

依存性薬物について

つい最近、元タレントの覚醒剤所持(使用も?)や元オリンピック選手の大麻所持(使用も?)のニュースがありました。日本では医療用として麻薬や覚醒剤の一部が厳重な法規制の基で利用される以外は、全ての一般使用が禁じられています。しかし大麻は米国では合法的に利用も可能な状態になっているようで国により規制の程度が違ってきます。今回は自分自身の頭の中の整理のため、依存性薬物についてまとめてみました(内容はラング・デール薬理学第8版 2018 年をほぼ全て参考にしたものです)。

1) オピオイド類

①モルヒネ(麻薬)：医療用製品あり

依存性：**とても強い**。ページのスペースの関係もあり、皆さんご存じの薬なので略します。

②ヘロイン(ジアモルヒネ、麻薬)：医療用は無い。

依存性：**とても強い**。

機序：モルヒネのプロドラッグ。体内でモルヒネと6モノアセチルモルヒネに速やかに変換されるためモルヒネの作用を想定すればよいがヘロインは**脂溶性が高い**ためモルヒネより早く血液脳関門を通過して**より強い作用や依存性**を引き起こす。英国以外の全ての国で使用禁止。

2) 中枢神経抑制薬

①エタノール(いわゆるお酒類を含む)

依存性：**強い**。1) -①と同様に皆さんご存じの飲料でもありますので略します。

3) 抗不安薬・睡眠導入薬

①ベンゾジアゼピン系薬(抗不安薬、睡眠導入薬、抗てんかん薬)

依存性：**中程度**。これも皆さんご存じの薬なので略します。

4) 精神刺激薬

①アンフェタミン(覚醒剤)：同系統メタンフェタミン(ヒロポン®)が医療用で各種昏睡などに利用

依存性：**強い**。精神依存が強い。身体的離脱症状はモルヒネより少ないとされる。

機序：神経終末からの**ドパミン**、ノルアドレナリン放出促進、およびそれらの再取り込み抑制。

作用：自発運動増加、強い多幸福感と興奮、性的欲求亢進、不眠症、疲労の減少、長期使用(精神病的症状、不安、抑うつ、認知機能障害)

②コカイン(麻薬)：医療用で原末があり表面麻酔用の製剤原料として利用される。

依存性：**とても強い**。多幸福感や興奮作用を求める精神依存が強い。離脱症状は少ない。

機序：**ドパミン**とセロトニンの神経終末への再取り込み抑制

作用：少量で多幸福感、多弁、活動性の亢進、頭が冴えて精力的で身体的に強くなったと**思い込む**。過剰投与で震え、痙攣、呼吸障害、頻脈、血管収縮。運動活動亢進による発熱。

③MDMA(エクスタシー。アンフェタミンの誘導体。かつて合法ドラッグと言われた一つ)

依存性：**弱い、又は無い**。耽溺性は無いが、少量でも突然死が起こりうる。

機序：脳内特定領域におけるセロトニン放出促進。**ドパミン**とノルアドレナリンにも同様に作用。

作用：多幸福感、抑制の消失、力の充実感を得る。初期の多幸福感、後に不快感。急性高熱症や水分の過剰摂取と過剰な水分貯留(抗利尿ホルモンの異常分泌を惹起する)。

④ニコチン(煙草)

依存性：**とても強い**。精神依存、身体依存があり依存による強迫的な摂取をする。

機序：脳内の**ニコチン性アセチルコリン受容体($\alpha 4\beta 2$ 等)**を刺激し**中脳辺縁系ドパミン作動神経**を活性化して**報酬効果(多幸福感など)**につながり、かつ**耽溺性**につながる。

作用：「中枢作用」報酬効果。眠い時に覚醒、緊張時に鎮静。「末梢作用」頻脈、心拍出量増加、血圧上昇、胃腸運動の減少(喫煙での吐き気・悪心⇒覚えのある人もいるのでは)、発汗減少

5) 精神異常発現薬

①LSD(リゼルグ酸ジエチルアミド、麻薬)

依存性：**弱い、又は無い**。身体的な離脱症候群は起こらない。

機序：さまざまな**セロトニン受容体のサブタイプ**に作用するが、精神異常性の発現は**5-HT_{2A}への刺激作用**によるとされる(5-HT₂受容体刺激は陰性症状発現や不安・焦燥につながる)。

作用：幻覚剤としても知られる。視界や音がひずみ異様に感じる知覚変化。幻覚、幻聴、幻触、幻句。被害妄想。思考過程が非論理的になる思考障害など。

②大麻類(主に Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール)：大麻取締法により医療用も無い。

依存性：**弱い**。過度な使用者に軽度な身体依存性。禁断症状はエタノール、オピオイドに似ているが比較的軽度(悪心、不穏、易怒性、錯乱、頻脈、発汗等)。精神依存は他の乱用薬剤ほどではないが、長期にわたり心理的影響を与える場合がある。

機序：脳内に含まれる**カンナビノイド受容体**を介する作用。KチャンネルおよびCaチャンネル抑制(過分極による神経伝達物質放出抑制)。MAPキナーゼ活性化による遺伝子発現の変化。

☛脳内のカンナビノイド受容体の発見は**内在性の刺激物質**の発見につながり、数種類の**エンドカンナビノイド**が知られている。

作用：中枢神経作用は**抑制**と**精神異常発現**の両方をもつ。多幸福感、リラックス感覚。短期記憶と単純な作業学習障害(常習者は自信と創造性が高められていると感じているが実際の行動と乖離がある)、運動協調障害(車の運転障害)、低体温、無痛覚、制吐作用、食欲増進、血管拡張(特に目の充血)、気管支拡張。眠気と錯乱。呼吸器系や心血管系への抑制作用はオピオイドやエタノールより影響が少ないとされる。

6) 今回の大麻所持(利用?)に関連した感想

覚醒剤に関しては、その再発率の高さに驚きを禁じ得ません。中脳辺縁系ドパミン神経の活性化が報酬効果を異常に高め、そして1度形成され活性化されたドパミン神経系の連絡網は中々衰退していかないのでしょう。その一方で今回の一連のニュースを見ていると大麻に関して寛容な(?)発言をするコメンテーターがいるのが気になりました。米国では大麻の扱いが規制緩和されて、日本の法整備が遅れている(規制が厳しい)というのです。その背景には医療用にも応用されているからという理由があるのでしょう。資料によると大麻抽出物が多発性硬化症に伴う痙攣や神経因性疼痛治療や抗がん剤服用に伴う嘔吐予防に対して利用されているとあります。カンナビノイド受容体を刺激するアゴニストの開発も行われているという記載もあります。

確かに耽溺性のある他の薬と比べると習慣性も低いようですが、精神異常発症のリスクがある以上、法規制下で臨床利用するのが精一杯のところでしょう。利用価値があるのであればより安全性が高いかもしれないカンナビノイド受容体選択性のある薬剤の開発が求められると思うのですが。(終わり)