

バリズムをともない免疫グロブリン療法が効を奏した Bickerstaff 型脳幹脳炎・軸索型 Guillain-Barré 症候群合併例

牧野 ふみ¹⁾³⁾ 小島 康祐¹⁾ 井上 学¹⁾ 里井 齊¹⁾
 神田益太郎¹⁾ 柴崎 浩¹⁾⁴⁾ 楠 進²⁾

要旨：39歳の男性が、上気道炎症状に続いて複視、眩暈、ふらつきを呈した。その後急速に意識障害、全外眼筋麻痺、顔面および四肢の筋力低下と小脳性運動失調をきたした。四肢腱反射は消失し、両下肢の屈曲逃避反射および左 Babinski 徴候が陽性であった。経過中に四肢にバリズム様の不随意運動、左優位の深部感覚障害と著明な体幹失調が出現した。血清 IgG 抗 GQ1b 抗体陽性、髄液で軽度の細胞増多と蛋白増加あり。頭部 MRI に異常なく、脳液は後頭部優位律動は欠如し全般性に低一中振幅 θ 波が出現。末梢神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見がみられた。本症例は Fisher 症候群、Bickerstaff 型脳幹脳炎、軸索型 Guillain-Barré 症候群の3つの病態を同時に示し、類似18症例に比較して著明な意識障害、バリズム様不随意運動、血清抗 GQ1b 抗体陽性を特徴とした。

(臨床神経, 48 : 501—504, 2008)

Key words : Bickerstaff型脳幹脳炎, Fisher症候群, Guillain-Barré症候群, IgG抗GQ1b抗体, 抗GQ1b抗体症候群

はじめに

Fisher 症候群 (FS), Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE), および Guillain-Barré 症候群 (GBS) の3疾患の臨床的特徴を同時に呈した報告例として、Bickerstaff (1957)¹⁾の1例, Al-Din ら (1982)²⁾の4例, Odaka ら (2003)³⁾の13例がある。本例はこれら3症候群の臨床的特徴を同時に呈し、免疫療法とリハビリ治療により全症状が改善した。血清 IgG 抗 GQ1b 抗体価が上昇しており、その病的意義について文献的考察を加える。

症 例

患者：39歳男性。

主訴：複視、ふらつき、意識障害。

現病歴：2006年3月下旬より37～38度台の発熱と鼻汁、6日目に頭痛、回転性眩暈、複視、歩行時のふらつきが出現した。左外転神経麻痺、四肢の著明な運動失調、顔面・四肢の軽度筋力低下、腱反射消失がみとめられ、FSの診断のもとに免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が開始された。しかし意識障害が急速に出現し、第8病日に昏睡となった。

入院時現症：血圧 168/100mmHg, 体温 36.7度, 脈拍 90/分 で整, 呼吸 20回/分。頸部リンパ節腫脹および皮疹なし。神経

学的には、深昏睡で舌根沈下をみとめた。乳頭浮腫はなく、瞳孔は左右散大し径 6mm。直接対光反射は左で鈍く、右で欠如。眼球は正中に固定し、頭位眼球反射欠如、角膜反射消失していた。完全弛緩性四肢麻痺を呈し、腱反射はすべて消失。Babinski 徴候は左で陽性、両下肢に屈曲逃避反射をみとめた。

既往歴：10歳頃よりアレルギー性鼻炎。

家族歴：神経疾患、免疫性疾患なし。

検査所見：第8病日、末梢血は白血球 13,000/mm³ (好中球 86%), CRP 2.35mg/dl。血清抗ガングリオシド抗体 (IgM および IgG) の ELISA 法による測定⁴⁾では、もちいた抗原 (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GalNAc-GD1a, GT1a, GT1b, GQ1b) のうち GQ1b に対する IgG 抗体のみ 1 : 320 で陽性 (正常 1 : 40 未満)。GM1, GQ1b, GT1a を抗原とする血清 IgG による薄層クロマトグラム免疫染色法⁴⁾では、GQ1b にのみ反応があった。抗 GQ1b 抗体活性について、GQ1b および GT1a をもちいた吸収試験の結果⁵⁾、吸収率は GQ1b で 68%, GT1a で 19% で、GQ1b のみ吸収有意。脳脊髄液は、細胞数 12/mm³ (好中球 59%, リンパ球 41%), 蛋白 53 mg/dl, 糖 75mg/dl。髄液中単純ヘルペスウイルスは PCR で陰性。頭部 MRI では、拡散強調画像, FLAIR, T₂, T₁ 強調画像のいずれにおいても異常信号はなかった。末梢神経伝導検査 (第15病日) では、四肢の複合筋活動電位振幅が低下し、右尺骨神経の遠位部刺激で 2.1mV (正常 4mV 以上) であっ

¹⁾ 医仁会武田総合病院神経内科 [〒601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1]

²⁾ 近畿大学神経内科 [〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2]

³⁾ 現 財団法人住友病院神経内科

⁴⁾ 医仁会武田総合病院顧問

(受付日：2007年4月6日)

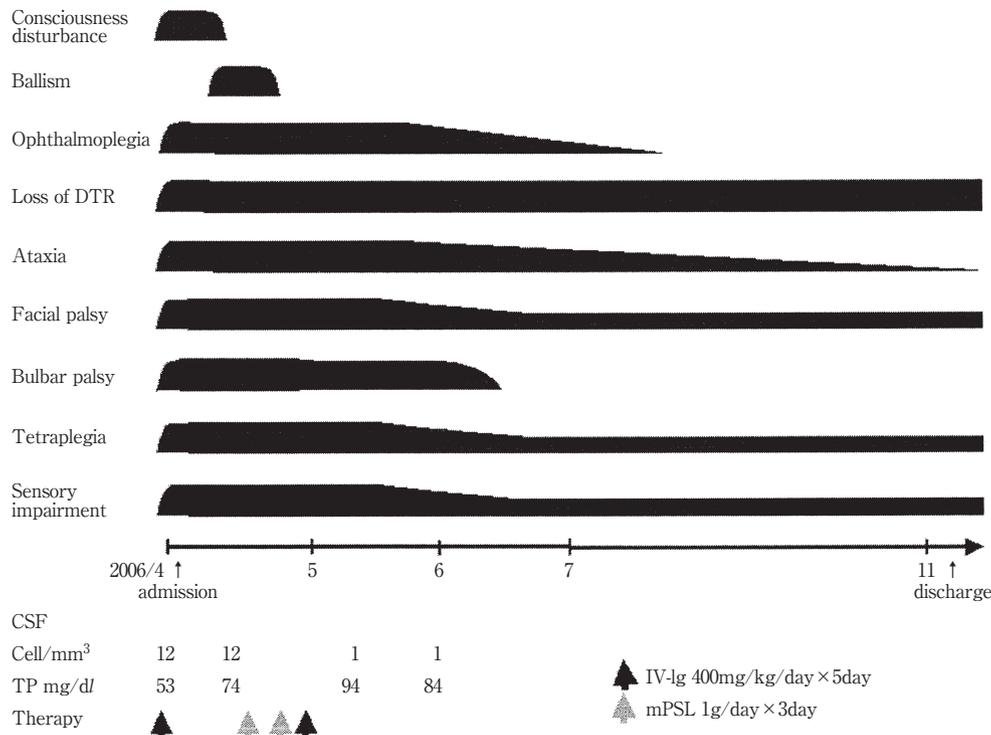


Fig. 1 Clinical course of the presented case. TP: total protein

た。顔面神経では導出されず、伝導速度の遅延および伝導ブロックなし。F波は上肢で出現頻度が著明に減少していたが、下肢では正常であった。上眼窩神経の電気刺激に対する瞬目反射は欠如。聴性脳幹反応は右耳刺激で正常、左刺激では導出されなかった。脳波（第13病日）では後頭部優位律動が欠如し、低一中振幅の不規則ないし律動性θ波が全般性に出現し、刺激に対する反応が欠如していた。

臨床経過 (Fig. 1) : 入院後IVIgを継続、自発呼吸はあったが舌根沈下が著明のため気管内挿管が施行された。第15病日よりステロイドパルス療法を開始した。翌日より四肢に粗大な不随意運動が出現し、右上肢では肩を内転・内旋させる素早い動き、左上肢ではさらに肘を振り回す激しい動きを示した。両下肢では左右同期して律動的に内転・外転させる運動がみられ、これは咽頭反射検査時に増強、就寝中も継続した。第17病日より意識障害が改善し始め、他の症状も徐々に改善、第218病日には顔面筋および球筋、さらに右上肢の近位筋優位の筋力低下と筋萎縮、両上肢、左下肢の振動覚の低下、体幹失調と左上下肢の協調運動障害が残存し、腱反射は消失していたが、杖歩行可能となり退院した。

考 察

本例は、FS、BBE、GBSの臨床的特徴および検査所見を同時に示し、検索しえた範囲では血清IgG抗GQ1b抗体のみが陽性であった。血清IgG抗GQ1b抗体陽性で、これら3疾患の臨床的特徴に加えて両側バリズムを呈した症例が1例報告

されているが、本例とはことなり意識障害は傾眠状態に留まっていた⁶⁾。また、本例と同様にMRI画像には両側バリズムを説明できる病変はみられず、出現機序は明らかにされていない。脳幹に限局した病変でバリズムがおこることは考えにくく、画像には描出されない免疫性炎症性機序が視床下核や線条体にも存在したものと想定される。

近年、先行感染後に単相性の経過をとり血清抗GQ1b抗体価が上昇する疾患群を一括して「抗GQ1b抗体症候群」と呼ぶことが提唱されている⁴⁾⁷⁾。本例でも本抗体が上記3つの病態に関与している可能性がある。

本例で四肢の筋力低下をきたした機序に関しては、抗GQ1b抗体以外の因子が惹起したという可能性は否定できない。抗GQ1b抗体陽性のBBEに軸索型GBSを合併した症例では、抗GM1、GD1a、GalNAc-GD1a抗体の陽性頻度が高い³⁾。しかし、抗GQ1b抗体には神経筋接合部においてアセチルコリンの放出を阻害する作用がマウスの横隔膜で示されており⁸⁾、抗GQ1b抗体は眼球運動を支配する神経以外にも全身的に運動神経に作用する可能性がある。すなわち、抗GQ1b抗体にとまなう筋力低下は大部分が外眼筋麻痺であるが、横隔膜をふくむ筋麻痺もきたしえる可能性があり、抗GQ1b抗体をとまなうGBSでは同抗体をとまなわないGBSとくらべて呼吸筋麻痺を呈する頻度が高いことも報告されている⁸⁾。

本症候群では抗体価が臨床症状に先行して出現したことから、抗GQ1b抗体は神経細胞が破壊された結果として産生されたとは考えにくく、その成因に関与している可能性が高いと考えられる⁹⁾。一方、重症度や病型の決定には、抗体価のレ

ベルだけでなく、抗体がどのようなエピソードを認識しているか (GQ1b の糖鎖のどの部分を認識するか)、さらに血液脳 (神経) 関門の透過性を増す因子 (サイトカインなど) の相違や、神経線維、Schwann 細胞あるいはグリア細胞上のガングリオシドの存在様式の個人差など、様々な要素がからむものと推測される。

本例では早期にIVIgを開始したにもかかわらず意識障害が増悪し、さらに不随意運動が出現した。したがってIVIgでは十分に本例の病態をコントロールできなかったと考えられる。本例で重篤な病態をきたした要因は不明である。各種のサイトカインをはじめとする様々な因子の上昇や個体側の要因の関与の可能性はあるが、抗体の反応性の違いもそのひとつと考えられる。通常のFSでは、抗GQ1b抗体は大部分がGT1aにも反応するが、本例ではGT1aに対する反応はみられなかった。このような血中抗体の微細反応性の違いも、本例の中枢神経障害をふくむ重篤な病状の発現にかかわっていた可能性があり、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

文 献

- 1) Bickerstaff ER: Brain-stem encephalitis: further observation on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957; 1: 1384—1387
- 2) Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al: Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain* 1982; 105: 481—495
- 3) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al: Bickerstaff's brain-stem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126: 2279—2290
- 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) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al: Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol* 2001; 113: 260—267
- 6) 小鷹昌明, 結城伸泰, 新井美緒ら: Fisher 症候群から Guillain-Barré 症候群に進展し、経中に両側パリスムを呈した 1 例. *臨床神経* 1998; 38: 745—749
- 7) Odaka M, Yuki N, Hirata K: Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 50—55
- 8) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al: Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2004; 62: 821—824
- 9) Odaka M, Koga M, Yuki N, et al: Longitudinal changes of anti-ganglioside antibodies before and after Guillain-Barré syndrome onset subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci* 2003; 210: 99—103

Abstract**A case of Bickerstaff brainstem encephalitis concomitant with axonal Guillain-Barre syndrome and ballism successfully treated with intravenous immunoglobulin treatment**

Fumi Makino, M.D.^{1,3)}, Yasuhiro Kojima, M.D.¹⁾, Manabu Inoue, M.D.¹⁾, Hitoshi Satoi, M.D.¹⁾,
Masutaro Kanda, M.D.¹⁾, Hiroshi Shibasaki, M.D.¹⁾ and Susumu Kusunoki, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Ijinkai Takeda General Hospital

²⁾Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

³⁾Department of Neurology, Sumitomo Hospital

A 39-year-old man acutely developed diplopia, vertigo, unsteady gait, and disturbance of consciousness following an upper respiratory infection. Neurological examination showed ophthalmoplegia, facial paralysis, tetraplegia and loss of deep tendon reflexes. Babinski reflex was positive on the left and there were bilateral flexor withdrawal reflexes. He also developed ballism-like involuntary movements in all extremities, loss of proprioception predominantly on the left, and severe truncal ataxia. Anti-GQ1b IgG antibody was selectively elevated in serum, and CSF protein was elevated to 53 mg/dl with cell count of 12/mm³. Nerve conduction study showed decreased amplitude of compound motor action potentials in all extremities, and no response in facial muscles. Cranial MRI showed no abnormalities whereas EEG was severely abnormal with lack of posterior dominant rhythm and the presence of continuous diffuse theta-waves. This case presented clinical characteristics of three syndromes concurrently—Fisher syndrome, Bickerstaff brainstem encephalitis, and Guillain-Barré syndrome—that may be collectively called ‘anti-GQ1b IgG antibody syndrome’. The unique feature of the present case was development of deep coma and ballism-like movements, associated with selective increase of serum anti-GQ1b IgG antibody. It is thus conceivable that anti-GQ1b IgG antibody might underlie the pathogenesis of all three conditions.

(Clin Neurol, 48: 501—504, 2008)

Key words: Bickerstaff brainstem encephalitis, Fisher syndrome, Guillain-Barré syndrome, anti-GQ1b IgG antibody, anti-GQ1b IgG antibody syndrome
