

**平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業; H28 - 特別一指定- 016)**

総括研究報告書

危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する特別研究

研究代表者：井村伸正（公益財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センター）

【研究要旨】

平成 20 年代に入って危険ドラッグの乱用が危機的状況となり深刻な社会問題となったが、平成 25 年 8 月の「第四次薬物乱用防止五カ年戦略」や平成 26 年 7 月の「危険ドラッグの乱用の根絶のための緊急対策」の実施により、平成 27 年 7 月にはその実販売拠点（店舗）が全滅したとされている。しかし、販売方法の主流がデリバリー販売やインターネット販売に移行し、「シバガス」(N₂O)のような新しい危険ドラッグも出現して、引き続き監視、取締、啓発を行っていくことは重要となっている。また、危険ドラッグの乱用が減少した半面、乱用が大麻に移行する可能性がある。

一方、大麻については、大麻を嗜好品として使用したいとする一部のグループにより、「大麻は安全」、「大麻は医薬品」、「アルコールより危険が少ない」等の情報が氾濫し、大麻乱用のリスクについての正しい情報の提供が急務となっている。

平成 28 年度の本研究事業では喫緊の課題解決が必要かつ、危険ドラッグに使われるカンナビノイド系の元祖とも言える THC を含有する大麻関連の調査・研究を実施し、短期間ではあるが次のような成果が得られた。

研究 II-1. 大麻の植物学的文献調査

分担研究者 花尻瑠理 研究協力者 緒方 潤（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

[目的] 1753 年、リンネによって *Cannabis sativa* L と命名・分類された大麻について最近の知見を調査し、大麻の生物学的・分類学的位置を明確にし、乱用防止のための普及啓発に資することを目的とした。

[成果] リンネの命名以降続いてきた「大麻は一属一種」という考え方は、最近の DNA 解析に基づく分類でも主流とみなされている。一方で、大麻中のカンナビノイド化合物の含有成分差や葉・茎などの形状に多様性がみられるため、化学的、遺伝学的アプローチによる分類研究は継続的に行われており、分類における論争が続いている。大麻の多様性の最大の要因は人為的な交配・育種による大麻栽培種としての有用形質の選抜によるものであり、今後は「種」という定義だけでなく「栽培種」としての新たな植物名が登場して *C. sativa* L 以外の規制植物、規制除外植物が誕生する可能性が示唆された。

研究 II-2 大麻の依存性及び臨床薬理学的知見に関する研究

分担研究者 鈴木 勉（星薬科大学薬学部）

[目的] 大麻研究ではカンナビノイド受容体（CB1 と CB2）の発見に伴い、リガンドの開発や受容体機能の研究が活発に行われており、それに伴って薬物依存や薬物治療についても多くの知見が報告されている。WHO は大麻依存の薬理学的研究と大麻の医療での使用に関する臨床薬理学的研究に関するレビューを行ったので、我が国の大麻問題に関する資料とするために、これを取りまとめた。

[成果] 2016 年の WHO 薬物依存専門委員会の大麻に関する会議において公開された薬物依存についての Jason White のレビューでは、特に THC は薬物依存の基礎研究において全ての精神依存評価法を用いた報告で陽性を示した。また、身体依存に関してはこれまでの報告を覆し、THC が身体依存を形成することを示す複数の論文が紹介されている。

一方、大麻の医療での使用に関しての Launa Amato 等の総説では、これまで有効性が期待されていた多発性硬化症、慢性神経障害性疼痛、認知症・トゥレット症候群、エイズ、化学療法を受けているがん患者の悪心・嘔吐などに対するカンナビノイドの治療効果や既存の治療法に対する優位性の検証を試みたが明確な科学的エビデンスを得ることは出来なかったとの現状が報告されている。

研究 II-3 脳の機能的・解剖学的側面から見た大麻の有害性に関する調査研究

分担研究者 山本 経之 研究協力者 山口 拓、福森 良（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室）

