

## パニック症はどこまで薬物療法で治せるのか ——その限界と多角的治療の現状，そして可能性——

塩入 俊樹

最近のメタ解析では、パニック症（PD）の治療としては、薬物療法と認知行動療法（CBT）などの精神療法が有効とされ、両者の効果サイズは、同等とするものから、薬物療法の方が高いとするものまでである。また、最近の複数の薬物療法のガイドラインでは、第一選択薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）であるが、治療が奏効しない場合の選択肢には、三環系抗うつ薬だけでなく、気分安定薬や抗てんかん薬、非定型抗精神病薬まで、さまざまな薬物が挙げられている。このように薬物療法はある程度確立されてはいるものの、PDの経過は、慢性・再発性で、症状も波動的であることがわかっている。言い換えれば、PDの病態が解明されていない以上、薬物療法であれ、精神療法であれ、治療は対症療法でしかないので、現実には当然、治癒率は低く、治療抵抗性（難治性）PDは珍しくないということになる。このような現状において、われわれ精神科医には、①個々の患者にとってベストな治療とは何かを模索しながら、②精神療法や環境調整を適切に実践し、③治療抵抗性の諸因子を除きながら、④PDに対する新たな知見を積極的に吸収し、患者に寄り添っていく姿勢が求められている。

<索引用語：不安症群，治療ガイドライン，SSRI，認知行動療法，治療抵抗性>

### はじめに

パニック症（panic disorder：PD）の治療には、薬物療法と認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）に代表される精神療法があり、双方とも有効で、特にこれらの併用はより有効である<sup>1)</sup>。PDに関する薬物療法の治療ガイドラインのほとんどは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）などの抗うつ薬の単剤投与、必要に応じてベンゾジアゼピン系抗不安薬（benzodiazepine：BZD）の併用が推奨されている<sup>15)</sup>。しかしながら、PDは急性期治療により症状は軽減するものの、けっして容易に寛解に至るわけではなく、エピソードの平均期間は6～8年ともいわれる慢性疾

患である<sup>11)</sup>。さらに、患者の半数が14.5週間以内に再発するとの報告もあるように<sup>13)</sup>、再発しやすく、長期の治療が必要となる疾患でもある。加えて、他の不安症や気分障害との併存が多いのも周知の事実である。

では、そもそも慢性で再発・併存の高いPDをどこまで薬物療法で治せるのであろうか。その限界とCBTなどとの多角的治療、そして新たな治療の可能性についてはどうなのであろうか。本稿では、まず、PDの治療について、最近の主な治療ガイドラインを紹介し、次にPD治療の限界と称して、PDの経過と治療抵抗性の問題について述べる。そして最後に、PD治療の可能性として、CBTなどの非薬物療法の選択、治療抵抗性PDへ

表1 不安症群の推奨される治療

治療	推奨	エビデンスレベル	推奨グレード
精神療法と向精神薬	PD, AG, GAD, SAD で提供されるべき治療 —精神療法 —薬物療法 治療についてのきちんとした知識をもった患者の好みを尊重すべきである。特に患者は、治療効果の発現時期・期間、副作用、そしてどんな治療が利用可能かという知識が提供されなければならない。	I a	A
	もし、精神療法または向精神薬の効果がなければ、もう一方の治療法か、あるいは両者の併用療法が提供されるべきである。	エキスパート コンセンサス	CCP
精神療法/他の方法			
認知行動療法 (CBT)	PD, AG, GAD, SAD 患者では、CBT を提供すべき	I a	A
力動的な精神療法	PD, AG, GAD, SAD 患者では、CBT が提供できないあるいは無効の場合、あるいは患者がすべての治療法についての知識が提供された後に希望した場合、力動的な精神療法を提供すべきである。	II a	B
運動 (持久力トレーニング：週3回、5 km のジョギング)	PD, AG 患者では、他の標準的な方法に加え、補助的治療法として運動 (持久力トレーニング) が推奨することができる。	エキスパート コンセンサス	CCP
患者自助グループ/家族サポートグループ	患者と患者家族は、適切な場合には、自助グループや家族サポートグループについての情報を得て、参加を奨励されるべきである。	エキスパート コンセンサス	CCP

の対応、新たな薬物療法の可能性についても言及する。

### I. 治療の現状——最近の主な治療ガイドラインから——

ここでは、PD 治療に関連した最近の主な治療ガイドラインを2つほど、紹介する。

まず、Bandelow, B.らによるドイツのS3 guideline<sup>2)</sup>である(表1)。この治療ガイドラインは20の専門学会により出されたもので、PDを含んだ403の不安症(anxiety disorder: AD)に対するランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を詳細に評価し、薬物療法だけでなく、精神療法やその併用療法についても検討されている点で、バランスがとれている。ただし、わが国ではそもそも使用できない薬物や適応のない

もの(表1)もあるので注意されたい。表1を概観すると、PDを含んだAD全体の推奨される治療法は、大別して薬物療法と精神療法である。注目すべきは、「治療についてのきちんとした知識をもった患者の希望を尊重すべきである。特に患者には、治療効果の発現時期・期間、副作用、そしてどんな治療が利用可能かという知識が提供されなければならない」との記載で<sup>2)</sup>、治療に関する詳細な情報を与え、そしてそれを理解している患者には、治療を選択してもらう、という“patient first”の点である。したがって、薬物療法、精神療法の両治療法に優劣はなく、同じ位置づけであり、そのため両治療法についてきちんと患者に説明を行い、原則的には患者自身が好むものを選択することになる。そしてもし、最初の療法に効果がない、あるいは乏しい場合には、もう

表1 つづき

向精神薬							
種類	一般名	不安症/不安障害			常用量		
		PD/AG	GAD	SAD			
SSRI	パロキセチン	×	×	×	20~40 mg	I a	A
	セルトラリン	×		×	50~150 mg	I a	A
	エシタロプラム	×	×	×	10~20 mg	I a	A
	citalopram	×			20~40 mg	I a	A
SNRI	デュロキセチン		×		60~120 mg	I a	A
	ベンラファキシン	×	×	×	75~225 mg	I a	A
TCA	クロミプラミン (グレード A の薬物が無効 あるいは不耐性の場合)	×			75~225 mg	I a	B
カルシウム調整薬	プレガバリン		×		150~600 mg	I a	B
三環系抗不安薬	opipramol (グレード A の薬物が無効 あるいは不耐性の場合)		×		50~300 mg	I b	0
5-HT <sub>1A</sub> 作動薬	buspirone		×		15~60 mg	I b	0
RIMA	moclobemide (グレード A の薬物が無効 あるいは不耐性の場合)			×	300~600 mg	エキスパート コンセンサス	CCP

PD：パニック症，AG：広場恐怖症，GAD：全般不安症，SAD：社交不安症，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，RIMA：可逆性モノアミン酸化酵素阻害薬，×：欧州で適応があるもの

【エビデンスレベル】レベル I a：少なくとも3つのRCTによるメタ解析からのエビデンス，レベル I b：少なくとも1つのRCT，または3つ未満のRCTによるメタ解析からのエビデンス，レベル II a：少なくとも1つのRCTではない治験からのエビデンス

【推奨グレード】A：推奨しなければならない，B：推奨すべきである，0：推奨できるかもしれない，CCP：臨床的なコンセンサス事項 (clinical consensus point)

(文献2より著者改変)

一方の治療法か、あるいは両者の併用療法が提供されるべきとしている<sup>2)</sup>。なお、精神療法としては、CBTだけでなく力動的な精神療法も挙げられており、さらにその他の治療法として、運動療法や患者自助グループ、家族サポートグループなどが記載されている<sup>2)</sup>。

次に、同じく2014年に出されたカナダ不安症学会 (Anxiety Disorders Association of Canada：ADAC) の不安症群に関する clinical practice guideline である (表2)<sup>9)</sup>。このガイドラインでは、PDの初期治療においては、薬物療法、CBT、

そして両者の併用療法が支持されるとしている<sup>9)</sup>。このことは、S3 guideline<sup>2)</sup>と同様である。しかしながら、①第一選択薬 (抗うつ薬) の効果が生じる投与開始から4~12週間、パニック発作 (panic attack：PA) を消失または最小限にするためにBZDが初期に必要なかもしれない状況、②重篤かつ頻度の高いPAが生じている患者、③広場恐怖症が急速に悪化している患者、④自殺念慮のある患者、さらに、⑤中等度から重度のうつ病を併存している患者においては、CBTのみでは治療効果は不十分である可能性が指摘されてい

表 2 PD の薬物療法で推奨される薬物

第一選択薬	citalopram, エスシタロプラム, fluoxetine, フルボキサミン, パロキセチン, パロキセチン徐放錠, セルトラリン, ベンラファキシン徐放錠
第二選択薬	アルプラゾラム, クロミプラミン, クロナゼパム, ジアゼパム, イミプラミン, ロラゼパム, ミルタザピン, reboxetine
第三選択薬	bupropion 徐放錠, バルプロ酸, デュロキセチン, ガバペンチン, レベチラセタム, ミルナシプラン, moclobemide, オランザピン, phenelzine, クエチアピン, リスペリドン, tranlycypromine
補助療法	第二選択: アルプラゾラム口腔内崩壊錠, クロナゼパム 第三選択: アリピプラゾール, バルプロ酸, オランザピン, ピンドロール, リスペリドン
推奨しない	buspirone, プロプラノロール, トラゾドン

【エビデンスレベル】 レベル1:メタ解析, または少なくとも2つのRCT (プラセボ群あり), レベル2:少なくとも1つのRCT (プラセボ群または実薬群あり), レベル3:少なくとも10名の対象者による比較試験ではない試行, レベル4:症例報告, または専門家の意見

【推奨グレード】 第一選択薬: レベル1または2のエビデンス+有効性と安全性に関する臨床的支持, 第二選択薬: レベル3のエビデンス, または有効性と安全性に関するより高い臨床的支持, 第三選択薬: レベル4のエビデンス, または有効性と安全性に関するより高い臨床的支持, 推奨しない: 有効でないとするレベル1または2のエビデンス (文献9より著者作成)

9). 加えて, ⑥CBT へのモチベーションのない (初期治療として薬物療法を希望する) 患者や, ⑦第一選択薬による治療を開始する前にいかなる種類の曝露に対しても過剰な恐怖がある患者においても同様である<sup>9)</sup>. したがって, PD の中でも PA や広場恐怖の症状がより重く, 中等度以上のうつ病の併存している場合には薬物療法を優先すべき, つまり, これらの状況では薬物療法の位置づけが高いのである.

以上, 最新の2つの治療ガイドラインからは, PD 治療における薬物療法の位置づけは, 通常 CBT と同等であるが, PD がより重篤な場合, あるいは中等度以上のうつ病が併存している場合には, CBT よりも薬物療法が優先されるようである. また, 第一選択薬としては, SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI) のベンラファキシンなどが挙げられており, 治療が奏効しない場合の選択肢には, 三環系抗うつ薬だけでなく, 気分安定薬や抗てんかん薬, 非定型抗精神病薬まで, さまざまな候補薬がある. ちなみに, 主な治療ガイドラインにおける PD 薬物治療の第一選択薬と BZD の扱いについて

は他の総説<sup>15)</sup>を参考にされたい.

## II. 治療の限界

### 1. パニック症の長期経過

表3は, より長期の経過を実臨床に則した形で観察する naturalistic study を行った際の, PD の薬物療法における寛解率と再発率を示したものである<sup>10)</sup>. これをみると明らかなように, ほとんどの報告において, PD の薬物療法による寛解率 (研究により寛解の基準は異なっているが) は 20~50%, 寛解後の再発率は 25~85%であった. つまり, そもそも PD は寛解しにくく再発しやすい慢性疾患であるということである. したがって, PD に対する薬物療法は, 年単位にわたり行う必要がある. なお, この傾向は広場恐怖 (agoraphobia) を伴う PD でより顕著とされている<sup>10)</sup>.

### 2. 治療抵抗性 (難治性) の問題

では, 治療抵抗性になる因子とは, どのようなものであろうか. 表4に, 不安症群の治療反応性を乏しくさせる因子についてまとめた<sup>4,5)</sup>. そもそも病態が解明されていないことから始まり, 患者を取り巻く環境の問題や, 患者側の問題, さらに

表3 主なPDのnaturalistic studyにおける寛解率と再発率

研究	発表年	対象人数 (人)	フォローアップ 期間	PD/PDAの割合 (人)	寛解率 PD/PDA (%)	再発率 PD/PDA (%)
Noyesら	1989	107	1~4年	—	67	50
Kellerら (HARP)	1994	309	1~1.875年(91週)	71/323	39/17(1年時点) 49/20(91週時点)	31/35(1年)
Katschnigら (CCPS)	1995	423	4年	72/251	39	—
Pollackら (MGHLSPD)	1994	250以上	2年	—	40	60
Faravelliら	1995	99	5年	38/61	37.5(5年時点) 12.1(期間全体)	—
Lepolaら	1996	55	6年	—	74	—
Warshawら (HARP)	1997	455	1~5年	—	21(1年時点) 40(5年時点)	—
de Beursら	1999	76	2年	0/76	—/63.4	—
Simonら (MGHLSPD)	2002	78	2年	—	54	46
Weisbergら (HARP)	2002	169	8年	47/122	33(期間全体)	37
Swobodaら (CCPSの一部)	2003	24	11年	—	33	—
Yonkersら (HARP)	1998	412	5年	75/337	男56(5年時点) 女69(5年時点)	男17(5年時点) 女39(5年時点)
	2003	414	8年	77/339	男69/35(8年時点) 女76/39(8年時点)	男21/42(8年時点) 女64/50(8年時点)
Toniら	2004	326	3年	60/266	36.9	—
Tyrerら	2004	74	12年	—	33	—
Bruceら (HARP)	2005	443	12年	82/357	82/48	56/58
Marchesiら	2006	100	1年	29/71	46	—
Choyら	2007	205	3年	— 薬物継続群 168 中止群 37	継続群/中止群 87/53(1年時点) 81/35(2年時点) 71/29(3年時点) 64/15(4年時点)	継続群/中止群 13/47(1年時点) 19/65(2年時点) 29/71(3年時点) 36/85(4年時点)
Francisら	2007	235	3年	85/150	75/22	—
Miniatiら	2012	57	1年	—	48	—
Nayら	2013	834	3年	600/234	75/67	12/21

HARP : Harvard/Brown Anxiety Research Program, CCPS : Cross-National Collaborative Panic Study, MGHLSPD : Massachusetts General Hospital Longitudinal Study of Panic Disorder, PD : panic disorder without agoraphobia, PDA : panic disorder with agoraphobia  
(文献10より著者作成)

表 4 不安症群の治療反応性を乏しくさせる因子

病態関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 正確な病態生理が不明であること</li> <li>・ 多元的神経伝達物質の関与とそれぞれの相互作用</li> <li>・ それぞれの神経伝達機構に対して、複雑な受容体構造とフィードバック機構</li> <li>・ 診断妥当性 (カテゴリーカルなアプローチ)</li> <li>・ 疾患群間の遺伝学的重複と何が遺伝するか明確でない</li> <li>・ 認知-行動理論が生物学的基盤から切り離されている</li> </ul>
環境関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤なストレス</li> <li>・ 小児期のストレス</li> <li>・ 長期持続ストレス</li> <li>・ ライフ・サイクル</li> </ul>
患者関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重症度</li> <li>・ 身体合併症</li> <li>・ 他の精神疾患の併存</li> <li>・ コンプライアンス (アドヒアランス) の不良</li> <li>・ 文化的な問題</li> </ul>
治療関連の因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ プライマリー・ケアにおける知識の欠如</li> <li>・ 認知行動療法 (CBT) のトレーニングの欠如</li> <li>・ 制限された医師-患者関係を生じさせる費用の問題</li> </ul>

(文献 4, 5 より著者作成)

は不十分な治療など、さまざまな因子が PD を含めた不安症群の治療そのものの反応性を乏しくしている現状が理解できよう。ちなみに PD に特化して、PD の再発に関連した因子については他の総説<sup>10)</sup>を参考にされたい。

### Ⅲ. 治療の可能性

#### 1. 薬物療法以外の選択：認知行動療法 (CBT)

まずはじめに、薬物療法と CBT や行動療法 (behavioral therapy: BT) といった精神療法で PD の治療効果に違いがあるのかどうか、Cochrane Library の最近のレビュー<sup>8)</sup>から紹介する。SSRI と精神療法の間には、短期反応率、短期改善率、短期寛解率、そして治療中断率の 4 つの項目において、有意差は認められなかった。さらに、三環系抗うつ薬、その他の抗うつ薬、BZD、そして抗うつ薬+BZD による治療と精神療法とでも、上記 4 項目に有意差は認められなかった。つまり、薬物療法も非薬物療法も治療効果に違いはない、ということである。しかしながら、2015 年に行った Bandelow らの不安症群 (PD だけで

なく、社交不安症や全般不安症も含まれている) を対象としたメタ解析によると、薬物療法は精神療法に比し、有意に効果サイズが高い (Cohen's  $d: 2.02$  vs  $1.22$ ) という結果であった<sup>3)</sup>。これらの最近のメタ解析の結果の不一致は対象群の違いのためだけなのか、あるいは分析するデータの選択の違いなのか定かではないが、メタ解析であっても結果が異なることに注意をしたい。

また同グループでは、どのような精神療法が PD 治療により効果的なのか、メタ解析を試みている<sup>14)</sup>。彼らの結果では、ウェイトニング (治療を行わずに、待機させている対照群) に比し、CBT, BT, 認知療法 (cognitive therapy: CT), 支持的精神療法, 力動的な精神療法, 生理学的治療 (呼吸法, リラックス法, バイオフィードバック), それぞれのすべての精神療法の優位性は存在するものの、各療法間の差はなかったという<sup>14)</sup>。

#### 2. 治療抵抗性パニック症への対応

前述の S3 guideline<sup>2)</sup>では、最初に使用した薬物が無効または不耐性で使用できない場合の代替

表5 治療抵抗性PDに関する治療

—薬理学的介入— 抗うつ薬との併用	—非薬理学的介入— 薬物療法との併用
<ul style="list-style-type: none"> <li>・非定型抗精神病薬 リスペリドン オランザピン クエチアピン アリピプラゾール ziprasidone</li> <li>・ベンゾジアゼピン</li> <li>・抗てんかん薬 ガバペンチン プレガバリン トピラマート tiagabine</li> <li>・D-cycloserine (NMDA 受容体部分アゴニスト)</li> <li>・抗炎症薬 (免疫療法)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神療法 CBT 対人関係療法 (IPT) 曝露療法</li> <li>・神経刺激療法 経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 迷走神経刺激 (VNS)</li> <li>・代用療法 運動 ヨガ 光療法 オメガ-3</li> </ul>

(文献6より著者改変)

薬物療法についても記述されている。具体的には、①SSRIから他のSSRIへの変更や、②SSRIからSNRIへの変更(あるいはその逆)、そして③三環系抗うつ薬への変更である<sup>2)</sup>。また、標準的ではない薬物への変更に関してPDに特化すると、わが国で使用可能な単剤投与の薬物としては、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA)であるミルタザピンや抗てんかん薬のバルプロ酸、そして第二世代抗精神病薬であるクエチアピンなどがある<sup>2)</sup>。

最近、Chen, M. H.らは、治療抵抗性のPDに関する治療について、表5のようにまとめている<sup>6)</sup>。また、Holt, R. L.らは、治療抵抗性のPDに対するマネジメントについて、その問題点、注意点、そして対応の3つに分け、具体的に記述しているので<sup>7)</sup>、参考にされたい。

### 3. 新たな薬物療法の可能性

表6は、PDの薬物療法において有効な可能性

のある新たな薬物/物質について、2014年にPerna, G.らがまとめたものである<sup>12)</sup>。さまざまな薬物が想定されているが、当時治験のプロセスが進行していたものが4つ(表6の下線)、その中でもPhase IIのRCTまで進んでいたのがグルタミン受容体調節因子のLY354740(Eglumegad)であった。しかしながら、その後の認可までの治験プロセスを考えると、実臨床での使用はまだ当分先のことになりそうである。今後に期待したい。

### おわりに

PDは、原因不明の慢性・再発性の疾患であり、その経過は波動的である。したがって、その治療は、薬物療法であれ、精神療法であれ、対症療法と言わざるを得ないし(特に前者の方は)、治療が奏効したようにみえて、実は、疾患そのものもっている症状の波のようなもので、自然と軽快している可能性すらある。われわれ精神科医には、そもそも対症療法でしかない薬物療法の限界を日々認識しつつ、個々の患者にとってベストな

表 6 PD に対する新たな薬物療法の可能性のある薬物/物質

1. グルタミン受容体調節因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LY354740 (Eglumegad) : mGluR2/3 agonist, <u>Phase II</u>, RCT, Eli Lilly</li> <li>• CBiPES, THiC : mGluR2 agonist</li> <li>• MK-801 : NMDA receptor antagonist</li> </ul>
2. オレキシン受容体拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SB334867, SB408124 : orexin type 1 receptor antagonist</li> </ul>
3. CRF1 (副腎皮質刺激ホルモン放出因子 1) 受容体拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R317573 : CRF1 receptor antagonist, <u>Phase I</u>, RCT, Johnson &amp; Johnson</li> <li>• Antalarmin : CRF1 receptor antagonist</li> <li>• JNJ19567470, CRA5626 : CRF1 receptor antagonist</li> </ul>
4. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Losartan, Saralasin : angiotensin II receptor antagonist</li> </ul>
5. 内因性カンナビノイド (cannabinoid : CB) 機構調整因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capsazepine : TRPV1 receptor (transient receptor potential vanilloid type-1 : 唐辛子のカプサイシンによって活性化する受容体) antagonist</li> <li>• URB597 : inhibitor of AEA (Anandamide : CB1/2 受容体の内因性リガンド) hydrolysis by the enzyme FAAH (fatty acid amide hydrolase : 脂肪酸アミド加水分解酵素)</li> </ul>
6. トランスロケーター蛋白 (translocator protein : TSPO : ミトコンドリア膜蛋白, 別名“末梢性 BZD 受容体”) 刺激薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XBD173 (AC5216, Emapunil) : selective phenylpurine (選択的 <math>\alpha_1</math> 受容体 agonist) high-affinity TSPO ligand</li> </ul>
7. ニューロキニン 1 (neurokinin 1 : NK1) 受容体拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vestipitant : NK1 receptor antagonist, <u>Phase I</u>, GlaxoSmithKline</li> <li>• Spantide : NK1 receptor antagonist</li> </ul>
8. アルギニン・バソプレッシン (arginine vasopressin) 受容体拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TASPO233278 : arginine vasopressin <math>V_{1B}</math> antagonist</li> </ul>
9. ニューロペプチド S (neuropeptide S)	
10. カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II 抑制薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABIO-08/01 : inhibitor of calmodulin-dependent II kinase, <u>Phase II</u>, Abiogen Pharma</li> </ul>

(文献 12 より著者改変)

治療とは何かを模索しながら、精神療法や環境調整を適切に実践し、難治性の諸因子を 1 つずつ除いていく努力を惜しまず、さらに PD に対する新たな知見を積極的に吸収していくといった姿勢が求められている。

#### 利益相反

過去 1 年間で開示すべき利益相反にある企業  
ファイザー株式会社 (原稿料), 持田製薬株式会社 (原稿料)

#### 文 献

1) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, 2nd ed. American Psychiatric Association, Washington D. C., 2009

2) Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., et al. : The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 111 ; 473-480, 2014

3) Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., et al. : Efficacy of treatments for anxiety disorders : a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 30 ; 183-192, 2015

4) Barton, S., Karner, C., Salih, F., et al. : Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people : a systematic review. *Health Technol Assess*, 18 ; 1-59, 2014

5) Bystritsky, A. : Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry*, 11 ; 805-814, 2006

6) Chen, M. H., Tsai, S. J. : Treatment-resistant panic disorder : clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 70 ; 219-226, 2016

7) Holt, R. L., Lydiard, R. B. : Management of treatment-resistant panic disorder. *Psychiatry (Edgmont)*, 4 ; 48-59, 2007

8) Imai, H., Tajika, A., Chen, P., et al. : Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 ; CD011170, 2016

9) Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., et al. : Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14 (Suppl 1) ; S1, 2014

10) 桑原秀樹, 塩入俊樹：パニック障害に対する薬物療法終了の基準とその方法. *臨床精神薬理*, 17 ; 489-498, 2014

11) Noyes, R. Jr., Garvey, M. J., Cook, B. L. : Follow-

up study of patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks treated with tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*, 16 ; 249-257, 1989

12) Perna, G., Schruers, K., Alciati, A., et al. : Novel investigational therapeutics for panic disorder. *Expert Opin Investig Drugs*, 24 ; 491-505, 2015

13) Perugi, G., Frare, F., Toni, C. : Diagnosis and treatment of agoraphobia with panic disorder. *CNS Drugs*, 21 ; 741-764, 2007

14) Pompoli, A., Furukawa, T. A., Imai, H., et al. : Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults : a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 ; CD011004, 2016

15) 竹内円香, 塩入俊樹：パニック症治療における薬物療法の位置づけ. *臨床精神薬理*, 20 ; 751-762, 2017

## The Efficacy or Limitation of Current Pharmacotherapy for Patients with Panic Disorder

Toshiki SHIOIRI

*Department of Psychiatry and Psychotherapy, Gifu University Graduate School of Medicine*

Recently, a meta-analysis for treatment of anxiety disorders (panic disorder : PD, generalized anxiety disorder and social phobia) indicated that medications were associated with a significantly higher average pre-post effect sizes (ES) 2.02 than psychotherapies 1.22 ( $P < 0.0001$ ) (Bandelow, et al., 2015). On the other hand, other meta-analysis dedicated to PD showed no evidence of a difference between psychological therapies and antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants, and other antidepressants, or benzodiazepines (BZDs) in terms of short-term remission or short-term response, and no evidence of a difference between psychological therapies and the drugs in treatment acceptability as measured using dropouts for any reason (Imai et al., 2016).

In the latest clinical practice guidelines for the management of panic disorder (Bandelow, et al., 2014 ; Katzman, et al., 2014), first-line agents that have good evidences for efficacy in treating PD include SSRIs and venlafaxine (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors : SNRIs). Additionally, second-line and third-line agents are prepared for options when the first-lines are not effective in these guidelines.

In this manner, clinical strategies for pharmacotherapy of PD seemingly appear to be, established to some degree. Actually, however, the clinical courses are chronic, recurrent, and fluctuating. That is to say, the full remission rate is lower and treatment-resistant PD patients are not uncommon naturally, because of unclear pathology of PD and only symptomatic treatments even if psychiatrists choose the best treatment among many pharmacological and/or psychological therapies.

Under the circumstances, we psychiatrists are required the following attitude ; groping for the best individual interventions on a routine basis, using psychotherapies adequately and excluding treatment-resistant factors, getting a great education from the latest knowledges and cuddling up to their every PD patient.

< Author's abstract >

< **Keywords** : anxiety disorders, clinical practice guidelines, SSRI, CBT, treatment-resistance >

---