

プラダー・ウィリ症候群で認められる特異な視覚認知能力について

Unusual skills in patients with Prader-Willi syndrome

前田 貴記¹⁾ 斎藤 文恵¹⁾ 田中 葉子²⁾
村松 太郎¹⁾ 加藤元一郎¹⁾ 鹿島 晴雄¹⁾

要旨：プラダー・ウィリ症候群 Prader-Willi Syndrome (以下 PWS) は第 15 番染色体異常により、特異な神経・精神症状をきたす遺伝子疾患である。知能は境界～軽度遅滞であるものの、迷路・ジグソーパズル・言葉探しパズル word search puzzle, スケルトンパズルなどが得意で健常者を凌ぐレベルであり、何らかの特異な視覚認知能力を有するものと考えられているが、その認知特性についてはいまだに不明である。臨床的には、頑固さなどの精神症状のために、社会適応性が知能から期待される水準よりも低くなっており、治療・療育上大きな問題となっている。PWS の認知特性を明らかにしたうえで、それを踏まえた適切なサポート、さらには認知リハビリテーションを行うことができないかと考えている。

Key Words：プラダー・ウィリ症候群, 視覚運動処理, グラフィック・ロールシャッハ・テスト (慶應法), 視覚弁別, ジグソーパズル, 自閉症
Prader-Willi syndrome, visuo-motor processing, Graphic Rorschach Test (Keio Method), visual discrimination, jigsaw puzzle, autism

1. プラダー・ウィリ症候群について

PWS は第 15 番染色体異常 (父親由来の q11-q13 領域の発現欠如) により、多彩な身体症状 (内分泌系異常, 身体奇形など), 特異な神経・精神症状をきたす遺伝子疾患である。ただし, 責任遺伝子はまだ同定されていない。母親由来の同領域の発現欠如では, 臨床像のまったく異なるアンジェルマン症候群 Angelman Syndrome となるなど, 遺伝子レベルでの発症メカニズムについては不明な点が多く, 現在盛んに研究が進められている。遺伝子発現欠如には四つのパターンがあり, その頻度は欠失 deletion (70%), 母親由来の 15 番染色体が 2 本存在する uniparental disomy: UPD (25%), 刷り込み変異 imprinting mutation (5%), 染色体転座 balanced translocation (0.1%) である¹⁾。異常のパターンに

よって重症度が異なり, 欠失よりも UPD の方が若干軽症であるといわれている²⁾。発生頻度は 10000~15000 に一人で, 性差, 人種間の差はない。

精神症状としては, 食行動異常, 頑固さ, プライドが高さ, 執念深さ, 癩癩, 反復症などがある。精神症状が治療の妨げになることもあり, 例えば入院中に病棟で気に入らないことがあると, 癩癩を起こして家に帰ってしまうこともある。また, このような精神症状のために, 対人関係が上手くいかず, 社会適応性も低い水準にとどまっており, 療育上大きな問題となっている。精神症状のコントロールは, 臨床きわめて重要な課題である。身体症状については, 特に食行動異常による高度肥満と II 型糖尿病の合併が大きな問題である。他にもさまざまな身体症状が現れる (表 1)³⁾。

- 1) 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 Takaki Maeda, Fumie Saitoh, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Haruo Kashima: Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine.
2) 東京歯科大学市川総合病院小児科 Yoko Tanaka: Department of Pediatrics, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College.

2. 神経心理学的特徴

神経心理学的特徴としては、まず知能は境界～軽度遅滞（IQ 平均 60～70 でダウン症と比較すると軽度）である。Curf LG らの報告では、平均 IQ 62.3 で、 $IQ \geq 85$ ；5%，84-70；27%，69-52；32%，51-36；27%， ≤ 35 ；6% となっている⁴⁾。なお、IQ 100 以上の症例報告もある⁵⁾。PIQ と VIQ の比較では、下位項目の中で積木模様・符号・迷路が良好であるなど⁴⁾⁶⁾、 $PIQ > VIQ$ と言われている⁶⁾。欠失と UPD の比較では、UPD の方が VIQ は高く、PIQ には差はないとの報告がある⁷⁾。また、K-ABC でも同時処理 simultaneous processing > 継次処理 sequential processing である⁸⁾。以上より、視覚運動処理 visuo-motor processing > 聴覚言語処理 auditory-verbal processing とされている。ただし、視覚運動処理の特性については不明である。WISC-R の積木模様が得意であることから、知覚の体制化（組織化）perceptual organization が優れているとの説明もあるが⁴⁾⁶⁾、必ずしも積木模様が良好なわけではない。

また、記憶については、短期記憶 short term memory は不良という報告が数多くある。モダリティーによらないようであるが、特に聴覚性が弱いといわれている。これまでのところ、ワーキングメモリーについて検討した研究はない。長期記憶 long term memory は、むしろ良好とされている。これは、PWS の行動特性としての反復症も関与しているかもしれない。

PWS の特異な能力として、ジグソーパズルが得意というものがあり（裏返しで完成させることができる者もいる！）、診断基準にもあげられている（表 1）。ジグソーパズルの能力を、上述の視覚運動処理が優れていることから説明しようとしている報告がほとんどであるが、IQ とは相関しないとされており⁹⁾、視覚運動処理に関する知能からは説明ができない。PWS では健常者とは異なったストラテジーを用いて達成しているものと考えられている⁹⁾。では、一体どのような能力に基づくものなのであろうか？なお、遺伝子異常

表 1 PWS 診断基準（文献 3 を翻訳）

主症状 major criteria

1. 新生児期および乳児期の中心性筋緊張低下と吸乳不良（但し年齢とともに改善する）
2. 乳児期の食餌摂取困難・体重増加不良
3. 1～6 歳の間に始まる急速な体重増加（中心性肥満）
4. 特徴的な顔貌（狭い顔あるいは前頭径、アーモンド形眼裂、薄い上唇の小さい口、下向きの口角）
5. 性腺機能低下
 - a. 外性器低形成
 - b. 二次性徴遅延あるいは不全
6. 全般性発達遅延（軽度～中等度精神発達遅滞あるいは学習障害）
7. 過食
8. 父親由来の 15q 11-13 領域の遺伝子異常（欠失、UPD など）

副症状 minor criteria

1. 胎動微弱あるいは乳児期の活動性低下。
2. 特徴的な行動異常（癩癪、爆発性、強迫性、理屈っぽい、反抗的、厳密、ごまかし、独占欲、頑固、固執、盗み、嘘つき）
3. 睡眠障害および睡眠時無呼吸
4. 低身長
5. 低色素症
6. 小さい手足
7. 狭小な手（尺側が直線的）
8. 眼異常（内斜視、近視）
9. 粘性の唾液
10. 構音障害
11. 皮膚の引掻き

補助所見 supportive findings

1. 疼痛閾値が高い
2. 嘔吐が少ない
3. 体温調節障害
4. 脊椎の側彎あるいは後彎
5. 偽性思春期早発症
6. 骨粗鬆症
7. ジグソーパズルが異常に得意
8. 神経筋の検査で異常所見なし

のパターンとの関連では、欠失に特徴的であるとの報告がある²⁾⁹⁾。

表 2

神経心理学的検査		症例 1 (欠失)	症例 2 (UPD)
WISC-III	言語性 IQ (知識・類似・算数・単語・理解)	47 (1,1,2,2,2)	75 (5,5,5,6,9)
	動作性 IQ (完成・符号・配列・積木・組合)	44 (1,1,1,2,5)	51 (3,4,2,1,5)
	全検査 IQ	40	60
	迷路の評価点	9	10
<群指数>	言語理解 (知識・類似・単語・理解)	50 未満 (1,1,2,2)	77 (5,5,6,9)
	知覚統合 (完成・配列・積木・組合)	50 (1,1,2,5)	53 (3,2,1,5)
	注意記憶 (算数・数唱)	50 (2,1)	73 (5,6)
	処理速度 (符号・記号探し)	50 (1,1)	61 (4,2)
K-ABC *評価年齢上限で換算 (12歳 11ヶ月 30日)	継次処理尺度 (手の動作・数唱・語の配列)	45 (1,1,1)	74 (1,6,10)
	同時処理尺度 (絵の統合・模様構成・視覚類推・位置探し)	56 (5,3,2,3)	61 (6,5,3,2)
	認知処理過程尺度 (継次処理+同時処理)	57	67
	習得度尺度 (算数・なぞなぞ・読み・文の理解)	60 (65,72,51,59)	75 (66,79,89,76)
	非言語性尺度 (手の動作・模様構成・視覚類推・位置探し)	55 (1,3,2,3)	57 (1,5,3,2)
VPTA	視知覚の基本機能	若干の遅延・拙劣・誤認反応	良好
	物体・画像認知	可	良好
	相貌認知	有名人：小泉総理など不可 未知相貌の認知やや難	良好
Span	tapping span	Forward 5・Back 3	Forward 5・Back 4
Benton	A	—	5/10 error 9
Rey-OCFT	copy	—	35/36 (描画は輪郭線から)
	recall	—	6/36
Spatial WM	immediate	—	94%
	delayed (減算課題困難なため数の音読を実施)	—	35%
WCST	I	—	CA 0 (PEN 4, DMS 2)
	II	—	CA 4 (PEN 6, DMS 1)

3. 症例および神経心理学的所見

今回われわれは、欠失と UPD 症例の 2 例について視覚認知能力を中心に神経心理学的検討を行った。2 例とも、ジグソーパズルが好きであり、得意でもある。興味が向くことについては、異常なまでの集中力をみせ、中断させることが困難な程である。

<症例 1> 14 歳男性、養護中学校 3 年生 (欠失症例)。WISC-III にて TIQ 40 (VIQ 47, PIQ 44)。

<症例 2> 14 歳女性、普通中学校 2 年生 (UPD 症例)。WISC-III にて TIQ 60 (VIQ 75,

PIQ 51)。ジグソーパズルの他にも、言葉探しパズル、スケルトンパズルが好きで、スケルトンパズルの雑誌を毎号買っている。

表 2 に、2 例の神経心理学検査の結果を示す。表 2 の検査以外に Graphic Rorschach Test (Keio Method) (以下 GRT)¹⁰⁾を行い、知覚の体制化について検討した。2 例でみられた特異な反応は、ロールシャッハ図版のようなあいまいな視覚刺激の認知において、図版を回転 (倒立) させた場合に初めて見えるはずのアスペクト (見え方) を、回転させることなく認知したことであった (図 1) (図 2)。このような反応は、他の障害ではあり得ない。また、描画は刺激依存的であり、全体のバランスも悪く、知覚の体制化は良好とはいえない (図 2)。2 例の視覚認知能力の特

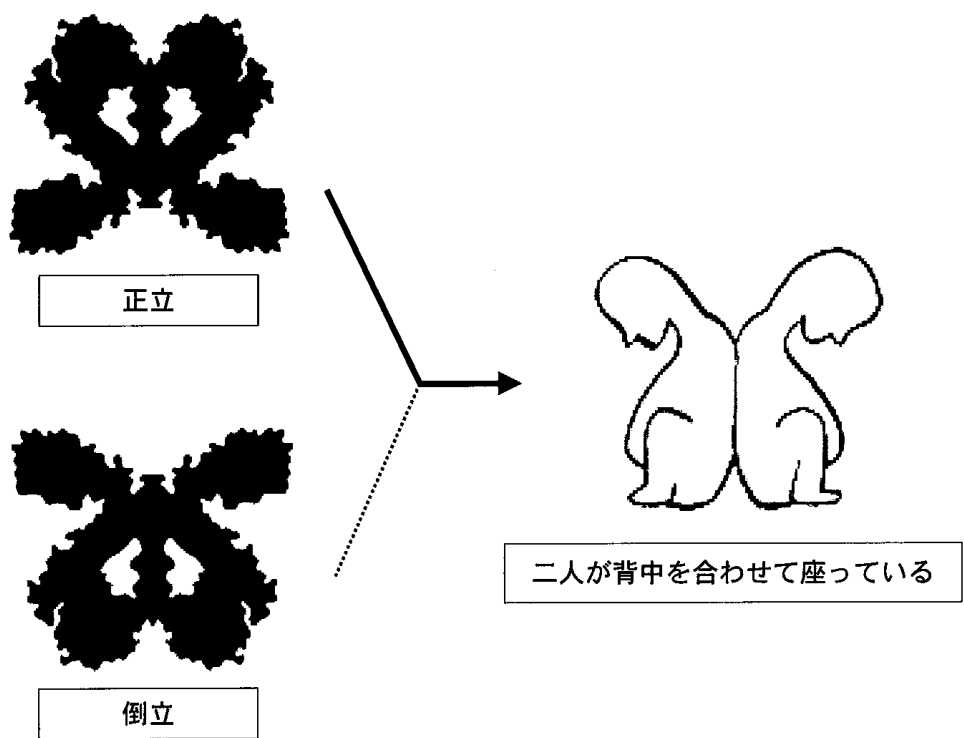


図1 図版を回転（倒立）させた場合に初めて見えるはずのアスペクト（見え方）を、回転させることなく認知した（この図は説明用に作成したもので実際の描画は図2を参照）。

症例 1

症例 2

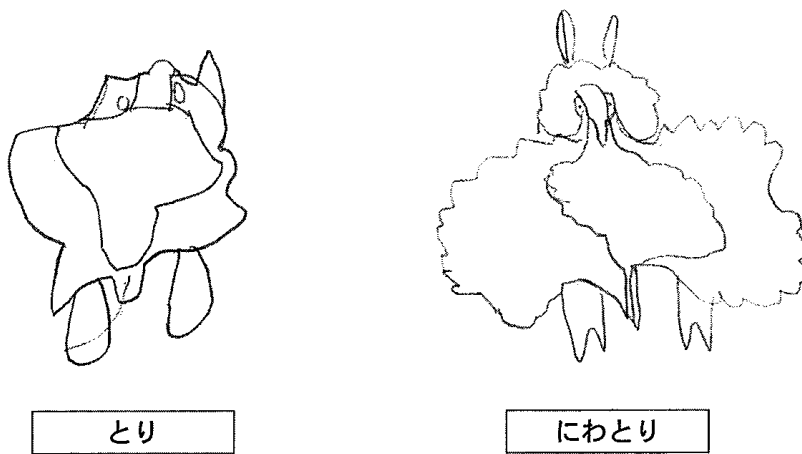


図2 ロールシャッター図版（IIカード）の描画：知覚の体制化は不良である。※図版は掲載できないため各自ご確認下さい。

徴としては、以下が挙げられる。

① UPD 症例では $VIQ > PIQ$ 。欠失症例では差

なし。積木課題は2例とも不良。迷路のみ正常レベル。

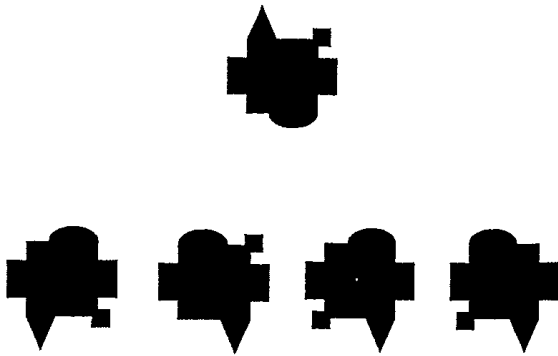


図3 心的回転を要するマッチング課題は困難であった。

- ②視覚性注意は不良 (tapping span)
- ③視覚弁別 visual discrimination は良好 (VPTA)
- ④視覚記銘は不良 (Benton, ROCFT)
- ⑤視覚性ワーキングメモリーは不良
- ⑥知覚の体制化は不良。(VPTA と ROCFT の横写) (GRT)
- ⑦対象知覚において向きの影響を受けない? (GRT)

なお、ジグソーパズルに関しては標準化された検査はないが、実際に行わせてみたところ、見本を参照せずに行うという点が特徴的であった。全体における布置を考えながら行うというよりも、ピースどうしのへりがピッタリと合うかどうかだけに注意を払い、結果として完成させているようであった。今回の検討では、PIQの積木課題は不良で、GRTでも知覚の体制化が良いとはいえないので、ジグソーパズル能力を知覚の体制化で説明することは困難であり、別のストラテジーに依拠するものと考えられる。そのストラテジーとは、単に視覚弁別 visual discrimination であり、PWSでは何らかの理由で視覚弁別能力が際立っているものと推察される。

4. PWSの認知特性について

以上のような特徴から、PWSの認知特性につ

いて考えてみる。もっとも特異な所見は、GRTにおいてみとめられた、対象知覚において向きの影響を受けないということであるが、この所見からPWSの認知特性について考えてみたい。

この特異な所見を説明する仮説としては、次の二つが可能性として考えられる。①心的回転 mental rotation が優れている、②視覚認知において、Marr Dがいうところの観察者中心座標系¹¹⁾の制御が不安定で、あいまいな視覚状況では自発的にクルクルと回転しており、PWS患者自身は正立像のように体験している。

①については、心的回転は視覚性ワーキングメモリーを必要とする機能であり、本例では視覚性ワーキングメモリー課題が不良であることから考えにくい。また、図3のような心的回転を要するマッチング課題も困難であり、心的回転によるものではないと考えられる。

②のような事態があり得るのかという疑問があるであろうが、例えば、幼児が絵本などを逆さま眺めていることがある。発達とともに、そのような行動はみられなくなるが、発達障害では、そのような行動が残っている可能性は十分にあるものとする。また、脳損傷でも、対象が何であるかを認知できるが、その向きに関する認知が解離して障害される症例があることが知られており¹²⁾、観察者中心座標系の制御機能は一つの認知モジュールとして想定されている。PSWでは、この認知モジュールに障害をきたしている可能性があるということである。なお、PSWでは通常の生活において、対象の向きの認知に関する異常は認められず、あくまでもあいまいな状況ではじめて顕在化するようである。②の仮説について検証するためには、相貌 face および表情 expression の認知において倒立効果 inversion effect (健常者においては、逆さにすると認知が不良となる) がみられないことを確かめればよいものと考え、現在研究を進めている。

また、PWSでは視覚弁別能力が際立っているものと推察され、視覚弁別に過度に依拠したストラテジーを用いてさまざまな課題を処理しているものと考えられる。われわれは、視覚探索課題 visual search task を用いて検討を進めている。

さらに今後は、②のような認知特性と視覚弁別能力との関連について考えていきたいと考えている。

おわりに

臨床的には、治療・療育上、精神症状の正しい理解はきわめて重要な問題であり、PWSの認知特性をふまえた適切なサポートを行うために、PWSの神経心理学研究が待たれており、我々も研究を進めて行きたい。さらに、認知リハビリテーションを行うことができないかと考えている。

また、発達神経科学的には、PWSは遺伝子と認知特性（精神症状を含む）との関連を考えるうえでも興味深い。自閉症にも、PWSのようにジグソーパズルが得意であるという一群があり（やり方はPWSと似ており、やはり裏返してもできる！）¹³⁾、しかも自閉症の候補遺伝子の一つがPWSの責任領域であることを考え合わせると¹⁴⁾、今後、自閉症との比較研究は重要であると考える。実際、自閉症のサヴァン・スキル（パズルなど）とPWSの責任領域との関連も指摘されてきている¹⁵⁾。

文 献

- 1) Nicholls RD, et al : Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends in Genetics* 14 : 194-200, 1998.
- 2) Cassidy SB, et al : Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15 q and Uniparental disomy 15. *Am J Med Gen* 68 : 433-440, 1997.
- 3) Gunay-Aygun M, et al : The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 108 : e 92, 2001.
- 4) Curfs LMG, et al : Strengths and weakness in the cognitive profile of youngsters with Prader-Willi syndrome. *Clinical Genetics* 40 : 430-434, 1991.
- 5) Crnic KA, et al : Preventing mental retardation associated with gross obesity in the Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 66 : 787-789, 1980.
- 6) Tayler RL : Cognitive and Behavioral feature. In Prader-Willi syndrome. Caldwell ML, Tayler RL, ed. Springer, New York, 1988.
- 7) Roof E, et al : Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome : comparison of genetic subtypes. *J Intellect Disabil Res* 44 : 25-30, 2000.
- 8) Dykens EM, et al : Profiles, correlates and trajectories of intelligence in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31 : 1125-30, 1992.
- 9) Dykens EM : Are jigsaw puzzle skills 'spared' in persons with Prader-Willi syndrome? *J of child psychology and psychiatry* 43 : 343-352, 2002.
- 10) 前田貴記, 村松太郎, 加藤元一郎, 鹿島晴雄 : グラフィック・ロールシャッハ・テスト (慶應版). *脳と精神の医学* 12 : 149-155, 2001
- 11) 行場次郎 : 視覚の心理学. *認知科学* 3. 視覚と聴覚. 川人光男ら編, 岩波書店, 東京, 1994.
- 12) Turnbull OH, et al : Agnosia for object orientation : implication for theories of object recognition. *Neuropsychologia* 35 : 153-163, 1997.
- 13) Frith U (佐々木正美訳) : 自閉症の謎を解き明かす. 東京書籍, 東京, 1991
- 14) Lauritsen MB, et al. : The genetics of autism. *Acta psychiatrica scandinavica* 103 : 411-427, 2001.
- 15) Nurmi ER, et al. : Exploratory subsetting of autism families based on savant skills improves evidence of genetic linkage to 15 q 11-q 13. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 42 : 856-863, 2003