

정신의학에서 대마 관련 약물의 전망

노대영^{1,2*} · 장기원^{2*} · 김찬형³

¹한림대학교 의과대학 정신건강의학교실, ²한림대학교 의과대학 마음신경조절연구소,

³연세대학교 의과대학 정신과학교실 및 행동과학연구소

Prospects for the Use of Cannabinoids in Mental Health

Daeyoung Roh, MD, PhD,^{1,2*} Ki Won Jang, MA,^{2*} Chan-Hyung Kim, MD, PhD³

¹Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

²Mind-Neuromodulation Laboratory, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

³Department of Psychiatry and Institute of Behavioural Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Cannabis, presently being one of the most commonly employed psychoactive agents globally, ranks after alcohol and nicotine. Despite the permissibility of employing cannabis for medicinal objectives in Korea, the discussion regarding the authorization and control of cannabis for both recreational and medicinal intentions persists, giving rise to apprehensions about the plausible hazards and repercussions of cannabis on public well-being and health. Cannabis has the potential to induce positive experiences that mitigate certain psychiatric symptoms depending on the individual. However, a multitude of studies have demonstrated a close association between cannabis usage and detrimental effects on the brain, including the onset of schizophrenia and the deterioration of cognitive function. The endocannabinoid (eCB) system, which serves as the primary target for the active components of cannabis, was only recently discovered, and the precise mechanisms through which the intricate substances within cannabis interact with the body remain inadequately comprehended. The use of medical cannabis for mental illness has shown promise in treating anxiety, post-traumatic stress disorder, sleep disorders, and substance use disorders. Recent research has focused on the discovery of the eCB system, which plays a role in the therapeutic effects of cannabinoids. These studies are advancing the development of new treatments for mental disorders through research and clinical trials. In conclusion, while cannabis-related substances carry a risk for mental health, the eCB system also holds potential as a new therapeutic mechanism. Further research is needed to better understand the mechanisms of cannabinoids and determine appropriate medical uses.

Keywords Cannabis; Medical cannabis; Cannabis legalization; Drug safety; Cannabinoids; Cannabidiol.

Received: October 12, 2023 / **Revised:** October 17, 2023 / **Accepted:** October 20, 2023

Address for correspondence: Chan-Hyung Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry and Institute of Behavioural Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1632, **Fax:** +82-2-313-0891, **E-mail:** spr88@yuhs.ac

*These authors contributed equally to this work.

서론

대마는 현재 알코올과 니코틴 다음으로 세계에서 가장 많이 사용되는 향정신성 물질 중 하나이다.¹⁾ 20세기 후반부터 대마 사용을 합법화하고 비범죄화하는 움직임이 서구사회를

중심으로 전 세계적으로 나타나고 있다. 현재 우루과이, 캐나다 등과 미국의 일부 주와 22개 도시에서는 기호용 대마 사용을 합법화한 상태이다. 2020년 12월, UN 마약위원회(Commission on Narcotic Drugs)는 대마초와 대마초 수지의 치료적 유용성을 인정하여, 이를 마약목록에서 재분류하였다. 다만, Schedule I (위험도가 가장 높은 마약)에는 계속 포함하였으며, 치료 목적의 유용도가 낮은 Schedule IV에서만 제외하였다.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

대마의 합법화를 둘러싼 논쟁은 잠재적인 의학적 이점, 남용 가능성, 공중 보건 및 안전에 미치는 영향 등 여러 요인을 포함하는 복잡한 문제이다. 대마는 전 세계적으로 가장 널리 소비되는 불법 약물이며,²⁾ 지난 10년 동안 전 세계 인구 중 대마 사용자가 18% 증가했다.³⁾ 대마 사용은 기억력 및 집중력 장애, 호흡기 질환, 정신병 및 중독 위험 증가 등 다양한 신체적, 정신적 건강에 위험을 초래할 수 있다. 그러나 대마는 통증 및 염증 감소, 수면 개선, 간질 및 다발성 경화증과 같은 특정 의학적 상태 치료와 같은 잠재적인 의학적 이점도 있을 수 있다. 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에서는 일부 대마초 유래 의약품을 승인했고, 2019년 3월 12일부터는 국내에서도 의료적 목적의 대마사용이 가능해졌다. 의료뿐 아니라 여가 목적의 대마의 합법화와 규제에 대한 논쟁은 계속 진행 중이다. 지지하는 입장에서는 의료 혜택을 제공하고 수익을 창출할 수 있다고 주장하는 반면, 반대하는 입장에서는 대마가 공중 보건 및 안전에 미치는 잠재적 위험과 영향에 대해 우려를 제기하고 있다.

대마 사용에 대한 태도는 당사자들의 이해관계에 따라 엇갈리는 경향이 있다. 예를 들어, 증상의 완화가 절실한 환자는 의학적 근거가 불충분한 상황에도 불구하고 대마 관련 물질을 통해 도움을 받으려는 동기를 가질 수 있다. 기호용 대마를 즐기거나 대마사용장애가 있는 사람은 합법적으로 대마 관련 물질을 얻을 수 있기를 바랄 수 있다. 또한 대마 관련 산업에 종사하는 사람은 대마 사용의 합법화를 통해 이익을 도모하며, 지방자치단체나 정부기관에서도 이를 통해 종종 세수 창출을 기대할 수도 있다. 반면, 보건의료 영역의 종사자는 정기적이고 장기적인 사용이 미치는 의학적 해악과 중독 위험을 근거로 성급한 합법화에 반대하는 견해를 보인다.

대마 사용에 따른 실제 위험성과 이에 대한 대중의 인식 사이에는 상당한 괴리가 있다. 대마 합법화를 옹호하는 사람들은 대마가 다양한 문화권에서 오랫동안 사용되어 왔다는 역사적 사실을 이유로 다른 화합물보다 더 '자연적'이고 더 안전하다고 주장하기도 한다. 대마를 해롭다고 인식하는 비율은 감소하여 청소년뿐 아니라 임산부, 정신질환자 등 취약성이 높은 인구집단에서도 대마 사용이 증가했다.^{2,4)} 미국의 일부 주와 캐나다에서 기호용 대마 사용을 합법화한 이유 중 하나는 이미 감당할 수 없는 수준으로 대마 사용이 만연한 상태에서 대마 부작용에 특히 취약한 청소년 집단을 보호하기 위해서였다.^{5,6)} 그러나, 일부 옹호론자는 대마가 건강에 무해하고 의존성이 없기 때문인 것으로 이해하는 경향이 있다.

