

## 追加関連論文

(その1)

- 1 Mazze RI, Wilson AI, Rice SA, Baden JM. Reproduction and Fatal Development in Rats Exposed to Nitrous Oxide. *Teratology*. (1984) 30: 259-265.

0.75 %、7.5 %、25 %及び75 %の亜酸化窒素 24 時間曝露における SD ラットの繁殖及び胎仔成長を検討。75 %で初期及び後期の吸収の増加、催奇形性がみられた。25 %で deoxyuridine suppression value が増加したが、繁殖性に関する有害影響はみられなかった。

- 2 Czech DA. Nitrous Oxide Induces Feeding in the Nondeprived Rat That Is Antagonized by Naltrexone. *Physiol. Behav.* (1995) 58: 251-255.

ラットを 10 ~ 40 %亜酸化窒素に曝露した結果、用量に相関して摂餌量が増加し、20 %で有意差が認められた。10 及び 20mg/kg のフルマゼニル(ベンゾジアゼピン拮抗剤)で前処理すると、30 %亜酸化窒素で誘導された食欲増進作用は減少せず、ナルトレキソン(オピオイド拮抗剤)の前処理では30 %亜酸化窒素による食欲増進作用に対して効果的に拮抗したことから、亜酸化窒素による食欲増進作用は内因性オピオイド機序によることが示唆された。

- 3 Mitsui T, Kondo T. Vegetables, High Nitrate Foods, Increased Breath Nitrous Oxide. *Dig. Dis. Sci.* (1999) 44: 1216-1219.

高濃度の硝酸塩を含む野菜のヒトの呼気中亜酸化窒素に与える影響を調査。レタス及び野菜ジュースの摂取により呼気中亜酸化窒素濃度は対照に比べて明らかに増大。これは、おそらく消化管の通常の細菌叢による硝酸塩の脱窒素による。

## 1 毒性試験

- 1-1) Healy CE, Drown DB, Sharma RP. Short term toxicity of nitrous oxide on the immune, hemopoietic, and endocrine systems in CD-1 mice. *Toxicol. Ind. Health.* (1990) 6: 57-70.

雄の CD-1 マウスに 50、500 及び 5000ppm の亜酸化窒素を 1 日 6 時間、週に 5 日、2 又は 13 週間曝露したところ、5000ppm ( 0.5% ) の 2 週間曝露及び 13 週間曝露で、いくつかの指標に影響 ( 肝重量の減少、白血球減少等 ) が認められた。

- 1-2) Rice SA, Mazze RI, Baden JM. Effects of subchronic intermittent exposure to nitrous oxide in Swiss Webster mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* (1985) 6: 271-281.

Swiss Webster マウスに 0.5%、5% 及び 50% の亜酸化窒素を 1 日 4 時間、週に 5 日、14 週間曝露したところ、臓器への影響、体重の増加等への影響はなく、この条件での亜酸化窒素の最大耐用濃度は約 50% とされている。

- 1-3) Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D. Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *Br. J. Anaesth.* (1983) 55: 67-69.

妊娠ラットに 0.5%、0.1%、0.05% 及び 0.025% の亜酸化窒素を 1 日 6 時間、週に 5 日、妊娠期間中曝露したところ、0.5% 亜酸化窒素曝露で平均胎仔数が減少した。胎仔吸収や骨格奇形の兆候はない。0.1% 及び 0.5% の間に胎仔数減少の閾値があると思われる。以前の研究では持続曝露では 0.05% 及び 0.1% の間に閾値があると報告されており、断続的曝露では閾値が上昇した。

- 1-4) Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes DG, Shaw R. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesth. Analg.* (1980) 59: 175-177.

ウィスター系の妊娠ラットを 19 日間 0.1%、0.05% 及び 0.025% の亜酸化窒素に持続曝露したところ、0.1% 亜酸化窒素曝露で胎仔数の減少、胎仔吸収の増加等が認められた。

- 1-5) Vieira E. Effect of the chronic administration of nitrous oxide 0.5% to gravid rats. *Br. J. Anaesth.* (1979) 51: 283-287.

妊娠ラットに 0.5% 亜酸化窒素を妊娠 1 ~ 19 日昼夜曝露したところ、胎仔数の減少、胎仔吸収の増加、骨格異常、胎児重量の減少等が認められた。

- 1-6) Vieira E, Cleaton-Jones PE, Austin J, Fatti PL. Intermittent exposure of gravid rats to 1% nitrous oxide and the effect on the postnatal growth of their offspring. *S. Afr. Med. J.* (1978) 53: 106-108.

妊娠ラットに 1%の亜酸化窒素を 1 日 6 時間、週に 5 日、妊娠第 1 週、妊娠第 1 週及び第 2 週、並びに妊娠第 1 ~ 第 3 週曝露したところ、平均胎仔数の減少、全亜酸化窒素投与群を合計すると対照群と比較して出生仔の体重減少等が認められた。

## 2 がん原性

- 2-1) Eger EI 2nd, White AE, Brown CL, Biava CG, Corbett TH, Stevens WC. A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.* (1978) 57: 678-694.

Swiss ICR マウスで亜酸化窒素を含む麻酔薬の発がん性を試験したところ、発がん性の兆候は認められていない。

## 3 乱用

- 3-1) Ng J, O'Grady G, Pettit T, Frith R. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet* (2003) 361(9366): 1349-1350.

ニュージーランドの Auckland 大学の 1 年生 1782 名を対象としたアンケートによると、有効回答 1360 名中 780 名 (57%) が N<sub>2</sub>O の "recreational use" に気付いており、158 名 (12%) は使用したことがあり、39 名 (3%) は少なくとも月に 1 度は吸入していた。亜急性ミエロパシーを示す若者における N<sub>2</sub>O の使用について調査すべきである。

- 3-2) Gillman MA. Nitrous oxide abuse in perspective. *Clin. Neuropharmacol.* (1992) 15: 297-306.

保健関係者において、N<sub>2</sub>O の純粋な中毒はまれで、最も一般的には多剤乱用パターンの一部として使用され、中毒の主原因ではなかった。現在入手可能な中毒薬物と比べ、N<sub>2</sub>O は薬物乱用に関してそれほど重要なものにはならないと思われる。

- 3-3) Yagiela JA. Health hazards and nitrous oxide: a time for reappraisal. *Anesth. Prog.* (1991) 38: 1-11.

米国産業衛生専門家会議は、N<sub>2</sub>O の 8 時間平均曝露について 50ppm の閾値を採択した。動物及び人における研究から、N<sub>2</sub>O の影響は濃度及び時間に依存しており、歯科医は時間加重平均で 100ppm/8hr (勤務時間) 及び又は時間加重平均で 400ppm/麻酔実施ならば、適切に保護されると思われる。

- 3-4) Suruda AJ, McGlothlin JD. Fatal abuse of nitrous oxide in the workplace. *J. Occup. Med.* (1990) 32: 682-684.

1984 年から 1987 年に N<sub>2</sub>O による職務中の死亡は少なくとも 11 例ある。11 例中には、合法的な業務目的で使用されるタンクやシリンダーから若年男性が "recreational" に吸入したのものも含まれる。6 例は食品を提供する施設で働いており、ホイップクリームディスペンサー用の N<sub>2</sub>O の吸入によるものであった。

- 3-5) Shimizu T, Nishimura Y, Fujishima Y, Miyajima H, Honda N. Subacute myeloneuropathy after abuse of nitrous oxide: an electron microscopic study on the peripheral nerve. *Rinsho Shinkeigaku* (1989) 29: 1129-1135. (in Japanese)

約 1 年間の習慣的 N<sub>2</sub>O 吸入 (30 ~ 40 % N<sub>2</sub>O、30 分 ~ 1 時間/日) 後、myeloneuropathy を発症した 1 例の末梢神経病理像の報告。発生機序は N<sub>2</sub>O がビタミン B<sub>12</sub> を生物学的に不活性化するためと考えられた。

- 3-6) Atkinson RM, Green JD. Personality, prior drug use, and introspective experience during nitrous oxide intoxication. *Int. J. Addict.* (1983) 18: 717-738.

60 名の若年男性ボランティアに 40 % N<sub>2</sub>O を 20 分間吸入させた際の心理的反応を調査。

- 3-7) Rosenberg H, Orkin FK, Springstead J. Abuse of nitrous oxide. *Anesth. Analg.* (1979) 58: 104-106.

アンケートの結果、医学及び歯学生の 20 % が "high" になるために N<sub>2</sub>O を使用したことがあった。N<sub>2</sub>O は多様なものから入手されていたが、ホイップクリームの製造に使用するシリンダーが最もよく使われていた。524 名の回答者中 N<sub>2</sub>O の使用により障害を受けた者はいなかったが、数名はチアノーゼ、吐気及び失神を報告した。