●特集／臨床薬理試験認定医をめぐる課題

4. プラセボの効果 —特にパーキンソン病における効果について—

和歌山県立医科大学神経内科

三 輪 英 人

The Impact of Placebo in Patients with Parkinson's Disease

Hideto MIWA

Department of Neurology, Wakayama Medical University
811-1 Kimiidera, Wakayama-City, Wakayama 641-8510, Japan

The placebo effect can be observed in various medical conditions, and has been documented by randomized placebo-controlled drug studies. One of the best examples is the placebo effect in Parkinson's disease (PD). The placebo effect is observable not only in drug trials but also with surgical therapies, such as deep brain stimulation, fetal tissue transplantation, and infusion therapy of a neurotrophic factor. A recent study using positron emission tomography (PET) with raclopride demonstrated that the release of endogenous dopamine in the dorsal striatum mediates the placebo effect in PD, suggesting that the placebo effectiveness is achieved by endogenous dopamine supplementation. Although the detailed pathophysiological mechanism underlying the placebo effect is unclear, the placebo effect has been explained by two mechanisms: the conditioning theory (pavlovian conditioning) and the cognitive or expectancy theory (expectation of clinical improvement). Speculatively, it may be that the placebo effect in PD is related more to cognitive mechanisms. Numerous studies have suggested a functional relationship between dopamine and the reward system. Understanding the placebo effect is important for designing clinical trials and interpreting their results.

Key words : placebo, dopamine, striatum, clinical trials, expectation

1. はじめに

プラセボ (Placebo) 効果とは、薬理学的作用が期待できないと考えられる偽薬 (たとえば乳糖とか生理食塩水など) が投与された場合に何らかの臨床的效果が得られることである。プラセボ (Placebo) の語源はラテン語で、'I shall please' (私は喜ばせるでしょう) を意味する¹⁾。プラセボ効果は良い治療効果が出現する場合に用いられる用語であるが、プラセボ服用後に副作用がみられる場合もある (ノセボ効果 *nocebo*)¹⁾。日常臨床において、治療効果を期待してプラセボを投与することは稀であるが、治療効果の中に、かなりのプラセボ効果が混じている可能性は決して低くない。歴史的には (おそらくは近代医学が発展する前の時代

においては)、プラセボ効果は医療効果の本質であった可能性すらある。

現在行われている臨床試験において、質の良い信頼性の高い研究を行う場合に、プラセボ群と実薬群との比較試験が計画・実施されるのが一般的である。このためプラセボ効果の実際の程度が如実にデータとして明らかとなってきた。Hróbjartsson ら²⁾は、プラセボが使用された 100 編以上の過去の臨床試験データをレビューした結果、プラセボが痛み以外の症状を改善できることに関する十分な証拠は得られないと結論している。したがって、新薬開発のために適切にデザインされた臨床試験以外に治療手段としてのプラセボを用いるべきではないと述べている。安易なプラセボ使用に関しては、人道的見地からも、また客観的治療効果

の面からも批判されている一方で、プラセボ効果は、疼痛・抑うつ・パーキンソン病などでとくに顕著であることも認識されている³⁾。以下に、パーキンソン病におけるプラセボ効果を中心に、プラセボ効果の病態に関する研究成果について述べる。

2. 臨床試験におけるプラセボ効果

パーキンソン病薬開発のための臨床試験のデータから、そのプラセボ効果が著しいことが明らかにされており、その有効率は20～40%と高い水準である。この強いプラセボ効果のために、実薬との効果比較において実薬の優位性の検証が困難となる場合もあり得る。また、プラセボ効果は内服薬のみならず外科的治療の場合にも生じることが明らかにされ、さらにその効果は内服薬におけるプラセボ効果と比較して勝るとも劣らない可能性が高い。以下に、その具体的な代表例を提示する。