[目的] 大麻は、若者を中心に近年最も広く乱用されている規制薬物である。大麻の有害性については、1) 摂取期間 (短期間・長期間)、2) 摂取量 (少量・多量)、3) 摂取時・退薬時、4) 摂取時期 (青少年期・成年期) および 5) 作用部位 (末梢・中枢) の相違によって必ずしも一定ではなく、異なることが示唆されている。大麻の有害性に関する最近の報告に焦点を当て、脳の高次機能を中心に調査研究を実施し、妥当性のある科学的総括を加えることは重要な意義がある。近年増加傾向にある大麻乱用を念頭に、大麻 / THC / CBD の脳への機能的 / 解剖学的側面から見た作用を最近の基礎・臨床の論文を基に調査することを目的としている。また、臨床研究と基礎研究（動物実験）との 2 つを調査研究対象として、動物実験での基礎的結果が大麻の臨床知見と如何なる相関性・予測性を有しているかを追究し、引いては大麻 / THC 摂取時 / 退薬時での臨床症状の発現機序を動物実験の研究結果から推察する可能性も検討した。

[成果] 大麻の大量使用により精神疾患および認知障害の発現リスクが高くなる。特に、青少年期の常用的な大麻の大量摂取は、成人期のそれと比べて、重度かつ持続的な悪影響を及ぼすことが動物試験と臨床試験から共に指摘されている。一方、脳の発達には内因性カンナビノイド系が重要な役割を果たしている。このことから、青少年期における大麻の長期的

な使用は、青少年期の正常な神経成熟過程に影響を及ぼし、この神経発達過程の破綻が、青少年期の大麻の常用的使用と関連している認知障害および情動障害の誘因となっている可能性が考えられる。さらに大麻の常用的使用は、内側側頭皮質、側頭極、海馬傍回、島、眼窩前頭皮質での灰白質の体積減少等脳の形態学的変化と関連するという報告が数多くなされている。これらの脳領域はカンナビノイド CB1 受容体が豊富に発現しており、動機付け、情動行動、情報の処理機能との関連性が示唆されている。さらに、これらの脳領域の灰白質体積の減少は、大麻の使用頻度や大麻使用の開始年齢と相関することが指摘されている。これらの知見は、大麻の有害性に関して大麻の使用時期が重要な意味を持つことを示している。

II-4 大麻及び関連化合物の生体作用に関する文献検索

分担研究者 船田 正彦 研究協力者 富山 健一、大澤 美佳、岩野 さやか（国立精神・神経医療センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

[目的] 我が国における薬物乱用状況では最近大麻の乱用が増加しており特に青少年による大麻乱用や大麻取締法で規制されている大麻所持、違法大麻栽培等の事例が生じている。一方、大麻使用の歴史が長い米国では大麻の医療での使用やさらには 2012 年ごろからワシントン、コロラド、オレゴン州等で連邦法では禁じられている嗜好品としての使用も州法の範囲内で合法化されている。このような状況下では大麻による健康影響に関する情報を整理し、提供することは不可欠である。そこで、本研究では大麻の臨床上的特性についての文献を「有害作用」と「臨床応用」に着目し検索した。

[成果] 大麻の主な薬理作用として、(1)脱抑制、リラクゼーション、社交性の向上、饒舌(2)高揚感、食欲増進(3)抑うつ、興奮、パラノイア、錯乱、眠気、パニック発作(4)音刺激、触覚に対する知覚の変容(5)吐き気、頻脈、顔面潮紅、口渇、振戦(6)時間感覚の歪み、短期記憶の障害 (7)自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害(8)摂取量の増加に伴って増強する錯覚、妄想、幻覚(9)多量使用による情緒不安定等が挙げられる。大麻の喫煙は速やかな精神作用を示す。大麻の精神活性物質として知られる 9 - THC(tetrahydrocannabinol)は喫煙で摂取した方が経口摂取に比べて 2.6~3 倍強力であるとされている。

