

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

大麻および関連化合物の生体作用に関する文献検索

分担研究者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）  
研究協力者：富山健一、大澤美佳、岩野さやか  
（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）

---

【研究要旨】

大麻および関連化合物の生体に及ぼす影響について、文献検索により以下の情報を得た。

(大麻の急性使用)

- (1)高揚感、脱抑制
- (2)吐き気、抑うつ、興奮、錯乱、眠気、パニック発作
- (3)音刺激、触覚に対する知覚の変容
- (4)時間感覚の歪み、短期記憶の障害
- (5)自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害

(大麻の慢性使用)

- (1)薬物依存、退薬症候の発現
- (2)統合失調症、うつ病の発症リスクの増加（特に、若年からの使用はハイリスク）
- (3)認知機能、記憶等の障害
- (4)他の薬物使用のリスクを高める

(医療応用の動向)

- (1)痛みの緩和（神経因性疼痛）
- (2)食欲増進(HIV 患者での食欲刺激)
- (3)多発性硬化症

本研究における検索結果から、大麻を使用した直後の危険性として、大麻使用により意識の変容が生じ、自動車等の操作に影響を与えることが考えられる。また、大麻の慢性使用は、退薬症候をともなう薬物依存に陥る危険性がある。特に若年からの大麻使用（高頻度かつ長期間）は、統合失調症、うつ病の発症を増加させる危険性があり、注意を要すると考えられる。

大麻の医療への応用に関しては、研究の対象サンプルが小さいため、十分な解析の上での評価結果であるかは判断が難しい状況であった。痛みの緩和（神経因性疼痛など）、食欲増進(HIV 患者での食欲刺激)、多発性硬化症に対する効果に関しての研究が進んでいるが、その有効性については大麻に含まれる  $\Delta^9$ -THC および CBD などの主要成分に着目して、慎重かつ適切な判断が必要である。大麻および関連化合物の取り扱いについては、有害作用による不利益を十分考慮した慎重な対応が必要である。

---

## A. 研究目的

若年層への薬物乱用防止の効果的な啓蒙活動には、乱用薬物が引き起こす健康被害等の有害作用に関する情報を提供することは不可欠である。

最近の薬物乱用問題に目を向けると、大麻乱用が台頭している。特に、青少年における大麻乱用や、著名人の大麻所持、違法な大麻栽培等の国内での事件が後を絶たない。一方、米国では、連邦法では違法なもの、州レベルにおいて大麻の医療適用が進んでいる。さらに、2012年以降、ワシントン、コロラド、オレゴン州等で州法の範囲で嗜好品としての使用も始まっている。

わが国では、大麻に関しては「大麻取締法」によって規制されている。一方、諸外国での対応については、条約違反の指摘がある中、市野国で嗜好品としての使用も認めている、また、認めようとしていることから、薬物乱用防止を念頭に、本邦への影響を鑑み大麻に関する情報を整理することが必要である。

本研究では、大麻の臨床上的特性を「有害作用」と「臨床応用」に着目して、文献レビューを実施した。

## B. 研究方法

医学文献データベース(PubMed、Clinical Trials.gov)による文献検索を実施した。2016年12月までにデータベースに投稿された情報を検索した。

検索には、次のキーワードを使用した。

有害作用：“marijuana abuse” OR addictive behavior OR substance related disorders”

臨床応用：“cannabis OR marijuana) AND (therapeutic use OR therapy) AND (RCT OR randomized controlled trial OR “systematic review” OR clinical trial OR clinical trials) NOT (“marijuana abuse” [Mesh] OR addictive behavior OR substance related disorders)”

PubMed: PubMed は、既発表の医療試験・科学試験のデータベースで、Entrez 情報検索システムの一部として、NIHにある米国国立医学図書館(NLM)が維持している。PubMed は、MEDLINE、生命科学系雑誌及び電子書籍から 2400 万件を超える生物医学系文献の抜粋を収載している(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)。

Clinical Trials.gov: ClinicalTrials.gov は、公私の補助を受けた臨床試験のデータベースで、NLM が維持している。臨床試験に関する情報は、試験の管理責任者(スポンサー)や試験実施責任者(PI)によって提供される。試験に関する情報は、試験開始時にウェブサイトに掲載され(“登録され”)、試験期間を通じて更新される。場合によっては、試験終了後に、試験の結果やその論文の抜粋がウェブサイトに掲載される(<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>)。

大麻: 論文中で「マリファナ」という用語で論じている報告も、「大麻」に統一して表記した。特に、大麻の精神活性物質である「 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol;  $\Delta^9$ -THC」についてはその試験濃度、含量については可能な限り表記した。

## C. 研究結果

大麻の臨床薬理作用

大麻摂取による主な薬理作用をまとめる(Adams and Martin, 1996; Gonzalez, 2007; Hollister 1986, 1988; Institute of Medicine, 1982)。

- (1)脱抑制、リラクゼーション、社交性の向上、饒舌
- (2)高揚感、食欲増進
- (3)抑うつ、興奮、パラノイア、錯乱、眠気、パニック発作
- (4)音刺激、触覚に対する知覚の変容
- (5)吐き気、頻脈、顔面潮紅、口渇、振戦
- (6)時間感覚の歪み、短期記憶の障害
- (7)自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害

(8)摂取量の増加に伴って増強する錯覚、妄想、幻覚

(9)多量使用により情緒不安定に陥る

Maldonado (2002)によると大麻によるこれらの反応は多くの人にとって報酬となり、またしばしば薬物の探索や摂取と関連づけられている。高揚感や多幸福感は、大麻の使用量の増加、濫用、依存に結びつく(Scherrer et al., 2009; Zeiger et al., 2010)。Hollister と Gillespie(1973)は大麻の精神活性物質である  $\Delta^9$ -THC の効果は、喫煙で摂取した方が経口摂取よりも 2.6 から 3 倍強力であることを報告している。大麻使用者は、大麻に含まれる精神活性成分の濃度が低いもの(0.63%  $\Delta^9$ -THC)よりもより高いもの(1.95%  $\Delta^9$ -THC)を好む(Chait and Burke, 1994)。大麻の喫煙は、速やかに精神作用を示す。米国の調査によれば、1890 万人のアメリカの成人が、大麻使用の経験があるとされる(SAMHSA, 2013)。

### 急性摂取と行動障害

大麻は様々な精神作用を引き起こす。これまでの研究では、大麻の急性作用としては、学習能力や自動車を運転する能力に対して影響を与えることが報告されている。大麻の吸煙により、学習および連想処理能力、精神運動行動試験での正常な反応が阻害される (Block et al., 1992)。大麻成分  $\Delta^9$ -THC (250 - 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )の用量に依存して、運動の衝動性や追跡障害を含む認知や行動の制御が障害される (Ramaekers et al., 2006ab)。また、大麻成分  $\Delta^9$ -THC (290  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )の摂取において自動車の運転操作に重要な、知覚運動の速度とその正確性も阻害されることが明らかになっている(Kurzthaler et al., 1999)。さらに、自動車運転シミュレーションにおいて、大麻吸煙によってブレーキ反応の遅延も確認されている(Liguori et al., 1998)。また、こうした大麻摂取直後の急性効果を測定するのに加えて、摂取後どれほどの期間、行動障害が続くのかについても研究が行われている。Heishmanら(1990)は、記憶障害は 2.57%の  $\Delta^9$ -THC を含む大麻の喫煙後 24 時間続くことを報告している。

一方、1.8%または 3.6%の  $\Delta^9$ -THC を含む大麻の喫煙により、翌日には一般行動にほとんど影響がないとの報告もあり(Fant et al., 1998)、評価尺度によって作用持続時間に違いがある。

### 慢性使用による行動障害

大麻の使用経験(使用頻度や使用期間)が、大麻摂取による行動変容に影響を与える可能性がある。慢性的な大麻使用と行動障害の関連についての研究が報告されている。自記式アンケートにより、過去の大麻使用の期間、頻度、量の履歴、大麻をやめてからの期間を調べ、様々な行動と認知の尺度による解析が行われている。慢性的な大麻使用者において、大麻の 17 時間の使用禁止により記憶と注意力の試験においてのパフォーマンスが劣ることが示されている(Solowij et al., 2002)。別の研究では、慢性的な大麻使用者において、使用中止の少なくとも 24 時間後には対照群と比べて、言語記憶と精神運動速度テストでのパフォーマンスが有意に劣ることが示された (Messinis et al., 2006)。また、若年の慢性的な大麻使用者(18-28 歳)では、少なくとも 1 週間大麻を断つと、精神運動速度、注意の維持、認知機能障害があらわれるとされる (Lisdahl, and Price, 2012)。最長では、大麻使用の中止 28 日間後においても、記憶、作業機能、精神運動速度、手先の器用さなどが障害されていることが確認されている (Bolla et al., 2002)。

一方、大麻使用中止 3 ヶ月後では、IQ、短期記憶、長期記憶、情報処理速度の障害は確認されないという (Fried et al., 2005)。同様に、大麻使用をやめて 1 年以上後では、言語記憶や認知機能に障害は見られなかった (Tait et al., 2011; Schreiner and Dunn, 2012)。さらに、54 組の一卵性双生児の男性(一方は大麻を使用しもう一方は使用しない)を大麻の使用中止後 1 ~ 20 年間にわたり行動に対する影響を比較検討したところ、持続的な影響は確認されなかった (Lyons et al., 2004)。こうした報告から、大麻関連の行動障害や認知障害は、生涯の累積的な大麻使用に関連するというよりはむしろ可逆的であり、

