



カンナビジオール (CBD) の 薬理学と臨床応用 [Part I]

銀座みやこクリニック

濱元誠栄

● 要旨

大麻は古来より疾患の治療に用いられていたが、長い間その薬理作用は不明であった。しかし、内因性カンナビノイドとカンナビノイド受容体の発見により 1990 年代以降に徐々にそれが解明されてきた。

大麻草にはカンナビノイドと呼ばれる薬理作用を持つ成分が 120 種類以上含まれており、その中心となっているのが Δ -9 テトラヒドロカンナビノール (以下 THC) とカンナビジオール (以下 CBD) である。THC は向精神作用から規制の対象となっているが、CBD は向精神作用を持たず、乱用の危険性もない。その安全性と臨床効果が近年注目され、急速に研究が進んでいる。CBD 製品は海外では医薬品として難治性のがんに使用されているが、日本では CBD に対する医師の認知度が低く、医療で使用される機会はほとんどない。

本論文では、医療用途の大麻の歴史、CBD の薬理学とその臨床応用について述べる。

キーワード: カンナビジオール (CBD), Δ -9 テトラヒドロカンナビノール (THC), 大麻, 医療大麻

I. 医療用途の大麻の歴史

大麻草は、中央アジア原産のアサ科アサ属の一年生植物で、単純にアサ (麻 *Cannabis sativa*) とも呼ばれる。大麻草にはカンナビノイド cannabinoids と呼ばれる生理活性物質が 120 種類以上も含まれており¹⁾、その薬理作用から古代から生薬として疾患の治療に用いられてきた²⁾。医療用途としての最古の使用記録は、紀元前 2700 年頃の中国と考えられている³⁾。紀元前 1000 年頃にはインドで⁴⁾、その後、中東、アフリカと広がっていった。欧米ではだいぶ遅く、19 世紀に入ってようやく医療用途として使用されるようになり、数多くの書籍が出版された⁴⁾。しかし、嗜好用大麻の乱用などの問題から、1961 年の『麻薬に関する単一条約』⁵⁾ で、最も規制の厳しいスケジュール IV と制定された。この条約により、医療用途としての大麻の使用も大きく制限されることとなる。

そのような中、1964 年にイスラエルの Mechoulam が初めて大麻草の成分の同定に成功した⁶⁾。テトラヒドロカンナビノール (以下 THC) やカンナビジオール (以下 CBD) をはじめ、多くの植物性カンナビノイドが同定されたが、当時は有効成分として THC のみが注目された。大麻は先の単一条約で規制されているため、有効成分である THC を合成し、臨床効果を調べる研究が進んだ。1971 年の『向精神薬に関する条約』⁷⁾ では合成 THC も規制対象となったが、最も規制が厳しい天然 THC より 1 段階緩い規制となった。合成 THC 製剤は臨床研究も行われ、1985 年には「化学療法中の吐き気・嘔吐」の治療薬として⁸⁾、その後「HIV/AIDS 患者の食欲不振」の治療薬としても認可された⁹⁾。

2005 年にはイギリスの GW 製薬が開発した、世界で初めての天然大麻由来の医薬品ナビキシモルス (サティベックス[®]) がカナダで承認された¹⁰⁾。ナビキシモルスは THC と CBD が 1 : 1 で配合されてい

る。適応は多発性硬化症患者の神経因性疼痛や痙縮の緩和である。ナビキシモルスは2010年にイギリスで承認されたのを皮切りに、その後ヨーロッパで相次いで承認されたが、アメリカでは天然大麻由来という理由で未承認のままである。ちなみに、日本の大塚製薬がサティベックス®のアメリカでの独占販売権を米GW社より2007年に取得した¹¹⁾が、2017年に米GW社に譲渡した。

2018年にWHO（世界保健機構）のECDD会議（依存性薬物専門家委員会）により、カンナビノイドの一つであるCBDの批判的審査が行われ¹²⁾、「治療の可能性を示すための科学的根拠があり、乱用や依存の報告はない」とされた。同じ2018年には天然大麻由来のCBD単独の製剤であるエピディオレックス®が、ドラベ症候群などの難治性てんかんの治療薬としてFDAに承認された¹³⁾。

先述の2018年のECDD会議では、大麻の事前審査も行われ、「医学的利用の科学的根拠がある」とされた¹⁴⁾。それを受け、2020年12月の国連麻薬委員会（CND）の投票¹⁵⁾で、『麻薬に関する単一条約』のスケジュールIVから大麻が削除された。今後は大麻自体の医療用途が広まっていく可能性がある。

