

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）  
睡眠薬・抗不安薬の処方実態調査ならびに共同意思決定による適正使用・出口戦略のための研修プログラム  
の開発と効果検証研究（21GC1016）  
研究分担報告書

## 抗不安薬の適正使用、出口戦略に向けたエキスパートコンセンサスの作成に関する研究

研究分担者	清水栄司	千葉大学大学院医学研究院
研究協力者	山田亘	兵庫医科大学
	稲田泰之	医療法人悠仁会稲田クリニック
	櫻井準	杏林大学
	坪井貴嗣	杏林大学
	堀輝	福岡大学
	田村真樹	千葉大学

### 研究要旨

抗不安薬の適正使用ならびに出口戦略に対するエキスパートコンセンサスを作成するために、患者像、抗不安薬の減薬・継続を判断する基準や、具体的な減薬方法などについて調査するための質問紙の開発を行った。その結果、プライマリ・ケアにおける不安を訴える患者像として、DSM-5の特定不能の不安症（全般不安症、パニック症、社交不安症などの特定の不安症の診断基準を満たさない患者）をあげることとした。また、不安に対しては、薬物療法のみではなく、それ以外の対処法（非薬物療法）を説明すること、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は長期使用により依存形成のリスクがあるため、可能であればそれ以外の薬物療法、非薬物療法を検討すること、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、不安に対する対症療法であり、短期使用に留めることが望ましいと説明した上で処方すること、認知行動療法で用いられる技法も積極的に導入することがコンセンサスとしてあげられた。

### A. 研究目的

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬は精神科・心療内科に限らず、広く一般診療科で処方されている。一方で、同薬剤の多剤併用・長期処方による依存形成のリスク、認知機能低下、転倒リスクの増大などが指摘されており、医療者、当事者共に大きな懸念点であることが認識されている。しかしながら、実臨床においていったん多剤併用・長期処方に陥ると、身体依存により減薬は容易ではなく、長期処方から脱却できないケースも少なくない。そのため、抗不安薬の適正使用ならびに出口戦略の確立とその普及・実装化は喫緊の課題となっている。

抗不安薬の減薬・継続を判断する臨床的基準についてエビデンスが不足しており臨床現場で混乱を招いている。減薬・継続を判断するための患

者像やその尺度、安全で実施が容易な減薬の方法について更なる調査を行い、それに基づいた実践的な抗不安薬の適正使用・出口戦略のためのwebプログラムの開発が必要である。

本研究の目的は、抗不安薬の具体的な出口戦略の実践のために、日本不安症学会などの専門家を対象に抗不安薬の減薬に向けたエキスパートコンセンサスを作成すること、その基盤となる質問項目を作成することである。

### B. 研究方法

日本睡眠学会、日本不安症学会、日本プライマリ・ケア連合学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会などに所属する専門家の医師を対象として（各学会それぞれ100名程度が参加予定）、睡眠薬の減薬・継続を判断する基準

や、患者像、具体的な減薬方法などについて、適正使用ならび出口戦略に対するエキスパートコンセンサスを作成する。本研究ではエキスパートコンセンサスの基盤となる質問項目について、研究協力者が議論を行い、Delphi法を用いて作成した。

#### 倫理面への配慮

本研究は聖路加国際大学の倫理委員会に研究倫理申請中である

### C. 研究結果

「抗不安薬開始時のコンセンサス・ステイトメント」として、

- ・不安に対しては、薬物療法のみではなく、それ以外の対処法を説明する
- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬は長期使用により依存形成のリスクがあるため、可能であればそれ以外の薬物療法、非薬物療法を検討する
- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、不安に対する対症療法であり、短期使用に留めることが望ましいと説明した上で処方する
- ・不安症の診断を満たす場合には、認知行動療法で用いられる技法も積極的に導入する
- ・不安症の診断を満たす場合には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬以外の治療選択肢も挙がるため専門医療機関への紹介も検討する
- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬を開始するか否か、抗不安薬の種類および用法について、共同意思決定を行う
- ・不安症状が改善しない場合は、不安症状や背景要因の再確認を行い、不安症やうつ病などその他の精神疾患の鑑別を行う
- ・不安症状が改善した場合、できるだけ短期でベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・中止を検討する
- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減薬する際には、患者自身が積極的に減薬に取り組むように動機づけを行う
- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減薬する際には、漸減法を用いて、反跳性不安や離脱症状が出現する可能性やその対処方法を説明する

・ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減薬する際には、不安症に対する認知行動療法で用いられる技法も積極的に導入する

・ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・中止が困難だった場合は、患者に長期使用のリスクを説明し、時間をかけて減量に取り組む必要性を説明した上で、抗不安薬の維持治療も検討する

・ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減薬・中止するか否か、どのように減薬・中止をしていくかについては共同意思決定を行う

