

《知らないではすまされない！ 睡眠薬・抗不安薬使用における問題点》

# 1 依存の問題～常用量依存も含めて

松本俊彦\*  
まつもと とし ひこ

 **ポイント**

- 睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存は増加傾向にあり、わが国における薬物依存臨床の重要課題の1つである。
- 睡眠薬・抗不安薬依存症患者の多くは、快感ではなく、不眠や不安による苦痛の緩和を求めて薬物を乱用しており、最終的に依存症に陥っている。
- 依存症の発症には医師の処方行動が大きな影響を与えている。
- 睡眠薬・抗不安薬の処方の際には、処方方法、処方する薬剤の内容、患者の特性、不眠や不安の背景にある現実的困難を考慮した、慎重な処方が望まれる。



**キーワード** 睡眠薬, 抗不安薬, 薬物依存症, ベンゾジアゼピン, 常用量依存

\* 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/自殺予防総合対策センター

ベンゾジアゼピンなどの睡眠薬や抗不安薬は、今日、あらゆる診療科で広く処方されている。その特徴は、かつて抗不安薬として用いられたメプロバメートや、睡眠薬として用いられたバルビツール酸系やブロモバレリル尿素系の薬剤に比べて依存性、ならびに大量摂取時の危険性が低いという点にあるとされてきた。

しかし海外では、1970年代には早くもジアゼパムの乱用・依存が問題化し、わが国でも1980年代半ば以降、無視できない問題として少しずつ臨床現場に浮上するようになり、いまやわが国の薬物依存症臨床の現場では、睡眠薬・抗不安薬は、脱法ドラッグとともに覚せい剤に次ぐ乱用薬物となっている。しかも驚くべきことに、そうした睡眠薬・抗不安薬依存症患者の多くが、その乱用薬物を「医師からの処方」という合法的な手続きによって入手している<sup>1)</sup>。この事実は、睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては十分な慎重さが必要であることを示唆している。

本稿では、薬物依存症臨床の立場からみてきた、睡眠薬・抗不安薬使用における問題点を整理

し、それらの薬剤を処方する際の注意点について論じたい。

## ●睡眠薬・抗不安薬依存症の臨床的特徴

睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、睡眠薬・抗不安薬を連日大量に服用し、酩酊状態による健忘、転倒、離脱性てんかん、自動車事故、さらに高齢者の場合には転倒による大腿骨骨折などを起こすことで顕在化し、周囲の説得により専門的な治療につながる。なかには、あたかも「FRISK」でもかじるように、睡眠薬や抗不安薬の錠剤をいくつもまとめて口のなかに放り込む状況にまで深刻化してしまう者もいる。

こうした患者は、これまでのわが国の薬物依存症患者—そのもっとも典型的な例は覚せい剤依存症患者—とは異なり、睡眠薬・抗不安薬依存症患者は女性が多く、年齢が若く、学歴が高く、そして非行歴・犯罪歴を持つ者が少ない<sup>1)</sup>。

何よりも重要なのは、薬物使用動機の違いである。睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、覚せい剤依存

症患者のように刺激や快感を求めて薬物を使用するのではなく、不眠や不安、あるいは抑うつ気分といった苦痛を緩和するために薬物を使用している。

肝に銘じておくべきことは、人を依存症にするのは快感をもたらす薬物だけではないということである。たとえ何ら快感をもたらさなくとも、耐えがたい苦痛を緩和してくれる効果があれば、その薬物は人を依存症にさせるポテンシャルを備えているというべきであろう。

### ●依存症を作り出す処方行動

睡眠薬・抗不安薬依存症患者の約8割は、その乱用薬物を精神科医やプライマリケア医などの「医師」から入手している<sup>1)</sup>。多くの場合、不安、不眠、あるいは抑うつに対して医師から処方され、それを服用しているうちに依存症を発症するパターンである。

睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存を引き起こしやすい医師の処方行動には、次の3つの特徴がある<sup>2)</sup>。第1に、高力価・短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬物を複数処方したり、乱用者の間でブランド化されている乱用リスクの高い薬物を無思慮に処方したりすることである。第2に、薬物を貯めている可能性を顧慮しない漫然とした処方を繰り返すこと—たとえば、前回4週間分処方したのに、1週間後受診時に再び4週間分処方するなど—である。そして最後に、診察なしで処方箋のみ出すということ、すなわち、無診療投薬である。これは絶対に避けなければならない。

これまで睡眠薬・抗不安薬の乱用・依存については、衝動的で依存的なパーソナリティの存在など、ともすれば患者側の要因ばかりが強調されてきた。しかし上述の通り、処方する医師の側にも問題が認められることが少なくない。

### ●乱用頻度の高い睡眠薬・抗不安薬

睡眠薬・抗不安薬の乱用者の間でブランド化され、乱用される頻度が高い薬剤としては、トリアゾラム（ハルシオン<sup>®</sup>）、フルニトラゼパム（ロヒ

プノール<sup>®</sup>、サイレース<sup>®</sup>）、エチゾラム（デパス<sup>®</sup>）、ゾルピデム（マイスリー<sup>®</sup>）があげられる<sup>3)</sup>。いずれも処方頻度の高い薬剤ではあるが、ベンゾジアゼピンもしくはその近縁薬剤として高力価ないしは短時間作用型という、依存を生じやすいプロフィールを持っている。事実、筆者が経年的に実施している、「全国精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」において、例年、乱用される睡眠薬・抗不安薬の上位を占めている薬剤でもある。

以下にそれぞれの薬剤の問題点を述べておく。

#### 1. トリアゾラム

トリアゾラムは、すでに多くの臨床医が知っているように、作用時間が短いため朝の持ち越しがないという点で優れた睡眠薬ではあるが、その一方で、高度な依存性と強い健忘惹起作用があり、効果消退後に強い反跳性不眠・不安を呈しやすい。

#### 2. フルニトラゼパム

フルニトラゼパムは、作用時間は比較的長いが、効果の力価が高く、米国ではしばしば「レイプ・ドラッグ」として犯罪に用いられている。このため、現在、フルニトラゼパムは米国内への持ち込みが禁じられている。

#### 3. エチゾラム

エチゾラムは、複数の診療科から重複して処方されることがある薬剤である<sup>4)</sup>。これには、筋緊張性頭痛や腰痛症など、エチゾラムの適応症が幅広いことに加え、ジェリネック製品が多く、医師にもそれがエチゾラムであることが気づかれにくいことが関係している。また、向精神薬指定を受けていないために、長期処方も可能である。こうした理由から、乱用者は一度に大量のエチゾラムを手にすることができてしまう。なお、エチゾラムには、薬理的なプロフィールには現れない、独特の「飲み心地のよさ」があるように思われる。エチゾラム依存症患者のなかには、エチゾラム服用後の「高揚感」を強調する者が少なくない。

#### 4. ゾルピデム

ゾルピデムは、非ベンゾジアゼピン系（シクロピロロン系）睡眠薬である。ベンゾジアゼピン $\omega_1$ 受容体に対する選択性が高いために、筋弛緩作用

が弱く、高齢者に対してもふらつきや転倒が起きにくいという特徴がある。しかし、「非ベンゾジアゼピン系」というプロフィールが、一部で「依存性が少ない」「安全」という誤解を生んでいる。実際には、そのようなことはなく、すでに海外では離脱けいれんやせん妄、重篤な健忘など、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同様の副作用が報告されている。

## ●常用量依存の概念と弊害

### 1. 常用量依存の概念

ベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤の問題点は、医師の指示通りに服用していれば絶対に安全とはいきれない点にある。すでに海外では、1980年代より、通常の臨床用量以下（ジアゼパム換算で30mg/日）の範囲であっても長期服用により身体依存が形成され、中止に伴って離脱症状が現れることが気づかれており、このような病態は常用量依存とよばれてきた。いいかえれば、すでにベンゾジアゼピンなどの服用を要する状態を脱しているにもかかわらず、反跳現象や離脱症状のために服用中止困難となっている事態である。もちろん、渴望や薬物探索行動を伴わないことから、厳密には薬物依存症とは峻別すべき病態であるが、患者に不要な薬剤の長期間服用を強いる結果をもたらすという点では有害事象の1つとみなしうるものである。

### 2. 常用量依存による弊害

筆者は、「それで症状がおさまるのならば、常用量依存もやむなしではないか」という立場を否定するつもりはない。しかし、安易にベンゾジアゼピンなどを用いることが思わぬ精神症状の悪化や病像の複雑化をもたらす可能性を忘れてはならない。

たとえば睡眠障害に対して超短時間型の睡眠剤を用いることにより、反跳現象や離脱症状による早朝の不眠や不安が惹起されることがある。また、睡眠薬の薬理作用が抑うつ症状をマスクしてしまったり、その鎮静効果が精神運動抑制を強めたりして、正確な症状評価を困難にさせることもある。さらに、衝動的なパーソナリティ傾向を持つ患者では、ベンゾジアゼピンなどが持つ脱抑制作

