

# 現代精神医学大系

15 A

薬物依存と中毒 I

内村 祐之 《顧問》  
学士院会員  
東大名譽教授

懸田 克躬 《責任編集》  
順大学長

大熊 輝雄 東北大学教授

島 菌安雄 医歯大学教授

高橋 良 長大教授

保崎 秀夫 慶大教授

中山書店

# 薬物依存・総論

# 1. 薬物依存の概念

## A. 臨床的立場から

### 1. WHO の概念規定

WHO が“薬物嗜癖 drug addiction”や“薬物習慣性 drug habituation”という言葉の代わりに“薬物依存 drug dependence”という言葉を用いることを決めたのは、1963年のWHO“嗜癖発生薬物に関する専門委員会 Expert Committee on Addiction-Producing Drugs”における勧告からである。この委員会報告 World Health Organization Technical Report の第273号(1964)につづいて、“依存性薬物の評価に関する研究グループ”が開かれ、薬物依存を次のように定義した。<sup>4)</sup>

「周期的または持続的にある薬物を反覆使用することによって生じた状態。その特徴は含有する薬品によって異なるが、あらゆる薬物乱用の型に対して適用される一般用語であり、公衆衛生上の危険の程度とか、特殊な型の統制を必要とするとかいうことは含まれていない」と。

この薬物依存の定義は1968年のWHO専門委員会報告407号では、次のように変わっている。<sup>5)</sup>

「生体と薬物との相互反応から生ずる精神状態および時には身体状態であって、行動上その他の反応がつねに強迫的であるという特徴をもっている。この強迫とは薬物の精神効果を経験したいことや、ときには薬物がなくとも生ずる不快を避けたいために、持続的か周期的に薬物を使用する強迫である。薬物耐性は存在することもしないこともあり、同一人が一剤以上の薬物に依存することもある」

さらに1972年にWHOが発表した精神医学用語草案でも、この定義を採用し、これに次の語を追加している。<sup>8)</sup>

「このカテゴリーはアルコール、煙草およびカフェインを含有する飲料以外の薬物に対して嗜癖または依存する患者についても用いられる」

このWHOのdraft glossaryで従来の薬物嗜癖 drug addiction および慢性薬物中毒 chronic poisoning は薬物依存に含まれると明記している。つまり、嗜癖という習慣ではなく、また行為の結果としての中毒でもなくて、一種の強迫 compulsion としてこの症状を依存とよんだのである。もちろん、この強迫として依存を捉える考えは、すでに Gebattel, V. E. F. von が1948年に嗜癖および性倒錯の精神病理で述べていることであり新しい問題ではない。<sup>1)</sup>

1969年と1972年のWHOの依存の定義でやや異なるところは、前者が「生体と薬物との相互反応から生

ずる」とした部分を、後者は単に「薬物を使用することから生ずる」とした点である。われわれから見ると前者のほうが、いわゆる host と agent との関係を含みより意味が深いように思われる。人によっては“薬物と人との出会い”という表現をするものもあり、依存性薬物のあるものが人によって選択され、人がそういう薬物を選択するという“選び選ばれる関係”がこの相互反応というものの本質であろう。これを“薬物使用によって”といったのでは重要な依存の意味が失われてしまう。やはり 1969 年の定義をとるべきだと思う。

この点は WHO が 1970 年に開いた“薬物依存専門委員会”でも強調されている<sup>7)</sup>。すなわち、「薬物と生体間の薬理学的相互反応と、生体と環境の間の相互反応に関する知識が、薬物依存の本質を理解するのに重要不可欠である」とし、このような薬理学的要因、人間要因および環境要因がわかれば薬物依存を説明する仮説も明らかになるだろうとしている。この仮説として同委員会は次のいくつかの場合をあげている。

- (1) 根底にある性格障害の現われである場合。
- (2) 個人的快楽を追求する非行・逸脱行為の現われである場合。
- (3) 精神的・肉体的困難に対する自己治療の試みとしての薬物依存。ここには疾病予防や性欲増進のためというものも入れられる。
- (4) 社会不適應のサブカルチャーのなかでメンバーとして受け入れられる手段としての場合。
- (5) 永続的または可逆的な代謝障害の現われとしての場合。
- (6) 因習的価値に対する反逆としての場合。
- (7) 特に病的ではなく、条件づけられた反応ないし学習としての場合。
- (8) 特に病的ではなく、社会・文化的圧迫のため薬物（特にアルコール）を用いる場合。

以上の仮説は専門委員会で討議されたものをあげたにすぎないが、これらの多くの要因が絡み合い多因子的に発生するとみなされる。

## 2. 薬物乱用と薬物依存

WHO の“依存性薬物に関する専門委員会”（1965）で、乱用と依存の差が論じられている。ここで薬物乱用とは医療の必要からでない薬物使用または不当な量の使用をさすとしている。この際、二つの観点からその性質と意味が決められる。一つは薬物と個人のあいだの相互関係であり、他は薬物乱用と社会とのあいだの相互関係である。前者は薬物自体の薬理作用と個人の生理・心理状態のあいだの反応で薬物依存と関連をもち、後者は個人の状態と広範な環境的・社会経済状態との相互反応で薬物乱用に関連しているとみなしている。

この薬物乱用と依存の差を明快に区別したのは Seevers, M. H.<sup>2)</sup> である。彼は薬物依存が薬理学的、心理学的、医学的に詳しく記載できる個人対薬物の予見でき再出現できる相互反応であるのに対して、薬物乱用は社会の価値判断を代表するものであるとする。後者の場合は薬物の薬理作用に関係なく、精神賦活作用 psychoactivity のないあらゆる薬物が含まれる。また、乱用とはその障害の性質や器官に関係なく、個人や社会に有害である場合に用いられ、薬物使用が違法であるのに、自ら使っていた場合にも適用される。つまり薬物乱用とは薬物の性質に関係なく、ある社会が承認しないという基準で決められている。法的統制も同様で、ある社会が禁止する物質を他の社会は問題にしないという現象が起こっている。

したがって薬物依存を厳密に科学的、医学的に規定し、薬物乱用はこれとは別に社会学的評価として規定するのが正しい。ただし、社会に有害でなければ、個人に有害でも乱用ではないというのではない。しかし精神賦活作用のない薬物のみならず、さらに placebo でも乱用は起こりうるとなると、それはあまりに乱用の意味の拡大になる。

この点で Seevers は次の 3 種の精神賦活剤を分け、おのおのが乱用と依存にいかにかかわり合うかについて述べている。

第 1 群： 微弱な精神賦活剤（煙草、カフェイン、アスピリン、フェナセチン Phenacetin など）。精神賦活作用が弱く、精神依存は強いが、精神毒性はなく、反社会行動もない。

第 2 群： 興奮性精神賦活剤（コカイン、アンフェタミン amphetamine、ピプラドール pipradrol、メチルフェニデート methylphenidate、フェンメトラジン phenmetrazine、LSD-25、メスカリン mescaline、大麻など）。強力な興奮性精神賦活作用があり、大量では抑制作用がある。精神依存は強いが身体依存はなく、不眠、疲労、代謝障害などの禁断症状が主である。急性、慢性の精神毒性があり、薬物使用時にも禁断時にも重い頻回の暴力的反社会行動がある。しかし持続的な脳障害は起こらない。

第 3 群： 抑制的精神賦活剤（モルヒネおよびその派生物、barbiturate 鎮静・催眠剤、アルコールおよび炭水化物）。抑制型の精神賦活作用を有し、精神依存も身体依存も強いが、モルヒネ型とバルビタール型の 2 型があつておのおのの特徴的な禁断症状を示す。急性、慢性の精神毒性があり、使用時にも禁断時にも急性、慢性の中毒に関連する反社会行動がある。モルヒネ型にはないが、アルコール・バルビタール型では脳障害を残す。

以上が Seevers の考えであるが、反社会行動のみならず本人に有害であるものをも乱用に含まれるとなると、第 1 群でも乱用はありうることになる。1972 年 10 月に、ジュネーブで開かれた WHO の精神疾患に関する ICD 会議で、アルコール精神病とアルコール依存のほか、Y コード（社会的評価）として“不当なアルコール使用” improper use of alcohol がほかの“薬物の不当な使用”（煙草、カフェイン、barbiturate など）とともにあげられ、第 9 回 ICD への提案とされたのもこの種の考え方を反映している。もちろんこの場合、“不当な使用”の意味は相対的であり、反社会的ということだけでなく、非医療的使用、本人にとって有害な使用その他が含まれる。一般に医療機関には薬物依存が理由で来院するものも多く、矯正関係では乱用が理由で保護されるものが多いといえる。この場合、依存度が高くても乱用度は低いか、ほとんど認められないものもあり、逆に乱用度は高くても依存度は低い場合もある。もちろん、ある薬物たとえば麻薬や幻覚剤の使用が法的に禁止されるならば、すべての使用は違法であり乱用とされるので、依存のみで乱用でないものはないことになろう。

