

Ⅱ. 多巣性運動ニューロパチー

各 論

Clinical Question 4-1

4. 診断基準

MMN はどのように診断するか

推奨

① MMN の診断は、末梢神経障害としての臨床症状、脱髄を示唆する電気生理学的所見、および除外診断によってなされる。電気生理学的所見、補助検査(脳脊髄液、末梢神経 MRI)所見、除外基準について診断基準が提唱されており、現時点で臨床的に使いやすいものとして European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) による診断基準があげられる(グレード C1)。

背景・目的

MMN の診断においては特異的なバイオマーカーは存在しないため、診断は臨床症状、補助検査、除外診断によってなされる。MMN 診断の考え方とその診断基準の現状について理解する。

解説・エビデンス

MMN の診断は臨床症状を診断基準に照合し、また電気生理学的所見を加味して総合的に行う。複数の研究グループから診断基準が提唱されており、Van den Berg-Vos ら(2000年)¹⁾(エビデンスレベル VI)、European Neuromuscular Centre (ENMC)(2001年)²⁾(エビデンスレベル VI)、American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM)(2003年)³⁾(エビデンスレベル VI)、EFNS/PNS(2006年)⁴⁾(エビデンスレベル VI)、2010年に改訂⁵⁾(エビデンスレベル VI)などがある。基本的な項目は共通であり、複数の末梢神経領域に筋力低下が存在し、その分布がびまん性・対称性でないこと、上位ニューロン徴候を欠くこと、感覚神経障害を欠くことに加え、指標として末梢運動神経における伝導ブロックの同定が必要である。代表的な診断基準として、AAEM(2003年)³⁾と EFNS/PNS(2010年)⁵⁾の作成したものがあげられるが、本項では後者を中心に述べる。

EFNS/PNS が2006年に作成した MMN のガイドラインは2010年に改訂され⁵⁾、このなかで4部(臨床基準、伝導ブロックの電気診断基準、支持基準、診断分類)から構成された診断基準が提案された。臨床像とともに、電気生理学的検査以外の臨床検査に関する項目も詳細に盛り込まれており、軽微な感覚障害や腱反射亢進例は除外されない。伝導ブロックの電気診断基準は AAEM のものと比較し、簡明にまとめられている。この診断基準では、臨床徴候が2神経以上で確認された場合には伝導ブロックの電気診断基準を1神経で満たせば definite~probable MMN としてよい。また1神経にしか臨床徴候のない例(電気生理学的に伝導ブロックの所見を欠く例も含め)を possible MMN として扱っている。

文献

- 1) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000; **48**: 919–926.
- 2) Hughes PR. 79(th) ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000, Hilversum, Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2001; **11**: 309–314.
- 3) Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2003; **27**: 117–121.
- 4) 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. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; **11**: 1–8.
- 5) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND (Diagnosis[MH] OR Diagnosis[SH] OR Diagnos*[TIAB]) AND (Criteri*[TIAB] OR Standards[SH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 55 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-2

4. 診断基準

伝導ブロックの電気診断基準にはどのようなものがあるか

推奨

①複数の電気診断基準が提唱されている(グレードC1).

背景・目的

MMN の電気診断基準を理解する.

解説・エビデンス

脱髄により髄鞘が菲薄化するとランヴィエ絞輪部での軸索からの外向き電流が散逸し、脱分極が生じにくくなり、伝導速度が低下する。髄鞘の損傷が強い場合には活動電位を生じることが不可能となり、その部位で伝導が途絶する(伝導ブロック)。末梢運動神経における伝導ブロックは臨床的には脱力の原因となる。MMN の診断では末梢運動神経において、絞扼性神経障害の好発部位以外に局所性の伝導ブロックが存在することを判定する必要がある。

末梢神経の2点刺激において、近位部刺激による複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)の振幅(面積)の異常な減少が伝導ブロックの存在を示す所見と解釈される。伝導ブロック以外でCMAP面積の減少を生ずる要因として、時間的分散(temporal dispersion)の増大がある。時間的分散は、脱髄により神経束内の伝導速度がばらつき、活動電位の持続時間が増大する現象である。時間的分散が増大すると活動電位の陽性相と陰性相との相殺(位相相殺, phase cancellation)が生じ、CMAP面積の減少をきたす。コンピューターを用いた解析ではCMAPの面積減少は時間的分散の増大のみでも50%程度までは生じ¹⁾(エビデンスレベルIVb)、伝導ブロックの診断に必要なCMAP振幅の減少率はCMAP持続時間の延長が少ないほど小さく見積もられる²⁾(エビデンスレベルIVb)。

前項で述べたとおり、複数の研究グループからMMNの診断基準が提案されているが³⁻⁷⁾(エビデンスレベルVI)、それぞれの診断基準に伝導ブロックの電気診断基準が含まれている。いずれの電気診断基準においてもdefinite conduction blockと診断するためには時間的分散が大きくない(CMAP持続時間の増加が30%に満たない)ことを条件に、遠位部-近位部刺激間でのCMAP面積減少が50%以上(AAEM基準⁵⁾では40~50%で神経により異なる)認められることが求められており、ほぼ同一の内容である。probable conduction blockの定義に関しては各電気診断基準により幾分のバリエーションがあるが、時間的分散、または遠位部-近位部刺激間でのCMAP面積減少率のどちらかが上記の基準に満たないものが含まれる。EFNS/PNS診断基準⁷⁾に含まれる伝導ブロックの電気診断基準については表1に示した。

表 1 EFNS/PNS による MMN 診断基準 (2010 年)

臨床中核基準 (下記の 1, 2 双方を有すること)
1. 緩徐進行性または階段状に進行する局所性もしくは非対称性 ^{a)} の四肢いずれかの筋力低下 ^{b)} で、運動障害は少なくとも 2 神経の運動神経に分布し、1 ヶ月以上の経過を有する。症状・徴候が 1 神経の分布のみの場合には、possible MMN と診断される。 2. 他覚的な感覚障害を欠く (下肢の軽微な振動覚低下は除く) ^{c)} 。
臨床支持基準
3. 上肢優位の障害 ^{d)} 。 4. 罹患肢における腱反射の減弱または消失 ^{e)} 。 5. 脳神経障害を欠く ^{f)} 。 6. 罹患肢における cramp (筋痙攣) や fasciculation (線維束性収縮)。 7. 機能障害または筋力が (IVIg による) 免疫調節作用を有する治療法に反応する。
臨床除外基準
8. 上位運動ニューロン徴候。 9. 顕著な球症状。 10. 下肢における軽微な振動覚異常以外の、明らかな感覚障害。 11. 発症後数週間におけるびまん性かつ対称性の筋力低下。
<臨床診断基準>
a. 非対称の定義は、Medical Research Council (MRC) による徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) が 3 より大きければ左右で MRC グレード 1 以上の違い、もしくは筋力が 3 以下であれば左右で MRC グレード 2 以上の違いを有する場合。 b. 通常は 6 ヶ月以上の経過。 c. 感覚障害の徴候・症状が MMN の罹病中に出現する可能性は否定できない。 d. 発症時に下肢優位の障害を示す症例は約 10% を占める。 e. 特に罹患上肢における腱反射の軽度亢進が報告されているが、上位運動ニューロン徴候がなければ MMN の診断を除外するものではない。 f. 舌下神経麻痺の合併が報告されている。
<伝導ブロックの電気生理学的診断基準>
1. Definite motor conduction block : セグメントの長さは問わず (正中神経、尺骨神経、腓骨神経)、遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 面積が 50% 未満に減少すること。ただし conduction block を有するセグメントの遠位部刺激において複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) 振幅が正常下限の 20% より大きく、1mV より大きく、遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 持続時間の増加が 30% 以下であること。 2. Probable motor conduction block : 遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 持続時間の増加が 30% に満たない上肢の神経の長いセグメント (たとえば手首 - 肘あるいは肘 - 腋窩) で、遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 面積の少なくとも 30% の減少を認める。あるいは遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 持続時間の増加が 30% より大きい場合には、遠位部 - 近位部刺激間で CMAP 面積が少なくとも 50% の減少を認める。 3. 感覚神経伝導速度が上肢の conduction block を有するセグメントで正常 : Conduction block の所見は一般的な絞扼・圧迫症候群を生じる部位と区別される部位で得られること。CMAP の振幅は陰性波振幅、面積は陰性波面積を用いる。
<支持基準>
1. IgM 抗ガングリオシド GM1 抗体の上昇。 2. 脳脊髄液の蛋白上昇 (< 100mg/dL)。 3. MRI で腕神経叢のびまん性神経腫大と関連した T2 強調画像の信号上昇が示される。 4. IVIg 後の他覚的な臨床症状の改善。
<診断カテゴリー>
Definite MMN ・臨床基準 1, 2, 8 ~ 11 および電気生理学的診断基準 1, 3 を 1 神経に認める。 Probable MMN ・臨床基準 1, 2, 8 ~ 11 および電気生理学的診断基準 2, 3 を 2 神経に認める。 ・臨床基準 1, 2, 8 ~ 11 および電気生理学的診断基準 2, 3 を 1 神経に認め、少なくとも 2 つの支持基準を認める。 Possible MMN ・臨床診断基準 1, 2, 8 ~ 11 を認め、感覚神経伝導検査が正常で、支持基準 4 を認める。 ・臨床診断基準 1 を 1 神経のみに認め、臨床基準 2, 8 ~ 11 および電気生理学的基準 1 (または 2, 3) を 1 神経に認める。

(ガイドライン作成委員会による和訳)

文献

- 1) Rhee EK, England JD, Sumner AJ. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual conduction block versus interphase cancellation. *Ann Neurol.* 1990; 28: 146–156.
- 2) Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Wieneke GH, et al. Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve. *Brain.* 2006; 129: 2447–2460.
- 3) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000; 48: 919–926.
- 4) Hughes PR. 79(th) ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000, Hilversum, Netherlands, *Neuromuscul Disord.* 2001; 11: 309–314.
- 5) Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 2003; 27: 117–121.
- 6) 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. *J Peripher Nerv Syst.* 2006; 11: 1–8.
- 7) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Electrodiagnosis"[MH] OR Electrodiagnos*[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 97 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

髄液所見の特徴は何か

推奨

- ①軽度の髄液蛋白上昇(100mg/dL以下)はMMNを支持する所見であるが、特異的な所見ではない(グレードC1).

背景・目的

MMNの診断における髄液検査の意義について理解する。

解説・エビデンス

153例中30%前後の患者で髄液蛋白濃度の増加(>45mg/dL)を認めたが、80mg/dL程度までの増加にとどまり、100mg/dLを超えることはまれで、CIDPと比較し増加は軽度であったとの報告がある¹⁾(エビデンスレベルV)。Van den Berg-Vosらの診断基準²⁾(エビデンスレベルIVb)、European Neuromuscular Center (ENMC)³⁾の診断基準には「髄液蛋白が100mg/dLを超えないこと」が項目に含まれている。EFNS/PNSの診断基準⁴⁾(エビデンスレベルVI)では、「100mg/dLを超えない髄液蛋白増加」が支持基準にあげられている。軽度の髄液蛋白増加はMMNの診断を支持する所見と考えられるが、特異的な所見ではない。また、高度の髄液蛋白増加は本症に合致しない所見の可能性がある。髄液細胞数に関しては十分な報告がない。

文献

- 1) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol. 2001; 115: 4-18.
- 2) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. Ann Neurol. 2000; 48: 919-926.
- 3) Hughes PR. 79(th) ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. 14-15 April 2000, Hilversum, Netherlands. Neuromuscul Disord. 2001; 11: 309-314.
- 4) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)
 MMN[JMLA] AND ("Cerebrospinal Fluid"[TIAB] OR "Cerebrospinal Fluid"[MH] OR "Cerebrospinal Fluid"[SH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
 検索結果 21 件

Clinical Question 4-4

4. 診断基準

画像検査の意義はあるか

推奨

①MRIにおける末梢神経(腕神経叢)の腫大・異常信号はMMNの診断を支持する(グレードC1).

背景・目的

MMNの画像診断における末梢神経肥厚の特徴を理解する。

解説・エビデンス

MRIによる末梢神経(腕神経叢)の腫大や信号変化、造影効果の描出に関しては多くの症例報告があるが、多数例による検討はない。MMN 9例、CIDP 5例、下位運動ニューロン病 8例、コントロール 174例のMRI画像を検討した報告では、MMN 4例で腕神経叢や神経根、腋窩神経に、CIDP 3例で腕神経叢にT2強調像で高信号を認めた¹⁾(エビデンスレベルIVb)。異常信号の分布はMMNでは非対称、CIDPでは対称性の傾向があったが、下位運動ニューロン病では異常信号はみられなかった。CIDPではMRIによる神経根、馬尾、神経叢の肥厚・造影効果が一般的に知られていることから、MMNにおける疾患特異性は乏しいと考えられるが、運動ニューロン疾患との鑑別や、通常の神経生理検査で評価が困難な神経根・腕神経叢の病変を検出する方法として有用である。Van den Berg-Vosらの診断基準²⁾(エビデンスレベルVI)、EFNS/PNSの診断基準^{3,4)}(エビデンスレベルVI)ではMRIによる腕神経叢の異常信号の描出が項目に含まれている。また超音波を用いた計測でMMN患者21例中19例に多巣性(平均8箇所)の末梢神経腫大を描出した報告⁵⁾(エビデンスレベルV)がある。

文献

- 1) Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997; **48**: 1218–1224.
- 2) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000; **48**: 919–926.
- 3) 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. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; **11**: 1–8.
- 4) 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.
- 5) Beekman R, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005; **65**: 305–307.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Diagnostic Imaging"[MH] OR "Magnetic Resonance Spectroscopy"[MH] OR "Radiography"[SH] OR "Radiology"[MH] OR "Radionuclide imaging"[SH] OR "Technology, Radiologic"[MH] OR "Ultrasonography"[SH] OR "Ultrasonics"[MH] OR MRI[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 43 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-5

4. 診断基準

神経生検の意義はあるか

推奨

① 感覚神経の病変はあっても非常に軽微なため、腓腹神経に代表される純感覚神経の生検から疾患特異的所見が得られることは少ない(グレードC2)。

背景・目的

MMN における末梢神経病変の形態学的特徴と病変分布を理解する。

解説・エビデンス

MMN では末梢神経内の運動神経線維が選択的に障害され、感覚神経線維の障害は非常に軽い¹⁾ (エビデンスレベル V)。Corse らが行った 11 例の腓腹神経生検の検討では有髄神経数は正常、薄い髄鞘を有する大径線維が散見され、軽度の onion bulb 形成もみられる。しかし、神経束における炎症性浮腫、炎症細胞浸潤はない²⁾ (エビデンスレベル V)。Kaji らの腕神経叢生検では一部の神経束内において髄鞘を消失した神経線維または薄い髄鞘を有する神経線維が相当数観察され、また電子顕微鏡的検索では onion bulb 形成を示唆する所見も確認されている³⁾ (エビデンスレベル V)。8 例の MMN 患者から上肢の運動神経枝を生検して調べた Taylor らの報告⁴⁾ (エビデンスレベル V) では 7 例に異常を認め、最も顕著な所見は多巣性かつ不均等に分布する神経線維の変性像であった。特に病変が高度な部位では大径有髄神経線維の脱落が目立ち、同時に再生線維と思われる小径線維の小群落もみられている。また神経周膜の小血管周囲に少数の炎症細胞浸潤がみられたと記述されている。このように神経生検では MMN を直接的に支持する所見は得られにくいですが、他疾患との鑑別には有用である。

