

밀러-피셔 증후군의 임상양상과 치료경과

The Characteristics and Prognosis of Miller Fisher Syndrome

정재우 · 이종현 · 정재호

Jae Woo Jung, MD, Jong Heon Lee, MD, Jae Ho Jung, MD, PhD

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Purpose: In the present study, the clinical characteristics and prognosis of patients clinically diagnosed with classic Miller Fisher syndrome were evaluated.

Methods: We retrospectively investigated the clinical and laboratory findings as well as treatment outcomes using the medical records of patients diagnosed with Miller Fisher syndrome. Symptom triad including acute ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia were evaluated.

Results: This study included 10 patients. Nine patients had antecedent infectious illness which took an average of 11 ± 9.7 days for onset of diplopia from antecedent infectious systemic illness. Seven patients showed bilateral paralytic strabismus. Specifically, 5 patients showed the involvement of vertical and horizontal extraocular muscles. Pupil impairment and blepharoptosis were observed in 4 patients, limb weakness in 3 patients, dysarthria in 3 patients and facial palsy in 1 patient. Two patients showed contrast enhancement of the abducens nerve on brain magnetic resonance imaging (MRI) and 2 patients showed albumin-cell dissociation on cerebrospinal fluid (CSF) analysis. Eight patients had anti-GQ1b antibodies in their blood serum analysis. Six patients were treated with intravenous immunoglobulins and the other patients were observed with regular follow-ups. The duration of diplopia was 2.9 ± 1.2 months in the treatment group and 3.1 ± 1.7 months in the control group ($p > 0.05$). The duration of ataxia was 1 ± 0.4 months in the treatment group and 1 ± 0.9 months in the control group ($p > 0.05$).

Conclusions: Miller Fisher syndrome should be considered in patients with antecedent infection; acute ophthalmoplegia, ataxia and areflexia as well as anti-GQ1b antibody can be helpful for diagnosis. Final outcomes in the treated group were not significantly different from the control group and all patients showed good final outcomes.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(2):197-202

Keywords: Anti-GQ1b, Bickerstaff's brain stem encephalitis, Miller Fisher syndrome, Ophthalmoplegia

밀러-피셔 증후군은 1956년 Fisher가 급성 눈근육마비와 운동실조, 반사소실을 주 증상으로 하는 증례를 발표하면서 이 질환이 길랭-바레 증후군의 변형임을 제안하였고,¹

이에 앞서 1951년 Bickerstaff와 Cloake가 의식저하를 동반한 눈근육마비와 운동실조증이 발생한 환자를 관찰한 후 중간 뇌 병변으로 인해 발생한 뇌줄기뇌염(brainstem encephalitis)이라고 추정 보고하였다.² 두 경우 모두 외안근 마비와 말초신경병증이 보였고, 뇌척수액검사에서 알부민세 포해리가 관찰되어 길랭-바레 증후군과 유사한 병리 기전에 의해 발생하는 질환이라고 생각되었지만, 이후 다양한 임상양상을 가진 많은 아형들이 보고되면서 각 아형에 따라 독립적인 질환으로 인식되기도 하였다.³⁻⁵ 한편, 1992년 Chiba et al⁶이 급성기 밀러-피셔 증후군 환자들의 혈청에서

■ Received: 2016. 9. 29. ■ Revised: 2016. 12. 5.

■ Accepted: 2017. 1. 16.

■ Address reprint requests to Jae Ho Jung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Yangsan Hospital, # 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan
50612, Korea
Tel: 82-55-360-2591, Fax: 82-55-360-2161
E-mail: jungjaeho@pusan.ac.kr

항-GQ1b 항체를 확인하였고, 후속 연구를 통해서 항-GQ1b 항체가 Bickerstaff 뇌졸거뇌염 환자들에서도 발견되었다.⁷ 일련의 연구결과를 토대로 밀러-피셔 증후군과 그 아형들이 독립적인 질환이 아닌 항-GQ1b 항체에 의해 매개되는 동일 질환의 연속선에 있다는 것이 밝혀지면서, Odaka et al⁸은 밀러-피셔 증후군과 그 아형들을 항-GQ1b 항체 증후군으로 명명하였다.

한편, 밀러-피셔 증후군에 대한 기존의 국내 보고들은 개개의 증례들에 대한 전형적인 혹은 비전형적인 임상양상을 독립적으로 보고하는 증례보고라는 한계를 가지고 있었고,⁹⁻¹² 밀러-피셔 증후군의 주요 원인이 되는 항-GQ1 항체에 대한 고찰이 부족하였다.¹³ 따라서 저자들은 전형적인 밀러-피셔증후군 환자들을 대상으로 임상양상과 항-GQ1b 항체를 비롯한 검사실 소견을 조사하여 이 질환을 이해하고 진단하는 데 도움이 되고자 한다.

대상과 방법

2009년부터 2013년까지 본원을 내원한 환자들 중 임상적으로 급성 안운동마비, 운동실조 및 반사소실을 모두 가졌던 전형적인 밀러-피셔 증후군 환자들 중에서 증상 발생 후 6개월 이상 경과 관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로

양산부산대학교병원 연구윤리 심의위원회의 승인을 받았으며(IRB No. 05-2016-115), 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였다. 한편, 뇌병변 장애, 갑상샘눈병증, 사시, 안검하수, 안외상 과거력이 있는 경우 연구 대상에서 제외하였다.

대상 환자들에게서 밀러-피셔 증후군으로 인한 급성 복시 발생 이전에 선행한 감염 질환 유무와 선행질환과 복시 발생까지의 기간을 조사하였다. 그리고, 정면 주시 상태에서 시의 눈 위치를 조사하였고, Hess 검사와 9-방향 안구운동 사진을 바탕으로 마비근육을 분석하였다. 또한 동공이상과 안검하수와 같은 동반된 다른 안과적 이상을 조사하였다.

한편, 경과 관찰 중 동반된 신경과적 이상을 조사하였고, 급성기에 시행한 조영 증강 뇌 자기공명영상검사, 뇌척수액검사를 분석하였으며, 효소면역측정법(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 항-GQ1b항체 발현 유무와 발현 정도를 조사하였다.

대상 환자들에게서 복시 및 보행장애 지속 기간을 분석하였다. 복시유무는 환자가 원거리 정면을 주시할 때와 독서 시 복시 유무로 판단하였고,¹⁴ 보행장애는 환자가 보장구나 주변인의 도움 없이, 평지에서 자가 보행에 어려움을 느끼는 것으로 정의하였다. 또한 대상 환자 10명 중에서 빠른 증상 회복을 원하였던 환자, 보행장애와 구음장애, 상지

Table 1. Clinical and laboratory findings in 20 eyes of 10 patients with miller fisher syndrome and serum anti-GQ1b antibody positive

No	Age	Sex	Laterality	Alignment	Gaze limitation	Ptosis	Pupil	Anti-GQ1b*	Neurologic abnormality	Radiologic finding	CSF findings†
1	57	M	B	XT, RHOT	R Fixed L Vertical and adduction	R	B	-	Bulbar palsy, limb weakens	-	+
2	34	M	B	XT, RHOT	R adduction L horizontal	-	B	+++	-	-	-
3	14	M	B	ET	Bilateral abduction	-	-	++	-	Bilateral 6th nerve enhancement	-
4	8	F	B	XT	Bilateral adduction	-	-	+	-	-	-
5	17	F	R	RXT, RHOT	R fixed	R	R	+	Facial weakness, dysarthria, limb weakness	-	-
6	53	M	B	XT	Bilateral adduction	-	-	+	-	-	-
7	57	F	R	ET	L abduction	-	-	+	-	Left 6th nerve enhancement	-
8	51	M	B	XT, RHOT	Bilateral fixed	B	-	+++	-	-	+
9	13	F	R	XT, LHOT	L fixed	-	R	++	-	-	-
10	7	M	B	XT	Bilateral adduction	R	-	-	Bulbar palsy, limb weakness	-	-

CSF = cerebrospinal fluid; B = both; R = right; L = left; XT = exotropia; RHOT = right hypotropia; ET = esotropia; RXT = right exotropia; LHOT = left hypotropia.

*Anti-ganglioside Q1b (anti-GQ1b) antibody reference range: negative (-), positive (+ ~ +++); †CSF finding: Albuminocytological dissociation.

위약 등의 신경학적 증상이 동반되었던 환자 총 6명에 대해 정맥면역글로불린 치료를 시행하였고, 나머지 4명에게는 보존적인 치료를 시행하였다. 두 군에서 복시와 보행장애 지속 기간을 각각 통계적으로 SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)의 Mann-Whitney test를 사용하여 분석 및 비교하였다.

결 과

총 10명의 환자 중 남자는 6명(60%), 여자는 4명(40%)이었으며, 평균연령은 31세(7-57세)로 소아에서 장년층에 이르기까지 다양하게 분포하였다. 선행감염의 경우 총 10명의 환자 중 9명에서 나타났으며 이 중 8명은 기침, 발열 등의 상기도 감염증상이 있었고, 1명은 복통을 동반한 위장관 감염이 있었다. 선행질환이 있었던 환자들에서 선행질환 발생 이후 급성 눈운동장애로 인한 복시가 발생하기까지는 평균 11 ± 9.7 일(1-24일) 간격이었다.

외안근마비의 경우 양안에서 발생한 경우가 7명(70%)이



Figure 1. Case 7. Contrast enhancement of the left sixth cranial nerve in orbit magnetic resonance image (white arrow).

었고, 단안에서만 마비가 발생한 경우가 3명(30%)이었다 (Table 1). 모든 환자에서 수평근 이상이 발생하였으며, 내전장애가 8명에서 관찰되었고, 2명에서는 외전장애가 관찰되었다. 4명의 환자에서는 수평근 마비뿐만 아니라 수직근 마비가 동반된 복합마비의 형태를 보였다. 한편, 수직근만 단독으로 마비가 발생한 경우는 없었다.

4명(40%)의 환자에서 동공마비로 인한 대광 반사 이상이 관찰되었고, 4명(40%)의 환자에서 안검하수가 동반되었다 (Table 1). 한편, 3명의 환자에서 구음장애, 안면마비 혹은 사지위약과 같은 다른 신경학적 이상이 동반되었다 (Table 1).

2명의 환자에서 조영 증강 뇌 자기공명영상검사상 제6번 뇌신경의 조영 증강이 각각 관찰되었다 (Fig. 1). 뇌척수액 검사상 알부민 세포해리 소견을 보이는 경우가 2명(20%)이었으며, 단백질, 포도당 등 다른 소견에서는 특이사항이 관찰되지 않았다. 총 8명(80%)의 환자에서 항-GQ1b 항체가 검출되었으며, 항체 발현 정도는 4명(40%)의 환자에서 '+', 2명(20%)에서 '++', 2명(20%)에서 '+++'로 측정되었고, 2명(20%)의 환자에서는 항-GQ1b 항체가 검출되지 않았다 (Table 1, 참고치: 음성, 양성[+ ~ +++]).

복시는 발병 후 평균 3.0 ± 1.3 개월 동안 지속되었고, 보행장애는 발병 후 1.0 ± 0.6 개월 동안 지속되어, 보행장애가 복시보다 먼저 호전되는 양상을 보였다. 한편, 정맥 면역글로불린 치료군과 비치료군으로 나누어 복시 지속기간과 운동실조 지속 기간을 조사한 결과, 치료군의 경우 복시와 운동실조 지속기간은 평균 2.9 ± 1.2 개월, 1.0 ± 0.4 개월로 각각 나타났으며, 비치료군의 경우 3.1 ± 1.7 개월, 1.0 ± 0.9 개월로 각각 나타났다 (Table 2). 통계적으로 치료군과 비치료군에서 복시소실 시기와 보행장애 지속기간은 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

고 찰

선행 감염은 밀러-피셔 증후군 발병의 주요 원인 인자로 알려져 있다. Goffette는 선행감염의 중요성을 강조하기 위해 밀러-피셔 증후군을 감염 후 안운동마비(post infectious ophthalmoparesis)라고 명명하기도 하였다.^{15,16} 또한 선행

Table 2. Comparison between intra-venous immunoglobulin treatment group and observation group

	Treatment group (months)	Observation group (months)	Total (months)	p-value* in comparison of treatment vs. Control group
Loss of diplopia at Primary gaze	2.9 ± 1.2	3.1 ± 1.7	3.0 ± 1.3	0.42
Loss of ataxia	1 ± 0.4	1 ± 0.9	1 ± 0.6	0.75

Values are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

*p-value: Mann-Whitney test.

감염 병력을 가지고 있는 환자에서 급성 안운동 마비가 발생할 경우 밀러-피셔 증후군을 강력하게 의심할 수 있을 정도로 선행감염 병력은 진단에 있어 매우 중요한 단서가 된다. 밀러-피셔 증후군, 혹은 아형에서 선행감염의 발병률은 60-80%로 알려져 있고, 상기도 감염이 가장 흔하며, 다음으로 위장관 감염이 흔한 것으로 보고되었으며, 선행감염이 발생한 후 급성 복시 발생까지는 1-3주 정도 기간이 소요되는 것으로 알려져 있다.^{17,18} 본 연구에서도 90%의 환자에서 선행감염의 과거력이 있었으며, 비록 원인 균주를 동정하지는 못하였지만, 상기도 감염이 가장 흔한 선행감염 질환으로 이전 보고와 유사하였고,^{17,18} 감염질환 발생 후 급성 안운동 마비가 발생하는 소요 시기도 비슷하게 나타났다.^{17,18} 따라서 급성 안운동 마비를 보이는 환자에서 선행감염 과거력을 확인하는 것이 밀러-피셔 증후군을 감별하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

밀러-피셔 증후군에서 안운동마비는, 급성으로 양안을 대칭적으로 침범하는 경우가 전형적이라고 알려져 있지만,¹⁹ Yuki et al²⁰은 23%에서 단안마비로 나타났다고 보고하였고, 이번 연구에서도 30%의 환자에서 단안마비로 관찰되었다. 한편, 본 연구에서는 모든 대상 환자에서 수평근 마비가 관찰되었고, 기존의 보고²⁰와는 달리 외전장애보다는 내전장애가 가장 흔하게 나타났다. 대상 환자의 40%에서 수평근과 수직근 이상이 동반된 복합마비의 양상을 보여 기존의 보고와 유사한 것으로 나타났다.²⁰ 비록 본 연구에서는 수직근 단독 마비를 보인 환자는 없었지만, 밀러-피셔 증후군에서 드물게 수직근 단독 마비가 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁰ 따라서 수직근 단독마비 환자에서도 밀러-피셔 증후군을 감별하는 것이 필요하다고 생각한다. 흥미롭게도 20%의 환자에서는 외전장애만 관찰되어 갓돌림 신경마비로 진단하였다. 갓돌림 신경마비는 마비사시의 가장 흔한 형태로, 외상, 허혈, 뇌종양 등과 같은 질환에 의해 발생할 수도 있지만 원인미상인 경우도 많다. 하지만, Tatsumoto et al²¹은 외전신경 단독 마비 환자 25%에서 항-GQ1b 항체를 발견하였다고 보고하였고, 따라서 단순 마비 사시가 관찰되는 환자에서 선행 감염의 과거력이 있고 운동실조, 반사소실 등 동반되는 신경학적 이상이 관찰되는 경우 밀러-피셔 증후군을 의심하는 것도 필요하다고 생각한다.

밀러-피셔 증후군에서 안검하수가 동반되거나 동공마비가 안운동 마비와 동반되는 경우가 흔한 것으로 알려져 있다. 동공 마비의 경우 밀러-피셔 증후군 환자의 37-42%에서 동반될 수 있다고 보고되었으며,^{22,23} Sugita et al²⁴은 그들의 연구에서 항체가 부교감 신경의 절후 신경(postganglion)에 침범할 경우 동공마비가 발생한다고 설명하였다. 본 연구에서도 동공마비로 인한 동공산대가 40%의 환자에서 관찰

되었다. 따라서, 급성 마비사시 양상을 보이는 환자에서 선행감염의 과거력이 있거나, 안검하수 혹은 동공이상이 동반될 경우 밀러-피셔 증후군을 의심하고 감별하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

강글리오시드(ganglioside)는 글리코스핑고리피드(glycosphingolipids)를 포함하고 있는 시알산(sialic acid)을 말하는 것으로 신경계에 높은 빈도로 분포하는 것으로 알려져 있었다.²⁵ 1980년대에 길랭-바레 증후군 환자의 혈청에서 강글리오시드에 대한 항체가 발견되면서, 강글리오시드에 대한 항체가 신경계의 자가면역질환의 주요 매개인자로 밝혀졌고, 이후 강글리오시드 아형에 따른 여러 항체들이 밝혀졌다.²⁶⁻²⁸ 또한 강글리오시드에 대한 항체는 선행감염이 무엇이었는지에 따라 발현되는 종류가 달라질 수 있으며, 유발할 수 있는 대표적인 감염원은 *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, 그리고 Epstein-Barr virus 등이 보고되었다.²⁹ 특히 *Campylobacter jejuni*는 강글리오시드 항체와 관련하여 알려진 감염원 중에서도 가장 높은 빈도를 차지하고 있으며 세포표면의 지질다당질(lipopolysaccharide)의 분자구조가 GM1, GD1a, GQ1b 및 GT1a 강글리오시드와 유사하여 밀러-피셔증후군과 밀접한 연관이 있음이 밝혀졌다.²⁹ 또한 항-GQ1b 항체가 주로 눈 돌림신경, 도르래신경, 갓돌림신경의 말초신경 영역 랑비에 결절(node of Ranvier) 주변부와 등뿌리신경절(dorsal root ganglion)에 특징적으로 분포하는 것이 확인되면서, 밀러-피셔 증후군에서 복시, 운동실조, 반사소실의 병태생리를 설명할 수 있게 되었다.³⁰ 본 연구에서도 자기공명영상검사에서 뇌신경의 조영 증강을 관찰할 수 있었으며, 이러한 소견은 GQ1b 항원이 갓돌림신경에 풍부하게 존재함으로써 보이는 것으로 생각한다. 이후 항-GQ1b 항체는 Kusunoki 그룹의 연구자들이 전형적인 밀러-피셔 증후군 환자의 혈청에서 공통적으로 IgG 형의 항-GQ1b 항체가 증가되어 있는 것을 발견하였다.³¹ 나이가 질병의 경과가 호전됨에 따라 항체의 역가가 감소하였으며, 대조군으로 사용한 길랭-바레 증후군 환자의 혈청 및 정상인에서는 이 항체가 검출되지 않음을 확인하면서, 밀러-피셔증후군에서 항-GQ1b 항체의 중요성이 밝혀졌다.³² 이들은 또한 후속 연구에서 이 항-GQ1b 항체가 전형적인 밀러-피셔 증후군뿐만 아니라 실조증 없이 눈근육마비로만 나타난 비전형적 밀러-피셔증후군, 눈근육마비를 동반한 길랭-바레 환자에서도 높은 빈도로 발견된다는 것을 보고하면서, 이 항체가 급성 눈근육마비와 연관이 있다는 사실을 확인하였다.^{6,22} 이후 Odaka et al⁸은 양쪽의 눈근육마비가 주증상으로 나타나는 경우(acute ophthalmoparesis, AO), 밀러-피셔증후군, 뇌졸중이 항-GQ1b 항체와 연관성이 높음을 보고하면서, 결론

적으로 이들 질환이 동일한 항체에 의해 매개되는 연속선에 있다고 설명하였고, 이 스펙트럼을 항-GQ1b 항체증후군이라고 명명하였다. 한편, 임상에서는 적지 않은 수의 비전형적인 밀러-피셔 증후군 또는 유사 증후군들을 경험할 수 있다.^{22,23,33-35} 특히 선행 감염이 불확실하거나 뇌척수액 검사에서 알부민 세포해리가 발견되지 않는다면 진단에 혼란을 초래하고 적절한 시기에 치료를 시작하지 못할 수도 있다. 비록, 밀러-피셔 증후군에서 현재 항-GQ1b 항체가 진단기준으로서의 가치를 가지는 것은 아니라 할지라도 질병의 원인을 파악하는 데 결정적인 역할을 할 수 있고, 또한 적절한 치료경과를 판단하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 따라서 항-GQ1b 항체를 검사하는 것은 전형적인 밀러-피셔 증후군 환자뿐만 아니라 비전형적인 증상을 가진 유사 증후군에서 반드시 필요한 기본적인 과정이라고 생각하며, 본 연구에서도 대상 환자의 80%에서 항-GQ1b 항체가 검출되어 밀러-피셔 증후군을 진단하는 데 결정적인 도움이 되었다.

50명의 밀러-피셔 증후군을 대상으로 한 연구에 의하면 운동실조의 경우 증상발현으로부터 호전을 보이기까지의 기간은 평균 32일(3-41일)이었으며, 눈근육마비의 경우 완전 회복까지 평균 88일(3-46일)이 소요되었다.³⁶ 본 연구도 이와 비슷한 경과를 보였다. 밀러-피셔 증후군의 치료에 대해서는 아직 무작위 연구는 없지만, 밀러-피셔 증후군은 예후가 양호한 질환이며, 치료로 인한 부작용의 위험 때문에 호흡곤란, 사지마비 등과 같은 전신 이상이 동반된 경우에서만 적극적인 치료를 추천하고 있다. 밀러-피셔 증후군에 대한 치료 방법으로 스테로이드는 치료는 고려되지 않으며, 항체를 직접 제거하거나 중화시킬 수 있는 혈장교환술 혹은 면역글로불린 치료가 합리적이고 유용한 치료로 받아들여지고 있다.³⁷ 본 연구에서는 면역글로불린 치료를 받은 환자군과 경과 관찰만 한 군에서 회복 시기 및 예후에서 유의한 차이가 없었지만, 대상 환자들 각각의 중증도와 치료 시작 시기 등에서 중대한 차이가 있어 면역글로불린 치료 효과에 대해 명확한 결론을 얻을 수는 없었다. 따라서 밀러-피셔 증후군 환자 치료에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이번 연구의 주요 한계점으로는 항-GQ1b 항체의 발현도와 증상과의 상관관계, 항-GQ1b 항체 발현의 시간적 변화를 관찰하지 못한 점이 있어, 향후 항체와 질환의 증상 및 경과와의 상관관계에 대한 다각적인 접근이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구를 통해서 밀러-피셔 증후군은 단순 외전 마비부터 복합 마비까지 다양한 형태의 급성 안운동마비로 나타날 수 있다는 것을 알 수 있었으며, 선행감염의 과거력과 안검하수, 동공장애, 구음장애 소견 등을 통해서 밀러-

피셔 증후군을 진단하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 또한 항-GQ1b 항체 검사가 진단에 결정적인 도움이 될 수 있음을 확인하였고, 조영 증강 자기공명영상검사도 감별진단에 도움이 될 것으로 기대한다. 환자들의 예후는 비교적 양호하였지만, 밀러-피셔 증후군 환자들의 증상 회복 기간을 단축하기 위한 정맥 면역글로불린 치료 효과에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 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) Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
- 3) Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986;43:1150-2.
- 4) Ropper AH. Further regional variants of acute immune polyneuropathy. Bifacial weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness. *Arch Neurol* 1994;51:671-5.
- 5) Shuaib A, Becker WJ. Variants of Guillain-Barré syndrome: Miller Fisher syndrome, facial diplegia and multiple cranial nerve palsies. *Can J Neurol Sci* 1987;14:611-6.
- 6) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-9.
- 7) Yuki N, Sato S, Tsuji S, et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993;118:83-7.
- 8) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-5.
- 9) Sohn HJ, Lee JH, Paik HJ, Chi MJ. A case of atypical Miller Fisher syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:878-82.
- 10) 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.
- 11) Park IK, Moon SW, Han JS, Shin JH. A case of Miller Fischer syndrome with optic nerve involvement. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1676-80.
- 12) Kim EJ, Ha SG, Kim SH. A case of Miller Fisher syndrome in a pediatric patient with positive anti-GQ1b IgG. *J Korean Ophthalmol Soc* 2016;57:528-31.
- 13) Son MG, Ahn HS. Miller Fisher syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1997;38:1470-9.
- 14) Holmes JM, Liebermann L, Hatt SR, et al. Quantifying diplopia with a questionnaire. *Ophthalmology* 2013;120:1492-6.
- 15) Goffette S, Sindic CJ. Acute isolated ophthalmoplegia associated with high levels of anti-GQ 1b antibodies. *Eur Neurol* 2000; 43:120-1.
- 16) Goffette S, Jeanjean A, Pierret F, et al. Clinical relevance of the determination of anti-GQ1b antibodies in Miller Fisher and Guillain-Barré syndromes. *Acta Neurol Belg* 1998;98:322-6.
- 17) Koga M, Gilbert M, Li J, et al. Antecedent infection in Fisher syn-

- drome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005;64:1605-11.
- 18) Yuki N, Koga M. Bacterial infections in Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Curr Opin Neurol* 2006;19:451-7.
 - 19) Saul RF. Neuro-ophthalmology and the Anti-GQ1b antibody syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:379-83.
 - 20) Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001;108:196-200.
 - 21) Tatsumoto M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Isolated abducens nerve palsy as a regional variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2006;243:35-8.
 - 22) Koo DL, Park LH, Kim HT, et al. Acute monocular ophthalmoplegia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:663-5.
 - 23) Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27.
 - 24) Sugita A, Yanagisawa T, Kamo T, et al. Internal ophthalmoplegia with anti-GQ1b IgG antibody. *J Neurol* 2002;249:1475-6.
 - 25) 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.
 - 26) Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:440-7.
 - 27) Kim JK, Bae JS, Kim DS, et al. Prevalance of anti-ganglioside antibodies and their clinical correlates with gullain-barré syndrome in Korea: a nationwide multicenter study. *J Clin Neurol* 2014;10:94-100.
 - 28) Svennerholm L, Boström K, Fredman P, et al. Gangliosides and allied glycosphingolipids in human peripheral nerve and spinal cord. *Biochim Biophys Acta* 1994;1214:115-23.
 - 29) Neisser A, Bernheimer H, Berger T, et al. Serum antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in Miller Fisher syndrome. *Infect Immun* 1997;65:4038-42.
 - 30) 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;43:1911-7.
 - 31) Kusunoki S. Diagnosis, pathogenesis and treatment of Miller Fisher syndrome and related disorders: clinical significance of antiGQ1b IgG antibody. *Expert Rev Neurother* 2003;3:133-40.
 - 32) Kaida K, Kanzaki M, Morita D, et al. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1043-6.
 - 33) Na JG, Jung WY, Won K, Lim GH. Brainstem encephalitis mimicking Miller Fisher syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1994;12:758-63.
 - 34) Kim BJ, Seo YL. Relapsing sensory ataxia initially manifested by miller-fisher syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1997;15:216-21.
 - 35) Hong SN, Koo JS, Kim BK, et al. A case of Miller Fisher syndrome presenting as sudden vertigo. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:486-9.
 - 36) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-6.
 - 37) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-6.

= 국문초록 =

밀러-피셔 증후군의 임상양상과 치료경과

목적: 밀러-피셔 증후군으로 진단된 환자의 임상양상과 경과를 보고하고자 한다.

대상과 방법: 급성안운동 마비, 운동실조, 반사소실을 모두 보인 밀러-피셔 증후군 환자의 의무기록을 바탕으로 안과적 이상과 신경학적 이상을 분석하고, 항-GQ1b 항체를 비롯한 검사 소견을 분석하고 치료 경과를 조사하였다.

결과: 총 10명의 환자 중 9명에서 선행감염이 있었고, 전신적인 감염질환을 앓은 후 급성안운동 이상으로 인한 복시 소요기간은 평균 11 ± 9.7 일 지속되었다. 외안근 마비의 양상은 양안 모두를 침범한 경우가 7명(70%)이었고, 수평사시와 수직사시가 동반된 경우가 5명(50%)이었다. 다른 임상소견으로 동공마비 4명(40%), 안검하수 4명(40%), 사지위약 3명(30%), 구음장애 3명(30%), 안면마비가 1명(10%) 관찰되었다. 뇌 자기공명영상검사상 갯돌림신경 조영증강과 뇌척수액 검사상 알부민세포해리가 각각 2명(20%)이었다. 혈청 검사상 항-GQ1b 항체가 8명(80%)에서 양성소견을 보였다. 총 6명(60%)의 환자는 정맥면역글로불린 치료를 시행하였고, 4명(40%)의 환자는 경과관찰하였다. 안운동마비로 인한 정면 주시 복시의 평균 회복 기간은 치료군에서 2.9 ± 1.2 개월, 경과관찰군에서 3.1 ± 1.7 개월이었으며, 운동실조는 치료군에서 1 ± 0.4 개월, 경과관찰군에서 1 ± 0.9 개월로 두 경우 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 $p > 0.05$).

결론: 수 주 이내 감염이 발생한 과거력이 있으면서 안운동마비, 운동실조, 반사소실 등의 증상을 보이는 환자의 경우 임상적으로 밀러-피셔 증후군을 의심해야 하고, 항-GQ1b 항체검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 되며, 최종적인 예후는 치료 여부와 무관하게 비교적 양호하였다.

<대한안과학회지 2017;58(2):197-202>