

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2006.12) 7巻1号:2~12.

Date Rape Drugと健忘

清水恵子

依頼論文

Date Rape Drug と健忘

清水 恵子*

【要 旨】

近年、犯罪を容易に行う為に医薬品を用いるという傾向が世界的拡がりを見せている。薬の作用によって、被害者は犯罪から逃れられず、また被害時の記憶がないという事態が生じる。その様な事例として、海外ではベンゾジアゼピン系薬物、アルコール、 γ -ヒドロキシ酪酸、ケタミン等が「デートレイプドラッグ」として有名である。これらの薬物は性犯罪のみならず、強盗や傷害にも使用され、被害者の性別を問わないのが現状である。特に、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物の併用では健忘が高頻度に生じることが知られている。日本での乱用は、この組み合わせが主流である。我々は、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物によってラット健忘モデルを作成し、海馬プレシナプスにおけるグルタミン酸伝達と記憶障害の程度を *in vivo* で検討した。空間認知記憶障害はモーリス水迷路試験で評価した。薬物投与時、海馬におけるグルタミン酸伝達の減少と空間認知記憶障害の程度には、強い相関関係が認められた ($r=0.990$)。従って、海馬外側部のグルタミン酸伝達の減少が、アルコールとベンゾジアゼピン系薬物によって生じる空間認知記憶障害の原因であることを強く示唆した。

キーワード 健忘、ベンゾジアゼピン、アルコール

はじめに

医薬品の犯罪への乱用例である「デートレイプドラッグ」という言葉は、日本ではまだ耳慣れないが、欧米先進諸国では日常用語である。加害者が薬理作用として中枢抑制作用を持つ睡眠薬や麻酔薬を、アルコール飲料に密かに混ぜて飲用させ、事情を知らない被害者は服用後一定期間の健忘を生じるというものである。欧米社会の後追いをする日本において、この聞き慣れない用語が日常用語になるのは、時間の問題なのかもしれない。「デートレイプドラッグ」を概説するにあたり、我々の身近な犯罪事例を紹介すると共に、そこからヒントを得て行った健忘機構における行動薬理的・神経科学的研究が、これらの事件を説明する上で役立ったので、文献的報告も交えて紹介する。

現 状

現在、インターネットの海外留学生向け情報を検索すると、必ず「デートレイプドラッグ」関連の警告が記載されているサイトを多く目にする。それは、薬物（睡眠薬や麻酔薬）をアルコール飲料と共に本人の知らぬ間に飲まされ、意識不明となった後に、日本では考えられない犯罪に巻き込まれる危険性が、日常的に存在することを警告するものである。日本国内でも1990年代後半から、主にベンゾジアゼピン系薬物とアルコールによる健忘作用を悪用した犯罪が発生している。加害者がこれらの薬物を被害者が気がつかないうちに、被害者の飲み物に混入し、事情を知らないで飲んだ被害者は、被害時の記憶が無いもしくは記憶が断片的になるという現象が起こった。当時（約10年前）、

*旭川医科大学 法医学講座

司法当局にとって、このような現象は俄に信じがたく、法医学講座や大学病院薬剤部にはしばしば問い合わせがなされた。現在は判例も蓄積され、司法当局も十分な知識をもっているが、当時は薬物による被害者の記憶の欠如が犯罪立証上の大きな障害となった。

1. 身近な睡眠薬乱用の事件例

事例1 (軟派した少女を強姦) 数名の男性が街で声をかけた少女と居酒屋に行く。少女がトイレへ立った隙に、彼女の酎ハイにあらかじめ粉末にしておいたハルシオン[®] 4錠 (1 mg) を混入する。その後モーターに連れ込み、強姦。少女は、家に着いた時点からの記憶があるが、何故被疑者達が自分の自宅を知っているのか、後に不思議に思う。偶然モーターの従業員が少女の親戚であった為、後に警察へ通報し事件が発覚した。モーターで使用したポラロイドカメラ等が証拠となったが、少女はモーターでの記憶がない。犯行に使用されたハルシオン[®] は、被疑者の1人の祖母が医療機関から処方されていたものであった。

事例2 (部活顧問によるわいせつ事件) クラブ顧問である教師が、部活遠征先のホテルで部員の女子生徒2人にビタミン剤と称して、レンドルミン[®] (0.25 mg) を2~4錠服用させ、猥褻行為を行う。2人とも体を触られていた記憶はあるが、その後の記憶は翌日の昼頃までない。服用量とその効果持続時間が争点となった。レンドルミン[®] は、複数の医療機関より、不眠症あるいは海外旅行での時差ぼけ対策として教師に処方されていた。

事例3 (飲酒者に対する強姦) 女性が飲酒後帰宅した直後に訪問し、吐気止めと称しロヒピノール[®] 2錠を服用させ強姦。その記憶は被害者にはない。翌日、財布がなくなっていたため、被疑者を訴えた。薬の入手経路は、不明。

事例4 (美容師による強姦) 美容師が、女性の自宅でカットしてあげると誘い、缶ビールにハルシオン[®] を混入して飲ませた後、強姦。被害者は飲酒後の記憶がはっきりしない。空き缶とコンドームの包装紙が部屋に残されており、後におぼろげながら思い出す。

事例5 (会社社長を狙った昏睡強盗) 休日の深夜、会社事務所に一人でいた70代男性(会社社長)を数人が訪ねた。湯飲みに日本酒を注ぎ、デパス[®] を混入して勧めた。事情を知らない被害者は、5分位で崩れる

ように眠り込んでしまった。その後、床に倒れているところを家族が発見し、救急病院に搬送される。事務所内の書類が持ち出されていた。

事例6 (医療関係者による輪姦) 医療関係の男性3名とOL 2名が飲み会の後、一人の男性宅で2次会を開く。市販のカクテルにデパス[®] を混入して飲ませた後、輪姦。被害者達には断片的記憶しかない。

