

血漿交換療法が奏効した Fisher 症候群の 1 例

川崎 史朗¹⁾²⁾, 児玉 俊夫²⁾, 溝上 志朗²⁾, 大橋 裕一²⁾, 奥谷 雄一³⁾

¹⁾南松山病院眼科, ²⁾愛媛大学医学部眼科学教室, ³⁾南松山病院内科

要 約

背 景：血漿交換療法(PE)により短期間で眼症状が改善した Fisher 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例：71歳, 女性。急激に進行した複視と歩行失調のため当院眼科を紹介された。初診時から両瞳孔の中等度散瞳, 全方向の眼球運動障害があった。神経学的には意識は清明だが小脳失調性の歩行障害と腱反射の減弱があり, 髄液検査で蛋白細胞解離があり, 血清検査で抗 GQ1b IgG 抗体が陽性であったことから Fisher 症候群

と確定診断した。症状悪化のため第 12 病日から PE を隔日に 3 回行った。速やかに症状は改善し, 1 か月後には眼球運動障害は消失し, 運動失調も改善した。

結 論：Fisher 症候群の急性期に PE が奏効した。(日眼会誌 109 : 148—152, 2005)

キーワード：Fisher 症候群, 血漿交換療法, 抗 GQ1b IgG 抗体

Effectiveness of Plasma Exchange in Miller Fisher Syndrome—A Case Report

Shiro Kawasaki¹⁾²⁾, Toshio Kodama²⁾, Shiro Mizoue²⁾, Yuichi Ohashi²⁾
and Yuichi Okutani³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Minami-matsuyama Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Ehime University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine, Minami-matsuyama Hospital

Abstract

Background : We report a successful treatment by plasma exchange (PE) in the case of Miller Fisher syndrome.

Case : A 71-year-old woman rapidly developed diplopia and unsteady gait, and was admitted to Minami-matsuyama Hospital on day 3 of her illness. Ophthalmological and neurological examination on admission revealed bilateral complete external ophthalmoplegia with moderate mydriasis, cerebellar ataxia, and weakness of biceps reflexes, but her consciousness was intact. Protein concentration in the cerebrospinal-fluid was slightly increased and serum anti-GQ1b IgG antibody was positive. With

the diagnosis of Miller Fisher syndrome, PE was carried out on days 12, 14, and 16. After PE, ophthalmoplegia and cerebellar ataxia improved markedly. The ocular symptoms resolved after a month.

Conclusion : The findings indicate that PE is a beneficial treatment in Miller Fisher syndrome during the acute phase of the disease.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 148—152, 2005)

Key words : Miller Fisher syndrome, Plasma exchange, anti-GQ1b IgG antibody

I 緒 言

Fisher 症候群は, 1956 年 Miller Fisher が急性発症の外眼筋麻痺, 運動失調, 深部腱反射の消失を 3 主徴とし, 予後良好で单相性の経過をとる 3 症例を報告¹⁾したことにはじまり, 現在では髄液検査で蛋白細胞解離を呈することから脱髄性ニューロパチーである Guillain-

Barré 症候群の類縁疾患と考えられている。予後は自然軽快例が大部分であるが, 自律神経障害による突然死もある²⁾。発症機序として, 末梢神経の構成成分である糖脂質に対する自己免疫疾患の関与が考えられ, 抗 GQ1b IgG 抗体の陽性率が高いことから本抗体の検出により Fisher 症候群の確定診断が可能であると報告³⁾されている。本疾患の発症に自己抗体が関与していることか

別刷請求先：790-8534 松山市朝生田町 1-3-10 南松山病院眼科 川崎 史朗

(平成 16 年 5 月 20 日受付, 平成 16 年 8 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to : Shiro Kawasaki, M. D. Department of Ophthalmology, Minami-matsuyama Hospital, 1-3-10 Asoda-machi, Matsuyama 790-8534, Japan

(Received May 20, 2004 and accepted in revised form August 10, 2004)

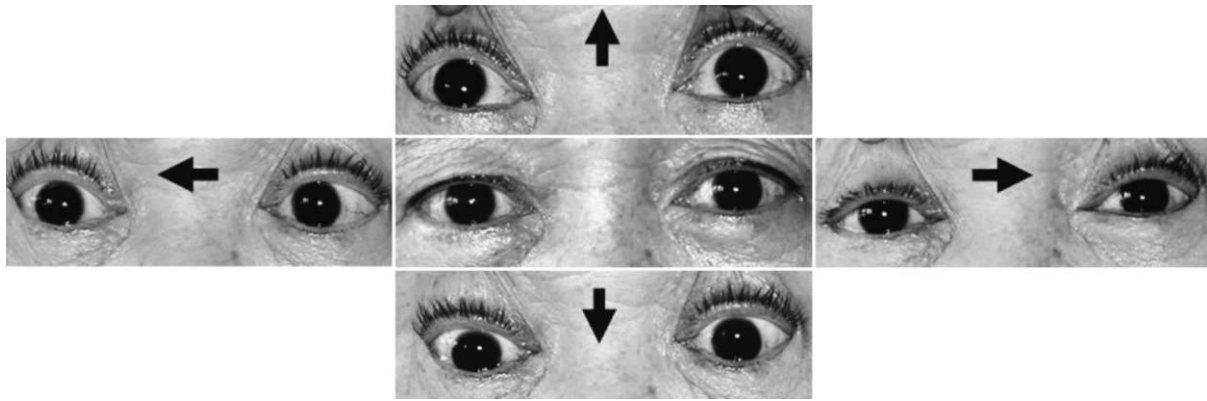


図 1 初診時の眼球運動。
水平および垂直方向に運動障害がある。

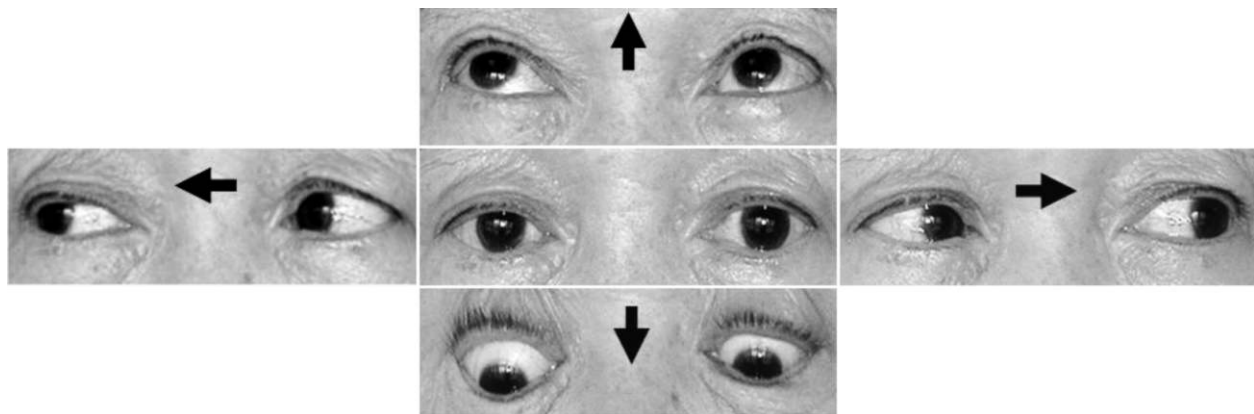


図 2 治療 1 か月後の眼球運動。
水平および垂直方向に運動障害はない。

ら、治療法としてステロイド療法よりも抗体除去を目的とした血漿交換療法の有効性が指摘されている⁴⁾。今回、我々は血清から抗 GQ1b IgG 抗体が検出され、Fisher 症候群と確定診断できた 1 例に急性期から血漿交換を行い、短期間で眼症状が改善した症例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者：71 歳，女性。

主 訴：複視，歩行困難。

既往歴：高血圧，高脂血症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年 2 月 19 日から前駆症状なく複視が出現し，ふらふらして歩行が困難になってきたため，2 月 21 日近医を受診し，当科を紹介された。

初診時所見：視力は右眼 0.3(1.0×S+1.25 D)，左眼 0.3(0.7×S+1.0 D⊖ cyl.-0.5 D Ax 90°)，前眼部に異常はなく，中間透光体は両眼軽度白内障を認めた。眼底には，右眼は耳上側の陳旧性の網膜静脈分枝閉塞症，左眼は異常はなかった。直接対光反射がやや減弱し，中等

度の散瞳，全方向の眼球運動障害(図 1)があり，正面視でも複視を自覚していた。さらに，小脳失調性の歩行障害があり，膝蓋腱反射がやや低下していたが，その他の神経学的異常所見はなかった。すなわち，意識は清明で顔面神経麻痺や嚥下障害はなく，指-鼻試験も正常で疲労現象や四肢脱力もなかった。精査および治療目的で南松山病院に入院した。

入院後経過：頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 検査では脱髄性変化などの異常はなかったが，脳脊髄液検査は細胞数 9/3，総蛋白 45 mg/dl で軽度な蛋白細胞解離があった。血液検査は特に異常はなかった。以上の所見から，本症例には明らかな先行感染の既往はないが，Fisher 症候群と考え，まず，無治療で経過観察を行った。九州大学神経内科に依頼していた抗 GQ1b IgG 抗体(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA 法)が患者血清で陽性を示し，Fisher 症候群と診断が可能であった。しかし，その後も複視の改善はなく，歩行障害も強くなったため，第 12 病日から単純血漿交換を隔日に 3 回行った。血漿交換の方法は，1 回約 3 時間で血漿分離膜で血球と血漿成分に分け，約 2,000 ml の血

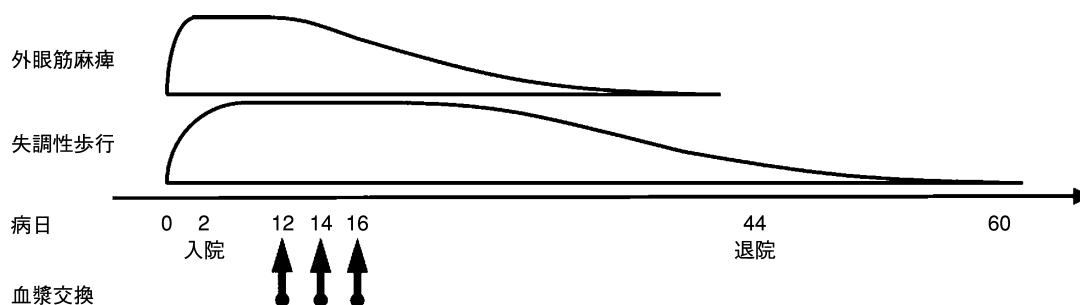


図 3 治療および臨床経過.

漿を捨て、5% アルブミン液を補充するというものである。2回目終了後から、明らかに複視が改善しはじめ、治療から1か月後には眼球運動障害は消失し(図2)、軽度の失調性歩行が残る程度で独歩退院した(図3)。現在、再発や後遺症もなく、日常生活を送っている。

III 考 按

Berlit ら²⁾の総説によると、Fisher 症候群 223 例の検討では発症頻度は男女比 2:1、平均発症年齢 43.6 歳、平均潜伏期は 10 日であった。感冒や腸炎などの前駆症状が 71.8% にあり、初発症状は複視(38.6%)が最も多く、失調症(20.6%)が続く。罹病期間は平均 10.1 週、髄液検査で蛋白上昇が 64.4% にみられている。予後良好とされているが軽度の運動失調、外眼筋麻痺などが残る例や再発する例、さらには不整脈による突然死や重症な呼吸筋麻痺のために死亡する例までであるとされている。Fisher 症候群の診断は全外眼筋麻痺、運動失調症および深部腱反射の消失という 3 主徴がすべて揃い、四肢運動麻痺を認めないような典型例では比較的容易である。本症例では全方向への眼球運動障害、小脳失調性の歩行障害および膝蓋腱反射の低下があり、Fisher 症候群の診断基準を満たしている。また、対光反射の減弱は、Fisher が報告¹⁾した 3 例にもあり、本症候群で見られてもよい症状の一つである。さらに、脳脊髄液検査で蛋白細胞解離があったことは炎症性脱髄性ニューロパチーの代表的疾患である Guillain-Barré 症候群の類縁疾患と考えられる由縁である。

Guillain-Barré 症候群では剖検例で末梢神経に単核球の浸潤と節性脱髄があり、ミエリン鞘が破壊され、構成成分であるガングリオシドなどの糖脂質が血中に遊離したために産生されたと考えられる様々な自己抗体が報告^{5)~9)}されており、その亜型である Fisher 症候群でも同様な病理変化があると考えられ、自己免疫疾患の可能性は以前から指摘されていた。Chiba ら³⁾はガングリオシドの中でも GQ1b 分画に対して、抗 GQ1b IgG 自己抗体が Fisher 症候群のほとんどの例で急性期に陽性であることを報告し、外眼筋麻痺と抗 GQ1b IgG 抗体の関係について、2つの実験結果を示している。まずは動

眼神経、滑車神経、外転神経では他の脳神経や末梢神経より総ガングリオシドに占める GQ1b の比率が高いこと¹⁰⁾、そして、抗 GQ1b モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色の結果、動眼、滑車、外転神経の神経鞘絞輪部が特異的に染色されることである¹¹⁾。すなわち、抗 GQ1b 自己抗体が動眼、滑車、外転神経の傍絞輪部のミエリンに結合して神経伝導を阻害するため外眼筋麻痺を来すというメカニズムが考えられている。さらに、Fisher 症候群が先行感染に引き続いて発症することはよく知られているが、起炎菌として分離された *Campylobacter jejuni* のリポ蛋白と GQ1b ガングリオシドとの間に分子類似性 molecular mimicry があること¹²⁾は興味深い。起炎菌と神経鞘を構成する糖脂質との抗原としての分子類似性から神経鞘構成成分に対する異常な免疫反応が生じる可能性が考えられている。

このように、Fisher 症候群と抗 GQ1b IgG 抗体の関係を論じているものは多く、本症例でも抗 GQ1b IgG 抗体が陽性であったことは確定診断に有用な手がかりとなった。しかし、未だ Fisher 症候群の発症の原因は明らかにされておらず、その治療も多様である。

治療に関する過去の報告では、自然経過で完治するという報告¹³⁾もあれば、症状が遷延する例や重症例、さらには罹病期間の短縮を目的としてステロイドパルス療法¹⁴⁾、血漿交換療法⁴⁾¹⁵⁾、免疫吸着療法¹⁶⁾¹⁷⁾、免疫グロブリン大量療法¹⁸⁾などが行われている。臨床では個々の症例で症状の経過や重症度が異なるため、どの段階でどこまで積極的な治療法を選択すればよいのか難しい場面に遭遇することも少なくないと思われる。今回、我々が急性期から血漿交換療法を選択した理由を以下に述べる。まず、本症例が複視と運動失調のため、歩行ができないほどの重症例であることを考慮して、類縁疾患である Guillain-Barré 症候群の治療法を参考にした。つまり、Guillain-Barré 症候群の治療では二重盲検試験でステロイドパルス療法の効果は否定され¹⁹⁾、複数の大規模比較試験の結果²⁰⁾²¹⁾から血漿交換療法が推奨されている。また、免疫グロブリン大量投与も血漿交換療法と同等の効果があることが報告²²⁾されているが、本邦では保険適応がない。Fisher 症候群の発症に自己抗体の関与

を考えると、出来る限り早期にその抗体を除去することが症状の進行阻止に有効⁴⁾²³⁾であり、この点からも血漿交換療法が血漿浄化療法として免疫吸着療法がよいと考えられる。アナフィラキシーショックやウイルス感染などの危険性を考えると、ある程度の IgG 抗ガングリオシド抗体除去能を有する従来型トリプトファンカラムによる免疫吸着療法の方が血漿交換療法より安全である¹⁷⁾。しかし、免疫吸着療法は免疫グロブリンや IgG 抗ガングリオシド抗体の除去能の点では単純血漿交換療法に劣るという報告²⁴⁾や、さらに、Fisher 症候群では T cell 系の異常があることから、その是正にも血漿交換が有効という報告²⁵⁾がある。よって、今回我々は考えられ得る原因をすべて改善することと、トリプトファンカラムなど特別なものが要らず、当院でも速やかに行える治療法という点から、血漿交換療法を選択した。血漿交換療法に関しては、Littlewood ら²⁶⁾がはじめて Fisher 症候群に行った例を報告し、その後もステロイドを投与しても増悪した症例に血漿交換療法を行ったという報告²⁷⁾などが散見される。清水ら⁴⁾は血漿交換療法群とステロイドパルス療法群に分けて検討し、血漿交換療法群では平均罹病期間が短縮することを報告している。

本症例では自己免疫機序などを排除できる血漿交換療法を第 12 病日から開始し、隔日に 3 回行ったところ、約 1 か月で複視が消失し、運動失調も改善した。血漿交換療法は Fisher 症候群の急性期に施行すれば、短期間で眼症状が改善したことから、quality of life を考えた場合、有効な治療法と考えられる。

抗 GQ1b IgG 抗体の検査を行っていただいた九州大学神経内科越智博文先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Fisher M : An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis : Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *N Engl J Med* 255 : 57—65, 1956.
- 2) Berlit P, Rakicky J : The Miller Fisher syndrome : Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* 12 : 57—63, 1992.
- 3) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I : Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31 : 677—679, 1992.
- 4) 清水優子, 太田宏平, 田中久恵, 江島光彦, 小林逸郎, 丸山勝一 : Fisher 症候群における血漿交換療法の有用性. *神経治療* 9 : 471—475, 1992.
- 5) Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, et al : Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 23 : 440—447, 1988.
- 6) Nobile-Orazio E, Carpo M, Legname G, Meucci N, Sonnino S, Scarlato G : Anti-GM1 IgM antibodies in motor neuron disease and neuropathy.

Neurology 40 : 1747—1750, 1990.

- 7) Ilyas AA, Mithen FA, Dalakas MC, Chen ZW, Cook SD : Antibodies to acidic glycolipids in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 107 : 111—121, 1992.
- 8) van den Berg LH, Marrink J, de Jager AE, de Jong HJ, van Imhoff GW, Latov N, et al : Anti-GM1 antibodies in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 8—11, 1992.
- 9) Kusunoki S, Chiba A, Kon K, Ando S, Arisawa K, Tate A, et al : N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 35 : 570—576, 1994.
- 10) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I : Ganglioside composition of the human cranial nerves with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 745 : 32—36, 1997.
- 11) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I : 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.
- 12) Yuki N, Taki T, Takahashi M, Saito K, Yoshino H, Tai T, et al : Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 36 : 791—793, 1994.
- 13) 千田圭二, 沖田 直, 高瀬貞夫 : 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* 48 : 164—166, 1998.
- 14) 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* 57 : 63—68, 2002.
- 15) 松本博之, 米沢和彦, 小林信義, 佐藤忠弘, 阿部敬, 伊藤公晴, 他 : 血漿交換療法が奏功した Fisher 症候群の 1 例. *内科* 54 : 1189—1192, 1984.
- 16) 高尾昌樹, 小原克之, 野崎博之, 鈴木則宏, 山脇健盛, 福内靖男 : Fisher 症候群における免疫吸着療法の有用性について. *神経治療* 15 : 61—65, 1998.
- 17) Ohtsuka K, Nakamura Y, Tagawa Y, Yuki N : Immunoabsorption therapy for Fisher syndrome associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Am J Ophthalmol* 125 : 403, 1998.
- 18) Arakawa Y, Yoshimura M, Kobayashi S, Ichihashi K, Miyao M, Momoi MY, et al : The use of intravenous immunoglobulin in Miller Fisher syndrome. *Brain Dev* 15 : 231—233, 1993.
- 19) Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group : Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 341 : 586—590, 1993.
- 20) The Guillain-Barré Syndrome Study Group :

- Plasmapheresis and acute Guillain-Barrè syndrome. *Neurology* 35 : 1096—1104, 1985.
- 21) **French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre syndrome** : Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barrè syndrome : Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22 : 753—761, 1987.
- 22) **Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group** : Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barrè syndrome. *Lancet* 349 : 225—230, 1997.
- 23) 松下正人, 藤岡龍哉, 清水義文, 中川雅史, 三木俊治, 出口 均, 他 : 早期の血漿交換療法の導入が奏効した Miller Fisher Syndrome の 1 症例. *日生病院医学雑誌* 26 : 43—47, 1998.
- 24) **Tagawa Y, Yuki N, Hirata K** : Ability to remove immunoglobulins and anti-ganglioside antibodies by plasma exchange, double-filtration plasmapheresis and immunoabsorption. *J Neurol Sci* 157 : 90—95, 1998.
- 25) **Kambara C, Matsuo H, Fukudome T, Goto H, Shibuya N** : Miller Fisher syndrome and plasmapheresis. *Ther Apher* 6 : 450—453, 2002.
- 26) **Littlewood R, Bajada S** : Successful plasmapheresis in the Miller-Fisher syndrome. *Br Med J* 282 : 778, 1981.
- 27) 音成龍司, 黒田康夫, 小田健一郎, 柴崎 浩 : 血漿交換が増悪を抑えた Fisher 症候群の 1 例. *神経内科治療* 3 : 31—35, 1986.
-