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

カンナビノイドの精神・行動の障害に対する効果

分担研究者：岸　泰宏　日本医科大学武蔵小杉病院　精神科 部長、病院教授
分担研究者：太組　一朗　聖マリアンナ医科大学　脳外科学　教授

研究要旨

カンナビノイドは、不安症、うつ病、統合失調症を含む精神・行動障害に対する新たな治療法として注目されている。本研究は、ナラティブレビューの手法を用い、カンナビノイドの治療的可能性とその限界について文献を調査し、その現状を検討した。

文献調査の結果、CBD（カンナビジオール）、CBN（カンナビノール）、THC（テトラヒドロカンナビノール）の各カンナビノイドが、それぞれ異なる作用機序と治療効果を有していることが確認された。CBD は抗炎症、抗不安、抗精神病作用を通じて、不安症、統合失調症、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などに対する有効性が示唆され、安全性の高さが特長である。一方、CBN は不眠症や慢性疼痛への応用が期待されるが、精神疾患への有効性は限定的である。THC は強い精神活性を有し、鎮痛や悪心抑制に有効であるものの、精神病や記憶障害を引き起こすリスクが指摘されている。

カンナビノイドの治療効果に関する研究は増加しているものの、最適な投与量、治療期間、長期的な安全性に関するデータが不足しており、治療プロトコルの確立には至っていない。 つまり、カンナビノイドが精神・行動障害の治療において重要な役割を果たす可能性を示す一方で、その適用には慎重な検討が求められることを示している。適切な臨床研究を通じて、カンナビノイドが精神・行動障害の治療において有用な治療ツールとなるための科学的根拠を構築する必要がある。

A. 研究目的

カンナビノイドは、従来の治療法では十分に対応できない領域において、治療効果が期待されている。特に、不安症、うつ病、統合失調症などの精神・行動障害に対する治療可能性が期待されている。また、医療現場における利用にとどまらず、健康増進やストレス軽減を目的としたカンナビノイド製品も注目を集めている。

しかしながら、精神・行動障害に対するカンナビノイドの有効性に関しては、科学的エビデンスや臨床研究データの不足が指摘されており、その効果が過大に評価される可能性も懸念されている。そこで、本研究ではこれまでに発表された文献を調査し、カンナビノイドの精神・行動障害における治療的可能性とその限界について検討する。

B. 研究方法

本研究では、カンナビノイドの精神・行動障害における治療的可能性と限界を検討するために、ナラティブ・レビューの手法を用いた。具体的には、主要な学術データベース（PubMed、Scopus、Web of Science など）を用いて、関連する文献を検索した。本レビューは、システマティックレビューの手法には準拠していないが、関連文献の調査を通じて、カンナビノイドの臨床応用への現状を明らかにすることを目的とした。

（倫理面への配慮）

文献検索のため、倫理面での問題は生じない。

C. 研究結果

精神、神経、物質使用障害は世界的に主要な健康問題であり、障害調整生命年（DALYs）および障害を伴う生存年(YLDs)に大きく寄与している(1, 2)。とくに精神・行動の障害は生活における障害の原因として最も重要な疾患の一つとされている(1, 2)。しかし、標準的な治療により精神疾患の寛解率はあがってはいるものの未だ十分ではない。 たとえば、大うつ病の３１％が治療抵抗性であると見積もられている(3)。 統合失調症では、34%が治療抵抗性であり、治療抵抗性症例の 60%は clozapine にも反応しないと報告されている(4)。神経症領域でも、社会不安症においては、完全寛解にいたるのは 50%とされている(5)。 このような現実から、新たな治療法が模索されている。 その一つの候補としてカンナビノイドが注目されている。

Phytocannabinoid(ファイトカンナビノイド)は植物から自然に生成されるカンナビノイド化合物のことをさす。 最もしられているファイトカンナビノイドはカンナビス（大麻）植物に含まれる、テトラヒドロカンナビノール（THC)、カンナビジオール（CBD)、カンナビノール（CBN）である。 体内でもカンナビノイドは生成されており、アナンダミド（AEA)、2―アラキドノイルグリセロール（2-AG)が知られている(6)。 これは神経系や免疫系、消化器系などの調節に関与している(7)。 体内にはカンナビノイド受容体が存在しており、CB1 受容体、CB2 受容体がある。 気分・食欲・記憶・痛み感覚など､多くの生理機能に影響している(8)。AEA は CB1 受容体と結合する。 ストレス緩和や痛みの緩和に関与する(6)。 幸福感の増進にも寄与している(9)。2―AG は体内で最も多く存在するカンナビノイドであり、CB1、CB2 受容体の両者に作用する(8)。 免疫応答、神経保護、抗炎症作用に関与するとされている。

CBD（カンナビジオール)、CBN（カンナビノール)、THC（テトラヒドロカンナビノール）は、それぞれ異なる化学的特性、受容体との相互作用、薬理効果、医療応用、および精神活性を有している。

カンナビジオール（CBD)

CBD は、非精神活性物質であり、主にヘンプやマリファナ植物から抽出されることが知られている。その作用機序として、CB1 受容体および CB2 受容体に直接的に結合することはなく、むしろエンドカンナビノイド系の間接的な調節に寄与する。この過程では、特にアナンダミドの分解を抑制することによって抗炎症作用を発揮することが示されている(10)。また、CBD は抗炎症、抗けいれん、不安緩和、神経保護といった多様な薬理効果を有しており、てんかん（例：Epidiolex)、不安症、慢性疼痛、神経変性疾患の治療において医療的応用・研究が進んでいる。一方で、精神活性は認められない。

カンナビノール（CBN)

CBN は、テトラヒドロカンナビノール（THC）が酸化・分解することで生成される二次的なカンナビノイドであり、特に古い大麻に多く含まれる。CBN は CB1 受容体および CB2 受容体に弱く結合するが、CB2 受容体に対して比較的強い親和性を示す(11)。この化学物質は、鎮静、抗炎症、軽度の鎮痛といった効果を有しており、睡眠補助効果も示唆されている(11)。また、睡眠障害や慢性疼痛、抗炎症治療の領域で医療的応用が期待されているが、精神活性は軽度であり、THC に比べて非常に弱いことが特徴である。

テトラヒドロカンナビノール（THC)

THC は、大麻に含まれる主要な精神活性物質であり、その摂取により使用者に「ハイ」の感覚をもたらすことが知られている。この物質は CB1 受容体に直接結合することで精神活性を引き起こすが、同時に鎮痛作用や悪心抑制作用といった医療効果も有している(12)。しかしながら、THC の使用には記憶障害や不安増加といった副作用のリスクも伴う点に注意が必要である。さらに、THC は鎮痛、食欲刺激、悪心抑制、筋弛緩といった多様な効果を示し、癌患者における悪心や食欲低下、慢性疼痛、多発性硬化症による筋肉の痙縮といった症状の治療において広く用いられている。他方で、THC の精神活性は高度である点が他のカンナビノイドとは異なる。

CBD、CBN、THC はそれぞれ独自の特性を持ち、異なる医療的用途が期待される。 CBD は精神活性がなくて安全性が高く、炎症や不安の緩和に適している。 CBN は睡眠補助と鎮静に有望であり、THC は精神活性を伴うが、強力な鎮痛効果を持つ。

THC の精神疾患への影響

THC は、カンナビスの主要な精神活性成分であり、精神症状に対して複雑な影響を及ぼす。 具体的には、気分や認知の変化、精神疾患のリスクを高める可能性がある。 これらの効果は、主に脳内の CB1 受容体を中心とするエンドカンナビノイド系との相互作用を通じて発現するとされている。

精神病および統合失調症

THC の使用は、高濃度のカンナビスを使用者や若年期に使用を開始した使用者において、精神病のリスク増加と強く関連している(13-15)。 精神病の家族歴がある場合にはとくにリスクが高く、THC のドーパミン放出促進の関与が指摘されている(16)。精神病誘発効果は用量依存的であり、カンナビジオール（CBD）によって軽減可能とされている(17, 18)。

認知および記憶

THC は作業記憶、注意、意思決定能力を急性に低下させる。この影響は特に青年期に顕著であり、海馬などの脳領域の変化と関連している(19, 20)。

不安およびうつ

THC は高用量で一部の使用者に不安を引き起こすが、低用量では症状を緩和する可能性がある。ただし、効果は一貫しておらず、個々の感受性や状況に左右される(18)。

神経発達への影響

青年期の THC 曝露は、認知能力の低下や意思決定および感情調節に関与する脳領域でのエピジネティックな変化を引き起こす可能性がある。これは神経可塑性およびクロマチン修飾との関連が指摘されている(21)。

依存および報酬系

THC は線条体におけるドーパミン放出を増加させ、報酬効果と依存形成に寄与する。しかし、長期使用によりドーパミン合成や受容体活性の低下が認められる(22, 23)。

気分障害および躁病

カンナビス使用は、躁病や自殺傾向のリスク増加と関連している。これらの影響は、特に気分障害の既往を持つ症例で顕著である(18)。

CBD の保護的役割

CBD は THC による不安や精神病などの負の効果を軽減する可能性がある(17, 18)。このため、高 CBD:THC 比のカンナビス株の治療的応用に注目が集まっている(24)。

まとめると THC は精神健康に多大な影響を及ぼし、精神疾患の症状を緩和する可能性がある一方で、悪化させるリスクもある。 特に、精神病、認知機能障害、依存のリスクは重要であり、慎重な使用が求められる。 また、THC を CBD と組み合わせることで、有害な効果を軽減する可能性が示唆されているが、さらなる研究が必要である。

カンナビノール（CBN）の精神疾患への影響

カンナビノール（CBN）は、テトラヒドロカンナビノール（THC）の酸化により生成される非精神活性型のカンナビノイドである。 その精神症状への影響、特に不眠症や慢性疼痛などの障害に対する治療的応用についての研究が進行中であるが、知見は依然として限定的である。

