

속임약 진통의 기전과 임상 적용

정진우 · 정하늘 · 신하영

연세대학교 의과대학 신경과학교실

The Mechanism and Clinical Application of Placebo Analgesia

Jin Woo Jung, MD, Ha-Neul Jeong, MD, Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

A placebo is a medically ineffective treatment which is often used to conceive the recipients as if it were a therapy for a disease or other medical condition. People given a placebo often perceived the actual improvement in their condition. This phenomenon is called the placebo effect. Recently, studies of placebo analgesia have drawn much attention, and several psychological and neurobiological mechanisms have been discovered. Understanding the mechanisms of placebo analgesia would improve the methodology of clinical practice as well as clinical trials.

(J Pain Auton Disord 2016;5:42-47)

KEYWORDS

Placebos, Placebo effect, Analgesia

서론

속임약(placebo)은 의학적으로 치료 효과는 없으나, 병이나 상태를 호전시킬 것으로 기대하며 투약하는 처치이다. 속임약은 임상시험에서만뿐만 아니라 진료 현장에서도 많이 쓰이고 있다. 속임약을 투약 받은 사람들에서 속임약의 의도와 같은 효력이 실제로 나타나기도 하는데, 이를 속임약 효과(placebo effect)라고 한다. 또한, 통증과 관련된 속임약 효과를 속임약 진통(placebo analgesia)이라 한다. 속임약이라고 하면 의료인을 포함하여 많은 사람들이 임상시험을 떠올리게 될 것이다. 임상시험적인 측면에서는 관심 있는 치료법의 효과를 정확하게 측정하기 위하여, 속임약 효과는 제거되어야 하는 요인으로 간주된다. 하지만 속임약을

적용 받은 사람들의 일부에서 기존 상태가 호전된다는 사실은 속임약을 임상에도 적용할 수 있음을 시사한다. 통증 환자 진료에도 속임약을 이용할 수 있으며, 속임약은 환자들의 통증을 조절하는 효과적인 치료법 중 하나가 될 수 있다. 최근 들어 속임약 효과가 말초신경의 생리학적 기전뿐만 아니라 중추신경계의 특정부위에도 영향을 미치는 복잡한 심리-신경-생물학적 기전과 연관되어 있음이 밝혀졌으며, 통증의 인지 및 임상 증상의 변화 등 진통제에 대한 반응을 상당히 조절할 수 있다는 과학적 근거가 다수 보고되고 있다.

본 종설에서는 속임약 진통의 심리학적, 신경생물학적, 분자생물학적 기전에 대하여 살펴보고 통증 환자의 진료에서 속임약 효과의 임상적 적용을 살펴보고자 한다.

Received: December 9, 2016 / Revised: December 16, 2016 / Accepted: December 17, 2016

Address for correspondence: Ha Young Shin, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1600, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: hayshin@yuhs.ac

본 론

1. 속임약 진통의 심리학적 측면

사람은 언어를 통한 기대, 암시와 조건형성, 혹은 사회적 학습을 통하여 이득을 얻는 법을 학습한다. 심리학적 측면에서, 일련의 최근 연구들은 속임약 효과의 본질을 위와 같은 학습 현상의 하나로 보고 있다.^{1,2} 속임약을 주면서 상담을 통해 이전에 통증이 감소되었던 경험을 떠올리게 하면, 통증이 줄어들 것이라는 기대와 함께 결국 진통 효과를 유도할 수 있다. 이렇게 언어를 통해 유발된 기대는 속임약과 연관되어 진통효과를 강화해서 더 나은 진통 효과를 보이고, 미래에 통증 완화에 대한 기대를 향상시킨다.^{2,4} 이런 방법은 언어만을 통한 효과보다 훨씬 더 강하고 안정적인 속임약 진통 효과를 유도할 수 있다.^{3,5} 최근 연구에서는 환자가 인지하지 못하는 맥락상의 암시로도 같은 효과가 유발되었는데 이것은 속임약의 진통 유도반응이 지각의 영역 밖에서도 일어날 수 있다는 것을 의미한다.⁶ 또한, 반복적인 약물치료를 통해 진통의 조건화(conditioning)가 이루어지면, 약물 대신 속임약을 투약하였을 때도 약물과 유사한 효과를 유발할 수 있고, 이러한 효과를 약물 조건화(pharmacological conditioning)라고 한다. 예를 들어, 일정 기간 morphine과 ketorolac을 투약하다가 속임약으로 대체하면, 속임약이 선행 약제들과 유사한 약리학적인 반응을 보이는데 이는 학습과정을 통하여 속임약 또한 특정한 생리학적 효과를 유발함을 보여준다.⁷

