

社交不安症の診療ガイドライン

日本不安症学会 / 日本神経精神薬理学会

第1版

2021年（令和3年）9月1日

序文

社交不安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」に沿って、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 Clinical Questions 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）の社交不安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（共有意思決定）」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する基本理念

本ガイドラインは不安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しば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: 成人の社交不安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 2C, 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 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

CQ2: 成人の社交不安症に推奨される精神療法 (心理的介入) は何か?

推奨:

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。

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

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。

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

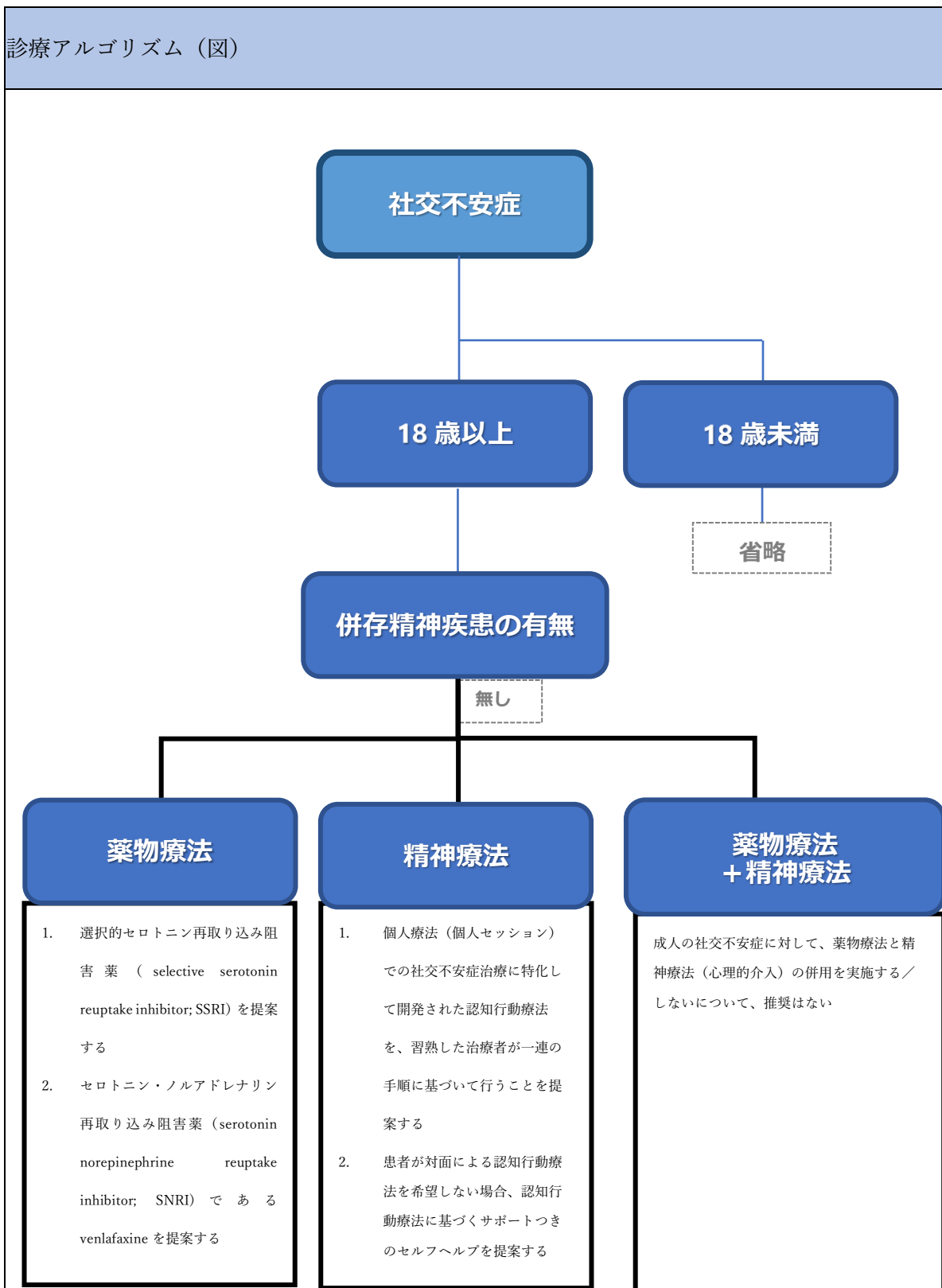
CQ3: 成人の社交不安症に対する薬物療法、精神療法 (心理的介入)、それぞれ単独療法と併用療法のうち、推奨される治療法は何か?

推奨:

成人の社交不安症に対して、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。

診療アルゴリズム

診療アルゴリズム (図)



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 inhibitor; SSRI) :
脳内で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剤

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) :

脳内で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剤

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 (randomised 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

CGI : Clinical Global Impression

CPG : clinical practice guidelines

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GRADE : The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale

PTSD : PostTraumatic Stress Disorder

QOL : quality of life

SPIN : Social Phobia Inventory

WHO : World Health Organization

(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：

清水栄司委員長（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

井上 猛委員（東京医科大学精神医学分野）東京都新宿区、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）：

清水栄司委員長

（以下、委員）

井上 猛（東京医科大学精神医学分野）東京都新宿区

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

熊野宏昭（早稲田大学人間科学学術院応用脳科学研究所）埼玉県所沢市

稲田 健（東京女子医科大学医学部精神医学講座）東京都新宿区

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

塩入俊樹（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野）岐阜県岐阜市

朝倉 聡（北海道大学保健センター・大学院医学研究院精神医学教室）北海道札幌市

今井必生（大橋クリニック）兵庫県宝塚市

竹島 望（北林病院精神科）愛知県名古屋市

早坂 佑（つくば心療内科クリニック）茨城県つくば市

馬場俊明（国立国際医療研究センター国際医療協力局）東京都新宿区

1.4. システマティックレビューチーム：

朝倉 聡（代表）（北海道大学保健センター・大学院医学研究院精神医学教室）北海道札幌市

山田 恒（兵庫医科大学精神科神経科学講座）兵庫県西宮市

藤井 泰（北海道大学大学院医学研究院精神医学教室）北海道札幌市

三井信幸（北海道大学大学院医学研究院精神医学教室）北海道札幌市

吉永尚紀（宮崎大学医学部看護学科）宮崎県宮崎市

金井嘉宏（東北学院大学教養学部）宮城県仙台市

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
鈴木伸一（早稲田大学人間科学学術院）埼玉県所沢市
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
有園正俊（OCD サポート）東京都武蔵野市
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

1.6. ガイドライン作成事務局：

清水栄司事務局長（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
井上 猛（東京医科大学精神医学分野）東京都新宿区
稲田 健（東京女子医科大学医学部精神医学講座）東京都新宿区

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。

社交不安症の診療ガイドラインの目的は、成人（18歳以上）の社交不安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（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。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、助言など）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、講演料などの報酬、5、企業や営利を目的とした団体がパンフレットなど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、企業など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、贈答品など）の有無について、申告者およびその配偶者、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。

井上 猛：講演料（共和薬品、ファイザー、田辺三菱製薬、大塚製薬、MSD）、寄附金（エーザイ、大日本住友製薬、田辺三菱製薬、MSD、ファイザー、Meiji Seika ファーマ）

稲田健：講演料（MSD）

金井嘉宏：講演料（株式会社アドバンテッジ リスク マネジメント）

塩入俊樹：講演料（持田製薬、ファイザー）

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）

清水栄司：研究費（大日本住友製薬）

朝倉聡：講演料（田辺三菱製薬）

有園正俊：原稿料（兼松ウェルネス）

以上の他の委員について利益相反はない。

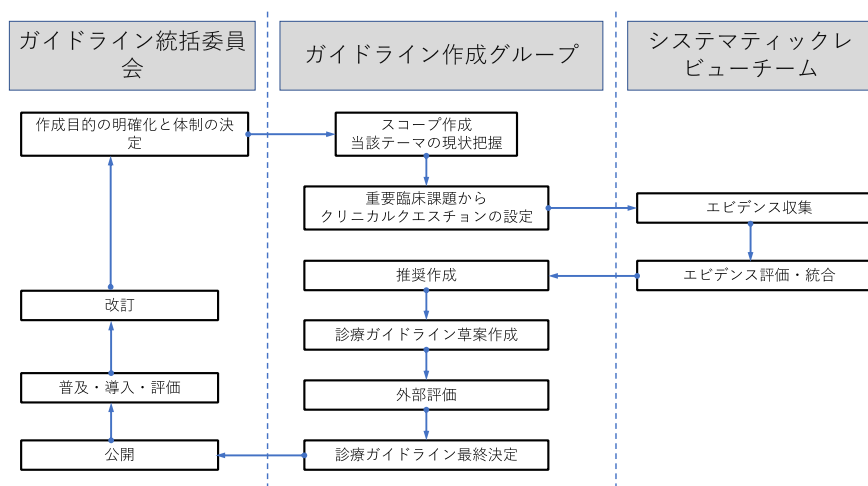
アカデミック利益相反に配慮し、医師、公認心理師など多職種の委員構成とし、1学会に偏らないように、学会の会員以外の委員も委員会に加わり、公正な意見がえられるように配慮した。さらなるアカデミック利益相反の配慮のために、次回ガイドライン改訂時には、薬剤師などの委員を加えるように心がけていく。

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社交不安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

2019年10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で、評価の要約としては、ネットワークメタアナリシスのGRADEシステムの適用についてのコメントを受けて、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が、時間的な限界から、直接比較の個別の研究の必要データが入手できなかったため、ネットワークメタアナリシスのGRADE評価を行わないこととした。

最終的な推奨決定

2020年4月19日のガイドライン作成委員会の合議で12名中12名（委任状3名を含めて）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。

推奨文は両学会の理事会の承認を得た。2021年5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。

(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

社交不安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、薬剤師など）および社交不安症の患者や家族、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. 社交不安症の基本的特徴

臨床的特徴

米国精神医学会による精神疾患の診断と統計のマニュアルである DSM によると、社交不安症の基本的特徴は、他者の注視を浴びる可能性のある1つ以上の社交場面に対する、著しい恐怖または不安であり、ある振る舞いをするか、または不安症状を見せることが、否定的な評価を受けることになることと恐れることとされる。その社会的状況はほとんど常に恐怖または不安を誘発し、回避され、または、強い恐怖または不安を感じながら耐え忍ばれる。その恐怖または不安は、その社会的状況がもたらす現実の危険や、その社会文化的背景に釣り合わない。恐怖、不安、または回避は持続的であり、典型的には6カ月以上続く。その恐怖、不安、または回避は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。さらには、その恐怖または不安、回避が、物質（例：乱用薬物、医薬品）または他の医学的疾患の生理学的作用、パニック症、醜形恐怖症、自閉スペクトラム症といった他の精神疾患の症状では説明されず、他の医学的疾患と無関係あるいは過剰なことが必要とされる。また、恐怖が公衆の面前で話したり動作をしたりすることに限定される場合、「パフォーマンス限局型」と特定される。

社交不安症は、薬物療法、精神療法（心理的介入）によって治療される。どちらの治療法を選ぶか、あるいは両方を選択するかは、患者の年齢や症状などを考慮し、利用可能性や患者の好みなどを踏まえて決定される。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（SSRI）であるフルボキサミン、パロキセチン、エスシタロプラムが

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（CBT）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できる。

実臨床においては、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を含め種々の薬物療法が利用されており、SSRI に分類される薬剤においても治療効果や忍容性による相違など、どの薬剤が推奨される薬物療法であるかについてガイドラインが必要である。また、精神療法については認知療法をベースにした CBT 以外にも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三世代に位置づけられる CBT や力動的な精神療法、森田療法など種々の精神療法が利用されており、どの精神療法が推奨されるかガイドラインが必要である。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必要である。

疫学的特徴

前述の DSM によると、米国での成人の社交不安症の 12 ヶ月有病率は、6.8%、生涯有病率は 12.1% と報告されている。わが国で行われた WHO による疫学調査では 12 ヶ月有病率は 0.8% であった。米国における発症年齢の中央値は 13 歳であり、75% の人が 8-15 歳で発症するとされる。性差については、やや女性の方が多い傾向が示されている（オッズ比：1.5-2.2）。3 分の 1 程度に他の精神疾患が併存するとされ、他の不安症、うつ病、双極性障害などの気分障害、物質関連障害の併存が多いとされる。また、社交不安症は受診率が低いことが指摘されており、治療を受けない場合 60% 程度の人は数年またはそれ以上症状が持続するとされる。

社交不安症の診療の全体的流れ

成人の社交不安症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 CBT 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、成人社交不安症患者に対して、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。

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（WHO）による国際疾病分類の第 11 回改訂版（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）：
社交不安症患者（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、若年の社交不安症患者（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、発達障害等）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、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、すべてのランダム化比較試験（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。

検索語については、章末および別紙の付録の記載とする。

(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）の社交不安症で、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（治療反応性と社交不安症状の改善）、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 CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。

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は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の方法に基づく。

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：成人の社交不安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 2C, 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 2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)

●付帯事項：

1. 本邦で社交不安症の保険適応のある薬剤は、fluvoxamine(フルボキサミン; ルボックス[®])、デプロメール[®]など、他ジェネリック医薬品あり)、paroxetine(パロキセチン; パキシル[®])など、他ジェネリック医薬品あり)、escitalopram(エスシタロプラム; レクサプロ[®])であり、これらの薬剤を第一選択に提案する。
2. 本邦で社交不安症の保険適応のない薬剤のうち、SSRIである sertraline (セルトラリン; ジェイゾロフト[®])など、他ジェネリック医薬品あり) および SNRI である venlafaxine(ベンラファキシン; イフェクサー[®])についても上記薬剤と同等の効果およ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。
3. 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。これらの薬剤のエビデンスについては、補遺にて紹介する。
4. 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) の出現に注意して使用されるべきである。

1. 背景、この問題の優先度

成人の社交不安症において、薬物療法は、社交不安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：エビデンス総体 (body of evidence) に採用された研究デザイン

成人の社交不安症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 (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、Williams T et al., Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD001206.¹⁾が該当した。そのため、この SR を既存の SR として、以後の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) は成人の社交不安症、I (介入) は 5HT1A partial agonists、Anticonvulsants/GABAs、Anticonvulsants/Levetiracetam、Antipsychotics、Benzodiazepines、Beta-blockers、NaSSAs、SNRIs、SSRIs (Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Escitalopram, Citalopram, Fluoxetine) その他 (MAOIs, NARIs, RIMAs, SARIs)、C (比較) はプラセボ、O (アウトカム) は治療反応性 (益)、社交不安症状の改善 (益)、治療からの脱落 (害) とした。

結果は、成人の社交不安症を対象とした薬物療法の有効性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) は、SSRI 26 件、SNRI 5 件であった (後注)。

益と害のデータに基づき、この推奨の作成にあたっては、治療反応率の高さと脱落率の低さを重要視した。SSRI は NNT=4.70 であり、反応率は高く、治療が中断される割合はプラセボと同等であった。また、SNRI は NNT=4.94 であり、SSRI と同程度の反応率が確認された。また脱落率はプラセボと同等であるため、安全性は高いと考えられた。そのため、SSRI および SNRI は安全性が高く効果が期待できる治療薬と考えられた。ただし、SNRI のデータは venlafaxine に限られていた。

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) 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。なお、2019 年 11 月に本邦で上市されたその他の抗うつ薬に分類される vortioxetine については、先行する SR 後に社交不安症を対象とした RCT が 1 件

行われており、その効果と認容性が報告されていたが、メタ解析を実施できる状況ではなかった。他のクラスの薬剤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）

RCT のメタ解析を行った結果、益（治療反応性と社交不安症状の改善）と害（治療からの脱落）という妥当なアウトカムに対して SSRI では、バイアスリスク、非一貫性、その他に、SNRI ではバイアスリスク、非一貫性、不精確、その他に疑いを認めたため、両クラスとも 2 レベルグレードをダウンし、最終的なエビデンスの確実性は「低」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 および SNRI はプラセボと比較して社交不安症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（治療反応性と社交不安症状の改善）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？

SSRI および SNRI の副作用には留意する必要があるが、脱落率においてはプラセボと有意な差は認めていない。効果およ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重要な不確実性や多様性はないと判断した。

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 540 点、再診 30 分未満 330 点、30 分以上 400 点）、および薬価（1 日約 30 円～300 円）である。（2019 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 評価に従い、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

既存のガイドラインとしては、イギリスの National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁾、ドイツの S3³⁾、カナダの Canadian clinical practice guideline (CPG)⁴⁾が公表されている。本邦には既存のガイドラインはない、

NICE では、薬物療法の第 1 選択として、escitalopram あるいは sertraline を、効果は同等であるが副作用あるいは中断症状から、fluvoxamine、paroxetine、venlafaxine を第 2 選択としている。本邦未上市のモノアミンオキシダーゼ阻害薬については、薬物相互作用、食事制限、副作用から第 3 選択としている。

S3 では、薬物療法の標準薬として、escitalopram、paroxetine、sertraline、venlafaxine をあげており、他にエキスパートコンセンサスとして可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬である moclobemide（本邦未上市）をあげている。また、1 剤目の標準薬が効果不十分である場合には、他の標準薬への切り替えを推奨している。

CPG では、第 1 選択として、SSRI である escitalopram、fluvoxamine、paroxetine、sertraline、SNRI である venlafaxine、抗てんかん薬類似薬である pregabalin をあげている。第 2 選択として BDZ 系薬剤である alprazolam、bromazepam、clonazepam、本邦未上市の SSRI である citalopram、抗てんかん薬である gabapentin、本邦未上市のモノアミンオキシダーゼ阻害薬である phenelzine を推奨している。否定的なエビデンスにより、 β ブロッカーである atenolol、propranolol、抗てんかん薬である levetiracetam、抗精神病薬である quetiapine、三環系抗うつ薬である imipramine を非推奨としている。

5. 治療のモニタリングと評価

モニタリングと評価は、社交不安症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の薬物療法についての研究はほとんどなく、SSRI、SNRI 以外のクラスの薬剤に対する RCT は不足しており、今後質の高い RCT が望まれる。

7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

SSRI については 26 論文、SNRI は 5 論文である。

<SSRI のメタ解析に使用した文献>

Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomised placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 100(3):193-8.

Asakura S, Tajima O, Koyama T. Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007;10(2):263-74.

朝倉聡, 筒井末春, 小山司. Paroxetine 塩酸塩水和物の社会不安障害に対する臨床評価一プラセボを対照とした二重盲検比較試験一. *臨床精神医学* 2008; 37(6):833-848.

Asakura S, Hayano T, Hagino A, Koyama T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 749-57.

Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwaechter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 1999; 175(2):120-6.

Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *British Journal of Psychiatry* 2001; 179 (1):23-30.

Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a cooccurring alcohol use disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 2008; 22(2):310-8.

Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, Stallings L, Barbato LM, Van der Hoop RG, et al. Fluvoxamine controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(2):118-25.

Davidson JRT, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61(10): 1005-13.

Furmark T, Appel L, Michelgard A, Wahlstedt K, Ahs F, Zancan S, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram or placebo. *Biological Psychiatry* 2005;58(2):132-42.

Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil, R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo controlled, flexible-dosage study. *British Journal of Psychiatry* 2005;186(3):222-6.

Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22(3):257-62.

Lader M, Stender K, Burger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo controlled, fixed dose study. *Depression and Anxiety* 2004;19:241-8.

Lepola U, Bergtholdt B, Lambert JS, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:222-9.

Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(1):66-74.

Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs KL, Londborg PD, Smith WT, Chung H, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(7):785-92.

Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(2):190-8.

NCT00318669. Clinical Evaluation of BRL29060A (Paroxetine Hydrochloride Hydrate) in Social Phobia/Social Anxiety Disorder (SAD) -A Double-blind, Placebo controlled Study- <Phase III Study> [Social Anxiety Disorder Study Of Paroxetine]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318669 (first received 24 April 2006).

NCT00397722. Study CRH103390: A 12 Week Flexible Dose Study of GW876008, Placebo and Active Control (Paroxetine) in the Treatment of Social Anxiety Disorder (SocAD) [Treatment of patients with social anxiety disorder]. clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00397722 (first received 8 November 2006).

NCT00403962. A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Fixed Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of GW597599/Paroxetine Combination or Paroxetine Monotherapy to Placebo in Patients With Social Anxiety Disorder (SAD) [A Combination Therapy In Patients With Social Anxiety Disorder]. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00403962 (first received 29 August 2005).

Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P et al., Paroxetine, cognitive therapy or their combination in the treatment of social anxiety disorder with and without avoidant personality disorder: a randomized clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2016; 85(6):346-56.

Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, Sonne SC, Thomas SE, Willard SL, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depression & Anxiety* 2001;14(4):255-62.

Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(8):708-13.

Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(5):756-60.

Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, et al. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo controlled study. *American Journal of Psychiatry* 2001;158 (2):275-81.

Westenberg HGM, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(1):49-55.

<SNRI のメタ解析に使用した文献>

Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66(2):238-47.

Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(2):190-8.

NCT01316302. 12-Week Study of Pristiq (Desvenlafaxine) Social Anxiety Disorder [A 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Trial of Pristiq® (Desvenlafaxine)]

Extended-Release Tablets in Generalized Social Anxiety Disorder].
clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01316302 (first received 14 March 2011).

Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004;24(5):488-96.

Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2005;177(3):280-8.

