

⑧ 一般薬理試験に関する資料

亜酸化窒素吸入投与時の薬理作用に関する資料を以下に示した。

亜酸化窒素 (N<sub>2</sub>O) の一般薬理試験に関する試験結果<総括>

試験の種類	投与期間	供試動物	投与法	1群当たり動物(被験者)数	投与量および濃度	試験結果	資料番号
一般薬理試験	8日間	ラット (SD系、Long-Evans系、2系統比較)	吸入	SD系:対照17、投与13 Long-Evans系:対照14、投与18	70% N <sub>2</sub> O (8日間)	Long-Evans系のみで著しい白血球数の減少とリンパ球の割合のわずかな増加、SD系ではRNA、DNA量ともに変化はわずかで、Long-Evans系ではRNA量の上昇がみられ、RNA/DNA比が著しく変化	51
	2、4、6日間	ラット	吸入	対照:33 投与:24	80% N <sub>2</sub> O、20% O <sub>2</sub>	総白血球数が投与2日目から減少し、投与6日目には、投与群では多形核球が全くみられなかった 大腿骨髄標本では、投与群で進行性の形成不全がみられた	52
	6日間	ラット	吸入	対照:32 投与:25	80% N <sub>2</sub> O、20% O <sub>2</sub>	白血球数が急激に減少 急性骨髄形成不全を示し、細胞有糸分裂や再生が停止した	53
	不明	白血病患者	吸入	2例	N <sub>2</sub> O治療	白血球数減少	
	不明	健常成人	吸入	25-30例	72% N <sub>2</sub> O : 5 l/min 28% O <sub>2</sub> : 2 l/min	低濃度のハロタン、メキソランと併用投与した時、徐脈、血圧低下、筋の緊張の低下がみられた	54
	21-28日間	健常成人	吸入	10例 6例	40% N <sub>2</sub> O (または40%N <sub>2</sub> ) 、60% O <sub>2</sub> 、30~45分間/日	心拍数低下、BCG (心機能評価) 低下、尿中カコルミンが有意ではないが上昇 心拍数低下、BCG低下、総末梢抵抗増加、前腕血流量低下、中心静脈圧の上昇、血漿ルビネリンが有意ではないが上昇	55

一般的な薬理書において、亜酸化窒素は全身麻酔の吸入麻酔薬として以下のように述べられている (10)。

広く用いられる吸入麻酔薬は、亜酸化窒素、ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルラン、デスフルランがある。亜酸化窒素以外の薬物は揮発性有機液体であり、亜酸化窒素のみが無機物で通常の温度と圧力で気体である。強力な吸入麻酔薬は心血管系に著明な効果を示すが、亜酸化窒素ではほとんどみられないか、軽微である。また、換気能への作用も通常小さく、50%亜酸化窒素吸入による二酸化炭素に対する反応の抑制は、ないかまたは軽微である。中枢神経系に対して副作用はなく、80%亜酸化窒素吸入によって骨格筋は弛緩せず、筋肉への血流量は変化しない。ハロゲン化全身麻酔薬とは異なり、亜酸化窒素が悪性高熱症を生じさせることはほとんどない。肝、腎、消化器に対しても著明な影響はみられず、明白な毒性もない。術後15%の患者に悪心あるいは嘔吐が生じる。

また、亜酸化窒素には、ビタミン B<sub>12</sub> の不活性化により造血機能障害や神経障害を起こすことが知られている (41)。

A. ラットにおける造血器系への影響 (Sprague-Dawley 系および Long-Evans 系)

2系統のラット (Sprague-Dawley 系ラットおよび Long-Evans 系ラット) における亜酸化窒素の影響の比較が Green によって報告されている (51)。

通常の大気と70%亜酸化窒素、20%酸素、10%窒素の混合気体を用いて、白血球数、骨髄と胸腺のRNAおよびDNA含量が検討された。17匹を通常の大気に、13匹を亜酸化窒素

含有気体下におき、曝露 8 日後に屠殺した。

亜酸化窒素による白血球数と胸腺および骨髄の RNA と DNA 含量への影響について以下の図および表に示した。

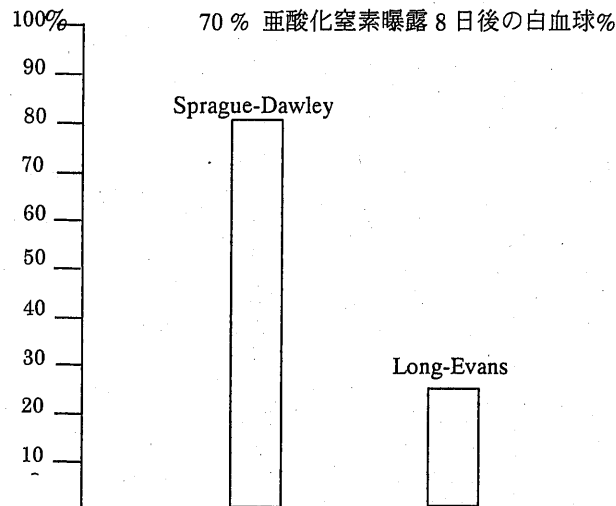


図 15 Sprague-Dawley 系ラットと Long-Evans 系ラットの白血球数  
70% 窒素 O、20% O<sub>2</sub>、10% N<sub>2</sub> に対する曝露 8 日後、Sprague-Dawley 系ラットの白血球数と白血球百分率における数的な変化はなかった。同一条件下の Long-Evans 系ラットでは、白血球数の 75%減少(p<0.005)、リンパ球の割合は通常の 72%から 95%へ増加した。

表 17 Sprague-Dawley 系ラットおよび Long-Evans 系ラットの RNA と DNA 含量に対する 70% 亜酸化窒素曝露 8 日間の影響\*

系 統	含量 (μg/mg)			
	胸 腺		骨 髄	
	RNA	DNA	RNA	DNA
Sprague-Dawley				
対照群	3.8±0.987	22.0±9.6	12.5±5.83	29.4±11.36
N <sub>2</sub> O 投与群	4.1±0.835	15.5±4.23 †	8.9±4.45	12.7±5.81 †
Long-Evans				
対照群	7.8±2.01	22.2±4.83	24.9±6.72	22.8±2.78
N <sub>2</sub> O 投与群	14.9±7.13 ‡	13.2±7.76 §	26.5±11.21	10.3±3.29 §

\*平均値±標準偏差で示した。

† p<0.02

‡ p<0.01

§ p<0.001

この 2 系統のラット間での白血球数の違いは顕著であり、Long-Evans 系ラットでは著しく反応している（対照群と実験群の比較）。DNA 含量は、両群ともに著しく減少したが、Long-Evans 系ラットがより顕著である。Sprague-Dawley 系ラットは、末梢の白血球数の減少やリンパ球と顆粒球数の割合の大幅な変化を示さず、亜酸化窒素 70%の環境下で 8 日間生存できた。一方、Long-Evans 系ラットの白血球数は通常の 25%に減少し、リンパ球の割合