事例7 (知らぬまにビデオ撮影) レンタルビデオ店経営者と友人の会社員が、女子高校生をカラオケに誘い、気づかれない様にコーラの中にハルシオン[®] 1錠 (0.25mg) を粉末状にして混入。その後、犯人の自宅でもうろうろ状態となった生徒の裏ビデオを作成。証拠品は押収されたビデオであるが、撮影時の記憶は高校生にない。翌日になって、カラオケ後の記憶が全く無く、下着が裏返しになっていた事から、本人は異変に気がついた。

以上実際の犯行は、臨床通常使用量とあまりかけ離れない量のベンゾジアゼピン系薬物をアルコール飲料に混入し、犯行を成就している。事例7は、我々が後述する基礎的研究に、着手するきっかけとなった事件である。現在は司法当局はベンゾジアゼピン系薬物による健忘の知識を持っているが、11年前にはその知識は普及しておらず、法医学講座には薬物の作用に関する問い合わせが多かった。犯罪に巻き込まれている時の記憶が無いという事実は、司法当局にとって容易には信じ難く、当時は半信半疑の様子と見受けられた。

2. 米国政府による警告

米国政府は、インターネット上で警告サイトを展開している¹⁾。そこでは「デートレイプドラッグ」について、簡潔明瞭に解説され、併せて犠牲者にならない為の手引きや、不幸にして犠牲者となった場合の善後策を紹介している。その記述から抜粋すると、米国政府による「デートレイプドラッグ」の定義とは、

- 性的暴行に使用される。性的暴行とは、あらゆる程度の「同意無き」性的行為であり、触れるだけから、強姦までを含む。
- 犯罪は性的暴行に限らず、昏睡強盗や通常の暴行傷害等もあり、被害者は女性に限らず、男性も被害者となり得る。
- 薬の作用によって、被害者は抵抗できない状態に陥

り、かつ、後で出来事を思い出すことが容易ではない。

•薬は被害者に気づかれること無く、容易に飲み物（アルコール飲料）に混入される。

というものである。「デートレイプドラッグ」とはすなわち、「犯罪を容易にするもの (facilitate)」であり、性犯罪のみならず、強盗、暴行傷害等の犯罪を容易にし、被害者は男女を問わず使用される薬物ということになる。

米国政府が特に注意を喚起している代表的薬物は3つあり、アルコール飲料との併用が警告されている。3つの薬物とは、GHB (gamma hydroxybutyric acid)、ロヒプノール® (フルニトラゼパム)、ケタミンである。一方、日本国内では、現在もアルコールとベンゾジアゼピン系薬物一般の乱用が主流である。

○GHB (gamma hydroxybutyric acid)

GHB (γヒドロ酪酸) は、欧米では麻酔薬もしくはナルコレプシーの治療に用いられる医薬品である。日本では医薬品としては使用されていない。生体内に存在する神経伝達物質であり、中枢抑制作用を持つため、過剰量で呼吸抑制をきたす。水によく溶け、無味、無臭、無色である。元来生体内物質であるため、検出された場合にはその量が問題となる。外来 GHB は速やかに代謝され、血中及び尿中からはそれぞれ8及び12時間しか検出されない。日本でもインターネット上では既に有名なため、将来的には国内での乱用が懸念される。

○ケタミン

日本でも医薬品（麻酔薬）であり、2006年4月から麻薬指定となっている。強い鎮痛作用を、主に体表痛に対して有し、脳波上覚醒しているが、本人は外的侵襲に対して無関心・無防備となる、「解離性麻酔」と呼ばれる状態を招来する。記憶・学習・慢性頭痛に関与する NMDA 受容体拮抗作用を有する。医薬品としては一般に筋注や静注で用いられるが、経口投与でも薬理作用は発現する。注射後、解離性麻酔状態は10~15分間、鎮痛作用は40分間、前向健忘は1~2時間程度持続する。投与後は、血圧や心拍数の上昇、脳血流の増加、脳脊髄圧上昇が認められる。ケタミンによる麻酔からの回復期には、一般に悪夢や幻覚をみるものが多く、この精神状態はベンゾジアゼピン系薬物や抗精神病薬で軽減される。

○ベンゾジアゼピン系薬物

改めてインターネットで「Benzodiazepine Abuse」(ベンゾジアゼピン乱用) と検索すると、米国の警告サイトが現れる²⁾。そこに記載される米国での実情は、ベンゾジアゼピン系薬物が「デートレイプドラッグ」として使用されると、“通常ならば当然に生じる、性的暴行に抵抗する機能を著しく障害する作用”を持ち、近年この薬物が関与した犯罪の有罪判決が著しく増加している。通常アルコール飲料又はソフトドリンクに添加され、無味・無臭である。当初の米国ではロヒプノール® (フルニトラゼパム) が好んで悪用されたため、ロヒプノール® は「デートレイプドラッグ」の代名詞となり、現在の米国では非合法薬となっている。日本では、他のベンゾジアゼピン系薬物同様合法薬であるが、渡米時に持ち込む事は違法である。

ベンゾジアゼピン系薬物について

ベンゾジアゼピン系薬物という命名は、その化学構造にベンゾジアゼピン骨格と呼ばれる部位を持つからである。アモバン® やマイスリー® は化学構造が異なり、非ベンゾジアゼピン系と呼ばれるが、生体内での作用受容体は同じである為、ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニルが有効である。

多様なベンゾジアゼピン系薬物が存在するが、好んで犯罪に用いられるものは、即効性で作用時間の短い、「超短時間型」や「短時間型」である (表1)。

ベンゾジアゼピン系薬物の作用部位は、GABA (gamma amino butyric acid) 存在下に、GABA_A-Cl チャネル複合体のαサブユニットに存在する結合部位に作用し、GABAの結合作用を促進させる。すなわち、Cl⁻イオンが細胞内へ流入し、シナプス後膜の過分極を介して抑制性シナプス後電位を発生し、神経活動そのものが抑制がされる (図1)。