지금까지 밝혀진 여러 의학적 근거는 일부 대중의 우호적 태도와 대부분 상반된다. 미국에서 의료용 대마 합법화에 따른 영향을 조사했을 때, 의료용 사용이 허용되는 주에서는 그

러한 법률이 없는 주에 비해 불법적인 대마 사용자 수가 약 100만명 증가했고, 동시에 대마 관련 정신장애 환자 수 역시 평균 50만명 이상 증가했다.⁷⁾ 최근 미국심장협회(American Heart Association)는 대마 사용이 특히 젊고 발달 중인 뇌 건강에 잠재적으로 해로운 영향을 미칠 수 있다고 경고했다.³⁾ 심장협회는 소셜 미디어에서는 대마의 이점만 주로 강조하여 대중이 안전하다고 오해할 수 있음을 지적하면서, 대마 사용이 심혈관 질환 및 뇌졸중 뿐만 아니라 일반인이 일반적으로 사용하는 약물과의 약물 간 상호작용 가능성이 높음을 우려했다.

대마는 수세기 동안 전 세계적으로 레크리에이션 및 의학적 목적으로 널리 사용되어 왔다.⁸⁾ 대마의 의학적 용도로 추정되는 많은 사례는 정신과 질환, 특히 불안, 과각성, 스트레스 조절 및 기분과 관련된 질환과 관련이 있는 경우가 많다.⁸⁾ 대마는 사용자에게 따라 일부 정신과적 증상이 완화되는 긍정적 경험을 유도할 수 있으나, 많은 연구에서 조현병 유발 및 인지기능의 저하 등 뇌손상과 밀접한 관련이 있었다.⁹⁾ 대마 기반 개입을 뒷받침하는 증거는 주로 대마 전체 식물에서 추출한 추출물을 사용하기 때문에 모호하다. 대마 식물에는 수백 가지의 고유한 식물성 카나비노이드가 포함되어 있기 때문이다. 거의 60년 전에 대마의 고유한 카나비노이드 성분을 분리 후 동정해 낼 수 있었는데, 이는 대마의 생물학적 메커니즘을 이해하는 데 중요한 출발점이 되었다.¹⁰⁾ 카나비노이드가 작용하는 체내 카나비노이드(endocannabinoid, eCB) 시스템의 발견은 이로부터 거의 30여 년이 지나서였다. 이후로 카나비노이드의 작용 기전뿐 아니라 eCB 시스템을 활용하는 다양한 치료 물질의 역할과 효용성을 연구할 수 있게 되었다. 이 시스템은 신경 발달, 감정 상태, 스트레스 반응, 인지 등 다양한 뇌신경생리에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 신호 전달 체계 상에 결함이 생길 경우 정신질환의 병태 생리에 영향을 미칠 수 있다. 우울장애나 조현병과 같은 주요 정신질환의 생물학적 병리 기전은 아직도 충분히 밝혀지지 않았다. 다양한 약물이 주된 치료 도구로 활용되고 있으나, 여전히 상당수의 환자들은 치료에 잘 반응하지 않는다. 이렇게 볼 때, eCB 시스템을 타깃으로 하는 물질로 기존 약물을 대체하거나 보완할 수 있는 가능성을 탐색해 볼 필요가 있다.

최근 대마 사용과 관련해서 국제적인 인식 변화와, 국내에서의 의료용 대마 허용 등 대마를 둘러싼 관심과 논쟁이 뜨겁다. 이해관계에 따라 대마 사용에 대한 규제를 최소화해야 한다는 주장이 온라인을 중심으로 확대되고 있다. 그러나, 대마의 주요 성분이 작용하는 체내 eCB 시스템은 비교적 최근에 밝혀졌고, 대마에 함유된 복잡한 물질들이 체내에서 어떻게 작동하는지는 여전히 잘 알지 못한다. 또한, 대마를 오용하거나, 장기적으로 사용할 때 생길 수 있는 정신건강 상의 해악

은 명백하다. 반면, eCB 시스템을 조절하는 대마 관련 약물이 정신의학적 효용을 갖는지를 검증하는 연구도 꾸준히 시도되고 있다. 이에 현재까지 밝혀진 과학적인 근거를 기반으로 대마가 정신건강에 미치는 영향을 객관적으로 이해할 필요가 있다. 이에 본고에서는 대마에 포함된 주요 약리 성분의 작용기전을 살펴보고, 의료용 대마를 특히, 정신의학적 치료에 활용할 수 있는지에 관하여 현재까지의 근거와 향후 가능성을 검토해 보고자 한다.

카나비노이드의 작용기전

대마(cannabis)는 주로 2가지 암컷 대마 식물(cannabis sativa, cannabis indica)에서 유래된 물질을 통칭하는 용어다.¹¹⁾ 대마 식물의 말린 잎에서 추출한 마리화나(marijuana)와, 수지를 말려서 만든 해시시(hashish) 등의 형태로 주로 사용되어 왔다. 대마에는 140개 이상의 많은 화학 물질이 포함되어 있는데, 특히 대마 식물에서만 발견되거나 합성되는 화합물을 카나비노이드(cannabinoid)라고 한다. 주요 카나비노이드로는 델타-9-테트라하이드로 카나비놀(Δ -9-Tetrahydrocannabinol, THC)과 카나비디올(cannabidiol, CBD)이 있다. 또한 '의료용 대마(medical cannabis)'는 의학적 질환을 치료하기 위해 제조된 카나비노이드 성분의 약제를 뜻한다. 현재 대한민국에서 의료용 대마는 특정 규제 대상 추출물만 사용할 수 있다. 체내에는 이들과 약리학적으로 유사한 내인성 신경전달물질인 eCB가 있다.

