

<連載5>

プラセボ効果 (反応) に関与する要因

大分大学医学部創薬育薬医療コミュニケーション講座

中野 重行

1. はじめに

プラセボ効果 (反応) に関与する要因としては、種々のものを挙げる事ができます。薬物治療の場合、治療結果に影響する非薬物要因としては、疾患に伴う諸要因 (疾患の種類, 重症度, 疾患の時期など) と, 疾患以外の諸要因 (医療者側の要因, 患者を取り巻く治療環境の要因, 患者と医療者の関係など) に整理することができます (図1)¹⁾。この図1のなかで、薬物以外の非薬物要因として挙げられているものは、プラセボ効果 (反応) に影響を与える要因でもあります。

本稿では、プラセボ効果 (反応) を「いわゆるプラセボ効果」(図2のP+N) ととらえて考えを進めることにします。つまり、私どもが観察し測定している、一般に「プラセボ効果 (反応)」と称されているものは、生体の本来有する自然治癒傾向と

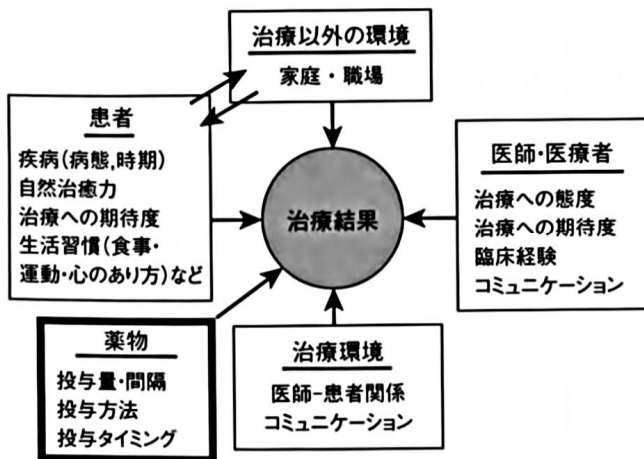


図1 薬物治療の効果に及ぼす薬物要因と非薬物要因の影響¹⁾

Rickels K (1968) をもとに新しい要因を加えて改変

自然変動がベースに存在しており、その上に、本稿で述べる暗示効果や期待効果などの患者側の要因, および医療者側や治療環境などの諸要因の影響により生じる結果が存在します。プラセボ効果 (反応) はそれらの総和であると理解することができます^{2,3)}。図1のなかで、患者の病気に関する要因は、疾患によりある程度異なってきますので、本稿では、これを除いた非薬物要因に焦点をあてて記述することにします。

2. 生体の有する「自然治癒力」

人間の生体に「自然治癒力」(Vis medicatrix naturae) が備わっていることは、外傷や感冒の治療過程を想像してみるだけで容易に理解できます。一般に、これらの病態は時間経過とともに改善していきます。また、高度な外科手術といえども、生体の有する「自然治癒力」を根底においてはじめて成り立つ治療法なのです。生体にメスを入れるのは外科医であり、縫合するのも外科医ですが、傷口が治つ

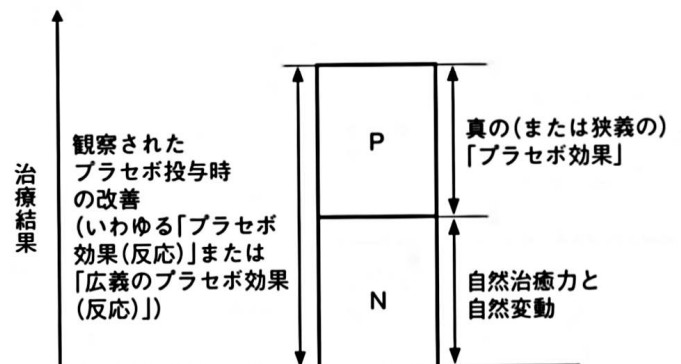


図2 プラセボ効果 (反応) の構造的理解

ていくのは生体の有する「自然治癒力」のおかげです。

ギリシャ時代の医聖といわれるヒポクラテスの功績は、当時一般的であった迷信的ともいえる医療のあり方を、観察と記述を重視した医学に変えようとしたことにあります。観察に基づいて記述された患者の死相を表現する「ヒポクラテス顔貌」は、その間の事情を今に伝えていますが。また、医師に対して厳しい修練の必要性を唱えたこともよく知られており、「ヒポクラテスの誓い」はその表れです。しかし、これらの功績にとどまらず、ヒポクラテスは「自然治癒力」を正しく認識していた人物でもあります。コス派といわれたヒポクラテスの一派は、「自然治癒力」を重視した治療（それを妨げるようなことはしない）を進めてきたと伝えられています。

私どもは、現代医学の目覚ましい技術的進歩に目が奪われるあまり、本来生体に備わっている「自然治癒力」の存在を軽視しがちなのではないのでしょうか。いま一度、医療の原点に立ち戻って、「自然治癒力」を重視した医療のあり方を考える必要があるように思います。そのような意味でも、ヒポクラテスは現代においても私どもの「師」であり続けています。

人体の「自然治癒力」を高めるために、古くから「養生法」が工夫されてきました。「養生法」の基本は、生活習慣の調整であり、具体的には「食事」「運動」「心の持ち方」の3本柱となります。食事（摂取する栄養素の量とそのバランス、腹八分～腹六分）・適度な運動（基本は歩くこと、体を動かすこと）・心の持ち方と生き方（前向きな気持ち、自然と親しむ、笑い、希望、感謝、生きがいのある生き方）を3本柱とするライフスタイルに「自然治癒力」は大きく影響を受けます。

これらの要因は、すぐに劇的な効果をもたらすものではありませんが、前向きなコホートスタディ等でその有効性が示される時代がきています。たとえば、米国スタンフォード大学医学部のグループが行った、転移性乳癌患者を対象にしたランダム化比較試験（RCT）では、ソーシャルサポート群は非サポート群に比較して、延命効果が認められています⁴⁾。

3. 暗示効果または期待効果

「いわゆるプラセボ効果」（図2のP+N）から「真のプラセボ効果」（図2のP）だけを抽出することは、臨床の現場ではまず不可能に近いほど難しいことです。しかし、実験心理学的研究の場では、実験条件のコントロールがある程度可能になるので、「真のプラセボ効果」を明らかにすることができま

す。健康な大学生ボランティア43名（男性22名、女性21名）を対象にして、4群にランダム化して実施した私どもの研究では、単盲検下で投与したプラセボ（2カプセル）を、「精神や身体の機能を活発にする薬」（興奮薬）、または「精神や身体の機能を落ち着かせる薬」（鎮静薬）と説明しました。さらに実験者が被験者に対して「薬の作用を強調する態度」、または「薬の作用そのものを意識的に表現せず、被験者の行動をそのまま容認する態度」で接した際の、自覚症状、精神運動機能（鏡映描写テスト）、心拍数を指標にその変化を測定しました。実験は、薬物の説明（2種類）と実験者の態度（2種類）を組み合わせて、4日間の間隔をあけて、クロスオーバーデザインを採用して実施しました。その結果、薬物の説明だけでなく実験者の態度の組み合わせにより、自覚的、精神運動機能、身体反応のいずれの面でも影響が認められることが明らかになっています。これらはプラセボ効果（反応）に関与する要因としての暗示効果または期待効果、さらには実験者の態度の影響として理解することができます。

暗示効果や期待効果を受けやすい性格傾向

暗示効果や期待効果を受けやすい性格傾向があるのかどうかについて、少し触れておきたいとします。この同じ研究で、被験者の性格特性をテイラー顕在性不安検査（Taylor's Manifest Anxiety Scale：MAS）と、モーズレイ性格検査（Maudsley Personality Inventory：MPI）で測定したところ、興奮薬という教示にも、鎮静薬という教示にも自覚的に反応した「プラセボ反応者」（二重盲検下にある別の面接者が被験者から個別に面接して評価）は、どちらにも反応しなかった「プラセボ非反応者」と比較してMASで測定した不安得点が有意に高く、

表1 プラセボ反応者と性格特性の関係⁵⁾

性格テスト	プラセボ反応者 (n=7)	プラセボ非反応者 (n=7)	統計学的有意差
テイラー顕在的不安検査(MAS)			
得点(特性不安)	24.6	12.7	$P < 0.01$
モーズレイ性格検査(MPI)			
外向性得点(E得点)	19.6	35.0	$P < 0.05$
神経質得点(N得点)	28.6	18.3	$0.05 < P < 0.10$

中野重行ほか, 精身医1972; 12(3): 186-92.

