

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—

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*
角南由紀子* 松木俊二* 梅月恵美*

(受付：1998年6月29日) (特別掲載)

Factors Influencing Placebo Effects in Patients with
Psychosomatic Disorders : Doctor-Patient Relationship,
Patient's Motivation and Expectation for Drug Therapy

Shigeyuki NAKANO * Hideyo SUGAHARA * Masaya SAKAMOTO*
Tetsuro OZEKI * Naoto UEMURA * Seiji NYU*
Yukiko SUNAMI * Syunji MATSUKI* and Megumi UMETSUKI*

* Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Oita Medical University
1-1 Hasama-machi, Oita 879-5593, Japan

Objectives : A variety of factors influence the incidence of placebo effects. The purpose of this study was to clarify the influence of factors such as the doctor-patient relationship, patient's motivation and expectation for drug therapy on placebo effects.

Methods : Data were obtained from two double-blind randomized clinical trials with a placebo control group of 123 patients with psychosomatic disorders. The improvement was assessed by doctors at two weeks after the initiation of treatment. The doctor-patient relationship, patient's motivation and expectation for drug therapy were assessed by doctors at the beginning of clinical trials.

Results : The improvement rate in the placebo group was 42.3%, whereas the improvement rate in the diazepam group was 57.6% ($p < 0.05$). In the placebo group, improvement rates were 50.0% in patients with a good doctor-patient relationship, 31.4% in patients with a moderate relationship and 10.0% in patients with a poor relationship ($p < 0.05$). Improvement rates were 46.1% in patients with a good motivation for drug therapy and 19.0% in patients with poor or lack of motivation ($p < 0.01$). Improvement rates were 36.4% in patients with low expectation for drug therapy, 53.0% in patients with a moderate one, and 7.7% in patients with high expectation ($p < 0.05$).

Conclusion : In patients with psychosomatic disorders, factors such as the doctor-patient relationship, patient's motivation and expectation for drug therapy clearly influence the incidence of placebo effects.

Key words : placebo effect, psychosomatic disorders, doctor-patient relationship, nondrug factors, motivation, expectation

はじめに

薬理作用を有しない乳糖や生理的食塩水などといったプラセボ (placebo) 投与により、患者の種々の症状がしばしば改善する。たとえば、疼痛、不安、緊張、過呼吸、咳嗽などの症状が軽快する。ときには、プラセボ投与時に症状が悪化したり、新たな症状が出現することもある。このような現象をプラセボ効果 (placebo effect) と称している。1955年に Beecher がそれまでの臨床試験のプラセボ投与群の改善率をまとめ、平均して約 1/3 に症状の改善が認められていることから、“The powerful placebo” と題して総説を発表している¹⁾。

薬物治療の効果は、薬自体の薬理作用だけで生ずるものではない。プラセボ投与時に認められる効果 (病状の自然変動とプラセボ投与による効果の加わったもの) のうえに、薬物そのものによる効果が加わって生ずるものである。そこで、医薬品の臨床薬効評価に際して、薬効そのものを明らかにするためには、対照群としてプラセボ投与群を設定しこれと比較することが常識になっている。ここでのプラセボ効果は、薬効を検出する際に邪魔をするものとして差し引かれる存在である。プラセボ効果の中身について検討されることはまれである。

我々は、治験のインフォームド・コンセントが現在ほど厳密になされていなかった頃、つまり GCP の施行される以前に内科領域の心身症患者を対象にして実施した治験成績 (試験 A²⁾、試験 B³⁾) の中からプラセボ投与群を抽出し、その改善率に及ぼす種々の要因に関する解析を行った。要因としては、医師患者関係、患者の治療意欲、患者の薬物治療への期待を取り上げ、興味ある結果を得たので報告する。

方 法

1. 対 象

内科領域を受診した不安・緊張に基づく愁訴を中心とする心身症・神経症を対象とした。年齢は 15~70 歳、性別・入院外来の区別は問わず、職業・学歴は不問とした。除外基準は、妊婦・妊娠の疑いのある者、肝臓・腎臓・心臓に重篤な障害のある者、性格障害の強い者、うつ症状の強い者、筋無力症・緑内障を有する者、積極的な心理療法を施行中の者、自動車を運転している者とした。

2. 試験デザイン

試験デザインは、無作為割付け二重盲検群間比較試験であった。

3. 使用薬剤群

試験 A では、Y-6047 投与群 (5 mg と 10 mg を含有の 2 種類の錠剤)、diazepam 投与群 (2 mg と 3 mg を含有の 2 種類の錠剤)、プラセボ投与群 (Y-6047, diazepam と識別不能の錠剤) の 3 群を設定した。前観察期に 1 週間単純盲検法によりプラセボを投与した。

試験 B では、etizolam (Y-7131) 投与群 (1 mg の錠剤)、diazepam 投与群 (2 mg の錠剤)、プラセボ投与群 (Y-7131, diazepam と識別不能の錠剤) の 3 群を設定した。

4. 投与方法

1 日 3 回、食後投与とした。

5. 試験期間

治療期は 2 週間で、最初の 1 週目は低用量を投与し、2 週目は患者の症状に応じて維持量または増量とした。ほかの向精神薬の使用は禁止した。

6. 効果判定基準

総合効果の判定は、投薬開始 2 週間後に治験担

当医師が行った。総合効果の判定は、以下の基準により5段階（著効、有効、やや有効、無効、悪化）で判定した。

- 1) 著効：症状がほとんど消失し、日常生活に支障のなくなった場合
- 2) 有効：症状は若干残っているが、日常生活にほとんど支障のなくなった場合
- 3) やや有効：症状は軽減したがなお残っており、日常生活にもやや支障のある場合
- 4) 無効：症状はほとんど不変で、日常生活に支障のある場合
- 5) 悪化：症状が増悪し、日常生活に支障のある場合

改善率の算出には、有効以上の患者の出現率を採用した。

7. 医師患者関係・患者の治療意欲・患者の薬物治療に対する期待度の評価

治験開始に際して、治験担当医師が次の3つの要因を評価した。取り上げた要因は、①医師患者関係：3段階（良好、やや良好、やや困難～困難）、②患者の治療意欲：2段階（ある、あいまい～なし）、③患者の薬物治療に対する期待度：3段階（少し期待している、ある程度期待している、おおいに期待している）である。

ここでいう医師患者関係とは、治験担当医師が治験を開始する時点で、治験終了までの期間中に起こりうる医師患者関係を予測したものであり、治験開始時における医師患者関係の状態をも含んでいる。

8. 統計解析

プラセボ投与群において医師患者関係・患者の治療意欲・患者の薬物治療に対する期待度の要因と改善率の関連性を解析した。統計解析には、Fisherの直接確率計算と χ^2 テストを用い、危険率5%を有意水準として採用した。

9. 解析資料について

わが国にGCPができる以前の1970年から1975

年にかけて、内科領域の心身症患者を対象として抗不安薬の候補となる治験薬の臨床評価の目的で実施した上記の2つの治験（多施設二重盲検比較試験）の資料から、プラセボが投与され、かつ医師患者関係・患者の治療意欲・患者の薬物治療に対する期待度の評価に関する資料の整った123名の患者データを抽出し、合わせて解析対象とした。治験の対象・治験実施者・治験時期がほぼ同様であり、合わせて解析することが可能であるとの判断に基づいて実施したものである。なお、この2つの治験には、本論文の著者の一人である中野重行が治験担当医師の一人として参加し、そのケースカード(CRF)の作成に中心的な役割を果たした。本論文で取り上げた内容はケースカードには組み込んだが、引用論文中には報告していない項目である。

結 果

1) プラセボ投与群の改善率（著効と有効）は42.3% (52例/123例)であった。参考までに、標準薬として採用したdiazepam投与群の改善率を記すと、57.6% (68例/118例)であった($p < 0.05$, Fig. 1)。

2) 医師患者関係とプラセボ投与群の改善率の関連性に関しては、医師患者関係が良好であった患者の改善率は50.0% (39例/78例)、やや良好であった患者では31.4% (11例/35例)、やや困難あるいは困難であった患者では10.0% (1例/10例)であった($p < 0.05$, Table 1, Fig. 2)。つまり、医師患者関係のよい患者ほどプラセボ投与時の改善率が高かった。

3) 患者の治療意欲とプラセボ投与群の改善率の関連性に関しては、治療意欲のある患者の改善率は46.1% (47例/102例)、あいまい～なしの場合には19.0% (4例/21例)であった($p < 0.01$, Table 1, Fig. 3)。つまり、治療意欲のある患者ほどプラセボ投与時の改善率が高かった。

4) 患者の薬物治療に対する期待度とプラセボ投与群の改善率の関連性に関しては、軽度の期待度を有する患者の改善率は36.4% (16例/44例)、中等度の期待度を有する患者では53.0% (35例/

Table 1 プラセボ投与時の改善率とそれに影響を及ぼす要因

1. 医師患者関係	改善率 (患者数)	3. 患者の治療に対する期待度	改善率 (患者数)
良好	50.0% (39/78)	軽度	36.4% (16/44)
やや良好	31.4% (11/35)	中等度	53.0% (35/66)
やや困難～困難	10.0% (1/10)	強度	7.7% (1/13)
3 群間：p<0.05*		3 群間：p<0.05*	
2. 患者の治療意欲	改善率 (患者数)		
あり	46.1% (47/102)		
あいまい～なし	19.0% (4/21)		
2 群間：p<0.01**			

* : χ^2 test
** : Fisher's exact probability test

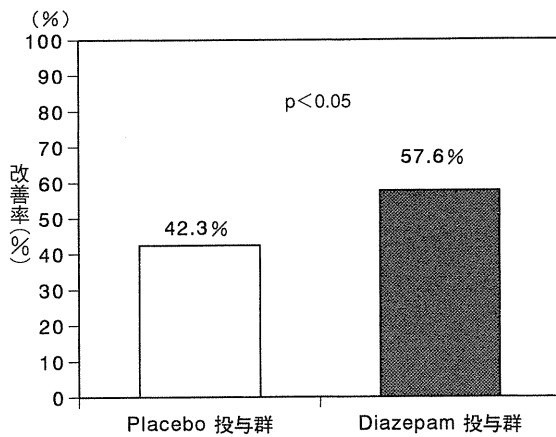


Fig. 1 抗不安薬とプラセボの改善率

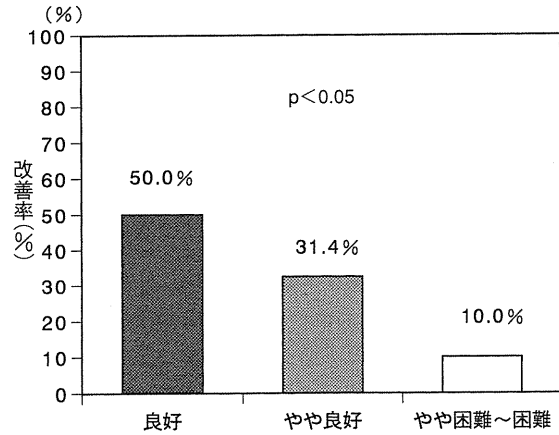


Fig. 2 医師患者関係とプラセボ投与時の改善率

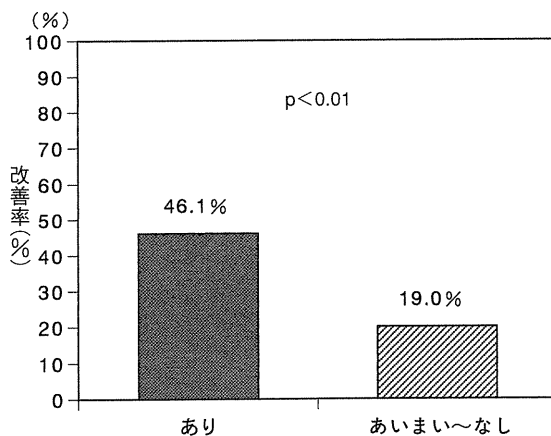


Fig. 3 患者の治療意欲とプラセボ投与時の改善率

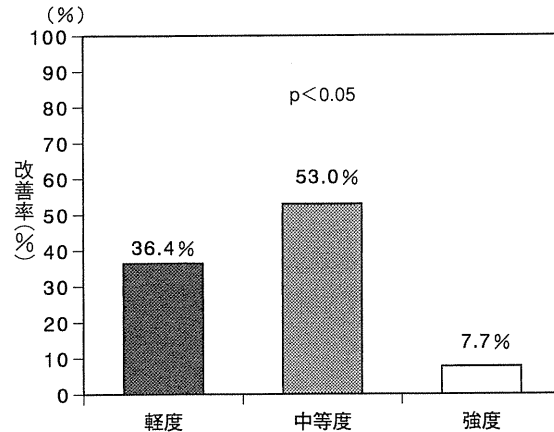


Fig. 4 患者の治療に対する期待度とプラセボ投与時の改善率

66例), 強度の期待度を有する患者では7.7% (1例/13例)であった ($p < 0.05$, Table 1, Fig. 4). つまり, 薬物治療に対する期待度が中等度の患者で最もプラセボ投与時の改善率が高く, 期待度が高くて逆にも低くても改善率は低下した。

考 察

GCP以前であるので, プラセボが1/3の確率で当たることは文書でも口頭でも明確に患者に伝えられておらず, ほとんどの患者は抗不安薬をもらっているかと思っていたと考えられる。また, 当時はプラセボ効果とは, 薬であると思って使用した際にみられる効果であると考えられており, このデータは今では貴重な資料である。

本研究の結果から, 内科領域の心身症患者を対象にした抗不安薬の臨床試験においては, プラセボ投与群の改善率は42.3%と高い値を示し, 抗不安薬の代表であるdiazepam投与群の改善率はこれにわずかに約15%を付加しているにすぎない。また, 医師患者関係の良否(熟練した医師が治験開始時に評価しており, 実際に保たれた医師患者関係とほぼ一致すると考えられる), 患者の治療意欲, 患者の薬物治療への期待度が, プラセボ投与時の改善率に大きく関与していることが明らかになった。

医師患者関係のよい患者ほど, プラセボ投与時の改善率が高くなる。治療意欲のある患者ほど, プラセボ投与時の改善率が高くなる。また, 薬物治療に対する期待度の中等度の患者で, 最もプラセボ投与時の改善率が高く, 期待度が高すぎても逆に低くすぎても改善率が低下する。

プラセボ効果に関する研究報告としては, 被験者の性格特性との関連を調べたものや, 治療意欲, 期待度, 学習効果との関連性を検討したものなどがある。たとえば, 著者らは健常大学生を対象にした研究でプラセボ反応者は性格特性としての不安水準が高く, 神経質傾向が高いことを報告している⁴⁾。しかし同時に, プラセボ反応者の性格特性を固定して考えることは困難であることも明らかになっている。つまり, 興奮薬としてのプラセボに反応しやすい人と鎮静薬としてのプラセボに反

応しやすい人では性格特性が異なり, 前者では外向性傾向がより高く, 後者では神経質傾向がより高い⁴⁾。

なお, 従来のプラセボ研究の方法論的な問題として, 自然変動を除外するためのプラセボ非投与群との比較試験が欠けているものが多い⁵⁾。プラセボ効果を純粋に抽出するためには, プラセボ非投与群との比較試験が必要となる。薬物による純粋な薬効を評価するためには, プラセボ投与群との比較を行い, その改善率を差し引けばよい。しかし, プラセボ効果そのものを取り上げる際には, 非投与群との比較が重要になる。

Rickelsは, 神経症患者の薬物治療効果における非特異的要因をFig. 5のようにまとめている⁶⁾。この図に記載された要因は, そのままプラセボによる治療効果を左右する要因でもある。

現在の医薬品の臨床試験の国際的な基準では, プラセボが使用される試験では, そのことを被験者となる患者に説明する義務がある。薬であると説明してプラセボを使用することはできない。したがって, 純粋なプラセボ効果に関する情報を臨床試験で得ることは不可能である。しかし, インフォームド・コンセントのあり方を欧米のスタンダードに合わせるようになって, 説明に時間がかかると同時に, 被験者として参加する患者が減少している。そこで医師が被験者を選択する際に, 医師患者関係のよい患者を選んで被験者として参加を依頼する傾向が高まっている。つまり, プラセボ投与時に改善率の高くなりやすい患者層が選択されていることが考えられる。プラセボ効果の出現しやすい病態におけるプラセボとの二重盲験比較試験では, このような医師患者関係の良好な患者群では, プラセボ効果が高くなりやすく, 薬物との有意差を検出し難くなることが予想される。

プラセボに関する説明の仕方(教示法)によって薬効あるいはプラセボ反応が異なることが報告されている^{7,8)}。ある一定の説明の後にカフェインとプラセボを二重盲験法で与えた場合の自覚的覚醒効果について調べたところ, 投与前の説明法の違いによってカフェインやプラセボの効果に差異

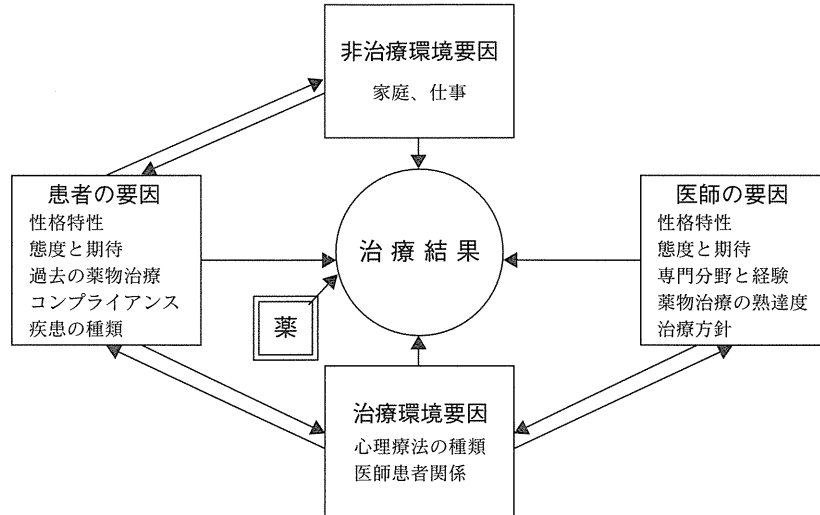


Fig. 5 薬物治療における非特異的要因 (文献6)より一部改変)

を認めた。100名の健常な学生を被験者として、3種類の説明法：(1)カフェインである、(2)プラセボである、(3)カフェインかプラセボのどちらかが当たる、を採用した。カフェイン入りあるいはカフェインを含有しない飲料水を飲み、自覚的覚醒効果を二重盲験法で比較した。その結果、カフェインであると説明された場合には、カフェインとプラセボの両投与群ともに、15分後に高い覚醒効果を示した。プラセボであると説明された場合には、両群ともにその効果が低下した。しかし、カフェインかプラセボのどちらかが当たると説明された場合には、前2者の説明法の中間の覚醒効果を示し、しかもカフェイン群とプラセボ群の差が前2者の説明法に比較して減少した。

この結果をプラセボが対照群に使用される治験の実施法に当てはめて考えてみよう。現状の臨床現場では、投与される薬剤についてはプラセボをも含めてすべての可能性を説明したうえで、被験者の同意を得ることになっている。つまり、薬理学的に活性を有する薬剤とプラセボのどちらかが当たるとを患者に説明することになる。すなわち上記の研究における第3の説明法である。そこで治験薬とプラセボとの改善率の差が検出し難くなっていることが考えられる。

薬物治療の場での真の薬効を検出するためには、プラセボ投与群にも活性を有する薬剤であると説明したうえで、二重盲験比較試験を実施するほうが科学的には望ましく、現実の医療の場における薬効とプラセボ効果に近いものをとらえられるように思われる。しかし、この方法が採用できるためには、被験者となる患者・一般市民との間でプラセボの説明法に関する合意がなされる必要がある。短時間後の実験終了時に実験の目的と方法を被験者に開示して、理解と承諾を得ることが可能な実験心理学の場面など特殊なケースを除いては倫理的に問題があり、実現は不可能に近い。永遠のジレンマといえる問題であろう。

まとめ

内科領域における心身症を対象にした二重盲験比較試験のプラセボ投与群の改善率と、それに影響を及ぼす要因の関連性を検討した。医師患者関係、患者の治療意欲および患者の薬物治療への期待度は、プラセボ投与時の改善率に大きく影響を与えることが明らかとなった。本研究の結果は、臨床試験の被験者の選択に際しても貴重な示唆を与えるものである。

本論文のデータの一部はすでに総説で報告しているが、論文の形では初めてまとめたものである。

文 献

- 1) Beecher, H.K. : The powerful placebo. JAMA **159** : 1602 (1955).
- 2) 心身症薬効評価研究会 : 向精神薬の臨床評価—Thienodiazepine 誘導体 Y-6047 の心身症・神経症に対する二重盲検比較試験. 精身医, **14** : 230-244 (1974).
- 3) 心身症薬効評価研究会 : 向精神薬の臨床評価—Thienodiazepine 誘導体 Etizolam (Y-7131) の神経症・心身症に対する臨床第Ⅲ相試験. 臨床と研究, **56** : 3425-3442 (1979).
- 4) 中野重行, 田中正敏, 小川暢也ほか : Placebo Response に関する実験的研究. 精身医, **12**(3) : 38-44 (1972).
- 5) Harrington, A. : The Placebo Effect—An interdisciplinary exploration. Harvard University Press (1997).
- 6) Rickels, K. : Non-specific factors in drug therapy of neurotic patients. Rickels, K. (Ed.) : Non-specific Factors in Drug Therapy, Charles C. Thomas Springfield, Illinois, p.7 (1968).
- 7) Kirsch, I. and Rosadino, M.J. : Do double-blind studies with informed consent yield externally valid results? A empirical test. Psychopharmacology, **110** : 437-442 (1993).
- 8) Kirsch, I. and Weixel, L.J. : Double-blind versus deceptive administration of a placebo. Behav. Neurosci., **102** : 319-323 (1988).