

시신경을 침범한 밀러피셔증후군

박인기¹ · 문상웅² · 한지상¹ · 신재호²

경희대학교 의과대학 경희의료원 안과학교실¹, 경희대학교 의과대학 동서신의학병원 안과학교실²

목적: 시신경을 침범한 밀러피셔증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례 요약: 74세 여자환자가 한 달 전 발생한 양안 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 한 달 전 갑자기 구음장애, 좌측의 근력저하가 발생하였고 수일 후에 구음장애와 연하곤란이 심해지면서 외전장애와 안검하수가 발생하였다. 항GQ1b항체에 대한 혈청학적 검사가 양성이어서 밀러피셔증후군으로 확진하였으며, 5일간 타과에서 면역글로불린치료를 시행하였다. 발병 한달 후에도 복시, 시력저하, 보행장애가 계속되어 안과에 내원하였다. 양안 최대교정시력은 0.5 이었고 양안 눈꺼풀처짐과 내측편위가 있었으며, 안구운동장애가 관찰되었다. 안저검사에서 양안 경도의 시신경유두이측창백이 보였다. 양안에 색각이상도 있었고, 시유발전위검사서 진폭감소, 잠복 기지연이 있었다. 발병 두 달 후부터 안과적 증상이 호전되었고, 네 달 후엔 교정시력이 0.8로 호전되고, 눈운동 장애와 눈꺼풀처짐이 완전히 회복되었으며, 시유발전위검사의 이상소견도 거의 회복되었다.

결론: 밀러피셔증후군이 시신경을 침범하는 것은 대단히 드문 경우로 발병 4개월 후에 회복된 증례 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

〈대한안과학회지 2010;51(12):1676-1680〉

밀러피셔증후군은 급성염증성다발신경병의 하나로 운동 실조, 심부전반사소실, 외안근마비의 3대 증상을 나타내는 질환이다. Collier가 1932년 길랑-바레 증후군의 변형으로 처음 기술한 이래로 1956년 Miller Fischer가 3대 주증상을 가진 독립된 질환으로 처음 발표하였다.¹ 항GQ1b항체에 대한 혈청검사로 확진하며 이 항체는 3대 주증상 중 외안근 마비와 관련되어 있다. GQ1b는 운동신경말단의 아세틸콜린 분비와 관련되고 항GQ1b항체는 신경말단의 신경전도 과정에 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. GQ1b는 3, 4, 6번 뇌신경에 주로 분포하며 2번 뇌신경인 시신경에도 다른 뇌신경에 비해 많이 존재한다고 보고되었다.² 하지만 밀러피셔증후군에서 시신경 침범은 매우 드문 것으로 알려져 있으며 현재까지 3예만 보고되었다. 저자들은 시신경을 침범하였으나 4개월 후 호전을 보인 밀러피셔증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

74세 여자환자가 한 달 전에 발생한 양안의 시력저하와 안구운동장애 및 눈꺼풀처짐을 주소로 내원하였다(Fig. 1). 과거력상 40년 전에 외상으로 뇌수술을 시행 받은 적이 있었으나 특별한 합병증 없이 회복되었으며, 고혈압으로 10년간 내과적 치료를 받은 병력이 있었다. 발병 5일전에 상기도감염 증상이 있는 후 한 달 전 갑자기 구음장애와 좌측의 근력저하가 발생하였고, 2일 후 구음장애가 심해지면서 연하곤란과 양안의 외전장애 및 좌안의 눈꺼풀처짐이 발생하였다. 밀러피셔증후군이 의심되어 항GQ1b항체에 대한 혈청검사를 시행하였다. 발병 5일 후에 모든 방향에서의 안구운동장애와 연하곤란이 심해져서, 5일간 면역글로불린치료를 시행하였다.

발병 당시에 시행한 뇌자기공명영상에서 우측에 이전 뇌수술에 의한 개두술을 받은 흔적이 있었고, 좌측에 1 cm의 작은 뇌교랑수막종이 발견되었다. 뇌척수액검사에서 특별한 이상소견이 관찰되지 않았고, 신경전도검사에서 감각운동신경의 다발신경병 소견을 보였다. 치료 중에 항GQ1b항체가 양성이어서 밀러피셔증후군으로 확진하였다. 면역글로불린치료 후에 점차 연하곤란은 호전되었으나 보행장애가 계속되어 재활치료를 위해 신경과에서 재활의학과로 전과되었으며, 재활의학과에서 재활치료 중 복시와 시력저하에 의한 어려움이 있어 안과로 의뢰되었다.

