

## Ⅱ. フィッシャー症候群

### 総論

## Clinical Question 1-1

## 1. 疾患概念

## フィッシャー症候群とはどのような疾患か

## 回答

- フィッシャー症候群は急性の外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失を三徴とする免疫介在性ニューロパチーである。
- 多くは上気道系感染後に発症し、1～2週進行した後に自然経過で改善に向かうという単相性の経過をとる。
- 先行感染、髄液蛋白細胞解離などのギラン・バレー症候群と共通する特徴を有し、同症候群の亜型と考えられている。

## 背景・目的

特異な臨床症状の組み合わせを呈する疾患であるフィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) の定義・概要を理解する

## 解説・エビデンス

1956年 Miller Fisher は急性に外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失を呈し、数週の経過で自然回復した3症例を報告した<sup>1)</sup>。先行感染、髄液蛋白細胞解離、単相性の経過からギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) の亜型と位置づけることを提唱した。運動失調は臨床的に小脳性か深部感覚障害性かを判断することが困難であると記載したが、腱反射消失の責任病変は反射弓を構成する部分の障害と推測し、全体像を末梢神経障害と考えた。

以後この三徴候を呈する疾患はミラー フィッシャー症候群 (Miller Fisher syndrome : 英文表記ではハイフンがない点に留意)、あるいはフィッシャー症候群 (Fisher syndrome) として広く認知されるに至った。ミラー フィッシャー氏 (Miller Fisher) は単一人であることから近年はフィッシャー症候群と呼ばれることが多い<sup>2)</sup>。現在の理解でもギラン・バレー症候群の亜型として免疫介在性ニューロパチーの一型と捉えられている<sup>2)</sup>。

1992年に Chiba らにより FS 患者の 80～90%において血清ガングリオシド GQ1b IgG 抗体が検出されることが報告され<sup>3)</sup>、現在この自己抗体が診断マーカーとして確立されている。さらに眼運動神経 (動眼・滑車・外転神経) には他の脳神経や脊髄前後根より GQ1b が豊富に発現していることから、GQ1b 抗体が外眼筋麻痺に関与していると考えられている。また、運動失調が小脳性か感覚入力障害性であるかについても長い間議論がなされてきたが、現在は後者を支持する知見が多い (CQ 3-1 : 病態を参照)。これらの所見はヒトにおける GQ1b の局在が臨床症状を規定していることを示唆している。

FS の約半数は上記の三徴のみを呈するが、半数では瞳孔異常、顔面神経麻痺、球麻痺を伴うことがある<sup>5)</sup>。また、逆に三徴が出揃わず眼球運動障害のみ (急性外眼筋麻痺)、運動失調と腱反

射低下のみ(急性失調性ニューロパチー)を呈する不全型が存在することも明らかになっている<sup>5)</sup>。

典型的FSで発症したあとに四肢の筋力低下が重層し、GBSに移行することもある。また、外眼筋麻痺を伴うGBSは、FSの重層した表現型と捉えられる。さらに典型的FSで発症したあとに意識障害などの中枢神経障害を呈しビッカースタッフ型脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)に移行する症例もまれながら存在する。これらの事実はFS、GBS、BBEは互いに関連した疾患であることを示している。

## 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) Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005; **366** (9497): 1653-1666.
- 3) 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.
- 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) Mori M, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert Rev Neurother.* 2012; **12**: 39-51.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)  
 “Miller Fisher syndrome [Mesh]” or “Fisher syndrome”; Limit: Review  
 検索結果 44 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)  
 Fisher 症候群/MTH or (眼筋麻痺/TH and 運動失調症/TH and (異常反射/TH or 反射消失/AL))  
 検索結果 97 件

## Clinical Question 2-1

## 2. 疫学

## フィッシャー症候群の疫学はどのようなものか

## 回答

- フィッシャー症候群の発症率はギラン・バレー症候群患者との比率で報告されてきた。フィッシャー症候群とギラン・バレー症候群年間発症率の比はイタリアでは両疾患合計の3%、台湾では19%、日本では34%、26%との報告があり、日本を含む東アジアにおいて欧州よりもかなり頻度が高いと考えられている。
- わが国からの報告では2：1で男性優位で、平均発症年齢は40歳であり、地域差は確認されていない。

## 背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) の疫学を理解する。

## 解説・エビデンス

FSの発症率を直接検討した疫学調査はなく、多くの疫学研究では同じ調査期間におけるギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) 患者との比率が報告されている。母集団をGBSとFS症例の合計とすると、1997年、2000年に台湾の単一病院におけるFSの比率は19% (32/167例)<sup>1)</sup> (エビデンスレベルIVb)、18% (11/60例)<sup>2)</sup> (エビデンスレベルIVb)と報告されている。1996年にイタリアの一都市で行われたコホート研究では3% (4/138例)<sup>3)</sup> (エビデンスレベルIVa)であった。

わが国からは2001年に連続50症例のFSの臨床像が報告されている<sup>4)</sup>。この報告によれば母集団をGBSとFS症例の合計とすると、FS患者の比率は34% (50/148例)であった (エビデンスレベルIVb)。また、2011年の厚生労働省研究班からは26% (79/222例)と報告されている<sup>5)</sup> (エビデンスレベルIVb)。これらのわが国における頻度は、イタリアにおける頻度よりかなり高く、台湾からの報告よりも若干高い。GBSの発症率は国際的に年間10万人あたり1~2人で差を認めないことから、これらの結果はFSの発症率に国際的地域差が存在し、欧州よりも日本を含む東アジアで頻度が高い可能性がある。GBSの年間発症率を10万人あたり1.5人とすると、FSの10万人あたりの年間発症率はイタリアでは0.03人、台湾では0.3人、日本では0.5人と推定される。これらの報告はGQ1b抗体測定により補助診断が普及する以前に行われたものもあり、今後より精度の高い検討が必要である。

日本人50例における男女比は34：16と男性優位であり、平均発症年齢は40歳であったが範囲は13~78歳とあらゆる年代に渡っていた。日本国内における発症率の地域差については確認されていない (エビデンスレベルIVb)。

## 文献

- 1) Lyu RK, Tang LM, Cheng SY, et al. Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; **63**: 494–500.
- 2) Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. *Eur Neurol*. 2000; **44**: 79–85.
- 3) Bogliun G, Beghi E; Italian GBS Registry Study Group. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand*. 2004; **110**: 100–106.
- 4) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001; **56**: 1104–1106
- 5) 楠 進, 三井良之, 有村公良ほか, GBS 疫学調査研究グループ. GBS 疫学調査: 本邦における脱髄型, 軸索型の頻度および臨床的特徴—prospective study の結果から—. 平成 23 年度免疫性神経疾患に関する調査研究 総括・分担研究報告書, p151–153.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

(“Miller Fisher syndrome [Mesh]” or “Fisher syndrome”) and (prognosis or natural history)

検索結果 27 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/TH and (疫学/TH or SH=疫学 or 発生率/TH or 疫学要因/TH)

検索結果 6 件

## Clinical Question 2-2

## 2. 疫学

## フィッシャー症候群の自然歴・予後はどのようなものか

## 回答

- 三徴候を主体とする典型的フィッシャー症候群の自然経過での回復は良好である。
- 発症から6カ月の時点で眼球運動障害、運動失調はほとんどの症例で消失することが報告されている。

## 背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) の自然経過・予後について理解する。

## 解説・エビデンス

FS の自然経過・予後を検討した研究は非常に少なく、わが国からの報告のみである。日本人 FS 患者連続 50 例の回復を調査した報告では、運動失調は発症から平均 1 ヶ月で、外眼筋麻痺は平均 3 ヶ月で消失した<sup>1)</sup>。発症から 6 ヶ月の時点で運動失調・外眼筋麻痺は 48 例で消失しており、2 例で軽度の複視が残存していた。腱反射は約半数で低下・消失がみられている。これらの結果から著者らは FS の予後は良好であり、ほとんど後遺症は残さないと結論している<sup>1)</sup> (エビデンスレベル IVb)。

第二報目の予後に関する報告も同じグループによって行われている<sup>2)</sup>。FS 患者 92 例のなかで免疫グロブリン治療を受けた 28 例、血液浄化療法で治療された 23 例、免疫治療を受けなかった 41 例の患者における外眼筋麻痺・運動失調の改善時期、消失時期を調査し、三群間に有意差は認められなかった。この結果は免疫治療の効果を否定するものというよりは、自然経過での回復が良好であるために治療効果が明確にされなかったと考察されている。92 例全例において発症 6 ヶ月後にほとんど後遺症は認められなかった。

これらの報告は典型的 FS における自然歴において予後が良好であることを示している。

## 文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2001; **56**: 1104–1106.
- 2) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology*. 2007; **68**: 1144–1146.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

("Miller Fisher syndrome [Mesh]" or "Fisher syndrome") and (prognosis or natural history)

検索結果 27 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/TH and (予後/TH or 回復 or 自然経過)

検索結果 28 件

## Clinical Question 3-1

## 3. 病態

## フィッシャー症候群の病態はどのようなものか

## 回答

- 急性期患者血清中で上昇している GQ1b IgG 抗体が、特徴的な三徴候(外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失)のいずれにも関与しているとの考え方が有力である。
- 先行感染によって誘導された GQ1b 抗体が、本来ヒトにおいて GQ1b の発現が高い、眼運動神経、後根神経節大型感覚ニューロン、筋紡錘を障害するとの仮説が有力視されている。

## 背景・目的

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) で特異な三徴候がみられる機序についての病態仮説を理解する。

## 解説・エビデンス

FS の三徴(外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失)を、ヒト神経系における GQ1b の局在により説明しようとする意見が強まりつつある。FS 患者血清から高頻度に、ガングリオシド GQ1b IgG 抗体が検出されることが報告され<sup>1,2)</sup>、さらに眼運動神経(動眼・外転・滑車神経)の傍絞輪部には GQ1b が豊富に発現していることから、GQ1b 抗体が外眼筋麻痺に関与していると考えられている(エビデンスレベル IVb)。さらに眼運動神経のなかでもその神経終末に GQ1b の発現がより高いことも報告されており<sup>3)</sup>、障害部位に関しては、神経幹の傍絞輪部に加えて末梢神経において血液神経関門を欠如する神経終末部も抗体介在性機序で障害されている可能性が指摘されている(エビデンスレベル V)。

運動失調が小脳性か感覚入力障害性かも長い間議論がなされてきたが、まず本症候群では腱反射消失を伴うこと、および構音障害が認められないことは臨床的に小脳病変よりも感覚入力(特にグループ Ia 求心線維)の障害のほうが考えやすい。これを支持する所見として2つの有力な報告がある。ひとつはヒト後根神経節の大型細胞に GQ1b が高発現していることが免疫組織学的に示されている<sup>4)</sup>。この細胞がグループ Ia ニューロンであることはいまだ証明されていないが、一次感覚ニューロンのなかでも最も線維径が大きく、おそらく細胞体も大きいものはグループ Ia あるいは Ib(ゴルジ腱器官からの入力)であることから、Ia ニューロンの障害が Ia 入力障害による運動失調と腱反射消失を惹起している可能性が考えられる(エビデンスレベル IVb)。ただし、運動失調の一部に中枢神経障害が関与している可能性は完全には否定できない。また、立位時の重心動揺のパワースペクトラムの解析から FS 患者における所見は小脳障害ではなく感覚入力障害のパターンを示すことが報告されている<sup>5)</sup>。

以上の知見からはヒト神経系において GQ1b 発現の高い眼運動神経とグループ Ia ニューロン



が、GQ1b 抗体により障害されて特徴的な三徴候を呈することが推定されている。

## 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) Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; **50**: 3226–3232.
- 4) Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve.* 1999; **22**: 1071–1074.
- 5) Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis. *Ann Neurol.* 1999; **45**: 533–536.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 20 日)

"Miller fisher syndrome/pathophysiology"[Mesh] and "gq1b"

検索結果 32 件

医中誌 (検索 2012 年 8 月 2 日)

Fisher 症候群/MTH and (病態 or 病理 or (抗体/TH and GQ1b))

検索結果 40 件