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

難治性脈管奇形に対するカンナビノイドの慢性疼痛関与につい て

研究分担者：秋田定伯　たまき青空病院　形成外科　部長

研究要旨　難治性脈管奇形に対するカンナビノイドの慢性疼痛関与について

令和 2 年度に報告した 2199 例の定点解析データでは四肢体幹の筋骨腱に達する静脈奇形の疼痛発生率は 79%、四肢体幹/皮膚皮下までの病変では 43%、頭頸部/筋骨腱では 28%、頭頸部/皮膚皮下では 11%であり有意に quality of life の低下がみられていた。カンナビノイドの脈管奇形に随伴する慢性疼痛への有効性について、PubMed を用いて文献検索検討した。スタージ・ウェーバー症候群（SWS）は GNAQ 遺伝子の R183Q 体細胞モザイク変異に起因する、稀な先天性神経皮膚症候群である。SWS のリスクを有する児では、出生時より毛細血管奇形であるポートワイン母斑を認めることが多く本症の主な診断的特徴は、脳軟膜における増強効果であり、異常血管の存在を示唆する。この血管異常は静脈還流障害および局所脳灌流の低下をもたらし、さらにてんかん発作により悪化することで、脳卒中様エピソード、片麻痺、視野欠損、内分泌異常、行動障害、知的障害などの多様な神経学的合併症を引き起こす。カンナビジオール（cannabidiol：CBD）は、その抗てんかん作用、抗炎症作用、神経保護作用に基づき、難治性てんかんを伴う SWS 症例に対する治療薬として注目されている。近年の研究により、血管内皮細胞における遺伝子変異が、下流シグナル経路の過剰な活性化および血液脳関門（BBB）の機能障害を引き起こすことが明らかになりつつある。またスタージ・ウェーバー症候群による脳病変と治療抵抗性てんかんを有する 5 例を対象に登録した。運動発作の頻度、生活の質（QOL）、有害事象について、導入前 8 週、維持量投与開始後 8 週目（14 週目）、および最新の診察時に評価を行った。4 例は 14 週目までのデータを提供し、そのうち 1 例は効果が認められなかったため一時的に中止したが、他の効果が見られたことから低用量で再登録された。2 例が 14 週目に、3 例が両側性脳病変を有する状態で、最新の診察時に発作頻度が 50%以上減少し、生活の質の改善を報告、CBD 投与開始後 63～80 週にわたり治療を継続していた。カンナビノイドの脈管奇形疾患に随伴する慢性疼痛の機序、病態は明確ではないものの、スタージ・ウェーバー症候群血管床への受容体を関した関与が示唆され、今後の研究が必要である。

A.研究目的

難治性脈管奇形、なかでも静脈奇形の主な症状は、腫脹　疼痛　感染潰瘍出血などである。特に疼痛は慢性である事が多く、通学や就労など日常生活のQOLを著しく下げてしまう。現在国内で難治てんかん3疾患対象の治験実施されており、令和5年12月6日成立の大麻取締法一部改正から、大麻草から製造された医薬品を麻薬及び向精神薬取締法にて規定される麻薬として、モルヒネ等の医療麻薬と同様に国内での施用の開発への端緒となったことから、難治性脈管奇形（静脈奇形など）に対するカンナビノイド医薬品の脈管奇形または脈管に対する慢性疼痛への関与について文献検索、検討する。

B.研究方法

PubMed検索にて、

1. ”vascular malformation”and “chronic pain”and “cannabinoid”

及び

2. “vasculae” and chronic pain” and “cannabinoid”で検索し文献検討した

調査対象

PubMed (NLM)にて2025年4月13日から遡及的に検索した

C.研究結果

2. ”vascular malformation”and “chronic pain”and “cannabinoid”では検索報告は診られなかったため、”vascular Malformation” and cannabinoid”で検索し、5報告あった

1.Joslyn, Truver (1) スタージ・ウェーバー症候群(Sturge-Weber syndrome:SWS)は、GNAQ遺伝子のR183Q体細胞モザイク変異に起因する、稀な先天性神経皮膚症候群である。SWSのリスクを有する児では、出生時より毛細血管奇形であるポートワイン母斑を認めることが多い。

本症の主な診断的特徴は、脳軟膜における増強効果であり、異常血管の存在を示唆する。この血管異常は静脈還流障害および局所脳灌流の低下をもたらし、さらにてんかん発作により悪化することで、脳卒中様エピソード、片麻痺、視野欠損、内分泌異常、行動障害、知的障害などの多様な神経学的合併症を引き起こす。

これらの病態に対する治療としては、抗てんかん薬に加え、低用量アスピリンの併用が一般的な治療戦略として採用されている。

近年の研究により、血管内皮細胞における遺伝子変異が、下流シグナル経路の過剰な活性化および血液脳関門(BBB)の機能障害を引き起こすことが明らかになりつつある。

カンナビジオール（cannabidiol：CBD）は、その抗てんかん作用、抗炎症作用、神経保護作用に基づき、難治性てんかんを伴うSWS症例に対する治療薬として注目されている。予備的研究では、CBDがSWS患者における認知機能障害の改善、情動の安定化、生活の質（QOL）の向上に寄与する可能性が示唆されている。

さらに、最近の前臨床研究においては、SWSとCBDに共通する分子経路の存在が示されており、CBDがSWSにおける中枢神経障害に対して特異的かつ有効な治療選択肢となり得る可能性がある。

本総説では、SWS患者に対するCBDのてんかんおよび神経認知障害の予防・治療効果に関する初期エビデンスの概説とともに、関与する分子メカニズムの可能性について考察し、今後の臨床応用を見据えたトランスレーショナルリサーチの方向性を示した

Kaplan, Offermann (2) スタージ・ウェーバー症候群（Sturge-Weber syndrome）は、軟膜血管奇形、薬剤抵抗性てんかん、脳卒中、および認知機能障害を引き起こす疾患である。カンナビジオール（CBD）は、精神作用を持たないカンナビノイドであり、前臨床モデルにおいて、抗けいれん作用、抗酸化作用、神経保護作用を有する可能性が示されている。

スタージ・ウェーバー症候群による脳病変と治療抵抗性てんかんを有する5例を対象に登録した。運動発作の頻度、生活の質（QOL）、有害事象について、導入前8週、維持量投与開始後8週目（14週目）、および最新の診察時に評価を行った。

4例は14週目までのデータを提供し、そのうち1例は効果が認められなかったため一時的に中止したが、他の効果が見られたことから低用量で再登録された。2例が14週目に、3例が両側性脳病変を有する状態で、最新の診察時に発作頻度が50%以上減少し、生活の質の改善を報告、CBD投与開始後63～80週にわたり治療を継続していた。3例に軽度の副作用がみられたが、いずれもCBDに関連する可能性があると考えられた。

本研究は、CBDがてんかん管理の補助療法として良好な忍容性を示す可能性を示唆しており、スタージ・ウェーバー症候群患者におけるCBDのさらなる検討を支持する初期的なデータを提供するものである。

Bondarenko (3) カンナビノイドおよびその合成類縁体は、心血管系の変数を含む広範な生理機能に影響を及ぼす。

直接的な証拠は未だ得られていないものの、カンナビノイドによって誘導される多様な血管

床の弛緩には、エンドセリウム細胞上に存在するとされる、CB1 および CB2 以外の Gi/o タンパク質共役型受容体、いわゆる**内因性カンナビノイド受容体（endothelial cannabinoid receptor：eCB 受容体）*が関与していると考えられている。
eCB 受容体の存在に関するエビデンスの多くは、血管弛緩に関する研究から得られており、これらの研究ではしばしば、GPCR（G タンパク質共役型受容体）経路を示唆する指標として百日咳毒素（pertussis toxin）が使用され、薬理学的手法も eCB 受容体を介した血管弛緩を示す根拠として広く用いられている。
しかしながら、推定される eCB 受容体のアゴニストおよびアンタゴニストが GPCR 非依存性の標的にも作用することが示唆されており、血管弛緩研究の結果についてはさらなる検証~~と~~が求められている。

2. Whiting, Wolff（4）カンナビスおよびカンナビノイド製剤は、疾患の治療や症状の緩和を目的として広く使用されているが、特定の適応症に対する有効性は明確ではない。
目的（Objective）：
カンナビノイドの**有益性および有害事象（AEs）**に関する系統的レビューを実施すること。
データソース（Data Sources）：
28 のデータベースを、設立当初から 2015 年 4 月まで対象とした。
研究選定（Study Selection）：
以下の適応症に対するカンナビノイドの無作為化臨床試験を対象とした：化学療法に伴う悪心・嘔吐、HIV/AIDS における食欲刺激、慢性疼痛、多発性硬化症または対麻痺に伴う痙縮、うつ病、不安障害、睡眠障害、精神病、緑内障、トゥレット症候群。
データ抽出と統合（Data Extraction and Synthesis）：
研究の質は Cochrane バイアスリスク評価ツールを用いて評価し、すべてのレビュー工程は 2 名の査読者により独立して実施。可能な限りランダム効果メタアナリシスを用いてデータを統合した。
主なアウトカム（Main Outcomes and Measures）：
患者に関連した疾患特異的アウトカム、日常生活動作、QOL（生活の質）、全体的改善印象、有害事象（AEs）など。
結果（Results）：
合計 79 件の試験（被験者数 6,462 人）が対象となり、そのうち 4 件はバイアスリスクが低いと評価された。
大多数の試験でカンナビノイドによる症状の改善が示されたが、すべての試験において統計的有意性が認められたわけではなかった。
プラセボと比較して、カンナビノイドは以下の点で有意な関連を示した：
- 完全な悪心・嘔吐反応を示した患者の割合の増加（47% 対 20%；オッズ比［OR］3.82、95% 信頼区間［CI］1.55-9.42；3 件の試験）
- 疼痛の軽減（37% 対 31%；OR 1.41、95% CI 0.99-2.00；8 件）
- 数値評価スケールによる痛みのスコアの減少（0-10 点スケール；加重平均差［WMD］−0.46、95% CI −0.80 ～ −0.11；6 件）
- Ashworth 痙縮スケールのスコアの減少（WMD −0.36、95% CI −0.69 ～ −0.05；7 件）

一方で、カンナビノイド使用による短期的な有害事象のリスク上昇が認められ、重篤な有害事象を含むこともあった。
よく報告された副作用には、めまい、口渇、悪心、倦怠感、傾眠、多幸感、嘔吐、見当識障害、眠気、錯乱、平衡感覚の喪失、幻覚などがあった。
結論と臨床的意義（Conclusions and Relevance）：
カンナビノイドの慢性疼痛および痙縮に対する治療効果に関しては中等度の質のエビデンスが確認された。
一方で、化学療法に伴う悪心・嘔吐、HIV 感染における体重増加、睡眠障害、トゥレット症候群に対する効果については、低質のエビデンスにとどまっている。
カンナビノイドは短期的な有害事象のリスク上昇と関連していることが示唆される。

1.Joslyn KE, Truver NF, Comi AM. A Review of Sturge-Weber Syndrome Brain Involvement, Cannabidiol Treatment and Molecular Pathways. Molecules. 2024;29(22). Epub 20241108. doi: 10.3390/molecules29225279. PubMed PMID: 39598668; PubMed Central PMCID: PMCPMC11596899.
2.Kaplan EH, Offermann EA, Sievers JW, Comi AM. Cannabidiol Treatment for Refractory Seizures in Sturge-Weber Syndrome. Pediatr Neurol. 2017;71:18-23 e2. Epub 20170222. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.009. PubMed PMID: 28454984.
3.Bondarenko AI. Endothelial atypical cannabinoid receptor: do we have enough evidence? Br J Pharmacol. 2014;171(24):5573-88. doi: 10.1111/bph.12866. PubMed PMID: 25073723; PubMed Central PMCID: PMCPMC4290703.
4.Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015;313(24):2456-73. doi:

10.1001/jama.2015.6358. PubMed PMID: 26103030.

D. 考察

カンナビノイドの脈管奇形（vascular malformation）に随伴・関連する慢性疼痛（chronic pain)に関しての直接的研究として、毛細血管奇形(Capillary malformation)を呈するスタージ・ウェーバー症候群（指定難病 157）が挙げられ、GNAQ 遺伝子の R183Q 体細胞モザイク変異に起因する。診断的特徴として、脳軟膜における増強効果であり、異常血管の存在を示唆する。この血管異常は静脈還流障害および局所脳灌流の低下をもたらし、さらにてんかん発作により悪化することで、脳卒中様エピソード、片麻痺、視野欠損、内分泌異常、行動障害、知的障害などの多様な神経学的合併症を引き起こすとされている。近年の研究により、血管内皮細胞における遺伝子変異が、下流シグナル経路の過剰な活性化および血液脳関門(BBB)の機能障害を引き起こすことが明らかになりつつある。カンナビジオール（cannabidiol：CBD）は、その抗てんかん作用、抗炎症作用、神経保護作用に基づき、難治性てんかんを伴う SWS 症例に対する治療薬として注目されている。予備的研究では、CBD が SWS 患者における認知機能障害の改善、情動の安定化、生活の質（QOL）の向上に寄与する可能性が示唆されている。
さらに、最近の前臨床研究においては、SWS と CBD に共通する分子経路の存在が示されており、CBD が SWS における中枢神経障害に対して特異的かつ有効な治療選択肢となり得る可能性がある。

スタージ・ウェーバー症候群による脳病変と治療抵抗性てんかんを有する 5 例を対象に登録した治験例では、運動発作の頻度、生活の質（QOL)、有害事象について、導入前 8 週、維持量投与開始後 8 週目（14 週目)、および最新の診察時に評価を行うと、4 例は 14 週目までのデータを提供し、そのうち 1 例は効果が認められなかったため一時的に中止したが、他の効果が見られたことから低用量で再登録された。2 例が 14 週目に、3 例が両側性脳病変を有する状態で、最新の診察時に発作頻度が 50%以上減少し、生活の質の改善を報告、CBD 投与開始後 63～80 週にわたり治療を継続していた。3 例に軽度の副作用がみられたが、いずれも CBD に関連する可能性があると考えられたものの有効性を示唆しているため、CBD がてんかん管理の補助療法として良好な忍容性を示す可能性を示唆しており、スタージ・ウェーバー症候群患者における CBD のさらなる検討を支持する初期的なデータを提供するものである。毛細血管奇形との直接的関連については検討されていない。

カンナビノイドの血管への関与については直接的な証拠は未だ得られていないものの、カンナビノイドによって誘導される多様な血管床の弛緩には、エンドセリウム細胞上に存在するとされる、CB1 および CB2 以外の Gi/o タンパク質共役型受容体、いわゆる**内因性カンナビノイド受容体（endothelial cannabinoid receptor：eCB 受容体）*が関与していると考えられている。eCB 受容体の存在に関するエビデンスの多くは、血管弛緩に関する研究から得られており、これらの研究ではしばしば、GPCR（G タンパク質共役型受容体）経路を示唆している。

また 2015 年までの review では、カンナビノイドの慢性疼痛および痙縮に対する治療効果に関しては中等度の質のエビデンスが確認されている。

以上によりカンナビノイドの脈管奇形に随伴する慢性疼痛への直接的有効性は文献検索丈、スタージ・ウェーバー症候群に対してであり、毛細血管奇形が主体であることや、脳、脳軟膜に関連するてんかんへの効果が記載されるが、詳細は血管への作用については解明されておらず、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など混合型脈管奇形の血管及び疾患に対する検討が必要と推察された。