直近の大麻使用が大きな影響を与える可能性がある。

### 青少年の大麻使用

大麻使用の結果生じる行動障害や認知機能への影響は、大麻使用開始の年齢に起因する可能性が示唆されている。例えば、15歳以下で大麻使用を開始した場合、注意力持続評価、衝動の制御、一般情報処理機能に障害が見られる (Fontes et al., 2011; Gruber et al., 2012)。これらの障害は、15歳以上から大麻の使用を始めた人には見られないという (Fontes et al., 2011)。加えて、1037人の縦断的前向き出生コホート研究において、若年期に大麻の使用を開始した慢性的な大麻使用者では、IQの低下と一般情報処理機能の低下が確認されている (Meier et al., 2012)。若年期に大麻の使用を開始した人のIQの低下は、大麻使用を中止してから少なくとも1年は持続することが報告されている (Meier et al., 2012)。

大麻使用量との関連性については、Gruberら (2012)による研究の中で、より若年で大麻使用を始めた被検者では、大麻の使用頻度は2倍、1週間当たりの使用量は3倍であり、行動や認知機能障害への悪影響は多大であった。同様に、若年期に大麻使用を開始して生じるIQの低下については、大麻の使用量が増えるほど低下の度合いが大きかった (Meier et al., 2012)。さらに、検査時点で大量かつ慢性的に大麻を使用している被検者では、IQ測定のためのスコアである短期記憶、長期記憶、情報処理速度は障害を受けていることを示した (Fried et al., 2005)。以上の結果から、大麻の使用開始年齢、大麻の使用量および使用頻度が、その後の行動や認知機能の障害の強さとの関係性があると考えられる。

米国精神医学会のDSM-V(2013)における大麻使用障害に関する説明(概要)

大麻使用障害を有する人々は、数ヶ月または数年の間、一日中大麻を使用する可能性があり、さらに一日をその影響下で費やす可能性がある。そうでない人々はまれにしか使用しないかもしれないが、大麻の使用は家

族、学校、仕事、またはその他の重要な活動に関連して繰り返し起こる問題(例えば、職場での高頻度の欠勤、家族の義務の無視)が原因である。身体的に危険を伴う活動を行う際に定期的な大麻の使用と中毒症状が負の行動や認知機能に影響を与えるので、仕事や学校での最適なパフォーマンスに悪影響を及ぼす。同様に様々な日常の行動や作業(車の運転、スポーツのプレイ、機械操作を含む手作業の実施)における事故等の危険性を増大させる。家庭での大麻の使用(子供の前で使用する)に関しては、家庭のあり方に悪影響を及ぼし、また大麻使用障害を持つ人々の共通の特徴である。最後に、大麻使用障害を持つ人々は、有害作用:身体的な問題(例えば、喫煙に関連する慢性の咳)またはその使用に関連した心理的な問題(過度の鎮静または他の精神衛生上の問題の悪化)の知識があるにもかかわらず、大麻を使用し続ける。

### 大麻の慢性使用によるリスク

大麻のヒトに及ぼす精神作用としては、薬物探索行動および摂取行動と結びつく快情動をもたらすことが挙げられる (Maldonado, 2002)。さらに、大麻による顕著な精神活性効果や正の強化因子としての効果は大麻の使用増加、乱用、依存に関わる要因である (Scherrer et al., 2009; Zeiger et al., 2010)。

大麻の長期的または慢性的な使用後の特徴的な退薬症候が確認されている。退薬症候は、大麻がタバコに相当する軽度で一時的な身体依存を形成することを示唆している (Budney et al., 2008)。大麻の精神的および生理学的な依存形成の可能性について検討が必要である。

2012年に行われた「薬物使用及び健康に関する全国調査(NSDUH)」の統計データによれば、12歳以上の大麻使用経験者における40.3%に該当する約760万人が、過去1ヶ月の間に20日間以上大麻を使用していることが示されている。さらに2013年に行われたMonitoring the future調査(MTF)によれば、これら760万人のうち、大麻使用経験者は中学3年生の占める割合

が 1.1%、高校 1 年生が 4.0%、高校 3 年生では 6.5%であった。

「耐性」とは、時間経過にともない薬物の効果が低下する適応状態をさす(米国疼痛医学会、疼痛学会、米国嗜癮医学学会の 2011 年合意文書より)。大麻の効果による耐性形成は、全てのケースではないとしてもある程度示されている。厳密に言えば、大麻による耐性はその精神活性作用に応答して形成されるものではないと思われる。これを支持するデータとして、これまで行われた電気生理学的研究により、 $\Delta^9$ -THC は薬物の強化因子や報酬価に深く関与するとされている腹側被蓋野でのニューロン発火頻度を増加させるが、 $\Delta^9$ -THC を慢性投与しても耐性が生じないことが報告されている(Wu and French, 2000)。

しかしながら、ヒトにおいて大麻による心臓血管、自律神経系および特定の行動に対する耐性がこれまでに報告されている(Jones et al., 1981)。耐性形成は高頻度の大麻使用においては報告されており、低頻度の使用では報告されていない。例えば、大麻の急性投与後に追跡課題および注意課題を実施した場合、高頻度の大麻使用者よりも低頻度の使用者において課題成績の低下がみられた(Ramaekers et al., 2009)。さらに、上記の研究と同じ被験者を対象として脳波図測定における事象関連電位を調べた研究において、事象関連電位における P100 成分(刺激提示後 100 ミリ秒で誘起される視覚誘発電位であるとされる成分)を検討した。追跡課題および注意課題における成績と関連して、高頻度の大麻使用者においては大麻摂取後の P100 成分の振幅には変化が見られなかったが、低頻度の使用者では P100 成分の振幅が減少した(Theunissen et al., 2012)。大麻使用に関する耐性形成の背景にあるメカニズムにカンナビノイド受容体のダウンレギュレーションが関与していると推測されている(Hirvonen et al., 2012; Gonzalez et al., 2005; Rodriguez de Fonseca et al., 1994; Oviedo et al., 1993)。

薬物による身体依存形成の可能性は薬理的な耐性のみによって定義づけられるもので

はなく、退薬症候群に関するエビデンスが必要である。身体依存は、突然の断薬や使用量の急激な低減、アンタゴニスト投与などに対する適応反応として発現し、乱用や依存に関係しない多くの薬物でも身体依存あるいは慢性使用後の退薬症候群を誘起しうる。

大麻の深刻な乱用により、身体依存および退薬症候群が引き起こされることがこれまでに報告されている(American Psychiatric Association DSM- , 2013; Budney and Hughes, 2006; Haney et al., 1999)。大麻乱用者において多く報告される退薬症候は睡眠障害、食欲減退および体重減少、易刺激性、不安、神経質、情緒不安定等が挙げられる。報告は少ないが、憂鬱感、多汗、震え、寒気等もあげられる(Budney and Hughes, 2006; Haney et al., 1999)。常用でない大麻使用者に関してはこれらの症状は報告されていない。American Psychiatric Association DSM- (2013) は、"Cannabis withdrawal"という項目を設けている。大麻による退薬症候は使用停止後 24-48 時間以内に発現し、4-6 日以内にピークに達し、1-3 週間継続するとされる。

大麻による退薬症候群の発現は、薬物乱用治療を受けている若年者および成人で報告されている。臨床記述によればこれらの退薬症候は、アルコールやバルビツール酸系催眠薬による退薬症候群(興奮、妄想、痙攣など)と比較すれば軽度であるとされる。大麻および煙草による退薬症候群を比較した研究において、発現の強度や経時変化は両者で類似することが報告されている(Budney et al., 2008; Vandrey et al., 2005, 2008)。

現在までの疫学調査では、青少年からの大麻使用(Anthony, 2006)や高頻度の大麻使用(van der Pol et al., 2013)により大麻依存症リスクが高まることが明らかになっている。また最近は、米国および EU(EMCDDA, 2011)、オーストラリア(Hall & Pacula, 2010; WHO, 2010; Roxburgh et al., 2010)において、大麻使用を中止するための援助を求める大麻使用者が増えていることが報告されている。

## 大麻使用と精神病の関連

本研究では、以前の大麻使用とそれに続く精神病の発生の直接的な結びつきに関する根拠のみ評価した。しがたって、健常人において大麻摂取で発現する一時的な効果が精神病の症状と同じなのか？あるいは既に統合失調症と診断されている人の精神症状を悪化させるのか？といった観点には言及できない。

大麻使用と精神病の関連性を分析する際に、被験者が既に精神病の診断がなされている患者か、あるいは障害の診断は満たさない(精神病に関連するいくつかの症状を明らかに呈していない)かを評価することが重要である。例えば精神病の診断を用いる代わりに、”schizophrenic cluster” (Maremmani et al., 2004)、”subclinical psychotic symptoms” (Van Gastel et al., 2012)、”pre-psychotic clinical high risk” (Vander Meer et al., 2012)、”psychosis vulnerability” (Griffith-Lending et al., 2012)といった症状に着目した解析も存在する。これらのグループ比較は Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5) や International Classification of Diseases (ICD-10)による精神病の診断基準を満たさない。したがって、どういった診断基準でグループ比較をするか？によって精神病の発症に対する大麻使用の影響に関する評価に差が生じることを留意する必要がある。今回の分析では、精神病性障害と診断された被験者を用いた研究を中心にまとめた。

精神病と薬物使用の関係を評価した最も大規模な研究では、約 45500 人のスウェーデンの徴集兵のうち 274 人 (<0.01%) が 1969 年から 1983 年の入隊時から 14 年の間に統合失調症の診断を受けた (Andreasson et al., 1987)。統合失調症の診断を受けた兵士のうち 7.7% (274 人の精神病の兵士のうち 21 人) が入隊時に大麻を 50 回以上使用した経験があった一方で、72% (274 人の精神病の兵士のうち 197 人) は大麻の使用経験がなかった。大麻の使用頻度が高いと統合失調症の相対リスクも 6.0 と大きくなるが、実際の大麻使用歴は精神病の「全てのケースのほんの少数でのみ」原因となっていると著者らは述

べている (Andreasson et al., 1987)。そのかわり、兵士が精神病を発症するかどうかの最も良い予測となるのが、入隊にあたっての精神病でない精神医学的診断であった。大麻の使用によって精神病のリスクが高まるのは病気にかかりやすい傾向のある者達だけであると筆者らは結論付けた。加えてこの研究の 35 年間の追跡調査も同じ結果を報告した (Manrique-Garcia et al., 2012)。この追跡調査の中で、354 人の兵士が統合失調症を発症した。この 354 人中 32 人が入隊時点で 50 回以上大麻を使用しており (9%、オッズ比 6.3)、255 人は大麻を使ったことがなかった (72%)。加えて、大麻の影響は精神医学的障害を発症しやすい人にもみられるという結論が多く他のタイプの研究でも示されている。例えば大麻の使用が後に精神病と診断される人の症状の表出に先立つと証拠が示しているのに (Schimmelmann et al., 2011)、多くの報告では統合失調症の前駆症状が大麻の使用の前に現れていたと結論付けている (Schiffman et al., 2005)。同様に、大麻と精神病の遺伝-環境相互作用モデルについてのレビューでは、大麻の使用が精神病の発症を高める危険性が示されている (Pelayo-Teran et al., 2012)。

オーストラリアでの 1940 年から 1979 年の 8 つのバースコホートでの大麻使用に対して統合失調症の罹患率がモデル化された際にも同様の結果が引き出された (Degenhardt et al., 2003)。時間が経つに従って 40 年間の間に生まれた成人の大麻の使用は増大したが、これらの人達の精神病の診断に対応した増加はなかった。精神病を発症しやすい人においてのみ大麻は統合失調性障害の発症を早めるかもしれないと筆者らは結論付けた。それゆえ、大麻それ自体は大麻を試したことのあるあるいは使用し続けている大多数の人には統合失調症を引き起こさないようだ。しかしながら、精神病に対する遺伝的脆弱性のある人において大麻の使用は精神病の発症に影響を及ぼす可能性が示唆されている。

スウェーデンの研究では、15 年間にわたり 50465 名を対象にして、大麻使用と統合失調症

の発症リスクに関する検討が行われた (Andréasson et al., 1987)。18 歳までに、大麻を使用した場合、2.4 倍の発症リスクがあることが示唆された。同様に、大麻の使用頻度が高くなると、統合失調症の発症リスクが高まる可能性が確認されている (Zammit et al., 2002)。研究規模は小さいものの、オランダ (van Os et al., 2002)、ドイツ (Henquet et al., 2004)、ニュージーランド (Arseneault et al., 2002; Fergusson et al., 2003) においても同様の解析結果が示されている。

大麻使用と精神症状の関連性に関するメタ解析研究では、精神病症状および精神障害の発症リスクは大麻使用経験者では、1.4 倍および大麻慢性使用者では 2.09 倍であったとされる (Moore et al., 2007)。特に、若年層での大麻使用の危険性が指摘されている (Mullin et al., 2012)。

一方、大麻の使用と精神病発症の危険性については、薬物の使用歴と症状を精査し、より具体的な危険因子について検証の必要があるという報告もある (Minozzi et al., 2010)。また、大麻を使用した被験者が使用しなかった被験者と比べて精神病と診断される割合は、必ずしも高値を示さないことも今後の課題として示されている (Fergusson et al., 2005; Kuepper et al., 2011; Van Os et al., 2002)。大麻の使用が精神病の発症にどのように関わるか？については、更なる検証が必要であると考えられる。

うつ病の発症については、大麻乱用開始時期のうつ病発症の有無の補正が不完全ではあるが、わずかに発症リスクが上昇 (1.15 倍程度) する危険性が示されている (Moore et al., 2007; Horwood et al., 2012)。一方、ノルウェーの研究では、大麻使用障害の患者において、特に重度の大麻使用者では、自殺リスクが上昇することが示されている (Arendt et al., 2013)。

大麻使用と様々な精神疾患の発症リスクに関する研究から、若年から使用を開始し、長期間にわたる大麻使用は高い危険性が存在すると考えられる。大麻使用による精神疾患の発症リスクについては、継続的な検証が必要である。

### 心臓血管系と自律神経系への影響

大麻 1 回分の喫煙または経口摂取量の  $\Delta^9$ -THC は頻脈を引き起こし、また血圧を上昇させる可能性がある (Capriotti et al., 1988; Benowitz and Jones, 1975)。大麻による頻脈の発現については交感神経系の興奮および副交感神経の抑制が関わると考えられている (Malinowska et al., 2012)。また、慢性的に大麻を摂取している間、頻脈に対する耐性が形成されるという (Malinowska et al., 2012)。

また、長期間の  $\Delta^9$ -THC 摂取により、徐脈と低血圧が引き起こされる (Benowitz and Jones, 1975)。この徐脈と低血圧の発現には、末梢神経に存在する CB1 受容体が関与する (Wagner et al., 1998)。この効果のメカニズムは、プレシナプスの CB1 受容体を介した末梢の自律神経終末からのノルエピネフリンの放出の阻害と血管系のカンナビノイド受容体の活性化を通じた直接的な血管拡張が関わると考えられている (Pacher et al., 2006)。一方、心電図に関する解析では、 $\Delta^9$ -THC を大量に摂取しても影響は少ないとされる (Benowitz and Jones, 1975)。注意点としては、冠状動脈あるいは脳血管性に病気がある場合、大麻を吸煙は心臓の働きに影響を及ぼすため、心筋梗塞、起立性低血圧といったリスクを引き起こす危険性がある (Benowitz and Jones, 1981; Hollister, 1988; Mittleman et al., 2001; Malinowska et al., 2012)。

### 呼吸器への影響

大麻の最も一般的な作用として、大麻急性暴露により一過性の気管支拡張が発現することが知られている (Gong et al., 1984)。20 年間にわたる縦断研究では、調査開始から 2、5、10、20 年時点における大麻の使用量と肺機能のデータに関する 5000 人の情報が解析されている (Pletcher et al., 2012)。解析によれば、大麻使用頻度により影響に差があり、慢性的かつ高頻度の大麻使用は肺機能の低下を引き起こすことが示されている (Pletcher et al., 2012)。さらに、長期間の大麻の使用は、慢性気管支炎と咽頭炎の頻度を増加させる。また、同様に慢性的な咳と痰の増加を引き起こしうる。加えて、肺機能テ

ストは慢性的な大麻の吸煙により大きな気道の閉塞が生じること、細胞の炎症性組織変化が気管支上皮に生じることが明らかになっている (Adams and Martin, 1996; Hollister, 1986)。

大麻の吸煙ががんを引き起こすかについてはある研究は正の相関を示す一方で他の研究はそうでない (Lee and Hancox, 2011; Tashkin, 2005) というように一貫性はない。煙草の喫煙歴がない場合でも、若年の大麻使用者で肺がん発症が報告されてきた (Fung et al., 1999)。大麻の使用は用量依存的に遺伝子変異感受性、煙草の喫煙、アルコールの使用と関連し、頭頸部のがんのリスクを増大させる という (Zhang et al., 1999)。一方、1650 人の被験者を用いた大規模研究で大麻と肺がんの間に正の相関は見られなかったとの報告もある (Tashkin et al., 2006)。大麻使用と発がんの関連性について、煙草の使用と他の悪化要因となりうる因子を標準化しても、明確な相関性が確認されていないという。現時点では、大麻の喫煙による呼吸機能と発がん性に対する悪影響と、煙草の喫煙による悪影響は異なると考えられる (Lee and Hancox, 2011)。

