

精神科医療における大麻関連障害

谷 渕 由 布 子^{*,**} 松 本 俊 彦^{**}

抄録：精神科の臨床現場で遭遇する大麻関連障害患者を、①大麻使用による精神症状を呈する者、②大麻の依存症に罹患した者、③大麻自体の問題が自覚的あるいは他覚的主訴ではなく、併存精神症状を主訴に受診した者、④以上3つの類型に該当しない者、の4つの類型に分類して考察した。大麻は急性中毒症状および慢性精神病症状、依存症候群を惹起するが、実は、健康上あるいは社会生活上に支障をきたしていない大麻使用者も少なくない。彼らの特徴に適した対応の仕方が求められる。 精神科治療学 35(1); 43-50, 2020

Key words : *cannabis-related disorder, cannabis use disorder, psychotic disorder, dependence, addiction*

I. はじめに

精神科の臨床現場で遭遇する大麻関連障害患者は多様であるが、本稿では、彼らを4つの類型に分類して考察してみることとする。①大麻使用による精神症状を呈する者、②大麻の依存症に罹患した者、③大麻自体の問題が自覚的あるいは他覚的主訴ではなく、併存精神症状を主訴に受診した者、そして、④以上3つの類型に該当しない者である。

II. 大麻使用による精神症状を呈する者

大麻は精神病症状や離脱症状、無動機症候群、

Cannabis-related disorder in psychiatric care.

*医療法人同和会千葉病院

〔〒274-0822 千葉県船橋市飯山満町2-508〕

Yuko Tanibuchi, M.D., Ph.D.: Chiba Hospital, 2-508, Hasmama-cho, Funabashi-shi, Chiba, 274-0822 Japan.

**国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

Yuko Tanibuchi, M.D., Ph.D., Toshihiko Matsumoto, M.D., Ph.D.: National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

認知機能障害など、多彩な精神症状を惹起する危険性があることが報告されている。ただし、条件つきである。

1. 急性中毒

大麻による急性中毒では、大麻使用中や使用後の数日間に、一過性に幻覚や妄想、知覚変容、不安・焦燥、恐怖、興奮、意識障害などが出現する。ただし、大麻の中毒症状に影響する因子はさまざまあり、使用期間、個々の脆弱性、使用時の体調や環境などが挙げられるが、最も影響するのは摂取量であろう。一般的に、少量では陶酔感や多幸感、中等量では知覚変容が出現し、高用量となると幻視や幻聴、妄想が出現する危険性が高まる。

含有する化学成分は500種類ほどもあるといわれる大麻であるが、中枢作用を示す生理活性成分として最も重要なものは Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) である。この THC は健常者に用量依存的に一過性の急性精神病症状を誘発させることが報告されており、また、その急性精神病症状のPANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) の値は、大麻常用者とそうでない者で有意差は認めなかった²⁰⁾。つまり、大麻誘発性の急性精神病症状は、一

表1 大麻使用が慢性精神病症状の危険因子となるかを調べた海外の長期調査

国 (研究者)	参加者数	調査期間 (年)	オッズ比 (95% CI)
米国 (Tien and Anthony, 1990) ⁵⁰	4,494	1	2.4 (1.2-7.1)
スウェーデン (Zammit et al., 2002) ⁶¹	50,053	27	3.1 (1.7-5.5)
オランダ (van Os et al., 2002) ⁵⁰	4,045	3	2.8 (1.2-6.5)
イスラエル (Weiser et al., 2002) ⁵⁰	9,724	4~15	2.0 (1.3-3.1)
ニュージーランド (Arseneault et al., 2002) ⁹	1,034	15	4.5 (1.1-18.2)
ドイツ (Henquet et al., 2005) ³⁰	2,437	4	1.7 (1.1-1.5)
英国 (Wiles et al., 2006) ⁶⁰	8,850	1.5	1.5 (0.55-3.94)

過性で短期間のうちに完全に寛解し、常用しているかどうかは無関係であるといえる。

2. 慢性精神病状態

大麻の直接的作用が影響していると想定される期間を超えて、長期間にわたり幻覚妄想などの症状が慢性的に持続することがある。つまり「残遺性障害・遅発性精神病性障害」である。

