

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業：H29-医薬-指定-009)

総括研究報告書

危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究

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 27 年夏以降店舗での販売拠点を失った危険ドラッグは販売手段がインターネット利用販売等に移り、新種の化合物の出現、あるいは大麻の使用増加等の現象が認められている。従ってこれら物質に対する新たな対策が求められるのは当然である。特に大麻は我が国においては覚醒剤に次いで濫用されている薬物であり、犯罪検挙状況から若年層での濫用割合が多くなる傾向が見て取れる。平成 29 年 1 月までの半年間では小学生、中学生、高校生による大麻濫用事例が発生するという危機的状況となっている。そこで本研究事業においては 28 年度の特別研究の成果を引き継ぎ、大麻の薬理学的、臨床薬理学的知見及び大麻使用の規制状況の推移に関する国内外の最新の情報を収集し分析して、その結果に基づき国民に大麻の有害性に関する正確な知識を普及するための資料を提供することを目的としている。

具体的には大麻に関する規制の緩和が進行中の米国、カナダ、EU 等の制度設計の状況や医療用大麻、産業用大麻の最新の使用状況を精査・分析するとともに、国内での普及・啓発をより効果的に行うための基礎となる「地域に根差した薬物濫用防止意識の醸成」を目指した一般市民対象の濫用防止教育手法の探索及び地域包括ケア単位を利用した薬物濫用防止活動の可能性について検討することとした。

各研究課題の目的と研究成果を以下のように要約する。

研究 II- - 1 大麻の成分に関する文献調査

分担研究者 花尻(木倉)瑠璃 研究協力者 田中 理恵(国立医薬品食品衛生研究所)

【目的】 大麻草及びその製品が大麻である。大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素、水素、窒素のみからなる 11 の化合物群(サブクラス)が含まれる。その成分についてはカンナビノイドを中心に 20 世紀初頭から多くの研究がされている。ここでは、これまでに単離が報告されているカンナビノイドについて文献調査を行い、また、大麻草の各部位ごとのカンナビノイド含量などについて取りまとめている。

【成果】 カンナビノイドの種類についてはこれまでに少なくとも 5 つの総説が発表されており、それらを纏めて今回 Cannabigerol (CBG) type , Cannabichromene (CBC) type , Cannabidiol (CBD) type , Cannabinodiol (CBND) type , Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -

THC) type , Cannabinol (CBN) type , Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) type , Cannabicyclol (CBL) type , Cannabielson (CBE) type , Cannabitrinol (CBT) type , Miscellaneous type の 11 のサブクラスについて分担研究報告書の Table 1 に化合物名を , Fig. 1 ~ 11 に化合物の構造を示した。

さらに、大麻草植物体の各部位に含まれる成分の種類と量については分析法として主にガスクロマトグラフィー(GC-FID;GC-MS)および液体クロマトグラフィー(HPLC;UPLC;HPTLC)が用いられており、花穂、葉、種子、花粉、茎、根、苞葉のカンナビノイド含量について文献検索を行った。その結果、カンナビノイド含量は葉、花穂、苞葉で高く、葉はそれがついている位置によっても含量が異なり、上に行くほど THC 含量が高いこと、THC と CBD は成熟した葉より若い葉の方に多く含まれていることが判った。カンナビノイドは大麻草の線毛に蓄積されることも知られている。この調査で用いられた主要な論文のリストや 120 種のカンナビノイドの化学構造の記載は今後の大麻草とその成分の研究に役立つと思われる。

研究 II-2 欧州における産業用大麻の現状について

分担研究者 花尻(木倉)瑠璃 研究協力者 緒方 潤(国立医薬品食品衛生研究所)

【目的】一般に大麻には「医療用」、「産業用」及び近年欧米で合法化の動きがある「嗜好用」という 3 つの用途が考えられる。このうち、欧州における市場が活性化しつつある産業用大麻の現状を把握するため、花尻班員等は 2017 年 6 月にケルンで開催された大 14 回欧州産業用大麻協会(The European Industrial Hemp Association)の国際会議に参加し、市場動向などを調査した。会議への参加者は 44 か国から 330 名で最近の技術開発、製品紹介、市場の展望等に関する報告があった。会議開催趣旨によると、産業用大麻の主な栽培地域は中国、カナダ、EU であり、欧州では 2011 年からの 5 年間で栽培面積が 4 倍に増え、米国でも 2017 年度から商業栽培を開始した。このような産業用大麻の発展は主に健康食品の需要の増加と食品サプリメントとして大麻成分の需要の伸びによるものである。業界の成長を維持するために多くの規制と法律を更新する必要があるとしている。カナダでは栽培ライセンスの申請等の規制が緩和され、タイ、インド、オーストラリア等でも産業用大麻栽培や大麻加工製品中のカンナビノイド(THC)含量の規制が緩和される方向にある。

欧州では産業製品の原料となる大麻は THC 含量の低い(0.2%以下)基準を満たす栽培種が使用されていたが、他地域ではその基準は必ずしも守られていなかった。また、低 THC 含量栽培種 hemp の種子や茎由来の製品と、hemp 全草由来製品との境界線が曖昧であった。今後、これまで以上に多種多様な海外からの産業用大麻製品が入ってくる可能性が考えられ、対応を留意する必要がある。

研究 II - 3 カナダにおける医療用大麻の実態

分担研究者 鈴木 勉 (星薬科大学薬学部)

【目的】 平成 28 年度の報告書でも明らかなように北米大陸での大麻利用の規制は緩和の方向に向かっている。特にカナダでは医療用大麻をはじめとする大麻の合法化を目的とした改正大麻法が 2018 年 7 月の施行を目指して議会に提出されている。鈴木（勉）班員はカナダ第 3 位の首都圏人口を持つブリティッシュ・コロンビア州バンクーバー市へ出張し、薬局、薬剤師会、いわゆる大麻ショップ等を視察して医療用大麻製品の種類やそれらを手に入れるためのアクセス方法、また、カナダ薬剤師会の関与の変遷及びカナダ連邦政府の大麻法改正に関する取り組みの現況等を調査した。

【成果】 カナダでの大麻法改正への流れを主導したのはカナダ法務省、保健省、公安・非常時対応準備省が連携して 2016 年 6 月 30 日に組織した 9 名の委員からなる「大麻の合法化とそれに伴うべき厳重な規制及びアクセス制限に向けた新制度構築のためのタスクフォース（対策本部）」で、「大麻の合法化及び規制に関するタスクフォース最終報告書」が 2016 年 12 月 13 日に発行されている。この報告書が 2018 年 7 月に施行が予定されている改正大麻法作成の基盤になっている。カナダでは現行法の下でも医療用大麻の使用はかなり認められており、医薬品として医薬品識別番号（DIN）が付されている製品として合成カンナビノイドであるセサメット（ナビロン）および THC（9 テトラヒドロカンナビノール）と CBD（カンナビジオール）の合剤であるサティベックス（THC/CBD）が承認されその販売が認められている。その他、医薬品ではないが

医療目的で使用される乾燥大麻や大麻オイルの製品はカナダ政府が認可した製造販売業者のみが合法的に患者に供給することが出来ることになっており、医師の証明書（処方箋）と使用者の申請書の双方が業者に提出されると申請者の指定場所に製品を送付するという仕組みになっている。一方、バンクーバー市内にはこれら大麻製品を購入できる会員制の「大麻ショップ」が多く、治療に大麻が必要であることの証明書を医師から受けたものが会員になれる。しかし、このようなシステムはかなり形式的であるのが現状と思われる。

カナダ保健省は現在、75,000 人以上の国民が医療用大麻を使用しており、この数は 2024 年までに 450,000 を超える見込みがある。このような予見に基づく上述の「タスクフォースの報告書」に依拠した改正大麻法の内容では、年少者の大麻へのアクセスを厳しく規制し、かつ、反社会的集団や不良グループの収入源を絶つことに資する合法化を目指すことが建前となっているが、それを実現するための具体的な施策は明示されていないので、施行後の実態を注意深く見守る必要がある。

研究 II- 4 米国における大麻規制の現状

分担研究者 船田 正彦（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 富山 健一（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）

【目的】 世界的に大麻規制を緩和する流れが生じている。連邦法（物質規制法）では厳しく規制されている米国においても 28 年度の報告書にも記されているように州単位では医療用さらには嗜好品（リクリエーション用）大麻の合法化が進んでいるように見受けられる。そこで、米国

における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) を運用している 29 州と D.C. について州ごとの共通点と相違点を比較検討すること、さらに、州法で大麻成分のうち CBD (カンナビジオール) のみ所持・使用を認めている 16 州の共通点と相違点を比較することを目的として各州の担当部局の規程を調査した。加えて、2012 年から 2018 年にかけて嗜好用大麻の規制を緩和し一定量の大麻の所持または使用を非罰則化した Recreational marijuana laws、(RMLs) を運用している 9 州および D.C. の規程を入手し、年齢、所持量、大麻ならびに大麻製品の購入にかかる税金、使用制限等を調べ MMLs の規程との比較をした。

【成果】分担研究報告書の Table 1 で、医療用大麻を合法化した 29 州と D.C. の医療用大麻法 (MMLs) が可決された年、適応症の数、所持量、喫煙による大麻の使用の可否について比較し、情報を入手した管轄サイトを添えて示した。適応症数は各州が独自に定めていて、かなりの差異がある。個人に許される最大所持量 (販売店での購入可能量でもある) にも 1~24oz と差があり 6 州では医師が購入可能量を決定する。喫煙は可能と定められていても場所は基本的に自宅のみである。また、大麻影響下での自動車等の運転は禁じられている。医療目的の大麻購入には個人情報の登録、申請書、認定医の書面での許可、18 歳未満なら親の同意が必要で州の担当部局が審査して患者登録の可否が決まる。患者登録を受けた申請者は販売店で医療用大麻を購入するためのライセンスの発行手続きを行う。ライセンスを持つ申請者 (患者) は販売を許可された店舗で大麻を購入することが出来る。医療用大麻の個人間の売買はすべて禁止されている。

MMLs が導入されていない 20 州のうち 16 州ではカンナビジオール (CBD) に限定して医療目的の使用を認めている (分担研究報告書の Table 2)。これらの州では CBD 製品に含まれる THC と CBD の含有量を規定している。また、これら 16 州では大麻の所持・使用は違法行為である。大麻の医療用途としてがん化学療法や AIDS 治療に際しての副作用軽減や多発性硬化症の痙縮抑制等が期待されてはいるが、実際の臨床上の有効性に関する検討が十分ではなくさらなる研究が必要である。医療用大麻の規制は緩和される流れにはあるが、全米で大麻の医療目的の使用が認められているわけではなく、約 4 割の州では依然として禁止薬物である。

