

C. 嗜好品等の児に及ぼす影響に関する研究

望 月 真 人
神 保 利 春
佐 藤 章

I. 妊婦の喫煙及び受動喫煙に関する臨床的研究

妊婦の喫煙は胎児発育障害をはじめとする周産期異常を増加させることが知られている。しかしながら、受動喫煙の影響は余り明確でない。そこで本研究は妊婦の喫煙あるいは受動喫煙 (Passive Smoking : PS) の実態及びそれらの母児に及ぼす影響を検討した。これまでの類似の調査がその喫煙被爆の程度、期間に関する項目を妊婦の自己申告にのみ頼っている現状は一つの反省点である。一般に、自己喫煙に関してはそれを隠そうとするケースは別にして、その喫煙本数、期間を調査することである程度具体的なパラメーターを設定しうるのに反し、受動喫煙については何ら有効な指標はない。

そこで、我々は本調査を始めるにあたり、喫煙被爆を表す客観的なパラメーターとして、煙草の主成分の一つであるニコチンの代謝産物、コチニンに着目し、これまでの本課題に関する検討を行った。

まず、研究初年度は主に本測定系の確立に関する基礎的検討を中心に、又、昨年度には母体尿、血液、新生児尿、臍帯血及び羊水の各コンパートメントでのコチニン濃度を測定する一方で、妊婦を対象に喫煙或いは受動喫煙に関するアンケート調査を施行し、喫煙被爆の実態の一部を解析し報告してきた。本年度はこうした一連の成績に、さらに母乳に関する検討成績を加えて最終報告としたい。

対象・方法

対象とした妊婦は神戸大学医学部、福島県立医大、香川医大で管理した妊婦計 264 例及び褥婦 54

例である。これらの妊婦、褥婦より、母体血液、尿及び分娩時に新生児臍帯血をまた褥婦からは母体尿と母乳を採取し、後に述べるコチニン測定まで -20°C にて凍結保存した。

(1) アンケート調査

妊婦、褥婦の喫煙被爆状況に関するアンケート調査は表 1 に示す調査表を用いて行い、本人の喫煙及び家庭内での受動喫煙を 5 段階に、さらに家庭外での受動喫煙を 3 段階にそれぞれ分類した。

(2) コチニンの測定

血中、尿中及び母乳中コチニン濃度の測定はこれらの試料にクロロホルム抽出操作を加えた後に ^{125}I -cotinine (第一ラジオアイソトープ社)及び特異抗体を用いたラジオイムノアッセイ法によって行った。

結 果

1) 妊婦の喫煙被爆状況に関するアンケート調査成績とコチニン測定成績

(1) アンケート調査成績

アンケート調査の結果、対象妊婦は A~J の 10 群に分類された(表 2)。すなわち A は PS(-) 群、B, C, D は家庭外での PS(+), E, F, G は家庭内での PS(+), H, I は家庭内外での PS(+) を表し、さらに J は喫煙妊婦を示している。この様に、全く PS が無いと答えたものは 264 例中 39 例 (15.1%)、家庭外 PS があるもの 21% (8.1%)、家庭内 PS 137 例 (52.9%)、両者ともにあるものが 22 例 (6.2%) であった。

(2) コチニン測定成績

(i) 母体尿中コチニン

母体尿中コチニンレベルをアンケート成績によ

って分類すると、家庭外でのPS群ではPS自覚度の上昇につれ尿中コチニンレベルの上昇が認められた。一方、家庭内でのPSについてもほぼ同様の傾向が認められ、PS自覚度の上昇につれて尿中コチニンレベルは上昇を示した。さらに家庭内外両方でPSを受けた群でのコチニン濃度は $55.5 \pm 134.8 \text{ ng/ml}$ にも達し($p < 0.05$, vs PS(-)), 又そのうち特にPSの強いものでは 135.6 ± 173.6 のレベルとなった($p < 0.01$, vs PS(-))。ちなみにこれは喫煙妊娠でのコチニン値(228.4 ± 214.6)にも匹敵する(表3)。

