

厚生労働科学特別研究（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品治験に向けた課題把握
および今後の方策に向けた研究

精神障害に対する Cannabidiol (CBD)

研究分担者：岸泰宏 日本医科大学武蔵小杉病院精神科

研究要旨 てんかんに精神障害が合併することは多い。幻覚妄想などを持つ精神病性障害の合併も高いとされている。Cannabidiol(CBD)が難治性てんかん治療に用いられている状況で、てんかんと精神障害の合併が多いことから CBD の精神・行動に与える影響について知ることは有益である。ここでは、randomized control trial (RCT)により行われた、CBD の各種精神障害への臨床研究のレビューを行った。精神病（統合失調症）・不安障害・物質依存症に対する CBD の効果が示唆される報告はあるが、小規模の RCT に留まっており結論には至らない。今後の大規模・長期間にわたる RCT にて、CBD の精神障害に対する効果・安全性を確認する必要がある。

A. 研究目的

てんかんに精神障害が合併することは多い。幻覚（幻聴、幻視、幻臭など）、妄想（被害妄想・関係妄想）などの合併も多いとされる。てんかん患者での幻覚妄想などを持つ精神障害の合併率は 5.6%とされており、一般人と比較して 7.8 倍高い(1)。側頭葉てんかんで は 7%程度が幻覚妄想などを持つ精神障害を合併する。また、うつ病の合併も多く、てんかん患者では、うつ病合併の有病率は 23%と報告されている (2)。さらには不安障害の合併も多く、20%を超える(3)。てんかんに精神障害を合併すると、生活の質（Quality of Life: QOL）が大きく低下することもしられている(4)。さらにはうつ病、幻覚妄想、強迫性障害などの精神障害は、てんかん閾値を下げることも報告されており(5)、精神障害の治療によりてんか

んの予後を改善させる可能性もある。Cannabidiol(CBD)が難治性てんかん治療に用いられている状況で、てんかんと精神障害の合併が多いことから CBD の精神・行動に与える影響について知ることは有益である。

CBD は Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) とともに Cannabinoids の主要な成分である。THC は認知機能や情動に重要な役割をもつ海馬、線条体、帯状回などに存在する cannabinoid レセプターに結合する(6)。一方で、CBD は 5HT1a, GPR55, TRPV1 レセプターといったさまざまなレセプターに結合し、抗不安、抗精神病、抗てんかん作用を呈する(7, 8)。さらに CBD は THC により引き起こされる認知機能障害 や精神病症状を軽減する作用をもつことが わかっている(7)。

B. 研究方法

ここでは、randomized control trial (RCT) により行われた、CBD の各種精神障害への臨床研究のレビューを行った

C. 研究結果

表 1-3 に幻覚妄想、不安障害、依存症に対する CBD の RCT にての臨床研究の結果を示す。うつ病・双極性障害に対する CBD の臨床研究は認めなかった。また、大麻依存に対しては THC を含んだ薬剤が用いられており、本レビューからは除外した。

D. 考察

統合失調症に対する CBD の効果が示唆される研究は認めているが、小規模の RCT に留まっており結論には至らない。大規模な RCT により、統合失調症に対しての効果を確認する必要がある。さらには、短期間の RCT に限られており、長期にわたる CBD の効果・安全性などの検証も必要である。不安障害(社会不安障害)や物質依存に対する CBD の効果についても同様であり、より大規模・長期間にわたる RCT が必要である。

E. 結論

CBD の薬理的なプロフィールならびに基礎研究・症例報告などでは各種精神障害に対する効果が報告されている。しかしながら、臨床研究においては小規模 RCT の報告は認められるが、大規模・長期間にわたる研究はない。効果・安全性に関しての今後の研究が必要である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文献

1. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2014;14:75.
2. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AG, Jette N. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80:590-599.
3. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58:973-982.
4. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:106-116.
5. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62:345-354.
6. Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, M ST, Carroll C, Bonn-Miller MO. Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:15-29.
7. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *Jama*. 2015;313:2474-2483.
8. Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in

- mood and related disorders. *Acta Psychiatrica Scand.* 2011;124:250-261.
9. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, Ranganathan M. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:1923-1932.
10. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e94.
11. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175:225-231.
12. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1219-1226.
13. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011;25:121-130.
14. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2019;10:2466.
15. Hindocha C, Freeman TP, Grabski M, Stroud JB, Crudgington H, Davies AC, Das RK, Lawn W, Morgan CJA, Curran HV. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal. *Addiction*. 2018;113:1696-1705.
16. Hurd YL, Yoon M, Manini AF, Hernandez S, Olmedo R, Ostman M, Jutras-Aswad D. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*. 2015;12:807-815.
17. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, Oprescu AM, Salsitz E. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176:911-922

表1 CBD の統合失調症に対する効果 (クリニカルトライアル/RCT)

	対照	介入	結果
Boggs et al. (9)	統合失調症・統合失調感情障害 (外来症例)	CBD(n=18) vs. Placebo(n=18) (抗精神病薬に上乘せ) (6 週間)	認知機能・PANSS で有意差なし 副作用なし
Leweke et al. (10)	統合失調症・統合失調感情障害 (入院症例)	CBD(n=21) vs. Amisulpiride (n=21) (4 週間)	PANSS, BPRS は両者で低下 CBD で副作用↓
McGuire et al. (11)	統合失調症	CBD (n=43) vs. Placebo (n=45) (抗精神病薬に上乘せ) (6 週間)	CBD で PANSS, BACS, CGI-I, CGI-S が改善

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, CGI-I: Clinical Global Impressions Scale-Improvement, CGI-S: Clinical Global Impressions Scale-Severity

表2 CBD の不安障害に対する効果 (クリニカルトライアル/RCT)

	対照	介入	結果
Bargamaschi et al. (12)	社会不安障害	CBD (n=12) vs. Placebo (n=12) vs. 健常人(n=12) テスト 1.5 時間前投与	公衆でのスピーチでの不安↓ CBD と健常人で差はなし
Crippa et al. (13)	社会不安障害	CBD (n=10) vs. Placebo (n=10)	不安症状↓ (60 分後、75 分後、140 分後)
Masataka N (14)	社会不安障害	CBD (n=17) vs. Placebo (n=20) (4 週間)	CBD 群で FNE, LSAS ↓

FNE: Fear of Negative Evaluation Questionnaire, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale

表3 CBDの依存症への効果（クリニカルトライアル/RCT）

	対照	介入	結果
Hindocha et al.(15)	タバコ依存	CBD vs. Placebo 一回投与 (n=30)	Placebo: 注意バイアス↑ CBD: タバコイメージに対する顕著性・快適性↓
Hurd et al. (16)	ヘロイン依存	CBD vs. Placebo 一回投与 (n=3)	CBD: 刺激に対するCraving↓ 7日間持続
Hurd et al. (17)	ヘロイン依存	CBD vs. Placebo (3日間) (n=42)	CBD: Craving, 不安↓ 7日後も持続