

Marijuana/THC/CBD edible(大麻の成分を含む大麻入り食品)に関わる問題点

研究分担者：山本 経之(長崎国際大学大学院薬学研究科)

研究協力者：山口 拓、福森 良(長崎国際大学大学院薬学研究科)

【研究要旨】

本年度は、医療用大麻および娯楽用大麻を合法化／非犯罪化した米国各州において、子供が大麻 edible (大麻の成分を含む 大麻入り食品)を意図せず摂取する誤飲の問題に焦点を当てた。さらに大麻の生殖・周産期および発達過程に及ぼす影響ならびに、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(THC)の電子タバコ / vaping に関する最新情報を継続調査した。

(1) 大麻エディブルの食用形態としては、焼き菓子、キャンディー、チョコレート、グミなどが上げられるが、誤飲のほとんどのケースはカンナビス樹脂 (ハシシ) である。大麻エディブルには THC が高濃度に含まれ経口摂取の為、作用発現が遅いので食べ過ぎる傾向が指摘されている。更に形態が子供にとって特に魅力的で嗜好性の高い製品となっている。また、カンナビジオール(CBD)は機能的健康食品および栄養改善・栄養補助食品などを目的として用いられ、CBD エディブルも増加傾向にある。大麻エディブルの誤飲による中毒症状は、傾眠、運動失調、筋緊張低下であり、最も重篤な症状として呼吸抑制や痙攣が認められている。また、散瞳、頻脈、低換気、低体温、低血圧などのバイタルサイン異常は、大麻中毒の診断上重要である。いずれにしても、嗜眠や運動失調が突然発症した小児では、大麻中毒を考慮すべきとの提言がされている。

(2) 妊娠中の大麻使用は生殖機能および周産期の胎児に悪影響を与えるだけでなく、出生後の子供の認知機能や神経精神機能の発達にも影響を及ぼすことが数多く報告されている。一方、タバコ、アルコールおよび違法薬物 (オピオイド、コカイン、メタンフェタミン) の使用も、周産期の妊婦や胎児に悪影響を引き起こすことが明らかにされている。妊娠中の大麻使用は他の物質使用と比較して、成人に対する影響とは異なり、出生後の子供に対してより深刻な影響を及ぼす可能性がある。これらの薬物による影響は、小児期の生活環境にも関連すると考えられている。

(3) ベイピング製品は可燃性製品よりも有害性が低いという考えからニコチンの摂取のみならず、大麻を初めとする乱用薬物の簡便でファッションナブルな薬物摂取スタイルとし世界中の若年成人に広まっている。大麻ベイピングと大麻喫煙に基づく身体的疾患と精神的疾患の発症に関する研究では、大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用は身体的疾患の発症に影響がないが、不安及び抑うつ精神症状を発症する危険性が高くなることが分かった。一方、このベイピングの摂取スタイルでは、リキッド内の THC 濃度を容易に高濃度に変えることができ、脳へのより強い影響がこれまで以上に懸念される。

これらの知見は、我が国における、特に若年者に対する大麻の乱用防止策／予防策の策定に向けて重要な指針を与えるものと考えられる。

A. 研究目的

大麻は世界中で最もよく使用されている違法薬物であり、その使用者は1億8,000万人を超えている(Centers for Disease Control and Prevention., 2019)。本年度は近年の問題となっている大麻エディブルの子供での誤飲を中心に、以下の3点に関する調査研究を実施し、その問題点を明らかにした。

1. 大麻の成分を含む大麻入り食品 (エディブル) に関わる問題点
2. 大麻の生殖・周産期および発達過程に及ぼす影響に関する update
3. THC の電子タバコ / vaping に関する update

エディブルとは「食べられる、食用の」という意味であるが、海外では「大麻あるいは大麻由来成分入りの食品、食用大麻」を指している。本報告では、エディブルの中に含まれる成分を限定するために、大麻/CBDを主成分として含むエディブルをそれぞれ“大麻エディブル/CBDエディブル”と表記している。

B. 研究方法

キーワード ; キーワード ; cannabis (大麻)、marijuana (マリファナ)、THC (Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール)、CBD (カンナビジオール)、edible (大麻含有の食品)、e-cigarette (電子たばこ)、vaping (バイピングを基に、2019~2023年度発表論文を PubMed で、総説論文を中心に文献検索(112件)し、主要論文として11編を中心に調査研究した。調査研究は、上記3項目のカテゴリーに分けて実施した。

C. 研究結果・考察

1. 大麻の成分を含む大麻成分入り食品 (エディブル) に関わる問題点 #1,2

1-1. カンナビノイドの分類体系

大麻は、中毒性のない繊維/油種使用目的の繊維型大麻 (THC < 0.3%; 工業大麻)、娯楽や医療目的で使用される薬物型大麻に大別される (Government of Canada., 2019)。カンナビノイドとは、*Cannabis sativa* L. から同定可能な化合物を指す。*Cannabis sativa* L. には500を超える化合物が含まれており、そのうち100を超える天然カンナビノイドが同定されている。大麻から同定された天然カンナビノイドは、デルタ9-トランス-テ

ラヒドロカンナビノール (THC)、デルタ8-トランス-テトラヒドロカンナビノール (Δ^8 -THC)、カンナビトリオール (CBT)、カンナビエルソイン (CBE)、カンナビジオール (CBND)、カンナビシクロール (CBL)、カンナビノール (CBN)、カンナビジオール (CBD)、カンナビゲロール (CBG)、カンナビクロモール (CBC) の主要な10種類に分類されている (ElSohly and Gul., 2014)。中でも CBD、CBN 及び CBG は、THC とは異なり向精神作用を有していない (Greydanus et al., 2013)。図1は、カンナビゲロール酸から CBD 及び THC の合成経路を示す (Taura et al., 2007)。

ElSohly らの米国の麻薬取締局 (DEA) からからの提供された違法大麻試料を分析した結果では、THC の含有量は1995年の約4%から2014年には約12%へと経時的に増加し、逆に CBD は減少している。さらに THC と CBD の比が1995年の14倍から2014年には約80倍へと増加している (ElSohly et al., 2016)。

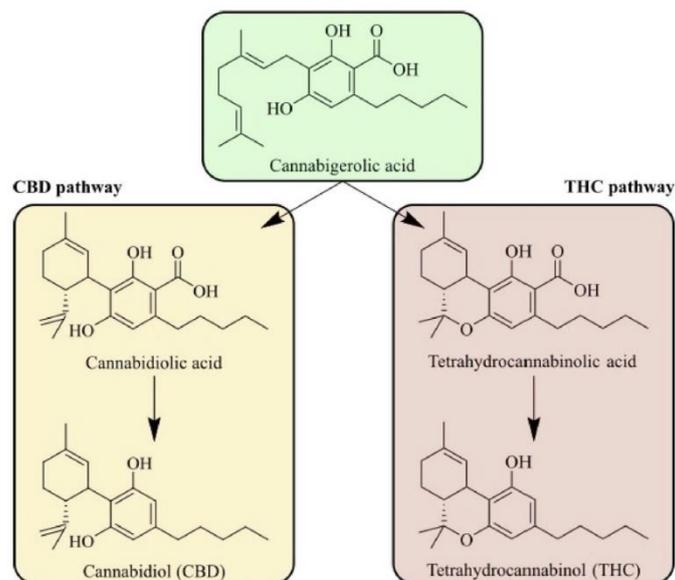


図1 カンナビゲロール酸から CBD 及び THC を合成する経路 (Taura., 2007)