8. 資料一覧 後出

- 資料 CQ1-01 : 4-1 データベース検索結果_SAD_CQ1
- 資料 CQ1-02 : 4-2 文献検索フローチャート_SAD_CQ1
- 資料 CQ1-03 : 4-3 二次スクリーニング後の一覧表_SAD_CQ1
- 資料 CQ1-04 : 4-4 引用文献リスト_SAD_CQ1
- 資料 CQ1-05 : 4-5 評価シート_SAD_CQ1
- 資料 CQ1-06 : 4-7 評価シート_SAD_CQ1_SSRI/SNRI
- 資料 CQ1-07 : 4-9 メタアナリシス_SAD_CQ1_SSRI/SNRI
- 資料 CQ1-08 : 4-10-2 結果のまとめ SoF
- 資料 CQ1-09 : EtD frameworks_SAD_CQ1.ver2.1

参考文献

1. Williams, T., et al., Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 10: p. CD001206.
2. Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment, in *Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment*. 2013: Leicester (UK).
3. Bandelow, B., et al., The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(27-28): p. 473-80.
4. Katzman, M.A., et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 2014. 14 Suppl 1: p. S1.

CQ2 : 成人の社交不安症に推奨される精神療法（心理的介入）は何か？

推奨：

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。

（GRADE 評価：なし、推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」）
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のセルフヘルプを提案する。

（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. 本邦で医師が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。
2. 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。
3. 短期力動的な精神療法、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。

<認知行動療法>

社交不安症治療に特化して開発された認知行動療法は、1回の個人セッションを約60～90分、約4ヶ月かけて計14回程度のセッションで行うよう構成する。集団療法（集団セッション）の場合は、1回120～150分の集団セッション（治療者1名あたり2～3名の患者）、約3ヶ月をかけて計12回程度のセッションで行うよう構成する。

治療では以下の内容が含まれるべきである。

（Clark & Wells モデル）

- ・ 社交不安に関する心理教育
- ・ 自己注目と安全希求行動の悪影響を示す体験的なエクササイズ
- ・ ゆがめられた否定的な自己イメージを修正するためのビデオフィードバック
- ・ 外的な刺激に注意を向けるための系統的なトレーニング

- ・否定的な信念を検証するセッション内の行動実験と、これに関連したホームワーク
- ・問題となっている社交場面のトラウマの記憶に対処するための弁別トレーニングや書き換え
- ・中核信念の検討と修正
- ・社交場面に関する予期不安や反すうの修正
- ・再発予防

(Heimberg モデル)

- ・社交不安に関する心理教育
- ・認知再構成
- ・恐れている社交状況への段階的曝露（セッション内とホームワークとしての両方）
- ・中核信念の検討と修正
- ・再発予防

<認知行動療法に基づくサポートつきのセルフヘルプ>

社交不安症に対するサポートつきセルフヘルプは以下で構成する。

- ・一般的には、認知行動療法に基づくセルフヘルプの資料をサポートつきで用い、9セッション程度を3~4ヶ月をかけて取り組む。
- ・セルフヘルプ資料の使用にあたっては、一連の治療過程で計3時間程度、対面または電話などを介して治療者がサポートを行う。

1. 背景、この問題の優先度

日本では社交不安症の12ヶ月有病率は0.8%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13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。

社交不安症に対して、精神療法は、社交不安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、認知療法をベースにした認知行動療法以外にも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、第三世代に位置づけられる認知行動療法や力動的な精神療法、森田療法など種々の精神療法が利用されている。また、精神療法の実施形態においても個人対象や集団形式、セルフヘルプなど、どの精神療法をどのような形式で行うことが推奨されるかガイドラインが必要である。したがって、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

まず、成人の社交不安症に関する既存の診療ガイドラインについて、National Guideline Clearinghouse (NGC) と International Guideline Library (IGL) を検索した。その結果、社交不安症に特化したものとして「National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013. (以下、NICE ガイドラインと称す)」が同定された。P (対象者) は成人の社交不安症、I (介入) は認知行動療法、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) はウェイトニング、プラセボ、他の心理社会的介入、O (アウトカム) は治療反応性 (益)、社交不安症状の改善 (益)、治療からの脱落 (害) とした。つぎに、本 CQ における NICE ガイドラインの利用可能性について、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 の「既存のシステマティックレビューを利用する場合の方針」を参照しながら検討を行った。第一に、NICE ガイドラインは、The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) を用いた評価を採用していた。第二に、NICE ガイドラインの PICO が、本 CQ の PIC を満たすことを確認した。なお、本 CQ の O のうち「脱落」と「社交不安症状の改善」は含まれていたが、「治療反応性」が含まれていなかった。しかし、「治療反応性」を包括する概念として「Recovery」が含まれていたため、PICO の全てを満たすと判断した (「反応性」をアウトカムとしたシステマティックレビューは今後の課題とする)。第三に、NICE ガイドラインでは、Surveillance Report 2017 として、2013 年のガイドライン発表後 4 年間のエビデンス追跡調査が行われていた。以上を踏まえ、Surveillance Report 2017 以降に発表されたエビデンスをアップデートすることを条件に、NICE ガイドラインを利用する方針とした。具体的には、まず NICE ガイドラインと同じ文献検索戦略を用いて 2016 年 11 月 27 日以降に発表された研究を検索し、本 CQ の PICO に合致するものを同定した。また、日本語の文献も抽出するために、同様のキーワードを用いて医中誌 Web においても検索を行った (期間指定なし)。次に、同定された各研究についてデータ抽出およびバイアスリスク評価を行った。最後に、各研究の概要について記述的にまとめることとした。なお、本システマティックレビューで同定した研究と NICE ガイドラインのネットワークメタ解析に含まれる研究の結果を統合し、再解析および総体の再評価は行わなかった。

<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 11 件同定した。内訳は、「認知行動療法に基づく介入 vs 治療待機 (N=7)」、「力動的療法 vs 治療待機 (N=1)」、「その他の精神療法 vs 治療待機/コントロール (N=3)」であった。

NICE ガイドラインおよび Surveillance Report 2017 以降（2016 年 11 月 27 日以降）に発表された研究を追跡した結果、NICE ガイドラインおよび Surveillance Report 2017 のメタ解析の結果および推奨と矛盾するエビデンスは得られなかった。以上を踏まえ、NICE ガイドラインおよび Surveillance Report 2017 における精神療法に関する推奨文をもとに、本 CQ の推奨を作成した。

NICE ガイドラインのネットワークメタ解析（NMA）をまとめた論文（Mayo-Wilson et al., Lancet Psychiatry 2014;1:368–76）によれば、精神療法（認知行動療法・セルフヘルプ・曝露療法/SST・短期力動的療法）が社交不安症状の改善に寄与することが示された。なかでも個人認知行動療法は最も効果が高く、また、薬物療法を含む各種治療法の中で唯一、待機群と偽薬の両方を上回った。治療からの脱落については、報告のある論文が少なく総体としての評価は行われていないが、上記の NMA は脱落例を考慮した Intention-to-treat を原則としている。

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？

NICE ガイドライン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。NMA 全体として、非直接性・非一貫性・不正確さに深刻な問題はないが、若干のバイアスリスクと出版バイアスの深刻な問題があったため、併せて 2 レベルグレードダウンし、最終的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

また、本推奨の根拠となった NICE ガイドラインシステマティックレビューおよびメタ解析の結果は、欧米のデータがほとんどで、アジア圏のデータはごくわずかであった。しかし、社交不安症に関する精神療法の臨床試験の成果が、文化圏の違いによって大きく変わらない、あるいは文化差に配慮した軽微な修正により効果が期待できるという知見もあるため（Jankowska, 2019; Hernandez et al., 2020）、本推奨の結論は変えないこととした。

3-2. 利益と害のバランスはどうか？

個人認知行動療法によって社交不安症状は有意な改善が得られている。脱落率については NMA で扱われていないが、既存の研究で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（社交不安症状の改善）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社交不安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、海外で精神疾患あるいは不安症を対象とした調査は行われており

(Backenstrass, et al., 2006; Deacon et al., 2005; Ogrodniczuk et al., 2009; McHugh et al., 2013; Zafar et al., 2009)、全体として、患者は薬物療法よりも精神療法を好むという結果となっている。

以上より、患者は精神療法を希望する人が多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、社交不安症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、NICEガイドラインの結果が示すように、それでもなお、個人認知行動療法の費用対効果は高い。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、保険診療による収入は最高で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。このことは、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。また、特定の精神療法を受けられる医療機関が近隣にない遠方に通院する場合、追加の交通費がかかることがある。

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り、自立支援医療を利用できる場合もある。また、NICEガイドラインで行われた費用対効果分析の結果、個人認知行動療法が最も費用対効果が高く、これは治療効果の大きさと、効果が長期にわたって持続するためと考えられている。

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低いことから全員が「個人認知行動療法を提案する」「認知行動療法にもとづくサポートつきセルフヘルプを条件つきで提案する」に賛同した。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、社交不安症の診療ガイドラインは他に存在しない。海外では、今回利用することになった英国の NICE ガイドラインが存在する。NICE ガイドラインの結論と本ガイドラインの結論は同じである。

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。
- ・毎回のセッションでアウトカムを測定する尺度（LSAS や SPIN など）を使用し、また、治療効果の振り返りに社交不安症患者が関与できるようにすること。
- ・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。例えば、録画・録音記録を用いたり、必要に応じて外部からの監査・精査を受けるなど。

6. 今後の研究の可能性

- ・ NICE ガイドラインでの NMA 以降のエビデンスを含めた再解析・アップデートが必要である。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、社交不安症を含む不安症の診断横断的な介入（Unified protocol など）のエビデンスも報告されているため、社交不安症に特化した介入と診断横断的な介入のどちらが有効か検討する必要がある。

7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

本 CQ は、以下の NICE ガイドラインで実施された NMA を参考にした：

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013.

なお、Surveillance Report 2017 以降の文献検索および日本語文献検索を実施し、エビデンスアップデートの対象となった研究は以下である：

Barlow DH, et al. The Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders Compared With Diagnosis-Specific Protocols for Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Sep 1;74(9):875-884.

Bouchard S, et al. Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2017 Apr;210(4):276-283.

Craske MG, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for social phobia: outcomes and moderators. *Consult Clin Psychol*. 2014 December; 82(6): 1034–1048. (Young KS, et al., Treatment for social anxiety disorder alters functional connectivity in emotion regulation neural circuitry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017 Mar 30;261:44-51.)

Ivanova E, et al. Guided and unguided Acceptance and Commitment Therapy for social anxiety disorder and/or panic disorder provided via the Internet and a smartphone application: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord*. 2016 Dec;44:27-35.

Jazaieri H, et al. Treating Social Anxiety Disorder with CBT: Impact on Emotion Regulation and Satisfaction with Life. *Cognit Ther Res*. 2017 June;41(3):406-416.

Johansson R, et al. Internet-based affect-focused psychodynamic therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Psychotherapy (Chic)*. 2017 Dec;54(4):351-360.

Lazarov A, et al. Gaze-Contingent Music Reward Therapy for Social Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2017 Jul 1;174(7):649-656.

LeBouthillier DM, et al. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord*. 2017 Dec;52:43-52.

Naim R, et al. Attention and interpretation bias modification treatment for social anxiety disorder: A randomized clinical trial of efficacy and synergy. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2018 Jun;59:19-30.

Riccardi CJ, et al. False Safety Behavior Elimination Therapy: A randomized study of a brief individual transdiagnostic treatment for anxiety disorders. *J Anxiety Disord*. 2017 Mar;46:35-45.

