

抗 GQ1b 抗体陽性の Miller Fisher 症候群 9 例の臨床的検討

しおばら きくこ 塩原紀久子	ほんま ひろゆき 本間 宏之	くにか なおや 国香 尚也	かとう じゅんいち 加藤 順一
わたなべ ひろふみ 渡辺 裕文	しらいし まこと 白石 眞	ささき なおし 佐々木 直	ひらやま としかず 平山 俊和
すぎはら 杉原	ひろし 浩	やさき しゅんじ 矢崎 俊二	たかはし よういち 高橋 洋一

(受付：平成 15 年 12 月 22 日)

抄 録

我々は 2000 ~ 2002 年度の 3 年間に当科に入院した抗 GQ1b 抗体陽性の Miller Fisher 症候群 9 症例の臨床症状，検査所見，治療，予後について検討した。前駆症状は 8 例に認め，すべて呼吸器症状であった。本症候群の典型的な主症状を示した症例は 3 例のみであった。初回検査時の脳脊髄液蛋白は，平均 33 ± 12 mg/dl。治療は免疫吸着療法，免疫グロブリン大量療法，ステロイドパルス療法が選択され，重症例は併用療法が施行された。2 例はステロイドパルス療法のみで改善を認めた。予後は全例良好であった。ステロイドパルス療法のみで改善している症例もあり，本疾患でも患者背景を十分に把握し，治療選択の一つとして考慮される必要があると考えられた。

索引用語

1) Miller Fisher 症候群，2) 末梢神経障害，3) IgG 型抗 GQ1b 抗体，4) Guillain-Barré 症候群

緒 言

Miller Fisher 症候群（以下，MFS と略す）は外眼筋麻痺，小脳性運動失調，深部腱反射消失を 3 主徴とする Guillain-Barré 症候群（以下，GBS と略す）の亜型である。MFS では血清，脳脊髄液の抗 GQ1b 抗体の出現率が高く¹⁾，臨床症状との関係が注目されており，自己免疫性ニューロパチーの病態解明における抗糖脂質抗体の重要性が示唆されている。我々は，2000 年 4 月から 2003 年 3 月までの 3 年間に当科に入院した MFS 患者で IgG 抗 GQ1b 抗体陽性 9 症例の臨床症状，検査所見，治療，予後について検討した。

対象と方法

対象は 2000 年 4 月から 2003 年 3 月までの 3 年間に当科に MFS の診断で入院した血清 IgG 抗 GQ1b 抗体陽性患者で，小鷹らの MFS の診断基準（暫定案）¹⁾ を満たし，除外診断ができた 9 症例。抗ガングリオン抗体は獨協医科大学，北里大学にて検索した。

結 果

1. 年齢と性

9 症例の年齢は 20 歳から 80 歳までと幅広く，平均 54 ± 21 歳であり，性別は男性 4 例，女性 5 例であった（Table 1）。

2. 先行感染

先行感染は 9 例中 8 例に認め，すべてが呼吸器感染

Table 1. Summary of 9 Patients with Miller Fisher Syndrome

Case	Age(Yrs)	Sex	Antecedent infection	External ophthalmoplegia	Ataxia	Areflexia	IgG antibody	CSF protein (mg/dl)	CSF cell (/mm ³)	Therapy	Day from onset to release from hospital
1	67	F	respiratory infection	+	+	-	GQ1b, GT1a	26	1	IAP, m-PSL, IVIg	108
2	69	M	respiratory infection	+	+	+	GQ1b, GT1a	34	9	IAP	11
3	30	M	respiratory infection	+	-	-	GQ1b, GT1a	30	6	m-PSL, IVIg	16
4	80	F	respiratory infection	+	-	+	GQ1b, GT1a	43	0	m-PSL	18
5	38	F	respiratory infection	-	+	+	GQ1b, GT1a	29	7	m-PSL	8
6	51	M	respiratory infection	+	+	+	GQ1b, GT1a	35	5	IAP	27
7	20	F	respiratory infection	+	+	+	GQ1b, GQ1b	22	2	IAP	17
8	68	F	-	+	+	-	GQ1b, GT1a	61	5	IVIg	30
9	75	M	respiratory infection	+	+	+	GQ1b, GT1a	28	5	IVIg	33

m-PSL: methylprednisolone pulse therapy
IVIg: intravenous immunoglobulin therapy
IAP: immunoadsorption therapy

症であった (Table 1)。喀痰細胞培養検査は 1 例に施行され、*Haemophilus parainfluenzae* が検出された。

3. 臨床症状

8 例で外眼筋麻痺を認め、1 例は注視方向性眼振を認めた (Table 1)。腱反射は 1 例が正常、6 例が低下を認め、2 例は多発性ラクナ梗塞を合併し亢進していた。運動失調は 6 例に認めた。本症候群の特徴的な 3 主徴のみの症例は 3 例であった。

4. 血清抗ガングリオシド抗体

全例が血清抗 GQ1b 抗体陽性で 8 例が GT1a 抗体と交叉反応していた (Table 1)。1 例は GD1b 抗体陽性であった。

5. 脳脊髄液検査所見

脳脊髄液検査所見を Table 1 に示した。細胞数は平均 $4 \pm 3 / \text{mm}^3$ で、総蛋白は平均で $33 \pm 12 \text{ mg/dl}$ であった。蛋白細胞解離を認めた症例は 1 例のみであった。発症から脳脊髄液採取までの期間は 5 ± 3 日であった。

6. 治療と予後

9 症例の治療と予後を Table 1 に示した。治療は免疫吸着療法、免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法が選択され、重症例は併用療法が施行された。2 例はステロイドパルス療法のみで軽快し、1 例は未治療で改善した。ステロイド著効例 (Case 5) は、35 歳の女性で上気道感染の先行後、運動失調、腱反射低下、注視方向性眼振が出現した。外眼筋麻痺を認めなかったことより、急性小脳炎と診断し、ステロイドパルス療法を選択。運動失調、腱反射低下、注視方向性眼振は速やかに改善した。その後、血清抗 GQ1b 抗体陽性であることが判明した。予後は全例、良好であった。

考 察

Berlit らの MFS 223 例の検討²⁾ では、男女比は 2 対 1 で、年齢は生後 15 ヶ月 ~ 80 歳、平均年齢は 43.6 歳であった。自験例では 20 歳から 80 歳まで幅広く、平均 54 歳であった。自験例の症例数が少ないため、単純に比較できないが、9 例中の 5 例が 65 歳以上の高齢者であることが特徴である。加齢とともに免疫機能は変化するが、その変化は病原菌などの外来抗原に対する応答の低下と、一方、自己免疫現象の増加という相反する 2 つの現象からなっている。加齢と自己免疫疾患の発症機構を理解するには、加齢に伴う免疫応答の調節異常の解明が重要である³⁾。

MFS は、先行感染に引き続いて発症することが多く、平均潜伏期間は 10 日間と報告されている²⁾。自験例では、先行感染は 9 例中 8 例に認め、7 例が上気道炎、1 例が肺炎であり、潜伏期間も文献と同様であった。これまでの報告では、抗 GQ1b 抗体陽性例では大部分が呼吸器症状を先行感染としており、消化器症状後のものは少ない⁴⁾。小川らは *Haemophilus influenzae* 感染の先行が示唆された MFS の 1 例⁵⁾ を報告しており、さらに多数例による血清学的検討で、本菌が MFS における主要な先行感染病原体のひとつであることが報告されている⁶⁻⁷⁾。*Haemophilus influenzae* は、グラム陰性桿菌であり、細胞外膜にリポ多糖を有していることから、*Haemophilus influenzae* 菌体上に GM1 のみならず複数のガングリオシド様構造が存在している可能性があり、末梢神経組織との間の分子相同性が関与していると推測されている⁶⁻⁷⁾。自験例では、本菌を念頭においた精査はなされてなく、今後培養検査や血清学的診断を行い、同様症例の蓄積をしていく必要があると考えられた。

Berlit らの MFS 223 例の検討²⁾ では、初発症状は複視が最も多く (39%)、失調症状が次であった (21%)。他覚的には動眼神経麻痺は 57% で認められ、他の脳

神経では顔面神経麻痺が 46 % , 舌咽, 迷走神経が 40 % , 舌下神経が 13 % で障害されていた。腱反射消失は 82 % の頻度で認められた。純粋に MFS の 3 主徴のみを呈する症例は少なく, 自験例においても 3 例のみで, 抗ガングリオシド抗体検査が診断に有用であった。なお, 自験例の中に, 外眼筋麻痺を欠き急性小脳性運動失調をきたして血清抗 GQ1b 抗体陽性の 1 例があったが, 最近, 小脳性運動失調を主徴とする抗 GQ1b 抗体陽性の GBS が注目されている⁸⁻⁹⁾。MFS の 3 主徴を欠く場合に MFS 亜型とするか, GBS の失調型とするか, あるいは急性小脳炎と診断するかは現在明らかにされていない。これらは抗 GQ1b 抗体との関連症候群のスペクトラムと考えられる。

MFS における抗 GQ1b 抗体は, 特異性, 陽性率が高く, GQ1b 抗原の局在と臨床症状と良く対応しており, 急性期のほぼ全例に出現することが確認されている⁴⁾。抗体価は急性期に最も高く, その後低下消失していくとされている⁴⁾。発症 1 ~ 2 日後に血清を採取できた症例でも既に抗体価が上昇しており, 抗体上昇は神経障害による二次的なものでないと考えられる⁴⁾。自験例では, 入院時のみ血清抗体価の検索を行っており, 治療後の変化や髄液中の抗体価は検討していない。MFS の抗 GQ1b 抗体陽性症例では, 抗 GT1a 抗体活性はほとんどの例で認められる⁴⁾。吸収試験を行うと, GQ1b と GT1a の両者を同じ抗体が認識していることがわかっている⁴⁾。

MFS は GBS の亜型と考えられており, 脳脊髄液で蛋白細胞解離がみられることが知られているが, 自験例では, 蛋白細胞解離を認めた症例は 1 例のみであった。これは, 発症から脳脊髄液採取までの期間が平均で 5 日と早期であることが原因と考えられた。

自験例の治療においては免疫吸着療法, 免疫グロブリン大量療法, ステロイドパルス療法が選択され, 重症例はこれらの併用療法が施行された。免疫吸着療法における侵襲性や免疫グロブリン大量療法におけるアレルギーやコストの問題があることから, 治療法選択の決定については患者に承諾を得て行った。また高齢者や case 5 のような急性小脳炎が疑われたものはステロイドパルス療法を選択した。MFS は, GBS の亜型との見方からステロイドパルス療法を疑問視する意見¹⁰⁾ や, 良性に経過することから自然経過も治療もかわりないとする立場¹¹⁾ もある。ステロイドパルス療

法は GBS に対しては効果がなかったことがすでに double-blind 試験で確認されている¹²⁾。しかし MFS については, これまでに対照試験はなされてなく, またステロイドパルス療法が有効であったという報告¹³⁾ もあり, 患者背景を十分に把握し, 治療方法を選択する必要があったと考えられた。

結 語

1. 先行感染は 9 例中 8 例に認め, すべてが呼吸器症状であった。文献的に *Haemophilus influenzae* の関与が報告されており, 本菌を念頭においた培養検査や血清学的診断の必要がある。
2. 純粋に MFS の 3 主徴のみの症例は 3 例のみで, 幅広く鑑別診断する必要があり, 抗 GQ1b 抗体検査は診断に有効であった。
3. 初回検査時の脳脊髄液蛋白は平均で 33 mg/dl で蛋白細胞解離は 1 例のみに認められた。これは, 発症から脳脊髄液採取までの期間が平均で 5 日と早期であることが原因と考えられた。
4. 臨床的に急性小脳炎と考えられる症例では, MFS や GBS の失調型との異同の検討が必要と思われた。
5. 治療は免疫吸着療法, 免疫グロブリン大量療法, ステロイドパルス療法が選択され, 重症例は併用療法が施行された。MFS は, GBS の亜型との見方からステロイドパルス療法を疑問視する意見や, 良性に経過することから自然経過も治療もかわりないとする立場もあるが, これまでに対照試験はなされておらず, 患者背景を十分に把握し, 治療方法を選択する必要があると考えられた。

