

プラセボ効果（反応）の構造的理解

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

プラセボ投与時に観察された患者の病状や症状の変化を、プラセボに起因するものであるとする記述が、巷に溢れています。医学と関係のない一般的な雑誌などの記事だけでなく、学術的な書籍や論評においても結構多くみられます。また、プラセボ投与時に観察された病状や症状の変化（多くは改善）を、「暗示効果」であると、単純に説明してある記述を、多くの場面で見かけます。つまり、「プラセボを投与（服用）したこと」と「患者の病状や症状が変化（または改善）したこと」のあいだに、因果関係を考えってしまうことが多いのが現状です。

それでは、プラセボ投与時に観察される病状や症状の変化（改善）、あるいは有害事象（または副作用）をどのように理解するのがよいのでしょうか。今回はこの問題を取り上げ、構造的に考えてみたいと思います。

2. Post hoc fallacy（前後即因果の誤謬）

私ども人間には、ある事象（たとえば A）の後で別の事象（たとえば B）が起こった場合に、しばしば事象の時間的な前後関係でもって、「A が原因で B が起こった」と即判断をしてしまう傾向があります。実際には「A が原因で B が起こった」かもしれないのですが、「A と B の間には何の関係もない」あるいは、「単なる偶然に A の後に引き続いて B が起こった」ことなのかもしれないのです。つまり、私どもは時間的に前後で起こった事象のあいだに、

事象の時間的な順序だけに基づいて「因果関係」についての結論を導いてしまう傾向があり、判断をしばしば誤りやすいのです。「縁起をかつぐ」という行為にも、また、巷に溢れている健康食品や健康法に関する情報に踊らされるという行為にも、その根っ子のところには人間にみられるこのような傾向が存在しているように思います。

起こった事象の時間的な順序だけに基づいて「因果関係」の判断をしてしまうという誤謬を、英語では“post hoc fallacy”と称しています。日本語では「前後即因果の誤謬」と言います。半世紀あまり前に現在のような科学的な手法に基づく臨床試験が行われるようになるまでは、このような判断に基づいて広く使われてきた治療法が世界中にたくさんありました。いえ、現在でもまだまだたくさん残っています。

薬物治療に関して言えば、ある薬を「使った」、病気が「治った（または改善した）」、ゆえに薬が「効いた」という考え方が、広く蔓延していました。これは「悪しき『三た主義』」ともよばれて、改善すべきこととして長く語られてきました。しかし、比較試験の実施、無作為割付、二重盲検法の採用、といった科学的手法に基づくランダム化比較試験（RCT）が誕生する以前には、因果関係の判断を誤る確率を少なくするための他の手段を私どもはもっていませんでした。仕方がなかったとも言えるのです。

本稿の主題とする「プラセボ効果（反応）」についても、薬物治療の場合とまったく同様に、“post hoc fallacy”（前後即因果の誤謬）がしばしば認められます。

