原 著

外転眼に注視方向性水平性眼振がみられた Fisher 症候群の 1 例

岩澤 敬¹⁾・野本 剛輝¹⁾・小川 恭生¹⁾・近藤 貴仁¹⁾・矢富 正徳¹⁾
勝部 泰彰¹⁾・武田 淳雄²⁾・井上 文³⁾・塚原 清彰²⁾

A Case of Fisher Syndrome with Bilateral Horizontal Gaze Nystagmus
in the Abducent Direction

Takashi Iwasawa¹⁾, Masaki Nomoto¹⁾, Yasuo Ogawa¹⁾, Takahito Kondo¹⁾

Masanori Yatomi¹⁾, Yasuaki Katsube¹⁾, Atsuo Takeda²⁾, Aya Inoue³⁾

Kiyoaki Tsukahara²⁾

¹⁾*Department of otorhinolaryngology and head and neck surgery,
Tokyo medical university Hachioji medical center*

²⁾*Department of otorhinolaryngology and head and neck surgery,
Tokyo medical university*

³⁾*Department of neurology, Tokyo medical university Hachioji medical center*

Miller Fisher syndrome (MFS) was first described in 1956 by Miller Fisher as an unusual variant of acute idiopathic polyneuritis. It is a variant of Guillain-Barre syndrome that is characterized by ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. High titers of serum IgG reactivity to GQ 1 b ganglioside are detected in patients with MFS. Here, we report the case of a patient who exhibited horizontal nystagmus on the lateral gaze position early in the onset and was diagnosed with MFS.

A 45-year-old woman was admitted to our hospital with rotatory vertigo 12 days after being diagnosed with an influenza A infection. Two days after hospitalization, she showed bilateral horizontal gaze nystagmus in the abducent direction. At the same time, a central nerve system disorder was suspected as a result of neurotological findings; she was diagnosed with MFS. The vertigo improved after the administration of intravenous immunoglobulin therapy and she was discharged 11 days after hospitalization. This is a rare case of MFS after influenza A infection. There may be an association between anti-GQ 1 b antibodies and peripheral or brainstem disorders.

Key words: Miller-Fisher syndrome, gaze nystagmus, influenza virus, anti-GQ 1 b antibody, ophthalmoparesis

はじめに

Fisher 症候群は1956年、Miller Fisher が先行感染、脳脊髄液蛋白細胞解離、自然軽快の臨床経過から急性特発性神経炎の亜型として報告した末梢神経疾患¹⁾で、急性の外眼筋麻痺・運動失調・深部腱反射の低下を三徴とする。血清抗 GQ 1 b 抗体が陽性となることも分かり²⁾、現在は免疫介在性の多発性末梢神経障害とされる³⁾。

今回我々は、めまい発症初期に注視眼振検査で右方注視時に右眼に右向きの、左方注視時に左眼に左向きの水平性眼振を認め、Fisher 症候群診断の契機となった一例を経験したので報告する。

症 例

45歳、女性

主訴：回転性めまい

現病歴：201x 年 1 月某日、インフルエンザ A 型に罹患した（第 1 病日）。第 12 病日に回転性めまいを自覚、第 17 病日に当科受診となった。

既往歴：20代前半に神経性胃炎、38～43歳に不妊治療

家族歴：特記事項なし

臨床経過：初診時（第 17 病日）、手足のしびれ、頭痛を認めた。意識は清明で、血圧や脈拍など一般的身体所見に異常所見はなかった。耳内所見、標準純音聴力検査、注視、頭位、頭位変換眼振検査、採血、頭部 CT、頭部造影 MRI にも異常所見はなかったが、歩行不能のため精査目的に同日緊急入院となった。第 17 病日では明らかな眼振は認めなかったが、第 19 病日では、注視眼振検査で右方注視時に右眼に右向きの、左方注視時に左眼に左向きの水平性眼振を認めた。頭位眼振、頭位変換眼振は正常であった。輻輳は保たれており、眼振は持続性であった。視標追跡検査（Eye-tracking test：ETT）は saccadic から ataxic な所見で、視運動性眼振検査（optokinetic nystagmus test：OKN）は水平刺激では解発不良で、緩徐相速度の上昇がなかった（図 1）。これらの所見から、小脳・脳幹の障害を強く疑い、神経内科にコンサルトした。神経内科による診察では、深部腱

反射の消失、外眼筋麻痺による複視、体幹失調による歩行障害と Fisher 症候群の三徴を認めた。また、脳脊髄液検査では細胞数 1 個/ml、蛋白 52 mg/ml と蛋白細胞解離を認め血清抗 GQ 1 b 抗体が 8 mg/ml で陽性であった。先行感染があり Fisher 症候群の三徴を認め GQ 1 b 抗体が陽性であったことから Fisher 症候群と診断された。紙面による患者同意の上、第 20 病日より免疫グロブリン 25 g/day を 5 日間点滴投与した。第 27 病日に眼振は消失、第 34 病日にめまい感消失、全身状態改善したため第 38 病日に退院となった。第 120 病日に行った ETT は smooth pursuit, OKN で解発は良好、緩徐相速度の上昇があり、正常所見であった（図 2）。現在、10 か月が経過し、自他覚ともに所見なく、経過良好である。

考 察

Fisher 症候群は Guillain Barre 症候群や Bickerstaff 型脳幹脳炎とオーバーラップする疾患で、Guillain Barre 症候群の亜系とされる多発性末梢神経障害である⁴⁾。病歴や症状から診断され、先行感染後の眼球運動障害、体幹失調、深部腱反射の消失を三徴とする。自験例でも三徴すべてを認めた。先行感染の原因として *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Hemophilus influenza*, *Epstein-Barr virus*, *cytomegalovirus*, *varicella-zoster virus*, *human immunodeficiency virus* が報告されている⁵⁾。自験例は臨床経過からインフルエンザ A が原因と考える。インフルエンザ A を原因とする報告は、渉猟し得た限りでは 3 例のみであった^{6)~8)}。

Fisher 症候群患者の 80～90% に血清抗ガングリオシド抗体のアイソザイムである抗 GQ 1 b 抗体が検出されており、診断マーカーとして確立されている⁹⁾。自験例でも抗 GQ 1 b 抗体陽性により確定診断とした。抗ガングリオシド抗体は神経軸索と髄鞘に含まれるガングリオシド糖蛋白質に対する抗体で、感染症を契機に増加する。GQ 1 b は筋紡錘、眼球運動神経（動眼神経、滑車神経、外転神経）の傍紋輪部、脊髄後根神経節、下オリブ核、小脳深部核、小脳皮質顆粒層などに豊富に発現する¹⁰⁾¹¹⁾。抗 GQ 1 b 抗体がこれらの部位へ交差免疫反応をおこす免疫学的機序が Fisher 症候群の発症に関与している¹²⁾。大野ら¹³⁾は Fisher 症候群 19 例を報告し、動眼神経、滑車

¹⁾ 東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科頭頸部外科

²⁾ 東京医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野

³⁾ 東京医科大学八王子医療センター神経内科

第19病日 ENG 記録での ETT 所見 右眼誘導にて施行。
右方はキャリブレーション。
正弦波が不鮮明であり saccadic から ataxic な所見である。

第19病日 ENG 記録での OKN 所見 右眼誘導にて施行。
右からキャリブレーション, 右 OKN, 左 OKN。
水平刺激で解発不良であり, 緩徐相速度の上昇がなかった。

図 1

神経, 外転神経の全てが麻痺する全外眼筋麻痺は19例中2例のみで, 19例中17例は外転神経のみであったとしている。また, 外転神経は脳底を長く走行するため, 抗 GQ 1b 抗体数に局在差があるのではないかと推察している。自験例では複視があり外眼筋の運動障害を伴う Fisher 症候群であった。

