

「研修医よ、心が折れたら笑気を吸いに来い」

0. はじめに

亜酸化窒素（笑気ガス・N₂O）は、古くから麻酔の補助薬や鎮痛薬として広く用いられており、特に分娩時や小児・歯科治療における軽度の鎮静に有用とされてきました。近年、このガスに抗うつ作用があることが注目され始め、精神科領域への応用が模索されています。中でも、従来の抗うつ薬に反応しにくい治療抵抗性うつ病（TRD）に対して、N₂O を短時間吸入することで速やかに症状が改善する可能性があるという報告が複数の臨床研究から示されています。その即効性と比較的高い安全性から、新たな治療選択肢として関心が高まっています。

1. 臨床試験による有効性の検証

亜酸化窒素（N₂O）の抗うつ作用は、特に治療抵抗性うつ病（treatment-resistant depression: TRD）において注目されています。以下に代表的な臨床試験を紹介します。

① 米国における第2相クロスオーバー試験（Nagele ら, 2021）

セントルイス・ワシントン大学の研究グループは、TRD 患者 24 名を対象に、25%または 50%濃度の N₂O を 1 時間吸入させるクロスオーバー試験を実施しました（無作為・二重盲検・プラセボ対照）。主要評価項目は抑うつ症状のスコア（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS）で、吸入後 24 時間以内に両濃度とも有意な改善が認められました。注目すべきは 25%濃度でも効果が明確であり、50%濃度に比べて副作用（吐き気、頭痛、倦怠感など）が軽減されていた点です。

出典: Nagele P, et al. *Sci Transl Med*. 2021;13(598):eabe1376. PMID: 34108247

② 中国におけるランダム化比較試験（Yan ら, 2022）

中国の研究チームは、TRD 患者 44 名に 50%濃度の N₂O を 1 時間吸入させ、2 時間後および 24 時間後に MADRS スコアの改善を評価しました。プラセボ群と比較して有意な改善が確認され、特に即効性が示されました。ただし、効果は 1 週間以内に減弱し、24 時間以内に副作用（軽度の吐き気、浮動感など）は消失したと報告されています。

出典: Yan D, et al. *Psychiatry Res*. 2022;317:114867. PMID: 36191556

③ SMILE 試験 (Ladha ら, 2024)

「SMILE (Study of Nitrous Oxide for Mood Improvement and Long-term Effect)」試験では、TRD 患者に対し週 1 回、計 4 回にわたり 50%濃度の N_2O を吸入させ、その効果の持続性と安全性を検討しました。対照群にはミダゾラムが用いられ、評価には MADRS スコアの推移が用いられました。結果として、反復投与による症状の改善が認められ、実臨床への応用可能性が支持されています。

出典: Ladha KS, et al. *PLoS One*. 2024;19(1):e0297330. PMID: 38241247

このように、複数の臨床試験により、 N_2O の即効性と一定の有効性が示唆されていますが、効果の持続性や最適な投与プロトコルに関しては、今後の研究が待たれます。

2. 作用機序の解明

亜酸化窒素 (N_2O) の抗うつ作用は、グルタミン酸系を中心とした神経伝達の調整を通じて発揮されと考えられています。特に注目されているのが、 N_2O が非競合的 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬として働く点です。これは、ケタミンと類似した作用機序であり、過活動状態にあるグルタミン酸シグナルを抑制することで、神経細胞の可塑性を回復させ、抑うつ症状の改善に寄与します。

さらに、2025 年にシカゴ大学から報告された動物実験では、 N_2O が前頭前皮質の第 5 層錐体ニューロンに発現する SK2 カリウムチャンネルを阻害し、細胞の脱分極を促進することが示されました。これにより、うつ病で機能低下している神経回路が短時間で再活性化されと考えられています。

また、 N_2O が記憶の「再固定化 (reconsolidation)」プロセスに影響し、ネガティブな記憶の再定着を妨げるという仮説もあります。これにより、反すう思考や過去のトラウマに起因するうつ症状を緩和する可能性が示唆されています。

このように、 N_2O は従来の抗うつ薬とは異なる経路を介して即効的に作用する点が大きな特徴であり、新たな治療ターゲットとして期待されています。

3. 臨床応用と安全性

亜酸化窒素（ N_2O ）は、既に麻酔・鎮痛目的で広く使用されている薬剤であり、その迅速な効果発現や吸入終了後の速やかな回復という特性から、うつ病治療への応用においても高い実用性が期待されています。特に治療抵抗性うつ病（TRD）に対し、1回の短時間吸入で数時間から数日間にわたり抑うつ症状が改善する可能性がある点は、従来の抗うつ薬にはない利点です。

一方で、 N_2O の抗うつ効果は比較的短期間で減弱することが多く、継続的な効果を得るためには反復投与の必要性が示唆されています。SMILE試験では、週1回の吸入を4週間継続することで、安全性を保ちつつ治療効果が持続する可能性が報告されています。

副作用としては、吐き気、頭痛、浮動感、鎮静などが主であり、多くは軽度かつ一過性です。ただし、高頻度または長期使用によりビタミンB12代謝の障害（メチルコバラミン活性の阻害）を引き起こす可能性があり、慢性投与には慎重なモニタリングが必要です。

臨床応用に際しては、精神科や麻酔科との連携に加え、安全管理体制の整備と適応評価が不可欠です。

4. 今後の展望

亜酸化窒素（ N_2O ）は、従来の抗うつ薬とは異なる作用機序と即効性を備えた新しい治療選択肢として注目されています。特に、反応性が乏しい治療抵抗性うつ病（TRD）に対する短期的な症状改善効果は、入院回避や希死念慮への迅速な対応といった点で、臨床的に大きな意義を持ちます。

一方で、現時点では N_2O の効果持続期間は限定的であり、維持療法としての位置づけや反復投与の最適な頻度・期間、安全性に関する知見は十分ではありません。特に長期的な使用に伴う神経毒性やビタミンB12代謝への影響については、今後の研究が求められます。

また、うつ病の病態は個人差が大きく、 N_2O の反応性にもばらつきが見られることから、バイオマーカーの探索や、より適応の絞られた治療戦略の確立が期待されます。さらに、他の即効性治療（ケタミン、TMSなど）との使い分けや併用の可能性についても検討が進められています。

今後、大規模な無作為化比較試験や長期フォローアップ研究が進むことで、 N_2O のうつ病治療における位置づけが明確化されと考えられます。麻酔科医としても、他科と連携しつつこの新たな治療法の臨床応用を支えていく役割が求められます。