用により、自傷行為や自殺企図、あるいは攻撃的行動を促進することもある。

## ●処方の際しての注意点

睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては、それが引き起こす弊害を最小限に抑えるために、以下の点に留意する必要がある。

### 1. 短期間の使用にとどめる

ベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤に対する常用量依存は、投与期間6週間以下で離脱症状が出現する危険性は低い一方で、投与期間3ヵ月を超えると離脱症状出現の危険性がわずかに高まり、8ヵ月以上になると相当に高まる。したがって、可能な限り、最初から短期の使用にとどめることを考慮した治療計画を立て、患者にもあらかじめそのことを伝えたいうえで、睡眠薬・抗不安薬を処方するようにする。

### 2. 低力価の薬剤を選択する

睡眠薬・抗不安薬の離脱症状は、高力価の薬剤ほど生じやすい。したがって、長期使用が避けられない場合には、なるべく低力価の薬剤を用いる。もしもすでに高力価の薬剤を処方している場合には、低力価・長時間作用型の薬剤に変更し、中止しやすい状態を準備する。

### 3. 短時間作用型を避け、必要最小量の処方とする

睡眠薬・抗不安薬の離脱症状は、血中半減期が短い薬剤ほど、そして、同じ薬剤でも投与量が多いほど、そして投与期間が長いほど生じやすい。したがって、患者が効果の発現や消失を自覚しやすい短時間作用型の薬剤は極力避けるべきである。

### 4. 定時薬として処方しない

効果が検証されることのないまま、睡眠薬・抗不安薬が定時薬として漫然と処方されるという事態は避けなくてはならない。このような処方が常用量依存を作り出してしまい、服用中止を困難にしてしまう。そこで、発作時頓服のような間歇的かつ不定期なかたちで服用させることで、あらかじめ中止しやすい状況しておくわけである。

ただし、パニック障害で予期不安が強い患者、あるいは、衝動的な患者に対しては、頓用薬だけ

での対応がかえって過量服薬や乱用・依存を招くこともあり、慎重な見極めが必要である。

## 5. 禁酒指導をする

ベンゾジアゼピンとアルコールとの間には交差耐性があり、両者を併用している者では依存の進行が早いことが確認されており、アルコール自体に不安や抑うつを悪化させる作用がある。睡眠薬・抗不安薬の処方にあたっては患者の飲酒習慣を確認したうえで治療中の禁酒を指示し、禁酒困難症例に対しては投与を控える。

## 6. 乱用者の間で「ブランド化」した薬剤の処方避ける

睡眠薬・抗不安薬依存症患者は、医師に特定の薬剤名をあげて処方を求めることが少なくない。このような患者に遭遇した場合、①複数の医療機関から同種の薬剤の処方を受けていないかどうか、②前回処方した日数のよりも早い時期に再受診し、本来であれば、残薬の存在が想定されるにもかかわらず、処方を求めているか（フライング処方）といった点に注意しなければならない。依存症患者に好まれる薬剤には、上述した高力価、短時間作用型といった薬理学的特徴のほかに、乱用者間における一種の「ブランド化」というものも影響しており、そうした薬剤を極力避ける努力が必要である。

## 7. 現実的困難に対するソーシャルワーク

不眠や不安の原因となる現実的困難—特に、職場におけるパワーハラスメントや不倫の悩み、配偶者間暴力、家庭内別居など、「苦痛に晒されながらも、そこから逃げ出せないでいる状況」—を抱えている患者は依存症になりやすい。過去に虐待などの外傷体験を持つ者では、ことに上述したような状況に対して脆弱で、短期間で依存症に陥りやすい。このような患者の場合、睡眠薬や抗不安薬による薬物療法に優先して、もしくは同時に、こうした現実的困難の解決に向けての環境調整やソーシャルワークが必要である。

なお、過去に外傷体験を抱え、現在も苦痛を伴う状況に置かれている患者の多くが、日ごろより執拗に「頭痛」を訴え、鎮痛薬の処方を繰り返し求めたり、ひそかに市販鎮痛薬を常用・乱用した

りしている。その意味では、頑固な頭痛はこうした乱用・依存リスクの高い患者の指標となる。

## まとめ

意外に思うかもしれないが、睡眠薬・抗不安薬を大量に処方する医師のなかには、治療熱心な臨床医も少なくない。熱心であること自体は医師として好ましい態度だが、問題は、その医師がすべてを「薬」で解決しようとする点にある。その医師は、愁訴の背景にある現実的苦痛を無視して、「ひとまず」薬を処方することでお茶を濁す。そうすることで、患者の苦痛だけでなく、自らが直面している「無力感」という苦痛も緩和できる。うまくすれば患者から感謝されることさえまれではない。

しかし、結局のところ、それは一時しのぎでしかない。そのような一時しのぎの果てに待ち受けているのは、「薬物療法」に依存した診療、すなわち、患者を薬物依存症にさせる診療である。その構造は、本来は薬では解決しない現実的困難を一時的に忘れるために睡眠薬や抗不安薬で意識を濁らせる依存症患者と本質的に同じ、一種の「薬物療法」依存症である。

大切なのは、睡眠薬・抗不安薬を処方する前に、愁訴の背後にある現実的困難に留意し、それが薬物療法で解決する問題なのかどうかを絶えず考える態度である。

## 文献

- 1) 松本俊彦, 尾崎 茂, 小林桜児, 他: わが国における最近の鎮静剤 (主としてベンゾジアゼピン系薬剤) 関連障害の実態と臨床的特徴—覚せい剤関連障害との比較—, 精神神経学雑誌 113: 1184-1198, 2011
- 2) 松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野 充, 他: Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 47: 317-330, 2012
- 3) 松本俊彦, 嶋根卓也, 尾崎 茂, 他: 乱用・依存の危険性の高いベンゾジアゼピン系薬剤同定の試み: 文献的対照群を用いた乱用者選択率と医療機関処方率に関する予備的研究, 精神医学 54: 201-209, 2012
- 4) Shimane T, Matsumoto T, Wada K: Prevention of overlapping prescriptions of psychotropic drugs by community pharmacists, Japanese Journal of Alcohol and Drug Dependence 47: 202-210, 2012

特集—その患者に睡眠薬は必要か—眠れないという訴えにどう対応するか—

## 睡眠導入に好ましくない薬剤

—ベゲタミン・bromovalerylurea など—

松本 俊彦\*

抄録：睡眠障害の薬物療法では、依存性の高い薬剤，ならびに，致死性の高い自殺の手段となり得る薬剤を処方しないように心がける必要がある。たとえば，バルビツレート系睡眠薬や，バルビツレート含有の合剤であるベゲタミン<sup>®</sup>，あるいはbromovalerylureaは決して新規に処方してはならない薬剤であり，筆者は，今日の精神科治療には不要な薬剤であると考えている。本稿では，これらの薬剤の危険性に関する知見を整理するとともに，その他の睡眠障害の薬物療法に際して注意すべき事項について述べた。

精神科治療学 29(11) ; 1439-1442, 2014

Key words : *barbiturates, bromvalerylurea, drug abuse, drug dependence, overdosing*

### I. はじめに

睡眠薬を処方する際には，二つのことを念頭に置く必要がある。一つは，睡眠薬を服用すること自体が睡眠薬依存症に罹患するリスクであるということである。事実，睡眠薬・抗不安薬依存症患者の約84%は，精神科での薬物療法を受けている過程で依存症に罹患している<sup>①</sup>。あたりまえの話だが，いかなる脆弱性を抱えていたとしても，1回も睡眠薬を服用したことがない人が睡眠薬依存症に罹患することはない。

もう一つは，不眠を呈する患者は相対的に自殺

リスクの高い集団であるということである。Kodakara<sup>②</sup>は，睡眠障害が精神障害への罹患とは独立した自殺の危険因子であることを明らかにしている。そのようなリスクを抱えた患者に睡眠薬を処方するということは，自殺の手段となり得る薬剤を手もとに所持させることを意味する。

これらのことは，睡眠障害の薬物療法では，依存性の高い薬剤，そして，致死性の高い自殺の手段となり得る薬剤を処方しないことが最低限のルールとなることを示唆している。そのような観点から，本稿では，睡眠導入にあたって使うべきではない薬剤，もしくは好ましくない薬剤について整理しておきたい。

### II. バルビツレート系およびバルビツレート含有睡眠薬

バルビツレート系薬剤は治療域と毒性域が近く，過量摂取時には呼吸抑制により致命的な結果をもたらす危険性がある。また，急速に耐性を生じ，身体依存を形成しやすい。このため，離脱を

The hypnotics not to be prescribed to treat sleep disturbance.

\*独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部/自殺予防総合対策センター  
(〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1)

Toshihiko Matsumoto, M.D., Ph.D. : Department of Drug Dependence Research/Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8553 Japan.