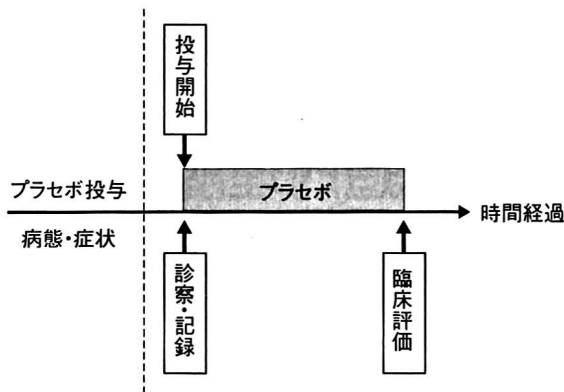


図 1 プラセボ投与後の時間経過

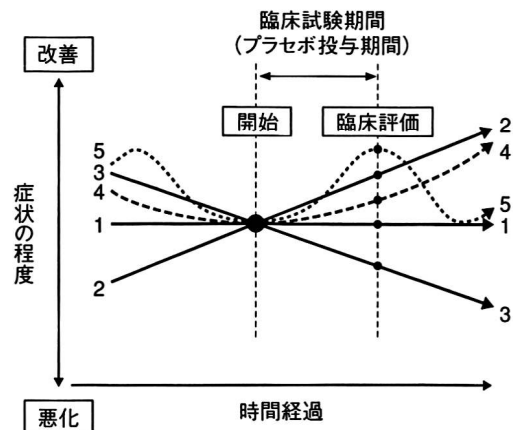


図 2 病態・症状の自然変動と臨床薬効評価

3. 「プラセボ効果」と「プラセボ反応」という表現について

「プラセボ効果」と「プラセボ反応」という表現は、本シリーズの中で前回に記したとおり、プラセボの側から見ているのか、生体側から見ているのかといった視点の違いであって、同じ現象について、コインに喩えると表と裏から見ているようなものなのです。しかし、「プラセボ効果」または「プラセボ反応」と表現する限りは、「プラセボに起因する効果（または反応）」という印象を一般に与える表現になっています。したがって、このようなプラセボに関する言葉の使い方にも、厳密に考えると問題があるように思います。

実際に、多くの文献で「プラセボ効果（反応）」と表現している現象は、「プラセボ投与時」に観察された変化、つまり改善または有害事象（または副作用）を記述しているだけであって、必ずしも「プラセボに起因する」ことが明らかになった現象を指しているわけではないのです。この点はとても重要なことなのですが、プラセボに関する議論の際にしばしば抜け落ちてしまっていることが多いように思います。そこで「いわゆる『プラセボ効果（反応）』」とするか、「プラセボ投与時に観察された症状の変化（または改善）」とするのが、より厳密な表現ではないかと思いますが、やや煩雑な表現になり過ぎますので、本稿のタイトルは「プラセボ効果（反応）の構造的理解」としておきます。しかし、「プラセボ投与時に観察された改善や有害事象（または副作用）」

のことを指しているのであって、「プラセボ投与に起因した改善や有害事象（または副作用）」のことだけを取り上げているのではないことに、注意していただきたいと思います。後者のように、因果関係を想定したプラセボに起因する効果（反応）については、本稿では「真の（または狭義の）『プラセボ効果（反応）』」と表現することにします。

4. 時間の経過に伴う病状や症状の変化

さて、プラセボ投与時に観察される患者の病状や症状の変化をどのように理解するのがよいのでしょうか。プラセボを投与する前（または直前）に観察された病状や症状の程度と、プラセボの投与後に変化（または不変）した後に観察された病状や症状の程度とのあいだにある要因について考えてみましょう。まず「プラセボ投与」という要因があります。しかし同時に、プラセボ投与と臨床評価という二つの事象のあいだには、一定の「時間経過」があります。一定の「時間が経過している」ことを無視するわけにはいかないのです（図 1）。古くから、「日にちぐすり」というとてもいい言葉があります。身体的な症状にしても、精神的な症状にしても、時間が経つとよくなることが多い、という古くからの経験の蓄積から生まれた言葉です。長年の「生活の知恵」と言ってもよいような言葉です。

この一定の時間経過のなかで、病状や症状はいろいろと変化します（図 2）^{1,2)}。たとえば、ほとんど変化しないような場合（図 2 の中の線 1）ももちろん

ありますが、改善に向かっている場合（図2の中の線2）もあり、反対に悪化に向かっている場合（図2の中の線3）もあります。そのほかにも、いろいろな変動がみられる場合（図2の中の線4、線5）もあります。ここでは変動する理由は問わずに、一括して「自然変動 (Natural fluctuation)」と表現しておきます。薬物の効果を、薬物投与時とプラセボ投与時の比較試験を行う臨床評価の場では、この「自然変動」の中には、薬物とプラセボ以外の要因で生ずる変動はすべて含まれます。糖尿病治療薬の効果を評価する臨床試験の場では、食事療法や運動療法の影響も含まれています。向精神薬の効果を評価する臨床試験の場では、心理的側面に働く種々の治療法の影響も含まれます。しかし、一般に、生命現象の特徴とも言える「自然治癒力」による「自然治癒傾向」は、「自然変動」のなかで大きな要因になっています。

