

## 不安障害の薬物療法

井上 猛

1980年代までは、ベンゾジアゼピン系薬剤が不安障害の薬物療法の中心であり、抗不安薬の代名詞であった。しかし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬には効果面での限界（特定の不安障害には有効とはいえない）と副作用（依存性、眠気、記憶障害）の問題があった。1980年代より、依存性を有さない選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）がほとんどの不安障害亜型に有効であることが明らかになり、いまやSSRIは抗うつ薬であるとともに抗不安薬であることが明らかになった。最近の不安障害ガイドラインであるWFSBPガイドラインでも、すべての不安障害亜型でSSRIは第一選択となっているが、SSRIだけですべての不安障害患者の症状が改善するわけではない。ベンゾジアゼピン系抗不安薬、三環系抗うつ薬なども不安障害の治療に用いられるし、さらに他の保険適応外の薬物療法、精神療法の併用も行われる。疾患教育、一般的な支持的精神療法、その他の精神療法に薬物療法は通常併用されて行われている。したがって、薬物療法は不安障害の治療における総合治療の一部であると位置づけられる。SSRIやベンゾジアゼピン系抗不安薬に対して治療抵抗性の不安障害の病態と治療についてはまだ十分に検討されているとはいえない。今後、治療抵抗性不安障害の病態解明、治療開発が重要である。その他の感情とは対照的に、不安・恐怖の神経回路は詳細に明らかになってきた。筆者らは動物モデルを用いてSSRIの抗不安作用の機序についてこれまで検討してきた。動物実験の結果からは、SSRIは細胞外セロトニン濃度上昇を介して扁桃体グルタミン酸神経の活動を抑制することによって、抗不安作用をもたらすと考えられる。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用機序も扁桃体への抑制作用であることが報告されており、扁桃体への抑制作用はSSRIとベンゾジアゼピン系抗不安薬の共通の作用機序である可能性がある。

〈索引用語：不安障害，SSRI，薬物療法，セロトニン，扁桃体〉

### はじめに

1980年代までは、ベンゾジアゼピン系薬剤が不安障害の薬物療法の中心であり、抗不安薬の代名詞でもあった。しかし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の効果面での限界（特定の不安障害には有効とはいえない）と副作用（依存性、眠気、記憶障害）の問題もあり、ベンゾジアゼピン系抗不安薬以外の薬物の不安障害への有効性の研究が行われてきた。1960年代より三環系抗うつ薬が、1980年代よりセロトニン1A受容体アゴニスト、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が不安障害に有効であることが明らかになってきた。

とりわけSSRIはベンゾジアゼピン系抗不安薬の最大の短所であった依存性を有さず、しかもほとんどの不安障害亜型に有効であり、抗うつ薬であるとともに抗不安薬であることが明らかになった。SSRIを軸に薬物療法のガイドラインが作成されているが<sup>1)</sup>、SSRIが無効な場合のエビデンスと方針はまだ十分に確立されているとはいえない。

本稿では最近の不安障害薬物療法ガイドラインについて紹介し、SSRIの作用機序についての仮説も紹介したい。

## I. 不安障害の薬物療法の原則： 薬物選択・用量選択

### 1. 偽薬効果の意味すること

大うつ病性障害の場合と同じように不安障害においても偽薬の効果は大きい<sup>15)</sup>。偽薬効果は薬理作用以外の要因が不安障害の治療に貢献していることを示唆しており、精神科医の力量を反映しているのではないかと、筆者は前向きに偽薬効果を考えている。不安障害の症状・治療・経過について詳しく説明し疾患教育（心理教育）を行うこと、治りうることを伝えること、支持的療法、特に初診時には治験のときのように時間をかけて丁寧に診察すること、一般的ではあるが、過労・寝不足を避けること、バランスよく栄養を取ること、適度な運動をすること、などは治療的対応として重要であり、偽薬効果に寄与しているのではないかと思われる。大うつ病における偽薬効果は受診頻度が高いほど高くなるといわれているが<sup>13)</sup>、不安障害では受診頻度の役割は報告されていない。

受診頻度が偽薬効果に影響することは不安障害でもありそうなことである。

### 2. 有効性が報告されている不安障害の治療薬

無作為化対照試験によって様々な不安障害亜型に有効であることが明らかとなった治療薬の一覧を表1に示す<sup>7)</sup>。2000年までにベンゾジアゼピン系抗不安薬のほか、SSRI、5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト、セロトニン系に作用する三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬が不安障害に有効であることが無作為化対照試験により明らかになった。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用機序はGABA<sub>A</sub>受容体に対する陽性のアロステリック調整効果であるが、その他の薬剤はセロトニン系への刺激作用（神経伝達促進作用）であると考えられる。そのうち、SSRIはもっとも適応範囲が広く、ほとんどすべての不安障害亜型に有効である。ついで、2000年以降セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の有効性が確認され、表

表1 不安障害の臨床試験（無作為化対照試験）のまとめ<sup>7)</sup>

	パニック障害 (PD)	全般性不安障害 (GAD)	社会不安障害 (SAD)	強迫性障害 (OCD)	外傷後ストレス障害 (PTSD)
Benzodiazepine	+	+	+		
SSRI	+	+	+	+	+
SNRI	+	+	+		+
TCA	+	+		+	+
5-HT <sub>1A</sub> agonist	0	+			
5-HT <sub>2</sub> antagonist	0	+			
5-HTP	+				
MAOI	+		+		
β-blocker	+/0	+/0			
NA reuptake inhibitor	0				
Pregabalin		+			
Hydroxyzine		+			
Quetiapine		+			
Gabapentin			+		

SSRI；選択的セロトニン再取り込み阻害薬，SNRI；セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，TCA；三環系抗うつ薬，MAOI；モノアミン酸化酵素阻害薬，5-HT；セロトニン，5-HTP；5-ヒドロキシトリプトファン，NA；ノルアドレナリン  
+，抗不安作用あり；0，抗不安作用なし

表2 SSRI・SNRIの不安障害治療に対するエビデンス<sup>1)</sup>

	パニック障害	全般性不安障害	社会不安障害	強迫性障害	外傷後ストレス障害
Escitalopram	(+)	(+)	(+)	(+)	
Fluvoxamine	(+)		+	+	
Paroxetine	+	(+)	+	+	(+)
Sertraline	+	(+)	(+)	(+)	(+)
Fluoxetine	(+)			(+)	(+)
Venlafaxine	(+)	(+)	(+)		(+)
Duloxetine		(+)			

表4で定義された1次治療に選ばれている治療薬  
 +は日本で健康保険適応が認められているが、(+ )は認められていない。

1では強迫性障害以外の不安障害亜型で有効性が確認された。SNRIのうち、venlafaxineは4亜型で、duloxetineは全般性不安障害のみで有効性が報告された(表2)。セロトニン系以外に作用する薬物としては、抗ヒスタミン薬のhydroxyzine、末梢性神経障害性疼痛の治療薬であるpregabalin、非定型抗精神病薬のquetiapineが全般性不安障害に有効であることが明らかになった(表1)。また、抗てんかん薬であるgabapentinが社会不安障害に有効であることが明らかになった(表1)。

### 3. SSRI, SNRIの用量設定の合理的根拠

脳内セロトニン・トランスポーターを約80%占有するSSRIの平均用量がPET研究によって報告された<sup>3,4,10,16,17)</sup>(表3)。動物実験では、脳内セロトニン・トランスポーターを約80%占有するSSRIの用量は脳内細胞外セロトニン濃度をほぼ最大にまで増加させる<sup>9,11)</sup>。一般に神経伝達物質(例えばドパミン)の受容体は約70~80%遮断されると、その神経伝達機能の大部分は消失する。以上のことから、脳内セロトニン・トランスポーターを約80%占有するSSRIの用量は脳内セロトニン・トランスポーターをほぼ不活化する用量といってよい。脳内セロトニン・トランスポーターへの効果を考えると、表に示した用量が用量設定の合理的根拠となる。表3の数字は平均用量であり、脳内セロトニン・トランスポーターを

表3 SSRI, SNRIの合理的な用量設定：セロトニン・トランスポーターを80%占有する用量(PET研究より)

抗うつ薬	80%占有する用量
Escitalopram <sup>10)</sup>	10 mg
Sertraline <sup>10)</sup>	50 mg
Paroxetine <sup>10)</sup>	20 mg
Fluvoxamine <sup>16)</sup>	50 mg
Duloxetine <sup>17)</sup>	40 mg
Fluoxetine <sup>10)</sup>	20 mg
Venlafaxine XR <sup>10)</sup>	50 mg
Clomipramine <sup>16)</sup>	10 mg