急速に進めた場合、交感神経系の反跳性亢進によるけいれんを起こす危険性がある。したがって、高度な依存性や、自殺の手段として用いられた場合の致死性の高さから、緊急時の一時的な鎮静以外、精神科治療で用いてはならない薬剤である。しかし現実には、バルビツレート系睡眠薬成分を含有する合剤については、いまだに精神科臨床のなかで処方され続けている。その薬剤がベゲタミン®である。奥村ら<sup>7)</sup>による医科レセプトの分析によれば、わが国では、入院する統合失調症患者の15%、外来に通院する統合失調症患者の8%にベゲタミン®が処方されているという。

ベゲタミン®は、抗精神病薬 chlorpromazine とバルビツレート系薬剤の phenobarbital、ならびに、抗ヒスタミン作用と抗コリン作用のある promethazine からなる合剤であり、鎮静・催眠効果のある精神神経用剤に分類されている。こうした成分配合は、1950年代前半に Laborit が開発した遮断カクテルと類似し、各成分が相互に効果を増強する内容となっている。

この薬剤の依存症罹患リスクの高さについては、すでに傍証となるデータが存在する。筆者らが行った、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査 (2010)」<sup>8)</sup>においても、精神科治療薬乱用患者154例が乱用していた薬剤を多い順に挙げると、flunitrazepam 69例、triazolam 45例、etizolam 44例、zopiclone 37例といったベンゾジアゼピンおよびその近縁薬剤に続いて、ベゲタミン®を乱用していた患者は21例が報告されている。その数は、ベゲタミン®の処方頻度を考えれば非常に多いというべきであり、この薬剤の依存形成性の高さを物語っている。

この薬剤が自殺の手段として用いられた場合の致死性の高さについても、その根拠となるデータが存在する。福永ら<sup>9)</sup>は、東京都監察医務院において2006～2010年に行われた、13,499件の服薬による自殺遺体の薬毒物検査結果から、ベゲタミン®の成分である phenobarbital, chlorpromazine, および promethazine の検出件数が突出して多いことを指摘している。また、Andoら<sup>10)</sup>によれば、救急搬送された過量服薬患者のうち、15.7%がバルビツレート含有薬剤 (=ベゲタミン®) を

服用しており、この薬剤の服用は誤嚥性肺炎の併発、ならびに搬送後の死亡と有意に関連していたという。

筆者は、ベゲタミン®は今日の精神科治療には不要な薬剤であると考えている。したがって、絶対に新規に処方すべきではないし、すでに処方されている患者についても、さまざまな機会を捉えて中止、減量を試みる必要があるだろう。最近筆者は、2014年4月より施行された、「3種類以上の睡眠薬を処方した際の処方料減算」に対する「抜け道」として、ベゲタミン®の処方が増える可能性を危惧している。というのも、ベゲタミン®は、3種類の薬剤成分の合剤でありながら、算定上は「1種類」とカウントされてしまうからである。こうした「脱法行為」を防ぐには、本薬剤の一刻も早い販売中止が望まれる。

### III. Bromovalerylurea (プロモバレリル尿素)

Bromovalerylurea は、1907年に上市された催眠鎮静効果のある薬剤 (商品名: プロバリン®) である。かつてはバルビツレート系薬剤よりも依存性が低いという理由から睡眠薬として頻用された時期もあるが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の登場により、現在では医療機関ではほとんど用いられることのない、そして用いるべきではない薬剤である。

気になるのは、いまだ市販薬としては bromovalerylurea が流通し続けていることである。1950～60年代における自殺の流行期においては、多くの若者がこの薬剤で自殺を試みた。その後、1990年代には、『完全自殺マニュアル』<sup>11)</sup>にリスロン S®が「自殺できる市販薬」として紹介されたのを機に、この方法による多数の自殺目的による乱用者を生み出している (2001年に販売中止)。

それほど問題の多い薬剤でありながら、bromovalerylurea 含有の鎮静剤「ウット®」(allylisopropylacetylurea との合剤) は現在もなお販売され続けている。また、市販鎮痛薬「ナロンエース®」にも bromovalerylurea が配合されている。いずれも薬物依存臨床の現場で問題となっている薬剤である。

#### IV. その他の好ましくない睡眠薬

上述したベゲタミン<sup>®</sup>と bromovalerylurea は絶対的禁忌といってよい薬剤であるが、以下に取り上げるのは相対的禁忌ともいうべき薬剤である。

そのような睡眠薬としては、triazolam, flunitrazepam, zolpidemがある。また、分類上は抗不安薬であるものの睡眠導入に使用される薬剤として、etizolamとnimetazepamにも注意する必要がある。いずれもベンゾジアゼピンもしくはその近縁薬剤であるが、高力価ないしは短時間作用型という、依存を生じやすい薬理学的プロフィールを持っている、もしくは、薬物乱用者のあいだで「ブランド化」されていたりする薬剤である。実際、いずれの薬剤も、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」<sup>9)</sup>において、例年、乱用処方薬ランキングの上位を占めている。

これらの薬剤のなかでも、特に etizolam は、多くの乱用患者が独特の「高揚感」と「やめにくさ」にあると述べており、向精神薬指定を受けていないことから長期処方が可能であり、患者が一度に大量の薬剤を手にすることができてしまう点が問題である。

#### V. アルコール

医師が処方する薬剤ではないが、睡眠薬の依存性や自殺手段としての危険性を高める、非常に身近な薬物—アルコール—のことを取り上げておきたい。

飲酒習慣を持つ患者の場合、睡眠薬に対する耐性形成が急速であり、治療経過中に依存を呈するリスクが高い。事実、気分障害などに対する精神科薬物療法中に睡眠薬・抗不安薬に対する依存症を発症した患者の多くが、薬物療法開始時点でアルコール乱用・依存に罹患していたことが明らかにされている<sup>10)</sup>。

アルコールは自殺にも無視できない影響を与える。たとえば、アルコールはうつ状態や睡眠の質を悪化させ、衝動性を高める。実際、飲酒習慣を

持つうつ病患者では、治療経過中の自傷・自殺が多い<sup>11)</sup>。また、過量服薬の際に向精神薬をアルコールと一緒に摂取すれば、薬剤の効果を増強し、より致命的な結果に至るリスクを高める。

睡眠障害に限らず、あらゆる精神科薬物療法を開始するにあたっては、アルコール問題の評価を怠ってはならない。また、原則として「治療期間中は禁酒」であることも伝えておく必要がある。

#### VI. おわりに

執拗に不眠の苦痛を訴える患者のなかには、深刻な外傷体験を抱えている者がめずらしくない。彼らは、消灯後の暗がりのなかで眠気が訪れるのを待つのが苦手である。というのも、就床後の暗がりでの入眠しかける状況は、最もフラッシュバックが出現しやすいからである。そのせいで、彼らは、「瞬時にして意識が落ちるような眠り」を切望する。現状では、この望みを叶えてくれる睡眠薬はバルビツレートを含有する薬剤だけである。実際、ある患者は、ベゲタミン<sup>®</sup>がもたらす入眠感覚をこう表現した。「意識をテレビの画面にたとえると、画面が突然、『砂の嵐』になってしまう感じ。あれがいい」。

忘れてはならないのは、執拗に不眠を訴え、その苦痛を即時に解消することを求める患者ほど、依存症になりやすく、また、自殺リスクが高いということである。彼らの要求に応えることは、長期的には彼らをいっそう困難な状況に追い込む危険性がある。

真に注目すべきなのは不眠自体ではなく、不眠の背景であろう。眠れない時間を苦痛に感じる、何らかの「理由」があるはずである。解決すべきはそこかもしれない—たとえば、上述した、「瞬時にして意識が落ちるような眠り」を求める患者には、下手に睡眠薬を処方するよりも、「寝るときに灯りを消さないでください」と助言した方がはるかにましなことがある。

もちろん、そのような「理由」がわからない場合も少なくない。しかしそれでも、「害するなかれ」という Hippocrates の誓いは遵守されるべきであろう。

## 文 献

- 1) Ando, S., Yasugi, D., Matsumoto, T. et al.: Serious outcomes associated with overdose of medicines containing barbiturates for treatment of insomnia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2014. [Epub ahead of print]
- 2) Davis, L.L., Rush, J.A., Wisniewski, S.R. et al.: Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: an exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort. *Compr. Psychiatry*, 46: 81-89, 2005.
- 3) 福永龍繁: 監察医務院から見えてくる多剤併用. *精神科治療学*, 27: 149-154, 2012.
- 4) Kodaka, M., Matsumoto, T., Katsumata, Y. et al.: Suicide risk among individuals with sleep disturbances in Japan: a case-control psychological autopsy study. *Sleep Med.*, 15: 430-435, 2014.
- 5) 松本俊彦, 尾崎茂, 小林桜児ほか: 全国の精神科医療施設における薬物関連疾患の実態調査. 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)「薬物乱用・依存等の実態把握と再乱用防止のための社会資源等の現状と課題に関する研究(研究代表者: 和田清)」分担研究報告書, p.89-115, 2011.
- 6) 松本俊彦, 成瀬暢也, 梅野充ほか: Benzodiazepines 使用障害の臨床的特徴とその発症の契機となった精神科治療の特徴に関する研究. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 47: 317-330, 2012.
- 7) 奥村泰之, 野田寿恵, 伊藤弘人: 日本全国の統合失調症患者への抗精神病薬の処方パターン: ナショナルデータベースの活用. *臨床精神薬理*, 16: 1201-1215, 2013.
- 8) 鶴見済: 完全自殺マニュアル. 太田出版, 東京, 1993.



