

浦郷事件補充意見書 シスプラチン耐性に対する大麻の関与

法務省 矯正医官 池田正行

要 約

令和2（2020）年1月7日のさいたま拘置支所診療所初診以前には、浦郷翔太氏（以下 翔太氏）はシスプラチンを含め、如何なる抗癌剤にも曝露されていなかった。ところが先の意見書で説明した通り、翔太氏の精巣癌は、初診時既にこれまでに類を見ない高度のシスプラチン耐性を獲得していた。その原因として、翔太氏が15歳から19歳まで乱用していた大麻の可能性が極めて高い。この結論は以下に示す内外の研究結果に基づく。

- ①大麻は内因性カンナビノイド系を介して精巣の機能を障害する。
- ②大麻は精巣癌の発症リスクである。
- ③大麻存在下で様々な培養癌細胞にシスプラチン耐性が誘導される。
- ④培養癌細胞でのシスプラチン耐性誘導における癌関連遺伝子の関わり。
- ⑤シスプラチン耐性ヒト精巣癌における癌遺伝子変異

シスプラチン耐性を誘導するドライバー遺伝子は未だ特定されていない。癌の種別を問わず、今や世界中で重大な問題となっているシスプラチン耐性の研究によって、翔太氏の事例の重要性は論を待たない。さらに、覚醒剤など他の更に強い副作用や依存性のある薬物の使用の入り口となるゲートウェイドラッグである大麻とシスプラチン耐性との関係は、大麻だけでなく薬物依存症対策・規制に合理的かつ科学的根拠を与える意味でも、極めて重要な知見である。

翔太の経過、死亡は全て大麻によるシスプラチン耐性で説明でき、注意義務違反は一切認められない。

用語説明

カンナビノイド (cannabinoid) : 104 種類ある「大麻草」に含まれる生理活性物質の総称。

カンナビジオール (cannabidiol) : 104 種類あるカンナビノイドのうちの 1 成分。欧州、米国では「エピディオレックス」の商品名で難治性てんかんの治療薬として承認されている。日本では承認を目指して開発中。

ゲートウェイドラッグ (gateway drug) : 大麻のように、覚醒剤など他の更に強い副作用や依存性のある薬物の使用の入り口となる薬物

サイトカイン (cytokine) : 炎症の重要な調節因子で細胞から分泌される低分子のタンパク質の総称。サイトカインは、侵入した病原体に応答して産生され、免疫細胞を刺激、動員、および増殖させる。インターロイキン (IL)、ケモカイン、インターフェロン (IFN)、腫瘍壊死因子 (TNF)、血管内皮増殖因子 (VEGF) などがある

受容体 (receptor レセプター) : 細胞外からやってくる様々なシグナル分子 (神経伝達物質、ホルモン、種々の生理活性物質等) を選択的に受容するタンパク質

ドライバ遺伝子 : 癌の発生や進行に主導的な役割を果たす遺伝子

マリファナ (marijuana) : 大麻と同義

メチルフェニデート (methylphenidate) : コカイン、アンフェタミン、メタンフェタミンなどと同様の覚醒剤。共にメチルフェニデートを有効成分とする、医薬品のリタリンとコンサータは、それぞれナルコレプシー (居眠り病)、ADHD (注意欠如多動性障害) に対する治療薬となっている。

(抗癌剤に対する耐性の) 誘導 : 癌細胞に抗癌剤を与えると当該抗癌剤に対する抵抗力が発生することこう呼ぶ。

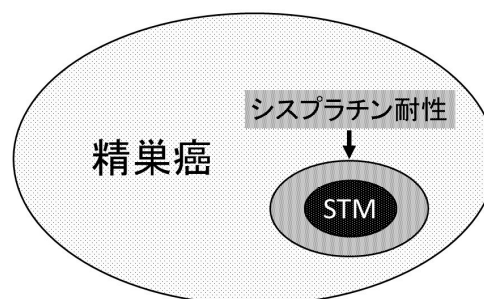
KIT (キット) : KIT は細胞の増殖に関わるタンパク質。KIT の設計図にあたる c-kit 遺伝子が突然変異すると異常な KIT が作られ、細胞が異常に増殖し、GIST (消化管間質腫瘍) が発生する。精巣癌におけるシスプラチン耐性の誘導にも KIT が関与していることが示唆されている[1]。

RAS (ラス) : RAS も細胞の増殖に関わるタンパク質である。RAS には、「KRAS」、「NRAS」、「HRAS」の 3 種類があり、その遺伝子のいずれかの変異によって生じた異常 RAS からの信号により、必要のないときにも細胞が増殖し、癌が発生しやすくなる[2]。精巣癌におけるシスプラチン耐性の誘導には RAS も関与していることが示唆されている[1]。

