

分担研究報告書

大麻活性成分THCを含む電子たばこ／ベイピングによる障害と大麻使用障害update

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

近年諸外国では、成人の大麻の娯楽的使用が合法化されている状況下で、青少年及び若年成人における大麻の喫煙(燃焼に基づく煙の吸引)からベイピング(過熱に基づくエアロゾルの吸引)への移行が急速な広がりを見せている。電子たばこ／ベイピング製品に使用されるリキッドには、香料と共に、抗酸化作用を目的に添加されている酢酸ビタミン E が含まれ、ベイピングにより重度の肺損傷 (EVALI) を誘発する可能性が指摘されている。更に、EVALI 関連傷害及び死亡例はニコチンよりも大麻活性成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) をベイピングした若年者に多く認められる。また、リキッド内の THC 濃度を容易に高濃度に変えることが出来る事から、大麻ベイピングによる認知・感情・行動等の中枢神経系の機能障害にも調査を今後も継続すべきである。

一方、大麻依存症患者では社会的報酬の処理の鈍化(報酬系の低下)が起こり、それが線条体における神経活動の低下と相関している。大麻依存症患者に認められる社会的交流の欠如(社会的引きこもり)は、このような線条体の活動抑制に起因している可能性が示唆される。また青年期の大麻の慢性大量使用による海馬構造の菲薄化は晩年期まで維持され、記憶障害及び認知症などの海馬機能障害との関連性が強く示唆されている。

慢性的な大麻使用による認知機能障害・記憶障害及び海馬 CA1 領域でのシナプス可塑性の低下は、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬イストラデフィリンによって回復させることが明らかになった。また医療用大麻の観点から、慢性神経障害性疼痛や癌性疼痛に対する有効性についても併せて考察する。

本研究は、近年、新たな問題点とされる①大麻ベイピング、②大麻依存患者の脳機能の変容と海馬・線条体の神経活動変容との相関性、及び③最近の医療大麻の状況を追究し総括した。これらの知見は、大麻の乱用防止／予防的介入や医薬品開発に関する情報を提供し、今後の研究の方向性を示すものと期待される。

A. 序論

米国及びカナダの青年での最近のメタアナリシスによれば、生涯、過去 12 ヶ月間及び 30 日間での大麻ベイピング率が 2013 年から 2020 年までに 2~7 倍増加している (Lim et al., 2021)。このことは、大麻喫煙が乾燥ハーブから大麻オイルに移行し、さらに喫煙からベイピングに移行している可能性を示唆するものである。

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)、e-cigarette (電子たばこ)、vaping (ベイピング)、heavy abuse (乱用者)を基に、2018~2022 年度発表論文を PubMed で文献検索 (182 件) した。最終的には、下記 4 報の総説論文と 4 報のオリジナル論文を中心に精査した。

1) Cannabis Vaping Among Youth and Young

Adults, a Scoping Review. *Curr Addict Rep.* 9(3):217-234. (2022)

2) Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids used in electronic delivery systems. *Pharmacol Ther.* 224:107838. (2021)

3) World vaping update. *Curr Opin Psychiatry.* 33(4):360-368. (2020)

4) Altered striatal reward processing in abstinent dependent cannabis users: Social context matters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 29(3):356-364. (2019)

5) Subregional Hippocampal Thickness Abnormalities in Older Adults with a History of Heavy Cannabis Use. *Cannabis Cannabinoid Res.* 10;3(1):242-251. (2018)

6) Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull.* 12;51(1):94-109. (2021)

7) Long lasting effects of chronic heavy

cannabis abuse. Am J Addict. (4):335-342. (2017)

- 8) The impact of recreational cannabis legalization on youth: the Colorado experience. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2022 doi: 10.1007/s00787-022-01981-0. (2022)

調査研究は、下記 7 項目のカテゴリーに分けて実施した。

1. 大麻使用の現状
2. 電子たばこ (electronic cigarettes ; E-cigarettes) / ベイピング
3. 大麻ベイピングに関連する健康への影響
4. 大麻依存症における社会的報酬と線条体活動との関連性について
5. 青年期の多量大麻使用に伴う晩年期における海馬の菲薄化と認知機能に及ぼす影響
6. 大麻の有害性 (大麻使用障害) と有効性
7. 医療用大麻

C. 研究結果・考察

1. 大麻使用の現状 ^{6), 8)}

米国では 2012 年にコロラド州とワシントン州が娯楽用大麻を合法化したことを皮切りに、これまでに 18 州が合法化されされている。このことによって、大麻に対する社会的及び法的な環境が近年大きく変容している。これらの環境変化により、現在米国人口の 34% が娯楽用大麻への合法的なアクセスが可能となっている (Carnevale et al., 2017)。

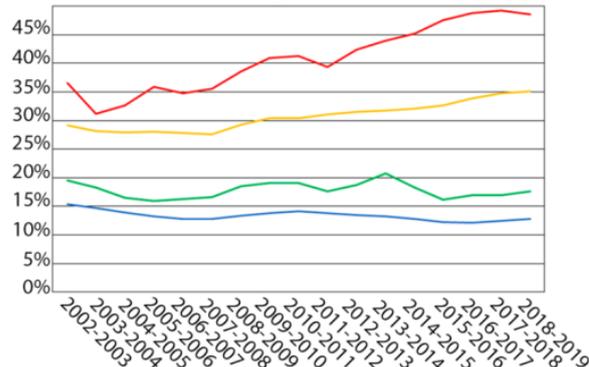
コロラド州では、娯楽用大麻の購入及び所有の年齢制限は 21 歳となっているが (Hickenlooper., 2014)、コロラド州における 12~17 歳の青少年の過去 1 年間及び過去 1 ヶ月間の大麻使用率は、いずれも米国全体と比較してで顕著に高かった (図 1A、B) (HIDTA., 2020)。

娯楽用大麻合法化による重大な影響は、大麻の力価上昇、製品及び使用方法の多様化である。娯楽用大麻の合法化直前に入手可能であった製品が現在では、2 倍の Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (THC) の力価を持つ製品 (20-25% THC) として提供されている (Wilson et al., 2019)。さらに、80-90% の THC を含む高濃縮製品も販売されている。

濃縮製品の売り上げは 2014 年での市場の 17% であったが、現在コロラド州では 32% を占めている。2017 年にコロラド州の高校生を対象とした調査でも、食用大麻 (エディブル) としての摂取が 35.6%、大麻ベイピングとしての使用が 20.3% であった。