1-2. 大麻エディブルとは

大麻は医療用や娯楽用に合法化されている米国の州では、その一環として大麻エディブルが合法的に販売されている。大麻エディブルとは、大麻の成分である THC や CBD を含む大麻入り食品を指し、クッキー・ケーキ・ブラウニー・チョコレート・グミ・キャンディー・飲料水 (ソーダ・コーヒー、昆布茶、ビール、お茶など) など数多くの製品がある。大麻を入れた食材をオーブンなどで加熱することが一般的である。エディブル内にある大麻は、消化吸収された後に肝臓に運ばれ、その代謝の過程で THC は新しい成分の 11-Hydroxy THC に変

化する。

1-3. 大麻エディブルの品質及び安全性基準

コロラド州では、娯楽用大麻の合法化以降、大麻の総売上約 45% をエディブルが占めている (Hudak et al., 2015)。一方、Vandrey らは購入した 75 製品のうち、44 製品が検出可能な CBD を含んでいたが、ラベルに含有が表示されていたのは 13 製品のみであった (4 製品はラベル表示不足、9 製品はラベル表示過剰) と報告している (Vandrey et al., 2015)。このことから、製品の効果と適切な使用条件を正しく伝えるために、濃度とラベリングを管理する必要があると提言している。

2. 大麻エディブルの誤飲の問題

小児の大麻の誤飲は過去 10 年間では、ボタン電池の誤飲と共に増加傾向が高く、重大な危害を及ぼす可能性が指摘されている。本項では、小児の大麻誤飲の臨床像および合併症、ならびに最近の規制当局の取り組みおよびアドボカシーの機会に焦点を当てる。

2-1. 大麻エディブルの誤飲の状況 #2,3,4

全米毒物データシステム (NPDS) のデータによると、2017~2021 年に 6 歳未満の子供に関する食用大麻摂取の報告は 7043 件である。2017 年には 207 例であったが、2021 年には 3054 例と 1375.0% にも増加している。 (Tweet et al., 2023)。全年齢で 2 歳児が 27.7% と最も多く、次いで 3 歳児 (24.6%) であった。症例の半数以上が 2 歳児と 3 歳児であり、約 4 分の 1 の子どもが入院している。

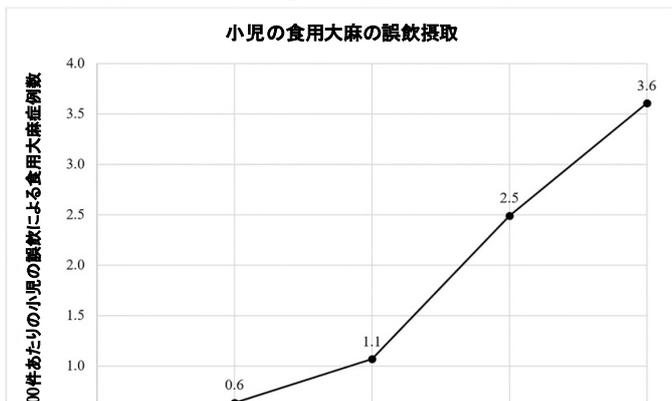


図2 National Poison Data System に報告された症例 1000 件あたりの小児による大麻エディブル誤飲の症例数 (年別) (Tweet et al., 2023)

全米毒物データシステムへの問い合わせ件数 1000 件あたりの小児食用大麻製品摂取の件数を図 2 に示した。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) パンデミック時には、それ以前と比べてエディブルの誤飲による救急通報と入院の両方が急増している。この背景には大麻の合法化が進んでいることと、子どもたちが家で過ごす時間が増えたことが上げられ、エディブルを一般的なおやつと誤認するケースが増

えたものと考えられている (Tweet et al., 2023)。

幼児における大麻摂取は、「非意図的」または「偶発的」であるが、おそらく幼児にとっては「探索的」という形容詞の方がより正確かもしれない。幼い子どもは、新しいものを口に入れることで探索し、試す傾向がある。つまり小児は好奇心が旺盛で、食用とそうでないものを区別する能力が低く、口の中に物を入れて探索する。小児の大麻中毒は、小児が自分の家で発見した食用形態の摂取が最も一般的である。

食用形態としては、焼き菓子、キャンディー、チョコレート、グミなどがあり、子供にとって特に魅力的で嗜好性の高い物である (Boadu et al., 2020)。これらの食用形態には、THC が高濃度に含まれている。大麻入りエディブルは、作用までが遅いため食べ過ぎる傾向がある。その結果、バッドトリップという副作用を引き起こすこともある。報告の中には、THC を 100 mg 以上摂取する危険性を考慮せずに、通常の食品のように食用製品をすべて摂取する例もある (Hudak et al., 2015)。一方、Cao らは、2013 年から 2015 年にかけて National Poison Data System に報告された大麻入りブラウニー、キャンディー、クッキー、飲料、その他の食品の誤飲による救急通報件数を分析した (Cao et al., 2016)。6 歳未満の小児に対する救急通報 (190 件) の中で、特にブラウニー、クッキー、キャンディーに対する救急通報だけでも 59 件あり、救急通報の 90% 以上が非犯罪化された州で発生している。半数以上が病院で治療され、2 人の子どもが死亡している。同様に、Onders らの発表 (2000 年から 2013 年) では、全米毒物データシステムに登録された 6 歳未満の小児における意図的でない大麻曝露について検討し、曝露率は小児 100 万人当たり 5.90 人、平均年齢は 1.81 歳であった (症例数 ; 1969 例)。最も多く摂取されたのは大麻樹脂 (ハシシ) で、次いで大麻クッキーと大麻ジョイントである。その他には、大麻受動喫煙、医療用大麻、キャンディー、飲料、ヘンプオイルである (Onders et al., 2016)。

2-2. 大麻エディブルの誤飲による症状 #3,4,5

経口 THC 吸収は遅く、臨床効果は予測しにくい。そのため、症例によっては症状の持続時間が長くなる。経口 THC は通常、2~4 時間までピーク濃度に達せず、クリアランスにも時間がかかり、約 12 時間と推定される (Monte et al., 2015, Grotenhermen., 2003)。また大麻エディブル中の THC の含有量 1 つの食用製品に 400mg 以上の含まれることがあるが、小児の毒性量は 5~300mg である (Wong et al., 2019, Kaczor et al., 2021)。食用製品中の THC 濃度もここ数年で増加しており、1995 年の平均濃度は 4%、2015 年は 12% に増加している (Grigsby et al., 2020, ElSohly et al., 2016)。小児病院のネットワーク内で THC 含有のエディブルを摂取した 6 歳以下の子供を調べた Pepin らの報告では、年齢の

中央値が 2.9 歳で、THC の摂取量の中央値が 2.1mg/kg であった(Pepin et al.,2023)。

・大麻中毒の小児で観察される症状

2017–2021 年の調査期間中に NPDS に記録された小児の大麻エディブルの誤飲症例は 7043 例で、小児 NPDS1000 症例あたり 2017 年度 0.2 症例から 2021 年度では 3.6 例に増加している(Tweet et al., 2023)。症状は嗜眠が最も多く、次いで運動失調で、逆に多動または過敏と振戦が起こっている。意識レベルが低下し、筋緊張も低下する。さらには昏睡状態、痙攣発作も認められている。以下に詳細を記述した。

・中枢神経系への影響

中枢神経系抑制が最も多く報告された臨床的影響であった。転帰が判明した 3381 例(70%)には、ある程度の中枢神経系抑制が認められている。昏睡など重篤な中枢作用が発現した症例は 90 例(1.9%)であった。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前とパンデミック 2 年間を比較すると、中枢神経系抑制は増加している。