# A Multicenter Retrospective Survey of Poisoning after Consumption of Products Containing Synthetic Chemicals in Japan

Yoshito Kamijo<sup>1</sup>, Michiko Takai<sup>1</sup>, Yuji Fujita<sup>2</sup>, Yasuo Hirose<sup>3</sup>, Yasumasa Iwasaki<sup>4</sup>, Satoshi Ishihara<sup>5</sup>, Takashi Yokoyama<sup>6</sup>, Keiichi Yagi<sup>7</sup> and Tetsuya Sakamoto<sup>8</sup>

## Abstract

**Objective** We conducted a multicenter retrospective survey of patients poisoned by synthetic chemicals (SCs) in Japan.

**Methods** Letters were sent to 467 emergency facilities requesting participation in the study, and questionnaires were mailed to facilities that agreed to participate.

**Patients** The study participants were patients who were transported to emergency facilities between January 2006 and December 2012 after consuming SC-containing products.

**Results** We surveyed 518 patients from 60 (12.8%) facilities. Most patients were male (82.0%), in their 20s or 30s (80.5%), and had inhaled SCs (87.5%) contained in herbal products (86.0%). Harmful behavior was observed at the scene of poisoning for 56 patients (10.8%), including violence to others or things in 32, traffic accidents in seven, and self-injury or suicide attempts in four. Other than physical and neuropsychiatric symptoms, some patients also had physical complications, such as rhabdomyolysis (10.0%). Of the 182 patients (35.1%) admitted to hospitals, including 29 (5.6%) who needed respirators, all of the 21 (4.1%) hospitalized for at least seven days were male, and 20 had physical complications (rhabdomyolysis, 12; liver dysfunction, 5; renal dysfunction, 11; and physical injuries, 3). Most patients (95.6%) completely recovered, although 10 (1.9%) were transferred to a psychiatric department or hospital, and three (0.6%) were handed over to the police due to combative or violent behavior. SCs such as synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, or methoxetamine were detected in 20 product samples.

**Conclusion** Consuming products containing SCs can result in physical complications, including rhabdomyolysis, injuries, and physical or neuropsychiatric symptoms, which may require active interventions, such as respirator use or prolonged hospitalization.

**Key words:** synthetic cannabinoid, synthetic cathinone, methoxetamine, rhabdomyolysis, renal dysfunction

(Intern Med 53: 2439-2445, 2014)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2344)

## Introduction

Synthetic chemicals (SCs), such as synthetic cannabi-

noids, synthetic cathinones, or methoxetamine, have recently gained popularity as recreational drugs, especially among younger generations (1, 2). Products containing SCs are packaged and sold on the Internet or in shops under various

<sup>1</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Kitasato University, Japan, <sup>2</sup>Poisoning and Drug Laboratory Division, Critical Care and Emergency Center, Iwate Medical University Hospital, Japan, <sup>3</sup>Emergency and Critical Care Medical Center, Niigata City General Hospital, Japan, <sup>4</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan, <sup>5</sup>Hyogo Emergency Medical Center, Japan, <sup>6</sup>Department of Nephrology and Dialysis, Sapporo Higashi-Tokushukai Hospital, Japan, <sup>7</sup>Emergency and Critical Care Medical Center, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Japan and <sup>8</sup>Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Japan

Received for publication December 17, 2013; Accepted for publication March 30, 2014

Correspondence to Dr. Yoshito Kamijo, yk119@kitasato-u.ac.jp

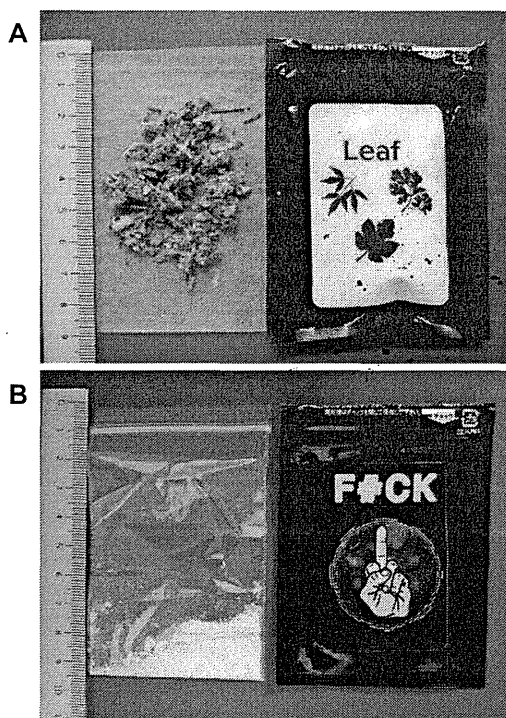


Figure. Samples of products commercialized as an “herb” (A) or a “bath salt” (B).

names, such as “herbs,” “incense,” or “bath salts” (Figure) (3, 4). Although such products are not sold for human consumption, they are in fact smoked to create a cannabis-like high or ingested for euphoria and relaxation. One key to their popularity is that they are not detectable with conventional urine drug screening tests for amphetamines (AMP) or delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), the primary psychoactive constituent of natural cannabis (1, 2).

The consumption of products containing SCs may have serious adverse effects. However, very little is known about this topic, and existing published studies have only assessed a small number of cases or limited data from poison centers in Europe or the United States (5-10). Here, we conducted a multicenter retrospective survey of the demographics, clinical features, treatments, and the outcomes of patients poisoned by SCs in Japan.

## Materials and Methods

The study participants were patients who were transported to emergency facilities between January 2006 and December 2012 after consuming products containing SCs. A letter requesting participation was sent to 467 emergency facilities with employees who are members of the Japanese Society for Clinical Toxicology (JSCT) or the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). A total of 60 (12.8%) facilities agreed to participate. A questionnaire was mailed to all participating facilities with questions regarding patient age and sex; how the products were obtained; the form of the product; route of intake; any chemicals taken together that affect

the central nervous system (CNS); who called the ambulance; harmful behavior to self, others, or things at the scene; vital and clinical signs and symptoms, and physical complications on arrival at emergency facilities; treatments (including respirator use and administered drugs); outcomes; and toxicological analysis of the products or biological samples (e.g., blood or urine). The questionnaires were collected and analyzed at the Department of Emergency & Critical Care Medicine, School of Medicine, Kitasato University. This study was approved by the ethics committees of the participating hospitals.

## Results

### Patients

A total of 521 patients from 60 emergency facilities in Japan were evaluated. A patient who refused to see a physician and two patients who fled from the hospital before seeing a physician were excluded. Thus, a total of 518 patients poisoned with SCs were included in this survey. The number of patients poisoned with SCs exponentially increased from 1 in 2010 and 48 in 2011 to 469 in 2012, although there were no patients until 2009. Men ( $n=425$ , 82.0%) were 4.57 times more likely to be poisoned by SCs than women ( $n=93$ , 18%).

### Sociodemographics

Most patients were young [mean age, 28.4 years (SD 8.4 years)], with those in their twenties and thirties comprising 80.5% of the study population; those younger than 20 years accounted for only 9.3%. The only patient younger than 10 years was a one-year-old boy who ingested his father’s herbal products. A total of 202 patients provided information regarding how the products were obtained; 84 patients (41.6%) purchased them in shops, 56 (27.7%) obtained them from others, 39 (19.3%) bought them on the Internet, and 27 (13.4%) obtained them through other means, such as vending machines. Of the 450 patients who provided information regarding the form of the products, 387 (86.0%) consumed herbs, 26 (5.8%) powders, 24 (5.3%) liquids, and 11 (2.4%) more than two forms. Among 480 patients who provided information regarding routes of intake, 420 (87.5%) inhaled SCs contained in the products that were vaporized by heating, 31 (6.5%) ingested, six (1.3%) sniffed, seven (1.5%) inserted anally, and 11 (2.4%) used more than two routes. Of the 406 patients who provided information regarding substances with CNS effects taken together with SC-containing products, 96 (23.6%) drank alcohol and 20 (4.9%) used psychotropic drugs [among which 17 (4.1%) used benzodiazepines (BZO)]. Out of the 515 patients for whom the ambulance was called, 187 (36.3%) called for themselves, whereas eyewitnesses, including passers-by, called for 102 patients (19.8%), police officers for 40 (7.7%), and others including family and friends for 186 (36.1%). Among all patients, harmful behavior toward self,