大麻喫煙の急性作用として学習能力やブレーキ操作反応の遅延等自動車運転能力の阻害効果が認められた。また、9 - THC の摂取では用量依存的に認知や行動の制御が障害された。慢性的な大麻使用による行動障害についてはかなり詳細なアンケートによる調査が行われ使用の期間、頻度、量などと様々な行動と認知の尺度による解析で記憶、注意力、精神運動速度が対照群に比して有意に劣ることなどが示された。また、薬物依存・退薬症候の発現や統合失調症・うつ病の発症リスクの増加（特に、若年からの使用はハイリスク）等の特徴が確認されている。

一方、大麻の医療への応用について、神経因性疼痛の緩和、HIV 患者等の食欲増進、多発性硬化症の痙縮発症に対する効果などが評価例として挙げられる。効果が認められる場合も研究対象のサイズが小さいことや研究のデザインなどによる信頼性の低さなどが問題とされる例が多く、医療への応用については有害作用を考慮した慎重な検証が必要と判断された。

II-5 米国における大麻規制の現状

分担研究者 船田 正彦 研究協力者 富山 健一、堀口 忠利（国立精神・神経医療センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

[目的] 米国カリフォルニア州では、2016 年の住民投票により、大麻の嗜好品としての使用について合法化されることとなった。米国の人口は 3 億人を超え、世界でも 3 番目の多さとなっているが、州別ではカリフォルニア州が 3,800 万人を超え 1 位となっている。したがって、カリフォルニア州における大麻の嗜好品合法化は大きな影響力を持つと考えられる。

本研究では、米国における大麻の医療用途の現状を検索するとともに、カリフォルニア州を訪問し、医療用途並びに嗜好品合法化の現状についての聞き取り調査を実施し「合法化」までの経緯と内容の詳細を確認することを目的とした。

[成果] 大麻の医療利用：カリフォルニア州では医師による推薦書を入手し、医療大麻販売店で購入することが一般的であった。医療大麻販売店の開設に際しては、州への手続きが必要であるが、必ずしも厳守されていない店も存在するようである。大麻の利用が認められる適応症の数は多く、ワシントン DC と合法化した 28 州ごとに一定しておらず医薬品としての有効性に関する検証が必要であると考えられる。医療用に利用する場合、厳密な治療プログラムの構築が望まれる。

嗜好品として的大麻：カリフォルニア州では、Proposition64 による規制下での運用が始まる予定である。大麻の販売に関して、課税の基準、医療用との差、州内の地域別における規制、販売の制限、使用者の制限について定めている。嗜好品としての位置づけについては「嗜好品」という用語から、自由に使用できるイメージであるが、年齢制限、使用できる場所、所持量の制限などの規制が伴うことが判明した。

また、大麻の青少年における使用に関しては、乱用防止政策を強化する方針であった。

つまり、同州においては、詳細な規制システム下で大麻を嗜好品として容認している現状が明らかになった。

なお、米国においては、連邦法レベルでは大麻の使用は医療及び嗜好品としてともに認められていない。

II-6 米国ワシントン州における大麻販売店舗の現状

分担研究者 鈴木 勉(星薬科大学薬学部) 研究協力者 宮竹 真由美(ワシントン大学薬学部元研究員)

[目的] 米国におけるカンナビノイドの流通実態を知るために、大麻の合法化を住民投票で決定したワシントン州のカンナビノイド販売店 (Cannabinoid Shop Northwest Collective, Olympia, WA, USA)(小売り)の実態調査を実施した。

[成果] ワシントン州では大麻は完全に合法化されており、販売店で購入する際にも医師の処方箋は不要である。医師に大麻が有効だというメディカルカードを書いてもらうと医療大麻が割引で購入できる。但し医師の診断を受けるにはそれなりの代金を払う必要がある。また、州認定の医療カンナビスコンサルタント(マリファナコンサルタント)が存在し、痛みや疾患に悩む人たちの支援をしている。医療用マリファナコンサルタントの資格を得るには、21歳以上であること、州の定めるトレーニングプログラムを最低20時間以上受講し試験に合格することが必要で、このトレーニングの項目には、マリファナ関連の州法、マリファナ品質管理、症状に合わせたマリファナの選択方法と使用方法、未成年のマリファナ使用防止方法、倫理、患者のプライバシーや権利、マリファナの過剰投与、乱用、依存形成のリスクとその症状等が含まれており、これを完了し、試験に合格した証明と申請料(95ドル)を州に支払うと資格を取得できる。