속임약의 진통효과는 직접적인 경험이나 진통의 조건화 없이도 나타나는데, 사회학습(social learning)을 통하여 진통에 대한 기대를 강화시킬 수 있기 때문이다. 타인의 통증이 치료로 감소하는 것을 본 환자는 상당한 속임약 진통 효과를 경험할 수 있다.¹ 이 경우, 개인의 공감성향(empathy traits)이 클수록 속임약의 진통효과가 크게 나타나는 경향이 있었다.

2. 속임약 진통의 신경화학(neurochemistry)

속임약 진통의 심리학적 기전에는 특정 중추 및 말초 신경계의 생리반응이 관여하고 있다. 1960년대의 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET)를 이용한 분자영상 연구 및 약리학적인 기전연구를 통하여 opioid, cholecystokinin, cannabinoid, dopamine과 같은 내인성 신경조절물질(neuromodulator)이 속임약 진통효과에 관여하는 것이 밝혀

졌다. Naloxone에 의하여 속임약 진통이 억제될 수 있는데, 이것은 opioid의 내인성 분비가 속임약 진통과 관련되어 있음을 시사한다.⁸ 실제로 opioid의 길항제인 naloxone을 이용한 행동연구와 기능적 자기공명영상 연구, 그리고 opioid 관련 수용체의 리간드(ligand)를 이용한 PET 연구들은 속임약 진통에 opioid의 연관성을 입증하였다.^{2,7,9,10} Opioid관련 신경전달의 변화는 도파민 시스템(dopaminergic system)과 관련된다. 즉, 내인성 opioid와 dopamine 모두 속임약 진통반응에 기여한다.¹¹ 최근에는 속임약 진통과 cannabinoid와의 연관성 또한 보고되었다.¹² 이는 비스테로이드성 소염진통제인 ketorolac의 약물학적 조건화 이후에 나타나는 속임약 진통의 기본이 되는 것으로 추정된다. 여기서 속임약의 진통효과가 CBI 수용체의 길항제인 rimonabant에 의하여 억제되었으며, 이는 약물학적 조건화로 유발된 비스테로이드성 소염진통제의 효과가 부분적으로 내인성 cannabinoid와 연관되어 있음을 보여준다.¹² 중요하게도, proglumide의 길항작용으로 인해 Cholecystokinin을 분비하여 속임약 진통효과를 부정적으로 조절할 수 있다.¹³ 이러한 관찰들은 뇌에서 분비되는 신경조절물질들에 의한 신경생물학적 효과들이 속임약 진통에 관여하는 것을 보여준다.

3. 속임약 진통의 신경생리

기능적 신경영상 연구는 속임약 진통이 하행성 통증조절 시스템에 의한 내인성 진통작용 활성화와 연관됨이 밝혀졌다. 속임약 진통은 등가쪽전두엽피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)과 앞띠다발피질(anterior cingulate cortex, ACC), 그리고 시상하부(hypothalamus), 편도핵(amygdala), 수도관주위회색질(periaqueductal gray, PAG)과 같은 특정 피질 하구조들의 활성화도 변화, 그리고 이 구조들 사이의 기능적 연결과 연관된다.^{2,14-16} 이 네트워크 안에서 DLPFC가 속임약 진통 반응의 시작에 결정적인 역할을 한다. 그에 반하여 입쪽(rostral) ACC (rACC)-PAG 연결은 통증관련 반응들을 감소시키고 통증보고(pain report)와 관련된 행동변화와 연관된다.^{2,14-16} 또한 신경영상연구들은 속임약 진통효과는 고전적인 통증-처리 영역인 시상(thalamus), 섬이랑(insula), 그리고 체성감각피질등의 활성화도 감소와 비례한다는 것을 보여주었다.^{2,14,16-20} 최수의 기능적 자기공명영상 연구는 통증 자극 이후 동측 뒤뿔(dorsal horn)에서 통증관련 활성화도가 속임약에 의해서 감소함을 보여주었다.²¹ 이들 연구들을 통하여 속임약 진통을 통한 통증 감소 경험은 유해한 통각활성의 능동적 억제에 기인한다는 것을 알 수 있다.

4. 약물 역학과 속임약

속임약 효과는 모든 치료에 내재되어 있다. 속임약 효과는 morphine이나 remifentanil과 같은 강한 진통제의 진통효과에도 상당한 영향을 준다.^{22,23} 이것은 진통제의 투여하는 방법을 통해서 확인할 수 있다.²⁴ 환자들을 두 군으로 나누어서 같은 시점에 같은 농도의 진통제를 한 쪽은 환자들이 진통제 투약 여부를 알 수 있게 의료인들이 진통제를 주었고, 다른 쪽은 환자들이 투약시기를 알 수 있게 주사기계로 투약하였다. 의료인에 의하여 약물이 투약된 군이 진통효과가 더 컸는데, 이것은 약물 자체의 약물역학적 효과뿐만 아니라 심리사회학적 진통효과가 관여함을 보여주는 것이다. 수술환자들에서 시행한 연구에서도 심리사회적 진통효과는 확인되어서 주사기계를 이용할 때보다 의료진에게 진통제를 투여 받을 때 적은 용량으로 같은 진통효과가 있었다.²³ 이 연구들을 통하여 알 수 있듯이 환자들이 자신이 치료받고 있음을 인지하는 것 자체가 실험적인 상황이든 임상에서든 전체적인 진통효과를 증가시켰다. 이러한 결과들이 뇌영상 연구를 통해서도 규명되었는데, remifentanil 투약을 알고 있는 상태와 모르는 상태에서 투약 받은 경우를 비교할 때 알고 있는 상태에서 통증강도 자각과 관련된 뇌영역의 활성도가 진통효과를 증가시키는 방향으로 변화였다.²² 하지만, 속임약 반응과 약물학적 진통효과가 어떤 기전으로 상호작용을 하는지는 아직 잘 알려져 있지 않다.

5. 속임약 진통의 개인별 차이와 예측 가능성

속임약 반응은 개인별로 매우 차이가 크다. 효과가 전혀 없을 수도 있고 통증이 완전히 사라지기도 한다. 속임약 반응을 조정하는 심리사회적 그리고 생물학적 지표로 특성불안(trait anxiety), 상태불안(state anxiety), 낙관적인 성향(dispositional optimism), 최면 피암시성(hypnotic suggestibility), 대처능력(coping ability), 통제소재(locus of control) 등이 제시되고 있지만, 많은 연구들이 적은 대상자수로 수행되었고 일부 연구들 사이에서는 결과들이 상충되기도 한다.