5. 「プラセボ効果 (反応)」の構造的理解

そこで、プラセボ投与時に観察している病状や症状の変化 (改善) は、構造的には図3のように表現することができます。プラセボ投与時に観察された病状や症状の変化 (改善) は、「自然変動 (N)」の上にプラセボ投与に起因する変化 (これが真の (または狭義の) 『プラセボ効果』Placebo effect : P です) が上乘せされているわけです。この「P」の大きさを知るためには、プラセボを投与しないときの病状や症状の変化 (改善) の度合いを知る必要があります。しかし、一般に、何も治療行為をせず自然経過を観察して「N」の大きさを知るということは、特別に軽い病状や症状か、特別に治療法のない病態以外には考え難いのが、医療の現実です。したがって、医療者も患者を含む一般市民も、「N」の大きさがわかり難くなっているのです。「N」の大きさがわからなければ、「P」の大きさを正確に知ることはできません。

プラセボ投与時に観察している病状や症状の変化 (改善) は、図3の「P+N」です。プラセボを投与したことに起因する「真の (または狭義の) 『プラセボ効果 (反応)』」(図3の「P」に相当) を純粹に評価するためには、プラセボを投与しない自然経過だ

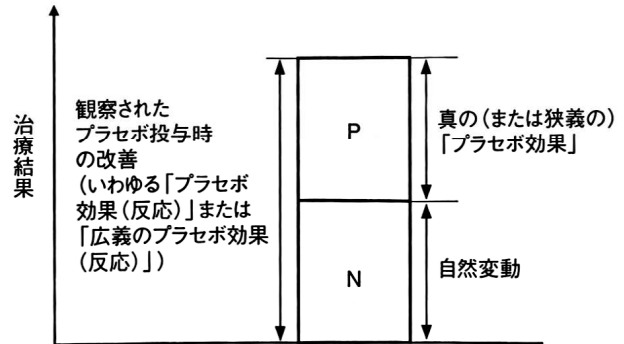


図3 プラセボ効果 (反応) の構造的理解

P : プラセボ効果 (反応) (Placebo effect)

N : 自然変動 (Natural fluctuation または自然治癒力)

けを同じ医療環境の下で観察して「N」の大きさを調べて、これを差し引く必要があります。つまり、プラセボ投与群と自然経過観察群の比較が必要になってきます。

しかし、前述したように実際の臨床の場で「N」の大きさだけを観察する群を設定することは、特別に軽い症状 (たとえば軽症の感冒など) 以外では倫理的に許されないため、「N」の大きさも、したがって「P」の大きさもわからないことが一般的です。つまり、私どもは、プラセボ投与時の臨床効果を観察することは、「N」と「P」の合わさった「P+N」の大きさを観察していることになるのです。

プラセボ効果 (反応) に関する文献を読む際に、この点には注意して、試験デザインを吟味する必要があります。純粹に「P」をみることができている試験デザインになっているのか、「P+N」を合わせてしか評価できない試験デザインになっているのか、を見きわめる必要があるのです。前者であれば「真の (または狭義の) プラセボ効果 (反応)」をみていることになりませんが、後者であれば「いわゆる『プラセボ効果 (反応)』」をみていることになりません。一般に「プラセボ効果 (反応)」として報告されているものの多くは、この「いわゆる『プラセボ効果 (反応)』」をみているのです。

もちろん、プラセボ投与時の臨床効果を観察する際に、「P」と「N」の占める比率は病態の種類によりさまざまです (図4)。たとえば、不安や痛みに関連した症状では、図4の左のカラムのように「P」>「N」になりますが、外傷後の治癒過程や糖尿病や高脂血症の治療場面では、図4の右のカラムのよ

