

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、システマティック・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

【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

D. 考察

ガイドラインについては、『プラダーウィリー症候群コンセンサスガイドライン』（最終版の公開日：2021年10月22日）として公開済みである。

その際、エビデンスの高い管理法が見出されないことに鑑みて、「トピック：行動症状に関するexpert opinion」として、以下のような囲み記事を

作成した。

トピック：行動症状に関する expert opinion

行動症状は、プラダーウィリー症候群患者・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。しかし、エビデンスの高い管理法は見出されていない。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。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、嚙下障害、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。
 - ・ 癩癩、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、嚙下障害、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

性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群（プラダー・ウィリー症候群とヌーナン症候群を含む）の診療水準向上を目指す調査研究に関して、精神科医の立場から討論に参加した。PWSの行動障害に関するエビデンスの限界を踏まえ、expert opinionについて述べた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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 2022 12: 249-263.

DOI:10.1352/1944-7558-127.3.249

- (2) Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T: A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care. Endocrine J 2023; Feb 14. doi: 10.1507/endocrj. EJ22-0561. Online ahead of print.

2. 学会発表等

井原裕：プラダー・ウィリー症候群の行動症状とマネジメント。2022北海道プラダー・ウィリー症候群講演会。2022, 11. WEB 北海道。

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