

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発症機序と乱用実態把握に関する研究
(H21-医薬-一般-031)

分担研究報告書

違法ドラッグの早期神経細胞毒性の簡易迅速評価

分担研究者：浅沼幹人（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 准教授）
研究協力者：宮崎育子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 助教）

【研究要旨】

研究目的：昨年度までに、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」は、単独でドパミン系神経細胞ならびにセロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を示し、MDMA、METH との併用あるいは「2C シリーズ」同士の同時乱用はとくにセロトニン含有神経細胞に強い神経毒性をもたらす危険性があることを明らかにした。また、「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, T-2C-H, 2C-C がドパミン系神経細胞に対して、T-2C-H, 2CT-7, 2C-I がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い神経毒性を有することも明らかにしてきた。さらに、一昨年度および昨年度は、2C-C とその構造類似体 T-2C-H がセロトニン含有培養神経細胞への添加により、添加 3 時間後の早期において比較的低濃度でも細胞質内の空胞化を伴う形態変化やミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを報告した。今年度は、培養神経細胞を用いての暴露早期のミトコンドリアでの酸化ストレスの検出の簡易性、感度および有用性を検証するために、2C-C や T-2C-H 以外の「2C シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I をモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞へ比較的低濃度添加し、暴露早期における神経細胞毒性、形態学的変化ならびに活性酸素種に対する蛍光指示薬を用いたミトコンドリアでの活性酸素種生成について検討した。結果：これまでの「2C シリーズ」の B65 細胞への 24 時間暴露による LDH 放出量の IC₅₀ 値：T-2C-H (100 μM) > 2CT-7 (150 μM)、2C-I (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM)、2C-C (350 μM) を参考にして、まず用量および暴露時間の設定を行い、比較的低濃度(50, 100, 250 μM)の「2C シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I を B65 細胞に 3 時間暴露した。添加 3 時間後においては、250 μM 2C-I で細胞質内の空胞化を伴う形態変化がみられた他は、顕著な形態変化は認められなかった。しかし、2CT-7, 2CT-2, 2C-I の 3 時間暴露では低濃度(50 μM)から既に細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成の有意な亢進がみられた。結論：形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期においても、「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I がセロトニン系神経細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした。「2C シリーズ」のうち、とくに 2CT-7, 2CT-2, 2C-I がセロトニン系神経細胞に対して神経細胞死を惹起する強い細胞毒性を発揮するというこれまでの検討結果をあわせると、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」の共通骨格が、モノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して極めて強い酸化ストレス・細胞毒性をもたらす危険性があると考えられる。また、本検討で用いた培養神経細胞株と蛍光指示薬を用いての酸化ストレスの検出法は、低濃度のドラッグの暴露早期における細胞障害性を迅速かつ感度良く、しかも定量的に評価できる方法として有用であると思われる。

A. 研究目的

これまでに、違法ドラッグ(脱法ドラッグ)として乱用が社会問題となっている5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT)および植物由来の違法ドラッグ(ハルマラ)の催幻覚成分である harmaline および harmine のモノアミン(ドパミン、セロトニン)神経毒性について検討し、これらの薬剤が比較的低濃度でアポトーシス様細胞死を惹起しうること、さらに合成麻薬 MDMA および覚醒剤メタンフェタミン(METH)との同時併用により細胞毒性ならびにアポトーシスが相乗的に増強されることを明らかにした^{1), 2)}。さらに、MDMA の構造類似体のメチロン(平成19年2月麻薬指定)が単独暴露では強い毒性は示さないものの、MDMA もしくは METH との同時乱用では強いセロトニン神経毒性をもたらすことを明らかにした³⁾。

平成19年度は、覚醒剤に構造が酷似しているフェネチルアミン系違法ドラッグである4-fluoroamphetamine (4FMP:平成19年4月より指定薬物)、4-methoxymethamphetamine (PMMA:平成19年4月より指定薬物)が、単独では障害性のない濃度であっても、非障害性の低濃度のMDMA もしくは METH との同時併用により、ドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を惹起することを明らかにした⁴⁾。また、細胞内モノアミン含量の変化と細胞障害の程度が相関しないことから、モノアミン酸化酵素阻害活性に代表されるモノアミン量への作用だけでは、これらの乱用薬物の神経毒性を測ることができないこと、さらに乱用薬物の神経毒性評価において培養神経細胞を用いた添加実験が有用であることを示した。

平成20年度は、phenylpiperazine (PP), 1-(2-chlorophenyl)-piperazine (2CPP), 1-(4-chlorophenyl)-piperazine (4CPP), 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (4MPP:平成19年4月より指定薬物)といった覚醒剤に構造

が類似しているピペラジン系違法ドラッグが、ドパミン系神経細胞ならびにセロトニン含有神経細胞に対して、細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種の生成を伴う神経障害および細胞死を惹起することを明らかにした。また、神経保護の面において重要であるアストロサイトに対しても同程度の細胞毒性を引き起こすことを明らかにし、これらのピペラジン系違法ドラッグが、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物であることを示した。さらに、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く、しかも定量的に細胞障害性を評価できる方法として、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であることを示した⁵⁾。

また、これらの検討に先立って平成18年度には、フェネチルアミン系違法ドラッグである「2C シリーズ」と称される薬物群のうち、2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine (2CT-7:平成18年4月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2CT-4:平成19年4月指定薬物、平成20年1月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2CT-2:平成19年4月指定薬物、平成20年1月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I:平成19年4月指定薬物、平成20年1月より麻薬指定)が、単独でドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞において、規制薬物のMDMA、メチロンやMETH よりもはるかに強い神経毒性を示すこと、またセロトニン系神経細胞においては、低濃度のMDMA もしくは METH との同時併用により、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I のアポトーシス様の細胞死が相乗的に増強されることを明らかにした⁶⁾。

さらに、一昨年度(平成21年度)および昨年度(平成22年度)には、「2C シリーズ」のなかでも、指定および規制を免れ、最近広く流通し、乱用されている2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (2C-C)

および 2C-C と類似の骨格を有する trichloro-2C-H (T-2C-H)が、他の「2C シリーズ」と同様に、単独でドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して強い神経細胞毒性を示すこと^{7,8)}、2C-C と MDMA あるいは METH との同時添加がセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらすこと⁷⁾、さらに非常に低濃度の T-2C-H はセロトニン系神経細胞における 2C-C の神経毒性を増強させること⁸⁾を明らかにした。また、2C-C、T-2C-H は形態変化が認められない低濃度あるいは早期においても細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした^{7,8)}。

これらの結果から、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」は、単独でドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を示し、MDMA あるいは METH との同時乱用はとくにセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらす、なかでも 2CT-7、T-2C-H、2C-C がドパミン系神経細胞に対して、2CT-7、T-2C-H、2C-I がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い神経毒性を発揮すると考えられた。

違法ドラッグ(脱法ドラッグ)はその構造が規制薬物に類似しており、規制薬物に指定されても次々に別の類似構造をもつ化学物質が乱用されていることから、違法ドラッグ(脱法ドラッグ)および規制薬物の構造修飾による神経毒性変化をいくつかの障害指標を用いて多角的に、しかも迅速に明らかにし、薬物乱用の危険性および神経毒性を予測することが急務となっている。

そこで、一昨年度、昨年度に 2C-C、T-2C-H の暴露早期において比較的低濃度でミトコンドリアの機能障害ならびに酸化ストレスを蛍光指示薬により検出できたという結果を踏まえて、本年度は培養神経細胞を用いての暴露早期のミトコンドリアでの酸化ストレスの検出の簡易性、感度および有用性を検証するために、2C-C や T-2C-H 以外のフェネチルアミン系ドラッグ「2C シリーズ」である 2CT-7、

2CT-4、2CT-2、2C-I をモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞へ比較的低濃度添加し、暴露早期における神経細胞毒性、形態学的変化ならびに活性酸素種に対する蛍光指示薬を用いたミトコンドリアでの活性酸素種生成について検討した。

B. 研究方法

1. モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞への 2CT-7、2CT-4、2CT-2、2C-I 暴露