### 3. 薬物依存の成因にからむ諸因子

従来多くの論者の主張するように、第 1 に薬物自体の依存性が問題になるが、これについてはおのおのの薬物について述べられている。ただし最近は一様に多種使用 multiple use の傾向が強くなっている。第 2 に依存者の心理特性であり、パーソナリティ要因もこれに含まれる。第 3 は社会環境要因であり、これはおもに乱用問題との関連が考慮されねばならない。

このうち第 1 要因についてはここでは省略する。

## a. 依存・乱用の心理的要因

薬物依存の発生には依存性薬物が不可欠ではあるが、この薬物に対する強い要求、抑制減退によってあらゆる困難を排して薬物依存への欲求を満たそうとする。そこで最初に“心理的または精神的依存”の本態を明らかにすることが要望される。精神依存の形成はヒトでは複雑だが、サルでは薬物自主管理 self administration 行動としてレバー押しが始まれば足りるとされている。しかしサルではそれ以前から留置カテーテルがつけられ、スイッチを押すという単純な行動だけで薬物が注入される（この点は柳田によって詳しく述べられる）。人間では薬物が体内にはいるまでに多くの行動が必要であり、場合によっては法的統制という制約を犯して入手し服用せねばならない。そのための強化条件として、一つは薬物のもつ特性への感度があり、ここでは特に多幸 euphoria が問題になる。この多幸について Kolf, L. は、受身的多幸 negative euphoria と積極的多幸 positive euphoria に分けたが、たとえば 1966 年に厚生省が調査した 1,234 名の麻薬乱用・依存者について、苦痛を減らすためとするものが 48.4% あったがこれはいわば受身的多幸を求めるものであり、好奇心からとするものが 31.4% あったがこれはいわば積極的多幸を求めるものとなる。barbiturate にももちろん多幸作用があり、大麻、覚醒剤、有機溶剤にも強いが、LSD-25 に多幸作用がないことと精神依存が弱いことは大いに関係があると思われる。また麻薬依存・乱用のなかでも非医療麻薬のヘロイン依存・乱用者では苦痛をやわらげるためとするものが 10.6% にすぎず、医療麻薬（モルヒネ類）の依存・乱用者は全部が苦痛をやわらげるためとしていることも興味深い。

よく問題とされるのは薬物依存・乱用者のパーソナリティ特性であるが、およそ依存者全体に共通するパーソナリティ特性はないといってよい。しばしば意志薄弱が問題にされるが薬物乱用のない非行少年と薬物乱用のある非行少年でその比率には差が認められない。Rorschach テスト、その他のパーソナリティテストによって出された結果も依存・乱用者に特有とはいえない。Bejerot, N. は、フェンメトラジン依存者について、① consciously established iatrogenic drug dependence, ② unconsciously established iatrogenic drug dependence, ③ auto-established drug dependence, ④ epidemic drug dependence, ⑤ endemic drug dependence に分け、その他西園、石川らもおのおの独自の類型をあげているが、著者らはパーソナリティ特性ではなく薬物乱用・依存という行動型について分類した。つまり苦痛軽減が動機となっているものを neurotic type とし、流行的で好奇心による若い乱用者の群を anomic type とし、個人で使用し逃避的・耽溺的・非社会的な依存者を asocial type とよんだ。この混合型もあるが、このなかでパーソナリティとの関連の少ないのが anomic type であった。この点、WHO の“青年と薬物”に関する研究グループの報告では次の特徴をあげている。<sup>3)</sup>

① 薬物の効果への好奇心の満足、② 帰属感を得、他人から受け入れられているという感じを得る、③ 独立を表現し、ときに敵意の表現、④ 快適で新しく、スリルのある危険な経験をする、⑤ “理解”や“創造性”を増す、⑥ 緊張をゆるめるといふ自由な感じを求める、⑦ なにもものかからの逃避。

いずれにせよ「薬物と薬物使用者の間の相互反応と薬物使用者と環境との相互反応についての薬理学的関係の知識が、薬物依存の理解に重要である」と WHO 報告書は述べている。それには“性格障害の現われとして”、“青少年非行の現われとして”、“精神的困難、身体的困難、薬への過大な期待”、“あるサブカルチャーに受け入れられるため”、“持続的な代謝障害”、“世間的な価値基準への叛逆”、“条件反応や学習行動として”などが基本的原因としてあげられるが、これらは薬物使用に特有のものではなく、ほかの行動のパターンとも関係がある。

具体的に“薬物と薬物使用者との薬理的相互反応”の例をあげると、著者らの調査した全国の事例で、411例の薬物依存者についてみると、メサカロン methaqualone は21～25歳がピークで、若い層によって選ばれており、これに比べてメプロバメート meprobamate では31～35歳がピークで10年高くなっており、クロールジアゼポキサイド chlordiazepoxide では41～45歳がピークでさらに10年ずれている。また性別で見るとメサカロンでは男3対女1、メプロバメートでは男性が女性よりもわずかに多く、クロールジアゼポキサイドでは男2対女1であった。しかしこれは精神病院に入院した薬物依存者についてであって、実際に人口内にいる薬物依存者ではないが行動上または医学的に入院を必要とした薬物依存者については以上の傾向がみられ、薬物と薬物依存者のあいだの薬理的相互関係を示すものと考えられる。また、精神病院に入院した理由についてみても、メサカロンのおもな理由が暴力的行為にあったのに対して、メプロバメートとクロールジアゼポキサイドでは禁断症状、神経症的症状、自殺企図などで大きな違いがみられた。いいかえるとメサカロンでは行動上の問題による薬物乱用の事例が多く、メプロバメートとクロールジアゼポキサイドでは精神・身体依存を含む薬物依存によるものが多かったことになる。

以上をまとめると、メサカロンは若年の男子に乱用されアノミー型に多く、メプロバメートとクロールジアゼポキサイドは中年の男女に依存され神経症型と非社会型に多かったという“薬物と薬物使用者の相互反応”があったことになる。

#### b. 依存・乱用の社会環境要因

前記の WHO 報告 (1973) は薬物依存・乱用の生ずる要因として次の点をあげている。

(1) 入手可能性： ある地域での依存性薬物入手の可能性で、入手困難なほど使用されない。コカ葉やカート khat は特定の地域でしか入手できない。しかし依存性薬物ができるのにまったく使わないか、あまり大量用いられないこともある。

(2) 社会的受容： 特定の文化の多くの人が薬物使用を受け入れていること、マスコミの影響、特に広告のタイプによる。それが会社や個人の利益のみならず税金とも関係する。

(3) 移動性： マスコミや交通の広がりや速度が増大すると世界の一部で使われた薬物が遠方にまで広がる。人間の移動が広がると親や知人の統制ができなくなる。また依存性薬物がある場所に若い旅行者によって運ばれる。

(4) 仲間集団： ことに青少年では友人のない青少年が仲間の一人にしてもらうため薬物乱用に傾きやすい。男子では同年の男子同士、女子ではいくぶん年上のボーイフレンドなどから薬を受け取ることが多い。この仲間を通じて“おもしろい”薬が紹介され仲間が支えてくれるが、薬をやめようとするとき圧力がかかってくる。

(5) “pusher”： 普通 pusher とは利益を得るためかほかの理由で新しい薬の常用者を得ようとするものをいうが、多くの依存性薬物はわずかの費用か無料で友人仲間に渡している。薬物が少なく高価だとうはいかないが、大麻などでは分けあうことが仲間の大切なおきてになっている。しかし、拒否するものにまで push することはまれである。

(6) 情報源と影響： 薬物使用の適否を決めるマスメディアによる決定はきわめて不確実である。

(7) 家族： 親の有無と依存性との関係ははっきりしていない。Robins, L. N. は都市の男性黒人について

薬物使用の可能性に差はない（父親のあるものが51%，ないものが49%）が、大麻以外の薬物使用の危険は父親のないものに高かったとしている。すなわち、ヘロインでは父親のない人口のうちの17%，ある人口の5%，アンフェタミンでは前者が20%，後者が11%，barbiturateでは18%対9%だったという。

