

第109回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演プラセボ効果の吟味と精神療法の再評価
—— うつ病に力点をおいて ——

加藤 敏 (自治医科大学精神医学教室)

よく知られているように、抗うつ剤の二重盲検試験の結果をみると、プラセボ群が思いの外、抑うつの改善をもたらしていることが示されている。PETによるプラセボと抗うつ剤の作用比較をした研究 (Mayberg, et al, 2002) は、プラセボと fluoxetine とともに、前頭皮質や後部帯状回などで代謝増加をもたらし、帯状膝下野、視床下部などで代謝低下をきたすことを明らかにし、プラセボが抗うつ剤と一部重なる薬理学的作用をすることが実証された。そこから、医師から投与された抗うつ剤を患者が服用する際、それが奏功している場合には、暗黙のうちにいつも、薬物もつ薬理学的な作用に加えて、プラセボ効果が附加されていることが示唆される。つまり、抗うつ剤投与による全般的な治療効果は、「抗うつ剤による全般的な治療効果＝薬物療法固有の効果＋プラセボ効果」と図式化できる。この場合、プラセボ効果は意識下、前意識・無意識下で動いている回復への期待・希望が前提になっており、薬に対する信頼・期待があることが必須条件となる。そうした言語的要素と主体的要素が、うつ病によって変化した脳神経系の代謝を是正し、本来のあり方の方向へ立て直すレジリアンスの回路を発動させる。それはトップダウン方式での作用といえる。プラセボ効果が医師-患者関係の中での言語的要素と情動的要素から成り立つことから容易に察せられるように、医師-患者関係が成立すること自体、暗黙のうちに一種の精神療法として作用すると考えることができる。プラセボ効果に関する最近の生物学的研究に一瞥を加えることにより、治療者が患者に対し発する一言だけで脳内の神経系の失調を是正する効果をもたらす可能性があることが裏づけられる。精神療法、心理社会支援などの非薬物療法が、脳内神経伝達物質に直接作用する実際の薬と類似の作用をする可能性があることを指摘したい。

<索引用語：プラセボ、抗うつ剤、精神療法、レジリアンス、医師-患者関係>

はじめに

筆者の研修医時代 (1970 年代) には、神経症圏の患者で不安をなんども訴えてくる際、当初使用していたジアゼパム注射液 (ホリゾン®) の筋肉注射 (筋注) をやめ、これに代えて、患者には「いつもの注射をします」と言って生理食塩水の筋注

を行うことがよくあった。そのような対応の背景には、一定の神経症性の病態に対しプラセボ (偽薬) の注射が実薬と同様の効果をもつという経験知があった。透明性と倫理性を信条とする「説明と同意」の医療の現在、プラセボの投与は、患者に嘘のことを言うことにつながるの、容認され

第109回日本精神神経学会学術総会＝会期：2013年5月23～25日、会場＝福岡国際会議場・福岡サンパレスホテル&ホール

総会基本テーマ：世界に誇れる精神医学・医療を築こう：5疾病に位置づけられて

教育講演：プラセボ効果の吟味と精神療法の再評価——うつ病に力点をおいて—— 座長：黒木 俊秀 (九州大学大学院人間環境学研究院)

なくなった。もちろん、筆者は実地臨床において再びプラセボ投与をすることを薦めるものではない。

よく知られているように、抗うつ剤の治験の結果をみると、プラセボ群が思いの外、抑うつの改善をもたらしていることが示されている。比較的最近、そうした知見に触発されている側面もあると思われるのだが、欧米の一部に真摯にプラセボ効果を生物学的視点からのものを含め吟味・考察する動きがある。イタリアの生理学者Benedetti¹⁾による『プラセボ作用 健康と病気の機序解明のために』、Guess, Kleinman ら⁶⁾編集の『プラセボの科学 学際的研究課題に向けて』と題した著作などそのよい例である。

本論では筆者の関心に従いこの方面の様々な研究を展望し、プラセボ効果について精神病理学の見地から論じたい。それを通じ、あらためて精神療法の意義を強調したい。プラセボと実薬との二重盲検試験では、プラセボは薬の薬理学的効果とは別の自然治癒ないし治療的環境の効果を示す役割をあてがわれていると考えられる。

あらかじめ先に述べておくと、筆者がプラセボ効果というとき、自然治癒ではなく、後者の医師-患者関係を含む治療的な環境の効果を念頭においている。薬物療法が大きな力を持ち、これが治療のすべてであるかのような風潮さえ出ている昨今の精神科医療をみるにつけ、いかなる治療においても暗黙のうちに精神療法過程が作動している可能性に注意をむけたい。これが小論の目指すところで、さしあたり、疾患としてはうつ病を主に扱う。

I. 科学的医学のパラダイムが興隆する中での プラセボ (偽薬) の位置

プラセボ効果の検討は、医師による薬物療法が薬の直接作用に加え、心理的な影響を及ぼしている可能性、ひいては暗黙のうちに精神療法過程を発動させていないのかという幅広い検討に通じる。神経症性不安をもつ患者に対し、新しい薬を投与して間もない期間は著明な改善をみせるもの

の、この効果は長く続かず、変薬すると同様のパターンを繰り返す事例がある。同じ薬でも投与する医師が、社会的地位のある熟練した医師なのか、まだ経験に乏しい研修医であるか、あるいは親身になって熱心に治療に取り組む医師なのか、あまり愛想がなく淡々と治療を進める医師なのか、高い精神療法的素養をもった医師なのか、そうした素養が全くない医師なのかなど医師の個人差によって、効果発現に違いが出るのが臨床に携わるものの中で印象として知られているのではないか。こうした現象は、実際の臨床で薬物療法を行う場合、治療者の知らないところで薬の直接効果とは別の要素が附加されてくることを示唆している。

この種の心理的側面について、正面から問題にする姿勢は今日の医学には乏しい。とりわけ、わが国で顕著であるように思う。脳科学を信条とする時代にあつて、プラセボ (偽薬) の研究は、正当な科学的治療から排除されている観がある。穿った見方をあえてすると、科学的な方法論を足場とする現代医学は、薬物療法を、精神をもった実存の主体の次元の手前で、薬物が脳に作用し、脳機能の失調を是正する効果を発揮するものと考えている節がある。そこでは言語との関係の中で、また他人との関係の中で、匿名的に生成する自由な主体が視野の外に追いやられ、薬が脳神経に直接作用するといった仕方で一貫して物質のレベルで治療が進むと構想されている観がある。そこには、新たな機械論が前提にされているように思う。

今日、プラセボが臨床の現場から姿を消したなよりの理由は、1990年代から医療に浸透し、2000年代に入り定着をみたといつてよい「説明と同意」の原則に求められると思われる。実際、患者に説明することなしにプラセボを投与することは倫理の見地から大きな問題となる。ついでに付け加えると、もしも仮に正直に「偽薬を投与します」と患者に伝えるなら、プラセボ効果の可能性が最初から締め出されてしまい、プラセボ投与の意義がなくなってしまうことは明らかである。

他方、開発された新薬の治験の分野では近年、治療の現場からプラセボが全面的に駆逐されたのとは対照的に、プラセボを使用した二重盲検試験を必須とする指針が強く打ち出されるようになった。この指針は、薬の実際の作用を誰からみてもわかるようにするという客観性の要請に裏打ちされていると考えられる。その意味では、この2つの現象は、曖昧な部分をなくし、客観的な根拠のもとに医療を進めるという透明性の原理に由来するという点では共通しているとみることもできる。皮肉なことに、新薬の治験から、一定程度のプラセボ効果の存在を支持する多数の臨床知見が蓄積されている。筆者としては、少なくとも現段階の新薬の治験は、科学的医学が依って立つ透明性の原理をはみ出す事象が治療の場で生じていることを指し示す結果をもたらしていることに注意を促したい。

新薬が製品として認可されるには、新薬がプラセボよりも勝る効果を出すことが必須条件となる。また、ある薬物療法に関する一定のエビデンス・ベースト・メディシン (EBM) を確立するには、薬理的には効果がないプラセボとの比較対照試験が前提となる。そこで要請されているのは、薬の有効な作用についての客観的裏づけを確立することである。この厳密な方法は科学的にはきわめて理に叶ったものといえる。なぜなら、病気は単に自然な経過で改善することもある。医師-患者関係を含む治療的な環境だけで改善することもある。そうした薬の関与しない効果を除外してはじめて、薬の効果について客観的裏づけがなされる。治験では、プラセボは自然治癒の効果と薬なしでの治療的環境の効果の双方を指し示す役割をあてがわれていると考えられる。冒頭で述べたように、筆者がプラセボ効果というとき、自然治癒ではなく医師-患者関係を含む治療的な環境の効果に力点をおいている。

治験を重ねる中で、プラセボに勝る効果を発揮するという条件をクリアすることが意外に困難なことが明らかになってきた。その最も大きな理由は、プラセボ自体が予想以上に効果を発揮する場

合が少なくないことだと考えられる。ラットなどの動物実験では薬の効果は実証されている。ところが、ヒトに投与するとすると、しかも、ヒトに口頭で薬を投与する旨を告げる言語行為がなされると、動物とは同じように事が進まない。これは科学的医学の見地からすると予想外の事象である。筆者の見地からするならば、厳密な科学的方法論のもとに進められた治験は、精神療法の意義を裏づける結果をもたらしているようにみえる。薬物療法についていえば、この治療は精神療法を抜きに語れない局面が明るみになってきたと考えられる。

製薬会社の主導でなされる治験は、病気を治癒に導く薬の直接的効果があることを実証することを目的にしている事情からして、プラセボの効果はない方がよいもので、邪魔な雑音である。他方、治療を広い視野から進めるあるべき医療からすれば、プラセボに実質的な効果があるとすればそれは前向きに評価すべき重要な知見である。プラセボ効果そのものに焦点をあてた研究は、製薬会社からの研究支援を得にくい関係もあるのか、きわめて少ない。しかし、この分野は医療行為の総体をあらためて吟味する上でないがしろにできない。プラセボ効果は生物学的精神医学、脳科学だけでなく、精神療法、および精神病理学においても正面から考察すべき主題であると考えられる。プラセボ効果は、科学としての医学と人間科学としての医学の交差点に位置するもので、精神医学の方法論を考える貴重な問題提起をしているように思える。

プラセボの術語の語源をたどると、プラセボ (placebo) は死者のための晩歌のことを指し、ブルガタ訳聖書 (ヘブライ語からラテン語に翻訳した聖書) ではじめて現れ、14世紀頃のイギリスでローマカトリック教会における死者のためのミサや祈りがプラセボと呼ばれ、その詩篇を歌う人がプラセボを歌う人 (placebo singer) と呼ばれたという。ここから、元来プラセボには亡くなった人の死を悼む祈りの意味が込められていたことがわかる。筆者としては、もともとプラセボの術語に

祈りの行為が賦与されていたことに注目したい。ところが、プラセボには偽薬として偽りの意味しか残らなくなってしまう。そこには、死者に対する追悼の歌を歌う人はこれを職業にした人が多く、心からの悲しみの代わりに偽りの悲しみが表出されたという事情があるようである。

筆者の問題意識にひきつけると、プラセボは①祈りといった情動的かつ心理的な要素と、②薬を投与しますと患者に告げながら偽薬を投与するという虚偽性の要素を孕み、さらにこの2つが収斂する言語の要素を孕んでいる点で意味深い。プラセボは、一個の主体同士の出会いの中で生成する治療空間において生起する間主体的 (intersubjective) な出来事に結ばれているように思える。プラセボ効果は科学的医学が企て、目指す治療過程とは実際は別なところで治療過程が発動していることを示す好個の事象と思える。このようにして、プラセボ効果は科学的医学の限界を露呈させ、人間主体に根ざした医療をあらためて考える機会を与えてくれる。

実際のところ、生物学的研究で対象となるのが最も多いラットにプラセボ効果を考えることができるのだろうか？ 高い知能をもった猿やチンパンジーでは事情は少し違うかもしれないが、一般に動物にはプラセボ効果は認められないのではないか？ 言語を不可欠な骨組みとしている人間主体にこそプラセボ効果が発現することは、医療、とりわけ精神科医療の効果をあらたに考える上で重要な素材になるはずである。

II. うつ病の薬物療法などにおけるプラセボ効果

まず、Walsh ら²⁰⁾による大うつ病治験研究におけるプラセボ反応 (placebo response) を紹介したい。彼らは、1981~2000年に英語で刊行された論文で、20名以上の大うつ病の外来患者へ抗うつ剤、プラセボを4週以上投与し、ハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) で50%減少した事例数を報告した論文75件を検索した。そうすると、対象となる患者の平均治験期間は45.4日(26~168日)、平均患者数83.8名(20~336名)で、抗うつ剤投