大麻使用が持続性の精神病症状出現のリスクを増加させることが、いくつかの長期研究で示されている(表1)。そして、大麻の慢性精神病症状誘発作用は用量依存的であることがメタ解析で示されており、大麻を頻繁に摂取する者は大麻を使用しない者と比較して、慢性精神病症状を発症する危険性はほぼ4倍であった⁴⁰。

ただし、慢性化した精神病症状は大麻との因果関係を証明することが難しい。何度も精神病状態を繰り返して次第に症状が慢性遷延化するケースは、再発を繰り返す統合失調症の経過と類似し、大麻乱用が統合失調症を惹起する可能性や、統合失調症の症状を悪化させる危険性も報告されている²¹。また、大麻は健常者に陽性症状のみならず、陰性症状や認知機能障害も惹起するため²⁰、のちに述べる無動機症候群や情動障害をきたすと、ますます鑑別は難しくなる。

初回の大麻誘発性精神病症状エピソードをきたした者が、その後、統合失調症患者に発展する危険性はどの程度であろうか。3年の間に44.5%の者が統合失調症を発症したという報告や²⁾、同様に8年間で46%だったという報告がある⁴⁰。それでは、急性の大麻誘発性精神病症状が統合失調症発症に至る要因は何であろうか。まず、摂取した量や使用頻度が精神病性疾患発症に関連する^{3,34}。そ

して、急性精神病症状出現後もなお大麻を使用し続けることは、転帰不良となる危険性がある⁵⁰。また、若く発症するほど予後が不良であり^{2,50}、統合失調症を発症する危険性が高い⁷⁾。また成長段階にある若者の脳が大麻に暴露されると、脳内の内因性カンナビノイド系が影響を受け、その結果、脳と神経伝達機能に不可逆的なダメージを受ける危険性があるからである。実際、15歳以前に大麻を使用開始した者は使用しない者と比較して、26歳時に統合失調症様症状を呈する危険性が4倍も高いという報告がある⁹⁾。また、幼少期のトラウマも精神病症状発症に関連する。精神病症状発症の危険性は、大麻使用者は1.9倍、トラウマのある者は2.6倍高かったが、大麻使用とトラウマの両方ある者は20.9倍も高かったという³¹⁾。大麻使用者の精神病症状発症前の学校不適応との関係も報告されており²⁰⁾、トラウマや不適応の存在が、大麻開始年齢を早め、結果的に精神病症状の慢性化につながるのかもしれない。

ただし、大麻使用がある精神病患者と大麻使用がない精神病患者には、いくつかの違いがある。まず、大麻使用のある者は、使用のない者より精神病発症が早い³⁷⁾。つまり、大麻が何らかの脆弱性を持つ者の統合失調症の発症年齢を下けている可能性がある。また、大麻使用のある精神病患者は、大麻を使用しない者たちよりIQが高く、発症前のIQや発症前の社会機能が良好である²⁰⁾。また、大麻使用のある精神病患者は、大麻使用の中断により予後はより良好となる^{49,50)}。ちなみに、大麻常用者では、大部分の脳の領域でCB1 (cannabinoid 1) 受容体の減少が示されているが、断薬により早期に回復することが報告されている³⁵⁾。

そして、大麻使用が慢性精神病性疾患に進展す

る危険性については、物質使用障害ではなく精神病性疾患の家族歴も影響する⁹⁾ことからわかるように、遺伝的傾向も関連があると考えられている⁵⁶⁾。特に関連が指摘されているのが、統合失調症などの関連も深いDRD2遺伝子¹⁴⁾やAKT1遺伝子⁴³⁾、COMT遺伝子⁸⁾である。これらの遺伝子変異が、慢性の精神病症状を有する大麻使用者の、連合線条体のドーパミン濃度が低い傾向に関連しているかもしれない。

最後に、大麻自体が強力なものに変化してきていることに留意する必要がある。近年、多くの西洋諸国で流通している大麻のTHC濃度が高くなりつつある。1960年代の乾燥大麻や大麻樹脂に含まれるTHCは3%程度しかなかったが、21世紀初頭には、平均的THC濃度は世界的に上昇し、英国で16%³⁰⁾、オランダで20%⁴⁶⁾、オーストラリアで15%³²⁾、米国で12%となった²³⁾。そして、THCは用量依存性に精神病症状を惹起するため、THC濃度の高い(12~18%)¹⁷⁾大麻を日常的に使用している者は、大麻を使用しない者と比較し、精神病性疾患に罹患する危険性が5倍も高まるという¹⁸⁾。つまり、今後、大麻使用による精神病患者が増加していく可能性がある。

大麻が精神病性疾患発症に関係していることを報告する論文は、枚挙にいとまがない。国により数値は違うが、もし大麻がなかったら、精神病性疾患の6.2~24%は防げたかもしれないとも見積もられている^{18,34)}。ただし、大麻使用による精神病症状の慢性化には、摂取量や使用頻度、THC濃度、そして使用開始年齢および遺伝的負因が関与する。したがって、ここで大事なことは、逆にいえば、これらの危険因子を持つ、ごく一部の大麻使用者しか精神病性疾患を発症しないということである⁷⁾。例えば、大麻の頻繁な使用者のうち、統合失調症を発症した者はわずか3%であったという⁶¹⁾。つまり、遺伝的要因を持たない成人は、少量の大麻を機会使用しても、慢性的な精神病状態をきたす危険性は少ないと考えられるのである。

3. 無動機症候群と認知機能障害

大麻の常習的使用者が、意欲低下や無気力、無関心などを呈し、それに伴い作業能力や集中力が

低下することなどがある。これらは無動機症候群(amotivational syndrome)と呼ばれ、統合失調症の陰性症状と類似する。

また、大麻は認知機能にも影響する。例えば、遂行機能、抽象的思考や理論的思考、判断力、注意力などに、急性一過性の用量依存的なダメージを与えることが知られており、特に言語性記憶と展望記憶、作業記憶が影響を受ける^{47,48)}。前頭皮質と海馬体といった学習と記憶に関わる領域には、CB1受容体が豊富であること⁹⁾が関連しているかもしれない。

多くの精神病性疾患患者において、脳波や脳磁図上、知覚、注意、作業記憶などの高次認知機能を反映するとされるガンマ帯域活動や、感覚情報に対する感受性の調整を示すp50の異常がみられるが、THCは、ガンマ帯域神経振動異常や⁴⁹⁾、p50の異常²²⁾を惹起することも、認知機能への影響を反映していると考えられる。

4. 大麻離脱症状

DSM-IVが改訂されてDSM-5となった際、継続的な大麻使用を急激に中止すると大麻離脱症候群が生じることが認知された。よくみられる離脱症状として、易怒性、攻撃性、不安、抑うつ気分、焦燥感、睡眠困難、食欲低下または体重減少がある。典型的にはアルコールやオピオイドの離脱ほど深刻ではないが、大麻離脱症候群による苦痛のために、断薬が困難となったり再使用に至ることがある。

Ⅲ. 大麻の依存症に罹患した者

大麻の依存症を発症した者は、他の薬物の依存症患者と同様、大麻使用や大麻の作用からの回復のために、繰り返す遅刻や欠勤、学業成績低下などの社会生活への支障や家族関係の悪化、身体状態の悪化、余暇活動や他の有意義な活動に及ぼす悪影響などが生じている。大麻の常習的使用により、行動面や認知面の機能、あるいは身体機能の低下が生じた結果、仕事や学校で能力を十分に発揮することが妨げられていることもある。また、大麻の影響下での車の運転やスポーツ等の危険な

行為による事故など、深刻な問題が起こることもある。

しかし、大麻の依存症を発症する者は、実は大麻常用者の中でも一部である^{10, 29, 33, 42, 51, 58}。例えば、米国の大規模疫学調査において、生涯使用経験がある者が依存症を発症するのは、ニコチンでは67.5%、アルコールでは22.7%、コカインでは20.9%であったが、大麻はわずか8.9%であった³⁸。欧州大規模調査によると、約1%の成人がほぼ毎日大麻を使用している（彼らの60%は35歳未満で75%は男性）²⁹が、日常的に大麻を使用する者であっても、依存症を発症するのは20~50%といわれている^{12, 24}。

大麻依存症発症の危険因子の1つは、大麻使用の量や頻度の多さであるが^{13, 29, 45}、常用を続けても依存症にならない者もいる。その他の危険因子には、若年であること、使用開始年齢が若いこと、男性であること、ニコチン、アルコールを含む他の薬物使用の問題があること、経済的困窮、社会的地位がないこと^{10, 33, 38, 58}、単身生活⁵⁵、物質使用障害の家族歴があること^{12, 33, 38, 51, 58}などが同定されている。また、ストレス対処に起因する理由で大麻を使用する者は、そうでない者より依存症に発展する危険が高いとも報告されている⁵。