■ 접 수 일: 2010년 9월 2일 ■ 심사통과일: 2010년 11월 29일

■ 책임저자: 신 재 호

서울시 강동구 상일동 149
동서신의학병원 안과
Tel: 02-440-7760, Fax: 02-440-7756
E-mail: ploadsky@naver.com

* 본 논문의 요지는 2010년 대한안과학회 제104회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.



Figure 1. Photographs of nine cardinal direction at initial visit show esodeviation, limitation of ocular motility in all direction, and bilateral blepharoptosis.

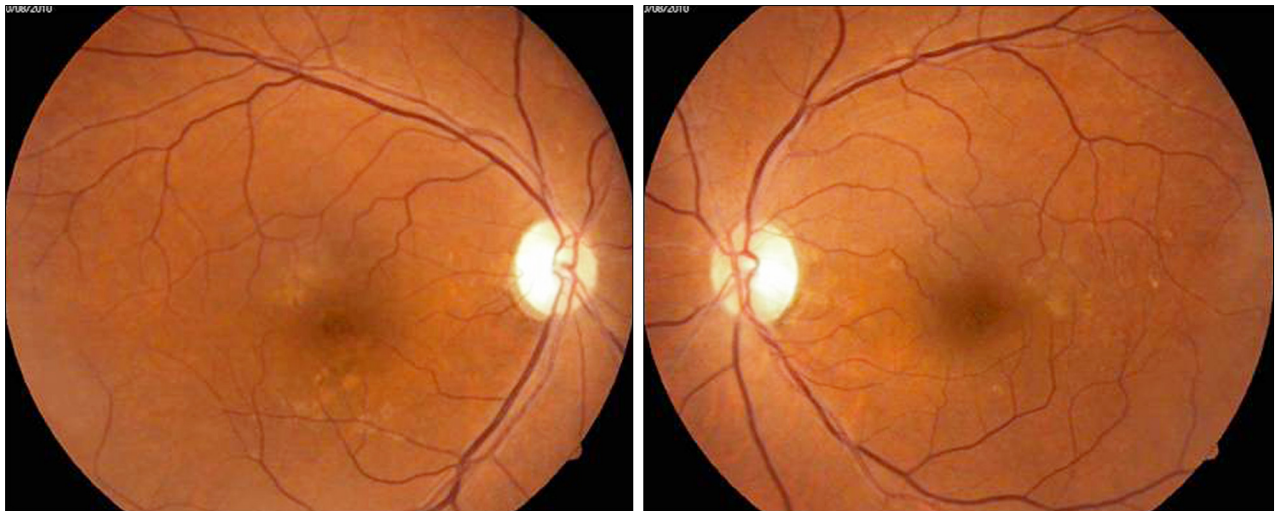


Figure 2. Initial fundus photographs show temporal pallor of both eyes.

안과적 검사 상 양안 교정시력은 0.5이었고 약 10프리즘 디옵터의 내측편위와 전 방향에서 안구운동장애가 관찰되었다. 환자는 전 시야에서 복시를 호소하였고, MRD1 (marginal reflex distance)은 우안이 2 mm, 좌안이 0 mm로 양안에서 눈꺼풀처짐이 있었다. 동공반사는 정상이었고 상대적구심성동공운동장애가 관찰되지 않았다. 양쪽 백내장 수술 후 후방 인공수정체가 삽입된 상태였으며 안저검사에서 황반부 이상은 관찰되지 않았으나 양안 시신경유두이측창백이 관찰되었다(Fig. 2). Ishihara 색각검사표를 이용한 적녹색

각검사에서 양안 모두 현저하게 저하된 반응을 보였으며 (우안: 7/21, 좌안: 9/21), 시유발전위검사에서 양안 모두 P₁₀₀ 잠복기 지연과 진폭 감소를 보였다(Fig. 3A). 환자는 발병 두 달 후부터 복시와 내편위 및 보행장애가 회복되었고 다른 안과적 증상도 호전되었다. 발병 네 달 후엔 교정시력이 0.8로 향상되었고 내편위가 정위로 호전되었으며, 이전에 있었던 눈운동장애와 보행장애는 완전히 회복되었다(Fig. 4). 색각검사도 정상으로 회복되었고, 시유발전위검사에서 우안의 P₁₀₀ 잠복기와 진폭은 회복되었으나 좌안의 P₁₀₀ 잠복기는

