

依存性薬物情報シリーズ No. 1

大 麻

(CANNABIS)

昭和62年3月

依存性薬物情報研究班

Ⅱ 大 麻 と は

1. 大麻の由来など

「大麻」は、わが国ではアサの別名として用いられてきた。この大麻はいわゆる三草四木（三草；アサ、紅花、藍。四木；桑、うるし、茶、こうぞ。）に数えられる程、昔から人々の実生活に密接な繋がりをもってきた草木植物のひとつである。千葉県菅生遺跡の発掘で出土した縄文時代の土器と共に大麻の種子の化石が発見され、山口県で発掘された弥生時代の出土品に麻布の押模様がかったことなどから⁵⁾、室町時代に渡ってきたといわれるケシと異り、原史・古代から人々の生活と共にあり利用されてきたことが窺われる。時代が下り短歌（万葉集）にも詠まれ、また今日なお各地に麻にちなんだ地名が残っている。ちなみに神式儀式ではお祓いに幣（ぬさ）を用いるが、この幣という言葉はそもそもは麻布のことを云ったものである。旅をするときは小さく切った麻布片を身につけて歩き、行く先々の神々に手向ける風習があった。茎の皮を取り去った芯を乾燥したものは軽質中空管状で「おがら」といい、お盆会の前後にこれを焚いて迎え火、送り火としたし、竹ひごなどと共に子供の玩具にもなった¹¹⁾。

大麻の茎の皮をほぐして得られる繊維でつくった糸やこれで織った麻布は耐水性、耐久性、通風性に優れ、木綿のなかった古代の人々にとっては獣皮と共に生活必需品のひとつであった。奈良時代に至り絹布が使われはじめた後も麻布の特性は見失なわれることなく、公卿の隨身装具、武士の礼服麻上下や庶民の衣類として、さらに畳糸、蚊帳、紐や網漁業用網の原料として民家で栽培され続けてきた⁷⁾。

大麻の栽培は、木綿工業が隆盛すると共に押されぎみとなり、1950年代になってナイロン、ビニロンといった化学繊維の急速な開発普及と同

時に激減してしまった。

現在では、栃木、長野、福島各県でわずかに栽培されるだけとなり、栃木県は国内産の90%を占めるものの、弓用の弦、幣、玉串といった神事用や結納に添える「共白髪」など化学繊維では代替できない持ち味を必要とする物品に使用されている⁶⁾。今なお需要のある夏期用衣類の原料は全て輸入でまかなわれている。

この大麻の薬理作用は第Ⅳ章に詳説されるが、わが国では農家で畑作業中「麻酔」といわれる作用のあることは知られていたものの、昨今見られる悪用乱用は歴史上皆無であり、第二次世界大戦後も基地周辺に限られていたのであって、乱用が社会問題化したのは1960年以降のことである。

諸外国についてみると、大麻は中央アジアが原産地と考えられ、そこでは繊維や種子を得るための原料植物として栽培され、人々の移動と共に各地に広がっていった。大麻に酩酊をもたらす作用があることも古くから知られていたらしく、イランに伝わるゾロアスター教経典アヴェスタ(BC 6～7)やインドに伝わるバラモン教聖典ヴェーダ(BC 5)に既に関連内容の記載がある⁸⁾。また、英語の assassin(刺客)という言葉は“十字軍時代(AD 11～13)のアラビア語の hashshashin(drinkers of hashish)に由来する”とあり、大麻の作用が狂信的行動を強いることに利用されていたと推量される。その後、18世紀のナポレオンの遠征の頃にはこの作用が欧州にあまねく知れ渡った。北アメリカでは17世紀ごろから開拓者が繊維原作物として栽培して来たが、吸煙という悪習は20世紀になってメキシコから伝わり、20年程の短期間に全域に蔓延してしまったといわれる。

大麻そのものは、現在でも繊維用として栽培されており、ソ連邦、東ヨーロッパ諸国、インド等が主産地で、なかでもソ連邦は世界の生産量の80%以上を占めている¹⁾。

現在繊維用に栽培されている地域を挙げたが、インド、コンゴ、あるいはザンベジ河流域では樹脂の採取を目的とした栽培も行われている。

2. 大麻草の形状

大麻草はくわ科 (Moraceae) の植物で、学名を *Cannabis sativa* Linne といい^{注)}、雌雄異株の双子葉植物で、1 年生草本である³⁾。

茎は緑色で鈍い角状を呈し、表面には浅い縦溝を有し、ほぼ直立に生育し高さ 2~3 m に達し、その直径は 2~3 cm である。成長期には日に 10cm も伸びることがある (図 II-1, 図 II-2)。

葉は 3~9 枚の小葉が集まって掌状を成し、各小葉は狭披針形で先端は鋭角、辺縁は鋸齒状を呈する。葉は茎の下部では対生、上部では互生しており、小葉には多くの毛茸すなわち腺毛と剛毛が散生する。毛茸は包、托葉など殆ど全ての部分に存在し、発芽した直後の 2 枚の子葉の上面および辺縁にも認める。

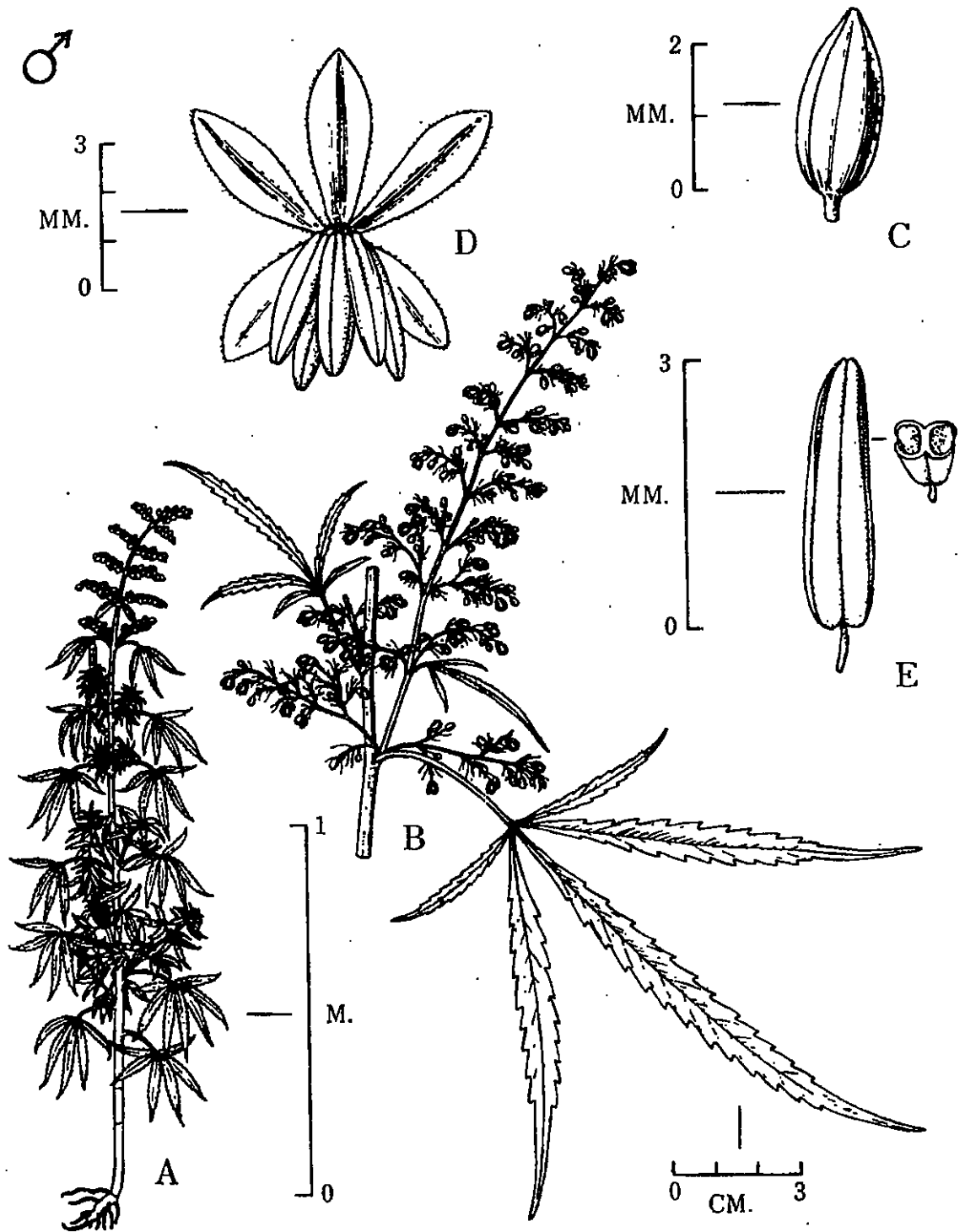
花期は夏で、雌花は緑色を呈し葉腋に密生し、花弁は無く、柱頭は 2 つに分れるが子房は 1 つである。雄花穂は円錐形、雄花は淡黄緑色の 5 弁で 5 本の雄蕊があり、葯は黄色で懸垂し、黄白色の花粉を多量につける風媒花である。花序は穂状をなし、そのため花穂と呼ばれ、雌花の柱頭のまわりに樹脂を分布する。

種子は小卵形で斑紋があり、麻の実または苧実と呼ばれ、約 30% の油²⁾ (ステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸などのグリセリド)、約 20% のたん白質を含み、鳥用飼料、製油原料などの他、七味とうがらし用に用いられる。

大麻草自体は生育について環境への抵抗力が強く、遺伝的にも柔軟性を有し、肥沃、不毛の区別なく成長し、砂地でも背丈は大きくならないものの充分に成長する¹⁾。

注) *Cannabis* は管のこと、*sativa* は有用なという意味である。なお、近年あさ科に属するという説が有力となりつつある。

図Ⅱ-1 大麻草の雄株



(注) A : 成長株

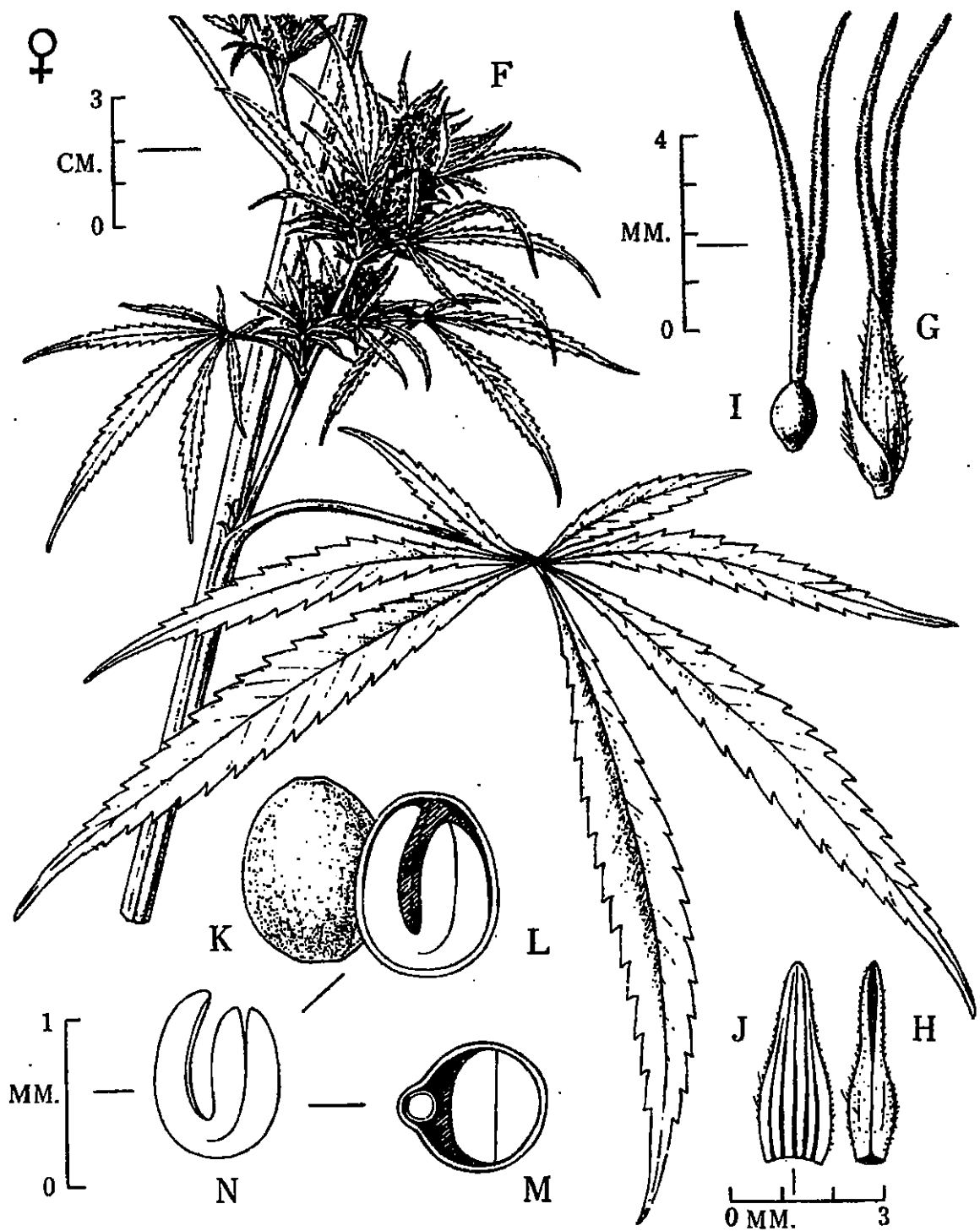
B : 雄花の花序

C : 閉花

D : 萼片と雄しべのついた開花

E : 花粉を含んだ葯

図Ⅱ-2 大麻草の雌株



(注) F : 雌花の花序

G : 雌花

H, J : 苞葉と子房を包む花の萼

I : 柱頭

K, L : 実

M, N : 子葉と胚

野性大麻も世界各地に分布しており、コーカサス山脈からカスピ海沿岸、イランからインド、中国とほぼアジア大陸全域で繁茂している。北米、中央アメリカおよび南米ブラジルでも野生大麻は多い。

3. 大麻の種類

世界各地に広く栽培されまたは自生している大麻を比較してみると、植物形態学からみて殆ど差異はみられず、*Cannabis sativa* Linne のみ、すなわち一属一種である。

ただ生育地の気候等の環境要因により樹脂の分泌量や成分組成に差がみられるのみで、インド産の大麻 (*Cannabis sativa* Linne var. *indica* LAMARCK) は樹脂の分泌量が多いにもかかわらず、これを温帯で継代栽培していくと次第に樹脂量が減少していくことから代謝系のみを異にする生理的変種であると理解されている⁴⁾。

4. 大麻の成分

古くから酩酊等の薬理作用のあることが知られていた大麻の成分に関する研究は、1800年代末にイギリスの Pivey, Wood により始められ、さらに Cahn, Todd により引継がれた。

1940年代になってアメリカの Adams 等により Cannabinol (CBN) の構造決定がなされ、続いて Cannabidiol (CBD), Tetrahydrocannabinol (THC) の構造が発表され、この THC が幻覚作用の本体であることが知られた。さらに、THC の類似化合物も数多く合成され、それらの薬理作用についても多くの研究がなされた。

1950年代に入り、チェコスロバキアの Santavy 等が広く抗菌性物質を探索している際に、大麻から Cannabidiolic Acid (CBDA) を発見、単離した。この頃より各種クロマトグラフ等の機器分析の発達に伴う分離技術の向上によって大麻成分の研究が活発となり、多くの化合物が単離されそれ等の構造も明らかになった^{4), 11)}。

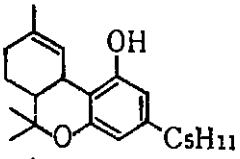
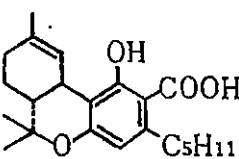
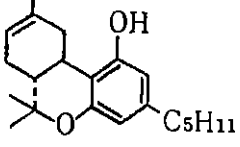
そして、これら炭素、水素、酸素のみから成り窒素を含まない THC 関連化合物はカンナビノイド (Cannabinoid) と総称されるようになった。イスラエル・ヘブライ大学の教授 Mechoulam は 1964 年になってそれ迄の Adams らによる構造式を訂正し、さらに、Cannabinolic Acid Methyl Ester 等を単離し、その結果に基づき新らたな生合成仮説を提唱した。THC は分子中に不斉炭素を 2 個も有し、特殊な位置に二重結合が存在することからその合成は極めて困難とされて来たが、1965 年 Mechoulam, Gaoni により、翌年 Teylor, Shvo により、 Δ^9 -THC が全合成された。

ところで、上述 THC, CBD は生草中ではどちらも酸の形すなわち THCA, CBDA で存在する。また、大麻によって THCA のみあるいは CBDA のみしか含まない株のあることも解った。九大西岡教授等は放射性同位元素を用いた一連の研究の結果、THCA は大麻草中で CBDA を経て生成され、CBDA しかなかった株は CBDA から THCA への生成酵素系が欠如しているためで、しかもこの欠如は遺伝的には劣性であり、2 つの大麻草を近接して栽培すると全て THCA を含む優性形質に支配されてしまうことを明らかにした⁴⁾。

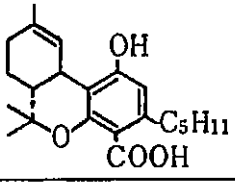
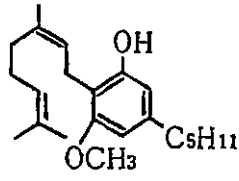
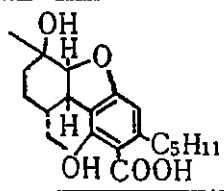
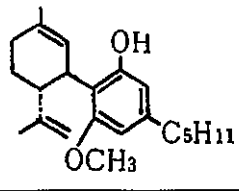
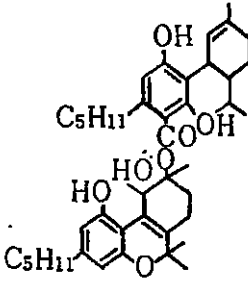
大麻にはカンナビノイド以外の成分も多く知られており、現在までに判明している成分の名称及び構造式をカンナビノイド、アルカロイド、ステロイド及びトリテルペンに分類して表 II-1 に示した。

表 II-1 大 麻 の 成 分

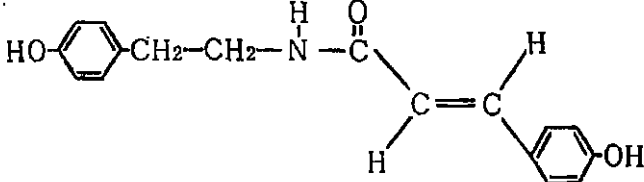
1. カンナビノイド

成分の名称	構 造 式	成分の名称	構 造 式
Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC)		Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール酸 (Δ^9 -THCA)	
Δ^8 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^8 -THC)			

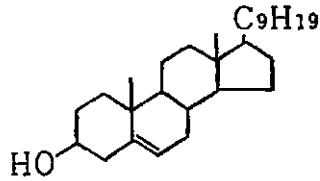
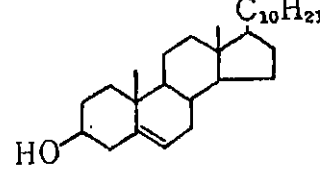
成分の名称	構造式	成分の名称	構造式
カンナビジオール (CBD)		カンナビジオール酸 (CBDA)	
カンナビノール (CBN)		カンナビノール酸 (CBNA)	
カンナビゲロール (CBG)		カンナビゲロール酸 (CBGA)	
カンナビシクロール (CBL)		カンナビシクロール酸 (CBLA)	
カンナビクロメン (CBC)		カンナビクロメン酸 (CBCA)	
カンナビジバリン (CBDV)		カンナビジバリン酸 (CBDVA)	
テトラヒドロカンナ ビバリン (THCV)		テトラヒドロカンナ ビバリン酸 (THCVA)	
カンナビバリン (CBV)		カンナビゲロール酸 モノメチルエステル (CBGAM)	

成分の名称	構造式	成分の名称	構造式
Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール酸-B (THCA-B)		カンナビゲロールモノメチルエステル (CBGM)	
カンナビイルソイック酸-A (CBEA-A)		カンナビジオールモノメチルエステル (CBDM)	
カンナビジオール酸とテトラヒドロカンナビトリオールのエステル			

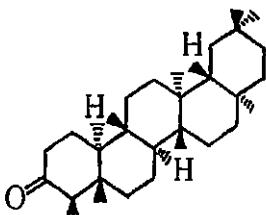
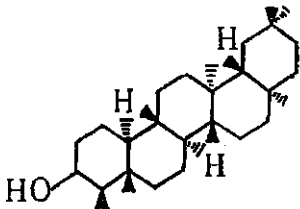
2. アルカロイド

成分の名称	構造式
N-(p-ヒドロキシ- β -フェニルエチル)-p-ヒドロキシトランス-シンナミド	

3. ステロイド

成分の名称	構造式
カムペステロール	
β -シトステロール	

4. トリテルペン

成分の名称	構造式
フリーデリン	
エピフリーデラノール	

5. 大麻の密造と不正使用¹¹⁾

大麻草は温帯から熱帯にかけて広く分布し、栽培されあるいは野性している。また、現在殆どの国で大麻の不正使用例が報告されているが、この不正使用に供されるのは南北両アメリカ、カリブ海沿岸、アフリカ、東南アジアで大規模に不正栽培されたものである。

これらの大麻草は大きく分けて（Ⅰ）花穂部や葉をそのまま乾燥して軽く加工したもの—マリファナ（Marihuana）、（Ⅱ）大麻草の分泌する樹脂を集めて成型したもの—大麻樹脂（Hashish）、あるいは（Ⅲ）溶媒を用いて抽出したうえオイル状としたもの—液体大麻（Hashish oil）の3種であり、不正なルートに流されている。

これらに関し、国連麻薬部はまとめたものを以下のように記載している¹⁰⁾。

1) マリファナ

大麻草の花穂部や葉に酩酊作用をもたらす成分が存在することは古くから知られていた。

花穂や葉は草本から摘みとって乾燥する。また、葉の最下部から茎ご

と切り取り、逆にして乾燥させ茎や小枝を除去して集める方法もとられる。西アフリカやカリブ海沿岸では乾燥した葉部をプレスしてブロック状にしたものが多く、中央・南アフリカではプレス加工せずにさらさらした葉片として流通している。

大麻成分の含有量の多いものが要求されるときは葉を含めない花穂部分のみをもとし、細糸でまき込んで棒状としたもの（このうち東南アジア産のものはブダスティックといわれる。）や、竹製芯を有するものもあるが、これらは平均して1本当たりほぼ2グラム、8センチメートルで、20本を束として取引されている。南アフリカでは、褐色の紙で小さなロール状に包まれたものもあるが、これは0.5グラム程であり、種子は含まれていない。

また、篩を用い、種子や小枝を除いて成分含量を高める方法もとられる。こうして集めた花穂部分から成るものは見掛けは葉片を細かく切りぎざんだものに似ている。北アフリカではこれを“kif”と呼んでいる。こうしたものは樹脂分も当然多く、これを加工して板状としたものは同地域で大麻樹脂として板状に加工されたものと見掛けは同一である。

この花穂や葉の製品であって且つ成分含有量の多いもうひとつの例はアメリカで密造された“Sinsemilla” (=without seeds) と呼ばれるものである。これは密栽培中に雄株のみを抜き去って雌株を残し、受粉できないようにした大麻草から得られるもので、種子は無く成分は種子を持つものより濃いといわれる。この方法はインドでより成分の多いガンジャを得るためにもとられている。

興味あるのは、完全に雄株を除いても種子を有する雌株が僅かだが発見されているから、大麻草の中には雌雄同株のものも存在するのであらうと思われる。

2) 大麻樹脂

現在、大麻樹脂密造の中心は2ヶ所あるといわれている。ひとつは地

中海沿岸の南と東に位置する地域であり、もうひとつはインド亜大陸である。それぞれの地域内での製造方法や製品成分の様子は共通点が多い。

(1) 地中海地域

ここでは、大麻草を壁などにたたきつけて成分の多い部分とそれ以外とを分離している。すなわち、花穂や葉の小粒化したものと種子や繊維の多い部分とに分けるのである。見掛け上はもう葉片が存在するようには見えず、これを板状に加圧するのであるが、東部では加圧する前に布製バッグにつめ、北アフリカではセロファン紙で覆う。東北部では粉状のまま闇取引される例もある。

(2) インド亜大陸

この地域の大麻草は極めて分泌樹脂分が多く、花穂は触れてみると棒のようであり、手で強く握ると樹脂は手の平にベットリ残る。よって、地中海地域のようにたたきつけるといった方法をとらず、こすり合せるとか揉むとかで樹脂分を集めている。その他にも多種類の方法がある。いずれにせよ、手のひらに厚くこびりついたものを集めた後の植物は大体すてられるが、茶のように煎じて用いるための“2級品”としてまわされることもある。

手のひらからボールに移し、ある量になると、地方によって板状、塊状、棒状に成形される。手のひらの代りにゴムシートにこすりつけて集める方法もあるが、変ったところでは、ゴムシートや皮革製シートをかぶって栽培中の大麻草の間をぬい歩き、シートにこびりついた樹脂分を掻き取る集め方もある。

花穂だけをつみ取り集め、乾燥した後に手でもみつぶして粗片とし、さらに篩を用いて細粉を集めることもある。この細粉としたものの見掛けは地中海産と似ていて緑色である。また、これを皮革製の袋に入れ4～5ヶ月間貯蔵した後にとり出して樹脂が軟くなる程度に陽に当て、木の棒などでこねると、樹脂が表面に滲み出てく

る。これを板状に成形するものもある。大麻草の頂上部分を集めて熱湯で煮て樹脂分を溶出させ、湯を冷やした後表面に浮いて固化する樹脂を集め加工する方法もあるが、どうしても水分を含むので、ある時間が経つとかびが生えてくる。

3) 液体大麻

液体大麻は葉身または樹脂から抽出した液状またはオイル状のものであって、酩酊、あるいは幻覚成分を濃縮しようとするものである。葉身や樹脂と異り包装はいか様にもできるから、取締りの目からのがれることも多い。勿論密封できるので、匂いで発見されることも少ない。

抽出法はコーヒーのパーコレーターと同じ原理によるもので、エタノール、メタノール、アセトンあるいは石油エーテルを用いて還流する。ある程度の抽出が終了すると、葉身または樹脂を新しく替えて同じ操作を施して濃度を増す。この後、溶媒を留去するのであるが、処によっては、これに用いる有機溶媒が高価なので、回収して再使用する。この液体大麻は、原料の如何にかかわらず、粘稠なオイルのような密度を有している。

マリファナ、大麻樹脂、液体大麻は、同一物でも世界各地でそれぞれの呼称があり、国連のリストには 267 も載っている⁹⁾。これらのうち主なものを使用法をも含めて表Ⅱ-2 に示した。

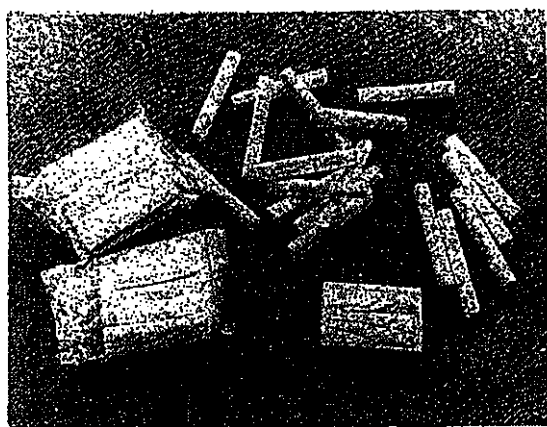
また、THC の含量はマリファナ 0.5~5%，大麻樹脂 2~10%，液体大麻 10~30% である。

(武田 元)

密造大麻の形態



大麻草花穂（左：雄株・右：雌株）



大麻シガレット



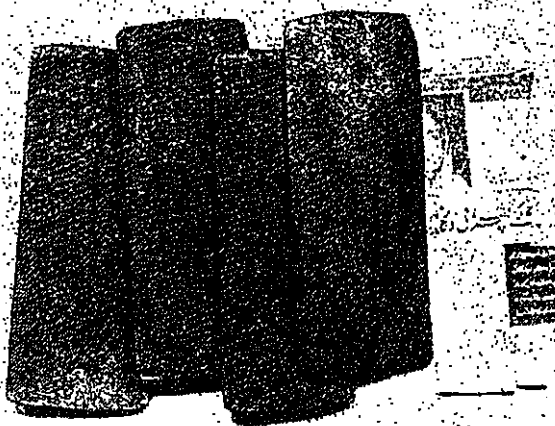
ブッダスティック



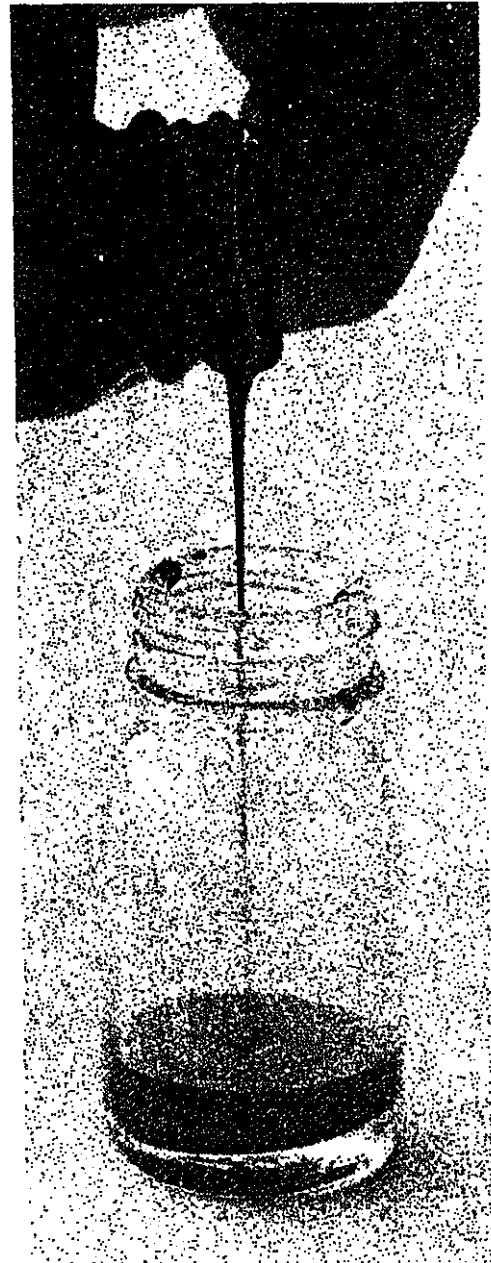
バンゲ



ハシシュ



ハシシュ



ハシシュオイル

撮影．剣持加津夫

表Ⅱ-2 各国における大麻の名称

国名	名称	組成	製法	使用方法
インド 中央アジア	Bhang	乾燥し、成熟した葉・花穂	乾燥、粉碎する。香料を混ぜて種々な形で食用とする。	食
	Sawi	乾燥し、成熟した葉		吸煙
	Ganja	花穂及び結実部	樹脂性渗出物を花穂及び結実部とともに固める。平板状、円筒状、ボロボロの塊状等形態は多様	吸食
	Charas	樹脂	主として雌性大麻草の植物上部及び葉から抽出して棒状とする。	吸食
	Dawamesk	樹脂	charas と同様、棒状とし、香料を混ぜる。	吸食
アラビア イラン	Kannabis, Cannabis	全草		吸煙
アラビア, イラン	Hashish	樹脂、花穂	乾燥、粉碎する	吸煙
	Kafour	花穂、葉	砕いて棒状にしたHashishにあへんを加えて作ったもので香料が加味されたもの	吸煙
	Banji	全草、主として葉	粉末とする	吸煙
イスラエル	Shesha	全草	粉末とする	吸煙
トルコ	Esrar	樹脂、花穂	Hashish のアルコール漬けに、シロップ、ジャム、ジャスミン又はオレンジの花を加えて混ぜたもの	吸飲
	Kobak, Asarath, Nasha	全草		
シリア	Magoun Madiun	花穂	Hashish に香料や催淫剤と一諸に、ハチミツを加え、これにアラビアゴムを混ぜて小さな球にまるめ、硬いペーストにしたもの	吸食
レバノン	Hashish el Keif	全草		

国名	名称	組成	製法	使用方法
エジプト	Hashish, Chira	樹脂, 花穂	乾燥, 粉碎する	吸煙
	Kamonga	全草	乾燥, 粉碎する	
モロッコ, アルジェリア, 北アフリカ 沿岸	Kif	葉と花が混った樹脂	乾燥, 粉碎する。タバコに混ぜることもある	吸煙
チュニジア	Takrouri	花穂	Kif に同じ	吸煙
アフリカ西海岸	Dimba	花穂		
コンゴ, 中央アフリカ	Suma, Dacha	花穂		
南・南西アフリカ	Dagga, Diamba	全草, 主として葉及び花穂	乾燥, 粉碎する	吸煙
西アフリカ	Njemu	全草		
ズールー, スワヒリ	Lebake	全草		
マダガスカル	Vongony	全草		
モザンビーク	Bangue, Suruma	全草		
ギリシャ	Mávrón	全草	粉末にする	
ソビエト (南部)	Anascha	葉と混った樹脂及び花穂		
西インド諸島, メキシコ等の 中央アメリカ, 北アメリカ, イギリス	Marihuana, Marijuana, Mariguana, Rosa marihuana, Hemp, Muggles, Reefers, Indian hay	全草 特に花穂及び葉	乾燥, 粉碎する タバコに混ぜることもある	吸煙

国名	名称	組成	製法	使用方法
ブラジル	Diamba, Djamba, Liamba, Riamba, Machona, Meconha	全草	粉末にする	吸煙
ドイツ	Hanf	全草		
モーリシャス	Gandia	全草	粉末にする	吸煙
ジャマイカ	Ganga	全草	粉末にする	吸煙

(参考) その他のHashishの名称・調整法

名称	調製法	使用方法
Anassa	砕いて粉末にしたHashishにヒヨス ^(注1) 、又はダツラ ^(注2) を加えて作ったもので香料が加味されている	吸煙
Bers	Hashishのアルコール漬けにアニス ^(注3) を加えたもの	吸飲
Manzul	Hashishにごま油、ココア、チョコレート等を加えて混ぜ、香料を加味する	吸食
Garawish	粉末にしたHashishにシロップ、けし及びダツラを混ぜ、エッセンスや香料を加味し、火で料理し、大理石板の上に注いで作る。菓子として食べる	食
Stuffed Dates	なつめやしのピット(核)の代りに、Hashish、アーモンド、ピスタチオ ^(注4) の実及び砂糖から作ったペースを加えたもの	吸食

注1：ヒヨス…ナス科植物。主成分ヒヨスチアミン(アルカロイド)、応用：鎮静・鎮痛作用。

注2：ダツラ…ナス科植物。別名マンドラゲ葉、チョウセンアサガオ。

注3：アニス…セリ科植物。ウイキョウと同類植物。芳香剤として使用する。

注4：ピスタチオ…南欧、アジア産の小木、核の中の多肉の子葉が食用になる。

V 大麻乱用の臨床

1. 総 説

大麻は既に紀元前2737年、中国の古書に記載されているように、酩酊をもたらす物質として使用されてきた歴史は古く、使用の目的も次第に、その精神作動性効果を享受する嗜好、享樂的乱用形態を常とするに及んで世界各地に蔓延した。その精神毒性について、1843年、O'Shaughnessy が急性緊張病様反応を記載し、翌年 J. Moreauが幻覚症状を指摘して以来、摂取時の急性効果として、急性精神病状態 (Adverse reaction) を生ずる場合のあることが明らかとなった。このような大麻の急性効果の態様は既に知見として確定しているが、長期乱用による慢性障害については、発生の有無を議論された経過がある。これを概観すると、大麻精神病等の慢性障害を肯定する報告は、1894年、Walsch, J.H. T.²⁶⁾の「マニア、不機嫌なメランコリア状態、あるいは痴呆に似た激烈な中毒状態を呈するが、比較的短期間で回復する」という記載に始まり、その後枚挙にいとまないほどの報告がある。しかし、一方では慢性障害を否定する論述があり、未だその主張は完全には終熄していない。その代表的なものとして、Freedman, H.L.らの報告⁵⁾や、Silver, J.F.らのパナマにおける調査²²⁾、ジャマイカ、コスタリカ、ギリシャにおける調査^{3)・18)}等があり、大麻精神病や脳器質性障害、依存および離脱症候群を否定する所見となっている。また1980年、アメリカで精神障害の診断基準として編纂された DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition)においても、大麻中毒 (Cannabis Intoxication. 305.20) は急性効果に相当するもので、大麻性妄想障害 (Cannabis Delusional Disorder. 292.11) も不安恐慌反応 (Adverse reaction) に属する範囲で記述されており、大麻乱用 (Cannabis Abuse. 305.2X) 大麻依存 (Cannabis dependence. 304.3X)

は慢性使用を規定しているが、大麻性妄想障害のエピソードがあることを指摘するに止まり、慢性大麻精神病に関する記述はない。大麻の有害性、殊に慢性障害に対するこのような知見、見解の相違を生ずる理由としては、以下のような事情があげられる。

もともと大麻は、有効成分である THC含有量の少ないものを低頻度で使用する限り、精神毒性は顕著でなく、そのような慢性使用では、耐性の上昇によって、かえって激越な精神症状を発現しにくくなる⁷⁾。

THC 含有量は摂取される地方、気候により著しく異なり、使用状況も様々である¹⁸⁾。

古くから使用している地方では、使用する階層、年齢層と、その地方の社会文化的背景との関係で、障害が存在しても社会的に露呈しにくい状況がある¹⁸⁾。

多剤乱用と結びつき易い¹²⁾。

等で、

施用歴の古い国、地方では以前から慢性障害の発生が報告されていたが、大麻の直接的な影響を測る上で条件的に一定しない点があり、調査研究の技術上の問題ともなっていて、しばしば異なる知見を生じ、公衆衛生的、医学的見解が確定しない結果をもたらしていると考えられる。

しかし、最近にいたり、研究の進展とともに諸種の有害性は確定しつつある。米国においては、1975年当時、THC含有量が1%以下であったものが、1979年には5%含有が一般的となり、施用年代の若年化と施用人口の爆発的増加をみるにいたり、1977年の調査では4300万人のアメリカ人が使用経験をもつとされた。このような経過のなかで1972年、大麻及び薬物乱用に関する全米委員会が大統領及び議会に対し、大麻の部分的禁止策を勧告して以来、急速に研究活動が拡がった。

1980年、アメリカ合衆国保健教育福祉長官による連邦議会に対する第8次年報として“マリファナと健康”¹⁸⁾が報告されたが、この報告は1979年末までに報告された大麻に関する論文の知見を集約したもので、公的な総括的見解を意味している。このなかで述べられているのは、アメリカにおけるマリファナ使用の経験はまだ短期間であり、かなりの人

数が毎日のように効果の強い大麻を使うようになったのは比較的最近のことで、大麻による障害について、アメリカでの見解はまだ一定していないとしながらも、総じて、マリファナが人体及び精神に有害であるとの見地に立っている。

また、最近の概説的記述^{2), 3), 7), 9), 18)}にはいずれも慢性障害の知見が記述され、なかでも Hart, R.H.⁷⁾は、DSM-Ⅲが大麻精神病、離脱症候群、耐性、痴呆等の記載を欠いている点を厳しく指摘している等もみられる。

以上の経過を集約する上で、“マリファナと健康”は控え目な論述となっではいるが、公的且つ公約数的な意義をもつところから、その要点を以下に紹介する。尚、急性効果については前項の解説があるので省略する。

2. 人に及ぼす影響

1) 長期乱用による身体的慢性障害

(1) 大麻の化学と代謝について

各単一のカンナビノイドの作用及び相互作用についてはまだ十分説明されていないが、精神活動成分である Δ^9 THC が有効な指標となる。カンナビノイドは時間の経過や貯蔵の状態に影響を受ける。従来、アメリカ合衆国における野性の大麻草の THC 含有率は 1% を越えるものはほとんどないが、現在使用されるマリファナは、僅か数年前から THC 含有量が高くなっており、1974年に分析されたメキシコのレンガ状マリファナ (Mexican brick) では平均 0.2%、1979年に分析された同じものでは平均 2%、同年分析されたコロンビア産大麻は平均 4% を越えるものであった。また数年来、入手可能となったハッシュ、オイル (濃縮された液状の抽出物) ではほぼ 11% から 25% に達し、このような高濃度のものはおそらく有害な結果を引き起こし得ると思われる。

マリファナの成分と代謝で生ずる物質の合成が可能となり、研

究の進展が期待できるようになった。

(2) 肺に及ぼす影響

略々一致した知見は、動物、人間のいずれの場合も、大麻はタバコと比較して肺機能を損なうことが大きいということである。大麻の煙には、発癌性物質の一つであるベンツピレンがタバコの煙より70%も多く含まれているとされる。大麻の残滓を実験動物の皮膚に塗布すれば腫瘍の生じることも明らかにされているうえ、肺機能に対して、繊毛の機能が低下し、抗バクテリア機能が弱化することも証明されている。

ねずみの実験では、毎日大麻を吸引する人のカンナビノイドの血中濃度と同程度のカンナビノイド血中濃度を、ねずみの平均寿命の16分の1に相当する期間与えると、タバコの煙にさらした場合とよく似ているがそれより広範囲の肺の炎症と変質がみられている。人においても慢性的な使用者には喉頭炎、慢性気管支炎、枯声、細胞変化が現れるという報告がある。

(3) 生殖機能に及ぼす影響

生殖機能に関連した器官や生理過程、ホルモン濃度に及ぼすマリファナの影響を詳細に明らかにした動物実験は数多くある。

通常の使用量よりも多い量を投与した場合、生殖機能や乳汁分泌に関与するホルモン濃度を変え、精巣や卵巣などの器官の重量を減少させる。

ヒトの男性の場合、慢性使用で血清中テストステロン濃度が永続的に抑制されるかどうか明らかでないが、大麻使用による一時的なテストステロン濃度の低下がみられる。男性の精液に関しては、精子数及びその運動性、精子の構造的特徴に異常がみられる報告がある。以上の所見の臨床的意味はまだ十分明らかではなく、1979年末までには、大麻使用の父親から異常な子供が生まれたという報告は見当たらないが、子供や青年に対する生殖機能へ

の影響は懸念すべきであろう。

女性の生殖器官に対する影響もまだ確定的とは云えないが、多くの知見が報告されている。アメリカ合衆国における大麻の重度使用に等しい量の THC を雌のアカゲザルに与えた場合、受胎不能の生じる率は対象群の 4 倍であり、その内容は胎児の死亡、流産、胎児の再吸収等である。この実験結果から、人間の女性が普通使用の程度の量を使用すると受胎不能の危険性を伴う恐れがあると指摘している。町の女性使用者 (female "street users" つまり効力の不明な女性大麻使用者) では、1 週間に 3 回以上の頻度で 6 ヶ月以上使用した 20 歳台の 26 人の女性に、月経周期が異常となる頻度が高くなり、排卵がないか月経周期における黄体期が短くなることが明らかになった。またプロラクチンの濃度低下がみられ、出産後に大麻を使用する女性は、授乳機能が損なわれる可能性が大きい。