IV. 併存精神症状を持つ大麻使用者

生涯に大麻依存症に罹患した者の90%¹⁾、あるいは、大麻関連障害患者の男性の95.6%、女性の94.1%に、併存精神症状を認めるという³⁶⁾。大麻使用者には、感情障害、不安障害、パーソナリティ障害といった他の精神疾患の併存が多く認められ³²⁾、気分障害や社交不安障害などの不安障害と大麻の使用頻度の多さや問題的使用には関連がある^{4, 16, 27)}。また、男性では精神病性障害、物質使用障害、反社会性パーソナリティ障害が多く、女性では気分障害や不安障害が多いようである³⁶⁾。うつや不安などの精神症状の苦痛の緩和のために、大麻を使用し続ける者もいる。そのため、大麻関連精神障害の臨床現場では、併存精神症状の評価とそれに対する精神科的治療導入の検討が重要である。

V. その他の大麻関連精神疾患患者

精神科医療における大麻関連障害患者の中には、以上の3つの類型に該当しない者、つまり、深刻な精神病症状や依存症状、あるいは併存精神症状などを呈していない者がいる。実は、この4つ目の類型が、大麻関連障害患者の大きな特徴の1つである。

欧州の2019年の大規模調査の報告²⁵⁾によると、15~64歳の者の大麻の生涯使用経験率は27.4%であった。これが大麻による精神病性障害や依存症候群を有する者の比率と同等であったら、大変なことである。既述してきたように、大麻を使用する者のうち、多くの者は、慢性精神病症状や依存症状を呈さないのである。しかも、大麻関連障害の多くは、自然治癒するなど予後良好である³⁹⁾。実際、米国の調査では、男性の77.8%、女性の82.1%が20代半ばまでに寛解しており³⁶⁾、他の文献でも寛解率の高さが報告されている^{11, 57)}。

この、深刻な精神病症状や依存症状、あるいは併存精神症状などがないタイプの大麻関連障害患者について、「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」⁴¹⁾の結果を用いて、わが国の精神科臨床の現場における大麻関連障害患者の動向とともに、さらに言及する。この調査は、1987年以来ほぼ現行の方法論を用いて隔年で実施されてきた、わが国では薬物関連精神疾患患者に関する唯一の悉皆調査である。対象施設は全国の精神科病床を有する医療施設であり、対象症例は、各調査の年の特定の2ヵ月間に対象施設において入院あるいは外来で診療を受けた、「アルコール以外の精神作用物質使用による薬物関連障害患者」のすべてである。2018年の調査では1,264施設から回答を得られ、2,609症例が分析の対象となった。2018年度調査では2016年度の結果と比較し、大麻の項目での微増が認められた。全対象における大麻関連精神疾患症例の割合は3.6%から4.1%へ、大麻の生涯経験率は28.6%から30.3%へ、そして最近1年以内に大麻を使用した大麻関連精神疾患症例は、4.9%から5.6%へ増加していた。さらに、大麻関連精神疾患症例を「1年以内の大麻使用の有無」

で2群に分類し、属性や心理社会的状況、精神医学的問題を比較したところ、「1年以内の大麻使用なし」症例では、ICD-10 F1診断下位分類における「残遺性障害・遅発性精神病性障害」、および併存精神障害として「統合失調症」に該当する症例が比較的多く認められた。一方、「1年以内に大麻使用あり」症例の特徴は、年代が20~30代と他の薬物関連精神疾患症例に比べて若く、調査時点で就労している者が多く、比較的学歴だった。また、ICD-10 F1診断下位分類において「有害な使用」に該当する者が比較的多く、「依存症候群」に該当する者が比較的少なく、薬物使用様態において依存性がさほど進行していない可能性が示唆された。また、調査時点で保釈中の者が多かった。

以上の結果から推測すると、現在、わが国の精神科医療の現場で遭遇する大麻関連障害患者は、大きく2つの類型に分類されと考えられる。1つは、過去1年以内に大麻の使用はなく、大麻使用後の残遺性障害・遅発性精神病性障害や、併存疾患としての統合失調症のために社会参加が阻まれ、精神病症状に対する薬物療法が必要な一群である。もう1つは、過去1年以内に大麻の使用があり、大麻取締法で逮捕されたのを受けて、保釈中に法廷戦略の一環や周囲の勧めで医療にアクセスした者である。2014年以降、大麻取締法事犯による検挙者が増加傾向（平成29年は昭和46年以降最多）にあることが、大麻使用者の精神科受診が増加傾向であることに関連している可能性がある。彼らは、依存性の進行は軽度で、就労にも比較的支障がなく、大麻使用による健康上や社会生活上の問題が乏しい。この2つの類型は全く異なるため、当然ながら対応の仕方も異なる。

VI. おわりに

大麻に問題を抱えた者たちの精神科受診は増加傾向にあるが、実はそれでも、受診する者はごく一部である。例えば、米国では、生涯に大麻関連障害に罹患したことがある者のうち、専門的な医療を受けたことがある者は、わずか13%前後である^{32, 36)}。大麻使用者が医療の現場につながりにくいのは、大麻がそれほど精神病症状惹起作用や依存

症状が強くないことが一因である。例えば、覚せい剤や危険ドラッグのように急性中毒で救急搬送されるケースは少なく、アルコールや向精神薬のように深刻な離脱症状を呈するケースは稀である。実際、日常生活や社会生活にも特に支障をきたさず、併存精神症状を呈することもなく、大きな問題なく長期に大麻を使用してきたものの、家族に使用が発覚したり、司法的問題が生じたため、周囲から強く勧められてやむなく受診する者は多い。つまり、大麻使用への問題意識が乏しく、違法薬物というよりはむしろ安全で好ましい嗜好品という認識すら持って大麻を長期に愛好してきたため、大麻使用に関して支援を必要と感じておらず、実際に依存症水準ではない使用者も少なくないのである。筆者自身も、依存症臨床に携わる医療機関や精神保健福祉センターにおいて、このような者に遭遇することが珍しくない。彼らはしばしば、大麻の使用をやめる意思がないことを表明し、また、医療用に許可されている地域もあることなどを提示して「大麻は安全」と主張するが、重要なのは患者と議論しないことである。大麻による中枢神経系に対する悪影響や健康被害などの医学的知識で応戦しても、彼らが納得して治療の必要性を理解するようになるどころか、むしろ関係性が悪化し、治療中断に至る危険性が高くなるだけである。医療者側が支持的、共感的な態度で安全感を保証して信頼関係を築くことに努め、仕事や人間関係のことなど大麻以外のいろいろな問題にも耳を傾け、一緒に検討を重ねていると、法廷戦略などで渋々受診に至った者であっても、その後も通院や治療プログラムを継続することが意外と多いことに驚かされる。そしてそのような中で、彼らの大麻への向き合い方が次第に変化していくのを感じる事が稀ではない。

COI：なし。

文 献

- 1) Agosti, V., Nunes, E. and Levin, F.: Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 28; 643-652, 2002.

