

症例報告

遅発性に顔面筋力低下および味覚障害を合併した Fisher 症候群の 1 例

山本 大輔^{1)*} 鈴木秀一郎¹⁾ 廣瀬 文吾²⁾
 山田 稔³⁾ 清水 将輝¹⁾ 下濱 俊¹⁾

要旨：症例は 55 歳男性である。急性発症の複視，歩行障害を主訴に入院し，外眼筋麻痺，運動失調，腱反射消失から Fisher 症候群と診断した。発症第 6 日目から免疫グロブリン静注療法を施行し，外眼筋麻痺，運動失調は改善傾向にあったが，発症第 13 日目から味覚障害，第 16 日目から右顔面筋力低下を認めた。瞬目反射電位から右顔面神経の障害が明らかになった。自然経過で味覚および顔面筋力の改善を認め，第 42 日目には寛解した。Fisher 症候群の約 1 割に遅発性顔面神経麻痺を合併するが，その病態機序は未だ明らかではない。遅発性顔面筋力低下に味覚障害を合併し，経時的に電気生理学的評価を行った貴重な症例である。

(臨床神経 2016;56:684-689)

Key words：Fisher 症候群，顔面筋力低下，味覚障害，瞬目反射，抗 GQ1b 抗体

はじめに

Fisher 症候群は急性発症の外眼筋麻痺，運動失調，腱反射消失を三徴とする疾患であり，1956 年に Fisher により初めて報告された¹⁾。先行感染や脳脊髄液の蛋白細胞解離，抗ガングリオシド抗体など，Guillain-Barré 症候群と共通する特徴があることから同症候群の亜型と考えられており，三徴以外にも様々な神経症状を合併することが知られている。顔面神経麻痺は Fisher 症候群の約 3 割に合併すると報告されているが²⁾，その一部の症例は他の症状が改善している時期に遅発性顔面神経麻痺を発症する^{2)~4)}。これに対して，味覚障害を合併する Fisher 症候群は非常にまれであり，これまで数例の報告を認めるのみである^{5)~9)}。今回われわれは発症頻度の異なるこれらの脳神経障害を合併した Fisher 症候群を経験したので，病態機序の考察を含めて報告する。

症 例

症例：55 歳男性

主訴：複視，歩行時のふらつき

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：生来著患なし。2015 年 3 月上旬に湿性咳嗽を自覚し，市販の感冒薬で軽快した。同月中旬より複視と歩行時のふらつきを自覚したため，発症第 3 日目に当科を受診し，精

査加療目的で入院した。

入院時現症：血圧 147/101 mmHg，脈拍 84/分，体温 36.5°C，SpO₂ 98%で，一般身体所見に異常を認めなかった。意識清明，項部硬直を認めず，Kernig 徴候陰性であり，眼底所見に異常を認めなかった。瞳孔は正円同大 6.5 mm で，両側の直接および間接対光反射は緩慢であった。眼瞼下垂は認めなかったが，眼球運動は両側とも全方向性に強い制限を認め，ほぼ正中固定だった。常時複視を自覚していた。他の脳神経には異常を認めなかった。四肢，体幹の筋力低下を認めず，表在感覚および振動覚は正常であった。四肢腱反射は消失し，病的反射は陰性であった。鼻指鼻試験および踵膝試験では両側軽度拙劣で，Romberg 徴候は陰性だが，Mann 試験は陽性であった。発汗障害や膀胱直腸障害は認められなかった。

検査所見：血液検査では，WBC 8,400/mm³，CRP < 0.1 mg/dl と全身性の炎症反応を認めず，耐糖能異常や甲状腺機能異常は認められなかった。CMV，EBV は既感染パターンで，抗マイコプラズマ抗体は陰性だった。便培養では *C. jejuni* を検出しなかった。髄液検査では蛋白 55 mg/dl，細胞数 2/mm³ (単核球 1) と軽度の蛋白細胞解離を認めた。頭部 MRI では特記すべき異常所見を認めなかった。四肢末梢神経伝導検査 (NCS) では異常を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 1)：急性発症の外眼筋麻痺，運動失調を認め，四肢腱反射消失と内眼筋麻痺を伴った症例であり，Fisher 症候群と診断した。臨床症状や臨床経過，頭部 MRI 所見や血

*Corresponding author: 札幌医科大学神経内科 [〒 060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目]