1990년대 이후, 내인성 카나비노이드, 카나비노이드 수용체 및 이러한 지질 화합물을 운반, 생성 및 분해하는 단백질까지 eCB 시스템이 밝혀지면서 관련 연구가 본격화되었다.¹²⁾ eCB 시스템은 스트레스 반응 및 신체의 다양한 생리적, 인지적 과정을 조절하는 역할을 한다. 예를 들면, 스트레스를 짧게 받으면 eCB가 억제되지만, 긴 시간 동안 스트레스를 받으면 시스템이 활성화되어 스트레스로 인한 부정적인 효과를 완충시켜준다.¹³⁾ 내인성 카나비노이드는 카나비노이드 수용체 1 (CB1), 카나비노이드 수용체 2 (CB2) 및 기타 G-단백질 결합 엔도카나비노이드 수용체(예를 들면, G protein-coupled receptor 55, GPR55)에 결합하여 작용한다. CB1 및 CB2 역시 G-단백질 결합 수용체로 CB1 수용체는 중추신경계에 주로 위치하는 반면, CB2 수용체는 대부분 미세아교세포를 포함한 면역세포와 선조체의 도파민성 신경세포의 말단 등에 분포한다. GPR55는 뇌에서 발견되며 발작 및 정신증과 관련이 있다. 내인성 카나비노이드로는 anandamide로 알려진 N-arachidonylethanolamine (AEA)과 2-arachidonoylglycerol (2-AG)이 있다. AEA는 CB1 수용체 및 GPR55에 부

분 효현제로 작용하며, 2-AG는 CB1, CB2 수용체 및 GPR55에 보다 높은 친화력으로 작용한다.¹⁴⁾ AEA와 2-AG는 시냅스 전 신경세포에 CB1 수용체를 통해 작용하여 glutamate나 γ -아미노부티르산(γ -aminobutyric acid, GABA) 등의 신경전달물질의 분비를 억제하는 역할을 한다. AEA는 지방산아미드 가수분해효소(fatty acid amide hydrolase, FAAH)에 의해 아라키돈산(arachidonic acid)과 에탄올아민(ethanolamine)으로 대사된다. 2-AG는 대부분 모노아실글리세롤 지방분해효소(monoacylglycerol lipase, MAGL)에 의해 분해된다. 또한 AEA와 2-AG는 높은 수용성 분자이기 때문에 지방산 결합 단백질(fatty acid binding protein family)에 의해 세포벽을 이동하여 비활성화되기도 한다. 이러한 대사 효소나 결합단백은 eCB 시스템 조절을 목표로 하는 약제 개발을 위한 주요 타깃 중 하나이다.¹⁵⁾

대마에서 유래하거나 또는 합성된 카나비노이드는 이러한 수용체에 작용하여 내인성 카나비노이드처럼 기능한다. THC는 정신활성물질로 잘 알려져 있으며, CB1과 CB2의 부분 효현제 역할을 한다. 일시적인 행복감을 유도할 수도 있지만, 정신증, 인지장애를 유발할 수 있고, 진통 및 항염증 효과도 있다.¹⁶⁾ 용량에 따라 효과가 달라질 수 있는데, 저용량에서는 항불안 효과를 보이거나, 고용량에서는 불안을 유발하기도 한다.¹⁷⁾ CBD는 CB1 길항제 역할을 하므로 정신증과 같은 THC의 부정적인 정신 활성 효과를 감소시킬 수 있다.¹⁸⁾ CBD는 CB2 수용체에서는 음성 알로스테릭 조절제 역할로 면역체계에 관여하기도 한다. 또한 일시적 수용체 전위 양이온 채널 아파 V 구성원 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) 및 세로토닌 1A (5-HT1A) 수용체에 작용하여 각각 통증을 줄이고, 불안과 기분을 조절한다. 또한 CBD의 GPR55에 대한 길항제 역할은 항정신병 및 항간질 효과를 기대할 수 있다.¹⁹⁾ CBD는 여러 수용체에 작용하고 친화력도 다양하기 때문에, 용량에 따른 안전성과 효능 연구가 필요하다. 그럼에도 불구하고 CBD는 THC보다는 안전하고 내약성이 우수하기 때문에 임상적 활용 가능성이 더 높은 편이다.

대마와 관련된 정신질환

대마 사용이 정신질환을 유발하거나 악화에 악영향을 미칠 수 있다는 우려가 있다. 스웨덴의 코호트 연구에서는 18세에 대마를 많이 사용한 경우, 조현병의 위험이 6배 증가했으며,²⁰⁾²¹⁾ 15세부터 대마를 사용한 사람들을 26세 때까지 추적한 연구에서는 정신분열형 장애 진단을 받을 가능성이 4배 높은 것으로 제시했다.²²⁾²³⁾ 카나비노이드의 부작용에 대한 우려는 이 물질의 사용이 청소년과 같은 취약한 인구 집단에서

심리적인 악영향을 미칠 수 있다는 점에서 중요하다. 19세 이전에 고용량의 외인성 카나비노이드에 노출되었거나 이 같은 대마 사용을 중단하였을 경우, 신경 연결 및 뇌 가소성의 조절 장애로 인한 피질 성숙의 문제와 관련이 있다.²⁴⁾ 지속적인 대마 사용이 IQ 점수 및 기억력 저하와 같은 인지적 미치는 영향이 관찰되었다.²⁵⁾²⁶⁾ 심리적 장애의 증가에 대한 대마의 영향을 시사하는 연구에서는 조증, 불안, 강박 증상의 빈도와 중증도와 첫 대마 사용의 연령이 상관관계가 있으며,²⁷⁾ THC 또는 행복감을 유발하는 카나비노이드에 대한 노출이 높은 비율로(20%–50%) 정신병적 증상(의심, 과대망상, 사고단절) 등의 증상을 유발하는 것으로 나타났다.²⁸⁾ 물론 CBD와 같은 행복감을 유발하지 않는 카나비노이드는 정신질환으로부터 안전하다는 주장도 있지만, 이에 대한 연구 결과는 연구마다 매우 다양하다.^{29–31)} 이처럼 높은 함량의 THC가 포함된 카나비노이드와 정신질환 사이의 연관성은 연구가 비교적 많이 진행되었지만, CBD와 같은 THC가 낮은 대마 사용이 정신병적 활동에 미칠 수 있는 영향을 검증하기 위한 추가 연구가 필요하다.

