症例報告

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を呈した Fisher 症候群と 咽頭・頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群の合併例

村上 丈伸 $^{1)*}$ 吉原 章 $\Xi^{1)}$ 菊地サエ子 $^{1)}$ 安田 $\bar{a}^{1)}$ 星 明 $\bar{a}^{1)}$ 宇川 義 $-^{1)}$

要旨:症例は 69 歳女性である.上気道感染後に複視,ふらつきが出現した.神経学的には両側内眼筋外眼筋麻痺,四肢体幹失調,四肢腱反射低下の他,頸上腕部筋力低下をみとめた.血液検査にて低 Na 血症をみとめた.Fisher 症候群(FS)と咽頭・頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群とが合併し,抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)をともなった症例と診断した.免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)をおこなうも眼筋麻痺や頸上腕部筋力低下に対して効果が乏しく,ステロイドパルス療法にてすみやかに改善した.本例は FS に SIADH が合併した点が特徴的である.FS の病状が遷延する例では,IVIg とステロイドとの併用療法を選択してもよいと考える.

(臨床神経 2013:53:299-303)

Key words: Fisher 症候群, 咽頭・頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 免疫グロブリン療法, ステロイドパルス療法

はじめに

Fisher 症候群 (FS) は先行感染後に急性発症する外眼筋 麻痺、失調、腱反射消失を主徴とする疾患で、抗ガングリオ シド抗体と関連性があることから、Guillain-Barré 症候群 (GBS) の亜型と考えられている. 抗原の類似性により、FS では咽頭・頸部・上腕型 GBS (PCB) を合併する症例が報 告されている 1)2). 他方, GBS の経過中に抗利尿ホルモン不 適合分泌症候群 (SIADH) を呈することが報告されているが、 FS での合併はきわめてまれである³⁾. また FS の治療では、 GBS に準じて免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が選択 されることが多い反面4,ステロイド治療を疑問視する見方 もある⁵⁾. このたびわれわれは複視で発症した後、しだいに ふらつき、頸部上腕帯筋力低下をみとめた、FSと PCBとが オーバーラップしたと考えられる病態に SIADH が合併した 症例を経験した. この症例では IVIg の治療効果は不十分で あったが、その後のステロイドパルス療法が奏効したため、 文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例:69歳,女性 主訴:物が二重にみえる

既往歴:高血圧,2006年から両側眼瞼痙攣.

家族歴:父;高血圧,母;脳梗塞.

生活歴: 喫煙, 飲酒なし.

現病歴:2012年3月下旬に上気道感染症状をみとめた.6日後(第1病日)にみえづらさを自覚し、物が二重にみえるようになった.その後ふらつきやめまい感をみとめた.近医受診するも異常を指摘されず、自宅療養していた.第5病日にはふらつきが強くて自力で座位保持できず、自宅療養困難となったので、M病院を救急受診し入院となったが、その後も症状軽快しなかったため、第7病日に当科紹介入院となった.

入院時現症:一般理学所見:身長 163 cm, 体重 55 kg, 体温 36.2°C, 脈拍 66 回/分・整, 血圧 165/82 mmHg, 酸素飽和度 97% (室内気), 眼瞼眼球結膜に貧血・黄疸なし, 口腔内やや乾燥, リンパ節触知なし, 胸部聴診上心音・呼吸音異常なし, 腹部聴診上腸雑音低下なし, 圧痛なし, 下腿浮腫なし.

神経学的所見:意識清明,高次脳機能障害なし.脳神経系;瞳孔は両側散大し5/5 mm,対光反射両側消失していた.眼位正中固定し,頭位変換眼球反射にてわずかに水平方向に動くのみであった.顔面知覚異常なし,顔面神経麻痺なし.構音障害なし,軟口蓋運動正常,咽頭反射正常,嚥下障害なし.舌運動異常なし.運動系;徒手筋力試験にて頸部と上腕筋に筋力低下(MMT 3-4)をみとめた.筋トーヌス異常なし.四肢体幹に不随意運動なし,両側眼瞼痙攣をみとめ,自力開眼困難だが,片眼を手で覆うことで対側の開眼が可能であった.反射系;腱反射は上肢で減弱,下肢では消失していた.病的

(受付日:2012年8月30日)

^{*}Corresponding author: 福島県立医科大学医学部神経内科学〔〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地〕

¹⁾ 福島県立医科大学医学部神経内科学

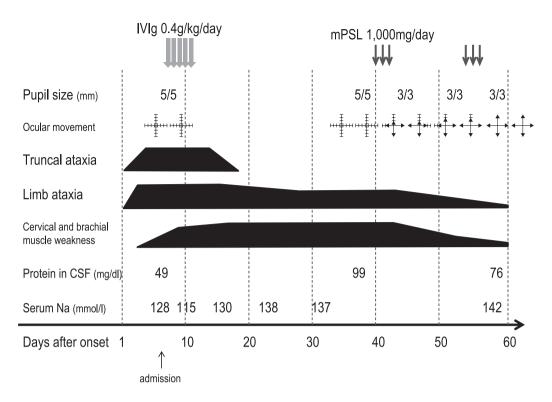


Fig. 1 Time course of clinical symptoms, laboratory data and treatments. IVIg: intravenous immunoglobulin, mPSL: methylpredonisolone.

反射をみとめなかった.協調系;体幹動揺のため自力座位保持困難,立位歩行困難.指一鼻—指試験両側拙劣,Holmes-Stewart 徴候両側陽性.感覚系;触覚,冷覚,痛覚に異常をみとめなかったが,体幹四肢にて振動覚の低下をみとめた.位置覚異常なし.自律神経系;排尿障害,起立性低血圧をみとめなかった.

入院時検査所見:血算、肝機能、胆道系酵素、腎機能、尿 酸値に特記すべき異常所見なし. Na 128 mmol/l と低 Na 血症 をみとめた. 血漿浸透圧 251 mOsm/kg と低値, 尿浸透圧 357 mOsm/kg と上昇しており、尿中 Na 129 mmol/l と高値を 示した. 抗利尿ホルモン (ADH) は 2012 年 3 月末で外部検 査会社の計測終了のため、計測できなかった. 抗 SS-A 抗体 15 U/ml と陽性, 抗 SS-B 抗体陰性であった. シルマー試験は 涙量低下をみとめなかったが、口唇生検にて小葉間道管周囲 にリンパ球浸潤をみとめ、小葉の萎縮、線維増生が観察され、 慢性唾液腺炎の所見であった. 抗アセチルコリン受容体抗体 は陰性であった. 血清抗ガングリオシド抗体では抗 GQ1b IgG 抗体, 抗 GT1a IgG 抗体, 抗 GM1 IgM 抗体が陽性であった. 髄液検査では細胞数 1/μl, 蛋白 49 mg/dl と蛋白細胞解離を みとめた. 右正中神経、尺骨神経、後脛骨神経、腓腹神経の 神経伝導検査では誘発電位の振幅、伝導速度に異常所見なく、 F波出現率低下や潜時延長所見をみとめなかった.

入院後経過:上気道の先行感染があり, 亜急性に進行する 内眼筋外眼筋麻痺, 深部腱反射減弱~消失, 四肢体幹失調の 典型的な臨床像に加えて, 髄液にて蛋白細胞解離所見をみと

めたことから FS と診断した. また明らかな咽頭機能障害を 示唆する神経所見をみとめなかったが、徐々に増悪する頸上 腕筋の筋力低下をみとめたため、FSに不全型PCBがオーバー ラップした症例と考えた. 著明な体幹動揺のために座位保持 が困難で、ベッド臥床状態であったため、入院当日より IVIg を5日間施行したところ、徐々に失調症状の改善をみとめ、 自力座位保持が可能となった (Fig. 1). しかし内眼筋麻痺や 眼球運動制限, 頸上腕部の筋力低下は改善がみとめられな かった. また IVIg 開始前より低 Na 血症が確認され、脱水所 見や腎機能障害、副腎機能異常をみとめず、低浸透圧血症、 Na 利尿の持続を確認したことから、SIADH を合併している と考えた. 水分制限と高張性 Na 液による緩徐な補正により 低 Na 血症が改善した (Fig. 1). IVIg 施行後ひと月経過して も内眼筋麻痺や眼球運動制限、頸上腕部の筋力低下の望まし い改善がみとめられなかった (Fig. 1, 2A). また第34病日に 再度測定した血清抗ガングリオシド抗体において、抗 GT1a IgG 抗体は陰性化したものの, 抗 GQ1b IgG 抗体と抗 GM1 IgM 抗体は依然陽性であった.そこで塚本ら 6) の報告を参 考として第40病日よりステロイドパルス療法を3日間施行 したところ、第44病日から眼球運動の改善がみとめられた (Fig. 2B). 第54 病日にステロイドパルス療法を再度施行し、 両眼球運動制限はほぼ消失し, 瞳孔散大も改善して対光反射 が出現した. 頸上腕部の筋力の改善もみとめられ, 若干の筋 力低下が残ったものの、生活に支障をきたすことはない程度 まで回復したため、自宅退院となった.

