

自然治癒力と脳： プラセボ効果の要因解析からわかること

Natural power to heal and a brain： The factor analysis of the placebo effects

中島恵美

Emi Nakashima

慶應義塾大学薬学部 薬剤学講座

Division of Pharmaceutics, Department of Pharmaceutical Sciences, Keio University Faculty of Pharmacy

はじめに

慶應義塾大学の中島でございます。本日は「自然治癒力と脳：プラセボ効果の要因解析からわかること」ということで、お話させていただきます。

自己紹介

中島恵美
(石川県出身)
専門: 生物薬剤学
ライフワーク: 個別薬剤療法
目標: 子供達に夢を与えられる薬剤師
夢: 全人類が120歳の天寿を幸せに全うできる世界の実現
幸せの個別化→考え方→身体
のどこが担当している?
脳の働きの物質的变化
プラセボ効果の機構解明



子供達に夢を与えられる野球選手

図1

私は石川県の出身で、このスライド(図1)にあげた松井秀喜選手と同郷です。松井選手の若い頃の夢が「子供達に夢を与えられる野球選手」でした。私の専門

は「生物薬剤学」で、個々の患者さまに適切な量の薬物を、適切な間隔で投与して、そして患者さまが治癒するまでを目的にしています。「子供達に夢を与えられる薬剤師」というのが目標です。大きな夢としては、「全人類が120歳の天寿を幸せに全うできる世界の実現」です。テロメアなどを考えても、人は120歳まで生きられるということですので、120歳の天寿まで幸せに皆さまが全うできるような世界の実現を目指しています。

ところで、幸せに生きるということでは、「幸せの個別化」が問題になります。日本の国民の幸福度は、先進国の中でも非常に低いといわれています。幸せを感じるものの考え方、その個別化について非常に興味もたれます。科学的に身体はどこが変化しているのだろうかということに興味もっています。脳の働きの物質的な変化は、どういうことにあるのだろうか。

薬学部でプラセボ効果を研究していると、「いったい何をやっているの？」というふうにいわれます。私はプラセボ効果の機構説明が幸せの個別化、脳の働きの個別化に関係するのではないかと、研究を続けています。

本日のテーマは「自然治癒力」ですが、私は自然治癒力と脳の関係について述べさせていただきます。

■ 脳の働き

プラセボ (placebo) 効果は脳で起こります。プラセボ効果と身体の効果の研究は、近年進歩してきました。心的効果が身体的効果を引き起こすということについて、ブレインモニタリングなど、非侵襲的に脳活動が測定できるようになり、この研究を進歩させています。プラセボ薬については、プラセボ効果により、患者側の「条件付け」や「期待」、それから「意味付け」が起こります。そして、その状態で脳内の化学作用が変化しています。また、その「条件付け」や「期待」という「意味付け」により、身体的な変化が引き起こされます。この身体的変化の物理的な内容として、脳と身体の間路に生化学的な変化が起こります。さらには、自然治癒に関しても、脳での認識がもたらす身体的反応が起こると考えられます。

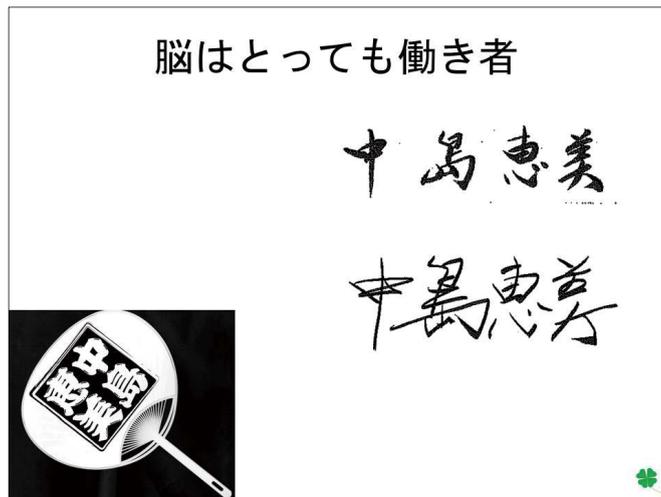


図2

脳はとても働き者です。個人的ですが、私は7年前に、当時泌尿器科の医者であった夫をリンパ腫で亡くして、その時に非常にストレスが溜まったように思います。そして、6年前に脳梗塞を患って右麻痺になり、いま回復の途中にあるのですが、このスライド（図2）の上の字と下の字には、大きな違いがあります。皆さまおわかりになるでしょうか？ じつは上の字は脳梗塞で倒れる前に右手で書いていた字です。下の字は右麻痺になり、右手がまったく使えなくなったので、いま左手で書いている字です。いまでは、同じような字が左手で書けるようになってきました。つまり、私たちの身体は、脳で字を書いているのです。よく書道家の子供さんで、非常にいい字を書く方がいらっしゃいますが、その方たちは、小さい頃、字は書けなくても、いい字を目で覚えていて、頭で字を書いているのだと思います。書道家だけに初動教育が重要ということですが（笑）、脳は私たちが意識しないようなところで大きく働いているのです。

対人関係

彼は。。

- 日中、来客があっても、平気で眠りこけている。
- 時々、「わあわあ」と分けのわからないことを言う。
- 気に入らないと、泣き叫ぶ。
- 「だらだら」とよだれを垂らして、人のものを、さわりまくる。
- 食事中、平気でおならをする。
- 部屋の中で、排便し、徘徊する。
- 欲張りで、何でも独り占めしたががる。

でも、私はそんな彼が、いとしくてたまらない。お世話していると教えられることも多いのです。

図3

こちらのスライド（図3）は脳に関するクイズです。

「彼は、日中、来客があっても、平気で眠りこけている。時々ワアワアと訳のわからないことを言う。気に入らないと泣き叫ぶ。ダラダラと涎を垂らして、人の物を触りまくる。食事中、平気でおならをする。部屋の中で排便し徘徊する。欲張りでも何でも独り占めしたががる」。でも、私はそんな彼が愛おしくてたまらない。お世話していると教えられることも多いのです。

ご存知の方もいらっしゃると思いますが、これを慶應大学の薬学部の1年生に見せ、「皆さん、私のような気持ちになれますか？」というふうに問いかけてみます。そうすると「絶対に嫌だ」という学生がほとんどです。皆さまはいかがでしょうか。「私はこういう気持ちになれる」という方はどの程度いらっしゃいますか？

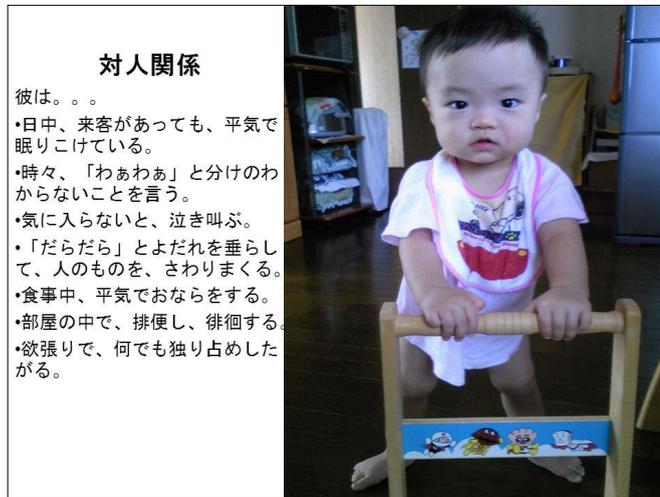


図 4

じつは、このスライドが問題の「彼」です（図4）。私の初孫で、非常に可愛い。もう目の中に入れても痛くないという状況です。

このように、脳が勝手に働いているということが、私たちにはよくあります。ある場合、勝手に働いて認知の歪みというものを起こさせます。人間は世界のありのままを見ているのではなく、その一部を抽出して解釈し、帰属させ、そうして認知しているのです。誤解や思い込み、拡大解釈などが含まれた自らに不都合な認知をしてしまい、結果としてさまざまな嫌な気分、怒り、悲しみ、混乱、抑うつなどが生じてきます。この認知の歪みを改善することが、身体的に非常に重要であるといわれています。

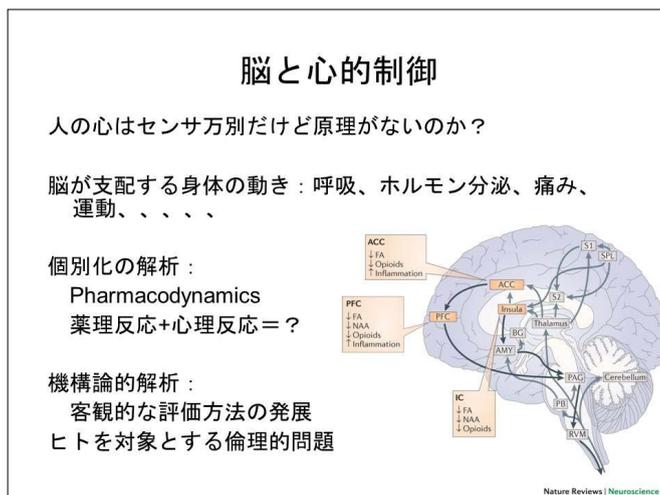


図 5

脳と心的制御について、まだまだ医療現場でわかっていないことが多いと思います（図5）。人の心は千差万別です。ですが、そこに何か原理がないのでしょうか。脳が支配する身体の動きには、呼吸、ホルモン分泌、痛み、運動などがあり

ます。脳がこれを支配することをやめたら、私たち人間は死んでしまいます。これらの個別化解析というの、まだ進んではいません。私たち薬剤の分野では、「Pharmacodynamics」といって、一人ひとりの患者さまの薬理反応がよりよく出るようにする学問分野があります。しかし、薬理反応と心理反応を加えた反応がどうなるのか、その個体間変動はどうなっているのかというようなことも、まだわかっていないのが現状です。これらの解析を行うために、機構論的な解析、客観的な評価方法の発展も今後求められています。また、ヒトを対象とする学問分野ですので、倫理的な問題も起こってきます。私たちは、プラセボ研究を行うに際して、倫理委員会の許可がなかなか下りなくて研究が進まないことも経験しています。

■ プラセボ効果

プラセボ効果は心的制御機構と言っていると思いますが、プラセボ効果は「薬理的効果が期待できない偽薬や治療方法により、何らかの臨床効果が得られる」と定義されています。「I shall please (私は喜ばせるでしょう)」という意味だそうです。また、顕著な効果が現れる病気として、パーキンソン病、疼痛、抑うつなどが知られています。プラセボの反対に「ノセボ (Nocebo) 効果」があります。プラセボの薬だけで副作用が出てしまうのがノセボ効果として知られています。薬理効果と連動する心的制御機構の研究が進んでいます。

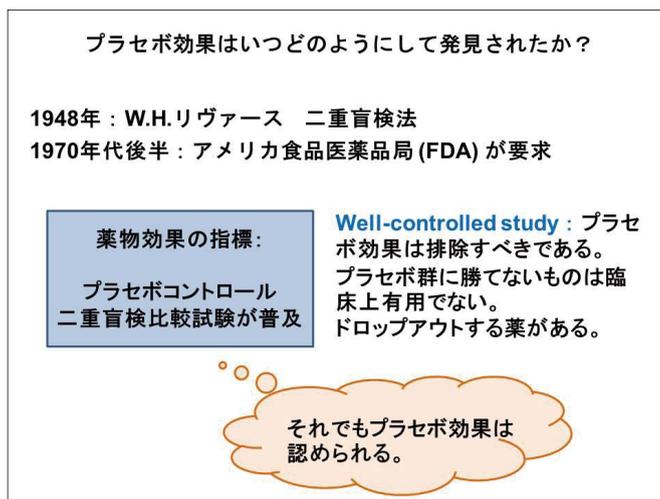


図6

プラセボ効果について、いつ頃発見されたのかというと、1948年にはすでに二重盲検法が発表されています(図6)。1970年代後半に、FDA(アメリカ食品医薬品局)が二重盲検法を薬の開発に取り入れました。薬理効果の指標としては、プラセボコントロール二重盲検比較試験が普及してきました。プラセボコントロールを入れた study は「Well-controlled study」ということで、プラセボ効果は排除すべきである、プラセボ群に勝てないものは臨床上有用でないとされています。特に精神系に使われる薬は、プラセボ群に勝てないことがあります。抗痲呆薬も開発の途中で、プラセボ薬を投与された患者さまがきちんと日記に「今日

は薬を飲んだ」と書いていくと、それだけで薬に匹敵する効果が出てしまうなどで、ドロップアウトする薬がたくさん出てきました。しかし、プラセボ効果が認められるということは、多くの医療者にとって認識されていることだと思います。

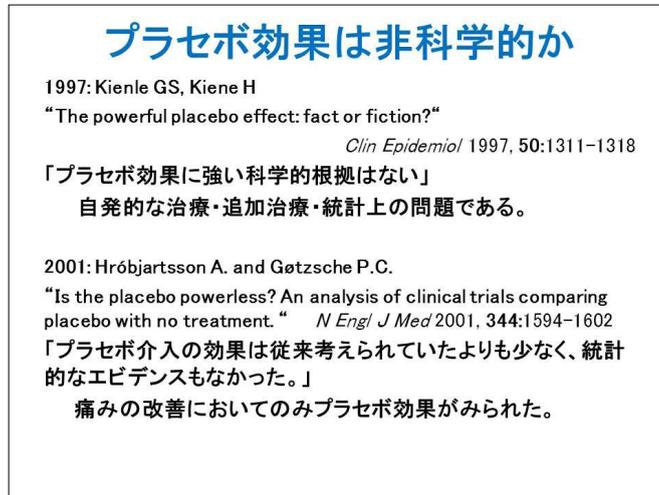


図 7

「プラセボ効果は非科学的なのか」について、文献上でも検討されてきました(図7)。1997年にもプラセボ効果を広範に検討した研究が発表されています。プラセボ効果に強い科学的根拠はない、自発的な治療・追加治療・統計上の問題であるという結果が発表されています。また2001年にも、プラセボ介入の効果は従来考えられていたよりも少なく、統計的なエビデンスもないといった論文が発表されています。痛みの改善においてのみプラセボ効果が認められた、ということでした。



図 8

2011年には、『Nature』に「プラセボの壁」ということで論文が発表されてい

ます (図8)。パーキンソン病治療薬の画期的新治療法で、ドパミンを補充する遺伝子導入を行った細胞を脳に埋めるといふ、確実に科学的に根拠のある方法を行っても、実際に開頭してキズをつけただけの偽手術の効果と有意差がないということでした。パーキンソン病の新治療法をプラセボの Well-controlled study という科学的比較を行ったことによって、この画期的新治療法が世に出ることはなくなったわけです。

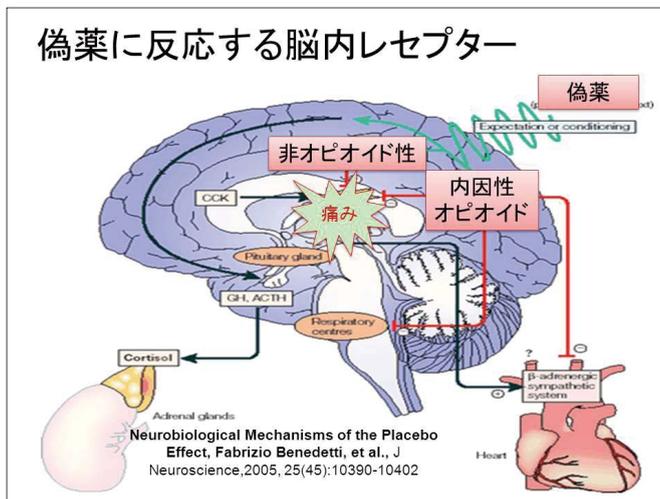


図9

痛みにプラセボ効果が効くことはわかっています。鎮痛薬のプラセボに反応する脳内レセプターが明らかになってきました (図9)。鎮痛薬には、非オピオイド性と内因性オピオイド性の痛みのルートを遮断するシステムが知られています。プラセボを投与して、この痛みを止めることができるかということについて、非常に有意義な報告が2011年になされました。

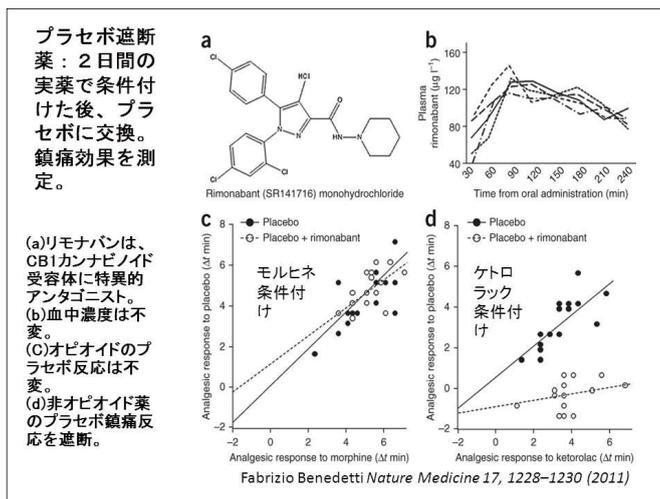


図10

スライド (図 10) は、モルヒネを使った鎮痛効果と、非オピオイド系のケトロラックという鎮痛薬を使った場合の結果です。

横軸はモルヒネを2日間投与したときの鎮痛効果を示しています。縦軸は2日間モルヒネを投与した後、プラセボに交換して鎮痛効果を測定した結果です。この研究結果では、モルヒネによく反応した患者さまは、プラセボ薬でもよく反応して、ほぼ1対1の反応が得られています(同スライドC)。ケトロラックの場合には、ケトロラック実薬、そしてプラセボ薬について鎮痛効果を測定したところ、同じように鎮痛効果が得られています。このプラセボ薬を投与するときに、リモナバンというCB1カンナビノイド受容体アンタゴニストと一緒に投与すると、モルヒネの場合と同じようにプラセボの効果が得られています。しかし、ケトロラックを投与した患者さまでは、プラセボ薬とリモナバンを投与したことによって、プラセボ効果が消失しています(同スライドD)。これは、このリモナバンというCB1カンナビノイド受容体アンタゴニストがプラセボ効果を遮断してしまうことを示しています。リモナバンはプラセボ効果の遮断薬であることが発表されました。

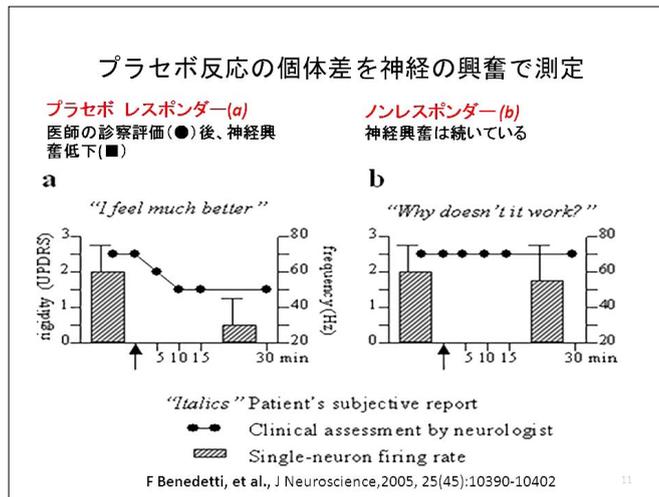


図 11

プラセボ薬の効果について、このスライド (図 11) では、パーキンソン病の患者さまで、脳内に電極を埋め込まれた場合の例を示しています。

プラセボ薬を投与し、医師が診察を評価して、この(同図)丸の印で医師が介入し、痛みがあった患者さまで痛みがなくなったというふうに医師の診察ができています。このときに、脳内の痛みの刺激を測定すると、最初あった神経発火がこの時点で収まっています。“I feel much better”といわれた患者さまの主観的な痛み、そして神経的な痛みもなくなっていることが報告されています。このとき、プラセボのノンレスポンスといわれる患者さま、つまり「なぜ薬が効かないの?」と言っている患者さまでは、その主観的な痛みもなくなっていない。そして、実際に神経のファイアリングも起こったままです。この結果は、痛みに対応するプラセボ薬のレスポンスとノンレスポンスが存在して、さらに脳の化学的な変化が付随して起こっていることを示すものだと思います。

■ プラセボ薬の評価

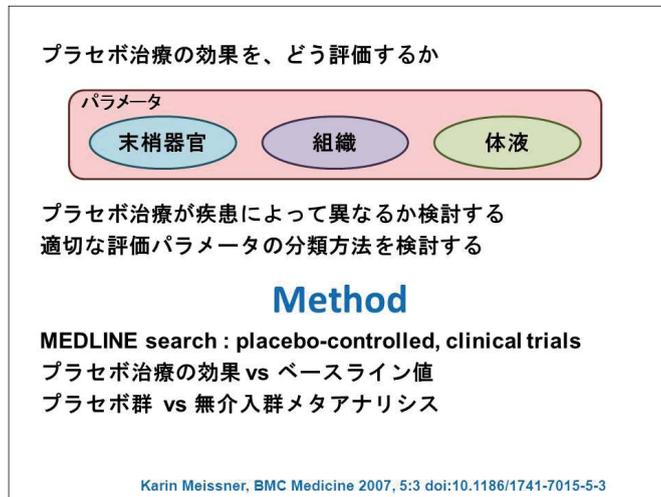


図 12

プラセボ薬については、その治療効果をどう評価するかが問題になってきます(図 12)。プラセボ薬の効果は末梢器官や組織、体液で起こってきますが、その治療が疾患によって異なるか、さらにそれを適切なパラメータで評価するかによって分類と整理がなされます。

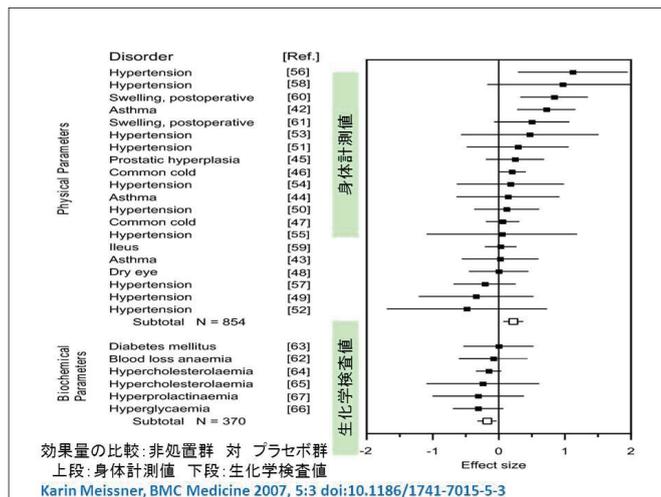


図 13

プラセボ治療の効果とベースライン値、さらにプラセボ群と無介入群のメタアナリシスが発表されています。このスライド(図 13)は、プラセボ群と非処置群を比較したものです。

上の方が身体的な計測値ですが、血圧や汗のかき具合といった身体的な計測値を測定してみると、プラセボ群を投与した場合、非介入群に比べて非常に効果量が有効にシフトしてきます。ところが、プラセボ群を投与しても、血糖値や臨床

検査値に現れる量は少なくなっています。身体的な測定値がプラセボ効果を非常によく表すという結果です。

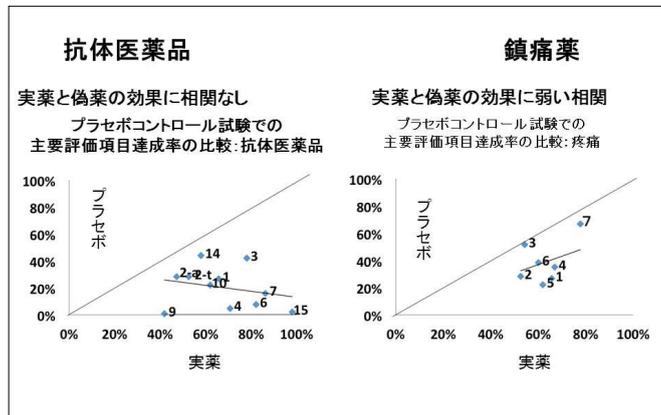


図 14

私たちも、このプラセボを評価するパラメータとして、どういうものを使えばどういう結果が得られるのかということ文献調査してみました。その結果がこのスライド (図 14) で、左側は、最近の抗がん薬などで使われている抗体医薬品と実薬、そしてプラセボ群の効果の違いをみたものです。

抗体医薬品では、切れ味のいい最新医療の医薬品ですので、効果が 100%あるものもプラセボの効果が出ないものがあります。しかし、少しはプラセボ群の効果が出てくるものもあります。同じスライドの右側は、鎮痛薬の結果です。鎮痛薬の鎮痛効果がよく出るもので、非常にプラセボにも効果が出てくるものもありました。1 対 1 で出てくるプラセボ群の鎮痛効果も認められました。

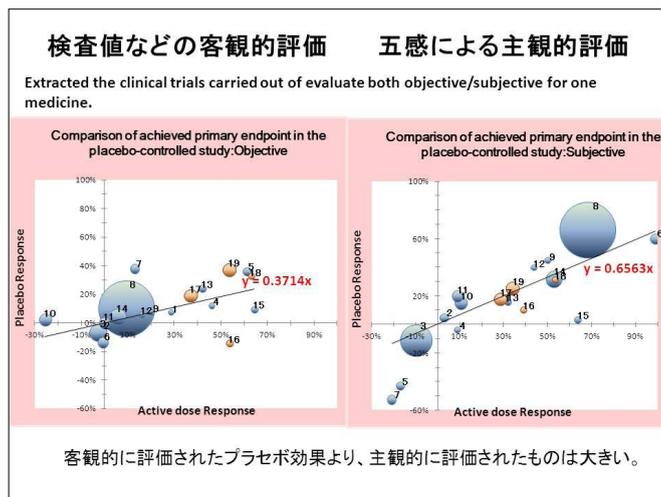


図 15

さらに、このスライド (図 15) の場合は、臨床データの検査値と五感による主観的評価を比較したのですが、検査値もプラセボ効果が出るものはあ

りますが、主観的な痛みなどを追った場合は65%など非常に高いプラセボ効果が出てくる場合があります。

プラセボ反応の誘導因子

心理／行動	知覚的	より高い皮質機能
環境の維持	嗅覚	意味の認識
安心の設備	アイコンタクト	
適度な音	ミラーリング	
感情移入	声の調子（韻律）	
封じ込め	表情	
α波機能	適切な触れ合い	

図 16

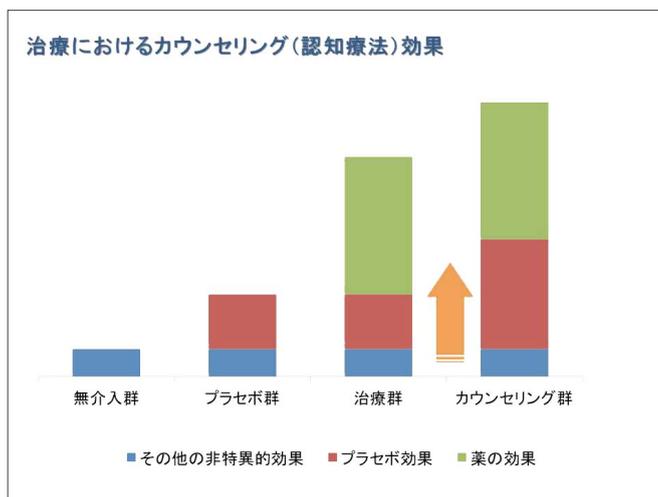


図 17

プラセボ反応の誘導因子として、心理的なもの、知覚的なものが知られています (図 16)。アイコンタクト、ミラーリングなどもよく知られています。さらに、意味の認識などもプラセボ効果を引き出すといわれています。そこで、カウンセリングについてもプラセボ効果などが関与することが報告されているので、検討してみました (図 17)。

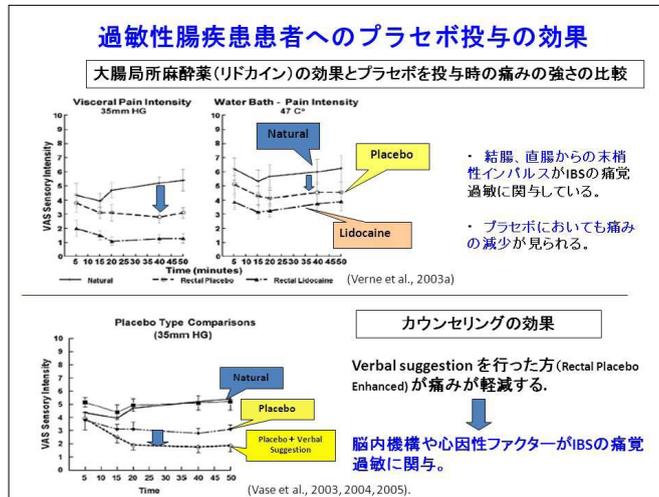


図 18

このスライド (図 18) は、Vase 氏らの研究結果ですが、過敏性腸疾患にはプラセボ薬が投与されると有効であることが知られています。

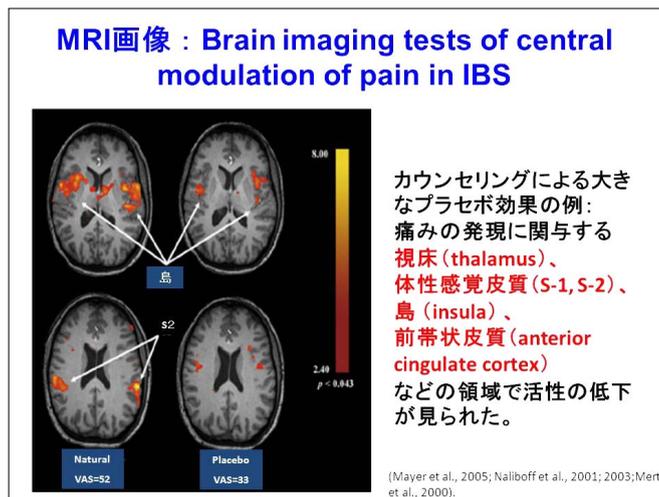


図 19

患者さまにプラセボ薬を投与すると、実際のリドカインなどを投与した場合同様プラセボが効いてきます。カウンセリングを併用すると、さらにプラセボ薬を上回る沈痛効果が得られます。このとき、実際に脳で何が起きているかということですが、カウンセリングによって脳の色々な部分で活性の変動がみられることが証明されています (図 19)。

うつ病の患者さまには、認知療法が有効であることが知られています。うつ病の患者さまでは、扁桃体の活性が上昇し、前頭前野の活性が低下するといわれています。このスライド (図 20) は模式図ですが、左側 (同図) の赤い部分、つまり扁桃体が活性化して、泣きたいという情動的な部分が活性化しています。

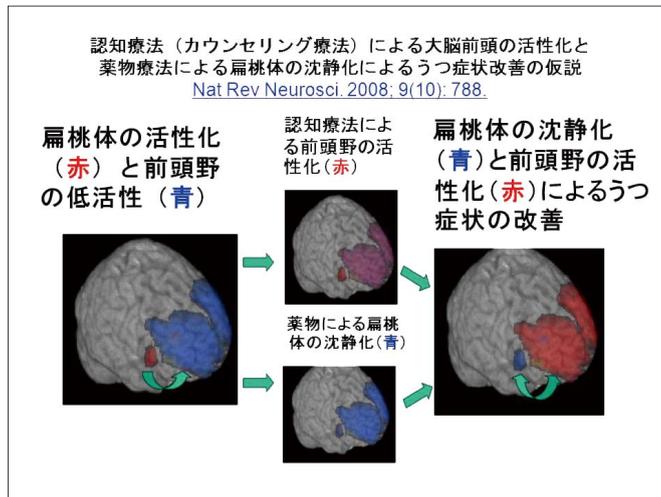


図 20

前頭前野は低活性であるのが特徴的です。認知療法により前頭前野を活性化し、薬で扁桃体を沈静化すると、うつ症状が改善するという事です。脳と身体は非常に密接に結びついているという事です。

私たちは、ブレインモニタリングの簡単なウェアラブルな脳血流装置を使って、カウンセリングの効果を検討してみました。この脳血流装置をつけて、前頭前野の血流の違いを検討しました（図 21・22）。

心的制御機構の要因解析

- 条件付け理論
 - Conditioning theory
 - Pavlovian response
- 期待理論
 - Expectation theory
 - Cognitive theory（認知療法）
- ブレインモニタリング NIRS（Near Infrared Spectroscopy）：
 - 前頭前野に弱い近赤外線を照射し脳血流量（oxy-Hb量）の変化を計測する
 - 脳活動がかつ安全



更
ぎ

図 21

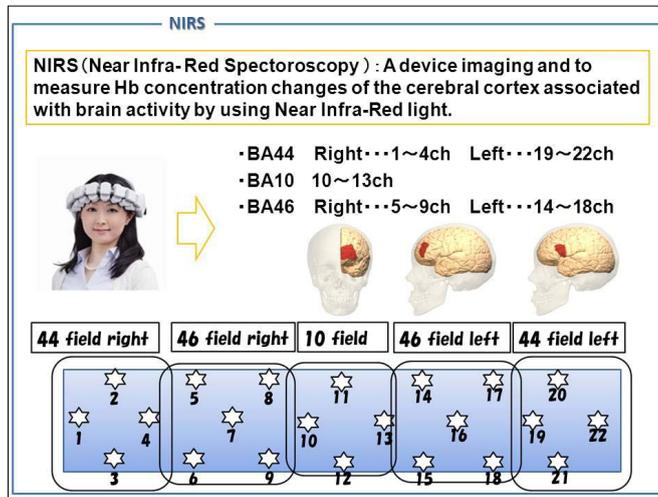


図 22

アロマテラピー単独と、カウンセリング併用群を比較してみたところ、このMFI-20 という全般的疲労感、身体的疲労感についてカウンセリングの効果が認められています (図 23)。

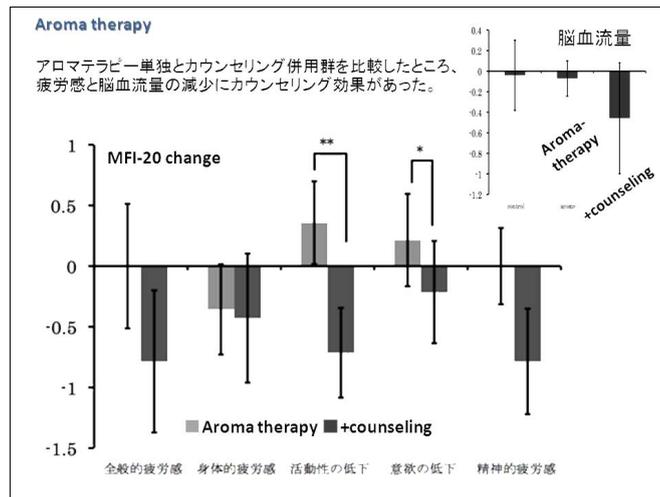


図 23

また、脳血流量についても、カウンセリングの効果が、アロマテラピー単独の効果よりも大きく認められました。さらに、市販ドリンク剤についても、カウンセリングを併用すると、疲労感、眠気などが効果的に現れています (図 24)。このとき、脳内についても、血流量の変化が認められています。

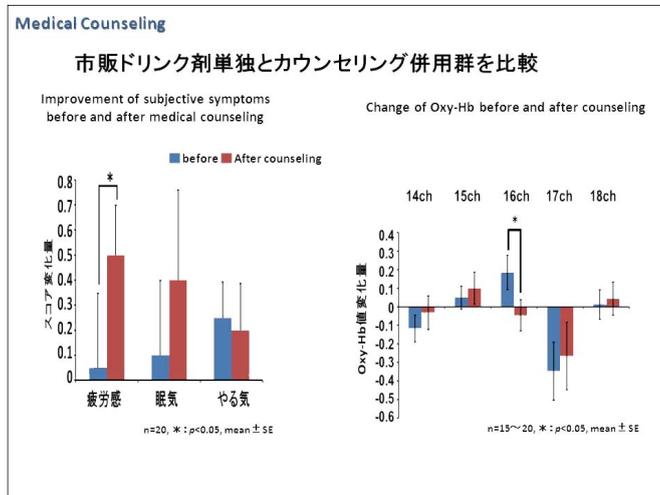


図 24

このスライド (図 25) のように、現在、プラセボ効果は、心理社会的な期待や条件付けを表すレセプターがいくつか知られています。

**受容体経路の心理社会的な期待や条件付け
および薬による活性化**

心理社会的な期待や条件付け

免疫反応	ホルモン反応	うつ症状	パーキンソン病	痛覚過敏	鎮痛麻酔呼吸系	心血管系
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IFN γ , IL2	5HT1B-1D	5HTreuptake	D2-D3	CCK	β -opioid	β -adrenergic
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
免疫抑制	スマトリプタン	抗うつ薬	抗パーキンソン薬	CCK antagonist	Narcotic	β -blocker

薬

Lancet 2010; 375: 686-95

図 25

薬と共通するレセプターが、例えばオピオイド系の受容体、また免疫反応についても、同じような受容体が知られています。つまり、病気になって、感染症においても、心理社会的なカウンセリングなどの介入を行うことによって、これらのレセプターを介した効果が強まるということだと思えます。

おわりに (図 26・27)

プラセボ効果については、個人差があること、また色々なパラメータの違いによってプラセボ効果の評価が違ってくこと、介入情報によってプラセボ効果が異なることなどがわかっています。そして自然治癒力と脳については、今後、生

化学的変化などが明らかになっていくと思います。まだまだわからない部分が多いですが、脳での物理的反応の生化学的解析を目指して研究を続けたいと思っています。

まとめ

- 薬効評価パラメータ、報告者、によってプラセボ効果の大きさにばらつきが生じる。
- プラセボ効果には個人差がある。
- プラセボ効果を評価するとき、身体的パラメータの方が、生化学的パラメータよりも大きい。
- 患者に与える介入情報によってプラセボ効果は異なる。
- 心的効果が身体的効果を引き起こす。
 - 脳での物理的反応の生化学的解析研究段階へ

図 26

自然治癒力と脳

プラセボ効果と身体効果

心的効果が身体的効果を引き起こす

- プラセボにより、患者側の「条件付け」や「期待」から、「意味付け」がおこる。(脳内の化学作用の変化)
- その「意味付け」によって身体的変化が引き起こされる。(脳と身体の間接的経路の生化学的変化)
- 脳での認識がもたらす身体的「反応」がおこる。(自然治癒)

→ 脳での物理的反応の生化学的解析研究段階へ

図 27

プラセボ効果で代表される心的制御機構の研究は、まだ緒についたばかりです。今後、機構の分類が進み、治療への応用が期待されます。医療においても心的制御機構を正しく把握していくことが、健康でいることにつながると思います。脳と心。私たちがまだわかっていない脳の働きが、今後明らかになっていくと思います。ストレスの多い社会、「心の庭をたがやす」、つまり、脳の生化学的な回路を正常化していくことが身体活動にも重要であると思っています。現在、慶應義塾大学薬学部の学生さんと一緒に研究をしているところです。

ご清聴ありがとうございました。