・心血管への影響

頻脈は 548 例(11.4%)に認められ、徐脈は 68 例(1.4%)に認められているが、COVID-19 流行前と COVID-19 流行後で頻脈の割合に有意な変化は認められていない。低血圧は 123 例(2.5%)で、高血圧 43 例(0.9%)より多かった。

・胃腸への影響

嘔吐は、5 年間の 7043 症例から「追跡不能」となった 2216 症例を差し引いた 4827 例中 458 例(9.5%)に認められ、COVID-19 流行前の 7.5%から COVID-19 施行後の 10.0%へと有意に増加した。吐き気は 75 例(1.6%)、腹痛は 49 例(1.0%)であった。

・眼への影響

散瞳は 284 例(5.9%)に認められ、24 例(0.5%)にみられた混濁よりも多く報告されている。結膜炎は 111 例(2.3%)に、また眼振は 51 例(1.1%)に認められている。

・呼吸器への影響

呼吸抑制は 148 例(3.1%)に認められている。呼吸抑制の発生率は、パンデミック前年とパンデミック年には有意な変化がなかった。過換気/頻呼吸は 30 例(0.6%)にみられた。尚、死亡例は調査期間中の 5 年間に報告されていない。

2-3. 大麻急性中毒におけるバイタルサイン#3,5

小児による大麻エディブルの誤飲は、公衆衛生

上の重大な懸念であり、多くの研究や症例報告でバイタルサインが明らかにされている。生体反応の異常としては、頻脈/徐脈、低換気、低体温、低血圧/高血圧、散瞳、結膜炎、嘔吐が挙げられる。大麻誤飲は通常では確認されておらず、毒性は毒物学的検査で陽性となった後に認められることがほとんどである(Wong et al., 2019, Richards et al., 2017)。臨床症状のみから大麻中毒を診断することは難しいが、臨床医は嗜眠や運動失調が突然発症した小児には大麻中毒を疑うべきである(Richards et al., 2017)。

2-4. 大麻急性中毒に対する治療法 #3,4

大麻中毒の呈する小児は入院治療と経過観察が必要である。無呼吸、低換気、中枢神経系抑制による誤嚥の懸念がある小児は、気管挿管と機械的人工呼吸を行うべきである(Wong et al., 2019)。Richards らの調査報告では、全例が救急外来または入院で治療を受け、小児集中治療室に入院した例は 18%あり、そのうち 6%が気管挿管されている(Richards et al., 2017)。

最も多く行われた治療法は、点滴(20.7%)、希釈/灌流/洗浄(10.9%)、食事/おやつ(10.3%)である(Tweet et al., 2023)。酸素療法は 193 例(4.0%)に認められている。気管挿管は 35 例(0.7%)で、非侵襲的人工呼吸は 4 例(0.1%)だけでほとんど行われていない。大麻中毒で出現するけいれん発作は、ベンゾジアゼピン系薬剤が投与され、持続する場合は抗てんかん薬が使用されている(Boadu et al., 2020, Wong et al., 2019)。ベンゾジアゼピン系薬剤は、著しい興奮を示す小児にも有効である。

これとは別に、薬物の吸着を目的としての活性炭投与は誤飲してから 1 時間以内に効果が高いとされているが、誤飲による大麻中毒にも活性炭が使用された例は 100(2.1%)ある。

2-5. カンナビジオール (CBD) エディブル #2

Cannabis sativa L.植物由来のカンナビノイドの 1 つである CBD は THC とは異なり向精神作用を持たないことが知られている(Greydanus et al., 2013)。CBD も焼き菓子、グミ、飲料(特に、昆布茶、ビール、お茶)等の様々な形態の食品中に使用されている。

・CBD エディブルのベネフィット

CBD は機能的健康食品および栄養改善・栄養補助食品などに適用され、健康増進及び疾病予防としての可能性が示唆されている。さらに、CBD 含有製品は睡眠の質の改善、ストレス及び不安の軽減、さらには疼痛の緩和などの有用性も報告されている。これらを受け CBD エディブルが業界で増加傾向にある(Tireki., 2021, Shannon et al., 2019)。

しかし、CBD の睡眠の改善や疼痛の緩和には否定的な報告もあり(Braithwaite et al., 2021、Winiger et al., 2021)、まだ統一的な見解が得られていない。一方、CBD 単体使用ではなく、CBD と少量の THC や CBN、CBG などのカンナビノイドとの配合剤での使用の方が、より大きな治療効果をもたらすことが(アントラージュ効果)報告されている(Russo., 2011)。CBD を含む大麻成分の配合的使用は、今後のさらなる研究に委ねられている。

・CBD エディブルの中毒

WHO の Expert Committee on Drug Dependence (医薬品依存に関する専門家委員会)によると、CBD の毒性は比較的低いことが証明されている(Expert Committee on Drug Dependence., 2018)。一方で、動物を用いた研究から発生毒性、肝細胞病変、精子形成低下やヒトでの研究から薬物相互作用の誘発、肝異常および傾眠などが報告され、様々な有害作用の発現に今後も慎重に推移を見守る必要がある(Huestis et al., 2019)。

健康目的での CBD エディブルは、食品医薬品局(FDA)による承認が得られていない(Mead., 2017)。CBD の法的規制は各国の薬物規制状況によって異なり、流動的な状況にある。

2-6. アドボカシー活動(社会的弱者の権利擁護/主張の代弁)を通しての政策の変更、業界の変更、教育の実践 #1.5,6

他の毒物摂取による入院と比較した場合、大麻による幼児の入院は多く、症状の重篤度は高い。大麻エディブルの子供たちの誤飲により、昏睡の発生率が高かった。合法か否かにかかわらず、大人が家庭で大麻を使用することが増えているため、幼い子供たちへの二次的影響を無視することができない。幼児における意図しない大麻中毒の増加を受け、米国小児科学会では幼児を“無実の傍観者”と表現し、その防止策を提言している。

多くの市販の大麻入り食品(クッキー、キャンディー、ケーキの形で製造)は、子どもにとっては大麻入りでないものと区別がつかない(図3-A,B,C)。ハシシでは、子どもにとってチョコレートバーと

間違われる可能性が高く(図3-D)、ハシシの誤飲が最も多い理由と考えられる。こうした製品は、大麻が入っていない製品と類似し、魅力的でカラフルなパッケージで販売されることが多く、子供たちには非常に嗜好性が高いと感じられている様である。医療用・嗜好用大麻の合法化に向かう州が増える中、包装や流通についてより厳格な規制を設けることが極めて重要である。

1970年に制定された「中毒予防包装法」では、有毒性を持つ家庭用品、市販薬、処方された薬については、不透明で小児に破かれない包装が義務づけられている(Walton., 1982)。只、大麻はこの連邦法には適用されていない。

医療用大麻や娯楽用大麻を非犯罪化とした州では、小児に破かれない/開けられない包装や警告ラベルに関する規定は統一されていない。また包装紙は無地にするとの提言もなされている。これとは別に、2017年2月、ワシントン州酒類・大麻委員会は、すべての市販の大麻含有食品には「Not for Kids」という警告シンボルを付けることを義務付けている(Washington State Liquor and Cannabis Board)。

一方、カナダ政府は大麻規制の改正(新たな大麻の分類)し、大麻製品固有の品質及び安全性保証に関するいくつかの法的基準及び規則が出されている。例えば、消費者が THC の含有量を比較的正確であることを認識し、過量摂取を回避できるようにする為、大麻エディブルの THC/THCA 及び CBD/CBDA を含むフィトカンナビノイドの量は規制されている。それによると THC と THCA の合計が 10 mg/箱以下と規定されている(Government of Canada., 2019)。また大麻エディブルの含有量表示と実際のカンナビノイド含有量の間許容可能な範囲も細かく規定されている。さらに、大麻エディブルは、その健康リスクに対する国民の認識を高める為に、標準的な健康警告メッセージを發出し、THC の記号及び含有量を規定通りに包装紙に表示しなければならない。一方、大麻を含有する食品には、機能性成分を添加することも、食事/健康/化粧品 of 効能を主張することもできないように規制されている。さらに、若年者に大麻製品の使用を誘導したり、アルコール(0.5% w/w