謝 辞

抗ガングリオシド抗体の測定にあたり, ご協力頂きました獨協医科大学神経内科, 結城伸泰先生, 北里大学神経内科, 斎藤豊和先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 45 回聖マリアンナ医科大学医学学会術集会 (平成 15 年 7 月), The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology (平成 15 年 11 月) にて発表した。

文 献

- 1) 小鷹昌明, 結城伸泰. Miller Fisher 症候群の診断基準, 小鷹と結城の暫定案. 神経進歩 1999; 43: 114-127.
- 2) Berlit P and Rakicky J. The Miller Fisher syndrome: Review of the literature. J Clin Neuroophthalmol 1992; 12: 57-63.
- 3) 廣川勝. 加齢と自己免疫. リウマチ科 2003; 29: 98-104.
- 4) 楠進. Fisher 症候群の病態と治療: 特異抗体の関与. 日内会誌 1998; 87: 617-622.
- 5) 小川雅也, 古賀道明, 倉橋幸造, 西江信, 結城伸泰. Haemophilus influenzae 感染の先行が示唆された Fisher 症候群の 1 例. 脳神経 2002; 54: 431-433.
- 6) Koga M, Yuki N, Tai T and Hirata K. Miller Fisher syndrome and Haemophilus influenzae infection. Neurology 2001; 57: 686-691.
- 7) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis :syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. N Engl J Med 1956; 255: 57-65.
- 8) 市川博雄, 薄敬一郎, 結城伸泰, 河村満. 小脳性運動失調を主徴とする IgG 抗 GQ1b 抗体陽性の Guillain-Barré 症候群.臨床神経 2001; 41: 523-525.
- 9) Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody relation to Miller Fisher syndrome. Neurology 2000; 54: 1851-1853.
- 10) 結城伸泰. Fisher 症候群をどのように治療すべきか?. Modern Physician 1998; 18: 695-698.
- 11) 千田圭二, 沖田直, 高瀬貞雄. Fisher 症候群の自然経過で観察された神経徴候の早期改善. 神経内科 1998; 48: 164-166.
- 12) Guillain-Barré Syndrom steroid trial group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1993; 341: 586-590.
- 13) 塚本哲朗, 入野樹美, 成川孝一, 宮澤康一, 高橋利幸. Fisher 症候群へのステロイド・パルス療法の効果. 神経内科 2002; 57: 63-68.

Abstract

A Clinical Study of Miller Fisher Syndrome with Anti-GQ1b IgG Antibody

Kikuko Shiobara, Hiroyuki Honma, Naoya Kunika, Junichi Kato, Hirofumi Watanabe,

Makoto Shiraishi, Naoshi Sasaki, Toshikazu Hirayama, Hiroshi Sugihara,

Shunji Yasaki and Youichi Takahashi

Miller Fisher syndrome (MFS) is characterized by a triad with acute onset of external ophthalmoplegia, cerebellar type of ataxia, and loss of tendon reflexes. The antibody to GQ1b is observed in serum of patients with MFS and is suggested to have a role in the pathophysiology of MFS. In this paper, clinical features and therapies of 9 patients with MFS associated with anti-GQ1b antibody in our hospital during the past 3 years (2000-2002) were discussed. In 9 patients, 8 had respiratory symptoms occurring before onset of MFS. CSF did not show elevated protein contents (mean range 33 ± 12 mg/dl). One patient showed acute cerebellar ataxia without ophthalmoplegia. Ataxic form of Guillain-Barré syndrome, MFS, and acute cerebellitis are considered to be a same spectrum associated with anti-GQ1b antibody. Either immunoabsorption, intravenous immunoglobulin, steroid pulse therapy or the combination of these therapies were conducted. All patients showed good response and no residual deficits. Two patients received only steroid pulse therapy and recovered. It is considered that steroid pulse therapy is useful as well as other immunotherapies in some cases of MFS.