- 2) Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L. et al. : Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders : Follow-up study of 535 incident cases. *Br. J. Psychiatry*, 187 ; 510-515, 2005.
- 3) Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R. et al. : Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis : Longitudinal prospective study. *BMJ*, 325 ; 1212-1213, 2002.
- 4) Buckner, J.D., Schmidt, N.B., Lang, A.R. et al. : Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *J. Psychiatr. Res.*, 42 ; 230-239, 2008.
- 5) Bujarski, S.J., Norberg, M.M. and Copeland, J. : The association between distress tolerance and cannabis use-related problems : The mediating and moderating roles of coping motives and gender. *Addict. Behav.*, 37 ; 1181-1184, 2012.
- 6) Burns, H.D., Van Laere, K., Sanabria-Bohórquez, S. et al. : [¹⁸F]MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104 ; 9800-9805, 2007.
- 7) Casadio, P., Fernandes, C., Murray, R.M. et al. : Cannabis use in young people : The risk for schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35 ; 1779-1787, 2011.
- 8) Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M. et al. : Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene : Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry*, 57 ; 1117-1127, 2005.
- 9) Caton, C.L., Hasin, D.S., Shrout, P.E. et al. : Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 190 ; 105-111, 2007.
- 10) Chen, C.Y., O'Brien, M.S. and Anthony, J.C. : Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States : 2000-2001. *Drug Alcohol Depend.*, 79 ; 11-22, 2005.
- 11) Coffey, C., Lynskey, M., Wolfe, R. et al. : Initiation and progression of cannabis use in a population-based Australian adolescent longitudinal study. *Addiction*, 95 ; 1679-1690, 2000.
- 12) Coffey, C., Carlin, J.B., Degenhardt, L. et al. : Cannabis dependence in young adults : An Australian population study. *Addiction*, 97 ; 1871-1894, 2002.
- 13) Coffey, C., Carlin, J.B., Lynskey, M. et al. : Adolescent precursors of cannabis dependence : Findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Br. J. Psychiatry*, 182 ; 330-336, 2003.
- 14) Colizzi, M., Iyegbe, C., Powell, J. et al. : Interaction between functional genetic variation of DRD2 and cannabis use on risk of psychosis. *Schizophr. Bull.*, 41 ; 1171-1182, 2015.
- 15) Cortes-Briones, J., Skosnik, P.D., Mathalon, D. et al. : $\Delta 9$ -THC disrupts gamma (γ) -band neural oscillations in humans. *Neuropsychopharmacology*, 40 ; 2124-2134, 2015.
- 16) Degenhardt, L., Hall, W. and Lynskey, M. : Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98 ; 1493-1504, 2003.
- 17) Di Forti, M., Morgan, C., Dazzan, P. et al. : High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 195 ; 488-491, 2009.
- 18) Di Forti, M., Sallis, H., Allegrì, F. et al. : Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr. Bull.*, 40 ; 1509-1517, 2014.
- 19) Di Forti, M., Marconi, A., Carra, E. et al. : Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis : A case-control study. *Lancet Psychiatry*, 2 ; 233-238, 2015.
- 20) D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L. et al. : The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals : Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29 ; 1558-1572, 2004.
- 21) D'Souza, D.C., Sewell, R.A. and Ranganathan, M. : Cannabis and psychosis/schizophrenia human studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 259 ; 413-431, 2009.
- 22) Edwards, C.R., Skosnik, P.D., Steinmetz, A.B. et al. : Sensory gating impairments in heavy cannabis users are associated with altered neural oscillations. *Behav. Neurosci.*, 123 ; 894-904, 2009.
- 23) ElSohly, M.A., Mehmedic, Z., Foster, S. et al. : Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014) : Analysis of current data in the United States. *Biol. Psychiatry*, 79 ; 613-619, 2016.
- 24) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : Cannabis. Annual Report 2009 : The State of the Drugs Problem in Europe, Publications Office of the European Union, Luxembourg,

- p.38-47, 2009.
- 25) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction : European Drug Report 2019 : Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019.
 - 26) Ferraro, L., Russo, M., O'Connor, J. et al. : Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. *Schizophr. Res.*, 150 ; 129-135, 2013.
 - 27) Flórez-Salamanca, L., Secades-Villa, R., Budney, A.J. et al. : Probability and predictors of cannabis use disorders relapse : Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.*, 132 ; 127-133, 2013.
 - 28) Frascarelli, M., Quartini, A., Tomassini, L. et al. : Cannabis use related to early psychotic onset : Role of premorbid function. *Neurosci. Lett.*, 633 ; 55-61, 2016.
 - 29) Grant, B.F. and Pickering, R. : The relationship between cannabis use and DSM-IV cannabis abuse and dependence : Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J. Subst. Abuse*, 10 ; 255-264, 1998.
 - 30) Hardwick, S. and King, L. : Home Office Cannabis Potency Study 2008. Home Office Scientific Development Branch, UK, 2008.
 - 31) Harley, M., Kelleher, I., Clarke, M. et al. : Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol. Med.*, 40 ; 1627-1634, 2010.
 - 32) Hasin, D.S., Kerridge, B.T., Saha, T.D. et al. : Prevalence and correlates of DSM-5 cannabis use disorder, 2012-2013 : Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Am. J. Psychiatry*, 173 ; 588-599, 2016.
 - 33) Hayatbakhsh, M.R., Najman, J.M., Bor, W. et al. : Multiple risk factor model predicting cannabis use and use disorders : A longitudinal study. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 35 ; 399-407, 2009.
 - 34) Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J. et al. : Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, 330 ; 11, 2005. (doi : 10.1136/bmj.38267.664086.63)
 - 35) Hirvonen, J., Goodwin, R.S., Li, C.T. et al. : Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol. Psychiatry*, 17 ; 642-649, 2012.
 - 36) Khan, S.S., Secades-Villa, R., Okuda, M. et al. : Gender differences in cannabis use disorders : Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend.*, 130 ; 101-108, 2013.
 - 37) Large, M., Sharma, S., Compton, M.T. et al. : Cannabis use and earlier onset of psychosis : A systematic meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 68 ; 555-561, 2011.
 - 38) Lopez-Quintero, C., Pérez de los Cobos, J., Hasin, D.S. et al. : Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine : Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.*, 115 ; 120-130, 2011.
 - 39) Lopez-Quintero, C., Hasin, D.S., de Los Cobos, J.P. et al. : Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence : Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction*, 106 ; 657-669, 2011.
 - 40) Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C.M. et al. : Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr. Bull.*, 42 ; 1262-1269, 2016.
 - 41) 松本俊彦, 宇佐美貴士, 船田大輔ほか : 全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査。平成30年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「薬物乱用・依存状況等のモニタリング調査と薬物依存症者・家族に対する回復支援に関する研究」(研究代表者: 嶋根卓也) 総括・分担研究報告書, p.75-141, 2019.
 - 42) McGee, R., Williams, S., Poulton, R. et al. : A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction*, 95 ; 491-503, 2000.
 - 43) Morgan, C.J., Freeman, T.P., Powell, J. et al. : AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl. Psychiatry*, 6 ; e738, 2016. (doi : 10.1038/tp.2015.219)
 - 44) Niemi-Pynttäri, J.A., Sund, R., Putkonen, H. et al. : Substance-induced psychoses converting into schizophrenia : A register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J. Clin. Psychiatry*, 74 ;