E. 結論

カンナビノイドの脈管奇形疾患に随伴する慢性疼痛の機序、病態は明確ではないものの、スタージ・ウェーバー症候群血管床への受容体を関した関与が示唆され、今後の研究が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiske Smart, MR. Gary Sibbald, Laurie Goodman, Elizabeth A. Ayello, PhD, Reneeka Jaimangal, John H. Gregory, Erin Rajhathy, Sadanori, Akita, Afsaneh Alavi, Helen Arputhanathan, Febe Bruwer, Jeremy Caul, Beverley Chan, Belen Dofitas, Jassin Hamed, Catherine Harley, Jolene Heil, Mary Hill, Devon Jahnke, Dale Kalina, Chaitanya Kodange, Bharat Kotru, Laura Lee Kozody, Stephan Landis, Kimberley LeBlanc, Mary MacDonald, Tobi Mark, Carlos Martin, Diete

r Mayer, MD, Christine Murphy, Harikrishna Nair, Cesar Orellana, Brian Orstrow, Douglas Queen, Patrick Rainville, Ranjani Somayaji, Michael Stacey, Gulnaz Tariq, Gregory Weir, Catharine Whiteside, Helen Yifter, and Ramesh Zacharias. Wound Bed Preparation 2024: Delphi Consensus of the 1 Diabetic / Other Foot Ulcer Management in Resource-Limited Settings. Advances in Skin & Wound Care,2024 Apr 1;37(4):180-196.

2. ○野口美帆, 井形堅三, 福井季代子, 藤岡正樹, 石丸英樹, 秋田定伯：顔面耳介CM-AVMに対して塞栓-硬化療法に耳介形成手術を組み合わせた1例. 形成外科 67: 37-42, 2024 克誠堂出版

3.Sadanori Akita. Skin necrosis 2024. springer Nature. (https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-60954-1)

2.学会発表

診療ガイドライン2022に基づく眼窩内血管腫・血管奇形治療について. 第67回日本形成外科学会 総会・学術集会.神戸.2024年4月10日 - 12日

透析医療施設における あし病及び下肢創傷の実態、治療、管理について. 第67回日本形成外科学会総会・学術集会.神戸.2024年4月10日 - 12日

[脈管奇形に対してシロリムスをどう使う？]
複数施設でシロリムスをどう使うか？.
第20回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第15回血管腫・血管奇形講習会.新潟.2024年7月26日 - 27日

[どうなっているその後 “厚生労働省・AMED 研究班”]厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業”秋田班”どうなっている その後.
第20回 日本血管腫血管奇形学会学術集会 第15回血管腫・血管奇形講習会.新潟.2024年7月26日 - 27日

Akita S. Potential risk management of foot ulcers in hemodialysis and efficacy of dehydrated human amnion/chorion membrane. Plenary lecture, IWII & 6th Wound Conference 2024 (GWC 2024), Kuala Lumpur, Malaysia, October 18, 2024

Akita S. Diabetic foot/ischemic foot ulcers in hemodialysis. Invited lecture,McGowan Institute, Pittsburg, Philadelphia, USA, October 21, 2024

(患者会参加シンポジウム) 特別企画 2 「どうする”用語問題”」難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形（リンパ管腫）・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究. 第20回日本血管腫血管奇形学会学術集会 第15回血管腫・血管奇形講習会.新潟.2024年7月26日 - 27日

3.その他

ヒト羊膜使用組織治癒促進用材料を用いた透析患者、重症下肢・足病患者の管理治療対策. マイメ ディクスジャパン合同会社主催.福岡・北九州.2024年7月21日

希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリ.リアルワールドデータ活用促進事業.医薬品医療機器総合機構.オンライン開催 2024年11月26日

市民公開講座 希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリRADDAR - J[1]のリアルワールドデータ利活用へ向けての現状と課題.難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形（リンパ管腫）・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究.オンライン開催.2025年3月2日

日本臨床カンナビノイド学会 春の学術セミナー
2024年3月10日 http://cannabis.kenkyuukai.jp/event/event_detail.asp?id=66543

.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし