

※本資料は、米国国立がん研究所(National Cancer Institute)公式サイトに、2011年3月30日付けで掲載された「大麻とカンナビノイド(PDQ®)」全文訳です。

【出典】

National Cancer Institute Cannabis and Cannabinoids (PDQ®)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam/cannabis/healthprofessional>

【翻訳：三木直子さん 「マリファナはなぜ非合法なのか？」(築地書館) 翻訳者】

【医学用語監修：Dr.フロッガー(某医大医師・腫瘍内科・医学博士)】

【発行：大麻報道センター web:<http://asayake.jp> mail: info@asayake.jp】

【発行日：2011.4.25】

大麻(カンナビス)とカンナビノイド(PDQ®)

要旨

この、代替医療(CAM)に関する情報の略説は、大麻草とその成分を、癌という疾病そのもの、またはその治療を原因とする、癌に関連した症状の治療のために使用することについての概要を紹介するものである。

この略説に含まれる重要な情報は以下の通りである。

- 大麻草は、現在のように違法物質と位置づけられる以前は、何千年にもわたって医療目的で使用されてきたものであること。
- カンナビノイドと呼ばれる大麻草の化学成分は、人間の身体全体に存在する特定の受容体を活性化させて薬理学的な効果を生む。これは特に、中枢神経系と免疫系において顕著である。
- カンナビノイドは、癌治療に関連した副作用を抑えるのに効果がある可能性がある。

基本情報

大麻草(カンナビス)はマリファナと呼ばれることもあり、中央アジアが原産であるが、今日では世界中で栽培されている。アメリカでは規制物質とされ、スケジュール I 物質(乱用される可能性が高く、医療目的の用途が知られていない薬物)と分類される。大麻草からは、カンナビノイドと呼ばれる向精神性化合物を含む樹脂が採れる。カンナビノイドが最も高濃度で集積されるのは、雌株の花である(1)。植物学的には、大麻草は研究が難しい植物である。これは大麻草が、多種多様な気候や環境の中で栽培され、植物としての標準化がされていないためである。医療大麻に関して行われる臨床試験はわずかである。アメリカ食品医薬品局(FDA)は、いかなる病状の治療に関しても、大麻草の使用を認めていない。アメリカで医薬品の臨床的な研究を行うには、研究者は FDA に治験新薬の申請書を提出しなければならない。

医療大麻は癌患者に対し、制吐作用、食欲増進、鎮痛、安眠促進などの効果をもたらす可能性がある。使用傾向に関する有効な調査結果は存在しないが、癌患者の治療にあたり、医療大麻を処方している医師らは、主に症状緩和の目的でそれを行っている模様である。

カンナビノイドは、カンナビス属(カンナビス・サティバ・エルとカンナビス・インディカ・ラム)に見られる一連のテルペノフェノリック化合物(terpenophenolic compounds)である。この略説は、癌患者の治療、また癌およびその治療薬による副作用を患う人の治療における、カンナビスとカンナビノイドの果たす役割について検証する。

参考資料

1. Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (11): 1585-614, 1996.[PUBMED Abstract]

歴史

大麻草は、少なくとも 3,000 年前から医療目的で使用されている(1-5)。西洋医学には、1840 年代、英国の東インド会社の社員としてインドで勤務中にその薬効成分に気づいた外科医、W.B.オショーネシーによって初めて採り入れられ、鎮痛作用、抗炎症作用、けいれん緩和作用、抗けいれん作用が報告されたため、その使用が奨励された。

1937 年、米国財務省によってマリファナ課税法案が提案された。これは、大麻草の医療目的の使用については1オンスにつき1ドル、娯楽目的の使用については1オンスにつき 100ドルを課税するというものである。この法律に反対したのは主にアメリカの医師たちであった。米国医師会はマリファナ課税法制定に反対した。なぜならこの法律は医師に、大麻を処方するためには特別税を支払うこと、大麻調達には特別な発注書を用いること、業務上の大麻の使用について別途記録を残すことを義務づけたためである。さらに米国医師会は、大麻に常習性があることを示す客観的な証拠が不在であり、この法案が通過すれば、大麻の医薬品としての価値のその後の研究を妨げることになると考えていた(6)。1942 年、大麻は米国薬局方から削除された。大麻が有害であるという懸念が後を絶たなかったためである(2, 3)。

1951 年、ボッグス法が米国議会を通過した。これは大麻を麻薬の一つと位置づけた初めての法律である。1970 年には規制物質法が制定され、マリファナはスケジュール I というカテゴリーの薬物として分類された。このカテゴリーに分類された薬物は、一般に認められた医療効果を持たないとされる。スケジュール I に属する薬物には他に、ヘロイン、LSD、メスカリン、メタカロン、そしてガンマー-ヒドロキシ酪酸などがある。

医薬品としての用途はないとされたにもかかわらず、大麻は、1978 年に設置された治験新薬の特別使用許可制度のもと、個別審査を前提としてアメリカ政府から患者に供給された。この制度を通じた供給は 1992 年に中止された(1-4)。2010 年、米国退役軍人省は、医療大麻が合法とされる州に住む患者がマリファナを使用することを許可している。

