

急·慢性一酸化炭素中毒이 妊娠 白鼠子宮에 미치는 影響에 관한 研究*

—病理組織學的 및 組織化學的 所見을 中心으로—

The Histo-pathological and Histo-chemical Studies on the Effects of Acute and Chronic Carbon Monoxide Poisoning in Gestated Rat Uterus

서울大學校 醫科大學 豫防醫學敎室

金仁達·尹德老·金容益

서울大學校 醫科大學 產婦人科學敎室

申冕雨·李孝杓·金東進

緒 論

一酸化炭素(以下 CO로 略稱)中毒이 妊娠에 미치는 影響에 關하여서는 臨床的으로나 實驗的으로 많은 報告가 있다. 臨床的으로는 Breslau(1859)가 燈火가스에 中毒된 妊娠婦가 死産한 例를 發表한 以來, 在胎期間中 CO에 暴露됨으로서 誘發된 것으로 생각되는 死亡, 畸形, 精神身體異狀의 臨床例들이 많이 알려지게 되었다(Curtis, 1955). 實驗的으로는 妊娠中 CO에 中毒된 動物에서 産仔의 數, 體重의 減少를 볼 수 있을 뿐만 아니라, 流産·死産率이 높다는 報告가 있으며(林等, 1977; 趙等, 1978; 趙, 1979) 畸形을 觀察하였다는 業績도 있다(崔等, 1975). 臨床的으로는 急性中毒의 例만이 알려져 있으나 實驗的으로는 慢性으로 低濃度에 長期暴露한 例에 있어서도 急性中毒과 비슷한 結果가 나타나게 된다는 事實도 알려지게 되었다(尹, 1975; 李等, 1974; 林等, 1977; 趙等, 1978; 趙, 1979).

成人에 있어 CO中毒의 機轉은 血色素(以下 Hb)가 CO와 結合하여 Carboxyhemoglobin(以下 HbCO)을 形成하여 酸素運搬을 阻害하고 HbCO가 많아지면 血色素에서 酸素가 잘 解離되지 않는 이른바 二重作用에 의하여 組織에 低酸素症을 일으키게 되는 것이다. 胎兒의 경우에는 우선 母體에 의해 吸入된 CO가 母體血液中的 Hb과 結合하여 HbCO를 形成하게 되고 이 CO는 다시 胎盤을 통하여 胎兒의 血色素과 結合한다는 事實이 報告되고 있다(Derobert, 1949). 따라서, 外氣의 CO

濃度가 一定하고 母體가 生存한채로 相當한 時間이 經過되면 母血의 HbCO濃度는 胎兒血의 HbCO濃度와 平衡(Equilibrium)을 이루게 되는 것이다(Hill, 1977). 胎兒는 低酸素症에 대하여 강한 抵抗力을 가지고 있지만 어느 程度 以上の 低酸素狀態는 極端的으로는 死亡으로부터 些少한 發育低下에 이르기까지 多樣한 損傷을 誘發할 수 있다. 이 損傷은 低酸素狀態의 程度, 即, HbCO의 濃度, 暴露持續時間, 暴露當時 胎兒의 發育段階, 個體差 等に 의하여 決定된다.

그러나, 이러한 胎兒의 損傷이 全的으로 CO에 의한 低酸素症으로 誘發된 窒息때문인가 하는 點은 아직 論難의 餘地가 있다. 宋等(1977)은 妊娠中 每日 1,000ppm의 CO에 1時間씩 中毒시킨 妊娠白鼠의 終末胎盤에서 循環障礙와 退行性變化의 病理的所見을 觀察하여 報告한 바 있고 Tedeschi等(1956)은 妊娠中인 마우스에 低酸素症을 일으켰을 때 胎仔의 體內에서 여러가지 形態의 血管增殖이 일어나 過誤腫의 缺損(hamartomatous defect)이 일어나는 現象을 觀察하였으며 Onroy等(1976)은 28週後의 胎兒死亡例에서 胎盤을 檢索한 結果 많은 例에 있어 血管病變이 瀰漫性으로 나타남을 報告한 바 있다.

以上の 研究結果를 綜合하여 보면 CO中毒에 의한 胎兒死亡의 機轉은 두 가지로 要約할 수가 있다. 첫째는 高濃度의 HbCO形成으로 인한 低酸素狀態가 相當한 時間동안 持續되어 胎兒가 直接的인 窒息死를 일으키는 경우이고 둘째는 HbCO形成으로 인한 低酸素狀態가 子宮, 胎盤, 胎兒에 病理的組織變化를 招來한 結果 二次的으로 胎兒가 死亡하거나 畸形이 誘發되고 輕한 경우에는 發育不全의 要因으로 作用하게 되는 機轉이다.

*本 研究은 1979年度 서울大學校 醫科大學 敎授研究費의 補助를 받았음.



물론 이 두가지 機轉이 各其他律인 것이 아니고 前述한바와 같이 低酸素의 程度, 暴露持續時間等에 의하여 決定되는 것으로 보는 것이 妥當할 것이다. Curtis 등(1955)이 蒐集한 20例의 臨床例에서도 볼 수 있는 바와 같이 胎兒가 窒息死亡 정도의 HbCO濃度 라면 母體는 이미 死亡하는 경우가 대부분일 것으로 생각되기 때문에 母體가 生存한 경우에 流產, 死産이 일어나거나 畸形兒 또는 發育不全兒가 出生하게 되는 경우에는 두번째 機轉이 主要作用하였을 것으로 보아야 될 것이다. 宋等(1977)의 實驗에서 觀察된 結果도 두번째 機轉의 重要性을 뒷받침하고 있다.

CO中毒에 있어서 胎兒 및 胎兒의 發育을 主管하는 子宮에서 일어나는 病理的變化에 대하여는 報告된 業績이 별로 없다. 이에 著者는 妊娠經過中 CO에 中毒되었을 경우 各種妊娠損耗과 産仔에서 볼 수 있는 變化의 機轉을 糾明코자 病理組織學的 및 組織化學的인 研究를 遂行하여 그 結果를 이에 報告하는 바이다.

實驗方法

1. 實驗動物

本 實驗에서는 妊娠期間이 21~22日로 比較的 짧고 妊娠確認이 容易하여 實驗하기에 便利한 Sprague-Dawley系 白鼠 46마리를 使用하였다. 交尾當時 어미 쥐의 體重은 200~250g이 되는 것을 選別하였다.

2. 實驗方法

1) 交尾 및 受胎確認

成熟한 雌白鼠를 同一한 條件에서 飼育하여 交尾시킨 뒤 다음 날 아침 膣栓(Vaginal plug)이 生成됨을 確認하였고 이어 塗抹標本을 관찰하여 精子가 發見되면 受胎가 이루어진 것으로 看做하여 이 날을 妊娠 第1日로 起算하였다. 妊娠의 經過는 週期的으로 體重增加를 觀察하여 確認하였다.

2) 暴露實驗

CO는 加熱된 濃黃酸에 蟻酸을 點滴시켜 가스 Bag에 捕集하였으며 이때 發生한 CO는 그 濃度가 95~97%가 되므로 이를 一般大氣로 稀容하여 願하는 濃度의 CO를 만들었다.

體重을 測定한 후 잠서 休息期를 갖게 한 다음 透明한 아크릴로 만든 直徑 24cm, 길이 74cm의 원통형 暴露裝置에 白鼠를 넣고 CO를 送入하면서 赤外線—酸化炭素分析器(Infra-red CO Analyzer, 英 Grubb-Parsons社, Model 20)과 一酸化炭素檢知管을 使用하여 一定濃度與否를 檢定하였다. 酸素分析器(Oxygen Analyzer, 美 Taylor社, Type OA 269)를 利用, 酸素濃度를 18~20%로 維持시켰으며 暴露中 發生되는 濕氣를 除去하기 위해 Soda lime을 裝置內에 두었고 裝置內 溫度는 20~25°C를 維持하였다.

3) 暴露條件 및 觀察時期

急性暴露群은 白鼠의 경우 妊娠期間中 Embryo期の 末期인 妊娠 第16日을 暴露時期로 定하였는데 이 時期는 Metamorphosing Embryo Stage로써 Embryo의 形成이 거의 完了되어 畸形胎兒發生 및 流產의 危險이 比較的 낮은 時期이다. Witschi의 標準期(Standard Stage)로 換算하여보면 (Witschi, 1972), 이 時期는 人體에서는 約 妊娠 56日에 該當된다. 暴露時의 CO의 濃度는 豫備實驗을 通하여 暴露後 15분이 經過하면 대체로 昏睡狀態에 빠져 23分 以上이 되면 死亡에 이르게 되는 4,500~5,000ppm을 採擇하였으며, 暴露時間은 이 濃度에서 最大可能暴露時間인 20分으로 하였다. 23마리의 急性暴露群中에서 8마리는 暴露가 끝나는 즉시 開腹하여 暴露當時의 病理組織學的 및 組織化學的 變化를 觀察하였으며 나머지 15마리는 第20日에 開腹하여 妊娠이 終了되기 直前의 狀態를 觀察하였다. 이는 白鼠가 보통 妊娠 第21~23日에 自然分娩하므로 分娩後에는 同一한 條件에서 觀察하기가 곤란하

Table 1. The experimental groups classified by exposure conditions

Groups	No. of rats	Date of laparotomy during gestation	Date of exposure during gestation	Concentration of CO (in ppm)	Duration of exposure
Control	Cont-1	8	16th day	—	—
	Cont-2	30	20th day	—	—
Acute	A-1	8	16th day	16th day	4,500~5,000
	A-2	15	20th day		
Chronic	C-1	8	16th day	13~16th day	400
	C-2	15	20th day		

기 때문에 취한措置였다.

低濃度慢性暴露群은 妊娠 第13~16일에 400ppm의 CO를 8時間씩 4日間 暴露시켰다. CO의 濃도와 暴露持續時間은 權等(1967)의 CO汚染實態調査結果, 住居環境內에서 500ppm程度의 CO를 測定할 수 있었다는 報告와 作業場의 勤勞時間이 8時間이라는 點 등을 考慮한 것이다. 한편 前述한 Witschi의 標準期에 의하면 人體에서는 이 暴露時期가 妊娠 第40~50일에 該當하게 된다. 慢性暴露群에서도 역시 23마리 中 8마리는 暴露가 完了되는 即時 開腹하고 나머지 15마리는 妊娠 第20일에 開腹하여 暴露當時와 妊娠終了 直前의 狀態를 觀察하였다. 이를 要約하면 Table 1과 같다.

4) 病理組織學的 및 組織化學的 觀察

妊娠白鼠 一匹當 平均 10~15마리의 胎仔中에서 3胎座는 組織化學檢査에, 나머지는 病理組織學的檢査를 實施하였다. 組織檢査用은 10% 中性포르말린溶液에 固定하고 파라핀包埋하여 4~5 μ 의 片을 만들었으며, Hematoxylin-eosin染色을 施行하여 光學顯微鏡으로 檢鏡하였다. 組織化學的檢査를 위해서는 胎盤과 子宮의 中心部를 橫斷하는 組織의 切片을 만들어 -20°C의 Frozen medium으로 凍結시킨 후 即時 凍結切片器(Cryocut, A.O.)를 써서 10 μ 두께로 薄切하였다. NADH diaphorase, Succinic dehydrogenase(SDH), Lactic dehydrogenase(LDH), Alkaline phosphatase, Acid phosphatase 등의 染色은 다음과 같이 施行하였다.

① NADH diaphorase: Farber 등의 方法을 使用하였으며 0.2M phosphate buffer(pH 7.4) 4ml, Nitro BT (1mg/ml) 4ml, 蒸溜水 4ml와 NADH 10mg의 比率로 混合하여 만든 基質溶液을 使用하여 37° 恒溫器內에서 30分間 反應시켰다.

② SDH: Naclas 등의 方法을 따라 0.2M phosphate buffer(pH 7.6) 5ml, Nitro BT溶液(1mg/ml) 10ml 및 0.2M Sodium succinate 5ml의 比率로 混合하여 만든 基質溶液을 使用하여 37°C 恒溫器內에서 3時間동안 反應시켰다.

③ LDH: Scapelli 등의 方法에 의해서 0.06M phosphate buffer(pH 7.0) 2.5ml, 60% Sodium DL-lactate 0.2ml, NAD 6.6mg, 0.1M NaCN (pH 7.0) 1ml, 0.005M $\text{MaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1ml, Nitro BT 2.5ml, 蒸溜水 2.8ml, Polyvinyl pyrrolidone 750mg의 比率로 混合하여 만든 基質溶液에 37°C 恒溫器內에서 30分間 反應시켰다.

以上の 3가지 方法에서는 모두 Nitro BT를 使用하였기 때문에 酵素活性도가 클수록 Diformazan生成量이 많아지게 되고 같은 暗青色 또는 靑紫色을 띄게 된다.

즉, 酵素의 活性도는 暗青色 또는 靑紫色의 強度에 比例하게 된다.

④ Alkaline phosphatase: Burstone의 方法에 따라 0.2M Tris buffer(pH 9.2) 25ml, Naphthol AS-biphosphoric acid 5mg, Dimethyl formamide 0.2ml, 蒸溜水 25ml, Red violet LB-salt 30mg의 比率로 試液을 混合하고 Whatman No. 2로 濾過하여 만든 基質溶液에 37°C 恒溫器內에서 30分間 反應시켰다.

⑤ Acid phosphatase: Burstone 등의 方法을 따라 0.2M Acetate buffer (pH 5.4) 25ml, Naphthol AS-biphosphoric acid 5mg, Dimethyl formamide 0.2ml, 蒸溜水 25ml, Red violet LB-salt 30mg의 比率로 混合하여 만든 基質溶液을 Whatman No. 2로 濾過한 後 組織片과 37°C 恒溫器內에서 3時間동안 反應시켰다.

