

# 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**

# 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。最近では、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、ハシュシュ、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%、大麻樹脂であるハシュシュでは 20% およびハシュシュオイルでは 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、気分が高揚し多幸福感を感じる場合と、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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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. 統合失調症, うつ病の発症リスクの増加 (特に, 若年からの使用はハイリスク)
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, 数カ月または数年の間, 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, 喫煙に関連する慢性的な咳) 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ける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与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とされる。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、 $\Delta^9$ -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、精神病的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ったとされる。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、大麻は統合失調症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 $\Delta^9$ -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動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>。

Blano 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 カ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らる危険性は、大麻未使用群と比較して 117.9 倍とされる<sup>7B)</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 カ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, Kyprianidou 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 Arztebl Int* 106 : 464-467, 2009
  - 41) Marenmani 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, Rebellon 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, Ruffal 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, Liebrechts 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 marijuana : 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

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)  
編集 「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  
発行人 槇内千一

---

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

---

印刷・製本 三報社印刷(株)

---

**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。