大麻草の精神活性成分の主たるものはデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)であることがわかっている。1986 年、合成デルタ-9-THC をゴマ油に溶かした、一般にドロナビノールと呼ばれるものが、化学療法にともなう吐き気や嘔吐を抑える治療のために認可された。臨床試験の結果は、ドロナビノールは他の鎮痛薬と同等かそれ以上の効果があることを示した(7)。ドロナビノールはまた 1980 年代後半に、エイズ患者の体重増加を促す効果が研究され、臨床試験の結果、患者は食欲の増加を報告したものの、有意の体重増加は見られなかった(8, 9)。

20 年ほど前から、カンナビノイドの神経生物学的側面の分析が行われるようになった(10-13)。カンナビノイドの受容体として最初に薬理的に同定された CB1 は、1988 年に脳内で発見された。2 番目のカンナビノイド受容体は 1993 年に同定された。CB2 が最も集中して存在しているのは B 細胞およびナチュラルキラー細胞であり、このことは、免疫力に何らかの役割を果たしていることを示唆している。内因性カンナビノイド(エンドカンナビノイド)の存在も同定され、鎮痛、運動の制御、摂食行動、記憶に関係があると思われる(11)。

参考資料

1. Abel EL: Marijuana, The First Twelve Thousand Years. New York: Plenum Press, 1980. Also available online. Last accessed March 30, 2011.
2. Joy JE, Watson SJ, Benson JA, eds.: Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base. Washington, DC: National Academy Press, 1999. Also available online. Last accessed March 30, 2011.
3. Mack A, Joy J: Marijuana As Medicine? The Science Beyond the Controversy. Washington, DC: National Academy Press, 2001. Also available online. Last accessed March 30, 2011.
4. Booth M: Cannabis: A History. New York, NY: St Martin's Press, 2003.
5. Russo EB, Jiang HE, Li X, et al.: Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *J Exp Bot* 59 (15): 4171-82, 2008. [PUBMED Abstract]
6. Schaffer Library of Drug Policy.: The Marijuana Tax Act of 1937: Taxation of Marijuana. Washington, DC: House of Representatives, Committee on Ways and Means, 1937. Available online. Last accessed March 30, 2011.

7. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3rd: Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 293 (16): 795-7, 1975. [PUBMED Abstract]
8. Gorter R, Seefried M, Volberding P: Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 6 (1): 127, 1992. [PUBMED Abstract]
9. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al.: Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10 (2): 89-97, 1995. [PUBMED Abstract]
10. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, et al.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34 (5): 605-13, 1988. [PUBMED Abstract]
11. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al.: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258 (5090): 1946-9, 1992. [PUBMED Abstract]
12. Pertwee RG: Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74 (2): 129-80, 1997. [PUBMED Abstract]
13. Felder CC, Glass M: Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 179-200, 1998. [PUBMED Abstract]

実験室での研究/動物実験/前臨床試験

カンナビノイドは、カンナビス・サティバとカンナビス・インディカの2種のみが生成する炭素数 21 のテルペノフェノリック化合物(carbon terpenophenolic compounds)の集合である(1, 2)。植物性のこれらの化合物は、フィトカンナビノイドと呼ばれる場合もある。デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)は精神活性成分としては主要なものであるが、他にも生体作用を持つ化合物として、カンナビノール、カンナビジオール、カンナビクロメン、カンナビゲロール、テトラヒドロカンナビヴィリン(tetrahydrocannabivirin)、デルタ-8-THCなどが知られている。中でもカンナビジオールは、デルタ-9-THCに見られる精神活性作用(ハイな状態)を伴わない、顕著な鎮痛および抗炎症作用を持っていると考えられている。

抗腫瘍効果

マウスとラットを使った研究の一例は、カンナビノイドがある種の腫瘍の発生に対して予防的な作用を持つ可能性があることを示唆した(3)。2年間にわたる研究では、グループ分けされたマウスとラットにさまざまな量の THC が経口投与された。その結果、マウスにおいては、肝細胞腺腫と肝細胞癌発症率に用量依存性の低下が観察され、ラットにおいても、その他の臓器(乳腺、子宮、下垂体、睪丸、膵臓)における良性腫瘍(ポリープとアデノーマ)の発症率に用量依存性の低下が見られた。別の研究では、デルタ-9-THC、デルタ-8-THC、そしてカンナビノールは、インビトロ実験、インビボ実験ともに、ルイス肺腺癌の増殖を抑制することがわかった(4)。さらに、他の腫瘍も、カンナビノイドが引き起こす増殖抑制作用に反応することが観察されている(5-8)。

カンナビノイドが制癌作用を発揮する仕組みは、細胞死誘導、細胞増殖の抑制、腫瘍の血管新生および転移の抑制などさまざまである(9-11)。カンナビノイドは、腫瘍細胞は死滅させるが、非形質転換細胞には影響を及ぼさないどころか、その細胞死を防ぐ可能性すらあると思われる。これらの化合物は、培養液中の神経膠腫細胞の細胞死を誘発し、マウスとラットの神経膠腫瘍の退化を促すことがわかっている。同時にカンナビノイドは、星状膠及び希突起神経膠系統の正常な膠細胞を、CB1 受容体を媒介とした細胞死から保護する(10, 11)。

