

症例報告

エドロホニウムテスト偽陽性であった Miller Fisher 症候群の 1 例

米元 康祐^{1)*} 野村 俊一¹⁾ 清水 愛²⁾
 坂尻 顕一¹⁾ 新田 永俊¹⁾

要旨：症例は 69 歳女性。先行感染後に両側眼瞼下垂，全外眼筋麻痺，運動失調，四肢腱反射低下が出現し，Miller Fisher 症候群 (MFS) が疑われた。重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) の除外のためエドロホニウムテスト (edrophonium test; ET) を施行したところ，眼球運動は改善しないものの眼瞼下垂に改善を認めた。症状の日内変動がないこと，低頻度反復刺激誘発筋電図で減衰現象がないこと，抗アセチルコリン受容体抗体陰性であったことから，MG の合併は考えにくく ET 偽陽性と考えた。後日，抗 GQ1b 抗体陽性から MFS と確定診断した。ET 偽陽性は他疾患でみられるが，MFS での報告例はなく，貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2019;59:345-348)

Key words：Miller Fisher 症候群，エドロホニウムテスト，偽陽性，抗 GQ1b 抗体

はじめに

Miller Fisher 症候群 (MFS) は急性の外眼筋麻痺・腱反射消失・運動失調を 3 徴とする免疫介在性ニューロパチーである¹⁾。MFS では高頻度で眼瞼下垂を合併することが知られ²⁾，外眼筋麻痺に眼瞼下垂を伴う症例では重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) との鑑別を要することがある。また血清学的に証明された 3 例の MG 合併例が報告されており^{3)~5)}，MFS 診断時には注意が必要である。今回，我々は MG との鑑別や MG 合併の除外目的で施行したエドロホニウムテスト (edrophonium test; ET) で偽陽性例を呈した MFS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：69 歳 女性

主訴：複視・歩行障害

既往歴：虫垂炎。

家族歴：父に高血圧，狭心症。

現病歴：2018 年 5 月上旬，約 2 週間の上気道炎症状を認め，同月某日から複視・頭痛・嘔気が出現した。同日，近医眼科を受診したが，異常は指摘されなかった。翌日，上記症状が増悪し歩行困難を認め，他院に入院した。入院時，左優位の両側眼瞼下垂，両側で全方向性に眼球運動制限，指鼻指試験で両側に計測異常，アキレス腱反射減弱，失調性歩行を

認めた。四肢筋力低下や病的反射，感覚障害はなかった。アイスパック試験は陰性であった。頭部 CT や脳 MRI で異常は認められなかった。血液検査で甲状腺機能正常，髄液検査では細胞数 $2/\mu$ (単核 1，多核 1)，蛋白 27 mg/dl と明らかな異常は認めなかった。経過と症状から MFS を最も疑われ，発症第 3 日目，当科に紹介された。両上肢の計測異常や失調性歩行は複視の影響で修飾されており，MG は否定しきれず，また MFS と MG の合併も有りうると考えられた。また他の疾患との鑑別が必要であり，同日精査入院となった。

一般身体所見：血圧 162/96 mmHg 以外に異常所見はなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系では，左優位に両側眼瞼下垂，両眼で全方向性に眼球運動制限を認めた。運動系では麻痺はなく，腱反射は四肢で低下し，病的反射は認めなかった。感覚系では，表在覚や足趾位置覚に異常はなかった。協調運動では四肢に失調を認めなかったが，片足立ちと開眼立位での動揺を認めた。Romberg 徴候や Mann 試験は陽性で，開眼足踏みで動揺があり，継ぎ足歩行はできず，感覚性運動失調を第一に考えた。しかし歩行障害に対し，複視の影響は否定しきれなかった。

検査所見：血液検査では白血球が $1.76 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以外に異常を認めなかった。脳 MRI では異常を認めなかった。MG を除外するにはアイスパック試験では眼瞼下垂に対する効果しか判定できず，眼球運動に対する効果判定も必要と考え，ET を施行した。ET では，生理食塩水でのプラセボでは陰性

*Corresponding author: 金沢医療センター神経内科 [〒 920-8650 石川県金沢市下石引町 1-1]

¹⁾ 金沢医療センター神経内科

²⁾ 金沢大学附属病院神経内科

(Received October 4, 2018; Accepted April 14, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001236