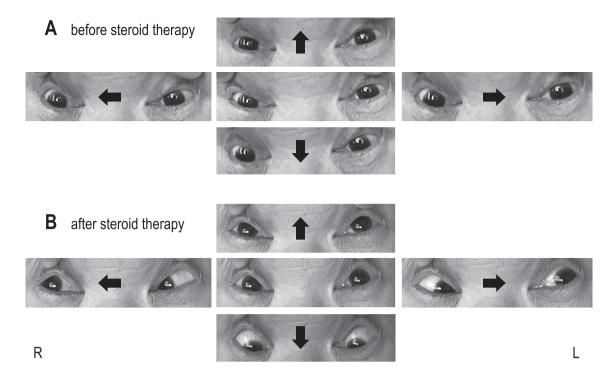


Fig. 2 Ocular movements before and after steroid-pulse therapy.

A: Severe opthalmoplegia remained before steroid-pulse therapy (day 38). B: Ocular movement was improved after steroid-pulse therapy, except for mild disturbances of bilateral abduction and sursumversion (day 44).

老 察

本例はFSにPCBがオーバーラップしたと考えられる病態にSIADHが合併したきわめて稀有な症例であり、FSやGBSにおけるSIADHの発生機序を考えるうえで大変貴重である。またIVIgによる十分な治療効果がみとめられなった症状にステロイド治療が奏効したことも興味深い点である。これらの病態について、文献の知見も踏まえ考察する。

まず病態と抗ガングリオシド抗体との関連について検討す る. GQ1b は眼筋を支配する脳神経である動眼・滑車・外転 神経のランヴィエ絞輪周囲部のミエリンに局在する. FSで は先行する呼吸器感染によって抗 GQ1b 抗体が発現し、傍絞 輪部ミエリンへ特異的に結合して眼筋麻痺をひきおこすと考 えられている⁷⁾. また GQ1b と PCB に関連する GT1a とは 構造上類似していることから、抗GT1a抗体がGQ1bと、抗 GQ1b 抗体が GT1a と交差反応して同時に検出されることが 多く、その際には FS と PCB とがオーバーラップした病態 を呈すると考えられる⁸⁾. 本例でも抗 GQ1b 抗体と抗 GT1a 抗体とが同時に検出され、両者の臨床的特徴が合併した症状 を呈していた. また本例では抗 GM1 IgM 抗体をみとめた. 一般に抗GM1 IgM 抗体は多巣性運動ニューロパチー(MMN) や純粋運動神経軸索型 GBS (AMAN) でみとめられる. 抗 SS-A 抗体陽性の Sjögren 症候群(SjS)患者が上気道感染後 に抗GM1 IgM, IgG 抗体陽性のAMAN を発症した報告があり、

上気道感染により抗SS-A 抗体が認識する抗原が抗GM1 抗体をも産生させたと考察される⁹⁾. 本例も抗SS-A 抗体陽性で、口唇生検では慢性唾液腺炎の所見をみとめ、SjS の診断基準を満たしたが、臨床経過や電気生理学所見から MMN やAMAN をうたがう要素はなく、抗GM1 IgM 抗体の病的意義については不明であった.

次に FS に SIADH が合併した病態について考察する. 本例 では外部検査会社の計測終了のため ADH 値を測定できなかっ たが、臨床所見やその他の検査項目はすべて SIADH を支持 した. GBS に低 Na 血症が合併することは知られており 10). その原因として SIADH が挙げられる ¹¹⁾. 一方, SIADH が FSやPCBに合併したという報告はまれで、われわれがし らべたかぎりでは FS に合併した1報告のみであった³⁾. SIADH と GBS あるいは FS との合併機序については、末梢 の血漿浸透圧受容体の障害により2次的にADH分泌が亢進 するという仮説¹²⁾ や、ADHに対する腎尿細管の感受性が著 明に増加するためという考察が提唱されている13). またメ ラノーマ患者の治療として抗 GD2 抗体を投与したところ, SIADH をともなった GBS を発症したという報告 14) を元に, 抗 GD2 抗体が下垂体後葉と末梢神経の髄鞘とに結合するこ とを免疫組織染色で確認した報告もある 15). これは同一の抗 ガングリオシド抗体が末梢神経の髄鞘を障害し、下垂体後葉 障害もひきおこして、GBS やFSと SIADHとが合併する可 能性を示唆する、本例において、下垂体後葉での抗ガングリ オシド抗体の存在について、また抗 GD2 抗体の存在につい

て直接的に証明できていないが、GBS やFS と SIADH とが合併する病態として、このような機序の関与も推察された。

最後に治療に関する考察を述べる。本症例での初期治療としては IVIg を選択した。その治療後徐々に体幹失調が改善し、立位座位保持も可能となった。しかし内眼筋麻痺や眼球運動障害,四肢失調,頸上腕部の筋力低下には効果が乏しく、治療後 1 ヵ月以上経過しても十分な改善をみとめなかった。GBS においては血漿交換療法や免疫吸着療法(IA),IVIg の有用性が確立しているが 160,ステロイドの有効性はむしろ否定されている 170.FS においては免疫療法の有効性を示すエビデンスは無いものの 18019),その発症に抗ガングリオシド抗体との関連性が想定されていることから,GBS に準じた治療が一般的に選択されていることから,GBS に準じた治療が一般的に選択されている 40.FS における小規模グループスタディでは,IVIg は重症化を防ぐ効果 200 や,罹病期間を短縮する効果 210 がみとめられ,IVIg の有効性が示唆されている.

一方で、FS 症例にステロイド治療が有効であったとされる報告が散見される。塚本らは未治療のFS 1 例にくらべて、3 例の FS にステロイドパルス療法をおこない、短期間での症状改善をみとめたことを報告した $^{6)}$. また本例と類似し、FS 発症後に PCB が合併したと考えられる症例において、IA や IVIg をおこなった後にステロイドパルス療法やステロイド内服が奏功したとされる報告 $^{1)2)}$ がある。さらに FS に対して IVIg の効果が不十分であったため、1 ヵ月後にステロイドを投与して軽快した報告 $^{22)}$ もあり、症状が遷延した症例にはステロイド治療が有効である可能性が示されている。本例においては IVIg 後 1 ヵ月以上、十分な改善がみられなかった内眼筋麻痺や眼球運動障害、四肢失調、頸部上腕の筋力低下が、ステロイドパルス療法後よりすみやかに改善したため、上記の知見と同様にステロイド治療が有効であった可能性が考えられる。

治療前にみとめた抗 GQ1b 抗体と抗 GT1a 抗体のうち, IVIg 後にも依然として抗 GQ1b 抗体が陽性であったことは興味深い点である。本例1 例の経験から結論を出すことはできないが、これら二つの抗体が共存し、IVIg 後にも依然として抗 GQ1b 抗体をみとめたことが、IVIg に対する治療抵抗性を示唆していたのかもしれない。また、その後のステロイドパルス療法が奏功したように見えるのは、FS における自然回復との偶然の一致であったことを完全に否定することはできないが、ステロイドパルス療法が残存した抗 GQ1b 抗体に対して有効性を示し、自然回復の経過を早めたためと考えた。したがって、抗 GQ1b 抗体以外にも GBS の亜型と思われる抗体をみとめ、症状が遷延する症例では、IVIg とステロイドパルス療法との併用療法を試みる価値があると考える。

謝辞:本症例の抗ガングリオシド抗体測定にご協力くださいました近畿大学医学部神経内科楠進先生に深謝申し上げます.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 牧野邦比古,藤田信也,永井博子ら. Fisher 症候群で発症 し,免疫吸着療法施行後,顔面神経麻痺,頸部および上肢 筋力低下が出現し,ステロイドが著効した1例.神経内科 1999;51:365-369.
- 篠田紘司,村井弘之,柴田憲一ら. Fisher 症候群と咽頭・ 頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群のオーバーラップ症例と 考えられた1例. 臨床神経2012;52:30-33.
- 井上大輔,金子陽一,高倉由佳ら.ADH 不適合分泌症候群を合併した Miller Fisher 症候群の1 例.神経内科 2007;67:572-574.
- 4) 伊藤雅史, 小鷹昌明, 古賀道明ら. Fisher 症候群の臨床像 と治療の現状. 臨床神経 2005;45:514-517.
- 小鷹昌明, 結城伸泰. Miller Fisher 症候群. 別冊日臨神経症候群 II 1999:470-474.
- 6) 塚本哲朗, 入野樹美, 成川孝一ら. 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.
- 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 1993;43:1911-1917.
- Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 2007;64:1519-1523.
- Awad A, Mathew S, Katirji B. Acute motor axonal neuropathy in association with Sjögren syndrome. Muscle Nerve 2010;42:828-830.
- Colls BM. Guillain-Barré syndrome and hyponatraemia. Intern Med J 2003;33:5-9.
- Posner JB, Ertel NH, Kossmann RJ, et al. Hyponatremia in acute polyneuropathy. Four cases with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Arch Neurol 1967;17:530-541.
- 12) Penny MD, Murphy D, Walters G. Resetting of osmoreceptor response as cause of hyponatremia in acute idiopathic polyneuritis. Br Med J 1979;2:1474-1476.
- 13) Cooke CR, Latif KA, Huch KM, et al. Inappropriate antidiuresis and hyponatremia with suppressible vasopressin in Guillain-Barré syndrome. Am J Nephrol 1998;18:71-76.
- 14) Saleh N, Khazaeli MB, Wheeler RH, et al. Phase I trial of the murine monoclonal anti-GD2 antibody 14G2a in metastatic melanoma. Cancer Res 1992;52:4342-4347.
- 15) Yuki N, Yamada M, Tagawa Y, et al. Pathogenesis of the neurotoxicity caused by anti-GD2 antibody therapy. J Neurol Sci 1997;149:127-130.
- 16) Van der Merché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med 1992;326:1123-1129.
- 17) Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1993;341:586-590.
- 18) Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD004761.

- 19) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. Neurology 2007; 68:1144-1146.
- 20) 小山主夫, 出井ふみ, 児矢野繁ら. Fisher 症候群の治療法 についての検討. 脳神経 2005;57:149-152.
- 21) 市川博雄、堀部有三、藤元流八郎ら、Fisher 症候群におけ
- る治療効果の検討:ステロイド,血漿浄化療法,免疫グロブリン静注療法の比較.神経治療2002:19:489-495.
- 22) Toru S, Ohara M, Hane Y, et al. Successful steroid treatment for recurrent Miller Fisher syndrome. Muscle Nerve 2012;45: 763-764.

Abstract

A patient with Fisher syndrome and pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome having a complication of SIADH

Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.¹⁾, Akioh Yoshihara, M.D.¹⁾, Saeko Kikuchi, M.D.¹⁾, Megumi Yasuda, M.D.¹⁾, Akihiko Hoshi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukushima Medical University

A 69-year-old woman complained of diplopia and truncal titubation after upper respiratory infection. She presented with mydriasis and external opthalmoplegia of bilateral eyes, ataxia, hyporeflexia and cervical-brachial muscle weakness. The protein abnormally increased (49 mg/d/) in the cerebrospinal fluid, and the serum anti-GQ1b and anti-GT1a IgG antibodies were positive. The blood sodium level was 128 mmol/l indicating hyponatremia. She had low plasma osmolarity (251 mOsm/kg), high urine osmolarity (357 mOsm/kg) and high urine sodium level (129 mmol/l), while the blood level of antidiuretic hormone was not able to be measured. She was diagnosed to have Fisher syndrome (FS), pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome (PCB) and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). The hyponatremia improved with hyperosmotic saline infusion and restriction of water intake. Intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) was effective only for ataxia, but the other symptoms mostly remained unchanged for a month. The serum anti-GQ1b IgG antibody was still positive even after one month. We performed high-dose intravenous steroid-pulse therapy. Then the mydriasis, external opthalmoplegia and cervical-brachial muscle weakness were immediately improved. This was a rare case of FS and PCB complicated with SIADH. IVIg, not steroid therapy, is generally chosen for FS since FS is considered as a variant of Guillain-Barré syndrome and steroid is not effective for Guillain-Barré syndrome as was proven by double-blind study. We suppose that the combined therapy of IVIg and steroid would be effective in patients with complicated symptoms and multiple antibodies.

(Clin Neurol 2013;53:299-303)

Key words: Fisher syndrome, pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic-hormone, intravenous immunoglobulin therapy, steroid-pulse therapy