

# PREVENTION No.264

平成26年9月18日開催

## 危険ドラッグの有害作用:依存性と毒性

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 船田 正彦 先生

「危険ハーブ(いわゆる脱法ハーブ)」の乱用による意識障害や呼吸困難等により、救急搬送されるケースや交通事故の発生等が頻発し、大きな社会問題となっている。「危険ハーブ」の多くはカラフルなイラストやロゴが貼付された製品であり、お香やハーブなどと偽装して販売されている。この危険ハーブは、細かく刻まれた乾燥植物片に危険ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)が混ぜ込まれている製品であり、混在する薬物が様々な健康被害の発生に関わっている。製品より検出される成分としては、大麻と類似の作用を示す「合成カンナビノイド」および覚醒剤と類似の作用を示す「カチノン系化合物」が確認されている。

合成カンナビノイド:大麻の精神活性成分である $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール( $\Delta^9$ -THC)と類似の作用を示す合成化学物質である。この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。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いる。合成カンナビノイドの中でも、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体に対して選択的に作用を示す薬物は、鎮痛作用や食欲増進等の作用を有するが、重篤な有害作用として精神作用や薬物依存性といった問題がある。こうした有害作用の無い合成カンナビノイドとして、カンナビノイド CB<sub>2</sub> 受容体に選択性の高いリガンドもしくはカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬が医薬品として期待されている。カンナビノイド受容体に対する作用薬および拮抗薬の探索過程で多くの合成カンナビノイドが合成され、研究開発が進んでいる。現在までに、製造された合成カンナビノイドは、作用まで判明しているものだけでも 100 種類以上と、非常に多種の合成カンナビノイドが存在している。こうした合成カンナビノイドのなかには、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体に対して選択性が極めて高い薬物が存在しており、 $\Delta^9$ -THC より強力な作用を示すことが判明している。こうした作用の強力な合成カンナビノイドに目を付け、ヒトに乱用させることを目的として製造および販売する不届きものが横行しているのが現状である。

代表的な危険ハーブである 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。JWH-018 は大麻と類似の無動状態および体温下降等を示すが、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ため、2012 年より「麻薬」として規制された。こうした規制に伴い危険ハーブに混在する合成カンナビノイドについては、JWH-018 と類似した化学構造を有する JWH-122、JWH-210、AM-2201、AM-1220 などが多く検出されている。最近では、JWH-018 と構造が異なる RCS-4、AM-694、JWH-250、JWH-203、APICA などの新規の

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。

危険ハーブ乱用によって発現する症状に関しては不明な点が多いが、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、頻脈や痙攣を引き起こすケースが報告されている。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。また、意識障害、呼吸困難、痙攣などにより救急搬送される場合も多い。合成カンナビノイドを含む製品の長期使用では薬物依存症に陥る場合がある。8 ヶ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ケースがある<sup>8)</sup>。同様に、合成カンナビノイドを含む製品を3~6ヶ月程度使用した場合、断薬により退薬症候の発現を伴う身体依存が形成される可能性が示唆されている。こうした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。

カチノン系化合物: 危険ハーブに含まれる化学物質としては、合成カンナビノイドが主流であるが、覚醒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。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。カチノン系化合物については、粉末で「バスソルト」、「フレグランスパウダー」、「植物活性薬」などと偽装されて、販売されている場合もある。海外では、mephedrone および MDPV は粉末状のバスソルト(入浴剤)として販売されており、その強力な興奮作用に基づく暴力事件の発生との関連性が示唆されている。カチノン系化合物は、覚せい剤や合成麻薬と称される MDMA と類似の構造を有し、脳内ドパミン神経系の制御等を通じて中枢興奮作用、陶酔感を示すとされる。こうした薬物が混在した製品を乱用することを契機に、薬物乱用が止まらない、薬物依存症に陥る危険性は極めて高いと考えられる。

細胞毒性: 合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の細胞毒性に関して、マウス初代神経培養細胞を利用した毒性試験を行っている。マウス初代神経培養細胞に合成カンナビノイドを含む危険ハーブ成分を添加したところ、わずか 2 時間後に細胞数の減少と神経線維の断絶および消失が確認され、非常に強力な細胞毒性を示した。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。同様に、カチノン系化合物である MDPV もしくは  $\alpha$ -PVP を含む危険ハーブ成分を添加したところ、24 時間後に細胞数の減少と神経線維の断絶および消失が確認され、強力な細胞毒性を示した。カチノン系化合物は、合成カンナビノイドと同様に強力な毒性を有することが明らかになっている。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、危険ハーブ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。

包括指定: 合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物は、数多くの類縁化合物が合成されていることから、特定の薬物を規制しても、構造の一部が異なる別の薬物が登場するため、規制が追いつかない「いたちごっこ」の状態が続いている。こうした状況を打破するためには、既に有害作用が確認されている危険ドラッグの化学構造に着目して、それと類似構造を有する化合物を一括で規制する「包括指定」の導入が必要であると考えられていた。合成カンナビノイドとして naphthoylindole 誘導体などが多く検出されていることから、基本骨格の同定や構造各部位における炭素数や置換基の差異に着目した構造活性相関の検討が続いている。その過程で、3-(1-naphthoyl)indole 構造に着目した解析が実施され、特定の位置における一直鎖状アルキル基(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> 基等)、

末端のハロゲン基(F, Cl, Br, I)など、様々な置換基の組み合わせを含んだ化学物質 700 種類以上を包括的に規制した。同様な手法により、カチノン系化合物においても 400 種類以上を包括的に規制した。今後は別の構造を有する化学物質が出現してくる可能性が懸念されるが、別の化学物質においても、その流通実態から基本構造を同定し、「新たな化学構造に着目した包括指定」を実施することで迅速に対応していく必要がある。

今後の課題: 蔓延する危険ハーブに含まれている化学物質は「合成カンナビノイド」や「カチノン系化合物」などを中心に刻々と変化している状況である。今後は別の構造を有する化学物質が出現してくる可能性が懸念されるが、別の化学物質においても、その流通実態から基本構造を同定し、「新たな化学構造に着目した包括指定」を実施することで迅速に対応していく必要がある。一方、規制を強化しても危険ドラッグの蔓延が止まらない原因として、薬物依存の問題がある。危険ドラッグの蔓延を食い止める重要な対応として、危険ドラッグ乱用が止まらない薬物依存症に対する治療システムを充実させることが急務である。