

症例報告

性腺機能低下症を合併した小脳性運動失調症の1例

小林 史和* 栗原 康 長坂 加織
飯田 晴康 新藤 和雅 瀧山 嘉久

要旨：症例は28歳男性で、幼少時から歩行時のふらつきがあったが、進行していなかった。25歳時に性腺機能低下症と小脳萎縮を指摘され、当院を受診した。両側卵黄状黄斑ジストロフィー、注視方向性眼振、構音障害、小脳性運動失調症、四肢腱反射低下、凹足変形をみとめた。大脳高次機能、嗅覚、聴覚には異常なし。内分泌学的検査で性腺機能低下症をみとめたが、既知の遺伝性脊髄小脳変性症やKallmann症候群の遺伝子異常はみとめなかった。頭部MRIで小脳萎縮、ECD-SPECTで両側小脳半球と脳幹の血流低下をみとめた。本症例は本邦2家系目のBoucher-Neuhäuser syndromeと考えられた。

(臨床神経 2010;50:98-102)

Key words：低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、小脳性運動失調症、網脈絡膜ジストロフィー、Boucher-Neuhäuser症候群

はじめに

性腺機能低下症をともなう小脳性運動失調症は、1907年にGordon Holmesによってはじめて報告され¹⁾、とくに低ゴナドトロピン性性腺機能低下症をともなう例はGordon Holmes症候群と呼ばれている。この疾患群では、小脳性運動失調症や性腺機能低下のみならず、知能低下、難聴、末梢神経障害など多彩な症候を呈する症例が報告されている。とくに、網脈絡膜変性症をともなう一群はBoucher-Neuhäuser症候群²⁾³⁾(以下、B-N症候群と略)と呼ばれ、これまでに11家系22症例、本邦では1家系2症例の報告があり⁴⁾、小脳性運動失調症は青年期から成人期に出現するとされている。今回、われわれは幼児期より小脳性運動失調症が出現した、本邦2家系目となるB-N症候群例を経験した。小脳性運動失調症の診断において示唆に富む症例と考えられ、文献的考察をふくめて報告する。

症 例

患者：28歳男性

主訴：歩行時のふらつき

家族歴：両親に血族婚はなく、家族内に類症はみとめない。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：最終学歴は大学卒業。

現病歴：幼少時より歩行時のふらつきをみとめていたが、症状の進行は自覚しなかった。20歳を超えても身長が伸び続

けており、25歳時に前十字靭帯を断裂した際に近医で撮影した単純レントゲン写真で骨端線が閉じていないことを指摘され、K病院小児科に入院した。K病院受診時には陰茎・恥毛の発育が3度と不良で、変声や髭はみとめられず、性欲もみとめなかった。内分泌学的検査の結果、二次性性腺機能低下症と診断され、同院でテストステロンによる治療をおこない、二次性徴の発現がみとめられた。このとき撮影された頭部MRIで小脳萎縮を指摘されたため当科を紹介され、平成20年9月下旬、精査目的に入院した。

入院時現症：身長183cm、体重51.3kg。両側に凹足変形をみとめた。陰茎・恥毛の発育は5度で、変声をみとめており、髭も出現していた。性欲はみとめられなかったが、勃起は可能であった。女性化乳房はみとめなかった。神経学的には、長谷川式簡易知能評価スケール30点。嗅覚および聴力は正常で、眼底所見では両側卵黄状黄斑ジストロフィーをみとめ(Fig. 1)、視力は両眼とも0.03と低下し、注視方向性眼振と失調性構音障害をみとめた。筋力は正常。腱反射は四肢で低下し、病的反射はみとめなかった。感覚は表在覚、深部覚ともに正常であった。鼻指鼻試験や踵膝試験では、測定障害と運動分解をみとめた。歩行は失調性であり、片足立ちや継ぎ足歩行は不能であった。不随意運動はみられず、自律神経系は異常をみとめなかった。

検査所見：血液検査では、血算、生化学、凝固系に異常はなかった。内分泌学的検査では、FSHの基礎値が1.5mIU/ml(2.9~8.2mIU/ml)と低値で、LHRH連続負荷試験ではLH、FSHとも低反応であり、下垂体性性腺機能低下症が示唆された(Table 1)。また性腺ホルモンは、エストラジオール10pg/

*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科〔〒409-3898 山梨県中央市下河東1110〕
山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座
(受付日：2009年9月7日)

ml (12~49pg/ml), テストステロン 0.89ng/ml (2.07~7.61 ng/ml)と低値であったが, プロゲステロンは 0.47ng/ml と正

常であった(0.88ng/ml 以下). LH, FSH 以外の下垂体ホルモン, 甲状腺ホルモン, 副腎皮質ホルモンの基礎値はいずれも正常であり, GH, ACTH, コルチゾールについてはインスリン負荷試験を実施したが, 正常反応であった. 末梢神経伝導検査では右腓骨神経にて運動神経伝導速度 39.2m/s と, 下肢運動神経優位に軽度の伝導速度遅延をみとめ, 時間的分散や伝導ブロックの所見はみられなかった(Table 2). 頭部 MRI では, 小脳半球および虫部の萎縮をみとめたが(Fig. 2), 脳幹や大脳に萎縮はなく, 下垂体や視床下部にも異常所見はみられなかった. ECD-SPECT では小脳半球および虫部と, 脳幹に血流低下をみとめた(Fig. 3). 既知の遺伝性脊髄小脳変性症の責任遺伝子 (SCA1, SCA2, MJD, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, DRPLA, 16q-linked ADCA, ARSACS) や, 遺伝性性腺機能低下症である Kallman 症候群の関連遺伝子 (KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2) には異常をみとめなかった.

経過: 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症, 小脳性運動失調症, 網脈絡膜変性症(卵黄状黄斑ジストロフィー)をみとめ, B-N 症候群と診断した. 現在も当科外来に通院しているが, 症状の進行はみとめていない.

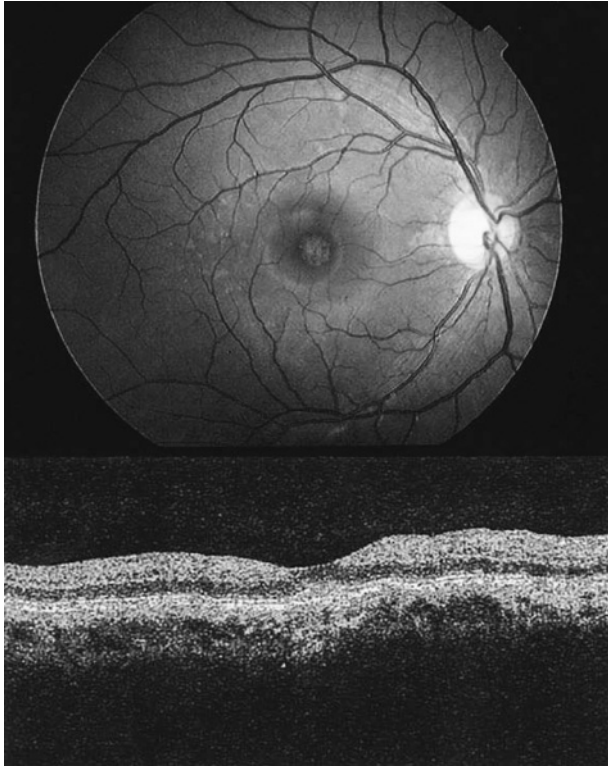


Fig. 1

(Top) Fundus photograph of the right eye showing the fovea encircled by a well-circumscribed lesion.
(Bottom) Optical coherence tomography image (vertical line scan through the fovea) of the right eye showing a subfoveal deposit.

Table 1 LHRH stimulation test results after seven days intramuscular 100µg LHRH injections. The stimulus used for the test was 100µg LHRH, intravenous administration.

Time (min)	0	30	60	90
LH (mIU/ml)	1.2	4.5	4.1	3.6
FSH (mIU/ml)	1.4	1.9	1.9	1.9

Table 2 Nerve conduction studies.

		MCV (m/s)	Amp (mV)		Latency (ms)	SCV (m/s)		Amp (µV)		Latency (ms)
			distal	proximal		distal	proximal	distal	proximal	
Median n.	R	56.0	8.29	8.57	3.88	53.7	61.4	8.64	1.56	4.00
	L									
Ulnar n.	R	59.7	5.95	6.79	3.26	45.8	62.9	10.27	2.62	4.24
	L									
Post tibial n.	R	47.0	18.20	14.04	4.56					
	L	41.8	5.00	7.23	4.20					
Peroneal n.	R	39.2	1.63	1.12	5.96					
	L	42.5	2.37	1.44	6.50					
Sural n.	R					38.7		1.79		3.62
	L					41.9		3.46		3.34

MCV: motor nerve conduction velocity
SCV: sensory nerve conduction velocity
Amp: amplitude



Fig. 2 Brain MRI demonstrates cerebellar atrophy.

A: T₂-weighted MR image (Axial slice, 1.5T, SE, TR 4,000 ms, TE 80.96 ms).
 B: T₁-weighted MR image (Sagittal slice, 1.5T, SE, TR 420 ms, TE 9 ms).

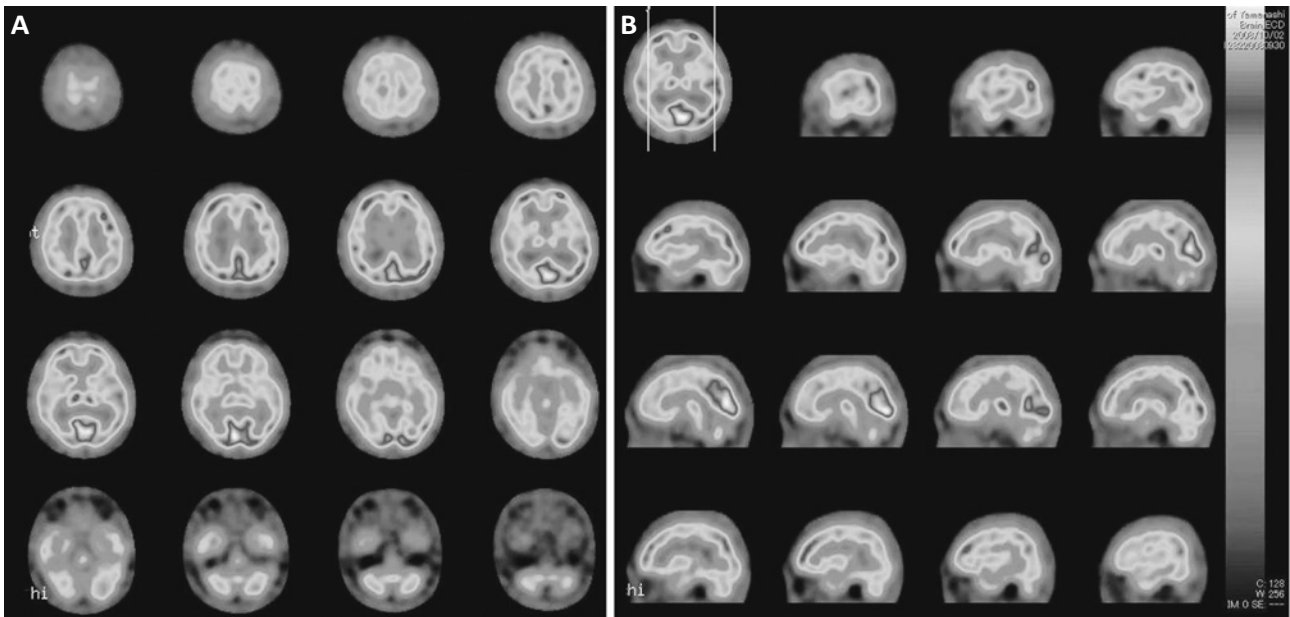


Fig. 3 Tc-99m ECD SPECT (A: axial slice, B: sagittal slice) shows decreased blood flow in the brain stem and cerebellum.

考 察

B-N 症候群は、1969 年に Boucher ら²⁾、そして 1975 年に Neuhäuser ら³⁾ よって初めて報告された低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、小脳性運動失調症、網脈絡膜変性症を 3 徴とする遺伝性疾患であり、84% の例で 3 徴が揃うと報告されている⁵⁾。本症例ではこれらに加え、凹足変形³⁾⁵⁾⁶⁾ や腱反射の減弱²⁾³⁾⁷⁾、末梢神経障害³⁾⁷⁾ など、これまでの報告例に合致する所見が多くみられ、B-N 症候群の診断を支持するものと考え

えた。これまでの B-N 症候群の報告による他の症状としては、知能低下、大脳萎縮、前頭部痛、腱反射の亢進などを呈する例もあると報告されており、神経症状の経過も多くは非進行性～緩徐進行性とされている。

眼症状としては、視力低下、夜盲が主訴となることが多いが、色覚低下、輪状暗点、乱視、光恐怖症、奥行覚障害なども呈するとされている⁵⁾⁸⁾。網脈絡膜病変としては、本症例でみとめられた卵黄状黄斑ジストロフィーの他に、網膜色素変性症、加齢性黄斑変性症、脈絡網膜炎、全脈絡膜萎縮を合併した例も報告されている。また、性腺機能低下症は、無月経や恥

毛・外性器の発育不良など、二次性徴の遅れで気付かれることが多い。

本症例の頭部MRIでは脳幹は正常であったが、ECD-SPECTにて脳幹に血流低下があり、所見の乖離をみとめた。これまでに、B-N症候群における頭部MRIとSPECTとの関連についての報告はない。Bercianoら⁹⁾は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に四肢および体幹の失調を合併した34歳女性において、頭部CT上で脳幹萎縮をみとめた例を報告している。本症例の所見は、一例のみの検討ではあるものの、B-N症候群の早期では脳幹の血流低下が、脳幹萎縮に先行する可能性を示唆していると考えられた。

B-N症候群のうち神経伝導検査で末梢神経障害が確認された報告はこれまで2例のみであるが、一例は運動性軸索障害型、もう一例は感覚性脱髄型であり、均一な合併症とはいえない。本症例では、下肢運動神経優位の伝導速度低下をみとめたが、筋力低下や筋萎縮などの他覚的異常所見はみとめられず、運動性脱髄型がうたがわれた。

これまでの報告では、B-N症候群における小脳性運動失調症の発症時期は青年～成人期とされてきたが、本症例では発症年齢が幼児期と早いことが注目された。城倉ら¹⁰⁾は、視床下部障害例の平均発症年齢が25歳であるのに対し、下垂体障害例の平均発症年齢は9歳と若いことに注目し、下垂体障害例では視床下部障害が併存していることが多いために、発症が早い傾向にあると推測している。LHRH連続負荷試験は7日間では短く、非生理的であるという批判¹¹⁾はあるものの、本症例は一義的には下垂体障害による性腺機能低下症と考えられ、Fokら¹²⁾が指摘しているように視床下部障害も同時に存在する可能性がうたがわれる。

B-N症候群の病因については、網膜におけるGnRHおよびGnRHレセプターの存在が明らかにされ¹³⁾¹⁴⁾、マウスの小脳ブルキンエ細胞ではGnRHレセプターの発現がみとめられるなど¹⁵⁾、B-N症候群の病態は徐々に明らかになってきているが、いまだ詳細な発症機序については不明である。また、B-N症候群は常染色体劣性遺伝の形式をとるとされているが、原因遺伝子は特定されておらず、診断は臨床および検査所見からでしかできないのが現状である。今後、その臨床像の更なる解析と遺伝子変異の解明を進めるためにも症例の蓄積が必要であると考えられた。

謝辞：遺伝子解析を行っていただいた自治医科大学 嶋崎晴雄先生、成育医療センター 緒方勤先生、ならびに内分泌検査などにつき御助言を賜りました山梨赤十字病院 佐野友昭先生、山梨大学第三内科 志村浩己先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第187回日本神経学会関東地方会（2008年11月29日）で発表した。

文 献

- 1) Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. *Brain* 1907;30:466-489.
- 2) Boucher BJ, Gibberd FB. Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. *Acta Neurol Scand* 1969;45:507-

- 510.
- 3) Neuhäuser G, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Genet* 1975;7:426-434.
- 4) Tojo K, et al. A new family of Boucher-Neuhäuser syndrome: coexistence of Holmes type cerebellar atrophy, hypogonadotropic hypogonadism and retinochoroidal degeneration: case reports and review of literature. *Endocrine Journal* 1995;42:367-376.
- 5) Rump R, Hamel BC, Pinckers AJ, et al. Two sibs with chorioretinal dystrophy, hypogonadotropic hypogonadism, and cerebellar ataxia: Boucher-Neuhäuser syndrome. *J med Genet* 1997;34:767-771.
- 6) Baroncini A, Franco N, Forabosco A. A new family with chorioretinal dystrophy, spinocerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism (Boucher-Neuhäuser syndrome). *Clin Genet* 1991;39:274-277.
- 7) Limber ER, Bresnick GH, Lebovitz RM, et al. Spinocerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, and chorioid dystrophy (Boucher-Neuhäuser syndrome). *Am J Med Genet* 1989;33:409-414.
- 8) 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.
- 9) Berciano J, et al. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:747-751.
- 10) 城倉 健, 山口滋紀, 松本麻理ら. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と知能低下を伴う小脳失調症. *脳と神経* 1994;46:493-496.
- 11) Quinton R, Barnett P, Coskeran P, et al. Gordon Holmes spinocerebellar ataxia: a gonadotrophin deficiency syndrome resistant to treatment with pulsatile gonadotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 1999;51:525-529.
- 12) Fok AC, Wong MC, Cheah JS. Syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for pituitary gonadotrophin deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:407-409.
- 13) Grens KE, Greenwood AK, Fernald RD. Two visual processing pathways are targeted by gonadotropin-releasing hormone in the retina. *Brain Behav Evol* 2005;66:1-9.
- 14) Wirsig-Wiechmann CR, Wiechmann AF. Vole retina is a target for gonadotropin-releasing hormone. *Brain Res* 2002;950:210-217.
- 15) Albertson AJ, Talbott H, Wang Q, et al. The Gonadotropin-releasing hormone type I receptor is expressed in the mouse cerebellum. *Cerebellum* 2008;7:379-384.

Abstract**A patient with cerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism and vitelliform macular dystrophy:
Boucher-Neuhäuser syndrome**

Fumikazu Kobayashi, M.D., Yasushi Kurihara, M.D., Kaori Nagasaka, M.D.,

Haruyasu Iida, M.D., Kazumasa Shindo, M.D. and Yoshihisa Takiyama, M.D.

Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering University of Yamanashi

A 28-year-old man had experienced non-progressive gait disturbance since early childhood. He was admitted because of hypogonadism and cerebellar ataxia. On admission, bilateral vitelliform macular dystrophy, fixation nystagmus, slurred speech, cerebellar ataxia, decreased tendon reflexes, and pes cavus were present. Higher brain function, auditory function, and olfactory function were not disturbed. A gene abnormality related to known hereditary spinocerebellar degeneration and Kallman syndrome was not observed. Brain MRI demonstrated cerebellar atrophy. ECD-SPECT revealed decreased blood flow in the brain stem and cerebellum. Endocrinological tests indicated that the hypogonadism seemed to be due to a primary pituitary disturbance. This is the second case of Boucher-Neuhäuser syndrome in Japan.

(Clin Neurol 2010;50:98-102)

Key words: hypogonadotropic hypogonadism, cerebellar ataxia, chorioretinal dystrophy, Boucher-Neuhäuser syndrome