意 見

1. シスプラチン耐性と STM の関係

シスプラチン耐性と、先の意見書で言及した体細胞型悪性腫瘍（STM）の関係を右の集合図に示す。悪性転化、つまりシスプラチン耐性を示す精巣癌の中でも、体細胞型の病理形態変化を伴うものを STM と呼ぶが（図中の黒の楕円）、シスプラチン耐性を示す精巣癌が全て STM として体細胞型の病理形態変化を示すわけではない。黒の楕円の外側にある濃い灰色の楕円が示すのが、形態学的に体細胞型変異を示さずにシスプラチン耐性を持つ精巣癌である。翔太氏の精巣癌（セミノーマ）は、この、黒の楕円の外側にある濃い灰色の楕円に相当する。



2. シスプラチン耐性の観点から見た翔太氏のセミノーマの特殊性

シスプラチン耐性のセミノーマは極めて希で、中でも死亡例は極めて少ない。前鼻らは自施設で経験したセミノーマ 67 例中 6 例（9%）にシスプラチン耐性を認め、難治性セミノーマとして報告している[3]。表は前鼻らの 6 例中、癌死した 3 例と翔太氏を主要な予後因子について比較した結果である。

難治性セミノーマ既報告例 (*) との比較							
症例	発症 年令	初発時 病期	治療開始時転移		初回治療 反応(**)	生存期間 (月)	転帰
			リンパ節	節外			
翔太氏	22	I	なし	なし	なし	18.6	癌死
1	44	IIB	後腹膜	なし	部分	72.4	癌死
2	40	IIIC	鎖骨上他	骨	完全	32.9	癌死
3	53	IIIC	後腹膜	骨	完全	21.8	癌死
* 前鼻ら 難治性セミノーマの臨床的検討 泌尿紀要 2011;57:487-490.							
** いずれも BEP（ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチン）療法							

発症年齢、初発時病期、治療開始時転移、初回治療への反応といった予後因子の全ての点で、翔太氏のセミノーマは既報告の難治性セミノーマとは全く異なり、予後良好と予測されていた。それにも拘わらず、いずれの難治性セミノーマ例より短い、全経過 1 年半という極めて短期間で翔太氏は亡くなった。予後予測と転帰の決定的なこの乖離は、翔太氏の精巣癌に、これまでに類を見ない高度のシスプラチン耐性が初回投与以前に成立していたことを意味している。

薬剤耐性はその薬剤が繰り返し投与されて初めて成立するのが大原則である。いつの間にか患者自身がそれと認識せずに服薬/投与されていた可能性は、抗癌剤であるシスプラチンの場合、完全に否定できる。そこで私が大麻の関与に注目したのは以下の理由に拠る。

- ①22歳でセミノーマを発症する3年ほど前まで翔太氏は大麻を使用していた。
 ②大麻は内因性カンナビノイド受容体に働きかけて精子や精巣および生殖に関わるホルモンなどに悪影響を及ぼすことが明らかとなっている[4, 5]。
 ③大麻はヒト精巣癌の発症リスクである[6, 7]。

3. 依存薬物：医薬品と毒物の二面性

どんな薬でも、医薬品としての用量をはるかに超える量を長期間にわたって使用すれば、必ず重篤な副作用や後遺症を招く。その意味で、15歳から19歳までの大麻依存症歴は、翔太氏の体に重大な異変を引き起こしうる既往歴であった。下記表は大麻、覚醒剤各依存症の比較対照表である。

大麻・覚醒剤各依存症の比較対照表		
	大麻	覚醒剤
内因性物質	内因性カンナビノイド	ドパミン, ノルアドレナリン
成分名※1	カンナビジオール	メチルフェニデート
受容体分布	脳, 精巣, 卵巣	脳, 心臓, 血管
生理機能	精神, 生殖	精神, 血圧
医薬品名	エピディオレックス※2	コンサータ※3
後遺症	精神障害, 不妊症, 精巣癌	精神障害, 心血管障害
※1 代表的なもの。規制対象になっているのはこの他にも数多くある。		
※2 難治性てんかんに対して本邦でも開発中 ※3 注意欠如多動性障害治療薬		

両薬物とも内因性物質、つまり正常な生命活動に関与する物質として元来体内に存在し機能している物質に類似している。それゆえ、どちらの薬物も内因性物質と同様、それぞれの受容体に結合してその作用を発揮する。

薬物が少量ずつ徐々に放出され、適切な血中濃度維持できる医薬品として開発されたのが、特殊な難治性てんかんに対するカンナビジオール（医薬品名 エピディオレックス）[8]であり、注意欠如多動性障害に対するメチルフェニデート（医薬品名 コンサータ）である。

