

プラセボ反応 (効果) の治療における意義

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

病気にはいろいろな種類がありますが、一般に病気は、治療すれば必ず治癒する（あるいは改善する）とは限りません。また逆に、治療しなくても治癒する（あるいは改善する）こともあります。治療とは病気に対する医療者の人為的な働きかけ（医療行為）ですが、病気を患っている病人の、生体としての特徴である自然治癒傾向（自然治癒力）と医療行為の合作により、治癒したり改善したり、場合によっては悪化したりします。

「日にちぐすり」という古くから民間で伝わってきた言葉があります。病気に対してただちに積極的な処置をせずに、適当な時期を待つて手当てすることが病気に有効なことがあるという、昔の人が経験的に学んできた知恵の表れた言葉です。また、「鯛の頭も信心から」という言葉もあります。第三者の目からはつまらないものに見えていても、信心する人にとっては有り難い存在になるという現象を言います。

今回は、このような問題をプラセボ反応（効果）との関連で考えてみたいと思います。

2. 薬物投与時にみられる病態・症状の改善についての理解のしかた

私どもが通常、被験薬の効果を科学的に評価しようとするとき、プラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）を実施し、被験薬投与群の改善率からプラセボ投与群の改善率を差し引くことで、被験薬の実

力（つまり有効性）を評価します。しかしその後、時間がたつと、被験薬投与群の改善率そのものが、被験薬の実力であるかのように思ってしまう傾向があるように思います。プラセボ投与群の改善率の値は、被験薬の有効性を評価するために利用した後には捨ててしまうので、忘れ去られることが多いからです。

したがって、被験薬投与群の改善率の数値が独り歩きして、被験薬の有効性そのものであるかのように思われがちなのです。被験薬を製造販売する製薬会社の職員がそのような思いたい気持ちはわかりますが、患者や医師までもが、同じような考え方の落とし穴にはまっていることをしばしば見かけます。

例として、内科領域における心身症、片頭痛、糖尿病（NIDDM）という三つの病態を取り上げてみます（図1）¹⁾。いずれも国内の治験で得られた成績です。心身症は心理社会的要因が密接に関与する心身相関の認められる病態です。不安症状や軽いうつ症状を伴うことの多い心身症では、その病態の特徴から容易に想像できるように、一般にプラセボ反応（効果）が比較的高く認められます。内科領域で心身症の診療をしている全国の医師が参加した治験の成績では、プラセボ投与群の改善率は42%、抗不安薬（ここでは標準薬として使用したジアゼパム）投与群の改善率は58%で、その差は16%でした。つまり、プラセボでも42%が改善し、代表的な抗不安薬であるジアゼパムは、改善率を16%上げているにすぎません。しかし、ジアゼパムの改善率58%という数字だけを見た人たち（製薬企業の職員だけでなく、患者や医師も含めて）は、ジアゼ