があげられた。

また、「抗不安薬エキスパートコンセンサス」のための質問調査として、以下の質問項目を用いることが決定された。全ての項目に対して1-9点(全く推奨しない～強く推奨する)を入力された結果について、エキスパートコンセンサスに関する先行研究を参考に、以下のように合意形成を行い、推奨ランクを設定する。

- ・-3点、4-6点、7-9点の3群間のカイ二乗検定の結果、投票人数の割合に有意差がない( $p \geq 0.05$ )場合は、「合意形成なし」とする。
- ・各項目の平均値の95%信頼区間の下限値が6.5点以上であれば「第一選択として推奨」、3.5点以上であれば「第二選択として推奨」、それ以下であれば「推奨しない」の合意形成とする。
- ・投票者の半分以上が9点に投票した項目は「最も推奨する」の合意形成とする。

・問1 特定不能の不安症の患者に対して、以下のベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用をどの程度推奨しますか？

- ①アルプラゾラム (ソラナックス・コンスタン)
- ②エチゾラム (デパス)
- ③ (セパゾン)
- ④クロチアゼパム (リーゼ)
- ⑤クロナゼパム (リボトリール・ランドセン)
- ⑥クロルジアゼポキシド (コントロール・バランス)
- ⑦ジアゼパム (セルシン・ホリゾン)
- ⑧ブロマゼパム (レキソタン・セニラン)

⑨ロフラゼプ酸エチル（メイラックス）

⑩ロラゼパム（ワイパックス）

・問2 特定不能の不安症の患者で以下の治療をどの程度推奨しますか？

①不安に対する心理教育

②ストレス対処法（気分転換の方法やストレスに対応するための指導）

③生活習慣指導（睡眠、食事、運動指導、不安を悪化させる刺激物を避ける指導）

④リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）

⑤マインドフルネス認知療法

⑥認知行動療法（認知再構成や曝露療法、行動実験、注意トレーニングなど）

・問3 特定不能の不安症の患者で既にベンゾジアゼピン系抗不安薬が処方されているが、不安症状が改善していない場合どのような治療を推奨しますか？

非薬物療法

①うつ病や他の不安障害などの鑑別診断

②不安に対する心理教育

③ストレス対処法（気分転換の方法やストレスに対応するための指導）

④生活習慣指導（睡眠、食事、運動指導、不安を悪化させる刺激物を避ける指導）

⑤リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）

⑥専門医療機関への紹介

⑦専門的なマインドフルネス認知療法

⑧専門的な認知行動療法（認知再構成や曝露療法、行動実験、注意トレーニングなど）

薬物療法

①現在の抗不安薬から他のベンゾジアゼピン系抗不安薬への置換

②現在の抗不安薬と他のベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用

③現在のベンゾジアゼピン系抗不安薬の増量

④現在の抗不安薬からSSRI（パキシル、ルボックス、ジェイゾロフト、レクサプロなど）への置換

⑤現在の抗不安薬からSNRI（サインバルタ、イフェクサーなど）への置換

⑥現在の抗不安薬からミルタザピン（リフレックス）への置換

⑦現在の抗不安薬から漢方薬への置換

⑧現在の抗不安薬から抗ヒスタミン薬（アタラックスなど）への置換

⑨現在の抗不安薬から抗てんかん薬（ガバペン、デパケンなど）への置換

⑩現在の抗不安薬から抗精神病薬（セロクエルなど）への置換

⑪現在の抗不安薬からタンドスピロン（セディール）への置換

・問4 ベンゾジアゼピン系抗不安薬により不安症状が改善した後どの程度の期間で減薬・中止を推奨しますか？

①改善したらすぐに減薬・中止を開始する

②改善後1～3ヶ月程度で減薬・中止を開始する

③改善後3～6ヶ月程度で減薬・中止を開始する

④改善後6ヶ月～1年程度で減薬・中止を開始する

⑤改善後1年以上処方を継続する

・問5 どのような患者に対してベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬の継続も止むを得ないと考えますか？

①不安症状は改善しているが、患者自身が睡眠薬の継続を希望している

②不安症状は改善しているが、低用量（単剤）で継続できている

③不安症状は改善しているが、自覚する副作用が出現していない

④不安症状は改善しているが、QOLや心身の状態が安定していない

⑤過去に減薬・中止した際に不安症状が再燃したことがある

⑥抗不安薬の減薬・中止により併存している精神疾患や身体疾患の悪化が予想される

⑦ベンゾジアゼピン依存症のため、減薬・中止が困難である

・問6 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬が望ましいと判断した場合、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・中止に際して、以下の方法をどの程度推奨しますか？

- ①患者の自己調整に任せて減薬を行う
- ②漸減法のみで減薬を行う
- ③頓服での使用に切り替える
- ④他の薬剤に切り替える
- ⑤不安に対する心理教育
- ⑥ストレス対処法（気分転換の方法やストレスに対応するための指導）
- ⑦生活習慣指導（睡眠、食事、運動指導、不安を悪化させる刺激物を避ける指導）
- ⑧リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）
- ⑨マインドフルネス、注意トレーニング
- ⑩認知行動療法（認知再構成や曝露療法・行動実験、など）

・問7 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬が望ましいと判断した場合、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・中止に際して、他の薬剤と置換する（置換方法は上乘せ漸減、漸増・漸減法、急速切り替え法の全てを含む）場合、以下の薬への置換をどの程度推奨しますか？

- ①他の薬剤への置換は行わない
- ②SSRI（パキシル、ルボックス、ジェイゾロフト、レキサプロなど）
- ③SNRI（サインバルタ、イフェクサーなど）
- ④ミルタザピン（リフレックス）
- ⑤漢方薬
- ⑥抗ヒスタミン薬（アタラックスなど）
- ⑦抗てんかん薬（ガバペン、デパケンなど）
- ⑧抗精神病薬（セロクエルなど）
- ⑨タンドスピロン（セディール）

今後、この質問項目の回答から、エキスパートコンセンサスを作成する予定である。

#### D. 考察

最初に、抗不安薬の適正使用ならび出口戦略に

対する患者像として、DSM-5の特定不能の不安症（全般不安症、パニック症、社交不安症などの特定の不安症の診断基準を満たさない患者）とされた点が非常に有意義であると考察する。

日本不安症学会と日本神経精神薬理学会が合同で2021年9月1日に日本医療機能評価機構Mindsに登録の上、公表した社交不安症の診療ガイドライン（第1版）において、成人の社交不安症に推奨される薬物療法は、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、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。なお、「他のクラスの薬剤（抗てんかん薬および類似薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、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、その他の抗うつ薬）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。」

また、成人の社交不安症に推奨される精神療法（心理的介入）は、1. 個人療法（個人セッション）での社交不安症治療に特化して開発された認知行動療法（Clark & WellsモデルあるいはHeimbergモデル）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。集団療法（集団セッション）として提供する方法もあるが、個人療法の方が臨床的・医療経済的効果に優れることを踏まえ、個人療法を優先させることを前提とする。2. 患者が対面による認知行動療法を希望しない場合、認知行動療法に基づくサポート付きのセルフヘルプを提案する。

今後、社交不安症に続いて、パニック症、全般不安症などの特定の不安症の診断基準を満たす場合は、今後、エビデンスに基づいた診療ガイドラインが整備されていく予定である。

一方で、DSM-5の特定不能の不安症については、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成することが難しいため、エキスパートコンセン

サスが重要となる。

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は、添付文書の効果・効能に「神経症における不安・緊張・抑うつ」、「うつ病における不安・緊張」、「心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」との記載があることが多い。

よって、「不安でたまなrai」から、処方薬を出して欲しいという患者の訴えに対して、プライマリ・ケア医が、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬不安を処方しようとする際に、薬物療法ではなく、それ以外の対処法(非薬物療法)を説明するという診療行動の変容が重要となってくる。

そこで、非薬物療法として、心理教育、ストレス対処法、生活習慣指導、リラクゼーション、マインドフルネス認知療法、認知行動療法の選択肢があげられている点が意義深いと考える。

また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・継続を判断する基準、具体的な減薬方法のエキスパートコンセンサスも、今後、明らかにされる予定である。

## E. 結論

不安に対しては、薬物療法のみではなく、それ以外の対処法(非薬物療法)を説明すること、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は長期使用により依存形成のリスクがあるため、可能であればそれ以外の薬物療法、非薬物療法を検討すること、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、不安に対する対症療法であり、短期使用に留めることが望ましいと説明した上で処方すること、認知行動療法で用いられる技法も積極的に導入することがコンセンサスとしてあげられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

清水栄司、井上猛 新しいエビデンスに基づいた不安症・強迫症の診療ガイドライン(総論)(特集不安症治療の最新ガイドライン) 精神科(科学評論社) 39(2), 222-227, 2021.

関陽一、清水栄司 パニック症の長期的展望(特集 精神疾患患者の人生全体を視野に入れた治療と支援) 臨床精神医学(アークメディア) 50(11), 1207-1212, 2021

大川 翔, 清水栄司(分担執筆) 不安または恐怖関連症群 総説 「不安または恐怖関連症群 強迫症 ストレス関連症群 パーソナリティ症(編集主幹:神庭重信/担当編集:三村将, 監修:松下正明)」 講座 精神疾患の臨床 中山書店 2021

荒井穂菜美, 清水栄司 全般不安症 (分担執筆) 「不安または恐怖関連症群 強迫症 ストレス関連症群 パーソナリティ症(編集主幹:神庭重信/担当編集:三村将, 監修:松下正明)」 講座 精神疾患の臨床 中山書店 2021

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし