

認知行動療法は不安症患者のベンゾジアゼピン系薬剤の中止を補助するか？

：システマティックレビューとメタ解析

竹島 正浩¹⁾, 高江洲 義和²⁾
Masahiro Takeshima, Yoshikazu Takaesu

【背景】不安症の治療において、長期にわたるベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用は推奨されない。認知行動療法は不安症患者のベンゾジアゼピン系抗不安薬中止に有効な治療選択肢の1つである。【目的】このシステマティックレビューとメタ解析は、認知行動療法が不安症患者のベンゾジアゼピン系抗不安薬中止に有効であるかどうかを明らかにするために行われた。【方法】本研究は PROSPERO に事前登録された（登録番号：CRD42019125263）、2018年10～12月に主要な電子データベースの文献検索を実施した。【結果】3つの無作為化比較試験がこのレビューに含まれ、メタ解析が行われた。ベンゾジアゼピン系抗不安薬を中止した患者の割合は、認知行動療法+漸減法併用群のほうが漸減法単独群よりも短期（割り付け後3ヵ月；リスク比：1.96, 95% CI：1.29～2.98, $P=0.002$ ）および長期（割り付け後6～12ヵ月；リスク比：2.16, 95% CI：1.41～3.32, $P=0.0004$ ）ともに有意に高かった。【結論】認知行動療法は短期だけではなく長期にもベンゾジアゼピン系抗不安薬の中止に有効であると考えられる。不安症患者における認知行動療法のベンゾジアゼピン系抗不安薬中止に対する有効性と安全性に関する決定的な結論を導き出すためには、より大きなサンプルサイズの研究が必要である。

索引用語 不安症, 抗不安薬, ベンゾジアゼピン系抗不安薬, 認知行動療法, メタ解析

はじめに

不安症の急性期治療においてベンゾジアゼピン（benzodiazepine：BZD）系抗不安薬は治療選択肢の1つである^{1,3,4,11,12}。しかし、国内外のガイドラインでBZD系抗不安薬の長期使用は推奨されていない^{1,3,4,11,12}。なぜなら、不安症に対するBZD系抗不安薬の長期的な効果は十分解明されておらず、またBZD受容体作動薬（benzodiazepine receptor agonist：BzRA）は依存²⁰や認知機能障害¹⁹、転倒・骨折^{26,27}などの有害事象を惹起するおそれがあるから

である。しかし、臨床現場ではBZD系抗不安薬が不安症治療に長期使用されることは稀ではない^{24,25}。

認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）は、不安症の代表的治療の1つである^{10,16}。CBTは不安症状態を改善させ、薬物療法と比較して副作用が少ないことから、CBTを不安症の第一選択治療として推奨するガイドラインもある^{1,3,5}。さらに、CBTはBzRAの長期使用者に対し、BzRAの中止に少なくとも短期的には有効であることがコクランレビューで示されている⁷。しかし、このコクランレビューでは不安症患者に焦点があてられておらず、対象者には不安症患者だけではなく、慢性不眠症や

著者所属：1) 秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座, Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine

2) 琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座, Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文²³を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

BZD 依存症の患者も含まれていたため、不安症患者の BzRA の中止に CBT が有効であるかどうかは依然として不明であった⁷⁾。

そこでわれわれは、不安症患者における BZD 系抗不安薬の中止に CBT が有効であるかどうかを明らかにするため、システマティックレビューとメタ解析を実施した。本研究は厚生労働省研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究」の一貫として行われた。本研究は *Psychiatry and Clinical Neuroscience* の 2021 年 75 巻 4 号に掲載されており²³⁾、字数の関係で誌面に記載できなかった事項については論文を参照されたい。

1. 研究の方法および結果

1. 方法

このシステマティックレビューとメタ解析は PRISMA 声明に基づいて行われ¹³⁾、PROSPERO に事前登録された (CRD42019125263)。

1) 文献検索

2018 年 10~12 月に不安症や認知行動療法などの適切な用語や検索式を用い、PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov で、本研究に関連する無作為化比較試験 (RCT) を検索した。

2) 適格基準

以下の (i) ~ (viii) の基準を満たす、あらゆる言語で報告された研究を包含した。

- (i) DSM-5 などの診断基準で不安症 (パニック症, 社交不安症, 全般不安症, 限局性恐怖症) と診断された 18 歳以上の被験者。
- (ii) 被験者は少なくとも週 4 日間, 3 ヶ月以上の期間, BZD 系抗不安薬を服用している。
- (iii) 被験者は認知症や物質関連障害, 統合失調症, 知的障害ではない。
- (iv) 訓練されたスタッフによる対面の構造化された CBT (対面だけでなく, 電話やインターネットなども含む) 施行下での段階的な BZ 系抗不安薬の段階的な減量中止。
- (v) 対照群は段階的な BZD 系抗不安薬の減量中止もしくはリラクゼーションプログラム下での段階的な BZD 系抗不安薬の減量中止。

(vi) 介入群, 対照群とも治療前後の情報が示されている。

(vii) 研究デザインは RCT。

(viii) 研究期間が 3 ヶ月以上。

3) 研究の選択

重複文献を除外したあと, 1 文献に対して 2 名が独立してタイトルとアブストラクトを確認し, 適格基準に合致しているかを確認し, 合致しないものを除外した。その後, フルテキストから適格基準に合致するかどうかを 2 名が独立して確認し, 適格基準を満たしていないものは除外した。意見の不一致は他の共著者を含めた包括的な議論で解決した。

4) 評価したアウトカム

主要評価項目は短期における BZD 系抗不安薬の中止率 (割り付け後 3 ヶ月以内) および長期における BZD 系抗不安薬の中止率 (割り付け後 6~12 ヶ月) とした。副次評価項目は, 短期および長期における不安症状の重症度, 長期におけるあらゆる理由による脱落と設定した。

5) 研究の質とリスクオブバイアス (risk of bias : RoB)

各研究の質はコクラン RoB アセスメントに基づき⁹⁾, 2 名が独立して評価した。

6) 統計解析

統計解析には, Cochrane Collaboration Review Manager ソフトウェア (RevMan 5.3) を使用した。連続的なアウトカムデータは Standard Mean Difference を, 二値的なアウトカムについてはリスク比を用いた。データ解析にはランダム効果モデルを用いた。

7) 倫理的配慮

本研究はすでに発表された研究のメタ解析であるため, 倫理委員会での承認は不要である。

2. 結果

1) レビューの対象となった研究の詳細

系統的文献検索後に重複を除外し, 3,981 件の結果が得られた (PubMed=2,254, CENTRAL=2,167, Embase=3,728)。2018 年 10 月に ClinicalTrials.gov で進行中の臨床試験を検索したが, 本研究の適格基準に合致した試験は確認されなかった。一次スクリーニングでは 65 研究が包含された。二次スクリーニングで 62 研究が除外され, 最終的に 3 本の RCT が本レビューに含まれた^{8,17,21)}。

2) 研究の特徴

3 研究のサンプルサイズは 21~61 人で, 合計の被験者数は 113 人だった (表 1)。全参加者のうち 65.5% が女性で,

表 1 被験者の特徴

研究 (年)	被験者 (平均年齢)	女性	RCT の デザイン	診断	不安症の 診断基準	併存精神疾患	BZDs の服用期間 (平均±標準偏差)	併用向精神薬
Spiegel, et al. (1994) ²¹⁾	21 名 (38.0 歳)	81.0%	Two-arm ・ CBT = 11 ・ TAU = 10	パニック症	ADIS- Revised	パニック症以外の不安 症 57% ・ 全般不安症 33% ・ 限局性恐怖症 29% ・ 社交不安症 9% ・ パーソナリティ障害 33%	14~592 週 (93.4±149.4 週)	なし
Gosselin, et al. (2006) ⁸⁾	61 名 (50.3 歳)	59.0%	Two-arm ・ CBT = 31 ・ TAU = 30	全般不安症	ADIS for DSM-IV	社交不安症 44.3% 限局性恐怖症 31.1% パニック症 18.0% うつ病 16.4% 不眠症 6.6% 気分変調症 4.9% 心的外傷後ストレス障 害 3.3% 強迫症 1.6% (1/61).	12 ヶ月以上 (7.25±5.95 年)	BZDs 以外の 向精神薬 47.5%
Otto, et al. (2010) ¹⁷⁾	31 名 (42.3 歳)	67.7%	Three-arm ・ CBT = 16 ・ IRT = 16 ・ TAU = 15	パニック症	ADIS for DSM-IV	パニック症以外の不安 症 51.6% うつ病の併存 54.8%	6 ヶ月以上 (4.20±2.99 年)	抗うつ薬 25.8%

ADIS : Anxiety Disorders Interview Schedule, BZD : ベンゾジアゼピン系抗不安薬, CBT : 認知行動療法, DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, IRT : 個別リラクセーション治療, RCT : 無作為化比較試験, SD : 標準偏差, TAU : 通常通りの治療
(文献 23 より和訳して改変引用)

表 2 認知行動療法の詳細

研究 (年)	CBT の施行者	介入と対照	CBT の構成要素	セッション数	1 セッション あたりの時間	CBT の期間
Spiegel, et al. (1994) ²¹⁾	心理学大学院生 2 名, ソーシャルワーカー 1 名	CBT + 漸減 vs 漸減	(1) パニック症の心理教育 (2) 横隔膜腹式呼吸法 (3) 認知再構成 (4) 内部感覚エクスポージャー	12	記載なし	12 週
Gosselin, et al. (2006) ⁸⁾	不安症の治療経験が豊か な心理士	CBT + 漸減 vs 漸減	(1) 不安症の心理教育 (2) 認知再構成 (3) 問題解決訓練 (4) 認知的・状況的曝露	12	65~70 分	12 週
Otto, et al. (2010) ¹⁷⁾	博士号取得および非取得 の臨床スタッフ	CBT + 漸減 vs 漸減	(1) パニック症の心理教育 (2) 認知再構成 (3) 内部感覚エクスポージャー (4) 身体的コーピングスキル	8+3 ブースター セッション	初回 90 分 以降 60 分	8 週

CBT : 認知行動療法
(文献 23 より和訳して改変引用)

平均年齢は 45.8 歳であった。全参加者が不安症を有していた。本レビューの対象者は全員、BZD 系抗不安薬を服用しており、研究で対象とした不安症のために割り付け前に CBT を受けたことのある者はいなかった。

それぞれの CBT の治療構成要素は、すべての研究では

ほぼ同じであった (表 2)。Spiegel, D. A. らの研究では、パニック症に対し、2 名の心理学大学院生と 1 名のソーシャルワーカーが週 1 回 12 セッションを行った²¹⁾。Gosselin, P. らの研究では、全般不安症に対し、心理士が 65~70 分のセッションを週 1 回 12 セッション行った⁸⁾。Otto, M. W.

	ランダム系列の生成	割り付けの隠蔽化	参加者とスタッフの盲検化	評価者の盲検化	不完全なアウトカムデータ	選択的報告	その他の報告
Gosselin, et al. 2006 ⁸⁾	?	+	-	+	+	?	+
Otto, et al. 2010 ¹⁷⁾	?	?	-	+	+	?	+
Spiegel, et al. 1994 ²¹⁾	?	?	-	+	+	?	+

図1 RoB 評価の結果

白はRoBが低い, グレーはRoBが不明, 黒はRoBが高いことを示す。
(文献23より和訳して改変引用)

表3 結果の要約

研究 (年)	割り付け後 3 ヶ月に おける BZD 中止率 (CBT 群 vs 対照群) [†]	割り付け後 6~12 ヶ月に おける BZD 中止率 (CBT 群 vs 対照群) [†]	割り付け後 3 ヶ月に おける不安症状の重症度 (CBT 群 vs 対照群) [‡]	割り付け後 6~12 ヶ月に おける不安症状の重症度 (CBT 群 vs 対照群) [‡]
Spiegel, et al. (1994) ²¹⁾	3 ヶ月後 81.8% (9/11) vs 40% (4/10), NS	6 ヶ月後 81.8% (9/11) vs 40% (4/10), NS	3 ヶ月後 NA	6 ヶ月後 NA
Gosselin, et al. (2006) ⁸⁾	3 ヶ月後 67.7% (21/31) vs 33.3% (10/30), $P < 0.05$	12 ヶ月後 64.5% (20/31) vs 30.0% (9/30), $P < 0.05$	3 ヶ月後 PSWQ (47.6 ± 9.5 (N = 27) vs 53.7 ± 7.9 (N = 27), $P < 0.05$)	12 ヶ月後 ↓ PSWQ (44.9 ± 10.3 (N = 28) vs 52.8 ± 9.0 (N = 28), $P < 0.05$)
Otto, et al. (2010) ¹⁷⁾	3 ヶ月後 43.7% (7/16) vs 26.7% (4/15), NS	6 ヶ月 62.5% (10/16) vs 26.7% (4/15), NS	3 ヶ月後 BAI (記載なし)	6 ヶ月後 BAI (記載なし)

BAI : Beck Anxiety Inventory, BZD : ベンゾジアゼピン系抗不安薬, CBT : 認知行動療法, NA : データ入手できず, NS : 有意差なし, PSWQ : Penn State Worry Questionnaire

[†] 数値はベースラインと介入後の効果の違いを示しており, % (数), P 値の順で示した。

[‡] 数値は介入後の不安症状の重症度の違いを示しており, 平均 ± 標準偏差 (数), P 値の順で示した。
(文献23より和訳して改変引用)

らの研究では, パニック症に対し, 最初のセッションは90分間, 2~8回目のセッションを60分間, 週1回8セッション行った¹⁷⁾。さらにこの研究ではその後3回のブースターセッションが行われた。

3) RoB 評価

RoB の要約を図1に示す。いずれのRCTもランダム系列の生成や割り付けの隠蔽化に関する情報を報告していなかった^{8,17,21)}。すべてのRCTは介入にCBTを用いているという研究の性質上, 参加者および担当者の盲検化に関してRoBが高いと判断された^{8,17,21)}。これらの研究では研究

登録を行っていないため, 報告バイアスは不明であった^{8,17,21)}。

4) 治療結果の評価

結果を表3に示した。割り付け後にBZD系抗不安薬を中止した割合は, 3つのRCTすべてで報告された主な主要アウトカム指標であった^{8,17,21)}。1つの研究では割り付け後12ヶ月でBZD系抗不安薬の中止割合を調べたが⁸⁾, 他の2つの研究では割り付け後6ヶ月で調べた^{17,21)}。不安症状の重症度について, Gosselinらの研究ではベースライン時と割り付け後の両方で不安症状の重症度を測定していた

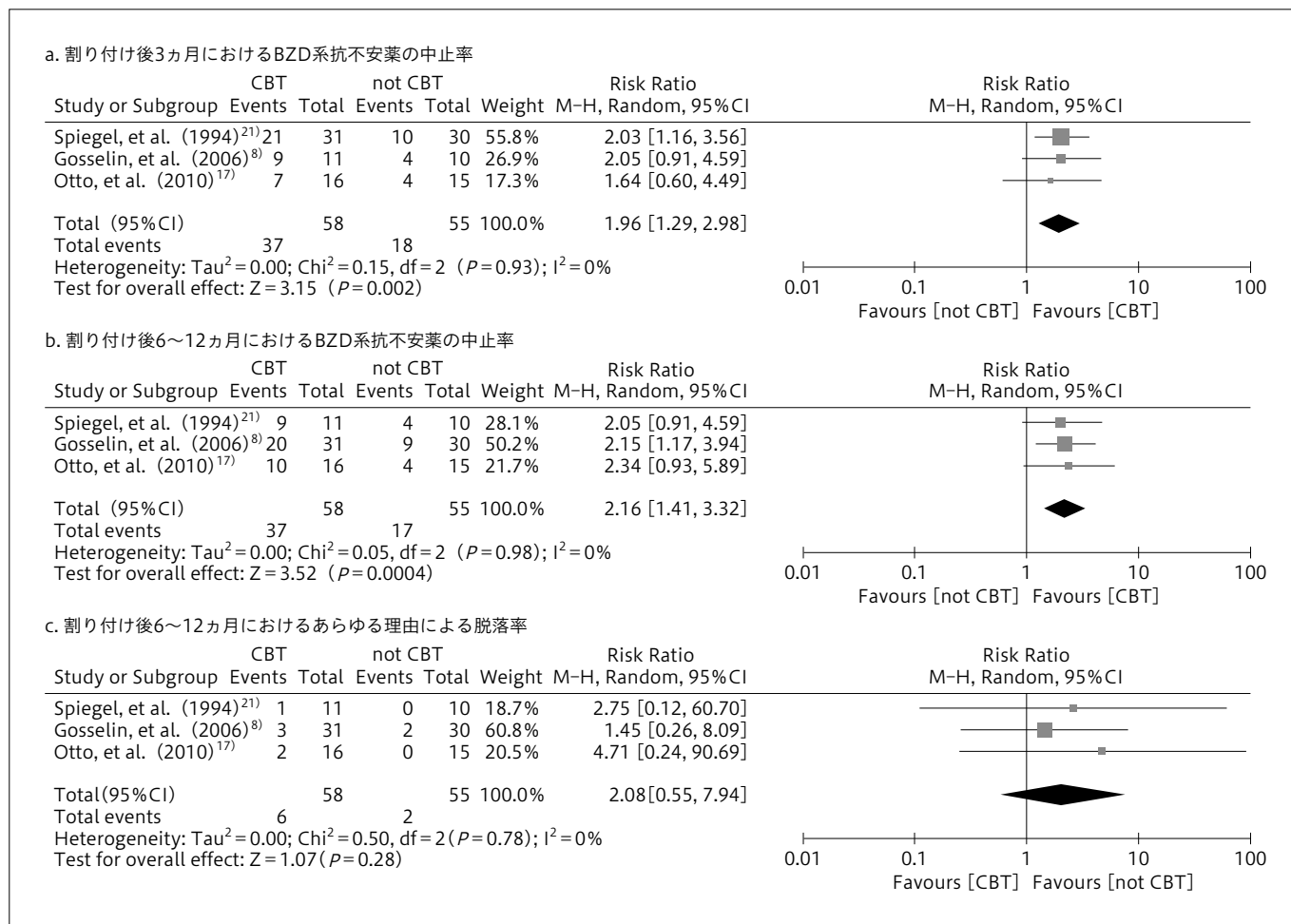


図2 メタ解析の結果

a は割り付け後 3 ヶ月における BZD 系抗不安薬の中止率, b は割り付け後 6～12 ヶ月における BZD 系抗不安薬の中止率, c は割り付け後 6～12 ヶ月におけるあらゆる理由による脱落を示す。CBT: 認知行動療法 (文献 23 より和訳して改変引用)

が⁸⁾, Otto らの研究では割り付け後のみ測定し¹⁷⁾, Spiegel らの研究では研究期間を通して調査していなかった²¹⁾。有害事象について, Gosselin らの研究では CBT+ 漸減 (CBT) 群および漸減 (対照) 群の患者 1 名が特別な介入を必要とする抑うつ症状を発症したと報告した⁸⁾。

5) 主要評価項目

主要評価項目のメタ解析の結果を図 2 に示す。短期 (割り付け後 3 ヶ月) における BZD 系抗不安薬の中止率は, CBT 群が対照群よりも有意に高かった (リスク比: 1.96, 95% 信頼区間 (CI): 1.29～2.98, $P=0.002$, 参加者 113 人, 3 試験)。長期 (割り付け後 6～12 ヶ月) についても, CBT 群は対照群に比べて BZD 系抗不安薬の中止率が有意に高かった (リスク比: 2.16, 95% CI: 1.41～3.32, $P=0.0004$)。

6) 副次評価項目

不安症状の影響については, 割り付け後の不安症状の重症度スコアを検討した研究が 1 件のみであったためメタ解析を行うことができなかったが⁸⁾, CBT 群の不安症状の重症度は対照群と比べ, 短期 (SMD (standardized mean difference): -0.69 , 95% CI: $-1.24 \sim -0.14$, $P=0.01$, 54 名, 1 試験) および長期 (SMD: -0.81 , 95% CI: $-1.36 \sim -0.26$, $P=0.004$, 56 名, 1 試験) で有意に低かった。長期における脱落率については CBT 群と対照群の間で有意な差はみられなかった (リスク比: 2.08, 95% CI: 0.55～7.94, $P=0.28$, 113 名, 3 試験) (図 2)。

II. 考 察

本研究は, 不安症患者における CBT の BZD 系抗不安薬

中止に対する有効性を評価した初めてのシステマティックレビュー・メタ解析である。CBTは不安症患者のBZD系抗不安薬の中止に対して短期および長期において有効で、不安症状の改善に対しても短期および長期において有効であることが本研究で示された。さらに、CBT群と対照群の間で脱落率に差はなかった。

コクランレビューでは、BzRA長期使用者のBzRA中止に対するCBTやその他の低強度の心理社会的介入（動機づけ面接、オーダーメイドの一般開業医への手紙、標準化された面接、リラクゼーションなど）の有効性が検証された⁷⁾。コクランレビューでは、BzRA長期使用者のBzRA中止に対する心理社会的介入のなかで、CBTのみが少なくとも3ヵ月以内の短期においては有効であったが、その効果は6ヵ月後には認められなかった⁷⁾。コクランレビューでは、アルコール依存を伴う/伴わないBzRA依存症、不安症、不眠症など、さまざまな精神疾患を合併している長期BzRA使用者を包含して解析していた⁷⁾。このような対象サンプルの不均一性は、BzRAの中止におけるCBTの長期的な有効性を不明瞭にした可能性がある。

慢性不眠症に焦点をあてた別のシステマティックレビューおよびメタ解析では、不眠症に対するCBT（CBT-I）は、慢性不眠症の患者において、短期（割り付け後3ヵ月）ではBzRA中止に有意な効果を示したが、長期（割り付け後6～12ヵ月）では有意な効果を示さなかった²²⁾。われわれの研究とCBT-Iの先行レビューとの間で、CBTのBzRA中止に対する長期的効果に差があった理由の1つとして、不安症に対するCBTとCBT-Iの強度の違いが考えられる。通常、CBT-Iでは4～8回のセッションが行われるのに対し、不安症に対するCBTは通常10回以上のセッションが行われる。この違いによって、BzRA中止に対する長期効果に違いが生じた可能性がある。興味深いことに、このCBT-Iのレビューでは、CBT-Iの8セッションの後に2回のブースターセッションを含むRCTにおいて、CBT-IがBZD系睡眠薬の長期の中止に有意な効果を示した²⁾。また、セッション数に加えて、CBTの内容の違いがBzRA中止に対する長期効果の違いの原因となっている可能性がある。曝露法は、不安および関連する症状を緩和するための最も効果的な介入の1つである¹⁸⁾。通常、曝露法は不安に対するCBTに含まれているが、CBT-Iには含まれていない。これらが、BZD系抗不安薬に焦点をあてたわれわれの結果と、BZD系睡眠薬に焦点をあてた先行研究との間で、BzRA中止に対するCBTの長期効果の差を引

き起こした可能性がある。

本研究では、CBTにより短期的および長期的に不安症状の重症度が有意に改善された。この結果は、不安症患者の不安症状に対するCBTの長期的な有効性を示した先行研究の結果と一致していた⁶⁾。不安症状に対するCBTの長期的な有効性が、BZD系抗不安薬の中止の長期的な有効性と関連しているかどうかはまだ不明であるが、先行研究では、不安症状とBZD系抗不安薬の長期使用との関係が示唆されている⁶⁾。8年間の縦断的コホート研究では、重度の不安症状がBZD系抗不安薬の長期使用と関連していることが明らかにされた¹⁴⁾。他の2年間の縦断的研究では、不安の重症度がBZD系抗不安薬の長期使用を予測することが報告された¹⁵⁾。これらの研究は、不安症状に対するCBTの長期的な有効性が、BZD系抗不安薬の再使用防止に寄与する可能性を示唆している。

III. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、包含された研究数が少なく、サンプルサイズが小さかった。第二に、本研究に包含された研究はそれぞれ異なる不安症を対象としていたため不安症ごとにサブグループ解析を行うことが望ましかったが、本研究では3つのRCTしか含まれていなかったためサブグループ解析を行うことができなかった。第三に包含された研究の期間は12ヵ月以内であるため、CBTの効果が12ヵ月以上持続するかどうかは不明であった。第四に、包含された研究で患者への割り付けを隠蔽できなかったため、パフォーマンスバイアスが本研究の結果に影響を与えた可能性がある。

おわりに

不安症患者におけるBZD系抗不安薬の中止に対するCBTの有効性に関する結論を出すためには、より大きなサンプルサイズとより長い研究期間を伴う研究が必要である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

- 1) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, 2nd ed. 2009 (https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf) (参照 2022-03-23)
- 2) Baillargeon, L., Landreville, P., Verreault, R., et al. : Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering : a randomized trial. *CMAJ*, 169 (10) ; 1015-1020, 2003
- 3) Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., et al. : Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder : a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 28 (5) ; 403-439, 2014
- 4) Bandelow, B., Sher, L., Bunevicius, R., et al. : Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16 (2) ; 77-84, 2012
- 5) Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., et al. : The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265 (5) ; 363-373, 2015
- 6) Carpenter, J. K., Andrews, L. A., Witcraft, S. M., et al. : Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*, 35 (6) ; 502-514, 2018
- 7) Darker, C. D., Sweeney, B. P., Barry, J. M., et al. : Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 ; CD009652, 2015
- 8) Gosselin, P., Ladouceur, R., Morin, C. M., et al. : Benzodiazepine discontinuation among adults with GAD : a randomized trial of cognitive-behavioral therapy. *J Consult Clin Psychol*, 74 (5) ; 908-919, 2006
- 9) Higgins, J. P. T., Green, S. : *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Vol. 4). John Wiley & Sons, Chichester, 2008
- 10) Hofmann, S. G., Smits, J. A. J. : Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*, 69 (4) ; 621-632, 2008
- 11) 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
- 12) 熊野宏昭, 久保木富房編 : パニック障害ハンドブッカー治療ガイドラインと診療の実際一. 医学書院, 東京, 2008
- 13) Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., et al. : The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions : explanation and elaboration. *BMJ*, 339 ; b2700, 2009
- 14) Manthey, L., van Veen, T., Giltay, E. J., et al. : Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use : the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*, 71 (2) ; 263-272, 2011
- 15) Manthey, L., Giltay, E. J., van Veen, T., et al. : Determinants of initiated and continued benzodiazepine use in the Netherlands study of depression and anxiety. *J Clin Psychopharmacol*, 31 (6) ; 774-779, 2011
- 16) Ninomiya, A., Sado, M., Park, S., et al. : Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy in patients with anxiety disorders in secondary-care settings : a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 (2) ; 132-139, 2020
- 17) Otto, M. W., McHugh, R. K., Simon, N. M., et al. : Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder : further evaluation. *Behav Res Ther*, 48 (8) ; 720-727, 2010
- 18) Parker, Z. J., Waller, G., Duhne, P. G. S., et al. : The role of exposure in treatment of anxiety disorders : a meta-analysis. *Int J Psychol Psychological Ther*, 18 (1) ; 111-141, 2018
- 19) Picton, J. D., Marino, A. B., Nealy, K. L. : Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*, 75 (1) ; e6-12, 2018
- 20) Rickels, K., Case, W. G., Downing, R. W., et al. : Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA*, 250 (6) ; 767-771, 1983
- 21) Spiegel, D. A., Bruce, T. J., Gregg, S. F., et al. : Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am J Psychiatry*, 151 (6) ; 876-881, 1994
- 22) Takaesu, Y., Utsumi, T., Okajima, I., et al. : Psychosocial intervention for discontinuing benzodiazepine hypnotics in patients with chronic insomnia : a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 48 ; 101214, 2019
- 23) Takeshima, M., Otsubo, T., Funada, D., et al. : Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (4) ; 119-127, 2021
- 24) Tanguay Bernard, M. M., Luc, M., Carrier, J. D., et al. : Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Heliyon*, 4 (7) ; e00688, 2018
- 25) Vasile, R. G., Bruce, S. E., Goisman, R. M., et al. : Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. *Depress Anxiety*, 22 (2) ; 59-67, 2005
- 26) Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., et al. : Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*, 169 (21) ; 1952-1960, 2009
- 27) Xing, D., Ma, X. L., Ma, J. X., et al. : Association between use of benzodiazepines and risk of fractures : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 25 (1) ; 105-120, 2014

Cognitive Behavioral Therapy for Benzodiazepine Discontinuation among Patients with Anxiety Disorders : A Systematic Review and Meta-analysis

Masahiro TAKESHIMA¹⁾, Yoshikazu TAKAESU²⁾

1) Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine

2) Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Background : Long-term benzodiazepine (BZD) use is not recommended for treating anxiety disorders. However, in clinical practice, BZD anxiolytics are often used for the long-term treatment of anxiety disorders. This systematic review and meta-analysis aimed to clarify the effectiveness of cognitive behavioral therapy (CBT) for discontinuing BZD anxiolytics in patients with anxiety disorders.

Methods : This study was preregistered with PROSPERO (registration number : CRD42019125263). A literature search of major electronic databases was conducted in December 2018.

Results : Three randomized controlled trials were included in this review, and meta-analyses were performed. The rate of discontinuing BZD anxiolytics was significantly higher in the CBT plus gradual tapering group than in the gradual tapering alone group at 3 months (risk ratio : 1.96, 95% confidence interval : 1.29 to 2.98, $P=0.002$, three studies) and 6 to 12 months after allocation (risk ratio : 2.16, 95% confidence interval : 1.41 to 3.32, $P=0.0004$, three studies).

Conclusion : CBT may be effective for discontinuing BZD anxiolytics in the short and long term after allocation. Further studies with larger sample sizes are warranted to clarify definitive conclusions regarding the efficacy and safety of CBT for discontinuing BZD anxiolytics in patients with anxiety disorders.

Authors' abstract

Keywords anxiety disorder, anxiolytics, benzodiazepine, cognitive behavioral therapy, meta-analysis