**Table 1. Vital Signs on Admission (n = 518)**

Respiration rate (/min) (n = 439)	≤ 19	20-29	30-39	40-49
	196 (44.6%)	202 (46.0%)	30 (6.9%)	11 (2.5%)
Pulse rate (beats/min) (n = 497)	< 60	60-99	100-139	140 ≤
	17 (3.4%)	239 (48.1%)	205 (41.2%)	36 (7.2%)
Systolic blood pressure (mmHg) (n = 501)	< 80	80-139	140-179	180 ≤
	4 (0.8%)	348 (69.5%)	136 (27.1%)	13 (2.6%)
GCS (n = 511)	3-8	9-14	15	
	33 (6.5%)	202 (39.5%)	276 (54.0%)	
Pupil (mean diameter) (mm) (n = 419)	≤ 2.0	2.0 <, < 4.0	4.0 ≤	
	10 (2.4%)	212 (50.6%)	197 (47.0%)	
Body temperature (°C) (n = 469)	< 35.0	35.0 ≤, < 37.0	37.0 ≤, < 38.5	38.5 ≤
	20 (4.3%)	255 (54.4%)	182 (38.8%)	12 (2.6%)

GCS: Glasgow Coma Scale

**Table 2. Clinical Symptoms Other than Abnormal Vital Signs, and Physical Complications on Admission Frequently Seen in Patients (n = 518)**

Clinical symptoms	Number	%
Vomiting	129	24.9
Agitation, irritability	122	23.6
Nausea	81	15.6
Palpitation	75	14.5
Anxiety, fear	54	10.4
Confusion	48	9.3
Abnormal behavior	33	6.4
Seizure, convulsion	30	5.8
Panic attack	14	2.7
Psychosis (hallucinations, delusions)	14	2.7
Chest pain, chest discomfort	9	1.7
Syncope	8	1.5
Tremor	5	1.0
Physical complications	Number	%
Rhabdomyolysis	52	10.0
Renal dysfunction	25	4.8
Liver dysfunction	25	4.8
Physical injuries	9	1.7

others, or items at the scene was observed in 56 patients (10.8%), including violence to others or things in 32 (6.2%), traffic accidents in seven (1.4%), and self-injury or suicide attempts in four (0.8%).

### Clinical features

With respect to vital signs on admission, many patients had tachypnea with a respiratory rate  $\geq 20$ /min (55.4%), tachycardia with a pulse rate  $\geq 100$  beats/min (48.5%), hypertension with a systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg (29.7%), consciousness disturbance with a Glasgow Coma Scale (GCS) score  $\leq 14$  (46.0%), and mydriasis with a mean pupil diameter  $\geq 4$  mm (47.0%). Some patients had severe tachycardia with a pulse rate  $\geq 140$  beats/min (7.2%), severe hypertension with a systolic blood pressure  $\geq 180$  mmHg

(2.6%), severe disturbance of consciousness with a GCS  $\leq 8$  (6.5%), and hyperthermia with a body temperature  $\geq 38.5^\circ\text{C}$  (2.6%). In contrast, only a few patients had bradycardia with a pulse rate  $< 60$  beats/min (3.4%), hypotension with a systolic blood pressure  $< 80$  mmHg (0.8%), miosis with a mean pupil diameter  $\leq 2$  mm (2.4%), and hypothermia with a body temperature  $< 35.0^\circ\text{C}$  (4.3%) (Table 1). The clinical symptoms on admission other than abnormal vital signs included neuropsychiatric symptoms with high morbidity, such as agitation or irritability (23.6%), anxiety or fear (10.4%), confusion (9.3%), abnormal behavior (6.4%), and seizures or convulsions (5.8%), as well as vomiting (24.9%), nausea (15.6%), and palpitations (14.5%). The major physical complications on admission included rhabdomyolysis (10.0%), liver dysfunction (4.8%), renal dysfunction (4.8%), and physical injuries (1.7%) (Table 2).

### Treatments and outcomes

Treatments for patients were as follows: respirators (29, 5.6%), infusions (454, 87.6%), and drugs including propofol, BZO (e.g., midazolam, diazepam, and flunitrazepam), antipsychotics (e.g., haloperidol and risperidone), and dexmedetomidine (76, 14.7%) (Table 3).

Among all patients, 182 (35.1%) were admitted to hospitals with a mean length of hospitalization of 3.2 days (SD 5.6 days). Most patients completely recovered (n=495, 95.6%), 10 (1.9%) were discharged with residual signs or symptoms, 10 (1.9%) were transferred to a psychiatric department or hospital, and three (0.6%) were handed over to the police due to combative or violent behavior (Table 4).

All of the 21 patients (4.1%) hospitalized for at least seven days were male, and 20 (Cases 1 to 20) had physical complications on admission: 12 had rhabdomyolysis [including two with notably elevated creatine kinase levels ( $> 100,000$  IU/L)], five had liver dysfunction, 11 had renal dysfunction, and three had physical injuries from traffic ac-

**Table 3. Treatments (n = 518)**

Treatment	Number	%
Respirator	29	5.6
Infusion	454	87.6
Medication (drugs administered to multiple patients)	76	14.7
propofol	21	
diazepam	14	
midazolam	12	
metoclopramide	6	
haloperidol	4	
risperidone	3	
dopamine	3	
flunitrazepam	2	
dexmedetomidine	2	
Observation only	49	9.5

**Table 4. Patient Outcomes (n = 518)**

Outpatients	336
Complete recovery	323
Residual signs and symptoms	5
Transfer to psychiatric department or hospital	6
Transfer to police	2
Admitted patients	182
Duration of hospitalization	
1 day	75
2-3 days	80
4-6 days	6
≥ 7 days	21
Complete recovery	172
Residual signs or symptoms	5
Transfer to psychiatric department or hospital	4
Transfer to police	1

**Table 5. Physical Complications on Admission for Patients Admitted for ≥ 7 Days**

Case	Age	Gender	Complications	Data
1	41	M	RM	CK 2,536 IU / L
2	30	M	RM, Hyponatremia	CK 1,516 IU / L, Na 115 mEq / L
3	26	M	RD	Cr 1.27 mg / dL
4	25	M	LD, RD	GOT / GPT 1,356 / 357 IU / L, Cr 1.43 mg / dL
			RM	CK 102,571 IU / L
5	24	M	SAH and SDH (Traffic accident)	
6	27	M	RD, RM	Cr 1.46 mg / dL, CK 2,060 IU / L
7	30	M	LD, RD	GOT / GPT 329 / 97 IU / L, Cr 2.1 mg / dL
			RM	CK 28,929 IU / L
8	52	M	RD	Cr 1.59 mg / dL
9	27	M	Respiratory dysfunction	pH 6.935, PaCO <sub>2</sub> 146 Torr
10	31	M	RM	CK 712 IU / L
11	23	M	LD	GOT / GPT 3,378 / 501 IU / L, Cr 5.09 mg / dL
			RM	CK 601,920 IU / L
12	59	M	LD, RM	GOT / GPT 467 / 102 IU / L, CK 41,183 IU / L
13	31	M	RD, RM	Cr 1.3 mg / dL, CK 3,168 IU / L
14	30	M	RD, RM	Cr 1.5 mg / dL, CK 2,340 IU / L
			Multiple fractures (Traffic accident)	
15	40	M	RD, RM	Cr 1.3 mg / dL, CK 510 IU / L
16	32	M	LD, RD	GOT / GPT 155 / 38 IU / L, Cr 1.98 mg / dL
			RM	CK 15,981 IU / L
17	24	M	RD	Cr 1.29 mg / dL
18	23	M	RD	Cr 2.35 mg / dL
19	23	M	Deep wrist cutting (Suicide attempt)	
20	51	M	Multiple fractures (Traffic accident)	
21	23	M	Non	

LD: liver dysfunction, M: male, RD: renal dysfunction, RM: rhabdomyolysis, SAH: subarachnoid hemorrhage, SDH: subdural hemorrhage

cidents or suicide attempts. The remaining patient (Case 21) exhibited signs of psychosis and was transferred to a psychiatric hospital (Table 5).

### Toxicological analysis

Triage DOA<sup>®</sup> [a conventional urine drug screening test for abused drugs (Biosite Diagnostics Inc., San Diego, USA)] was performed in 267 patients and was positive in 62 (23.2%): phencyclidine (PCP) in three, tricyclic antidepressants (TCA) in four, BZO in 31, barbiturates (BAR) in 14, opiates (OPI) in nine, cannabinoids ( $\Delta^9$ -THC) in 11, and

AMP in 5. Although no patient underwent toxicological analysis of biological samples (e.g., blood or urine) other than Triage DOA<sup>®</sup>, 20 samples of the products consumed by 14 patients, including one (Case 21) in Table 5, were analyzed using gas chromatography mass spectrometry (GC/MS) at two emergency facilities. Synthetic cannabinoids were detected in 12 samples, synthetic cathinones in 13, and methoxetamine in seven (Table 6). Case 21 was found to consume two products containing a total of five synthetic cannabinoids.

**Table 6. Synthetic Chemicals Detected in 20 Samples of the Products**

Form	Synthetic cannabinoids	Synthetic cathinones	Other	Case in Table5
Herb		MePHP	Methoxetamine	
Herb	XLR-11	MePHP	Methoxetamine	
Herb	MAM-2201, XLR-11, UR-144	MePHP	Methoxetamine	
	JWH122N-(4-pentenyl) analog			
Herb	AKB-48	Pentadrone		
Herb	MAM-2201	MePHP	Methoxetamine	
	JWH-122N-(4-pentenyl) analog			
Herb	5-fluoro PB-22, PB-22			
Herb	JWH-081, JWH-122			21
Herb	JWH-210			21
	AM-694, AM-2201			
Herb	MAM-2201, AM-2232, UR-144	$\alpha$ -PVP		
Herb	MAM-2201, XLR-11, UR-144	$\alpha$ -PVP		
Powder			Methoxetamine	
Powder		MDPPP		
Powder		$\alpha$ -PVP		
Powder			Methoxetamine	
Powder		$\alpha$ -PVP		
Powder		Pentadrone		
Powder		$\alpha$ -PVP	Methoxetamine	
Powder	XLR-11, UR-144	MePHP		
Powder	MAM-2201			
	JWH-122N-(4-pentenyl) analog			
Powder	AB-PINACA			

## Discussion

In the present survey, there were no instances of patients being transported to emergency facilities after consuming SC-containing products until 2009, and there were only sporadic cases between 2010 and 2011. However, the incidence dramatically increased in 2012. The Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) reported that the number of shops selling these products in Japan has increased markedly since October 2011, with a total of 389 shops (including 94 in Tokyo and 73 in Osaka) existing as of March 31, 2012 (11). This proliferation of shops likely contributed, at least in part, to the increase in the number of patients in 2012.

In the present study, most patients were men (82.0%) in their 20s or 30s (80.5%), with adolescents younger than 20 years comprising only 9.3% of all patients. In Europe and the United States, the highest prevalence of SC use is reported among males and youths. The proportions of adolescents under 20 years poisoned by SCs in Europe and the United States were much higher than that in the present survey (9.3%), with adolescents accounting for 41% of total SC exposures reported to poison centers in Texas (5-7), 42% reported to the poison center in Sweden (9), and 67% to the poison center in Ireland (10). Adolescents in Japan may be less likely to use or have access to SCs compared to those in Europe and the United States. In August 2008, the MHLW announced the third Five-Year Strategy aimed to prevent drug abuse, with a particular focus on measures di-

rected at adolescents. For instance, books containing abundant information about the risks and hazards of SCs were created and distributed to parents of sixth-grade elementary school students, third-grade junior high school students, and both employed and unemployed adolescents (11). Health-care education regarding the adverse effects of SCs for adolescents may be more effective in Japan.

In the present study, SCs such as synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, or methoxetamine were detected in many samples of the consumed products (Table 6). These products possibly contained different SC components with variable potencies and concentrations. In Japan, many efforts have been made to decrease the use of SC-containing products. To this end, the MHLW regulates chemical substances that are scientifically proven to induce psychiatric toxicity and have narcotic-like behavior (i.e., causes mental or physical dependency) under the Narcotics and Psychotropics Control Act. If a chemical substance is classified as a narcotic, its possession, consumption, import, compound manufacture, and sale are prohibited. However, a chemical substance cannot be immediately classified as a narcotic, as this requires scientific research into its potential harmful effects, which requires considerable effort and cost. As of December 2012, only four synthetic cannabinoids (i.e., JWH-018, JWH-073, JWH-122, and cannabicyclohexanol) and one synthetic cathinone (MDPV), among all SCs found in products sold on the Internet or in shops as legal herbal blends, incense, or bath salts, were classified as narcotics in Japan. The MHLW also regulates chemical substances that are harmful to human health via their excitatory or hallucinogenic effects

and classifies them as controlled drugs under the Pharmaceutical Affairs Act. While the import, compound manufacture, and sale of chemical substances classified as controlled drugs are prohibited, their possession and consumption are not. It also takes less time to classify such substances as controlled drugs. As of December 2012, 99 chemical substances have been classified as controlled drugs, all of which are synthetic cannabinoids except  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone (PVP), a synthetic cathinone. New chemical substances are likely to be synthesized to replace those classified as "narcotics" or "controlled drugs," presenting a cyclical problem with no resolution (12), and regulations focusing solely on synthetic cannabinoids may contribute to the spread of alternative synthetic cathinones and methoxetamine in Japan.

Synthetic cannabinoids, many of which have chemical structures unrelated to  $\Delta^9$ -THC, are full agonists of CNS cannabinoid type 1 (CB<sub>1</sub>) receptors, and are thus more potent than  $\Delta^9$ -THC, a partial agonist of these receptors. As a result, synthetic cannabinoids may have stronger adverse effects than natural cannabis (13-16), including agitation, aggressive behavior, inability to speak, short-term memory deficits, drowsiness, panic attacks, psychosis, hallucinations, delusions, confusion, seizures, dizziness, mydriasis, nausea, vomiting, chest pain, and heart palpitations (3, 5-10, 17, 18). The management of poisoning was largely supportive of an excellent prognosis. The majority of those who reported to poison centers in Europe and the United States had self-limited symptoms and only received symptomatic treatment. Intravenous fluid administration was the most common therapeutic intervention, followed by BZOs to manage neuropsychiatric symptoms, such as agitation or seizures (5-9).

Methoxetamine, 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone, is a derivative of ketamine and acts as an N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist and dopamine reuptake inhibitor with greater potency, a longer delay in onset, and a longer duration of action than ketamine (19). The adverse effects associated with its use include dissociative symptoms such as derealization, depersonalization, and catatonic-like state; sympathomimetic symptoms including tachycardia, hypertension, mydriasis, agitation, aggression, hallucinations, confusion, and stupor; and cerebellar symptoms such as gait instability, slurred speech, incoordination, dysarthria, dysdiadochokinesis, and nystagmus (19-23). Several patients have been hospitalized after using methoxetamine for recreational purposes (21, 22). Treatment is supportive with BZOs for sedation, anti-emetics, intravenous fluids for rhabdomyolysis and dehydration, and physical restrain and respiratory support as required (24).

Synthetic cathinones are phenylalkylamine derivatives that inhibit the reuptake of norepinephrine, serotonin, and dopamine, as well as stimulate the release of these monoamines, producing an AMP-like effect to exert both excitatory and sympathomimetic symptoms (25, 26). The adverse effects include agitation, combative or violent behavior, psychosis, hallucinations, delusion, paranoia, confusion, suicidal ideation, tachycardia, chest pains, hyperten-

sion, dehydration, cardiovascular complications, rhabdomyolysis, and even death (27-29). In a Michigan study conducted by the Centers for Disease Control and Prevention from November 13, 2010 to March 31, 2011, 17 of the 35 emergency room patients exposed to synthetic cathinones were hospitalized, and one was dead upon arrival at the emergency room (30). Spiller et al. reported that death (n=1) was included among severe medical outcomes of 236 patients exposed to MDPV (31). Furthermore, a review of the literature describing poisoning with synthetic cathinones revealed that multi-organ failure, including rhabdomyolysis, renal failure, and hepatic failure, and death, can occur in severe cases (32). The primary treatment of agitation in the emergency room should commence with BZOs, which are well tolerated, allow titration, and can prevent and terminate seizures. However, if agitation involves psychosis, an antipsychotic may be useful to augment BZO treatment. Persistent hypertension can be treated with vasodilators, such as nitroglycerine or sodium nitroprusside. As multiple organ systems may be affected, laboratory testing should include electrolytes administration, hepatic and renal function measurements, a coagulation panel, and creatine kinase assessments to screen for rhabdomyolysis (33). Synthetic cathinones may induce more severe toxicity requiring more active therapeutic interventions and resulting in worse outcome than synthetic cannabinoids or methoxetamine.

In the present survey, many patients exhibited sympathomimetic symptoms such as tachycardia, hypertension, and mydriasis and neuropsychiatric symptoms including agitation or irritability, seizures or convulsions, and psychosis, which can be attributed to synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, or methoxetamine. However, a number of patients (5.6%) required respirators, and a few patients (1.9%) were transferred to a psychiatric department or hospital. The physical complications, such as rhabdomyolysis and physical injuries, apparently contributed to prolonged hospitalization. Although the products consumed by the patients with severe physical complications were not analyzed, the consumption of products containing synthetic cathinones may have contributed to the higher toxicity rate observed in this study.

### Limitations

The determination of SC exposure was based on information or products provided by patients, their families, or friends or products found at the scene by first responders. However, SC exposure was not verified by the analysis of biological samples, such as blood or urine. Moreover, 20 samples analyzed toxicologically do not represent all of the samples consumed by patients in this study.

---

### Conclusion

---

The use of SC-containing products can lead to serious adverse effects and cause physical complications, such as rhabdomyolysis and physical injuries due to harmful behavior (e.g., violence, traffic accidents, self-injury, or suicide at-

tempts), as well as severe physical or neuropsychiatric symptoms that may require active interventions, such as respirator use or prolonged hospitalization.

**The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).**

#### Acknowledgement

We thank the 60 emergency facilities in Japan for providing data. This work was supported by a Grant-in-Aid for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

#### References

- Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* **40**: 296-299, 2011.
- Vearrier D, Osterhoudt K. A teenager with agitation-higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care* **26**: 462-464, 2010.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* **197**: 157-162, 2010.
- Hermanns-Clausen M, Sauer O, Gerber G, et al. New "herbal drugs" of abuse: spice and smoke. *Clin Toxicol* **47**: 452, 2009.
- Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas Poison Centers. *J Addict Dis* **30**: 351-358, 2011.
- Forrester MB. Adolescent synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *Pediatr Emerg Care* **28**: 985-989, 2012.
- Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Experi Toxicol* **31**: 1006-1011, 2012.
- Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med* **60**: 435-438, 2012.
- Westerbergh J, Hulten P. Novel synthetic cannabinoids, CRA 13, JWH-015, JWH-018 and JWH-210 - detected in a case series. *Clin Toxicol* **49**: 222, 2011.
- Herbert JX, Duggan E, Tracey JA. The effect of legislation on synthetic cannabinoid abuse in Ireland. *Clin Toxicol* **49**: 240, 2011.
- [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/index.html) [Accessed 1 September, 2014].
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* **5**: 60, 2011.
- Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Makcie K. JWH-018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *Br J Pharmacol* **160**: 585-593, 2010.
- Wintermeyer A, Moller I, Thevis M, et al. *In vitro* phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Ann Bioanal Chem* **398**: 2141-2153, 2010.
- Jerry J, Collins G, Stroom D. Synthetic legal intoxicating drugs: The emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *CCJM* **79**: 258-264, 2012.
- Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* **198**: 31-38, 2010.
- Fernandez MC, Roth B, Villarreal CL. Fake marijuana causing real problems in Texas. *Clin Toxicol* **49**: 212-213, 2011.
- Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* **129**: e1064-e1067, 2012.
- Corazza O, Assi S, Schifano F. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* **19**: 454-460, 2013.
- Jansen KLR. Near-death experiences and the NMDA receptor. *BMJ* **298**: 1708, 1989.
- Schields JE, Dargan PI, Wood DM, Puchnarewicz M, Davies S, Waring WS. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: Three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol* **50**: 438-440, 2012.
- Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol* **68**: 853-856, 2012.
- Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit* **34**: 363-367, 2012.
- Loeffler G, Craig C. Methoxetamine misuse and toxicity. *J Stud Alcohol Drugs* **74**: 816-817, 2013.
- Coppola M, Mondola M. 3, 4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology, and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett* **208**: 12-15, 2012.
- Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* **8**: 33-42, 2012.
- Wright TH, Cline-Parhamovich K, Lajoie D, Parsons L, Dunn M, Ferslew KE. Deaths involving methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in upper east Tennessee. *J Forensic Sci* **58**: 1558-1562, 2013.
- Murray BL, Murphy CM, Beuhler MC. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3, 4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* **8**: 69-75, 2012.
- Ross EA, Reisfield GM, Watson MC, Chronister CW, Goldberger BA. Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypropylvalerone. *Am J Med* **125**: 854-858, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts" - Michigan, November 13, 2010-March 31, 2011. *Morb Mortal Wkly Rep* **60**: 624-627, 2011.
- Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol* **49**: 499-505, 2012.
- Miotto K, Striebel J, Cho AK, Wang C. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: a review of the literature and case reports. *Drug Alcohol Depend* **132**: 1-12, 2013.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman Jr. GH, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* **13**: 26-34, 2012.

The  
Japanese Journal  
*of*  
**CLINICAL  
TOXICOLOGY**

*Jpn. J. Clin. Toxicol. Vol.27 No.3*

中	毒
研	究

〈別刷〉

日本中毒学会機関誌



## 「救急医療施設における脱法ハーブ等の合成薬物添加製品による中毒の実態およびその対応についての調査」の報告と御礼

上條 吉人

日本中毒学会事例調査・研究委員会委員長  
北里大学メディカルセンター救急センター

2012年のいつであったか正確な記憶がないが、当学会の坂本哲也理事より日本救急医学会から当委員会への依頼を伝達する電話が私にあった。近年になって爆発的に流行している脱法ドラッグについて、二学会の合同による多施設共同調査の指揮をとってほしいという内容であった。

同年10月に当委員会を招集し、合成カンナビノイドや合成カチノンなどの合成薬物を植物片などに噴霧・乾燥して「脱法ハーブ」などと称されて乱用されている製品の名称を「脱法ハーブ等の合成薬物添加製品」とすること、データの抽出・解析、および学会発表・論文作成などのアカデミックな作業については日本中毒学会が行い、結果を踏まえて対策の作成および行政への働きかけについては日本救急医学会が行うことが了承された。

そこで委員長である私は、研究課題名を「救急医療施設における脱法ハーブ等の合成薬物添加製品による中毒の実態およびその対応についての調査」として研究計画書および調査用紙を作成し、メールで委員に回覧して修正を加え、研究主管施設を北里大学医学部救命救急医学として同大学の倫理委員会の承認を受けた。

次に、日本中毒学会事務所を通じて二学会に加入している学会員が所属している全国の救急医療施設長に多施設共同調査の参加をお願いする手紙を発送し、参加の同意が得られた施設に研究計画書および調査用紙を発送した。なお、この調査の対象を2012年12月までに脱法ハーブ等の合成薬物添加製品に

よる中毒により救急医療施設に搬送された患者とした。その後、2013年1月～3月末にかけて60施設から521例の患者の調査用紙を回収し、調査用紙からデータを抽出・解析した。

この結果については、2013年10月に東京で開催された第41回日本救急医学会総会・学術集会の一般口演で報告した。その報告は反響を呼び、2013年10月20日付の読売新聞の朝刊で取り上げられた(Fig. 1)。その後、2014年6月に横浜で開催された第110回日本精神神経学会総会・学術集会の「脱法ドラッグ乱用・依存の実態と対応策について」というテーマのシンポジウムにて報告した。また、この結果を英語論文にまとめたものは、日本内科学会の英文誌である『Internal Medicine』に掲載される予定である。この結果の詳細はこの論文でご覧いただきたいが、概要は以下のとおりである。

### 本研究結果の概要

調査用紙が回収された521例の患者のうち、診察を拒否した1例および診察前に逃亡した2例が除外され、518例の患者が本研究の対象となった。患者数は2010年および2011年は1例および48例であったが、2012年には469例と激増した。患者の82%は男性で、80.5%は20歳代および30歳代で、平均年齢は28歳であった。

合成薬物添加製品の入手経路としては店舗が41.6%と最も多く、次いで他者(27.7%)、インターネット(19.3%)の順であった。合成薬物添



Fig. 1 新聞記事 [2013年10月20日(読売新聞)]

加製品の形状としては植物片が86.0%と最も多く、合成薬物の摂取経路としては吸入が87.5%と最も多かった。救急要請者としては患者自身が36.3%で、通行人が19.8%、警察官が7.7%、その他(家族や友人)が36.1%であった。現場での有害行為が56例(10.8%)にみられ、内訳としては対人・対物への暴力行為が32例(6.2%)、交通事故が7例(1.4%)、自傷行為または自殺企図が4例(0.8%)などであった。

初診時のバイタルサインとしては呼吸数40回/min以上が11例、心拍数140回/min以上が36例、収縮期血圧180 mmHg以上が36例、平均瞳孔径4.0 mm以上が197例、体温38.5℃以上が12例と、高度の交感神経興奮症状がみられた患者もいた。また、GCS合計点8以下と重度の意識障害が33例でみられた。バイタルサインの異常以外で発現頻度の高かった身体症状としては、嘔吐が129例(24.9%)、悪心が81例(15.6%)、動悸が75例(14.5%)であった。精神症状としては、不穏・興奮が122例(23.6%)、

不安・恐怖が54例(10.4%)、錯乱が48例(9.3%)、異常行動が33例(6.4%)、痙攣発作が30例(5.8%)、パニック発作が14例(2.7%)、幻覚・妄想が14例(2.7%)などであった。発現頻度の高かった身体合併症としては、横紋筋融解症が52例(10.0%)、腎障害が25例(4.8%)、肝障害が25例(4.8%)、外傷が9例(1.7%)でみられた。

治療としては人工呼吸管理を要した患者が29例(5.6%)、輸液を要した患者が454例(87.6%)、薬物を要した患者が76例(14.7%)であった。薬物の内容としては、ジアゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン受容体作動薬が28例、プロポフォルが21例、ハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬が7例、メトクロプラミドが6例、ドパミンが3例、デクスメトミジンが2例であった。一方、観察のみで治療行為を施行しなかったのが49例(9.5%)であった。

予後としては182例(35.1%)が入院し、そのうち7日以上入院を要したのが21例(4.1%)であっ

た。外来のみの患者を含めて全快が495例(95.6%), 残遺症状があるまま帰宅が10例(1.9%), 精神科入院が10例(1.9%), 警察への引き渡ししが3例(0.6%)であった。7日以上入院を要した21例は全例男性で, 20例に身体合併症がみられたが, 内訳は横紋筋融解症が12例, 腎機能障害が10例, 肝機能障害が5例, 交通外傷による多発骨折が2例, 交通外傷による外傷性くも膜下出血および急性硬膜下血腫が1例, 自殺企図による手首切創が1例であった。2施設では, 12例の患者が使用した20サンプルの分析が施行されたが, 合成カナビノイドや合成カチノンのほかに7サンプルでケタミン類似物質であるメトキシケタミンが検出された。

以上の結果に多少の考察を加えると, 合成薬物添加製品を使用して救急搬送された患者は2012年に激増したが, 1つには店舗数の増加が寄与したと思われる。また, 20歳未満の未成年者の患者は9.3%で, 欧米の報告(41~67%)と比較すると非常に少なかったが, これは2008年8月に厚生労働省が策定した第三次薬物乱用防止5か年戦略で, 未成年者に対する対策が強化され, 合成薬物のリスクを啓蒙する情報を掲載した小冊子を小学校6年生の保護者, 中学校3年生, 雇用・非雇用未成年者に配布するなどの対策が一定の成果を上げた結果と思われる。

最近ではジフェニジンなどのケタミンと類似作用のある合成薬物が出現し, この薬物による意識障害や解離症状が原因と思われる交通事故が時にみられている。今後も, 定期的に多施設共同調査を施行していきたいと考えている。

### <謝 辞>

研究に参加していただいた, 下記の施設には厚く御礼申し上げます。なお, 返信用の封筒に返信元の施設名の記載のなかったものがいくつかみられ, 消印は松本南, 甲府中央, 前橋中央, 左京, 仙台中央, 荒川, 不明1でした。

砂川市立病院, 札幌東徳洲会病院, 秋田大学, 岩手県立磐井病院, 仙台市立病院, 新潟市民病院, 前橋赤十字病院, 獨協医科大学越谷病院, 君津中央病院, 日本医科大学, 東京医科大学, 昭和大学, 東京大学, 駿河台日本大学病院, 順天堂大学医学部附属練馬病院, 国立成育医療研究センター, 東京都立多摩総合医療センター, 防衛医科大学校, さいたま赤十字病院, 国際親善病院, 横浜市立みなと赤十字病院, 済生会横浜市東部病院, 聖隷横浜病院, 国立病院機構横浜医療センター, 北里大学, 聖マリアンナ医科大学, 東海大学, 静岡済生会総合病院, 岐阜大学, 大垣市民病院, 藤田保健衛生大学, 三重大学, 三重県立総合医療センター, 奈良県立医科大学, 京都きづ川病院, 大阪大学, 近畿大学, 大阪府立泉州救命救急センター, 大阪府立急性期・総合医療センター, 北野病院, 国立病院機構大阪医療センター, 東住吉森本病院, 関西医科大学附属滝井病院, 多根総合病院, 鳥取大学, 倉敷中央病院, 広島大学, 福山市民病院, 徳山中央病院, 松山赤十字病院, 高知医療センター, 済生会福岡総合病院, 福岡赤十字病院, 福岡県済生会二日市病院, 長崎大学, 沖縄協同病院, 那覇市立病院

# 危険ドラッグの脅威

日本中毒学会と日本救急医学会の共同による多施設共同調査から

上條 吉人\*

©へるす出版

**KEY WORDS**

合成カンナビノイド, 合成カチノン, 暴力行為, 交通事故, 死亡

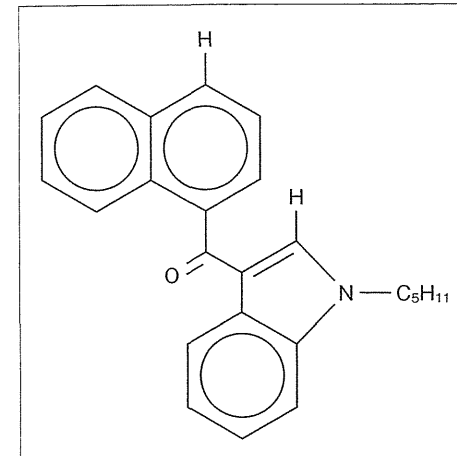


図1 JWH-018の化学構造

**POINT**

- ☑危険ドラッグの使用による暴力行為や交通事故などの有害行為, および死亡を含む重大な健康被害が生じている。
- ☑危険ドラッグはどんな合成薬物がどれだけ添加されているのかわからない“闇鍋状態”であり, 動物やヒトでの安全性がまったく検証されないままに使用される“人体実験”となっている。
- ☑救急医療の現場では, 原因となっている合成薬物についてまったくわからずに治療しなければならないので, 対症療法にならざるを得ない。
- ☑新たな合成薬物による世代交代によって, かって危険ドラッグの毒性が強まり, より危険になっている可能性がある。

はじめに

危険ドラッグに添加されている合成カンナビノイドや合成カチノンなどの合成薬物は, 大麻の精神活性物質であるデルタ9-テトラヒドロカンナビノール(delta-9-tetrahydrocannabinol; Δ<sup>9</sup>-THC)のようにTriage DOA®などの尿のスクリーニング・キットで検出されないこともあり, 危険ドラッグは若い世代を中心にレクリエーションドラッグとして乱用されている。

The threat of the so-called “dangerous drugs”  
\* 日本中毒学会事例調査・研究委員会委員長/北里大学医学部救命救急医学/北里大学メディカルセンター救急センター

合成薬物は, 細かく刻まれた乾燥植物片に噴霧されて“お香”や“ハーブ”として, 粉末に混合されて“バスソルト(入浴剤)”として, 液体に溶解されて“アロマリキッド”として, カラフルなイラストやロゴが貼付されたパッケージや容器に入れられて店舗やインターネットなどで販売されている。このように, 危険ドラッグは医薬品を対象としている「薬事法」を逃れるために, 表向きは生体内に摂取する目的では販売されていない。しかし, 実際には高揚感, 多幸感, 幻覚などを体験するために, 巻きタバコやパイプを利用して吸煙, または経口摂取されている。つまり, 植物片などの媒体には精神作用のある成分は含まれていないが, 添加されている合成薬物が強力な精神作用を発揮するのである。現在, 危険ドラッグの使用による暴力行為や交通事故などの有害行為, および死

亡を含む重大な健康被害が次々と報告され大きな社会問題となっている。

日本中毒学会と日本救急医学会が共同で施行した「2006年1月～2012年12月までに危険ドラッグの使用後に救急搬送された患者に関する多施設共同調査」<sup>1)</sup>の結果を紹介しながら, 危険ドラッグの脅威を明らかにしたい。

危険ドラッグの疫学

2004年以降, “Spice”や“K2”などの商品名をもつ植物片が“合法ハーブ”や“模造大麻”と呼ばれて欧州を中心にインターネットを通じて広く流通した。これらの植物片をタバコのように吸煙すると大麻様の作用を体験できるとして若い世代を中心に乱用されたが, 植物片からは大麻成分は検出されず, 精神作用のある成分は不明であった。ところが, 2008～2009年に“Spice”の分析結果からJWH-018(図1)などの合成薬物が添加されていることが明らかになり, これらの植物片は「規制されている成分や薬物を含まない」という意味で“脱法ハーブ”と呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。

わが国では2006年に初めてこれらの植物片の流通が確認されたが, 2011年10月頃から脱法ハーブを販売する店舗の数は爆発的に増加

し, 2012年3月31日時点で東京94店舗, 大阪73店舗を含む計389店舗になった。店舗数に平行して, 乱用者も激増し, 暴力行為や交通事故などの有害行為, および死亡を含む重大な健康被害の発生が相次いだ。これを受けて厚生労働省と警察庁は, これまで定着していた“脱法ハーブ”や“脱法ドラッグ”という呼び名は危険な薬物ではないような誤解を与えているとして, ホームページなどで新たな呼称を募集し, 2014年7月22日に“危険ドラッグ”を採用したことを発表した。

前述の日本中毒学会と日本救急医学会の共同による多施設共同調査の対象は518例の患者であった。危険ドラッグ使用後に救急搬送された患者は, 2006～2009年にはいなかったが, 2010年の1例および2011年の48例から2012年には469例へと激増した。男性患者(425例, 82.0%)は女性患者(93例, 18.0%)の4.57倍であった。ほとんどの患者は若く(28.4±8.4歳), 20歳代または30歳代が80.5%を占めた。入手経路に関する情報が得られた202例のうち84例(41.6%)は店舗, 56例(27.7%)は他者, 39例(19.3%)はインターネット, 27例(13.4%)は自動販売機などのその他の経路から入手していた。製品の形態に関する情報の得られた450例のうち387例(86.0%)は植物片, 26例(5.8%)は粉末, 24例(5.3%)は液体, 11例(2.4%)は2つ以上の形態の製品を同時に摂取していた。摂取経路に関する情報の得られた480例のうち420例(87.5%)は吸煙, 31例(6.5%)は経口, 6例(1.3%)は経鼻, 7例(1.5%)は経肛門, 11例(2.3%)は複数の経路より同時に摂取していた<sup>1)</sup>。すなわち, 20～30歳代の男性患者が, 店舗で購入した植物片を吸煙するのがもっとも典型的であった。