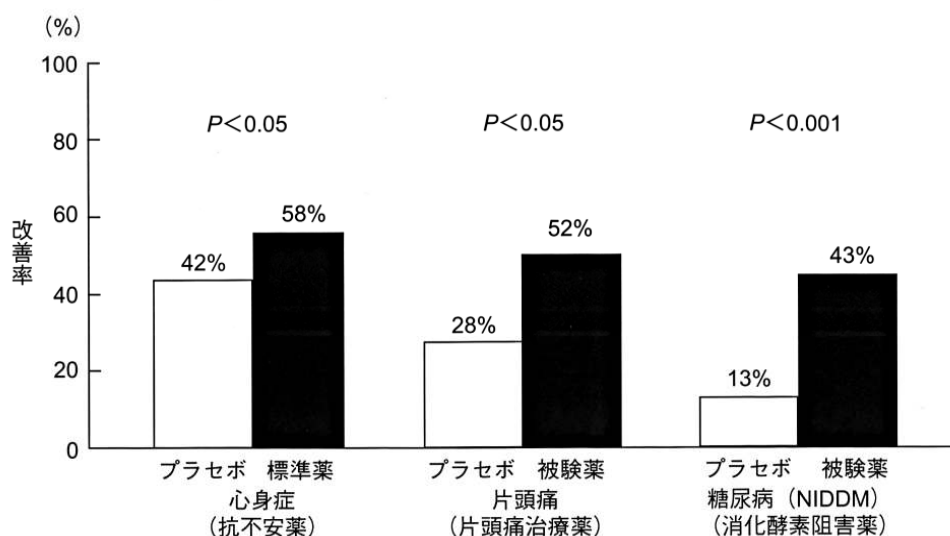


図1 治験における標準薬または被験薬とプラセボの改善率
内科領域における心身症, 片頭痛, 糖尿病 (NIDDM) を例示

パムにより 58%の患者が改善すると考えがちなのです。

片頭痛は拍動性の血管性頭痛です。遺伝的要因も関与しますが、ストレスによっても頭痛が誘発されることがあります。また、ストレスによって頭痛の症状が増悪されることもある病態です。頭痛は自覚症状としての訴えです。したがって、プラセボ反応(効果)がかなり高いことが予測されますが、プラセボ投与群の改善率は 28%で、被験薬である片頭痛治療薬の改善率は 52%でした。その差は 24%になります。ここでも、片頭痛治療薬によって 52%の患者の片頭痛症状が改善すると思いがちですが、実際には 24%の患者が片頭痛治療薬の恩恵を受けて改善していることになります。

心身症や片頭痛は、心理的要因が病態や症状に関連していることが一般に認められており、自覚症状の改善が臨床評価に際して重視されます。したがって、プラセボ反応(効果)が出やすいと考えられています。

一方、糖尿病 (NIDDM) は、血液中の HbA1C の値という客観的指標で臨床評価をする病態なので、一般にプラセボ反応(効果)はほとんど出ないと考えられているように思います。しかし、プラセボ投与群でも 13%の改善率が認められ、被験薬となった糖尿病治療薬の改善率は 43%で、その差は 30%になります。つまり、糖尿病治療薬そのものの効果は 30%で、プラセボ投与群の改善率の 13%

は、定期的に診察と血液検査を受けることに伴う食事や運動などのライフスタイルの改善によるものと考えられます。

ここで例として挙げた各病態での改善率の数値は、治験の対象となった患者層、投与量、投与期間、評価指標、評価期間などの諸要因により決まる値です。したがって、数値そのものはさほど重要ではなくて、薬物投与時にみられる病態・症状の改善をプラセボ投与時の改善と比較して、どのように考えたらよいかを理解するための単なるツールとしてみてください。

薬物投与時にみられる病態・症状の改善率をどのように理解するかは、本シリーズのなかですでに触れたように、構造的に理解するのがよいと思います(図2)²⁾。つまり、観察されたプラセボ投与時の改善を、N(自然変動:自然治癒傾向)とP(真のプラセボ効果または真のプラセボ反応)の組み合わせとして理解し、観察された薬物投与時の改善についても同様に、NとPとD(薬物の効果:薬効)の組み合わせとして理解するという方法です(図2)。

個々の患者では、NとPのウエイト、あるいはN, P, Dのウエイトは、当然のことながら異なっています(図3)。しかし、私どもは、N, P, Dのウエイトが、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持ち合わせていません。だからわからないのです。薬物投与群とプラセボ投与群

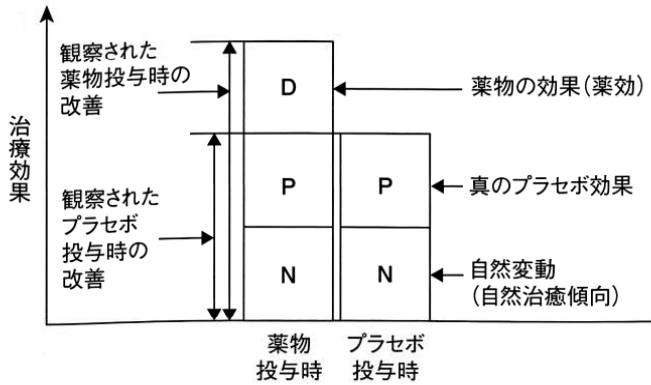


図2 薬物投与時とプラセボ投与時に認められる改善率の構造的理解

N: 自然変動 (自然治癒傾向), P: 真のプラセボ反応 (効果), D: 薬物の効果 (薬効)

