

乱用薬物および身近に存在する毒物

早 狩 誠¹⁾

I はじめに

毎年のように芸能人等による覚せい剤の所持そして施用や大麻の所持などの違法事案が報道されている。多くの場合では再犯である。また、海外ではコカインなどの施用による中毒死と疑われる事例も時々報道されている。

「たった一度」という好奇心や遊びのつもりであっても、薬物の依存性と耐性によって、乱用する量や回数がどんどん増えていくという悪環境に陥り、自分の意志でやめることが出来なくなることを「身体的依存」という。

また、乱用をやめても、睡眠不足や過労、ストレス、飲酒等をきっかけに、幻覚、妄想などの精神障害が突然現れること（フラッシュバック＝再燃現象）がある。

薬物の乱用とは、医薬品を医療目的以外に使用すること、又は医療目的にない化合物を不正に使用することを示している。精神に影響を及ぼす物質の中で、覚せい剤、大麻、コカイン、モルヒネ（ヘロイン）、LSD (lysergic acid diethylamide)、MDMA (3, 4-methylenedioxy-methamphetamine)、向精神薬、シンナー等習慣性があり、しかも乱用され、又は乱用される恐れのあるものが、法令によりその取り扱いが禁止又は制限されている。本稿では現在乱用が社会でしばしば注目を浴びている「覚せい剤」、そしてかつて強力な鎮痛効果を有しながらその副作用としての依存性が大きな問題になった「モルヒネ」の医療現場での有用性について紹介する。

なお、本学での市民公開講座での講演内容は、第26回日本医療薬学会年会 市民公開講座「サスペンスの街 京都—犯罪と薬物」での講演（原因をさぐれ—元科捜研の男から）を参考にした。

II 覚せい剤について

覚せい剤は類似化合物エフェドリンから容易に合成が可能である。従って、エフェドリンそしてメチルエフェドリンは覚せい剤原料として覚せい剤取締法にてその使用が厳しく管理されている。なお、これらの化合物の10

倍散はこの限りではない。エフェドリンは、当時ドイツより帰国した長井長義博士により麻黄から単離・構造決定された物質である。と同時に大量合成法を確立したことから、気管支喘息の患者の重篤な症状である呼吸困難の軽減に大きく貢献することとなった。また長井博士は1893年には、このエフェドリンからメタンフェタミン（覚せい剤の一つ）の合成にも成功している。

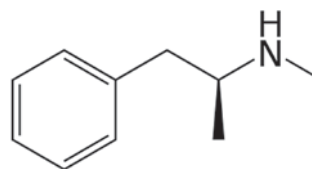


図1. 覚せい剤（メタンフェタミン）の構造

このメタンフェタミン（図1）は、法的に規制されているもう一つの化合物アンフェタミンより強い中枢神経興奮作用を有している。日本では戦後昭和26年までヒロポンとして市販され、法的規制は行われていなかった。終戦間近となった時期に、日本軍は米国の戦艦へ戦闘機に巨大な爆弾を抱え“体当たり”を敢行した。その際に長時間の飛行中に生じる眠気を防ぐためにパイロットが使用していたと伺ったことがある。さらに、この薬物の興奮作用により“体当たり”への不安を払拭させる意味でもあったかもしれないが想像の粋をでない。このような流れは日本独自の方策ではなく、海外でも同様なことがおこなわれていたようである。当時の米国では「最も危険なドラッグ」と評されていた。戦後日本ではヒロポンの乱用があり、反社会的組織への資金源ともなることから昭和26年覚せい剤取締法が制定され、その製造、所持、販売そして使用が厳しく規制された。

昭和50年代当時は覚せい剤1g約10万円で密売されていたが、現在ではもっと安い価格で密売されていると取締機関でのコメントもある。

また、覚せい剤乱用による悪影響として、被害妄想や幻覚などの症状が出現する場合がある。「誰かが自分を

1) 弘前医療福祉大学保健学部 看護学科
(平成30年10月20日 講演)

殺しに来る」とか「壁をゴキブリが這いずり回っている」などの被害妄想症状が出現し、ひいては殺人事件へと発展することが過去において報告されている。また、最近では国民を熱狂させた著名なスポーツ選手や歌手なども覚せい剤施用により逮捕されているのは記憶に新しい。