日本における最古の記録として、1709年の貝原益軒『大和草本』にはマラリアの治療で用いられたとある¹⁶⁾。1886年に公布された『日本薬局方』には「鎮痛、鎮静もしくは催眠剤」として記載された¹⁷⁾。1948年に成立した『大麻取締法』¹⁸⁾を受け、1951年の『第六改正日本薬局方』¹⁹⁾から削除となったが、それまでの65年間は医薬品として日本でも使用されていた。

その後、合成THCも含めて日本では大麻関連の治療薬は一つもない。世界でのエピディオレックス®の発売を受け、2019年に日本てんかん協会などが、「カンナビジオール医薬品（CBD）承認」に関する要望書を厚生労働大臣に提出した²⁰⁾。聖マリアンナ医科大学を含め一部の医療機関では、エピディオレックス®臨床試験の申請準備が始まっている。2021年1月には、従来規定されていなかった大麻の「使用罪」を大麻取締法に追加するべく有識者による検討会が開始され、この中で大麻由来成分の医療用途についても検討するとしており²¹⁾、CBDが将来認可される可能性が出てきた。

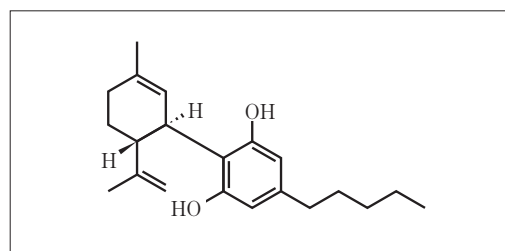


Fig.1 CBDの化学構造式

II. CBDに関するエビデンス

医療用途の大麻の歴史でも述べたが、CBDは2017年のWHOの批判的審査¹²⁾でも「治療の可能性を示すための科学的根拠があり、乱用や依存の報告はない」とされ、一気にその研究が進んでいる。PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)で「cannabidiol」と検索すると、2013年から2017年の5年間で870本だった研究論文が、2020年の1年間だけで845本も公表された。同じく大麻の主要成分であるTHCが同時期に1,709本と818本であったことを考えると、安全性の高いCBDがそれだけ注目されているといえる。CBDは薬理作用などまだ完全に解明されてはいないところはあるが、これまでに分かっている範囲で薬理作用と臨床応用の可能性について説明する。

III. CBDの生化学

1. 分子構造

CBDは1940年にAdamsら²²⁾によって大麻抽出物から単離された。その化学構造は1963年にMachoulamら²³⁾によって解明された。

分子式はC₂₁H₃₀O₂で、分子量は314.469 g/mol、構造式はテルペンフェノール（Fig.1）である²⁴⁾。CBDにはいくつか異性体が存在し²⁵⁾、*in vitro*での合成も可能である^{26) 27)}。

2. 化学的特性

CBDの融点は62～63℃で、溶解度はDSMOおよびエタノール中で約23.6 mg/mlである²⁸⁾。CBDは水には溶けない²⁹⁾。

CBDの沸点は463.9℃である³⁰⁾が、160～180℃となっている論文が散見される³¹⁾。なぜ誤った情報が流れているのかは不明である。

IV. CBDの薬理学

1. 薬物動態

1) 吸収

投与経路により薬物動態が異なる。吸入により投与されたCBDは、静脈投与と同様の薬物動態を示し、吸入後3～10分以内に最高血漿中濃度(Tmax)に達する³²⁾。吸入の場合のバイオアベイラビリティは平均で31%である³³⁾。

経口投与の場合、消化管からの吸収は不安定で、かつ肝臓の初回通過効果を受けるので、バイオアベイラビリティは低下し、6%³⁴⁾とも13～19%³⁵⁾ともいわれている。Tmaxは1～3時間と吸入に比べて遅い³⁶⁾。また、絶食状態ではバイオアベイラビリティが増加し、Tmaxが遅延する³⁷⁾。

CBDの口腔粘膜からの吸収によるTmaxは、口腔粘膜スプレーで平均1.64～4.2時間³⁸⁾³⁹⁾、舌下投与では1.67時間⁴⁰⁾、2.17時間⁴¹⁾という結果であった。また口腔粘膜から吸収された際のバイオアベイラビリティは不明であるが、経口と変わらないという意見もある⁴²⁾。

経皮投与では、THCに比べると親油性が低く経皮吸収されやすい⁴³⁾。経皮ゲル塗布後約平均15時間で血漿中濃度が定常化する⁴⁴⁾。

2) 代謝

CBDはそのままの形、もしくはグルクロン酸抱合物として、糞便や尿中に排泄される⁴⁵⁾⁴⁶⁾。代謝産物の中で最も多く検出されるのはヒドロキシル化された7-COOH誘導体である³⁴⁾。