放射性の標識 THC による実験によれば、THC は母親ザルの乳汁の中に現れ、且つ母親ザルに THC が与えられているときに生まれた子ザルの体内にも現れる。更に THC 及びその他のカンナビノイドは、胎盤を通過して胎児の脂肪組織 (脳を含む) 中に蓄積する傾向が明らかとなっている。従って妊娠中の大麻使用が胎児の成長に異常を与える危険がある。生殖機能に関して、動物実験では副腎機能や精巣及び卵巣のホルモン製造機能に対する影響から、一定範囲の影響が報告されている。人においても、大麻の重度使用者及び常用者に、男性の授精能力及び女性の受胎能力の悪影響が指摘されている。このことは特に、成長期にあるものへの懸念が大きい。

(4) 心臓、血管に及ぼす影響

広範な調査研究があるが、研究対象が健康な青年男子のボランティアに限られており、期間も限定されているので、顕著な障害は認められていない。但し、短期間効果では、吸煙後の心拍数の

増加がみられ、既に心臓機能に障害のある患者が大麻を使用すれば、胸痛即ち狭心症に陥り易くなり、この効果はタバコよりも強い。従って、年齢層の高いものの使用、及び若年者が中高年にいたるまで大麻を使用した場合には、重大な意味をもちうるものが想定さる。少なくとも、心臓病及び心臓機能障害をもつものの大麻使用は危険を伴うというべきであろう。

(5) 大麻と免疫反応

免疫反応が大麻の吸煙によって損なわれるという報告がある。それと異なる知見の報告もあるが、動物実験では免疫反応を抑制することが確実とされている。人間の場合、臨床的にはまだ明確でないが、重要な問題であり、今後の究明が待たれる。

(6) 染色体異常

かつて大麻摂取の影響により、人間の培養細胞に染色体破損や異常が増加したという報告があったが、被検対象者の選択や調査方法に条件的不備が指摘されるなどして確認にいたらなかった。しかし、その後も実験室で培養される人間の肺細胞に、異常な数の染色体を含む細胞の増加があり、またある研究者は、大麻吸煙者では染色体の数が減少している細胞がかなり高い割合を占めるとし、最近においても、培養した人の白血球に $\Delta^9\text{THC}$ を加えると、異常に染色体の数が低い細胞の発生率が増加することも報告されている。しかし集約的にみれば、未だ臨床的に重要な染色体の損傷が起こるという証明は確認されていない。

(7) 細胞内代謝における変化

培養細胞の実験では、 $\Delta^9\text{THC}$ を加えると、DNA合成（デオキシリボ核酸）RNA合成（リボ核酸）及びタンパク質合成が抑制されるという知見がある。

(8) 脳障害に関する研究

1971年、Campbellらが10例の長期乱用者に気脳写を行い、脳萎縮を起こすことを報告したが、対象患者の全てにマリファナ以外の他の薬物使用があった等の理由で、大麻使用との因果関係に疑問がもたれ、ギリシャにおける慢性使用者の超音波脳検査では脳萎縮を否定された。その後ミズリー州とマサチューセッツ州でも重度使用の経験者にCT（コンピュータ断層法）による検査を行ったが、脳萎縮は証明されなかった。しかしいずれの研究でも、大麻の重度且つ断続的使用の結果、微細且つ永続的な脳機能の変化が起こる可能性を除外しておらず、肉眼的検査では明らかにできないにしても、毒性その他の理由から脳機能障害が生じ得るという示唆となっている。サルの脳に電極を挿入した実験では、慢性的なマリファナ使用に関連して起こる脳の持続的变化が見出され、更に、アカゲザルに毎日マリファナタバコ1本を、1週間あたり5日間吸わせることを6ヶ月間続けた場合、その結果として、脳細胞構造に持続的な極微の変化が現れたことも報告されている。

2) 大麻による慢性精神作用

(1) 大麻精神病

ジャマイカ、ギリシャ、コスタリカで行われた研究では大麻精神病が見出されなかったが、その理由は、対象者の範囲が狭く、精神病の頻度が稀であることによって発見できなかったものと思われる。インドにおける研究では長期にわたる大麻使用の過程で起きる妄想精神病（Paranoid Psychosis）の特徴を、妄想型精神分裂病（Paranoid schizophrenia）と比較し、大麻精神病と診断されたものには、奇異な行動、粗暴性、落着きのなさ、精神分裂病的思考障害の欠如、自己の病気に対する強い自覚等の認められることを挙げている。

また精神分裂病の確実な4症例について、精神病状態が少なく

とも部分的に軽快していた患者が、マリファナの使用により、症状の悪化を確認され、精神分裂病への悪影響を指摘した研究もある。ある研究者は、頻度は少ないがマリファナによる精神病反応が起り得ることを肯定し、その精神病的症状は一般に考えられている以上に継続して起こるとしている。マリファナによるフラッシュバック現象——つまり薬物そのものによって引き起こされたものと類似の感情及び知覚の自然再現——はかねてから報告されており、大麻の使用頻度にかかわらず発生し、必ずしも過去における LSD 使用歴の有無とは関係しないことが明らかとなった。

(2) 知的機能におよぼす影響

総じてこの分野での研究の大半は、長期のマリファナ使用による知的機能の障害を指摘しているが、現在のところ確認にいたっていない。

ジャマイカ、ギリシャ、コスタリカの調査では、重度使用者にこの点が証明できなかったものの、調査対象の数、大麻の使用法の差異等に疑問を残している。エジプトでは大麻使用経験をもつ刑務所での遡及的研究があるが、850 人のマリファナの慢性的使用者群と、839 人の非使用者群との比較で、前者は精神運動作業が比較的鈍く、視覚の調整や図形の記憶力に障害のあることが報告された。この研究は調査対象のとり方や精神測定学上の欠陥を批判され、研究者は研究結果を強く擁護して意見が対立した。

北インドにおける慢性的大麻使用者の研究は、知能テストで大麻使用者は非使用者に比べて I.Q. が 9～11 低く、記憶測定テスト、幾何学的図形についての記憶再生作業、複式認識精神運動速度テスト、時間認識テスト等について、大麻使用者は非使用者に比べ相当劣るという結果が得られた。しかしこれらの知見に対しても、対象者の選別上の問題（無差別であるかどうか）や検査の結果得られた諸機能の障害と大麻の使用との因果関係等で、尚不

確定要素を指摘されている。

アメリカで大学生について調べた研究では、使用者の知能減退を証明する知見はほとんどなかったが、大学生の学習意欲が比較的高いことや、大麻の使用が控え目であり、大麻の使用によって行動能力に障害の起きたものは早期に大学生活から脱落した可能性がある等の事情が考えられ、一定の解釈は成り立たなかった。

3) 耐性及び依存性

大麻使用による耐性の形成、即ち、一定量の大麻を反復して与えた場合、大麻に対する反応が減退することは、いくつかの詳細な研究の結果明らかとなっている。94日間、閉鎖された実験病棟で、30人の対象者に施行された調査では、心拍数に及ぼす影響と主観的な酔いに対する効果から、頻繁に大麻を使うものは、経験の少ない大麻使用者と比較して、一定量の大麻を継続して使用した場合、著しい生理的変化や心理的变化を経験することが少ないというものである。

依存性の問題は、精神、身体依存の両面があるが、後者について研究室での極重度使用という条件では、禁断症状が起こるという実験的証明がある。その症状は、いらいら、落着きのなさ、食欲の減退、不眠、発汗、震え、吐き気、嘔吐、下痢等であるが、臨床的には唯一の公的調査報告がみられるに止っている。

4) 治療上の側面

大麻は有史以来、世界各地で医療品として用いられた歴史があるが、マリファナの薬効は極めて不安定で一定の効果が期待できないというのが従来の評価である。過去10年間のマリファナ研究は、副次的にマリファナを治療薬として使う可能性について新たな関心を生じているが、尚、研究すべきことが多く残されているという状況にある。

(1) 癌の化学療法における鎮吐効果

癌の化学療法の一般的な副作用である吐き気や嘔吐に対して、二重盲検法やプロクロルペラジン投与との比較で有為な有効性を示した。但し、効果は必ずしも一定しないので他の薬剤より常に優れているとは云えないが、他の薬剤が余り有効でない場合には適用を試みる意味はある。

(2) 緑内障

THC が実験的に眼圧を下げる作用のあるところから研究され、緑内障で他の標準的な眼圧緩和剤の補助薬として使用した場合、及び高血圧を併発している緑内障では極めて有効という結果が得られている。しかし、緑内障患者にマリファナを慢性的に使用した場合の安全性や有効性、視力の維持について明らかでないため、今後の研究を必要としている。

(3) その他の治療上の用途

ぜんそく、てんかん、筋肉痙攣、疼痛、抑うつ状態等の治療に試みられた例はあるが、いずれも効果が一定せず、且つ長期使用の弊害と関連して、使用は不適切と考えられる。

以上の報告は、大麻を長期に乱用した場合、諸種の重大な慢性障害を生じる可能性を提示したもので、その有害性について、継続的な研究、調査の必要性を指摘している。

ところで、我が国では大麻乱用の歴史が浅く、早くから法的規制下におかれたため諸外国に比べて乱用者の数も極端に多くはない。

しかし、最近では、覚醒剤乱用問題にみられるように、次第に依存性薬物の乱用が国民の間に拡大する風潮のなかで大麻使用者も増加しており、数10万人に達すると云われる。このような経過から、過去、慢性障害として的大麻精神病の発生も報告例を含めて10数例に過ぎず、植木、藤原らの勝れた基礎研究を除いては臨床的にも系統的な調査研究はみら

れない。乱用者の増加、用いる大麻の THC濃度の飛躍的増大、大麻精神病発生の増加傾向等から、調査研究体制を含めた早急な対応策が急がれる。

3. 大麻精神病の臨床

従来、慢性大麻精神病の発現を疑問視する意見があり、概念の確立と疾病分類上の位置付けを保留されてきた経過があるが、大麻の長期乱用が諸種の慢性障害を生じることが最早否定できない。国内症例においても、大麻使用前に何等の精神障害の既往がなく、その他の原因が見出せないのに、大麻乱用に後続して、既に報告されている病態と共通する臨床症状と経過を示している点から発症は疑いないものと云える。

大麻による精神障害の分類は極めて少ないが、代表的なものとして W. Keup^{1,2)} (1970) と Stringaris, M.G.²³⁾ (1972) の分類をあげると、次のようである。

〔Keupの分類〕

A. 急性中毒

1. (第1度)

- a. 意気揚々、幸福感、感覚の過敏など
- b. 不安 (初心者に顕著)
— パニック状態

2. (第2度)

- a. 誤解、錯覚、幻覚
- b. 偏執性、攻撃性、暴行

3. (第3度)

作用の遷延は多量の場合

- a. 嗜眠、眠気—睡眠
- b. 2日酔

4. 後続うつ状態

B. 中毒の遷延

1. 急性中毒の第1度、第2度の間を変動し、容易に第3度に移行する。

2. 心理的依存状態に陥る？

C. 反響反応

自動的あるいは薬物による幻覚性（第2度）挿間の再発

D. 精神病的発展

1. 真性カンナビス精神病

カンナビスに起因すると思われる恐らく器質性精神障害としての中毒精神病

2. カンナビスに誘発された精神病

潜伏期にあったものがカンナビス使用によって発病を促進されたと考えられる精神病

3. カンナビスによって増悪した精神病

カンナビス使用に先立って明らかに存在していた精神分裂病性の病態が使用によって増悪したもの

E. カンナビス離脱精神病

F. 持続性精神衰弱と性格変化

1. 社会性の減退

興味関心の範囲の限定、動因の欠落、弛緩

2. 器質性精神障害（脳障害？）の症状（軽微）

3. 知的退行（？）

退廃型（慢性酒精中毒に類似）：興味関心の減退、性格変化

【Stringarisの分類】

1. 急性酩酊

2. 遷延性酩酊

3. 慢性中毒（カンナビス嗜癖）

4. カンナビス精神病

a. 挿間性錯乱状態

談話中または歩行中に突発することが多い。たいていは長期のカンナビス乱用者において、主観的にも客観的にも酩酊とは異なる直接の薬物作用とは思えない精神病状態が起きるものであり、意識変容の状態下に昏迷—緊張病様状態か、または夢幻—幻覚状態が起る。

この場合、興奮を伴ったせん妄状態あるいはもうろう状態が起り、多くは数時間あるいは数日で終熄するが、場合によってはまったく薬物を中止してからも数週にわたって続く。この場合、情動発散および感情の動揺の著明なのが特徴的である。

b. 遷延性カンナビス精神病

慢性の大麻乱用者において数ヶ月～1年にもわたる持続的な経過をたどる場合をいう。初期においては、いわゆる外因反応型を示すけれども、のちには分裂病類似の病像を示して欠陥を残さず、治療に赴く。病者は当初は遷延性酩酊のような状態から周囲に対する妄想的構え、誇大あるいは被害妄想を生じ、攻撃的、暴力的となるのが普通である。

妄覚に関しては、活発な幻聴、幻視、幻嗅などの共存する場面的幻覚などが特徴的である。

c. カンナビス痴呆

確認されていないが、非可逆性器質性変化もあり得る。

d. 内因精神病とカンナビス精神病の併発

また、慢性大麻精神病の臨床症状、状態像を文献的に要約すると以下のようなものである。

妄想様観念、妄想、視聴覚性の錯覚、幻覚等の精神分裂病様状態、しかし具体的には分裂病にみられる接触障害がなく、多くは自己の病状が大麻乱用によることを認知しており、分裂病性の思考障害が認められない。

不機嫌、抑うつあるいは落着きのなさ、不安、易刺激性、気分昂揚等感情、気分の変化、

躁うつ病様または非定型精神病様病像、失見当識、意識水準の変動を伴う意識変容状態、パニック、

暴行、破壊的行動等の攻撃性、

無動機症候群、離人症

等である。

精神病像の発症は一般に急性で、多くは一週間から3ヶ月程度の経過であるが、なかには2～5年以上、分裂病様状態あるいは躁うつ病様の状態を持続した症例の報告¹⁾もある。また精神病像の終熄するまでの間に、しばしば自然再燃として症状の再現 (flash back, spontaneous recurrence) が繰り返される例も多い^{11), 12)}。

無動機症候群 (amotivational syndrome)^{15), 16), 17)}は、感情の平板化、関心、自発性の減退、言語、思考能力の低下、行動の遅延化等の不活性な人格状態を示すもので、発生率は長期乱用者の16%⁶⁾で低いと云われるが、大麻に特異的な症状である。この症状は単独あるいは他の精神病症状の発症時からみられるが、精神病症状の消褪後も比較的長期に残遺するのが通例で、1～2ヶ月から1年以上持続する場合もある^{16), 17)}。

大麻は精神分裂病等の精神病を誘発あるいは増悪させる作用^{12), 18), 23)}があり、また一旦、大麻精神病を経過すれば、再施用によって容易に症状を再燃する^{7), 24)}。以上は、大麻精神病の臨床症状と経過の概略であるが、我が国ではその発症例数は未だ少なく、今回知見を収集し得た症例の最も古いものが昭和38年のS保養院の1例であり、報告例の最初は昭和49年の加藤¹⁰⁾によるもので、以後の散発的な発生^{8), 19), 21), 25), 27)}を加えても、計13例に過ぎない(尚、長期大量飲酒、有機溶剤、麻薬等多剤乱用歴のある5例は本症例から除外した)。

しかし我が国においては依存性薬物に対する法的規制が厳しく、乱用を社会的に許容されていないだけに、発症の態様を比較的識別し易い側面もあり、病態の検討は意義深いと考えられる。以下の記述はその意味で国内症例を集約したものである。

1) 発病にいたる施用期間、施用状況、発症要因等

(1) 施用の態様

全例に、毎日の連続使用時期があり、そのほとんどはアメリカあるいは東南アジア諸国に滞在時、もしくは国内のみの使用者は何れも自家栽培によっている。

連続使用期間内の使用量はタバコにして1日1～2本から10本程度であるが、使用頻度の少ないものは粘土様のハシシュやハシシュ・オイルを使用しており、概してTHC含有量が多い。

また、全例について連続使用の前に、相当期間、断続的な使用をしているのが常である。

(2) 施用期間

全例について、初回吸煙から発病または入院にいたる期間は11ヶ月から8年であるが、ほとんどは1年以上数年の間で著しい個人差がある。

(3) 発症の要因

薬物の慢性中毒性障害は、一般に有効成分の摂取量、施用の頻度、期間、個人の体質等が関与する。大麻においても例外ではないが、なかでも個人の感受性、心理的状況、他剤の誘因（booster効果）の関与が特徴的である。

たとえば施用歴11ヶ月という比較的短期間で発症した例⁸⁾では高校2年で中退して米国の高校に入学したが、心理的、適応的負担から大麻吸煙を始め、帰国、再渡米、大麻の再施用、発症という経過を取っている。思春期の精神的不安定、家族からの離別、異文化との接触等の影響が大きいと考えられる。

S 保養院の1例は警察に逮捕されて1ヶ月後に発症している。急性効果における心理、状況的要因（Set, Setting）は既に指摘されているところであるが、慢性障害においても同様の影響があるものと云える。

摂取直後でない発症は、Bernhardson G.ら¹¹⁾は中止後1～2週間後の発症があるとし、加藤¹⁰⁾の例も中止後約1週間を経ている等がある。カンナビノイドが脂肪嗜好性をもつために脳内にも長期に貯留して作用するところに理由が求められる^{7)・18)}。

加藤の例はL.S.D. 1錠を服用した後発病し、S保養院の2例はヘロイン等の一時的使用が発病を促進している印象がある。Keup¹²⁾はマリファナ精神病が寛解後、他剤の使用で再燃した症例をbooster効果としているが、大麻の他剤との相互効果や交叉耐性の問題と関連して検討を要すると思われる。

個人の感受性も重要で、S保養院の1例（今回の大麻症例からは除外）は、11年間にわたる大麻常用（国内ではハシシュ使用）のほかに、コカイン計50グラム余、ヘロイン計85グラム、L.S.D.計シール30枚、その他鎮静、催眠剤服用で何等精神病状態を生じていない。

結局発病の要因は重度使用をベースとするが、それに多様な因子の関わるところに著しい個人差のみられる理由があるのであろう。

2) 精神症状

国内症例も病型としてはStringaris, Keupらの分類の何れかに該当する。しかし症状の内容や状態像は文献的に未だ整理されていない。そこで主な症状、状態像等を事例と対比しながら記述することとした。従って実際の症例は、これらの症状、状態像を同時または経過的に複合している。

(1) 妄想気分

病初期に、明らかな病的体験の出現に先行して、あるいは病的体験と併存して、「周りが普通の人でない感じで人の話が不自然」、「人が信用できない感じ」、「周りの人が自分と全く心の

触れ合うことのできない人ばかり」等、周囲に対する疎隔、違和、異質、変容感に始まり、続いて被害的な体験を発現あるいは同時にアメンチアに移行した例、続発した妄想状態を2週間程度経過した後、アメンチアを発症した例、更に異質、変容感から「世紀末的な感じ、天変地異とか戦争などが起こりそうな不安、恐怖感」といった世界没落感、破局感と呼ばれる体験を2～3日経過した後、錯乱状態を呈した例などの例がある。このような妄想気分は、経過的にみると大麻精神病の前駆的または病初期の一過程であり、独立して長期に持続するものではない。

(2) 幻覚

13例中、9例に体験されているが、うち2例は意識変容の状態で一過性に体験されたものである。多くは幻聴で、内容は「メシを食うな」、「大麻を捨てろ」等、終日自己の行動を干渉する指示、命令であったり、「殺す」、「悪口を云う」等の中傷、脅迫的な内容、あるいは大勢の人の声、助けを求める声等である。なかには「神々が見えたりする」、「誰かが自分の体を触っているのを感じることもある」等の幻視、幻触を体験するものもある。幻覚の持続期間は病勢の消長と併行しており、最も長いもので6ヶ月余が1例あるが、多くは2～3週間以内に消褪している。体験の態様は中毒性の特徴をもち、鮮明で言語化し得る内容をもっている。

(3) 妄想

10例に妄想の記載がある。多くは被注察、関係、被害、追跡といった迫害妄想で、時に罪業、微小妄想や、これと対極的な誇大妄想もみられる。体験の態様は状況的で切迫性をもち、分裂病性のそれより覚醒剤中毒等の中毒性の特徴に近い。ほとんどは体系化したものではなく、妄想着想、妄想起覚の直接的な体験範囲にあるが、稀には病的体験を解釈した妄想形成もある。例示すると

「声が聞こえるのは電波技術の実験か何かじゃないですか、国際電電が1億いくらかで作った。アメリカ、フランス、なんかと一緒にになって作り、そこから実験している」の如きものである。

(4) 被影響体験

「周りの人に操られる」、「何を考えても周りの人につつまけになる」、「人の考えを押しこまれる、ドンドン自分の中に入ってくる」、「人に考えを読み取られる」等、作為体験、思考伝播、思考吹入、思考奪取等の被影響体験を訴えたものが5例ある。その消長は他の幻覚妄想等と併行する。

(5) 意識変容

状態像としては、夢幻様状態、アメンチア、錯乱状態等の外因反応型を呈する。明確に意識変容のエピソードを示したものは5例で、他に意識水準低下を想定される例が2例ある。発症は急性または亜急性であり、数日以内に終熄するものや、2週間以上、意識水準が動揺しながら続くものもある。この間の態様は著しい注意集中困難、思考散乱、困惑状を呈し、ほとんど会話ができないで寡動茫然とした状態から、不安、恐怖感、病的体験を背景に、断裂した行動や刺激興奮性等を表出する例もある。記憶は概して脱落しており、断片的島状の記憶残存を示す。しかし、このような状態でも、強い指示で、挺舌、挙手など簡単な動作に応じ、診察室から病室へ行くことを促されると自ら、自分の手荷物をもって行く、摂食、用便等の自用ができる等、尚、対人的疎通性や周囲の認知を完全には失ってはならず、ある範囲の合理的行動が可能である点が分裂病性の昏迷状態とは異なる。

(6) 無動機症候群

無動機症候群は長期乱用者の16%と低い発生率とされるが、大麻精神病の発病者では極めて高い。国内症例13例中、後遺症を残

さず回復が1例、1例は記載がないが、その他の11例は2～3ヶ月から1年以上に及ぶ無動機症候群の持続を指摘されている。この状態は症例によって軽重はあるものの、場合によっては永続的にある程度の持続を示唆する所見もみられる（後述、慢性人格障害の項）

(7) 知的退行

少し複雑な会話になると困惑するような理解力の低下、まるで小学校1～2年位と親が思う程幼稚な思考、書く手紙も殆どがカナで漢字の使用ができない等、顕著な知的退行を示した2例がある。この状態は病盛期に著しく、症状の推移と併行して回復したが、場合によっては回復しきれない障害が長期に残遺する可能性がある。

男子患者（29才、デザイン学校2年中退）の書いた手紙の一部

月 日	たいまわくすりとはえききって、けいしして、ぼくが
	いちにんきえになたことをみせたりです
	もうこれいじょうしんはいこととはかけられせん。
	はやくみんなのわらたかあがみたいです。
	どうかみすてないでください。おねがいします。
	はやくうちにかえりたいたいです。
	けいさつはつかいにつかまることはでったいにしてせん。
	ほんとうにごめんなさい。

(8) 観念湧出、注意集中困難、思考散乱

意識変容と関係なく、むしろ主たる症状として観念の湧出と思考の散乱を呈した1例がある。確たる目的もなく、電車に乗って途中思いつくまま降車して徘徊し、募金箱に現金と印鑑の入った

財布をそのまま入れる等行動のまとまりを欠き、会話中もしばしば蛇足、唐突な着想が挿入されて一貫性を欠き、つかみどころがない印象を受ける。それを指摘すると、「フッと考えが頭に浮かび、自分でもどうしてよいか判らなくなる。考えがバラけるので自分でも困る」と云う。この症例は特異的であるが、その他の症例にも意識変容状態以外に、状況的に何等の関連もなく、契機の有無に関わらず考えと逆の観念が現れたり、幻覚妄想が挿間的に体験される例がある。またある例は「考えがフーッと起こってくる。右か左か、上か下か、白か黒か、行った方がいいか行かない方がいいか、いつも迷っている。自問自答する閃めきみたいなもの」と云う。大麻の急性効果では「考えやイメージが次々と湧く」という体験がしばしばあるが、慢性障害でも、挿間的か持続的かの二つの態様をもって十分統覚されない観念あるいは体験が湧出する特徴的な症状がある。

(9) 被暗示性

急性効果の反応が、Set Setting とよばれる心理、状況的要因に著しい影響を受けることはよく知られているが、慢性精神病においても同様である。その一つは大麻精神病の発症の誘因となったと思われる不安や怖れで、友人が大麻施用で警察に逮捕され、自分も捕まるのではないかという心配から追跡、関係的過感状態を生じあるいは逮捕拘留を契機として大麻精神病にいたったものが4例あり、滞米時の環境的適応不全が1例ある。他の一つは病的体験の誘起と体験内容の心理的関連である。「父の車に乗って大麻を採集に行った。採されると車のナンバーで判ると思って車を乗り捨て路上にあった人の車を盗んで運転した。すると車の持ち主がそこにいないのに、大麻を捨てろと命令してきた」、「麻薬取締官に追われている、電車の中でもつけられる、隣りにも張り込んでいて大麻はどこだと聞かれる」等である。

(10) 暴力的、破壊的行動と挿間的衝動的行動

文献上は暴力、破壊的行動を大麻精神病の主要症状の一つとして記述しているものが多い。国内症例の1例は、軽い無動機症候群、不機嫌状態が続くなかで、突然親戚の人に殴りかかり、翌月仕事先の監督を殴ろうとし、3ヶ月後、街中で昼休みに建物から出てきた女子社員を次々と3人殴った。更に4ヶ月後アルバイト先の主人の顔面を殴り、これを契機に入院した。本人は「何故殴ったのか自分でも説明できない。殴る理由は何もなかった。何か判らないがカッとして殴った」と云う。他に自殺企図の3例がある。うち1例は、被害的な不安を背景としているが、2例は、自信がない、つまらない、迷惑をかけた等一応の理由を云うものの、前後に持続的な抑うつその他の切迫した病的状態はなく、まったく深刻味もなかった。また入院治療により回復過程にあった2例は、短期間一過性に些細な理由から攻撃的な口調をもって興奮し、1例は面接中の応答に攻撃性がかい間みられたものがある。このようなところから、大麻の慢性障害における破壊行為には、状態像によるもの（前記とは別に意識変容下1例、不機嫌状態2例がある）以外に挿間性に生起し、時として無意味な衝動異常の発生によるものがあると思われる。

(11) 気分、情動の変化

意識障害や精神病状態に伴う気分情動の動揺は当然認められるが、「先のことばかりクヨクヨ考える。良くない方へ考えてしまう。気分が落ち込む、言葉がスラスラ出ない」等抑うつ症状を積極的に訴えたのは1例にすぎない。また軽い不機嫌、抑うつ状となったものが2例あるが、何れも無動機症候群と複合してみられた。反対に気楽、ひょうひょうとして、会話は次々と話題が流れ、過度に笑うという躁状態に類似した1例があったが、躁状態にみられる緊張した昂揚感、生氣的興奮に乏しい印象があった。総じて独立した気分情動の変化を主要症状として生起するものは

比較的少なく、多くは他の病態を基盤としている。

(12) 病態の持続

治療以前、即ち大麻施用を廃絶しない状態における精神病症状は、無動機症候群を除いて、1ヶ月から1年程度出沒あるいは持続しているが、治療開始後には、意識変容は数日以内、幻覚妄想等の体験は1週間から3～4ヶ月以内に回復している。

(13) 自然再現現象（フラッシュバック）

大麻精神病ではフラッシュバックの起こる頻度は高い。治療過程での精神病像は一方向性に回復するというより、病像が動揺しながら改善する経過がみられる。明らかに回復した後、病像の再燃したのは6例あり、その病像は回復後2週間から1ヶ月後に幻覚が短時間出沒するものから激しい錯乱状態を呈するものまであり、持続は2～3日から最長20日間であった。

(14) 依存形成

“マリファナと健康”によれば、身体依存つまり施用中絶時の離脱症候群を呈した実験的な報告が記述されている。症例のなかに断続施用の過程で、不眠、食欲不振、不機嫌を繰り返したものが少数例あり、離脱症候群である可能性があるが、精神病像との関係で識別し難い点もあり、少なくとも臨床上の明確な病態としては現れ難いと云うべきであろう。

精神依存については大方の意見が肯定的である。国内症例をみても、ほとんどの例が3年から9年の長期間使用しており、その間、精神病歴や逮捕歴も多くみられるところから、容易に廃絶できるとは云えず、精神依存は形成されと考えられる。

(15) 耐性、逆耐性

症例でみる限り、次第により多くの量、より高濃度的大麻を要

求する態様はみられない。しかし“マリファナと健康”では感受性の低下を指標に耐性上昇を認定しており、使用者の常用 THC 濃度が上昇しているのに直接的な臨床的効果の増強が報告されないとか、摂取時体験が必ずしもハイ (high) にならなくてもリラックス効果は与えられることによって重度使用が維持される等の報告⁷⁾もある等から耐性上昇は確実であろう。従って薬効の感受性増強の意味では逆耐性は否定されるのであるが、一旦精神病を発症すると、その後において短期間または少数回の施用で、精神病状態を再燃するという現象は明らかであり、慢性薬物中毒精神病一般にみられる再燃に対する抵抗力の低下は大麻においても同様に認められる。

(16) 心理検査所見

S 保養院 6 例の入院中、回復過程におけるロールシャッハ・スコアの形成分析から、その特徴を要約すると次のようである。

- ① 反応数 (R) が低く、反応拒否 (Rej.) もみられ、一方良形態反応 ($\Sigma F+$) の比率が高いこと、更に全体反応 (W) 対人間運動反応 (M) の比率で前者が圧倒的に高いこと、動物運動反応 (FM) の低値、内向傾向をもつ両貧型の体験型 ($M: \Sigma C, FM+m: Fc + c + C', VII + IX + X/R\%$) が認められる。このプロトコールによって示される人格特徴は、自らおかれた現実環境に積極的、自発的にかかわり、それを変化させたり課題を作り解決しようとしなない点にある。従って、すべからく受動的でしかも Vitality に乏しく、極めて制限された体験しかし得ない。自己の行為に不全感、不確実感を抱きやすく、現実世界では常に自信のなさがつきまとう。更に、反応内容での、死や自分が駄目になってしまうことへの不安によって示されているように、悪化し崩れ朽ちていくような自己像を有しているようである。

- ② 1 例を除いて、カラーカードでの初発反応時間 R1T (CC) が

遅く、カラーカードの反応数 $Ⅷ + Ⅸ + X/R$ が低く、色彩反応 (C) に乏しい。これにより示される特徴は、いきいきと自由に体験するための情緒が生起しにくく、これは事物、出来事、人との交流を浅薄なものにしているものと考えられる。

- ③ Rの低値と共に黒色カードへの反応が悪くなく (C') 抑うつ傾向を示し、抑制的な状態にある。

3) 慢性人格障害

大麻の長期乱用が持続的な人格障害を生ずるという指摘は多いが、現在の段階では必ずしも確定していない。指摘される障害の概要は、不関、興味の狭小、不活発、軽度から重度の判断、集中、記憶の障害、自己像の歪曲、社会的衰退^{4)・12)}等で16才時 IQ 125の男子が簡単な計算や数学の暗唱すら間違えるようになったというカンナビス痴呆の例の報告⁷⁾もある。

我が国では大麻乱用の歴史も浅く、乱用者の数も諸外国と比べて少ない点もあって、未だ慢性人格障害の報告はされていないが、今回の国内症例からその危険性のあることを提示しておきたい。

(1) 無動機症候群

無動機症候群は本来、器質的、不可逆的な概念とはされていないが、軽重はあるにしても極めて長期に持続する事例がある。初回吸煙から数年以上、10年近く経過している5例についてみると、この間、アルバイト等で短期間就労する事はあっても定職につかず、はつらつとしない、ハリがない、内向的で暗い性格になったと家族から云われる如く、寡言、対人接触乏、意欲低下等が持続しており、なかの1例は表面的に明るいが廃薬3年後、尚意欲減退し、生活できないとしばしば入院を希望して来院する。

(2) 思考の障害

思考内容が単調，貧困化し，緻密で論理的な思考がみられない。会話は日常的レベルを出ず，周到的な将来的展望，自己内省，職業，社会的事象等に対する一貫した思想性，批判性を示さない例がほとんどである。

廃業後3年以上経過の1例は意欲減退とともに尚，集中困難，思考散乱を訴えている。

(3) 興味，関心の低下

興味，関心の範囲が狭少卑近で乏しく，社会的事象，対人関係等に対する多様性，積極性，広がり認められない。

(4) 生活の退嬰化

社会的，職業的定位に向かおうとせず，その場しのぎの生活態度で安易さを求める。ある症例（大学卒）はアルバイトしながら夏はサーフィン冬はスキーをして暮らすのが自分の生活と云う。

(5) 精神病状態の遷延固定

大麻精神病の診断で入院し，退院時，幻覚妄想状態は消褪していたが，無動機症候群に相当する状態は軽度に残遺していた。約1年後，不眠，食思欠乏，幻覚症をもって他病院に入院し1年半経過しているが，尚，無気力，昏迷気味で時々減裂な演説をする。日常，身の周りも不良で寝たり起きたりの生活を続けているという。この例は，他病院入院前1日清酒3～4合の飲酒があったが，臨床像，経過から酒精依存のみでは理解し難く，大麻精神病の遷延固定の可能性を示唆する。

以上のような永続的な慢性障害の可能性は文献上^{7)・12)・13)}も記銘力障害，思考障害，意識減退，興味範囲限定，自己像認識の歪曲，社会的衰退，life style の変化等を指摘した多くの臨床的記述があり，植木，

藤原らの脳器質性障害を想定すべき実験的研究の結果からみても根拠のないことではない。(徳井 達司)

参考文献

- 1) Bernhardson, G. and Gunne, L.M. : Forty-Six Cases of Psychosis in Abusers. *Internat. J. Addict.*, 7 : 9-16, 1972.
- 2) Cannabis Psychosis. *British medical. J.*, Vol.2, No.6044 ; 1092~3, 1976.
- 3) Fink, M. : Chronic cannabis use : Conference Summary. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 282 : 427-430, 1976.
- 4) Forest M.A.J., Tennant S. : *Arch. Gen. Psychiat.*, 27 : 133-136, 1972.
- 5) Freedom, H.L.S., Rockmore, M.J. : Marihuana, factor in mal-adjustment. *J. Clin. Psychopathol.*, 7 : 765, 1946.
- 6) Halikas J.A., Goodruin, D.W., Guze, S.B. : Marihuana effect : a survey of regular users. *J.A.M.A.*, 217 : 6922-694, 1971
- 7) Hart, R.H. : On Psychiatric Syndromes Associated with Cannabis. *Alabama Med.*, 54 (2) : 34-36, 1984.
- 8) 人見一彦, 川村博司 : カンナビス中毒の1例. *近代医誌*, 第3号 : 337-342, 1983.
- 9) Jones, R.T. : Human Effect : An Overview. *Natl. Inst. Drug Abuse. Res. Monogr. Ser.*, 31 : 54-80, 1980.
- 10) 加藤伸勝, 佐藤能史, 葉賀弘, 浮田義一郎 : マリファナ精神病の臨床例. *精神医学*17 (3) : 261-268, 1975.
- 11) Keelar, M.H., Reifler C.B., Liptzin, M.B. : Spontaneous recurrence of marihuana effect. *Am. J. Psychiatry*, 125 : 384-386, 1968.
- 12) Keup, W : Psychotric Symptoms due to Cannabis Abuse. *Dis. nerve. syst.*, 31 : 119-126, 1927.
- 13) Kolansky, H. and Moore, W.T. : Effects of marihuana on Adolescents and Adults. *J.A.M.A.*, 216 : 486-492, 1971.

第13章

大麻依存

n.

si-

is

:

:

nd

'e-

ry.

a-

ed.

け

ン、

、

:

コ

物

性

情

呈

に:

列.

53.

大麻乱用による健康障害

(Health Problems due to Cannabis Abuse)

平成10年12月

依存性薬物情報研究班

講演

IV 大麻性精神病

——大麻の精神作用とその影響——

桜ヶ丘保養院 副院長 徳井 達司
(現、徳井クリニック院長)

第一回依存性薬物情報研究会における講演を収録

座長：依存性薬物情報研究班 班長 加藤 伸勝

昭和62年3月13日(金)

於薬業年金会館(大阪市)

(加藤)今日はわざわざ東京の桜ヶ丘保養院の徳井副院長においでいただいております。今日の話題の依存性薬物情報システムにおきまして、従来我々が見ておりますのは、覚せい剤であるとか、シンナーであるとか、そういうのが多いわけですが、最近少しずつマリファナが入り込んできているという話を聞きます。私も先ほどクラックの話をしました。クラックまでいかないかもしれませんが、マリファナについては何年か前から多少なりとも日本で乱用されてきておりますし、それらのことにつきまして、直接マリファナ精神病といいますか、そういうご経験をお持ちである徳井先生に、その特徴とか、どういう状況でこういう依存者ができ、精神病がでてきたかについてのお話を伺いたいと思っております。お忙しいところをおいでいただいたわけです。先生、よろしくお願いいたします。

(徳井)加藤先生からご紹介いただきました桜ヶ丘保養院の徳井と申します。実は昨年の関東信越地区の麻薬鑑定医のブロック会議で、マリファナの自験例についてちょっと発言したことがおそらく契機になって、あれに話させようと今日のことになったかと思います。その意味で諸先輩をさしおいて大変光榮に存じておりますが、時間の都合がございますので、今日は特に臨床面についてだけお話をしようと考えております。

今日お話申し上げるのは、大きく分けまして、大麻の急性の効果、急性酩酊。大麻がどういう作用を持っているかとか、そういう作用の特徴とか、あるいは長期の乱用をした場合の精神病の状態がどんなものか、その病状がどういうことかということと、これについてもマリファナ無害論がございまして、そんなものあるかという話がないこともないんですが、慢性の人格障害というものが果たして残るのかどうかということとは、学問的には確定していないんですね。けれども自験例を含めて、そういうものを少し考えてみたいということでございます。

たぶん全部申し上げること難しいと思うんで、雑駁になることをご了承いただきたいんですが・・・。

1. 大麻の急性効果

1) 精神機能に及ぼす影響 (スライドー1)

お酒でも何でもそうですけれど、即時効果といいますか、それを用いたときにある種の効果が出ます。これはある意味ではマリファナを用いるときの心得みたいなものですね。つまり飲んだり吸ったり食べたりという方法があるわけですが、例えばたばこを吸うようにプカプカやるんじゃなくて、あれはぐうと吸い込んで、「うっ」とある時間我慢していると、それで吸収するというようなやりかたをするようです。そこで吸った方が飲むより早く効くけれども、早く消えるというのが、まあこれは当たり前の話です。ここに日常の自分とは主観的に違った体験をするんだと書きました。これはマリファナの特徴だと思いますが、酒を飲んで異常酩酊でなくて普通の酩酊でありますと、それがにぎやかになったとはいっても、それはその人の普段の人柄が出たようなもので、日常の自分と違って、違った自分という意識はないわけですね。ところがマリファナの場合には、別次元の自分というものを認識するということに特徴がありまして、それを大麻仲間はトリップといっているわけです。このトリップというのは「旅」ということなんでしょうけども、しかもそのトリップの状態は非常に心理的な影響を受けやすい。これも非常な特徴でございまして、それをセット、セッティングと言っているようです。このセットと申しますのは、用いる人の心構え、心理状態を言ってるわけで、これには外国の文献でもそうですけど、その人の人格の偏り、あるいは精神状態、特に精神病なんかがあったら余計不安恐慌反応とか、パニックみたいな悪性の反応が出やすい。その反対は良い、グッドトリップと言いますが、連中の言葉ですとハイになるとかハッピーとか言うわけですけど、一番いい

状態をストーンなんて石のようになるのか知りませんが使っておるようです。けれどもこういう本人にとって主観的にいい体験と悪い体験があつて、これの行方は急性中毒性精神病ということになります。

タルボットという人の論文がありまして、ベトナム戦争で12例の初回吸煙の精神病状態というのを報告しておりますけど、これなんか見てもやっぱりベトナム戦争ということになると、明日をも知れない命ということで、精神的には非常に緊張した状態を裏書きしているわけで、そういう時にはとにかく悪いものがでやすいことになろうかと思うんです。

(スライド1)

I. 急性効果

- 内服より吸引の方が3～4倍強い
 - 吸煙——数分以内、持続時間3～4時間
 - 内服——30分～1時間後、持続時間8時間位
 - 感覚、知覚、気分、思考、自我体験などの上で日常の自分とは異なった主観的な体験をする。——Trip
 - 心理的状況的要因に左右される (Set, Setting)
 - Good Trip——陶酔的な快感を伴う体験
 - Bad Trip——不安、恐怖感、抑うつ
 - 不安恐慌反応
 - パニック反応
-

イ. 感覚・知覚の変化 (スライド2)

そこで実際にマリファナ吸うと、例えば、音楽がすばらしいとか周りの景色がきれいだという風なことは一般的に言われるわけです。感覚、知覚の変化というものが当然出てくるわけですがけれども、この特徴も一つには、言ってみれば量的な感度の増減ではないわけですね。覚せい剤でも非常に覚醒水準が上がってすっきりするとか、疲れがと

れるということになるわけですが、マリファナの場合はこの体験の内容が意味体験とか有情化体験とかというふうなものに結びついているということです。

(スライド2)

イ. 感覚、知覚の変化

視、聴、味覚、体感等が鋭敏化するが、単なる感覚入力の高まりではなく、意味体験、有情化体験などの知覚異常に結びつく。場合により錯覚、幻覚も現われる。

(スライド3)

ご覧になりにくいかもしれませんが、これは実際に患者さんたちが訴えた酩酊時の体験なんです。上の方が聴覚—全身で音楽を感じるとか、音の幅がグーンと広くなるとか、あるいは楽団のトランペットとか、楽器の一つずつがはっきり聞こえるとか、そういうもの。それから次は視覚的なものですね。鮮やかとか、きれいに見えるとか。これはまあ普通ですけれども、それがだんだん全く違った外形に見えたり、どんどん変化したり、現実でないような色がでてみたり、それから一旦見たものを目を離してまた見るとそれが動いているような感じ、これは錯覚に相当する。それから神社の神々まで浮かぶ、これは幻覚に相当するかと思うんですよね。

その次は味覚の問題で、食べ物おいしいという訴えが非常に多いんですが、特に甘いものおいしいという訴えが非常に多いです。ここは体感異常、体がねじられるようなとか、圧迫されるとか、叩かれるとかいろんなこと言っているわけですが、訴えとして非常に多いのは体の浮揚感、体が浮いていくとか、高いところへ持っていかれるというふうな感じを受けることが多い。その段階を越えてしまいますと、音楽を聴きながら作曲家の意図が判る、演奏家の気持ちがわかるとか、音楽によっては考え方の形が皆作られていくという、いわ

ゆる意味体験の方がでてくる。ほこりにまみれた花も生きていて、花もそれを感じている、こういうのを「有情化体験」と言います。

(スライド3)

- 全身で音楽を感じる。体の中へビンビン入ってくる。感動的。
- 音楽が実に美しく感じられる。見える。
- 音の中がグリーンと広がる。無限の広がりをもつ。
- 一つ一つの音がハッキリ聞こえる。各パートが異様なほどハッキリ聞こえる。
- 生き生きダイナミックに感ずる。
- 色彩が明瞭、鮮やか、景色の色や形が鮮明。
- 生き生きして何でもキレイに見える。
- ふだん見ているものがまったく違った外形に見えたり、色がドンドン変化したり、現実でないような色まで見える。
- 壁を見ていると動く、一度視線をそらして再び見ると位置が変わって見える。
- 神社の神々まで浮かぶこともある。
- 食物が非常に美味、甘いものおいしい。
- 体がねじられるような、あるいは圧迫されるような感じ。
- 体を叩かれたような痛みが起こることがある。背骨が真直ぐになっていないような感じ、体に触れられる感じ。
- 体が宙に浮く、フワフワして空を飛べそうな感じ、だんだん、高い所へ連れていかれる感じ。
- 作曲家の意図がよく判る。
- 演奏家の気持ちが判る。
- 音楽から神というより宇宙全体を包む一定のリズムを感じる。
- 思想が次々と引き出されてきて、夢と平和という観念が中心になり、それが音楽と結びつくという状態になる。
- 外界の対象はそれまでよりもリアルに見えた。形は実に鮮やかで、その本質が見えるように思えた。直線は直線らしく、直線そのものに見えた。公園である親子を見て情愛の深さを感じこれこそ本当の親子と思った。
- 路傍の埃にまみれた花も生きており、花もそれを感じているように思った。

ロ. 気分、情動の変化 (スライド4)

気分情動の問題ですけれど、これはやはり多幸感とか幸福感とかあります。非常に多いのはやっぱり穏やかな気分になるとか、気分がリラックスするというようなものが多いですね。それから笑い出すと止まらない、これは愉快でしようがないというのではなく、訴えの説明を聞きますと、自然に笑いがでてしまうという感じを受けます。性欲の問題を3つ挙げておいたんですが、性欲そのものを問題として挙げたというよりはマリファナ体験の一つの特徴的な問題を感じるからです。

これは言ってみれば、一つには多幸性の気分が背景にあるということがひとつ、もう一つ非常に重要なのは、現実の自分というものから脱却した別次元の、非常に素直な何にもこだわらない自分というものを感じるという背景が、ここにはあるんですね。これもある種の自我の状態の影響だと思うんです。もう一つの要素は、マリファナの場合には自分がそれを意識した、あるいは対象化したものについて、集中してその効果が増強するという特徴がありますから、そういうことが裏側にあると感じられます。

これはバッドトリップになれば、不安、焦燥、恐怖感というものになるということです。

(スライド4)

ロ. 気分、情動の変化

- 何とも言えない幸福感、多幸、恍惚、まるで天国、回を重ねると仏の雰囲気を感じた。
- 穏やか、リラックスした気分、状況によってはエキサイトする時がある。
- 笑い出すと止まらない。哄笑。
- 性欲が亢進し初めて性的満足を感じた。
- SEXは集中できるが性感が特に勝れているわけではない。
- 自意識にとらわれずに素直にSEXができる。

- 不安、焦燥、恐怖感、感情不安定、抑うつ、HAPPYにならないで、細かいことを一杯気にする。

ハ. 思考の変化 (スライド5)

思考の変化ですけれども、これは大体3つあるように思うんです。一つは集中度の問題ですね。これは非常に頭がクリアになって物事をはっきりわかるとか、集中できるとかいうものと、逆に考えが全然まとまらないという集中度の増減の問題が一つ。もう一つは観念の奔逸、これもどんどんイメージが湧いてくるとか、考えがどんどん浮かんでくるというような訴えなんです。これはまあ一般的に躁鬱病の躁状態でそういうことが見られますね。ロールシャッハで反応数が非常に増えてるという事例もありますから、あるいはそれと同種類のものもあるのかもしれませんが、それだけではないように思います。というのは精神運動興奮も何もなく、時々考えがフッと浮かんでくるという訴えがある。もう一つは、一つのことに對して相反する違う考えが浮かんでしまう。例えばご飯を食べたいと思う、そうするとご飯を食べたくないという気持ちだが、これは両価性に相当する体験でもありますけれども、実際には患者さんは茶碗を持ってしばらくぼけっとしてて、食べないでおいってしまうというような状態がみられます。

(スライド5)

ハ. 思考の変化

注意の集中と散乱

- 集中力が増し種々の事柄に思い巡らす。
- 頭がクリアーになる。冴えてくる。
- 考えの選択がハッキリする。

○頭がボーッとする。

- 考えがまとまらない。どうどうめぐりになる。傍に誰がいるかも判らなくなる。

観念奔逸、湧出

- 様々な考え、イメージが次々と浮かび思考の展開が急速に進む。

- 一つのことに對して幾通りも考えが浮かび選択ができない。
- 良くない方へ考え込んでしまい、自問自答を続ける。

二. 時間空間体験の異常 (スライド6)

それから時間空間体験の異常の問題。これは圧倒的に多いのは時間を長く感ずる。1曲のレコードを聴くのに、何時間も聴いているような感じがするという訴えが非常に多い。中には、これは1例しかなかったんですが、早く進むという。それから空間的なものも、広がり、あるいは奥行きというものを感じて、それがだんだん無限の空間につながるという体験の仕方。これが高度になりますと、時間とか空間という認識そのものが、曖昧になってしまう。自分は何だ、どこにいる、そういうことは一切判らない状態になるようです。

(スライド6)

二. 時間空間体験の異常

- たった4～5分の曲が2～3時間にも感じる。時の流れを全身で感じている。
 - 時間の長短の感覚は麻痺している。ふと気がつくときかなり長時間、同じ姿勢でいたり、どの位時間がたったかという感覚がないし、それ自体意味のないものに思えてくる。時間の観念はまったくなくなる。
 - 遠近感を感じなくなることもある。
 - 時間が早く進む。
-

ホ. 自我状態の変化と意味体験 (スライド7)

これは今まで感覚、知覚とか情動とか思考とかというものに対してある種の普通の感度の増減だけではなくて、自我状態の変化がどうも裏付けにあるようだと申し上げたつもりなんですが、ここでは割合狭義の自我の変化に相当するだろうと思うものを挙げてみたわけです。これは自我というのは、非常に簡単にいってしまえば、自分が自分であることを意識するような意識ですけれども、そのことが非常に増進するあるいは高揚する、あるいは場合によっては自我境界が非常に鮮明化するという体験に相当します。それから自我境界が非常に不分明

になってしまう、広がってしまうという体験も非常に多い、これはつまり、そうなればまわりの人あるいは草や木、山川草木といった自然と、自分というものが、隔たりがなくなる、一体化してしまうという体験様式を持って、しまいには宇宙と一体になる、こういう体験を述べる人もかなりございます。ここには「白鳥と話す」と書いてありますけれども、これは白鳥の言葉が解るといふのとは違うんで、つまり白鳥と自分が同質になってしまう、隔てがなくなってしまうということ、通じ合う感じを持ってしまうということのように思います。

その次に、自我の解離、分裂。要するに自我というものが別れて、もう一人の自分がべらべらしゃべるとか、もう一人の自分が自分を見ているとか、加藤先生の症例にもあるわけですが、要するに、一つの状態をもう一つの自分が見ている、これは急性精神病の悪い状態に行ってもなおかつそれを見てて、どうにもならんというふうな自我の分裂の状態。それからこれなどは分裂病に非常に多い、覚せい剤にもありますけれども、人の考えがわかるとか、その考えが入ってくるとか、あるいはとられる、要するに吸っているところへ別の人が入ってくると、自分の考えが皆その人にとられてしまうような気がするという体験。それから妄想気分、世界没落感、破局感。妄想気分というのはどうも周りが増化した、あるいは何となく変だというような、変化感を持つわけで、これはある意味で自我の解体と言いますか、危機的な状況を外界に投影した感覚だと思いますけれども、そういうものもやっぱり出てきます。この世紀末的な感じ、それから、天変地異が起こりそう、これは具体的な症例はどういうことかといいますと、例えば友だちが「東京はどうも都市として限界だな」と話をする、すると、歩いている人皆がロボットみたいに見えてしまう、車が通るけれども、人の生活を見ても、皆それが不自然に見えて、これはもう世の中終わりかと、戦争か何かでも起こってくるんじゃないかといった症例です。

ホ、自我状態の変化と意味体験

①自我の高揚、自我意識の増進

- 何でもできる、すべて自分の自由になる感じ。
- 何もかもよく判る。たとえば曇りガラスが透き通って見えるように判る感じ。
- 生きることの勇氣と自然の勇氣を感じる事ができる。
- YES, NOがハッキリ言える。本当の自分が判る。自分自身が分かり新しい感覚でみる事ができる。興味のあるものとなないものが区別できる。

②自我境界の不分明、拡張

- 自意識、自我をつきぬけて自由開放的な気分になる。
- 自分というものがズボッと抜け落ちて、しかも残っている自分（これ自分か？）が空気や木など何の差もなく流れ合っているようになる。
- 自然と対話する。白鳥と話す。
- 自分も含めて人間も自然だなあと感ずる。すべての人が友達のように感ずる。通じ合える。周りと一体感を持つ。
——ジョイント
- 宇宙と一体になることを知った。体得した。

③自我の解離、分裂

- もう一人の自分がベラベラしゃべり出す。
- 一人の私がいて、それを見ている私との距離が5 cmのズレがある。
- 眠っている自分と起きている自分が分裂している。
- 意識の上で自分が分裂しており、行動している自分を自分の心の中で客観的に意識の外から眺めている。

④思考察知、思考吹入、思考奪取

- 人の考えが判る。相手の思っていることが判る。
- 人の考えがドンドン入ってくる。
- 喫っているところへ別の人が入ってくると自分の考えがすべてその人に取りられてしまう。

⑤妄想気分、世界没落感、破局感

- 言葉では言い表せないが、周り全体の感じが変わる。
- 吸っている間は、別の空間になったような感じがする。
- 世紀末的な感じ。
- 天変地異とか戦争とか何か起きてどうにかなるような感じ。

2) 作用の特異性 (スライド8)

以上のようないろいろな症状がでるわけですが、マリファナの効果には特徴的なものがあると思うんですね。その一つは被暗示性、被影響性が顕著であって、例えばお酒を飲めばお酒に酔っぱらうというふうな一様性、あるいは規定性というものがなくて、効果そのものが変化してしまう、左右されるという特性がある。それから先ほど申しましたように、変化した自分を片一方の自分が見ている。これは psychedelic state の状態ではあるわけで、つまり LSD 等を含めて幻覚発現剤といわれるものの急性効果の特徴でもあるわけです。それから効果に可変性がある、つまり酩酊してある状態になったものが変化しうる。例えば bad trip になった人に対して適正な指示を与えると、それが消滅するとかという、効果そのものが左右される特性を持っている。それから先ほどもふれましたように意識化したものが増強する。これは歯が痛いと思えば、それが非常に激痛になってしまう。歯から意識をそらすとその激痛が去る、こういったようなものです。

効果に二面性、二相性がある。これは同時に起こるし、条件によって相反するものがおこる、というものです。同時に起こるのは、一方で恐怖感を持ちながら一方で恍惚感を持っている状態が、同時に起こってしまうということ。多くの人が一緒に吸っていれば、非常にリラックスして多幸性になって大笑いしたりするけれども、一人で吸っていると、眠くなってしまうという逆の効果。それから動物に対してバルビツレートみたいなのを前処置してマリファナをやりますと、バルビツレートの催眠効果が増強されます。同時にアンフェタミンを前処置してマリファナをやると、今度はアンフェタミンの効果が増強される。これは反対の効果のはずだけれど、両方とも増強してしまうという、効果に特異性を持っている。

(スライド8)

2. マリファナ効果の特異性

- イ. 被暗示性, 被影響性が顕著で効果を左右する。
- ロ. 変化した自己の状態を一方で客観視する。(Psychedilic state)
- ハ. 効果に可変性がある。
- ニ. 志向, 対象化されたもののみを意識化, 増強されて体験する。
- ホ. 効果に二面性がある。
条件, 状況により, 同一個体に同時または経過的に相反する効果が現われる。

3) 作用点 (スライド9)

次は, これは難しい問題なんで臨床例から判断して一応書いてみたんですが, マリファナの酩酊状態を見ますと, 意識水準が動揺する, あるいは意識が変容している状態がある。それから高次の皮質の精神活動に対する統合, 統覚ですね, あるいは平衡といったものが影響を受けている。それから今の作用の特異性で一定の規定性を持っているとは言えないで, それが可変性を持っていると。それから動因形成の低下があると, こういうのをおしなべて臨床的にみると, 大脳辺縁系に作用の主座があるんじゃないかなという想定をします。

(スライド9)

3. 作用点

- イ. 意識水準の調節, 統合を司る脳機能への影響がある。——意識水準の動揺, 変容
- ロ. 高次精神活動に対する統覚, 平衡機能に影響を与えている。——皮質機能への影響
- ハ. 薬効による精神的主観的体験は一定の規定性をもっているとは言えず, 心理的志向性, 可変性, 二面性などの変動性をもつ。
- ニ. 動因形成の低下がみられる。

これらの臨床像からは大脳辺縁系に作用の主座が想定される。

(スライド10)

これは先ほど申しました, psychedelic state ということなんですが, これになると, マリファナ体験の急性酩酊の状態はこういう状態だなとおわかりだと思ふんですね。イスベルという人は10人のボランティアにマリファナとLSDを両方服用してもらったんですね。その中の2人はデータから除外したらしいですけど, 8人の体験では, 主観的にはLSDと全く区別が付かないといっている論文があるんですけど, そういう風にマリファナの体験はいわゆる psychedelic state になるんだろうと思います。

(スライド10)

PSYCHEDELIC STATE :

感覚入力が高まった感じ, 頭がハッキリした感じ, 体験されたものをコントロールする力が弱まる。自我の一部が分裂して観察者になり, 残りの自我が異常な感覚を体験する等の統合体験
周囲は小説の世界のように美しく調和をもって感じられる。注意は自己の内界に向けられ, 思考力が驚異的に高まった, 頭が冴えたと感じる。僅かな感覚でも深い意味があるように感じる。心理だと感じることの方が心理より意味があると思う。一つのものとの境界, 自分と環境との境界を区別できなくなる。それは人類ないし宇宙への合体という感じを引き起こす。——Mind expanding

(スライド11)

これはLudwigという人が意識変容ということについてこういう風に分類したということなんですが, 意識変容と言ってもいろいろあるわけですけども, その一つの分類の形です。これをご覧になるとおわかりのように, 注意の集中だとか, 時間感覚とか, あるいは情動だとか, 身体像の変化は大体自我障害に相当するもので, 自己と外界の境界の消失感, 更には意識拡張, 宇宙との一体感, そういったようなものを非常に被暗示性も強い, それからある種の本当の自分が解ったとか, 新しい勇気を持ったとか, そういう回春感みたいなものに至るまで, マリファナの体験の陳述は一致しているということです。

(スライド11)

意識変容

Ludwig, A. M. (1966)

1. 精神集中, 注意, 記憶, 判断の主観的な障害のほか, 原初的思考様式, 現実吟味障害, 因果認識低下, 両価性, 内省的意識の低下が認められる。
2. 時間感覚の障害
時間体験の変容 (無時間, 永続時間, 加速または減退)
3. 制御喪失
現実把握と自己制御の喪失感
4. 情動表現の変化
強烈な原初的情動, 忘我, 躁宴から極度の恐怖, 抑うつ
5. 身体像の変化
身体像のさまざまな変化のほか, 離人感, 心身の分離感, 自己と他者, 自己と下界の境界の消失感, 更には意識拡張, 宇宙との一体感, 宗教的, 神秘的体験
6. 知覚の歪み
幻視, 仮性幻視, 心像過剰, 知覚過敏, 共感覚等
7. 意味づけの変化
洞察力, 啓示の増強感をも含む
8. 口舌に尽くしがたいものの感覚
主観的体験が, 伝達不可能な印象
9. 回春感
希望, 回春, 新生の感覚
10. 被暗示性亢進

4) 総括 (スライド12)

結局マリファナの急性酩酊というのは, 健常な精神機能の平衡と同質性が変化をきたしている。そのことは意識変容状態に相当するのではなかろうかと。そういうそのものの作用の主座は, 主として大脳辺縁系がもとになってはいないだろうかと思います。今申し上げたようにLSDなどの幻覚発現薬ときわめて類似している。これが通常の酩酊レベルですと, ある程度の覚醒水準があるために, 酩酊したときの状態を記憶しているわけですね。それで, 快感を伴う自己, および自己・

外界の変容感が記憶されていて、あたかも日常的に輻輳した現存在から離脱し、開放された別次元の自分、あるいはその新しい自身の自己存在感を自覚してこれを trip といっている。しかしこれはあくまで精神作用薬の作用であってマリファナの愛好者がいうようなものとは違いますよと、それがひどくなったときにはアメンチアとか、錯乱状態という意識障害に結びつくと考えます。

(スライド12)

4. 総 括

マリファナの急性薬効は、健全な精神機能の平衡 (Perspective) と同質性 (精神的連続性) の変化、崩壊に相当し、意識変容状態を引き起こすものと言える。また、作用は主として大脳辺縁系に影響を与えるものと想定される。

その臨床像は、LSD等の幻覚発現薬に極めて類似しており、通常の酩酊レベルでは、ある程度の覚醒水準が維持されるため、快感を伴う自己、および自己、外界の変容感が記憶され、あたかも日常的に複綜した現存在から離脱した、開放された別次元の自己、あるいは新しい真の自己存在感が自覚され、これを Trip と称しているが、これはあくまで、精神異常発現薬としての化学物質が、中枢神経系に作用して引き起こされた中毒性の機能的変化であり、薬効が高度となるに従って、意識混濁を伴う夢幻様状態、アメンチア、錯乱状態にいたるものと考えられる。

2. 慢性中毒としての大麻精神病 (スライド13)

これは長期使用の場合の大麻精神病, カンナビス精神病, カンナビスサイコシス, こういう名前があります。

これは時間の都合で説明は省きますけれども, 自験例は全例精神病状態を出したケースですから, 年月もTHCの濃度もかなり濃いものばかりで, 機会的な施用者とは言えない人ばかりです。ご覧になるように精神病の状態というのは比較的繰り返しているというものと, 人格障害を無視しにくいという, これはあとで説明しますけれども, 詳しくは時間が足りませんので・・・。

(スライド13)

2. 慢性中毒としての大麻精神病

大麻精神病
カンナビス精神病
Cannabis Psychosis
Bhang Psychosis
Marihuana Intoxication
Marihuana Abuse

1) 施用状態, 期間 (スライド14)

この長期使用した事例について自験例だけでみたんですが, 初回吸煙から発病までが1年から8年まで, これはむろんTHCの含有量だとか, 使用の頻度とかいったものが強く影響しているだろうと思います。それから施用の態様ですけど, ほとんどの症例に連続大量吸煙の期間があるということでもあります。つまり, 1週間に1本とか2本とかを

ずっとやっていたんじゃないくて、時には、ある限り朝から晩まで非常に連続的に大量に使用している例がほとんどです。それからTHCの含有量の多いものを吸煙していると、これは6例の中の1, 3, 6という事例は自家栽培をやっている, 2, 4, 5という事例はアメリカ, 東南アジアなんかでの吸煙の時期があるということなんですね。どちらも大量の濃度の高いものをやっている。

この中の1例は、親に聞くと、うちの息子は時々3, 4日間山が好きで山歩きをする, と言うんです。山梨に行ったり静岡に行ったり方々に行く, それで帰ってくるというんですが、実はあとで私の方で聞いてみたら、例えば八ヶ岳の山麓に植えてるんですね。方々の山に植えているんです。それを回ってその間は吸いっぱなしで、それで採って帰ってくるという事例です。

(スライド14)

1) 施用状況、期間

イ. 初回喫煙から発病までの期間

1～8年

個人の体質, THC含有量, 施用状態によると思われる。

ロ. 施用の態様

殆どの症例に連続大量吸煙の時間がある。

発病直前にそれがみられる。

ハ. THC含有量の多いものを吸煙している。

自家栽培 (症例1. 3. 6.)

ハッシッシンを使用 (症例2. 4. 6.)

アメリカ, 東南アジアで吸煙したものがある
(症例2. 4. 5.)

2) 病 像 (スライド15)

病像ですけれども、大麻精神病の病像は何か、マリファナの長期使用による症状は何かと言われると、あくまで自験例の範囲にすぎない

んですけれど、精神病の状態、幻覚妄想状態みたいなものですね、それからアメンチアとか錯乱状態みたいな意識障害、それから無動機症候群といわれるもの、それから知的退行、私はここまでを言いたいです。

イ. 精神病状態

幻覚妄想というのは一般的な見られているとか、つけられているとか、おとしいれられているとか、あまり他の薬物とはかわりないと思います。体験の態様そのものが、やはり中毒性に特徴的な切迫性とか状況性みたいなものがあると思います。誇大妄想というのは、自分が神と対等になったというようなことを言っています。幻聴なんかも行動をいちいち干渉してくると、例えば、ご飯を食べようと思ったら飯を食うなとか、これは大工さんの手伝いなんですけど、板を切っても、ちょっと曲がっているぞとか、いちいち言ってくると、そういう体験を言っておりました。

ロ. アメンチア、錯乱状態

アメンチア、錯乱状態はひとことで言えば、亜昏迷状態と言いますか、ぼけっとして 何を聞いても要領を得ない、あるいは困惑状態になるというもの。それと多くはですね、精神病状態がかぶっています。

ハ. 無動機症候群

無動機症候群と言われるものは、ご承知のように感情が平板になるとか、自発性が減退する、あるいは興味関心が減退する、はつらつとしたところがない、暗い、内向的だというものが多いわけですが、要するにぼけっとしてしまう。これは先ほどどなたかが仰ったように、覚せい剤なんかの長期使用による人格障害と非常によく似ていると言えるかと思います。話をしてみると普通に話ができるけれども、何ら積極的な意図を持とうとしない、病棟の中でごろごろしているだけという事例は私共にも何例かございます。そういうものが最初の段階では精神病状態がかぶって出るか、あるいは挿間されるか、というよう

なものです。

(スライド15)

2) 病 像

- イ. 精神病状態——全例に病的体験
 - 幻覚妄想状態——症例 1. 2. 5. 6. 計 4 例
 - 妄想状態——症例 3. 4. 計 2 例
 - 体験内容は
 - 幻聴(被害關係的)を伴うもの——症例 1. 2. 5. 6. 計 4 例
 - 迫害妄想(被注察, 關係, 被害, 追跡)——症例 1. 2. 4. 5. 6. 計 5 例
 - 罪業, 微小妄想——症例 3. 4. 5. 計 3 例
 - 妄想気分, 世界没落感, 破局感——症例 2. 3. 4. 計 3 例
 - 誇大妄想——症例 3. 計 1 例
 - 被影響体験(考想察知, 吹入, 作為体験)——症例 2. 3. 6. 計 3 例
 - ロ. アメンチア, 錯乱状態のみられたもの症例——1. 2. 4. 5. 6. 計 5 例
 - ハ. 無動機症候群——全例
 - ニ. 知的退行——症例 4. 5. 6. 計 3 例
 - ホ. 病的体験の心理的, 状況的影響(被暗示性)——全例
 - ヘ. 行動異常
 - 易怒, 刺激性——症例 1. 6.
 - 暴行(衝動性)——症例 6.
 - 窃盜——症例 1. 5. 6.
 - 自殺企図——症例 3. 5.
 - 浮浪, 浪費, 行動不纏——症例 3.
 - 錯乱——症例 2
 - ト. 病態(陽性症状)の持続
 - 全経過 40 日～9 ヶ月
 - 入院後(再燃を含む) 1 週間～3 ヶ月
-

二. 知的退行 (スライド16)

それから、知的退行についてですが、これはある人が入院後書いたものですが、「たいまやくすりとはえんをきって、けっこんしてぼくがいちにんまえになったことをみせたいです。もうこれいじょうしんばいごと

3) その他の問題 (スライド17)

イ. フラッシュバック

その他の問題として、フラッシュバックの問題はいろいろな論文に出ておりますが、我々の症例では幻覚妄想みたいなものは、治療を加えると、比較的早くすつとなくなるんですね。しかしそれでいいかと思っていると、ある日突然みたいにあつと変な状態が出てくる。その変な状態というのは、ある症例は錯乱状態を起こしたり、ある症例は幻覚妄想状態、つまり、デイルームで皆と一緒に居ますね、ところがみんなが見る、怖い、だからいられないから部屋へ引っ込んでしまふ、という状態が再燃した。錯乱状態と思われる人はがたがた震えてベッドの下へもぐり込んで、これは幻覚妄想があるわけですけど、そうかと思うと自分の両手で首を絞めて変な声をあげて走って、真っ裸になって、それから看護室へきて窓へ足をかけて変な格好を試みたり、四つん這いになって「うおー、うおー」とうなってみたり、そういう状態がある期間続く。それは比較的短期間で治まるんですが、そういうものが4例に見られました。

ロ. 飲酒の影響

それから飲酒の影響ですけれども、最初の錯乱状態と申します例はマリファナでちょっとおかしいんじゃないかと言われたときに、お姉さんの婿さんかなんかがお酒を飲ませたんですね。そうすると、べらべらべらべらとまとまりのつかないことをしゃべりだした。要するに言っていることが全くまとまらない。ちびっ子ギャングを知ってるかとか、当時の政治家ですけど、池田さんと呼んでみたり、全くまとまらない言動が出てきたということ。それから、これはある程度普通の状態に回復したから、みんなでお花見に行ったんですね。そこでお酒を飲んだら、その後1、2週間は自室にこもりっきりで何もしない、要するに無動機症候群みたいなものが出てきたということ。それから記憶欠損と申しますのは、従来にはなかったんだけど、どうもお酒飲む

とその時のことを忘れている、多分マリファナのせいかもしれないなと自分で述懐したのです。

ハ. 依存形成

依存の形成の問題ですけれど、結論的には私は精神依存は形成されるだろうと思っております。これは多くの論文でもそうなってるようです。どうしてかという、初回吸煙から入院までの期間が3年から9年かかっている。それから入院までに精神病の状態を経験したものが5例ある。それから過去に大麻取締法による逮捕歴を有するものが3例ある。つまりこういうことがあっても、なおかつ止めてない。挙げ句の果ては精神病の状態になって我々の病院に入院したということですから、やはり精神依存というものは、避けられない。それから聞いてみますと、もう吸わないと口先で言っても、でもそこにあれば吸うかもしれないとか、アメリカ行くとまた吸うかもしれないとか、そういうふうにはぼろが出るというか、そういう言い方がかなり多いわけです。それから身体依存はおそらく形成されないんじゃないかと思います。離脱症候群があるんだという論文も実際にあるんですけれども、自験例ではそういう明確なのはなかったということです。

二. 耐性と逆耐性

それから耐性の上昇は臨床的には目立たない。これはアメリカの「マリファナと健康」という議会に対する報告では、マリファナに対する効果が鈍くなる。マリファナをやることによって同じ量を使っても反応が違ってくるということで、耐性上昇は明確にあるだろうと一応は書いてあります。ただし臨床的にはあまり目立ちません。逆耐性の問題は、これはやはり覚せい剤、その他の薬物と同じように比較的短期間で精神病の状態は再燃するので、形成されると考えます。

ホ. 踏み石理論

それから踏み石理論というのものはつきりしませんけれども、マリファ

ナそのものが他の薬物をどんどん使うようになっていく主たる原因であるというのですが、自験例ではあまり感じられなかったということです。

(スライド17)

3) その他の問題

イ. Flash Back

入院後、病状が一旦改善したあと、入院中に病状の再燃したものが4例ある。4例とも病状改善後1ヶ月で再燃、持続は2～3日から20日間——症例1. 2. 3. 4.

ロ. 飲酒の影響

飲酒時異常酩酊 (錯乱状態)——症例1.

飲酒後無動機症候群を発現——症例4.

飲酒時の記憶欠落——症例5.

ハ. 依存形成

精神依存は形成される。

○初回吸煙から入院までの期間3～9年

○入院までに過去精神病状態を経過したもの——5例

○過去に大麻取締法による逮捕歴を有するもの——3例
身体依存は恐らく形成されない。

○顕著な禁断症状を認めない。

ニ. 耐性と逆耐性

○耐性の上昇は臨床上目立たない。

経過的により多量または高濃度を必要とする (効かない) 印象はもてない。

○逆耐性はある得る。

一旦精神病状態を発現した後、比較的短期間、または少数回の使用によって精神病状態の再燃がみられる。

(2～6ヵ月)

ホ. 踏み石理論

LSD, ヘロイン, マジック・マッシュルームの機会的使用が2例, 酒精乱用2例。

直接的なマリファナによるブースターというより、アノミクシクな人格状態という印象。

(スライド18)

これは Keup という人の分類を参考までに挙げただけで、後でお読みください。こういうものがフラッシュバックに相当するんだらうと思いますし、これが大麻精神病に相当するんだらうと思います。

(スライド18)

大麻による精神障害の分類 Keup, W. (1970)

- A. 急性中毒
 - 1. (第1度)
 - a. 意気揚々, 幸福感, 感覚の過敏など
 - b. 不安 (初心者に顕著)——パニック状態
 - 2. (第2度)
 - a. 誤解, 錯覚, 幻覚
 - b. 偏執性, 攻撃性, 暴行
 - 3. (第3度)
 - a. 嗜眠, 眠気——睡眠
 - b. 二日酔い
 - 4. 後続うつ状態
 - B. 中毒の遷延
 - 1. 急性中毒の第1度, 第2度の間を変動し, 容易に第3度に移行する。
 - 2. 心理的依存状態に陥る ?
 - C. 反響反応
自動的あるいは薬物誘発による幻覚性 (第2度) 挿間の再発
 - D. 精神病的発展
 - 1. 真性カンナビス精神病
カンナビスに起因すると思われる恐らく器質性精神障害としての中毒精神病
 - 2. カンナビスに誘発された精神病
潜伏期にあったと思われるものがカンナビス使用によって発病を促進されたと考えられる精神病
 - 3. カンナビスによって増悪した精神病
カンナビス使用に先立って明らかに存在していた精神分裂病性の病態が使用によって増悪したもの
 - E. カンナビス離脱精神病
 - F. 持続性精神衰弱と性格変化
 - 1. 社会性の減退
興味関心の範囲の限定, 動因の欠落, 弛緩
 - 2. 器質性精神障害 (脳障害 ?) の症状 (軽微)
 - 3. 知的退行 (?)
退廃性 (慢性酒精中毒に類似) : 興味関心の減退, 性格変化
-

(スライド19)

これも Stringaris という人の分類ですね。実際の症例というのは我々の症例もアメンチアなんかを挿間した状態、それを幻覚妄想状態とかぶって出てきたと、というものをみると比較的似ていると思います。

(スライド19)

大麻による精神障害の分類 Stringaris, M. G. (1972)

1. 急性酩酊
2. 遷延性酩酊
3. 慢性中毒 (カンナビス嗜癖)
4. カンナビス精神病

a. 挿間性錯乱状態

談話中または歩行中に突発することが多い。大抵は長期のカンナビス乱用者において、主観的にも客観的にも酩酊とは異なる、直接の薬物作用とは思えない精神病様状態が起きるものであり、意識変容の状態下に昏迷—緊張病様状態かまたは夢幻—幻覚状態の起きてくるものである。

この場合、興奮を伴ったせん妄状態あるいはもうろう状態が起きるのであるが、多くは数時間あるいは数日で終熄するが、場合によってはまったく薬物を中止してからも数週にわたって続く。この場合、情動発散および感情の動揺の著明なのが特徴的である。

b. 遷延性カンナビス精神病

慢性の大麻乱用者において数ヵ月～1年にもわたる持続的な経過をたどる場合をいう。初期においては、いわゆる外因反応型を示すけれども、のちには分裂病類似の病像を示して欠陥を残さず治癒に赴く。病者は当初は遷延性酩酊のような状態から周囲に対する妄想的構え、誇大あるいは被害妄想を生じ、攻撃的、暴力的となるのが普通である。妄覚に関しては、活発な幻聴、幻視、幻嗅などの共存する場面的幻覚などが特徴的である。

c. カンナビス痴呆

確認されていないが非可逆性器質性変化もあり得る。

d. 内因精神病とカンナビス精神病の併発

3. 慢性人格障害 (スライド20)

1) 無動機症候群

慢性人格障害ですが、無動機症候群というものがどこまで遷延するかという問題です。ある人によると24ヶ月も続いたんだという症例を報告されておりますけれども、実際に我々の症例では6例の中の2例は大麻取締法による措置だったものですから、1ヶ月で退院しております。退院する時点では元気があまりない状態で、完全に回復しておりませんでした。あとの2例が3ヶ月くらいでしょうか。その時もやはり同じ状態。それから1例についてみますと、これは症例1なんですけれど、3ヶ月後に退院しまして、それから1年半経ったあと、北海道の病院から照会を受けたんですね。北海道の病院ではアル中ということで入院中なんだけれども、どうだったんだろうかという照会を受けました。ところがその状態は非常に好禱的で普段ほとんど何もしない、ごろごろしている、時々食堂などへ出てとんでもない突飛な演説をうつということなんですね。ですから何もしない状態というのは依然として続いてたと。アル中と言われましても大体毎日2、3合と書いてありましたね。ですから酒精依存そのものの影響とはちょっと考えにくいということです。それからこの症例には出しませんでしたけれども、我々のもう一つの症例が現在入院されてますけれども、アル中ということで入院されたんですね。これは酔っぱらって新宿の駅で喧嘩してその人を突き飛ばして、突き飛ばされた人が線路に落ちて両側下肢の切断という状態があった事例。この症例がお酒はすぐさめますけれども、その後「あなたこれからどうするんだ」と言っても「ええー」なんていうような。それから「もう変な症状もないんだから、ひとつ早く開放病棟へでて退院を考えたらどうだ」というと「ええー」

なんて言ってるだけ。それが延々と何ヶ月も続くんですね。それでどうということだろうと思ってよくよく聞いてみるとIJPCというんですか、イランの石油プラントがありますね、そこへ2年間行っていてその間ずっとマリファナをやっていたというんですね。だからこういうものは残るのではなかろうかと感じられます。表面上接触はいいんだけど、やっぱりフラフラしてて、一向に職業に定着しないし、意欲もない、というのがこの症例3なんですね。で、この症例3も、いまだにしょっちゅう電話かけてきて、入院させてくれと言うんですね。入院したってしょうがないじゃないか、悪いところないんだからという、それでも働けないんだから入院させろと。そのやりとりをして、用もないのに病院にふらっと遊びに来て、そのへんに座ってて、顔を見るとニヤニヤしているという人なんです。これは既に3年経過しています。

2) 思考の障害

それから思考の障害、思考が単調になるとか、将来の展望をあまり持たないとか、これは一連のものだと思いますけど、これが北海道から照会があったという事例です。

3) 興味関心の低下

どうも意欲がない、職業的な定着性がない、それから社会的な事象とか文化的な、あるいは年齢相応の思考の内容がない、というものが大体共通しているように思うんですね。

4) 生活の退嬰化

症例4は私どもの病院に最初にきてから3年あまり経っているわけですが、この人が3回目、3年後に退院するときに、これからどう

3. 慢性人格障害

1. 無動機症候群（自発性、意欲気力の減退等）
 - イ. はつらつ、生き生きしたハリがなく、弛緩、内向的、寡言、暗い——症例2.4.5.6.
 - ロ. 接触良好で明るい、意欲、集中持続性を欠く——症例1.3.
2. 思考の障害
 - イ. 思考内容の単調、貧困化
ち密、論理的思考の欠如（退行、幼稚）——症例2.4.5.6.
 - ロ. 思考の散乱
集中困難、観念湧出症例——3.
3. 興味、関心の低下——精神的視野の狭小
社会的事象、人間関係、自己内省、将来の展望等に確たる認識がもてない。
4. 生活の退嬰化
社会的、職業的的定位に向かない、非生産的、自己中心的、
気まま、怠惰な生活態度——全症例
5. 精神的状態の遷延固定
症例1. 退院後1年半後、他病院に入院中、無為、好褥、
身辺不整の状態を続け、言動にまとまりがなく唐突

するんだと言っても、冬はスキー場に行って切符のもぎりのアルバイトしながらスキーやるんだと、夏はアルバイトしながらサーフィンをやる、これは大学出ですから、そういう生活の退嬰化と言いますか、定形のなさがやっぱり残っていると感じられます。

スライドはこれで終わりなんですけど、要するに無害論というのがいまだにあって、昨年もあるマリファナ裁判に参考人として呼ばれて話をしたんですけど、無害論、アメリカやなんかでは1980年以前はTHCの濃度が1%以下と厚生省のパフレットにも書いてあります。ところがその後は平均5%となっておりますし、それからハッシッシュオイルになると、20~65%の濃度を持っているとなっております。つまり濃度が飛躍的に増えてきているということがあって、こういう自

験例を見ても決して無害ということはいえない。

長期的に見ると、覚せい剤その他の薬物と同じような障害を残すに違いないだろうとしか、実務家のレベルではいえない。特にアメリカなどでは、1977年頃の報告では経験者が4,300万人もいて、現実に行っている人が1,600万人くらいもいるだろうという数字が出ておりますし、なによりも懸念されているのはどんどん施用者の年齢層が下がってきている、高校生で1979年にアメリカでは60.4%という数字を出しております。こうなると常用量でさしあたり精神毒性というものがそれほど目立たないと言うことがあって、無害論というものやなんかがいまだに横行するんだと思うんですけど、しかしこの乱用についてはよほど注意をしないと歯止めがきかなくなるんじゃないかと考えます。それで、「マリファナナウ」という例のマリファナ吸って何が悪いんだという本がありますが、あの中にも、どういう調査か全然解りませんが、2千何百人かのアンケートに対して65%くらいですか、吸った経験があるというアンケート、それから95%は吸ってみたいというアンケートを出しております。こういう事情から見ると、特に行政官の方をお願いしたいんですが、今の段階で何とか歯止めをかけていただかないと、これはとんでもないことになるんじゃないかなという懸念を持っております。

時間の都合で、非常にはしょって雑駁な話に終わってしまったんですけど、これで終わりたいと思います。ご静聴ありがとうございました。

(加藤) 徳井先生どうもありがとうございました。自験例6例ばかりでなく、大麻精神病に関する文献等につきましてもご紹介をいただきまして、最後には先生ご自身が仰いましたように、この薬自体としては精神毒性はそう強くはないかもしれませんが、やはり長期に乱用されることによって歯止めが利かなくなってしまう心配があるということでございます。おそらく我が国におきましても大麻乱用について今後とも十分監視体制をとっておかないと、取り返しのつかないような問題が起こるかもしれないというご指摘もあったわけでございます。

(質疑応答は省略)

徳井先生から特に先生の自験例というか、それをお示しいただいてその中で私もびっくりしたんですけど、患者さんが自分で山へ行つて自家栽培している例があるんだそうでして、ご承知のように北海道あたりには自生している大麻がありまして、それをもってきてそして製剤というかタバコにしてのんでいるというケースもあると伺うわけですが、芸能人なんかも外国から持ってきて自分のうちでそれを栽培している人がいるという話も聞かない訳じゃないんですけれども。そういう形で今後増えていく可能性が全くないとは言えませんので、今回このお話を伺って是非またそういったケースがあり得るであろうということで、情報を寄せていただくことができれば非常に幸いだと思っているわけでありまして。どうもありがとうございました。

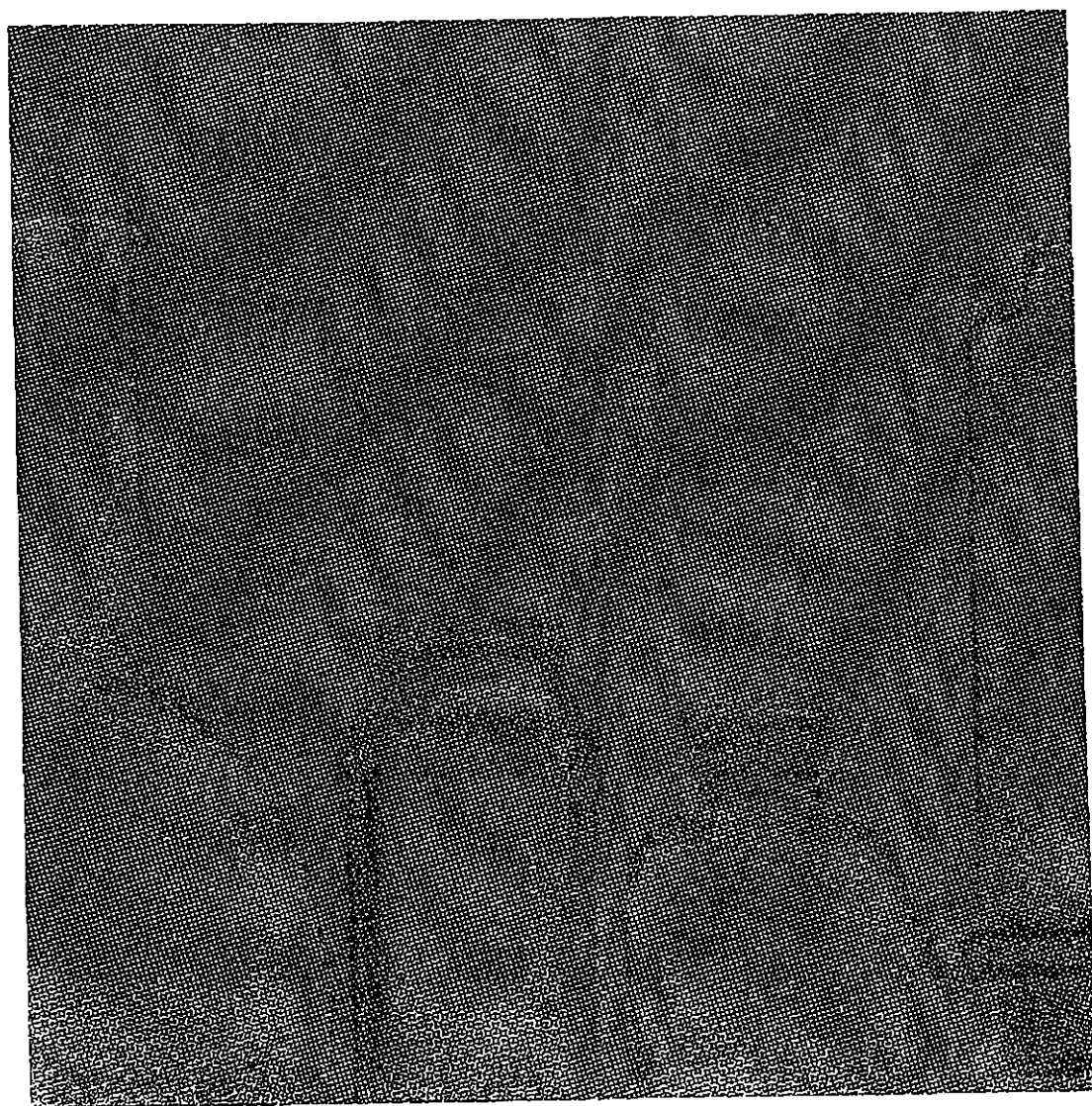


目でみる精神医学シリーズ—5

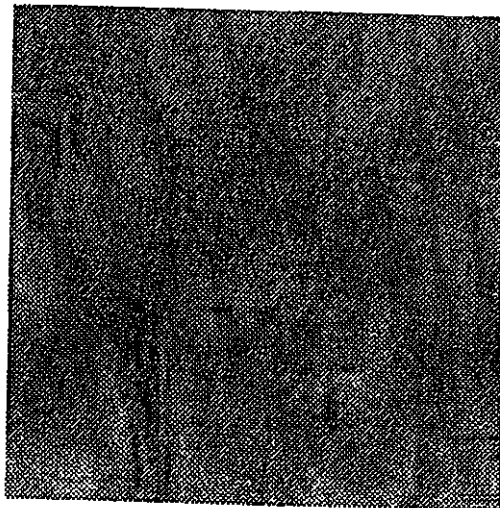
大原健士郎 松下正明 田代信維 監修

薬物依存

佐藤光源 福井 進 編著



世界保健通信社



I. 大麻の基礎薬理

はじめに

大麻 *Cannabis sativa* はくわ科植物アサで雌雄異株の一年生草木である(図13-1)。最古の繊維植物で世界各地に広く分布するが、原産地は中央アジアといわれる。大麻の鎮痛、鎮静、催眠作用と独特な陶醉作用は紀元前の大昔から知られていて医術だけでなく占術、宗教、戦争などの目的にも利用されてきたが、現代では快楽を求めた乱用が社会的にも重要な問題になっている。ふつう、大麻の葉や未熟果穂部分を乾燥したものをマリファナ *marihuana*、樹脂を集めたものをハシシユ *hashish* と呼び、オイル状にした液体大麻 *hashish oil* もある。大麻はヒトの精神機能に著明な変化を起こし、知覚認知の異常、時間や空間感覚の歪曲、見当識障害、注意力、集中力の欠如などがみられ、大量では幻覚を発生し思考過程も障害される^{1,2)}。感情はきわめて不安定となり、陽気な哄笑から、逆に不安、

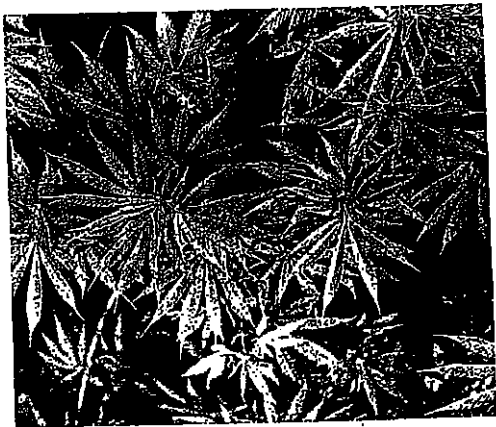
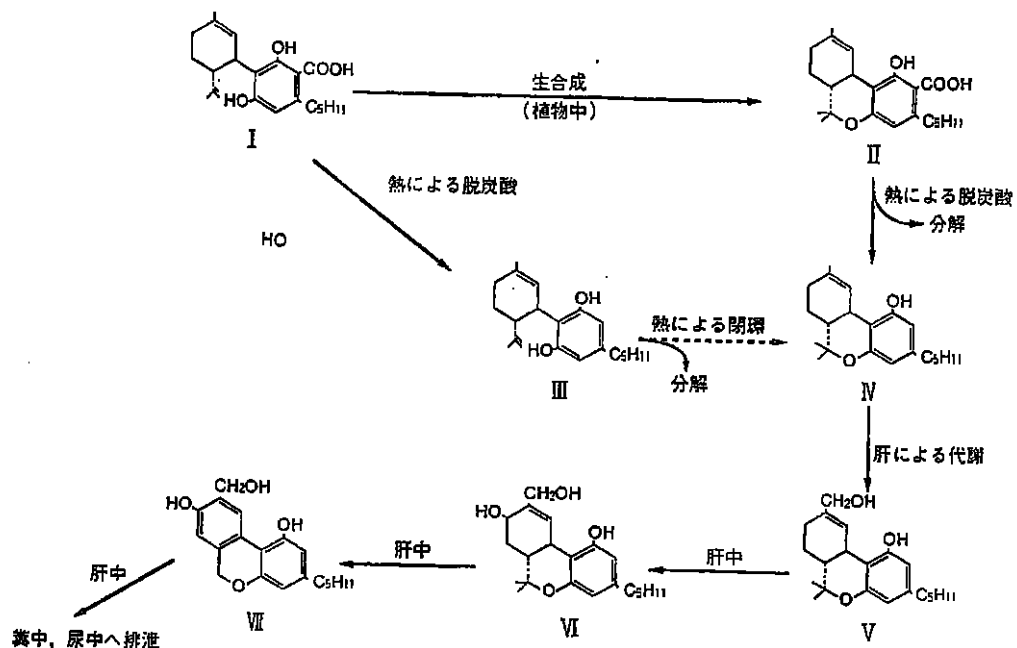


図13-1. 大麻草

抑うつ、恐怖まで陰陽いずれの方向へも強く増幅される。また、被暗示性が著しく高まる。感情面での大麻の作用は個体差が大きく、とくに経験の多少、その人の性格や生活歴、服用時の雰囲気、気分あるいは期待感などによって強く影響される点が特徴である。ヒトの精神機能に独特の変容を起こす大麻は、動物ではどんな作用を現すのか、ここでは、私もがマウス、ラットを用いて行ってきた行動薬理学的研究、とくに、大麻によって誘発される異常行動について述べる。

1. 大麻成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) の体内動態^{1,2)}

ヒトはふつう大麻を吸煙(50 μ g/kg 程度で幻覚発現)によって用いるが、このとき図13-2のように植物中の *cannabidiolic acid* (CBDA) から生合成された THCA (Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid) が脱炭酸されて THC となる。これが大麻の精神作用の本体である。また CBD が一部熱によって開環して THC になるものもある。THC は一部熱分解され、実際に肺から吸収されるのは吸入した THC の50%以下である。普通の大麻タバコの吸煙で5mg ぐらいの THC が吸収されると考えられる。その吸収速度は静注時と同様に速やかで、作用発現も吸煙のほうが内服時よりはるかに早く、効力も3~4倍強くなる。血中濃度のピークは30分と5~6時間後の二相性を示す。体内では他の組織より脂肪組織に約10倍も高濃度に分布する。脳内ではとくに前頭葉皮質や海馬に高濃度に分布する(サル)。吸収された THC は肝で11-hydroxy THC、さらに8, 11-dihydroxy THC, 8, 11-dihydroxy-cannabinol まで代謝される(図13-2)。これら

図13-2. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)の生合成と代謝

I : cannabidiolic acid (CBDA) II : Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid (THCA)
 III : cannabidiol (CBD) IV : Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC: 活性)
 V : 11-hydroxy-THC (活性) VI : 8, 11-dihydroxy-THC (不活性)
 VII : 8, 11-dihydroxycannabinol (不活性)

の代謝物は脳内や脂肪組織内に長く残存し、数日から数週間かかって、糞、尿中に排泄される。代謝物のうち11-hydroxy THCはTHCと同等以上の精神作用を有する。大麻は反復投与により、心拍数増加や眼圧、体温低下作用などには耐性を生ずるが、いわゆる“high”状態を起こすような精神作用はむしろ逆耐性が生じて強くなる。また連用によりある程度の精神依存は起こるが身体依存は動物でも証明されていない。

2. THCの一般行動に対する作用

マウスやラットにTHCを投与すると、少量では自発運動が増加するが増量すると逆に

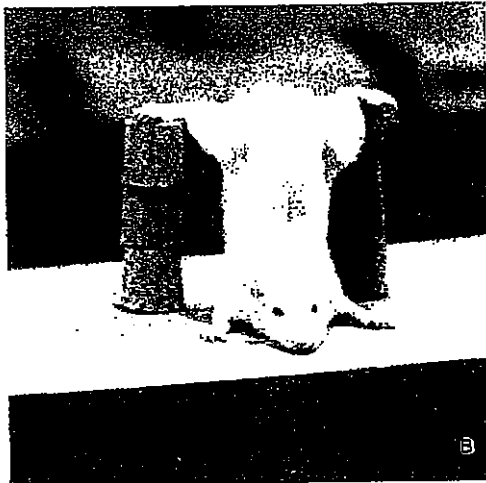
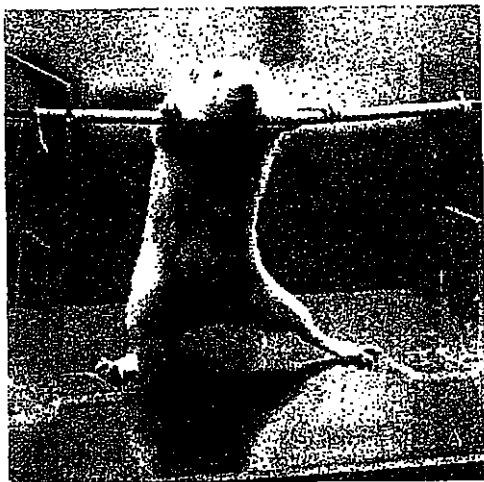
自発運動は抑制され、同時に後ずさりに歩く(walking back)、後肢を軸に急に方向転換する(pivoting)、激しく物を嗅ぎまわる(sniffing)など、正常動物では決してみられないような異常行動を発現する。類似の異常行動はLSD-25やメスカリン mescalineなどの催幻覚薬でも誘発されるが、THCの場合ほど著明ではない。メスカリンでは首振り行動(head-twitch)が著明に誘発され、これはTHCでは起こらない。

その他、THCはバルビツレート barbiturateの催眠作用を増強するが、またアンフェタミン amphetamineの興奮作用をも増強する。また、サルやマウスの攻撃性を鎮静させ

る作用もあるが、後述するように動物の条件によっては逆に攻撃行動を惹起したり、THCの作用はなかなか複雑である。

3. カタレプシー状態

THCの投与で少量から発現する特異な異常行動にカタレプシー状態がある²³⁾。図13-3に示されるように、マウスやラットが強制的にとらされた不自然な姿勢を自ら正常に復することができなくなる状態である。



ハロペリドール haloperidol (HPD) などの抗精神病薬が、大量投与時に同様のカタレプシー状態を惹起することはよく知られており、これは錐体外路系ドパミン神経の遮断によって起こるもので、臨床的には抗精神病薬によるパーキンソニズムその他の錐体外路系副作用に相当することが明らかにされている。

しかし、THCはヒトでそのような錐体外路系症状を起こすものではない。カタレプシー状態そのものもTHCによるものは音、

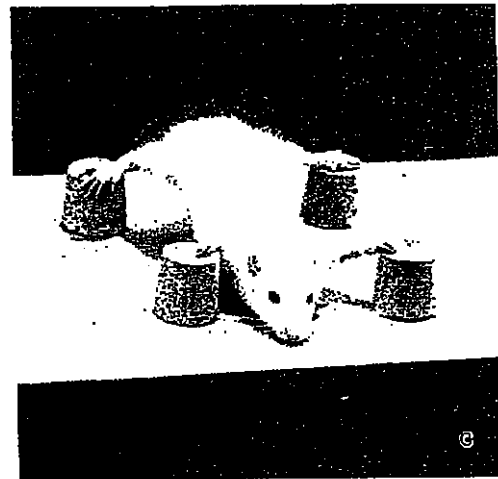


図13-3. THCによって誘発されるカタレプシー状態

- A: 前肢を強制的に棒にかけ、背伸びさせた状態をそのまま長く保持する。
 B: 後肢をコルク柱にかけて逆立ちさせても、自ら正常に復そうとしない。
 C: 四肢をコルク柱にのせた不自然な状態を続ける。

光、接触などの外来刺激で容易に正常に復し、HPDの場合とはかなり異なる。さらにHPDによるカタレプシーは線条体系の淡蒼球、尾状核-被殻、あるいは黒質の破壊によって全く出現しなくなるのに対して、THCのそれは全く影響を受けず、外側視床下部や扁桃体中心核の破壊によって初めて著明に抑制される³⁾(表13-1)。これはTHCによるカタレプシーが錐体外路系とは関係ない現象であることを示す。ヒトではカタレプシー症状は分裂病、ヒステリー、催眠状態などでみられ、むしろ意志の障害と解される。これは、あるいは大麻による被暗示性の亢進に関係ある作用かも知れない。

生化学面からみても、THCによるカタレプシーは中枢のコリン系、カテコールアミン(CA)系だけでなく、セロトニン(5-HT)系神経の関与が深い点でHPDのそれとは大いに異なっている(表13-1)^{3,4)}

4. 攻撃行動

Wistar系ラットを1ケージ当たり数匹ずつ群飼育しながら、毎日1回THC 6 mg/kgの腹腔内注射を続けても、2週間まではラットの行動になんらの変化もみられなかったが、15日目以降より情動過剰反応とともにマウスを噛み殺す行動(muricide)を示すラット(図13-4)が現れた³⁻⁵⁾。一方、単独隔離したラッ

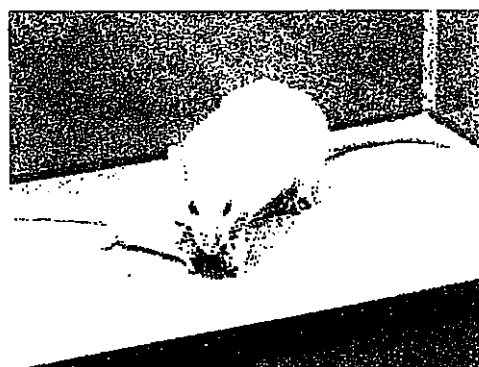


図13-4. THCによって誘発されるラットのmuricide

表13-1. THCおよびハロペリドール誘発カタレプシーに及ぼす諸種向精神薬ならびに脳破壊の影響(藤原と榎本³⁾)

薬 物	カタレプシー発現率		脳破壊部位	カタレプシー発現率	
	THC	ハロペリドール		THC	ハロペリドール
クロロプロマジン	↑ (2)	↑ (2)	淡蒼球	—	↓↓↓
フィゾスチグミン	↑↑ (0.2)	↑↑ (0.2)	尾状核-被殻	—	↓↓
アトロピン	↓↓↓ (0.5)	↓↓ (5)	黒 質	—	↓↓
ピペリデン	↓↓↓ (2)	↓↓↓ (2)	外側視床下部	↓↓	↓↓↓
レドバ	↓↓ (200)	↓ (400)	扁桃体中心核	↓↓↓	↓↓↓
アマンタジン	↓↓↓ (0.5)	↓ (20)			
イミプラミン	↓↓ (20)	↓↓ (20)			
5-ヒドロキシトリプトファン	↓↓ (100)				
5-メトキシジメチルトリプタミン	↓↓↓ (0.2)				

↑: 増強, ↓: 減弱, —: 不変, (): 有意の変化を起こす最小用量(mg/kg)腹腔内投与。

トに THC を投与すると、たった1回だけの投与で、差し出した棒に噛みつき(図13-5), muricide をも示すようになった。しかも、この攻撃行動は隔離飼育を続ける限り、100日後でも変わりなく存続することがわかった(図13-6)⁶⁾。また、これらのラットはマウス

を殺した後も噛み続け、これを喰ってしまうこともあり、さらにチョークや木片まで噛みくだくような異常性をも示した。棒やマウスに対する攻撃性の発現には単独隔離期間の長さは関係なく⁵⁾、THC 投与後でも THC の作用が続いている間にラットが単独隔離されることが必要条件であることもわかった。

さらに興味深いことには、THC の投与でいったん攻撃性を発現したラットを1ヵ月以上も経過した後、単独隔離から群飼育に切り換えるとすべてのラットが棒に噛みつくこともなく、容易に手でつかめるほどおとなしくなり(図13-7)⁶⁾、約半数のラットは muricide も示さなくなった(図13-7)⁶⁾。しかし、15日間の群飼育後、再び単独隔離に戻してやると、2時間後にはすべてのラットが元どおりの攻



図13-5. THC によって誘発されるラットの棒に対する攻撃行動

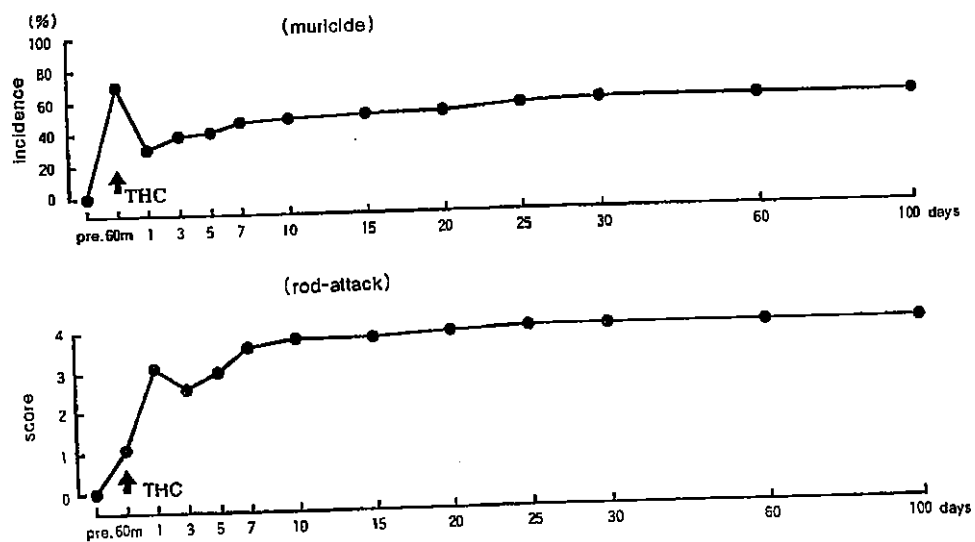


図13-6. THC による攻撃行動 (Fujiwara と Ueki⁶⁾)

muricide (マウス殺し行動)を示さないラットだけを用い、THC 6 mg/kg を腹腔内投与した後、単独隔離を続け、muricide 発現の有無(50匹中の発現率)を上図、差し出した棒に対する攻撃性(rod-attack)の程度をスコアリングして下図に示した。

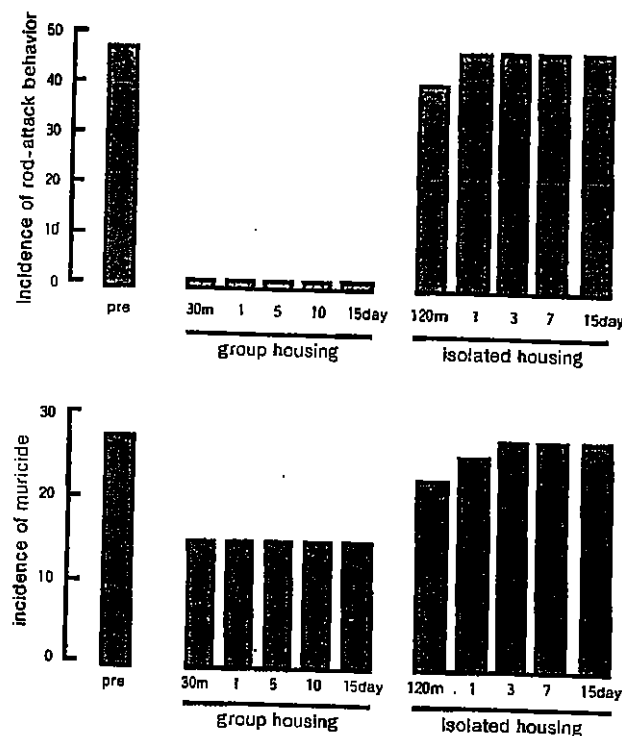


図13-7. THCによって誘発された攻撃行動の飼育条件による変容 (Fujiwara と Ueki⁶¹⁾)

単独隔離状態のラットに THC を1回投与して、様に対する攻撃性 (rod-attack behavior) および muricide を示すようになったラットを単独隔離から数匹ずつの群飼育に切り換えると30分後から様への攻撃性は全く消失し(上図)、約半数のラットでは muricide も消失する(下図)。15日後に再び隔離飼育に戻してやると元通り攻撃行動を示すようになる。

撃性を示すようになった。すなわち、いったん発現した攻撃性が飼育環境次第で出たり出なかったりするわけである。これはヒトで見られるフラッシュバック現象に似た行動のように思われ、興味深い。

なお、一般に抗うつ薬はラットの muricide を抑制するが、とくに飼育条件によって変化する THC 誘発 muricide は抗うつ薬だけで選択的に抑制され、薬理学的にきわめて興味あるモデルである。

次に単独隔離ラットでだけ THC が何故攻

撃性を誘発するのかという問題から脳内アミン動態との関連を調べた結果、*p*-chlorophenylalanine や 5, 6-dihydroxytryptamine により脳内 5-HT を減少させたラットに THC を投与すると、単独隔離しない群飼育条件でも著明な muricide が発現することがわかった。また、逆に 6-hydroxydopamine の脳室内投与で、脳内 CA 神経を破壊したラットに THC を投与すると、ラットは muricide よりも、むしろ激しい被刺激性増大を起こし、これらのラットを数匹一緒にすると互いに体が

ちょっと触れただけで激しい鳴き声をたてて跳び上がり、互いに闘争行動を繰り返すという状態(図13-8)が長時間持続した⁷⁾。この hyperirritable aggression は抗うつ薬では全く抑制されず、抗精神病薬によって敏感に抑制されることがわかった。この異常行動は、ドパミン神経の破壊により過感受性になったドパミン受容体の興奮により発現するものと思われる。

脳内アミン動態のいかんによって、THC による異常行動がこれほど著明に変化することは驚くべきことであり、ヒトにおける THC の精神作用もその人の脳の状態いかんによって著しく異なる可能性を示唆するものである。

5. 空間認知機能の障害

八方向に放射状に伸びた迷路の各先端に中央からはみえないように一つずつ餌が置いてある。訓練により、ラットは同じ迷路に2回と入ることなしにすべての餌がとれるようになる(図13-9左)。ラットはこの行動の遂行のために、迷路の床の臭いを手がかりにするのではなく、迷路の透明な壁を通して、装置の周囲の景色と自分との位置関係を認知することがわかっている。このように完成された空間認知が THC の投与によって容易に障害され、ラットは餌のない迷路に何回でも入り込むようになる(図13-9右)⁸⁾。ラットでも THC は明らかに空間感覚の著明な障害を起

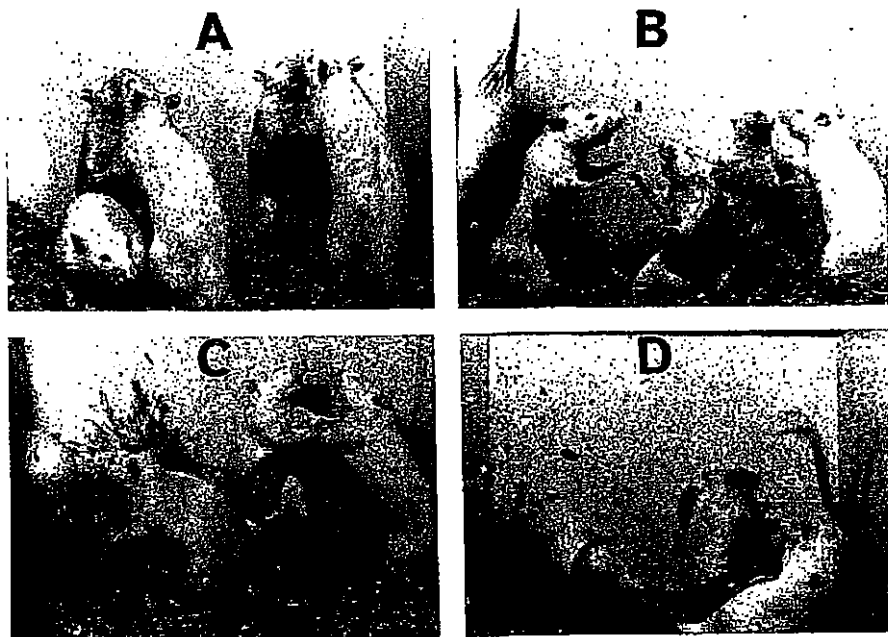


図13-8. 6-Hydroxydopamine の脳室内投与によって脳内カテコールアミン神経を破壊したラットに THC を投与して誘発される hyperirritable aggression (Fujiwara ら⁷⁾)

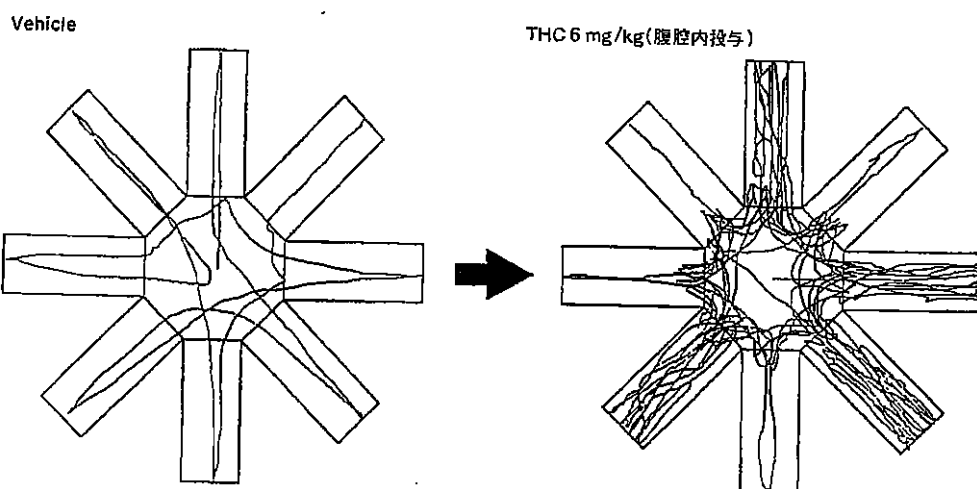


図13-9. 八方向放射状迷路におけるラットの餌取り行動に及ぼす THC の影響(藤原²⁾)
左図は空間認知が完成したラット、右図は THC 6 mg/kg 腹腔内投与の1時間後の行動軌跡。

こすわけである。

おわりに

大麻はマウスやラットでも、正常時には決してみられないような種々の異常行動を惹起する。しかもその異常行動は個体により、生活環境その他の条件によって著しく変化する。そしてその作用の脳内メカニズムはほとんどわかっていない。この作用機構の究明は社会問題として大麻の本質を明らかにするためだけでなく、神秘的な脳の働きを解明する上にも貴重な貢献をするものと考ええる。

(植木昭和、藤原道弘、岩崎克典)

【文 献】

- 1) Hollister LE: Marijuana in man: Three years later. *Science* 172: 21, 1971.
- 2) 藤原道弘、植木昭和: 大麻(マリファナ)の薬理と臨床。アルコール・薬物依存, 大原健士郎, 田所作太郎編, p459-470, 金原出版, 東京, 1984.

- 3) Ueki S: Abnormal behavior induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its pharmacological characteristics. *Trends Pharmacol Sci* 1: 126, 1980.
- 4) Ueki S, Fujiwara M, Ogawa N: Mouse-killing behavior (muricide) induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the rat. *Physiol Behav* 9: 585, 1972.
- 5) Fujiwara M, Ueki S: Muricide induced by single injection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Physiol Behav* 21: 581, 1978.
- 6) Fujiwara M, Ueki S: The course of aggressive behavior induced by a single injection of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its characteristics. *Physiol Behav* 22: 535, 1979.
- 7) Fujiwara M, Hori Y, Kataoka Y, Ueki S: Irritable aggression induced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats pretreated with 6-hydroxydopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 20: 457, 1984.
- 8) 藤原道弘: 動物からみた大麻の危険性。こころの臨床ア・ラ・カルト 34: 9, 1991

Ⅱ. 臨床の立場から

1. 歴史と疫学

大麻は BC5000年ごろ、中央アジアで栽培され始めたといわれ、わが国にも BC1000年ごろには伝来したと推定される。もともと繊維や種子の採取が目的であったが、この植物のもつ多幸的な酩酊や催幻覚作用、麻酔効果などの向精神作用からインド、中国などでは BC1000年以前から宗教行事や医療目的に使用された歴史があり、遊興使用の歴史も古い。インド、中近東、ギリシャなどでは、紀元前からその酩酊効果を賛美する記録が残されており、しだいに世界各地に地方あるいは集団的な流行を広げていった。1800年代の終わりに乱用が国単位にまで拡大するに及んでようやくその弊害にも気付かれ、1900年代以降は国際的に規制対象薬物に指定されるとともに、今日では、治療薬としても一般的に用いられなくなった。しかし乱用は1960年代に入ってから大幅な拡大をみせ、アメリカでは1970年代には乱用者が3,000万人、1980年には22～25歳の68%を占めるに至り、現在全世界で約3億人の大麻愛好者がいると推定されている(表13-2)。

翻ってわが国においては、戦後、駐留アメリカ軍を介して大麻事犯、乱用者が散見され始めた。昭和50年代から海外との交流が盛んになるにつれて検挙数、押収量ともに急速に増加し始め、平成に入って乱用は飛躍的に増大の兆候がある。このような状況を背景に大麻依存症例も近年増加傾向をみせており、そ

のほとんどが20代を中心とする男性で、海外在留経験者、渡航歴を有する者がかなり高率に認められる。

2. 大麻草とその調製品

大麻草は温帯から熱帯にかけて広く分布しており、わが国においても、主に繊維、種子を採取する目的で一部で許可栽培されているほか、野生大麻草(図13-10)も全国各地で散見される。また、屋内などで密栽培することにも比較的容易であり、依存症例中には野生大麻を採取、あるいは自家栽培するなどで濃厚な乱用歴を有する者も認められるが、多くは、南北両アメリカ、カリブ海沿岸、アフリカ、東南アジアなどで大規模に不正栽培され、密輸された種々の調製品を施用している。



図13-10. 野生大麻
(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)

調製品は大別して①花穂部や葉をそのまま乾燥して軽く加工したもの——マリファナ marihuana (図13-11)、なお、ブダステイック(図13-12)は花穂のみを糸で巻き込み

表13-2. 大麻の歴史²⁾

年代	地域	内容(出典)	年代	地域	内容(出典)
BC2737	中国	大麻が女性の衰弱、痛風等に有効	AD1726	日本	“大麻は毒がある”(用薬類知), “大麻は狂う草”(古今要覧)
1400~900	インド	魔術師が魔術に用いた(アザルバ・ベグ)	1800	ヨーロッパ	大麻がナポレオン軍によりヨーロッパに流布された
1200	中国	大麻の催幻覚作用についての記載(エル・ヤ)	1809	ヨーロッパ	“暗殺”の語源は“大麻の常用者”という説(シルストル・デル・サシー)
1000	インド	大麻は多幸感を生じさせる(サルスタ)	1839	エジプト	カルカッタのオショネシーが、疲労、リウマチ、ぜん息、偏頭痛の治療薬として大麻を西洋医学会に紹介
800~500	中近東	回教の宗教儀式に用いられる	1840	北アフリカ	大麻樹脂はチフス、疫病に有効(ロシュ)
500	イラン	大麻は幸福の源である(ゾロアスター教典)	1840年代	フランス	精神医学者、作家が大麻のび薬的効果を記述
484	インド	大麻樹脂、花穂の記載(バラモン教典『ヴェーダ』)	1844	フランス	大麻クラブ誕生、作家などが大麻入りの菓子を食べる
450	カスピ海沿岸	大麻の蒸気を吸い飲宴に酔いしれた(ヘロドトス)	1857	ニューヨーク	最初のドラッグ文学(フィッツ・ヒュー・ルドルフ『大麻食用者』)
450	ギリシャ	スキタイ人の大麻吸飲の風習(ギリシャ文学)	1880年代	アメリカ	アメリカ各地に秘密の大麻クラブ結成
100	イラン	土着宗教の神官(アギ)が宗教的秘事に大麻を使用	1889	イギリス	麻薬中毒患者の治療に大麻を使用(バーチ医師)
AD 50	ローマ	ネロ皇帝の主治医が大麻を初めて薬物として使用、使用方法についても記載	1910~1930	中南米	大麻吸煙の風習広まる
220	中国	大麻と松樹脂と酒を混合、手術用麻酔剤に用いる	1925		大麻の取締規定(国際あへん条約、ジュネーブ)
500	インド	大麻の栽培、使用方法がインドから西方ベルシア・アラブ諸国に広まる	1929	アメリカ	アメリカ16州で大麻禁止
712	日本	日本における麻栽培の最初の記事(常陸風土記)	1947	日本	『大麻取締法規則』制定
807	日本	麻汁の幻覚による中毒死の記載(播磨風土記)	1961		大麻が国際的規制を受ける(国連麻薬委員会)
1000~1500	イスラム教国	大麻を賛美する記載が詩物、詩歌にしばしば登場する(千夜一夜物語など)	1964	イスラエル	大麻の有効成分はTHCである(メーコラム)
1000年ごろ	ベルシア	暗殺団(Hashshashin)が大麻を飲んで白人を殺害する	1960年代	アメリカ	ベトナム戦争で、アメリカ兵に大麻などのドラッグが流行
1200	中央アフリカ	大麻を燃し、その煙を吸って陶酔作用を楽しむ	1968		ユネスコが大麻の管理強化を呼び掛け
1300~1500	ヨーロッパ	アフリカ、アジアを通過したヨーロッパ人が敵国に大麻の栽培以外の利用法を伝承する	1969		大麻は人体に対する依存性のおそれはないが、精神依存性は強いので法律で取り締まること(WHO)
1530~1540	チリ	スペイン人が大麻を南米チリに持ち込む	1975	アメリカ	制癌剤投与患者に対する制吐作用、緑内障治療薬
1500年代 中ごろ		植物学領域で大麻の催幻覚作用について記載(フランソワ・ラブレール『パンタグルエル』)	1980年代	日本	大麻乱用の激化

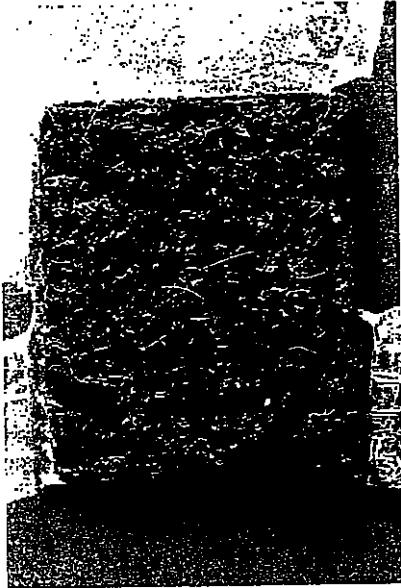


図13-11. マリファナ
(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)

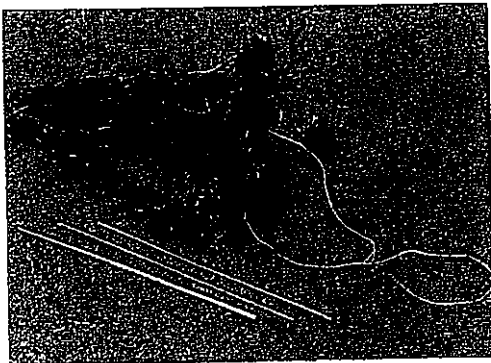


図13-12. ブッダスティック
(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)

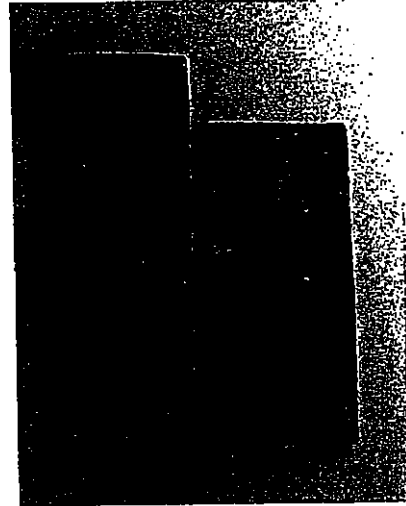


図13-13. 大麻樹脂
(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)



図13-14. 液体大麻
(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)

棒状にしたもので、大麻成分が葉部より多い。
② 大麻草の分泌する樹脂を集めて板状、球状あるいは棒状に成型したもの——大麻樹脂 hashish (図 13-13)、③ エタノール、メタノール、アセトンなどの溶媒を用いて抽出した上オイル状としたもの——液体大麻 hashish

oil (図13-14) の3種がある。有効成分の tetrahydrocannabinol (THC) 含有量は葉、花穂 0.5～5%，大麻樹脂 2～10%，液体大麻 10～30%である。

3. ヒトの摂取時急性効果

1. 身体に及ぼす影響

大麻の身体作用は一般に弱い。心拍数の増加とそれに伴う血流量の増加、眼球結膜の充血等循環系への影響が共通して認められ、そのほか、時に筋力低下、口渴、めまい、悪心、嘔吐、頻尿、平衡感覚障害を生じる。

2. 精神機能に及ぼす影響

タバコやパイプで吸煙する用法が一般的であるが、アジア、中近東では古くから蜂蜜、香料に混ぜて、あるいはアルコール漬けにして飲食する習慣がある。吸煙すると数分で効果が発現し、3~4時間持続する。飲食した場合は効果発現までに30分~1時間を要するが、効果の持続時間は約8時間と長い。

摂取時急性効果は用量依存的に感覚、知覚、気分、情動、思考を変化させ、多量では意識変容から急性中毒に至る。また効果の様相は、施用時の条件や刺激によって変化する。たとえばアンフェタミンやバルビタールを投与した動物はTHCによってそれぞれ興奮作用と抑制効果を増強し、ヒトでは心理、状況要因に著しい影響を受ける。他の依存性薬物の効果が用量依存的に一方方向性であるのに対し、条件によって相反する効果を生じたり、現れた効果も心理的刺激によって変化する性質は大麻酹酹の大きな特徴である¹⁾。表13-3はIsbellら²⁾の示した酹酹段階と精神的効果を対比させたものである。

4. 慢性障害

1. 身体障害

1) 肺に及ぼす影響

大麻の煙には発癌物質の一つであるベンツ

表13-3. 酹酹段階と精神的効果¹⁾

第一段階

吸煙で50~100 $\mu\text{g/kg}$ 、体重60 kgとしてTHC3~6 mg摂取に相当し気分、情動、感覚、知覚、思考が変化する。

多幸感、陶酔感、リラックスして静穏な気分、あるいは陽気になりはしゃぐ、哄笑、状況によっては抑うつ、不安、恐怖感を伴う恐慌反応(いわゆるパッドトリップ)、視聴覚の鋭敏、色彩や応答が鮮やかで美しい、感動的で生き生きと感ずる、ものの輪郭が歪んでみえる、色彩がどんどん変化する、甘い物が実においしい、体が痒く感じ、注意の集中が困難で考えがまとまらない、逆に頭が研え、注意力を増して判断が促進される、何の関連もなく考えが次々と浮かぶ。

第二段階

200~300 $\mu\text{g/kg}$ 、体重60 kgのヒトでは12~18 mg摂取に相当し、意識変容と自我状態の変化を示す。草花の心がわかる、他人、動物とも心が通じ合える、机やプラスチックにも生命を感じる、などの有情化、意味体験、一枚のレコードを何時間にも感じ、距離感や空間の限定がなくなって神や宇宙と一体になる、宙を泳ぐ、変化した自分をもう一人の自分が観察する、など時空間体験の異常、自我境界の拡散、格子状、クモの巣状、らせんなどの型が組み合わさり、点滅し、鮮烈な色彩を放つなど、めまぐるしく変化する幻視、その他幻聴、妄想察知、思考奪取、思考吹入等精神病体的体験の出現(図13-15)。

第三段階

急性中毒状態

せん妄、錯乱、アメンチア、など急性中毒の像を呈し、幻覚、妄想、激しい精神運動興奮、極度の不安、恐怖感を伴い、時には衝動行為の出現。

ビレンがタバコの煙より70%も多く含まれており、大麻の残滓を動物に塗布すると腫瘍が発生する。また、慢性的な使用者には喉頭炎、慢性気管支炎が認められる³⁾。

2) 生殖機能に及ぼす影響

男性では血中テストステロン値が低下し、精子の数、形態、構造、運動性に異常が認められるとの報告がある。女性ではプロラクチン値の低下、月経周期の異常をきたし、サルを用いた実験では受胎不能率が対照群の4倍

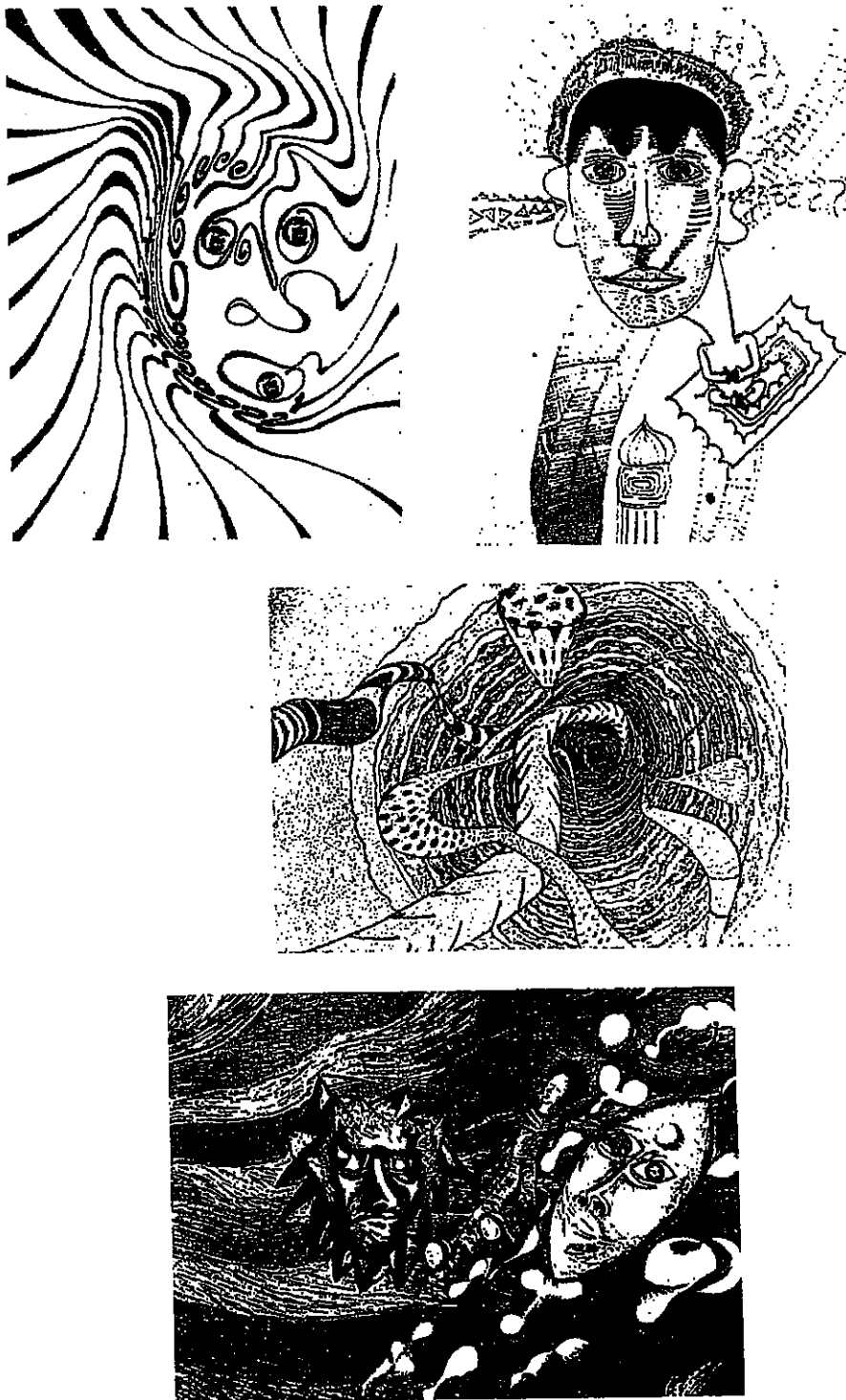


図13-15. 施用者の画いた酩酊時体験のイラスト(関東信越地区麻薬取締官事務所提供)

に達する。また、妊婦が摂取した場合、THCが胎盤を通過するため、胎児の成長に影響を与える可能性が示唆されている⁹⁾。

2. 大麻精神病

1) 発症の要因

大麻精神病の発症頻度は比較的低いとされ、理由として一定量の継続的使用が耐性を上昇させること⁷⁾、大麻に含まれるカンナビジオールがTHCに拮抗的に作用すること⁸⁾などが指摘されている。実際の症例をみると、慢性使用があり、THC高濃度または大量連続使用した場合に発症しているが、心理的刺激やLSDなど他剤の少数回使用が契機となりやすい。中には、使用中断後1週間～1ヵ月後に発症するケースもあり、THCが脂溶性で吸収後速やかに脳を含む脂肪組織に沈着し、持続的に作用するためと考えられている¹⁾。

2) 病像と経過

症状的には、精神活動の全般的低下とみられる抑制症状、精神運動興奮、幻覚妄想などの精神病的体験、気分、情動、衝動の異常、意識変容、思考不纏などがあげられるが、これらの症状は組み合わせあって経過するので一定の病型として分類することは難しい。急性期の症状は向精神薬の投与によっておおむね

2～3ヵ月以内に終息するが、症状は著しい動揺を示しながら経過する⁹⁾。まれには幻覚妄想状態が2年以上持続した例もあり、無動機症候群などの精神活動性の低下は長期に残遺する可能性が高い。また、逆耐性現象やフラッシュバックもかなり高頻度に認められる⁹⁾。

(1) 精神活動の抑制症状

i) 無動機症候群

興味や関心の狭小化、意欲、自発性の低下、注意の集中困難、持続困難などが前景に立ち、無気力で疲労を感じやすく、むっつりしてむら気、生産的生活が維持できずに、確たる将来の展望もなく、退嬰的で浮き草のような生活を送る。重度の症例では、ほとんど無言、無動となり、終日ボーッとして過ごすなど意識水準の低下も疑われる。大麻摂取の中断により、通常1～2週間で会話、行動は回復に向かう。残遺状態の感じられない例もあるが、重度では活動性が回復するまでには数ヵ月から年余を要するのが常である⁹⁾。

ii) 知的水準の低下

時に知的水準の著しい低下を生じる。複雑な会話は理解できず、簡単な計算も間違え、文章も仮名ばかりで幼稚な内容となる(図13-16)。このような状態は精神活動性の回復

たいまわくありとはええきつて、(ちんして、いざくか)
いちにんきえにたふたことをみさたいてる
もうこれいじょうしんいさゝこととはかけられせん。
はやくみんなのわらったかあがみたいです。
どうかみすてないでください。おねがひします。
はやくおうちにかえりたいです。
17さいつにうけとることはてったいにくせ。
ほんとうにごめんなさい。

図13-16. 20歳、男(デザイン学校2年中退)の手紙

とともに改善されるが、最終的に本来の知的水準を回復するかどうかは不明である。Stringaris⁹⁾はこれをカンナビス痴呆とした。

(2) 精神運動興奮

被刺激性、易怒、興奮、気分易変、まとまりを欠く言動、粗暴行為が1~3ヵ月持続するものがある。病勢盛んな時期にはアメンチアを背景とするものも多い(図13-17)。

(3) 気分、情動、衝動の異常

大麻による抑うつ状態については多くの文献に記載があり、自殺企図も高率であるとされる¹⁰⁾。たしかに抑制症状があり、抑うつ気分や罪業念慮の認められる例もあるが、この状態はほとんど無動機症候群と経過的に混在連続しており、背景に意識水準の低下が疑わ

れたり、幻覚妄想による強い不安や思考の混乱を伴う。自殺企図があってもその前後に深刻な様相のみえない例も多く、何の理由もなく突然他人を殴打するなど衝動的な粗暴行為も現れる⁹⁾。

これらの臨床所見から、精神機能の抑制状態はあるものの通常の抑うつ状態とは異なり、病的体験や意識水準の低下を混在して気分、情動、衝動が著しく不安定となり、時にはこれを行動に流出する状態という印象を受ける。

(4) 幻覚妄想状態

多くは被害的内容の幻聴で、命令あるいは行動に逐一干渉する場合もある。症例によっては“神様がみえる”“誰かが体を触る”など幻視、幻触も体験される。妄想は注察、被害、

品 名	数量	品 名	数量
エコー	7	人権	1
紙コップ	1	生存権	1
水	1	環境権	1
空気	1	基本的人権	1
養 分	1	生活権	1
外出	1	家族権	1
鉄血 智美	1	日本国憲法	1
泉	1	国連平和会	1
泉 隆	1	プライバシー	1
泉 蓮	1	表現の自由	1
泉 隆可証	1	宗教の自由	1
泉 隆可証	1	俺の自由	1
泉 隆可証	1	三校の自由	1
泉 隆可証	1	その他、俺の心算を	1

持てい。持てい。持てい。

図13-17. 22歳、入院中の男性、精神運動興奮の著しい時期に記入したおやつなどの買物伝票

関係、追跡、迫害妄想が多く、時に罪業、微小、誇大妄想も認められる。その他、作為体験、思考伝播、思考吹入、思考奪取などを伴うものもある。これらの精神病的体験は具体的、状況的色彩が強く、覚せい剤精神病など中毒性精神病の体験様式に近い³⁾。

(5) 意識の変容

アメンチア、夢幻様状態、錯乱、せん妄などの意識変容状態が動揺しながら数日ないし2週間以上挿間的に認められる場合がある。その間の記憶は脱落あるいは断片的島状に残遺し、幻覚妄想による顕著な不安、不穏を伴うことも多い⁴⁾。

(6) 観念の湧出、思考の散乱

“ふっと考えが頭に浮かび、自分でもどうしたらいいかわからなくなる”“考えがバラけるので困る”“質問されるとその言葉のいろいろな意味が同時に浮かび、どう答えていいかわからなくなる”などと表現される。多くは他の病像に伴って認められるが、この症状だけが前景にある症例もある⁵⁾。

3. 慢性人格障害

長期の乱用は、不活発で興味、関心の狭小、集中力や記憶力の減退、自己像認識の歪曲など、社会適応性を衰退した人格障害を招来する。これは、無動機症候群に代表される精神活動性の全般的低下が持続的に付置されることを意味しており、背景には脳器質障害が想定される⁶⁾。

5. 治療

一般の中毒性精神病の治療に準じ、ブチロ

フェノン系、フェノチアジン系等の向精神薬投与が基本である。無動機症候群には賦活系の薬物が使われるが、セルレインが有効⁷⁾との報告もある。

(徳井達司, 岩下 覚)

[文 献]

- 1) Kandel DB: Marijuana users in young adulthood: Arch Gen Psychiatry 41: 200, 1984.
- 2) 山本郁男: 大麻の幻覚作用. 日薬師会誌 37 (10): 1061-1071, 昭和60年10月1日.
- 3) 武田 元: 大麻とは. 大麻, 厚生省依存性薬物情報シリーズ No 1, p3-15, 昭和62年3月.
- 4) 徳井達司: 大麻(マリファナ, カンナビス). こころの臨床ア・ラ・カルト 10 (1): 31-35, 1991.
- 5) Isbell H: Effects of (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. Psychopharmacologia 11: 184, 1967.
- 6) National Institute on Drug Abuse: Marijuana and health. Eight annual report to the US Congress From the Secretary of Health and Human Services, 1980.
- 7) Hart RH: On psychiatric syndromes associated with cannabis. Ala Med 54: 34, 1984.
- 8) 徳井達司, 米元利彰, 岩下 覚ほか: 大麻精神病の6例. 精神医学 31 (9): 919, 1989.
- 9) Stringaris MG: Die Haschisch Sucht 2 auf 1. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1972.
- 10) 渡辺 登, 諸治隆嗣, 多田幸司: マリファナ大量常習者でみられた無動機症候群に対するセルレインの効果. Curr therapy 2: 143-145, 1984.
- 11) Miller NS, Gold MS: The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence. J Subst Abuse Treat 6: 183, 1989.

- Perez-Reyes M et al. Comparison of effects of marihuana cigarettes of three different potencies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1982, 31: 617-624.
- Piatti E, Rizzi R, Re F, Chiesara E. Genotoxicity of heroin and cannabis in humans. *Pharmacology Research*, 1989, 21: 59-60.
- Plasse TF et al. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology, Biochemistry & Behaviour*, 1991, 40: 695-700.
- Podczcek A, Frohmer K and Steinbach K. Acute myocardial infarction in juvenile patients with normal coronary arteries. *International Journal of Cardiology*, 1990, 30: 359-361.
- Polen MR et al. Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *Western Journal of Medicine*, 1993, 158:596-601.
- Pope HG, Yurgelum-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 1995, 38: 25-34.
- Puder M et al. The effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol on luteinizing hormone release in castrated and hypothalamic differentiated male rats. *Experimental Brain Research*, 1985, 59: 213-216.
- Reddy DC et al. An epidemiological study of cannabis abuse among college students of Varanasi. *Indian Journal of Public Health*, 1993, 37: 10-15.
- Rimbaugh CL et al. Cerebral CT findings in drug abuse: Clinical and experimental observations. *Journal Computer Assisted Tomography*, 1980, 4: 330-334.
- Rinaldi-Carmona M et al. 5R141716A, a product and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *Federation of European Biochemical Society Letters*. 1994, 350: 240-244.
- Roby TJ, Hubbard GA, Swan GE. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: A longitudinal study in general population. *International Journal of Epidemiology*, 1991, 20: 132-137.
- Robinson LI et al. Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiological investigation implicating marijuana. *Cancer*, 1989, 63: 1904-11.
- Rocha-Silva L. Alcohol and other drug use by residents of major districts in the self-governing states of South Africa. Pretoria: Human Sciences Research Council, 1991.
- Rocha-Silva L, de Miranda S, Erasmus R. Alcohol, tobacco, and other drug use among Black youth. Pretoria: Human Sciences Research Council, 1996.
- Roffman RA et al. Predictors of attrition from an outpatient marijuana-dependence counselling programme. *Addictive Behaviors*, 1993, 18(5): 553-566.
- Rosenkrantz H, Fleischman RW. Effects of cannabis on lung. In: Nahas GG, Payton WDH, eds., *Marijuana: Biological effects*. Oxford, England: Pergamon Press, 1979, 279-299.
- Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Drug abuse and dependence. *Acta-Psychiatrica Scandinavica* suppl 376; 1994, pp. 54-62.

Schaefer DF, Gunn CG, Dubowski KM. Normal plasma testosterone concentrations after marihuana smoking. *New England Journal of Medicine*, 1975, 292: 867-868.

Sherman MP et al. Marijuana smoking, pulmonary function and lung macrophage oxidant release. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1991, 40: 663-669.

Sherrill DL et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: A longitudinal study in general population. *International Journal of Epidemiology*, 1991, 20: 132-137.

Simpson HM. The epidemiology of road accidents involving marijuana. Traffic Injury Research Foundation of Canada. In: *Alcohol, Drugs and Driving, Abstracts and Reviews*, 1986, vol 2, Numbers 3-4, July-December.

Slikker W Jr et al. Behavioural, neurochemical, and neurohistological effects of chronic marijuana smoke exposure in the nonhuman primate. In: Murphy L., Bartke A., eds. *Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology*, 1992, pp 219-273. Boca Raton, Florida, CRC Press.

Smart RG et al. *A methodology for student drug-use surveys*. World Health Organization, 1980. Offset Publication No. 50.

Smart RG, Patterson SD. *Comparison of alcohol, tobacco, and illicit drug use among students and delinquents in the Bahamas*. Bulletin of the Pan American Health Organization: Special Issue on Drug Abuse, 1990, 24: 39-45

Smiley AM, Moskowitz H, Zeidman K. Driving simulator studies of marijuana alone and in combination with alcohol. *Proceedings of the 25th Conference on the American Association for Automotive Medicine*, 1981, 107-116.

Smiley AM. Marijuana: on-road and driving simulator studies. *Alcohol, Drugs and Driving*, 1986, 2:121-134.

Smith CG et al. Effect of tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary axis in the ovariectomized rhesus monkey. *Fertility and Sterility*, 1979, 31: 335-339.

Soderstrom CA et al. Marijuana and alcohol use among 1023 trauma patients. *Archives of Surgery*, 1988, 123: 733-737.

Solowij N, Michie PT, Fox AM. Effects of long-term cannabis use on selective attention: an event-related potential study. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 1991, 40: 683-688.

Solowij N et al. Biopsychological changes associated with cessation of cannabis use: A single case study of acute and chronic cognitive effects, withdrawal and treatment. *Life Sciences*, 1995, 56: 2127-2134.

Sparacino CM, Hyldburg PA, Hughes TJ. Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *NIDA-Research Monographs*, 1990, 9, 121-140.

Steger RW et al. The effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol on the positive and negative feedback control of luteinizing hormone release. *Life Sciences*, 1980, 27: 1911-1916.

Steger RW et al. Interactions of cocaine and Δ -9-tetra cannabinol with the hypothalamo-hypophyseal axis of the female rat. *Fertility & Sterility*, 1981, 35: 567-572.

Steger RW et al. Interactions of Δ -9-tetrahydrocannabinol with hypothalamic neurotransmitters controlling luteinizing hormone and prolactin release. *Neuroendocrinology*, 1983, 37:361-370.

- Stein AC et al. A simulator study of the combined effects of alcohol and marijuana on driving behaviour. *Report submitted to the National Highway safety Traffic Administration under contract DOT-HS-806405, Systems Technology Inc.*, Hawthorne, California, 1983.
- Stephens RS, Wertz JS, Roffman RA. Predictors of marijuana treatment outcomes: the role of self-efficacy. *Journal of Substance Abuse*, 1993, 5(4): 341-353.
- Symons AM, Teale JD, Marks V. Effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary-gonadal system in the maturing male rat. *Journal of Endocrinology*, 1976, 68: 43.
- Tahir SK, Zimmerman AM. Cytoskeletal organization following cannabinoid treatment in undifferentiated and differentiated PC12 cells. *Biochemistry Cell Biology*, 1992, 70: 1159-1173.
- Tapia-Conyer R et al. Surveillance system of addictions of Mexico (SISVEA), 1991-1993. *Epidemiologic trends in Drug Abuse: community epidemiology work group*. Washington DC, DHHS, 1994, vol II: 367-379.
- Tashkin DP et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *American Review of Respiratory Diseases*, 1987, 135: 209-216.
- Tashkin DP et al. Longitudinal changes in respiratory symptoms and lung function in non-smokers, tobacco smokers and heavy, habitual smokers of marijuana with and without tobacco. In: *Marijuana: An International Research Report. Proceedings of Melbourne Symposium on Cannabis 2-4 September, 1987*. National Campaign Against Drug Abuse. Monograph Series Number 7, eds. Cheshier G, Consroe P, Musty R. Australian Government Publishing Service, Canberra, 1988, pp 25-30.
- Taylor RM. Marijuana as a potential respiratory tract carcinogen: a retrospective analysis of a community hospital population. *Southern Medical Journal*, 1988, 81, 1213-1216.
- Thomas H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *British Journal of Psychiatry*, 1993, 163: 141-149.
- Torres de Galvis Y, Murrelle L.. *Consumption of dependence producing substances in Colombia*. Bulletin of the Pan American Health Organisation: Special Issue on Drug Abuse, 1990, 24, 12-21.
- Tsou K, Patrick S, Walker MJ. Physical withdrawal in rats tolerant to Δ -9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *European Journal of Pharmacology*, 1995, 280: R13-R15.
- Tunving K et al. Regional cerebral blood flow in long-term heavy cannabis use. *Psychiatric Research*, 1986, 17: 15-21.
- Tyrey L, Murphy LL. Inhibition of suckling-induced milk ejections in the lactating rat by Δ -9-tetrahydrocannabinol. *Endocrinology*, 1988, 123: 469-472.
- UNDCP. World drug report. Oxford University Press, Oxford, 1997, 34-37.

Vachon L, Fitzgerald MX, Solliday NHF. Single-dose effect of marihuana smoke: Bronchial dynamics and respiratory center sensitivity in normal subjects. *New England Journal of Medicine*, 1973, 288:985-989.

Volkow ND et al. Use of positron emission tomography to investigate the action of marihuana in the human brain. In: Nahas G. and Latour, C., eds. *Physiopathology of Illicit Drugs: Cannabis, Cocaine, Opiates*, 1991, (pp 3-11) Oxford: Pergamon Press.

Wallace JM et al. Lymphocytic subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood from tobacco and marijuana smokers. *Chest*, 1994, 105: 847-852.

Wengen DF. Marijuana and malignant tumours of the upper aerodigestive tract in young patients. On the risk assessment of marijuana. *Laryngorhinotologie*, 1993, 72(5): 264-267.

Wehner FC, Van-Resburg SJ, Theil PG. Mutagenicity of marijuana and tobacco smoke condensates in the Salmonella/microsome assay. *Mutation Research*, 1980, 77: 135-142.

William AF et al. Drugs in fatally injured young male drivers. *Public Health Reports*, 1985, 100: 19-25.

Williams B, Chang K, Van Truong M. *Canadian Profile: Alcohol & other drugs 1992*. Canada ARF Publications, 1992.

Williams JH, Wellman NA, Rawlins JNP. Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*, 1996, 91:869-877.

Wu TC et al. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318: 347-351.

Wu DH et al. Acute effects of smoked marijuana of varying potency on ventilatory drive and metabolic rate in habitual marijuana smokers. *American Review of Respiratory Diseases*, 1992, 146:716-721.

Zimmerman AM, McClean DK. Action of narcotic and hallucinogenic agents on the cell cycle. In: Zimmerman AM, Padilla and Cameron IL, eds. *Drugs and the Cell Cycle*, Academic Press, New York, 1973, p. 67.

Zimmerman AM, Stich H, San R. Nonmutagenic action of cannabinoids in vitro. *Pharmacology*, 1978, . 16: 333-343.

Zimmerman S, Zimmerman S. Genetic effects of marijuana. *International Journal of Addictions*, 1990-91, 25: 19-33.

Zwillich CW, Loekel R, Hammill S. The effects of smoked marijuana on metabolism and respiratory control. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 118:885-891.

**EXPERT WORKING GROUP ON
HEALTH EFFECTS OF CANNABIS USE**

Geneva, 22-24 May 1995

Background papers

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*

PROGRAMME ON SUBSTANCE ABUSE

Cannabis: a health perspective and research agenda



DIVISION OF MENTAL HEALTH AND
PREVENTION OF SUBSTANCE ABUSE
WORLD HEALTH ORGANIZATION

Contents

Acknowledgements	v
1. Why this report now?	1
2. Cannabis and health: some issues about inference	2
3. Epidemiology of cannabis use.....	4
4. Chemistry and pharmacology	11
5. Effects on the brain and behaviour	14
6. Effect on the respiratory system	20
7. Effects on endocrine and reproductive system	22
8. Effects on intrauterine and postnatal development	24
9. Effects on cell nuclei.....	26
10. Effects on immune system	27
11. Effects on other organ systems	27
12. Therapeutic uses.....	28
13. Comparing cannabis with other drugs.....	29
14. Summary	30
15. Recommendations for future research	31
References.....	34
 ANNEXES:	
Annex 1 List of participants of the WHO project meeting on health implications of cannabis use, Geneva, 22-24 May 1995.....	47
Annex 2 Background papers prepared for the WHO project meeting on health implications of cannabis use, Geneva, 22-24 May 1995.....	49

Abstract

The use of cannabis, a psychoactive substance under international control, is widespread throughout the world.

Reliable information on the actual and potential health consequences of cannabis use is thus an important input into health policy analysis and for the development of national and international drug control strategies.

The last WHO report on this topic was issued jointly with the Addiction Research Foundation of Ontario in 1981 (*ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioural Consequences of Cannabis Use*). In the intervening years, there have been many requests for an updated WHO report on the health consequences of cannabis use.

In response to these requests, WHO convened a group of scientific experts on cannabis in Geneva in November 1993. The present report is the end-product of a review and update process which started at that meeting. This report provides a review and summary of current knowledge about cannabis use and health effects, and is likely to be relevant for policy makers, public health officials, educators, and others concerned with health promotion.

Epidemiological studies from Australia, Canada, Europe, and the USA have indicated an increase in the prevalence of cannabis use by young people over the last decade. In other regions, mostly in developing countries, data available is more scarce, making it difficult to draw any conclusions about the general levels of cannabis use in these countries.

There have been significant advances in research over the last 15 years. These include: basic research on the mechanism of action of cannabinoids (of which Δ -9-tetrahydrocannabinol or THC is the most potent), the molecular structure needed for such action, the discovery of a specific receptor molecule to which the cannabinoid molecule attaches in brain cells and other tissue sites, the discovery of a natural chemical substance in the brain that normally acts on those receptor sites, and the mapping of the receptor sites in various parts of the brain and elsewhere in the body. Cannabis acutely impairs cognitive development and psychomotor performance, which increases the risk of motor vehicle accidents among those who drive intoxicated by cannabis. There has also been substantial progress in understanding the chronic effects of cannabis on the respiratory system and on various types of cells in the body's immune system. Chronically, there are selective impairments of cognitive functioning, and a dependence syndrome may develop. Chronic cannabis use may also exacerbate schizophrenia in affected individuals. On the other hand, several studies have demonstrated therapeutic effects of THC for nausea and vomiting in advanced stages of cancer and AIDS and studies on other therapeutic uses are underway.

There is a clear need for both epidemiological and applied research on cannabis and its derivatives. There are important gaps in knowledge about the health consequences of cannabis use which need to be addressed by well-controlled studies, including data on the patterns and consequences of cannabis use in developing countries, the chronic adverse effects of cannabis use and on the relative effectiveness of cannabinoids for medical use.

© World Health Organization, 1997

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Acknowledgements

Many individuals have assisted the Programme on Substance Abuse (PSA) in the preparation of this document. The contribution of the members of the WHO Expert Working Group on the Health Effects of Cannabis Use (see Annex 1) and the authors of the background documents for the Working Group meeting in May 1995 (see Annex 2) is gratefully acknowledged.

Based on the deliberation of the Working Group meeting, an editorial group consisting of Drs Harold Kalant, William Corrigan and Reginald Smart prepared a summary report which has served as the basis for this document. Their contribution was substantial and much appreciated. Subsequent drafts were reviewed by over 100 external reviewers, including selected scientists of the WHO Expert Advisory Panel on Drug Dependence and Alcohol Problems, and all WHO Collaborating Centres in the field of substance abuse. We wish to specifically acknowledge their input, as well as the contribution of Dr Wayne Hall and of the various experts at the US National Institute on Drug Abuse (NIDA) who have commented on various drafts of this report. Several helpful comments and suggestions were also made by the United Nations International Drug Control Programme (UNDCP).

1. Why this report now ?

1.1 Need for the report

The goal of the World Health Organization (WHO) is to promote the highest possible level of health for all peoples of the world. Psychoactive substances are a major cause of disease and injury in all regions of the world and a significant impediment to progress of 'health for all' strategies.

The use of cannabis, a psychoactive substance under international control, is widespread throughout the world. Reliable information of the actual and potential health consequences of cannabis use, including the costs and benefits of different interventions, is thus an important input into health policy analysis and for the development of national and international drug control strategies.

The last WHO report on this topic was issued jointly with the Addiction Research Foundation of Ontario in 1981 (*ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioural Consequences of Cannabis Use*). In the intervening years, there have been many requests for an updated WHO report on the health consequences of cannabis use.

In response to these requests, WHO convened a group of scientific experts on cannabis in Geneva in November 1993. The participants at this meeting (listed in Annex 1) agreed that an updated report on the health consequences of cannabis use should be prepared, and adopted a two-stage plan to produce such a report. First, scientists were commissioned to produce extensive literature reviews in the form of background papers on various topics, and these were reviewed by other experts. The authors and titles of the background documents are listed in Annex 2. Second, based on these reviews, a summary report was drafted by the original group of experts during a second meeting held in Geneva from 22-24 May 1995.

The draft summary report was then circulated to selected scientists of the WHO Expert Advisory Panel for Drug Dependence and Alcohol Problems, WHO Collaborating Centres, as well as other scientists and various technical units within WHO. Subsequently, the report was revised on the basis of these comments and in collaboration with the authors of the relevant sections of the summary report. The present report is thus a collaborative review based on inputs from scientists and public health specialists in all regions of the world.

1.2 Purpose and content of the report

This report provides a review and summary of current knowledge about cannabis use and health effects, and is likely to be relevant for policy makers, public health officials, educators, and others concerned with health promotion. The report is intended less for the use of research scientists and clinical experts, who usually have access to detailed information and studies through specialty journals and monographs, and computerized bibliographic services. In preparing this report, an effort has been made to summarize knowledge without using excessively technical language where possible, or with only essential bibliographic documentation, and with an emphasis on the major changes in knowledge in the past fifteen years and their potential implications.

There have indeed been significant advances in some areas in the last fifteen years. These include: basic research on the mechanism of action of cannabinoids, the molecular structure needed for such action, the discovery of a specific receptor molecule to which the cannabinoid molecule attaches in brain cells and other tissue sites, the discovery of a natural chemical substance in the brain that normally acts on those receptor sites, and the mapping of the receptor sites in various parts of the brain and elsewhere in the body. There has also been substantial progress in understanding the effects of cannabis on the respiratory system and on various types of cells in the body's immune system. Issues such as the link between cannabis use and schizophrenia, and the nature of cannabis dependence, have been substantially clarified. In contrast, in a number of other areas there has been no fundamental change in understanding. All of these matters are developed in greater depth in the body of this report.

1.3 Other sources of recent information

The background papers that served as the basis of this summary report contain much more detailed information and more complete lists of bibliographic references on the individual topics which they cover (see Annex 2 for a complete list).

In addition, a number of major reviews of the cannabis literature have appeared during the past few years (e.g. Arif & Westermeyer, 1988; Hall et al., 1994; Kandel, 1993; Mechoulam et al., 1994; Musty et al., 1991; Adams & Martin, 1996), and these have been taken into account when preparing this report. More detail on various issues discussed in this report can be found in these reviews.

2. Cannabis and health: some issues about inference

The approach to assessing the health effects of cannabis use followed in this report is the same as has been adopted by WHO/PSA to assess the health effects of the use of alcohol, tobacco and other psychoactive substances, namely that a reasonable standard of scientific proof is required to arrive at conclusions about the probable adverse health effects of cannabis. Some of these issues involved in assessing whether scientific evidence does indeed constitute causality are outlined below.

2.1 Making causal inferences

Causal inferences require, among other things, evidence of an association between cannabis use and an adverse health outcome; evidence that cannabis use preceded the health outcome; evidence that chance is an unlikely explanation of the association; and the exclusion of plausible alternative explanations of the association.

Reasonable evidence of an association between cannabis use and a health outcome is provided by the observation of such a relationship in case-control, cross-sectional, cohort, or experimental studies.

If cannabis use is the cause of an adverse health effect then there should be good evidence that cannabis use precedes the health effect. The strongest such evidence is provided by an observational cohort study or an experiment. In the case of cannabis, such studies are difficult to conduct due to the fact that cannabis is an internationally controlled psychoactive substance.

Chance can be ruled out if proper statistical evaluation indicates that the likelihood that the result may have occurred by chance is very small.

The alternative explanation that is much harder to exclude is that any relationship between cannabis use and a health outcome is due to an unmeasured variable which causes both cannabis use and the adverse health effect, i.e. a 'confounding' factor or factors. Experimental evidence provides the 'gold standard' for ruling out such explanations.

This would require the random assignment of persons to use or not use cannabis, so as to ensure that users and non-users were equivalent in all relevant respects prior to their cannabis exposure. However, such random assignment is unethical, except in studies of innocuous health effects, because of the unacceptable risks imposed on volunteer subjects, quite apart from legal considerations in the case of cannabis.

Experiments using laboratory animals permit random assignment of subjects to cannabis or placebo exposure. There may be, however, considerable problems in extrapolating results across species. These may be minimized by proper attention to the importance of different routes of administration (e.g. oral, intravenous), different forms of cannabis (e.g. pure cannabinoids versus smoked cannabis plant material), and the question of equivalence of doses in different species (e.g. rat versus human).

When an appropriate animal model does not exist, or when human experiments are unethical, observational studies are necessary and provided they are properly conducted, non-causal factors can be controlled. If the relationship persists after such statistical adjustment, then the probability is increased that the health outcome is due to the effect of the exposure, in this case cannabis use.

Causal inferences can be drawn from research findings by judging the extent to which the evidence meets widely accepted criteria. These include: strength of association, consistency of association, specificity, dose-response, biological plausibility, and coherence with other knowledge. These criteria are not sufficient to show that an association is causal but the more that are met, the more likely it is that the association is causal.

2.2 Acute and chronic health effects

Any attempt to summarize the health effects of cannabis, or of any other psychoactive substance, runs the risk of oversimplification. The health effects experienced by a user will depend not only on the fact that cannabis was used, but also on a host of other factors. Acute drug effects, for example, will be influenced by the dose, the mode of administration, the user's prior experience with the drug, concurrent drug use, and the user's expectation, mood state and attitudes towards substance use, as well as environmental, biological and genetic factors.

The acute health effects of any psychoactive substance are conceptually easier to appraise than its chronic health effects: the temporal order of substance use and effect is clear; drug use and its effects typically occur closely together in time; and if the effects are not life-threatening or otherwise dangerous, they can be reliably reproduced by administering the psychoactive substance experimentally under controlled conditions. However, in such studies, the possibility of controlling for blood levels of THC (Δ -9- tetrahydrocannabinol, the main active principle of cannabis) would allow stronger causal inferences between effects and THC levels as there is a great variability in bioavailability (amount of a substance which is available after absorption by any route) according to the route of administration. It is more difficult to attribute relatively rare acute adverse experiences (e.g. flashbacks, psychotic symptoms) to substance use. It is difficult to decide whether these are: rare events that are coincidental with substance intake; the effects of other psychoactive substances which are often taken together with cannabis; rare consequences of substance use that only occur at very high doses; manifestations of unusual forms of personal vulnerability; or the results of interactions between different substances.

Causal inferences about the long-term effects of chronic cannabis use become more difficult the longer the interval between use and the occurrence of the ill effects; the longer the interval, the more numerous the alternative explanations that need to be excluded. With continued chronic use this interval does not exist although it is still difficult to make causal inferences due to concurrent factors. The most rigorous evidence of chronic health effects is provided by laboratory studies of experimental animals in which well controlled doses are administered over a substantial period of the animals lives. However, a great many assumptions have to be made in extrapolating from health effects observed in laboratory animals to the probable health effects of equivalent doses and patterns of use in humans. In addition, there may be problems in extrapolating from studies with pure THC to human experience with crude cannabis preparations. The plant material contains many other compounds, both cannabinoid and non-cannabinoid in nature, and the possibility must always be considered that differences between experimental and clinical observations may be due in part to the effects of these other substances. Ideally, as bioavailability following the smoking route varies considerably between and within subjects, the measurement of blood levels of tetrahydrocannabinols should be included in any study design.

Epidemiological studies of the relationship between cannabis use and disease in humans are clearly relevant for public health policy, but they are less rigorous in assessing the degree of exposure to cannabis and in excluding alternative explanations of observed associations. There is consequently uncertainty about the interpretation of both 'positive' and 'negative' human epidemiological evidence. In the case of positive findings, cannabis use is often correlated with the use of other psychoactive substances (e.g. alcohol and tobacco) which are known to affect health adversely. This makes it difficult to confidently attribute (or exclude) some of these adverse health effects to cannabis use. When epidemiological studies fail to find adverse health effects of chronic cannabis use, it is

nonetheless uncertain whether the substance has indeed few, if any, chronic effects in humans, or whether we have not used sufficiently sensitive methods or procedures (e.g. cohort size) to reliably detect such effects. Studies on cannabis-related impairments conducted in cultures with traditional, social use of cannabis, might be helpful in distinguishing between the effects of cannabis use *per se* and those of a lifestyle often associated with illicit substance use.

3. Epidemiology of cannabis use

3.1 Methodological aspects of assessing cannabis use

The earlier literature on patterns of cannabis use is largely based on studies in developed countries, reflecting the emergence of widespread cannabis use among adolescents and young adults in these countries, and the health, legal and social concerns that this has led to. However, an increasing number of studies (for example, Smart et al., 1980; Carlini et al., 1990; Adelekan, 1989; Kramer, 1990) have been carried out in developing countries (in this case, Bahamas, Brazil, Nigeria and Venezuela, respectively), which provide some insight into cannabis use in developing countries as well.

Because cannabis is an illegal psychoactive substance, (cannabis and cannabis resin and extracts and tinctures of cannabis are included in Schedule I of the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol), data on the levels and patterns of its use are much less widely available than on the use of alcohol and tobacco. Moreover, the illegality of cannabis gives rise to a number of potential biases that operate to underestimate the prevalence of its use. First, illicit substance users are likely to be under-sampled in household surveys, and those who are contacted may be reluctant to participate in a survey. Second, even if users agree to participate they may be less inclined to give truthful responses. Despite these biases there is sufficient evidence for the validity of self-reported substance-use in carefully designed studies to permit inferences about trends in illicit substance use.

No attempt has been made to estimate global figures on the prevalence of cannabis use, given the different methods of data collection, analysis, definitions and periods when surveys have been carried out. However, the United Nations Drug Control Programme has estimated the number of cannabis 'abusers' (annual prevalence) in the 1990s at 141 million people, i.e. 2.45 per cent of the world's population, based on figures given by Member States (UNDCP, 1997).

3.2 North America

3.2.1 United States of America

The United States have regularly undertaken surveys of illicit substance use over the last 15 to 20 years; these include the National Household Survey on Drug Abuse, conducted throughout the US on a regular basis by the National Institute on Drug Abuse (NIDA) since 1972 (NIDA, 1992); and the 'Monitoring the Future' nationwide surveys of samples of high school seniors, college students and young adults, conducted annually since 1975 (Johnston et al., 1997).

The NIDA national household survey originally covered approximately 9000 persons aged 12 years and older in randomly selected households throughout the US every two to three years. Since 1991, the survey has been conducted annually on over 30 000 participants.

In 1992, one-third of the national household sample reported that they had tried cannabis, 9 per cent had used it in the past year, and 4 per cent reported that they were current users. Lifetime use ranged from 11 per cent among those aged 12 to 17 years to 59 per cent among those aged 26 to 34 years, while 25 per cent of those over the age of 35 years reported some use. Rates of discontinuation of use were high, with over two-thirds of men and three-quarters

of women who were ever users not having used cannabis in the last year. Weekly cannabis use was uncommon: it was higher among men than women (9 per cent of men and 6 per cent of women), with a peak prevalence of 21 per cent among those aged 12 to 17 years who had ever used cannabis. Time series data from 1974 to 1990 showed that the prevalence of cannabis use increased throughout the 1970s, peaked in 1979, and declined steadily throughout the 1980s to levels lower than those reported in 1974.

The 'Monitoring the Future' surveys (Johnston et al., 1997) show wide fluctuations since 1975 in cannabis use among American adolescents in secondary school; lifetime prevalence among twelfth-graders (ages 16 to 18 years) peaked at 65 per cent in 1980 and had fallen by nearly half by the early 1990s; use in the last year peaked at 51 per cent in 1979 and fell by more than 60 per cent by 1992. The rate of noncontinuation also rose considerably (Table 1). While most users of other illicit substances had also used cannabis, trends in the use of those substances were independent of trends in cannabis use.

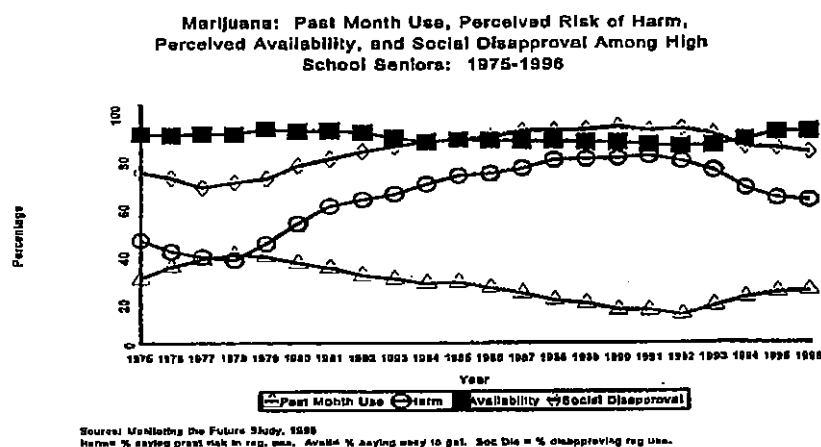
Table 1. Trends in Cannabis Use among Twelfth-Graders in the USA

	% Any Lifetime Use	% Any Use in Past 12 Months	% Noncontinuation Rates*	
			Used Any	Used 10+ Times
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		

Source: Johnston et al., 1997

* This variable is defined as the percentages of those who ever used the drug (or used it 10 or more times) but did not use it in the past year. To avoid the implication of confirmed permanent cessation of use, which logically cannot be inferred from the survey, the investigators used the term 'noncontinuation' rather than 'discontinuation'.

After more than a decade of steady decline in cannabis use, the 1992 survey of eighth-graders (ages 14 to 16) and the 1993 and 1994 surveys of eighth-, tenth- and twelfth-graders showed an abrupt rise in all three grades, and a smaller rise among college students and young adults. There were increases in both the initiation rate and prevalence of continued use (Johnston et al., 1997).



Johnston and his colleagues have marshalled considerable evidence that changes in attitudes and beliefs about cannabis use explained the steady decrease during the 1980s, and the more recent increase in use. They report that increased perception of the risks of cannabis use was strongly correlated with decreased rates of use over time, while in the most recent years, there was a significant decline in perceived dangers of cannabis use (Johnston, 1995).

2.2 Canada

A national telephone survey was conducted in Canada in 1994 by Health Canada of 12 155 persons aged 15 years and older. Overall, 28.2 per cent of the sample reported that they had ever used cannabis, but only 7.4 per cent had used cannabis in the past year. Rates of use were twice as high among males than females. Prevalence of current use declined with age from a high of 26.1 per cent among those aged 15 to 17 years to 1.4 per cent among those aged 45 to 54 years and 0.7 per cent among those aged 55 to 64 years. Rates of discontinuation were substantial, with only 26 per cent of those who had ever used cannabis having done so in the past year.

There have been a number of school surveys conducted in various provinces throughout Canada since the mid-1970s. The most consistent trend has been an increase in prevalence through the 1970s, then a sharp decline through the 1980s. Rates of illicit drug use were lower in Ontario than in the neighbouring United States of America. The size of the decline in rates of annual cannabis use was greater than for other substances. Among cannabis users, frequency of use has also declined since 1979 (Adlaf et al., 1995). However, there have been some more recent increases in overall rates of cannabis use within the last few years.

3 Australia and New Zealand

Cannabis continues to be the most widely used illicit psychoactive substance in Australia, with approximately one third of adults reporting that they had used the substance, and 72 per cent of all young adults between the ages of 18 and 24 at some point in their lives having used cannabis (de Zwart et al., 1994). In a national household survey of adults conducted in 1993, the prevalence of use was related to gender and age. Men were more likely to have used cannabis than women, and adults over the age of 45 years were much less likely to have used than younger adults. This reflects the initiation of widespread cannabis use among young Australian adults in the early 1970s (Donnelly & Hall, 1994).

More than half of those who had ever used cannabis in Australia had discontinued their use, or continued to use less than weekly. Seven per cent of women and 15 per cent of men became weekly users. Weekly cannabis use was most common among younger age groups, and highest among those aged 20 to 24 years, declining steeply thereafter. The use of cannabis has increased dramatically over the past 20 years, with the proportion reporting ever having used the substance increasing from 12 per cent of adults in 1973, to 28 per cent in 1985, and then to 34 per cent in 1993.

(Donnelly & Hall, 1994). The 'Omnibus' household surveys that were conducted throughout the 1970s by market research companies also showed that there has been an increase in the prevalence of cannabis use for all age groups between 1973 and 1984 (McAllister et al., 1991).

In New Zealand, a 1990 survey showed that 12 per cent of New Zealanders between 15 and 45 years of age had used cannabis in the previous 12 months (Black & Casswell, 1991). Forty-three per cent of New Zealanders in the age group report lifetime cannabis use. In 1991, a study of 949, 13 to 14 year old children showed that by the age of 15 years, approximately 10 per cent had used cannabis on one or more occasions, and 2.2 per cent reported using cannabis on more than ten occasions (Fergusson et al., 1993).

3.4 Europe

The WHO Regional Office for Europe has collected results from a series of surveys in the European region on drug use among the general population. In 21 countries that were surveyed in the western part of the WHO European Region, cannabis has been reported as the most used illicit drug in the general population. In Denmark, in 1994, approximately 37 per cent of those between the ages of 16 and 44 have indicated they had used cannabis at least once. Using survey data through the mail, approximately 40 per cent of the same cohort had said they had used cannabis, indicating a slight rise in use in Denmark. In 1991 in Switzerland, 17 per cent of adults aged 17 to 45 reported ever use of cannabis. In a 1994 survey, 50 per cent of youth by the age of 20 said they had tried cannabis at least once, a considerable increase. However, this may be due in part to the young age of the cohort. In Germany, a 1994 survey of 18 to 59 year olds indicated that 13.6 per cent of those in the western part of the country had ever used cannabis, as opposed to 2.8 per cent of those in the eastern part of the country. The prevalence of ever use in the United Kingdom in 1992 was 14 per cent among 12 to 59 year olds (Harkin et al., 1997).

For all of the countries participating in the survey, current use, as expected, was much lower than ever use, indicating that cessation of use is very common. In the broad adult population, no more than 6 per cent in all of the countries for which data are available were using cannabis in the month prior to the survey. Among those in the age group 16 to 19 years, current use is generally higher. In the UK in 1991, 23 per cent of males and 13 per cent of females in this age group had used cannabis in the previous year, while among the 20 to 24 year age group, 18 per cent of males and 11 per cent of females had used cannabis during the last year. In Denmark, two 1994 surveys found that 14 per cent and 10 per cent of those aged 16 to 19, and 12 per cent, and 20 per cent of those 20 to 24 years of age, had used cannabis during the previous year (Harkin et al., 1997).

Seven of the eight Western European countries which participated in a survey on trends in cannabis use indicated that current use was increasing. These include France, where drug use generally has increased among young people since 1978, and the UK, where in school surveys the percentages of 13 and 14 year-olds who have ever used cannabis more than doubled from 1989 to 1993; and the percentage at ages 15 and 16 increased sixfold over the same period. Luxembourg reported that cannabis use had increased by about 20 to 25 per cent in the last ten years (Harkin et al., 1997).

The Pompidou Group (Johnston et al., 1994) has undertaken a study of the feasibility and validity of using high school surveys to monitor illicit substance use among high school students in Belgium, France, Greece, Italy, the Netherlands, Portugal and Sweden (using a sample from the USA for comparison). The study showed that it was possible to obtain valid data on illicit substance use. It found that the prevalence rates of almost all illicit psychoactive substances were generally higher in the USA sample. In the European samples, cannabis had been used at least once by 10 per cent to 36 per cent of the older student population, and had been used in the past 30 days by between 3 per cent and 14 per cent of the European students as against 19 per cent of the USA students. Cannabis was used on a near daily basis by 1 per cent or less of the European samples compared to 3 per cent in the USA.

In the Netherlands, a large national survey of substance use among more than 10 000 high school students aged 10 to 18 years old was conducted in 1992. About one-third of males and one-fifth of females had ever used cannabis

Zwart et al., 1994). Data from three national school surveys in 1984, 1988 and 1992, showed large increases in use between 1988 and 1992, particularly among older males. In the UK, a survey of 3258 randomly selected household residents found that the lifetime prevalence of illicit substance use was 6.9 per cent, with the most commonly used substance being cannabis (Russell et al., 1994).

When taken together, these data suggest that there has been an increase in the prevalence of cannabis use by young people in the last decade in Europe, as well as in Australia, Canada and the USA.

Cannabis use in other regions

For over ten centuries, opium and cannabis have been used as therapeutic agents in the treatment of a wide variety of ailments, or as part of celebrations or as a spice in food in African and Asian countries (UNDCP, 1997). There is, however, limited survey data on trends in cannabis and other illicit substance use in these countries and other parts of the world. Occasional surveys are reported from specific countries but in most cases these data only provide a crude indication of levels of cannabis use. Survey methods are rarely reported, and results are often published only in summary form. It is often unclear whether reported rates of use refer to ever having used or to more frequent use, and there are rarely any data on rates of use in different age groups and for men and women. Often only an overall level of cannabis use is reported for all adults which understates rates of cannabis use among young adults who are the heaviest users.

Due to the lack of standardized methods for sampling and surveys, the limited data reported, and the absence of detailed age- and sex-specific rates from most of these countries indicates the urgent need for promoting comparable data collection among countries. In this respect, WHO has recently completed guidelines on the use of standardized survey methods for use by countries to promote comparable data collection and to more accurately assess cross-cultural differences in rates and patterns of cannabis use.¹ With these caveats, the data are briefly described below.

1.1 Africa

African tribes also made considerable use of cannabis - in Tanzania, the drug found its way into the diet of the northern Highlands where cannabis leaves and seeds were used as a spice in the preparation of special dishes. Traditional healers in Tanzania have also been known to use an extract from the cannabis plant for the treatment of headache (Kilonzo & Kaaya, 1994).

Cannabis is a traditional psychoactive substance in sub-Saharan Africa, mainly used for ritualistic or medical purposes, but to a varying degree also accepted as an intoxicant (DuToit, 1980). A few studies on psychoactive substance use among secondary school students have been conducted in some sub-Saharan countries, mainly in Nigeria and Kenya (Adelekan, 1989; Dhadphale et al., 1982), showing the existence of experimentation and use of various substances among adolescents, although prevalence was generally lower than in Europe. In 1990 and 1994, two large surveys were conducted among secondary school students in Zimbabwe (Eide & Acuda, 1995; 1996). In 1990, the prevalence of lifetime use of cannabis among 12 to 14 year old students varied between 0.5 per cent for boys and 1.0 per cent for girls, while among 17 to 18 year old students it varied between 12.7 per

¹ WHO Manual on Substance Abuse Epidemiology (in draft). Available from the WHO Programme on Substance Abuse, Geneva 1997.

cent for boys and 3.2 per cent for girls. Cannabis use was more prevalent among males of lower socioeconomic strata living in high-density urban areas, possibly reflecting its comparatively low price.

The data from 1994 indicated a trend towards an increase in lifetime use of cannabis among private school students, suggesting a diffusion from lower to higher socioeconomic strata. This trend needs to be further investigated. Cannabis use during the last 30 days also slightly increased among male students in the 1994 survey.

Low rates of ever having used cannabis have been reported in small surveys in Namibia and Nigeria. A 1991 survey of 600 Namibian school children and their parents reported that 8.2 per cent of parents had ever used cannabis, and 3.3 per cent were daily users. Among the school children 7.0 per cent had ever used cannabis, 3.7 per cent were occasional users and 0.7 per cent were daily users. In Ilorin, Nigeria, a self-administered survey of 1041 secondary school students in 1988, indicated that use of cigarettes and cannabis occurred significantly more in males, while no sex differences were noted for any other psychoactive substance surveyed. In Lagos State, Nigeria, a 1991 survey reported that 5 per cent of the sample had ever used cannabis.

In South Africa, a survey was conducted in 1990 of over 3000 individuals aged 14 years or older on their current use of psychoactive substances. It was found that 13 per cent of all adult males in urban areas reported current use of cannabis, compared to 9 per cent in towns, 22 per cent in squatter communities and 5 per cent for tribal areas (Rocha-Silva, 1991). An epidemiological study carried out in 1991 of 7340 students from 16 different schools in the Cape Peninsula reported that 7.5 per cent of the total sample had ever smoked cannabis. More males than females had ever smoked cannabis, and there was a trend of increased lifetime use with increased grade level in school (Fisher, 1993). Another study focusing on African youth in both rural and urban areas, aged 10 to 21 years old, had reported that cannabis use was predominantly found amongst urban males, with 5.5 per cent indicating that they were current users (Rocha-Silva et al., 1996).

3.5.2 Latin America and the Caribbean

In Brazil, three large national school-based surveys conducted in 1987, 1989 and 1993 found that the percentage of the surveyed population who had ever used cannabis was 2.9 per cent in 1987, 3.4 per cent in 1989 and 5.0 per cent in 1993. The highest prevalence of use was in Brasilia (5.6 per cent in 1987; 4.0 per cent in 1989 and 5.3 per cent in 1993) and São Paulo (3.5 per cent in 1987, 4.7 per cent in 1989 and 5.7 per cent in 1993). Although in 1993, Porto Alegre had 8.0 per cent of reported lifetime use of cannabis (Carlini et al., 1990; Galduroz et al., 1994).

A number of surveys of drug use have been conducted in Colombia. Torres de Gelvis & Murelle (1990), reported the findings of a 1987 survey of 2500 residents in four urban centres in Colombia. Respondents were aged between 12 and 64 years. Two per cent of males and 0.3 per cent of females had used cannabis during the previous year. Rates were low for all age groups with the highest level of 3 per cent for the 20-24 year age group. In terms of lifetime rates, 10 per cent of males and 3 per cent of females had ever used cannabis.

A 1992 National Household Survey on Drug Abuse in Colombia (Ospina et al., 1993) found that 5.3 per cent of adults reported having used cannabis at least once (10.4 per cent of males and 1.7 per cent of females). Usage was highest among those aged 18-24, with 1.5 per cent having used during the previous year. Only 0.5 per cent of 12 to 17 year olds had used during the past 12 months.

A Mexican household survey of psychoactive substance use in 1988 among respondents 12 to 65 years of age found an overall rate of lifetime cannabis use of 3 per cent. Cannabis use was higher among males than females (7.6 per cent versus 2.2 per cent) and more prevalent among younger age groups. The highest rates of use were in the North West region where 15.4 per cent of respondents aged 12 to 34 years of age reported ever having used cannabis, 7.9 per cent reported having used during the past year, and 4.0 per cent reported having used during the past month (Centros de Integración Juvenil, 1992). Cannabis has been the most reported drug of initiation in the past 3 years in Mexico (Tapia-Conyer et al., 1994).

Alfaro-Murillo (1990) reviewed a series of surveys of drug use in Costa Rica conducted over the period of 1983-97. The most recent and representative of these was a 1987 multi-staged survey of 2700 respondents aged from 14 to 60 years of age. Only 3 per cent of the sample reported having ever used cannabis. The same author reported summary results from a school survey in 1985 of 818 high school students of whom under 5 per cent reported ever use of cannabis.

A cross national analysis of psychoactive substance use in Latin American and Caribbean countries, including Bolivia, Colombia, the Dominican Republic, Ecuador, Guatemala, Haiti, Jamaica, Panama, Paraguay, and Peru (Jutkowitz & Eu, 1994) indicated that Jamaica had the highest lifetime prevalence of cannabis use, at 29 per cent, of all countries studied. In other countries, less than 10 per cent of respondents had ever used cannabis. Lifetime prevalence levels were similar in most of those countries: 7.3 per cent in Guatemala, 6.5 per cent in Colombia, 6.1 per cent in Panama, and 8.3 per cent in Peru. Paraguay had a lifetime prevalence of 1.4 per cent and the Dominican Republic 2 per cent.

The same study reported that in all countries except Haiti, men were more likely than women to have ever used and to currently use cannabis. In high prevalence countries such as Guatemala and Panama, cannabis use starts as early as alcohol and tobacco (15 and earlier), and a substantial proportion of lifetime users currently use the substance (average 40 per cent). In low prevalence countries such as Haiti and Dominican Republic, cannabis use occurs at an older age on average (in the twenties) than alcohol and tobacco use (Jutkowitz & Eu, 1994).

Smart & Patterson (1990) reported the findings of surveys of drug use among students and delinquents in the Bahamas. In student samples aged 11 years and over, 8 per cent had ever used cannabis.

3.5.3 Asia

India has a long tradition of cannabis use from Vedic times as part of various religious traditions. In some Asian countries cannabis is also added to food as a condiment and used in herbal medicines. The extent of such use has not been well-documented.

With respect to use for psychoactive effects, only recently have limited survey data been collected on patterns or trends in cannabis use in some regions. Generalization is difficult because of regional differences in patterns of use. Surveys in three Northern Indian states in 1989 and 1991 (Indian Council of Medical Research, 1993) found a lifetime prevalence rate of 3 per cent and a prevalence of current use of 1 per cent, with no evidence of any increase between 1989 and 1991. In Varanasi, a study of 4326 college students revealed that overall cannabis use among them was 4.5 per cent. This decline in prevalence, from 10.2 per cent in 1976, was mainly in occasional users and the proportion of regular users had actually increased, with a significant increase among women students (Reddy et al., 1993). In Southern India, a lifetime prevalence of use of 7 per cent has been reported, with 2.5 per cent current users. Higher prevalence figures of 10 per cent and 27 per cent have been reported in surveys of students (presumably ever use) (Indian Council of Medical Research, 1993).

Household surveys conducted in a rural area of India, an urban slum area and in a city among persons aged 10 years and older found the following prevalence of ever use of cannabis: 3.2 per cent in the rural area; 3.2 per cent in the slum area; and 2.7 per cent in the city (Machado, 1994). Cannabis use in the rural area was predominantly for religious purposes whereas in the other two regions its use was mainly recreational. Cannabis use was not perceived as a problem behaviour in the rural area given the socioreligious context of use, but it was seen as such in the urban areas where it was perceived as a deviant form of behaviour (Machado, 1994).

No survey results were available to WHO on cannabis use in any other countries from the Asian region.

4. Chemistry and pharmacology

4.1 Terminology

Cannabis is a generic term used to denote the several psychoactive preparations of the plant *Cannabis sativa*. The major psychoactive constituent in cannabis is Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). Compounds which are structurally similar to THC are referred to as cannabinoids. In addition, a number of recently identified compounds that differ structurally from cannabinoids nevertheless share many of their pharmacological properties. The Mexican term 'marijuana' is frequently used in referring to cannabis leaves or other crude plant material in many countries. The unpollinated female plants are referred to as *sinsemilla*. The resin from the flowering tops of cannabis plants is called *hashish*. Cannabis oil (hashish oil) is a concentrate of cannabinoids obtained by solvent extraction of the crude plant material or of the resin.

4.2 Cannabis and various preparations

Cannabis contains at least 60 cannabinoids, several of which are biologically active. The primary compound of interest is (-)-trans- Δ -9-tetrahydrocannabinol (hereafter referred to only as THC, unless otherwise specified) which is the most potent cannabinoid in the plant. Cannabinoids also occur in the plant in the form of carboxylic acid derivatives, e.g. tetrahydrocannabinolic acid. The THC content and the cannabinoid composition are known to vary widely depending upon the variety and growing conditions. The THC content in cannabis is typically in the range of 0.5 to 4 per cent (Huestis et al., 1992). Cannabis oil, hashish and sinsemilla all contain concentrations of THC exceeding that in the average plant material. Sinsemilla may have THC concentrations of 7 to 14 per cent. THC content in hashish generally ranges from 2-8 per cent, although it may be as high as 10 to 20 per cent. The concentration of THC in cannabis oil varies between 15 to 50 per cent. Concerns regarding THC content in cannabis have been renewed because of recent developments in indoor hydroponic cultivation techniques. For example, these efforts have enhanced the THC content in Dutch hemp, so-called 'Netherweed', to concentrations as high as 20 per cent.

Dosage

A typical joint contains between 0.5 and 1.0 g of cannabis plant matter which may vary in THC content between 5 and 150 mg (i.e. typically between 1 per cent and 15 per cent). The actual amount of THC delivered in the smoke has been estimated at 20 to 70 per cent, the rest being lost through combustion or sidestream smoke. The bioavailability of THC (the fraction of THC in the cigarette which reaches the bloodstream) from marijuana cigarettes in human subjects has been reported from 5 per cent to 24 per cent. Given all of these variables, the actual dose of THC absorbed when smoked is not easily quantified.

In general, only a small amount of cannabis (e.g. 2 to 3 mg of available THC) is required to produce a brief pleasurable high for the occasional user, and a single joint may be sufficient for two or three individuals. A heavy smoker may consume five or more joints per day, while heavy users in Jamaica, for example, may consume up to 420 mg THC per day. In clinical trials designed to assess the therapeutic potential of THC, single doses have ranged up to 20 mg in capsule form. In human experimental research, THC doses of 10, 20 and 25 mg have been administered as slow, medium and high doses.

The pharmacological and toxicological consequences of cannabis exposure are likely due to numerous constituents in the plant. In addition, smoking cannabis results in the formation of a large number of pyrolysis products. The vapour phase consists of nitrogen oxides, carbon monoxide, hydrogen cyanide and nitrosamines, and the particulate phase contains many known carcinogens including phenols, cresols and polynuclear aromatic hydrocarbons. During smoking, tetrahydrocannabinolic acid, which lacks psychoactivity, is converted to THC, thus adding to cannabis potency.

4.3 Synthetic cannabinoids

In order to investigate the mechanism by which cannabinoids produce their effects in the central nervous system, numerous structural changes have been made in the THC molecule. Minor structural changes to THC profoundly

alter its psychoactive potency; this indicates a highly specific mechanism of action. Furthermore, systematic structural modifications have resulted in the development of novel cannabinoids that are considerably more potent than THC. Notable examples include the bicyclic analogue CP 55,940² and 11-hydroxy-dimethylheptyl- Δ -8-THC, the latter being several hundredfold more potent than THC itself. In addition to enhancement of potency, these syntheses led to the development of some cannabinoids with structures distinctly different from that of THC. Despite the development of structural diversity and enhanced potency, all of these analogues produce the full complement of THC behavioural effects.

4.4 Receptors

Recognition of the structural requirements for the cannabinoid analogues prompted the search for a cannabinoid receptor in the brain (Howlett et al., 1990). Using a radio labelled form of a potent bicyclic cannabinoid, Devane et al. (1988) were able to characterize a binding site that exhibited three key features: cannabinoid agonists bound with high affinity, non-cannabinoids did not bind, and that this site was present in very high abundance in the brain. Moreover, Compton et al. (1993) demonstrated a very high correlation between receptor affinity and biological potency of the various compounds, a necessary criterion for a receptor-based mechanism of action.

This receptor is distributed differentially in the various regions of the brain, in a pattern that is similar throughout a variety of mammalian species, including humans. Most of the receptors are in the basal ganglia, cerebellum, cerebral cortex and hippocampus. A rough correlation appears to exist between this distribution and some of the effects of cannabis. For example, binding sites in the hippocampus and cortex may be linked to the subtle effects of cannabis on cognitive function, while those in the basal ganglia and cerebellum may be associated with cannabis-produced ataxia.

In addition to the cannabinoid receptor in the brain, a peripheral receptor has been identified in macrophages in the spleen. The peripheral receptor is structurally different from the brain receptor. This observation is important because it suggests the possibility that other receptor subtypes with entirely unique functional roles may exist.

4.5 Endogenous ligands and an endogenous cannabinoid system

An endogenous ligand for the cannabinoid receptor has recently been identified (Devane et al., 1988, and 1992). Known as anandamide, it appears to have actions which are similar to those of cannabis in several pharmacological assays, although it is considerably less potent than Δ -9-THC and has a shorter duration of action.

In order for anandamide to act as a neurotransmitter or neuromodulator, there must be appropriate synthetic and metabolic pathways. Synthesis has been demonstrated to occur in homogenates of rat brain. Anandamide can be degraded by a variety of tissues including brain, liver, kidney and lung. Evidence is emerging that a family of anandamide-type compounds may exist.

Although the recent progress in neuroscience suggests the existence of a cannabinoid neurochemical system, its role in the brain and its relationship to other neurochemical systems remain to be clarified (Mechoulam et al., 1994). There is so far no direct evidence for a primary functional role; it may be, therefore, that the endogenous cannabinoid system is largely neuromodulatory in function. The consequences of manipulating the cannabinoid system can be only conjectural at this time. Based upon receptor localization in the brain and the pharmacological effects of cannabinoids, it is reasonable to foresee roles in cognition, memory, reward, pain perception and motor coordination,

² The chemical name of this compound is (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)-cyclohexanol.

to name a few. At present it remains to be determined whether, and to what extent, use of cannabis will alter processes which regulate the endogenous cannabinoid system.

4.6 Antagonist

An experimental compound which acts as an antagonist on the brain cannabinoid receptor has been identified (Rinaldi-Carmona et al., 1994). This compound prevents or reverses the pharmacological effects of cannabinoids. It appears to be highly selective for the cannabinoid receptor, and does not bind to a variety of other brain receptors. The discovery of this antagonist provides a valuable tool for investigating the functional role of the cannabinoids in the central nervous system.

4.7 Pharmacokinetics

THC is absorbed more quickly when delivered by smoking than after oral ingestion. Each puff represents a small bolus of the drug that is delivered to the circulatory system via the capillary bed surrounding the alveolar sacs of the lungs. Huestis et al. (1992) reported measuring detectable amounts of THC (7 to 18 mg/ml) following a single puff of cannabis smoke in individuals smoking cannabis cigarettes (1.75 per cent and 3.55 per cent THC content). When experienced users smoked cannabis cigarettes containing 1.32, 1.97 and 2.54 per cent THC, peak concentrations developed in excess of 100 mg/ml (Ohlsson et al., 1980; Perez-Reyes et al., 1982; Huestis et al., 1992), although there was considerable intersubject variability. Obviously, the dynamics of smoking substantially influences how much of the drug is absorbed. The number of puffs, spacing, hold time, and lung capacity, contribute to this variance.

When cannabis is smoked by non-tolerant individuals, physiological and behavioural effects appear rapidly. Huestis et al. (1992) found that peak effects occurred at 17.4 ± 4.8 and 13.8 ± 4.2 minutes after initiation of smoking of a low (1.75 per cent) or high (3.55 per cent) dose cigarette. Maximum effects were recorded within 4 to 6 minutes after the last puff of cannabis smoke.

Plasma levels of THC fall rapidly as the drug redistributes into fatty tissue in accordance with its high lipid solubility. The delay between peak blood concentrations and peak drug effects are likely related to delays in penetration in the central nervous system, and to subsequent redistribution of THC following rapid uptake by adipose tissues (Barnett et al., 1982; Barnett et al., 1985).

Generally, behavioural and physiological effects return to baseline levels 4 to 6 hours after usage. Blood concentrations of THC peak prior to drug-induced effects, leading to a dissociation between blood concentrations of THC and pharmacological effects. This time discordance has led investigators to improve the technology for measuring THC and its metabolites in biological fluids and tissues (Cook, 1986; King et al., 1987; Gjerde, 1991), and to develop pharmacokinetic/pharmacodynamic models that establish a relationship between concentrations of THC and the physiological, behavioural and performance changes produced by cannabis (Chiang & Barnett, 1984).

4.8 Research gaps

It will be important to identify the various neurochemical processes (such as synthesis, release, inactivation, storage, etc.) which constitute the functioning of an endogenous cannabinoid system, and to discover the physiological roles of this system. This knowledge will be the basis for understanding whether and how the use of cannabis modifies the endogenous system. Another priority is the development of a range of potent cannabinoid agonists and antagonists with diverse structural features. These are needed to explore the development of potential therapeutic cannabinoid agents. Continued efforts should be made to clarify the relationship between blood cannabinoid levels and behavioural effects, and to better understand the pharmacokinetics of chronic use, and fetal metabolism following *in utero* exposure.

5. Effects on the brain and behaviour

5.1 Acute effects on central nervous system functions and behaviour

The acute effects of cannabis use have been recognized for many years, and features such as mild euphoria, relaxation, increased sociability, heightened sensory perception and increased appetite have been described in earlier reports. The acute effects of higher doses, including perceptual changes, depersonalization and panic have also been well described previously (ARF/WHO, 1981). Research conducted since the last WHO report has focused mainly on quantifiable effects such as those on memory, psychomotor performance and appetite; however, some work has also been done on the acute psychotropic effects of cannabis. A recent report done by Mathew et al. (1993), showed that cannabis smoking was associated with significant depersonalization that was maximal 30 minutes after smoking. Other behavioural changes associated with cannabis intoxication included loss of time sense, sensation of 'high', anxiety, tension and confusion (Mathew et al., 1993).

Recent studies have confirmed and extended earlier findings that cannabis can affect memory in various ways. Free recall of previously learned items is often impaired when cannabis is present both during the learning and the recall; the major impairment is often reflected by intrusions and novel items. In a study done by Block et al. (1992), the acute effects on human cognition of cannabis were assessed. It was found that cannabis impaired all capabilities of learning, including associative processes, and psychomotor performance. The only areas that were not affected were those of abstraction and vocabulary. It was also found that cannabis use altered associative processes, thereby making uncommon associations more pervasive (Block et al., 1992). Recall of prose material is generally impaired by cannabis, but its effects upon recall of series of numbers (the digit-span test), recognition, and paired-associates tasks (arbitrary word pairings) have been inconsistent. Generally, material learned in the absence of cannabis can be recalled even if cannabis is present in the blood. Although the acute effects of cannabis on memory appear to be modest, the possibility must be considered that chronic use by an adolescent might result in a cumulative developmental impairment.

A substantial number of recent studies have confirmed that cannabis use consistently increases the consumption of food, especially of high carbohydrate foods. In contrast, cannabis has not shown consistent effects upon the users' subjective reports of appetite. The reason for this apparent dissociation between appetite and food consumption is not known (Mattes et al., 1994).

Several studies have shown that cannabis appears to increase the perceived rate of the passage of time. Consistent with earlier observations, numerous studies in the past ten years have confirmed that cannabis impairs psychomotor performance in a wide variety of tasks, such as handwriting, tests of motor coordination, divided-attention, digit-symbol substitution, and operant tasks of various types (Solowij et al., 1991). The consistency of results is probably attributable to improved experimental technique, as reflected by greater attention to the importance of task complexity, standardization of THC administration, studies of dose-effect relationships, and of sharper definition of acute versus residual effects.

A number of studies have examined the acute effects of alcohol and cannabis on various performance tasks, but the results have been quite varied. In almost all cases the combination had a greater detrimental effect than that of either drug alone, but in some cases the effects were fully additive, in other cases incompletely additive, and in a few instances apparently antagonistic. This is an important area for further research.

Cannabis has been shown in a variety of ways to function reliably as a reinforcing agent³ and the degree of reinforcement is proportional to the THC content (Gardner & Lewinson, 1991).

³ reinforcing agent - substance intake leads to repeated use of the same substance

Relatively few studies have examined the effects of cannabis on a variety of social behaviours, including verbal and aggressive behaviours. A somewhat inconsistent pattern of changes has been reported following cannabis use, and the behavioural effects of cannabis can be influenced by the social context of use.

Finally, residual effects of cannabis administration and effects of cannabis and other licit and illicit drugs are poorly defined and require more research. Cannabis is often used concurrently with other psychoactive substances. The resultant effects on human behaviour have received less attention and yet the impact polysubstance use has on health and safety may be substantial.

5.1.1 Dose-effect relationships

Some investigators have attempted to identify a range of THC concentrations in blood or other body fluids which can be related to behavioural changes, as can be done for alcohol. For THC the relationship of effect to dose is complicated by the wide individual variability observed in responses from subjects undergoing performance testing. This variability can be due to factors related to dose, mode of administration, physiological and pharmacological differences, complexity of performance tasks, situational demand during testing, and the prior drug experience of the subject.

Once equilibrium between brain and blood concentrations is established (approximately 45 minutes after use), a linear relationship between blood concentrations and pharmacological effects appears (Chiang & Barnett, 1984). Recently developed mathematical models may clarify the relationship between THC and metabolite concentrations in blood on one hand and drug-induced effects on the other, and provide estimates of time elapses since last cannabis use (Huestis et al., 1992).

5.2 Effects on driving

Behaviours for which the acute effects of cannabis might be expected to be particularly important include the operation of dangerous machinery and driving a motor vehicle. There is sufficient consistency and coherence in the evidence from experimental studies and studies of cannabinoid levels among accident victims (Smiley et al., 1981; Stein et al., 1983; McBay, 1986; Soderstrom et al., 1988) to conclude that there is an increased risk of motor vehicle accidents among persons who drive when intoxicated with cannabis. Impairment of various performance measures related to driving skills has been demonstrated immediately following cannabis use and up to 24 hours thereafter. Simpson (1986) has also shown that cannabis is present in the blood, indicating use within the last few hours, in 7 to 10 per cent of samples of persons involved in traffic accidents. Williams et al. (1985) in a study of young male fatalities in California, found a rate of 37 per cent samples positive for cannabis. This risk is magnified when cannabis is combined with intoxicating doses of alcohol. Simpson (1986) also found that 80 per cent of the time, when cannabis was present, alcohol was also present in the samples.

The relatively small number of experimental studies carried out since the previous WHO report have confirmed that cannabis can impair various components of driving behaviour, such as braking time, starting time, and reaction to red lights or other danger signals. However, persons under the influence of cannabis may perceive that they are impaired, and where they can compensate, they may do so (Stein et al., 1983; Smiley et al., 1981). For example, they may tend not to attempt to pass the vehicle ahead, to slow down, and focus their attention on the driving task when they know a response will be required. However, such compensation is not possible when they are presented with unexpected events, or where the task requires continuous attention, and hence the risk of accidents remains higher following cannabis use. The effects on driving behaviour are still present for an hour after smoking, but do not continue for extended periods at the doses used in these studies.

On the other hand, a study carried out on the carry over effects of cannabis on aircraft pilot performance showed that cannabis use impaired flight performance at 0.25, 4, 8 and 24 hours after smoking. These results suggest that human performance while using complex machinery can be impaired as long as 24 hours after smoking as little as 20 mg of THC, and that the user may be unaware of the drug's influence (Leirer et al., 1991).

Available data are not yet sufficient to quantify the effects of cannabis use as an accident risk. There is uncertainty about the role of cannabis in motor vehicle accidents in part because blood levels of cannabinoids not only indicates recent use and do not indicate whether a driver or pedestrian was intoxicated with cannabis at the time of an accident (Consensus Development Panel, 1985). In addition, more than 75 per cent of drivers with cannabinoids in their blood have also been found to be intoxicated with alcohol (Gieringer, 1988; McBay, 1986).

A number of these studies have compared the effects of various doses of alcohol and cannabis. In many respects the effects of these substances are similar, but in others there appear to be differences (Smiley, 1986). For example, both drugs impaired accuracy of lane control, and increased reaction time to subsidiary stimuli. However, they produced different effects on patterns of visual search during simulated driving. The influence of personality variables on these responses may require further study.

5.3 Long-term effects of cannabis on the central nervous system

5.3.1 Cognitive functions

A number of studies carried out in Costa Rica, Greece, Jamaica and other countries in the 1970s appeared to show little or no effect of chronic cannabis use on cognitive function in groups of adult subjects. These studies assessed cognitive functions by neuropsychological tests, many of which were originally developed for use in North America and may have been inappropriate for use in other cultures. However, more recent studies (Fletcher et al., 1996) making use of improved test procedures and electrophysiological methods, have shown that the long-term use of cannabis leads to subtle and selective impairments of cognitive functioning. These include the organization and integration of complex information involving various mechanisms of attention and memory processes, including verbal learning, card sorting, auditory attention, tone discrimination, and the filtering out of irrelevant information. Prolonged use may lead to progressively greater impairment, which may not recover with cessation of use for at least 24 hours (Pope & Yurgelun-Todd, 1995), or 6 weeks (Solowij et al., 1991, Solowij et al., 1995), and which could potentially affect functioning in daily life.

Not all individuals are equally effected. The basis for individual differences needs to be identified and examined. There has also been insufficient research to address the impact of long term cannabis use on cognitive functioning in adolescents and young adults, and on age and gender differences.

5.3.2 Brain function and neurotoxicity

The review of effects of long-term cannabis use on cognitive function, referred to above, has revealed the existence of subtle signs of disturbances of brain function. However, these could be interpreted either as evidence of persisting intoxication with cannabis (a 'withdrawal effect') or as indications of permanent structural or functional damage to neurons. Evidence to date does not permit a clear conclusion with respect to these two possibilities.

The early claims of gross anatomical changes in the brains of chronic cannabis users have not been substantiated by later studies with high resolution computerized tomography, in either humans or primates (Rimbaugh et al., 1980; Hannerz & Hindmarsh, 1983). On the basis of histological and electron microscopic examinations, however, other animal studies have suggested that chronic cannabis use produces morphological changes in synapses as well as hippocampal neuronal loss (Landfield et al., 1988; Eldridge et al., 1992), although others failed to find any abnormalities (Slikker et al., 1992). More subtle functional changes may possibly be detected by imaging techniques such as positron emission tomography (PET), single photon emission computerized tomography (SPECT), and magnetic resonance imaging (MRI) as these become more widely applied to the study of chronic cannabis users (Volkow et al., 1991).

There have been a few investigations of the long-term effects of cannabis on cerebral regional blood flow (CBF). Tunving et al. (1986) demonstrated globally reduced resting levels of CBF in chronic heavy users of 10 years compared to nonuser controls, but no regional flow differences were observed. Levels of CBF returned to normal values with abstinence. However, this study was flawed in that some subjects were given benzodiazepines, which are known to lower CBF, prior to the first measurement. Mathew and colleagues (1986) in another study did not find any differences in CBF levels between users and non-user controls.

Therefore one must still rely largely on the persistence of functional disturbances as a means of exploring possible cell toxicity. If such functional changes last long after the disappearance of cannabis from the body, they might be interpreted as evidence of permanent damage. Several studies for example, have shown learning and memory deficits months after the end of chronic cannabis administration to rats. Similarly other studies have shown receptor down-regulation or neurotransmitter changes (Oviedo et al., 1993). However, they did not include actual measurement of residual cannabis levels in brain at the time of testing.

In view of the possible impact of chronic cannabis use at critical stages of development, such as during adolescence, the re-examination of these questions, with due consideration of the methodological issues, is clearly required.

5.4 Adolescent development

There has been a predictable sequence of initiation into the use of illicit drugs among adolescents throughout the 1970s and into the 1990s in which experimentation with cannabis preceded the use of hallucinogens, benzodiazepines, amphetamines, various sedatives, cocaine, and heroin. Generally, the earlier the age of initiation into cannabis use, and the greater the involvement with it, the greater the likelihood of progression to the use of other illicit drugs (Kandel, 1984; Kandel, 1988).

However, the causal role of cannabis in this sequence of illicit drug use remains controversial (Kandel & Johnson, 1992). The hypothesis does *not* imply that a high proportion of those who experiment with cannabis will go on to use heroin, for example. The overwhelming majority of cannabis users do not use other illicit psychoactive substances. First, cannabis is largely a behaviour of adolescence and early adulthood (in countries where there is no traditional use of the substance). Second, a more plausible explanation is that it reflects a combination of the selective recruitment into cannabis use of non-conforming and deviant adolescents who have a propensity to use illicit drugs, and the socialization of cannabis users within an illicit drug using subculture which increases the opportunity and encouragement to use other illicit drugs (Newcombe & Bentler, 1988; Osgood et al., 1988).

There has been some support for the hypothesis that adolescent use of cannabis impairs educational performance in cross-sectional studies (e.g. Kandel, 1984). Cannabis use appears to increase the risk of high-school drop-out and of job instability in young adulthood, but the apparent strength of these relationships may have been exaggerated as there was no control over differences between groups before initiation of cannabis use (Newcombe & Bentler, 1988).

There is suggestive evidence that cannabis use has adverse effects upon family formation, mental health, and involvement in drug-related crime (Kandel, 1984; Newcombe & Bentler, 1988). In the case of each of these outcomes, the apparently strong associations revealed in cross-sectional data are much more modest in longitudinal studies after statistically controlling for associations between cannabis use and other variables which predict these adverse outcomes.

5.5 Psychiatric disorders due to cannabis use

The major psychiatric syndromes and behavioural disorders that have been putatively linked to cannabis use are: an amotivational syndrome, a dependence syndrome, cannabis induced psychoses, and the initiation and exacerbation of schizophrenia (Basu et al., 1994).

5.5.1 Amotivational syndrome and cannabis psychoses

The state of the evidence on amotivational syndrome and cannabis induced psychoses has not substantively changed since the 1981 WHO report. In both cases, the existence of the hypothesized disorders still depends upon uncontrolled clinical observations. Although there is reasonable self-report evidence that heavy cannabis use can impair motivation, an amotivational syndrome has not been clearly defined nor have its central features been clearly distinguished from the effects of chronic intoxication in chronic heavy cannabis users.

The existence of putative 'cannabis psychoses' also largely depends upon clinical observations of individuals developing acute organic and functional psychotic disorders following heavy cannabis use, with the disorders remitting within days of abstinence from cannabis. There are also a limited number of case-control studies comparing the clinical symptoms and course of psychotic disorders in individuals who do and do not have cannabinoids in their urine. The occurrence of an acute organic disorder with a brief and self-limiting course has met with some agreement, even in more recent studies (Chaudry et al., 1991; Thomas, 1993). However, it remains true that the phenomenology of 'cannabis psychoses' has not been clearly defined nor have these putative disorders been distinguished from schizophrenia and other psychotic problems that occur among cannabis users (Andreasson et al., 1989; Mathers & Ghodse, 1992). The confirmation of such disorders needs more research evidence.

5.5.2 Cannabis dependence syndrome

Clinical and epidemiological research has clarified the status of the cannabis dependence syndrome. A reduced emphasis on the importance formerly attached to tolerance and withdrawal symptoms in diagnostic criteria for dependence has removed a major reason for scepticism about the existence of a cannabis dependence syndrome. Clinical and epidemiological research using standardised diagnostic criteria has produced good evidence for a cannabis dependence syndrome that is characterized by impairment, or loss of control over use of the substance, cognitive and motivational handicaps which interfere with occupational performance and are due to cannabis use, and other related problems such as lowered self-esteem and depression particularly in long-term heavy users (Anthony & Helzer, 1991). As with other psychoactive substances, the risk of developing dependence is highest among those with a history of daily cannabis use. It is estimated that about half of those who use cannabis daily will become dependent (Anthony & Helzer, 1991). Cannabis dependence treatment programmes are not widespread and the outcome of the treatment often relies on the substance user having a greater sense of economic security and a lower inclination to drop out of the programme, with those staying in the programme having the greatest success rates of quitting cannabis smoking (Stephens et al., 1993; Roffman et al., 1993). The large discrepancy between population prevalence estimates and the small numbers of cannabis users seeking treatment suggests that there is a high rate of remission in the absence of treatment, while a lack of motivation to seek treatment and to stop use cannot be ruled out.

Since tolerance and withdrawal symptoms are still widely regarded as diagnostic criteria of substance dependence, it is worth noting that there is abundant experimental evidence of tolerance to many of the effects of cannabis. There is not yet universal agreement about the production of a withdrawal syndrome. Although a recent study has demonstrated that long term administration of cannabinoid to rats alters the central nervous system in a manner similar to that observed with other drugs of abuse and also, induces neuroadaptive processes which correspond to a cannabis withdrawal syndrome (de Fonseca et al., 1997). However, withdrawal signs have been described in animals treated chronically with cannabinoids and then given one of the new receptor antagonists (Aceto et al., 1995; Tsou et al., 1995).

5.5.3 Cannabis use and schizophrenia

Epidemiological research has produced clear evidence from case-control, cross-sectional and prospective studies of an association between cannabis use and schizophrenia. The prospective study of Andreasson et al. (1987), has shown a dose-response relationship between the frequency with which cannabis had been used by age 18 and the risks over the subsequent 15 years of being diagnosed as schizophrenic. The association is not in doubt but its

significance remains controversial because it is unclear whether it reflects the precipitation of schizophrenia by cannabis use or the increased use of cannabis and other drugs as a consequence of schizophrenia (Williams et al., 1996). In a more recent study (Allebeck et al., 1993), out of 229 people in Stockholm County with a diagnosis of cannabis dependence and psychosis, 112 fulfilled DSM III-R criteria for schizophrenia. In most cases, regular cannabis use preceded onset of psychosis by at least one year, which supports the argument that cannabis is a risk factor for schizophrenia. Further supportive evidence has been provided by the WHO international prospective study of schizophrenia (Jablensky et al., 1991).

5.5.4 Other disorders

A number of other psychiatric disorders have been linked with cannabis use. These include: an amnesic syndrome, persistent depersonalisation, and flashbacks. There is no evidence to support the existence of an amnesic syndrome comparable to the Wernicke-Korsakov syndrome that occurs in chronic heavy alcohol users. There is some evidence (reviewed in the chapter on cognitive effects) that chronic heavy cannabis use may produce more subtle cognitive impairments. The other two disorders are only supported by a small number of case histories and, in the case of flashbacks, there is considerable uncertainty as to whether these effects were attributable to cannabis or other drug use.

5.6 Priorities for future research

A better understanding of the effects of chronic cannabis use is required. This includes research which explores the effects on cognitive functioning, especially during critical developmental phases such as adolescence. In addition, the question of cannabis-produced brain damage can be answered only by ascertaining if there are morphological changes in the brain that correlate with functional deficits which outlast the duration of cannabis in the brain; these studies will require use of newer neuroscience techniques in experimental animals as well as in humans.

The major psychiatric research priorities are: better delineation of the clinical features of cannabis dependence, including its responsiveness to interventions to assist users to stop; and intervention studies with schizophrenic individuals who use cannabis, to see whether cessation of such use improves outcomes.

6. Effects on the respiratory system

Worldwide, after tobacco, cannabis is probably the most commonly smoked substance. With the exception of nicotine in tobacco and over 60 cannabinoids in cannabis, the smoke from these two compounds share many of the same respiratory irritants and carcinogens. In fact, the tar phase of the smoke of marijuana has about 50 per cent more of some of the carcinogens than a comparable quantity of unfiltered tobacco (Leutchenberger, 1983; Institute of Medicine, 1982).

6.1 Histopathology

Early animal studies indicated that a prolonged high dose exposure to cannabis smoke could result in parenchymal lung injury (Fleischman et al., 1979; Rosenkrantz & Fleischman, 1979). The findings of later experimental studies suggest that high dose cannabis exposure is associated with the development of chronic obstructive bronchitis, and carries the risk of invasive malignancy such as that produced by tobacco smoke. In a longitudinal study done on the respiratory effects of cannabis, a total of 1802 subjects who smoked cannabis were followed for six years. The study found an increased risk for 'chronic cough' (RR of 1.73) and of 'wheezing' (RR of 2.01), after adjusting for age, tobacco smoking and occurrence of the symptom in a preceding survey. There was also a significant reduction in pulmonary function, with exposure as low as the consumption of less than one cannabis cigarette per day for one year or more (Sherrill et al., 1991). The histopathological changes occurred mainly in the distal airways and included acute and chronic inflammation, fibrosis, and alveolar cell hyperplasia (Rosenkrantz & Fleishman, 1979).

Later prospective investigations undertaken on primates found changes such as bronchiolar squamous metaplasia, and peribronchiolar/interstitial fibrosis. The severity of these small airway changes was related to the dose and duration of cannabis exposure with higher doses and longer exposure to smoke leading to greater changes, while atypical cell hyperplasia with focal atypia were also found (Tashkin et al., 1987).

In human studies, it has been shown that the principal respiratory damage caused by long term cannabis smoking is an epithelial injury of the trachea and major bronchi. In a study undertaken in Germany, it was found that the number of T-cell lymphocyte counts were lower in chronic cannabis smokers, thereby increasing their chances of developing squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx (Wengen, 1993). The difference between the findings in animal and human studies is probably due to the fact that observations in humans are limited to those which can be made by bronchoscopy. Human bronchoscopic studies undertaken on young adults who had no respiratory symptoms found evidence of histological changes in the upper airways among heavy cannabis smokers. These changes included basal cell hyperplasia, stratification, goblet cell metaplasia, and basement membrane thickening (Roby et al., 1991; Tashkin et al., 1987). The few studies that have been undertaken generally show that there is no additive effect between cannabis and tobacco (Gil et al., 1995; Sherill et al., 1991; Tashkin et al., 1987), although one study, the Tucson study, did show an additive effect (Bloom et al., 1987). However, in a follow-up survey the same additive effect was not found (Sherman et al., 1991). Whether or not there is an additive effect between tobacco and cannabis smoking remains uncertain, and more research needs to be done to further explore this issue. The histological abnormalities resulting from cannabis consumption were more severe per cigarette smoked than for tobacco (Wu et al., 1988).

Autopsies undertaken on cannabis smokers who had no respiratory symptomatology at the time of death also found changes in the form of focal infiltration by pigmented macrophages around bronchioles and within alveolar spaces, and focal fibrosis within alveolar walls. In this study, the relative contribution of tobacco to these changes could not be ascertained with certainty except in one case though the person did not smoke tobacco (Fligiel et al., 1991).

6.2 Immune defence

The alveolar macrophage, the key cell in the lung's defence against infection, has been shown to be impaired by cannabis smoke in both animal and human studies. While animal studies failed to demonstrate a change in macrophage numbers following cannabis smoke exposure, subsequent investigations in humans, comparing non-smokers to cannabis and tobacco smokers, suggested an increase in the number of macrophages in habitual cannabis smokers (Wallace et al., 1994; Barbers et al., 1987; Barbers et al., 1991). This probably reflects an immunological response to any lung injury induced by cannabis smoke. The effect is independent of tobacco consumption (Wallace et al., 1994).

Macrophage cells harvested in these human studies have alterations to their morphology, possibly reflecting an impairment in cell function. Residual particles from cannabis smoke in the form of intra cytoplasmic inclusions have been found to be cycled between subsequent generations of macrophages as part of the process of cellular turnover (Davis et al., 1979). While there is a suggestion in human studies that cannabis smoking did not alter phagocytosis or respiratory burst, it possibly did impair destruction of ingested organisms (Lopez-Cepero et al., 1986). The mechanism of macrophage impairment has not been fully elucidated and requires further investigation. These studies suggest that regular cannabis consumption reduces the respiratory immune response to invading organisms. Further, serious invasive fungal infections as a result of cannabis contamination have been reported among individuals who are immunocompromised, including a series of patients who were affected by AIDS (Denning et al., 1991).

These findings suggest that persistent cannabis consumption over prolonged periods can cause airway injury, lung inflammation, and impaired pulmonary defence against infection. Epidemiological studies that have adjusted for sex, age, race, education, and alcohol consumption suggest that daily cannabis smokers have a slightly elevated risk of respiratory illness compared to nonsmokers.

6.3 Lung physiology

Several studies on humans have demonstrated an acute bronchodilator effect of both smoked cannabis and oral THC. These findings have been replicated in both healthy and asthmatic populations (Boulougouris et al., 1976). However, the potential therapeutic use of cannabis and synthetic cannabinoids as bronchodilators has been largely discounted.

Two recent studies in relatively young populations compared respiratory symptoms and lung function in nonsmokers and long-term smokers of both cannabis and tobacco (Bloom et al., 1987; Tashkin et al., 1988). In both studies, heavy habitual cannabis consumption, with or without tobacco, was associated with a higher prevalence of symptoms of chronic bronchitis and a higher incidence of acute bronchitis than in the nonsmoking group.

However, the studies disagreed about effects on peripheral airway resistance. One longitudinal study indicated that cannabis consumption was associated with increased large airway resistance but not with the development of chronic obstructive broncho-pulmonary disease or emphysema (Gil et al., 1995; Tashkin et al., 1988). The other study found a significant deleterious effect on the ventilatory function of small airways and alveoli among habitual cannabis smokers. The effect was at least as great as the effect of tobacco consumption (Bloom et al., 1987). Recent studies have also failed to agree on whether any impairment in pulmonary function is additive to the effects of tobacco consumption. Both the site of impairment and potential interaction between cannabis and tobacco require further investigation.