他方、大麻を嗜好品として使用することを認めた 9 州と D.C. では RMLs の規則を逸脱しない限り大麻の所持や使用で州法による処罰を受けることは無い。Table 3 にこれら 9 州における MMLs と RMLs の対象年齢、所持量、税金、使用制限の 4 項目についての比較を示した。2018 年 2 月現在、バーモント州と D.C. を除いて大麻の商業流通が認められており、ライセンスを付与された店舗のみで購入することが出来る。入店に際して年齢のチェックが義務付けられている。

医療用と比べて多くの場合嗜好品用大麻の所持量は少なく制限されている。医療用でも嗜好用でも大麻の購入時に大麻税と消費税が課せられる。例えばコロラド州では大麻販売による税収が 2014 年の約 6,700 万ドルから 2017 年には約 24,700 万ドルと増加している。このような各州の社会経済的状況が大麻合法化の流れを加速させている可能性も考えられる。

大麻の合法化が進むにつれ大麻影響下の自動車運転による事故の増加が社会問題化しており、MMLs 施行後に自動車事故の割合が MMLs を認めない州と比べて増加した州もあり、大麻影響

下のドライバーの追突事故のリスクが正常なドライバーと比べて2倍高くなるとの報告もある。

研究 II - 5 大麻関連成分の生体作用に関する文献調査

分担研究者 船田 正彦（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 富山 健一（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）

【目的】 28年度に引き続き、大麻に含まれる成分の生体影響についての文献調査を行い、大麻の有害作用発現において大麻成分のカンナビジオール(CBD)の果たす役割とCBDの医療応用に関して小児及び若年成人における薬剤抵抗性てんかんとドラベ症候群（難治性てんかんを発症）に対する効果を検討した。

【成果】 1) 大麻中に含まれる CBD の意義について・・・THC との相互作用

大麻による精神症状の発現において精神活性物質の THC と CBD の作用の関連性が報告され、CBD は THC による精神病症状や記憶障害に対し抑制効果を示すことから、かなり選択的に THC の精神作用を調整する可能性が示唆されている。毛髪中の THC 量と CBD 量を測定すると幻覚・妄想を高頻度で経験する患者では高濃度の THC が検出され、症状の軽い患者では THC と CBD がともに検出されることや THC によって生じる認知機能の低下が CBD により改善されることなどから THC の作用を CBD が抑制的に制御すると考えられる。また脳の形態学的解析から大麻使用者の毛髪中 CBD 量と THC 量の比率 (CBD/THC) が低い、つまり CBD 量が少ないと海馬領域の容量の減少が顕著で、CBD は THC の有害作用を抑制する効果を持つことが考えられる。欧米諸国内での調査によると流通している大麻製品中の THC 含有量は増加し、CBD 含量は減少する傾向が確認されている。高力価の大麻（高濃度 THC/低濃度 CBD）の高頻度かつ長期間の使用は精神病の発症を助長する可能性が示唆されている。同じく高力価の大麻使用はより低年齢で精神病発症を引き起こすとの報告もある。上述のように現在流通している大麻は THC 含量増加かつ CBD 含量低下の方向にシフトしており、精神作用の発現が増強される恐れがある。

大麻由来の THC 及び CBD を含む大麻関連製剤として主に欧州で販売されている Sativex は THC と CBD の混合製剤でこの製品の多発性硬化症に対する臨床効果について 2010～2015 年に英国、ドイツ、スイスにおいてコホート研究が行われた。コホートの 60%の患者は治療を継続できたが、32%は治療を中止、6%は治療継続困難であった。治療継続した患者の 83%では Sativex の有効性が認められたが中止した患者の 3分の1では有効性が認められず、4分の1で副作用により治療が中止された。主な副作用は神経系の傷害、精神障害及び消化器系の傷害であった。2014年にドイツで行われた治療抵抗性を示す多発性硬化症患者に対する Sativex の臨床研究でもほぼ同様な結果が得られている。CBD の有用性と有害性の発現機序は現時点では不明である。CBD は THC の体内分布に影響を与える可能性も示されているので THC と CBD の合剤の作用については今後、薬理的解析に加えて薬物動態学的解析等の詳細な検討が必要である。

2) CBD の臨床効果

2016年に薬剤抵抗性てんかんの小児及び若年成人214名(ドラベ症候群33例を含む)を対象とした非盲検試験が行われ、CBD投与群で、けいれんの発生頻度は平均36.5%程度まで低下し、一定の有効性が確認された。有害事象としては傾眠(25%)、食欲減退(19%)、下痢(19%)、倦怠感(13%)、痙攣の発生(13%)であった。2017年には遺伝子変異のため痙攣を抑制する薬剤が無いドラベ症候群の患者120名(2~18歳)を対象としてCBD溶液製剤のEpidiolexを使用した二重盲検試験が行われた。その結果、CBD処置群では、痙攣発現頻度が38.9%(プラセボからの補正で22.8%)減少した。この時5%の患者では全く痙攣が発現しなかったとされ、CBDは痙攣性発作による致死の状態を回避するために有効である可能性が示された。THCとCBDを主成分とする大麻製剤ではTHCとCBDの濃度を調整することで患者の体内濃度をコントロールできることから、それによって正確なデザインの臨床研究が行われることを期待したい。

II -6 大麻の有害性と医療適用への可能性に関する調査研究

分担研究者 山本 経之(長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室)

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 薬物治療学研究室)

【目的】 大麻は世界中で最も広範囲で使われている濫用物質で大麻使用による障害の有病率は右肩上がりに増加している。近年の大麻規制の緩和施策の広がりも若年層を含む全年齢層での曝露量増加に繋がっていると思われる。そこで、大麻への短期・長期にわたる曝露による潜在的あるいは現実的な有害性を明らかにするとともに、医療用大麻としての多様な疾患に対する有用性を取りまとめる目的に関連する294報の論文を選出・分類しその結果から5編の総説と臨床研究を中心に6報の原著論文を抽出して精査した。