CBDはシトクロムP450(そのうちCYP3A4とCYP2C19が主である)を阻害するが⁴⁷⁾、臨床的に使用される量で薬物間相互作用を起こすかは明らかになっていない⁴⁸⁾。

2. 薬力学

1) カンナビノイド受容体について

1964年に大麻草からカンナビノイドが同定されてからも、カンナビノイドの作用のメカニズムは解明されないままであった。1988年にDevaneら⁴⁹⁾による放射線標識した合成カンナビノイドを用いた実験で、カンナビノイドに対する受容体の存在が明らかにされた。1990年にはMatsudaら⁴⁹⁾により中枢神経系でCB1受容体が、1993年にMunroら⁵⁰⁾により末梢神経系でCB2受容体がクローニングさ

れた。CB1およびCB2受容体は、いずれも7回膜貫通、Gタンパク共役型受容体(GPCR)である⁵¹⁾。大麻の主成分であるTHCや内在性カンナビノイドであるアナンダミド(AEA:N-arachidonoyl ethanolamine)や、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG:2-arachidonoylglycerol)によって活性化され⁵²⁾、Giタンパクを通してアデニル酸シクラーゼ⁵³⁾や電位依存性カリウムチャンネルを抑制し、MAPK(mitogen-activated protein kinase)およびPI3K/Aktシグナル経路を活性化する⁵⁴⁾。

2) CBDとカンナビノイド受容体

(1) CB1受容体

CB1受容体は、脳や脊髄など中枢神経系に多く発現しており⁵⁵⁾、非神経系としては生殖器、肺、小腸、血管、腎臓、内分泌器など全身に広く分布している⁵⁶⁾。脳内では特に基底核、海馬、大脳皮質、小脳などに多く⁵⁷⁾、運動の調節、記憶、学習など脳の高次機能に深く関わっていると考えられている。CB1受容体は神経細胞のシナプス前終末に多く発現しており、シナプス後部で作られた内在性カンナビノイドによって、逆行性に神経伝達物質などの放出を抑制している⁵⁸⁾。

THCがCB1受容体に高い親和性を持っているのに対し、CBDはCB1受容体と結合せず、負のアロステリックモジュレーターとして拮抗的に働くと考えられている⁵⁹⁾。その作用によりCB1受容体におけるTHCの非競合性アンタゴニストとして作用する⁶⁰⁾。しかし一方で、高容量(50 mg/kg)の使用では、CBDはCB1受容体の発現レベルが増強するなどしてTHCの効果を増強するとも考えられている⁶¹⁾。

(2) CB2受容体

CB2受容体は脳にも存在するがCB1受容体に比べると非常に少なく、末梢組織、特に免疫に関与するマクロファージやBリンパ球、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)に多い⁶²⁾。免疫細胞系においてCB2受容体の活性化は免疫細胞を活性化するが^{63)~65)}、炎症反応に抑制的に働くなど⁶⁶⁾、状況に応じて免疫反応を正にも負にも調整できると考えられている⁶⁵⁾。

