

WHO/MSA/PSA/97.4

英語のみ

配布：一般

物質乱用に関するプログラム

大麻：

健康上の観点と研究課題

世界保健機関（WHO）
精神保健・物質乱用防止局

抜粋

大麻は国際的に統制された向精神物質だが、その使用は世界中に広がっている。それゆえ、大麻使用の顕在的及び潜在的な影響に関する信頼性の高い情報は、保健政策分析や、国内・国際的な薬物管理戦略策定における重要な知識提供となる。

このテーマの前の WHO 報告書は、1981 年にオンタリオ中毒研究財団 (ARF) と共同で発表された (ARF/WHO 大麻使用の健康・行動面の悪影響に関する科学的会議)。この間に、大麻使用の健康面の影響について最新の WHO 報告を求める多くの要望があった。

そうした要望に応え、WHO は 1993 年 11 月にジュネーブで、大麻に関する専門科学者グループの会合を開いた。今回の報告書は、同会合から始まった見直し及び更新プロセスの最終的な成果である。本報告書は、大麻使用と健康面の影響に関する現在の知識のレビューと要約を提供し、政策立案者、公衆衛生当局者、教育者、及び他の保健推進関係者にとって関連性の高いものとなる。

オーストラリア、カナダ、欧州、米国の疫学調査は、過去 10 年間に若年層の大麻使用の広がりが進んだことを示唆した。他地域 (もっぱら発展途上国) は入手できるデータが乏しく、これらの国々の一般的な大麻使用水準について何らかの結論を導き出すのは難しい。

過去 15 年間に研究は大きく進展した。その中には、カンナビノイド (中でも、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) が最も効果がある) の作用機序、そのような作用に必要な分子構造、カンナビノイド分子が脳細胞または他の組織部位の中で結びつく固有の受容体 (レセプター) 分子の発見、これらレセプター部位に正常に作用する天然の脳内化学物質の発見、脳のさまざまな部分や人体の他の場所のレセプター部位のマッピング に関する基礎研究が含まれる。大麻は急性的に認知の発達と精神運動を障害し、それゆえ大麻中毒の運転者が自動車事故を起こすリスクが高くなる。また、大麻が呼吸器系や体の免疫系内の各種細胞に及ぼす慢性的影響についても、大きく理解が進んだ。慢性的には、認知機能に選択的障害を来し、依存症が生じ得る。慢性的な大麻使用はさらに、統合失調症の発症者を悪化させる恐れがある。半面、一部の研究では、THC が進行期の癌や後天性免疫不全症候群 (AIDS) の悪心嘔吐に治療効果を示したほか、他の治療的使用の研究も進められている。

大麻及びその誘導体について、疫学的研究と応用研究の両方が明らかに必要である。大

麻使用の健康面の影響（途上国の大麻使用のパターンや影響に関するデータも含め、十分管理された調査によって対処する必要がある）、大麻使用の慢性的悪影響、医療用に使用する大麻の相対的有効性に関する知識に、重要な欠落がある。

©世界保健機関（WHO）、1997年

この文書は、世界保健機関の正規の出版物ではありませんが、WHOが一切の権利を留保しています。この文書は一部または全部を自由に書評、抜粋、複製、翻訳しても構いませんが、販売または商業目的に関連した使用はお断りします。

氏名を明記した筆者が文書中で示した見解は、筆者のみが責任を負います。

目次

謝辞	v
1. なぜ今、本報告書なのか？	1
2. 大麻と健康：推測に関するいくつかの問題	2
3. 大麻使用の疫学	5
4. 化学と薬理学	15
5. 脳と行動に対する影響	19
6. 呼吸器系への影響	28
7. 内分泌・生殖系に対する影響	32
8. 子宮内・出生後の発達に対する影響	35
9. 細胞核に対する影響	38
10. 免疫系に対する影響	39
11. 他の器官系に対する影響	40
12. 治療的な使用	41
13. 大麻と他の薬物との比較	44
14. 要約	44
15. 今後の研究への提言	46
参考文献	
付録：	
付録 1 大麻使用の健康影響に関する WHO プロジェクト会合(1995年5月22 - 24日、ジュネーブ)の参加者リスト	50
付録 2 大麻使用の健康影響に関する WHO プロジェクト会合(1995年5月22 - 24日、ジュネーブ)のため作成された背景報告書	51

謝辞

この文書の作成にあたって、多くの方々が物質乱用に関するプログラム（PSA）を支援してくださいました。大麻使用の健康影響に関する WHO 専門家作業部会のメンバーの貢献（付録 1 を参照）、及び 1995 年 5 月の作業部会会合の背景文書の筆者（付録 2 を参照）に感謝いたします。

作業部会の検討をもとに、Halord Kalant、William Corrigall、Reginald Smart の各博士から成る編集チームは、この文書の叩き台の役割を担った要約報告書を作成してくださいました。彼らの貢献は多大であり、大いに感謝しています。その後の草案は、薬物依存及びアルコールの問題に関する WHO 専門諮問パネルの一部科学者を含む 100 人を超える外部の評者や、物質乱用分野のあらゆる WHO 研究協力センターによって読んでいただきました。私たちは特に、Wayne Hall 博士の知識提供と原稿執筆、本報告書の各草案に意見を寄せてくれた米国立薬物乱用研究所（NIDA）の多くの専門家の知識提供に、感謝いたします。国連薬物統制計画（UNDCP）からも、いくつか有益な意見と提案をいただきました。

1. なぜ今、本報告書なのか？

1.1 本報告書の必要性

世界保健機関（WHO）の目標は、世界のすべての人々に可能な限り高い水準の健康を推進することである。向精神物質は世界のあらゆる地域で、病気やけがの一大原因になっており、「すべての人に健康を（health for all）」戦略を進める上で重大な障害となっている。

大麻は国際的に統制された向精神物質だが、その使用は世界中に広がっている。それゆえ、大麻使用の顕在的及び潜在的な影響に関する信頼性の高い情報は、保健政策分析や、国内・国際的な薬物統制戦略策定における重要な知識を提供することとなる。

このテーマの前の WHO 報告書は、1981 年にオンタリオ中毒研究財団（ARF）と共同で発表された（ARF/WHO 大麻使用の健康・行動面の悪影響に関する科学的会議）。その後、大麻使用の健康面の影響について最新の WHO 報告を求める多くの要望があった。

そうした要望に応え、WHO は 1993 年 11 月にジュネーブで、大麻に関する専門科学者グループの会合を開いた。同会合の参加者（付録 1 参照）は、大麻使用の健康面の影響をめぐって、報告書を更新して作成すべきだとの見解で一致し、報告書作成に 2 段階の計画を採用した。最初に、科学者に委嘱し、さまざまなテーマの背景報告書（バックグラウンド・ペーパー）の形で広範な文献レビューを作成してもらい、それを他の専門家に読んでもらった。背景報告書の筆者と表題は、付録 2 に挙げたとおりである。次に、このレビューに基づき、最初の専門家グループが 1995 年 5 月 22 - 24 日にジュネーブで開いた第 2 回会合で、要約報告書の草案を作成した。

要約報告書の草案は、薬物依存及びアルコールの問題に関する WHO 専門諮問パネルの一部科学者、WHO 研究協力センター、さらには WHO 内の他の科学者や各専門部署に回覧した。続いて、寄せられたコメントをもとに、要約報告書の関連セクションの筆者と共同で、報告書を改定した。今回の報告書は、このように、世界の全地域の科学者や公衆衛生専門家の知識提供に基づいた共同レビューである。

1.2 本報告書の目的と内容

本報告書は、大麻使用と健康面の影響に関する現在の知識のレビューと要約を提供し、政策立案者、公衆衛生当局者、教育者、及び他の保健推進関係者にとって関連性の高いも

のとなろう。本報告書は、学術誌や研究論文、コンピュータ化した文献サービスを通じて詳細な情報や研究に通常アクセスしている研究者や臨床医が利用することは、あまり意図していない。本報告書の作成にあたり、専門的すぎる用語はなるべく使わず、また、不可欠な参考文献の記述のみに絞って、過去 15 年間の知識の大きな変化と潜在的影響に力点を置いて、知識を要約するように努めた。

過去 15 年間に、一部領域では本当に大きな進展があった。その中には、カンナビノイドの作用機序、そのような作用に必要な分子構造、カンナビノイド分子が脳細胞または他の組織部位の中で結びつく固有のレセプター分子の発見、これらレセプター部位に正常に作用する天然の脳内化学物質の発見、脳のさまざまな部分や人体の他の場所のレセプター部位のマッピング に関する基礎研究が含まれる。また、大麻が呼吸器系や体の免疫系内の各種細胞に及ぼす効果についても、大きく理解が進んだ。大麻使用と統合失調症の関連、大麻依存の本態などの問題は、大幅に明確化してきた。対照的に、他のいくつかの分野では、理解に基本的変化はない。これらの問題はすべて、本報告書の本編でより深く検討する。

1.3 最近の情報の他の源

要約報告書の基礎として役立つ背景報告書は、扱っている個別テーマのもっと詳しい情報やより完全な参考文献リストを含む（完全なリストについては付録 2 を参照）。

また、大麻の文献に関する重要なレビューがここ数年間に多数出現した（例えば、Arif & Westermeyer, 1988; Hall et al., 1994; Kandel, 1993; Mechoulam et al., 1994; Musty et al., 1991; Adams & Martin, 1996）。このような文献は報告書作成時に考慮に入れられた。本報告書で論じた様々な問題のより詳しい情報は、これらのレビューの中で見出せる。

2. 大麻と健康：推測に関するいくつかの問題

本報告書が採った大麻使用の健康影響評価の方法は、WHO/PSA がアルコール、タバコ及び他の向精神物質の使用の健康影響評価にあたって採用したのと同じもので、大麻が十中八九もたらすであろう健康への悪影響に関して、結論に到達するのに、妥当な水準の科学的証拠を要求する。科学的証拠が確かに因果関係を構成するかどうかを評価する際に関係する問題の一部は、以下に概要を述べたとおりである。

2.1 因果関係の推測

因果推論 (causal inference) は、特に、大麻使用と健康面で不利な結果との関連を示す証拠、大麻使用が健康面の結果に先行した証拠、偶然が当該関連について可能性の低い説明をした証拠、関連に対するもっともらしい代替的説明を排除すること を要求する。

大麻使用と健康影響の関連を示す合理的な証拠は、症例対照研究、横断研究、コホート研究、実証研究でそのような関連を観察して得られる。

大麻使用が健康への悪影響の原因であるとすれば、大麻使用が健康影響に先行する十分な証拠が存在するはずである。最も強力な証拠は、観察的コホート研究または実験によって得られる。大麻の場合、国際的に統制された向精神物質だという事実から、そのような研究は行いにくい。

正しい統計的推計が、結果が偶然生じた可能性が極めて小さいことを示す場合、偶然は排除できる。

はるかに排除しにくいのは、大麻使用と健康影響のいかなる関連も、計測不能な変数が大麻使用と健康への悪影響の両方を引き起こした、すなわち交絡要因のためだとする代替的説明である。実験による証拠は、そのような説明を排除する「絶対的裏付け (gold standard)」になる。それには、大麻使用者と不使用者が大麻への曝露に先立ち、関連するすべての側面で等しくなるように、使用者と不使用者を無作為に割り当てる必要がある。しかし、無害な健康影響を除き、このような無作為の割り当ては倫理に反する。大麻使用の法的考慮はさておいても、ボランティア被験者がさらされるリスクが受け入れられないためである。

実験動物を用いた実験では、大麻またはプラセボの曝露への被験者の無作為の割り当てが可能になる。しかし、種を越えて結果を推定する際に相当な問題があるかもしれない。そのような問題は、投与経路の違い (例えば、経口、静脈内)、大麻の形態の違い (例えば、純粋なカンナビノイド対大麻草の喫煙)、異なる種の間での投与量の相当性の問題 (例えば、ラット対人間) の重要性に適切に留意することで、最小限に抑えられるだろう。

適切な動物モデルが存在しないとき、または、人体実験が非倫理的であるときに、観察研究が必要になる。それらは適切に実行されれば、非因果要因 (non-causal factor) は制御できる。そのような統計的調整後も関連が続くなら、健康影響が曝露 (この場合は大麻使

用)の結果だという可能性が高まる。

因果推論は、証拠が広く受け入れられた基準を満たす程度を判断することで、研究結果から導き出せる。それには、関連の強さ、関連の一貫性、特異性、用量反応、生物学的蓋然性、他の知識との整合性が含まれる。こうした判断基準は、関連が原因であることを示すのに十分ではないが、基準を多く満たすほど、関連が原因である公算が大きくなる。

2.2 急性及び慢性の健康影響

大麻、あるいは他の向精神物質であれ、その健康影響を要約するどのような試みも、単純化しすぎるリスクを抱える。使用者が経験する健康影響は、大麻使用の事実だけでなく、他の多くの要因にも左右される。例えば急性の薬物効果は、服用量、投与の方式、使用者の従前の薬物経験、併用薬使用、使用者の期待、精神状態及び物質使用に対する態度、さらには、環境的、生物学的、遺伝的要因に影響される。

どんな向精神物質の急性の健康影響も、慢性の健康影響に比べて概念的に評価しやすい。物質使用と効果の時間的順序は明白である。薬物の使用と効果は通常、時間的に接近して生じる。これらは、効果が致命的でない場合または他の点で危険でない場合、制御された条件下で実験的に向精神物質を投与することで、信頼できる形で再現できる。しかし、そのような研究では、THC (Δ -9-テトラヒドロカナビノール、大麻の主な有効成分)の血中濃度を制御できるため、効果とTHC濃度の間の因果推論を強めることができる。投与経路に応じて、生体利用性(いかなる経路であれ、吸収後も利用できる物質の量)に大きなばらつきが存在するからである。比較的まれな急性の有害事象(例えば、フラッシュバック、精神症状)は、物質使用に原因を求めるのがさらに困難である。それが、物質の摂取と偶然一致したまれな出来事か、大麻と一緒によく摂取される他の向精神物質の影響か、非常に高い服用量でのみ起こる物質使用のまれな結果か、個人的な脆弱性による通常でない形態の発現か、または異なる物質間の相互作用の結果かを判断するのが難しい。

慢性的な大麻使用の長期的影響に関する原因の推論は、使用と弊害の発生の間隔が長ければ長いほど難しくなる。間隔が長くなるほど、排除しなければならない代替的説明が多くなる。継続的な慢性使用ではこの間隔がないが、同時発生の要因のため因果推論がやはり難しい。慢性の健康影響の最も厳密な証拠は、実験室で、十分に制御された投与量を動物の生命の相当期間にわたって投与する実験動物の研究により与えられる。しかし、実験動物に観察される健康影響を人間に同等の投与量やパターンを用いた場合に起こり得る健康影響について推定する際に、非常に多くの仮定を置かなければならない。さらに、純粋

THC を用いた研究から原料大麻の調合剤に対する人間の経験を推定する際に問題があるかもしれない。植物原料は本質的に、カンナビノイドと非カンナビノイドの両方の化合物を多く含んでおり、実験と臨床の観察の違いはある程度これらの他の物質の影響によるもの可能性を常に考慮しなければならない。理想的には、喫煙の経路をたどるときの生体利用性が、被験者間及び被験者内でかなり変わるため、テトラヒドロカナビノールの血中濃度の測定はあらゆる研究デザインに含まれるべきである。

