

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）診療ガイドラインにおける精神行動症状分野を担当した。精神行動症状としては、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。そこでクリニカルクエスチョン（CQ）「行動障害、精神病性障害、癩癩・反復儀式的行動、感情障害、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）は有効か」を設定し、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。その結果、いくつかの小規模研究や症例報告がなされているのみで、これらの薬剤使用の効果について明確なエビデンスは得られず、エビデンスレベルD、推奨度2にとどまった。具体的には、抗精神病薬risperidone、選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluoxetine, fluvoxamine、抗てんかん薬topiramateなどを慎重観察下に使用することを否定しない程度であった。そこで参考意見として以下のexpert opinionを追記した。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などである。

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）「行動障害、精神病性障害、癩癩・反復儀式的行動、感情障害、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）は有効か」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

【推奨】

いくつかの小規模研究や症例報告がなされているのみで、これらの薬剤使用の効果について明確なエビデンスは得られていない。

- エビデンスレベルD
- 推奨度2

【解説】

行動障害、精神病性障害、癩癩・反復儀式的行動、感情障害、皮膚ピッキングのいずれに関して、エビデンスレベルの高い論文は少ない。選択的セロトニン再取り込み阻害薬が皮膚ピッキング、強迫、攻撃性に、非定型抗精神病薬が精神病性症状、攻撃性、衝動性に、topiramateが自傷、衝

動性／攻撃性に、risperidoneが母性片親性ダイソミーの精神病性症状に、N-acetyl cysteineが皮膚ピッキングに有効とする総説が見られるが(1,2)、RCTなどはなされていない。一方、Ramermanらは、PWSに特化したものではなく、知的障害一般を対象とする内容であるが、プラセボ対照群—二重盲検ランダム化治療中止試験を行い、risperidone治療終了の可能性を示している(3)。その他、様々な薬剤に関する症例報告や少数例の報告は見られるが、その効果は現時点では結論づけられない(4-8)。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、リスクとベネフィットとを衡量して使用することを否定しない程度である。

1. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167-78. Review. PMID: 12617696.
2. Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S, Tauber M. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *Eur J Pediatr*. 2016 Jan;175(1):9-18. doi: 10.1007/s00431-015-2670-x. Epub 2015 Nov 19. Review. PMID: 26584571.
3. Ramerman L, de Kuijper G, Scheers T, Vink M, Vrijmoeth P, Hoekstra PJ. 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. *J Intellect Disabil Res.* 2019 May;63(5):418-428. doi: 10.1111/jir.12584. Epub 2019 Jan 4.

4. Puri MR, Sahl R, Ogden S, Malik S.J. Prader-Willi Syndrome, Management of Impulsivity, and Hyperphagia in an Adolescent. *Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016 May;26(4):403-4. doi: 10.1089/cap.2015.0240. Epub 2016 Mar 30. Review. PMID: 27028699

5. Kohn Y, Weizman A, Apter A. Aggravation of food-related behavior in an adolescent with Prader-Willi syndrome treated with fluvoxamine and fluoxetine. *Int J Eat Disord.* 2001 Jul;30(1):113-7. PMID: 11439417.

6. Durst R, Rubin-Jabotinsky K, Raskin S, Katz G, Zislin J. Risperidone in treating behavioural disturbances of Prader-Willi syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Dec;102(6):461-5. PMID: 11142437.

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

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

#### D. 考察

PWSの行動障害（精神病性障害、癩癢・反復儀式的行動、感情障害、皮膚ピッキング等）に対する向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）の有効性については、明確なエビデンスは得られておらず、エビデンスレベルD、推奨度2にとどまっている。現状では、抗精神病薬risperidone、選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluoxetine、fluvoxamine、抗てんかん薬topiramateなどを慎重観察下に使用することを否定しない程度である。

上記の現状にかんがみて、行動症状に関するexpert opinionを補足することとした。行動症状は、プラダーウイリ症候群患者・家族のQOLに最も影響する因子の1つであり、これは患者会アンケートからも示唆される。そこで、本ガイドラインでは、エビデンスは低いものの、参考として行動症状に関するexpert opinionを記載する。

現在までの文献情報を基に、基本的な要諦は以下のように要約される。

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、適度な午睡、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。

そして、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して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、癩癢、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 0.5 mg, aripiprazole 3 mg, perospirone 4 mgなど）から開始し、標的症候群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。

- ・ 癩癢、興奮、衝動性、攻撃性、強迫、皮膚ピッキング等の標的症候群への効果

- ・ 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

- ・ 日中の過ごし方、活動の状況、午睡の時間・タイミング

- ・ 歩行障害の有無、転倒のリスク

- ・ 肝・腎機能など

- ・ 行動の変化、食欲増進の有無・程度

- ・ 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の行動障害に対する向精神薬の有効性については、明確なエビデンスは得られておらず、一方で、行動障害はPWS患者・家族のQOLにとって重大な課題である。以上を考慮して、本ガイドラインでは、エビデンスの現状を報告するとともに、参考としてexpert opinionを記載した。

## 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, Shiraiishi 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>
- (7) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T: Growth hormone treatment and bone mineral density in pediatric patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 1-4, aop.

<https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0061>

- (8) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Psychiatric behavioral effect and characteristics of type 2 diabetes mellitus on Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a preliminary retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Nov 18. doi: 10.1515/jpem-2021-0555.
  - (9) Saima S, Ihara H, Ogata H, Gito M, Murakami N, Oto Y, Ishii A, Takahashi A, Nagai T: Relationship between sensory processing and Autism Spectrum Disorder-like behaviors in Prader-Willi Syndrome. *Am J Intel Devel Dis (Forthcoming)* 2022
  - (10) 井原 裕, 儀藤政夫, 尾形広行, 齊間草平: プラダー・ウィリー症候群の摂食・行動障害. *児童青年精神医学とその近接領域 (forthcoming)*, 2022.
- ### 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

北区，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) 井原 裕: プラダー・ウィリー症候群 こころの診察室から。静岡県男女共同参画センターあざれあ，静岡市，2019,11,16.

(11) 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)

(12) 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。

(13) 井原 裕：プラダー・ウィリー症候群の行動症状と治療。沖縄Prader-Willi syndrome WEBセミナー。獨協医科大学埼玉医療センターから参加，2021年7月29日，埼玉県越谷市

(14) 井原 裕：プラダー・ウィリー症候群の摂食障害・行動障害。第11回 Let's Enjoy Endocrinology. 特別講演会 WEBセミナー，2021年12月1日，獨協医科大学埼玉医療センター，越谷市。

#### 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