

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業：H28-特別-指定-016)

分担研究報告書

大麻の依存性及び臨床薬理学的知見に関する研究

分担研究者：鈴木 勉（墨薬科大学薬学部）

【研究要旨】

2016年WHO薬物依存専門委員会の大麻問題に関する会議資料から依存性と薬物治療に関する総説について概要として取りまとめた。THC の精神依存に関してはマイクロダイアリシスによる中脳辺縁ドーパミン神経系の活性化、THC の感覚効果、自己投与、精神依存及び条件づけ場所嗜好性試験の全ての項目で陽性の効果を示した。さらに、ヒトにおいても THC は高揚感を示し、また大麻の乱用経験のあるヒトは THC の高濃度を好むことから、ヒトでも精神依存が伺える。さらに、身体依存について反復投与後に休薬を行うことにより、アカゲザル、ラット、ヒトで退薬症候が観察された。したがって、THC は覚せい剤、コカイン、モルヒネなどより弱い精神依存及び身体依存を形成することが明らかにされた。

A. 研究目的

大麻研究はカンナビノイド受容体(CB1 と CB2 受容体)の発見に伴い、リガンドの開発や受容体機能の研究が活発に行われている。それに伴い、薬物依存や薬物治療についても多くの最新の知見が報告されている。そこで、2016年11月に開催された世界保健機構(WHO) 薬物依存専門委員会 (ECDD)に資料を提出したグループでは大麻依存の薬理学的研究と大麻の治療効果に関する臨床薬理学的研究に関するレビューを行ったので、その内容を確認し、新たな知見に資することを目的とした。なお、WHO の見解でないことに注意する必要がある。

B. 研究方法

2016年 WHO 薬物依存専門委員会の大麻問題に関する会議資料である Jason White による “Abuse and dependence potential of Cannabis sativa and nabiximols” と Launa Amato らによる “Systematic reviews on

therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy” の概要を取りまとめた。

C. 研究結果

2016年11月に開催された WHO 薬物依存専門委員会において大麻関係の資料として公開されたものの中から、まず薬物依存に関する Jason White による “Abuse and dependence potential of Cannabis sativa and nabiximols” のレビューを確認し、大麻の依存に関する現状を明らかにした。本総説では、大麻とナビキシモルスの型として大麻抽出物の乱用および依存性の可能性にのみ焦点を当てている。2 番目の総説<sup>1)</sup>では、大麻と大麻抽出物の医学的使用が検討され、以前の総説<sup>2)</sup>では大麻の副作用がかなり詳細に述べられていた。本総説の第一

部では、動物とヒトに関する実験的研究と疫学的証拠から、大麻と THC に関する証拠について考察している。動物研究についてはほぼすべて THC に焦点を当てているが、ヒトの研究については主に喫煙大麻について取り上げている。第二部では、ナビキシモルスに焦点を当てている。

すなわち、第一部ではヒト試験の結果により、大麻には乱用と依存性の可能性が高いことが示されている。大麻は、認識可能な主観的效果があり、ほとんどが肯定的と考えられる効果をもたらす、自己投与される。前述のように、これらの結果の大部分は大麻使用者という自己選択集団に由来し、その集団から無作為に選ばれた集団では、応答がより多様であり、大麻が強化効果を示さないものもある可能性がある。疫学的証拠により、大麻の乱用と依存性の可能性が支持される。しかし、依存率は他のいくつかの薬物よりも低い可能性がある。

大麻は身体的依存を形成することがあるが、退薬症候は重篤とはみなされず、オピオイドおよびアルコールからの離脱と比べても明らかに顕著ではない。他のカンナビノイドの役割を除外することはできないが、これまでの証拠によれば、大麻の乱用および依存性の可能性は主に THC の作用によるものであることが示唆される。

第二部ではカンナビジオール自体に、乱用の可能性がほとんどまたは全くないと思われる。カンナビジオールは THC による影響のいくつかを緩和する可能性があるが、その変化は小さく、変化の方向は様々である。THC とカンナビジオールを組み合わせるとナビキシモルスとして利用した場合、乱用または依存を引き起こす証拠はほとんどなく、またそのような現象を進展させる可能性は比較的低い。しかしながら、これまでの試験では主として治療用量が用いられており、治療用量以上では乱用や依存が引き起こされる可能性がある。現段階では、そのような用量の影響についての証拠は限られているが、現存する証拠により、ナビキシモルス乱用の可能性は THC よりも低いことが示唆さ

