

# 大麻問題の現状

---

企画・編集

厚生労働行政推進調査補助金

(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)

「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」研究班

# 大麻問題の現状

---

企画・編集

厚生労働行政推進調査補助金

(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)

「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」研究班



## 発行に際して

現在、世界で最も多くの人に乱用されている薬物は大麻やその製品であり、その乱用は世界的な規模で広がりを見せてています。特に青少年において乱用がなされていることは、各国共通の課題となっています。

そのような中、わが国における大麻の生涯経験率は、「薬物使用に関する全国住民調査（2017年）」によれば1.4%となっており、欧米等に比較して非常に低い割合となっています。しかし、2018年の薬物事犯の統計では、大麻事犯の検挙人員は5年連続で増加し過去最多となり、年齢別でも少年及び20歳台の大麻事犯の検挙人員は5年連続で増加したことが明らかになっており、国内においても大麻の乱用が徐々に進んでいることが危惧されています。特に今日では、インターネットなどを通じて、大麻をはじめとした薬物に関する様々な情報があふれています。その中には、大麻の有害性などを軽視するようなものも見られ、このような情報に触ることにより、若者などが安易に大麻を乱用してしまうことが危惧されています。

そのため、大麻について、正しい知識を普及していくために本冊子が作成されました。本冊子には、大麻とはどのような物なのか、大麻は人体にどのような有害性を及ぼすのかということはもちろん、各国における大麻を取り巻く状況などもまとめられています。

本冊子が、行政機関や医療機関等の方々において、大麻に関する予防啓発活動等で活用され、青少年を始めとした人々が、大麻について正しい知識を持ち、判断していただくことの一助になれば幸いです。

最後になりましたが、本冊子の執筆・編集に当たられた厚生労働行政推進調査補助金「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」研究班の先生方に深く感謝申し上げます。

令和2年1月  
厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

# 大麻問題の現状

## 目 次

発行に際して	厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課	3
I 大麻とは	花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤, 田中理恵	7
1. 植物学からみた大麻		
2. 大麻の成分について		
3. 国際条約での規制		
4. 大麻に関する国内の法律		
II 大麻・フィトカンナビノイドの有害性と医薬品としての応用： 基礎と臨床	山本経之, 山口 拓, 福森 良	18
1. はじめに		
2. 大麻／THC の作用		
3. カンナビジオール (CBD) の作用		
4. 大麻の依存性とその特性		
5. フィトカンナビノイドの医薬品としての有用性		
6. おわりに		
III 大麻による有害作用：臨床的特徴	船田正彦, 松本俊彦	33
1. はじめに		
2. 検索方法		
3. 大麻成分とその急性作用		
4. 大麻の慢性使用による影響		
5. 大麻使用と精神病の関連		
6. 心臓血管系と自律神経系への影響		
7. 呼吸器への影響		
8. 大麻使用と他の薬物乱用		
9. 青少年の大麻使用		
10. おわりに		
IV 大麻草由来成分やその類似成分を用いた医薬品	鈴木 勉	51
1. はじめに		
2. ナビキシモルズ (サティベックス <sup>®</sup> ) の臨床		
3. ドロナビノール (マリノール <sup>®</sup> ) の臨床		
4. ナビロン (セサメット <sup>®</sup> ) の臨床		
5. おわりに		
V 大麻と危険ドラッグ	船田正彦	58
1. はじめに		
2. 危険ドラッグとは		
3. 危険ドラッグの種類とその健康被害		
4. 危険ドラッグの包括指定		
5. 危険ドラッグと大麻		
6. おわりに		

**VII 世界の大麻事情**

<b>1. 米 国</b> .....	富山健一, 船田正彦 ..... 70
1. はじめに	
2. 米国の州における嗜好用の大麻使用の規制	
3. 大麻に関する規制と違反時の罰則	
4. コロラド州に見る大麻合法化の社会的状況	
5. まとめ	
<b>2. カナダ</b> .....	鈴木 勉 ..... 77
1. はじめに	
2. カナダの「改正大麻法」	
3. 今後の課題	
4. おわりに	
<b>3. 欧 州</b> .....	花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤 ..... 80
1. はじめに	
2. 産業用途の大麻について	
3. 嗜好用途の大麻について	
4. まとめ	

**VIII 大麻草およびその成分の医療での活用**

<b>1. 米 国</b> .....	船田正彦, 富山健一 ..... 88
1. はじめに	
2. 医療用大麻 (medical marijuana)	
3. まとめ	
<b>2. カナダ</b> .....	鈴木 勉 ..... 95
1. はじめに	
2. カナダの医療用大麻	
3. おわりに	
<b>3. 欧 州</b> .....	花尻(木倉)瑠理 ..... 98
1. はじめに	
2. 欧州における医療向けの大麻関連製品	
3. まとめ	
<b>VIII 大麻問題に関する施策と教育啓発の現状</b> .....	鈴木順子 .. 105
1. はじめに	
2. 本邦における大麻問題の現状	
3. 政府の薬物乱用防止 5 力年戦略	
4. 国および地方自治体の薬物乱用防止に係る啓発・教育施策	
5. 代表的な関係団体等の取り組み	
<b>あとがき</b> .....	井村伸正 ..... 121
<b>索 引</b> .....	123

## 執筆者

- 花尻(木倉)瑠理** (国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第3室 室長)
- 緒方 潤** (国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第3室 主任研究官)
- 田中 理恵** (国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第3室 主任研究官)
- 山本 経之** (長崎国際大学 名誉教授／長崎国際大学大学院 薬学研究科 特任教授)
- 山口 拓** (長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室 教授)
- 福森 良** (長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室 助教)
- 船田 正彦** (国立研究開発法人 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・依存性薬物研究室 室長)
- 松本 俊彦** (国立研究開発法人 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 部長)
- 鈴木 勉** (星薬科大学 名誉教授／星薬科大学 薬物依存研究室 特任教授)
- 富山 健一** (国立研究開発法人 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・依存性薬物研究室)
- 鈴木 順子** (北里大学 名誉教授／一般社団法人 地域医療薬学研究会)
- 井村 伸正** (北里大学 名誉教授／公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター 理事長)

(執筆順)

# I 大麻とは

花尻（木倉）瑠理、緒方 潤、田中理恵

## 1. 植物学からみた大麻

緒方 潤

### 1) アサの分類

大麻の基原植物はアサである。分子系統学に基づく APG (Angiosperm Phylogeny Group) 分類体系では、バラ目アサ科アサ属に分類される。Linnaeus (1753) はアサ (*Cannabis*) を單一種 *Cannabis sativa* として扱ったが、Lamarck (1785) は ‘Indian Cannabis strain’ を分類学的に区別し、*Cannabis indica* を命名した<sup>1)</sup>。アサ (*Cannabis*) 属が單一種で構成されているかどうかについては、継続的な議論があるが、現在、2 亜種 (subspecies) (*Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* および *Cannabis sativa* L. subsp. *indica*)、4 変種 (varieties) (*Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *sativa*、*Cannabis sativa* L. subsp. *sativa* var. *spontanea* Vavilov、*Cannabis sativa* L. subsp. *indica* var. *indica* (Lam.) Wehmer、*Cannabis sativa* L. subsp. *indica* var. *kafiristanica* (Vavilov))を有する一属一種と考えられ<sup>2)</sup>。さらに、アサの分類を特徴づける化学的・形態学的区別は容易ではなく、植物形態は環境要因によって容易に変化することから、すべてのアサに *Cannabis sativa* L. を用いることが妥当だと考えられている<sup>1-3)</sup>。また、人間との長い関わりの中で、アサの野生種（祖先種）は絶滅したと考えられており、現存するアサはすべて人為的交配（栽培）種もしくは、その野生化したものであると解釈されている<sup>1)</sup>。‘NLD (narrow-leaflet drug) biotype’、‘WLD (wide-leaflet drug) biotype’ といった非公式ではあるがラテン語表記による学名とは異なる新たな分類手法や、最近の議論では、アサの分類の基礎としてのカンナビノイドとテルペノイドのプロファイリングが提案されている<sup>1, 3)</sup>。

欧洲などにおける産業用用途に使用可能なアサの  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

nol (アサ生体内では $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid ( $\Delta^9$ -THCA) の形で存在) の法的濃度規制値の 0.2% や 0.3% の数値は、上記 2 亜種 (subsp. *sativa* および subsp. *indica*) の分類基準を基にしている<sup>1)</sup>。一般的な用語として、繊維等の採取、食品としての利用を主目的とし、 $\Delta^9$ -THCA 含有が少ないか、ほとんどないものを hemp (ヘンプ)、 $\Delta^9$ -THCA (高) 含有のアサを marijuana (マリファナ) と、英語表記ではアサを区別している。

植物学的分類における *sativa*, *indica* が示すものとは全く異なるが、海外ではアサの表現として ‘Sativa’, ‘Indica’ が用語として用いられている。これらは以下の 2 つのタイプを示していると考えられるが、実際にこれらの呼称で呼ばれている現生種はさらにその様々な人為的交配種であり、その系統 (strain) である<sup>1, 2)</sup>。

- Sativa : 南、中央アジアの広い地域で栽培されている、生成されるカンナビノイドの大部分が $\Delta^9$ -THCA の $\Delta^9$ -THCA 高含有アサ
- Indica : 南アジア、特にアフガニスタンと近隣諸国で栽培されている $\Delta^9$ -THCA と cannabidiolic acid (CBDA) が高含有のアサ

## 2) アサの歴史

アサは、西または中央アジア原産と広く見なされているが、人間との関係が始まる以前のアサの現在に至る原始的な種（祖先種）が発生した正確な地域は特定されていない<sup>1)</sup>。それほど人間との関わりが深く、世界で最も古い栽培植物の一つである。繊維採取のためのアサの栽培は西アジアで始まり、紀元前 2000 年から紀元前 1000 年の間に欧州に導入された。薬用としての歴史は、中国最古の薬物学書「神農本草經」にアサが記載されている<sup>1-3)</sup>。アサは、少なくとも 6000 年前から栽培されていると考えられている<sup>1)</sup>。

## 3) アサの形態

アサは、熱帯から高山の丘陵地帯まで、世界のほぼすべての地域で人間によって分散および栽培されている短日性の一年生草本で、雄花と雌花が別々の植物体上に存在する雌雄異株である。受精は風媒により起こり、雄株は通常、雌株より背が高く、寿命は短い。茎は直立し、高さは 0.2~6 m ほどと様々で、一般的には 1~3 m ほどの高さに成長する。植物の背の高さや枝付きは、栽培方法や環境的要因、遺伝的要因に大きく依存する<sup>1-3)</sup>。

アサは一般に、雌雄異株 (dioecious) として知られているが、雌雄同株

(monoecious) も存在する<sup>1, 2)</sup>。雌雄同株は比較的現れやすい形質であり、しばしば雌雄異株集団栽培下でも観察される。アサの雌雄同株は欧州では産業用アサとして広く栽培されている。また、化学処理によって雌株に雄花を着生させることができる<sup>1)</sup>。

アサの地上部表面のほとんどは毛状突起（トリコーム（trichomes））に覆われている。毛状突起は、非腺毛状突起（剛毛）(non-glandular trichome) と腺毛（状突起）(glandular trichome) に分けられる。非腺毛状突起は単細胞の先端の尖った湾曲した剛毛として多数存在する。それらはさらに 2 つのタイプに分けられる<sup>1, 3)</sup>。

- Cystolithic trichome (鍾乳体毛状突起)：鍾乳体を含む短い円錐形の毛状突起。主に葉の向軸面に見られ、クマの爪のような形状で、基部に炭酸カルシウム結晶 (cystoliths : 鍾乳体) が確認できる。
- Non-cystolithic trichome (非鍾乳体毛状突起)：鍾乳体毛状突起より細長く、葉の背軸面、茎、葉柄などに豊富に分布している。鍾乳体は有しないか発達していない。

葉の向軸面に鍾乳体毛状突起、葉の背軸面に細長い非鍾乳体毛状突起が同時に存在することは、アサの独特な特徴でもある。

もう一つの毛状突起である腺毛（状突起）は、アサにおけるカンナビノイドの合成と蓄積の場であり、カンナビノイドは腺毛の disc 細胞で合成され、分泌腔に保存される。それらは 3 つのタイプが存在する<sup>1, 3)</sup>。

- Capitate-stalked glandular trichome (頭状有柄腺毛)：きのこのような形をした多細胞の大きな球状の頭部（直径 50~70 μm）と柄（100~200 μm）を有し、雌花の苞葉に豊富にみられる。 $\Delta^9$ -THCA 高含有株は、より大きな頭部を有するとされる。
  - Capitate-sessile glandular trichome (頭状無柄腺毛)：柄のない（ほとんど見えない）腺毛（直径 30~50 μm）で、一般的に葉の背軸面、葉柄、若い茎に見られる。
  - Bulbous glandular trichome (球根状腺毛)：アサに見られる最も小さな腺毛で球根状（直径 10~20 μm、高さ 15~30 μm）の突起
- これら腺毛はテルペノイドの蓄積の場でもある。アサの特徴的な臭気は、この腺毛に蓄積されるテルペノイドなどの揮発性化合物の混合物に起因している。

#### 4) アサの生物工学

アサの生物工学的・代謝工学的研究は発展途上にある。2011年、次世代シークエンサーによるアサの全ゲノムの概要であるドラフトゲノム(534 Mb), 30,000遺伝子におよぶトランスクリプトーム解析に関する報告がなされた。一方で、アサの遺伝子組換え体の作出やアサにおけるゲノム編集技術の進歩は、作成過程におけるアサ培養細胞からの胚形成、アサ植物体の再生に関する効率的な手順が現時点で確立されていない点が大きな障害となっている<sup>1)</sup>。ゲノム編集技術の出現により、カンナビノイド生合成経路上の遺伝子の切断やダウンレギュレートによるカンナビノイド除去アサ、カンナビノイド低含有アサの作出が期待されている<sup>1)</sup>。

現在、カンナビノイド生合成経路の代謝工学的研究は、異種生物種を用いて進められている。2019年、遺伝子操作された酵母株が、単糖であるガラクトースを添加し培養することで、アサの生産する主要カンナビノイドを合成することが報告された。本報告では $\Delta^9$ -THCAが培養液1Lあたり8 mg生産され、培地に脂肪酸を添加することで天然には存在しないカンナビノイド化合物を生産することが報告されている<sup>4)</sup>。同年、生物工学を用いた無細胞系でのカンナビノイド合成についても報告されている。本報告では $\Delta^9$ -THCAやCBDAの前駆体である cannabigerolic acid (CBGA) の合成に、アサのCBGA合成酵素(膜貫通型プレニルトランスフェラーゼ)ではなく、真正細菌の一種である *Streptomyces* sp. の可溶性プレニルトランスフェラーゼの部分改変された酵素が用いられている<sup>5)</sup>。アサおよび異種生物種の酵素(遺伝子)を用いたカンナビノイドの部分合成や全合成は、異種生物発現系として酵母、大腸菌、昆虫細胞やタバコを用い、実用化が進められている<sup>1)</sup>。また、CBDA高含有アサ、CBGA蓄積アサや、雌雄同株のアサ、アサ種子(ヘンブシード)におけるフィチン酸の低減化は、従来の選抜育種法によってそれぞれ達成されている<sup>1, 3)</sup>。

## 2. 大麻の成分について

田中理恵

大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素、水素、酸素からなる化合物群が含まれている(図1)。カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用を持つものがあり、 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)が最も作用が強く、大麻草の活性本体である。 $\Delta^9$ -THCは生の植物体中ではフェノール

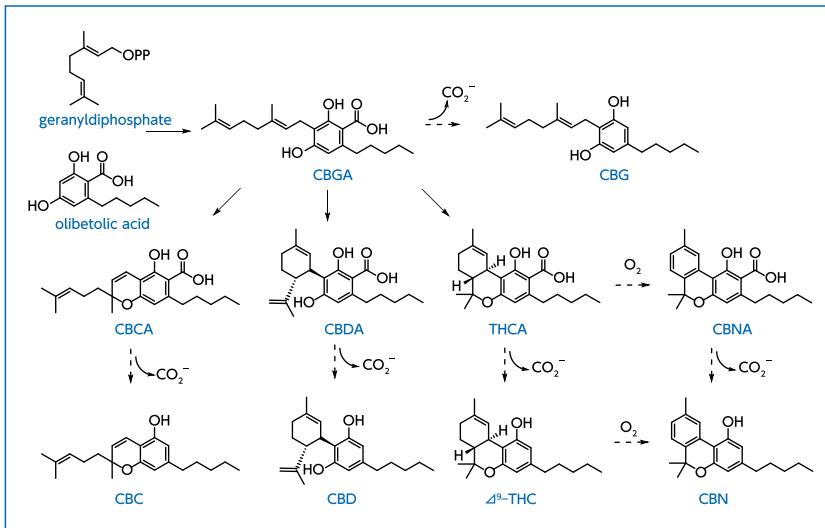


図1 カンナビノイドの生合成（抜粋）

カルボン酸体である $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid (THCA) の状態で存在する。THCA 自体は活性を持たないが、光や熱などによって脱炭酸が起こり、活性体である $\Delta^9$ -THC へと変化する<sup>6, 7)</sup>。

2017 年に ElSohly らは、大麻草には 565 種の化合物が含まれていて、そのうち 120 種がカンナビノイドであると報告している<sup>7)</sup>。

## 1) カンナビノイド

### a. カンナビノイド成分の種類について

カンナビノイドは炭素 21 個からなるテルペノフェノリック骨格を持つ化合物群で、酢酸-マロン酸経路由來の olibetolic acid とメバロン酸経路由來の geranyldiphosphate から生合成される（図1）。カンナビノイドは、構造の特徴により以下の 11 のサブクラスに分類できる<sup>6-8)</sup>。

#### ① Cannabigerol (CBG) タイプ

16 種の CBG タイプのカンナビノイドが知られている。CBG は大麻樹脂より最初に単離されたカンナビノイドである。CBG は 1964 年に Gaoni と Mechoulam らによって単離された。CBG の生合成前駆体であるフェノールカルボン酸体の CBGA は大麻草の植物体中で最初に生合成されるカンナ

ビノイドである。また、CBGA は THCA、CBDA、CBCA の共通の前駆体でもある。

#### ② Cannabichromene (CBC) タイプ

9 種の CBC タイプのカンナビノイドが知られている。CBC は 1966 年に、Claussen ら、Gaoni と Mechoulam らによって単離された。

#### ③ Cannabidiol (CBD) タイプ

7 種の CBD タイプのカンナビノイドが報告されている。CBD は 1940 年に単離されたが、正しい構造は 1963 年に Mechoulam と Shvo らによって明らかになった。CBD とそのフェノールカルボン酸体である CBDA は fiber-type の大麻草に最も多く含まれるカンナビノイドである。CBDA はカンナビノイドのフェノールカルボン酸体の中で初めて 1955 年に単離された。

#### ④ Cannabinodiol (CBND) タイプ

2 種の CBND タイプのカンナビノイドが報告されている。CBND は 1977 年に Lousberg らによって初めて構造が明らかにされた。また CBND は CBD の A 環が酸化された artifact である。

#### ⑤ $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) タイプ

23 種の  $\Delta^9$ -THC タイプのカンナビノイドが報告されている。3 位に C<sub>1</sub> から C<sub>5</sub> の側鎖を持つ 9 種の THC タイプのカンナビノイドがある。 $\Delta^9$ -THC は drug-type の大麻草に最も多く含まれるカンナビノイドであり、主要な向精神作用を持つ成分である。 $\Delta^9$ -THC は 1942 年に初めて単離され、1964 年に Gaoni と Mechoulam によって正しい絶対構造が決定された。

#### ⑥ Cannabinol (CBN) タイプ

11 種の CBN タイプのカンナビノイドが報告されている。CBN は 1896 年に Wood らによって初めて大麻草から単離され、その構造は 1940 年に Adams によって明らかになった。CBN は  $\Delta^9$ -THC の A 環が酸化された artifact である。

#### ⑦ $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol (THC) タイプ

5 種の  $\Delta^8$ -THC タイプのカンナビノイドが報告されている。 $\Delta^8$ -THC は、1966 年に Hively らによって単離された。 $\Delta^8$ -THC とそのフェノールカルボン酸体はそれぞれ  $\Delta^9$ -THC と THCA の artifact であり、8, 9 二重結合は熱力学的に 9, 10 二重結合より安定である。また、 $\Delta^8$ -THC は  $\Delta^9$ -THC より約 20% 活性が弱い。

### ⑧ Cannabicyclol (CBL) タイプ

3種のCBLタイプのカンナビノイドが報告されている。CBLは1966年にGaoniとMechoulamら、Claussenら、CrombieとPonsfoldらによって単離された。これらはカンナビノイドのA環が5員環とC<sub>1</sub>ブリッジになった構造である。またCBLはCBCのartifactである。

### ⑨ Cannabielson (CBE) タイプ

5種のCBEタイプのカンナビノイドが報告されている。これらはCBDのartifactである。

### ⑩ Cannabidiol (CBT) タイプ

9種のCBTタイプのカンナビノイドが報告されており、それら化合物の特徴はOH基が一つ多いことである。CBTは1966年にObataとIshikawaらによって初めて単離され、その構造は1976年にChanらによって明らかになった。CBTは異性体およびラセミ体の両方で存在する。

### ⑪ Miscellaneous タイプ

30種のMiscellaneousタイプのカンナビノイドが報告されている。様々な構造のものがあり、フラン環を持つもの(dehydrocannabifuran(DCBF), cannabifuran(CBF)), カルボニル基を持つもの(cannabichromanon(CBCN), 10-oxo-delta-6a-tetrahydrocannabinol(OTHC)), テトラハイドロキシを持つもの(cannabiripsol(CBR))などがある。

#### b. 大麻草におけるカンナビノイド成分について

大麻草中のカンナビノイド含量は、植物体全体として、週齢、品種、生育条件、収穫時期、収穫後の保存状態などによって影響を受ける。その他、植物体の各部位によってカンナビノイドの種類、含量が異なっていることが知られている。大麻草に含まれるカンナビノイドは、生きている植物体中ではフェノールカルボン酸体の形(ex. THCA, CBDA)で存在する。これらは熱や光などにより容易に脱炭酸し、中性物質(ex. Δ<sup>9</sup>-THC, CBD)へ変化する(図1)。大麻草はchemotypeとして主カンナビノイドがTHCAであるdrug-type、主カンナビノイドがCBDAであるfiber-typeに大きく分けられる。また、これまで、正山らの交配実験からdrug-typeが顕性(優性)であることがわかっている。

カンナビノイドのうちΔ<sup>9</sup>-THC (THCA)について、大麻草における各部位での含量はUNODCにより、花で10~12%、葉で1~2%、茎で0.1~

0.3%，根は0.03%以下と報告されている<sup>9)</sup>。また、これまでに様々な研究において大麻草各部位の $\Delta^9$ -THC (THCA) をはじめとするカンナビノイド含量が調べられてきた結果、カンナビノイドが多く含まれる部位は、花穂、苞葉であり、葉は植物体における位置によって含量が異なることがわかっている。一方、カンナビノイドが少ない、またはほとんど検出されない部位は、根、茎、花粉であると報告されている。カンナビノイドは大麻草の腺毛に蓄積するとされ、この腺毛は植物体の地上部の部位の表面に多く存在する。したがって、この分泌腺が多い器官はカンナビノイドが多く検出され、分泌腺が少ないあるいはない器官では検出されないと考えられる。

## 2) カンナビノイド以外の成分

EISohly らは、大麻草にはカンナビノイド以外の成分として、二次代謝物ではテルペノイド、フラボノイド、アルカロイド等が、一次代謝物ではアミノ酸、脂肪酸、糖、炭化水素等の445種の化合物が含まれていると報告している<sup>7)</sup>。

### ① テルペン類

大麻草から120種以上のテルペノイドが報告されている。このうちモノテルペンが58種、セスキテルペンが38種である。その他、ジテルペン、トリテルペンもある。これらは主に大麻草の精油中に含まれている。テルペノイドのうち含量が多いものとしてmyrcene, limonene, pinene等が報告されている。

### ② フラボノイド類

27種のフラボノイドが報告されている。このうち他の植物にも含まれているapigenin, luteolin, quercetin, kaempferolなどの他、大麻草固有の成分としてcannflavin A, cannflavin Bがある。

### ③ アルカロイド

27種のアルカロイド類が報告されている。Cannabisativinは大麻草から初めて単離されたアルカロイドである。その他、cannabisin類が報告されている。

### ④ その他の化合物

EISohly らは、大麻草にはこの他にアミノ酸18種、蛋白質、酵素および糖蛋白質類11種、脂肪酸23種、糖およびその関連化合物34種、炭化水素50種、ステロイド11種、アルコール7種、アルデヒド12種、ケトン

13種、酸20種、カンナビノイド以外のフェノール類25種等が含まれていることを報告している<sup>8)</sup>。

大麻草については、カンナビノイドを中心に1900年代ごろから現在まで様々な研究がされており、近年でも大麻草から新規成分が単離されている<sup>7)</sup>。したがって、今後も引き続き大麻草の成分について調査していく必要があると考えられる。

### 3. 国際条約での規制

花尻（木倉）瑠理

国連の1961年の「麻薬に関する単一條約」（麻薬単一條約）とは、それまで各国が個別に締結していた多数の国際条約、協定等を取りまとめ、国際的な麻薬管理を整理統合し、より実効性のある条約に統一したものである。

2017年11月時点で、日本を含め186カ国が締結している。また、1971年の「向精神薬条約」とは、「麻薬単一條約」が規制の対象としている物質（麻薬、あへん、大麻等）以外の幻覚剤、鎮痛薬、覚せい剤、睡眠薬、精神安定薬等の乱用を防止するために、国際的な規模でこれら物質の統制を実施するために締結されたものである。2017年11月時点で、日本を含め184カ国が締結している<sup>10)</sup>。

1961年の「麻薬単一條約」において、Cannabis（大麻）とは本条約の第1条（b）により Cannabis plant の花または果実のついた枝端で、樹脂の抽出されていないもの（枝端から離れた種子および葉を除く）、Cannabis plant（大麻植物）とは the genus Cannabis（アサ属の植物）、また Cannabis resin（大麻樹脂）とは Cannabis plant から得た樹脂で分離されたものとして定義されている。本条約の第28条2項により、繊維および種子に関する産業上および園芸のための栽培には適用されず、第28条3項により、大麻植物の葉の悪用や違法な流通を避けるために、各政府は必要な措置をとるとされている。大麻、大麻樹脂並びに大麻のエキスおよびチンキは、本条約の附表Iに含まれる。また、附表VIに、大麻および大麻樹脂が含まれる。附表VIは、本条約第2条5項(a)にあるように、附表Iに含まれるものの中、特に危険な特性のため特別な統制措置（製造等の行為の禁止）を求めるものである。ただし、これらは、第2条5項(b)において、医療や学術上の研究（各政府の直接管理下で実施される臨床試験を含む）に必要な量の当該物質については除外されている。一方、1971年の「向精神薬条約」

においては、テトラヒドロカンナビノール（THC）の異性体である $\Delta^{6a}$ <sup>(7)</sup>-THC,  $\Delta^{6a}$ <sup>(10a)</sup>-THC,  $\Delta^7$ -THC,  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^{10}$ -THC および $\Delta^9$ <sup>(11)</sup>-THC（各立体異性体を含む）が附表Ⅰに含まれており、ドロナビノール（ $\Delta^9$ -THC およびその立体異性体）については附表Ⅱに分類されている。

世界保健機関（WHO）は、「麻薬単一条約」および「向精神薬条約」の条項に従い、国際統制を行うべき物質の決定に関して必要不可欠な役割を担っている。WHOは、対象となった物質に関して、その依存性の程度および医療上の有用性を調査し、乱用による公衆衛生上の危害および関連する社会問題について検討するために、必要に応じて、依存性薬物専門家委員会（ECDD）を招集する。2018年に招集された第40回および第41回ECDDでは、大麻の治療用途に関する情報および医療への適用の可能性に関する研究結果を検討しており、国連麻薬委員会（CND）に対して大麻に関わる勧告を発出している。

## 4. 大麻に関する国内の法律

花尻（木倉）瑠理

日本において、大麻は「大麻取締法」で規制されている。また、THCの6種類の異性体（ $\Delta^{6a}$ <sup>(7)</sup>-THC,  $\Delta^{6a}$ <sup>(10a)</sup>-THC,  $\Delta^7$ -THC,  $\Delta^8$ -THC,  $\Delta^9$ -THC ならびに $\Delta^{10}$ -THC およびその塩類）が、「麻薬及び向精神薬取締法」（麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第1条）上の麻薬として規制されている。ただし、本政令では、 $\Delta^8$ -THC および $\Delta^9$ -THC については、「分解反応以外の化学反応（大麻草およびその製品に含有されている $\Delta^8$ -THC もしくは $\Delta^9$ -THC を精製するために必要なものを除く）を起こさせることにより得られるものに限る」と規定されている。

「大麻取締法」で規制される大麻は、第1条で、「大麻草（カンナビス・サティバ・エル）およびその製品をいう。ただし、大麻草の成熟した茎とその製品（樹脂を除く）並びに大麻草の種子とその製品を除く」と定義される。同法では、大麻の用途を学術研究および繊維・種子の採取だけに限定し、大麻の取り扱いを免許制とともに、大麻の栽培、輸入・輸出、譲渡・譲受、所持等について違反行為を規定して罰則が設けられている。なお、本法第4条2項および3項では、大麻から製造された医薬品を施用し、または施用のため交付すること、および大麻から製造された医薬品の施用を受けることが禁じられている。近年、海外では様々な大麻関連製品が流通している。

従来の乾燥大麻製品よりも $\Delta^9$ -THC 含有量が多い製品が流通している事例もあり、国内においても監視体制が重要となっている。

## 参考文献

- 1) Chandra S, Lata H, ElSohly MA, eds : *Cannabis sativa L. : Botany and biotechnology*, Basel, Springer International Publishing, 2017, 1-474
- 2) World Health Organization (WHO) : *Cannabis and cannabis resin : Section 1 Chemistry*, WHO Expert Committee on Drug Dependence Critical Review, 2018, 1-27
- 3) Farag S, Kayser O : The *cannabis* plant botanical aspects.(Preedy VR, ed : *Handbook of cannabis and related pathologies.*) Cambridge, Elsevier Academic Press, 2017, 3-12
- 4) Luo X, Reiter MA, d'Espaux L, et al : Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature* 567 : 123-126, 2019
- 5) Meaghan AV, Tyler PK, Nicholas BW, et al : A cell-free platform for the prenylation of natural products and application to cannabinoid production. *Nature Communications* 10 : 565, 2019
- 6) Ethan BR : Constituents, history, international control, cultivation, and phenotypes of cannabis.(Pertwee R, ed : *Handbook of cannabis.*) Oxford, Oxford University Press, 2014, 1-89
- 7) ElSohly MA, et al : *Phytochemistry of Cannabis sativa L.*(Kinghorn A, Falk H, Gibbons S, et al, eds : *Phytocannabinoids : Unraveling the complex chemistry and pharmacology of Cannabis sativa.*) New York, Springer International Publishing, 2017, 1-36
- 8) ElSohly MA, et al : Chemical constituents of marijuana. *Life Sciences* 78 : 539-548, 2005
- 9) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) : Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products (ISBN 978-92-1-148242-3), 2009
- 10) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

## II 大麻・フィトカンナビノイドの有害性と 医薬品としての応用：基礎と臨床

山本経之、山口 拓、福森 良

### 1. はじめに

大麻やその主要活性成分の $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) は、アルコールに類似した陶酔感と LSD に類似した幻覚作用の両面を持っている。これらの精神活性を有するフィトカンナビノイド(大麻草含有成分)は、思考能力・自発性の低下ならびに記憶障害などを起こすことも知られている。一方、THCを中心とするカンナビノイドに特異的な結合部位（結合蛋白質）であるカンナビノイド受容体が発見され、中枢に存在するカンナビノイド CB<sub>1</sub>受容体 (CB<sub>1</sub>受容体) と末梢に存在する CB<sub>2</sub>受容体に分類されている。特に CB<sub>1</sub>受容体は、海馬・大脳皮質・線条体・黒質（網様層）・扁桃体および小脳（分子層）に高密度に分布し、脳幹・視床には少ない。さらに、CB<sub>1</sub>受容体の内因性リガンドとして、アラキドン酸誘導体であるアナンダミド (anandamide : N-arachidonoyl ethanolamine) が単離され、次いで 2-arachidonoylglycerol (2-AG) が同定されている。

大麻の有害性については、①曝露期間（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）の相違によって異なることが指摘されている。したがって、大麻の有害性に関するこれまでの報告を総括することは、学問上の意義のみならず、薬物乱用防止教育の今後の在り方に新たな指針を与えるものと考えられる。

