

難治性てんかんに対する大麻抽出医薬品治験における潜在的对象者の検討（好事例調査）

研究分担者：正高佑志 一般社団法人 GREEN ZONE JAPAN

研究要旨

【目的】本邦における治験対象となり得る難治性てんかん患者のうち、CBD サプリメント使用希望者における基礎的情報を収集すること。

【方法】難治性てんかんの CBD 使用者希望者 50 名の疾患背景等を検討した。

【結果】患者の年齢は 0 歳から 28 歳間に分布し、中央値は 4 歳であった。性別では、男性が 31 例、女性が 19 例であった。診断名別ではウエスト症候群の 20 例が最多であった。患者は平均 2.76 剤の抗てんかん薬を服用していたが、十分な発作抑制が得られていない現状が示された。そのうち CBD を服薬し発作消失を得た代表例を示す。

【考察】CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。

A. 研究目的

カンナビジオール (CBD) はカンナビス・サティバ (大麻草) に特異的に含有される化学物質群 = カンナビノイド (CB) の一種であり、難治性てんかんに対する発作抑制効果を有することが大規模試験で確認されている。^{1,2} 特に GW 製薬が製造販売する CBD 製剤である Epidiolex® (エピディオレックス®: 本邦未承認) が 2018 年に Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を適応とし米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けたことにより³、本邦でも患者家族の関心を集めている。本邦においても大麻草の茎および種子から製造される CBD 製品に関しては、大麻取締法の規制対象外である。これらの製品も成分上は Epidiolex® と類似しており、抗てんかん作用が認められる。筆者らは過去に本邦で CBD サプリメントを服用し発作の消失を得た薬剤抵抗性てんかん性脳症の一例を報告した。⁶ 以後、

希望者からの問い合わせに対応する形で、サプリメント使用に際する主治医への情報提供などの協力を非営利で行っている。本研究ではこれらの問い合わせのあった患者の疾患基礎背景についてまとめた。本研究の目的は、本邦における難治性てんかん患者およびの家族を対象として、CBD 使用を希望する患者の疾患背景などの基礎的なデータを収集することにある。本調査は今後 CBD 製剤の承認を目指す介入研究の設計の上で、どのような症例を対象とすべきか検討するための資料となることが期待され、その社会的意義は大きいと考えられる。

B. 研究方法

2018 年 6 月から 2021 年 4 月までの期間に筆者が運営する社団法人に問い合わせのあった難治性てんかんの CBD 使用希望者約 50 名の疾患背景等を検討した。

(倫理面への配慮)

本患児の臨床経過および検査結果等を紙面で症例報告させて頂く旨に関しては、両親より同意を得た。

C. 研究結果

問い合わせのあった患者の年齢は 0 歳から 28 歳の間分布し、中央値は 4 歳であった。性別では、男性が 31 例、女性が 19 例であった。

診断名別にみると、最も多かったのはウェスト症候群で 20 例が診断されていた。その他には脳炎後てんかんが 4 例、結節性硬化症に伴う難治てんかんが 3 例、アイカルディ症候群が 3 例認められた他、以下のような多岐にわたる診断名の患者が認められた。(レノックス・ガストー症候群、原因不明・診断名不明の難治てんかん、新生児仮死・低酸素脳症に伴うてんかん、大田原症候群、遊走性焦点発作に伴う乳児てんかん、外傷後てんかん、症候性局在関連てんかん、ドゥーゼ症候群、ミオクローヌステんかん、18トリソミーに伴うてんかん、側頭葉てんかん、大脳皮質形成障害による難治てんかん)内服する抗てんかん薬の種類は 0 剤から 6 剤の間に分布し、平均すると 2.76 剤であった。てんかん発作頻度に関しては、週に 1 回未満が 4 例、週に 1 回以上 7 回未満が 7 例、1 日 1 回以上 10 回未満が 25 例、1 日に 10 回以上が 14 例であった。これらの問い合わせのうち、実際に CBD サプリメントの使用に至り、結果的に劇的な発作消失を認めた症例を筆者は経験している。好事例として以下に詳細を記述する。

症例：生後 6 ヶ月 男児

主訴：けいれん発作

出生歴：39 週 0 日、自然分娩で仮死なく出生した。体重 3192 g, 身長 51.0 cm, 頭囲

34.0 cm.

