

## 大麻使用障害の治療

—他物質の使用障害との違い—

橋本 望\*

抄録：本稿では、大麻とその治療に関する研究とエビデンスを示す。精神病症状との関連が強い種類の大麻が流通していることが示されており、精神科急性期治療に現れる初回エピソード精神病の患者の中には、大麻使用障害を持つ人が増してくる可能性がある。大麻誘発性精神障害をきたした者は、その後高い率で統合失調症を発症するため、その治療に関しては一般精神科医の果たす役割も大きい。大麻が合法化される国や地域が増えているという世界の潮流の中で、大麻使用障害を持つ人には大麻使用を擁護したい気持ちが強い。そのため、治療において動機づけが肝要である。最後に、当院における大麻使用障害を持つ人に対する治療の流れを提示する。今後は、わが国でのさらなる実態調査と、治療現場に合わせた診療体制づくりが期待される。

精神科治療学 35(1); 51-57, 2020

Key words : *cannabis use disorder, first-episode psychosis,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol, schizophrenia*

## I. はじめに

筆者は、日本で、今後大麻の問題が大きくなるかと予測する一人だ。松本<sup>12)</sup>が指摘するように、危険ドラッグの流行が収束する中で、危険ドラッグ乱用者とその使用に見切りをつけて元の大麻使用に戻っていく様子を、筆者自身の目でも見てきたからだ。2018年度の全国実態調査<sup>13)</sup>において、物質関連精神障害患者における大麻の生涯経験率は30.3%で、増える傾向にある。米国において、「週1, 2回の大麻吸引がリスクを伴う行動である」という認識を持つ若者(12~17歳)は、2007年に

は54.6%であったが、2013年には39.5%と大きく減少しており、大麻使用はますますノーマライズされている。この影響は、確実に日本の若者にも及ぶと筆者は考える。しかしながら、大麻使用障害(cannabis use disorder: CUD)の実態についてのわが国の研究は限定的である。自発的に治療を受ける者も少ないため、治療に関する研究もほとんどないに等しい。

本稿では、大麻とその治療に関する研究とエビデンスを示す。大麻と精神病症状との関連は以前よりも強くなっており、精神科急性期治療に現れる初回エピソード精神病(first-episode psychosis: FEP)の患者の中には、CUD症例が増える可能性がある。最後に、筆者が考える大麻使用障害を持つ人に対する治療の流れを提示する。

The treatment of cannabis use disorder: The comparison with other substance use disorders.

\*岡山県精神科医療センター

〔〒700-0915 岡山県岡山市北区鹿田本町3-16〕

Nozomu Hashimoto, M.D.: Okayama Psychiatric Medical Center, 3-16, Shikatahon-machi, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama, 700-0915 Japan.

## II. 医療者が知っておくべき知識

### 1. “大麻”は均一なものではない

大麻は、104種類ものカンナビノイドを含んでいる。その中で、 $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (以下, THC) と cannabidiol (以下, CBD) の二つが重要な物質である。THCは、多幸感や精神症状などを引き起こす精神作用物質である。一方、CBDはTHCの作用を緩和させる神経保護作用がある。CBDのみの使用で多幸感がもたらされることはまずない。THCとCBDの比率が精神症状と相関する<sup>14)</sup>。したがって、ある人が安全と考える“大麻”は、他の人が考える“大麻”とは全く異なるものかもしれない。大麻に含まれるTHCの濃度が、年々高くなってきていることが指摘されている。昔の世代が使用していた“大麻”と現在流通している“大麻”は、似て非なるものだ。ベン・コートは、“大麻”の合法化は、“THC”の商業化を意味しており、様々な問題をはらんでいることを指摘している<sup>6)</sup>。コロラド州では、1996年には大麻のTHCの平均濃度は5%以下であったが、現在大麻のTHC平均濃度は30%であり、THC濃度が98%に凝縮されたものまでであるという。企業が利益のために精神作用物質の濃度を操作する危険性は、わが国においてストロング系缶チューハイの人気によって缶チューハイ市場が拡大している様子から容易に想像できる。

### 2. 大麻と統合失調症

1980年代から、大麻と統合失調症との関連が研究されてきた。多くの研究が相関関係を示したが、実際に統合失調症を引き起こすかどうか注目されてきた。メタ分析は、大麻使用が精神症状の発症を2.70年早めることを示した<sup>11)</sup>。そのような中、統合失調症に対する自己治療として大麻使用が増すという考えは、否定されつつある。大麻を全く使用しなくても統合失調症になることもあるし、精神症状をきたさずに多くの人が大麻を使用しているのも事実である。これは、喫煙と肺がんとの関係と同じようなもので、大麻使用は、統合失調症発症のリスク因子の一つと考えるのが妥当で

ある。

統合失調症発症のリスクに影響を与えるのが、使用頻度、開始年齢、大麻の種類である。18歳時に大麻使用頻度が50回以上の人は、使用しない人と比較して、統合失調症の発症リスクは6倍だった<sup>1)</sup>。また、15歳までに大麻使用を開始した者と、18歳までに大麻使用を開始した者が26歳までに精神症状を呈するオッズ比は、それぞれ4.5、1.6であり、早期暴露が精神症状のリスクを高める<sup>3)</sup>。大麻の種類に関しては、上述したように、CBDを含まない大麻はより精神病誘発作用が高い。南ロンドンにおけるFEPの24.0%の患者において、CBDを含まないスカンクと呼ばれる形態の大麻の吸引が原因であったとする研究がある<sup>7)</sup>。南ロンドンにおいて、統合失調症罹患率が1965年と比較して倍増しており、その原因として、高力価の大麻使用の増加が考えられている<sup>4)</sup>。

つまり、大麻が急性の精神症状を引き起こすこと、統合失調症の治療転帰を悪化させること、そして統合失調症の発症リスクであることに、疑いの余地はない。大麻を若年から使用すること、高い使用頻度、THC/CBD比の高い種類が、さらにそのリスクを高める。

## III. 当院における危険ドラッグ症例の経験

危険ドラッグの多くは、合成カンナビノイド (synthetic cannabinoids : SC) だった。そのカンナビノイド受容体への親和性の違いから、SCは大麻とは似て非なるものといえることができるが、同じ受容体への作動薬として参考になる部分もあるだろう。大麻に比較的少なく、SCに特徴的な症状としては、焦燥、痙攣、高血圧、嘔吐、低カリウム血症であるが、その他の症状はおおよそ共通すると考えてよい<sup>8)</sup>。筆者は、2011年11月から2013年3月までに当院へ入院した危険ドラッグの急性中毒、あるいは精神病性障害と診断された14症例 (男性12人；女性2人) について、調査を行った。年齢の中央値は28歳 (範囲19~44歳)、危険ドラッグ乱用平均期間は24.7ヵ月、尿中乱用薬物検査を9名で施行し、2名がカンナビノイド陽性であった。13名が他の薬物の乱用経験者であり、12名が大麻、

4名が有機溶剤, 6名が覚せい剤, 3名がコカイン, 1名がMDMA, 1名が鎮咳薬の乱用であった(重複あり)。すべての症例で意識変容, 知覚変容, 思考障害, 感情の平板化, 不安, 焦燥, 困惑, 高揚気分, 妄想(誇大, 追跡, 注察, 被害), 幻聴, 幻視, 集中力の低下, 情動障害, 興奮のいずれかの精神症状を認めた。入院期間は9名が30日未満, 5名が30日以上で, 8名が隔離室の使用を要した。治療内容は, 5名で点滴加療, すべての症例で抗精神病薬 olanzapine, risperidone, quetiapine, levomepromazine いずれかの投与を受けていた。最大投与量の平均は chlorpromazine (CP) 換算で, 703mg と高用量だった。5名が, 急性症状消退後に, 依存症治療プログラムを受けた。治療転帰については, 治療中断5名, 治療継続9名, 4名は就労, 4名は社会参加なし, 3名は民間回復施設であるダルクへ入所した。6名に危険ドラッグの再使用を認め, うち3名はそのために再入院となった。退院後平均10ヵ月が経過した時点で, 明らかに統合失調症を発症したと考えられたのは1名のみであった。治療継続の9名は, 全員抗精神病薬の処方継続し, 平均投与量は CP 換算 564mg と減っていた。

この頃, 筆者は次のような臨床疑問を抱いた。危険ドラッグ誘発性精神病性障害に対してどのような抗精神病薬を選択し, どのくらいの期間治療を継続すべきなのか? 2005年のデンマークの研究<sup>9)</sup>, 2013年のフィンランドの研究<sup>10)</sup>にて, 大麻誘発性精神病性障害の診断で入院加療された患者が退院後8年以内に統合失調症圏の診断に移行した率は, それぞれ, 48.6%と46.0%と高い率であることが示された。これらのことから, 筆者は, 大麻使用は, 統合失調症への脆弱性を予測する「リトマス試験紙」のようなものではないかと考えるようになった。すなわち, 大多数の人が精神病症状をきたさない比較的“安全”と言われる大麻で精神病症状をきたすということは, そもそも統合失調症に対する脆弱性を示していると考えられる。