本稿では、基礎と臨床の側面から大麻およびフィトカンナビノイドの有害性と医薬品としての有用性を総括した。

## 2. 大麻/THC の作用

### 1) 高次機能/記憶に及ぼす作用

#### a. 基礎研究<sup>1-3)</sup>

Han ら<sup>4)</sup>や Varvel ら<sup>5)</sup>は、マウスの参照記憶/作業記憶が THC の 5~10 mg/kg 投与によって障害されることを明らかにしている。それよりも低用量の THC 投与では記憶障害は誘発されていないので、THC による記憶障害は THC の高用量によってのみ誘発されることがわかる。また、90 日間の THC 反復投与によりラットの作業記憶は障害されるが、その障害の回復には退薬後 30 日間を要している。

THC による記憶障害の発現機構として、①海馬におけるコリンの取り込み低下に基づくアセチルコリン合成低下(アセチルコリン神経の不活性化)、②神経変性/細胞死を誘発するグルタミン酸遊離の増大、③mTOR シグナリング(mTOR/p70S6K 系路) の活性化および蛋白質合成の促進などが示唆されている。

これらの報告とは逆に、THC が記憶障害の改善効果を示すとの報告もある。すなわち、THC は海馬における神経新生を促進し、アルツハイマー病の動物モデルの神経変性や炎症誘発性認知障害に対して保護作用を示し、さらに高齢マウスの記憶および認知機能を回復させることができるとされている<sup>1)</sup>。このように、記憶/神経新生において THC/大麻の作用は相反する二相性作用を呈し、また内因性カンナビノイドであるアンダミドの作用でも同様の報告がなされている。

THC の作用は、投与時期によって異なることが指摘されている。げっ歯類の作業記憶、物体認識記憶における THC の反復投与による影響は、成熟期よりも幼若期投与の方がより大きく障害される<sup>3)</sup>。THC あるいは CB<sub>1</sub>受容体作動薬の幼若期ラットへの長期投与により、物体認識記憶は持続的に障害されるが、成熟期ラットでは認められていない。さらに、水迷路試験における THC の単回投与による空間学習ならびに非空間学習の障害も、幼若期ラットの方が、成熟期ラットよりも強く発現する。幼若期のサルを用いた研究でも同様の結果が報告されている。

一方、プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition : PPI) に対する障害（感覚情報処理過程の異常）も幼若期での THC 投与によって強く現れる。PPI 障害は精神障害の中間表現型であり、ヒトおよびげっ歯類との間

で相関性が高いことが知られている。幼若期中期（生後 35～45 日）または幼若期後期（生後 40～65 日）におけるラットへの THC または合成カンナビノイドである WIN 55212-2 (WIN) の長期投与により、成熟後においても永続的な PPI 障害が誘発される。このように、神経回路が発達段階の未成熟期または胎生期における THC 等のカンナビノイドの投与は、持続的な認知機能障害を誘発することが、実験動物を用いた研究から明らかとなっている。また、幼若期ラットに CB<sub>1</sub> および CB<sub>2</sub> 受容体完全アゴニスト CP 55,940 (CP) を投与した場合にも、記憶障害および不安様行動が生じるが、成熟期ラットへの投与では認められていない<sup>6)</sup>。

#### b. 臨床研究 2. 7-10)

カンナビノイドの短期間摂取により、様々な認知過程（短期記憶、作業記憶、注意、学習、遂行機能など）が障害される。大麻/THC を摂取すると、用量依存的に作業記憶/エピソード記憶が障害される。大麻摂取中の新たな記憶は障害されるが、大麻摂取前に固定された古い記憶は大麻摂取による影響を受けない。大麻による作業記憶障害は、情報の保持よりも想起/再生の障害と考えられている。

青少年期に大麻の使用を始めた場合、大麻による脳構造や認知機能に対する障害は、成年期に始めた場合と比較してより大きい。視空間注意および言語の流暢性も、青少年期の大麻使用者は、成年期の使用者よりもその障害が大きいことが報告されている。また、大麻使用を青少年期から始めた者は、離脱 10 ル月後でも認知機能障害などの神経心理学的異常が持続している。さらに、青少年期の大麻使用者は、離脱から 3～4 週間後では言語学習および作業記憶の障害は回復するが、注意機能障害および神経心理学的障害は持続した。大麻離脱後にも認められるこれらの障害には、海馬、皮質下、およ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。一方、Camchong ら<sup>8)</sup>による報告によると、青少年期における大麻への反復使用は、安静時の前頭皮質間の機能的結合を阻害し、これに関連する知能および認知機能に有害な作用をもたらす可能性が指摘されている。しかし、青少年の脳の微細構造病変は青少年期の大麻使用後の離脱によって、最小限にとどめられている。この研究結果は、可及的に速やかに薬物乱用を止めることが重要性を改めて認識するものである。

大麻の長期使用は、記憶、実行機能や感情処理に関連する脳領域の形態学

的変化と関連することが示唆されている。すなわち、大麻の常習的喫煙者の海馬容積は減少し、大麻の生涯使用量と精神病症状の発症が関連している<sup>11)</sup>。さらに、長期の大麻乱用者は側頭葉皮質、前頭葉皮質、海馬および扁桃体の容積は減少し、逆に小脳および線条体の容積はより大きくなっている。また、大麻離脱から28日後においても、左内嗅皮質容積は大きい。このように、長期の大麻使用は、THCが神経細胞に蓄積して神経毒性を引き起こすと考えられ、CB<sub>1</sub>受容体が豊富に存在している脳領域では多数の神経解剖学的变化が認められている。青少年期の大麻使用による認知機能障害は、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ことに起因していると考えられる<sup>12)</sup>。また、青少年期の大麻離脱期の渴望の強さは、両側扁桃体の容積減少と相關している<sup>13)</sup>。この相関は、アルコールやコカイン依存の成人患者においても同様に認められている。さらに、扁桃体は情動処理の神経基盤を担う重要な神経核であることから、青年期の大麻使用に基づく扁桃体の容積減少は、感情調節機能に影響を及ぼす可能性が指摘されている。また、顔表情認識課題とfMRIを組み合わせた解析では、大麻非使用者の前頭前野などの皮質領域では、中立顔に比べ、怒った顔に対する活動レベルが高かったが、大麻使用者では中立顔と怒った顔に対する活動レベルに差がなかった。一方、大麻使用者の扁桃体の反応性は、中立顔よりも怒った顔に対し強く現れ、このような変化は大麻非使用者では認められなかつた。これらのことから、青年期早期の大麻使用は、脅威シグナルに対し恐怖と関連する扁桃体の過敏反応を起こすことが明らかになった。また、大麻使用により成長後の成年期における気分障害リスクを増大させる可能性も指摘されている。

## 2) 大麻/THC の精神症状

### a. 基礎研究<sup>3, 14)</sup>

幼若期の早期から後期のラットにカンナビノイド受容体作動薬（THC、CPまたはWIN）を長期投与すると、成熟期におけるラットの社会的不安（social interaction試験）が増加する。さらに、新奇な餌への摂食抑制試験および明暗箱試験での不安様行動は、生後30～50日にかけてのWIN長期投与、または生後35～45日にかけての高用量THC長期投与によって誘発される。しかし、オープンフィールド試験および高架式十字迷路試験での不安行動評価法では、そのような作用が認められていない。これらの相違

は、実験動物種の遺伝的背景に原因がある可能性が指摘されている。

一方、無快感症 (anhedonia) は、うつ病の基本的な特徴であるが、スクロース嗜好試験は無快感症の動物モデルとして利用されている。本法における動物の嗜好性の評価は、普通の水に対し、報酬としてのショ糖液の飲水行動を指標としている。幼若期のラットにおける THC または WIN の投与により、成熟期においてショ糖飲水量は減少し、無快感様症状が誘発される<sup>15)</sup>。また、強制水泳試験はうつ病様表現型の非臨床モデルとして頻用され、水からの逃避行動の無動状態を指標としている。この無動状態は、絶望状態/うつ病様行動を反映したものであると考えられている。幼若期の WIN (生後 30~50 日) または THC (生後 35~生後 45 日) 投与は、成熟期ラットにおいて無動時間を増加させ、抑うつ様行動が誘発される<sup>15)</sup>。しかし、幼若期後期 (生後 45~生後 60 日) での WIN の長期投与は、強制水泳試験において無動時間の増加は認められていない。このように、その後の精神病様症状の発現は、カンナビノイドの投与時期の違いによって異なることがわかる。

### b. 臨床研究<sup>3, 16)</sup>

THC の静脈内投与により、高揚感、不安、妄想性障害、知覚変容、認知障害など、多岐にわたる精神作用が生じ、特に健常者における言語想起障害や統合失調症患者における精神病症状の悪化が認められている。THC および合成カンナビノイド nabilone を用いた臨床試験でも、一過性の陽性症状のほか、自我の消失、認知機能の障害、時間感覚の緩慢化が生じる。THC はさらに、陰性症状に類似した感情鈍麻、自発性の喪失等を引き起こす。これらの症状の発現には個人差があり、高用量 (2.5 mg 以上) を投与した実験での症状の発現率は 35~50% である。

大麻の使用により、統合失調症の発症リスクは有意に上昇する。この大麻使用による統合失調症の発症リスクは、大麻の使用の開始年齢によっても大きな影響を受けている。18 歳以降に大麻使用を始めた場合、26 歳の時点で統合失調症の発症リスクは非使用者との間に差がないが、15 歳以前に大麻使用を開始した場合には、非使用者と比べて 4 倍にも増加する<sup>17)</sup>。内因性カンナビノイドシステムは、脳の発達過程（シナプス刈り込みや白質の発達など）に重要な役割を担っていることも明らかにされている<sup>18)</sup>。したがって、未成熟な若年者の脳が大麻に曝露されると、脳の発達および神経機能は

内因性カンナビノイドシステムを介して長期的に悪影響を受ける可能性が指摘されている。統合失調症患者と健常者を対象に実施された臨床研究では、THCにより統合失調症患者の陽性症状および陰性症状が一過性に増悪する。また、健常者と比べて、統合失調症患者の方が、THCの記憶障害作用に対する感受性が高い。一方、大麻はCB<sub>1</sub>受容体を介して、GABAの放出を阻害し、また、統合失調症患者ではGABA作動性神経機能が抑制されている。このことから、統合失調症患者の大麻使用による症状悪化は、GABAの放出阻害のメカニズムが関与している可能性が示唆される。

Blancoら<sup>19)</sup>の報告では、大麻使用は物質使用障害（全物質使用障害、アルコール使用障害、大麻使用障害、その他の薬物使用障害、ニコチン依存症）と有意に相関するが、気分障害または不安障害との相関性は示されていない。

### 3) THC/大麻による攻撃性

#### a. 基礎研究

集団飼育されているラットにTHC 6 mg/kgを腹腔内投与すると、軽度の鎮静、walking backやcatalepsy様行動を発現する。さらに17日間の慢性投与を行うと、ラット間の闘争行動や差し出された棒に対する激しい咬みつき行動、外からの刺激に対する激しい反応（被刺激性増大）、また、マウスを咬み殺すムリサイド（mouse-killing）などの特異な攻撃行動が誘発される。一方、単独隔離飼育されたラットにTHC 6 mg/kgを1回投与すると、ただちに棒に対する攻撃性やムリサイドが出現する。この攻撃行動は、摂餌制限を加えることにより著明に亢進し、単独隔離飼育をしている限り持続する。この時、集団飼育に戻すと、これらの攻撃行動は減弱する。また、再度、個別隔離飼育に戻すと、以前の激しい攻撃行動が再現される<sup>20)</sup>。このように、ラットの情動行動に及ぼすTHCの作用は、投与時の飼育条件によって大きく左右され、臨床上のset and setting（幻覚薬の作用が経験時の心的状況“set”と社会的な環境“setting”によって異なる）に類似している。

#### b. 臨床研究

Dugreら<sup>21)</sup>は、大麻、アルコールおよびコカイン使用による暴力的行動のオッズ比の変容を10週ごとに4回追跡調査している（図1）。大麻使用は、その後の暴力的行為のオッズ比を著しく増加させる。一方、アルコール使用も暴力的行動の起こる可能性を有意に増加させたが、コカイン使用では

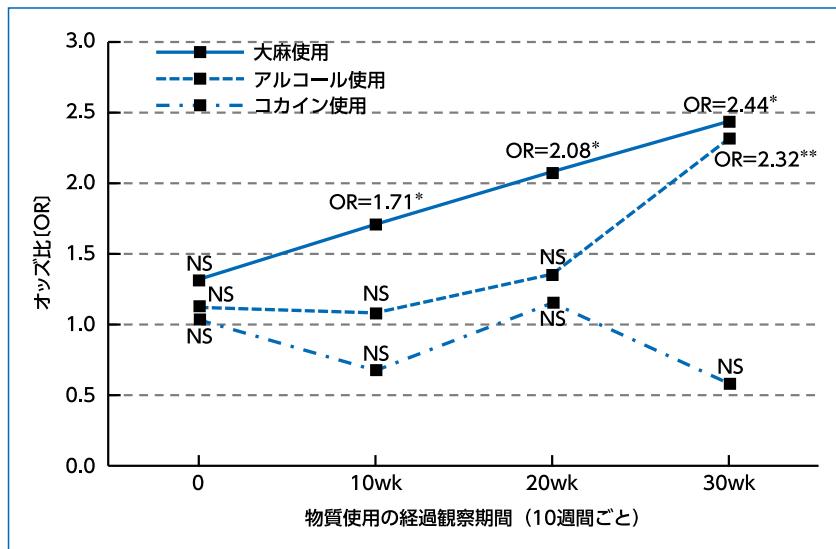


図1 各時点の物質使用に関する暴力行為のオッズ比 (文献21より引用改変)

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , NS: 有意差なし

そのような傾向が認められていない。大麻は使用後の早い時期から暴力的行為を起こす点で、アルコール使用の暴力的行動の発現パターンと異なっている。

### 3. カンナビジオール (CBD) の作用

#### a. 基礎研究<sup>2, 22)</sup>

THCと同様、フィトカンナビノイドであるCBDは、主要な薬理活性カンナビノイドである。CBDは、THCに比べて幻覚作用を持たないため、医療への応用が注目されている。CBDは、CB<sub>1</sub>受容体に対して非競合的拮抗薬として作用し、CB<sub>2</sub>受容体に対しては逆作動薬 (inverse agonist) として作用する。CBDの標的受容体に対する作用を表1に示した<sup>22)</sup>。

CBDは、げっ歯類へのTHC投与により認められる精神病様作用に対して、拮抗作用を示す。このCBDの抗精神病様作用は、非定型抗精神病薬に類似したプロファイルが認められている。CBDは、アナンダミドの再取り込みおよび分解酵素を抑制する。THCはアナンダミドを減少させることから、これがCBDの抗精神病様作用に関与していると考えられている。また、

表1 カンナビジオールの標的受容体（文献22より引用改変）

受容体	CBD作用
CB <sub>1</sub>	非競合的拮抗薬
CB <sub>2</sub>	逆作動薬
GPR55	拮抗薬
PPAR- $\gamma$	作動薬
TRPM8	拮抗薬
$\alpha_1, \alpha_3$ , グリシン	作動薬
5-HT <sub>1a</sub>	作動薬
TRPV1, TRPV2	作動薬
TRPA1	拮抗薬

げつ歯類では短期間の THC 投与により不安が惹起されるが、逆に CBD は抗不安様作用を発現する。

#### b. 臨床研究<sup>2, 22)</sup>

CBD は慢性的なタバコ喫煙者の喫煙量を有意に減少させる。また、CB<sub>1</sub>受容体拮抗薬リモナバンも、喫煙量を有意に減少させる。このことにより、タバコの報酬効果は CBD の CB<sub>1</sub>受容体拮抗作用により抑制されたと考えられている。

条件恐怖に対する消去の障害は不安障害の主要因子であるが、CBD はアナンダミドの再取り込み抑制作用を介して、条件恐怖の消去を促進する<sup>23)</sup>。また、THC は海馬での抗コリン作用によって記憶障害を引き起こすことが知られている。逆に CBD は、THC の認知障害に拮抗し、さらに CBD 自身で認知機能を亢進させる<sup>24)</sup>。

なお、大麻/THC は精神機能に有害作用を起こすが、CBD による精神障害の発症や増悪について臨床的に現時点では報告されていない。

## 4. 大麻の依存性とその特性

#### a. 基礎研究<sup>2, 25, 26)</sup>

① THC の報酬効果：報酬効果を有する薬物は、ラットやマウスなどのげつ歯類およびアカゲザルにおいて薬物自己投与行動が認められている。オペラント装置を用いての薬物自己投与実験法は、臨床上の薬物嗜癖の前臨

床的評価法として頻用されている。げっ歯類を用いた研究では、THC 単独での自己投与行動は、成立していない。しかし、WIN や HU-210 (CB<sub>1</sub>受容体完全作動薬) は自己投与行動が成立する。

一方、コカイン投与歴のあるリスザルを用いた実験では、明確な THC の自己投与行動が認められる。また、薬物自己投与歴のないリスザルを使用した実験では、THC およびアンダミドによる自己投与行動が認められている。内因性カンナビノイド 2-AG でも、自己投与行動が明らかにされている。

**② THC の離脱症状**：THC を投与した雌性ラットでは退薬 1 日目に自発運動量の有意な低下が観察されるが、雄性ラットではそのような禁断症状は認められない。さらに高架十字迷路試験でも、THC 投与雌性ラットでのみ、退薬 1 日目に有意な不安様症状が認められた。このように、THC 離脱による行動変容の出現には、性差があることがわかる。

#### b. 臨床研究<sup>2, 26)</sup>

**① 大麻依存症**：大麻使用による大麻依存症は 8.9% と推定されており、この値はコカイン (20.9%)、アルコール (22.7%)、タバコ (67.5%) と比べるとかなり低い。一方、国立薬物乱用研究所 (NIDA) の報告では、大麻の依存症は 10 歳台の頃から使い始めた人の 17% に、毎日使用する人の 20~50% に認められるとされている。また、北米、欧州、オセアニアでは、大麻依存症に対する治療の必要なケースがかなり増大している (UNODC, 2015)<sup>27)</sup>。現時点では、欧州全土の薬物療法施設での新規の登録者は、他の不正薬物に比べ、大麻が最も多い (EMCDDA, 2015)<sup>28)</sup>。大麻で認められる慢性的な使用はその依存性とともに、ストレスとの関連性も認められている<sup>29)</sup>。

**② 大麻退薬後の大麻使用障害/大麻退薬症候群**：大麻退薬症候群は、大麻常用者の約 50% に発現する。一般に、この退薬症候群は中止してから 1~2 日後に発現し始め、2~6 日後にピークとなり、1~2 週間後に軽減する。大麻の退薬症状には、渴求、睡眠障害、悪夢、怒り、易刺激性、不快気分、恶心などが挙げられている<sup>30)</sup>。大麻使用で誘発される認知障害は、退薬から 4~6 週間持続するが、それ以降の障害は認められない。大麻の長期使用者での PET 所見から、CB<sub>1</sub>受容体のダウンレギュレーションが皮質で認められ、このダウンレギュレーションは大麻使用年数と相関している。動物を用いた基礎研究においても、THC および WIN の高頻度投与によって CB<sub>1</sub>受容

体密度が有意に低下する。一方、この大麻の長期使用者の CB<sub>1</sub>受容体のダウンレギュレーションは、CB<sub>1</sub>受容体密度が低くなる（退薬 2 日目）に従って大麻退薬症状が重度化するが、退薬後 4 週間以内で回復する。

**③ 大麻依存症におけるドパミン神経系の異常**：薬物依存症の慢性期には、多くの乱用薬物で脳内ドパミン放出が全般的に鈍化し、これが依存症の転帰不良に関与していると考えられている。大麻依存症患者も、健康対照者と比較して連合線条体、感覚運動線条体、および淡蒼球を含めた線条体でのアンフェタミン誘発ドパミン放出の低下が認められる（図2）<sup>31)</sup>。この大麻依存症患者における連合線条体でのドパミン放出の低下は、不注意および陰性症状と相關している。さらに、van de Giessen ら<sup>31)</sup>は、被験者の大半が思春期に大麻を使用開始していることから、思春期での大麻使用はドパミン神経系を初めとする脳機能の発達に重大な障害を与える可能性も指摘している。

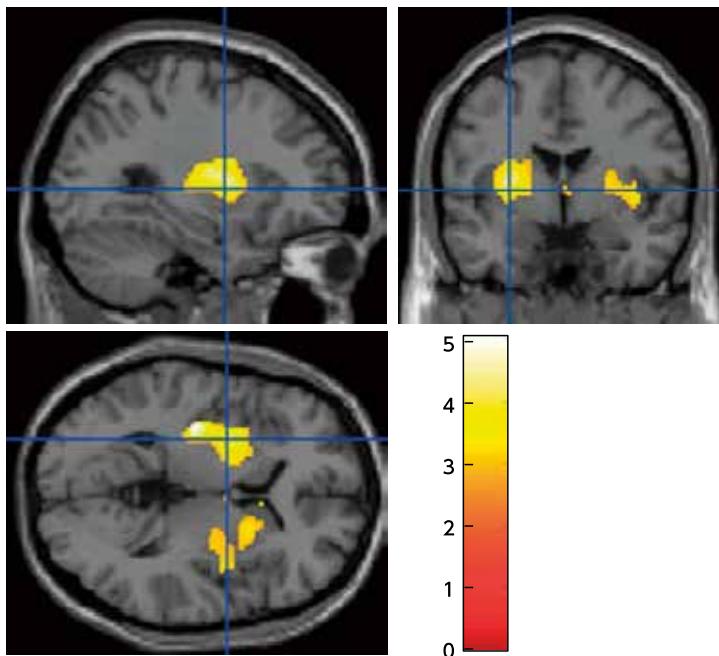
## 5. フィトカンナビノイドの医薬品としての有用性

### 1) THC の医薬品への応用<sup>32-34)</sup>

THC は精神異常発現作用や記憶/認知障害作用等の有害作用を有するため、単独での臨床応用は困難である。現在、米国で使用が承認されている THC 製剤は、合成カンナビノイドである nabilone (THC 誘導体) および dronabinol (THC 光学異性体) の 2 種である。これらの合成カンナビノイドは、いずれも、化学療法による嘔気・嘔吐に対し、従来の制吐薬では効果がみられなかった患者への適応が承認されている。また、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の体重減少に関連する食欲不振の治療薬として、dronabinol が承認されている。表2 は MacCallum ら<sup>35)</sup>による大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況を示している。

### 2) THC/CBD 配合製剤<sup>32, 33)</sup>

臨床使用可能な THC/CBD 配合製剤 (nabiximols (Sativex®)) は、選択された 2 種のカンナビス株を配合 (THC : CBD の含量が 1 : 1 の割合となるように) して開発された初の大麻由来の医薬品（植物成分配合医薬品）である。1 株 (tetranabinex) は THC 含有量が高く、もう 1 株 (nabidiolex) は CBD 含有量が高いものから花を採取し、乾燥した後に成分を抽出して



**図2 重度の大麻依存症患者における線条体のドパミン放出の低下** (文献31より引用)  
 大麻依存群と健康対照群との間で、アンフェタミン誘発ドパミン遊離後のドパミン $D_{2/3}$ 受容体作動薬を用いたトレーサーの結合能に有意な差が認められた(大麻依存群では、健康対照群と比べてトレーサーの置換率が低下していた→ドパミン放出が低下した)。画像中のシグナルは、差が認められた領域である「左被殼」と「右被殼」を示している。カラーバーはトレーサーとの結合能の差(大麻依存群-健康対照群)を示す。

nabiximols の配合に用いる。Nabiximols は主に THC と CBD(70% w/w) で構成されているが、植物原料由来の他のフィトカンナビノイドも含まれている。CBD は、THC の筋弛緩や痙攣抑制などを妨げることなく、THC の有害作用(精神異常発現作用や鎮静作用)に拮抗する。この薬物は口腔内にスプレーで服用し、多発性硬化症患者の神経障害性疼痛、痙攣、過活動膀胱等の症状の緩和に用いられている(表2)。

### 3) CBD 製剤<sup>34)</sup>

近年、CBD はてんかん治療薬として高い関心を集めている。レノックス・ガストー症候群は、幼児期から小児期に発症する難治性てんかんであり、知

表2 大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況（文献35より引用改変）

疾患	薬物	エビデンスレベル	エビデンスの種類
多発性硬化症（MS）	nabiximols (Sativex®)	上市	認可
てんかん（ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群）	CBD (Epidiolex®)	上市	認可
慢性疼痛	THC, nabiximols	高	第Ⅱ相 RCT
統合失調症（陽性症状および陰性症状）	CBD	高	第Ⅱ相 RCT
睡眠障害	THC, nabilone, nabiximols	中等度	第Ⅱ相～ 第Ⅲ相 RCT
緑内障	THC, 大麻	中等度	第Ⅱ相 RCT
MSにおける下部尿路症状（LUTS）	nabiximols	中等度	第Ⅱ相 RCT
トウレット症候群	THC, 大麻	中等度	第Ⅱ相 RCT 観察研究
認知症	THC, 大麻	低	観察研究
パーキンソン病	THC, CBD, 大麻	低	観察研究
外傷後ストレス障害（PTSD）	大麻	低	観察研究
社会不安障害	CBD	低	第Ⅱ相 RCT 観察研究

RCT : randomized controlled trial (ランダム化比較試験)

的障害や運動神経発達の障害を引き起こす。また、ドラベ症候群も乳幼児期に発症する難治性てんかんで、熱性発作で発症し、ミオクローヌス発作やてんかん重積症を繰り返し引き起こすことがある。これらのレノックス・ガストー症候群およびドラベ症候群を適応症とするCBDのみの単独成分で精製された経口液剤（Epidiolex®）が、初のCBD製剤の処方薬として2018年に米国FDAにて認可された（表2）。このEpidiolex®は、既存の抗てんかん薬で改善効果が認められない難治性てんかんに対するオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）として米国で承認されている。さらに、CBD製剤は既存の治療薬であるクロバザムなどと組み合わせることによって、難治性てんかんの発作が抑えられる可能性があることも報告されている。

## 6. おわりに

近年増加傾向にある大麻乱用に基づく有害性と大麻/カンナビノイドからの医薬品開発の可能性に焦点をあて、概説した。

大麻は、“ソフト” ドラッグで “危険性はない” とする考え方は、上記の基礎・臨床知見を念頭に置くと極めて危険である。大麻はこれまで脳に機能的变化を起こすことが知られていたが、脳に形態学的变化を起こすことが、近年、新たに指摘されている。大麻の常用的使用は、CB<sub>1</sub>受容体が豊富に存在する脳領域で形態学的变化を起こし、様々な有害作用の要因となっていることが示唆される。さらに大麻による障害は大麻の使用頻度や大麻使用の開始年齢と相関し、大人より発達段階の脆弱な青年期の脳において、より敏感に影響することは留意する重要な点である。

一方、小児のてんかん発作に対する抗てんかん薬のようにフィトカンナビノイドの医薬品としての開発の可能性はあるが、フィトカンナビノイドで認められる①用量、②急性/慢性適用、③年齢/発達段階、④状況（正常/病態）等に依存して二相性の作用が報告されているので、その医薬品開発に際しては更なる臨床研究が必要である。特に、幻覚作用を持たないCBDの医薬品への応用は、CBDの用量設定の問題も明らかにしなければならない。

いずれにしても、大麻の短期と長期にわたる残遺的な有害作用（特に開始年齢および慢性的曝露）とフィトカンナビノイドの疾患に対する治療的有用性との相対的評価は、今後、更なる検討が必要である。

### 文 献

- 1) Calabrese EJ, Rubio-Casillas A : Biphasic effects of THC in memory and cognition. Eur J Clin Invest 48 : e12920, 2018
- 2) Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, et al : Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. Nat Rev Neurosci 17 : 293–306, 2016
- 3) Lubman DI, Cheetham A, Yücel M : Cannabis and adolescent brain development. Pharmacol Ther 148 : 1–16, 2015
- 4) Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, et al : Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB<sub>1</sub> receptor modulation of hippocampal LTD. Cell 148 : 1039–1050, 2012
- 5) Varvel SA, Hamm RJ, Martin BR, et al : Differential effects of Δ<sup>9</sup>-THC on spatial

- reference and working memory in mice. *Psychopharmacology* 157 : 142–150, 2001
- 6) O'Shea M, Singh ME, McGregor IS, et al : Chronic cannabinoid exposure produces lasting memory impairment and increased anxiety in adolescent but not adult rats. *J Psychopharmacol* 18 : 502–508, 2004
- 7) Battistella G, Fornari E, Annoni JM, et al : Long-term effects of cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology* 39 : 2041–2048, 2014
- 8) Camchong J, Lim KO, Kumra S : Adverse effects of cannabis on adolescent brain development : A longitudinal study. *Cereb Cortex* 27 : 1922–1930, 2017
- 9) Lorenzetti V, Solowij N, Yücel M : The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users. *Biol Psychiatry* 79 : e17–e31, 2016
- 10) Meruelo AD, Castro N, Cota CI, et al : Cannabis and alcohol use, and the developing brain. *Behav Brain Res* 325 (Pt A) : 44–50, 2017
- 11) Yücel M, Solowij N, Respondek C, et al : Regional brain abnormalities associated with longterm heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 65 : 694–701, 2008
- 12) Shollenbarger SG, Price J, Wieser J, et al : Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyration and surface area in adolescents and emerging adults. *Dev Cogn Neurosci* 16 : 46–53, 2015
- 13) Padula CB, McQueeney T, Lisdahl KM, et al : Craving is associated with amygdala volumes in adolescent marijuana users during abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 41 : 127–132, 2015
- 14) Renard J, Rushlow WJ, Laviolette SR : What can rats tell us about adolescent cannabis exposure? Insights from preclinical research. *Can J Psychiatry* 61 : 328–334, 2016
- 15) Realini N, Viganò D, Guidali C, et al : Chronic URB597 treatment at adulthood reverted most depressive-like symptoms induced by adolescent exposure to THC in female rats. *Neuropharmacology* 60 : 235–243, 2011
- 16) Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, et al : Cannabis-associated psychosis : Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology* 124 : 89–104, 2017
- 17) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al : Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective. *BMJ* 325 (7374) : 1212–1213, 2002
- 18) Malone DT, Hill MN, Rubino T : Adolescent cannabis use and psychosis : Epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol* 160 : 511–522, 2010
- 19) Blanco C, Hasin DS, Wall MM, et al : Cannabis use and risk of psychiatric disorders : Prospective evidence from a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry* 73 : 388–395, 2016
- 20) Fujiwara M, Ueki S : The course of aggressive behavior induced by a single injection of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and its characteristics. *Physiol Behav* 22 : 535–539, 1979
- 21) Dugré JR, Dellazizzo L, Giguère CÉ, et al : Persistency of cannabis use predicts

- violence following acute psychiatric discharge. *Front Psychiatry* 8 : 176, 2017
- 22) Rong C, Lee Y, Carmona NE, et al : Cannabidiol in medical marijuana : Research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res* 121 : 213-218, 2017
- 23) Gunduz-Cinar O, MacPherson KP, Cinar R, et al : Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Mol Psychiatry* 18 : 813-823, 2013
- 24) Jacobs DS, Kohut SJ, Jiang S, et al : Acute and chronic effects of cannabidiol on  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC)-induced disruption in stop signal task performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 24 : 320-330, 2016
- 25) Panlilio LV, Justinova Z : Preclinical studies of cannabinoid reward, treatments for cannabis use disorder, and addiction-related effects of cannabinoid exposure. *Neuropsychopharmacology* 43 : 116-141, 2018
- 26) Schlienz NJ, Budney AJ, Lee DC, et al : Cannabis withdrawal : A review of neurobiological mechanisms and sex differences. *Curr Addict Rep* 4 : 75-81, 2017
- 27) 国連薬物犯罪事務所 (United Nations Office on Drugs and Crime : UNODC) : World Drug Report 2015
- 28) The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) : European Drug Report 2015
- 29) Hyman SM, Sinha R : Stress-related factors in cannabis use and misuse : Implications for prevention and treatment. *J Subst Abuse Treat* 36 : 400-413, 2009
- 30) Allsop DJ, Norberg MM, Copeland J, et al : The cannabis withdrawal scale development : Patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug Alcohol Depend* 119 : 123-129, 2011
- 31) Van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, et al : Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Mol Psychiatry* 22 : 68-75, 2017
- 32) Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, et al : Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology* 43 : 142-154, 2018
- 33) Mandelbaum DE, de la Monte SM : Adverse structural and functional effects of marijuana on the brain : Evidence reviewed. *Pediatr Neurol* 66 : 12-20, 2017
- 34) Soltesz I, Alger BE, Kano M, et al : Weeding out bad waves : Towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 16 : 264-277, 2015
- 35) MacCallum CA, Russo EB : Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 49 : 12-19, 2018

### III 大麻による有害作用： 臨床的特徴

船田正彦、松本俊彦

#### 1. はじめに

危険ドラッグが流通し、その乱用による交通事故の多発などの社会不安を招いたことは記憶に新しい。危険ドラッグについては、緊急の規制対策により流通が抑止され、関連の事件や事故は激減した。最近は、ポスト危険ドラッグとして、大麻の乱用問題が表面化している。本邦における大麻事犯の検挙者は、ここ数年で一気に増加しており、特に、20歳未満の大麻事犯検挙者が増加していることが明らかになっており<sup>1)</sup>、若年層における大麻乱用の拡大が危惧されている。

大麻に含まれる代表的な成分として、高揚感や意識の変容を引き起こす精神活性成分とされる $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) および精神作用を示さない cannabidiol (CBD) が知られている<sup>2)</sup>。CBDについては、米国において、2018年より希少な小児てんかんへの適応が承認され、CBDの医療への応用についての関心が高まっている。現時点では、大麻自体ではなく、CBDなどの成分に着目した医療への応用が現実的であると考えられている<sup>3)</sup>。

本稿では、大麻に含まれる $\Delta^9$ -THCの「有害作用」に着目し、文献検索を行い、その臨床的特性についてまとめた。

#### 2. 検索方法

医学文献データベース (PubMed, Clinical Trials. gov) による文献検索を実施した。2018年3月までにデータベースに投稿された情報を検索した。

検索には、次のキーワードを使用した。

○有害作用：“marijuana abuse” OR addictive behavior OR substance

related disorders)

### 1) PubMed

PubMed は、既発表の医療試験・科学試験のデータベースで、Entrez 情報検索システムの一部として、NIH にある米国国立医学図書館（NLM）が維持している (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

### 2) Clinical Trials. gov

Clinical Trials. gov は、公私の補助を受けた臨床試験のデータベースで、NLM が維持している。臨床試験に関する情報は、試験の管理責任者（スポンサー）や試験実施責任者（PI）によって提供される (<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>).

### 3) 大 麻

論文中で「マリファナ」という用語で論じている報告も、「大麻」に統一して表記した。特に、大麻の精神活性物質である「 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol :  $\Delta^9$ -THC」については、その試験濃度、含量については可能な限り表記した。

## 3. 大麻成分とその急性作用

### 1) 大麻成分

大麻取締法では、大麻草（カンナビス・サティバ・エル : *Cannabis Sativa L.*）およびその製品が「大麻」として定義されている。この大麻の葉や花穂の乾燥品をマリファナと呼び、欧米諸国では最も多く乱用されている物質である。大麻の俗称としては、ヘンプ、種、ハッシュ、ガンジャなどが知られている。大麻に含まれる成分としては、 $\Delta^9$ -THC や CBD などの脂溶性に富む芳香族炭化水素がメインであり、主要なカンナビノイド誘導体としては、tetrahydrocannabinol, cannabidiol および cannabinol の 3 成分である。そのうち精神活性作用を示す成分としては、 $\Delta^9$ -THC が単離精製されている。大麻加工製品における $\Delta^9$ -THC 含有濃度については、大麻の葉や花穂の乾燥品であるマリファナは 5.0%，大麻樹脂であるハッシュでは 20% およびハッシュオイルでは 50% 程度含まれているとされる。

## 2) 大麻の急性作用（表1）

マリファナ（乾燥大麻）を吸煙した場合、精神活性物質である $\Delta^9$ -THC の薬理作用が発現している状況での血中 $\Delta^9$ -THC 濃度は 70～160 ng/ml 程度であることが報告されている<sup>4)</sup>。一般に、 $\Delta^9$ -THC の効果は、吸煙で摂取した方が経口摂取よりも 2.6～3 倍強力であるとされる<sup>5)</sup>。精神作用としては、気分が高揚し多幸感を感じる場合と、不安や恐怖、猜疑心を伴い、時にパニックに陥る場合があり、大麻吸煙による作用発現は個人差が大きいとされる。出現する症状としては、心悸亢進、結膜の充血、色彩や音の感覚の変容などが挙げられる<sup>4)</sup>。大麻が示す様々な急性作用の中で、特に有害作用として、学習能力や自動車を運転する能力に対して影響を与えることが報告されている。大麻の吸煙により、学習および連想処理能力、精神運動行動試験での正常な反応が阻害される<sup>6)</sup>。大麻成分 $\Delta^9$ -THC (250～500 µg/kg) の用量に依存して、運動の衝動性や追跡障害を含む認知や行動の制御が障害される<sup>7,8)</sup>。また、大麻成分 $\Delta^9$ -THC (290 µg/kg) の摂取において自動車の運転操作に重要な、知覚運動における反応速度とその正確性も阻害されることが明らかになっている<sup>9)</sup>。さらに、自動車運転シミュレーションにおいて、大麻吸煙によってブレーキ反応の遅延も確認されている<sup>10)</sup>。また、こうした大麻摂取直後の急性効果を測定するのに加えて、摂取後どれほどの期間、行動障害が続くのかについても研究が行われている。Heishman ら<sup>11)</sup>は、記憶障害は 2.57% の $\Delta^9$ -THC を含む大麻の吸煙後 24 時間続くことを報告している。一方、1.8% または 3.6% の $\Delta^9$ -THC を含む大麻の吸煙により、翌日には一般行動にほとんど影響がないとの報告もあり、評価尺度によって作用持続時間に違いがある<sup>12)</sup>。このように、大麻の急性作用のうち、有害作用としては自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害を引き起こす危険性があることを認識することが重要である<sup>4)</sup>。

## 4. 大麻の慢性使用による影響（表1）

### 1) 行動障害

米国の調査によれば、1,890 万人の米国の成人が、大麻使用の経験があるとされる<sup>13-15)</sup>。大麻の慢性的な使用と行動障害の関連についての研究では、自記式アンケートにより様々な行動と認知の尺度による解析が行われている。3 年以上の慢性的な大麻使用者では、大麻の 17 時間の使用禁止により

**表1 大麻摂取による主な作用** (文献2, 5, 36, 68, 95-97を基に作成)

**大麻の急性使用**

1. 高揚感, 脱抑制
2. 吐き気, 抑うつ, 興奮, 錯乱, 眠気, パニック発作
3. 音刺激, 触覚に対する知覚の変容
4. 時間感覚の歪み, 短期記憶の障害
5. 自動車の運転への影響, 運動失調と判断力の障害

**大麻の慢性使用**

1. 薬物依存, 退薬症候の発現
2. 総合失調症, 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)
3. 認知機能, 記憶等の障害
4. 他の薬物使用のリスクを高める

**米国精神医学会の DSM-5 (2013) における大麻使用障害に関する説明 (概要)**

大麻使用障害を有する人々は, 数ヶ月または数年の間, 1日中大麻を使用する可能性があり, さらに1日をその影響下で費やす可能性がある。そうでない人々は稀にしか使用しないかもしれないが, 大麻の使用は家族, 学校, 仕事, またはその他の重要な活動に関連して繰り返し起こる問題 (例えば, 職場での高頻度の欠勤, 家族の義務の無視) が原因である。身体的に危険を伴う活動を行う際に定期的な大麻の使用と中毒症状が負の行動や認知機能に影響を与えるので, 仕事や学校での最適なパフォーマンスに悪影響を及ぼす。同様に様々な日常の行動や作業 (車の運転, スポーツのプレイ, 機械操作を含む手作業の実施) における事故等の危険性を増大させる。家庭での大麻の使用 (子どもの前で使用する) に関しては, 家庭のあり方に悪影響を及ぼし, また, 大麻使用障害を持つ人々の共通の特徴である。最後に, 大麻使用障害を持つ人々は, 有害作用: 身体的な問題 (例えば, 嗅煙に関連する慢性の咳) またはその使用に関連した心理的な問題 (過度の鎮静または他の精神衛生上の問題の悪化) の知識があるにもかかわらず, 大麻を使用し続ける。

記憶と注意力の試験においてのパフォーマンスが劣ることが示されている<sup>16)</sup>。同様に, 慢性的な大麻使用者では, 使用中止少なくとも24時間後には, 対照群と比べて言語記憶と精神運動速度テストでのパフォーマンスが有意に劣ることが確認されている<sup>17)</sup>。また, 若年の慢性的な大麻使用者 (18~28歳) では, 少なくとも1週間大麻を断つと, 精神運動速度, 注意の維持, 認知機能に障害が現れるとされる<sup>18)</sup>。最長では, 大麻使用の中止28日間後においても, 記憶および作業機能への障害, 精神運動速度の低下などが継続していることが確認されている<sup>19)</sup>。したがって, 慢性的な大麻使用では, 大麻自体の薬理作用に加え, 作用が消失した後の行動においても大きな影響を受

ける危険性が存在すると考えられる。

## 2) 薬物依存

### a. 精神依存

大麻が示す薬理作用は多くの人にとって報酬となり、薬物の探索や摂取との関連性が強いことが示唆されている<sup>20)</sup>。精神活性物質である $\Delta^9$ -THC が高揚感や多幸感を引き起こし、その使用量の増加から精神依存形成に結びつくと考えられる<sup>21-23)</sup>。実際、大麻使用者は、大麻に含まれる精神活性成分の濃度が低いもの（0.63% $\Delta^9$ -THC）よりもより高いもの（1.95% $\Delta^9$ -THC）を好むことが明らかになっている<sup>24)</sup>。大麻依存症に陥ると、乱用を中止することにより、易怒性、不安および大麻に対する渴望が生じることが報告されている<sup>25)</sup>。

薬物の精神依存形成に関する脳内神経回路として、運動機能調節や気分調節などの機能を担う脳内ドパミン神経系の重要性が明らかになっている。動物実験を中心とした基礎研究から、中脳辺縁ドパミン神経系は、意欲や快感を調節する神経回路として重要であることが判明し、脳内報酬回路と呼ばれている<sup>26)</sup>。中脳辺縁ドパミン神経の構成は、腹側被蓋野（ventral tegmental area : VTA）が起始核であり、主要な神経投射先としては、側坐核（nucleus accumbens : NAC）および前頭前皮質（prefrontal cortex : PFC）である。代表的な依存性薬物である覚せい剤やコカインなどは、中脳辺縁ドパミン神経系に作用し、側坐核におけるドパミン遊離を増加させ、強力な多幸感を引き起こす。この効果が、薬物の精神依存形成に関与していると考えられている<sup>26)</sup>。

大麻の精神活性成分である $\Delta^9$ -THC は、側坐核におけるドパミン遊離を増加させる作用を有することから、覚せい剤やコカインなどの依存性薬物と同様に、中脳辺縁ドパミン神経系を制御することにより精神依存を形成すると考えられる<sup>27)</sup>。これまで行われた電気生理学的研究により、 $\Delta^9$ -THC は、薬物の報酬効果の発現に深く関与するとされている腹側被蓋野での神経活動を増加させることができると報告されている<sup>28)</sup>。その神経解剖学的な制御機構は、腹側被蓋野においては、抑制性の神経伝達に関与する GABA 神経終末に存在する CB<sub>1</sub>受容体が GABA 遊離を抑制する「脱抑制」機構により、ドパミン神経系を活性化すると考えられている<sup>27, 29)</sup>。最近のヒトにおける positron emission tomography (PET) による画像解析からも、 $\Delta^9$ -THC が線条体

におけるドパミン神経伝達を増加させることが証明されている<sup>30)</sup>。このように、大麻乱用による精神依存形成においても、中脳辺縁ドパミン神経が重要な役割を果たしていると考えられている。

### b. 身体依存

慢性的な大麻使用により身体依存が形成され、大麻作用の消失に伴い退薬症候が引き起こされることが報告されている<sup>31-33)</sup>。大麻乱用者において多く報告される退薬症候としては、睡眠障害、食欲減退および体重減少、易刺激性、不安、神経質、情緒不安定等が挙げられる。報告は少ないが、憂鬱感、多汗、震え、寒気が発現するケースもある<sup>31-33)</sup>。実際、診断についても「American Psychiatric Association DSM-5」では、「Cannabis withdrawal」という項目を設けている。DSM-5における大麻離脱の診断基準では、易怒性、不安、抑うつ気分、震え、発汗などが少なくとも1週間以内に発現するされる。また、大麻および煙草による退薬症候を比較した研究において、発現の強度や経時変化は両者で類似することが報告されている<sup>34, 35)</sup>。身体依存性を有する薬物であるヘロインおよびアルコール等に比較して、Δ<sup>9</sup>-THC自体の体内消失速度が遅いため、激しい症状は観察され難いようである<sup>9)</sup>。身体依存形成のメカニズムとしては、大麻の慢性使用によって引き起こされるカンナビノイド受容体の減少が関与していると推測されている<sup>36-39)</sup>。一方、近年、大麻と類似の作用を示す合成カンナビノイドについても、合成カンナビノイド慢性使用の患者において退薬症候が発現することが確認されている<sup>40)</sup>。大麻の身体依存形成メカニズムについては更なる検証が必要であるが、大麻や合成カンナビノイド誘導体の慢性使用により身体依存が形成される危険性を留意する必要がある。

## 5. 大麻使用と精神病の関連<sup>※註</sup>

大麻使用と精神病発症の関連性を分析する際に、被験者が既に精神病の診断がなされている患者か、あるいは障害の診断は満たさない（精神病に関連

<sup>※註</sup>本項では、以前の大麻使用とそれに続く精神病の発生の直接的な結びつきに関する根拠のみ評価した。したがって、健常人において大麻摂取で発現する一時的な効果が精神病の症状と同じなのか？ あるいは既に統合失調症と診断されている人の精神症状を悪化させるのか？ といった観点には言及できない。

するいくつかの症状を明らかに呈していない)かを評価することが重要である。例えば精神病の診断を用いる代わりに, “schizophrenic cluster”<sup>41)</sup>, “subclinical psychotic symptoms”<sup>42)</sup>, “pre-psychotic clinical high risk”<sup>43)</sup>, “psychosis vulnerability”<sup>44)</sup>といった症状に着目した解析も存在する。これらのグループ比較は「Diagnostic and Statistical Manual (DMS-5)」や「International Classification of Diseases (ICD-10)」による精神病の診断基準を満たさない。したがって、どういった診断基準でグループ比較をするかによって、精神病の発症に対する大麻使用の影響の評価に差が生じることに留意する必要がある。今回の分析では、精神病性障害と診断された被験者を用いた研究を中心にまとめた。

精神病と薬物使用の関係を評価した最も大規模な研究では、約45,500人のスウェーデンの徴集兵のうち、274名(<0.01%)が、1969年から1983年の入隊時から14年の間に統合失調症の診断を受けた<sup>45)</sup>。統合失調症の診断を受けた兵士のうち、7.7% (274名の精神病の兵士のうち21名) が入隊時に大麻を50回以上使用した経験があった一方で、72% (274名の精神病の兵士のうち197名) は大麻の使用経験がなかった。これらを解析すると、大麻の使用頻度が高いと統合失調症の発症リスクも6.0倍と大きかった<sup>45)</sup>。Andreassonら<sup>45)</sup>は、大麻の使用によって精神病発症のリスクが高まるのは、精神医学的障害を発症しやすい人（脆弱性を有する人）のみであると結論づけている。同様の疫学研究では、35年間の追跡調査も実施されている。この追跡調査の中では、354名の兵士が統合失調症を発症した。この354名中、32名が入隊時点で50回以上大麻を使用しており(9% : オッズ比6.3)、255名は大麻使用経験がなかったとされる(72%)<sup>46)</sup>。オーストラリアでの1940年から1979年の8つの誕生コホートでの、大麻使用と統合失調症の罹患率の解析からも、同様の結果が示されている<sup>47)</sup>。それによると、40年間の間に生まれた成人における大麻の使用は増大したが、統合失調症の罹患率の増加は確認できなかつたとされる。精神医学的障害を発症しやすい人（脆弱性を有する人）においてのみ、大麻は統合失調性障害の発症を早めるかもしれないと結論づけている<sup>47)</sup>。

一方、若年層では、大麻使用については注意を要すると考えられる。スウェーデンの研究では、15年間にわたり50,465名を対象にして、大麻使用と統合失調症の発症リスクに関する検討が行われた<sup>45)</sup>。18歳までに、大麻を使用した場合、2.4倍の発症リスクがあることが示唆された。同様に、

大麻の使用頻度が高くなると、統合失調症の発症リスクが高まる可能性が確認されている<sup>48)</sup>。研究規模は小さいものの、オランダ<sup>49)</sup>、ドイツ<sup>50)</sup>、ニュージーランド<sup>51, 52)</sup>においても同様の解析結果が示されている。同様に、大麻使用と精神症状の関連性に関するメタ解析研究では、精神病症状および精神病性障害の発症リスクは大麻使用経験者では、1.4倍および大麻慢性使用者では2.09倍であったとされる<sup>53)</sup>。特に、若年層での大麻使用の危険性が指摘されている<sup>54)</sup>。

大麻と精神病の遺伝-環境相互作用モデルについてのレビューでは、大麻の使用が精神病の発症を高める危険性が示されている<sup>55)</sup>。一方、統合失調症の前駆症状が大麻の使用の前に現れていたケースも報告されている<sup>56)</sup>。さらに、大麻を使用した被験者が、使用しなかった被験者と較べて精神病と診断される割合は、必ずしも高値を示さないことも今後の課題として示されている<sup>49, 57, 58)</sup>。大麻の使用と精神病発症の危険性については、薬物の使用歴と症状を精査し、より具体的な危険因子について検証の必要がある<sup>59)</sup>。大麻使用と精神病発症リスクについては継続的な検討が必要である。

うつ病の発症については、大麻乱用開始時期のうつ病発症の有無の補正が不完全ではあるが、わずかに発症リスクが上昇（1.15倍程度）する危険性が示されている<sup>53, 60)</sup>。一方、ノルウェーの研究では、大麻使用障害の患者において、特に重度の大麻使用者では、自殺リスクが上昇することが示されている<sup>61)</sup>。

大麻使用と様々な精神疾患の発症リスクに関する研究から、若年から使用を開始し、長期にわたる大麻使用は高い危険性が存在すると考えられる。大麻使用による精神疾患の発症リスクについては、継続的な検証が必要である。

## 6. 心臓血管系と自律神経系への影響

大麻1回分の吸煙または経口摂取量のΔ<sup>9</sup>-THCは、頻脈を引き起こし、また、血圧を上昇させる可能性がある<sup>62, 63)</sup>。大麻による頻脈の発現には、交感神経系の興奮および副交感神経の抑制が関わると考えられている<sup>64)</sup>。この徐脈の発現には、末梢神経に存在するCB<sub>1</sub>受容体が関与する<sup>65)</sup>。この効果のメカニズムは、プレシナップスのCB<sub>1</sub>受容体を介した末梢の自律神経終末からのノルアドレナリンの放出の阻害と血管系のカンナビノイド受容体の活性化を通じた直接的な血管拡張が関わると考えられている<sup>66)</sup>。一方、心電図

に関する解析では、 $\Delta^9$ -THC を大量に摂取しても影響は少ないとされる<sup>62)</sup>。注意点としては、冠状動脈あるいは脳血管性に病気がある場合、大麻の吸煙は心臓の働きに影響を及ぼすため、心筋梗塞、起立性低血圧といったリスクを引き起こす危険性があるとされる<sup>5, 64, 67-69)</sup>。

## 7. 呼吸器への影響

大麻の最も一般的な作用として、大麻急性曝露により一過性の気管支拡張が発現することが知られている<sup>70)</sup>。20年間にわたる縦断研究では、慢性的かつ高頻度の大麻使用は肺機能の低下を引き起こすことが示されている<sup>71)</sup>。また、長期間の大麻の使用は、気道閉塞が生じること、細胞の炎症性組織変化が気管支上皮に生じることが明らかになっている<sup>2, 68)</sup>。

大麻の吸煙ががんを引き起こすかどうかについては、ある研究は正の相関を示す一方で、他の研究はそうでない<sup>72, 73)</sup> というように一貫性はない。タバコの喫煙歴がない場合でも、若年の大麻使用者で肺がん発症が報告されている<sup>74)</sup>。大麻の使用は、用量依存的に遺伝子変異感受性、タバコの喫煙、アルコールの使用と関連し、頭頸部のがんのリスクを増大させるという<sup>75)</sup>。一方、1,650名の被験者を用いた大規模研究で、大麻と肺がんの間に正の相関はみられなかったとの報告もある<sup>76)</sup>。大麻使用と発がんの関連性について、タバコの使用と他の悪化要因となり得る因子を標準化しても、明確な相関性が確認されていないようである。現時点では、大麻の吸煙による呼吸機能と発がん性に対する悪影響と、タバコの喫煙による悪影響は異なると考えられている<sup>72)</sup>。

## 8. 大麻使用と他の薬物乱用

Kandel<sup>77)</sup> は、およそ 40 年前、大麻が他の違法薬物の使用や乱用につながる gateway drug であるという仮説を提唱した。以来、大麻に関する疫学調査では、gateway 仮説が検証されてきた。これまでの調査では、大麻の使用と他の違法薬物の使用との直接的な因果関係は限定的である。支持するデータとしては、ニュージーランドの 1,256 名の子どもを対象とした 25 年にわたる大規模な研究では、大麻の使用がコカインやヘロインを含む他の薬物の乱用の危険性に関連していると結論づけている<sup>78)</sup>。一方で、青少年の

調査では、早期の大麻の使用が後の問題のある薬物使用につながらないとする報告も存在する<sup>79, 80)</sup>。Vanyukov らによる gateway 仮説のレビューにおいて、gateway 仮説の限界として「初めて使用した薬物から、その後に使用した薬物の順番にのみ着目する」ため、大麻に曝露される時期の脳内の特別なメカニズムと依存形成の関連性にまでは言及していないと指摘している<sup>81)</sup>。したがって、gateway drug としての大麻の位置づけについては、大麻の経験時期と脳神経系の変化等の総合的なメカニズムの検討を加える等、更なる検証が必要である。

一方、436,206 名を対象としたコホート研究では、タバコの使用は、大麻使用の危険因子になることが示されている<sup>82)</sup>。同様に、850 名（14～24 歳）を対象とした解析では、大麻使用開始年齢が低いほど、後のアルコール飲酒問題へ発展する危険性が示されている<sup>83)</sup>。さらに、青少年 1,943 名を対象としたコホート研究では、中程度の大麻使用経験は、将来的に大麻の重度使用、覚せい剤やコカインの使用へ移行する危険性が高いことが示されている<sup>84)</sup>。

Blanco ら<sup>85)</sup>のグループは、34,653 名（18 歳以上）を対象としたコホート研究において、12 ヶ月以内の大麻使用は、大麻使用障害の発症リスクを高める（6.2 倍）ことを報告している<sup>85)</sup>。同様に、ニュージーランドの 1,265 名を対象としたコホート研究では、16～17 歳で週 50 回以上の大麻使用がある場合、他の違法薬物の乱用および依存へつながる危険性は、大麻未使用群と比較して 117.9 倍とされる<sup>78)</sup>。

大麻使用の頻度や期間は、その他の薬物依存形成との関連性があると考えられる。特に、青少年期からの大麻使用は、将来的に様々な薬物乱用と依存の問題を抱える危険性があると考えられる。

## 9. 青少年の大麻使用

大麻使用の結果生じる行動障害や認知機能低下の重症化については、大麻使用開始の年齢に起因する可能性が示唆されている。例えば、15 歳以下で大麻使用を開始した場合、注意力持続評価、衝動の制御、一般情報処理機能に障害が見られる<sup>86, 87)</sup>。これらの大麻による障害の発症は、15 歳以降から大麻の使用を始めた人では稀であるとされる<sup>86)</sup>。加えて、1,037 名の縦断的前向き出生コホート研究において、若年期に大麻の使用を開始した慢性的

な大麻使用者では、intelligence quotient (IQ) の低下と一般情報処理機能の低下が確認されている<sup>88)</sup>。若年期に大麻の使用を開始した人の IQ の低下は、大麻使用を中止してから少なくとも 1 年は持続することが報告されている<sup>88)</sup>。

現在までの疫学調査では、青少年からの大麻使用<sup>89)</sup> や高頻度の大麻使用<sup>90)</sup> により大麻依存症リスクが高まることが明らかになっている。大麻使用量との関連性については、Gruber ら<sup>87)</sup> による研究の中で、より若年で大麻使用を始めた被検者では、大麻の使用頻度は 2 倍、1 週間当たりの使用量は 3 倍であり、行動や認知機能障害への悪影響は多大であった。同様に、若年期に大麻使用を開始して生じる IQ の低下については、大麻の使用量が増えるほど低下の度合いが大きいとされる<sup>88)</sup>。さらに、検査時点で大量かつ慢性的に大麻を使用している被検者では、IQ 測定のためのスコアである短期記憶、長期記憶、情報処理速度は障害を受けていることも明らかになっている<sup>91)</sup>。

興味深い研究として、長期間の大麻使用により、重度の大麻使用障害と診断された患者における線条体のドパミン遊離機能について、PET による解析が行われている。その結果、大麻使用障害患者では線条体におけるドパミン遊離量は減少しており、大麻の使用頻度が多いほど、ドパミン遊離機能の低下は顕著であった。また、この機能低下と大麻使用障害による精神症状（陰性症状）の発現強度および学習機能低下には、正の相関性が確認されている<sup>92)</sup>。さらに、本研究での大麻使用障害患者の大麻使用開始年齢に着目してみると、16.3 歳となっており、青少年からの大麻使用により大麻の精神依存に陥り、長期間の使用が危険であることが警告されている<sup>92)</sup>。同様に、34,653 名（18 歳以上）を対象としたコホート研究において、12 ヶ月以内の大麻使用は、大麻使用障害の発症リスクを高める（6.2 倍）ことを報告している<sup>85)</sup>。同様に、大麻の使用量に依存して、物質使用障害の発症が増加することが明らかになっている。その中でも、大麻使用障害については 6.2 倍、アルコール依存形成は 1.9 倍、他の薬物依存症は 2.7 倍の発症リスクを示すとされる。以上の結果から、大麻の使用開始年齢、大麻の使用量および使用頻度が、その後の薬物依存形成や認知機能の障害の強さとの関係性があると考えられる。特に、青少年期からの大麻使用は、将来的に様々な薬物乱用と依存の問題を抱える危険性があると考えられる。

## 10. おわりに

大麻の薬物依存性に関しては、覚せい剤やコカインと比較すると軽度であるとの認識が強い。しかしながら、大麻の乱用を繰り返すことにより、薬物の摂取欲求が抑えられない渴望を生じ、大麻の精神依存に陥ることはまぎれもない事実である。また、大麻を長期間乱用することにより、記憶や認知に障害を及ぼし、さらに精神障害を発症するなどの健康被害を生じる危険性がある。こうした大麻乱用の危険性を十分に認識することが重要である。一方、近年、流通している大麻に含まれる $\Delta^9$ -THC量が増加していることが明らかになっている。2000年には $\Delta^9$ -THC量は平均5~7%程度であったものが、2014年では12%を超えるものも出現している<sup>93)</sup>。本邦で押収された大麻についても $\Delta^9$ -THC量は解析されており、2010年の結果では平均10%程度であり、最大では20%を超えるものも確認されている<sup>94)</sup>。このように、大麻の性質自体が変化しており、以前と比較して作用の強力な大麻が流通していることは確かであり、その乱用により重篤な健康被害の発生が懸念される。

### 文 献

- 1) Akutsu M : Current status of drug problems and drug analysis. *Yakugaku Zasshi* 139 : 693-697, 2019
- 2) Adams IB, Martin BR : Cannabis : Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 : 1585-1614, 1996
- 3) Billakota S, Devinsky O, Marsh E : Cannabinoid therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 32 : 220-226, 2019
- 4) Hall W, Solowij N : Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352 (9140) : 1611-1616, 1998
- 5) Hollister LE, Gillespie HK : Delta 8- and delta 9-tetrahydrocannabinol comparison in man by oral and intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 14 : 353-357, 1973
- 6) Block RI, Farinpour R, Braverman K : Acute effects of marijuana on cognition : Relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav* 43 : 907-917, 1992
- 7) Ramaekers JG, Kauert G, van RP, et al : High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 31 : 2296-2303, 2006
- 8) Ramaekers JG, Moeller MR, van Ruitenbeek P, et al : Cognition and motor control as

- a function of Delta 9-THC concentration in serum and oral fluid : Limits of impairment. *Drug Alcohol Depend* 85 : 1114–1122, 2006b
- 9) Kurzthaler I, Hummer M, Miller C, et al : Effect of cannabis use on cognitive functions and driving ability. *J Clin Psychiatry* 60 : 395–399, 1999
  - 10) Liguori A, Gatto CP, Robinson JH : Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav Pharmacol* 9 : 599–609, 1998
  - 11) Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, et al : Acute and residual effects of marijuana : Profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav* 37 : 561–565, 1990
  - 12) Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, et al : Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 60 : 777–784, 1998
  - 13) Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Treatment Episode Data Set (FEDS) : 2001–2011. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services. BHSIS Series S-65, HHS Publication No.(SMA) 13-4772. Rockville, MD : Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013
  - 14) Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Drug Abuse Warning Network, 2011 : National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. HHS Publication No.(SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville, MD : Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013
  - 15) Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health : Summary of National Findings. NSDUH Series H-46, HHS Publication No.(SMA) 13-4795. Rockville, MD : Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013
  - 16) Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, et al : Marijuana Treatment Project Research Group : Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 287 : 1123–1131, 2002
  - 17) Messinis L, Kyrianiidou A, Malefaki S, et al : Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 66 : 737–739, 2006
  - 18) Lisdahl KM, Price JS : Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *J Int Neuropsychol Soc* 18 : 678–688, 2012
  - 19) Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al : Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59 : 1337–1343, 2002
  - 20) Maldonado R : Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther* 95 : 153–164, 2002
  - 21) Justinova Z, Goldberg SR, Heishman SJ, et al : Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacol Biochem Behav*

81 : 285–299, 2005

- 22) Scherrer JF, Grant JD, Duncan AE, et al : Subjective effects to cannabis are associated with use, abuse and dependence after adjusting for genetic and environmental influences. *Drug Alcohol Depend* 105 : 76–82, 2009
- 23) Zeiger JS, Haberstick BC, Corley RP, et al : Subjective effects to marijuana associated with marijuana use in community and clinical subjects. *Drug Alcohol Depend* 109 : 161–166, 2010
- 24) Chait LD, Burke KA : Preference for high-versus low-potency marijuana. *Pharmacol Biochem Behav* 49 : 643–647, 1994
- 25) Singleton EG, Trotman AJ, Zavahir MT, et al : Determination of the reliability and validity of the Marijuana Craving Questionnaire using imagery scripts. *Exp Clin Psychopharmacol* 10 : 47–53, 2002
- 26) Wise RA : Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 51 : 13–22, 1998
- 27) Chen JP, Paredes W, Lowinson JH, et al : Strain-specific facilitation of dopamine efflux by delta 9-tetrahydrocannabinol in the nucleus accumbens of rat : An *in vivo* microdialysis study. *Neurosci Lett* 129 : 136–180, 1991
- 28) Wu X, French ED : Effects of chronic delta 9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons : An electrophysiological assessment. *Neuropharmacology* 39 : 391–398, 2000
- 29) Lupica CR, Riegel AC, Hoffman AF : Marijuana and cannabinoid regulation of brain reward circuits. *Br J Pharmacol* 143 : 227–234, 2004
- 30) Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al : Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 34 : 759–766, 2009
- 31) Budney AJ, Hughes JR : The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19 : 233–238, 2006
- 32) Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, et al : Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend* 86 : 22–29, 2007
- 33) Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, et al : Comparison of cannabis and tobacco withdrawal : Severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* 35 : 362–368, 2008
- 34) Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, et al : A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend* 92 : 48–54, 2008
- 35) Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, et al : A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict* 14 : 54–63, 2005
- 36) Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J : Cannabinoid tolerance and dependence :

- A review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 81 : 300–318, 2005
- 37) Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al : Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry* 17 : 643–649, 2012
- 38) Oviedo A, Glowa J, Herkenham M : Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain : A quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 616 : 293–302, 1993
- 39) Rodriguez de Fonseca F, Gorrit MA, Fernandez-Ruiz JJ, et al : Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 47 : 33–40, 1994
- 40) Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, et al : Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Dtsch Arztbl Int* 106 : 464–467, 2009
- 41) Maremmani I, Lazzeri A, Pacini M, et al : Diagnostic and symptomatological features in chronic psychotic patients according to cannabis use status. *J Psychoactive Drugs* 36 : 235–241, 2004
- 42) van Gastel WA, Wigman JT, Monshouwer K, et al : Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence : Findings from a Dutch survey. *Addiction* 107 : 381–387, 2012
- 43) van der Meer FJ, Velthorst E, Meijer CJ, et al : Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis : Impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Curr Pharm Des* 18 : 5036–5044, 2012
- 44) Griffith-Lendering MF, Wigman JT, Prince van LA, et al : Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence : A TRAILS study. *Addiction* 108 : 733–740, 2013
- 45) Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, et al : Cannabis and schizophrenia : A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2 (8574) : 1483–1486, 1987
- 46) Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, et al : Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses : 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med* 42 : 1321–1328, 2012
- 47) Degenhardt L, Hall W, Lynskey M : Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 71 : 37–48, 2003
- 48) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al : Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969 : Historical cohort study. *BMJ* 325 : 1199–1201, 2002
- 49) van Os J, Bak M, Hanssen M, et al : Cannabis use and psychosis : A longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 156 : 319–327, 2002

- 50) Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al : Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330 : 11-16, 2004
- 51) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al : Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective study. *BMJ* 325 : 1212-1213, 2002
- 52) Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N : Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 33 : 15-21, 2003
- 53) Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al : Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes : A systematic review. *Lancet* 370 : 319-328, 2007
- 54) Mullin K, Gupta P, Compton MT, et al : Does giving up substance use work for patients with psychosis? : A systematic meta-analysis. *Aust NZ J Psychiatry* 46 : 826-839, 2012
- 55) Pelayo-Teran JM, Suarez-Pinilla P, Chadi N, et al : Gene-environment interactions underlying the effect of cannabis in first episode psychosis. *Curr Pharm* 18 : 5024-5035, 2012
- 56) Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, et al : Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res* 134 : 37-42, 2005
- 57) Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM : Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 100 : 354-366, 2005
- 58) Kuepper R, van OJ, Lieb R, et al : Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms : 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 342 : d738, 2011
- 59) Minozzi S, Davoli M, Bargagli AM, et al : An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis : Discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev* 29 : 304-317, 2010
- 60) Horwood L, Fergusson D, Coffey C, et al : Cannabis and depression : An integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 126 : 369-378, 2012
- 61) Arendt M, Munk-Jorgensen P, Sher L, et al : Mortality following treatment for cannabis use disorders : Predictors and causes. *J Subst Abuse Treat* 44 : 400-406, 2013
- 62) Benowitz NL, Jones RT : Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion. *Clin Pharmacol Ther* 18 : 287-297, 1975
- 63) Capriotti RM, Foltin RW, Brady JV, et al : Effects of marijuana on the task-elicited physiological response. *Drug Alcohol Depend* 21 : 183-187, 1988
- 64) Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, et al : Triphasic blood pressure responses to cannabinoids : Do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol* 165 : 2073-2088, 2012
- 65) Wagner JA, Varga K, Kunos G : Cardiovascular actions of cannabinoids and their

- generation during shock. *J Mol Med* 76 : 824-836, 1998
- 66) Pacher P, Batkai S, Kunos G : The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 58 : 389-462, 2006
- 67) Benowitz NL, Jones RT : Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. *J Clin Pharmacol* 21 (8-9 Suppl) : 214S-223S, 1981
- 68) Hollister LE : Health aspects of cannabis. *Pharmacological Rev* 38 : 1-20, 1986
- 69) Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al : Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 103 : 2805-2809, 2001
- 70) Gong H Jr, Tashkin DP, Simmons MS, et al : Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther* 35 : 26-32, 1984
- 71) Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, et al : Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 307 : 173-181, 2012
- 72) Lee MH, Hancox RJ : Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* 5 : 537-546, 2011
- 73) Tashkin DP : Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis* 63 : 93-100, 2005
- 74) Fung M, Gallagher C, Machtay M : Lung and aeo-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 85 : 140-142, 1999
- 75) Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al : Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8 : 1071-1078, 1999
- 76) Tashkin DP, Zhang ZF, Greenland S, et al : Marijuana use and lung cancer : Results of a case-control study. Abstract #A 777, American Thoracic Society Meeting, 2006, 24
- 77) Kandel D : Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 190 : 912-914, 1975
- 78) Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ : The developmental antecedents of illicit drug use : Evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 96 : 165-177, 2008
- 79) Kandel DB, Chen K : Types of marijuana users by longitudinal course. *J Stud Alcohol* 61 : 367-378, 2000
- 80) Van Gundy K, Rebello CJ : A life-course perspective on the "gateway hypothesis." *J Health Soc Behav* 51 : 244-259, 2010
- 81) Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP, et al : Common liability to addiction and "gateway hypothesis" : Theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend* 123 (Suppl 1) : S3-S17, 2012
- 82) Mayet A, Legleye S, Beck F, et al : The gateway hypothesis, common liability to addictions or the route of administration model A : Modelling process linking the

- three theories. *Eur Addict Res* 22 : 107–117, 2016
- 83) Buu A, Dabrowska A, Heinze JE, et al : Gender differences in the developmental trajectories of multiple substance use and the effect of nicotine and marijuana use on heavy drinking in a high-risk sample. *Addict Behav* 50 : 6–12, 2015
- 84) Patton GC, Coffey C, Lynskey MT, et al : Trajectories of adolescent alcohol and cannabis use into young adulthood. *Addiction* 102 : 607–615, 2007
- 85) Blanco C, Rafful C, Wall MM, et al : Towards a comprehensive developmental model of cannabis use disorders. *Addiction* 109 : 284–294, 2014
- 86) Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, et al : Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry* 198 : 442–447, 2011
- 87) Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, et al : Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav* 26 : 496–506, 2012
- 88) Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al : Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 109 : E2657–E2664, 2012
- 89) Anthony JC : The epidemiology of cannabis dependence. (Roffman RA, Stephens RS, eds : *Cannabis dependence : Its nature, consequences and treatment.*) Cambridge, Cambridge University Press, 2006, 58–105
- 90) van der Pol P, Liebregts N, de Graaf R, et al : Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence : A three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 133 : 352–359, 2013
- 91) Fried PA, Watkinson B, Gray R : Neurocognitive consequences of marihuana : A comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 27 : 231–239, 2005
- 92) van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, et al : Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Mol Psychiatry* 22 : 68–75, 2017
- 93) ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, et al : Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995–2014) : Analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry* 79 : 613–619, 2016
- 94) Tsumura Y, Aoki R, Tokieda Y, et al : A survey of the potency of Japanese illicit cannabis in fiscal year 2010. *Forensic Sci Int* 221 : 77–83, 2012
- 95) Hollister LE : Cannabis. (Literature review). *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 78 : 108–118, 1988
- 96) Institute of Medicine, Division of Health Sciences Policy. *Marijuana and Health : Report of a Study by a Committee of the Institute of Medicine, Division of Health Sciences Policy.* Washington DC, National Academy Press, 1982
- 97) Gonzalez R : Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev* 17 : 347–361, 2007

# IV 大麻草由来成分やその類似成分を用いた医薬品

鈴木 勉

## 1. はじめに

大麻草は主成分として $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール ( $\Delta^9$ -THC) やカンナビジオール (CBD) などを含有しており、これらの抽出物や合成品が医薬品として使用されている海外の事例を、以下に解説する。

## 2. Nabiximols (Sativex<sup>®</sup>)の臨床<sup>1)</sup>

ナビキシモルズ (サティベックス<sup>®</sup>) は $\Delta^9$ -THC 27 mg/mL (*Cannabis sativa* L. 抽出物由来) とカンナビジオール (CBD) 25 mg/mL (*Cannabis sativa* L. 抽出物由来) の合剤で、無水エタノール、プロピレングリコール、ペパーミントオイルを添加した口腔内スプレーであり、米国やカナダで医薬品として使用されている。

### 1) 作用

$\Delta^9$ -THC は中枢神経系に複雑な作用を及ぼす。表1に示すように、生体内にはカンナビノイド (CB) 受容体のサブタイプである CB<sub>1</sub>と CB<sub>2</sub>受容体が分布しており、 $\Delta^9$ -THC は CB<sub>1</sub>と CB<sub>2</sub>受容体の作動薬として働く<sup>2)</sup>。それにより、視覚・聴覚の異常、気分の変化、認知能力および記憶力の低下、情動を制御する能力の低下、および現実の認識（特に時間感覚）の変化がもたらされる。さらに、暗示へのかかりやすさ、感情の起伏の消失、自発性の低下などを誘発する。これらの作用の強弱は、使用者の性格や気分、期待感、そして環境などにより大きく左右される。また、 $\Delta^9$ -THC は精神的依存のみを形成するとされていたが、最近では身体的依存も形成することが示唆されている。このように、 $\Delta^9$ -THC は乱用される可能性のある成分であり、本邦では「麻薬及び向精神薬取締法」により規制されている。一方、大麻（大麻

表1 カンナビノイド受容体

	CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>
タイプ	中枢型	末梢型
内因性リガンド	anandamide	anandamide
選択的作動薬	arachidonoyl-2-chloroethyl amide arachidonoylcyclopropylamide	HU308*, L759633*, L759656*
選択的拮抗薬	SR141716A*, LY320135*	SR144528*, AM630*
共役	Gi/o	Gi/o

カンナビノイド受容体は7回膜貫通型、G蛋白質共役型受容体であり、アデニル酸シクラーゼを阻害してc-AMPの産生を減少させる。CB受容体は中枢型のCB<sub>1</sub>と末梢型のCB<sub>2</sub>受容体に分類されている。CB<sub>1</sub>受容体は認知や記憶に関わる海馬や大脳皮質に多く分布し、さらに運動の制御に関与している大脳基底核、黒質、小脳などにも多く分布している。したがって、カンナビノイドの中枢薬理作用や精神依存はCB<sub>1</sub>受容体を介して発現すると考えられる。※は化学名で表わし合成カンナビノイドを示す。

草) 自体は「大麻取締法」により規制されている。

CBDはCB<sub>1</sub>やCB<sub>2</sub>受容体に結合しないので、精神作用を示さない。CBDは5-HT<sub>1A</sub>受容体の部分作動薬でもあり、抗うつ、抗不安や神経細胞保護などの作用に関わっている可能性がある。また、PPAR $\gamma$ 受容体の作動薬でもあり、細胞内カルシウムの放出に関わっている。CBDはTHCの作用を一部拮抗する。

## 2) 有効性を示す疾患

多発性硬化症では、他の治療では十分な効果がなく、ナビキシモルズの初回治療で有意な改善がみられる成人患者において、攣縮症状を緩和する補助的治療薬として有効である。また、多発性硬化症の成人患者において、神経障害性疼痛の症状を緩和する鎮痛補助薬としても有効な場合がある。さらに、成人進行性がん患者で、安静時の持続痛に対して強オピオイド鎮痛薬による治療法が行われており、最高忍容量を用いている中等度から重度の痛みに対し、鎮痛補助薬として有効な場合がある。

## 3) 禁忌

大麻成分は、頻脈および起立性低血圧を含む血圧の一時的な変化などの心

臓血管系に影響を及ぼす。ナビキシモルズは、虚血性心疾患、不整脈、制御不良な高血圧または重度の心不全等の重篤な心血管疾患がある患者では禁忌である。

統合失調症または精神疾患の病歴のある患者、またはこれらの家族歴（統合失調症および情動系の精神病を含む）を有する患者でも禁忌である。また、投与により、精神疾患様症状や自殺念慮が認められる患者では使用を中止し、患者の精神状態が正常に戻るまで、注意深い経過観察が必要である。

投与により、混乱または見当識障害がみられる場合も、ナビキシモルズの使用を中止する。小児および18歳未満の青少年にも投与してはいけない。さらに、遺伝的影響も明らかではないので、妊娠の可能性のある女性または子の出生を希望する男性と、妊娠中または授乳中の女性にも投与してはいけない。

$\Delta^9$ -THCは、身体的および精神的依存を引き起こし、乱用される可能性のある向精神薬である。嗜好用大麻にも $\Delta^9$ -THCが含まれており、一部の使用者において依存性があることが知られている。また、ナビキシモルズには $\Delta^9$ -THCが含まれているため、アルコール乱用や依存症を含む薬物乱用の既往歴のある患者では注意が必要である。乱用患者では複数の物質の乱用は一般的であり、同じ活性成分を含むマリファナは頻繁に乱用される物質である。したがって、ナビキシモルズは薬物中毒および乱用傾向を有する患者には推奨されない。

#### 4) 副作用

失見当識（錯乱）、幻覚、妄想または精神疾患様症状がみられることがある。また、ナビキシモルズの服用により、自殺念慮および抑うつ症状が報告されている。多発性硬化症患者においては、見当識障害（4.1%）、うつ気分を含めた抑うつ（2.9%）、解離（1.7%）、陶酔感（2.2%）、幻覚（0.9%）、幻聴（0.2%）、幻想（0.1%）、偏執病（0.5%）、および自殺念慮（0.5%）などの有害事象が報告されている。長期間追跡した多発性硬化症患者集団でのうつ症状の発生率は、一般的発症率と差がないが、ナビキシモルズの投与と自殺念慮の因果関係を否定することはできない。

#### 5) 使用上の注意

中枢神経系に対して相加的または相乗的な影響を及ぼす可能性があるた

め、他の向精神薬、鎮静薬や催眠薬と併用すべきでない。もし併用するとしても慎重に使用すべきである。さらに、ナビキシモルズがフェンタニル、アルフェンタニルおよびスフェンタニルなどのフェンタニル誘導体を含有する医薬品を使用している患者に投与される場合には、慎重な用量設定およびモニタリングが推奨される。

また、精神的および身体的能力を損なうことがあるので、車の運転や危険を伴う機械の操作の前に服用してはならない。もしくは従事しない。

ナビキシモルズは口腔内スプレーとして使用されるため、口腔粘膜の定期検査が推奨される。短期間および長期間の使用により適用部位が刺激され、炎症が一般的にみられるので、痛みや炎症を起こした粘膜にナビキシモルズを噴霧し続けないように注意しなければならない。

### 3. Dronabinol (Marinol<sup>®</sup>)の臨床<sup>③</sup>

#### 1) 作用

ドロナビノール ((–) trans-Δ<sup>9</sup>-THC) は合成Δ<sup>9</sup>-THCである。実験動物を用いた薬理学的研究から、ドロナビノールは大麻と同一の薬理作用を持つわけではないことが明らかにされている。大麻は、カンナビジオール、カンナビゲロール、カンナビノール、カンナビクロメーネ、オリベトールなど、他の薬理活性を持つ物質も含有している。

#### 2) 有効性を示す症状

ドロナビノールは、がん化学療法による嘔気・嘔吐の改善と、エイズによる食欲不振を緩和する効果を示すことが明らかにされている。しかし、がんによる食欲不振に対しては効果を示さなかったことが、無作為化比較対照試験で報告されている。

ドロナビノールは、がん化学療法による突発的な嘔気・嘔吐に対する治療に用いられてきたが、予防のために用いる薬物ではない。ドロナビノール 5~15 mg を3~6時間ごとに内服する。予防的に投与する薬物の第一選択薬は 5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、メトクロプラミド、コルチコステロイドである。他のタイプの嘔気・嘔吐に対するカンナビノイドの効果は弱いとされている。

エイズによる食欲不振の緩和には、ドロナビノール 2.5 mg/回、1 日 2 回、一般的に昼食前と夕食前に内服する。3 日以内に症状が改善されず、副

作用が認められる場合は、夕食前または就寝前のドロナビノール 2.5 mg 内服に減量する。副作用が認められない場合にはドロナビノール 20 mg まで徐々に增量すると良い結果がもたらされることがある。

がん患者におけるドロナビノール 20 mg の鎮痛効果は、コデインで得られる効果にほぼ匹敵するが、副作用のため一般的には使用しにくい。一方、多発性硬化症患者における臨床試験では、ドロナビノール 10 mg の連日投与で、統計学的に有意な鎮痛効果が得られ、副作用による脱落症例もなかつた。しかし、治療抵抗性の神経障害性疼痛の患者 8 名に対する非盲検試験では、それぞれの患者個別にドロナビノールの投与量を調節しても痛みの緩和は認められず、副作用によって 7 名が治療を中止している。その他の様々な痛みを訴えている患者に、ドロナビノール 20 mg を投与しても痛みを緩和しなかつた。また、ドロナビノールがモルヒネの鎮痛効果に対し部分的に拮抗していることも示唆されている。また、ある症例報告で、膀胱炎による慢性痛を訴えている女性にドロナビノール 2.5 mg を隔日投与したところ、痛みの緩和を持続させたと記載されている。

### 3) 副作用

ドロナビノールの副作用として、ハイな状態（笑いやすい）、高揚感、恍惚的な覚醒、繊細な協調運動の軽度な異常、他人との相互活動関係のわずかな歪み）が服用している患者の約 80% に起きる。最も頻度の高い副作用は（3～10%）、中枢神経系に対する作用（浮動性めまい、多幸感、偏屈症的考え方、眠気、異常な思考）である。稀な副作用は（0.3～1%）、抑うつ、悪夢、言語障害、耳鳴りである。

ドロナビノールは低血圧、高血圧、失神、頻脈、心悸亢進、血管拡張、顔面紅潮、嘔気・嘔吐、腹痛、口腔内乾燥（口渴）、発疹を起こす可能性がある。

### 4) 使用上の注意

心疾患を持つ患者に投与する場合は注意が必要である。鎮痛薬、睡眠薬、また他の向精神薬とドロナビノールの併用は、鎮静作用と中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。高齢者は、ドロナビノールの精神活性作用に対する感受性が、若年者より高い可能性がある。薬物乱用、躁病、抑うつ、統合失調症、その他の精神疾患の既往のある患者にドロナビノールを投与する場合には注意が必要である。

## 4. Nabilone (Cesamet<sup>®</sup>) の臨床

### 1) 作用

ナビロン（セサメット<sup>®</sup>）は、 $\Delta^9$ -THC と化学構造が類似した合成カンナビノイドである。制吐作用があり、また、鎮静作用および向精神作用を有する。

経口投与後 2 時間以内に、ナビロンおよびその代謝産物はピーク血漿濃度に達する。ナビロンの血漿中半減期は約 2 時間であった。ナビロンおよびその代謝産物は、主に糞便中（約 65%）に排泄され、主要な排泄経路は胆管系である。それより量は少ないが、尿中（約 20%）にも排泄される。

### 2) 有効性を示す症状

がん患者において、がん化学療法に伴う恶心および嘔吐の緩和に有効であることがわかっている。

投与用量は、1 mg または 2 mg を 1 日 2 回投与する。初回用量は、抗がん剤の投与を開始する前夜に投与する。2 回目の投与は、通常、化学療法の 1~3 時間前に行う。ナビロンの投与は、必要に応じて、抗がん剤の投与後 24 時間まで継続することができる。最大推奨用量は、分割用量で 6 mg である。

### 3) 副作用

ナビロンの副作用とその発生率は、眠気（66.0%）、回転性めまい（58.8%）、精神的高揚感（38.8%）、口渴（21.6%）、抑うつ（14.0%）、運動失調（12.8%）、霧視（12.8%）、感覚障害（12.4%）、食欲不振（7.6%）、無力（7.6%）、頭痛（7.2%）、起立性低血圧（5.2%）、多幸感（4.0%）、および幻覚（2.0%）であった。また、1% 未満の発症率で、頻脈、振戦、失神、悪夢、時間知覚の歪み、混乱、解離、不快気分、精神病性反応、および痙攣が認められた。

ナビロンの精神状態に及ぼす有害反応は、治療を中止してから 48~72 時間持続することがある。仰臥位および起立時に心拍数を上昇させ、起立性低血圧を引き起こすため、高齢者および高血圧患者や心臓病患者へのナビロンの投与は慎重に行う。

ナビロンにより精神症状が発現した場合、患者の様子をできるだけ見守るようにする。中等度の精神症状および不安反応については、言葉による支援

と慰めで十分である。より重症な症例では抗精神病薬が有用なこともある。

#### 4) 使用上の注意

重度の肝機能障害を有する患者および非精神病性情動障害の既往歴がある患者には、ナビロンを極めて慎重に使用すべきである。アルコール、鎮静薬、催眠薬などと併用すると、これらの作用が増強されるので併用してはならない。妊娠中もしくは授乳中の女性や小児への投与に関する安全性は確立されていないため、妊娠中の患者、授乳中の患者、および小児患者にナビロンを投与してはならない。

また、精神的および身体的能力を損なうことがあるので、車の運転や危険を伴う機械の操作の前に服用してはならない。もしくはナビロンの効果がなくなるまで、自動車の運転もしくは危険な作業を行ってはならない。

### 5. おわりに

---

大麻自身は医薬品としては承認されていない。しかし、大麻の成分（ $\Delta^9$ -THC）や合成された物質（ドロナビノールやナビロン）の有効性と安全性が検討され、医薬品として米国やカナダで承認されて使用されているので紹介した。

### 文 献

- 1) <https://www.bayer.ca › omr › online › sativex-pm-en>
- 2) 谷村あさみ、橋本谷祐輝、狩野伸、内因性カンナビノイドによる逆行性シナプス伝達調節のメカニズム、生化学 83, 704-714 (2011)
- 3) [https://pdf.hres.ca › dpd\\_pm](https://pdf.hres.ca › dpd_pm)
- 4) [https://pdf.hres.ca › dpd\\_pm](https://pdf.hres.ca › dpd_pm)

# V 大麻と危険ドラッグ

船田正彦

## 1. はじめに

近年、危険ドラッグの乱用が拡大しており、乱用が原因とされる意識障害や呼吸困難などにより救急搬送されるケースや交通事故が頻発し、大きな社会問題となっている。危険ドラッグとして流通している製品としては、その形状により、「パウダー系=粉末」、「リキッド系=液状」および「植物系=植物片に混在（いわゆる脱法ハーブ）」の3タイプの存在が知られている（図1）。製品には中枢作用を示す化学物質（薬物）が含まれており、この混在する薬物が様々な健康被害の発生に関わっている。

本稿では、危険ドラッグとして流通している合成カンナビノイドを中心とした代表的な危険ドラッグについて整理し、その生体に及ぼす危険性と規制の現状について解説する。

## 2. 危険ドラッグとは

本邦では、覚せい剤や麻薬などのヒトにおいて乱用される薬物は、「覚せい剤取締法」、「麻薬及び向精神薬取締法（麻向法）」および「医薬品医療機器等法（旧薬事法）」など、それぞれの法律によって厳格に規制されている。この法律は薬物の化学構造ごとに厳密に規定される。こうした規制されている薬物と化学構造がわずかに異なる薬物に目を付け、販売されている製品が危険ドラッグである。製品は粉末、液状および植物片に混在させたものと様々であるが、含まれる薬物は麻薬や覚せい剤と類似の作用を有する。販売する側は、こうした未規制の薬物を含有する製品を“規制薬物は含まない「合法ドラッグ」と称して販売し、その乱用が急激に拡大したのである。「合法ドラッグ」という呼称は、この物質が「法的に使用が許可されている、安全性が保



図1 危険ドラッグの検出から規制

流通している製品の形状は大きく3タイプあり、「パウダー系=粉末」、「リキッド系=液状」および「植物系=植物片に混在（脱法ハーブ）」が存在する。

「医薬品医療機器等法」に基づく規制では「指定薬物」、「麻薬及び向精神薬取締法」では「麻薬」になる。

証されている」という誤った認識をさせるための販売側の戦略であるため、行政機関では、2005年以降、こうした製品を「合法ドラッグ」という用語から、「違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）」という用語に統一し、乱用防止に取り組んできた。2014年6月には、こうした違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）使用に伴う重大な交通事故が発生し、これを機に「脱法ド

ラッグ」という用語から、「危険ドラッグ」という用語に統一されるに至った。

現在のところ、危険ドラッグの取り締りについては、(1)「医薬品医療機器等法」による無承認無許可医薬品としての取り締まり、(2)「医薬品医療機器等法」による指定薬物の制度、(3)「麻薬及び向精神薬取締法」による規制」、この三段階の規制の網がかけられている(図1)。

### 3. 危険ドラッグの種類とその健康被害

#### 1) 合成カンナビノイド

脱法ハーブは、大麻と類似作用を示すものの「規制されている成分や薬物を含まない製品」として、その流通拡大は世界的な薬物乱用問題となつた<sup>1, 2, 3)</sup>。脱法ハーブの吸煙によって、意識障害や呼吸困難を引き起こすことが報告され、乱用によって重篤な健康被害を引き起こすことが明らかになつた<sup>3, 4)</sup>。そこで、脱法ハーブに混在する化学物質の解析が実施された。解析の結果、大麻の精神活性成分である $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) および大麻草自体が検出される例はごく僅かであり、「合成カンナビノイド」と呼ばれる薬物が検出された<sup>3, 5, 6)</sup>。この合成カンナビノイドを含む脱法ハーブを吸煙することによって、大麻と類似の作用が発現していたのである。

合成カンナビノイドの作用点は、生体に存在するカンナビノイド受容体である。現在のところ、カンナビノイド受容体はカンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体およびカンナビノイドCB<sub>2</sub>受容体の存在が明らかになっている<sup>2, 7)</sup>。その生体内分布は大きな違いがあり、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体は主に中枢神経系に分布しており、カンナビノイドCB<sub>2</sub>受容体は主に免疫担当細胞に存在していることが確認されている<sup>2, 7)</sup>。脳内のカンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体の分布としては、大脑皮質、海馬、線条体などに存在しており、陶酔感、多幸感などの情動、記憶および認知機能の調節に関わるとされる。このように、脳内カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体は、中枢作用の発現において重要な役割を果たしており、特に薬物乱用に密接に関わると考えられている<sup>7, 8)</sup>。

現在までに危険ドラッグ（脱法ハーブ）製品から検出された合成カンナビノイドを調べると、HU-210などは $\Delta^9$ -THCの基本骨格を利用したいわゆるプロトタイプの化合物であり、流通初期に検出されており、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体およびカンナビノイドCB<sub>2</sub>受容体に対して非常に高い親和性

を有し、その作用は極めて強力である<sup>7, 8)</sup>。同様に、cyclohexylphenol 誘導体である CP-47,497 や CP-47,497-C8 といった合成カンナビノイドも検出されている<sup>1, 4)</sup>。これらの化合物は、 $\Delta^9$ -THC の鎮痛作用に着目した構造活性相関の研究の一環として合成された化学物質であり、その薬理作用が保証されているため、悪用されるケースが多い（図 2）。

代表的な脱法ハーブである Spice 製品の流通初期において、最も多く検出された合成カンナビノイドとしては naphthoylindole 誘導体の JWH-018 である<sup>2, 9)</sup>。JWH-018 は大麻と類似の無動状態および体温下降などを示すが、そのカンナビノイド CB<sub>1</sub>受容体に対する親和性は  $\Delta^9$ -THC の 4 倍以上であり、JWH-018 の作用は非常に強力である。現在、JWH-018 は合成カンナビノイド作用比較の標準品になっている<sup>2, 7, 9)</sup>。本邦において、JWH-018 は 2012 年より「麻薬」として規制された。JWH-018 の規制に伴い、脱法ハーブに混在する合成カンナビノイドについては、JWH-018 の構造をわずかに改変した naphthoylindole 誘導体に属する化合物群（JWH-122, JWH-210, AM-2201, AM-1220 など）が数多く検出されるようになり、規制と流通の「いたちごっこ」が問題となった<sup>5, 6)</sup>。この naphthoylindole 誘導体は、2013 年より包括指定の対象となり、700 種類を超える物質が規制に至った。その後、naphthoylindole 誘導体は全く検出されなくなり、最近では 2014 年の事故に関与したとされる 5-fluoro-AMB や AB-CHMINACA などの異なる基本骨格を有する新規の合成カンナビノイドが流通しており、刻々と成分が変化している状況である<sup>5, 6)</sup>。

危険ドラッグ乱用によって発現する症状に関しては、含まれる薬物により異なるが、合成カンナビノイドを含む製品では、一過性の嘔気・嘔吐、呼吸困難、頻脈、痙攣を引き起こす例や、死亡例も報告されている。精神症状としては、多幸感や陶酔感の発現および幻覚などの意識障害、不安や焦燥感によりパニック発作を引き起こす例も認められている<sup>1, 3, 4)</sup>。また、合成カンナビノイドを含む製品の 8 カ月以上の継続使用により、薬物依存症を発症し、幻聴や被害妄想を伴う精神病性障害の発現が確認された例が報告されている<sup>10)</sup>。基礎研究では、合成カンナビノイドの作用点であるカンナビノイド CB<sub>1</sub>受容体欠損マウス（CB<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウス）が有害作用の評価および機能解析に利用されている<sup>8)</sup>。生体にカンナビノイド CB<sub>1</sub>受容体を持たないマウスでは、薬物依存性を示す合成カンナビノイドの自己投与が完全に抑制されることから、合成カンナビノイドの精神依存形成において、カン

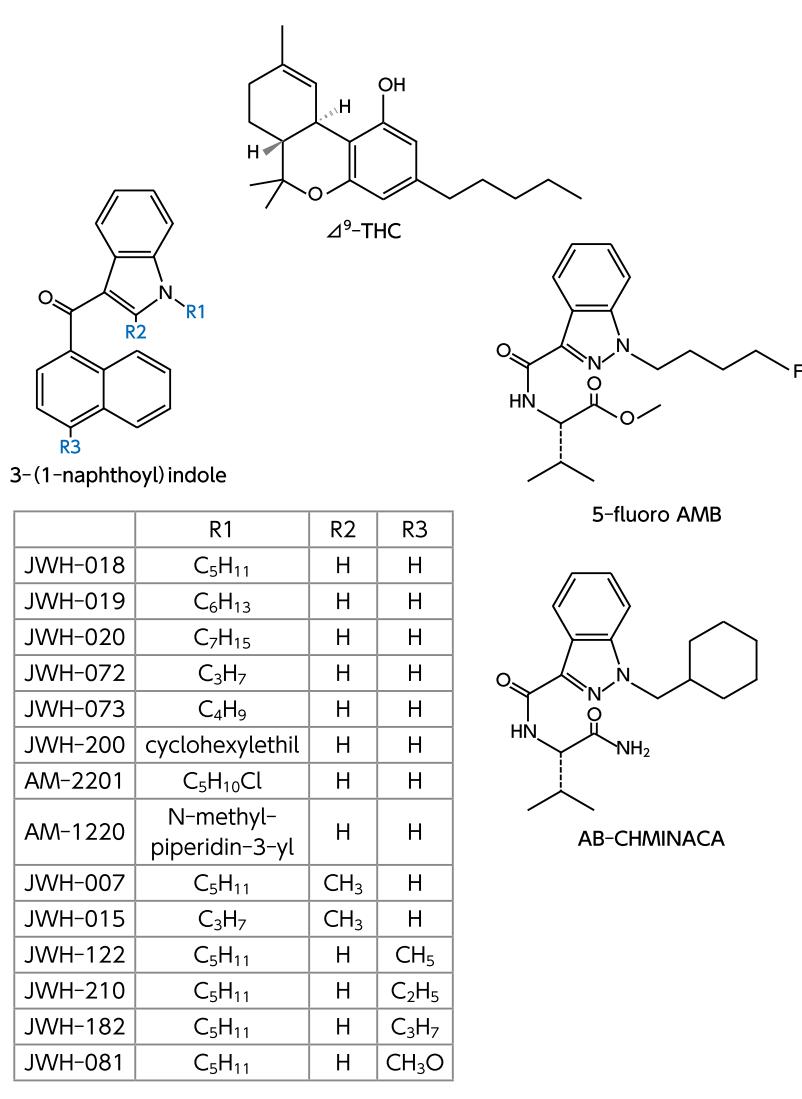


図2 合成カンナビノイド

大麻由来の精神活性物質は $\Delta^9$ -THCである。合成カンナビノイドとして、naphthoylinole誘導体、5-fluoro-AMB、AB-CHMINACAなどが検出されている。R1、R2、R3は置換基。

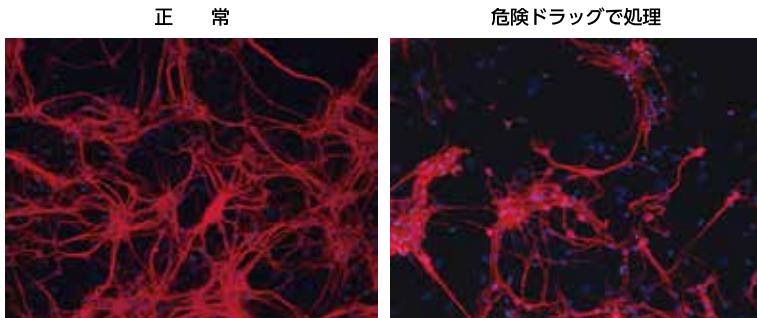


図3 危険ドラッグの細胞毒性

マウスの脳神経培養細胞を利用した毒性試験の結果、培養細胞に危険ドラッグ抽出成分（合成カンナビノイド含有）を添加したところ、わずか2時間後に細胞数の減少および消失が確認され、非常に強力な細胞毒性を示した。神経細胞はMAP-2抗体で染色した。

ナビノイドCB<sub>1</sub>受容体が重要な役割を有することが明らかになっている<sup>8)</sup>。合成カンナビノイド乱用による重篤な健康被害の発生は、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体に対する親和性強度と相関性があるとされる<sup>4, 7, 8)</sup>。

同様に、合成カンナビノイドの細胞毒性に関する基礎研究から、強力な毒性の発現が確認されている。マウスの脳由来初代神経培養細胞を利用した検討から、合成カンナビノイドの添加により、わずか2時間後において細胞数の減少および神經線維の消失が確認され、非常に強力な細胞毒性を示すことが明らかになっている（図3）<sup>11)</sup>。細胞毒性の発現においては、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体が重要な役割を果たしていることが明らかになっている。さらに、この細胞毒性の発現には、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体一カスパーゼシグナルを介するアポトーシス誘導シグナル伝達経路が関与することが確認されている<sup>11)</sup>。ヒト脳神経系に対する影響は未だ明らかになっていないが、危険ドラッグに含まれている成分は、ヒトの脳神経系においても強力な毒性を発現させる危険性があると考えられる。