さらに、12 歳未満の小児への大麻曝露も、娯楽用大麻の合法化後で増加し (Wang et al., 2016)、特に大麻中毒で緊急搬送された小児の 57% が食用大麻の誤食であった (Wang et al., 2013)。

A 過去1年間の大麻使用率



B 過去1ヵ月間の大麻使用率

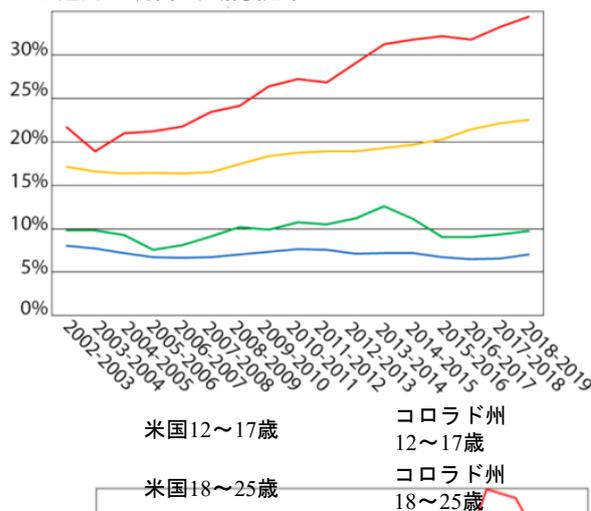


図 1 米国とコロラド州の若者の大麻使用率の推移
A 過去 1 年間の大麻使用率 (2002~2019)

B 過去 1 ヶ月間の大麻使用率の推移 (2002~2019)

青色：米国の 12~17 歳、緑色：コロラド州の 12~17 歳、黄色：米国の 18~25 歳、赤色：コロラド州の 18~25 歳 ⁸⁾

2. 電子たばこ (electronic cigarettes ; E-cigarettes) / ベイピング ^{1), 3)}

2-1 電子たばこ / ベイピングの形状

通年の世界の死亡の 5% は、タバコ (主に紙巻きタバコ) 喫煙によるものであり、被害は甚大である (CDC., 2014)。2000 年初頭、喫煙のハームリダクション手法として、また、現在喫煙者の紙巻きタバコから有害性の低いニコチン摂取への切り替えを支援するために、電子ニコチン送達システム (ENDS) 技術が導入された。電子たばこ (VAPE / ベイプ) には、①コットンなどでできたウィックと呼ばれるものがタンク内のリキッドを吸い上げ保持し、②内蔵されたバッテリーによりコイルが加熱され、ウィックとの接触により気化され、③アトマイザー (噴霧器) から水蒸気として吐き出される (図 2 左)。ペポライザーには、燃焼させずに適度な温度で乾燥物 (大麻・タバコ) を加熱するための卓上装置が備え付けられ、エアロゾルを発生させて吸引される (図 2 右)。近年

は、より小型化されたベポライザーのデバイスが頻用されている。この ENDS はニコチン、大麻の送達だけに使用されているわけではなく、ニコチン/大麻を含まずフレーバーを味わう電子たばこにも使われている。

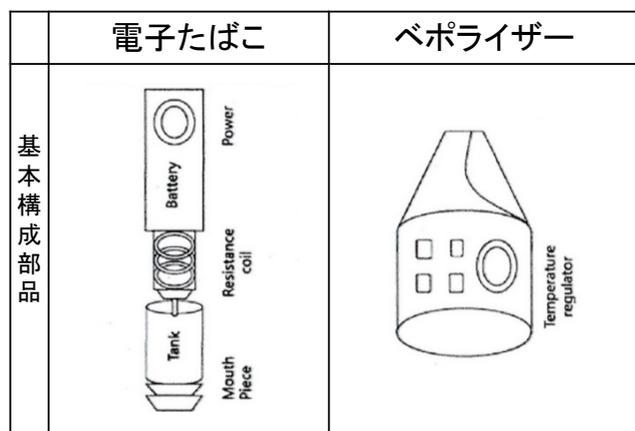


図2 タバコまたは大麻、およびその成分のニコチン/THC リキッドの使用に際しての代表的な2つの電子送達系装置が組み込まれている電子たばことベポライザーの概略図。

2) Stefaniak., 2021 の図を一部加筆し変更した。

2-2 ベイピングの使用頻度

米国ミシガン大学で調査された若年成人（大学生）における生涯ベイピング使用率の推定値は、青少年（8年生、10年生、12年生）では2017年；8.5%から2020年；20.1%、また若年成人（大学生）では2017年；14.4%から2020年；34.6%へと上昇している(Schulenberg et al., 2021, Monitoring the Future ; MTF)。また若年成人の大麻ベイピング使用率はニコチンベイピング使用率より20~30%、青少年では50~60%それぞれ低かった(2017~2020年)(Schulenberg et al., 2021)。一方、すべての学生の過去1年間の大麻使用者における大麻喫煙率は、ベイピング又はエディブル使用率よりも2~3倍高いが(Patrick et al., 2020)、12年生のみの報告では、大麻ベイピングと食用大麻の使用は増加していることも報告されている(Patrick et al., 2020)。更に、若年成人（18~24歳）を対象とした2015~2016年のPATHデータの解析の結果、大麻を使用するための葉巻製品の生涯使用又は使用歴は、ベイピングによる大麻使用、あるいは大麻ベイピングのためのフーカー(吸煙器)の使用より3倍多かった(Seaman et al., 2020)。

これらの点から考慮すると、今後も若者における大麻ベイピングの監視体制の継続は、乱用防止の政策に役立つものと思われる。

2017~2019年における米国・英国・カナダ3か国の比較では

- ① 乾燥ハーブを加熱するためのベポライザーの過去30日間の使用率(2019年)では、米国23.0%、英国11.1%、およびカナダ19.1%であり、3か国間には有意差はなかった。
- ② オイル又はリキッドをベイピングするための電子

たばこの過去30日間の使用率(2019年)は、米国52.1%、英国19.0%、カナダ25.9%で、各国とも有意な増加が認められた。

③ ハーブのベイピング又はオイルリキッドのベイピングは3か国共すべてで最も少なかったが、3か国共オイルリキッドのベイピング使用は他の使用方法（ハーブのベイピング、喫煙、エディブルの使用）よりも増加していた(2017~2019年)(Hammond et al., 2021)。さらに、ニコチンベイピング率はこれらの国全体で大麻ベイピング率に比べ高かったが(Fataar et al., 2019)、ニコチンと大麻の二重使用が多かった(Smith et al., 2021)。

