

高ゴナドトロピン性性腺機能低下症をともなう 小脳性運動失調症の1女性例

和田沙代子 高岡 俊雄 笠間 周平 木村 卓
梶山 幸司 武田 正中 芳川 浩男*

要旨：症例は26歳女性である。血族婚，類症ともになかった。中学生頃に体の揺れを指摘され，徐々にふらつきを自覚した。初潮なく婦人科を受診し，卵巣機能不全，膣欠損，子宮は確認できず原発性無月経と診断された。染色体は46,XX。ふらつきを主訴に当科入院した。神経学的には断続性発語，水平性注視眼振，四肢・体幹に小脳性運動失調をみとめた。精神発達遅滞なし。その他異常なし。びっくり眼，軽度高口蓋，側弯，心室中隔欠損症をみとめた。眼科的には問題なし。頭部MRIは小脳が萎縮し，脳血流シンチグラフィで小脳の血流低下をみとめた。性腺機能低下症をともなう小脳失調症の既報告例と比較すると，精神発達遅滞，難聴をともなわない点で異なり，貴重な症例と考えた。

(臨床神経 2010;50:20-23)

Key words：小脳性運動失調，高ゴナドトロピン性性腺機能低下，難聴，精神発達遅滞，46,XX

はじめに

今回，われわれは高ゴナドトロピン性性腺機能低下症をともなう小脳失調症 (cerebellar ataxia with hypogonadism : CAHG) を経験した。高ゴナドトロピン性CAHGにはMarinesco-Sjögren症候群，Perrault症候群などがある。本例は精神発達遅滞や難聴をともなわない点が過去の報告例とことなっていた。貴重な1例であるので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：26歳，女性

主訴：ふらつき

家族歴：12歳と14歳の年齢差がある兄2人をふくめ類症なく，両親に血族結婚はなかった。

既往歴：原発性無月経，花粉症。

最終学歴：大学卒業。

現病歴：小学生の頃，体育はやや不得意であった。中学生の頃，身体の揺れを指摘され，近医を受診するも様子観察となった。徐々に長距離の歩行でふらつきを自覚するようになった。2007年4月(26歳時)に初潮がないため，当院産婦人科を受診した。精査の結果，原発性無月経と診断され，エストロゲン製剤内服を開始した。ふらつきをみとめたために担当医より

当科受診をすすめられ，同年8月に受診，入院となった。

入院時現症：身長157cm，体重38kg，血圧105/69mmHg，脈拍78/分。びっくり眼，軽度高口蓋あり。軽度の心雑音を聴取する以外に一般内科学的に異常をみとめなかった。神経学的には意識清明で理解良好で，改訂長谷川式認知症スケールは29点であった。言語では断続性発語をみとめた。脳神経系では矯正視力は左右とも1.0，水平性注視眼振をみとめた。前眼部，中間透光体，眼底に異常なく，眼圧は正常であった。筋力，筋緊張，四肢腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。感覚系は表在覚，深部覚ともに異常なかった。協調運動では指鼻試験，膝踵試験，shin-tapping testは両側とも拙劣で，とくに左側で著明であった。企図振戦みとめなかったが，歩行は失調性で，つき足歩行は不可能であった。開脚した状態では立位可能であるが片足立ちはできなかった。安静時，緊張にともない頭部や体幹の揺れが出現した。膀胱直腸障害はみとめなかった。

検査所見：血液検査では末梢血一般，一般生化学，免疫学的検査に異常なし。ビタミンB₁，ビタミンB₂，ビタミンE，葉酸，乳酸，ピルビン酸は基準値内。蛋白分画は正常。HTLV-1は陰性。エストロゲン製剤休薬後におこなった採血はE2 10pg/ml未満と異常低値，LHは36.33mIU/ml，FSHは106.18mIU/mlと異常高値であり，原発性無月経に矛盾しない結果であった。その他，テストステロンは基準値内，抗甲状腺ペルオキシゼム抗体・抗サイログロブリン抗体とも陰性で甲状腺機能や副腎機能に異常をみとめなかった。髄液検査は細胞数1/μl(単

*Corresponding author: 兵庫医科大学病院神経・脳卒中科 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1]
兵庫医科大学病院内科学神経・脳卒中科
(受付日：2009年1月16日)

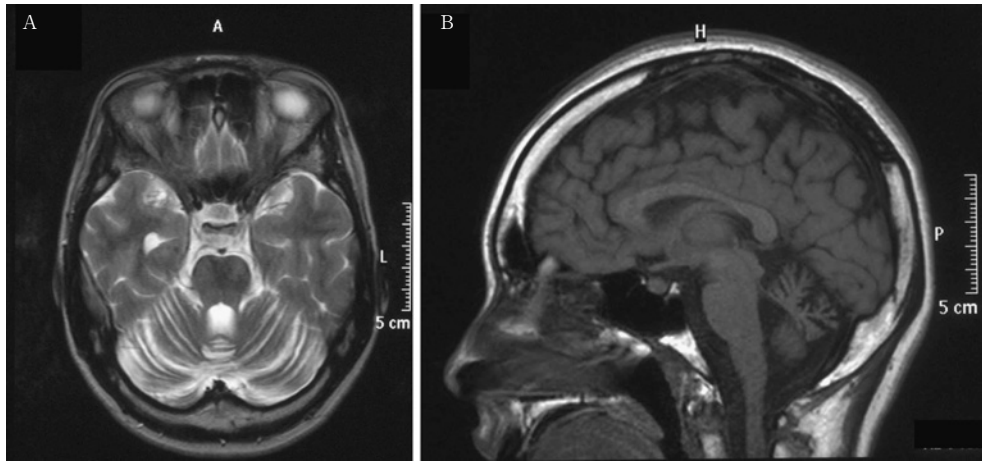


Fig. 1 Brain MRI.

1.5T brain MRI shows atrophy of cerebellum in an axial T₂ weighted image (TR=4,150, TE=100) (A) and a sagittal T₁ weighted image (TR=525, TE=11) (B).

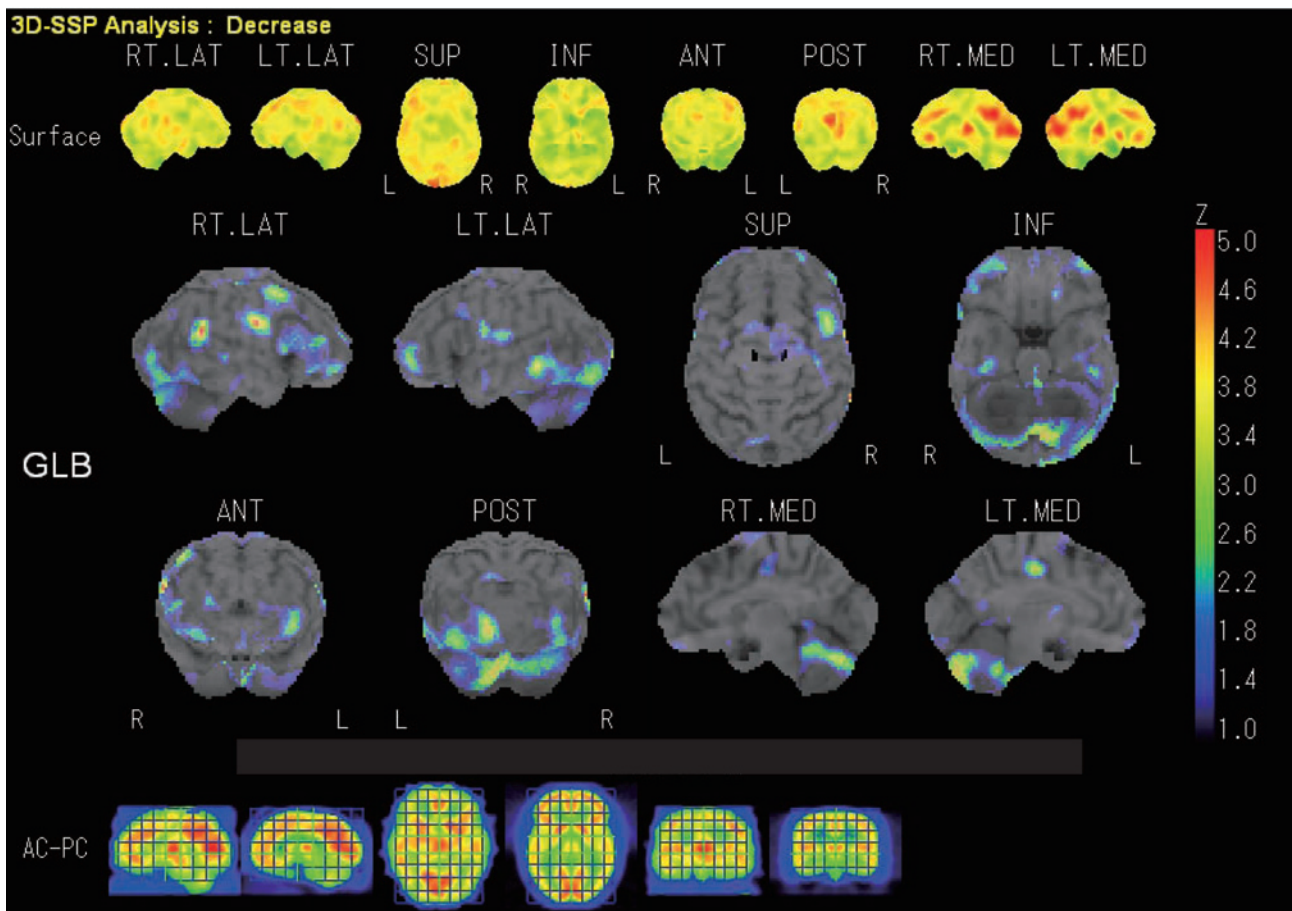


Fig. 2 ¹²³I-IMP brain SPECT.

The cerebral perfusion scintigraphy showed hypoperfusion in the cerebellum, comparing 3D-SSP of Z-score maps constructed by averaging image sets from 24 control subjects⁹.

核 球 100%), 糖 61mg/dl, 蛋 白 27mg/dl, Cl 125mmol/l, LDH 19U/l と 正 常. 脳 波 は 背 景 活 動 が 11Hz, 50 μ V の α 波 で

異 常 な し. 聴 性 脳 幹 誘 発 電 位 は 正 常 で あ っ た. 心 臓 超 音 波 検 査 で small VSD を み と め た. 染 色 体 検 査 は 46,XX で あ り, 婦 人

Table1 Clinical findings in 16 cases of cerebellar ataxia with hypergonadotropic hypogonadism.

		Family history	Karyo-type	Gen-der	Age (year)	Onset (year)	Cerebellar atrophy	Mental im-pairment	Deafness	Others
Skre	1976	+	NR	F	16	<1	+	+	NR	Cataract
		+	46,XX	F	35	NR	NR	+	NR	Cataract
		+	46,XX	F	38	12	NR	+	NR	Cataract
Nishi	1988	+	46,XX	F	16	2	-	-	+	
		+	46,XX	F	14	2	-	-	+	
Ikezoe	1992	-	46,XX	F	14	7	+	+	+	
De Michele	1993	-	NR	F	56	<30	NR	+	NR	
		-	46,XX	F	30	2	+	+	NR	
		-	NR	F	14	13	+	+	+	
Linssen	1994	+	46,XX	F	28	NR	NR	+	+	Amelogenesis imperfecta
Gottschalk	1996	+	46,XX	F	16	1	+	+	+	
Amor	2001	+	46,XX	F	46	20s	+	-	+	
		+	46,XX	F	40	30s	+	-	+	
Georgopoulos	2004	+	46,XX	F	20	13	+	-	+ (late onset)	
Gironi	2004	+	NR	M	48	39	+	+	+	Muscle CoQ10 deficiency
		+	NR	M	35	29	+	+	+	Muscle CoQ10 deficiency
Fryns	1998	+	46,XX	F	30	<1	NR	+	-	Retinal dystrophy
		+	46,XX	F	59	<1	NR	+	-	Retinal dystrophy
Present case		-	46,XX	F	26	10s	+	-	-	

NR : not recorded

科での超音波検査で膈欠損, 子宮の確認は不可能であり, 線条性腺と診断された. 全脊椎 X 線で胸椎中心の側弯をみとめた. 頭部 MRI で小脳は半球・虫部とも萎縮をみとめた (Fig. 1). ¹²³I-IMP SPECT では両側小脳の血流低下をみとめた (Fig. 2).

考 察

CAHG には, 内性器に一次的障害があり高ゴナドトロピンを呈するものと視床下部・下垂体系に一次的機能障害があり低ゴナドトロピンを呈するものがある¹⁾. 本例は内性器が見当たらず, 内分泌検査結果より高ゴナドトロピン性 CAHG と判断した. 高ゴナドトロピン性 CAHG の報告例として, Marinesco-Sjögren 症候群 (OMIM 248800), Perrault 症候群 (OMIM 233400), Klinefelter 症候群, Congenital Cataracts Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) (OMIM 604168), Infantile-onset spinocerebellar ataxia (IOSCA) (OMIM 271245) がある. 本例のような高ゴナドトロピン性 CAHG の報告例をまとめる (Table 1)^{2)~5)}. 過半数に家族歴をみとめ, 遺伝形式は常染色体劣性か不明である. 不明例や孤発例でも常染色体劣性遺伝もしくは浸透度の低い常染色体優性遺伝の可能性は否定できない⁴⁾. 若年発症例が多いもの, 成人発症例も散見される. 画像評価がなされている 11 症例のうち 9 例に小脳萎縮をみとめる. 他の臓器奇形や骨格異常をと

もなう症例が存在し, 本例も軽度の心奇形と骨格異常を合併している. 高ゴナドトロピン性 CAHG は精神発達遅滞をともなう例が多いが, Perrault 症候群では知能正常例も報告されており, 知能正常である本例は Perrault 症候群にもっとも類似している. しかし, 本例は聴力正常である点で感音性難聴をともなう Perrault 症候群とはことなる. 高ゴナドトロピン性 CAHG は女性例が圧倒的に多い. Gironi らは 2 例の男性例を報告しているが, CoQ10 投与により失調症状の改善をみとめており, 他の報告例と共通した機序によるかは慎重に検討する必要がある. また, 女性は無月経を契機に性腺機能低下症の診断がなされるばあいがあるが, 男性は不妊など症状がわかり難く, 性腺機能低下症を見逃している可能性も否定できない. 核型を検査した症例は全例 46,XX であり, 性腺形成異常の原因として染色体異常は考えがたい⁴⁾. なお, 本人の同意がえられず, 遺伝子検査は未施行である. 依然として高ゴナドトロピン性 CAHG の原因は不明であるが, 精神発達遅滞, 難聴をともなわなない症例が存在し, 疾患概念を考える上で貴重な症例と考え報告した.

本症例の要旨は第 88 回日本神経学会近畿地方会 (2008 年 7 月 12 日, 兵庫) で発表した.

文 献

- 1) 他田正義, 小野寺理, 藤田信也ら. Hypogonadism を伴う小脳失調症. 神経内科 2004;60:512-519.

- 2) 池添浩二, 山田淳夫, 竹内博明ら. 若年発症の小脳失調症に感音性難聴, 知能低下, 原発性性腺機能低下症を伴った1例. 臨床神経 1992;32:1032-1034.
- 3) Amor DJ, Delatycki MB, Gardner RJ, et al. New variant of familial cerebellar ataxia with hypergonadotropic hypogonadism and sensorineural deafness. *Am J Med Genet* 2001;99:29-33.
- 4) Georgopoulos NA, Papapetropoulos S, Chroni E, et al. Spinocerebellar ataxia and hypergonadotropic hypogonadism associated with familial sensorineural hearing loss. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:105-110.
- 5) Gironi M, Lamperti C, Nemni R, et al. Late-onset cerebellar ataxia with hypogonadism and muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2004;62:818-820.
- 6) Kasama S, Tachibana H, Kawabata K, et al. Cerebral Blood Flow in Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Alzheimer's Disease according to Three-Dimensional Stereotactic Surface Projection Imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:266-275.

Abstract

A woman with cerebellar ataxia and hypergonadotropic hypogonadism

Sayoko Wada, M.D., Toshio Takaoka, M.D., Shuhei Kasama, M.D., Takashi Kimura, M.D.,
Koji Kajiyama, M.D., Masanaka Takeda, M.D. and Hiroo Yoshikawa, M.D.
Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Hyogo College of Medicine

A 26-year-old woman with primary amenorrhea in association with hypergonadotropinism, and lacking a vagina and uterus, suffered from a gradually progressive gait disturbance in her adolescence. The patient has no family history of ataxia and a chromosome study showed a normal karyotype (46,XX). Using the revised Hasegawa Dementia Scale, her cognitive function was measured as that of a normal adult, however, neurological examination revealed symptoms of scanning speech, horizontal gaze-evoked nystagmus, and ataxia. Bulging eyes, high-arched palate, scoliosis and ventricular septal defect were also observed. A brain MRI showed atrophy of the cerebellum. A ^{123}I -IMP brain SPECT study showed hypoperfusion in the cerebellum.

Previous studies show that among patients with cerebellar ataxia and hypergonadotropic hypogonadism, some show an autosomal recessive inheritance, while others have no family history. As a cause, a chromosomal abnormality is unlikely because all reported karyotypes were normal. This case is different from other reported cases in that she is not mentally impaired or deaf. The present case indicates that there is a close relationship between cerebellar ataxia and hypogonadism, and that other symptoms such as deafness and mental impairment could be an additional variable in patients with cerebellar ataxia and hypergonadotropic hypogonadism.

(*Clin Neurol* 2010;50:20-23)

Key words: Cerebellar ataxia, Hypergonadotropic hypogonadism, Deafness, Mental impairment, 46,XX
