

症例報告

両側軟口蓋麻痺が急速に進行した サイトメガロウイルス感染後の Fisher 症候群の 1 例

前田優香里¹⁾ 梅村 敏隆^{2)*} 金子 雄紀²⁾
松本慎二郎²⁾ 上條美樹子²⁾ 亀山 隆²⁾

要旨：症例は 35 歳男性。下痢，感冒症状後に開鼻声，鼻咽腔逆流，複視，歩行時ふらつきが急速に進行した。神経学的には両側軟口蓋麻痺，両側眼球運動障害，四肢腱反射亢進，四肢末梢の表在感覚障害，体幹と四肢の振動覚低下，体幹失調を認めた。入院時の IgM-CMV 抗体が陽性であった。免疫グロブリン静注療法施行後，軟口蓋麻痺と体幹失調は著明に改善した。抗 GT1a 抗体に加え，抗 GalNAc-GD1a 抗体，抗 GM2 抗体が陽性となり，脳神経麻痺である軟口蓋麻痺を合併したと推察された。病態的には Fisher 症候群と acute oropharyngeal palsy の overlap と考えられ，両疾患の連続性が示唆された。

(臨床神経 2021;61:305-309)

Key words：Fisher 症候群，acute oropharyngeal palsy，サイトメガロウイルス，抗ガングリオシド抗体，軟口蓋麻痺

はじめに

Fisher 症候群 (FS) は外眼筋麻痺，運動失調，四肢腱反射消失を主徴とし，経過中に咽頭筋麻痺を認めることもあるが¹⁾，初発症状としての咽頭筋麻痺は稀とされている²⁾。1996 年に O'Leary らは口咽頭筋麻痺を主徴とし，四肢腱反射の減弱・消失を伴うが，外眼筋麻痺や眼瞼下垂を伴わず，四肢の筋力低下はめだたない 3 症例を acute oropharyngeal palsy (AOP) として報告した³⁾。今回われわれは，開鼻声，鼻咽腔逆流で発症し，病初期に AOP の臨床像を呈した FS の症例を経験した。AOP と FS はそれぞれ血清抗ガングリオシド抗体である IgG 抗 GT1a 抗体，IgG 抗 GQ1b 抗体との関連が考えられており，臨床像と自己抗体の両者における疾患スペクトラムの連続性が推測されているが，われわれが渉猟した限りでは AOP と FS の overlap した報告例はなく詳細は不明である。本症例は両者の連続性を示唆する貴重な症例と考えられたため文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：35 歳 男性

主訴：水を飲むと鼻に抜ける，歩行時ふらつき

既往歴，家族歴，生活歴：特記事項なし。

現病歴：2018 年 9 月上旬，下痢と感冒症状が出現したが，数日で自然軽快した。5 日後より，頭重感，四肢末梢と口腔内のしびれ感を自覚した（第 1 病日）。第 3 病日に話にくさと開鼻声，飲水時の鼻咽腔逆流（鼻をつまめば飲水可能）を呈した。耳鼻咽喉科と神経内科を受診し，喉頭内視鏡検査で異常を認めず，神経学的所見で体幹部および四肢の振動覚低下を認めたが，四肢粗大筋力は保たれ後日受診となった。第 5 病日に複視と歩行時ふらつきが出現し，精査目的で入院となった。

一般身体所見：身長 168.0 cm，体重 76.0 kg，体温 37.0°C，血圧 148/99 mmHg，脈拍 102/分 整，胸腹部異常なく，四肢に浮腫を認めず。

神経学的所見：意識は清明で見当識正常。瞳孔径は 4.0 mm/4.0 mm で対光反射は両側遅延。両側の眼球に上転障害あり。注視眼振は認めず。顔面の筋力は正常で感覚障害はなし。両側軟口蓋は挙上不良で，開鼻声と鼻咽腔逆流を認めた。咽頭反射は正常，挺舌は可能で舌の運動障害は認めなかった。頸部および四肢の粗大筋力は正常で，腱反射は四肢で全般性に亢進していたが，Babinski 徴候は認めなかった。四肢末梢で触覚と痛覚の軽度低下，胸骨・腸骨稜・四肢遠位部で振動覚が中等度低下していたが，位置覚は正常であった。Romberg

*Corresponding author: 中部ろうさい病院神経内科 [〒 455-8530 名古屋市港区港明 1 丁目 10-6]

¹⁾ 中部ろうさい病院内科

²⁾ 中部ろうさい病院神経内科

(Received June 26, 2020; Accepted December 9, 2020; Published online in J-STAGE on April 17, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001507

Table 1 Results of anti-ganglioside antibody of the present case.