同じ薬物でもそれを乱用すれば深刻な後遺症が生じる。覚醒剤乱用の場合、その交感神経刺激作用によって血管収縮と血流不足による虚血損傷があらゆる臓器で繰り返される。覚醒剤と全く異なり、大麻の乱用は精巣に存在し生殖機能に関与している内因性カンナビノイド受容体を通して、精子、精巣および生殖に関わるホルモンなどに悪影響を及ぼすことが明らかとなっている[4]。

また複数の疫学研究が大麻は精巣癌のリスク因子であることを報告している[6, 7]。ただし、これらの報告はシスプラチン耐性を含め、精巣癌の抗癌剤に対する耐性と大麻との関係については言及していない。

4. 大麻とシスプラチン耐性の関係

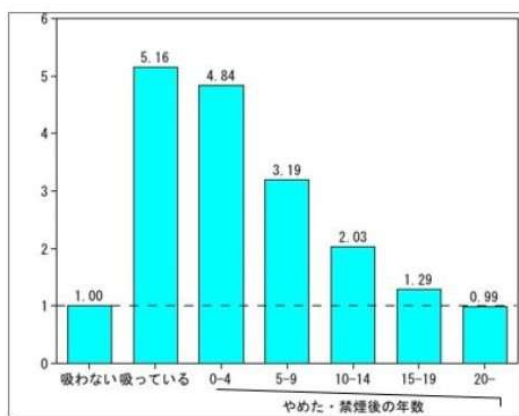
4-1. 大麻によるシスプラチン耐性の誘導

大麻によるシスプラチン耐性の誘導は、大麻が抗癌剤の効果を強める、あるいは副作用を和らげるとの仮説を立証しようとした研究で、たまたま仮説とは逆の結果が得られたことによって見出された。

- ①Buchtova らは、ヒト骨肉腫、肺癌、及び肺線維芽細胞株を用い、大麻由来製品は細胞内輸送の変化によりシスプラチンを含むプラチナ系抗癌剤に拮抗することを見出した[9]。
- ② Marzęa らは、様々な黒色腫細胞株においてカンナビジオールがシスプラチンと拮抗することを見出した[10]。
- ③Inkol らは、イヌの尿路上皮癌細胞株においてカンナビジオールがカルボプラチンの効果を減弱することを見出した[11]。
- ④Cherkasova らは、大腸癌細胞株において大麻抽出物はシスプラチンに対して拮抗的に働くこと、及びその効果は癌の薬剤耐性に関連する遺伝子転写の変異が関与していることを見出した[12]。
- ⑤Loveday らは 700 例近くの精巣腫瘍の遺伝子解析を行い、特に RAS と KIT における変異及び広範なコピー数の異常がシスプラチン耐性誘導に関与していることを見出した[1]。

4-2. 曝露から癌発生までの潜伏期間

禁煙すると肺ガン死が減った
文科省がん特定領域大規模コホート研究(2001年)



以上の結果は、培養細胞株の種類如何に拘わらず、カンナビオイドがシスプラチン耐性を誘導すること、そして Cherkasova らの研究結果は、その耐性の誘導がカンナビオイド存在下だけで起こる一時的な事象ではなく、遺伝子転写の変化として継続的な効果となって残ることを示している。

上の図は、禁煙後の発癌リスクの低下を示す。禁煙後 4 年までは肺癌による死亡率が 5.16→4.84 と 6%しか減少しないことがわかる。

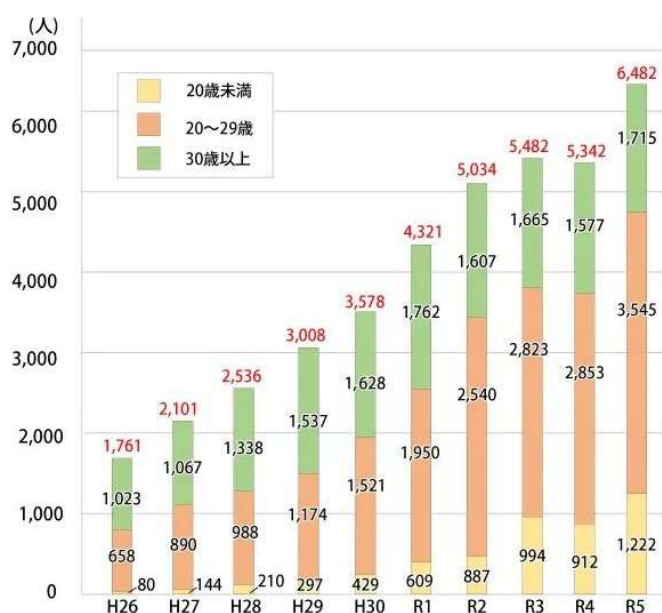
つまり、シスプラチン耐性の誘導は大麻吸引を止めても直ぐには消失せず[13]、大麻への曝露が終了した後も遺伝子変異のような「記憶」として残り、年余の潜伏期間を経て発癌に至る[1]。この研究結果は、大麻吸引を止めた後、3 年程の潜伏期間を経て発生した翔太氏の精巣癌が、初診時既にこれまでに類を見ない高度のシスプラチン耐性を獲得していた事実と符合する。

