

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインの作成に関する研究  
研究分担者 氏名 井原 裕  
所属・職位 獨協医科大学埼玉医療センターこころの診療科・教授

研究要旨

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、10,000 から 15,000 人に 1 人の割合で発症する遺伝子疾患で、筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満を四徴とする。遺伝学的原因は、主に 15 番染色体 q11-q13 領域の父親由来欠損 (欠失, DEL と略)、もしくは、母親由来 15 番染色体の片親性ダイソミー (maternal uniparental disomy, mUPD と略) に起因する。治療上の難問の第一は栄養面にあり、幼児期より過食に伴う肥満が出現するため、生涯にわたる食事制限が必要となる。それにくわえて、行動症状も難題であり、精神医学的には、早期から認められる過食、自傷、強迫、癩癩、思春期以降に目立ち始める抑うつ、気分変動、自閉症的行動、精神病症状などが指摘されている。

現時点で、PWS の治療法については標準的な方法が確立しておらず、精神行動症状も例外ではない。本分担研究は、診療ガイドラインの行動症状分野を担当する。具体的には、行動症状一般、強迫行為、感情障害、精神病性障害、皮膚ピッキングの各事項をめぐり、その治療法に関する文献を検討し、PWS 診療ガイドラインの試案を作成する。そのための準備として、これまでにクリニカル・クエスション (CQ) を設定し、論文の抽出とシステマティック・レビューを行った。今後、推奨レベルの検討、ガイドラインの文書化等の課題が残されている。

A. 研究目的

プラダー・ウィリー症候群における診療ガイドラインのうち、精神行動症状に関わる部分を担当する。

B. 研究方法

PWSの精神行動症状に関して、クリニカルクエスション (CQ) を設定した。CQに関わる論文を抽出し、システマティックレビューを行い、推奨レベルを検討する。

C. 研究結果

I. PWS の精神行動症状に関して、以下の 4CQ を設定した。

- CQ1 精神病性障害に対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか?
- CQ2 癩癩・反復儀式的行動に対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか?
- CQ3 感情障害・精神病性症状を含む感情障害に対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか?
- CQ4 皮膚ピッキングに対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか?

2. 上記の CQ に関して論文を抽出した。

CQ1 精神病性障害に対して向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬) は推奨されるか?

Database: PubMed

< 検索式 >

Prader-Willi syndrome AND behavior AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND behavior AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND behavior AND mood stabilizers

< 検索期間 >

2000-2018

<検索結果>

20本のうち、以下の5本を抽出。

1. Prader-Willi Syndrome, Management of Impulsivity, and Hyperphagia in an Adolescent. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 May;26(4):403-4. doi: 10.1089/cap.2015.0240. Epub 2016 Mar 30. Review. PMID: 27028699
2. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Am J Med Genet A. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
3. Psychosis associated with fluoxetine in Prader-Willi syndrome. Hergüner S, Mukaddes NM. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Aug;46(8):944-5. No abstract available. PMID: 17667473
4. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. Kohn Y, Weizman A, Apter A. Int J Eat Disord. 2001 Jul;30(1):113-7. PMID: 11439417
5. Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. Acta Psychiatr Scand. 2000 Dec;102(6):461-5. PMID: 11142437

CQ2 癇癩・反復儀式的行動に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか？

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND compulsive AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

6本のうち、以下2本

1. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Am J Med Genet A. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
2. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696

CQ3 感情障害・精神病性症状を含む感情障害に対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）推奨されるか

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND affective AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND affective AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND affective AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

1本

1. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E1, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78.

CQ4 皮膚ピッキングに対して向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）は推奨されるか？

Database: PubMed

<検索式>

Database: PubMed

<検索式>

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND antipsychotics

OR

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND antidepressants

OR

Prader-Willi syndrome AND psychotic AND mood stabilizers

<検索期間>

2000-2018

<検索結果>

4本のうち3本

1. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Eur J Pediatr. 2016 Jan;175(1):9-18. doi: 10.1007/s00431-015-2670-x. Epub 2015 Nov 19. Review. PMID: 26584571
2. Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome-Results of a 2-year longitudinal study. Lo ST, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Am J Med Genet A. 2015 May;167A(5):983-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36998. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25712902
3. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. Dykens E, Shah B. CNS Drugs. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696

#### D. 考察

精神障害 (CO1)、癩癩・反復儀式的行動 (CQ2)、感情障害 (CQ3)、皮膚ピッキング (CQ4) のいずれに関しても、エビデンスレベルの高い論文は得られていない。むしろ、少数の同一の論文が行動症状の如何に関らず、繰り返し抽出されてくるのが現状である。

知的障害一般に関しては、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE) が、次のガイドラインをだしている

- Key therapeutic topic [KTT19] Psychotropic medicines in people with learning disabilities whose behaviour challenges 2018

そこでの記載を要約すると以下のようなごく消極的な内容にとどまっている。

- 知的障害患者に対して、向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬、睡眠薬) は広く使われているが、その使用については明確な指標がないのが現状である。適用外使用がほとんどである。
- 向精神薬の用量を最小化するためには、知的障害専門家によるチームに関与を依頼することが望ましい。

以上を考慮すれば、現状では、PWSの精神行動症状に対しては、強いエビデンスをもって推奨できる薬物療法はなく、したがって、対応の第一選択は非薬物的介入であるといえる。PWSに限らず、知的障害一般にいえことだが、その精神行動症状に関して、向精神薬のなかでPWSに保険適用を取っているものはなく、その使用には謙抑的態度をもって臨むべきである。向精神薬、特に抗精神病薬については、処方の際に十分な説明を行い、本人・代諾者から同意を得て、リスクとベネフィットを勘案して使うべきであると考えられる。

具体的にリスクとベネフィットについて述べる。抗精神病薬の代表的薬剤であるリスペリドンに関しては、Durst et al. (2000)が示すように、低用量 (1-3mg/day) で行動症状、攻撃性、体重ともに改善をもたらす可能性がある。一方、リスクとして体重に関する影響があり得るが、増加させるとの確たるエビデンスはない。しかし、リスペリドン投与中は、体重に関する慎重なモニタリングが必要と思われる。

#### E. 結論

PWSの精神行動症状に関して、4つのCQを設定した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Ogata H, Ihara H, Gito M, Sayama M, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nagai T, Shimoda K: Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. Research in Developmental Disabilities 73 (2018): 126-134
- (2) Oto Y, Matsubara K, Ayabe T, Shiraishi M, Murakami N, Ihara H, Matsubara T, Nagai T: Delayed peak

response of cortisol to insulin tolerance test in patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet Part A. 2018;176A:1369-1374. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38713>

- (3) Oto Y, Murakami N, Matsubara K, Ogata H, Ihara H, Matsubara T, Nagai T: Early adiposity rebound in patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 31: 1311-1314, 2018. ISSN (Online) 2191-0251, ISSN (Print) 0334-018X, DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0301>.
  - (4) Takahashi A, Ihara H, Ogata H, Gito M, Nobuyuki Murakami, Yuji Oto, Atsushi Ishii, Sohei Saima, Toshiro Nagai: Relationships between Sensory Processing, Aberrant Behaviors and Food-related Behaviors in Individuals with Prader-Willi Syndrome. Dokkyo Journal of Medical Sciences 46 (1): 29-38, 2019.
2. 学会発表等
- (1) 井原裕：Prader-Willi症候群の行動症状とその対応。慶応義塾大学，東京都港区。2019年1月12日。第40回日本小児遺伝学会学術集会。
  - (2) 井原裕：プラダー・ウィリー症候群の青春。第5回近畿内分泌疾患移行期医療を考える会～Bridging the gap～。2019年1月14日，ホテルグランヴィア大阪 20階。
  - (3) 高橋麻美，儀藤政夫，尾形広行，大戸佑二，村上信行，井原裕，永井敏郎：プラダー・ウィリー症候群における気分障害の検討。第15回日本うつ病学会総会，京王プラザホテル，東京，2018，7。
  - (4) 井原裕：プラダー・ウィリー症候群における感覚処理障害。Meet the Specialists Prader-Willi Syndrome. 2018年9月2日，虎ノ門ヒルズフォーラム，東京都港区。
  - (5) 石井惇史，井原裕：プラダー・ウィリー症候群における心理行動症状の年齢群，遺伝子型による比較 -思春期から成人期にかけて。第59回日本児童青年精神医学会総会，東京，10，2018
  - (6) 齊間草平，窪田悠希，高橋麻美，石井惇史，尾形広行，佐山真之，村上信行，大戸佑二，永井敏郎，井原裕：Prader-Willi症候群の心理行動症状-感覚プロフィールによる比較検討-。第46回獨協医学会，栃木，2018，12。
  - (7) 井原裕：Prader-Willi Syndromeの成長と行動。第9回関西小児内分泌セミナー。2019年2月9日，ホテルグランヴィア大阪，大阪市北区。
  - (8) 井原裕：Prader-Willi Syndromeの行動症状—治療と対応。プラダーウィリー症候群学術交流会2019.信州大学医学部臨床講堂，2019年2月16日。長野県松本市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
無
2. 実用新案登録  
無
3. その他  
無