【成果】 1) 脳構造及び脳機能の発達に対する有害性

依存性薬物への曝露に対し青年期の脳は極めて脆弱で、アルコールも併用する青年期の大麻使用者では様々な神経認知機能(注意・記憶・情報処理速度及び視空間認知機能)に障害が認められる。さらに青年期の大麻使用者は精神運動処理が遅く、注意不良で記憶や実行機能を要する作業能力に影響が及ぶとされている。また、生涯にわたる大麻使用回数は認知機能の障害程度と相関が認められる。青年期大麻使用者では大麻離脱から1か月後でも軽度の神経心理学的障害が継続して認められた。離脱後のこれらの障害は海馬、皮質下、及び前頭前皮質の変化が原因である可能性が指摘されている。より早期からの大麻使用は3年後の認知処理速度並びに実行機能の低下と関連していた。

長期の大麻濫用者では多くの神経解剖学的変化が認められる。また、定期的な大麻使用者は小脳及び線条体容積が大きく、逆に海馬、前頭前皮質及び扁桃体容積は減少していた。これらの領域にはCB₁受容体が豊富にあり、海馬はCB₁受容体の密度が最も高い領域の1つであり、したがってTHCは神経細胞に蓄積し、慢性使用により神経毒性を発現すると考えられている。神経発達にCB₁受容体に関連する脳領域は大麻による障害のリスクが高い可能性がある。年齢18~25歳の大麻使用者についてのMRI解析で腹内側前頭前野、内側前頭前野における脳回形成が

減少しているとの報告がある。つまり青年期における大麻使用は自己参照的思考及び社会的認知に関わる前頭前野領域における脳回形成を減少させ、このことが青年期の大麻使用による認知機能障害を引き起こす要因となることを示唆している。10代の大麻使用者では大麻離脱期間中に渴望の増強と両側扁桃体の容量減少が有意に相関することが高分解能MRIにより観察されている。

大麻の大量使用とそれに続く渴望は扁桃体の正常な発達に著しい障害を及ぼす可能性が考えられている。扁桃体の容量減少を引き起こす青年期の大麻使用は感情調節に影響を及ぼす可能性が指摘されている。

2) 大麻離脱

長期にわたる高頻度大麻使用を突然中止するときに24~48時間内に発現する離脱症候群には強い不快感を引き起こす易刺激性、不安、睡眠障害、食欲減退と体重減少、落ち着きのなさ、抑うつ気分等が含まれる。ほとんどの症状は中止後2~5日目にピークに達しその後漸次軽減して平均2~3週間以内に元に戻り始めるが睡眠障害はさらに長く持続する。大麻の主要な活性成分であるTHCは中枢に内在するCB₁受容体及び末梢に存在するカンナビノイドCB₂受容体に部分アゴニストとして結合する。非臨床研究ではTHCまたは合成したCB₁受容体アゴニストの高頻度投与によりCB₁受容体密度が有意に低下する。また、日常的な大麻喫煙者は健常者に比べてCB₁受容体利用能が有意に低く、この受容体のダウンレギュレーションのレベルが大麻使用の年数と有意に相関したという報告がある。このCB₁受容体の密度が低くなるに従い禁断2日目(ピーク時)の離脱症状が重篤化することも報告されている。

一方、大麻離脱には性差があり、動物実験でも臨床試験でも女性の方が禁断症状の発生率が有意に高いという結果が出ているがその機序は明確ではない。

3) 精神障害のリスク

大麻使用による精神障害についての疫学的研究では大麻使用の頻度が高くなるに従って精神疾患の罹患率と有病率のリスクが大きくなることが示されている。

4) 大麻使用と社会的環境

仲間内(特に青少年期の)のネットワークは大麻使用のきっかけや継続的使用の最も強い要因とされている。MRIの画像診断で脳の報酬・動機付け回路(腹側線条体)の活性化が青年期で強いことが明らかとなり、更にこの領域は仲間内での評価やその予測により強く活性化される。

5) 医療用大麻の有用性

THCは精神的・生理的有害作用を誘発するが、CBDはそれらを抑制する効果や難治性てんかんの痙攣に対する有益な効果が期待されている。しかし、医療用の効果を発揮するに足る十分量のCBDを含み、かつTHCが臨床上有害な作用を示さない低用量であることを確認するのが困難であることが大麻の医療用使用を進める上での障壁となっており、医療用大麻を他の医薬品による通常療法に先んじて使用するには有効性・安全性についてのより質の高い証拠が依然として求められている。

II - 7 薬物濫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

研究分担者 鈴木 順子（北里大学薬学部 社会薬学部門）

調査研究1 一般的な市民を対象とした場合の効果的な啓発教育手法の実践的探索

研究協力者 今津 嘉宏（芝大門いまづクリニック） 吉山 友二（北里大学薬学部 保険薬局部門）

【目的】 一般市民を対象とした教育・啓発手法のうち集合型研修においてどのような目標設定、アプローチの手法が市民の意識や行動の変容に有効であるかを実践的手法で実証することを目的とした。集合研修の場として、みなと区民大学（港区と北里大学の提携事業）、「市民大学」（相模原市と北里大学の提携事業）及び「がん対策みなと」（港区主催）を用いた。研修主題は「地域ですこやかに暮らす知恵」とした。