(ii) 母体血中コチニン

母体血中コチニンレベルは喫煙妊婦においては 7.5 ng/ml とPS(-)群での 0.41 ± 0.22 に比べ明らかな高値をとったが他の受動喫煙群には著明な変化は認めなかった。

(iii) 新生児臍帯血中コチニン

新生児臍帯血中コチニン濃度とアンケート調査結果を比べてみると、臍帯血コチニンレベルはPS自覚度の上昇と共に増加し、PS(-)群での $0.63 \pm 0.81 \text{ ng/ml}$ から、家庭外でのPS群 0.86 ± 0.95 、家庭内でのPS群 1.54 ± 1.93 、家庭内外でのPS群 2.30 ± 1.97 、さらには本人喫煙群 5.50 ± 4.10 と明らかな上昇傾向を示した。

(iv) 新生児尿中コチニン

新生児第一日尿中のコチニン濃度は、PS(-)群で $0.46 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$ 、家庭内外での受動喫煙群で 2.75 ± 1.78 、家庭内外で特に強い受動喫煙を受けたもの 4.60 ± 3.46 と明らかに受動喫煙の自覚度の上昇に伴って尿中コチニン値の増加がみとめられた。

2) 喫煙被曝(受動喫煙を含む)の程度と胎児・胎盤発育との関係

(1) アンケート調査成績と胎児・胎盤発育

アンケート調査成績で受動喫煙の程度を分類し、その各群での児体重から仁志田の標準発育値によってR.B.Wを算出し比較を行って見たところ各グループでのR.B.Wの間に明らかな差異は認めなかった。一方、各群間での胎盤重量をみると強

い受動喫煙を受けたI群及び自己喫煙のJ群でむしろ増加する傾向を認めた(表4)。

(2) 母体尿中コチニン濃度と児発育

母体尿中コチニン濃度で表される受動喫煙、喫煙を含めた喫煙被曝の程度と児発育の関係を検討するために、母体尿中コチニン濃度を横軸に、R.B.Wを縦軸にプロットしたのが図1である。両者間には一次的な相関関係はみられなかった。しかしPS(-)群の $\text{mean} + 1.5 \text{ SD}$ 値(9 ng/ml)を境界値としてその前後でR.B.Wを比較してみると、 9 ng/ml 以上の群では $96.2 \pm 12.9\%$ 、 9 ng/ml 未満の群では $102.4 \pm 10.1\%$ の値を示し、両者間には $p < 0.01$ で有意差が存在した。また χ^2 検定でも $p < 0.01$ の危険率で母体尿中コチニンの上昇と児体重との間に関連のあることが示唆された。

3) 母乳中のコチニン濃度

非喫煙褥婦(受動喫煙の有無に関係なく)について母体尿中コチニン濃度と母乳中コチニン濃度を同時測定したところ、尿中コチニン濃度は 7.37 ± 1.44 ($\text{mean} \pm \text{SD}$) ng/ml 、母乳中濃度は $2.97 \pm 0.33 \text{ ng/ml}$ の値を示した。一方、喫煙褥婦における尿中コチニン濃度は $206.2 \pm 39.4 \text{ ng/ml}$ 、母乳中濃度は $73.3 \pm 17.5 \text{ ng/ml}$ と非喫煙群に比べて著明な高値を示した。

一方、喫煙妊婦、非喫煙妊婦について分娩から産褥にかけての尿中及び母乳中コチニン濃度を連続的に測定してみると、喫煙妊婦では帝切分娩後、尿中コチニン濃度が一旦低下したものの、歩行開始頃より再び妊娠時のレベルに再上昇する傾向を認め、この傾向は母乳中コチニン濃度についても同様であった。

以上より、妊婦を対象としたアンケート調査によると、家庭内外での受動喫煙を全く意識していない妊婦は全体の僅かに14.8%に過ぎないことが明らかになった。つまり、喫煙妊婦8.1%を含めて約80%以上の妊婦が煙草に関わっていることになる。しかし、こうしたアンケート調査はあくまで本人の申告に頼ることからその評価にはどうし