表2 興奮薬プラセボ反応者と鎮静薬プラセボ反応者における性格特性の比較⁵⁾

性格テスト	興奮薬プラセボ反応者 (n=8)	鎮静薬プラセボ反応者 (n=5)	統計学的有意差
テイラー顕在的不安検査(MAS)			
得点(特性不安)	13.6	18.8	NS
モーズレイ性格検査(MPI)			
外向性得点(E得点)	35.9	19.8	$P < 0.05$
神経質得点(N得点)	23.5	20.8	NS

中野重行ほか, 精身医1972; 12(3): 186-92.

MPIで測定した外向性得点(E得点)が有意に低く, 神経質得点(N得点)が高い傾向が認められました(表1)。

つまり, プラセボに反応しやすい者の性格傾向が一見ありそうですが, 興奮薬という教示にのみ反応する者は, 鎮静薬という教示にのみ反応する者と比較して, MPIの外向的得点が有意に高いことが認められており, プラセボによる反応の方向性により性格特性に差があります(表2)。また, 1回目のプラセボ投与時のプラセボ反応者の出現率は高いにもかかわらず, 4日後の2回目になるとプラセボ反応者の出現率は低下することも認められており, プラセボ反応者に一貫した性格特性は認められていません。つまり, プラセボ効果(反応)に関する研究では, 実験条件(臨床試験では試験を実施する際の諸条件)の影響を強く受ける現象を観察しているものと思われます。

臨床現場での「いわゆるプラセボ効果」

臨床の現場で認められる「いわゆるプラセボ効

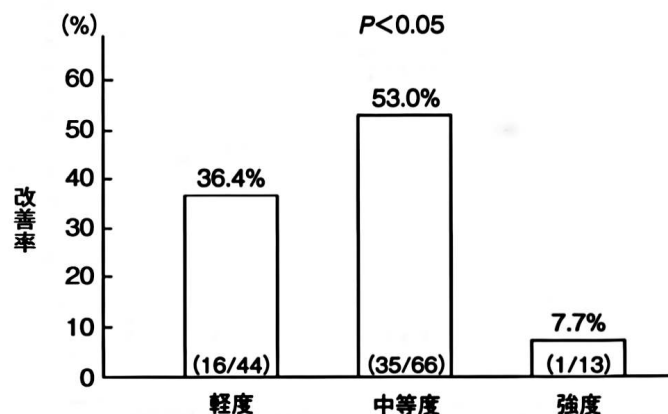


図3 内科領域の心身症におけるプラセボ効果(反応)と患者の治療への期待度の関係⁷⁾

中野重行ほか, 臨床薬理1999; 30: 1-7.

果」に話を移しましょう。内科領域の不安症状を主体とする心身症を対象にした治験から得られたプラセボ投与群の改善率が高い(42%)ことは, すでに本シリーズの第1回で紹介しています⁶⁾。このデータを患者の治療に対する期待度で解析してみると, プラセボ効果(反応)は期待度と有意に関連しており, 期待度が中等度の場合にもっとも高く(53%),

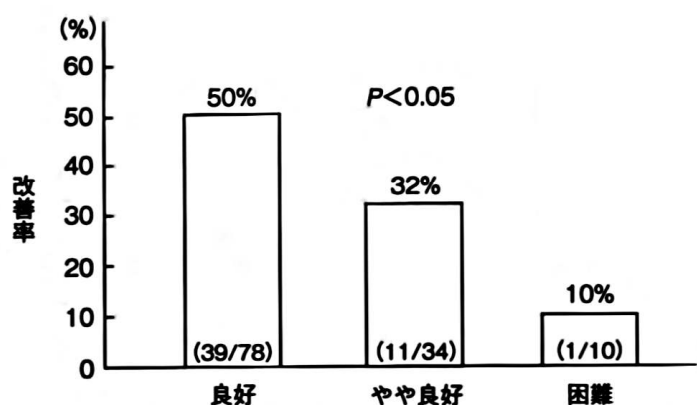


図4 内科領域の心身症におけるプラセボ効果(反応)と医師患者間の信頼関係⁷⁾

中野重行ほか, 臨床薬理1999; 30: 1-7.

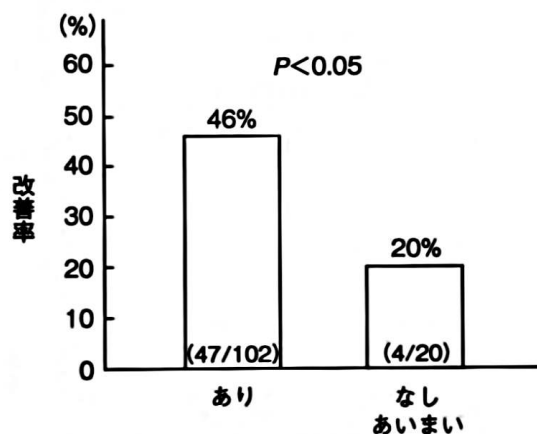


図5 内科領域の心身症におけるプラセボ効果(反応)と患者の治療意欲の関係⁷⁾

中野重行ほか, 臨床薬理1999; 30: 1-7.

軽度では少し低下し(36%),強度(つまり期待が強いときにプラセボがあつた場合)ではもっとも低い出現率でした(8%)⁷⁾(図3)。この結果は、ほどよい期待度のあるときにもっともプラセボ効果(反応)が高いことを示しています。このような所見は、プラセボ効果(反応)に及ぼす患者の期待度の影響を示唆しているものと言えます。

一般に、より強力かつ有効な薬物が開発されるのに伴い、その領域におけるプラセボ効果(反応)の出現率が高まる傾向があります。この現象も、患者側だけでなく医療者側にも、期待度や効くはずだという信念が生じるための影響だと考えられます⁸⁾。また治験でも、被験薬の副作用(実際には有害事象)が、対照群であるプラセボ投与群でも同様に高い頻度で出現するという現象も、観察者側の注意集中の問題だけでなく、同様のメカニズムが働いているものと考えられます。

プラセボ効果(反応)はプラセボの価格によっても異なり、価格が高い方が鎮痛効果は出やすく、価格が安いと鎮痛効果が出にくいとの報告があります⁹⁾。この所見も、高い価格により生じてくる「効くという暗示効果」ないしは、「効いてほしいという期待効果」を介して生じている現象だと考えられます。健康食品や化粧品についても、同じような現象がみられます。ジェネリック医薬品の使用に際しても、念頭に置いておくべきことだと思います。

4. 条件づけ

パプロフの条件反射の研究がもとになって生まれたパプロフ型条件づけ(古典的条件づけ)では、犬に餌を食べさせる(無条件刺激)と唾液を分泌する(無条件反応)のが普通の刺激と反応の関係ですが、餌を与えるときに音を聞かせることを繰り返すと、音を聞いただけで唾液を分泌するようになります。このような学習が成立したとき、「条件づけ」(conditioning)が成立したと称しています。条件づけが成立したとき、音を条件刺激と称し、唾液を分泌するという条件反応が起こったこととなります。

鎮痛効果を指標にしたプラセボ効果(反応)の条件づけに関する研究は、痛みを誘発するための電気刺激を細かく調節できることから、数多くの実験研究が報告されています^{10,11)}。またその際に、脳内で機能する神経伝達物質の一つであるエンドルフィン(内在性オピオイド)の動態を指標として利用することもできるという利点が、鎮痛作用のプラセボ効果(反応)の研究にはあります。

臨床における患者の治療場面では、生体の有する「自然治癒力」に基づく自然治癒傾向が認められることが多いので、医療というセッティング(患者は医療機関を受診し、医師の診察を受け、検査を受け、注射や服薬をするなど)の刺激を繰り返して受けると、これが条件刺激となって、自然治癒傾向に基づく生体反応(つまり、改善または治癒)とがセットになって、条件づけが成立することが考えられます。実際に、医療機関を受診して、治療を受けることに

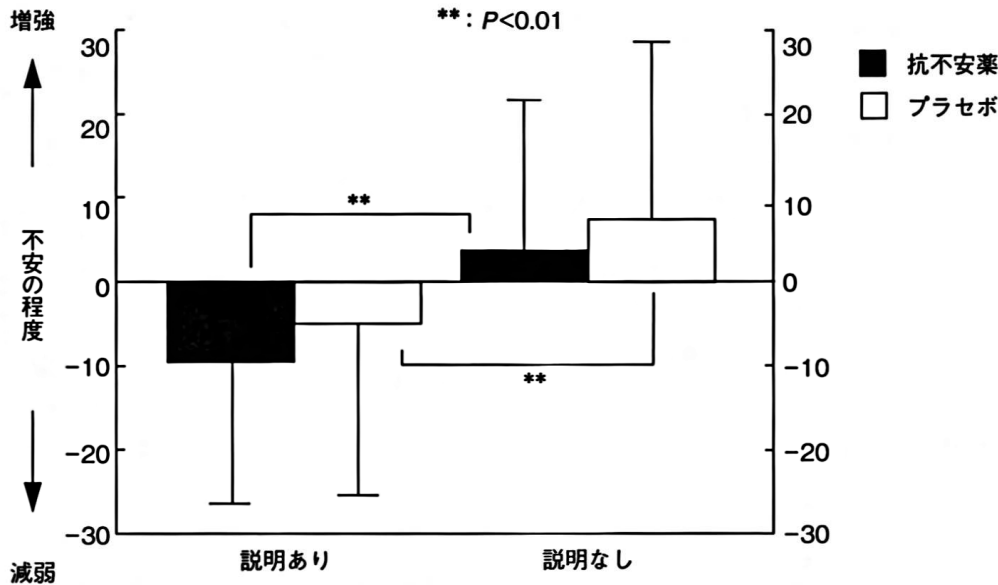


図6 薬効に関する医師の適正な説明が外来歯科患者の不安の強さに及ぼす影響¹²⁾
 ロラゼパム 0.5 mg または プラセボ を単回服用 35 分後、不安水準は STAI-S にて測定
 Nishikawa H, et al. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2005; 36(2): 89-100.

より、症状が軽快するメカニズムには、このような条件づけのメカニズムが働いている場合があると考えられます。

なお、前項で記した暗示効果あるいは期待効果は、心理的な自覚的な側面から見たものであり、生体内では条件づけが成立している場合も考えられるので、医療の現場では暗示効果あるいは期待効果とある程度重なり合っている部分があるように思います。急性の暗示効果あるいは期待効果はさておいて、反復して刺激を受けるような場合には、重なり合っていて、お互いに完全に独立したものと考えことは難しいように思います。

5. 患者と医療者間の信頼関係

前述した心身症を対象にした私どものプラセボ投与群の改善率の成績を、「医師-患者間の信頼関係」の程度で整理し解析しなおしてみると、信頼関係が良好であればプラセボ投与群の改善率は高く、信頼関係が良くないと、プラセボ投与群の改善率が低下することがわかります(図4)⁷⁾。このとき抗不安薬(ジアゼパム)投与群の改善率も同様に低下しています。この所見には、臨床効果に及ぼす医師-患者間の信頼関係の重要性(つまり、良き信頼関係の構築に必須となるコミュニケーションの重要性)が示

されていると言えます。

この所見から、「良き信頼関係」がプラセボ効果(反応)だけでなく、各種の治療においても基本となる重要な役割を果たしていることが示唆されます。

6. 患者の治療意欲

同じプラセボ投与群の改善率の成績を、「治療意欲」の程度で解析しなおしてみると、治療意欲がある患者のほうが、治療意欲がないか、あいまいな患者と比較して改善率が有意に高いことがわかります(図5)⁷⁾。

患者の治療意欲を適度に高めるように支援することは、プラセボ効果(反応)を高めることになり、したがって薬物治療の臨床効果を高めるために治療意欲は有効に働くことが示唆されます。

7. 患者への適切な説明(服薬指導)

患者にプラセボまたは薬物を投与するとき、その効果についての適切な説明をすることは、プラセボ効果(反応)または薬効を高めるのに役立つことを示す、私どもの臨床現場で得られた研究結果を紹介します¹²⁾。

