

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。治療上の難問の一つに行動症状があり、精神医学的には、早期から認められる過食、自傷、強迫、癩癪、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 の行動症状に対する治療法は確立していない。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、精神病性障害、癩癪・反復・儀式的行動、感情障害 (精神病性障害を伴う場合も含む)、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、平成 30 年度に設定したクリニカル・クエスチョン (CQ) をめぐり論文の抽出とシステムティック・レビューを行い、推奨レベルを検討した。

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した。

B. 研究方法

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

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 行動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 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？

CQ3 癩癪・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？

CQ4 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？

CQ5 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 行動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？

1. **Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled, randomised, double-blind discontinuation study.** Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ, J Intellect Disabil Res. 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.. エビデンスレベル 1b

● Prader-Willi Syndrome (PWS)における問題行動に対する risperidone の中止可能性に関する研究。プラセボ対照群—二重盲検ランダム化治療中止試験。11 人の治療中止群は 14 週かけて、段階的に risperidone をプラセボに置換。14 人の対照群は risperidone を量を変えることなく維持。治療終了 8 週間後、異常行動 (Aberrant Behavior Checklist)、および、その他の変数 (ジスキネジア、アカシジア、パーキンソン症状、体重、腹囲、過鎮静、血液検査データ) を両群間で比較。治療終了群のうち 82%は、完全にオフにできた。焦燥については、両群間で有意差はなし。ただし、常同行為については、治療継続群のほうが有意に好ましい結果であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値については、治療終了群のほうが好ましい結果であった。長期にわたる risperidone 使用において、それを治療終了しても、焦燥を増悪させることなく、問題行動を軽減させることは可能であり、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、

テストステロン値については、かえって好ましい結果を得る可能性がある。

2. **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. エビデンスレベル 4.

- Prader-Willi Syndrome (PWS)における過食と衝動行為への対応に関するレビュー、特に naltrexone, bupropion の効果に関するもの。
- 13歳女児の行動症状の一例をあげる。Contrave (ナルトレキソンとブプロピオンの合剤、米国食品医薬品局 (FDA) より、BMI30 kg/m²以上の成人肥満症、もしくは1つ以上の体重に関連する合併症(高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症など)を有するBMIが27 kg/m²以上の成人体重過多において、食事・運動療法にくわえての補助療法として承認済み) 6週間投与により、BMIは33.9から32.7になり、行動症状も緩和された。
- naltrexone は、オピオイド受容体拮抗薬であり、アルコール依存症の薬剤として米国FDAに承認されている。ブプロピオン (bupropion) は、抗うつ薬の一種でノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬(NDRI)に分類される。日本では未承認。

3. **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 . エビデンスレベル 4

- オランダ・ロッテルダム・グループの研究。61人(7-17歳)のPWS患者に対して構造化診断面接を施行。このうちの38人に対して、2年後フォローアップ診断を施行。研究開始に先立ち、2名男児に精神病性症状あり、抗精神病薬での治療歴あり。開始時点では精神病症状を有する者なし。2年間の観察期間中に1人の男児が精神病症状ゆえに抗精神病薬の服用を要した。2年後に精神病症状を有した者はなし。反抗挑戦性障害が最も高頻度にみられ、20%。年齢、性別、遺伝子型、IQの影響はなかった。

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. エビデンスレベル 4

- イスラエル・エルサレムからの報告。1例報告。14歳男児に対して fluvoxamine と fluoxetine を投与したところ、食行動の増悪と

体重の増加が認められた。

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. エビデンスレベル 3.

- 前向き、オープンラベル研究。7人(成人6人、思春期1人)の重度行動症状をともなうPWS患者に対して、リスペリドンを37週間投与(1-3mg/day; 平均1.6mg/day)。Clinical Global Improvementの得点は、1名が1点(very much improvement), 6名が2点(much improved)であり、3点(minimally improved)、4点(no change)はいなかった。7人中5人の患者で体重は減少。15歳男児1名が2kgの増加。錐体外路症状等の副作用はなし。

6. **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 provided.

CQ2 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?

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. エビデンス・レベル 1A

- システマティック・レビュー。MEDLINEで1967/01-2014/12の期間。キーワードはPWSと薬理的治療関連用語。241本の論文、合計102人の患者。内訳は以下のとおり。
 - risperidone (three reports, n = 11 patients)
 - fluoxetine (five/n = 6)
 - naltrexone (two/n = 2)
 - topiramate (two/n = 16)
 - fluvoxamine (one/n = 1)
 - mazindol (one/n = 2),
 - N-acetyl cysteine (one/n = 35)
 - rimonabant (one/n = 15)
 - fenfluramine (one/n = 15).
- 自傷、衝動性/攻撃性に対して topiramate が有効。母性片親性ダイソミーの精神病性症状に対して、risperidone が有効。皮膚ピッキングに対して、N-acetyl cysteine が有効。薬物療法の研究は不十分。RCTが待たれる。

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. エビデンスレベル 4

- CQ1 において詳述。

3. **Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management.** Dykens E, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル 4

- 教科書的な総説論文。SSRI は以下の症状に対して一定の効果あり。皮膚ピッキング、強迫、攻撃性。非定型抗精神病薬は、精神病性症状、攻撃性、衝動性に効果あり。ただし、リスクとベネフィットとを衡量して使うべき。

4. **Is risperidone effective in reducing challenging behaviours in individuals with intellectual disabilities after 1 year or longer use? A placebo-controlled, randomised, double-blind discontinuation study.** Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ, J Intellect Disabil Res. 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.. エビデンスレベル 1b

- CQ1 において詳述。

CQ3 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？

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. エビデンスレベル 4

- CQ1 において詳述

2. **Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management.** Dykens E, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル 4

- CQ2 において詳述。

CQ4 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

1. **Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management.** Dykens E, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル 4

- CQ2 において詳述

CQ5 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？

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. エビデンス・レベル 1A

- CQ2 において詳述。

2. **Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management.** Dykens E, Shah B. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696. エビデンスレベル 4

- CQ2 において詳述

D. 考察

行動障害 (CQ1)、精神病性障害 (CO2)、癩癩・反復儀式的行動 (CQ3)、感情障害 (CQ4)、皮膚ピッキング (CQ5) のいずれに関しても、エビデンスレベルの高い論文は少ない。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。

唯一高いエビデンスレベルを有したのは、Ramerman et al. (2019)だが、この研究は risperidone の積極的使用を推奨するものではなく、むしろ、治療終了の可能性を主張する論文である。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、risperidone, fluoxetine, topiramate, fluvoxamineなどを慎重な観察下に使用することを否定しない程度である。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ることだが、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ではなく、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パリドンに関しては、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。

PWS の行動症状は、統合失調症、双極性障害のように長期間にわたり持続するものではない。したがって、薬物療法の中止は十分可能である

(Ramerman et al., 2019)。中止により焦燥等の精神症状の顕著な増悪をみることなく、その一方で、体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値等については、中止することのほうに、継続することよりも有意なベネフィットがある。

E. 結論

PWS の精神行動症状に関して設定した 5CQ に関して、論文を抽出し、推奨レベルを検討した。

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.
- (5) 高橋麻美, 井原 裕: プラダー・ウィリー症候群の精神・行動症状. *精神科治療学*, 34 (増刊号); 319-321, 2019.
- (6) Oto Y, Murakami N, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Effects of growth hormone treatment on thyroid

function in pediatric patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2020;1-5. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61499>

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
- (9) 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: プラダー・ウィリー症候群 (思春期) の心理行動症状と感覚プロフィールについて. 第 115 回日本精神神経学会学術総会, 新潟, 2019, 6. 21
- (10) Yohei Suzuki, Hiroshi Ihara, Satoshi Kato. Characteristics of intelligence and social skills of Prader-Willi syndrome based on a case with anti-social behaviors. 8th annual scientific conference of the European Association of Psychosomatic Medicine. Vienna, Austria, 24-27 June, 2020. (scheduled)

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