Stolz T, et al. A mobile app for social anxiety disorder: A three-arm randomized controlled trial comparing mobile and PC-based guided self-help interventions. *J Consult Clin Psychol.* 2018 Jun;86(6):493-504.

8. 資料一覧 後出

資料 CQ2-01：データベース検索結果（CQ2_SR, MA, 個別論文検索）

資料 CQ2-01：データベース検索結果（CQ2_ガイドライン検索）

資料 CQ2-02：文献検索フローチャート（CQ2）

資料 CQ2-03：二次スクリーニング後の一覧表

資料 CQ2-04：引用文献リスト

資料 CQ2-05：評価シート介入研究

資料 CQ2-06：SR レポートのまとめ

資料 CQ2-07：EtD frameworks_SAD_CQ2

参考文献：

Backenstrass M, Joest K, Frank A, Hingmann S, Mundt C, Kronmüller KT. Preferences for treatment in primary care: a comparison of nondepressive, subsyndromal and major depressive patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28(2):178-80.

Deacon BJ, Abramowitz JS. Patients' perceptions of pharmacological and cognitive-behavioral treatments for anxiety disorders. *Behav Ther.* 2005;36(2):139-145.

Hernandez M, Waller G, Hardy G. Cultural adaptations of cognitive behavioural therapy for Latin American patients: unexpected findings from a systematic review. *Cogn Behav Therapist.* 2020;13:e57.

Jankowska, M. Cultural modifications of cognitive behavioural treatment of social anxiety among culturally diverse clients: a systematic literature review. *Cogn Behav Therapist.* 2019;12:e7.a

Ogrodniczuk JS, Piper WE, Joyce AS, Abbass AA. Alexithymia and treatment preferences among psychiatric outpatients. *Psychother Psychosom.* 2009;78(6):383-4.

McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs. pharmacological treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):595-602.

Zafar AM1, Jawaid A, Ashraf H, Fatima A, Anjum R, Qureshi SU. Psychotherapy as a treatment modality for psychiatric disorders: Perceptions of general public of Karachi, Pakistan. *BMC Psychiatry.* 2009;9:37.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Surveillance report 2017 – Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment (2013) NICE guideline CG159". London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2017.

Yoshinaga N, Kubota K, Yoshimura K, Takanashi R, Ishida Y, Iyo M, Fukuda T, Shimizu E. Long-Term Effectiveness of Cognitive Therapy for Refractory Social Anxiety Disorder: One-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom.* 2019;88(4):244-246.

CQ3：成人の社交不安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：

- 成人の社交不安症に対して、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

日本では社交不安症の12ヶ月有病率は0.8%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13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

まず、成人の社交不安症に関する既存の診療ガイドラインについて、National Guideline Clearinghouse (NGC) と International Guideline Library (IGL) を検索した。その結果、社交不安症に特化したものとして「National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013. (以下、NICEガイドラインと称す)」が同定された。P（対象者）は成人の社交不安症、I（介入）は5HT1A partial agonists、Anticonvulsants/GABAs、Anticonvulsants/Levetiracetam、Antipsychotics、Benzodiazepines、Beta-blockers、NaSSAs、SNRIs、

SSRIs (Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline, Escitalopram, Citalopram, Fluoxetine) その他 (MAOIs, NARIs, RIMAs, SARIs)、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) はウエイティング、プラセボ、併用療法のうち一方の薬物療法 / 精神療法、O (アウトカム) は治療反応性 (益)、社交不安症状の改善 (益)、治療からの脱落 (害) とした。つぎに、本 CQ における NICE ガイドラインの利用可能性について、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 の「既存のシステマティックレビューを利用する場合の方針」を参照しながら検討を行った。第一に、NICE ガイドラインは、The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) を用いた評価を採用していた。第二に、NICE ガイドラインの PICO が、本 CQ の PIC を満たすことを確認した。なお、本 CQ の O のうち「脱落」と「社交不安症状の改善」は含まれていたが、「治療反応性」が含まれていなかった。しかし、「治療反応性」を包括する概念として「Recovery」が含まれていたため、PICO の全てを満たすと判断した (「反応性」をアウトカムとしたシステマティックレビューは今後の課題とする)。第三に、NICE ガイドラインでは、Surveillance Report 2017 として、2013 年のガイドライン発表後 4 年間のエビデンス追跡調査が行われていた。以上を踏まえ、Surveillance Report 2017 以降に発表されたエビデンスをアップデートすることを条件に、NICE ガイドラインを利用する方針とした。具体的には、NICE ガイドラインと同じ文献検索戦略を用いて 2016 年 11 月 27 日以降に発表された研究を検索し、本 CQ の PICO に合致するものを検討した。また、日本語の文献も抽出するために、同様のキーワードを用いて医中誌 Web においても検索を行った (期間指定なし)。

<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、CQ3 の推奨に関するエビデンスについては、NICE ガイドラインに準ずることとした。NICE ガイドラインのネットワークメタアナリシス (NMA) に含まれた併用療法に関する研究は、その組み合わせが全て異なっており (1 件ずつ)、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かった。

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?

NICE ガイドライン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。NICE ガイドラインの NMA に含まれた併用療法に関する研究は、その組み合わせが全て異なっており、全体的なエビデンスの確実性は非常に低かった。

3-2：利益と害のバランスはどうか？

NICE ガイドラインの NMA に含まれた併用療法に関する研究は、その組み合わせが全て異なっており（1 件ずつ）、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して行う場合は 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 400 点、30 分未満の場合は 330 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 68 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 2019 年 8 月 16 日の時点のもの）。しかし心理士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が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。

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

本邦では、他の社交不安症の治療ガイドラインは存在しない。

海外では、今回利用することになった英国の NICE ガイドライン（2013）が存在する。そこでの結論と本ガイドラインの結論は同じである。

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及び支援は治療者が行う。治療反応性と社交不安症状の改善の程度を有効性の指標とする。また、社交不安症状の改善については、LSAS 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 に関するエビデンスが不足しているため、NICE ガイドラインでの NMA 以降のエビデンスを含めた NMA の再解析・アップデートが必要である。
- ・ 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、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。

7. 本 CQ で対象とした RCT 論文

本 CQ は、以下の NICE ガイドラインで実施された NMA を参考にした：

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013.

なお、Surveillance Report 2017 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。

資料一覧 後出

資料 CQ3-01：データベース検索結果（CQ3_SR, MA, 個別論文検索）

資料 CQ3-02：データベース検索結果（CQ3_ガイドライン検索）

資料 CQ3-03：文献検索フローチャート

資料 CQ3-04：引用文献リスト（CQ3）

資料 CQ3-05：SR レポートのまとめ (CQ3)

資料 CQ3-06：EtD frameworks_SAD_CQ3

参考文献：

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Surveillance report 2017 – Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment (2013) NICE guideline CG159". London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2017.

(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 Minds に登録し、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）の社交不安症の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）と0週、8週、16週時点でのリーボヴィッツ社交不安尺度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: 成人の社交不安症に対する薬物療法

1. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; 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 Inhibitor; SNRI)以外の薬物療法

成人の社交不安症(social anxiety disorder; SAD)に対する薬物療法としては、SSRI あるいは SNRI である venlafaxine*が提案されるが、本邦で現在 SAD に対して保険適応となっている薬剤は、fluvoxamine、paroxetine、escitalopram の3剤である。それぞれ単剤による治療反応率は43~48%、55~72%、54~71%であり、寛解率は10~30%とあまり高くない¹⁾。既存のガイドライン (イギリスの National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁾、ドイツの S3³⁾、カナダの Canadian clinical practice guideline (CPG)⁴⁾ でコンセンサスが得られている SSRI 間の置換を行ったとしても、1剤あたりの反応率7割、寛解率3割とすると、少なくとも1割(0.3×0.3)は治療に反応せず、寛解率は良くて5割程度 (0.3+0.7×0.3) に過ぎないことが推察される。

先行するシステマティック・レビュー⁵⁾以後、SSRI、SNRI 以外の他のクラスの薬剤 (抗てんかん薬および類似薬、抗精神病薬、benzodiazepine (BDZ) 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、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、システマティック・レビューを参考に概観する。(本邦で未上市あるいは SAD に対して適応外の薬剤については薬剤名に*を付記する)

1.1 抗てんかん薬および類似薬

pregabalin*が S3 では非標準治療薬、CPG では第一選択、gabapentin*が S3 では非標準治療薬、CPG では第2選択、levetiracetam*が S3 では非標準治療薬、CPG では非推奨となっている。NICE ではいずれも非推奨である。本邦での pregabalin*の適応は、神経障害性疼痛および線維筋痛症、gabapentin*の適応はてんかんに対する併用療法、levetiracetam*はてんかんの部分発作および強直間代発作に対する併用療法である。

pregabalin*に対する RCT は2研究^{6,7)}(N=463)あり、両研究ともプラセボに対して600mg/day で有効性が示されたが、それ以下の用量ではプラセボに対する有効性は示されなかった。Feltner らの研究⁷⁾では、pregabalin*の副作用による高い脱落率 (プラセボ

1.2%に対して 14~20.5%) が報告されている。gabapentin*に対する小規模(N=69)な RCT が 1 研究⁸⁾行われており、有効性が示されている。また、pregabalin*と gabapentin* の 3 研究のメタ解析で有効性が示されている (RR 1.60; 95%CI 1.16 to 2.20, N=532)。

levetiracetam*については 2 つの RCT^{9, 10)}でプラセボに対する有効性が示されなかった (RR 0.98; 95% CI 0.70 to 1.37, N=228)。

1.2 抗精神病薬

olanzapine*が S3 では非標準治療薬、CPG では第 3 選択としてあげられている。NICE では非推奨である。olanzapine*の本邦での適応は統合失調症および双極性障害である。

olanzapine に対する非常に小規模な RCT (N=12) が 1 研究¹¹⁾行われているのみであり、有効性が報告されているが、エビデンスに乏しい状況である。

1.3 Benzodiazepine (BDZ) 系薬剤

BDZ 系薬剤は、NICE では非推奨、S3 では、標準治療薬が無効な場合に臨床的に正当化される場合に限定して推奨されており、CPG では第二選択となっている。

BDZ 系薬剤については、clonazepam*に対する RCT¹²⁾と bromazepam に対する RCT¹³⁾のメタ解析で高い有効性 (RR 4.03; 95%CI 2.45 to 6.65, N=132) が示されているものの、いずれも小規模な RCT であり、近年は BDZ 系薬剤 に対する RCT は行われていない。経験に基づいた臨床上的有用性から、現状では SAD に対して BDZ 系薬剤が処方されていることが多い¹⁴⁾。短期的な副作用による脱落率は低い¹⁵⁾が、長期的には依存性、耐性の問題もあり¹⁶⁾、使用に際してはリスクに配慮し注意深く検討する必要があるであろう。

1.4 β ブロッカー

β ブロッカーについては、NICE、S3、CPG いずれも推奨しておらず、これまでに有効性を示す十分なエビデンスは示されていない。

1.5 モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (monoamine oxidase inhibitor; MAOI)

MAOI は、薬物相互作用、食事制限の必要性、肝障害、高血圧などの副作用から、NICE では第 3 選択、S3 では非推奨、CPG では phenelzine*が第 2 選択、selegiline*が第 3 選択となっている。本邦で上市されている MAOI は MAO-B 阻害薬である selegiline* (適応はパーキンソン病) のみである。

phenelzine*に対する 4RCT¹⁷⁻²⁰⁾のメタ解析で有効性が示されている (RR 2.36; 95%CI 1.48 to 3.75, N=235)。有効性に関わらず、副作用や薬物相互作用などか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。

selegiline*については、小規模 (N=16) のオープンラベル試験²¹⁾で有効性が示されているのみである。

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

NRI は、NICE、S3 では非推奨、CPG では atomoxetine*が第3 選択となっている。本邦では、ADHD 治療薬として atomoxetine*が上市されている。

NRI である atomoxetine*に対する RCT は 1 研究 (N=27) ²²⁾のみであり、プラセボと比較して有効性が示されていない(RR 0.70; 95%CI 0.19 to 2.54)。

1.7 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 Antidepressant; NaSSA)

NaSSA は、NICE では非推奨、S3 では非標準治療薬、CPG では第3 選択となっている。本邦ではうつ病治療薬として、mirtazapine*が上市されている。

NaSSA である mirtazapine*に対する小規模な RCT が 2 研究あるが、1 研究 ²³⁾では有効性が示されたのに対し、もう 1 研究 ²⁴⁾では有効性が示されておらず、一貫した結果は得られていない。

1.8 可逆的モノアミンオキシダーゼ阻害薬 (Reversible inhibitors of monoamine oxidase type-A ; RIMA)

RIMA は、NICE では第3 選択、S3 では、エキスパートコンセンサスとして SAD への効果を容認、CPG では第3 選択としている。RIMA は本邦では未上市である。

RIMA である moclobemide* に対する小規模でない RCT は 5 研究 ²⁵⁻²⁹⁾あり、有効性が示されている (RR 1.32; 95%CI 1.14 to 1.52, N =1063)。また、長期の有効性が 1 研究 ²⁵⁾で報告されている (RR1.50; 95%CI 1.12 to 2.00, N=90) 。

1.9 セロトニン遮断再取り込み阻害薬 (Serotonin 2 Antagonist and Reuptake Inhibitor; 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。SARI として本邦では抗うつ薬として trazodone*が上市されているが、SAD に対する RCT はこれまでに行われておらず、有効性の検証は行われていない。

1.10 その他の抗うつ薬

SAD とうつ病併存に対する小規模な RCT が、その他の抗うつ薬である vortioxetine*に対して行われている ³⁰⁾。プラセボと比較して、うつ症状、SAD 症状双方に有効性が示されている。

1.11 併用療法

paroxetine と clonazepam*の併用療法がサンプルサイズは小さい (N=14) もの、それぞれの単剤療法よりも高い効果を示したとの報告³¹⁾がある。SSRI (sertraline*) に反応しない SAD 患者を対象とした RCT (N=397)³²⁾では、SSRI に対する BDZ 系薬剤 (clonazepam*)付加、SSRI の SNRI (venlafaxine*) への置換、SSRI に対するプラセボ付加を比較し、BDZ 系薬剤付加は SSRI に対するプラセボ付加よりも有意に高い反応率を示している。いずれの研究も、長期的な BDZ 系薬の減量の困難さなどには配慮は行われていないが、SSRI に反応しない患者に対する BDZ 系薬剤併用は選択肢となる可能性がある。

SAD に対して、SSRI、SNRI 以外の薬剤で、複数の RCT が行われており、エビデンスの強さは非常に弱いものの有効性が示されている薬剤としては、BDZ 系薬剤、phenelzine*、moclobemide*、pregabalin*があげられるが、本邦で上市されているのは、BDZ 系薬剤と pregabalin*のみである。BDZ 系薬剤で、clonazepam*の適応は、てんかんのみであることに留意する必要がある。また、他の BDZ 系薬剤は神経症における不安・緊張・抑うつに適応をもつが、SAD に対するエビデンスはほとんどなく、依存性、耐性に留意しながら慎重に用いることが必要である。pregabalin*の適応は、神経障害性疼痛および線維筋痛症であり、SAD は適応外である。

いずれにしても、SSRI および SNRI 以外の薬剤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。

2. SAD に併存症がある場合の薬物療法

SAD の生涯有病率は大規模な疫学調査では 2~12%³³⁾と報告されているが、他の精神疾患の併存率の高さが明らかとなっている。ドイツで 4174 人の成人を対象に行われた疫学調査では、SAD の診断を満たした 83 人のうち、87.8%が他の精神疾患を併存し、併存率は他の不安症 71.2%、うつ病 50.5%、気分変調症 38.1%、双極性障害 5.7%と報告されている。これらの有病率はどれも SAD 非有病者と比して 10 以上の高いオッズ比となっている³⁴⁾。併存症の多さは、より SAD の薬物選択を困難としていると考えられ、SAD に併存症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 SAD および併存疾患に対して適応外の薬剤については薬剤名に*を付記する)

2.1 双極性障害を併存した場合の薬物療法

アメリカで 8091 人の成人を対象として行われた疫学調査では、SAD 患者が併存症をもつオッズ比は、うつ病が 2.9、気分変調症 2.7、双極性障害が 5.9 と報告されており、SAD 症状の多さが気分障害併存のリスクファクターとなることが報告されている³⁵⁾。

うつ病を併存した場合には、より治療抵抗性とはなるが、SAD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、薬剤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る³⁶⁾。一方で、双極性障害が併存した場合には、SADの第一選択であるSSRIあるいはSNRIが双極性障害に対しては一般的に推奨されておらず、また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³⁷⁾ため薬剤選択が困難となる。双極性障害治療の代表的なガイドラインである、アメリカのAmerican Psychiatric Association³⁸⁾、カナダのCanadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)³⁹⁾、イギリスのNational Institute for Health and Care Excellence⁴⁰⁾、世界生物学的精神医学会 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry)⁴¹⁾では、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。最新のガイドラインであるCANMATでは、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あたることが勧められている。薬物療法としては、気分を不安定化させないpregabalin*あるいはlorazepamを推奨しており、lorazepamを使用する場合には依存性の観点から短期間の使用を前提としている。抗うつ薬、特にSNRIは躁転のリスクを高めるため、抗うつ薬を使用する場合にはSSRIを第一選択とし、SSRIを使用するにしても一種類あるいは複数の気分安定薬 (lithium、valproate、第二世代抗精神病薬等) による十分な病相予防を推奨している。

双極性障害を併存したSAD単独の薬物療法のRCTは行われていないが、他の不安症あるいは強迫症、外傷後ストレス障害を併存した場合のRCTはいくつか行われている。

2ヶ月以上lithiumで寛解を維持している双極I型障害あるいは双極II型障害患者で、種々の不安症(パニック症、SAD、単一恐怖症、強迫症、全般性不安症)を併存している計47名に対して、olanzapineあるいはlamotrigine付加によるRCT⁴²⁾が行われた。どちらの薬剤も不安症状をベースラインよりも有意に低下させ、低下の度合いはolanzapine付加の方がlamotrigine付加より有意に大きかった。

双極性障害に併存する診断閾値下の不安症状に対するRCTもいくつか存在する。

小規模 (N=25) ではあるが、双極I型障害大うつ病エピソードにおけるvalproateの抗うつ効果および抗不安効果に関するRCT⁴³⁾が行われた。うつ症状、不安症状ともに、プラセボと比較して有意な低下を認め、valproateの有効性が示唆された。

大うつ病エピソードにある双極I型障害患者 (N=833) に対して、olanzapine単剤およびolanzapine/fluoxetine*合剤、プラセボを用いたRCTが行われ、その結果についてpost hoc解析を行い、併存する不安症状に対する有効性が検討された⁴⁴⁾。患者群を不安併存群と不安非併存群の二群にわけたところ、不安併存群では不安非併存群と比較して、ベースラインにおけるうつ症状はより重症であり、8週間終了時点での反応率・寛解率も低かったものの、うつ症状の変化量には差を認めなかった。不安併存・非併存に関わらず、プラセボと比較してolanzapine単剤・olanzapine/fluoxetine*合剤ともに、うつ症状、不安症状に有意な改善を認め、その効果はolanzapine/fluoxetine*合剤の方がより高い傾向を示した。

双極 I 型障害あるいは双極 II 型障害の大うつ病エピソードに対する quetiapine*の有効性を検証した 2 つの大規模臨床試験のデータ (N=978) をプールし、不安症状について post hoc 解析が行われた⁴⁵⁾。プラセボと比較して不安症状が有意に低下し、不安症状の軽減効果が示された。また、ベースラインにおける不安の強さを高不安群、中不安群、低不安群の三群に分けて解析を行ったが、ベースラインにおける不安症状の強さはうつ症状の改善に関連せず、quetiapine*の抗うつ効果には影響しないことが示された。

以上のように、SAD 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に乏しい現状であり、双極性障害の不安症状に対する治療の知見を参考にしながら経験的な薬物療法を行わざるを得ない。SAD 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、まず気分安定薬あるいは第二世代抗精神病薬によりうつ病および（軽）躁病相の安定化をはかるべきであろう。気分安定薬である valproate、lamotrigine や、第二世代抗精神病薬である olanzapine、quetiapine*は不安を低減する可能性がある。

双極性障害の病相が安定しているにもかかわらず、社交不安症状が問題となっている場合には、SSRI の使用が選択肢となるが、気分安定薬あるいは第二世代抗精神病薬との併用を考慮すべきであろう。

先に述べたとおり、BDZ 系薬剤も SAD に対する有効性が示されているが、双極性障害における薬物依存の生涯有病率は 40%以上⁴⁶⁾と高く、薬物依存の併存は予後を悪化させることが報告されている⁴⁷⁾。また、lithium あるいは quetiapine*で治療中の双極性障害患者に BDZ 系薬剤を追加しても症状の改善が得られなかったとの報告もある⁴⁸⁾。BDZ 系薬剤を利用するにしても、依存性、耐性に留意し、短期間の利用で十分な改善が得られる場合に限定すべきであろう。

SAD に対して複数の RCT で有効性が示されている pregabalin*も双極性障害の病相を不安定化させないと考えられるため候補にあがるが、これまで双極性障害併存に対する効果は報告されておらず、本邦では保険適応外である。

2.2 統合失調症を併存した場合の薬物療法

統合失調症に SAD が併存する場合、自殺やアルコール乱用のリスクが高まり、社会適応や QOL を下げることが報告されている⁴⁹⁾。統合失調症に併存する SAD に対する RCT は行われていないが、社交不安症状に対する小規模なオープンラベル試験が報告されている。

社交不安症状を呈する統合失調症あるいは統合失調感情障害の患者 16 名に対して抗精神病薬の aripiprazole への置換を行い、前後で社交不安症状、QOL、精神病症状が比較された⁵⁰⁾。置換の前後 2 ヶ月で有意に社交不安症状、QOL、精神病症状に改善を認め、継続フォローした 10 名で 1 年後でも改善が維持された。

clozapine 治療中に社交不安症状を生じた 12 名の統合失調症患者に SSRI である fluoxetine* の追加療法を行い、12 週時点で 12 名中 8 名に社交不安症状の改善が報告されている⁵¹⁾。

その他、統合失調症の非特異的不安症状が、risperidone⁵²⁾, quetiapine⁵³⁾, olanzapine⁵⁴⁾ にて軽減されたとの報告もあるが、いずれもオープンラベルあるいは比較的小規模な RCT であり、診断閾値下の不安症状を対象としている。抗精神病薬に対する SSRI 補助療法については十分なコンセンサスは今のところ得られていない⁵⁵⁾。

2.3. 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

ASD 患者 112 名を対象とした研究⁵⁶⁾では、41.9% が不安症を併存しており、SAD が 29.2% と最も頻度が高いことが報告されている。ASD の患者は生来、コミュニケーションや対人関係に問題を抱えており、不安症のなかでも SAD を併発することが多いと考えられる。

現状では、ASD のコミュニケーション障害に効果のある薬剤はなく、SSRI が常同行為を減少させる可能性があるが、研究結果は一貫していない⁵⁷⁾。DSM-5 における SAD 診断基準⁵⁸⁾では、ASD の症状として説明可能な社交不安症状は SAD の診断から除外されることになっている。ASD を背景として二次的な社交不安症状と、定型発達者の社交不安症状は成因が異なると考えられるため、定型発達者を対象とした SAD に対する治療法を適応することのエビデンスは乏しいと考えられる。現時点では ASD に併存する社交不安症状に対して SAD の標準的な治療を試みるべき根拠も乏しいため、薬物療法についてはより慎重に適応を考慮すべきであろう。

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

成人の ADHD の 29.3% が SAD を併存しており、ADHD に併存する不安症の中で一番頻度が高いことが報告されている⁵⁹⁾。ADHD 治療薬として、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である atomoxetine や神経刺激薬である methylphenidate があげられ、atomoxetine については SAD に対する RCT が行われている。

ADHD を併存した成人の SAD 患者 (N=442) を対象に、atomoxetine およびプラセボによる RCT⁶⁰⁾ が行われた。atomoxetine は ADHD 症状および SAD 症状双方にプラセボと比較して有意な改善を認めた。一方、ADHD を併存しない成人 SAD 患者に対する atomoxetine の RCT では SAD に対する有効性は示されていない²²⁾。報告は一貫していないものの、atomoxetine は ADHD を併存する SAD の選択肢となる可能性がある。

SAD を併存する成人 ADHD 患者に対する methylphenidate の報告は、ケースシリーズがあるのみである。methylphenidate 徐放剤の 20 名のケースシリーズで治療からの脱落は

3名のみであり17名でADHD症状およびSAD症状で改善を認めたことを報告されている⁶¹⁾。methylphenidateの有効性を検証するためには、今後RCTを行っていく必要がある。

atomoxetineあるいはmethylphenidateと他剤との併用療法についてのRCTは報告されていない。SNRIであるvenlafaxine*は、成人ADHDに対するRCT⁶²⁾で、ADHD症状の改善にはプラセボと有意差を認めなかったが、反応率では有意差を認めており、SAD併存例に対しても選択肢となる可能性がある。

いずれにしても、SAD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。SAD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のが現状である。

1. Stein, M.B. and D.J. Stein, Social anxiety disorder. Lancet, 2008. 371(9618): p. 1115-25.
2. Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment, in Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment. 2013: Leicester (UK).
3. Bandelow, B., et al., The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. Dtsch Arztebl Int, 2014. 111(27-28): p. 473-80.
4. Katzman, M.A., et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry, 2014. 14 Suppl 1: p. S1.
5. Williams, T., et al., Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database Syst Rev, 2017. 10: p. CD001206.
6. Pande, A.C., et al., Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. J Clin Psychopharmacol, 2004. 24(2): p. 141-9.
7. Feltner, D.E., et al., Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. Int Clin Psychopharmacol, 2011. 26(4): p. 213-20.
8. Pande, A.C., et al., Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol, 1999. 19(4): p. 341-8.
9. Stein, M.B., et al., Levetiracetam in generalized social anxiety disorder: a double-blind, randomized controlled trial. J Clin Psychiatry, 2010. 71(5): p. 627-31.
10. Zhang, W., K.M. Connor, and J.R. Davidson, Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled pilot study. J Psychopharmacol, 2005. 19(5): p. 551-3.

11. Barnett, S.D., et al., Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol*, 2002. 16(4): p. 365-8.
12. Davidson, J.R., et al., Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol*, 1993. 13(6): p. 423-8.
13. Versiani, M., et al., Double-blind placebo controlled trial with bromazepam in social phobia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 1997. 46: p. 167-71.
14. Roy-Byrne, P., Treatment in nonresponsive patients with social anxiety: back to the future with benzodiazepines. *Am J Psychiatry*, 2014. 171(1): p. 1-4.
15. Connor, K.M., et al., Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*, 1998. 18(5): p. 373-8.
16. Schneier, F.R., Pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12(4): p. 615-25.
17. Blanco, C., et al., A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2010. 67(3): p. 286-95.
18. Heimberg, R.G., et al., Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry*, 1998. 55(12): p. 1133-41.
19. Liebowitz, M.R., et al., Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*, 1992. 49(4): p. 290-300.
20. Versiani, M., et al., Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry*, 1992. 161: p. 353-60.
21. Simpson, H.B., et al., Low dose selegiline (L-Deprenyl) in social phobia. *Depress Anxiety*, 1998. 7(3): p. 126-9.
22. Ravindran, L.N., et al., A randomized controlled trial of atomoxetine in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2009. 29(6): p. 561-4.
23. Muehlbacher, M., et al., Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 2005. 25(6): p. 580-3.
24. Schutters, S.I., et al., Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010. 25(5): p. 302-4.
25. Stein, D.J., et al., Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002. 17(4): p. 161-70.
26. Katschnig, K., M. Stein, and R. Buller, The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-

- blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1997. 247(2): p. 71-80.
27. Noyes, R., Jr., et al., Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol*, 1997. 17(4): p. 247-54.
 28. Schneier, F.R., et al., Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry*, 1998. 172: p. 70-7.
 29. Oosterbaan, D., et al., Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 2001. 8(4): p. 263-73.
 30. Liebowitz, M.R., et al., Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 2017. 34(12): p. 1164-72.
 31. Seedat, S. and M.B. Stein, Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004. 65(2): p. 244-8.
 32. Pollack, M.H., et al., A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 2014. 171(1): p. 44-53.
 33. 土屋政雄 and 川上憲人, 社交不安障害の疫学. *臨床精神医学*, 2007. 36: p. 1495–502.
 34. Fehm, L., et al., Social anxiety disorder above and below the diagnostic threshold: prevalence, comorbidity and impairment in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2008. 43(4): p. 257-65.
 35. Kessler, R.C., et al., Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med*, 1999. 29(3): p. 555-67.
 36. Panzer, M.J., Are SSRIs really more effective for anxious depression? *Ann Clin Psychiatry*, 2005. 17(1): p. 23-9.
 37. McElroy, S.L., et al., Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2006. 8(5 Pt 2): p. 596-617.
 38. American Psychiatric, A., Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002. 159(4 Suppl): p. 1-50.
 39. Yatham, L.N., 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): p. 97-170.
 40. in *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. 2006: Leicester (UK).

41. Grunze, H., 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): p. 154-219.
42. Maina, G., et al., 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): p. 609-16.
43. Davis, L.L., A. Bartolucci, and F. Petty, Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*, 2005. 85(3): p. 259-66.
44. Tohen, M., et al., Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord*, 2007. 104(1-3): p. 137-46.
45. Lydiard, R.B., et al., Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009. 11(5): p. 215-25.
46. Cassidy, F., E.P. Ahearn, and B.J. Carroll, Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2001. 3(4): p. 181-8.
47. Salloum, I.M. and M.E. Thase, Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2000. 2(3 Pt 2): p. 269-80.
48. Bobo, W.V., et al., Effect of adjunctive benzodiazepines on clinical outcomes in lithium- or quetiapine-treated outpatients with bipolar I or II disorder: results from the Bipolar CHOICE trial. *J Affect Disord*, 2014. 161: p. 30-5.
49. Pallanti, S., L. Quercioli, and E. Hollander, Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *Am J Psychiatry*, 2004. 161(1): p. 53-8.
50. Stern, R.G., et al., Aripiprazole for the treatment of schizophrenia with co-occurring social anxiety: an open-label cross-taper study. *J Clin Psychopharmacol*, 2009. 29(3): p. 206-9.
51. Pallanti, S., et al., The emergence of social phobia during clozapine treatment and its response to fluoxetine augmentation. *J Clin Psychiatry*, 1999. 60(12): p. 819-23.
52. Blin, O., J.M. Azorin, and P. Bouhours, Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, 1996. 16(1): p. 38-44.
53. Kasper, S., Quetiapine is effective against anxiety and depressive symptoms in long-term treatment of patients with schizophrenia. *Depress Anxiety*, 2004. 20(1): p. 44-7.
54. Tollefson, G.D. and T.M. Sanger, Anxious-depressive symptoms in schizophrenia: a

- new treatment target for pharmacotherapy? *Schizophr Res*, 1999. 35 Suppl: p. S13-21.
55. Temmingh, H. and D.J. Stein, Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs*, 2015. 29(10): p. 819-32.
 56. Simonoff, E., 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): p. 921-9.
 57. Lai, M.C., M.V. Lombardo, and S. Baron-Cohen, Autism. *Lancet*, 2014. 383(9920): p. 896-910.
 58. 日本精神神経学会監修, 高橋三郎, and 大野裕監訳, DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 2014, 東京: 医学書院.
 59. Kessler, R.C., 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): p. 716-23.
 60. Adler, L.A., et al., Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 2009. 26(3): p. 212-21.
 61. Koyuncu, A., et al., Extended-release methylphenidate monotherapy in patients with comorbid social anxiety disorder and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective case series. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2017. 7(11): p. 241-47.
 62. Amiri, S., et al., Double-blind controlled trial of venlafaxine for treatment of adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2012. 27(1): p. 76-81.

CQ2：成人の社交不安症に対する精神療法（心理的介入）

推奨にあらなかった精神療法（心理的介入）について

NICE ガイドラインのネットワークメタ解析（NMA）の結果、精神療法として「認知行動療法（個人療法・集団療法）」「セルフヘルプ（サポートあり・なし）」「曝露療法／SST」「短期力動的療法」が社交不安症状の改善に寄与することが示された。なかでも個人認知行動療法は最も効果が高く、また、薬物療法を含む各種治療法の中で唯一、待機群と偽薬の両方を上回った。この NMA 結果および益と害のバランスなどを考慮し、ガイドラインでは個人認知行動療法の推奨度を最も高くした。

この補遺では、個人認知行動療法以外の精神療法の推奨の位置づけの理由などについて、NICE ガイドラインの NMA の結果や Surveillance Report 2017、その他関連研究をもとに触れる。

集団認知行動療法：

NICE ガイドラインで行われた NMA および医療経済分析の結果をみると、集団認知行動療法が社交不安症状の改善に有効な治療の一つではあるものの、個人認知行動療法と比較すると臨床的・医療経済的効果の面で及ばない。そのため、推奨文には、個人認知行動療法を優先することが前提であることを明記した。

短期力動的的精神療法：

NICE ガイドラインで行われた NMA にて、社交不安症状を改善する上での有効性が認められている。また、NICE ガイドラインでは、「個人認知行動療法」「サポートつきセルフヘルプ」を患者が望まない場合、短期力動的的精神療法を提供することが提案されている。しかしパネル会議では、本邦で社交不安症に特化した短期力動的的精神療法のマニュアルや治療者のトレーニングが標準化されておらず、また、診療報酬上も規定されていない現状を踏まえ、推奨に含めないこととした。

曝露療法や SST などの単独の技法：

これらの単独の技法は、NICE ガイドラインで行われた NMA にて、社交不安症状を改善する上での有効性が認められたものの、近年では認知行動療法の一技法として組み込まれている場合が多い。そのためパネル会議では、最も推奨度の高い個人認知行動療法にこれら単独の技法が含まれる場合が多いことを考慮し、あえて推奨として取り上げないこととした。

対人関係療法・マインドフルネスに基づく介入（マインドフルネスストレス低減法およびマインドフルネス認知療法）：

これらの精神療法は、NICE ガイドラインで行われた NMA にて、社交不安症状を改善する上で、治療待機と比較した場合の有意性が認められなかった。

森田療法：

NICE ガイドラインの NMA には森田療法の研究が含まれていなかった。しかし、その後の Surveillance Report 2017 では、Wu et al, (2015)が不安症関連疾患に対する森田療法のシステマティックレビューが紹介されている。このシステマティックレビューでは、中国で実施された7つのランダム化比較試験が対象となっており、うち2件が社交不安症に対して実施されたものであった（森田療法と薬物療法の比較）。しかし、対象となった試

験は小規模で、正確性に欠け、バイアスのリスクが高かったことから、不安症の治療における森田療法の効果について結論を導くことができていない。

参考文献：

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment." Clinical guideline [CG159]. London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2013.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). "Surveillance report 2017 – Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment (2013) NICE guideline CG159". London: National Collaborating Centre for Mental Health. 2017.

Wu H, Yu D, He Y, Wang J, Xiao Z, Li C. Morita therapy for anxiety disorders in adults. Cochrane Database Systematic Reviews. 2015 Feb 19;(2):CD008619. doi: 10.1002/14651858.CD008619.pub2.

CQ3：成人の社交不安症に対する薬物療法と精神療法（心理的介入）の併用療法

1. 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

1-1. NICE の診療ガイドライン（2013）および Surveillance report（2017）に含まれる併用療法に関する研究のサマリーと概要

9つの併用療法研究については、精神療法は集団認知行動療法が3件、サポートつきコンピュータ認知行動療法セルフヘルププログラムが2件、集団力動的な精神療法が1件、アルコール問題への短期介入が1件、注意修正プログラムが1件、個人認知療法が1件であった。薬物療法としては、MAO阻害薬である phenelzine が1件、moclobemide が1件、SSRIである fluoxetine が1件、paroxetine が2件、escitalopram が1件、ベンゾジアゼピン系薬剤である clonazepam が1件、SSRIかSNRIのいずれかが1件であった。心理的介入と薬物療法の組み合わせに同一のものはなかった。心理的介入と薬物療法の併用療法の優位性を示した研究は4つあったが、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さない研究も5件あった。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。

以下の個々の研究の概要を示す。

NICE ガイドライン：

Blanco et al.(2010)は、128名の社交不安症を対象に、集団認知行動療法と phenelzine を併用する群（併用治療群：32名）、集団認知行動療法群（34名）、phenelzine 群（35

名)、プラセボ群(27名)の比較を行ったランダム化比較試験である。12週間にわたる治療の結果、社交不安症状(LSAS)はプラセボ群と比較して、併用療法群とphenelzine群で有意に改善したが、集団認知行動療法群では有意差はなかった。併用治療は単独治療と比較して有意に優れていた。治療後の反応率および寛解率は、併用療法群が最も多く(反応率:71.9%;寛解率:46.9%)、次いでphenelzine群(反応率:54.3%;寛解率:22.9%)、集団認知行動療法群(反応率:47.1%;寛解率:8.8%)、プラセボ群(反応率:33.3%;寛解率:7.4%)であった。治療からの脱落率は、phenelzine群が37.1%、集団認知行動療法群が35.3%、併用療法群が28.1%、プラセボ群が18.5%であった。なお、NICEガイドラインのネットワークメタ解析(NMA)において、治療待機群と比べた介入後の社交不安症状評価尺度の平均値は、併用療法群で1.69標準偏差低かった(SMDN=-1.69)。

Craske et al. (2011)は、1004名の不安症関連疾患(全般不安症、パニック症、社交不安症、PTSD)を対象に、患者の好みに基づく治療を受ける群(うち社交不安症74名:薬物療法[SSRIかSNRIが第一選択]、サポートつきコンピュータ認知行動療法セルフヘルププログラム、あるいは両者の併用のいずれかを患者が選択)と通常治療群(うち社交不安症58名)の比較を行ったランダム化比較試験である。6ヶ月間にわたる治療の結果、社交不安症状(SPIN)は通常治療群と比較して、患者の好みに基づく治療を受ける群で有意に改善した。治療後の反応率および寛解率の詳細は不明だが、通常治療群と比較して、患者の好みに基づく治療を受ける群で反応率が有意に高く、寛解率では群間差がなかった。脱落率は、患者の好みに基づく治療を受ける群で9.5%、通常治療群で15.5%であった。なお、NICEガイドラインのNMAにおいて、治療待機群と比べた介入後の社交不安症状評価尺度の平均値は、患者の好みに基づく治療を受ける群で0.48標準偏差低かった(SMDN=-0.48)。

Davidson et al. (2004)は、295名の社交不安症を対象に、集団認知行動療法とfluoxetineを併用する群(併用療法群:59名)、集団認知行動療法とプラセボを併用する群(プラセボ併用群:59名)、集団認知行動療法群(60名)、fluoxetine群(57名)、プラセボ群(社交不安症58名)の比較を行ったランダム化比較試験である。14週間にわたる治療の結果、社交不安症状(Brief Social Phobia Scale)はプラセボ群と比較して、その他全ての治療群で有意に改善したが、治療法による群間差はなく、併用療法の優位性は認められなかった。治療後の反応率は、プラセボ群で31.7%だったのに対し、併用群が54.2%、集団認知行動療法群が51.7%、fluoxetine群が50.9%、プラセボ併用群が50.8%であった。治療脱落率は、プラセボ併用群が40.0%、fluoxetine群が31.6%、併用群が28.8%、集団認知行動療法群が20.0%であった。なお、NICEガイドラインのNMAにおいて、治療待機群と比べた介入後の社交不安症状評価尺度の平均値は、併用療法群で0.95標準偏差低かった(SMDN=-0.95)。

Prasko (2003)は、81名の社交不安症を対象に、集団認知行動療法と moclobemide を併用する群（併用療法群：完遂者 22 名）、集団認知行動療法群とプラセボを併用する群（プラセボ併用群：完遂者 24 名）、moclobemide 群（完遂者 20 名）の比較を行ったランダム化比較試験である。3ヶ月間にわたる治療の結果、社交不安症状（LSAS）は全ての治療群で有意に改善し、その中でも併用療法群が最も有効であった。治療後の反応率と寛解率、脱落率の詳細は不明である。なお、NICE ガイドラインの NMA において、治療待機群と比べた介入後の社交不安症状評価尺度の平均値は、併用療法群で 1.23 標準偏差低かった（SMDN=-1.23）。

Knijnik et al. (2008)は、58名の社交不安症を対象に、集団力動的的精神療法と clonazepam を併用する群（29名）と clonazepam 群（29名）の比較を行ったランダム化比較試験である。12週間にわたる治療の結果、社交不安症状（LSAS）は群間で有意差を認めず、社交不安症状については併用治療の有用性は示されなかった。治療後の反応率は、併用療法群で 79.3%、clonazepam 群で 53.6%であった。寛解率について、LSAS を基準にした場合は併用群 10.3%と phenelzine 群 3.6%、CGI-I を基準にした場合はそれぞれ 31%と 25%だった。治療脱落率は、併用療法群で 3.4%、clonazepam 群で 17.2%であった。なお、NICE ガイドラインの NMA において、治療待機群と比べた介入後の社交不安症状評価尺度の平均値は、併用療法群で 1.28 標準偏差低かった（SMDN=-1.28）。

Surveillance report (2017) :

Book et al. (2013)は、83名の飲酒の問題を抱える社交不安症を対象に、アルコールの問題への短期介入と paroxetine を併用する群（44名）と paroxetine 群（39名）の比較を行ったランダム化比較試験である。22週間にわたる治療の結果、社交不安症状（LSAS）は両群ともに有意に改善したが、群間差は認めず併用治療の優位性は認められなかった。治療後の反応率と寛解率は不明である。治療脱落率は、併用療法群で 6.8%、paroxetine 群で 23.1%であった。なお、コーピングとしての飲酒行動は両群で有意に改善したが、群間差は認めなかった。

Gingnell et al. (2016)は、48名の社交不安症を対象に、サポート付きのコンピュータを用いた認知行動療法セルフヘルププログラムに escitalopram を併用する群（併用療法群：24名）とプラセボを併用する群（プラセボ併用群：24名）の比較を行ったランダム化比較試験である。12週間にわたる治療の結果、社交不安症状（LSAS）はプラセボ併用群と比較して、併用療法群で有意に改善していた。治療後の反応率は、併用療法群で 66.7%、プラセボ併用群で 33.3%であった。治療脱落率は、併用療法群で 0%、プラセボ併用群で 4.2%であった。

Khedmatgozar et al. (2012)は、33名の社交不安症を対象に、注意修正プログラムと paroxetine を併用する群（11名）、注意修正プログラム群（11名）、paroxetine 群（11名）の比較を行ったランダム化比較試験である。8週間にわたる治療の結果、社交不安症

状 (SPIN) は、注意修正プログラム群と比較して、併用療法群で有意に改善したが、他の単独治療群との比較では有意差はなく、併用治療の優位性は示されなかった。治療後の反応率および寛解率は不明である。治療脱落率は、併用療法群と paroxetine 群が 18.2% ずつ、注意修正プログラム群が 9.1% であった。

Nordahl et al. (2016) は、102 名の社交不安症を対象に、個人認知療法と paroxetine を併用する群 (26 名)、個人認知療法群 (24 名)、paroxetine 群 (26 名)、プラセボ群 (26 名) の比較を行ったランダム化比較試験である。12 週間にわたる治療の結果、社交不安症状 (LSAS) はプラセボ群と比較して、併用療法群と個人認知療法群で有意に改善したが、paroxetine では有意差はなかった。併用療法群と個人認知療法群は、paroxetine 群と比較しても有意な改善を示すが、両群で有意差はなく、個人認知行動療法単独施行に対しての paroxetine 併用治療の優位性は示されなかった。治療後の寛解率は、併用療法群が 45.0%、個人認知療法群が 68.2%、paroxetine 群が 23.8%、プラセボ群が 4.3% であった。治療脱落率は、併用療法群が 23.1%、個人認知療法群が 8.3%、paroxetine 群が 19.2%、プラセボ群が 11.5% であった。

文献リスト：

- Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen HN, Turk CL, et al. A placebo controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67:286–95.
- Book SW, Thomas SE, Smith JP, Randall PK, Kushner MG, Bernstein GA, et al. Treating individuals with social anxiety disorder and at-risk drinking: phasing in a brief alcohol intervention following paroxetine. *Journal of Anxiety Disorders*. 2013;27(2):252-258.
- Craske MG, Stein MB, Sullivan G, Sherbourne C, Bystritsky A, Rose RD, et al. Disorder-specific impact of coordinated anxiety learning and management treatment for anxiety disorders in primary care. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68:378–88.
- Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61:1005–13.
- Gingnell M, Frick A, Engman J, Alaie I, Björkstrand J, Faria V, et al. Combining escitalopram and cognitive-behavioural therapy for social anxiety disorder: randomised controlled fMRI trial. *British Journal of Psychiatry*. 2016;209(3):229-235.