れる。

一方、大麻の医療用途について、種々の疾患に対する有効性が期待されているが、Launa Amato らによる “Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette syndrome, HIV/AIDS, and cancer receiving chemotherapy” の概要を取りまとめた。

多発性硬化症患者 (multiple sclerosis: MS) における大麻の臨床効果および安全性：痙縮については、アウトカムを評価するために使用された尺度に応じて様々な結果が観察された。プラセボとの比較において、アシュワーススケールを用いた場合 (並行試験5件、1,216例)、差は認められなかったが (MD -0.1 [95%CI -0.26 ~ 0.07])、NRSスケールを用いた結果 (並行試験3件、860例) は大麻に有利であった (MD -0.28 [95%CI -0.52 ~ -0.03])。両比較の効果推定値には高い信頼性があった。NRSスケールで測定した同じ比較において (並行試験2件、676例)、大麻による睡眠の質の改善は見られなかった (MD 0.40 [95% CI -0.30 ~ 1.09])。この推定値の信頼性は中等度だった。

慢性および神経障害性疼痛を有する患者における大麻の臨床的有効性および安全性：プラセボとの比較では様々な結果が観察された。疼痛の強度については、71 例を対象とした 2 件のクロスオーバー試験では、大麻に有利な結果が示された (MD -0.78 [95% CI -1.17 ~ -0.39]) が、推定値の信頼性は低かった。疼痛障害指数については、1 件のクロスオーバー試験 (48例) から得られた結果は差異を示さず (MD -2.00 [95%CI -4.32 ~ 0.32])、別の 1 件の並行試験 (125 例) の結果は大麻に有利であった (MD -5.85 [95% CI -9.60 ~ -2.10])。しかしながら、比較の推定値の信頼性は両方とも低かった。最小の疼痛スコアについては、2 件のクロスオーバー試験 (39 例) の結果から、大麻とプラセボの間に差異は見られなかった (SMD -0.36 [95% CI -0.80 ~ 0.09]) が、推定値の信

頼性は低かった。神経障害性疼痛の30%以上の減少について4件の並行試験(455例)を検討したが、結果に差は見られなかった(MD 1.39 [95% CI 0.92~2.09])が、3件のクロスオーバー試験(93例)からの結果は大麻に有利であった(MD 1.65 [95% CI 1.01~2.70])。両方の比較の推定値の信頼性は中等度だった。

認知症またはジル・ド・ラ・トゥレット症候群の患者におけるチックおよび強迫神経症の軽減に対する大麻の臨床効果および安全性：トゥレット症候群の症状の治療におけるTHCとプラセボの比較では、全体で36例を有する2件の研究しかなかったため、信頼できる結論を導くことは不可能であった。

HIV/エイズ患者における合併症発生率および死亡率の低減に対する大麻の臨床効果および安全性：選択基準を満たす研究からのエビデンスは入手できなかった。

化学療法を受けているがん患者における悪心および嘔吐の軽減に対する大麻の臨床効果および安全性：大麻対プラセボおよび大麻対他の制吐剤の2つの比較を行った。悪心と嘔吐の両方のコントロールでは、2件の並行試験(91例)(RR 2.33 [95% CI 1.20~4.55])および1件のクロスオーバー試験(22例、RR 3.17 [95% CI 1.57~6.39])の結果において、プラセボと比較して大麻はより良い結果を示した(それぞれRR 2.33 [95% CI 1.20~4.55]およびRR 3.17 [95% CI 1.57~6.39])。嘔吐(3件のクロスオーバー試験、70例、RR 1.85 [95% CI 0.14~24.19])および反復性嘔吐(1件の並行試験、75例)のコントロールでは両群に差は見られなかったが、全試験とも推定値の信頼性は非常に低かった。悪心だけのコントロールでは、1件の並行試験(143例、RR 1.06 [95% CI 0.56~1.98])で差は認められなかったが、3件のクロスオーバー試験(93例)の結果は大麻に有利であった(RR 4.38 [95% CI 1.31~14.60])。すべて比較について、推定値の信頼性は非常に低かった。

