

分担研究報告書

大麻関連成分の生体作用に関する文献調査

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（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】

大麻に含まれる化学物質のうち、カンナビジオール(CBD)の生体に及ぼす影響について文献調査を行った。本調査では、(1)大麻に含まれる CBD の意義と、(2)CBD 医療応用の領域で注目されているてんかんに対する効果についてまとめた。

大麻の有害作用を検証した報告の中に、 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) 含量の増加と CBD の低下は大麻使用による精神作用の発現を悪化させることが示されている。本研究における CBD に関する調査結果から、CBD は THC の作用を抑制的に制御する可能性が高いと考えられる。大麻には THC および CBD が含まれており、その含有比率により中枢作用が異なる可能性が示唆された。大麻使用については、高力価の大麻（高濃度 THC + 低濃度 CBD）の製品を使用した場合、高頻度かつ長期間の使用は、精神病の発症を助長する危険性があると考えられる。一方、CBD 単独の研究においては、CBD の摂取のタイミングによって THC の効果を抑制しない場合もあり、必ずしも一致しておらず、更なる検討を要すると考えられる。

大麻関連製剤としての CBD の医療応用については、薬剤抵抗性の小児てんかんに対する治療効果が検証されている。ドラベ症候群の小児及び若年患者では、CBD による副作用が確認されるものの、痙攣性発作の頻度を低下させることから、CBD は痙攣性発作による致死的状态を回避するために有効である可能性が示された。CBD による痙攣発現抑制の有効性と副作用のバランスを見極めながら、CBD の用法・用量を確立する必要がある。

大麻関連製剤は、主成分となる 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、CBD に着目した研究が望ましいと考えられる。

A. 目的

カンナビジオール (CBD) の臨床応用に関する報告がなされ、その有効性に注目が集まっている。

本調査では、(1)大麻に含まれるカンナビジオールの意義と、(2)カンナビジオールの医療応用の領域で注目されているてんかんに対する治療薬として可能性についてまとめた。

B. 方法

検索手法

(1) 大麻に含まれるカンナビジオールの意義：大麻の有害作用（特に精神病症状）の発現における CBD の役割を明確にする目的で、検索エンジン PubMed database を利用して、“CBD” OR “cannabidiol”) AND (“schizophrenia” OR “psychosis”)にて検索した。ヒトを対象とした論文について、THC および CBD の薬物濃度が明確な研究内容を選択した。同様に、現在、海外

で販売されている大麻関連製剤の効果についてもまとめた。(2)カンナビジオールの医療応用：カンナビジオールの臨床試験のうち、小児及び若年成人における薬剤抵抗性てんかんに対する効果とドラベ症候群（難治性てんかんを発症）に対する効果についてまとめた。

C. 結果

(1) 大麻に含まれるカンナビジオールの意義
大麻に含まれる精神活性物質である Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) およびカンナビジオール(CBD) と精神症状の発現の関連性が検討されている。CBD は、THC によって引き起こされる不安状態や意識の変容などを抑制することが知られている。CBD を事前に摂取しておく、THC による精神病症状やエピソード記憶の障害に対して抑制効果を示すことが報告されている(Bhattacharyya et al., 2010, Englund et al., 2012)。また、CBD は THC による心拍数などの変化に影響を与えない条件で、THC の精神作用を抑制することから、比較的選択的に THC 精神作用を調整する可能性が示唆されている(Zuardi et al., 1982)。

CBD の含有意義については、大麻使用者における毛髪中の THC 量と CBD 量の比較検討で、高頻度で幻覚や妄想を経験する患者では、THC は高濃度で検出され、一方、軽度の患者では THC 量と CBD 量が双方検出されることが報告されている(Morgan and Curran, 2008)。THC は認知機能の低下を引き起こすが、この機能低下は CBD によって改善されることから、THC の作用を CBD が抑制的に制御すると考えられる(Colizzi & Bhattacharyya, 2017)。また、Voxel Based Morphometry による脳形態解析から、大麻使用者で記憶や学習に関わる海馬領域の容量が減少していることが判明している。興味深いことに、大麻使用者で毛髪中の CBD 量と THC 量の比率(CBD/THC ratio)が低い場合、すなわち、CBD 量が少ない場合に海馬領域の容量の減少は顕著である (Demirakca et al., 2011)。したがって、CBD は THC の有害作用を抑制する効果を