人の大麻使用と病気の関係の疫学的研究は、明らかに公衆衛生政策と関連するが、研究は大麻への曝露の程度の評価や観察された関連の代替的説明の排除にそれほど厳格ではない。その結果、「ポジティブ」と「ネガティブ」の人の疫学的証拠の解釈に不確実性がある。ポジティブな調査結果の場合、大麻使用はしばしば健康に有害な影響をおよぼすことが知られる他の向精神物質の使用（例えば、アルコールやタバコ）と相互に関係づけられる。このため、健康への悪影響の一部を大麻使用に起因すると自信を持って考える（あるいは、排除する）ことが難しくなっている。疫学的研究では慢性的な大麻使用がもたらす健康への悪影響が見つからないときでも、当該物質が人への慢性的影響を、たとえあってもほとんど与えないのか、あるいは私たちがそのような影響を確実に検出するのに、十分に慎重な方法や手順（例えば、コホート規模）を用いていないのかどうか、はっきりしない。大麻の伝統的、社会的な使用を持つ文化について行われる大麻関連の障害に関する研究は、大麻使用の影響自体と違法な物質使用にしばしば関連する生活様式を区別するのに、有効かもしれない。

3. 大麻使用の疫学

3.1 大麻使用評価の方法論的側面

大麻使用のパターンに関する初期の文献は、主に先進国での研究に基づいており、これらの国の青年や若年成人の間での幅広い大麻使用の台頭、健康、これに至った法律と社会的な関心を反映している。しかし、次第に多くの研究（例えば、Smart et al., 1980; Carlini et al., 1990; Adelekan, 1989; Kramer, 1990）が発展途上国（この場合それぞれバハマ、ブラジル、ナイジェリア、およびベネズエラ）で行われ、それらは、同様に発展途上国における大麻使用に関する何らかの洞察を提供する。

大麻は違法な向精神物質なので（大麻及び大麻樹脂、大麻抽出物、および大麻チンキ剤は、1961年の麻薬に関する単一条約（1972年議定書によって改正）別表1に含まれる）使用の水準とパターンに関するデータはアルコールやタバコの使用にくらべて、はるかに

入手しにくい。さらに、大麻が非合法であることは、その使用の広がりを過小評価するように働く潜在的偏りをいくつかもたらす。まず、違法な物質の使用者は、世帯調査で調査されるサンプルから外れる可能性が高く、連絡を受けた者も調査に参加したとしないだろう。次に、使用者は仮に参加に同意したとしても、正直な回答をしたい気持ちが薄いかもしれない。こうした偏りはあるが、慎重に設計された研究での自己報告の物質使用は、違法物質の使用動向に関して推論を立てられるだけの妥当性を持つとの証拠が十分ある。

データ収集、分析、定義、調査実施期間が異なるため、大麻使用の広がりに関する世界的な数字を推計する取り組みはまったく行なわれてこなかった。しかし、国連薬物統制計画（UNDCP）は加盟国から提供された数値に基づき、1990年代の大麻「乱用者」数（年間乱用率）を1億4100万人、世界の人口の2.45%と推計した（UNDCP,1997）。

3.2 北米

3.2.1 米国

米国はこの15 - 20年間、定期的に違法物質使用の調査を行った。その中には、国立薬物乱用研究所(NIDA)によって1972年から全米で行われた全国薬物乱用世帯調査(National Household Survey on Drug Abuse)(NIDA, 1992)、1975年以降毎年行われた、高校の最上級生、大学生、および若年成人のサンプルに関する「未来世代の監視」全国調査(Johnston et al., 1997)が含まれる。

NIDA 全国世帯調査は当初、2 - 3年ごとに、無作為に選ばれた米国の世帯の中から12歳以上の約9000人に実施されていた。1991年以来、調査は毎年3万人以上の参加者において行われている。

1992年に、国民世帯のサンプルの3分の1が大麻を試したと報告し、9%が昨年それを使用し、4%が現在使用していると報告した。生涯使用しているのは12 - 17歳で11%、26 - 34歳で59%にわたり、35歳以上で25%が何らかの使用を報告している。使用の中止率(rate of discontinuation)は高く、かつて使用者だった男性の3分の2以上と女性の4分の3以上はそれぞれ過去1年間大麻を使用していない。大麻を毎週使用しているのは少なく、男性が女性より高く(男性が9%、女性が6%)、大麻を使用したことがある12 - 17歳の間で21%が使用率のピークだった。1974年から1990年までの連続したデータは、大麻使用の広がりが1970年代を通じて高まり、1979年にピークに達し、1980年代を通じて、1974年に報告された水準を下回るところまで着実に下がっていることを示した。

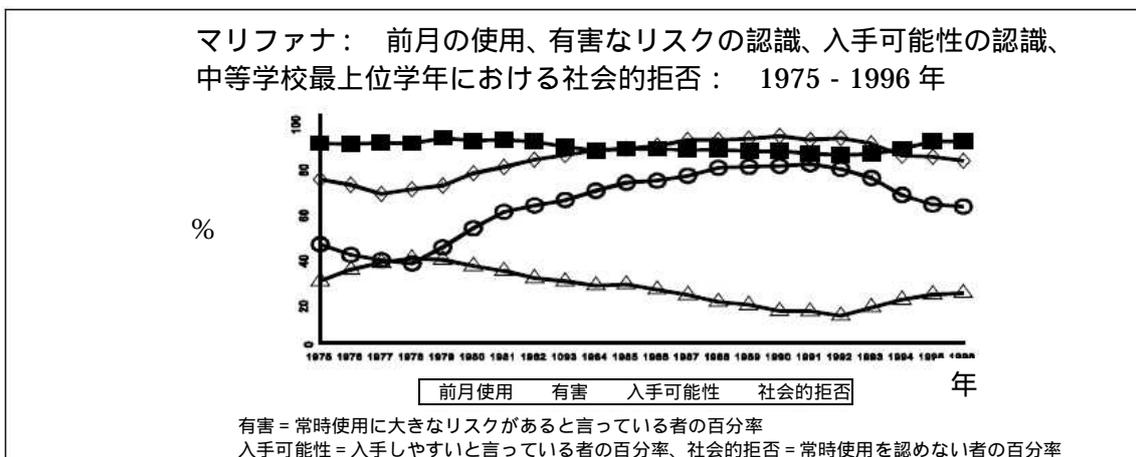
「未来世代の監視」全国調査 (Johnston et al., 1997) は 1975 年以降、中等学校の米青少年の大麻使用に大きな変動を示す。12 年生 (16 - 18 歳) の生涯使用率は 1980 年に 65% でピークに達し、1990 年代前半までにほぼ半減した。前年の使用は 1979 年に 51% でピークに達し、1992 年までに 60% 以上下がった。また、非継続率 (rate of noncontinuation) もかなり上昇した (表 1)。他の違法物質の使用者の大半が大麻も使ったが、それらの物質の使用傾向は大麻使用の傾向から独立していた。

表 1 米国の 12 年生の大麻使用の傾向				
	% 生涯何らかの使用があった	% 過去 12 ヶ月に使用した	%非継続率*	
			何らかの使用	10 回以上使用
1975	47	40	15	4
1980	60	49	19	5
1985	54	41	25	8
1990	41	27	34	12
1992	33	22	33	11
1993	35	26	26	8
1994	38	31		
1995	42	35		
1996	45	36		

出所：Johnston et al., 1997

* この変数は薬物を使用したことがある (あるいは 10 回以上使用したことがある) が、昨年はその使用しなかった人々の百分率と定義される。確認された恒久的な薬物使用中止は、論理的に調査から推測できず、その意味が生じるのを避けるため、この研究者は「中止 (discontinuation)」ではなく「非継続 (noncontinuation)」という語を使用した。

大麻使用は 10 年以上にわたって安定的に下降した後、1992 年の 8 年生 (14 - 16 歳) の調査、1993 年と 1994 年の 8 年生、10 年生、12 年生の調査は、3 学年すべてにおける突然の上昇、及び大学生と若年成人のより小幅な上昇を示した。開始率と継続的な使用の広がり両方が上昇した (Johnston et al., 1997)。



出所：「未来世代の監視」調査、1998 年

Johnston 及び彼の研究チームは、大麻使用に関する態度と考え方の変化が 1980 年代の着実な減少とより最近の使用増を説明するという重要な証拠を相次いで示した。彼らは、大麻使用の危険性の認識の高まりが、時間の経過につれて使用率が低下したと強く相関していたが、最近では、大麻使用の危険性の認識が著しく後退していると報告した (Johnston, 1995)。

3.2.2 カナダ

カナダ保健省が 1994 年に、カナダの 15 歳以上の 1 万 2155 人の人々を対象に全国電話調査を実施した。全体では、サンプルの 28.2% に大麻の使用経験があったと報告されたが、前年に大麻を使用したのはわずか 7.4% だった。使用率は男性が女性の 2 倍に上った。現在の使用率は、15 - 17 歳の 26.1% が最も高く、45 - 54 歳が 1.4%、55 - 64 歳が 0.7% と、年齢とともに低下した。中止率は高く、過去に大麻を使用した者の 26% だけが昨年使用していた。

1970 年代半ばからカナダのさまざまな州で行われた学校調査がある。最も一貫した傾向は 1970 年代の使用率の上昇と、1980 年代を通じた急激な低下である。オンタリオ州は、違法薬物の使用率が隣接する米国より低かった。年間の大麻使用率の低下幅は他の物質より大きかった。また、大麻使用者の間では、1979 年以来使用の頻度も低下している (Adlaf et al., 1995)。しかし、ここ数年は、大麻使用の全体的な比率の上昇があった。

3.3 オーストラリアとニュージーランド

大麻は引き続き、オーストラリアで最も広く使用された非合法の向精神物質であり、成人の約3分の1が使用を報告し、20 - 24歳の若年成人全体の72%が人生のどこかの時点で大麻を使用している(de Zwart et al., 1994)。1993年に行われた成人の全国世帯調査では、使用率が性別と年齢に関係していた。男性の使用が女性より目立ち、45歳以上の成人は、より若年成人に比べて使用が少ないようであった。これは1970年代初期のオーストラリア若年成人の間で広く大麻使用が始まったことを反映している(Donnelly & Hall, 1994)。

オーストラリアの大麻使用経験者の半分以上は使用を中止したか、あるいは週1回未満に減らして続けた。女性の7%と男性の15%は毎週使用している。毎週の大麻使用はより若い年齢層で最も多く、20 - 24歳がピークで、その後急に低下する。大麻使用は過去20年間に急増しており、使用経験者の割合は1973年の成人の12%から、1985年に28%、1993年に34%へと上昇した(Donnelly & Hall, 1994)。市場調査会社が1970年代を通じて行った「包括的」世帯調査も、1973年から1984年の間に、すべての年齢層で大麻使用率が上昇したことを示した(McAllister et al., 1991)。

ニュージーランドは1990年の調査で、15 - 45歳のニュージーランド人の12%が過去12ヵ月間に大麻を使用したことを示した(Black & Casswell, 1991)。その年齢層のニュージーランド人の43%は生涯に大麻を使用したことがあったと報告している。1991年には、949人を調査したところ、13 - 14歳の子供の約10%が15歳までに1回以上大麻を使用しており、2.2%が10回以上の大麻使用を報告したと示している(Fergusson et al., 1993)。

3.4 欧州

WHO 欧州地域事務局は、欧州の一般住民の薬物使用に関する一連の調査から結果を集めた。WHO 欧州地域の西部で調査された21ヵ国では、大麻は一般住民の間で最も多く使用される違法薬物であると報告された。デンマークでは1994年に、16 - 44歳の約37%が少なくとも一度大麻を使用したことが示された。郵便による調査データを用いると、同じ群の約40%が大麻を使用したとしており、デンマークでの使用がわずかに上昇したことを示している。スイスでは1991年に、17 - 45歳の成人の17%が大麻の使用経験があると報告された。1994年の調査では、20歳までの若者の50%が少なくとも一度は大麻を試したと言っており、比率が大幅に上昇した。ただし、これは部分的に、このコホートが若い世代のせいかもしれない。ドイツの1994年の18 - 59歳の調査では、西ドイツ側の人々の13.6%

が大麻の使用経験があったことが示されたが、対照的に東ドイツ側の人々は 2.8%にとどまった。英国の 1992 年の使用率は 12 - 59 歳の 14%だった (Harkin et al., 1997)。

調査の全参加国で、現在の使用は予想されたとおり、かつての使用よりはるかに低く、使用停止がごく当たり前になっていることを示している。成年人口の幅広い層で、データが入手できる国全体につき、調査前月に大麻を使用していたのは 6%未満にとどまった。一般に、16 - 19 歳の年齢層では、現在の使用率が上がっている。英国では 1991 年、同年齢層の男性の 23%、女性の 13%が前年に大麻を使用しており、20 - 24 歳では男性の 18%、女性の 11%が過去 1 年間に大麻を使用した。デンマークでは 1994 年に 2 つの調査が実施され、16 - 19 歳の 14%と 10%、20 - 24 歳の 12%と 20%が、前年に大麻を使用した結果となった (Harkin et al., 1997)。

大麻の使用動向調査に参加した西欧 8 カ国のうち 7 カ国は、現在の使用が増加していたことを示した。その中で、フランスが 1978 年以降、若年層の薬物使用が全般に増加したほか、英国では学校調査で、13 - 14 歳の大麻使用経験者の比率が 1989 年から 1993 年にかけて倍になっている。15 歳と 16 歳の比率は同期間に 6 倍に上昇した。ルクセンブルクでは、大麻使用が過去 10 年間に約 20 - 25%増加したと報告された (Harkin et al., 1997)。

ポンピドーグループ (Johnston et al., 1994) は、ベルギー、フランス、ギリシャ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スウェーデンで高校生の違法な物質使用を監視するため、高校調査の実現可能性と妥当性の調査を行った (比較のため米国のサンプル数を用いた)。調査は、違法な物質使用に関して妥当なデータを得られることを示した。全体的に、米国のサンプル数の方が、ほぼすべての違法な向精神物質の使用率で高くなっていることが判明した。欧州の標本では、大麻は年長の学生人口の 10%から 36%で 1 回以上の使用経験があり、過去 30 日間では米国の学生の 19%が使用したのに対し、欧州の学生は 3%から 14%が使用していた。大麻をほぼ毎日使用した割合は、米国が 3%、欧州の標本が 1%である。

オランダでは、10 - 18 歳の 1 万人以上の高校生の物質使用について、1992 年に大規模な全国調査が行われた。男性の約 3 分の 1 と女性の 5 分の 1 は大麻を使用したことがあった (de Zwart et al., 1994)。1984 年、1988 年、1992 年の 3 つの全国学校調査のデータは、1988 年から 1992 年の間に、特に年長の男性の間で使用が大きく増えたことを示した。英国では、3258 の無作為に抽出された家庭居住者の調査により、違法な物質の生涯にわたる使用率が 6.9%であることがわかり、大麻は最も広く使用された物質になろうとしている (Russell et al., 1994)。

これらのデータを合わせると、欧州の若年層の大麻使用率は過去 10 年間に、オーストラ

リア、カナダ、米国と同様に上昇したことを示唆する。

3.5 他地域の大麻使用

10世紀以上にわたり、アヘンと大麻はさまざまな病気の治療薬として、または、儀式の一部、もしくはアフリカやアジアの諸国の食物のスパイスとして使用されてきた(UNDCP, 1997)。しかし、これらの国々や世界の他地域では、大麻や他の違法物質の使用傾向に関する調査データが限られている。個別の国から散発的な調査の報告を受けるが、たいてい、これらのデータは大麻の使用水準の大雑把な兆候を示すだけである。調査方法はめったに報告されず、結果はたいてい要約のみ発表される。そして、報告された使用率が、使用経験についてなのか、あるいはより頻繁な使用を指すのかがしばしば不明確で、異なる年齢層や男女の使用率に関するデータもめったにない。しばしば、すべての成人についての全体的な大麻の使用率のみが報告され、最も頻繁な使用者である若年成人の大麻使用率が軽視される。

