

## 特集 神経症性障害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実践，そして可能性——

## 全般不安症/全般性不安障害（GAD）はどこまで薬物療法で治せるのか

大坪 天平

全般不安症/全般性不安障害（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。GAD の治療において、エビデンスのあるものは選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）を中心とした薬物療法と認知行動療法である。本稿では Harvard South Shore Program の GAD に対する薬物療法アルゴリズムをベースに論旨を進めていく。GAD は元来、多面的な疾患であり、薬物療法のみでは限界があるのは明らかであり、多面的アプローチが必要と考えられる。

&lt;索引用語：全般不安症、薬物療法、SSRI、SNRI、プレガバリン&gt;

## 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 は薬物療法でどこまで治せるのかに関して、いくつかあるガイドラインやアルゴリズムのなかでも、比較的バランスよく網羅的と考えられる Harvard South Shore Program（HSSP）<sup>1)</sup> のアルゴリズムをベースに論旨を進めていく。

## I. 全般不安症（GAD）の診断

GAD の診断に関して、ここでふれる紙幅の余裕はないが、1975 年の米国の Research Diagnostic Criteria（RDC）に最初に登場以来、DSM-III に引き継がれ、その後 DSM-III-R、DSM-IV と大きな変化を示し、DSM-5<sup>2)</sup> では予想に反して DSM-IV と大きな違いはない診断基準となった<sup>13)</sup>。ただ、除外基準から、抑うつ障害群（うつ病など）が外され、うつ病期間中の心配を GAD と診断してもよくなった点は大きな違いといってい

いいかもしれない。ちなみに DSM-III や DSM-III-R で GAD と診断された者の一部は、DSM-IV や DSM-5 では他の不安障害や身体症状症に分類されることになる。

## II. GAD の第一選択薬

GAD の第一選択薬は選択的セロトニン再取り

込み阻害薬 (SSRI) といってよい<sup>1,13,14)</sup>。米国 FDA において escitalopram と paroxetine が認可されている。しかし sertraline も 3 つの randomized clinical trial (RCT) でプラセボに優っており、主にこの 3 種類の SSRI のなかから、1 種類を忍容性に注意しながら使用する<sup>1)</sup>。この 3 種類の SSRI のなかで最も副作用が強いのが paroxetine である。その抗ヒスタミン作用にて体重増加、便秘、眠気を起こしやすい。また性機能障害、中断時症状を起こしやすい。妊娠授乳中のカテゴリー D に唯一 SSRI のなかで属している点は注意が必要である<sup>1)</sup>。

GAD に対する SSRI の 2007 年のメタ解析によれば、effect size は 0.36 とあまり大きくない数字であり<sup>11)</sup>、いくつかの報告の寛解率は 50% 前後であった<sup>3)</sup>。

Escitalopram の報告によれば、治療開始後 2 週間で Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) スコアが 20% 改善した場合、その後の寛解率が上昇した。もし、2 週間で 20% の改善がみられない場合、増量し 4 週間経過観察をすべきであるが、4 週目に反応がなければその後の反応はあまり望めない<sup>1)</sup>。

SSRI を処方した場合、いくつかの典型的副作用に留意すべきである。性機能障害は多くみられるわりに医師に報告しづらく、なかなか改善しにくい。また、3 ヶ月間の SSRI と非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用は、それらを使用していない場合の 9 倍上部消化管出血を生じやすい<sup>1)</sup>。7~28 日の短期間で SSRI を使用した場合も、上部消化管出血の危険性は 67~84% 上昇するといわれている<sup>1)</sup>。骨粗鬆症と骨折のリスクは SSRI の長期間使用にて 2 倍に上昇する<sup>1)</sup>。25 歳以下の若年者に使用する場合には、希死念慮やそれに関連した行動に注意する<sup>1)</sup>。

HSSP は、SSRI の副作用の問題や GAD の高いプラセボ反応率などから、GAD に対する SSRI の効果が見せかけのものでないかどうか確認すべきだとしている<sup>1)</sup>。そのためには GAD 患者の症状が安定し、十分に周囲からのサポートも得られている状況において一旦服薬を中断し経過をみるこ

とを勧めている。なかには再発する者もいるが、多くは中断したままでもよい状態を維持できたり、副作用から解放されたりする。もし、服薬を継続した方がよさそうであれば、維持療法は 1 年間行うことが最もエビデンスに基づいたガイドライン<sup>4)</sup>で推奨されている。

### Ⅲ. SSRI 以外の第一選択薬

GAD の第一選択薬は上述の通り SSRI であるが、ここでは他の選択肢に関して述べる。

#### 1. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

SNRI の venlafaxine と duloxetine は米国 FDA により GAD の適応が認可されており、その効果は SSRI と同等と考えられている<sup>1,13,14)</sup>。しかし、副作用の問題から venlafaxine は第二選択薬に格下げされる可能性がある<sup>1)</sup>。Venlafaxine は SSRI と同等の性機能障害を起こしやすいのに加えて、用量依存性の高血圧に対する注意観察が必要であり、多汗も問題となることが多い<sup>1)</sup>。それに対して、duloxetine は paroxetine と比較して有意に性機能障害の頻度が低く、血圧上昇作用は SSRI と同程度である。以上より、duloxetine が第一選択薬となりえる。しかし、頻度は低い肝障害が悪化することがあり高度の肝障害では禁忌になっているし、多汗と尿閉にも注意が必要である。Hidalgo, R. B. ら<sup>11)</sup>によれば、SNRI の effect size は 0.42 と SSRI より高かった。

#### 2. 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<sup>1,13,14)</sup>。Azapirone 系抗不安薬は、5-HT<sub>1A</sub>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<sup>1)</sup>。米国 FDA も 1986 年に GAD の適応を承認している。1992 年に行われた 8 つのプラセボ対照 RCT をメタ解析した結果、15~60 mg/日のなかで最も効果的な用量は 30 mg/日であった<sup>1)</sup>。Buspirone はベンゾジアゼピ

ン系抗不安薬（BZD）と比較して、依存や乱用の危険が少なく副作用もあまり問題とならない。多量服薬による毒性、認知機能や精神運動機能への影響が少なく、性機能障害も目立たないため、臨床家には好んで使われる傾向がある<sup>1)</sup>。Hidalgo ら<sup>10)</sup>によれば、buspirone の effect size は 0.17 とかなり低いものであった。

### 3. 抗ヒスタミン薬

Hydroxyzine はヒスタミン 1 受容体拮抗薬であり、GAD に有効であるとの報告<sup>1,13,14)</sup>がある。実際、50 mg/日前後が米国では広く使用されている。しかし、GAD に併存するうつ病や他の不安症への効果はあまり期待できず、眠気、抗コリン作用には注意が必要である。特に眠気の立ち上がりが多いので、主に入院中の不安時頓用として使用されることが多い。Cochrane Review<sup>8)</sup>によれば、hydroxyzine と BZD、buspirone の比較で、忍容性、有効性、受容性いずれも同等であった。また、Hidalgo ら<sup>11)</sup>によれば、hydroxyzine の effect size は 0.45 と SSRI よりも高かった。

### 4. Pregabalin

Pregabalin はヨーロッパで GAD への適応が承認され、いくつかのガイドラインでも広く推奨されている<sup>1,13,14)</sup>。少なくとも 7 つのプラセボ対照薬との RCT で有効性が示されている<sup>1)</sup>。SSRI との比較では、効果の立ち上がり早く、不眠の改善において有意に優っていた。抗うつ薬と違って、用量依存性が認められ 300 mg/日以上はさらに有効である。Pregabalin の副作用として傾眠とめまいによる転倒や骨折があり、特に高齢者は注意が必要である<sup>1)</sup>。

米国では GAD に対して、pregabalin が適応となっていないが、その代わりに gabapentin が使われる傾向があるようである<sup>1)</sup>。Gabapentin の GAD を対象とした RCT はないが、300 mg と 900 mg/日が乳がん生存者の不安の改善にプラセボ対照で有意に優れていたとの報告などから抗不安作用を期待されているようだが、使用には注意が必

要である<sup>1)</sup>。Hidalgo ら<sup>11)</sup>によれば、pregabalin の effect size は 0.50 と他の薬剤より高かった。

### 5. Bupropion

Bupropion はわが国では未発売の抗うつ薬であるが、少数例の GAD を対象とした escitalopram との RCT で escitalopram に効果が優っていたとの報告がある<sup>1)</sup>。

### 6. その他

他に BZD、mirtazapine、quetiapine、agomelatine、kava などがある。

## Ⅳ. 第一選択薬の SSRI に無反応であった場合

第一選択薬の SSRI に無反応であった場合、他の SSRI か duloxetine を試みる<sup>1)</sup>。

## V. 第二選択薬の SSRI か duloxetine に無反応であった場合

### 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。米国 FDA は alprazolam の GAD に対する適応を DSM-III の時代から承認している<sup>1)</sup>。

しかし、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<sup>1,13,14)</sup>。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。上記より、HSSP も 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（4～8 週）に SSRI の効果発現まで併用してもよいが、その後できる限り漸減中止することを推奨している<sup>1)</sup>。Hidalgo ら<sup>11)</sup>によれば、BZD の effect size は 0.38 であり、SSRI より若干高かった。

### 2. Venlafaxine

Venlafaxine は効果面ではおおむね SSRI と同等であるが、先述の通り高用量で高血圧の副作用が

目立つため、SNRI の使用を考慮していて、まだ duloxetine を使用していない場合は、duloxetine が優先される<sup>1)</sup>。

このように、HSSP は副作用の観点から、venlafaxine の優先順位が低い、最近報告された GAD に対する短期間の venlafaxine XR とプラセボ対照 RCT のメタ解析<sup>12)</sup>では、HAM-A でプラセボとの点差が 3.31 点、95% confidence interval (CI): 1.44~5.18 ( $P=0.0005$ )、反応率 odds ratio (OR): 1.83, 95% CI: 1.58~2.12 ( $P<0.00001$ )、寛解率 OR: 2.25, 95% CI: 1.36~4.78 ( $P=0.003$ ) と有意に優っていた。また、忍容性では、最も報告の多かった有害事象は、嘔気、口渇、めまい、不眠、傾眠、頭痛であった。さらに、すべての原因による試験中断率に 2 群間で差はなかったが、有害事象による中断率は venlafaxine XR の方が有意に高く、効果不十分による中断率は venlafaxine XR の方が有意に低かった。そこで著者らは、GAD に対する venlafaxine XR (75~225 mg/日) は GAD に有効であり、十分忍容性がある選択肢であると結論づけている。上記のように、venlafaxine は SSRI, duloxetine と並んで、GAD 治療の第一選択薬として挙げるに十分なエビデンスを有していると考えられる。

### 3. 第二世代抗精神病薬

GAD に対する第二世代抗精神病薬の単剤療法のなかで、最も検討されているのは quetiapine である。5つのプラセボ対照二重盲検 RCT があり、4つの試験で効果が指摘されている<sup>1,10)</sup>。しかし、体重増加、インスリン抵抗性などの代謝系副作用、および QTc 延長などがあり、GAD 治療の早期の段階での使用は推奨されていない。FDA やヨーロッパでも GAD の適応は承認されていない。Quetiapine はあくまでも治療抵抗性の GAD に対しての選択肢の 1 つという立場である<sup>1,10)</sup>。

Risperidone は GAD に対して、SSRI に併用する augmentation 療法の報告が 2 つあり、効果が認められているが、単剤療法の報告はない。Risperidone の副作用としてプロラクチン上昇があ

る<sup>1)</sup>。

### 4. Agomelatine

Agomelatine は 5-HT<sub>2C</sub> 遮断とメラトニン受容体刺激をもった抗うつ薬であるが、わが国では未発売である。GAD を対象とした RCT で、25~50 mg/日がプラセボ対照に効果面で有意に優っていた。HSSP は agomelatine が不眠の改善に優れていることと有害事象が少ないことから、SSRI や SNRI の不眠や性機能障害を避けたい患者に有効である可能性があるとしている<sup>1)</sup>。

### 5. Kava

Piper methysticum の名で知られるコショウ科の植物由来サプリメント kava (kavalactones 120/240 mg/日) の 6 週間プラセボ対照試験によれば、HAM-A による kava 群の effect size は 0.62 でプラセボに有意に優っていた<sup>1)</sup>。Kava 群の寛解率は 26% であったのに対し、プラセボ群は 6% であった。副作用は頭痛のみであった。しかし、初期の試験で重篤な肝毒性がみられており、注意が必要である<sup>1)</sup>。

### 6. その他

Rhodox (*Rhodiola rosea*) は高山植物由来のハーブ系サプリメントだが、340 mg/日の小規模試験が UCLA により行われている<sup>1)</sup>。効果は認めたが抗コリン作用の副作用に注意が必要である。Riluzole はグルタミン酸調節薬であるが、小規模オープンラベル試験で 80% の反応、53% の寛解を認めた<sup>1)</sup>。ラベンダーオイルの 539 人を対象にしたプラセボ対照試験で paroxetine 20 mg と同等の効果を示した<sup>1)</sup>。三環系抗うつ薬、特に imipramine が GAD の HAM-A 得点と身体症状を BZD と同等に改善し、不安症状に関しては 2 週間後に改善していたとの報告がある。しかし、三環系抗うつ薬は抗コリン作用 (尿閉、口渇、便秘)、 $\alpha$  アドレナリン遮断作用 (起立性低血圧)、てんかん発作、心伝導遅延、多量服薬による致死性の問題があり、他の選択肢の方が優先される<sup>1,14)</sup>。



## VI. 第一選択薬で部分反応であった場合の augmentation

第一選択薬に部分反応であった場合、臨床家は comorbidity の有無、アドヒアランス、薬物動態、薬物代謝酵素遺伝学的影響などに注意しなければならない。安易に augmentation をして薬の数を増やすことは、不必要な多剤併用を導き、有害事象や薬物相互作用の危険性を増し、アドヒアランスの低下、コストの上昇を導く<sup>1)</sup>。

それらに注意しても、やはり部分反応である場合、quetiapine の augmentation に関する報告が3つあるが、そのうち大規模な RCT 2つではプラセボと有意差をつけられなかった<sup>1,10)</sup>。先述の通り、risperidone は2つの augmentation RCT をもっており、いずれも positive な結果であった<sup>1)</sup>。Olanzapine の SSRI に対する augmentation 試験では効果はあったが、インスリン抵抗性や体重増加などの代謝系副作用が目立ち、HSSP としてはアルゴリズムの早期に第二世代抗精神病薬を使用することは推奨されないとしている<sup>1)</sup>。

紙幅の都合で詳細は割愛するが、HSSP が augmentation に挙げる可能性として取り上げたのは、hydroxyzine, pregabalin, BZD（特に clonazepam）であった<sup>1)</sup>。

## VII. 薬物療法を始めるにあたり患者背景で注意すべきこと

GAD の診断がつき、薬物療法を始めようとするとき、患者背景において注意すべき点はいくつかある。HSSP は以下の点を列記している<sup>1)</sup>。

- ①不眠：SSRI や SNRI は不眠を悪化させる場合があり、注意が必要である。その場合、hydroxyzine や pregabalin のような鎮静作用のあるものがよい場合もある。また、SSRI に trazodone を追加することはよい場合もある。
- ②高齢者：すべての GAD 治療薬は高齢者においてリスクを上げるため注意深いモニタリングが必要である。Sertraline と escitalopram は高齢者においては歩行障害、胃腸出血、骨量減少、低ナトリウムに注意すべきである。Venlafax-

ine は GAD に効果的だが、高用量での高血圧には注意すべきである。Pregabalin も効果的だが、眠気、めまい転倒骨折に注意すべきである。BZD は転倒、呼吸抑制、依存、鎮静がありえるため推奨できない。Quetiapine は代謝異常の危険があり、QTc 延長にも注意が必要である。

- ③神経障害性疼痛：SSRI より pregabalin に反応する可能性が高い。
- ④出産の可能性のある女性や治療中に妊娠した女性：BZD と paroxetine は“D”評価のため避けた方がよい。他の SSRI, SNRI は“C”評価である。
- ⑤大うつ病性障害の併存：抑うつと不安いずれに対しても SSRI が第一選択薬で第二選択薬は SNRI である。

## VIII. GAD の転帰

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いう。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3分の1にすぎなかったとの報告がある<sup>19)</sup>。

Seivewright, N. らの追跡調査<sup>15)</sup>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、まったく回復しないが28%、部分的回復が33%であった<sup>18)</sup>。Yonkers, K. A. ら<sup>20)</sup>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3分の1に GAD の症状が持続しており、18.1%は GAD 以外の診断となっていた<sup>6)</sup>。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。

## IX. GAD の寛解率

Rickels, K. ら<sup>17)</sup>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, D. V. ら<sup>16)</sup>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プール解析し, 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。

50 の研究をまとめた Bereza, B. G. ら<sup>5)</sup>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。

まとめると, GAD に対する第一選択薬の寛解率はおおむね 3 分の 1, 反応率は 3 分の 2 とうつ病のそれとほぼ同等であると考えられる。

#### X. 薬物療法の限界と多角的治療の実際

Zhang, X. ら<sup>21)</sup>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, 循環器疾患, 脂質異常症, 認知機能低下), 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<sup>21)</sup>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。

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<sup>14)</sup>。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<sup>17)</sup>。

近年のメタ解析<sup>9)</sup>では, CBT を未治療者と比較すると, 急性期治療および, 12 ヶ月の追跡期間においても, 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 の情報の蓄積はいまだに不十分である。しかし, 多角的な疾患であることは確かであり, 抑うつとの違いや併存した場合の対策も含めて, 多角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) Abejuela, H. R., Osser, D. N. : The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program : an algorithm for generalized anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry*, 24 ; 243-256, 2016
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013
- 3) Baldwin, D. S., Huusom, A. K., Maehlum, E. : Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder : randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry*, 189 ; 264-272, 2006
- 4) Baldwin, D. S., Waldman, S., Allgulander, C. : Evidence-based pharmacological treatment of generalised anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14 ; 697-710, 2011
- 5) Bereza, 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
- 6) Brawman-Mintzer, O., Lydiard, R. B. : Generalized anxiety disorder : issues in epidemiology. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 7) ; 3-8, 1996
- 7) Canadian J Psychiatric Association : Clinical practice guidelines : management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry*, 51 (Suppl 2) ; 9S-91S, 2006
- 8) Guaiana, G., Barbuli, C., Cipriani, A. : Hydroxyzine for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst*

Rev, 12 ; CD006815, 2010

9) 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

10) Hershenberg, R., Gros, D. F., Brawman-Mintzer, O. : Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*, 28 ; 519-533, 2014

11) Hidalgo, R. B., Tupler, L. A., Davidson, J. R. : An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*, 21 ; 864-872, 2007

12) Li, X., Zhu, L., Su, Y., et al. : Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression : a meta-analysis. *PLoS One*, 12 (10) ; e0185865, 2017

13) 大坪天平：全般性不安障害（GAD）、不安障害診療のすべて（塩入俊樹，松永寿人編）。医学書院，東京，p.165-192，2013

14) 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

15) Seivewright, N., Tyrer, P., Ferguson, B., et al. : Longitudinal study of the influence of life events and personality status on diagnostic change in three neurotic

disorders. *Depress Anxiety*, 11 ; 105-113, 2000

16) 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

17) Rickels, K., Etamad, 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

18) 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 ; 91-97, 2006

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

20) Yonkers, K. A., Dyck, I. R., Warshaw, M., et al. : Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*, 176 ; 544-549, 2000

21) 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

## To What Extent Can Generalized Anxiety Disorder be Treated with Pharmacotherapy?

Tempei OTSUBO

*Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University Medical Center East*

Generalized anxiety disorder (GAD) is a chronic, debilitating condition characterized by excessive and persistent worrying that interferes with many aspects of daily life. Symptoms include both somatic symptoms, such as tremor and palpitations, and psychic symptoms, particularly apprehensive expectations about major and minor concerns. Evidence-based treatment approaches for GAD comprise pharmacotherapy and psychotherapy (including cognitive therapy), or a combination of the two. First-line pharmacotherapeutic agents include selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, and, in certain European guidelines, pregabalin, which gained European Commission approval. Although short- and long-term efficacies have established for these agents in controlled trials, response rates of 60–70% are insufficient, remission rates are 30–40%, and relapse rates are marked. GAD is a multifactorial stress-related affective disorder resulting from both proximal and distal risk factors, some of them being potentially modifiable by health care intervention.

< Author's abstract >

< **Keywords** : generalized anxiety disorder, pharmacotherapy, SSRI, SNRI, pregabalin >

---