神経細胞ではCB1受容体の多くがシナプス前膜にあるのに対してCB2受容体はシナプス後膜にあり、神経の興奮に対して抑制的に働く⁶⁷⁾。また、

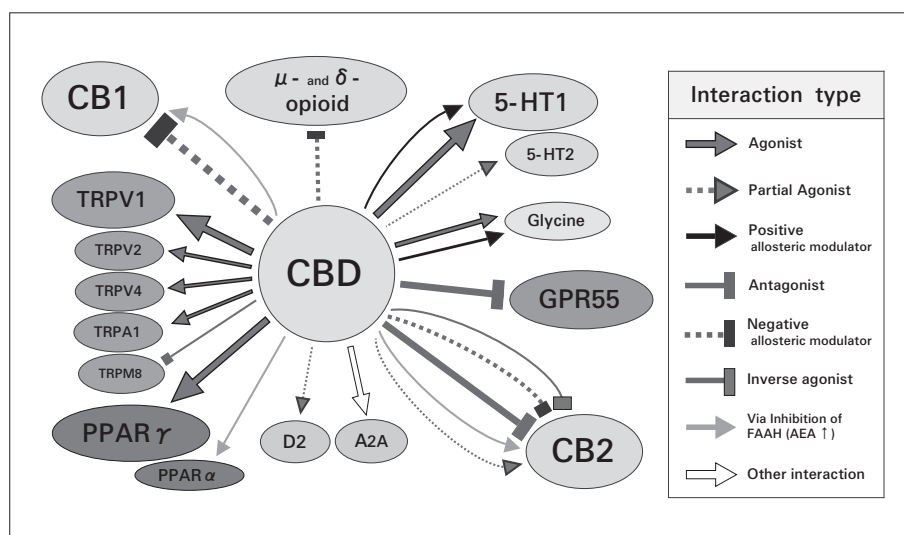


Fig.2 CBDが作用する受容体とメカニズム

CB2受容体は中枢神経系ではグリア細胞や血管内皮などの非神経細胞にもみられ、神経細胞の分裂や生存に参与する⁶⁸⁾。

THCはCB2受容体に対してもアゴニストとして働くのに対し、CBDはアンタゴニストもしくは負のアロステリックモジュレーター、インバースアゴニストとして作用する。一方で、低用量ではCB2受容体の部分アゴニストとなる可能性が示されている⁶⁹⁾。

また、CBDはアナンダミドの分解酵素であるFAAH (fatty acid amide hydrolase)を抑制することで、内因性カンナビノイドの濃度を上げ、カンナビノイド受容体に関する薬理作用を生じさせているとも考えられている⁷⁰⁾。

3) CBDとその他の受容体

CB1受容体とCB2受容体の発見により、大麻の薬理作用の解析が大きく進展したが、血圧低下作用など、それらだけでは説明できないことが指摘され、新たな受容体が想定された。これまでに知られている、カンナビノイドが作用する受容体には以下のものがある。

(1) GPR55受容体

GPR55受容体もGタンパク共役型受容体(GPCR)であり、脳や副腎、膵臓、小腸などに存在している⁷¹⁾。炎症性の疼痛や神経因性疼痛⁷²⁾や消化管機能の調整⁷³⁾との関係が考えられている他、骨代謝⁷⁴⁾や癌細胞との関係も注目されている⁷⁵⁾。

GPR55受容体は2-AGやアナンダミドといった

内因性カンナビノイドには反応せず、リゾフォスファジリノシトール(LPI)が内在性のリガンドとして同定されている⁷⁶⁾。

CBDはGPR55受容体に対して、アンタゴニストとして拮抗的に働く⁷⁷⁾。

(2) TRP受容体

温度感受性Transient Receptor Potential (TRP)チャネルは、感覚神経の細胞膜で強く発現し、温度のみならず多くの化学的・物理的刺激を感受するセンサーとして多様な生体機能に関わっている⁷⁸⁾。TRPうちでTRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8が内在性のカンナビノイドに応答する⁷⁹⁾。

CBDはTRPV1/2受容体とTRPV4, TRPA1受容体に対して、アゴニストとして結合し活性化させる⁸⁰⁾⁸¹⁾。同じく温痛覚に関係するTRPM8受容体に対してCBDはアンタゴニストとして働く⁸²⁾。

(3) PPAR受容体

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)は核内に受容体が存在し、 α , β , γ の3つのサブタイプがある⁸³⁾。内因性カンナビノイドと関連があるのは α と γ で、PPAR α を介して神経保護作用を⁸⁴⁾、PPAR γ を介して抗炎症作用を⁸⁵⁾を發揮する。

CBDはPPAR γ 受容体に対してアゴニストとして結合し活性化させる⁸⁶⁾。PPAR α 受容体に対しては直接作用するのではなく、CBDがFAAHを阻害することでアナンダミドの濃度を上昇させ、活性化さ

せると考えられている⁸⁷⁾。

(4) 5-HT 受容体

セロトニン受容体は5-HT₁から5-HT₇まで7種類のサブファミリーからなり、14個のサブタイプが存在する⁸⁸⁾。5-HT₃以外は、Gタンパク共役型受容体であり、多くは中枢神経系に存在し神経伝達物質の調整をしている⁸⁸⁾。また、血管平滑筋にも広く存在し、血管の収縮や拡張を調整している⁸⁹⁾。

CBDは5-HT_{1A}受容体のアゴニストとして⁹⁰⁾、またアロステリックモジュレーターとして⁹¹⁾も活性化させる。5-HT_{2A}受容体に対しては部分アゴニストとして活性化させる⁹⁰⁾。

(5) アデノシン受容体

アデノシン受容体は、アデノシンに対するGタンパク質共役型受容体で、ヒトでは、A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃の4種類のサブタイプが存在する⁹²⁾。

そのうちCBDと関連するA_{2A}は、線条体⁹³⁾や大脳皮質、海馬⁹⁴⁾、心血管、血小板⁹⁵⁾など生体内に幅広く分布し、神経活動の制御や血管拡張、平滑筋の弛緩など多岐にわたる働きを持っている。CBDはアデノシンの細胞内への取り込みを阻害することで、血中のアデノシン濃度を上昇させ、間接的に働く⁹⁶⁾。

(6) オピオイド受容体

オピオイド受容体は中枢神経系に多く存在し⁹⁷⁾、モルヒネ様物質と結合してすることで鎮痛などの作用を発揮する。 μ 、 κ 、 δ の3つのサブタイプと⁹⁸⁾、新しくノシセプチン受容体もオピオイド受容体のファミリーと考えられている⁹⁹⁾。

そのうち、CBDと関連するのは、 μ オピオイド受容体と δ オピオイド受容体で、負のアロステリックモジュレーターとして働く¹⁰⁰⁾。

(7) ドパミン受容体

ドパミン受容体は中枢神経系や血管平滑筋などに存在し、神経伝達物質であるドパミンと結合することで、興奮性にも抑制性にも作用すると考えられている¹⁰¹⁾。D₁からD₅までの5つのサブタイプがあり¹⁰²⁾、CBDはそのうちのD₂受容体の部分アゴニストとして作用する¹⁰³⁾。

(8) グリシン受容体

グリシン受容体は、中枢神経系に広く存在し、抑制性の神経伝達を担っている¹⁰⁴⁾。グリシン、 β -アラニン、タウリンなどのアミノ酸によって活性化さ

れ¹⁰⁵⁾、競合性アンタゴニストとしてカフェインが有名である¹⁰⁶⁾。

CBDは低濃度でグリシン受容体に対して正のアロステリックモジュレーターとして働き、高濃度では直接活性化する¹⁰⁷⁾。

CBDが作用する受容体についてまとめた図を、Fig.2に示す。

V. 毒 性

健康成人でのCBD 600 mgの単回投与試験では、プラセボ群と比較して血圧や心拍数など生理学的パラメーターに有意差はみられなかった¹⁰⁸⁾。

反復投与試験としては、統合失調症患者に対してCBD 1000 mg/日を6週間投与した実験があり、有害事象の発生率はプラセボ群と同様であった¹⁰⁹⁾。

アカゲザルに対してCBDを静脈内投与した実験では、LD₅₀ (50%致死量)は212 mg/kgと高用量であった¹¹⁰⁾。これは臨床的に使用する量の10~50倍量であり、しかも静脈投与なので、一般的な使用でのCBDの急性毒性の可能性はかなり低いと考える。

VI. 有害反応

CBD製剤であるエピディオレックス[®]のドラベ症候群に対する臨床試験では、CBD 20 mg/日の投与で、傾眠、嘔吐、倦怠感、発熱、上気道感染、食欲減退、けいれん、嗜眠、下痢などの有害事象がみられた¹¹¹⁾。ただ、傾眠に関してはプラセボ群でも効率にみられ、併用薬のクロバザムの影響が考えられた。

統合失調症患者に対してCBDを200 mg~800 g/日を4週間投与した研究では、抗精神病薬アミスルプリドと比べて、錐体外路症状と体重増加、性機能障害などが圧倒的に少なく、安全性が確認された¹¹²⁾。

クローン病患者に対して低用量(10 mg)のCBDを投与した研究では、頭痛、傾眠、嘔気、倦怠感といった副作用がみられたが、プラセボ群と比較して有意差はみられなかった¹¹³⁾。

Larsenら¹¹⁴⁾によるCBDの安全性に関するシステマティックレビューでは単回投与での有害事象の報告もあるが、8週から12週の投与でプラセボより有害事象が減少したという報告もある。

海外では、妊娠中の制吐作用を期待して、妊婦の間で医薬品ではないCBDが使用されているようである。CBDの薬理作用から、胎盤の変化、子宮収縮などが起こる可能性はあるが、直接的な報告はない^{115)~118)}。ちなみに、古い研究ではあるが、高用量を投与したマウスで、子の精巣の萎縮がみられたという報告がある¹¹⁹⁾。妊娠中のCBDの使用に関する研究は限られているが、FDAは安全ではない可能性があるとして、使用を推奨していない¹²⁰⁾。

Ⅶ. 依 存 性

マウスに対するCBD 0.1～3 mg/kgの14日投与では耐性は観察されず¹²¹⁾、また身体的依存性を示す研究は確認できなかった。ヒトを対象にしたCBD単独での耐性を調べた研究は確認できなかった。

注) 文献については [Part II] に一括して掲載します。