ても限界が生じてくる。特に受動喫煙の意識に関しては、家庭環境や本人の感受性といった因子が加わるためその正確な把握は困難と思われる。

本研究に際し、我々はこの受動喫煙に関する問題を生化学的パラメーター即ちコチニンを測定することでより客観的に、正確に行えないかと考え、まず、我々が採取しうる妊婦からの検体として考えられる母体尿、血液あるいは新生児尿、臍帯血、羊水のうち、いずれのコチニン濃度が母体喫煙被爆の最も良い指標となるかを検討してみた。なお、尿中レベル測定のために我々が用いた spot urine (午前9-11時)による成績は、クレアチニンによる補正值及び一日全尿中濃度と良好な相関を示すことさらには、同一妊婦での採取日による差異も僅少であったことから、十分信頼しうるものと思われる。

その結果、これらの試料中コチニン値のうちでアンケート調査成績と最もよく合致したのは、母体尿中値と新生児臍帯血中値であり、母体血中値は全体に低く母体の喫煙被爆状況とあまり相関性を持たないことが明らかとなった。これは、コチニンがニコチンの排泄形であることから尿中へ次々に排泄される為に血中レベルが尿中レベルの10~20分の1にしか上昇せず、有意な差にならなかったものと考えられた。一方新生児臍帯血における値は母体尿中値とほぼ同様にアンケート調査結果との比較的良好な相関が認められたが、これは母体から胎児へ移行したコチニン(ニコチン)が尿中排泄~羊水中濃度の上昇~嚥下~吸収~尿中排泄といった循環経路を経て次第に濃縮されたために各群間での差が増幅されたものと推測される。

次に、こうした検討成績をふまえてこれらの妊婦での児発育と、母乳の喫煙被爆との関連についても検討を加えてみた。まず、アンケート調査の結果によって新生児のR. B. Wを比較分析してみると喫煙妊婦を含めて各群間に有意の差異は認めなかった。そこで次に母体尿中コチニン濃度によってR. B. Wをプロットしてみると、図1に示すごとく、両者間には一次的な相関は認められな

かったものの、尿中コチニンレベルからみて喫煙被爆が、比較的大きいと考えられる9ng/ml以上の妊婦では、それ未満の妊婦に比べR. B. Wが有意に減少する傾向が認められ、これは x^2 検定によっても確認された。同様の検討を新生児の臍帯血中コチニン濃度によって行ってみたが、母体尿中でのような明らかな傾向は認められなかった。いずれにしても、母体尿中コチニン濃度が上昇を示すような妊婦の喫煙被爆は胎児-胎盤系に何らかの影響を与え、その結果児体重に抑制的に作用している可能性が推測されたことになる。

ただ、ここで注意が必要なのはこうした児発育抑制作用はコチニン自身の作用に由来するものではないということである。既に述べた如くコチニンはニコチンの代謝排泄形であり、コチニン自身はニコチンの示す血管収縮作用は持たないと考えられている。我々が今回の調査で明らかにした尿中コチニン濃度が母体のどの程度のニコチン被爆を意味するのかについては、我々の行った以前に妊娠ラットへの浸透圧ポンプによる持続的ニコチン投与の成績を参考にすることができる。それによると、喫煙あるいは強度の受動喫煙を受けた妊婦の尿中に測定される100~600ng/mlというコチニン濃度は、ラットに対し妊娠初期から100 μ g/dayの濃度で持続的にニコチンを投与した場合の尿中濃度にはほぼ一致することがわかる。また、煙草一本は約0.05~2.5mgのニコチン投与に等しいことを考えると、仮に体重50kgの妊婦が20本/日喫煙すれば、最高50mgのニコチンを一日に摂取することになる。これをラットにあてはめると、一日に約250 μ g/dayとなり、先の実験結果とほぼ一致する。唯、このラットでの実験においては100 μ g/dayのニコチン投与では胎仔に発育障害は認められていない。このことは喫煙によって生じる胎児発育障害が単に煙草中のニコチンの作用のみに依存するのではなく、CO、シアン化合物の影響あるいは食欲低下作用といった多くのファクターに起因する可能性を示唆する。