以上の 2가지 phosphatase 染色方法에서는 Red violet LB-salt를 使用하였으므로 酵素의 活性도는 赤色の 強度에 比例한다.

以上の 組織化學的反應의 判定에서는 色變化的 程度에 따라 酵素의 活性도를 0:陰性, ±:微弱, +:輕度, ++:中等度와 卅:強反應 등으로 各各 表示하였다. 또한 對照群을 同一한 條件下에서 反應시키고 觀察하여 比較의 基準으로 삼았다.

實驗成績 및 考察

白鼠의 組織化學的構造도 人體의 것과 같이 子宮內膜, 子宮筋層, 漿膜 등으로 構成되어 있으며 子宮筋層은 다시 內筋肉層과 外筋肉層으로 나뉜다.

一旦 妊娠이 되면 子宮內膜은 脫落膜으로 變形되어 胎盤이 附着하게 되며 受精卵이 着床된 部位의 內筋肉層은 胎盤의 基底部로부터 糖原細胞의 浸潤이 있게 될 뿐만 아니라, 또 自體의 筋細胞로 肥大되고 空胞變成을 일으켜 superficial dense subplacental zone을 形成하게 된다. 深層部에서는 相當히 큰 血管들이 形成되고 血管周圍에는 concentric하게 여러層의 空胞細胞와 淋巴球가 存在하고 있다. 子宮筋層의 外筋肉層은 肥大化하는 것이 主所見인 것으로 알려져 있다.

그러므로 組織學的 및 組織化學的檢査은 上記한 組織學的特性을 考慮하여 胎盤下 子宮筋層(subplacental myometrium)의 變化를 重點적으로 觀察研究하였다.

1. 病理組織學的의 所見

Cont-1群에서는 胎盤下子宮筋層에 中等度の 空胞性變化와 輕微한 鬱血 및 淋巴球의 浸潤을 觀察할 수 있었고 纖維素樣壞死는 1例에서 輕微하게 局部的으로 存在하였다. A-1群에서는 胎盤下子宮筋層의 表層部에서

空胞性變化的 顯著한 增減을 볼 수는 없었으나 纖維素樣壞死와 淋巴球의 浸潤이 輕微하게 增加되어 있었고 鬱血은 深層部에서만 觀察할 수 있었으며 血管壁自體의 變化도 없었다. 子宮內膜에서는 空胞變成을 비롯한 다른 CO에 의한 變化가 惹起된 것 같지 않았다. C-1群에서는 輕微한 鬱血을 제외하고는 거의 正常對照群과 類似하여 特異한 所見이 없었다.

以上の 結果를 綜合하여 볼 때 高濃度短期 및 低濃度長期 CO暴露後의 白鼠妊娠子宮筋層의 病理組織學的變化는 鬱血現象과 局所性的 輕微한 纖維素樣壞死라고 要約할 수 있겠다.

Cont-2群에서는 胎盤下子宮筋層에 中等度の 空胞性變化和 輕微한 淋巴球의 浸潤 및 鬱血을 觀察할 수 있었으며 第16日의 것과 別差異는 없었다. A-2群에서는 역시 胎盤下子宮筋層이 中等度の 空胞性變化和 輕微한 鬱血 및 淋巴球의 浸潤을 觀察할 수가 있었고 纖維素樣壞死는 나타나지 않았다. 子宮內膜에서도 特異所見이 없었다. 胎兒가 死亡하여 胎盤이 吸收되고 있는 部位의 子宮筋層에서도 炎症性細胞浸潤이나 纖維素樣壞死가 觀察되지는 않았다. C-2群에서도 一般的으로는 正常對照群과 意味있는 差異點을 發見할 수는 없었다. 다만 妊娠이 途中에 中斷되어 胎盤이 吸收되고 있는 2例에서는 심한 纖維素樣壞死와 好中球의 浸潤, 微細膿瘍(micro-abscess) 등을 觀察할 수 있었다.

以上の 所見들을 綜合하여 볼 때 妊娠期間途中에 CO에 暴露되었다 할지라도 妊娠이 中絶되지 않고 胎仔가 生存하여 있으면 子宮自體에는 對照群과 比較하여 큰 變化가 있다고 말할 수는 없겠으며 다만 途中에 妊娠中絶된 例의 一部에서는 胎座의 子宮筋層에 纖維素樣

壞死와 好中球의 浸潤을 나타낼 수도 있다고 思料된다(Table 2).

잘 알려져 있는 바와 같이 CO中毒의 機轉은 첫째로는 CO가 O₂보다 210배의 親和力을 가지고 있어 低濃度에서도 많은 量의 Hb과 結合하여 HbCO를 形成하기때문에 組織으로 運搬되는 O₂의 絕對量이 減少되는 것이고 둘째는 HbCO의 存在下에서는 HbO₂의 酸素解離曲線이 左側으로 移動되므로 이로 因하여 組織에서 酸素의 解離가 徐徐히 일어나서 組織에서의 低酸素症이 일어나게 됨은 既述한 바와 같다. 이외에도 高濃度の CO分壓下에서 細胞의 酸素代謝過程에 重要한 役割을 하고 있는 Cytochrome oxidase A₃의 作用을 抑制하거나 赤血球內 phosphoglucomutase의 非活性化 등 酵素에 對한 作用을 考慮할 수 있고 또 myoglobin과 結合하여 carboxymyoglobin을 形成하여 筋肉運動麻痺의 誘發 등의 可能性이 있으나 이들의 役割은 그리 크지 않은 것으로 생각되며 또 急性高濃度中毒時에나 나타날 수 있는 機轉으로 보여지고 있다. 따라서, CO中毒에 대해 組織은 低酸素性低酸素症(Hypoxic hypoxia)에 나타나는 反應을 보이게 되는 것이다(Campbell, 1929).

低酸素症에 관한 病理組織學的 變化는 第一段階로써 毛細血管과 靜脈의 擴張이 있고, 第二段階로써 血流의 增加가 일어나 마침내는 浮腫과 出血을 일으키게 되는 것으로 알려져 있다(尹, 1969). 酸素가 不足한 高山地帶의 住民들에서는 馴化現象으로써 腦, 心臟, 骨格筋 등의 毛細血管이 增殖하는 現象을 觀察할 수 있다.(Miller, 1974). CO中毒에 있어서도 가장 基本的인 機轉은 低酸素症에 依한 것이기 때문에 急性中毒의 경우 全身的으로 血管의 擴張과 鬱血, 그리고 肺, 肋膜, 心

Table 2. The histopathological changes resulted from CO exposure in gestated uterus of rats

Finding	Group	—	±	+	++	≡	Group	—	±	+	++	≡
Fibrinoid necrosis	Cont-1	7	1				Cont-2	21	9			
	A-1	5	2	1			A-2	14	1			
	C-1	7	1				C-2	12	1	1	1	
Vacuolar cells	Cont-1		2	6			Cont-2			18	12	
	A-1		1	7			A-2			7	8	
	C-1		2	6			C-2			8	7	
Congestion	Cont-1	2	5	1			Cont-2		25	5		
	A-1		4	3	1		A-2		14	1		
	C-1		5	3			C-2		12	3		
Inflammatory cells	Cont-1	4	3	1			Cont-2	2	20	8		
	A-1	1	6	1			A-2	2	11	2		
	C-1	2	5	1			C-2	1	10	3	1	

囊, 子宮, 腸, 粘膜, 腦 등의 主要器管에서 點狀出血을 觀察할 수가 있다. 특히 CO中毒時 가장 甚한 損傷을 입는 腦組織에 關하여는 많은 報告가 있는 바 이를 綜合하면 血管擴張, 鬱血 그리고 이로 인해서 浮腫, 出血, 壞死 등을 일으키며 神經細胞는 腫脹, 慢性脫水 등의 여러가지 退行性變化가 일어난다고 한다.