#### IV. 大麻誘発性精神病性障害から統合失調症圏への移行に関する最近の研究

上に示した研究以後も, 物質誘発性精神病性障害から他疾患へ高い率で病名が変更になることが示されてきた。50の研究のメタ分析<sup>15)</sup>は, 物質誘発性精神病性障害から25%が統合失調症へ病名が変更となったことを示した。その中でも大麻誘発性精神病性障害における統合失調症への診断移行率は34%であり, 幻覚剤26%, アンフェタミン22%, オピオイド12%, アルコール10%, 鎮静薬9%と比較して, 最も高かった。デンマークにおける6,788人(大麻1,492人)の物質誘発性精神病性障害から統合失調症スペクトラム症への病名移行率の調査<sup>19)</sup>においても, 大麻では47.4%と最も高い率であった。病名移行へのリスク要因としては, 年齢が16~25歳と若年であること, 男性であること, 自傷行為を認めることが特定された。

なぜ, これだけ大麻誘発性の FEP において特に統合失調症への診断移行率が高いのだろうか。カンナビノイド受容体が統合失調症発症の過程に関与するのだろうか, これは今後の研究課題であろう。自己治療仮説は, 苦しい精神病症状を緩和するために大麻使用が増えるとするものだが, もしそうであれば, 精神病症状を緩和する CBD 優位な大麻を選択するはずである。しかし, 前述の通り, 精神病症状を呈している人ほど THC 優位な大麻を選択していることから, 自己治療仮説は積極的には支持できない。

いずれにせよ, これらの研究は, 精神病性障害になって初めて治療に訪れることが多い CUD 患者は, その後の治療において, 統合失調症と CUD との二つの診断を持つ重複障害 (dual diagnosis) 例としての治療が必要となることを示唆している。

#### V. 一般精神科医療の中で治療すべきか? 依存症専門医療の中で治療すべきか?

精神病症状を呈して治療に現れた CUD 患者は, まず一般精神科医療チームの治療を受けることになる。尿検査や本人・家族の申告により CUD が



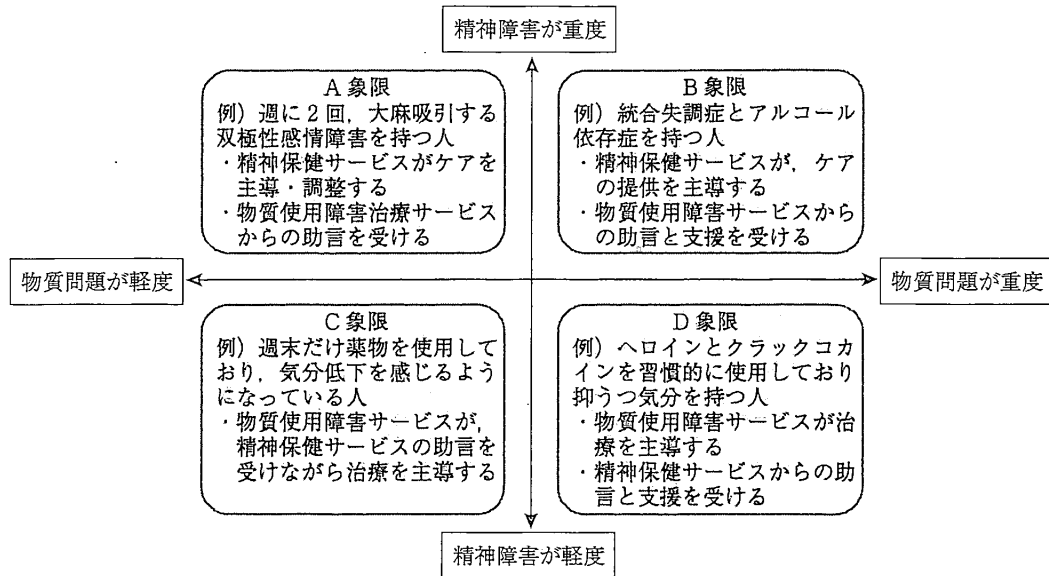


図1 重複障害を持つ人の物質使用問題とメンタルヘルスの問題の4象限モデル (Department of Health : Dual Diagnosis Good Practice Guide. UK, 2002. の資料から筆者改変)

明らかとなれば、次はどうすべきか。病院に依存症専門の病棟があれば、精神症状の消退後に転棟となり、物質再使用予防のための治療プログラムへ参加するかもしれない。これが理想だが、現実には、そううまくいかないことも多い。理由は三つある。一つは、依存症専門病棟もなければ、依存症チームもない精神科病院がまだ多く存在していることである。二つめは、CUDを持つ人の特徴として、大麻に対する肯定的なイメージが強く、精神病症状を呈して入院した事実があるにもかかわらず、「今回は運が悪かっただけ」、「みんな問題なく大麻を使用している」、「大麻はお酒よりも安全」、「お酒と一緒に使ったから今回は変な症状が出ただけ」と様々な理由を述べて、大麻使用を合理化しようとするものである。たしかに、大麻使用者の周りには問題なく大麻使用を続けている人も多だろう。「お酒より安全」というのもあながち間違いとまでは言えない。前述したように、ほとんどの人が精神病症状を呈さずに使用可能であるのに、精神病症状を呈したということは、それだけ精神病への脆弱性を持つ可能性があるということ。これを大麻使用を肯定する人に理解してもらうことはなかなか難しい。このように、たとえ精神病症状を呈して入院を要したCUD患者であっても、そ

こから依存症治療チームによる治療を受けることへ動機づけるのはすぐには難しい場合が多い。三つめの理由は、一般精神科医療と依存症専門医療の間での協働の難しさである。重複症例の中にはいわゆる困難事例も多いことから、お互いに押し付け合いの形になる場合がある。精神病症状が強い場合には、一般的な精神症状の緩和を十分行ってから依存症治療を開始することを、依存症治療側は期待する。一方で、一般精神科医療側は、大麻使用が軽減しないと精神病症状を繰り返すことから、依存症治療を早く受けることを期待したり、あるいはCUD患者にどう対処していいかわからなかったりすることがある。

これらの問題は、英国においても解決されていない課題である。その中でも、重複障害症例への対応についての取り組みは今も続いている。英国では、危機介入、アウトリーチ、綿密なモニタリング、必要な時の入院加療などのインテンシブな介入を要することを理由に、精神病症状が重篤な重複障害事例は、一般精神保健サービスが主体となるべきとされている<sup>10)</sup>。そのために、一般精神保健サービスの治療スタッフが、スクリーニングと特定、包括的アセスメント、動機づけ介入、リラプスプリベンション（再発防止）を提供するの

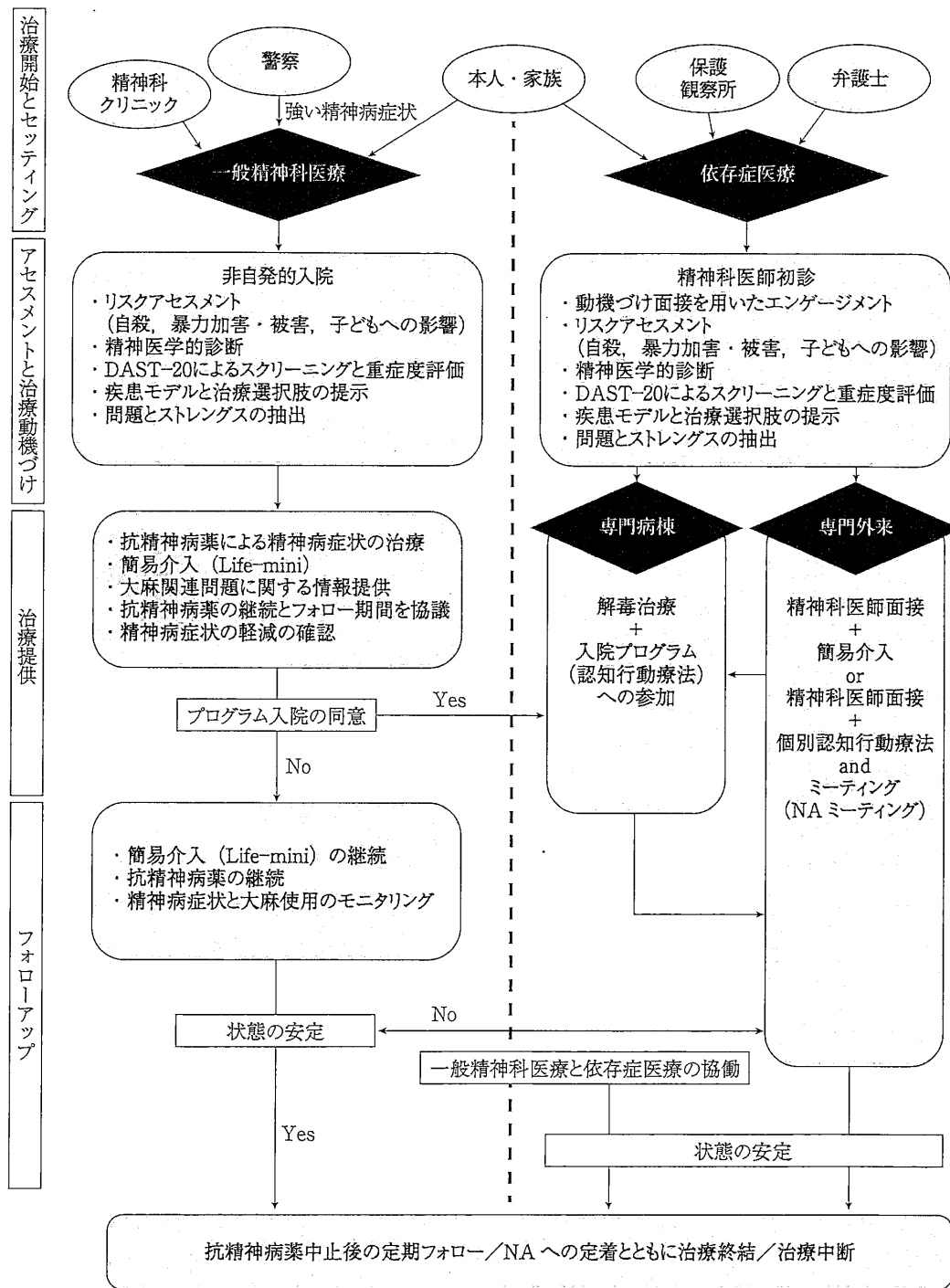


図2 大麻使用障害に対する治療の流れ (岡山県精神科医療センター vers1.)

に必要な能力に関するフレームワークが整理されている。ただし、このことは、依存症治療チームの役割がないと言っているわけではない。

重複障害を持つ人は、物質使用の問題の重症度と精神障害の重症度によって、様々な異なる支援ニーズを持つ。これらのニーズを把握することが、

どのサービスがケア提供の主体となるべきかを決定する助けとなる(図1)。例えば、不安症状を持つアルコール依存症には、地域のアルコール治療サービスが適している。大麻を時々吸引する統合失調症の患者には、地域の一般精神科治療サービスでの治療が適しているだろう。

つまり、重複障害に関して重要なことは、二つの問題を持った専門的な介入が必要な対象者とみなすよりも、多くのニーズを抱えて多くの支援を必要とする対象者と考え、その支援にすべての領域の支援者が一定の役割があると認識することである。上記の三つの障壁を考えれば、CUDを持つ人には、洗練された依存症治療の提供は無理としても、一般精神科医療の中で簡易的な介入を行いながら、治療と相談が継続されることをまず目指すのが現実的だろう。

## VI. 薬物療法と心理社会的治療について

—他の物質と比較して—

覚せい剤やコカインの使用障害に対してと同様に、CUDに対する薬物療法で認可された薬剤は存在しない<sup>5)</sup>。これは、ニコチン、アルコール、オピオイドに対して承認された薬物療法が存在することと対照的である。

CUDに対する薬物療法の研究は、1990年代後半から盛んになった。Mirtazapineとquetiapineが大麻の離脱症状の軽減に対して有効であったとする報告、大麻離脱の睡眠障害に対してzolpidem, nitrazepamの有効性を示す研究がある。再発予防に関しては、gabapentin, N-acetylcysteine, naltrexoneにわずかな効果が示された。CUDに対するoxytocinの最近の研究は、エビデンスに基づいた心理療法を増強することを示した。いずれにしても、CUDに対する決定的な有効性を持つ薬物療法は現在のところ存在しない。今後は、カンナビノイド受容体に作用してTHCの報酬効果を阻害するアロステリックモジュレーターの研究が期待されている。

CUDに対する心理社会的治療は、大麻使用の頻度と量を減らすことには中等度の有効性を示しているが、持続した断薬を獲得する効果は限定的である<sup>17)</sup>。動機づけ面接強化療法、認知行動療法(リラプスプリベンション)、随伴性マネジメントを組み合わせた治療が最も有効とされており、コンピューターにより提供されるものも研究されている。これらは、他の物質使用障害に対する治療と大きく異なるものではない<sup>9)</sup>。

## VII. 実際の診療の流れ

前記の議論を踏まえ、筆者が考える治療提供の流れを図2に示した。CUD患者は、他の物質使用障害患者よりも、行動変容への動機が低い可能性があるため、より動機づけアプローチが重要となる。初期には、非批判的な態度での客観的な科学的証拠に基づく情報提供が有効かもしれない。そして、簡易介入から始め、よりインテンシブなSM-ARPPを代表とする認知行動療法へ導入するのがよいだろう。当院では、簡易介入として埼玉県立精神医療センターが開発したLife-miniの資料を使用している。また、場合によっては、依存症治療チームがスーパーバイズ、個別の面接を行って動機づけを試みることもある。精神病症状をきたしたCUD患者において、どの程度の期間抗精神病薬が必要となるか、まだコンセンサスはない。患者と家族との率直な話し合いの上で、協働的に決定する必要がある。ナルコーティクスアノニマス(narcotics anonymous: NA)等への参加の重要性は言うまでもない。しかし、覚せい剤乱用者など他の薬物乱用者に対するスティグマが障壁となり参加率が低いことが課題である。

## VIII. まとめ

大麻に関するエビデンスと、精神病症状との関係について述べた。CUDに対する心理社会的治療は、他の物質使用障害に対する治療と共通する部分が多い。むしろ、積極的に推奨される薬物療法は存在しないため、その治療選択肢は少ないと言えるだろう。精神病症状の治療から始まった者は、大麻使用への行動変容への動機が低い場合も多く、動機づけ戦略に関しては、今後も工夫を継続することが必要である。特に、大麻に関する客観的かつ科学的な最新の情報の普及が急務であろう。今後、精神科救急に携わる精神科医は、わが国で大麻誘発性の精神障害を呈して来院する人が増える可能性を念頭に置き、物質使用に関してのスクリーニングと詳細な問診の重要性を再認識すべきである。

## 文 献

- 1) Andréasson, S., Engström, A., Allebeck, P. et al.: Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 330; 1483-1486, 1987.
- 2) Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L. et al.: Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br. J. Psychiatry*, 187; 510-515, 2005.
- 3) 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.
- 4) Boydell, J., Van Os, J., Caspi, A. et al.: Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol. Med.*, 36; 1441-1446, 2006.
- 5) Brezing, C.A. and Levin, F.R.: The current state of pharmacological treatments for cannabis use disorder and withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 43; 173-194, 2018.
- 6) Cort, B.: What commercialization is doing to cannabis. TED Talks, November 2017.
- 7) Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E. et al.: Proportion of patients in South London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2; 233-238, 2015.
- 8) 橋本望: 危険ドラッグの健康被害と治療—海外文献より—. *医学のあゆみ*, 254; 167-171, 2015.
- 9) 橋本望: 薬物依存症の最新治療. *医学と薬学*, 75; 619-630, 2018.
- 10) Hughes, L.: Closing the Gap: a capability framework for working effectively with people with combined mental health and substance use problems (dual diagnosis). CCAWI (University of Lincoln), Mansfield, UK, 2006.
- 11) Large, M., Sharma, S., Compton, M.T. et al.: Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 68; 555-561, 2011.
- 12) 松本俊彦: 精神医学のフロンティア. *精神経誌*, 120; 361-368, 2018.
- 13) 松本俊彦, 宇佐美貴士, 船田大輔ほか: 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査. 平成30年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「薬物乱用・依存状況等のモニタリング調査と薬物依存症者・家族に対する回復支援に関する研究(研究代表者: 嶋根卓也)」総括・分担研究報告書, p.75-141, 2019.
- 14) Morgan, C., Gardener, C., Schafer, G. et al.: Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol. Med.*, 42; 391-400, 2012.
- 15) Murrie, B., Lappin, J., Large, M. et al.: Transition of substance-induced, brief, and atypical psychoses to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.*, 2019. (doi: 10.1093/schbul/sbz102) (Epub ahead of print)
- 16) Niemi-Pynttari, J.A., Sund, R., Putkonen, H. et al.: Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J. Clin. Psychiatry*, 74; e94-e99, 2013.
- 17) Sherman, B.J. and McRae-Clark, A.L.: Treatment of cannabis use disorder: Current science and future outlook. *Pharmacotherapy*, 36; 511-535, 2016.
- 18) Starzer, M.S.K., Nordentoft, M., and Hjorthøj, C.: Rates and predictors of conversion to schizophrenia or bipolar disorder following substance-induced psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 175; 343-350, 2017.