大麻の合法化を住民投票で決定したワシントン州の大麻製品販売店の実態調査から、流通の規制や医療制度の問題を知ることができたが、特に、成長期の大麻使用により、男児の将来における統合失調症の発症率に大きく関わってくるので、医療用マリファナコンサルタントの資格を設け、ある程度の規制を行っていると考えられる。一方、がんや多発性硬化症への有効性が期待されているが、他の治療を上回る効果であるかなど、課題も多い。

今回の調査では、米国の各州で続く大麻の合法化の背景、特に医療向けの大麻には米国の医療制度、医療費の問題が大きくかかわっていることが判明した。しかし、我が国では医療制度が完備されており、適切な医療を多くの国民が受けることができている。したがって、有効性や安全性が不明瞭なカンナビノイドに頼る必要はないと考えられる。また、薬物乱用に対する国民の意識の違いも大きくかかわっている。このようなことから、我が国では医療向けの大麻の必要性は考えられない。

II-7 欧州における大麻の規制状況に関する調査

分担研究者 花尻瑠理(国立医薬品食品衛生研究所 生薬部)

[目的] 大麻は国連の1961年麻薬に関する単一条約で規制されているが、近年、医療目的の大麻使用を合法化する国が増えており、嗜好品としての所持・使用を認めている国・地域も散見されるなど国際的に規制に関する考え方が問題になっている。そこで、今年度はほかの研究班による北米での調査結果と対比すべく欧州における大麻規制の現状を調査するこ

とした。

[成果] 欧州での嗜好用大麻の規制に関しては国によって所持、使用、栽培、に対する規制が異なっている。近年、欧州で個人使用のための少量の大麻所持に対する罰則を軽減化する傾向が認められるが、英国のように 2004 年に Class B から Class C に緩めた規制を 2009 年に再び Class B へと規制を強化している国も存在する。オランダでは許可を得ていない大麻の栽培、供給、所持は犯罪となるが、合法的に大麻を販売している「コーヒーショップ」の存在が知られている。コーヒーショップでの大麻販売には地方自治体の認可が必要であるが、自治体の 2/3 はコーヒーショップを認可していない。オランダでは大麻使用に対する容認度が高く、若年層の大麻使用率も高い。また、国外からの「大麻ツアー」が商業化され、犯罪の温床として懸念されていることから、2013 年に規制強化が行われ、国外からのツアー客への大麻の販売が禁止された。他方欧州には特定のメンバーが集まり、個人消費量から算出した限定量の大麻を栽培し生産物を共有するという考えの「Cannabis Social Clubs」(以下、CSC)なるものが、主にベルギー、フランス、ドイツ、スロベニア、スペインなどの国の活動家により推進されている。2015 年にはスペインの最高裁はこの CSC の活動は違法薬物取引に当たると判断しておりまた、いずれの国においても、国際的に禁止されている「大麻の供給」に抵触するものとして、公的には認められていない。

欧州においては大麻関連の医薬品として四つの製品が認可されている(分担研究報告書の表 1 参照)。4 製品のうち二つは主成分が合成化合物で他の製品は大麻由来製品である。このうち英国の GW Pharmaceuticals 社が開発した Sativex は英国の MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) により初めて多発性硬化症による痙縮治療用の処方薬として認可された。現在では欧州 18 か国で認可されている。ドイツでは 2017 年に法改正が行われ、医師の処方により薬局で品質が確保された医療向けの大麻を得ることが可能となった。オランダでは医療向けの大麻の生産・販売は OMC (The Office of Medicinal Cannabis) が認可している。様々な THC 含有量と CBD 含有量の医療向けの大麻があり、多発性硬化症、がん・HIV 患者、慢性神経障害性疼痛等に適用され、医師の処方により薬局で販売されるが、保険の適用はない。2015 年 3 月の時点で約 1200 名の患者が医療向けの大麻の処方を受けている。また、Bedrocan 社は 2003 年から国の監督下に医療向けの大麻を生産・販売しており、海外にも輸出している。

