

Ⅱ. 多巣性運動ニューロパチー

総論

Clinical Question 1-1

1. 疾患概念

MMN とはどのような疾患か

回答

- 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) は、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下と筋萎縮を主徴とする後天性の慢性脱髄性末梢神経疾患である。

解説・エビデンス

発症に免疫学的機序が推察され、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) による治療が可能な疾患である¹⁾。診断は CIDP と同様に神経伝導検査で運動神経伝導ブロックや伝導遅延を確認することで行われる²⁾。GM1 ガングリオシドに対する抗体上昇例が多い³⁾。病変部の神経生検では多巣性炎症性脱髄が証明されるが、CIDP とは異なり、同部位の感覚神経伝導にはまったく異常性がない⁴⁾。萎縮筋にしばしば著明な筋線維束性攣縮やミオキミア、筋痙攣がみられるため、筋萎縮性側索硬化症との鑑別が重要である。萎縮のない筋にも筋力低下がみられる場合があること、上位運動ニューロン徴候のないことが筋萎縮性側索硬化症との臨床的鑑別点になる。

MMN を CIDP の 1 亜型とする立場もあるが、CIDP が副腎皮質ステロイド薬、IVIg、血漿浄化療法に反応するのに対し、MMN は IVIg にしか反応しない場合が多く、副腎皮質ステロイド薬で悪化することもある¹⁾ などから、CIDP とは異なる疾患単位とする見方が有力である。

文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal demyelinating neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst. 2006; 11: 1-8.
- 2) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve. 1988; 11: 103-107.
- 3) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol. 1988; 24: 73-78.
- 4) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology. 1992; 42: 506-509.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
 MMN[JMLA] AND (Humans[MH] AND (Review[PT] OR "Historical Article"[PT] OR "Journal Article"[PT] OR overall[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND Multifocal[TI])
 検索結果 218 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN の歴史的背景はどうなっているか

解説・エビデンス

CIDP の多くは左右対称性の障害像をとる典型的 CIDP であるが、左右非対称で上肢優位脱力を主症状とする CIDP における亜型である MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor) /LSS (Lewis-Sumner syndrome) の発見は、CIDP 臨床像の幅を大きく広げた。それら左右非対称病型のなかに、遠位筋萎縮が目立ち、感覚障害を欠く脱髄性ニューロパチーの存在することが Chad ら¹⁾、Roth ら²⁾、Parry ら³⁾ によって相次いで報告された。多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) なる疾患概念は、GM1 ガングリオシド抗体との関連性に注目した Pestronk ら⁴⁾ によって提唱された。以後、MADSAM/LSS との異同が議論の俎上に上ったが、現在では感覚障害を有する CIDP 群とは異なる治療方針で扱われる場合が多い⁵⁾。

MMN では、萎縮筋に筋線維束性攣縮やミオキミア、筋痙攣がしばしばみられるため、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) との鑑別が重要になる。Kaji ら⁶⁾ は運動神経伝導ブロックを呈する部位の神経生検を示して、MMN が炎症性脱髄疾患であることを確認すると同時に、運動神経伝導ブロック部位の感覚神経伝導にまったく異常が認められないことを記載した。

MMN を感覚障害のない CIDP と捉えるか、あるいは CIDP とは異なった疾患単位と捉えるかには、いまだに議論がある。ただし、MMN では副腎皮質ステロイド薬の有効性が認められず、むしろ投与後に悪化する場合もあること⁵⁾ から、現状では両者を異なる疾患とする見方が有力である。

文献

- 1) Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology*. 1986; **36**: 1260–1263.
- 2) Roth G, Rohr J, Magistris MR, et al. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculation and myokimia. *Eur Neurol*. 1986; **25**: 416–423.
- 3) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 1988; **11**: 103–107.
- 4) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988; **24**: 73–78.
- 5) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal demyelinating neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; **11**: 1–8.
- 6) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology*. 1992; **42**: 506–509.

検索式・参考にした二次資料

CQ 1-1 に同じ。

Clinical Question 2-1

2. 疫学など

MMN のわが国および海外における有病率と発症率ほどの程度か

回答

- 海外のデータでは、MMN の有病率 (人口 10 万人対) は 0.6 である。
- わが国の MMN 患者数は約 400 人と推定されている。

解説・エビデンス

人口 1,640 万人のオランダで全 MMN 患者を対象とした研究が行われ、同国の MMN の有病率 0.6 との報告がある¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。2010 年、厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班によって全国調査が行われた。この調査では、MMN の頻度は ALS の 20 分の 1 の頻度であり、日本の患者数は約 400 人と推定された。発症年齢は 10 歳代後半から 60 歳代までにみられるが、40 歳代が最も多かった。ALS 発症率から算出し、MMN の発症率は人口 10 万人に対し 0.05~0.07 人であると推定された²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

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) 梶 龍児, 宮城 愛, 松井尚子ほか. 多巣性運動性ニューロパチー (MMN) の全国疫学調査—我が国における現状—. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 2010 年度研究報告書, 2011: 124-125.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
MMN[JMLA] AND (epidemiology[TW] OR prevalence[TW] OR incidence[TW])
検索結果 24 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN に好発年齢，性差はあるか

回答

- MMN の男女比は 2.5～2.7：1 である。
- 平均発症年齢は 40 歳代で上肢遠位部に初発することが多い。男性のほうが女性より発症年齢が若い。
- CIDP と異なり 70 歳以上の MMN 発症はまれである。

解説・エビデンス

人口 1,640 万人のオランダで全 MMN 患者を対象とした研究が行われ，同国の MMN の男女比は 2.7：1 であったと報告されている。平均発症年齢は 40 歳代で上肢遠位部に初発することが多い。男性のほうが女性より発症年齢が若い¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。2010 年度厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班の全国調査では，MMN の男女比は 27：11 でやや男性に多く，発症は 10 歳代後半から 60 歳代までにみられ，平均発症年齢は 41.2 歳であった²⁾ (エビデンスレベル IVb)。徳島大学神経内科の調査では，MMN 48 例中 70 歳以降の発症例は 1 例のみであった²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

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) 梶 龍児, 宮城 愛, 松井尚子ほか. 多巣性運動性ニューロパチー (MMN) の全国疫学調査—我が国における現状—。厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 2010 年度研究報告書, 2011: 124–125.

検索式・参考にした二次資料

CQ 2-1 に同じ。

Clinical Question 2-3

2. 疫学など

MMN の遺伝的な背景はどのようなものか

回答

- MMN では健常者群と比較して、HLA-DRB1*15 の頻度が高いとの報告がある。

解説・エビデンス

HLA クラス I, II 抗原との関連について、MMN 74 例とコントロール 700 例の比較検討を行ったオランダからの報告では、MMN で HLA-DRB1*15 がコントロール群よりも有意 (41 vs 24%, $p=0.0017$) に頻度が高いとされている¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。PTPN22, BANK1, Blk, FCGR2B, CD1A/E, TAG-1 の遺伝子多型と MMN との関連はみられていない^{2,3)} (エビデンスレベル IVb)。SMN2 のホモ欠失が MMN 10 例中 8 例 (40%), コントロール 200 例中 20 例 (10%) ($p=0.017$) でみられたとの報告があるが⁴⁾ (エビデンスレベル IVb), その後の追加報告はない。

53 歳の MMN 患者リンパ球の検討で、ケモカインレセプター CCR-5 の多型である $\Delta 32$ ホモ接合を示す例が報告されている。その他のケモカインレセプターの発現に異常はなく、その病的意義については不明である⁵⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Sutedja NA, Otten HG, Cats EA, et al. Increased frequency of HLA-DRB1*15 in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010; **74**: 828–823.
- 2) Vlam L, Cats EA, Seelen M, et al. Multifocal motor neuropathy is not associated with genetic variation in PTPN22, BANK1, Blk, FCGR2B, CD1A/E and TAG 1 genes. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; **16**: 175–179.
- 3) De Angelis MV, Notturmo F, Caporale CM, et al. Polymorphisms of CD1 genes in chronic dysimmune neuropathies. *J Neuroimmunol*. 2007; **186**: 161–163.
- 4) Rojas-Garcia R, Tizzano E, Cusco I, et al. The absence of survival motor neuron 2 gene may play a role in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2002; **59**: 1112–1113.
- 5) Trebst C, Heiken H, Schmidt RE, et al. Delta 32 polymorphism of the chemokine receptor CCR5 in a patient with multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007; **35**: 541–542.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
 MMN[JMLA] AND (gene[TW] OR genetic*[TW])
 検索結果 25 件

MMN にはどのような病態がかかわっているか

回答

- MMN は、運動神経の軸索障害を主体とする免疫介在性末梢神経疾患である。
- 根本的な病態メカニズムは不明であるが、MMN 患者の約半数にグングリオシド GM1 に対する IgM 自己抗体が見い出されている。また、神経軸索への補体の沈着も発症に関与している可能性がある。一方、妊娠により MMN が悪化したとの報告もあり、何らかの液性免疫の関与も指摘されている。

解説・エビデンス

MMN は、緩徐進行性、非対称性の四肢筋力低下、感覚障害を伴わないことを特徴とする運動神経の軸索障害を主体とする免疫介在性末梢神経疾患である。生理的絞扼部位以外での運動神経に伝導ブロックを認め、感覚神経に異常を認めないことが特徴である¹⁾ (エビデンスレベル V)、²⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、MMN における神経機能障害は、伝導ブロックが示す部位だけの障害ではなく、神経軸索膜が広範に障害されていると考えられる³⁾ (エビデンスレベル IVb)。CIDP などの他の炎症性末梢神経障害に比較して、MMN では軸索変性が強く、その軸索障害が筋力低下、運動障害を規定する最も重要な因子となっている⁴⁾ (エビデンスレベル V)。MMN の免疫組織学的研究は不十分であるが、血管周囲へのリンパ球の浸潤を認め炎症また免疫学的因子の関与を示唆する報告がある⁵⁾ (エビデンスレベル V)。一方、そのような所見はないとする報告もある^{6,7)} (エビデンスレベル V)。

MMN の発症には、B 細胞、自己抗体、補体、その他の液性免疫の関与が推定されているが、その根本的な病態メカニズムは不明である。GM1 はランヴィエ絞輪近傍の髄鞘部分や軸索細胞膜に発現しているグングリオシドであるが、MMN 患者の約半数に IgM GM1 抗体が認められる。IgM GM1 抗体は、低抗体価であれば運動ニューロン病 (motor neuron disease : MND) でも検出され⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)、この抗体の MMN における意義づけに関してはまだ十分には解明されていない⁹⁾ (エビデンスレベル VI)。GM1 抗体陰性群と比較して、抗体陽性群では軸索障害および運動障害もより重症で¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)、IgM GM1 抗体の高抗体価は、MND よりも MMN に多いとの報告がある¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、GM1 抗体が補体を活性化することが示唆されている^{12,13)} (エビデンスレベル VI)。MMN の動物モデルはないが、GBS の動物モデルの研究から、IgM GM1 抗体がランヴィエ絞輪近傍の髄鞘部分や軸索細胞膜に発現している GM1 に結合し、ランヴィエ絞輪近傍の構造を変化させ、Na チャネル、K チャネルのクラスタリングの障害などに関与している可能性が考えられている¹⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、この抗体が補体を活性化させ、細胞膜を障害する複合体を形成し、Na チャネルクラスタリングを障害している可能性も示唆されている¹⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

妊娠後に MMN が悪化した 3 女性例では妊娠前と比較して、障害されている筋の筋力がより

低下し、新たな筋力低下部位が認められた。3例とも妊娠期間中の経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) により症状は改善し、出産後は妊娠前の状態に戻っている¹⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Kiernan MC, Guglielmi JM, Kaji R, et al. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain*. 2002; **125**: 664–675.
- 2) Priori A, Bossi B, Ardolino G, et al. Pathophysiological heterogeneity of conduction blocks in multifocal motor neuropathy. *Brain*. 2005; **128**: 1642–1648.
- 3) Priori A, Cinnante C, Pesenti A, et al. Distinctive abnormalities of motor axonal strength-duration properties in multifocal motor neuropathy and in motor neuron disease. *Brain*. 2002; **125**: 2481–2490.
- 4) Vucic S, Black K, Chong PS, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: distribution of demyelination and axonal degeneration. *Clin Neurophysiol*. 2007; **118**: 124–130.
- 5) Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, et al. Multifocal motor neuropathy: pathological alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; **63**: 129–137.
- 6) Kaji R, et al. Oka N, Tsuji T, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1993; **33**: 152–158.
- 7) Corbo M, Abouzahr MK, Latov N, et al. Motor nerve biopsy studies in motor neuropathy and motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 1997; **20**: 15–21.
- 8) Niebroj-Dobosz I, Janik P, Kwieciński H. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in lower motor neuron syndromes. *Eur J Neurol*. 2004; **11**: 13–16.
- 9) Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2012; **8**: 48–58.
- 10) van Schaik IN, Bossuyt PM, Brand A, et al. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology*. 1995; **45**: 1570–1577.
- 11) Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, et al. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci*. 2008; **266**: 156–163.
- 12) Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, et al. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; **82**: 87–91.
- 13) Piepers S, Jansen MD, Cats EA, et al. IVIG inhibits classical pathway activity and anti-GM1 IgM-mediated complement deposition in MMN. *J Neuroimmunol*. 2010; **229**: 256–262.
- 14) Susuki K, Baba H, Tohyama K, et al. Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia*. 2007; **55**: 746–757.
- 15) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci*. 2007; **27**: 3956–3967.
- 16) Chaudhry V, Escolar DM, Cornblath DR. Worsening of multifocal motor neuropathy during pregnancy. *Neurology*. 2002; **59**: 139–141.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND (pathology[SH] OR physiopathology[SH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 274 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN にガングリオシド抗体の関与はあるか

回答

- IgM GM1 抗体は約半数の MMN で検出される。
- IgM GM1 抗体を有する MMN 患者は抗体陰性の患者より重症である。

解説・エビデンス

Cats らによる MMN 88 例の血清の ELISA による検討では、IgM、IgG、IgA GM1 抗体をそれぞれ 43%、1%、5% で検出している¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、IgM GM2 抗体は 6%、IgM GD1b 抗体は 9% で検出された。IgM GM1 抗体を有する MMN 患者は、有しない患者より重症であり、IgM GM1 抗体価は重症度スコアと相関していた²⁾ (エビデンスレベル IVb)。Nobile-Orazio らは、MMN 24 例中 11 例で IgM GM1 抗体を検出し、そのうち 3 例は GM1 と GM2 のガングリオシド複合体抗体も陽性であった³⁾ (エビデンスレベル IVb)。Kaji らは、IgG GalNAc-GD1a 抗体陽性の慢性軸索型ニューロパチー 3 例を見出し、さらに MMN 15 例中 2 例で GalNAc-GD1a 抗体と GM1 抗体が陽性であったと報告している⁴⁾ (エビデンスレベル V)。MMN における IgM ガングリオシド抗体は、測定方法、カットオフ値の設定などによって結果が左右され、特異性に限界があるが、MMN の発症に一定の役割を演じていることが示唆される。IgM GM1 抗体陰性の MMN 患者では、未知の抗原に対する抗体を有していると考えられる。複合ガングリオシドに対する抗体は陰性であった^{2,5,6)} (エビデンスレベル V)。一方、GM1 に結合する lipid-context-dependent antibody が GM1 抗体陰性 MMN 患者の病態に関与していることを示唆する報告⁷⁾ (エビデンスレベル V) や disulfated heparin disaccharide が MMN の標的抗原であることを示す報告もある⁸⁾ (エビデンスレベル V)。

MMN で M 蛋白血症が検出されことはまれである。M 蛋白血症は人口の約 1% で検出され、末梢神経障害を合併していることがある。M 蛋白血症を伴う末梢神経障害は、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) を伴っていることが多いが、多発性骨髄腫、アミロイドーシス、クリオグロブリン血症やその他の血液疾患などにも合併することがある。M 蛋白血症を伴う末梢神経障害の中に、IgM GM1 抗体を伴う MMN がみられることがある⁹⁾ (エビデンスレベル V)。このことは内在性の B 細胞クローンが MMN にあることを示唆している。

文献

- 1) Cats EA, Jacobs BC, Yuki N, et al. Multifocal motor neuropathy Association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology*. 2010; 75: 1961-1967.
- 2) van Schaik IN, Bossuyt PM, Brand A, et al. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology*. 1995; 45: 1570-1577.
- 3) Nobile-Orazio E, Giannotta C, Briani C. Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neu-

II. 多巣性運動ニューロパチー

- ropathy and chronic immune-mediated neuropathies. J Neuroimmunol. 2010; **219**: 119–122.
- 4) Kaji R, Kusunoki S, Mizutani K, et al. Chronic motor axonal neuropathy associated with antibodies monospecific for N-acetylgalactosaminyl GD1a. Muscle Nerve. 2000; **23**: 702–706.
 - 5) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 2004; **56**: 567–571.
 - 6) Nobile-Orazio E, Giannotta C, Briani C. Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and chronic immune-mediated neuropathies. J Neuroimmunol. 2010; **219**: 119–122.
 - 7) Pestronk A, Choksi R, Blume G, et al. Multifocal motor neuropathy: serum IgM binding to a GM1 ganglioside-containing lipid mixture but not to GM1 alone. Neurology. 1997; **48**: 1104–1106.
 - 8) Pestronk A, Chuquilin M, Choksi R. Motor neuropathies and serum IgM binding to NS6S heparin disaccharide or GM1 ganglioside. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; **81**: 726–730.
 - 9) Zivkovi SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. Leuk Lymphoma. 2009; **50**: 1422–1433.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ((Antiganglioside[TIAB] OR "Anti ganglioside"[TIAB] OR (Anti[TIAB] AND Gangliosides[MH])) AND (Antibodies[MH] OR Antibody[TIAB] OR Andibodies[TIAB])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 88 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN の発症と薬剤との関連はあるか

回答

- MMN の発症と明かな関連が指摘されている薬剤の報告はない。しかし、TNF- α 阻害薬（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ）使用中に MMN を発症した報告がある。

解説・エビデンス

TNF- α 阻害薬（インフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ）は関節リウマチや炎症性腸疾患の治療に用いられるが，これらの薬剤は中枢神経系，末梢神経系を傷害する自己免疫疾患を誘発する可能性がある。これまでに，TNF- α 治療と Guillain-Barré 症候群，Fisher 症候群，CIDP，MMN などとの関連が報告されている¹⁾（エビデンスレベル V）。

TNF- α 関連ニューロパチーの病態には，T 細胞系と体液性免疫系の末梢神経ミエリンに対する反応，血管炎による神経系の虚血，軸索のシグナル伝達の障害などが関与している。多くの神経障害は，TNF- α の中止後の数ヶ月で，追加的な免疫学的治療の有無にかかわらず改善することが多い¹⁾（エビデンスレベル V）。

インフリキシマブ，メトトレキサート，プレドニゾロンの治療を5ヶ月間受けた60歳男性の関節リウマチ患者がMMNを発症した報告がある。この例では，インフリキシマブの中止と経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）によって神経症状が改善している²⁾（エビデンスレベル V）。54歳の強直性脊椎炎の患者がインフリキシマブの治療開始8ヶ月後にMMNを発症した報告がある³⁾（エビデンスレベル V）。この例は，インフリキシマブの中止によってIVIg治療を行うことなく自然寛解し，その後も再発をみていない。

文献

- 1) Stübgen JP. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008; 37: 281-292.
- 2) Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 258-260.
- 3) Paolazzi G, Peccatori S, Cavatorta FP, et al. A case of spontaneously recovering multifocal motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB) during anti-TNF alpha therapy for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 993-995.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2011 年 12 月 1 日）
MMN[JMLA] AND (chemically-induced[TW] OR "Substance-Related Disorders"[MH] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[MH])
検索結果 13 件

Clinical Question 3-4

3. 病態など

MMN の発症と先行感染との関連はあるか

回答

- MMN の発症と先行感染との関連は明らかではない。
- ボレリア感染後の MMN 発症例の報告がある。

解説・エビデンス

中枢神経へのボレリア感染と進行性の上肢筋力低下が抗菌薬で治療された症例が報告されている。伝導ブロックと GM1 抗体陽性を認めており、MMN による上肢筋力低下と考えられている。患者は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) で改善している¹⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Rupprecht TA, Elstner M, Weil S, et al. Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borrelial infection? Muscle Nerve. 2008; 37: 781-785.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Infection"[Mesh] OR "Communicable Diseases"[Mesh] OR infection[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 14 件

MMN の発症と予防接種との関連はあるか

回答

- MMN の発症と予防接種との関連は報告されていない。

解説・エビデンス

国内のインフルエンザ HA ワクチン，はしか風しん混合ワクチン，はしか生ワクチン，乾燥弱毒生風しんワクチン，おたふくかぜ生ワクチン，沈降精製百日ぜきジフテリア破傷風混合ワクチン，沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド，沈降破傷風トキソイドなどのワクチン接種で MMN が発症または悪化した報告はない。

ただし，各メーカーの製品添付書に「その他の副反応．末梢性ニューロパチーがあらわれることがある」との記載がある。

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
MMN[JMLA] AND vaccine*[TW]
検索結果 2 件

Clinical Question 3-6

3. 病態など

MMN の発症と悪性腫瘍との関連はあるか

回答

- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と MMN の合併例の報告がある。

解説・エビデンス

傍腫瘍症候群としての MMN の報告例は CIDP と比して少ない。血清 IgM κ -GM1 抗体陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と MMN を合併した 52 歳の女性例の報告がある。剖検所見では広範な脱髄を認めているがリンパ腫細胞の浸潤は認めていない。この患者の血清は末梢神経ミエリンに広く存在している GM1 と GD1b との親和性を示し、リンパ腫細胞の培養上清に大量にみられた。したがって、リンパ腫細胞で産生された IgM κ -GM1 抗体が末梢神経障害を引き起こしていた可能性が指摘されている¹⁾ (エビデンスレベル V)。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の中樞神経転移の再発をきたし、MMN を合併した 47 歳女性例の報告がある。この例では中樞神経系以外へのリンパ腫浸潤は認めていない。経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) にて MMN の臨床症状は著明に改善している²⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, et al. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GD1b. Br J Haematol. 2003; 123: 600-605.
- 2) Stern BV, Baehring JM, Kleopa KA, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block associated with metastatic lymphoma of the nervous system. J Neurooncol. 2006; 78: 81-84.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
MMN[JMLA] AND Neoplasms[MH]
検索結果 22 件