

(2)体内動態に関する資料

亜酸化窒素 (N₂O) の体内動態に関する試験結果<総括>

試験の種類	投与期間	供試動物	投与方法	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
吸収	20-45分間	ヒト(健常人)	吸入	5例	80% N ₂ O、20% O ₂	吸入直後は、大量に吸収され、個体飽和量の50%は吸入開始後5分以内に吸収 吸収量に個体差が大きい	57
	15-240分間	ヒト(手術患者)	吸入	14例	75% N ₂ O	吸入開始直後から急速に吸収され、吸収量は開始10分で激減し、開始40分頃には毎分100 ml程度となった	58
分布	2時間	イヌ、ヒト (<i>in vitro</i>)	吸入	7	40% N ₂ O、60% O ₂	イヌにおいて、脳と中心静脈血中の亜酸化窒素分圧は10分の吸入で平衡に達した	59
	20-30分間	妊娠ヒツジ、妊娠ヤギ	吸入(カテーテルを気管内に挿入)	ヒツジ5 ヤギ2	40、50% N ₂ O	速やかに母動物から胎児に移行して子宮と臍帯静脈中の亜酸化窒素濃度は同程度になり、5-20分程度で平衡に達した	60
代謝	16時間 3時間(腸管壁)	ヒトおよびラット腸内容物、ラット腸管壁 (<i>in vitro</i>)	曝露		[¹⁵ N]N ₂ O、 0、5、10、20% O ₂	ヒトおよびラットにおいて、腸内微生物叢により亜酸化窒素は窒素に還元された この還元活性は、酸素濃度を上げると低下し、抗生物質および煮沸加熱によって阻害された	61

1) 吸収

A. 健常人

上久保は、亜酸化窒素 80%と酸素 20%混合気体をスピロメーターに連結して被験者に投与した(57)。スピロメーター内の酸素により、実際は70% 亜酸化窒素、30% 酸素を吸入していることになる。5例のヒトについて亜酸化窒素吸収量を測定した。

亜酸化窒素吸収は、麻酔開始直後には大量であるが、時間の経過とともに急に減少し、麻酔開始30分以後にはごくわずかの量しか吸収されない(図19)。個体の飽和量の50%は麻酔開始5分以内に吸収され、90%は20~30分以内に吸収される。亜酸化窒素吸収量は1被験者について測定すると一定値を示すが、個体差があり、これを決定する要因は不明である。

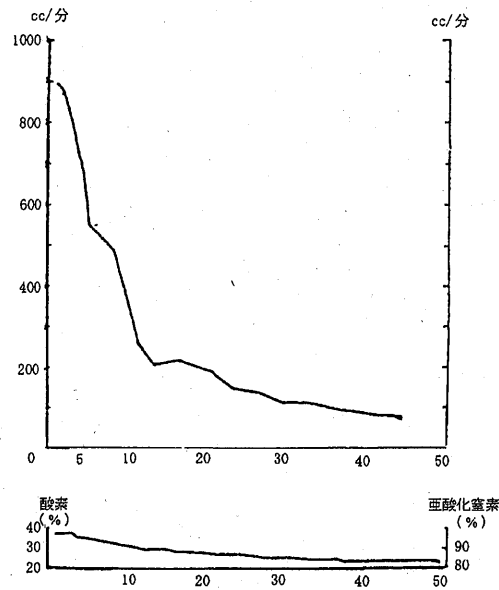


図 19 亜酸化窒素吸収量（被験者；体重 53 kg、身長 165 cm）
測定方法；スピロメーター、Beckman O₂分析器を使用
下段は系路中の酸素濃度を示す。

B.手術患者

上塚は、成人外科手術患者 14 名について、局所麻酔後に気管内に挿管して亜酸化窒素を投与し、吸気量と呼気量から亜酸化窒素吸収量を算出した（58）。

14 例全てについて、麻酔開始直後から最長で 40 分間にわたり、連続的に亜酸化窒素吸収量を測定した。吸入開始数分間は亜酸化窒素の吸収は特に多く、かつ非常に個体差が大きい（図 20）。この個体差は体格の大小ではなく、肺胞内分圧を高める最もおおきな因子である分時呼吸量の大きさに相関している（図 21）。次に、投与開始から早くても 5 分、遅くても 20 分までの間に吸収は低下する。つまり、始め 600~1200 ml/分で吸収されているのに対して、わずか 10 分間前後の間に 500~600 ml/分に低下する。この吸収低下は非常に急であるが、これ以後の吸収の変化はおそく数 10 分かかって 100 ml/分前後となり、その後は誤差も大きい、測定値を平均した曲線は麻酔後 2~4 時間でも数 10 ml/分の亜酸化窒素吸収がみられた。吸入開始時には大きかった個体差も吸入開始 40 分頃には漸減して 100 ml/分程度となった。

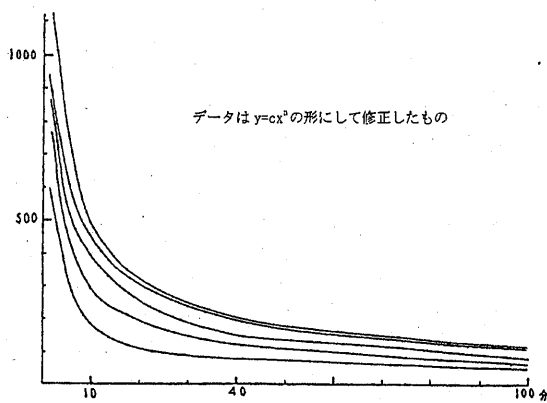


図 20 吸収率と時間的变化 (cc/分-分)

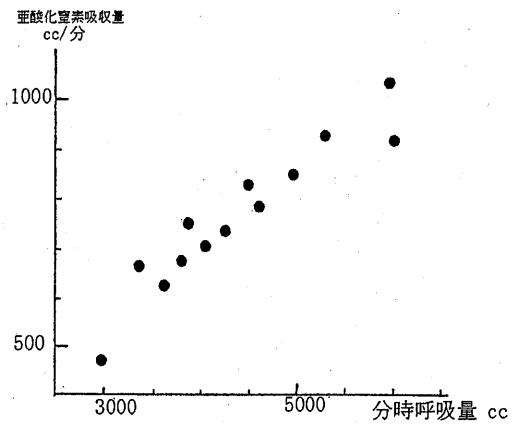


図 21 1分での吸収量と分時呼吸量の関係

2) 分布

A. イヌ

Kety らは、血中および脳への亜酸化窒素の溶解性について検討した (59)。*In vitro* においてはヒトおよびイヌについて、37℃、1 気圧における亜酸化窒素の血中および脳ホモジネートへの平衡濃度から、脳-血中分配係数を求めた (表 19)。なお脳ホモジネートは、イヌにおいては屠殺直後に採取し、ヒトでは何らかの疾患による死後 4~24 時間で剖検により採取した。

表 19 イヌおよびヒトにおける脳-血中分配係数 (S*)

手技	種	S	標準誤差
<i>In vitro</i>	イヌ	1.03	0.020
<i>In vitro</i>	ヒト	1.06	0.016
<i>In vivo</i> 、8-13分間平衡化	イヌ	0.970	0.008
<i>In vivo</i> 、20分-2時間平衡化	イヌ	0.975	0.011

* 分配係数=脳組織1 gあたりの溶解度/血液1 ccあたりの溶解度

**イヌ、ヒトともにn=7.

表 19 に見られるように、ヒトにおける脳-血中分配係数は 1.06 であり、イヌの 1.03 と近似していた。そこで、40%亜酸化窒素、60%酸素混合気体を 2 時間イヌに吸入させ、脳組織中および血中の亜酸化窒素量を測定した。

結果、脳と中心静脈血中の亜酸化窒素分配は約 10 分でほぼ平衡に到達し、以後 2 時間以上平衡を維持することが示された (図 22)。*In vivo* の 20 分以降における分配係数 0.975 は、*in vitro* での 1.03 と近い値となった。よって、ヒトにおいても本法の *in vitro* での値が、*in vivo* に近い値であると言える。

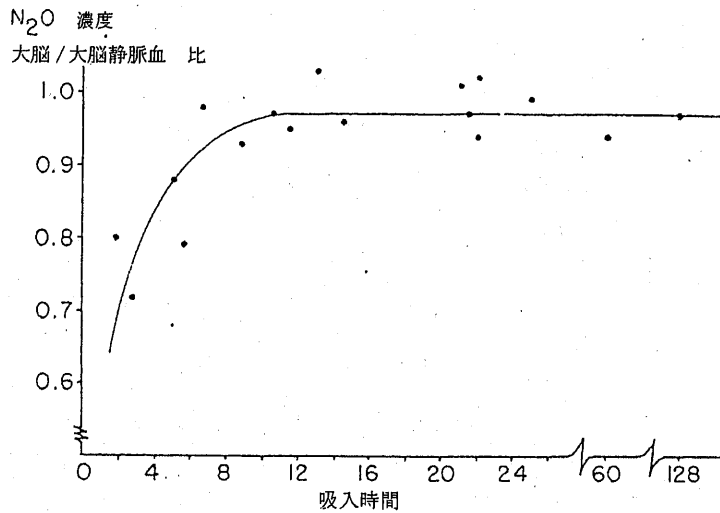


図 22 *In vivo* における大脳および大脳静脈血間の亜酸化窒素平衡曲線

B. 妊娠ヒツジおよびヤギ

ヒツジ 3 例とヤギ 2 例の母動物に亜酸化窒素を投与した後、子宮および臍帯循環血を子宮内の胎児の血中亜酸化窒素濃度を母動物の濃度と比較した (60)。また、羊水および尿膜腔液についても測定した。

図 23 に示したように、連続採取した 5 試料の臍帯静脈と子宮静脈中の亜酸化窒素濃度はほぼ等しく、濃度は投与開始後速やかに上昇して 25 分には平衡に達した。ここには示していないが、ヒツジでもヤギと同様の結果となった。多くが臍帯静脈中の亜酸化窒素濃度は子宮静脈濃度より低い値となり、試験終了時の羊水および尿膜腔液中の亜酸化窒素濃度は、胎児の血中より低値を示した。また子宮と臍帯静脈の濃度がほぼ等しいのに伴って、母動物と臍帯動脈の平衡は大きく遅延した。これは、胎盤内で同時血流が起きる同時交換系が成立しているという仮定を裏付けた。

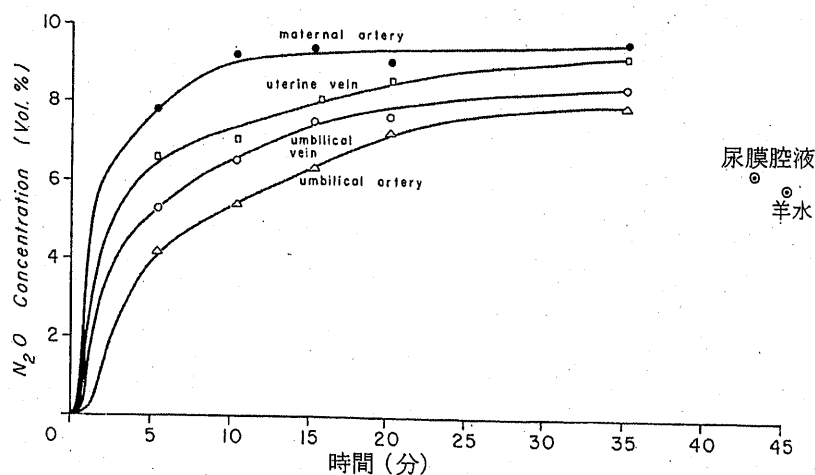


図 23 ヤギ：123 日齢の血中亜酸化窒素濃度 (尿膜腔液および羊水中の濃度も示した)

(●; 母動物動脈、□; 子宮静脈、○; 臍帯静脈、△; 臍帯動脈)