정신의학에서 카나비노이드의 활용 가능성

카나비노이드 약물에는 FDA 및 European Medicines Agency와 같은 규제 기관에서 국가 차원에서 사용하도록 승인된 약물들이 있다.¹⁴⁾

Dronabinol (상품명 Marinol)은 AIDS 환자의 식욕부진 및 체중 감소 치료와 화학 요법으로 인한 메스꺼움 및 구토

(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)에 대해 승인되었고,³²⁾ nabilone (Cesamet)은 CINV 치료에 대해 승인받은 바 있다. Rimonabant (Acomplia)는 체중, 이상지질혈증 및 제1형 당뇨병 관리를 위해 승인되었으나, 주요 우울증, 자살 충동, 메스꺼움 및 상기도 감염과 같은 심각한 부작용으로 인해 시장에서 철수되었다.³³⁾ Nabiximols (Sativex)는 경직 치료에 대해 승인,³⁴⁾ cannabidiol (Epidiolex)은 소아 환자의 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome) 또는 드라베 증후군(Dravet syndrome)과 관련된 발작 치료로 승인되었다.³⁵⁾³⁶⁾ 이 중에서 국내 사용이 승인된 약물은 cannabidiol, dronabinol, nabilone, nabiximols의 4종이며, 특정 질환에 대해서만 처방이 허용되고 있다(표 1).¹⁴⁾³⁷⁾

아직까지 국내 의료용 대마의 정신질환에 대한 치료효과를 검증한 결과는 없다. 이에 최근까지 주요 정신질환에 대해 시행된 해외에서의 연구결과를 요약하였다.

불안

불안은 중요한 정신 건강 문제 중 하나로, 대마의 주요 성분 중 하나인 CBD가 불안을 치료하는 데 치료적 이점이 있을 수 있다. 최근 연구에서는 eCB 시스템의 역할이 기분 조절에 있음을 발견하였으며, 이로 인해 카나비노이드가 불안을 줄이는 데 도움이 될 수 있다.³⁸⁾ 동물 연구에서는 카나비노이드 작용제가 불안과 관련된 반응을 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 생쥐를 이용한 명암 상자 테스트에서 카나비노이드 작용제는 운동 억제와 불안 유사 효과 및 진정효과를 유도했고, 생쥐를 이용한 운동테스트(미로, 구멍 테스트 등)

Table 1. Medical cannabinoid approved in Korea, indication and side effects

Cannabinoid (product)	Administration ways	Indication	Side effect
Cannabidiol (Epidiolex)	Oral	Seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome in pediatric patients	Hepatocellular toxicity, decreased appetite, diarrhea, drowsiness, and fatigue
Dronabinol (Marinol)	Oral	Anorexia and weight loss in patients with AIDS	Heart palpitations, asthenia, abdominal pain, amnesia, and depersonalization
Nabilone (Cesamet/Canemes)	Oral	Chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients	Orthostatic hypotension, dry mouth, drowsiness/vertigo, euphoria, dyspnea, headache, and psychosis
Nabiximols (Sativex)	Oromucosal spray	Spasticity in patients with multiple sclerosis	Dizziness, fatigue, blurred vision, vertigo, constipation, either appetite decrease or increase, depression, palpitations, changes in blood pressure, and hallucinations

The content has been summarized from Legare et al. Pharmacology 2022;107:131-149.¹⁴⁾ and National Academy of Medicine of Korea.³⁷⁾

연구에서는 카나비노이드와 디아제팜의 병용 투여가 불안 완화 효과를 증가시킨 결과가 나타나, eCB 시스템이 불안 조절에 관여한다는 가설을 뒷받침하고 있다.³⁹⁾⁴⁰⁾ 현재 불안 치료제로서의 CBD의 잠재력을 탐구하기 위한 임상 연구들이 진행 중이다. 불안장애 환자를 대상으로 이중 맹검 무작위 대조군 설계(RCT)로 진행된 연구에서는 위약을 투여받은 집단에 비해 CBD를 투여 받은 집단에서 불안유발과제, 인지과제, 말하기 수행에서 불안감의 감소가 관찰된 바 있다.⁴¹⁾⁴²⁾ 이처럼 일부 연구 결과는 CBD가 불안을 감소시키는 데 긍정적인 효과를 보여준다.

최근 카나비노이드의 정신질환에 대한 치료효과를 살펴본 메타 연구에서는 연구의 직접증거가 적고, 결과가 일관되지 않으며, 연구의 편향과 부정확성을 근거로 치료적 근거수준은 낮거나 매우 낮은 것으로 평가하였다.⁴³⁾ 불안장애에 대한 치료효과 역시 모든 카나비노이드 약제에서 매우 낮은 수준(very low)으로 평가되었다. 또한 대마 관련 물질의 불안 경감 효과를 살펴본 체계적 문헌 연구에서도 전반적으로 긍정적인 결과는 있으나, 치료적 효과의 근거는 낮다고 보았다. 특히 CBD는 오래된 연구에 비해서 최근 엄정한 방식으로 진행된 연구일수록 효과가 점점 줄어드는 심한 출판 편향이 나타났다.⁴⁴⁾

외상 후 스트레스 장애

외상 후 스트레스 장애(PTSD)는 극심한 정서적 사건 이후 발생하는 심리적 장애로, 일부 연구는 대마 사용이 전반적인 PTSD 증상(악몽 빈도, 불안 증상 등)을 개선할 수 있음을 보여주고 있다. 표준치료에도 반응하지 않는 PTSD를 경험하고 있는 캐나다 남성 군인 10명을 대상으로 14주간 진행된 추적 연구에서는, 이들에게 위약을 처방하여 이중 맹검 치료를 먼저 받은 후, Nabilone (Cesamet) 정제를 사용하여 2주간의 휴약기간을 포함하여 효과를 관찰한 결과, 악몽의 현저한 감소가 나타났으며 삶의 질의 개선도 관찰되었다.⁴⁵⁻⁴⁸⁾ 이는 대마가 PTSD 환자에게 어떻게 도움을 줄 수 있는지에 대한 이해를 높이는 중요한 연구분야이다.

