

症 例

髄液中 IgG 上昇を認めた Fisher 症候群の 2 症例

——角膜下顎反射と責任病巣——

渡辺 明良 吉田 誠一
江塚 勇 大塚 顕
長野赤十字病院脳神経外科

INCREASED CEREBROSPINAL FLUID IgG IN TWO CASES
OF FISHER'S SYNDROME

——CORNEOMANDIBULAR REFLEX AND THE SITE OF LESION——

Akira WATANABE, Seiichi YOSHIDA,
Isamu EZUKA and Akira OTSUKA
Department of Neurosurgery, Nagano Red Cross Hospital

WATANABE, A., YOSHIDA, S., EZUKA, I. and OTSUKA, A. *Increased Cerebrospinal fluid IgG in two cases of Fisher's syndrome—Corneomandibular reflex and the site of lesion—*. *Shinshu Med. J.*, 29 : 355-360, 1981

Two cases of Fisher's syndrome characterized by total external ophthalmoplegia, areflexia and ataxia are presented and the previous literature is reviewed. The following points are noteworthy in our cases.

- 1) Corneomandibular reflex was seen in one case and it decreased in the course of clinical improvement.
- 2) Deep tendon reflexes were transiently hyperactive in the initial stage of the disease.
- 3) A transient lateral gaze nystagmus appeared as the ocular movement began to improve.
- 4) The IgG content of the cerebrospinal fluid (CSF) increased and it was accompanied by albuminocytologic dissociation. In one case, it decreased as the clinical condition improved.

Judging from the clinical findings, we suggest the involvement of the brain stem together with the corticobulbar tracts to the trigeminal nuclei, and we consider this syndrome to be a reversible disorder with increased CSF IgG. (Received for publication ; November 1, 1980)

Key words ; 全外眼筋麻痺 (total external ophthalmoplegia)
深部反射消失 (areflexia)
失調症 (ataxia)
Fisher 症候群 (Fisher's syndrome)
角膜下顎反射 (corneomandibular reflex)

I はじめに

我々は、髄液中 IgG の上昇を認め、Total external ophthalmoplegia, Areflexia, Ataxia の 3 徴を伴う Fisher 症候群と思われる 2 症例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。また、1 例において、臨床症状の改善に平行して、髄液中 IgG の正常化と角膜下顎反射の減弱という興味深い変化が認められた。

II 症 例

症例 1 : 55才, 女性。

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 昭和53年, 胃ポリープ切除術。

現病歴 : 昭和54年11月中旬頃から感冒様症状が出現したが、発熱はなく、12月初め頃、夜トイレに立とうとしたところ足が振るえ、戸につかまりながら用を足したという一過性のエピソードがあったという。昭和55年1月16日、起床時、複視・羞明に気づき、全身の疲労感が著明で、夕方になると起立困難となり、17日、家人より眼球の正中固定を指摘され、18日、当院眼科を受診し、19日、当科に入院となった。

入院時所見 : 神経学的検査では、全外眼筋麻痺、右側大の瞳孔不同あり、対光反射は、右(±)、左(-)。角膜下顎反射(+)。Barré上・下肢徴候は、右(+)。指鼻試験は、両側やや拙劣。かかと膝試験は、右やや拙劣。歩行は不安定で、知覚障害は、痛覚には異常なく、上肢に比べ下肢で触覚やや低下。振動覚は、左手で低下、深部反射は低下していた。病的反射はなく、足底反射も認められなかった。髄液は水様透明で、細胞数 1/3、蛋白 50mg/dl であった。検血、電解質、肝機能検査等の所見は正常であった。

入院後の経過 : 24日より、プレドニン 30mg より内服を開始。25日には、完全外眼筋麻痺、体幹の運動失調著明となり、深部反射は消失した。対光反射は迅速となり、Barré上・下肢徴候は陰性となった。髄液の細胞数は 2/3、蛋白 70mg/dl で、そのうち IgG は 6 mg/dl と高値を示した。脳波は、slow- α の傾向が認められた。29日より深部反射が出現し始め、2月5日には、むしろ亢進(++)~(+++)となり、7日頃より、下方視からの両側の眼球運動の出現が認められ、12日には、髄液蛋白 100mg/dl と最高値を示したが、髄液中 IgG は 4 mg/dl に減少し、血清 IgG は 810 mg/dl と正常下限であった。歩行は安定し、眼球の

外転が可能となり始めたが、その頃、一過性の lateral gaze nystagmus が出現した。羞明は消失し始め、2月末には、深部反射は正常化し、3月中旬には、髄液所見は、細胞数 1/3、蛋白 40mg/dl、髄液中 IgG 2 mg/dl と正常となった。眼球運動もほぼ正常となり、角膜下顎反射は減弱し、失調も認められず、良好な経過をとり、側方視時の複視のみを残し、4月13日退院した。