有していると考えられる。

欧米諸国では、国内で流通している大麻製品中の THC 量および CBD 量のモニタリング調査を経年的にしており、THC 含有量(%)は増加し、CBD 含有量(%)は減少する傾向が確認されている(Pijlman et al., 2005; ElSohly et al., 2016)。大麻には THC と CBD が含まれているが、この含有量の変化は大麻使用者への健康面への影響も変化していると考えられる。大麻使用については、高力価の大麻(高濃度 THC + 低濃度 CBD) の製品を使用した場合、高頻度かつ長期間の使用は、精神病の発症を助長する可能性が示されている (Di Forti et al., 2009)。同様に、高力価の大麻を使用している場合には、より低年齢で精神病の発症を引き起こすことも示されている (Di Forti et al., 2014)。したがって、大麻の高濃度の THC を含む大麻使用は、健康被害の発生が危惧される (Potter et al., 2016, Colizzi & Bhattacharyya, 2017)。現在流通している大麻は、THC 含量=増加および CBD 含量=低下ヘシフトしており、精神作用の発現が増強される危険性がある。

大麻関連製剤として、大麻由来の THC 及び CBD を含む Sativex や THC 類似化学構造を有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(英国、GW Pharmaceuticals 社)は、THC と CBD の混合製剤 (THC : CBD=2.7mg : 2.5mg)であり、口腔内スプレーとして販売されている。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。Sativex の多発性硬化症に対する有効性及び安全性に関しては、2010年から2015年にかけて、イギリス、ドイツ、スイスにおいてコホート研究が実施された。その結果、60%の患者が Sativex による治療を継続できたが、32%は治療を中止、6%は治療継続困難であった。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。CBD による有用性と有害事象は、その発現機序について不明であるため、そ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。今後は、CBD の作用メカニズムを解析する必要がある。

一方、THC と CBD の併用による解析では、CBD の投与時間 (CBD と THC を同時投与する場合と、CBD を事前に投与する場合) で、THC の効果に影響を与えない場合や、増強する場合も報告されており、CBD の作用は一致していない (Martin-Santos et al., 2012, Morgan et al., 2012, Zuardi et al., 1982)。THC の生体分布に影響を与える可能性が示されていることから、CBD と THC の合剤では薬理的解析に加え、薬動学的解析などの総合的な検討が必要である。

(2) カンナビジオールの医療応用

近年、CBD の薬剤抵抗性の小児てんかんに対する治療効果が検証されている。2016年の報告では、薬剤抵抗性てんかんの小児及び若年成人 214 例を対象 (ドラベ症候群=33 例を含む) とした非盲検試験で、CBD の標準化経口液の安全性と有効性が検討されている (Devinsky et al., 2016)。薬剤抵抗性てんかんの小児及び若年成人評価期間は 12 週間として、経口 CBD 2-5 mg/kg/1 日にて開始し、最大 25-50mg/kg/1 日までの投薬での解析を行なっている。その結果、CBD 投与群では、痙攣の発生頻度は、平均 36.5%程度まで低下し、一定の有効性が確認された。一方、有害事象としては、傾眠(25%)、食欲減退(19%)、下痢(19%)、倦怠感(13%)、痙攣の発生(13%)となっている。最も深刻な事例としては、突然の痙攣発作による死亡 1 例も確認されている。本評価から、CBD は薬剤抵抗性てんかんの小児及び若年成人において、痙攣の発生頻度を抑制できる可能性が示されたが、二重盲検法による更な

る検証が必要とされた。

2017年にはCBDの無作為抽出試験(薬物とプラセボによる二重盲検試験)が実施された。現行の抗てんかん薬の投与処方では発作が抑制されない、2~18歳の小児及び若年成人のドラベ症候群患者を対象としている。ドラベ症候群は、てんかん性脳症の中でもまれな遺伝子型を有する疾患であり、主に *SCN1A* 遺伝子に変異が生じており、誘発される痙攣を抑制できる薬剤が無いため、治療は容易ではない (Depienne et al., 2009)。そこで、ドラベ症候群の患者における重篤な痙攣発作の発現に対する CBD の治療効果が検討された。120名(2~18歳)の患者を対象として、CBD 溶液製剤である Epidiolex (GW Pharmaceuticals)を使用している。その結果、CBD (20 mg/kg)の効果をプラセボと比較検討している。CBD 処置群では、痙攣発現頻度が 38.9%(プラセボからの補正では 22.8%)減少したとされる。注目される点は、CBD 処置群では、5%の患者において全く痙攣が発現しなかったことである。ドラベ症候群は早発性のてんかん性脳症で、突然の予測できない痙攣性発作は、死亡のリスクと関連がある (Devinsky, 2011, Cooper et al., 2016)。薬剤抵抗性のドラベ症候群の小児及び若年成人の間で、CBD がプラセボに比べ、痙攣性発作の頻度の低下をもたらせたことから、CBD は痙攣性発作による致死的状态を回避するために有効である可能性が示された。一方、有害事象としては、CBD 処置群では下痢、吐き気、眠気、肝臓障害が報告されている。また、CBD 処置群では、処置終了後においても副作用が確認されている。CBD はドラベ症候群を有する小児及び若年成人における痙攣性発作の頻度を 14 週間にわたり低下させたが、同時に有害事象の発現も確認された。ドラベ症候群に対する CBD の長期有効性と安全性を確定するためには、更なる研究が必要である。

