と関連を有する様に思われるが、これについては後述する。

2) 分娩時母体血、臍帯血中 HbCO 濃度

妊娠中と同様、喫煙群が母体血、臍帯血共に高値を示し、且つ喫煙量の多い群がより高値であった。非喫煙群の母体血 $1.4 \pm 0.46\%$ 、臍帯血 1.1 ± 0.35 に対し、1日10本以下の喫煙群は母体血 5.7 ± 1.0 、臍帯血 5.3 ± 0.9 と高く、1日10本以上の喫煙群では、母体血 7.1 ± 1.4 、臍帯血 6.6 ± 1.5 と更に高い（表2）。

Haddon ら¹¹⁾の研究でも、母体血、臍帯血共に喫煙群が高く、HbCO 濃度は10%に及ぶのに対し、非喫煙群では、3%以下であったと報告している。

次に、同一分娩の母体血、臍帯血中の HbCO 濃度は、母体の喫煙の有無に拘わらず、明らかに比例し、しかも母体血中濃度の方が少々高い傾向を示した（表2、図2）。

Haddon¹¹⁾ とも、血中の CO Vol. % は母体血、臍帯血ほぼ等しいが、Hb の単位当たり CO Vol. は矢張り母体血の方が大きい事を報告しており、この臍帯血の HbCO 濃度が低いのは、血中の CO の含有量が少ないのではなく、児の Hb 濃度が大である為と考えている。

一方、母体が CO を吸入した場合、その胎児への移行状態は徐々であると言う Gemzell²⁸⁾ らの実験もある。その原因として、1)胎児体内に於ける CO の産生と、その母体への移行の割合が少ない、2)胎盤内に於ける母体血と胎児動脈血の間の酸素分圧の関係、3)胎児 Hb の CO 及び O₂ に対する親和性の影響などを挙げている。

又、Roughton 及び Page²⁹⁾ らは、母体—胎児間の CO の移行が遅いのは、血漿中の CO の割合が、Hb と結合している CO に比べて極めて少い事と、Hb と CO の結合力とに起因すると云っている。

3) 喫煙後血中 HbCO 濃度の時間的推移

喫煙後の血中 HbCO 濃度の時間的消長を、喫煙、非喫煙、妊婦、非妊婦の別により、夫々の HbCO の解離の速度を見ると、喫煙妊婦が最も遅く、次いで喫煙非妊婦、

非喫煙妊婦、非喫煙非妊婦の順で、喫煙者は非喫煙者よりも、妊婦は非妊婦よりも解離が遅延する傾向を示した（表3、図3）。

非喫煙非妊婦の喫煙後の血中 HbCO の減少の速度は、石西、杠⁹⁾ の実験的 CO 吸入後空気呼吸による血中 HbCO 解離曲線に近かった。

妊婦、非妊婦共に、喫煙者は非喫煙者に比し、血中 HbCO 解離の速度が有意に遅延したが、常習喫煙者の肺機能について、体表面積、身長、年齢、その他の環境条件を揃えた上で、肺機能検査を行うと、肺活量は18%、1秒時限肺活量は23%、最大換気量は25%の減少を、これ等の喫煙者が、対照群に比べて示す事が見出されており²⁵⁾、喫煙群の HbCO 解離速度の低下も、この事と関係があると思われ、これが、喫煙時の CO の吸入による喫煙者の血中 HbCO 濃度の増加を助長する事が考えられる。

妊娠末期に於ける肺活量について、A.J. Anthony & R. Hansen³⁰⁾ らの成績によると、残気は殆ど変化せず、横隔膜の運動も妨げられないが、貯気及び補気の減少により肺活量が減少すると云い、W. Borgard & G. Effremann³¹⁾ らは、妊娠末期に於て、妊婦の60%に約14%の動脈血酸素摂取不足のある事を認めている。

この事から、妊婦の喫煙後 HbCO 解離速度が、非妊婦に比べて遅延する傾向がある様に思われ、喫煙妊婦の妊娠末期に於ける血中 HbCO 濃度の上昇も（図1）、これと機を一にする様に思われるが、推計学的には有意差は認められなかった。

4) 妊娠月数別絨毛及び胎盤組織呼吸

妊娠初期人工妊娠中絶、妊娠中期自然流産及び人工流産、早産、正期産（妊娠中毒症を除く経腭分娩）について、妊娠月数別の絨毛及び胎盤母体面の酸素消費能を測定すると、喫煙、非喫煙群共に、妊娠第2カ月が最大で、以降妊娠月数と共に、その値は漸減した（表4）。

胎盤の組織呼吸に関しては、藤田³²⁾、Loeser³³⁾、Wang & Hellman³⁴⁾、Page³⁵⁾、Helman Harris & Andreus³⁶⁾、Kyank³⁷⁾、青島³⁸⁾、外山³⁹⁾、斉藤⁴⁰⁾、荒川⁴¹⁾、強口⁴²⁾、渋谷⁴³⁾、滝本¹⁰⁾等の報告があるが、私の非喫煙群の測定値は、諸家の正常妊娠の値とほぼ一致した。

各妊娠月数について、喫煙、非喫煙両群を比較すると、前者は後者よりも有意に低値を示し且つ喫煙量の多い群は一層低値を示した（表4、表2：組織呼吸）。

即ち、喫煙群に明らかに胎盤機能の低下を認めた。

妊娠第10カ月正期産について、喫煙群の組織呼吸を、晩期妊娠中毒症胎盤と比較すると、1日10本以下の喫煙群

の $1.65 \pm 0.09 \mu\text{l/mg/h}$, 1日10本以上の群の 1.45 ± 0.10 に対し, 滝本¹⁰⁾によれば, 妊娠第39~42週の晩期妊娠中毒症胎盤の母体面の酸素消費能は, 1.54 ± 0.20 で, これは, 前二者のほぼ中間の値を示し, 喫煙群全体の平均値とほぼ一致している。

晩期妊娠中毒症の児の生下時体重は, 同一在胎期間の正常妊娠のそれに比し低い事は知られている⁴⁴⁾が, 胎児発育障害と胎盤組織呼吸低下という面では, 妊婦の喫煙と類似している。

5) 母体血中 HbCO 濃度と胎盤組織呼吸

妊娠中毒症を除く経陰分娩正期産例について, 喫煙, 非喫煙両群の胎盤母体面酸素消費能は, 母体血中 HbCO 濃度の増加に従って減少傾向を示し, 両者間に相関々係を示した(図4)。

喫煙群の胎盤組織呼吸の血中 HbCO 濃度の相関係数 $r = -0.83$ で, 推計学的にも有意の逆相関を認めた。

この事から, 前述の, 喫煙群の胎盤組織呼吸の低下は, 血中 HbCO 濃度と関係があると云える。

即ち, 妊婦喫煙による胎児発育障害の最も密接且つ直接的な原因に胎盤機能の低下があり, これに妊娠, 分娩時を通じて高い血中 HbCO が重要な役割を果している事が窺われる。

この作用機序は, 1)血液の酸素運搬能力の低下 2)COの特異的組織酵素障害作用 3)その他不明の因子などが考えられるが, その何れが主であるかは今の処明らかでない。

血液の酸素運搬能力に関しては, 妊娠末期に於ける肺活量の低下に伴う HbCO 濃度の上昇は看過出来ない。

又COの特異的組織酵素障害作用に関しては, Cytochrom Oxidase⁴⁵⁾, Carbonic anhydrase⁴⁶⁾, Adenosine Triphosphatase⁴⁷⁾に対する阻害作用が知られているが, この中, 前二者は胎盤にも存在する事が報告されている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

又, 喫煙による胎盤機能障害は, HbCO と共に, Nicotinの血管収縮作用による胎盤循環障害, 組織障害, 代謝障害作用等も同時に作用し得る事も考慮されるべきであろう。

又, 臍帯血中の HbCO 濃度は, 母体血中よりも低かったが, その差は僅かて, 平均値で後者の90%に当り, 胎児体重の割合にすると, 妊娠末期でも母体の割合の約18倍にも相当する。従って, 胎児血中COの胎児に対する直接的な影響も, 胎児発育に対して無視する事は出来ないが, これ等は尚今後の問題である。

5. 結 論

妊婦喫煙による胎児発育障害の作用機序に関する研究の一環として, その原因の一つと考えられるCOとの関連を調べる為, 妊婦の血中 HbCO 濃度と胎盤組織呼吸を測定して以下の結果を得た。

1) 血中 HbCO 濃度は, 各妊娠月数に於て, 常に喫煙群が高い。

2) 妊娠月数による血中 HbCO 濃度の変動は, 非喫煙群では特に一定の傾向及び有意差を認めず, 喫煙群では, 妊娠末期に上昇の傾向を認める。

3) 分娩時母体血, 臍帯血中の HbCO 濃度は, 喫煙群が高値を示し, 且つ喫煙量の多い群がより高値である。

4) 母体血中と臍帯血中の HbCO 濃度は, ほぼ比例したが, 少々母体血中の濃度の方が高い。

5) 喫煙後の血中 HbCO 濃度の時間的減少の速度は, 喫煙妊婦<喫煙非妊婦<非喫煙妊婦<非喫煙非妊婦の順で, 喫煙者は非喫煙者よりも, 妊婦は非妊婦よりも, HbCO 解離速度が遅延している。

6) 妊娠月数別に絨毛及び胎盤の組織呼吸を比較した処, 喫煙群は非喫煙群よりも低値で, 且つ, 喫煙量の多い群は一層低値を示し, 喫煙による胎盤機能の低下を認める。

7) 母体血中の HbCO 濃度と胎盤組織呼吸とは, 逆相関々係を示す。

8) 以上の結果から, 喫煙による胎児発育障害の機序として, 直接の原因の一つに胎盤の機能障害があり, 血中 HbCO がこれに関与すると考えられる。

9) 胎児発育障害—胎盤機能障害に対する Nicotin の影響, 及び胎児血中COの胎児発育に対する直接的な影響等については, 今後の課題である。

(本論文の要旨は, 昭和39年度日本産科婦人科学会臨床大会に於て発表した) 稿を終るに当り, 恩師森山豊教授の御指導と御校閲に衷心より感謝する。又実験を御指導戴いた東大医学部附属病院分院生化学斉藤正行講師に深謝し, 種々御援助を賜った東京自動車連合健保柳橋病院産婦人科部長堀内真博士に厚く感謝致し, 又御協力を頂いた岩崎亟二郎学士に感謝する。

文 献

- 1) Simpson, W.J.; Am. J. Obst. & Gynec., 73 : 808 (1957).
- 2) Lowe, C.R.; Brit. M.J., 2 : 673 (1959).
- 3) Frazier, T.M.; Am. J. Obst. & Gynec., 81 : 988 (1961).
- 4) Herriot, A., Bille-nicz, W.J., and Hytten, F.E.; Lancet. 1 : 771 (1962).
- 5) O' Lane; Am. J. Obst. & Gynec., 18

:2,181 (1963). —6) *Yerushalmy*: Am. J. Obst & Gynec., 88:4,505 (1964). —7) 森山・田中:産婦の世界, 14:1, 3 (1962). —8) 田中:産婦の世界; 16:9,43 (1964). —9) 石西・杠:福岡医学雑誌, 224, 1号 (昭34). —10) 滝本:日産婦誌, 11:12, 15 (昭34). —11) *Haddon, W. Jr., Nesbitt, R.E.L., and Garcia, R.*: Obst & Gynec. 18: 262 (1961). —12) *D.Kumar. et al.*: Am. J. Obst & Gynec. 87:3, 413 (1963). —13) *Eastman, N.J.*: Obst. & Gynec. Surv. 18:63 (1963). —14) *Zabriskie, J.R.*: Obst & Gynec. 21: 405 (1963). —15) 金:日本薬理学雑誌, 54,6:1197 (昭34). —16) 金:ビタミン, 14,6:891 (昭33). —17) 加藤:ビタミン, 14,6:892 (昭33). —18) 榎本:ビタミン, 14,6:892 (昭33). —19) 角尾:昭和医学会雑誌, 17,6:481 (昭33). —20) *Essenberg, J.M.*: J. Lab. & Clin. Med, 25:708 (1940). —21) 石塚:昭和医学会雑誌, 17,5:470. —22) 宮川:昭和医学会雑誌, 18,4:350. —23) *Vera & Kinnunen*: Ann. Med. Exper. et Biol. Fenniae. 29:202 (1951). —24) 仁尾:煙草の科学 (昭16). —25) 田多井:Medical Culture 3:1, 134 (1961). —26) 田坂:臨床中毒学, 金原出版 (昭35). —27) *Hanson, H.B. & Hastings, A.B.*: J.A.M.A. 100:1481 (1933). —28) *C.A. Gemzell, H. Robbe and G. Ström*: Scandnav, J. Clin. & Lab. In-

vest.: 10:372 (1958). —29) *Roughton, F.J.W.*: Am. J. Physiol: 141:17 (1944). —30) *A.J. Anthony & R. Hansen*: Zschr. Geburtsh., 105:183 (1933). —31) *Borgard, W. and Effremann, G.*: Arch. Gynäk., 165:183 (1938). —32) 藤田:Biochem, Z., 197:175 (1928). —33) *Loeser*: Arch. Gynäk., 148:118 (1932). —34) *Wang and Hellman*: Bull, Johns Hopkins Hospit., 73:31 (1943). —35) *Page*: Obst. Gynec. Surv., 3:615 (1948). —36) *Hellman, Harris and Andrews*: Bull, Johns Hopkins Hosp., 87:203 (1950). —37) *H. Kyank*: Zbl, Gynäk., 76:1, 9 (1954). —38) 青島:生化学, 30:237 (1956). —39) 外山:日産婦誌, 10:2,58 (1958). —40) 斉藤:日産婦誌, 9:7,709 (昭32). —41) 荒川:産婦の世界, 9,9:83 (1957). —42) 強口:日産婦誌, 11:5,475 (昭34). —43) 渋谷:日産婦誌, 11:7,891 (昭34). —44) 重松:福島医誌, 50:3286 (1959). —45) *Stotz, E., Attschul, A.M., and Hogness, T.R.*: J.Biol. Chem. 124:745 (1938). —46) *Meldrum, N.U., and Roughton, F.J.W.*: J. Physiol. 80:113 (1934). —47) *De Rosa, R.*: Folia Med. 39:996 (1956). —48) 野田・松田:日産婦誌, 9:373 (1957). —49) 川島:日産婦誌, 9:1047 (1957).

(No. 1787 昭39・10・5 受付)

電子無痛分娩装置

サンスターク P.P.

安全・簡単

有効・介助不要



産痛緩和に対する作用機序

- (1) 関連痛の鍼灸療法の原理
- (2) 痛覚のマスキング現象の原理
- (3) 腹筋の間歇的陰圧療法の原理
- (4) 低周波電気療法の原理
- (5) 按摩による和痛分娩の原理

Nアイデアル
未熟児保育器 } 製作元
新生児蘇生器 }

中村医科工業株式会社
東京都文京区本郷3丁目39-3 電話 東京 (813) 3486番(代表)