重傷複合免疫不全マウスを使ったあるインビボ実験では、マウスに人間の非小細胞肺癌細胞系を植菌することによって皮下腫瘍を発生させた(12)。THC を与えたマウスでは、媒体処置コントロールマウスと比較して腫瘍の増殖が60%抑えられた。腫瘍試料は、THC が抗血管新生効果及び増殖抑制効果を与えたことを示した。

さらに、植物由来カンナビノイドも内因性カンナビノイドとともに、抗炎症作用について研究されている。あるマウス実験では、内因性カンナビノイド系のシグナル伝達は、結腸炎症に対する内因性の保護作用を持つらしいことが示された(13)。その結果、フィトカンナビノイドとエンドカンナビノイドは、結腸直腸癌の予防と治療に役立つのではないかとこの仮説が生まれた(14)。

また別の実験では、デルタ-9-THC が、カポジ肉腫関連ヘルペス・ウイルス(KSHV)-ヒトヘルペスウイルス8型とも呼ばれる-に対する強力かつ選択的な抗ウイルス物質であることが明らかになった(15)。研究者たちの結論は、カンナビノイドとヘルペスウイルスの関係性はさらなる研究に値する、ということであった。それにより、これら発癌ウイルスの再活性化を抑制する薬の開発につながる可能性があったからである。その後、別の研究者グループによって、人間の皮膚微小血管内皮細胞の KSHV 感染効率が、少量のデルタ-9-THC が存在する場合に高まることが報告された(16)。

食欲増進

これまでに、多数の動物実験が、デルタ-9-THC その他のカンナビノイドには食欲を刺激する作用があり、食物摂取量を増加させることを示しており、内因性カンナビノイド系は、摂食行動を調整する役割を果たすと考えられている。内因性カンナビノイドの一つ、アナンダミドは、マウスの食欲を大幅に増強させる(17)。さらに、視床下部内の CB1 受容体が、物を食べたいという欲求や食べることの喜びに関係している可能性もある(18)。

鎮痛作用

カンナビノイドがもたらす鎮痛作用のメカニズムについては、カンナビノイド受容体、内因性カンナビノイド、合成アゴニストおよびアンタゴニストの研究を通じて理解が深まりつつある。CB1 受容体は中枢神経系(CNS)と末梢神経終末の

両方に存在する。オピオイド受容体に似て、CB1は脳の、侵害受容処理を司る部分に多く見られる(19)。主に抹消組織に存在するCB2受容体は、CNSにはごく少数しか存在しない。特定の受容体に特有のアンタゴニストの開発により、疼痛コントロールにおける受容体や内因性カンナビノイドの役割について、新たな情報が得られている(20, 21)。

カンナビノイドはまた、抗炎症機能を通して疼痛コントロールに寄与している可能性もある。肥満細胞受容体に働きかけてヒスタミンやセロトニンといった炎症性物質の放出を制御し、ケラチン生成細胞に働きかけて鎮痛作用のあるオピオイドの放出を促すカンナビノイドとともに効果を発揮するCB2受容体の効果が報告されている(22-24)。

参考資料

1. Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (11): 1585-614, 1996. [PUBMED Abstract]
2. Grotenhermen F, Russo E, eds.: Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. Binghamton, NY: The Haworth Press, 2002.
3. National Toxicology Program.: NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 446 (1): 1-317, 1996. [PUBMED Abstract]
4. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, et al.: Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *Br J Pharmacol* 148 (2): 123-35, 2006. [PUBMED Abstract]
5. Sanchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, et al.: Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res* 61 (15): 5784-9, 2001. [PUBMED Abstract]
6. McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, et al.: Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood* 100 (2): 627-34, 2002. [PUBMED Abstract]
7. Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, et al.: Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest* 111 (1): 43-50, 2003. [PUBMED Abstract]
8. Blázquez C, González-Feria L, Alvarez L, et al.: Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res* 64 (16): 5617-23, 2004. [PUBMED Abstract]
9. Guzmán M: Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 3 (10): 745-55, 2003. [PUBMED Abstract]
10. Blázquez C, Casanova ML, Planas A, et al.: Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J* 17 (3): 529-31, 2003. [PUBMED Abstract]
11. Vaccani A, Massi P, Colombo A, et al.: Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 144 (8): 1032-6, 2005. [PUBMED Abstract]
12. Preet A, Ganju RK, Groopman JE: Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo. *Oncogene* 27 (3): 339-46, 2008. [PUBMED Abstract]
13. Massa F, Marsicano G, Hermann H, et al.: The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest* 113 (8): 1202-9, 2004. [PUBMED Abstract]
14. Patsos HA, Hicks DJ, Greenhough A, et al.: Cannabinoids and cancer: potential for colorectal cancer therapy. *Biochem Soc Trans* 33 (Pt 4): 712-4, 2005. [PUBMED Abstract]
15. Medveczky MM, Sherwood TA, Klein TW, et al.: Delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) inhibits lytic replication of gamma oncogenic herpesviruses in vitro. *BMC Med* 2: 34, 2004. [PUBMED Abstract]
16. Zhang X, Wang JF, Kunos G, et al.: Cannabinoid modulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and transformation. *Cancer Res* 67 (15): 7230-7, 2007. [PUBMED Abstract]
17. Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y, et al.: Endocannabinoids, feeding and suckling--from our perspective. *Int J Obes (Lond)* 30 (Suppl 1): S24-8, 2006. [PUBMED Abstract]
18. Frideri E, Bregman T, Kirkham TC: Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood)* 230 (4): 225-34, 2005. [PUBMED Abstract]
19. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, et al.: The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 65 (6-7): 665-73, 1999. [PUBMED Abstract]
20. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, et al.: An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 395 (6700): 381-3, 1998. [PUBMED Abstract]
21. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, et al.: Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid

- anandamide. Proc Natl Acad Sci U S A 96 (21): 12198–203, 1999. [PUBMED Abstract]
22. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al.: Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. Proc Natl Acad Sci U S A 92 (8): 3376–80, 1995. [PUBMED Abstract]
 23. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, et al.: CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. Proc Natl Acad Sci U S A 102 (8): 3093–8, 2005. [PUBMED Abstract]
 24. Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM: Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. Pain 75 (1): 111–9, 1998. [PUBMED Abstract]

人体における臨床研究

大麻の薬理学

大麻が口から体内に取り込まれた場合、経口バイオアベイラビリティは低く(6%-20%)、一定でない(1,2)。デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)の血漿濃度が最高値に達するのは1時間から6時間後であり、半減期は20時間から30時間である。口から摂取されたデルタ-9-THCは、まず肝臓で代謝されて、強力な精神活性作用を持つ代謝産物である11-OH-THCとなる。吸引された場合は、カンナビノイドは急速に血液中に吸収されて、2分から10分後に血漿濃度が最高値に達し、30分にわたって急速に濃度が減少して、代謝産物11-OHの発生量も経口摂取した場合より少ない。

カンナビノイドは、肝臓チトクローム P450 酵素系と相互に作用し合うことが知られている(3, 4)。ある研究では、癌患者24名に対し、イリノテカン(600ミリグラム、n=12)またはドセタキセル(180ミリグラム、n=12)を点滴し、3週間後に同量の薬が与えられたが、それと併用して患者は、2度目の投薬治療の12日前から、医療大麻をハーブティーの形で15日間連続して摂取した(4)。

大麻の投与は、イリノテカンまたはドセキタルとの接触あるいは除去に大きな影響を与えなかった。ただし、カンナビノイドは脂溶性であるため、ハーブティーという摂取方法が、吸引あるいは経口摂取した場合の効果を再現しなかったという可能性はある。

● 癌を引き起こす可能性

大麻の使用に付随するさまざまな癌の発生の危険性については、多くの実験から相矛盾する証拠が得られている。アフリカ北西部の男性に対して行われたあるケースコホート研究の結果は、煙草喫煙者が同時に大麻を吸引した場合、肺癌発症の危険性が大幅に高まるという結果を示した。一方アメリカで行われた大規模な後ろ向きコホート研究では、大麻の使用は喫煙に関連した癌やその他多数の悪性腫瘍とは無関係であるという結果が出たが、同時に、非喫煙者の場合、大麻を使用した経験がある場合には前立腺癌発症の危険性が高まることがわかった(5)。大麻の使用と、肺癌及び上部気道・消化器癌の関連性に関して、ロサンゼルスで行われた集団症例コントロール研究では、煙草の喫煙を含むいくつかの交絡因子を除けば、(口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、肺癌、食道癌)どの種の癌とも、明らかな関連は認められなかった(6)。Health Canadaによる、マリファナ(大麻)に関する包括的研究論文『Information for Health Care Professionals(ヘルス・ケアの専門家のための資料)』は、マリファナの吸引が癌を誘発するという強力な証拠を示す細胞研究及び分子的研究は多数あるが、マリファナの使用と癌の関連性に関する疫学的証拠は未だ不十分であると結論している(7)。

癌治療

PubMedが行った検索では、人体の癌の治療に大麻を使用した臨床試験の例は見つからなかった。

制吐作用

● カンナビノイド

薬物療法においても非薬物療法においても、吐き気と嘔吐は、癌患者とその家族にとってつらい副作用である。アメリカでは1986年に、癌の化学療法において使用される制吐薬としてドロナビノールが認可された。それとは別の合成デルタ-9-THC、ナビロンは、1982年にカナダで初めて認可され、現在はアメリカでも入手できる(8)。ドロナビノールとナビロンはどちらも、米国食品医薬品局により、癌に対する化学療法における吐き気・嘔吐の治療薬として、従来の制吐療法が効かなかった患者に対して使用することが許可されている。数多くの臨床試験およびメタ分析が、化学療法によって引き起こされた吐き気・嘔吐の治療にドロナビノールとナビロンが有効であるという結果を示している(9-12)。

ある系統的調査では、デルタ-9-THCの調合液と、プラシーボ、あるいは他の制吐薬を比較し、その効果と害に関するデータが入手可能な比較研究30例を任意に抽出して研究を行った(13)。検証されたのは経口ナビロン、経口ドロ

