

＜シンポジウム (1)―2―4＞免疫性末梢神経障害 Update

## 多巣性運動ニューロパチー：疫学と治療の実態

松井 尚子

(臨床神経 2012;52:920-922)

Key words : 多巣性運動ニューロパチー, 筋萎縮性側索硬化症, 疫学調査, 伝導ブロック, 免疫グロブリン大量静注療法

### はじめに

多巣性運動ニューロパチー (MMN) は慢性進行左右非対称性に主に上肢の筋力低下をきたす疾患で, 神経伝導検査において伝導ブロックをみとめる<sup>1)</sup>. しかし MMN の診断に際しては, 典型的な伝導ブロックを証明できないことが多く, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との鑑別に苦慮することがある<sup>2)</sup>. MMN 患者の現状を把握するため, 2010 年免疫性神経疾患に関する調査研究班のもと, 本邦における疫学調査をおこなった. 今回疫学調査の結果もふまえ, 病態や治療の実態についても報告する.

### 2010 年度疫学調査

まず MMN ワーキンググループを設置, 診断基準に関する検討をおこなった. 次に全国 46 施設に一次調査をおこない, 協力のえられた 25 施設に対して二次調査 (対象は 2005 年 1 月~2009 年 12 月に受診した MMN/ALS 患者) をおこなった. 最終的に 19 施設から MMN 患者 47 名と ALS 患者 1,051 名を登録した. MMN は 2006 年 EFNS/PNS の診断基準をもちいた<sup>3)</sup>. ただし伝導ブロックが証明できないばあいであっても, 臨床基準を満たし, 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) に反応性のある症例は MMN にふくめた. ALS は改訂 El Escorial で “definite” “probable” “laboratory supported probable” とした<sup>4)</sup>.

この結果 1) 平均発症年齢は MMN 42.2 歳, ALS 62.2 歳と MMN が若年発症, 2) 男性の比率は, MMN 72.3%, ALS 60.4% で, 両疾患とも男性の割合が多く, MMN でより顕著であった. 3) MMN 患者数は ALS 患者数の 4.5% であったが, 施設間での MMN/ALS 患者数には 0~0.1 とばらつきをみとめた (Table 1). 4) 2009 年 ALS 特定疾患受給者数から推定した罹患率は MMN 0.3/10 万人, ALS 6.63/10 万人. 5) 徳島県における年間発生率は MMN 0.1/10 万人, ALS 1.0/10 万人. 6) 約半数の MMN 患者で伝導ブロックを証明できなかった.

平均発症年齢や性差については既報告に類似していた<sup>5)</sup>. ALS の割合の高かった数カ所の施設では, 専門性などの因子が影響している可能性を考えた. また MMN/ALS 患者数が

0.1 に近かった 4 施設のうち 2 施設においては近位部での伝導ブロックの検出のため, Magnetic fatigue test をもちいており<sup>6)</sup>, その結果 MMN 患者の割合が高くなった可能性がある.

### 発症機序

今回の疫学調査における抗ガングリオシド抗体の陽性率は 40% で, 抗 GM1 IgM 抗体や, 抗 GalNac-GD1a IgM 抗体が大部分を占めた. GalNac-GD1a 陽性の 1 例では IgG 抗体と IgM 抗体がともに検出されていた. MMN では抗ガングリオシド抗体の存在や IVIg の反応性により, 免疫学的機序が推定さ

Table 1 19 施設間での MMN 患者数と ALS 患者数の比.

Center	MMN (n)	ALS (n)	Ratio (MMN/ALS)
A	0	58	0
B	0	26	0
C	0	26	0
D	3	154	0.019
E	2	101	0.020
F	1	43	0.023
G	1	34	0.029
H	2	58	0.034
I	1	28	0.036
J	4	94	0.043
K	1	18	0.056
L	2	36	0.056
M	7	113	0.062
N	2	28	0.071
O	3	37	0.081
P	3	35	0.086
Q	9	99	0.091
R	4	43	0.093
S	2	20	0.10
<sup>a</sup> 全体	47	1,051	0.045
本邦	<sup>b</sup> 380	<sup>c</sup> 8,492	0.045

<sup>a</sup> 全体は 19 施設合計の数を示す

<sup>b</sup> MMN/ALS 患者比 (0.045) と ALS 患者数より推定される本邦の MMN 患者数

<sup>c</sup> 本邦における 2009 年の ALS 特定疾患受給者数

れている。これまでMMNにおけるサイトカインに関する報告は数少なく、われわれはMMN, ALS, コントロール患者の血清をもちいて、サイトカイン・ケモカインプロファイルを解析した。その結果、IL-8の上昇とのIL-10低下をみとめたが、細胞性免疫に関するサイトカインには変化をみとめなかった。MMNにおいては何らかの理由で、細胞性免疫を介さない免疫応答が持続しているものと推測される。またMMNではギランバレー症候群とはことなり、IgG抗体が検出されることは少ない。なぜIgG抗体ではなくIgM抗体が検出されるのか、B細胞の分化成熟に関する検討も必要と思われる。

### 治療の現状

IVIgはMMNでもっともコンセンサスがえられている治療法である。2010年度の疫学調査でもIVIgの有効率は75%と、2005年Cochraneライブラリーによるシステマティックレビューと同程度の結果であった<sup>7)</sup>。近年では在宅でも施行可能な皮下注射(subcutaneous infusion immunoglobulin: SCIG)でIVIgと同程度の効果が証明されている<sup>8)</sup>。2010年EFNS/PNSの合同ガイドラインではIVIgが第一選択薬であり、無効のばあいは免疫抑制薬を考慮することなどが述べられている<sup>9)</sup>。また免疫抑制剤以外の選択肢として、血漿交換療法法の併用、rituximabなどの生物学的製剤も推奨されるが<sup>10)</sup>、現時点ではIVIg以外にエビデンスの確立した治療法はない。

### おわりに

施設間でのMMN/ALS患者数のばらつきや、約半数近くで伝導ブロックが証明されない現状をふまえると、未診断例が存在する可能性がある。治療可能な症例をピックアップするため、本邦におけるMMN診断基準の改訂を提唱したい。

**謝辞：**サイトカインを測定いただいた静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生に深謝申し上げます。

※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) Van Asseldonk JT, Franssen H, Van den Berg-Vos RM,

et al. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4:309-319.

- 2) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: A single entry? *Neurology* 2006;67:592-596.
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:1-8.
- 4) Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revised: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS* 2000;1:293-299.
- 5) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001;115:4-18.
- 6) Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. *Neurology* 2006;67:280-287.
- 7) van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:CD004429.
- 8) Misbah SA, Baumann A, Fazio R, et al. A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:92-97.
- 9) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295-301.
- 10) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:485-489.

**Abstract****Multifocal motor neuropathy: Current review of epidemiology and treatment**

Naoko Matsui, M.D.

Department of Neurology, Institute of Health Bioscience, Tokushima University Graduate School of Medicine

The diagnosis of multifocal motor neuropathy (MMN) is often missed because MMN disguises itself as a motor neuron disease and is considered relatively rare. Detailed epidemiological studies of MMN have not been undertaken. We therefore conducted a nationwide survey of MMN in comparison with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). This retrospective study examined 47 patients with MMN and 1,051 patients with ALS from major neuromuscular centers in Japan from 2005 to 2009. MMN had a younger age of onset and was more common in males than ALS. The ratio of MMN to ALS patients (0-0.10) varied among the centers, but mostly converged to 0.05. The prevalence was estimated to be 0.3 cases for MMN and 6.63 cases for ALS per 100,000 persons. Twenty-five MMN patients (54.2%) showed conduction block. Thirty-four (75%) of 45 MMN patients received intravenous immunoglobulin exhibited a favorable outcome. It is expected that more sensitive indicators of conduction block or focal demyelinating lesions than currently available MMN diagnostic criteria would further increase the ratio of MMN to ALS patients and the total number of MMN patients who can benefit from treatment. MMN is by no means a rare disorder but should be accurately diagnosed in all neuromuscular centers.

(Clin Neurol 2012;52:920-922)

**Key words:** multifocal motor neuropathy, amyotrophic lateral sclerosis, nationwide survey, conduction block, intravenous immunoglobulin

---