

トピックス

亜酸化窒素(笑気)とビタミンB₁₂

Nitrous oxide and vitamin B₁₂

はじめに

亜酸化窒素(笑気)は長年にわたって麻酔薬として用いられ、安全性の高い麻酔薬とされてきたが、1956年に笑気麻酔後に重篤な骨髄抑制が起こった例が報告され、笑気麻酔後の有害事象の報告がその後も相次いだ¹⁾。ビタミンB₁₂欠乏による神経障害としては、亜急性連合性脊髄変性症(subacute combined degeneration of the spinal cord; SCDC)が良く知られており、笑気の有害事象として最初の報告は血液障害であったものの、以下に述べるように、SCDCを含む神経障害も多く報告されている。医療用笑気の添付文書には、「ビタミンB₁₂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あるので、患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合にはビタミンB₁₂を投与するなど適切な処置を行うこと」と明記されている²⁾。

近年使用頻度が低下しているものの、現在でも笑気は眼科や歯科において、麻酔薬として広く用いられており、その他薬物乱用としての使用も世界的に社会問題となっている。笑気による健康障害は多くの報告がみられ、麻酔科領域では警告がなされているが、ビタミンの分野では十分知られていないと思われたので、今回トピックスとして紹介することとした。

笑気麻酔

破傷風では筋の痙攣が起こり、呼吸管理が必要となる例があり、Lassenら¹⁾は1956年、このような例に、数日間笑気麻酔を用いたところ、4～17日後に重症の骨髄抑制が起こったことを報告しており、その中には死亡例が含まれていた。骨髄検査が行われた1例において、悪性貧血において典型的にみられるような、巨赤芽球性変化が認められたと述べられている。その後も多数の症例報告がなされており、Chi³⁾が2018年に報告したそれまでの既報の要約によると、発症は早いものでは2日後であったが、遅いものでは2か月後という例もあった。症状としては、下肢から体幹に進展

するしびれ、歩行障害などが挙げられている。ほとんどの例において、ビタミンB₁₂の注射または経口投与が有効であったが、死亡例や、幼児において発達障害を起こした例も報告されている。これらの例は、Lassenらの報告とは異なり、長期間の使用ではなく、長くても数時間までの笑気麻酔であった。

笑気による有害事象の起こるリスクとして、笑気濃度と麻酔時間の他にも、ビタミンB₁₂低栄養状態の例で起こりやすいと述べられており、例えば悪性貧血患者が笑気麻酔を受け、骨髄・神経障害を起こした例が報告されている⁴⁾。また8週間の間に2回、笑気麻酔を受け、上下肢の麻痺、排泄障害など、重症・広範な神経障害を起こした例が、Lacassieら⁵⁾により報告されている。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFR)は、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸を、5-メチルテトラヒドロ葉酸に変換する酵素であり、MTHFRにはC677Tというよく知られた遺伝子多型(SNP)が存在し、677C→Tの変異をホモで有するTT型では、MTHFR酵素活性が非常に低くなる。Lacassieらが、このような重症の神経障害が起こった原因を調べるため、有害事象発生後遺伝子検査を行ったところ、この患者はTT型のホモであった。

亜酸化窒素の乱用

麻酔薬としての利用以外に、亜酸化窒素は薬物乱用としても、社会的問題になっている。

笑気ガスを吸引すると、多幸感・酩酊状態になることから、2011年頃からイギリスで「風船ガス」、「シバガス」の名称で乱用されるようになった。わが国においても、2015年頃から規制の強まった脱法ドラッグに代わり乱用されるようになり、自転車のパンク修理用などと目的を偽り販売されていたが、2016年2月に医薬品医療機器法の指定薬物となったことから、医療用など目的以外での販売や所持、使用が禁止された⁶⁾。

システマティックレビュー

2019年に、亜酸化窒素による健康障害に関するシステマティックレビューが発表された⁷⁾。文献検索の結果、513件の論文が見いだされ、最終的に85件(100例)が選ばれた。100例のうち、57例が乱用、25例が手術時、9例が職業性曝露、6例が疼痛管理によるものであった。76例が長期使用、24例は単回使用であった。MRI検査が施行された75例中51例において、SCDCに特徴的な、T2強調画像における高信号域が認められた。100例中96例において自覚症状を伴い、四肢のしびれ(80%)、歩行障害(58%)などが主なものであった。WHOの基準による貧血(ヘモグロビン; 男性<13 g/dL, 女性<12 g/dL)は55.8%にみられ、巨赤芽球性貧血の指標である平均赤血球容積(MCV)100fL以上は41.8%で認められた。血液中ビタミンB₁₂濃度は、欠乏と考えられる150 pmol/L未達が70.7%であり、血液中ホモシステイン高値(15 μmol/L以上)およびメチルマロン酸高値は、それぞれ90.3%、93.8%にみられた。