図3 子供たちに魅力的な大麻入り菓子のパッケージ。A ; 「ファンサイズ」のキャンディーバーの詰め合わせ、B ; トースターで焼いた菓子パン、C ; ハードキャンディー、D ; ハシシの典型的な外観。

(E. Smith., 2017)

以上)、カフェイン (30 mg 以上)、ニコチン/タバコなどと大麻エディブルを併用することも禁止されている。これは、いずれかの物質の単独使用よりも併用使用の方が高い中毒性を起こす可能性があることを意味している。これに伴い、アルコール、カフェイン、ニコチンなどの物質を食用大麻エディブルに使用すること、さらには「ビール」、「タバコ」、「ワイン」などのアルコール飲料/タバコ製品/ベイピング製品に関連する用語を商標に使用することも禁止されている(Peng et al., 2021)。

一方、医療従事者は受診してきた子どもの精神状態の変化などの症状で潜在的な原因として「大麻への曝露」を常に念頭に置き、病院はそのための検査と手順を確実に実施することが望まれる(Bennett et al., 2022)。

2-7. 小括

大麻の合法化が米国および世界的に広まるにつれ、幼児における大麻入り食品の誤飲が急速に増加している。こうした大麻エディブルの誤飲は重大な中毒性を引き起こす可能性があり、入院患者数の増加の原因となっている。

大麻製品のパッケージやラベルの変更、パッケージ内の最大許容量の規制などによって、他の医薬品や娯楽用薬物と同様に、小児の大麻入り食品の誤飲のリスクを軽減することができる。一方、子供の大麻入り食品の誤飲のリスクを軽減する方策として、大麻食品のパッケージやラベルの変更、パッケージ内の最大許容量の規制など新たな試みがなされている。また、大麻エディブルの誤飲事故はほとんどが家庭内で発生している点を考慮すると、家庭におけるリスクの軽減に関する一般市民に向けての教育の強化も迫られている。さらに大麻の経口摂取は子供の誤飲だけでなく、作用発現が遅い為、大人でも中毒を起こすリスクがあることにも留意しなければならない。さらに近年の大麻成分の含有量の増加とそれに基づく作用変容には、これまでとは大きく異なる点にも注意が払われなければならない。

3. 大麻の生殖・周産期および発達過程に及ぼす影響および胎児期の物質使用の影響

3-1. 大麻の生殖機能に及ぼす影響 #7,8

・男性の大麻曝露による影響

2020年の米国における大麻使用障害の推定有病率は、18~25歳の成人男性で34.5%、26歳以上で16.3%である(Center for Behavioral Health Statistics and Quality., 2021)。大麻使用は男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性が報告されており、勃起障害や早漏または遅漏を引き起こす可能性がある(Pizzol et al., 2019)。また、テストステロンお

よび黄体形成ホルモンの低下(Dalterio et al., 1982)、および精液の異常も報告されている。大麻は精子の数と濃度を減少させ、精子の形態異常も誘発する。また精子の運動性と生存率が低下することから、精子の受精能の阻害が示唆されている(Sims et al., 2018)。

動物実験においても、THCの急性曝露は、精巣において男性ホルモンを産生するライディッヒ細胞の機能阻害、性腺刺激ホルモンの減少、精巣の萎縮、精子の形態異常などを起こすことが報告されている(Grimaldi et al., 2009)。さらに、大麻の曝露は、性欲低下や性功能低下を引き起こすことから(Sims et al., 2018)、男性の生殖機能に重大な影響を与える可能性がある。

・女性の大麻曝露による影響

大麻は現在、妊娠中に最も一般的に使用される違法薬物である。米国では、妊婦の直近1ヵ月の大麻使用率は15~44歳で4.9%、18~25歳では8.5%と、過去10年間で使用率がほぼ倍増している(McCance-Katz et al., 2022)。その原因として、胎児への大麻曝露の影響が確立されていないことや、悪心又は睡眠障害などの妊娠関連疾患の症状を緩和するために、大麻が安全で効果的であるという認識が広まっていることが挙げられている(Dickson et al., 2018, Chang et al., 2019)。

THCの標的分子であるカンナビノイド受容体は、男女の生殖管、精子、胎盤に発現し(Dunne., 2019)、エンドカンナビノイドシステムは生殖機能を制御することが示唆されている(Jensen et al., 2015)。大麻の使用は、生殖機能に影響を与える可能性があり、生殖ホルモンや月経周期などに影響を与えることが知られている(Gundersen et al., 2015)。Muellerらは1年以内に大麻を吸引した女性では、排卵機能障害による不妊を経験する可能性が2倍高いことを報告している(Mueller et al., 1990)。

非ヒト霊長類における慢性的なTHC曝露した動物実験でも、排卵機能不全、月経周期の長さの増加、無排卵、女性生殖ホルモンレベルの変化を起こす(Ryan et al., 2021)。また、雌マウスに対する長期間の大麻曝露は、卵巣と子宮の重量を減少させている。さらに、視床下部のゴナドトロピン放出ホルモンの放出を阻害することによって、エストロゲンとプロゲステロンの産生を減少し、排卵の異常を引き起こす(Karila et al., 2015)。

このような知見から、女性の生殖機能についても大麻曝露により障害を受ける可能性が明らかとなっている。

3-2. 母体の大麻曝露による胎児に及ぼす影響 #7,9

出生前大麻曝露は、発育中の胎児に悪影響を及ぼすことも示唆されている(Gunn et al., 2016、Conner et al., 2016)。新生児集中治療室 (NICU) 入室、在胎不当過小児 (SGA: 子宮内胎児発育不全)、胎盤剥離、5 分間アプガースコア (新生児の初期の生命状態を評価するために使用されるスコアリングシステム) 4 未満、流産や死産のリスクも増加する可能性がある(Lo et al., 2022) (図 4)。催奇形性に関する知見は必ずしも一定ではないが、母親の大麻使用による先天異常の報告として、先端症、胃瘻、食道閉鎖症、先天性横隔膜ヘルニアなどが挙げられている(Reece et al., 2021)。

3-3. 胎児期に大麻曝露された子供の発達に及ぼす影響 #7,9,10

THC は胎盤を通過し、母乳からも検出される。妊娠中および授乳期の母親の大麻使用は、胎児の神経発達への影響、子どもの社会行動および認知発達の障害などに関連する(Gunn et al., 2016、Conner et al., 2016)。胎内での THC への曝露は胎児の脳の発達に影響を及ぼし、認知機能障害や神経精神障害のリスクを増大させることが示唆されている(Brummelte et al., 2017)。新生児における禁断様症状にも関連し、攻撃的行動の増加や注意力の低下が、生後 18 ヶ月で認められている(El et al., 2011)。また、母親が妊娠中に大麻を使用した就学前の子供では、言語的・視覚的推論の異常、多動性、注意力低下、衝動性が認められた。こうした神経認知・行動機能の影響は長期的に持続し、10 歳では抑うつや不安が認められている(Day et al.,

1994)。同様に、9~11 歳の子どもでは、注意、思考、社会性、睡眠に悪影響を及ぼし、認知機能や灰白質体積の減少にも関連していた(Paul et al., 2021)。