歯科治療時に不安、緊張を経験する患者は多いの

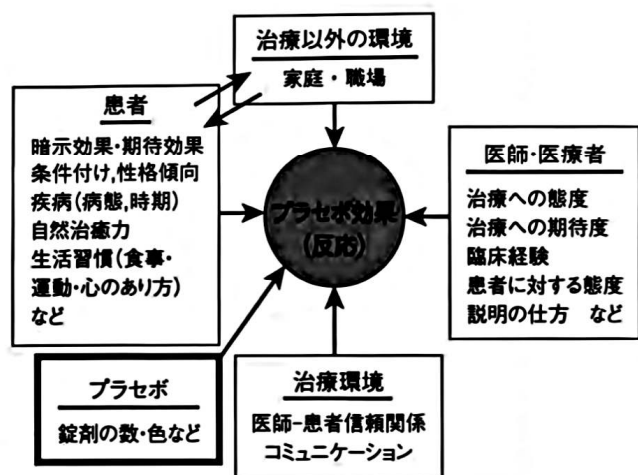


図7 プラセボ効果 (反応) に関与する要因

ですが、その不安、緊張の程度を和らげるために、104名の歯科外来受診患者を対象にして、4群に無作為にグループ分けし、プラセボまたは抗不安薬(ロラゼパム 0.5 mg)を盲検下において単回服用してもらいました。プラセボ投与群と抗不安薬投与群のそれぞれのなかで、薬効について適正な説明をした群と、説明なしでただ服用してもらった場合を設定しました。その結果、薬効について適正な説明をした群は、説明なしでただ服用してもらった群と比較して、プラセボ投与群と抗不安薬投与群のいずれにおいても、不安の程度が有意に低下することが認められました(図6)¹²⁾。この所見は、暗示効果あるいは期待効果を反映したものと考えられますが、適切な説明の重要性を示しており、服薬指導に際しても有用な情報になります。

8. おわりに

冒頭に紹介した図1をもとにして、本稿で論述してきた要因を加味したうえで、プラセボ効果(反応)に関与する要因を整理しなおすと、図7のような図ができあがります。

プラセボ効果(反応)やその根底にある「自然治癒力」がサイエンスの土俵に乗り難いのは、あまりにも多要因によって影響を受けている現象であるからだと思います。サイエンスの重視している再現性を保証することが難しいのです。つまり、プラセボ効果(反応)に関与することが明らかになっている特定の要因を、一つだけ取り出して操作的に動か

すことが難しいことと、それらの要因の数量化が難しいためと考えられます。

しかし、プラセボ効果(反応)はサイエンスで取り扱うことが難しい現象ではありますが、その研究は薬物治療を含む治療医学の領域においても、また臨床薬効評価の領域においても、依然として重要なテーマであり続けています。

文 献

- 1) Rickels K(Ed). Non-specific factors in drug therapy. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas Publisher; 1968.
- 2) 中野重行. プラセボ(placebo)反応. In: 日本臨床薬理学会(編集). 臨床薬理学(初版). 医学書院; 1996. p.85-8.
- 3) 中野重行. 臨床薬理学の基本的な考え方: 臨床薬理学の概念と定義. In: 日本臨床薬理学会(編集). 臨床薬理学(第3版). 医学書院; 2011. p.2-15.
- 4) Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gotthel E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989; 2(8668): 888-91.
- 5) 中野重行, 田中正敏, 小川暢也, 河津雄介, 大里栄子. Placebo responseに関する実験的研究: 性格特性ならびに教法との関連を中心として. 精身医 1972; 12(3): 186-92.
- 6) 中野重行. プラセボ投与時に見られる改善率: 二重盲検ランダム化比較試験(RCT)のプラセボ対照群に焦点を当てて. 薬理と治療 2013; 41: 9-14.
- 7) 中野重行, 菅原英世, 坂本真佐哉, 小関哲郎, 上村尚人, 丹生聖治ほか. 心身症患者におけるプラセボ効果に関与する要因: 医師患者関係, 治療意欲および薬物治療に対する期待度. 臨床薬理 1999; 30: 1-7.
- 8) Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. Lancet 1985; 1(8419): 43.
- 9) Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA 2008; 299(9): 1016-7.
- 10) Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. Pain 1999; 83(2): 147-56.
- 11) Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. Pain 1990; 43(1): 121-8.
- 12) Nishikawa H, Nakamura K, Nakano S. Adequate information to patients on lorazepam and its expected actions enhances the antianxiety effect of this drug during dental treatment. Jpn J Clin Pharmacol Ther 2005; 36(2): 89-100.