¹⁾ 札幌医科大学神経内科

²⁾ 札幌厚生病院神経内科

³⁾ 砂川市立病院神経内科

(Received May 10, 2016; Accepted August 18, 2016; Published online in J-STAGE on September 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000910

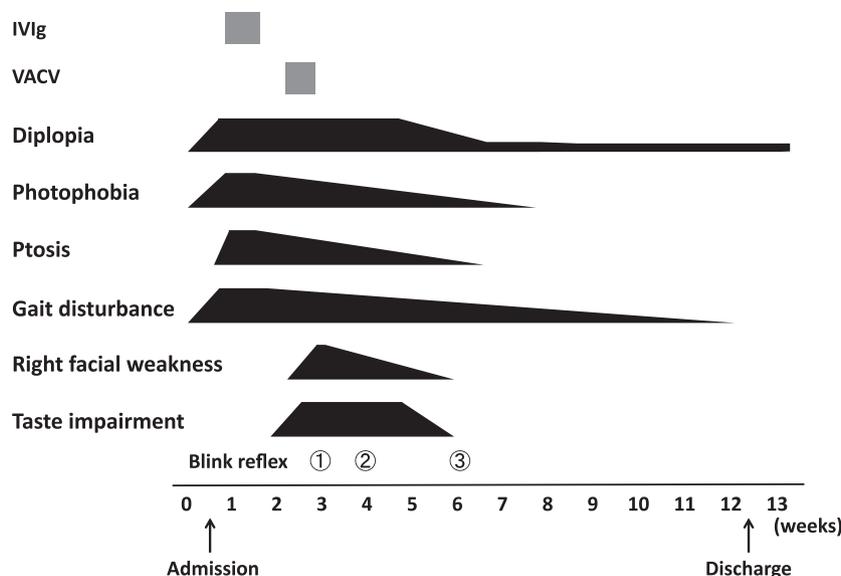


Fig. 1 Clinical course.

Acute onset of diplopia, photophobia and gait disturbance was followed by rapid aggravation. He was admitted to our hospital on day 3 after disease onset. After admission, ataxia worsened, with new onset of bilateral ptosis. Intravenous immunoglobulin was administered from day 6 to 10. On day 11, he noticed improvement of photophobia and ptosis. On day 13, gait disturbance began to improve, but he complained of taste impairment. On day 16, he noticed right hemifacial weakness. Valacyclovir was administered for 5 days until laboratory result was received, indicating negative anti-varicella-zoster virus IgM antibody. Facial weakness and taste impairment improved without additional treatment. The blink reflex test was conducted three times, on days 21, 28 and 43 after disease onset. He was discharged on day 86 with mild diplopia. IVIg: intravenous immunoglobulin, VACV: valacyclovir.

液検査から、眼窩疾患や脳血管障害、糖尿病性外眼筋麻痺、重症筋無力症などの疾患は否定的であった。経過中に抗 GQ1b IgG 抗体が陽性と判明した。抗 GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, Gal-C の IgM および IgG 抗体と GQ1b IgM 抗体は陰性であった。入院翌日の発症第 5 日目には新たに両側眼瞼下垂を認め、体幹失調は増悪傾向にあった。発症第 6 日目から 5 日間、免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を施行したところ、発症第 11 日目から内眼筋麻痺および眼瞼下垂が、発症第 13 日目から運動失調が改善し始めた。また、入院時に認めた高血圧は、132/70 mmHg と正常化した。しかし、発症第 13 日頃より味がわかりにくいとの訴えがあり、詳細に問診したところ全味覚の低下が明らかになった。発症第 16 日から前頭筋を含む右顔面筋力低下を認め、右末梢性顔面神経麻痺と考えられた。外耳道に発赤や水疱形成を認めなかったが、Ramsay-Hunt 症候群の可能性を考慮し、バラシクロビル 3,000 mg/日の内服を開始したが、VZV IgM 抗体の上昇がないことを確認後に中止した。血清 HSV IgM 抗体も陰性であった。発症第 21 日が右顔面筋力低下のピークであり、同日施行した瞬目反射電位で右 R1 の振幅低下と R1 および R2 潜時の延長を認め、右顔面神経麻痺パターンを呈した (Fig. 2A)。鼻筋で記録した顔面神経 NCS では、健側と比較して患側の右側で compound muscle action potential (CMAP) の振幅が約 20% 小さかった (Table 1)。発症第 22 日から右顔面筋力が改善し始め、発症第