李等(1977)은 白鼠의 急性 CO中毒時 心筋에서의 變化를 觀察한 結果, 鬱血과 心筋間隔에 微弱하나마 出血이 일어나 있는 것을 報告한 바 있다.

CO中毒이 妊娠過程에 여러가지 惡影響을 미치고 있음이 여러 側面에서 알려져 있음에도 불구하고 CO中毒이 妊娠中인 子宮, 胎盤 및 胎兒自體에 주는 組織病理學的인 影響에 對한 報告는 喫煙妊娠婦의 胎兒體重에 關한 것 以外에는 찾아보기 어렵다. 다만 最近 宋等(1977)은 慢性CO中毒時 白鼠의 胎盤에서 일어나는 病理組織學的인 變化樣相을 報告한 바가 있는데 이에 의하면 迷路에서는 甚한 母血液의 鬱血과 母洞의 擴張 및 洞壁의 部分的인 破裂이 있었고 基底部에 인접된 迷路는 洞壁이 肥厚되고 母血液의 減少로 인한 局所性貧血을 나타냈으며 營養細胞의 退行性變化가 있었다고 指摘하고 있다. 基底部에서도 鬱血, 血栓形成, 糖原細胞의 細胞崩壞(cytolysis), 巨大細胞의 退行性變化 등을 觀察할 수 있었다. 이런 所見은 CO中毒으로 인한 低酸素症이 血管組織에 變成을 일으켜 循環障礙를 招來하여 母·胎兒血中에서 HbCO의 濃度가 相當히 低下된後에 酸素 및 營養供給에 支障을 일으켜 胎盤과 더불어 胎兒에 二次的인 病變을 일으키게 한 것으로 생각된다.

本研究에서는 胎盤이 着床되어 있는 子宮部位에서의 變化를 重點으로 觀察하고자 하였다. 그 結果 實驗群에서 鬱血과 局所性的 輕微한 纖維素樣壞死, 淋巴球의 浸潤 등을 볼 수가 있었는데 이런 現象은 다른 臟器에서 나타났던 病變과 基本的으로 同一한 것이며 子宮에만 特異적으로 나타나는 것은 아니라고 생각되며 變化의 程度도 심하지 않아 이것만으로 特別한 意味를 부여하기는 힘든 것으로 생각된다.

2. 組織化學的 所見

本 實驗에서 얻어진 酸素活性的 變化에 대한 所見은 다음과 같다.

① NADH diaphorase: Cont-1群에서는 中等度 내지 強한 活性을 나타내어 靑紫色 또는 暗靑色으로 진하게 染色되었다. 部位別로는 子宮內膜에서 中等度 내지 強한 活性을 나타냈고, 胎盤下子宮筋層의 表層部에서는 中等度, 外筋內層에서는 中等度로 活性을 보여 주었다. 血管周圍에서는 中等度로 活性을 보여 주었다. A-1群

에서는 모든 部位에서 NADH diaphorase의 活性이 減少하였다. 部位別로 觀察하면 子宮內膜과 胎盤下子宮筋層의 表層部는 微弱 내지 中等度, 深層에서는 微弱, 外筋內層에서는 輕度の 活性으로 減退된 것을 볼 수 있었다. 다만 血管壁에서는 活性減少程度가 아주 적었다. C-1群은 A-1群과 類似한 變化樣相을 보여 주었다.

Cont-2群에서는 모든 層에서 全體的으로 中等度の 活性度를 나타내었고 Cont-1群과 큰 差異가 없었다. A-2群에서의 反應은 A-1群에서 보는 바와 같이 CO暴露直後 減少되었던 活性도가 Cont-2와 같은 水準으로 回復되어 中等度の 反應을 보여 주었다. 다만, 子宮內膜에서는 活性이 回復되지 못하고 A-1에서의 것과 비슷하다. 妊娠途中에 流産되어 胎盤이 吸收되고 있는 部位의 子宮筋層에서도 有意한 活性度減少를 觀察할 수 있었으나 胎盤直下部的 酵素活性은 減少되어 있었다. C-2群에서의 變化는 Cont-2群에 比較하여 特異한 所見을 觀察할 수 없었다(Table 2).

② SDH: Cont-1群에서 SDH의 活性은 NADH diaphorase보다 弱하여 輕度 내지 中等度로 染色되었으며 연한 靑紫色 내지는 연한 暗靑色으로 나타났다. 部位別로 觀察하면 子宮內膜에는 中等度の 活性을 나타내었으나 子宮筋層에서는 微弱 내지 輕度の 活性을, 血管壁에서는 거의 微弱한 反應을 나타내 주었다. A-1群에서는 子宮內膜과 子宮筋層에서 活性이 減少되었으나 血管壁에서는 아무런 差異도 없었다. C-1群은 A-1群과 類似한 反應을 보였으나 變化의 幅은 더 작은 것이었다.

Cont-2群에서 子宮內膜은 Cont-1群보다도 活性도가 低下되었다. 子宮筋層과 血管에서의 活性도는 反對로 全般的으로 增加하는 傾向이 뚜렷하였다. A-2, C-2群의 反應은 Cont-2群과 全體的인 傾向은 同一하지만 全層에 걸쳐 一律적으로 活性도가 낮았다. 妊娠途中에 CO中毒으로 인해 流産된 胎盤의 例에서 胎盤下子宮筋層의 表層部는 胎盤의 直下部에서 活性이 減少되었으나 深層部에서는 正常對照群과 類似하였다(Table 4).

③ LDH: Cont-1群에서는 全般的으로 LDH의 活性이 弱해서 軟한 靑紫色 내지 軟한 暗靑色으로 染色되었다. A-1群에서는 活性이 더욱 弱해지고 全般的으로 減少하는 傾向이 있었으며, C-1群은 Cont-1群과 恰似한 結果를 보여주었으나 오히려 增加된 活性을 나타내었다.

Cont-2群에서 子宮內膜과 子宮筋層은 染色도가 달랐다. 子宮內膜은 暗靑色으로 筋層은 靑紫色으로 나타나 두 層의 酵素活性도가 相異한 것으로 보였다. 血管壁의 活性은 微弱하고 Cont-1群보다 減少되어 있었다.

