



多巣性運動ニューロパチー 8 例の臨床的特徴と長期経過

根本 壤¹⁾²⁾³⁾ 清水 文崇¹⁾ 前田 敏彦¹⁾
 西原 秀昭⁴⁾ 古賀 道明¹⁾ 神田 隆^{1)4)*}

要旨：多巣性運動ニューロパチー連続 8 例の臨床情報を後方視的に収集し、その特徴と長期経過を解析した。全例で一側上肢から発症し、6 例で利き手から発症していた。7 例で上肢への運動負荷の強い職業もしくは趣味があり、労作との関係が示唆された。脳脊髄液中の蛋白値は全例で正常から軽度高値であり、末梢神経伝導検査で伝導ブロックを 4 例に認めた。全例で経静脈的免疫グロブリン療法が奏功し、軽症の 2 例では完全寛解し維持療法が不要となった。5 例で免疫グロブリンによる維持療法が長期的に有効であった。免疫グロブリン療法は治療導入と維持療法のいずれにも有効であることが示された。

Key words：多巣性運動ニューロパチー、免疫グロブリン療法、臨床的特徴、長期経過

はじめに

多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy, 以下 MMN と略記) は、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位の筋力低下と筋萎縮を特徴とする慢性脱髄性末梢神経疾患である。稀少疾患であるため、臨床的特徴、長期的な臨床経過、治療効果を詳細に検討した報告は少ない¹⁾。今回我々は、入院治療した MMN 症例連続 8 例の臨床情報を後方視的に収集し、臨床的特徴と長期経過を明らかとした。

対象・方法

2005 年から 2020 年までに山口大学医学部附属病院脳神経内科に入院し、EFNS/PNS 診断基準改定版²⁾ で確定診断した MMN 連続 8 症例を対象とした。発症時の年齢、初診時の年齢、性別、職業、臨床症候、初診時と最終診察時の Medical Research Council (MRC) sum score、治療前の脳脊髄液蛋白値、血清 IgM 型 GM1 抗体、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin therapy, 以下 IVIg と略記) とシクロホスファミド (cyclophosphamide, 以下 CYC と略記) パルスによる治療の有無、初診時と最終検査時の末梢神経伝導検査での遠位潜時、振幅、速度、F 波出現率、伝導ブロック (conduction block, 以下 CB と略記) の有無などの臨床情報を

収集した。血清 IgM 型 GM1 抗体は enzyme-linked immunosorbent assay 法で測定した。握力の測定にはスメドレー式握力計を用いた。末梢神経伝導検査の測定機器は Neuropack (Nihon Kohden 社) であり、皮膚温は上肢 33°C 以上、下肢で 32°C 以上であることを確認し測定した。末梢神経伝導検査の施設基準値は健常者 25 例の結果を基に遠位潜時、伝導速度、F 波出現率は平均値±2 SD から最小値を決定し、振幅については最小振幅を最小値とした。IVIg の治療効果は、IVIg 前後で徒手筋力テストと握力などで他覚的に改善し、かつ、担当医によって治療効果があると判断された場合に有効とした。治療が有効と判定した症例のなかで症候が完全に寛解し維持療法が不要になった症例を完全寛解 (complete response, 以下 CR と略記)、無治療では症候の増悪がみられるため維持療法が必要である症例を部分寛解 (partial response: PR) と判定した。本研究は山口大学倫理審査委員会の承認を得た臨床観察研究である (承認番号 2022-097, 承認日 2022 年 9 月 14 日)。

結 果

MMN 8 例のうち 7 例 (88%) が男性であり、平均発症年齢は 43.4 歳 (±14.6 歳)、受診時の年齢は平均 48.9 歳 (±17.1 歳) であった。全例が一側上肢の筋力低下による発症で、6 例 (75%) が利き手での発症であった。4 例 (50%: Table 1,

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒745-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

²⁾ 独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院脳神経内科

³⁾ 山口大学医学部血液脳神経関門先進病態創薬研究講座

⁴⁾ 山口大学医学部神経・筋難病治療学

(Received September 24, 2022; Accepted January 18, 2023; Published online in J-STAGE on March 29, 2023)

