

## 寄稿

## プラセボ効果

特別顧問

山本博之

現在、疾病の診断、治療または予防に使用されている医薬品は、実験動物を用いた種々の試験などの非臨床試験および臨床試験（治験）によって、その有効性と安全性が科学的に実証され、国に認可された薬物です。

薬物による生体の生理機能変化を薬理作用（薬物の作用、効果、反応）といますが、ヒトにおける薬効の正確な評価は、医薬品の開発や科学的根拠に基づいた合理的な薬物治療に不可欠なことです。臨床薬理研究では、実験動物を用いた実験薬理研究と同じ科学的原則に立って、人間の特性を考慮したヒトにおける薬理研究が行われています。薬物の臨床研究における留意点は、薬物以外のことについての臨床研究にも当てはまることが多いと思いますので、参考までに臨床薬効評価の基本的な考え方を紹介してみたいと思います。

一般的に、薬の効果については、一定期間の薬物投与後の病状を、薬物投与前のそれと比較して改善したかどうかによって、薬が効いたとか効かないとかの評価をします。しかしこのようなことで薬効が科学的に正確に評価されているのでしょうか。臨床薬効評価には、多数の多様な因子が影響を与えています。一つは、患者の病状は、薬物投与期間中必ずしも一定不変ではなく、多くの場合は改善傾向を示したり悪化傾向を示したり、また波打ったりと、自然治癒を含む疾病の自然経過によって変動します。例えば感冒は通常一週間以内に自然に治癒するものとされていますので、薬を使って症状が軽快したとしてもそれを直ちに薬効とは言い難いこともあります（個体内変動）。二つ目は患者それぞれの多様な病態による変動です。同じ疾患の患者でも臓器障害の程度は個々の患者によって異なり、肝臓や腎臓の障害が著明だと薬物の代謝や排泄が障害され、生体内薬物濃度が上昇し、薬効が増強されたり、毒性が発現したりすることがあります。その他、併発病、アレルギー、遺伝病などの有無によって主病の症状が影響を受け、測定上の薬効が影響されることがあります。年齢、性、妊娠、栄養状態などの生理的因子も臨床的薬効に影響を及ぼす因子となります（個体間変動）。三つ目は臨床薬効評価が、心理的、主観的に影響を受けることがあることです。例えば薬理学的に活性がない、薬理作用のない乳糖などの物質（プラセボ placebo）を投与しても心理的に症状が改善することがよく知られています（プラセボ効果）。また臨床試験を担当する医師の思いこみなどによる主観によって評価に偏りが生じ、これらも大きな変動要因となります（評価変動）。

客観性の高い正確な臨床薬効効果を得るためには、これらの変動を可能な限りコントロールし、最小化するような実験計画が立てられ、同時に、実験群間の厳密な比較ができるように厳正な実験管理が必要になります。

薬物投与による変化として観察、測定される薬の効果には、真の薬効のみならず、疾病の自然変動

とプラセボによる主として心理的反応（プラセボ効果）が含まれており、真の薬効評価のためには病状の自然変動とプラセボ効果を差し引く必要があります（図）。病状の自然変動は無作為化比較試験を行うことにより、またプラセボ効果はプラセボを対照薬とした二重盲検法によりコントロールされ、真の薬効が正しく評価されることになります。

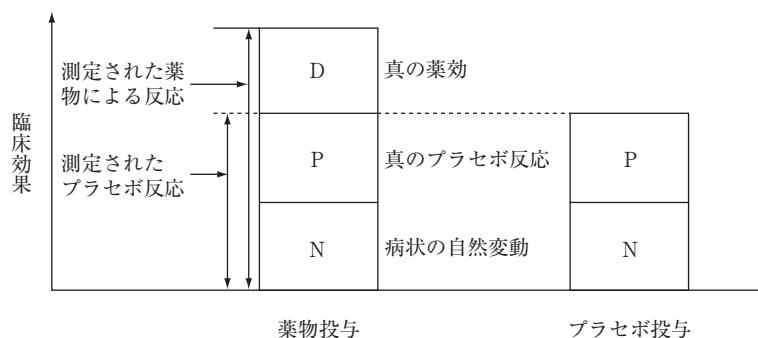


図 薬物反応の構造的理解  
(中野重行、安原一：臨床薬理24(1), 357, 1993を改変)

プラセボの語源は、ラテン語の「I shall please」に由来し、本来の意味は「患者を満足させるか、心理的効果を期待して与えられる活性を有しない物質」、あるいは「苦痛を和らげるか、満足させる、喜ばせる、のに役立つもの」です。プラセボとしては、医学の常識からみて薬理作用のない物質（乳糖、澱粉、生理的食塩水など）が用いられ、臨床的には、治療的応用（不眠を訴える患者が続けて催眠薬を希望する時、薬物依存を防止するためにプラセボを使用することなど）および臨床試験における対照薬としての使用があります。日本語辞書ではプラセボを偽薬と訳していますが、「だまし」と誤解されますので医学的にはプラセボまたはプラシーボが使われています。

プラセボによって病状の改善のみならず、嘔吐、発熱、頭痛などの有害作用も発現したりします。しかしプラセボ反応は薬理学的効果ではなく、心理的反応によるものですから、すべての人がプラセボに反応するとはかぎりません。

また大脳皮質が関連した不安、緊張に伴う症状、悪心、平滑筋の収縮などは、プラセボによる影響を受けやすいとされていますが、他のどのような病状にもプラセボ効果が認められています。種々の病状におけるプラセボによる改善率は、Beecher (1955) のまとめによると平均して約35%となっており、大きなプラセボ効果が報告されています。実験動物を用いた実験でも実験者の主観が入りやすい測定には二重盲検法が用いられており、研究にあたっては適正な研究デザイン、研究の厳正な管理、実施が求められるところです。