

パニック症の診療ガイドライン（案）

日本不安症学会 ／ 日本神経精神薬理学会

第 1 版

2025 年（令和 7 年）6 月 25 日

序文

パニック症の診療ガイドラインは、2018 年 3 月、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症、強迫症のガイドラインを作成する不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会が組織された時点から、作成が開始された。全世界の科学的な根拠に基づく医療（Evidence Based Medicine; EBM）の考え方のもと、公益社団法人日本医療機能評価機構の「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」を参考に、社交不安症、パニック症、強迫症の診療ガイドラインのための薬物療法と精神療法に関する 3 つの「クリニカル・クエッション（Clinical Question; CQ）」が決められ、それぞれのシステマティック・レビューをもとに益（治療反応性、症状改善）と害（治療からの脱落）のバランスを考慮して、完成された。成人（18 歳以上）のパニック症に対する標準的ケア（診療）の簡潔なガイドラインであることから、医師を含む医療者と患者、そして患者家族が科学的な根拠（エビデンス）を共有して診療方針を決定する「Shared Decision Making; SDM（共同意思決定）」に役立ててもらうことを目的とする。

ガイドライン作成に関しての基本理念

本ガイドラインはパニック症の臨床場面において、現時点でのエビデンスに基づいた知見と我が国のパニック症専門家の実臨床における経験を踏まえた意見（エキスパートコンセンサス）を提供し、診療の支援を目的に作成されたものである。治療を決定づけるものではないため、時と場合に応じてガイドラインに縛られずに治療者の裁量で治療を工夫することも必要である。

免責事項

基本理念にもあるように、本ガイドラインは治療を決定づけるものではない。このため、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできず、一方で本ガイドラインから逸脱したことを過失とみなすこともできない。つまり本ガイドラインの内容は医療訴訟の根拠となるものではない。

(前付)

ガイドライン要約 (サマリー)

CQ1：成人のパニック症に推奨される薬物療法は何か？

推奨：

1. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) を提案する。
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
2. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI)である venlafaxine を提案する。
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
3. ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine : BDZ) 系抗不安薬に関しては、今回検討したシステマティック・レビューはエビデンスの質が低く、BDZ で問題となる依存性や離脱を検討した中・長期的な研究が含まれていないため、有効性や忍容性についての推奨は今回行わず、今後の検討課題とした。

CQ2：成人のパニック症に推奨される精神療法（心理的介入）は何か？

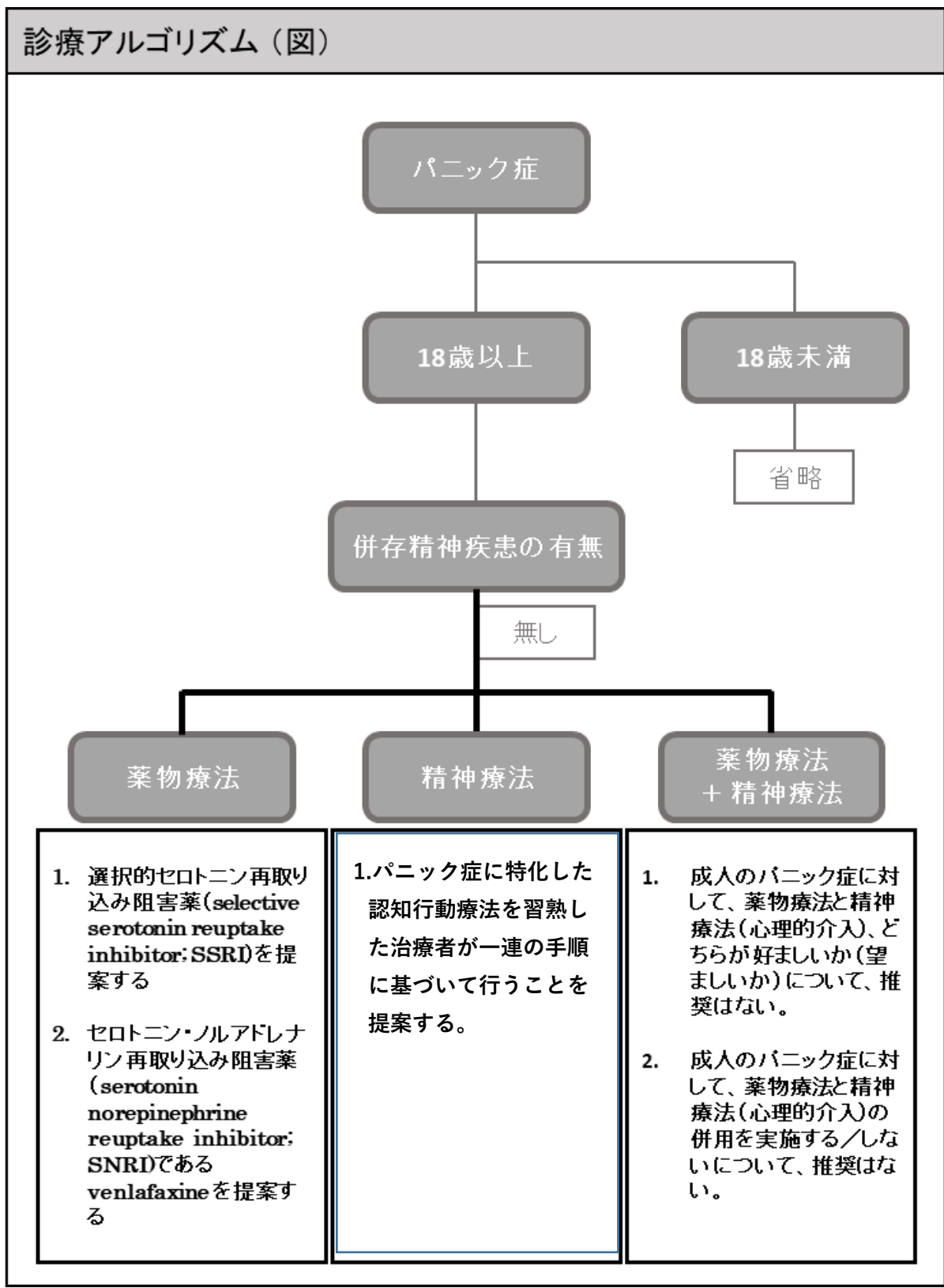
推奨：

1. パニック症に特化した認知行動療法を習熟した治療者が一連の手順に基づいて行うことを提案する。
(GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

CQ3：成人のパニック症に薬物療法、精神療法（心理的介入）、それぞれの単独療法と併用療法のうち、推奨される治療法は何か？

推奨：

1. 成人のパニック症に対して、薬物療法と精神療法（心理的介入）、どちらが好ましいか（望ましいか）について、推奨はない。
2. 成人のパニック症に対して、薬物療法と精神療法（心理的介入）の併用を実施する／しないについて、推奨はない。



用語・略語一覧

用語

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) :

抗うつ薬の 1 種。脳内で神経伝達物質であるセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニンの働きを増強する薬物。

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) :

抗うつ薬の 1 種。脳内で神経伝達物質であるセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、セロトニンとノルアドレナリンの働きを増強する薬物。

三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants; TCA) :

化学構造中にベンゼン環を両端に含む環状構造が 3 つある三環式化合物の抗うつ薬で、脳内でセロトニンやノルアドレナリン等の神経伝達物質の再取り込みを阻害し、セロトニンとノルアドレナリンの働きを増強する薬物。また、抗コリン作用（口渇、便秘、排尿障害、眼圧上昇等）や抗ヒスタミン作用（眠気、ふらつき、鎮静等）も併せ持つため、副作用が多い。

抗てんかん薬 (Anticonvulsants) :

脳の神経細胞が過剰に放電するのを抑制することで、てんかん及び痙攣を治療する薬物。新規抗てんかん薬は、双極性障害やうつ病等の精神疾患に対しても適応がある。

抗精神病薬 (Antipsychotics) :

幻覚、妄想、興奮状態等に対処する治療薬。作用機序としては定型抗精神病薬が主にドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有するのに対し、新規の非定型抗精神病薬ではドパミンだけでなく、セロトニンやその他様々な受容体に対して複雑に作用する。双極性障害やうつ病等に対しても有効である。

ベンゾジアゼピン系薬物 (Benzodiazepines; BDZ) :

抗不安薬・睡眠導入剤の代表的薬物。中枢神経系で抑制性の神経伝達物質である GABA(γ -アミノ酪酸: γ -aminobutyric acid) の作用を高めることで、不安や緊張を和らげるだけでなく、抗てんかん作用、睡眠作用、鎮静作用も有する。ただし、長期投与による耐性・依存の問題がある。

β 遮断薬 (Beta-blockers) :

β アドレナリン受容体遮断作用により血圧、心拍数等を抑えることで高血圧、狭心症、頻脈性不整脈等を改善する薬物。不安時（極度の場合、パニック発作時）の頻脈を抑えるために用いられることがある。

モノアミン酸化酵素阻害薬(Monoamine Oxidase Inhibitors; MAOI) :

抗うつ薬の 1 種。脳内の主なモノアミン神経伝達物質を分解する酵素のモノアミン酸化酵素の働きを不可逆的に阻害することで、ドパミンやセロトニン、アドレナリンが分解されないようにして、モノアミン濃度を上昇させる薬物。食事制限（チーズ等チラミンが多い食物は不可）、肝機能障害、高血圧等の副作用のために、我が国では使用不可。

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Noradrenalin Reuptake Inhibitors; NRI) :

抗うつ薬または ADHD の治療薬の 1 種。脳内で神経伝達物質であるノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、ノルアドレナリンの働きを増強する薬物。わが国では抗うつ薬として上市されているものはない。

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 Antidepressants; NaSSA) :

抗うつ薬の 1 種。中枢神経のシナプス前ノルアドレナリンの α_2 自己受容体及びヘテロ受容体に対して阻害作用を示し、中枢神経のノルアドレナリン及びセロトニンの神経伝達を増強させる薬物。

可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (Reversible Inhibitors of Monoamine Oxidase-A; RIMA) :

抗うつ薬の 1 種。MAOI の重篤な副作用をなくす目的で、モノアミン酸化酵素（A と B の 2 種類ある）の A だけを選択的に可逆的に阻害することで、モノアミン神経伝達物質の濃度を上昇させる薬物。わが国では抗うつ薬として上市されているものはない。

セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (Serotonin 2 Antagonist and Reuptake Inhibitors; SARI) :

抗うつ薬の 1 種。脳内で神経伝達物質であるセロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニンの働きを増強させると同時に、睡眠に関連したシナプス後膜のセロトニン 2 受容体を遮断することで、抗うつ作用の睡眠維持作用を呈する薬物。

セロトニン 1A 受容体部分作動薬(5-HT_{1A} partial agonists) :

抗不安薬の 1 種。自己受容体である 5-HT_{1A} 受容体を選択的に刺激し、セロトニン神経系の神経活動を抑制することによって、抗不安作用を示す。BDZ 系抗不安薬と比べ作用は緩

慢だが、耐性・依存が少ない。

認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy; CBT）：

認知（物事の見方や出来事の受け止め方）や行動（振る舞い方）を修正・改善し、不快な感情を軽減したり、社会への適応を高めたりする精神療法。

ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）：

評価の偏りを避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験方法。被験者を無作為に介入群と比較対象群に割り付けて実施し評価を行う。

システマティック・レビュー（Systematic Review; SR）：

文献をくまなく調査し、ランダム化比較試験（RCT）の様な質の高い研究のデータを、出版バイアスの様なデータの偏りをできるだけ取り除き、分析を行う。

メタ解析（Meta-Analysis; MA）：

複数の研究結果を統合し、分析する統計解析。

ネットワーク・メタ解析（Network Meta-Analysis; NMA）：

3 種類以上の介入群を同時にメタ解析する統計解析。

略語

APA：American Psychiatric Association（米国精神医学会）

CPG：Clinical Practice Guidelines（診療ガイドライン）

DSM：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断と統計マニュアル）

GAD：Generalized Anxiety Disorder（全般不安症）

GRADE：The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ICD：International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems（疾病及び関連保健問題の国際統計分類）

MA：Meta-Analysis（メタ解析、メタ分析）

NICE : National Institute for Health and Care Excellence (英国国立医療技術評価機構)

NMA : Network Meta-Analysis (ネットワーク・メタ解析、メタ分析)

OCD : Obsessive Compulsive Disorder (強迫症)

PA : Panic Attack (パニック発作)

PAS : Panic and Agoraphobia Scale (パニック症・広場恐怖症尺度)

PD : Panic Disorder (パニック症)

PDSS : Panic Disorder Severity Scale (パニック症重症度尺度)

PTSD : Post-Traumatic Stress Disorder (心的外傷後ストレス障害)

QOL : Quality Of Life (生活の質)

SAD : Social Anxiety Disorder (社交不安症)

SR : Systematic Review (システマティック・レビュー、系統的レビュー)

SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

SNRI : Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)

TCA : Tricyclic Antidepressants (三環系抗うつ薬)

WHO : World Health Organization (世界保健機関)

(I) 作成組織・作成過程

1. 作成組織

1.1 作成主体：

日本不安症学会、日本神経精神薬理学会

1.2 ガイドライン統括委員会：

朝倉 聡委員長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市、精神科医、臨床精神薬理研究者

稲田 健副委員長（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医、臨床精神薬理研究者

清水栄司委員（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医・公認心理師・認知行動療法研究者、ランダム化比較試験による研究者

高塩 理委員（東京医科大学八王子医療センター）東京都八王子市、精神科医、臨床精神薬理研究者

井上 猛委員（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医、精神薬理研究者

1.3 ガイドライン作成グループ（委員会）：

朝倉 聡委員長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市、精神科医

（以下、委員）

清水栄司（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医、公認心理師

井上 猛（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医

佐々木 司（東京大学大学院教育学研究科健康教育学分野）東京都文京区、精神科医

熊野宏昭（早稲田大学人間科学学術院）埼玉県所沢市、心療内科医、公認心理師

稲田 健（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医

松永寿人（兵庫医科大学精神科神経科学講座）兵庫県西宮市、精神科医

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神医学学分野）岐阜県岐阜市、精神科医

今井必生（大橋クリニック）兵庫県宝塚市、精神科医

竹島 望（つながりクリニック）神奈川県藤沢市、精神科医

早坂 佑（流山おおたかの森こころとねむりのクリニック）千葉県流山市、精神科

医

馬場俊明（久喜すずのき病院）埼玉県久喜市、精神科医

1.4 システマティック・レビューチーム：

塩入俊樹（代表）（岐阜大学大学院医学系研究科・精神医学分野）岐阜県岐阜市、精神科医

大坪天平（東京女子医科大学附属足立医療センター）東京都足立区、精神科医

高塩 理（東京医科大学八王子医療センター）東京都八王子市、精神科医

竹林 唯（福島県立医科大学医学部（臨床医学系）災害こころの医学講座）福島県福島市、公認心理師

関 陽一（千葉大学こどものこころの発達教育研究センター）千葉県千葉市、公認心理師

澁谷孝之（青草会篠崎病院）千葉県千葉市、精神科医

富永敏行（京都府立医科大学大学院医学研究科 精神機能病態学）、精神科医

平川沙織（医療法人悠仁会 稲田クリニック）大阪府高槻市、公認心理師

今井必生（大橋クリニック）兵庫県宝塚市、精神科医

1.5 外部評価委員会：

貝谷久宣（医療法人和楽会、パニック障害研究センター）東京都港区、精神科医

鈴木伸一（早稲田大学人間科学学術院）埼玉県所沢市、公認心理師

奥村泰之（一般社団法人臨床疫学研究推進機構）東京都町田市、疫学者

有園正俊（OCD サポート）東京都武蔵野市、公認心理師、精神保健福祉士

生坂政臣（千葉大学医学部附属病院総合診療科）千葉県千葉市、総合診療医

1.6 ガイドライン作成事務局：

朝倉 聡事務局長（北海道大学保健センター・大学院医学院健康管理医学教室）北海道札幌市、精神科医

清水栄司（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）千葉県千葉市、精神科医、公認心理師

井上 猛（東京医科大学精神医学分野/札幌花園病院）東京都新宿区/札幌市、精神科医

稲田 健（北里大学医学部精神科学）神奈川県相模原市、精神科医

高塩 理（東京医科大学八王子医療センター）東京都八王子市、精神科医

関 陽一（千葉大学こどものこころの発達教育研究センター）千葉県千葉市

村山桂太郎（九州大学病院精神科神経科）福岡県福岡市、精神科医

2. 作成過程

2.1 作成方針と目的：

2018 年 3 月、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症、強迫症のガイドラインを作成することが両学会理事会で決まり、不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会が組織された。2018 年 3 月 15 日に最初の会議が開催され、作成方針が決定した。この作成方針は、後に日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の理事会で承認された。国内外で実施された精神療法、薬物療法の臨床試験を網羅的に検討し、系統的レビューを実施して、治療の推奨を作成することである。さらに、最新の国内外の系統的レビューがある場合には、この系統的レビューを利用して推奨を作成することができることとした。不安症、強迫症の臨床では、診断、診立て、精神療法、薬物療法、心理教育、精神科リハビリテーションを含めたその他の非薬物療法が一体となり診療が行われることから、単なる治療ガイドラインではなく、診療ガイドラインを作成することを目的とした。

パニック症の診療ガイドラインの目的は、成人（18 歳以上）のパニック症患者の治療に関して、薬物療法と精神療法のそれぞれの治療反応性、症状改善のような益のアウトカムと治療からの脱落のような害のアウトカムのバランスを考慮した推奨案を提示することである。

2.2 使用上の注意：

本ガイドラインは臨床場面における診療の支援を目的に作成されたものであり、治療を決定づけるものではないため、時に応じてガイドラインにしばられずに医師の裁量で治療を工夫することも必要である。また、本ガイドラインは治療を決定づけるものではない。このため、治療に際しては、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできず、一方で本ガイドラインから逸脱したことを過失とみなすこともできない。つまり本ガイドラインの内容は医療訴訟の根拠となるものではない。

2.3 利益相反

A) ガイドライン参加者の利益相反情報（過去 3 年間）：

利益相反は、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成 29 年 3 月発表）に基づいた申告項目と開示基準額（金額区分①、②、③）により、個人の利益相反と組織の利益相反の申告が行われ、ガイドラインの委員長・副委員長の就任資格条件、委員の就任資格条件、投票権の付与の可否の検討がなされた。

COI	申告項目	開示基準額	金額区分①	金額区分②	金額区分③
就任資格条件 委員就任*1 CPG 策定委員長(副委員長)			可能 可能	可能	
個人COI	4. 講演料	50万円/企業/年	50万円 ≤ < 100万円	100万円 ≤ < 200万円	200万円 ≤
	5. パンフレットなど執筆料	50万円/企業/年	50万円 ≤ < 100万円	100万円 ≤ < 200万円	200万円 ≤
	6. 受け入れ研究費	100万円/企業/年	100万円 ≤ < 1000万円	1000万円 ≤ < 2000万円	2000万円 ≤
	7. 奨学金附金	100万円/企業/年	100万円 ≤ < 500万円	500万円 ≤ < 1000万円	1000万円 ≤
	9. その他の報酬(接遇)	5万円/企業/年	5万円 ≤ < 20万円	20万円 ≤ < 50万円	50万円 ≤
組織COI*2	6. 受け入れ研究費	1000万円/企業/年	1000万円 ≤ < 2000万円	2000万円 ≤ < 4000万円	4000万円 ≤
	7. 奨学金附金	200万円/企業/年	200万円 ≤ < 1000万円	1000万円 ≤ < 2000万円	2000万円 ≤

*1CPG統括委員会、CPG策定委員会、システマティックレビューチーム

*2 組織COI: 所属する講座または部門の長が受け入れている場合の金額区分(企業/年)

表1 CPG 統括委員会、CPG 策定委員会、システマティックレビューチームに参加する者の資格と項目別基準額

金額区分③に該当する委員は委員会で投票権を持たず、金額区分②に該当する委員は委員長・副委員長に就任できないこととした。利益相反の項目は、過去3年間の1、企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額、2、株の保有と、その株式から得られる利益、3、企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬、4、企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言等）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料等の報酬、5、企業や営利を目的とした団体がパンフレット等の執筆に対して支払った原稿料、6、企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費、7、企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金、8、企業等が提供する寄附講座、9、その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品等）の有無について、申告者及びその配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者についての書面での申告であった。

塩入俊樹：講演料（武田薬品工業、共和薬品、ヴィアトリス、ルンドベック、田辺三菱製薬、吉富製薬、持田製薬、住友ファーマ、塩野義製薬、大塚製薬、東和薬品、MSD、日本ベーリンガーインゲルハイム、興和創薬、エーザイ、小野薬品）、寄附金（田辺三菱製薬、住友ファーマ、持田製薬、武田薬品工業、塩野義製薬）

大坪天平：講演料（武田薬品工業、IQVIA、住友ファーマ、ヴィアトリス、MSD、持田製薬、田辺三菱製薬、日本イーライリリー、ノーベルファーマ、富士製薬工業、小野薬品工業、塩野義製薬、エーザイ）

高塩 理：講演料（ヴィアトリス製薬、大塚製薬、住友ファーマ、武田薬品工業、ファイザー、Meiji Seika ファルマ）

竹林 唯：なし

関 陽一：なし
澁谷孝之：なし
富永敏行：なし
平川沙織：なし
今井必生：なし
熊野宏昭：研究費（ロゴサイエンス社、Awarefy 社）、社外取締役（ロゴサイエンス社）、株の保有（Tesla）
井上 猛：講演料（住友ファーマ、持田製薬、大塚製薬、ヴィアトリス製薬、武田薬品）、寄附金（住友ファーマ、塩野義製薬）
稲田健；講演料（大塚製薬、住友ファーマ、エーザイ）
松永寿人：講演料（Meiji Seika ファーマ、アッヴィ、日本イーライリリー）
朝倉聡：なし
有園正俊：なし
以上の他の委員について利益相反はない。

アカデミック利益相反に配慮し、医師、公認心理師等多職種の委員構成とし、1学会に偏らないように、学会の会員以外の委員も委員会に加わり、公正な意見が得られるように配慮した。さらなるアカデミック利益相反の配慮のために、次回ガイドライン改訂時には、薬剤師等の委員を加えるように心がけていく。

B)学会の利益相反情報（2023 年 1 月 1 日～12 月 31 日）：

ガイドライン作成を行った日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の組織としての利益相反情報は以下の通り。

日本不安症学会の事業活動における資金提供を受けた企業の記載

①「パニック症診療ガイドライン」の作成に関連して、資金を提供した企業名
なし

②日本不安症学会の事業活動（「パニック症診療ガイドライン」の作成以外）に関連して、資金（寄付金等）を提供した企業名

1) 共催セミナー等

- ・ニプロ株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・住友ファーマ株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社

- ・武田薬品工業株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社
- ・エーザイ株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- ・MSD 株式会社
- ・持田製薬株式会社
- ・吉富薬品株式会社

2) 学会誌広告

- ・株式会社ジーエムジェイ
- ・塩野義製薬株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・MSD 株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社
- ・住友ファーマ株式会社
- ・大塚製薬株式会社

3) 学術大会 広告

- ・ルンドベック・ジャパン株式会社
- ・株式会社医学書院
- ・塩野義製薬株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・持田製薬株式会社
- ・共和薬品工業株式会社

4) 学術大会ホームページバナー広告

- ・住友ファーマ株式会社

5) 学術大会企業展示

- ・帝人ファーマ株式会社
- ・有限会社稲垣書店

一般社団法人日本神経精神薬理学会の事業活動における資金提供を受けた企業の記載

①「パニック症診療ガイドライン」の作成に関連して、資金を提供した企業名

なし

②日本神経精神薬理学会の事業活動（「パニック症診療ガイドライン」の作成以外）に関連して、資金（寄付金等）を提供した企業名

1) 共催セミナー等

- ・アッヴィ合同会社
- ・アボットメディカルジャパン合同会社
- ・アレクシオンファーマ合同会社
- ・エーザイ株式会社
- ・エフピー株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・大原薬品工業株式会社
- ・小野薬品工業株式会社
- ・協和キリン株式会社
- ・株式会社サンウェルズ
- ・住友ファーマ株式会社
- ・第一三共株式会社
- ・太陽ファルマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- ・日本メディフィクス株式会社
- ・ノバルティスファーマ株式会社
- ・ノーベルファーマ株式会社
- ・株式会社 PARKINSON Laboratories
- ・ブロードマインド株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社

2) 法人会員会費

- ・アッヴィ合同会社
- ・アルフレッサファーマ株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・塩野義製薬株式会社
- ・セオリアファーマ株式会社

- ・住友ファーマ株式会社
- ・武田薬品工業株式会社
- ・日本イーライリリー株式会社
- ・富士フイルム和光純薬株式会社
- ・Meiji Seika ファルマ株式会社
- ・ルンドベック・ジャパン株式会社

3) 広告

- ・アイングループ
- ・アルジェニクスジャパン株式会社
- ・ヴィアトリス製薬株式会社
- ・大塚製薬株式会社
- ・京都薬品工業株式会社
- ・CYBERDYNE 株式会社
- ・株式会社シーユーシー
- ・住友ファーマ株式会社
- ・第一三共株式会社
- ・田辺三菱製薬株式会社
- ・帝国製薬株式会社
- ・株式会社トクヤマ
- ・日本イーライリリー株式会社
- ・ノバルティスファーマ株式会社
- ・株式会社ハートフェルト
- ・吉岡薬品株式会社