最大用量(100~150 mg/日)のmilnacipranによるセロトニン・トランスポーター占有率は40~60%<sup>4)</sup>  
 Imipramine(125 mg/日)服用中の患者脳におけるセロトニン・トランスポーター占有率は61%<sup>3)</sup>

約80%占有するためのSSRIの用量には個体差があるので、個体によってはより低用量、あるいはより高用量が80%占有するのに必要である。

SNRIのduloxetineについても脳内セロトニン・トランスポーターを約80%占有する用量(40 mg/日)がPET研究で明らかになり<sup>17)</sup>(表3)、日本ではセロトニン・トランスポーターを80%以上占有する用量の40~60 mg/日がうつ病治療の用量設定の根拠となっている。もちろん

SNRI のノルアドレナリン・トランスポーターに対する作用も考慮しなくてはならないが、ノルアドレナリンに対する効果は不安障害に治療的に働かないため、不安障害治療では考慮する必要はあまりない。

#### 4. 第一選択薬の条件

第一選択薬の選択肢は健康保険適応・副作用の観点から自ずと限定される。次節で各不安障害亜型における治療ガイドラインを紹介するが、現在ほとんどの不安障害亜型では SSRI が第一選択であり、海外における無作為化対照試験によって様々な SSRI が様々な不安障害亜型に有効であることが明らかとなっている<sup>1)</sup> (表2)。しかし、わが国で健康保険適応が認められているのはその一部にすぎない (表2の+)。基本的に保険適応を第一に考えて第一選択薬を選ぶべきである。したがって、わが国ではパニック障害には paroxetine と sertraline, 社会不安障害には fluvoxamine と paroxetine, 強迫性障害には fluvoxamine と paroxetine が第一選択となる。残念ながら、全般性不安障害と外傷後ストレス障害に保険適応が認められている SSRI はない。これらの不安障害亜型に対しては、保険適応外の治療を選ぶざるをえないが、その際には表2に示すようなエビデンスが確立された SSRI あるいは SNRI を選択したほうがよい。

第二に重要な選択条件は副作用である。SSRI の副作用は概して少ないため高齢者でも比較的安全に使うことができるが、SSRI はまれに高齢者で抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) を惹起することがある。また、fluvoxamine の添付文書には「自動車の運転に従事させないこと」と書かれているが、paroxetine, sertraline, escitalopram の添付文書には「自動車を運転する際には十分注意させること」と書かれており、自動車を運転する患者の場合には留意する必要がある。三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、SNRI、ミルタザピンでは自動車運転は禁じられている。SNRI は前立腺肥大があるような高齢男性では排

尿困難を惹起することがある。三環系抗うつ薬は抗コリン作用のために物忘れ、認知機能障害を起こすため高齢者には使用を控えたほうがよいし、排尿困難 (抗コリン作用)、起立性低血圧 (抗 $\alpha 1$ 作用) も高齢者では問題になることが多い。ベンゾジアゼピンは眠気、依存性、記憶障害、アルコールとの相互作用などの問題を有する。以上のような薬剤の副作用を考慮すると自ずと個々の患者に使うべき薬は限定されてくる。

## II. 不安障害各亜型の薬物治療ガイドライン

### 1. 不安障害各亜型の WFSBP 治療ガイドライン

最近の不安障害の治療ガイドラインである世界生物学的精神医学会 (WFSBP) のガイドライン<sup>1)</sup>では無作為化対照試験によるエビデンスをもとに1~4次治療を推奨している (表4)。すべての不安障害亜型で SSRI は第一選択となっているが、SSRI だけですべての不安障害患者の症状が改善するわけではない。例えば、パニック障害の SSRI, SNRI に対する反応率は70~80%, 寛解率は45%と報告されている<sup>12)</sup>。ベンゾジアゼピン系抗不安薬、SNRI、三環系抗うつ薬も不安障害の治療に用いられるし、さらに他の保険適応外の薬物療法、精神療法の併用も行われる。うつ病と同様に、不安障害は薬物療法のみで改善するわけではない。疾患教育、一般的な支持的精神療法、その他の精神療法に通常は併用されて薬物療法は行われている。したがって、薬物療法は不安障害の治療における総合治療の一部であると位置づけられる。