### 出生前曝露の行動への影響

妊娠期の慢性的かつ高頻度の大麻使用は、生まれた子供に影響を与える可能性が示唆されている。胎児期に重度の大麻曝露を受けた場合、4~6 歳児において記憶、言語推論、量的推論作業能力が低下していることが報告されている (Fried and Watkinson, 1987; Goldschmidt et al., 2008)。さらに、9~12 歳児においては衝動のコントロール、視覚分析、仮説の必要な実行機能に悪影響が生じていた (Fried et al., 1998)。同様に、大麻曝露によって 13~16 歳児において注意持続に障害が生じていた (Fried et al., 1992; Fried, 2002)。一連の研究では大麻使用に加えて、アルコールと煙草を使用した女性も含めて胎生期の大麻曝露の行動への影響が評価されている。実際、大麻を使用していると報告した多くの妊婦は、アルコールや煙草やコカインの使用も報告する傾向にある (Goldschmidt et al., 2008)。従って、潜在的に複数の薬物の曝露を受

ける状況下では、胎生期の大麻への曝露の影響のみを検出することは困難であるため、更なる検討が必要である。

### 大麻使用と他の薬物乱用

Kandel (1975) は、およそ 40 年前、大麻が他の違法薬物の使用や乱用につながる Gateway drug であるという仮説を提唱した。以来、大麻に関する疫学調査では、Gateway 仮説が検証されてきた。これまでの調査では、大麻の使用と他の違法薬物の使用との直接的な因果関係は限定的である。支持するデータとしては、ニュージーランドの 1,256 人の子供を対象とした 25 年にわたる大規模な研究では、大麻の使用がコカインやヘロインを含む他の薬物の乱用の危険性に関連していると結論付けている (Fergusson et al., 2005)。一方で、青少年の調査では、早期の大麻の使用が後の問題のある薬物使用につながっていないことを示している (Kandel & Chen, 2000; Van Gundy and Rebellon, 2010)。薬物乱用障害を持つ多くの人々は、最初に始める違法薬物の一つとして大麻を使用するかもしれないが、この事実は大麻を使用する多くの人々が、ほかの違法薬物を日常的に使うようになる、または次の薬物を使うようになるという逆の推論を導くことは容易ではない (SAMHSA, 2012)。

Vanyukov (2012) らによる Gateway 仮説のレビューにおいて、Gateway 仮説は薬物を使用し始める順番にのみ言及するため、Gateway 仮説は、大麻にさらされる時期の特別なメカニズムと依存に対するリスクにまで言及していないと指摘している。したがって、Gateway drug として大麻の位置づけについては、大麻の経験時期と脳神経系の変化等の総合的なメカニズムの検証を加える等、更なる検証が必要である。

一方、436,206 名を対象としたコホート研究では、煙草の使用は、大麻使用の危険因子になることが示されている (Mayet et al., 2016)。同様に、850 名 (14-24 歳) を対象とした解析では、大麻使用開始年齢が低いほど、後のアル

コール飲酒問題へ発展する危険性が示されている(Bun et al., 2015)。さらに、青少年 1,943 名を対象としたコホート研究では、中程度の大麻使用経験は、将来的には大麻の重度使用、覚せい剤やコカインの使用へ移行する危険性が高いことが示されている(Patton et al., 2006)。

Blano らのグループは、34,653 名(18 歳以上)を対象としたコホート研究において、12 ヶ月以内の大麻使用は、大麻使用障害の発症リスクを高める(6.2 倍)ことを報告している(Blano et al., 2016)。同様に、大麻の使用量に依存して、物質依存障害の発症が増加することが明らかになっている。その中でも、大麻使用障害については 6.2 倍、アルコール依存形成は 1.9 倍、他の薬物依存症は 2.7 倍の発症リスクを示すとされる。ニュージーランドの 1,265 名を対象としたコホート研究では、16-17 歳で週 50 回以上の大麻使用がある場合、他の違法薬物の乱用及び依存へつながる危険性は、大麻未使用群と比較して 117.9 倍とされる(Fergusson et al., 2008)。

大麻使用の頻度や期間は、その他の薬物依存形成との関連性があると考えられる。特に、青少年期からの大麻使用は、将来的に様々な薬物乱用と依存の問題を抱える危険性があると考えられる。

## 臨床効果

### 神経因性疼痛

HIV 感覚性ニューロパチー関連の神経因性疼痛と (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009) 多発性硬化症からくる慢性的な神経因性疼痛 (Wilsey et al., 2008; Ware et al., 2010; Wilsey et al., 2013) に対する大麻吸煙の効果が検証されている。

### HIV 感覚性ニューロパチー関連性神経因性疼痛

HIV 感覚性ニューロパチーによって引き起こされる痛みは、大麻により減弱されることが報告されている(2 研究)。

Abrams ら(2007)は「HIV 感覚性ニューロパチ

ーの痛みにおけるカンナビス：ランダム化プラセボ-コントロール試験」と題された初めての研究を行った。少なくとも 6 回の大麻喫煙経験があり、コントロール出来ない HIV 感覚性ニューロパチーによる痛みがある 50 人の患者を対象とした。対象者は 25 人ずつ 2 グループに分けられた。ほとんどの対象者は研究中に痛みのために薬物療法を受けており、最も一般的な薬物療法はオピオイドとガバペンチンであった。研究を始めるにあたって、対象者の日々の痛みスコアの平均は 0~100 の視覚的評価スケール (visual analog scale, VAS) で少なくとも 30 であった。対象者は大麻喫煙(3.56%, <sup>9</sup>-THC)またはプラセボシガレット喫煙グループにランダムに分け、1 日 3 回 5 日間標準化された喫煙法によって摂取した。大麻喫煙によって、対象者の 52% が痛みが減弱した(30% 以上)と報告している。深刻な有害事象はなく、高血圧、低血圧あるいは頻脈により医療介入を要することもなかった。ドラッグ関連の理由により脱落した対象者はいなかった。

著者らは、大麻喫煙は我慢出来る程度の副作用を伴うが HIV 感覚性ニューロパチー関連の慢性的な神経因性疼痛を効果的に減弱させると結論付けた。この研究には下記のような制限がある：大麻の試験を行っている際の被験者に対する他の鎮痛剤の使用が継続されている。

Ellis ら(2009)は「HIV における神経因性疼痛のための医療用大麻の喫煙：ランダム化クロスオーバー臨床試験」と題された研究を行った。被験者は 28 名の HIV 陽性の成人男性患者で、鎮痛剤に反応が悪く難治性の神経因性疼痛のある患者である。研究の開始にあたっての記述式識別スケール (Descriptor Differential Scale, DDS) の疼痛強度サブスケールにおいて被験者の平均スコアは 5 以上だった。被験者は現在受けている疼痛治療(オピオイド、非麻薬鎮痛薬、抗うつ剤、抗けいれん薬)を続けることが許可された。この研究に参加するにあたって大麻の使用歴は必要とされなかったが、28 人の被験者のうち 27 人(96%)が以前に大麻を使用したことがあると報告した。しかしこれらの 27 人の大麻

経験者の63%(18名)が過去1年に大麻を使用していないと報告した。

大麻( $\Delta^9$ -THC濃度は1%、2%、4%、6%、8%)の効果とプラセボの効果を2週間の休薬期間を挟んだ2回の5日間に渡る治療期間で比較した。被験者は大麻あるいはプラセボ煙草を約90-120分間隔で標準化された吸煙法で1日4回吸煙した。結果としては、大麻摂取により痛みは有意に減弱した。安全性の観点から言うと、大麻でもプラセボでもHIVの症状には変化はなかった。しかしながら、2人の被験者が大麻関連の有害事象により研究から脱落した。1名は大麻投与中の吸煙関連の「耐えがたい咳」により、唯一の大麻未経験の被験者は大麻が引き起こす急性精神病の発症により脱落した。

大麻喫煙は効果的にHIV感覚性神経因性疼痛による痛みを減弱させると著者らは結論付けた。この研究の制限には以下の点が含まれる。それぞれの吸煙中の吸入回数についての情報がない。主観的評価の特定のタイミングと吸煙セッションを始めたときと比べた有害事象の収集のタイミングについての情報がない。大麻未経験の被験者が1名のみである。これらの制限により研究中に大麻への反応として経験された有害事象が許容しうるものなのか結論付けるのが難しくなっている。これは唯一の大麻未経験者が鎮痛用量の大麻への暴露により深刻な精神医学的反応を起こしたために研究から脱落したことに特に関係がある。しかしながら、この研究は大麻がコントロールできないHIV感覚性神経因性疼痛の補助療法としてさらに研究されるべきであるという前向きな結果であると考えられる。

#### 中枢および末梢性神経因性疼痛

3つの研究が慢性的な神経因性疼痛に対する大麻の効果を調査した。

Wilseyら(2008)は「神経因性疼痛における大麻煙草に対するランダム化プラセボコントロールクロスオーバートライアル」と題された研究で、複数の原因から来る慢性の神経因性疼痛を調べた。被験者は様々な神経因性疼痛状態

の32人であり、内訳は複合性局所疼痛症候群22人、脊髄損傷6人、多発性硬化症4人、糖尿病性ニューロパチー3人、腸骨鼠径神経痛2人、腰仙神経叢障害1人であった。全ての患者が0~100の痛みのスケールで少なくとも30を報告した。研究期間中もオピオイド、抗うつ剤、抗けいれん薬、解熱鎮痛薬NSAIDsを含む通常の治療を続けた。すべての被験者は大麻経験を要求されたが、研究セッションの30日前からはカンナビノイドを使用できなかった。