2-3 電子たばこ使用と薬物使用状況

電子たばこを使用している学生は、非使用者に比べて過去14日間で飲酒をする傾向が強く、また短時間での大量の飲酒(bing drinking)をする傾向が2倍を超えていた(表1)。同様に、過去30日間での他の物質使用を認める傾向も強かった。更に、精神刺激薬の医療目的外使用が約10倍、マリファナの使用が4倍、紙巻きタバコの使用が5倍それぞれ強かった³⁾。

一方、電子たばこ用リキッドの種類に関わらず、物質使用行動として飲酒と短時間多量飲酒(bing drinking)が高頻度に認められた。しかし、ニコチンリキッドならびに大麻リキッドの使用者間では、飲酒、短時間多量飲酒、タバコ使用、大麻使用、他の薬物使用および精神刺激薬の医療目的外使用には、いずれも有意な差がなかった³⁾。

表1 電子たばこを使用する学生における薬物使用行動³⁾

	電子たばこ		P<
	経験者	非経験者	
飲酒	5125 (84.2)	17209 (57.2)	<0.0001
短時間多量飲酒(bing drinking)	4236 (69.6)	10071 (33.5)	<0.0001
タバコ使用	1568 (25.8)	1474 (4.9)	<0.0001
大麻使用	3482 (57.2)	4552 (15.1)	<0.0001
他の薬物使用	619 (10.2)	544 (1.8)	<0.0001
精神刺激薬の医療目的外使用	581 (9.5)	356 (1.2)	<0.0001

2-4 電子たばことベイピング製品の使用に関連する障害^{1), 2), 3)}

2-4-1 肺損傷及びその他の身体的障害

電子たばこ/ベイピング製品のエアロゾル吸入による身体的リスクとして、炎症及び酸化ストレス(Chatterjee et al., 2019)、並びに、DNA損傷、動脈硬化、心血管損傷に至る血行動態の変化及び血小板活性(Buchanan et al., 2020)等が挙げられている。電子たばこのリキッド又はエアロゾルに含まれる下記のような65種以上の香料成分が、気道、心血管系、循環系、骨格系、皮膚において毒性を誘発する事が報告されている²⁾。

- ・ シンナムアルデヒド、
- ・ バニリン、
- ・ メントール、
- ・ エチルマルトール

- ・エチルバニリン、
- ・ベンズアルデヒド
- ・リナロール

更にリキッド中には、抗酸化作用を目的に添加されている酢酸ビタミンEも含有され、それがベイピングにより高毒性のケテンガスを発生し、肺に吸入された場合、重度の肺損傷 (EVALI) を誘発する可能性が指摘されている(Wu et al., 2020)。また、入院した EVALI 患者の大多数が THC を含む電子たばこ用リキッドの使用者であり、THC のベイピングが肺損傷に関連することが示されている(Landman et al., 2019)。

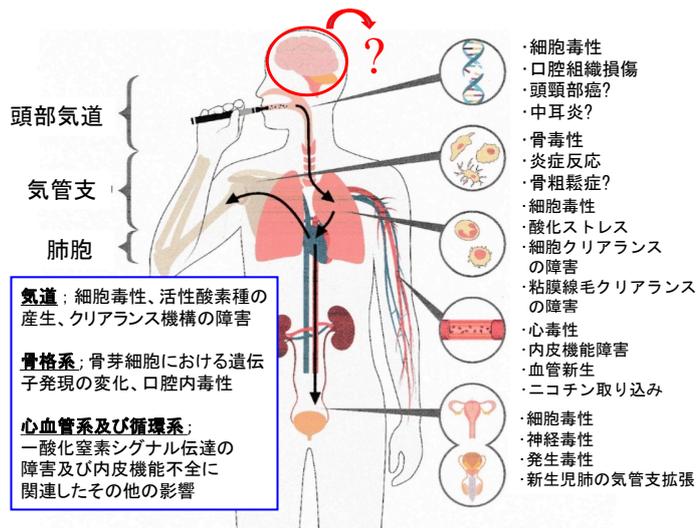


図3 電子たばこ/ベイピング製品からのエアロゾル吸入による毒性と標的臓器
2) Stefaniak., 2021 の図を一部加筆し変更した。

2-3-2 ベイピング/電子たばこと依存及びその他の薬物使用

ソーシャル情報サービスの一つである Twitter をもとに実施された調査では、電子たばこ(ニコチン)/ベイピングの関連する障害として、依存又は退薬症候が 21.1%出現するとされている(Sidani et al., 2019)。また、カナダの青年/若年成人を対象とした調査では、自分自身が電子たばこに依存していると認識している者が 50%であった(Camara-Medeiros et al., 2021)。更に、ベイピング常習者では、渴望、身体的離脱症状、日常活動への悪影響等が報告されている(Camara-Medeiros et al., 2021)。

また電子たばこの使用を報告した人は、大麻のベイピングを行う傾向が強かった(Kowitt et al., 2019)。

3. 大麻ベイピングに関連する健康への影響 1)

Harrell ら(2022)は、電子たばこ/ベイピング製品の青少年及び若年成人の健康への影響、使用の理由、リスク因子および使用理由について下記の様に報告している 1)。

① 大麻ベイピングの健康への影響:

- ・症状 (細気管支炎、気管支炎、喘鳴、非結核性

- 抗酸菌感染症)
- ・呼吸器胃腸症状
- ・全身症状 (咳嗽、呼吸困難、悪心、下痢、発熱、悪寒、及び/又は体重減少)
- ・口腔衛生問題 (齲歯、びらん、潰瘍)
- ・心筋虚血
- ・精神疾患 (精神病、躁病、カタトニー)
- ・疼痛緩和
- ・認知機能障害

② 大麻ベイピングのリスク因子又は相関因子:

- ・男性
- ・高い年齢 (年齢の高い成人と比べて年齢の高い青少年又は若年成人)
- ・白人と比較したヒスパニック系及び黒人人種/民族
- ・高い社会経済的地位、高い親の教育レベル
- ・ニコチン又はフレーバーを用いた電子たばこの使用
- ・おしゃれ/クールという理由による電子たばこの使用
- ・電子たばこの市場公開
- ・ニコチンベイピングへの少ない反対
- ・その他の大麻使用スタイル (スプリフ、ブラント、パイプ、ビデオ)
- ・医療用大麻使用
- ・車内で大麻ベイピング
- ・友人又は家族と比較した、薬局又は娯楽小売業者からの大麻の入手
- ・大麻使用への感受性
- ・定期的な大麻喫煙への少ない反対
- ・その他のタバコ使用 (紙巻タバコ、葉巻、フーカー、無煙タバコ)
- ・飲酒又は短時間多量飲酒
- ・医療用精神刺激薬又は医療用オピオイドの娯楽目的の使用
- ・その他の違法薬物使用
- ・電子たばこ及び大麻への容易なアクセス
- ・電子たばこの中毒性への低い認識
- ・大麻使用のリスクへの低い認識
- ・大麻を使用する仲間、親、兄弟との同居
- ・仲間による勧め
- ・ソーシャルネットワークに属すること
- ・学校関連因子 (都市性又は郊外性、低い評定平均、授業の欠席、非行行動)
- ・刺激欲求
- ・複数のソーシャルネットワークに属すること
- ・大きい衝動性及び不注意 (ADHD 衝動性)
- ・ネガティブ/ポジティブな切迫性
- ・忍耐力の欠如
- ・新しい経験の受け入れやすさ
- ・精神症状 (素行障害、うつ症状、快感消失、精神病的経験)
- ・カナダ在留資格

