

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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。治療上の難問の一つに精神行動症状があり、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 の精神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精神行動症状分野を担当した。具体的には、行動症状一般、精神病性障害、癩癩・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 診療ガイドライン試案の準備として、令和元年度に設定したクリニカル・クエスション (CQ) をめぐり論文の抽出を行い、推奨レベルを検討した。

現時点でエビデンスレベルの高い論文は少なく、唯一の論文は、抗精神病薬の代表的薬剤であるリスペリドンに関する Durst et al. (2000) であり、7 人中 3 人で改善を認め、5 人の患者で体重は減少。錐体外路症状等の副作用はなかった。

本症候群同様に精神行動症状を呈するが、向精神薬のエビデンスのない知的障害、認知症に関してのガイドラインを参照すると、いずれも薬物療法は最小限の使用にとどめることを推奨していた。

以上を考慮すれば、PWS に対する向精神薬とりわけ抗精神病薬を使用する際には、非薬物療法を組み合わせる、多剤併用しない、症状がはなはだしい場合に限定する、投与中効果と副作用の厳格なモニタリングを行う、最低用量 (risperidone 0.5mg, aripiprazole 3mg, perospirone 4mg など) から開始し、標的症状への効果と副作用のリスクとを衡量しつつ、必要に応じて漸増する、小児においては、さらに年齢、体重を考慮する、体重、腹囲、BMI の推移を観察する等が留意されるべきであろう。

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、推奨レベルを検討した。

C. 研究結果

I. PWS の精神行動症状に関して、以下の 8CQ 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？

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？

CQ6 異常食行動に対して薬物療法は推奨されるか？

CQ7 知的障害一般における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？

CQ8 行動障害に対してオキシトシンは推奨されるか？

II. 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. 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歳女児の精神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。

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

● 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。

3. **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。

4. **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。

5. **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

● システムティック・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

CQ6 異常食行動に対して薬物療法は推奨されるか？

1. **AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: A randomized placebo-controlled trial.** Allas S, Caixas A, Poitou C, et al. PLOS Published: January 10, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190849>. エビデンス・レベル1A

● AZP-531は、ファースト・イン・クラス薬（画期的新薬）の非アシル化グレリンで、動物においてアシル化グレリンのオレキシン作動性効果を阻害し、ヒトにおいて糖代謝と体組成を改善することが知られている。47人のPWS患者に対してAZP-531を14日間にわたり投与し、対照群と比較した。AZP-531において、過食スコア

（Hyperphagia Questionnaire, HQ）の平均スコア、9項目スコア、重症度ドメインいずれにおいても、有意な改善が得られた。AZP-531において、腹囲、体脂肪量にて有意な減少が認められたが、体重においては有意差はなかった。AZP-531は、食後血糖値レベル上昇を有意に低下させた。

2. **Intranasal carbetocin reduces hyperphagia in individuals with Prader-Willi syndrome.** Dykens EM, Miller J, AUgulo M et al. JCI Insight. 2018 Jun 21; 3(12): e98333. Published online 2018 Jun 21. doi: 10.1172/jci.insight.98333

● 思春期PWS症例に対するカルベトシン（オレキシン類似物質）の前向きランダム化二重盲検試験。投与群（17人）対プラセボ群（20人）の比較。14日間。カルベトシン投与群は、対照群に比して、食行動（HPWSQ-R合計スコア）が有意に軽減。食行動への効果は、他のエンドポイント（強迫症状=YBOCS, 概括臨床評価Clinical Global Impression）と相関。有害事象の頻度に有意差なし。

CQ7 知的障害一般における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

● 知的障害一般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を量を変えずに維持。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.

CQ8 行動障害に対してオキシトシンは推奨されるか?

1. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:47. エビデンスレベル1b
 - PWS24人を対象にしたオキシトシン24IU単回投与二重盲検ランダム化試験. 2日前, 半日後, 2日後の3回にわたって行動評価. 他者への信頼の増加 (p=0.02) , 悲哀傾向の減少 (p=0.02) , 破壊的行動の減少 (p=0.03) においてプラセボとの有意差あり. 社会スキルについては有意差なし.
2. Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:2232-2239. エビデンスレベル1b
 - 8週間のオキシトシン鼻腔スプレーの12-30歳のPWS30人に対する二重盲検ランダム化試験. Developmental Behavior Checklist, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Dykens Hyperphagia Questionnaire, Reading the Mind in the Eyes Tests, Epsworth Sleepiness Scaleで行動症状, 強迫行為, 過食, 対人認知, 睡眠等の広範な行動症状を評価. 唯一の有意差は, オキシトシン高用量 (40 and 32 IU) におけるかんしゃく (p=0.023) のみ. それ以外は, オキシトシン鼻腔スプレーの行動症状への効果を示す結果は得られなかった.
3. Kuppens RJ, Donze SH, Hokken-Koelega AC. Promising effects of oxytocin on social and food-

related behaviour in young children with Prader-Willi syndrome: a randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Clin Endocrinol.* 2016;85:979-987. エビデンスレベル1b

- 4週間, 25人 (6-14歳) PWSに対する鼻腔オキシトシン, 二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験. 11歳未満では, 憤怒 (p=0.001), 悲哀 (p=0.005), 葛藤 (p=0.010), 食関連行動 (p=0.011), 社会行動 (=0.018) において有意に好ましい結果を得たが, 11歳以上では, 逆に, 幸福感, 憤怒, 悲哀において有意に好ましくない結果が出ていた. 全25人においては, 有意差なし. オキシトシンの効果に年齢による違いがあり得る可能性を示唆している.
4. Miller JL, Tamura R, Butler MG, et al. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A.* 2017;173:1243-1250. エビデンスレベル1b
 - 5日間, 24人に対する鼻腔オキシトシン, 二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験. Aberrant Behavior Checklist, Social Responsiveness Scale, Repetitive Behavior Scale, Hyperphagia Questionnaire, Clinical Global Impressionで問題行動, 社会反応行動, 反復行動, 過食等をチェック. 投与3日ごと6日ごとを比較すると, すべての指標でオキシトシン効果の優位を示唆する所見ではあったが, 統計学的有意差を得たものはなかった. 安全性に関して有意差なし.
 5. Rice LJ, Einfeld SL, Hu N, Carter CS. A review of clinical trials of oxytocin in Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31:123-127. エビデンスレベル6
 - 経鼻オキシトシンのPWS患者の行動症状に対する効果の検討をした総説論文. これまでの研究は, 方法上の制約により説得力のある結果を得たとはいいがたい. 今後の研究が待たれる.
 6. Damen L, Grootjen JL, Juriaans AF, et al. Oxytocin in young children with Prader-Willi syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial investigating 3 months of oxytocin. *Clin Endocrinol* 2020; 00: 1-12. エビデンスレベル1b
 - 経鼻オキシトシンの若年PWS患者に対するランダム化二重盲検プラセボ対象試験. 3-11歳のPWS男児, および, 安全意識の低い小児においては, 社会行動・摂食行動

に関して好ましい影響が見いだされた。ただし、経鼻オキシトシンの効果には個人差があり、無効例においては速やかな中止が望ましい。

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, PWSに特化したものではなく, あくまでも知的障害一般に関する論文であり, かつ, 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。他の論文も加味して総じていえば, 現状では, 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。

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。

なお, 今後, 検討に値すると思われるのは, 経鼻オキシトシンの行動症状緩和への効果である。同剤が, 自閉症スペクトラム障害に対して社会的認知機能への効果が示唆されているという事情もあって, 類似の社会的認知機能障害をもつPWSにおいても, その効果が期待されているところである。現状ではRice et al. (2018) が述べている通り, PWSの行動症状への効果は説得力のある結果を得たとはいいがたい。とはいえ, PWSの行動症状に有効性が示されている薬剤が少ない現状では, 経鼻オキシトシンの効果について拙速は判断をすることなく, データの集積を待つべきと思われる。

参考までにふれておくと, 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, 次のようなガイドラインをだしている。

- NICE guideline

[NG11]Challenging behaviour and learning disabilities. prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges, 2015.

- Quality standard [QS101] Learning disabilities. challenging behaviour, 2015.

- NICE guideline [NG54] Mental

health problems in people with learning disabilities: prevention, assessment and management 2016

- 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, 薬物療法については, 以下のようなごく消極的な内容にとどまっている。

- 1) 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。
- 2) 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。

また, 知的障害と並んで, 精神行動症状が臨床上の問題となり, 向精神薬とりわけ抗精神病薬が使用されているが, 効果に関する明確なエビデンスがない領域として, 認知症の心理行動症状

(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSDと略される) がある。それに関しては内外の以下のようなガイドラインがある。いずれも抗精神病薬の投与については, 謙抑的な使用を推奨している。

- Azermai M, Petrovic M, Elseviers ME, et al. (2012) Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. Ageing Res Rev 1(1) 78-86. doi: 10.1016/j.arr.2011.07.002.
- Bjerre LM, Farrell B, Hogel M et al. (2018) Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Evidence-based clinical practice guideline. Canadian Family Physician January 2018, 64 (1) 17-27.
- Ngo J & Holroyd-Leduc JM (2014) Systematic review of recent dementia practiceguidelines. Age and Ageing 44, 25-33, <https://doi.org/10.1093/ageing/afu143>
- 日本神経学会 (2017) 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院, 東京.
- 厚生労働省研究班 2015 かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン. 厚生労働省, 東京.

これらの各種ガイドラインがいずれも向精神薬投与を, きわめて控えめにのみ勧めている点を考慮すれば, PWSの精神行動症状についても, 同様の慎重さが求められるといえる。すなわち,

- 1) 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い。
- 2) PWSの精神行動症状に保険適用を取得している向精神薬はない。したがって, その使

用はオフ・ラベルとなり、原則として使用しないという姿勢が必要である。

- 3) PWSの行動症状の発現には、身体要因（眠気、食行動等）あるいは状況要因（ルーチン行動の頓挫、特定他者に対する過度の不安等）が関与することが多い。したがって、適度な昼寝、運動等の生活習慣への介入、目につくところに食べ物を置かない、一定のルーチン行動を許容する、当該他者への接近防止などの状況要因への介入が有効な場合がある。
- 4) PWSの精神行動症状に対して向精神薬、特に抗精神病薬を使用する場合、患者と代諾者に十分な説明を行い、同意を得たうえで行う。

などの要点が考慮されるべきである。

抗精神病薬を使用する場合は、添付文書、海外の文献およびエキスパート・オピニオンを参考に、最小限に使用することが望ましい。具体的には、以下の点に留意すべきである。

- 1) 非薬物的介入と組み合わせる。
- 2) 多剤併用はしない。
- 3) 精神行動症状、とりわけ、癩癩、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等がはなはだしい場合に限定する。
- 4) 錐体外路症状、遅発性ジスキネジアの出現が少ないとされる非定型抗精神病薬を用いる。
- 5) PWSにおいて糖尿病が高頻度の合併症であることに鑑みて、非定型抗精神病薬の中でも、糖尿病に禁忌とされている薬剤は使用しない。
- 6) 副作用（小刻み歩行、嚥下障害、構音障害、寡動、無表情、振戦、流涎、過鎮静）などのリスクを事前に説明し、投与後に副作用が発現する際は、減量ないし中止する。
- 7) 最低用量（risperidone 0.5mg, aripiprazole 3mg, perospirone 4mgなど）から開始し、標的症候への効果と副作用のリスクとを衡量しつつ、必要に応じて漸増する。小児においては、さらに年齢、体重を考慮する。
- 8) 薬物療法開始前後において、以下のポイントをチェックする。
 - (ア) 癩癩、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等の標的症候への効果
 - (イ) 錐体外路症状（小刻み歩行、嚥下障害、構音障害、寡動、無表情、振戦、流涎等）の有無・程度
 - (ウ) 日中の過ごし方、活動の状況、午睡の時間・タイミング
 - (エ) 歩行障害の有無、転倒のリスク
 - (オ) 肝・腎機能など
 - (カ) 食行動の変化、食欲増進の有無・程度

(キ) 体重、腹囲、BMI、プロラクチン値、テストステロン値等

E. 結論

PWSの精神行動症状に関して設定した8CQに関して、論文を抽出し、推奨レベルを検討した。現時点でエビデンスレベルの高い論文はなかった。したがって、PWSに向精神薬、とりわけ、抗精神病薬を使用する際には、投与量、投与期間を最小限にとどめるべきである。そして、非薬物療法を組み合わせる、多剤併用しない、症状がはなはだしい場合に限定する、投与中効果と副作用の厳格なモニタリングを行う、最低用量（risperidone 0.5mg, aripiprazole 3mg, perospirone 4mgなど）から開始し、標的症候への効果と副作用のリスクとを衡量しつつ、必要に応じて漸増する、小児においては、さらに年齢、体重を考慮する、体重、腹囲、BMIの推移を観察する等が留意されるべきであろう。今後は、すでに有効性を示唆する論文の出ている経鼻オキシトシンに関して、情報を集積する必要がある。

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。第40回日本小児遺伝学会学術集会。2019年1月12日。

(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～，ホテルグランヴィア大阪 20階，2019年1月14日。

(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年7月。

(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.虎ノ門ヒルズフォーラム，東京都港区，2018年9月2日。

(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，東京，2018年10月。

(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年12月。

(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。ホテルグランヴィア大阪，大阪市区，2019年2月9日。

(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，長野県松本市2019年2月16日。

(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年6月21日。

(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)

(11) 井原裕：プラダー・ウィリー症候群と精神・行動の成長。2020年日本小児内分泌学会特別学術集会。浦和ロイヤルパインズホテル，埼玉県さいたま市，2020年10月24日。

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