	IgM	IgG	IgG Glycolipid + PA
GM1	—	—	—
GM2	0.318 (<0.1)	—	—
GM3	—	—	—
GD1a	—	—	—
GD1b	—	—	—
GD3	—	—	—
GT1b	—	—	—
GQ1b	—	0.715 (<0.1)	0.872 (<0.1)
Gal-C	—	—	—
GalNAc-GD1a	0.325 (<0.1)	—	—
GT1a	—	0.732 (<0.1)	1.162 (<0.1)
GD1a/GD1b	—	—	—

Results are displayed in the OD value based on the ELISA response. OD: optical density, PA: phosphatidic acid.

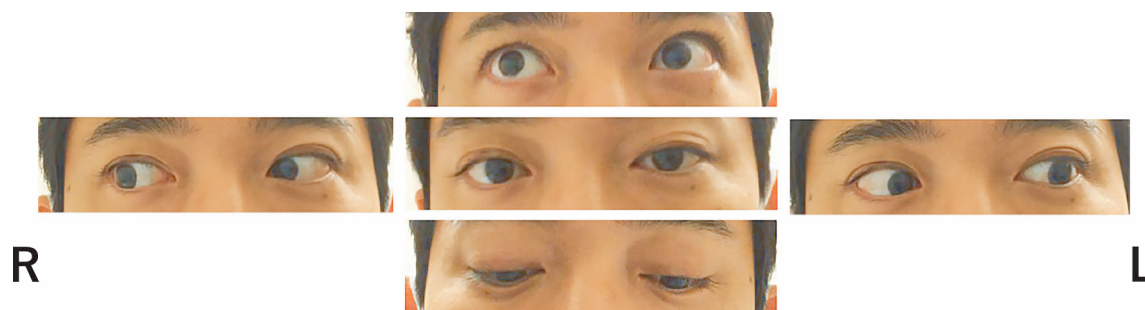


Fig. 1 External ophthalmoplegia.

Bilateral upturn and abduction were impaired on day 6. Fig. 1 is published with patient's permission.

徴候は陰性で、指鼻試験・踵膝試験で四肢の運動失調は認めず、片脚立ちで両側とも動揺あり、継ぎ足歩行は不安定であった。

入院時検査所見：血算、生化学で特に異常を認めなかった。自己抗体は抗核抗体 320 倍、抗 SS-A <0.5 U/ml、抗 SS-B 1.5 U/ml、髄液は無色透明、細胞数：5/μl（多形核球 0%、単核球 100%）、蛋白 28 mg/dl、糖 62 mg/dl であった。培養検査で、咽頭培養では *Hemophilus influenzae* (3+)、便培養では *Campylobacter jejuni* は検出されなかった。後日、第 5 病日に提出した抗ガングリオシド抗体の IgG 抗 GQ1b 抗体と IgG 抗 GT1a 抗体が強陽性、IgM 抗 GM2 抗体と IgM 抗 GalNAc-GD1a 抗体が陽性と判明した (Table 1)。血清サイトメガロウイルス抗体価は CMV-IgM 13.81 (基準値：0.8 未満) および CMV-IgG 16.3 (基準値：2.0 未満) と上昇を認めた。入院時に施行した頭部 MRI では異常所見はなく、末梢神経伝導検査では正中神経の感覚神経活動電位振幅の軽度低下と正中神経の F 波出現率の低下を認めた。

入院後経過：上気道および下痢の先行感染から約 1 週間後、四肢末梢と口腔内異常感覚に始まり、第 3 病日から両側軟口蓋麻痺が急速に進行し、その後外眼筋麻痺と体幹失調を認めたため、Guillain-Barré 症候群 (GBS) または FS のオーバーラップと考え、入院翌日 (第 7 病日) から免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 0.4 g/kg を 5 日間施行した。軟口蓋麻痺は速やかに改善し、IVIg 1 週間後には開鼻声と鼻咽腔逆流は認められなくなった。眼球運動障害は入院後から両側上転障害に両側外転障害が加わったが (Fig. 1)、IVIg 数日後から改善を認め、運動失調も徐々に改善した。この時期には四肢の腱反射は全般性に低下していた。第 17 病日には独歩可能となり、両側の眼球外転障害と体幹失調を残し第 27 病日に退院した (Fig. 2)。その後は総合ビタミン剤の内服を継続し、発症約 2 か月後には眼球運動障害は完全に回復し、運動失調も改善した。同時期に施行した末梢神経伝導検査においては、正中神経の感覚神経活動電位振幅および F 波出現率の改善を認めた。