以上述べたように、母体喫煙被爆のパラメータ

一としては母体尿中コチニンが最も有効であり、その濃度は児の発育ともよく関連することが明らかとなった。一方新生児臍帯血もある程度アンケート調査の成績を反映するもののその動きが尿中レベルにくらべ少ないことから児の発育との相関はそれほど強くはなかった。他方、新生児尿中コチニン値に関する検討では、症例は少ないものの受動喫煙～喫煙の程度に並行して新生児尿中コチニンの明らかな上昇が認められ、新生児尿中コチニンが胎児の喫煙被爆のより直接的なパラメータとして利用できる可能性が示唆された。

しかし、新生児尿は当然ながら出生後のレトロスペクティブな解析にしか応用し得ない。このことを考えると、我々産科医にとっては妊娠中の喫煙をリアルタイムに捉え、指導していく上では母体尿中濃度の把握が最も有効であると結論づけられる。

ところで、近年、乳児の栄養源及び母児相互作用の確立にとっての母乳の意義に注目が集まると共に、その薬剤や多くの化学物質による汚染状況がよく論じられるようになってきた。そこで、褥婦に対して母乳中コチニン濃度の測定を行ってみたところ、非喫煙婦人では $2.97 \pm 0.33 \text{ ng/ml}$ であったのに反し、喫煙妊婦での濃度は $73.3 \pm 17.5 \text{ ng/ml}$ にも達し母体に摂取されたニコチンは尿や血液以外に母乳中にも大量に排泄されていることが明らかになった。また個々の褥婦で分娩週期に連日採取を行ってその母体尿中或いは母乳中コチニン濃度を測定したところ、非喫煙妊婦ではそのほとんどが感度以下であったが、喫煙妊婦での尿中濃度は、帝切分娩後、自由歩行開始までは妊娠中に比べ低値であったものの、歩行開始後には又、妊娠前に匹敵する高値を示していた。これは、恐らくこの妊婦が、自由歩行開始後に喫煙習慣を再開したことを意味する。母乳中コチニン濃度も尿中と全く同一の動きを示しており、本測定系が、妊婦の喫煙習慣の客観的な指標として利用しうる可能性を示すと共に、喫煙妊婦への禁煙指導の困難性をも示唆する結果となった。以上の成績より、

母体の喫煙被爆特に受動喫煙の把握には、現在のところ母体尿中コチニン値の測定が最も優れているものと思われる。さらに強度の喫煙被爆は児の発育に明らかに悪影響を及ぼす可能性も示唆され、今後、喫煙、受動喫煙の胎児発育はもとより、胎児 *we 11-being* との関連がさらに追求されるべきであろうと考えられた。

II ニコチン及び喫煙の妊娠モルモット循環動態への影響に関する基礎的研究

胎児に及ぼすニコチンの影響は主に chronic なものがいわれているが、今回我々は妊娠モルモットを使用して母仔循環に対するニコチンの acute な影響を検討した。

方 法

ニコチン及び喫煙により母仔循環に生ずる反応を観察した。母獣を normoxemia, hyperoxemia, hypoxemia においたときのニコチンの作用に差があるか、さらにニコチン静脈内投与と喫煙、ニコチンを含まない紙煙による反応に相違がみられるかを検討した。ネブタール麻酔下に母獣の頸動脈、気管にカニューレーションし、母獣の血圧、心拍数及び子宮動脈分岐部の血流量をトランシットタイム血流計で測定した。胎仔の心拍数を心電図から、臍帯動脈血流量をトランシットタイム血流計で測定した。母獣の oxygenation は動物を入れた box 内の酸素濃度を变化させて調節した。ニコチンは $200 \mu\text{g}$ を片側の母獣頸静脈から投与し、煙草は気管チューブから 1 分間吸入させた。計測値は Mean \pm SE で表示し、有意差検定は paired-t-test, Student-t-test を用いた。