家族歴：神経筋疾患、けいれんを認めない。同胞なし。

現病歴：出生診察時、激しく啼泣あり。日齢 0 より強直性痙攣および 3 分程度のチアノーゼを複数回繰り返すため、NICU 入室となった。哺乳は不良で活気の低下を認めたが身体所見では明らかな異常はなかった。神経学的所見では瞳孔の左右差はなく、正円、対光反射は迅速であり眼球運動制限はなかった。顔面筋も左右差なく、四肢の筋緊張、腱反射は正常であった。採血検査上は白血球数 17,400/ μ L CRP: 2.26 mg/L と炎症反応の上昇を認めたが、これは同日より ABPC 100 mg/kg 並びに CTRX 100 mg/kg を点滴投与開始としたところ、翌日には改善を得た。血中アミノ酸分析、乳酸/ピルビン酸比、ピペコリン酸、ピリドキサル、および染色体検査ではいずれも異常を認めなかった。頭部 CT 検査では明らかな出血性病変は否定的で、日齢〇〇に施行した頭部 MRI 検査上は左前頭葉白質に静脈奇形を示唆する病変を認めるも、主訴との関連性は否定的であった。脳波検査上は、日齢 30 施行時には suppression-burst 波形を認め、日齢 73 には hypsarrhythmia を呈した。病歴、初見より早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) と診断した。

治療としては日齢 0 より Phenobarbital(PB)を投与開始、血中濃度上昇後も発作は群発した。日齢 4 より Zonisamide(ZNS)を追加投与開始、日齢 8 より Vitamin B6 を併用開始した。発作が間欠的に持続するため PB を漸減、Vit B6 を中止し、ZNS を漸増するも効果が乏しく、Clobazam(CLB)、Levetiracetam(LEV)、Phenytoin(PHT)を順次 ZNS に併用したが発作は抑制されなかったためいずれも中止

した。その後、日齢 39 より PB を再開漸増し、同時に ZNS を漸減中止した。また ZNS の中止と並行し Sodium valproate(VPA)、Topiramate(TPM)を順次導入するも効果が乏しいため中止した。PB+TPM 投与中の日齢 84 から ACTH 療法 (0.025 mg/kg/ 隔日×9 回) を導入したが明らかな改善は得られなかった。日齢 118 より PB に Lamotrigine (LTG) を、日齢 120 よりさらに Sodium bromide(Br)を追加し、自宅退院の運びとなった。退院後も発作が持続し日齢 186 には Br を終了とした。両親の判断にて日齢 207 より CBD ペースト (ヘンプメッズ社 380 mg/1000 mg) を既存の内服薬に追加し 6 mg/kg/day にて投与開始となった。また日齢 211 に筆頭著者へ相談があったため、容量に関して指導を行い、日齢 219 より CBD ティンクチャー (Hemptouch 社 1500 mg/10 ml 図 3) 18 mg/kg/day へと製剤の変更および増量を行った。すると発作回数は減少し、日齢 234 以降大発作は完全に消失した。その後、同容量の CBD を服薬させつつ、LTG、PB の順に漸減し、日齢 493 で完全に離脱し CBD 単剤での加療としたが、服薬開始から約 11 ヶ月目の現在まで再燃を認めていない。日齢 326 に施行した脳波検査では、平常時の背景脳波は前回と比較し明らかな改善が認められた。本患児の臨床経過および検査結果等を紙面で症例報告させて頂く旨に関しては、両親より同意を得た。

D. 考察

本調査は本邦における難治てんかんの CBD 使用希望者の実態調査としては初の試みとなる。CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。

E. 結論

本邦において、サプリメントとして CBD 製剤を使用希望する難治てんかん患者を対象に、疾患・治療背景に関する情報を収集した。

CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。これらの希望者のうち、実際に CBD を使用した者に対し、有効性や安全性に関する横断調査を今後、追って実施する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし