

大麻二酚 (Cannabidiol) 於癲癇治療

李秀芬

台中榮總兒童醫學中心 兒童神經科

中華民國 109 年 11 月 6 日

前言

過去 20 幾年來，臨床上有很多新的抗癲癇藥物研發上市供神經科醫師及癲癇病人選擇使用，然而癲癇病人的預後並沒有改變，仍有將近三分之一的癲癇病人屬於抗癲癇藥物治療無效的頑固性癲癇，很多這類型病人也不是癲癇手術適應症患者，因此仍需要新的抗癲癇藥物來治療癲癇。

熱帶大麻 (*Cannabis sativa*) 及其姊妹種印度大麻 (*Cannabis indica*) 用於治療癲癇已有好幾個世紀，近幾年來，人們對這些植物複合物 (compounds) 產生的治療潛力重新感到興趣，尤其是非神經活化 (nonpsychoactive) 複合物大麻二酚 (Cannabidiol; CBD) 已被證實是一種具有新作用機轉的抗癲癇藥物。

大麻用於醫療及癲癇的歷史

開花植物的大麻 (*Cannabis*) 屬主要包含熱帶 (*sativa*) 種及印度 (*indica*) 種，中亞及南亞的原住民使用大麻已有千年的歷史，最主要是使用麻纖維來做繩子、衣服、弦及紙張；麻子及麻子油；家畜餵食；藥物、宗教儀式及娛樂。麻現在被是一種廣泛使用的作物，可以用來製造繩索、物質、紙張、紡織品及食用種子、牛奶及油。

熱帶大麻花及樹脂用來做為醫療藥物可以追溯到西元前 2700 年的中國神農氏，最主要用來治療月經障礙、痛風、風濕、瘧疾、便秘及精神不濟；中世紀時，伊斯蘭教的醫師使用大麻來治療噁心、嘔吐、癲癇、發炎、疼痛及發燒；西方醫療廣泛使用大麻素則開始於 18 世紀，在阿司匹林尚未發明前，大麻是一種常用的止痛藥物，最近，大麻已經被用來治療青光眼、疼痛、噁心、嘔吐、肌肉痙攣、失眠、焦慮及癲癇。

西元 1868 年，英語系神經科醫師，Russell Reynolds 醫師及 William Gowers 醫師首度將印度大麻用於治療一位 40 歲患有 25 年癲癇病史的病人 [1-3]，經過 4 個月的治療後，病人發作得到明顯改善。之後，大麻用於治療癲癇在英語系文獻中仍很少或沒有被提及，直到 1970 年代有 4 篇對照研究檢視大麻二酚用於治療癲癇的療效 [4]，雖然當時的研究規模仍小且個案數少，但臨床醫師已開始探討大麻治療癲癇的藥理及作用機轉。

大麻二酚及四氫大麻酚的差異

大麻中含有很多具生物活性的物質稱為大麻素 (Cannabinoids)，大麻素是可與大麻素接受器交替作用的分子，包括植物性大麻素 (phytocannabinoids)，自然界中有超過 100 種以上自然產生的植物性大麻素，包含大麻二酚 (Cannabidiol; CBD) 及四氫大麻酚 (Δ^9 -tetrahydrocannabinol; Δ^9 -THC)，不同的大麻株含有不同量的四氫大麻酚及大麻二酚；內源性大麻素 (endocannabinoids)，體內有很多大麻素接受器，這些內生性接受器稱為內源性大麻素；合成大麻素 (synthetic cannabinoids)，在實驗室製造的化學物質，與植物性大麻素或內生大麻素類似 [5]。人體細胞膜及細胞核中有多種接受器可與大麻素產生拮抗及加成作用，進而產生抗氧化、抗發炎、減少腫瘤生長、抗憂慮、緩解疼痛焦慮、神經保護等作用，達到治療疾病的目的 [6]。

大麻 (*Cannabis*) 中有兩種主要的神經活化組成物最常被討論，一種是非精神活化物 (nonpsychoactive) 大麻二酚，另一種是神經活化物 (psychoactive) 四氫大麻酚。大麻二酚於 1940 年代被分離出來，其化學結構式於 1963 年被證實；四氫大麻酚於 1964 年被分離出來，接下來的 30 年大部分報導的藥理學研究都著重在四氫大麻酚，主要是因為它有精神 (psychotropic) 及相關精神活動的影響，一直到 1980 年代末期，四氫大麻酚才被發現與兩個 G-protein-coupled 細胞膜接受器鍵結，分別命名為 CB1 (cannabinoid type 1) 及 CB2 (cannabinoid type 2) 接受器，CB1 接受器主要是在腦部，但也存在周邊組織中，CB2 接受器主要是在免疫及造血細胞，但也可調控其他組織。大麻二酚不會活化 CB1 及 CB2 接受器，可能是因為這樣，大麻二酚為才缺乏神經興奮活性。

大麻二酚可以讓中樞神經系統嗨 (head high)，使腦部比較興奮 (stimulating)，讓人感到警覺、振奮、有活力、創造力及欣快感，可緩解憂鬱，適合在白天使用，無藥物濫用傾向；四氫大麻酚可以讓身體嗨 (body high)，使身體放鬆 (relaxing)，可作為鎮靜劑、緩解疼痛、刺激食慾及幫助睡眠，有較多的鎮靜 (sedating) 作用，適合在夜間使用，有藥物濫用傾向。事實上，不管是大麻二酚或四氫大麻酚，兩者均有明顯的解焦慮及憂鬱等中樞神經系統藥理作用，所以使用非精神活性 (non-psychoactive) 及精神活性 (psychoactive) 分別來描述大麻二酚或四氫大麻酚並不正確，正確說法應以大麻素是否具有令人增強渴望及強迫服用的特性來描述較為正確，因此大麻二酚則應以非令人陶醉的 (non-intoxicating) 大麻素取代非精神 (non-psychoactive) 大麻素，而四氫大麻酚應以令人陶醉的 (intoxicating) 大麻素取代精神 (psychoactive) 大麻素，才是正確的描述 [7]。

大麻二酚已經被證實可以減少抽搐，但其治療癲癇的臨床療效仍需進一步研究；四氫大麻酚對癲癇的控制仍有爭議，也可能會誘發癲癇發作；大麻二酚較四氫大麻酚有較好的抗癲癇作用。

大麻二酚治療癲癇的作用機轉

大麻二酚治療癲癇的作用機轉，主要是大麻二酚會跟很多大麻素訊號系統產生交互作用，進而拮抗或增強各種不同的細胞膜接受器，如 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1)、GPR55 (G protein-coupled receptor-55) 及 ENT-1 (equilibrative nucleoside transporter 1)，又或藉由影響離子通道及神經傳導物質等，多目標地達到抗癲癇作用；其抗癲癇作用機轉包括降低細胞內鈣離子的濃度、增加細胞外腺苷 (adenosine) 濃度、減少粒線體中鈉離子與鈣離子交換、調控神經傳導物質 GABA 降低神經細胞的興奮性等，因此，大麻二酚是一種“多目標藥物 (multitarget drug)” [6, 8, 9]。

大麻二酚的代謝及藥物動力學特點

大麻二酚具高度親脂性、口服油劑型具有有限且不同生物利用率 (~6%) 及 99% 與蛋白質鍵結 (protein-binding) 等藥物動力學特點，其代謝主要是藉由肝臟酵素 CYP2C19、CYP3A4 及 UGTs 來完成。羥基化 (hydroxylation) 後，大麻二酚經 CYP2C19 轉化為活性代謝產物 7-hydroxy CBD，再經 CYP3A4 代謝成不活性代謝產物 7-OOH-CBD (Carboxylic acid)，7-OOH-CBD (Carboxylic acid) 再經 UGTs 代謝成 CBD-glucuronides，最後 7-OOH-CBD 及 CBD-glucuronides 由糞便排出 [10]。

大麻二酚與常用抗癲癇藥物會出現藥物間交互作用，它會誘導以下藥物的肝臟酵素活性，增加廓清率，使抗癲癇藥物血中濃度降低，如癲通 (Carbamazepine; [®] Tegretol) 及癲能停 (Phenytoin; [®] Dilantin)；它會抑制以下藥物的肝臟酵素，降低廓清率，使抗癲癇藥物血中濃度升高，如帝拔癲 (Valproate; [®] Depakine)、除癲達 (Oxcarbazepine; [®] Trileptal) 及司替戊醇 (Stiripentol; [®] Diacomit)；大麻二酚與福利寧一起使用，可能會使福利寧活性代謝產物濃度上升 5 倍，病人可能因此產生明顯的嗜睡副作用；大麻二酚與帝拔癲一起使用可能會使肝功能指數上升；增加大麻二酚劑量會增加妥泰 (Topiramate) 濃度，增加克雷格 (Rufinamide) 濃度，增加福利寧活性代謝產物 (N-des-methylclobazam) 濃度及降低福利寧 (Clobazam) 濃度 [11]。