34 日からは味覚障害も軽快し、発症第 42 日日には右顔面筋力低下、味覚障害ともに寛解した。経時的に記録した瞬目反射電位では、右 R1 振幅と、R1 および R2 潜時に改善を認めた (Fig. 2B, C) が、顔面神経 NCS では、患側 CMAP の振幅が健側の約 60% まで一度低下した後に改善傾向となった (Table 1)。四肢腱反射は発症第 35 日目に正常化し、内眼筋麻痺は発症第 54 日目、運動失調は発症第 86 日に寛解したが、軽度の両眼外転障害と複視は残存した (Fig. 1)。

考 察

本例は急性に外眼筋麻痺、運動失調を発症し、当院に来院した発症第 3 日時点で四肢腱反射が消失しており、いわゆる Fisher 症候群の三徴を呈していた。Fisher 症候群には三徴以外に、瞳孔異常、眼瞼下垂、四肢感覚障害や徒手筋力テスト 4 程度の筋力低下を伴うことがあると言われており、顔面神経麻痺は約 3 割の症例に合併する²⁾。顔面神経麻痺は、他の症状が改善している時期に発症する遅発性顔面神経麻痺が 6~16% に起こり^{2)~4)}、1956 年の Fisher による最初の Fisher 症候群の報告にも遅発性顔面神経麻痺合併症例が含まれる¹⁾。Table 2 に遅発性顔面神経麻痺合併 Fisher 症候群の 3 報をまとめたが、発症年齢や性別、上気道感染の先行頻度は Fisher 症候群全体の頻度と変わらない。他の神経症状のピークまでは約 1 週間で、遅発性顔面神経麻痺は先行する神経症状のピー

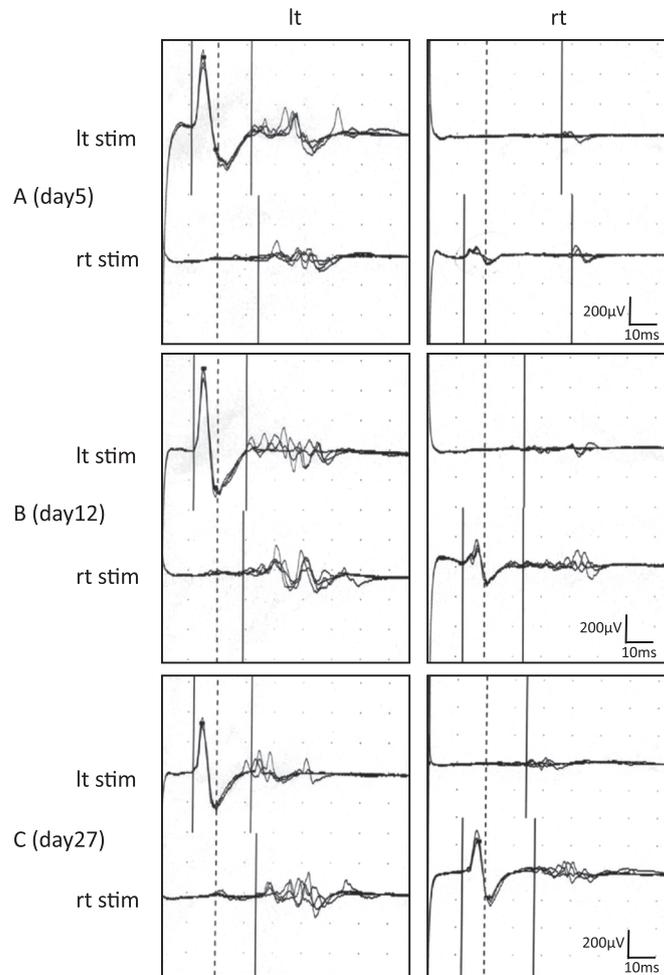


Fig. 2 Results of blink reflex tests conducted on days 5 (A), 12 (B) and 27 (C) after onset of facial weakness.

Blink reflex responses were recorded from bilateral orbicularis oculi muscles by stimulation of the unilateral supraorbital nerve. A: On day 5 after onset of facial weakness (21 days after disease onset), R1 amplitude on the right side was markedly low, and R1 and R2 latencies on the right side were prolonged. B: On day 12 after onset of facial weakness (28 days after disease onset), R1 amplitude on the right side improved slightly, and R1 and R2 latencies on the right side were normalized. C: On day 27 after onset of facial weakness (43 days after disease onset), R1 amplitude on the right side improved significantly. lt: left, rt: right, stim: stimulation.

Table 1 Results of facial nerve conduction study recorded from nasalis muscle.

day after onset of facial weakness	side	latency (ms)	CMAP amplitude (mV)	CMAP amplitude ratio (right/left)
day 5	left	3.4	2.4	79%
	right	3.4	1.9	
day 12	left	3.3	2.7	59%
	right	3.6	1.6	
day 27	left	3.5	2.5	72%
	right	3.7	1.8	

CMAP: compound muscle action potential.

Table 2 Literature review of Fisher syndrome with delayed facial weakness.

	No. of cases with delayed facial weakness/total (%)	Mean age (y)	Sex ratio male:female	URI (%)	Mean time from onset to nadir (d)	Mean time from disease onset to facial weakness (d)	Unilateral: bilateral
Mori, et al. (2001) ²⁾	6/50 (12)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tatsumoto, et al. (2015) ³⁾	4/68 (6)	32	3:1	4/4 (100)	6.8	10.8	2:2
Kim, et al. (2015) ⁴⁾	11/71 (16)	34	7:4	6/11 (67)	10	11.9	4:7
Present case		55	male	+	6	13	unilateral

NA: not available, URI: upper respiratory tract infection.

クより数日から 1 週間程度遅れて発症する。Fisher 症候群は自然経過による回復が良好であり¹⁰⁾、Guillain-Barré 症候群と異なり必ずしも免疫治療は行われていない。ただし、高齢者や急激な発症例、完全外眼筋麻痺など回復不良となる可能性がある場合はIVIg や血漿浄化療法を考慮してよい¹¹⁾。本例でもほぼ正中固定の外眼筋麻痺を認めたためIVIg を施行したが、IVIg 終了後 2 日目に味覚障害、5 日目に顔面筋力低下を認めた。顔面神経麻痺が本例のようにIVIg 後に発症した症例¹²⁾¹³⁾ や血漿浄化療法後、もしくは血漿浄化療法中に発症した症例^{14)~16)} が報告されている。GQ1b は動眼神経、滑車神経、外転神経といった外眼筋を支配する神経¹⁷⁾、後根神経節¹⁸⁾ や、筋紡錘¹⁹⁾ に多く発現しているため、Fisher 症候群の眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失はそれぞれ抗 GQ1b 抗体による免疫学的機序で発症すると考えられている。トリプトファンによる血漿吸着で抗 GQ1b IgG 抗体が除去されることが示されているが²⁰⁾、顔面神経には元来 GQ1b の発現は少なく²¹⁾、Fisher 症候群における顔面神経麻痺は、外眼筋麻痺とは別の免疫学的機序^{14)~16)} や、あるいは回復するために必要な因子が治療により除去されてしまう¹⁵⁾ などの機序が考えられているが、詳細は不明である。

一方 Fisher 症候群に味覚障害を合併した症例は非常にまれで、検索し得た限り本邦から 5 例の報告があるのみである (Table 3)^{5)~9)}。味覚は、酸味、甘味、苦味、塩味の従来からの 4 基本味に旨味を加えた 5 種類が基本味として定義されており、苦味、甘味、旨味は II 型細胞によって、塩味、酸味は III 型細胞によって味蕾で受容される²²⁾ が、既報告に本例を合わせた 6 症例において障害される味質に特定の傾向を認めなかった。初発症状や先行感染の有無には特定の傾向を認め

ず、抗 GQ1b IgG 抗体は全例で陽性で、機能予後は良好であった。本例では顔面筋力低下を伴ったが、既報告では 1 例も伴っていなかった。Guillain-Barré 症候群において、顔面神経は最も障害されやすい脳神経であるが、味覚を伝える鼓索神経は障害されにくい。その理由として、主に大径有髄線維から構成されている顔面神経は障害されやすく、小径線維から構成されている鼓索神経は障害されにくいのではないかと考察されている²³⁾。このため、Guillain-Barré 症候群の亜型と考えられる Fisher 症候群においても味覚が障害されにくい可能性がある。しかしながら、味覚障害を呈した Fisher 症候群の既報告には、顔面筋力低下が記載されていない。内堀らは、味覚神経や味蕾の抗原に対する特異的な免疫応答が味覚障害を引き起こしているのではないかと考察しているが⁵⁾、本例では顔面筋力低下と味覚障害がほぼ同時に出現し、さらに同様の経過で回復していることから、味覚障害に関する独立した発症機序は考えにくい。本例にみられた顔面筋力低下と味覚障害の病変部位は、アブミ骨筋枝から鼓索神経までの間に近接して存在していたと考えるのが妥当であろう。

一般に神経障害において、著しい脱髄や軸索障害が起こった場合には早期の回復は困難であるが、本例は約 1 ヶ月間で顔面筋力、味覚とも回復している。Kuwabara らは、軸索型 Guillain-Barré 症候群である acute motor axonal neuropathy (AMAN) の代表的な自己抗体である抗 GM1 IgG 抗体陽性症例の中に、末梢神経伝導検査上、軸索変性だけでなく、脱髄型 Guillain-Barré 症候群にしばしば見られる伝導ブロック様の所見を伴うことがあると報告し、これを reversible conduction failure と呼んだ²⁴⁾²⁵⁾。Umaphathi らは、Fisher 症候群やその関連疾患で四肢の末梢神経伝導検査を施行し、この reversible conduction

Table 3 Cases of Fisher syndrome with taste impairment.

Case	Age (y)/ Sex	Initial symptom	Antecedent illness	Taste loss	Facial weakness	GQ1b antibody	Treatment	Outcome
Uchibori, et al. (2006) ⁵⁾	38/male	dysesthesia	URI	salty, sour, bitter	—	+	IVIg	improved
Terasawa, et al. (2008) ⁶⁾	51/male	taste impairment	NA	all	—	+	NA	improved
Ohe, et al. (2012) ⁷⁾	60/female	gait disturbance	URI	sweet, salty	—	+	IVIg	improved
Ikesawa, et al. (2015) ⁸⁾	46/male	diplopia	+ (no detail)	all	—	+	no treatment	improved
Yagi, et al. (2015) ⁹⁾	53/male	taste impairment	URI	sour	—	+	IVIg	improved
Present case	55/male	diplopia	URI	all	+	+	IVIg	improved

URI: upper respiratory tract infection, IVIg: intravenous immunoglobulin, NA: not available.

failure が一定の割合で認められたことから, Fisher 症候群は AMAN と連続したスペクトラム上の疾患と結論づけた²⁶⁾. したがって, 本症例でも顔面筋力低下および味覚障害発症後, 比較的短期間に臨床症状および瞬目反射電位の改善を認めていることから, Fisher 症候群における顔面神経麻痺の発症機序の一つとして reversible conduction failure の可能性がある. 顔面神経麻痺後の臨床症状と瞬目反射電位の経時的变化については, Mikula らが特発性顔面神経麻痺の 30 例で検討している²⁷⁾. その報告によると, 特発性顔面神経麻痺においても本例のように瞬目反射電位は臨床的な顔面神経麻痺の治療に先行して改善している.

今後, 遅発性顔面神経麻痺を呈する Fisher 症候群の症例を蓄積し, 抗ガングリオシド抗体などの血清学的評価や瞬目反射電位などの電気生理学的評価を行うことによって, 顔面神経麻痺が他の神経症状よりも遅発性になる機序を解明することが望まれる.

本報告の要旨は, 第 98 回日本神経学会北海道地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

謝辞: 抗ガングリオシド抗体を測定いただきました, 近畿大学神経内科補進先生に深謝申し上げます.

※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) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.
- 3) Tatsumoto M, Misawa S, Kokubun N, et al. Delayed facial weakness in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Muscle Nerve* 2015;51:811-814.
- 4) Kim JK, Kim BJ, Shin HY, et al. Does delayed facial involvement implicate a pattern of “descending reversible paralysis” in Fisher syndrome? *Clin Neurol Neurosurg* 2015;135:1-5.
- 5) 内堀 歩, 柏木哲朗, 竹内壯介ら. 味覚障害をともなった Fisher 症候群の 1 例. *臨床神経* 2006;46:281-283.
- 6) 寺澤英夫, 田路浩正, 片岡 敏ら. 味覚異常にて発症した Fisher 症候群の 1 例 (会). *臨床神経* 2008;48:527.
- 7) Ohe Y, Shintani D, Kato Y, et al. Fisher syndrome with taste impairment. *Intern Med* 2012;51:2977-2979.
- 8) 池澤 淳, 横山睦美, 張 寧ら. 味覚障害を呈した Fisher 症候群の一例 (会). *臨床神経* 2015;55:285.
- 9) Yagi Y, Yokote H, Watanabe Y, et al. Taste impairment in Miller Fisher syndrome. *Neurol Sci* 2015;36:809-810.
- 10) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68:1144-1146.
- 11) ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会編. ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013. 東京:南江堂;2013. p. 188-189.
- 12) 大山 健, 荒木 周, 真野智生ら. 免疫グロブリン大量静注後に遅発性顔面神経麻痺を呈した Fisher 症候群の 1 例 (会). *臨床神経* 2007;47:479.
- 13) 渡邊将平, 山崎博充, 山本麻未ら. Fisher 症候群における遅発性顔面神経麻痺 (会). *臨床神経* 2013;53:1446.
- 14) Chida K, Takase S, Itoyama Y. Development of facial palsy during immunoadsorption plasmapheresis in Miller Fisher syndrome: a clinical report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:399-401.
- 15) 牧野邦比古, 藤田信也, 永井博子ら. Fisher 症候群で発症し, 免疫吸着療法施行後, 顔面神経麻痺, 頸部および上肢筋力低下が出現し, ステロイドが著効した 1 例. *神経内科* 1999;51: 365-369.
- 16) 杉江和馬, 尾崎京子, 小松恵美ら. 強直性瞳孔を伴い, 免疫吸着療法中に両側顔面神経麻痺が進行した Fisher 症候群の 1 例. *神経内科* 1999;51:160-164.
- 17) 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.
- 18) Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999;22:1071-1074.
- 19) Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domelló F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3226-3232.
- 20) Yuki N. Tryptophan-immobilized column adsorbs immunoglobulin G anti-GQ1b antibody from Fisher's syndrome: a new approach to treatment. *Neurology* 1996;46:1644-1651.
- 21) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745: 32-36.
- 22) Murray RG, Murray A, Fujimoto S. Fine structure of gustatory cells in rabbit taste buds. *J Ultrastruct Res* 1969;27:444-461.
- 23) Soria ED, Candaras MM, Truax BT. Impairment of taste in the Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92: 75-79.
- 24) Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202-208.
- 25) Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Axonal involvement at the common entrapment sites in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 1999;22:840-845.
- 26) Umapathi T, Tan EY, Kokubun N, et al. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:941-948.
- 27) Mikura I, Miskov S, Negovetic R, et al. Blink reflex in the prediction of outcome of idiopathic peripheral partial facio paresis: follow-up study. *Croat Med J* 2002;43:319-323.

Abstract**Fisher syndrome with delayed facial weakness and taste impairment: a case report**

Daisuke Yamamoto, M.D.¹⁾, Syuuichirou Suzuki, M.D.¹⁾, Bungo Hirose, M.D.²⁾,
Minoru Yamada, M.D.³⁾, Masaki Shimizu, M.D.¹⁾ and Shun Shimohama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Sapporo Kousei General Hospital

³⁾Department of Neurology, Sunagawa City Medical Center

A 55-year-old man was admitted to our hospital because of acute onset of diplopia and gait disturbance. On admission, ophthalmoplegia, ataxia and areflexia were observed. He was diagnosed with Fisher syndrome and given intravenous immunoglobulin therapy from day 6 to day 10 after disease onset. After treatment, ophthalmoplegia and ataxia began to improve. However, he developed taste impairment on day 13 and right hemifacial weakness on day 16 after onset. A blink reflex test revealed right facial nerve impairment. On day 42 after onset, facial weakness and taste impairment remitted, and the blink reflex test result was normalized without additional treatment. Although it has been known that 10% of patients with Fisher syndrome complicated by delayed facial nerve palsy, the mechanism of the facial nerve palsy has not been elucidated. Therefore, this is a significant report to describe delayed facial nerve palsy combined with taste impairment and successive recordings of blink reflex and facial nerve conduction in a patient with Fisher syndrome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:684-689)

Key words: Fisher syndrome, facial palsy, taste impairment, blink reflex, GQ1b antibody