ラットモノアミン系セロトニン含有神経細胞株 B65 細胞(3.1×10^4 cells/cm²)を用いて、それぞれ継代 48 時間後に、2CT-7、2CT-4、2CT-2 および 2C-I (最終濃度 50~500 μ M)を添加し、1、3、12、24 時間培養し、経時的に形態学的変化を観察し、細胞毒性の指標として培地中への LDH 放出量を測定した。また、2CT-7、2CT-4、2CT-2 および 2C-I (最終濃度 25~250 μ M)添加 3 時間後のミトコンドリアにおける活性酸素種生成を、活性酸素種に対する蛍光指示薬である MitoTracker CM-H₂XRos を用いて検出した。

C. 研究結果

1. セロトニン含有神経細胞への 2CT-7、2CT-4、2CT-2、2C-I 暴露早期の変化

これまでの「2C シリーズ」のセロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞への 24 時間暴露による LDH 放出量の IC₅₀ 値^{6,7,8)}: T-2C-H (100 μ M) > 2CT-7 (150 μ M)、2C-I (150 μ M) > 2CT-2 (250 μ M) > 2CT-4 (300 μ M)、2C-C (350 μ M)を参考にして、B65 細胞に 2CT-7、2CT-4、2CT-2 および 2C-I (50~500 μ M)を添加し、経時的に形態学的変化を観察したところ、高濃度(500 μ M)では 3 時間以上の暴露により細胞体の萎縮、空胞化、核の凝縮、分葉化などの形態変化が認められた。

そこで、形態変化がほとんどみられない状況下での酸化ストレスを評価するために、比較的低濃度(50、100、250 μ M)の 2CT-7、2CT-4、

2CT-2, 2C-IをB65細胞に3時間暴露することにした。薬剤添加3時間後においては、250 μM 2C-Iで細胞質内の空胞化を伴う形態変化がみられた他は、50, 100, 250 μM の2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, および50, 100 μM の2C-Iで顕著な形態変化は認められなかった。(Fig. 1)。

薬剤添加3時間後のミトコンドリアにおける活性酸素種生成(MitoTracker CM-H₂XRosによる)を検討したところ、2CT-7, 2CT-2, 2C-Iでは50 μM といった低濃度から既に細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成の有意な亢進がみられた(Fig. 2, Fig. 4 & Fig. 5)。しかし、2CT-4ではどの濃度(50, 100, 250 μM)においてもミトコンドリアでの活性酸素種生成の有意な変化はみられなかった(Fig. 3)。

D. 考察

フェネチルアミン系ドラッグ「2C シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-Iのモノアミン系セロトニン含有神経細胞B65細胞への比較的 low 濃度添加を行い、暴露早期における神経細胞毒性、形態学的変化ならびに細胞内での活性酸素種生成について検討した。

これまでに行ってきた「2C シリーズ」のモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞B65細胞への添加実験では、「2C シリーズ」がドパミン系神経細胞のみならずセロトニン含有神経細胞に対しても強い神経毒性を示すことが明らかになった^{6,7,8)}。B65細胞への単独24時間暴露による細胞毒性をLDH放出量のIC₅₀で比較すると、T-2C-H (100 μM) > 2CT-7 (150 μM), 2C-I (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM), 2C-C (350 μM)の順であり^{6,7,8)}、比較的 low 濃度の2CT-7, 2CT-2, 2C-I暴露早期の3時間後においてミトコンドリアでの活性酸素種生成亢進がみられたという本検討結果とも相関する。これらの結果から、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」は、単独でモノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を示し、なか

でもT-2C-H, 2CT-7, 2C-I, 2CT-2がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い酸化ストレス障害ならびに神経毒性を發揮すると考えられた。これらのフェネチルアミン系違法ドラッグ「2C シリーズ」は共通骨格を有しており、なかでも2CT-7, 2CT-2, 2C-Iは、2,5位のdimethoxy基だけでなく、4位のthiophenethylamine基、iodophenethylamine基といった直鎖構造が極めて類似している。このような共通骨格がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い酸化ストレス・細胞毒性をもたらす危険性があると考えられる。

平成18年度の検討では、「2C シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-IをB65細胞に24時間暴露し形態変化をみたところ、核の凝縮、分葉化などのアポトーシス様形態変化を伴う細胞死が100 μM 以上より惹起された(2CT-7, 2CT-2, 2C-I > 2CT-4, 2C-C)⁶⁾。また、前述のように24時間暴露による細胞毒性をLDH放出量のIC₅₀で比較すると、2CT-7 (150 μM), 2C-I (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM), 2C-C (350 μM)であり、細胞毒性を定量的に評価するには少なくとも300 μM の濃度が必要であった⁶⁾。そこで、本検討では形態変化がほとんどみられない状況下での細胞障害を評価するために、比較的 low 濃度(50, 100, 250 μM)の2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-IをB65細胞に添加して、添加3時間後という暴露早期の形態学的変化とミトコンドリアにおける活性酸素種生成について検討した。その結果、250 μM 2C-Iでの細胞質内の空胞化を除いては顕著な形態変化が認められない暴露3時間という早期に、2CT-7, 2CT-2, 2C-Iでは低濃度(50 μM)から既に細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成の有意な亢進がみられた(Fig. 2, Fig. 4 & Fig. 5)。T-2C-Hでは2C-Cよりも低濃度の100 μM 添加3時間後から細胞体の萎縮ならびに細胞質内の空胞化といった形態変化がみられ(2C-Cでは250 μM 以上)、T-2C-Hの250 μM 以上では添加3時間後にはすでに著明なアポトーシス様の細胞死が認められた。平成20年度のピペラジン系違法ドラッグ

2CPP,4CPP,4MPP、一昨年度、昨年度の「2C シリーズ」2C-C およびその類似体 T2C-H の B65 細胞への添加 3 時間後においても、形態変化が認められない 50-100 μM といった低濃度暴露での細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成の亢進が認められた^{5,7,8)}。したがって、これらフェネチルアミン系違法ドラッグは暴露早期よりミトコンドリアの機能障害ならびに酸化ストレスを惹起し得る可能性が示唆された。このような培養神経細胞株と蛍光指示薬を用いての細胞内での活性酸素種生成の検出法は、これまでの LDH 放出量による細胞毒性の評価や形態学的評価で変化が生じていないごく早期のミトコンドリアへの負荷を評価でき、さらに低濃度のドラッグの暴露早期における細胞障害性を迅速かつ感度良く、しかも定量的に評価できる方法として有用であると思われる。

E. 結論

「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I が、形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期においても、モノアミン系セロトニン系神経細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした。これらの薬剤が、セロトニン系神経細胞に対して神経細胞死を惹起する強い細胞毒性を発揮するというこれまでの検討結果をあわせると、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」の共通骨格が、セロトニン含有神経細胞に対して極めて強い酸化ストレス・細胞毒性をもたらす危険性があると考えられる。また、本検討で用いた培養神経細胞株と蛍光指示薬を用いての活性酸素種生成の検出法は、低濃度のドラッグの暴露早期における細胞障害性を迅速かつ感度良く、しかも定量的に評価できる方法であるといえる。

F. 参考文献

- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: MDMA および 5-MeO-DIPT の神経毒性発現に関する研究. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「MDMA 及び脱法ドラッグの神経毒性ならびに精神依存発現メカニズムの解明」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P15-24, 2004.
- 2) 浅沼幹人, 宮崎育子: 植物由来催幻覚成分の神経細胞毒性発現に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「植物由来催幻覚成分の薬物依存性および細胞毒性の評価」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P21-42, 2005.
- 3) 浅沼幹人, 宮崎育子: 脱法ドラッグ (違法ドラッグ)の構造修飾に基づく神経毒性発現の研究. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「脱法ドラッグの構造修飾特性とその依存性および神経毒性発現の関連性」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P22-33, 2006.
- 4) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P36-64, 2008.
- 5) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P81-108, 2009.
- 6) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬

物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）。P30-65, 2007.

- 7) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグによる神経・細胞毒性の発現機序に関する多角的検討. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書(主任研究者: 船田正彦). P38-55, 2010.
- 8) 浅沼幹人, 宮崎育子:フェネチルアミン系違法ドラッグによる神経細胞毒性の検討. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書(主任研究者: 船田正彦). P42-57, 2011.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki, I., Asanuma, M., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Murakami, S., Miyoshi, K., Sogawa, N. and Kita, T.: Astrocyte-derived metallothionein protects dopaminergic neurons from dopamine quinone toxicity. *Glia*, 59: 435-451, 2011.
- 2) Kitamura, Y., Doi, M., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Miyazaki, I., Shinomiya, K., Koyama, T., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M. and Gomita, Y.: Chronic treatment with imipramine and lithium increases cell proliferation in the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 34: 77-81, 2011.
- 3) Ishida, S., Kawasaki, Y., Araki, H., Asanuma, M., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Gomita, Y. and Kitamura, Y.: Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the

central amygdaloid nucleus alter naloxone-induced withdrawal following a single exposure to morphine.

Psychopharmacology, 214: 923-931, 2011.

- 4) Takeshima, M., Murata, M., Urasoe, N., Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Kita, T.: Protective effects of baicalein against excess L-DOPA-induced dopamine quinone neurotoxicity. *Neurol. Res.*, 33: 1050-1056, 2011.
- 5) Ogawa, D., Asanuma, M., Miyazaki, I., Tachibana, H., Wada, J., Sogawa, N., Sugaya, T., Kitamura, S., Maeshima, Y., Shikata, K. and Makino, F.: High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp. Diabetes Res.*, 2011:534872, 2011.
- 6) Diaz-Corrales, F.J., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ruano, D. and Rios, R.M.: Centrosomal aggregates and Golgi fragmentation disrupt vesicular trafficking of DAT. *Neurobiol. Aging*, in press.

2. 学会等発表

- 1) 石田 茂, 河崎陽一, 浅沼幹人, 松永 尚, 千堂年昭, 荒木博陽, 川崎博己, 北村佳久: $\alpha 7$ ニコチン受容体 agonist の扁桃体注入は morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動を抑制する. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.22.
- 2) 田中健一, 園田佳奈子, 浅沼幹人: α -synuclein 神経毒性における L-buthionine-SR-sulfoximine の作用に関する検討. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.23.
- 3) 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鋤塚圭子, 小山敏広, 四宮一昭, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久: ACTH 反復投与ラットにおける海馬細胞新生の減少に対する imipramine、lithium の作用に関する検討.

- 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.24.
- 4) 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鋤塚圭子, 三宅綾香, 小山敏広, 四宮一昭, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久: ACTH 反復投与ラットにおける海馬細胞新生の減少およびそのメカニズムに関する検討. 日本薬学会第 131 年会 学生シンポジウム, 静岡, 2011.3.29.
 - 5) 浅沼幹人, 竹島美香, 村上真樹, 三好 耕, 宮崎育子: L-DOPA によるドーパミン神経細胞増殖作用と 3-OMD の抑制効果におけるアストロサイトの関与. 第 52 回日本神経学会総会, 名古屋, 2011.5.20.
 - 6) 三好 耕, 笠原恭輔, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: 非シナプス性の神経伝達を 1 次繊毛が媒介する可能性について. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2011.5.22.
 - 7) 笠原恭輔, 三好 耕, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ドーパミン伝達がニューロンの 1 次繊毛に及ぼす影響. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2011.5.22.
 - 8) 浅沼幹人: 覚せい剤の取り込みと神経毒性. 日本法中毒学会第 30 年会 シンポジウム「薬物代謝能力の変動/個人差と乱用薬物の作用・毒性」, 長崎, 2011.6.10.
 - 9) 宮崎育子, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 浅沼幹人: 腸管神経叢ニューロンおよびグリアに対するロテノン暴露の影響. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.15.
 - 10) 村上真樹, 宮崎育子, 竹島美香, 三好 耕, 浅沼幹人: ロテノン慢性投与パーキンソン病モデルにおける腸管神経叢ニューロンおよびグリアの変化. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.15.
 - 11) 三好 耕, 笠原恭輔, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ドーパミン受容体は非シナプス性の神経伝達装置である神経細胞 1 次繊毛に局在する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.17.
 - 12) 浅沼幹人, 村上真樹, 宮崎育子: L-DOPA の初代培養ドーパミン神経保護効果およびそれに対する 3-OMD の抑制作用はアストロサイトを標的としている. 第 54 回日本神経化学学会大会, 加賀市, 2011.9.26.
 - 13) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: 線条体アストロサイトに取り込まれた L-DOPA の利用効率. 第 54 回日本神経化学学会大会, 加賀市, 2011.9.26.
 - 14) 浅沼幹人, 村上真樹, 宮崎育子: ロテノン暴露の腸管神経叢における神経およびグリア細胞への影響. 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 品川, 2011.10.7.
 - 15) 浅沼幹人, 宝田剛志, 中川貴之, 成田 年, 小泉修一, 宮崎育子: スタディグループ 3.「神経精神疾患の治療標的としてのアストロサイト」第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.
 - 16) 浅沼幹人, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 宮崎育子: アストロサイトに取り込まれた L-DOPA およびドーパミンの代謝に関する検討. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.
 - 17) 喜多大三, 竹島美香, 三島颯人, 宮崎育子, 浅沼幹人: 培養グリア細胞系におけるメタンフェタミンによる細胞毒性発現. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.
 - 18) 笠原恭輔, 三好 耕, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ドーパミン伝達系とニューロンの 1 次繊毛の関係. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.28.
 - 19) 三好 耕, 笠原恭輔, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: 非シナプス性の神経伝達装置である神経細胞 1 次繊毛はドーパミン受容体を発現する. 第 21 回日本臨床精

- 神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会，東京，2011.10.29.
- 20) Kitamura, Y., Ishida, S., Kawasaki, Y., Asanuma, M., Koyama, T., Matsunaga, H., Sendo, T., Araki, H., Kawasaki, H.: Effects of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist injected into the amygdala on naloxone-induced place aversion in rats following a single exposure to morphine. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.13.
- 21) Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Hayashi, H., Doi, M., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y.: Effects of imipramine and lithium on the suppression of cell proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus in ACTH-treated rats. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.16.
- 22) Koyama, T., Hayashi, H., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Doi, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y.: Effects of electroconvulsive stimuli on neurogenesis in dentate gyrus of ACTH-treated rats. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.16.
- 23) 宮崎育子, 村上真樹, 竹島美香, 浅沼幹人 : ロテノン曝露パーキンソン病モデルの腸管神経叢における神経障害およびグリア細胞の関与. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011.11.20.
- 24) 竹島美香, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人 : L-テアニンのアストログリアでのグルタミン酸増加を介したドパミン神経保護効果. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011.11.20.
- 25) 浅沼幹人, 宮崎育子 : アストロサイトの酸化機構を標的とした神経保護. 第9回神経科学研究会, 東京, 2011.11.26.
- 26) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹

人 : ロテノン曝露パーキンソン病モデルの腸管神経叢での神経障害とメタロチオネインの関与. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2011, 名古屋, 2011.12.8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