1) 神経栄養因子の脳内注入

神経栄養因子である glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) のパーキンソン病患者の両側被殻への注入療法の臨床的有効性に関する臨床試験の結果が発表された。動物実験において GDNF はドパミン神経に保護的に作用することが報告されており、GDNF 療法は有望視されている治療法の1つである⁴⁻⁶⁾。動物実験だけでなく、数例の患者でのオープン試験においても GDNF 注入療法の効果が報告され^{7,8)}、これを受けてランダム化二重盲検比較試験がデザインされた⁹⁾。対象者は34名のパーキンソン病患者で、実薬群(実際に被殻に GDNF の注入が行われた)とプラセボ群(麻酔下で頭蓋骨に実際にバーホールを開けたが、薬液の注入は行われなかった)との有効性の比較が行われた。効果の評価は、臨床症状の変化だけでなく神経栄養因子によってドパミン神経終末の回復が得られているかどうか [18F]-DOPA PET 検査によって調べられた([18F]-DOPA はドパミン神経終末に取り込まれるので被殻におけるドパミン神経終末を定量的に評価できる)。PET 検査の結果、実薬群ではドパミン神経終末の良好な回復が得られた。しかし、臨床症状の検討では、実薬群だけでなくプラセボ群でも改善が顕著で、実薬とプラセボとの間で神経症状の運動スコアには有意差が認められなかった。すなわち、実薬の効果(ドパミン神経細胞終末の回復)があったにもかかわらず、治療効果としては、GDNF の脳内注入の効果はプラセボ効果を上回ることができなかったことになる。

2) 胎児脳移植

パーキンソン病患者に対する胎児脳移植の臨床試験も類似した結果となった¹⁰⁾。胎児の中脳培養細胞を両側の被殻へ移植し、生着した神経細胞がドパミンを放出することによりドパミン補充療法を代替しようとするものである。移植の治療効果確認のための二重盲検比較試験がデザインされた。この研究でもプラセボ手術として頭蓋骨に実際にバーホールを開けるという侵襲的な手段が選ばれた。手術後1年経過した時点で評価が行われたが、PET 検査の結果では、実移植群のみ明らかなドパミン神経終末の増加が認められた。さらに、実移植群ではドパミン過剰によるジスキネジアの発現もみられていた。しかし、60歳以上のパーキンソン病患者において臨床症状の改善がみられているものの、その症状改善効果はプラセボ手術群におけるそれを統計学的に上回ることができなかった。移植されたドパミン細胞が生着しても、神経ネットワークの中でドパミンを有効に分泌できていないために、十分な臨床効果が得られなかった可能性も考えるべきであるが、この試験においてもプラセボ効果が強くみられていた。PET 検査の結果では、各種の [18F]-DOPA の取り込みはプラセボ手術前よりも低下しており、ドパミン神経細胞の変性自体は進行している可能性が考えられるにもかかわらず、プラセボ手術によって症状の改善が持続していたのである。この移植に関わった研究グループは、さらにその後興味深い報告を行っている。神経症状の評価だけでなく、さらに QOL (quality of life) の評価も追加して解析を行ったところ、実移植群およびプラセボ群ともに手術後 QOL の改善が有意であった。さらに、「自分は本当に移植されたと思う」と表明している患者のほうが QOL の改善が高かった。これは症状が良いからそう思い込んでいるとも解釈できるし、または思い込める患者において症状改善が得られやすいという解釈も成立する。

また、ブタ胎児中脳組織(ドパミン細胞が含まれている)をパーキンソン病患者の被殻へ移植する治療法の検討も行われているが、18カ月後の時点では実移植群(免疫抑制剤併用)とプラセボ手術群(シャム手術、免疫抑制剤のプラセボ併用)の間で症状改善率に有意差がみられなかったという学会報告もある。

以上の移植手術および神経栄養因子の注入療法の効果は、現時点ではプラセボ手術との有意な差を見出せないでいる。しかし、これらの治療法自体の将来的展観が否定されているわけではなく、現時点における治療戦略ではプラセボ効果を凌駕する効果が得られてい

ないということを示すものである。これらの結果は、今後展開が期待される ES 細胞や iPS 細胞などを用いた治療法に対するアンチテーゼとなるものではない。一方で、これらの所見からも、プラセボ効果は手術のように侵襲性の高い治療手段が行われたときに顕著になる、という視点は認識されるべきものであり、プラセボ対照比較試験をデザインする場合には念頭に置くべき問題である。

