

外眼筋麻痺，腱反射消失を認めなかった Miller-Fisher 症候群の 1 例

上田 紗代¹⁾ 花岡 真実¹⁾ 佐藤 浩一¹⁾ 新野 清人²⁾
岡 博文²⁾ 三宅 一²⁾ 秋月 裕則³⁾ 櫻山ゆう子⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 血管内治療科
2) 徳島赤十字病院 脳神経外科
3) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科
4) 徳島赤十字病院 眼科

要 旨

【はじめに】 Miller-Fisher 症候群 (MFS) は, Guillain-Barré 症候群の亜型であり, 多くは先行感染後に眼筋麻痺, 運動失調, 深部腱反射消失の三主徴を呈する. 今回我々は, 外眼筋麻痺, 深部腱反射消失を呈さない MFS を経験したので報告する.

【症例】 31歳・女性. 上気道炎罹患の 1 ヶ月後に副鼻腔炎を発症. 1 週間後にふらつきが出現, 当院を受診した. 意識清明, F-N test もほぼ正常, CT で副鼻腔炎のみであったが, 失調症状は急速に悪化, 2 日後起立困難となり再受診した. 意識清明, 両側瞳孔散大, 対光反射減弱, 眼球運動障害はなく, F-N test では失調あり, 腱反射消失は認めなかった. MRI では頭蓋内に異常所見を認めず, 年齢, 先行感染の既往, 内眼筋麻痺, 小脳失調の所見から, 典型的ではないが MFS を疑い, 入院加療を開始した. 眼科でのピロカルピン検査で過剰反応を呈し, 血清抗 GQ1b IgG 抗体陽性で MFS と診断した. ビタミン剤処方と副鼻腔炎加療にて症状は徐々に改善し, 15 日目に独歩退院となった.

【結語】 非典型的な MFS の 1 例を経験した. その確定診断には抗 GQ1b IgG 抗体の測定が有用であった.

キーワード: Miller-Fisher 症候群, 抗 GQ1b IgG 抗体, 瞳孔散大, 腱反射消失

はじめに

Miller-Fisher 症候群 (MFS) は, Guillain-Barré 症候群の亜型であり, 多くは先行感染後に眼筋麻痺, 運動失調, 深部腱反射消失の三主徴を呈する. 今回我々は, 外眼筋麻痺, 深部腱反射消失を呈さない MFS を経験したので, 報告する.

症 例

患者: 31歳, 女性
既往歴: 喘息
家族歴: 類似疾患なし
入院前経過:

2011年5月に上気道炎に罹患. 6月に鼻閉感あり, 近医耳鼻科にて副鼻腔炎と診断され, 加療開始され

た. 加療開始後3日目からふらつきが出現(第1病日)し, 当院紹介受診(第3病日)となった.

受診時には意識清明, 明らかな神経脱落症状なし. CTで副鼻腔炎以外の所見を認めず, MRI予定としたが, 失調症状が急速に悪化, 2日後(第5病日)に起立困難となり再受診した.

内服薬:(前医にて処方) トシル酸スプラタスト, L-カルボシステイン, クラリスロマイシン, ベシル酸ベポタスチン

再受診時現症:

意識清明. 神経学的所見では, 両側瞳孔が6mmと散大し, 両側対光反射減弱, 眼球運動は正常であったが左方視で左向き眼振を認めた. 眼瞼下垂なし. 指鼻指試験は左側で稚拙, 手掌回内回外試験は正常だった. 四肢麻痺はなく, 両手にしびれの訴えがあった. 片足立ちは両側で不能だった. 四肢深部腱反射は, 上腕二頭筋・腕橈骨筋・上腕三頭筋では正常, 膝蓋腱反

射・アキレス腱反射では軽度亢進を認めた。

入院時検査：

血液検査（表1）：再受診時に施行。白血球 $9,440/\mu\text{l}$ と軽度増加，CRP 1.28mg/dl と軽度上昇を認めた。

表1 入院時検査成績

[末梢血]		[血液化学]	
Hb	13.0 g/dl	PG	113 mg/dl
RBC	$432 \times 10^4 /\mu\text{l}$	HbA1c	4.8 %
WBC	$9440 /\mu\text{l}$	T-chol	170 mg/dl
Plt	$37.0 \times 10^4 /\mu\text{l}$	BUN	9 mg/dl
		Cr	0.45 mg/dl
		T-Bil	1.2 mg/dl
[凝固系]		AST	16 U/L
PT	12.0 秒	ALT	11 U/L
PT-INR	1.05	LDH	147 U/L
APTT	31.9 秒	Na	140 mEq/l
Fib	448 mg/dl	K	3.9 mEq/l
		[免疫学]	
		CRP	1.28 mg/dl

髄液検査（表2）：入院1日目に施行した髄液検査では，蛋白細胞解離は見られなかった。8日目に再度施行した髄液検査でも蛋白細胞解離は見られなかったが，髄液蛋白は増加傾向を示した。

表2 髄液検査結果

	入院1日目	入院8日目
髄液細胞 ($/\mu\text{l}$)	1	< 1
髄液蛋白 (mg/dl)	27	46
髄液糖 (mg/dl)	72	59
髄液Cl (mEq/l)	129	127

鼻腔培養：陰性

頭部MRI/MRA（図1）：脳実質・血管系に異常所見は認めない。篩骨洞前部，左前頭洞にT2強調画像で高信号の軟部陰影を認める。

ピロカルピン検査：入院6日目にピロカルピンを点眼。直後には縮瞳は認められなかったが，翌日には両眼共に pin-hole 状に著明に縮瞳しており，過剰反応ありと判断した。

入院後経過（図2，図3）：

MRIにて副鼻腔炎と思われる軟部陰影を篩骨洞前部・左前頭洞に認める以外，頭蓋内に異常所見を認めず，年齢，先行感染の既往，内眼筋麻痺，小脳失調の所見から，典型的ではないがMFSを疑い，入院加療を開始した。入院1日目に髄液検査を施行したところ，蛋白細胞解離やその他の異常を認めなかった。MRIでは副鼻腔炎が著明であり，鼻腔内容を培養に提出後，セフトリアキソンナトリウム（CTRX）を開始した。

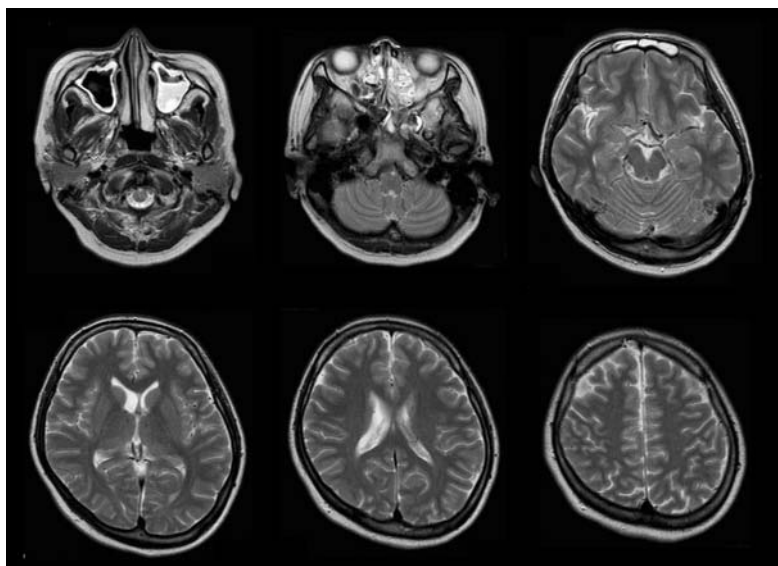


図1 頭部MRI T2強調画像

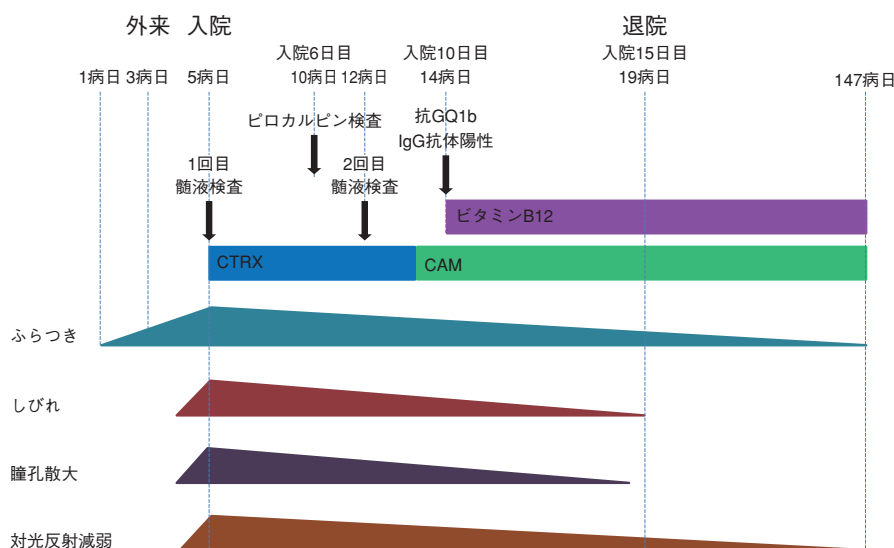


図2 臨床経過

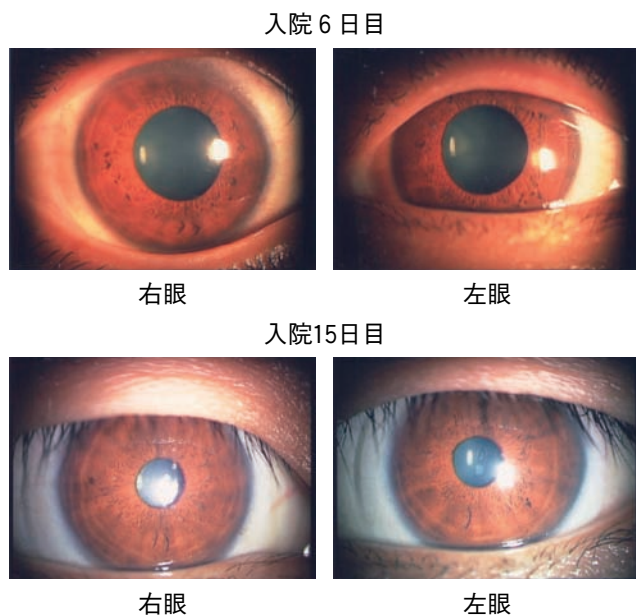


図3 眼部写真

6日目に施行したピロカルピン検査で過剰反応を呈した。

8日目の髄液検査では、蛋白細胞解離は見られなかったが、髄液蛋白は増加傾向を示した。

10日目に、1日目に提出した血清抗GQ1b IgG抗体が正常0.400未満のところ2.208と高値でありMFSと診断した。ビタミンB12の内服を開始、副鼻腔炎は抗生剤をクラリスロマイシン（CAM）内服に変更し引き続き加療した。症状は1日目がピークで、以降は徐々に改善し、15日目に独歩退院となった。退院時、ふら

つき、対光反射減弱は残っていたが、外来で経過を見ていたところ、約5ヶ月後にふらつきは消失し、対光反射も正常となった。

考 察

MFSは、先行感染後に眼筋麻痺、運動失調、深部腱反射消失の三主徴を呈するGuillain-Barré症候群の亜型であり、年間発生率が100万人に1人と稀な疾患である¹⁾。本例では、内眼筋麻痺と運動失調は認められたが、外眼筋麻痺、深部腱反射消失は認められず、非典型的な臨床像を示した。本例以外にも、一側性外眼筋麻痺のみを認める症例や両側性内眼筋麻痺のみを認める症例などの報告もあり、必ずしも三主徴すべてがそろっているわけではない^{1), 2)}。さらに、その他の症状として、顔面神経麻痺、球麻痺、四肢筋力低下、知覚障害などが付随することもある^{1), 3)}。このようにMFS患者は多様な疾患像を呈するが、80~95%で抗GQ1b IgG抗体が陽性になることから、確定診断に抗GQ1b IgG抗体測定が有用である¹⁾。本症例も三主徴のそろわない非典型的なMFSであり、血清抗GQ1b IgG抗体陽性であったことから確定診断に至った。

抗GQ1b IgG抗体は、末梢神経の構成成分であるガングリオシドに対する抗体の一種であり、1990年代にMFS患者の急性期血清で特異的に検出されることが報告された⁴⁾。GQ1bは免疫組織学的に動眼神経、滑車神経、外転神経の髄外部分の傍絞輪部に局在するこ

とが示されており，抗 GQ1b IgG 抗体の同部位への結合が伝導ブロックを来し，眼筋麻痺が生じていると考えられている⁵⁾。Mizoguchi が，血清抗 GQ1b IgG 抗体の量が MFS の重症度と比例することを報告（最高力価2.528）している³⁾。本例では抗 GQ1b IgG 抗体力価2.208であり重症に相当すると考えられる。

抗 GQ1b IgG 抗体の産生機序として，先行感染の関与が示唆されている。GQ1b 類似構造を有する病原体に感染することにより，GQ1b 類似構造に対する抗体が産生され，抗 GQ1b 抗体として MFS を引き起こす⁶⁾。先行感染の病原体としては，Campylobacter jejuni が最も多く，他に Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Streptococcus aureus, サイトメガロウイルス，EB ウイルス，アスペルギルスが報告されている^{1),7)}。先行感染以外にも MFS 発症患者で認められた背景として，インフルエンザワクチン接種，TNF- α 阻害剤治療，Burkitt リンパ腫，Hodgkin 病などの報告がある¹⁾。

本例では，副鼻腔炎が MFS 発症の先行感染になった可能性が考えられた。前医にて抗生剤内服が開始されており，鼻腔培養では細菌は検出されなかったが，原因菌として副鼻腔炎の一般的な起因菌である H. influenzae が考えられた。上気道炎や胃腸炎などの感染や上記のような背景を持つ患者が，複視・羞明など眼筋運動障害による症状や運動失調を呈した場合に，鑑別疾患として MFS が挙げられる。

MFS の多くが2週間以内にピークに達し，治療の有無に関わらず徐々に回復し始める⁸⁾。本例でも，入院1日目（5病日）が症状のピークであり，ビタミン剤処方と副鼻腔炎の加療で自然軽快した。しかし，急速に進行する症例や中枢神経障害を認める症例では，ガンマグロブリン療法や血漿交換などの治療を要することもあり^{1),9)}，確定診断が不可欠である。

終わりに

非典型的な MFS の1例を経験した。MFS の重症例では，ガンマグロブリン療法や血漿交換などの治療を要することがあり，その診断は重要である。多彩な

臨床像を呈する MFS の確定診断には抗 GQ1b IgG 抗体の測定が有用であった。

文 献

- 1) Aranyi Z, Kovacs T, Sipos I et al: Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. Eur J Neurol doi: 10. 1111/j. 1468-1331, 2011
- 2) 小手川泰枝, 原 直人, 向野和雄, 他: 瞳孔散大と調節障害及び外転不全麻痺のみを呈した非定型的 Fisher 症候群の一例. 自律神経 47: 149-154, 2010
- 3) Mizoguchi K: Anti-GQ1b IgG antibody activities related to the severity of Miller Fisher syndrome. Neurol Res 20: 617-624, 1998
- 4) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu S et al: Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol 31: 677-679, 1992
- 5) Chiba A, Kusunoki S, Obata H et al: Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. Neurology 43: 1911-1917, 1993
- 6) 小鷹昌明, 結城伸泰: 自己免疫疾患 臓器特異的自己免疫疾患 Fisher 症候群. 日臨 別冊免疫症候群 (上): 31-34, 2000
- 7) 井上博之, 古閑紀雄, 石田春彦, 他: 蝶形骨洞炎の先行感染が示唆された Fisher 症候群. 日耳鼻会報 111: 628-631, 2008
- 8) Berlit P, Rakicky J: The Miller Fisher syndrome: Review of the literature. J Clin Neuro-ophthalmol 12: 57-63, 1992
- 9) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T et al: Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. Neurology 68: 1144-1146, 2007

A case of Miller-Fisher syndrome that did not show external ophthalmoplegia and tendon areflexia

Sayo UEDA¹⁾, Mami HANAOKA¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Kiyohito SHINNO²⁾,
Hirofumi Oka²⁾, Hajimu MIYAKE²⁾, Hironori AKIZUKI³⁾, Yuko SAKURAYAMA⁴⁾

- 1) Division of Neuro-Endovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Otorhinolaryngology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Ophthalmology, Tokushima Red Cross Hospital

【Background】 Miller-Fisher syndrome (MFS) is a subtype of Guillain-Barré syndrome and is characterized by 3 chief symptoms, ie, ophthalmoplegia, ataxia, and tendon areflexia. Most cases have an antecedent infection. We report here a case of Miller-Fisher syndrome that did not show external ophthalmoplegia and tendon areflexia.

【Case】 A 31-year-old woman had sinusitis infection 1 month after upper respiratory infection. She was referred to our hospital and had wobbliness 1 week later. On arrival, her consciousness was alert, the finger-nose (F-N) test was almost normal, and only sinusitis was seen on computed tomography (CT). However, ataxia rapidly progressed and she developed dysstasia; she made a second visit to our hospital 3 days later. On neurologic examination, her consciousness was alert; she had bilateral mydriasis, sluggish pupillary light reflex, and ataxia (F-N test). Ocular motility disorder and tendon areflexia were not observed. There were no abnormal findings on cranial magnetic resonance imaging (MRI). With regard to the patient's age, existence of antecedent infection, internal ophthalmoplegia, and cerebellar ataxia, we suspected atypical MFS and the patient was hospitalized. On the basis of an over-response in the pilocarpine instillation test at the department of ophthalmology and detection of anti-ganglioside GQ1b IgG antibody in the patient's cerebrospinal fluid, we diagnosed the patient with MFS. Symptoms gradually improved by administration of vitamin pills and treatment for sinusitis. She left the hospital on her foot 15 days after admission.

【Conclusion】 We experienced a case of atypical MFS. The test for anti-GQ1b IgG antibody was significant for its definite diagnosis.

Key words: Miller-Fisher syndrome, anti-GQ1b IgG antibody, mydriasis, tendon areflexia

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 17: 118–122, 2012