市售藥用大麻二酚

市售藥用大麻二酚包括在歐洲使用的 Cannabidiol ([®] Epidyolex) 及美國使用的 Cannabidiol ([®] Epidiolex)，兩者均為 GW 藥廠製造，屬五級管制藥品。2018 年 6 月，美國食品藥物管理局 (FDA) 核准大麻二酚適應症為，大於或等於 2 歲的卓飛症候群及克雷格症候群病人。

劑型為每瓶 100cc，每 cc 有 100 毫克大麻二酚，草莓口味；劑量用法為起始劑量每公斤 2.5 mg，早晚服用，即 2.5 mg/kg twice daily (5 mg/kg/day)，每週慢慢增加

至有效劑量，最高劑量為每公斤 10 mg，早晚服用，即 10 mg/kg twice daily (20 mg/kg/day)，肝功能異常者需調整劑量，不要突然停藥，可以空腹或與食物一起服用，主要藥物交互作用包括福利寧、帝拔癲、CYP2C19 及 CYP3A4 誘導及抑制劑及中樞神經系統抑制劑，服用大麻二酚前需驗肝功能指數及黃疸值，並在開始吃藥後第 1、3、6 個月監測肝指數及黃疸值 [12]，常見藥物不良反應包括感染，如肺炎、氣管炎、鼻咽炎、泌尿道感染；代謝及營養障礙，如食慾降低或食慾增加；精神疾病，如躁動、失眠、異常行為、攻擊性、異常行為；神經系統疾病，如失眠、想睡、流口水、顫抖；呼吸胸腔及橫膈膜疾病，如咳嗽；腸胃道疾病，如腹瀉、嘔吐、肝膽疾病、肝功能指數上升；皮膚及皮下組織疾病，如 皮疹；全身疾病，如發熱、疲倦。

文獻報導指出，卓飛症候群或克雷格症候群病人使用大麻二酚每天每公斤 10mg (10mg/kg/day)，所有發作型態的 50%抽搐減少率(50% seizure reduction rate)為 21.2%，而使用大麻二酚每天每公斤 20mg (20mg/kg/day) 的 50%抽搐減少率為 37.2%，雖然高劑量大麻二酚癲癇控制率較低劑量來得好，但其常見的不良反應，包括失眠、腹瀉、食慾降低及肝功能指數上升的比例也會升高 [13]。

藥用大麻二酚申請流程

在台灣，診斷為卓飛症候群或克雷格症候群病人可向食藥署提出大麻二酚 Epidyolex[®] / Epidiolex[®] 用藥申請，專案進口流程請見表一；國內藥廠也可製造大麻二酚藥物供病人使用，專案製造申請流程請見表二及圖一。

結論

大麻二酚用於治療癲癇有久遠的歷史，它藉由調控神經系統的鈣離子濃度、腺苷濃度及神經傳導物質等多目標方式達到抗癲癇作用；大麻二酚由肝臟代謝，因此會與多種常用的抗癲癇藥物產生藥物間交互作用，臨床醫師應熟悉藥物交互作用對病人可能帶來的影響；調藥原則為“低起始劑量，依病人個體間差異緩慢調整藥物，以期達最低不良反應及最大治療效果”。大麻二酚，它不是神藥，是一種抗癲癇藥物，既然是抗癲癇藥物就會有其作用及副作用，應該客觀看待這個藥物，這樣病人才能在治療過程中獲得最大利益。