D. 考察

本研究における CBD に関する調査結果から、CBD は THC の作用を抑制的に制御することが判明した。大麻には THC および CBD が含

まれており、その含有比率により中枢作用が異なる可能性が示唆された。大麻使用については、高力価の大麻(高濃度 THC + 低濃度 CBD)の製品を使用した場合、高頻度かつ長期間の使用は、精神病の発症を助長する危険性があると考えられる。大麻関連製剤としての CBD の医療応用については、薬剤抵抗性の小児てんかんに対する治療効果が検証されている。ドラベ症候群の小児及び若年患者では、CBD は痙攣性発作の頻度を低下させることから、CBD は痙攣性発作による致死的状态を回避するために有効である可能性が示された。

大麻関連製剤は、主成分となる 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、CBD に着目した研究が望ましいと考えられる。

E. 結 論

大麻使用については、流通している大麻の特性が変化しており、特に高力価の大麻(高濃度 THC)を使用した場合、健康被害の発生が危惧される。大麻関連製剤としての CBD の医療応用については、長期有効性と安全性を確定するために更なる研究が必要である。

F. 参考文献

- 1) Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK., Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. (2010) 35(3):764-774.
- 2) Colizzi M, Bhattacharyya S., Does Cannabis Composition Matter? Differential Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Cognition. *Curr Addict Rep*. (2017) 4(2):62-74.
- 3) Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:43-47.
- 4) Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G, Mann K, Hermann D., Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend*. (2011) 114(2-3):242-245.
- 5) Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, Keren B, Abert B, Gautier A, Baulac S, Arzimanoglou A, Cazeneuve C, Nabbout R, LeGuern E., Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet*. (2009) 46(3):183-191.
- 6) Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. (2017) 376(21):2011-2020.
- 7) Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* (2016) 15: 270-278.
- 8) Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* (2011) 365:1801-1811.
- 9) Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM., High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. (2009) 195(6):488-491.
- 10) Di Forti M, Sallis H, Allegri F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, Marconi A, La Cascia C, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Mondelli V, Paparelli A, Kolliakou A, Prata D, Gaughran F,

- David AS, Morgan C, Stahl D, Khondoker M, MacCabe JH, Murray RM., Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull.* (2014) 40(6):1509-1517.
- 11) ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC., Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biol Psychiatry.* (2016) 79(7):613-619.
 - 12) 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.
 - 13) Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R, Holt D, Feilding A, Walker L, Murray RM, Kapur S., Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol.* (2013) 27(1):19-27.
 - 14) 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.
 - 15) Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK., Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des.* (2012) 18(32):4966-4979.
 - 16) Morgan CJ, Curran HV., Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry.* (2008) 192(4):306-307.
 - 17) Pijlman FT, Rigter SM, Hoek J, Goldschmidt HM, Niesink RJ., Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict Biol.* (2005) 10(2):171-180.
 - 18) Potter DJ, Hammond K, Tuffnell S, Walker C, Di Forti M., Potency of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids in cannabis in England in 2016: Implications for public health and pharmacology. *Drug Test Anal.* 2018 Feb 14. doi: 10.1002/dta.2368.
 - 19) Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG., Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* (1982) 76(3):245-250.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Funada M., Takebayashi-Ohsawa, M., Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicology and applied pharmacology*, 338:1-8, (2018).
 - 2) Funada M., Evaluation of harmful effects of new psychoactive substances: current status and issues. *日本薬理学雑誌*. 150(3): 135-140, (2017).
 - 3) Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Funada M, Odanaka Y, Kumamoto H, Numazawa S., Pyrolysis of UR-144, a synthetic cannabinoid, augments an affinity to human CB1 receptor and cannabimimetic effects in mice. *J Toxicol Sci*, 42(3): 335-341, (2017).
 - 4) 船田正彦, 大澤美佳, 岩野さやか, 富山健一: ポスト「危険ドラッグ」は何か? *精神科治療学* 32(11); 1493-1496, (2017).
 2. 学会発表
 - 1) Funada M: Identification of new psychoactive

substances: Opioid receptor agonist in CHO cells expressing the cloned human mu opioid receptor. CPDD 79th Annual Scientific Meeting, Montréal, Canada, 2017. 6.17-22.

- 2) 大澤美佳, 船田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 により発現する異常行動の解析. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 3) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸: 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 4) 船田正彦: 薬物依存性評価; その方法と意義. 日本安全性薬理研究会 第 9 回学術年会, 東京, 2018 年 2 月 9 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし