厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究年度終了報告書

カンナビノイド医薬品とカンナビノイド製品の薬事監視 24CA2012

神経疾患に対するカンナビノイドを用いた臨床研究の文献調査

研究分担者：山野　嘉久　聖マリアンナ医科大学脳神経内科学　教授
研究協力者：旭 雄士　金沢脳神経外科病院 脳神経外科

研究要旨

【はじめに】カンナビノイドは、大麻から抽出される化合物で、CB1・2 受容体等を介した神経伝達物質の放出調節や神経細胞の興奮性低下などの作用機序があり、さまざまな疾患に対する臨床研究が報告されている。海外では神経疾患に対する研究が報告されているが、現在のところ、日本では保険適応にはなっていない。今回、カンナビノイドの神経疾患に対する日本での適応の可能性を検討するため、文献的調査を行った。

【方法】PubMed より神経疾患に対するカンナビノイドによる臨床効果を示した論文について、症例報告以外のものについて調査をした。

【結果】難治性てんかん、トゥレット症候群、多発性硬化症、パーキンソン病、ジストニア、ハンチントン病、アルツハイマー型認知症、筋萎縮性側索硬化症、慢性疼痛、自閉症スペクトラム症、片頭痛に対するカンナビノイドの臨床報告が確認された。特に、難治性てんかん、トゥレット症候群におけるチックの重症度と前駆衝動の軽減、多発性硬化症における痙縮の改善でエビデンスレベルの高い報告がみられた。難治性てんかんに対して Cannabidiol（Epidiolex®)が米国 FDA で承認されており、日本で治験が開始されている。また、Nabiximols（Sativex®）は、多発性硬化症に対する痙縮に対して 20 か国以上で承認・承認されている。また、筋緊張を伴う複数の疾患（痙縮・ジストニア等）に対し有効性を示した報告がみられた。

【考察/結語】カンナビノイドが難治性てんかん、トゥレット症候群に対するチック、痙縮を伴う疾患に対して有効である可能性が確認された。日本で治験中の Cannabidiol 以外に、海外で承認されている Nabiximols の導入を検討すべきと考えられた。エビデンスレベルの高い研究は限られており、今後さまざまな疾患においてさらなる大規模な臨床試験結果が必要と思われた。

A. 研究目的

カンナビノイドは大麻から抽出される化合物群であり、主な成分としてカンナビジオール（CBD）やテトラヒドロカンナビノール(THC)などが知られている。人体には内因性カンナビノイドシステム（エンドカンナビノイドシステム）が存在し、CB1 および CB2 受容体などを介して様々な生理的機能を調節している。近年、カンナビノイドの神経調節作用が、運動障害の症状改善に寄与する可能性が示唆されており、神経疾患の治療への応用が注目されている。しかし、現在のところ、日本で保険適応にはなっているものはない。本調査では、日本での適応の可能性を検討するため、神経疾患に対するカンナビノイドを用いた臨床研究について文献的調査を行った。

B. 方法

PubMed より神経疾患に対するカンナビノイドによる臨床効果を示した論文について、症例報告以外のものを調査した。

C. 研究結果

難治性てんかん：CBD 製剤（Epidiolex®）は Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群に対して米国 FDA の承認を得ており、日本国内でも治験が進行中である。発作頻度の有意な減少が報告されており、小児例での使用実績もある[1-3]。

トゥレット症候群：9 つの論文と 3 つのメタアナリシスをシステマティックレビューをした報告によると、YGTSS-TS・PUTS スコアの改善がみられた。特に、チックの重症度と前駆衝動の軽減に有望な結果を示した[4]。

多発性硬化症：痙縮に対する 6 論文のシステマティックレビューで有効性が示された[4]。特に、Nabiximols（Sative®、THC＋CBD、口腔粘膜スプレー）は、中等度から重度の痙縮治療に対して 20 か国以上で承認されている。また、神経因性膀胱機能障害への効果や神経保護効果も報告されている[5, 6]。

パーキンソン病：運動症状改善を主目的としたランダム化比較試験（RCT）では明確な改善は見られなかった[7]。しかし、レボドパ誘発性ジスキネジア（LID）に関する RCT では、ナビロンの使用で LID スコアの改善を示した研究があるが[8]、効果がなかったいう報告も複数みられたため[7, 9]、効果は証明されていない。不安・睡眠障害に対しては、ナビロンが有効との報告がみられた[10]。

ジストニア：一次性ジストニア[11]や頸部ジストニア[12]では効果がなかったとの報告があるが、眼瞼けいれんに対する医療用大麻油の効果が示唆された[13]。また、喉頭ジストニアと声帯振戦に対してカンナビノイドの使用で症状改善の報告がある[14]。

ハンチントン病：舞踏病様の運動症状に対しては CBD、ナビロン、Sativex®ともに無効との報告があるが、神経精神症状の改善が報告されている[15]。また、早期発症型 HD 患者で Sativex®治療開始後にジストニア症状が著明に改善した報告がある[16]。

アルツハイマー型認知症：RCT 等の大規模な報告はないものの、ナビロン・ドロナビノール（合成カンナビノイド、THC に近い構造）で行動症状（興奮や不安）の緩和に有効との予備的研究がある[17]。

筋萎縮性側索硬化症：Sativex®で痙縮の軽減が報告されている[18]。

慢性疼痛：神経障害性疼痛に対するTHC/CBD 併用療法において、メタ解析により疼痛軽減効果が示唆されているが、精神作用や依存性リスクについての慎重な評価が求められている[19]。

自閉スペクトラム症（ASD）：CBD による自傷行為、情緒不安定性、不安の軽減を報告した予備的研究があるが、対象例数が少なく RCT による検証が必要である[20]。

片頭痛：CBD および THC を含む製剤による片頭痛発作の頻度軽減効果を報告する小規模 RCT が存在するが、効果は一貫しておらずエビデンスとしては限定的である[21]。

D. 考察

カンナビノイドの作用機序として、脳内の CB1 受容体が神経伝達物質の放出調節に関与しており、Gi/Go および β アレスチンシグナル伝達経路を刺激することで、アデニルシクラーゼの阻害、G タンパク質ゲート内向き整流器 K+（GIRK）チャネルの活性化などを引き起こすことが知られている[22]。これらの作用により、シナプスでの神経伝達物質の放出が抑制され、神経細胞の興奮性が低下することが報告されている。このようなカンナビノイドの神経調節作用が、運動障害の症状改善に寄与する可能性が示唆されている。また、THC を含む製剤の多くは依然として大麻取締法の規制下にあるため、CBD 製剤や Nabiximols などの特定製剤の導入を含めた薬事的議論が必要である。

カンナビノイド製剤に関連する副作用として、THC では眠気、認知機能低下、精神症状の悪化、血圧低下などが報告されており、CBD でも食欲低下、眠気、肝酵素の上昇などがある。特に高齢者や精神疾患を合併する患者では慎重な使用が求められる。

日本においては、THC を含有する製剤は大麻取締法により輸入・処方が禁止されており、CBD 製剤であっても原材料や製造工程に厳格な規制が存在する。治験実施および薬事承認のハードルは高く、法制度整備と臨床研究体制の充実が不可欠である。

E. 結論

本調査により、神経疾患に対するカンナビノイドの臨床報告を複数の疾患で確認した。難治性てんかんに対して Cannabidiol が米国 FDA で承認されており、日本で治験が開始されている。特に、THC･CBD･Nabiximols の報告例が多く、トゥレット症候群、筋緊張を伴う疾患（痙縮・ジストニア）に効果がある可能性が示唆された。その他の疾患についてはエビデンスレベルが高い論文がなく、今後のさらなる臨床研究報告に期待がされる。日本への導入については、治験中である Cannabidiol 以外では、海外で承認されている Nabiximols を検討すべきであると考えられた。

文献

1) Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al.: Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 391: 1085-1096, 2018
2) 太組一朗（研究代表者）：厚生労働科学研究費補助金 難治性てんかんに対するカンナビノイド医薬品に関する研究報告書. 厚生労働科学研究成果データベース, 2021
3) Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al.: Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med 378: 1888-1897, 2018
4) Lakhan SE, Rowland M: Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. BMC Neurol 9: 59, 2009
5) Maniscalco GT, Aponte R, Bruzzese D, et al.: THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. Neurol Sci 39: 97-102, 2018
6) Gado F, Digiacomo M, Macchia M, Bertini S, Manera C: Traditional Uses of Cannabinoids and New Perspectives in the Treatment of Multiple Sclerosis. Medicines (Basel) 5, 2018
7) Chagas MH, Zuardi AW, Tumas V, et al.: Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. J Psychopharmacol 28: 1088-1098, 2014
8) Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brotchie JM: Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. Neurology 57: 2108-2111, 2001
9) Carroll CB, Bain PG, Teare L, et al.: Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. Neurology 63: 1245-1250, 2004
10) Peball M, Krismer F, Knaus HG, et al.: Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. Ann Neurol 88: 712-722, 2020
11) Fox SH, Kellett M, Moore AP, Crossman AR, Brotchie JM: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. Mov Disord 17: 145-149, 2002
12) Koppel BS: Cannabis in the Treatment of Dystonia, Dyskinesias, and Tics. Neurotherapeutics 12: 788-792, 2015
13) Zloto O, Weisman A, Avisar I, et al.: Medical cannabis oil for benign essential blepharospasm: a prospective, randomized controlled pilot study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 260: 1707-1712, 2022
14) Millman N, van der Woerd B, Sund LT, Johns M: Cannabinoid Use in the Treatment of Laryngeal Dystonia and Vocal Tremor: A Pilot Investigation. J Voice, 2023
15) Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H: A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. Mov Disord 24: 2254-2259, 2009
16) Saft C, von Hein SM, Lücke T, et al.: Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. J Huntingtons Dis 7: 167-173, 2018
17) Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ: Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 12: 913-919, 1997
18) Riva N, Mora G, Sorarù G, et al.: Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 18: 155-164, 2019
19) Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W: Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 3: CD012182, 2018
20) Barchel D, Stolar O, De-Haan T, et al.: Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. Front Pharmacol 9: 1521, 2018
21) Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM: Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. Pharmacotherapy 36: 505-510, 2016
22) Elphick MR, Egertová M: The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 356: 381-408, 2001