症例 2 : 50才, 女性。

家族歴 : 父一胃癌にて死亡。姉一胃癌にて死亡。

既往歴 : 昭和32年, 子宮筋腫にて手術。

現病歴 : 昭和55年1月20日、突然、めまいと嘔気を自覚し、21日には、耳鳴り、頭痛および感冒様症状も加わり、22日、全身脱力感と四肢のシビレ感を自覚。24日、複視と歩行困難も出現し、当院内科を初診し入院となった。

入院時所見 : 頭痛、めまい、羞明を訴えていたが、発熱はなく、神経学的には、全眼筋麻痺、右上下肢に強い失調症、深部反射消失を認めた。病的反射はなかった。頸部強直はなく、髄液所見は、初圧 160mm 水柱、細胞数 8/3、蛋白 40mg/dl で、VAG, CT-scan は正常であった。検尿にて、膀胱炎の所見を認めたが、検血、電解質、肝機能検査では、特に異常を認めなかった。

入院後の経過 : 2月初旬より、側方視可能となったが、同時に、一過性の lateral gaze nystagmus が出現した。失調性歩行と深部反射の低下は、まだ残っていた。2月3日より、プレドニン 30mg より内服を開始。6日の髄液検査結果は、細胞数 2/3、蛋白 50mg/dl、そのうち IgG は 5 mg/dl とやや高値を示した。その後、症状は徐々に軽快し、2月下旬には羞明は消失し、眼球運動はすべて可能で、歩行も可能となり、深部反射は、一時的に亢進を示した後に正常化した。26日の髄液所見は、細胞数 3/3、蛋白 40mg/dl であった。軽い複視と四肢先端の paresthesia のみを残して、3月23日退院した。

III 考 察

Fisher¹⁾ は、1956年、"Guillain-Barré 症候群の variant form としての、急性特発性多発性神経炎 (an unusual variant of acute idiopathic polyneuritis) の特殊型 3 症例" を報告し、以下の様に要約している。(1)両側性外眼筋麻痺、(2)重篤な小脳性失

調症、(3)深部反射の消失、の 3 徴候に加えて、(4)髄液の蛋白細胞解離、(5)予後良好で、完全な回復のみられること等である。その後、類似疾患を含めていくつかの症例報告²⁾⁻⁵⁾⁷⁾⁻¹⁰⁾¹²⁾⁻¹⁴⁾¹⁷⁾⁻²⁰⁾²³⁾⁻²⁵⁾があり、Guillain-Barré 症候群との関連⁷⁾⁹⁾¹¹⁾²⁶⁾⁻²⁹⁾³¹⁾³²⁾や、責任病巣の問題⁴⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾³³⁾⁻³⁷⁾³⁹⁾などの点で注目されるようになり、1975年、Schumm と Geysel³¹⁾は、彼らの症例も含めて、52症例につき総括し、1978年、Föttsch⁵⁾は、それまでに、60例以上の報告があるのではないかと述べている。また、本邦では、1978年、向井¹⁴⁾は、自験 7 例を報告し、その中で、それまでに本邦においては、45例の報告があったと述べている。

現在までの報告例から、Schumm と Geysel³¹⁾の総括をもとにして、さらに本症候群の特徴について追加すると、前駆症状を呈する頻度が高く、その中でも呼吸器感染症状が最も多く、次いで消化器症状となっている。また、若年・壮年者層にやや多く、約 2 対 1 の割合で、男性に多くみられる。脳神経障害は、III、IV、VI 脳神経障害による眼症状に加えて、VII、IX、X、XI 脳神経障害も高率にみられる⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾。脳波を検討した報告は少ないが、後頭部における α -wave の振幅減高、両側側頭部の δ -wave、全域にわたる徐波化などが挙げられている¹⁾²²⁾²⁵⁾⁴⁰⁾。また、意識障害¹²⁾や、錐体路症状を呈した症例⁴¹⁾も報告されている。

責任病巣に関しては、electrooculography¹⁶⁾¹⁷⁾³⁶⁾、electronystagmography⁴¹⁾、electromyography¹⁹⁾²²⁾²⁷⁾、筋生検⁷⁾、脳波⁴⁰⁾、瞳孔試薬に対する反応¹²⁾²⁸⁾³³⁾³⁷⁾や、その他の神経生理学的な手段³⁶⁾³⁸⁾により検討されているが、定説はないようである。Fisher¹⁾は、最初の論文の中で、Guillain-Barré 症候群の亜型としながらも、特別な末梢神経障害の現れとは考えにくく、小脳病変の存在を強調している。