また、笑気麻酔後のSCDCに限ったシステマティックレビューも発表されている⁸⁾。152件の論文が見いだされ、最終的に32件(39例; 男性22例, 女性17例)が解析対象となった。ビタミンB₁₂欠乏または軽度の不足は、39例中31例で認められ、うち26例は消化器疾患によるビタミンB₁₂吸収障害によると考えられた。症状としては、脊髄後索障害によると考えられる深部知覚や振動覚の低下が、39例中26例で認められた。笑気麻酔時間とSCDCからの回復の間には、全体として有意の関係はみられなかったが、わずか1~2時間の笑気麻酔後に、SCDCを発症した例が挙げられており、短時間の笑気麻酔でもSCDCが発症し得るものと考えられる。

機構

このような有害事象が起こる機構について、詳細な総説が発表されている⁹⁾。ビタミンB₁₂は、ミトコンドリアにおいてアデノシルB₁₂の形でメチルマロニルCoAムターゼの補酵素として、あるいは細胞質においてメチルB₁₂としてメチオニンシンターゼの補酵素として作用することから、これらいずれかの酵素反応の障害が想定される。

メチオニンシンターゼ経路においては、ビタミンB₁₂と葉酸が密接に関連するが、葉酸欠乏症においては、巨赤芽球性貧血は起こっても、SCDCのような脊髄障害は起こらないことから、メチルマロニルCoAムターゼ経路の関与がまず考えられた。この酵素の活

性低下により、プロピオニルCoAやメチルマロニルCoA蓄積が起こり、脂肪酸代謝異常が起こる。しかし、アデノシルB₁₂の生成障害をきたす先天性代謝障害患者においてSCDCは起こらないなど、メチルマロニルCoAムターゼ経路では説明できない事実もあり、メチオニンシンターゼ経路が注目を浴びるに至った。

メチオニンシンターゼ活性低下の結果、メチオニン・テトラヒドロ葉酸・Sアデノシルメチオニン(SAM)産生が低下する。メチル基供与体であるSAM減少の結果、myelin basic proteinのメチル化が障害され、それによる髄鞘不安定化が想定される。ビタミンB₁₂中のコバルトは、1価または3価である。メチオニンシンターゼは、1価コバルトを含むビタミンB₁₂の高い反応性を触媒に利用しているが、亜酸化窒素はビタミンB₁₂分子内の1価コバルトを酸化してしまい、Co⁺が酸化されたことにより、ビタミンB₁₂はメチオニンシンターゼの補酵素作用を果たすことができなくなる¹⁰⁾¹¹⁾。メチルマロニルCoAムターゼに対しては、このような亜酸化窒素の作用はみられないことも、メチオニンシンターゼの関与を示唆すると考えられたが、神経組織においてSAM含量が低下していないなど、この説に合致しないデータも得られている。最近では、補酵素作用ではなく、ビタミンB₁₂のサイトカイン・成長因子への作用に注目した説も発表されており、笑気によるSCDC発症機構は、まだ解明されていない状態である。

笑気麻酔の現況

近年、笑気麻酔が用いられる頻度は減ってきている。静脈麻酔薬が進歩し、笑気麻酔の必要性が低下したことに加え、術後の悪心・嘔吐が多く、職業的曝露を無視できないなどの問題点や、さらに最近では、大気中に放出された亜酸化窒素が紫外線の作用によって一酸化窒素となり、温室効果ガスとして地球温暖化への悪影響することも懸念されている。

しかし、歯科麻酔としては現在も広く用いられており、アメリカ小児歯科学会のガイドラインでは、笑気麻酔の使用禁忌としてビタミンB₁₂欠乏症が挙げられている¹²⁾。また、イギリスの小児歯科ガイドラインにおいても、笑気麻酔の注意事項として、ビタミンB₁₂欠乏症が挙げられている¹³⁾。

以下、個人的見解を含むことをご容赦頂きたい。笑気麻酔は、日本において全体としては使用頻度が減少したものの、歯科や眼科の麻酔としては、現在でも広く用いられている。本稿を書くにあたって、歯科・眼科クリニックのwebsiteを複数閲覧したが、笑気麻酔