ベンゾジアゼピン系薬物の薬理作用は、・催眠作用・抗不安作用・筋弛緩作用・抗痙攣作用である。医療現場においては、大変有効な医薬品であって安全性も高く、あらゆる臨床科で処方されている。特に服用後の抗不安作用と前向健忘作用は、医療現場では適性に使用され、侵襲性の強い検査や処置の前には、患者の不安や苦痛を緩和する目的で投与される。しかし、医療にとって有用な薬理作用が悪用されると、やっかいなことになる。事件において共通するのは、被害者

表1 ベンゾジアゼピン系睡眠薬・鎮静薬の分類や特徴

薬品名	分類	効果(分)	持続(時間)
ミダゾラム (ドルミカム®) トリアゾラム (ハルシオン®)	超短時間型	5 15	2 3-4
エチゾラム (デパス®) プロチゾラム (レンドルミン®) リルマザフォン (リスミー®)	短時間型	30 15-30 30-60	6 7-8 7-8
フルニトラゼパム (ロヒプノール®) エスタゾラム (ユーロジン®) ニトラゼパム (ベンザリン®)	中間型	30 15-30 30	7-12 21-28 12
フルラゼパム (ダルメート®) ハロキサゾラム (ソメリン®) フルトラゼパム (レスタス®)	長時間型	15 30-40 30-60	12-42 24-72 24

半減期によって超短時間型・短時間型(数時間以下)、中間型(24時間前後)、長時間型(24時間以上)に分類される。構造式の差による物理的性質の違いによる。

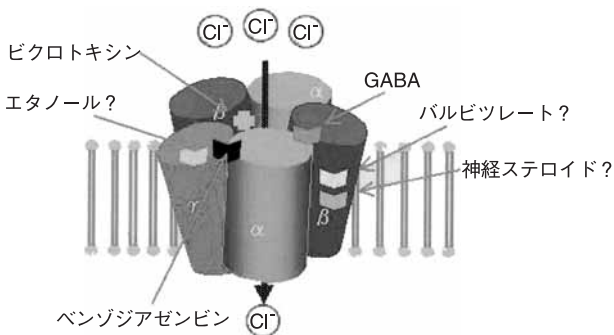


図1 アルコール及びベンゾジアゼピン系薬物の作用部位：GABA_A-Clチャンネル複合体

が、・眠くなる・一見、大胆な行動や言動・動けなくなる・記憶が無いか断片化、というものである。これらの被害者の共通点は、ベンゾジアゼピン系薬物が本来持っている薬理作用で説明することが可能である(表2)。この様な作用は、医療関係者にとっては日常的なことであるが、司法関係者にとっては不可解なことであったと推測される。

ベンゾジアゼピン系薬物は、優れた薬効を持つため、医療関係者にも頻繁に使用された。そのため、健忘体験が論文として報告されやすい薬物であった。ベンゾジアゼピン系薬物による記憶障害は、1960年代から文

献的に報告されている^{3,4)}。その記憶障害は前向健忘であり、服用してから一定期間のことを思い出せないというもので、しばらくすると記憶の能力は元に戻り、いわゆる永続的記憶障害である認知症とは異なるものである。1987年、JAMAに報告された、少量のアルコールと時差ぼけ予防のために内服したハルシオンによる健忘の報告⁵⁾において、肉体的にも知的にも健康な3名の神経科学者に、それぞれ10時間前後の服用後の前向健忘が生じたとされている。特筆すべきは、健忘期間中、普段から彼らと親しい間柄の周囲にいた人々には、彼らの行動は全く普段通りであって、異常を感じた人は皆無であったということである。以下にその3名の事例を呈示する。【CASE 1. 43歳男性・健康な神経科学者】ニューヨークからストックホルムに向かう飛行機の中でシャンパンをグラス3杯と食事を取り、食後に小グラスのワイン1杯とトリアゾラム0.5mgを午後11時に服用。飛行機内ではよく眠れぬまま朝食を取り、午前2時半に到着。夕食の予定を、妻や同行の神経科学者、医師らと立てた。税関を通過し、乗り換えて市街地まで着き、タクシーを拾って予約したホテルに到着した。ホテルの準備ができていなかったため、市内観光に出かけ写真を撮り、コーヒーを飲んで、他

表2 睡眠薬による事件の被害者の身体的側面と薬物の作用・副作用との関係

被害者の共通点	対応する薬物の作用・副作用
① 眠くなる	① 催眠作用
② 一見、大胆な行動・言動	② 抗不安作用
③ 動けなくなる	③ 筋弛緩作用
④ 記憶が無いか断片化	④ 前向健忘