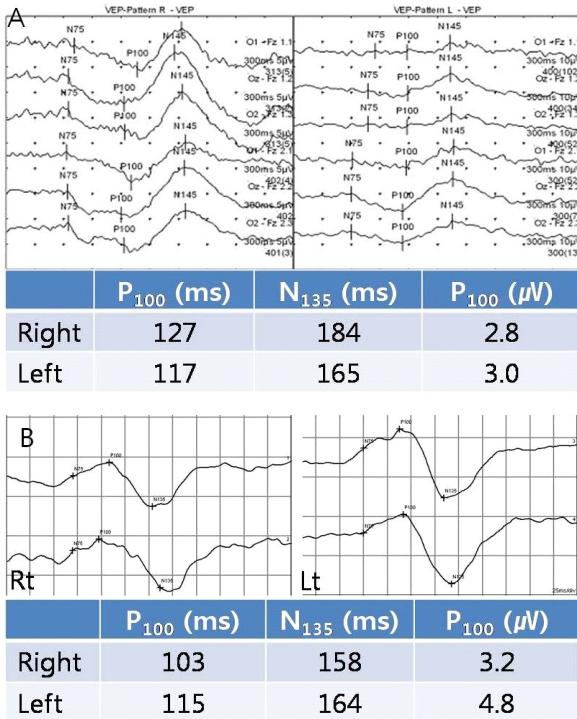


Figure 3. Pattern visual evoked potential (VEP) at first visit showing delayed P₁₀₀ latency and decreased amplitude in both eyes (A). Four months after the onset of symptom, delay of P₁₀₀ latency in right eye and decrease of P₁₀₀ amplitude in both eyes was completely recovered but delay of P₁₀₀ latency of left eye was still persisted (B).

회복되지 않은 채 진폭만 회복 되었다(Fig. 3B).

고찰

밀러피셔증후군은 환자들의 71.8% 정도에서 호흡기나 위장관 감염이 선행하고 평균 10일 후에 신경증상이 뒤따르며 첫 증상은 복시(39%), 운동실조(21%) 순서로 나타난다.³ 뇌신경중에서 눈돌림신경(56.9%)이 가장 많이 침범되고 그 외 얼굴신경(45.7%), 혀인두신경과 미주신경(39.9%), 혀밑신경(13%) 순으로 침범된다.^{2,4} 하지만 시신경침범은 매우 드물어서 저자들의 문헌고찰에 따르면 3례만이 현재까지 보고되었다.⁵⁻⁷ 밀러피셔증후군의 진단은 대개 운동실조, 심부건반사소실, 외안근마비의 특징적 삼징후를 포함한 임상증상에 기초하여 내려지지만 혈청내 항 GQ1b항체 검사가 진단에 중요한 역할을 하고 있다.⁸ GQ1b ganglioside는 뇌신경 중에서 눈돌림신경, 도르래신경, 가돌림신경에 주로 분포한다. 다른 뇌신경에서는 발견빈도가 적지만, 사람 시신경에선 다른 뇌신경에 비해 비교적 높은 빈도로 발견된다고 보고되었으며,² 신경전달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 항GQ1b항체는 운동신경말단에서 아세틸콜린분비 장애를 유발하여 밀러피셔증후군에서 보이는 근무력에 의한 눈운동장애의 병인으로 생각된다.^{9,10} 항GQ1b항체는 눈운동장애를 동반한 밀러피