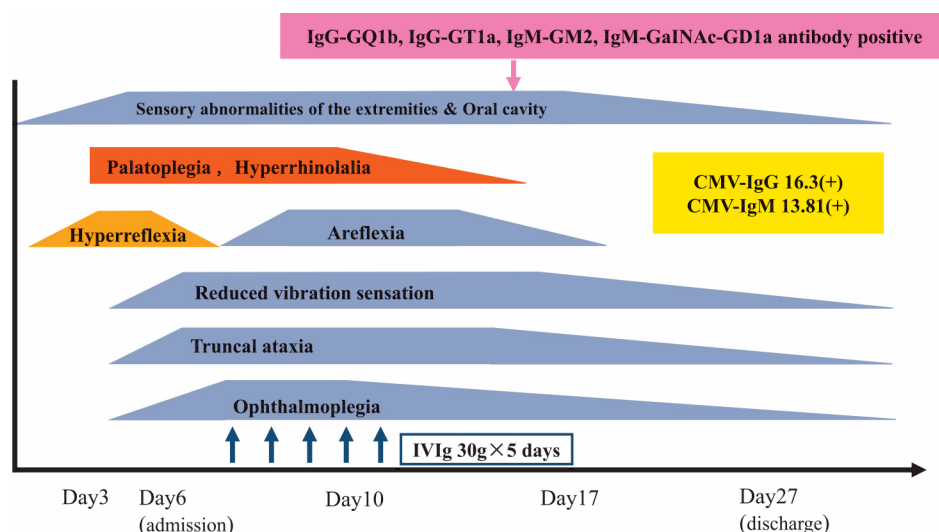


Fig. 2 Clinical course.

After treatment with IVIG, neurological symptoms remarkably improved. On day 27, he was discharged in ambulatory state.

考 察

本症例の特異的な点は両側軟口蓋麻痺による開鼻声、鼻咽腔逆流が急速に進行した後、外眼筋麻痺、運動失調を主体とする神経症候が短期間で出現したことである。抗ガングリオシド抗体は抗 GQ1b 抗体より抗 GT1a 抗体がより高値であり、抗 GaINAc-GD1a 抗体や抗 GM2 抗体も陽性であった。

FS は外眼筋麻痺、運動失調、四肢腱反射消失を主徴とし、経過中に咽頭筋麻痺を認めることもある¹⁾。Berlit らは 223 例の FS において全経過中に 40% に咽頭筋麻痺を認めたと報告した⁴⁾。しかし、FS において咽頭筋麻痺を初発症状として認めた症例に関しては、Koga ら²⁾が 156 例中 2 例のみで稀であったと報告している。AOP は 1996 年に O'Leary ら³⁾によって報告された、口咽頭筋麻痺を主徴とし、腱反射の減弱又は消失を伴うが、外眼筋麻痺や眼瞼下垂を伴わず、四肢筋力低下はめだたない GBS の亜型である。AOP は一般的に予後良好であり、数日から数カ月程度で自然軽快するとされているが、神経症状が急速に進行する例も報告されており、症状の変化には十分注意を要すると考えられる。岡崎ら⁵⁾は開鼻声、嚥下障害が急速に進行した AOP を報告しており、経過中に体幹失調を認めたものの眼球運動障害や眼瞼下垂は認められなかった。また地村ら⁶⁾は開鼻声、鼻咽腔逆流で発症した AOP を報告しているが、他の脳神経症状や運動失調は認めず、無治療で約 1 か月後に自然軽快した。一方、Pharyngeal-cervical-brachial weakness (PCB) は 1986 年に Ropper ら⁷⁾により提唱された GBS の亜型であり、亜急性に咽頭筋、頸部、上肢近位部の筋力低下をきたすが、下肢筋力は保たれ上肢の腱反射が低下あるいは消失するとされる。永島ら⁸⁾は開鼻声、嚥下障害で発症し、経過中に頸部、上肢筋力低下、外眼筋麻痺が加わり、病初期に AOP の臨床像を示した PCB 症例を報告している。FS、AOP、PCB は主徴となる神経症候の相

違はあるものの連続した疾患スペクトラムである可能性が考えられるが、本症例では咽頭反射はほぼ保たれており、頸部および上肢の筋力低下は認められず、臨床像として PCB ではないと思われた。