の同行者と会話を楽しんだ。ホテルに午前7時に戻り、4時間ほど仮眠を取り、食事へ出かけた。翌朝彼はストックホルムに着いてから、税関を通りホテルに着いて市内観光に出かけ写真を撮り、コーヒーを飲んで、他の同行者と会話を楽しみ、7時にホテルに戻るまでの記憶がなかった。その間、妻をはじめ共同研究者達は彼の異常に全く気がつかなかった。【CASE 2. 45歳男性・健康な神経科学者】 ニューヨークから西ドイツのフランクフルトに向けて午後5時に出発した。グラスワイン1杯とトリアゾラム0.5mgを夕食と一緒に取り就寝した。朝食を取り、午前1時頃フランクフルトに到着した。税関を通過し、飛行機を乗り換えてマンニツヒに着き、ドイツ人神経科学者にホテルへ案内してもらい、昼食へと出かけた。後になって彼は、午前7時以降のことは思い出せるが、税関を通過し、飛行機を乗り換えてマンニツヒに着き、ドイツ人神経科学者にホテルへ案内してもらい、昼食へと出かけたことは、どうしても思い出せなかった。しかし同行していたドイツ人神経科学者は彼の異常に全く気がつかなかった。【CASE 3. 33歳女性・健康な神経科学者】 午後4時にフランクフルトへ向けてニューヨークを出発した。午後7時半にビール1缶と夕食とトリアゾラム0.5mgを摂取した。フランクフルト到着の午前1時までよく眠った。すっきりと目覚め、彼女の荷物が到着しないので、先に税関を通過し朝食を食べ、両替を済ませ、荷物がやってこないかと1時間半の間ニューヨークから次に到着する便を待った。荷物が無かったため、航空会社の遺失物取り扱い係に行き書類を記入しようとして彼女は驚愕した。既に彼女は遺失物の書類を提出した後だったにもかかわらず、彼女にはどうしてもそのことが思い出せなかった。その後列車でハイデルベルグに向かい、午前5時に到着した。後にレシートや書類等からその日の朝の出来事を思い出してみようとしたが、どうしても朝食を食べたこと、両替したこと、列車でハイデルベルグにやって来たこと、が思い出せなかった。両替は正確になされていた。

本邦でも同様な報告が散見される。1986年の神奈川県精神医学会誌⁶⁾に報告された症例のうち、身近なもの2つを紹介する。【43歳男性 (医師)】 不眠症 (一過性・入眠障害)。身体的・精神的所見は正常。病院の当直で午後11時頃、初めてトリアゾラム0.5mg服用し直ぐに入眠した。翌朝7時半起床。夜勤の看護婦から

前夜の件についてお礼を言われ、その件について全く心当たりが無いことに気がついた。看護婦の陳述では、午前2時頃病棟から電話を入れ、3時半頃まで病棟へ往診してもらった。電話の応答から病棟での診察・指示まで誤り無く、応接・態度にも異常は感じられなかったという。約2ヶ月後、再び当直でトリアゾラム0.5mgを服用して入眠した。深夜、病棟から電話での問い合わせがあり、対応した。翌朝覚醒後、電話があったことは思い出せたが、内容については全く思い出せなかった。2回とも入眠は良好で、夢を見ず、目覚めは普段よりすっきり (急速) していた。【29歳男性 (医師)】 医局で焼酎を2~3杯飲んで帰宅し、トリアゾラム0.5mgを服用したが寝付けなかった。近所の食堂に出かけ、食事をして帰った。翌日になって、食事に出かけた記憶はあるが、何を食べていくら払ったか、どうやって自宅まで帰ったか全く記憶がないことに気がついた。後日その店に行き当夜の様子を聞いてみると、いつもより上機嫌でやや多弁であったが、代金はきちんと払っていた。

これらの事象は、ベンゾジアゼピン系薬物やエタノールは、記憶の固定を阻害するが、すでに固定されている記憶の読み出しには影響を及ぼさないことを示す。

1991年のニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンに発表された報告⁷⁾に以下のような実験がある。健康な、若年者群と高齢者群それぞれに、臨床通常使用量のトリアゾラムを経口投与し、90分後に16個の単語を覚えて貰い、24時間後に、単語を幾つ覚えているかを実験した。両年齢群とも、トリアゾラム用量依存性に、記憶障害が認められた。

「じっちゃん、この薬を飲むと呆ける!」これは、旭川市内の公民館で行われた婦人大学での薬についての講演会の会場で、某薬剤師が受けた相談である。一般に老人は服用すべき薬が多く、本来ならば就寝前に服用すべきベンゾジアゼピン系睡眠薬を、面倒をみているお嫁さんが多忙であるため、夕食後に他の薬と一緒に服用させてしまう。するとお祖父さんの記憶が、夕食後から就寝までの間、かなりの確率で飛ぶという現象が生じる。家族にしてみると、「おじいちゃん、昨日晩ご飯の後で言ったでしょ?」「わしゃ、きーとらん!」ということになり、この薬を飲ませると、じいちゃんが呆ける、呆け薬だ!と、家族に認識される。その講演会で、某薬剤師は、「就寝直前に服用させる

よう」にと服薬指導をしたという。服用の仕方を間違えると、老人であるために、一過性前向健忘が認知症と間違われる。

ベンゾジアゼピン系薬物と学習記憶

中枢において情報は神経を介して伝わる。情報は、神経の軸索では電気信号として伝導し、シナプス間隙では神経伝達物質に置き換わり伝達される。神経伝達物質を、シナプスを隔てて受け取るのが受容体である。外来物質である薬物は、この内在性生体機能ののっとして作用を発現する。ベンゾジアゼピン系薬物の受容体は中枢において GABA_A-Cl チャネル複合体であり、その α サブユニットのベンゾジアゼピン結合部位に結合する (図 1) と、内因性 GABA の作用を増強し、神経抑制作用が惹起される。ベンゾジアゼピン系薬物拮抗薬フルマゼニルの拮抗部位も同部位である。GABA_A-Cl チャネル複合体のベンゾジアゼピン結合部位に、本来結合するべき内在性生理活性物質は、現在まだ同定されていない。

アルコールの中枢作用部位のひとつも、GABA_A-Cl チャネル複合体の γ サブユニットである。アルコールとベンゾジアゼピン系薬物は、中枢において共通の作用点を持ち、結果として GABA 神経を活性化して GABA がシナプス間隙に放出されたのと同じ状態を生じ、中枢抑制作用を発現する。さらに、アルコールは、非特異的に広範囲な中枢抑制作用を有する。

アルコールとトリアゾラムは、受容体レベルでの相互作用によってその作用を増強し、相乗的に神経を抑制する。ベンゾジアゼピン受容体の脳内分布は広く、各部位において抑制的に作用し、抗不安作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用、睡眠作用など、多くの薬理作用を持つことになる。その抑制作用が、記憶形成の場としての海馬で起きると、記憶障害が生じる。

可塑性という言葉は、粘土のように、外力を加えて生じた変形が外力を除いても元にもどらない性質のことをいい、弾性に対する反意語である。神経の可塑性といった言葉が、記憶・学習の研究の際によく使われる。これは、シナプス可塑性のことを表しており、記憶・学習との関連が想定されている。シナプス可塑性には、長期増強 (long-term potentiation : LTP) や長期抑制といった、シナプスの機能的な変化と、シナプス発芽に代表されるようなシナプスの構造的、機能的変

化がある。学習活動によって、神経回路網の組み替えが起こる。シナプス可塑性は、記憶学習メカニズムにおける分子機構の一つと考えられている。長期増強は、代表的なシナプス可塑性の一形態で、あるシナプスが強い高頻度活動を経験すると、それ以後そのシナプスの伝達効率が長期にわたって増大するという現象で、海馬で見いだされた⁸⁾。海馬に、人為的もしくは病的障害が生じると、前向健忘が生じ古い記憶は残るが、新しくものを覚えられなくなるという臨床的観察や、海馬を損傷した動物を用いた行動実験によって、海馬は記憶に関連の深い部位であると考えられてきた。海馬 CA3 の錐体細胞は CA1 の錐体細胞に Schaffer 側副経路を出している。Schaffer 側副経路を刺激すると、CA1 錐体細胞で、興奮性シナプス後電位 (EPSP) が記録でき、再度 Schaffer 側副経路を刺激すると、この興奮性シナプス後電位の増強が認められ、数週間持続し、長期増強と呼ばれている。

記憶にはいくつかの分類があり、自転車に乗るといった、いわゆる体で覚える記憶である手続き記憶は、一度覚えると忘れることなく小脳、被殻、扁桃核に蓄積される。一方、頭で覚える知識である陳述記憶には 2 種類あり、英文法のような、反復記憶と、会話や風景といった経験の蓄積である出来事記憶である。これらはいつの間にか忘れることがあって、海馬・扁桃核・その周囲の大脳皮質に蓄積される⁹⁾。記憶には、脳に留まっている時間の違いによって、大きく分けると、2 段階あると言われる。一つは、アドレス帳をみて電話番号を押すといった数秒から数分間の短期記憶、食べたご飯の中味や明日の予定といった、数時間から 1 週間位の近時記憶である。もう一つは、これらを反復することで数ヶ月から数十年留まる長期記憶である⁹⁾。ベンゾジアゼピン系薬物による前向健忘は、近時記憶の障害で、情報の獲得の一部からその保存の初期段階が障害される。

動物実験としてモーリスらによって開発された、ラットを用いた水迷路試験もしくはミルクプール試験と呼ばれる方法が、より積極的に海馬の LTP と記憶のメカニズムとを結びつける実験的根拠を呈示した¹⁰⁾。この実験では、直径 1.5メートルくらいの円形の水槽に白濁した水を張り、そこでラットを泳がせる。水槽の 1 箇所には、水面下に辛うじて水没する避難台を隠しておくと、ラットは何回かの練習後、周りの風景と

の関係からその位置を記憶するようになり、素早く避難台の上に逃れることができるようになる。この避難台にいかにしてたどり着くか、その所要時間を計ることで、ラットの空間記憶の程度を測定するという方法である。海馬を取り除いたラットは、明らかに空間記憶を獲得することができなくなっており、LTPを抑制する薬物投与でも同様のことが観察された。海馬CA1の錐体細胞にSchaffer側副枝がつくるシナプスでのLTPのメカニズムは、よく研究されている。このシナプスには、神経伝達物質としてグルタミン酸が存在し、グルタミン酸受容体としてAMPA/kinateタイプ及びNMDAタイプが存在する。通常はNMDA受容体は電位依存性にMg²⁺によってブロックされ、チャンネル活性が強く抑制されている。一方AMPA/kinate受容体は容易にグルタミン酸によって活性化され、脱分極を生じ、その脱分極がNMDA受容体の活性化とMg²⁺の解除を起し、その結果、NMDA受容体チャンネルを通して、細胞内に大量のCa²⁺が流入する。また、介在神経の高頻度活性化により、介在神経終末にある自己受容体(GABA_B)の活性化で、GABA放出がネガティブフィードバック的に抑制され、結果としてAMPA/kinate受容体による脱分極が促進され、その結果、NMDA受容体チャンネルを通して、細胞内に大量のCa²⁺が流入する。この流入したCa²⁺が引き金となって、細胞内でさまざまな反応が引き起こされ、その結果LTPが生じるというのが、LTP誘導の初期段階メカニズムであり、記憶が形成されていく。

事例からヒントを得た行動薬理的・神経化学的検討

以前我々が行った、前向健忘に関する行動薬理的・神経化学的研究¹¹⁾が、薬物による健忘に関わった事件の解釈に役立ったので紹介する。この当時、記憶の固定にはグルタミン酸が関与していることが知られていたが、具体的に証明した研究は見あたらず、現在では常識であるが、行動薬理的データと神経化学的变化を結びつけて証明する研究もほとんどなかった。

実験に用いたのは、8週齢、雄性ウィスターラットで、実験群は行動薬理的検討、および神経化学的検討において、コントロール群、エタノール2g/kg群、トリアゾラム20μg/kg、トリアゾラム100μg/kg群、リルマザフォン20μg/kg群、トリアゾラム20μg/kg+エタノール2g/kg併用群の6群を用いた。リルマ

ザフォンは、比較的健忘作用が少ないと評価されていた。実験に用いた濃度は、人に対する臨床通常使用量よりわずかに多めであって、それだけで、行動抑制・意欲減退・睡眠等を惹起する量ではない。

