

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590631

研究課題名(和文) プラセボ効果の解析と新規服薬カウンセリング療法への展開

研究課題名(英文) The observational clinical study of the placebo effect and development to counseling therapy of medicine

研究代表者

井澤 美苗 (Isawa, Minae)

慶應義塾大学・薬学部・研究員

研究者番号：10338006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤の効果を最大限に引き出す薬物療法の重要な要因の一つに「自然治癒力の増強」と「薬理効果に及ぼす心的制御効果」がある。心的制御効果が身体的効果を引き起こし、薬の効果を引き出し、自然治癒力を増強させることが考えられる。

プラセボ効果を引き出す誘因に薬剤の具体的な説明の介入(服薬カウンセリング・認知療法)がある。服薬カウンセリングの治療効果について、脳科学的手法(光トポグラフィー：NIRS)を用いて検討した。服薬カウンセリングは、特に主観的評価について治療効果を増加させたことを明らかにした。さらにプラセボ効果を主観的・客観的に評価し、脳科学的アプローチから発現メカニズムを解明する研究を行った。

研究成果の概要(英文)：An explanation to patients of the anticipated pharmacological effects of drugs may serve to improve compliance and to enhance treatment benefit via subjective factors. Factors influencing the placebo effect may include expectation, cognition and conditioning. Therefore, counseling may influence the magnitude of the placebo effect.

Here, we aimed to examine the effectiveness of counseling (advice to subjects about its expected efficacy) as a means of improving the stress-reducing efficacy of aromatherapy and a revitalizing medicinal product, using both subjective and objective indicators. They completed a self-reported questionnaire and multi-dimensional fatigue inventory-20 (MFI-20) as subjective indicators, and blood flow in the inferior frontal cortex was evaluated by means of near-infrared spectroscopy (NIRS) as an objective indicator. Overall, the results indicated that counseling intervention increased the effectiveness of both aromatherapy and the revitalizing medicinal product.

研究分野：一般用医薬品学

キーワード：プラセボ 服薬カウンセリング 脳科学的研究 NIRS

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 先行研究：ビタミン剤配合のドリンク剤とビタミン剤の他に生薬成分を含有したドリンク剤の2種類につき、単回投与ならびに5日間連続服用の臨床試験を実施した。効果の評価項目は、観的指標として疲労回復の自覚症状チェック、客観的指標としてクレペリン作業能率試験とした。単回投与では2種類のドリンク剤に有意な差はなかった。連続投与では、生薬配合のドリンク剤に有意な改善効果が示された。
- (2) 先行研究：単回投与において2種類のドリンク剤に有意な差は認められなかったが、個別的に考察すると、効果の認められた被験者は2種類とも効果の改善が認められ、認められない被験者は2種類とも効果の改善はみられなかった。つまり薬剤の効果に対するレスポonderとノンレスポonderの存在が示唆された。カウンセリング（認知療法）効果やプラセボ効果などの心理反応が薬の効果を変動させる現象である。
- (3) 近年の脳科学の進歩により生体の脳を可視化するブレイン・モニタリング技術が開発され、心理反応を起こす脳内部位の特定や反応を定量化できるようになった。ここに着目し、薬理効果について、前頭前野の活動度と関連づける可能性はきわめて高いと予想された。ブレイン・モニタリングの測定として使用するNIRSでは、近赤外線領域の光を脳外から投射し、酸化ヘモグロビン（Oxyhemoglobin）の変化を計測して脳の活性を測定するものである。前頭前野のブロードマン脳地図の46野右、10野、46野左に相当する部位

の活動を測定できる。そのうち46野は認知を司る部位として知られている。カウンセリング（認知療法）の活性化を測定できるものと判断した。

## 2. 研究の目的

- (1) 芳香療法臨床試験（カウンセリングの認知誘導における確認試験）を実施し、NIRSから導き出せるストレス指標にてストレス改善度を客観的に評価する。ストレス緩和の効能・効果に特化して行ったカウンセリング（認知療法）により効果の変化を検討する。本試験は慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会の承認を得た（承認番号：12301-2）。
- (2) カフェイン、ビタミン成分、アミノ酸、生薬成分を含有するドリンク剤の臨床試験（認知誘導における確認試験）を実施し、カウンセリング介入による主観的指標について評価する。さらに客観的指標のNIRSにおいて、カウンセリング介入時の前頭前野の血流量の変化を検討する。本試験は慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会の承認を得た（承認番号：12301-1）。
- (3) NIRSにおける脳科学的検討にて、プラセボ効果の発現機構は条件付けによる薬理効果の獲得と認知機能の活性化による薬理効果の向上に基づくことが考えられた。認知機能の活性化と関連があるセロトニントランスポーター（SERT）遺伝子多型（S型、L型）についてプラセボ研究に関するパイロットスタディ（臨床試験）を実施した。本試験は慶應義塾大学薬学部研究倫理委員会、同ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を得た。（承認番号：130926-1、

### 3. 研究の方法

- (1) 芳香療法臨床試験：試験デザインはオープン試験とし、被験者は22歳～28歳の女性14名とした。事前に試験の説明を受け、同意書に記入した。カウンセリング前後でアロマセラピーの効果を評価した。主観的指標として、自覚症状（眠気、やる気、疲労感）、Multi-dimensional fatigue inventory-20 (MFI-20)で評価した。客観的指標として、NIRSで前頭前野のオキシヘモグロビン (Oxy-Hb) 量を測定した。試験スケジュールは(1) 1日目：コントロール試験として、アロマデフューザーでは水を使用し、自覚症状、MFI-20、NIRSを測定した。(2) 2日目：ベルガモットオイルをアロマデフューザーで焚き、自覚症状、MFI-20、NIRSを測定した。その後引き続き、ベルガモットオイルの説明書を作成し、その効果やクリニカルデータを元に説明し、同様に試験した。
- (2) ドリンク剤臨床試験：試験デザインはオープン試験とし、被験者は20歳～29歳の男女20名とした。事前に試験の説明を受け、同意書に記入した。カウンセリング前後でアロマセラピーの効果を評価した。主観的指標として、自覚症状（眠気、やる気、疲労感）、Multi-dimensional fatigue inventory-20 (MFI-20)で評価した。客観的指標として、NIRSで前頭前野のDeoxyhemoglobin (Hb) 量を測定した。試験スケジュールは(1) 1日目：コントロール試験として、自覚症状、MFI-20、NIRSを測定した。(2) 1週間後にドリンク剤を服用し、

自覚症状、MFI-20、NIRSを測定した。(3) 更に1週間後にドリンク剤の説明書を作成し、その効果や生薬成分の説明をし、同様に試験した。

- (3) プラセボ研究臨床試験：試験デザインは無作為化二重盲検法とし、被験者8名とした。試験1日目にカフェイン、2日目にプラセボ(乳糖)を服用した群を条件付け群、試験1日目、2日目ともにプラセボを服用した群を非条件付け群とし、両群を比較した。評価には主観的指標(眠気度調査：SSS, VAS)と客観的指標(脳血流変化：NIRS)を用いた。

### 4. 研究成果

#### 4-1. 芳香療法臨床試験

- (1) 主観的指標：自覚症状チェックは有意な改善はみられなかったがカウンセリング後に疲労感、眠気の改善傾向が示された。MFI-20は、活動性と意欲の項目にてカウンセリング後に有意な増加がみられ、精神的疲労感について改善傾向が示された。
- (2) 客観的指標：5つのチャンネルに相当する部位の血流量が有意に低下した。全体的に低下傾向が示された。特にアロマセラピー単独よりもカウンセリング介入による減少度が大きかった。Laterality Index (LI 値) は前頭前野の左右差がストレスの指標になっているとの報告(Tanida et al, *Neurosci*, 2008)があり、ストレス度合を示すものである。LI値については有意な結果は示されなかったが、カウンセリング後にストレス減少傾向が示された。
- (3) アロマセラピーは嗅覚神経を介してさまざまな脳機能改善に効果があることが知られている。またストレス

改善の改善にも用いられる。大脳前頭前野の活性とアロマセラピーさらにカウンセリング介入の関係を検討した。カウンセリング介入とアロマセラピーの併用がストレスを改善することを確認した。

#### 4-2. ドリンク剤臨床試験

- (1) 主観的指標：自覚症状チェックにて全体的疲労感にてカウンセリング後に有意な改善が示された。MFI-20は有意な改善はみられなかった。
- (2) 客観的指標：前頭前野のブロードマン脳地図の 46 野に相当する部位の血流量が有意に増加した。全体的に増加傾向が示された。
- (3) ドリンク剤として用いたものは生薬成分を豊富に含有する第 2 類医薬品である。カウンセリング介入を行わなかった先行研究では、単回投与では主観的評価にて眠気のみ改善効果がみられ、客観的評価は得られなかった。5 日間連続投与試験における 5 日目に主観・客観ともに改善効果が示された。今回のカウンセリング介入・単回投与においては主観・客観ともに改善効果が示された。このことからカウンセリング介入とドリンク剤の併用が医薬品の効果を増加させていることを確認した。

#### 4-3. プラセボ効果の個人差に関する研究

- (1) プラセボ効果で代表される心的制御機構の研究をパイロット的に行った。薬効パラメーターによってプラセボ効果の大きさにばらつきが生じている。つまり五感による主観的指標の方が検査値などの客観的指標に比べ、プラセボ効果は大きく評価される。またプラセボ効果にはレスポonderとノンレスポonderという個人差を考慮する必要がある。

- (2) プラセボ効果の発現機構として、期待と条件付けが知られている。過去の経験により薬の効果が条件付けられると、薬への期待が高まりプラセボ効果が引き起こされる (Finniss et al, *Lancet*, 2010)。期待と関連する認知の個別化要因としてセロトニントランスポーター (SERT) 遺伝子多型 (S 型、L 型) が示唆されている。S 型は L 型に比べ扁桃体の活性が高いことを fMRI において証明されており、扁桃体は条件付けに関与している部位である (Hariri et al, *Science*, 2002)。情報を一時的に記憶する記憶システムの Working Memory (WM) と遺伝子要因との関係を明らかにした報告がある。SERT の遺伝子型のうち、S 型は L 型より認知能力が高く、WM Capacity が大きいことが示されている (Anderson et al, *J Cognitive Neurosci*, 2012)。
- (3) 以上を踏まえ、カフェインの条件付けのパイロット的な臨床試験を実施した。カフェインによる条件付け後のプラセボ投与では、主観的指標でプラセボ効果の発現が示されたが、客観的指標では小さかった。NIRS における脳科学的検討で、プラセボ効果の発現機構は条件付けによる薬理効果の獲得と認知機能の活性化による薬理効果の向上に基づくことが示唆された。本研究は SERT を初めとした遺伝子多型と WM Capacity の関連性からプラセボ効果の発現機構を明らかにすることができると思われ、今後更に発展させていきたい。

#### 〈引用文献〉

- ① Tanida M., Katsuyama M., Sakatani K.: Effects of fragrance administration on stress-induced prefrontal cortex activity

and sebum secretion in the facial skin. *Neurosci.*, 432: 157-161, 2008.

- ② Finniss G D, Kaptchuk J T, Miler F, Benedetti F, Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*, **375**, 686-695 2010.
- ③ Hariri R A, Mattay S V, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D Egen F M, Weinberger R D, Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala *Science*, **297**, 400-403, 2002.
- ④ Anderson E D, Bell A T, Awh E, Polymorphisms in the 5-HTTLPR gene mediate storage capacity of visual working memory, *J Cognitive Neurosci*, **24**, 1069-1076, 2012.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Isawa M, Shimizu A, Miyashita E, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of a revitalizing medicinal product in healthy volunteers, using a brain monitoring system. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 査読有, 40, 2014, 558-566.
- ② Isawa M, Inoue S, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Shimada H, Saito H, Nakashima E. Influence of counseling intervention on the effectiveness of aromatherapy with bergamot oil in healthy women volunteers measured with a brain

monitoring system. *J Jpn Cosmet soc.* 査読有, 38, 2014, 81-86.

- ③ 井澤美苗, 信野明美, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. 脳が決める効果：プラセボ効果の要因解析からわかること (How the brain acts: Factor analysis of placebo effects.) 日本化粧品学会誌, 査読なし, 2013, 37, 197-200.

[学会発表] (計4件)

- ① 成瀬千明, 国府里紗子, 田代亮太, 伊藤博之, 井澤美苗, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. カフェインを用いたプラセボ効果の臨床研究. 第58回日本薬学会関東支部大会, 2014. 10. 4, 東京.
- ② 国府里紗子, 成瀬千明, 井上志保, 井澤美苗, 西村友宏, 登美斉俊, 中島恵美. 薬理効果に及ぼす心理的要因の解析：カウンセリング介入によるアロマセラピー効果の変動. 医療薬学フォーラム 2014 第22回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2014. 6. 28-29, 東京.
- ③ Isawa M, Kato A, Tashiro R, Itoh H, Nishimura T, Tomi M, Uchida H, Nakashima E. Statistical analysis of the placebo effect in clinical trials. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013, 2013. 11. 20-22, Jeju (Republic of Korea).
- ④ Isawa M, Inoue S, Nishimura T, Tomi M, Mochizuki M, Nakashima E. Effect of counseling intervention on aromatherapy in healthy women volunteers measured by brain monitoring system. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013, 73rd International

Congress of FIP, 2013. 8. 31-9. 5,  
Dublin (Ireland).

〔図書〕（計1件）

- ① 井澤美苗 他、南江堂、今日のOTC  
薬、2015, 25

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井澤美苗 (ISAWA Minae)  
慶應義塾大学・薬学部・研究員  
研究者番号：10338006

### (2) 研究分担者

中島恵美 (NAKASHIMA Emi)  
慶應義塾大学・薬学部・教授  
研究者番号：90115254

酒谷薫 (SAKATANI Kaoru)

日本大学・工学部・教授  
研究者番号：90244350