4) 著作権使用料（印税）

- ・株式会社医学書院
- ・医療法人愛命会 泉原病院
- ・昭和大学附属烏山病院
- ・株式会社パシオン
- ・ユサコ株式会社

5) 寄付等

- ・一丸ファルコス株式会社

日本不安症学会と日本神経精神薬理学会に対してガイドライン作成に関連した資金を

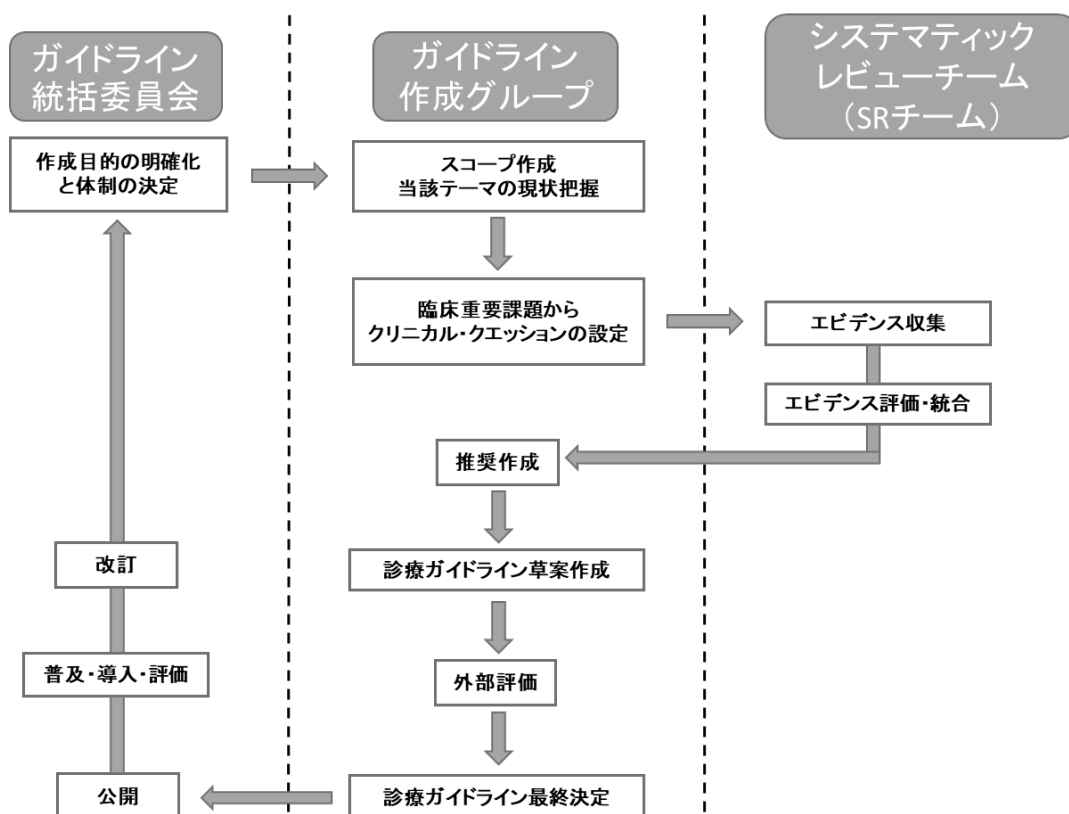
提供した企業はなく、本ガイドラインの作成以外の事業活動に関連して資金を提供した企業は本ガイドライン策定プロセスに参加していない。よって、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会への資金提供者の見解は本ガイドラインの内容に影響していない。

2.4 作成資金：

本ガイドラインの作成主体は日本不安症学会と日本神経精神薬理学会であり、両学会からガイドライン作成に要する資金が提供された。そのほか、製薬企業等からの資金提供はない。資金提供者がガイドラインの内容に影響を与えることはない。

2.5 組織構成：

以下のような組織編成で推奨決定、ガイドライン作成を実施した。



2.6 作成過程の詳細：

推奨草案の作成

2018 年 3 月に日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の学会員、役員を中心に

不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会が結成され、診療ガイドライン作成の方針について議論され、決定した。スコープを作成した後、システマティック・レビューチームが国内外のパニック症の文献を網羅的に検索し、系統的レビューを行い、その結果をもとに、推奨草案を作成した。

外部評価

2023年5月にガイドラインの質の改善、推奨草案へのフィードバック収集、適用可能性と実現可能性の目的に、5人の外部評価委員からの評価を受けた。自由回答形式の質問を受けて、ガイドライン作成者が最終的な推奨決定に際し、評価結果を考慮した。

最終的な推奨決定

2025年1月13日のガイドライン作成委員会の合議で12名中12名の賛成で（2/3以上の賛成で承認）、推奨文と最終的な投票が一致し、決定した。推奨文は2025年4月に両学会の理事会の承認を得た。202〇年〇月に両学会のホームページで患者、家族等一般の人々からパブリックコメントを集めて検討した後、ガイドラインを確定した。

なお、本ガイドラインは公益社団法人日本精神神経学会ガイドライン検討委員会、日本臨床精神神経薬理学会と連携し作成が行われた。

(II) スコープ

本ガイドラインの想定される利用者、利用施設

パニック症の治療に携わる医療関係者（医師、公認心理師、看護師、精神保健福祉士、作業療法士、薬剤師等）及びパニック症の患者や家族、支援者

適応が想定される臨床現場：

- ・ 一次医療（プライマリーケア：一般内科、精神科、心療内科を含む）
- ・ 二次医療（精神科専門医療機関）

ガイドラインの利用方法：標準的ケア（治療）の推奨

1. パニック症の基本的特徴

臨床的特徴

パニック症（Panic Disorder; PD）の診断名が正式に採用されたのは、1980 年、米国精神医学会（APA）による精神疾患の診断と統計のマニュアル（Diagnostic and Statistical Manual）である DSM-III 診断基準においてである。それまでは「不安神経症」の一部として分類されていた（例：発作性不安神経症）。最新の診断基準である DSM-5-TR によると、本症の基本的特徴は、予期しない反復性（2 回以上）のパニック発作（Panic Attack; PA）（後述）を経験し、さらに PA が起こるかとは絶えず心配しまたは悩ませられ（予期不安）、または、PA のために自己の行動が不適応的な方向に変化する（例：PA を連想させる運動や場所の回避）ことで、このような予期不安や回避行動は発作後 1 か月以上持続する。さらに確定診断には、これらの症状が、物質（例：乱用薬物、医薬品）または他の医学的疾患（例：甲状腺機能亢進症、心肺疾患）の生理学的作用、あるいは社交不安症（Social Anxiety Disorder; SAD）、限局性恐怖症、全般不安症（Generalized Anxiety Disorder; GAD）、分離不安症、強迫症（Obsessive Compulsive Disorder; OCD）、心的外傷後ストレス障害（Post-Traumatic Stress Disorder; PTSD）といった他の精神疾患の症状では説明されないことが必要とされる。

PA とは、突然の数分以内にピークに達する、強烈な恐怖または激しい不快感の高まりであり、その時間内に、以下の身体的及び/または認知的症状のうち 4 つ（またはそれ以上）が起こることが、PA と診断するために必要である。

- ① 動悸、心悸亢進、または心拍数の増加
- ② 発汗
- ③ 身震いまたは震え
- ④ 息切れ感または息苦しさ
- ⑤ 窒息感
- ⑥ 胸痛または胸部の不快感

- ⑦ 嘔気または腹部の不快感
- ⑧ めまい感、ふらつく感じ、頭が軽くなる感じ、または気が遠くなる感じ
- ⑨ 寒気または熱感
- ⑩ 異常感覚（感覚麻痺またはうずき感）
- ⑪ 現実感消失（現実ではない感じ）または離人感（自分自身から離脱している）
- ⑫ 抑制力を失うまたは“どうかなってしまう” ことに対する恐怖
- ⑬ 死ぬことに対する恐怖

これらのうち、①～⑨の身体的症状は自律神経過活動（交感神経亢進）時に生じるものが多く、一方、⑩～⑬の認知的症状は恐怖に関するものが多い。なお、上記 13 のうち 3 つ以下の症状だけの軽い不安発作を認めることもあるが、この発作は「症状限定性パニック発作」と言われ、正式な PA ではないので、この発作だけが 2 回以上あったとしても PD とは診断されない。また、PA 時にその他の症状（例：耳鳴り、首の痛み、頭痛、抑制を失っての叫びまたは号泣）がみられることもごくたまにあるが、これらの症状は PA の診断基準の 13 ある症状（①～⑬）に入っておらず、必要な 4 つの症状の 1 つと数えるべきではない。

PA には、「予期される」、すなわち、定型的な恐怖または状況に反応する PA と、「予期されない」、すなわち、明らかな理由もなく突然、青天の霹靂のように起きる PA がある。前述したように、PD の診断には、予期しない PA が 2 回以上出現することが必要となる。なお、PA 自体は、不安症群だけでなく、様々な障害（例：物質使用障害群、抑うつ障害群、精神病性障害群）においてもみられるので注意が必要である。

また、多くの PD 患者では、もしも PA 様症状が出現したり、あるいは何もできなくなるか、当惑するような症状が現れたりした場合に、脱出が困難で援助が得られないと考えられる 2 つ以上の状況（例：公共交通機関（電車、航空機など）の利用、広い場所（ターミナル駅、イベント会場など）にいたること、囲まれた場所（映画館、エレベーター、歯科、美容院など）にいたこと、列に並ぶまたは群衆の中にいたこと、（知人に頼らないで）1 人で外出すること）に対して、著しい恐怖・不安があり、それらの状況を回避している。これらの症状は、DSM-IV（1994～2013）診断基準では広場恐怖という不安症群全体でみられる非特異的な症状の 1 つとされていた。しかしながら、最新の DSM-5 では、広場恐怖症（Agoraphobia ; AG）という独立した 1 つの疾患と再定義された。一方で、本ガイドラインで用いたシステマティック・レビューでは DSM-5 では PD+AG とされるものも PD 単独と捉えて解析されている。そのため本ガイドラインでは、PD 単独と PD+AG の両者の診療ガイドラインとなっている。

本症の治療については、薬物療法と精神療法（心理的介入）、共に有効であり、どちらの治療法を選ぶか、あるいは両方を選択するかは、患者の年齢や症状等を考慮し、利用可能性や患者の好み等を踏まえて決定されるべきものである。薬物療法については、わが国では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI）であるパロキシセチン（paroxetine）、セルトラリン（sertraline）が保険適応となっている。また、

精神療法としては認知行動療法が医師あるいは医師と看護師が共同して保険診療として行うことが可能である。

実臨床においては、ベンゾジアゼピン（Benzodiazepine; BDZ）系抗不安薬を含め種々の薬物療法が利用されており、SSRI に分類される薬物においても治療効果や忍容性による相違等、どの薬物が推奨される薬物療法であるかについてはガイドラインが必要である。一方、精神療法についても、認知行動療法以外に、マインドフルネス認知療法、アクセプタンス&コミットメントセラピー等、「第3の波」に位置づけられる認知行動療法や力動的療法、森田療法等種々の精神療法が実臨床では利用されているのが現状であり、どの精神療法が推奨されるかについては、やはりガイドラインが必要となる。さらに薬物療法あるいは精神療法について、それぞれ単独で用いた場合と両方を併用した場合についての検討もかかせない。

疫学的特徴

前述のDSMによると、欧米諸国の若者と成人におけるPDの12カ月有病率は約2~3%、生涯有病率は3.5%と報告されている。わが国で行われた世界保健機関（WHO）による疫学調査では12ヶ月有病率は0.5%であった。米国における発症年齢の中央値は20~24歳で、14歳未満での発症は少なく、45歳以降はさらにまれである。性差については、凡そ2:1の比率で女性が男性より多く罹患する。PD患者の91%に少なくとも1つの他の精神疾患を併存しているとの報告もあり、多いのはAG、SAD、限局性恐怖症、GAD、分離不安症等の他の不安症、うつ病、双極性障害等の気分障害、アルコール使用障害等の物質関連障害、PTSD、OCD、病気不安症等とされる。また、PD患者のうつ病生涯併存率は10~65%と報告により大きくばらつきがあるものの、PD患者の2/3はPD発症と同時あるいは発症後にうつ病に罹患し、残りの1/3では抑うつはPDの発症より先行して生じるとされる。また、PDは様々な身体症状（例：めまい）や身体疾患（例：不整脈、甲状腺機能亢進症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、過敏性腸症候群等）と併存することが多い。未治療の場合、経過は通常慢性的で、増悪と軽快を繰り返す。治療を受けて6~10年後の転帰としては、健康（30%）、改善しているが症状が残存（40~50%）、不変あるいは悪化（20~30%）との報告がなされている。

日本でのパニック症への治療法の有効性

成人のPDへの診療では、まず患者の主訴とともに、症状に関連した情報を聞き、診断し、治療目標を患者と相談する。治療目標としては、前述の臨床的特徴を踏まえ、予期不安や回避などが減ることで、PAへの不安も軽減し、患者の苦痛や生活への支障が軽減されることなどが想定される。

その目標に対して有効とされている治療には、薬物療法と精神療法（心理的介入）がある。前者はSSRIを中心とした抗うつ薬であり、後者は認知行動療法が有効とされている。し

かしながら、どの薬物療法あるいはどの精神療法が最適であるかについては、定まっていない。また、双方の治療法における優位性あるいは併用療法の有効性についても結論が出ていない。

そこで今回の診療ガイドラインでは、成人 PD 患者に対して、薬物療法、精神療法（心理的介入）それぞれ、どの治療法が推奨されるか、さらに薬物療法と精神療法の併用が推奨されるかを検討する。

なお、治療法は時と共に流動的であり、新たな治療薬の登場や新たなエビデンスの報告による状況の変化に伴って、本ガイドラインの改訂を待たず、常に最新の治療を目指すことが望ましい。また、世界保健機関（World Health Organization; WHO）による国際疾病分類の第 11 回改訂版（International Classification of Diseases 11th Revision; ICD-11）の日本語版発表に際しても、用語や疾患分類の変化が予想される。従って、ここに示された掲載内容は、絶対的、永久的なものではなく、ある意味目安と理解していただきたい。また、本ガイドラインは法的な規範になるものではない。

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

- ・ 本診療ガイドラインがカバーする範囲（対象集団、年齢、性別）：
 - ・ パニック症患者（18 歳以上、いわゆる成人）、性別は問わない
- ・ 本診療ガイドラインがカバーしない範囲：（除外集団、臨床状況、重症度、併存疾患を含む）
 - ・ 児童、若年のパニック症患者（18 歳未満）
 - ・ 他の精神疾患（統合失調症、双極性障害、物質関連障害、神経発達症等）が併存する患者
 - ・ 臨床的に問題となる不安定な身体疾患を合併している患者
 - ・ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性
 - ・ 脳器質的疾患、神経変性疾患を有する患者
 - ・ 明らかな自傷／自殺、他害のリスクを有する患者
 - ・ 明らかな知的能力障害を有する患者

3. システマティック・レビューに関する事項

エビデンスの検索

(1) エビデンスタイプ：

既存の診療ガイドライン、系統的レビュー／メタ解析（Systematic review/Meta-Analysis; SR/MA）論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、実薬とプラセボを比較したランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）を検索

の対象とする。

(2) データベース：

個別研究論文については、Medline、Cinahl（精神療法の検索）、PsychINFO（精神療法の検索）、Pubmed（薬物療法の検索）、ICTRP（薬物療法の検索）SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse、日本語文献については、医中誌 WEB

(3) 検索の基本方針：

介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。

(4) 検索対象期間：

全てのデータベースについて、CQ1 は 2018 年 4 月 30 日まで、CQ2、CQ3 は 2018 年 8 月 10 日まで（検索実施日である 2018 年 8 月 10 日に入手できたもの）とする。

(5) 文献の選択基準、除外基準：

エビデンスの選択基準としては、対象集団は、成人（18 歳以上）のパニック症で、研究デザインは、RCT を優先し、比較対照としては、偽薬群、待機群等で、アウトカムは、益（治療反応性とパニック症状の改善）、害（副作用、有害事象等による治療からの脱落）等とし、言語は英語、日本語によるものとした。採用条件を満たす 診療ガイドライン（Clinical Practice Guidelines; CPG）、SR 論文が存在する場合は、それを第 1 優先とする。なお、採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究 論文を対象として de novo で SR を実施する。de novo SR では、採用条件を満たす すべての RCT を優先して実施する。採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(6) エビデンスの評価と統合の方法：

エビデンス総体の強さの評価については、採用条件を満たす CPG、SR 論文に基づき行う。エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。

4. 推奨決定から最終化、導入方針まで

(1) 推奨作成の基本方針

推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には投票を行って決定する。推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な

視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。

(2) 最終化

外部評価を実施する。

(3) 外部評価の具体的方法

外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。

(4) 公開の予定

不安症・強迫症ガイドライン作成合同委員会が公開の最終決定をする。公開の方法は、ガイドライン作成グループと不安症・強迫症ガイドライン作成合同委員会が協議の上決定する。

(III) 推奨

CQ1：成人のパニック症に推奨される薬物療法は何か？

推奨：

1. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) を提案する。
(GRADE：評価なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
2. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) である venlafaxine を提案する。
(GRADE：評価なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
3. ベンゾジアゼピン (Benzodiazepine：BDZ) 系抗不安薬に関しては、今回検討したシステマティック・レビューはエビデンスの質が低く、BDZ で問題となる依存性や離脱を検討した中・長期的な研究が含まれていないため、有効性や忍容性についての推奨は今回行わず、今後の検討課題とした。

●付帯事項：

1. 本邦で PD の保険適応のある薬物は、paroxetine (パロキセチン；パキシル®等、他ジェネリック医薬品あり) と sertraline (セルトラリン；ジェイゾロフト®等、他ジェネリック医薬品あり) であり、これらの薬物を第 1 選択に提案する。
2. 本邦では「神経症 (PD も) または心身症 (自律神経失調症を含む) における不安・緊張」に対して、多くの BDZ 系抗不安薬で保険適応がなされている (例外：clonazepam) が、副作用 (耐性・依存・離脱) の観点から、これらの薬物を第 1 選択とはしない。
3. 本邦で PD の保険適応のない薬物のうち、SSRI である fluvoxamine (フルボキサミン；ルボックス®、デプロメール®等、他ジェネリック医薬品あり)、escitalopram (エシタロプラム；レクサプロ®)、及び SNRI である venlafaxine (ベンラファキシン；イフェクサー®) についても上記薬物と同等の効果及び忍容性が報告されている。ただし、一般論として、国内市場での未承認薬による薬物療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、国内未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。
4. 他のクラスの薬物 (抗てんかん薬及び類似薬、抗精神病薬、 β 遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (NRI)、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 (NaSSA)、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (RIMA)、セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (SARI)、その他の抗うつ薬等) についてはいずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。これらの薬物のエビデンスについては、「補遺」にて紹

介する。

5. 健康上の問題として、SSRI、SNRI 等の薬物療法にあたっては、添付文書に記載される重大な副作用（セロトニン症候群、悪性症候群等）、その他の副作用（精神神経系の傾眠、めまい、消化器系の嘔気等）の出現に十分注意して使用されるべきである。また、BDZ 系抗不安薬を投与する際には、耐性・依存・離脱等の副作用に十分留意し、SSRI、SNRI の効果が出るまでの短期間（投与開始後数週間～1 か月以内）とする（「補遺」、参照）。

1. 背景、この問題の優先度

成人の PD において、薬物療法は、パニック症状を改善させることが示されている。一方で薬物療法には副作用もある。益と害を勘案した上で、現在の日本の医療体制で行える有用な薬物療法について明らかにする必要がある。

2. 解説

エビデンスの要約：

成人の PD に関する既存のガイドラインまたはシステマティック・レビュー（Systematic Review; SR）について Pubmed にて検索したところ、薬物療法に関する最新の SR として、Bighelli I et al., Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018. 4(4):CD010676.¹⁾、Breilmann J et al., Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 3(3):CD010677.²⁾、そして Bighelli I et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 9(9):CD011567.³⁾、の 3 つが該当した。そのため、これらの SR を既存の SR として、以後の薬物療法の有効性をプラセボと比較検討したランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）は文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。P（対象者）は成人の PD、I（介入）は SSRI（fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopram, citalopram, fluoxetine）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI）、3 環系抗うつ薬（Tricyclic Antidepressants; TCA）、Anticonvulsants/GABAs、Anticonvulsants/Levetiracetam、Antipsychotics、BDZ、Beta-blockers、5-HT_{1A} partial agonists、その他（MAOIs, NRIs, NaSSAs, RIMAs, SARIs, etc.）、C（比較）はプラセボ、O（アウトカム）は治療反応性（益）、パニック症状の改善（益）、治療からの脱落（害）とした。

<文献検索・スクリーニング結果>

データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、本 CQ に合致

する研究は同定されなかった。

以上の結果より、CQ1 の推奨に関するエビデンスについては、上記の既存の SR 及び既存の治療ガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）を参考に作成された。

研究方法の限界（サンプリング、盲検化、割り付けの隠蔽化、分析方法）

他のクラスの薬物（抗てんかん薬及び類似薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬物、 β ブロッカー、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、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、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬、セロトニン遮断再取り込み阻害薬）については先行する SR 後の新たな研究はなく、いずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。それらのエビデンスについては、補遺にて紹介する。

3. パネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？（アウトカムの妥当性、研究結果の一貫性、研究間の結果の方向性）

4 つの既存のガイドライン 4-7) に含まれる今回の比較に関して、個別の研究の必要データが入手できなかったため、GRADE 評価はできなかった。また、今回既存の SR として用いた 3 つの報告 1-3) については、エビデンスの質が中程度～非常に低いと評価されている。総体として、エビデンスの質は「低い」と判断した。

3.2 利益と害のバランスはどうか？（利益の大きさと害の大きさ）

SSRI 及び SNRI はプラセボと比較して PD の有意な改善が得られており、脱落率はプラセボと同等である。そのため、益（治療反応性とパニック症状の改善）と害（治療からの脱落）とのバランスは、「益の方が高い」と判断した。また、BDZ 系抗不安薬についてもプラセボと比較してパニック症状の有意な改善が得られており、脱落率はプラセボより有意に低かった。しかしながら、益と害（耐性・依存・離脱症状等の副作用）とのバランスは、「同等」と判断した。

3.3 患者の価値観・希望はどうか？

SSRI 及び SNRI の副作用には留意する必要があるが、副作用による脱落率においてはプラセボと有意な差は認めていない。効果及び副作用を十分説明の上で、患者の同意のもと薬物療法を選択するのであれば、患者の価値観や希望に沿うケースも多いと考えられる。一方で、患者にとっては、いつになったら服薬を止められるのか疑問を持つケースもあり、治療目標への説明と共有も求められる。また、BDZ 系抗不安薬については、抗うつ薬に比し効果発現が早く、効果が実感できるため、患者が希望する場合も少なくないが、常用量であっても耐性・

依存・離脱症状等の副作用の問題があるため、投与前に副作用等について十分に説明した上で、予め投与期間等を設定する必要がある（補遺 CQ1「2.4 ベンゾジアゼピン系抗不安薬」の項、参照）。そのような患者は、PA が生じそうな場面でその即効性を求めているので、過呼吸への対処法などの提案も希望に沿う場合がある。

そして、患者がこれまでに受けた薬物療法では、十分な効果が得られなかった場合、さらなる薬物療法で効果が得られるのかの説明、精神療法など他の治療法の紹介を希望することもある。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？（実診療への適用可能性）

治療費は現状の保険診療の範囲内でまかなわれ、保険点数は通院精神療法（初診 60 分以上非指定医 550 点：指定医 600 点、再診 30 分未満非指定医 290 点：指定医 315 点、30 分以上非指定医 390 点：指定医 410 点）、及び薬価（1 日約 30 円～300 円）である（2024 年 4 月 1 日現在）。精神科医療機関であれば、薬物療法を受けることは可能であり、治療の有効性が示されているため、費用対効果は高いと考えられる。

3.5 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価は行わず、全員が「弱い推奨」に賛同した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存の代表的なガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)によるガイドライン(以下、NICE)⁴⁾、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline (以下、S3)⁵⁾、カナダの不安症学会(Anxiety Disorders Association of Canada: ADAC)の Canadian clinical practice guideline(以下、CPG)⁶⁾が公表されている。また本邦では、2008 年に厚生労働省こころの健康科学事業としてパニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定に関する研究班が治療ガイドライン(以下、厚労省)⁷⁾を策定している。なお、ドイツの S3⁵⁾に関しては改訂版⁸⁾が 2021 年に発表されたが、PD に関しては大きな改訂はなされていない。

NICE では、PD の薬物療法として長期使用可能な唯一の薬物として抗うつ薬を挙げ、SSRI と SNRI、そして TCA が、有効性のエビデンスがあるとした⁴⁾。さらに、具体的に推奨する薬物としては、SSRI である escitalopram、sertraline、citalopram(本邦未発売)、paroxetine と SNRI である venlafaxine を挙げている⁴⁾。なお、薬物によって改善が認められた場合には少なくとも 6 か月間の継続投与が必要なこと、そして、もし投与 12 週間後にも改善が認められない場合には、他のクラスの抗うつ薬に変更する

か認知行動療法等の非薬物療法を提案すべきとしている⁴⁾。なお、TCA である imipramine と clomipramine については、投与 12 週間後の非改善時や SSRI が副作用のために服用できない場合、としている⁴⁾。また、2020 年の改訂によって SSRI を投与する時には薬物相互作用を考慮し、モノアミントランスポーターの強力な阻害作用を有するコカインの使用についての確認が必要である旨、加筆されている(セロトニン症候群が発症する可能性に言及)⁴⁾。なお、BDZ 系抗不安薬の投与は「すべきでない」と、2011 年当時から変わっていない⁴⁾。

S3 では、薬物療法の標準薬(第 1 選択薬)として、SSRI である paroxetine、sertraline、escitalopram、citalopram、そして SNRI の venlafaxine をエビデンス、推奨の程度共に最高ランクで推奨されている⁵⁾。さらに、TCA である clomipramine も副作用のために推奨度が上記薬物よりは低いものの、標準薬として記載されている⁵⁾。また、1 剤目の標準薬が効果不十分である場合には、まずは他の標準薬(SSRI、SNRI、TCA)への切り替えが推奨されている⁵⁾。その他の推奨としては、エビデンスは低いものの、pregabalin、moclobemide、opipramole、hydroxyzine への切り替え、あるいは臨床上市投与が妥当と判断される場合には BDZ 系抗不安薬への変更、そしてさらにエビデンスは低くなるが、SSRI と TCA の併用、olanzapine への変更、SSRI と olanzapine の併用、SSRI 投与中に pindolol の付加、valproate と clonazepam の併用、TCA と fluoxetine の併用、等が挙げられている⁵⁾。

CPG では、第 1 選択としては、SSRI である paroxetine、sertraline、escitalopram、fluvoxamine、fluoxetine(本邦未発売)、citalopram(本邦未発売)、SNRI である venlafaxine の 7 剤である⁶⁾。また、第 2 選択としては、BDZ 系抗不安薬である alprazolam、clonazepam、diazepam、bromazepam、lorazepam の 5 剤、TCA である clomipramine と imipramine、そして NaSSA の mirtazapine と NRI の reboxetine(本邦未発売)を推奨している⁶⁾。そして第 3 選択は、抗てんかん薬である divalproex、gabapentin、levetiracetam、抗精神病薬の olanzapine、quetiapine、risperidone、SNRI の duloxetine と milnacipran、MAOI の phenelzine(本邦未発売)と tranylcypromine(本邦未発売)、RIMA の moclobemide(本邦未発売)、そしてノルエピネフリン・ドパミン再取り込み阻害薬(norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor: NDRI)の bupropion(本邦未発売)、となっている⁶⁾。さらに CPG では、補充療法の第 2 選択として alprazolam と clonazepam を、第 3 選択として aripiprazole、olanzapine、risperidone、divalproex、pindolol を挙げている⁶⁾。なお、否定的なエビデンスにより、β ブロッカーの propranolol、抗てんかん薬の tiagabine、抗不安薬でセロトニン 1A 受容体部分作動薬 buspirone、SARI の trazodone を非推奨としている⁶⁾。

最後に、厚労省の研究班のガイドラインでは、薬物療法は「抗うつ薬と BDZ 系抗不安薬の併用で開始する」とあり、さらに抗うつ薬としては SSRI の paroxetine 及び

sertraline を第 1 選択とし、十分な効果があれば 6 か月～1 年間継続投与し、その後症状の再燃がなければ、さらに 6 か月～1 年間かけて漸減中止するとしている⁷⁾。また、BDZ 系抗不安薬については、高力価の alprazolam、clonazepam、lorazepam、ethyl loflazepate を推奨し、投与後 2～4 週間(遅くとも 8～12 週間)後に減量を開始するとしている(減量法方法については、補遺 CQ1「2.4 ベンゾジアゼピン系抗不安薬」の項、参照)⁷⁾。なお、第 1 選択の抗うつ薬が無効の場合、第 2 選択以降の抗うつ薬として、他の SSRI、SNRI、TCA(imipramine、clomipramine)が、副作用等のため抗うつ薬が使用できない場合には長期使用の可能性も鑑み、血中半減期の長い BDZ 系抗不安薬(clonazepam, ethyl loflazepate)が推奨されている⁷⁾。さらに、抗うつ薬の代わりに sulpiride(50～150 mg/日)を BDZ 系抗不安薬と併用する等、他のガイドラインにはない推奨もなされている⁷⁾。

5. 治療のモニタリングと評価

モニタリングと評価は、PD の診断と治療に習熟した医師が専門的知識にもとづき行う。

6. 今後の研究の可能性

SSRI あるいは SNRI が効果不十分であったり、不耐性であったりする場合は薬物療法についての研究はほとんどなく、SSRI、SNRI 以外のクラスの薬物に対する RCT は不足しており、今後質の高い RCT が望まれる。また、BDZ 系抗不安薬についても、既存の RCT が古く、エビデンスの質の問題があり、実臨床での使用頻度を鑑み、推奨の有無、あるいは選択順位等を再考するためにも、質の高い RCT が必要である。

7. 本 CQ で対象とした SR 論文

本 CQ は、以下の既存の SR を参考にした:Bighelli I et al., Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018. 4(4):CD010676¹⁾、Breilmann J et al., Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 3(3):CD010677²⁾、Bighelli I et al. **Antidepressants and benzodiazepines** for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 9(9):CD011567³⁾。

上記の 3 つの SR の論文検索期間以降の文献検索および日本語文献検索を実施したが、本 CQ に合致する研究は同定されなかった。

参考文献

- 1) Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018. 4(4):CD010676.

- 2) Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. 3(3):CD010677.
- 3) Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 9(9):CD011567.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guidance [CG113], 2011(Last updated: 15 June 2020).
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997>
- 5) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(27-28):473-80.
- 6) Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014. 14(Suppl 1): S1.
- 7) 竹内龍雄, 大野裕, 貝谷久宣他. パニック障害の治療ガイドライン. パニック障害ハンドブック治療ガイドラインと診療の実際. (熊野宏昭、久保木山房編集), 医学書院, 東京, pp13-28, 2008.
- 8) Bandelow B, Werner AM, Kopp I, et al. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021. 5:1-12.

CQ2：成人のパニック症に推奨される精神療法（心理的介入）は何か？

推奨：

1. パニック症に特化した認知行動療法を習熟した治療者が一連の手順に基づいて行うことを提案する。

（GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」）

●付帯事項：

1. 精神療法は無治療よりも効果的であるが、いずれの研究もエビデンスの確からしさは「低い～非常に低い」とされている。
2. 精神療法の中で、最も広く研究されている認知行動療法が、他の療法よりパニック症状を改善する上で優れていることが示されており、第一選択に提案する。ただし、認知行動療法の有効性については、さらなる研究が必要である。また、認知行動療法は行動療法と比較した場合、症状改善において有意に優れているのと報告がされている。行動療法は研究が少なく、エビデンスの確信度は低いとされている。
3. 認知行動療法以外では、パニック症に特化した力動的精神療法および支持的精神療法がパニック症状を改善する上での有効性をそれぞれ認められており、パニック症に特化した力動的精神療法は脱落率の点で優れているとの報告がされているが、いずれも研究が極端に少ないため、今回のガイドラインでは推奨の有無の対象外としている。これらの精神療法のエビデンスについては、「補遺」にて紹介する。
4. その他の精神療法を推奨外とした理由については「補遺」にて紹介する。
5. 現時点で、本邦で医師がパニック症に特化した認知行動療法を行う場合は保険適応であるが、医師以外の公認心理師等が行う場合の保険適応は未承認である。
6. 認知行動療法、集団精神療法、精神分析療法、精神療法などの本邦での保険適応承認の詳細については、その時点での最新の診療報酬点数表を参照する。一般論として、国内での保険適応未承認の精神療法は、通常の保険診療とは異なり、患者に対する倫理的配慮のもと、未承認であることの特別な益と害についての十分な説明と同意を患者から書面で得た上で行うべきものであり、当ガイドラインの責任の範囲を超えるものである。

<認知行動療法>

英国の Clark DM 博士、Salkovskis PM 博士ら^{1,2)}が開発したパニック症の認知行動療法、米国の Barlow DH 博士、Craske MG 博士らが開発したパニック症の認知行動療法モデル⁴⁾が良く知られている。

1回の個人セッションを約 50～90 分、約 4～5 ヶ月かけて計 16 回程度のセッションで行うよう構成する。内容は、心理教育、呼吸再教育、認知再構成、身体感覚から外部への

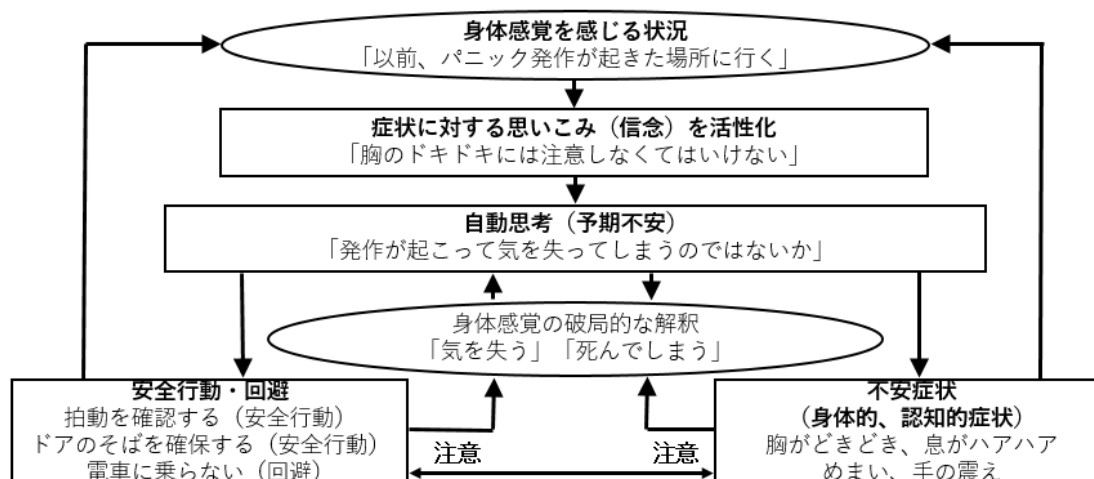
注意のシフト、行動実験、現実曝露、身体感覚曝露、身体感覚の破局的な誤った解釈の修正、安全行動の変容などから構成されることが一般的であり、背景にはパニック症の維持に働いていると考えられる患者の認知の悪循環が想定されている（図）。

我が国においては、「パニック症の認知行動療法マニュアル（治療者用）」³⁾ が公表されており、週1回50分での16セッションで構成されている。同マニュアルは、認知療法をベースにした認知行動療法だが、現実曝露、身体感覚曝露のセッションを含む認知行動療法が海外では推奨されている場合もある。

パニック症に至る経過の例

突然、動悸がしてきて強い不安に襲われ（①発作）、救急病院で診察、検査を受けても異常はないといわれた。その後も、繰り返しこの発作にみまわれ、「また起こるのではないか」といつも不安となっている（②予期不安）。電車やバスに乗るのがこわくなって（③広場恐怖）、出勤することが難しくなり（広場恐怖による回避）、職場を休職している（④機能障害）

パニック症のケースフォーミュレーションの例（悪循環の図）



ケースフォーミュレーションから読み取れる症状の維持の仕組み

- ①予期不安により身体感覚に過度に注意が向いている状態になっており、身体感覚の変化（不安症状）を捉えやすくなっている。
 - ②身体感覚に変化に対して、破局的に解釈してしまうことで、不安症状はさらに強くなってしまう。
 - ③安全行動を行うことで発作が起きても破局的な結果にならないという経験が得られない。回避により苦手な場所・状況への不安感が高まってしまう。
- 認知行動療法では、このような悪循環に対して、注意を身体感覚（内部）から外部に向ける対処行動、破局的な思考に対して現実的・客観的な思考への修正、安全行動を徐々にやめていくことなどに取り組む。

1. 背景、この問題の優先度

日本ではPDの12ヶ月有病率は0.5%と報告されており一般的な疾患である。また、米国における発症年齢の中央値は20～24歳であり、その後症状が持続することを考慮すると、日常生活やQOLに及ぼす影響は大きく、推奨される精神療法（心理的介入）を明らかにすることは優先される課題である。

PDに対して、精神療法は、パニック症状を改善させることが示されている。精神療法としては、認知行動療法以外にも、行動療法、認知療法、第三の波（third-wave）の認知行動療法（マインドフルネス認知療法、アクセプタンス&コミットメントセラピーなど）、パニック症に特化した力動的な精神療法、支持的な精神療法、心理教育等の種々の精神療法が利用されている。従って、現在の日本の医療体制で行える有用な精神療法について明らかにする必要がある。

2. 解説

エビデンスの要約：

成人のPDに関する既存のガイドラインまたはシステマティック・レビュー（Systematic Review; SR）についてPubmedにて検索したところ、精神療法に関する最新のSRとして、Pompoli A et al., **Psychological therapies** for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 4(4):CD011004. 5)が該当した。そのため、これらのSRを既存のSRとして、以後の薬物療法の有効性をプラセボと比較検討したランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）は文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。P（Patient；患者）は成人のPD、I（Intervention；介入）は認知行動療法、対人関係療法、力動的な精神療法（精神分析的な精神療法）、森田療法、その他、C（Comparison；比較）はウェイトニング、プラセボ、他の心理社会的介入、O（Outcome；アウトカム）は治療反応性（益）、パニック症状の改善（益）、治療からの脱落（害）とした。

<文献検索・スクリーニング結果>

データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、2つの論文（Milrod B et al., 2016; Vissers W et al., 2017）が抽出された。この2つの論文の結論は既存SRとして用いたPompoli Aらの報告5)に含有されていたことより、今回は、（既存のSRに）新しい研究を追加して定性的統合を行うこととし、Pompoli Aらの報告5)がそのまま推奨の参照となることを確認した。

さらに、CQ2の推奨に関するエビデンスについては、既存のガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）も参考とすることとした。

3. パネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

先行のガイドライン⁶⁻⁹⁾に含まれる今回の比較に関して、個別の研究の必要データが入手できなかったため、GRADE 評価はできなかった。また、今回既存の SR として用いた報告⁵⁾については、エビデンスの質はアウトカムによって低いから非常に低い、全体では低いと評価されていた。従って、総体としてエビデンスの質は「低い」と判断した。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

認知行動療法によってパニック症状の有意な改善（短期寛解率、短期反応率、短期症状改善率、長期寛解／反応率）が得られている。その他の精神療法においても有意な改善が認められたものも存在したが、報告数が極端に少なく、今回は推奨外となった。また、短期脱落率については認知行動療法の実施により脱落率が増加するという明らかなエビデンスはない。そのため、益（パニック症状の改善）と害（治療からの脱落）とのバランスは、「益の方が高い」と判断した。

3.3 患者の価値観・希望はどうか？

今回は系統的に日本の PD 症患者の価値観や希望を調査した論文を検索できなかった。しかし、NICE のガイドライン⁶⁾では、「プライマリーケアを拠点としたサービス（心理的治療介入）は参加者が多く、患者からも好まれることが多い」との記載がなされている。英国と日本との文化差はあるものの、一般的に患者は薬物療法よりも精神療法を好む傾向があるかもしれない。また、近年では、患者・家族がインターネットで情報を求めることが多く、そこで PD への薬物療法、認知行動療法を知ることもあるが、その一方で、薬物療法での副作用の情報を目にして過剰に心配するケースも見られる。

以上より、患者は精神療法を希望する場合が少なくないと推測されること、また、薬物療法で生じるような害（副作用）が少ないことを踏まえ、上記に記載した精神療法を提案する。中でも、PD に対する各種治療法の中で最も臨床的効果・費用対効果に優れる個人認知行動療法を提案する。ただし、一般的に精神療法は薬物療法と比して頻回な受診と長時間の面接が必要な場合が多いことや、特定の精神療法を施行可能な医療機関への通院および費用負担が生じることがあることなどについて十分に説明を行った上で、患者の意向を慎重に考慮・検討する必要がある。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

治療費は推測可能であり、確実度は比較的高いと思われるが、診療報酬改定に伴い算定要件や保険点数が変動する。高頻度で個人認知行動療法（週 1 回の認知行動療法を 16 回など）を受ける場合、短期的には薬物療法を上回るコストがかかることが想定されるが、日本に合わせてモデリングした場合も、日本人一般人口の対価として支払っても良いと考える金額の支払意思額（増分費用対効果 incremental cost-effectiveness ratio: ICER=500 万円）の閾値よりも低くなる可能性が高いと考えられる。日本の社交不安症の個人認知行動療法の臨床試験をもとにした医療経済分析（Yoshinaga et al. *Psychother Psychosom* 2019. 88: 244-246 の Supplement）でも、個人認知行動療法の費用対効果は、日本人一般人口の支払意思額の上限を大幅に下回ることが示されている。ただし、医療施設の視点では、1 回の個人セッションを約 60～90 分間提供する場合、現時点で保険診療による収入は最高で 30 分以上で 480 点なのに対し、60～90 分間の専門医の給与その他の費用はそれを上回ってしまう場合が多いと予想される。また、一般的な精神科外来では、医師がそれだけの時間を充てるのは困難な施設が多いが、公認心理師等が行う場合の保険適応が未承認である。これらのことは、保険診療における認知行動療法の普及の障壁となっている可能性がある。上記の理由等により保険診療による個人認知行動療法の供給が不十分な場合、精神療法を自費診療でなければ受けられない患者がいると考えられ、保険診療の場合と比べて自己負担額がより高額になるため、公平性が問題となる。今後、認知行動療法の保険点数が十分でないことや、公認心理師が実施した場合の保険適用がないことなどが与える影響について、検討が必要である。また、特定の精神療法を受けられる医療機関が近隣になく遠方に通院する場合、追加の交通費がかかることがある（交通費は、将来、オンライン・遠隔療法での認知行動療法が普及すれば、精神療法の専門家へのアクセスの問題も含め、解消できる可能性がある）。介入するためには一定の医療費がかかるが、上述のように効果はある程度期待できる。また、医療費は保険診療の範囲内であれば、自立支援医療を利用できる場合もあるが、現状では保険診療で受けられる施設自体が少ないと考えられる。

3.5 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価は行わず、全体的なエビデンスの確実性は低いことから、全員が「認知行動療法を提案する」に賛同し、推奨レベルは「弱い推奨」となった。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存の代表的なガイドラインとしては、英国の政府機関である英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence: NICE)によるガイドライ

ン(以下、NICE)⁶⁾、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline (以下、S3)⁷⁾、カナダの不安症学会(Anxiety Disorders Association of Canada: ADAC)の Canadian clinical practice guideline(以下、CPG)⁸⁾が公表されている。また本邦では、2008 年に厚生労働省こころの健康科学事業としてパニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定に関する研究班が治療ガイドライン(以下、厚労省)⁹⁾を策定している。

英国政府機関が策定した NICE⁶⁾は最も精神療法について詳細に記載されており、PD 治療として 5 段階のステップが想定されている。最初の 3 段階まではプライマリーケアの場で、残りの 2 段階は専門医によるものとなる。具体的には、Step1 でまず PD の識別と診断を行い、Step2 ではプライマリーケアにおける治療が導入され、それでも効果が不十分な時は Step3 に移行し、そこで再検討と別の治療法への導入がなされる⁶⁾。Step3 での効果が出ない場合には Step4 でさらに再検討と精神保健の専門医への紹介、Step5 では専門医による治療の開始、となる⁶⁾。精神療法（心理的治療介入）がどの Step で行われるかという、まず Step2 で低強度のものとして（患者）個人による施術（治療）者なしの自助（Individual Non-Facilitated Self-Help; INFSH）あるいは個人による指導付きの自助（Individual Guided Self-Help; IGSG）が行われる。具体的には、前者は認知行動療法に基づいた印刷物あるいは電子書物による治療プログラム内の指示を少なくとも 6 週間続け、原則、施術者への連絡は最小限（例：不定期の 5 分未満の短い電話対応）とするもので、一方後者は熟練した施術（治療）者が自助プログラムを手助けする（例：2 週間毎に、20～30 分間の対面あるいは電話によるセッション）⁶⁾。さらに、Step3 では、別の治療法として初めて認知行動療法が高強度の心理的治療介入として紹介されている。なお、認知行動療法は、しっかりした治療プロトコルを厳密に順守する経験を明確に持ち、十分な訓練とスーパーバイズを受けた者によってのみ遂行され、1 週間に 1～2 時間のセッションを合計 7～14 時間、4 カ月以内に完了しなければならないと厳密で設定が必要とされている⁶⁾。

S3⁷⁾では、PD に特化した記載はなく、「不安症全体で推奨される治療法は、大別して薬物療法と精神療法であり、治療に関する詳細な情報を与え、それを理解している患者には治療法を選択してもらおう」という患者第一主義（patient first）を取っている。つまり、薬物療法と精神療法、両治療法に優劣はなく、同じ位置づけであり、原則的には患者が好むものを選択するべきということである。また、数ある精神療法の中では、認知行動療法がエビデンスレベル「I a」、推奨グレード「A」となっており、力動的精神療法は「認知行動療法が提供できないあるいは無効の場合、あるいは患者が全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、提供すべき」としている⁷⁾。

CPG⁸⁾は、薬物療法についての内容がより詳細になっており、精神療法については、文献を引用する形で、「認知行動療法は広範囲に研究がなされてきており、PD に対して有効な精神療法の 1 つである。」との記載から始まり、PD に対する認知行動療法のプロトコルとしては、通常は週 1 回、12～14 セッションとしているが、6～7 セッションという短いものや 3 週間で 13 セッションという過密スケジュールでも同様に有効であったという⁸⁾。

また、2008 年当時の厚労省の班研究のパニック障害の治療ガイドライン⁹⁾では、システマティック・レビューに基づいたものではないが、精神療法の章で、認知行動療法の記載がなされている。

5. 治療のモニタリングと評価

治療のモニタリング、評価、患者に対するフォローおよび支援は治療者が行う。全ての介入は、十分な知識と技能（コンピテンシー）を有する治療者により提供されるべきである。精神療法については、介入の構造や期間についての手引きを含む治療マニュアルに基づくべきである。治療者は、関連する治療マニュアルが示すコンピテンシーの枠組み（トレーニングの基準など）を考慮すべきで、また、以下の点に留意すべきである：

- ・ 治療のアウトカムに関する情報に基づく質の高いスーパービジョン（熟練者からの指導）を定期的に受けること。
- ・ 初回から最終回までのセッションの適時にアウトカムを測定する尺度として心理検査（PDSS や PAS、HAM-A など）、主観的不快尺度（SUD s）を使用し、また、治療効果の振り返りに PD 患者が関与できるようにすること。（HAM-A: Hamilton Anxiety Scale）
- ・ 治療のアドヒアランスと治療者のコンピテンシーについてのモニタリングと評価を行うこと（例：録画・録音記録を用いたり、必要に応じて外部からの監査・精査を受けたりする、等）。

6. 今後の研究の可能性

- ・ 先行する治療ガイドラインあるいは既存の SR¹⁾では、認知行動療法の WL に対する有効性が示されているが、他の精神療法に関しては十分な研究が行われていない、加えて認知行動療法に関しても個人セッションとグループセッションの効果の違い等、更なる解析が必要である。
- ・ また、精神療法の副作用に関して、系統的レビュー／メタ解析による検討が必要である。

- ・ 近年、PD を含む不安症の診断横断的な介入（例：Unified Protocol: UP など）のエビデンスも報告されているため、PD に特化した介入と診断横断的な介入のどちらが有効かを検討する必要がある。
- ・ 日本では現在のところ、PD に対する認知行動療法の保険請求は、医師による場合または医師と看護師が共同して行う場合しか認められていないが、実臨床では公認心理師などの心理職が認知行動療法を担当する場面も多いと考えられる。治療者の職種や経験年数の違い等が治療効果に及ぼす影響について、検証が必要である。

7. 本 CQ で対象とした SR 論文

本 CQ は、以下の既存の SR を参考にした:Pompoli A et al., Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 4(4):CD011004. 1)

上記の SR の論文検索期間以降の文献検索および日本語文献検索を実施した結果、以下の 2 つの論文 (Milrod B ら, 2016; Vissers W ら, 2017) が抽出された。この 2 つの論文の結論は Pompoli A の報告に含有されていたことより、今回は、(既存の SR に) 新しい研究を追加して定性的統合を行うこととし、Pompoli A らの報告 1)がそのまま推奨の参照となることを確認した。

Milrod B, Chambless DL, Gallop R, et al. Psychotherapies for Panic Disorder: A Tale of Two Sites. J Clin Psychiatry. 77(7):927-935, 2016.

Vissers W, Keijsers GPJ, Kampman M, Hendriks GJ, Rijnders P, Hutschemaekers GJM. Symptom Reduction Without Remoralization: A Randomized, Waiting-List Controlled Study Aimed at Separating Two Beneficial Psychotherapy Outcome Effects. J Clin Psychol. 73(7): 785-796, 2017.

参考文献

- 1) Clark DA, Salkovskis PM. Cognitive Treatment of Panic: Therapist's Manual. Oxford, UK: Department of Psychiatry, University of Oxford, 1986.
- 2) Clark DM, Salkovskis PM, Öst LG, Breitholtz E, Koehler KA, Westling BE, Jeavons A, Gelder M. Misinterpretation of body sensations in panic disorder. J Consult Clin Psychol. 1997;65:203-1.
- 3) 日本不安症学会. パニック障害（パニック症）の認知行動療法マニュアル（治療者用）. https://jpsad.jp/files/JSARD_manual_panic.pdf?1655538147
- 4) Barlow DH, Craske MG. Mastery of Your Anxiety and Panic: MAP-3. New York:

Graywind Publications, 2000.

- 5) Pompoli A, Furukawa TA, Imai A, et al. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 4(4):CD011004.
- 6) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guidance [CG113], 2011(Last updated: 15 June 2020).
- 7) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(27-28):473-80.
- 8) Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014. 14(Suppl 1): S1.
- 9) 竹内龍雄, 大野裕, 貝谷久宣他. パニック障害の治療ガイドライン. パニック障害ハンドブック治療ガイドラインと診療の実際. (熊野宏昭、久保木山房編集), 医学書院, 東京, pp13-28, 2008.

CQ3：成人のパニック症に対する薬物療法、精神療法（心理的介入）、それぞれ単独療法と併用療法のうち、推奨される治療法は何か？

推奨：

1. 成人のパニック症に対して、薬物療法と精神療法（心理的介入）、どちらが好ましいか（望ましいか）について、推奨はない。
2. 成人のパニック症に対して、薬物療法と精神療法（心理的介入）の併用を実施する／しないについて、推奨はない。

1. 背景、この問題の優先度

日本ではPDの12ヶ月有病率は0.5%と報告されており一般的な疾患である。また、米国における発症年齢の中央値は20～24歳であり、その後症状が持続することを考慮すると、日常生活やQOLに及ぼす影響は大きく、推奨される治療法を明らかにすることは優先される課題である。薬物療法、精神療法（心理的介入）が治療法として挙げられるが、それらを併用した方が良いかについても明らかにする必要がある。

2. 解説

エビデンスの要約

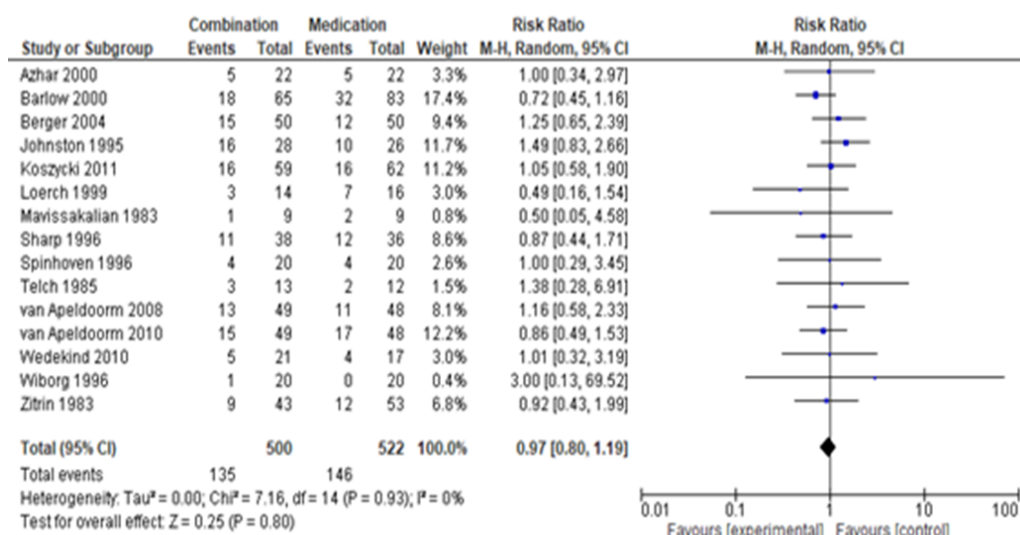
成人のPDに関する既存のガイドラインまたはシステマティック・レビュー（Systematic Review; SR）について Pubmed にて検索したところ、薬物療法に関する最新のSRとして、Furukawa TA et al., Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. Cochrane Database Syst Rev. 2007. (1): CD004364.¹⁾、Watanabe N et al., Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009. (1):CD005335.²⁾、そして Imai H et al., Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 10(10):CD011170.³⁾、の3つが該当した。そのため、これらのSRを既存のSRとして、以後の薬物・精神療法の有効性をプラセボと比較検討したランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）は文献を加えて統合することを目標に解析を行なった。P（対象者）は成人のPD、I（介入）はSSRI（fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopram, citalopram, fluoxetine）、SNRI、TCA、Anticonvulsants/GABAs、Anticonvulsants/Levetiracetam、Antipsychotics、BDZ、Beta-blockers、5-HT_{1A} partial agonists、その他（MAOIs, NRIs, NaSSAs, RIMAs, SARIs, etc.）および認知行動療法、対人関係療法、力動的療法（精神分析的療法）、森田療法、その

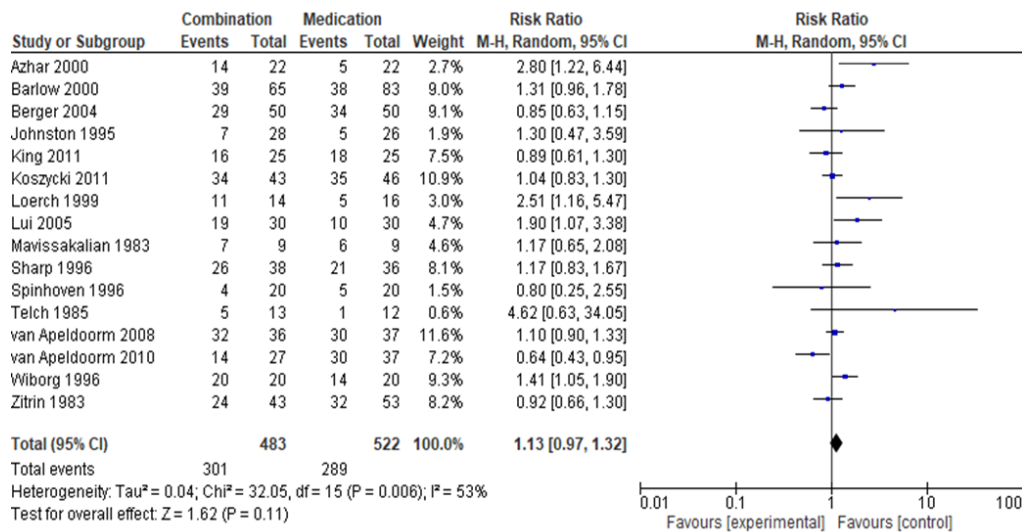
他、C（比較）はプラセボ、ウエイティング、他の心理社会的介入、O（アウトカム）は治療反応性（益）、パニック症状の改善（益）、治療からの脱落（害）とした。

<文献検索・スクリーニング結果>

データベース検索後、一次および二次スクリーニングを行った結果、本 CQ に合致する研究を 6 件同定した。内訳は、「偽薬 vs 偽薬+自己管理型認知行動療法 vs SSRI vs SSRI+自己管理型認知行動療法 (n=1)」、「認知行動療法 vs SSRI vs 認知行動療法+SSRI (n=2)」、「運動+SSRI vs リラクゼーション療法+SSRI vs 運動+偽薬 vs リラクゼーション療法+偽薬 (n=1)」、「薬物療法 (TCA or SSRI) +認知行動療法 vs 薬物療法 (TCA or SSRI) (n=1)」、「SSRI+認知行動療法 vs SSRI (n=1)」であった。

上記 6 つの研究に関しては、既存の SR として用いた Furukawa TA らの報告¹⁾と同等であったため、彼らの結果に、抽出した 6 つの研究論文の結果を加えて、新たにメタアナリシスを行った（下図、上段：2～4 か月後の反応率、下段：2～4 か月後の脱落率）。





結果は、SSRI vs 精神療法+SSRI に関しては、反応率（2～4 カ月後）と脱落率（2～4 カ月後）共に、有意差を示さなかった。なお、今回参照した 5 つの報告に対するエビデンスの確実性の評価は低かった（バイアスリスク：－1，非直線性：0，非一貫性：－1，不精確：－1，出版バイアス：－1）。

Furukawa TA らの結果は、併用療法が効果の指標において優れていた(対薬物療法 (RR 1.24, 95% confidence interval (CI) 1.02 to 1.52)，対精神療法 (RR 1.17, 95% CI 1.05 to 1.31))が、心理療法単独よりも脱落は多かった (number needed to harm (NNH) 26)。

現時点では、本 CQ を検証するために十分なエビデンスは示されていないことから、CQ3 の推奨に関するエビデンスについては、既存の 3 つの SR¹⁻³⁾を参照し、さらに、既存のガイドライン（「4. 関連する他の診療ガイドラインの記載」の項、参照）も参考とした。

3. パネル会議

3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

先行のガイドライン 4,5)に含まれる今回の比較に関して、個別の研究の必要データが入手できなかったため、GRADE 評価はできなかった。また、今回既存の SR として用いた 3 つの報告のうち 1-3)、2 つの研究では質の評価が報告されておらず、1 つの研究ではエビデンスの質が非常に低い～低いであった。従って、総体としてエビデンスの確実性は「低い」と判断した。

3.2 利益と害のバランスはどうか？

本 CQ に関しては、今回参考にした既存の SR ¹⁻³⁾ に含まれた併用療法に関する研究論文数は不十分であり、望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて判断できない。

3.3 患者の価値観・希望はどうか？

薬物療法を希望しない患者、精神療法を希望しない患者は存在する。併用治療によって患者に新たに生じるリスクや負担（SSRI を追加した場合の副作用、認知行動療法を施行可能な医療機関が近くにない場合の通院・費用負担）も考えられる。併用療法がこれらのリスクや負担を上回る効果があるかは不明確であり、併用療法の明らかな推奨はない。

患者からの希望があった場合には、これらの益と害について十分に説明した上で、患者の希望に沿った治療・提案を行う必要がある。

3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

認知行動療法による保険点数は医師による場合は 480 点、医師及び看護師が共同で行う場合は 350 点である。認知行動療法は 30 分以上の面接が必要であり、16 週のみ保険請求が可能である。基本的には週 1 回 50 分で 12~18 回施行される。薬物療法を施行する際には、通院精神療法を併用して保険請求するのが専らであり、その保険点数は 30 分以上の場合は精神保健指定医 410 点・非指定医 390 点、30 分未満の場合は精神保健指定医 315 点・非指定医 290 点であり、それに処方料 42 点（投与薬剤の種類、期間によって減点あり）、処方箋料 60 点（投与薬剤の種類、期間によって減点あり）が加わる（いずれの保険点数も 2024 年 4 月 1 日の時点のもの）。しかし公認心理師の認知行動療法は保険請求できないため、認知行動療法を保険請求で行われる治療機関は数少なく、保険診療外で施行している医療機関も多い。よって認知行動療法の方のコストが大きくなる可能性がある。一方で認知行動療法は治療期間が限られていることもあり、長期的に薬物療法を施行する場合と比較しての、トータルでの費用比較は困難である。しかし両者を併用することで、単独よりさらに治療費が必要となるのは確実であるが、それをうわまわるだけの益があるというエビデンスは不確定である。また、薬物療法は多くの医療機関で施行できるが、認知行動療法は限られた医療機関でしか行えず、資源のバランスとしては大きく偏っている。

また、一般的な精神科外来では、初診後の再診では、診療時間が短くなってしまふことがある。しかし、薬物療法と認知行動療法を併用する場合、一人の医師が両方を行うのではなく、通常は、分業することになる。それによって、認知行動療法の担当者が患者の状況をくわしくアセスメントすることで、症状に関連し

たより多くの情報を得られ、薬物療法の医師と共有できるメリットも考えられる。

3.5 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、GRADE 評価を行わなかったことと、全体的なエビデンスの確実性は非常に低いことから全員が「薬物療法と精神療法の併用を実施する／しない、双方のうちどちらが好ましいかについて、推奨はない」に賛同した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

既存の代表的なガイドラインとして、併用療法についての記載がなされているものは、ドイツの 20 の専門学会により出された S3 guideline (以下、S3)⁴⁾とカナダの不安症学会(Anxiety Disorders Association of Canada: ADAC)の Canadian clinical practice guideline(以下、CPG)⁵⁾の、2 つだけである。しかもその記載は短く、内容も総論的な内容や既報の説明に終始し、ガイドラインとしては不十分と言わざるを得ない。

まず、S3⁴⁾であるが、PD、SAD、そして GAD という不安症を代表する 3 疾患に関する推奨のサマリーとして、薬物療法と精神療法共に同等の治療効果があり、双方ともに推奨される治療法であるとの記載がなされている。さらに、併用療法に関しての記載については、「精神療法あるいは向精神薬の効果が不十分な場合には、他の治療法への変更あるいは双方の併用が提供されるべきである」となっている⁴⁾。ただし、この推奨のエビデンスレベルはエキスパート・コンセンサス、推奨のグレードは CCP (Clinical consensus point : 臨床的なコンセンサス事項) となっており、双方ともに最も低い確信度であること⁴⁾を付け加えておきたい。

さらに、S3⁴⁾では、「精神療法と薬物療法の併用と難治性不安のマネジメント」という項目があり、その中では、「パニック症の治療において、精神療法、薬物療法、そして両者の併用療法を比較した研究が数多くなされてきた。そして大部分の研究では、併用療法はどのタイプの単独療法に対しても有意性があると示唆している。全般不安症では同様の研究がなく、社交不安症ではエビデンスに一貫性がない。併用療法が悪いとする研究はない。もし、個々のケースにおいて、精神療法または薬物療法の効果が不十分であれば、他のタイプの治療法あるいは双方の併用療法にスイッチすべきである。(略)」と書かれているが、併用療法についての具体的な指示は一切示されず、その後の内容は薬物の変更方法 (スイッチング) についての記載のみとなっている⁴⁾。

最後に、S3⁴⁾の要旨の結語には、「(ガイドライン改訂における) 今後の作業としては、精神療法の必要な期間や精神療法と薬物療法の併用療法の効果について、より注意深く取り組むべきである」と書かれている。

次に CPG⁵⁾であるが、同様、「一般に、不安症及びその関連障害群における治療に関して、薬物療法と精神療法は同等の有効性を示すことが証明されている」としているが、一方で、「併用療法の効果については、異なる不安症間で著しく異なり、結果も一貫性がない。そのため、現状のエビデンスからは、最初に治療として認知行動療法と薬物療法をルーティーンとして併用することは支持しない。しかしながら、認知行動療法の効果がないあるいは部分的な反応しか示さない患者の場合、薬物療法を試すのは妥当であるし、同様に薬物療法の効果が制限されているような患者では認知行動療法からのベネフィットが受けられるかもしれない」との記載がなされている。

また、CPG⁵⁾では、それぞれの不安症に特化して「精神療法と薬物療法の併用」という項目が設けられており、PD の項では、本ガイドラインで参考にした既存の SR のうち、Furukawa TA ら¹⁾と Watanabe N ら²⁾の報告が紹介されている（それぞれの SR については、補遺 CQ3 「1.本 CQ の基になった既存の Cochrane Library による SR について」、参照）。その中で、精神療法と抗うつ薬による薬物療法の併用は、急性期治療と薬物療法維持期において、認知行動療法や薬物療法の単独療法より優れ、治療終了時においても、薬物療法単独よりも効果がより高い（精神療法単独は併用療法と同等の効果あり）との記載がなされている⁵⁾。一方で、併存療法の優位性を示さなかった研究についても言及しており、そもそも上記の SR^{1,2)}で解析した論文数が少ないことは明らかであり、結果の解釈は慎重にすべきであろう。

5. 治療のモニタリングと評価

治療のモニタリング、評価、患者に対するフォロー及び支援は治療者が行う。治療反応性とパニック症状の改善の程度を有効性の指標とする。また、パニック症状の改善については、PDSS や PAS 等によりモニタリングすることが考えられる。治療の脱落につながる副作用の出現やアドヒアランスの評価についても、本ガイドラインを利用する上で重要な評価指標となる。認知行動療法の場合は、スーパーヴィジョンを受けて行われる。

6. 今後の研究の可能性

- ・ 本 CQ に関しては、先行する治療ガイドライン^{4,5)}あるいは既存の SR¹⁻³⁾では、十分なエビデンスがないために確信度の高い結果が示されていなく、加えて認知行動療法に関しても個人セッションとグループセッションの効果の違い等、更なる再解析が必要である。

- ・ 認知行動療法、SSRI、認知行動療法+SSRI の3群の治療反応性、寛解率、脱落率の比較研究が必要である。
- ・ 認知行動療法での部分反応群へのSSRI追加投与での治療反応性、寛解率、脱落率の研究が必要である。
- ・ SSRIでの部分反応群への認知行動療法の追加施行での治療反応性、寛解率、脱落率の研究が必要である。
- ・ 単独治療より併用療法の効果は持続する可能性があることから長期的な研究が必要である。

7. 本CQで対象としたRCT論文

本CQは、以下の6つの研究が同定された。

Koszycki D, Taljaard M, Segal Z, Bradwejn J.: A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med.* 2011. 41(2):373-383.

Van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M, Slaap BR, Hale WW 3rd, Visser S, van Dyck R, den Boer JA. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand.* 2008. 117(4):260-270.

Van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, van Hout WJ, Visser S, van Dyck R, den Boer JA. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry.* 2010. 71(5):574-586.

Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2010. 11(7):904-913.

Lui H, Cui W, Wang L, et al. Clinical controlled study of paroxetine plus cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *Medical journal of Qilu.* 2005. 20(6): 489-490. (Chinese)

King AL, Valença AM, de Melo-Neto VL, Freire RC, Mezzasalma MA, Silva AC, Nardi AE.: Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. 2011. Sao Paulo Med J. 129(5):325-34.

参考文献

- 1) Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. Cochrane Database Syst Rev. 2007. (1): CD004364.
- 2) Watanabe N Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009. (1):CD005335.
- 3) 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. 2016. 10(10):CD011170.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guidance [CG113], 2011(Last updated: 15 June 2020).
- 5) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int, 2014. 111(27-28):473-80.

(IV) 公開後の取り組み

1. 公開後の組織体制：

本ガイドライン公開後、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で不安症・強迫症診療ガイドライン合同作成委員会を継続する。ガイドライン作成事務局が委員会活動を管理する。

2. 導入：ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因

本ガイドラインは、日本不安症学会と日本神経精神薬理学会のホームページからPDF ファイルとしてダウンロードできるようにし、広く専門医、非専門医、患者、家族等が閲覧できるようにする。ガイドラインの要約版、啓発資料、詳細な解説を加えた書籍も作成し、ガイドラインの普及を目指す。

ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因については、関係者からのフィードバックによるものを以下に記載する。薬物療法の促進要因は、SSRI については保険適用もあり、ジェネリック薬品も存在し、適用しやすい点があげられる。阻害要因としては、ベンゾジアゼピン系薬剤も臨床的に使用されやすい状況があり、その結果、SSRI の使用が阻害されることが考えられる。一方、精神療法の促進要因は、認知行動療法については医師が行う場合、保険適用もあることがあげられる。一方、精神療法の阻害要因としては、認知行動療法の保険点数が十分でないこと、公認心理師が実施した場合の保険適用がないことがあげられる。上記の要因は、ガイドライン作成と推奨に影響を与えることはなかったが、今後、促進要因と阻害要因が実臨床でガイドラインの推奨の遵守に与える影響を調査、研究していく必要がある。

3. 有効性評価：モニタリング（監査）のための基準

診療ガイドライン導入の臨床への効果を、クオリティインディケータ等を用いて検証する研究を行う予定である。日本不安症学会と日本神経精神薬理学会の会員向けに、ガイドラインの推奨がどれくらい適用されているか測定するためのモニタリング（監査）の基準として、各担当医師ごと、あるいは、各施設ごとに、18 歳以上（成人）の PD 患者の症例数とガイドラインの推奨を適用した症例数（遵守の評価）、そして 0 週、8 週、16 週時点でのパニック症重症度尺度（Panic Disorder Severity Scale; PDSS）やパニック症・広場恐怖症尺度（Panic and Agoraphobia Scale; PAS）等で測定される症状改善や治療の脱落（実施による影響の評価）についてモニタリングし、毎年報告（測定の頻度と間隔）してもらう研究を行う予定である。

4. 改訂：

3年ごとに、あるいは新たな治療法が導入されたときなど必要時に、ガイドライン改訂を検討する。ガイドライン作成事務局がガイドライン作成委員会を招集し、ガイドライン改訂を行う。

補遺

CQ1: 成人のパニック症に推奨される薬物療法は何か？

1. 本 CQ の基になった既存の Cochrane Library によるシステマティック・レビュー (Systematic Review; SR) について

1.1 Bighelli I et al., Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018. 4(4):CD010676¹⁾.

この SR は、成人パニック症(Panic Disorder; PD)患者に対する抗うつ薬の効果をプラセボと比較して評価する目的で、アウトカムとして、有効性、忍容性、そして副作用の 3 点について、比較検討を行ったものである¹⁾。解析には 2017 年 5 月までに報告された 41 の RCT (計 9,377 名の PD 患者) を用いている。

結果は、抗うつ薬への反応 (failure to respond RR:0.72, 95% CI:0.66-0.79, participants:6,500, study:31) や寛解率 (failure to remit RR:0.83, 95% CI:0.78-0.88, participants:6,164, study:24) に関して有意な有効性が認められたが、エビデンスの質は低かった¹⁾。また、NNTB (number needed to treat for an additional beneficial outcome)、つまり抗うつ薬において利益を得る (効いたという実感が得られる) ための必要人数は 7 (95% CI 6 to 9) であった。また、抗うつ薬のクラス別では、反応率の高い順に、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI)、三環系抗うつ薬(Tricyclic Antidepressants; TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) (それぞれの RR:0.61, 0.73, 0.75) となったが、解析に用いたそれぞれの論文数は 4、9、21 と十分ではなく、解釈には注意が必要である。なお、クラス別の寛解率については上記 3 クラスでほぼ差がなかった (それぞれの RR:0.84, 0.82, 0.81)。

全脱落率に関しては、抗うつ薬で有意に低い (total number of dropout RR:0.88, 95% CI:0.81-0.97, participants:7,850, study:40) という中等度のエビデンスの質を示し、NNTB は 27 (95% CI 17 to 105) であった¹⁾。一方、副作用による脱落率については、抗うつ薬の方が有意に高く (number of dropout due to adverse effects RR:1.49, 95% CI:1.25-1.78, participants:7,688, study:33)、特に TCA と SSRI では副作用による脱落が有意に多かったが、SNRI やその他の抗うつ薬ではプラセボと同等であった¹⁾。

以上より、抗うつ薬はプラセボと比し PD 治療においてより有効で、その有効性を得るための必要人数は 7、全脱落率は抗うつ薬でより低い、副作用による脱落は抗うつ薬の方が高い、という結果となった。

1.2 Breilmann J et al., Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 3(3):CD010677²⁾.

この SR は、成人 PD 患者に対するベンゾジアゼピン(Benzodiazepines; BDZ)系抗不安薬の効果をプラセボと比較して評価する目的で、アウトカムとして、有効性、忍容性、そして副作用の 3 点について、比較検討を行ったものである²⁾。解析には 1950 年～2018 年 5 月までに報告された 24 の RCT (計 4,233 名の PD 患者)を用いている。

結果は、BDZ 系抗不安薬への反応 (treatment response RR:1.65, 95% CI:1.39-1.96, participants:2,476, study:16) や寛解率 (treatment remission RR:1.61, 95% CI:1.38-1.88, participants:2,907, study:15) に関して有意な有効性が認められたが、エビデンスの質は低かった²⁾。また、NNTB は 4 (95% CI 3 to 7)であった。なお、BDZ 系抗不安薬間の反応率の違いでは、alprazolam と clonazepam ではほとんど差はなく (それぞれの RR:1.73, 1.69)、他のものは研究論文数が極端に少なく、比較できないものと思われた。

全脱落率に関しては、BDZ 系抗不安薬で有意に低かったが (total number of dropout RR:0.50, 95% CI:0.39-0.64, participants:3,558, study:21)、エビデンスの質は低く、NNTB は 6(95% CI 5 to 9)であった²⁾。また、全脱落について alprazolam と clonazepam のみで解析すると、前者では有意に全脱落率が低かったが (RR:0.44, 95% CI:0.35-0.54, participants:1,992, study:14)、後者では有意差は認められなかった (RR:0.59, 95% CI:0.31-1.14, participants:960, study:5)²⁾。一方、副作用による脱落率については、BDZ 系抗不安薬の方が有意に高かった (number of dropout due to adverse effects RR:1.58, 95% CI:1.16-2.15, participants:3,263, study:14)²⁾。

以上より、BDZ 系抗不安薬はプラセボと比し PD 治療においてより有効で、その有効性を得るための必要人数は 4、全脱落率は BDZ 系抗不安薬でより低い、副作用による脱落は BDZ 系抗不安薬の方が高いという結果となった。

1.3 Bighelli I et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 9(9):CD011567.³⁾

この SR は、成人 PD 患者に対する抗うつ薬と BDZ 系抗不安薬の効果を比較検討する目的で、アウトカムとして、有効性、忍容性、そして副作用の 3 点について、比較検討を行ったものである³⁾。解析には 2015 年 9 月 11 日までに報告された 35 の RCT (計 6,785 名の PD 患者)を用いている。

結果は、治療反応性については両方で有意な差はつかなかったが (failure to respond RR:0.99, 95% CI:0.67-1.47, participants:215, study:2)、寛解率では BDZ

系抗不安薬が有意に高かった (failure to remit RR:1.18, 95% CI:1.01-1.37, participants:1,002, study:3) ³⁾。

全脱落率は BDZ 系抗不安薬で有意に低く (total number of dropout RR:1.64, 95% CI:1.03-2.63, participants:1,449, study:7)、副作用による脱落率についても、BDZ 系抗不安薬の方が有意に低かった (number of dropout due to adverse effects RR:1.72, 95% CI:1.03-2.87, participants:1,002, study:3) ³⁾。

また、上記のアウトカムについて、抗うつ薬のサブタイプで有意差のあったものは TCA のみで、寛解率と副作用についての脱落率で TCA の劣性が示された (それぞれ、RR:1.19, 2.1)。

以上より、本 SR では BDZ 系抗不安薬は抗うつ薬と比し PD 治療においてより有効で脱落率も低い可能性が示された。しかしながら、研究論文数が少なく、エビデンスの質は「低い～非常に低い」こと、さらには副作用の問題もあり、筆者らの結論も「質の高い更なる研究が必要」とのことである ³⁾。

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) 以外の薬物療法

先行する SR¹⁻³⁾や前述の既存のガイドライン ⁴⁻⁶⁾から、成人の PD 患者に対する薬物療法としては、SSRI あるいは SNRI である venlafaxine* (ベンラファキシン; イフレクサー®) が提案される。しかしながら本邦で現在 PD に対して保険適応となっている薬物は、paroxetine (パロキセチン; パキシル®等、他ジェネリック医薬品あり) と sertraline (セルトラリン; ジェイゾロフト®等、他ジェネリック医薬品あり) の 2 剤である。それぞれ単剤による治療反応率 (特に、パニック発作の 50%以上の減少) は 76~82%、59~65%で ⁷⁾、寛解率は近年の主な不安症群を含めた長期経過報告では、広場恐怖症(Agoraphobia : A)を併存しない PD は 65~94%、PD+A では 36~73%と、総じて他の不安症に比し高い傾向があるが ⁸⁾、一方で、PD のみを対象にした多くの naturalistic study では 20~50%と低い値となっている ⁹⁾。

ちなみに、既存のガイドライン (英国の National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁾、ドイツの S3⁵⁾、カナダの Canadian Clinical Practice Guideline (CPG) ⁶⁾でコンセンサスが得られている SSRI 間の置換を 1 回行った (2 種類の薬物で治療) 場合、上記の値を参考に、1 剤あたりの反応率を 7 割、寛解率を 5 割と仮定する。すると、1 剤目で反応し寛解に至った者は全体の 35%(非反応者が第 1 剤で寛解することはなく全員第 2 選択薬に移行すると仮定すると、反応者 7 割の中で寛解率 5 割となる)。残りの 65%は第 2 選択薬の治療に移行する(内訳は、第 1 選択薬で反応はしたが寛解には至らない 35%(7 割×5 割)+第 1 選択薬に非反応の 30%)。その中で第 2 剤に反応する者が 45.5%(65%×7 割)で、非反応者が 19.5%(65%×3

割)、さらに後者のうち寛解する者は22.75%(45.5%×5割)、非寛解者も22.75%となる。つまり、2種類の薬物で治療をした後、寛解に至る割合は35%+22.75%=57.75%と6割に満たないと推察される。だが一方で、45%のPD患者で第1選択薬に十分な反応を示さないとするデータも少なからずあり¹⁰⁾、これらから反応率を5.5割とすると、第2選択薬まで治療した時点での寛解率はさらに下がり、5割を切ってしまう(47.44%)。つまり、PDでは、いわゆる“薬物治療抵抗性(例：2剤のSSRIで十分な反応が得られない)¹⁰⁾”の患者が約半数に上る、ということである。

さらに、約半分の患者でパニック症状が残存するとの報告¹¹⁾もあり、再発率もPDで25~56%、PD+Aで21~64%と高い⁸⁾。PDは、その半数しか寛解状態を得られず、得たとしても再発性の高い慢性疾患であることを肝に銘じておくべきである。また、主な治療ガイドラインによるPDに対する薬物療法の推奨期間は、数か月~1年となっている¹²⁾。

先行するSR¹⁻³⁾以後、PDに対する薬物療法として提案されているSSRI、SNRI以外の他のクラスの薬物(TCA、抗てんかん薬及び類似薬、抗精神病薬、BDZ系薬物、β遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、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、可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬、セロトニン遮断再取り込み阻害薬、その他の抗うつ薬等)については、新たなランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)は行われていない。いずれも十分な研究が行われていないため、今回のガイドラインでは、推奨の有無の評価外としたが、SSRIあるいはSNRIで治療困難な場合の選択肢となる可能性もあり、先行するガイドラインを参考に概観する。(本邦で未上市あるいはPDに対して適応外の薬物については薬物名に*を付記する)

2.1 三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants; TCA)

1964年にクライン (Donald Klein) がTCAであるimipramine* (イミプラミン; トフラニール®等、他ジェネリック医薬品あり) のパニック発作抑制効果を初めて報告¹³⁾して以来、多くの研究がなされ、PDに対する多くのTCAの効果が報告された。特に、前述のimipramine*とclomipramine* (クロミプラミン; アナフラニール®等、他ジェネリック医薬品あり) によるRCTが多く、先行するCochrane LibraryのSR¹⁾においても、9つのRCT (n=829) によるメタ解析がなされ、弱い有効性が示されている(RR 1.37; 95%CI 1.16 to 1.59)。その中で、imipramine* によるRCTは4つ、clomipramine*は4つで、残りはdesipramine* (デシプラミン) である¹⁾。前二者を比較すると、有意差を持って有効としたRCTは、それぞれ1つと3つとなり、clomipramine*の方が効果的な可能性がある。この結果を裏付けるような初期の報告も出されている¹⁴⁾。

S3、CPG、両ガイドラインにおいても、前者ではclomipramine*がエビデンス

レベル最高の「Ia」、推奨グレードは二番目の「B」として標準的治療薬に推奨されており⁵⁾、後者でも PD における薬物療法の第 2 選択薬に imipramine* と clomipramine* が挙げられている⁶⁾。ちなみに、S3 ガイドラインでは、本ガイドラインでも第 1 選択の推奨薬である SSRI 及び venlafaxine* のエビデンス及び推奨レベルは共に最高ランクの「Ia-A」である。この違いは、やはり、TCA の副作用による忍容性の問題と思われる。というのも、前述の SR¹⁾においても、SSRI 及び venlafaxine* の有効性は、TCA と大した差はないからである (SSRI : RR 1.33, 95%CI 1.19 to 1.49, n=4,000, venlafaxine : RR 1.82, 95%CI 1.14 to 2.94, n=1,531)。さらに、NICE においても、TCA は SSRI と共に推奨されているが、特定の薬物の記載はなされていない⁴⁾。

2.2 抗てんかん薬及び類似薬 (Anticonvulsants and similar drugs)

S3、CPG、両ガイドラインにおいて、抗てんかん薬及び類似薬は PD 治療の第 1 選択（「標準的治療薬」）としての推奨はなされていない。しかしながら S3 では、使用した最初の薬物（SSRI、SNRI、clomipramine* 等の標準的な推奨薬）が無効または不耐性の場合の代替薬物療法（≒第 2 選択）が設定されている。もちろん、その基本は「標準的な薬物(単剤)から他の標準的な薬物(単剤)への変更」であるが、別オプションとして「標準的ではない（非標準的な）薬物変更」という項目が設定されている。この項目はさらに、エビデンスレベルの高い順に「他の不安症で承認されている薬物への単剤変更」、「(当該不安症では承認されていないが)RCT で効果が認められている薬物への単剤変更」、「(当該不安症では承認されていないが)オープン試験で効果が認められている薬物(単剤)あるいは併用療法への変更」、「(当該不安症では承認されていないが)症例報告で効果が認められている薬物(単剤)あるいは併用療法への変更」という 4 つの選択肢に分かれている⁵⁾。

S3 における抗てんかん薬及び類似薬は「非標準的な薬物変更」の「他の不安症で承認されている薬物への単剤変更」に分類され、その中で pregabalin* (プレガバリン; リリカ®等、他ジェネリック医薬品あり、我が国での適応：神経障害性疼痛及び線維筋痛症等の疼痛制御、欧米では GAD) への変更が示唆されている⁵⁾。一方 CPG では、pregabalin* は第 1～3 選択薬の中にも入っていない、非推奨となっている⁶⁾。

その他の抗てんかん薬及び類似薬としては valproate* (バルプロ酸; デパケン®、セレニカ®等、他ジェネリック医薬品あり) が、S3 では「非標準的な薬物変更」の「RCT で効果が認められている薬物への単剤変更」として⁵⁾、CPG では第 3 選択薬あるいは治療の主剤に付加する形(補助療法)で記載されている⁶⁾。さらに CPG では、BDZ 系抗不安薬でもある clonazepam* (クロナゼパム; リボト

リール®、ランドセン®、他ジェネリック医薬品あり）が第2選択薬、gabapentin*（ガバペンチン；ガバペン®、適応：てんかんに対する併用療法）とlevetiracetam*（レベチラセタム；イーケプラ®、他ジェネリック医薬品あり、適応：てんかんの部分発作及び強直間代発作に対する併用療法）は第3選択薬に推奨されている⁶⁾。なお、NICE ではいずれも非推奨となっている⁴⁾。

ちなみに、PD を対象とした pregabalin* に対する RCT は行われていない。一方、gabapentin* に対する小規模(n=133)な RCT が1 研究行われたが、600～3,600 mg/日ではプラセボに対する有効性は示されず、post hoc 解析により重症度の高い PD 患者(特に、女性)に対する有効性のみが示された¹⁾。

2.3 抗精神病薬 (Antipsychotics)

用いる抗精神病薬は非定型抗精神病薬である。しかしながら、他の不安症（GAD や SAD）に比し、PD に対する抗精神病薬のエビデンスはより低い¹⁶⁾。S3、CPG 両ガイドラインでは PD 治療の第1 選択となる抗精神病薬はない。しかしながら S3 では、上述の「非標準的な薬物変更」の「RCT で効果が認められている薬物への単剤変更」として quetiapine*（クエチアピン；セロクエル®、他ジェネリック医薬品あり）が、そして同じく「オープン試験で効果が認められている薬物への単剤変更」として olanzapine*（オランザピン；ジブレキサ®、他ジェネリック医薬品あり）が推奨されている⁵⁾。一方、CPG では両薬物と risperidone*（リスペリドン；リスパダール®、他ジェネリック医薬品あり）が第3 選択薬とまたは補助療法、aripiprazole*（アリピプラゾール；エビリファイ®、他ジェネリック医薬品あり）は補助療法として記述されている⁶⁾（詳細は、「2.13 薬物併用療法及び補助療法」の項、参照）。なお、NICE では「処方すべきではない」と記載されている⁴⁾。

ちなみに、本邦での quetiapine* の適応は統合失調症(同徐放剤は双極性障害におけるうつ症状)、olanzapine*は統合失調症及び双極性障害における躁症状及びうつ症状、risperidone*は統合失調症及び小児の自閉スペクトラム症、aripiprazole*は統合失調症及び双極性障害における躁症状となっている。

なお、抗精神病薬に関する RCT としては、SSRI 抵抗性 PD 患者に対する quetiapine-XR(徐放剤)の補助療法のみであり、しかも有効性は認められなかった¹⁷⁾。

2.4 ベンゾジアゼピン (Benzodiazepines; BDZ) 系抗不安薬

Cochrane Library の 24 研究、4,233 名の対象者とした「BDZ 系抗不安薬 対 プラセボ」の SR²⁾の結果では、短期間の BDZ 系抗不安薬の使用は有用で、プラセボよりも有意に優れる（反応性：RR 1.65, 95%CI 1.39 to 1.96, 寛解：RR

1.61, 95%CI 1.38 to 1.88) というものであった。一方、脱落率はプラセボより有意に低かったが (RR 0.50, 95% CI 0.39 to 0.64)、副作用による脱落率は BDZ 系抗不安薬で有意に高かった (RR 1.58, 95% CI 1.16 to 2.15)。また、NNTB (number needed to treat for an additional beneficial outcome)、つまり BDZ 系抗不安薬において利益を得るための必要人数は 4 (95% CI 3 to 7)、反対に不利益(害)を被る NNTH (number needed to treat for an additional harmful outcome) は 41 (95% CI 21 to 146)であった²⁾。つまり、患者の 4 人に 1 人が BDZ 系抗不安薬による治療で臨床的な改善を経験し、逆に治療によって害が生じる割合は 41 人に 1 人ということである¹⁸⁾。この結果は BDZ 系抗不安薬の治療優位性を示しているものの、質の低いエビデンスであることを付け加えておきたい²⁾。

また、Cochrane Library の 35 研究、6,785 名の対象者とした「抗うつ薬 対 BDZ 系抗不安薬」の SR³⁾の結果では、治療反応性については両者で差はなかったが、寛解率では BDZ 系抗不安薬が有意に高く (failure to remit RR:1.18, 95% CI:1.01-1.37, participants:1,002, study:3)、全脱落率、副作用による脱落率共に BDZ 系抗不安薬で有意に低かった (total number of dropout RR:1.64, 95% CI:1.03-2.63, participants:1,449, study:7; number of dropout due to adverse effects RR:1.72, 95% CI:1.03-2.87, participants:1,002, study:3)³⁾。しかしながら、この SR についてもエビデンスの質は低く、さらに以下に示すような BDZ 系薬物特有の副作用の問題があることを忘れてはならない。

周知のごとく、BDZ 系薬物には長期的には依存性、耐性、離脱等の重篤な問題がある^{19,20)}。加えて、2010 年、麻薬及び向精神薬の規制・施行の監視等を行っている国際連合の国際麻薬統制委員会(International Narcotics Control Board : INCB)は、「日本の(BDZ 系薬物の)服用量は、欧州諸国の約 2 倍強、北中南米諸国の約 4 倍強である」と報告し、日本に向けて注意勧告を行っている²¹⁾。従って、本ガイドラインでは BDZ 系抗不安薬については「現時点では、強い推奨はできない」と結論付け、推奨薬物に含めていない。

では、既存のガイドラインでは BDZ 系抗不安薬はどのような扱いになっているかというと、S3 では「非標準的な薬物変更」の中で「推奨治療薬が無効かつ臨床的に正当な理由(重篤な心疾患、標準の治療が禁忌、自殺傾向がある等の状況)がある稀な症例のみに限定して」推奨し⁵⁾、CPG では alprazolam (アルプラゾラム; コンスタン®、ソラナックス®, 他ジェネリック医薬品あり)、clonazepam*, diazepam (ジアゼパム; セルシン®, 他ジェネリック医薬品あり)、lorazepam (ロラゼパム; ワイパックス®, 他ジェネリック医薬品あり) の 4 剤が「第 2 選択薬として単独で、急性あるいは重篤な不安や焦燥に対して短期間のみ用い、SSRI の反応を促進させるために有用かもしれない」⁶⁾、NICE では「長期の有効な転帰とは関連しないため、使うべきではない」と非推奨である

4)。このように上記の3つのガイドラインにはBDZ系抗不安薬使用に対する温度差がある。さらに、他のガイドラインにおいても、「単独で急性期に用いるか、SSRIの投与初期の副作用を最小限にするために数週間だけ併用する」(英国精神薬理学会)²²⁾、「有効性は示されているが依存性があり、臨床場面ではSSRI、SNRI、またTCAと併用されることが多い。標準的な治療法では効果がない、また禁忌であるなど条件付きで、抗うつ薬の効果が発現するまでの数週間は併用可能である」(世界生物学的精神医学会)²³⁾、「不安の急速なコントロールができないような著しい苦痛と障害が生じている場合に、単独あるいは抗うつ薬と併用する。----(略)---- 投与期間は、抗うつ薬の効果が発現するまでの数週間とする」(米国精神医学会)²⁴⁾との記載がなされており、その一方で、厚生労働省こころの健康科学事業「パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定に関する研究班」によるガイドラインでは「抗うつ薬との併用で定期投与を始め、抗うつ薬の効果がみられたら、徐々に減量していく」「副作用等のために抗うつ薬が使用できない場合には単独で治療を行う。----(略)---- 離脱症状防止のため、長期使用には血中濃度半減期の長い clonazepam や ethyl loflazepate (ロフラゼブ酸エチル；メイラックス®、他ジェネリック医薬品あり) などのBDZが推奨される」²⁵⁾となっており、実に様々である。

次に、BDZ系薬物についてのRCTについてである。clonazepam*に対するRCT (n=29)²⁶⁾と alprazolam に対するRCT (n=67)²⁷⁾で高い有効性が示されているものの、いずれもかなり早期の小規模な研究であり、ここ20年以上BDZ系抗不安薬に対するRCTは行われていない。ただし、120名のPD患者を clonazepam* と paroxetine でそれぞれ3年間治療し、寛解状態となった患者を治療終了後から6年間フォローアップしたところ、clonazepam*治療群の方で有意に再発率が低かったという報告もある²⁸⁾。とは言え、BDZ系抗不安薬はPDに対して非常に有効で、効果発現が早く(数日～1週間以内)、忍容性の高いSSRIよりもさらに忍容性があるとされる¹⁹⁾。最近、International Task Force on Benzodiazepines というグループからは、実際に米国でのBDZ系薬物の処方箋枚数は年間8,000万回を超えているという事実があるにもかかわらず、治療ガイドラインには低い推奨であることを疑問視し、BDZ系薬物の依存に関しては他の物質の乱用や使用障害を併発した場合に多いこと(つまり、予め詳細な病歴があれば防げる可能性が少なくないこと)、そして離脱症状はSSRIでも重篤なものがあること等の理由から、BDZ系薬物の依存・耐性・離脱等の問題はその使用に際して乗り越えられない障壁ではなく、それらを低く見積もったり、誇張したりせずに、薬物療法時に生じる他の問題と同様に扱い、利と害のバランスを個々の患者ごとに評価し、SSRIと同様に第一選択薬とするよう進言している²⁹⁾。従って、実臨床を踏まえた、新たなBDZ系抗不安薬の推奨及び使用方法についてのコン

センサスが急務であり、今後、さらなる質の高い RCT が求められよう。それまでは、その使用に際し、患者個々の様々なリスクに配慮し、利と害を注意深く検討する必要がある。

さらに、BDZ の服薬方法、つまり、定期処方か頓用処方か、という問題である。米国精神医学会のガイドラインでは「頓用使用よりも定期投与が好ましい」とされているが²⁴⁾、前述の厚労省の班会議のガイドラインでは「定期的服用の中止後も、頓用(原則、週 4 回以下)は許容される」²⁵⁾となっている。実際に慢性(3 カ月以上、平均 30 カ月間)かつ毎日 BDZ を用いている PD 患者を対象にその種類を調べた研究では、alprazolam が 37%と最も多く、以下、clonazepam*(32%)、lorazepam(25%)、diazepam(5%)の順で、それらの頓用率は 95%に上ったという³⁰⁾。また、alprazolam の長期投与について遡及的に調査した別の研究でも、対象者の 72%に頓用処方がなされており、その内訳は、alprazolam の頓用処方のみが 36%、他剤と alprazolam 頓用処方の併用が 36%で、alprazolam の定期投与のみの割合は全体の 28%しかなかった³¹⁾。さらに興味深いことは、alprazolam の定期投与者が次第に患者自身によって症状をより制御する定時外の頓用投与に移行しやすい傾向があり³¹⁾、この傾向は他の BDZ でも同等であったという³⁰⁾。さらに、GAD 患者を対象とした BDZ の好ましい使用方法についての前向き研究においても、BDZ の頓用は最も頻度が高く、かつ好まれた使用法であり、1 週間の BDZ の定期投与がなされた場合でさえも、強く頓用を継続的に好むというものであった³²⁾。では、患者自身が BDZ の頓用を望む理由であるが、①恐怖状況への曝露を促進させること、②高い全般不安を軽減させること、そして③来るべき PA を減弱させること、の 3 点が指摘されている³⁰⁾。一方、精神科医と内科医に対し、不安症に対する BDZ の使用方法についてのアンケートを行うと³⁰⁾、精神科医は BDZ の定期処方の割合が高く(定期：頓用=55.5%：21.5%)、内科医は頓用を好む傾向(定期：頓用=38.4%：46.3%)があるというものであった³⁰⁾。では、処方する側(特に内科医)が BDZ の頓用を多投する理由は、何なのであろうか。先ほどのアンケートによると、多い順に①頓用の方が患者自身に不安をコントロールする感覚をより強く自覚させることができる、②頓用の方が回避してしまうような状況への曝露が可能となる、③使用量が最少となる、④BDZ の中止を促進させる、あるいは⑤習慣性の可能性を減少できる、ということである³⁰⁾。一方で、認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy; CBT)の成績が BDZ の頓用の方が定期処方よりも悪かったという報告もあり³³⁾、患者個人個人に対する総合的な判断が求められる。

最後に、BDZ 系薬物を投与した場合の減量・中止についてである。まず、最も重要なことは、「なぜ、減量・中止を行うのか」「どうして急に中止せず、徐々に減量する必要があるのか」について、投与開始時に患者に対して予め十分説明す

ることである³⁴⁾。その前提の下で、再発や離脱あるいは反跳性の症状に注意して、少しずつ、長期間にわたって減量・中止を試みる。具体的には、1日の服用量に対して4分の1(あるいはそれ以下)の減量を1週間(あるいは1~2週間)毎に続けていくというシンプルなもの^{35,36)}から、2~3日毎に1錠ずつ減らして3週間以上かけて減量開始時の1日服用量の約50%まで減量後3~4週間はその用量を維持し、その後は同様のペースで減量を行い、BDZを中止する前の最後の減量期間は3~6週間というかなり長い期間に設定するという複雑なものもある³⁷⁾。前述の厚労省の班会議が策定したガイドラインでは、「1週間に10%程度のペースで減量し、定期服用中止後も頓服(原則、週4回以下)は許容される」としている²⁵⁾。しかしながら、どれもスタンダードと言えるまでのエビデンスはなく、減量途中で離脱症状が出現した場合には一旦離脱の生じた量よりも少し上のレベルに短期間戻してから再び減量を開始する³⁵⁾等、患者個々の状態をきめ細かく把握しながら粘り強く試みる必要がある。

2.5 β遮断薬 (Beta-blockers)

β遮断薬は頻脈に代表されるパニック発作時の身体症状に効果があるものの、不安に対する効果は少ないため、PD患者を対象としたβ遮断薬とプラセボとのRCTは一切なされていない³⁸⁾。しかしながら、標準的な薬物療法にβ遮断薬を併用することでさらなる治療上のベネフィットを得られる可能性が指摘されている³⁹⁾。S3では、「非標準的な薬物変更」の「オープン試験で効果が認められている併用療法への変更」としてpindolol*(ピンドロール：カルビスケン®、他ジェネリック医薬品あり、適応：本態性高血圧症等、現在は発売中止)とSSRIの併用療法として⁵⁾、CPGでも補助療法として推奨されている⁶⁾(詳細は、「2.13 薬物併用療法及び補助療法」の項、参照)。なお、NICEでは推奨の記載はなく⁴⁾、CPGでは同じくβ遮断薬であるpropranolol*(プロプラノロール：インデラル®、他ジェネリック医薬品あり、適応：本態性高血圧症等)については推奨しないと明記されている⁶⁾。

2.6 モノアミン酸化酵素阻害薬 (Monoamine Oxidase Inhibitors; MAOI)

MAOIは、薬物相互作用、食事制限の必要性、肝障害、高血圧等の副作用から、NICEでは非推奨⁴⁾、S3では「非標準的な薬物変更」の「RCTで効果が認められている薬物への単剤変更」としてphenelzine*(フェネルジン)が推奨され⁵⁾、CPGではphenelzine*が第3選択となっている⁶⁾。しかしながら、本邦でのphenelzine*の上市はなされていない。

また、phenelzine*に対するRCTは1つもなく、同じMAOIのbrofaromine*(ブロファロミン、本邦未発売)の小規模RCT(n=30)が1つあるだけで、その結果

は全体的な改善は認められたものの、パニック発作の頻度の減少はなかったというものである⁴⁰⁾。エビデンスの乏しさと副作用や薬物相互作用等から、当然ながら先行するガイドラインでは高い推奨レベルとはなっていない。

2.7 ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Noradrenalin Reuptake Inhibitors; NRI)

NRI は、NICE と S3 では非推奨^{4,5)}、CPG では選択的 NRI(SNRI)とも言われている reboxetine*が第2選択薬となっている⁶⁾。ちなみに、注意欠陥・多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) の治療薬として上市されている atomoxetine*(アトモキセチン：ストラテラ®、他ジェネリック医薬品あり) が本邦唯一の NRI であるが、残念ながら、PD を対象とした atomoxetine*に対する RCT は、現時点では存在しない。

前述の Cochrane Library の SR¹⁾では、唯一 reboxetine*(レボキセチン、本邦未発売)の RCT⁴¹⁾の結果が示されているが、効果はあるものの、高い有効性を示すことはできなかった(RR 1.41, 95% CI 1.03-1.96, n=82)。

2.8 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 Antidepressants; NaSSA)

NaSSA は、NICE では非推奨⁴⁾、S3 では「非標準的な薬物変更」の「RCT で効果が認められている薬物への単剤変更」として mirtazapine*(ミルタザピン：リフレックス®、レメロン®、他ジェネリック医薬品あり)が推奨されており⁵⁾、CPG でも mirtazapine*は第2選択薬となっている⁶⁾。本邦では mirtazapine*はうつ病の治療薬として上市されているが、PD を対象とした mirtazapine*に対する小規模な RCT (n=27) が1つある。この研究は mirtazapine*の SSRI である fluoxetine*(フルオキセチン、本邦未発売)にとの非劣性試験であるが、結果は双方ともに PD に有効で、特に恐怖性不安に対する mirtazapine*の優位性を認めたという⁴²⁾。更なるデータの蓄積が必要と思われる。

2.9 可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (Reversible Inhibitors of Monoamine oxidase-A; RIMA)

前述したように、MAOI は PD に対してもある程度の有効性を持つが、その副作用の頻度の高さゆえに、その使用は制限される(我が国では使用不能)。そのため、可逆的に MAO-A を阻害する RIMA が作られた。RIMA は、NICE では非推奨⁴⁾、S3 では、「非標準的な薬物変更」の「他の不安症で承認されている薬物への単剤変更」に moclobemide*(モクロベマイド、本邦未発売)が入っている⁵⁾。CPG でも moclobemide*が第3選択となっている⁶⁾。しかしながら、本邦では

RIMA は未上市である。

また PD を対象とした moclobemide* に対する RCT (n=135, n=55) は、2 つなされている^{43,44}。が、結果としては、moclobemide*は三環系抗うつ薬の clomipramine*と同様の有効性があったとするもの⁴³と、プラセボに対する優位性は認められなかったとするもの⁴⁴で、一貫したコンセンサスはない。また、他の RIMA である brofaromine*と clomipramine*との RCT が 1 つあり、両者ともに PD に対する有効性を示したというものであった⁴⁵。

2.10 セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (Serotonin 2A antagonist and Reuptake Inhibitors; SARI)

先行するガイドラインでは、SARI に関して推奨されていない⁴⁻⁶。それどころか、本邦で抗うつ薬として使用可能な SARI である trazodone*(トラゾドン：レスリン®、デジレル®、他ジェネリック医薬品あり)は、CPG では PD の薬物療法において buspirone, propranolol と共に「推奨しない薬物」となっている⁶。我が国においては、SARI として PD に対する RCT はこれまでに行われておらず、有効性の検証はなされていない。

2.11 セロトニン 1A 受容体部分作動薬 (5-HT_{1A} partial agonists)

抗不安作用を持つアザピロン(azapirone)系薬物の 1 つである buspirone*(ブスピロン、本邦未発売)は GAD に対する有効性が示されており、GAD に対しては S3 では推奨薬⁵、CPG⁶でも第 2 選択薬となっているが、両ガイドラインともに PD での推奨はなされていない。なお、NICE では PD、GAD 共に推奨されていない⁴。

PD を対象としたアザピロン系薬物に関する Cochrane Library の結果は、3 つの研究しかなく、効果は不明というものであった⁴⁶。また、同系薬物である gepirone*(ゲピロン、本邦未発売)がオープン試験としては有効性を示したものの⁴⁷、その後の報告は皆無で、わが国でも tandospirone(タンドスピロン：セディール®、他ジェネリック医薬品あり)が「神経症の恐怖」の適応で上市されたが、PD に対する報告はない。

2.12 その他の薬物 (Other drugs)

最近我が国で上市された vortioxetine*(ボルチオキセチン：トリンテリックス®)は、マルチモーダルな抗うつ薬と言われ、SSRI の薬理作用にセロトニンの調整作用が付加された独特の薬理作用を持つ。ただし、PD を対象とした vortioxetine*に対する RCT は現時点ではなく、オープン試験のみである⁴⁸。結果は、SSRI や SNRI が無効であった治療抵抗性 PD 患者 18 名(男性 6 名、女性

12名)に対して、パニック発作頻度とその他のパニック症状の双方に有意な改善がみられたとしている⁴⁸⁾。また、主に GAD を中心とした不安症患者を対象に vortioxetine* の第 2 相(2 報告)及び第 3 相治験(5 報告)のデータをメタ解析したところ、vortioxetine* のプラセボに対する有意な有効性が示されている⁴⁹⁾。PD を対象としたさらなる RCT が望まれるところである。

S3 では、「非標準的治療」の「他の不安症では承認されている薬物への単剤変更」の項に、抗ヒスタミン作用を持つ抗アレルギー剤として用いられることの多い hydroxyzine(ヒドロキシジン：アタラックス®、他ジェネリック医薬品あり)が記載されている⁵⁾。この理由は、Cochrane Library による GAD 患者を対象とした⁵⁰⁾で、hydroxyzine がエビデンスは弱いながらもプラセボよりも有効性があるとされたからかもしれない。実際、我が国においても hydroxyzine は「神経症の不安・緊張・抑うつ」に適応を持つ。しかしながら PD に対しては、症例報告⁵¹⁾しかないのが現状であり、さらなるエビデンスが求められる。なお、CPG では推奨なし⁶⁾、NICE では「処方すべきでない」との記載がなされている⁴⁾。

さらに S3 は、「非標準的な薬物変更」の「RCT で効果が認められている薬物への単剤変更」の項に、inositol* (イノシトール) が含まれている⁵⁾。GAD や SAD にはない選択肢である。inositol* はサプリメントとしても広く使用されているが、細胞内セカンドメッセンジャーの前駆体として働き、うつ病での効果を指摘する報告もなされている。PD を対象とした inositol* に対する小規模 RCT (n=21, n=20)は 2 つあり、プラセボと比較して有効性がある⁵²⁾、fluvoxamine* と比べて効果に差はなく有効で副作用はほとんどなかった⁵³⁾というものであった。その報告以降 20 年近くエビデンスの蓄積はなく、うつ病と不安症における inositol* のメタ解析(11 の RCT と論文数が少ない)では、有意な効果は示されなかった⁵⁴⁾。なお、NICE や CPG では、新たな薬物の記述はなされていない^{4,5)}。

2.13 薬物併用 (Coadministration) 療法及び補助 (Augmentation) 療法

先行のガイドラインでは、薬物併用療法も推奨されているものの、単剤投与が原則となっている⁴⁻⁶⁾。

S3 では、エビデンスとしてはかなり低い、「非標準的な薬物変更」の「オープン試験で効果が認められている併用療法への変更」と「症例報告で効果が認められている併用療法への変更」の項に、併用療法が記載されている⁵⁾。具体的には、前者の項で SSRI+TCA*、SSRI+olanzapine*、SSRI+pindolol*、valproate*+clonazepam* の 4 つ、後者の項で clomipramine*+lithium* と valproate*+clonazepam*(前者と重複)の 2 つ、である⁵⁾。他の不安症と比較すると、GAD では併存療法の推奨はなく、SAD では SSRI+buspirone* (5-HT_{1A} 受容体部分的アゴニスト) のみの推奨となっており⁵⁾、エビデンスは低いものの PD

での併用療法の推奨が多い印象である。

一方、CPG では、補助療法として第 1 選択薬(SSRI あるいは venlafaxine*)に alprazolam 口腔内崩壊錠(本邦未発売)または clonazepam*を付加する、あるいは第 1 選択薬あるいは第 2 選択薬(BDZ または clonazepam*、imipramine*、mirtazapine*)に非定型抗精神病薬(aripiprazole*、olanzapine*、risperidone*)、valproate*、pindorol*を付加する、となっている⁶⁾。一方、GAD や SAD では、BDZ による補助療法は想定されておらず、上記の非定型抗精神病薬や pregabarin*となっている⁶⁾。なお、NICE では併用療法の推奨はされていない⁴⁾。

PD を対象とした併存・補助療法の RCT は 4 つしかなく、どれも小規模である。まず、SSRI に clonazepam* (適応はてんかんのみ) を付加するものが 3 つある。1 つは、12 週間の sertraline 単独投与の後 clonazepam*とプラセボによる補助療法を行い、clonazepam*の併用による有効性を示したが⁵⁵⁾、他 2 報は併用療法と両薬物それぞれの単独療法の 3 群間で 1 年後、2 年後、3 年後と長期転帰に違いはなかった⁵⁶⁾、あるいは 12 週間の SSRI 治療に抵抗性の PD 患者を対象に clonazepam*を追加したが、寛解率は 11%と有効性は示せなかった⁵⁷⁾というもので、一貫したエビデンスは得られていない。4 番目の RCT としては、SSRI 抵抗性の PD 患者に quetiapine 徐放剤*の追加を試みたものがあるが、結果は無効であった⁵⁸⁾。エビデンスのより低い RCT 以外(オープン試験、症例報告)の報告では、先行のガイドラインで記載されている、aripiprazole*、olanzapine*、risperidone*、quetiapine*等の非定型抗精神病薬や pindorol*の報告が多く認められる^{59,60)}。

いずれにしても、併用・補助療法で使用される、SSRI 及び SNRI 以外の薬物のエビデンスの強さは非常に弱く、検討する場合には適応に留意しつつ、リスクとベネフィットを考慮して慎重に行っていくべきである。

3. パニック症に他の精神疾患の併存症がある場合の薬物療法

米国の大規模な疫学調査では、PD の生涯有病率は 4.7%、12 ヶ月の有病率は 2.7%と報告されている⁶¹⁾。一方、わが国のデータでは、生涯有病率は男性で 0.67%、女性でやや高い 0.88%⁶²⁾と米国に比し、非常に低い値となっている。12 ヶ月有病率も同様(男性で 0.11%、女性でやや高い 0.50%)である。一方で、欧州のデータでは、PD の有病率(12 ヶ月)は 1.8%⁶³⁾と日本に近い。現時点でこの違いについての理由は定かではないが、欧米に比しわが国の信頼のおけるデータはまだ十分とは言えないのが現状であり、文化的背景も想定するとわが国だけでなく東アジア諸国でのさらなるデータの蓄積が必要と思われる。

一方、データの根拠がある欧米の報告では、PD と他の精神疾患との併存率の高さ (67～90%) ^{64,65)} が明らかとなっている。初期の研究では、PD との併存率が高く、実臨床での絶対数も多い、特に他の不安症(SAD:14%、GAD:24%、PTSD:7%)やうつ病 (56～73%)がまず注目された ⁶⁵⁾。他の報告でも PD 患者における併存率は、他の不安症で 24%、気分障害は 16.4%であったという ⁶⁴⁾。次に問題視されたのは双極性障害で、実臨床では PD の 13～23%に併存するとしている ⁶⁶⁾。さらに注目すべき点は、実臨床では双極性障害患者の 10～80%に PD が併存する点である ⁶⁶⁾。2 つの大規模な疫学調査においても、一般人口での PD の発症率が 0.8%であるのに対して、うつ病患者では 10%、双極性障害患者に至ってはその倍の 20.8%に PD が併発すること ⁶⁷⁾、そして PD の併発率はうつ病よりも双極性障害で高く、そのオッズ比は PD 非有病者と比較して、11:7(双極性障害：うつ病)と非常に高いこと ⁶⁸⁾を示した。双極性障害と不安症間の併存症に関するメタ解析では、双極性障害患者の不安症群の生涯有病率は 42.7%で、PD が 16.8%で最も高い(GAD:14.4%、SAD:13.3%、PTSD:10.8%、限局性恐怖症:10.8%、OCD:10.7%、広場恐怖症:7.8%)と報告されている ⁶⁹⁾。

PD に他の精神疾患の併存があると、実臨床として様々な問題が生じる。まず PD 側の問題である。すなわち、PD 治療の長期化や再発をさせ易くする因子として併存症(うつ病、気分変調症、GAD、SAD、OCD、アルコール使用障害)が指摘されている ¹²⁾。一方、併存症側からみても、うつ病の治療抵抗性の因子の第 1 位に PD の併存が挙げられている(オッズ比:3.2) ⁷⁰⁾、不安の高いうつ病は再発し易い ⁷¹⁾、不安症の併存によって双極性障害の転帰が悪化 ⁷²⁾あるいは自殺率が増加する ⁷³⁾、さらに気分エピソードの発症が早くなる ⁷⁴⁾等、様々な影響が報告されている ⁷⁵⁾。

従って、併存症の多さは PD の薬物選択をより困難としていると考えられるため、以下に PD に併存疾患がある場合の薬物療法を検討する。(本邦で未上市あるいは PD 及び併存疾患に対して適応外の薬物については薬物名に*を付記する)

3.1 うつ病を併存した場合の薬物療法

前述したように、PD の併存症には、他の不安症だけでなく、うつ病や双極性障害といった気分障害が多い。逆にうつ病の併存症という観点からの大規模疫学調査においても、うつ病における他の精神疾患の生涯有病率は 78.5%で、最も多いのが不安症で、67.8%と大部分を占めている ⁷⁶⁾。従って、PD、うつ病、双方の治療に際して、それぞれの併存の問題は実臨床上、重要となる。

うつ病を併存した場合、治療は抵抗性となるが ⁷⁰⁾、PD の標準的な治療とうつ病の治療とは大きく矛盾しないため、薬物選択について双方の疾患の薬物選択に準じた薬物療法が可能と考えられている ⁷⁷⁾。うつ病に不安症あるいは不安症状が併存した場合の治療について詳細に推奨を試みたガイドラインは、2012 年に発表されたカナダの Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

(CANMAT)の「不安症を併存した気分障害(うつ病と双極性障害)の治療ガイドライン」だけである⁷⁸⁾。このガイドラインでは、双極性障害患者の不安症状・不安症の併存に関しては、第1～3選択薬を推奨しているが、うつ病に関しては特定の薬物を推奨せずに、薬物療法のポイントが記載されている。それによると、①うつ病単独に対する薬物療法と異なるという強いエビデンスはなく、SSRI/SNRIが第1選択薬として支持されるが、②少量より投与開始し、ゆっくり増量、そして③投与開始12週間以内に最高量まで増量することが求められている⁷⁸⁾。さらに、うつ病が重症の場合にはうつ病治療を優先し、不安症の治療はその後に行うこと、逆にうつ病が軽～中等症の場合、プライマリーの疾患である可能性の高い不安症(好発年齢が一般に不安症の方が若い)に対してCBTを先行させ、その治療成功後、二次的な抑うつエピソードについて直接的な治療をすべきだとしている⁷⁸⁾。なお、治療抵抗性となっている不安症状を伴ううつ病を呈する思春期の患者では、薬物療法+CBTのコンビネーションが有効との示唆もなされている⁷⁸⁾。なお、厚生省の班会議のガイドラインでも「うつ病・うつ状態を伴う場合は抗うつ薬を用いる」と明記されているが、それ以上の記載はなされていない²⁵⁾。

以上より、PDにうつ病が併存した場合の薬物療法はうつ病に準ずるというのが現時点での最良のエビデンスであろう。

3.2 双極性障害を併存した場合の薬物療法

不安症を併存した双極性障害患者の薬物療法では、併存していない場合と比し抗うつ薬(44% vs 33%)やBDZ系抗不安薬(29% vs 15%)が多く用いられる傾向が指摘されている⁷⁹⁾。双極性障害の薬物療法についての主なガイドラインには、古い順に、米国のAmerican Psychiatric Association⁸⁰⁾、英国のNational Institute for Health and Care Excellence⁸¹⁾、世界生物学的精神医学会(World Federation of Societies of Biological Psychiatry⁸²⁾、そしてCANMATによって2018年に発表されたもの⁸³⁾がある。これらのガイドラインによると、双極性障害が併存したPDの薬物療法では、まずは気分の安定が第一義であり、うつ病相であったとしても抗うつ薬の単剤療法は推奨されていない。その理由は、抗うつ薬が双極性障害の病相を不安定化させる可能性があるからである⁸⁴⁾。つまり、双極性障害が併存したPDの治療には、PDの薬物療法の第1選択薬であるSSRIあるいはSNRIであるvenlafaxine*は使えない。

最新のガイドラインであるCANMATでは、不安症を併存した双極性障害の治療については6年前のガイドライン作成時からあまりエビデンスが増えていないとし、「双極性障害に不安症が併存する場合には、治療は段階的に考え、まずは気分の安定化を優先し、その後に不安症状の治療に当たる」よう推奨している⁸³⁾。なお、薬物療法としては、気分を不安定化させないとされるpregabalin*や

lorazepam が勧められているが、依存の生じる可能性のある lorazepam では原則、短期間の使用としている^{83,85}。また、症例によってはどうしても抗うつ薬が必要となる場合もあるが、このようなケースでは、特に躁転のリスクを高める SNRI は避け、SSRI を第 1 選択薬とし、単独では用いず、一剤あるいは複数の気分安定薬(lithium、valproate、非定型抗精神病薬等)をベースに十分な病相予防をした上での使用が推奨されている⁸³。なお、厚労省の班会議のガイドラインでも「双極性障害の既往がある場合は、抗うつ薬による躁転を防止するため、気分安定薬(Lithium、valproate)を用い、BDZ を併用する」としている²⁵。

双極性障害を併存した PD 単独の薬物療法の RCT は行われていないが、PD を含めた不安症が併存した双極性障害患者を対象とした olanzapine あるいは lamotrigine*の補助療法に対する小規模 RCT (n=47)が 1 つだけ報告されている⁸⁶。対象患者は 2 ヶ月以上の lithium 治療によって寛解状態の双極 I 型または双極 II 型障害患者で、併存症として不安症(PD、SAD、限局性恐怖症、GAD)と当時は不安症に含まれていた OCD がある⁸⁶。その結果、両剤とも不安症状が有意に改善し、低下の度合いは olanzapine の効果が有意に高かった⁸⁶。

不安症状(診断閾値下なので不安症とは診断されない)は、双極性障害患者では高い頻度で認められ、正常な気分(euthymia)の時でさえ不安症状を抱えている頻度は一般人口の 4 倍以上との報告もある⁸⁷。そのためこれまでに双極性障害の不安症状に対するいくつかの RCT が報告され、最近、それらの RCT に対するメタ解析が行われた⁸⁸。結果としては、全体としてプラセボに比し実薬(主に非定型抗精神病薬)では有意であるが弱い抗不安作用があり、かつ忍容性は良好というものであったが⁸⁸、エビデンスはまだ十分とは言えない。なお、解析を行った 13 の RCT のうち、有意差をもって有効とされた薬物としては、olanzapine または olanzapine+fluoxetine* (本邦未発売の SSRI)⁸⁹、quetiapine*⁹⁰、cariprazine* (本邦未発売の非定型抗精神病薬)⁹¹であった。

以上のように、PD に双極性障害が併存する場合の薬物療法についてはエビデンスがほぼなく⁸⁵、双極性障害の不安症状に対する知見を参考にしながら、治療を行わざるを得ないのが現状である。例えば、PD に双極性障害が併存あるいは疑われる場合には、双極性障害の薬物療法に準拠し、まず、lithium、valproate、lamotrigine 等の気分安定薬、あるいは olanzapine や quetiapine*等の非定型抗精神病薬を用い、うつ病相及び(軽)躁病相の安定化をはかると同時に、不安の低減を試みるべきであろう⁸⁵。一方で、双極性障害の安定期にパニック症状が生じている場合には、気分安定薬あるいは非定型抗精神病薬と SSRI の併用を考慮すべきであろう。最後に、前述したように BDZ 系薬物である lorazepam も有効性が示されているが、そもそも双極性障害における薬物依存の生涯有病率の高さ(40%以上)⁹²や、薬物依存による双極性障害の予後の悪化⁹³等

から、常用量での依存・耐性に十分留意し、短期間の使用で十分な改善が得られる場合にのみとすべきである。

3.3 統合失調症を併存した場合の薬物療法

統合失調症における不安症の存在は、最近、特に注目されている。DSM-5 によると、統合失調症の併存症の項目には、「----(略)---- 不安症の併存が統合失調症で多いという認識も高まりつつある。強迫症とパニック症の罹患率は、一般人口に比べて統合失調症をもつ人で高い。----(略)----」との記載がなされている⁹⁴⁾。また最近、統合失調症の易罹病性と不安症、特に GAD と PD との遺伝的関連性を指摘する報告もある⁹⁵⁾。米国の 2 つの大規模疫学調査によると、統合失調症患者がパニック発作を呈する割合は、28～63%⁹⁶⁾または 45%⁹⁷⁾と報告されている。さらに別の報告でも、一生のうちに統合失調症患者が PD を発症するオッズ比は、35 倍以上であるとしている^{98,99)}。統合失調症の併存精神疾患の総説では、これまでのデータを解析し、統合失調症の 25%でパニック発作を認め、15%では PD の診断が下ると結論付けている¹⁰⁰⁾。また、メタ解析では、統合失調症の PD 併存率は 9.8%(95%CI:4.3-15.4%)との報告もある¹⁰¹⁾。一方で、PD 患者の併存症としての統合失調症の指摘はなされていない。

統合失調症にパニック症状が併存する場合、陽性症状や抑うつ状態、錐体外路症状が顕著¹⁰²⁾、高い希死念慮¹⁰³⁾と物質使用障害の有病率¹⁰⁴⁾との報告がある。一方で、統合失調症に PD が併存している患者では認知機能が良い(言語性 IQ が高い等)とする研究もある¹⁰⁵⁾。

統合失調症に併存する PD に対する RCT は行われていないが、統合失調症に不安症(PD、SAD、広場恐怖症)と OCD を併存した患者群に対して、抗精神病薬で 8 週間治療後に SSRI である fluoxetine* (本邦未発売)を付加し、それぞれの併存症の治療効果について調べた研究がある¹⁰⁶⁾。結果は、PD を併存した統合失調症患者では、最初の抗精神病薬の投与によってパニック症状が有意に改善し、その後の fluoxetine*付加によりさらにパニック症状の有意な軽減が得られたが、その他の併存症では fluoxetine*の付加のみで併存症の改善が得られたというものであった¹⁰⁶⁾。その他、統合失調症に伴う不安症状についてのオープン試験あるいは小規模 RCT がある。それらの結果では、非定型抗精神病薬である risperidone¹⁰⁷⁾、quetiapine¹⁰⁸⁾、olanzapine¹⁰⁹⁾にて不安症状が軽減したという。まだまだエビデンスが乏しいのが現状である。

3.4 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) を併存した場合の薬物療法

不安症の併存症としての ASD の頻度はさほど高くはないが、逆に ASD におけ

る併存症の第1位は不安症であり、就学期のASDの約4割に不安症が併存し、その割合は健常者の約2～4倍に上る¹¹⁰⁾。メタ解析では、多い順から、限局性恐怖症(29.8%)、SAD(16.6%)、GAD(15.4%)と続き、PDは1.8%と少ないとの報告もある¹¹¹⁾。一方で、21万人以上の地域住民を対象としたコホート研究によると、成人ASD患者4,049名におけるPDの有病率は約3%となり、ASDではない成人217,645名(1.69%)と比較して高く、特に知的能力障害のないASD患者に高率に併存したという¹¹²⁾。なお、ASDやADHD等の神経発達症が呈する感覚過敏と不安との関連性は以前より注目されている¹¹³⁾。

PDの病態については扁桃体との関連が指摘されているが⁹⁴⁾、ASDにおいても、ストレスと環境刺激が免疫細胞である肥満細胞やミクログリアを介して扁桃体のニューロンの接続性を破壊し、それによって「恐怖の閾値」が変化し、過剰な“fight-or-flight”反応を呈している可能性があるという¹¹⁴⁾。

これまで記載してきた併存症とは異なり、ASDの中核症状に効果のある薬物はなく、SSRIが常同行為を減少させる可能性が指摘されてはいるものの、結果は一貫していない¹¹⁵⁾。このような現状で不安症の併存がある小児ASD患者を対象として発表されている治療は、CBT¹¹⁶⁾やビデオゲーム¹¹⁷⁾に対するものだけである。従って、現時点ではASDの併存症としてのPDのパニック症状に対してPDの標準的な治療を試みるべき根拠も乏しく、そもそも我が国では不安症に有効な薬物の小児に対する適応はない。原則として、不安症を併存する小児ASDに対する薬物療法についてはより慎重に適応を考慮すべきである。

一方、NICEによる成人ASDに対する治療ガイドライン¹¹⁸⁾によると、不安症を併存した成人ASD患者に薬物療法を行う場合、ASDに伴う薬物過敏性の可能性や副作用に配慮し、低用量から始めるように推奨されている¹¹⁸⁾。また不安症に対する認知的・行動的介入を行う際には、視覚情報を活用した具体的で構造化されたアプローチを行うこと、認知ではなく行動を変えることに重点を置き、介入の出発点として行動を利用すること、ルールを明示し、その文脈を説明すること、平易な言葉を使用し、比喻や曖昧な言葉、仮説的状況の過度の使用を避けること、家族やパートナーや介護者らを含む介入を支援すること、定期的な休憩を行い、治療に彼らの興味を取り入れることで集中力を維持すること、等々、様々な注意点が記載されている¹¹⁸⁾。

3.5 注意欠如多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD) を併存した場合の薬物療法

ADHDの併存症の第1位も不安症であり、就学期のADHDの25～50%に不安症が併存しているとされる¹¹⁹⁾。大規模疫学調査では、対象を成人のADHD患者としても不安症の併存率は47.1%と非常に高く、同じ研究の中で対象を逆に成人

不安症患者にすると ADHD 併存率は 9.5% となり、その差は 5 倍ほどとなる¹²⁰⁾。さらに同じ研究で併存症を PD に限定すると、広場恐怖症を伴う PD の併存率は 36%、伴わない PD でも 13% であった¹²⁰⁾。別の研究でも、成人 ADHD 患者の PD 発症の危険率は 3.74 倍になるとし、両者の併存は、前頭前野の機能低下と top-down 調節の障害といった共通の神経生物学的障害に関連するとしている¹²¹⁾。

現在、我が国で用いられる ADHD 治療薬は、採用順に、中枢神経刺激薬である methylphenidate、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である atomoxetine、 α_2A アドレナリン受容体作動薬である guanfacine、そしてノルアドレナリン／ドパミントランスポーター阻害作用をもつ中枢神経刺激薬である lisdexamfetamine の 4 剤である。その中で、前述したガイドラインの 1 つ、CPG では atomoxetine が SAD のみで第 3 選択薬として推奨されている⁵⁾。そのような経緯もあり、SAD を併存した成人 ADHD 患者 (n=442) を対象にした atomoxetine とプラセボによる RCT¹²²⁾ が行われ、atomoxetine の社交不安症状への有効性が示されている。不安症を併存した ADHD に対する薬物療法の総説によると、これまでに検討に値する報告は 5 つしかなく、そのうち 2 報は atomoxetine 単剤投与と methylphenidate+fluvoxamine*、残りの 1 つは decipramine* で、この中では atomoxetine が最もベネフィットがあったとしている¹²³⁾。しかしながら、ADHD 患者に PD が併存した場合の RCT は行われていない。なお、成人 ADHD 患者を対象に PD の第 1 選択薬である SNRI の venlafaxine* に対する小規模 RCT (n=41) が 1 つある¹²⁴⁾。結果は venlafaxine* の治療反応率(75%)はプラセボ(20%)より有意であったが、6 週間後の有意な有効性は認めないというものであった¹²⁴⁾。さらなるエビデンスを重ねることで、PD 併存の ADHD に対する 1 つの選択肢となるかもしれない。いずれにせよ、現状では PD に ADHD が併存した場合の薬物療法の知見はほとんどなく、実臨床では PD の標準治療、併存精神疾患の標準治療を考慮しながら、経験に基づいて薬物選択を行わざるを得ない¹²⁵⁾。

一方、NICE による成人 ADHD に対する治療ガイドライン¹²⁶⁾によると、まず環境調整を実施し、それでもなお日常生活上の困難が持続する場合に薬物療法を併用するように推奨されているが、不安症が併存する場合の薬物療法も、ADHD 単独と同様の薬物選択を行うべきとしている¹²⁶⁾。

3.6 物質使用障害 (Substance Use Disorder; SUD) を併存した場合の薬物療法

DSM-5 によると、PD の併存症の項目には、「パニック症の罹病率は、----(略)--- さらに疑いのある軽度のアルコール使用障害でも増加する。----(略)---- パニック症をもつ人の一部は物質関連障害(物質使用障害+物質誘発性障害)を発展さ

せ、その中の何人かには不安をアルコールや医薬品によって自己治療しようという試みがみられる。----(略)----」との記載がなされている⁹⁴⁾。一方、アルコール使用障害の併存症の項目には、「----(略)----いくつかの不安症と抑うつ障害もまたアルコール使用障害と関連しているかもしれない。----(略)----」とある⁹⁴⁾。不安症とアルコール使用障害はそれぞれの併存発症を促進させる¹²⁷⁾。

米国の大規模疫学調査では、SUD 患者の 17.7%が不安症を併存し、不安症患者の 15%に SUD が併存し¹²⁸⁾、PD 患者では SUD 発症の生涯危険率が上昇することがわかっている¹²⁹⁾。また、アルコール使用障害患者では、PD 発症の危険率が 4.2 倍高くなるとの報告がある¹³⁰⁾。さらに、PD 患者では、パニック症状を軽減するためにアルコールを使用することでアルコール使用障害に発展する可能性があること^{131,132)}、そして SUD が併発することで自殺企図率が 1.5 倍に上昇すること¹³³⁾を考慮すべきである。

SUD を併存した PD に関する薬物療法の RCT はないが、前述しているように、当然、BDZ の使用を控えるべきであり、現時点では乱用の可能性のない SSRI(sertraline、paroxetine、fluvoxamine*、fluoxetine*：本邦未発売)が最良の選択とする総説もあるが¹³⁴⁾、CBT が有効とする RCT¹³⁵⁾もあり、薬物療法を含めたさらなるエビデンスが求められよう。

いずれにしても、PD に他の精神疾患が併存した場合の薬物療法の知見はほとんどなく、薬物療法は未だ確立されていない。PD の標準治療、併存精神疾患の標準治療を鑑み、経験に基づいて薬物選択を行わざるを得ないのが現状である。

4. PD に妊娠が合併している場合の薬物療法

PD は女性に 2 倍罹患し易く、その有病率は青年期になると徐々に増加し、この傾向は特に女性で著しく、思春期の始まりの後、成人期にピークになると推測されている⁹⁴⁾。PD に妊娠が合併している場合の薬物療法も想定しなければならない。

システマティック・レビューとメタ解析によると、妊娠中の PD 有病率は生涯有病率よりも高いことが示され¹³⁶⁾。さらにごく最近、同じ研究グループによって 200 名の妊婦を対象に前向き研究が行われ、妊娠中に最も高い有病率を示す不安症は PD であるとしている¹³⁷⁾。従って、妊娠中では PD が発症し易い可能性がある。

PD の疾患自体の胎児への影響については、妊娠期間がより短い、早産の割合が高いとする報告¹³⁸⁾から、影響はないとするもの¹³⁹⁾まであり、一致を得ていない。

また、妊娠中あるいは授乳期の不安症治療については、BDZ による治療が帝王切開や低体重、新生児の呼吸不全に関連するとする指摘¹³⁹⁾もあり、第一選択は CBT が推奨されるというものもある¹⁴⁰⁾。一方で、PD に限定した場合、抗うつ薬の使用はベネフィットがあるとする報告もなされている¹⁴¹⁾。以上より、PD に妊娠が合併してい

る場合の薬物療法については、患者個々の心身の状態を正確に把握して、メリットとデメリットを十分勘案した中で、SDM(shared decision making：共同意思決定)に基づいた適切な治療を選択したい。

5. PD の治療目標と薬物療法終了の時期

前述したように、PD は、慢性、再発性、反復性の疾患であるため、治療に反応しても残遺症状が残り、治療が長期化することも少なくない^{142,143}。PD における治療終了の時期に関して、CPG⁶⁾は「8 か月～1 年」、NICE⁴⁾では「最低 6 カ月」としている。また、米国精神医学会のガイドライン²⁴⁾では「半年から 2 年までの継続を勧める」とやや長めの設定であり、英国精神薬理学会²¹⁾は「6 カ月」、世界生物学精神医学会²³⁾は「数か月～1 年」、厚生省の班会議のガイドラインでは「6 か月～1 年間維持」²⁵⁾との見解である。従って、現状では明確な基準はないものの、重要なことは米国精神医学会のガイドライン²⁴⁾の「ただ単にパニック発作の消失だけでなく、予期不安等の随伴症状の治癒や病前の生活機能への回復に導くことが効果的な治療であり、そのためにはトータルケアが重要である」との記載であろう。

さらに、治療終了の決定に際して重要なことは、PD の治療の長期化あるいは再発をし易い因子についてである。具体的には、①併存症(うつ病、気分変調症、広場恐怖症、GAD、SAD、OCD、アルコール関連障害)、②パーソナリティ(神経質、低い外向性、クラスターC パーソナリティ(特に、回避性傾向)、境界性パーソナリティ傾向、分離不安)、③臨床症状(エピソードの長期化、予期不安が強い、恐怖回避症状が強い、抑うつ症状が重症、自殺傾向、広場恐怖症状、残存症状、低い服薬アドヒアランス)、④若年発症、⑤向精神薬の服用、⑥社会・経済状況(無職、貧窮、未婚)、⑥嗜好品(喫煙、カフェイン)等が挙げられる¹⁴⁴⁾。

従って、これらを参考にしながら、患者個々の臨床症状や認知、さらに生活レベルの程度等を総合的に勘案し、患者と治療者の共同意思決定 SDM に基づいて治療終了時期を決定することが重要である。

6. 抗うつ薬とベンゾジアゼピン系抗不安薬はどちらが好ましいのか：システマティック・レビュー (SR) とメタ解析から

本ガイドラインでは、「抗うつ薬 対 プラセボ」¹⁾、「BDZ 系抗不安薬 対 プラセボ」²⁾、そして「抗うつ薬 対 BDZ 系抗不安薬」³⁾の 3 つの Cochrane Library による SR を既存の SR として、裁定されている。ここでは、「抗うつ薬 対 BDZ 系抗不安薬」に関連した最近の 2 つのネットワーク・メタ解析 (Network Meta-Analysis; NMA) の結果^{145,146)}を以下に示す。ちなみに、NMA とは、従来のメタ解析ではできなかった 3 つ以上の治療法について同時比較を可能にする手法で、効果や忍容性とい

った特定のアウトカムに関する順位付けも順位確率として示せるため、一見、その結果を実臨床に応用し易くなった(しかしながら、その解釈には慎重を期す必要があることは研究者自身が指摘していることである 3,145,146)。

1 つ目の研究は、1995 年～2020 年の間に報告された 42 の RCT、計 5,853 名の PD 患者を対象に 11 の薬物(SSRI6 種+TCA2 種+SNRI1 種+NRI1 種+BDZ 系抗不安薬)に関して、アウトカムを有効性と忍容性の 2 つに絞って行われたものである 145)。結果は、fluvoxamine*を除いた 5 種類の SSRI と 2 種類の TCA(imipramine*、clomipramine*)、そして BDZ 系抗不安薬でプラセボに比し有意な有効性(OR 1.33～1.52)が得られたが、忍容性に対しても有意差をもって良好であったものは escitalopram*、venlafaxine*、BDZ 系抗不安薬の 3 つのみで、reboxetine*に至ってはプラセボと比較して有効性が示されなかったというものである 145)。従ってこの研究結果からは、PD の薬物療法に関して効果と忍容性を鑑みた場合、上記の 3 剤の選択が相対的にベターということになる。

2022 年に報告された 2 番目の解析は、2021 年 7 月までに報告された 87 の RCT、計 12,800 名の PD 患者を対象に 9 クラス 19 種類の薬物 (SSRI 6 種+TCA 3 種+SNRI 1 種+NaSSA 1 種+MAOI 2 種+NRI 1 種+DRI 1 種+BDZ 系抗不安薬 3 種+神経刺激薬 1 種) について行われた 146)。アウトカムは寛解率、脱落率、そして有害事象発生率である。その結果は、有意に高い寛解率を示したクラスとしては TCA、BDZ 系抗不安薬、MAOI、SSRI、そして SNRI(順に、OR 1.39, 1.47, 1.30, 1.38, 1.27)で、さらに SUCRA(surface under the cumulative ranking curve: 累積順位曲線下面積)を用いた NMA で順位を求めると、ベスト 3 は順に、BDZ 系抗不安薬 (84.5%, mean rank=2.4)、TCA(68.7%, 3.8)、SSRIs(66.4%, 4.0)であった 146)。しかしながら、上記 3 クラスの薬物は有害事象発生率においてもプラセボに比し有意に増加していた(順に、OR 1.79, 1.76, 1.19)。さらに、寛解率と有害事象発生率を考慮した SUCRA cluster ranking plot の結果では、高い寛解率と低い有害事象率の双方を示したものは SSRI で、特に、escitalopram*と sertraline であった 146)。

以上、5 つの SR を提示したが、結果を鵜呑みにすることほど危険なことはない。繰り返しになるが、そもそもこれらの論文作成者ら自身が、「十分な質と量の論文が存在していなく、そのため信頼性の高い解析がされているとは言えなく、その結果、エビデンスの確実性は低く、推奨の程度も弱い」と述べており 1-3,145,146)、実際の論文を見ても、既存のデータを解析した結果 (Results) から想定される結論

(Conclusion) を述べていない、あるいは曖昧にしている、という印象を拭えない状況である。従って、実際の薬物療法に際しては、本ガイドラインを通読した医療者が、これらの情報を過大評価せず、批判的な評価を行った後、個々の患者の様々な特性を十分把握してから、SDM を行っていくべきである。

7. 18 歳未満への治療について

今回は 18 歳未満への治療についての検討は行っていない。若年者は SSRI での有害事象が成人より多く認められる傾向^{147, 148)}があり、薬物療法についてはより慎重な対応が必要である。

文献リスト

- 1) Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. 4(4):CD010676.
- 2) Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. 3(3):CD010677.
- 3) Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.9(9):CD011567.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guidance [CG113], 2011(Last updated: 15 June 2020).
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997>
- 5) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(27-28):473-80.
- 6) Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014. 14(Suppl 1): S1.
- 7) Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine J-P. Panic Disorder. Clinical diagnosis, management and mechanisms. Martin Dunitz, London, 1999. (久保木富房・井上雄一&不安・抑うつ臨床研究会編訳, パニック障害: 病態から治療まで. 日本評論社, 東京, 2001.)
- 8) 川村清子、塩入俊樹. 不安症群の維持治療: パニック症、社交不安症、全般不安症について. *臨床精神薬理*. 2021. 24(7):697-706.
- 9) 塩入俊樹. パニック症はどこまで薬物療法で治せるか、その限界と多角的治療の現状、そして可能性. *精神神経学雑誌*. 2018. 120(3):195-204.
- 10) Zulfarina MS, Syarifah-Noratiqah SB, Nazrun SA, et al. Pharmacological therapy in panic disorder: current guidelines and novel drugs discovery for treatment-resistant patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019. 17(2):145-54.
- 11) Perna G, Schruers K, Alciati A, Caldirola D. Novel investigational therapeutics for panic disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015. 24(4):491-505.
- 12) 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. 2014. 17(4):489-98.
- 13) Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia*. 1964. 5:397-408.
 - 14) Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 1992. 12(4):251-61.
 - 15) Pande, AC, Pollack, MH, Crockatt, J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000. 20(4):467-71.
 - 16) Pignon B, Tezenas du Montcel C, Carton L, Pelissolo A. The Place of Antipsychotics in the Therapy of Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017. 19(12):103.
 - 17) Goddard AW, Mahmud W, Medlock C, et al. A controlled trial of quetiapine XR coadministration treatment of SSRI-resistant panic disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2015. 14:26.
 - 18) Kriegel DL 2nd, Azrak A. Benzodiazepines for Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2020. 101(7): Online.
 - 19) Roy-Byrne, PP, Craske, MG, Stein, MB. Panic disorder. *Lancet*. 2006. 368(9540):1023-32.
 - 20) 徳丸淑江, 塩入俊樹. 各種向精神薬の基礎と高齢者に対する臨床：抗不安薬の基礎. *老年精神医学雑誌*. 2019. 30(7):795-804.
 - 21) INCB (United Nations): Report of the International Narcotics Control Board for 2010.
https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/AR_2010_English.pdf
 - 22) Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol*. 2005. 19(6):567-96.
 - 23) Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023. 24(2):79-117.
 - 24) American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder, Second Edition. 2009.
https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/panicdisorder.pdf
 - 25) 竹内龍雄, 大野裕, 貝谷久亘他. パニック障害の治療ガイドライン. パニック障害ハン

ドブック治療ガイドラインと診療の実際. (熊野宏昭、久保木山房編集), 医学書院, 東京, pp13-28, 2008.

- 26) Beauclair L, Fontaine R, Annable L, et al. Clonazepam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *J Clin Psychopharmacol.* 1994. 14(2):111-8.
- 27) Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, et al. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* 1993. 88(1):1-11.
- 28) Freire RC, Amrein R, Mochcovitch MD, et al. A 6-Year posttreatment follow-up of panic disorder patients: Treatment with clonazepam predicts lower recurrence than treatment with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2017. 37(4):429-34.
- 29) Nardi AE, Cosci F, Balon R, et al.; International Task Force on Benzodiazepines. The Prescription of Benzodiazepines for Panic Disorder: Time for an Evidence-Based Educational Approach. *J Clin Psychopharmacol.* 2018. 38(4):283-5.
- 30) Westra, HA, Stewart, SH. As-needed use of benzodiazepines in managing clinical anxiety: incidence and implications. *Curr Pharm Des.* 2002. 8(1):59-74.
- 31) Romach, MK, Busto, UE, Sobell, LC, et al. Long-term alprazolam use: Abuse, dependence or treatment? *Psychopharmacol Bull.* 1991. 27(3):391-5.
- 32) Dammen T, Haug T, Götestam KG. What controls the patients' choice of administration schedule in benzodiazepine anxiety treatment. *Eur J Psychiatry.* 1994. 8(4):227-41.
- 33) Westra HA, Stewart SH, Conrad BE. Naturalistic manner of benzodiazepine use and cognitive behavioral therapy outcome in panic disorder with agoraphobia. *J Anxiety Disord.* 2002. 16(3):233-46.
- 34) 山本円香, 塩入俊樹. 多剤・大量・長期処方の要因と処方整理の実践ポイント:不安症群. *薬局.* 2018. 69(9):2834-40.
- 35) O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry.* 2005. 66 (Suppl 2):28-33.
- 36) Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf.* 2014.13(7):919-34.
- 37) Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: Long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol.* 1998. 18(6 Suppl 2):12S-18S.
- 38) Pollack MH. The pharmacotherapy of panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005. 66(Suppl 4):23-7.

- 39) Boyce TG, Ballone NT, Certa KM, Becker MA. The Use of β -adrenergic receptor antagonists in psychiatry: A review. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021. 62(4):404-12.
- 40) Van Vliet IM, Westenberg HGM, Den Boer JA. MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. *Psychopharmacology*. 1993. 112(4):483-9.
- 41) Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002. 63(1):31-7.
- 42) Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res*. 2001. 34(10):1303-7.
- 43) Krüger MB, Dahl AA. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999. 249(Suppl 1): S19-S24.
- 44) Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry*. 1999. 174:205-12.
- 45) Bakish D, Saxena BM, Bowen R, D'Souza J. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. *Clin Neuropharmacol*. 1993.16(Suppl 2): S77-S82.
- 46) Imai H, Tajika A, Chen P, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. (9):CD010828.
- 47) Pecknold JC, Luthe L, Scott-Fleury MH, Jenkins S. Gepirone and the treatment of panic disorder: An open study. *J Clin Psychopharmacol*. 1993. 13(2):145-9.
- 48) Shah A, Northcutt J. An open-label, flexible dose adaptive study evaluating the efficacy of vortioxetine in subjects with panic disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2018. 17:19.
- 49) Yee A, Ng CG, Seng LH. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study. *Curr Drug Targets*. 2018. 19(12):1412-23.
- 50) Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. (12):CD006815.
- 51) Iskandar JW, Griffeth B, Rubio-Céspedes C. Successful treatment with hydroxyzine of acute exacerbation of panic disorder in a healthy man: A case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011. 13(3): PCC.10l01126.
- 52) Benjamin J, Levine J, Fux M, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1995. 152(7):1084-6.
- 53) Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial

of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001. 21(3):335-9.

- 54) Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2014. 29(1):55-63.
- 55) Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001. 58(7):681-6.
- 56) Nardi AE, Freire RC, Mochcovitch MD, et al. A randomized, naturalistic, parallel-group study for the long-term treatment of panic disorder with clonazepam or paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2012. 32(1):120-6.
- 57) Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, et al. Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: A 3-phase randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2009. 70(11):1563-70.
- 58) Goddard AW, Mahmud W, Medlock C, et al. A controlled trial of quetiapine XR coadministration treatment of SSRI-resistant panic disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2015. 14:26.
- 59) Patterson B, van Ameringen M. Augmentation strategies for treatment-resistant anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2016. 33(8):728-36.
- 60) Masdrakis VG, Baldwin DS. Anticonvulsant and antipsychotic medications in the pharmacotherapy of panic disorder: A structured review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021. 11:20451253211002320.
- 61) Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005. 62(6):593-602.
- 62) Nishi D, Ishikawa H, Kawakami N. Prevalence of mental disorders and mental health service use in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019. 73(8):458-65.
- 63) Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, et al. The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005. 15(4):435-43.
- 64) Apfeldorf WJ, Spielman LA, Cloitre M, et al. Morbidity of comorbid psychiatric diagnoses in the clinical presentation of panic disorder. *Depress Anxiety*. 2000. 12(2):78-84.
- 65) Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2000. 12(Suppl 1):69-76.
- 66) Toni C, Perugi G, Frare F, et al. The clinical-familial correlates and naturalistic outcome of panic-disorder-agoraphobia with and without lifetime bipolar II comorbidity. *Ann Gen Psychiatry*. 2008. 7:23.

- 67) Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area survey. *Am J Psychiatry*. 1995. 152(2):280-2.
- 68) Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997. 27(5):1079-89.
- 69) Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: A meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*. 2015. 2(10):1405-19.
- 70) Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007. 68(7):1062-70.
- 71) Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord*. 2007. 103(1-3):77-82.
- 72) Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, et al. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2009. 166(11):1238-43.
- 73) Simon NM, Zalta AK, Otto MW, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2007. 41(3-4):255-64.
- 74) Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004. 161(12):2222-9.
- 75) Parikh SV, LeBlanc SR, Ovanessian MM. Advancing bipolar disorder: key lessons from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Can J Psychiatry*. 2010. 55(3):136-43.
- 76) Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003. 289(23):3095-105.
- 77) Panzer MJ. Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry*. 2005. 17(1):23-9.
- 78) Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012. 24(1):6-22.
- 79) Simon NM, Otto MW, Weiss R, et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and

- comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol*. 2004. 24(5):512-20.
- 80) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002. 159(4 Suppl):1-50.
 - 81) National Collaborating Centre for Mental Health (NICE). Bipolar Disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Clinical guideline [CG38], 2006.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg38>
 - 82) Grunze H, Viera E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013. 14(3):154-219.
 - 83) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018. 20(2):97-170.
 - 84) McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006. 8(5 Pt 2):596-617.
 - 85) Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: an overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019. 9(1):7-29.
 - 86) Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: A randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008. 69(4):609-16.
 - 87) Pavlova B, Perlis RH, Alda M, Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015. 2(8):710-17.
 - 88) Cullen C, Kappelmann N, Umer M, et al. Efficacy and acceptability of pharmacotherapy for comorbid anxiety symptoms in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2021. 23(8):754-66.
 - 89) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003. 60(11):1079-88.
 - 90) Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: A double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006. 26(6):600-9.

- 91) Earley W, Burgess MV, Rekena L, et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry*. 2019. 176(6):439-48.
- 92) Cassidy F, Ahearn EP, Carroll, BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001. 3(4):181-8.
- 93) Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000. 2(3 Pt 2):269-80.
- 94) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Washington, D.C., 2013. (高橋三郎, 大野 裕 [監訳] : DSM-5 精神科診断・統計マニュアル. 医学書院, 2014)
- 95) Richards A, Horwood J, Boden J, et al. Associations between schizophrenia genetic risk, anxiety disorders and manic/hypomanic episode in a longitudinal population cohort study. *Br J Psychiatry*. 2019. 214(2):96-102.
- 96) Boyd JH. Use of mental health services for the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1986. 143(12):1569-74.
- 97) Goodwin R, Lyons JS, McNally RJ. Panic attacks in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002. 58(2-3):213-20.
- 98) Boyd JH, Burke JD, Jr, Gruenberg E, et al. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1984. 41(10):983-9.
- 99) Robins LN, Regier DA, eds. Psychiatric Disorders in America: the Epidemiological Catchment Area study. New York, NY, The Free Press, 1991.
- 100) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009. 35(2):383-402.
- 101) Achim AM, Maziade M, Raymond E, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011. 37(4):811-21.
- 102) Ulas H, Alptekin K, Akdede BB, et al. Panic symptoms in schizophrenia: Comorbidity and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007. 61(6):678-80.
- 103) Goodwin R, Davidson L. Panic attacks in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2002. 105(1):14-9.
- 104) Goodwin R, Amador XF, Malaspina D, et al. Anxiety and substance use comorbidity among inpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2003. 61(1):89-95.
- 105) Rapp EK, White-Ajmani ML, Antonius D, et al. Schizophrenia comorbid with

- panic disorder: Evidence for distinct cognitive profiles. *Psychiatry Res.* 2012. 197(3):206-11.
- 106) Kiran C, Chaudhury S. Correlates and management of comorbid anxiety disorders in schizophrenia. *Ind Psychiatry J.* 2018. 27(2):271-8.
 - 107) Blin O, Azorin JM, Bouhours P. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1996. 16(1):38-44.
 - 108) Kasper S. Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in longterm treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety*, 2004. 20(1):44-7.
 - 109) Tollefson, GD, Sanger TM. Anxious-depressive symptoms in schizophrenia: A new treatment target for pharmacotherapy? *Schizophr Res*, 1999. 35(Suppl): S13-21.
 - 110) Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008. 47(8):921-9.
 - 111) Van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011. 14(3):302-17.
 - 112) Nimmo-Smith V, Heuvelman H, Dalman C, et al. Anxiety disorder in adults with autism spectrum disorder: A population-based study. *J Autism Dev Disord.* 2020. 50(1):308-18.
 - 113) Gara SK, Chhetri AG, Alrjoob M, et al. The sensory abnormalities and neuropsychopathology of autism and anxiety. *Cureus.* 2020. 12(5): e8071.
 - 114) Theoharides TC, Kavalioti M, Tsilioni I. Mast cells, stress, fear and autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(15):3611.
 - 115) Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet.* 2014. 383(9920):896-910.
 - 116) Kilburn TR, Sørensen MJ, Thastum M, et al. Rationale and design for cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in children with autism spectrum disorder: A study protocol of a randomized controlled trial. *Trials.* 2018. 19(1):210.
 - 117) Wijnhoven LA, Creemers DH, Engels RC, Granic I. The effect of the video game Mindlight on anxiety symptoms in children with an autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry.* 2015. 15:138.
 - 118) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Autism spectrum

- disorder in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG142], 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg142>
- 119) Bishop C, Mulraney M, Rinehart N, et al. An examination of the association between anxiety and social functioning in youth with ADHD: A systematic review. *Psychiatry Res.* 2019. 273:402-21.
 - 120) Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry.* 2006. 163(4):716-23.
 - 121) Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, et al. Adult ADHD and comorbid disorders: Clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry.* 2017. 17(1):302.
 - 122) Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety.* 2009. 26(3):212-21.
 - 123) Villas-Boas CB, Chieritto D, Fernandez-Llimos F, et al. Pharmacological treatment of attention-deficit hyperactivity disorder comorbid with an anxiety disorder: A systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2019. 34(2):57-64.
 - 124) Amiri S, Farhang S, Ghoreishizadeh MA, et al. Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2012. 27(1):76-81.
 - 125) 蔵満彩結実, 岡琢哉, 塩入俊樹. 成人不安症患者の背景に潜む神経発達症のインパクトー対応を含めてー. *精神科治療学.* 2022. 37(1):53-60.
 - 126) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87], 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>
 - 127) Kushner MG, Abrams K, Borchardt C. The relationship between anxiety disorders and alcohol use disorders: A review of major perspectives and findings. *Clin Psychol Rev.* 2000. 20(2):149-71.
 - 128) Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004. 61(8):807-16.
 - 129) Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, et al. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2006. 67(3):363-74.

- 130) Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, et al. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*. 1997. 92(10):1289-304.
- 131) Cosci F, Schruers KR, Abrams K, Griez EJ. Alcohol use disorders and panic disorder: A review of the evidence of a direct relationship. *J Clin Psychiatry*. 2007. 68(6):74-80.
- 132) Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton J. Self-medication of anxiety disorders with alcohol and drugs: Results from a nationally representative sample. *J Anxiety Disord*. 2009. 23(1):38-45.
- 133) Zhang Y, Wang J, Xiong X, et al. Suicidality in patients with primary diagnosis of panic disorder: A single-rate meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord*. 2022. 300:27-33.
- 134) Brady KT, Haynes LF, Hartwell KJ, Killeen TK. Substance use disorders and anxiety: A treatment challenge for social workers. *Soc Work Public Health*. 2013. 28(3-4):407-23.
- 135) Bowen RC, D'Arcy C, Keegan D, Senthilselvan A. A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic inpatients with comorbid panic disorder. *Addict Behav*. 2000. 25(4):593-7.
- 136) Viswasam K, Eslick GD, Starcevic V. Prevalence, onset and course of anxiety disorders during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2019. 255: 27-40.
- 137) Viswasam K, Berle D, Milicevic D, et al. Prevalence and onset of anxiety and related disorders throughout pregnancy: A prospective study in an Australian sample. *Psychiatry Res*. 2021. 297: 113721.
- 138) Bánhidý F, Acs N, Puhó E, et al. Association between maternal panic disorders and pregnancy complications and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006.124(1):47-52.
- 139) Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, et al. Association of panic disorder, generalized anxiety disorder, and benzodiazepine treatment during pregnancy with risk of adverse birth outcomes. *JAMA Psychiatry*. 2017. 74(11):1145-52.
- 140) Marchesi C, Ossola P, Amerio A, et al. Clinical management of perinatal anxiety disorders: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016. 190:543-50.
- 141) Uguz F, Yuksel G, Onur OS, et al. Neonatal outcomes in pregnant women with untreated and treated panic disorder. *Compr Psychiatry*. 2018. 87:107-11.
- 142) Katschnig H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol*. 1998. 6(Suppl 2); 6S-11S.

- 143) Rosenbaum JF, Pollack MH, Pollock RA. Clinical issues in the long-term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996. 57(Suppl 10):44-8.
- 144) 高井健太郎, 塩入俊樹. 不安症群における寛解と再発, そして再発予防:パニック症, 社交不安症, 全般不安症について. *精神科治療学*. 2018. 33(9):1079-86.
- 145) Du Y, Du B, Diao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants and benzodiazepines for the treatment of panic disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Asian J Psychiatr*. 2021. 60:102664.
- 146) Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2022. 376: e066084.
- 147) Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63(3):332-9.
- 148) Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009. 339: b2880.

CQ2 : 成人のパニック症に推奨される精神療法（心理的介入）は何か？

1. 本 CQ の基になった既存の **Cochrane Library** による **SR: Pompoli A et al., Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 4(4):CD011004.**¹⁾について

この SR は、成人 PD 患者に対する各種の精神療法（心理教育 psychoeducation: PE、支持的精神療法 supportive psychotherapy: SP、生理学的療法 physiological therapy: PT、行動療法 behavioural therapy: BT、認知療法 cognitive therapy: CT、認知行動療法 behavioural cognitive therapy: CBT、第 3 の波の認知行動療法 third-wave CBT: 3W、力動的療法 psychodynamic therapy: PDT）の効果について、コントロール（未治療: NT、ウェイト・リスト: WL、注意／心理学的プラセボ）と比較して評価する目的で行われた¹⁾。解析に用いられたのは 2015 年 3 月 16 日までに報告された 54 の研究（計 3,021 名の PD 患者）で、有効性と忍容性の評価については、具体的なアウトカムとして、短期（治療開始から 6 カ月以内）アウトカムは寛解率、反応率、症状改善率、脱落率、長期アウトカムとして寛解／反応率が用いられていた¹⁾。

まず、エビデンスの確からしさは「低い～非常に低い」ということをお断りしなければならない。その上で、WL と比し有意差のある有効性を示したものは、短期寛解

率では、PT (OR:4.8, 95% CI:1.4-17, study:4)、BT (OR:8.3, 95% CI:2.3-25, study:3)、CT (OR:8.3, 95% CI:1.6-50, study:2)、CBT (OR:7.7, 95% CI:4.5-14.3, study:18) の 4 つ、短期反応率では、PT (OR:6.7, 95% CI:2.3-20, study:4)、BT (OR:3.1, 95% CI:1.4-7.1, study:4)、CBT (OR:5.3, 95% CI:3.2-20, study:17) の 3 つであり、症状改善率でも同様に PT、BT、CBT の 3 つで有意差を認めた¹⁾。なお、長期寛解／反応率については有意差の示すものはなかった¹⁾。また、脱落率については、WL と比し有意に低いものは BT (OR:0.34, 95% CI:0.16-0.69, study:4) と PT (OR:0.16, 95% CI:0.03-0.84, study:1) で、他の精神療法は WL と脱落率において有意差は認めなかった¹⁾。

それぞれの精神療法の直接比較については、研究論文数の比較的多い CBT (32 研究) 対 BT (12 研究) のみでの解析であり、短期寛解率 (OR:2.09, 95% CI:1.10-3.97, study:10) と短期反応率 (OR:1.78, 95% CI:1.0-3.18, study:10) では CBT の方が有意に高いという結果であった¹⁾。

そこで、本 SR では、さらに前述の NMA (「CQ1 の補遺 6.」を参照) という手法を用い、3 つ以上の治療法について同時に比較を行っている。全体的な結果としては、短期の寛解率、反応率、症状改善率に関しては、CBT、PDT、SP が他の精神療法に比べて優れているというものであった¹⁾。

さらに、前述の SUCRA を用いた治療ランキングでは、短期寛解率が高い順に SP、CBT、PDT、短期反応率では CBT、PDT、SP、短期症状改善率だと PDT、CBT、SP、さらに長期アウトカムとしての寛解／反応率では CBT、PDT、PT の順であった¹⁾。また、短期脱落率が高い順から NT、PDT、WL、低い順は SP、BT、CT、となっていた¹⁾。ただし、ここで注意しなければならない点は、本 SR で用いられた精神療法の研究論文数は、CBT:32、BT:12、PT:10、CT:3、SP:3、そして PDT:2 となっており、CT、SP、そして PDT は論文数が極端に少なく、出版バイアスの問題が大きいものと推測される。

以上の結果から、本 SR の筆者らは「今回の解析では、1 つの精神療法を支持するための質の高いエビデンスを得ることができなかった。効果量も小さく、正確さのレベルはしばしば不十分であったり、臨床的には不適切であったりするけれども、今回解析した精神療法の中では最も広く研究されている CBT は、大抵は他の療法よりも優れていた。CBT の PD に対する有効性についてもっと良く調べるためには、さらなる研究が必要である。」と結論付けている¹⁾。

2. 推奨にあがらなかった精神療法 (心理的介入) について

本 CQ で参考とした既存の SR¹⁾の解析の結果、精神療法として「認知行動療法:CBT (個人療法・集団療法)」「行動療法:BT」「認知療法:CT」「生理学的療法:PT」「力動的療法:PDT」「支持的精神療法:SP」がパニック症状の改善に寄与すること

が示された。なかでも CBT は最もエビデンスが多いことから、本 SR^①の結果及び益と害のバランス等を考慮し、本ガイドラインでは我が国で最も広く用いられている個人 CBT の推奨度を最も高くした。

この補遺では、CBT 以外の精神療法の推奨の位置づけの理由等について、既存の SR^①の NMA の結果を基に触れる。

行動療法 (BT) :

既存の SR^①で行われた NMA にて、パニック症状を改善する上での有効性が認められている (短期寛解率・反応率・症状改善率および脱落率において有意差あり)。また、短期脱落率に関しても WL よりも有意に低かった。しかしながら、解析に用いられた論文数 (n=12) が少なく、エビデンスの確信度は低い。

認知療法 (CT) :

既存の SR^①で行われた NMA にて、パニック症状を改善する上での有効性が認められている (短期寛解率において有意差あり)。しかしながら、解析に用いられた論文数 (n=3) が少なく、エビデンスの確信度は低い。

生理学的療法 (PT) :

既存の SR^①で行われた NMA にて、パニック症状を改善する上での有効性が認められている (短期寛解率・反応率・症状改善率において有意差あり)。また、短期脱落率に関しても WL よりも有意に低かった。しかしながら、解析に用いられた論文数 (n=10) が少なく、エビデンスの確信度は低い。

力動的療法 (PDT)

既存の SR^①で行われた NMA では、パニック症状を改善する上での有意な有効性は認められなかった。しかしながら、脱落率に関しては PT に比べて有意に低かった。また、SUCRA を用いた治療ランキングでは、短期反応率・症状改善率および脱落率において順位が高くなっているものの、研究の非一貫性 (inconsistency) は最も高く、解析に用いられた論文数 (n=2) も少ないため、エビデンスの確信度は極端に低い。ちなみに、CBT と直接比較をした研究は 1 つしかなく、結果は CBT の優位性を示唆するものであったが、短期寛解率や反応率に関する有意差は認めなかった²⁾。

支持的療法 (SP) :

既存の SR^①で行われた NMA にて、パニック症状を改善する上での有効性が認められている (短期寛解率において有意差あり)。しかしながら、解析に用いられた論文数 (n=3) が少なく、エビデンスの確信度は低い。

文献リスト

- 1) Pompoli A, Furukawa TA, Imai A, et al. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 4(4):CD011004.
- 2) Beutel ME, Scheurich V, Knebel A, Michal M, Wiltink J, Graf-Morgenstern M, et al. Implementing panic-focused psychodynamic psychotherapy into clinical practice. *Canadian Journal of Psychiatry* 2013. 58(6):326-34.

CQ3：成人のパニック症に対する薬物療法、精神療法（心理的介入）、それぞれの単独療法

と併用療法のうち、推奨される治療法は何か？

1. 本 CQ の基になった既存の **Cochrane Library** によるシステマティック・レビュー (Systematic Review; SR) について

1.1 Furukawa TA et al., Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. (1): CD004364.¹⁾

この SR は、PD 患者に対する抗うつ薬と精神療法の併用療法の効果について評価する目的で行われた¹⁾。解析に用いられたのは 2005 年 11 月 10 日までに報告された 23 の研究（計 1,709 名の PD 患者）で、用いられた精神療法は CBT、BT、CT、PDT、そして他の療法（Rogerian therapy, Morita therapy or EyeMovement and Desensitisation Reprocessing (EMSR)）で、用いられた抗うつ薬は SSRI、SNRI、TCA、そして他の薬物（bupropion, trazodone, nefazodone, mianserin, maprotilin, mirtazapine）であった¹⁾。有効性と忍容性の評価については、具体的なアウトカムとして、短期（治療開始から 2～4 カ月以内）の有効性に関するアウトカムには寛解率、反応率、症状改善率を、長期のアウトカムとしては反応／寛解率を用い、副作用に関しては全脱落数と副作用による脱落数等を指標とした¹⁾。

結果は、急性期治療の反応率に関しては、抗うつ薬＋精神療法の併用療法が抗うつ薬単独（RR 1.24, 95% CI 1.02-1.52, study:11）および偽薬＋精神療法（RR 1.17, 95% CI 1.05-1.31, study:23）よりも有意に優れ、寛解率については偽薬＋精神療法のみと有意差を示した（RR 1.3, 95% CI 1.1-1.54, study:15）¹⁾。また、併用療法の種類別に有意差がみられたのは、短期反応率では抗うつ薬＋CBT vs 抗うつ薬単独と偽薬＋BT vs BT、短期寛解率では偽薬＋BT vs BT の比較におい

てであった¹⁾。一方、短期の副作用による脱落率に関しては、抗うつ薬＋精神療法の併用療法と抗うつ薬単独との差はなかったが、偽薬＋精神療法に比べて高く (RR 2.43, 95% CI 1.23-4.81, study:9)、NNH (number needed to harm)は 26 であった¹⁾。なお、精神療法の種類に関しては、抗うつ薬＋CBT で偽薬＋精神療法に比べ有意に脱落率が挙がっていた¹⁾。

長期アウトカムに関しては、治療を継続した場合、抗うつ薬＋精神療法の併用療法と抗うつ薬単独療法との比較では反応／寛解率、全脱落率に差はなかったが、治療終了後 6～24 か月間の反応／寛解率は有意に併用療法が高かった (RR 1.61, 95% CI 1.23-2.11, study:4)¹⁾。一方、併用療法と偽薬＋精神療法との比較では、治療を継続した場合の反応／寛解率や全脱落率、さらに治療終了後 6～24 か月間の反応／寛解率、全てで有意差は認められなかった¹⁾。

以上より、筆者らは、「精神療法の併用療法か単独療法は PD 治療の第 1 選択となるかもしれない」と結論付けているが、そもそも解析論文数が少なく、統計上の有意差もさほど高いわけでもなく、また 23 の研究うち 21 が CBT あるいは BT と精神療法の種類に偏りがあること、さらに各効果判定項目のメタ解析に用いた論文数が不十分である (例：併用療法の抗うつ薬単独療法に対する有意な効果を示した短期反応率の解析での論文数は 11) 等、今後、エビデンスの質の高い更なる研究が求められる。

1.2 Watanabe N et al., Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009. (1):CD005335.²⁾

この SR は、PD 患者に対する BDZ 系抗不安薬と精神療法の併用療法の効果について評価する目的で行われた²⁾。検索に用いられた精神療法は CBT、BT、CT、ST、PDT の 5 つ、BDZ 系抗不安薬は 38 種類 (adinazolam, alprazolam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, camazepam, chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, clorazepate, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, estazolam, etizolam, flunitrazepam, flurazepam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, loflazepate, lorazepam, lormetazepam, medazepam, metaclazepam, mexazolam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, propazepam, quazepam, ripazepam, serazepine, temazepam, tofisopam, triazolam) であった²⁾。検索により 14 の研究がヒットしたが、解析に用いられたのは 2005 年 11 月 10 日までに報告された 3 研究 (計 243 名の PD 患者) のみで、2 つは BT (BT+alprazolam, BT+diazepam)、残りの 1 つは CBT (CBT+alprazolam) を精神療法として用いており、コントロール群としては 2 つの研究で精神療法のみ 1 群、残りが精神療法のみと BDZ 系抗不安薬のみ、そしてダブル・プラセボ (何も行わない) の 3 群となっている²⁾。

結果としては、BT を用いた研究からは、治療期間中あるいは治療終了直後の時点で治療反応性に違いはなく、唯一、フォローアップ期間終了時において、併存療法は単独 BT よりも治療反応性が劣っている傾向 (RR:0.62, 95% CI:0.36-1.07, P = 0.08) があつた²⁾。また、3 種類のコントロール群を設定した研究からは、治療終了時点での反応率が併存療法の方が BDZ 系抗不安薬単独療法よりも優れている傾向 (RR:3.39, 1.03-11.21, P = 0.05) があるとのことである。

以上から、筆者らの結論は「質の高いエビデンスが欠如している」とのコメントのみであつた。従って、精神療法と BDZ 系抗不安薬との併用療法についての結論は全く出ていないのが現状である。今後、エビデンスの質の高い研究が求められると共に、エビデンスのない現状で、BDZ 系抗不安薬と精神療法との併用療法は、薬物の重大な副作用を考慮し、推奨できない。

1.3 Imai H et al., Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016. 10(10):CD011170.³⁾

この SR は、成人 PD 患者に対する薬物療法と精神療法の効果についてどちらが優れているかを評価する目的で行われた³⁾。解析に用いられた精神療法は PE、ST、PT、BT、CT、CBT、3W、PDT の 8 つ、薬物は SSRI、SNRI、TCA、MAOI、NaSSA、reboxetine、そして他の抗うつ薬 (agomelatine, bupropion, trazodone, nefazodone, mianserin, maprotilin, vortioxetine, vilazodone, viloxazine)、BDZ 系抗不安薬 (詳細は、前述の「1.2」の項を、参照) であつた³⁾。解析期間は 2015 年 9 月 11 日までとし、16 の研究 (計 966 名の PD 患者) が解析された³⁾。有用性及び忍容性の評価については、全て短期 (治療開始から 6 カ月未満) で、寛解率、反応率、全脱落率とし (副作用による脱落率は含まれていない)、定期服用の抗うつ薬+頓服の BDZ 系抗不安薬の場合は抗うつ薬単独療法として解析された。

結果は、薬物療法を SSRI、TCA、その他の抗うつ薬、BDZ 系抗不安薬の 4 つに分け (SNRI や MAOI は報告が少ないあるいはない)、全精神療法と比較したが、4 種類の薬物療法全てで精神療法と比し有効性及び忍容性に違いは認められなかった。しかしながら、対象群の中から抑うつ障害を除外したり、不均一性の高い研究を除外したり、質的コントロールのない精神療法を除外したりして、サブ解析を行っており、薬物療法の優位性を示す若干の有意差は出てきているものの、解析に用いた論文数が少なく (2~12 論文)、また第 1 選択薬として用いられる SSRI を使用した薬物療法が少ない等、エビデンスの質は全ての結果で「低い~非常に低い」というものであつた³⁾。

以上より、筆者らは「本 SR は不正確であり、質の高いエビデンスが欠如して

いる」と結論付けている。従って、薬物療法と精神療法のどちらを選択するかについてのコンセンサスはまだなく、どちらを選択するかは、患者との SDM で決定されるべきである。

2. 薬物療法と精神療法（心理的介入）の併用療法についての推奨の根拠

本 CQ に関して参考とした前述の 2 つの SR^{1,2)}では、解析に用いた論文数がそれぞれ 23、3 と不十分で、加えて実際の評価のための各項目（反応率、寛解率、脱落率、等）で使用した論文数はさらに少ない（1.1 と 1.2 の項、参照）。また、いずれの介入方法の組み合わせと比較対象も同一ではなく、さらに併用療法の優位性を示した場合でも、有意差のなかった研究の割合がかなり高い（例：1.1 の SR¹⁾において短期反応率の解析に用いられた論文 11 のうち、3 論文しか有意差を示していない）。加えて、既存 SR^{1,2)}以降抽出された 5 つ論文（4. の項、参照）を加えて再解析しても、併用療法の確実性は非常に低く、望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて判断できない。従って、推奨しない。

3. 薬物療法と精神療法（心理的介入）の単独療法についての推奨の根拠

本 CQ に関して参考とした前述の SR³⁾では、そもそも有意差を示す結果が認められなかった。この結果は、解析に用いた論文数がそれぞれ 16 と明らかに不十分で、加えて実際の評価のための各項目（反応率、寛解率、脱落率、等）で使用した論文数はさらに少ないこと（1.3 の項、参照）と関連している可能性がある。また、いずれの介入方法と比較対象も同一ではなく、確実性は非常に低く、望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて判断できない。従って、推奨しない。

4. 先行する既存の SR 以降に抽出された 5 つの論文⁴⁻⁶⁾について

以下の個々の研究の概要を示す。

Koszycki D et al. (2011)⁴⁾ は、251 名のパニック症を対象に、自己管理（Self-administered: S）による CBT と sertraline を併用する群、SCBT+偽薬群、sertraline 群、偽薬群の 4 群に分け、比較を行ったランダム化比較試験である。12 週間にわたる急性期治療の結果、併用療法群では、他の 3 群に比較して身体感覚に恐怖を感じるレベルが有意に減少したが、PD の中核症状に関し有意差は認められなかった。また、他の 2 つの実治療群（sertraline 群、SCBT+偽薬群）は偽薬群と比べ有意な効果が示せなかった。したがって、SCBT+sertaraline の併用療法は、パニック症の中核症状を他の治療群に比べて有意に軽減させてはいない。

Van Apeldoorn FJ et al. (2008)⁵⁾ は、150 名のパニック症を対象に、CBT+SSRI 併用群、CBT 群、SSRI 群の 3 群に分け、比較を行ったランダム化比較試験である。治療開始 9 か月後に効果を評価したところ、試験完了者のみの解析および脱落者も含ん

だ全対象者による解析（Intention To Treat Analysis: ITT 解析）の両解析において、併用療法群は CBT よりも明らかに優れていた。また、試験完了者のみの解析では、併用療法は SSRI 群よりも優れていたが、CBT 群と SSRI 群との差はなかった。ITT 解析では、SSRI 群は CBT 群よりも優れていたが、併用療法群と SSRI 群との差は認められなかった。したがって、CBT+SSRI 併用療法は CBT 単独療法よりは優れていたが、SSRI 群に対する優位性は示せなかった。

Van Apeldoorn FJ et al. (2010)⁶⁾ は、前述の 2008 年の研究の続きを行い、1 年間の治療の終了直後、6 か月後、12 か月後の 3 ポイントで治療効果を調べた。その結果、治療終了 6 か月後と 12 か月後においては、併用療法の優位性は消失した。ただし、患者の満足度は、併用療法群で CBT 群よりも有意に高いという結果であった。

Wedekind D et al. (2010)⁷⁾ は、75 名のパニック症を対象に、有酸素運動+paroxetine 群、有酸素運動+偽薬群、リラクゼーション+paroxetine 群、リラクゼーション+偽薬群の 4 群に分け、比較を行ったランダム化比較試験である。10 週間にわたる急性期治療の結果、併用療法の優位性は示されず、paroxetine を投与された 2 群では偽薬で治療された 2 群よりも有意に改善し、反応率、寛解率も偽薬よりも高かった。また、有酸素運動を行った 2 群はリラクゼーションを行った 2 群よりもより改善する傾向があった。

Lui H et al. (2010)⁸⁾ は、60 名のパニック症を対象に、CBT+paroxetine 群と paroxetine 群の 2 群に分け、比較を行ったランダム化比較試験である。治療期間は 6 か月間である。その結果、両群とも治療による有意な改善が認められたというが、併用療法の優位性は認められなかった。

King et al. (2011)⁹⁾ は、50 名の広場恐怖症を伴うパニック症を対象に、CBT+薬物療法（TCA or SSRI）群と薬物療法（TCA or SSRI）群の 2 群に分け、比較を行なったランダム化比較試験である。16 セッションにおける急性期治療の結果、併用療法群では有意な改善が認められた。また、日常生活への支障においては併用療法群が薬物療法群と比較して有意な改善を示したが、パニック症の中核症状について併用療法群の優位性は示されなかった。

5. 併存疾患による治療選択の変更

併存疾患によって、薬物療法と精神療法の併用、あるいはどちらかの単独療法が推奨されるかについてはエビデンスが非常に乏しく、推奨はない。

6. セカンドラインの治療

最初の治療が無効、または部分反応であった場合に、薬物療法と精神療法の併用が推奨されるかについてはエビデンスが乏しく、推奨はなく、今後の研究が必要とされる。

パニック症ガイドライン作成委員会からは、エビデンスのないエキスパートオピニオンとして以下の提案が行われた。

- ・ 適切な一連の個人認知行動療法を受けたにもかかわらず十分な改善を示さなかった場合には、個人認知行動療法に薬物療法を追加（併用）することを提案する。ただし、薬物療法の益と害について十分説明した上で、患者の好みに沿って行う必要がある。
- ・ 10～12 週間の選択的セロトニン再取り込み阻害薬による治療を受けたにもかかわらず十分な改善を示さなかった場合には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）に個人認知行動療法を追加（併用）することを提案する。ただし、個人認知行動療法を施行可能な医療機関への通院及び費用負担への十分な説明を行った上で提案する必要がある。

7. 18 歳未満への治療

今回は 18 歳未満への治療についての検討は行っていない。若年者は SSRI での有害事象が成人より多く認められる傾向 ^{10, 11)}があり、薬物療法についてはより慎重な対応が必要である。

文献リスト

- 1) Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. Cochrane Database Syst Rev. 2007. (1): CD004364.
- 2) Watanabe N Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2009. (1):CD005335.
- 3) 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. 2016. 10(10):CD011170.
- 4) Koszycki D, Taljaard M, Segal Z, Bradwejn J.: A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. Psychol Med. 41(2):373-383, 2011.
- 5) Van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M, Slaap BR, Hale WW 3rd, Visser S, van Dyck R, den Boer JA. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatr Scand. 117(4):260-270, 2008.
- 6) Van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, van Hout WJ, Visser S, van Dyck R, den Boer JA. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective

serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 71(5):574-586, 2010.

- 7) Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry*. 11(7):904-913, 2010.
- 8) Lui H, Cui W, Wang L, et al. Clinical controlled study of paroxetine plus cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *Medical journal of Qilu*. 20(6): 489-490, 2005. (Chinese)
- 9) King AL, Valença AM, de Melo-Neto VL, Freire RC, Mezzasalma MA, Silva AC, Nardi AE.: Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 129(5):325-34, 2011.
- 10) Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63(3):332-9.
- 11) Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009. 339: b2880.