その他、前述の年齢と薬物の関係も社会的要因と絡んでおり、WHO報告では思春期前期のものが煙草、アルコール、有機溶剤、大麻を選び、思春期以後になるとアンフェタミン、コカイン、barbiturate、麻薬類を選ぶようになる。世界中でコカインやアヘンを早期に使うことはまれである。この傾向からWHOは、青年は“刺激に近づこう”とし、成人は“刺激から遠ざかろう”として薬物を用いるのだとしている。

また、社会がある薬物を使用することに対して、これをどう受けとるかという点が薬物乱用（または不当な使用 maladjustive use）か否かを定める大きな要因になる。それには、①なにゆえ人々がその薬を用いるのか、②薬物使用の直接効果と遅れた効果、③社会一般の価値体系のあり方などが関連する。ことに価値体系について、①物質所有、精神的・文化的・伝統的信仰と経験、②個人の権利と義務、社会の権利と義務について、どちらを重んずるか、③行為の善悪の判断、④人生自体の意義と価値が影響するとされる。これらが背景となって、①薬物使用者の性格、②個人の心身の障害、③社会文化的圧力の如何によって、ある行為が乱用または不当な使用であると決められるのである。したがって薬物依存度は軽度であっても、この社会的評価によって薬物乱用度が高度であるとされればその薬物使用者は事例とされ、病人または異常者とされるのである。ことにマイノリティ群（または外国人）とされる非医療使用者は“彼ら”とよばれ差別されるが、その大部分が社会経済的に低い階層である。この差別的態度から処罰という反応が生じ、治療という反応にならないのだとしている。

#### ま と め

以上、薬物依存の概念をめぐる精神医学の立場から問題点を指摘した。一貫していえることは、薬物依存は主として医学的概念であり薬物乱用は社会的概念であって、両者は次元を異にする概念だということである。両者が併存することはありえてもその評価基準を異にし、これを混同するところに薬物中毒という依存の結果としての概念が使用されてきた。薬物嗜癖という概念も依存に比べてあいまいであり、習慣という言葉とともにやがて廃されるべきであるとされている。

薬物依存のうち、身体依存については臨床的（特に barbiturate の禁断時脳波検査）にも実験的にも医学的に立証する根拠が明らかにされている。この際、同型の薬物投与によって禁断症状が消失することもその根拠となる。このうち、禁断痙攣と禁断せん妄の2症状が最も明快な禁断症状とされている。この際、アルコール禁断ではいわゆるアルコール振戦せん妄やアルコールてんかんとの違いが議論されているが、薬物依存の際の禁断はより明快である。また、フラッシュ・バック条件づけについては、最近多くの論者が注目しており、これも広義の薬物依存に入れられるべきであろう。

身体依存に比べ精神依存の実証性は低く、いくつかの試みがレキシントンの国立麻薬センターなどで試みられてはいるが、確たるものはなく臨床的経験、特に経過やパーソナリティ、症状の程度などと、実験では自主管理即精神依存とするか、ないしはオペラント条件づけから説明する。ここで問題になるのは、身体依存はないが精神依存のある薬物の扱いである。精神依存も広義に広げて解釈すれば、ビタミン剤や胃腸薬のように本来依存性のない薬物への精神依存も含まれようが、ここでは一般に依存性薬物に限って用いるべき

である。身体依存がなく精神依存のみの薬物が問題になるのは、身体的禁断症状はなくても長期大量使用によって脳、その他の器官に器質的障害をもたらすこと（特に覚醒剤）と、その急性症状が激しい興奮や幻覚・妄想などを生ずること（大麻、LSD-25、コカイン、有機溶剤など）による。ここに薬物乱用との混同が起こるのであって、精神医学的評価は薬物を強迫的に使用するという依存に重点がおかれ、その結果としての器質的変化と行動上の問題との両者の評価は、別な評価として取り上げなければ概念の混乱が起こる。

具体的には身体依存と精神依存の程度を段階づけて、そのおのおのの程度を表わし、症状の程度、器質障害の程度をこれに加え依存度を示すことになる。症状の程度が精神病的か否か、器質的か機能的か、その経過も大切なめやすになる。このような多元的評価によってのみ薬物依存度がある程度評価できるのであって、一元的な独断は避けなければならない。この薬物依存度は依存者の依存度であって、いわゆる薬物の依存度ではない。この点も方法論的に区別すべきである。そして薬物依存の治療の主体はこの依存にあり、入・退院の可否もここに基つかねば混乱が生ずる。依存の結果生じた中毒症状も治療の対象であるが、これは依存自体の治療とは異なる次元に属する。

薬物乱用と評価される根拠は薬物使用者自身または他人に対して薬物使用が何らかの影響を及ぼし、それがいかに評価されるかにかかっている。法律違反はもちろん乱用とされるが、周囲のもの、その属する社会の評価が根底にある。薬物使用が他の犯罪の一因になっていればやはり乱用とされるが、両者が無関係に併存している場合は乱用とはいえない。ヘロインもかつてはメサドン methadone のようにモルヒネ、アヘンに対する置きかえ薬の役割を演じた英雄（ヒーロー）であったが、現在では非医療薬の代表となり、この使用はすべて乱用とされるに至った。LSD-25 は身体依存がないが精神依存があるとされ、かつてアルコール依存者の治療に用いられたが、WHO も日本もこれを治療と認めず、非医療薬とし法的規制を行なったので使用はすべて乱用とされる。覚醒剤アンフェタミンは、アメリカではナルコレプシー、肥満症、過動児 hyperkinetic child には特定期間医療用とするが、その他は非医療で乱用であり、日本では許可を得た医師のみがある期間ナルコレプシーのみについて使用を認められ、ほかは非医療で乱用とされる。WHO の依存性薬物の国際規制で、麻薬は別格とし、LSD その他の幻覚剤を A 級、アンフェタミンなどの覚醒剤を B 級として統制し、barbiturate や穏和安定剤を C 級として C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub> の段階を設けたのは以上の点からである。日本では C 級依存性薬物について、睡眠剤は劇毒薬扱いとし、穏和安定剤は要指示薬（医師の指示を必要とする）としているが、麻薬、覚醒剤、幻覚剤、大麻に比べてその薬局での取り締まりははつきりしないところがある。また、臨時措置とはいえ幻覚剤を麻薬取締法に入れている点、大麻の扱いなどは欧米と異なっている。やはり幻覚剤取締法が独立するべきであろう。いずれにせよ法的規制があり、これに違反すれば依存の有無を問わず乱用である。このことはかつて禁酒法を行なったアメリカ、フィンランドを考えれば明らかである。アルコールのように男性の 75%、女性の 25% が使用し、95~99% が正常の社会的飲酒とされている“薬物”では乱用の定義がむずかしい。薬物の場合は依存性があり医療として用いないものは、ヘロインのようにすべての使用が禁止され乱用とされやすいが、身体依存のないものはコカインや大麻のように社会・文化の異なるに従って乱用とされたりされなかったりする。この引き合いに出されるのが煙草であり、身体依存はないが精神依存は強く、身体的に悪影響がある点から、これを禁止しようとする運動が強く起こっている。コカインも大麻ものちに述べられるように長い歴史をもっているが、一部の低所得階層にのみ用いられていた。大麻が今日のように広い階層や民族に広がってきたことから、自己統制をもって使われる大麻の

使用を乱用とするか否かについてアメリカで大きな論争があった。身体依存はないが精神依存の強い大麻を自己統制をもって使用できるものは限られているとする反論があり、今日の薬物乱用の概念の一つの課題と考えてよい。

以上、薬物依存の概念、これと区別されるべき概念としての薬物乱用について述べたが、その薬理学的意義については「薬理学的立場から」の項 (p. 11) に詳しく述べられる。

(加藤正明)

## 文 献

- 1) Gebattel, V. E. Freiherr von : Prolegomena einer medizinischen Anthropologie. Berlin (1953)
- 2) Seevers, M. H. : Drug dependence vis-à-vis Drug abuse. In : Drug Abuse, Proceedings of the International Conference (ed. by Zarafonitis, C. J. D.). Lea & Febiger, Philadelphia (1972)
- 3) WHO : Youth and Drugs. Report of a WHO Study Group. Wld. Heth. Org. Rep., Ser. 501 (1973)
- 4) WHO : Tech. Rep. Ser. No. 287, p. 4~6 (1964)
- 5) WHO : Tech. Rep. Ser. No. 312, p. 7 (1965)
- 6) WHO : Tech. Rep. Ser. No. 407, p. 6 (section 1.1) (1969)
- 7) WHO : Tech. Rep. Ser. No. 460 (1970)
- 8) WHO : Draft Glossary, August 1972 (mimeograph).