研究は3つのセッションからなり、セッション間は3~21日の期間をあけた。投与の条件は高濃度の大麻(7% $\Delta^9$ -THC)、低濃度の大麻(3.5% $\Delta^9$ -THC)、プラセボであった。大麻の摂取は、標準化された吸入法とした。

大麻は、「鋭い痛み、焼けるような痛み、疼くような痛み、表面的な痛み、深い痛み」の減弱をもたらした。特に、3.5% $\Delta^9$ -THCと7% $\Delta^9$ -THCはどちらの濃度を用いても痛みの感じ方に差はなかった。一方、大麻としての認識：何らかの薬物効果、良い薬物効果、ハイ、もうろう状態、意識障害、沈静、混乱、空腹のスコアは上昇した。7% $\Delta^9$ -THC大麻ではプラセボと比べて不安のスコアと不快効果が上昇した。神経認知評価においては、プラセボと比べて3.5% $\Delta^9$ -THCと7% $\Delta^9$ -THC大麻のどちらでも学習と記憶に障害が出たが、注意力と精神運動速度が障害されたのは7% $\Delta^9$ -THC大麻だけだった。心臓血管系の副作用はなく、大麻関連の有害事象により脱落した被験者はいなかった。大麻は認知に対する軽度の影響を及ぼす程度の用量では、神経因性疼痛の改善に有効かもしれないが、吸煙は最適な摂取ルートではないと著者らは結論付けた。この研究の制限は、被験者が大麻試験期間中も他の鎮痛剤での治療を受けていることである。また、著者らはどのタイプの神経因性疼痛が大麻の摂取によって、改善されるのかを確定するのが難しいとしている。

二つ目の研究はカナダのWareら(2010)によって行われた「慢性の神経因性疼痛に対する大麻吸煙：ランダム化コントロールトライアル」と題する研究である。被験者は外傷や手術によ

り引き起こされた異痛症あるいは痛覚過敏を持つ神経因性疼痛があり 10 段階の VAS で 4 以上の痛み強度スコアを示した 21 人の成人患者である。全ての被験者は現在受けている鎮痛剤投薬治療を続け、突発的な痛みに対してはアセトアミノフェンの使用を許された。18 人の被験者は以前に大麻を使用した経験があったがいずれもが研究の 1 年以内の使用はなかった。研究に用いられたデザインは 4 期間クロスオーバーデザインであり、大麻(2.5%、6.0%、9.4%、 $\Delta^9$ -THC)とプラセボをテストした。2.5%と 6.0%用量の大麻は増量にあたっては盲検とした。それぞれの期間は 14 日間続き、5 日間の薬物投与試験に続き 9 日間の休薬期間が設けられた。25mg の大麻を 1 回分としてチタン製のパイプで吸煙した。

日々の痛み強度の平均はプラセボ(6.1)と比較して 9.4%、 $\Delta^9$ -THC 大麻(5.4)条件では有意に低かった。また 9.4%、 $\Delta^9$ -THC 条件ではプラセボと比較してより眠気があり、良い睡眠がとれ、不安と抑うつが少なかった。しかしながら、POMS スコアあるいはハイ、幸福、リラックス、ストレスに関する VAS では  $\Delta^9$ -THC 用量間で有意差はなかった。

9.4%、 $\Delta^9$ -THC 大麻を摂取したグループで報告された最も頻度の高い薬物関連の有害事象は頭痛、ドライアイ、焼けるような感覚、眩暈、無感覚、咳であった。心拍数の可変性、腎機能のバイタルサインについて有意差はなかった。6%、 $\Delta^9$ -THC 大麻を摂取したグループで痛みが増悪したため 1 人の被験者が研究から脱落した。大麻の吸煙は神経因性疼痛を減弱させ気分を改善し睡眠を助けるが、吸煙は好ましい摂取ルートではないと著者らは結論付けた。この研究の制限は、大麻試験中に被験者が他の鎮痛剤による治療を受けていることである。

Wilsley ら(2013)は「低用量の気化されたカンナビスは神経因性疼痛を有意に改善する」と題された研究を行った。この研究は大麻摂取の方法として蒸気を利用した研究である。被験者は現在治療(オピオイド、抗けいれん薬、抗うつ剤、NAIDs)を受けている神経因性疼痛(CRPS、視床

性疼痛、脊髄損傷、末梢性ニューロパチー、神経根疾患、神経損傷)の患者 36 人である。被験者は 1.29%、 $\Delta^9$ -THC、3.53%、 $\Delta^9$ -THC、プラセボの 3 つのセッションに参加した。大麻は the Volcano vaporizer を使用して気化させ、合図により標準化された吸引法を用いた。

3.53%、 $\Delta^9$ -THC 大麻吸入条件では 30%痛みが減弱した被験者が 61%、1.29%、 $\Delta^9$ -THC 条件では 57%だった。プラセボと比較して 3.53%、 $\Delta^9$ -THC 条件でも 1.29%、 $\Delta^9$ -THC 条件でも痛み強度は減弱し、NPS における不快感、痛みの鋭さ、深さも減弱し、PGIG における痛みのレーティングも減弱した。

比較的低用量の大麻の蒸気吸入は特に患者が自身で曝露量を調節出来る場合には神経因性疼痛への鎮痛効果の向上をもたらし得ると筆者らは結論付けた。この研究の制限は、様々な状態の神経因性疼痛の被験者が含まれていること、大麻テスト中にも被験者が他の鎮痛剤による治療を受けていたことである。大麻摂取によりどの神経因性疼痛の特定のサブセットが特に改善されるのかを評価するのもまた難しくなっている。

#### HIV 患者での食欲刺激

2 つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照フェイズ 2 の研究は、HIV 陽性の被験者における食欲に対する大麻吸煙の効果を検討している(Haney et al., 2005; Haney et al., 2007)。

Haney らによって行われた最初の研究(2005 年)は「HIV 陽性かつ大麻喫煙者におけるドロナビノールと大麻: カロリー摂取と気分に対する急性効果」と題されている。被験者は 2 つの抗レトロウイルス薬を服用していた HIV 陽性患者でいずれも臨床的に有意な体重減少を有していた(15 名)。健常人は 15 名であった。被験者は Bioelectrical Impedance Analysis (BIA: 生体電気インピーダンス法組織の生物学的特性による電気伝導性の差異を利用して、身体構成を予測する方法)によって体重等の情報を記録した。すべての被験者が研究に入る前に、少なくとも週 2 回かつ 4 週間以上大麻吸引歴があっ

た。平均すると個人は 10-12 年の間に、週に 5-6 回、1 日 3 回大麻タバコを吸っていた。

本試験はダブルダミーデザインによって実施された。被験者は以下 8 つのセクションに分かれて参加した。被験薬デザインは 10、20、及び 30mg のドロナビノール経口カプセルおよび乾燥重量中に  $\Delta^9$ -THC 濃度が 0%、1.8%、2.8%、3.9% の大麻タバコであった。ドロナビノールの投与量は、通常の食欲刺激のために規定される投与量よりも高い。テストセッションの間に 1 日の休薬期間をおいた。

大麻吸引は以下の手順で行った：(1)「タバコの点火 (30 秒)」(2)「準備 (5 秒)」(3)「吸入 (5 秒)」(4)「煙を肺に保持 (10 秒)」(5)「息を吐く」。各被験者は、40 秒の間隔で 3 回大麻を吸引した。

プラセボ群と比較して 1.8% と 3.9%、 $\Delta^9$ -THC 含有大麻 ( $P < 0.01$ )、10、20、及び 30mg のドロナビノール ( $P < 0.01$ ) を服用した低 BIA 群の患者は有意に多くのカロリーを消費した。対照的に、通常の BIA 群では、大麻とドロナビノールのいずれもカロリー摂取量に影響を与えなかった。通常の BIA 群に対する効果の欠如は、このグループが、ベースライン下で低 BIA 群よりも約 200 カロリー多く消費している事実によって説明可能である。

評価尺度から見て 3.9% の  $\Delta^9$ -THC 大麻は、プラセボと比較して良好な薬物効果、薬物に対する好感度と渴望 (再び吸いたいという気持ち) を増加させた。鎮静作用の評価は、10 および 30mg のドロナビノールまたは 2.8% の  $\Delta^9$ -THC 大麻の摂取によって通常 BIA グループより増加した。刺激の格付けは、2.8% と 3.9% の  $\Delta^9$ -THC 大麻および 20mg のドロナビノールによって増加した。

30mg のドロナビノールの副作用として健忘、退薬症候、夢見心地、動きの鈍り、重い手足、心拍数の増加、神経過敏性が増加し、気力、社会性そして会話低下が認められた。バイタルサインや認知機能のパフォーマンスには有意な変化は認められなかった。大麻の喫煙は、主観的效果の経時変化において迅速にピークに達