妊娠前および妊娠中の大麻曝露は、DNA メチル化やヒストン修飾などのエピジェネティックな変化を起こし、子供の遺伝子発現に機能的変容をもたらす可能性も示唆されている。特に、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害、統合失調症、依存症に関連する遺伝子への影響が報告された(Smith et al., 2020)。

米国では授乳中の母親の大麻使用率が約 5% と増加している(Bertrand et al., 2018)。THC は脂溶性であり脂質に蓄積し、母乳を通して乳児に移行する。慢性的な大麻の使用により、THC はヒトの母乳中に血漿の 7.5 倍まで濃縮される(Moss et al., 2021)。生後 1 ヶ月以内に母乳中の THC に曝露された子供は、曝露されていない子供と比較して運動発達が低下することが明らかにされている。さらに嗜眠が多くなり、哺乳回数が減ることで成長が遅れる可能性も指摘されている(Djulius et al., 2005、Liston., 1998)。

このようなことから、妊娠中および授乳期の母親の大麻使用は、子供の成長に対しても重篤な影響をあたえることが明らかとなっている。

3-4. 胎児期の物質使用による影響 #7,9

米国では、妊娠中の物質使用率が上昇している。全国薬物使用及び健康調査 (NSDUH; 2017 年度) では、2015 年及び 2016 年のデータと比較すると、妊婦における過去 1 ヶ月間の違法薬物、タバコお

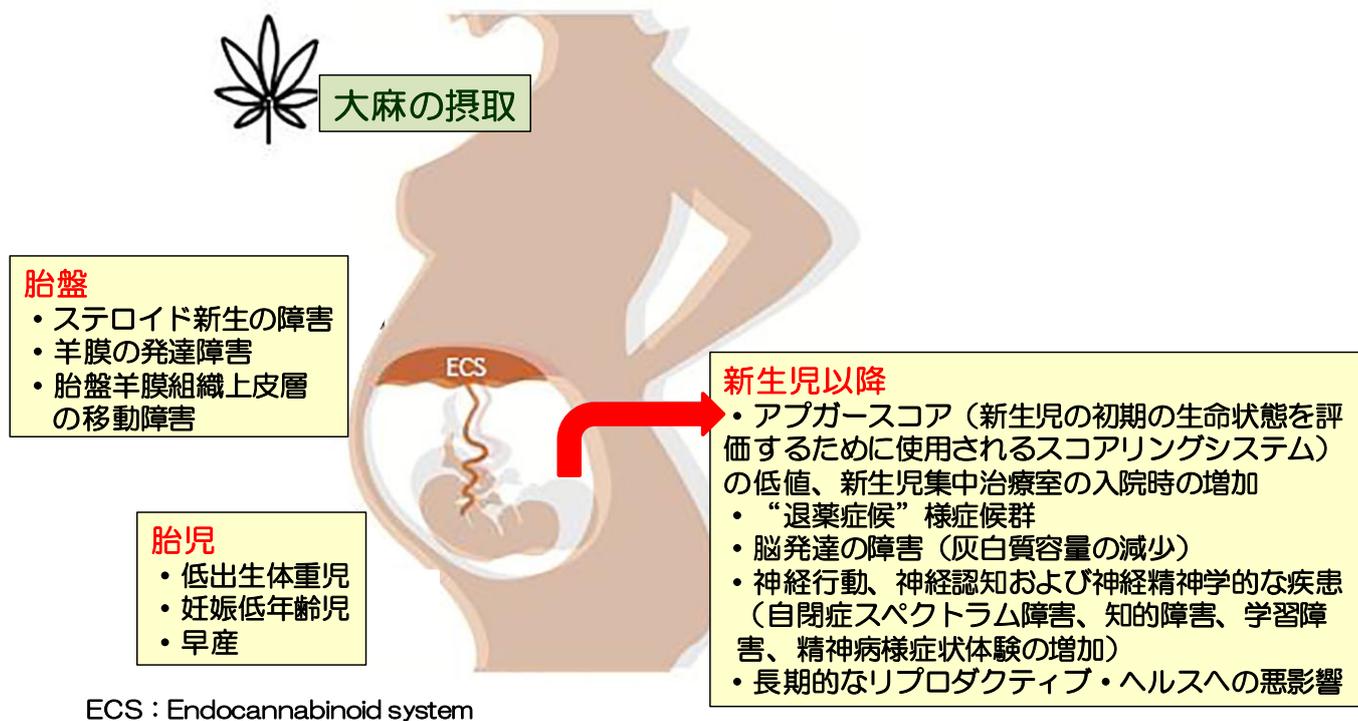


図 4 大麻摂取が胎盤、胎児、子孫に及ぼす悪影響

(Lo et al., 2022 の図を一部変更)

よびアルコールの摂取が増加している(Substance Use and Mental Health Indicators in the United States, 2018)。妊娠中の物質使用は、早産、低出生体重、新生児離脱症候群を含む多数の母体、新生児及び小児の不良な健康転帰(Quesada et al., 2012)だけでなく、子供の身体的、認知的、行動的、及び感情的な発達に対しても、長期に渡って障害を与えることが示されている(Hutchinson et al., 2018)。

・母親のタバコ使用による影響

タバコ使用率は2016年の10.6%から2017年には14.7%に上昇した。母親のタバコ喫煙は出生体重の減少(Quesada et al., 2012)、早産(Ion and Bernal., 2015)、乳児死亡(Forray., 2016)、及び乳児突然死症候群(DiFranza et al., 2004)と関連する。また子供の発達についても、妊娠中にタバコ禁煙した女性から生まれた子供では、認知能力検査のスコアが低い(Fried and Watkinson., 1990)。さらに1日10本を超える喫煙量の母親から生まれた子供では、数学、読解、一般的な学力の遅延リスクを有することも報告されている(Olds et al., 1994)。

・母親のアルコール使用による影響

アルコール摂取量も2016年の8.3%から2017年には11.5%に上昇している。妊娠中のアルコール摂取は、タバコ喫煙と同様に、胎児及び小児の健康への悪影響が最もよく確立されている。妊娠中の大量飲酒は、低出生体重(Passaro et al., 1996)、未熟児(O'Leary et al., 2009)、SGA(Whitehead and Lipscomb., 2003)等多数の不良な産科転帰を引き起こす。

出生前アルコール曝露に関連する神経発達障害は、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)において、(1)注意、気分、行動及び衝動の自己調節障害(2)知能指数(IQ)、実行機能、記憶、視覚空間推論スキル、学習能力等の神経認知機能障害(3)コミュニケーション、日常生活スキル、運動スキル、社会的スキルにおける適応機能障害が明記されている。

・母親のその他の違法薬物(オピオイド、コカイン、メタンフェタミン)使用による影響

違法物質の使用率も、2015年の4.7%から2017年には8.5%に上昇していた。特に、大麻およびオピオイドが2倍以上に顕著に増加している。妊婦のオピオイド使用障害は、母親および胎児や新生児の罹病率及び死亡率と関連している。分娩時の母体死亡リスクが4.6倍上昇するほか、子宮内胎児発育遅延、胎盤早期剥離、早産、死産、帝王切開のリスクが上昇する(Maeda et al., 2014)。

妊娠時のオピオイド使用が新生児に与える影響として最もよく知られていることは、新生児オピオイド離脱症候群であり、オピオイド使用障害を

有する妊婦から生まれた新生児の60%が出産後に離脱症状を呈する(Patrick et al., 2012)。一方で、オピオイド使用障害に対する治療(ブプレノルフィン又はメサドン等)では、幼児における認知又は行動問題と関連しないことが示されている(Kaltenback et al., 2018)。