サンプル抽出と調査の標準化された方法の不足、限られたデータの報告、これらの国の大部分で詳細な年齢と性別を特定した比率が欠けることは、これらの国の間での比較可能なデータ収集を促す喫緊の必要性を示している。この点で、WHOはこのほど、比較可能なデータ収集を促進し、より正確に大麻使用の比率やパターンの文化的違いを評価するため、各国が使えるように標準化調査方法の使用ガイドラインを完成させた¹。これらの弱点を踏まえ、以下に簡潔にデータを述べる。

3.5.1 アフリカ

アフリカの部族も大麻をかなり使用した。タンザニアでは、麻薬は南部高地の食事の中に発見されており、大麻の葉と種子はスパイスとして特別な料理の材料に使用された。また、タンザニアの伝統的な治療者は、耳の痛みの治療に大麻植物からの抽出物を使用するのが知られている(Kilonzo & Kaaya, 1994)。

大麻はサハラ以南のアフリカの伝統的な向精神物質で、主に儀式や医療目的に使用されるが、程度のばらつきはあれ、酩酊剤としても受け入れられている(DuToit, 1980)。中等

¹ WHO Manual on Substance Abuse Epidemiology (in draft). WHO Programme on Substance Abuse, Geneva 1997.より入手可能。

学校の学生の向精神物質の使用に関する数少ない研究が、サハラ以南のいくつかの国、主にナイジェリアとケニアで行われており (Adelekan, 1989; Dhadphale et al., 1982)、青年達のさまざまな物質の実験と使用の存在を示したが、使用率は一般に欧州より低かった。1990年と1994年に、ジンバブエで二つの大きな調査が中等学校の学生の間で行われた (Eide&Acuda,1995;1996)。1990年には、大麻の生涯使用率は12 - 14歳の男子学生で5.5%、女子学生で1.0%だったが、17 - 18歳の男子学生は12.7%、女子学生は3.2%と変化した。大麻使用は高密度な都市部に住む社会経済的に下層の男性の間でより広がっており、おそらく比較的低い価格を反映している。

1994年のデータは、私立学校の学生の大麻の生涯使用が増加傾向にあることを示し、社会経済的に下位の層からより上昇へと広がっていることを示唆している。この傾向は、さらに調査する必要がある。また、過去30日間の大麻使用は、男子学生の間で、1994年調査でわずかに増加した。

これまでの大麻使用経験の比率が低かったことが、ナミビアとナイジェリアの小規模調査で報告された。1991年の600人のナミビア学生と彼らの親の調査では、親の8.2%が大麻の使用経験があり、3.3%が毎日使用していると報告された。学生の間では、7.0%が大麻の使用経験があり、3.7%は散発的な使用者で、0.7%が毎日使用していた。ナイジェリアのイロリンで、1988年の1041人の中等学校の学生に対する自主申告調査では、かなりの男性がタバコと大麻を使用していたのを示す一方、調査対象の他のすべての向精神物質では、性差が認められなかった。ナイジェリアのラゴス州の1991年の調査では、標本の5%に大麻使用経験があったと報告された。

南アフリカでは、1990年に3000人以上の14歳以上の個人を対象に、向精神物質の使用について調査が行われた。町で9%、不法入居者社会で22%、および部族支配区域の5%と比べて、都市部の全成年男子の13%で大麻使用が報告された (Rocha-Silva, 1991)。疫学的研究は1991年にケープ半島の16の異なる学校の7340人の学生に行われ、サンプル全体の7.5%が大麻を吸った経験があると報告された。女性より男性の方が大麻を吸った経験者が多く、学校では学年が進むにつれて生涯の間で使用したケースが増える傾向があった (Flisher, 1993)。地方と都市の両方で、10歳から21歳のアフリカ人の若者に焦点を当てた別の研究では、大麻使用が都市の男性の中で圧倒的に多く見られたと報告し、5.5%が現在の使用者であったことを示した (Rocha-Silva et al., 1996)。

3.5.2 中南米とカリブ海

ブラジルでは、3つの大規模な全国学校調査が1987年、1989年、1993年に行われ、調査対象者の中で大麻の使用経験者の割合は、1987年に2.9%、1989年に3.4%、1993年に5.0%となった。最も使用率が高いのは、ブラジリア（1987年が5.6%、1989年が4.0%、1993年が5.3%）とサンパウロ（1987年が3.5%、1989年が4.7%、1993年が5.7%）であった。また、1993年にはポルトアレグレで、大麻の生涯使用率が8.0%と報告された（Carlini et al., 1990; Galduroz et al., 1994）。

コロンビアではいくつかの薬物使用調査が行われている。Torres de Gelvis & Murelle（1990）は、1987年にコロンビアで4つの都市中心部の2500人の居住者を調査した結果を報告した。回答者は12 - 64歳。男性の2%と女性の0.3%が前年に大麻を使用していた。割合は最高が20 - 24歳の3%で、すべての年齢層で低かった。生涯使用率では、男性の10%、女性の3%がそれまでに大麻を使用していたことがあった。

1992年のコロンビアのNational Household Survey on Drug Abuse（薬物乱用の全国世帯調査）（Ospina et al., 1993）では、成人の5.3%（男性の10.4%と女性の1.7%）が少なくとも一度大麻を使用したことがあると報告された。使用率は、18 - 24歳が最も高く、1.5%が前年に使用していた。12 - 17歳はわずか0.5%が過去12ヵ月間に使用していた。

1988年のMexican household survey of psychoactive substance（メキシコの向精神物質世帯調査）では、12 - 65歳の回答者の3%に大麻の生涯使用が見出された。男性は大麻の使用が女性より高く（7.6%対2.2%）、より若い年齢層の中でより広がっている。最も使用率が高いのは北西部で、12 - 34歳の回答者の15.4%に大麻の使用経験があると報告されている。また、7.9%は昨年使用したと報告され、4.0%は過去1ヵ月のうちに使用したと報告された（Centros de Integracion Juvenil, 1992）。大麻はメキシコで過去3年間に最も多く手を染めたと報告された薬物である（Tapia-Conyer et al., 1994）。

Alfaro-Murillo（1990）は1983 - 97年にわたって行われたコスタリカの一連の薬物使用調査をレビューした。そして、これらの最も新しく代表的なのが、1987年の14 - 60歳の2700人を対象とした多段階調査だった。標本のわずか3%が、これまでに大麻を使用していたことがあると報告した。同じ筆者は1985年の818人の高校生を対象とする学校調査が、5%未満の大麻使用を報告したとする大雑把な結果を報告した。

A cross national analysis of psychoactive substance use in Latin American and Caribbean countries（中南米・カリブ海諸国の向精神物質使用の国際分析）　ボリビア、コロンビア、ドミニカ共和国、エクアドル、グアテマラ、ハイチ、ジャマイカ、パナマ、パラグアイとペルーを含む（Jutkowitz&Eu,1994）では、ジャマイカが29%と全調査国で最も高い生涯大麻使用率を示した。他の国では、10%未満の回答者が、これまでに大麻を使

用していた。生涯使用率の水準は大部分の国々でほぼ同じで、グアテマラが 7.3%、コロンビアが 6.5%、パナマが 6.1%、ペルーが 8.3%となった。パラグアイは生涯普及率が 1.4%、ドミニカ共和国が 2%であった。

同じ研究では、ハイチを除くすべての国で、男性の方が女性よりも大麻の使用経験があり、現在使用しているようだと報告された。グアテマラやパナマのような使用率の高い国では、大麻使用はアルコールやタバコと同じくらい早い時期(15歳かそれ以前)に始まり、生涯使用者はかなりの比率で、今もその物質を使用している(平均 40%)。ハイチやドミニカ共和国のような使用率の低い国では、大麻使用は平均して、アルコールやタバコの使用より高い年齢(20代)で起こる(Jutkowitz & Eu, 1994)。

Smart & Patterson (1990) は、バハマの学生と未成年非行者の薬物使用の調査結果を報告した。11歳以上の学生の標本の 8%がこれまでに大麻を使用していた。

3.5.3 アジア

インドには、さまざまな宗教的慣習の一環としてヴェーダの時代から大麻の使用に関する長い伝統がある。一部のアジア諸国では、大麻が調味料として食物にも加えられおり、漢方(ハーブ療法)にも使われている。しかし、このような範囲の使用には、文書の裏づけがない。

向精神作用のための使用に関しては、ごく最近、限られた調査資料がいくつかの地方で大麻使用のパターンや傾向について集められた。一般化は、使用パターンの地域差のため難しい。北部インドの 3 州で 1989 年と 1991 年に行われた調査(Indian Council of Medical Reserch, 1993) では、生涯使用率が 3%、現在の使用率が 1%であることが明らかになり、1989 年から 1991 年の間で増加を示す証拠はなかった。バラナシでは、調査対象の 4326 人の大学生のうち、大麻使用が 4.5%に上ることが分かった。1976 年の 10.2%からの使用率の低下は主に散発的な使用者であって、女子学生間の急増とともに常習者の比率が実は上昇している(Reddy et al., 1993)。南部インドでは、生涯使用率が 7%、現在の使用率が 2.5%だと報告された。学生の調査では、10%と 27%のより高い使用率が報告されている(おそらく使用経験)(Indian Council of Medical Research, 1993)。

世帯調査は、インドの農村地帯、都市部のスラム地域、都市で、10歳以上の人の間で行われ、次のとおり、大麻使用経験の広がりが見出された。農村地帯の 3.2%、スラム地域の 3.2%、都市の 2.7%(Mahado, 1994)。農村地帯の大麻使用は主に宗教目的のためだが、他

の 2 地域は主に娯楽目的の使用であった。大麻使用は、社会宗教的な使用背景を持つ農村地帯では問題行動として認められていないが、都市部では常軌を逸した形態の行動として認められるように見られた (Machado,1994)。

WHO は、アジアの他の国からは大麻使用に関する調査結果を入手できなかった。

4. 化学と薬理学

4.1 用語

大麻とは *Cannabis sativa* という植物から調製した、精神作用物質の総称である。大麻の主な精神活性成分は Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) である。THC と構造が類似する化合物はカンナビノイドと称される。さらに、カンナビノイドと構造は異なるが、薬理学上の特性の多くを共有する化合物が、最近いくつか特定された。メキシコ語の「マリファナ」は、多くの国々で、大麻の葉やその他の天然の植物原料に言及する際に頻繁に用いられる。未受粉の雌株はシンセミーリヤと称される。大麻草の花頂から採れる樹脂はハシッシュと呼ばれる。大麻油 (ハシッシュオイル) は天然の植物原料又は樹脂の溶剤抽出によって得られるカンナビノイドの濃縮液である。

4.2 大麻と様々な調合薬

大麻は少なくとも 60 のカンナビノイドを含み、そのうちいくつかは生理活性がある。特に重要な化合物は(-)トランス- Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (以下、特に明記しない限り単に THC と称す) で、この植物中、最も強力なカンナビノイドである。カンナビノイドはカルボン酸誘導体の形でも植物内に存在し、例えばテトラヒドロカンナビノール酸などがある。THC 含有量とカンナビノイドの構成は品種と成育条件によって大きく異なることが知られている。大麻の THC 含有量は一般に 0.5 ~ 4 パーセントの範囲である (Huestis et al., 1992)。大麻油、ハシッシュ、シンセミーリヤはすべて、平均的な植物原料における値を超える濃度の THC を含む。シンセミーリヤの THC 濃度は 7 ~ 14 パーセントと思われる。ハシッシュの THC 含有量は一般に 2 ~ 8 パーセントの範囲であるが、10 ~ 20 パーセントと高い場合もある。大麻油中の THC 濃度は 15 ~ 50 パーセントで違いがある。大麻の THC 含有量に関する懸念が再び高まったのは、最近の室内水耕栽培技術における発達のためである。例えば、こうした栽培法はオランダ麻、いわゆる「ネザーウィード (オランダ草)」の THC 含有量を濃度 20 パーセントにまで高めた。

服用量

典型的なマリファナタバコには0.5~1.0 gの大麻の植物質を含み、THC含有量は5~150 mgの開きがある(典型的には1パーセントから15パーセントの間である)。喫煙によって投与されるTHCの実際の量は20~70パーセントと推定され、残りは燃焼又は副流煙によって失われる。被験者におけるマリファナタバコのTHCのバイオアベイラビリティ(タバコ中のTHCが血流に達する割合)は5パーセントから24パーセントと報告されている。これらの変数をすべて考慮しても、喫煙したときに吸収されるTHCの実際の服用量は容易に定量化できない。

一般に、時折使用する者が短時間の心地よい高揚感を得るために必要な大麻はごく少量(例えば有効THC2~3 mg)で、1本のマリファナタバコがあれば二、三人に十分かもしれない。ヘビースモーカーは1日に5本以上のマリファナタバコを消費することがあり、例えばジャマイカのヘビースモーカーは、最大で1日に420 mgのTHCを消費することがある。THCの治療的可能性の評価を意図した臨床試験では、一回の服用量はカプセルの形で20 mgまでの範囲に設定された。人を対象とする実験研究では、10 mg、20 mg、25 mgのTHCを低、中、高の服用量として投与している。

大麻服用による薬理的・毒物学的結果は、この植物中の多くの成分が原因と思われる。その上、大麻を吸うことで多数の熱分解生成物が化成される。気化段階は酸化窒素、一酸化炭素、シアン化水素、ニトロソアミンで構成され、微粒子段階には、フェノール類、クレゾール類、多環芳香族炭化水素類などを含む多くの既知の発癌物質を含有する。喫煙している間に精神活性のないテトラヒドロカンナビノール酸がTHCに変わり、それによって大麻の作用を強める。

4.3 合成カンナビノイド

カンナビノイドが中枢神経系に作用するメカニズムを研究するため、THC分子に様々な構造変化を起こさせてきた。THCに小さな構造上の変化を生じさせることで、その向精神の効能を大きく変化させる。これは、作用の非常に特殊なメカニズムを示している。さらに、計画的な構造変化の結果、THCよりもかなり強力な新しいカンナビノイドが開発され

た。顕著な例としては二環式類似化合物CP 55,940²や、11-hydroxy-dimethylheptyl-8-THCなどがあり、後者はTHCそのものより数百倍も協効である。効力の強化に加え、これらの合成物は、THCとは明らかに構造の異なるいくつかのカンナビノイドの開発につながった。構造上の多様性と効力強化の開発にもかかわらず、これらの類似化合物はすべて、THCが行動に及ぼす影響を全面的にもたらす。

4.4 受容体

カンナビノイド類似化合物の構造要件の認識は、脳内のカンナビノイド受容体の探究を促した (Howlett et al., 1990)。効力のある二環式カンナビノイドの放射標識された形態を用いて、Devane et al. (1988) は次の3つの主な特徴を示す結合部位を特色付けることができた。カンナビノイドの作用物質が高親和性で結合し、カンナビノイドでないものは結合せず、そして、この部位が脳内に非常に多く存在したことである。さらに、Compton et al. (1993) は受容体の親和性と多様な化合物の生物学的効果との間の高い相関性を証明し、受容体に基づく作用機序の必要基準とした。

この受容体は脳内の様々な領域に特異に分布し、そのパターンは、ヒトを含む様々なほ乳類の間で類似している。受容体の大半は大脳基底核、小脳、大脳皮質及び海馬に存在する。この分布と大麻の作用の一部にはおおまかな相関関係があるように見える。例えば、海馬と皮質の結合部位は認知機能に対する大麻のかすかな作用と関連し、大脳基底核と小脳の結合部位は、大麻が引き起こす運動失調と関係があるかもしれない。