文献

- 1) Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve*. 2005; **31**: 663–680.
- 2) Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, et al. Sensory nerve pathology in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1996; **39**: 319–325.
- 3) Kaji R, Oka N, Tsuji T, et al. Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1993; **33**: 152–158.
- 4) Taylor BV, Dyck PJB, Engelstad J-N, et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; **63**: 129–137.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Sural Nerve"[MH] OR "Nerves"[TIAB] OR "Nerve"[TIAB]) AND (Biopsy[MH] OR Biopsy[TIAB] OR Biopsies[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]; "3000"[DP]

検索結果 34 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-6

4. 診断基準

自己抗体を検査する意義はあるか

推奨

①血清中の IgM GM1 抗体の存在は本疾患を示唆する所見である (グレード C1)。

背景・目的

MMN の成因として免疫学的機序の関与が示唆されており、また種々な自己抗体を検出する研究がなされている。

解説・エビデンス

IgM GM1 抗体が MMN 患者の血清中で検出される頻度は 30~80% と幅が広いが、最近の大規模試験では 25~30% とその陽性率は低い¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、この GM1 抗体の存在が当初は疾患の成因として重視されたが^{2,3)} (エビデンスレベル V)、その後の研究により本抗体の有無と末梢神経における伝導ブロックの存在との因果関係は不明であり、さらに血清中の GM1 抗体価が疾患の活動性を反映するものではないと考えられている⁴⁾ (エビデンスレベル IVa)⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。一方、本抗体を有する患者は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に良好に反応するとの報告もあるが、無関係との見解もあり、最近では後者が支持されている⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。血清中への IgM GM1 抗体の出現は MMN に特異的かという点、必ずしもそうではなく、ギラン・バレー症候群に代表される他の免疫関連ニューロパチー、運動ニューロン病でも 5~10% の低頻度で検出されている⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。IgM GM2 抗体も MMN 患者の血清中で検出されるが、その頻度は GM1 抗体に比して低い。また、GD1a 抗体、GD1b 抗体がごくまれに本症患者血清中で検出されることがあるが、その意義づけは不明である³⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) Kaji R, Hirota N, Oka N, et al. Anti-GM1 antibodies and impaired blood-nerve barrier may interfere with remyelination in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve.* 1994; **17**: 108-110.
- 3) Hirota N, Kaji R, Bostock H, et al. The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain.* 1997; **120**: 2159-2169.
- 4) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy. The diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology.* 2007; **69**: 1680-1687.
- 5) Kuijff ML, van Doorn PA, Tio-Gillen AP, et al. Diagnostic value of anti-GM1 ganglioside and validation of the INCAT-ELISA. *J Neurol Sci.* 2005; **239**: 37-44.

- 6) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000; **48**: 919–926.
- 7) Van Schaik IN, Bossuyt PMM, Brand A, Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology.* 1995; **45**: 1570–1577.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Autoantibodies"[MH] OR autoantibody[TIAB] OR autoantibodies[TIAB] OR "Antibodies"[MAJR]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 206 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 4-7

4. 診断基準

遺伝子検査の意義はあるか

推奨

①現時点で MMN を診断しうる遺伝子検査はない（グレード C2）。ただし、他の遺伝性ニューロパチーの除外に遺伝子検査は有用である。

背景・目的

MMN の診断における遺伝子検査の意義について理解する。

解説・エビデンス

MMN 患者では HLA-DRB1*15 を有する率が対照者に比して有意に高い (41 vs 24%)。しかし、この HLA 遺伝子型は多発性硬化症や CIDP 女性例など他の脱髄性疾患においても類似な頻度で見出されるとの報告もある¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) や遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (HNPP) などの遺伝性ニューロパチーは明瞭な遺伝性を示さない場合もあり、これらの疾患と MMN を鑑別する際には電気生理学的検査に加えて各疾患の遺伝子検査が有用である。

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: 828-832.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Genes"[MH] OR Genes[TIAB] OR Gene[TIAB] OR Genetic[TIAB] OR "Genetics"[MH] OR "Genetics"[SH] OR Genetics[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 19 件

MMN の鑑別診断にはどのようなものがあるか

回答

- 様々な疾患が鑑別の対象になりうる。特に、運動ニューロン疾患や頸椎症性筋萎縮症などの疾患も考慮に入れる必要がある。

背景・目的

MMN と鑑別すべき疾患を表 1 にまとめた。

解説・エビデンス

MMN は日常臨床の場合では、運動ニューロン疾患、特に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) との鑑別が問題になる場合が多く、経時的な検索が必要である¹⁾ (エビデンスレベル V)。電気生理学的検査によって伝導ブロックを見出すことが重要であるが²⁾ (エビデンスレベル V)、通常の末梢神経伝導検査では伝導ブロックが検出できない例も報告されており、注意を要する³⁾ (エビデンスレベル IVb)。MRI での腕神経叢周囲の神経の T2 高信号の有無が鑑別に有用であったとする報告もある⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

感覚障害を伴わない上肢の筋萎縮は頸椎症性筋萎縮症でもみられるが、MRI での頸髄前角の T2 高信号の有無が鑑別に有用である⁵⁾ (エビデンスレベル V)。

表 1 MMN との鑑別が必要な主な疾患と鑑別のポイント

1. 運動ニューロン疾患
・筋萎縮性側索硬化症：感覚障害を認めない、上位運動ニューロン徴候を認める。
・脊髄性筋萎縮症：感覚障害を認めない、運動神経細胞生存 (survival motor neuron : SMN) 遺伝子変異を有する。
2. 脊椎疾患
・頸椎症性筋萎縮症：MRI での頸髄前角の T2 高信号の有無が鑑別に有用である。
・平山病：筋萎縮と筋力低下が一側上肢に限局する場合が多い。
3. 遺伝性疾患
・Charcot-Marie-Tooth 病：家族歴の有無、幼少時の運動能力の聴取が鑑別に有用であり、遺伝子診断 (PMP22 遺伝子重複の有無など) にて確定するが、既知の遺伝子変異のスクリーニングによっても陽性とならない場合もある。
・遺伝性圧脆弱性ニューロパチー：家族歴の有無、圧迫麻痺の既往の聴取が鑑別に有用であり、遺伝子診断 (PMP22 遺伝子欠失例が多い) にて確定する。
・神経痛性筋萎縮症：主に腕神経叢の障害が生じる。特異性と遺伝性があり、遺伝性の例では SEPT9 遺伝子変異を認める。
・遺伝性腕神経叢障害：SEPT9 遺伝子変異を認める。
・遠位遺伝性運動ニューロパチー：家族歴の有無の聴取が鑑別に有用であり、遺伝子診断にて確定する。
4. その他
・絞扼性ニューロパチー：神経の絞扼により感覚障害を有する場合が多い。

文献

- 1) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve*. 1988; **11**: 103-107.
- 2) Bentes C, de Carvalho M, Evangelista T, et al. Multifocal motor neuropathy mimicking motor neuron disease: nine cases. *J Neurol Sci*. 1999; **169** (1-2): 76-79.
- 3) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*. 2006; **67**: 592-596.
- 4) Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997; **48**: 1218-1224.
- 5) Kameyama T, Ando T, Yanagi T, et al. Cervical spondylotic amyotrophy. Magnetic resonance imaging demonstration of intrinsic cord pathology. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998; **23**: 448-452.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 5 日)

MMN[JMLA] AND "Diagnosis, Differential"[MH] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 66 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN と併存しやすい疾患・病態にはどのようなものがあるか

回答

- MMN と併存する疾患は一般に少ないが、Crohn 病、B 細胞リンパ腫が報告されている。インフリキシマブ治療後に発症した MMN の報告がある。併存しやすい病態として疲労感や寒冷時の運動麻痺の増悪 (cold paresis) が知られている。