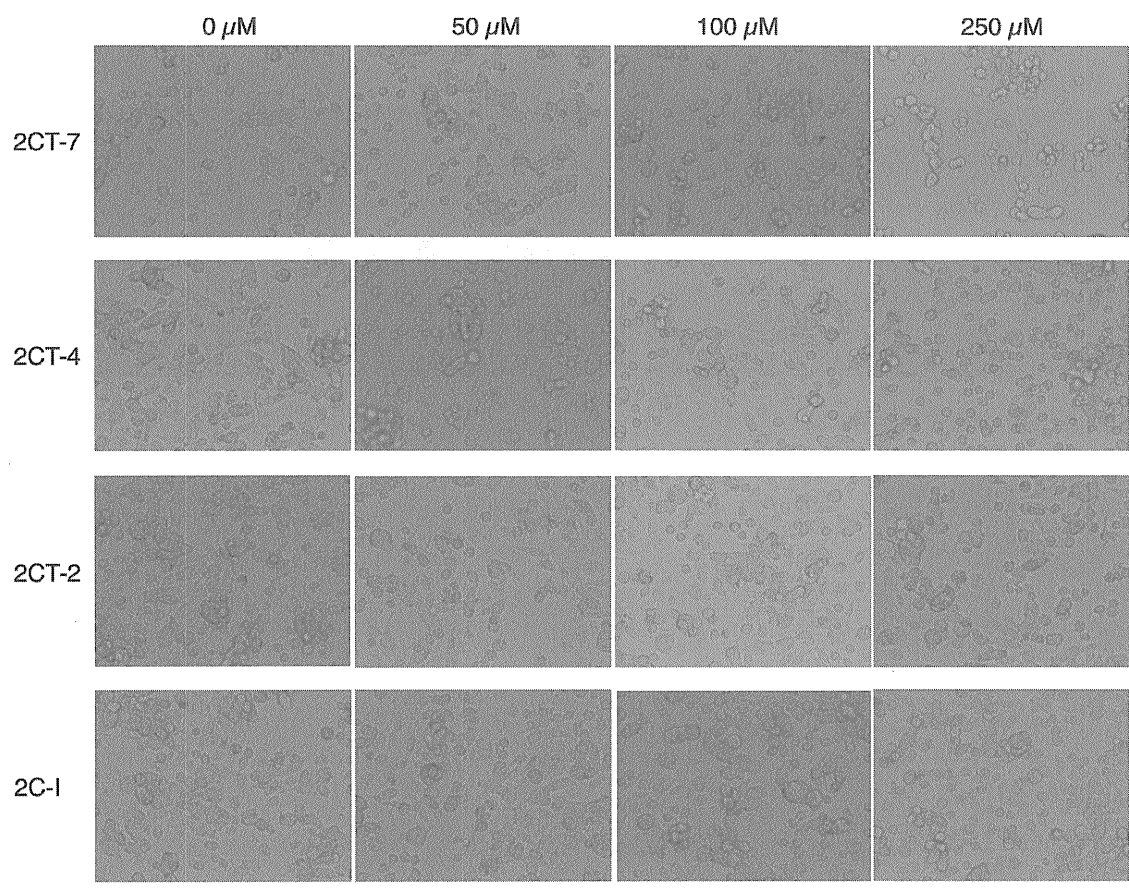
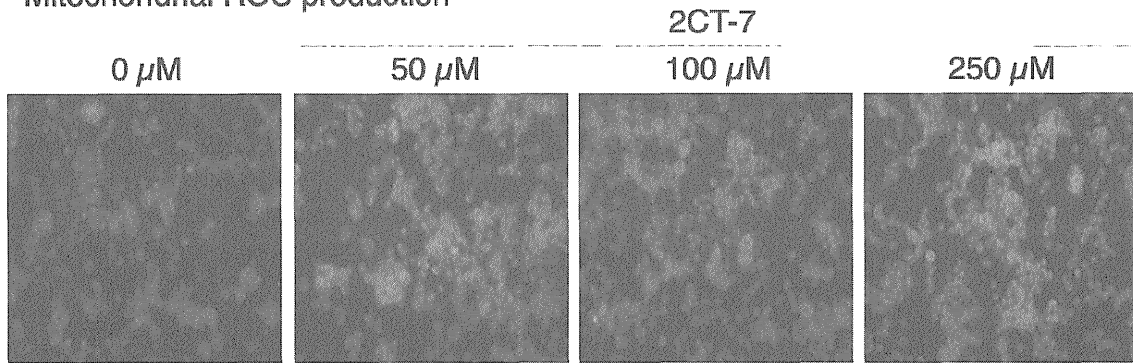


Fig. 1. Photographs of serotonergic B65 ceells treated with 2CT-7, 2CT-4, 2CT-2 and 2C-1 (final concentration: 0, 50, 100, 250 μM) for 3 hours.

Mitochondrial ROS production



fluorescence intensity

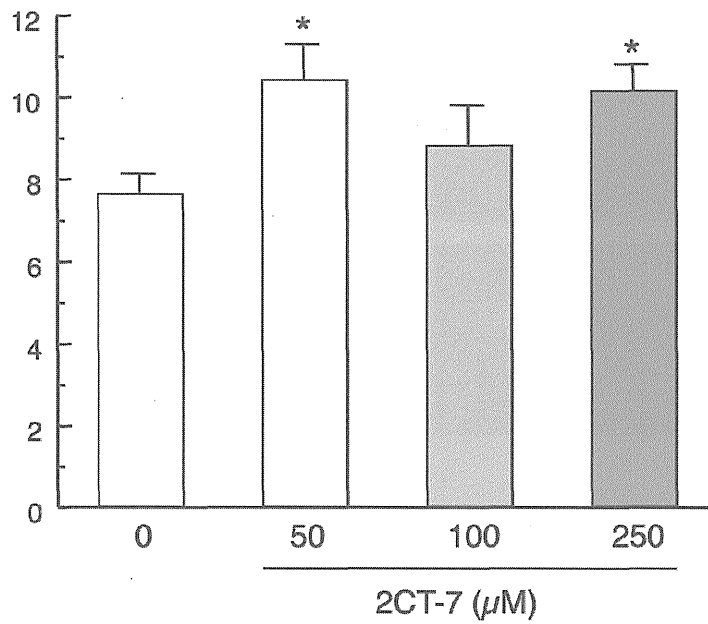


Fig. 2. Photographs and reactive oxygen species (ROS) formation in B65 cells exposed to 2CT-7 (final concentration: 0, 50, 100, 250 μM) for 3 hours. Mitochondrial ROS formation was detected by MitoTracker (CM-H₂XRos). Lower panel shows changes in fluorescence intensity of MitoTracker at 3 hours after 2CT-7 exposure. * $p < 0.05$ vs. control (0 μM) group.

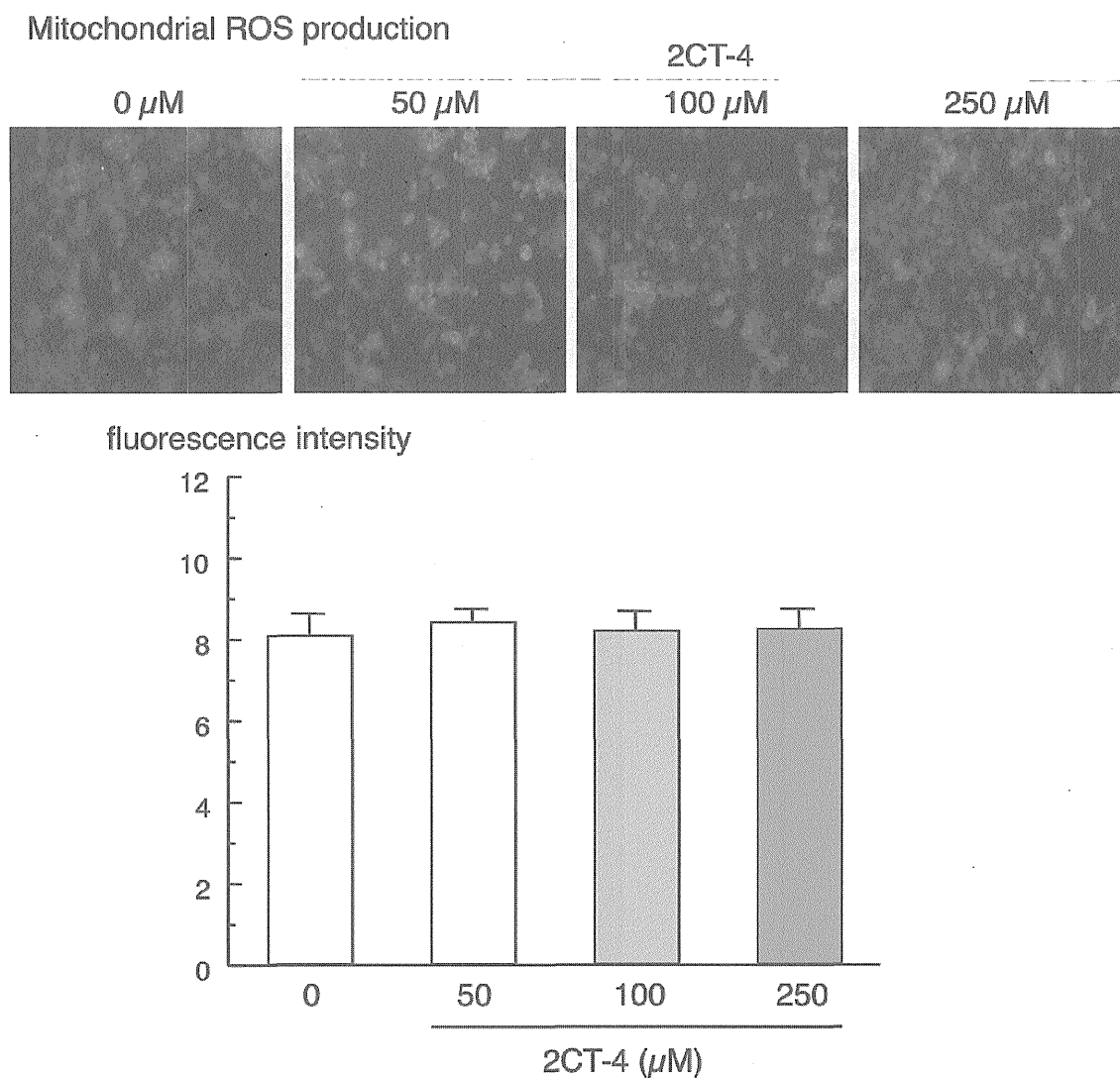
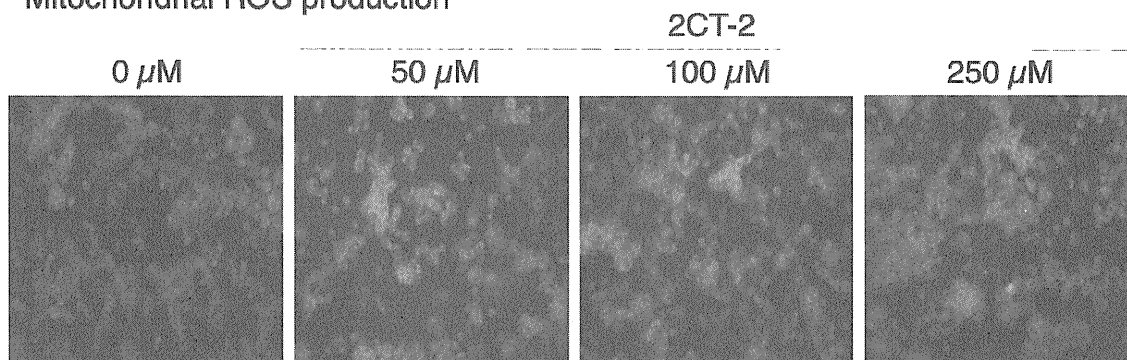