脳内のカンナビノイド受容体に加え、脾臓内のマクロファージの末梢受容体が特定されている。末梢受容体は脳受容体と構造が異なる。この観察結果は、まったく独自の機能的役割をもった別の受容体の特殊型が存在するかもしれないという可能性を示唆するため、重要である。

4.5 内在性リガンドと内在性カンナビノイド・システム

カンナビノイド受容体の内在性リガンドが最近特定された (Devane et al., 1988及び1992)。アナンダミドとして知られるそのリガンドは、複数の薬理的な効力検定に大麻と

² この化合物の化学名は(-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)-cyclohexanol である。

類似した作用が見られるが Δ^9 -THC よりもかなり効力が低く、作用の持続時間が短い。

アナンダミドが神経伝達物質又は神経調節物質としての働きをするためには、適当な合成と代謝の経路がなければならない。合成はラットの脳のホモジネートで起こることが実証されている。アナンダミドは、脳、肝臓、腎臓及び肺を含む様々な組織によって分解される。アナンダミド型の化合物群が存在するかもしれない証拠が浮かび上がってきている。

最近の神経科学における進歩により、カンナビノイドの神経化学システムの存在が示唆されているが、脳におけるその役割や他の神経化学システムとの関係はまだ解明されていない (Mechoulam et al., 1994)。これまでのところ、主要な機能的役割に関する直接的な証拠はない。従って、内在性カンナビノイド・システムの機能は主に神経調節であるのかもしれない。カンナビノイド・システムの操作の結果は、現時点では推測できるにすぎない。脳における受容体の局在性とカンナビノイドの薬理学的作用に基づいて、認知、記憶、報酬、疼痛知覚、運動協調性などにおける役割を予測することは妥当である。現在、大麻の使用が内在性カンナビノイド・システムを調整するプロセスを変えるのかどうか、またそれはどの程度かについて、まだ明らかになっていない。

4.6 拮抗物質

脳のカンナビノイド受容体に対して拮抗物質として作用する実験的化合物が特定されている (Rinaldi-Carmona et al., 1994)。この化合物はカンナビノイドの薬理学的作用を妨げる、あるいは逆にする。これはカンナビノイド受容体に対して選択性が高く、他の様々な脳受容体とは結合しない。この拮抗物質の発見は、中枢神経系におけるカンナビノイドの機能的役割を研究する上で貴重な手段を提供する。

4.7 薬物動態

THCは経口摂取より喫煙による投与のほうが速く吸収される。一回吸うごとに肺の肺胞嚢を取り囲む毛細血管床を経由して循環系に薬物の小さなボラス投与を行なうことになる。Huestis et al. (1992) は、大麻タバコ (THC含有量1.75パーセント及び3.55パーセント) を吸っている人で、大麻の煙を1回吸った後に検出可能なTHCの量 (7~18 mg/ml) を計測したと報告している。常用者が1.32、1.97及び2.54パーセントのTHCを含む大麻タバコを吸ったときのピーク濃度は100 mg/ml以上に達した (Ohlsson et al., 1980; Perez-Reyes et al., 1982; Huestis et al., 1992) が、被験者ごとにかかなりの差が見られた。

明らかに、喫煙の動学はどれくらいの薬物が吸収されるかについて、かなりの影響を与える。吸う回数、間隔、吸い込んでいる時間、肺気量などがこの違いの原因となる。

耐性のない人が大麻タバコを吸うと、生理的及び行動上の作用が急速に現われる。Huestis et al. (1992) は、投与量が少ないタバコ (1.75パーセント) と多いタバコ (3.55パーセント) の喫煙開始から、 17.4 ± 4.8 分後と 13.8 ± 4.2 分後にピーク作用が起こることを発見した。最大の作用は大麻の煙を最後に吸ってから4~6分後の範囲内に記録された。

THCの血漿中濃度は、薬物はその脂溶性の高さによって脂肪組織に拡散するにつれ、急速に低下する。血中濃度のピークと薬物効果のピークとの間の遅れは、中枢神経系への浸透における遅延や、脂肪組織によるすばやい取り込み後に続くTHC拡散に関係する可能性がある (Barnett et al., 1982; Barnett et al., 1985)。

一般に、行動上及び生理的作用は、使用後4~6時間で基底値に戻る。THCの血中濃度は薬物によって引き起こされる作用より前にピークに達し、THCの血中濃度と薬理学的作用とを切り離す。この時間上の不一致がきっかけとなって研究者たちは、体液及び組織中のTHCやその代謝物質を測定する技術を向上させ (Cook, 1986; King et al., 1987; Gjerde, 1991) THC濃度と大麻がもたらす生理、行動及び動作の変化との関係を確立する薬物動態学的 / 薬物力学的モデルを開発した (Chiang & Barnett, 1984)。

4.8 研究のギャップ

重要となるのは、内在性カンナビノイド・システムの機能を構成する様々な神経化学的プロセス (例えば、合成、放出、不活性化、貯蔵など) を特定し、このシステムの生理的役割を発見することである。この知識は、大麻の使用が内在性システムを変化させるのかどうか、また、どのように変化させるのかを理解する基礎となる。もう一つの優先事項は、多様な構造特徴をもち、効力の強い、様々なカンナビノイド作用物質及び拮抗物質の開発である。これらは、治療に役立つ可能性のあるカンナビノイド剤の開発を試すために必要である。カンナビノイドの血中濃度と行動に及ぼす影響との関係を明らかにし、常用の薬物動態学及び子宮内曝露後の胎児代謝についての理解を深めるため、努力を継続すべきである。

5. 脳と行動に対する影響

5.1 中枢神経系機能と行動に対する急性効果

大麻の急性効果は何年も前から認識されており、軽い陶酔、リラクゼーション、社交性の高まり、知覚の鋭敏化、食欲増進などの特徴が初期の報告書で述べられている。知覚の変化、主体感の喪失やパニックなど、用量が多い場合の急性効果についても、すでに十分な記述がある（ARF/WHO, 1981）。前回のWHO報告書以降に行なわれた研究では主に定量化が可能な、記憶、精神運動機能、食欲などに対する影響を焦点としていたが、大麻の急性向精神効果についても、若干の研究は行なわれてきた。Mathew et al.（1993）による最近の報告は、大麻の喫煙が著しい人格障害を伴い、その症状が喫煙の30分後に最大となることを示した。大麻中毒と関連する行動上のその他の変化には、時間感覚の喪失、「ハイ」の感覚（高揚感）、不安、緊張、混乱などがある（Mathew et al., 1993）。

最近の研究により、大麻は様々な形で記憶に影響を及ぼし得るという初期の研究結果が確認された。学習時、再生時に大麻を使用すると、以前に学習した事項の自由再生は損なわれることが多く、主な障害は割り込みや新しい事項に反映されることが多い。Block et al.（1992）による研究で、ヒトの認識に対する大麻の急性効果が評価された。これによって判明したのは、連想プロセスを含むすべての学習と精神運動機能を大麻が損なうことだった。影響を受けない唯一の領域は、抽象概念と語彙だった。さらに、大麻の使用は連想プロセスを変化させ、それによって異常な連想を拡大させることも明らかになった（Block et al., 1992）。事実を伝えるだけの内容の再生は一般に大麻によって損なわれるが、一連の番号の再生（数唱テスト）、認識、対連合課題（任意の語の組み合わせ）などに対する影響は一貫していなかった。通常、大麻のない状態で学んだ内容は、大麻が血液中に存在していても再生できる。大麻が記憶に及ぼす急性効果は大きくないように見えるが、青少年が常用すれば蓄積による発達障害という結果になりかねない可能性は考慮しなければならない。

大麻の使用は一貫して食物、特に高炭水化物食品の消費を増やすことを、相当な数の最近の研究が確認している。対照的に、使用者の食欲に関する主観的な報告では一貫した大麻の影響が見られない。食欲と摂取量の間に見かけ上は関係がないことの原因は不明である（Mattes et al., 1994）。

いくつかの研究で、知覚される時間経過の速度が大麻によって速まるように思われることが示されている。先の所見と一致して、過去十年間の多数の研究が、広範な課題、例えば手で書くこと、運動協調性のテスト、分割的された注意、数字と記号の置き換え及び様々な種類の協調課題において、大麻が精神運動機能を損なうことを確認している（Solowij et al., 1991）。結果の一貫性はおそらく実験技術によるものと思われ、課題の複雑さ、THC投与の標準化、用量効果関係の研究、急性効果と残留効果の定義を明確化することなどの重

要性により大きな注意が払われたことに反映されるとおりである。

いくつかの研究で、様々な課題に対するアルコールと大麻の急性効果が調べられたが、結果はかなり多様だった。ほとんどすべてのケースで、両方を組み合わせると、どちらか一方の薬物の場合よりも有害な影響が大きかったが、効果が完全に相加的な場合もあれば、不完全に相加的な場合もあり、拮抗的と思われる例も少数ながらあった。これは今後の研究にとって重要な領域である。

大麻はさまざまな形で確実に強化剤³として機能することが示されており、強化の程度はTHC含有量に比例する（Gardner & Lewinson, 1991）。

言語行動や攻撃行動など、様々の社会的行動に大麻が及ぼす影響について調べた研究は比較的少ない。大麻の使用の後にはいくらか矛盾した変化のパターンが報告されており、大麻が行動に及ぼす影響は使用の社会的状況に影響されることがある。

最後に、大麻投与の残留効果や、大麻その他の合法・非合法薬物の効果については定義が不十分であり、さらに研究が必要である。大麻は他の精神活性物質と同時に使用されることが多い。結果としてヒトの行動に生じる影響はあまり注意が払われてこなかったが、複数の物質の使用が健康と安全性に及ぼす影響は重大であるかもしれない。

5.1.1 用量効果関係

一部の研究者は、行動における変化に関連付けられる血液又は他の体液におけるTHC濃度の範囲について、アルコールについて実施できたように特定しようと試みた。THCについては、効果対用量の関係は、作業検査を受ける被験者の反応に観察される、個人間のばらつきによって複雑になっている。このばらつきは、用量、投与方法、生理学的・薬理的な違い、遂行課題の複雑さ、テスト中の状況による要求、被験者の薬物経験などの要因によることがある。

脳と血中濃度の間には平衡が確立されると（使用のおよそ45分後）、血中濃度と薬理的影響の線形関係が現われる（Chiang & Barnett, 1984）。最近開発された数学モデルで、血中のTHC及び代謝物濃度と薬物誘因効果との関係を明らかにし、前回の大麻使用から経過したおおよその時間が分かるようになるかもしれない（Huestis et al., 1992）。

³ 強化剤 - 薬物摂取が同じ薬物使用の繰り返しにつながる。

5.2 運転への影響

大麻による急性効果が特に重要となることが予想される行動には、危険な機械の操作や自動車の運転などがある。実験研究と事故被害者のカンナビノイドのレベルの研究(Smiley et al., 1981; Stein et al., 1983; McBay, 1986; Soderstrom et al., 1988) から、大麻中毒の状態では運転する人には自動車事故の危険が高まると結論付けるに十分な、確実で一貫した証拠が挙げられる。運転技能に関連する様々の成績評価が、大麻使用直後及びその後最大24時間、低下することが実証されている。Simpson (1986) は、交通事故に巻き込まれた人から採取した試料の7~10パーセントで血液中に大麻が存在することも証明した。これは過去数時間以内の大麻使用を示している。Williams et al. (1985) は、カリフォルニアの事故死した若い男性の研究において、試料の37パーセントが大麻に陽性反応を示すという結果を得た。大麻に中毒量のアルコールを組み合わせた場合、この危険性はさらに増大する。さらに、Simpson (1986) は、大麻が存在する場合の80パーセントで試料中にアルコールも存在することも発見した。

大麻は運転行動の様々の要素、例えば制動時間、始動時間、赤信号その他の危険信号に対する反応などを低下させることがあると前回のWHO報告が確認してから実施された実験的研究の件数は比較的少ない。しかし、大麻の影響下にある人でも、その障害を認識することがあり、その埋め合わせができる場合にはそうすることがある(Stein et al., 1983; Smiley et al., 1981)。例えば、前の自動車の追い越しを試みず、減速して、反応が必要になると承知しているときの運転作業に注意を集中する傾向があるかもしれない。しかし、予想外の出来事に遭遇したとき、又は作業が注意の継続を必要とする場合、そのような埋め合わせは不可能であり、従って、事故の危険性は、大麻使用後は依然として高い。運転行動に対する影響は、喫煙後1時間はまだ存在しているが、これらの研究で使用された服用量では、これより長時間は続かなかった。

他方では、航空機のパイロットの遂行能力に対する大麻の持ち越し効果について行なわれた研究で、大麻の使用は喫煙から0.25、4、8及び24時間後、飛行機操縦の遂行能力を低下させることが示された。このような結果は、わずか20 mgのTHCでも、喫煙から24時間もの長い間、複雑な機械を使用する人間の遂行能力を低下させ得ること、そして使用者は薬物の影響を意識していないかもしれないことを示唆している(Leirer et al., 1991)。

利用できるデータでは、事故の危険性として大麻使用の影響を定量化するには不十分である。自動車事故における大麻の役割は不確実であり、その理由の一つとして、カンナビノイドの血中濃度が最近の使用を示すだけでなく、また、運転者又は歩行者が事故当時、

大麻中毒状態だったかどうかは示さないことがある（Consensus Development Panel, 1985）。その上、血液にカンナビノイドが存在した運転者の75パーセント以上はアルコールに酔っていたことも判明していた（Gieringer, 1988; McBay, 1986）。

こうした研究のいくつかは、様々な服用量のアルコールと大麻による影響を比較している。これらの薬物の影響は多くの点で類似しているが、違いがあるように見える点もある（Smiley, 1986）。例えば、いずれの薬物でも車線コントロールの正確さが低下し、付随する刺激に対する反応時間が増した。しかし、模擬運転の間、視覚探索パターンには異なる影響を生じた。こうした反応に対する個人的な可変にかかる影響については、さらに研究が必要となるかもしれない。

5.3 大麻が中枢神経系に及ぼす長期的影響

5.3.1 認知機能

1970年代にコスタリカ、ギリシャ、ジャマイカその他の国々で行なわれたいくつかの研究では、成人の被験者のグループに大麻常習が認知機能に及ぼす影響はほとんど、あるいはまったく見られなかった。これらの研究では神経心理学的検査によって認知機能を評価したが、検査の多くは本来、北米で使用するために開発されたもので、他の文化圏で使用するにはふさわしくなかったかもしれない。しかし、最近の研究（Fletcher et al., 1996）では改善された検査方法と電気生理学的な方法を利用し、大麻の長期使用は認知機能に微妙かつ選択的な障害をもたらすことが証明された。これには注意と記憶の様々なメカニズムを必要とする複雑な情報の組織や統合が含まれ、言語学習、カード分類、聴覚的注意、音の識別、無関係な情報の除去などがある。使用を長期間続けると障害が次第に大きくなることが考えられ、それは使用を止めても少なくとも24時間（Pope & Yurgelum-Todd, 1995）又は6週間（Solowij et al., 1991; Solowij et al., 1995）は回復しないことがあり、日常生活機能に影響する可能性がある。

すべての人が等しく影響を受けるわけではない。個人差の根拠を特定し、調査する必要がある。青年と若年成人における認知機能や年齢と性別による違いに関する大麻の長期使用の影響を扱った研究も不十分である。

5.3.2 脳機能と神経毒性

上述の認知機能における長期的な大麻使用の影響の再調査で、脳機能障害のかすかな徴候の存在が明らかになった。しかし、これらは、持続する大麻中毒の証拠（退薬症候）とも、あるいはニューロンにおける永久的な構造上又は機能上の損傷の徴候とも、解釈が可能だった。これまでの証拠では、上記二つの可能性に関して明確な結論を許容しない。

大麻常習者の脳内の著しい解剖学的変化という当初の主張は、人間と霊長類のいずれについても、高解像度コンピュータ断層撮影法を用いた後の研究でも立証されていない（Rimbaugh et al., 1980; Hannerz & Hindmarsh, 1983）。しかし、組織学的検査や電子顕微鏡検査に基づき、他の動物研究では、大麻常習が、海馬のニューロン減少と共にシナプスの形態変化をもたらすことが示唆されている（Landfield et al., 1988; Eldridge et al., 1992）。但し、どんな異常も見つけることができなかった研究もあった（Slikker et al., 1992）。さらにわずかな機能的変化は、陽電子放射断層撮影法（PET）、単一行使放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）、磁気共鳴画像法（MRI）などが大麻常習者の研究により広く利用されるようになれば、こうした映像技術によって発見されるかもしれない（Volkow et al., 1991）。

大麻が局所脳血流（CBF）に及ぼす長期的影響については、いくつかの調査がおこなわれている。Tunving et al.（1986）は、十年間の深刻な常用者について、非使用者の対照実験と比較し、安静時のCBFレベルの全体的低下を実証したが、局所的な血流に違いは観察されなかった。CBFレベルは禁煙により通常値に戻った。しかし、この研究は、最初の測定に先立ち、一部の被験者にCBFを下げることで知られているベンゾジアゼピンを与えていたという点で不備があった。Mathewが同僚等と行なった別の研究（1986）では、使用者と非使用者の対照実験との間でCBFレベルに違いは見出されなかった。

従って、起こり得る細胞毒性について探る手段として、主に機能障害の持続に頼らなければならない。そのような機能上の変化が、体内から大麻が消えた後も長く続くのであれば、それは永久的障害の証拠と解釈されるかもしれない。例えば、いくつかの研究で、ラットに対する大麻の長期投与を終えて数ヶ月後、学習及び記憶障害が見られた。同様に、受容体のダウンレギュレーション又は情報伝達物質の変化を示した研究（Oviedo et al., 1993）もある。しかし、検査時の脳における大麻残留レベルの実際の測定値は含まれていなかった。

例えば青年期のような重要な発達段階に大麻常用が及ぼす可能性のある影響を考慮すれば、方法に関する問題点に配慮しつつ、これらの問題について再検討することは明らかに必要である。

5.4 青年期の発達

1970年代を通し、1990年代に入るまで、青少年の違法薬物の使用については予想可能な順序があり、大麻を試してから、幻覚剤、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、様々な鎮静剤、コカイン、ヘロインを使用するというものであった。一般に大麻の使用を始める年齢が低いほど大麻とのかかわりが強くなり、他の違法薬物の使用へ進行する可能性が高くなる (Kandel, 1984; Kandel, 1988)。

しかし、違法薬物を使用するこの順序で原因となる大麻の役割については、いまだに異論が多い (Kandel & Johnson, 1992)。この仮説は、大麻を試す者が高い割合で、例えばヘロインを使うようになることを意味していない。大麻使用者の圧倒的大多数は、他の精神活性物質を使わない。第一に、大麻は主に青年期及び初期成人期の行動である (この薬物の伝統的な使用がない国の場合)。第二に、もっと妥当と思われる説明として、これに反映されているのは、違法薬物を使用しそうな傾向のある、反抗的で常軌を逸した若者が選ばれて大麻使用に誘われることと、違法薬物を使用するサブカルチャーの中で大麻使用者が交流することの組み合わせであり、そこでは他の違法薬物を使用する機会と刺激が増えるのである (Newcombe & Bentler, 1988; Osgood et al., 1988)。

青年期に大麻を使用すると教育における成績が低下するという仮説をある程度裏付ける研究があった (例えばKandel, 1984)。大麻の使用は、高等学校から中途退学する危険や、初期成人期に仕事を転々とする危険を高めるように思われるが、大麻使用を始める前の各グループ間での違いをコントロールできなかったため、こうした関係の見かけ上の強さは誇張されてきたかもしれない (Newcombe & Bentler, 1988)。

大麻の使用は家族形成、精神衛生、薬物関連犯罪への関与に関する悪影響があることを示唆する証拠がある (Kandel, 1984; Newcombe & Bentler, 1988)。こうした結果のそれぞれの場合において、横断的データで明らかにされる見かけ上強力な関連は、大麻の使用とこうした不都合な結果を予測するその他の可変要素との関連について統計的にコントロールした後の縦断的研究では、はるかに控えめとなる。

5.5 大麻使用による精神障害

推定上、大麻の使用と結び付けられてきた精神医学的な症候群と行動障害には、無動機症候群、依存症候群、大麻によって誘発された精神病、統合失調症の惹起と悪化などがあ

る (Basu et al., 1994)。

5.5.1 無動機症候群と大麻精神病

無動機症候群と大麻によって誘発された精神病に関する証拠の状態は、1981年のWHO報告から実質的に変わっていない。いずれの場合も、仮定された障害の存在は、依然としてコントロールされていない臨床所見に依存している。深刻な大麻使用は自発性を損なうことがあるという、自己報告はあるものの、無動機症候群は明確に定義されたことがなく、その中心的特徴も、深刻な大麻常用者の慢性中毒による影響と明確に区別されてこなかった。

大麻精神病の存在も、大麻を大量に使用した後に急性器質性及び機能性精神障害を発症し、大麻をやめてから数日で障害が緩解している個人の臨床所見に大部分は依存している。また、件数は限られるが、尿にカンナビノイドが見られた人と見られない人の精神病性障害の臨床症状と経過を比較する症例対照研究もある。短期間で自己限定的経過の急性器質性障害の発生については、最近の研究でもある程度の合意が見られた (Chaudry et al., 1991; Thomas, 1993)。しかし、大麻精神病の現象学が明確に定義されず、推定上の障害も、統合失調症やその他の大麻使用者の間で発生する精神病の問題と区別されていないことは、依然として事実である (Andreasson et al., 1989; Mathers & Ghodse, 1992)。そのような立証には、さらに多くの研究証拠を必要とする。

5.5.2 大麻依存症候群

臨床的及び疫学的研究により、大麻依存症候群の状態は明確化されている。依存の診断基準において、かつては耐性と禁断症状の重要性が強調されていたが、それが軽減されたことにより、大麻依存症候群の存在を疑う重要な理由がなくなった。標準化された診断基準を用いる臨床的及び疫学的研究は、薬物使用に対するコントロールの損傷又は喪失、業務遂行能力の妨げとなり、大麻使用を原因とする、認知と自発性のハンディキャップ、そして、特に深刻な長期常用者における自尊心の低下や抑うつ状態など、その他の関連問題の特徴とする大麻依存症候群に十分な証拠を示した (Anthony & Helzer, 1991)。他の精神活性物質と同様に、依存が現われる危険性は日常的に大麻を使用した経歴のある者の中で最も高い。大麻を毎日使用する者のおよそ半数が依存するようになると予測されている (Anthony & Helzer, 1991)。大麻依存症治療プログラムは普及しておらず、治療の成果は、薬物使用者が経済的安定に対する意識を高め、プログラムを途中で投げ出したくなる気持

ちを抑えることにかかっている場合が多いが、プログラムを続けている者は、大麻の喫煙をやめる成功率が最も高くなっている（Stephens et al., 1993; Roffman et al., 1993）。住民中の有病率見積もりと治療を求める大麻使用者との大きな差は、治療を受けずに緩解する割合が高いことを示唆しているが、治療を求めたり、使用を止めたりする動機がない可能性も排除できない。

耐性と禁断症状がいまだに広く薬物依存の診断基準と考えられていることから、大麻の作用の多くに対する耐性の実験的証拠があることは特記に値する。退薬症候群の発症については、まだ一般的合意がない。但し、最近の研究でラットに対するカンナビノイドの長期投与が、他の乱用薬物に観察される仕方と類似した仕方の中枢神経系を変えること、また、大麻の退薬症候群に相当する神経適応的な過程を誘導することが示されている（de Fonseca et al., 1997）。しかし、長期にわたってカンナビノイドによる処置を受けた後、新しい受容体拮抗物質を与えられた動物について、退薬徴候が記述されている（Aceto et al., 1995; Tsou et al., 1995）。

5.3.3 大麻使用と統合失調症

大麻使用と統合失調症との間の関連についての症例対照研究、断面研究、前向き研究から、疫学的調査による明確な証拠が提示されている。Andreasson et al. (1987)の研究は、18歳で大麻を使用する頻度とその後15年間に統合失調症と診断される危険性との間の用量反応関係を示している。関連性に疑いはないが、その重要性については、それが大麻使用で統合失調症が助長されることを反映しているのか、あるいは大麻やその他の薬物使用の増加が統合失調症の結果であることを反映しているのか、確かでないため、依然として論争中である（Williams et al., 1996）。最近の研究（Allebeck et al., 1993）では、ストックホルム郡で大麻依存症及び精神病と診断された229人のうち、112人が統合失調症のDSM III-R診断基準を満たした。ほとんどの症例で、精神病は習慣的な大麻使用が少なくとも1年続いた後に発病し、これは大麻が統合失調症の危険因子であるという主張を裏付けている。さらにこれを支持する証拠を提供したのはWHOによる国際的な統合失調症の研究である（Jablensky et al., 1991）。

5.5.4 その他の障害

ほかにもいくつかの精神障害が大麻の使用と関連付けられてきた。これには、健忘症候群、持続性離人症（人格障害）、フラッシュバックなどがある。アルコール多飲者に発症す

るウェルニッケ - コルサコフ症候群に相当する健忘症候群の存在を裏付ける証拠はない。深刻な大麻常用者はかすかな認知障害を起こす可能性が高いことにはある程度の証拠がある（認識作用に関する章で検討した）。他の二つの障害を裏付けるのは少数の病歴だけで、フラッシュバックについては、こうした影響が大麻の使用と他の薬物使用のいずれによるものか、不確かである。

5.6 今後の研究の優先事項

大麻常用の影響について理解を深める必要がある。これには認知機能、特に青年期のような重要な発達段階における影響について調査する研究が含まれる。さらに、大麻が引き起こす脳障害に関する疑問は、脳内に大麻が存在する期間より長く続く機能障害と関連する形態的变化が脳内にあるかどうか確かめることによってのみ答えることができる。こうした研究は、人間と同様、実験動物においても、さらに新しい神経科学技術の利用を必要とする。

主な精神医学研究の優先事項としては、使用者が使用を止める手助けをする介入に対する反応性を含め、大麻依存症の臨床的特徴をより詳細に描写することや、大麻を使用する統合失調症の個人について、そのような使用を止めることで結果が改善されるか見極めるための介入研究などがある。

6. 呼吸器系への影響

大麻は、おそらく、タバコに次いで世界中で最も一般的に喫煙される物質であろう。タバコに含まれるニコチンと大麻に含まれる60種を超えるカンナビノイドを除き、この二つの混合物から出る煙は同じ呼吸刺激物と発癌物質の多くを共有している。実際、マリファナの煙のタール相では、一部の発癌物質が、同等量のフィルターなしのタバコよりおよそ50パーセント多い（Leuchtenberger, 1983; Institute of Medicine, 1982）。

6.1 組織病理学

初期の動物による研究は、大麻の煙に対する高用量曝露を長期間続けると、実質性肺障害を生じる可能性があることを示した（Fleischman et al., 1979; Rosenkrantz & Fleischman, 1979）。後の実験研究による調査結果は、高用量の大麻への曝露が慢性閉塞性

気管支炎の発症に関係し、タバコの煙で生じるような浸潤性悪性腫瘍の危険性を伴うことを示している。大麻が呼吸に及ぼす影響について行なわれた縦断的研究では、大麻を吸う合計1802人の被験者を6年間追跡した。同研究では、年齢、タバコの喫煙、以前の研究における症状の発生について調整した後、「慢性的な咳」(RR of 1.73)と「喘鳴」(RR of 2.01)の危険性が高まっていることが分かった。また、1年以上の期間に1日につき大麻タバコ1本未満の消費程度の低い曝露で、肺機能に著しい低下も見られた (Sherrill et al., 1991)。組織病理学的変化は主に末梢気道で起こり、急性及び慢性の炎症、線維症、肺胞細胞過形成などがあった (Rosenkrantz & Fleishman, 1979)。

霊長類について後に行なわれた研究では、細気管支扁平上皮化生や細気管支周囲性/間質性線維症などの変化が発見された。こうした細い気道の変化の重症度は、大麻の曝露の用量と期間に関連し、用量が多いほど、また、煙への曝露が長いほど、変化は大きくなり、また、局所的な異型性を伴う異形細胞過形成も見られた (Tashkin et al., 1987)。

ヒトの研究においては、長期に及ぶ大麻の喫煙に起因する主な呼吸障害は、気管及び主気管支の上皮の受傷であることが示されている。ドイツで行なわれた研究では、大麻喫煙常習者の場合、T細胞リンパ球数が少なく、そのために口腔と咽頭の扁平上皮癌を発症する可能性が高くなると分かった (Wengen, 1993)。動物による研究と人間による研究の結果の違いは、おそらく、人間における観察が気管支鏡検査法によって行なうことができるものに限られるという事実による。呼吸器症状のない若年成人について行なわれたヒトの気管支鏡検査法研究により、大麻のヘビースモーカーの間で上気道の組織学的変化の証拠が発見された。こうした変化には、基底細胞過形成、層形成、杯状細胞化生、基底膜肥厚などがあった (Roby et al., 1991; Tashkin et al., 1987)。大麻とタバコの間に加法的効果はないことを一般に示す研究はほとんど行なわれていない (Gil et al., 1995; Sherrill et al., 1991; Tashkin et al., 1987) が、1件の研究、すなわちTucsonの研究は、確かに相加的効果を示した (Bloom et al., 1987)。しかし、追跡調査で、同じ相加的効果は見られなかった (Sherman et al., 1991)。タバコと大麻の喫煙の間に相加的効果があるか否かは今も不明で、この点についてさらに調べるには、より多くの研究を行なう必要がある。大麻の消費によって生じる組織学的異常は、喫煙する1本あたり、タバコよりも重症だった (Wu et al., 1988)。

死亡時に呼吸総体症状のなかった大麻喫煙者に行なわれる剖検でも、細気管支周辺と肺胞腔中の色素性マクロファージによる局所性浸潤及び肺胞壁中の局所性線維症という形で変化が見られた。この研究では、これらの変化に対するタバコの相対的寄与は確実に突き止めることができず、例外が一例あったが、タバコを吸わない人だった (Fligiel et al., 1991)。

6.2 免疫防御

肺における感染に対する防御の重要な細胞である肺胞マクロファージは、動物研究でもヒトの研究でも、大麻の煙によって損なわれることが示されている。動物研究では大麻の煙に曝露した後のマクロファージ数の変化を実証できなかったが、その後のヒトにおける調査では、非喫煙者と大麻及びタバコ喫煙者とを比較し、常習的な大麻喫煙者のマクロファージ数増加が示された(Wallace et al., 1994; Barbers et al., 1987; Barbers et al., 1991)。これはおそらく、大麻の煙に誘発される肺の損傷に対する免疫反応を反映している。この効果はタバコの消費とは無関係である (Wallace et al., 1994)。

こうしたヒトの研究において採取されたマクロファージには形態上の変化があり、それはおそらく、細胞機能における障害を反映するものである。大麻の煙からの残留粒子は、細胞質内封入体の形で、細胞代謝回転プロセスの一環として次世代マクロファージの間で循環することが分かっている (Davis et al., 1979)。ヒトの研究では、大麻の喫煙は食菌作用又は呼吸バーストを変えなかったことを示唆しているが、取り込んだ有機体の破壊を弱めたかもしれない (Lopez-Cepero et al., 1986)。マクロファージ損傷の機序は完全に解明されていないため、さらに調査が必要である。これらの研究は、習慣的な大麻の消費が、侵入してくる生物体に対する呼吸器の免疫反応を低下させると示唆している。さらに、大麻汚染の結果として、重い侵襲性真菌感染症が、相次ぐAIDS患者を含む、免疫力の低下した個体間で報告されている (Denning et al., 1991)。