与群85.0名、プラセボ群83.8名であった。これらの中で、HRSDで50%減少を奏功として、抗うつ剤が奏功した率とプラセボが奏功した率を比較すると、抗うつ剤反応率は50.1%(31.6~70.4%)、これに対し、プラセボ反応率は29.7%(12.5~51.8%)であった。

この結果は、抗うつ剤は約半数の患者に奏功しており、確かに抗うつ剤の方がプラセボに比べ、効果はあることを示す。同時に、プラセボは全く効果をもたないわけではなく、30%近い患者に効果があることを示す。

一方、1981年から2000年までの治験研究の変化をみると、

- ①プラセボ反応の症例が7%増加し、これと並び、抗うつ剤に反応する症例も7%と同じ程度で増加している。
- ②治験期間が当初に比べ長くなっている。これと並行してプラセボ反応率は増加をみている。
- ③プラセボ反応の予測因子として唯一導かれたのは、研究が刊行された年度であった。つまりより最近に実施された治験研究の方がプラセボ反応が出やすい。治験期間や、奏功の目安とした要求されるHRSDの点数は、プラセボ反応とは無関係であった。

著者らは、この研究の限界として、研究でとりあげた抗うつ剤の治験は大部分で製薬会社がスポンサーについており、そのためプラセボに対し抗うつ剤が有意に効果が出た研究だけが公表され、プラセボと有意差の出なかった治験は公表されないことが考えられると指摘をする。この推論に従うと、公表されたプラセボ反応率は、実際はもっと高く、つまりプラセボ奏功例は3分の1を上回ることが考えられる。

このような指摘をした後、Walshらはより最近の治験では、治験に入る時点の最低のHRSD点数が上昇しており、それと並行してプラセボ反応の上昇をみていると論じる。

この指摘は、プラセボは一定程度の抑うつがあると効果を発揮することを示唆する。これは、うつ病の病態とプラセボの関係を考える上で参考に

表 抗うつ剤とプラセボの効果比較試験

薬名	反応率(%)	反応までの日数	改善率(%)	改善までの日数
imipramine	61.1	18.0±7.9	82.5	10.6±7.2
mirtazapine	56.5	19.4±12.2	80.4	14.4±11.4
fluoxetine	47.5	20.2±8.3	76.8	14.2±8.4
placebo	31.6	20.0±10.0	58.2	13.3±10.2

(Stassen ら¹⁸⁾, p.1199 の表より一部抜粋)

なる事項である。筆者の問題意識から敷衍すると、プラセボは軽度・中等症の内因性変化のある病態、つまり生体リズムとしてのエンドン (Tellenbach¹⁹⁾) に失調をきたしている事例に効果があることを示唆する。この点については再び論じる。

次いで、スイス学派を代表する Stassen ら¹⁷⁾ の研究を紹介したい。彼らは1982～1998年の間に大うつ病、ないし大うつ病エピソードの診断がつけられ、同意がとれた計2,848名の患者を対象に、4種類の抗うつ剤とプラセボの効果比較試験を行い、HRSDがいつ「改善」、ないし「反応」となったのかを調べた。HRSDが20%減少を「改善」、HRSDが50%減少を「反応」とすると、「改善」例は平均12～14日で出現し、「反応」例は平均18～20日に出現した。計7種類の抗うつ剤とプラセボの間の効果を比較すると、両者の間で有意な差は認められなかった。

3種類の薬に限って、反応率、改善率、それまでの日数をみると表のようになる。

このデータをHRSDが50%減少する「反応」率でみると、imipramine 61.1%、mirtazapine 56.5%、fluoxetine 47.5%の順になり、imipramine と mirtazapine で50%以上の患者がそこそこの良好な抑うつの改善をみていることがわかる。プラセボの「反応」率は31.6%で3剤に比べ劣る。しかし統計学的な差は出ない。この研究において、プラセボが抗うつ剤には劣るものの、うつ病に対し一定の効果を示していることは注目に値する。

Stassen らによると、10～14日で「改善」した患者の70%以上は6週の時点で「反応」し、逆

に、6週の時点で「反応」となった患者の80%以上は10～14日で「改善」となっている。抗うつ剤の種類を問わず、またプラセボでも認められる現象であることは興味深い。このことは一度、回復しだすと、その動きが続く事例が多いことを示す。そうした知見をふまえ、Stassen らはプラセボと抗うつ剤の作用に関し以下のように説く。

- ①プラセボ、抗うつ剤のいかにかわらず、改善までの時間は同じである。
- ②効果のある抗うつ剤は、回復に至るのに必要な状態の引き金となり、これを維持する。
- ③一旦引き金がひかれると、薬理的な目立った違いがあるにもかかわらず、プラセボで観察されるのと類似の経過で回復が始まる。
- ④「改善」した約95%、6週の時点で「反応」を維持した85%以上の患者は、最初の4週でそれぞれ回復の開始をみせている。

抗うつ剤は、「回復に至るのに必要な状態の引き金となる」という視点は興味深い。Stassen ら¹⁸⁾ は、1993年にも同様の研究を発表しており、ここでは、抗うつ剤はうつ病に対し、うつ病そのものの改善をもたらすのではなく、うつ病の改善の引き金をひく作用 (triggering effect) をもつと、うつ病の引き金作用を提唱していた。この考え方が2007年の論考でも認められ、抗うつ剤の作用がプラセボで認められる作用に通じるものがあるという視点のもとに、抗うつ剤はうつ病からの回復を導く生物学的なレジリアンス様要素 (resilience-like component) をもつと述べる。しかも、レジリアンス様要素の中には、パーソナリティ特性も

含まれることが指摘される。

筆者⁸⁾はかつて、Stassen らが提唱したうつ病改善に対する抗うつ剤の引き金効果 (triggering effect) に関して次のように述べた。内因性うつ病はエンドンのリズム性に基礎をもつ内因性の病態である以上、内因性の病態自体が、本来のリズムへ戻ろうとする内発的な動きを秘めていることが考えられる。うつ病の治療の要は、内因性病態にそなわる (病気に抗し、跳ね返す) 回復力を引き出す、あるいは今日的な術語を用いるならレジリアンス (résilience, resilience) の回路を作動させることにあるといえる⁹⁾。要するに、抗うつ剤の作用およびプラセボの作用は「内因性レジリアンス」(加藤) の回路が作動するための引き金になると考えられる。しかしながら、後に示す PET の研究が示すように、抗うつ剤とプラセボでは、薬理的機序は全く同じではないことを示す研究が出されている。