- Khedmatgozar H, Birashk B, Ashayeri H, Farid AA. Comparing the effectiveness of paroxetine, attention modification program and combination of both on improving social anxiety symptoms. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2012;3(4):36-44.
- Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA, Moraes CU, Mombach C, Almeida E, et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *European Psychiatry*. 2008;23:567-74.
- Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A. Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Psychotherapy & Psychosomatics*. 2016;85(6):346-356.
- Prasko JK. Pharmacotherapy and/or cognitive-behavioral therapy in the treatment of social phobia: control study with two year follow up. *Ceska a Slovenska Psychiatrie*. 2003;99:106-08.]

2. 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。

社交不安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およ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。

3. 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。

4. 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、推奨はない。

【章末】エビデンスの検索方法 *ここでは一部のデータベースの検索語、検索式を示し、詳細については、別紙付録を参照してほしい。

CQ1

【データベース検索結果】

タイトル 成人の社交不安症に推奨される薬物療法の SR/MA 論文、個別研究論文の検索

CQ1 成人の社交不安症に推奨される薬物療法は何か？

データベース Pubmed

日付 2018/9/20

検索者 NM/YF

#	検索式	文献数
1	All Fields: social phobia OR social anxiety disorder	15446
2	All Fields: medication OR pharmacotherapy OR treatment	10562918
3	1 AND 2	8022
4	TX: taijin kyofusho OR taijinkyofu	28
5	TX: social anxiety OR social phobia	12829
6	3 OR 4 OR 5	9685
7	limit 6 to yr="2017/08/01- Apr 2018/04/30"	547

CQ2

【データベース検索結果】

タイトル 成人の社交不安症に推奨される精神療法の SR/MA 論文、個別研究論文の検索

CQ2 成人の社交不安症に推奨される精神療法は何か？

データベース Medline, PreMEDLINE, PsycINFO—OVID SP Interface

日付 2018/8/10

検索者 NY/YK

#	検索式	文献数
1	avoidant personality disorder/ or hyperhidrosis/ or mutism/ or social phobia/ 28469	
2	blushing/ or exp hyperhidrosis/ or mutism/ or phobic disorders/ or shyness/ 16957	

- 3 avoidant personality disorder/ or elective mutism/ or social anxiety/ or social phobia/ or sweating/ or timidity/ 107278
- 4 (((anxiety\$ or anxious\$ or phobia\$ or phobic\$) adj2 (performance or social\$)) or socioanxiety\$ or sociophobia\$ or ((blush\$ or sweat\$ or tremble\$) adj3 (anxiety\$ or anxious\$ or chronic\$ or excessive\$ or fear\$ or severe)) or ((interpersonal or interpersonal or social\$ or socio\$) adj2 (aversion\$ or aversive\$ or confidence\$ or difficult\$ or disorder\$ or distress\$ or fear\$)) or hyperhidrosis or hyperperspiration\$ or (hyper adj (hidrosis or perspiration\$)) or ((mute\$ or mutism) adj2 (elective\$ or selective\$)) or ((negative evaluation or speaking\$) adj3 (anxiety\$ or anxious\$ or distress\$ or fear\$)) or paruresis or (((personality\$ or phobia\$ or social\$ or socio\$) adj2 avoidant\$) or avoidant disorder) or (phobia\$ adj2 neurosis\$) or phobic disorder\$ or (school\$ adj2 (anxiety\$ or anxious\$ or phobia\$ or refusal\$ or refusal)) or (shy or shyness) or specific phobia\$).ti,ab. 57439
- 5 1 or 2 or 3 or 4 158917
- 6 limit 5 to "300 adulthood <age 18 yrs and older>" [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained] 141200
- 7 limit 6 to humans [Limit not valid in PsycINFO; records were retained] 128324
- 8 limit 7 to ("reviews (maximizes specificity)" or "therapy (maximizes specificity)") 9954
- 9 limit 8 to journal article 9807
- 10 limit 9 to adulthood <18+ years> [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained] 9607
- 11 limit 10 to (english or japanese) 9516
- 12 limit 11 to ("0300 clinical trial" or "0451 prospective study" or "0830systematic review" or 1200 meta analysis) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained] 8945
- 13 limit 12 to human 8943
- 14 limit 13 to (clinical trial, all or meta analysis) [Limit not valid in PsycINFO; records were retained] 7869
- 15 limit 14 to yr="2016 - 2018" 1261

CQ3

【データベース検索結果】

タイトル 成人の社交不安症に対する精神療法、薬物療法、それぞれ単独療法と併用療法のSR/MA論文、個別研究論文の検索

CQ3 成人の社交不安症に精神療法、薬物療法、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？

データベース Medline, PreMEDLINE, PsycINFO—OVID SP Interface

日付 2018/8/10

検索者 NY/YK

#	検索式	文献数
1	avoidant personality disorder/ or hyperhidrosis/ or mutism/ or social phobia/	28469
2	blushing/ or exp hyperhidrosis/ or mutism/ or phobic disorders/ or shyness/	16957
3	avoidant personality disorder/ or elective mutism/ or social anxiety/ or social phobia/ or sweating/ or timidity/	107278
4	((anxiety\$ or anxiety\$ or phobia\$ or phobic\$) adj2 (performance or social\$)) or socioanxi\$ or sociophobi\$ or ((blush\$ or sweat\$ or trembl\$) adj3 (anxiety\$ or anxiety\$ or chronic\$ or excessiv\$ or fear\$ or severe)) or ((interpersonal or inter personal or social\$ or socio\$) adj2 (aversion\$ or aversiv\$ or confiden\$ or difficult\$ or disorder\$ or distress\$ or fear\$)) or hyperhydrosis or hyperperspirat\$ or (hyper adj (hydrosis or perspirat\$)) or ((mute\$ or mutism) adj2 (elective\$ or selective\$)) or ((negative evaluation or speak\$) adj3 (anxiety\$ or anxiety\$ or distress\$ or fear\$)) or paruresis or (((personalit\$ or phobi\$ or social\$ or socio\$) adj2 avoid\$) or avoidant disorder) or (phobi\$ adj2 neuros\$) or phobic disorder\$ or (school\$ adj2 (anxiety\$ or anxiety\$ or phobi\$ or refuse or refusal)) or (shy or shyness) or specific phobia\$).ti,ab.	57439
5	1 or 2 or 3 or 4	158917
6	limit 5 to "300 adulthood <age 18 yrs and older>" [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained]	141200
7	limit 6 to humans [Limit not valid in PsycINFO; records were retained]	128324
8	limit 7 to ("reviews (maximizes specificity)" or "therapy (maximizes specificity)")	9954
9	limit 8 to journal article	9807

10	limit 9 to adulthood <18+ years> [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	9607
11	limit 10 to (english or japanese)	9516
12	limit 11 to ("0300 clinical trial" or "0451 prospective study" or "0830systematic review" or 1200 meta analysis) [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Publisher; records were retained]	8945
13	limit 12 to human	8943
14	limit 13 to (clinical trial, all or meta analysis) [Limit not valid in PsycINFO; records were retained]	7869
15	limit 14 to yr="2016 - 2018"	1261

後注

日本における社交不安症患者を対象とした escitalopram(エスシタロプラム; レクサプロ®)10mg 群、20 mg、プラセボ群の 12 週時の LSAS-J 合計点の変化量を主要評価項目とした 3 群の二重盲検ランダム化比較試験 (Asakura et al., 2016)については、持田製薬のレクサプロ®の医薬品インタビューフォーム(2020 年 4 月、2021 年 1 月改訂 (第 11 版))にも、その有効性検証試験の詳細が報告されているため、参考情報として、ここに紹介する(以下、『』内は医薬品インタビューフォームからの引用である)。解析計画は、『主要評価項目である LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時、LOCF) については、ANCOVA を用いて投与群を因子、ベースラインの LSAS-J 合計点を共変量として投与群間の比較を行う。なお、エスシタロプラム 10mg 群においてプラセボ群に対する優越性が検証された場合に限りエスシタロプラム 20mg 群とプラセボ群の比較を行う。あわせて LSAS-J 合計点の変化量の推移を解析する。また、感度分析として、LSAS-J 合計点の変化量 (12 週時) について OC 及び MMRM による解析を行い、LSAS-J 合計点の変化量の推移 (OC) を解析する。』であった。その結果、LSAS-J 合計点による評価は、[主要評価項目] 12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS 解析、LOCF) については、プラセボ群に対してエスシタロプラム 10mg 群は統計学的に有意な差を示さなかったため、エスシタロプラム 20mg 群の仮説の検証は行わなかった。しかし、事後的に多重性を考慮しない解析を実施したところ、プラセボ群とエスシタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量の差に統計学的に有意な差が認められた。また、12 週時 LSAS-J 合計点の変化量 (FAS 解析) で、感度分析を目的とした MMRM 解析および observed case(OC) による解析を行った。MMRM 解析の結果、プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群およびプラセボ群とエス

シタロプラム 20mg 群の LSAS-J 合計点の変化量（12 週時）の平均値の差に統計学的に有意な差が認められた。また、OC 解析 による共分散分析の結果、プラセボ群とエスシタロプラム 10mg 群、エスシタロプラム 20mg 群の変化量の差に統計学的に有意な差が認められた。

なお、本ガイドラインで実施したメタアナリシスにあたっては、各論文が取り込み基準を満たすかどうかを十分吟味した上で、採用し、その上で Risk of bias がどの程度なのかを各論文について検討し、各論文のデータを利用して、反応率や社交不安症状の減少

（LSAS reduction）を解析したため、上記の Asakura et al. 2016 の論文の結論に関する著者らの解釈について、システマティックレビューの作業に反映されることはなかった。