

尿閉と便秘を随伴し、Fisher 症候群に pharyngeal-cervical-brachial variant がオーバーラップした 1 例

坂井 利行^{1)*} 近藤 昌秀¹⁾ 富本 秀和²⁾ 山岸 裕子³⁾

要旨：患者は 28 歳女性で、先行感染後に全外眼筋麻痺、嚥下障害、構音障害、頸部と上肢近位部優位の筋力低下、運動失調、尿閉および便秘を呈した。抗 GT1a 抗体、抗 GD1b 抗体、抗 GQ1b 抗体、抗 GD3 抗体と抗 GT1b 抗体が陽性で、尿閉と便秘の自律神経障害を合併し Fisher 症候群に Guillain-Barré 症候群の pharyngeal-cervical-brachial variant が overlap したまれな病態が考えられた。経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) 後に尿閉と便秘は急速に回復し抗 GQ1b 抗体の力価のみが低下した。尿閉と便秘の発現に抗 GQ1b 抗体の関与が推定され IVIg の有効性が示唆された。

(臨床神経 2016;56:694-697)

Key words : Fisher 症候群, pharyngeal-cervical-brachial variant, 尿閉, 抗 GQ1b 抗体, 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)

はじめに

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の pharyngeal-cervical-brachial variant (PCB) は咽頭筋、頸部筋および上肢筋優位の筋力低下が特徴的である¹⁾。自験例は尿閉と便秘の自律神経症状を合併し、Fisher 症候群 (FS)²⁾ に PCB が overlap したまれな病態を呈した。

GBS では種々の自律神経症状を伴うことがあり、その頻度は概ね 60% である。一方、FS+PCB に伴う自律神経障害の頻度は 19.2%²⁾ ~ 29%³⁾ で、FS+PCB に随伴する尿閉と便秘の頻度はきわめてまれである^{3,4)}。GBS、FS や PCB において、各神経症候と特定の抗糖脂質抗体との間に関連性が報告されている⁵⁾ が、自律神経症状と抗糖脂質抗体との関連については特定されるには至っていない。自験例は経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) 後に嚥下障害、尿閉と便秘が急速に回復し、抗 GQ1b 抗体の力価のみが低下したことから、尿閉と便秘の発現に抗 GQ1b 抗体の関与が示唆されたので文献的に考察する。

症 例

患者：28 歳、女性

主訴：眼の焦点が合わない、ふらつき

既往歴：小学生時から花粉症とじんま疹。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：2011 年 11 月中旬頃から咽頭痛と咳嗽が出現し、11 月末から後頸部痛を自覚した。翌朝起床時から右側優位に両側上肢の拳上困難が出現し、両側手足のしびれ感を自覚した。眼の焦点が合わなくなり、ふらつきが強く起立困難になった。かすれた小声になり嚥下が困難になった。手足のしびれ感が増強し、排尿が困難になり便秘も持続するようになったため当科を受診し入院した。

一般理学的所見：体温は 36.5°C であった。

神経学的所見：意識は清明で高次脳機能に異常がなかった。視力と視野は正常であり、瞳孔は左右共に 3.5 mm と同大、対光反射は正常で、眼球運動は左側外転が軽度制限されていた。構音と嚥下障害を認めた。腱反射は両側上下肢で消失し、両側 Babinski 徴候は陰性であった。徒手筋力テスト (MMT) は頸部筋が 4-, 上肢が近位部で右側 3-/左側 4, 遠位部で 4-/4, 下肢が近位部で 4/4, 遠位部で 5/5 であった。上下肢の協調運動は拙劣で閉脚立位保持は困難であり、片足立ちと独歩は不可であった。感覚系では頸部、会陰部、臀部と四肢にしびれ感と疼痛を訴え、他覚的には両側手足に表在覚のわずかな低下を認めたが、深部覚障害はなかった。起立時にふらつきを訴えたが、起立性低血圧は認めなかった。

検査所見：入院時の胸部と腹部単純 X 線検査は異常がなかった。各種自己抗体は正常で、便中 *Campyrobacter jejuni* は陰性であった。髄液検査では細胞数が 2/μl (N:L = 0:100) で

*Corresponding author: 済生会松阪総合病院神経内科 [〒 515-8557 三重県松阪市朝日町 1 区 15-6]

¹⁾ 済生会松阪総合病院神経内科

²⁾ 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

³⁾ 近畿大学医学部神経内科

(Received March 15, 2016; Accepted August 18, 2016; Published online in J-STAGE on September 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000887

蛋白が 47 mg/dl であり軽度の蛋白-細胞解離を認めた。IgG は 2.8 mg/dl, ミエリン塩基性蛋白は 31.2 ng/ml でオリゴクロナール IgG 抗体は陰性であった。入院後 7 日目の抗糖脂質抗体は抗 GT1a 抗体, 抗 GD1b 抗体, 抗 GQ1b 抗体, 抗 GD3 抗体および抗 GT1b 抗体が陽性であった (Table 1)。ガングリオ

Table 1 Results of antiganglioside IgG antibodies before and after IVIg in the present case.

Antiganglioside	Before IVIg	After IVIg
	IgG subclass	IgG subclass
GD1b	2+ (40×)	2+ (40×)
GD3	3+ (640×)	3+ (640×)
GT1b	3+ (160×)	3+ (160×)
GQ1b	3+ (640×)	2+ (160×)
GT1a	3+	3+
GM1	—	—
GM2	—	—
GM3	—	—
GD1a	—	—
Gal-C	—	—

IVIg, intravenous immunoglobulin. Grade: —, negative; 2+, moderate; 3+, high. (), dilution ratio.

シド複合体に対する抗体の検索はしていない。

頭部, 頸髄と腰仙髄単純 MRI は異常がなかった。上下肢の末梢神経伝導検査および瞬目反射には異常がなかったが, Erb 刺激における上肢近位部神経伝導検査では, 両側肩甲上神経の潜時が遅延し複合筋活動電位 (CMAP) は右側優位に低下していた。交感神経皮膚反応は誘発されず, 心電図 R-R 間隔変動の変動係数は 1.14% と低下していた。頸部から骨盤部までの CT は異常がなかった。

臨床経過 (Fig. 1): 入院翌日に嚥下が不可能になり食道-十二指腸管 (E-D tube) を挿入した。入院 2 日後には両側眼瞼下垂が出現し外眼筋は完全麻痺になり, 瞳孔は両側 6 mm に散大した。MMT は頸部で 3, 上肢で 2/2, 下肢で 3/3 に進行した。尿閉のため尿道バルーン・カテーテルを挿入した。便意はある程度自覚しており, 腹痛の訴えはなかったが便秘と腹満感持続し, 腹部聴診において腸音は明らかに減弱していた。入院 4 日後の腹部単純 X 線検査において, 左側腹部に小腸ガスを認めたことから subclinical な麻痺性 ileus の病態が考えられた。入院 6 日後から IVIg を開始した (20 g/日×5 日間)。IVIg 3 日後から声量と左側上肢の動きが, IVIg 5 日後から嚥下機能, 頸部筋力, 尿意と便秘も改善し E-D tube とバルーン・カテーテルを抜去した。眼症状はわずかに改善を示した。入院 15 日後に下肢筋力は MMT で 4 と回復し, 運動失調に対する軽介助は必要であったが歩行は可能になり, 入院 20 日後に数メートル程度の独歩が可能になった。入院 26 日後に両側

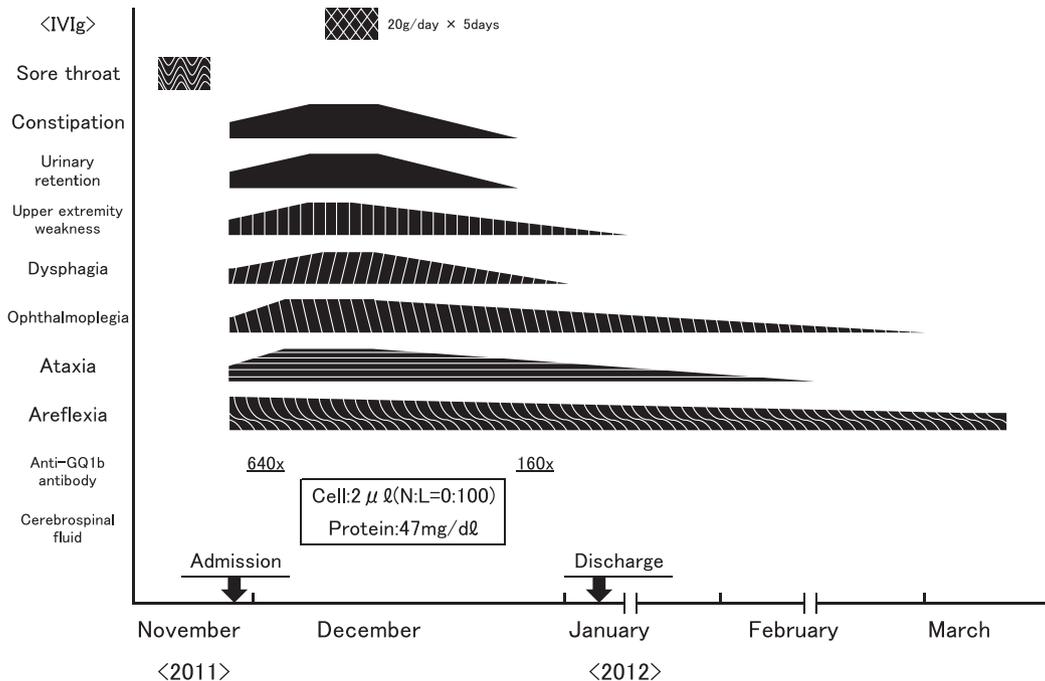


Fig. 1 Clinical course of the present case.

This patient showed total ophthalmoplegia, dysphagia, dysarthria, upper extremity weakness, cerebellar ataxia, urinary retention and constipation 14 days after preceding infection. Laboratory data showed elevations of antiganglioside antibodies to GT1b, GD1b, GQ1b, GD3 and GT1a in the IgG subclass. There was slight elevation of protein with no pleocytosis in cerebrospinal fluid. After administration of intravenous immunoglobulin, only the titer of antiganglioside antibodies to GQ1b was decreased and she showed rapid improvement in dysphagia, urinary retention and constipation, and slow recovery in ophthalmoplegia and cerebellar ataxia. Intravenous immunoglobulin; IVIg.

上肢の MMT は 4 に改善し、抗糖脂質抗体 (Table 1) は抗 GQ1b IgG 抗体の力価のみが明らかに低下し、Erb 刺激による肩甲上神経の潜時と CMAP は改善を示した。発症 100 日後に外眼筋麻痺は消失し歩行も正常になった。

考 察

自験例の尿閉と便秘の原因に関して、骨盤部 CT で器質的な異常がなく可逆性であったことから自律神経障害による病態が考えられた。GBS において尿閉の頻度は 11~30%⁶⁾で、FS の排尿障害は 16% にみられる⁷⁾。FS + PCB は PCB spectrum disorder の 26% を占める²⁾。PCB spectrum disorder 全体では自律神経障害の頻度は 20% (100 例中 20 例) で、排尿障害が 9 例、便秘が 2 例にみられる²⁾。FS + PCB に限定すると自律神経障害の頻度は 19.2%²⁾~29%³⁾で、FS + PCB に随伴する尿閉と便秘の頻度はきわめてまれ³⁾⁴⁾と推定され、本邦での報告はない。

自験例において神経症状が進行した時期に IVIg を施行したところ、嚥下障害とともに尿閉と便秘が急速に回復を示したことから、これらの自律神経症状に対しても IVIg の有効性⁴⁾が示唆される。

自律神経症状と抗ガングリオシド抗体との関連性は特定されていないが、文献上抗 GQ1b 抗体が自律神経系に作用する可能性を示した報告が散見される⁴⁾⁸⁾⁹⁾。井上ら⁸⁾は失調型 GBS と広範な自律神経障害合併例で抗 GD1b 抗体および抗 GQ1b 抗体が自律神経障害に関与したと推定し、楠⁹⁾は抗 GQ1b 抗体陽性の GBS では自律神経障害の頻度が高いことを示している。しかし、排尿障害や便秘の自律神経障害と抗ガングリオシド抗体との関連性について言及した報告はほとんどみられない⁴⁾。Robbins ら⁴⁾は唯一、FS + PCB の 1 例において腸音消失を自律神経障害と診断し抗 GQ1b 抗体との関連性について報告している。

自験例では IVIg 後尿閉と便秘が急速に改善し、抗 GQ1b 抗体の力価も低下し他の抗糖脂質抗体に変化がなかったことから、抗 GQ1b 抗体は外眼筋麻痺や小脳失調⁵⁾以外に尿閉や便秘の自律神経症状にも関与している可能性が示唆される⁴⁾。

自験例では腰仙髓造影 MRI¹⁰⁾が未施行であるため、尿閉と便秘の自律神経障害における病変の主座を画像上特定できなかったが、神経症候からは馬尾神経領域が最も考えられる。また、回復を示した経過から検討すると抗ガングリオシド抗体が関与する免疫介在性の病態が考えられ、馬尾神経領域にも GQ1b の局在が推定される。自験例において検出された抗ガングリオシド抗体のうち、IVIg 後に抗 GQ1b 抗体の力価の

みが低下し、尿閉と便秘の自律神経障害が速やかに改善したのに対して、外眼筋麻痺と運動失調は緩徐な回復を示した。つまり、抗 GQ1b 抗体は尿閉と便秘の自律神経系にも関与している可能性が高いが外眼筋麻痺や運動失調への関与ほど強くないと推定される。したがって、FS + PCB 例において GQ1b に対する IgG 抗体が高頻度に見られる一方、自律神経障害とりわけ排尿障害や排便障害の発現頻度が低い理由としては、同じ抗 GQ1b 抗体でもその局在により反応性が異なる可能性を示唆している。

今後、GBS、FS や PCB において尿閉や便秘と抗 GQ1b 抗体との関連性について留意する必要がある。

謝辞：自験例の抗糖脂質抗体を測定していただき、貴重な御助言をいただいた近畿大学医学部神経内科教授 楠 進先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 1986;43:1150-1152.
- 2) Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. J Neurol Sci 2004;219:139-145.
- 3) Crino PB, Zimmerman R, Laskowitz D, et al. Magnetic resonance imaging of the cauda equina in Guillain-Barré syndrome. Neurology 1994;44:1334-1336.
- 4) Robbins MS, Roth S, Swerdlow ML, et al. Optic neuritis and palatal dysarthria as presenting features of post-infectious GQ1b antibody syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:465-466.
- 5) Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 2002;125:2591-2625.
- 6) Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. Muscle Nerve 1994;17:1145-1155.
- 7) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology 2001;56:1104-1106.
- 8) 井上 健, 郡山達男, 池田順子ら. 抗 GD1b 抗体および抗 GQ1b 抗体の上昇をみとめ重篤な自律神経障害を合併した Guillain-Barré 症候群の 1 例. 臨床神経 2002;42:13-17.
- 9) 楠 進. GBS における自律神経障害. 臨床神経 2006;46: 878-880.
- 10) Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Eur J Neurol 2016;23:1058-1063.

Abstract**An overlap case of Fisher syndrome and pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome associated with urinary retention and constipation**Toshiyuki Sakai, M.D.¹⁾, Masahide Kondo, M.D.¹⁾, Hidekazu Tomimoto, M.D.²⁾ and Yuko Yamagishi, M.D.³⁾¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Matsusaka General Hospital²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Mie University³⁾Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

We report a 28-year-old woman with the overlap of Fisher syndrome and pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome associated with urinary retention and constipation. She showed total ophthalmoplegia, dysphagia, dysarthria, upper extremity weakness, cerebellar ataxia, slightly diminished superficial sensations in her hands and feet, urinary retention and constipation 14 days after preceding infection. Laboratory data showed elevations of antiganglioside antibodies to GT1b, GD1b, GQ1b, GD3 and GT1a in the IgG subclass. There was slight elevation of protein with no pleocytosis in cerebrospinal fluid. After administration of intravenous immunoglobulin (IVIg), only the titer of antiganglioside antibody to GQ1b was decreased, and she showed rapid improvement in dysphagia, urinary retention and constipation, and slow recovery in ophthalmoplegia and cerebellar ataxia. The elevations of antiganglioside antibodies to GQ1b may be pathologically related to autonomic involvement such as urinary retention and constipation in that IVIg seems to be effective. The present case suggests that GQ1b may also locate in the autonomic nerve that plays bladder and defecation functions, and that incidence of neurological symptoms and the response of treatment may differ according to each GQ1b localization.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:694-697)

Key words: Fisher syndrome, pharyngeal-cervical-brachial variant, urinary retention, anti-GQ1b antibody, intravenous immunoglobulin (IVIg)