【成果】 前年度の研究結果から「薬物濫用防止」を主題とする場合、学校教育と一般市民向けのキャンペーンだけでは有効性の定量的評価が不可能であるし、活動を継続しにくいことなどが課題とされた。そこで、自治体や大学などが行う地域の保健衛生、公衆衛生に関する住民サービスとしての教育の機会の利用を検討した。その結果、行政単独では、自己啓発や広報にとどまりやすいことが明らかになった。しかし、大学や関連団体、あるいはコミュニティーの協力があれば不可能ではないという期待も見えてきた。

調査研究2 地方における0次予防体系の一環としての薬物濫用防止対策の意義の探求

研究協力者 大橋 一夫（山形県薬剤師会） 岡崎 千賀子（山形県薬剤師会） 大澤 光司（栃木県薬剤師会） 野原 幸男（いわき明星大学薬学部）

【目的】 高齢化・過疎化が進行する地方における薬物濫用防止対策に関して、住民啓発・教育の必要性とそれを誰がどのように担うかにつき、そのような地域における地域包括ケアの意義と必要条件、特定地域（山形県）における薬物濫用防止施策の現況、地域の医療・保健体系における薬局・薬剤師の取組という3つの視点からの検討を行った。

【成果】 岩手県 秋田県境に位置する旧沢内村（現岩手県和賀郡西和賀町）は周囲を1000m級の山に囲まれた特別豪雪地帯指定地域で周囲との交通の便も悪く産業的利点も少ない貧しい農村地域で貧困ゆえに多病・多死地域で20世紀なかごろの乳児死亡率は全国平均の約2倍の高率であったが、地域行政、特に村長の強力なリーダーシップのもとに所謂「沢内方式」と呼ばれる地域包括医療計画が成立した。このように沢内村モデルでは地方行政主導（トップダウン）でロジスティクスの整備、保健と診療の一本化、住民の組織化と活用、などの施策が実施され、乳児死亡率0%、受療率の低下が達成された。一方、現在進められている地域包括ケア体制は首都近郊地域の自律性に基づいて実施されるいわばボトムアップ型であり行政が行う「公助」と地域住民自身が進める活動（自助、共助）の連携システムが必要になる。したがって、薬物濫用防止啓発・普及活動も地域の特殊性を十分に認識した上での企画・実施が求められよう。

農業従事人口が多く、高齢化がピークに達し、過疎化が進んでいる山形県における薬物濫用防止施策の現状を調査した。山形県では平成28年4月1日に「山形県危険な薬物から県民の命と暮らしを守る条例」が施行された。この条例はかなり規制的かつ取締的で、県内への違法薬物の

流入と流通に配慮した内容になっている。住民を含む全ての関係者に「通報義務」を課し、大麻、けし等の違法植生についても注意すべきことを明記している。条例に基づく啓発、教育支援等はほぼ、他の自治体と同程度の取り組状況であって、薬物濫用防止は教育や児童福祉の課題であり地域保健の課題とはとらえられていないように見える。個別施策として、危険ドラッグ撲滅運動強化月間による啓発活動、薬物濫用防止教室の開催及び支援、薬物相談等が実施されている他毎年5月15日から8月31日までが「不正大麻・けし撲滅運動」の運動期間となっている。

山形・北上地区の薬局薬剤師対象研修会及び地区薬剤師とのインタビューの結果から「薬物濫用」なるテーマは薬剤師の通常の業務目標としては捉えにくく、教育・啓発は学校薬剤師の役割という考えが支配的であるように見えたが、「薬物濫用防止」を「薬物の流通・使用適正化」と表現することで業務における必要な視点ととらえることが出来るようになった。高齢・過疎化が進む山形県などでは薬局薬剤師は訪問業務を軸足として地域医療に携わってきたためか、地域全体の保健衛生管理まで手を広げることはできていない。薬物濫用防止への取り組みが薬剤師の職責からして当然の取り組という意識を持つことも難しいようにさえ見える。地域の保健衛生に主体的に寄与する意欲を持つ人材確保と合理的な業務体系構築が課題である。

調査研究3 地域包括ケア単位における多職種による薬物使用適正化・濫用防止活動の可能性に関する探究

研究協力者 大澤 光司(栃木県薬剤師会)、福地 昌之(フクチ薬局)、雑賀 匡史(メディソンショップ蘇我薬局)、富沢 道俊(とみざわ薬局)、佐藤 香(フクチ薬局)、木内 健太郎(大磯町社会福祉協議会)、中村 武夫(近畿大学薬学部)、加藤 剛(所沢慈光病院)、海老原 毅(板橋区薬剤師会)

【目的】 地域包括ケア体制下で各種医療・保健・福祉関連の専門職の業務の中に合理的でかつ倫理的に妥当な形で「薬物濫用防止活動」を組み込むことの可能性を検証する目的で生涯学習、各種研修、学会等での機会を利用し講演・発表を試みた。

【成果】「超高齢社会における“地域包括ケア”の意義と薬局の役割」、「薬局の日常業務としての医薬品・薬物使用の適正化」、「地域住民との協働に必要なスキル」等のテーマで行った集合研修が主であったが、研修後のアンケート調査の結果：“新しい知識の習得で専門職としての自覚が高まった”、“薬剤師が介入する余地はまだたくさんある”、等の反響が得られ、地域での活動への参加意欲と当事者意識を読み取ることが出来た。

