

令和4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

本研究では、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）を対象としたマネジメントに関するエキスパートコンセンサスを作成し、抗不安薬の適正使用ならびに出口戦略とした。119 人の専門家に不眠症に関する 10 の臨床的質問に基づく治療法の選択肢を、9 段階のリッカート尺度（1=「同意しない」～9=「同意する」）を用いて評価した。その結果、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は一次選択ではなかった。一方、多様な非薬物治療として、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）（7.9 ± 1.4）、不安に対する心理教育（7.9 ± 1.4）、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）（7.8 ± 1.5）、リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）（7.4 ± 1.8）が「一次選択」となり、中でも、ストレス対処法は「最善の治療」となった。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は、薬物では、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、レキサプロなど）への置換（7.0 ± 1.8）が一次選択となり、また、対応・非薬物では、「最善の治療」として、うつ病や他の不安障害などの鑑別診断（8.2 ± 1.4）と不安に対する心理教育（8.0 ± 1.5）がカテゴリーされ、また、「一次選択」として、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）（7.8 ± 1.5）、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）（7.8 ± 1.5）、リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）（7.2 ± 1.9）となった。以上のエキスパートコンセンサスから、不安を訴える患者への非薬物治療の重要性が示された。

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。

抗不安薬の使用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。よって、実践的な抗不安薬の適正使用・出口戦略が必要である。

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、日本の不安症の専門家などを対象に抗不安薬の使用に関するエキスパートコンセンサスを作成することである。

B. 研究方法

13名のメンタルヘルスの専門家とプライマリケア提供者から、パネルメンバーが構成された。他の不安症の診療ガイドラインを参考に、DSM-5の診断基準に基づく、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）の治療戦略を立てるために、8の臨床質問を特定した。その質問は以下の通りである。Q1：【特定不能の不安症】の患者に対して、以下の「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬」の使用をどの程度推奨しますか？ Q2：【特定不能の不安症】の患者に対して、以下の「非薬物療法」をどの程度推奨しますか？ Q3：【特定不能の不眠症】の患者に対して、既に「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の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」、以下の「薬物療法」をどの程度推奨しますか？ Q4：【特定不能の不安症】の患者に対して、既に「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の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」、以下の「対応／非薬物療法」をどの程度推奨しますか？ Q5：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の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、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬を減薬・中止することを推奨しますか？ Q6：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「継続もやむを得ない」と考えますか？ Q7：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬の減薬が望ましいと判断した場合、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬の「減薬・中止」に際して、以下の方法をどの程度推奨しますか？ Q8：ベンゾジアゼピン受容体作動薬の抗不安薬の減薬が望ましいと判断した場合、減薬・中止に際して、「他の抗不安薬や抗精神病薬等と【置換する】場合（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）」、以下の薬

への【置換】をどの程度推奨しますか？

2022年6月29日～同年7月31日の間、日本臨床神経精神薬理学会、日本睡眠学会の専門医、日本不安症学会の評議員に調査への参加を依頼し、参加に同意した専門家が、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、推奨ランクを設定した。

□-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」の合意形成とした。

□一次選択治療のなかで50%以上が9点をつけた選択肢は「最善の治療」の合意形成とした。

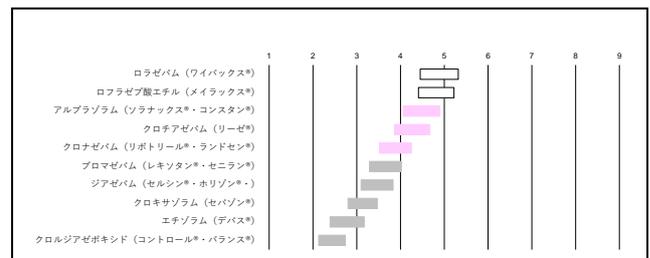
倫理面への配慮

本研究は、聖路加国際大学の倫理審査委員会（承認番号：2021-604）の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 研究協力者

119人の専門医から回答を得た。回答者の平均年齢は52.0±10.2歳で、男女比はそれぞれ85.7%、13.4%であった。回答者のうち、日本臨床神経精神薬理学会専門医が78名（65.5%）、日本睡眠学会専門医が27名（22.7%）、日本不安症学会の評議員が20名（16.8%）であった。