A-1群의 活性度는 Cont-2群에 비해 특별한 差異를 볼 수 없었다. 子宮內膜에 있어서는 活性도가 減退된 것 같았다. C-2群의 變化는 Cont-2群과 差異가 없었다 (Table 5).

宮內膜과 血管, 그리고 子宮筋層의 酵素活性도가 顯著한 差異를 가지고 있다는 點이 特徵的이었다. 前者의 活性도는 아주 높고, 後者는 極히 낮았다.

Cont-1群에서는 子宮內膜과 血管에 中等度 내지는 強한 活性을 나타냈으나 子宮筋層에서는 活性이 전혀 없

④Alkaline phosphatase: Alkaline phosphatase는 子

Table 3. The changes of NADH diaphorase activity resulted from CO exposure in gestated uterus of rat

Site	Group	—	±	+	++	##	Group	—	±	+	++	##	
Endometrium	Cont-1			1	6	1	Cont-2			2	11	2	
Surface epithelium	A-1		1	5	2		A-2			4	1		
	C-1			6	2		C-2	1		10	5		
Myometrium Inner layer (subplacental)	Superficial	Cont-1			2	5	1	Cont-2			4	10	1
		A-1		3	5			A-2			6	9	
		C-1		3	4	1		C-2	2		8	5	
	Deep	Cont-1			5	3		Cont-1	2		5	8	
		A-1		6	2			A-2			8	7	
		C-1		5	3			C-2	2		7	6	
	Outer layer	Cont-1			3	5		Cont-2	1		5	9	
		A-1		1	6	1		A-2			3	12	
		C-2		1	5	2		C-2	2		12	1	
	Muscular artery	Cont-1			1	7		Cont-2	1		5	9	
		A-1			3	5		A-2			3	12	
		C-1			3	5		C-2	2		12	1	

Table 4. The changes of SDH activity resulted from CO exposure in gestated uterus of rats

Site	Group	—	±	+	++	##	Group	—	±	+	++	##
Endometrium surface epithelium	Cont-1			3	5		Coet-2		2	12	1	
	A-1			6	2		A-2		5	9	1	
	C-1			6	2		C-2		4	11		
Myometrium Inner layer (subplacental)	Superficial	Cont-1		3	5		Cont-2		3	12		
		A-1		6	2		A-2		5	10		
		C-1		6	2		C-2		6	9		
	Deep	Cont-1		6	2		Cont-2		1	10	4	
		A-1		8			A-2		2	9	4	
		C-1		7	1		C-2		2	8	5	
	Outer layer	Cont-1		3	5		Cont-2		4	11		
		A-1		6	2		A-2		5	10		
		C-1		5	3		C-2		5	10		
	Muscular artery	Cont-1		7	1		Cont-2		12	3		
		A-1		7	1		A-2		11	4		
		C-1		7	1		C-2		12	3		

Table 5. The changes of LDH activity resulted from CO exposure in gestated uterus of rats

Site	Group	-	±	+	++	Group	-	±	+	++	
Surface Endometrium epithelium	Cont-1	2	6			Cont-2	2	12	1		
	A-1	4	4			A-2	4	10	1		
	C-1	2	5	1		C-2	2	12	1		
Myometrium Inner layer (subplacental)	Superficial	Cont-1	2	6			Cont-2	12	3		
		A-1	3	5			A-2	12	2	1	
		C-1	1	6	1		C-2	11	4		
	Deep	Cont-1	3	5			Cont-2	11	4		
		A-1	4	4			A-2	11	4		
		C-1	4	4			C-2	10	5		
	Outer layer	Cont-1	2	5	1		Cont-2	3	10	2	
		A-1	5	3			A-2	4	10	1	
		C-1	2	5	1		C-2	4	10	1	
Muscular artery	Cont-1	2	6			Cont-2	10	5			
	A-1	4	4			A-2	12	3			
	C-1	3	5			C-2	11	4			

거나 극히 微弱하였다. 特히 深層部の 活性은 전혀 없었다. 그러나 表層部에서는 局所的인 增加를 觀察할 수 있었다. A-1群은 子宮內膜과 血管의 酵素活性이 약간 減少하는 듯했으나 胎盤下子宮筋層의 表層部에서는 Cont-1群과 같이 局所的인 活性增加가 있었고 深層部에서는 活性이 없었다. C-1群은 A-1群과 同一한 傾向을 보여 주었다.

Cont-2群의 子宮內膜은 Cont-1群과 같은 경향이었으나 外筋肉層은 훨씬 增加하여 있었다. 外筋肉層은 역시 活性을 보이지 않았다. 血管은 外筋肉層의 medium-sized arteries 에 강한 活性을 나타내었으나 Cont-1群 보다는 弱한 것이었다. A-2群에서는 子宮內膜에서 약간의 減少를 보였으나 子宮筋層과 血管의 漿膜에서는 Cont-2에 비해 有意義한 差異를 나타내지 않았다. C-2群에서도 역시 子宮內膜에서만 약간의 減少를 나타낼 뿐 以上の 所見과 類似한 反應을 나타내었다. (Table 6)

⑤ Acid phosphatase: 이 酵素는 Alkaline phosphatase와 類似한 反應을 보여 活性度에 따라 赤色으로 染色되는데 Cont-1群에서는 子宮內膜에 中等度 反應을 胎盤下子宮筋層의 表層部에 輕度の 活性을 나타내었고 外筋肉層에서는 微弱한 反應을 medium-sized arteries 의 adventitia에서는 輕度の 活性을 各各 나타내었다. A-1 群에서는 全部位에서 若干씩 活性이 減少되었으며 C-1群에서도 마찬가지였으나 減少의 程度가 더 심하였다.

Cont-2群에서는 子宮內膜에서 中等度, 胎盤下子宮筋層에서는 輕度の 活性을 나타내어 Cont-1群보다 活性이 增加한 反面 그밖의 層에서는 活性이 減少하였다. A-2 群에서는 子宮內膜 內筋肉層에서는 減少傾向을 보였으나 外筋肉層과 血管에서의 變化는 Cont-2群과 類似하였다. C-2群은 A-2群과 비슷한 所見을 보여 주었으나 活性減少의 程度가 큰 것 같았다. 妊娠中 流產으로 胎盤이 吸收되고 있는 胎盤下子宮筋層에서는 表層부와 深層部에서 약간의 酵素活性減少를 나타내었다 (Table 7).

H&E 染色에 依하여서는 나타나지 않는 變化도 組織化學的檢索을 通하여 觀察이 可能함이 알려져 있다. 酵素變化는 形態學的 變化보다도 훨씬 銳敏하게 그리고 初期의 機能的變化的 段階에서 일어나는 것이 通例이기 때문이다. 그러므로 本實驗에서는 生物學的 酸化過程(biological oxidation)에 關與하는 NADH diaphorase, tricarboxylic acid 回路에 必須的인 SDH, 嫌氣性解糖作用인 Embden-Meyerhof 經路에 關與하는 LDH, 磷酸加水分解酵素인 Alkaline phosphatase, Acid phosphatase 등의 活性度가 CO中毒時 어떻게 變化하는 지를 觀察하였다.

CO中毒時 代謝過程의 變化和 酵素活性의 變化를 觀察한 研究者들은 CO에 의해 好氣性代謝過程인 TCA 回路과 生物學的 酸化過程은 抑制되는 反面 嫌氣性解糖過程은 增加하게 된다는데 意見의 一致를 보고 있다. 纈徑의 線條體에 나타나는 變化를 報告한 李(1976)는

Table 6. The changes of alkaline phosphatase activity resulted from CO exposure in gestated uterus of rats

Site	Group	—	±	+	卍	卍	Group	—	±	+	卍	卍
Surface Endometrium epithelium	Cont-1				3	5	Cont-2				7	8
	A-1			2	5	1	A-2			3	9	3
	C-1			3	4	1	C-2			3	11	1
Myometrium Inner layer (subplacental)	Superficial	Cont-1	2	6			Cont-2	4	9	2		
		A-1	2	5	1		A-2	1	11	3		
		C-1	2	6			C-2	2	12	1		
	Deep	Cont-1	1	6	1		Cont-2					
		A-1	2	6			A-2	15				
		C-1	2	5	1		C-2	14	1			
	Outer layer	Cont-1	8				Cont-2	15				
		A-1	8				A-2	15				
		C-1	8				C-2	15				
Muscular artery	Cont-1				3	5	Cont-2			7	8	
	A-1				4	4	A-2			7	8	
	C-1				4	4	C-2			7	8	

Table 7. The changes of acid phosphatase activity resulted from CO exposure in gestated uterus of rats

Site	Group	—	±	+	卍	Group	—	±	+	卍	卍
Endometrium Surface epithelium	Cont-1			3	5	Cont-2			2	8	5
	A-1		3	4	1	A-2			1	9	5
	C-1		4	3	1	C-2			1	9	5
Myometrium Inner layer (subplacental)	Superficial	Cont-1	1	5	2	Cont-2	1	8	6		
		A-1	4	3	1	A-2	6	5	4		
		C-1	5	2	1	C-2	6	9			
	Deep	Cont-1	2	4	2	Cont-2	5	10			
		A-1	5	2	1	A-2	8	7			
		C-1	6	2		C-2	7	8			
	Outer layer	Cont-1	5	3		Cont-2	15				
		A-1	8			A-2	15				
		C-1	7	1		C-2	15				
Muscular artery	Cont-1	3	5		Cont-2	10	5				
	A-1	5	3		A-2	10	5				
	C-1	4	4		C-2	10	5				

組織化學的 研究에서 LDH, G-6-PD等은 活性이 增加하는 反面 SDH, cytochrome oxidase의 活性은 減少한다는 所見을 報告하고 있다. 心筋에 있어서의 組織化學的 變化를 관찰한 李(1977)等도 亦是 LDH는 增加하고 SDH, DPNH等은 減少한다는 報告를 한 바 있다. 또한

Michal等(1959), More等(1960), Fox等(1959)도 低酸素症 때 心筋의 SDH와 DPNH는 減少되는 反面 LDH는 增加하는 現象을 報告한 바 있다. Gramer 및 Ruof(1968)는 CO中毒 患者 18名에서 血清 SDH는 減少하였으나 LDH는 別 變化가 없었음을 確認한 바 있다. CO

에 中毒되었을 때 嫌氣性解糖作用의 重要性을 뒷받침하여 주는 것으로서 朴等(1969)은 Anaerobic metabolic inhibitor인 sodium iodoacetate를 投與하여 본 結果 CO中毒에 대한 耐性이 현저히 減退되는 現象을 觀察하였다.

本 實驗結果에 있어서도 子宮 以下의 觀察한 바 있는 上述한 研究들과 대체로 所見이 一致하는 것을 볼 수 있다. NADH diaphorase, SDH等 組織의 에너지 代謝過程과 TCA回路에 關與하는 酵素들의 活性은 暴露直後에 觀察한 A-1, C-1群에서 相當한 減少를 볼 수 있었으나 그로부터 4日後 妊娠末期인 20日째에 觀察한 A-2, C-2群에서는 Cont-2群과 거의 같은 程度로 回復되어 있는 것을 볼 수 있었다. 이는 低酸素狀態에 있을 때는 供給되는 酸素가 不足하여 이를 代謝過程이 抑制되었다가 正常大氣를 呼吸하게 되면 점차로 機能이 回復되는 것으로 생각된다. 또한 一般적으로 子宮은 妊娠이 進行될수록 많은 에너지를 必要로 하며 이때문에 Cont-2群에서는 Cont-1群보다도 S.D.H 活性이 全般的으로 增加되어 있는 것으로 推定할 수 있겠다.

한편 嫌氣性代謝過程에 關與하는 LDH의 경우는 A-1群에서는 減少한 反面 C-1群에서는 增加하는 傾向을 가지고 있었다. CO中毒時 또는 低酸素症時에 LDH 活性의 變化에 關하여서는 相異한 結果들이 報告되었다. 李(1976)는 線條體에서 LDH의 增加가 CO에 暴露된 後約 1時間 後부터 增加한다고 하였고 林等(1970)은 오히려 0.7% CO에 8시간 暴露된 후 肝, 心, 腎, 腦에서 LDH가 減少하였다고 報告하였다. 李等(1978)은 心筋에서 LDH의 增加를 觀察하고 宋等(1978)은 暴露初期에 變化가 없거나 減少하다가 時間이 經過하면 增加한다고 報告하여 著者の 結果는 宋等の 觀察과 매우 恰似함을 알 수 있었다. 本 實驗에서 A-1群은 暴露持續時間이 不過 20分의 高濃度短期暴露였기 때문에 不明한 어떤 機轉에 의하여 LDH 活性이 減少되었다가 8時間씩 4時間 總 32時間동안 低濃度에 長期暴露되었던 C-1群에서는 TCA回路가 抑制된 것에 대한 代償作用으로 LDH의 活性이 增加하게 된 것이라고 解釋할 수 있겠다. 前述한 바와 같이 LDH는 子宮筋의 筋漿(sarcomplasm)內에 일어나는 嫌氣性代謝過程에 重要하며 특히 低酸素狀態에서 子宮에 ATP를 提供하는데 必須的인 役割을 하게 된다. 따라서 分娩中の 子宮에는 매우 높은 LDH 活性이 要求되며 Cont-2群의 子宮筋層에서 Cont-1群보다도 活性이 增加되어 있는 것은 이러한 理由에서일 것이다.

子宮에 있어서 Alkaline phosphatase와 Acid phosphatase의 役割은 確實히 알려져 있지 않다. 그러나,

妊娠時에도 子宮의 Alkaline phosphatase의 活性이 增加하고 특히 着床部位에서 顯著하다고 하며 estrogen에 의해 活性이 增加하는 것도 알려져 있다(Carsten, 1968). 두 酵素가 모두 약간씩 減少하는 傾向이 있었으나 低酸素症으로 因한 結果라고 하기에는 어려운 點도 否定할 수 없다.

以上の 所見을 綜合하여 보면 CO中毒은 子宮에 形態學的으로는 輕度의 變化를 보일 뿐이지만 組織化學的으로는 相當한 變化를 나타내는 것으로 생각된다. 그러나 지금까지 研究된 子宮과 胎盤의 病理的 變化가 妊娠의 損耗에 어떠한 意味를 가지는가 하는 것은 아직 確實한 解釋이 可能한 段階가 아니며 病理組織化學的인 變化는 時間과 段階에 따라 銳敏하고 微妙한 差異가 있는 것이 特徵이기 때문에 CO中毒時 誘發되는 低酸素症으로 因한 變化和 이로 因해 招來되는 結果에 對하여는 여러 側面에서의 考察이 要望된다고 보아야 할 것이다.

總括 및 結論

妊娠中 急·慢性 CO中毒이 妊娠損耗率을 增加시키고 胎兒의 發育을 抑制한다는 事實은 잘 알려져 있다. 그러나 CO中毒時 子宮에 일어나는 病理組織學的 및 組織化學的 所見에 대하여는 알려진 바가 적다.

本實驗은 急·慢性 CO中毒이 子宮에 미치는 影響을 科明하기 위하여 妊娠한 白鼠를 使用하여 妊娠 第16日에 4,500~5,000ppm의 CO로 20分間 暴露시킨 急性暴露群, 妊娠 第13~16日에 400ppm의 CO로 8시간씩 4日間 總 32時間 暴露시킨 慢性暴露群으로 나누어 各群에서 暴露가 끝난 直後(第16日)에 8마리씩을 犧牲시켜 觀察하고, 自然分娩 直前인 第20日에 15마리씩을 觀察하였다. 또한 對照群으로써 妊娠 16日째와 妊娠 20日째에 正常雌白鼠를 각각 30마리씩 觀察하여 比較의 基準으로 삼았다.

白鼠를 犧牲시킨 即時 子宮을 摘出하여 病理組織學的檢索을 하였고 組織化學的으로는 NADH diaphorase, SDH, LDH, Alkaline phosphatase, Acid phosphatase 등의 酵素活性을 觀察하였다.

이에 얻어진 所見은 다음과 같다.

1. 組織學的으로 急性暴露群에서는 暴露 直後 胎盤下子宮筋層에 纖維素樣壞死와 淋巴球의 浸潤이 輕微하게 있었고 深層에는 鬱血이 觀察되었다. 慢性暴露群은 暴露가 끝난 直後の 觀察에서 輕微한 鬱血을 볼 수 있다. 妊娠 第20日에 觀察한 結果는 急性群에서는 空腔性變化和 輕微한 鬱血과 淋巴球의 浸潤이 있고 慢性群

에서는 正常對照群과 別로 差異가 없다.

2. NADH diaphorase의 活性은 急·慢性群 모두 暴露直後에는 減少되었다가 第20日에는 대체로 對照群과 같은 程度로 回復되었다.

3. SDH 活性은 急·慢性群 모두 暴露直後에는 減少되었다가 第20日에는 正常對照群보다 약간 減少된 水準으로 回復된다.

4. LDH 活性은 急性群은 暴露直後에 減少되었고 慢性群은 暴露直後에 增加되었다. 第20日에 觀察한 結果는 對照群과 差異가 없었다.

5. Alkaline phosphatase는 急·慢性群 모두 暴露直後 減少되었다가 第20日에는 對照群과 別 差異가 나타나지 않았다.

6. Acid phosphatase는 急·慢性暴露直後 減少되었다가 第20日에는 對照群과 거의 같은 程度로 回復되었다.

(本 研究를 遂行함에 있어 많은 도움을 아끼지 않으신 서울醫大 病理學敎室 咸毅根 敎授님과 宋啓用 先生님께 깊이 感謝를 드립니다)

—ABSTRACT—

The Histo-pathological and Histo-chemical Studies on the Effects of Acute and Chronic Carbon Monoxide Poisoning in Gestated Rat Uterus

In Dal Kim, Dork Ro Yun, and
Yong Ik Kim

*Department of Preventive Medicine, College of
Medicine, Seoul National University*

Myon Woo Shin, Hyo Pyo Lee, and
Dong Jin Kim

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of
Medicine, Seoul National University*

Carbon monoxide poisoning is very common home accident and one of the main health hazards in Korea, since Koreans use anthracite coal briquette as domestic fuel. Among the many harmful effects of CO poisoning, it is noteworthy that it increases the pregnancy wastage rate and, in milder cases, impedes the fetal development. But, in spite of the importance of the CO poisoning in pregnancy, there have been

very few reports on the histo-pathological changes which happen in the uterus of pregnant woman.

This study was designed to investigate the histo-pathological and histo-chemical changes of CO poisoning in gestated uterus. Gestated rats exposed to carbon monoxide gas of 4,500~5,000ppm for 20 minutes at the 16th Gestation day comprise acute CO poisoning group. Chronic poisoning group were exposed to CO gas of 400ppm for 8 hours from 13th to 16th day of the Gestation, therefore the total duration of exposure was 32 hours. Among twenty three rats in each group, eight were sacrificed at the end of the exposure to observe the changes at the moment. The rest fifteen were observed at the 20th gestation day that is just before the spontaneous delivery. And, as control groups, eight gestated rats were observed at the 16th day and thirty at the 20th day of the gestation.

The plain H&E staining and also histo-chemical staining were made to observe the extracted rat uteri. Investigated enzymes were NADH diaphorase, SDH, LDH, alkaline phosphatase, and acid phosphatase.

Following results were observed:

1. In acute poisoning group sacrificed at the 16th day, fibrinoid necrosis and infiltration of lymphatic cells were observed in subplacental myometrium, and the congestion was found in the inner myometrium. In chronic exposure group, the common finding was mild congestion. In acute exposure group observed at the 20th day, myometrium showed mild congestion and lymphatic infiltration, but in chronic exposure group, there was no difference from normal control group of the same date.

2. The activity of NADH diaphorase was reduced in both acute and chronic groups at the 16th day. It regained the normal value at the 20th day.

3. The activity of SDH was reduced in both acute and chronic exposure groups at the 16th day, but it returned to the level of normal control group at the 20th day.

4. The activity of LDH was reduced in acute exposure group at the 16th day, but increased in chronic exposure group of the same date. At the 20th day, both showed no difference from normal control group.

5. The activity of alkaline phosphatase was reduced

ced in both groups at the 16th day. At the 20th day there was no difference between poisoning groups and control group.

6. The activity of acid phosphatase was low at the 16th day, but it showed almost same level with normal control group at 20th day.

