

特集 神経症性障害と抑うつ——その相互作用と臨床的意義，治療について——

全般不安症/全般性不安障害と抑うつ
——その相互作用と臨床的意義，治療について——

大坪 天平

全般不安症/全般性不安障害 (GAD) はもともと残遺カテゴリーから出発し、「心配 (予期憂慮)」を中心症状とする独立カテゴリーとして再構築された。しかし「心配」は他の精神疾患や身体疾患でも多くみられるし、GAD と他の精神疾患の併存率は高く、GAD 診断の意義が大きく揺らいでいる。「GAD はうつ病の前駆症状あるいは残遺症状ではないか」、あるいは「ただの増悪因子や重症度指標ではないか」との意見もある。ここでは、GAD 診断の問題点、抑うつとの相互作用と臨床的意義についてふれ、GAD のような慢性不安障害がどの程度寛解するものなのか、その治療についてふれる。

<索引用語：全般不安症，抑うつ，心配，予期憂慮，残遺カテゴリー>

はじめに

全般不安症/全般性不安障害 (generalized anxiety disorder: GAD) は、慢性的にコントロールできない心配 (予期憂慮) によって、睡眠障害、筋緊張などの身体症状や集中困難をきたす障害で、深刻な社会的・職業的機能障害、他の精神疾患や身体疾患との comorbidity、自殺の危険性の増大につながると考えられている。しかし、臨床の現場での認知度はいまだに低く、実際に患者が臨床の場に訪れることはそう多くない。また、受診に至っても的確に診断されずに他の疾患として治療されている場合も多いと考えられる。GAD の診断基準そのものに、何らかの違和感あるいは疑問をもつという声もたびたび聞く。ここでは、GAD 診断の問題点にふれながら、抑うつとの相互作用と臨床的意義、およびその治療について述べる。

I. 全般性不安障害 (GAD) の概念の変遷

GAD という診断名が登場したのは、1975 年の米国の Research Diagnostic Criteria (RDC) が最初である。それは 1980 年の DSM-III に引き継がれた。DSM-III では神経症をなくして、不安障害の再編成が行われたが、行動指標を基準とした操作的診断基準として作成されたので、特徴的な行動指標、例えば、急性不安発作をもつパニック障害などは、次々と診断基準として独立していった¹⁹⁾。しかし、明確な行動指標がなく、不特定の、さまざまな事象に対して不安をもつような慢性不安 (GAD) の扱いが混乱し、“他の精神障害の診断基準に該当した場合には、そちらを優先し GAD とはいわない”となった。つまり、GAD の登場時点から、残遺カテゴリーとしての地位しか与えられていなかったということになる¹⁹⁾。さらに、DSM-III では症状の持続期間を 1 ヶ月としたが、1 ヶ月というのは慢性不安ではないので、GAD の本質が不鮮明となった¹⁹⁾。

DSM-III-R²⁾では、Freudの慢性不安、つまり、free-floating anxietyとworryを中心症状とした疾患概念を組み立て直す試みがなされ、症状の持続期間が6ヵ月に延長されたため、慢性不安としてのGADがある程度確立した。また、DSM-III-R²⁾では、“他の精神障害の経過中にのみに起こる場合はGADと診断しない”としながらも、他のI軸診断との併存をある程度認めた。しかし、生活機能の障害の程度の規定がないため、心配性とこの区別が依然困難であった。

DSM-IV³⁾では、症状持続期間と併存に関してはDSM-III-R²⁾の流れを受け継ぎ、中心症状を多数のことへの制御不能で過剰な不安と心配(予期憂慮)と定め、さらに、不安の程度に関する規定を“社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている”と明確にした。

DSM-5⁴⁾のGAD診断基準はドラフトの段階では、大幅に変更予定であったが、いざ2013年5月に発表されてみると、ほとんどDSM-IV³⁾から変更されていなかった。むしろ、除外基準から、抑うつ障害群が外され、その輪郭がぼやけた可能性がある。また、DSM-5⁴⁾では、抑うつ障害群の特定用語として「不安性の苦痛を伴う」が追加されており、気分障害に伴う「心配」を評価するようになったため、ますます、GAD診断の存在意義が危ぶまれる状況となっている¹⁹⁾。

上記のように、DSM-III-R²⁾以来、GADの中心症状は心配(予期憂慮)であるが、心配(予期憂慮)は、うつ病や不安障害、統合失調症の増悪期、あるいは身体疾患でも、よく観察される非特異的な症状であり、GADの中心症状とするには役不足な感が否めない¹⁹⁾。

II. 経過・転帰・受診行動・診断率

GADの経過はさまざまであり、動揺または慢性化する傾向を示し、ストレスによって増悪することが多いとされる。6ヵ月間の自然経過において完全または部分寛解を示したものは全体の1/3にすぎなかったとの報告がある²⁹⁾。

Seivewrightらの追跡調査²⁴⁾によると、GAD患者の49%は2年間症状が持続していた。DSM診断でGADを満たした113人の調査では、2年後、完全に回復していたのは39%のみであり、全く回復しないが28%、部分的回復が33%であった²³⁾。Yonkersら³¹⁾が行った167人のGAD患者を対象にした追跡調査によると、5年後のGAD寛解率は38%であった。

長期の追跡調査によれば、8~14年後に約1/3にGADの症状が持続しており、18.1%はGAD以外の診断になっていた¹¹⁾。少なくとも数年単位の慢性的な経過をたどることが多いといえ、決して転帰はよくないと考えられる。

GAD患者は、社会機能やQOLの低下をきたし、それはうつ病と同等の障害であることが指摘されている³⁰⁾。

全体でみると、GAD患者は、あまり医療機関を受診しない。いざ受診するとしても、最初から精神科を受診するGAD患者は約1/3のみであり、多くは一般医、内科医、循環器専門医、呼吸器専門医、消化器専門医などを受診する²⁸⁾。特に、comorbidityがあると医療機関の受診につながりやすくなる。National Comorbidity Survey (NCS)の生涯有病率からみたGADで評価すると、求援助行動をとった患者の割合はGAD単独の場合48.2%であったのに対し、comorbidityがあると67.9%に上がった²⁸⁾。

III. GADの寛解率

GADの寛解の評価に関しては、報告によりばらつきがあるが、Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)が7点以下を寛解と判定する場合が多い。例えば、Rickelsら²²⁾は、GAD患者268人にvenlafaxine XR (75~225 mg/日)を使用した6ヵ月オープンラベル試験において、HAM-Aが7点以下の寛解率は53%であったと報告した。

Sheehanら²⁵⁾は、GAD患者1,847人を対象にしたduloxetineとプラセボの10週間二重盲検試験をpool解析し、HAM-Aが7点以下の症状的寛解が30%に、Sheehan Disability Scale (SDS)が6

点以下の機能的寛解が45%にみられ、いずれも満たした症状的・機能的寛解が25%であったと報告した。

Zhangら³²⁾の65歳以上の高齢者1,171人を対象とした12年間のコホート研究(ESPRIT study)によれば、その間のGAD発症率は8.4%であった。そのうち80%は初回のGADであり、年間発症率は10/1,000人であった。Cox回帰モデル解析による、GAD発症にかかわる危険因子として、女性、最近の有害ライフイベント、慢性身体疾患(呼吸器疾患、不整脈、心疾患、脂質異常症)、精神疾患(うつ病、恐怖症、GADの既往)が挙げられた。さらに、貧困、幼少期の親の死や感情的サポートの低さ、親の精神疾患既往も独立してGADの発症と関連していた。Zhangら³²⁾は、GADは近位的あるいは遠位的危険因子により生じる多元性のストレス関連感情障害であり、だからこそ、何らかの適切なヘルスケアの介入により改善する可能性があるとしている。