## 2) カチノン系化合物

「粉末」、「リキッド系」および「植物系」危険ドラッグに含まれる成分として、覚せい剤と類似の中枢興奮作用を示す「カチノン系化合物」の混在も確認されている。「バスソルト（入浴剤）」、「フレグラランスパウダー」、「植物活

性薬」などと偽装されて販売されている場合が多い。カチノン系化合物としては、mephedrone, methedrone,  $\alpha$ -PVP および MDPV などが検出されている<sup>12)</sup>。カチノン系化合物の作用点は、モノアミン神経の終末部位に存在するモノアミントransポーターである。モノアミントransポーターは、取り込まれる神経伝達物質により、ドパミントransポーター (DAT), セロトニントransポーター (SERT), ノルアドレナリントransポーター (NET) の 3 タイプが存在している。カチノン系化合物は、3 つのtransポーターすべてに対して結合能を有し、再取り込みを阻害することが明らかになっている<sup>13)</sup>。特に、ドパミントransポーター (DAT) およびセロトニントransポーター (SERT) を介する再取り込み阻害作用に基づく、側坐核内ドパミン遊離およびセロトニン遊離の増加は、中枢興奮作用および精神依存形成に重要である<sup>14)</sup>。この様に、カチノン系化合物は、覚せい剤と同様に脳内ドパミン神経系等の制御を通じて中枢興奮作用、陶酔感を示すとされる<sup>13, 14)</sup>。こうした薬物が混在した製品を乱用することを契機に、薬物依存症に陥る危険性は極めて高いと考えられる。また、毒性に関する基礎研究から、カチノン系化合物である MDPV の処置により側坐核および海馬において細胞死が誘導されることが報告されている<sup>15)</sup>。カチノン系化合物は、合成カンナビノイド同様、薬物依存性と毒性を有する危険な化合物であることが証明されている。

#### 4. 危険ドラッグの包括指定

危険ドラッグ蔓延の一因として、特定の薬物を規制しても類似の構造を有する薬物が次々に登場する悪循環が挙げられる。これは、販売する側が、未規制で薬理作用が推定可能な薬物に注目しているからである。新たな未規制物質を含む危険ドラッグが次々に現れ、乱用される状況に迅速に対応するためには、類似の構造を有する薬物を一括で規制する手法の導入が必須である。本邦では、化学構造の一部が共通する物質群をまとめて指定薬物に追加する「包括指定」が導入された。平成 25 年 3 月 22 日、本邦の薬物対策としては初めての包括指定が施行された。対象は合成カンナビノイドであり、JWH-018 などの (1H—インドール—3—イル) (ナフタレン—1—イル) メタノンという基本骨格を有する物質が指定薬物として規制対象になった(図 4)。合成カンナビノイドの 772 物質が規制に至った(当時、指定範囲

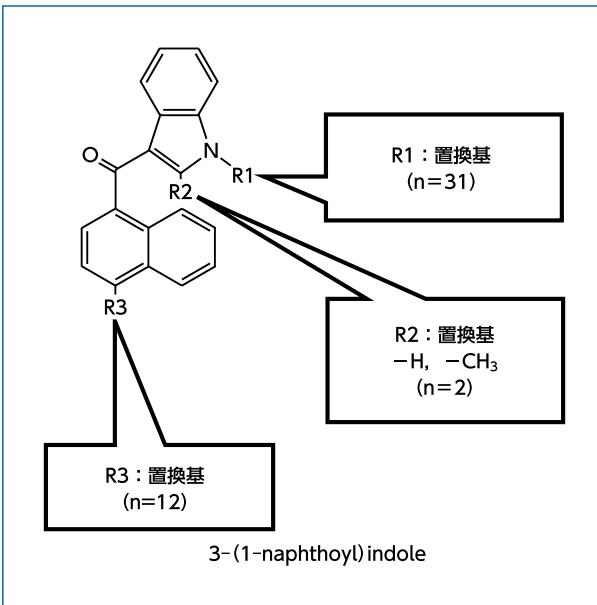


図4 合成カンナビノイドの包括指定

対象は JWH-018 などの (1H—インドール—3—イル) (ナフタレン—1—イル) メタノンという基本骨格を持つ物質である。化学構造は、置換基 R1、置換基 R2、置換基 R3 の組み合わせとなり、合成カンナビノイドの 772 物質が規制に至った（指定範囲に含まれる 775 物質から麻薬に指定されている 3 物質を除く：平成 25 年 3 月 22 日当時）。

に含まれる 775 物質から麻薬に指定されている 3 物質を除く）。本規制の導入により、包括指定の対象となった基本骨格を有する合成カンナビノイドの流通は減少した。次に、力チノン系化合物をターゲットにしたものとして、平成 25 年 12 月 13 日に、指定薬物として新たに力チノン系化合物を包括的に指定する省令が公布され、平成 26 年 1 月 12 日から施行された。力チノン系化合物についての包括指定の物質数は、495 物質（施行当時、指定範囲に含まれる 504 物質のうち、麻薬または向精神薬に指定されている 9 物質を除く。）であった（図 5）。この時点（平成 25 年 12 月 20 日）で指定薬物の総数は 1,362 物質（個別指定 97 物質、カンナビノイド系包括指定 770 物質、力チノン系包括指定 495 物質）となった。一方、覚せい剤に似

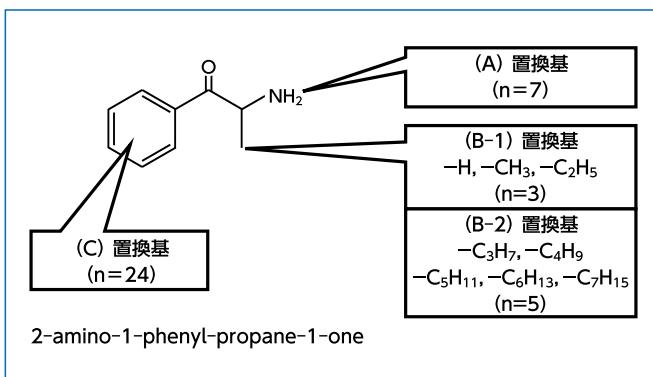


図 5 カチノン系化合物の包括指定

対象は 2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オンという基本骨格をもつ物質である。化学構造は、置換基 A、置換基 B-1、置換基 B-2、置換基 C の組み合わせとなり、カチノン系化合物の 495 物質（指定範囲に含まれる 504 物質のうち、麻葉または向精神薬に指定されている 9 物質を除く：平成 26 年 1 月 12 日当時）。

た作用をもたらす可能性のある「カチノン系化合物群」について、その流通は依然として継続しているため、今後も未規制の類似物質が新たに流通し、乱用される懸念が強く、カチノン系化合物については包括指定範囲が拡大された。カチノン系化合物の包括指定の範囲拡大に伴い、840 物質が包括指定（当時、13 物質が既に個別指定されていたため、新規に追加されるのは 827 物質）されるに至った。この包括指定により、指定薬物の数は計 2,297 物質（個別指定 193 物質、包括指定：カンナビノイド系 770 物質、カチノン系 1,334 物質、平成 27 年 4 月 24 日時点）となった。

中枢神経系に作用を有する化合物の数は多く、今後も新規の化合物が数多く登場するものと考えられる。こうした学術情報を悪用し、乱用目的で化学物質が流通しているのが現状である<sup>16, 17)</sup>。依然として、危険ドラッグの流通は継続しており、危険ドラッグの化学構造に着目した規制手法を充実させ、危険ドラッグ乱用を防止するために迅速な有害作用の評価研究を遂行していく必要がある。そのためには、行動薬理学手法と培養細胞を利用した研究などを応用して、乱用薬物の特性に基づいた効率の良い評価バッテリーを構築することが急務である。

## 5. 危険ドラッグと大麻

本邦では、大麻取締法により、大麻草（カンナビス・サティバ・エル：*Cannabis Sativa L.*）およびその製品が「大麻」として規制されている。この大麻の葉や花穂の乾燥品をマリファナと呼び、欧米諸国では最も多く乱用されている物質である。世界的に大麻の規制は緩和される傾向にあるが、依然として規制対象となっている。大麻の精神活性物質である $\Delta^9$ -THCの検出については、機器分析法が確立されており、同様に簡易検出キットも開発されているため、大麻の確認が可能である。一方、大麻と類似の作用を示し、未規制の化学物質である場合、物質の検出や同定には一定の期間を要するので迅速な規制は困難となる。こうした背景の下、大麻と類似の作用を示し、未規制の合成カンナビノイドが流通したと考えられる。

先にも記述したように、本邦では、包括指定の導入が功を奏し、海外からの危険ドラッグの流入が減少したことにより、危険ドラッグの蔓延は収束した。しかしながら、これに伴い、大麻の乱用は拡大している。合成カンナビノイドやカチノン系化合物は、合成品であるため、物質合成の環境（合成に関わる器具や原料試薬）が必要であり、危険ドラッグの多くは海外から流入している。一方、大麻については、国内での違法栽培が行われている。危険ドラッグの入手の可能性が絶たれることにより、国内で栽培可能な大麻流通が拡大し、大麻乱用の拡がりにつながっていると考えられる。

## 6. おわりに

危険ドラッグは、麻薬や覚せい剤と類似の作用を示す危険性を有する。また、危険ドラッグとして流通している製品中には、複数の薬物や未知の有害作用、強力な毒性を有する物質が混入している危険性もある。危険ドラッグの乱用は「未知の成分の薬物依存性や細胞毒性などの有害作用を自らの身体により評価している」といった非常に危険な状況であることは明白である。世界的には、新規精神活性物質として、合成カンナビノイドとカチノン系化合物の流通が大半を占めており、海外から本邦への流入に関しては、注視していく必要がある。今後は、新たに登場する合成カンナビノイドやカチノン系化合物を迅速に検出するシステム構築が重要となる。登場する危険ドラッグは刻一刻と変化することから、薬物乱用の危険性を啓蒙するとともに、新

規薬物の検出システムの強化および薬物依存症対策の強化が急務である。

## 文 献

- 1) Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, et al : Spice : A never ending story? Forensic Sci Int 191 : 58–63, 2009
- 2) Funada M : Pharmacological properties and dependence liabilities of synthetic cannabinoids. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 45 : 167–174, 2010
- 3) Trecki J, Gerona RR, Schwartz MD : Synthetic cannabinoid-related illnesses and deaths. N Engl J Med 373 : 103–107, 2015
- 4) Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, et al : Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids : Clinical and laboratory findings. Addiction 108 : 534–544, 2013
- 5) Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, et al : Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. Forensic Sci Int 198 : 31–38, 2010
- 6) Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, et al : URB-754 : A new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. Forensic Sci Int 227 : 21–32, 2013
- 7) Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al : International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands : Beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. Pharmacol Rev 62 : 588–631, 2010
- 8) Ledent C, Valverde O, Cossu G, et al : Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB<sub>1</sub> receptor knockout mice. Science 283 (5400) : 401–404, 1999
- 9) Wiley JL, Marusich JA, Martin BR, et al : 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share *in vivo* cannabinoid profiles in mice. Drug Alcohol Depend 123 : 148–153, 2012
- 10) Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, et al : Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. Dtsch Arztebl Int 106 : 464–467, 2009
- 11) Tomiyama K, Funada M : Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain : The involvement of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors and apoptotic cell death. Toxicol Appl Pharmacol 274 : 17–23, 2014
- 12) Jerry J, Collins G, Streem : Synthetic legal intoxicating drugs : The emerging ‘incense’ and ‘bath salt’ phenomenon. Cleve Clin J Med 79 : 258–264, 2012
- 13) Gainetdinov RR, Caron MG., Monoamine transporters : from genes to behavior. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43 : 261–284, 2003

- 14) Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, et al : The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*. 37 : 1192-1203, 2012
- 15) Adám A, Gerecsei LI, Lepesi N, et al : Apoptotic effects of the 'designer drug' methylenedioxypyrovalerone (MDPV) on the neonatal mouse brain. *Neurotoxicology* 44 : 231-236, 2014
- 16) Berger ML, Schweifer A, Rebernik P, et al : NMDA receptor affinities of 1,2-diphenylethylamine and 1-(1,2-diphenylethyl) piperidine enantiomers and of related compounds. *Bioorg Med Chem* 17 : 3456-3462, 2009
- 17) Bey T, Patel A : Phencyclidine intoxication and adverse effects : A clinical and pharmacological review of an illicit drug. *Cal J Emerg Med* 8 : 9-14, 2007

# VI 世界の大麻事情

## 1. 米 国

富山健一, 船田正彦

### 1. はじめに

大麻は、国際条約である「麻薬に関する単一条約」(Single Convention on Narcotic Drugs)に基づき、国際的に規制されている。本邦も単一条約を批准する国であり、「大麻取扱法」によって規制を行っている。米国は連邦法で大麻の利用を禁止しているが、2012年にコロラド州とワシントン州が嗜好品としての大麻を合法化し、その後も一部の州において、一定の規制の下に嗜好品としての大麻使用が認められている。

本稿では、米国の大麻規制の状況と大麻合法化による社会的影響を整理し、現状の諸問題について解説する。

### 2. 米国の州における嗜好用の大麻使用の規制

米国では、大麻の合法化案について古くから議論されており、1972年にカリフォルニア州で21歳以上の成人の大麻使用の合法化を問うproposition 19の住民投票が米国で初めて行われた。本法案は反対数が上回り、その後、2010年にもproposition 19の住民投票が行われたが、2度目も否決されている。しかし、成人の大麻使用の合法を求める動きは米国内で拡大し、2012年にコロラド州とワシントン州で、嗜好品としての大麻使用が住民投票を経て合法化された。その後、2014年にアラスカ州、オレゴン州およびD.C.で、2016年にカリフォルニア州、ネバダ州、メイン州、そしてマサチューセッツ州、そして2018年にバーモント州とミシガン州、2019年6月にイリノイ州で「嗜好品用大麻法」(Recreational Marijuana Laws : RMLs)が可決されている。RMLsが運用されている11州およびD.C.内では、医学的な正当性や特別な許可を必要とせずに大麻を

所持、栽培または使用することができる。

嗜好品として大麻を個人で使用または栽培する場合、すべての州で共通して21歳以上の成人のみと年齢制限が定められている。大麻を入手する方法は、州が大麻販売のライセンスを付与した店舗のみで購入可能となっている。大麻の販売店の開設には、医療または嗜好品問わずほとんどの州で学校から1,000 feet（約300メートル）以上離れた場所であることなど、一定の基準が設けられている。さらに、大麻から作られる製品についても厳しい基準が設けられている。大麻製品は、微生物や重金属の汚染がないか、専門の検査機関で品質の確認を行わなくてはならない（BPC 26100-26106）。大麻製品は、パッケージにも厳しい基準が設けられている。カリフォルニア州では、州が販売を許可した製品には州が定めたユバーサルシンボルを掲示することとなっている。パッケージは不透明で、正面には「大麻入り」と表記し、 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol（ $\Delta^9$ -THC）やcannabidiol（CBD）の含量を記載する。医薬品のように効果効能を記載することは禁止されており、子どもが興味を持ちやすい絵柄なども使用することができない。

RMLsが運用されている州では、医療目的で大麻を使用したい人のために「医療用大麻法」（Medical Marijuana Laws：MMLs）も独立して運用されている。州ごとのMMLsおよびRMLsの比較一覧を表1に示す。すべての州において、MMLsが認められてから一定の期間が経過した後にRMLsが提案され可決するという流れになっている。医療用大麻の使用がその州で認知されていくと、本来の医療目的ではない、嗜好品として大麻を望む環境が形成されやすくなる可能性が考えられる。

嗜好用の大麻使用を合法化する具体的な目的は、それぞれの州憲法修正案に記載されている。米国で最初に大麻の合法化を行ったコロラド州では、コロラド州法の修正案であるColorado Amendment 64において、市民の健康と安全を守るために、大麻をアルコールと似た方法で規制する、未成年の大麻使用を防止する、栽培と販売を課税して州の財源とする、税収を公立学校の運営費と若者の薬物乱用防止教育に使用する、大麻の違法市場を減らすことなどを大麻使用合法化の主な目的としている<sup>①</sup>。カリフォルニア州でも、コロラド州とほぼ同様の内容で住民投票を行い、合法化に至っている<sup>②</sup>。したがって、行政側が大麻の合法に踏み切る理由は、大麻の安全性が認められたために合法化されたのではなく、アルコールと同様に未成年の有害な大麻使用の抑制と適正な大麻流通のコントロール、そして新たな財源確保のため

表1 11州およびD.C.における医療用大麻法と嗜好品大麻法

2019年11月時点での医療用大麻法と嗜好品大麻法を管轄する州のサイトより、法律名、法規が可決した年、大麻使用可能年齢、大麻の所持量、大麻の購入かかる税金の規定を調査し、D.C.では、嗜好品としての大麻の商業取引は禁止されており、税金に対する規定は定まっていない、バーモント州ヒノイ州では大麻の店舗販売はまだ始まっておらず、税金の規定は未検討中となっている。使用可能な場所は、すべての州で共通して自宅などプライベート空間のみとなっていた。

使用制限 学校、幼稚園、公園、会場、空港、駅、駐車場、飲食店、アパート、病院、団地）での使用は禁止。マリファナ影響下での自動車等運転運転操作は禁じる。

であると考えられる。

### 3. 大麻に関する規制と違反時の罰則

RMLs を運用している州において RMLs の規則に違反した者は、その違反行為によって様々な罰則が科せられることとなっている。カリフォルニア州は、1996 年に医療用大麻を認めて以来、大麻規制に関する法律の見直しを何度も繰り返しており、2018 年の RMLs 運用開始までに十分時間をかけて法律を作成している。そこで、カリフォルニア州の大麻に関する規制と違反時の罰則についてカリフォルニア州議会が公開している情報を調査した<sup>②</sup>。カリフォルニア州では、21 歳以上の成人には 1 oz (28.35 g) までの大麻の所持と 6 株までの栽培を認めている (HSC 11362.1 (a))。大麻は基本的に自宅のみで使用可能であり、公共の場での大麻使用は違反行為 (infraction) に該当し、罰金が科せられる (HSC 11362.3-11362.4)。未成年が大麻を所持または栽培を行うと、18 歳未満については薬物カウンセリングや社会奉仕を行うことが科せられ、医療や社会につながる機会が設けてられている (HSC 11357, HSC 11358)。すなわち、未成年に対しては処罰よりも回復を優先し、社会からの孤立を防ぐ対策をしている。大麻影響下での自動車運転は、すべての州で禁止されている。カリフォルニア州の場合、大麻に特化した法律ではなく、飲酒運転の規定が適用されている (Vehicle Code 23152)。これらの罰則は、初犯時に適用されるものであり、再犯時にはさらに重い罰則が科せられる。上記のように、合法だから大麻を自由に扱えるというわけではなく、酒やタバコと同様に一定の規則の中で大麻の使用が認められているのが、RMLs を運用している州の状況である。

### 4. コロラド州に見る大麻合法化の社会的状況

大麻の合法化の目的は、未成年の大麻使用の防止、違法な大麻市場の縮小、州の新たな財源確保などであるが、その実態については、米国内の様々な行政機関や大学の研究機関が調査を行っている。コロラド州では、2013 年より州内の行政機関と連携して大麻関連犯罪、交通事故、健康問題などの情報を収集・分析し、公表している<sup>③</sup>。本稿では、RMLs を運用している州の社会的状況の変化のモデルとして「Impacts of Marijuana Legalization in

Colorado 2018」にまとめられている大麻関連犯罪、自動車事故、健康被害の発生状況、そして税収の推移を解説する。21歳以上の逮捕者数は、2013年以降、違法行為での逮捕者数に減少は認められず、必ずしも規則が守られているとは限らない状況であった。2013年から2017年までの間で、逮捕者数のうち21歳未満の占める割合は、全体の実に70%以上であり、青少年の大麻使用は大きな問題となっている。コロラド州では、21歳未満の大麻使用は違法行為であるが、18~25歳の大麻使用率が最も増加しており、懸念すべき結果となっている。違法行為によって逮捕される場所で、懸念される場所の一つは大学であり、2013年の488名から2017年では809名と著しく増加している。本邦のように大麻を違法とする国の留学生が、大麻の蔓延する環境に置かれることで、使用を勧められる危険性も増すことから、非常に注意を要する状況である。また、高速道路、路上、公園や飲食店など、公共の場での大麻使用者数も増加傾向にあり、逮捕後に起訴にまで至る件数も増加していることから、悪質な違反者が増加している可能性が考えられる。コロラド州では、21歳未満の大麻の所持や使用は違法行為にもかかわらず、合法化が始まる2012年から、逮捕され起訴にまで至る件数に減少は認められていない。これらの結果から公衆衛生の悪化が懸念される事態となっていることが明らかになった。

大麻の違法な販売や栽培を目的とする組織犯罪の摘発状況については、大麻の店舗販売が始まった2014年における組織犯罪の摘発件数はわずか1件であったが、2017年には119件と大幅に増加していた。違法に栽培され押収された大麻の量も、2014年の4,484株から2017年は80,826株と18倍も増加している。正規店で売られている大麻は、高額な税金がかけられているため（表1）、一部の消費者にとっては安価に購入できる違法販売の需要も高いと考えられる。

大麻影響下における自動車の運転と事故の関連性は、多くの研究から報告されている<sup>4)</sup>。2012年から2016年までの交通事故全体の発生率は、コロラド州のほか、嗜好用大麻を認めているワシントン州およびオレゴン州において、嗜好用大麻を認めていない州と比較して5.2%高いと報告されている<sup>5)</sup>。コロラド州では、2013年の交通事故死者数481名中で大麻成分が陽性を示した人数は55名であったが、2017年には交通事故死者数648名中大麻成分陽性者は139名と2.5倍も増加している。2017年における大麻成分が陽性を示した死者のうち、およそ44%が大麻とアル

コールの併用だった。大麻とアルコールの併用は、自動車運転能力の低下を引き起こす<sup>4)</sup>。以上のことから、アルコールと同様に、大麻影響下における自動車運転のリスクについて、幅広い年齢層に対して徹底した教育・啓発が必要であると考えられる。

コロラド州において、大麻摂取による健康被害の発生状況についても調査が行われている。2012年のコロラド州内で、大麻摂取による救急搬送事例は110件であったが、2017年には2倍の222件まで増加していた。注目すべき年齢層として、0~8歳までの救急搬送事例が2012年から2017年までに4倍と著しく増加している。0~8歳の年齢層は救急搬送された全年齢層の29%を占めており、その原因は2015年からの調査によると大麻食品の摂取割合が最も多かった。今後も様々な大麻製品が多くの州で流通することから、家庭内における大麻製品の管理の徹底を啓発していくことが大きな課題であると考えられる。

コロラド州では大麻の販売、栽培およびライセンスの申請料などに課税している（表1）。大麻の商業取引が始まった2014年の税収は約6,700万ドルであり、2018年には約26,600万ドルと大幅に増加している。コロラド州では、大麻事業で得られた税収のうち、4,000万ドルを公立学校の資金援助（school construction fund）や薬物乱用の防止教育（marijuana tax cash fund）に分配することを法律で定めており（HB 18-1070）、2015年以降、その目標財源は確保されている<sup>6)</sup>。

大麻合法化後のコロラド州の状況をまとめると、大麻の商業取引が開始された2014年以降、未成年の検挙数の増加や大学など公共の場での違法な大麻使用の増加、そして生命に関わる重大な交通事故発生の増加が目立ち、摘発される大麻関連の犯罪組織も増えていることから、社会環境の悪化が懸念される状況となっている。特に、交通事故に関しては大麻とアルコールの併用など危険な使い方が発生している。大麻を気軽に扱えるようになる一方で、大麻に関する科学的な知識が不足している可能性が高い。また、低年齢層の大麻曝露による救急搬送も増加しており、家庭内における大麻の適切な管理方法が大きな課題となっていることがわかった。税収は毎年增收となっており、コロラド州における大麻産業は、大きな経済効果をもたらしていると考えられる。大麻産業が成長するにつれ、容易に大麻の入手可能な環境も拡がることから、今後も法的整備と幅広い年齢層に対する薬物乱用防止教育を進めていく必要がある。

## 5. まとめ

---

嗜好用の大麻使用は、年齢制限、所持・栽培量や使用可能な場所に厳しい制限と違反した場合の罰則が設けられていた。しかしながら、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。一方で、大麻産業による経済効果が、米国における大麻の合法化を加速させる要因になっており、大麻によってもたらされる公衆衛生上の問題よりも経済効果を優先する傾向にあるのが、現在の米国の状況であることが明らかになった。米国における大麻規制の変化を注視し、本邦でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であると考えられる。

### 参考文献

- 1) Amendment 64 Use and Regulation of Marijuana : <https://www.fcgov.com/mmj/pdf/amendment64>. 28 Feb. 2019, cited
- 2) Olson Hagel, Fishburn LLP (December 7, 2015) : Initiative documents for the Control, Regulate and Tax Adult Use of Marijuana Act (amended) : [https://oag.ca.gov/system/files/initiatives/pdfs/15-0103%20%28Marijuana%29\\_1.pdf](https://oag.ca.gov/system/files/initiatives/pdfs/15-0103%20%28Marijuana%29_1.pdf). 28 Feb. 2019, cited
- 3) Colorado Division of Criminal Justice Publishes Report on Impacts of Marijuana Legalization in Colorado : <https://www.colorado.gov/pacific/publicsafety/news/colorado-division-criminal-justice-publishes-report-impacts-marijuana-legalization-colorado>. 28 Feb. 2019, cited
- 4) Bondallaz P, Favrat B, Chtoui H, et al : Cannabis and its effects on driving skills, Forensic Sci Int 268 : 92–102, 2016
- 5) Monfort S : Effect of recreational marijuana sales on police-reported crashes in Colorado, Oregon, and Washington. Oct. 2018. Virginia, Insurance Institute for Highway Safety, 2018, 1–24
- 6) Marijuana Tax Revenue and Education : <https://www.cde.state.co.us/communications/2019marijuananrevenue>. 28 Feb. 2019, cited

# VI 世界の大麻事情

## 2. カナダ

鈴木 勉

### 1. はじめに

カナダ政府は 2018 年に「大麻法」を改正し、その法の規制の下、大麻類使用を合法化した。その目的は未成年のカナダ国民が大麻類入手できないようにすることと、犯罪組織が大麻類の闇市場で利益を上げることを防止することとされ、また、その背景には、カナダ国民による大麻類の使用は、2015 年に世界最高水準で、18 歳もしくは 19 歳以下の未成年の 21%，若年成人の 30% が過去 1 年以内に大麻類を使用したことがある。

本稿ではカナダの大麻規制の状況を整理し、今後の課題について解説する。

### 2. カナダの「改正大麻法」

2018 年に施行された「改正大麻法」では、州や準州は自らの権限において、喫煙に関するすでに発効済みの制限に合わせて、大麻に関して新たな制限を設け、地域に合わせた要件を設定している。例えば、職場や公共交通機関での喫煙の制限といった決まりを設けて、大麻を消費しても良い場所や方法、大麻関連の事業を営んでも構わない制限区域の設定、ならびに大麻栽培をして良い場所や方法についての具体的な制限の概略設定などがある。

「改正大麻法」により、生または乾燥の大麻、大麻油、栽培用の大麻そのもの、またはその種子を、州や準州政府による許可を受けた小売業者から購入すること、またこれが不可能な場合には、連邦政府の許可を受けた生産者から直接購入することができる。乾燥大麻は最大 30 g までか、これに相当する大麻を公共の場で所持できる。また、合法的な大麻ならびに合法的な大麻製品を最大 30 g までか、これに相当する量を上限に、他の成人と共有できる。さらに、世帯の人数とは無関係に、1 世帯につき最大で 4 種類の合法的大麻を所持することができる。

大麻を栽培でき、家庭で大麻を加工し、個人用の各種の大麻製品（食品など）にすることもできる。一方、限度内の大麻を栽培する個人がそれを若者に与えることを、量に関係なく厳しく禁じている。「改正大麻法」では大麻類の許容所持量を乾燥大麻の重量で表している。そのため、カナダ政府は、乾燥大麻以外の大麻製品の相当量の計算式（換算式）を定めており、各製品での所持最大量が明確となるようにしている。乾燥大麻 1 g は、生大麻 5 g、食品 15 g、液体製品 70 g、濃縮物 0.25 g、大麻種子 1 粒に相当する。したがって、この制限内であれば、成人は大麻あるいは大麻製品を私的な住居から住居へと移動する際に持ち運ぶことができる。ある個人が、30 g を超える合法的乾燥大麻あるいはそれに相当する他の大麻製品を所持していることを発見した場合、違反の程度に応じて、各種の罰則に服すことになる<sup>1)</sup>。

このように、「改正大麻法」により、成人は制限内の量の大麻を合法的に所有、栽培、購入することができる。つまり、大麻類を少量所有していても刑法違反にはならず、結果的に犯罪集団や不良グループの収入源が絶たれることになる。犯罪行為を抑制することを目的に本法案が発効し、カナダ政府は品質を管理した大麻類を合法的に販売用に供給する。成人のカナダ国民は、州または準州が大麻類の販売や流通を許可した小売業者から大麻類を購入することができる。しかし、小売業者をまだ承認していない州や準州の成人は、連邦政府が許可を出した生産者からオンラインで大麻類を直接購入できる。個人用の少量の大麻であれば、成人なら安全に、責任を持って栽培することもできる。

「改正大麻法」では、未成年者が大麻や大麻製品入手することのないよう、具体的な規定がいくつか設けられている。その例として、①若者に大麻を与える、あるいは販売することの禁止、②大麻類の流通、販売、輸入、輸出、生産に関する犯罪に未成年者を巻き込むことが新たに犯罪行為として定義されていること、③大麻製品における、若者にアピールすると思われるような販売法、パッケージ、ラベルの禁止、④タバコ製品の広告と同様の制限をいくつも設け、若者が大麻類の使用に引き込まれるのを防ぐこと、⑤セルフサービス式の陳列や自動販売機での大麻類の販売の禁止、⑥子どもが開封しにくいパッケージや世界共通の THC (テトラヒドロカンナビノール) 記号の表示などを義務付ける規則の制定の許可、などがある。カナダ政府は、ある種の大麻製品の 1 回分の分量に含有される THC の量を標準化させるための法的要件を設け（例えば、大麻オイルの 1 mLあたりに含まれる THC の

量), さらに, そうした THC 含有量を製品のラベルに明記させることを目指している。そうすることで, 消費者は明確な情報を得た上で, 大麻の消費とそのリスクについての決定を下すことが可能となる。成人は, すでに処方薬, アルコール飲料, 有害物質を家庭内で保管する場合, 家庭内の子どもや若者が誤飲および誤用することがないように, 適切な措置を講じなければならない。「改正大麻法」では, カナダの若者に対して大麻の流通や販売をしようとする者に, 最大で 14 年間の懲役という処罰が課される。

### 3. 今後の課題

---

カナダにおける「改正大麻法」に基づく大麻の使用の合法化は, 国内における大麻の乱用, 特に若者における大麻の乱用の状況を懸念し, 一定の要件を満たした場合の使用を合法化する一方, 若者が大麻を使用しないよう厳格な規制を導入し, 遵守させることを目的としている。しかしながら, 米国の州レベルでの類似した取り組みでは, このような規制の遵守をはじめとした, 期待された効果が得られていないことが報告されている。カナダの「改正大麻法」が期待された効果を生み, 大麻による健康上のリスクの低減につながっていくのか, 慎重に注視していくことが必要である。

### 4. おわりに

---

カナダでは 2018 年に「改正大麻法」が施行され, 成人は制限内の量の大麻を合法的に所有, 栽培, 購入することができる。一方, 若者を大麻から守るために, 大麻の合法的な所有, 栽培, 購入は 18 歳以上（州法で別に設定している場合を除く）とされている。

#### 文 献

- 1) 松井茂記：なぜカナダは大麻を合法化したのか. 図書 4 月号, 22-26, 2019

# VI 世界の大麻事情

## 3. 欧 州

花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤

### 1. はじめに

大麻は、国連の1961年の「麻薬に関する単一約定」において規制されている植物である。欧州では、嗜好用大麻の規制に対する考え方は統一されておらず、国によって所持、使用、栽培に対する規制・取り締まりが異なる。所持、栽培について量規制を導入している国も存在する。医療向けの大麻については、2017年、ドイツで法改正が行われ、医師の処方箋により、国が管理している医療向けの大麻（花穂および抽出物）を薬局で得ることが可能となった。その他、一部の国において医療向けの大麻（花穂および抽出物）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あり、供給（栽培もしくは輸入）については、国の管理下で行われるべきと考えられている。一方、産業用大麻については、大麻活性成分である $\Delta^9$ -THC 低含有株（0.2%以下）はヘンプと呼ばれ、ヘンプを用いた様々な種類の製品が製造・販売されている。医療向けの大麻については、VII章に記載されているので、本稿では、産業用および違法な嗜好用大麻の欧州における現状を記載する。なお、本文中、 $\Delta^9$ -THC および CBD は、実際の大麻成分であるカルボン酸体（ $\Delta^9$ -THCA および CBDA）を包括するものとして記載した。

### 2. 産業用途の大麻について<sup>1)</sup>

1961年の「麻薬に関する単一約定」において、Cannabis（大麻）とは本条約の第1条(b)により“Cannabis plant の花または果実のついた枝端で樹脂の抽出されていないもの（枝端から離れた種子及び葉を除く）”として定義されている。また、本条約の第28条2項により、繊維および種子に関する産業上および園芸のための栽培には適用が除外されている。近年、産業

用大麻は世界的規模で栽培・生産が加速し、欧州での産業用大麻の市場規模は二桁成長を続けている。また、米国においても、2018年末、「改正農業法案」が成立し、産業用大麻の大規模栽培が承認されている。

産業用大麻製品として、大麻種子は食品や種子油（シードオイル）に、大麻纖維は紙、パルプ、工業（建築）資材、バイオコンポジットなどに利用されている。産業用大麻における品種改良の目的は、 $\Delta^9$ -THC濃度の低減（ゼロ化）、纖維（纖維・工業製品）含有量の向上、種子（食品・オイル製品）収穫量の向上、纖維・種子の品質の向上、耐寒性・耐暑性の付与、早晩性の付与、病害抵抗性の付与などが挙げられる。

Plant variety database-European Commission (EU) は、欧州連合全体で販売・提供されているすべての農業用登録植物品種の検索データベースであり、2019年現在、大麻68品種が登録されている。登録されている産業用大麻品種数は、1995年に12であったものが2016年に57と急増している。ただし、すべての品種が自由に栽培可能というわけではなく、ドイツでは Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (Federal Officer for Agriculture and Food) が産業用大麻の栽培の審査・監督を行っており、 $\Delta^9$ -THC濃度が2年間基準値を超えた品種（2018年度2品種指定 ‘Bialobrzeskie’、‘Carmagnola’）に関しては栽培禁止などの措置を行っている。また、イタリアの Ministero delle politiche agricole alimentari, forestali e del turismo (Ministry of agricultural food, forestry and tourism policies) では、大麻の栽培に関して、登録認証された種子のみからの繁殖は可能であるが、交配などは許可していない。EUにおける $\Delta^9$ -THC濃度上限値は0.2%とされているが、欧州産業用大麻栽培品種の代表的存在である ‘Finola’（シードオイルなど油脂製品に種子が利用されている）においても、異なる採取日に得られた植物試料では0.05～0.32%まで $\Delta^9$ -THC濃度の変動差がみられている。

大麻は一般に、雌雄異株として知られているが、現在の産業用大麻品種には雌雄同株が存在する。雌雄同株は自然条件下での天然に存在する変種（雌雄同株は比較的現れやすい形質であり、しばしば雌雄異株集団栽培下でも観察される）の選抜栽培によって得られ、均質性の高さや、種子収量の高さなどの農業的利点があり、EU各国で栽培されている。また、 $\Delta^9$ -THCおよびCBDの前駆体である cannabigerolic acid (CBGA) を蓄積し、 $\Delta^9$ -THCおよびCBDを含有しないとされる変異種を産業用大麻栽培品種として導入

している。

近年、欧州市場においても、大麻活性成分 $\Delta^9$ -THC 低含有株を用いた食料品、ヘルスケア製品、化粧品等、様々な種類の製品が製造・販売されている。特に、CBD オイルは食品（サプリメント）として広く販売されているが、CBD は Epidiolex<sup>®</sup> など医薬品としても使用されている成分である。また、品質保証がない CBD オイルには、低濃度でも $\Delta^9$ -THC を含む可能性がある。2019 年 5 月、イタリアで、大麻の花穂部分および抽出物を販売していた業者が起訴されたが、それに先立ち、最高裁判所は低 $\Delta^9$ -THC 含有製品の販売の合法性に関する見解を公開している。起訴された販売業者は、製品に含まれる $\Delta^9$ -THC 含量は 0.2%未満であり、「麻薬法」(Narcotic Law) の規制対象ではないと主張していた。実際、2016 年の「イタリア法 242」では、 $\Delta^9$ -THC 含量が 0.2%未満の品種の大麻栽培はライセンスなしで許可され、食品や化粧品を含む様々な製品を製造するために使用できるとされている。しかし、最高裁判所の見解では「 $\Delta^9$ -THC 含量が低い大麻でも、葉や花部分、オイル、樹脂は、2016 年の「イタリア法 242」の適用の範囲外である」と示された。また、2019 年 6 月、スウェーデンの最高裁判所は、「スウェーデンの産業用大麻に関する法律において、産業用大麻から抽出した CBD オイルは麻薬取締法からは除外されるが、 $\Delta^9$ -THC を含有している場合は、「麻薬取締法」(Narcotic Control Law) の適用となる」との判断を下している<sup>2)</sup>。

### 3. 嗜好用途の大麻について

#### 1) 欧州における嗜好用大麻流通の現状<sup>3)</sup>

2017 年には EU 内において乾燥大麻押収件数が 440,000 件あり、EU における薬物押収総数の約 40%を占めている。流通している大麻には、輸入大麻と国内栽培大麻がある。EU 外の国から輸入される大麻は、多くの場合、乾燥後、圧縮または真空パックされて輸送される。欧州薬物・薬物依存監視センター (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : EMCDDA) の報告によると、これら輸入大麻の主要な供給源はバルカン半島とサブサハラ・アフリカである。2005 年から 2015 年にかけて、オランダの「コーヒーショップ」で販売された大麻について調査した結果、最も販売されていた大麻銘柄は、White Widow, K-2, Power

Plant, Amnesia Haze, Jack Herrer であり、 $\Delta^9$ -THC 含量は平均で 16~17% であった<sup>4)</sup>。

大麻樹脂については、2017 年には EU 内で押収事例が 311,000 件あり、EU 内における薬物押収総数の 28% を占めている。押収件数としては大麻樹脂よりも乾燥大麻の方が多いが、2016 年に押収された樹脂の総量（424 トン）は乾燥大麻（24 トン）を上回っていた。モロッコは欧州市場に流通する大麻樹脂の最大の供給源であると考えられている。オランダは、欧州全域およびロシアやベラルーシへのモロッコ産大麻樹脂の主要な流通拠点となっている。アフガニスタンで生産された大麻樹脂は、南西アジアから英国に直接密輸されていると考えられており、レバノンで生産された大麻樹脂も欧州市場に流入している。また、欧州内における国内生産も散見される。EMCDDA の報告によると、欧州で流通している大麻樹脂中の $\Delta^9$ -THC 含有量が、近年、大幅に増加している。2006 年から 2011 年にかけて $\Delta^9$ -THC 含有量は平均で 8~10% 程度であったが、2011 年から 2016 年にかけて平均 17% に上昇している。また、2006 年から 2016 年にかけて、欧州市場における大麻樹脂の価格は 1 g 当たり約 8 ユーロから 12 ユーロに上昇している。 $\Delta^9$ -THC 含有量の増加は、モロッコから新しいタイプの樹脂（新しい栽培品種の導入および新しい樹脂製造方法の導入）が流入したことによると考えられている。

近年、大麻樹脂よりも $\Delta^9$ -THC 含量が高い大麻濃縮抽出物の流通が問題となっている。抽出法の一つとして、液化プロパン（ガス）を使用して、プロパンハッシュ（ハニー）オイルまたは BHO と呼ばれる $\Delta^9$ -THC 含有量 70~80% 程度の濃縮抽出物を製造する方法がある。プロパンハッシュオイルを製造するために用いる可燃性の高いガスが起因する爆発事故の報告も数多くあり、負傷者や死者も報告されている。溶媒を用いた抽出操作を行った場合、最終製造物に含まれる残留溶媒の健康への悪影響も無視できない。そこで、近年では、濃縮抽出物を製造するための別の方法として、大麻に熱と圧力をかけて「ロジン（樹脂）」を抽出する方法が行われている。溶媒を用いない抽出法ではあるが、ロジンはプロパンハッシュオイルと同程度の $\Delta^9$ -THC を含有すると報告されている。大麻濃縮物に関する欧州のデータは限られているが、2016 年に英国で押収された大麻製品として、ハッシュオイル（ $\Delta^9$ -THC 51%, CBD<1%）とプロパンハッシュオイル（ $\Delta^9$ -THC 73~83%, CBD<1%）が報告されている<sup>5)</sup>。

## 2) 欧州内各国の嗜好用大麻規制について<sup>6)</sup>

欧州内において、大麻規制に対する考え方は統一されていない。他の乱用薬物と同じ法体系の国もしくは大麻については別の法体系の国、大麻の使用罪がない国、使用罪はあるが懲役刑にはならない国、懲役刑もあり得る国、大麻の所持罪について懲役刑がない国、懲役刑もあり得る国など、国によって扱いが異なる。スペインでは、2015年より、公衆の面前でなければ（公的な場所でなければ）、所持、使用、さらには個人使用のための栽培が違反ではなくなった。近年、欧州において、個人使用のための少量大麻所持に対し罰則を軽減化する動きがあるが、逆に規制を強化する国も存在する。例えば、英国では、大麻に関し、2004年にClass BからClass Cに規制を緩めたが、2009年に再びClass Bに規制強化を行っている。

一部の国では、個人使用のための大麻所持に対し、量的制限（規制対象となる下限量）を設けている。チェコ共和国やベルギーでは一定量以下の大麻所持に対しては罰則がなく、ドイツやオーストリアでは起訴猶予となる。下限量についても、押収した乾燥大麻草の総量なのか、Δ<sup>9</sup>-THC含有総量なのか、乾燥大麻草と樹脂について同様の量規制か否か等について、国により異なる。大麻栽培についても、取り扱いは国によって異なる。ベルギーでは1株までの栽培は軽犯罪であり、オランダでは5株までの栽培は、通常、起訴されない。デンマークでは、100グラムの大麻草が個人使用のための所持の上限と考えられている。一方、ポルトガルでは、2001年に個人使用のための所持は解禁されたが、栽培については少量でも法律で罰せられる。また、フィンランドでは、いかなる大麻栽培も犯罪となる。下記に、オランダの嗜好用大麻の規制の現状について記載する。また、欧州において問題となっている「カンナビスソーシャルクラブ」について記載する。

### ① オランダにおける嗜好用大麻の規制について<sup>6, 7)</sup>

オランダの「コーヒーショップ」は、嗜好用大麻が使用されている場所の例として世界的に有名である。大麻乱用増加に対応するために、オランダ政府は1953年に「あへん法」に大麻の統制条項を加えた。しかし、その後、1976年に法改正を行い、乱用薬物をハードドラッグ（カテゴリーI）とソフトドラッグ（カテゴリーII）に分類し、ソフトドラッグに分類された大麻については個人使用用途の上限までの所持や使用の法執行における優先順位が下げられた。また、1979年には「コーヒーショップ」におけるソフトドラッグ販売が制限付きで非刑罰化された。2017年時点で、オランダには

380 のうち 103 の自治体に 573 店の「コーヒーショップ」が存在する。しかし、原則として、オランダにおいて大麻は現在でも規制物質であり、使用のための製造および所持は軽犯罪である。「コーヒーショップ」も、法律に照らし合わせれば違法である。ただし、AHOJ-G 基準（宣伝をしない、ハードドラッグを販売しない、公衆に迷惑をかけない、未成年 18 歳未満への販売をしない、分量上限 5 グラムを超えた売買をしない）に従っていれば、法による執行が行われない。一方、「コーヒーショップ」が仕入れ先から大麻を購入する場合は、個人使用目的において法が許容している最大量を超えた売買となり、処罰対象となる。これは、「backdoor problem」（表扉では処罰対象とならない大麻販売をしていて、裏扉では処罰対象となる大麻購入をしている）と呼ばれており、オランダの大麻政策における大きな矛盾となっている。オランダにおいては、他の欧州諸国と比較すると、比較的成人の大麻使用率は低い。しかし、EMCDDA の報告では、2017 年のオランダにおける青少年の嗜好的大麻使用率は 16.1% であり、周辺国であるベルギー（10.1%）やドイツ（13.3%）と比較して高い傾向にある（フランスは 22.1%）<sup>8)</sup>。青少年の大麻使用は特に弊害が多いことが明らかとなっている。オランダにおいても 18 歳未満には大麻販売は禁止されているが、周りの環境で大麻使用が問題視されていなければ、青少年の大麻使用に対する心理的障壁は低くなることが憂慮される。また、海外からの「大麻使用ツアー」が商業化され、周囲に深刻な影響を与えており、組織犯罪の温床としても懸念されている。そのような状況下、オランダでは、2013 年 1 月に大麻の規制強化が行われ、海外からの「大麻使用ツアー客」への大麻の販売を禁止し、居住者のみが購入可能となった（地方自治体により履行・施行は異なる）。オランダ国内に、1999 年に 846 店あった「コーヒーショップ」は、2017 年には 573 店に減少している。

## ② カンナビスソーシャルクラブ（Cannabis social clubs）について<sup>6)</sup>

欧州には、公的に認められていないが、カンナビスソーシャルクラブ（cannabis social clubs）と呼ばれるものが存在する。「個人使用のために大麻 1 株を栽培し所持しても有罪にならないのであれば、20 人がまとめて 20 株栽培しても有罪ではない」という想定の下に運営されている。特定のメンバーで、個人消費量から算出される限られた量の大麻を栽培し、生産物を共有するという考え方であり、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主に行われている。実際に、欧州内に「カ

ンナビスソーシャルクラブ」がどの程度存在するのか、実態把握は困難である。スペインでは、大麻の個人使用のための栽培・所持について、公の場以外では罰則が科せられないため、このような「カンナビスソーシャルクラブ」が存在しやすいといわれている。2015年にスペインの最高裁判所は、「カンナビスソーシャルクラブ」の活動に対し、組織的かつ持続的に大麻栽培を行っており、また、新規メンバーに門戸が開いている組織において大麻を供給していることから、違法薬物取引にあたるとの見解を示している。基本的には、「カンナビスソーシャルクラブ」の活動は、国際的に禁止されている「大麻の供給」に抵触するものであり、いずれの国においても、公的には活動を認めてはいない。

#### 4. まとめ

近年、欧州において、個人使用のための少量大麻所持に対し罰則を軽減化する動きがある。しかし、オランダにおいて、「コーヒーショップ」の存在により、若年層の大麻使用率が他国より高いことが報告されている。また、嗜好用大麻を解禁した米国の一州において、大麻の販売価格が下落し、大麻のヘビーユーザーが増加したとの報告もある。流通する大麻製品はますます多様化しており、欧州において、医療向けの大麻製品と産業用大麻（サプリメントなどの食品を含む）、嗜好用大麻の境界線があいまいになっている例も散見される。今後も、諸外国の大麻規制の流れを注視し、規制変化の結果、どのようなことが起こり得るのか、継続的に把握していく必要がある。

#### 参考文献

- 1) 緒方 潤：厚生労働行政推進調査事業補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「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」研究協力報告書：大麻草の成分分析、海外の規制情報の把握—欧州における産業用大麻の現状、栽培品種と各国の利用状況。2019年3月
- 2) European Monitoring Centre for Drug Addiction, Italy and Sweden : Court decisions on low-THC cannabis products. [http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/italy-and-sweden-court-decisions-low-thc-cannabis-products\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/news/2019/italy-and-sweden-court-decisions-low-thc-cannabis-products_en). Oct. 2019, cited
- 3) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Developments in the European cannabis market. EMCDDA Papers, Publications Office of the European

- Union, Luxembourg, 2019
- 4) Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, et al : Potency trends of  $\Delta^9$ -THC, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands : 2005–15. *Addiction* 110 : 1941–1950, 2015
  - 5) Potter DJ, Hammond K, Tuffnell S, et al : Potency of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids in cannabis in England in 2016 : Implications for public health and pharmacology. *Drug Test Anal* 10 : 628–635, 2018
  - 6) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Cannabis legislation in Europe : An overview. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018
  - 7) 花尻（木倉）瑠理：厚生労働行政推進調査事業補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「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」研究分担報告書：大麻草の成分分析、海外の規制情報の把握—欧州における医療用大麻の現状（オランダ）。2019年3月
  - 8) European Monitoring Centre for Drug Addiction : Dutch ministers outline 4-year trial to supply cannabis to coffeeshops (2018). [http://www.emcdda.europa.eu/news/2018/dutch-ministers-trial-supply-cannabis-coffeeshops\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/news/2018/dutch-ministers-trial-supply-cannabis-coffeeshops_en). Oct. 2019, cited

# VII 大麻草およびその成分の医療での活用

## 1. 米 国

船田正彦, 富山健一

### 1. はじめに

大麻は、国際条約である「麻薬に関する単一約定」に基づき、違法薬物として世界的に規制されている。本邦においても、大麻は「大麻取扱法」によって厳しく規制されている。一方、米国では、連邦法である「規制物質法」(Controlled Substances Act) に従って、大麻をヘロインなどと同等の schedule I と定め、その使用を禁止している<sup>1)</sup>。しかしながら、1996年にカリフォルニア州で医療目的での大麻使用が認められて以来、その後、半数以上の州で大麻規制の見直しが行われ、一定の規制の下に医療目的での大麻使用が認められるようになってきた。しかし、今だに大麻の使用を完全に違法とする州、大麻成分の一部である cannabidiol (CBD) のみを医療用として使用することを認める州が存在すること、連邦法では大麻は違法薬物のままであるが、CBD 製剤 Epidiolex® (GW Pharmaceuticals, UK) のみ、小児の希少難治病であるドラベ症候群またはレノックス・ガストー症候群の治療薬として使用を認めていることなど、米国全体での大麻の取り扱いについては非常に混沌とする状況となっている。

本稿では、米国の各州で運用されている「医療用大麻法」(Medical Marijuana Laws : MMRs) について州の管轄が公開している情報を調査し、それぞれの法律がどのように運用されているか、大麻の規制の現状について解説する。

### 2. 医療用大麻 (medical marijuana)

#### 1) 「医療用大麻法」について

米国では、連邦法によって、大麻を schedule I と定め、医療用途を含む

あらゆる目的での大麻使用を禁止している<sup>1)</sup>。一方で、カリフォルニア州では、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者の食欲不振の改善やがんの化学療法の副作用緩和などの複数の疾患に対して、医療目的での大麻使用を合法化する法案が住民投票 (Proposition 215) で可決され、1996 年に米国内で最初の「医療用大麻法」(Medical Marijuana Laws : MMLs) が成立した。その後、2019 年 9 月までに 33 州およびワシントン・コロンビア特別区 (D.C.) において、医療目的による大麻の所持・使用等を認めた MMLs が成立している<sup>2)</sup>。

MMLs が運用されている州では、誰もが医療目的で大麻を使用できるわけではなく、州の定めた手続きを行って患者登録されることが必須となっている。カリフォルニア州の場合、患者登録のための資格は基本的に 18 歳以上の州の住民であり、州が認める疾患に罹患していることが条件である (HSC-11362.7.)。18 歳以下の場合、親の同意があれば患者登録が可能となる。さらに、申請者（患者または代理人）は、州の専門医による医学的状態を証明する診断書を州の担当部署に提出し、審査を経て申請者の患者登録の可否が決まる (HSC-11362.715-11362.72.)。したがって、州外の住民は患者登録の申請を行うことができない。患者として登録されると、州が許可した大麻販売店で医療用大麻を購入する際に必要となるライセンスが有償で発行される。また、大麻の医療目的使用は治療の一環であることから、ライセンスの有効期限を 1 年以内と限定しており、更新が必要な場合は改めて医師の診察を受ける必要がある (HSC-11362.745.)。これらの規定に違反すると罰金刑等の罰則が科せられる (HSC-11362.765.)。その他にも、大麻の使用可能な場所は自宅などのプライベート空間のみと制限が定められていた。治療目的であっても、学校や公共の場で大麻を使用することは禁止されている (HSC-11362.79.)。さらに、大麻影響下での自動車運転も禁止されている。患者登録の際に虚偽の申請や身分証の偽造などを行うと患者登録は承認されず、様々な罰則が適用される (HSC-11362.81.)。

## 2) 適応症の種類、所持可能量、使用法等

次に、申請者が大麻を医療目的で使用する場合の適応症の種類、所持可能量、使用法等について 33 州および D.C. で比較を行った（表 1）。表中の各州は、MMLs が可決した順番に並んでいる。共通項目として、MMLs を運用するすべての州で患者の年齢を 18 歳以上と定め、さらに患者登録が必

須となっていた。調査の結果、大麻の使用を許可できる資格、適応症の種類、所持可能量、使用法について州ごとに異なっていた。医療目的で大麻の使用を許可できる資格は、基本的に医師（physicians）となっているが、コロラド州など一部の州では、医師以外にもフィジシャン・アシスタント（physician assistant）やナースプラクティショナー（advanced nurse practitioner）といった医療関係者なども、州の許可を取ることで患者のための申請書を作成することができる体制となっていた<sup>3)</sup>。

大麻の所持可能量も州ごとに異なっており、アラスカ州やワシントン州では、最大で 1 oz（約 28.35 g）までと制限されていたが、オレゴン州では 24 oz までとなっていた。ミネソタ州やニューヨーク州など 7 つの州では、医療目的での大麻草の喫煙を禁止しており、大麻加工製品のみ使用を認めている。Boehnke ら<sup>4)</sup>は、MMLs を運用している 20 州と D. C. における疾患別ライセンス所有者数の解析を行った結果、最も多くライセンスが付与されている疾患の種類は、2017 年の時点で慢性疼痛が 62.2% で第 1 位となっており、次いで多発性硬化症、がん患者の化学療法による副作用緩和の順となっていた。その一方で、治療効果が否定的である緑内障<sup>5)</sup>、認知症<sup>6)</sup>、治療の有効性に関する証拠が不十分な C 型肝炎や筋ジストロフィーなどの疾患を持つ患者にも多くライセンスは付与されていた。

筆者らは、多くの疾患において大麻使用の利点と危険性が正確に評価されていないことを懸念している。医療用大麻の問題点として、適応が認められている多くの疾患の治療効果について、長期的な効果測定は行われておらず、大麻の使用が適切か否か判断できる科学的根拠は少ない。したがって、対象疾患が多岐にわたり、用法や用量が定まっていない大麻の医薬品としての使用は、臨床上の有効性と危険性に関する更なる研究が必要であると考えられる。

2014 年以降、MMLs が導入されていない 17 州のうち 13 州に限っては、大麻成分の一つであるカンナビジオール（cannabidiol : CBD）のみ医療目的での使用を認めている。CBD には、大麻の主要な精神活性物質  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) のような精神作用はないと考えられており、医療目的での研究開発が進んでいる。

アイダホ州、サウスダコタ州、ネブラスカ州およびカンザス州においては大麻の使用を全面的に禁止している。したがって、大麻は、全米で医療目的による使用が認められているわけではなく、約 3 割の州は依然として禁止薬

表1 33州およびD.C.における医療用大麻法

2019年11月時点における米国33州およびD.C.の医療用大麻法の管轄サイトにより運用方法の情報を収集した。各州は、医療用大麻法が合法化した順となっており、基本的には18歳以上だが、すべての州で親の同意があるれば18歳未溌でも患者登録は可能である。州によっては、専門の医師を登録制として患者に対して診療所の紹介を行っている場合がある。医師 (physicians) は州内で診療資格を持つM.D. (doctor of medicine) およびD.O. (doctor of osteopathic medicine) の他、フイジシャン・アシスタント (physician assistant : PA) やナースプラクティショナー (advanced nurse practitioner : NP) といった医療関係者に資格がある州もある。適応症数は、制度の見直しによって増減する可能性がある。所持量は大麻草の量を表しており1 ozは約28.35 gで換算される。大麻加工製品は製品の種類ごとに所持量の規制がある。栽培は、成熟した大麻株の本数となっている。ニューメキシコ州、アリゾナ州、マサチューセッツ州およびネバダ州は栽培に許可が必要である。喫煙は、大麻草の加熱吸引のことであり、エボライサー等の使用についても別に規制される場合がある。

州	施行年	対象	患者登録	有効登録期限	医師登録	資格	適応症の数	所持量(oz)	栽培(本)	喫煙	管轄組織
1 カリフォルニア州	1996	18歳≤必要	1年	不要	医師	14	8	6	可	California Department of Public Health	
2 アラスカ州	1998	18歳≤必要	1年	不要	医師	13	1	6	可	Alaska Department of Health and Social Services	
3 オレゴン州	1998	18歳≤必要	1年	不要	医師	10	24	24	可	Oregon Department of Human Service	
4 ワシントン州	1998	18歳≤必要	1年	不要	医師	13	1	6	可	Washington State Department of Health	
5 ミネソタ州	1999	18歳≤必要	1年	不要	医師	14	2.5	6	可	State of Maine, Department of Health and Human Services	
6 コロラド州	2000	18歳≤必要	1年	必要	医師, PAまたはNP	11	2	6	可	Colorado Department of Public Health and Environment	
7 ハワイ州	2000	18歳≤必要	2年	必要	医師またはNP	11	4	10	可	State of Hawaii, Department of Health	
8 ネバダ州	2000	18歳≤必要	2年	不要	医師	10	2.5	12	可	Nevada Division of Public and Behavioral Health	
9 モンタナ州	2004	18歳≤必要	1年	不要	医師	19	1	4	可	Montana Department of Health and Human Services	
10 バーモント州	2004	18歳≤必要	1年	必要	医師, PAまたはANP	12	2	9	可	DEPARTMENT OF PUBLIC SAFETY, Marijuana Registry	
11 ロードアイランド州	2006	18歳≤必要	1年	不要	医師	15	2.5	12	可	Rhode Island Department of Health	
12 ニューメキシコ州	2007	18歳≤必要	1年	不要	医師	22	8	16	可	New Mexico Department of Health	
13 ミシガン州	2008	18歳≤必要	2年	不要	医師	27	2.5	12	可	Department of Licensing and Regulatory Affairs	
14 アリゾナ州	2010	18歳≤必要	2年	不要	医師	13	2.5	12	可	Arizona Department of Health Services	
15 ニュージャージー州	2010	18歳≤必要	2年	必要	医師	17	2	16	可	State of New Jersey, Department of Health	

表1 33州およびD.C.における医療用大麻法(つづき)

州	施行年	対象年齢	患者登録	有効期限	医師登録	資格	適応症の数	所持量(oz)	栽培(本)	喫煙	管轄組織
16 コロンビア特別区	2010	18歳≤必要	60日	不要	医師	医師の判断	2	違法	可	Government of The District of Columbia, DC Health	
17 デラウェア州	2011	18歳≤必要	1年	不要	医師	医師の判断	12	6	違法	可	Delaware Department of Health and Social Services
18 コネチカット州	2012	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師の判断	31	2.5	違法	可	Connecticut State, Department of Consumer Protection
19 マサチューセッツ州	2012	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師の判断	17	10	6	可	Department of Public Health of the Commonwealth of Massachusetts
20 イリノイ州	2013	18歳≤必要	3年	不要	医師	医師の判断	40	2.5	違法	可	Illinois Department of Public Health
21 ニューハンプシャー州	2013	18歳≤必要	1年	不要	医師	医師の判断	33	2	違法	可	New Hampshire Department of Health and Human Services
22 メリーランド州	2014	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師またはNP	10	4	違法	可	Maryland Medical Cannabis Commission
23 ミネソタ州	2014	18歳≤必要	1年	必要	医師, PAまたはNP	医師の判断	14	加工製のみ	違法	不可能	Minnesota Department of Health
24 ニューヨーク州	2014	18歳≤必要	2年	必要	医師またはNP	医師の判断	22	加工製のみ	違法	不可能	New York Department of Health
25 アーカンソー州	2016	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師の判断	19	2.5	違法	可	Arkansas Medical Marijuana Commission
26 フロリダ州	2016	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師の判断	11	医師の判断	可	Florida Department of Health	
27 ノースダコタ州	2016	18歳≤必要	1年	必要	医師またはNP	医師の判断	14	3	違法	可	North Dakota Department of Health
28 オハイオ州	2016	18歳≤必要	1年	必要	医師	医師の判断	22	加工製のみ	違法	不可能	Ohio Medical Marijuana Control Program
29 ベンシンフィールド州	2016	18歳≤必要	1年	必要	医師	医師の判断	23	加工製のみ	違法	不可能	Pennsylvania Department of Health
30 ウエストバージニア州	2017	18歳≤必要	1年	必要	医師	医師の判断	15	加工製のみ	違法	不可能	West Virginia Department of Health and Human Resources
31 ミズーリ州	2018	18歳≤必要	1年	必要	医師	医師の判断	24	医師の判断	6	可	Missouri Department of Health and Senior Services
32 オクラホマ州	2018	18歳≤必要	2年	必要	医師	医師の判断	3	12	可	Oklahoma Medical Marijuana Authority	
33 ユタ州	2018	18歳≤必要	2年	不要	医師	医師の判断	16	加工製のみ	違法	不可能	Utah Department of Health
34 ルイジアナ州	2019	18歳≤必要	1年	必要	医師	医師の判断	16	加工製のみ	違法	不可能	Louisiana Department of Health

物のままである。2019年11月時点でMMLsを運用している州の間では、大麻の治療目的使用を許可可能な医療職の種類、大麻の適用される疾患の数、処方量、使用方法が州ごとに異なっていることが明らかになった。

### 3) 米政府による大麻規制

米国政府の動きについては、FDAは依然として大麻草 자체を schedule I として規制しているが、THCを化学的に合成した dronabinol (Marinol<sup>®</sup>) や nabilone (Cesamet<sup>®</sup>) をがん患者の化学療法に伴う副作用の緩和や HIV/AIDS 患者の食欲改善に認めており、最近では 2018 年 6 月 26 日に大麻草由来の CBD 製剤 Epidiolex<sup>®</sup> を小児の希少難治てんかんである ドラベ症候群 (Dravet syndrome) および レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut syndrome) の治療薬に限定して認可している<sup>8)</sup>。Epidiolex<sup>®</sup> は、最も制約の少ない schedule V となっており、米国における臨床研究も phase 4 に背部痛(back pain), phase 3 にレット症候群(rett syndrome), 点頭てんかん (infantile spasm), 結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex) などが進んでいる (2019 年 11 月時点)。したがって、米政府は大麻規制に関して、その有効成分に着目した医薬品開発には柔軟な対応を行っている。

## 3. まとめ

---

現在、米国では 33 州および D.C. で、大麻の医療目的での使用を認めている。医療の面においては、がん治療や AIDS 治療に伴う食欲不振や吐き気止めなど、特定の症状の緩和にその有効性が認められつつある。しかし、医師以外にも複数の医療従事者が大麻の適用を認める資格がある州、適応症の数、個人の所持量や使用方法などは州単位で異なっており、全州で統一がなされていないことが明らかになった。また、大麻の処方が認められている多くの疾患については、臨床上の有効性に関する検討が不足しており、大麻使用の妥当性について更なる研究が必要であると考えられる。

一方で、大麻の医学的利用可能性については、大麻成分の一つである CBD が注目されており、小児の希少難治性てんかんの治療薬として有用である。最近では、CBD の抗痙攣作用だけでなく、抗炎症作用に対する基礎研究が進展しており<sup>9)</sup>、CBD は THC のような精神作用を示さないため、神経障害性

疼痛治療薬や神経保護作用を目的とする有望な医薬品候補として期待できる。

## 文 献

- 1) U. S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration. "Drug scheduling" : <https://www.dea.gov/drug-scheduling> (cited 28 February, 2019)
- 2) National Conference of State Legislatures, State Medical Marijuana Laws : <http://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx> (cited 2 June, 2019)
- 3) Recommend medical marijuana : <https://www.colorado.gov/pacific/cdphe/recommend-medical-marijuana> (cited 10 November, 2019)
- 4) Boehnke KF, Gangopadhyay S, Clauw DJ, et al : Qualifying conditions of medical cannabis license holders in the United States. *Health Aff (Millwood)* 38 : 295–302, 2019
- 5) Sun X, Xu CS, Chadha N, et al : Marijuana for glaucoma : A recipe for disaster or treatment? *Yale J Biol Me.* 88 : 265–269, 2015
- 6) Krishnan S, Cairns R, Howard R : Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15 (2) : CD007204
- 7) Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al : Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy : An open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 3 : 270–278, 2016
- 8) U. S FOOD & DRUG, "FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy" : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms> (cited 28 June, 2018)
- 9) Pisanti S : Cannabidiol : State of the art and new challenges for therapeutic applications, *Pharmacol Ther* 175 : 133–150, 2017

# VII 大麻草およびその成分の医療での活用

## 2. カナダ

鈴木 勉

### 1. はじめに

カナダにおいて医療用大麻は医薬品として承認されたものではない。しかし、一定の規制の下、様々な病気や健康状態によって引き起こされる症状を緩和するために用いられている。