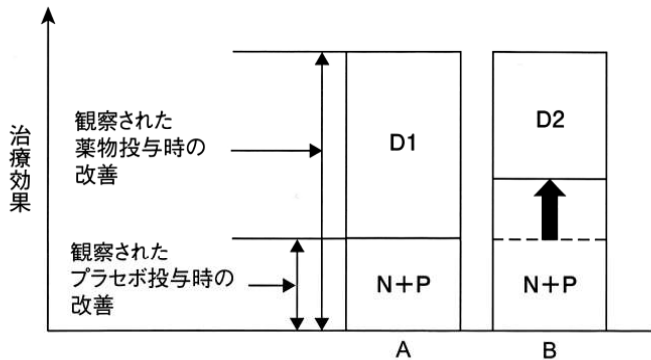


図4 プラセボ投与時の改善 (N+P) を高めると使用薬物の投与量の減量が可能

D: 薬物の効果 (薬効), N+P: 自然変動 (自然治癒傾向) + 真のプラセボ効果

といった集団でみたときにはじめて、集団としての N+P と D の比率がわかるのです。個々の患者については、このデータから推測するしかありません。

3. プラセボ投与群にみられる改善は治癒のプロセスの本質を理解するうえで重要

プラセボ投与時にみられる改善率が、一般に予想されるよりも高い値を示すことが多いという現実には、治療における治癒過程の本質を示しているものと考えられます。

臨床の現場では、未治療のままで患者の経過を観察することは不可能に近いくらいまれなことなので、薬の有効性と安全性を確認するために実施する臨床試験で、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、

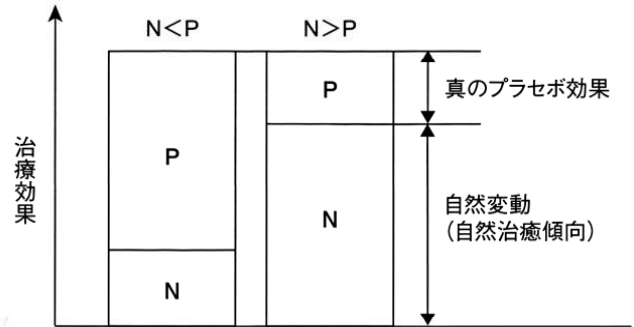


図3 プラセボ投与時の改善の構造的理解

左図: PがNより大きい場合, 右図: PがNより小さい場合

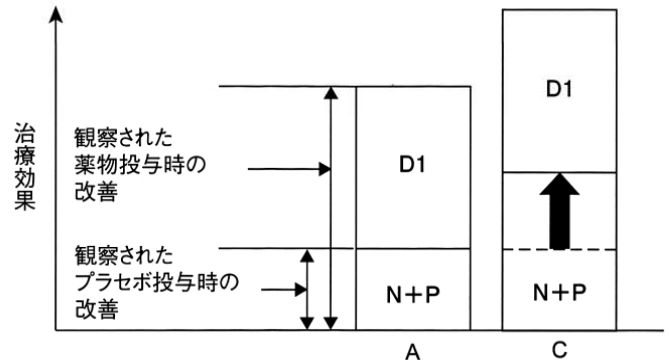


図5 プラセボ投与時の改善 (N+P) を高めると使用薬物の効果の増強が可能

D: 薬物の効果 (薬効), N+P: 自然変動 (自然治癒傾向) + 真のプラセボ効果

なかでもとくに、その疾患の治癒過程を浮き彫りにすることになり、たとえ N+P 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ているのです。

N と P の大きさを明確に知ることは一般に困難なので、本稿では N+P とまとめて表記することにします。N+P が大きくなると、同じ効果をもたらすのに必要な薬物の投与量を、D1 から D2 に減らすことができます (図4)。つまり、使用している薬物の減量ができるのです。あるいは、同じ投与量を使用するのであれば、薬物投与時における病状の改善を促進すること、つまり薬物投与時の効果を高めることができます (図5)。

このことは薬物の治療効果を高めるためにも、病気の治癒過程を促進するためにも役立つ、とても重要な事実を示していると思います。つまり、N+P を大きくするという戦略が、病気の治療効果を高めることになるのです。

4. 暗示効果

プラセボ投与時や薬物投与時にみられる病態・症状の改善を構造的に理解しようとする際に、Pは主として暗示効果を表しています。患者が自分で自己暗示をかける場合もあります。筆者が実際に経験した患者の実例です。「心療内科実践ハンドブック：症例に学ぶ用語集」(マイライフ社, 2009年)の「プラセボ効果」の項で紹介したものを、ほとんどそのままのかたちで以下に紹介します³⁾。

症例A：62歳，女性，農家の主婦

主訴：入眠困難，疲れやすい，胃のもたれ感

現病歴：46歳を過ぎた頃から，70歳を過ぎて認知症を発症した姑(同居)の世話が必要になりました。子供達は独立して家を出ていたため，5歳年上の主人の所有する山で，主人と二人で梨とみかんを栽培していました。農家の働き者の主婦，という印象の方でした。頼まれたことは嫌と言えない，誰からも好かれる性格です。姑の世話が必要になってから約6年のあいだは，果物の世話と姑の世話で頑張っていました。徐々に疲労が蓄積するようになってきました。52歳の頃から，眠れない(入眠困難)，疲れやすい，胃のもたれ感を訴えるようになり，外来受診となり，筆者が診ることになりました。

経過：胃の内視鏡検査，血液検査，生化学的検査など，いずれも特記すべき異常はありませんでした。外来で話をよく聴きながら，プロマゼパム4mgを1日2回(各2mgを夕食後と就寝前に服用)，SM散4.0gを1日4回(各1.0gを毎食後と就寝前に服用)処方すると，2週間後には眠れるようになり，以後毎月1回外来受診していました。58歳の頃から，プロマゼパムは不要になりました。その後もときどき入眠困難が起こるごとに早めに来院し，これを飲むと良く眠れると言ってSM散を希望していました。本人が良いというので，希望する際には話をよく聴いたうえでSM散を処方していましたが，いつも感謝の言葉を残して帰路についていました。経過が良いこと，素朴な農家の主婦であったことなどから，処方している薬剤の内容が単なる胃薬であることはお伝えしませんでした。

このような催眠作用のない胃薬を内服すると安心して眠れるというのは，医療者との信頼関係と安心感が影響して発現しているプラセボ反応(効果)の現象と考えられます³⁾。まさに「鯛の頭も信心から」を体現しているような実例です。

5. 自然治癒力(自己回復力)について

生体にホメオスタシス(恒常性)の現象が認められることは，生命現象の本質といえるものです。自然治癒力(自己回復力)は生体の有するホメオスタシスの表れです。図の中に出てくるNは，自然変動のことですが，主として自然治癒力(自己回復力)のことを意味しているのです。

筆者が医師になって一年余りの内科の臨床研修を終え，心身症の臨床研修を始めた第一例の患者の記録が，同門の報告会で使用したスライドとしてまだ残っています。それをもとに紹介します。ドラマティックに良好な経過をたどった患者なので，今もかなり鮮明に記憶に残っています。不整脈の心電図上の変化の経過をお示ししたいところですが，何しろ半世紀近く昔のスライドなので，豊富な心電図のスライドが薄く変色してしまっており，提示に堪えないことをとても残念に思います。

症例B：45歳，男性，印刷工場経営者

主訴：動悸，不整脈，胸内苦悶感

現病歴：幼少時より健康でした。8人兄弟の6番目でしたが，小学3年生(10歳)のとき母が急死し，その後，自分が妹と弟の世話をしながら大きくなりました。13歳のとき，家が破産したため，15歳のとき中学を中退して満州で就職しました。第二次世界大戦の後，帰国して印刷工場の経営をはじめました。34歳のときに現在の妻と見合い結婚し，妻とのあいだに子供が二人(11歳の娘，9歳の息子)います。38歳のとき，自分の工場に女性職員が就職してきました。42歳のときこの女性職員と不倫関係になり，さらに一年後に，大学卒の男性の部下が勤務するようになり，この部下には不信任を抱くようになり，44歳のとき，工場での女子職員が事故で指を負傷し出血しましたが，それを見た瞬間に，初めて不整脈，動悸が出現しま

した。髪の毛が一本立ちしたような気分でした。それ以来、対人関係や職場でストレスを強く感じたときに、不整脈、動悸、胸内苦悶感が出現するようになりました。とくにこの女性職員が関係した問題でストレスを強く感じるようになっていました。そこで初めて市中病院を受診し、外来通院で薬物治療を開始しました。しかし、まったく薬物治療の効果はなく、むしろ症状は増悪しました。医師からは、「薬をちゃんと飲んでいますか？」と言われたのですが、実際には医師の処方通りに内服していたので、自分の症状は重症なのだと思い込み、不安がますます強くなったと言います。その後、大学病院の心療内科を受診するように勧められ、外来を受診したところ、すぐに入院を勧められました。その1ヵ月後に、大学病院の心療内科へ入院し、筆者が主治医になったわけです。

入院後の経過：入院直後は不安に満ちた顔貌。脈拍：1分間42回、脈拍欠損42回（二段脈）。血圧：144/84 mmHg。心音：全面にLevine 1度の収縮期性雑音あり。自律神経検査（メコリールテスト、アドレナリンテスト等）：交感神経緊張型。心電図では、多源性多発性期外収縮が認められました。

入院後すぐ、身体的に精査をしながら、毎日1時間、患者の話を聴きながら、心理社会的側面の情報を、一緒に整理していきました。自分の経験したストレスと不整脈の関連（心身相関）が理解できたこと、ストレスの原因が理解できたことにより自分のこれからの身の処し方が固まったことなど、が心理的安定につながったものと考えられます。このような経過をたどるなかで、薬物はまったく使用していないのに、不整脈は出なくなり、不安も和らぎ、症状が改善したため、3週間後に退院となりました。コーネルメディカルインデックス（CMI）は、入院時はIV領域でしたが、3週間後の退院時にはI領域まで改善していました。不安が和らぎ、心理的に安定したことを示す所見と考えられます。退院後も、不整脈や動悸の症状は再発せず、元気に仕事に専念していました。

次の例は、筆者の親しくしている知人から聞いた実話です。

症例C：60歳、男性、公務員

主訴：腰痛（激痛）

経過：朝起きてすぐ、重たいものを持った途端に急激に激しい腰痛が生じました。人生ではじめて経験した「ぎっくり腰」です。これまでの人生で経験したことのない激痛でした。動く腰部に激痛が走るため、初日は一日中ベッドに横になっていましたが、安静にすると多少でも楽になるといった気配をまったく感じなかったことと、仕事がたまっていたため、やむなくゆっくりとベッドから起き上がり、職場に出て仕事を続けていたところ、3日後にはほぼ普通に歩けるようになるまで回復しました。医療機関を受診しませんでした。重たいものを持つことを控えなかったため、その後も年一回程度の再発を、数回繰り返しましたが、そのつど無治療のまま経過を観察し、自然治癒しました。薬物治療はまったく受けませんでした。

本人の感想として、放置していて激しい腰痛は自然治癒したので、もしそのときどのような治療を受けていたとしても、腰痛の症状は改善したと思われるので、「受けた治療が効いた」と思っただろうと語っています。自分の病態の自然経過の特徴を知っておきたかった、とのこと。まさに「日にちぐすり」を実践したお話です。

治療は生体の自然治癒力を前提として成り立っています。種々の病気を治すために重要なことは、自然治癒力を高めて、自然治癒を促進し、自然治癒を妨げている条件を排除することです。生体の自然治癒過程に配慮しながら、自然の法則にしたがって、治療上の細かな調節をするのが治療行為なのです。

自然治癒力を念頭におくと、次の「治療の4原則」が生まれます。

1. 自然治癒の過程を妨げないこと
2. 自然治癒を妨げているものがあれば、これを取り除くこと
3. 自然治癒力が衰えているときには、これを賦活すること
4. 自然治癒力が過剰のときには、これを適度に弱くすること

プラセボ反応（効果）の研究は、病気の治癒過程（healing process）をよりよく理解するために役立つ

ものと考えられます。多くの要因により影響を受けるがゆえに科学的研究が難しいため、避けてきた「自然治癒力」の科学的研究が、今後必要ではないでしょうか。

自然治癒力を高めるには、昔から経験的に人類の知恵として蓄積されてきた「養生法」が役立ちます。養生法の基本は、生活習慣の調整です。具体的には、食事、運動、心の持ち方、が三本柱です。つまり、自然治癒力は、食事・運動・心の持ち方を三本柱とするライフスタイルのあり方に、大きく影響

を受けます。本シリーズの次回以降で、この点に触れたいと思います。

文 献

- 1) 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.
- 2) 中野重行. プラセボ効果(反応)の構造的理解. 薬理と治療2013; 41: 313-7.
- 3) 中野重行. プラセボ効果. In: 日本心療内科学会監修. 心療内科実践ハンドブック：症例に学ぶ用語集. マイライフ社; 2009. p.180-1.