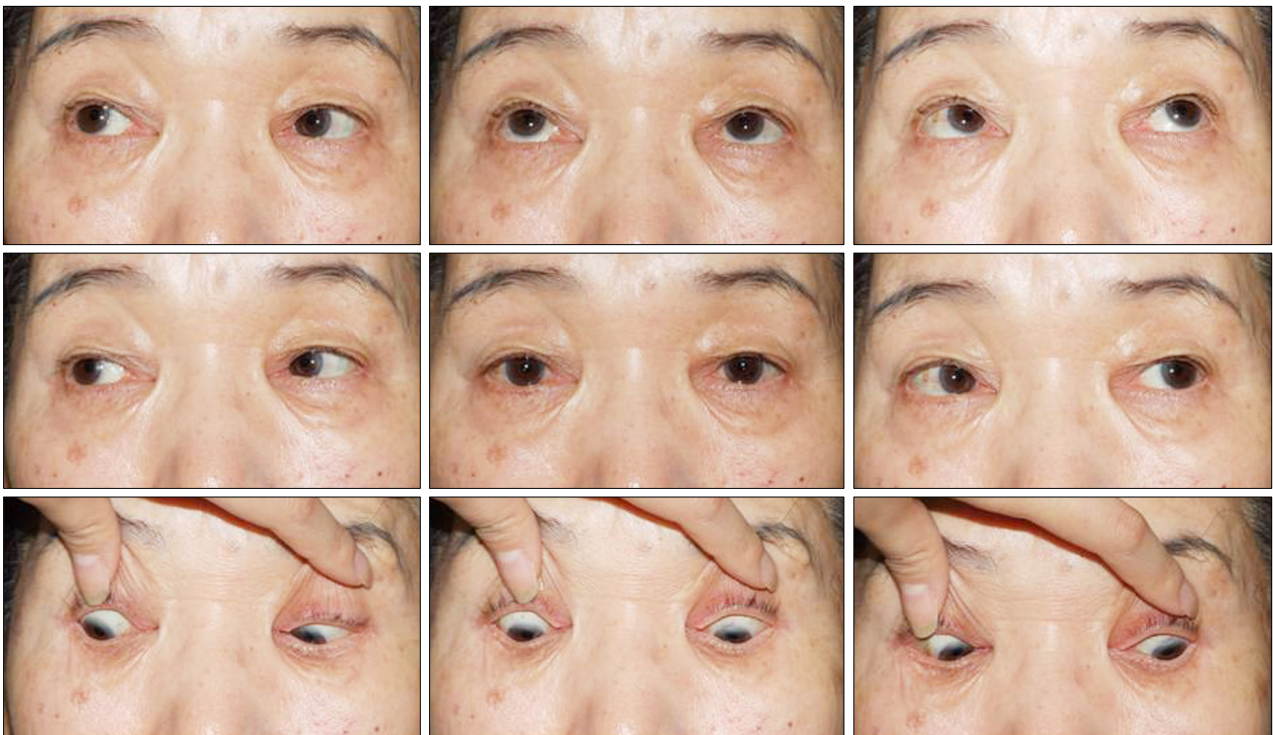


Figure 4. Four months after the onset of symptom, previous ocular movement limitation and blepharoptosis of both eyes was recovered.

서증후군 환자의 90% 이상에서 양성으로 나타나고 정상 대조군에선 거의 나타나지 않아서 밀러피셔증후군의 진단에 민감도와 특이도가 매우 높은 것으로 알려져 있다. 최근에는 눈운동마비를 보이는 다른 급성염증성다발신경병에서도 나타날 수 있어 Odaka et al¹¹은 이러한 질환들을 묶어 “anti-GQ1b IgG antibody syndrome”이라 명명하고 각 질환들을 일련의 동일한 증후군이라고 명명하였다. 밀러피셔증후군의 예후는 비교적 좋아서 증상이 대부분 2주 후부터 회복되어 6개월 후엔 대부분 완전히 회복되나 가끔 마비의 일부가 남아있는 경우도 있고 드물게 재발하는 경우도 있다.^{3,4}

밀러피셔증후군의 치료는 치료하지 않는 경우도 있고 질환 자체가 대부분 자연회복 되는 경우가 많아서 치료가 꼭 필요한 것은 아니지만 초기증상이 비교적 공포스럽기 때문에 초기에 길랑-바레증후군에 준해서 스테로이드, 면역글로불린의 정맥내투여, 혹은 혈장교환술을 사용할 수 있다.¹²⁻¹⁶ 본 예에서도 발병 초기에 연하곤란이 심하여 면역글로불린을 사용하였고 일정부분 조기회복에 역할을 한 것으로 생각된다.

급성염증성다발신경병의 시신경 침범은 매우 드물어서 밀러피셔증후군에서 3예,⁵⁻⁷ Bickerstaff 뇌줄기뇌병증(brain stem encephalopathy)에서 1예,¹⁷ 구음장애와 시신경염을 보이는 “post-infectious GQ1b antibody syndrome”에서 1예¹⁸ 보고되었다. 시신경 침범 시 시력저하의 양상은 다양해서 한쪽 혹은 양쪽 눈에 발생할 수도 있고, 한번에 호전되는 경우 혹은 재발하는 경우도 있었다. 시신경을 침범했다고 보고된 밀러피셔증후군에서도 시유발전위검사서 이상을 보인 경우는 비교적 드문데 길랑-바레증후군에서는 경우 부검에서 중추신경에 병변을 보이는 경우가 흔하지만 밀러피셔증후군에서는 이런 구조적 변화가 매우 드물기 때문에 알려져 있다.¹⁹ 이전 보고들 중에서 한 증례에선 시력증상이 빨리 소실되어 시유발전위검사를 시행하지 않았고 한 증례에선 이상소견이 없었으며 한 증례에선 시신경 교차후부의 이상이 의심되는 정도였다. 본 증례처럼 시력증상이 오래 지속된 경우나 시유발전위검사서 P₁₀₀ 잠복기 지연과 진폭감소를 분명히 보인 경우도 본 증례가 처음이어서 더 큰 의미가 있을 것으로 생각되며 추후 이런 일련의 질환들에서 어떤 기전으로 시신경을 침범하는 지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 시신경을 침범하였으나 4개월 후 호전을 보인 밀러피셔증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

참고문헌

- 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) 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;745:32-6.
- 3) Berlit P, Rakicky J. Miller Fisher syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:57-63.
- 4) Li H, Yuan J. Miller Fisher syndrome: toward a more comprehensive understanding. *Chin Med J* 2001;104:235-9.
- 5) Toshniwal P. Demyelinating optic neuropathy with Miller Fisher syndrome: the case for overlap syndromes with central and peripheral demyelination. *J Neurol* 1987;234:353-8.
- 6) Colding-Jorgensen E, Vissing J. Visual impairment in anti-GQ1b positive Miller Fisher syndrome. *Acta Neurol Scand* 2001;103:259-60.
- 7) Chan J. Optic neuritis in anti-GQ1b positive recurrent Miller Fisher syndrome. *Br J ophthalmol* 2003;87:1185-6.
- 8) Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27.
- 9) Roberts M, Willison H, Vincent A, Newsom-Davis J. Serum factor in Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome and neurotransmitter release. *Lancet* 1994;343:454-5.
- 10) Buchwald B, Weishaupt A, Toyka KV, Dudel J. Pre- and post-synaptic blockade of neuromuscular transmission by Miller Fisher syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Eur J Neurosci* 1998;10:281-90.
- 11) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-5.
- 12) Goodall JA, Kosmidis JC, Geddes AM. Effect of corticosteroids on course of Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1974;1:524-6.
- 13) Zifko U, Drlicek M, Senantka G, Grisold W. High dose immunoglobulin therapy is effective in the Miller Fisher syndrome. *J Neurol* 1994;241:178-9.
- 14) Yeh JH, Chen WH, Chen JR, Chiu HC. Miller Fisher syndrome with central involvement: successful treatment with plasmapheresis. *Ther Apher* 1999;3:69-71.
- 15) Son MK, Ahn HS. Miller Fisher syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:1470-9.
- 16) Ahn JH, Lee SG. A Case of Anti-GQ1b-Positive atypical Miller Fisher syndrome with pupil involvement. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:645-8.
- 17) Yuki N, Sato S, Tsuji S, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993;118:83-7.
- 18) 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;111:465-6.
- 19) Maier H, Schmidbauer M, Pfäusler B, et al. Central nervous system pathology in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Brain* 1997;120:451-64.

=ABSTRACT=

A Case of Miller Fischer Syndrome With Optic Nerve Involvement

In Ki Park, MD¹, Sang Woong Moon, MD, PhD², Ji Sang Han, MD¹, Jae Ho Shin, MD²

Department of Ophthalmology, KyunHee Medical Center, KyungHee University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, East-West Neo Medical Center, KyungHee University College of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report an extremely rare case of optic nerve involvement in Miller-Fisher syndrome.

Case Summary: A 74-year-old woman presented to our clinic with decreased visual acuity in both eyes. Such symptoms started 1 month prior to her visit, after sudden onset of left-side motor power weakness and dysphasia. Following the initial symptoms, our patient consecutively experienced worsening dysphagia, ptosis, and lateral gaze limitation. We confirmed the diagnosis as Miller Fischer syndrome with a positive anti-GQ1b antibody serology. She received immunoglobulin treatment for 5 days in other department. She visited our clinic due to continuing diplopia, decrease of visual acuity and gait disturbance. On initial examination, the corrected visual acuity was 0.5 in both eyes. Ptosis of both eyelids, esodeviation, limitation in ocular movement was noted. The fundoscopic examinations revealed relatively pale optic disc. There was decrease in color vision in both eyes. The visual evoked potential test showed low amplitude and delayed latency in P₁₀₀ wave in both eyes. Two months after her initial visit to our department her symptoms started to improve, and after 4 months all the initial problems resolved completely and her corrected visual acuity checked out to be 0.8 in both eyes and VEP abnormality was recovered.

Conclusions: It is extremely uncommon for Miller Fischer syndrome to involve the optic nerve. We present such a case of a 74-year-old woman whose symptoms improved 4 months after its first attack with treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2010;51(12):1676-1680

Key Words: Anti-GQ1b antibody, Miller Fischer syndrome, Optic nerve involvement

Address reprint requests to **Jae Ho Shin, MD**

Department of Ophthalmology, East-West Neo Medical Center

#149 Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-837, Korea

Tel: 82-2-440-7760, Fax: 82-2-440-7756, E-mail: pblogsky@naver.com