③ 大麻バイピングの理由：

- ・ハイの状態になるため
- ・火を使わないので安全
- ・煙を吸うより健康
- ・喫煙より不快感/刺激感が少ない
- ・紙巻きタバコの喫煙、その他の可燃性タバコ、大麻を減らす又はやめる
- ・投与量を管理する
- ・ハイの状態を維持する
- ・経験
- ・フレーバーと混合
- ・友人の使用
- ・おしゃれ/クールに見える
- ・楽しさ
- ・ストレス緩和
- ・リラックス
- ・睡眠改善
- ・気分改善
- ・効率的
- ・苦痛を避ける方法となる
- ・利便性
- ・禁煙の回避
- ・大麻喫煙より安価
- ・隠しやすい

一方、Arkellらは、別の二重盲検クロスオーバー試験において、THC高含有大麻（11%のTHC及び1%未満のCBDを含有）、THC/CBD同等大麻（11%のTHC及び11%のCBDを含有）、及びプラセボ（1%未満のTHC/CBDを含有）が自動車運転及び認知能力に及ぼす影響を検討した(Arkell et al., 2019)。認知能力は、プラセボと比較して両方の種類の大麻、特にTHC/CBD同等大麻によって低下した。この点から、著者らはCBDがTHC誘発性障害を悪化させる可能性が示唆されている。

4. 大麻依存症における社会的報酬と線条体活動との関連性について⁴⁾

4-1 大麻依存症患者の断薬時における社会的報酬の低下

薬物依存症では、薬物関連報酬に対する線条体の過剰反応性および報酬獲得時に生じる強迫的な薬物探索と自然報酬の強化因子に対する感受性の鈍化が認められる(Koob., 2015, Volkow et al., 2012)。薬物依存症では依存性薬物の使用によって社会的交流の欠如（社会的引きこもり）が生じる(McGregor et al., 2008)。一方、大麻依存症患者における断薬後の薬物以外の自然報酬処理に関する過去の研究結果は一定の見解が得られていない(Jager et al., 2013, Martz et al., 2016)。このような背景から、Zimmermanら(2019)は、断薬中の大麻依存症患者を対象に、大麻依

存症が自然報酬のひとつである社会的報酬に与える影響について報告している⁴⁾。

Zimmermanら(2019)は、「ヒトに対する心地よさ」を一人の男性あるいは一人の女性から実験者に触れられていると認識される時に感じる感覚を数値化することによって社会的報酬を評価した。その結果、対照者は、男性による接触と比較して女性による接触に対する心地よさの増加率が増加した(図4)。一方、大麻乱用者は、健康対照者と比較して、男性による接触と比較して女性による接触に対する増加率が有意に減少した(図4)。これらの結果から、大麻依存症は社会的報酬の処理に障害を引き起こすことを明らかとなった⁴⁾。

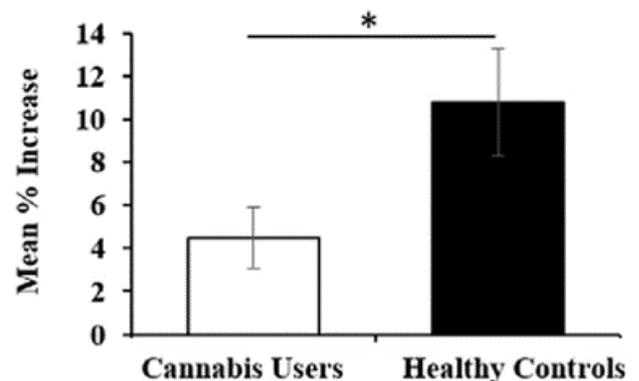


図4 大麻依存症患者における「ヒトに対する心地よさ」の平均増加率⁴⁾

Cannabis User; 断薬中(28日以上)の大麻乱用者男性(18-35歳)

Healthy Control; 尿検査で大麻や他の違法薬物使用が陰性の男性(18-35歳)

心地よさの指標は、被験者が快適さの感覚を1(不幸な顔文字)「非常に不快」～20(幸せな顔文字)「非常に快適」から選んで数値化した。

4-2 大麻依存症患者の断薬時における線条体活動の鈍化

薬物依存の脳内機序として、快楽の処理における脳内報酬系の調節異常が生じていることは周知の事実である(Koob., 2015, Volkow et al., 2012)。依存性薬物と関連刺激(cue)に対する線条体の過剰反応およびそれと同時に生じる薬物以外への自然報酬に対する感度の低下(Volkow et al., 2012)が認められ、薬物探索行動の再燃を促進する過程に関わっていることが報告されている(Lubman et al., 2009)。また、社会的報酬において、親しい同僚や友人との肯定的な社会的交流は、線条体を含む脳内報酬系を活性化(Izuma et al., 2008)するが、薬物依存症患者では社会的引きこもりが生じ(McGregor et al., 2008)、動物実験であるが、依存性薬物による社会的行動障害によって、脳内報酬系の感受性が低下すると考えられている(Zernig and Pinheiro., 2015)。

先述のように大麻依存症患者では社会的報酬の処理に障害されていることから、Zimmermanら(2019)は、機能的磁気共鳴機能画像法(functional

magnetic resonance imaging, fMRI) を用いて、断薬中の大麻依存症患者の「ヒトに対する心地よさ」を測定中の線条体の神経活動について検討した。その結果、男性との交流よりも女性との交流に反応した対照者は、線条体の活性化が増加したのに対して、大麻依存症患者はこれとは逆の活性化パターンを示した(図5)。すなわち、大麻依存症患者では、線条体における社会的報酬の処理が鈍化(報酬系の低下)していることが示唆された。さらに、大麻使用者における線条体の活性低下は、より大きな活性変化と大麻への生涯曝露がより多いことと関連していた⁴⁾。

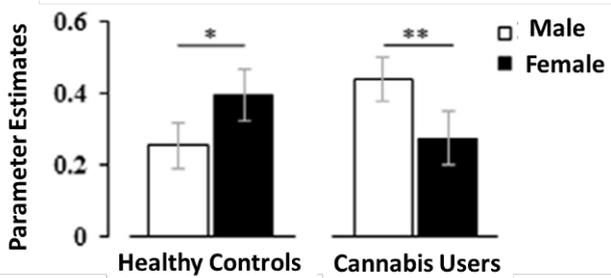


図5 大麻依存症患者における「ヒトに対する心地よさ」を測定中の線条体の神経活動(fMRI)⁴⁾

これらの知見は、大麻依存症において社会的報酬の処理障害と線条体における神経活動の鈍化と関連していることを示しており、このような変化が大麻依存症患者に認められている社会的交流の欠如(社会的引きこもり)の原因となっていることを示唆している。

5. 青年期の多量大麻使用に伴う晩年期における海馬の菲薄化と認知機能に及ぼす影響⁵⁾

若年期における大麻の多量摂取は、成人になってからの使用開始と比較して発達中の青年期の脳を選択的に脆弱化させる(Crews et al., 2007)。しかし、青年期の大麻の多量摂取が晩年期の脳構造や認知機能に及ぼす長期的影響は不明のままである。一方、海馬はCB1受容体を非常に多く発現しており(Burns et al., 2007, Carlson., 2002)、また、記憶障害及び認知症と関連する加齢に伴う変化の主要部位である(Farmer et al., 1995., Braak and Braak., 1996)。

5-1 大麻依存症患者の海馬領域における形態学的変容

Burggrenら(2018)は、若年期に大麻使用歴、特に多量摂取の経験がある高齢者(平均年齢=66.6歳+7.2歳)の海馬領域における形態学的な変化について報告している⁵⁾。

平均28.7年間断薬している大麻の多量摂取経験者[大麻使用群]と非使用者[大麻未使用群]について、海馬の厚さを計算技術(アンフォールディング

法)と組み合わせた高解像度磁気共鳴画像法を用いて検討している(図6)。その結果、大麻使用群の被験者では海馬領域のCA1、CA2、CA3及び歯状回において脳組織の菲薄化が認められ、全ての領域を平均した海馬全体においても菲薄化が認められた(図7)。これらのことから、成年期の大麻の慢性大量使用による海馬構造への菲薄化という悪影響は、晩年期まで維持されることが明らかとなった⁵⁾。

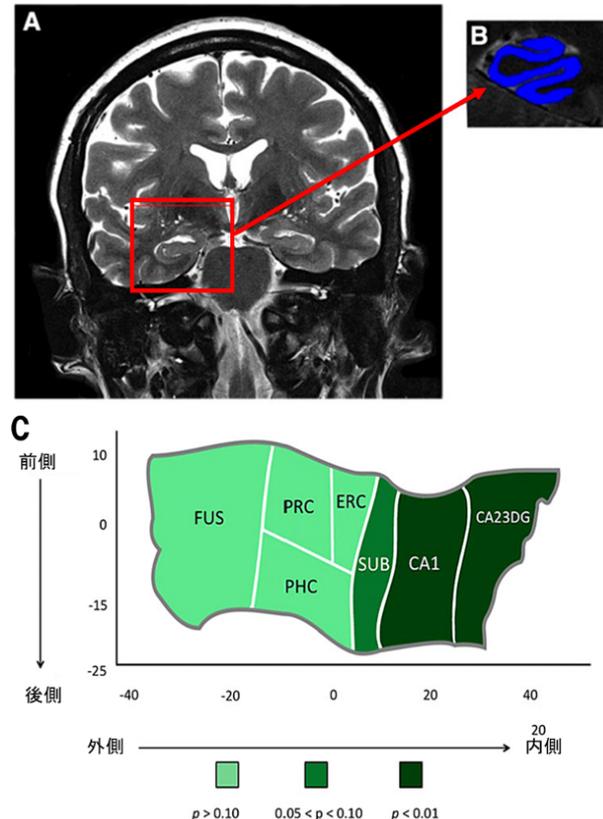
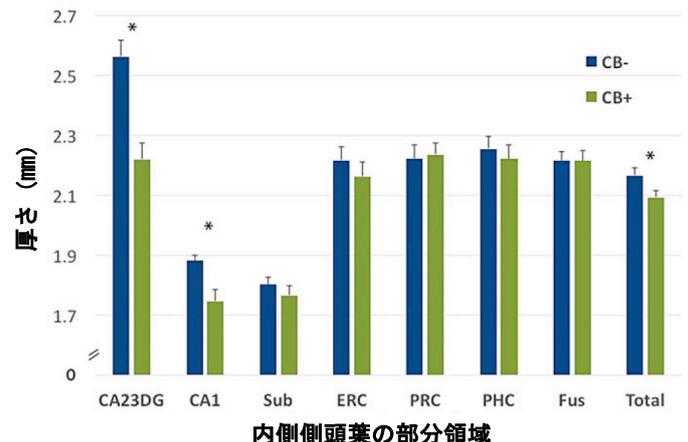


図6 高解像度画像処理された海馬の皮質厚と大麻使用の影響⁵⁾

- 海馬の高解像度画像処理、
- 固有海馬部分領域及び周囲の新皮質を取り囲んでいる内側側頭葉(MTL)内の灰白質の細長い一片(青色部分)を分離する。
- 皮質のアンフォールディング法を用いて海馬複合体の平らなマップを作成。領域は、海馬及び周囲の新皮質内の個々の部分領域における大麻使用と皮質厚との間の統計的関連性の強さに従って色分けされている。

CA23DG; アンモン角23及び歯状回、CA1; アンモン角1、SUB; 鈎状回、ERC; 嗅内皮質、PRC; 嗅周皮質、PHC; 海馬傍皮質、FUS; 紡錘状回



外側前頭前皮質 (DLPFC) の活性は増加した(Tervo-Clemmens et al., 2018)。

一方で Mouro ら(2019)は、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬であるイストラデフィリンが、慢性的な大麻使用者における記憶障害を回復させる事を報告している(Mouro et al., 2019)。また大麻曝露後に生じる海馬 CA1 領域のシナプス可塑性の低下も、イストラデフィリンが軽減する可能性を明らかにしている(Mouro et al., 2019)。

