



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2014년 2월
석사학위논문

항 강글리오사이드 항체 양성인
환자의 임상적 특성

조선대학교 대학원

의 학 과

최 판 규

항 강글리오사이드 항체 양성인
환자의 임상적 특성

Clinical characteristics of patients with positive of
anti ganglioside antibody

2014년 2월 25일

조선대학교 대학원

의 학 과

최 판 규

항 강글리오사이드 항체 양성인
환자의 임상적 특성

지도교수 김 동 욱

이 논문을 의학과 석사학위신청 논문으로 제출함

2013년 10월

조선대학교 대학원

의 학 과

최 판 규

최판규의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 김진호 印

위원 조선대학교 교수 김후원 印

위원 조선대학교 교수 김동욱 印

2013년 11월

조선대학교 대학원

목 차

표목차	ii
도목차.....	iv
ABSTRACT	v
I. 서론	1
II. 대상 및 방법.....	3
III. 결과	4
IV. 고찰.....	6
V. 결론	9
참고문헌	10

표목차

Table 1. Classification of Guillain-Barré syndrome	13
Table 2. The type of anti-ganglioside antibody of total 19 patients	14
Table 3. General and clinical characteristics of patients	15
Table 4. General and clinical characteristics along the type of anti-gaglioside antibodies	16
Table 5. Clinical syndromes associated with the anti-GQ1b antibody	18
Table 6. Criteria of acute ophthalmoplegia without ataxia	19

Table 7. Diagnostic criteria for Bickerstaff
brainstem encephalitis20

도목차

Fig.1. Carbohydrate sequence of GM1b, GD1b, GalNAc-GD1a, GT1a, GQ1b, GT1a-like lipooligosaccharide(LOS), and GD1c-like LOS
.....21

Fig.2. Autoantibodies to subtypes of GBS
.....22

ABSTRACT

Clinical characteristics of patients with positive of anti ganglioside antibody

Choi pahn kyu

Advisor : Prof. Kim Dong Uk M.D. Ph.D

Department of Medicine,

Graduate School of Chosun University

Objectives Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute autoimmune demyelinating inflammatory polyneuropathy from which most patients ultimately recover satisfactorily. GBS can be classified with several subtypes along with the union of each symptom. Autoimmune mechanism is accepted for pathogenesis of GBS, several anti-ganglioside autoantibodies can be detected in the serum of patients with GBS. It is often difficult to predict the causative antibodies of the various types of the GBS, because there are considerable mismatches of causative antibody to clinical phenotype as well as phenotype or antibody heterogeneities. We described the clinical characteristics of the patients with positivity of anti-gangliosides antibody in the serum.

Methods Nineteen consecutive patients were enrolled who showed the

positivity of anti-GM1 antibody, anti-GQ1b antibody and anti-GD1b antibody in his or her serum, who had visited the department of neurology of Chosun University Hospital. We reviewed the medical records previous published reports and listed the clinical characteristics and laboratory data.

Results Mean age was 53 years old and common symptoms or signs were gait disturbance, decreased tendon reflex and limb weakness. About a quarter of patients had needed for assisted ventilation. We classified the three patient groups; 8 patients had positivity for anti-GM1 antibody, 10 patients for anti-GQ1b antibody and 8 patients for GD1b antibody. The result of statistical analysis showed no clinical difference within the groups.

Conclusion We assumed the existence of mismatches of phenotypes to subtypes of autoantibody. To our knowledge, the prediction of causative autoantibody can be risky when we considered only the symptoms and course of disease of GBS.

KEY WORDS : GBS, anti-gangliosides antibody

1. 서론

1. 이론적 배경

1916년 Guillain과 Barré는 근위약, 무반사 (areflexia), 감각이상과 더불어 뇌척수액 내 백혈구 증가는 심하지 않으면서 단백 증가를 보이는 임상형태를 보이는 증례들을 모아 발표하였으며 이를 길랑-바레 증후군 (Guillain-Barré syndrome, GBS)로 명명하였다. 이는 주로 말초 신경에 발생하는 급성 신경염의 형태이기 때문에 급성 염증 수초탈락 여러신경병 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)로 부르기도 한다. 여러 변형이 있을 수 있지만 고전적으로 알려진 임상경과로는 빠르게 진행되는 대칭적인 운동마비와 다양한 정도의 감각마비 및 심부건반사소실을 특징으로 하는 질환으로 운동마비가 심하게 진행되면 수 일 내에 호흡마비까지 발생하는 경우로 이를 전기생리학적으로 검사하였을 때 급성운동감각축돌기 신경병 (acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN)과 급성운동축돌기 신경병 (acute motor axonal neuropathy, AMAN)으로 대별할 수 있다. 이러한 전형적인 경우들을 제외하고 GBS는 특이한 임상양상을 보이는 아형이 있다. (표1) 1932년 Collier는 실조 (ataxia), 무반사, 안근마비 (ophthalmoplegia)를 증상으로 하는 급성 다발성 신경염의 한 형태를 GBS의 한 변형으로 처음 기술하였고¹ 이후 1956년 Fisher는 이를 독립된 질환으로 보고하였는데² 이후 Fisher 증후군 (Fisher syndrome)으로 명명되었다. 현재까지 3대 증상 (symptom triad)중에 한 가지 이상과 다른 신경학적 증상들로 조합된 비슷한 질환들이 보고되었는데, 대표적으로 Bickerstaff 뇌간 뇌염 (BBE, Bickerstaff brainstem encephalitis), acute ophthalmoplegia without ataxia (AO), ataxic GBS, GBS with ophthalmoplegia등이 있다. 이들 질환들 사이에는 서로 중복되는 매우 다양한 임상양상이 존재하며 항 GQ1b ganglioside 항체 (anti-GQ1b ganglioside antibody)가 양성인 경우가 흔하다는 점에서^{3,4} 이를 항 GQ1b 항체 증후군 (anti-GQ1b antibody syndrome) 또는 Fisher variant of GBS 또는 Fisher syndrome 또는 Fisher-Bickerstaff syndrome⁵등의 여러 용어로 혼용하여 사용하고 있다. 진단 검사 항목으로서 항 GQ1b 항체가 검출되는 경우를 항 GQ1b 항체 증후군이라 정의하는 것이 당연하겠지만, 진단기준이 되는 증상의 다양한 조합들이 있을 때 Fisher 증후군 또는 Fisher-Bickerstaff 증후군으로 부르기도 한다. 외안근의 장애와 함께 근위약을 동반하지 않는 실조를 주 증상으로 하는

Fisher 증후군이 있으며 의식장애가 뚜렷하면서 뇌간의 염증 병변으로 설명되는 다양한 국소 신경학적 이상을 동반하는 BBE의 형태가 있다. 하지만 이들간에는 몇 가지의 증상은 공유하는 경우가 너무 많아 감별하기 어려운 경우도 많으며 쉽게 구분할 수 있는 뚜렷한 임상적 차이나 특별한 검사방법도 아쉽게도 밝혀져 있지 않다. 자가면역질환이 병인으로 받아들여지는 데 다양한 항강글리오사이드 항체들이 발견되는데 (그림 1) 유전학적 차이, 발생연령에 따른 차이, 지역적 차이, 계절에 따른 차이를 다양하게 보이고 있다. 질환명조차 통일되지 않은 이들 사이에는 뚜렷한 경계가 없으며, 구분할 수 있는 특이적인 방법도 없어 최근 까지도 분류 방법이나 특이한 증례보고들이 있어왔다. (그림 2)

2. 연구의 필요성 및 목적

다양한 증상으로 인하여 감별진단이 쉽지 않은 GBS와 그 아형에 대한 더 넓은 이해를 위하여 광주, 전남 지역의 환자들을 대상으로 최근 2년 간 항 강글리오사이드 항체 양성으로 판명된 환자들의 임상적 특징과 항 강글리오사이드 항체의 종류에 따른 차이점을 알아보고 문헌 고찰도 함께 살펴보았다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 대상

2011년 3월부터 2013년 8월까지 조선대학교병원 신경과에 입원 환자를 대상으로 급성 말초 신경염을 의심한 경우 항 강글리오사이드 항체 양성으로 판정된 환자들을 연구 대상으로 하였다. 의무기록을 근거로 후향적으로 살펴 보았으며 저명하게 비대칭적이거나 증상의 호전이 없이 지속적으로 신경학적 이상을 보이는 경우, 뇌척수액 검사에서 백혈구가 50/mm³이상으로 GBS외에 중추신경계의 염증 질환이 의심되는 경우, 신경 마비의 원인이 다른 뚜렷한 이유로 판명된 경우는 배제하고 남은 총 19명의 환자를 대상으로 분석하였다.

2. 방법

대상환자들의 진료기록부를 통하여 성별, 연령의 사회인구학적 특성을 조사하였고 선행감염으로서 호흡기 증상, 설사 유무를 살펴 보았다. 면역학적 검사를 통해 *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Cytomegalovirus*, *Mycobacterium pneumonia*, *Herpes simplex virus* 감염 유무를 확인하였고 신경학적 검사를 통해 의식장애, 안검하수, 외안근 운동장애, 안면마비, 구음장애, 삼킴장애, 복시, 보행실조, 두통, 어지럼증, 이상 감각증, 근위약 정도, 심부건 반사 이상, 바빈스키 반사, 배뇨 장애 유무를 조사하였다. 호흡근 마비 유무는 인공호흡기 사용 여부로 알아봤으며 입원 초기 혈청에서 C-단백 수치와 항 GM1 IgG/IgM 항체, 항 GQ1b IgG/IgM 항체, 항 GD1b IgG/IgM 항체 검출 유무를 조사하였다. 수집한 자료는 IBM SPSS Statistics version 20 프로그램으로 분석하였고 통계적 유의수준은 p 값이 0.05이하인 경우로 정의하였다.

III. 결 과

1. 인구학적 특성

전체 환자 19명의 평균 나이는 52.95 ± 17.43 세였고 연령 분포는 18세에서 81세였다. 남자가 12명 (63.2%)으로 더 많았으며 증상 발생 후 평균 4.2일째 내원하였다.

2. 검출된 항 강글리오사이드 항체의 분포

총 19명의 혈청에서 검출된 항 강글리오사이드 항체의 결과는 표2에 나타내었다. 이중 7명의 혈청에서 두 가지 이상의 항 강글리오사이드 항체가 검출되었는데 항 GM1 항체와 항 GQ1b 항체가 같이 검출된 경우는 1명, 항 GM1 항체와 항 GD1b 항체가 검출된 경우는 2명, 항 GQ1b 항체와 항 GD1b 항체가 같이 검출된 경우는 4명이었다.

3. 전체 환자의 임상적 특성

선행 감염이 있었던 경우는 10명으로 호흡기 증상을 호소하는 경우가 9명 (47.4%), 설사가 있었다고 조사된 경우가 1명 (5.3%)이었다. 동반 감염을 알아보기 위해 시행한 항체 검사에서 *M. pneumoniae*와 Herpes simplex virus에 대한 IgM형 항체가 검출된 경우가 각각 1명이었다. 입원 초기 C-반응단백은 1.12 정도였다. 의식이 명료하지 못했던 환자가 1명이었다고 안검하수와 외안근 장애가 육안으로 뚜렷하였던 경우가 각각 4명과 3명이었다. 안면마비는 5명, 구음장애와 삼킴장애는 각각 7명에서 나타났으며 보행장애를 보이는 경우가 78.9%로 조사된 증상 및 징후 중에 가장 흔하였고 다음으로 사지 근위약(73.7%)과 심부건 반사 감소(73.7%)가 흔하였다. 두통이나 어지럼증은 빈도가 비교적 낮았으나 피부감각이상 12명(63.2%)에서 흔하였다. 또 호흡근 마비가 발생하여 인공호흡기 부착을 시행하였던 경우가 26.3%로 5명이나 있었다. (표 3)

4. 검출된 항 강글리오사이드 항체의 종류에 따른 특성

전체 19명 환자를 항 GM1 항체 양성인 군 (GM1군, n=8), 항 GQ1b 항체 양성인 군 (GQ1b 군, n=10), 항 GD1b 항체 양성인 군 (GD1b 군, n=8)으로 나누어 각 임상적 특성을 살펴 보았다. GM1군에서는 남자의 비율이 7:1로 높았으며 GD1b 군에서는 여자의 비율이 더 높았다. 이외에 동반 감염에 대한 항체나 신경학적 이상에 대한 항목들에 대하여도 세 군간에 어떠한 통계적 유의성을 찾을 수 없었다. (표 4)

두 가지의 항체가 동반되어 증상이 겹쳐 있을 가능성을 고려하여 두 가지 이상

의 항 강글리오사이드 항체가 동시에 검출된 환자들 7명을 제외하고 항 GM1 항체만 양성인 군 (n=5), 항 GQ1b 항체만 양성인 군 (n=5), 항 GD1b 항체만 양성인 군 (n=2)으로 나누어 분석하였다. 이 때 항 GM1 항체만 양성인 군에서는 배뇨장애가 동반되는 경우가 유의하게 많았으며 ($p=0.045$), 항 GQ1b 항체만 양성인 군에서는 보행 실조가 동반되는 경우가 통계적으로 유의하게 많았다. ($p=0.045$)

V. 논의 및 문헌 고찰

GBS는 10만 명당 약 1~2명의 발생률을 보이는 데⁶, GBS 중 Fisher 증후군의 비율은 서구에서는 1~7%로 낮지만 아시아에서는 대만에서는 19%, 일본에서는 25%정도로 비교적 높다고 알려져 있다.^{7,8} BBE의 빈도는 정확히 알려져 있는 것은 없으나 일본에서는 1년 BBE발생은 100건 정도로 전체 뇌간뇌염의 43%정도를 차지하였다고 하며, 75%에서 항 GQ1b항체가 검출되었다고 한다.⁹ GBS의 분류는 표1과 같이 할 수 있으며, 이 중 항 GQ1b 항체와 관련된 증후군을 표5와 같이 구분하였고¹⁰ BBE는 중추신경계의 증상이 더 뚜렷하고 Fisher 증후군은 말초신경계의 증상이 더 뚜렷하다고 보는 것이 옳다. 항GQ1b항체는 1992년 처음 발견되었으며 GQ1b 강글리오사이드는 사람의 3번, 4번, 6번 뇌신경의 paranodal region에 집중적으로 분포하고 있는 세포 표면 구성물이며 polysaccharide를 함유하고 있어 특정 박테리아의 lipopolysaccharide와 유사하여 자가면역질환을 일으키는 항체의 목표가 된다.¹⁹ 항 GQ1b항체는 신경근 접합부에 영향을 주면서 보체 (complement)의 활성화를 통하여 축삭이나 슈반세포의 변성을 유발한다.²⁰⁻²²

Fisher 증후군은 외안근마비, 실조, 무반사의 3대 증상 모두를 보이는 경우로 좁은 의미로 정의할 수 있으며 첫 증상으로는 복시 (65%)와 보행 장애 (32%)가 가장 흔하며, 동반 증상으로는 이상감각 (49%)¹², 안검하수 (<58%)¹³, 사지근력위약, 두통, 안면마비, 삼킴장애가 있다. Fisher 증후군의 가장 특징적인 증상인 외안근 마비는 1/3에서는 완전마비의 형태로 양쪽의 외안근을 침범하는 데 부분적으로 일측성으로 나타나는 경우도 있어 주의가 필요하다.¹³ 말초성 외안근 마비만으로는 설명할 수 없는 주기교대안진, 상방안진, 하방안진, 주시유발안진, 중추성 체위안진, 핵간안근마비, saccadic dysmetria 등 중추성 안진이 보이는 경우도 있어 소뇌나 뇌간을 침범할 수 있다는 것을 시사한다.^{13,14} 내안근 마비도 Fisher 증후군의 흔한 증상으로 42%에서 동공확대가, 50%에서 동공부등이 확인되었으며 42%에서 대광반사가 느껴지는 현상이 나타났다고 하며,⁸ 빛근접반사해리 (light-near dissociation)가 나타나는 경우도 있다.¹⁵ 많은 경우에서 콜린성 약물에 대하여 탈신경과민성 (denervation supersensitivity)을 보이므로 ciliary ganglion이나 short ciliary nerve의 침범을 시사한다.¹⁵ 실조는 첫 증상으로도 흔하여 급성기의 30%에서는 독립적인 보행이 힘들게 된다. 실조가 나타나는 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 자세 검사에서 고유감각

(proprioception)의 장애가 원인으로 해석되며¹⁶, 이는 근육방추 (muscle spindle)의 구심섬유 (afferent fiber) 이상으로 여겨진다. 하지만 Fisher 증후군 환자의 혈청에서 항소뇌 항체가 발견되기도 하고¹⁷ FDG-PET연구에서 소뇌나 뇌간의 과대사 (hypermetabolism)이 확인되면서 급성 염증반응이 중추신경계에도 발생함을 시사하여¹⁸ Fisher 증후군의 증상은 말초신경계와 중추신경계를 모두 침범하면서 발생하는 것으로 추정된다.

Fisher 증후군의 임상적 진단기준에 부합한 경우 항GQ1b항체의 양성률은 95%까지 보고되어 있다.²³ 207명의 Fisher 증후군 환자 중 항GQ1b항체가 발견되지 않은 24명 (12%)을 연구한 보고에 따르면 임상 양상만으로는 항GQ1b항체가 양성 환자와 구분하기 힘들었으며, 4명에서 GT1a, GM1b, GalNAc-GD1a 강 글리오사이드에 대한 IgG항체가 검출되었다고 한다.²⁴ 다른 보고에서는 항GA1 항체만 검출된 경우도 있다.²⁵ MRI는 거의 대부분 정상이나 1%정도에서는 중뇌, 소뇌, 중간소뇌다리에 이상을 보이며¹² 부검에서 염증성 뇌간 병변이 확인된 경우도 있어 중추신경계의 침범도 발병기전임을 시사한다.²⁶

Acute ophthalmoplegia without ataxia (A0)는 Fisher 증후군의 불완전한 형태 (incomplete form)으로도 보는 견해도 있지만 외안근 장애 말고는 Fisher 증후군과 공유되는 증상이 없으므로 항GQ1b증후군의 아형이지만 Fisher 증후군과는 다른 질환으로 보는 것이 타당하며 제시된 진단기준은 표6에 나타내었다.³ Lee 등의 보고에 의하면 11명의 항GQ1b항체 양성인 A0환자와 20명의 항GQ1b항체 양성이지만 A0가 아닌 환자의 안근마비 양상을 비교하였을 때 두군의 외안근마비의 형태는 매우 유사하였으며 외전장애가 73%로 가장 흔하였다.²⁸ 다른 연구에서는 21명의 A0환자를 분석하였을 때 76%에서 양측성이면서, 수평/수직 안구운동장애가 같이 보이는 경우가 48%, 수평안구운동 장애만 나타나는 경우는 52%이었다고 하며, 33%에서는 양측성 외전 마비 형태로 나타났다고 보고하였다.¹⁹ 또 다른 보고에 따르면 가장 특징적인 안근마비 형태로는 초기에 양측 외전 장애로 나타나는 경우가 가장 흔하고, 내안근마비를 동반하면서 3번 뇌신경 마비를 보이는 경우가 흔하지만 동공 수축 이상을 보이는 경우의 비율은 Fisher 증후군의 경우보다는 낮다. 다른 신경학적 증상 없이 6번 뇌신경 마비만 발생하였던 경우 중에 그 원인으로 당뇨나 혈관질환, 외상, 종양이 배제된 환자의 25%에서 항 GQ1b항체가 발견되었다는 보고가 있어 A0가 알려진 것 보다 더 흔한 질환임을 암시하고 있다.²⁹

BBE의 최근 제시된 진단기준은 표7과 같다.⁹ BBE와 Fisher 증후군은 별개의 질

환으로 보기에는 임상적 또는 검사실 소견이 비슷한 점을 공유한다. BBE환자들은 다양한 정도의 의식장애를 나타내는 데, 이는 망상활성계 (reticular activating system)의 침범에 의하여 일어난다고 믿어진다. 큰 분자량을 가지는 물질은 BBB (혈액뇌장벽)을 통과할 수 없지만 맨아래구역 (area postrema)은 BBB가 존재하지 않는 구역으로 통로가 될 수 있다는 가설이 있으며³⁰, BBE환자의 혈청이 BBB를 파괴할 수 있음을 증명한 실험실 결과도 있어 항GQ1b항체가 중추신경계를 직접 침범할 수 있다는 가설을 뒷받침해준다.³¹

VI. 결 론

GBS는 약 100년의 시간이 지난 최근까지도 많은 연구와 업적이 있어 왔다. 자가면역성 발병기전이나 임상적 또는 검사실 소견을 종합하여 볼 때 GBS의 아형들은 전혀 다른 질환이 아니라 중추신경계나 말초신경계 중 어느 부분에 더 병변이 위치하는가에 따라 증상이 다를 뿐 유사한 질환임을 알 수 있다. 다양한 증례 보고와 연구 결과 등에 의하여 GBS의 아형들은 더욱 세분화 되고 있고 이에 따라서 원인이 되는 자가항체와 임상적 특성의 구분도 거의 사라졌다. 본 연구에서도 다양한 조합의 임상양상과 그와 큰 관련성 없이 검출되는 자가면역 항체의 양상을 보였다. 향후에 이러한 GBS의 임상양상과 원인 자가면역 항체간의 부조합에 대한 더 많은 이해는 물론 공통된 분류법이나 손쉬운 진단방법의 개발이 필요하다.

참고 문헌

- 1) Collier J. Peripheral neuritis. *Edinb Med J* 1932;39:601-618.
- 2) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis(syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255:57-65.
- 3) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-55.
- 4) 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;31:677-679.
- 5) Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J Neuroimmunol* 2009;215:1-9.
- 6) Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-133.
- 7) Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller Fisher syndrome: a hospital based retrospective study. *Eur Neurol* 2000;44:79-85.
- 8) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.
- 9) Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1210-1215.
- 10) Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol* 2009;29:312-324.
- 11) Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-583.
- 12) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255:674-682.
- 13) Jeong SH, Nam J, Kwon MJ, Kim JK, Kim JS. Nystagmus and ataxia

associated with antiganglioside antibodies. *J Neuroophthalmol* 2011;31:326-30

14) Najim al-Din AS, Anderson M, Eeg-Olofsson O, Trontelj JV. Neuro-ophthalmic manifestations of the syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. Observations on 20 patients. *Acta Neurol Scand* 1994;89:87-94.

15) Nitta T, Kase M, Shinmei Y, Yoshida K, Ohno S. Mydriasis with light-near dissociation in Fisher's syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:224-227.

16) Ropper AH, Shahani B. Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch Neurol* 1983;40:537-538.

17) Inoue A, Koh C, Iwahashi T. Detection of serum anticerebellar antibodies in patients with Miller Fisher syndrome. *Eur Neurol* 1999;42:230-234.

18) Kim YK, Kim JS, Jeong SH, Park KS, Kim SE, Park SH. Cerebral glucose metabolism in Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:512-517.

19) Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001;108:196-200.

20) Silverstein MP, Zimnowodzki S, Rucker JC. Neuromuscular Junction Dysfunction in Miller Fisher Syndrome. *Semin Ophthalmol* 2008;23:211-213.

21) Halstead SK, Morrison I, O' Hanlon GM, Humphreys PD, Goodfellow JA, Plomp JJ, et al. Anti-disialosyl antibodies mediate selective neuronal or Schwann cell injury at mouse neuromuscular junctions. *Glia* 2005;52:177-189.

22) Willison HJ, Plomp JJ. Anti-ganglioside antibodies and the presynaptic motor nerve terminal. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:114-123.

23) Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-627.

24) Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, Kanda T, et al. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological

markers. *J Neurol* 2012;259:1366–1374.

25) Oyazato Y, Shiihara T, Kusunoki S, Adachi M, Ohnishi N, Taniguchi H, et al. A case of anti-GA1 antibody-positive Fisher syndrome with elevated tau protein in cerebrospinal fluid. *Brain Dev* 2012;34:329–332.

26) Berlitt P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome: review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:57-63.

27) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-1146.

28) Lee SH, Lim GH, Kim JS, Oh SY, Kim JK, Cha JK, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-429.

29) Tatsumoto M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Isolated abducens nerve palsy as a regional variant of Guillain-Barre´ syndrome. *J Neurol Sci* 2006;243:35-38.

30) Faraci FM, Choi J, Baumbach GL, Mayhan WG, Heistad DD. Microcirculation of the area postrema. Permeability and vascular responses. *Circ Res*. 1989;65:417–425.

31) Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, Tasaki A, Abe M, et al. Blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: an in vitro study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:756–765.

32) Roos RP, Soliven B, Goldenberg F, Badruddin A, Baron JM. An elderly patient with Bickerstaff brainstem encephalitis and transient episodes of brainstem dysfunction. *Arch Neurol* 2008;65:821-824.

33) Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD001446.

Table 1. Classification of Guillain-Barré syndrome

Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy
Acute motor axonal neuropathy
Acute motor sensory axonal neuropathy
Miller-Fisher syndrome
Acute pandysautonomia
Sensory GBS

Table 2. The type of anti-ganglioside antibody of total 19 patients

Patients	Age	Gender	GM1	GQ1b	GD1b
1	61	M	+	-	-
2	44	M	+	+	-
3	56	M	+	-	-
4	63	M	+	-	-
5	81	F	+	-	+
6	72	M	+	-	+
7	53	M	+	-	-
8	18	M	+	-	-
9	25	M	-	+	-
10	63	M	-	+	+
11	31	F	-	+	+
12	78	M	-	+	-
13	36	F	-	+	+
14	38	M	-	+	+
15	58	F	-	+	-
16	44	M	-	+	-
17	61	F	-	+	-
18	64	F	-	-	+
19	60	F	-	-	+

GM1, anti-GM1 antibody; GQ1b, anti-GQ1b antibody; GD1b, anti-GD1b antibody

Table 3. General and clinical characteristics of patients

	Total 19 patients
Men:Women (%)	12:7 (63.2:36.8)
Age (years)	52.95±17.43
Antedescent infection	
Respiratory symptom (%)	9 (47.4)
Diarrhea (%)	1 (5.3%)
Coexisting infection	
C. jejuni (%)	0 (0)
H. influenza (%)	0 (0)
Cytomegalovirus (%)	0 (0)
M. pneumonia (%)	1 (5.3)
Herpes simplex virus (%)	1 (5.3)
Alert mental state (%)	18 (94.7)
Blepharoptosis (%)	4 (21.1)
Extraocular muscle weakness (%)	3 (15.8)
Facial palsy (%)	5 (26.3)
Dysarthria (%)	7 (36.8)
Dysphagia (%)	7 (36.8)
Diplopia (%)	5 (26.3)
Ataxia without weakness (%)	3 (15.8)
Gait disturbance (%)	15 (78.9)
Headache (%)	2 (10.5)
Dizziness (%)	4 (21.1)
Sensory change of skin (%)	12 (63.2)
Mild limb weakness (%)	14 (73.7)
Decreased deep tendon reflex (%)	14 (73.7)
Micturition difficulty (%)	9 (47.4)
Assisted ventilation (%)	5 (26.3)
C-reactive protein (mean±SD)	1.12±1.97
Anti-GM1 antibody (%)	8 (42.1)
Anti-GQ1b antibody (%)	10 (52.6)
Anti-GD1b antibody (%)	8 (42.1)

Table 4. General and clinical characteristics along the type of anti-ganglioside antibodies

Type of autoantibody	A n t i - G M 1 antibody (n=8)	A n t i - G Q 1 b antibody (n=10)	A n t i - G D 1 b antibody (n=8)
Men:Women	7:1	6:4	3:5
Age (years)	56±19	47.8±16.6	55.6±18.4
Antedescent infection			
Respiratory symptom (%)	4 (50)	4 (40)	4(50)
Diarrhea (%)	0 (0)	1 (10)	1(12.5)
Coexisting infection			
C. jejuni (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
H. influenza (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cytomegalovirus (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M. pneumonia (%)	1 (12.5)	0 (0)	1 (12.5)
Herpes simplex virus (%)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)
Alert mental state (%)	8 (100)	10 (100)	7 (87.5)
Blepharoptosis (%)	2 (25)	2 (20)	1 (12.5)
Extraocular muscle weakness (%)	1 (12.5)	2 (20)	0 (0)
Facial palsy (%)	4 (50)	1 (10)	3 (37.5)
Dysarthria (%)	5 (62.5)	2 (20)	3 (37.5)
Dysphagia (%)	5 (62.5)	2 (20)	3 (37.5)
Diplopia (%)	2 (25)	4 (40)	0 (0)
Ataxia without weakness (%)	0 (0)	3 (30)	0 (0)
Gait disturbance (%)	7 (62.5)	7 (70)	8 (100)
Headache (%)	0 (0)	2 (20)	2 (25)
Dizziness (%)	1 (12.5)	3 (30)	0 (0)
Sensory change of skin (%)	6 (62.5)	5 (50)	6 (75)
Mild limb weakness (%)	6 (62.5)	6 (60)	8 (100)
Decreased deep tendon reflex (%)	7 (62.5)	6 (60)	7 (87.5)
Micturition difficulty (%)	7 (62.5)	3 (30)	3 (37.5)
Assisted ventilation (%)	4 (50)	0 (0)	3 (37.5)
Sum of MRC grade of 4 limbs (mean±SD)	6.00±3.82	7.80±2.53	5.25±2.32
Ratio of MRC grade of upper & lower (upper/lower)	1.06±0.12	1.30±0.63	1.46±0.68
C-reactive protein (mean±SD)	2.10±2.75	0.25±0.20	1.40±1.64

* There was no statistical significance within 3 groups.

Table 5. Clinical syndromes associated with the anti-GQ1b antibody

	Fisher syndrome	Acute ophthalmoparesis	Bickerstaff Brain stem encephalitis	Guillain-Barre syndrome
Clinical	Ophthalmoplegia,	Ophthalmoplegia	Ophthalmoplegia,	Weakness,
Characteristics	ataxia, hyporeflexia or areflexia		ataxia, impaired consciousness, hyperreflexia	sensory loss, cranial neuropathy, areflexia
Rate of anti-GQ1b positivity	~ 95%	Unknown (100%, required for diagnosis)	~68%	~83% in patients with ophthalmoplegia

Table 6. Criteria of acute ophthalmoplegia without ataxia

Features required for diagnosis
Internal* or external ophthalmoplegia of acute or subacute onset
No other neurologic symptoms than those associated with the ophthalmoplegia
Presence of anti-GQ1b IgG antibody
No other identifiable causes of ophthalmoplegia
Supportive features for diagnosis
A history of infectious symptoms within 4 weeks before the onset of neurologic symptoms
CSF albuminocytological dissociation
* The internal ophthalmoplegia included sluggish or dilated nonreactive pupils with or without anisocoria.

Table 7. Diagnostic criteria for Bickerstaff brainstem encephalitis

'Definite' Bickerstaff brainstem encephalitis is defined when (1), (2) and (4) are satisfied.

'Probable' Bickerstaff brainstem encephalitis is defined when (1) and (4), or when (2), (3) and (4) are satisfied.

(1) Acute progressive external ophthalmoplegia,* ataxia and impaired conscious level by 4 weeks, followed by spontaneous recovery within 12 weeks after onset.

(2) Positive for serum IgG anti-GQ1b antibodies.

(3) Incomplete agreement on (1) because of one or more of the following reasons †

- It is impossible to evaluate ataxia because of severe limb weakness or consciousness disturbance.
- Unconfirmed recovery of the symptoms.
- Remarkable laterality of external ophthalmoplegia.
- Long tract sign (hemisensory disturbance, pyramidal sign or spasticity) instead of impaired level of consciousness.

(4) Other conditions are excluded in laboratory and image tests: The excluded conditions are Wernicke encephalopathy, cerebrovascular disorder, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, neuro-Behçet syndrome, neuro-Sweet disease, pituitary apoplexy, viral brainstem encephalitis, myasthenia gravis, brainstem tumor, vasculitis, botulism, Hashimoto encephalopathy.

* Lateral symmetry is the rule but mild laterality is also permitted.

† Features other than the incomplete item(s) must meet (1).

Figure 1. Carbohydrate sequence of GM1b, GD1b, GalNAc-GD1a, GT1a, GQ1b, GT1a-like lipooligosaccharide(LOS), and GD1c-like LOS

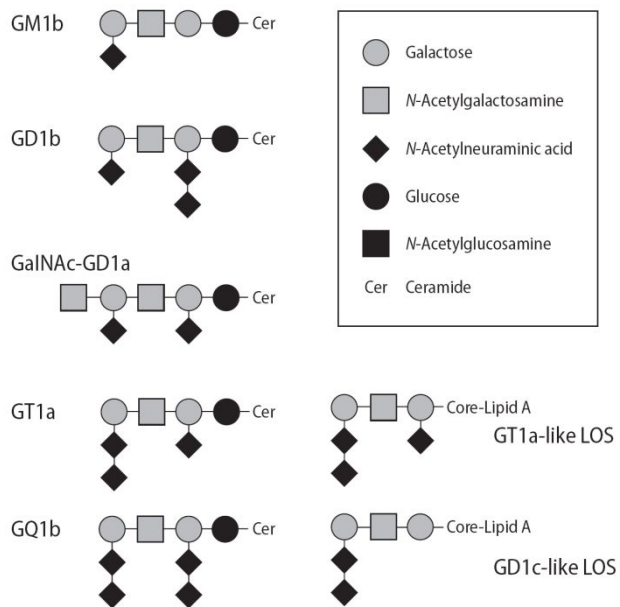
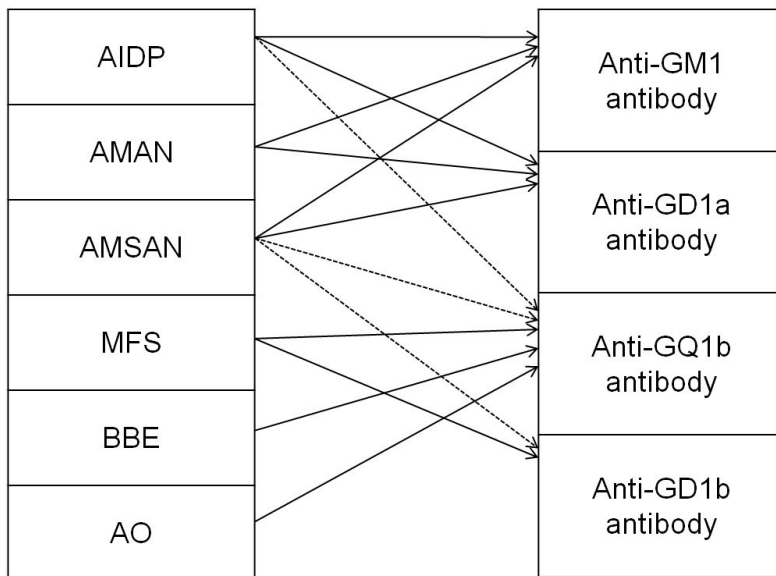


Figure 2. Autoantibodies to subtypes of GBS



Solid lines indicate more common associations and dotted lines indicate uncommon associations. AIDP, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; AMAN, acute motor axonal neuropathy; AMSAN, acute motor sensory neuropathy; MFS, Miller-Fisher syndrome; BBE, Bickerstaff brainstem encephalitis; AO, acute ophthalmoplegia.