〔総括報告の結論〕

平成 27 年の規制強化により危険ドラッグの販売が見えにくくなった半面新種の薬物の出現や大麻の所持・使用例の増加が認められる。大麻は犯罪検挙状況から見て若年層での濫用が多くなる傾向があり、効果的な対策が喫緊の課題となっている。本研究事業では 28 年度の特別研究の成果を継承して大麻の化学的、医学的知見及び大麻使用の規制状況の推移に関する国内外の最新の情報を収集し、国民に大麻に関する正確な知識を普及するための資料を用意することを目的とした。また、国内での薬物濫用防止についての普及・啓発を効果的に行うために必須と考えられる「地域に根差した薬物濫用防止意識の醸成」を目指した一般市民対象の啓発手法の探索及び地域包括ケア単位を利用した薬物濫用防止活動の可能性について検討した。

1、 大麻の成分に関する文献調査

大麻草にはカンナビノイドと総称される 11 の化合物群(サブクラス)が含まれる。カンナビノイドの種類についてこれまでに発表されている総説を纏め、11 のタイプのサブクラスについて化合物名と化学構造を示し、植物体の各部位に含まれる成分の種類と量を調べた。その結果カンナビノイド含量は葉、花穂、苞葉で高く、葉は位置によって含量が異なり、上になるほど THC 含量が高いこと、THC と CBD は成熟した葉より若い葉の方に多く含まれていることが確かめられた。

2、 欧州における産業用大麻の現状

欧州での産業用大麻の市場が拡大しつつある。2017 年 6 月にケルンで開催された第 14 回欧州産業用大麻協会の国際会議(花尻班員等参加)は 44 개국から 330 名の参加者を集め、最近の技術開発、製品紹介、市場の展望に関する情報交換や討議が行われた。産業用大麻の主な栽培地域は中国、カナダ、EU で、欧州では 2011 年からの 5 年間で栽培面積が 4 倍に増加し、米国でも 2017 年度から商業栽培を開始した。このような産業用大麻の発展は主に健康食品の需要と食品サプリメントとして的大麻成分の需要の増加によるものであり、業界の成長を維持するためには多くの規制と法律の更新が必要であるとされた。カナダ、タイ、インド、オーストラリア等でも産業用大麻栽培や大麻加工製品中のカンナビノイド(THC)含量の規制が緩和される流れがある。欧州では産業製品の原料として的大麻は THC 含量が 0.2%以下という基準値を越えない栽培種が使用されていたが、他の地域ではその基準は必ずしも守られていない。今後、これまで以上に多種多様な産業用大麻製品が海外から流入する可能性があり、対応を用意する必要がある。

3、 北米大陸における大麻規制の現状

カナダでは医療用大麻をはじめとする大麻の合法化を目的とした改正大麻法が 2018 年 7 月

の施行を目指して議会に提出されている。カナダ法務省、保険省、公安・非常時対応準備省が連携して組織した「大麻の合法化とそれに伴うべき厳重な規制及びアクセス制限に向けた新制度構築のためのタスクフォース（対策本部）」が2016年6月に組織され、同年12月に「大麻の合法化及び規制に関するタスクフォース最終報告書」が公表された。鈴木 勉班員の調査によれば、カナダでは現行法の下でも医療用大麻の使用はかなり認められており、合成カンナビノイドであるセサメット及びTHC（9テトラヒドロカンナビノール）とCBD（カンナビジオール）の合剤であるサティベックスが医薬品として承認され販売が認められている。その他、医療目的で使用される乾燥大麻や大麻オイルの製品は政府が認可した製造販売業者のみが合法的に患者に供給できることになっている。医師の証明書（処方箋）と使用者の申請書の双方が業者に提出されると申請者の指定場所に製品を送付する仕組みになっている。カナダ保健省によると、現在、75,000人以上の国民が医療用大麻を使用しており、この数は2024年までに450,000を超える見込みがある。このような予見に基づくカナダでの大麻合法化への動きは「年少者の大麻へのアクセスを厳しく規制し、かつ、反社会的集団や不良グループの収入源を絶つことに資する」ことが建前であるが、具体的な施策はまだ明示されていないので、施行後の推移を見守る必要がある。

一方、連邦法（物質規制法）では大麻使用が厳しく規制されている米国でも昨年度の報告書でも記したように州単位では医療用さらには嗜好品（リクリエーション用）大麻の合法化が進んでいるように見受けられる。規制緩和の程度も州によってかなりの差異があるので、船田班員等は医療用大麻法（MMLs）を運用している29州とワシントンD.C.について州ごとの共通点と相違点を比較し、さらに、州法で大麻成分のうちCBD（カンナビジオール）のみ所持・使用を認めている16州の共通点と相違点を比較検討した。加えて、2012年～2018年にかけて嗜好用大麻の規制を緩和し一定量の大麻の所持・使用を非罰則化したRMLsを運用している9州とD.C.について年齢規制、所持量、大麻及び大麻製品の購入時に課される税金、使用制限等をMMLsの規程と比較した（分担研究報告書のTable 1）。医療用大麻の適応症数は各州が独自に定めていて統一されていない。最大所持量（販売店での購入可能量）も1～24ozと差があり、6つの州では医師が購入可能量を定める。喫煙可能場所は基本的には自宅のみである。また、大麻影響下の自動車運転は禁じられている。医療目的の大麻購入には申請書の他、認定医の許可書、18歳未満なら親の同意が必要で州の担当部局の審査で患者登録の可否が決まり、登録を受けた申請者は認定販売店で購入ライセンスの発行手続を行う。医療用大麻の個人間の売買は全て禁じられている。

MMLsが導入されていない20州のうち16の州ではCBDに限定して医療目的の使用が認められている（Table 2）。これらの州ではCBD製品に含まれるTHCとCBDの含量を規定している。