Ⅲ. プラセボ効果が期待される病態 ——EBM の限界——

抗うつ剤の治療において、うつ病の患者に対し抗うつ剤がプラセボと比べて圧倒的に有意な差をもった治療効果を出せず、プラセボがある程度効果を出しているというのが全般的な結果である。この結果が意味するところを考えたい。

この結果は外来患者の臨床経験に近いと思われる。つまり、外来受診するうつ病患者の一部は、必ずしも抗うつ剤投与は必要なく、軽いトランキライザー、あるいは睡眠導入剤で十分で、むしろ支持的精神療法が効果的である。ところが、うつ病で入院加療を必要とするより病態が重い患者では、プラセボに比べ抗うつ剤が明らかに有意に優れた抗うつ効果を発揮し、プラセボは効果がほとんど期待できないというのが我々の臨床感覚ではないだろうか。

そうした隔たりの最大の理由は、治療で対象となる患者の病態水準に関係するよう思う。Stassen らの研究対象になった事例の診断は大うつ病であるが、すべて患者から研究の同意をとれるこ

とが条件となっている。そうすると、大うつ病といっても重症の患者は含まれない。さらに中等症のレベルも含まれない可能性がある。軽症レベルの大うつ病を対象にした研究であることを忘れてならないだろう。このことは大半の抗うつ剤の治療にあてはまることだと思われる。

主体としての自律性と判断能力が保たれている「神経症段階」¹⁰⁾、主体としての自律性と判断能力が大きく障害されている「精神病段階」¹⁰⁾の病態水準の区別で言えば、治療では主に「神経症段階」の病態の患者が対象になっていることが考えられる。軽症レベルの大うつ病と診断されるうつ病の病態を精神病理学的に厳密に区別すると、軽症の内因性うつ病に加え、神経症性抑うつがあると考えられる。実際は双方の病態をあわせもったものも散見されると思う。プラセボがより安定した効果をもたらすのは、内因性うつ病の方だと考えられる。神経症性抑うつだと、プラセボの効果は刹那的で持続性に欠けるとと思われる。Stassen らがプラセボ効果を下敷きにして抗うつ剤の引き金効果を述べるとき、標的とされているのは内因性うつ病であると考えるのが肯綮にあたるだろう。

もしも、「精神病段階」の病態水準のうつ病に対し、プラセボと抗うつ剤の比較試験を行ったなら、抗うつ剤が有意な効果を示すことが考えられる。Stassen らの研究では、抗うつ作用が最も強かったのは三環系抗うつ剤の imipramine で、次いで mirtazapine という結果で、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) を代表する fluoxetine より勝っていた。いずれも鎮静作用がある抗うつ剤である。英米圏で内因性うつ病を指し示すメランコリア概念の復権の動きがある¹⁵⁾。その背景には、この病態は1つのまとまりをもった臨床単位とみるべき明確な気分障害であり、薬物療法として、SSRIではなく、三環系抗うつ剤が第一選択薬となるという認識がある。強い希死念慮や激しい不安、運動性焦燥を呈する重症な内因性うつ病 (重症の大うつ病) には、三環系抗うつ剤をはじめとした鎮静作用のある抗うつ剤が第一選択薬となるという認識は、わが国の臨床家の間でも

定着していると思われる。ところが、このような重篤な病態の患者に対して治験の同意を取得することが困難なため、治験がなされず、エビデンスが確立できないままに終わっているのである。

現在、薬物療法は治験の結果に基づくEBMが基礎となっている。うつ病についても例外ではない。繰り返しになるが、EBMを確立するための研究対象は同意がとれる比較的軽症の病態水準、つまり「神経症段階」(加藤)の事例である。同意能力のない重症の病態水準例(「精神病段階」)に対する薬物効果の治験はほとんどない。そのため、現在のEBMの知見は偏ったものになっていることは明らかである。現在のEBMは重症(「精神病段階」)のうつ病に対しては無効であるといわざるを得ない。重症例(「精神病段階」)への薬物療法こそ重要なはずなのだが、これについては軽症例をもとにして導かれた指針に基づかなければならないというのは理不尽である。しかも、うつ病の治験の対象となる患者は薬物療法、医学的治療に期待する患者である。ここにプラセボ効果が暗黙のうちに附加される布置がある。さらに、治験では患者に謝金を出すことが通例となっている。アメリカでは、大学病院に治験を志願する患者が登録しており、この治験志願群に治験が行われる。ここには謝金という利得が加わる分、プラセボ効果がさらに増強することも考えられる。先のWalshの総説論文でプラセボ効果と関連する指標となるのは、唯一治験が行われた年度で、現代に近づけば近づくほどプラセボ効果があがるという知見が出されていた。この知見には、治験参加により患者が謝金を手にするという現実の報酬がバイアスになっていることを考えさせる。

EBMは最も客観的かつ科学的な方法であることを目指したものだが、対象が人間であることに伴う避けて通れない問題に直面しているように感じられる。プラセボ効果はその端的な事象である。医師-患者の信頼関係から生じるプラセボ効果は、主体と主体の間での力動を相関項にしているだけに、自然科学の事象からはみ出す。プラセボ効果を科学にとり負の効果しかもたない困った

事象としてみるのではなく、前向きにとらえることを現在の科学的な医学は要請されているように思う。

さて、ここで、プラセボの効果に関して、果たしてこれが未治療の自然経過と同じなのか否かを問うてみる必要がある。

Hróbjartssonら⁷⁾は、プラセボを投与された患者の経過は未治療の患者の経過と区別できないとし、プラセボはうつ病の自然経過を示すと考える。Walshらは、この考え方はここ20年の研究で変わったとし、プラセボ投与では、医師-患者関係が基礎となっており、治療への期待があり、言語を前提にしている点から精神療法の側面をもってことを述べる。筆者もこの考え方に与し、プラセボ効果は医師-患者関係が成立していることを必須の基底条件にしており、効果のある薬を処方します、という医師の言葉が患者に告げられ、患者がこの言葉を信頼して薬を服用するという行為には、精神療法過程が発動していることに注意を向けたい。

このところ、本邦でうつ病の治療として経頭蓋磁気刺激(TMS)が注目されている。TMSとSham(偽刺激)を比較した研究がいくつか出されている。例えばKauffmannら¹¹⁾は診断が大うつ病で、最低8週間の抗うつ剤治療(十分量の2種類)への反応がない12名(51.7±17.2歳)のうつ病患者に対し、TMSを行う群と偽刺激を行う群に分け効果をみた。この研究で対象に選ばれたのは難治性のうつ病であることは注目されてよい。治療結果をみると、TMS群では改善71%(5/7)で有意な改善をみた。偽刺激群では改善40%(2/5)であったが、有意とはいえなかった。HRSD10以下にまで達したのは、TMS群で4名(57%)に対し、偽刺激群で1名のみ(20%)であった。確かに偽刺激群に比べTMSを実際に行った事例の方が有意な改善をしていることはわかりやすい。しかし、TMSを模倣した施術だけでも難治性のうつ病に対しある程度の効果をもたらすことは重要な知見である。TMSは脳に一定時間、反復して磁気刺激を与える大がかりな治療だけに、治療へ

の患者の期待は薬以上に大きいと思われる。そうした事情からプラセボ効果が出現していると考えられる。

この種の研究に示されるような、抗うつ剤投与に反応しない治療抵抗性の患者が TMS 偽刺激により一定の改善をみるという現象は、プラセボ効果が自然経過とは質を異にし、医療的介入によって生じるものであることの傍証となることだろう。

IV. プラセボの生物学的裏づけ

1. PET によるプラセボと抗うつ剤の作用比較
Mayberg ら¹³⁾は、未治療大うつ病エピソード(単極性)の患者 17 名〔平均年齢 49 歳 (±9), エピソード持続期間 18 週: 4 ヶ月 (標準偏差 2), HRSD 22 (±5)] を対象に、fluoxetine 20mg ないしプラセボの無作為投与を行い、PET 検査を投与 1 週間後、6 週間後の 2 回施行して、fluoxetine 群とプラセボ群の脳血流の分布を比較した。具体的には、被験者となる患者に入院を 6 週間してもらい、特別な個別精神療法などは行わないで、病棟内で自由に過ごし、グループ療法に参加することは容認している。15 名が研究を終了し、うち 8 名が症状の寛解をみた。プラセボ 4 名、fluoxetine 群 4 名と同数であった。

プラセボ反応群の 6 週間後の PET 所見は、前頭皮質、前運動野、下部頭頂皮質、後部島皮質、後部帯状回では代謝増加を認め、帯状膝下野、視床下部、視床、補足感覚領野島皮質、海馬傍回では代謝減少を認めた。fluoxetine 群の PET 所見は、プラセボ群と基本的には同じパターンであった。ただし違いもあり、fluoxetine 群のみ、脳幹での代謝増加、線条体、海馬、島皮質前部での代謝低下が認められた。そして、fluoxetine 群の方が、プラセボ群に比べ、代謝変化の程度が一般的に大きかった。

Mayberg らはこの知見をもとに以下のように考察する。

- ①プラセボの作用は、潜在的な抗うつ剤治療になっている。
- ②fluoxetine の特異的な作用は、脳幹と海馬の変

化で、これは薬物の直接作用と考えられる。

- ③脳幹と海馬の変化は早期 (1 週目) から出現しており、脳幹と海馬は皮質と辺縁系への媒介作用をすると推察される。

プラセボ投与により、前頭皮質や後部島皮質、後部帯状回などで代謝増加が認められ、帯状膝下野、視床下部、視床などで代謝低下が認められたという知見は、プラセボが脳神経に実際に働きかける作用をもつことを実証している点で貴重である。うつ病患者において生じる脳の代謝動態が、抗うつ剤投与によって是正されるのと同様の形でプラセボ投与により是正されるという知見は、プラセボが抗うつ作用をもつことを示唆する。ただし、プラセボが抗うつ作用を発揮するのは、うつ病患者が治療に期待するという良好な医師-患者関係の中でこそなされるということを確認しておかなければならない。プラセボの効果は、この治療関係が成立しているという附加事項が条件となることは重要である。

プラセボによる脳神経系への作用と抗うつ剤による脳神経系への作用は全く同じではなく、違いがあるという知見も重要である。まず、同じ部位の代謝増加、低下の変化にしても、抗うつ剤の方がプラセボに比べ変化量が大きいという知見は、抗うつ剤の方がプラセボよりもより抗うつ作用は強いこと示す。さらに、fluoxetine 群にだけ生じたのは脳幹と海馬の変化である。この知見をもとに Mayberg らは大胆な推論をして、fluoxetine の一次的な作用は脳幹と海馬の変化をもたらすことに求められ、脳幹と海馬の代謝変化に引き続く形で皮質と辺縁系の代謝増加が生じると述べる。

以上の見解は、うつ病に対するプラセボと抗うつ剤の生物学的な治癒過程に関し次のような示唆を投げかける。すなわち、プラセボの場合と抗うつ剤では両者に共通な治癒回路と抗うつ剤に固有な治癒回路があり、抗うつ剤では、固有の治癒回路から共通の治癒回路への働きがなされ、プラセボの治癒過程に合流していく。

Mayberg らの研究は抗うつ剤では fluoxetine に限ったものなので、別な抗うつ剤は異なった治癒

回路をもつ可能性はある。しかし種々の抗うつ剤は、最終的にはプラセボ投与に認められる共通な治癒回路に収斂していくことが考えられる。

先にプラセボと3種類の抗うつ剤の比較試験をした Stassen らの研究を紹介し、抗うつ剤は、回復に至るのに必要な状態の引き金効果をもち、薬理的な違いがあるにもかかわらず、プラセボで観察されるのと類似の経過で回復が始まるとする学説に言及した。この考え方は Mayberg らによるプラセボと抗うつ剤の PET 研究によっておおよそその生物学的な裏づけをみたといえる。

V. 薬物療法に暗黙のうちに附加される プラセボ効果「特定不能の精神療法」

薬理的な作用をもたないプラセボを投与するという行為だけで抗うつ効果が生じる、という現象に関し科学的根拠づけを提出しているこれらの研究をふまえると、そこから伏在的に導き出される無視できない重要なことがある。それは、医師から投与された抗うつ剤を患者が服用する際、暗黙のうちにいつも、薬物をもつ薬理的な作用に加えて、プラセボ効果が附加されていることが考えられることである。もっとも、この場合、当面薬物療法が奏功している場合にあってはまると留保をつけておかなければならない。つまり、抗うつ剤投与による全般的な治療効果は次のように図式化できる。