背景・目的

MMN の病態を理解する。

解説・エビデンス

Gondim ら¹⁾ は Crohn 病 18 例中 5 例に脱髄性の末梢神経障害を認め、そのうちの 2 例が MMN で、免疫治療にて症状改善したと報告した。B 細胞リンパ腫に MMN が合併した症例が複数報告されている^{2,3)} (エビデンスレベル V)。

関節リウマチ⁴⁾ や強直性脊椎炎⁵⁾ などの疾患でインフリキシマブでの治療中または治療後に MMN の発症の報告があり、インフリキシマブの中止または経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) で改善している (エビデンスレベル V)。

併存しやすい病態として、オランダでの MMN 88 例の全国調査研究で、51% の MMN 例に Fatigue Severity Scale (FSS) で重度の疲労感を認めた⁶⁾ (エビデンスレベル IVa)。重度の疲労感の由来は明らかでないが、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) との関連が否定されていない。MMN において寒冷時 (気温、冷たいシャワー、水泳など) に運動麻痺の増悪の頻度が CIDP や進行性脊髄性筋萎縮症に比較して 2~6 倍高いことが示された⁷⁾ (エビデンスレベル IVa)。

文献

- 1) Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*. 2005; **128**: 867-879.
- 2) 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.
- 3) Stern BV, Baehring JM, Kleopa KA, et al. Hochberg. Multifocal motor neuropathy with conduction block associated with metastatic lymphoma of the nervous system. *J Neurooncol*. 2006; **78**: 81-84.
- 4) Barber CE, Lee P, Steinhart AH, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block following treatment with infliximab. *J Rheumatol*. 2010; **37**: 1778-1780.
- 5) 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.

II. 多巣性運動ニューロパチー

- 6) 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.
- 7) Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, et al. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. *J Neurol*. 2011; **258**: 212–217.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 21 日)

MMJ[JMLA] AND ("complications"[SH] OR complication[TIAB] OR "Comorbidity"[MH] OR "comorbidity"[TIAB] OR "associated"[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 180 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

長期経過あるいは重症例で気をつけるべき合併症にはどのようなものがあるか

回答

- MMN では歩行不能になる重症例はまれであるが、呼吸筋麻痺、脳神経障害をきたす例の少数例報告がある。

背景・目的

MMN の合併症を理解する。

解説・エビデンス

MMN で高度の四肢麻痺になる重症例はまれで、重症例の多くは錐体路徴候を欠き伝導ブロックと IgM GM1 抗体陽性を示したため MMN と診断されたが、治療が無効であって、運動ニューロン疾患との異同が問題になっている¹⁻³⁾ (エビデンスレベル V)。呼吸筋麻痺をきたす例の報告はまれながら報告があるが、それらの例の四肢の筋力低下は比較的軽度のことが多い⁴⁻⁷⁾。脳神経障害もまれではあるが、報告がある⁸⁻⁹⁾ (エビデンスレベル V)。長期経過で特に気をつけるべき合併症はないが、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の有効性が低下する例があることが報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Adams D, Kuntzer T, Steck AJ, et al. Motor conduction block and high titers of anti-GM1 ganglioside antibodies: pathological evidence of a motor neuropathy in a patients with lower motor neuron syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; **56**: 982-987.
- 2) Veugelers B, Theys P, Lammens M, et al. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Sci*. 1996; **136**: 64-70.
- 3) Galassi G, Girolami F, Ariatti A, et al. Fulminant multifocal motor neuropathy: a report of two cases. *Int J Neurosci*. 2012; **122**: 395-400.
- 4) Kyriakides T, Papacostas S, Papanicolaou E, et al. Sleep hypoventilation syndrome and respiratory failure due to multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*. 2011; **43**: 610-614.
- 5) Beydoun SR, Copeland D. Bilateral phrenic neuropathy as a presenting feature of multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*. 2000; **23**: 556-559.
- 6) Boonyapisit K, Katirji B. Multifocal motor neuropathy presenting with respiratory failure. *Muscle Nerve*. 2000; **23**: 1887-1890.
- 7) Cavaletti G, Zincone A, Marzorati L, et al. Rapidly progressive multifocal motor neuropathy with phrenic nerve paralysis: effect of nocturnal assisted ventilation. *J Neurol*. 1998; **245**: 613-616.
- 8) Pringle CE, Belden J, Veitch J E, et al. Multifocal motor neuropathy presenting as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve*. 1997; **20**: 347-351.
- 9) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin *Neurology*. 1992; **42**: 506-509.

II. 多巣性運動ニューロパチー

- 10) Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 2004; **62**: 666-668.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 5 月 8 日)

MMN[JMLA] AND (respirat*[TW] OR "follow up studies"[MH] OR "Neural Conduction"[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("Journal Article"[PT] OR Letter[PT])

検索結果 230 件

MMN の第 1 選択治療薬は何か

推奨

① 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が第 1 選択薬と考えられる (グレード A).

背景・目的

Kaji らが経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の有効性をはじめて報告して以降¹⁾ (エビデンスレベル V), 複数の二重盲検ランダム化比較対照試験 (RCT) で改善効果が確認されている²⁻⁵⁾ (エビデンスレベル II). 2005 年の Cochrane ライブラリーによるシステマティックレビューでも有効とされている⁶⁾ (エビデンスレベル I).

免疫グロブリンの作用機序としては, idiotype 抗体説, Fc 受容体ブロック説, IgG 異化亢進説, サイトカイン産生調節説, 補体結合抑制説, 自己抗体産生の抑制説などが提唱されているが, 詳細は明らかでない.

解説・エビデンス

1) MMN に対する IVIg の RCT

Azulay らは, MMN 患者 12 例 (年齢 19~63 歳, 罹病期間 16 ヶ月~17 年, 全例で伝導ブロックあり, かつ GM1 抗体陽性) を IVIg 治療群 5 例 (400 mg/kg 体重/日, 5 日間点滴) と偽薬群 7 例の 2 群に分け, 8 週後にクロスオーバーさせた. IVIg 治療群では 1 ヶ月後に患肢の筋力が有意に改善した. 治療前後で伝導ブロックや GM1 抗体価には明らかな変動はみられなかった²⁾ (エビデンスレベル II).

Van den Berg LH らは, MMN 患者 6 例 (年齢 33~64 歳, 罹病期間 2~8 年, GM1 抗体は 3 例で陽性) について, IVIg 治療群 (400 mg/kg 体重/日, 5 日間点滴) 2 例と偽薬群 2 例に分け, 非盲検で 1 クールののち, 二重盲検で 2 クール試行した. 残りの 2 例は IVIg とプラセボを 1 クールずつ施行. 6 例中 5 例の患者で IVIg 後に筋力が改善し, 偽薬のあとに悪化した. 1 例で IVIg 後伝導ブロックが消失した. GM1 抗体価は特に変動はみられなかった³⁾ (エビデンスレベル II).

Federico らは MMN 患者 16 例 (年齢 26~68 歳, 罹病期間 0.5~15 年) を IVIg 群 (400 mg/kg 体重/日, 5 日間点滴) と偽薬群に分け, 1 クール試行ののちクロスオーバーさせた. IVIg 治療群では, 治療開始から 1 ヶ月後に障害度スコア, 握力, 伝導ブロックは有意に改善した⁴⁾ (エビデンスレベル II).

Léger らは MMN 患者 19 例を IVIg 群 10 例 (平均年齢 57.1 歳, 平均罹病期間 9.8 年, グロブリン 500 mg/kg 体重/日, 5 日間点滴) と偽薬群 9 例 (平均年齢 51.9 歳, 平均罹病期間 8.2 年, 1% アルブミン点滴) に分け, 3 ヶ月間に月 1 回のペースで 3 クール施行し, 4 ヶ月後に治療反応群と非反応群でさらにクロスオーバーさせた. IVIg 治療群 9 例のうち 7 例で有意に筋力の改善

II. 多巣性運動ニューロパチー

を認めた。両群とも治療前後で電気生理学的に有意な変化はみられなかった。GM1 抗体高力価の患者 4 例は IVIg に対する反応が良好であった⁵⁾ (エビデンスレベル II)。

2) MMN に対する IVIg のシステマティックレビュー

CQ 7-2 を参照されたい⁶⁾。

文献

- 1) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology*. 1992; **42** (3Pt1): 506–509.
- 2) Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994; **44** (3Pt1): 429–432.
- 3) Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; **59**: 248–252.
- 4) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000; **55**: 1256–1262.
- 5) Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001; **124** (Pt1): 145–153.
- 6) Van Schaik IN, Van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; **18**: CD004429.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 6 日)

MMN[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulin*"[TIAB] OR "ivig"[TIAB] OR "first line"[TIAB] OR "first choice"[TIAB]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Comparative Study"[PT]) Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 62 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

経静脈的免疫グロブリン療法の有効性はどうか

推奨

①有効である (グレードA).

背景・目的

2005年のCochraneライブラリーによるシステマティックレビューによると、約80%で有効であるとされている¹⁾ (エビデンスレベル I)。

わが国においては、木村により2010年献血グロベニン®-Iの使用成績調査が報告され、初回投与時の有効性は54.1%であった²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

解説・エビデンス

1) 投与方法

わが国ではポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン^{脚注1)}の400mg/kg体重/日、5日間連日投与がMMNに対して保険適用となっている。

2006年のEFNS/PNSによるガイドラインでは、初回2,000mg/kg体重を2~5日かけて投与し、効果を認める場合には総量1,000~2,000mg/kg体重を2~5日かけて投与し、これを2~8週ごとに反復する投与方法を推奨している³⁾ (エビデンスレベル VI)。初回投与が無効でも2回目の投与が有効な症例が報告されている²⁾。

投与速度に関しては、わが国の製剤^{脚注2)}では初日の投与開始から1時間は0.01mL(0.5mg)/kg体重/分で投与し、副作用などの異常所見が認められなければ、徐々に0.03mL(1.5mg)/kg体重/分まで投与速度を上げてよいとされている。欧米では当初2mg/kg体重/分で開始し、最大8mg/kg体重/分まで増量可能とされている製剤もある^{脚注3)}が、わが国の製剤での投与速度を上げた場合の安全性に関しては不明である。これらの投与量や投与速度、投与間隔の比較に関する明確なエビデンスを示した臨床研究はない。

近年は皮下注射(subcutaneous immunoglobulin: SCIG)での臨床試験も施行されており、点滴静注(IVIg)と同様に有効であることが報告されている^{4~5)} (エビデンスレベル IVa)。

2) 有効性に関する報告

Cochrane review(2005年)では、上述のランダム化比較対照試験(RCT)のシステマティックレ

脚注1): 献血グロベニン®-I (日本製薬株式会社) もしくは献血ヴェノグロブリン®IH5% (日本血液製剤機構)

脚注2): 献血グロベニン®-I (日本製薬株式会社) 添付文書

脚注3): GAMNEX®-C (米国 Talecris 社) 添付文書

ビューののち、メタアナリシスが行われた。その結果IVIg群では78%の患者で筋力の改善を認めた。機能障害の改善度では有意な変化は認められなかったとされている(エビデンスレベルI)。またIVIg治療群のうち71%の患者に何らかの副作用を認めたものの、重篤な副作用はなかった。

IVIgの反応性については、発症年齢、罹患筋の数、罹病期間、伝導ブロックの有無、自己抗体に関する報告があるが、これについてはCQ 7-3, 7-6, 7-7を参考されたい。

文献

- 1) 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.
- 2) 木村 淳. CIDP, MMN に対する献血グロベニン®-I の使用成績調査. 診療と新薬. 2010; 47: 34-67.
- 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 the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst. 2006; 11: 1-8.
- 4) Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. Neurology. 2010; 75: 1377-1380.
- 5) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 3 日)

MMN[JMLA] AND (("Immunoglobulins, Intravenous"[MH] OR ("immunoglobulins"[TW] AND "intravenous"[TW]) OR "intravenous immunoglobulins"[TW] OR "ivig"[TW])) AND ("Drug Administration Schedule"[MH] OR "Dose-Response Relationship, Drug"[MH] OR "administration and dosage" [SH] OR dosage[TIAB] OR dose[TIAB] OR frequency[TIAB] OR protocol[TIAB] OR schedule[TIAB] OR "Cohort Studies"[MH] OR "Time Factors"[MH] OR "Treatment Outcome"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 121 件

経静脈的免疫グロブリン療法が有効だが、再発が反復する例をどのように治療するか

推奨

- ①まずは経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の維持療法を行い、それでも効果が減弱する場合は、IVIg の投与間隔を短くする、もしくは保険適用内で投与量を増量するなどの工夫を加える (グレード C1)。
- ②さらには免疫抑制薬の併用も考慮する (グレード C1)。

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の有効性は症例によって異なり、長期寛解を得られる例、効果が一時的で維持療法を要する例、無効例に分類できる。維持療法を要する例においては、報告によって期間にばらつきがあるが、長期経過の過程で軸索変性が生じ、IVIg の効果が減弱する可能性が指摘されている¹⁻³⁾。しかしながら IVIg の投与間隔を短くする、投与量を増量するなどの工夫を凝らした研究では、数年間は効果が保たれた結果となっている¹⁻³⁾。なかには免疫抑制薬を併用している例があり、免疫抑制薬の併用も考慮する必要があるが、明確なエビデンスを示したものではない²⁾。

解説・エビデンス

1) 長期経過に関する報告

van den Berg-Vos RM らは IVIg が有効で、4年以上維持療法を施行している MMN 11例 (発症年齢 20~58歳、罹病期間 2~12年、1例でのみ GM1 抗体陽性) について、IVIg 療法 (400mg/kg 体重/日を5日間点滴ののち、400mg/kg 体重/週) を1年間施行し、その後安定している症例については同様の投与方法で、増悪する場合は投与量を増量し、後方的に評価した。1年間の IVIg 療法ののち、上肢の筋力や機能障害は有意に改善した。しかし、4~8年の観察期間中、筋力は若干悪化していた。伝導ブロックの認められた患肢では近位部の複合筋活動電位 (CMAP) が有意に改善したが、観察期間中に新たな伝導ブロックや CMAP 低下の進行も認めた¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。

Terenghi らは少なくとも5年以上 IVIg の反復投与を受けている MMN 患者 10例 (発症年齢 21~57歳、罹病期間 0.25~30年) において、IVIg の効果減弱を予防するため、IVIg の投与間隔を短縮、もしくは投与量を増量 (臨床症状が悪化した時点で 1,000~1,200mg/kg 体重→1,500~2,000mg/kg 体重) し、後方視的に評価を行った。治療開始より約6年で78%の患者で臨床症状が改善したが、治療開始から約3.9年で、改善が得られにくくなり、半数の患者の免疫グロブリン投与量が増加した。3例の患者でシクロホスファミド、1例の患者でアザチオプリンが使用されていた (CQ 7-5 参照)。約8.2年経過すると運動症状が若干悪化した。6年以上経過すると

CMAP が減少しており，軸索変性により IVIg の効果が減弱する可能性を指摘している²⁾ (エビデンスレベル IVb).

Léger らは未治療の MMN 患者 22 例 (平均発症年齢 43.6 歳，治療開始時の平均年齢 48.4 歳，GM1 抗体陽性率 56%) と何らかの治療歴のある MMN 患者 18 例 (平均発症年齢 39.6 歳，治療開始時の平均年齢 52.2 歳，GM1 抗体陽性率 73%) について，最低 6 ヶ月間の IVIg (2,000mg/kg 体重を 3~5 日間/月) を施行したのち，6 ヶ月以上の長期効果を後方的に評価した。未治療群 22 例のうち 14 例 (70%) で MRC スコアが有意に改善した ($p < 0.0001$)。40 例のうち 8 例 (22%) の患者で 2.2 年間寛解を維持できたが，25 例 (68%) の患者では寛解を維持するために定期的な IVIg を必要とした。IVIg は短期間では非常に有効である可能性を指摘している³⁾ (エビデンスレベル IVb).

文献

- 1) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*. 2002; **125** (Pt8): 1875-1886.
- 2) Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*. 2004; **62**: 666-668.
- 3) Léger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 93-96.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 28 日)

MMN[JMLA] AND (("Immunoglobulins, Intravenous"[MH] OR ("immunoglobulins"[TW] AND "intravenous"[TW]) OR "intravenous immunoglobulins"[TW] OR "ivig"[TW])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[TIAB] OR recurrent[TIAB] OR iterative[TIAB] OR repetitive[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 9 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

副腎皮質ステロイド薬は有効か

推奨

- ①副腎皮質ステロイド薬はむしろ増悪させることがあり、MMN に対する治療薬として推奨されない(グレード C2)。
- ②免疫抑制薬、分子標的治療、血漿交換などがあるが明確なエビデンスを示したものではない。

背景・目的

MMN は CIDP の関連疾患として副腎皮質ステロイド薬が有効であると想像されるが、果たして効果があるのか否かを検討する。

解説・エビデンス

純粋に運動神経症状のみを示す例では、副腎皮質ステロイド薬でむしろ増悪することが報告されており^{1,2)} (エビデンスレベル V)、推奨できないが、感覚障害を伴う CIDP の亜型である MADSAM (Lewis-Sumner 症候群と同義) や中枢神経障害の合併例に有効性の報告がある^{3~5)} (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; **57**: 778-783.
- 2) Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 1997; **48**: 1135.
- 3) Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *J Peripher Nerv Syst*. 1997; **2**: 362-369.
- 4) Liguori R, Rizzi R, Vetrugno R, et al. Steroid-responsive multifocal demyelinating neuropathy with central involvement. *Muscle Nerve*. 1999; **22**: 262-265.
- 5) Viala K, Renie L, Maissonobe T, et al. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain*. 2004; **127**: 2010-2017.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND ("Adrenal Cortex Hormones"[MH]) OR "Adrenal Cortex Hormones" [PA] OR "Steroids"[MH] OR steroid*[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 40 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 7-5

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法難治例をどのように治療するか

回答

- 免疫抑制薬を考慮する。インターフェロンやリツキシマブの選択の余地もある。しかしこれらに明確なエビデンスはない。

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に反応しない例が存在する。これらのなかには筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの運動ニューロン疾患と鑑別が困難な例が存在するため、注意が必要である。また、IVIg を反復していくうちに、効果が減弱する例が少なからず存在し、難治性あるいは治療抵抗性の範疇に該当するのかもしれない。2010年 EFNS/PNS のガイドラインではIVIg が第1選択薬であり、無効の場合は免疫抑制薬を考慮することなどが記載されている。近年、分子標的治療の有用性も報告されているが、これらの使用にあっては副作用に注意する。またわが国では下記に示した治療法はいずれも保険適用外であることにも留意が必要である。また副腎皮質ステロイド薬は感覚障害を伴う CIDP の亜型である MADSAM (Lewis-Sumner 症候群と同義) や中枢神経障害の合併例に有効性の報告がある。

解説・エビデンス

1) シクロホスファミド

アルキル化剤で DNA の合成を抑制することで免疫抑制効果を発揮する。以前から副腎皮質ステロイド薬が無効であった症例で効果があったと報告されているが、効果を否定する報告もあり、明確なエビデンスを示した報告は存在しない¹⁻⁵⁾ (エビデンスレベル V)。また、その副作用のため、MMN への使用は推奨されないとの専門家の見方もある⁶⁾ (エビデンスレベル VI)。

2) アザチオプリン

生体内で6-メルカプトプリンに変換され核内に取り込まれ、プリン合成を阻害して細胞増殖を抑え、免疫抑制効果を発揮する。報告が少なく、かつ症例報告レベルである⁷⁾ (エビデンスレベル V)。

3.) インターフェロン

多発性硬化症の再発予防に、国内では IFN β -1b (ベタフェロン[®]) と IFN β -1a (アボネックス[®]) の使用が可能である。治療抵抗性の MMN 患者 3 例の前向き試験で、IFN β -1a (レビーフ[®]) 週 3 回皮下注射を 6 ヶ月間施行し、有効であったとの報告がある⁸⁾ (エビデンスレベル IVa)。また MMN 9 例を維持療法群と非維持療法群に分けて、IFN β -1a (レビーフ[®]) を同様の方法で併用し

た前向き試験では無効とされている⁹⁾ (エビデンスレベル IVa)。

4) ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF)

細胞の核酸(プリン体)合成を阻害する薬で、抗ウイルス作用、免疫抑制作用、抗腫瘍作用を有する。若干有効であったとする報告があるが¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb), 2007年のランダム化比較対照試験(RCT)では効果が否定されている¹¹⁾ (エビデンスレベル II)。

5) リツキシマブ

ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体で、わが国では非ホジキンリンパ腫に対して保険適用となっているが、近年、一部の自己免疫疾患への期待が高まっている。

MMN に対しては、有効とする報告(エビデンスレベル IVb, V)と無効とする報告(エビデンスレベル IVb, V)の両者が存在し、無効とする報告では経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)が併用されたものが多いことから¹²⁻¹⁷⁾、IVIg とリツキシマブの間に何らかの拮抗的な作用がある可能性がある。いずれにしてもリツキシマブは重要な治療オプションとなりえる可能性を秘めており、多数例での RCT による検証が待たれる。

6) エクリズマブ

遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体で、C5 に結合し補体活性を予防し、補体による細胞障害性膜攻撃を予防する効果を有する。MMN に対しては 2011 年にオープン試験での報告がある¹⁸⁾ (エビデンスレベル IVa)。IVIg 維持療法中の MMN 13 例において、少数例ではあるが IVIg 非依存性に効果が若干認められたとされている。しかし、最終的にエクリズマブ治療後も大半の患者で IVIg の併用を必要としている。副作用として頭痛、消化器症状、呼吸器症状、筋症状、皮膚発赤などがあげられている。

文献

- 1) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 1988; **24**: 73-78.
- 2) Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, et al. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology*. 1990; **40**: 118-127.
- 3) Feldman EL, Bromberg MB, James W, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol*. 1991; **30**: 397-401.
- 4) Thomas H, Brannagan III, Armin A, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*. 2006; **34**: 246-250.
- 5) Axelson HW, Oberg G, Askmark H, et al. No benefit of treatment with cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in multifocal motor neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2008; **117**: 432-434.
- 6) Hughes RA. 79th ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*. **27**: 285-296.
- 7) Hausmanowa-Petrusewicz I, Rowi ska-Marci ska K, Kope A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1991; **84**: 40-45.
- 8) Martina ISJ, van Doorn PA, Schmitz PIM, et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon- β 1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; **66**: 197-201.
- 9) Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A. *Neurology*. 2000; **54**: 1518-1521.
- 10) Umpathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *European J Neu-*

II. 多巣性運動ニューロパチー

- rol. 2002; 9: 683–685.
- 11) Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain*. 2007; **130**: 2004–2010.
 - 12) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; **74**: 485–489.
 - 13) Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. *Neurology*. 2004; **63**: 2178–2179.
 - 14) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscular Disorders*. 2009; **19**: 473–475.
 - 15) Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andrés I, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: Lack of long term response to rituximab. *Neurology*. 2003; **61**: 1814–1816.
 - 16) Gorsen KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle Nerve*. 2007; **35**: 66–69.
 - 17) Chaudhry V, Cornblath. An open-label trial of rituximab in multifocal motor neuropathy. *J Peripheral Nervous System*. 2010; **15**: 196–201.
 - 18) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripheral Nervous System*. 2011; **16**: 84–91.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 28 日)

MMN[JMLA] AND (cyclophosphamide[TW] OR interferon*[TW] OR azathioprine[TW] OR mmf[TW] OR "mycophenolate mofetil"[TW] OR rituximab[TW] OR eculizumab[TW] OR "Immunosuppressive Agents" [PA] OR "Interferons"[MH] OR rituximab[NM] OR eculizumab[NM]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 76 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

自己抗体（ガングリオシド抗体を含む）の種類や有無で治療効果・予後に差異はあるか

回答

- ガングリオシド抗体の有無で、治療効果・予後に差異があるエビデンスは明らかでない。

背景・目的

IgM GM1 抗体の上昇は MMN の診断を支持するが、ガングリオシド抗体の有無が治療効果や予後の予見に有用であるかを検討する。

解説・エビデンス

IgM GM1 抗体は MMN の診断に有用とされるが、その陽性率は報告により大きなばらつきがあり¹⁻⁷⁾ (エビデンスレベル IVa)、その臨床症状、治療効果・予後との関連は明らかではない。その原因としては技術的な測定方法の差や、症例数の少なさが考えられている^{3,4)} (エビデンスレベル IVa)。Van den Berg-Vos らはオランダにおける MMN 88 例の全国調査から、IgM GM1 抗体陽性例は、陰性例に比較して MRC (Medical Research Council) 総スコアによる筋力低下 ($p < 0.01$) や、ODSS (Overall Disability Sum Score) による機能障害 ($p < 0.01$) が有意に高度であり、さらに IgM GM1 抗体価が MRC 総スコア低下と相関することを報告している⁶⁾ (エビデンスレベル IVa)。しかし、同じ母集団におけるロジスティクス回帰解析では、ODSS 重症群の決定因子として IgM GM1 抗体の有無は有意ではないとしている ($p = 0.14$)⁷⁾ (エビデンスレベル IVa)。

また、IgM GM1 抗体の上昇が治療効果に関連するとの報告があるが^{8,9)} (エビデンスレベル IVa)、最近は否定的な報告もされている^{7,10)} (エビデンスレベル IVa)。

文献

- 1) Van Schaik I, 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.
- 2) Taylor BV, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. *Neurology*. 1996; **47**: 951-955.
- 3) Willison HJ, Veitch J, Swan AV, et al. Inter-laboratory validation of an ELISA for the determination of serum anti-ganglioside antibodies. *Eur J Neurol*. 1999; **6**: 71-77.
- 4) Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. *Brain*. 2002; **125**: 2591-2625.
- 5) Galban-Horcajo F, Fitzpatrick AM, Hutton AJ, et al. Antibodies to heteromeric glycolipid complexes in multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol*. 2013; **20**: 62-70.
- 6) 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.
- 7) Cats EA, Van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with

II. 多巣性運動ニューロパチー

- multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010; **75**: 818–825.
- 8) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000; **48**: 919–926.
 - 9) Strigl-Pill N, König A, Schröder M, et al. Prediction of response to IVIg treatment in patients with lower motor neurone disorders. *Eur J Neurol*. 2006; **13**: 135–140.
 - 10) Léger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 93–96.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 19 日)

MMN[JMLA] AND (gangliosides[MH] OR gangliosides[TIAB] OR ganglioside[TIAB]) OR GM1[TIAB] OR antibody[TIAB] OR antibodies[MH] OR antibodies[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 321 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

通常の神経伝導検査で検出が可能な伝導ブロックの有無は、治療効果の予測に有用か

推奨

- ① 通常の末梢神経伝導検査では近位部の伝導ブロックの検出能力に限界があることから、伝導ブロックの有無による治療効果の予測は困難である。伝導ブロックを検出できなくても、臨床徴候が MMN に類似していれば経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が有効な症例が報告されている (グレード B)。

背景・目的

MMN の治療効果の予測に有用な電気生理学的な検査所見を検討する。

解説・エビデンス

Van den Berg-Vos らによる MMN 88 例の横断的なオランダの全国調査における検討では、神経伝導検査で definite な伝導ブロックの有無は、ロジスティック回帰解析では ODSS 重症群の有意な決定因子ではなかった¹⁾ ($p=0.95$) (エビデンスレベル IVa)。一方、軸索障害の電気生理学的な指標 (遠位部刺激複合筋活動電位陰性ピーク面積の正常下限の 20% 以下の低下と針筋電図上の脱神経電位) は重症度と有意に相関した^{1,2)} (エビデンスレベル IVa)。また、AAEM の診断基準³⁾ で definite な伝導ブロックを示す MMN 症例は、probable もしくは possible の伝導ブロックを示すとともに典型的な臨床像を有する MMN の症例と比較して IVIg に対する反応性に差を認めなかった⁴⁾ (エビデンスレベル IVa)。

神経伝導検査における伝導ブロックの有無が、IVIg 治療反応性に関連するとの報告があるが^{5,6)}、最近の報告では否定的である⁷⁻¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVa)。MMN 類似の臨床徴候 (慢性経過の、主に上肢優位の非対称性、遠位優位性の純粹運動麻痺で、上位ニューロン徴候、球麻痺、呼吸筋麻痺を伴わない) を示すが、通常の神経伝導検査で伝導ブロックが検出されない (MMN without conduction block) 症例は、伝導ブロックを示す MMN 症例と比較して IVIg の反応性に差を認めなかった¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVa)。この主な理由には通常の神経伝導検査で検出できない近位部の伝導ブロックの存在が考えられており、実際にそのような症例で、脊髄根刺激^{11,12)} や経頭蓋的磁気刺激運動誘発電位¹³⁾ で近位部に伝導ブロックが証明されたとする報告がある (エビデンスレベル IVb)。伝導ブロックを検出できない症例でも治療可能な脱髄性の末梢神経障害を有すると判断する参考所見として、臨床的に筋力低下の割に筋萎縮や遠位部刺激による複合筋活動電位 (CMAP) の低下が軽度であること^{14,15)} (エビデンスレベル V)、F 波の潜時延長¹⁰⁾、temporal dispersion¹⁶⁾ や異常 A 波¹⁷⁾ の存在 (エビデンスレベル IVb) が指摘されている。

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 Asseldonk JT, Van den Berg LH, Kalmijn S, et al. Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; **77**: 743–747.
- 3) Olney RK. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve*. 1999; **22** (Suppl): S225–S229
- 4) Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; **72**: 761–766.
- 5) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*. 2000; **48**: 919–926.
- 6) Ghosh A, Busby M, Kennett R, et al. A practical definition of conduction block in IVIg responsive multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; **76**: 1264–1268.
- 7) Léger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 93–96.
- 8) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology*. 2007; **69**: 1680–1687.
- 9) Strigl-Pill N, König A, Schröder M, et al. Prediction of response to IVIg treatment in patients with lower motor neurone disorders. *Eur J Neurol*. 2006; **13**: 135–140.
- 10) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*. 2006; **67**: 592–596.
- 11) Menkes DL, Hood DC, Ballesteros RA, et al. Root stimulation aids in the detection of acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 1998; **21**: 298–308.
- 12) Akaza M, Kanouchi T, Inaba A, et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2011; **43**: 274–282.
- 13) Attarian S, Azulay JP, Vershueren A, et al. Magnetic stimulation using a triple stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block. *Muscle Nerve*. 2005; **32**: 710–714.
- 14) Chaudhry V, Swash M. Multifocal motor neuropathy: is conduction block essential? *Neurology*. 2006; **67**: 558–559.
- 15) Menkes DL. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*. 2007; **68**: 1161–1162.
- 16) Ghosh A, Virgincar A, Kennett R, et al. The effect of treatment upon temporal dispersion in IVIg responsive multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; **76**: 1269–1272.
- 17) Lange DJ, Nijjar R, Voustantiouk A, et al. Do A-waves help predict intravenous immunoglobulin response in multifocal motor neuropathy without block? *Muscle Nerve*. 2011; **43**: 537–542.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

MMN[JMLA] AND ("Neural Conduction"[MH] OR "Nerve Block"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 199 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

リハビリテーションは MMN に有効か

回答

- MMN を対象としたリハビリテーションに関するエビデンスのある報告はない。
- CIDP および他のニューロパチーと同様に、関節の屈曲拘縮や過伸展を防ぎ関節可動域を維持するなど廃用性症候群の予防が重要である。

背景・目的

慢性的な末梢神経障害をきたす MMN において日常生活活動度 (activity of daily living : ADL) および生活の質 (quality of life : QOL) を可能な限り上げるためには薬物療法に加えてリハビリテーションも重要である。

解説・エビデンス

MMN 患者のみを対象にリハビリテーションの有効性を評価した報告はない。ニューロパチー全般における運動療法に関するメタアナリシスでは、その効果に関して強いエビデンスは示されていない¹⁾ (エビデンスレベル I)。運動機能障害を示す免疫性末梢神経障害患者に対する一般的な対処として、関節の屈曲拘縮や過伸展を防ぎ関節可動域を維持するなど廃用性症候群の予防は重要である²⁾ (エビデンスレベル VI)。

MMN においても高度の易疲労性が指摘されており³⁾ (エビデンスレベル IVa)、障害筋の過用に注意し、疲労を避け、低負荷・短時間のリハビリテーションを心がける。また MMN 50 例の検討で、主観的な評価であるが 83% に寒冷時の運動麻痺 (cold paresis) の増悪がみられ、CIDP や進行性脊髄性筋萎縮症と比較して寒冷時増悪に対して 4~6 倍高いリスクを有するとされる⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。したがって、リハビリテーションの施行に際しても寒冷の曝露に注意する必要がある。

文献

- 1) White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (review). The Cochrane Collaboration 2004; 4: CD003904. (注: メタアナリシスでありエビデンスレベル I であるが、対象は CIDP/MMN に限局したのではなく様々なニューロパチーを包含した分析である)
- 2) 斎藤豊和, 吉井文均, 野村恭一. ギラン・バレー症候群, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー. 一般向き (患者・家族)・医療従事者への手引き書, 日本製薬株式会社, 2010: 27-33, 50-51.
- 3) 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.
- 4) Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, et al. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. J Neurol. 2011; 258: 212-217.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

MMN[JMLA] AND (rehabilitation[MH] OR rehabilitation OR "exercise therapy"[MH] OR "exercise therapy" OR "Physical Therapy Modalities"[MH] OR Physiotherap*[TIAB] OR "Physical therapeutic"[TIAB] OR "Physical therapy"[TIAB] OR "Physical therapies"[TIAB] OR muscle*[TIAB] OR muscul*[TIAB] OR non-motor[TIAB] OR fatigue[TW] OR "Longitudinal Studies"[MH] OR "Natural History"[MH] OR "Disease Progression"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 177 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

MMN の治療中に妊娠を望む場合、あるいは妊娠した場合はどのように対応すべきか

回答

- 妊娠とともに MMN は増悪、再燃する可能性があるが、エビデンスのある報告はない。
- 増悪時には経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が可能である。
- 分娩とともに MMN が改善したことが少数例で報告されている。
- 妊娠を望む場合、妊娠が判明した場合には免疫抑制薬は原則禁忌である。

背景・目的

MMN では経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、免疫抑制薬などの免疫修飾療法を継続している場合も少なくない。妊娠した際には治療の妊娠・胎児への影響を考慮し適切に対処する。再発・増悪した場合の対処について理解する。

解説・エビデンス

MMN は有病率が人口 10 万人あたり約 0.6 人とまれな疾患であり、男女比は約 2.7 と男性に多く、また患者の平均年齢は男性の 38 歳に比べて、女性は 45 歳と高い¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。したがって、MMN を罹患中に、妊娠、出産を経験する女性は極めて少数であると考えられる。実際 MMN における妊娠、出産に関してエビデンスのある報告はない。MMN に罹患している 3 例の女性において妊娠中に MMN が増悪した報告がある²⁾ (エビデンスレベル V)。そのうち 2 例は初回妊娠であり、妊娠初期 3 ヶ月以内に MMN が急速に増悪している。3 例目は妊娠の 4 ヶ月前に下肢筋力低下が出現したが、妊娠初期 3 ヶ月の間に急速に増悪している。3 例とも妊娠期間中に IVIg を投与され、そのうち 2 例は症状の改善に有効であった。他の 1 例は妊娠前にすでに 4 週ごとに IVIg を投与されており、妊娠期間中は 3 週ごとに増量したがその効果は限定的であった。3 例とも分娩後さらに症状が改善し、分娩後約 2 ヶ月には妊娠前の状態まで回復している。IVIg 投与に伴う重篤な副作用は 3 例ともみられていない。少数例の報告であるが、妊娠が MMN 増悪の誘因となる可能性があることは留意しておくべきである。MMN 増悪時には IVIg が有効であり、分娩によってさらに改善する可能性がある。

妊娠した MMN 患者への IVIg 投与における注意は CIDP の場合とほぼ同じと考えてよく、病態の安定のために妊娠期間中も IVIg の定期的投与は考慮されてよい。また妊婦における免疫抑制薬の使用は MMN においても原則禁忌である (I 章の CQ 9-2 の解説 2 参照)。

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) 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 (anomaly OR teratogenic OR peripartal[TIAB] OR perinatal [TIAB] OR "breast feeding"[TIAB] OR "lactation"[TIAB] OR Pregnancy OR pregnancies OR pregnant OR Gestation OR Parturition* OR Birth OR Births OR Childbirth OR Childbirths OR parturient) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 6 件

ほかに製薬会社添付文書，ガイドライン，単行書および，それらの引用文献も参考とし，さらに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 10-1

10. その他

ワクチン接種は MMN 再発に影響するか，またワクチン接種は可能か

Clinical Question 10-2

患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か

Clinical Question 10-3

MMN に罹患している場合，外科手術および麻酔は可能か

Clinical Question 10-4

CIDP・MMN 患者をサポートする制度，団体にはどのようなものがあるか

以上の CQ は，I 章 CIDP の項を参照されたい。

付録：検索式について

1. PubMed

MMN[JMLA]は以下の式を表す

((("motor neuropathy"[TIAB] OR "motor neuropathies"[TIAB]) AND multifocal[TIAB]) OR (("multifocal neuropathy"[TIAB] OR "multifocal neuropathies"[TIAB]) AND motor[TIAB])) OR (("Motor Neurons"[MH] AND "Neuromuscular Diseases"[MH]) AND (1973[DP] : 1991[DP]) AND "multifocal"[TIAB])

2. 医中誌

MMN/JMLA

ニューロパチー-多巣性運動性/TH or ニューロパチー-多巣性運動性/AL or ((MMN/TA and 神経系疾患/TH) not (電位/AL or ミスマッチ陰性/AL or mismatch/TA)) or "multifocal motor neuropathy"/TA or 多巣性運動/TA

MMN は 2011 年 12 月 17 日にこの式で検索した結果、対象がヒットおよび会議録を除くと 87 件であったため CQ 毎の検索はせずすべての CQ でこの結果を用いた。

3. Cochrane Library

MMN

(motor OR multifocal OR neuropath*) OR MMN

2011 年 12 月 10 日にこの式で検索を行い 18 件であったため CQ 毎の検索はせずすべての CQ でこの結果を用いた。