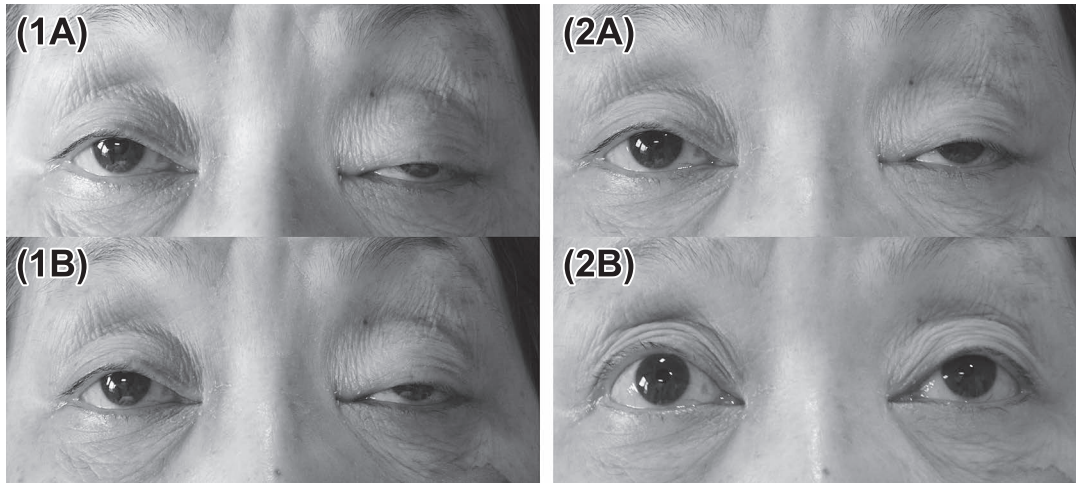


Fig. 1 Edrophonium test in our patient.

Before (1A) and one minute after (1B) intravenous injection of saline. No changes can be observed. One minute (2A) and 10 minutes (2B) after intravenous injection of 3 mg of edrophonium chloride. Elevation of both eyelids is evident, especially (2B).

であった。塩酸エドロホニウム 3 mg 静脈注射で、1分後は効果が判然としなかったが、数分後に両側で眼瞼下垂が改善し、10分以上効果が持続した (Fig. 1)。しかし眼球運動は改善しなかった。末梢神経伝導検査所見に異常は認めなかったが、F波は右正中神経で最短潜時 29.8 ms と軽度延長、出現率 19% と低下を認めた。3 Hz、5 Hz の反復刺激試験では右短母指外転筋、右僧帽筋、左眼輪筋に waning 現象を認めなかった。後に、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陰性、抗 GQ1b 抗体陽性との報告を受けた。

入院後経過：入院 2~6 日目に経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) (22.5 g × 5 日間) を施行した。入院 2 日目より徐々に腱反射は改善し、入院 3、4 日目から体幹失調の改善を認めた。IVIg 後も外眼筋麻痺・眼瞼下垂の改善は極めて乏しく、複視のため転倒リスクが高く、家事ができず、一人暮らしは困難と推定した。また、患者からも早期症状改善の強い要望があり、MFS にステロイドパルス療法が効果を認めた既報告例⁶⁾⁷⁾を参考にして、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1 g × 3 日間) を 1 クール追加した。入院 11 日目に抗 GQ1b 抗体陽性と判明し MFS と診断した。入院 13 日目頃から眼瞼下垂が徐々に改善した。入院 20 日目以降から外眼筋麻痺・複視の改善を認め、入院 50 日目に転院した。

考 察

ET は、MG の診断法として 1952 年 Osserman と Genkins によって報告された⁸⁾。従来から ET は検査の迅速性と 90~95% の感度の高さから MG の診断に広く利用されており、また筋弛緩剤投与後の遷延性呼吸抑制の作用機序の鑑別診断にも用いられる⁹⁾。塩酸エドロホニウムは静脈注射後約 3 分でコリンエステラーゼ (ChE) 阻害作用が最大となり、半減期は 8.3 分とされる¹⁰⁾。MG 患者では ET 陽性の場合、典型的には効

果発現時間は 30 秒程度で効果持続時間は 5 分間程度とされる¹¹⁾。本例の ET では、両側の眼瞼下垂は改善したが、効果発現時間が数分後と遅く、効果持続時間は 10 分以上と長いこと、眼球運動が改善しなかったことから効果が非典型的であった。また症状の日内変動がなかったこと、低頻度反復刺激試験で waning 現象がないこと、抗 AChR 抗体陰性であることから MG は否定的であり、ET 偽陽性と判断した。

これまでに ET 偽陽性は他疾患でも報告されているが^{12)~15)}、その作用部位により以下のように分類できる。1. 筋: 筋疾患、2. 神経筋接合部 (neuromuscular junction; NMJ) : Lambert-Eaton 症候群、ボツリヌス中毒、3. 神経: 脳幹神経腫瘍、傍鞍部腫瘍、筋萎縮性側索硬化症、Guillain-Barré 症候群、4. その他: 末期腎不全。ET 偽陽性となる従来の仮説として、1~3. の疾患においては、塩酸エドロホニウムが直接筋収縮に作用したり、神経終末の興奮性を高めるという説がある¹²⁾。また 4. に関して、末期腎不全によりもたらされる尿毒症物質の蓄積やカルシウム代謝の異常、神経系の障害による異常な神経筋伝達、尿毒症による筋障害によって説明できるとしている¹³⁾。一方、福居ら¹⁶⁾は、NMJ のシナプス前軸索膜に GQ1b が豊富に存在することを示し、抗 GQ1b 抗体を投与したラットではシナプス後電位が低下することから、抗 GQ1b 抗体がシナプス間隙でのアセチルコリン (ACh) 放出を低下させると報告した。また Ehler ら¹⁷⁾は MFS 患者の単線維筋電図において、前頭筋で jitter 増大を確認し、神経筋接合部の神経伝達機能の障害が推察された。このことから本例ではエドロホニウム投与により、シナプス間の ACh 濃度が高まり、筋収縮力を増強させて ET 偽陽性となる可能性が考えられた。他に ET 偽陽性となるメカニズムとして、動眼神経の神経伝導障害による上眼瞼挙筋の denervation hypersensitivity も考えられる。本例では、尿毒症の代謝異常の機序を当てはめるのは困難である。明らかな原因は不明であるが、それ以外の機序

Table 1 Studies highlighting the case of MFS associated with MG.

Case	Sex/age (yrs)	Past history of MG	Presenting Symptom	anti-AChR antibody	anti-GQ1b antibody	NMJ dysfunction	Authors
1	M/40	OMG	MFS triad† with ptosis Absent pupillary light reflex	+	+	ET (+)*1	Mak <i>et al.</i> ³⁾
2	F/69	—	MFS triad with ptosis Dysarthria Neck flexion weakness	+	+	ET (+)*2 waning (+)	Tanaka <i>et al.</i> ⁴⁾
3	F/84	OMG	Ophthalmoplegia with ptosis Areflexia Dysphasia Respiratory distress Weakness in the extremities	+	+	ET (-) waning (+)	Lau <i>et al.</i> ⁵⁾

MFS: Miller Fisher syndrome, MG: myasthenia gravis, NMJ: neuromuscular junction, OMG: ocular myasthenia gravis, ET: edrophonium test.

*1. The ET produced minimal improvement in right eye abduction. *2. Details of the ET were not reported.

† MFS triad means “ophthalmoplegia, areflexia, and ataxia.”

Table 2 Studies highlighting the difficulty in distinguishing MFS from MG.

Case	Sex/age (yrs)	Past history of MG	Presenting Symptom	anti-AChR antibody	anti-GQ1b antibody	NMJ dysfunction	Authors
1	M/43	dsMG	MFS triad† with ptosis Sensory loss in the upper extremities	-	+	ET (-) waning (+)	Silverstein <i>et al.</i> ¹⁸⁾
2	M/81	—	MFS triad with ptosis	-	+	IPT (+)*1 lid fatigability test (+)	Anthony <i>et al.</i> ¹⁹⁾
3	M/52	—	MFS triad with ptosis	-	+	NT (+)*2 SFEMG (+)	Ehler <i>et al.</i> ¹⁷⁾
4	F/69	—	MFS triad with ptosis	-	+	ET (+)*3	this case

MFS: Miller Fisher syndrome, MG: myasthenia gravis, NMJ: neuromuscular junction, dsMG: double seronegative myasthenia gravis, ET: edrophonium test, IPT: ice pack test, NT: neostigmine test, SFEMG: single fiber electromyogram.

*1. The IPT showed a mild, short-lived improvement in left-sided ptosis. *2. The patient had limited improvement of ptosis and diplopia.

*3. The ET showed a significant, long-lived improvement in bilateral ptosis.

† MFS triad means “ophthalmoplegia, areflexia, and ataxia.”

のいずれかで ET 偽陽性に至ったと考える。また、ET の効果発現時間は遅く、効果持続時間が長かったことに関して、シナプス前軸索膜での抗 GQ1b 抗体作用により、シナプス間隙との間で ACh の放出や再利用に影響を与えた可能性が考えられる。ET で眼瞼下垂のみが改善し、外眼筋麻痺が改善しなかった理由は不明である。

これまでに MFS では MG との合併例^{3)~5)} (Table 1) や鑑別困難例^{17)~19)} (Table 2) が報告されている。血清学的に証明された前者 3 例のうち、ET が施行された 2 例中 1 例⁵⁾ で外眼筋麻痺が一部改善した。また後者には、seronegative MG 寛解後に複視が出現し、waning 現象陽性だが MFS と診断された

例¹⁸⁾、アイスパック試験陽性で MG が疑われたが治療経過から MFS と診断された例¹⁹⁾、ネオスチグミン静注で眼瞼下垂が改善した MFS 例¹⁷⁾ がある。これら 3 例のように MG との鑑別に苦慮する MFS 例があり、本例も ET 偽陽性を示したため MG との合併の判断に苦慮した。このように MFS 例では、MG との鑑別に際し、ET を含め、MG の診断検査の結果判断は慎重に行うべきである。

本報告の要旨は、第 149 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) 「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. 162.
- 2) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.
- 3) Mak W, Chan KH, Ho SL. A case of ocular myasthenia gravis and Miller-Fisher syndrome. *Hosp Med* 2005;66:116-117.
- 4) Tanaka Y, Satomi K. Overlap of myasthenia gravis and Miller Fisher syndrome. *Intern Med* 2016;55:1917-1918.
- 5) Lau KK, Goh KJ, Lee HC, et al. The co-occurrence of serologically proven myasthenia gravis and Miller Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome: a case report. *J Neurol Sci* 2009;276:187-188.
- 6) 青田泰雄, 北川尚之, 石坂公介ら. ステロイドパルス療法の併用により著明な改善が得られた Fisher 症候群の 1 例. *神経治療学* 2009;26:87-89.
- 7) 塚本哲朗, 入野樹美, 成川孝一ら. Fisher 症候群へのステロイド・パルス療法の効果. *神経内科* 2002;57:63-68.
- 8) Robert BD. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:843-844.
- 9) 阿部康二. *神経内科 検査・処置マニュアル*. 第 1 版. 東京 : 新興医学出版 ; 2001. p. 90-92.
- 10) Back DJ, Calvey TN. The removal of ¹⁴C-edrophonium from the circulation. *Br J Pharmacol* 1972;46:355-357.
- 11) Daniel BD. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2004. p. 2519.
- 12) Dirr LY, Donofrio PD, Patton JF, et al. A false-positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma. *Neurology* 1989;39:865-867.
- 13) Khan GA, Bank N. Interpretation of positive edrophonium (Tensilon) test in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail* 1995;17:65-71.
- 14) Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13:187-191.
- 15) 水野美邦. *神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療*. 第 5 版. 東京 : 医学書院 ; 2016. p. 1180.
- 16) 福居 萌, 奥 英弘, 戸成匡宏ら. 眼瞼に疲労現象がみられた抗 GQ1b 抗体陽性の眼筋麻痺症例. *神経眼科* 2012;29:416-421.
- 17) Ehler E, Latta J. Miller Fisher syndrome with presynaptic neuromuscular transmission disorder. *J Clin Neurosci* 2014;21:2025-2027.
- 18) Silverstein MP, Zimnowodzki S, Rucker JC. Neuromuscular junction dysfunction in Miller Fisher syndrome. *Semin Ophthalmol* 2008;23:211-213.
- 19) Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller Fisher syndrome mimicking ocular myasthenia gravis. *Optom Vis Sci* 2012;89:118-123.

Abstract

A case of Miller Fisher syndrome with a false-positive edrophonium test

Kosuke Yonemoto, M.D.¹⁾, Shunichi Nomura, M.D.¹⁾, Ai Shimizu, M.D.²⁾,
Kenichi Sakajiri, M.D., Ph.D.¹⁾ and Eishun Nitta, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

²⁾Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine

A 69-year-old woman presented with acute bilateral ptosis, ophthalmoplegia, ataxia, and hyporeflexia in the extremities following an antecedent upper respiratory infection. We suspected that she had Miller Fisher syndrome (MFS) and performed an edrophonium test (ET) to rule out myasthenia gravis (MG). Edrophonium chloride improved the patient's bilateral ptosis, but not her ophthalmoplegia. Given the absence of the waning phenomenon on electrophysiological examination, the anti-acetylcholine receptor antibody, and a diurnal variation of symptoms, we concluded that the ET result was a false-positive. A diagnosis of MFS was confirmed by the presence of a positive anti-GQ1b antibody. To our knowledge, this is the first case report of MFS with a false-positive ET.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:345-348)

Key words: Miller Fisher syndrome, edrophonium test, false-positive, anti-GQ1b antibody