抗うつ剤による全般的な治療効果

＝薬物療法固有の効果＋プラセボ効果

この場合、プラセボ効果は意識下、前意識・無意識下で動いている回復への期待・希望が前提になっており、薬に対する信頼・期待があることが必須条件となる。多く医師-患者関係が良好な形で確立されている場合に発動する。それは治療における間主体的要素である。プラセボ効果の発現は、患者が医師から服用する薬の良い効果を説明されたり、本やメディアで薬の効果を知り、患者が薬に期待することが端緒となる。そこには、医師の言葉を聞くとといったように言語の要素と、期待する、信頼するといった感情の要素の双方が認

められる。患者が治療に期待するという患者の自主性も重要である。そうした言語的要素と主体的要素が、うつ病によって変化した脳神経系の代謝を是正し、本来のあり方の方向へ立て直すレジリアンス⁹⁾の回路を発動させる。それはトップダウン方式での作用といえる。抗うつ剤を服用するときは、脳内神経伝達物質に直接作用が及ぶ。それは、ボトムアップの方式といえる。

治験において実薬の効果とプラセボの効果と比較することは、実薬を投与した際もプラセボ効果、さらにまた自然経過による改善効果が含まれていることが考えられることから、もしも実薬の効果から偽薬の効果を引き演算を行うなら、実薬がもつ純粋な薬理的な効果が得られるはずである。その意味で、プラセボとの比較試験を行う治験の方法は科学的な厳密性をもっているといえるのである。

薬を投与しても、実際の薬理作用が認められないノセボ効果と呼ばれる事象にも注意を払わなければならない。プラセボ効果とは対照をなす事象である。説明と同意の時代に入り、医師より薬についての詳しい説明、とりわけ副作用の説明がなされる。このため、薬への期待感が減り、ひいては薬の服用に不安、恐怖を抱いてしまう患者が少なくない。マスメディアなどでも薬の副作用を耳にする機会がふえ、薬物療法への不安をもちながら恐る恐る服薬をすることになる。そうした場合、プラセボ効果とは裏腹にノセボ効果が出て薬の効果が十分に発揮されないことがある。ノセボ効果も元をただせば言語の要素から構成され、脳に対しトップダウン方式で作用し、うつ病の治癒過程を阻害する方向で働くと考えられる。この際の抗うつ剤投与による全般的な治療効果は次のように図式化できる。

抗うつ剤による全般的な治療効果

＝薬物療法固有の効果－ノセボ効果

プラセボ効果、またノセボ効果に注目して薬の作用を考えるわれわれの問題意識からするなら、製薬会社により多額の費用が投じられてなされる薬の宣伝、また治験結果は次のような意義がある

といえる。この薬を服用すればうつ病はなおるといふ期待感、信頼感を強く抱かせるように希望に満ちた明るいイメージの宣伝は、より多くのプラセボ効果を発現させる作用をもつと考えることができる。宣伝によって薬の作用に増強効果が出ることも自体はよいことである。ただし、宣伝がうまくいってればいいだけ、薬の直接作用はプラセボ効果が増えている可能性を勘案しておく必要があることになる。

TMSでもプラセボ効果が認められるうつ病事例があることに触れた。薬物療法と同様に、TMSでも、効果を出している場合、厳密にいうと、TMSによる効果は次のように図式化できるだろう。

全般的な治療効果

=TMS固有の効果+プラセボ効果

プラセボ効果が医師-患者関係の中での言語の要素と信頼・情動の要素から成り立つことから容易に察せられるように、医師-患者関係が成立すること自体、暗黙のうちに一種の精神療法として作用すると考えることができる。それは「特定不能の精神療法」とでもいうべき性質のもので、支持的精神療法にもっと近いかもしれない。認知行動療法や精神分析療法など専門化した治療にも、またすべての医学的治療に、この特定不能の精神療法が自ずと附加される可能性があることを考えておく必要がある。

興味深いことに、パーキンソン病に対してもプラセボ効果を認める知見が散見され、いまわれわれが問題にしているプラセボ効果の作用機序について理解を進める上で参考になるので少し言及したい。

Goetzら⁵⁾は本態性パーキンソン病の患者を対象にした11の研究のメタ解析を行っている。計858名の患者が選ばれ、足かけ6ヵ月をかけて8~18週、23~35週、83~87週の時点で計3回評価した。UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) 値50%の改善とし、2つの項目で悪化していれば除外した。その結果 プラセボ投与で「改善」と評価されプラセボ反応したプラセボ群は

16% (0~55%, 134/858) であった。

脳深部電気刺激装置埋め込み手術をした研究が3つあり、各症例での差がより大きい全例を加算すると、偽手術での改善率が42% (15/36) と高い。パーキンソン病の治癒ではなく改善であるにせよ、偽手術により36例中15例、42%が改善をみるという高い率には驚かされる。Goetzらはこの予想をこえる結果につき、偽手術とはいえ脳の開頭術は行うだけに、家族、本人の心理的負担は大きい。その分、治療に対する患者の期待が大きいので、プラセボ効果が出現しやすいと説明する。

de la Fuente-Fernándezら³⁾は、パーキンソン病においてプラセボ効果が発現する生物学的根拠づけを行っている。彼らは6名のパーキンソン病患者を対象にプラセボと実際の薬の二重盲検投与を行いPETで[11C]raclopride結合能を調べた。プラセボ投与群で、線条体における[11C] raclopride結合能を調べると、線条体背側16.6%、中間部18.2%、尾部21.2%、頭部16.6%減少しており、線条体で有意なドパミン放出がなされたことがわかる。ドパミン放出は、薬に期待している人により多かった。またプラセボ反応は実際の薬の作用も増強することがわかった。

こうした現象について、de la Fuente-Fernándezらは、ドパミン系が報酬系を制御していることから、治療に高い期待をしている人ではより多くのドパミン放出がなされると説明をする。

さらに、痛みに対するプラセボ効果に関して、生物学的な基礎づけがなされているので付け加えたい。プラセボ反応している人にナロキソン(モルヒネのアンタゴニスト)を投与すると、疼痛が増大してしまう。この現象から、プラセボによる疼痛に対する効果は、エンドルフィンが実際に放出されていることによることがわかる。痛みに対するプラセボ効果をPETで調べた研究も行われている¹⁶⁾。モルヒネ投与群、プラセボ投与群のいずれにおいても前部帯状回の活動が認められ、痛みの軽減はドパミン放出によりなされていることがわかる。