Fig. 3. Photographs and reactive oxygen species (ROS) formation in B65 cells exposed to 2CT-4 (final concentration: 0, 50, 100, 250 μ M) for 3 hours. Mitochondrial ROS formation was detected by MitoTracker (CM-H₂XRos). Lower panel shows changes in fluorescence intensity of MitoTracker at 3 hours after 2CT-4 exposure.

Mitochondrial ROS production



fluorescence intensity

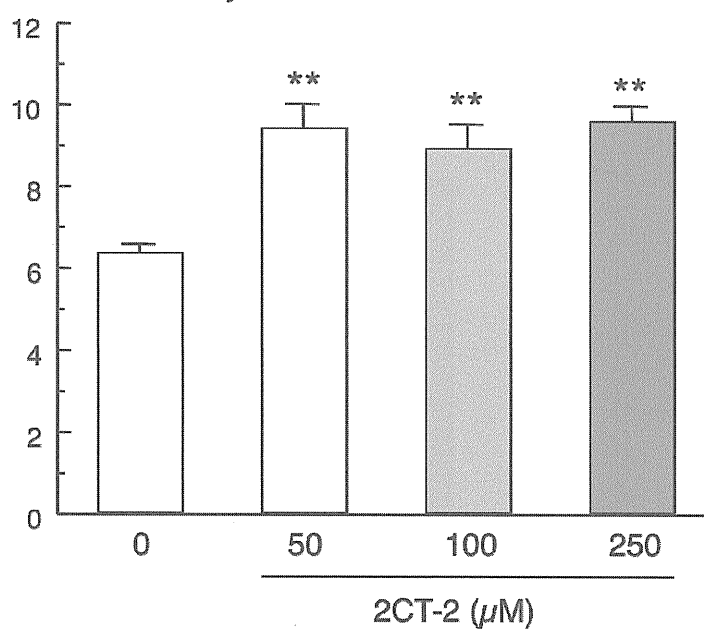
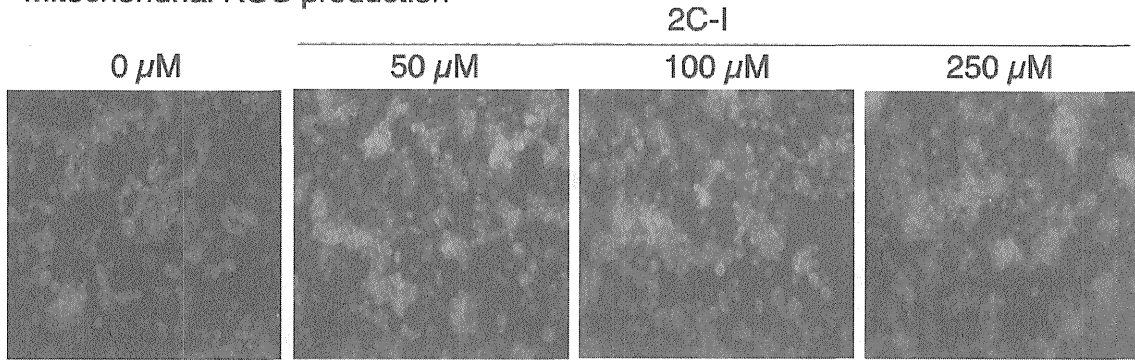


Fig. 4. Photographs and reactive oxygen species (ROS) formation in B65 cells exposed to 2CT-2 (final concentration: 0, 50, 100, 250 μM) for 3 hours. Mitochondrial ROS formation was detected by MitoTracker (CM- H_2XROs). Lower panel shows changes in fluorescence intensity of MitoTracker at 3 hours after 2CT-2 exposure. ** $p < 0.01$ vs. control (0 μM) group.

Mitochondrial ROS production



fluorescence intensity

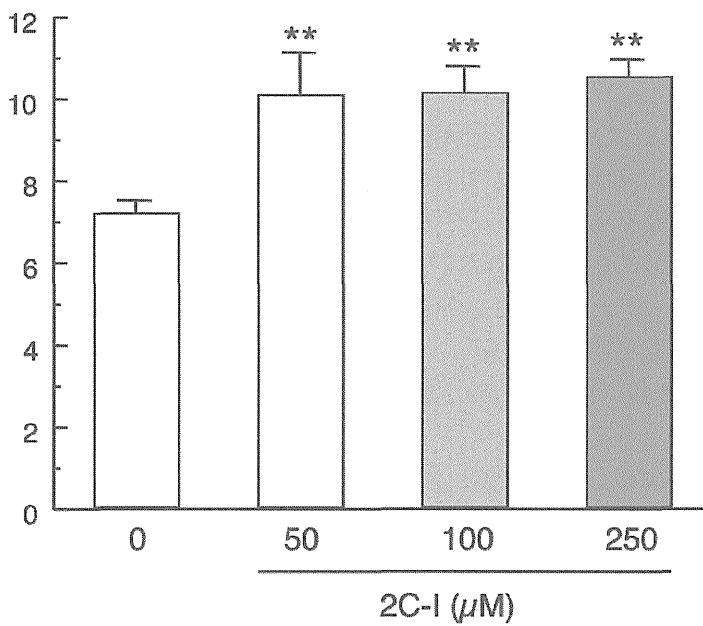


Fig. 5. Photographs and reactive oxygen species (ROS) formation in B65 cells exposed to 2C-1 (final concentration: 0, 50, 100, 250 μM) for 3 hours. Mitochondrial ROS formation was detected by MitoTracker (CM- H_2XROS). Lower panel shows changes in fluorescence intensity of MitoTracker at 3 hours after 2C-1 exposure. ** $p < 0.01$ vs. control (0 μM) group.