行動薬理的検討として、薬物投与後の空間認知記憶障害モデルを、ラットを用いて作成し、その障害の程度を、モーリス水迷路試験を用いて評価した。実際の試行は一日2回、4分間の間隔をおいて行い、4日連続して記憶の固定を評価した。水迷路試験の装置は、直径147cm、深さ30cmの水を張った円形の水槽に、水面下2cmに辛うじて水没する、透明(不可視)なプラットホームを一定の位置に設置した。ラットは生来泳ぐことが可能だが、水中環境はラットにとって強烈なストレスであり、本能的に水から逃れようとする。透明なプラットホームを、ラットは視覚的にとらえることはできない。泳ぐ回数を増す毎に、ラットは周囲の景観からプラットホームの位置を記憶するようになり、素早くプラットホーム上に逃れるようになる。入水からプラットホーム到達までの所要時間(潜時)を測定することによって、ラットの空間認知記憶の程度を評価した(図2)。モーリス水迷路試験の結果、コントロール群では、連続4日間の試行期間に、プラットホー

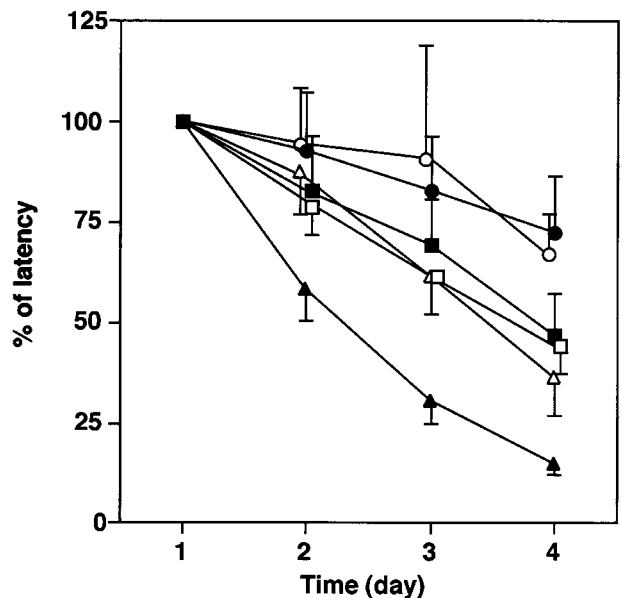


図2 Spatial Memory Deficits in the Morris Water Maze Task

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o., n = 8)
- △ : Rilmazafone (20 μg/kg i.p., n = 9)
- : Triazolam (20 μg/kg i.p., n = 9)
- : EtOH (2 g/kg p.o., n = 8)
- : Triazolam (100 μg/kg i.p., n = 9)
- : Triazolam (20 μg/kg i.p.)+ EtOH (2 g/kg p.o.) (n = 8)

ム到達時間は著明に減少し、潜時は試行第1日目の12.3%に短縮された。これは、コントロール群が空間認知記憶をしたということになる。しかし、薬物投与群では、コントロールと比較して、潜時の改善は低かった。特に、エタノールとトリアゾラムの併用群と、トリアゾラム (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 群では、強力に空間記憶形成が阻害された ($P < 0.01$)。これは、薬剤性健忘モデルが、前述の薬物投与量で、作成可能であったことを示している。

次に、薬剤性健忘に關与する神経化学的機構を解明するために、海馬外側部及び小脳における、*in vivo*でのグルタミン酸放出を、ブレイン・マイクロダイアリスを用いて測定した。ブレイン・マイクロダイアリスとは、脳細胞外液中の物質を微小透析膜を介して、灌流液中に回収する実験法であり、実際の測定は、無麻酔、無拘束下、自由摂食・摂水の状態で行われる。そのため、生体のあるがままに近い高次脳機能を解析することが可能である。麻酔下で、ラットの脳に透析プローブのガイドカニューレを埋め込み、ダミープローブを挿入する。手術約1日後に、本物の透析プローブを挿入し、自然状態でリンゲル液を灌流する。透析の原理で、透析膜近くの脳内物質が透析膜を通り、リンゲル液の方へ移る。回収したリンゲル液を分析することで、注目している脳内物質の生きた状態での経

時変化が解る。実際の手術は、ペントバルビタール (50mg/kg) 麻酔下に、8週齢、雄性ウイスターラットの海馬外側部と小脳にガイドカニューレを定位的に固定し、ダミーカニューレを挿入した。手術後20時間の回復期を経た後、微小透析プローブを挿入し、無麻酔、無拘束下、リンゲル液を毎分2 μl の流速で3時間灌流し安定化させた後、20分毎に灌流液をマイクロチューブに採取した。回収した灌流液中のグルタミン酸は、高速液体クロマトグラフィーを用いて、プレラベル蛍光法にて測定した。ダイアリスの結果は、薬物投与前1時間の間に採取した3つのフラクションの平均を、グルタミン酸基礎値100%とした。海馬において、リルマザフォン投与群では、ほとんど細胞外グルタミン酸レベルは減少しなかったが、トリアゾラム20及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では、細胞外グルタミン酸濃度がそれぞれ、基礎値の80%と65%にまで減少した。エタノール投与群でも、80%に減少した。トリアゾラムとエタノールの併用投与群においては、基礎値の60%に減少し、その効果は相加的であった。一方、運動記憶を司ると言われている小脳での、細胞外グルタミン酸レベルには、併用群も含めてどの薬物投与群においても、統計的有意差は認められなかった (図3)。