こうした調査結果は、長期にわたる持続的な大麻の消費が気道損傷、肺の炎症及び感染に対する肺の防御力低下を招くことがあると示唆している。性別、年齢、人種、教育及びアルコール消費について調整した疫学的研究は、大麻の常習喫煙者の場合、非喫煙者と比べて呼吸器疾患の危険性がわずかに高いことを示唆している。

6.3 肺の生理学

ヒトに関するいくつかの研究で、喫煙した大麻と経口THCの両方による急性の気管支拡張作用を実証している。こうした調査結果は、健康な住民でも、喘息の住民でも、繰り返されてきた (Boulougouris et al., 1976)。しかし、大麻及び合成カンナビノイドを気管支拡張剤として治療目的で使用する可能性は、たいてい無視されてきた。

比較的若い住民を対象とする最近の2件の研究では、大麻とタバコの両方について、非喫煙者と長期喫煙者の呼吸器症状と肺機能を比較した (Bloom et al., 1987; Tashkin et al.,

1988)。いずれの研究でも、常習的な大量の大麻消費は、タバコの有無にかかわらず、非喫煙者のグループよりも慢性気管支炎の症状の有病率が高く、急性気管支炎の発病率も高いことと関連していた。

しかし、二件の研究は、末梢気道抵抗に対する影響については一致していなかった。一方の縦断研究は、大麻の消費が大きな気道抵抗の増加と関連しているが、慢性閉塞性気管支肺疾患又は肺気腫の発症とは関連しないことを示した (Gil et al., 1995; Tashkin et al., 1988)。他方の研究は、常習的大麻喫煙者の間で、細い気道と肺胞の換気機能に対する著しい悪影響を発見した。その影響は少なくともタバコ消費の影響と同じくらい大きかった (Bloom et al., 1987)。最近の研究でも、肺機能の損傷はタバコ消費の影響に対して相加的であるかどうかについて、合意できていない。大麻とタバコの間での損傷部位と潜在的相互作用の両方について、さらに調査が必要である。

大麻の煙から出る一酸化炭素の肺による吸収は、タバコの煙からでるものと比べて比較的高いが、これが常習的に大麻を大量に消費する者に与える影響は控えめである。これはおそらく、一酸化炭素クリアランスのための半減期が短いことと、大麻を使用する間隔が比較的長いことを反映している。しかし、大麻喫煙者のカルボキシヘモグロビンのレベルは非喫煙者より高い。これは組織の酸素化をいくらか妨害する結果となるかもしれない (Tashkin et al., 1988)。

大麻喫煙直後の二酸化炭素の再呼吸に対する換気反応は、研究ごとに、減少する (Bellville et al., 1975)、増加する (Zwillich et al., 1978)、又は変わらない (Vachon et al., 1973) と示されている。効き目が異なる大麻の喫煙に対する呼吸反応のコントロールに関する最近のより詳細な研究では、常習的大麻喫煙者について、中心又は末梢の換気駆動力又は代謝率に対する大麻の急性効果を明らかにすることができなかった (Wu et al., 1992)。

6.4 発癌

気道・消化器の癌の症例が大麻使用の経歴のある若年成人について報告されている (Taylor, 1988; Fergusson et al., 1989; Donald, 1991)。症例の多くでアルコールとタバコも使用していたため、因果関係の特定は妨げられてきた (Polen et al., 1993)。しかし、タバコを吸い、アルコールを飲む人々の間でも、60歳以下の成人にこのような癌は珍しいことから、こうした症例は特に重要である。このような癌の症例対照研究と実験研究は、大麻を常習的に使用することによる健康への悪影響の可能性に関する研究にとって最優先事項とすべきである。

7. 内分泌・生殖系に対する影響

大麻が男性と女性の生殖系に及ぼす影響については、次のような課題について研究が行われている。たとえば、性ホルモン（エストロゲンとテストステロン）の合成と生殖器の正常な機能に係わる下垂体ホルモンの黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）、LH と FSH レベルに影響を及ぼす下垂体ホルモンプロラクチン、エストロゲンとテストステロンのレベル、及び、生殖器の生理的状态などについて研究が行われている。

7.1 男性の生殖ホルモン

雄の実験動物に対して THC を処置すれば、LH とテストステロンの血漿中濃度が下がるという点は一般的に認められているが（Symons et al., 1976; Chakravarty et al., 1982; Puder et al., 1985; Fernandez-Ruiz et al., 1992）ヒトの男性における影響はそれほど明白なものではない。初期の研究では、大麻の曝露がヒトの男性の血漿中 LH、テストステロン濃度に一時的な減少を生じさせる場合（Schaefer et al., 1975; Cohen, 1976）及び、影響が生じない場合（Cushman, 1975; Mendelson et al., 1978）の双方について報告が行われている。しかし、大麻への慢性的な曝露がヒトの性機能に影響を及ぼすという研究結果から（Kolodny et al., 1974; Hembree et al., 1979; Issidorides, 1979）カンナビノイドが精巣の機能を制御する生殖ホルモンの性質を変え、精巣の特性に何らかの影響を及ぼすことが示唆されている。

その後の研究では、2.8 パーセントの THC を含む 1~2 本の大麻タバコを吸った後でも血漿中 LH 濃度が不変であることがほぼ確認されている（Cone et al., 1986）。毎日の曝露については、大麻使用者であった男性については、経口の THC 又は大麻喫煙のいずれにおいても、LH とテストステロンの血漿中濃度に影響は生じなかった。同様に、LH、FSH、プロラクチンとテストステロンの循環濃度については、大麻使用者と非使用者の間で臨床的に異なる結果は確認されなかった（Markinanos & Stefanis, 1982; Dax et al., 1989; Block et al., 1991）。

ヒトの研究におけるこのような矛盾する結果は、実験方法の違いや、大麻及び分析対象の他の薬物への従来からの曝露による影響（すなわち耐性）を反映するものであると考えられる。ただし、このような影響は動物実験では注意深くコントロールすることができる。

7.2 女性の生殖ホルモン

Δ -9-THC は、完全な状態の実験動物、及び、卵巣切除された実験動物の双方に対して、急性的投与、あるいは繰り返し投与を行うことによって、LH、FSH とプロラクチンの下垂体分泌に変化を生じさせることができる (Steger et al., 1980, 1981)。THC は雌のラットの体内で LH の正常な循環濃度を抑制するだけでなく、排卵にとって不可欠である LH と FSH の暴露を妨げる。結果として、THC は完全な状態のラットとサルの排卵を妨げる (Smith et al., 1979)。さらに、成熟している雌のラットの最初の排卵の発生は、THC の春期発動周辺期の投与の後で遅れる (Field & Tyrey, 1986)。持続性プロラクチン濃度は、急性的に、あるいは繰り返し THC 処置された完全な状態の雌のラット、及び、同じく卵巣切除された雌のラットの双方においてかなり減少した (Field & Tyrey, 1986)。そのうえ、様々な状況において生じるプロラクチン暴露は、THC 投与によって妨げられる (Steger et al., 1983)。THC の処置によって、サルの月経の正常な周期性も乱される (Asch et al., 1981)。

大麻喫煙者は、十分な黄体期を維持できないため、月経周期も短くなる。血漿 LH、プロラクチンと性ステロイドホルモンに対する大麻喫煙の急性の影響を、成人女性グループの月経周期の卵胞期と黄体期にわたって評価することによって、月経周期の黄体期に血漿 LH とプロラクチンが抑制され、結果として周期が短くなったことが明らかにされている (Mendelson et al., 1985, 1986)。しかし、自己申告性の慢性的な大麻使用者の場合は、非使用者と比較して、LH、FSH とプロラクチンの循環濃度に如何なる変化も認められなかった (Block et al., 1991)。大麻の曝露に対するホルモンの反応は月経周期の段階に依存するように思われる。

7.3 標的器官

前述のホルモンの変化に加えて、動物実験からカンナビノイドの曝露が精巣、精嚢と前立腺の重量を減らし、卵巣の重量を減少させ、下垂体と副腎の重量を増加させることが示された。これらのカンナビノイドの影響は、末梢神経と脳の部位の双方での作用に起因するものと考えられている。

7.4 その他のホルモン

カンナビノイドの曝露が視床下部-下垂体-副腎軸に影響を及ぼし得るという点については、裏付けとなる証拠は十分存在する。初期の動物実験からは、THC が雄のラットの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)放出の強力な刺激剤であることが立証されている。急性の THC の投与は、また、雄と雌のラットで血漿コルチコステロン濃度を高める。アナンダミド(カンナビノイド受容体の内在性リガンド)は、THC による場合と類似した影響を若干生じさせる。

Landfield et al. (1988) は、THC の投与が、高いコルチコステロンに起因する変化と類似した退行性の変化を、ラットの脳組織に誘発することを観測した。これらの研究者は、THC の投与が脳でコルチコステロン受容体を変えることも立証した。コルチコイドとアナンダミドシステムが相互調節性である可能性があるように思われる。ただし、そのような関係を立証するには、更なる証拠が必要とされる。しかし、重度の大麻使用者であった男性がコルチゾール濃度の変化(Block et al., 1991) 又は、ACTH に対する副腎皮質反応性の損傷を示さなかった点にも注意する必要がある。

初期の研究において、THC が雄のラットの成長ホルモンの分泌を妨げることが示された。しかし、他の研究では、THC を施された雄のラットで成長ホルモンが変化しなかった場合もあれば、増加した場合もあった。より最近の研究では、成熟した雄のラットへの THC の脳への直接的な注入によって、成長ホルモンの分泌が抑制されることが示されている。動物モデルの違い、及び、THC の投与の経路と用量の違いがこれらの THC に対する可変的な成長ホルモンの反応を説明するかもしれないが、男性と女性の両方における成長ホルモンに対する大麻の曝露の影響を確実に明らかにするには、もっと多くの研究を行う必要がある。

その他の内分泌系はほとんど研究されていない。循環しているチロキシン濃度は、急性あるいは慢性の THC の投与の後で減少することが雄のラットとアカゲザルで示されている。THC の処置は、下垂体後葉ホルモン・オキシトシンの放出にも影響を及ぼすかもしれない(Tyrey & Murphy, 1988)。

7.5 ホルモンの変化の影響

初期の実験的研究は、THC に曝露した雄のラットでは、交尾行動などの性的な活動が減少したとの報告がなされている。現在まで、成熟した雌の交尾行動に対する大麻の曝露の影響について、対照試験が実施されたとの報告はなされていない。

生殖力自体に対する大麻の影響に関しては、ごくわずかな文献しか存在しない。カンナビノイドが正常な視床下部-下垂体-生殖腺機能に干渉し (Murphy et al., 1990) 排卵と精子生産を中断させることができるとの研究結果は、生殖力が影響を受けた可能性を示唆する。しかし、この問題については、疫学的証拠は存在しない。

いくつかの研究において、大麻によってテストステロンの減少と精子形成の減少が観測されているが、このような減少は、おそらく成人ではあまり重要ではないと思われる。大麻のこのような作用は、思春期前の男性、あるいは、生殖力が他の理由のために既に損なわれている個人では重要かもしれない。しかし、この点は、現在、全く憶測の域を出るものではない。

7.6 将来の指針

カンナビノイドによる生殖力の変化については説得力のある証拠は存在しないが、生殖年齢の初期に該当する若者の間で、大麻の使用が蔓延する割合が比較的高いことを考慮すれば、更なる研究の必要性は明らかである。今後の研究では、内在性カンナビノイドとグルココルチコイドの間の相互作用を対象とすることが必要とされている。

8. 子宮内・出生後の発達に対する影響

8.1 背景

生物組織に伝達され活性物質の量を知ることが、合成物の薬理学と毒性の理解の基礎となる。動物における発育性の研究のほぼ全ては、純粋な THC だけを調査するものであり、胎盤と胎児に実際に送達される薬物の量の測定を行う余地が残されている。対照的に、ヒトの生殖性の研究では、一般的に喫煙されており THC 含有量が不確かな大麻の影響によって、胎児-胎盤部位での有効薬物の濃度がどのようになるかが調査された。これらの問題が、出産前後の発達に関する大麻使用の影響調査の結果に対する解釈を複雑にしている。

8.2 動物実験

Abel (1985) は、THC の発生的毒性に関する動物実験の初期の文献では、深刻な方法的、及び、解釈的な欠陥が顕著に見られる点を指摘した。出生児で観察される副作用は、

胚と胎児に対する直接的な薬物の影響によって生じたものでないかもしれず、母体の栄養不足と脱水症から派性したものであったかもしれない。THC は出産時の通常の母親の母性行動を混乱させ、また、ホルモンの影響を通して、母乳の生成と分泌を抑制させる可能性があり、これらは全て出生児の成長に悪影響を与えるものと考えられる (Hutchings, 1985)。

母親の栄養と養育に関して適切にコントロールされた研究において、妊娠中の雌親に対して THC を投与した後で、いくつかの用量関連の影響がラットの出生児に見つかった。出産時において生きている出生児の雄対雌の比が用量に相関して増加することが一貫して確認されたが、これは雌の胎児が THC 致死性に対してより大きな罹患率を持つことを示唆するものである (Hutchings et al., 1987; Morgan et al., 1988)。生後期間の体細胞性の成長と脳タンパク質合成について、用量に相関する抑制が見出された。しかし、これらの影響は一過性であり、THC に曝露された動物は離乳の時期までに対照群に追いついた (Hutchings et al., 1987)。Hutchings は、出生児において母体の毒性とは無関係に、神経行動学的な欠損が生じる事実は発見できなかった。これらの調査結果は、他の十分にコントロールされた動物実験の結果と一致している (Abel, 1985)。

8.3 ヒトの研究

8.3.1 疫学的研究

妊婦の薬物使用の蔓延状況に関する疫学的研究が、そのサンプリング方法の有効性が不確かであることによって複雑なものとなる場合もある。人間についての研究は、妊娠女性全ての集団を代表するサンプルに基づいて行われなければならない。しかし、多くの研究において、サンプルの選択は薬物使用者に偏っている。出産前に収集された(すなわち、予測的な)薬物使用の自己報告と、出産後に得られた(すなわち、遡及的な)自己報告について、有効性が不確な比較を行っている事例もある。実際の正確な服用量と使用形態は、通常、定量化するのが難しい。他の薬物使用と社会経済的な要因の影響についても、症例対照法によって評価するのは困難なことが多い。いくつかの新しい方法論、すなわち毛髪分析、胎便分析が、子宮内大麻曝露を特定し定量化するために開発されているが、大麻使用の客観的な指標は未だに利用できる状況にはない。

これらの問題にもかかわらず、妊娠中の大麻使用によって胎児の発育が損なわれ、また、恐らく妊娠期間が短くなったため、及び、恐らくタバコ喫煙と同じメカニズム、すなわち、胎児性低酸素によって、出生時体重が減少するという点については合理的な証拠が存在す