他の制吐薬との比較では、悪心と嘔吐を併せて検討した場合、1件の並行試験(79例、RR

0.95 95%CI 0.56~1.63)および2件のクロスオーバー試験(88例、RR 3.68 [95% CI 0.11~122.40])において大麻と他の制吐薬との間に差異は示されなかったが、両比較の推定値の信頼性は非常に低かった。嘔吐のコントロールの検討では、1件の並行試験(30例)からメトクロプラミドを支持する結果が得られたが(RR 0.36 (95%CI 0.15~0.89))、推定値の信頼性は低かった。悪心のコントロールの検討では、1件のクロスオーバー試験から(55例、RR 5.00 (95%CI 2.58~9.68))、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、およびドキシソルピシンと比較して抽出物およびチンキ剤を含めて大麻を支持する結果が得られたが、推定値の信頼性は非常に低かった。

有害事象に関して、レビューに含まれた試験では多くの有害事象が検討されたが、その大部分は重症度が軽度または中等度であった。最も重篤な有害事象(すなわち、CNS副作用、抑うつおよび混乱)に関して、大麻とプラセボとの間に差異は観察されなかった。一般的な精神障害の発生率は大麻群で高かったが、この結果は小規模な2件の研究(92名)のみから得たものであった。さらに、大麻群では解離障害の発生頻度が高かったが、乱用や依存の発生を考慮した研究はなかった。

#### D. 考察

2016年11月に開催されたWHO薬物依存専門委員会において大麻関係の資料として公開された薬物依存に関するJason Whiteの総説では、精神依存の中心的役割を果たしている中脳辺縁ドーパミン神経系に対してTHCは活性化を示し、投射先の側坐核からドーパミンを遊離させる。また、このドーパミンの遊離はCB1受容体拮抗薬で抑制されている。さらに、THCは弁別刺激効果を示し、獲得された弁別動物はレボナントラドール、ナビロンなどのTHCアナログと般化している。さらに、リスザルを用いたTHCの自己投与と実験では、自発的なTHCの自己投与が認められた。さらに、条件づけ場所嗜好性(CPP)試験におい

て、THC は用量依存的な CPP を示したが、高用量では逆に条件づけ場所嫌悪性 (CPA) を示した。このような結果から総合的に評価すると、THC は覚せい剤、コカイン、モルヒネより弱いものの精神依存を形成することは明らかである。

カンナビノイドは身体依存を形成しないとのこれまでの報告を覆し、大麻が身体依存を形成することを示した複数の論文を紹介している。アカゲザルでは THC の反復投与後に攻撃性、過敏症、振戦、食欲不振、幻覚などの退薬症候を示した。また、ラットでは引っ掻き、舐め、弓状の背などの退薬症候を示した。以上のように、ヒトでも大麻がモルヒネなどより弱い身体依存を形成することが明らかになった。

ヒトでも THC は高揚感、知覚変化、弛緩感、食欲増進などを示す。また、THC の低濃度と高濃度を選択させると多くが高濃度を選択する。また、反復摂取後に休薬すると渴望、過敏症、怒り、うつ、睡眠障害、食欲減退など退薬症候を示す。

大麻の有効性に関するレビューで検討された結果は、1975年から2015年の間に発表された4,586例を対象とした43件のRCT(並行試験およびクロスオーバー試験)に由来するものである。内的妥当性に関しては、バイアスのリスクが低いことが記録されている試験は、本レビューに組み込まれた試験の約50%だった。外的妥当性については、研究の大部分が欧州で実施されたことが挙げられる。大麻の有効性と安全性について検討した研究は、多発性硬化症患者で15件、慢性疼痛患者で12件、トゥレット症候群患者で2件、および化学療法を受けているがん患者で14件だった。

比較の大多数(81%)はプラセボとの比較であり、化学療法を受けているがん患者における大麻と他の制吐薬を比較する研究は8件しか含まれていなかった。被験者数は研究によって異なるが、全体的に、標本サイズは最適情報サイズ(OIS)を満たさなかった。これ

は、比較に含まれる患者の総数が、1件の試験に適切な検出力を与えるために従来のサンプルサイズを求める計算法によって算出された患者数よりも少ないことを意味する。最後に、44件のうち14件の研究は、民間企業の依頼によるもの、もしくは試験薬の製造業者からの資金援助を受けたと著者が申告したものだ。この潜在的なバイアス発生源を考慮しなければならない。

MS患者における大麻の有効性に関しては、痙攣および疼痛について、大麻に有利な結果が示され、効果推定値の信頼性が高かったが、睡眠ではそうではなく、推定値の信頼性は中等度だった。