以上のデータから、空間認知記憶障害とグルタミン

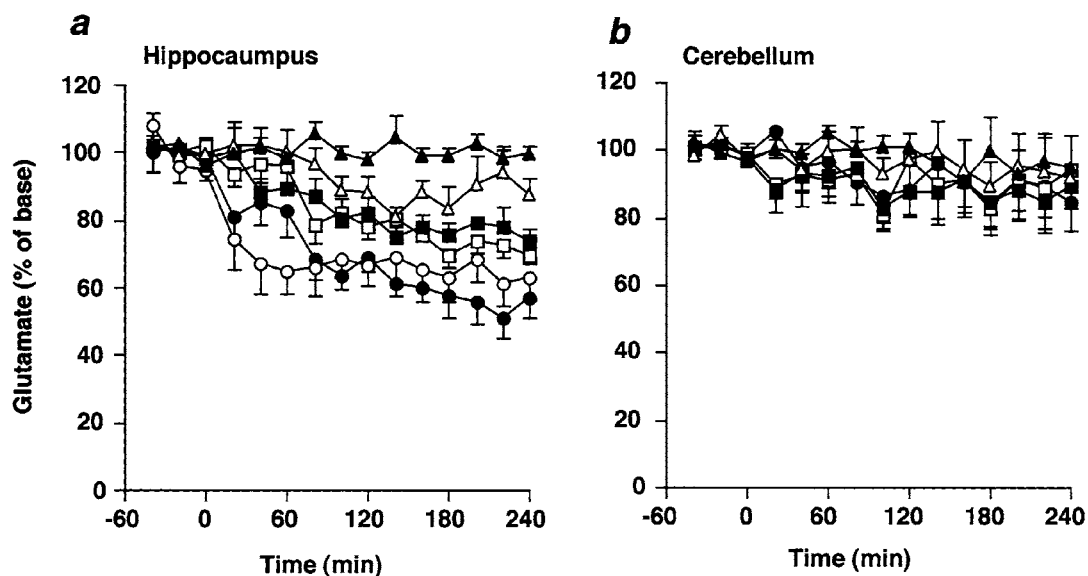


図3 The time course of extracellular glutamate levels after Benzodiazepine or EtOH administration the dorsal hippocampus and cerebellum of freely moving rats

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o., n = 8)
- △ : Rilmazafone (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p., n = 8)
- : Triazolam (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p., n = 8)
- : EtOH (2 g/kg p.o., n = 8)
- : Triazolam (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p., n = 8)
- : Triazolam (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.p.)+ EtOH (2 g/kg p.o.) (n=8)

酸伝達との関連を検討した (図4)。横軸に、各薬物投与群の記憶障害の程度を水迷路試験において最終試行日のコントロール群の潜時を1とした時の相対的潜時をとり、縦軸には、薬物投与後、60分から120分間の、細胞外グルタミン酸レベルの、基礎値に対する百分率 (%) をとった。その結果、海馬外側部のグルタミン酸放出の減少と、空間認知記憶障害の程度との間に、極めて強い相関関係が認められ、相関係数は0.990であった。一方、小脳グルタミン酸レベルと空間認知記憶障害の間には、相関関係は認められなかった。本研究で得られた薬物による空間認知記憶障害の程度は、臨床的知見と良く一致していた。

ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールは、GABA_A-Clチャンネル複合体に作用する。ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールによる空間認知記憶障害の発生機構には、次の2つの可能性が考えられる (図5)。ひとつは、海馬に投射しているグルタミン酸神経に存在する GABA_A 受容体刺激によって、グルタミン酸神経の活動が低下し、神経終末からのグルタミン酸放出を抑制する。すると、海馬錐体細胞の AMPA/kinate 受容体は活性化されず、定常状態では Mg²⁺ によってブロックされている、NMDA 受容体作動性 Caチャンネルからの、Ca²⁺ の流入が阻止され、記憶の固定が阻害されると考えられる。もうひとつは、海馬

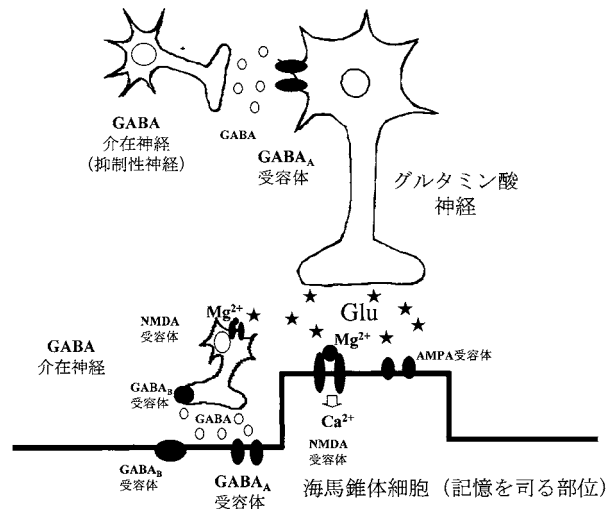


図5 ベンゾジアゼピン系薬物及びアルコールによる空間認知記憶障害の発生機構

錐体細胞において、NMDA 受容体近傍に存在する GABA_A 受容体刺激を介して、直接的に神経の脱分極を抑制することによって、Ca²⁺ の流入を阻害し、記憶の固定を障害するというものである。しかしながら、空間認知記憶障害に、グルタミン酸伝達の低下が極めて強く相関することは、ベンゾジアゼピン系薬物とエタノールによる空間認知記憶障害が、シナプス前神経の抑制による、グルタミン酸伝達の低下に基づく可能性を、強く示唆すると考えられた。この研究は、今か