### 2. 治療抵抗性不安障害の治療

SSRI やベンゾジアゼピン系抗不安薬に治療抵抗性の不安障害の病態と治療についてはまだ十分に検討されているとはいえない<sup>1)</sup>。今後、治療抵抗性不安障害の病態解明と治療開発が重要である。治療抵抗性と判断するまでの治療期間は不安障害亜型により異なる。パニック障害、全般性不安障害、社会不安障害では4~6週間、強迫性障害と

表4 不安障害各亜型の推奨治療（世界生物学的精神医学会ガイドライン）<sup>1)</sup>

パニック障害	1次治療：SSRI, venlafaxine 2次治療：三環系抗うつ薬（clomipramine, imipramine），依存がなければベンゾジアゼピン（alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam）単独（あるいは抗うつ薬との併用） 3次治療：MAO阻害薬 4次治療：mirtazapine, バルプロ酸, milnacipran, inositol, SSRI と TCA の併用, olanzapine ± SSRI, SSRI+pindolol, clomipramine+Li, バルプロ酸+clonazepam, ondansetron, bupropion, vigabatrin, tiagabine
全般性不安障害	1次治療：SSRI, SNRI (duloxetine, venlafaxine), pregabalin, (quetiapine) 2次治療：imipramine, 依存がなければベンゾジアゼピン（alprazolam, diazepam）単独（あるいは抗うつ薬との併用）, hydroxyzine 3次治療：opipramol, バルプロ酸, 治療抵抗性例では SSRI+olanzapine/risperidone 4次治療：buspirone（ただし結果は不一致）（筆者註：FDAの承認有）
社会不安障害	1次治療：SSRI, venlafaxine 2次治療：MAO阻害薬（phenelzine） 3次治療：依存がなければベンゾジアゼピン（clonazepam）単独（あるいは抗うつ薬との併用）, gabapentin 4次治療：olanzapine, topiramate, tranylcypromine, levetiracetam, SSRI+buspirone, tiagabine
強迫性障害	1次治療：SSRI 2次治療：clomipramine 3次治療：mirtazapine, clomipramine点滴, SSRI+抗精神病薬（haloperidol, quetiapine, olanzapine, risperidone） 4次治療：aripiprazole, riluzole, memantine, triptorelin, SSRI+topiramate, clomipramine+SSRI, clomipramine+Li, SSRI+buspirone, clomipramine+1-tryptophan, SSRI+pindolol+1-tryptophan
外傷後ストレス障害	1次治療：SSRI（fluoxetine, paroxetine, sertraline）, venlafaxine 3次治療：amitriptyline, imipramine, mirtazapine, risperidone, lamotrigine, olanzapine併用, 悪夢に prazosin 4次治療：citalopram, escitalopram, fluvoxamine, moclobemide, tianeptine, quetiapine, olanzapine, phenytoin, carbamazepine, gabapentine, topiramte, memantine, T3+SSRI, imipramine+clonidine, quetiapine+venlafaxine, gabapentin+SSRI

- 1次治療（推奨度1）：カテゴリーAのエビデンスレベル（2つ以上の偽薬対照 RCT と1つ以上の偽薬と確立された有効薬を対照とした3群 RCT で有効性が示されている）とすぐれた損益比を有する治療  
 2次治療（推奨度2）：カテゴリーAのエビデンスレベルと中等度の損益比を有する治療  
 3次治療（推奨度3）：カテゴリーBのエビデンスレベル（1つ以上の偽薬対照 RCT で有効性が示されている。あるいは、1つ以上の標準的治療を対照とした RCT で非劣性が示されて、かつ無効の報告がない）を有する治療  
 4次治療（推奨度4）：カテゴリーCのエビデンスレベル（非対照試験か症例報告、専門家の推奨）を有する治療

外傷後ストレス障害では8～12週間が「十分と考えられる治療期間」とされている<sup>1)</sup>。

パニック障害ではSSRIの増量やpindololの fluoxetine への併用は無効である<sup>2,14)</sup>。その他、治療抵抗性症例に関する薬物療法のエビデンスは意外なことに乏しい。薬物療法と心理療法は同等に有効であり、両者の併用はそれぞれの単独治療

よりも有効であると報告されている<sup>1)</sup>。

全般性不安障害では risperidone 0.5～1.0mg の前治療薬（SSRI など）への併用、olanzapine の fluoxetine への併用が有効である<sup>1)</sup>。

社会不安障害では、pindolol の fluoxetine への併用の二重盲検比較試験が行われたが、無効であった<sup>1)</sup>。



治療抵抗性強迫性障害の薬物治療の臨床試験は比較的多く行われている。Sertraline 200 mg/日よりも 250~400 mg/日の方が有効であり、paroxetine から venlafaxine への切替あるいはその反対、抗精神病薬 (haloperidol, risperidone, olanzapine, quetiapine) の SSRI への併用も有効である<sup>1)</sup>。Buspirone の SSRI への併用は無効であり、pindolol の併用も fluoxetine に対しては有効であるが、fluvoxamine に対しては無効である<sup>1)</sup>。

治療抵抗性外傷後ストレス障害に対して、olanzapine の SSRI への併用、risperidone の前治療薬への併用は有効であったが、risperidone の sertraline への併用は無効である<sup>1)</sup>。

### III. 維持療法の原則

不安障害の症状が改善した後、1年以上維持療法を行うことが推奨されている<sup>1,5)</sup>。再燃がないことを確認して慎重に漸減し、中止後も半年は定期的 (月に1回) に再燃がないかどうかを観察し、再燃がある場合には薬物療法を再開する。強迫性障害や外傷後ストレス障害の有効例では少なくと

も1~2年の治療継続が必要である。ベンゾジアゼピン中止後には離脱症状・不安症状が高率に出現する。パニック障害で4週間かけてベンゾジアゼピンを漸減中止したときには、1/3は中止不可能であり、のこり2/3では退薬症候が出現する<sup>5)</sup>。

### IV. 不安障害治療薬の作用機序

その他の感情とは対照的に、不安・恐怖の神経回路は詳細に明らかになってきた (図1)。筆者らは動物モデルである「恐怖条件付けストレス」を用いて SSRI の抗不安作用の機序についてこれまで検討してきた<sup>6)</sup>。動物実験の結果からは、SSRI は細胞外セロトニン濃度上昇を介して扁桃体グルタミン酸神経の活動を抑制し、抗不安作用をもたらすと考えられる<sup>6~8)</sup>。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の作用機序も扁桃体への抑制作用であることが報告されており、扁桃体への抑制作用は SSRI とベンゾジアゼピン系抗不安薬で共通の作用機序である可能性がある<sup>6)</sup>。

### おわりに

SSRI の臨床導入により不安障害の治療・病態

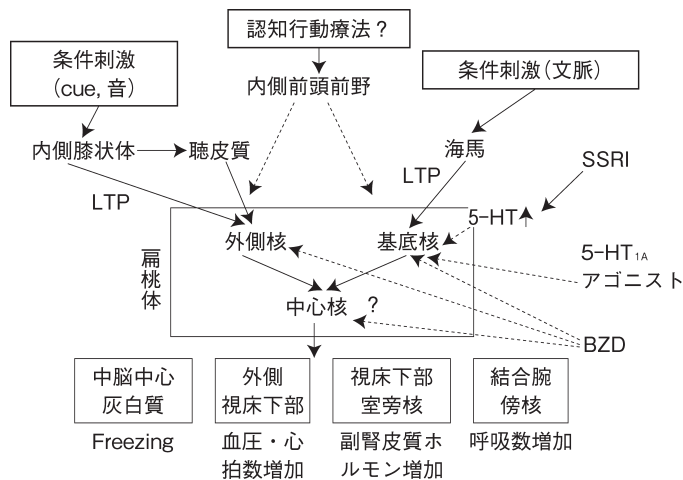


図1 恐怖条件付けの神経回路と抗不安薬の作用機序  
点線は抑制性の作用を示す。LTP; long-term potentiation, BZD; ベンゾジアゼピン, 5-HT; セロトニン, Freezing; すくみ行動。?はまだ確定していない所見を示す。

理解は大きく進歩した。恐怖条件付けモデル研究は、不安・恐怖の神経回路を明らかにし、不安障害の病態機序に重要な示唆を与え、不安障害の生物学的研究に刺激を与えている。一方、臨床的には、SSRIやベンゾジアゼピンでよくならない治療抵抗性不安障害の治療が今後の課題である。

## 文 献

- 1) Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*, 9; 248-312, 2008
- 2) Batelaan, N.M., Van Balkom, A.J.L.M., Stein, D.J.: Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: an update. *Int J Neuropsychopharm*, 15; 403-415, 2011
- 3) Ichimiya, T., Suhara, T., Sudo, Y., et al.: Positron emission tomography study of affective disorders and evaluation of treatments. *Recent advances in the research of affective disorders in Japan* (ed. by Okuma, T., Kanba, S., Inoue, Y.). Elsevier Science, Amsterdam, p. 63-73, 2002
- 4) 一宮哲哉, 大久保善明, 荒川亮介ほか: 抗うつ薬によるセロトニンおよびノルアドレナリントランスポーター占有率に関するPET研究. *精神薬療基金年報*, 38; 35-39, 2006
- 5) 井上 猛, 朝倉 聡, 佐々木幸哉ほか: 不安障害における薬物療法の継続・減量・中止基準. *臨床精神薬理*, 7; 763-767, 2004
- 6) Inoue, T., Kitaichi, Y., Koyama, T.: SSRIs and conditioned fear. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35; 1810-1819, 2011
- 7) 井上 猛, 小山 司: 不安障害 (特集 生物学的精神医学の進歩). *BRAIN and NERVE*, 64; 131-138, 2012
- 8) Izumi, T., Boku, S., Shinmin, W., et al.: Retrieval of conditioned fear activates the basolateral and intercalated nucleus of amygdala. *J Neurosci Res*, 89; 773-790, 2011
- 9) Kitaichi, Y., Inoue, T., Nakagawa, S., et al.: Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats. *Eur J Pharmacol*, 647; 90-96, 2010
- 10) Meyer, J.H., Wilson, A.A., Sagrati, S., et al.: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C] DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, 161; 826-835, 2004
- 11) Muraki, I., Inoue, T., Hashimoto, S., et al.: Effect of different challenge doses after repeated citalopram treatment on extracellular serotonin level in the medial prefrontal cortex: In vivo microdialysis study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 568-574, 2008
- 12) Pollack, M.H., Lepola, U., Koponen, H., et al.: A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*, 24; 1-14, 2007
- 13) Posternak, M. A., Zimmerman, M.: Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 190; 287-292, 2007
- 14) Simon, N.M., Otto, M.W., Worthington, J.J., et al.: Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 70; 1563-1570, 2009
- 15) Stein, D. J., Baldwin, D. S., Dolberg, et al.: Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry*, 67; 1741-1746, 2006
- 16) Suhara, T., Takano, A., Sudo, Y., et al.: High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 386-391, 2003
- 17) Takano, A., Suzuki, K., Kosaka, J., et al.: A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)*, 185; 395-399, 2006

## Pharmacotherapy of Anxiety Disorders

Takeshi INOUE

*Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

Until the 1980s, benzodiazepines were first-line drugs used to treat anxiety disorders. However, benzodiazepines present some limitations: they are ineffective for some subtypes of anxiety disorders. Moreover, they entail side effects such as dependency, somnolence, and memory disturbances. Since 1980s, several clinical trials have shown that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), which have no dependency, are effective for most subtypes of anxiety disorders. Consequently, SSRIs are now anti-anxiety drugs as well as antidepressants.

In a recent guideline for the pharmacological treatment of anxiety disorders developed by the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force, SSRIs are first-line drugs for the treatment of most subtypes of anxiety disorders. However, SSRIs do not improve symptoms in all patients with anxiety disorders. Therefore, benzodiazepines and tricyclic antidepressants are used even now for the treatment of anxiety disorder. Furthermore, off-label pharmacotherapies, supportive and other psychotherapies, and psycho-education are applied to the treatment of anxiety disorders. Pharmacotherapy is part of integrative therapy of anxiety disorders. The treatment and pathogenesis of treatment-resistant anxiety disorders have not been elucidated sufficiently. Future studies must be conducted to elucidate the pathogenesis and to develop a new treatment for treatment-resistant anxiety disorders.

In contrast to those for other emotions, the neurocircuits related to anxiety and fear have been clarified in detail. The author and others have investigated the mechanisms and target brain regions of the anti-anxiety action of SSRIs using an animal model of anxiety: conditioned fear stress. Results show that SSRIs inhibit glutamatergic neurons of the amygdala through increased extracellular serotonin levels. This inhibition engenders anti-anxiety action. Benzodiazepines also inhibit the amygdala, thereby reducing fear or anxiety. The inhibitory action on the amygdala might be a common mechanism of anti-anxiety action of SSRIs and benzodiazepines.

<Author's abstract>

<Key words: anxiety disorders, SSRI, pharmacotherapy, serotonin, amygdala>

---