医療用大麻の用途としてはがん化学療法やAIDS治療での副作用軽減、多発性硬化症の痙攣抑制等が期待されているが、実際の臨床上的有効性に関する検討が十分ではなく、更なる臨床研究が必要である。全米でも約4割の州では大麻は依然として禁止薬物である。

一方、大麻を嗜好品として使用することを認めた9州とD.C.ではRMLsの規定を逸脱しない限り大麻の所持や使用で州法による処罰を受けることは無い。Table 3にこれら9州でのMMLsとRMLsの対象年齢、所持量、税金、使用制限の4項目についての比較を示す。医療用と比べて多くの場合、嗜好用大麻の所持量は少なく制限されている。医療用、嗜好用を問わず大麻の購入時に大麻税と消費税が課せられる。例えばコロラド州では大麻販売による税収が2014年の6、700万ドルから2017年には約24,700万ドルと4倍に増加している。カナダでの医療用大麻の使用人口が今後6年間で6倍に増えるというカナダ保健省の予測と合わせて考えると、各国・各州の社会・経済的環境が大麻合法化の流れを加速させている可能性も考えられる。大麻の使用の合法化とともに大麻影響下の自動車事故の増加が社会問題となっており、大麻影響下のドライバーの追突事故のリスクは正常なドライバーと比べて2倍高くなるとの報告もある。

4、 大麻関連成分の生理活性

28年度に引き続き、船田班は大麻に含まれる成分の生体影響についての文献調査を行った。

1) CBDとTHCの相互作用

THCが示す精神病症状や記憶障害をCBDが抑制する効果を示すことから、CBDはかなり選択的にTHCの精神作用を調整する可能性がある。また、脳の形態学的解析から大麻使用者の毛髪中CBD量とTHC量の比率(CBD/THC)が低い、つまりCBD量が少ないと海馬領域の容量の減少が顕著でTHCの有害作用をCBDが抑制している結果も得られている。一方、欧米諸国で流通している大麻製品のTHC含量は増加しCBD含量は減少する傾向が確認されている。高力価大麻(高濃度THC/低濃度CBD)の高頻度かつ長期間の使用は精神症状の発症を助長し、精神病発症時期を早めるとの報告もあり、今後、大麻製品の使用で大麻の有害作用発現が増強される恐れがある。

大麻成分のTHCとCBDを含む製剤としてのSativexの多発性硬化症に対する臨床効果について英国、ドイツ、スイスで行われたコホート研究では60%の患者は治療を継続できたが32%は治療を中止、6%は治療継続困難であった。治療を継続した患者の83%ではSativexの有効性が認められたが中止した患者の3分の1では有効性が認められず、4分の1で副作用により治療が中止された。2014年にドイツで行われた同様な臨床研究でもほぼ同じような結果が得られている。CBDの作用の発現機序は現時点では不明である。CBDはTHCの体内分布に影響を与える可能性もあり、THCとCBDの合剤の投与に際しては薬理的解析とともに薬物動態学的解析等の総合的な検討が必要と思われる。

2) CBDの医療上の効果

2016年に薬剤抵抗性の小児てんかんに対するCBDの安全性と有効性が214例(ドラベ症候群33例を含む)を対象とした非盲検試験で検討されCBD投与群での痙攣の発生頻度が平均36.5%程度まで低下し一定の有効性が認められたが、二重盲検法による更なる検証が必要とされた。2017年には既存の抗てんかん薬が無効な120名の小児及び若年成人のドラベ症候群患者(2~18歳)を対象とした無作為抽出試験(二重盲検試験)がCBD溶液製剤Epidiolexを用いて行われた。CBD処置群では5%の患者で痙攣が全く発生しなかった。痙攣発現頻度は38.9%(ブ

ラセボ補正で 22.8%) 減少して、CBD が痙攣性発作による致死的状态を回避する効果を持つ可能性が示された。発作の頻度の低下は 14 週間にわたり観察されたが有害事象(下痢、吐き気、眠気、肝障害)も発現した。ドラベ症候群に対する CBD の長期投与の有効性と安全性を確定するためにはさらなる検討が必要である。

近年の大麻規制の緩和傾向も影響してか大麻使用による障害の有病率は増加している。そこで山本班員等は 28 年度に続いて、大麻への曝露により生じる潜在的あるいは顕在する有害事象を明らかにするとともに、医療用大麻の多様な疾患に対する有用性を調べるために 294 報の論文を選出・分類した結果に基づき 5 編の総説と 6 報の臨床研究を扱う原著論文を抽出して内容を精査した。その結果、青年期の脳は依存性薬物への曝露に対し脆弱で青年期大麻使用者では様々な神経認知機能に障害が認められ、また、精神運動処理が遅く、注意不良で記憶や実行機能を要する作業能力に影響が及ぶ。生涯にわたる大麻使用回数は認知機能の障害程度と相関が認められる。より早期からの大麻使用は 3 年後の認知処理速度並びに実行機能の低下と関連していた。長期にわたる大麻濫用者では多くの神経解剖学的変化が認められる。定期的な濫用者では小脳及び線条体容積が大きく、逆に海馬、前頭前皮質及び扁桃体容積が減少していた。海馬は CB₁ 受容体の密度が最も高い領域の一つであり、したがって THC は神経細胞に蓄積し、慢性使用により神経毒性を発現すると考えられている。18~25 歳の大麻使用者についての MRI 解析で腹内側前頭前野、内側前頭前野における脳回形成が減少しており、このことが青年期の大麻使用による認知機能障害を生ずる要因となることを示唆している。また、青年期の大麻使用は扁桃体容量減少を引き起こし、これが感情調節に影響を及ぼす可能性が指摘されている。