수면장애

많은 사람들이 CBD 오일을 수면 보조제로 사용하는데, 그에 비해 현재까지 인간에 대한 임상 데이터는 제한적이다. 2409명의 미국 일반 성인을 대상으로 진행된 온라인 조사에서, 수면장애를 치료하기 위해서 CBD를 사용했다고 중복선택한 참여자가 350명 이상이었으며, 387명의 영국 여성 성인만을 대상으로 진행된 설문조사에서는 참여자의 42.5%가 수면 문제에 도움을 얻기위해 CBD를 사용하고 있다고 보고하였다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 동물 연구에서는 CBD 용량과 수면 비율 간의 상관

관계가 있음을 보여주었으며, 사춘기 쥐의 만성 CBD 노출은 암흑기 동안 각성을 감소시킨다. 수컷쥐의 수면 각성 주기에 대한 연구에서 CBD의 단일 투여는 서파수면 잠복기의 감소, 서파수면 증가, 각성의 감소에 영향을 주고 모든 효과에 대한 내성이 생겼음이 관찰되었고, 수면유도 anandamide를 투여한 쥐들에게서는 CBD의 각성효과 증가가 나타났으며 CBD의 각성 유도 특성이 anandamide에 의해 차단되지 않았다.⁵¹⁻⁵⁴⁾ 그러나 인간의 수면에 대한 CBD의 정확한 효과는 더 많은 연구가 필요하다.

물질사용장애

물질사용장애는 심각한 정신 질환과 동반되는 경우가 있으며, 대마는 전 세계적으로 많이 사용되는 물질 중 하나이다.⁵⁵⁾ 최근 대마사용장애에 대한 CBD의 치료효과를 검증한 메타 연구에서는 THC로 유발된 급성 정신병적 증상에 긍정적인 효과를 미칠 가능성이 있는 것으로 평가하였고,⁵⁶⁾ 매일 대마를 사용하는 경우가 가끔 사용하는 경우보다 오피오이드 사용 확률이 낮아진다는 보고도 있다.⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 따라서 대마 또는 대마 관련 물질이 물질사용장애 치료에 도움이 될 가능성이 있다.

파킨슨병

파킨슨병은 신경퇴행성 질환으로, 그동안 파킨슨병의 도파민성 뉴런의 현저한 손실과 결핍을 교정하기 위해서 도파민 전구체를 투여하는 치료가 이루어져 왔지만, 약물 효능 저하와 운동 합병증의 발생과 같은 도파민성 치료의 한계로 인해, eCB 시스템과 같은 새로운 치료법에 대한 관심이 높아지고 있으며, 파킨슨병 환자에게 어떤 치료 효과를 제공할 수 있는지 연구되고 있다. 영국에서 진행된 이중 맹검 RCT에서는 나빌론의 파킨슨병 환자의 레보도파 유발 운동 이상증에 대한 효과를 검증했고, 카나비노이드 수용체의 자극이 GABA 재흡수를 감소시키고 GABA 전달을 향상시켜 운동이상증을 완화시켰다. 하지만 프랑스에서 진행된 50명의 파킨슨병 환자의 레보도파 유발 운동이상증에 대해 카나비노이드 길항제를 투여한 연구에서는 위약 집단에 비해 운동장애의 유의미한 개선이 관찰되지 않았다.⁵⁹⁾⁶⁰⁾ 카나비노이드가 도파민 및 기타 신경 전달 물질을 조절하여 파킨슨병 환자에게 도움을 줄 수 있는 가능성은 있지만 카나비노이드의 유용성을 뒷받침하기 위한 더 많은 연구가 필요하다.

헌팅턴병

헌팅턴병은 신경퇴행성 장애로, 특정 유전자 변이와 관련이 있다. 최근 연구에서는 헌팅턴병과 eCB 시스템 조절 장애 사이에 강한 연관성이 있음을 발견하였으며, 카나비노이드가

이 질환에 대한 잠재적 치료법으로 연구되고 있다.⁶¹⁾⁶²⁾

eCB 시스템은 eCB 분자, 생성 및 비활성화를 조절하는 효소, 그리고 생리학에 영향을 미치는 수용체로 이루어져 있다.⁶³⁾ 대마의 만성적 사용은 eCB 시스템 구성 요소의 변화와 관련이 있으며,⁶⁴⁾ 이는 카나비노이드 기능을 손상시킬 수 있어, 정신 질환의 악화 가능성이 있으며, 특히 정신 분열증 및 우울증의 발병 가능성이 있다.⁶⁵⁾ 이같은 연구결과, 대마와 무관한 eCB 시스템을 표적으로 하는 차별적인 방법이 있음을 시사한다. eCB 시스템의 치료 타겟으로 가수분해 효소 FAAH 및 MAGL을 포함한 주요 구성 요소가 있다.⁶⁶⁾ FAAH 억제제와 MAGL 억제제는 현재 연구 중이며,¹⁵⁾ 대마와 관련된 부작용을 피하면서 eCB 시스템을 조절할 수 있는 가능성이 있다. 또한 CBI 길항제 및 CBI 양극제는 새로운 치료 옵션으로 검토되고 있으며,⁶⁷⁾ 특히 대마사용장애, 불안/스트레스 관련 정신 질환 및 자폐스펙트럼장애에 대한 연구가 진행 중이다.¹⁵⁾ 이러한 연구들은 일부 정신 질환에 대한 새로운 치료법의 가능성을 나타내며, 현재의 연구와 임상 시험은 eCB 시스템을 표적으로 하는 치료법의 개발을 촉진하고 있다.

승인된 의료용 대마도 잘 관리되지 못할 경우, 대마의 불법 유통과 오남용을 증가시킬 우려가 있으며, 선부른 기호용 대마 사용의 합법화로 인해, 다양한 문제와 건강 문제가 발생할 우려가 있다.⁶⁸⁾⁶⁹⁾ 따라서 대마 관련 물질의 폭넓은 합법화는 해결하기 어려운 문제를 야기할 수 있으므로, 신중한 접근이 필요하다. 앞으로 국내에서 적절한 임상 연구 결과가 얻어지고, 효과적인 치료가 이뤄지기 위해서는, 대마의 의료적 사용을, 대마나 대마 성분 의약품으로만 치료 가능한 대상으로 제한하면서, 동시에 남용을 방지하고 예방 활동을 강화하며, 중독자의 치료와 사회 복귀를 지원하는 시스템의 마련이 필요하다.

카나비노이드의 미래 - 양날의 검?