### 2. カナダの医療用大麻

カナダでは、カナダ保健省が認可した製造業者のみが合法的に患者に医療用大麻を提供することができる。認可された各製造業者は、品質、安全性、およびセキュリティに関する幅広い要件を満たしている。医療用大麻は次のような症状の改善に用いられている。すなわち、1) 関節炎に伴う痛みと炎症、2) がんに伴う痛みおよび関連症状、3) 慢性疼痛、4) クローン病および潰瘍性大腸炎、5) うつ病と不安、6) てんかん、7) 線維筋痛症、8) 緑内障、9) HIV とエイズ（食欲を刺激して体重増加を促す）、10) 不眠症、11) 多発性硬化症、12) 筋肉の痙攣、13) 悪心と嘔吐、14) 神経障害性疼痛、15) パーキンソン病、16) 外傷後ストレス障害（PTSD）、などである<sup>1,2)</sup>。

カナダでは認可された医療従事者のみが医療用大麻を処方することができる。医師は、カナダの州および領域全体で認可された医療従事者と認められている。これには、腫瘍専門医とリウマチ専門医を含む専門家はもちろん、一般医あるいはホームドクターも含まれている。上級看護師は、医療用大麻を処方することが法的に認められている。しかし、現在は州の上級看護師の大学あるいは協会が処方を許可していない。

医師の診察を予約する前に、症状を治療する方法として医療用大麻について

て調査する。医療用大麻が同じ症状を持つ人に有効であったことを示すエビデンスを見つけることができる。医療用大麻でうまく管理することができる症状をはっきりと特定する必要がある。従来の薬物で十分でなければ、多くの場合、医療用大麻が処方されている。診察時に医師に尋ねる内容は、医療用大麻が症状改善に効果があるか、安全か、他薬の効果に影響しないか、また、どのような副作用があるかなどである。担当医が医療用大麻を試してみる価値のある治療オプションであると同意したら、患者自身の情報を記入する書類と、医師が記入する書類で「処方箋」と見なす2種類の書類を作成する。この2枚の記入済み書類を製造業者に送ると医療用大麻が指定の場所に届くことになる。

カナダで認可されているほとんどの大麻製造業者から、2種類の主要製品（乾燥大麻と食用大麻オイル）入手することができる。大麻製造業者は、幅広い医療ニーズに対応するため、7つの独自の乾燥大麻製品を厳選している。各製品はTHCおよびCBDの濃度に基づいて名づけているため、患者と医師はどの濃度を使用しているか正確に把握できる。大麻オイルは、食品グレードでカンナビノイドをすべて抽出している。アルコールと水を除去し、濃縮された大麻抽出物をオリーブオイルと混ぜている。この混合物は、医薬品成分を活性化するために加熱し、脱炭酸を行う。最後に、オリーブオイルをさらに加えて、大麻オイルを製造している。

大麻オイルを初めて使用する場合は注意深く用いる。気化あるいは燻製された医療用大麻は吸入の数分以内に中枢神経作用を引き起こすが、大麻を経口摂取した場合には、吸収が遅いため1~1.5時間以上経てゆっくりと効果が発現する。経口摂取すると、大麻は肝臓で代謝されるため、効果が長く持続する<sup>1)</sup>。

### 3. おわりに

乾燥大麻や大麻オイルは、カナダにおいて関節炎に伴う痛みと炎症など16以上の症状に使用され、医療用大麻と呼ばれている。医療用大麻は医薬品ではないが、カナダでは認可された医師を含む医療従事者のみが医療用大麻を処方することができる。そして、大麻製造業者から、乾燥大麻と食用大麻オイルを入手することができる。

## 文 献

- 1) CanniMed, Medical cannabis resource guide. Version 1.3, 2016
- 2) Tilray, Tilray medical cannabis. 2016

# VII 大麻草およびその成分の医療での活用

## 3. 欧 州

花尻(木倉)瑠理

### 1. はじめに

近年、大麻植物もしくは大麻抽出物を医療目的で使用する国が増加している。国際麻薬統制委員会 (International Narcotics Control Board : INCB) の資料<sup>1)</sup>によると、医療向けの大麻生産は、2000年は1.4トンであったが、2017年には406.1トンに増加している。2017年の生産量としては、英国が全体の63.6%となっており、カナダが32.4%、その他、オランダ、スペイン、チリ、オーストリア、スイス、オーストラリア、チェコ共和国、米国、イタリア、レソトとなっている。輸出量としても、英国が全体の69.1%を占め（主に大麻抽出物および大麻抽出物を含む医薬品）、その他、オランダ、カナダ、オーストリアが主な輸出国となっている。輸入量としては、米国が最も多く（全体の66.9%）、ドイツ、イタリアが続く。なお、英国は大麻草由来医薬品の最大輸出国であるが、医療向けの大麻については、2019年2月に初めてオランダから正式に輸入している。これは、英国Home Officeが2018年11月に、許可を得た医師に医療向けの大麻を処方することを認めたことに起因する。

本稿では、大麻草由来医薬品および医療向けの大麻について、欧州における規制状況を述べる。なお、本稿では、medical cannabisと英語表記されているものを医療向けの大麻、cannabis-based productsと表記しているものを大麻草由来製品（医薬品）として記載した。また、 $\Delta^9$ -THCおよびCBDは、実際の大麻成分であるカルボン酸体（ $\Delta^9$ -THCAおよびCBDA）を包括するものとして記載した。

## 2. 欧州における医療向けの大麻関連製品<sup>2-4)</sup>

一般的に、医療用として使用されている大麻には、大麻草由来医薬品（大麻草成分含有製剤もしくは合成カンナビノイド含有製剤）と医療向けの大麻（乾燥大麻草花穂部分もしくはその抽出物）がある。前者は、国の医薬品審査機関より効能効果が認められ、医薬品としての製造販売が承認されている製剤であり、後者は医薬品として承認されていないが、医師の処方箋の下に医療目的で使用することが国より認められている大麻製品を示す。医療向けの大麻には、raw cannabis（原料大麻草）、magistral preparation（処方大麻・患者に合わせて医師が処方箋を出し、薬局で処方・抽出物などを含む）もしくは standardized cannabis preparation（医療用に標準化された大麻製品）がある。**図1** に医療向けで使用されている主な大麻関連製品をまとめた。

欧州で最も広く医薬品として承認されている大麻草由来医薬品は nabiximols である。大麻成分  $\Delta^9$ -THC と CBD を等量含む口腔内スプレー剤 Sativex® (GW Pharmaceuticals, 英国) が、2010 年に初めて英国医薬品医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : MHRA) より多発性硬化症に伴う神経障害性の疼痛治療薬として製造販売の承認を得た。2019 年 5 月時点では、Sativex® は EU 21 力国で承認を得ている。Dronabinol は合成  $\Delta^9$ -THC であり、Marinol® カプセル剤 (AbbVie 社、米国) は、従来の制吐薬に反応しなかった化学療法を受けた患者の吐き気および嘔吐の治療薬、もしくは HIV/AIDS 患者の食

医薬品 (製造販売許可)	Cesamet®/Canemes®	Marinol®/Syndros®	Sativex®	Epidiolex®
nabilone含有 $\Delta^9$ -THC類似 合成カンナビノイド	dronabinol含有 $\Delta^9$ -合成THC	nabiximols含有 大麻抽出物使用 CBD/ $\Delta^9$ -THC(1/1)	CBD含有 大麻抽出物使用 CBD	

大麻製品	乾燥大麻	大麻製品 (医師処方)	大麻製品 (品質規格設定品)
	$\Delta^9$ -THC, CBD含有比が可変		

**図1** 医療向けで使用されている大麻およびカンナビノイド (参考文献 3 を基に作成)

欲増進剤として承認されている。また, dronabinolは液剤 Syndros<sup>®</sup> (Insys Development 社, 米国) としても承認を得ている。Nabilone はΔ<sup>9</sup>-THC 類似の合成カンナビノイドで、カプセル剤 Cesamet<sup>®</sup> (Bausch Health, カナダ) は、従来の制吐薬に反応しなかった化学療法を受けている患者の吐き気や嘔吐を治療するために使用される。Epidiolex<sup>®</sup> は、GW Pharmaceuticals (英国) が開発した大麻成分 CBD 100 mg/mL を含むオイル状の経口医薬品で、2018年6月に米国食品医薬品局 (FDA) により、稀で重篤な小児てんかん症候群（ドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群）に罹患している患者の治療薬として承認された。欧州では2019年9月に、欧州委員会 European Commission が Epidiolex<sup>®</sup> の製造販売を認めている<sup>5)</sup>。2018年時点で、nabilone, dronabinol および nabiximols の3医薬品のいずれも使用が認められているのは、EU 28カ国の中で、デンマーク、スペイン、アイルランド、クロアチア、ポーランド、スロベニアである。一方、EU内のいくつかの国では、医師が様々な条件の下で患者に医療向けの大麻を処方することが認められている。2018年時点で、EUにおいて、医療向けの大麻の使用が認められている国は（部分的に認められている国も含めて）10カ国以上ある。その中でも、最も古くから医療向けの大麻を生産および使用してきたオランダ、法改正により2017年3月から医師の処方箋により薬局において医療向けの大麻を受け取ることが可能となったドイツ、そして2018年に厳しい条件付きで処方が認められるようになった英国について下記に記載する。

### ① オランダ<sup>6)</sup>

医療を目的とした大麻利用の要求が高まり、オランダ政府は1999年に医療向けの大麻を取り扱う機関の設立を決め、2000年に Office of Medical Cannabis (OMC) を設立した（2001年に正式に保健福祉スポーツ省下の国の機関として稼働）。OMC 設立以前は、何らかの治療を目的としても、各個人が「コーヒーショップ」で大麻を購入して使用していた。しかし、「コーヒーショップ」で販売されている大麻は、成分含量が明らかでなく、カビや細菌による汚染が深刻であるなど、品質が担保されていない。OMC は、医療向けの大麻について、医薬品としての品質を確保する、医療向けの大麻の効率的な流通を確立し入手しやすい環境を整える、違法な流通を防止する等を目的として設立された。

オランダにおいて、大麻の栽培、品質保証（分析）、包装および流通は、そ

れぞれ OMC から第三機関に委託されている。医療向けの大麻の栽培は「あへん法」に従って行われ、医薬品原料を生産する機関としてふさわしいか査察が行われた後、OMC が認可する。

生産された医療向けの大麻の品質試験は、OMC から委託された企業が行っている。品質試験は、欧州薬局方の試験法に準拠して作成されたモノグラフに従い行われる。 $\Delta^9$ -THC および CBD（脱炭酸 $\Delta^9$ -THCA および CBDA）の定量試験の他、CBN（ $\Delta^9$ -THC 分解物）含量が規定値以下であることを確認する純度試験、また、微生物試験、重金属試験、残留農薬試験などが行われる。試験結果は OMC により承認を受けた後、製品とともに試験成績書として薬局に届けられる。

品質試験で基準を満たした製品について、OMC から委託された企業が製品の包装および流通を担う。GMP に準拠して容器に分配し、ラベリングを行う。医療向けの大麻の供給においては、大臣（Minister of Health）の承認が必要である。医師からの処方箋を受け取った薬局からの注文に応じて出荷し、各バッチの流通記録が保管される。

医療用の原料製品（抽出物・オイル）もしくは医療向けの大麻は、承認を受けた医薬品ではないが、医師が処方箋を作成し、その処方箋を薬局に提出することが唯一の入手方法となっている。国内における医療向けの大麻の処方箋数は、2008 年は約 5,000 件であったのが、2018 年には約 50,000 件となり 10 倍に増加している。2015 年からオイル（抽出物）が医療用として使用されるようになり、2017 年以降、オイル（抽出物）が処方される割合は、乾燥大麻製品より多くなっている。乾燥大麻製品は vaporizer を用いて気化成分を吸入する必要があるが、オイル（抽出物）は舌下に滴下するだけで使用できるため急増している（注：ここで記載している抽出物は Sativex® のように医薬品として承認を得ている製剤を含まない）。2011 年から 2016 年の統計によると、患者 1 人当たりの 1 日の医療向けの大麻使用量は約 0.6～0.8 g で、平均の使用期間は 113～323 日となっている。

オランダでは、輸出許可を受ければ、医療向けの大麻の海外輸出も可能である。国連の「麻薬單一約条」を批准するために、大麻製品は医療および研究開発の目的に限って輸出が認められている。医療向けの大麻の輸出について、オランダでは、1 力国あたり年間を通して 40 kg 以下であれば制限はなく、40～100 kg が 3 年を超えて続かないことを原則としている。医療用としてカナダ、フィンランド、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポーランド、

チェコ共和国、マケドニア、スウェーデンに、研究開発用としてオーストラリア、ベルギー、ドイツ、イスラエル、スイス、英国、米国等に輸出している。輸出においては、各国の品質規格に従った試験成績書を添付することが求められている。オランダでは、2013年以降、医療向けの大麻の輸出量が増加している。2013年から2016年にかけてカナダへの輸出が増加したが、カナダにおいて医療向けの大麻の国内生産体制が確立したため、2019年にはカナダへの輸出はストップしている。代わりに、2017年に医療向けの大麻が合法化されたドイツへの輸出が急増している。しかし、ドイツにおいても国内生産体制が整いつつあり、ドイツへの輸出も2018年、2019年がピークと考えられている。

医療向けの大麻は、承認薬と異なり、適応症が明確に定まっているわけではない。そのため、処方は、患者の症状、過去の薬物治療歴等を考慮して、医師の判断で行われる。適応症が定められた医薬品ではないため、保険の対象とならない場合も多い。今後、医療向けの大麻が医薬品として認められるためには、他の医薬品製剤と同様に「エビデンス」が必要であるとして、OMCが調整役となって、大麻に関する臨床研究が行われている。また、OMCでは、医師や患者へ医療向けの大麻の情報を提供することを目的として、冊子作成、ウェブサイトによる情報公開等を行っている。この数年、大麻抽出物（医薬品として欧州医薬品庁 European Medicines Agency で承認を受けている製剤を含む）の利用が増加しており、オランダにおいても、医療向けの大麻の処方箋数は2016年をピークに減少傾向にある。

## ② ドイツ<sup>7)</sup>

2017年1月19日、ドイツ連邦議会は、大麻の医療向けに関する改正法案を採択し、3月に本改正法が施行された。法改正以前もドイツでは、ドイツ連邦医薬品医療機器研究所（Federal Institute for Drugs and Medical Devices : BfArM）から特別な許可を得た患者（2016年時点では647名）に対し、医療向けの大麻の使用を認めていたが、本法改正により、BfArMの許可を得なくても、医師の処方箋により、薬局において、医療向けの大麻を受け取ることが可能となった。深刻な症状で、代替治療法がなく、医療向けの大麻使用により効果が期待される治療に対しては、国民健康保険の対象となるが、その際、医療向けの大麻使用に関する統計的調査対象となることが求められる。すなわち、医療向けの大麻に関し、（匿名の）患者情報、処方・治療効果等に関する情報が医師から国（BfArM）に送られ、取り

まとめられる。通常、医薬品の承認申請には、「品質」、「有効性」、「安全性」の科学的データの提出が求められる。しかし、大麻（乾燥花穂部分もしくはその抽出物）については、特に有効性に関する科学的データが担保されていないため、上述の患者情報と治療効果について、国としてデータを集める必要があると考えられている。大麻の品質規格については、2016年6月にドイツ薬局方の「大麻」に関するモノグラフ草案がすでに発出されている。医療向けの大麻の供給に関して、国内生産を確立し、またその製品の品質を担保するための機関として、BfArM 内に大麻庁 (Cannabis Agency) を設立し、国が管理することになっている。しかし、法律改正時点では、BfArM 内に存在するあへん庁 (Opium Agency) において、大麻に関する管理取り扱いが行われている。2017年の法改正では、医療向けの大麻の国内栽培に関する法案は見送られており、当面は主にオランダやカナダから輸入して使用することになっている。2019年時点では、ドイツにおいて、医療向けの大麻の国内供給は開始されていない。

### ③ 英 国<sup>8,9)</sup>

英国では法改正により、2018年11月より、英国医師会の専門医に登録されている医師は、医師の責任の下に医療向けの大麻を処方することが可能となった。国連の「麻薬単一約」上で定義される大麻は、現在でも「Misuse of Drugs Act 1971」の Class B 規制物質であり、無許可の大麻栽培は違法である。しかし一方で、「Misuse of Drugs Regulations 2001」により、患者は医療向けの大麻の処方を受けることが可能となった。医療向けの大麻は主にオランダから輸入されている。しかし、処方の基準が厳しく、2019年時点では処方実績は極めて少ない。一方で、医療用以外の CBD 含有製品はドラッグストアなどで販売されており、食品基準庁 (Foods Standards Agency) において規制されている。これらは、医薬品に求められる品質保証がないため食品として分類されている。

## 3. まとめ

---

欧州では、国によって大麻に対する法的位置づけが異なっており、2019年時点で、オランダやドイツのように、乾燥大麻植物の医療向けを認めている国もあれば、ブルガリアやルーマニア、ハンガリーのように医療向けの大麻だけではなく、大麻草由来医薬品も許可していない国もある。今後も、欧

州における大麻をめぐる規制の変化を注視していく必要がある。

## 参考文献

- 1) International Narcotics Control Board, United Nations, Narcotic Drugs 2018, Estimated World Requirements for 2019. [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics\\_Drugs\\_Technical\\_Publication\\_2018.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics_Drugs_Technical_Publication_2018.pdf). Oct. 2019, cited
- 2) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Cannabis legislation in Europe : An overview. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018
- 3) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Medical use of cannabis and cannabinoids : Questions and answers for policymaking. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018
- 4) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Developments in the European cannabis market : EMCDDA Papers. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019
- 5) GW Pharmaceuticals press release, GW Pharmaceuticals receives European Commission approval for EPIDYOLEX® (cannabidiol) for the treatment of seizures in patients with two rare, severe forms of childhood-onset epilepsy. <http://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/gw-pharmaceuticals-receives-european-commission-approval>. Oct. 2019, cited
- 6) 花尻（木倉）瑠理：厚生労働行政推進調査事業補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「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」研究分担報告書「大麻草の成分分析、海外の規制情報の把握—欧州における医療用大麻の現状（オランダ）」。2019年3月
- 7) 花尻（木倉）瑠理：厚生労働行政推進調査事業補助金、厚生労働科学特別研究事業「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」研究分担報告書「大麻草の成分分析、海外の規制情報の把握—欧州における大麻の規制状況に関する調査」。2017年3月
- 8) The Misuse of Drugs (Amendments) (Cannabis and Licence Fees) (England, Wales and Scotland) Regulations 2018. <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2018/1055/made>. Oct. 2019, cited
- 9) Home Office Circular 2018 : Rescheduling of cannabis-based products for medicinal use in humans. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/753366/Medicinal\\_Cannabis\\_-\\_Home\\_Office\\_Circular\\_2018\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/753366/Medicinal_Cannabis_-_Home_Office_Circular_2018_FINAL.pdf). Oct. 2019, cited

# VIII 大麻問題に関する施策と 教育啓発の現状

鈴木順子

## 1. はじめに

“薬物の恐ろしさ”は、知らずして生活に入り込み、誰でもが乱用に誘導され得るところにある。当事者のみならず地域社会活性低下への「広き門」ですらあるといえる。大切な地域社会成員の薬物乱用を、当事者だけの問題、行政や司法が対処すべき問題として切り捨ててはならない。地域社会全体がこの問題に関心を持ち、それぞれの立場に応じて“できること”を考え、生活常識していく必要がある。

本稿では、特に大麻問題に対する理解を深めるとともに、行政施策および関係機関・関係団体の取り組みや利用可能な資料・資材を紹介し、住民個々人、地域の公共的機関（地域に存在する会社、商業・流通業態、教育機関、医療・保健に関する団体・機関）がそれぞれの立場に応じ、連携的に生活レベルから薬物乱用問題に取り組むための一助としたい。

## 2. 本邦における大麻問題の現状

### 1) 「大麻」を中心とした最近の薬物犯罪の情勢

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課「平成 30 年における組織犯罪の情勢【確定値版】」（平成 31 年 3 月）<sup>1)</sup>より抜粋・改編し、以下に記す。

#### ① 大麻事犯の概要

##### i ) 検挙件数、検挙人員数（3,578 名）

平成 30 年では最多記録を大幅に更新し、薬物事犯検挙者数を押し上げている。平成 26 年比で検挙件数、検挙人員数ともに 2 倍となった。

##### ii ) 大麻事犯検挙者の内訳

- 年齢層別検挙状況の推移

全年代層で検挙人数が増え、最多年齢層は20歳台。20歳未満の検挙者は平成26年比で5倍超（80名→429名）、20歳台でも2倍を超えた（658名→1521名）。また、30歳未満の検挙者数に占める生徒・学生の割合が6.5%（26年）から9.28%（30年）と10%に迫ろうとしている。

- 年齢別初犯者率の推移

平成26年比で、全体初犯者率が若干低下（78.6%→76.6%）する中、20歳代（81.0%→81.2%）および20歳未満の世代（91.3%→92.8%）で初犯者率が上昇している。若年者層の大麻犯罪の閑口拡大と、全体の再犯率拡大が同時に起きている可能性が示唆される。

### iii) 大麻栽培事犯の変化

「トピックスI 大麻栽培事犯の実態に関する調査結果」<sup>1)</sup>より抜粋・改編し、以下に記す。

平成30年の回答数178名分と平成21年の回答数159名分の比較では、

- 大麻栽培の目的：営利目的での栽培が増加（平成21年比で12.5%増加）。
- 大麻栽培の場所（平成30年）：屋内栽培が87.0%，屋外栽培は13.0%。
- 大麻栽培規模の変化：栽培規模が大規模な方向にシフトしている。
- 大麻栽培方法修得の経緯：「インターネット」が45.7%と最高率、「友人・知人から教わった」も13.1%増加。
- 大麻栽培事犯の実態に関する調査総括

営利目的の大規模栽培者の割合が増加した。100本以上の大規模な営利目的の大麻栽培は暴力団等に関わるものが7割以上を占めることが判明し、暴力団組織の資金源となっていることがうかがわれる。また、インターネットで容易に大麻栽培情報を入手できる環境があり、大麻乱用者の裾野の拡がりが懸念されることからも、今後、大麻栽培事犯に対する取り締りおよび乱用防止の広報啓発活動を一層強化する必要がある。

### ② 省察：大麻の誘引力と社会防衛

従来、大麻事犯は再犯率が低いとされてきたが、警察庁の調査では、近年、若年層も含めた再犯率の上昇が暗喩されている。同調査で、組織的な流通が主力の流通ルートが急速に完成しつつあることが示されており、末端使用者が使用者兼中間的供給者へ、最終的に供給源へと組み込まれ、組織犯罪の一角を構成する、あるいは大麻使用の裾野をさらに拡大するであろう流れは、容易に想起できる。組織暴力団その他の組織的勢力も含めて、ITやSNSによる浸透が巧みであり、市民生活の間近に存在する可能性も高く、国家的乱

用対策として一層の監視強化、取締り強化によって流通を絶つ努力が望まれる。加えて大麻乱用が「犯罪＝社会悪」であることを事件報道や啓発広報によって周知していくことも、社会の防衛意識を高めていく上では大きなインパクトとなるものと考えられ、メディアの一層の協力も期待される。

### 3. 政府の薬物乱用防止五カ年戦略

---

第五次薬物乱用防止五カ年戦略の公表に際して、厚生労働省から「強化した主な事項」、「新設した事項」について報道関係向け発表が行われた。

#### 1) 強化した主な事項

##### ① 密輸対策の強化

###### i) 強化の理由（略）

###### ii) 主な取り組み

- 国内外の取締機関と連携した早期の情報入手
- 税関の検査機器など取り締りに必要な資機材の整備と体制の強化

##### ② 巧妙化・潜在化する密売事犯への対策強化

###### i) 強化の理由

- インターネット上の匿名性の高いウェブサイトの利用等の増加

###### ii) 主な取り組み

- 協力事業者等からの通報やサイバーパトロールによる密売情報収集
- 海外の取締機関からの密売手口対策に関する情報収集

#### 2) 新設した事項

##### ① 未規制物質等（日本で規制されていない薬物や使用形態が変化した薬物）への対応

###### i) 新設の理由

- 覚醒剤の類似物質や麻薬フェンタニルの類似物質などの流通・大麻ワックスなど使用形態の変化した大麻の流通

###### ii) 主な取り組み

- 海外の取締機関や国連からの薬物情報の収集と取締の強化
- 新しい乱用薬物等の毒性の評価、鑑定手法の研究とその活用

② 向精神薬を悪用した凶悪事件発生防止のための監視や取り締り

i) 新設の理由

- ・向精神薬を悪用した凶悪事件（殺人・殺人未遂など）が多発

ii) 主な取り組み

- ・国内外での向精神薬の悪用などの乱用情報や依存実態の把握
- ・向精神薬を取り扱う事業者における管理や不正流通の有無について徹底した監視や取締りの実施

3) 第五次薬物乱用防止五力年戦略（平成 30 年 8 月 薬物乱用対策推進会議）

「第五次薬物乱用防止五力年戦略」<sup>2)</sup>本文に基づき、主旨、戦略内容をダイジェストして表 1 に紹介する。

## 4. 国および地方自治体の薬物乱用防止に係る啓発・教育施策

### 1) 文部科学省の薬物乱用防止に係る啓発・教育施策

文部科学省は、主に学校教育および青少年健全育成の観点における施策を展開している。

① 薬物乱用防止教育に関する通知等発出

例：薬物乱用防止教育の充実について（通知）（平成 30 年 12 月 19 日文部科学省初等中等教育局健康教育・食育課）<sup>3)</sup>

各都道府県教育委員会、国公立私立大学事務局等に対して、「第五次薬物乱用防止五力年戦略」を踏まえた薬物乱用防止教育の充実のため、戦略内容および留意事項の周知を呼び掛けたものである。詳細は文部科学省ホームページ<sup>3)</sup>を参照。

② 学校における薬物乱用防止教室に関する取り組み

- ・薬物乱用防止教室開催状況のとりまとめと公表<sup>3)</sup>.
- ・薬物乱用防止教室推進マニュアルおよび教育委員会における取組事例等の公表（同上）.
- ・喫煙、飲酒、薬物乱用防止に関する指導参考資料の紹介<sup>3)</sup>.

③ 薬物乱用防止広報啓発活動（いすれもホームページ<sup>3)</sup>で公開）

- ・薬物乱用防止に関する広報啓発映像およびポスターを全国の高等学校等から募集し、顕彰する。これらの作品を展示。

**表1 第五次薬物乱用防止五力年戦略（平成30年8月 薬物乱用対策推進会議）**

「第五次薬物乱用防止五力年戦略」本文に基づき、主旨、戦略、実施項目をダイジェストとして紹介する。成文は厚生労働省ホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000339984.pdf>) で確認されたい。

### 1. はじめに（割愛）

### 2. これからを見据えた薬物乱用防止対策

趣旨：訪日外国人の更なる増加が見込まれる。広く科学的知見を蓄積・反映させながら、刻一刻と変化する薬物乱用情勢に対して、以下の3つの視点を持ちつつ、政府を挙げた総合的な対策を一層講ずることにより、薬物乱用の根絶を図ることとする。

視点1：国際化を見据えた水際を中心とした薬物対策の強化

視点2：未規制物質・使用形態の変化した薬物への対応の強化

視点3：関係機関との連携を通じた乱用防止対策の強化

### 3. 戰略目標

以下、文部科学省（文科）、厚生労働省（厚労）、警察庁（警）、財務省（財）、内閣府（内）、法務省（法）、消費者庁（消）、外務省（外）、国土交通省（国交）、海上保安庁（海保）、経済産業省（経産）と表示

**■目標1：青少年を中心とした広報・啓発を通じた国民全体の規範意識の向上による薬物乱用未然防止**

#### 1) 学校における薬物乱用防止教育および啓発の充実

- 薬物乱用防止教育の内容の充実強化（厚労、警、文科）
- 薬物乱用防止教室の充実強化（文科、警、財、法、厚労）
- 学校と警察等関係機関・団体との連携強化（文科、警、法）
- 研修等を通じた指導方法・指導者の資質向上（文科、警、厚労）
- 大学等の学生に対する薬物乱用防止のための啓発の推進（文科、厚労、警、内）

#### 2) 有職・無職少年に対する啓発の強化

- 労働関係機関・団体等による啓発の推進（警、厚労）
- インターネット等を活用した広報・啓発の推進（内、警、厚労）

#### 3) 家庭・地域での薬物根絶意識の醸成と未然防止のための取組強化

- 家庭や地域における薬物乱用防止に関する広報・啓発の推進（警、厚労、法、文科）
- 関係機関・団体と連携した情報共有体制の構築と活用（厚労、内、警、消、法、財、文科）
- 街頭キャンペーン等による啓発の推進（厚労、内、警、法、財、文科）
- 地域における相談窓口の周知（厚労、内、警、消、法、財、文科）
- 薬物乱用少年の早期発見・補導等の推進と補導員等の知識向上（警）

#### 4) 海外渡航者に対する広報・啓発活動の推進

- 広報媒体等を活用した広報・啓発（警、財、外、厚労）
- 関係機関・団体と連携した広報・啓発の推進（厚労、警）

#### 5) 広報・啓発の強化

- 科学的知見の更なる活用促進（警、厚労）
- あらゆる広報媒体を活用した広報・啓発（厚労、警、内、財、消、国交）
- 情勢に即した乱用防止のための啓発（厚労、警）
- 統一的な方針に基づく啓発の推進（厚労、内、警、消、法、財、文科）

## 第五次薬物乱用防止五カ年戦略（概要）

<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000339983.pdf>

- ・国際化を見据えた水際を中心とした薬物対策
- ・未規制物質・使用形態の変化した薬物への対応
- ・関係機関との連携を通じた乱用防止対策

## 5つの目標

戦略策定に向けた3つの視点	
国際化を見据えた水際を中心とした薬物乱用防止	
目標1 青少年を中心とした広報・啓発を通じた薬物乱用未然防止	・ ・ ・
<学校における薬物乱用防止教育>	<関係機関等との連携、海外渡航者への広報>
○関係機関が連携した薬物乱用防止教育の充実	○関係機関・団体と連携した広報・啓発活動
○指導者による研修会等による質問	○大麻を原材料とする食品の持ち帰りの注意喚起
目標2 薬物乱用者に対する適切な治療と効果的な社会復帰支援による再乱用防止	○科学的知見を広報・啓発活動へ反映
<医療提供体制の強化>	○危険性等を強く印象付けられる画像等の利用
○認知行動療法等の専門医療機関の充実	<研究の推進>
○薬物依存症治療の従事者の研修	○薬物乱用実態の研究の推進
目標3 薬物密売組織の壊滅、末端乱用者に対する取締りの徹底及び多様化する乱用薬物等に対する迅速な対応による薬物の流通阻止	○治療回復プログラム等の効果検証
<操作基盤の整備と連携強化>	<研究の推進>
○操作基盤の整備と連携強化	○依存症相談員を配置した相談拠点の設置
○合同捜査・共同捜査の推進	○刑司法関係機関等による指導・支援の推進
目標4 水際対策の徹底による薬物の密輸入阻止	○在院回復プログラム等の効果検証
<密輸等の情報収集・取締体制の強化>	<研究の推進>
○国内外関係機関と連携した早期の情報入手	○薬物乱用実態の研究の推進
○取り締まりに必要な資料の整備	○多言語での発信による広報・啓発強化
目標5 国際社会の一員としての国際連携・協力を通じた薬物乱用防止	○国際会議・在外機関等を通じた広報・啓発
<各国・地域の薬物乱用実態等の把握>	<訪日外国人に対する広報啓発>
○インターネット対策等による情報収集	○言語での発信による広報・啓発強化
○国際機関を通じた乱用薬物の構築	○国際会議・国際枠組への積極的な参画
○職員の派遣等による情報収集	○アジア地域での薬物対策の協議及び意見の共有
○国際検査共助、逃亡犯罪人引渡等の活用	○国連麻薬委員会等への参画を通じて諸外国との連携

※項目は主なものを見記載

表1 つづき

## 6) 広報・啓発活動による効果検証の推進

- 意識調査の実施（厚労、警）

## ■目標2：薬物乱用者に対する適切な治療と効果的な社会復帰支援による再乱用防止

## 1) 薬物依存症者等への医療提供体制の強化

- 専門医療機関の充実（厚労）
- 治療が可能な医療従事者の育成（厚労）

## 2) 刑事司法関係機関等における社会復帰に繋げる指導・支援の推進

- 矯正施設における効果的な指導・支援の推進（法）
- 保護観察対象者に対する効果的な指導・支援の推進（法）
- 保護司適任者の確保と活動基盤の強化（法）
- 更生保護施設における社会復帰支援体制の強化（法）
- 刑事司法関係機関による社会復帰支援の推進（法、厚労、警）
- 依存度合に応じた効果的な指導・支援の推進（法）