した。一方で、経口ドロナビノールの応答は、ピークに達するまでの時間がかかったが、その効果の持続時間は長かった。また、大麻は喉の渇きを有意に引き起こした。

著者らは、大麻の喫煙が急性で認知障害なく低 BIA 群においてカロリー摂取量を増加させることができると結論付けている。しかし、本研究の対象患者は全員が慢性的に大麻使用履歴を持っていたために、この研究で報告された認知障害への影響の低さが、この患者集団における大麻 (カンナビノイド) 耐性形成を反映している可能性があることを懸念している。本研究では、実際の体重増加を反映していない。大麻が HIV 患者の食欲を刺激するための治療薬として有用かどうかについて、さらに検討する必要があることを示唆している。

2007 年に Haney らが行った研究報告は、「HIV 陽性かつ大麻喫煙者におけるドロナビノールと大麻: カロリー摂取、気分および睡眠に対する急性効果」と題されている。この研究のデザインは、2005 年にこの研究室が行った研究報告 1 とほぼ同一であったが、BIA による被験者選別ではなかった。被験者は 2 つの抗レトロウイルス薬治療を継続しており、研究に入る前に、少なくとも週 2 回そして 4 週間以上、大麻使用歴を有していた HIV 陽性患者である。平均して、個人は 19 年にわたり週 5 回かつ 1 日 3 回大麻を吸っていた。

被験者は前回と同様にダブルダミーデザインを使用して、大麻重量中 0%、2.0% および 3.9%、 $\Delta^9$ -THC 濃度または 0、5 および 10mg のドロナビノール経口カプセルの急性効果を評価した。期間は 4 日間で薬物投与は、4 時間ごとに 1 日 4 回とした。

5 および 10mg のドロナビノール ( $P < 0.008$ ) と 2.0% および 3.9% の  $\Delta^9$ -THC 大麻 ( $P < 0.01$ ) は用量依存的に、プラセボと比較してカロリー摂取量を増加させた。特に 3.9% の  $\Delta^9$ -THC を含む大麻を使用した患者では、また食欲に対する欲求と空腹感の評価を増加させた。

10mg のドロナビノールと 2.0% および 3.9% の  $\Delta^9$ -THC を含む大麻を使用した患者で、良好

な薬物効果、薬物に対する好感度と渴望（再び吸いたいという気持ち）を増加させた。10mg のドロナビノールまたは 2.0%の  $\Delta^9$ -THC 含有大麻によってのどの渇きが示された。いずれのカンナビノイドの投与によっても認知機能や客観的な睡眠状態に変化はなかった。しかし、3.9%の  $\Delta^9$ -THC 大麻は、睡眠の主観的評価を高めた。

著者らは、ドロナビノールと大麻喫煙の両方でカロリー摂取量を増加させ、HIV 陽性患者の体重を増加させると結論付けている。しかし、前回と同様にすべての患者が慢性大麻使用歴を持っていたので、この研究で報告された認知障害への影響の低さが、この患者集団における大麻（カンナビノイド）耐性形成を反映している可能性があることを懸念している。研究としては、大麻は、HIV 患者の食欲を刺激するための治療薬として、さらに検討する必要があることを示しながらも、肯定的な結果が得られたとしている。

### 多発性硬化症

本トライアルでは多発性硬化症(MS)における痙縮の発症に対する大麻喫煙の効果を調べた。

この研究は、Corey-Bloom et al. (2012)によって「多発性硬化症に対する大麻吸煙の効果：ランダム-プラセボコントロール試験」という研究題目で実施された。被験者は、モディファイドアシュワーススケール(MAS)でスコア 3 以上（かなりの筋緊張の増加があり、他動運動は困難である）の MS 関連痙縮患者 30 人であった。参加者は、ベンゾジアゼピン以外の MS 治療薬は継続した。また被験者の 80%が大麻使用歴を持っており、そのうち 33%は一年以内に大麻を使用していた。

評価項目は、MAS の痙縮の変化を調べた。さらに、被験者は痛みの評価に VAS、歩行および認知テスト(Paced Auditory Serial Addition Test)と AES を用いて評価した。

4.0%、 $\Delta^9$ -THC 含有大麻での治療は、プラセボよりも MAS スコアを 2.74 ポイント減少(p

<0.0001)させた。また、プラセボに比べ VAS 疼痛スコアを減少させた(p=0.008)。認知尺度のスコアは、プラセボより 8.7 ポイント減少した(p=0.003)。大麻は、プラセボと比較して、歩行のスコアに影響を与えなかった。大麻は、プラセボと比較して高揚感のスコアを増加させた。

7 人の患者は、副作用により治験を完了出来なかった(2人は不快感、2人は目眩、1人は疲労)。7人のうち、5人は大麻使用の経験がなかった。ドロップアウトした被験者を含めてデータを再分析したところ、過程として被験者らは治療に対する肯定的な反応を示さなかったが、大麻の効果は痙縮に対して有効であると考えられた。

著者らは、大麻の喫煙が MS に伴う痛みや痙縮を減らすのに有用性を持っていたと結論付けている。一部の被験者らは大麻によって誘発される精神医学的有害事象に耐えることができなかったため、大麻に対してナイーブな被験者が試験から脱落したことが懸念される。著者らは、今後の研究は、 $\Delta^9$ -THC の異なる用量で認知機能への少ない影響によって痙縮に対して有益な効果をもたらすことができるかどうかを検討すべきであることを示唆している。総括すると、大麻の痙縮のための補助治療薬としての有効性は、さらなる検討が必要である。

### 緑内障

緑内障における大麻使用の効果に関して、2つの二重盲検交差試験によるフェイズ 2 の臨床試験が行われた(Craford and Merrit, 1979; Merrit et al., 1980)。どちらの研究においても、大麻喫煙後 30 分から有意な眼内圧(intraocular pressure; IOP)低下が報告された。60-90 分後に最大効果が示された。効果は 3-4 時間後までに消失した。これら 2 つの研究は、1999 年の Institute of Medicine (IOM) による大麻使用による有用性に関する報告において引用された。これら研究に対して我々の行った独立した分析は IOM の報告における結論と合致するため、本章ではこれらの研究についてこれ以上詳細には論じない。近年においては緑内障に対する大麻吸入に

よる効果を検討した研究は行われていない。1999年のIOMの報告によると、IOPを低下させるために必要とされるカンナビノイドの容量は高いものであり、副作用発現のリスクが懸念される。すなわち、大麻の緑内障に対する作用は、その改善効果を喫煙による有害作用発現の不利益が上回ると考えられる。

### 大麻関連製剤

大麻関連製剤として、大麻由来の $\Delta^9$ -THC及びカンナビジオール(CBD)を含むSativex、THC構造を模倣する合成カンナビノイドを含むMarinolなどが商品化されている。

Sativexは、イギリスのGW Pharmaceuticals社が販売する2.7 mgの $\Delta^9$ -THCと2.5 mgのCBDを主成分とする口腔内スプレーである。多発性硬化症に伴う神経因性の疼痛治療を目的としてヨーロッパを中心に販売されている。Etges et al (2016)のグループは、多発性硬化症に対するSativexの有効性及び安全性に関して、2010年から2015年の間でイギリス、ドイツそしてスイスにおいてコホート研究を実施した。その結果60%の患者が治療を継続、32%は治療を中止、6%は治療継続困難であったことを報告した。治療継続中の患者の83%はSativexの有効性を示したが、中止した患者のうち約3分の1では有効性が認められず、また約4分の1でも副作用によって治療が中止された。主な副作用は、神経系の障害、精神障害そして消化器系の障害などが報告されている(Etges et al., 2016)。また、Flachenecker et al (2014)がドイツ国内で行った治療抵抗性を示す多発性硬化症患者におけるSativexの臨床研究では、55%の患者で有効性が示されたが、一方で3ヶ月の間に45%の患者が脱落した。治療を断念した患者のうち17%に有害事象が認められた。

Marinolは、米国のAbbVie社が販売する大麻由来の天然 $\Delta^9$ -THCを化学的に合成した化合物名ドロナビノール(Dronabinol)を主成分とするカプセル型製剤である。化学療法に伴う嘔吐・吐き気の治療薬としてFADに認可されている。規格は、2.5 mg、5 mg及び10 mgのドロナビノール

ールがカプセルに含まれており、経口によって服用する。ドロナビノールは、HIV/AIDS関連症状の一つ体重減少の改善のための臨床研究が行われており、これらの研究についてBadowski et al (2016)がreviewを行っている。これらの臨床研究におけるドロナビノール服用患者とプラセボ患者の総体重変化を比較すると、ドロナビノール群では-2.0~3.2 kg、プラセボ群で-0.7~1.1 kgであった。大麻単独又はドロナビノールと大麻の併用でも体重増加に有意な変化は認められなかったとされる。Haney et al (2005, 2007)の行ったHIV陽性患者の食欲におけるドロナビノールと大麻喫煙効果の評価においては、通常使用量の4~8倍量のドロナビノール及び大麻の喫煙によって耐性形成と食事摂取量の増加を報告している。ドロナビノール20 mg/日の服用は、耐性形成及び中枢神経作用としてめまい、快感、鎮静効果を表す。20 mg以上の服用は心拍数の増加も認められている。ドロナビノール2.5 mg 1日2回の服用では、緊張・不安の報告が有意に増加していた。著者らは、ドロナビノールの食欲増進及び体重増加に関する臨床知見について、ドロナビノールの濃度、対象患者や治療期間など研究デザインのばらつきが大きいため、今後も研究を継続していく必要性を強調している。ドロナビノールの使用は、-2.0~3.2 kgという幅で必ずしもHIV/AIDS患者の体重を増加させているわけではないが、製剤として $\Delta^9$ -THC濃度をコントロール可能とし、喫煙に見られる急激な血中 $\Delta^9$ -THC濃度の上昇を引き起こさないという点で、大麻の喫煙よりも有用性があるとされる(Badowski et al., 2016)。

### D. 考察

本研究では、大麻の臨床上的特性を「有害作用」と「臨床応用」に着目して、文献レビューを実施した。

大麻の有害作用については、急性作用として、  
(1)高揚感、脱抑制  
(2)吐き気、抑うつ、興奮、錯乱、眠気、パニ

ック発作

- (3)音刺激、触覚に対する知覚の変容
- (4)時間感覚の歪み、短期記憶の障害
- (5)自動車の運転への影響、運動失調と判断力の障害

が生じることが判明した。特に、大麻摂取時の自動車の運転はその危険性が高い。

また、大麻の慢性使用については、

- (1)薬物依存、退薬症候の発現
- (2)統合失調症、うつ病の発症リスクの増加（特に、若年からの使用はハイリスク）
- (3)認知機能、記憶等の障害
- (4)他の薬物使用のリスクを高める

という特徴が確認された。大麻の高頻度、長期間の使用により、統合失調症の発症リスクを高める危険性がある。また、青少年の大麻使用を契機に、大麻使用障害や覚せい剤やコカイン等の他の違法薬物の乱用に移行し、薬物依存症に陥る危険性がある。

大麻の医療応用の可能性としては、

- (1)痛みの緩和（神経因性疼痛）
- (2)食欲増進(HIV 患者での食欲刺激)
- (3)多発性硬化症

に対する効果が評価されている。研究の開始時には、緑内障への治療効果が期待されたが、必ずしも有効性が確定しない場合もある。大麻の医療への応用については、有害作用を考慮した慎重な検証が必要であろう。

若年層への薬物乱用防止の効果的な啓蒙活動には、乱用薬物が引き起こす健康被害等の有害作用に関する情報を提供することは不可欠である。本研究を通じ、若年からの大麻使用は、様々な精神疾患へつながるリスクを否定できないことが判明した。

大麻に関する有害作用と有用性に係る最新の情報を整理し、薬物乱用防止の効果的な啓蒙

活動に利用することが重要であろう。

## E. 結論

本研究における検索結果から、大麻を使用した直後の危険性として、大麻使用により意識の変容が生じ、自動車等の操作に影響を与えることが考えられる。また、大麻の慢性使用は、退薬症候をともなう薬物依存に陥る危険性がある。特に若年からの大麻使用（高頻度かつ長期間）は、統合失調症、うつ病の発症を増加させる危険性があり、注意を要すると考えられる。

大麻の医療への応用に関しては、研究の対象サンプルが小さいため、十分な解析の上での評価結果であるかは判断が難しい状況であった。痛みの緩和（神経因性疼痛など）、食欲増進(HIV患者での食欲刺激)、多発性硬化症に対する効果に関しての研究が進んでいるが、その有効性については大麻に含まれる $\Delta^9$ -THCおよびCBDなどの主要成分に着目して、慎重かつ適切な判断が必要である。大麻および関連化合物の取り扱いについては、有害作用による不利益を十分考慮した慎重な対応が必要である。

大麻は、生産地によって $\Delta^9$ -THCやCBD濃度など大麻成分の差があるため、現状では正確な治療効果の検証が困難であると考えられる。一方で、大麻関連製剤は、主成分となる $\Delta^9$ -THC（または合成カンナビノイド）とCBD濃度を必要に応じて調整可能であり、患者の生体内濃度も容易にコントロールができ、正確な臨床研究のデザインが可能となる。現時点では、大麻の成分に着目した研究が望ましいと考えられる。

## F. 参考文献

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, and Petersen KL. 2007. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68(7): 515–521.

- Adams, I.B., and Martin, B.R. Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996, 91(11):1585–1614.
- Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987 Dec 26; 2(8574):1483–6.
- Anthony J. C. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman R. A., Stephens R. S., editors. *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006, pp. 58–105.
- Arendt M., Munk-Jorgensen P., Sher L., Jensen S. O. Mortality following treatment for cannabis use disorders: predictors and causes. *J Subst Abuse Treat* 2013; 44: 400–6.
- Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212–13.
- Badowski ME, Perez SE. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. *HIV AIDS (Auckl)*. 8:37-45, 2016. doi: 10.2147/HIV.S81420. eCollection 2016.
- Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular effects of prolonged delta-9- tetrahydrocannabinol ingestion. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 Sep; 18(3):287–97.
- Benowitz NL, Jones RT. Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man. *J Clin Pharmacol*. 1981 Aug–Sep; 21(8–9 Suppl):214S–223S.
- Block RI, Farinpour R, Braverman K. Acute effects of marijuana on cognition: relationships to chronic effects and smoking techniques. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992 Nov; 43(3):907–17.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, and Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002 59:1337–1343.
- Budney AJ, Hughes JR. The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 2006 May; 19(3):233–8.
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursae Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat*. 2008 Dec; 35(4):362–8.
- Buu A, Dabrowska A, Heinze JE, Hsieh HF, Zimmerman MA. Gender differences in the developmental trajectories of multiple substance use and the effect of nicotine and marijuana use on heavy drinking in a high-risk sample. *Addict Behav*. 2015; 50:6-12.
- Capriotti RM, Foltin RW, Brady JV, Fischman MW. Effects of marijuana on the task- elicited physiological response. *Drug Alcohol Depend*. 1988 Jul; 21(3):183–7.
- Chait LD, Burke KA. Preference for high- versus low-potency marijuana. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994 Nov; 49(3):643–7.
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend*. 2003 Jul 20; 71(1):37–48.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, Van Den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, and Atkinson JH. 2009. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology: official publication of*

- the American College of Neuropsychopharmacology 34(3): 672– 680.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Table TDI-105, Part VII: All Clients Entering Inpatient Treatment by Primary Drug and Age, 2009 or Most Recent Year Available: All Cannabis Inpatient Clients by Country and Age. Statistical Bulletin 2011: Demand for Treatment (TDI). Lisbon: EMCDDA; 2011.
- Etges T, Karolia K, Grint T, Taylor A, Lauder H, Daka B, Wright S. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag.* 12:1667-1675, 2016.
- Fant RV, Heishman SJ, Bunker EB, Pickworth WB. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998 Aug; 60(4):777–84.
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 2008 ; 96(1-2):165-77.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction.* 2005 Mar; 100(3):354–66.
- Fergusson D., Horwood L., Swain-Campbell N. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33: 15–21.
- Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice – results of a multicenter, non-interventional study (MOVE2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 71(5–6):271–279, 2014.
- Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, Almeida PP, Jungerman F, Laranjeira RR; Bressan RA, Lacerda AL. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br. J Psychiatry* 2011 Jun; 198(6):442–7.
- Fried, P.A., Watkinson, B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 1987, 8, 318–326.
- Fried, P.A., Watkinson, B., Gray, R. A follow- up study of attentional behavior in 6- year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol. Teratol.* 1992, 14, 299–311.
- Fried, P.A., Watkinson, B., Gray, R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol. Teratol.* 1998, 20(3), 293–306.
- Fried PA. Adolescents prenatally exposed to marijuana: examination of facets of complex behaviors and comparisons with the influence of in utero cigarettes. *J. Clin. Pharmacol.* 2002 Nov; 42(11 Suppl):97S–102S.
- Fried PA, Watkinson B, Gray R. Neurocognitive consequences of marihuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol. Teratol.* 2005 Mar; 27(2):231–9.
- Fung, M., Gallagher, C., Machtay, M. Lung and aeo-digestive cancers in young marijuana smokers. *Tumori* 1999, 85 (2), 140–142.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL. Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2008 Mar; 47(3):254–63.
- Gong H Jr, Tashkin DP, Simmons MS, Calvarese B,

- Shapiro BJ. Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 1984 Jan; 35(1):26–32.
- Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol.Rev.* 2007 Sep; 17(3):347–61.
- Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 2005 Jun; 81(2):300–18.
- Griffith-Lendering MF, Wigman JT, Prince van LA, Huijbregts SC, Huizink AC, Ormel J, Verhulst FC, van OJ, Swaab H, Vollebergh WA. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence—a TRAILS study. *Addiction* 2012 Dec 7.
- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol.Addict.Behav.* 2012 Sep; 26(3):496–506.
- Hall W. D., Pacula R. Cannabis Use and Dependence: Public Health and Public Policy. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
- Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV+ marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl).* 181:170–178, 2005.
- Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 45: 545–554, 2007.
- Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: Profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990 Nov; 37(3):561–5.
- Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kaplan C., Lieb R., Wittchen H. et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2004; 330: 11.
- Hirvonen, J., Goodwin, R.S., Li, C.T., Terry, G.E., Zoghbi, S.S., Morse, C., Pike, V.W., Volkow, N.D., Huestis, M.A., Innis, R.B. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol. Psychiatry.* 2012(Jun), 17(6), 643–649.
- Hollister LE, Gillespie HK. Delta-8- and delta- 9-tetrahydrocannabinol comparison in man by oral and intravenous administration. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1973 May; 14(3):353– 7.
- Hollister, L.E. Health aspects of cannabis. *Pharmacological Rev.* 1986, 38, 1–20.
- Hollister, L.E. Cannabis. (Literature review). *Acta Psychiatr Scand (Suppl)* 1988, 78, 108–118.
- Horwood L., Fergusson D., Coffey C., Patton G., Tait R., Smart D. et al. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126: 369–78.
- Institute of Medicine. Division of Health Sciences Policy. Marijuana and Health: Report of a Study by a Committee of the Institute of Medicine, Division of Health Sciences Policy. Washington, DC: National Academy Press, 1982.
- Jones, R.T.; Benowitz, N.L.; and Heming, R.I. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *J Clin Pharmacol* 1981, 21,143S–152S.