서구의 일부 국가에서 대마 사용에 대한 허용적인 정책이 늘고 있고, 의료용 대마의 잠재적 치료 용도에 대한 대중의 관심도 높아지고 있다. 그러나 연구 현황은 이러한 관심도를 따라가지 못하고 있는 게 현실이다. 미국에서도 마약단속국(Drug Enforcement Administration)에 의해 여전히 대마는 Schedule I 물질로 묶여 있을 뿐 아니라, 대마 관련 물질 판매로 수익을 얻는 기업과 지자체에서는 연구 자금 지원에 소극적이라는 비판도 있다. 특히, 대마가 안전하다는 대중적인 인식은 THC 함량이 3%-4%에 불과했던 1960-70년대 대마 사용 경험에 주로 기인한다.⁷⁰⁾ 현재 개발된 품종의 THC 함량은 25%가 넘기도 하고, 농축된 형태의 대마추출물에서는 THC 농도가 80%를 넘는 것도 있으므로, 앞서 언급한 THC의 위험성

을 고려한다면, 더욱 주의해야 한다. 현재 의료용 대마가 승인된 상황을 대마의 안정성이 입증되었다고 이해되어서도 안 된다. 현재 표준적인 치료로 효과가 없는 일부 난치성 질환에 한정하여 사용허가를 받았을 뿐이다. 정신질환 영역에서는 CBD 성분 및 eCB 시스템에 작용하는 몇몇 효소 억제제의 잠재적 효용성은 있으나, 여전히 FDA 승인을 받은 대마 관련 약제는 없으며, 임상적 효과성에 대한 근거 역시 아직 부족하다. 청소년 및 정신장애 환자와 같은 대상에서는 대마 성분에 취약하기 때문에 해를 입을 가능성이 높다. 이를 토대로 최근 미국의 신경정신의학회에서는 일반적인 정신질환 환자에게 카나비노이드 약물 요법을 시작하거나 권장하지 않도록 권고하였다.⁷¹⁾

대마 합법화를 옹호하는 입장에서는 대마 관련 물질을 제한 없이 치료제로 허용해야 한다고 주장하기도 한다. 하지만, 여기엔 몇 가지 중요한 제한점이 있다. 첫째, 대마 식물은 다양한 균주와 화학 성분을 가진 복잡한 식물로 대부분의 생물학적 작용기전은 여전히 모르는 상태이다. 더욱이 체내에서 일어날 수 있는 다른 약물과의 상호작용은 거의 알려진 바가 없다. 대마나 대마 관련 물질이 일반적 약물처럼 표준화된 용량과 제형으로 활용될 수 없기에 더욱 조심스러울 수 밖에 없다. 둘째, 대마를 사용하는 개인의 약 19%가 대마사용장애라는 중독 상태에 빠지게 된다.⁷²⁾ 대마가 치료적으로 유용한 측면이 있다고 하더라도 이러한 높은 중독 위험성을 반드시 고려해야 한다. 셋째, 대마의 만성적인 사용은 체내 eCB 시스템 구성 요소의 지속적인 변화를 유도하는 것으로 알려져 있다.⁶⁴⁾ 대마관련 물질을 과도하게 사용하면 정상적인 eCB 기능이 손상될 가능성이 있다는 뜻이다. 이는 해당 질환의 병리가 eCB 시스템의 기능장애와 관련되어 있다면, 궁극적으로 질병 경과를 악화시킬 수 있음을 의미한다. 넷째, 대마초 사용은 정신질환, 특히 조현병 악화 및 인지저하와 명명한 연관성을 보인다.⁷³⁾ 이에 대한 기전이 아직 모두 밝혀지지 않았으나,⁷⁴⁾ 현재까지의 근거로는 대마초나 대마 관련 물질을 치료적으로 활용하는 데 있어서 잠재적 위험이 높음을 시사한다.

그럼에도 불구하고 행복감, 불안 완화, 이완, 졸음과 같은 대마 성분의 효과는 기호용 대마 사용 경험을 기반으로 꽤 널리 알려져 있다. 스트레스, 기분, 인지 능력 및 수면을 조절하는 체내 카나비노이드 시스템의 역할에 대한 관심은 여전히 높다. 이를 토대로 대마에서 추출되거나, 인공적으로 합성된 카나비노이드의 임상적 유용성을 뒷받침하는 연구들도 뒤따르고 있다. 그러나 일부 정신장애에는 치료 효과가 있더라도 다른 정신장애에서는 증상을 악화시킬 수도 있음을 간과해서는 안 된다. 카나비노이드 외에 eCB 시스템 상에 다른 치료용 표적을 타겟으로 하는 약제는 THC와 같은 정신활동성 부작용

용이 없기 때문에 최근 많은 관심을 받고 있다. 특히 FAAH 억제제 등은 전임상 연구 및 초기 임상 결과 등이 긍정적이었기 때문에, 후속 연구 결과를 주목해볼 필요가 있다.¹⁵⁾

미국에서의 조사⁷⁵⁾에 따르면, 정신질환이 있는 사람이 없는 사람에 비해 대마사용 빈도가 훨씬 높았고(35% vs. 14%), 영국에서는 대마를 사용하는 사람은 기분, 불안, 수면 등 정신건강 관련 문제를 스스로 해결하기 위해 주로 사용한다고 보고했다.⁷⁶⁾ 반면, 2019년 영국의 왕립정신의학회는 입장문을 통해 정신질환 치료제로서 카나비노이드를 뒷받침할 수 있는 근거가 부족하고 질이 낮다고 밝혔다.⁷⁷⁾ 한국에서도 불법 대마 사용은 증가 추세이고, 의료용 대마 사용도 허용된 만큼, 정신의학 영역에서 부적절한 대마 사용과 관련한 새로운 도전에 직면해 있다. 이에 대비하여 정책적으로 의료용 대마 사용에 대한 건강 경고 강화와 허가되지 않은 대마 사용에 대한 철저한 모니터링이 요구된다. 정신건강의학 전문가는 대마에 관한 올바른 지식과 최신 지견을 바탕으로, 일반인과 정신과 환자가 왜곡된 정보와 편향된 주장에 경도되지 않도록 노력해야 한다. 또한 대마 사용으로 어려움을 겪는 환자에게 개방적이고, 비판적이지 않은 태도로 면담에 임할 필요가 있다. 환자가 이해 받지 못한다고 느끼면, 죄책감이나 수치심을 느끼고, 면담에 솔직하게 임하지 못하고 축소하여 보고하거나 치료 환경을 벗어날 수 있다.