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発症機序と乱用実態把握に関する研究
(H21-医薬-一般-031)

分担研究報告書

クラブユーザーにおける MDMA 等のクラブドラッグ乱用実態に関する研究

研究分担者 嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部)

研究協力者 日高庸晴 (宝塚大学看護学部)

和田 清 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部)

【研究要旨】

【目的】 クラブイベントやレイブパーティに関連した MDMA 中毒症例が複数報告されている一方で、クラブ利用者層における乱用状況は未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、クラブ利用者層における MDMA 等クラブドラッグの薬物乱用状況を把握することを目的とした。

【方法】 関東地方 2 店舗のクラブで開催された計 4 回のイベントにて実態調査を実施した。会場入口にて計 420 枚のエントリーカード (調査参加券) を配布し、会場内に設営された調査ブースにてノートパソコンを用いた無記名調査を実施し、237 名より回答を得た (回収率 56.4%)。重複回答者および回答不備を除く 208 名 (男性 60.1%) を分析対象とし、以下の知見を得た。

【結果】

- 1) 対象者の中心は 20 代 (73.1%)、高学歴者 (大学卒業以上 55.3%) であった。
- 2) 生涯経験率は、大麻 32.7%、MDMA 9.1%、LSD 8.2%、コカイン 5.8%、ケタミン 3.8% であった。
- 3) 過去 1 年経験率は、大麻 20.0%、LSD 2.9%、コカイン 2.9%、覚せい剤 1.9% であった。
- 4) MDMA 使用群は非使用群に比べ、他の薬物使用経験率 (大麻など 7 種類) や問題飲酒経験率 (ブラックアウト) が高く、アルコールや多剤との併用による健康被害が多く、ダンスフロア・ラウンジといった場所での薬物使用経験率が有意に高かった。
- 5) クラブ内の個室 (VIP ルームなど) 利用者は非利用者に比べ、女性の割合が高く、クラブ利用頻度が高く、薬物使用経験率 (大麻)・問題飲酒経験率 (イッキ飲み・ブラックアウト) が有意に高かった。

【結論】 現在の乱用状況をより強く反映している過去 1 年経験率によれば、クラブ利用者層においては大麻が最も使用され、MDMA よりも LSD やコカインが流行している可能性が示唆される。MDMA は錠剤型の薬物であるため、ダンスフロア・ラウンジといった人目に付きやすい場所での使用を可能としているのかもしれない。MDMA 使用者においては、薬物使用に伴う健康被害も報告されていることから、クラブ利用者層に向けた薬物乱用・依存の予防介入が求められよう。また個室利用者は、クラブ利用者層におけるアルコール・薬物乱用のハイリスク群と捉えることができるかもしれない。

A. 研究目的

MDMA(3,4-methylenedioxymethamphetamine)

は、覚せい剤 (methamphetamine) と幻覚薬 (mescaline) の 2 つの化学構造を有し、中枢興奮作用と幻覚作用を併せ持つ薬物である。代

表的なクラブドラッグの一つであり、クラブイベントやレイブパーティで使用されることが多い薬物とされる^{1,2)}。

MDMAを摂取した後1~2時間程度は、多幸感、精神高揚、他人への感情移入、時間と知覚の歪曲などが発現し、その後、不安、感情の落ち込み、食欲不振、攻撃性、睡眠障害、物事への興味の低下などが1週間程度継続する場合がある³⁾。また、過量摂取により、体温調節機能の影響を及ぼし、異常高熱(hyperthermia)を引き起こし、結果として肝臓、腎臓、循環器不全となり、死に至る場合もある^{4,5)}。

わが国では、2002年に外国人女性の急性中毒例が報告され⁶⁾、2008年にはHIV陽性の男性同性愛者の急性中毒例も報告されている⁷⁾。近年においては、複数の急性中毒死が報告されており、その多くがクラブやレイブパーティといった音楽イベントに関連するものであった⁸⁻¹⁰⁾。しかし、クラブやレイブパーティといった音楽イベントに参加する層(以下、クラブ利用者層と表記)においてMDMAがどの程度使われているのかといった基礎的な情報はこれまで不明であった。

また、MDMA以外のクラブドラッグとしては、Ketamine(ケタミン)、Methamphetamine、Cocaine、LSD(d-lysergic acid diethylamide)、gamma-hydroxybutyrate (GHB)、フルニトラゼパム(ロヒプノール、他)などが代表例であるが^{11,12)}、国内のクラブ利用者層におけるこれらの薬物の乱用状況についてもほとんどわかっていない。

以上を背景として、昨年度より筆者らは、クラブ利用者層におけるMDMA等の薬物乱用状況を把握することを目的とする実態調査を開始した。これは、クラブイベントの会場で来場者を直接リクルートし、ノート型パソコンを用いて、会場内で無記名自記式の調査を行うものである。

欧米では、こうしたクラブドラッグをターゲットとするベニュー・サーベイ(venue survey)は、2000年頃より盛んに行われてき

たが¹³⁻¹⁶⁾、わが国では、筆者らの研究が初めての試みといえる。今年度も、クラブ利用者層におけるMDMA等の薬物乱用状況の把握を目的に実態調査を実施したので、以下報告する。

B. 研究方法

1. 研究対象者

研究対象者は、平成23年6月~平成24年2月までの間に、研究協力の得られた2店舗のクラブで開催された計4回のイベント来場者(DJやダンサーなどの出演者を含む)である。イベントの音楽ジャンルは、3回がレゲエ・ダンスホール、1回がハウスミュージックであった。

2. リクルート

事前にトレーニングを受けた調査員が、イベント会場入口で全来場者にカード(調査参加券)を渡しながらか調査の告知を行った。カードを受け取った来場者のうち調査に協力したい者は、クラブ店舗内に設置されたアンケートブースにカードを持参し、調査員に手渡した。同一調査日における対象者の重複を避けるために、カードは調査参加券の役割を果たし、カードを持っていない場合は本人が調査参加を希望しても参加できない体制をとった。

調査員はカードを確認した上で、ノート型パソコンが設置されたアンケートブースに来場者を案内した。計4回のイベントで420枚のカードを配布し、計237名が調査に参加した(回収率56.4%)。

なお、調査対象者には、クラブ店舗が発行する当日限り有効のドリンクチケット(500円相当)と援助プログラムカード(薬物依存向け認知行動療法プログラムの案内を記載)を手渡した。謝品としてドリンクチケットを採用したのは、エイズ対策分野でのクラブユーザー調査の先行研究^{17,18)}に習ったものである。

3. パソコン調査

パソコン調査は、「株式会社マイ・ビジネスサービス（プライバシーマーク認定番号：第A821183（01）号）、以降 MBS と表記」が開発したソフトウェア（Adobe® Flash® Player を使用）をインストールしたノート型パソコン（スタンドアロン型）を用いてオフライン環境下で行った。

4. 調査項目

- 1) 薬物使用関連項目：計 8 種類の薬物（MDMA、ケタミン、コカイン、LSD、大麻、覚せい剤、有機溶剤、フルニトラゼパム）についての生涯経験および過去 1 年経験。薬物使用パターン、クラブ内での薬物使用場所、薬物使用に伴う症状、薬物使用に対する不安・心配、相談援助機関の認知
- 2) アルコール使用関連項目：過去 1 年間におけるクラブでの問題飲酒行動（イッキ飲み、急性アルコール中毒など 5 項目）
- 3) クラブ利用関連項目：過去 1 年間におけるクラブ利用頻度、頻繁に利用するクラブの規模、クラブ内の個室利用経験、クラブを利用する目的など
- 4) 基本属性（年齢、性別、最終学歴）、非行行動の履歴（暴力、万引きなど）

5. 倫理的配慮

本研究の目的を含む研究説明は、パソコン画面上に表示した。研究目的・方法を理解し、同意できる場合は「次へ」ボタンをクリックして、調査開始とした。対象者からの問い合わせに対しては、研究者あるいは調査員が口頭および必要に応じて書面で説明した。パソコン調査は自由意志に基づく参加であり、調査開始後であっても、対象者はいつでも調査を中断することができる環境であった。結果の公表先についてはパソコン調査にて説明を行い、希望者には結果を公開するホームページの URL が記載されたカードを手渡した。

本研究は、書面によるインフォームドコンセントを受けないため、研究の意義、目的、方法、期間等、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、実施される旨を国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所のホームページにて事前公告し、対象者が研究対象者になることを拒否できるようにした。

本研究実施にあたっては、国立精神・神経医療研究センターの研究倫理審査委員会の承認を得た。

6. データマネジメント

本研究では、氏名、住所、電話番号、クラブ名、イベント名など個人の特定につながるような情報を一切取り扱わない。対象者の識別は、ソフトウェアが自動的に割り当てた ID を使用する。