我々の症例は、本症候群の 3 徴候を始め、良好な臨床経過などの点から、Fisher 症候群と診断された。そして、さらに興味深い点を挙げると、(1)脳幹障害時に出現しやすい角膜下顎反射が、症例 1 で認められ、症状の改善とともに、その反射の強さが減弱してきたこと、(2) 2 例とも、深部反射消失の状態から出現し始める時期に、むしろ深部反射の亢進を示したこと、(3) 2 例とも、眼球運動改善時に、一過性の lateral gaze nystagmus が出現したこと、(4) 2 例とも、髄液蛋白増加時、髄液中 IgG の上昇が認められ、症例 1 においては、症状の改善とともに髄液中 IgG 値の正常化

をみたことなどがある。

角膜下顎反射については、1902年、von Sölder⁴²⁾により初めて報告され、彼は、純粹の intratrigeminal reflex であると述べたが、1903年、Kaplan⁴³⁾は、反射 (reflex) ではなく、眼輪筋と外翼状筋との間の連合運動であるとした。そして、1948年、Wartenberg⁴⁴⁾は、この運動が、三叉神経の核上性の障害において出現することから、診断的にも価値のあるものだと述べ、発生の途中分化した眼輪筋と外翼状筋とが、核上性の障害により再結合した解放現象としての連合運動であると結論した。また、1962年、Ansink⁴⁵⁾は、中脳 (mesencephalon) を含めそれより吻側の錐体路の侵される多くの神経疾患においてみられ、しばしば、症状の改善とともに消失してくると述べている。1963年、Smith⁴⁶⁾は、この運動は、三叉神経の corticobulbar tracts の核上性の中断の有力な症候であると述べている。このように、症例 1 において、初診時、角膜下顎反射が存在し、症状の改善とともに減弱してきたことは、可逆性の変化が、三叉神経核より吻側の corticobulbar tracts に生じていたことを疑わせ、Fisher 症候群の責任病巣を考える上で興味深い。

髄液中 IgG については、Special Reference Laboratory (以下 SRL と略) に測定を依頼した。症例 1 では、発症より 13 日目、28 日目、63 日目に、それぞれ、6 mg/dl、4 mg/dl、2 mg/dl、であった。症例 2 では、発症より 18 日目のみ測定し、5 mg/dl であった。髄液中 IgG の正常値について、1973年、高瀬⁴⁷⁾は、 1.60 ± 0.71 (0.5-3.0) mg/dl (electroimmunodiffusion 法) という値を出し、1978年、Nerenberg⁴⁸⁾は、 4.6 ± 1.9 (0.8-8.4) mg/dl (radioimmunoassay 法) としている。我々は、健常成人に対して腰椎穿刺を行う機会が得られなかったため、頭部外傷および脳出血慢性期・物療訓練中の入院患者 6 名を対照としたところ、 3.1 ± 0.7 (1.3-4.9; $p=0.05$) (laser immunoassay 法-SRL 測定) という値が得られた。測定者および測定法により、若干正常値に変化はあるが、症例 1 では、明らかに、症状の改善とともに髄液中 IgG が正常値へと減少しており、病初期においては、さらに高値であったのではないかと考えられる。

Fisher 症候群において、髄液中 IgG の上昇の報告はないが、Guillain-Barré 症候群においては、髄液中 IgG の上昇が報告されており⁴⁷⁾、本症候群にお

いてもその上昇が認められたことは、病因を考える上で興味深い。各種疾患において、髄液中 IgG 上昇⁴⁷⁾が報告されているが、Ketz と Holdener³⁵⁾ や Schumm と Geysel³¹⁾は、Fisher 症候群において、免疫反応の可能性を示唆している。

以上、症例 1 における角膜下顎反射の症状改善にもなる減弱と、上昇していた髄液中 IgG の症状改善にもなる正常化、および、両症例にみられた一過性の lateral gaze nystagmus と深部反射の亢進などから、我々は、Fisher 症候群について、三叉神経核より吻側の corticobulbar tracts を含めた脳幹部に責任病巣を求め、IgG 上昇をとまうことのある可逆性の障害であろうと推測する。

IV ま と め

Total external ophthalmoplegia, areflexia,

ataxia の 3 徴を伴う Fisher 症候群と思われる 2 症例を経験し、若干の文献的考察を加え、報告した。

さらに、我々の症例につき興味深い点、(1)角膜下顎反射の存在と症状改善にもなる減弱、(2)深部反射出現時期の一過性の深部反射の亢進、(3)眼球運動改善時の一過性の lateral gaze nystagmus、(4)髄液蛋白増加時の髄液中 IgG の上昇と症状改善にもなる正常化などを挙げ、本症候群における責任病巣と、髄液中 IgG 上昇をとまうことのある可逆性病変の可能性を推測した。

本症例報告の要旨は、第12回信州脳神経外科集談会(昭和55年3月22日)において発表した。

文 献

- 1) Fisher, M. : An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*, 255 : 57-65, 1956
- 2) 荒記俊一, 阿部 彰, 牛尾耕一 : Fisher 症候群の 1 症例. *日内会誌*, 60 : 273, 1971
- 3) 東 勝観, 大勝洋祐, 永松啓爾, 井形昭弘 : Fisher 症候群の 1 症例. *臨神経*, 13 : 785, 1973
- 4) Davidovich, S., Kuritzky, A. and Bechar, M. : Ophthalmoplegia, ataxia and areflexia-A benign course syndrome. *Fam Physician*, 8 : 15, 1978
- 5) Föttsch, R. : Die ophthalmoplegische Polyneuritis, Ein klinischer Beitrag zum Fisher-Syndrom. *Ophthalmologica*, 176 : 6-11, 1978
- 6) 藤原哲司, 斉田恭子, 岩井信之 : Fisher's syndrome の 1 症例. *臨神経*, 13 : 781, 1973
- 7) 藤原哲司, 斉田恭子, 秋口一郎, 岩井信之 : 全眼筋麻痺, 失調症, 腱反射消失を伴った Guillain-Barré 症候群 (Fisher 症候群) の 1 例. *神経内科*, 2 : 553-561, 1975
- 8) Gibberd, F. B. : Ophthalmoplegia in acute polyneuritis. *Arch Neurol*, 23 : 161-164, 1970
- 9) Goodwin, R. F. and Poser, C. M. : Ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Fisher's syndrome. *J A M A*, 186 : 258-259, 1963
- 10) Haynes, E. A. : Syndrome of Fisher. Ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *J Ophthalmol*, 51 : 701-704, 1961
- 11) 東村輝彦, 星野孝文 : Fisher 症候群の 1 例. *三重医学*, 15 : 439-443, 1972
- 12) 今村重洋, 鹿井禎二, 川崎渉一郎, 岡嶋 透 : 意識障害を伴った Fisher 症候群の 1 例. *臨神経*, 15 : 410, 1975
- 13) Keane, J. R. : Tonic pupils with acute ophthalmoplegic polyneuritis. *Ann Neurol*, 2 : 393-396, 1977
- 14) 向井栄一郎, 高橋 昭, 古池保雄, 加藤 洋, 祖父江逸郎 : Fisher 症候群—自験 7 例の臨床的検討—. *臨神経*, 18 : 213-219, 1978
- 15) 永松啓爾, 向井尚英 : Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Fisher) の 1 症例とその文献的考察. *臨神経*, 9 : 315-321, 1969
- 16) 内藤 誠, 釘宮 薫, 佐藤総一郎 : Fisher 症候群についての神経眼科的考察. *臨眼*, 26 : 765, 1972

