

Ⅱ. フィッシャー症候群

診 断

Clinical Question 7-1

7. 鑑別診断

フィッシャー症候群の鑑別診断にはどのようなものがあるか

回答

- フィッシャー症候群の中核症状である急性の外眼筋麻痺，運動失調をきたす脳幹あるいは多発脳神経を侵す疾患が鑑別となる。
- 臨床的にはウェルニッケ脳症，脳幹部血管障害，神経ベーチェット病，ボツリヌス中毒などが鑑別にあがることが多い。

背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) の鑑別診断を理解する。

解説・エビデンス

FSの初発症状は複視(外眼筋麻痺)あるいはふらつき(運動失調)であり，腱反射消失を加えた三徴候を呈する典型例の診断は比較的容易である。鑑別診断としては急性に外眼筋麻痺，運動失調をきたす脳幹あるいは多発脳神経を侵す疾患が鑑別となる。これまでの報告で鑑別疾患としてあげられているものを表1に示す^{1,2)}。

FSの診断のポイントとしては，先行感染(上気道炎が多い)，全方向性の眼球運動制限(中枢病変では説明しにくい)で外転制限がしばしば優位であること，失調性構音障害のない四肢・体幹の運動失調，があげられる。腱反射消失は本症候群を強く示唆する。また意識障害を伴わない両側の瞳孔異常，顔面神経麻痺は末梢性病変を示唆する(エビデンスレベルVI)。

表1 フィッシャー症候群の鑑別診断

ウェルニッケ脳症
脳幹部血管障害
トローザ・ハント症候群
眼窩～海綿静脈洞病変(炎症，腫瘍)
脳動脈瘤(内頸動脈-後交通動脈)
糖尿病性外眼筋麻痺
多発性硬化症
視神経脊髄炎
急性散在性脳脊髄炎
神経ベーチェット病
ボツリヌス中毒
重症筋無力症
脳幹腫瘍
下垂体卒中
脳血管炎
リンパ腫

脳画像診断は通常正常である。血清 GQ1b, GT1a IgG 抗体は 80~90% で陽性となるため診断マーカーとして非常に有用である。髄液蛋白細胞解離は発症 1 週以後に明らかになる。

文献

- 1) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; **70**: 50-55.
- 2) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol. 2008; **255**: 674-682.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

["Miller fisher syndrome" or "Fisher syndrome"] and "diagnosis, differential"[Mesh]

検索結果 23 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/TH and 鑑別診断/TH

検索結果 26 件

Clinical Question 8-1

8. 糖脂質抗体

フィッシャー症候群診断における糖脂質抗体測定の意味は何か

推奨

- ①血清 GQ1b IgG 抗体はフィッシャー症候群および関連疾患において特異的に上昇しており，診断マーカーとして非常に有用である（グレード C1）。

背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) における診断，病態に関する GQ1b 抗体の意味を理解する。

解説・エビデンス

ガングリオシド GQ1b に対する血中 IgG 抗体の上昇は FS および関連疾患 (後述) において特異的に認められ，診断マーカーとして非常に有用であるとともに，発症機序に関与していると考えられている。ガングリオシドはシアル酸を糖鎖に含む糖脂質であり，神経組織の細胞膜表面に豊富に存在する。そのなかで GQ1b はシアル酸 4 個が基本糖鎖に結合した構造を持つが，この糖鎖構造を特異的に認識する抗体が，FS の急性期に 80~90% で高率で上昇し，回復期には経過とともに低下消失していく^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。同じ糖鎖末端構造を持つ GT1a に対する抗体も同時に陽性になることが多い。

陽性率は既報告において 32/36 例 (89%)³⁾，387/466 例 (83%)⁴⁾，とされている。ELISA で血清抗体を測定する場合に，抗原として GQ1b にリン脂質を加えることにより陽性率が向上するとの報告がある⁵⁾。また，GQ1b 抗体が陰性の場合に，GQ1b/GM1 複合体あるいは GQ1b/GD1a 複合体に対する抗体が陽性となる場合があり⁶⁾，これらの検索を加えると抗体検出の感度は上昇すると考えられる (エビデンスレベル VI)。

GQ1b 抗体は典型的な FS 以外にも，①外眼筋麻痺や運動失調の両方あるいはいずれかを伴うギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS)，②三徴が揃わず外眼筋麻痺のみあるいは運動失調のみを呈する非典型的な FS，③ピッカースタッフ脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis : BBE)，などでも高率に上昇している。

文献

- 1) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol*. 1992; 31: 677-679.
- 2) 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.

- 3) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001; **56**: 1104–1106.
- 4) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*. 2008; **255**: 674–682.
- 5) Hirakawa M, Morita D, Tsuji S, et al. Effects of phospholipids on antiganglioside antibody reactivity in GBS. *J Neuroimmunol*. 2005; **159**: 129–132.
- 6) Kaida K, Kanzaki M, Morita D, et al. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; **77**: 1043–1046.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

["Miller fisher syndrome" or "Fisher syndrome"] and "anti-gq1b antibody"

検索結果 28 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/TH and 診断 and (抗糖脂質抗体 or (Gangliosides/TH and 抗体/TH)) and GQ1b

検索結果 32 件

Clinical Question 9-1

9. 電気生理学的検査

フィッシャー症候群の電気生理学的所見はどのようなものか

回答

- フィッシャー症候群における電気生理学的所見で最も普遍的に認められるものは腱反射消失に対応するヒラメ筋 H 反射の消失である。
- 末梢運動神経は障害されず、感覚神経活動電位の振幅低下が 7~30%に認められる。フィッシャー症候群においてグループ I a 求心線維が選択的に障害されていることを支持する所見である。

背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) における電気生理学的所見の特徴を理解する。

解説・エビデンス

FS の頻度がおそらく欧米よりもアジアで多いことを受けて、電気生理学的所見のまとまった報告は、ほとんどがわが国から出されている。最大のシリーズは 28 症例において神経伝導検査 (F 波, H 波を含む), 体性感覚誘発電位, 重心動揺のパワースペクトラム解析を行った報告であり, 所見をまとめると, ①運動神経伝導は F 波を含めて正常, ②感覚神経伝導は 7~30%で活動電位振幅低下, ③脛骨神経体性感覚誘発電位は 23%で異常, ④ヒラメ筋 H 波は 74%で消失, ⑤重心動揺のパワースペクトラム解析では 72%で 1 Hz のピーク (筋紡錘からの入力障害のパターン)であった^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。

これらの結果は FS においてグループ I a ニューロンの障害を介して運動失調が発現していることを支持する結果である。グループ II 感覚神経線維の障害が認められることは少なく, 触覚・振動覚などの要素的な感覚障害が認められることが少ないことと合致している。

GQ1b 抗体が神経筋接合部でシナプス前膜型ブロックを呈すると多くのマウスの横隔膜標本を用いた実験的研究があるが, FS 患者における単一筋線維筋電図は正常であり, 神経筋伝導は障害されない³⁾ (エビデンスレベル IVb)。これはマウス横隔神経におそらく GQ1b の発現が高いのに対して, ヒト四肢筋では低いことによって説明できると考えられる。

文献

- 1) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*. 2008; **255**: 674-682.
- 2) Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural sway analysis. *Ann Neurol*. 1999; **45**: 533-536.
- 3) Kuwabara S, Misawa S, Takahashi H, et al. Anti-GQ1b antibody does not affect neuromuscular transmis-

sion in human limb muscle. J Neuroimmunol. 2007; 189: 158-162.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

"Miller Fisher Syndrome/classification"[Mesh] OR "Miller Fisher Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Miller Fisher
検索結果 30 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/TH and (電気診断/TH or 電気生理学的現象/TH)
検索結果 19 件