내인성 opioid 연쇄반응을 촉발하는 능력이 심리성향과 밀접하게 연결되어 있음이 최근에 밝혀졌다. 낙관적 관점으로 스트레스와 역경을 대처해나갈 수 있는 특성인 친화성(agreeableness)이나 탄력성(resilience)과 같은 성향이 강할수록 속임약을 적용한 상황에서 내인성 opioid가 더 많이

분비되었다.²⁵ 유전적인 요인도 속임약 진통 반응에 영향을 미칠 수 있다. 과민대장증후군 환자들을 대상으로 한 연구는 COMT 유전자의 Val158Met 변이와 속임약 반응 사이의 연관성을 보고하였다.²⁶ 메티오닌(methionine) 동형접합체(homozygote)를 갖는 환자들이 가장 강한 속임약 진통효과가 있었고, 발린(valine) 동형접합체를 갖는 환자들은 진통 효과가 적었다.²⁶ 개인의 뇌의 구조 및 기능적 요인 또한 속임약 진통반응과 연관성이 있다. DLPFC와 rACC 그리고 이 구조들에서 PAG로 향하는 경로의 뇌백질 통합상태가 건강한 개인의 속임약 진통반응 정도와 양의 상관관계를 보였다.²⁷ 휴지상태 기능자기공명영상 연구를 통하여 전전두엽과 섬이랑/두정엽(insular/parietal lobe) 사이의 기능적 연결 정도를 확인하여 만성요통환자들에서 속임약 진통효과를 예측할 수도 있었다.²⁸ 이 연구결과들은 뇌의 구조 및 기능적 연결 상태가 속임약 진통반응을 형성하는 능력에 영향을 미치는 중요한 요인임을 보여준다.

6. 속임약 진통의 임상 적용

속임약 진통은 통증 완화에 대한 인지가 통증치료 자체의 효과를 넘어설 때 발생한다. 속임약 진통은 약리학 및 심리학적 요소를 지니고 있다. 신경생물학적 연구들은 분자수준의 약물작용 기전과 속임약 반응의 기전이 상당한 유사함을 규명하였다. 이것은 속임약이 특정 약물을 부분적으로 대체하여 약물의 진통효과는 높이고, 부작용은 줄일 수 있음을 시사한다.²⁹ 속임약 진통과 연관된 중요한 심리기전에는 기대, 고전적 조건화(classical conditioning), 그리고 사회학습(social learning)이 있다.^{23,30-33} 기대와 학습은 감정(emotion), 동기부여(motivation), 인지(cognition) 등과 밀접하게 상호작용한다.³¹⁻³⁸ 기대와 학습을 강화함으로써 속임약 진통반응을 조절할 수 있다면 통증환자들에게 속임약의 이득을 제공하여 치료를 최적화하는데 이용할 수 있을 것이다.^{31,35,39}

의료진과 환자의 상호관계, 즉 의사소통 중 발생하는 통증완화에 대한 기대나 예상을 통하여 속임약 효과가 나타날 수 있다.⁴⁰ 긍정적 기대의 정도와 이에 대한 확신은 통증완화에 대한 믿음을 증가시켜 속임약 효과에 영향을 미치고, 이러한 긍정적 효과는 다시 불안과 스트레스를 줄이게 된다.⁴¹ 환자들에게 속임약의 기전에 대한 정보를 제공하고 이 효과를 설명하면 통증치료와 관련된 속임약 효과가 증가할 수 있다. 이러한 교육 및 정보제공은 환자에게 고전적인 조건화와 기대뿐만 아니라 신경생물학적인 기초

를 토대로 이루어져야 한다.⁴² 속임약 진통효과는 환자의 지식 및 자기관리 방법을 향상시키는 데 유용하게 적용될 수 있다. 환자가 속임약 효과의 기본적인 원칙을 이해한다면, 약물의 복용을 최적화하는 상황을 만들기 위하여 노력할 수 있다. 예를 들어 약물을 부주의하게 복용하는 것보다 약물의 맛, 냄새, 모양 등에 주의를 기울이며 복용할 때 속임약 효과가 더 클 수 있다. 환자가 약물에 대한 스스로의 기대를 평가해볼 수도 있고 약물에 대한 자신의 태도를 향상시키기 위한 요인들을 찾아볼 수도 있다. 의료인들은 환자와 치료관계를 잘 형성함으로써 치료효과를 높일 수 있다. 의료인과 환자의 관계가 사무적인 관계일 때보다 긍정적 치료관계를 형성할 때 통증이 더욱 효과적으로 조절될 수 있다.⁴³ 이는 속임약 효과에 있어서 치료적 상호작용이 중요함을 보여준다.

진통제의 효과에 대한 부정적인 기대는 진통제의 효능을 감소시키고 부작용을 증가시키고 노시보 효과(nocebo effect)를 유발할 수 있다. 약물 부작용에 초점을 맞춰 설명을 한 이후 진통제를 투여하는 행위는 노시보 효과를 일으키기도 한다. 긍정적 효과와 부정적 효과에 대하여 균형 잡힌 정보를 제공하고 부정적인 효과가 있더라도 잠재적인 이득을 강조하여 설명할 경우 환자의 긍정적 기대를 증진시킬 수 있다. 이와 함께 치료에 대한 환자의 태도를 파악하는 것 또한 중요하다. 부정적인 태도를 보이는 환자에게 약물의 부작용에 대한 설명을 생략하는 것은 바람직하지 않다. 이러한 환자의 경우 약물의 부작용을 미리 설명한다면, 만일 부작용이 나타나더라도 약물이나 의료진에 대한 신뢰가 증가하여 긍정적인 효과가 유발되기도 하기 때문이다.

치료의 비용이나 침습성(invasiveness) 역시 진통효과에 영향을 미친다. 비용이 많이 들거나 더욱 침습적인 치료에 대하여 기대가 더 높기 때문이다.⁴⁴⁻⁴⁶ 이는 모양, 촉감, 맛, 냄새 등의 지각할 수 있는 성질을 이용하여 치료법의 특수한 이점과 효과를 강조하여 특정 치료의 가치를 올릴 수 있음을 시사한다. 의료진의 특정 치료의 효과에 대한 믿음 또한 중요하다. 특정 약물의 효과가 낮다고 말하는 의료진이 그 약물로 치료를 하는 경우에 약물의 진통효과가 좋다고 믿는 의료진이 치료를 하는 경우보다 속임약 효과가 낮았다는 보고가 있다.⁴⁷

학습의 관점에서 약물의 모양, 색, 맛, 냄새와 같은, 본래는 중립적인 자극들이 약물의 약리적 효과와 연관되면 이들 자극 자체가 진통효과를 유발시킬 수 있다. 이전에 성공적으로 통증을 완화시킬 수 있었던 치료를 경험하였다

면 특정 통증치료는 과거의 경험과 연관된 부가적인 긍정적 효과를 지닐 수도 있다. 이런 효과는 환자 자신이 직접 경험하지 않았더라도 사회학습을 통하여 간접적으로 경험하여도 유발될 수 있다.¹

모양, 색, 냄새, 맛, 촉감, 약물정보 등을 통하여 약물이 투약되고 있음을 더 잘 알리면 속임약 효과가 더 잘 유발된다.^{23,48} 외래에서 혹은 입원 환자를 진료하는 상황에서, 의료진이 의도한 것은 아니나, 환자에게 투약 사실이 드러나지 않는 경우가 종종 있다. 대부분의 환자들은 본인의 약들 중 어떤 약제가 통증조절을 위한 것인지 잘 알지 못 한다. 이는 진통제의 효과를 현저히 떨어뜨릴 수 있다. 환자에게 어떤 약물이 진통제인지 확실히 알려주고 주의를 기울이도록 하는 것이 중요하다. 그리고 주사를 놓거나 약물을 주입할 때도 통증조절을 위한 약물이 투약되고 있다는 사실을 알려주는 것이 효과적인 통증조절에 도움을 준다.

통증이 줄어들거나 심해졌던 이전 경험들이 쌓여서 치료의 성공과 실패에 대한 기억이 형성된다. 모든 새로운 경험은 이런 학습의 과정에 기초하여 발생하고 영향을 받는다.⁴⁹ 약물로 이득을 보았던 경험은 약물의 효과가 없었던 경험에 비하여 높은 속임약 효과를 보였고, 이 효과는 수일간 지속되었다.^{30,50}

속임약 진통은 보상과도 연관되어 있다. 이전 연구들에서 도파민작용-중변연계-보상경로(dopaminergic mesolimbic reward pathway)의 활성도가 개인별로 차이가 있고 이 차이로 보상에 대한 반응뿐만 아니라 속임약 효과의 가변성을 상당 부분 예측할 수 있었다. 이와 같이 보상과 속임약 진통에 관련된 반응에는 공통된 경로가 관여한다. 보상작용을 이용한 동기부여와 같은 방법을 이용하여 보상 시스템을 최대한 활성화시켜서 속임약 진통의 효과를 향상시킬 수 있다.

대화 지시(verbal instruction)는 환자들에게 이전에 학습된 경험들을 상기시키거나 재활성화시킬 수 있다.⁴⁰ 이전 경험의 재활성화는 긍정적 그리고 부정적 결과 둘 다 초래할 수 있다. 긍정적인 재활성화는 새로운 진통제를 긍정적인 방향으로 유도하는 통로가 될 수 있다. 이전에 사용하였던 진통제에 대한 경험을 물어보는 행위로 긍정적인 결과를 이끌어낼 수 있다. 하지만 이러한 질문은 이전의 진통제가 효과가 없었다거나 부작용으로 어려움을 겪었던 경우에는 오히려 부정적인 결과를 이끌어 낼 수도 있다. 만약 이런 경우라면 환자와의 대화를 통하여 이전의 약물과 새로운 약물이 다른 약임을 구별해 주는 것이 필요하다. 예를 들어 이전 약제를 사용하여 좋지 않은 경험을 한

Table 1. 속임약 진통의 임상 적용 방법

| 기대를 증진하는 법 |
|---|
| 약물의 긍정적 효과를 강조하고 부작용에 대한 과도한 강조는 피한다. |
| 약물의 효과와 작용기전을 설명한다. |
| 약물에 대한 설명서만 제공하기보다는 의료진이 환자의 반응을 살피며 직접 설명한다. |
| 약물작용의 과정을 설명하고, 비현실적인 약속은 피한다. |
| 학습을 증진하는 법 |
| 다양한 감각적인 측면을 포함하여 열린 방식으로 진통제를 적용한다. |
| 진통제를 긍정적인 외적 상황에서 긍정적인 내적 상태와 연관시킨다. |
| 진통제의 복용을 다른 통증조절 치료방법과 함께 시행한다. |
| 시간에 따른 약물 투약보다는 통증 정도에 따라 간헐적으로 진통제를 투약한다. |
| 통증치료와 연관된 환자의 경험과 태도를 살피서 긍정적 경험은 강화하고 부정적 경험은 약화시킨다. |

환자에게 대화를 통하여 새로운 약물은 이전 것과 다른 기전을 통하여 효과를 나타내기 때문에 진통 효과에 더 유의할 수 있음을 강조할 수 있다.

이전 통증치료의 긍정적인 효과는 이어지는 새로운 치료에 대한 긍정적인 기대를 유도하고 새로운 치료의 속임약 효과를 최대로 이끌어낼 수 있다.^{51,52} 효과적인 통증치료는 환자가 지니고 있는 기대를 확인하고 유지하도록 할 수 있다.⁵ 이전에 통증완화가 된 경험은 속임약 효과의 크기에 영향을 미친다. 즉, 매우 효과적인 진통제의 경우 부가적인 속임약 효과를 크게 할 수 있다. 진통효과는 있었지만 부작용이 심하여 중단하였던 약물에 이 효과를 적용해볼 수 있다. 이러한 약을 속임약과 함께 번갈아 투약하여 속임약 효과로 통증완화를 유지하면서 약물의 용량을 줄여 부작용은 줄일 수 있다.^{53,54} 이러한 효과는 건선 환자들에서 입증되었다.⁵³

표에 속임약 진통을 임상에 적용할 수 있는 방법 몇 가지를 정리하였다(Table 1).