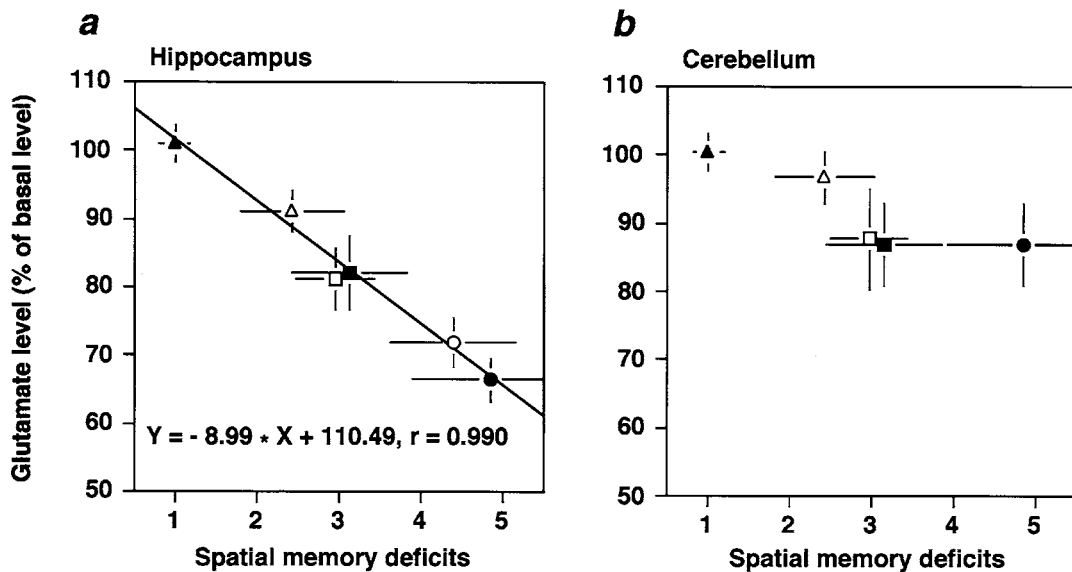


図4 Relationship between extracellular glutamate release and memory deficits

- ▲ : control (1%CMC i.p. + water p.o.)
- △ : Rilmazafone (20 µg/kg i.p.)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.)
- : EtOH (2 g/kg p.o.)
- : Triazolam (100 µg/kg i.p.)
- : Triazolam (20 µg/kg i.p.) + EtOH (2 g/kg p.o.)

ら9年前になるが、グルタミン酸放出と記憶の固定を具体的に関連づけた最初の研究報告になった。

ベンゾジアゼピン系薬物及びエタノールによって誘発される前向健忘機構を、行動薬理的、神経化学的に検討し、海馬外側部におけるグルタミン酸伝達が、記憶形成過程において決定的要素である可能性を明らかにした。

最後に

以上の研究結果は、司法当局の啓蒙及び裁判での公判資料として活用されている。ベンゾジアゼピン系薬物及び飲酒による前向健忘は、行動薬理的・神経化学的事実に裏付けられた事象であって、全てが当事者達の嘘や思い違いではないことを司法当局にご理解頂き、被害者の人権が守られるよう願うものである。しかし、一般に強姦や準強姦事件というのは、その性質上被害者が泣き寝入りする場合も多く、全ての事件が法廷で明らかにされる訳ではない。被害後も、さまざまな困難に苦しむ可能性がある。犯罪に巻き込まれないように自衛することは、犯罪を発生させないという意味で、社会的犯罪抑止力となる。法医学は、司法解剖を通して司法制度維持の一端を担っているが、さまざまな啓蒙活動を通じても社会貢献することができれば幸いである。

参考文献

- 1) <http://www.4woman.gov/faq/rohypnol.htm>
- 2) <http://www.emedicinehealth.com/articles/19832-1.asp>
- 3) Brown SS, Dundee JW: Clinical studies of induction

- agents. XXV. Diazepam..Br J Anaesth. Feb;40 (2): 108-112 1968.
- 4) van der Kroef C: Reactions to triazolam. Lancet. Sep 8; 2 (8141): 526, 1979.
- 5) Morris H.H.D. III and Estes M.L.: Traveler's amnesia. Transient global amnesia secondary to triazolam. JA M A 258 945-946, 1987.
- 6) 杉本浩太郎, 森口祥子, 木村逸雄他: Triazolam による記憶障害 (神奈川県精神医学会誌)36号 3-8, 1986.
- 7) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al: Sensitivity to triazolam in the elderly. N Engl J Med. Jun 13; 324 (24): 1691-1698, 1991.
- 8) Bliss TV, Lomo T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol. Jul; 232 (2): 331-356, 1973.
- 9) 高島明彦監修: 脳のしくみ, 第1刷, 日本文芸社, 38-41, 2006
- 10) Morris R.G., Anderson E., Lynch G.S. and Baudry M.: Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. Nature 319 774-776, 1986.
- 11) Shimizu K, Matsubara K, Uezono T, et al.: Reduced dorsal hippocampal glutamate release significantly correlates with the spatial memory deficits produced by benzodiazepines and ethanol. Neuroscience. Apr; 83 (3): 701-706, 1998.

Date Rape Drug and Amnesia

SHIMIZU Keiko*

Summary

Crimes of drug-facilitated assault are reaching alarming numbers throughout the world. Due to the effects of these drugs, victims are unable to escape or remember what happened. Chemicals such as benzodiazepines, ethanol, gamma hydroxybutyric acid and ketamine hydrochloride have become known as "date rape drugs", while assaults committed using these drugs are known as "drug-facilitated sexual assaults". These drugs have been also used to aid and abet other crimes such as robberies and physical assaults on both men and women. In particular, memory deficits occur after taking benzodiazepines combined with ethanol. We studied in vivo hippocampal presynaptic glutamate transmission in conjunction with memory deficits induced by benzodiazepines and ethanol in rats as an animal model of amnesia. Impairment of spatial memory formation was evaluated using the Morris water maze task. Decreases in hippocampal glutamate transmission by these drugs closely correlated with the extent of impairment in spatial memory performance ($r = 0.990$). Consequently, these results strongly indicated that presynaptic dysfunction in dorsal hippocampal glutamatergic neurons is responsible for the spatial memory deficits induced by benzodiazepines and ethanol.

Key words Date Rape Drug, Amnesia, benzodiazepines, ethanol

*旭川医科大学 法医学講座