る。出産前的大麻使用が出生から 3 才に至る幼児の成長に及ぼす影響について実施された症例研究によれば、出産前的大麻の使用は妊娠期間の減少にのみ関係する。タバコや大麻が使用されたからと言って、妊娠期間の異常、又は、形態的な異常が生じると予測できるわけではない (Day et al., 1992)。母親の年齢が若いことも、出生前のタバコと大麻の曝露からの悪影響を増加させているように思われる (Cornelius et al., 1995)。出生前的大麻への曝露は、頻繁な興奮的状态や睡眠効率の低下など、3 歳児の夜間の睡眠障害と関連していた (Dahl et al., 1995)。出生前的大麻への曝露が発育に及ぼす影響は、子供たちが 6 歳に達したときには見られなかった (Day et al., 1994a)。妊娠中的大麻使用が、子宮内での直接的毒性により、先天性欠損症の危険性の増加をもたらすか否かについては明らかにされていない。人間を対象とする研究は多くないが、そこでも先天性欠損症の増加率に一貫性は見られない。

大麻使用によって、いずれかの親における染色体や遺伝子の異常が出生児に遺伝し、異常が発現するという証拠はほとんどない。動物やインビトロで見られる証拠からは、大麻の煙が有する変異誘発能力は THC よりも大きいことが示唆され、また、恐らく、出生児への遺伝的欠損の伝達よりも、大麻使用者のがん発現の危険性に大きく相関することが示唆されている。受胎前、あるいは妊娠中に大麻を使用した女性から産まれた子供については、何種類かの稀ながん (小児期非リンパ芽球性白血病、横紋筋肉腫や星状細胞腫) が生じる可能性が大きいことを示唆する症例対照研究も少数ではあるが存在する (Neglia et al., 1991; Robinson et al., 1989, Kuijten et al., 1990)。調査報告に見られる偏りが、調査結果に異なる解釈をもたらした可能性がある。従って、これらの論点に関して更なる調査を行う必要もある。

8.3.2 神経行動学的な研究

大規模な研究である「母親の大麻使用に関するオタワにおける出生前研究 (Fried, 1980; Fried, 1995)」の結果によれば、出生前の子供への曝露がもたらす長期に渡る結果は、どのようなものであれ鋭敏であることが示唆されている。生まれたばかりの新生児と生後 1 か月以内の新生児において、神経系機能と出生前の曝露の間には相関性があるように見える。6 ヶ月と 3 歳児の間では、母親の大麻使用による神経行動学的な結果は見つからなかった (Frief & Watkinson, 1988; and 1990)。しかし、習慣的な大麻使用者から生まれた 4 歳児の子供は、低い言語能力と記憶力を示した。同様の欠陥は学齢に達した子供たちの中にも見られ (Day et al., 1994a; Fried, 1995) また、妊娠中に最も重度の大麻使用者であった母親の子供については、注意力の低下と衝動性の増加が付随的に生じていた。これらの結果は、子宮内での大麻への曝露が成長する子供の精神的な成長にある程度影響を及ぼす可能

性を示唆している (Day et al., 1994b)。そのような関連性の深刻な意味を考えれば、今後の研究によって、そのような可能性についても明らかにしなければならない。

最後になるが、大麻とその成分の胎児性代謝に関する知識は限られているが、そのような知識は子宮内の薬物暴露の影響を明らかにするために重要なものである。新しい方法論、すなわち毛髪分析、胎便分析などが子宮内の薬物暴露を特定し、定量化するために開発されている。子宮内薬物暴露については、もっと適切で客観的な指標を開発する必要があり、また、現在の薬物陽極液 (tetrahydrocannabinol and/or 11-nor- Δ -9-tetrahydrocannabinol) はモニターに使用するのに適切なものではない。

9. 細胞核に対する影響

細胞核と大麻の相互作用に関する大部分の情報は、4種類の効果に係わるものである。すなわち、(1) 高分子合成、(2) 染色体異常、(3) 突然変異誘発性、(4) 発癌性である。この証拠を評価する際には、純粋なカンナビノイド、例えば THC の影響が、大麻の煙を形成する多数の既知 / 未知の複雑な混合物による影響とはほとんど確実に異なることを心に留めておくことが重要である。調査対象となった材料の違いによって、文献の調査結果に見られるいくつかの矛盾点は説明できるかもしれない。

カンナビノイドは通常細胞周期に干渉することができ (Zimmerman & McClean, 1973) DNA、RNA とタンパク質の合成を減少させることもできる (Blevins & Regan, 1976)。最近では、Tahir & Zimmerman (1992) は、THC がラットの培養の細胞において微小管と微小繊維の形成を中断させることができ、それゆえに、細胞分裂、細胞遊走と神経細胞の分化のような多様な細胞性のプロセスを妨げる可能性を示した。もう一つの最近の研究 (Mailleux et al., 1994) によれば、成長因子プレイオトロピン (pleiotropin) の遺伝子コーディングの発現が著しく増加し、一回の THC (5mg/kg) 腹腔内注射後の成体ラットの前脳で検出することができることが示されているが、この所見については更なる研究が必要である。

染色体の破損、削除と染色体分離における他のエラーなど、カンナビノイドが染色体異常を誘発する可能性について、文献的には未だ定説はなく、矛盾した結果が報告されている (Zimmerman & Zimmerman, 1990-91; Chiesara et al., 1983; Piatti et al., 1989; Behnke & Eyler, 1993)。変異原性のためのエームス試験法においては、大麻使用 (マリファナの使用者、及びその煙にさらされる動物における所見によって判断される) と大麻製剤の特定の成分 (あるいは場合によっては大麻の煙の凝縮物) への曝露が、実際に変異原

性の影響を及ぼす可能性については一般的に認められている (Busch et al., 1979; Wehner et al., 1980; Sparacino et al., 1990)。他方、純粋な THC が、このような変異原性の影響を持たないことも報告されている (Zimmerman et al., 1978; Generoso et al., 1985; Berryman et al., 1992)。

実証された大麻の変異原性に基づいて、ある程度の発癌性の危険性が予測される。しかし、大部分の新しい証拠は、大麻喫煙者における上気道あるいは中咽頭癌の症例報告に依存するものであり (Wengen, 1993)、全面的な疫学的研究は行われていない。

この分野の今後の研究においては、以下の領域に焦点を合わせなければならない。すなわち、特に培養された人間の細胞について染色体異常の発生の研究で使用される実験システムと同じシステムにおいて、大麻の煙の縮合物、煙の一部、及び、純粋なカンナビノイドの系統的な比較。大麻とタバコの煙の変異原性の系統的な比較。さまざまな動物モデルにおける大麻の調合剤の発癌性に関する更なる研究。及び、タバコの煙との比較で大麻の煙に関連した癌の危険性に関する疫学的研究である。

10. 免疫系に対する影響

この 10 年間に、動物全体及び組織培養系について大麻と免疫系機能に関する研究が多数行われ、その結果が公表されている (e.g. Hollister, 1988; Friedman et al., 1994)。カンナビノイド、特に THC が、様々な免疫細胞の機能を変化させ、反応を促進させる場合もあれば、抑止させる場合もあることが理解されるようになった。薬の効果のこのような差異は、例えば薬の濃度、薬物送達のタイミング、及び、分析対象の細胞機能のタイプなど実験的な要因に依存する。研究された細胞型と機能の範囲は非常に広い。たとえば、インビトロとインビボ両方のヒトや動物からのマクロファージの形態学的作用、生化学的作用、及び、貪食作用。サイトカイン、プロスタグランジン、及び、免疫反応の他のメディエータの産生と放出。インビトロとインビボにおける B 及び T リンパ球反応。抗体形成。及び、実験的なモデルとヒトの疾病、特にエイズ患者における感染症に対する抵抗力などの多様な現象を含む。

これらの調査全体の結果は、カンナビノイドが免疫調節物質であることを示している。すなわち、生きた対象に投与されるとき、あるいは、細胞培養に添加されたとき、免疫系恒常性を攪乱させる能力をもつ。しかし、免疫系がこれらの薬物に対して、比較的耐性を有することも明らかでもある。それらの影響の多くは、比較的小さく、カンナビノイドが除去された後は完全に可逆的であり、また、精神活性のために必要とされる以上の高濃

度または服用量（インビトロで 10 μ M 以上、あるいは、インビボで 5mg/kg 以上）だけで生じられるように思われる。さらに、免疫調節性の効果は、精神活性の効果を誘導しないいくつかのカンナビノイドによって生じる場合がある。これらの調査結果は、最近報告されたカンナビノイド受容体がこれらの細胞で実証されたとしても、免疫細胞に対するカンナビノイドの影響は、そのような受容体によって独占的に仲介されるだけではない可能性も示唆している。しかし、脳におけるカンナビノイド受容体とかなり異なるマクロファージにおけるカンナビノイド受容体の存在は、カンナビノイドの免疫調節において受容体によって媒介される作用の未知の役割について、更なる研究が必要であることが示唆されている。

残念なことに、大麻喫煙が免疫に及ぼすさまざまな作用が、健康に与える影響については未だに解明されていない。多くの研究によって、THC が免疫調節物質として作用することは明確に実証されている。しかし、微生物、ウイルス、及び、腫瘍への宿主抵抗に関して大麻曝露の影響をテストするように計画された研究については、比較的少数の研究においてのみ動物のパラダイムあるいは人間の被験者が使用されているだけである。いくつかの動物実験では、大麻の煙または THC に曝露されたマウスにおいて、細菌性あるいはウイルス性感染症に対する抵抗力の低下が示されたが、全ての結果に完全な整合性が見られるわけではない。さらに、ほとんどの研究では、使用されたカンナビノイドの服用量を、人間の自己投与レベルと関連づけるのは容易ではない。この点を十分配慮した研究が必要であり、また、その計画、遂行、及び、解釈において、免疫学者、感染症の専門家、腫瘍学者と薬理学者の協力が必要とされることも明白である。

11. 他の器官系に対する影響

11.1 大麻の心血管への影響

大麻のヒトへの作用で最も整合性をもって再生可能なものは、用量依存性頻拍、すなわちハイ（高揚感）の主観的な評価と相関する心拍数の増加である。交感神経と副交感神経のメカニズムは、大麻によって誘発されたこのような頻拍に関係していると見られる。

心拍数の増加は心拍出量の増加につながるが、血圧に対する影響の範囲は末梢抵抗に依存する。大麻によって誘発された心拍数の増加によって、30 パーセント程度心拍出量が増えるかもしれないが、それでも、仰臥位の血圧の増加は通常 10 パーセント未満である。体位性低血圧は実際よりも誇張されることがある。大麻は、四肢で血流を増やすことが示された。

大麻が心血管に急性の影響を及ぼす可能性は、青年期と若年成人では余り考えられないが、彼らの間で大麻使用が蔓延する可能性が最も高い。他方、若い大麻喫煙者の心筋梗塞については、詳細な調査を行う必要があるとの報告も存在する（Choi & Pearl, 1989; Podczeck et al., 1990）。

THC とニコチンの心血管への影響が類似しているため、慢性的な重度の大麻喫煙が心血管系に、タバコ喫煙による長期の心毒性の影響に類似した、より敏感な影響を受ける可能性は残る。さらに、多くの大麻喫煙者がタバコ喫煙者でもあることから、ニコチンとカンナビノイドのそれぞれの影響に関して、有害な相互作用が心血管系に生じる可能性もある。この点については、更なる研究が必要とされる。

マリファナが心臓の負担を増すことによって脅威を受ける症状、すなわち高血圧症、脳血管性の疾患、及び、冠状動脈硬化症の患者等にとっては、心血管への大麻の影響は深刻なものになる場合がある。1960年代の後期、及び1970年代の前半に常習的な大麻使用者であった人々は、現在、様々な心血管性の合併症について最も危険な年齢に達しているが、彼らにおけるこの脅威の深刻さの度合いや有病率はまだ明らかにされていない。

11.2 肝臓と消化管におけるカンナビノイドの影響

ヒトあるいは動物について、カンナビノイドの急性あるいは慢性的使用が肝機能に影響を及ぼす証拠はほとんどないように思われる。動物については、カンナビノイドが腸運動を減少させ、胃排出を遅らせるという十分な証拠が存在する。ただしその結果として、深刻な便秘徴候を生じさせるという証拠はなく、また、通常の使用において、大麻はアルコールの吸収に最小限の影響しか及ぼさない。

大麻の消化器系への作用で最も興味深いのは、理論的及び治療的な側面である。制吐性/抗嘔吐性の作用、及び、食物摂取に関するカンナビノイドの刺激性の作用についても、その作用部位は特定されていない。オピオイドの研究と同様に、分離された腸標本はカンナビノイド受容体の研究において有用なモデルとして利用できるかもしれないし、中枢と末梢の受容体を区別する機会を提供するかもしれない。

12. 治療的な使用

12.1 背景

カンナビノイドの治療への適用の可能性は広範囲にわたるが、これは脳と身体の他の部位でカンナビノイド受容体が広範に分布していることを反映している。カンナビノイド受容体に全く異なるサブタイプが存在することによって、及びアゴニストまたはブロッカーのいずれであっても、これらの受容体への選択的な結合を可能とする新しい化合物の今後の開発によって、選択的な治療法が多くの病気に導入されるものと思われる。いずれ、このような化合物が内在性のカンナビノイド・システムの一つまたはその他の機能に特化して開発されるかもしれない。

鎮吐薬及び抗緑内障薬としてのカンナビノイドの治療応用への可能性は前向きに評価されているにもかかわらず、それらは広く使用されてはならず、臨床的な研究の実施例も限られている。カンナビノイドが他の治療にも使用されることから、その有効性について、さらなる基本的な薬理的、及び、実験的な調査と臨床的な研究を行うべきことが推奨される。

12.2 癌化学療法による鎮吐薬としての有用性

癌化学療法で引き起こされた吐き気のコントロールにおいて、THC がもつ適度な効力と安全性は 1970 年代の後半と 1980 年代の前半に実験により確認されている。その後、ドロナビノール (THC の国際的な一般的名称 [INN : International Nonproprietary Name]) は、上記の症状の徴候に対する補助療法として、いくつかの国でその臨床的有用性が立証されている (Grunberg & Hesketh, 1993)。当初、THC の経口投薬は好ましくない副作用をもたらしていたが、この問題は投与量を以前の処方量の半分とし、ドロナビノールをカプセル化して使用することで改善された。

12.3 エイズ消耗症候群における食欲増進作用

米国のエイズ人口全体のおよそ 16 パーセントが (およそ 14,000 人)、エイズ消耗症候群として知られている進行性の拒食症と体重減少に苦しんでいる。ドロナビノールは、エイズ患者を対象とする十分にコントロールされ無作為化した二重盲検試験の臨床実験 (Plasse et al., 1991) に基づいて、消耗症候群に悩むエイズ患者のための食欲増進薬として米国食品医薬品局によって承認された。別のコントロールされた二重盲検で無作為化した治験が、現在ドロナビノールと酢酸メジュステロール (消耗症候群を治療する際の合成ホルモン) との効力を比較するために行われている。

12.4 他の領域での治療的な可能性

THC が緑内障で増加する眼圧を減少させる効果をもつことは以前から知られていたが、この特徴について治療的な研究が十分行われて来たわけではない。その理由は、THC の使用によって、特に緑内障の犠牲者となることが最も多い老人において、目と全身に長期的な影響が生じることが懸念されたからである。

初期の研究からは、カンナビノイドは鎮痛剤として使用される他の薬物ほど効果的ではないこと、及び、その鎮痛効果は動物に重い副作用を引き起こすような投与量でのみ達成されることが示されている。新たに合成されたカンナビノイドの中には非常に強力な鎮痛剤も見られる。しかし、ヒトに対する鎮痛効果とその副作用の分離が可能か否かについてはまだ確認されていない。これらの化合物についてさらに実験を行うことで、その作用のメカニズムだけでなく、身体の痛みの受容と遮断に関して多様なメカニズムを解明することができると思われる。

動物研究では、THC または他のカンナビノイドを様々な病気の治療に適用できるか否かについて、他の可能性も示されている。しかしながら、ヒトを対象とした研究では、カンナビノイドが抗痙攣薬として、または運動障害の治療法において、あるいは多発性硬化症または喘息の治療に役立つとの立証はされていない。抗うつ剤効果のレポートもあって、患者の中には、本当に大麻を鬱的な症状の「自己治療」に使用している者がいるかもしれないが（Gruber et al., 1997）、この点についてはさらに調査・研究する必要がある。

12.5 大麻の治療上の可能性

上記の THC の治療的な用途は大麻自体の治療上の可能性に関する議論につながったが、この分野についてはほとんど研究は行われておらず、満足できる臨床実験も行われていない。大麻の治療用途の可能性を探るためには、いくつかの科学的問題を考慮する必要がある。複数のタイプの臨床研究と前臨床研究に必要とされる大麻の調剤の標準化、化学物質投与の手段としての喫煙の研究に固有の困難さ、コントロールされた治験において実験の被験者と患者が容易に特定することのできない偽薬「タバコ」の必要性、他のカンナビノイドや他の治療薬と大麻喫煙を比較してその効能を研究するのに必要な多数の患者、及び大麻喫煙と喫煙に適した形態の他の構成要素の使用を回避できる代替的な送達システムの

使用の可能性を考慮する必要がある。さらに、大麻の管理方針に係わるそのような研究が、もっと幅広い意味を含むことも慎重に考慮する必要がある。

13. 大麻と他の薬物との比較

1995年に大麻に関する当時の知識水準のレビューを作成した専門家グループは、健康への大麻の既知の影響と、アルコールやタバコ/あへん剤など精神活性効果を有するさまざまな合法・非合法薬物の健康への危険性との比較を試みたセクションを草案に含めた。

しかしながら、そのような比較の信頼性と公衆健康における意義については疑わしいものがある。ある薬物のユーザは他の1つ以上の薬物を使用している場合もあり、その使用全体のリスクは、個々の薬物の使用に係わるリスクと同じ、又は、そのリスクの合計になるというわけでもない。そのうえ、薬物使用に関わる危険性も、共同体の中での薬物使用の社会的/文化的背景、政治的/経済的背景、様々な精神活性物質の入手可能性、調薬と服用量、投与の経路、使用の頻度、および関連したライフスタイルなどの要素によって強く影響を受ける。大麻使用のリスクの量的側面は信頼できる疫学的研究の欠如によって大部分が不明であり、したがって、そのような比較は科学的であるというよりは推論的になり勝ちである。

さらに、多年にわたって定期的に大麻を使用する者の人口的比率は、現在アルコールまたはタバコを使用する者の比率と比較してはるかに少ないが、大麻による公衆衛生に対する危険性の程度は、単にそのような表面的な状況に基づいて判断されるため、アルコールまたはタバコが与える危険性よりも低く評価される傾向がある。しかし、ほとんどの大麻使用者は、他の薬物の使用者でもある点は強調されねばならない。複数の薬物使用のリスクが加算的であるという可能性を否定する先験的な理由は全くない。従って、公衆衛生の観点からは、大麻を含むすべての薬物の使用から生じる総合的なリスクを評価する方がもっと効果的であろう。

さらに、大麻使用が発展途上の社会の公衆衛生に及ぼす深刻性は、調査不足のために、実際にはアルコールやタバコの危険性ほどには理解されていない。そのような社会の住人について、精神活性物質の使用の影響を調査・比較しても、そのデータの有効性は限られている。

14. 要約

大麻使用の急性の健康影響

大麻使用の急性効果は長年認識されているが、最近の研究は、以前の調査結果を確認し、進展させた。これらは次のように要約されるであろう。

- ・大麻は関連するプロセスを含め、認知発達（学習の能力）を障害する。学習と回想の両方の期間で大麻が使用されるとき、以前学習した項目の自由な回想はしばしば損なわれる
- ・大麻は、幅広い種類の作業（自動車運転など）、注意の分配、及び多くのタイプの作業課題における運動神経を損なう。複雑な機械に関わる人間のパフォーマンスは、大麻に含まれるわずか 20mg の THC の吸引後、24 時間にわたって損なわれる可能性がある。大麻に酔って運転する人々の中には自動車事故のリスクが増加する。

大麻使用の慢性的な健康影響

大麻の慢性使用は以下を含む追加的な健康被害を引き起こす

- ・注意と記憶のプロセスに関する様々なメカニズムで、複雑な情報の組織化と統合を含む認知機能の選択的障害
- ・長期間の使用は、より大きな障害につながる恐れがあり、使用を中止しても回復しないかもしれない
- ・大麻の制御不能で過剰な使用に特徴付けられる大麻依存症の進展は、恐らく慢性の使用の中に存在するであろう
- ・大麻の使用は統合失調症患者の病状を悪化させるかもしれない
- ・気管と主要な気管支の上皮の損傷は長期の大麻喫煙で引き起こされる
- ・気道の損傷、肺の炎症、および長期の間の持続的な大麻の消費からの悪影響に対する肺の防御力の低下
- ・重度の大麻使用は、禁煙群と比べてより高い慢性気管支炎の兆候の蔓延とより高い急性

気管支炎の発生に関係している

- ・大麻使用は妊娠中に胎児の発育における出生時の体重減少に通じる障害に関連している。
- ・より多くの研究がこの領域で必要だが、妊娠中の大麻使用は出生後のまれな形態のがんの危険性につながるかもしれない。

開発途上国における大麻使用の健康影響の結果は、限定的な非体系的調査のため、大部分が未知であるが、これらの地域の住民の個人への生物学的影響が、先進国で観測されたのと実質的に異なると予測する理論的根拠はない。しかし、他の結果は国の文化的、社会的な違いによって異なるかもしれない。

カンナビノイドの治療目的使用

いくつかの研究は、癌やエイズなどの病気の進行期における悪心嘔吐にカンナビノイドが治療効果を示した。ドロナビノール（テトラヒドロカンナビノール）は米国で10年以上にわたり、処方箋で入手できる。カンナビノイドの他の治療用途は制御された研究で示されており、喘息と緑内障の治療、抗うつ剤、食欲増進薬、抗けいれん薬としての用途を含んでおり、この分野の研究は続けるべきである。例えば、胃腸の機能へのカンナビノイドの効果の中核と末梢のメカニズムの更なる基本的な研究は、悪心嘔吐を軽減する力を進歩させる可能性がある。THC と他のカンナビノイドの基礎的な神経薬理学の更なる研究が、より良い治療薬の発見を可能とするためにも必要である。

15. 将来の研究のための提言

身体的、精神的な機能への大麻の影響に関する情報は、使用の範囲とパターンに関する知識と同様に大いに増えている。しかし、人間の健康影響に関する臨床的、疫学的な研究、化学と薬理学、そして、カンナビノイドの治療的な使用の研究を含むいくつかの重要な領域には、まだ一層研究する必要がある。さらに、大麻使用の健康影響の結果に関する知識には重要な差がある。今後の調査のための最も緊急の問題点を以下にまとめる。

15.1 臨床的、疫学的研究

特に開発途上国の大麻使用の結果として起こる問題のパターンに関して、より多くのデータが必要である。そのような調査はこれらの国での単純化された比較可能な方式の集積データ、異なる国で集められた情報を比較できるより大きな使用能力の利益を得るであろう。わずかな国にしか、大麻使用パターンのコホート研究がなく、それは大麻使用の博物学と消費のすべてのレベルでの大麻使用の始まりと中止の理由を評価するために重要なものである。また、大麻問題、アルコールおよび他の向精神物質の使用に関する問題を持つ人と持たない人の経験を比較する症例対照研究も必要である。

大麻使用と統合失調症や他の重大な精神障害との関係を調査する比較対照試験の必要性がある。特に、統合失調症患者に、大麻使用の中止が彼らの治療の結果を改善するかどうかを見る介入研究が必要である。

大量の大麻使用から生じるかもしれない、生じないかもしれない無動機症候群では、十分な研究しか行われていない。たとえ大量の大麻使用が、時折学校や仕事の成功への意欲低下に関わっているとしても、そのような症候群が存在するのかどうかは明確ではない。また、一部の大麻使用者に見られる意欲低下が、他の精神活性物質の使用のためであるかどうか、またそれが大麻使用に勝るかどうかを明らかにする新たな研究が必要である。意欲低下が心理学的な問題にどう関連するかは未知であり、さらなる研究を必要としている。

大麻の慢性と残留の効果の研究も必要である。人の慢性的な大麻使用の薬物生体反応学は十分に記述されておらず、この知識の不足のために、血液や他の流体中の薬物の濃度と観察された影響とを関連づける研究者の能力は制限されている。

大麻依存の広がりとその結果は更なる研究を必要とする主要な領域である。大麻依存症の臨床的特徴と使用者の停止を助ける介入への応答の研究のため、より良い概要説明の必要性がある。

出産年齢の初期の高い使用率を考慮した、大麻使用者の生殖力への影響の更なる研究が必要である。不妊の研究をする研究者は、大麻使用の影響を調査することを奨励されるべきである。加えて、子宮内で受ける問題の重要性を考慮し、特に早産児の胎児性代謝のより多くの研究が必要である。もう一つの優先事項は、母親の大麻使用と小児期ガンの症例対照研究の反復である。

呼吸機能と呼吸器疾患に関する大麻の影響の更なる臨床的、疫学的調査が必要である。大麻が肺の悪性腫瘍の危険性に影響を及ぼすかどうか、そして、それが使用のどんなレベルで起こるかもしれないか示すためにより多くの研究が必要である。加えて、動物とヒト

の肺組織病理研究のむしろ別の結果をはっきりさせるため、より多くの研究が必要である。

大麻の免疫学的機能への効果のより臨床的で実験的な研究が必要である。将来の研究は、カンナビノイドが誘発した免疫抑制と病原菌や腫瘍に対する変えられた宿主抵抗性の関係を確立し、宿主免疫や正常な免疫反応の制御においてカンナビノイド受容体の役割を調査することを目的としなければならない。カンナビノイド受容体と非受容体イベントを含む、免疫作用の原因である分子構造に関してより多くの明瞭さもまた捜されなければならない。

慢性の大麻使用が心血管系に好ましくない影響を及ぼす可能性は疫学的な機能において優先しなければならず、大麻の吸引は心血管疾患の深刻な危険として知られているタバコの煙と性質的に類似していることが知られている。1970年代初期に使用を始めた大麻使用者の一群が現在心血管疾患の最大の危険な時期に入っているという事実は、心血管疾患と大麻使用の症例対照研究を実行することが時宜にかなっていることを示唆する。

しばしば、大麻使用の危険性は、アルコールやタバコ等のような他の薬物と比較される。しかし大麻使用の健康リスクを評価する科学的知識は、これらの向精神物質のもとで行われた膨大な研究と比べて、該博でなく確実ではない。さらに、適切な比較を可能にするための、事故やその他の原因による大麻関連の死亡の研究は不十分なものしかない。大麻と他薬物のより相対的な疫学的研究が、これらの物質に関連する死亡と疾患の危険性を使用の異なるレベルで評価するために必要である。

15.2 化学、薬学と生理学

研究の計画と立案への確実なアプローチは、いくつかの領域で大麻の作用の理解を向上させる。たとえば薬理学的研究は、大麻製剤の種類がヒトと動物にどの程度まで違った影響を及ぼすかどうかを理解するため必要である。単に1回の服用の効果を調べるよりはむしろ、用量反応関係を解明することに注意を払う必要がある。大部分の作用の用量反応関係が、異なる種の間でどう変化するかについてより多くの情報が必要である。1種類の定められた毒性について動物のどれぐらいの用量がヒトのどれぐらいの用量に相当するか、2つの種の研究において比較を確実にするために更なる研究が必要である。

ヒトの生理学において大麻の作用に関するいくつかの重要な研究問題は、あいまいなままである。たとえば、大麻の食欲増進薬としての働きや抗嘔吐作用は、知られていない。もう一つの高い優先事項は、内在性カンナビノイド・システムの生理的役割を確認することである。また、いくつかの将来的な研究は、内在性カンナビノイドとグルココルチコイ

ド（副腎皮質ステロイド）の間で特定の相互作用が起こるかどうかについて確証することに向けられなければならない。これには、化学者、神経化学者と分子生物学者による多面的な努力を必要とする。方策は、追加的な内在性カンナビノイドの同定、選ばれた薬理特性によるアナログの合成と遺伝子操作をしたカンナビノイドレセプターが欠けている実験動物の発生を含む。内在性カンナビノイド・システムが神経伝達物質システムの全ての必要条件を満たすかどうかについて明らかにすることが必須である。

血液や他の流体中のTHC濃度と生じる行動異常の程度との関係を測る多少の努力がなされている。この作業は難しいが、濃度—効果関係をアルコールのためにされたのと同じくらい明確に定義することを目的として努力を続けられなければならない。

大麻使用による実施効果に敏感な、特定の日常の機能の複雑さを反映する（すなわち、運転、学習、論理的な思考）比較対照試験のための認知、精神運動性のテストの更なる発展も、今後の研究を必要としている。

大麻使用の健康影響に関する WHO 専門家作業部会

1995 年 5 月 22 - 24 日、ジュネーブ

参加者リスト

Dr Robert Ali 薬物アルコール審議会 治療センター オーストラリア、アデレード

Dr S. M. Channabasavanna 国立精神衛生神経科学研究所 インド、バンガロール

Dr William Corrigan 依存症研究財団 カナダ、トロント

Dr Wayne Hall ニュー・サウス・ウェールズ大学 国立薬物アルコール研究センター オーストラリア、ケンジントン

Dr Christine R Hartel 米国立薬物乱用研究所 (NIDA) 米国、ワシントン D.C.

議長 Dr Harold Kalant 依存症研究財団 カナダ、トロント

Dr Billy R Martin バージニア医科大学 薬物依存研究科 米国、リッチモンド

Dr Mehdi Paes Ar-Razi 病院 モロッコ、サレ

Dr Reginald Smart 依存症研究財団 カナダ、オンタリオ

別機関の代表

Dr Kalman Szendrei 国連薬物統制計画 (UNDCP) オーストリア、ウィーン

事務局員

Dr Mario Argandoña PSA 治療・ケア部門

Dr Andrew Ball PSA 治療・ケア部門

Dr Pia Bergendahl PSA

Mr Hans Emblad PSA

Mr Tokuo Yoshida PSA 規制・管理部門

大麻使用の健康影響に関する WHO 専門家作業部会

1995 年 5 月 22 - 24 日、ジュネーブ

背景報告書

Beardsley PM, Kelly TH *Acute effects of cannabis on human behaviour and CNS function: update of experimental studies*

Channabasavana SM, Paes M, Hall W *Mental and behavioural disorders due to cannabis use*

Chesher G, Hall W *The effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems*

Hall, W *Assessing the health and psychological effects of cannabis use*

Hall W, Johnston L, Donnelly N *Epidemiological evidence on patterns of cannabis use and their health consequences*

Hall W, Room R *A comparative appraisal of the health and psychological consequences of alcohol, cannabis, nicotine and opiate use*

Hartel CR *Medical uses of marijuana*

Hutchings DE, Fried PA *Cannabis during pregnancy: neurobehavioural effects in animals and humans*

Klein TW *Cannabis and Immunity*

MacPhee DG *Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature*

Martin BR, Cone EJ *Chemistry and Pharmacology*

Murphy LL *Cannabis effects on endocrine and reproductive function*

Smiley A *Marijuana: on road and driving simulator studies*

Solowij N *The long term effects of cannabis on the central nervous system I. Brain function and neurotoxicity*

Solowij N *The long term effects of cannabis on the central nervous system II. Cognitive functioning*

Tashkin DP *Cannabis effects on the respiratory system: review of the literature*