産業用大麻については基本的に活性成分 THC の含有量が 0.2% 以下のものは大麻としての規制は受けず、「ヘンプ」として多くの種類の製品が製造・販売されている。ただし、THC 含量が 0.2% を超えないヘンプ栽培種として証明・登録されている種子を用いて栽培する必要がある。

II-8 薬物乱用防止のより効果的な普及啓発に関する社会薬学的研究

分担研究者 鈴木 順子(北里大学薬学部薬学教育研究センター 社会薬学部門)

研究協力者 宮本 法子(北里大学薬学部)

斉藤 百枝美（帝京大学薬学部実務実習センター）
山田 哲也（東京薬科大学薬学部 中国医学）
田口 真穂（横浜薬科大学 実務実習センター）
大澤 光司（（一社）全国薬剤師・在宅療養支援連絡会）
君島 正（（一社）栃木県薬剤師会 学校薬剤師委員会）
北村 哲司（（一社）宮城県薬剤師会 学校薬剤師・薬物乱用防止対策委員会）
轡 元治（（一社）宮城県薬剤師会 学校薬剤師・薬物乱用防止対策委員会）

[目的] 平成 25 年 8 月に始まった第四次薬物乱用防止五カ年戦略の中で様々な薬物乱用防止対策の活動が進められているが、それら活動の最中でも乱用の状況に変化が認められる。本研究では、これら社会情勢の変遷にともない変化する薬物乱用の実情を多面的に調査・検討してこれからの乱用防止対策に資することを目的とする。

[成果] 公的資料による国や自治体が進めている施策の現況調査、科学論文等の公開情報に基づく乱用薬物の流通状況などについての情報共有、薬物乱用についての市民の意識調査、学会や大学等アカデミアの地域連携事業としての乱用防止啓発活動に関するインタビュー・資料調査、さらには関係組織・団体を集めた乱用防止対策についての情報交換会実施等を行った結果次のような結論に至った。

すなわち、薬物乱用防止活動の中核を担うのは教育と啓発である。しかし、このような教育・啓発という手段は受け取る者の意識と行動の変容を促す、つまり、「人格への介入」を伴うものである。そこで最も重要なのは乱用防止の根拠となる最新の正確な科学的知見であり、これを社会的・教育学的論理によってきちんとした形に構築しなければならない。例えば地域の乱用防止教育に関わっている学校薬剤師会は「乱用防止教室」の内容を大学での正規のカリキュラムとする必要があり、そのための共通教科書の作成や指導要領の策定が望ましいと考えている。

大麻については海外での規制緩和がかなり進んでおり、医療制度、医療環境が著しく異なることから、それらに比べて厳しい法的規制をかけている我が国においても様々な手段によって「医療での使用」や「嗜好品としての使用」の合法化を求めるグループがある。今後 2020 年の東京オリンピックを契機に国外からの民間人の訪問も増加することが見込まれるので、大麻をはじめとする違法薬物の流入を阻止するため、それらの有害性に関する正確な科学的知見の確立と適切な論理での説明手段の開発に努力する必要がある。

[結論]

1) 植物学的分類：大麻はそのカンナビノイド化合物の含有分量や植物体の形状に多様性が認められるため継続的に分類研究が行われ、論争が続いてきたが、今日でも *Cannabis sativa* L. は一属一種と考えられている。また、現在は栽培種としての命名法も提案されている。

2) 大麻の生理活性(生体作用): 2016年のWHO薬物依存専門委員会の大麻に関する会議において公開された薬物依存についての Jason White のレビューでは、カンナビノイドは薬物依存を生じないというこれまでの報告を覆し、大麻が身体依存を形成することを示す複数の論文が紹介されている。一方、大麻の主な薬理作用として、(1)脱抑制、リラクゼーション、社交性の向上、饒舌(2)高揚感、食欲増進(3)抑うつ、興奮、パラノイア、錯乱、眠気、パニック発作(4)音刺激、触覚に対する知覚の変容(5)吐き気、頻脈、顔面潮紅、口渇、振戦(6)時間感覚の歪み、短期記憶の障害 (7)自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害(8)摂取量の増加に伴って増強する錯覚、妄想、幻覚(9)多量使用による情緒不安定等が挙げられる。大麻の喫煙は速やかな精神作用を示す。大麻の精神活性物質として知られる 9-THC(tetrahydrocannabinol)は喫煙で摂取した方が経口摂取に比べて 2.6~3 倍強力であるとされている。大麻喫煙の急性作用として学習能力やブレーキ操作反応の遅延等自動車運転能力の障害効果が認められた。慢性的な大麻使用による行動障害については使用の期間、頻度、量などと様々な行動と認知の尺度による解析で記憶、注意力、精神運動速度が対照群に比して有意に劣ることなどが示された。大麻の医療への応用についての可能性として、神経因性疼痛の緩和、HIV 患者等の食欲増進、多発性硬化症の痙縮発症に対する効果などが評価例として挙げられるが効果が認められる場合も研究対象のサイズが小さいことや研究のデザインなどによる信頼性の低さなどが問題とされる例が多く、医療への応用については有害作用を考慮した慎重な検証が必要と判断された。

脳の機能的・解剖学的側面から見た大麻の有害性: 大麻の大量使用により精神疾患および認知障害の発現リスクが高くなる。特に、青少年期の常用的な大麻の大量摂取は、成人期のそれと比べて、重度かつ持続的な悪影響を及ぼすことが動物試験と臨床試験から共に指摘されている。大麻の常用的使用は、内側側頭皮質、側頭極、海馬傍回、島、眼窩前頭皮質での灰白質の体積減少等脳の形態学的変化と関連する。また、大麻の有害性に関して大麻の使用開始時期が重要な意味を持つことが示された。

3) 海外における大麻規制の現状: 米国ではワシントン DC と 28 の州で医療向けの大麻の使用の規制緩和が行われている。各州で大きな差が認められるが、がん、てんかん、多発性硬化症、筋委縮側索硬化症など広範囲な適応症がリストに挙がっている。治療プログラムが整っている州もあり、一定の管理下で治療が行われている。カリフォルニア州の医療向けの大麻販売店では入店、購入には医師からの推薦証などの証明書が必要であった。嗜好品としての大麻は合法化と言っても品質管理、青少年の使用制限などの法整備が進んでいる。ワシントン州では「医療用マリファナコンサルタント」が存在し、その資格取得には厳しい研修と試験が課せられている。

合法化には州の財政状況や医療環境が大きくかかわっており、また、販売や治療への利用にもかなりの規制が課せられている場合が多い。

一方、欧州では大麻規制は統一されてはおらず、国によって規制・取締りがことなっている。2017年ドイツで法改正が行われ医師の処方箋により国が管理した医療向けの大麻を薬局で

得ることが可能になった。その他一部の国でも医療向けの大麻が認められているが、いずれの国においても医師の処方箋が必要で、国の管理下で栽培・輸入は行われるべきだと考えられている。

4) 薬物乱用防止の効果的な手段：乱用防止教育と啓発活動が中心となろうが、東京オリンピックを控えて、医療制度・環境が大きく異なる諸外国での規制緩和政策がわが国にとって何らかの影響を与える可能性がある。正しい科学的根拠に基づいた規制策を確立し、説得力のある説明が可能となるよう努力を傾注する必要がある。