図 7 大麻使用群及び大麻未使用群における個々の部分領域の皮質厚⁵⁾

大麻使用群の被験者では、部分領域 CA1 [p=0.003] 及び CA23DG [p<0.0001] に皮質厚減少が認められ、すべての部分領域で平均した海馬も皮質厚が減少していた [p=0.006]。部分領域の厚さの群平均を標準誤差のバーと共に表示する。*p<0.05 脳部位の略語は図6に準ずる。

5-2 大麻依存症患者の神経心理学的変容

さらに Burggren ら(2018)は、神経心理学的指標として海馬機能と関連しているとされる記憶の符号化(長期的な記憶の検索)、遅延記憶、処理速度(文字読み取り速度)および実行機能(言語流暢性検査)について被験者を調査したところ、大麻使用群ではすべての神経心理学的指標で大麻未使用群より低かった⁵⁾。

大麻が海馬に及ぼす薬理作用の詳細な機序は完全には解明されていないが、大麻活性成分 THC に長期曝露されると、THC がニューロンに蓄積し(Monnet-Tschudi et al., 2008)、海馬の微細構造に神経毒性変化が生じることが動物試験で示されている(Landfield et al., 1998)。さらに、晩年期の加齢に伴う形態変化に対する感受性が高い脳領域である内側側頭葉は、加齢に伴う変化と同時に THC による影響を特に受けることが考えられる(Thomann et al., 2013)。この THC による影響に加えて、Burggren ら(2018)によって報告された被験者らは、数十年間において大麻をほとんど使用していないか、あるいは断薬中の乱用者である。このことから、青年期の大量曝露による大麻誘発性の形態学的変化は非常に長期にわたって海馬に関連する神経精神機能に対して悪影響を与える可能性がある⁵⁾。

6. 大麻の有害性(大麻使用障害)と有効性^{6), 7)}

6-1 慢性的な大麻使用と認知機能・記憶

認知機能に対する大麻の作用は、急性的使用と慢性的使用による作用で分けることができる。急性的使用ではエピソード記憶や注意力が障害され、衝動性が増すことが知られている(Cosker et al., 2018)。また、慢性的使用では、特に実行機能、記憶及び注意力に強い影響が認められ、頻度、量、使用期間と相関する(Mooney et al., 2018)。Nestoros ら(2017)の研究では、大麻のみを使用する重度の乱用者は、視覚性の記憶障害を有しているだけでなく、視覚-運動機能も障害を受けることが示唆されている(Nestoros et al., 2017)。実行機能は、成人期に比べ青年期での大麻の慢性的使用により強く障害を受ける(Gorey et al., 2019)。長期的に大麻を使用した成人では、大麻使用開始年齢が低いほど、空間作業記憶の課題を実施中の後頭頂葉 (PPC) の活性が低下し、また大麻の累積使用量が多いほど背

6-2 慢性的な大麻使用と精神症状

Nestoros ら(2017)は、慢性的な大麻使用者において、妄想や幻覚などの精神病症状と毛髪中の総カンナビノイド量の相関について検討している⁸⁾。

被験者を 35 歳以下と 35 歳以上の 2 つの主要な年齢群に分けて検討した。35 歳以上の被験者群では、毛髪から検出された総カンナビノイド濃度と 1 日使用量や、年間使用量×使用年数との間に有意な相関は認められなかった。しかし、35 歳以下の被験者群では、毛髪中の総カンナビノイド濃度と 1 日使用量、年間使用量×使用年数との間に有意な相関が示された(図 8A 及び 8B)。

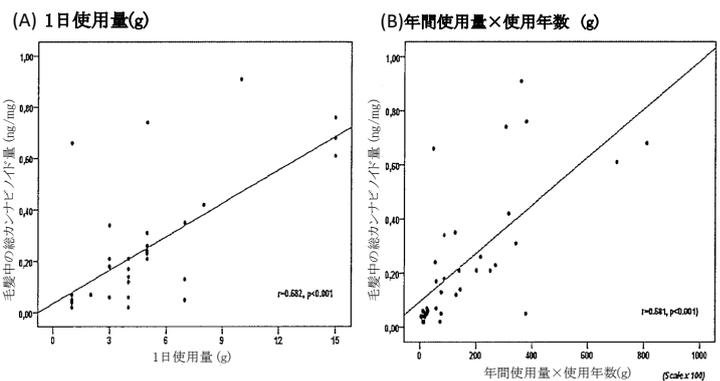


図 8 35 歳以下の大麻中毒者における、(A) 1 日使用量(g)、(B)年間使用量×使用年数(g)に対する毛髪中の総カンナビノイド量⁸⁾

また、35 歳以下の被験者群では、毛髪中の総カンナビノイド濃度と幻聴 (p=0.046)、幻視 (p=0.009)、関係妄想 (p=0.008)、被害妄想 (p=0.026) の症状の発現に有意な関連が認められた(表 2)。

表 2 大麻乱用者における毛髪中の総カンナビノイド量と精神病症状の相関⁸⁾

	毛髪中の総カンナビノイド量 (ng/mg)				p
	No		Yes		
	Mean	±SD	Mean	±SD	
35歳以下の乱用者					
幻聴	.19	.22	.39	.29	.046 *
幻視	.20	.23	.50	.25	.009 **
関係妄想	.13	.13	.35	.29	.008 **
被害妄想	.17	.18	.36	.31	.026 *
体感妄想	.24	.25	—	—	ND
記憶障害	.19	.22	.26	.26	.464
注意力	.25	.27	.24	.24	.853
意思決定	.24	.25	—	—	ND
抽象的思考	.25	.25	.24	.26	.872
器質性脳機能障害	.26	.36	.24	.24	.888

大麻を娯楽目的で使用する理由の1つは、視覚や聴覚の刺激を高めることが挙げられている。大麻は歴史的に、音楽と多く関連付けられている(Freeman et al., 2018)。Freemanらは、CBDを含む大麻、CBDを含まない大麻、またはプラセボを大麻常用者に曝露した。被験者の音楽に対する反応をfMRIで測定したところ、CBDを含まない大麻は、両側聴覚皮質、右海馬/海馬傍回及び右腹側線条体における音楽の反応性を低下させた(Freeman et al., 2018)。

7. 医療用大麻⁶⁾

近年、世界では複数の医療用大麻が開発・販売されている。ナビキシモルス (Sativex, GWファーマシューティカルズ、英国) ; アサ (*Cannabis sativa*) から直接単離したTHCとCBDを1:1で含有する口腔粘膜スプレー、ドロナビノールカプセル (Marinol, Banner Pharmacaps Inc., 米国)、ナビロン (Cesamet, Valeant Pharmaceuticals International, カナダ) ; THC経口液又は吸入液などがある(Turgeman and Bar-Sela., 2017)。

慢性疼痛の有病率は6%~10%と推定されているが、現在使用されている治療薬は効果・有害作用の面から十分とは言えず、新しい治療選択肢として医療用大麻の使用が検討されている(Mucke et al., 2018)。2017年のコクランレビューでは、慢性神経障害性疼痛について医療用大麻の有効性と有害作用を検討している。この中で、医療用大麻はプラセボと比較して、疼痛を緩和する有効性は一定程度認められている。しかしながら、精神障害を含む有害性も認められており、これらの有害作用が慢性疼痛の治療におけるベネフィットを上回る可能性がある⁷⁾と結論づけている(Mucke et al., 2018)。また、癌性疼痛に対するメタ解析においても、高用量のTHCは、疼痛軽減においてプラセボより有意に優れており、コデインと同等であることが示されている。しかし、高用量のTHCはオピオイドと同様に、鎮静を引き起こす(Turgeman and Bar-Sela., 2017)。また、オピオイド抵抗性の被験者を対象とした

THC/CBD配合剤(ナビキシモルス)を用いた試験では、低~中用量のナビキシモルスで鎮痛作用が認められたが、高用量のナビキシモルスは薬剤の忍容性が不良であった。特に、精神障害および消化管の副作用の発現が高かった。しかしながら、ナビキシモルス及びTHCは、オピオイド抵抗性疼痛を有する癌患者のオピオイド消費量に影響しないことも報告されている(Hauser et al., 2019)。医療用大麻の有用性の可否については、さまざまな意見が入り混じっており、統一的な見解は出されていない。今後、より妥当性の高い結果を得るために、より大規模な臨床試験の実施が必要とされている⁸⁾。

D. 結論

喫煙のハームリダクション・アプローチとして、また、現在喫煙者の巻きたばこから有害性の低いニコチン摂取への切り替えを支援するために電子ニコチン送達システム(ENDS)が2018年から導入された。大麻の娯楽的使用が合法化されている状況下で、青少年及び若年成人の大麻使用は、燃焼による煙を吸引する大麻喫煙から過熱に基づくエアロゾルを吸引するベイピングへと急速な広がりを見せている。

本研究では、近年、新たな問題点とされる①大麻ベイピング、また大麻依存患者の脳の機能変化と脳部位としての②海馬と線条体の神経活動変容との相関性、及び③最近の医療大麻の状況に焦点を当て追究・総括した。

これらの新たな知見は、大麻の乱用防止/予防的介入や医薬品開発に関する情報を提供し、今後の研究の方向性を示すものと期待される。同時に、大麻ベイピングによる呼吸器系/循環器系障害だけでなく、認知・感情・行動等の中枢神経系の機能障害に関わる研究調査も引き続き注意深く継続する事が望まれる。

E. 参考文献

主要論文

- 1) 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)
- 2) Stefaniak AB, LeBouf RF, Ranpara AC, Leonard SS. Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids used in electronic delivery systems. *Pharmacol Ther.* 224:107838. (2021)
- 3) Striley CW, Nutley SK. World vaping update. *Curr Opin Psychiatry.* 33(4):360-368. (2020)
- 4) Zimmermann K, Kendrick KM, Scheele D, Dau W et al. Altered striatal reward processing in abstinent dependent cannabis users: Social context matters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 29(3):356-364. (2019)
- 5) Burggren AC, Siddarth P, Mahmood Z, London ED et al. Subregional Hippocampal Thickness Abnormalities in Older Adults with a History of Heavy Cannabis Use. *Cannabis Cannabinoid Res.* 10;3(1):242-251. (2018)
- 6) Urits I, Charipova K, Gress K, Li N et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull.* 12;51(1):94-109. (2021)
- 7) Nestoros JN, Vakonaki E, Tzatzarakis MN, Alegakis A et al. Long lasting effects of chronic heavy cannabis abuse. *Am J Addict.* (4):335-342. (2017)
- 8) Hinckley J, Bhatia D, Ellingson J, Molinero K, Hopfer C. The impact of recreational cannabis

- legalization on youth: the Colorado experience. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 doi: 10.1007/s00787-022-01981-0. (2022)
- その他の論文
- Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, et al. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology*. 236(9):2713–24. (2019)
- Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 165:3–12. (1996)
- Buchanan ND, Grimmer JA, Tanwar V, Schwieterma N, et al. Cardiovascular risk of electronic cigarettes: a review of preclinical and clinical studies. *Cardiovasc Res*. 1;116(1):40-50. (2020)
- Burns HD, Van Laere K, Sanabria-Bohorquez S, et al. [18F] MK-9470, a positron emission tomography (PET) tracer for in vivo human PET brain imaging of the cannabinoid-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:9800–9805. (2007)
- Camara-Medeiros A, Diemert L, O'Connor S, Schwartz R, et al. Perceived addiction to vaping among youth and young adult regular vapers. *Tob Control*. 30(3):273-278. (2021)
- Carlson G, Wang Y, Alger BE. Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nat Neurosci*. 5:723–724. (2002)
- Carnevale J, Kagan R, Murphy P, Esrick J. A practical framework for regulating for-profit recreational marijuana in US States: lessons from Colorado and Washington. *Int J Drug Policy* 42:71-85. (2017)
- CDC; Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/> (2014)
- Chatterjee S, Tao JQ, Johncola A, Guo W, et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and pulmonary endothelial oxidative stress in nonsmoking, healthy young subjects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1;317(2):L155-L166. (2019)
- Cosker E, Schwitzer T, Ramoz N, Ligier F, et al. The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 82:95–106. (2018)
- Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. 86: 189–199. (2007)
- Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, et al. Education and change in cognitive function. The Epidemiologic Catchment Area Study. *Ann Epidemiol*. 5:1–7. (1995)
- Fataar F, Hammond D. The prevalence of vaping and smoking as modes of delivery for nicotine and cannabis among youth in Canada, England and the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 16(21):4111. (2019)
- Freeman TP, Pope RA, Wall MB, Bisby JA. Et al. Cannabis Dampens the Effects of Music in Brain Regions Sensitive to Reward and Emotion. *Int J Neuropsychopharmacol*. 21(1):21–32. (2018)
- Gorey C, Kuhns L, Smaragdi E, Kroon E, Cousijn J. Age-related differences in the impact of cannabis use on the brain and cognition: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 269:37–58. (2019)
- Hammond D, Wadsworth E, Reid JL, Burkhalter R. Prevalence and modes of cannabis use among youth in Canada, England, and the US, 2017 to 2019. *Drug Alcohol Depend*. 219:108505. (2021)
- Hauser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabisbased medicines for cancer pain: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Der Schmerz*. 3(5):424–436. (2019)
- Hickenlooper G. Experimenting with pot: the state of Colorado's legalization of marijuana. *Milbank Q* 92(2):243-249. (2014)
- HIDTA (Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area). *The legalization of marijuana in Colorado: the impact*. The Rocky Mountain HIDTA Training and Information Center Denver, Denver. (2020)
- Izuma K, Saito DN, Sadoto N. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 58, 284–294 . (2008)
- Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Tentative evidence for striatal hyperactivity in adolescent cannabis using boys: a cross-sectional multicenter fMRI study. *J. Psychoact. Drugs* 45, 156–167 . (2013)
- Koob GF. The dark side of emotion: the addiction perspective. *Eur. J. Pharmacol*. 753, 73–87 . (2015)
- Kowitz SD, Osman A, Meernik C4, Zarkin GA, et al. Vaping cannabis among adolescents: prevalence and associations with tobacco use from a cross-sectional study in the USA. *BMJ Open*. 13;9(6):e028535. (2019)

- Landfield PW, Cadwallader LB, Vinsant S. Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res.* 443:47–62. (1998)
- Landman ST, Dhaliwal I, Mackenzie CA, Martinu T, et al. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ.* 2;191(48):E1321-E1331. (2019)
- Lim CC, Sun T, Leung J, Chung JY, et al. Prevalence of adolescent cannabis vaping: a systematic review and meta-analysis of US and Canadian studies. *JAMA pediatrics.* 1;176(1):42-51. (2021)
- Lubman DI, Yücel M, Kettle JW, Scaffidi A, Mackenzie T, et al. Responsiveness to drug cues and natural rewards in opiate addiction: associations with later heroin use. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 205–212 . (2009)
- Martz ME, Trucco EM, Cope LM, Hardee JE, et al. Association of marijuana use with blunted nucleus accumbens response to reward anticipation. *JAMA Psychiatry* 73, 838–844 . (2016)
- McGregor IS, Callaghan PD, Hunt GE. From ultrasocial to antisocial: a role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of drug use? *Br. J. Pharmacol.* 154, 358–368 . (2008)
- Monnet-Tschudi F, Hazekamp A, Perret N, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol accumulation, metabolism and cell-type-specific adverse effects in aggregating brain cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 228:8–16. (2008)
- Mooney LJ, Zhu Y, Yoo C, Valdez J, Moino K, Liao J, Hser Y. Reduction in cannabis use and functional status in physical health, mental health, and cognition. *J Neuroimmune Pharmacol.* 13:479–487. (2018)
- Mouro FM, Köfalvi A, André LA, Baqi Y, Müller CE, Ribeiro JA, Sebastião AM. Memory deficits induced by chronic cannabinoid exposure are prevented by adenosine A2AR receptor antagonism. *Neuropharmacology.* 155:10–21. (2019)
- Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):1–92. (2018)
- Nestoros JN, Vakonaki E, Tzatzarakis MN, Alegakis A, Skondras MD, Tsatsakis AM. Long Lasting Effects of Chronic Heavy Cannabis Abuse. *Am J Addict.* 26:335–342. (2017)
- Patrick ME, Miech RA, Kloska DD, Wagner AC, Johnston LD. Trends in marijuana vaping and edible consumption from 2015 to 2018 among adolescents in the US. *JAMA Pediatr.* 174(9):900–2. (2020)
- Schulenberg JE, Patrick ME, Johnston LD, O'Malley PM, et al. Monitoring the future national survey results on drug use, 1975–2020: Volume II, college students and adults ages 19–60. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan. (2021)
- Seaman EL, Stanton CA, Edwards KC, Halenar MJ. Use of tobacco products/devices for marijuana consumption and association with substance use problems among U.S. young adults (2015–2016). *Addict Behav.* 102:106133. (2020)
- Sidani JE, Colditz JB, Barrett EL, Shensa A, et al. I wake up and hit the JUUL: Analyzing Twitter for JUUL nicotine effects and dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1;204:107500. (2019)
- Smith DM, Miller C, O'Connor RJ, Kozlowski LT, et al. Modes of delivery in concurrent nicotine and cannabis use (“co-use”) among youth: findings from the International Tobacco Control (ITC) survey. *Subst Abuse.* 42(3):339-347. (2021)
- Tervo-Clemmens B, Simmonds D, Calabro F, Day NL, Richardson GA, Luna B. Adolescent cannabis use and brain systems supporting adult working memory encoding, maintenance, and retrieval. *Neuroimage.* 169:496–509. (2018)
- Thomann PA, Wustenberg T, Nolte HM, et al. Hippocampal and entorhinal cortex volume decline in cognitively intact elderly. *Psychiatry Res.* 211:31–36. (2013)
- Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis use in palliative oncology: A review of the evidence for popular indications. *Isr Med Assoc J.* 19:85–88. (2017)
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 52, 321–336 . (2012)
- Wang G, Roosevelt G, Heard K. Pediatric marijuana exposures in a medical marijuana state. *JAMA Pediatr* 167(7):630-633. (2013)
- Wang G, Le LM, Deakyns S, Bronstein A, Bajaj L, Roosevelt G. Unintentional pediatric exposures to marijuana in Colorado, 2009–2015. *JAMA Pediatr* 170(9):160971. (2016)
- Wilson J, Freeman T, Mackie C. Effects of increasing cannabis potency on adolescent health. *Lancet Child Adolesc Health* 3(2):121–128. (2019)
- Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *Proc Natl Acad Sci USA.* 24;117(12):6349-6355. (2020)
- Zernig G, Pinheiro BS. Dyadic social interaction inhibits cocaine-conditioned place preference

and the associated activation of the accumbens
corridor. *Behav. Pharmacol.* 26, 580–594 .
(2015)

F. 研究発表

1) 学会発表(2022年度)

福森 良、中島良佐、上尾海南、山口 拓. 14. 拘束
ストレスによる不安様行動と脳内カンナビノイド
の量的変化. 生体機能と創薬シンポジウム 2022

(静岡)

福森 良、右田春萌、太田賢作、山口 拓. メタン
フェタミン反復投与後の退薬時に発現する行動異
常とエンドカンナビノイドの脳内変化. 第 75 回
日本薬理学会西南部会 (高知)

福森 良、中島良佐、上尾海南、山口 拓. 内因性カ
ンナビノイド分解酵素阻害薬による拘束ストレス
後の不安様行動に対する抗不安作用.

BPCNP4 学会合同年会 2022 (東京)