CBN と睡眠障害

CBN の不眠症に対する研究では、睡眠の質および連続性の向上に寄与する可能性が示唆されている。ランダム化プラセボ対照試験では、30 mg および 300 mg の CBN 投与が不眠症患者の睡眠の持続を改善したことが報告されている(11)。

また、ポリソムノグラフィーおよび主観的評価によって、入眠が促進されるとともに、途中覚醒が減少することが確認されている(11)。

CBN と疼痛関連疾患

動物モデルを用いた研究では、CBN が鎮痛効果を有することが確認されている。特に、カンナビジオール（CBD）との併用により、慢性疼痛や顎関節症などの状態に対する有用性が示唆されている(25)。

神経内分泌系への影響

CBN は齧歯類モデルにおいて、黄体形成ホルモン（LH）などの神経内分泌ホルモンのレベルを変化させることが報告されており、ストレスや気分の調節に影響を及ぼす可能性がある(26)。

CBN と神経毒性

高濃度の CBN がニューロンに対する細胞毒性を示すことが in vitro 実験で報告されており、臨床現場において制約となる可能性がある(27)。

内因性カンナビノイド系との相互作用

CBN は、CB1 および CB2 受容体に対する結合親和性が THC よりも低いものの、内因性カンナビノイド系との相互作用を通じて気分に影響を与える可能性がある(28)。しかし、その効果は明確になっていない。

まとめると、CBN は、不眠症や疼痛関連疾患に対する治療薬としての可能性を示しているが、精神疾患に対しての有効性については十分に調査・研究されていない。 CBN の作用機序およびその影響を明らかにするためには、さらなる研究が不可欠である。

カンナビジオール（CBD）の精神疾患への影響

カンナビジオール（CBD）は、不安、精神病、依存症などに関連するさまざまな側面で有望な効果を示している。 その作用は、セロトニン受容体およびカンナビノイド受容体との相互作用を含む複数の経路を介して媒介される。

抗不安作用

CBD は海馬神経新生および内因性カンナビノイド受容体の活性化を介して抗不安作用を示す。慢性的なストレスに曝されたマウスを対象とした研究では、CBD が海馬の神経新生を増加させることで不安を軽減することが確認されている(29, 30)。

治療抵抗性の若年成人社会不安障害（SAD）患者において、200-800mg/日の CBD 投与が不安症状を改善することが示されている(31, 32)。CBD は、SAD 症例の扁桃体および海馬などの脳領域の活動に影響を与え、不安を軽減することが機能的神経画像研究により示されている(33)。この研究では、400mg の CBD を経口投与した結果、治療経験のない SAD 患者において主観的な不安および恐怖に関連する脳活動の有意な低下が確認されている(33)。

日本の SAD を有する 10 代の青少年を対象とした 4 週間の試験では、300mg/日の CBD を投与したグループがプラセボ群に比べて有意な症状改善を示している(34)。スピーチシュミレーションを用いた研究では、600mg の CBD 単回投与により、SAD 患者の不安、認知的障害、および不快感が軽減されたことが報告されている(35)。系統的レビューにより、CBD が SAD において前臨床および臨床の両レベルでの抗不安効果が確認されているものの、長期的な有効性、最適な投与量、および多様な集団における安全性を確立するための研究の必要性が指摘されている(35)。

心的外傷後ストレス障害（PTSD）に対する CBD の効果についても報告されている。動物モデル研究では、反復的な CBD 投与が、主にセロトニン受容体（5HT1A）との相互作用を通じてトラウマによる長期的な不安を予防する効果が示されている(29)。PTSD 関連の睡眠障害、特にレム睡眠の乱れを緩和

する効果を持つことも報告されている(36)。また、内因性カンナビノイド系の調節を通じて嫌悪記憶の消去を促進し、その再統合を阻害することによって、PTSD 症状を改善する可能性がある(37)。臨床試験では、Elms ら(38)のケースシリーズ(n=11)で、PTSD 患者の 91%が CBD による 8 週間の治療後に症状が軽減している。Bolsoni ら(39)は、非性的トラウマを想起することによって引き起こされる不安や認知機能障害において、CBD がそれらを軽減する効果を持つことを示している（性的なトラウマでは有意差なし)。このことは、特定のトラウマイベントに対する効果の違いがある可能性を示唆している。

CBD を抗うつ薬であるセルトラリンと併用することで、動物モデルにおいて恐怖の消去が強化され、不安様行動が減少したことも報告されており(40)、統合的な治療アプローチの可能性を示唆している。

システマティック・レビューでは(41)、CBD が過覚醒や悪夢を含む PTSD の全般的な症状を改善し、また副作用が少ないことを示唆している。ただし、その効果を確証するためには、より大規模な臨床試験が必要である。