ナビノール、筋肉内投与によるレボナントラドール(ドロナビノールの合成類似品)で、吸引された大麻は研究対象ではなかった。調査に網羅された 1,366 名すべての患者において、カンナビノイドは、従来の制吐薬であるプロクロルペラジン、メクロプラミド、クロルプロマジン、チエチルペラジン、ハロペリドール、ドンペリドン、アリザプリドよりも効果が大きかった。しかしカンナビノイドは、催吐性が非常に低いあるいは非常に高い化学療法を受けている患者に対してはその有効性には差がなかった。副作用としては、「ハイ」な感覚、陶酔感、鎮静作用あるいは眠気、目まい、情動不安あるいは憂鬱感、幻覚、妄想症、そして低血圧症などがある(13)。

それとは別に、対照研究 15 例の分析では、ナビロンと、プラシーボまたは入手可能な制吐薬を比較している(14)。癌患者 600 名において、ナビロンが、プロクロルペラジン、ドンペリドン、アリザプリドよりも優れた効果を持ち、持続投与にはナビロンが好まれることがわかった。

● 大麻

化学療法によって引き起こされる吐き気・嘔吐を抑えるマリファナ吸引の効果については、3例の試験結果がある(15-17)。うち2例においては、大麻はドロナビノール投与が効果を持たないことがわかった後でのみ与えられた。最初の試験では、シクロホスファミドまたはドキシソルビシンを与えられている患者には、マリファナは制吐効果を見せなかった(15)が、2例目の試験では、高用量のメトレキサートを投与されている患者において、プラシーボを投与されている患者と比較して、制吐効果について統計的に有意な優位性が認められた(16)。3例目の試験は、任意抽出・二重盲式・プラシーボ対照による交差研究で、20 名の成人に対する大麻吸引と THC の経口摂取の効果が査定された。被験者の四分の一は、カンナビノイドを用いた治療の方が制吐作用が高いと報告した。この試験結果は 1984 年に抄訳の形で発表されたが、方法論と試験結果を詳細に述べた詳報は発表されていないようであり、このことが、試験結果の重要性を完全に解釈するのを困難にしている(17)。

食欲増進効果

拒食症、早期満腹、体重減少、そして悪液質もまた、癌患者が経験する症状である。そうした患者は、消耗によって外観が損なわれるだけでなく、食事を通じた社会的交流を持つこともできないという問題に直面する。

● カンナビノイド

2つの対照臨床試験において、食欲増進と、進行癌患者および HIV 感染者患者の体重減少に関しては、経口 THC の効果は一定でないという結果が示された(14)。またある研究では、ドロナビノールが単独で、または酢酸メゲストロールとの併用で使用された場合、酢酸メゲストロールが単独で使用された場合に比べ、癌に起因する拒食症の治療効果はより高いか、より低い、あるいは同等か、ということが査定された(18)。これは、任意抽出・二重盲式の試験で、進行癌と体重減少が見られる 469 名の成人患者を対象とした。患者は 2.5 ミリグラムの経口 THC を一日2回、800 ミリグラムの経口メゲストロールを一日1回、あるいはその両方を与えられた。メゲストロールを与えられたグループでは、75%の食欲増進が見られ、体重が 11%増加した一方、経口 THC を与えられたグループでは、食欲増進は 49%、体重増加は 3%であった。この差は統計的に有意である。さらに、両者を併用した治療では、酢酸メゲストロールのみを投与した場合に得られる効果以上の効果は得られなかった。研究者は、ドロナビノールは、酢酸メゲストロールと比べ、進行癌患者の食欲増進と体重増加にはほとんど効果がないと結論した。しかしながら、ドロナビノールについて行われたある小規模なプラシーボ対照試験は、カンナビノイドを与えられたグループにおいて化学的知覚の増進が認められた—プラシーボを与えられた患者と比べて、食べ物により美味しく感じられ、食欲が増し、摂取されたカロリー中のタンパク質の割合が高まったのである(19)。

HIV 感染あるいはエイズによる体重減少が見られる患者 139 名を被験者としたある臨床試験では、プラシーボ・グループと比較して見ると、経口ドロナビノールによる治療を4〜6週間続けた後では、統計的に有意な食欲の増進が見られた。プラシーボを与えられた患者の体重が減少を続けたのに対し、ドロナビノールを与えられた患者は、体重が安定する傾向があった(20)。

● 大麻

1970 年代に健常対照群に対して行われた試験では、大麻の吸引が、主として間食という形で摂取カロリーの増加に

つながり、脂肪質と糖分の高い食物の摂取量が増加した、ということが逸話として伝わっている。癌患者の食欲に大麻の吸引が与える影響についての、発表された研究は存在しない。

鎮痛効果

● カンナビノイド

癌のあらゆる病期において、疼痛治療は、患者のクオリティ・オブ・ライフを向上させる。カンナビノイド受容体、エンドカンナビノイド、そして合成アゴニストとアンタゴニストの研究を通じて、カンナビノイドによる鎮痛作用のメカニズムが分析されている。CB1 受容体は、中枢神経系(CNS)と末梢神経終末に見られる(21)。CB2 受容体は主に抹消組織に存在し、CNSにあるものは少数である。

CNS 内で鎮痛作用を発揮するのは CB1 のアゴニストのみであるが、抹消組織においては CB1 アゴニスト、CB2 アゴニストともに鎮痛作用を持つ(22, 23)。

癌による痛みの原因は、炎症、骨あるいはその他の痛みを感じる組織の侵犯、または神経の損傷である。癌による痛みが激しく、持続する場合は、オピオイドによる治療が効かないことが多い。

癌による痛みに対する経口デルタ-9-THC の効果を検証した研究が2例ある。一つめの例は、10名の患者を対象とした、二重盲式のプラシーボ対照試験で、疼痛強度と痛みの軽減の両方を測定している(24)。報告によると、カンナビノイド、デルタ-9-THC を 15 ミリグラムおよび 20 ミリグラム与えたところ、大幅な疼痛の軽減が見られ、同時に制吐効果と食欲増進効果もあった。

追跡調査として、36名の患者に対して行った単回投与試験では、デルタ-9-THC を 10 ミリグラム投与したところ、7時間の観察期間中、60 ミリグラムのコデインに匹敵する鎮痛効果が見られ、20 ミリグラムのデルタ-9-THC 投与では、コデイン 120 ミリグラムと同等の鎮痛効果があった(25)。これより多量の THC は、コデインよりも鎮静作用が大きかった。

別の研究では、全植物体から抽出され、カンナビノイドの包含量を調整されたエキスを口腔粘膜スプレーにしたものの効果が検証された。多施設・二重盲式・プラシーボ対照で行われた試験では、THC カンナビジオール(THC:CBD)のエキスと THC のエキスが、進行癌で、中程度から強度の癌による疼痛を持つ患者の疼痛治療効果について単独で比較された。患者は、それぞれ THC:CBD エキス、THC エキス、プラシーボを与えられる三つのグループに分けられた。研究者は、強力なオピオイドによっても疼痛が完全に取除かれない進行癌患者の疼痛治療には、THC:CBD が有効であるという結論に達した(26)。

ある観察研究では、疼痛やその他の症状(拒食症、鬱病、不安神経症)のある進行癌患者に対するナビロンの効果が評価された。研究者の報告によれば、ナビロンを使用した患者は、使用しなかった患者に比べ、疼痛、吐き気、不安感、悲嘆が軽減された。またナビロンは、オピオイド、非ステロイド性抗炎症薬、三環系抗うつ薬、ガバペンチン、デキサメタゾン、メクロプラミド、オndanセトロンの使用を減少させた(27)。

● 大麻

神経因性疼痛は、特に白金を用いた化学療法やタキサンによる治療を受けた場合に癌患者に見られる症状である。HIV 関連の末梢神経障害を持つ 50名の患者を対象とした、大麻吸引とプラシーボを比較した無作為化比較試験の結果、30%以上の疼痛の軽減が見られた患者は、大麻を吸引したグループでは 52%、プラシーボ・グループでは 24%であった。これは統計的に有意な差である(28)。現在まで、化学療法が原因の神経因性疼痛治療におけるカンナビノイド調合液の効果を検証した臨床試験は存在しない。

不安感と睡眠

● 大麻

患者は、それまでの経験にもよるが、大麻を使用した後で気分が高揚することが多い。マリファナを吸引した5人の患

者を対象に、THC の鎮痛作用を検証した症例集積研究においては、THC を与えられた患者は気分が改善され、幸福感が増し、不安感が軽減された(29)。

もう一つ、大麻の一般的な効果として、眠気の誘発が挙げられる。舌下スプレーを使った実験では、大麻を基盤とした混合物によって、睡眠の質が改善された(30)。化学的知覚が変化した癌患者に対するドロナビノールの効果について、プラシーボ対照で行われた小規模な実験でもまた、THC 治療を受けた患者の睡眠とリラクゼーションの質に目立った向上が見られた(19)。

参考資料

1. Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (11): 1585-614, 1996. [PUBMED Abstract]
2. Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, et al.: Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 38 (1): 21-43, 1986. [PUBMED Abstract]
3. Yamamoto I, Watanabe K, Narimatsu S, et al.: Recent advances in the metabolism of cannabinoids. *Int J Biochem Cell Biol* 27 (8): 741-6, 1995. [PUBMED Abstract]
4. Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, et al.: Involvement of CYP2C in the metabolism of cannabinoids by human hepatic microsomes from an old woman. *Biol Pharm Bull* 18 (8): 1138-41, 1995. [PUBMED Abstract]
5. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, et al.: Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 8 (5): 722-8, 1997. [PUBMED Abstract]
6. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al.: Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (10): 1829-34, 2006. [PUBMED Abstract]
7. Health Canada.: Marihuana (Marijuana, Cannabis): Dried Plant for Administration by Ingestion or Other Means. Ottawa, Canada: Health Canada, 2010. Available online. Last accessed March 30, 2011.
8. Sutton IR, Daeninck P: Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol* 4 (10): 531-5, 2006 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]
9. Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, et al.: Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 48 (5): 657-63, 1983. [PUBMED Abstract]
10. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM: Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 79 (6): 946-52, 1987. [PUBMED Abstract]
11. Johansson R, Kilku P, Groenroos M: A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 9 (Suppl B): 25-33, 1982. [PUBMED Abstract]
12. Niiranen A, Mattson K: A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 8 (4): 336-40, 1985. [PUBMED Abstract]
13. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 323 (7303): 16-21, 2001. [PUBMED Abstract]
14. Ben Amar M: Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 105 (1-2): 1-25, 2006. [PUBMED Abstract]
15. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al.: A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 47 (7): 1746-51, 1981. [PUBMED Abstract]
16. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med* 91 (6): 819-24, 1979. [PUBMED Abstract]
17. Levitt M, Faiman C, Hawks R, et al.: Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana as chemotherapy antiemetics. [Abstract] *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 3: A-C354, 91, 1984.
18. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al.: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 20 (2): 567-

- 73, 2002. [PUBMED Abstract]
19. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al.: Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* : , 2011. [PUBMED Abstract]
 20. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al.: Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 10 (2): 89-97, 1995. [PUBMED Abstract]
 21. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, et al.: The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 65 (6-7): 665-73, 1999. [PUBMED Abstract]
 22. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, et al.: Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394 (6690): 277-81, 1998. [PUBMED Abstract]
 23. Fields HL, Meng ID: Watching the pot boil. *Nat Med* 4 (9): 1008-9, 1998. [PUBMED Abstract]
 24. Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, et al.: Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 15 (2-3): 139-43, 1975 Feb-Mar. [PUBMED Abstract]
 25. Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, et al.: The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 18 (1): 84-9, 1975. [PUBMED Abstract]
 26. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al.: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 39 (2): 167-79, 2010. [PUBMED Abstract]
 27. Maida V, Ennis M, Irani S, et al.: Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol* 6 (3): 119-24, 2008. [PUBMED Abstract]
 28. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al.: Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 68 (7): 515-21, 2007. [PUBMED Abstract]
 29. Noyes R Jr, Baram DA: Cannabis analgesia. *Compr Psychiatry* 15 (6): 531-5, 1974 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]
 30. Russo EB, Guy GW, Robson PJ: Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. *Chem Biodivers* 4 (8): 1729-43, 2007. [PUBMED Abstract]

副作用

カンナビノイド

カンナビノイドの薬物安全性プロファイルは好ましいものである(1-4)。オピオイド受容体とは異なり、カンナビノイド受容体は脳幹の呼吸を制御する部分には存在しない。したがって、呼吸抑制によって死に至る過量摂取は起こらない。カンナビノイド受容体は中枢神経系のみでなく身体中の組織に存在するので、副作用としては、頻脈、血圧低下、結膜充血、気管支拡張、筋肉弛緩、胃腸運動の低下などがある。

カンナビノイドは常習性薬物であると考える者もいるが、カンナビノイドが依存症を引き起こす可能性は、他の処方薬あるいは麻薬のそれよりもかなり低い(4)。脳はカンナビノイドに対して耐性を発現する。

禁断症状には、興奮、不眠、脳波障害を伴う不眠症、情動不安、体熱感、またまれに吐き気や筋けいれんなども見られるが、こうした症状は、アヘンやベンゾジアゼピンの禁断症状に比べて穏やかであり、通常は数日で消える。

一般的に使用される他の薬物と違い、カンナビノイドは脂肪組織に貯蔵され、ゆっくりと排出される(半減期は1-3日)ため、たとえカンナビノイドの摂取を突然止めても、血漿濃度が急激に下降して、激しい、あるいは急激な禁断症状や薬物への渴望を引き起こすことはない。

大麻

大麻の臨床試験においては、副作用としてしばしば陶酔感が挙げられる(1, 2)。

15才から49才の男性64,855名を対象とした、ある後ろ向きコホート研究では、被験者は煙草とマリファナの使用経験に当たってコホートに分けられた。どちらも使用したことがない／大麻のみ吸ったことがある／煙草だけ吸ったことがある／煙草と大麻の両方を吸ったことがあるという4グループである(5)。追跡調査の期間中に、どちらも使用したことがない者のうちの2名が肺癌と診断された。煙草のみ、あるいは大麻に加えて煙草を喫煙した者が肺癌に罹る危険性は10倍であった。マリファナのみを吸ったことがある者の追跡調査では、肺癌の発症は見られなかった。

肺癌患者611名を対象とした患者対照研究では、少量の大麻を習慣的に使用することは、肺癌あるいはその他の上部気道・消化器癌発症の危険性の上昇とは関連がなかった(6)。対面インタビューでは、統一された質問票を使って、マリファナ使用に関する情報が収集された。これには、「ジョイント・イヤー」という単位が使用されたが、1ジョイント・イヤーは、マリファナの巻きたばこを一日1本、1年間吸った量に相当する。その結果、マリファナを30年あるいはそれ以上の期間使用した場合、喉頭癌を除き、粗分析が行われたすべての癌について明らかな関連が見られたものの、煙草の喫煙を含むいくつかの交絡因子の影響を除いた場合には、明らかな関連は認められなかった(6)。

さらに、18才以上でマリファナを喫煙する者の、前癌状態あるいは悪性の肺の病巣について査定した研究19例を評価した系統的レビューの結果、煙草使用の影響を除くと、これらの観察研究からは、マリファナの吸引と肺癌の間に統計的に有意な関連性は見られなかった(7)。

参考資料

1. Adams IB, Martin BR: Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91 (11): 1585-614, 1996. [PUBMED Abstract]
2. Grotenhermen F, Russo E, eds.: Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. Binghamton, NY: The Haworth Press, 2002.
3. Sutton IR, Daeninck P: Cannabinoids in the management of intractable chemotherapy-induced nausea and vomiting and cancer-related pain. *J Support Oncol* 4 (10): 531-5, 2006 Nov-Dec. [PUBMED Abstract]
4. Guzmán M: Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 3 (10): 745-55, 2003. [PUBMED Abstract]
5. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, et al.: Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 8 (5): 722-8, 1997. [PUBMED Abstract]

6. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al.: Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (10): 1829-34, 2006. [PUBMED Abstract]
7. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al.: The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 166 (13): 1359-67, 2006. [PUBMED Abstract]

大麻及びカンナビノイドに関する総合的な信用度レベル

癌患者に対する代替医療(Complementary and Alternative Medicine, CAM)の人体研究の結果の信憑性を読者が判断するのを助けるため、各種の治療について、可能な限り、エビデンス力(すなわち信用度レベル)を提示している。信用度レベルの分析の対象となるには、その研究が以下の条件を満たしていなくてはならない。すなわち、

- 論文審査のある学術雑誌に掲載されていること
- 腫瘍反応、生存率の改善、あるいは測定値として示されたクオリティ・オブ・ライフの向上といった、治療帰結が報告されていること
- 有意義な評価をするのに必要な詳細が述べられていること

条件を満たす人体研究については、研究デザインの統計的強度、および治療成果(評価項目)の科学的強度にもとづき、それぞれに信用度レベルの点数が与えられている。この二つの点数を組み合わせることで、総合的な信用度レベルが決定される。カンナビノイドに関しては、総合的な信用度レベルを設定することはできない。なぜならば、現在までのところ、十分な臨床研究がなされていないためである。癌患者に対するCAM治療の信用度レベル分析について、想定される点数の説明および追加情報が欲しい方は、Levels of Evidence for Human Studies of Cancer Complementary and Alternative Medicine (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-cam/HealthProfessional>)を参照されたい。

カンナビノイド

- いくつかの比較臨床試験が行われており、それらのメタ分析の結果は、プラシーボと比較したとき、カンナビノイド(ドロナビノールとナビロン)が化学療法による吐き気と嘔吐に対して薬効を持つことを裏付けている。ドロナビノールとナビロンはともに、米国食品医薬品局(FDA)によって、化学療法を原因とする吐き気・嘔吐の予防または治療に使用することを認可されている。
- 小規模な臨床試験2例(n=10, n=36)および観察研究1例によって、癌にともなう疼痛に対するカンナビノイド(経口デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール[THC]とナビロン)の効果が評価され、その3例すべてにおいて、鎮痛効果が確認された。ただし、この適応については、ドロナビノールもナビロンもFDAの認可を受けていない。
- 研究の大多数は、分離されたカンナビノイド、デルタ-9-THCを調査している。

大麻

- 癌患者に対する大麻の使用については、小規模な臨床試験が3例あるのみである。3例とも制吐作用に関する研究であるが、それぞれ異なった患者集団と化学療法レジメンを対象としている。うち1例では効果は認められず、2例目ではプラシーボと比較して陽性結果が見られ、3例目においては、総合結果として陽性とも中性とも判断するに足る情報が得られなかった。したがって、化学療法による吐き気・嘔吐に対する大麻使用の効果については、総合的な信用度レベルを提供するのに十分なデータが存在しない。癌関連、あるいは癌治療に関連したその他の症状に対する大麻使用については、公表されたデータは存在しないようである。
- 大麻草の全植物体から抽出され、一定のカンナビノイド成分濃度を持つエキスの舌下投与に関し、その効果を評価する研究の数が増加しつつある。
- 現時点では、しっかりとした設計に基づく臨床試験以外の場で、癌にともなう症状、および癌治療の副作用の治療のために大麻の吸引を推奨するに足るエビデンスは存在しない。

その他のインフォメーション

代替医療に関するその他のインフォメーション

- The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM).
<http://nccam.nih.gov/>
- The National Cancer Institute Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM).
<http://www.cancer.gov/cam/>
- CAM on PubMed, a special subset of the PubMed scientific literature database created through a partnership between NCCAM and the National Library of Medicine.
<http://www.nlm.nih.gov/nccam/camonpubmed.html>

PDQ (Physician Data Query) について

- PDQ® – NCI's Comprehensive Cancer Database
<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/cancerdatabase>
NCI による PDQ データベースの詳細な説明

PDQ による他の要約

- PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/adulttreatment>
成人の癌治療の代替治療オプションについて
- PDQ® Cancer Information Summaries: Pediatric Treatment
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/pediatrictreatment>
小児癌の治療に関する代替治療オプションについて
- PDQ® Cancer Information Summaries: Supportive and Palliative Care
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare>
癌治療の副作用、癌に伴う合併症と疼痛の治療、および心理社会的な問題について
- PDQ® Cancer Information Summaries: Screening/Detection (Testing for Cancer)
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening>
特定の種類の癌を発見するテストと処置法について
- PDQ® Cancer Information Summaries: Prevention
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention>
特定の種類の癌の危険因子、およびその予防率を高める方法について
- PDQ® Cancer Information Summaries: Genetics
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics>
特定の種類の癌と遺伝的癌症候群に関する遺伝学的考察と、倫理的・法的・社会的な問題について
- PDQ® Cancer Information Summaries: Complementary and Alternative Medicine
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cam>
癌患者に対する、補完治療および代替治療についてのインフォメーション