3) 深部脳刺激の治療効果

外科的侵襲を伴う治療手段においてプラセボ効果が大きくなるとすると、定位脳手術の臨床効果にもプラセボ効果が入っていると考えることも可能である。この点に関する興味深い仮説的論考も発表されている。パーキンソン病ではドパミン神経細胞が変性するために脳内における神経伝達物質ドパミンの欠乏が生じている。とくに、線条体と呼ばれる脳組織におけるドパミン欠乏は脳内における情報処理に連鎖的に悪影響を及ぼす。線条体ドパミン欠乏によって、視床下核と呼ばれる神経組織における神経活動は異常に過剰となり、これが運動症状発現病態に重要であることが明らかにされている。深部脳刺激 (deep brain stimulation: DBS) は、この視床下核をターゲットしたもので、パーキンソン病患者脳に刺激電極を手術的に埋め込み、慢性的に電気刺激を与えることによって脳内の神経活動を改善するというものである。この治療効果を検証するために多施設大規模プラセボ対照クロスオーバー比較試験が行われた。結果として、DBS が埋め込まれた患者において、電気刺激がオン状態 (実刺激) はオフ状態 (プラセボ) と比較して統計学的に有意な症状改善が得られたことが報告された。この試験結果は、パーキンソン病における視床下核 DBS 療法のエビデンスとして大きな注目を集めたが、このデータをプラセボ効果に注目して再分析が試みられた¹¹⁾。クロスオーバー試験にあたって患者群は 2 群に分けられ、第 1 群では試験開始時 (第 1 ピリオド) に実際の刺激が、次の第 2 ピリオドでプラセボ刺激 (刺激なし) が与えられる。他方、第 2 群では第 1 ピリオドでプラセボ刺激、第 2 ピリオドでは実刺激が与えられる。したがって、第 2 群の患者は最初にプラセボ刺激が与えられるので、もし治療効果を実感しなかったとしたら、第 2 ピリオドには実刺激が与えられるという期待が増すに違いない。すなわち、第 2 ピリオドの実刺激の臨床効果には「DBS に対する期待」による効果が重層する可能性がある。実際、この観点でデータを見直すと、第 1 ピリオドで実刺激を受けた改善効果

よりも、第 2 ピリオドで実刺激を受けた改善効果のほうが有意差をもって大きかったことが示された。この結果は、DBS の臨床試験においても「DBS に対する期待」によるプラセボ効果が生み出されていることを示唆する。さらに、この改善効果は、治療効果の約 40% に達するものであり、パーキンソン病の薬物療法における数字と大差ない。この検討はあくまで作業仮説であるが、治療手段に外科的侵襲が加わるとプラセボ効果がより大きくなるということをクロズアップした点で価値がある。

3. プラセボ効果の要因解析

パーキンソン病における臨床試験では、プラセボの効果が顕著であるがゆえに、実薬の有効性検証に困難が生じうる。パーキンソン病におけるプラセボ効果の患者要因を明らかにするための検討が行われている¹²⁾。ドパミンアゴニストの 1 つである ropinirole の単独療法の臨床試験におけるプラセボ服用患者 (n = 105) のデータがレトロスペクティブに解析された。ここで用いられたプラセボ有効の基準はかなり厳格で、プラセボ服用によって症状の顕著な改善がみられた場合にのみプラセボ有効群として分析の対象とされている。プラセボ服用によって 4 週、12 週、24 週後に評価が行われ、16% の患者において顕著なプラセボ効果が認められた。プラセボ効果の有無と性別、年齢、罹病期間等に関連性はみられなかったという。

プラセボ効果の実態を把握するために、過去 30 年間 (1969～1996 年) に発表されたパーキンソン病の臨床試験をレトロスペクティブに解析した研究もある¹³⁾。全論文 98 編のうち、36 論文 (36.7%) が一定の解析基準を満たし、その中 22 論文 (61%) で、プラセボと実薬間で有意差が認められていた。プラセボ、実薬ともに有意な臨床的改善が得られていた論文が 12 論文あり、それらの論文では、プラセボ有効性は実薬の効果の 8.6% から 59% であったという。ここでも、プラセボ効果の出現と、年齢、性別、宗教、学歴、罹病期間との関連性は見出されなかったと報告されている。これらの研究から、プラセボ効果は、一部の特定の患者においてのみ認められるものではない、ということが明らかにされている。

4. パーキンソン病におけるプラセボ効果の病態

1) プラセボ効果と測定誤差

プラセボ効果のメカニズムを考える場合に、臨床試験におけるプラセボ効果の発生は試験デザインの誤謬

である，とする考えがあるのも事実である．試験デザインを工夫することによってプラセボ効果を最小限にすることができるのではないかと，より洗練された評価尺度や有効な測定方法などを用いることによってプラセボ効果をキャンセルすることができるのではないかと，という考えである (Fig. 1)．しかし，パーキンソン病におけるプラセボ効果の発生要因は，試験デザインの不備や対象者のバラツキなどに帰すべきものではなく，普遍的に出現するものであると考えるべき研究結果が報告されている．パーキンソン病患者におけるプラセボ効果の生理学的機序の解明に役立った研究は2種類ある．前者はPETを用いたプラセボによるドパミン放出の検討であり，後者はプラセボを投与後の大脳基底核神経細胞の活動の変化に関する検討である．両者ともにプラセボ効果の機構を明らかにするうえで画期的な知見であった．以下に概要を述べたい．

2) 機能画像による解析

Raclopride はドパミン受容体のリガンドである．したがって，内因性にドパミンが放出されるとドパミンはドパミン受容体と結合するので，ドパミン受容体に結合していた raclopride は，入れ替わって遊離することになる．この性質を利用すると，線条体における raclopride の結合能の低下は，間接的に内因性のドパミン放出を示すものと解釈できる．この raclopride PET を用いた研究がプラセボ効果のメカニズム解析に応用された．プラセボ薬と抗パーキンソン病薬（ドパミン受容体アゴニストの1つである apomorphine）の投与後の raclopride 結合能の変化が検討され，プラセボ効果が認められた群においてパーキンソン病患者脳における raclopride 結合能が有意に低下していた¹⁴⁾．すなわち，パーキンソン病患者においてプラセボ効果が認められた場合には，内因性ドパミンが放出されていることが示唆された．パーキンソン病はドパミンが不足する病気であるので，L-DOPA を服用していないにもかかわらず内因性ドパミンが放出されるというのは奇異な印象を受ける．しかし，その内因性ドパミン放出量は薬物服用に比肩しうるものであった．また，プラセボ効果の有無と関連なく実薬に投与量を増加させるにつれて raclopride 結合能が低下することも明らかにされ，プラセボを服用していても実薬の効果の dose-dependency に影響を与えないことが確認された．同時に，実薬自体の効果とされている中にもプラセボ効果が混入しうる，という可能性も示されたことになる．

Fig. 1

プラセボ効果は試験デザインと測定のばらつきによって生じるものであり，試験デザインを工夫することによってプラセボ効果を最小限にすることができる，という考えがある．図に示すような観察ポイント（矢印）で測定した場合には（平均値を比較すると明らかな差があっても）プラセボ効果と実薬効果は差がないようにみえることがある．

3) 定位脳手術における研究

前述の深部脳刺激（DBS）の手術中に脳内神経活動のモニタリングが行われ，プラセボ効果と視床下核（subthalamic nucleus：STN）の神経活動との関係が解析された．プラセボ投与の前後で，パーキンソン病症状と STN の神経活動との関連が検討され，プラセボ投与によって症状が改善した群では，過剰な STN 神経活動が有意に改善していたという．すなわち，プラセボによって脳内の異常な神経活動そのものが改善することが明らかにされた¹⁵⁾．

Raclopride PET 研究¹⁴⁾および DBS 手術時の STN 神経活動の解析結果¹⁵⁾は，パーキンソン病患者においてプラセボ服用後の変化を以下のように説明できる．脳内で内因性のドパミンが放出され，結果的にドパミン欠乏が代償される．したがって，脳内の神経細胞活動は正常化し症状の本質的な改善が得られる．しかし，なぜプラセボ服用によって，脳内にドパミン放出が生じるのかは謎である．おそらくは，臨床症状改善に対する期待（＝報酬期待）と関連してドパミンが放出されることと関連すると想定される (Fig. 2)．

5. プラセボ効果に関する2つの理論

現在，プラセボ効果の病態に関して2つの理論がある．1つは「条件付け理論（the conditioning theory）」で，もう1つは「期待理論（the expectation theory）」である^{1,16)}．後者は mentalistic theory や cognitive theory とも呼ばれている．前者の「条件付け理論」では「プラセボ効果は条件付けされた反応である」とする考えで，古典的パブロフ反応（Pavlovian response）

Fig. 2

神経伝達物質ドパミンの生理作用は複雑であり多岐に及んでいる。報酬または報酬に対する期待によってドパミンが放出されると考えられている。線条体においてドパミンが放出された場合には、パーキンソン病症状の改善がみられる。

であるとする解釈である¹⁾。この説では、プラセボ効果はすでに実薬で治療されている場合に顕著に現れるのも経験的事実と合致する。しかし、患者が一度も実薬で治療されていない場合でもプラセボ効果は認められうる。さらに、プラセボ効果は長期間持続することから、消去現象を特徴とするパブロフ反応で説明することには無理がある。そこで、「改善に対する期待、希望」がプラセボ効果を生み出すという考えが後者の「期待理論」である¹⁷⁾。一般的な意味でのプラセボ効果の背景には両者が混在している可能性があるが、パーキンソン病におけるプラセボ効果の場合、報酬に対する期待がドパミン放出を促すことから「期待理論」を強く示唆するものであると思われる¹⁷⁾。

6. おわりに

プラセボ効果が抗パーキンソン病薬や脳深部刺激療法の臨床効果に及ぼす影響は大であり、かつその効果が本質的にパーキンソン病の病態を改善していることが明らかにされてきた。しかし、プラセボ効果の病態についてはいまだ不明なことが多い。今後、患者の精神的・社会的状況が介入の効果に与える影響について更なる解明が待たれる³⁾。我々は、臨床試験に参加していただいた患者に対して、一定の確率でプラセボが割り付けられることを説明する際にはたいへん申し訳ないと感じ、同意をいただいた際には深く感謝している。現実として臨床試験におけるプラセボ効果は大きく、さらにプラセボに割り付けた患者においてもかなりの症状の改善がみられうる。このことは、プラセボ対照比較試験に参加いただいたことがすべて不利益に直結しているわけでない、ということであり、臨床試

験に参加いただいた患者がプラセボに割り付けられていても臨床試験に参加したことを良かったと感じてもらえる可能性がある、ということでもあるかもしれない（臨床試験の参加者に対して感謝の意を持ち続けることは当然であるが）。最後に、今後のプラセボ効果の研究発展が、報酬系とドパミンという基礎医学的展開と結び付き、さらにより良き薬物療法の臨床効果の評価に寄与することを期待したい。

文 献

- 1) Haour F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. *Neuroimmunomodulation* 2005 ; **12** : 195-200.
- 2) Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 1594-602.
- 3) Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004 ; **3** : 679-84.
- 4) Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, Chiang YL, Hay CM, Mohajeri H, et al. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science* 1997 ; **275** : 838-41.
- 5) Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, et al. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996 ; **380** : 252-5.
- 6) Tomac A, Lindqvist E, Lin LF, Ogren SO, Young D, Hoffer BJ, et al. Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. *Nature* 1995 ; **373** : 335-9.
- 7) Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 2003 ; **9** : 589-95.
- 8) Patel NK, Bunnage M, Plaha P, Svendsen CN, Heywood P, Gill SS. Intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in PD : a two-year outcome study. *Ann Neurol* 2005 ; **57** : 298-302.
- 9) Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2006 ; **59** : 459-66.
- 10) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 710-9.
- 11) de la Fuente-Fernández R. Uncovering the hidden placebo effect in deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004 ; **10** : 125-7.
- 12) Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000 ; **54** : 710-4.
- 13) Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ, Oakes D. The placebo response in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Clin Neuropharmacol* 1999 ; **22** : 207-12.
- 14) de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001 ; **293** : 1164-6.
- 15) Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci*

- 2004 ; **7** : 587-8.
- 16) Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect : dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004 ; **130** : 324-40.
- 17) de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry : clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004 ; **56** : 67-71.