抗精神病作用

CBD は統合失調症の前臨床モデルにおいて、セロトニン 5-HT1A 受容体を介して精神病症状を緩和することが示されている。この作用は、CB1 または CB2 受容体を介したものではなく、統合失調症の認知症状および陰性症状に対する新たな治療の可能性を示唆している(42)。また、CBD は従来の抗精神病薬と異なり、ドーパミン受容体ではなくセロトニンおよびグルタミン酸系を調節することで作用し、副作用の軽減に寄与する可能性がある(43)。Kozela ら(44)は、CBD は認知機能の改善、炎症過程の調整、前頭前皮質におけるシナプス形成の促進に関与していることを報告している。fMRI 研究からは、統合失調症における内側側頭葉および前頭前野の機能異常の正常化、ならびに内側側頭葉-線条体の機能的接続性の調整が、CBD の抗精神病効果の基盤である可能性が示唆されている(45)。

臨床試験

CBD の補助療法としての有効性

CBD（1 日 1000 mg）は、6 週間の試験において、既存の抗精神病薬に追加投与された際、陽性症状を有意に軽減している。また、全般機能と重症度の評価において改善が見られ、CBD は良好な耐容性を示している(46)。しかしながら、CBD（1 日 600mg）では、CBD は良好な耐容性は示したものの、プラセボと比較して効果に差は認められていない(47)。

アミスルプライド(amisulpride:抗精神病薬)との比較

4 週間の試験では、CBD（1 日 800 mg）は、精神病症状の軽減と認知機能の改善において、アミスルプライドと同等の有効性を示している。両治療法とも、視覚記憶や処理速度などの領域において改善を示し、有効性に有意な差は見られていない(48)。CBD 群において AEA の血清濃度の上昇が精神病症状の軽減と相関している。一方で、アミスルプリド群ではこの相関は見られず、CBD の独自の作用機序を示唆している。AEA は CB1 受容体と相互作用し、統合失調症に関与するドーパミンやグルタミン酸といった神経伝達物質系を調節する。この作用により、CBD は AEA の濃度を間接的に高めることで、ドーパミン受容体を直接遮断することなく、精神病症状を軽減する可能性がある(49)。

Clinical High-Risk（精神病臨床的高リスク）患者における CBD

Clinical High-Risk 患者を対象とした研究では、21 日間の CBD 治療により、精神病症状に関連する不安や苦痛が軽減され、認知課題中の脳機能活動が改善されている(50)。

システマティックレビューとメタアナリシス

システマティックレビューでは、CBD の有効性について相反した結果が示されている。一部の試験では効果が確認されたものの、結論を導くには不十分としている。これは、投与量、患者の状態、併存疾患の異質性が、一般化された結論を困難にしているためである(51)。

メカニズムと安全性プロファイル

CBD の非ドーパミン作動性メカニズムを強調し、その耐容性と安全性の高さを指摘している研究が多い。これにより、有望な代替治療法となる可能性が示唆されている(49)。

臨床的試験で、CBD が安全で有効な統合失調症および精神病の治療法であることを支持している。特に補助療法として有望である。 しかし、その有効性と最適な使用法を確認するためには、大規模な臨床試験が必須である。

依存症に対する作用

CBD は、実験モデルにおけるキュー誘発性のヘロイン探索行動を減少させることが示されており、依存症治療への可能性が示唆されている。CBD がグルタミン酸系および内因性カンナビノイド系の異常の正常化することによるものと考えられている(52)。 また、オピオイド使用障害患者を対象とした 2 つのランダム化プラセボ対照試験(RCT)で CBD による治療可能性が指摘されている(53, 54)。これらの試験では、400mg および 800mg の CBD を 1 日 1 回投与したところ、最初の投与から数時間以内に顕著な渇望低下効果を確認している。

THC 乱用・依存についての CBD の効果も研究が行われている。THC の強化効果を抑制し、離脱症状の管理に寄与する点が注目される。CBD はエンドカンナビノイド系およびセロトニン作動系を調節するこ

とで、THC 依存および離脱症状を軽減する可能性を有する。これにより、THC 離脱時の禁断症状を緩和し、気分の安定化につながる可能性が示唆されている(55)。また、CBD:THC 比が高いカンナビスを使用する被験者は、カンナビスに対する「好ましさ」の感覚が低下し、薬物刺激に対する注意バイアスが減少したことが報告されている(56)。 さらに、大麻使用障害を対象とした RCT では、400mg および 800mg の経口 CBD を投与したグループがプラセボ群よりも高い大麻使用中止率を示している(57)。

この結果は、CBD が THC の強化効果を低減させる可能性を示唆している。しかし、その有効性と最適な使用方法を確認するためには、臨床試験がさらに必要である。

アルコール使用障害 (AUD) は、世界的に最も広く蔓延し、深刻な影響を及ぼす疾患の一つである(58)。現状では、再発防止を目的とした薬物療法を受けている患者の大半が再発を繰り返しており、新たな薬理学的治療の開発が急務とされている(59)。

CBD がアルコール摂取に及ぼす具体的な効果について、動物研究では、CBD の投与がアルコールの強化特性を低下させ、キューやストレスによるアルコール自己投与行動を減少させることが示されている(60-62)。また、衝動的な飲酒欲求も低下させることが確認されている(63, 64)。これらの効果は、CBD が脳のドーパミン神経回路、特に腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) や側坐核 (nucleus accumbens: NAc) の活性を調節する能力によるものであると考えられている(53, 61)。

アルコールおよび大麻使用者 (n＝120) を対象とした観察研究では、CBD が多く含まれる大麻を使用した群が、THC が多く含まれる大麻や THC と CBD が均衡している大麻を使用した群に比べて、飲酒日数および 1 日あたりの飲酒量が少ないことが報告されている(65)。

CBD の単回投与がアルコール使用障害患者におけるアルコール関連刺激に対する側坐核 (NAc) 活動およびアルコール渇望に与える影響をみた二重盲検ランダム化比較試験が報告されている (N=28) (66)。 この報告では、CBD がアルコール関連刺激に対する側坐核の活動およびアルコール渇望を低減することが示されている。 また、CBD の効果は用量依存性が確認されており、CBD が即効性を持つ治療薬としての可能性が示唆されている。

うつ病に対する作用

動物実験や前臨床研究では、CBD のうつ病への効果が期待される。

CBD は海馬の神経新生を促進し、神経前駆細胞の増殖を刺激する。また、エンドカンナビノイド経路を調節し、動物モデルにおいて抑うつ症状の軽減に関連することが示されている(29)。

うつ病発症とインターロイキン 6 (IL-6) およびキヌレニン経路をなどの神経炎症の関連が注目されている。CBD は IL-6 レベルを抑制し、キヌレニン経路の活性化を低減することで、炎症誘発性抑うつ症状を軽減することも指摘されている(67)。さらには、神経炎症に強く関わるミクログリアの活性低下も観察されている(68)。

セロトニン経路とうつ病の関連はよく知られているが、CBD はセロトニンを介した抗うつ作用を示す。5-HT1A 受容体を活性化することでセロトニン神経伝達を強化し、気分調節に重要な役割を果たす(69)。また、既存の抗うつ薬と異なり、CBD の抑うつ効果発現が早いことが報告されている(70, 71)。 これには、CBD の作用が 5-HT1A 受容体のみでなく、5-HT3A 受容体拮抗作用ならびに縫線核だけでなく直接的な腹内側前頭前野のセロトニン活性作用の関与が示唆されている(70-72)。

また、CBD はシナプス形成を促進し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) レベルを上昇させ、抗うつ効果に寄与する(70, 72-74)。

残念なことに、うつ病に関しての CBD の臨床研究は存在していない。 探索的コホート研究にて、多くの個人がうつ病に対して CBD を自己投与している実態が明らかにされている(75)。しかし、医療専門家に相談した割合はわずか 19%に留まり、適切な医療指導の欠如と、科学的検証の必要性が示唆されている(75)。英国医療用カンナビス (CBMP) 登録データベースでの研究では、CBMP 治療は、抑うつ症状の重症度の低下と関連しており、1、3、6 か月時点で有意な改善が認められている(76)。 しかし、この研究では、観察された抑うつ症状の改善に対し、どの医療用カンナビス製品が使用されていたのか、またその寄与の程度を特定することができない点が大きな問題点であり、今後の研究が期待される。

CBD は神経新生、セロトニン経路、および炎症に対する作用を通じて、新規抗うつ治療薬としての可能性を有する。 しかし、その有効性と安全性を確認するための臨床試験が必要である。

自閉症スペクトラム障害 (ASD)・注意欠陥多動性障害 (ADHD) に対する作用

CBD は ASD に関連する脳活動および機能的結合性を変化させることが示されており、治療の可能性が示唆されている(77)。

18 症例を対象とした研究では、過活動、睡眠障害、コミュニケーション障害、社会的相互作用の欠如といった症状が著しく改善されたと報告されている(78)。副作用は軽度で頻度も低かったと報告されている。さらに、複数の臨床試験において、CBD ベースの治療が重度の ASD 関連行動問題を有する小児の易怒性や攻撃性といった主要および随伴症状の改善に有効であることが示されている(79,

80)。また、無作為化臨床試験の結果、CBD は社会的行動の改善に関連しており、特に社会的応答性尺度のような二次的評価項目において有意な効果が観察されている(81)。

CBD は ASD 治療の選択肢として有望であり、社会的相互作用などの主要症状や、攻撃性、不安、睡眠障害といった関連する随伴症状の改善に寄与する可能性がある。ただし、治療効果を確証し、最適な治療プロトコルを確立するためには、大規模なプラセボ対照の試験が必要である。

ADHD に関しては、ADHD 患者はしばしばカンナビスが ADHD の症状改善に役立ったと述べているが、カンナビスの効果についての研究は乏しい。小児期に ADHD を認めると、マリファナ使用のリスクは 2.8 倍に増加することがメタアナリシスにて示されている（マリファナ乱用・依存は 1.6 倍）(82)。カンナビスを自己治療として用いているのでは？という意見もある。

現在までのところ、プラセボ対照ランダム化試験は少人数で施行された 1 例のみである(83)。 これは、Nabiximols（THC:CBF: 1:1)を用いた研究である（n=30)。この研究では、主要評価項目の認知パフォーマンス・活動レベル（QbTest）では改善はみられていない（二次評価項目での過活動・衝動性の改善はみられている)。また、ADHD とカンナビス使用のスコーピングレビューでは(84)、THC および CBD の濃度および量はほとんどの研究で適切に測定されていないことも指摘されている。いくつかの研究では、カンナビスが ADHD 症状を改善したことが示唆されたが、ほとんどの研究では悪化または効果がないとされている(84)。このレビューでは、カンナビス使用は ADHD に対して推奨されないとしている。

睡眠障害に対する作用

カンナビジオール（CBD）と睡眠障害の関係は、近年注目を集めている研究分野である。

ランダム化比較試験における 4 週間の研究では、CBD が総睡眠時間、睡眠開始潜時、および途中覚醒時間を改善したことを示している(85)。しかしながら、単回投与された 300 mg の CBD が健常者の睡眠構造に有意な影響を及ぼしていない(86)。 また、一部の試験では、低用量の CBD が不眠症の重症度の軽減や主観的な睡眠の質の改善においてプラセボを上回る効果を示さず、用量依存性の可能性を示唆している(87)。文献レビューによれば、中～高用量の CBD はレム睡眠潜時および徐波睡眠を改善する一方で、低用量では一貫した効果が得られない場合が多いとされる(88)。

CBD の睡眠に対する効果は、標準化された用量、主観的および客観的に検証された測定基準、長期治療プロトコルを用いた研究が求められている。

まとめると、CBD は、不安、精神病、依存症、睡眠障害、発達障害などメンタルヘルスの幅広い領域で有益な効果を示す可能性がある。その作用は複数の経路を介して媒介され、治療薬としての可能性を示唆している。しかし、臨床で用いるためには、 適切な臨床研究が必要である。

D. 考察

CBD は、その抗炎症、抗不安、抗精神病、神経保護作用を通じて、幅広い適応の可能性を示している。特に、不安症、統合失調症、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などの治療において有望である。一方で、THC は精神活性作用を有し、精神病リスクや記憶障害の原因となる可能性がある。また、CBN は不眠症や慢性疼痛に対する補助療法としての可能性が示唆されているが、精神疾患への応用については限定的な知見しか得られていない。カンナビノイドの治療効果に関するエビデンスは増加しているが、用量、投与期間、対象疾患ごとの最適な治療プロトコルに関しては未解明な点が多い。

E. 結論

カンナビノイドは、精神・行動の障害における新たな治療法としての可能性を有する。特に、CBD は非精神活性で安全性が高く、広範な疾患における有効性が期待されている。一方で、THC（本邦では違法）および CBN を含むカンナビノイドは、それぞれ異なる治療的特性を持ち、適切な使用が求められる。

しかしながら、現在までの研究は多くの限界を抱えている。長期的な治療効果および副作用の評価、最適な投与量とプロトコルの確立、さらに特定の疾患における標準的な治療法としての位置づけに関する大規模な臨床試験が必須である。カンナビノイドの安全性および有効性に関するエビデンスを蓄積することで、これらの物質が精神・行動の障害の治療において有用なツールとなる可能性が示される。

文献

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al: Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 382:1575-1586

2. Vigo D, Thornicroft G,Atun R: Estimating the true global burden of mental illness. The lancet. Psychiatry 2016; 3:171-178

3. Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, et al: The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. J Clin Psychiatry 2021; 82:

4. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, et al: The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. npj Schizophrenia 2020; 6:1
5. Vriends N, Bolt OC,Kunz SM: Social anxiety disorder, a lifelong disorder? A review of the spontaneous remission and its predictors. Acta Psychiatr Scand 2014; 130:109-122
6. Morena M, Patel S, Bains JS, et al: Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. Neuropsychopharmacology 2016; 41:80-102
7. Chicca A, Arena C,Manera C: Beyond the Direct Activation of Cannabinoid Receptors: New Strategies to Modulate the Endocannabinoid System in CNS-Related Diseases. Recent Pat CNS Drug Discov 2016; 10:122-141
8. Lin YF: Potassium channels as molecular targets of endocannabinoids. Channels (Austin) 2021; 15:408-423
9. Mechoulam R,Parker LA: The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol 2013; 64:21-47
10. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, et al: Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. Front Behav Neurosci 2011; 5:63
11. Lavender I, McCartney D, Marshall N, et al: Cannabinol (CBN; 30 and 300 mg) effects on sleep and next-day function in insomnia disorder ('CUPID' study): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, three-arm, proof-of-concept trial. BMJ Open 2023; 13:e071148
12. Black N, Stockings E, Campbell G, et al: Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. The lancet. Psychiatry 2019; 6:995-1010
13. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al: High-potency cannabis and the risk of psychosis. Br J Psychiatry 2009; 195:488-491
14. Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, et al: Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. Neuropharmacology 2017; 124:89-104
15. Petrilli K, Ofori S, Hines L, et al: Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. The lancet. Psychiatry 2022; 9:736-750
16. Kuepper R, Ceccarini J, Lataster J, et al: Delta-9-tetrahydrocannabinol-induced dopamine release as a function of psychosis risk: 18F-fallypride positron emission tomography study. PloS one 2013; 8:e70378
17. Hindley G, Beck K, Borgan F, et al: Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. The lancet. Psychiatry 2020; 7:344-353
18. Sideli L, Quigley H, La Cascia C, et al: Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. J Dual Diagn 2020; 16:22-42
19. McDonald J, Schleifer L, Richards JB, et al: Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. Neuropsychopharmacology 2003; 28:1356-1365
20. Calabrese EJ,Rubio-Casillas A: Biphasic effects of THC in memory and cognition. Eur J Clin Invest 2018; 48:e12920
21. Prini P, Rusconi F, Zamberletti E, et al: Adolescent THC exposure in female rats leads to cognitive deficits through a mechanism involving chromatin modifications in the prefrontal cortex. J Psychiatry Neurosci 2018; 43:87-101
22. Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, et al: Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. Neuropsychopharmacology 2009; 34:759-766
23. Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND, et al: The effects of Δ(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. Nature 2016; 539:369-377
24. Niesink RJ,van Laar MW: Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? Front Psychiatry 2013; 4:130
25. Wong H,Cairns BE: Cannabidiol, cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. Arch Oral Biol 2019; 104:33-39
26. Steger RW, Murphy LL, Bartke A, et al: Effects of psychoactive and nonpsychoactive cannabinoids on the hypothalamic-pituitary axis of the adult male rat. Pharmacol Biochem Behav 1990; 37:299-302
27. Rosenthaler S, Pöhn B, Kolmanz C, et al: Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. Neurotoxicol Teratol 2014; 46:49-56
28. Poddar MK,Dewey WL: Effects of cannabinoids on catecholamine uptake and release in hypothalamic and striatal synaptosomes. J Pharmacol Exp Ther 1980; 214:63-67
29. Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J, et al: The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16:1407-1419
30. Fogaça MV, Campos AC, Coelho LD, et al:

The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: Role of neurogenesis and dendritic remodeling. Neuropharmacology 2018; 135:22-33
31. Berger M, Li E, Rice S, et al: Cannabidiol for Treatment-Resistant Anxiety Disorders in Young People: An Open-Label Trial. J Clin Psychiatry 2022; 83:
32. Berger M, Li E,Amminger GP: Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol. BMJ Case Rep 2020; 13:
33. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, et al: Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. J Psychopharmacol 2011; 25:121-130
34. Masataka N: Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. Front Psychol 2019; 10:2466
35. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, et al: Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. Neuropsychopharmacology 2011; 36:1219-1226
36. Hsiao YT, Yi PL, Li CL, et al: Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. Neuropharmacology 2012; 62:373-384
37. Bitencourt RM,Takahashi RN: Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for Post-traumatic Stress Disorder: From Bench Research to Confirmation in Human Trials. Front Neurosci 2018; 12:502
38. Elms L, Shannon S, Hughes S, et al: Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. J Altern Complement Med 2019; 25:392-397
39. Bolsoni LM, Crippa JAS, Hallak JEC, et al: The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event. Braz J Psychiatry 2022; 44:298-307
40. Gasparyan A, Navarrete F,Manzanares J: Cannabidiol and Sertraline Regulate Behavioral and Brain Gene Expression Alterations in an Animal Model of PTSD. Front Pharmacol 2021; 12:694510
41. Forsythe ML,Boileau AJ: Use of cannabinoids for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2021; 33:121-132
42. Rodrigues da Silva N, Gomes FV, Sonego AB, et al: Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT1A, but not CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Res 2020; 156:104749
43. Fakhoury M: Could cannabidiol be used as an alternative to antipsychotics? J Psychiatr Res 2016; 80:14-21
44. Kozela E, Krawczyk M, Kos T, et al: Cannabidiol Improves Cognitive Impairment and Reverses Cortical Transcriptional Changes Induced by Ketamine, in Schizophrenia-Like Model in Rats. Mol Neurobiol 2020; 57:1733-1747
45. O'Neill A, Wilson R, Blest-Hopley G, et al: Normalization of mediotemporal and prefrontal activity, and mediotemporal-striatal connectivity, may underlie antipsychotic effects of cannabidiol in psychosis. Psychol Med 2021; 51:596-606
46. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al: Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry 2018; 175:225-231
47. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al: 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
48. Leweke FM, Rohleder C, Gerth CW, et al: Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial. Front Pharmacol 2021; 12:614811
49. Iseger TA,Bossong MG: A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophr Res 2015; 162:153-161
50. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, et al: Effect of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain, and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry 2018; 75:1107-1117
51. Ahmed S, Roth RM, Stanciu CN, et al: The Impact of THC and CBD in Schizophrenia: A Systematic Review. Front Psychiatry 2021; 12:694394
52. Ren Y, Whittard J, Higuera-Matas A, et al: Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2009; 29:14764-14769
53. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, et al:

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
54. Hurd YL, Yoon M, Manini AF, et al: Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. Neurotherapeutics 2015; 12:807-815
55. Allsop DJ, Lintzeris N, Copeland J, et al: Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal. Clin Pharmacol Ther 2015; 97:571-574
56. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, et al: Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. Neuropsychopharmacology 2010; 35:1879-1885
57. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, et al: Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. The lancet. Psychiatry 2020; 7:865-874
58. Organization WH: Global status report on alcohol and health. World Health Organization 2018;
59. Fleury MJ, Djouini A, Huỳnh C, et al: Remission from substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend 2016; 168:293-306
60. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Fraguas-Sánchez AI, et al: Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. Br J Pharmacol 2018; 175:3369-3378
61. Gonzalez-Cuevas G, Martin-Fardon R, Kerr TM, et al: Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. Neuropsychopharmacology 2018; 43:2036-2045
62. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Navarrón CM, et al: Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. Addict Biol 2018; 23:154-164
63. Nona CN, Hendershot CS,Le Foll B: Effects of cannabidiol on alcohol-related outcomes: A review of preclinical and human research. Exp Clin Psychopharmacol 2019; 27:359-369
64. Turna J, Syan SK, Frey BN, et al: Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. Alcoholism, clinical and experimental research 2019; 43:550-563
65. Karoly HC, Mueller RL, Andrade CC, et al: THC and CBD effects on alcohol use among alcohol and cannabis co-users. Psychol Addict Behav 2021; 35:749-759
66. Zimmermann S, Teetzmann A, Baeßler J, et al: Acute cannabidiol administration reduces alcohol craving and cue-induced nucleus accumbens activation in individuals with alcohol use disorder: the double-blind randomized controlled ICONIC trial. Mol Psychiatry 2024;
67. Florensa-Zanuy E, Garro-Martínez E, Adell A, et al: Cannabidiol antidepressant-like effect in the lipopolysaccharide model in mice: Modulation of inflammatory pathways. Biochem Pharmacol 2021; 185:114433
68. Suryavanshi SV, Zaiachuk M, Pryimak N, et al: Cannabinoids Alleviate the LPS-Induced Cytokine Storm via Attenuating NLRP3 Inflammasome Signaling and TYK2-Mediated STAT3 Signaling Pathways In Vitro. Cells 2022; 11:
69. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, et al: Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2018; 86:255-261
70. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, et al: Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. Mol Neurobiol 2019; 56:1070-1081
71. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, et al: Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. Neuropharmacology 2016; 103:16-26
72. Guldager MB, Chaves Filho AM, Biojone C, et al: Therapeutic potential of cannabidiol in depression. Int Rev Neurobiol 2024; 177:251-293
73. Mottarlini F, Fumagalli M, Castillo-Díaz F, et al: Single and Repeated Exposure to Cannabidiol Differently Modulate BDNF Expression and Signaling in the Cortico-Striatal Brain Network. Biomedicines 2022; 10:
74. Casarotto PC, Girych M, Fred SM, et al: Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. Cell 2021; 184:1299-1313.e1219
75. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, et al: Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. Front Psychiatry 2022; 13:837946
76. Mangoo S, Erridge S, Holvey C, et al: Assessment of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for depression: analysis from

the UK Medical Cannabis Registry. Expert Rev Neurother 2022; 22:995-1008
77. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, et al: The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). J Psychopharmacol 2019; 33:1141-1148
78. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, et al: Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. Front Neurol 2019; 10:1145
79. Mazza JAS, Ferreira LS, Martins-Vieira AF, et al: Clinical and Family Implications of Cannabidiol (CBD)-Dominant Full-Spectrum Phytocannabinoid Extract in Children and Adolescents with Moderate to Severe Non-Syndromic Autism Spectrum Disorder (ASD): An Observational Study on Neurobehavioral Management. Pharmaceuticals (Basel) 2024; 17:
80. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, et al: Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. J Autism Dev Disord 2019; 49:1284-1288
81. Parrella N-F, Hill AT, Enticott PG, et al: Effects of Cannabidiol on Social Relating, Anxiety, and Parental Stress in Autistic Children: A Randomised Controlled Crossover Trial. medRxiv 2024; 2024.2006.2019.24309024
82. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, et al: Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev 2011; 31:328-341
83. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, et al: Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27:795-808
84. Francisco AP, Lethbridge G, Patterson B, et al: Cannabis use in Attention - Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A scoping review. J Psychiatr Res 2023; 157:239-256
85. Ried K, Tamanna T, Matthews S, et al: Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. J Sleep Res 2023; 32:e13793
86. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A, et al: No Acute Effects of Cannabidiol on the Sleep-Wake Cycle of Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. Front Pharmacol 2018; 9:315
87. Narayan AJ, Downey LA, Rose S, et al: Cannabidiol for moderate-severe insomnia: a randomized controlled pilot trial of 150 mg of nightly dosing. J Clin Sleep Med 2024; 20:753-763
88. Gutierrez Higueras T, Calera Cortés F, Servin López ED, et al: Cannabidiol (CBD) and Insomnia : Literature review. European Psychiatry 2022; 65:S809-S809