覚せい剤の検出は機器分析技術の発展に伴い、現在では大きく改善された。昭和50年代前半では、覚せい剤の分析に威力を発揮する質量分析計が各都道府県の科学捜査研究所の全てに配置されておらず、生体試料中（特に尿）覚せい剤の検出は覚せい剤に比較的特異性の高い呈色反応を利用した方法が主流であった。覚せい剤は化学名フェニルメチルアミノプロパンおよびフェニルアミノプロパンの塩類である。これらの化合物は塩酸塩または硫酸塩とすることによりいずれも白色に結晶化することができる。日本で乱用されている覚せい剤は前者のフェニルメチルアミノプロパン塩酸塩であるが、この化合物はアミノ基にメチル基が結合している。シモン反応に使用される試薬は、脂肪族第二級アミンに特異的に呈色反応を示すことから、古くから覚せい剤の検出に使用されていたが、この試薬と反応する化合物としてメトキシフェナミンが鎮咳剤として知られていたが、現在では販売が中止となったことから、シモン試薬に反応し、しかも市中に出回っている化合物は、乱用されている覚せい剤のみである。こうしたことから、現在では覚せい剤の検出試薬として所持品の検査のために捜査で使用されている。なお、向精神薬クロルプロマジンの服用者の尿では、シモン反応に陽性を示す代謝物の存在が知られている（法科学技術12, 237-245, 2007）。このようなケースでは、尿中覚せい剤の鑑定において誤った鑑定となることが予想されることから、現在では試料中覚せい剤の証明には、ガスクロマトグラフや高速液体クロマトグラフを装着した質量分析装置を用いた高精度・高感度分析をおこなっている。この方法では、髪の毛や唾液などほとんどの生体試料から覚せい剤を検出することが可能となっている。髪の毛では過去の使用履歴まで予測することが可能である。かつて覚せい剤施用が疑われた女性歌手が約10日間所在不明となり、その後今まで延ばしていた髪をぱっさりとカットしたヘアスタイルで出頭した事件は記憶に新しいと思うが、上記のような理由から過去の使用履歴を消去する目的であったのではなかったものである。またこの約10日間の所在不明の理由は、体内の覚せい剤の排出期間に基づいている。覚せい剤は前述したように、塩類として結晶化しているが、いったん溶液となり体内に摂取された際には、フリーの形で存在している。このフリーのフェニルメチルアミノプロパンは脂肪族アミンと呼ばれ、体内の脂肪組織に蓄積される。脂肪組織に蓄積された覚せい剤は脂肪組織から徐々

に血液中に移行し、そして尿中に排泄される。なお、覚せい剤は代謝されにくい化合物であるが、その代謝産物としては、アミノ基からの脱メチル反応によりアンフェタミンやフェニル基のパラ位が水酸化された p -ヒドロキシメチルアンフェタミンなどが報告されている。これら代謝物も含めフェニルアミノプロパンは体内から消失するには個人差もあるが、一般的に約10日間を要すると考えられている。覚せい剤の検出法の進化そして体内貯留時間を考慮して10日間の所在不明となったのではと推察される。このような知識は果たして本人が持ち得たものであろうかと疑問を感じる。

覚せい剤施用経験者の多くは再犯を繰り返すことが知られている。再犯率は50%を超えているとも言われている。その理由は強い中枢興奮作用および精神依存性、薬剤耐性によるとされている。一度覚せい剤を使用するとその使用感を忘れられず繰り返すようである。こうして社会に適用できなくなり、犯罪等を犯すことになると考えられている。もちろん覚せい剤の密売によって得られたお金は非社会的集団への資金となることから、各都道府県の警察組織や厚生労働省管轄の麻薬取締部などの司法当局により厳しく取り締まっていることも事実である。覚せい剤事犯で逮捕された被疑者はもちろんのこと、本人に関わっている多くの人々も不幸になることから、覚せい剤の使用は絶対に慎むべきであろう。

Ⅲ モルヒネについて

モルヒネは（図2）、植物ケシの実の樹液を乾燥させた粉末（アヘン）の主成分である。精製したものが乱用されていた。イギリスは1800年代インドにて製造したアヘンを中国（当時は清）に密売し巨額の利益を得ていたことから、清はアヘンの流通販売や摂取を禁止した。この事が原因となってイギリスと清は戦争（アヘン戦争）となった。この戦争ではイギリスの勝利となり、南京条約が締結され、清は香港をイギリスに割譲することとなり、清にとってはまさに不平等条約であった。現在では、この地香港は中国に返還され栄華を誇っている。

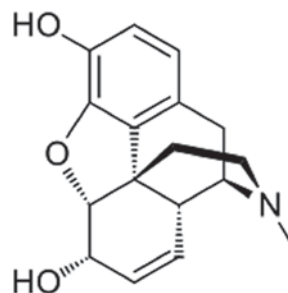


図2. モルヒネの構造

モルヒネはベンジルイソキノリンアルカロイドの一種で、1804年世界で初めて植物から分離されたアルカロイドである。このアルカロイドは強力な鎮痛効果を有することから、発見後米国や欧州で勃発した大きな戦争で、負傷した多くの軍人の治療に使用された。その結果モルヒネの有する薬理作用の鎮痛効果ばかりではなく多幸感から多くの軍人に依存症が生じ大きな問題となった。

モルヒネはケシから得られるアヘンから分離されたが、このアヘンにはコデインも含まれる。これらは現在では麻薬性鎮痛薬として麻薬及び向精神薬取締法にて厳しく管理されている。前述のようにこれらの化合物は強力な鎮痛作用のほかに、多幸感から耐性や依存性をも生じることが知られていたが、施用の管理を厳密に行う事によって末期がんの患者の鎮痛（緩和医療）において必須の薬物となっている。

管理対象麻薬性鎮痛薬としては、アヘンから分離されたモルヒネやコデイン、そしてそれらの類似構造体が含まれる。これらの化合物の鎮痛効果は生体にあるこれらの化合物に親和性を示す受容体に結合して発揮する。受容体には現在少なくとも4種類が明らかになっているが、モルヒネの鎮痛効果は μ 受容体を介しているが、多幸感もこの受容体を介して発現する。

これらの受容体は放射性化合物を標識したモルヒネのアゴニストやアンタゴニストを利用して解析し、その存在が明らかになった。これが契機となって生体内にモルヒネ様作用を有する物質（=内在性オピオイド）の存在が想定され探索が開始された。その結果、まずアミノ酸5個からなる低分子物質が発見され、続々と新しいモルヒネ様物質が分離同定された。最初の2つのペプチドはそれぞれメチオニン-エンケファリンおよびロイシン-エンケファリンと命名されている。N-末端アミノ酸4個（Tyr-Gly-Gly-Phe）が共通でC-末端のアミノ酸がそれぞれメチオニンおよびロイシンとなった一次構造を有している。これらは1975年にHughesらによって強力なオピオイド活性を有するペプチドとしてブタ脳から分離・構造決定された。この構造は1965年に下垂体から単離された β -リポトロピンの61-65のアミノ酸配列に相当することも明らかになった。この結果は、視床下部および

下垂体にはオピオイドペプチドが存在するものと想定され多くの研究者が探索を開始し、その後数多くのオピオイドペプチドが見出されている。こうして明らかになった多くのオピオイドペプチド類は、前述の各種受容体とそれぞれ結合し効果を発揮している。例えば、 δ 受容体にはエンケファリン類が強く結合し、抗うつ作用や、僅かに鎮痛作用を示す。 κ 受容体にはダイノルフィンが強く結合し、鎮痛や鎮咳、幻覚、せん妄などに関わっている。 μ 受容体はモルヒネの鎮痛作用に最も関連がある受容体であるが、エンケファリンや快楽物質と呼ばれる β -エンドルフィンに対しても強い親和性を示し、鎮痛や多幸感に関与している。また、オピオイド鎮痛剤の多くはこの受容体に結合強く結合することから、鎮痛剤の創薬のターゲットとなっている。

μ 受容体はモルヒネの鎮痛作用に最も関連がある受容体であり、モルヒネ (Morphine) の頭文字をとって μ 受容体と呼ばれるようになった。内因性オピオイドペプチドであるエンケファリンや β エンドルフィンに対して高親和性を有する一方、エンドルフィンに対しては低親和性である。受容体の中でもさらに鎮痛や多幸感などに関与する μ_1 受容体と呼吸抑制や搔痒感、鎮静、依存性形成などに関与する μ_2 受容体が存在する。 μ_3 受容体というものも報告されているが、その機能はよく分かっていない。

さて現在、がんなどの生命に危機を覚える疾患患者に対して、痛みやその他の身体的、精神的な問題等に適正に対応することによって、苦痛の予防・緩和を行い、患者のQOLの改善を目指す緩和医療が展開されている。がん疼痛への緩和薬物療法では、麻薬性鎮痛薬としてモルヒネの他に、合成麻薬フェンタニルおよびおキシコドン、コデイン、そしてトラマドールなどが使用されている。

こうしてかつて依存性が危惧されたモルヒネは、その管理体制の構築、使用基準の遵守等を行うことにより、激痛で苦しんでいる疼痛患者のQOLを、劇的に改善することが可能となっていることを忘れてはならないだろう。