の特徴として、「リラックス効果・術後も身体に残らない・副作用の心配が少ない」などの利点が挙げられていた。注意事項に関しては、「笑気麻酔の使えない方」として、ビタミン B₁₂ 欠乏症が挙げられている例もあったが、この注意事項の記載はほとんど意味を持たないと考えられる。

ビタミン B₁₂ 欠乏・不足者の割合は少なくないと考えられるが、明確な臨床症状を呈するのは、そのごく一部にすぎない。麻酔を受ける患者の中で、自分のビタミン B₁₂ 栄養状態を把握している人など、ほとんどいないと思われる。かつて笑気麻酔が、大病院の大きな手術に対して用いられていた際には、血液中ビタミン B₁₂ 濃度までは測定されなかったとしても、術前に血液検査が行われ、既往歴として麻酔科医により胃切除の有無なども聴取されており、ビタミン B₁₂ 欠乏症リスクがある程度はスクリーニングできていた可能性がある。しかし、現在の歯科や眼科麻酔において、笑気麻酔を受ける患者の全身的スクリーニングが行われているのかどうか懸念される。

おわりに

ビタミン B₁₂ 欠乏症の原因としては、吸収障害が最も重要であるが、亜酸化窒素(笑気)は全く異なる機構で、ビタミン B₁₂ の補酵素作用を阻害する。亜酸化窒素(笑気)は、吸入麻酔薬として長く使用されてきたが、ビタミン B₁₂ 作用障害による多数の有害事象の報告によって、近年笑気麻酔の用いられる頻度は急激に低下している。また、亜酸化窒素は薬物乱用によるビタミン B₁₂ 作用障害や健康障害も報告されているが、これも日本では禁止された。しかし、歯科や眼科の麻酔としては、今でも広く用いられているものの、亜酸化窒素(笑気)によるビタミン B₁₂ の作用障害については、あまり広く知られていないように思われたので、トピックスとして紹介した。

Key words :vitamin B₁₂, nitrous oxide, subacute combined degeneration of spinal cord, methionine synthase, methylmalonyl CoA mutase

¹Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

²Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

³Research Support Center, Shizuoka General Hospital
Misora Ao¹, Kiyoshi Tanaka^{2,3}

¹大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

²神戸学院大学 栄養学部

³静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター
青 未空¹, 田中 清^{2,3}

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.9.9 受付)

文 献

- 1) Lassen HC, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS (1956) Treatment of tetanus; severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* **270**, 527-30
- 2) 住友精化(笑気ガス) https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1116700X1088_1_06/ (2022-09-21)
- 3) Chi SI (2018) Complications caused by nitrous oxide in dental sedation. *J Dent Anesth Pain Med* **18**, 71-78
- 4) Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, Wolfe GI (2008) Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review. *Muscle Nerve* **37**, 125-9
- 5) Lacassie HJ, Nazar C, Yonish B, Sandoval P, Muir HA, Mellado P (2006) Reversible nitrous oxide myelopathy and a polymorphism in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Anaesth* **96**, 222-5
- 6) 花尻(木倉)瑠理(2016)「危険ドラッグ」とはその検出事例の変遷. *医薬ジャーナル* **52**, 629-632
- 7) Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, Laugel E, Wandzel M, Filhine-Tresarrieu P, Green R, Guéant JL (2019) Global burden related to nitrous oxide exposure in medical and recreational settings: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Clin Med* **8**, 551
- 8) Patel KK, Mejia Munne JC, Gunness VRN, Hersey D, Alshafai N, Sciubba D, Nasser R, Gimbel D, Cheng J, Nouri A (2018) Subacute combined degeneration of the spinal cord following nitrous oxide anesthesia: A systematic review of cases. *Clin Neurol Neurosurg* **173**, 163-168
- 9) Hathout L, El-Saden S (2011) Nitrous oxide-induced B₁₂ deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B₁₂. *J Neurol Sci* **301**, 1-8
- 10) Sanders RD, Weimann J, Maze M (2008) Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* **109**, 707-22
- 11) Chan MT, Peyton PJ, Myles PS, Leslie K, Buckley N, Kasza J, Paech MJ, Beattie WS, Sessler DI, Forbes A, Wallace S, Chen Y, Tian Y, Wu WK; and the Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network for the ENIGMA-II investigators (2016) Chronic postsurgical pain in the Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Br J Anaesth* **117**, 801-811
- 12) American Academy of Pediatric Dentistry (2021) Use of nitrous

oxide for pediatric dental patients. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill. *American Academy of Pediatric Dentistry* **2021**, 338-43

13) Hosey MT; UK National Clinical Guidelines in Pediatric Dentistry

(2002) UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry. Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* **12**, 359-72