- e94-e99, 2013. (doi: 10.4088/JCP.12m07822)
- 45) Noack, R., Höfler, M. and Lueken, U.: Cannabis use patterns and their association with DSM-IV cannabis dependence and gender. *Eur. Addict. Res.*, 17; 321-328, 2011.
- 46) Pijlman, F.T., Rigter, S.M., Hoek, J. et al.: Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict. Biol.*, 10; 171-180, 2005.
- 47) Ranganathan, M. and D'Souza, D.C.: The acute effects of cannabinoids on memory in humans. *Psychopharmacology (Berl.)*, 188; 425-444, 2006.
- 48) Schoeler, T., Kambeitz, J., Behlke, I. et al.: The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: Findings from a combined meta-analysis. *Psychol. Med.*, 46; 177-188, 2016.
- 49) Schoeler, T., Petros, N., Di Forti, M. et al.: Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: A quasi-experimental investigation within an observational study. *JAMA Psychiatry*, 73; 1173-1179, 2016.
- 50) Shah, D., Chand, P., Bandawar, M. et al.: Cannabis induced psychosis and subsequent psychiatric disorders. *Asian J. Psychiatry*, 30; 180-184, 2017.
- 51) Swift, W., Coffey, C., Carlin, J.B. et al.: Adolescent cannabis users at 24 years: Trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. *Addiction*, 103; 1361-1370, 2008.
- 52) Swift, W., Wong, A., Li, K.M. et al.: Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: Cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One*, 8; e70052, 2013. (doi: 10.1371/journal.pone.0070052)
- 53) Tien, A.Y. and Anthony, J.C.: Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 178; 473-480, 1990.
- 54) van, Os, J., Bak, M., Hanssen, M. et al.: Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am. J. Epidemiol.*, 156; 319-327, 2002.
- 55) van der Pol, P., Liebregts, N., de Graaf, R. et al.: Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: A three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.*, 133; 352-359, 2013.
- 56) Vaucher, J., Keating, B.J., Lasserre, A.M. et al.: Cannabis use and risk of schizophrenia: A Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry*, 23; 1287-1292, 2018.
- 57) von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H. et al.: The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: A longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.*, 64; 347-361, 2001.
- 58) von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H. et al.: What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.*, 68; 49-64, 2002.
- 59) Weiser, M., Knobler, H.Y., Noy, S. et al.: Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.*, 114; 949-955, 2002.
- 60) Wiles, N.J., Zammit, S., Bebbington, P. et al.: Self-reported psychotic symptoms in the general population: Results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br. J. Psychiatry*, 188; 519-526, 2006.
- 61) Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S. et al.: Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: Historical cohort study. *BMJ*, 325; 1199, 2002. (doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199)