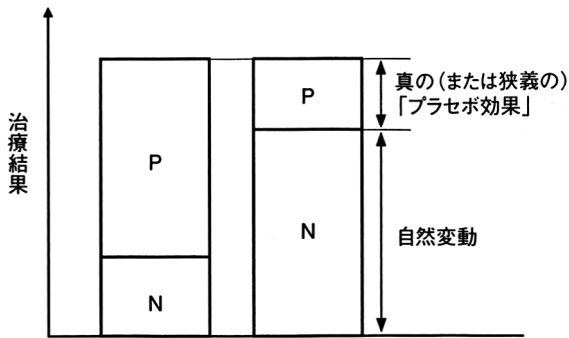


図 4 プラセボ効果(反応)の構造的理解:PとNの比率は病態により異なる

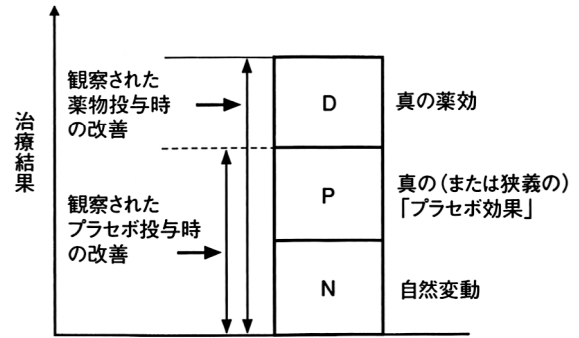


図 5 薬物投与時に観察される改善の構造的理解

D: 真の薬効 (Drug effect)

P: プラセボ効果(反応) (Placebo effect)

N: 自然変動 (Natural fluctuation または 自然治癒力)

うに「P」<「N」になります。

また、臨床試験でみられる「P+N」の大きさは、患者集団から得られた平均値であり、個々の患者における「P」と「N」の比率については、大きな個人差が認められます。

6. 薬効の構造的理解

さて、本稿では、プラセボ投与時に観察される病状や症状の変化(改善)について、構造的に理解するために考えてきましたが、薬物投与時の病状や症状の変化(改善)についても、プラセボ投与時と同様に考えることができます(図5)。つまり、「薬物効果(薬効) Drug effect : D」は、観察された「プラセボ効果(反応) Placebo effect : P」の上に乗せられているのです^{1,2)}。すなわち、薬物投与時に観察している臨床効果は、「P+N」の上に薬物による「真の薬効」(図5のDの部分に相当)が加わったものです。

個々の患者で、「D」、「P」、「N」の比率は、当然のことながら異なっています。しかし、私どもは、「D」、「P」、「N」の比率が、個々の患者でどのようになっているのかを数値で把握する手段をもちあわせていないので、わかりません。推測するしかないのです。

もちろん、薬物投与時の臨床効果を観察する際に、「D」、「P」、「N」の占める比率は病態の種類によりさまざまです。また、臨床試験から明らかにされる「P+N」の大きさは、患者集団から得られた平均値であり、個々の患者では「D」、「P」、「N」の比率については大きな個人差が認められます。いずれにせ

よ、「薬物効果」(真の薬効:薬を投与することにより新たに加わる効果、つまり、図5のDの部分)は、薬物投与時の改善率からプラセボ投与時の改善率を差し引くことによりはじめて得られることになります。これが、現在の臨床薬効評価の基本的な考え方であり、真の薬効を評価するためにはプラセボ対照群との比較が必要とされる理由です^{3,4,5)}。

7. まとめ

プラセボ投与時に観察される病状や症状の変化(一般に改善)についての理解を深めるために、構造的に考えてきました。本稿でとりあげたプラセボ効果(反応)の構造的理解は、臨床薬効評価の基本となる知識です。

臨床の現場では未治療で経過を観察することは不可能に近いことから考えると、薬の有効性と安全性を確認するために実施する治験で対照群としてプラセボ投与群を設けることの意義は、その疾患の自然経過や臨床像の特徴を浮き彫りにすることになり、たとえ「P+N」の大きさしか把握できないとしても、治療医学においてとても有用な情報を提供してくれます。

治験の現場では、プラセボ投与時の改善率は薬物投与時の改善率から差し引かれて、捨て去られる運命にありますが、プラセボ投与時に観察される改善の中身には、治療学の“宝物”がたくさん埋もれているように思われます。

文 献

- 1) 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. 医学書院；1996. p.85-8.
- 2) 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.
- 3) 中野重行. 臨床薬効評価：Placebo をめぐる諸問題のポイント. 臨床薬理 1995；26 (2)：611-5.
- 4) 中野重行. プラセボ反応とこれからの臨床試験のあり方を考える. Ther Res 1998；19 (9)：2855-62.
- 5) 中野重行. わが国における創薬・育薬と EBM：プラセボ対照試験の必要性. Ther Res 2000；21 (12)：2725-31.