稀ではあるが, Fisher 症候群では末梢神経障害のみでなく, 中枢神経症状を伴う。同時に起きる中枢症状を示唆する異常眼球運動として, 注視眼振¹⁴⁾¹⁵⁾, 核間性眼筋麻痺¹⁴⁾, 核上性眼球運動障害¹⁶⁾や ocular flutter¹⁷⁾が報告されている。自験例はめまい発症初期に側方注視時に外転眼の眼振を認めたが輻輳は保たれていた。そのため MLF 症候群に類似した病態を疑い, 脳幹病変精査のため頭部 CT と造影頭部 MRI を施行したが原因となる病変はなかった。その後 Fisher 症候群の三徴を認め Fisher 症候群の診断に至った稀な症例で

あった。

本例は両側注視時に注視方向と同側の眼の注視方向への水平性眼振があり内転障害を伴わない Fisher 症候群の一例である。生田ら¹⁵⁾は同様の報告をしており, そのなかで, 両側注視時の眼振は, 眼位の保持に必要な neural integrator を中心とする神経サーキットが小脳病変や脳幹病変により障害されることにより生じ, 中枢病変を示唆する所見である¹⁸⁾と報告している。

自験例の神経耳科学的所見は ETT で saccadic から ataxic パターン, OKN の水平刺激で緩徐相速度の上昇はなく平坦, 解発は不良であった。眼球運動障害がある本例では, ETT や OKN で上記の異常が認められても, 中枢性障害があるとは断定できないが, これらの所見から小脳や脳幹障害が生じていたと推察される。

本例の異常眼球運動は側方注視時に注視方向と同側の眼の水平性眼振があり単眼性眼振であっ

第120病日 ENG 記録での ETT 所見 右眼誘導にて施行。
右はキャリブレーション。
正弦波を描いており, smooth pursuit である。

第120病日 ENG 記録での OKN 所見 右眼誘導にて施行。
右からキャリブレーション, 右 OKN, 左 OKN。
水平刺激で解発良好であり, 緩徐相速度の上昇も認め正常所見が得られた。

図2

た。MLF 症候群や偽性 MLF 症候群でも単眼性眼振が起こるので本症例でもその可能性を検討した。

MLF 症候群は, 1902年 Bielschowsky¹⁹⁾ の初めての記載以来, 1922年 Lhermitte²⁰⁾ は Ophthalmoplegia internuclearis と呼び, その後剖検例の報告や動物実験により病巣と臨床症状の関係が更に詳細になり, 1950年 Bender²¹⁾ ははじめて Syndrome of the MLF という名称で呼んだ。現在本症候群は核間麻痺, 核間性眼筋麻痺, MLF 症候群 (内側縦束症候群) などの種々の名称で呼ばれている。

MLF 症候群の病巣は, 動眼神経核と外転神経核とを連絡する内側縦束にあるといわれ, 上部脳橋から下部中脳の高さにおける内束縦束の障害によって生ずる²²⁾。眼振運動の所見としては, 輻輳は保たれ, 障害側の側方視に際し眼球の内転障

害, 対側外転眼の外転側に向かう単眼性の眼振がみられるという特異な眼球運動障害を認める。また画像上中枢神経に異常を認めることが多い。

一方, 偽性 MLF 症候群は MLF が障害されずに末梢障害のために MLF 症候群と同様の所見を呈する症候群であり, 発症機序について Baloh らは中枢神経適応現象で説明している。すなわち, 末梢性神経障害により麻痺した内直筋を動かそうとして神経支配量が増加すると, これと共同して働く対側眼の外直筋への神経支配量が同程度に増加するため, 対側眼の急速な過剰外転とそれに引き続く緩徐な戻り運動が生じるとしている²³⁾。Fisher 症候群に偽性 MLF 症候群を呈した報告も散見さる²⁴⁾²⁵⁾。

今回外眼筋麻痺の眼球運動障害に対しては精査しておらず, 明らかな内転もしくは外転障害の証明はできない。しかしながら ETT や OKP で中枢

神経障害を疑う所見を得られ、複視の訴えがあり外眼筋障害があったと考えられるため、MLF 症候群や偽 MLF 症候群が起きていたと考えられる。

本例は異常眼球運動が片側ではなく両側眼に同時に起きており両側 MLF 症候群類似の病態も考えなければならない。両側 MLF 症候群は、欧米では多発性硬化症が多いとされている²⁶⁾が、本邦では多発性硬化症そのものの有病率が少ない。そのため脳血管障害での報告が散見される²⁷⁾。以上より本例では一時的に脳血管障害が生じていた可能性も推察される。自験例の如く Fisher 症候群に両側 MLF 症候群や両側偽性 MLF 症候群に類似した異常眼球運動を合併した症例の報告は渉猟しえた限りでは生田ら¹⁵⁾の報告のみで稀な症例であった。

いずれにしても眼球運動障害の改善に従って眼振も消失したことより、本症例で見られた眼振と眼球運動障害は類似する発症機序に伴うものと考えられた。その機序として抗 GQ 1 b 抗体が中枢性神経や末梢性神経を障害したことや一時的な脳血管障害が起きたことが推察される。

Ito らは Fisher 症候群における解離性眼振の 3 例の報告の中で、3 例の Fisher 症候群の原因が末梢神経と中枢神経の両方が障害されたと推測している²⁸⁾。我々も本例をインフルエンザ A に起因する末梢神経障害と脳幹障害が混在した Fisher 症候群であると推察している。「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013」²⁹⁾では、Fisher 症候群は自然軽快で回復がみられる疾患であり、治療の必要性は明確ではないが、中枢神経障害への進展が見られる場合には免疫治療を考慮すると述べられている。自験例は脳幹に起因する中枢神経障害が疑われたため、十分なインフォームドコンセントの上で経静脈的免疫グロブリン療法を行った。その治療効果は明らかで、投与後 7 日目には三徴も両側性 MLF 症候群も消失した。保存的治療により自然軽快した可能性も否定できないが、後遺障害なく完治した自験例を考えると、中枢神経障害を疑い、血液製剤投与に同意が得られる症例では大量免疫グロブリン療法も検討すべき選択肢の一つであると考えられる。

ま と め

注視眼振検査で右方注視時に右眼に右向きの、左方注視時に左眼に左向きの水平性眼振を認めたことを契機に、Fisher 症候群の診断にいたった稀な一例を経験した。インフルエンザ A を先行感染とする稀な症例であった。抗 GQ 1 b 抗体が末梢および中枢神経障害を引き起こしたと推察された。

文 献

- 1) Fisher M: An unusual variant of acute idiopathic polyneulitis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl Med* 255: 57-65, 1956
- 2) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al.: Serum IgG antibody to ganglioside GQ 1 b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679, 1992
- 3) Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 366 (9497): 1653-1666, 2005
- 4) 中里 厚, 里吉 菅二郎: MLF 症候群—本邦 73 例の文献的考察. *脳神経外* 5: 217-222, 1977
- 5) Koga M, Gilbert M, Li J, et al.: Antecedent infection in Fisher syndrome. *Neurology* 64: 1605-1611, 2005
- 6) Costiniuk CT, Nicole Le Saux, Eric Sell, et al.: Miller Fisher syndrome in a toddler with influenza A (pH 1 N 1) infection. *J Child Neurol* 26: 385-388, 2011
- 7) Soulillou A, Larabi K, Lucchini-Lecomte MJ, et al.: Miller-Fisher syndrome and influenza A. *Rev Neurol (Paris)* 168: 465-466, 2012
- 8) M Hara, A Morita, K Ichihara, et al.: Millar Fisher syndrome associated with influenza A infection. *Internal medicine* 51: 2621-2623, 2012
- 9) A Chiba, S Kusunoki, T Shimizu, et al.: Serum IgG antibody to ganglioside GQ 1 b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679, 1992
- 10) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al.: Ganglioside composition the human cranial nerve, with special reference to pathophysiol-

- ogy of Miller Fisher syndrome. Brain Res 745: 32-36, 1997
- 11) Ciba A, Kusunoki S, Obata H, et al.: Serum anti-GQ 1 b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome. clinical and immunohistochemical studies. Neurology 51: 1110-1115, 1998
- 12) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al.: Serum IgG antibody to ganglioside GQ 1 b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol 31: 677-679, 1992
- 13) 大野新一郎, 三村 治, 江内田 寛, 他: Fisher 症候群19例の臨床解析. 日本眼科学会雑誌 119: 63-67, 2015
- 14) Mori M, Kuwabata S, Fukutake T, et al.: Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology 56: 1104-1106, 2001
- 15) 生田尚美, 多田由紀子, 古賀道明: 外転眼に注視方向性の粗大な水平性眼振をともない, 中枢神経障害の関与が示唆された急性外眼筋麻痺. 臨床神経学 52: 433-435, 2012
- 16) 宮石雅浩, 逸見祥司, 萩原宏毅, 他: Collier 徴候を呈した Miller Fisher 症候群の一例. 臨床神経 46: 712-714, 2006
- 17) 中安弘毅, 崎元 暢, 南 正之, 他: 眼球粗動 (ocular flutter) がみられた Fisher 症候群の1例. 日眼会誌 114: 539-542, 2010
- 18) 黒岩義之, 戸田宏幸: 異常眼球運動の臨床. 臨床神経 43: 765-768, 2003
- 19) Bielschowsky A: Die Innervation der Musculi recti interni als Seitenwaender. Sitzungsab D. Ophth Gesellsch 1903: 164-171, 1902
- 20) Lhermitte J: L'encephalite lethargique. Anatomie et physiologie pathologiques: pathologie experimentale, microbiologie. Arch Ophthal 38: 11-23, 1921
- 21) Bender MB, Weinstein EA: The syndrome of the median longitudinal fasciculus Res. Publ Assoc Nerv Ment Dis 28: 414-420, 1950
- 22) 小市健一, 山地誠一, 松島純一, 他: 両側 MLF 症候群に外斜視を合併した脳幹梗塞の1例. Equilibrium Res 51: 449-453, 1994
- 23) Baloh RW, Yee RD, Honrubia V: Internuclear ophthalmoplegia. I. Saccades and dissociated nystagmus. Arch Neurol 21: 484-489, 1978
- 24) 鈴木利根, 三須一雄, 藤田恒明, 他: 抗 GQ 1 b ガングリオシド抗体陽性で回復期に偽 MLF 症候群を呈した Fisher 症候群. 神経眼科 12: 50-56, 1995
- 25) 角田雅美, 行野俊彦, 西條見佳子, 他: 内側縦束症候群様の眼症状を呈した Fisher 症候群の1例. 杏林医会誌 29: 331-335, 1998
- 26) 北野邦孝, 服部孝道, 旭 俊臣, 他: 両側内側縦束 (MLF) 症候群. 千葉医学 56: 147-150, 1980
- 27) 松本俊夫, 戸川 潔, 山本通子, 他: 全身脱毛症, 尋常性白斑症, 表在性真菌症, 悪性貧血に両側性内側縦束症候群を合併した特発性 Addison 病の1例. 日本内科学会雑誌 66: 1588-1594, 1978
- 28) Ito K, Murofushi T, Naito R, et al.: Dissociation between eye movement range and velocity observed in the course of Fisher's syndrome. Equilibrium Res 64: 211-219, 2005
- 29) 「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群ガイドライン」作成委員会: ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン2013

利益相反に該当する事項はない。