카나비노이드로 대표되는 대마 관련 물질은 정신건강 상의 위험이 높지만, 이 물질이 작용하는 eCB 시스템은 그간 주목하지 못했던 새로운 치료기전으로 잠재적 효용성도 지닌다. 미국뿐 아니라 국내에서도 사람을 대상으로 한 대마의 임상 연구는 제한조건이 많아 여전히 어렵다. 그러나 심각한 정신과적 부작용으로 뒤늦게 시장에서 퇴출된 리모나반트(rimonabant)의 예에서 알 수 있듯이⁷⁸⁾ 이 시스템을 조절하는 약제는 충분한 검증이 필수적이다. 카나비노이드의 작용기전을 보다 깊이 이해하기 위한 기초 의학 분야와, 적절한 의학적 용도를 결정하기 위한 임상 분야 모두에 더 많은 연구가 필요하다.

중심 단어: 대마; 의료용 대마; 대마 합법화; 약물 안전성; 카나비노이드; 카나비디올.

Acknowledgments

이 연구는 한국연구재단(NRF) 정부지원사업(NRF-2022R1A2C1005797), 산림청(한국임업진흥원) 산림과학기술 연구개발사업(과제번호 2021390A00-2123-0105)의 지원을 받아 수행되었다.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Daeyoung Roh, Chan-Hyung Kim. Data curation: Daeyoung Roh, Ki Won Jang. Formal analysis: Daeyoung Roh, Ki Won Jang. Funding acquisition: Daeyoung Roh. Investigation: Daeyoung Roh, Ki Won Jang. Methodology: Daeyoung Roh, Ki Won Jang. Project administration: Daeyoung Roh. Resources: Daeyoung Roh, Chan-Hyung Kim. Software: Ki Won Jang. Supervision: Chan-Hyung Kim. Validation: Chan-Hyung Kim. Visualization: Ki Won Jang. Writing—original draft: Daeyoung Roh, Ki Won Jang. Writing—review & editing: all authors.

ORCID iDs

Daeyoung Roh	https://orcid.org/0000-0001-7242-9496
Ki Won Jang	https://orcid.org/0000-0002-9387-9688
Chan-Hyung Kim	https://orcid.org/0000-0001-8419-3759

REFERENCES

- 1) United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2019. Booklet 5: cannabis and hallucinogens. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime;2019.
- 2) UNODC.org [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime [updated 2021 Jun 24; cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/wdr2021.html>.
- 3) Testai FD, Gorelick PB, Aparicio HJ, Filbey FM, Gonzalez R, Gottesman RF, et al. Use of marijuana: effect on brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2022;53:e176-e187.
- 4) Ganesh S, D'Souza DC. Cannabis and psychosis: recent epidemiological findings continuing the "causality debate". *Am J Psychiatry* 2022;179:8-10.
- 5) Fischer B, Rehm J. Cannabis use, legalization and youth health. *CMAJ* 2017;189:E971-E972.
- 6) Edition.CNN.com [homepage on the Internet]. Atlanta, GA: CNN [updated 2018 Oct 17; cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://edition.cnn.com/2018/10/17/opinions/canadian-cannabis-legalization-chivers-opinion-intl/index.html>.
- 7) Hasin DS, Sarvet AL, Cerdá M, Keyes KM, Stohl M, Galea S, et al. US adult illicit cannabis use, cannabis use disorder, and medical marijuana laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry* 2017;74:579-588.
- 8) Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013;64:21-47.
- 9) Scopetti M, Morena D, Manetti F, Santurro A, Fazio ND, D'Errico S, et al. Cannabinoids and brain damage: a systematic review on a frequently overlooked issue. *Curr Pharm Biotechnol* 2023;24:741-757.
- 10) Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646-1647.
- 11) Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J. Clarke's analysis of drugs and poisons. 4th ed. London: Pharmaceutical Press;2011.
- 12) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-65.
- 13) Hillard CJ. Stress regulates endocannabinoid-CB1 receptor signaling. *Semin Immunol* 2014;26:380-388.
- 14) Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. *Pharmacology* 2022;107:131-149.
- 15) Hill MN, Haney M, Hillard CJ, Karhson DS, Vecchiarelli HA. The endocannabinoid system as a putative target for the development of novel drugs for the treatment of psychiatric illnesses. *Psychol Med* (in press).

- 16) D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-1572.
- 17) Rey AA, Purrio M, Viveros MP, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2624-2634.
- 18) Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017;2:139-154.
- 19) Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5193-5198.
- 20) Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-1486.
- 21) Strang J, Witton J, Hall W. Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *BMJ* 2000;320:108-110.
- 22) Silva PA, Stanton WR. From child to adult: the Dunedin multidisciplinary health and development study. Auckland: Oxford University Press;1996.
- 23) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-1213.
- 24) Dow-Edwards D, Silva L. Endocannabinoids in brain plasticity: cortical maturation, HPA axis function and behavior. *Brain Res* 2017;1654(Pt B):157-164.
- 25) Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, Bellocchio L, Soria-Gomez E, Busquets-Garcia A, et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature* 2016;539:555-559.
- 26) Crane NA, Schuster RM, Mermelstein RJ, Gonzalez R. Neuropsychological sex differences associated with age of initiated use among young adult cannabis users. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015;37:389-401.
- 27) Cloak CC, Alicita D, Ernst TM, Chang L. Psychiatric symptoms, salivary cortisol and cytokine levels in young marijuana users. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015;10:380-390.
- 28) Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of cannabis use on the development of psychotic disorders. *Curr Addict Rep* 2014;1:115-128.
- 29) D'Souza DC, Radhakrishnan R, Sherif M, Cortes-Briones J, Cahill J, Gupta S, et al. Cannabinoids and psychosis. *Curr Pharm Des* 2016;22:6380-6391.
- 30) Ganesh S, Cortes-Briones J, Ranganathan M, Radhakrishnan R, Skosnik PD, D'Souza DC. Psychosis-relevant effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol: a mega analysis of individual participant-data from human laboratory studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:559-570.
- 31) Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:344-353.
- 32) Food and Drug Administration. Marinol®. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration;2004.
- 33) European Medicines Agency. Acomplia. Amsterdam: European Medicines Agency;2009.
- 34) Electronic Medicines Compendium. Sativex oromucosal spray. Leatherhead: Electronic Medicines Compendium;2015.
- 35) Epidiolex.com [homepage on the Internet]. Dublin: Jazz Pharmaceuticals [updated 2018; cited 2023 Aug 30]. Available from: https://www.epidiolex.com/sites/default/files/EPIDIOLEX_Full_Prescribing_Information.pdf2018.
- 36) Fda.gov [homepage on the Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration [updated 2018 Jun 25; cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.
- 37) National Academy of Medicine of Korea. 2021 guidance for prevention of medical marijuana abuse for general public. Seoul: National Academy of Medicine of Korea;2021.
- 38) Graczyk M, Łukowicz M, Dzierzanowski T. Prospects for the use of cannabinoids in psychiatric disorders. *Front Psychiatry* 2021;12:620073.
- 39) Rutkowska M, Jamontt J, Gliniak H. Effects of cannabinoids on the anxiety-like response in mice. *Pharmacol Rep* 2006;58:200-206.
- 40) Naderi N, Haghparast A, Saber-Tehrani A, Rezaii N, Alizadeh AM, Khani A, et al. Interaction between cannabinoid compounds and diazepam on anxiety-like behaviour of mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;89:64-75.
- 41) Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1219-1226.
- 42) Bhattacharyya S, Egerton A, Kim E, Rosso L, Riano Barros D, Hammers A, et al. Acute induction of anxiety in humans by delta-9-tetrahydrocannabinol related to amygdalar cannabinoid-1 (CB1) receptors. *Sci Rep* 2017;7:15025.
- 43) Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:995-1010.
- 44) Kwee CMB, Leen NA, Van der Kamp RC, Van Lissa CJ, Cath DC, Groenink L, et al. Anxiolytic effects of endocannabinoid enhancing compounds: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023;72:79-94.
- 45) 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;313:2456-2473.
- 46) Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, Robert NP. Post-traumatic stress disorder. *BMJ* 2015;351:h6161.
- 47) Betthausen K, Pilz J, Vollmer LE. Use and effects of cannabinoids in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1279-1284.
- 48) Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:585-588.
- 49) Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:152-161.
- 50) Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res* 2021;3:5.
- 51) Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1977;55:263-265.
- 52) Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Palomero-Rivero M, Mechoulam R, Drucker-Colín R. Cannabidiol, a constituent of Cannabis sativa, modulates sleep in rats. *FEBS Lett* 2006;580:4337-4345.
- 53) Chagas MH, Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol* 2013;27:312-316.
- 54) Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Cicconcelli D, Giorgetti V, Arankowsky-Sandoval G, Alcaraz-Silva J, et al. Sleep-wake cycle disturbances and NeuN-altered expression in adult rats after can-

- nabidiol treatments during adolescence. *Psychopharmacology (Berl)* 2021;238:1437-1447.
- 55) **Bartoli F, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, Carrà G.** Cannabidiol for mood disorders: a call for more research. *Can J Psychiatry* 2021;66:182-183.
 - 56) **Bartoli F, Riboldi I, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, et al.** Efficacy of cannabidiol for Δ -9-tetrahydrocannabinol-induced psychotic symptoms, schizophrenia, and cannabis use disorders: a narrative review. *J Clin Med* 2021;10:1303.
 - 57) **Rosic T, Kapoor R, Panesar B, Naji L, Chai DB, Sanger N, et al.** The association between cannabis use and outcome in pharmacological treatment for opioid use disorder. *Harm Reduct J* 2021;18:24.
 - 58) **Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, 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.
 - 59) **Kalia LV, Lang AE.** Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912.
 - 60) **Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT.** Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211018561.
 - 61) **Ross CA, Tabrizi SJ.** Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol* 2011;10:83-98.
 - 62) **Gövert F, Schneider SA.** Huntington's disease and Huntington's disease-like syndromes: an overview. *Curr Opin Neurol* 2013;26:420-427.
 - 63) **Hillard CJ.** The endocannabinoid signaling system in the CNS: a primer. *Int Rev Neurobiol* 2015;125:1-47.
 - 64) **Ceccarini J, Kuepper R, Kemels D, van Os J, Henquet C, Van Laere K.** [18 F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users. *Addict Biol* 2015;20:357-367.
 - 65) **Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM.** Cannabis use and the risk for psychosis and affective disorders. *J Dual Diagn* 2020;16:22-42.
 - 66) **Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB.** Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996;384:83-87.
 - 67) **deRoos-Cassini TA, Stollenwerk TM, Beatka M, Hillard CJ.** Meet your stress management professionals: the endocannabinoids. *Trends Mol Med* 2020;26:953-968.
 - 68) **Drugfree.or.kr** [homepage on the Internet]. Seoul: Korean Association Against Drug Abuse [updated 2018 Aug 28; cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.drugfree.or.kr/webzine/magazine/3/post-38.html>.
 - 69) **UNODC.org** [homepage on the Internet]. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime [updated 2018; cited 2023 Aug 30]. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2018/index.html>.
 - 70) **Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B.** E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:9988-10008.
 - 71) **Hill KP, Gold MS, Nemeroff CB, McDonald W, Grzenda A, Widge AS, et al.** Risks and benefits of cannabis and cannabinoids in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2022;179:98-109.
 - 72) **Hasin DS.** US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:195-212.
 - 73) **De Aquino JP, Sherif M, Radhakrishnan R, Cahill JD, Ranganathan M, D'Souza DC.** The psychiatric consequences of cannabinoids. *Clin Ther* 2018;40:1448-1456.
 - 74) **Hill M.** Perspective: be clear about the real risks. *Nature* 2015;525:S14.
 - 75) **Substance Abuse and Mental Health Services Administration.** Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2019 national survey on drug use and health (HHS publication no. PEP20-07-01-001, NSDUH series H-55). Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration;2020.
 - 76) **Park JY, Wu LT.** Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: a review. *Drug Alcohol Depend* 2017;177:1-13.
 - 77) **Royal College of Psychiatrists.** Cannabis-based medicinal products (position statement PS05/19). London: Royal College of Psychiatrists;2019.
 - 78) **Vinod N.** Regulation of appetite for treating obesity: lessons from the rimonabant debacle. *Curr Trends Biomedical Eng Biosci* 2018;15:555908.