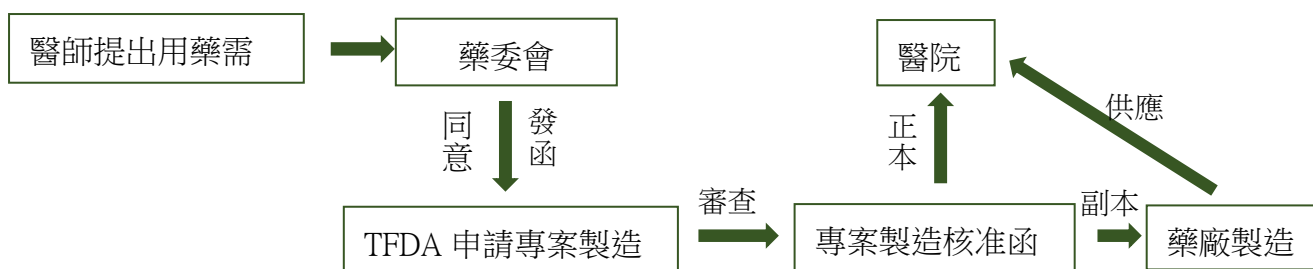
表一、Epidyolex[®] /Epidiolex[®] 專案進口流程

流程	
Step 1	使用單位向醫院 IRB 申請「人體研究倫理審查委員會核准申請特定藥物使用之證明」
Step 2	<p>使用單位向食藥署管制藥品組申請「專案進口同意函」</p> <p>依據特定藥物專案核准製造及輸入辦法第 2 條，區域醫院以上之教學醫院向中央衛生主管機關申請特定藥物之專案輸入，須檢附：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 醫院診斷書 2. 申請醫院之人體研究倫理審查委員會核准申請特定藥物使用之證明 3. 完整治療計畫書及相關文獻依據 4. 病人同意書 5. 所需藥物數量及計算依據 6. 藥物之說明書 7. 藥物之國外上市證明或各國醫藥品及收載影本
Step 3	<p>使用單位向食藥署管制藥品製藥工廠辦理「第二級管制藥品之專案輸入」</p> <p>依據食藥署管制藥品製藥工廠代輸入第一、二級管制藥品作業方式，須檢附：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食藥署核准之藥品「專案進口同意函」 2. 「管制藥品專案輸入申請書」 3. 「訂購單」 4. 「醫院委託廠商之委託書」
Step 4	<p>藥品輸入台灣後食藥署會通知使用單位至食藥署管制藥品製藥工廠門市櫃台辦理「繳款及提貨手續」</p> <p>依據「食藥署管制藥品製藥工廠代輸入第一、二級管制藥品作業方式」，提貨時需繳交：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 報關費：依照實際支出情形收取 2. 倉租：依照實際支出情形收取 3. 手續費：每件代輸入案 5000 元

表二、國內大麻二酚專案製造申請流程

醫院		藥商/藥廠
科部提藥	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病患同意書 2. 治療計畫書 3. 由科部向藥委會提出藥物需求 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 提供報價 2. 提供藥品仿單 3. 提供國外上市證明(處方依據)
藥委會審查	<ol style="list-style-type: none"> 1. 計算醫院年需求量 2. 藥委會審查同意函+同意書+治療計畫書+年需求量+廠商提供資料(仿單+處方依據)向 TFDA 發函申請專案製造 3. 說明：依據藥事法 48 條之 2 地 1 項第 2 款，為診治嚴重失能疾病，且國內尚無適當藥物或合適替代療法，提出「特定藥物專案技術核准製造」 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 簽訂專案製造合約書
TFDA 核准函	<ol style="list-style-type: none"> 1. 發給核准函 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 發給核准函
用藥追蹤	<ol style="list-style-type: none"> 1. 記錄副作用、療效、通報不良反應 2. 以 real word data 作為臨床資料，供 TFDA 審查藥品登記之用 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 依核准函製造藥品 2. 產製藥品依申請數量供應醫院，不得出售他用或轉讓他用 3. 長期使用要辦理查驗登記，須彙整使用經驗與療效結果作為臨床資料

圖一、國內大麻二酚專案製造申請流程簡圖



參考文獻

1. Reynolds JR. *Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic convulsive diseases*: London, UK: John Churchill; 1861.
2. Reynolds JR. Therapeutical uses and toxic effects of *Cannabis indica*. *Lancet* 1868; 1: 637-638.
3. Gowers W. *Epilepsy and other chronic convulsive disorders*. London: Churchill; 1881: 223.
4. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 2014; 55: 791-802.
5. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new-therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 515-527.
6. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants* 2020; 9: 21.
7. Russo EB. Cannabidiol claims and misconceptions. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38: 198-201.
8. Cifelli P, Ruffolo G, De Felice E, et al. Phytocannabinoids in neurological diseases: could they restore a physiological GABAergic transmission? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 723.
9. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; 22(Suppl. 1): S10-S15.
10. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord* 2020; 22 (Suppl.1): S16-S22.
11. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017; 1586-1592.
12. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Epidiolex (Cannabidiol): a new hope for patients with Dravet or Lennox-Gastaut syndromes. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 603-611.
13. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2018; 78: 1791-1804.