結 果

以下の結果(図2)を得た。

(1) normoxemia ($pO_2: 72.3 \pm 3.1 \text{ mmHg}$) におけるニコチン投与では、母獣の平均血圧は $70.0 \pm 5.0 \text{ mmHg}$ から 30 秒後には $89.0 \pm 4.6 \text{ mmHg}$ に上昇し ($p < 0.05$) 2 分後にはほぼ前値に戻った。

母獣心拍数は216±4.9 bpm から1分後の211±2.7 bpm まで緩やかな下降を示した。母獣血流量は11.4±0.9 ml/min から有意な変化を示さなかった。胎仔心拍数は209±3.8 bpm から有意な変化を示さなかった。胎仔臍帯血流量も8.1±1.3 ml/min から有意な変化を示さなかった。

(2) 母獣をhyperoxemia (pO₂: 287±37 mmHg) 及びhypoxemia (pO₂: 50.1±10.7 mmHg) にした状態でニコチンを投与した時、hypoxemia で母

獣の血流量が上昇したが(p<0.05)、これ以外は normoxemia とほぼ変わり無かった。

(3) 喫煙でもニコチン静脈内投与と同様の反応を示したが、ニコチンを含まない紙煙では何の変化も認めなかった。

今回の実験からはニコチンおよび喫煙の胎仔に及ぼす少なくとも急性の影響は確認し得ず、それは母獣のoxygenation にも左右されないことが示唆された。

表1. 妊婦・褥婦の喫煙被爆状況
アンケート調査内容

1. 本人の喫煙の有無：(1) 20本以上, (2) 10～20本, (3) 10本以下, (4) 時々 (5) 全く吸わない
2. 家庭内受動喫煙の有無：(1) 20本以上, (2) 10～20本, (3) 10本以下, (4) 時々, (5) 全く誰も吸わない
3. 家庭外受動喫煙の有無：(1) よくある, (2) 時々ある, (3) ほとんどない

表2. 妊婦・褥婦の喫煙被爆状況

	本人	家庭内	家庭外	n	(%)
A	(-)	(-)	(-)	39	(15.1)
B	(-)	(-)	(+)	11	(4.2)
C	(-)	(-)	(++)	10	(3.9)
D	(-)	(-)	(+) (++)	21	(8.1)
E	(-)	(+)	(-)	97	(37.5)
F	(-)	(++)	(-)	40	(15.4)
G	(-)	(+) (+)	(-)	137	(52.9)
H	(-)	(+)	(+)	45	(17.4)
I	(-)	(++)	(++)	16	(6.2)
J	(+)	—	—	17	(6.5)

表 3. 喫煙，受動喫煙と母兒血中・尿中コチニン濃度

	本人	家庭内	家庭外	母 体 尿	母 体 血	臍 帯 血	新 生 児 尿
A	(-)	(-)	(-)	3.98 ± 3.22 (36)	0.41 ± 0.22 (8)	0.63 ± 0.81 (19)	0.91 ± 0.55 (3)
B	(-)	(-)	(+)	5.72 ± 2.30 (10)	1.25 ± 2.24 (4)	0.33 ± 0.40 (8)	0.22 ± 0.25 (3)
C	(-)	(-)	(++)	17.8 ± 29.6 (8)	4.32 ± 3.24 (3)	1.70 ± 1.00 (5)	1.24 ± 0.86 (2)
D	(-)	(-)	(+) (#)	11.1 ± 20.1 (18)	1.86 ± 2.38 (7)	0.86 ± 0.95 (13)	1.90 ± 2.70 (2)
E	(-)	(+)	(-)	6.80 ± 7.80 (83)	1.02 ± 1.51 (12)	1.36 ± 1.70 (65)	3.00 ± 1.80 (7)
F	(-)	(+)	(-)	24.9 ± 80.2 (24)	1.27 ± 0.80 (4)	1.87 ± 2.30 (34)	4.90 ± 3.20 (6)
G	(-)	(+) (#)	(-)	10.9 ± 39.1 (105)	1.08 ± 1.34 16)	1.54 ± 1.93 (99)	3.90 ± 2.60 (13)
H	(-)	(+)	(+)	55.5 ± 134.8 (35)	1.15 ± 0.23 (5)	2.30 ± 1.97 (33)	3.80 ± 4.10 (8)
I	(-)	(+)	(+)	135.6 ± 173.9 (8)	2.54 ± 1.45 (3)	2.47 ± 1.91 (15)	4.80 ± 4.29 (6)
J	(+)	-	-	228.4 ± 214.6 (18)	7.50 ± 9.0 (11)	5.50 ± 4.10 (12)	26.42 ± 7.49 (12)

表 4. 喫煙，受動喫煙と胎児胎盤発育

	本人	家庭内	家庭外	R. B. W	胎盤重量
A	(-)	(-)	(-)	100.7 ± 9.3 (35)	595 ± 80 (21)
B	(-)	(-)	(+)	99.7 ± 7.2 (11)	547 ± 63 (7)
C	(-)	(-)	(+)	102.4 ± 13.2 (7)	542 ± 60 (2)
D	(-)	(-)	(+) (+)	100.8 ± 9.7 (18)	546 ± 58 (9)
E	(-)	(+)	(-)	110.6 ± 15.5 (82)	580 ± 112 (59)
F	(-)	(+)	(-)	99.4 ± 15.2 (26)	580 ± 76 (14)
G	(-)	(+) (-)	(-)	101.9 ± 10.9 (108)	580 ± 106 (73)
H	(-)	(-)	(+)	103.3 ± 9.0 (36)	559 ± 109 (21)
I	(-)	(+)	(+)	106.2 ± 9.0 (14)	610 ± 96 (4)
J	(+)	-	-	101.0 ± 12.8 (12)	640 ± 83 (9)

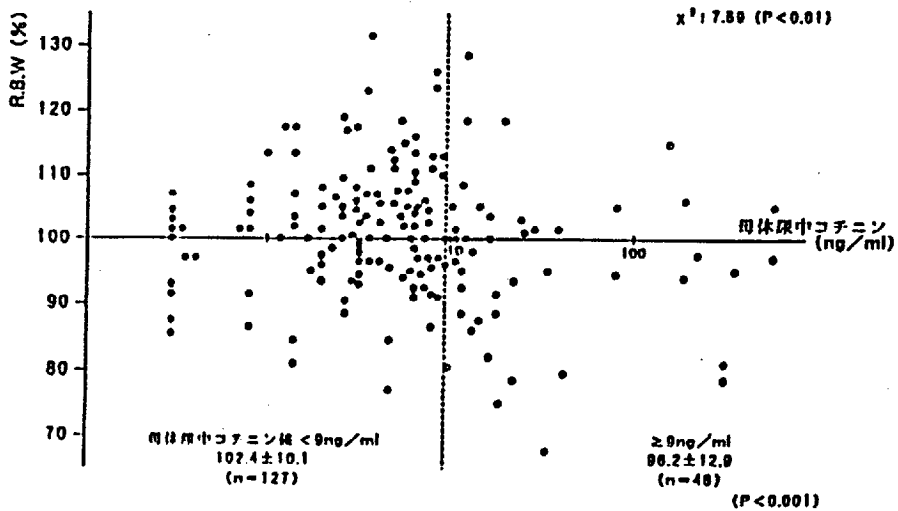
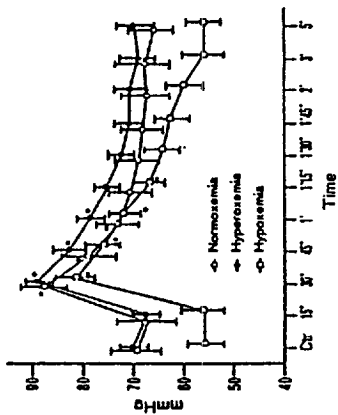


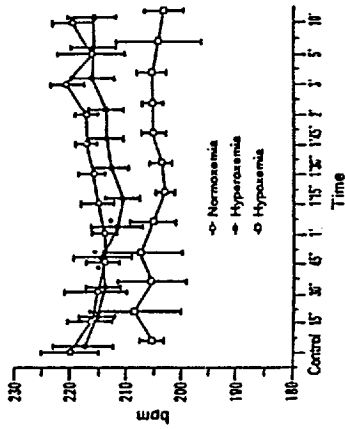
図 1. 母体尿中コチニンレベルと児発育

Maternal Blood Pressure
(hyperoxemia vs hypoxemia)



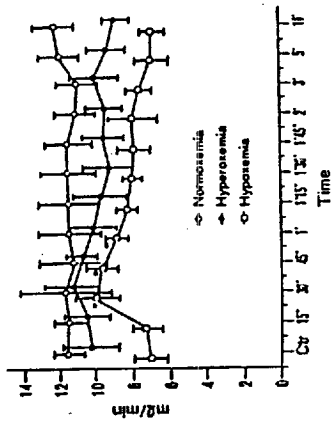
*p<0.05(vs control)

Maternal Heart Rate
(hyperoxemia vs hypoxemia)



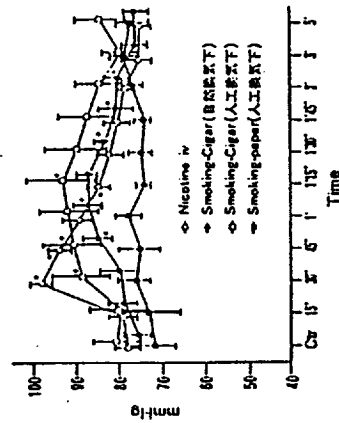
*p<0.05(vs control)

Maternal Blood Flow
(hyperoxemia vs hypoxemia)



*p<0.05(vs control)

Maternal Blood Pressure
(Nicotine iv vs Smoking)



*p<0.05(vs control)
Nic(Sp-R)30' vs Smk(Sp-R)15' : p<0.05

Fetal Blood Flow
(Nicotine iv vs Smoking)

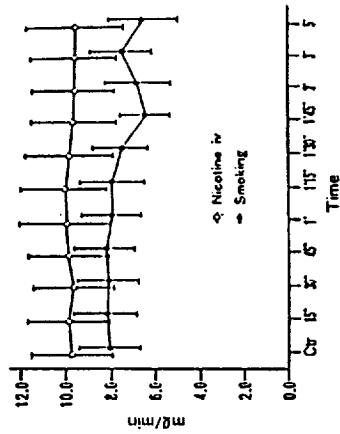
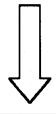


図 2. ニコチン及び喫煙の妊娠の妊婦モルモット母仔循環動態への影響



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1. 妊婦の喫煙及び受動喫煙に関する臨床的研究

妊婦の喫煙は胎児発育障害をはじめとする周産期異常を増加させることが知られている。しかしながら、受動喫煙の影響は余り明確でない。そこで本研究は妊婦の喫煙あるいは受動喫煙(Pas-sive Smoking:PS)の実態及びそれらの母児に及ぼす影響を検討した。これまでの類似の調査がその喫煙被爆の程度、期間に関する項目を妊婦の自己申告にのみ頼っている現状は一つの反省点である。一般に、自己喫煙に関してはそれを隠そうとするケースは別にして、その喫煙本数、期間を調査することである程度具体的なパラメーターを設定しうるのに反し、受動喫煙については何ら有効な指標はない。

そこで、我々は本調査を始めるにあたり、喫煙被爆を表す客観的なパラメーターとして、煙草の主成分の一つであるニコチンの代謝産物、コチニンに着目し、これまでの本課題に関する検討を行った。

まず、研究初年度は主に本測定系の確立に関する基礎的検討を中心に、又、昨年度には母体尿、血液、新生児尿、臍帯血及び羊水の各コンパートメントでのコチニン濃度を測定する一方で、妊婦を対象に喫煙或いは受動喫煙に関するアンケート調査を施行し、喫煙被爆の実態の一部を解析し報告してきた。本年度はこうした一連の成績に、さらに母乳に関する検討成績を加えて最終報告としたい。