調査データは、MBS から借り受けるパソコン端末（DELL 製、10 インチまたは 13 インチ）に一時的に保管される。パソコン端末と、端末が置かれるテーブルは、防犯チェーンで結ばれ、端末の横には調査員（あるいは研究者）が待機し、盗難防止策を図った。

調査終了後、パソコン端末は鍵付きのケースで MBS に送られた。調査データは MBS よりパスワード・ロック付きのファイルとして納品された。ファイルへのアクセス権は、研究分担者および研究分担者が許可した入力担当者のみ限定した。なお、端末に残されたデータは、MBS に返却後に消去された。

7. 統計解析

本研究は、同一クラブのイベントで複数回に渡り調査を行っているため、調査日が異なっても対象者が重複する可能性がある。しかし、個人情報扱わない調査であるため、重複回答者を特定することはできない。

そこで、調査の中で本研究への参加回数をたずね、参加回数が 2 回以上の場合は重複回答者とし、2 回目以降の回答はデータセットから削除した。この手続きにより、29 名が削除され、残りの計 208 名を分析対象者とした。

分析は、各変数を単純集計したのち、性別、年代、最終学歴、MDMA 使用の有無、個室利用経験の有無の5つを切り口として、すべての変数とのクロス集計を行った。群間の有意差は、フィッシャーの正確確率検定にて行った。

C. 研究結果

1. 基本属性

対象者の基本属性を表1~3に示した。対象者の年齢(表1)は、25~29歳が42.8%と最も多く、24歳以下30.3%、30~34歳22.1%、35歳以上4.8%であり、全体の73.1%が20代であった。年代の男女差に有意な差はみられなかった($p=0.062$)。

対象者の最終学歴(表1)は、大学卒業(専門学校や短大を含む)が50.5%を占め、高校卒業32.2%、中学校卒業12.5%、大学院卒業4.8%と続いた。最終学歴の男女差に有意な差はみられなかった($p=0.067$)。

非行行動の経験率(表1)は、全体では万引き経験が38.0%と最も多く、暴力の被害経験28.4%、いじめの被害経験26.0%、暴力の加害経験25.0%、いじめの加害経験24.0%と続いた。男性は女性に比べ、暴力の加害経験($p=0.005$)、暴走行為($p=0.028$)、器物損壊(0.048)の経験率が高く、有意差がみられた。また、年齢が24歳以下のグループは(表2)、暴力の加害経験率が有意に高く($p=0.034$)、最終学歴を中学校卒業とする対象者(表3)は、暴走行為の経験率が有意に高かった($p<0.001$)。

2. アルコール・薬物使用状況

アルコール・薬物の使用状況および関連項目の結果を表4~6に示した。過去1年間におけるクラブ内での問題飲酒行動は、「イッキ飲みをした」(47.1%)が最も多く、「フラフラに酔いつぶれた」45.7%、「飲み過ぎて嘔吐した」41.3%、「飲み過ぎて記憶をなくした」37.0%と続いた。少数ながらも、急性アルコール中毒により救急車で運ばれた

者もいた(2.9%)。これらの問題飲酒行動は、性別、年代、学歴で有意な差はみられなかった。

各薬物の生涯経験率は、大麻が32.7%と最も多く、MDMA9.1%、LSD8.2%、コカイン5.8%、ケタミン3.8%と続いた。各薬物の過去1年経験率は、大麻20.0%、LSD2.9%、コカイン2.9%、覚せい剤1.9%と続いた。

男性は女性に比べて生涯経験率が高く、大麻($p=0.035$)、ケタミン($p=0.023$)、コカイン($p=0.030$)、LSD($p=0.018$)において有意差がみとめられた(表4)。一方、最終学歴を「中学校卒業」とする対象者は、有機溶剤($p=0.015$)、フルニトラゼパム($p=0.037$)の生涯経験率が有意に高い傾向がみられた(表6)。

薬物使用のタイミングとしては、「クラブとは関係ないタイミング」が51.9%と最も多いものの、「クラブに行く前」45.5%、「クラブにいる間」37.7%、「クラブで遊んだ後」22.1%とクラブに関連する使用もみられた(複数回答)。男性は女性に比べ、「クラブに行く前」に薬物を使う割合が有意に高かった($p=0.044$)。

クラブ内での使用場所は、トイレ(20.8%)が最も多く、ダンスフロア(15.6%)、個室(14.3%)と続いた(複数回答)。男性は女性に比べ、ダンスフロア($p=0.014$)やトイレ($p=0.029$)での使用率が有意に高かった。

薬物使用に伴うポジティブな症状としては、「音が良く聞こえるようになった」が最も多く(58.4%)、「気分が高まりテンションが上がった」48.1%、「幸せで穏やかな気持ちになった」35.1%、「セックスの快感が高まった」29.9%と続いた。一方、ネガティブな症状としては、「幻覚が現れた」が最も多く(19.5%)、「量を使い過ぎて具合が悪くなった」16.9%、「複数の薬物を同時に使って具合が悪くなった」7.8%、「アルコールと一緒に使って具合が悪くなった」6.5%、「パニック状態になった」6.5%と続いた。男性は女性に比べ、「音が良く聞こえるようになった」という回答が多く($p=0.042$)、30代は20代に比べ、「パニック状態になった」という回答が多く

($p=0.023$)、有意差がみとめられた。最終学歴ではいずれの症状においても有意な差はみとめられなかった。

薬物使用に対する不安や心配は、「特に不安や心配を感じたことはない」という回答(44.2%)が最も多い一方で、「薬物依存に対する不安」10.4%、「離脱症状に対する不安」7.8%、「幻覚や妄想に対する不安」7.8%を感じている対象者もみられた。これら薬物使用に対する不安は、性別、年代、学歴で有意な差はみられなかった。

薬物使用に対する相談援助資源については、対象者の25.5%が精神保健福祉センターを知っており、30.8%が自助グループ(ダルクやNA)を知っていた。これら相談援助資源に対する認知度は、性別、年代、学歴で有意な差はみられなかった。

3. MDMA 使用群の特徴

MDMA 使用群の特徴を表 7,8 に示した。MDMA 使用群は非使用群に比べ、他の薬物(すべて)の生涯経験率が有意に高く、大麻($p=0.005$)、コカイン($p=0.011$)、LSD($p=0.011$)の過去1年経験率も有意に高かった(表 8)。

また、MDMA 使用群は非使用群に比べ、「アルコールを「飲み過ぎて記憶をなくした経験」($p=0.023$)や、「アルコールと一緒に薬物を使って具合が悪くなった経験」($p=0.012$)が有意に高かった(表 8)。

さらに、MDMA 使用群は非使用群に比べ、「クラブに行く前」に薬物を使う割合が有意に高く($p=0.001$)、クラブ内のダンスフロア($p=0.001$)、ラウンジ($p=0.003$)、トイレ($p=0.019$)での使用率が有意に高かった(表 8)。

一方、MDMA 使用群は非使用群に比べ、暴力の加害経験($p<0.001$)、暴力の被害経験($p=0.029$)、いじめの加害経験($p<0.001$)、暴走行為($p<0.001$)、万引き($p<0.001$)、器物損壊($p<0.001$)の非行行動経験率が有意に高かった(表 7)。性別、年代、学歴には有意な差はみられなかった。

属性やクラブ利用状況についてはすべて有

意差がみとめられなかった(表 7)。

4. 個室利用群の特徴

クラブ内の個室利用群の特徴を表 10,11 に示した。個室利用群は非利用群に比べ、女性の割合が有意に高かったが($p=0.034$)、年代、学歴には有意な差はみとめられなかった(表 10)。

個室利用群は非利用群に比べ、クラブ利用頻度($p=0.010$)とオールナイト頻度($p=0.010$)の有意に高かった。頻繁に利用するクラブの規模やクラブ利用目的では有意差が認められなかった(表 10)。

個室利用群は非利用群に比べ、イッキ飲み経験($p<0.001$)、飲み過ぎて記憶をなくした経験($p<0.001$)、大麻の生涯経験率($p=0.002$)、大麻の過去1年経験率($p=0.006$)が有意に高かった(表 11)。

薬物使用のタイミング、クラブ内での使用場所、薬物使用に伴う症状、薬物使用に対する不安については有意差が認められなかった(表 11)。

D. 考察

クラブ利用者層を直接リクルートし、クラブドラッグの乱用実態を把握しようとする我々の試みは、わが国で初めての研究であるため、得られた結果を比較できる国内データは限られている。以下、国内における全国調査や、諸外国のクラブ利用者層のデータと比較しながら、本研究の結果を考察したい。

1. 生涯経験率

本研究の対象となったクラブ利用者層における薬物乱用の生涯経験率は、一般人口におけるそれと比較すると極めて高いといえる。これは昨年度と同様の傾向といえる。一般住民を対象とした全国調査¹⁹⁾によれば、最も高い生涯経験率の有機溶剤が1.9%(2.0%)であり、大麻1.4%(2.0%)、覚せい剤0.3%(0.4%)、MDMA(0.8%)においてはわずか0.2%であ

る（括弧内は 25～29 歳のデータ）。つまり、大麻では約 23 倍、MDMA においては約 45 倍高い生涯経験率である。20 代の青少年を中心とするクラブ利用者層が薬物乱用のハイリスク層である可能性を強く示唆する結果といえる。

LSD も代表的なクラブドラッグであるが、LSD を調査項目として追加し、クラブ利用者層における使用状況を把握したことは今年度調査の特徴の一つといえよう。LSD の生涯経験率は 8.2%であり、MDMA の生涯経験率(9.1%)に匹敵する結果であった。LSD は、前述の住民調査では以前は調査対象とされていたが（2001 年まで）、現在は調査対象とされていないため、一般人口における現在の使用状況は不明である。一方、薬物関連精神疾患の全国精神科医療施設調査²⁰⁾においては、LSD を「主たる使用薬物」とする症例は報告されていないものの、使用歴のある薬物として報告されている。

2. 過去 1 年経験率

今年度調査では、各薬物の生涯経験に加え、過去 1 年間における経験についても調査した。過去 1 年経験率は、現在の乱用状況をより強く反映していると考えられるアウトカムである。大麻は生涯経験率（37.0%）と同様に過去 1 年経験率（20.0%）でも最も高い薬物であり、クラブ利用者層において最も乱用されている薬物は大麻である可能性が高い。生涯経験においては大麻に次ぐ薬物であった MDMA の過去 1 年経験率は低く（1.0%）、むしろ LSD（2.9%）やコカイン（2.9%）の方が高い結果であった。したがって、LSD やコカインはクラブ利用者層において現在でも流行している可能性が示唆される

MDMA の押収量は、平成 19 年にピークとなり（約 128 万錠）、それ以降減少傾向にあり平成 22 年における押収量は約 1.8 万錠である²¹⁾。MDMA による検挙人員も平成 18 年の 409 人から平成 22 年の 93 人と減少傾向にある。MDMA の過去 1 年経験率が低率であるのは、

流通量が減ったために、以前に比べ入手が困難となっていることが影響しているかもしれない。その一方で、コカインの押収量や検挙人員は横這いであり、注意が必要である。

いずれにしても、過去 1 年経験率のデータは、クラブ利用者層の中に現在使用者（current users）が存在する可能性を強く示唆する結果であり、クラブ利用者層への予防介入の必要性を裏付ける結果といえる。

3. MDMA 使用者の特徴

MDMA 使用者の特徴として、多剤乱用者や問題飲酒者がみられるといった結果を得た。MDMA 使用者に多剤乱用者が多いという知見は、ワシントン²²⁾、アムステルダム¹⁶⁾、シアトル²³⁾での研究においても報告されている。また、「飲み過ぎて記憶をなくした経験」という問題飲酒行動には相互作用による健康被害の観点から注目すべき結果といえる。薬物使用に伴うネガティブな症状として、MDMA 使用者は「アルコールと一緒に薬物を使って具合が悪くなった経験」を挙げていることから、クラブ内で MDMA が使われる場合、アルコールと一緒に服用されている可能性が示唆される。一般的に、クラブ内ではミネラルウォーターなどのソフトドリンクも販売されているが、販売価格はアルコール類とほぼ同額であることが多い。こうした事情もあり、来場者の多くはアルコールを選択していると考えられる。

また、今年度調査では薬物使用パターンに注目し、使用のタイミングやクラブ内での使用場所についてもたずねている。MDMA 使用者の特徴として、「クラブに行く前」に使うことが多いこと、クラブ内での使用では「トイレ」、「ダンスフロア」、「ラウンジ」での使用が多いことが明らかになった。

「クラブに行く前」に使用することが多い背景としては、クラブのセキュリティを警戒した行動と考えられる。比較的規模の大きなクラブでは、セキュリティ上の理由から、入場時に ID カードの提示や荷物検査を義務付

けている店舗も少なくない。MDMA 使用者の中には、このような場面での薬物発見を警戒し、MDMA を服用してからクラブに来訪するといった使用方法をする者もいるのかもしれない。

クラブ内での使用については、人目に付きにくい個室空間として「トイレ」での使用が目立つ一方で、「ダンスフロア」や「ラウンジ」といった人目に付きやすい場所での使用も多いことがうかがわれる。これは、MDMA の形状や使用方法が影響している可能性が考えられる。MDMA は錠剤型であり、経口で服用される合成麻薬である。火気や煙を伴う大麻の吸煙や、覚せい剤の加熱吸煙と比較すると、MDMA は人目に付きにくい使用が可能な薬物といえよう。こうした服用方法の手軽さが、「ダンスフロア」や「ラウンジ」といった人目に付きやすい場所での使用を可能としているのかもしれない。

4. 個室利用者の特徴

今年度は、クラブ内の個室利用に着目し、アルコール・薬物との関連を検討した。ここでいう個室とは、クラブ内に設置されているVIP ルームやバックルームを指す。個室利用者は、女性の割合が高い、クラブ利用頻度やオールナイト頻度が高いといった特徴がみられた。また、イッキ飲み経験、飲み過ぎて記憶をなくした経験といった問題飲酒行動や、大麻の生涯経験が高いという結果も得た。

個室利用はクラブ店舗ごと、あるいはイベントごとにもルールが異なる場合があるため、その利用方法を統一的に記述することは難しい。一般的にVIP ルームは特別料金を払うことで使用できる場合が多く、バックルームは主にDJ やアーティストなど出演者の控え室として使われることが多いと考えられる。

個室利用者にクラブ頻回利用者が多いという結果からは、クラブ関係者との濃密な人間関係を有する女性が、男性客（あるいはクラブ関係者）に誘われて個室を利用している可能性が示唆される。

個室はクラブの中でも従業員の目が届きにくい環境であり、問題飲酒行動や薬物使用が行われていても気づきにくい可能性がある。個室を利用するようなクラブ頻回利用者が薬物使用のリスク層であることは、海外の研究においても指摘されている。例えば、カナダのクラブユーザーを対象とした研究¹⁵⁾では、クラブイベントの参加回数と薬物使用との間に正の相関関係があることが報告されている。したがって、個室利用者層はアルコール・薬物使用の観点からみれば、わが国のクラブ利用者層の中でもさらにリスクの高いグループと捉えることができるかもしれない。

5. 限界と意義

本研究にはいくつかの限界がある。第一には代表性の問題である。本研究では関東地方で協力の得られたクラブ2店舗のみで実施された調査であり、日本全国のクラブを代表するデータではない。また、同一クラブであっても、開催されるイベントの音楽ジャンル、時間帯、曜日によっても来場者の属性は異なる可能性がある。先行研究では、音楽ジャンルの好みや開催されるイベントのジャンルによっても、使われる薬物が異なることが報告されている。ニューヨークの研究チームは、こうしたバイアスを減らすために、調査サイト（クラブ）と調査時間をランダムに選ぶタイム・スペース・サンプリング法（Time-space sampling）を採用している¹⁴⁾。しかし、薬物の自己使用自体が犯罪行為であるわが国において、クラブ来場者を直接リクルートとする調査の実施は容易なことではない。実際に数店舗のクラブの経営者から調査内容を理由に協力を断られた経験がある。わが国ではクラブ利用者層を対象とする研究は始まったばかりである。対象者数、音楽ジャンル数、クラブ数を拡大させながら、調査を継続することが重要であろう。

第二には、薬物使用に関する自己申告の信頼性である。これは本研究に限ったことではなく、わが国で薬物使用をセルフレポートで