## 3) 地域社会における本人・家族等への支援体制の充実

- 相談・支援窓口の周知と充実（厚労、法、警）
- 自助グループ等民間団体支援の充実（厚労）
- 相談・支援に携わる人材の育成（厚労、法）
- 刑事司法関係機関と地域社会が連携した社会復帰支援体制の強化（厚労、法、警）

## 4) 薬物依存症に関する正しい理解の促進

- 正しい理解の促進（厚労）

## 5) 薬物乱用の実態や再乱用防止に向けた効果的なプログラムに関する研究の推進

- 薬物乱用実態の研究の推進（厚労）
- 治療回復プログラム等の指導・支援方策の効果検証の推進（厚労、法）

## ■目標3：薬物密売組織の壊滅、末端乱用者に対する取締りの徹底および多様化する乱用薬物等に対する迅速な対応による薬物の流通阻止

## 1) 薬物密売組織の壊滅に向けた検査基盤の整備と連携強化

- 検査体制の強化及び関係機関相互の連携強化（警、法、財、厚労、海保）
- 検査手法、装備資機材の研究・導入等による検査の高度化（警、法、財、厚労、海保）

## 2) 暴力団等の国内薬物密売組織対策の推進

- 組織の首領等の中枢に位置する者に対する取締り強化（警、厚労、海保）
- 麻薬特例法等を活用した厳正な科刑の獲得による長期隔離（警、法、厚労、海保）
- 薬物犯罪収益等に係る情報集約・分析・活用の推進（警、法、厚労、海保）
- 薬物犯罪収益等の剥奪の徹底（警、法、厚労）
- 薬物犯罪収益等の移転防止に向けた取組の推進（警）

## 3) 外国人薬物密売組織の実態解明と壊滅・弱体化

- 関係機関との情報共有の強化（警、法、厚労）
- 暴力団等国内組織と外国人密売組織の結節点の解明）（警、厚労、海保）

## 4) 巧妙化・潜在化する密売事犯への対応

- インターネット等を利用した密売事犯への対応強化（警、厚労）
- 各國・地域における薬物密売手口と対策に関する情報収集の推進（警、厚労、海保）

## 5) 薬物乱用者に対する取締りの徹底

- 薬物乱用者に対する徹底した取り締りの推進（警、財、厚労）

表1 つづき

- 
- 乱用が懸念される薬物に対する重点的な取り締りの推進（警、厚労）
  - 6) 未規制物質等に対する情報収集と迅速な規制等の推進
    - 未規制物質等に関する鑑定・研究体制の強化と情報共有の推進（警、財、厚労、海保）
    - 未規制物質等の迅速な指定の推進（警、財、厚労）
  - 7) 正規流通麻薬、向精神薬等に対する監督強化
    - 国内外における乱用実態の情報集約体制の強化（厚労）
    - 向精神薬等を悪用した事案発生防止のための監視・取り締りの強化（厚労、警）
    - 関係機関・団体への指導・監督の徹底（厚労）

■目標4：水際対策の徹底による薬物の密輸入阻止

- 1) 密輸等に関する情報収集の強化
  - 関係機関からの情報収集の推進（警、財、海保、厚労）
  - 国民・民間団体等からの情報収集の推進（警、財、厚労、海保）
  - 事件等を通じた情報収集の推進（警、財、厚労、海保、法）
  - 組織・設備の強化（警、財、厚労、海保）
  - 原料物質の輸出入対策・管理体制の強化（厚労、経産、海保）
- 2) 薬物密輸ルートの解明と水際ににおける取締体制の構築
  - 海上、港湾等における監視・取締体制の強化（海保、警、財、厚労）
  - 密輸手口の分析と対応した取締りの推進（警、財、厚労、海保）
  - 密輸リスクに対応した取締りの実施（財、海保）
  - 巧妙化する密輸手口に対応した取締機器の増強・開発等（警、財、厚労、海保）
  - 密輸等に関する薬物分析の推進（警、財、厚労、海保）
- 3) 水際と国内の関係機関が連携した薬物取締りの徹底（警、財、厚労、総、海保）
- 4) 訪日外国人に対する広報・啓発活動の推進
  - 広報媒体等を活用した広報・啓発（財、警、厚労、海保）
  - 諸外国の関係機関・団体と連携した広報・啓発（警、海保、厚労）

■目標5：国際社会の一員としての国際連携・協力を通じた薬物乱用防止

- 1) 国際的な取締体制の構築による国内への薬物流入阻止
  - 条約・協定等を活用した国際捜査協力の推進（法、警、海保、財、厚労）
- 2) 各国・地域における薬物乱用実態や取締方策の把握
  - 薬物乱用対策に係る情報集約体制の強化（警、厚労、財、海保）
  - 国際機関等と連携した薬物乱用対策に係る情報共有体制の強化（厚労、警、財、海保）
- 3) 国際会議・国際枠組への積極的な参画
  - 情報交換や連携強化による積極的な国際貢献（外、厚労、警、財、海保）
  - 協定等を活用した各国関係機関との情報交換（厚労、財）
- 4) 主要な仕出国・地域等との協力体制の強化
  - 技術支援等を通じた国際連携の強化（外、厚労、警、財、海保）
  - 薬物の仕出地又は中継地となっている国・地域等と連携した取締体制の強化（警、法、厚労、総、外、海保）

- 大学生等に対する薬物乱用防止啓発資料の作成・公表、厚生労働省、警察庁、内閣府と協力し、大学生等を対象とした薬物乱用防止のための啓発用パンフレット「薬物のない学生生活のために～薬物の危険は意外なほど身近に迫っています～」を作成。
- 同啓発教育資料 健康な生活を送るために（高校生用）を作成。
- 同啓発教育資料 カケがえのない自分、カケがえのない健康（中学生用）を作成。
- 同啓発教育資料 わたしの健康（小学生用）を作成。

#### ④ 薬物等に対する意識等調査（不定期）

目的：児童生徒の薬物等に対する意識等を調査し、今後の喫煙、飲酒、薬物乱用防止教育に関する施策の参考とする。調査報告書はホームページ<sup>③</sup>に掲載。

## 2) 厚生労働省の薬物乱用防止に係る啓発・教育施策

### ① 薬物乱用防止に係る厚生労働省のスタンス<sup>④</sup>

「厚生労働省は、内閣府に替わり、企画・立案や総合調整を担う官庁として施策全体の基本方針を取りまとめ、これに基づき関係省庁が対策を実施していく。」

### ② 会議等の開催

薬物乱用対策推進会議、薬物乱用対策推進地方本部全国会議、薬物乱用対策推進課長会議・少年非行対策課長会議合同会議等、薬物乱用対策に関する会議など。

### ③ 広報・啓発

#### i ) 通知等の発出

例：各種運動・月間等における薬物乱用防止に係る広報啓発活動の充実強化について（発出者：厚生労働省、内閣府、警察庁、消費者庁、法務省、財務省、文部科学省各関係部局）

（依頼）薬生監麻発 0618 第3号 令和元年 6月 18 日

#### ii ) 主な年間啓発事業

- 不正大麻・けし撲滅運動（5/1～6/30）

目的：不正栽培および自生する大麻・けしの発見・除去を実施するとともに、広く一般に対して大麻・けしに関する正しい知識の普及を図る。

- 「ダメ、ゼッタイ。」普及運動（6/20～7/19）

「新国連薬物乱用根絶宣言」(2009～2019年)の支援事業の一環。官民一体となり、国民一人ひとりの薬物乱用問題に対する認識を高める。国連決議による「6・26 国際麻薬乱用撲滅デー」の周知、内外における薬物乱用防止に資することを目的とする。

- 再乱用防止対策講習会(9月～11月) 全国6カ所で実施

目的：地域における薬物再乱用防止に関する知識の普及・向上を図ること。一般の参加も可能。

- がん疼痛緩和と医療用麻薬の適正使用推進のための講習会(9月～翌3月)

目的：医療関係者を中心にがん疼痛に対するモルヒネ等の適正な使用の普及を図る(財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター等と共に催す)。

- 麻薬・覚醒剤乱用防止運動(10/1～11/30)

目的：薬物乱用による危害を広く国民一般の方々に正しく認識してもらい、国民が一体となってこれに立ち向かう態勢を作り、薬物乱用による弊害の根絶を期する。

### iii) その他の薬物乱用防止啓発関連事業

- 薬物乱用防止啓発訪問事業

学校、地域のイベント等からの派遣要請に応じて、講師が訪問し、啓発資材を用いて、薬物乱用防止に関する正しい知識を普及するための事業。薬物乱用防止教室、地域イベントで利用可能。申込先：薬物乱用防止啓発事業事務局(03-5330-3043)

- 薬物乱用防止指導員養成事業

薬物乱用防止指導員制度：各地域社会に根ざした啓発活動を展開するため、地域の有識者に「薬物乱用防止指導員」を都道府県知事から委嘱し、これら指導員の日常活動を通じて各地域社会の末端にまで薬物に関する知識の普及の徹底を図る。指導員は講習会等を通じて薬物の作用、乱用による弊害及び乱用の実態等についての知識を習得したうえ、乱用防止のための積極的な地域活動を行う。

- 薬物乱用防止啓発のための Facebook、Twitter

薬物乱用に係る最新情報、弊害、訪問事業の内容等を隨時アップし、広報する(STOP the 薬物 Face Book, STOP the 薬物 Twitter)。

- 薬物乱用防止相談窓口の紹介と啓発

「ご家族の薬物問題でお困りの方へ」(家族読本)、・薬物乱用防止相談窓口一覧など。

- ホームページに掲載されている各種薬物乱用防止啓発資料  
薬物乱用は「ダメ. ゼッタイ.」(啓発資料) : 小学校6年生保護者向け, 高校卒業予定者向け, 青少年向け, 一般啓発用など. 政府インターネットテレビのプログラム, 訪日外国人向け啓発資料(英語版), 啓発読本「今, 大麻が危ない」.
- あやしいヤクヅ連絡ネット  
個人輸入・指定薬物等適正化対策事業による「あやしいヤクヅ連絡ネット」を開設し, 個人輸入, 指定薬物等を含む危険ドラッグに関する事例や健康被害に関する情報の収集, 提供や相談を行うほか, ポスター, リーフレットによる周知を図っている.

### 3) 地方自治体の取り組み

現在, 薬物乱用防止のために条例化措置を行っている都道府県は, 47都道府県の半数を超えており, 条例化を行っている自治体の多くは, 条例に基づく薬物乱用防止計画(プラン)を策定し, 事業を進めている. 条例化措置の有無に関わらず, 薬物乱用防止推進に係る対策本部を設置して, 包括的に薬物乱用防止事業を行っている場合もある.

なお, 薬物乱用防止に係る条例の多くには命令違反に対する重い可罰規定が設けられており, 薬物乱用に対する自治体の高い危機感が伺われる.

#### ① 地方自治体の多くが共通に取り組んでいる薬物乱用防止啓発・教育関連事業<sup>5)</sup>

##### i ) 薬物乱用防止教室の開催実施または開催支援

- 通常の教育活動に位置付けられる薬物乱用防止教育に, 講師を派遣する.
- イベントとして開催される薬物乱用防止教室に「出前講座」を行う.
- 教育資材, 資料, 補助資料等を紹介し, 供給する.

##### ii ) 大学生, 成人期青年向け啓発活動と支援

- 職員等の派遣による薬物乱用防止講座開催, 資料配布.
- 大学生, 有職青年らを組織して「啓発活動」を自律的に実施させる.
- 大学関係者に薬物乱用防止指導員の委嘱を行い, 学内, 地域の指導を行わせる.

##### iii ) 一般向け啓発活動

- 不正大麻・けし撲滅運動期間中に地域住民への協力依頼を行う.
- 「ダメ. ゼッタイ.」普及運動期間中に街頭キャンペーンなどを実施する.

- 麻薬・覚醒剤乱用防止運動期間中に啓発イベント、キャンペーンを実施する。
- iv) 商業施設、公共機関等におけるポスター掲示、資料設置と配布
- v) 薬物乱用防止の指導を行う人材、啓発リーダー等の住民からの掘り起こしと育成

## 5. 代表的な関係団体等の取り組み

### 1) 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター<sup>⑥)</sup>

#### ① キャラバンカー派遣事業

「キャラバンカーには、薬物乱用が心や身体に与える危害の解説や写真のパネル、乱用されている薬物の標本、薬物乱用の危害を解説する映像、薬物乱用に関してクイズ形式で学習できるパソコンシステムなどが搭載され、子どもから大人まで、薬物乱用の恐ろしさを体感的に学習できるようになっています。」

- キャラバンカーによる啓発活動

キャラバンカー見学および教室での学習用DVD(15分)の視聴・講話  
キャラバンカー事務局(03-5544-8474)

#### ② 「ダメ、ゼッタイ。」普及運動(6/20~7/19)

主催：厚生労働省、都道府県、(公財) 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

- 6.26 ヤング街頭キャンペーン

覚せい剤乱用防止推進員やボランティア団体と小学生、中学生、高校生が合同で「ダメ、ゼッタイ。」を合言葉に街頭キャンペーンを行う。

- 地域団体キャンペーン

薬局、診療所、理・美容業、旅館業等地域団体の参加で、募金箱の設置やポスターの掲示、子供たちにシンナー等の危害について一声かける「一声運動」を行う。

#### ③ 疼痛緩和のための医療用麻薬適正使用推進講習会

主催：厚生労働省、(公財) 麻薬・覚せい剤乱用防止センター等。

目的：医療関係者を中心にがん疼痛に対するモルヒネ等の適正な使用の普及。

#### ④ 啓発資材の紹介と提供(有償)

- 冊子等：薬物乱用防止教室推進の手引き、薬物乱用は「ダメ、ゼッタイ。」健康に生きよう、薬物乱用は「ダメ、ゼッタイ。」愛する自分を大切に、薬物乱用防止マニュアルQ&A「ダメ、ゼッタイ。」、機能と役割等。

- DVD No 52 大麻警報発令中～アイメッセージで断ろう～等.
- 標本, パネル類.
- ポスター, 名入れ資材等.

## 2) 公益社団法人 日本薬剤師会の取り組み<sup>7)</sup>

### ① くすり教育研修会 の実施

対象：保健体育教諭，保健主事，養護教諭，学校薬剤師 等.

### ② 薬と健康の週間

厚生労働省，都道府県，日本薬剤師会が実施する一斉行動.

目的：医薬品の適正使用の大切さ，薬剤師が果たす役割の大切さの周知.

活動内容：

- 啓発資材等の製作・配布，新聞への啓発記事掲載
- 都道府県薬剤師会・地域薬剤師会として：おくすり相談会，医薬品の適正使用に関する講演会・展示会，薬物乱用防止キャンペーンの実施，こども調剤体験コーナーの開催，ラジオCMの制作・放送，啓発資材の作成・配布，市民参加型シンポジウムの開催，テレビCMの放映，薬局等でのポスター掲示，パンフレットの配布，各種イベントの実施等

### ③ 薬物乱用防止活動

薬物乱用防止啓発活動を重要な課題の一つに掲げ，厚生労働省，文部科学省，日本学校保健会，麻薬・覚せい剤乱用防止センター等関係機関との連携を図っている.

#### i ) 学校薬剤師活動

- 予防教育の重要性を再認識し学校薬剤師にその重要性を広めるために，すべての高等学校及び中学校において，年1回は薬物乱用防止教室を開催すること，小学校においても薬物乱用防止教室の開催を推進するよう努める必要があることなどをポイントに置き研修会等を開催し，国が推進する施策等の周知・徹底に努めている.

<学校薬剤師の取り組み>

- 小学校～高等学校で教育活動の一環として行われる「薬教育」を担う.
- 学校保健計画に位置付けられる薬物乱用防止教室での講師を務める.
- 都道府県知事の委嘱を受けて，薬物乱用防止指導員として地域活動を行う.
- 学校外で実施される薬物乱用防止教育関連イベント等に参画・協力する.

ii) 薬物乱用防止に係る年間活動

- ・「ダメ。ゼッタイ。」普及運動、麻薬・覚醒剤乱用防止運動における街頭キャンペーン、地域イベント等に参画、協力する。
- ・各地域で独自に開催する薬物乱用防止に係る講座、研修会、地域イベントに参加協力する。

iii) 薬剤師業務を介した薬物乱用防止のための見守り、指導等

- ・かかりつけ機能、健康サポート機能などを活用して、患者、家庭、地域の医薬品等の適正使用を推進する。

### 3) 公益財団法人 日本学校保健会の取り組み<sup>8)</sup>

学校保健の向上発展を目的として設立された団体で、子どもたちの健康に関する調査・研究、それによって得た情報の提供、新たな問題への対策など、学校保健に関する様々な活動を行っている。

①児童・生徒の健康関連の事業

- ・民間団体・企業との連携協力による健康教育の普及・啓発につながる取り組みや事業。
- ・学校における出前授業、教員等を対象とした各種セミナー。

②図書・出版物の提供（有償）

i) 図書等（関連の高いものを記載）

- ・「医薬品」に関する教育の考え方・進め方指導者用解説書小中高付き
- ・薬物乱用防止教室マニュアル
- ・喫煙、飲酒、薬物乱用防止に関する指導参考資料（高等学校編、中学校編、小学校編）
- ・DVD：学校薬剤師支援資料「学校薬剤師の役割と責任～学校薬剤師の活動を知ろう～」

### 4) 一般社団法人 全国高等学校PTA連合会<sup>9)</sup>

年間事業計画項目 3. 青少年の健全育成および生涯学習に資する情報の収集と提供。

i) 薬物乱用防止パンフレットの制作および配布

- ・一財）日本宝くじ協会の助成を受け、専門家の協力を得て専門委員会を構成し制作（改訂）。

専門委員会：外部専門家 4 名、健全育成委員長・副委員長（計 6 名）

制作部数：110万部

配布対象：加盟校新入生保護者、青少年健全育成団体等

## 5) 公益財団法人 ライオンズ日本財団<sup>10)</sup>

### ① 独自の薬物乱用防止教育プログラム設置、地域や学校での実施

- 能動的・社会貢献組織である特性に基づき、青少年健全育成のために薬物乱用防止活動に取り組み、薬物乱用防止教育プログラムを設けている。  
文部科学省、厚生労働省、警察庁、内閣府の後援名義使用許可を得ている。
- 独自の講師育成と認定

認定は3年毎の更新性で、講師は「正しい知識を持つ大人としての態勢」を目標に3日間講習を受ける。

### ② 生活環境改善プロジェクトの一環としての薬害防止支援プロジェクト

薬物乱用防止 DVD ドラッグ・リポート無償頒布

## 6) 一般社団法人 くすりの適正使用協議会<sup>11)</sup>

主に中高生対象のくすり教育の支援や一般向けの啓発活動を行う。

### ① くすり教育の支援

- くすり教育の出前研修：「くすり教育」に関わる教諭や学校薬剤師に対して、協議会の認定アドバイザーによる「くすり教育」の「出前研修」を実施
- 児童および青少年のくすり教育プログラムガイド（くすり教育教本）提供
- 小中学生用基本教材、先生用ガイドの提供
- 高校生用医薬品教育用教材の提供

## 参考文献

- 警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課「平成30年における組織犯罪の情勢【確定値版】」平成31年3月 <https://www.npa.go.jp/sosikihanzai/kikakubunseki/sotaikikaku04/h30.sotajousei.pdf>
- 第五次薬物乱用防止五ヵ年戦略（平成30年8月 薬物乱用対策推進会議）  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000339984.pdf>
- 文部科学省：薬物乱用防止教育の充実について（通知）（平成30年12月19日）  
[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1297196.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1297196.htm)
- 厚生労働省：薬物乱用対策。<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/>

- kenkou\_iryou/iyakuhin/yakubuturanyou/index.html
- 5) 地方自治体の多くが共通に取り組んでいる薬物乱用防止啓発・教育関連事業  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/iyakuhin/yakubuturanyou\\_taisaku/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/yakubuturanyou_taisaku/index.html)
- 6) 公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター <http://www.dapc.or.jp/>
- 7) 公益社団法人 日本薬剤師会 <https://www.nichiyaku.or.jp/>
- 8) 公益財団法人 日本学校保健会 <http://www.hokenkai.or.jp/access/access.html>
- 9) 一般社団法人 全国高等学校PTA連合会 <http://www.zenkoupren.org/>
- 10) 公益財団法人 ライオンズ日本財団 <http://www.ljf.or.jp/>
- 11) 一般社団法人 くすりの適正使用協議会 <https://rad-ar.or.jp/blog/>

## あとがき

わが国における大麻の生涯経験率は 1%程度であり、いわゆる先進国の中では最も低い。しかし、最近の大麻事犯摘発件数は覚醒剤のそれに次いで多く、特に若年層の検挙数が著しく増加しており、危機的状況と考えざるを得ない。一方、目を国外に転じると、一昨年秋に医療用大麻のみならず嗜好用の大麻についても規制を緩和する法制度の施行に踏み切ったカナダをはじめ、米国やオランダ、英国、ドイツ等のヨーロッパ各国においても規制緩和が進行しているように見受けられる。この流れの速さからすると、遠からずわが国の大麻事情に影響が及ぶ可能性も考えねばならないであろう。1976年に、厚生省薬務局麻薬課が当時の大麻に関する情報を冊子「大麻」にまとめて発行しているが、約半世紀が経過した現在の大麻の状況を調査研究する企画が立てられ、2016年4月から4年間の研究成果を中心にまとめたのが本冊子である。

本冊子では、大麻（大麻草）の植物学的分類、成分の分析法の進歩、分子生物学的手法の導入による大麻草の形質変換の試み等、最新の生物工学的研究の成果、大麻の規制に関する国内外の基本的な法律の解説、次いで大麻・カンナビノイドの毒性と有益性についての基礎と臨床的特徴、若年層の大麻使用に関する直近の文献調査結果の紹介、大麻草からの抽出成分や化学的合成品からなる医薬品の解説の後、米国、カナダ、ヨーロッパにおける医療用大麻および嗜好用大麻の規制緩和状況の詳細が示される。そして、最後はわが国の大麻問題に関する施策と教育啓発の現状について、日本政府の「薬物乱用防止 5 力年戦略」に沿って、国（文科省、厚労省）および地方自治体が行っている施策と関係諸団体の取り組みを列挙し、より有効な薬物乱用防止のための普及・啓発手段開発の現状を評価している。

一方、国内の大麻事情としては、最近、芸能人、スポーツ選手等の知名人による大麻所持、密輸等の法令違反が報道されたり、重大殺傷事件の裁判員裁判において、弁護人が、被告は大麻の乱用で精神障害を発症していた、として無罪を主張するなどの事例があり、大麻への関心が高まっている。また、国の主導で行われてきた薬物乱用防止のキャッチフレーズ、「ダメ。ゼッタイ。」に対する批判も聞こえていて、大麻使用の規制緩和を求める意見も散見されるようになった。このような事態に適切に対応するためには、大麻（大

麻草) やその薬理活性を示す成分について正しいエビデンスに基づいた科学的知見を把握し、かつ、国外で進む規制緩和がいかなる経緯によるものなのか、科学的調査研究のみならず、社会・経済学的な解析が必要不可欠であろう。この冊子の骨子となった直近 4 年間の調査研究事業の成果は、今後のわが国の薬物乱用防止政策策定に資するところはあろうが、変化の激しい国内外の薬物乱用の動向を引き続き精査していかなければなるまい。

令和 2 年 3 月 吉日

井村 伸正（公益財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センター）

## 索引

## 数字・アルファベット

- 2-arachidonoylglycerol 18  
2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オン 66  
3-(1-naphthoyl) indole 62  
 $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol 12, 18, 33  
 $\Delta^8$ -THC 12, 13, 14  
 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol 8, 10, 18, 33, 51, 53, 57, 81  
 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinolic acid 8, 11  
 $\Delta^9$ -THC 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 33, 34, 35, 51, 54, 56, 62, 81  
 $\alpha$ -PVP 64  
backdoor problem 85  
BHO 83  
cannabigerol 11  
cannabigerolic acid(CBGA) 10, 81  
CB<sub>1</sub>受容体 18, 30, 51, 52, 60, 63  
CB<sub>2</sub>受容体 18, 51, 52, 60  
CBC 12  
CBCA 12  
CBD 12, 33, 51, 71, 81, 90, 100  
CBD含有製品 103  
CBD製剤 29, 88  
CBDA 8, 10, 12, 13  
CBG 11  
Cesamet®/セサメット® 56, 100  
CP55,940 20  
DMS-5 36, 38  
dronabinol 27, 54, 99  
DSM-5 38, 39  
Epidiolex® 29, 93, 100  
FDA 93  
GABA 23, 37  
gateway 41, 42  
HU-210 26  
ICD-10 39  
Indica 8  
IQ 43  
JWH-018 61  
Marinol®/マリノール® 54, 99  
MDPV 64  
mephedrone 64  
nabilone 27, 56, 100  
nabiximols/ナビキシモルズ 27, 29, 51, 99  
naphthoylindole誘導体 61  
Office of Medical Cannabis (OMC) 100  
PPI障害 19, 20

## randomized controlled trial

- (RCT) 29  
Sativa 8  
Sativex® 29, 51, 99  
set and setting 23  
Syndros® 100  
THC 18, 19, 78  
THCの6種類の異性体 16  
THC/CBD配合製剤 27  
THCA 11, 12, 13, 14  
WIN 22  
WIN55212-2 20  
アサ 7, 8, 9, 10  
アナンダミド 18, 24, 25  
アボトーシス 63  
依存 53  
依存性薬物専門家委員会 (ECDD) 16  
違法ドラッグ 59  
医薬品医療機器等法 58  
医療向けの大麻 80, 98, 99, 100, 101, 102, 103  
医療向けの大麻(花穂および抽出物) 80  
医療用大麻 73, 89, 90  
医療用大麻法 72, 89, 91, 92, 93, 95  
医療用麻薬適正使用推進講習会 116  
うつ病 40, 95  
英国 103  
エイズ 27, 95  
お嘔気(悪心)・嘔吐 27, 55, 61, 95  
欧州 80, 98  
欧州薬物・薬物依存監視センター (EMCDDA) 82  
オーファンドラッグ 29  
オランダ 84, 100  
か海外渡航者 109  
外傷後ストレス障害 95  
改正大麻法 77, 78, 79  
海馬容積 21  
潰瘍性大腸炎 95  
顔表情認識課題 21  
覚せい剤取締法 58  
カスバーゼ 63  
カチノン系化合物 63, 65, 66  
カナダ 77, 78, 95  
乾燥大麻 77, 78, 83, 90  
患者登録 89  
カンナビジオール 24, 51, 54  
カンナビジオールの標的受容体 25  
カンナビスソーシャルクラブ 85  
カンナビノイド受容体 18, 60

き 記憶 36  
記憶障害 19, 20

- 気管支 41  
危険ドラッグ 58  
気分障害 21, 23  
くすり教育研修会 117  
薬と健康の週間 117  
くすりの適正使用協議会 119  
車の運転 54, 57  
クローン病 95  
痙攣 89  
口腔内スプレー 54  
攻撃性 23  
厚生労働省 113  
合成カンナビノイド 27, 60, 62, 67  
向精神薬 108, 112  
抗精神病作用 24  
向精神薬条約 15  
交通事故 73  
抗てんかん薬 30  
広報・啓発 109, 113  
合法的大麻 78  
剛毛 9  
コーヒーショップ 84, 100  
高揚感 55  
国立薬物乱用研究所 26  
国連麻薬委員会 (CND) 16  
さ 細胞毒性 63  
再乱用防止 111  
サティベックス® 51  
産業用大麻 80, 81  
産業用大麻栽培品種 81  
嗜好品 71  
嗜好用大麻 74, 80, 82  
嗜好品(用) 大麻法 70, 72  
自殺念慮 53  
指定薬物 59, 60, 66  
自動車運転 35, 73  
社会復帰支援 111  
雌雄異株 8, 9  
雌雄同株 8, 9  
住民投票 89  
条件恐怖 25  
衝動 42  
小児てんかん(症候群) 30, 33, 100  
植物成分配合医薬品 27  
食用大麻オイル 96  
食欲不振 54  
处方箋 101, 102  
新規精神活性物質 67  
神経障害性疼痛 28, 52, 95  
身体依存 38  
スクロース嗜好試験 22  
脆弱性 39

## すせ

そ	た	税収	75	△ <sup>9</sup> -THC 低含有株	82	麻薬單一条約	15, 16
		精神依存	37	△ <sup>9</sup> -テトラヒドロカンナビノール	51	麻薬に関する單一条約	15, 70, 88
		世界保健機関（WHO）	16	てんかん	88, 95	マリノール <sup>®</sup> /Marinol <sup>®</sup>	54
		セサメット <sup>®</sup> /Cesamet <sup>®</sup>	56, 57	ドイツ	102	マリファナ	34, 35, 53
		線維筋痛症	95	ドイツ薬局方	103	慢性疼痛	90, 95
		全国高等学校 PTA 連合会	118	ドイツ連邦医薬品医療機器研究所 (BfArM)	102	未規制物質等	107, 112
		腺毛	9, 14	統合失調症	23, 39, 40	密売事犯	107, 111
		側坐核	37	ドバミン神経系	27	密輸	112
そ	た	第五次薬物乱用防止五か年戦略	107, 108, 109	ドバミントランスポーター	64	密輸対策	107
		大麻依存症	26, 37	ドバミン放出の低下	27, 28	無快感症	21
		大麻合法化	70	ドラベ症候群	29, 88, 93	無承認無許可医薬品	59, 60
		大麻栽培事犯	106	ドロナビノール	16, 54, 57	文部科学省	108
		大麻事犯	33, 105	内因性リガンド	18	薬物依存症	111
		大麻事犯検挙者	33, 105	ナビキシモルズ	51, 53	薬物依存症者	111
		大麻種子	81	ナビロン	56	薬物根絶意識	109
		大麻樹脂	15, 83	日本学校保健会	118	薬物自己投与行動	25
		大麻使用障害	23, 26, 40, 42, 43	日本薬剤師会	117	薬物犯罪	105
		大麻使用の開始年齢	30	認知機能	19, 42, 43	薬物密売組織	111
		大麻所持	84	認知機能障害	20, 21	薬物乱用	53
		大麻製品	71, 75, 78	年齢制限	71	薬物乱用者	111
		大麻繊維	81	脳の発達過程	22	薬物乱用防止	108, 112, 115
		大麻草（カンナビス・サティバ・エイル）	16, 34, 67	バーキンソン病	29, 95	薬物乱用防止活動	117, 119
		大麻退葉症候群	26	肺がん	41	薬物乱用防止教育	18, 109, 115, 119
		大麻庁（Cannabis Agency）	103	肺機能	41	薬物乱用防止教室	108, 109, 115, 115, 117
		大麻とアルコール	74	バスソルト	63	薬物乱用防止計画	115
		大麻取締法	16, 34	被刺激性增大	23	薬物乱用防止啓発事業事務局	114
		大麻濃縮抽出物	83	非定型抗精神病病薬	24	薬物乱用防止広報啓発活動	108
		大麻の栽培	100	品質保証	100	薬物乱用防止指導員	114, 115, 117
		大麻の商業取引	75	不安様行動	21	薬物乱用防止相談窓口	114
		大麻の使用頻度	30	フィトカンナビノイド	18, 24	薬物乱用防止対策	109
		大麻法	77	フェンタニル	54	薬物乱用未然防止	109
		大麻草由来医薬品	98, 99	不正大麻・けし撲滅運動	113, 115	有害性	18
		大麻離脱	20, 21	ブタンハッシュ（ハニー）	83	幼若期投与	19
		退葉症候	38	オイル	83	用量設定	30
		ダウンレギュレーション	26, 27	物質使用障害	23	抑うつ	53
		多発性硬化症	28, 52, 90, 95	不眠症	95	ライオンズ日本財団	119
		「ダメ、ゼッタイ」普及運動	113, 115, 116, 118	プレパルス・インヒビション	19	ランダム化比較試験	29
ち		単独隔離飼育	23	米国	70, 80	乱用	53
		地方自治体	115	包括指定	61, 64, 65	離脱症状	26
		注意力	42	暴力行為	23, 24	流通	100
		中脳辺縁ドバミン神経（系）	37, 38	麻薬及び向精神薬取締法	112	量的制限	84
		長期使用	20	麻薬・覚醒剤乱用防止運動	16, 58, 116, 118	緑内障	95
て		テトラヒドロカンナビノール	16, 78	麻薬・覚せい剤乱用防止センター	116	レノックス・ガストー症候群	28, 29, 88, 93
						ロジン（樹脂）	83

たい ま もんだい げんじょう  
**大麻問題の現状**

---

2020年3月31日 第1版第1刷発行 ©

厚生労働行政推進調査補助金  
(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)  
「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」研究班  
編 集 橋 内 千 一

---

発行所 真興交易(株)  
〒106-0047  
東京都港区南麻布2-8-18  
医書出版部  
電 話 (03) 3798-3315  
振 替 00170-0-147227

---

印刷・製本 三報社印刷㈱

---

**JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、  
そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089,  
e-mail : info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

## **大麻問題の現状**