- Kandel, D. Stages in adolescent involvement in drug use. *Science* 1975; 190:912–914.
- Kandel DB, Chen K. Types of marijuana users by longitudinal course. *J Stud Alcohol*. 2000 May; 61(3):367–78.
- Kuepper R, van OJ, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342:d738.
- Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev.Respir.Med* 2011 Aug; 5(4):537–46.
- Liguori A, Gatto CP, Robinson JH. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav Pharmacol*. 1998 Nov; 9(7):599–609.
- Lisdahl KM, Price JS. Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *J Int Neuropsychol.Soc* 2012 Jul; 18(4):678–88.
- Lyons MJ, Bar JL, Panizzon MS, Toomey R, Eisen S, Xian H, Tsuang MT. Neuropsychological consequences of regular marijuana use: A twin study. *Psychol Med*. 2004 Oct; 34(7):1239–50.
- Maldonado R. Study of cannabinoid dependence in animals. *Pharmacol Ther*. 2002 Aug; 95(2): 153–64.
- Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: Do we understand the mechanism? *Br.J Pharmacol* 2012 Apr; 165(7):2073–88.
- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non- affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol.Med* 2012 Jun; 42(6):1321–8.
- Maremmani I, Lazzeri A, Pacini M, Lovrecic M, Placidi GF, Perugi G. Diagnostic and symptomatological features in chronic psychotic patients according to cannabis use status. *J Psychoactive Drugs*. 2004 Jun; 36(2):235–41.
- Mayet A, Legleye S, Beck F, Falissard B, Chau N. The Gateway Hypothesis, Common Liability to Addictions or the Route of Administration Model A Modelling Process Linking the Three Theories. *Eur Addict Res*. 2016; 22(2):107-17.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc.Natl.Acad.Sci U.S.A* 2012a Oct 2; 109(40):E2657–E2664.
- Meijer JH, Dekker N, Koeter MW, Quee PI, van Beveren NJ, Meijer CJ. Cannabis and cognitive performance in psychosis: A cross-sectional study in patients with non- affective psychotic illness and their unaffected siblings. *Psychol.Med* 2012b Apr; 42(4):705–16.
- Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, and Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006 66:737–739.
- Minozzi S, Davoli M, Bargagli AM, Amato L, Vecchi S, Perucci CA. An overview of systematic reviews on cannabis and psychosis: Discussing apparently conflicting results. *Drug Alcohol Rev*. 2010 May; 29(3):304–17.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood

- JB, and Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 2001; 103:2805–2809.
- Moore T., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T., Jones P., Burke M. et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319–28.
- Mullin K., Gupta P., Compton M. T., Nielssen O., Harris A., Large M. Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust NZ J Psy- chiatry* 2012; 46: 826–39.
- Oviedo, A., Glowa, J., Herkenham, M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: A quantitative autoradiographic study. *Brain Res*. 1993, 616, 293–302.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol.Rev.* 2006 Sep; 58(3):389–462.
- Patton GC, Coffey C, Lynskey MT, Reid S, Hemphill S, Carlin JB, Hall W. Trajectories of adolescent alcohol and cannabis use into young adulthood. *Addiction*. 2007; 102(4):607-15.
- Pelayo-Teran JM, Suarez-Pinilla P, Chadi N, Crespo-Pacorro B. Gene-environment interactions underlying the effect of cannabis in first episode psychosis. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(32):5024–35.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, Lin F, Kertesz S. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA* 2012 Jan 11; 307(2):173–81.
- Ramaekers JG, Moeller MR, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Kauert G. Cognition and motor control as a function of D9-THC concentration in serum and oral fluid: Limits of impairment. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006a ; 85:1114–122.
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW., Moeller MR. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J.Psychopharmacol*. 2009. 23(3):266–77.
- Ramaekers JG, Kauert G, van RP, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High- potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 2006b; 31(10): 2296–303.
- Rodriguez de Fonseca F, Gorriti, M.A., Fernandez-Ruiz, J.J., Palomo, T., Ramos, J.A. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1994, 47 (1), 33–40.
- Roxburgh A., Hall W. D., Degenhardt L., McLaren J., Black E., Copeland J. et al. The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993–2007. *Addiction* 2010; 105: 1071–9.
- Scherrer JF, Grant JD, Duncan AE, Sartor CE, Haber JR, Jacob T, Bucholz KK. Subjective effects to cannabis are associated with use, abuse and dependence after adjusting for genetic and environmental influences. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Nov 1; 105(1– 2):76–82.
- Schiffman J, Nakamura B, Earleywine Mj LaBrie J. Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res*. 2005 Mar 30; 134(1):37–42.
- Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis. *Exp.Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct; 20(5):420–9.

Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J; Marijuana Treatment Project Research Group. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*. 2002 Mar 6; 287(9): 1123–31.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug- Related Emergency Department Visits. HHS Publication No. (SMA) 13–4760, DAWN Series D–39. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H–46, HHS Publication No. (SMA) 13–4795. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Treatment Episode Data Set (FEDS): 2001–2011. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services. BHSIS Series S–65, HHS Publication No. (SMA) 13–4772. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.

Tait RJ, Mackinnon A, Christensen H. Cannabis use and cognitive function: 8- year trajectory in a young adult cohort. *Addiction* 2011 Dec; 106(12):2195–203.

Tashkin DP. Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2005 Jun; 63(2):93–100.

Tashkin, DP, Zhang, ZF, Greenland, S, Cozen, W,

Mack, TM, Morgenstern, H. Marijuana Use and Lung Cancer: Results of a Case-Control Study. Abstract #A 777, American Thoracic Society meeting, May 24, 2006.

Theunissen EL, Kauert GF, Toennes SW., Moeller MR, Sambeth A, Blanchard MM, Ramaekers JG. Neurophysiological functioning of occasional and heavy cannabis users during THC intoxication. *Psychopharmacology (Berl.)* 2012 Mar;220(2):341–50.

van der Meer FJ, Velthorst E, Meijer CJ, Machielsen MW, de HL. Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis: impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(32):5036–44.

van der Pol P., Liebrechts N., de Graaf R., Korf D. J., van den Brink W., van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 352–9.

van Gastel WA, Wigman JT, Monshouwer K, Kahn RS, van OJ, Boks MP, Vollebergh WA. Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction* 2012 Feb; 107(2):381–7.

Van Gundy K, Rebellon CJ. A Life-course Perspective on the “Gateway Hypothesis.” *J Health Soc Behav*. 2010 Sep; 51(3):244– 59.

van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002 Aug 15; 156(4):319–27.

Vandrey RG, Budney AJ, Moore BA, Hughes JR. A cross-study comparison of cannabis and tobacco withdrawal. *Am J Addict*. 2005 Jan-Feb; 14(1):54–63.

Vandrey RG, Budney AJ, Hughes JR, Liguori A. A within-subject comparison of withdrawal symptoms during abstinence from cannabis, tobacco, and both substances. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Jan 1; 92(1-3):48-54.

Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP, Kirisci L, Reynolds MD, Kreek MJ, Conway KP, Maher BS, Iacono WG, Bierut L, Neale MC, Clark DB, Ridenour TA. Common liability to addiction and “gateway hypothesis”: theoretical, empirical and evolutionary perspective'. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jun; 123 Suppl 1:S3-17

Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med.* 1998 Nov-Dec; 76(12):824-36.

Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, and Collet JP. 2010. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ: Canadian Medical Association journal Association medicale canadienne* 182(14): E694-E701.

World Health Organization (WHO). *ATLAS on Substance Use (2010): Resources for the Prevention and Treatment of Substance Use Disorders.* Geneva: WHO; 2010.

Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, and Donaghe H. 2013. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society.*

Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, and Fishman S. 2008. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*

9 (6): 506-521.

Wu X, French ED. Effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons: an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology.* 2000 Jan 28; 39(3):391-8.

Zammit S., Allebeck P., Andréasson S., Lundberg I., Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199-201.

Zeiger JS, Haberstick BC, Corley RP, Ehringer MA, Crowley TJ, Hewitt JK, Hopfer CJ, Stallings MC, Young SE., Rhee SH. Subjective effects to marijuana associated with marijuana use in community and clinical subjects. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Jun 1; 109(1-3):161-6.

Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, Hsu TC, Schantz SP. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Dec;8(12): 1071-8.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
特になし
2. 学会発表  
特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