2. 特定不能の不安症への一次選択治療

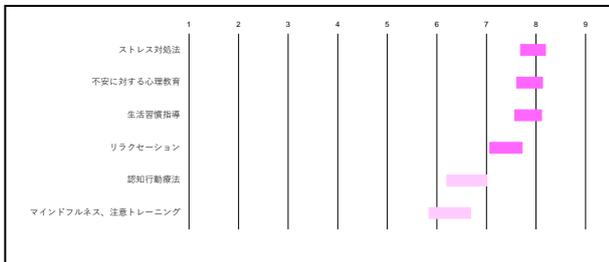
ベンゾジアゼピン系抗不安薬は一次選択でない

・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？」に関しては、いずれの薬剤も一次選択とはならなかった。

「コンセンサスなし」となったのは、ロラゼパム（ワイパックス）(4.9 ± 2.4)、ロフラゼパム酸エチル（メイラックス）(4.8 ± 2.2)であった。より低いスコアで、「二次選択」のアルプラゾラム（ソラナックス・コンスタン）、クロチアゼパム（リーゼ）、クロナゼパム（リボトリール・ランドセン）で、さらに低いスコアで、「三次選択」のブロマゼパム（レキソタン・セニラン）、ジアゼパム（セルシン・ホリゾン）、クロキサゾラム（セパゾン）、エチゾラム（デパス）、クロルジアゼポキシド（コントロール・バランス）であった。

ストレス対処法が「最善の治療」

・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？」については、「最善の治療」として、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）となった。



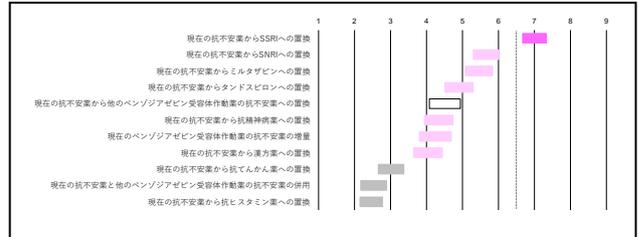
多様な非薬物治療として、ストレス対処法（気分転換の方法やストレスに対応するための指導）(7.9 ± 1.4)、不安に対する心理教育(7.9 ± 1.4)、生活習慣指導（睡眠、食事、運動指導、不安を悪化させる刺激物を避ける指導）(7.8 ± 1.5)、リラクゼーション（呼吸法・筋弛緩法・イメージ法）(7.4 ± 1.8)が「一次選択」となった。中でも、ストレス対処法は、50.4%の専門家が9点をつけ、「最善の治療」となった。

なお、「二次選択」は、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）、マインドフルネス認知療法となった。

3. 抗不安薬が無効な時の出口戦略

抗不安薬の出口戦略は SSRI の置換が一次選択

・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？」については、一次選択として、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、レキサプロなど）への置換となった。



「一次選択」は、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、レキサプロなど）への置換(7.0 ± 1.8)であった。

「二次選択」は、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(5.7 ± 2.0)、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(5.5 ± 2.1)であった。

なお、より低いスコアとして、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、「コンセンサスなし」が、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、「二次選択」は、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、現在のベンゾジアゼピン系抗不安薬の増量、現在の抗不安薬から漢方薬への置換であった。「三次選択」は、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、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、現在の抗不安薬から抗ヒスタミン薬（アタラックスなど）への置換であった。

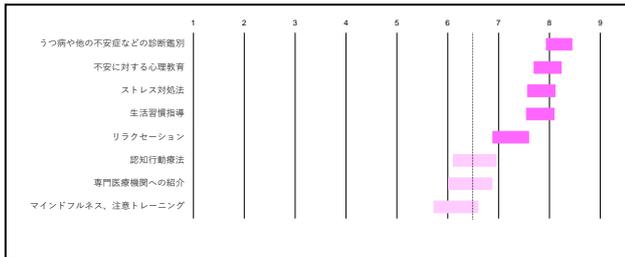
抗不安薬の出口戦略は診断鑑別と心理教育が最善の治療

問4 「【特定不能の不安症】の患者に対して、既に「ベンゾジアゼピン受容体作動薬の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」、以下の「対応/非薬物療法」をどの程度推奨しますか？」については、

「最善の治療」として、うつ病や他の不安障害などの鑑別診断、不安に対する心理教育の2つがあ

げられた。

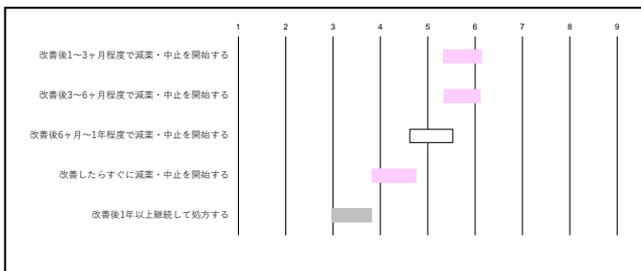
うつ病や他の不安障害などの鑑別診断(8.2 ± 1.4)は、63.0%の専門家が9点をつけ、不安に対する心理教育(8.0 ± 1.5)は、51.3%の専門家が9点をつけて、ともに、「最善の治療」としてカテゴライズされた。



他にも、「一次選択」として、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)(7.8 ± 1.5)、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)(7.8 ± 1.5)、リラクゼーション(呼吸法・筋弛緩法・イメージ法)(7.2 ± 1.9)となった。なお、より低いスコアの「二次選択」は、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)、専門医療機関への紹介、専門的なマインドフルネス認知療法となった。

4、抗不安薬の減薬・中止

・問5 「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？」については、一次選択はなかった。



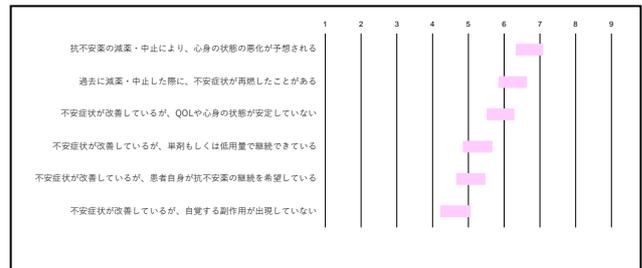
「一次選択」は、該当なしであった。

「二次選択」は、改善後1〜3ヶ月程度で減薬・中止を開始する(5.7 ± 2.2)、改善後3〜6ヶ月程度で減薬・中止を開始する(5.7 ± 2.1)であった。

それより低いスコアでは、「コンセンサスなし」で、改善後6ヶ月〜1年程度で減薬・中止を開始する、「二次選択」で改善したらすぐに減薬・中止を開始する、「三次選択」で、改善後1年以上処方を継続する、となった。

抗不安薬の継続

・問6 「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？」についても、一次選択はなかった。

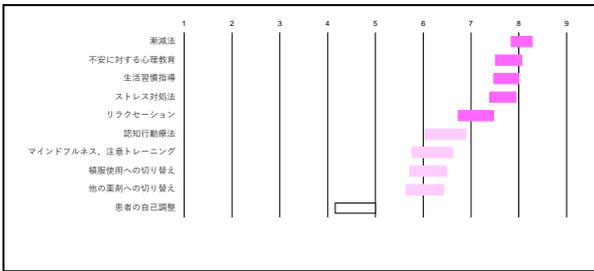


「一次選択」は該当なしで、「二次選択」は、抗不安薬の減薬・中止により併存している精神疾患や身体疾患の悪化が予想される(6.7 ± 2.0)、過去に減薬・中止した際に不安症状が再燃したことがある(6.7 ± 2.1)、不安症状は改善しているが、QOLや心身の状態が安定していない(5.9 ± 2.0)で、それより低いスコアで、不安症状は改善しているが、低用量(単剤)で継続できている、不安症状は改善しているが、患者自身が抗不安薬の継続を希望している、不安症状は改善しているが、自覚する副作用が出現していないとなった。

抗不安薬の減薬・中止には漸減法などが一次選択

・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、以下の方法をどの程度推奨しますか？」に対しては、漸減法、不安に対する心理教育、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)、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)、リラクゼーション(呼吸法・筋弛緩法・イメージ法)が一次選択となった。



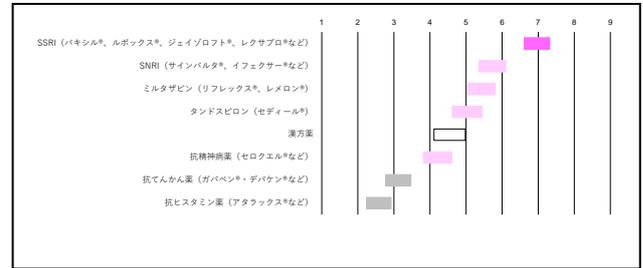
「一次選択」は、漸減法のみで減薬を行う(8.1 ± 1.2)、不安に対する心理教育(7.8 ± 1.5)、生活習慣指導(睡眠、食事、運動指導、不安を悪化させる刺激物を避ける指導)(7.7 ± 1.4)、ストレス対処法(気分転換の方法やストレスに対応するための指導)(7.7 ± 1.5)、リラクゼーション(呼吸法・筋弛緩法・イメージ法)(7.1 ± 2.0)であった。それより低いスコアで、「二次選択」は、認知行動療法(認知再構成や曝露療法・行動実験、など)、マインドフルネス、注意トレーニング、頓服での使用に切り替える、他の薬剤に切り替えるであった。さらに低いスコアで「コンセンサスなし」は、患者の自己調整に任せて減薬を行うであった、

抗不安薬の減薬・中止には SSRI への置換が一次選択

・問 8 「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?」については、SSRI(パキシル、ルボックス、ジェイゾロフト、レクサプロなど)が一次選択となった。

「一次選択」SSRI(パキシル、ルボックス、ジェイゾロフト、レクサプロなど)(7.0 ± 2.0)となった。それより低いスコアで、「二次選択」は、SNRI(サインバルタ、イフェクサーなど)、ミルタザピン(リフレックス)、タンドスピロン(セディール)であった。さらに低いスコアで、「コ

ンセンサスなし」で漢方薬、「二次選択」で、抗精神病薬(セロクエルなど)、「三次選択」で、抗てんかん薬(ガバペン、デパケンなど)、抗ヒスタミン薬(アタラックスなど)となった。



D. 考察

本研究で、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)のマネジメントに関するエキスパートコンセンサスが明らかとなり、抗不安薬の適正使用ならび出口戦略が示唆された。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用は、一次選択とはされず、症状改善の短期使用に限定される。

薬物療法ではなく、非薬物療法のストレス対処法(気分転換の方法やストレスに対応するための指導)、不安に対する心理教育、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)、リラクゼーション(呼吸法・筋弛緩法・イメージ法)が一次選択となった。

ストレス対処法は、最善の治療となったが、どのようなストレス対処が良いのかについてのさらなる研究が必要となると考えられた。

加えて、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減薬・中止には、SSRIへの置換が一次選択となった。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、一次選択でないけれども、「コンセンサスなし」であったが、エキスパートに最も共通に支持されたのは、ロラゼパム(ワイパックス)、ロフラゼパム酸エチル(メイラックス)であった。

抗不安薬の出口戦略として、うつ病や他の不安障害などの鑑別診断も最善の治療とされた臨床家は、DSM-5の「他の医学的疾患による不安症」あるいは「物質・医薬品誘発性不安症/物質・医薬

品誘発性不安障害]も考慮して、例えば、過剰なカフェイン摂取による不安などを丁寧な病歴聴取などから、鑑別診断を行う必要がある。

また、臨床家は、患者の知識を増やし、ストレス対処能力をあげるように、簡単なリーフレットやウェブサイトのような受動的な心理教育やグループでの介入のような積極的な心理教育を考慮すべきである。

また、臨床家は、「二次選択」である、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）、専門医療機関への紹介、専門的なマインドフルネス認知療法への紹介のルートも考慮すべきであろう。

本研究の限界として、エキスパートコンセンサスがエビデンスとして低いレベルであること、ある臨床疑問においては患者の異質性から適切な情報が不十分であった可能性、ベンゾジアゼピン系抗不安薬以外の薬物での初期治療の質問がなかったこと、日本の臨床の専門家でのみ行われたことなどがあげられる。

以上の限界を超えるような、さらなる不安に対するマネジメントのエビデンスが今後、研究されていく必要がある。

E. 結論

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）を対象としたマネジメントに関するエキスパートコンセンサスを作成した結果、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は一次選択ではなくストレス対処法、不安に対する心理教育、生活習慣指導、リラクゼーションのような非薬物療法が「一次選択」となり、中でも、ストレス対処法は「最善の治療」となった。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は、薬物では、SSRIへの置換(7.0 ± 1.8)が一次選択となり、また、対応・非薬物では、「最善の治療」として、うつ病や他の不安障害などの鑑別診断と不安に対する心理教育となった。以上のエキスパートコンセンサスから、不安を訴える患者への非薬物治療の重要性

が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai H, Inada K, Aoki Y, Takeshima M, Ie K, Kise M, Yoshida E, Tsuboi T, Yamada H, Hori H, Inada Y, Shimizu E, Mishima K, Watanabe K, Takaesu Y. Management of unspecified anxiety disorder: Expert consensus. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2023 Feb 21. doi: 10.1002/npr2.12323. Epub ahead of print. PMID: 36811273.

清水栄司 社交不安症（さまざまな場面で遭遇する精神疾患）日本医師会雑誌 151・特別号(2), 211~213, 2022.

清水栄司 認知行動療法の最新の動向：薬物療法を超える「会話療法」とデジタル・セラピューティックスの話題 日本内科学会雑誌 111 (11), 2311-2316, 2022.

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