While the pulmonary absorption of carbon monoxide from cannabis smoke is relatively high compared to that from tobacco smoke, the impact of this on heavy habitual consumers is modest. This probably reflects the short half-life for clearance of carbon monoxide, and the relatively longer intervals between occasions of cannabis use. However, the carboxyhaemoglobin levels in cannabis smokers are higher than in nonsmokers; this may result in a slight interference with tissue oxygenation (Tashkin et al., 1988).

Ventilatory responses to rebreathing carbon dioxide have been shown by different studies to decrease (Bellville et al., 1975), increase (Zwillich et al., 1978), or remain unchanged (Vachon et al., 1973) immediately after smoking cannabis. A recent, more detailed study of control of breathing responses to smoking cannabis of varying potency has failed to reveal any acute effect of cannabis on central or peripheral ventilatory drive or on metabolic rate in habitual cannabis smokers (Wu et al., 1992).

6.4 Carcinogenesis

Cases of cancers of the aerodigestive tract have been reported in young adults with a history of cannabis use (Taylor, 1988; Fergusson et al., 1989; Donald, 1991). Attribution of causality has been hindered because many of the cases also used alcohol and tobacco (Polen et al., 1993). However, these cases are of particular concern because such cancers are rare in adults under the age of 60, even among those who smoke tobacco and drink alcohol. Case-control and experimental studies of such cancers should be a high priority for research on the possible adverse health effects of chronic cannabis use.

7. Effects on endocrine and reproductive systems

Studies of the effects of cannabis on male and female reproductive systems have examined: the pituitary hormones luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) which are responsible for the synthesis of the sex hormones (estrogen and testosterone) and the normal functioning of the sex organs; the pituitary hormone prolactin which alters LH and FSH levels; the levels of estrogen and testosterone; and the physiological status of the sex organs.

7.1 Male reproductive hormones

Although there is general agreement that THC treatment lowers plasma levels of LH and testosterone in male laboratory animals (Symons et al., 1976; Chakravarty et al., 1982; Puder et al., 1985; Fernandez-Ruiz et al., 1992), the effects in the human male are not as clear. Early studies reported that cannabis exposure produced either a transient reduction (Schaefer et al., 1975; Cohen, 1976) or no effect in levels of plasma LH and testosterone in human males (Cushman, 1975; Mendelson et al., 1978). However, the findings that chronic cannabis exposure does affect human reproductive function (Kolodny et al., 1974; Hembree et al., 1979; Issidorides, 1979) suggests that cannabinoids do alter the reproductive hormones that control testicular function and have some effect on testicular parameters.

Subsequent studies have largely confirmed that plasma LH levels were unchanged after smoking one to two cannabis cigarettes containing 2.8 per cent THC (Cone et al., 1986). Daily exposure to either oral THC or cannabis smoking had no effect on plasma levels of either LH or testosterone in men who were prior cannabis users. Similarly, circulating levels of LH, FSH, prolactin and testosterone were not found to be clinically different between cannabis users and non-users (Markinanos & Stefanis, 1982; Dax et al., 1989; Block et al., 1991).

The conflicting results in these human studies could reflect differences in experimental procedures and the possible effect of previous cannabis exposure (i.e. tolerance) and other drugs in test subjects, effects which can be carefully controlled in animal studies.

7.2 Female reproductive hormones

Δ -9-THC alters pituitary secretion of LH, FSH, and prolactin when administered either acutely or repeatedly to both intact and ovariectomized experimental animals (Steger et al., 1980, 1981). In addition to suppressing normal circulating levels of LH in female rats, THC also inhibits the surges of LH and FSH which are essential for ovulation. As a consequence, THC blocks ovulation in intact rats and monkeys (Smith et al., 1979). Moreover, the occurrence of the first ovulation in the maturing female rat is delayed following peripubertal administration of THC (Field & Tyrey, 1986). Tonic prolactin levels are significantly decreased following acute or repeated THC treatment in both intact and ovariectomized female rats (Hughes et al., 1981). In addition, prolactin surge occurring under a variety of situations is blocked by THC administration (Steger et al., 1983). THC treatment also disrupts the normal rhythm of menstrual cycles in monkeys (Asch et al., 1981).

Cannabis smokers have shorter menstrual cycles due to an inadequate luteal phase. When the acute effects of cannabis smoking on plasma LH, prolactin and sex steroid hormones were evaluated during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in groups of adult females, it was found that during the luteal phase of the menstrual cycle, plasma LH and prolactin were suppressed, thereby shortening their cycles (Mendelson et al., 1985, 1986). However, self-reported chronic cannabis users were not found to have any changes in circulating levels of LH, FSH and prolactin when compared to non users (Block et al., 1991). It appears that the hormonal response to cannabis exposure depends on the stage of the menstrual cycle.

7.3 Target organs

In addition to the aforementioned hormonal alterations, animal studies show that cannabinoid exposure reduces testicular, seminal vesicle and prostate weights, decreases ovarian weight and increases pituitary and adrenal weights. These cannabinoid effects have been attributed to actions at both peripheral and brain sites.

7.4 Other hormones

There is considerable evidence that cannabinoid exposure can affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Early animal studies have demonstrated that THC is a potent stimulator of adrenocorticotropin (ACTH) release in male rats. Acute THC administration also elevates plasma corticosterone levels in male and female rats. Anandamide, the endogenous ligand for the cannabinoid receptor, produces some effects similar to those of THC.

Landfield et al. (1988) observed that THC administration induced aging-like degenerative changes in rat brain tissue similar to those resulting from elevated corticosterone. These investigators have also demonstrated that THC administration alters the corticosterone receptor in brain. It seems possible that the corticoid and anandamide systems could be mutually regulatory. Additional evidence will be needed if such a relationship is to be established. However, it should be noted that men who were heavy cannabis users did not exhibit alterations in cortisol level (Block et al., 1991) or impaired adrenocortical reactivity to ACTH.

In early studies, it was shown that THC inhibited growth hormone secretion in male rats. However, other studies have demonstrated either no change or an increase in growth hormone in male rats treated with THC. More recently it has been shown that infusion of THC directly into brains of adult male rats suppresses growth hormone secretion. Although differences in animal models, and route and doses of THC administration may explain these variable growth hormone responses to THC, more studies are warranted to determine conclusively the effects of cannabis exposure on growth hormone in both males and females.

Few other endocrine systems have been studied. Circulating thyroxine levels have been shown to be reduced following acute or chronic THC administration in male rats and rhesus monkeys. THC treatment may also affect the release of the posterior pituitary hormone oxytocin (Tyrey & Murphy, 1988).

7.5 Implications for hormonal alterations

Early experimental studies reported decreased sexual activity, including copulatory behaviour, in male rats exposed to THC. To date, controlled studies investigating the effects of cannabis exposure on copulatory behaviour of the adult female have not been reported.

There is very little literature concerning the effects of cannabis on fertility *per se*. The findings that cannabinoids interfere with normal hypothalamic-pituitary-gonadal function (Murphy et al., 1990) and can disrupt ovulation and sperm production suggest that fertility could be affected. However, there is no epidemiological evidence on the issue.

Cannabis-induced reductions in testosterone and spermatogenesis observed in some studies are probably of little consequence in adults. This action of cannabis might be of importance in the prepubertal male or in individuals whose fertility is already impaired for other reasons; however, at present this is purely conjecture.

7.6 Future directions

Although there is no compelling evidence for an alteration in fertility by cannabinoids, further research is needed considering the comparatively high prevalence of cannabis use during the early reproductive years. Future research should examine interactions between the endogenous cannabinoids and glucocorticoids.

8. Effects on intrauterine and postnatal development

8.1 Background

Knowledge of how much active substance is delivered to biological tissues is basic to an understanding of the pharmacology and toxicity of a compound. Nearly all of the developmental studies on animals have investigated only pure THC and have allowed the measurement of amounts of drug actually delivered to the placenta and foetus. In

contrast, human reproductive studies have typically investigated the effects of smoked cannabis of uncertain THC content resulting in unknown concentrations of active drug in the fetal-placental unit. These issues complicate the interpretation of research on the effects of cannabis use on pre- and postnatal development.

8.2 Animal studies

Abel (1985) has pointed out the serious methodological and interpretational flaws that characterized the early literature of animal studies on the developmental toxicity of THC. Adverse effects observed in offspring may not have been produced by direct drug effects on the embryo and foetus but may have been secondary to poor maternal nutrition and dehydration. THC can also disrupt normal maternal care at parturition and, through hormonal effects, inhibit milk production and release, all having possible adverse consequences for the development of the offspring (Hutchings, 1985).

In studies using appropriate controls for maternal nutrition and fostering, several dose-related effects have been found in rat offspring following administration of THC to the pregnant dam. At birth, a dose-related increase in the male: female ratio of live offspring was consistently found, suggesting that female foetuses have a greater susceptibility to THC lethality (Hutchings et al., 1987; Morgan et al., 1988). During the postnatal period, a dose-related inhibition of both somatic growth and brain protein synthesis was found. These effects were transitory, however, and the THC-exposed animals caught up to the controls by the time of weaning (Hutchings et al., 1987). Hutchings found no evidence of neurobehavioural deficits in the offspring, independent of maternal toxicity; these findings are consistent with those of other well-controlled animal studies (Abel, 1985).

8.3 Human studies

8.3.1 Epidemiological studies

Epidemiological studies of the prevalence of drug use in pregnant women are often complicated by sampling procedures of uncertain validity. Human studies should be based on representative samples of the whole population of pregnant females. In many studies, however, the samples are selectively biased toward drug users. There is also uncertain comparability of self-reports of drug use gathered before birth (i.e. prospectively) with those obtained after birth (i.e. retrospectively). Exact doses and patterns of use are usually difficult to quantify. The effects of other drug use and socioeconomic factors are often difficult to assess by case control methods. No objective markers of cannabis use are yet available, although some new methodologies are being developed to identify and quantify *in utero* cannabis exposure, i.e. hair analysis, meconium analysis.

Despite these problems there is reasonable evidence that cannabis use during pregnancy impairs fetal development, leading to a reduction in birth weight, perhaps as a consequence of shorter gestation, and probably by the same mechanism as cigarette smoking, namely, fetal hypoxia. In a case study done on the effects of prenatal cannabis use on offspring growth from birth through to three years of age, prenatal cannabis exposure was associated only with decreased length at birth. Neither tobacco nor cannabis use predicted gestational age or morphological abnormalities (Day et al., 1992). Young maternal age also seemed to increase the negative effects from prenatal tobacco and cannabis exposure (Cornelius et al., 1995). Prenatal exposure to cannabis was also associated with disturbed nocturnal sleep patterns at three years of age, with more arousals and lower sleep efficiency (Dahl et al., 1995). There were no effects present of prenatal cannabis exposure on growth when the children reached age six (Day et al., 1994a). There is uncertainty about whether cannabis use during pregnancy produces any increase in the risk of birth defects by direct toxicity *in utero*. The limited number of human studies have not consistently shown any increased rate of birth defects.

There is little evidence that cannabis use can produce chromosomal or genetic abnormalities in either parent which could be transmitted to their offspring. Such animal and *in vitro* evidence as exists suggests that the mutagenic capacities of cannabis smoke are greater than those of THC, and are probably of greater relevance to the risk of users developing cancer than to the transmission of genetic defects to the offspring. There are a few case-control studies

which suggest that there is an increased risk of several rare cancers (childhood non-lymphoblastic leukaemia, rhabdomyosarcoma, and astrocytoma) among children born to women who used cannabis prior to conception or during pregnancy (Neglia et al., 1991; Robinson et al., 1989, Kuijten et al., 1990). Further exploration of these claims is warranted as reporting bias may have been an alternative explanation to the findings.

8.3.2 Neurobehavioural studies

The results of a large-scale prospective study, the Ottawa Prenatal Prospective Study of maternal cannabis use (Fried, 1980; Fried, 1995), suggest that any long-term consequences of prenatal exposure to the child are very subtle. In the newborn and neonate, there appears to be an association between nervous system function and prenatal exposure. Between 6 months and 3 years of age, no neurobehavioural consequences of maternal cannabis use were found (Frief & Watkinson, 1988; and 1990). However, at 4 years, offspring of regular cannabis users showed reduced verbal ability and memory. Similar deficits were seen in school-aged children as well (Day et al., 1994a; Fried, 1995), and were accompanied by decreased attention and by increased impulsiveness in the children of those mothers who had been the heaviest users of cannabis during pregnancy. These results suggest that *in utero* exposure to cannabis can affect to some degree the mental development of the growing child (Day et al., 1994b). Given the important implications of such a relationship, future research should address this possibility.

Finally, knowledge on fetal metabolism of cannabis and its components is limited, although this would be important to determine the effects of *in utero* drug exposure. New methodologies are being developed to identify and quantify *in utero* drug exposures, i.e. hair analysis, meconium analysis. More appropriate and objective markers of *in utero* cannabis exposure have not yet been developed and the existent drug analytes (tetrahydrocannabinol and/or 11-nor- Δ -9-tetrahydrocannabinol) are not adequate to monitor.

9. Effects on cell nuclei

Most information on interactions of cannabis with cell nuclei deals with four types of effects; (1) those on macromolecular synthesis, (2) chromosomal aberrations, (3) mutagenicity, and (4) carcinogenicity. In assessing this evidence it is important to bear in mind that the effects of pure cannabinoids, such as THC, will almost certainly be different from those of complex mixtures of large numbers of known and unknown compounds that make up cannabis smoke. Differences in the material examined may account for some of the contradictory findings in the literature.

Cannabinoids can interfere with the normal cell cycle (Zimmerman & McClean, 1973) and can also decrease synthesis of DNA, RNA and protein (Blevins & Regan, 1976). More recently, Tahir & Zimmerman (1992) have shown that THC can disrupt the formation of microtubules and microfilaments in rat cells in culture and hence may interfere with such diverse cellular processes as cell division, cell migration and neuron differentiation. Another recent study (Mailleux et al., 1994) showed a significant increase was produced in expression of the gene coding for the growth factor pleiotropin and could be detected in the adult rat forebrain following a single intra peritoneal injection of THC (5 mg/kg), a finding which needs further investigation.

Regarding the possibility of cannabinoids to induce chromosome aberrations, including chromosomal breaks, deletions, and other errors in chromosomal separation, the literature is still inconclusive and has shown contradictory results (Zimmerman & Zimmerman, 1990-91; Chiesara et al., 1983; Piatti et al., 1989; Behnke & Eyler, 1993). There is general consensus that both cannabis use (as judged by findings in users or animals exposed to marijuana smoke) and exposure to certain constituents of cannabis preparations (or in some cases cannabis smoke condensates) may indeed have mutagenic effects in the Ames assay for mutagenicity (Busch et al., 1979; Wehner et al., 1980; Sparacino et al., 1990). On the other hand, pure THC as such has been found to have no mutagenic effects (Zimmerman et al., 1978; Generoso et al., 1985; Berryman et al., 1992).

The demonstrated mutagenicity of cannabis smoke would predict some risk of carcinogenicity. Most of the new evidence, however, consists of case reports of upper respiratory or oropharyngeal cancers in cannabis smokers (Wengen, 1993) and no full-scale epidemiological studies have been conducted.

Future research in this area should focus on the following areas: systematic comparisons of cannabis smoke condensates, smoke fractions and pure cannabinoids in the same experimental systems for studying production of chromosome aberrations, especially in cultured human cells; systematic comparisons of the mutagenicity of cannabis and tobacco smoke; additional studies on the carcinogenicity of cannabis preparations in a variety of animal models; and epidemiological studies of the risks of cancer related to cannabis smoke as compared to tobacco smoke.

10. Effects on immune system

Many research studies on cannabis and immune system functions in whole animals and tissue culture systems have been published in the past 10 years (e.g. Hollister, 1988; Friedman et al., 1994). Cannabinoids, especially THC, have been found to modify the function of a variety of immune cells, increasing some responses and decreasing others. This variation in drug effects depends upon experimental factors such as drug concentration, timing of drug delivery, and the type of cell function analysed. The range of cell types and functions studied is very broad, including such diverse phenomena as morphology, biochemistry and phagocytic activities of macrophages from humans and other species, both *in vitro* and *in vivo*; production and release of cytokines, prostaglandins, and other mediators of immune responses; B and T lymphocyte responses *in vivo* and *in vitro*; antibody formation; and resistance to infections, in both experimental models and human disease, especially in AIDS patients.

The results of all of these investigations indicate that cannabinoids are immunomodulators, i.e. capable of perturbing immune system homeostasis when administered to the living subject or when added to cell cultures. However, it is also clear that the immune system is relatively resistant to these drugs. Many of their effects appear to be relatively small, totally reversible after removal of the cannabinoids, and produced only at concentrations or doses higher than those required for psychoactivity (more than $10\mu\text{M}$ *in vitro*, or more than 5mg/kg *in vivo*). Moreover, immunomodulatory effects can be produced by some cannabinoids which do not induce psychoactive effects. These findings suggest that cannabinoid effects on immune cells may not be exclusively mediated by the recently described cannabinoid receptors, even though such receptors have been demonstrated in these cells. However, the existence of a cannabinoid receptor on macrophages, that differs significantly from the cannabinoid receptor in the brain, suggests that the possible role of receptor-mediated actions in immunomodulation by cannabinoids requires further study.

Unfortunately, the health impact of any immune effects of cannabis smoking is still unclear. Many studies have clearly established that THC can act as an immunomodulator. However, relatively few of them have employed animal paradigms or human subjects in studies designed to test the effects of cannabis exposure on host resistance to microbes, viruses and tumours. Several animal studies have demonstrated impairment of resistance to bacterial or viral infections in mice exposed to cannabis smoke or THC, but the results have not been entirely consistent. Moreover, most studies have used cannabinoid doses that are difficult to relate to levels self-administered by humans. It is clear that well designed studies of this topic are needed, and that they will require the cooperation of immunologists, infectious disease specialists, oncologists and pharmacologists in their design, execution and interpretation.

11. Effects on other organ systems

11.1 Cardiovascular effects of cannabis

The most consistent and reproducible of the human effects of cannabis is dose dependent tachycardia, i.e. an increase in heart rate that correlates with the subjective ratings of 'high'. Both sympathetic and parasympathetic mechanisms seem to be involved in this cannabis-induced tachycardia.

Increases in heart rate lead to increases in cardiac output but the extent of the effect on blood pressure depends on peripheral resistance. The cannabis-induced increase in heart rate may increase cardiac output as much as 30 per cent, yet increases in supine blood pressure are usually less than 10 per cent. Postural hypotension can be exaggerated. Cannabis has been shown to increase blood flow in the limbs.

Acute cardiovascular effects of cannabis are less likely in adolescents and young adults, among whom prevalence of use is highest; however, a few reports of myocardial infarction in young cannabis smokers deserve closer examination (Choi & Pearl, 1989; Podczeck et al., 1990).

The possibility remains that chronic heavy cannabis smoking may have more subtle effects on the cardiovascular system, analogous to the long-term cardiotoxic effects of tobacco smoking, because the cardiovascular effects of THC and nicotine are similar. Moreover, since many cannabis smokers are also cigarette smokers, there is the possibility that there may be adverse interactions between nicotine and cannabinoids in their effects on the cardiovascular system. This requires further research.

The cardiovascular effects of cannabis may be hazardous for patients with hypertension, cerebrovascular disease and coronary atherosclerosis for whom marijuana poses a threat by increasing the work of the heart. The severity and prevalence of this threat remain to be determined as the cohort of chronic cannabis users of the late 1960s and early 1970s enters the age of maximum risk for various cardiovascular complications.

11.2 Effects of cannabinoids on the liver and gastrointestinal tract

There appears to be little or no human or animal evidence that acute or chronic use of cannabinoids affects liver function. There is reasonable animal evidence that cannabinoids decrease intestinal motility and delay gastric emptying. There is no evidence of significant symptoms of constipation as a consequence, and, as typically used, cannabis has minimal effects on the absorption of alcohol.

The most interesting aspects of the gastrointestinal effects of cannabis are theoretical and therapeutic. The sites of action of the antinauseant and antiemetic effects, and also of the stimulant effects of the cannabinoids on food intake, remain to be identified. As with studies of the opioids, the isolated intestine preparation may serve as a useful model for the study of cannabinoid receptors, and may provide the opportunity to differentiate between central and peripheral receptors.

12. Therapeutic uses

12.1 Background

The broad range of potential therapeutic applications of cannabinoids reflects the wide distribution of cannabinoid receptors throughout the brain and other parts of the body. The possibility of distinct subtypes of cannabinoid receptors and the probable development of new compounds to bind selectively to these receptors, as either agonists or blockers, may well open the door to the selective treatment of a number of disorders. In time, some of these compounds may be targeted specifically to one function or another of the endogenous cannabinoid system.

Despite the positive appraisal of the therapeutic potential of cannabinoids as an antiemetic and antiglaucoma agent, they have not been widely used and the clinical research undertaken is limited. Other therapeutic uses for

cannabinoids warrant further basic pharmacological and experimental investigation and clinical research into their effectiveness.

12.2 Utility as an anti-emetic agent in cancer chemotherapy

The moderate efficacy and safety of THC in the control of nausea induced by cancer chemotherapy was established in experiments in the late 1970s and early 1980s. Since then, dronabinol (International Nonproprietary Name (INN) for THC), has proved its clinical utility in a few countries as an adjunct therapy for that indication (Grunberg & Hesketh, 1993). Some of the early problems with unwanted side effects of oral dosages of THC have been remedied through the availability of dronabinol capsules with half the dosage of the earlier formulation.

12.3 Stimulation of food intake in AIDS wasting syndrome

In the USA, approximately 16 per cent (about 14 000 people) of the total AIDS population suffer from the progressive anorexia and weight loss known as AIDS wasting syndrome. Dronabinol has been approved by the US Food and Drug Administration as a food intake stimulant for AIDS patients suffering from wasting syndrome, based on a well-controlled double-blind, randomized clinical study with AIDS patients (Plasse et al., 1991). Another controlled, double-blind, randomized trial is currently being conducted to compare the efficacy of dronabinol and megestrol acetate, a synthetic hormone, in treating the wasting syndrome.

12.4 Other areas of therapeutic potential

While THC has long been known to reduce the increased intra ocular pressure of glaucoma, it has not been fully studied therapeutically for this indication. This has been because of concern over the long-term ocular and systemic effects of THC use, especially in older individuals who are the most frequent victims of glaucoma.

Early studies had shown that cannabinoids were no more effective than other drugs used as analgesics and that relief of pain was achieved only at doses that induced severe side effects in animals. Some newly synthesized cannabinoids are extremely potent analgesics; however, separation of the analgesic and side effects in humans remains to be demonstrated. Further experiments with these compounds may illuminate not only their mechanisms of action, but also the body's multiple mechanisms of pain reception and blockade.

Animal studies have suggested other possible therapeutic applications of THC or other cannabinoids in various disorders. In studies with human subjects, however, cannabinoids have not yet been proven useful in the treatment of convulsant or movement disorders or in treating multiple sclerosis or asthma. There are also reports of an antidepressant effect, and some patients may indeed use cannabis to 'self-treat' depressive symptoms (Gruber et al., 1997), but these need to be better evaluated.

12.5 Therapeutic potential for cannabis

The therapeutic uses of THC described above have led to discussions about the therapeutic potential of cannabis itself, although little research exists in this area and satisfactory clinical studies have not been conducted. In order to explore possible therapeutic uses of cannabis, several scientific issues need to be considered, including the standardization of cannabis preparations required for some types of clinical and pre-clinical studies, the difficulties inherent in the study of smoking as the mode of administration of a substance, the need for a comparable placebo 'cigarette' which would not be easily identified by experimental subjects and patients in controlled trials, the large number of patients which would be needed to study the comparative efficacy of smoking cannabis compared with other cannabinoids and other therapeutic agents, and the possibility of using alternative delivery systems which could avoid cannabis smoking and the other components of such a smokable form. In addition, the broader implications of such research on cannabis control policies would need to be carefully considered.

13. Comparing cannabis with other drugs

The group of experts who prepared the review of the current knowledge about cannabis in 1995 included a section in the draft report which attempted to compare what is known about the health effects of cannabis to the health hazards of a variety of licit and illicit drugs with psychoactive effects such as alcohol, tobacco and opiates.

However, the reliability and public health significance of such comparisons are doubtful. Users of one drug are more likely to be users of one or more other drugs, and the risks of combined use are not necessarily identical to, or the sum of, the risks associated with the use of the individual drugs. Moreover, the hazards linked to the use of any drug are strongly influenced by such factors as the social and cultural context of drug use in the community, the political and economic context, availability of various psychoactive substances, preparation and dose, route of administration, frequency of use, and associated life style. The quantitative risks of cannabis use are largely unknown in the absence of reliable epidemiological studies, and therefore such comparisons tend to be more speculative than scientific.

In addition, since the proportion of the population that uses cannabis regularly over a period of years is currently much smaller than the proportions that use alcohol or tobacco in a comparable way, the magnitude of the public health hazard based purely on such exposure considerations is likely to be lower than that posed by alcohol or tobacco. However, it must be emphasized that most users of cannabis also use other drugs. There is no *a priori* reason to reject the likelihood that the risks of multiple drug use are additive. From a public health perspective, therefore, it may be more useful to assess the total risk resulting from all drug use, including that of cannabis.

Additionally, the public health significance of cannabis use in developing societies is even less well understood, given the lack of research, as indeed are the hazards of alcohol and tobacco. Comparisons of the health effects of psychoactive substance use in these populations are likely to be of limited validity.

14. Summary

Acute health effects of cannabis use

The acute effects of cannabis use have been recognized for many years, and recent studies have confirmed and extended earlier findings. These may be summarized as follows:

- cannabis impairs cognitive development (capabilities of learning), including associative processes; free recall of previously learned items is often impaired when cannabis is used both during learning and recall periods;
- cannabis impairs psychomotor performance in a wide variety of tasks, such as motor coordination, divided attention, and operative tasks of many types; human performance on complex machinery can be impaired for as long as 24 hours after smoking as little as 20mg of THC in cannabis; there is an increased risk of motor vehicle accidents among persons who drive when intoxicated by cannabis

Chronic health effects of cannabis use

The chronic use of cannabis produces additional health hazards including:

- selective impairments of cognitive functioning which include the organization and integration of complex information involving various mechanisms of attention and memory processes;
- prolonged use may lead to greater impairment, which may not recover with cessation of use, and which could affect daily life functions;

- development of a cannabis dependence syndrome characterized by a loss of control over cannabis use is likely in chronic users;
- cannabis use can exacerbate schizophrenia in affected individuals;
- epithelial injury of the trachea and major bronchi is caused by long-term cannabis smoking;
- airway injury, lung inflammation, and impaired pulmonary defence against infection from persistent cannabis consumption over prolonged periods;
- heavy cannabis consumption is associated with a higher prevalence of symptoms of chronic bronchitis and a higher incidence of acute bronchitis than in the non-smoking cohort;
- cannabis use during pregnancy is associated with impairment in fetal development leading to a reduction in birth weight.
- cannabis use during pregnancy may lead to postnatal risk of rare forms of cancer although more research is needed in this area.

The health consequences of cannabis use in developing countries are largely unknown because of limited and non-systematic research, but there is no reason *a priori* to expect that biological effects on individuals in these populations would be substantially different to what has been observed in developed countries. However, other consequences might be different given the cultural and social differences between countries.

Therapeutic uses of cannabinoids

Several studies have demonstrated the therapeutic effects of cannabinoids for nausea and vomiting in the advanced stages of illnesses such as cancer and AIDS. Dronabinol (tetrahydrocannabinol) has been available by prescription for more than a decade in the USA. Other therapeutic uses of cannabinoids are being demonstrated by controlled studies, including treatment of asthma and glaucoma, as an antidepressant, appetite stimulant, anticonvulsant and antispasmodic, research in this area should continue. For example, more basic research on the central and peripheral mechanisms of the effects of cannabinoids on gastrointestinal function may improve the ability to alleviate nausea and emesis. More research is needed on the basic neuropharmacology of THC and other cannabinoids so that better therapeutic agents can be found.

15. Recommendations for future research

Information on the effects of cannabis on physical and psychological functioning has increased greatly as has knowledge of the extent and patterns of use. However there is still a need for further research in several important areas including clinical and epidemiological research on human health effects, chemistry and pharmacology, and research into the therapeutic uses of cannabinoids. Moreover, there are important gaps in knowledge about the health consequences of cannabis use. The most pressing issues for further research are summarized below.

15.1 Clinical and epidemiological research

There is a need for more data on the patterns of cannabis use and resulting problems particularly in developing countries. Such research would benefit from greater use of simplified and comparable methods of gathering data in these countries, so that information collected in different countries can be compared. Few countries have cohort studies of cannabis use patterns which are important in order to assess the natural history of cannabis use and the

reasons for starting and stopping cannabis use at all levels of consumption. There is also a need for case-control studies comparing those experiencing cannabis problems, with people who have, and do not have, alcohol and other psychoactive substance use problems.

There is a need for controlled studies investigating the relationships between cannabis use, schizophrenia and other serious mental disorders. In particular, there is a need for intervention studies of schizophrenic persons to see whether stopping cannabis use improves their outcomes in treatment.

Insufficient research has been undertaken on the 'amotivational' syndrome which may or may not result from heavy cannabis use. It is not clear that such a syndrome exists, even though heavy cannabis use is sometimes associated with reduced motivation to succeed in school and at work. Also, new research is needed to show whether the reduced motivation seen in some cannabis users is due to other psychoactive substance use and whether it precedes cannabis use. How reduced motivation relates to psychological problems is still unknown and requires further research.

Research on chronic and residual cannabis effects is also needed. The pharmacokinetics of chronic cannabis use in humans are poorly described and this lack of knowledge restricts the ability of researchers to relate drug concentrations in blood or other fluids and observed effects.

The prevalence and consequences of dependence on cannabis is a major area requiring further research. There is a need for better delineation of the clinical features of cannabis dependence and for studies of its responsiveness to interventions aimed at assisting users to stop.

Further studies are required on fertility effects in cannabis users, in view of the high rate of use during the early reproductive years. Researchers investigating infertility should be encouraged to study the effects of cannabis use. In addition, given the importance of the issue of *in utero* exposure, more research on fetal metabolism, especially of premature infants, is needed. Another priority would be replication of the case-control studies of maternal cannabis use and childhood cancers.

Further clinical and epidemiological research is required on the effects of cannabis on respiratory function and respiratory diseases. More studies are needed to show whether cannabis affects the risk of lung malignancies and at what level of use that may occur. In addition, more studies are needed to clarify the rather different results of pulmonary histopathological studies in animals and man.

More clinical and experimental research is needed on the effects of cannabis on the immunological function. Future studies should be aimed at establishing the relationship between cannabinoid-induced immunomodulation and altered host resistance to microbes and tumours, and exploring the role of cannabinoid receptors on host immunity and in the regulation of the normal immune response. More clarity should also be sought concerning the molecular mechanisms responsible for immune effects, including both cannabinoid receptor and non-receptor events.

The possibility that chronic cannabis use has adverse effects on the cardiovascular system should have a priority in epidemiological research. There is evidence from laboratory studies that cannabinoids have pronounced acute effects on cardiovascular functioning and it is known that cannabis smoke is qualitatively similar to tobacco smoke which is a known serious hazard for cardiovascular diseases. The fact that the cohort of cannabis users who initiated use in the early 1970s are now entering the period of maximum risk for cardiovascular disease suggests that it would be timely to conduct case-control studies of cardiovascular disease and cannabis use.

Frequently the risks of cannabis use are compared with those of other drugs such as alcohol and tobacco. However, the science to evaluate health risks of cannabis use is much less extensive and much less conclusive than the voluminous research that has been conducted on these psychoactive substances. In addition, there is insufficient research on cannabis-related mortality from accidents and other causes to permit proper comparisons. More comparative epidemiological studies of cannabis and other drugs are needed to assess their relative mortality and morbidity risks at different levels of use.

15.2 Chemistry, pharmacology and physiology

Certain approaches to the planning and design of research would improve an understanding of cannabis effects in a number of areas. For example pharmacological research is needed to understand to what extent the varieties of cannabis preparations affect humans and animals differently. Attention needs to be given to elucidating dose-response relationships rather than simply examining the effects of a single dose. More information is needed on how dose-response relationships for most effects vary for different species. Further research is needed on what animal dose for a given type of toxicity corresponds to what human dose in order to ensure comparability in the two types of studies.

Several important research issues remain ambiguous with regard to the effects of cannabis on human physiology. For example the sites of action for appetite stimulants and the antiemetic effects of cannabis are unknown. Another high priority is to identify the physiological roles of the endogenous cannabinoid system. Also, some future research should be directed towards establishing whether a specific interaction occurs between the endogenous cannabinoid and glucocorticoids. This will require multifaceted efforts by chemists, neurochemists and molecular biologists.

Strategies include the identification of additional endogenous cannabinoids, syntheses of analogues with selected pharmacological profiles and development of genetically-altered experimental animals which are devoid of cannabinoid receptors. It is imperative to determine whether the endogenous cannabinoid system meets all the requirements for a neurotransmitter system.

Some effort has been made to determine the relationship between THC concentrations in blood and other fluids and the degree of behavioural impairment produced. Although this task is difficult, efforts should continue with the goal of defining a concentration-effect relationship as clearly as has been done for alcohol.

Further development of cognitive and psychomotor tests for controlled studies that are sensitive to the performance effects of cannabis use and that reflect the complexity of specific daily functions (i.e. driving, learning, reasoning) also need additional research.

References

- Abel L. *Effects of prenatal exposure to cannabinoids*. In: Pinkert TM, ed. *Current Research on the Consequences of Maternal Drug Use*. National Institute of Drug Abuse Series. DHHS Publication No. (ADM) 85-1400 Washington, DC. Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, 1985:20-35.
- Aceto MD et al. Cannabinoid-precipitated withdrawal by a selective antagonist: SR 141716A. *European Journal of Pharmacology*, 1995, 282: R1-R2.
- Adams I, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 1996, 91(11), 1585-1614.
- Addiction Research Foundation/World Health Organization. *Report of an ARF/WHO Scientific Meeting on the Adverse Health and Behavioural Consequences of Cannabis Use*. Addiction Research Foundation, Toronto, 1981.
- Adelekan ML. Self-reported drug use among secondary school students in the Nigerian State of Ogun. *Bulletin on Narcotics*, 1989, Vol.XLI, Nos 1 & 2.
- Adlaf EM et al. The Ontario Student Drug Use Survey, 1977-1995. *Addiction Research Foundation*, Toronto, 1995.
- Alfaro Murillo E. Drug Abuse in Costa Rica: A review of several studies Bulletin of the Pan American Health Organization: *Special Issue on Drug Abuse*, 1990, vol 24: 46-52.
- Allebeck P et al. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1993, 88: 21-24.
- Andreasson S. Et al. Cannabis and Schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 1987, 2: 1483-1406.
- Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U.. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1989, 79: 505-510.
- Anthony JC, Helzer JĖ Syndromes of drug abuse and dependence. In: Robins LN and Regier DA, eds. *Psychiatric Disorders in America*, New York: Free Press, McMillan, 1991.
- Arif A, Westermeyer J, eds. *Manual of drug and alcohol abuse: Guidelines for teaching in medical and health institutions*. Plenum Medical Book Co., New York, 1988.
- Asch RH et al. Effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the Rhesus monkey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1981, 52: 50-55.
- Barbers RG et al. Differential examination of broncho-alveolar lavage cells in tobacco cigarette and marijuana smokers. *American Review Respiratory Diseases*, 1987, 135:1271-1275.
- Barbers RG et al. Enhanced alveolar monocytic phagocyte (macrophage) proliferation in tobacco and marijuana smokers. *American Review of Respiratory Diseases*, 1991, 143: 1092-1095.
- Barnett C et al. Kinetic study of smoking marijuana. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmacy*, 1982, 10: 495-506.

- Barnett G, Licko V, Thompson T. Behavioural pharmacokinetics of marijuana. *Psychopharmacology*, 1985, 85: 51-56.
- Basu D, Malhotra A, Varma VK.. Cannabis related psychiatric syndromes. A selective review. *Indian Journal of Psychiatry*, 1994, 36: 121-128.
- Bellville JW, Swanson GD and Aquleh KA. Respiratory effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1975, 17: 541-548.
- Behnke M, Eyster FD. The consequences of prenatal substance use for the developing fetus, newborn and young child. *International Journal of Addictions*, 1993, 28: 1341-1391.
- Berryman SH et al. Evaluation of the co-mutagenicity of ethanol and Δ -9-tetrahydrocannabinol with Trenimon. *Mutation Research*, 1992, 278: 47-60.
- Black S, Casswell S. *Drugs in New Zealand: a survey, 1990*. Auckland: Alcohol and Public Health Research Unit, 1991.
- Blevins RD, Regan JD. Δ -9-tetrahydrocannabinol: effect on macromolecular synthesis in human and other mammalian cells. *Archives of Toxicology*, 1976, 34: 127-135.
- Block RI, Farinpour R & Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug and Alcohol Dependence*, 1991, 28: 121-128.
- Block RI, Farinpour R & Braverman K.. Acute effects of marijuana on cognition: relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 1992, 43(3): 907-917.
- Bloom JW et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *British Medical Journal*, 1987, 295: 516-518.
- Boulougouris JC, Panayiotopoulos CP, Antypas E. Effects of chronic hashish use on medical status in 44 users compared with 38 controls. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1976, 282: 168-172.
- Busch FW, Seid DA, Wei ET. Mutagenic effects of marijuana smoke condensates. *Cancer Letters*, 1979, 6: 319-324.
- Carlini EA, Carlini-Cotrim B., Nappo SA. Illicit use of psychotropic drugs in Brazilian cities: 1987-1989. In: *CEWG Proceedings of epidemiological trends in drug abuse*. DHHS Publication No. 90, 1990, 1724: pp II 4 - II 15, Washington, DC.
- Centros de Integracion Juvenil, AC. *Epidemiology of drug abuse in Mexico: A comparative overview of the United States of America*. AC, 1992.
- Chakravarty I et al. Δ -9-tetrahydrocannabinol on hypothalamo-pituitary system in male rats. *Archives of Andrology*, 1982, 8: 25-27.
- Chaudry HR et al. Cannabis psychosis following bhang ingestion. *British Journal of Addiction*, 1991, 86: 1075-1081.
- Chiang CW, Barnett G. Marijuana effect and Δ -9-tetrahydrocannabinol plasma level. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1984, 36: 234-238.

- Chiesara E, Cutrufello R, Rizzi R. Chromosome damage in heroin-marijuana and marijuana addicts. *Archives of Toxicology, Supplement*, 1983, 216: 315-316.
- Choi YS, Pearl WR. Cardiovascular effects of adolescent drug abuse. *Journal of Adolescent Health Care*, 1989, 10: 332-337.
- Cohen S. The 94 day cannabis study. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1976, 282: pp 211-220
- Compton DR et al. Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1993, 265: 218-226.
- Cone EJ et al. Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1986, 24:1749-1754.
- Consensus Development Panel Drug concentrations and driving impairment. *Journal of the American Medical Association*, 1985, 254: 2618-2121.
- Cook E. Analytical methodology for Δ -9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Advances on Alcoholism and Substance Abuse*, 1986, 2: 79-85.
- Cornelius MD et al. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics*, 1995, 95(5). 738-743.
- Cushman P. Plasma testosterone levels in healthy male marijuana smokers. *American Journal Drug Alcohol Abuse*, 1975, 2: 269-275.
- Dahl RE et al. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. *Archives Pediatrics and Adolescent Medicine*, 1995, 149(2): 145-150.
- Davis GS, Brody AR, Adler KB. Functional and physiologic correlates of human alveolar macrophage cell shape and surface morphology. *Chest*, 1979, 75: 280-282.
- Dax EM et al. The effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol on hormone release and immune function. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989, 34: 263-270.
- Day NL, Cottreau CM, Richardson GA. The epidemiology of alcohol, marijuana, and cocaine use among women of childbearing age and pregnant women. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1992, 36(2): 232-245-
- Day NL et al. Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1994a, 18(4): 786-794.
- Day NL et al. Effect of Prenatal Marijuana Exposure on the Cognitive Development of Offspring at Age Three. *Neurotox. and Teratology*, 1994b, 16: 169-175.
- Denning DW, Follansbee SE, Sclaro M. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1991, 324: 654-662.
- de Fonseca FR et al. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 1997, 276: 2050-2054.

- de Zwart WM, Mensink C, Kuipers SBM. Key data: Smoking, drinking, drug use and gambling among pupils aged 10 years and older - the third Sentinel Station Survey with regard to high risk substances. Netherlands Institute on Alcohol and Drugs, 1994.
- Devane WA et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 1988, 34: 605-13.
- Devane WA et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992, 258: 1946-1949.
- Dhadphale M et al. Drug abuse among secondary school students in Kenya: a preliminary study. *The East African Medical Journal*, February 1982, 152-156.
- Donald PJ. Marijuana and upper aerodigestive tract malignancy in young patients. In: Nahas G. and Latour C., eds. *Drugs of Abuse, Immunity, and Immunodeficiency*. London, Plenum Press, 1991.
- Donnelly N, Hall W. *Patterns of cannabis use in Australia*. Review prepared for the Australian National Task Force on Cannabis, 1994.
- DuToit B. Cannabis in Africa. A survey of its distribution in Africa and a study of cannabis use in multi-ethnic South Africa. Rotterdam, A.A. Balkema, 1980.
- Eide AH, Acuda SW. Drug use among secondary school students in Zimbabwe. *Addiction*, 1995, 90: 1517-1527
- Eide AH, Acuda SW. Adolescents' drug use in Zimbabwe- comparing two recent studies. *Central African Journal of Medicine*, 1996, 42: 128-135.
- Eldridge JC et al. *Cannabinoid-steroid interactions in rat hippocampus*. International Cannabis Research Society Annual Meeting, Keystone, Colorado USA, June 1992, 19-20.
- Ferguson RP, Hasson J, Walker S. Metastatic lung cancer in a young marijuana smoker. *Journal of the American Medical Association*, 1989, 261: 41-42.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ. Patterns of cannabis use among 13-14 year old New Zealanders. *New Zealand Journal Med.*, 1993, 106(958): pp. 247-250.
- Fernandez-Ruiz JJ et al. Neuroendocrine effects of acute dose of Δ -9-tetrahydrocannabinol: Changes in hypothalamic biogenic amines and anterior pituitary hormone secretion. *Neuroendocrinology Letters*, 1992, 14: 349-355.
- Field E, Tyrey L. Blockade of first ovulation in pubertal rats by Δ -9-tetrahydrocannabinol: requirement for advanced treatment due to early initiation of the critical period. *Biology and Reproduction*, 1986, 34: 512-517-
- Fletcher JM, Page BJ, Francis DJ. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53: 1051-1057.
- Fliegel SEG et al. Marijuana exposure and pulmonary alterations in primates. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1991, 40: 637-642.
- Flisher AJ. Risk Taking behaviour of Cape Peninsula high school students: Drug Use. *South African Medical Journal*, 1993, 83: 483-485.