このようにみえてくると、基本的には同じプラセ

ボがうつ病にもパーキンソン病にも痛みにも効果を示すことはなぜなのかという問いが浮上してくる。

1つの考え方は、これら3つの病態に共通する特異な神経回路にプラセボが関与するのではないかという考えである。

Diederichら⁴⁾はこの見地を提唱している。①痛み、②パーキンソン病、③うつ病ともに報酬系に関係し、認知および情動過程がトップダウンの調整を、つまり皮質での調整を開始するよう働くと述べる。PET研究で、パーキンソン病において、また痛みにおいてプラセボ投与でドパミンが放出されていることを示す知見が出されていた。うつ病ではプラセボ投与によりドパミンが放出されていることを示す知見は管見の範囲では知らないが、予想できないことではないだろう。

確かに、痛みにも抗うつ剤が効果的なことがあり、うつ病に一部のパーキンソン病の治療薬（例えばセレギリン）に効果がある。疼痛に対するプラセボ反応とうつ病に対するプラセボ反応、またパーキンソン病に対するプラセボ反応とうつ病に対するプラセボ反応は、報酬系という脳神経学的回路に注目すると重なるところがあるかもしれない。しかし、疼痛、パーキンソン病、うつ病の基本病態は同じではない。

さらに治験の対象疾患になりにくいため確立したエビデンスはないと思われるが、高い被暗示性をもつヒステリーは病態の特性からしてプラセボ効果を顕著に出しやすい疾患である。ほかにもプラセボ効果を出す疾患はあると考えられる。そこでもう1つの見方として、プラセボは痛み、パーキンソン病、うつ病といったそれぞれ固有の神経系の機能失調をもとに戻す自己復元力、つまりそれぞれのレジリアンスの回路を作動させる作用をもつという考えが導かれる。人間の生体、さしあたり脳神経系にはおびただしい種類の「正常」があり、それぞれ失調をきたし、失調の際、個別に自己復元力が作動する潜勢力がそなわっている。治療を期待する人は自分の身体、また脳の失調にある程度自覚的で、そこからの回復を期待する。

プラセボによってそれぞれのレベルの異常は新たな「正常」へと移行するのである。Bernard, C. が提唱した内部環境 (milieu intérieur) は実に多重・多層の「正常」から成り立っていると考えられる。痛み、パーキンソン病、うつ病などでは、それぞれの正常に失調がきたされた病態と考えてよいのではないか？

この場合のプラセボによる治療過程では、それぞれの疾患において同じではなく、それぞれ疾患に固有な治療過程があると考えられる。この問題については改めて検討する必要がある。

Millerら¹⁴⁾は、プラセボ効果をコンテクスト関連性治療 (contextual healing) と特徴づけ、「治療環境、認知的かつ感情的交流、治療を実施（例えば薬の処方）の際の儀式」が治療にかかわるコンテクストであると述べる。そこには、治療が構造的にコンテクストによって成り立つという考え方があるといえる。Millerらは、患者には薬の効能は知らされないまま、種々の疼痛剤をコンピューター制御で患者にポンプで投与する場合と医師が患者に痛み止めの薬だといって投与する場合を比較し、医師が投与する方が効果は発揮されると述べる。

この例からうかがわれるように、治療コンテクストには、患者を歓待し、患者に安心感を与える部屋の構造や、患者との言語的かつ情緒的交流を保障する医療スタッフの対応、そして、「私は医師としてあなたにこの薬を処方します」といった言語行為が念頭におかれているとあってよいだろう。医師は医師としての権威をもって患者に語りかけるといふ事象をとりあげればよくわかるように、治療には象徴的な要素が必然的に含まれる。同時にそれは治療が演技性を帯び、虚構的な要素を含むことを意味する。

こうした治療的コンテクストが治療には必要とされるのである。この点から、プラセボ効果は広義の陽性転移下でより生じやすいということもできるだろう。

(新約)聖書には、随所でイエスによる病氣治しの話が出てくる。その対象となる事例では、悪霊

つきが最も多い。そのほか、ハンセン病あるいは視覚障害者、障害者、あるいは罪深い女といわれている人である。いずれも穢れた存在とされ社会から疎外された人たちである。そういう人たちにイエスは優しく寛容な心持で近づいて行き、声をかける。次いで、病んだ人の額に両手をあてるといふ行為に代表されるように、病んだ人の体に自らの手で直接接触する。そこでの癒しの過程は、イエスと病んだ人との間で展開する触覚レベルと言語レベルの交流によって進むということが出来る。イエスが病んだ人に対して語る言葉で大変示唆に富むものとして、次の言葉が挙げられる。

「娘よ、あなたの信頼があなたを救った」¹²⁾

「信頼」は、共同訳では「信仰」になっているが、原語のピステイスは体全体で心をかたむけて信頼するというニュアンスが強い言葉のようである。つまり、病んだ人がイエスに対して心から強い信頼感を抱くという情動に裏打ちされた態度こそ、癒しの過程に決定的な意義をもつことをイエスは説いている。その場合、「イエスに対して強い信頼をおく」ということはとりもなおさず、病んだ人による神への信頼、ひいては信仰につながる点から、治すのはイエスではなく神であるという認識が控えているはずである。

宗教的な枠組みを棚上げするというなら、この言葉には、治療者に対する心からの信頼が治療の動因となるという考え方が表明されているとみることが出来る。そうしてみると、イエスが行ったとされる病気治しは、精神科のみならず内科・外科などで日々実践されている精神療法の根幹にかかわるもので、その端緒と位置づけることができる。

おわりに

本論の結論を取って一言で示せば、プラセボ効果、あるいはまたノセボ効果が出現する事例の治療効果は、それぞれ以下の図式に集約される。

全般的な治療効果

＝特定の医学的治療固有の効果＋プラセボ効果

全般的な治療効果

＝特定の医学的治療固有の効果－ノセボ効果

よく知られているように、フランスのルルドは奇跡治療の聖地とされているところである。ヒステリー研究の先駆者である Charcot²⁾ は神経科医としての関心からこの町を訪問し、実際に治癒する患者がいることを観察し、信仰治癒 (faith-healing) という概念を評価している。キリストに端を発するこの種の奇跡治療の機制を精神医学の見地からみると、治療者に対して、あるいは癒しの施設に対して患者が治ることを意識のレベル、ないし前意識、無意識のレベルで期待を抱くという心理的要素の存在が肝要と考えられる。それは、いわゆるプラセボ効果に通じる治癒因子である。

いわゆる SSRI をはじめとした新規抗うつ剤の導入、また risperidone, olanzapine をはじめとした新規抗精神病薬の導入以来、より効果があり、副作用が少なく使いやすい薬が開発されたという思いが後押しして、わが国の精神科治療は薬物療法に大きな力点がおかれるようになり、すべての医学的治療の原点となるべき精神療法的関与の重要性が等閑視される傾向があるように思えてならない。あらたに開発された抗うつ剤はプラセボとの比較試験ではプラセボが善戦し、かなり厳しい戦いの末に承認された薬が大半である。投薬して効果が出ている際、プラセボ効果が一部附加されているということも頭のすみにおいておくことは治療を反省する上で肝要なことだと思う。逆に満足な薬の効果が得られないとき、精神療法的関係がいかなる状態にあるのか、ノセボ効果はないのか吟味する態度をとるのも一案だと考える。

プラセボ効果に関する最近の生物学的研究に一瞥を加えることにより、われわれは患者への治療者の一言だけで脳内の神経系の失調を是正する効果をもたらす可能性があることを知った。要するに、精神療法、心理社会支援などの非薬物療法が、脳内神経伝達物質に直接作用する実際の薬と同様な作用をする可能性があるのである。生物学的研究は精神療法、心理社会療法の生物学的な効果を実証する機運にある。このような次第で、精神療法の意義をわれわれはあらためて認識する必要がある。もちろん、すでに論じたことからわかるよう

に、筆者は薬物療法の意義をなんら軽くみるわけではなく、その重要性を強調し、現在のEBMの方法論的限界をよく知り、例えばうつ病の重症例には imipramine などの明確な鎮静作用をもった抗うつ剤の方を第一選択薬にする必要があると考える。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Benedetti, F.: Placebo Effects Understanding the Mechanisms in Mental Health and Disease. Oxford University Press, Oxford, 2009
- 2) Charcot, J. M.: La foi qui guérit. Revue Hebdomadaire, 7 ; 112-132, 1892
- 3) de la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., et al.: Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. Science, 293 ; 1164-1166, 2001
- 4) Diederich, N. J., Goetz, C. G.: The placebo treatments in neurosciences : New insights from clinical and neuroimaging studies. Neurology, 76 ; 77-84, 2008
- 5) Goetz, C. G., Wu, J., McDermott, M. P., et al.: Placebo response in Parkinson's disease : comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. Mov Disord, 23 ; 690-699, 2008
- 6) Guess, H. A., Kleinman, A., Kusek, J. W., et al., eds : The Science of the Placebo : Toward an Interdisciplinary Research Agenda. BMJ Books, London, 2002
- 7) Hróbjartsson, A., Gøtzsche, P. C.: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. N Engl J Med, 344 ; 1594-1602, 2001
- 8) 加藤 敏：うつ病の寛解—精神病理学の見地から—。精神科治療学, 23 ; 331-340, 2008
- 9) 加藤 敏, 八木剛平：レジリアンス 現代精神医学の新しいパラダイム。金原出版, 東京, 2009
- 10) 加藤 敏：職場結合性うつ病。金原出版, 東京, p.75-78, 2013
- 11) Kauffmann, C. D., Cheema, M. A., Miller, B. E., et al.: Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression : a double-blind, placebo-controlled study. Depress Anxiety, 19 ; 59-62, 2004
- 12) マルコ：マルコによる福音書5節（新共同訳）聖書。日本聖書教会, p.82, 1987
- 13) Mayberg, H., Silva, J. A., Brannan, S. K., et al.: The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry, 159 ; 728-737, 2002
- 14) Miller, F. G., Kaptchuk, T. J.: The power of context : reconceptualizing the placebo effect. J R Soc Med, 101 (5) ; 222-225, 2008
- 15) Parker, G., Fink, M., Shorter, E., et al.: Issues for DSM-5 : Whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. Am J Psychiatry, 167 ; 745-747, 2010
- 16) Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., et al.: Placebo and opioid analgesia : Imaging a shared neuronal network. Science, 295 ; 1737-1740, 2002
- 17) Stassen, H. H., Angst, J., Hell, D., et al.: Is there a common resilience mechanism underlying drug response? Evidence from 2848 patients. J Clin Psychiatry, 68 ; 1195-1107, 2007
- 18) Stassen, H. H., Delini-Stula, A., Angst, J.: Time course of improvement under antidepressant treatment : A survival-analytical approach. Eur Neuropsychopharmacol, 3 ; 127-135, 1993
- 19) Tellenbach, H.: Melancolie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1961 (木村 敏訳：メランコリー。みすず書房, 東京, 1987)
- 20) Walsh, B. T., Seidman, S. N., Sysko, R., et al.: Placebo response in studies of major depression : variable, substantial, and growing. JAMA, 287 ; 1840-1846, 2002

Review of Placebo Effect and Re-evaluation of Psychotherapy Focusing on Depressive Disorders

Satoshi KATO

Department of Psychiatry, Jichi Medical University

It is well known that based on the findings of double-blind studies of antidepressants, placebos have an unexpected positive effect on depression. Neuroimaging studies comparing the effect of antidepressants and placebos by means of PET revealed that both placebo and fluoxetine treatment induced regional metabolic increases in such areas as the prefrontal and posterior cingulate, and metabolic decreases in such areas as the subgenual and thalamus. It is indicated that placebos have a similar pharmacological effect as antidepressants (Mayberg et al., 2002). This biological finding strongly suggests that when a patient takes an antidepressant administered by a doctor, and the treatment is effective, a placebo effect is always implicitly appended to any pharmacological effect of the medicine. In other words, the overall curative effect by administration of antidepressants can be schematically expressed as follows : Overall curative effect by antidepressant = Effect specific to pharmacotherapy + Placebo effect. In this case, the placebo effect is based on the patient's expectation and hope of recovery that is working consciously, preconsciously, and unconsciously ; it is an essential condition that the patient has confidence and an expectation that the medicine will work. Such linguistic elements and subjective factors help to correct the metabolism of the cranial nerve system that was changed by depression, and thus encourages a cycle of resilience to restore the system to its former healthy state. This mechanism can be considered to operate as a top-down system. As easily inferred from the fact that the placebo effect is made up of a linguistic element and an emotional element found in the doctor-patient relationship, the formation of the doctor-patient relationship itself can be considered to be by tacit consent effective as a kind of psychotherapy. A brief look at the recent biological studies on the placebo effect lends support to the possibility that even one word spoken by a physician to a patient may bring about an effect that corrects any neurotic malfunction inside the brain. This paper indicates that non-pharmacotherapy such as psychotherapy or psychological and social support may have a similar effect to the administration of actual medicines that directly work on neurotransmitters in the brain.

< Author's abstract >

< **Key words** : placebo, antidepressants, psychotherapy, resilience, doctor-patient relationship >
