



FACT SHEETS

Placebo and Nocebo Effects: The Importance of Treatment Expectations and Patient- Physician Interaction for Treatment Outcomes

プラセボとノセボの効果：治療結果に対 する治療期待と患者-医師間の相互作用 の重要性

2022 痛みの知識を実践に生かす

GLOBAL YEAR

はじめに

私たちの人生は、希望と恐れの間で変動する期待によって決定されるが、これらの期待がどれほど肯定的か否定的かは、自分自身の経験とともに、その経験についての記憶と文脈に大きく依存する。このことは、医療含む人生の全てについて当てはまり、患者が医師や治療者を受診するときにも、期待と過去の経験が影響を与える。この報告書では、私たちの脳と体がプラセボとノセボの効果にどのように

反応するか、期待が痛みと疼痛治療の結果をどのように修飾するか、そしてこの点で患者と医師の関係性がどのような役割を果たしているかを説明する。

プラセボとノセボの効果とは何か？これらはどのように薬物療法に影響を与えるか？

プラセボ効果とは、砂糖の錠剤などの有効成分を含まない薬剤を服用した後、または模擬手術などの偽治療の後に発生する、肯定的な身体的または心理的变化のことである。痛みに関しては、これらの効果はプラセボ鎮痛またはプラセボ痛覚鈍麻(すなわち痛みの軽減)と呼ばれる[1]。このようなプラセボ効果は、私たちが治療に対して持っている前向きな期待によって強化される[2]。重要なことは、前向きな期待はまた、従来処方された本質的に有効な(例えば、薬理学的に活性な)治療の有効性および認容性をも実質的に修飾することである。例えば、以前にある薬剤で腰痛が緩和したことを覚えているような場合に、その鎮痛薬に対して肯定的に反応することが考えられる(プラセボとノセボの効果に影響を与える要因の概要については、図 2 を参照)。

一方、ノセボ効果と呼ばれる否定的な期待によっても治療効果が修飾される可能性がある[1]。例えば、患者の知人の情報としてある薬剤の認容性が低いことを知った場合、その薬の効果が低下したり、この患者に副作用を引き起こしたりする可能性がある。このようなことを、ノセボ痛覚過敏(すなわち痛みの増加)と呼ばれる。

強力な鎮痛薬であるレミフェンタニルについての研究は、期待効果の非常に印象的な実例である(図 1 を参照)。肯定的な治療の期待は痛みを和らげるのに 2 倍効果的であったが、否定的な期待は痛みが悪化するかもしれないという心配と相まって鎮痛効果が損なわれることが明らかにされた[3]。期待のこのような修飾効果は、他の多くの薬剤でも示されている。期待効果はまた、手術、手技、および心理的介入後の寛解を加速する可能性がある。

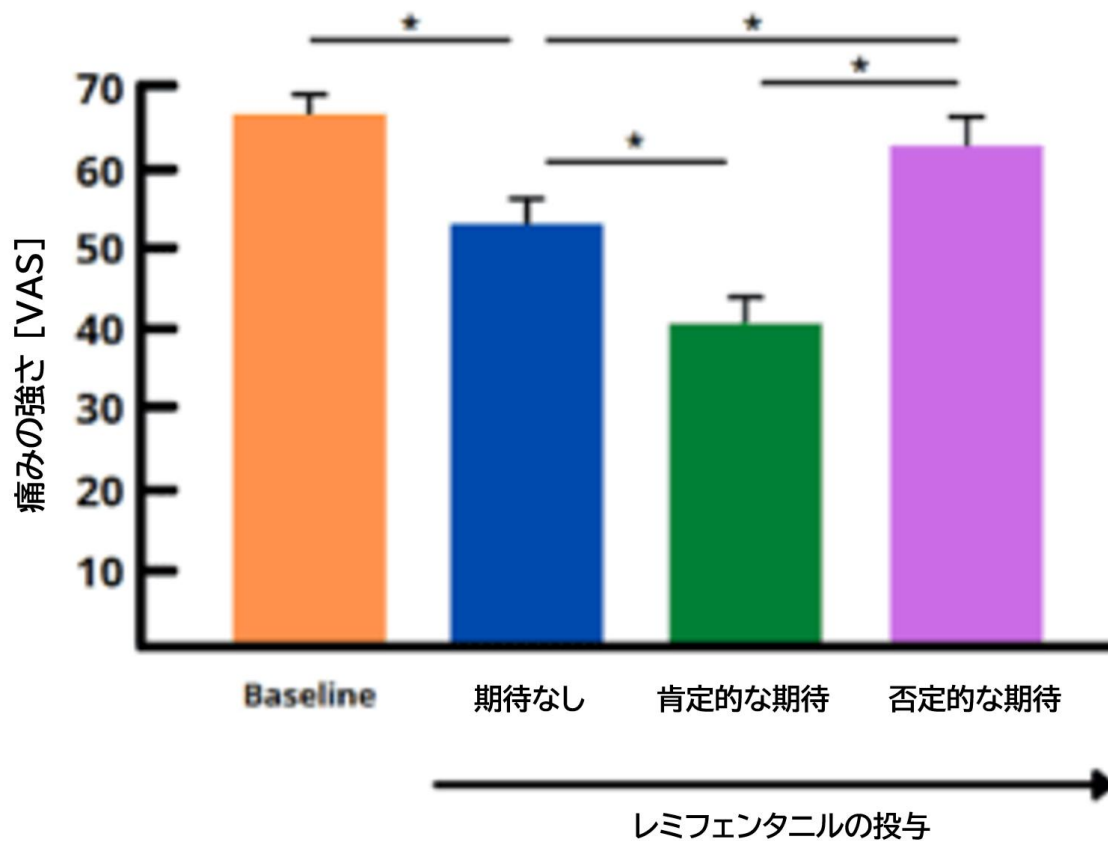


図 1. 上の棒グラフは、熱痛刺激を受けたさまざまな期待を持つ患者における強力な鎮痛薬のレミフェンタニルの鎮痛効果を示している。痛みの強さの評価に対する効果は、患者が薬剤への期待なし(青)、肯定的な期待(緑)、または否定的な期待(紫)でレミフェンタニル注入を受けるかどうかによって大幅に異なる。肯定的な鎮痛効果の期待はそれをより効果的にするが、否定的な痛覚過敏への期待は、患者がまったく薬を服用していないかのようにその効果を逆転させることができる。この図は、Canva (<https://www.canva.com/>) でフリー素材を使用して著者によって作成されたが、[2]の図に基づいている。* 2群間の平均疼痛強度評価の有意差を示す。VAS = 視覚的アナログ尺度。

患者が有効成分の含まれていない錠剤を服用していることを知っている場合でさえも、いわゆる「非盲検化プラセボ」と呼ばれるプラセボ効果が生じることがある [4]。このような効果はまだ研究発展途上の領域ではあるが、初期の研究で得られたエビデンスでは、非盲検化プラセボを確立され証明されたゴールドスタンダードの治療と組み合わせて用いると治療および寛解に役立つという考えを支持してい

る[5]。患者と医療者間の相互作用は、非盲検化プラセボによる成功に寄与する多くの要因の1つにすぎないと考えられている。

プラセボ効果やノセボの効果の際には脳と体で何が起きているか？

期待効果は偶然ではなく、脳内の複雑な精神神経生物学的プロセスに基づいている[6]。ある治療法が有効であると単純に信じることは、治療結果を改善する体内の機序を活性化することが示されている。これは一種の「身体内部の薬局」と言える。画像技術は、脳の特定の領域、例えば、鎮痛システムがこのプロセス中に活性化されることを示している。例えば、患者が痛みを和らげる治療法を期待している際には、内因性オピオイドと呼ばれる痛みを緩和する物質が脳内で放出され、脊髄での痛みの刺激の伝達を修飾することさえできる。したがって、プラセボとノセボの効果は、痛みや気分などの主観的な感情や症状だけに限定されない。それらは、呼吸や消化から免疫系に至るまでの多くの生理学的プロセスに影響を与える可能性がある[7]。

肯定的な期待と否定的な期待(別名プラセボとノセボ)の効果をどのように使用すると治療効果を改善できるか？

通常診療においては、このような期待の効果を体系的に利用して、治療の有効性と忍容性を最大化し、処方された治療レジメンを順守する患者のコンプライアンスを最大化する必要がある[8]。しかし、これはどのようにして実現することができるだろうか？患者の期待は、さまざまな要因によって修飾される。例えば、医師の言葉、患者が信じ記憶し観察していること、患者が治療に対して一般的にどのように反応するか等である(図2を参照)。患者が診療所や病院を離れるときにこそ、患者の治療に対する考え方に医療者が決定的な影響を与えられる機会である。



図 2. ある治療法に対する患者の期待は、医師や医療者による言葉での暗示、治療に関する情報が伝達される際の文脈、自分自身の知識、信念、ある薬剤や治療法の過去の経験、自身の人格など、様々な要因によって形成される。この図は、Canva(<https://www.canva.com/>)でフリー素材を使用して著者によって作成された。

この点で、特に患者と医師の相互作用は強力な修飾因子であると言える。コミュニケーションは、薬物療法がどの程度うまく機能するか、そしてどれだけ許容されるかに影響する。治療に対して確信を持っている患者は、通常、治療からより多くの恩恵を受ける。したがって、医師は時間をかけて信頼を築き、治療の目的と利点を説明することが重要である。同様に、医師が何を語るかが重要な役割を果たす。「10%の人が副作用を経験している」、とも「90%の人が薬に非常によく耐えている」とも患者に伝えることができる。それは、情報を差し控えたり、砂糖でコーティングしたりするようなことではなく、患者の不安を軽減する文脈で情報を共有することである。

医師、理学療法士、または看護師はどのようにして患者に対して治療について情報を提供するか？彼らの正確な言葉は何か？身振り手振りと顔の表情はどれほど重要か？表 1 は、医師や医療者が患者と対話し、治療内容を伝達する際に注意を払うことができる方策のいくつかをまとめたものである。

医師と医療専門家が患者の期待を管理するための戦略

- 患者と対話するときは、真に共感的なコミュニケーションスタイルを使用してください。治療法をどのように提示し、伝達するかに注意を払ってください。例えば、外見、身振り、顔の表情、言葉による情報などです。
- 例えば、複数の時点で標準化された質問を行う等により、患者の不安、懸念、信念、事前に得た知識、および治療に対する肯定的なあるいは否定的な期待を定期的に評価および管理します。
- 個人が既に持っている期待と現実的な結果の文脈に応じて、病気、診断、および治療について適切な情報を提供します。
- 否定的な偏見や誤解を防ぐために、治療に関する情報を提供した後、予防的に復習のための質問をします(例えば、提供された情報を要約するように患者に依頼します)。
- 「開かれた」薬剤を提供します。つまり、治療の特性、その機序、および意図された効果(たとえば、薬剤の鎮痛効果)について患者に適切に通知するようにします。
- 治療介入と文脈の要因(例えば、治療が行われる環境)との間の正の関連性を最大化し、負の関連性を最小化します。
- 治療に対する期待と副作用への期待を最適化しましょう。このとき、これらの期待が相容れないようになることを回避する必要があります。例えば、ある治療に対して、実際の効果を上回る治療効果が得られると期待している患者などです。

- 望ましい治療効果と副作用の提示の仕方のバランスを取り、副作用に関する情報の伝え方を意図的に再構成して、ノセボ効果を最小限に抑えます。
- 起こりうる副作用を許容するためにできる対処法を患者に教え、訓練します。
- 証明されておらず不安を募らせるようなコメントの代わりに、エビデンスに基づく情報を提供する Web サイトの標準化された情報システムを参照してください。
- 例えば、一般的な用語や患者向きの確率の提示方法(数値ではなく図)を使用して、機序や目標とする薬剤の効果を含む薬物リーフレットのデザイン、レイアウト、および内容を改善します。
- 例えば、患者の経験に応じてある治療レジメンを選択することにより、否定的な期待を積極的に管理し、治療に対する肯定的な期待を促進します。
- 視聴学習教材を使用します。たとえば、患者から患者へのコーチング、過去の患者での好ましい結果の伝達、または疼痛治療に肯定的な反応を示す患者の動画を使用します。
- 患者の条件付けプロセスをさらに進めるために、有効な薬剤に関連する多感覚を利用した手がかり(視覚、嗅覚、味覚など)を提供します。

表 1. この表は、肯定的な期待を促進し(プラセボ効果につながる)、否定的な期待を回避する(ノセボ効果につながる)ことを目指す際に、医師と医療専門家が注意を払うことができる方策の一部を示している。この表は著者によって作成されたが、[2]の情報に基づいている。

課題と今後の方向性

患者の個人的な期待と経験は特に重要である。今後、医療者は治療法を選択して伝達する際にこれらにより注意を払う必要がある[9]。その目的は、患者が前向きな期待を持って治療を開始し、負の期待を回避することでなければならない。これらの初期の期待値の設定は、必要な薬剤の投与量を減らし、続いて副作用の危険性を最小限に抑えることができる。

これらの研究結果は、新しい治療アプローチを開発する際にも製薬業界にとって興味深いものであり、これは有効成分、投与形態（錠剤、クリーム、注射など）、投与量、および患者情報に適用される。

プラセボとノセボの効果は機能するが、個々の反応は、症状、病状、治療、および遺伝的素因や人格などの個人毎に影響を与える説明変数が様々に異なる。本質的に楽観的で偏見にとらわれない人や、より不安で懐疑的な人が存在する。さらに、例えば、人が慢性的な痛みと急性の痛みを経験している場合などのように、現在の状態によって期待の効果が異なる可能性がある。したがって、医療者は、治療について特定の期待を誘発する前に、個々の患者の特徴にもっと注意を払うべきである [10]。期待は常に個々の患者とその病歴に沿って調整する必要がある。

現在の研究努力は、個々人に適した方法で治療結果を最適化できるように、予測効果と個別に調整された期待効果の利用が可能になるような心理的および神経生物学的要因を特定することを目的としている [2]。このような戦略は、鎮痛薬、特にオピオイドの望ましくない副作用や誤用の悪影響を防止または軽減する可能性がある。

謝辞

この報告書は、ドイツ研究振興協会 (Project-ID 422744262) から資金提供された「SFB / TRR289 治療期待」により支援を受けている。関心のある読者は、www.treatment-expectation.de を参照。

REFERENCES

[1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-561.

[2] Bingel, U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:48-56.

[3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Transl Med* (3)70:70ra14.

[4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026604.

[5] von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17436]. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.

[6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.

[7] Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.

[8] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204.



[9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063-2064.

[10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.

AUTHORS

Helena Hartmann and Ulrike Bingel

Translation

Mizuho Sumitani, MD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Masahiko Sumitani, MD, PhD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Department of Pain and Palliative Medical Sciences, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