コカインは妊娠中の違法薬物乱用で2番目に多く、妊婦の3.4%が過去1ヵ月間のコカイン使用を報告している(Center for Behavioral Health Statistics and Quality., 2016)。出生前コカイン曝露により、早期破水、胎盤早期剥離、早産、低出生体重、SGAのリスクが増加する(Smid et al., 2019)。

出産前メタンフェタミン使用は、血管収縮作用により胎盤機能不全を引き起こし、産科及び新生児転帰不良リスクが増加する。さらに妊娠期間のメタンフェタミンの継続使用は、低出生体重及び早産と関連することが明らかとなっている(Wright et al., 2015)。

これらの違法薬物使用が周産期の妊婦や胎児に与える影響については上記の様な報告から明らかとなっているが、出生後の子供の発達に与える影響については、否定的な報告もあり、統一した知見がまだ得られていないと言う事が現状である。

3-5. 小括

妊娠中の大麻、タバコ又はアルコール使用は、小児の健康及び発達に悪影響を及ぼすことが分かっている。また、妊娠中のその他の違法薬物(オピオイド、コカイン、メタンフェタミン)の使用も、周産期の妊婦や胎児に悪影響を引き起こすことが明らかにされている。しかし、出生後の子供の発達に与える影響については、まだ統一した見解が得られていない。一方、妊娠中の大麻使用は生殖機能および周産期の胎児に悪影響を与えるだけでなく、子供の認知機能や神経精神機能の発達にも影響を及ぼすことが数多く報告されている。成人に対する影響とは異なり、妊娠中の大麻使用は他の物質使用と比較して、出生後の子供に対してより深刻な影響を及ぼす可能性がある。また、このような違法薬物による物質使用障害を持つ母親のもとで育った子供の発達への影響は、一部小児期の生活環境にも関係している可能性も示唆されている。

4. THC の電子タバコ/ベイピングに関する update #11

4-1. THC 含有の喫煙とベイピングについて

2000年初頭からタバコ喫煙において電子送達システム技術が紙巻きタバコからの有害性低減を目指して導入された。電子タバコは、①リキッドを吸い上げ、バッテリーで加熱され、水蒸気として吐き出される“ベイピング”と呼ばれる摂取スタイルや、②タバコ葉などの乾燥物を加熱し、エアロゾルを

発生させて吸引するタイプがある。特にベイピングは、近年、より小型化されたデバイスも開発され、喫煙よりも便利で目立たないと認識されている。ベイピング製品は可燃性製品よりも有害性が低いという考えから (Harrell et al., 2022, Knapp et al., 2019)、ニコチンの摂取のみならず、大麻を初めとする乱用薬物を摂取するための簡便でファッションナブルな薬物摂取スタイルとし若年成人において世界中で広まっている。さらに、ベイピングでは、リキッド内の THC 濃度を容易に高濃度に変えることができることから、大麻ベイピングによる生体への強い影響がこれまで以上に懸念されている (Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2021)。

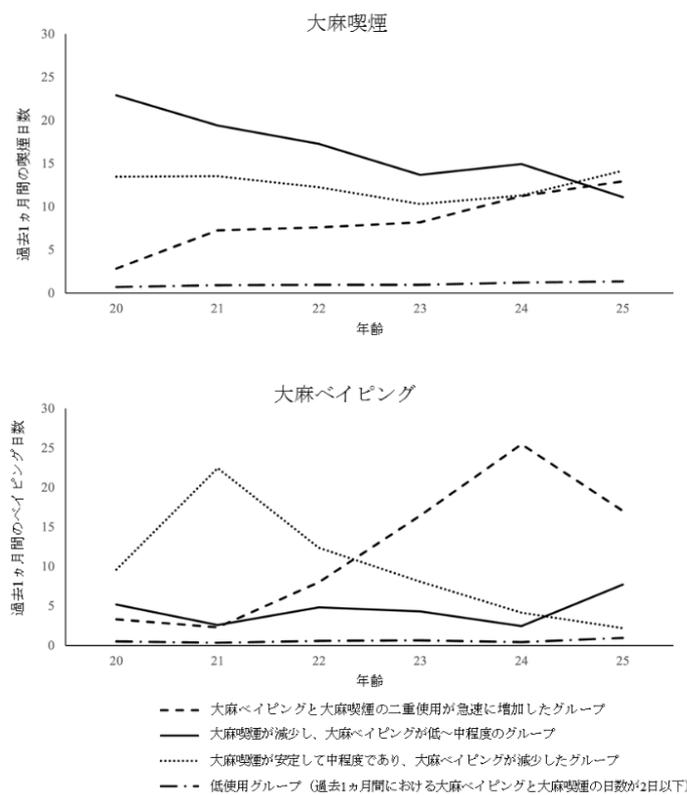
4-2. 大麻ベイピング及び大麻喫煙の背景予測因子について

大麻の漸増的かつ持続的な使用は、若年期から成人期への移行に伴って健康不良および心理社会的転帰のリスクも増加させる可能性があることが指摘されている (Thompson et al., 2019)。従って、若年者における大麻ベイピング及び大麻喫煙パターンを理解することは、公衆衛生を維持するための予防およびその介入のための取り組みに関する情報を提供する上において重要な意味を持つと考えられる。

Dunbar らは 2016~2022 年におけるアメリカの 2428 例の若年成人を対象に年次調査を実施した。本報告では過去 1 ヶ月間の大麻ベイピング及び大麻喫煙の頻度の軌跡を検討して、下記のような大麻ベイピング及び大麻喫煙に関わる背景予測因子を抽出した。①ベースライン前 (平均年齢 19 歳より以前) にニコチンベイピングの頻度が高かった者では、大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用が急速に増加している。②タバコ喫煙や大量飲酒が多い男性および性同一性障害者では、大麻喫煙が減少し、大麻ベイピング使用頻度が中程度に維持された。③電子タバコの使用頻度が高く、タバコ喫煙および大量飲酒がある男性では、大麻喫煙が中程度であり、大麻ベイピングが減少していた。

4-3. 大麻ベイピングと大麻喫煙の精神的及び身体的転帰について

Dunbar らが追跡調査した若年成人の健康状態に関する研究では、対象となった若年成人を①低使用グループ (過去 1 ヶ月間における大麻ベイピングと大麻喫煙の日数が 2 日以下、n=2011 ; 84.7%)、②大麻喫煙が減少し、大麻ベイピングが低~中程度のグループ (n=170 ; 7.1%)、③大麻喫煙が安定して中程度であり、大麻ベイピングが減少したグループ (n=110 ; 4.6%)、④大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用が急速に増加したグループ (n=81 ; 3.4%) に分類して解析した (最終並行プロセス成長混合モデル)。この 4 つのグループの 20~25 歳における大麻ベイピングあるいは大麻喫煙の使用頻度の年次推移を図 5 に示す。その結果、身体的疾患の発症はこれらのグループ間に差は認められなかった。一方、不安あるいは抑うつ症状を指標とした精神状態の発症に関しては、大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用が急速に増加したグループで、有意に高いことが認められた。即ち、若年成人期において大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用の頻度が高くなると、他の使用パターンと比較して不安及び抑うつのような精神症状を発症する危険性が高くなることを指摘している。これらのことから、大麻を使用している若年者のベイピングと喫煙の二重使用を減らすことを標的とした乱用防止対策が必要と考えられる。



4-4. 小括

リキッド液をバッテリーで加熱し、水蒸気に気化させる“ベイピング”と呼ばれる摂取スタイル (ベイピング製品) は可燃性製品よりも有害性が低いという考えから、ニコチンの摂取のみならず、大麻を初めとする乱用薬物を摂取するための簡便でファッションナブルなスタイルとし世界中の若年成人において広まっている。大麻ベイピングとタバコ喫煙の身体的及び精神的疾患の発症に関する研究では、若年成人期において大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用頻度が増加したグループにおいて、不安及び抑うつのような精神症状を発症する危険性が高くなることが明らかにされている。しかし、身体的疾患の発症との関連性は認められていない。

一方、このベイピングの摂取スタイルでは、リキッド内の THC 濃度を容易に高濃度に変えることができるので、脳へのより強い影響がこれまで以上に懸念される。

D. 結論

大麻の合法化が米国および世界的に高まるにつ

図 5 20~25 歳若年成人の過去 1 ヶ月間における大麻喫煙（上）及び大麻ベイピング（下）の使用頻度の年次推移（最終並行プロセス成長混合モデル）

れ、幼児・小児における大麻入り食品の誤飲が近年急速に増加している。こうした大麻エディブルの誤飲は、無呼吸や昏睡などの重大な中毒性を引き起こす可能性が示唆されている。子供の大麻入り食品の誤飲のリスクを軽減する方策として、大麻食品のパッケージやラベルの変更、パッケージ内の最大許容量の規制など新たな試みが必要である。また、大麻エディブルの誤飲事故はほとんどが家庭内で発生している点を考慮すると、家庭におけるリスクの軽減に関する一般市民に向けての教育の強化も迫られている。さらに大麻の経口摂取は子供の誤飲だけでなく、作用発現が遅い為、大人でも中毒を起こすリスクにも留意しなければならない。また近年、大麻成分の含有量の増加は、これまでの作用とは大きく異なる可能性にも注意が必要である。一方、妊娠中の大麻使用は生殖機能および周産期の胎児に悪影響を与えるだけでなく、出生後の子供の認知機能や神経精神機能の発達にも影響を及ぼすことが数多く報告されている。また、タバコ、アルコールおよび違法薬物（オピオイド、コカイン、メタンフェタミン）の使用でも、周産期の妊婦や胎児に悪影響を引き起こすことが明らかにされている。妊娠中の大麻使用は他の物質使用と比較して、成人に対する影響とは異なり、出生後の子供に対してより深刻な影響を及ぼす可能性が示唆されている。これとは別に、大麻ベイピングと大麻喫煙の身体的及び精神的疾患の発症に関する研究から、若年成人期において大麻ベイピングと大麻喫煙の二重使用が急増したグループにおいて、不安及び抑うつ等の精神症状を発症する危険性が高くなることが分かった。

以上、世界的な大麻の規制緩和に伴う大麻使用障害 および健康被害に関する諸外国の報告を継続的に調査し、新たな問題点には即応する必要がある。さらに大麻に関するこれらの知見は、我が国における、特に若年者に対する大麻の乱用防止策／予防策の策定に向けて重要な指針を与えるものと考えられる。

E. 参考文献

主要論文

- #1 Peng H, Shahidi F. Cannabis and Cannabis Edibles: A Review. *J Agric Food Chem.* 17;69(6):1751-1774. (2021)
- #2 Astray G, Mejuto JC, Xiao J, Simal-Gandara J. Benefits, toxicity and current market of cannabidiol in edibles. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 63(22):5800-5812. (2023)
- #3 Lorenzo M, Beno S. Evolving threat of pediatric ingestions: a discussion of cannabis and button batteries and their implications for children. *Curr Opin Pediatr.* 1:35(3):316-323. (2023)
- #4 Tweet MS, Nemanich A, Wahl M. Pediatric Edible Cannabis Exposures and Acute Toxicity: 2017-2021. *Pediatrics.* 1;151(2):e2022057761. (2023)
- #5 Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. *J Pediatr.* 190:142-152. (2017)
- #6 Bennett CE, Venkataramani A, Henretig FM, Faerber J, et al. Recent Trends in Marijuana-Related Hospital Encounters in Young Children. *Acad Pediatr.* 22(4):592-597. (2022)
- #7 Lo JO, Hedges JC, Girardi G. Impact of cannabinoids on pregnancy, reproductive health, and offspring outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 227(4):571-581. (2022)
- #8 Guille C, Aujla R. Developmental Consequences of Prenatal Substance Use in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 29(7):479-486. (2019)
- #9 Kitdumrongthum S, Trachootham D. An Individuality of Response to Cannabinoids: Challenges in Safety and Efficacy of Cannabis Products. *Molecules.* 20;28(6):2791. (2023)
- #10 Kwan LY, Eaton DL, Andersen SL, Dow-Edwards D, et al. This is your teen brain on drugs: In search of biological factors unique to dependence toxicity in adolescence. *Neurotoxicol Teratol.* 81:106916. (2020)
- #11 Dunbar MS, Davis JP, Tucker JS, Seelam R, et al. Parallel trajectories of vaping and smoking cannabis and their associations with mental and physical well-being among young adults. *Drug Alcohol Depend.* 1:251:110918. (2023)

その他の論文

- Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana use by breastfeeding mothers and cannabinoid concentrations in breast milk. *Pediatrics.* 142:e20181076. (2018)
- Boadu O, Gombolay GY, Caviness VS, Saleeby

- CME. Intoxication From Accidental Marijuana Ingestion in Pediatric Patients: What May Lie Ahead. *Pediatr Emerg Care*. 36(6):e349-e354. (2020)
- Braithwaite I, Bhagavan C, Doppen M, Kung S, et al. Medicinal applications of cannabis/cannabinoids. *Curr Opin Psychol*. 38:1-10. (2021)
- Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*. 342:212-31. (2017)
- Cao D, Srisuma S, Bronstein AC, Hoyte CO. Characterization of edible marijuana product exposures reported to United States poison centers. *Clin Toxicol (Phila)*. 54(9):840-846. (2016)
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2015 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Rockville (Maryland), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2016)
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2021)
- Centers for Disease Control and Prevention. Annual Surveillance Report of Drug-Related Risks and Outcomes. United States Surveillance Special Report. (2019)
- Chang JC, Tarr JA, Holland CL, et al. Beliefs and attitudes regarding prenatal marijuana use: perspectives of pregnant women who report use. *Drug Alcohol Depend*. 196: 14-20. (2019)
- Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, et al. Maternal marijuana use and adverse neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 128:713-23. (2016)
- Dalterio S, Badr F, Bartke A, Mayfield D. Cannabinoids in male mice: effects on fertility and spermatogenesis. *Science*. 216: 315-6. (1982)
- Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, et al. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol*. 16:169-75. (1994)
- Dickson B, Mansfield C, Guiahi M, et al. Recommendations from cannabis dispensaries about first-trimester cannabis use. *Obstet Gynecol*. 131:1031-8 (2018)
- DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*. 113(4 Suppl):1007-15. (2004)
- Djulus J, Moretti M, Koren G. Marijuana use and breastfeeding. *Can Fam Physician*. 51:349-50. (2005)
- Dunne C. The effects of cannabis on female and male reproduction. *BCMJ*. 61:282-5. (2019)
- El Marroun H, Hudziak JJ, Tiemeier H, et al. Intrauterine cannabis exposure leads to more aggressive behavior and attention problems in 18-month-old girls. *Drug Alcohol Depend*. 118:470-4. (2011)
- ElSohly MA, Gul W. Constituents of cannabis sativa. Oxford University Press. Oxford UK 2014:1093. (2014)
- ElSohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, et al. Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995-2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biol Psychiatry*. 1;79(7):613-9. (2016)
- Expert Committee on Drug Dependence. World Health Organization. Cannabidiol (CBD) Critical review report Geneva. (2018)
- Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res*. 13:5:F1000 Faculty Rev-887. (2016)
- Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr*. 11(2):49-58. (1990)
- Government of Canada. Regulations under the Cannabis Act. (2019)
- Greydanus DE, Hawver EK, Greydanus MM, Merrick J. Marijuana: current concepts. *Front Public Health*. 10:1:42. (2013)
- Grigsby TM, Hoffmann LM, Moss MJ. Marijuana use and potential implications of marijuana legalization. *Pediatr Rev* 41:61-72. (2020)
- Grimaldi P, Orlando P, Di Siena S, et al. The endocannabinoid system and pivotal role of the CB2 receptor in mouse spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:11131-6. (2009)
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 42(4):327-60. (2003)
- Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol*. 182:473-81. (2015)
- Gunn JK, Rosales CB, Center KE, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 6:e009986 (2016)
- Harrell MB, Clendennen SL, Sumbe A, Case KR, et al. Cannabis Vaping Among Youth and Young Adults: a Scoping Review. *Curr Addict*

