

Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎

桑原 聡¹⁾

要旨：Fisher 症候群は 1956 年に Charles Miller Fisher により「外眼筋麻痺，運動失調，腱反射消失を三徴とする疾患」として末梢神経病変を推定して報告され，Guillain-Barré 症候群類縁疾患として位置付けられて現在にいたっている。Bickerstaff 型脳幹脳炎は，1951 年に Bickerstaff と Cloark により「意識障害，外眼筋麻痺，運動失調を中核症状とする中枢神経疾患」として報告された。1980 年代にこの二疾患の異同に関する論争があったが，1990 年代に入り血清抗 GQ1b 抗体が両疾患でともに陽性となることが報告され，共通の病態が存在することが明らかになった。その後の症例集積の結果から，Bickerstaff 型脳幹脳炎における外眼筋麻痺・運動失調は末梢神経病変によると考えられており，この疾患を「中枢神経障害を合併した Fisher 症候群の亜型」としてとらえる考え方が優勢となっている。

(臨床神経 2013;53:1319-1321)

Key words：フィッシャー症候群，ビッカースタッフ脳幹脳炎，抗 GQ1b 抗体

はじめに

Fisher 症候群は 1956 年に Miller Fisher により「外眼筋麻痺，運動失調，腱反射消失を三徴とする疾患」として報告された¹⁾。当時この特異な臨床症状の組み合わせがみられる理由は不明であったが，主に腱反射消失を根拠として末梢神経病変が想定された。以後この疾患は Fisher 症候群あるいは Miller Fisher 症候群 (Miller Fisher は同一人) と称され，Guillain-Barré 症候群類縁の急性免疫介在性ニューロパチーとして位置付けられて現在にいたっている。

一方，Bickerstaff 型脳幹脳炎は，1951 年に Bickerstaff と Cloark により「意識障害，外眼筋麻痺，運動失調を中核症状とし意識障害，半身感覚障害などを随伴する中枢神経疾患」として「Mesencephalitis and rhombencephalitis」のタイトルで 3 例が報告された²⁾。さらに 1957 年に 8 例についてより詳細な報告がなされた³⁾。以後この病態は Bickerstaff 型脳幹脳炎と呼ばれ現在にいたっている。この疾患概念は Fisher 症候群ほど浸透しなかったものの，Bickerstaff グループは 1980 年代まで Bickerstaff 脳幹脳炎の報告を続けたが Fisher 症候群については触れていない。おそらく Bickerstaff らは自験例を中枢神経疾患としてとらえていたために両疾患の接点に考えがいたらなかったものと思われる。

原著症例からわかること

Table 1 に Fisher 症候群¹⁾ と Bickerstaff 型脳幹脳炎³⁾ の原著症例における臨床症状を示す。外眼筋麻痺，運動失調は共

Table 1 Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎原著症例の臨床症状。

	Fisher 症候群	Bickerstaff 型 脳幹脳炎
症例数	3	8
外眼筋麻痺	3 (100%)	7 (88%)
運動失調	3 (100%)	8 (100%)
腱反射消失	3 (100%)	4 (50%)
意識障害	1 (33%)	7 (88%)
顔面神経麻痺 / 球麻痺	1 (33%)	8 (100%)
半身感覚障害	0 (0%)	2 (25%)

通してほとんどの症例にみとめられている。Fisher の原著 3 例中 1 例は意識障害をともなっており，Bickerstaff の 8 例中 4 例で腱反射は消失している。さらに Bickerstaff 型脳幹脳炎の全例が顔面神経麻痺あるいは球麻痺を合併している。これは外眼筋麻痺とあわせて多発脳神経麻痺と捉えられることから，解剖学的診断 (病変部位) は末梢神経と考えるべきであろう。これらの原著症例の所見からは Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎の臨床症状は酷似しており，共に末梢神経病変が存在することがうかがわれる。Bickerstaff 型脳幹脳炎患者でみられる意識障害，半身感覚障害は中枢病変によるものであることから，中枢および末梢神経病変による臨床症状が並存していると考えられる。また Fisher 症候群の 1 例で意識障害がみとめられており，やはり中枢病変を合併している。これらの臨床的解析からいえることは，Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎の病態はかなりの部分が共通していること，末梢病変を中核として中枢病変が重層していることがわかる。

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1 丁目 8-1]

(受付日：2013 年 6 月 1 日)

抗 GQ1b 抗体の発見

両疾患の共通性と位置付けに関して 1990 年代に大きな進展がみられた。1992 年に Fisher 症候群患者血清中で抗 GQ1b 抗体が上昇していることが報告された⁴⁾。さらに 1993 年には抗 GQ1b 抗体 Bickerstaff 脳幹脳炎においても上昇がみとめられ⁵⁾、この二つの疾患について共通の免疫学的病態が存在することが明らかになった。元来両疾患とも先行感染、単相性経過、Guillain-Barré 症候群の合併、髄液蛋白細胞解離などの多くの共通する所見を有しており、同一疾患のスペクトラムとして捉えられることが自己抗体の面から裏付けられたことになる⁶⁾。

Fisher 症候群の責任病変

Fisher 症候群の病変部位についても議論があり、一部の症例では画像診断で脳幹や小脳に異常所見を呈することから、中枢神経病変を重視する考えも提唱されたが、電気生理学的検討では感覚神経活動電位の低下、顔面神経麻痺合併例での顔面筋複合筋活動電位の低下、ヒラメ筋 H 反射の消失などの所見がみられることから末梢神経系が主な責任病変と考えられている⁷⁾⁸⁾。ただし上記の諸検査は FS の中核症状である外眼筋麻痺と運動失調を直接評価したものではない。

Chiba らは、ヒトにおける GQ1b の局在について免疫組織学的検討をおこない、動眼、滑車、外転神経の傍絞輪部に GQ1b エピトープが存在することを示した⁴⁾。この所見は FS において抗 GQ1b 抗体により外眼筋麻痺が生じている可能性を示している。さらに彼らの検討では後根神経節の大径ニューロンも抗 GQ1b 抗体により免疫染色されることが記載されている。後根神経節の一次感覚ニューロンのうち最大なものは筋紡錘からの入力系である 1a ニューロンと、ゴルジ臓器官からの入力を受ける 1b ニューロンであることから、FS において 1a ニューロンの障害により運動失調と腱反射消失を説明しえる可能性がある。

以後本邦から多数例の症例集積が行われた。現在の理解では Bickerstaff 型脳幹脳炎における外眼筋麻痺・運動失調は末梢神経障害によると考えられることから、この疾患を「中枢神経障害を合併した Fisher 症候群の亜型」としてとらえる考え方が優勢となっている。本講演では自験例における免疫学的・電気生理学的所見をふくみ、現在の視点からみた両疾患の位置付けについて解説する。

Bickerstaff 脳幹脳炎の位置づけ

Bickerstaff 脳幹脳炎においてもその中核症状は外眼筋麻痺

と運動失調である。電気生理学的に末梢神経系の障害が示されたこと、および約 60% の症例で抗 GQ1b 抗体がみとめられることから、BBE でみられる外眼筋麻痺と運動失調も FS と同様の機序によっておこっていることを示唆する所見である。もし主症状が末梢性機序で説明できるとすると、Bickerstaff 脳幹脳炎は基本的に Fisher 症候群と同一の病態機序を持つ疾患であり、中枢病変を合併した亜型とみなすことが可能である。脳神経においても神経根は血液神経関門と血液脳関門の境界であり、この部位に炎症が起こったばあいに中枢（脳幹）に炎症が波及したり、抗 GQ1b 抗体が中枢神経内に侵入して GQ1b エピトープを免疫学的に攻撃する可能性が考えられる。

以上にのべた知見から、Bickerstaff 脳幹脳炎は中枢神経病変を合併した Fisher 症候群の variant として位置づけることは可能であると思われる。

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

文 献

- 1) Fisher CM. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
- 2) Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
- 3) Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis. Further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1:1384-1387.
- 4) 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.
- 5) Yuki N, Sato S, Tsuji S, et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993;118:83-87.
- 6) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-55.
- 7) Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? AntiGQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous systems. *Muscle Nerve* 2002;26:845-849.
- 8) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: More predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1465-1469.

Abstract**Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis**Satoshi Kuwabara, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Chiba University

Fisher syndrome has been regarded peculiar inflammatory neuropathy with ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia, whereas Bickerstaff brainstem encephalitis has been considered pure central nervous system disease characterized with ophthalmoplegia, ataxia, and consciousness disturbance. Both disorder share common features including preceding infection, albumin-cytological dissociation, and association with Guillain-Barre syndrome. The discovery of anti-GQ1b IgG antibodies further supports the view that the two disorder represent a single disease spectrum. Currently Bickerstaff brainstem encephalitis can be regarded as a variant of Fisher syndrome with central nervous system involvement.

(Clin Neurol 2013;53:1319-1321)

Key words: Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis, antiGQ1b antibody