“a state, psychic and sometimes also physical, resulting from taking a drug, characterized by behavioural and other responses that always include a compulsion to take the drug on a continuous or periodic basis in order to experience its psychic effects, and sometimes to avoid the discomfort of its absence. Tolerance may or may not be present. A person may be dependent on more than one drug.

This category is intended for patients who are addicted to or dependent on drugs other than alcohol, tobacco and caffeine-containing drinks.”

## B. 薬理学的立場から

1701年、ロンドンの内科医 Jones は「阿片の神秘」と題する著書の中で、「阿片長期連用後突然の中止によっておこる変化」として、いわゆる禁断症状について述べている。<sup>13)</sup>

これはアヘン中毒が医学的見地から扱われた最も古い文献の一つである。しかし、当時はまだアヘンの連用がそれほど害があるものとは誰も考えておらず、せいぜいアルコールの大量摂取と同程度の感心しない行為と受けとられたにすぎなかった。麻薬問題が世界各国の関心事となったのは19世紀にはいつてからで、中国におけるアヘン輸入禁止令で幕をあけたこの世紀は、アヘンからのモルヒネの抽出の成功、注射技術の発明、アヘン戦争、南北戦争や鉄道工事によるアメリカでの麻薬中毒者の急増などによって1890年代には先進諸国間で麻薬中毒を有害とする考えが大勢を占めるに至った。その結果、1912年オランダのヘーグで Hague Convention が開かれ、麻薬の移動に関する国際協定が結ばれた。これに基づいて、アメリカでは1914年 Harrison Narcotic Act が、日本では1919年“モルヒネ・コカインの取締に関する件”の内務省令が施行された。しかし、麻薬が有害とされ、その取り締まり対策が進められた背景には第1に経済的理由、第2に社会的理由があり、医学的理由はきわめて希薄であったといえる。したがって、比較的最近まで麻薬中毒などの問題は医学上の問題としてではなく、もっぱら社会的あるいは行政の問題として取り扱われてきた。たとえば、麻薬という言葉はそのなかにコカインが含まれたとき以来薬理学的意味を失って行政用語と化し、医学は一步後退した。また、麻薬中毒や慢性アルコール中毒は特定的人格欠陥者が陥る不埒な行為として罪悪視され、社会的善悪を越えた医学の問題としてその見地から究明されることが比較的少なかった。そして、これらの用語は法律が先行して、医学的には正体不明のままに医学が診断基準の設立を余儀なくされた用語といえることができる。そこで WHO では、より医学的配慮を加えた統一用語として1956年、習慣 habituation および嗜癖または耽溺 addiction なる用語を厳密に定義したが、しかしこれらの定義には医学的表現と社会的危険度が混在したため、用語の適用に際して各種の困難が生じた。そこで WHO は1964年により記述的な用語として“薬物依存 drug dependence”という用語を採用し、前述の習慣および嗜癖などの用語を全部撤回するに至ったのである。

### 1. 薬物依存の概念

薬物依存という用語は、薬理学の領域で Seevers や Eddy らによって古くから用いられてきた身体依存 physical dependence <sup>4,15,21)</sup> という言葉の概念を単に身体現象にとどまらず、精神現象にまで拡大して適用させた結果生まれてきた用語である。薬物依存の定義は必ずしも明確には確立されていないが、1969年の WHO の Technical Report <sup>27)</sup> をもとに「生体と薬物の相互作用の結果生じた生体の精神的もしくは精神的・身体的状態をさし、薬物の作用を反復体験するため、また、ときに禁断による苦痛から逃れるため、薬物を絶えず衝動的に求める行為あるいは反応によって特徴づけられる」と定義するのが妥当と思われる。依存という言葉は生物学的あるいは心理学的用語として薬物依存以外にもいろいろな現象に使用されているが、薬物依存という

言葉には単に薬物に対する依存ではなく薬物の薬理学的作用に対する依存という意味が約束されている。したがって、甘味料あるいは香料に対する心理的依存などは薬物依存の範疇には含まれず、また一般に薬物とはよばれていないアルコールや幻覚発現物質あるいは有機溶剤なども、その薬理作用に対する依存がみられる場合には薬物依存の範疇に含む。定義にみられるとおり薬物依存とは、ある一定の薬理作用をもつ化学物質が関与する生体の特定の状態であって、従来麻薬などの慢性中毒では生体の状態として身体的な面、すなわち身体依存の有無が重視されたが、上述の定義では精神的状態に重点が置かれ、身体依存は必須条件とはされなくなった点が注目される。そうしてその精神的状態は薬物を求め、あるいは作用の体験にふけるという特有の行動によって示されると考え、これを精神依存 *psychic dependence* (あるいは *psychological dependence*) とよんでいる。したがって、このような精神的状態が正常であるか異常であるか、あるいはその行動が社会的に容認されるものであるか否かという判断はこの定義にはまったく含まれておらず、単に状態の記述にとどまっている。この点が薬物慢性中毒や嗜癖などという用語と考えのまったく異なる点で、薬物依存という概念が難解であるとか、臨床医学的あるいは行政的な立場から具体性に欠けているとの批判があるのもこのような相違による。

## 2. 薬物依存関連用語

薬物依存の関連用語としては、耐性 *tolerance*、交差耐性 *cross tolerance*、(薬物)依存性 *dependence liability*、交差身体依存性 *cross physical dependence liability*、禁断症状 *abstinence syndrome*、薬物探索行動 *drug-seeking behavior*、強化効果 *reinforcing effects*、自己投与あるいは自発的摂取 *self-administration*、*self-medication* などあげられる。英語の *withdrawal sign* に相当する適訳語はいまのところみあたらない。

“耐性”は薬理学的用語で、薬物の反復投与により薬物効果の効力が次第に減弱し、あるいは初期と同じ効力を得るには用量を増さなければならない現象をいう。投与開始後 24 時間以内に耐性がみられる場合に特に“急性耐性 *acute tolerance*”あるいは“タヒフィラキシー *tachyphylaxis*”とよぶ。“交差耐性”は、ある薬物によって形成された耐性がはじめて用いるほかの薬物に対してもみられる現象で、モルヒネと他の多くの麻薬性鎮痛薬、あるいはアルコールと多くの鎮静睡眠薬とのあいだにこのような現象が認められる。

“(薬物)依存性”は依存を形成する薬物の薬理学的性状を意味し、身体依存および精神依存を形成する性状をそれぞれ“身体依存性”および“精神依存性”と区別してよぶことがある。

“交差身体依存性”は交差耐性と同様の現象で、ある薬物によって形成された身体依存を他の薬物が支持する現象で、既述の交差耐性を示す薬物間には交差身体依存性が認められる。

“禁断症状”はある薬物に身体依存が形成されているときそれを切らすと発現する一定の病的症状で、以前はこれが薬物慢性中毒の指標とされていた。しかし、すでにふれたとおり、禁断症状は身体依存の指標であって慢性中毒の指標としてはその一部でしかない。この禁断症状は薬物の反復投与あるいは反復摂取が一定時間以上中断された場合、すなわち自然休薬 *natural withdrawal* によって起こる場合と、反復投与あるいは反復摂取期間中に拮抗薬を用いることにより薬物の作用が一時的に減弱あるいは遮断されて起こる場合、すなわち“禁断症状誘発 *precipitation of abstinence syndrome*”による場合とがある。モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬に由来する禁断症状は上記の両方法によって起こすことができ、誘発の拮抗薬としてはかつてはナルフィン *nalorphine* やレバロルフアン *levallorphan* が、最近ではナロキソン *naloxone* が用いられている。し

かし、アルコールや鎮静睡眠薬に由来する禁断症状の発現には、現在のところナロルフィンなどに相当する特異的拮抗薬は見出されておらず、もっぱら自然禁断によっている。

“薬物探索行動”は薬物を入手し摂取するための一連の行動で、ヒトにも動物にも共通して用いられる用語である。しかしヒトと動物とでは表面上の行動は必ずしも類似せず、ヒトでは薬物購入のための資金を手に入れる行動から仮病によって医師を騙し麻薬を投与してもらう行為まで幅広い薬物探索行動がありうるが、動物ではたいていの場合が実験条件として要求された一定の行動をさす。

強化効果とは薬物の行動薬理的性状をさし、ある薬物の摂取体験がその薬物の作用のゆえにヒトや動物にその薬物に対する探索行動を惹き起こす行動的效果をいう。薬物の精神依存性の強さは、おもにこの強化効果によって支配されると考えられ、Wiklerは精神依存性と強化効果を同義語として扱い、さらにその考えを普遍化して精神依存という用語は不要であるときえ<sup>24)</sup>いっている。しかし強化効果が精神依存性を現わす十分条件であるか否かいまだはっきりした結論は得られていない。

### 3. 嗜癖と習慣

薬物依存の概念の変遷を示す重要な用語として嗜癖(耽溺) addiction と習慣 habituation についてふれなければならない。この二つの用語はかつては厳密な定義なしに慣習的に使用されていたが、依存性薬物の危険度を分類する目的で1957年WHOのExpert Committeeによって表1のような定義が下<sup>25)</sup>された。両者の基本的相違は身体依存の有無にあり、この定義では薬物依存の状態と社会的危険性の大小が同時に一元的に規定<sup>20)</sup>されている。しかし、コカインは身体依存を形成しないこと、および法律的にも実質的にも“習慣”<sup>12, 18, 23)</sup>ではなく“嗜癖”に属すべきものと考えられることから、この定義には斯界の権威からの批判が強く、ついに7年後の1964年にこの定義は撤回されて既述の薬物依存という用語が正式な学術用語として採用された<sup>26)</sup>のである。

表1 嗜癖および習慣の定義 (WHO: Tech. Rep. Ser. 116, 1957)

	嗜癖または耽溺 addiction	習慣 habituation
状態	周期的あるいは慢性の薬物反復摂取による中毒症状	薬物の反復摂取によって起こる状態
特徴	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 薬物をあらゆる手段によって入手し摂取しつづけることへの自制できない衝動的欲求あり</li> <li>2. 用量増加の傾向著明</li> <li>3. 薬物作用に対して精神的および身体的な依存あり</li> <li>4. 個人と社会に対する弊害あり</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 薬物がもたらす充足感のためそれを摂取したいという欲求あり、ただしこの欲求は衝動的ではない</li> <li>2. 用量増加の傾向軽度またはなし</li> <li>3. ある程度の精神依存あるも身体依存なく禁断症状認められず</li> <li>4. もし弊害あっても個人に限局</li> </ol>

### 4. 薬物乱用および誤用

薬物依存が生体の状態を示す言葉であるのに対し、そのような状態を生みあるいは維持するための薬物摂取行動は社会的見地から薬物乱用 drug abuse とよばれている。この定義はWHOの解釈によれば「医学的常識<sup>27)</sup>を故意に逸脱した用途あるいは用法のもとに薬物を大量摂取する行為」とされている。ここでは薬物が本来の目的を離れて用いられること、用法あるいは用量が常識はずれであること、および自発的であること、

の三つが要点となっており“社会的に好ましくない行為”という考えがもとになっている。しかし薬物乱用という言葉は必要以上に大量のビタミン剤を自発的に摂取する行為とか、あるいは医師が何種類もの薬剤を不必要に大量に与える行為をさすときにもしばしば用いられ、純粋な学術用語として既述の定義に使用を限局することは非常に困難であると思われる。

乱用と類似の言葉に誤用 misuse がある。誤用は故意に逸脱するのではなく、誤って逸脱した場合をいい、乱用に比較すると任意性に乏しいと考えられる。しかし乱用も誤用も薬物摂取行動を評する社会的見方の問題で実際のケースに遭遇するといずれとも判定しかねる場合が少なくない。したがってこのような記述性に欠ける用語は使用すべきではないとして、1973年3月に発行されたアメリカの大麻および薬物乱用に関する大統領の第二次報告書の中では単に薬物使用 drug-use という言葉が用いられている。

## 5. 薬物依存の発現機序

### a. 精神依存

既述のとおり、薬物依存の本態は身体的な現象よりも精神的な現象のほうが基本と考えられるようになった。そうして精神依存の発現機序の説明には実験的行動科学を基礎にした精神薬理学的な考え方が導入されている。<sup>19)</sup> すなわち、精神依存発現の最初の動機は生体がある薬物を摂取した初期体験にあるという。そうして薬物摂取体験の帰結がさらにその薬物を反復摂取したいという欲求をもたらした場合に精神依存形成の第1の条件が成立する。ここでは薬物摂取体験の結果を生体が報酬として感受し、その薬物を探索しあるいは摂取する行動が強化されたことになる。これは空腹な動物をスイッチが取り付けられた実験箱に入れ、動物がスイッチを押すたびに少量の餌が自動的に与えられるようにすると、スイッチ押し行動すなわち食餌探索行動が頻回にみられるようになるという条件学習行動と類似の行動と考えられ、餌の代わりに薬物が強化因子となっているとみなされる。薬物探索行動の強化をもたらす条件には薬物側と生体側の二つがある。薬物側の条件としては薬物の種類、用量および用法がある。薬物の種類は薬理作用に直接関係するという意味で最も重要な条件である。すべての薬物が強化因子となるとは限らず、それはある種の薬物に限られている。現在知られている依存性薬物の代表的なものには、アヘンアルカロイド類、ペチジン pethidine, barbiturate, ベンゾジアゼピン benzodiazepine 類、アルコール、コカイン、アンフェタミン amphetamine 類、テトラヒドロカンナビノール tetrahydrocannabinol 類、トルエンなどの有機溶剤および LSD-25 などの幻覚薬がある。

今日の進歩の段階では、薬物の強化効果は他の薬理作用から予測することはむずかしく、強化効果そのものを<sup>30)</sup>実験的に調べる以外に方法はないとされている。

依存性薬物を摂取したからといって、必ずしも精神依存が形成されるわけではなく、用量と用法も重要な条件である。薬理作用が発現されない程度の少量では乳糖もしくは生理食塩水と変わりなく強化効果が期待できないのは明らかである。といって苦悶状態に陥るほどの大量では不快な効果が強く、やはり強化効果は期待できない。したがって強化効果の発現には摂取の初期体験の際適量が用いられる必要がある。用量とともに用法も強化効果の強さに著しい影響を及ぼす。一般には、即効性の投薬経路によって摂取されるとき依存性薬物は最も強い強化効果を発現する。すなわち、静脈内注射あるいは吸入が可能な薬物ではその経路により摂取された場合のほうが経口などの場合よりはるかに強い強化効果を示す。アヘン、ヘロイン、ヒロポン、有機溶剤などの乱用はこのような用法によって人口に膾炙した。薬物によっては経口的摂取でもある程

度の強さの強化がみられ、**事実、睡眠薬、精神安定薬、アルコールなどの乱用はこの経路による**。しかしこれらの薬物でも静脈内摂取のほうが強化効果は強まる。用量および用法と強化効果の強さに関する上記の各種の知見は動物実験によってもその事実が立証されている<sup>3,14,28)</sup>。

生体側の条件としては薬物の作用を報酬効果として感受する身体的および精神的薬物感受性を支配する要因があり、遺伝的素質、過去の発育環境および現在環境に分けられる。たとえば、アヘンアルカロイドで悪心・嘔吐が、また少量のアルコールで動悸、頭痛が強く現われる体質は遺伝的なものと考えられ、このような人にとってはこれら薬物の作用は報酬効果よりむしろ罰効果として感受される。また薬物アレルギーを起こす体質の人ではその種の薬物の摂取が強化されることは少なく、この場合は遺伝的素質と感作という過去の発育環境の組み合わせがそのような体質を生んだと考えられる。精神的要因については著者の専門ではなく、p. 3「薬物依存の概念——臨床的立場から」を参照されたいと思うが、一般に性格とか特定の精神状態が薬物感受性に著しい影響を及ぼすと考えられている。たとえば薬物摂取が劣等感や不安感の解消に、あるいは困難な境遇からの逃避に、また、仲間に自分を認めてもらうために行なわれる場合などは特定の性格や精神状態を条件として薬物の摂取が報酬効果を発現するといえる。しかるに性格は遺伝的素質と過去の発育環境の組み合わせによって形成され、また、性格が現在の環境と結合して一定の精神状態が生み出されると考えられる。薬物乱用にはマリワナやシンナーなどにみられるように流行性が強いが、このような社会的背景も現在環境として報酬効果を増強しているとみられる。このような場合を社会的強化 social reinforcement と称し、多くの薬物依存の場合、薬物強化に至る経過のなかに、あるいは薬物強化を強める因子として社会的強化が複雑に絡んでいる。Wikler はさらに報酬効果の内容を能動快感 active pleasure と受動快感 passive pleasure に分けて考察した。

前者は薬物摂取の効果が直接快感を起こす場合すなわち薬物の陶醉作用が強く現われる場合をさし、後者は現在ある身体的・精神的苦痛が薬物によって軽減され消失されるための快適状態をいう。強化は行動的事実として観察され、また強化の帰結をもたらす薬物摂取効果を報酬効果とするという約束は記述的なものとして扱うことができるが、現在のところそれが能動快感によるか受動快感によるかを識別する自然科学的方法はないので、この Wikler の考察は推測にとどまらざるをえない。しかし、一般にコカインやアンフェタミンなどの乱用が能動快感、アルコールやトランキライザーなどの乱用が受動快感による場合が多いと考えられ、またアルコールの能動快感を求める飲酒習慣は自制ある飲酒者に、受動快感を求める飲酒は自制の失われた飲酒者に多いという臨床的考察も可能であり、報酬効果をもたらす快感の内容を能動と受動に分けて考えることは精神依存の成因を考察するうえに有用と思われる。

サルに依存性薬物を摂取させると絶えず薬物を求め摂取し、強い欲求を示すものがきわめて高率にみられる。しかしヒトでは依存性薬物の摂取体験が必ずしも高頻度の反復摂取を招くとは限らず、むしろそうなる場合のほうが少ないといえる。その理由として、両者のあいだに既述の投薬条件や生体側条件の相違が考えられるが、さらにヒトでは薬に溺れることによって生ずる種々の障害の予測が薬物への欲求を抑制し、その結果、薬物探索行動や反復摂取が自制されていると考えられる。自制の程度は薬物の社会的許容度によって異なり、嗜好品では他人に迷惑を及ぼし、あるいは健康を害すことのない程度、睡眠薬、精神安定薬などは医師の指示による程度、麻薬や覚醒剤には自分からはまったく手を触れない、というのが常識的な自制の線とされている。

ここで問題になるのが自制された薬物摂取と精神依存の関係である。たとえば薬物への比較的強い欲求があるが、摂取した場合の社会的罰を恐れて一応は自制しているという状態、あるいは禁酒することが望ましい健康上の理由があるのに少量ではあるが飲まずにいられないという状態を強弱は別として精神依存があるとみなすべきかどうかという問題がある。厳密に言えば“衝動的に求める行為、あるいは(薬物にふける)反応によって特徴づけられる精神的状態”には該当しないので精神依存ではないと解釈できよう。

しかし、薬物依存の定義は典型的なものを示したものであり、上記のような状態は精神依存形成の初期段階にあり、ここで止まる場合もあれば、さらに進行する場合もあるとするアルコール中毒に関する Jellinek<sup>9)</sup>らの考えからすれば軽度の精神依存があるといえる。

いずれの見方をとるか議論の多いところであるが薬物依存は零から典型までの連続的変化であるという基本概念からすれば後者の見方が妥当と思われる。ただし、この段階では精神依存を行動的事実として捉えることはむずかしく判定は一般に困難であろう。

## b. 耐性

薬物を反復摂取すると耐性が生ずる。耐性の形成には1週～数か月間を要するが、その速度と強さは薬物の種類および投薬条件によって決まる。現在知られている薬物のなかで耐性形成が最も著明にみられる薬物はモルヒネなどのアヘンアルカロイド性鎮痛薬、次いでペチジンなどの合成麻薬性鎮痛薬、それからペンタバルビタール pentobarbital などの短時間作用持続性の barbiturate 類がある。その他の barbiturate 類、アルコール、ベンゾジアゼピン系精神安定睡眠薬、大麻有効成分のテトラヒドロカンナビノール類、LSD-25、アンフェタミン類および有機溶剤などでも耐性がみられる。作用持続時間がきわめて短いニコチンなどでは数分ないし十数分後に再投与するとすでに効果の減弱がみられる。耐性はその発現機序から代謝耐性 metabolic tolerance、組織耐性 tissue tolerance および行動耐性 behavioral tolerance の三つに分類される。代謝耐性は薬物代謝の促進あるいは薬物不活性化の増大などにより活性物質そのものが減少する結果、効果の減弱がみられる現象である。組織耐性とは活性物質の存在には変動ないが受容細胞の薬物感受性が低下する場合をいい、行動耐性とは活性物質の存在および受容細胞の感受性には変化なく、薬物の効果は初期と同程度の強さに発現されているが、その状態に対する行動的適応が現われる結果外見上は効果の減弱として観察される場合をいう。

代謝耐性の発現機序はアルコールや barbiturate などについてこれらの薬物を反復投与すると肝ミクロソームの薬物代謝酵素活性が増大することが知られており、一般に代謝酵素の誘導 induction が主役を演じていると考えられている。しかしこのほかに薬物が蛋白と結合して不活性化される割合が増加する現象、あるいは単に薬物の体外排泄機能が増大することなども代謝耐性の発現機序の一つと考えられている。しかし代謝耐性による耐性の形成は著明なものではなく、初期用量の数倍ないし数十倍を必要とするような耐性の形成はこの機序からはとうてい説明できない。そこで顕著な耐性は主として組織耐性によるとされている。組織耐性の発現機序に関してはいくつかの説が提唱されている。組織耐性の一つと考えられている急性耐性もしくはタヒフィラキシーについては、神経節あるいは神経終末から分泌される刺激伝達化学物質の貯蔵の枯渇が本態とされている<sup>1,2)</sup>。一般の組織耐性の発現機序については必ずしも意見が一致していないが、その大部分が身体依存の発現機序と同一と考えている点では共通しているのでこれについては次項で述べる。行動耐性

は代謝また組織耐性という概念に比べると比較的最近いわれた<sup>22)</sup>概念で、既得行動の薬物作用下における再学習と考えられている。この行動耐性を説明するとき著者は好んでアルコール酩酊時の千鳥足を例にあげている。酩酊経験の浅い者では歩行どころか起立さえも困難なほどの身体機能および平衡感覚の障害がありながら、同じ酩酊度で歩行が可能なのは酩酊状態における歩行行動が学習されたにほかならないからである。行動耐性は動物実験で容易に観察できる。

### c. 身体依存

身体依存は薬物と生体の相互作用に関するきわめてユニークな現象で禁断症状を伴うという特徴がある。逆にいえば、投薬を中止して禁断症状が起こるような生体の状態を身体依存と定義することができる。したがって、投薬をつづければ禁断症状は現われないが身体依存は持続して維持され、もし投薬を中止すれば禁断症状の極期以降、症状の寛解に平行して身体依存も解消されていくと考えられている。身体依存を形成する薬物は耐性を形成する薬物に類似するが、さらに範囲は狭くなり、ニコチン、テトラヒドロカンナビノール類、LSD-25 およびアンフェタミン類では身体依存は起こさない。典型的な身体依存はモルヒネおよび barbiturate 類によって起こすことができ、それに由来する禁断症状をそれぞれモルヒネ型および barbiturate 型の禁断症状とよぶことがある。

身体依存の発現に伴って必ず組織耐性がみられることから、両者の発現機序は類似していると考えられている。しかし、耐性のほうが先に現われること、および耐性の場合には投薬を中断しても病的症状が現われないが身体依存では禁断症状がみられることから、身体依存は組織耐性がさらに進行したものとみなす人が多い。このような観点に立って両者に共通した発現機序の説明が試みられている。このうち三つの代表的な説を紹介すると次のとおりである。

#### 1) 二相性作用説 (Seevers, 1962)<sup>16,17)</sup>

Seevers はモルヒネを 1 回投与するとラットには時間のずれをもって抑制と興奮の両相が認められることから、この説を提唱した。

すなわち、まず抑制効果が、次いで興奮効果が現われることを抑制と興奮の相反する作用の相殺による差と考え、それぞれの作用はまず抑制作用が先に発現し、興奮作用は抑制作用が最大になるころから徐々に現われ抑制作用消失後も残ると推測した。そうして、反復投与により興奮作用には蓄積効果が生ずるが抑制作用にはそれがないため、総合効果としては抑制効果が減弱し、耐性がみられると説明した。また反復投与を中止するとこの抑制効果が先に完全に消失して蓄積された興奮作用だけが残るため、それが禁断症状として現われるとした。しかしこの説にはいくつかの反証があげられており、次の二つの説ほど有力ではない。