Fisher 症候群の 2 症例

- 17) 中村ヤス子, 深井小久子, 筒井 純 : Fisher 症候群における眼球運動とバルビタール反応. 日眼紀, 24 : 941-945, 1973
- 18) Neubert, F. R. : Complete ophthalmoplegia in acute toxic polyneuritis. Br J Ophthalmol, 42 : 632-633, 1958
- 19) 西川光夫, 横村 徹, 高橋光雄, 野中清也, 畑 明, 五十嵐暢, 米沢 毅, 広瀬憲文, 小原孝彦, 築山一夫 : Guillain-Barré 症候群の特殊型 Fisher 症候群の 1 例. 臨神経, 9 : 82, 1969
- 20) 小野順一, 伊藤 清, 加藤正夫 : Fisher 症候群の 1 不全型. 臨神経, 11 : 123, 1971
- 21) 大和田隆, 佐藤正治, 阿部 弘, 矢田賢三 : Fisher 症候群の 1 例. 臨神経, 8 : 699-704, 1968
- 22) Palmucci, L., Brignolio, F., Doriguzzi, C., Ravetti, C. and Schiffer, D. : Fisher syndrome. Presentation of a clinical case. Acta Neurol (Napoli), 33 : 270-272, 1978
- 23) Price, R. L., O'Conner, P. S. and Rother, A. D. : Acute ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Fisher synd.) in childhood. Cleve Clin Q, 45 : 247-252, 1978
- 24) Salisachs, P. and Lapresle, J. : Upper lid jerks in the Fisher syndrome. Eur Neurol, 15 : 237-240, 1977
- 25) 田村 潔, 土井一可, 黒岩義五郎 : Ophthalmoplegia を伴った acute polyneuritis. 眼臨医報, 71 : 638, 1977
- 26) Elizan, T. S., Spire, J. P., Andiman, R. M., Baughman, F. A. and Lloyd-Smith, D. L. : Syndrome of acute idiopathic ophthalmoplegia with ataxia and areflexia. Neurology (Minneapolis), 21 : 281-292, 1971
- 27) 古謝将昭, 山下龍雄 : 全外眼筋麻痺のみられた Guillain-Barré 症候群の 1 小児例について. 臨眼, 25 : 1073-1077, 1971
- 28) 今村重洋, 岡嶋 透, 川崎渉一郎, 出田 透 : Fisher 症候群—症例報告と本邦症例の検討—。臨神経, 16 : 545-550, 1976
- 29) Marks, H. G., Augustyn, P. and Allen, R. J. : Fisher's syndrome in children. Pediatrics, 60 : 726-729, 1977
- 30) Neundörfer, B. : Die entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Med Welt, 28 : 978-893, 1977
- 31) Schumm, F. und Geysel, A. : Das Fisher-Syndrom, eine Sonderform des Landry-Guillain-Barré-Syndroms. Nervenarzt, 46 : 678-687, 1975
- 32) Smith, J. L. and Walsh, F. B. : Syndrome of external ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Fisher) : Ocular manifestations in acute idiopathic polyneuritis (Guillain-Barré syndrome) ; report of two cases. Arch Ophthalmol (Chicago) 58 : 109-114, 1957
- 33) Czarnecki, J. S. C. and Hachinski, V. : Site of lesion in Fisher syndrome. Ann Neurol, 4 : 158-159, 1978
- 34) Guiloff, R. J. : Peripheral nerve conduction in Miller Fisher syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 40 : 801-807, 1977
- 35) Ketz, E. und Holdener, E. : Polyradiculitis cranialis order das sogenannte Fisher-Syndrom. Schweiz Med Wochenschr, 106 : 1862-1866, 1976
- 36) 呉屋朝和, 吉田 護, 松角康彦, 加納竜彦 : Fisher 症候群—とくにその 3 主徴の発現機序に関する神経生理学的考察—。脳と神経, 29 : 307-314, 1977
- 37) Okajima, T., Imamura, S., Kawasaki, S., Ideta, T. and Tokuomi, H. : Fisher's syndrome—A pharmacological study of the pupils. Ann Neurol, 2 : 63-65, 1977
- 38) Ricker, K. and Hertel, G. : Electrophysiological findings in the syndrome of acute ocular muscle palsy with ataxia (Fisher syndrome). J Neurol, 214 : 35-44, 1976

- 39) 寺沢捷年, 栃木捷一郎, 川口新一郎, 渡辺誠介, 飯泉 修, 黒田紀子: 両側核間麻痺を初発症状とした Fisher 症候群の1例. 臨神経, 14: 871, 1974
- 40) Shibasaki, H., Igusu, H. and Kuroiwa, Y.: EEG abnormality in Fisher's syndrome. Folia Psychiatr Neurol Jpn, 26: 201-207, 1972
- 41) 野田恒彦, 樺 忠雄, 片桐 忠: Fisher 症候群の11例—運動失調に対する ENE 的考察を中心として. 臨神経, 19: 988, 1979
- 42) Sölder, F., von: Der Corneo-mandibularreflex. Neurolog Centralbl, 21: 111-113, 1902
- 43) Kaplan, J.: Zur Frage des Corneo-Mandibularreflexes. Neurol Zbl, 22: 910-912, 1903
- 44) Wartenberg, R.: The winking jaw phenomenon. Arch Neurol Psychiat (Chicago) 59: 734-753, 1948
- 45) Ansink, J. J.: Physiologic and clinical investigations into four brain stem reflexes. Neurology (Minneap), 12: 320-328, 1962
- 46) Smith, J. L., David, N. J. and Mitchell, C.: The corneomandibular reflex. Arch Ophthalmol (Chicago) 70: 12-14, 1963
- 47) 高瀬貞夫, 吉田紀明, 飯島圀碩, 板原克哉: 髄液免疫グロブリン. 日臨, 31: 1005-1024, 1973
- 48) Nerenbeg, S. T., Prasad, R. and Rothman, M. E.: Cerebrospinal fluid IgG, IgA, IgM, IgD and IgE levels in central nervous system disorders. Neurology, 28: 988-990, 1978

(55.11.1 受稿)