參 考 文 獻

- 權舜赫, 尹德老, 金泰龍, 車喆煥, 高應麟, 朴亨鍾: 都市零細民에 관한 研究. p. 95, 서울大醫大, 1967.
- 金仁達, 尹德老: 一酸化炭素中毒. p. 24, 新醫學叢書第一卷, 1969.
- 朴弘圭, 姜吉遠, 尹德老: 一酸化炭素의 作用機轉에 관한 實驗的 考察. 一酸化炭素中毒, 新醫學叢書第一卷 1969.
- 宋啓用, 咸毅根: 急性一酸化炭素中毒이 白鼠腎臟에 미치는 影響에 관한 病理組織學的 및 酵素組織學的研究. 서울醫大學術誌, 19:4, 1978.
- 宋啓用, 咸毅根, 趙秀憲, 尹德老: 慢性一酸化炭素中毒이 白鼠의 胎盤에 미치는 影響에 관한 病理組織學的研究. 大韓病理學會誌, 11:3, 1977.
- 尹德老: CO-SO₂ 혼합가스의 만성폭로가 흰쥐의 임신에 미치는 影響. 서울의대잡지, 16:311, 1975.
- 李榮, 李寧均, 尹德老: 急性一酸化炭素中毒時 흰쥐 心筋에 있어서 組織化學的 變化. 서울醫大學術誌, 18:4, 1977.
- 李徹求, 尹德老, 金仁達: 慢性煉炭가스 暴露가 白鼠의 妊娠에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究. 서울의대잡지, 15:122, 1974.
- 李興植: 一酸化炭素가 흰쥐 線條體에 미치는 影響에 관한 組織化學的 및 電子顯微鏡的 研究. 서울大學校獸醫大論文集, 1:1, 1976.
- 林就範: 일산화탄소중독 가토조직내의 lactic dehydrogenase활성의 변화에 관한 연구. 연세의대논문집, 83:160, 1970.
- 林鍾明, 尹德老, 金仁達: 慢性一酸化炭素中毒이 白鼠의 妊娠損耗에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究. 서울醫大學術誌, 18:1, 1977.
- 趙炳倫: 急·慢性一酸化炭素暴露가 白鼠의 妊娠에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究. 서울大學校大學院 博士學位論文, 1979.
- 趙秀憲, 金谷益, 李玉微, 尹德老, 金仁達: 急·慢性一酸化炭素中毒이 妊娠에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究. 大韓醫學協會誌, 21:2, 1978.

- 최금덕, 오영근: 일산화탄소 폭로가 흰쥐 발생에 미치는 影響에 관한 기형학적 연구. 중앙의학, 29:209, 1975.
- Breslau: Part IV. Intoxication zweier Schwangern mit Holtzleuchtgas; Tod und vorzeitige Geburt eines Kindes, Monatsschr. Geburtsk. u. Frauenkrankh., 13:449, 1859, Cited from Curtis (1955).
- Campbell, J.A.: Comparison of the pathologic effects of prolonged exposure to carbon monoxide with those produced by very low oxygen pressure. Brit. Exp. Path., 103:304, 1929.
- Carsten, M.E.: Regulation Growth, and Activity in Assali, N.S. (Ed): Biology of Gestation, Vol. I, p. 358, Academic Press, New York, 1968.
- Curtis, G.W., Algeri, E.J., McBay, A.J., and Ford, R.: The placental diffusion of carbon monoxide. Arch. Path., 59:677, 1955.
- Derobert, L., Le Breton, R., and Bardon, J.: De la perméabilité placentaire a l'oxyde de carbone, Ann. Med. Leg. 29:336, 1949, Cited from Curtis(1955).
- Fox, A.G. and Reed, G.E.: Changes in lactic dehydrogenase composition of hearts with right ventricular hypertrophy. Am. J. Physiol., 216:1026, 1959.
- Gramer, L., und Rouf, H.: Enzym und Eiweissveränderungen in Serum bei schwerer akuter Kohlenmonoxydvergiftung. Dtsch. Med. Wschr., 93:2275, 1968.
- Hill, J.R., Power, G.G., and Longo, L.D.: Human carbon monoxide exchanges between the fetus and mother; a mathematical model. Am. J. Physiol., 232(3):311, 1977.
- Michal, G., Naegle, S., Danforth, W.H., Ballard, F.B. and Bing, R.J.: Metabolic changes in heart muscle anoxia. Am. J. Physiol., 197:1147, 1959.
- Miller, Jr., A.T.: Altitude in Slonim, N.B. (Ed): Environmental Physiology, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
- Moore, K.D. and Brody, T.M.: Functional changes in liver mitochondria following in situ anoxia. Am. J. Physiol., 198:677, 1960.
- Onroy, A., Crone, K., and Altshuler, G.: Pathological features of the placenta in fetal death. Arch. Path., 100:367, 1976.
- Tedschi, C.G., and Ingalls, T.H.: Vascular anomalies of mouse fetuses exposed to anoxia during pregnancy. Am. J. Obst. Gynec., 71:16, 1956.

Witschi, E.: *The Development of Vertebrates*, W.B. Saunders, Philadelphia, Cited from *Federation of American Societies for Experimental Biology: Biology Data Book, Second Edition, Vol. 1, 1972.*

LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1. Hypertrophy and vacuolar change of myometrium of rat at the 16th day of gestation (Cont-1; H&E, $\times 40$)
- Fig. 2. Marked congestion of myometrium after chronic CO exposure at the 16th day of gestation. (C-1; H&E, $\times 40$)
- Fig. 3. Moderate NADH diaphorase activity of subplacental myometrium at the 16th day of pregnancy. (Cont-1; H&E, $\times 40$)
- Fig. 4. Moderate decrease of NADH diaphorase activity of subplacental myometrium at the 16th day of pregnancy after acute CO poisoning. (A-1; NADH diaphorase, $\times 40$)
- Fig. 5. Marked SDH activity of endometrial epithelium at the 16th day of gestation. (Cont-1; SDH, $\times 40$)
- Fig. 6. Marked reduction of SDH activity of endometrial epithelium after chronic CO exposure at the 16th day of gestation. (C-1; SDH, $\times 40$)
- Fig. 7. Mild activity of LDH of myometrium at the 16th day of gestation. (Cont-1; LDH, $\times 40$)
- Fig. 8. Moderately increased activity of LDH of subplacental myometrium after chronic CO exposure at the 16th day of gestation. (C-1; LDH, $\times 40$)
- Fig. 9. Marked activity of alkaline phosphatase of endometrial epithelium at the 16th day of gestation. (Cont-1; alkaline phosphatase, $\times 100$)
- Fig.10. Marked decrease of alkaline phosphatase activity of endometrial epithelium after CO exposure at the 16th day. (C-1; alkaline phosphatase, $\times 100$)
- Fig.11. Moderate activity of acid phsphatase in endometrial epithelium at the 16th day of pregnancy. (Cont-1; acid phosphatase, $\times 100$)
- Fig.12. Slightly increased activity of acid phosphatase in endometrial epithelium after CO exposure. (C-1; acid phosphatase, $\times 100$)