#### 2) 神経遮断説 (Jaffe & Sharpless, 1968)<sup>3)</sup>

臓器を支配している神経を切断すると刺激伝達物質に対する節後レセプターの感受性が増大することは生理学的によく知られている。同様の機序でモルヒネや barbiturate 類を反復投与すると薬物の作用によって機能的に神経切断の状態に陥り、本来の神経機能は著しく障害されるが、そのうち次第に刺激伝達物質に対する節後レセプターの感受性が増大する結果、薬物の抑制効果が弱まった形となり耐性として観察されるという考えである。また禁断症状の発現は薬物の作用が消失する結果、遮断された神経機能が回復して中枢からの興奮が盛んに伝達されるようになる一方、末梢レセプターの感受性は増大したままなので臓器は過度の

興奮に陥り、それが禁断症状として現われるという考えである。

### 3) redundancy 説 (Martin, 1968)<sup>11)</sup>

刺激過剰説とでも訳されるべきもので、今日最も広く受け入れられている。これは、薬物の作用に敏感な神経節が抑制されつづけるとその神経節が次第に機能的肥大をきたして機能を代償する方向に変化する結果耐性が生じ、また、薬物が消失すると機能的肥大をきたした神経節の働きが過度に陥る結果禁断症状が現われるとする考えである。Jaffe の説も Martin の説も神経機能の抑制に基づく hyperactivity が組織耐性および禁断症状の本態であるとし、必要のなくなった hyperactivity がもとにもどる経過が禁断症状の自然治癒経過であるとする点では一致している。一般に身体依存を形成する薬物は中枢神経系の抑制薬にしか見出されておらず、また禁断症状は抑制とは逆の興奮と解される症状が多いことから、禁断症状を抑制効果の反発現象とする考えは妥当であろう。しかし現在のところ、耐性と身体依存が同一事象の連続的変化であることを証明する実験的根拠は得られていない。

#### d. 精神依存の二次的形成

薬物依存の概念で最も問題になるのは精神と身体との相関であり、学者のなかには精神依存と身体依存を明確に分けることは不可能とする考えもあった。その最大の論拠は、麻薬への欲求は禁断の苦痛に由来するという臨床的考察による。しかし、この考えは半分正しく半分誤りであることが動物実験により次第に明らかにされた。というのは、「精神依存」の項 (p. 14) でも述べたとおり生体が薬物を求める理由は多分に薬物の作用そのものにあり、それは身体依存が形成される以前から存在するということが動物で証明され、また、薬物に対する欲求は身体依存が形成されると増強され、この増強は特に麻薬性鎮痛薬において著明であるということが最近の研究で実証されたからである。この身体依存が形成されると薬物探索行動が強められる現象を Seevers や著者らは精神依存の二次的形成とよんでいる。そうして、二次的形成の発現機序は禁断による苦痛からの逃避あるいはその回避（あらかじめ避けること）にあると考えている。事実、身体依存を形成しないコカインでは二次的形成はみられず、また、身体依存を形成する薬物でもペンタゾシン pentazocine などでは二次的形成はみられない。これはペンタゾシンに由来する禁断症状が激しい苦痛を伴わないことによる。

## 6. 薬物依存とその弊害

薬物依存そのものは医学的あるいは社会的弊害とは無関係であるということはすでに述べたとおりである。しかし、薬物依存はしばしばそのような弊害を生む。

弊害は大別して個人に及ぼす弊害と社会に及ぼす弊害とに分けられる。個人に対する弊害は主として医学的弊害であり、麻薬や睡眠薬による事故死など用量オーバーによる急性中毒、アルコールによる肝障害など薬物の慢性毒性による臓器障害、薬物の作用あるいは禁断症状によって起こる精神的あるいは身体的障害、不潔な注射操作や体力の低下による感染、薬物の作用により感覚・思考・運動が異常をきたす結果起こる外傷などの事故、および薬物摂取体験の結果生ずる精神的後遺症などがあげられる。社会的弊害としては薬物を手に入れるための非行犯罪、薬物の作用に原因する破壊的行動および禁断症状に原因する異常行動が考えられる。薬物を手に入れるための非行犯罪はさらに入手自体が薬物取締法にふれる場合と、それ以外の非行犯罪とがあり、後者が問題である。薬物入手のためには手段を選ばずといった傾向は薬物に対する衝動的欲

求が強いほど強くなると考えられている。そもそも薬物を故意に反復摂取するという行為はその薬物に精神依存の状態にある結果起こることである。したがって上記の大部分の弊害は精神依存がもたらす弊害といふことができ、身体依存による弊害すなわち禁断症状の弊害は比較的少ないことがわかる。しかし薬物によっては身体依存の存在が精神依存の増強に寄与しているので、それによる間接的弊害を過小評価してはならないであろう。

## 7. 依存性薬物の評価

依存性薬物の評価法については別のところで<sup>30)</sup>詳述したのでここではその要点についてのみ述べる。

### a. 方法論

かつて合成麻薬のペチジンが鎮痛薬として登場したとき臨床使用経験から依存性は非常に低いとされた。しかし今日ではペチジンの依存性はモルヒネに勝るとも劣らずと考えられるようになった。この理由は、当時は依存性を議論するのに専ら身体依存にのみ注目し精神依存についての考慮が払われなかったということが一つ、また、依存性が医師が臨床的に使用する範囲内の投薬条件でしか検討されなかったということがもう一つである。特に後者による誤りは今日でも跡を絶たない。もし薬物の使用が常にその範囲に局限されていれば薬物乱用は起こりえずまったく問題はない。

しかし、薬物乱用の定義にも述べたごとく、その範囲を越えるからこそ乱用であり、乱用されるおそれがあればこそ依存性が重要な問題とされるのである。それゆえ、臨床治験で副作用としての依存性の有無を論ずることは、その投薬条件下でもそれがみられるかどうかという意味で意義はあっても、薬物の特性として依存性があるかないかということ調べたことにはならない。多くの臨床医にとっては薬物を処方する立場から依存性が問題とされるが、社会的には乱用される可能性および乱用による個人および社会への弊害ということの予測のほうがはるかに深刻な問題である。したがって投薬条件という点で一般の副作用の評価とは方法論的にきわめて異なっているということが指摘できる。この点が依存性評価の方法論として最も重要な点である。第2の要点は、被検者の薬物に対する嗜好性あるいは満足度が評価の重要な指標とされる点である。おそらく好きな副作用というのは依存性以外にはないであろう。一般に薬物依存性の評価では薬物側条件の検索が重視されているが、実際にはそれを基礎としてその薬物が乱用される可能性（乱用能 abuse potential）および乱用による弊害の予測までが含まれている。

### b. ヒトにおける依存性の評価

薬物依存性の臨床的評価法については<sup>5,6)</sup> Fraser, Haertzen および<sup>7)</sup> Jasinski らが詳述している。評価の基本的方法は、① 検体を麻薬などの各種の薬物を乱用した経験のある被検者に1回投与し、どの種類の標準的薬物に類似薬物の効果を感じるかとか、また、その感じが好きか嫌いかなどの質問に答えさせる方法、② モルヒネに軽度の身体依存を起こさせた後に検体とすり代えて禁断症状の発現の有無をみる方法、③ 検体を反復投与してその間の被検者の薬物に対する好き嫌いを問い、あるいは drop out を記録し、また禁断試験により禁断症状の発現状態およびその際の検体摂取の欲求の強弱を調べる方法、の3通りが用いられている。被検者の数が限られているので、もし①により標準薬との類似性が非常に高ければ、それだけで試験を中

止することもありうる。わが国では、いわゆる薬物乱用のベテランというのは、すくなくとも被検者として選べる範囲内ではきわめて少なく、また倫理的制約が厳しいためヒトでの薬物依存の実験的形成という方法はおよそ考えられないといってよいであろう。したがって、わが国では治験試行のなかで依存性に関する観察を進めなければならず、依存性のきわめて顕著な薬物の場合しか異常はみられないということもやむをえないと思われる。

### c. 動物における依存性の評価

今日、薬物依存性は動物実験によって多角的な評価が可能になった。その概要については著者の最近の論文を参照されたい。<sup>29)</sup> また、その具体的手技については別のところで詳述した。<sup>30)</sup> したがってここでは要点のみを述べることにする。

まず第1に予備試験として投薬経路、用量、急性中枢神経効果などの観察を行なったのち交差身体依存性の試験を行なう。すなわち、モルヒネまたはバルビタール身体依存サルを禁断にして検体が禁断症状を特異的に抑制するか否かを用量との関係で観察する。次が身体依存形成試験で、ここでは正常のサルに検体を十分な用量および投与間隔で反復投与したのち禁断試験を行ない、その発現の有無・強弱から身体依存の形成の程度を調べる。この二つの試験が身体依存性に関する実験で、次にコカインなどの強化標準薬と生理食塩水および検体をよく訓練されたサルに一定期間ごとに順次自由に静脈内摂取させ、その摂取頻度を生理食塩水および標準薬と比較して検体のサル薬物探索行動強化効果を調べる方法が用いられる。5番目の試験は薬物自己投与に経験のあるサルおよび経験のないサルのいずれか一方または両方に検体を静脈内あるいはその他の経路により長期間摂取させ、その際のサルの摂取態度を記録観察する方法である。これらの実験によって検体の強化効果のおよその強弱、自由に摂取が許された場合の摂取量、自らすすんで陥った薬物急性中毒の状態、その際の行動的特徴などが観察される。最後に、もし検体の強化効果が著しい場合にはレバー押し-薬液注入の比が薬物摂取ごとに倍増されるいわゆるレバー押し比累進試験により、強化効果の強さが量的に評価される。この試験は、検体に身体依存性がある場合にはサルが身体依存の状態にあるときとそうでないときの二つに分けて行なわれ、両方の成績を比較することにより身体依存の存在が精神依存に及ぼす影響の有無が調べられる。

今日、このようにして調べられた鎮痛・鎮咳薬、鎮静睡眠薬、精神安定薬、中枢興奮薬、その他の向精神薬の依存性のヒトに対する予測はかなり精度の高いものとなっている。

### おわりに

臨床医学はいくつかの点で薬物依存と接触をもつ。その第1は薬物乱用の疫学および流行の予防、第2は慢性中毒の診断、第3はその治療、第4は中毒者に好発する合併症あるいは後発症の治療であり、いずれの問題に対処するにも薬物依存という現象への正しい認識が必要である。臨床医学への薬物依存という概念の導入により従来薬物ごとにそれぞれ別個に考えられていた事象に多くの共通点が見出され、あるいは共通の問題として対策が立てられるようになり、その発現機序の理解は問題の解決を対症的な次元から根本的な次元へと深める結果となった。また、同一の薬物についてもたとえばアルコールのごとく摂取の結果としてもたらされる種々の現象が現象別に議論されていた対症的次元から共通の発現機序の発見という本質的なもの

への理解へと深められるようになった。この意味で薬物依存という概念の導入は臨床医学にとって大きな進歩であるといえよう。薬物乱用の疫学および流行の予防については、多種の薬物が乱用されている今日、ある特定の薬物についてのみ乱用の動態を追究してもあまり意味がなく、それを他の薬物との関連において捉える必要があることはもはや常識とされている。その予防についても同様である。また、乱用の動態の要因には薬物依存の発現を支配する条件がより具体的に考慮されるようになりつつある。診断と治療については薬物依存の概念の確立に伴って精神的な面が著しく重視されるようになった。すなわち、従来の身体依存に代わって精神依存が診断基準および治療の対象として大きな位置を占めるに至ったのである。実際にはまだその具体的方法は十分確立されておらず、治療効果は十分発揮されているとはいいがたいが、精神的問題と身体的問題との混同が整理され本末転倒の見方が改められたことの意義は大きく、精神依存の治療には今後大きな進歩が期待されよう。

(柳田知司)

## 文 献

- 1) Axelrod, J., Gordon, E., Hertting, G., Kopin, I. J. & Potter, L. T. : On the mechanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart. *Br. J. Pharmacol.* 19 : 59 (1962)
- 2) Burn, J. H. : *The Autonomic Nerve System*. Blackwell Scientific Publ., Oxford, Engl. (1968)
- 3) Deneau, G., Yanagita, T. & Seevers, M. H. : Self-administration of psychoactive substances by the monkey — A measure of psychological dependence. *Psychopharmacologia* 16 : 30 (1969)
- 4) Eddy, N. B. : *The Pharmacology of the Opium Alkaloids*. USPHS Rep. Sup. No. 165 (1941)
- 5) Fraser, H. F., Von Horn, G. D., Martin, W. R., Wolbach, A. B. & Isbell, H. : Methods for evaluating addiction liability. (A) "Attitude" of opiate addicts toward opiate-like drugs, (B) A short-term "Direct" addiction test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 133 : 371 (1961)
- 6) Fraser, H. F. & Rosenberg, D. E. : Studies on the human addiction liability of 2'-hydroxy-5, 9-dimethyl-2-(3, 3-dimethylallyl)-6, 7-benzomorphan (Win 20, 228). A weak narcotic antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 143 : 149 (1964)
- 7) Haertzen, C. A., Hill, H. E. & Belleville, R. E. : Development of the addiction research center inventory (ARCI) : Selection of items that are sensitive to the effects of various drugs. *Psychopharmacologia* 4 : 155 (1963)

- 8) Jaffe, J. H. & Sharpless, S. K. : Pharmacological Denervation Supersensitivity in the Central Nervous System, A theory of physical dependence. In : The addictive states (ed. by Wikler, A.). Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. **46** : 226, Williams and Wilkins, Baltimore (1968)
- 9) Jellinek, E. M. : The disease concept alcoholism. College and University Press, New Haven, Conn. U. S. A. (1960)
- 10) Kornetsky, C. & Cochin, J. : Evidence of tolerance to morphine in the mouse after injection of serum from morphine-tolerant rabbits. Fed. Proc. **23** : 283 (1964)
- 11) Martin, W. R. : A homeostatic and redundancy theory of tolerance to and dependence on narcotic analgesics. In : "The addictive states" (ed. by Wikler, A.). Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. **46** : 206, Williams & Wilkins, Baltimore (1968)
- 12) Murphree, H. B. : Addiction and the pleasure principle, Pharmacodynamics versus psychodynamics, "the role of pleasure in behavior". R. G. Heath Harper & Row, New York (1964)
- 13) Schafer, R. P. et al. : 2nd Rept. of the National Commission on Marihuana and Drug Abuse. U. S. Government Printing Office, Washington D. C. (March 1973)
- 14) Schuster, C. R. & Thompson, H. : Self-administration of and behavioral dependence on drugs. Annu. Rev. Pharmacol. **9** : 483 (1969)
- 15) Seevers, M. H. & Tatum, A. L. : Chronic experimental barbital poisoning. J. Pharmacol. Exp. Ther. **42** : 217 (1931)
- 16) Seevers, M. H. : Possible Mechanisms of physical dependence to Narcotics. In : "Origins of Resistance to Toxic Agents" (ed. by Sevag, M. G., Reid, R. D. & Reynolds, O. E.). p. 244, Academic Press, New York (1955)
- 17) Seevers, M. H. & Deneau, G. A. : A critique of the "dual action" hypothesis of morphine physical dependence. Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther. **140** : 514 (1962)
- 18) Seevers, M. H. : Medical perspectives on habituation and addiction. JAMA **181** : 92 (1962)
- 19) Seevers, M. H. : Etiological considerations in drug abuse and dependence—psychopharmacological elements of drug dependence. JAMA **206** : 1263 (1968)
- 20) Tatum, A. L. & Seevers, M. H. : Experimental cocaine addiction. J. Pharmacol. Exp. Ther. **36** : 401 (1929)
- 21) Tatum, A. L., Seevers, M. H. & Collins, K. H. : Morphine addiction and its physiological interpretation based on experimental evidences. J. Pharmacol. Exp. Ther. **36** : 447 (1929)
- 22) Thompson, T. & Schuster, C. R. (田所, 安東, 柳田訳) : 「行動薬理学」. p. 247, 岩崎学術出版, 東京 (1972)
- 23) Wikler, A. : On the nature of addiction and habituation. Addict. **57** : 73 (1961)
- 24) Wikler, A. : The present status of the concept of drug dependence. Vol. 1, p. 377~380, Psychological Medicine, Ann Arbor, Michigan (1971)
- 25) WHO : Tech. Rep. Ser. 116 (1957)
- 26) WHO : Tech. Rep. Ser. 287 (1964)
- 27) WHO : Tech. Rep. Ser. 407 (1969)
- 28) Yanagita, T. : Self-administration studies on various dependence-producing agents in monkeys. Michigan Med. J. **36** : 216 (1970)
- 29) Yanagita, T. : An experimental framework for evaluation of dependence liability of various types of drug in monkeys. Proceedings of 5th Int. Congr. Pharmacol. July 1972, San Francisco, Cal., U. S. A., "Pharmacology and the future of man". Vol. 1, p. 7, Karger, Basel, Swiss (1973)
- 30) 柳田知司 : 薬効の評価(2). 薬物依存性試験法・医薬品開発基礎講座. 第5巻 (No. 9), 地人書館, 東京 (1973)