慢性および神経障害性疼痛に対するプラセボとの比較では、有効性のエビデンスがいくつかあったが、効果の規模は小さく、推定値に対する信頼性も低いことから、これらの結果は決定的とは見なされなかった。神経障害疼痛に関するこのエビデンスの欠如と、特に有効な治療法の欠如から、臨床医は大麻治療の利益と起こり得る有害事象のバランスを取らざるを得ないであろう。

トゥレット症候群患者の様々なチック症およびOCD症状に関しては、全体で36例を含む2件の研究のみで、信頼できる結論を導き出すことは不可能であった。臨床医、患者および介護者の要求を満たすためには、より基礎研究が必要である。

抽出物およびチンキ剤を含む大麻が、プラセボや他の制吐薬と比較して、化学療法を必要とするがん患者の嘔気や嘔吐を軽減するかどうかは不確かであるが、効果の推定に対する信頼性は低い、もしくは非常に低い。

疫学研究では、大麻の使用は、記憶障害<sup>3)</sup>、自動車事故に關与する危険性の増大と關連する運動調整機能障害<sup>4)</sup>、および判断の変更を含む重大な有害事象、および高用量では精神症状を身体症状に変換する身体化、抑うつ、不安、易刺激性、恐怖性不安障害、妄想様観念、および精神病傾向を含む重大な精神的苦痛を引き起こす可能性があることが示されて

いる<sup>3, 4, 5, 6, 7)</sup>。さらに、大麻の長期または重度の使用は、依存症の発症、慢性気管支炎、などがおよび疾患発症の素因を有する人における慢性精神障害のリスク増加と関連している<sup>6, 7)</sup>。大麻使用に関連して最も頻繁に見られる精神医学的病状は、双極性障害、物質使用障害および特定の（反社会的、依存のおよび演技性）人格障害である<sup>8)</sup>。さらに、大麻を少なくとも1回使用した人の約 10 %が大麻依存を発症すると推定されている<sup>8)</sup>。米国での大規模な疫学調査によると、大麻に一度曝露した人々のうち、男性の 7.0 %および女性の 5.3 %が生涯のある時点で大麻依存を発症し、男性の 47.4 %および女性の 32.5 %が生涯のある時点で大麻使用障害（乱用または依存）を発症する<sup>9)</sup>。

レビューに含まれた研究では多くの有害事象が報告され、その大部分は重症度が軽度または中等度であったが、解離、一般的神経障害、抑うつおよび混乱などの重篤な有害事象のリスクを評価した研究は少数のみだった。最も重要なのは、含まれていた研究の中で、乱用や依存の獲得を評価したものがまったくなかったことである。

一方、医療用大麻として、種々の疾患に対する有効性が期待されているが、Launa Amato ら総説では多発性硬化症、慢性神経障害性疼痛、認知症とトウレット症候群、エイズ、化学療法を受けている患者などに対するカンナビノイドの有効性を検証したが、明確な結果を得ることができなかった。

#### E. 結論

大麻の依存性に関する最近の研究から、THC は覚せい剤やコカインより弱い精神依存を形成し、さらに弱い身体依存の形成も明らかにされている。また、大麻の薬物治療への有用性については、制吐作用、食欲増進、鎮痛作用などが期待されているが、現在のところ明確な科学的エビデンスは得られていないのが現状である。

#### F. 参考文献

- 1) Amato, L et al 2016 Systematic reviews on therapeutic efficacy and safety of Cannabis (including extracts and tinctures) for patients with multiple sclerosis, chronic neuropathic pain, dementia and Tourette Syndrome, HIV/AIDS, cancer assuming chemotherapy.
- 2) Madras, BK 2015 Update of cannabis and its medical use, WHO 37th ECDD, 2015  
[http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6\\_2\\_cannabis\\_update.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1)
- 3) Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: A review. *Current Drug Abuse Reviews* 1: 81-98, 2008
- 4) Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374: 1383-91, 2009
- 5) Budney AJ, Roffman R, Stephens RS, Walker D. Marijuana dependence and its treatment. *Addiction Science & Clinical Practice* 4: 4-16, 2007
- 6) Minozzi S, Davoli M, Bargagli M, Amato L, Vecchi S, Perucci C. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: Discussing apparently conflicting results. *Drug and Alcohol Review* 29: 304-17, 2010.
- 7) Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine* 370: 2219-27, 2014
- 8) Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*

2002;26(4):479-88

9) Lev-Ran S, Le Strat Y, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Gender differences in prevalence of substance use disorders among individuals with lifetime exposure to substances: Results from a large representative sample. *American Journal on Addictions* 22:7-13, 2013