Lecrubierら¹⁷⁾は、うつ病患者とGAD患者をescitalopramで治療を行い、それぞれの寛解者の残遺症状や、症状の変化の仕方に違いがあるかを検討した。結果、寛解後の大うつ病とGADの残遺症状のパターンは似ており、それぞれ、治療前の症状パターンとも似ていた。さらに不安症状はうつ病とGAD両方に極めて一般的にみられる症状であったと報告した。

以上、まとめると、GADは多元性のストレスと関連しており、特定の残遺症状と再発が関連しているとはいえない。しかし、GADの残遺症状はうつ病とも似ており、不安気分、さまざまな身体疾患、痛み、パーソナリティ、ライフイベントなどが関連しているといえるだろう。

IV. GADとcomorbidity

米国のNCSによると、GADの生涯併存率はうつ病(62.4%)、気分変調症(39.5%)、アルコール依存(37.6%)、パニック障害(23.5%)など、あわせると実に90%といわれ、時点併存率でも65%近くに及ぶ²⁸⁾。時点併存率では、うつ病が8~

39%、単一恐怖が20~50%、パニック障害が21~55%、社交不安障害が16~59%、アルコール依存が11%というデータ¹¹⁾もある。このcomorbidityの多さは、GADの独立性への疑問を生じさせると同時に対応の難しさを感じさせる。

GAD患者は、身体科、プライマリケアを受診するが、GADを診断するためには、さまざまな身体疾患や物質関連疾患を鑑別しなければならない。例えば、喘息、慢性肺疾患、甲状腺疾患、更年期障害はいずれも不安や心配を示す可能性のある身体疾患である。このように併存が多いことや、症状が非特異的であることは、「抑うつと不安の関係の近さ」を感じさせると同時に、「GADはうつ病の前駆症状あるいは残遺症状ではないか」、あるいは「ただの増悪因子や重症度指標ではないか」という考えにつながりかねない¹⁹⁾。

V. 対応としての薬物療法

1. 治療ゴール

GADの治療プランは、中心となる症状、重症度、抑うつの有無、併存する身体疾患、物質依存や希死念慮の有無、前治療の転帰、医療費、地域でその治療が可能かどうか、患者の意思などを考慮し決定される⁸⁾。治療の目的は、精神症状と身体症状の中心症状の軽減、患者の機能とQOLの回復、comorbidityの治療、寛解を継続し再発を防ぐ長期的治療となる。

GAD患者は先述の通り、まずはプライマリケアを受診する。おそらく、そこでは精神療法や認知行動療法は行われず、薬物療法中心になるであろう。薬物の選択基準は、症状の重症度、抑うつや不眠などのcomorbidity、有害事象、薬物相互作用、あるいは早期効果への期待などで決まってくる。

GADはうつ病に先行し、うつ病発症の危険因子や重症化に関連する²⁹⁾ので、そこへの配慮も必要である。また、うつ病と残遺症状のパターンが似ていることは先にふれた¹⁷⁾。GADの治療開始が遅くなれば、転帰も不良になることは明らかであり、特に発症から1年以内に治療を開始するこ

とが重要といわれている¹⁾。

2. 短期治療

短期 (4~12 週) のプラセボ対照試験で、以下の薬剤に GAD への効果が認められている。それはベンゾジアゼピン系抗不安薬 (BZD)、抗うつ薬、azapirone 系抗不安薬 (buspirone)、抗 histamine 薬 (hydroxyzine)、その他である^{14,20)}。

1) ベンゾジアゼピン系抗不安薬

歴史的にも、BZD はさまざまな不安障害に使用されてきた。Canadian Clinical Practice Guidelines²⁶⁾では、BZD が重症の GAD、あるいはパニック障害と併存した GAD に対して、その即効性から推奨されている。また、同ガイドラインは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の効果発現までの補充療法としても推奨している。

しかし、他の多くのガイドラインは、BZD を第一選択薬として推奨していない⁷⁾。BZD は長期服用により依存や耐性が形成され、退薬症状も認められることから、治療が長期にわたる GAD の主剤としては適していない。さらに、BZD による認知や記憶、注意、覚醒度の障害、運転への影響、アルコールとの相互作用、高齢者の転倒などの問題があるため、BZD はリスクとベネフィットのバランスを考慮し、治療初期の短期間 (1 ヶ月以内) に限定して使用することが勧められている^{7,8,26,27)}。

2) 抗うつ薬

GAD に対して、SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬 (TCAs、特に imipramine)、trazodone はプラセボ対照試験で優位なデータをもっている。

なかでも、SSRI と SNRI は GAD 治療の第一選択薬として各ガイドラインで取り上げられている^{5,7,8,13,26,27)}。

SSRI では paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram が、SNRI では venlafaxine と duloxetine において GAD に対する有効性がプラセボ対照二重盲検試験により証明された^{14,20)}。50 の研究をまとめた Bereza ら⁹⁾の報告によれば、第一選択

薬の反応率は 67.7% で、第二選択薬は 54.5% であり、第一選択薬の寛解率の平均は 39.7% であった。これは予想より高いかもしれない。もし、SSRI を使用して 4~8 週間効果がなかったら、他の SSRI か SNRI に置換すべきである。しかし、4 週目に部分的な反応を認めた場合、8 週目まで待つ価値はあると考えられる。なぜなら、この期間に SSRI の本来の効果が出現する可能性があるからである。

Baldwin ら⁶⁾は、抗うつ薬を含む 9 種類の薬剤に関する 27 の GAD を対象としたプラセボ対照二重盲検試験をメタ解析し、抗うつ薬の GAD に対する効果のランク付けを行った。それによれば、反応率 (HAM-A の半減) では、fluoxetine, lorazepam, duloxetine, sertraline, paroxetine, pregabalin, venlafaxine, escitalopram, tiagabine の順、寛解率 (HAM-A が 7 点以下) では、fluoxetine, escitalopram, venlafaxine, paroxetine, sertraline, duloxetine, tiagabine の順、有害事象による中断率の少なさでは、sertraline, pregabalin, fluoxetine, paroxetine, tiagabine, venlafaxine, escitalopram, duloxetine, lorazepam の順であった。

SSRI や SNRI で反応がみられなかった場合に、TCAs を使用する可能性はある^{5,7,21)}が、抗コリン作用を中心とした有害事象には注意が必要である。他に、trazodone が有効であったとの報告もある²¹⁾。

3) Azapirone 系抗不安薬

Azapirone 系抗不安薬の buspirone はわが国では未発売であるが、同種のものとして tandospirone がある。Azapirone 系抗不安薬は、5-HT_{1A} 受容体の部分作動薬であり、GAD に対する有効性が証明されている^{14,20)}。

4) 抗 histamine 薬

Hydroxyzine は H₁ 受容体拮抗薬であり、GAD に有効であるとの報告^{14,20)}がある。実際、米国では広く使用されている。しかし、眠気、抗コリン作用には注意が必要である。

5) その他の薬剤

他に, agomelatine, pregabalin, quetiapine, olanzapine, risperidone などがある^{14,20)}が, 紙幅の関係上ここでは割愛する。

3. 長期治療・再発予防

GAD の長期薬物療法に関する報告も次第に蓄積されつつある。Venlafaxine XR の 24 週間試験¹⁸⁾では, 8 週間目に寛解に至っていなかった症例の多くが 24 週目に寛解に至っていた。

Duloxetine は 26 週間のオープンラベル試験で反応があった患者を, さらに 26 週間追跡し, 再発予防効果を認めた¹²⁾。

SSRI の escitalopram (10~20 mg/日) と paroxetine (20~50 mg/日) のいずれもが GAD の 24 週間の長期治療においてプラセボに有意な差をつけた¹⁰⁾。

4. 難治例への対応・増強療法

近年, GAD にも非定型抗精神病薬が使われる機会が増えている²⁰⁾。使用法としては, 非定型抗精神病薬の単剤療法と, 抗うつ薬で効果が不十分な場合の増強療法がある。

LaLonde ら¹⁶⁾は, GAD に対する非定型抗精神病薬 (増強療法, 単剤療法) のメタ解析を行った。5 つの増強療法試験で 912 人の解析の結果, 非定型抗精神病薬の中断率の高さもあり, 有効性の最終評価でプラセボとの差がつかなかった。4 つの単剤療法試験で 1,383 人の解析の結果, quetiapine 150 mg/日のみが反応率, 寛解率ともにプラセボに優っていた。しかし, すべての理由による中断率と, 体重増加は quetiapine の方が多かった。よって, 難治の GAD に対する非定型抗精神病薬の単剤療法, 増強療法, いずれも推奨できないと結論づけている。

VI. 対応としての認知行動療法

GAD の治療において, エビデンスのあるものは上記 SSRI と SNRI を中心とした薬物療法と認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT)

だけである¹⁴⁾。GAD に対する CBT には, 心理教育, 症状の管理法, リラクゼーション, 認知再構成法, 心配事への曝露, セルフ・モニタリング, 対処技能獲得法が含まれる²⁶⁾。

近年のメタ解析¹⁵⁾では, CBT を未治療者と比較すると, 急性期治療および, 12 ヶ月の追跡期においても, 有意に病的憂慮を改善させたと報告され, CBT の GAD に対する効果は認められている。

おわりに

GAD は歴史的に軽視されてきた不安障害であり, 情報の蓄積がまだ不十分である。しかし, 多元的な疾患であることは確かであり, うつ病との違いや併存した場合の対策も含めて, 多面的アプローチが必要と考えられる。今後の知見の蓄積が待たれる。

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Altamura, A. C., Dell'osso, B., D'Urso, N., et al. : Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and clinical course in generalized anxiety disorder. *CNS Spectr*, 13 ; 415-422, 2008
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed-revised (DSM-III-R). APA, Washington, D. C., 1987
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). APA, Washington, D. C., 1994
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). APA, Washington, D. C., 2013
- 5) Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., et al. : British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 19 ; 567-596, 2005
- 6) Baldwin, D., Woods, R., Lawson, R., et al. : Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder : systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 342 : d1199, 2011

- 7) Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., et al. : Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety J Clin Psychiatry, 62 (Suppl 11) ; 53-58, 2001
- 8) 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
- 9) Berez, B. G., Machado, M., Ravindran, A. V., et al. : Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder. Can J Psychiatry, 57 ; 470-478, 2012
- 10) Bielski, R. J., Bose, A., Chang, C. C. : A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. Ann Clin Psychiatry, 17 ; 65-69, 2005
- 11) Brawman-Mintzer, O., Lydiard, R. B. : Generalized anxiety disorder : issues in epidemiology. J Clin Psychiatry, 57 (Suppl 7) ; 3-8, 1996
- 12) Chambers, J. A., Power, K. G., Durham, R. C., et al. : The relationship between trait vulnerability and anxiety and depressive diagnoses at long-term follow-up of generalized anxiety disorder. J Anxiety Disord, 18 ; 587-607, 2004
- 13) Davidson, J., Zhang, W., Connor, K., et al. : A psychopharmacological treatment algorithm for general anxiety disorder (GAD). J Psychopharmacol, 24 ; 3-26, 2010
- 14) Gale, C. K., Millichamp, J. : Generalised anxiety disorder. BMJ Clin Evid, 27 ; 2011. pii : 1002
- 15) Hanrahan, F., Field, A. P., Jones, F. W., et al. : A meta-analysis of cognitive therapy for worry in generalized anxiety disorder. Clin Psychol Rev, 33 ; 120-132, 2013
- 16) LaLonde, C. D., Van Lieshout, R. J. : Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychopharmacol, 31 ; 326-333, 2011
- 17) Lecrubier, Y., Dolberg, O. T., Andersen, H. F., et al. : Qualitative changes in symptomatology as an effect of treatment with escitalopram in generalized anxiety disorder and major depressive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 258 ; 171-178, 2008
- 18) Montgomery, S. A., Sheehan, D. V., Meoni, P., et al. : Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. J Psychiatr Res, 36 ; 209-217, 2002
- 19) 大坪天平 : 全般性不安障害 (GAD). 不安障害心療のすべて (塩入俊樹, 松永寿人編). 医学書院, 東京, p.165-192, 2013
- 20) 大坪天平 : 全般不安症/全般性不安障害の残遺症状とそれへの対策. 精神科治療学, 30 ; 753-760, 2015
- 21) Rickels, K., Downing, R., Schweizer, E., et al. : Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry, 50 ; 884-895, 1993
- 22) Rickels, K., Etemad, B., Rynn, M. A., et al. : Remission of generalized anxiety disorder after 6 months of open-label treatment with venlafaxine XR. Psychother Psychosom, 82 ; 363-371, 2013
- 23) Rodriguez, B. F., Weisberg, R. B., Pagano, M. E., et al. : Characteristics and predictors of full and partial recovery from generalized anxiety disorder in primary care patients. J Nerv Ment Dis, 194 ; 91-94, 2006
- 24) Seivewright, N., Tyrer, P., Ferguson, B., et al. : Longitudinal study of the influence of lifetime events and personality status on diagnostic change in three neurotic disorder. Depress Anxiety, 11 ; 105-113, 2000
- 25) Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Spann, M. E., et al. : Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. Int Clin Psychopharmacol, 26 ; 75-83, 2011
- 26) Swinson, R. P., Anthony, M. M., Bleau, P., et al. : Clinical practice guidelines : management of anxiety disorders. Can J Psychiatry, 51 (Suppl 2) ; 9-91S, 2006
- 27) The National Institute of Clinical Excellence (NICE) : Management of Anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2011 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/6-Related-NICE-guidance>) (参照 2016-04-14)
- 28) Wittchen, H. U., Zhao, S., Kessler, R. C., et al. : DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 51 ; 355-364, 1994

29) Wittchen, H. U., Hoyer, J. : Generalized anxiety disorder : nature and course. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 11) ; 15-19, 2001

30) Wittchen, H. U. : Generalized anxiety disorder : prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety*, 16 ; 162-171, 2002

31) Yonkers, K. A., Dyck, I. R., Warshaw, M., et al. :

Factors predicting the clinical course of generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry*, 176 ; 544-549, 2000

32) Zhang, X., Norton, J., Carrière, I., et al. : Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder : results from a 12-year prospective cohort (the ESPRIT study). *Transl Psychiatry*, 5 ; e536, 2015

The Relationship between Generalized Anxiety Disorder and Depression, and Its Countermeasures

Tempei OTSUBO

Department of Psychiatry, JCHO Tokyo Shinjuku Medical Center

Generalized, persistent, and free-floating anxiety was first described by Freud in 1894. The diagnostic term generalized anxiety disorder (GAD) was not in classification systems until the publication of the diagnostic and statistical manual for mental disorders, third edition (DSM-III) in 1980. Initially considered a residual category to be used when no other diagnosis could be made. The term GAD is not accepted as a distinct diagnostic category yet. Since 1980, revisions to the diagnostic criteria for GAD in the DSM-III-R, DSM-IV and DSM-5 classifications have slightly redefined this disorder. The classification is fluid. This article reviews the development of diagnostic criteria for defining GAD from Freud to DSM-5. Excessive worrying impairs the individual's capacity to do things quickly and efficiently, whether at home or at work. The worrying takes time and energy ; associated symptoms of feeling keyed up or edge, tiredness, difficulty concentrating, and depression. Individuals whose presentation meets criteria for GAD are likely to have met, or currently meet, criteria for unipolar depressive disorders. Comorbid depression are common in GAD and negatively impact treatment outcome.

< Author's abstract >

< **Keywords** : generalized anxiety disorder, depression, worry, apprehensive expectation, residual category >