5. エビデンスに基づく大麻依存症対策

「大麻は合法」「体に害はない」「依存性がないから、一度なら大丈夫」といった虚偽の風説が広がり、若者の間で大麻使用の増加は留まるところを知らない。

令和5年（2023年）の大麻事犯の検挙人員は6,482人で、そのうち、30歳未満の検挙人員は4,767人であり、平成26年（2014年）の738人と比較して、10年間で6.5倍に激増した。[14]

大麻事犯における検挙人員の推移（年齢別）



令和5年（2023年）には、大麻取締法が改正され「使用」が禁止されるなど、規制がさらに強化された[14]。しかしまだ改正後間もないこともあって、その効果は未知数であり、規制強化以外の方策も考える必要がある。

大麻事犯の急増は特に30歳未満で顕著なこと、喫煙率は30歳未満の男性でも着実に減少し続けていること[15]、さらに精巣は男性にとって重要な臓器であることを踏まえれば、この年齢にある男性に焦点を絞り、大麻によるシスプラチン耐性の成立が、精巣腫瘍の悪性化に直結するエビデンスを提供していく

ことは、大麻依存症の予防策として極めて有意義であると思われる。

6. 結語：シスプラチン耐性研究の発展とエビデンスに基づく大麻依存症対策

翔太の経過、死亡は全て大麻によるシスプラチン耐性で説明でき、注意義務違反は一切認められない。

翔太氏の死は残念だが、シスプラチン耐性に関する研究・医療をさらに発展させ、有効な新規治療に繋げること、さらには、シスプラチン耐性に対する大麻の関与を解明し、エビデンスに基づく大麻依存症対策に結びつけることが、翔太氏の診療に携わった全ての医師の使命である。

7. 添付資料

1. Loveday C, Litchfield K, Proszek PZ et al: Genomic landscape of platinum resistant and sensitive testicular cancers.. Nat Commun 11:2189,2020
2. 中外製薬: RAS遺伝子の変化とは 遺伝子の変化に合わせたがん治療とは一 代表的な遺伝子の変化.
<https://gan-genome.jp/treat/ras.html>,
3. 前鼻健志, 田中俊明, 北村寛, 舩森直哉 et al: 難治性セミノーマの臨床的検討. 泌尿紀要 57:487-490,2011
4. 助川 玄 恵比寿つじクリニック: 大麻はやっぱり子作りに良くない.
<https://e-dansei.com/archives/5762>,2022
5. Woerdenbag HJ, Olinga P, Kok EA et al: Potential, Limitations and Risks of Cannabis-Derived Products in Cancer Treatment. Cancers (Basel) 15:2119,2023
6. がん情報サイト PDQ: 大麻使用によるがんのリスクに関する研究 大麻（カンナビス）とカンナビノイド.
https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000688139&lang=ja,
7. 海外がん医療情報リファレンス 2012年10月31日: マリファナが精巣腫瘍リスクを増大する可能性. ,2012
8. 橋本宗明: 「エピディオレックス」とは 日経バイオテク 2022.12.15.
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/22/12/14/10258/>,2022
9. Buchtova T, Beresova L, Chroma K et al: Cannabis-derived products antagonize platinum drugs by altered cellular transport.. Biomed Pharmacother 163:114801,2023
10. Marz? a P, Wróblewska-?uczka P, Drozd M et al: Cannabidiol Interacts Antagonistically with Cisplatin and Additively with Mitoxantrone in Various Melanoma Cell Lines-An Isobolographic Analysis.. Int J Mol Sci 23:6752,2022
11. Inkol JM, Hocker SE, Mutsaers AJ: Combination therapy with cannabidiol and chemotherapeutics in canine urothelial carcinoma cells. PLoS One16:e0255591,2021
12. Cherkasova V, Ilnytsky Y, Kovalchuk O et al: Targeting Colorectal Cancer: Unravelling the Transcriptomic Impact of Cisplatin and High-THC Cannabis Extract.. Int J Mol Sci 25:4439,2024
13. M-hub サイエンス系お役立ちメディア: 受容体の機能を知るための作動薬・拮抗薬の使い方 受容体拮抗薬の種類と働き 競合的（可逆的）拮抗薬.
<https://m-hub.jp/biology/2715/182>,2019
14. 政府広報オンライン: 大麻の所持・譲渡、使用、栽培は禁止！法改正の内容も紹介します.
<https://www.gov-online.go.jp/article/202412/entry-6856.html>
15. がん情報サービス: 喫煙率.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/smoking/index.html