臨床神経 2023;63:209-213

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001810

Table 1 Clinical characteristics of 8 patients of multifocal motor neuropathy.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean ± SD
Age at onset	20	36	48	52	31	66	54	40	43.4 ± 14.6
Age at first visit	22	39	51	68	31	70	58	52	48.9 ± 17.1
Gender	M	F	M	M	M	M	M	M	M: 7, F: 1
Dominant upper extremity	R	R	R	R	R	R	R	R	
Initial affected limb side	R	R	R	L	R	R	L	R	
MRC sum score at first visit	57	57	58	48	58	60	59	60	57.1 ± 3.9
Grip strength (kg) affected/opposite sides	23/31	3/20	13/32	14/13	16/19	29/36	30/41	53/47	22.6 ± 15.2
Duration from onset to appear lower limb symptoms (Y)	2	10	10	—	—	—	—	—	
Serum IgM anti-GM1 Antibodies	—	—	—	—	—	—	—	—	
CSF protein (mg/dl)	21	36	42	39	66	33	51	36	40.4 ± 13.2
No. of CB at first visit	2	0	0	0	4	0	2	2	
Response to IVIg	PR	PR	PR	PR	PR	CR	PR	CR	PR: 6, CR: 2
MRC sum score at last visit	60	57	20	48	60	60	60	60	53.1 ± 14.0
No. of improvements of CB after IVIg	2	0	0	0	2	0	0	0	
CYC pulse			Done						
Follow-up duration (Y)	3	9	14	9	8	6	7	1	7.1 ± 4.0
Maintenance therapy	IVIg	IVIg	IVIg	IVIg	IVIg	none	IVIg	none	

MRC sum score: medial research council sum score, CB: conduction block, No: Number, CSF: cerebral spinal fluid, IVIg: intravenous immunoglobulin, PR: partial response, CR: complete response, CYC: cyclophosphamide, Y: years.

Patient 1, 4, 5, 8) は大工, パン屋店員, 新聞配達員, 鉄工所作業員といった上肢への運動負荷が強い職業であり, 残りの 4 例は事務職であったがそのうち 3 例 (Table 1, Patient 3, 6, 7) はギター演奏や筋力トレーニング, 日曜大工といった上肢への運動負荷がかかりやすい趣味を行っていた. 3 例 (Table 1, Patient 1, 4, 5) は当科受診前に前医で免疫治療を受けていた. Patient 1 と Patient 5 は MMN の症状に対してそれぞれ血漿交換, プレドニゾロンによる治療が行われ, Patient 4 では突発性難聴に対してヒドロコルチゾンが一時的に使用されていた. いずれの症例も MMN の症状は変わらず経過していた. 初診時の MRC sum score は平均 57.1 (±3.9) であり, 罹患肢の平均握力は 22.6 kg (±15.2 kg) であった. 血清 IgM 型 GM1 抗体の測定は当科初診時もしくは入院時の 1 回のみであり, 陽性例はなかった. 脳脊髄液中の蛋白値は平均 40.4 mg/dl (±13.2 mg/dl) であり 100 mg/dl を超える症例はなかった. CB は初診時に 4 例 (50%) で検出され, 治療により 2 例 (25%) で改善が確認された. CB を検出なかった 4 例は EFNS/PNS 診断基準改定版²⁾ から possible MMN と診断していた. 全例で IVIg による治療が行われ, 全例で有効と判定された. 2 例 (25%) は CR となり IVIg 治療が不要となった. 一方, 1 例 (Table 1, Patient 3) では IVIg 維持療法を継続しても進行性の四肢筋力低下と筋萎縮がみられ, 追加治療として CYC パルスを施行したが治療効果は乏しかった. 最終診察時の MRC sum score は平均 53.1 (±14.0) であり, 進行性の四肢筋力低下, 筋萎縮がみられた Patient 3 (Table 1) を除

外すると平均 57.9 (±4.5) であった. 平均フォローアップ期間は 7.1 年 (±4.0 年) であり, 維持療法を行っている 6 例は全例 IVIg を継続していた. 3 例で上肢症候が出現してから 2 年後 (Table 1, Patient 1) と 10 年後 (Table 1, Patient 2, 3) に下肢症候が出現したが, 残りの 5 例では症候は上肢のみで下肢にはみられなかった.

治療前の末梢神経伝導検査 (Table 2) では, CB を検出なかった症例 (Patient 2, 3, 4, 6) で遠位潜時と伝導速度が正常であったが, 患側の正中神経, 尺骨神経で F 波出現率が低下していた.

考 察

MMN は稀な疾患でまとまった報告は少なく, 臨床像や病態の詳細は未だ明らかでない. 本邦で 2010 年に行われた疫学調査では推定有病率は人口 10 万人当たり 0.3 人と少ない³⁾. 欧米と本邦での疫学調査を含めたいくつかの報告から, 発症年齢は 40 歳代の男性の割合が高く^{1)3)~6)}, 一側上肢の遠位筋の筋力低下による発症が多いとされる (Table 3). 脳脊髄液検査では蛋白値が正常から軽度高値とされ, IVIg は多くの症例で有効であるとされる. 今回, MMN 連続 8 例の特徴を解析した結果, これらの既報告と同様の特徴が確認された. さらに今回の研究の特筆すべき点は, 一施設での連続症例を対象にした解析である特徴を生かし, 特に長期経過が追跡できたことである. 2 例 (25%) は完全寛解し IVIg 維持療法が不

Table 2 Electrophysiological study on affected side before treatment.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean ± SD	control
Median nerve										
Distal latency (ms)	7.2	3.4	5.6	3.8	3.5	3.4	3.9	3.4	4.3 ± 1.4	≤4.8
CMAP amplitude (mV)	0.6	16.1	0.4	9.0	4.6	11.1	9.4	11.7	7.9 ± 5.6	≥7.0
Velocity (m/s)	30.7	51.1	64.0	61.3	61.0	60.3	59.4	54.9	55.3 ± 10.8	≤46.0
F wave latency (ms)	NE	23.7	NE	24.7	21.8	22.3	26.5	27.6	24.4 ± 2.3	
F wave frequency	NE	13%	NE	50%	100%	75%	81%	31%		≥63%
Ulnar nerve										
Distal latency (ms)	3.0	2.6	3.3	3.1	2.7	3.0	2.7	3.2	3.0 ± 0.3	≤4.0
CMAP amplitude (mV)	6.1	13.4	5.6	7.9	9.4	8.1	6.9	2.9	7.5 ± 3.1	≥5.0
Velocity (m/s)	45.1	65.1	53.3	59.6	59.0	58.1	61.8	55.0	57.1 ± 6.1	≥47.0
F wave latency (ms)	31.6	22.1	32.6	22.9	27.0	24.6	24.8	NE	26.5 ± 4.1	
F wave frequency	94%	38%	31%	44%	100%	50%	81%	NE		≥63%
Tibial nerve										
Distal latency (ms)	5.0	4.4	4.6	3.5	5.1	4.7	3.5	NA	4.4 ± 0.7	≤5.6
CMAP amplitude (mV)	1.9	23.7	7.3	11.1	13.3	17.6	7.8	NA	11.8 ± 7.2	≥5.0
Velocity (m/s)	41.0	55.3	39.9	45.8	41.5	41.0	49.0	NA	44.8 ± 5.7	≥36.0
F wave latency (ms)	55.2	42.7	60.1	46.0	68.8	45.4	44.4	NA	51.8 ± 9.8	
F wave frequency	100%	100%	94%	100%	38%	100%	100%	NA		≥94%

CMAP: compound muscle action potential, NE: not evoked, NA: not available.

Table 3 Case series of multifocal motor neuropathy.

	Cats et al. (1)	Löscher et al. (6)	Slee et al. (4)	Matsui (3)	Taylor et al. (5)	Our patients
Number of patients	88	57	47	47	46	8
Country	Netherland	Austria	United Kingdom	Japan	United States	Japan
Subject	Nationwide	Nationwide	Single center	Nationwide	Single center	Single center
Median age at onset (range)	40 years old (22–66)	45 years old (15–73)	42 years old (22–74)	NA	NA	44 years old (20–66)
Male:Female (% of Male)	64:24 (73%)	39:18 (68%)	31:16 (66%)	(72.3%)	29:17 (63%)	7:1 (88%)
Initial symptom (%)	Distal upper limb weakness (61%)	Distal upper limb weakness (70%)	Distal upper limb weakness (68%)	NA	Distal upper limb weakness (63%)	Distal upper limb weakness (100%)
Median protein level in CSF (range)	NA	NA	NA	NA	42 mg/dl (21–97 mg/dl)	37 mg/dl (21–66 mg/dl)
Anti-GM1 IgM antibodies (%)	38/88 (43%)	24/56 (43%)	12/47 (26%)	NA	14/34 (41%)	0/8 (0%)
Response to IVIg (%)	79/84 (94%)	33/53 (93%)	19/24 (80%)	(75%)	NA	8/8 (100%)

NA: not available, CSF: cerebral spinal fluid, IVIg: intravenous immunoglobulin.

要であり、多くの症例（62%）でIVIgによる維持療法の有効性が確認され、75%の症例で長期的にも症状は上肢に局限していた。IgM型GM1抗体が全例で陰性であったことが既報告と異なっていたが、陽性率は報告により25~50%とばらつきがあり、検査感度の違いを反映している可能性が高いと考えられる。一方で、今回PAやホスファチジルセリン添加に

よる増強反応は確認しておらず、GM1とgalactocerebrosideの複合体抗体の測定もできていないため、検査感度を上げることで陽性となる可能性は否定できていない。さらに、IgM型GM1抗体は一度しか測定できておらず、経過中に陽性となった可能性は否定できていない。

MMNでは、寒冷麻痺と最大随意収縮後の一過性CBが知

られており^{7,8)}、脱髄性病変だけでなく、IgM 型 GM1 抗体を含む自己抗体を介した神経軸索膜上のチャネル機能異常による伝導障害が想定されている⁹⁾。本研究では 7 例 (88%) で利き手への運動負荷がかかりやすい職業や趣味を持っていたことから労作との関係が示唆された。利き手は労作の影響を受けやすく、解剖学的に下肢に比べて上肢は首・肩・肘・手首などで関節可動域が大きく、伸展の影響を受けやすい。労作や伸展により神経軸索膜上のチャネル異常による伝導障害が強く惹起された可能性や、労作や伸展により炎症が誘導され脱髄に至った可能性を考えた。本研究では脳脊髄液中の蛋白値が正常から軽度高値に留まったが、既報告でも中央値 42 (21~97) mg/dl⁵⁾、68% の症例が 45 mg/dl 未満とされ¹⁰⁾、本結果と類似する結果が報告されている (Table 3)。一方、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIPD と略記) では、神経根での炎症による血液神経閾門破綻を反映し脳脊髄液蛋白が高値となり、平均 100 mg/dl を超えることが知られており¹¹⁾、MMN では CIPD と異なり神経根での血液神経閾門破綻は強くない可能性が考えられる。MMN と CIPD ではともに IVIg が広く治療法として用いられ¹⁾³⁾⁴⁾⁶⁾¹²⁾、本研究の MMN 症例でも同様に IVIg による改善効果があり、先行研究と同様に長期経過での有効性が示された。本研究では、治療導入時の IVIg 治療により完全寛解し、その後の治療が不要となった 2 例では初診時に軽症であった。軽症の場合には免疫治療で介入することで寛解を得られる可能性が示された。

本研究では、治療前に筋力低下があるにも関わらず CB がみられない末梢神経では、遠位潜時や伝導速度は正常であったが、F 波出現率は低下しており、近位部で局所的に CB が起こっている可能性が想定された。MMN と類似した臨床型を示す多巣性 CIPD では MMN と比較し有意に中間部の伝導速度の低下が認められ、神経幹が障害されることが報告されている¹³⁾。多巣性 CIPD と比べ MMN では伝導障害がより局所的で近位部である可能性が考えられた。

当院での MMN 8 例の臨床的特徴と長期経過を示した。上肢への負荷のかかりやすい職業や趣味を持っており労作との関係が示唆されたこと、長期的にも免疫グロブリン維持療法が有効であった症例が多かったこと、軽症例の 2 例では完全寛解し維持療法が不要となったことが特徴的であった。MMN は稀少疾患であるため臨床的特徴と長期経過については不明な点が未だ多いため、本邦での多施設での臨床情報の収集が重要であると考えられた。

謝辞: 末梢神経伝導検査の施設基準値の作成に協力頂いた、山口大学医学部附属病院検査部 西岡光昭先生、同脳神経内科水本悠希先生、大石真莉子先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、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) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010;75:818-825.
- 2) van Schaik IN, Léger JM, Nobile-Orazio E, et al. 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 the Peripheral Nerve Society—First revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:295-301.
- 3) 松井尚子. 多巣性運動ニューロパシー: 疫学と治療の実態. *臨床神経* 2012;52:920-922.
- 4) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007;69:1680-1687.
- 5) Taylor B, Wright RA, Harper CM, et al. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000;23:900-908.
- 6) Löscher WN, Oberreiter EM, Erdler M, et al. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment. *J Neurol* 2018;265:2834-2840.
- 7) Straver DCG, van Asseldonk JTH, Notermans NC, et al. Cold paresthesia in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2011;258:212-217.
- 8) Kaji R, Bostock H, Kohara N, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2002;123:1602-1611.
- 9) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:140-148.
- 10) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001;115:4-18.
- 11) Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve* 2019;60:180-183.
- 12) van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force—second revision. *Eur J Neurol* 2021;28:3556-3583.
- 13) Li Y, Niu J, Liu T, et al. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci* 2019;67:10-13.

Abstract

Clinical features of 8 patients with multifocal motor neuropathy in the long-term follow-up

Joe Nemoto, M.D.¹⁾²⁾³⁾, Fumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshihiko Maeda, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hideaki Nishihara, M.D., Ph.D.⁴⁾, Michiaki Koga, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾⁴⁾

¹⁾ Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Neurology, JCHO Tokuyama Central Hospital

³⁾ Department of BBB research center, Yamaguchi University School of Medicine

⁴⁾ Department of Neurotherapeutics, Yamaguchi University School of Medicine

Objective: To clarify the clinical and long-term characteristics of multifocal motor neuropathy (MMN). **Methods:** We retrospectively evaluated data from 8 consecutive MMN patients in Yamaguchi University Hospital from 2005 to 2020. Clinical information including dominant hand, occupations, hobbies, nerve conduction data, protein level in cerebrospinal fluid (CSF), responsiveness to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy as initial therapy as well as maintenance therapy were collected. **Results:** Unilateral upper limb was initially affected in all patients and a dominant upper extremity was affected in six of them. Seven patients had occupations or hobbies which were associated with overuse of their dominant upper extremity. CSF protein level was normal or slightly elevated. Nerve conduction studies showed conduction blocks in 4 cases. Effectiveness of IVIg treatment as initial therapy was observed in all patients. Maintenance therapy was not needed in 2 patients because of mild symptoms with stable clinical course. Long-term maintenance therapy with immunoglobulin was effective in 5 patients during the follow-up period. **Conclusion:** Dominant upper extremity was frequently affected and most patients had job or habit associated with its overuse, suggesting that physical overload induces inflammation or demyelination in MMN. IVIg was commonly effective as both introduction and long-term maintenance therapies. Complete remission was achieved after several IVIg treatments in some patients.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:209-213)

Key words: multifocal motor neuropathy, IVIg, clinical profiles, long-term treatment