長期かつ高頻度の大麻使用の中止後 24~48 時間内に発現する離脱症候群には強い不快感を生じる易刺激性、不安、睡眠障害、食欲減退、体重減少、抑うつ気分等が含まれる。ほとんどの症状は中止後 2~3 週間以内に回復し始めるが睡眠障害はさらに長く持続する。非臨床研究では THC または合成 CB₁ 受容体アゴニストの高頻度投与で CB₁ 受容体密度が有意に低下することにより禁断 2 日目の離脱症状が重篤化すると報告されている。大麻使用による精神障害についての疫学研究では大麻使用の頻度が高くなるにしたがって精神疾患の罹患率と有病率のリスクが大きくなることが示されている。

THC は精神的・生理的有害作用を誘発する。CBD はそれらを抑制する効果や難治性てんかんの痙攣に対する有益な効果が期待されているが、医療用の効果を発揮するに足る十分量の CBD を含み、かつ、THC が臨床上有害な作用を示さない低用量であることの確認が難しいので、これが大麻の臨床利用を困難にしており、他の医薬品による通常の治療法に先んじて大麻を使用するには有効性・安全性についてのより質の高い証拠が依然として求められている。

5、 薬物濫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

28 年度の鈴木(順)班の研究結果から、地域社会における薬物濫用防止の啓発・普及の改善にはまず現存する薬物濫用防止教育・普及啓発方法の内容の改良から教育の体系化、適時適正な指導方法、標準教材の開発、教育担当者の育成が急務であるとの結論を得た。そこで、現存の教育体制を支援するための「地域住民の意識変容による薬物濫用防止意識を“常識”に高める可能

性を大学や自治体等が行う「地域で健やかに暮らす知恵」を研修主題とする集合研修を利用して実証を試みた。その結果、行政単独では自己啓発や広報にとどまりやすいが、大学や関連団体あるいはコミュニティの協力があれば不可能ではないという期待を持つことが出来た。

高齢化・過疎化が進む地域における薬物濫用防止対策の住民啓発・教育の必要性とそれを誰がどのように担うかについて岩手県旧沢内村の例を調査した。交通の便が悪く、貧しい多病・多死の農村地域で 20 世紀の中頃の乳児死亡率が全国平均の 2 倍というこの村は地域行政の主導でいわゆる「沢内方式」と呼ばれる地域包括医療計画が立てられ、流通の整備、保健と診療の一本化、住民の組織化とその活用等の施策が実施され受療率の低下、乳児死亡率の改善（0%）が達成された。この沢内村モデルは地方行政、とくに村長の強力なリーダーシップのもとに進められたいわば「トップダウン型」の典型がその地域の状態に適合したことにより普及・啓発が進捗した例である。一方、現在首都近郊で進行している地域包括ケア体制はその地域の自律性に基づいて実施されるいわば「ボトムアップ型」であり地域住民自身が進める活動（自助、共助）と行政がそれを補完する形で行う「公助」の連携のもとに進められる。つまり、薬物濫用防止の啓発・普及活動にあたっては地域の特性をきめ細かく分析・認識した上での企画・実施が必要であろう。

農業人口が多く、過疎化・高齢化が進む山形県での薬物濫用防止施策の現状を調査したところ平成 28 年 4 月に「山形県危険な薬物から県民の命とくらしを守る条例」が施行された。この条例はかなり規制的かつ取締的で県内への違法薬物の流入とその流通に配慮した内容であった。住民を含む全ての関係者に「通報義務」を課し、大麻、けし等の違法植生についても注意すべきことを明記している。しかし、「薬物濫用防止」は教育や児童福祉の課題であって地域保健の重要課題とはとらえられていないように見える。

山形・北上地区の薬局薬剤師対象研修会及び地区薬剤師とのインタビューの結果から「薬物濫用」なるテーマは薬剤師の通常の業務目標としては捉えにくく、教育・啓発は学校薬剤師の役割との考えが支配的であるように見えたが、「薬物濫用防止」を「薬物の流通・使用の適正化」と表現することで業務における必要な視点ととらえるようになった。高齢・過疎化が進む山形県などでは薬局薬剤師は訪問業務を軸足として地域医療に携わってきたためか、地域全体の保健衛生管理まで関心を広げられない。薬物濫用防止への取り組みが薬剤師の職責からして当然という意識を持つことも難しいようにさえ見える。地域の保健衛生に主体的に寄与する意欲を持つ人材確保と合理的な業務体系構築が必要である。

【今後の課題】

我が国においては大麻の医療目的使用は認められていない。海外の大麻規制状況の調査結果から、大麻の医療目的の使用（「医療用大麻」の使用）及び「産業用大麻」の使用については規制の緩和・合法化の流れがあることは否めない。しかし、これまでの大麻の生理活性についての国外での臨床医学的検討結果は直ちに我が国で「医療用大麻」の規制を緩和するための evidence としては十分とは考えにくく、更なるより規模の大きい精細な臨床疫学的研究が必要であるこ

とが分担研究者による海外調査や文献調査によっても指摘されている。欧米各国の国民医療費の節減、関連産業の収益増、国家・自治体の大幅な税収増加などの社会経済的状況が大麻規制緩和の要因になっているように見受けられる。このような視点からの調査、解析が今後求められると考えている。

〔 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況 〕
該当なし

〔 健康危険情報 〕
該当なし