- Fleischman RW, Baker JR, and Rosenkrantz H. Pulmonary pathologic changes in rats exposed to marijuana smoke for one year. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1979, 40: 637-642.
- Fried PA. Marijuana use by pregnant women: neurobehavioural effects in neonates. *Drug and Alcohol Dependence*, 1980, 6: 415-424.
- Fried PA, Watkinson B. 2- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*, 1988, 10: 305-313.
- Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Developmental Behavior Pediatrics*, 1990, 11: 49-58.
- Fried PA. Prenatal Exposure to Marijuana and Tobacco during Infancy, Early and Middle Childhood: Effects and an Attempt at Synthesis. *Archives of Toxicology*, 1995, suppl 17:231-260.
- Friedman H, Shivers SC and Klein TW. Drugs of abuse and the immune system. In: JH Dean, MI Luster, AE Munson, and I Kimber I., eds. *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. Raven Press, New York 1994, pp. 303-322.
- Galduroz JCF et al. Levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º, 2º graus em 10 capitais brasileiras, -1993. CEBRID, Sao Paulo, 1994.
- Gardner EL & Lewinson JH. Marijuana's interaction with brain reward systems: update 1991. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1991, 40(3): 571-580.
- Generoso WM et al. Tests for induction of dominant-lethal mutations and heritable translocations with Δ -9-tetrahydrocannabinol in male mice. *Mutation Research*, 1985, 143: 51-53.
- Gieringer DH. (1988) Marijuana, driving and accident safety. *Journal of Psychoactive Drugs*, 1988, 20: 91-93.
- Gil E et al. Acute and chronic effects of marijuana smoking on pulmonary alveolar permeability. *Life Science*, 1995, 56(23-24): 2193-2199.
- Gjerde H. Screening for cannabinoids in blood using emit: concentrations of Δ -9-tetrahydrocannabinol in relation to EMIT results. *Forensic Science International*, 1991, 50: 121-124.
- Gruber AJ, Pope HG Jr, Brown ME. (1997) Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression* (in press), 1997.
- Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329:1790-1796.
- Hall W, Solowij N, Lemon J, *The Health and Psychological Effects of Cannabis Use*. Australian National Task Force on Cannabis. National Drug Strategy Monograph, 1994, number 25.
- Hannerz J., Hindmarsh T. Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers *Annals of Neurology*, 1983, 13: 207-210.
- Harkin AM, Anderson P, and Goos C. *Smoking, Drinking, and Drug Taking in the European Region*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1997.

Hembree WC III, Zeidenberg P and Nahas GG. (1979). Changes in human spermatozoa associated with high dose marihuana smoking. In: GG Nahas and WDM Paton, eds., *Marihuana: Biological Effects: Analysis, Metabolism, Cellular Responses, Reproduction and Brain. Advances in the Biosciences*, 1979, Vol. 22 and 23, pp. 429-439.

Hollister, LE. Marijuana and immunity. *Journal of Psychoactive Drugs*, 1988, 20(1): 3-8.

Howlett AC, Bidaut-Russell M, Devane WA, Melvin LS, Johnson MR, Herkenham M. The cannabinoid receptor: biochemical, anatomical and behavioural characterization. *Trends in Neuroscience*, 1990, 13: 420-423.

Huestis MA, Sampson AH, Holicky BJ, Henningfield JE and Cone E.J. Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1992, 52: 31-41.

Hughes CL Jr, Everett JW and Tyrey L. Δ -9-tetrahydrocannabinol suppression of prolactin secretion in the rat: lack of direct pituitary effect. *Endocrinology*, 1981, 109: 876-880.

Hutchings DE. Issues of methodology and interpretation in clinical and animal behavioural teratology studies. *Neurobehavior, Toxicology & Teratology*, 1985, 7:639-642.

Hutchings DE, Brake SC, Shi T, Lasalle E. Δ -9-tetrahydrocannabinol during pregnancy in the rat: I. Differential effects on maternal nutrition, embryotoxicity and growth in the offspring. *Neurotoxicology & Teratology*, 1987, 9:39-43.

Indian Council of Medical Research. *Report on Drug Abuse*. New Delhi, 1993.

Institute of Medicine, Marijuana and health. National Academy Press, Washington D.C., 1982.

Issidorides MR. Observations in chronic hashish users: Nuclear aberrations in blood and sperm and abnormal acrosomes in spermatozoa. In: GG Nahas and WDM Patton, eds., *Marihuana: Biological Effects: Analysis, Metabolism, Cellular Responses, Reproduction and Brain*, *Advances in the Biosciences*, 1979, Vol. 22 and 23, pp. 377-387.

Jablensky A et al. *Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures*. A World Health Organization Ten-Country Study, 1991. (Psychological Medicine Monograph Supplement No. 20).

Johnston LD, Driessen F, Kokkevi A. *Surveying student drug misuse: A six-country pilot study*. Strasbourg, France: Cooperation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group), Council of Europe, 1994.

Johnston LD. Changing trends, patterns and nature of marijuana use In: *National Conference on Marijuana Use: prevention, treatment and research. Conference highlights*, NIDA, US Department of Health and Human Services, Washington D.C., 1995.

Johnston LD, O'Malley PM, Bacman JG. National survey results on drug use from the Monitoring the Future Study, 1975-1996. Vol I: Secondary students. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, 1997.

Jutkowitz JM, Eu H. Drug prevalence in Latin American and Caribbean Countries: a cross national analysis. *Drug education, prevention and policy*, 1994, 1, 199-252.

Kandel DB. Marijuana users in young adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 1984, 41: 200-209

- Kandel DB. Issues of sequencing of adolescent drug use and other problem behaviors. *Drugs and Society*, 1988, 3: 55-76.
- Kandel DB. The social demography of drug use. In: Bayer R and Oppenheimer G., eds. *Confronting Drug Policy: Illicit drugs in a free society*. Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
- Kandel DB, Johnson RJ. Relationships between circumstances surrounding initial drug use and escalation of drug use: moderating effects of gender and early adolescent experiences. In: Glantz M and Pickens R. eds., *Vulnerability to Drug Abuse*. American Psychological Association, Washington D.C., 1992.
- Kilonzo GP, Kaaya SF. The family and substance use in the United Republic of Tanzania. *Bulletin on Narcotics*, 1994, 46: 1-7.
- King DL, Martel PA, O'Donnell CM. Laboratory detection of cannabinoids. *Clinical Laboratory Medicine*, 1987, 7: 641-653.
- Kolodny RC et al. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *New England Journal of Medicine*, 1974, 290:872-874.
- Kramer S. Second national survey on drug abuse among high school students by region in Venezuela 1987-1988. In: *Epidemiologic trends in drug abuse*. Community Epidemiology Work Group Proceedings, DHSS Publication No.(ADM) 90-1724. Washington, D.C.: Supt. Of Docs., U.S. Govt. Print. Off., 1990, II-68- II-76.
- Kuijten RR et al. Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Research*, 1990, 50: 2608-2612.
- Landfield PW, Cadwallader LB, Vinsant S. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to Δ -9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Research*, 1988, 443: 47-62.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG. Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviation Space Environment & Medicine*, 1991, 62(3): 221-227.
- Leuchtenberger C. Effects of marijuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. In: Fehr KO and Kalant H., eds. *Cannabis and Health hazards*, Addiction Research Foundation, Toronto, 1983.
- Lopez-Cepero M, Friedman M, Klein T. Tetrahydrocannabinol-induced suppression of macrophage spreading and phagocytic activity in vitro. *Journal of Leukocyte & Biology*, 1986, 679-686.
- Machado T. *Culture and Drug Abuse in Asian settings: Research for action*. St. John's Medical College, Bangalore, 1994.
- Mailleux P et al. Activation of multiple transcriptional factor genes by tetrahydrocannabinol in rat forebrain. *Neuroreport*, 1994, 5: 1265-1268.
- Markianos M, Stefanis C. Effects of acute cannabis use and short-term deprivation on plasma prolactin and dopamine-B-hydroxylase in long-term users. *Drug & Alcohol Dependence*, 1982, 9:251-255.
- Mathers DC, Ghodse AH. Cannabis and psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*, 1992, 161: 648-653.
- Mathew, RJ, Tant, S., Berger C. Regional cerebral blood flow in marijuana smokers. *British Journal of Addiction*, 1986, 81: 567-571.

- Mathew RJ et al. Depersonalization after marijuana smoking. *Biological Psychiatry*, 1993, 33(6): 431-41.
- Mattes RD et al. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1994, 49: 187-195.
- McAllister I, Moore R, Makkai T. *Drugs in Australian Society: Patterns, Attitudes & Policies*. Longman Cheshire, Australia, 1991.
- McBay AJ. Drug concentrations and traffic safety. *Alcohol, Drugs and Driving*, 1986, 2: 51-59.
- Mechoulam R, Hanus L, Martin BR. Search for endogenous ligands for the cannabinoid receptor. *Biochemistry Pharmacology*, 1994, 48: 1537-1544.
- Mendelson JH et al. Effects of chronic marihuana use on integrated plasma testosterone and luteinizing hormone levels. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1978, 207: 611-617.
- Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J. Acute effects of marihuana smoking on prolactin levels in human females. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1985, 232: 220-222.
- Mendelson JH et al. Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1986, 237: 862-866.
- Morgan B et al. Δ -9-tetrahydrocannabinol during pregnancy in the rat: Effects on development of RNA, DNA, and protein in offspring brain. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 1988, 31: 365-396.
- Murphy LL, Steger RW, Bartke A. Psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids and their effects on reproductive neuroendocrine parameters. In: Watson RR, ed. *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*, 1990, Vol. II, pp. 73-93, CRC Press, Inc., Boca Raton.
- Musty RE, Consroe P, Makriyannis A. Pharmacological, chemical, biochemical and behavioural research on cannabis and the cannabinoids. *Pharmacology, Biochemistry & Behaviour*, 1991, 40: 457-708.
- National Institute on Drug Abuse. National household survey on drug abuse: population estimates 1991 - revised November 20, 1992. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, 1992.
- Newcombe MD, Bentler P. *Consequences of Adolescent Drug use: impact on the lives of young adults*. Sage Publications, Newbury Park, California, 1988.
- Neglia JB, Buckley JD, Robinson LL. Maternal marijuana use and leukemia in offspring. In: Nahas G and Latour C, eds. *Physiopathology of Illicit Drugs: cannabis, cocaine, opiates*. Pergamon Press, Oxford, 1991.
- Ohlsson A et al. Plasma delta-9- tetrahydrocannabinol concentrations and effects after oral and intravenous administration and smoking *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1980, 28: 409-416.
- Osgood D et al. The generality of deviance in late adolescence and early adulthood. *American Sociological Review*, 1988, 53: 81-93.
- Ospina EG, Ramirez LFD, Garcia JR. National household survey on drug abuse. Columbia: Highlights 1993.
- Oviedo A, Glowa J, Herkenham M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research*, 1993, 616: 293-302.

Annex 1

EXPERT WORKING GROUP ON HEALTH EFFECTS OF CANNABIS USE

Geneva, 22-24 May 1995

List of Participants

- Dr Robert Ali, Treatment Services, Drug and Alcohol Services Council, Adelaide, Australia
Dr S. M. Channabasavanna, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India
Dr William Corrigan, Addiction Research Foundation, Toronto, Canada
Dr Wayne Hall, National Drug and Alcohol Research Center, University of New South Wales, Kensington, Australia
Dr Christine R Hartel, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Washington D.C., USA
Dr Harold Kalant, Addiction Research Foundation, Toronto, Canada **(Chairman)**
Dr Billy R Martin, College on Problems of Drug Dependence, Medical College of Virginia, Richmond, USA
Dr Mehdi Paes, Ar-Razi Hospital, Sale, Morocco
Dr Reginald Smart, Addiction Research Foundation, Ontario, Canada

Representatives of other organizations

- Dr Kalman Szendrei, United Nations Drug Control Programme (UNDCP), Vienna, Austria

Secretariat

- Dr Mario Argandoña, Treatment and Care Unit, PSA
Dr Andrew Ball, Treatment and Care, PSA
Dr Pia Bergendahl, PSA
Mr Hans Emblad, PSA
Mr Tokuo Yoshida, Regulatory and Control Unit, PSA

平成17年度 「ダメ。ゼッタイ。」地域対話集会 総括表

	実施地域	実施日	実施場所	主催者	後援・協賛	参加者	内容	参加数
1	広島県 福山市	平成17年 12月11日 (日)	広島県立歴史 博物館	広島県覚せい剤等薬 物乱用防止指導員福 山地区協議会 麻薬・覚せい剤乱用 防止センター	厚生労働省、広島県薬物乱用防 止対策推進本部、広島県警察本 部、広島県福山教育事務所、広 島県福山地区保健所、福山市教 育委員会、広島県高等学校PTA 連合会、福山市PTA連合会	内訳：中学生 37名、高校生、 16名、大学生 12名、教員 b 10名、一般参加者、6名、 警察署 2名、指導員 23名 薬務室 1名、保健所関係者 9名	挨拶 基調報告 基調講演 ディスカッショ ン まとめ 閉会	118人
2	山口県 柳井市	平成18年 1月21日 (土)	アクティブ 柳井	山口県薬物乱用防止 指導員柳井・大島地 区協議会 麻薬・覚せい剤乱用 防止センター	厚生労働省、山口県、山口県教 育委員会、山口県薬物乱用対策 推進本部、山口県薬物乱用防止 推進員協議会、柳井薬剤師会、 柳井市教育委員会、平生町教育委 員会、田布施町教育委員会、上 関町教育委員会、周防大島町教 育委員会	薬物乱用防止指導員21名、小 中学校先生33名、保護者9名 生徒2名、高等学校先生10名 保護者3名、一般10名、保健 所10名、薬剤師5名、保護司 会3小学校PTA5名、婦人会 10名中学生10名、行政関係者 5名	挨拶 講演 薬物乱用 の現状 学生発表 基調講演 パネルディスカ ッション まとめ閉会	140人
3	熊本県 上益城郡 益城町	平成18年 2月11日 (土)	益城町文化会 館ホール	上益城郡地区薬物乱 用防止指導員協議会 麻薬・覚せい剤乱用防 止センター	厚生労働省、熊本県、熊本県薬 物乱用対策推進本部、上益城教 育事務所、益城町教育委員会 「ダメ。ゼッタイ。」普及運動熊本県 実行委員会	小中学生、教諭、保護者、警察 署、地区代表、ライオンズクラ ブ、薬剤師会、薬物乱用防止指 導員、関係行政機関	開会挨拶 基調講演 パネルディスカ ッション まとめ、 閉会	150人

契 約 書

覚せい剤等撲滅啓発事業（以下「委託事業」という。）を実施するため、
委託者 支出負担行為担当官 厚生労働省医薬食品局長 阿曾沼 慎司／を
甲とし、受託者 財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター 理事長
森 幸 男／を乙として、次の条項により契約を締結する。



第1条 乙は、別紙「覚せい剤等撲滅啓発事業実施要綱」に基づき、委託事業を行うものとする。

第2条 甲及び乙は、この契約に定める条項を誠実に履行するものとする。

第3条 乙は、委託事業を実施するに当たっては、様式1による事業計画書を作成し、甲の承認を受けるものとする。

2 止むを得ない事情により事業計画の全部又は一部を変更（軽微な変更を除く。）しようとするときも同様とする。

第4条 乙は、前条の規定により、甲の承認を受けた事業計画に従い、委託事業を実施するものとする。

第5条 甲は、金 76,459,000円（うち消費税額及び地方消費税額 3,640,904円）の範囲内でこの委託事業の実施に要した経費（諸謝金、旅費、印刷製本費及び活動費等（以下「委託費」という。））を乙に支払うものとする。

2 前項の消費税額及び地方消費税額は、消費税法第28条第1項及び第29条並びに地方消費税法第72条の77及び第72条の83の規定に基づき、契約金額に105分の5を乗じて得た額である。

3 甲は、必要があると認めたときは、乙の請求に基づいて委託費を概算払することができるものとする。

第6条 乙は、甲からこの委託事業についての必要な報告を求められたときは、すみやかにこれを行うものとする。

第7条 乙は、この契約に基づく委託事業によって得た成果を甲の承認を受けずに、これを公表してはならないものとする。

原

第8条 乙は、委託事業を実施するため、委託費により取得した物品を善良な管理者の注意をもって管理するものとする。

2 乙は、委託費により取得した物品であって甲の指定するものについては、委託事業終了後甲の指示に従うものとする。

第9条 甲は、乙が次の各号の一に該当するときは、この契約を解除し、委託費の全部若しくは一部を支払わないことができるものとする。

(1) この契約に違反したとき。

(2) この委託事業を遂行することが困難であると甲が認めたとき。

2 甲は、前項の規定によりこの契約の解除を行った場合には、第5条第3項の規定により支払った額の全部又は一部を返還させることができるものとする。

第10条 乙は、この委託費を他の経費と区別して経理するとともに、委託費の収支を明らかにする帳簿を備えるほか、その証拠書類を委託事業終了後5か年間整理保管するものとする。

第11条 乙は、委託事業の終了後1か月以内（第9条第1項の規定により委託契約の解除を行った場合には、当該解除を行った日から1か月以内）、又は平成18年4月10日のいずれか早い日までに様式2による事業実績報告書を作成し、甲に提出するものとする。

第12条 乙は、精算の結果、第5条第3項の規定により支払を受けた額に剰余を生じた場合には、その剰余金を甲の指示に従って返納するものとする。

第13条 この委託事業の委託期間は、契約を締結した日から平成18年3月31日までとする。

第14条 乙は、この事業が予定の期間内に完了しない場合、又は事業の遂行に重大な支障を来たし、若しくは来たすおそれのある事故等が発生した場合には、すみやかにこの旨を甲に報告し、その指示を受けなければならない。

第15条 乙は、この委託事業に係る支出明細書を様式3により作成し、国からの補助金等全体の金額及びその年間収入に対する割合を示す書類に添付

した上で、計算書類等と併せて事務所に備え付け公開するとともに、決算
後10日を経過した日又は翌年度7月10日のいずれか早い日までに甲及
び警察庁に報告するものとする。

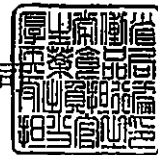
第16条 この契約に規定がない事項については、その都度甲と乙が協議のう
え決定するものとする。

この契約の締結を証するため、契約書2通を作成し、双方記名押印のうえ、
各自1通を所持するものとする。

平成 17 年 4 月 / 日

甲 東京都千代田区霞が関1丁目2番2号
支出負担行為担当官

厚生労働省医薬食品局長 阿曾 沼 慎



乙 東京都港区虎ノ門7番9号
財団法人 麻薬・覚醒剤乱用防止センター
理 事 長 森 幸



覚せい剤等撲滅啓発事業実施要綱

1. 目 的

現在、我が国においては「第三次覚せい剤乱用期」が続いているとともに、近年、大麻事犯の急増、MDMA等錠剤型合成麻薬の大量押収など、乱用薬物の多様化が進んでいる。／

また、青少年の間で薬物に対する警戒心や抵抗感が薄れ、規範意識が低下しているほか、密売方法の巧妙化・広域化などにより容易に薬物を入手できる環境が形成されており、薬物乱用の更なる拡大、低年齢化などが憂慮される深刻な状況が続いている。／

こうした状況の中で、麻薬・覚せい剤等薬物の乱用を撲滅することは緊急の課題であり、取締りは勿論のこと、国民一人一人が乱用の弊害等について十分な認識を持ち、薬物の乱用を許さない国民世論を形成していくことが何よりも大切である。

このため、官民一体となった予防啓発活動を強力に推進することが極めて重要であるので、効率的かつ強力な予防啓発活動を展開し、覚せい剤等薬物乱用の撲滅を期する。／

2. 実施期間

平成17年4月1日から平成18年3月31日までとする。／

3. 事業の内容

- (1) 青少年薬物乱用防止特別対策事業の実施
(啓発用インターネット・ホームページの運営)
- (2) 薬物乱用防止キャラバンカーの運行管理
- (3) 青少年薬物乱用防止啓発事業の実施
(地域における対話集会の開催)
- (4) 薬物乱用防止中堅指導員養成事業の実施
(薬物乱用防止指導員に対する研修会の開催)

様式 1

平成 年 月 日

支出負担行為担当官

厚生労働省医薬食品局長 殿

財団法人

麻薬・覚せい剤乱用防止センター

理事長 森 幸 男 印

平成17年度覚せい剤等撲滅啓発事業の
事業計画書の提出について

標記について、次のとおり関係書類を添えて提出します。

- 1 委託事業実施計画書 別紙1
- 2 委託費所要額調書 別紙2
- 3 支出予定額内訳調書 別紙3
- 4 添付書類

(1) 歳入歳出予算書（見込書）抄本

（当該委託事業の支出予定額を備考欄に記入すること。）

(2) その他参考となる書類

委託事業実施計画書

項 目	事業内容	実 施 方 法

項目、事業内容等は実施要綱に基づき次のとおり記載する。

1. 項目欄は

- 1 青少年薬物乱用防止特別対策事業
- 2 薬物乱用防止キャラバンカー運行管理事業
- 3 青少年薬物乱用防止啓発事業
- 4 薬物乱用防止中堅指導員養成事業

と記載する。

2. 事業内容欄は

「啓発用インターネット・ホームページの運営」
等、具体的事業内容を記載する。

3. 実施方法欄は具体的に事業の実施方法を記載する。

委託費所要額調書

(単位：円)

区 分	支出予定額	契 約 金 額	委託費所要額

支出予定額内訳調書

(単位：円)

経 費 区 分	支出予定額	積 算 内 訳
覚せい剤等撲滅啓発事業 1 青少年薬物乱用防止特別 対策事業 (1) ○○○○ (2) ○○○○ ⋮ 2 薬物乱用防止キャラバン カー運行管理事業 (1) ○○○○ (2) ○○○○ ⋮ 3 青少年薬物乱用防止啓発 事業 (1) ○○○○ (2) ○○○○ ⋮ 4 薬物乱用防止中堅指導員 養成事業 (1) ○○○○ (2) ○○○○ ⋮		
合 計		

平成 年 月 日

支出負担行為担当官

厚生労働省医薬食品局長 殿

財団法人

麻薬・覚せい剤乱用防止センター

理事長 森 幸 男 印

平成17年度覚せい剤等撲滅啓発事業の
事業実績報告について

標記の委託事業の実績について契約書第11条の規定に基づき、次のとおり報告します。

- 1 委託事業結果報告書 別紙1
- 2 経費所要額精算書 別紙2
- 3 経費支出済額内訳調書 別紙3
- 4 添付書類
 - (1) 歳入歳出決算書（又は決算見込書）抄本
（当該委託事業の支出額を備考欄に記入すること。）
 - (2) その他参考となる書類

委託事業結果報告書

項 目	事 業 内 容

(注) 実施要綱の記載にそって記入すること。

経費所要額精算書

区 分	支 出 額 A	契 約 額 B	委 託 費 所 要 額 C	委 託 費 受入済額 D	差 引 過不足額 E (D-C)
	円	円	円	円	円

(注) C欄は、A欄及びB欄のいずれか少ない額を記入する。

経費支出済額内訳調書

(単位：円)

経 費 区 分	支出済額	積 算 内 訳
覚せい剤等撲滅啓発事業		
1 青少年薬物乱用防止特別 対策事業		
(1) ○○○○		
(2) ○○○○		
⋮		
2 薬物乱用防止キャラバン カー運行管理事業		
(1) ○○○○		
(2) ○○○○		
⋮		
3 青少年薬物乱用防止啓発 事業		
(1) ○○○○		
(2) ○○○○		
⋮		
4 薬物乱用防止中堅指導員 養成事業		
(1) ○○○○		
(2) ○○○○		
⋮		
合 計		

平成 年度補助金等支出明細書

(財) 麻薬・覚せい剤乱用防止センター

1. 補助金等の名称		
2. 事業の目的及び内容		
(1) 目的		
(2) 具体的な内容		
3. 交付実績額	千円 (A)	
4. 補助金等における管理費		
(1) 人件費	千円	
(2) 一般管理費	千円	
(3) その他の管理費		
	内容	金額
		千円
		千円
	合計	千円
	合計	千円
5. 外部への支出		
(1) 外部に再補助・再委託等されているものに関する支出		
	支出内容	支出先 金額
		千円
		千円
		千円
		千円
	合計	千円 (B)
(2) (1) 以外の支出		
	支出内容	支出先 金額
		千円
		千円
		千円
		千円
	合計	千円 (B)
6. その他		
	内容	金額
		千円
		千円
	合計	千円
7. 再補助・再委託等の割合	% (B/A)	

(注) 千円未満の端数は四捨五入すること。



麻 覚 総第119号

平成17年3月31日

支出負担行為担当官

厚生労働省医薬食品局長 殿

財団法人

麻薬・

理事長

森

乱用防止センター

幸

男

平成17年度覚せい剤等撲滅啓発事業の
事業計画書の提出について

標記について、次のとおり関係書類を添えて提出します。

1 委託事業実施計画書 別紙 1

2 委託費所要額調書 別紙 2

3 支出予定額内訳調書 別紙 3

4 添付書類 財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センター
平成17年度 収支予算書

④

委託事業実施計画書

項 目	事業内容	実施方法
1 青少年薬物乱用防止 特別対策事業	啓発用インターネット ホームページの運営	インターネット・ホームページの内容の維持、管理
2 薬物乱用防止キャラバンカー 運行管理事業	キャラバンカーによる 啓発活動運行管理	薬物乱用啓発活動を実施するための啓発用 キャラバンカー4台分の運行管理 (設置場所) ・北海道札幌市 ・神奈川県横浜市 ・愛知県名古屋市 ・岡山県岡山市
3 青少年薬物乱用防止 啓発事業	地域における対話集会 モデル事業	薬物乱用防止指導員による地域の小中学生の保護者 等との対話集会の開催運営 (全国10か所)
4 薬物乱用防止中堅 指導員養成事業	薬物乱用防止指導員 に対する研修会の実施	全国の薬物乱用防止指導員を対象に中堅的な指導員 を養成するための研修会を実施 (2日間)東京開催 ・薬物乱用防止指導員(各県 2名 計94名) ・各協議会の会長及びリーダー研修受講者以外で、 40から50歳代の者を対象

委託費所要額調書

(単位：円)

区 分	支出予定額	契約金額	委託費所要額
覚せい剤等撲滅 啓発事業	76,459,000	76,459,000	76,459,000

支出予定額内訳調書

(単位:円)

経費区分	支出予定額	積算内訳	
覚せい剤等撲滅啓発事業			
1 青少年薬物乱用防止 特別対策事業	892,000	ホームページサーバー管理費	892,000
		(1)サーバー及びアドレス維持管理費	365,000
		(2)新規画面製作費	527,000
2 薬物乱用防止 キャラバンカー運行管理事業	63,448,000	運行経費(キャラバンカー 4台)	63,448,000
		(1) 運行管理費	46,712,500
		ア 業務費 4台	33,648,000
		イ 賃金 2人	13,064,500
		(2) 自動車維持費	2,663,500
		ア 燃料	2,100,000
		イ 重量税・保険料	563,500
		(3) 借料車庫	3,792,000
		(4) 運転手宿泊費	800,000
		(5) 有料道路使用料	1,870,000
		(6) 自動車電話料	260,000
		(7) 説明員旅費	3,000,000
		(8) 説明員謝金	3,500,000
		(9) 消耗品費(交換部品等)	186,000
		(10) 保守点検費	664,000
3 青少年薬物乱用防止 啓発事業	3,651,312	対話集会開催経費	3,651,312
		(1)対話集会開催実行検討会(年1回開催)経費	197,173
		ア 検討会委員謝金 3人 @11,111円 1回	33,333
		イ 委員出席旅費 2人 @44,920円 1回	89,840
		ウ 賃金10人日 @5,320円	53,200
		エ 検討会議経費	20,800

経費区分	支出予定額	積算内訳
		(2)対話集会開催経費(10ヶ所) 3,451,139
		ア 講師謝金 2人 @11,111円 10ヶ所 222,320
		イ 印刷製本費 1,400,000
		(ア) 案内チラシ 500部 100円 10ヶ所 500,000
		(イ) ポスター 300部 200円 10ヶ所 600,000
		(ウ) プログラム 100部 300円 10ヶ所 300,000
		ウ 記念品代 100個 300円 10ヶ所 300,000
		エ ビデオ代 20個 2,000円 10ヶ所 400,000
		オ 賃金10日 5,320円 10ヶ所 532,000
		カ 開催経費(会場借料, 通信運搬費) 599,919
4 薬物乱用防止中堅指導員養成事業	4,999,493	薬物乱用防止中堅指導員研修会開催経費 4,999,493
		(1)研修会開催検討会経費(年3回開催) 380,619
		ア テキスト作成検討会出席謝金
		3人 @11,111円 3回 99,999
		イ テキスト作成検討会議費
		10人 @300円 3回 9,000
		ウ テキスト作成検討会出席旅費
		2人 @45,270円 3回 271,620
		(2)研修会開催経費 4,618,874
		ア 研修会講師謝金
		2人 @11,111円 2日 44,444
		イ 研修会講師出席旅費
		3人 @45,270円 135,810
		ウ 指導員出席旅費 3,948,100
		・宿泊要しない県 8人 @3,430円 2日 54,880
		・宿泊要する県 86人 @45,270円 3,893,220

経 費 区 分	支出予定額	積 算 内 訳
		エ 研修会資料作成費 150,000
		・研修会テキスト 120部 @1,000円 120,000
		・意見交換会用資料 100部 @300円 30,000
		オ 研修会場経費 286,000
		・会場借料 1ヶ所 @68,000円 2日 136,000
		・機器借料一式 150,000
		カ 認定証作成費
		94枚 @500円 47,000
		キ 認定証送料
		94枚 @80円 7,520
5 消費 税	3,468,195	
合 計	76,459,000	

麻覚総 第 2 号
平成18年4月10日

支出負担行為担当官
厚生労働省医薬食品局長 殿

財団法人
麻薬・覚
センター
理事長 森 幸

平成17年度覚せい剤等撲滅啓発事業の
事業実績報告について

標記の委託事業の実績について契約書第11条の規定に基づき、次のとおり報告します。

- 1 委託事業結果報告書 別紙 1
- 2 経費所要額精算書 別紙 2
- 3 経費支出済額内訳 別紙 3
- 4 添付書類

委託事業結果報告書

項 目	事 業 内 容										
1 青少年薬物乱用防止特別対策事業	啓発用インターネット・ホームページ「薬物乱用防止『ダメ。ゼッタイ。』ホームページ」の維持管理										
2 薬物乱用防止キャラバンカー運行管理事業	<p>薬物乱用防止キャラバンカー運行管理(4台)</p> <p>・訪問カ所数 559 カ所</p> <table> <tr> <td>小学校</td><td>312カ所</td></tr> <tr> <td>中学校</td><td>119カ所</td></tr> <tr> <td>高校</td><td>22カ所</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>106カ所</td></tr> </table> <p>・稼動日数 513日</p> <p>・参加人数 75,400名</p>	小学校	312カ所	中学校	119カ所	高校	22カ所	その他	106カ所		
小学校	312カ所										
中学校	119カ所										
高校	22カ所										
その他	106カ所										
3 青少年薬物乱用防止啓発事業	<p>地域における対話集会の開催・</p> <p>・開催年月日及び場所</p> <table> <tr> <td>平成17年12月11日</td><td>広島県福山市</td></tr> <tr> <td>平成18年1月21日</td><td>山口県柳井市</td></tr> <tr> <td>平成18年2月11日</td><td>熊本県益城町</td></tr> <tr> <td>平成18年3月2日</td><td>茨城県水戸市</td></tr> <tr> <td>平成18年3月15日</td><td>鹿児島県鹿児島市</td></tr> </table> <p>・参加人員</p> <p>796名 (5カ所)・</p>	平成17年12月11日	広島県福山市	平成18年1月21日	山口県柳井市	平成18年2月11日	熊本県益城町	平成18年3月2日	茨城県水戸市	平成18年3月15日	鹿児島県鹿児島市
平成17年12月11日	広島県福山市										
平成18年1月21日	山口県柳井市										
平成18年2月11日	熊本県益城町										
平成18年3月2日	茨城県水戸市										
平成18年3月15日	鹿児島県鹿児島市										
4 薬物乱用防止中堅指導員養成事業	<p>中堅的な薬物乱用防止指導員を養成するための研修会</p> <p>平成18年2月6～7日 東京都(石垣記念ホール)</p> <p>出席者 85名</p>										

経費所要額精算書

区 分	支出済額 A	契約金額 B	委託費 所要額 C	委託費 受入済額 D	差 引 過不足額 E(D-C)
覚せい剤等撲滅啓発事業	円 76,489,480	円 76,459,000	円 76,459,000	円 76,459,000	円 0

経費支出済額内訳調書

(単位:円)

経費区分	支出済額	積算内訳	
覚せい剤等撲滅啓発事業			
1 青少年薬物乱用防止 特別対策事業	642,285	インターネットホームページ維持管理費	642,285
		(1) 17年度サーバ・アドレス維持管理費等	287,385
		・サーバ維持費 12月 @14,000円 1.05	176,400
		・UTR維持管理費 一式 @20,000円 1.05	21,000
		・アドレス維持管理費一式@50,000円 1.05	52,500
		・制作管理費 238千円(15%) 1.05	37,485
		(2) ホームページ改定作業費	354,900
		・情報画面更新 1枚 @24,000円 1.05	25,200
		1枚 @10,000円 1.05	10,500
		38枚 @8,000円 1.05	319,200
2 薬物乱用防止キャラバンカー 運行管理事業	69,145,154	キャラバンカー運行管理費 4台分	69,145,154
		(1) 運行管理費	42,919,270
		① 業務費	31,704,120
		② 車庫代	3,792,000
		③ 高速代	2,386,670
		④ 燃料費	2,519,546
		⑤ 宿泊代	1,340,552
		⑥ 車両備品費	405,047
		⑦ 保険料等	593,980
		⑧ 諸経費	177,355
		(2) 賃金	17,111,028
		(3) 説明員旅費 13人分	2,862,844
		(4) 説明員謝金 14人分	3,649,942
		(5) 自動車電話料	391,428
		(6) 自動車税等	238,390
		(7) 保守料	1,972,252
		(2)～(7) 計	26,225,884

経費区分	支出済額	積算内訳	
3 青少年薬物乱用防止 啓発事業	2,259,995	青少年薬物乱用防止啓発事業費	2,259,995
		(1) 対話集会開催実行検討会経費	325,444
		①諸謝金	0
		②旅費	325,444
		(2) 対話集会開催費	1,934,551
		①諸謝金	172,219
		②印刷製本費	30,000
		・案内チラシ	0
		・ポスター作成	0
		・プログラム作成	30,000
		③記念品代	615,518
		④ビデオ	0
		⑤賃金	0
		⑥開催経費	1,116,814
4 薬物乱用防止中堅指導員 養成事業	4,442,046	薬物乱用防止中堅指導員研修会開催事業	4,442,046
		(1) 研修会開催検討会経費	0
		(2) 研修会開催経費	4,442,046
		①研修会講師謝金 3人 @22,222円	66,666
		②指導員出席旅費 85人	3,807,640
		③研修会資料作成費	254,100
		④研修会場経費	259,250
		⑤認定証作成費	45,150
		⑥認定証送料	9,240
合 計	76,489,480		

	実施地域	実施日	実施場所	主催者	後援・協賛	参加者	内容	参加数
4	茨城県 水戸市	平成18年 3月2日 (木)	茨城県立健康 プラザ	茨城県薬物乱用防止 指導員水戸地区協議 会 財団法人 麻薬・覚 せい剤乱用防止セン ター	厚生労働省 茨城県、茨城県教育委員会、茨 城県警察本部、茨城県薬物乱用 対策推進本部、茨城県薬物乱用 防止指導員協議会、水戸市、水 戸市教育委員会、水戸警察署	地区協議会指導員30名、県関 係者18名、警察2名、ボラン ティア団体43名(11団体)、 中学生88名、高校生7名、教 員8名、保護者7名	開会挨拶 基調講演」 パネルディスカ ッション&ロー ルプレイング まとめ 閉会挨拶	153人
5	鹿児島県 鹿児島市	平成18年 3月15日 (水)	鹿児島市勤労 者交流センタ ー多目的ホー ル	薬物乱用防止指導員 鹿児島地区協議会(鹿 児島ウイル) 薬物乱用0をめざし せ実行委員会 財団法人 麻薬・覚 せい剤乱用防止セン ター	厚生労働省 鹿児島県、鹿児島県教育委員会 鹿児島県薬物乱用対策推進地 方本部、鹿児島県教育委員会、 鹿児島県薬物乱用防止指導員 協議会、KKB鹿児島放送、南 日本新聞社	高校生50名、指導員60名、 関係団体(12団体)70名 教員5名、保護者10名、一般 20名、関係行政機関20名	オープニング高 校生による吹奏 楽部の演奏 開会挨拶 基調講演 鹿児島ウイル活 動報告 対話集会 まとめ 閉会のことば	235人

平成17年度補助金等支出明細書

1. 補助金等の名称	覚せい剤等撲滅啓発等委託費																																																				
2. 事業の目的及び内容	<table border="1"> <tr> <td>(1) 目的</td> <td>麻薬・覚せい剤等薬物の乱用を撲滅することは緊急の課題であり、薬物の乱用を許さない国民世論を形成することが大切であり、このため、官民一体となった予防啓発活動を強力に推進する。</td> </tr> <tr> <td>(2) 具体的な内容</td> <td>インターネット・ホームページの維持管理、薬物乱用防止キャラバンカーの運行管理、青少年薬物乱用防止啓発事業の実施</td> </tr> </table>		(1) 目的	麻薬・覚せい剤等薬物の乱用を撲滅することは緊急の課題であり、薬物の乱用を許さない国民世論を形成することが大切であり、このため、官民一体となった予防啓発活動を強力に推進する。	(2) 具体的な内容	インターネット・ホームページの維持管理、薬物乱用防止キャラバンカーの運行管理、青少年薬物乱用防止啓発事業の実施																																															
(1) 目的	麻薬・覚せい剤等薬物の乱用を撲滅することは緊急の課題であり、薬物の乱用を許さない国民世論を形成することが大切であり、このため、官民一体となった予防啓発活動を強力に推進する。																																																				
(2) 具体的な内容	インターネット・ホームページの維持管理、薬物乱用防止キャラバンカーの運行管理、青少年薬物乱用防止啓発事業の実施																																																				
3. 交付先の公益法人の名称																																																					
4. 交付実績額	76,459 千円 (A)																																																				
5. 補助金等における管理費	<table border="1"> <tr> <td>(1) 人件費</td> <td>17,111 千円</td> </tr> <tr> <td>(2) 一般管理費</td> <td>千円</td> </tr> <tr> <td>(3) その他の管理費</td> <td></td> </tr> <tr> <td>内容</td> <td>金額</td> </tr> <tr> <td></td> <td>千円</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>17,111 千円</td> </tr> </table>		(1) 人件費	17,111 千円	(2) 一般管理費	千円	(3) その他の管理費		内容	金額		千円	合計	17,111 千円																																							
(1) 人件費	17,111 千円																																																				
(2) 一般管理費	千円																																																				
(3) その他の管理費																																																					
内容	金額																																																				
	千円																																																				
合計	17,111 千円																																																				
6. 外部への支出	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">(1) 外部に再補助・再委託等されているものに関する支出</td> </tr> <tr> <td>支出内容</td> <td>支出先</td> <td>金額</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー運行管理費（業務費）</td> <td>インタコム株式会社、株式会社ユーアップ</td> <td>31,704 千円</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>千円</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td></td> <td>31,704 千円 (B)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(2) (1)以外の支出</td> </tr> <tr> <td>支出内容</td> <td>支出先</td> <td>金額</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー運行管理費（車庫代、高速代、燃料費、宿泊代、消耗品費、保険料、保守点検費、諸経費）</td> <td>大東運輸、新日本石油、関東宇佐美、朝日火災、東京三菱ふそう、ブルーバス事業協同組合、浅間商事、シーエス・エンジニアリング、東京日野、紫電電機、千歳輝光</td> <td>13,188 千円</td> </tr> <tr> <td>インターネットホームページ維持管理費</td> <td>(株) 電通テック</td> <td>642 千円</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー説明員旅費</td> <td>各説明員</td> <td>2,863 千円</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー説明員謝金</td> <td>各説明員</td> <td>3,650 千円</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー自動車電話料</td> <td>(株) エヌ・ティ・ティ・ドット</td> <td>391 千円</td> </tr> <tr> <td>キャラバンカー自動車税等</td> <td>東京都自動車税総合事務所他</td> <td>238 千円</td> </tr> <tr> <td>対話集会経費</td> <td>福山、柳井、熊本、水戸、鹿児島</td> <td>1,935</td> </tr> <tr> <td>対話集会経費（センター派遣旅費）</td> <td></td> <td>325</td> </tr> <tr> <td>中堅指導員研修会経費</td> <td>薬物乱用防止指導員</td> <td>4,442</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td></td> <td>27,674 千円</td> </tr> </table>		(1) 外部に再補助・再委託等されているものに関する支出			支出内容	支出先	金額	キャラバンカー運行管理費（業務費）	インタコム株式会社、株式会社ユーアップ	31,704 千円			千円	合計		31,704 千円 (B)	(2) (1)以外の支出			支出内容	支出先	金額	キャラバンカー運行管理費（車庫代、高速代、燃料費、宿泊代、消耗品費、保険料、保守点検費、諸経費）	大東運輸、新日本石油、関東宇佐美、朝日火災、東京三菱ふそう、ブルーバス事業協同組合、浅間商事、シーエス・エンジニアリング、東京日野、紫電電機、千歳輝光	13,188 千円	インターネットホームページ維持管理費	(株) 電通テック	642 千円	キャラバンカー説明員旅費	各説明員	2,863 千円	キャラバンカー説明員謝金	各説明員	3,650 千円	キャラバンカー自動車電話料	(株) エヌ・ティ・ティ・ドット	391 千円	キャラバンカー自動車税等	東京都自動車税総合事務所他	238 千円	対話集会経費	福山、柳井、熊本、水戸、鹿児島	1,935	対話集会経費（センター派遣旅費）		325	中堅指導員研修会経費	薬物乱用防止指導員	4,442	合計		27,674 千円
(1) 外部に再補助・再委託等されているものに関する支出																																																					
支出内容	支出先	金額																																																			
キャラバンカー運行管理費（業務費）	インタコム株式会社、株式会社ユーアップ	31,704 千円																																																			
		千円																																																			
合計		31,704 千円 (B)																																																			
(2) (1)以外の支出																																																					
支出内容	支出先	金額																																																			
キャラバンカー運行管理費（車庫代、高速代、燃料費、宿泊代、消耗品費、保険料、保守点検費、諸経費）	大東運輸、新日本石油、関東宇佐美、朝日火災、東京三菱ふそう、ブルーバス事業協同組合、浅間商事、シーエス・エンジニアリング、東京日野、紫電電機、千歳輝光	13,188 千円																																																			
インターネットホームページ維持管理費	(株) 電通テック	642 千円																																																			
キャラバンカー説明員旅費	各説明員	2,863 千円																																																			
キャラバンカー説明員謝金	各説明員	3,650 千円																																																			
キャラバンカー自動車電話料	(株) エヌ・ティ・ティ・ドット	391 千円																																																			
キャラバンカー自動車税等	東京都自動車税総合事務所他	238 千円																																																			
対話集会経費	福山、柳井、熊本、水戸、鹿児島	1,935																																																			
対話集会経費（センター派遣旅費）		325																																																			
中堅指導員研修会経費	薬物乱用防止指導員	4,442																																																			
合計		27,674 千円																																																			
7. その他	<table border="1"> <tr> <td>内容</td> <td>金額</td> </tr> <tr> <td></td> <td>千円</td> </tr> </table>		内容	金額		千円																																															
内容	金額																																																				
	千円																																																				
8. 再補助・再委託等の割合	41.5 % (B/A)																																																				