결론

속임약 진통에는 심리학적 기전, 신경생물학적 기전, 아편유사제나 도파민 같은 신경조절물질 등이 작용한다. 속임약 진통과 관련된 원칙과 기전을 이해하여 이를 임상에서 적용한다면 통증으로 고통 받는 환자들의 효과적인 통증완화에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009;144:28-34.
- Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009;63:533-543.
- Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain* 2006;124:126-133.
- Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. Conditioned placebo responses. *J Pers Soc Psychol* 1985;48:47-53.
- Klinger R, Soost S, Flor H, Worm M. Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. *Pain* 2007;128:31-39.
- Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:15959-15964.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999;19:484-494.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-657.
- Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11056-11061.
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-7762.
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:220-231.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med* 2011;17:1228-1230.
- Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* 2006;26:12014-12022.
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006;120:8-15.
- Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain* 2010;151:816-824.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004;303:1162-1167.
- Lyby PS, Aslaksen PM, Flaten MA. Variability in placebo analgesia and the role of fear of pain--an ERP study. *Pain* 2011;152:2405-2412.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-1740.
- Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* 2007;127:63-72.

20. Wager TD, FH. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 6th ed. London: Saunders, 2013;362-374.
21. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009;326:404.
22. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011;3:70ra14.
23. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-684.
24. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001;90:205-215.
25. Peciña M, AH, Love TM, Lu T, Fredrickson BL, Stohler CS, Zubieta JK. Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:639-646.
26. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I, Ziogas DC, Douaiher J, Jensen KB, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2012;7:e48135.
27. Stein N, Sprenger C, Scholz J, Wiech K, Bingel U. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with inter-individual differences in placebo analgesia. *Pain* 2012;153:2210-2217.
28. Hashmi JA, Baria AT, Baliki MN, Huang L, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain* 2012;153:2393-2402.
29. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain* 2013;154:511-514.
30. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-552.
31. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-590.
32. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999;83:147-156.
33. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* 2003;105:17-25.
34. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:435-439.
35. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005;114:3-6.
36. Geers AL, Helfer SG, Weiland PE, Kosbab K. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *J Behav Med* 2006;29:171-178.
37. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron* 2007;55:325-336.
38. Vase L, Petersen GL, Riley JL, 3rd, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain* 2009;145:36-44.
39. Klinger R. [The potential of the analgetic placebo effect - s3-guide-line recommendation on the clinical use for acute and perioperative pain management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:22-29.
40. Kirsch I, Lynn SJ, Vigorito M, Miller RR. The role of cognition in classical and operant conditioning. *J Clin Psychol* 2004;60:369-392.
41. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994;271:1609-1614.
42. Moseley GL, Nicholas MK, Hodges PW. A randomized controlled trial of intensive neurophysiology education in chronic low back pain. *Clin J Pain* 2004;20:324-330.
43. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
44. Johnson AG. Surgery as a placebo. *Lancet* 1994;344:1140-1142.
45. Lang EV, Hatsiopolou O, Koch T, Berbaum K, Lutgendorf S, Kettenmann E, et al. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain* 2005;114:303-309.
46. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016-1017.
47. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1985;1:43.
48. Benedetti F. Placebo analgesia. *Neurol Sci* 2006;27 Suppl 2:S100-102.
49. Kessner S, Wiech K, Forkmann K, Ploner M, Bingel U. The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA Intern Med* 2013;173:1468-1469.
50. Laska E, Sunshine A. Anticipation of analgesia. A placebo effect. *Headache* 1973;13:1-11.
51. Colloca L, Sigaud M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain* 2008;136:211-218.
52. Colloca L, Tinazzi M, Recchia S, Le Pera D, Fiaschi A, Benedetti F, et al. Learning potentiates neurophysiological and behavioral placebo analgesic responses. *Pain* 2008;139:306-314.
53. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosom Med* 2010;72:192-197.
54. Doering BK, Rief W. Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:165-172.