抗ガングリオシド抗体は抗糖脂質抗体の一種であり、末梢神経の髄鞘を構成する糖脂質を標的とした抗体である。抗ガングリオシド抗体にはある程度の標的部位の局在性が示唆されており、GBS とその亜型は、検出される抗ガングリオシド抗体の種類と臨床像との間に相関があると指摘されている⁹⁾。抗 GQ1b 抗体は外眼筋麻痺と強い関連性があるとされ、GBS の亜型である FS では血清 IgG 抗 GQ1b 抗体が 90% 以上の陽性率を示す⁹⁾。一方、GT1a 糖鎖抗原はヒト舌咽神経、迷走神経の糖脂質に存在しており¹⁰⁾、咽頭、頸部、上肢近位部に抗原特異性が高い。PCB では抗 GT1a 抗体価の上昇が認められ、抗 GT1a 抗体が咽頭筋麻痺の発症に関与していると考えられている¹¹⁾。O'Leary らの報告した AOP の 3 症例においても本症例と同様に IgG 抗 GT1a 抗体、IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性となっており神経症候だけでなく、自己抗体の面からも AOP と FS の連続性が示唆される。本症例では IgM-CMV 抗体が陽性となり咽頭培養で *H. influenzae* が検出された。Koga ら¹²⁾¹³⁾の報告によれば先行感染の頻度では *H. influenzae* が CMV より約 2.5 倍高く、眼球運動障害以外の脳神経麻痺は、*H. influenzae* が先行感染と考えられた FS では 13 例中 1 例で稀であるのに対して、CMV が先行感染と考えられた FS では 6 例中 3 例と半数に認められたとしている。さらに、球麻痺については、*H. influenzae*-related FS では 13 例中 1 例のみであったが、CMV-related FS では 50% に認めている。本症例では急速に進行した軟口蓋麻痺が主症状となっており、より脳神経麻痺をきたしやすい CMV が発症により関与したと考える方が臨床症候との関連を説明しやすい。CMV 感染後の GBS は臨床症候として顔面神経麻痺や球麻痺などの脳神経麻

Table 2 Neurological signs in AOP, FS, and the present case.

	#1AOP	#2FS	Present case
Ophthalmoplegia	—	+	+
Ataxia	—	+	+
Areflexia	±	+	+
Dysarthria	+	±	+
Dysphagia	+	+	+
Palatoplegia	+	—	+
Hyperrhinolalia, Rhinopharyngeal regurgitation	+	—	+
Facial palsy	—	+	—
Muscle weakness	—	—	—
Sensory abnormalities of extremities	±	+	+
Hypopallesthesia	±	+	+
Anti-ganglioside antibody	GT1a, GQ1b	GT1a, GQ1b	GT1a, GQ1b

The clinical aspects of the present case suggested a continuous spectrum between AOP and FS. AOP: acute oropharyngeal palsy, FS: Fisher syndrome. #1 Summarized from 7 past cases (Ref. 3, 5, 6, 17, 18), #2 Mori, et al (Ref. 19).

痺の合併頻度が高く、人工呼吸器の使用を要するなどの重症例が多いなどの特徴も報告されている¹⁴⁾。GalNAc-GD1a 抗原は局在・分布の特異性は乏しいが、抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性例では脳神経麻痺の合併が比較的多いとされる¹⁵⁾。また IgM 抗 GM2 抗体は GBS における CMV の先行感染、顔面神経麻痺との関連が示唆されているが¹⁶⁾、本症例では顔面神経麻痺は認められなかった。本症例では抗 GT1a 抗体に加え、CMV 感染後に検出されやすい抗 GalNAc-GD1a 抗体や抗 GM2 抗体が陽性となり、脳神経麻痺である軟口蓋麻痺を発症したと推察された。GalNAc-GD1a 抗原が舌咽・迷走神経に抗原特異性が高いかどうかは症例集積による検討が必要である。本症例は病態的には GBS の稀な亜型である AOP と FS の overlap と考えられ、両疾患が連続のスペクトラムであることが示唆された (Table 2)。なお、本症例では、CMV 感染後の急性炎症性脱髄性多発ニューロパチーで報告されているランビエ絞輪蛋白モエシン²⁰⁾に対する抗体については測定していない。

謝辞：本症例の抗ガングリオシド抗体検査を施行していただきました近畿大学医学部神経内科楠進先生、山名正樹先生、吉川恵輔先生ならびに外来診療にご協力いただいた尾張温泉かえり病院神経内科下野哲典先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 154 回日本神経学会東海北陸地方会 (2019 年 6 月 15 日) で発表した。(阿部優香里)

※著者全員に本論文に関連し、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 M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
- 2) Koga M, Yuki N, Hirata K. Antiganglioside antibody in patients with Guillain-Barré syndrome who show bulbar palsy as an initial symptom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:513-516.
- 3) O'Leary, Veitch J, Durward WF, et al. Acute oropharyngeal palsy is associated with antibodies to GQ1b and GT1a gangliosides. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:649-651.
- 4) Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome: review of the literature. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1992;12:57-63.
- 5) 岡崎真央, 桑原 基, 豊増麻美ら. 急速な症状の進行を認めた Acute oropharyngeal palsy (AOP) の 1 例. *近畿大医誌* 2009;34:291-295.
- 6) 地村友宏, 川島雅樹, 永野広海ら. 軟口蓋麻痺で発症した acute oropharyngeal palsy 例. *口咽科* 2017;30:171-174.
- 7) Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986;43:1150-1152.
- 8) 永島隆秀, 小鷹昌明, 古賀道明ら. Acute oropharyngeal palsy との連続性が示唆された pharyngeal-cervical-brachial weakness の 1 例. *臨床神経* 2002;42:523-526.
- 9) 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.
- 10) Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, et al. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:767-771.
- 11) Mizoguchi K, Hase A, Obe T, et al. Two species of anti-ganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1121-1123.
- 12) Koga M, Kishi M, Fukusako T, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: sources of variation in clinical characteristics. *J Neurol* 2019;266:1655-1662.
- 13) Koga M, Yuki N, Tai T, et al. Miller Fisher syndrome and Haemophilus influenzae infection. *Neurology* 2001;57:686-691.
- 14) Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, et al.

- Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 1996;47:668-673.
- 15) 古賀道明, 結城泰伸. Guillain-Barré 症候群の病態評価. 柳澤信夫ら編. *Annual Review 神経* 2002. 東京: 中外医学社; 2002. p. 224-233.
- 16) 今野卓哉, 藤田信也. サイトメガロウイルス感染後 Guillain-Barré 症候群. *神経内科* 2013;78:31-38.
- 17) 和田裕子, 柳原千枝, 西村 洋ら. 開鼻声を主徴とした acute oropharyngeal palsy の 1 例. *脳神経* 2006;58:235-238.
- 18) Ikuta N, Fukusako T, Yuki N, et al. Acute oropharyngeal palsy associated with anti-GM1b IgG antibody. *J Neurol* 2003;250: 881-882.
- 19) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56: 1104-1106.
- 20) 志賀裕二, 下江 豊, 千種誠史ら. 抗モエシン抗体陽性のサイトメガロウイルス感染後ギラン・バレー症候群の 1 例. *臨床神経* 2018;58:385-389.

Abstract

A case of Fisher syndrome presented by rapidly progressing bilateral palatoplegia after cytomegalovirus infection

Yukari Maeda, M.D.¹⁾, Toshitaka Umemura, M.D., Ph.D.²⁾, Yuki Kaneko, M.D.²⁾, Shinjiro Matsumoto, M.D.²⁾, Mikiko Kamijo, M.D., Ph.D.²⁾ and Takashi Kameyama, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Chubu Rosai Hospital

²⁾ Department of Neurology, Chubu Rosai Hospital

A 35-year-old male developed sensory abnormality of peripheral limbs and oral cavity after prior infection with diarrhea and cold symptoms. Hyperrhinolalia, nasopharyngeal reflux, double vision, and wobbling in walking rapidly progressed. Neurological examination revealed palatoplegia, omnidirectional ophthalmoplegia, hyperreflexia, sensory disturbance of extremities, and truncal and limb ataxia due to decreased deep sensation. A peripheral nerve conduction study found a slight decrease in sensory nerve action potential of the median nerve and a decrease in F wave frequency of the median nerve. Serum IgM-CMV antibody was positive on admission. After IVIg therapy, palatoplegia and ataxia markedly improved. In this case, GalNAc-GD1a and GM2 antibodies, which are often detected after CMV infection, were positive in addition to the GT1a and GQ1b antibodies, and it was assumed that these findings were associated with the palatoplegia, which is included in cranial nerve palsy. Pathophysiologically, the present case is considered to be an overlap with acute oropharyngeal palsy (AOP), which is a rare subtype of Guillain-Barre syndrome, and Fisher syndrome (FS). The clinical aspects of the present case suggest a continuous spectrum between AOP and FS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:305-309)

Key words: Fisher syndrome, acute oropharyngeal palsy, cytomegalovirus, anti-ganglioside antibodies, palatoplegia