- Rep.9(3):217-234. (2022)
- Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 17(10):974-989. (2019)
- Hudak M, Severn D, Nordstrom K. Edible Cannabis-Induced Psychosis: Intoxication and Beyond. *Am J Psychiatry.* 1;172(9):911-2. (2015)
- Hutchinson D, Wilson J, Allsop S, Elliott E, et al. Cohort Profile: The Triple B Pregnancy Cohort Study: A longitudinal study of the relationship between alcohol, tobacco and other substance use during pregnancy and the health and well-being of Australian children and families. *Int J Epidemiol.* 1;47(1):26-27m. (2018)
- Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reprod Sci.* 22:918-926. (2015)
- Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep.*19:50 (2015)
- Kaczor EE, Mathews B, LaBarge K, et al. Cannabis product ingestions in pediatric patients: ranges of exposure, effects, and outcomes. *J Med Toxicol* 17:386-396. (2021)
- Kaltenback K, O'Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, et al. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: Early childhood development outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 185:40-49. (2018)
- Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des.* 20(25):4112-8. (2014)
- Knapp AA, Lee DC, Borodovsky JT, Auty SG. Emerging Trends in Cannabis Administration Among Adolescent Cannabis Users. *J Adolesc Health.* 64(4):487-493. (2019)
- Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs-alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev.* 6:27-30. (1998)
- Maeda A, Bateman BT, Clancy CR, Creanga AA, Leffert LR. Opioid abuse and dependence during pregnancy: Temporal trends and obstetrical outcomes. *Anesthesiology.* 121:1158-1165. (2014)
- McCance-Katz EF. The national survey on drug use and health: 2017. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2022)
- Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy Behav.* 70(Pt B):288-291. (2017)
- Monte AA, Zane RD, Heard KJ. The implications of marijuana legalization in Colorado. *JAMA.* Jan 20;313(3):241-2. (2015)
- Moss MJ, Bushlin I, Kazmierczak S, et al. Cannabis use and measurement of cannabinoids in plasma and breast milk of breastfeeding mothers. *Pediatr Res.* 90:861-8. (2021)
- Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology.*1: 195-200. (1990)
- O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, Bower C: The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *BJOG.* 116:390-400 (2009)
- Olds DL, Henderson CR, Tatelbaum R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics.* 93:221-227. (1994)
- Onders B, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Smith GA. Marijuana Exposure Among Children Younger Than Six Years in the United States. *Clin Pediatr (Phila).* 55(5):428-36. (2016)
- Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, et al. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures in the United States, 2000-2009. *JAMA.* 307:1934-1940. (2012)
- Paul SE, Hatoum AS, Fine JD, et al. Associations between prenatal cannabis exposure and childhood outcomes: results from the ABCD study. *JAMA Psychiatry.* 78:64-76. (2021)
- Passaro KT, Little RE, Savitz DA, Noss J. The effect of maternal drinking before conception and in early pregnancy on infant birthweight. The ALSPAC study team. *Avon longitudinal study of pregnancy and childhood.* *Epidemiology.* 7:377-383 (1996)
- Pepin LC, Simon MW, Banerji S, Leonard J, et al. Toxic Tetrahydrocannabinol (THC) Dose in Pediatric Cannabis Edible Ingestions. *Pediatrics.* 1;152(3):e2023061374. (2023)
- Pizzol D, Demurtas J, Stubbs B, et al. Relationship between cannabis use and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Mens Health* 13: 1557988319892464. (2019)
- Reece AS, Hulse GK. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. *Sci Rep.* 11:13892.(2021)
- Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 163(7):1344-64. (2011)
- Ryan KS, Mahalingaiah S, Campbell LR, et al. The effects of delta-9- tetrahydrocannabinol exposure on female menstrual cyclicity and reproductive health in rhesus macaques. *F S Sci.*2:287-94. (2021)
- Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S.

- Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*.23:18-041. (2019)
- Smid M, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant use in pregnancy: An underrecognized epidemic among pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*. 62:168-184. (2019)
- Smith A, Kaufman F, Sandy MS, Cardenas A. Cannabis exposure during critical windows of development: epigenetic and molecular pathways implicated in neuropsychiatric disease. *Curr Environ Health Rep*. 7: 325-42. (2020)
- Sims ED, Anvari S, Lee Y, Samaan Z, et al. The effect of cannabis exposure on pubertal outcomes: a systematic review. *Adolesc Health Med Ther*. 5:9:137-147. (2018)
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Key
- Substance Use and Mental Health Indicators in the United States. Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health. (HHS Publication No. SMA 18-5068, NSDUH Series H-53). Rockville (Maryland), Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2018)
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. HHS Publication No. PEP21-07-01-003, NSDUH Series H-56). (2021)
- Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y, Yoshikai K, et al. Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa. *FEBS Lett*. 26:581(16):2929-34. (2007)
- Thompson K, Leadbeater B, Ames M, Merrin GJ. Associations Between Marijuana Use Trajectories and Educational and Occupational Success in Young Adulthood. *Prev Sci*. 20(2):257-269. (2019)
- Tireki S. A review on packed non-alcoholic beverages: Ingredients, production, trends and future opportunities for functional product development. *Trends in Food Science & Technology*. 112:442-454. (2021)
- Vandrey R, Raber JC, Raber ME, Douglass B3, et al. Cannabinoid Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products. *JAMA*. 313(24):2491-3. (2015)
- Walton WW. An evaluation of the Poison Prevention Packaging Act. *Pediatrics*. 69(3):363-70. (1982)
- Washington State Liquor and Cannabis Board. Not for Kids warning symbol.
- Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol*. 158:654-662. (2003)
- Winiger EA, Hitchcock LN, Bryan AD, Bidwell LC. Cannabis use and sleep: Expectations, outcomes, and the role of age. *Addict Behav*. 112:106642. (2021)
- Wong KU, Baum CR. Acute cannabis toxicity. *Pediatr Emerg Care* 35:799-804. (2019)
- Wright TE, Schuetter R, Tellei J, Sauvage L. Methamphetamines and pregnancy outcomes. *J Addict Med*. 9:111-117. (2015)

F. 研究発表

1) 学術論文(2023年度)

- Nawata Y, Nishioku T, Yamamoto T, Yamaguchi T., 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs cognitive function during withdrawal via activation of the arachidonic acid cascade in the hippocampus., *Drug Alcohol Depend*. 257:111139. (2024)
- Nawata Y, Ooishi R, Nishioku T, Yamaguchi T., Nalmefene attenuates reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in rats through group II metabotropic glutamate receptors (mGluR2/3). *Behav Brain Res*. 456:114708 (2024)

2) 学会発表(2023年度)

- 福森 良、山口 拓. ストレス応答制御における脳内カンナビノイドシステム. 第13回トランスポーター研究会九州部会 (福岡、2003)