

症例報告

Magnetic fatigue test が診断に寄与した多巣性運動ニューロパチーと運動型慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの境界例

福永 諒¹⁾, 小川 暢弘^{2)*}, 畑 俊嘉²⁾, 矢端 博行²⁾, 山川 勇²⁾, 漆谷 真²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院医師臨床教育センター

2) 滋賀医科大学内科学講座脳神経内科

要旨: 症例は 26 歳女性。7 ヶ月前から左上肢優位の筋力低下が出現、数週間で上肢挙上困難となった。症状は変動しながら進行し 3 ヶ月前から下肢近位筋力低下も出現、起立困難となった。神経伝導検査は軽微な終末潜時延長と F 波減少のみで、明らかな伝導ブロックや感覚伝導異常はなかったが magnetic fatigue test (MFT) にて近位伝導ブロックが示唆された。大量ガンマグロブリン療法が著効し免疫介在性ニューロパチーと診断しえたが、多巣性運動ニューロパチーと運動型慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの境界例であった。MFT の有用性のみならず両病態の異同を考察する上で興味深い症例であり報告する。

Key words: chronic immune-mediated neuropathy, 多巣性運動ニューロパチー, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, magnetic fatigue test, activity-dependent conduction block

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筋力低下を主徴とする後天性の慢性脱髄性末梢神経疾患である¹⁾。一方、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 以下 CIDP と略記) は、2 ヶ月以上をかけて緩徐に進行する四肢筋力低下と感覚障害を主徴とする病因不明の後天性脱髄性末梢神経障害であり、Typical CIDP に加え variants として Distal CIDP, Multifocal CIDP, Focal CIDP, Motor CIDP, Sensory CIDP が提唱され、その特徴が議論されている¹⁾²⁾。MMN と CIDP は病態機序が異なるとされるが、その全容は未解明である³⁾。特に、Motor CIDP では MMN との鑑別、その異同が議論されている³⁾⁴⁾。今回、我々は通常の神経伝導検査で伝導ブロックを証明できず、magnetic fatigue test (MFT) にて activity-dependent conduction block を捉え、近位伝導ブロックが示唆されたことが診断の一助となった chronic immune-mediated neuropathy の 1 例を経験した。本例は MMN と Motor CIDP の診断基準を満たし、臨床像も両者の境界例であった。MFT が通常の伝導検査で検出しえない近位伝導ブロックの検出に極めて有用であったことに加え、MMN と Motor CIDP の異同を考察する上で興味深い症例であると考え報告する。

症 例

26 歳女性 右利き

主訴：筋力低下

既往歴：眼瞼下垂の自覚に対し眼瞼挙上術の施術歴あり。

家族歴・生活歴：母が眼瞼下垂以外の特記事項なし。

現病歴：先行感染や誘因なく、7 ヶ月前から左優位の四肢近位筋力低下が出現、数週間で両上肢挙上困難となった。症状は変動があり疲労時や夕方に増悪、起床時や月経中の改善を自覚した。近医脳神経内科を受診したが、電気生理検査も含め異常を指摘されず経過観察となった。症状は緩徐に進行し、3 ヶ月前から両下肢近位筋力低下も加わり、立ち上がりが困難となったため当院紹介、入院となった。

一般身体所見：身長 162.2 cm, 体重 48.8 kg, 体温 37.0°C, 脈拍数 85 回/分, 血圧 115/77 mmHg, SpO₂ : 98% (室内気), 胸腹部一般診察に異常はなかった。

入院時神経学的所見：意識清明、高次脳機能に異常なし。脳神経系は、眼瞼下垂を認めず、眼球運動、顔面運動、舌運動、嚥下を含め異常はなかった。徒手筋力テスト (右/左) では、Sternocleidomastoid 5/5, Trapezius 5/5, Deltoid 2/2, Biceps brachii (BB) 3/3, Triceps brachii 4/5-, wrist extensor 3+/3, wrist flexor 3+/3, Abductor pollicis brevis (APB) 2/2, First dorsal interossei (FDI) 2/2, abductor digiti minimi 2/2, Iliopsoas 4/4, Quadriceps 4/4, Tibialis anterior 5/5, Hamstrings 5/5, Gastrocnemius 5/5 で

(Received January 17, 2024; Accepted April 30, 2024; Published online in J-STAGE on August 24, 2024)

This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

Supplementary data for this article is available in our online journal.

Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>

J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

©2024 Japanese Society of Neurology



Table 1 The data of nerve conduction studies on admission.

skin temperature 29°C							
MCS	Nerve (The lower limit of CMAP in our hospital, mV)	site	Latency (ms)	Amplitude (mV)	Velocity (m/s)	F-latency (ms)	F-Occurrence (%)
	Median L (3.5<)	Wrist	5.0	9.9		35.8	4/20 (20%)
		Elbow	9.5	6.7	46.1		
	Median R (3.5<)	Wrist	6.3	4.8		30.7	7/20 (35%)
		Elbow	11.0	2.7	41.9		
	Ulnar L (2.8<)	Wrist	4.1	5.6		33.5	14/20 (70%)
		Below elbow	7.4	5.5	54.1		
		Above elbow	8.7	4.5	49.2		
	Ulnar R (2.8<)	Wrist	3.6	7.8		33.8	11/20 (55%)
		Below elbow	7.6	7.1	45.1		
		Above elbow	9.2	3.5	43.2		
	Tibial L (3.0<)	Ankle	5.3	11.6		58.5	20/20 (100%)
		Knee	13.3	11.5	40.6		
	Tibial R (3.0<)	Ankle	5.3	14.1		55.8	20/20 (100%)
		Knee	14.0	12.3	40.5		

skin temperature 29°C					
SCS	Nerve	site	Latency (ms)	Amplitude (μ V)	Velocity (m/s)
	Median L	Wrist	3.4	66.4	42.6
		Elbow	7.3	43.7	53.6
	Median R	Wrist	3.6	54.1	43.5
		Elbow	6.9	35.6	58.0
	Ulnar L	Wrist	3.0	61.5	43.6
	Ulnar R	Wrist	2.7	76.4	46.0
	Sural L	Distal	3.4	38.7	40.9
	Sural R	Distal	3.5	25.4	39.5

skin temperature 32°C					
MCS	Nerve (The lower limit of CMAP in our hospital, mV)	site	Latency (ms)	Amplitude (mV)	Velocity (m/s)
	Median L (3.5<)	Wrist	3.5	10.1	
		Elbow	8.6	6.8	41.2

CMAP: compound muscle action potential, L: left, MCS: motor conduction study, R: right, SCS: sensory conduction study.

あった。また、左前腕・手内筋に fasciculation, 左 FDI に萎縮を認めた。起立・歩容は登攀性起立陽性、歩行時に膝折れを認めた。深部腱反射は両側上腕二頭筋および三頭筋腱反射消失、

腕橈骨筋腱で低下を認めたが、膝蓋腱やアキレス腱反射は正常、下顎反射や四肢病的反射はなかった。協調運動は下肢で失調を認めなかった。感覚系、自律神経系は異常を認めなかった。

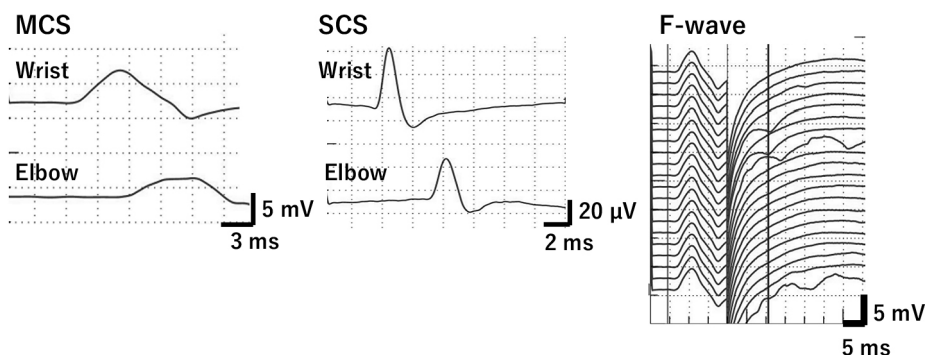


Fig. 1 The nerve conduction studies at the right median nerve on admission.

Nerve conduction studies of the right median nerve did not show definite conduction block or abnormal sensory conduction; however, a slight prolongation of terminal latency and a decrease in the frequency of F-wave were noted in motor conduction studies. It should be noted that the skin temperature was 29°C when the test was performed. The MCS and SCS were recorded with filters of high-cut 3 kHz and low-cut of 10 Hz, while F-waves were recorded with filters set at a high-cut of 3 kHz and low-cut of 20 Hz. MCS: motor conduction study, SCS: sensory conduction study.

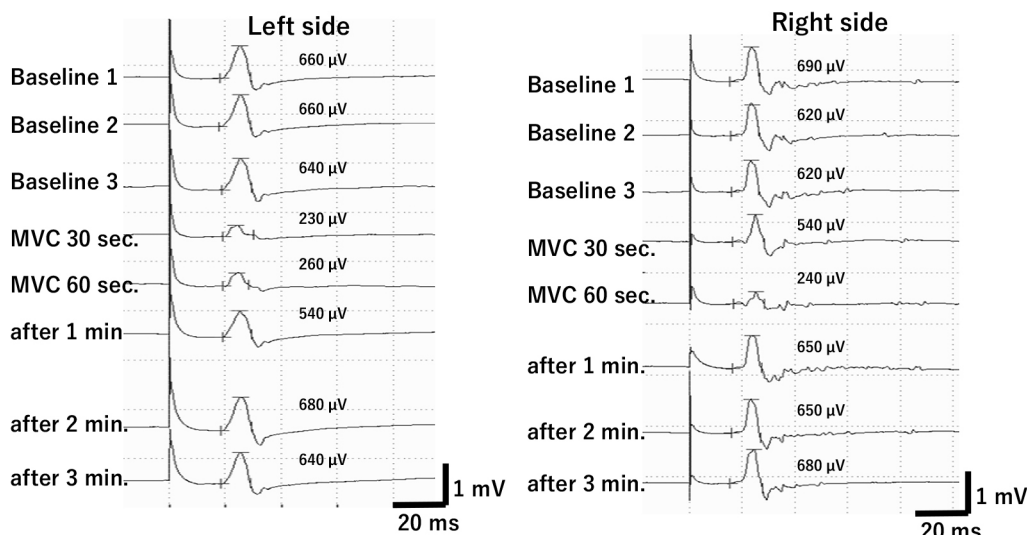


Fig. 2 A magnetic fatigue test.

The compound muscle action potentials recorded from the abductor pollicis brevis at the C8/T1 nerve root were magnetically stimulated. After 60 seconds of maximal voluntary contraction of the abductor pollicis brevis, the amplitude of the compound muscle action potential decreased during contraction, and its amplitude returned to baseline within a few minutes. Activity-dependent conduction block was observed to be predominant on the left side. A skin temperature of 32°C was maintained during the test was performed. The numbers in the figure show the amplitudes. MVC: Maximal voluntary contraction.

入院時検査所見：血算、肝腎機能、電解質異常はなかった。
免疫関連自己抗体：重症筋無力症関連、ガングリオシド抗体を含めすべて陰性であった。

髄液検査所見：外観正常で初圧 12.5 cmH₂O、細胞数 0/μl、蛋白 55 mg/dl であった。

電気生理検査所見：通常の神経伝導検査は、感覚伝導は正常、運動神経は正中神経で伝導ブロックを疑う所見、終末潜時延長、F波導出頻度減少、F波潜時延長傾向を呈したが MMN の Definite motor conduction block の基準¹⁾を満たさず、また、計測時皮膚温が 29°C と低く過大評価している可能性が残された (Table 1, Fig. 1)。皮膚温 32°C での再検では軽微な異常にとど

まり (Table 1)、脱髄や伝導ブロックの確定はできなかった。MFT は Activity-dependent conduction block を認めた (Fig. 2)。反復刺激検査、上下肢体性感覚誘発電位は正常であった。針筋電図は Active denervation を認めず、上肢で運動単位減少を認めた (supplementary data)。

神経筋超音波検査所見 (Table 2)：左上肢で fasciculation を認めた。左優位に両側 C5-7 の神経根肥厚を認めたが、正中神経、尺骨神経は前腕・上腕に観察範囲では肥厚や局所腫大はなかった。

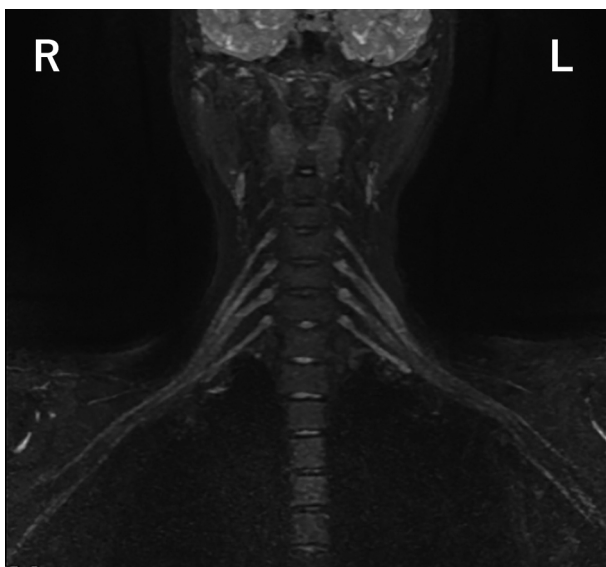
頸部 MRI 所見 (Fig. 3)：左優位の左右神経根の軽度肥厚を認めた。

Table 2 The results of neuromuscular sonography.

Muscle	Brightness	Fasciculation
L. Biceps	Normal	+
L. EDC	Normal	+
L. APB	Normal	+
L. FDI	Normal	-
L. TA	Normal	-

Root	Diameter (mm)	Average sizes of reference (mm)*
C5	R	3.2
	L	3.0
C6	R	4.1
	L	4.6
C7	R	4.7
	L	4.5

APB: abductor pollicis brevis, EDC: extensor digitorum muscle, FDI: first dorsal interosseous muscle, L: left, R: right, TA: tibialis anterior. *: Sugimoto et al. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(9):1560-1570.

**Fig. 3** The neurography of MRI.

The neurography of MRI revealed thickening of the bilateral cervical nerve root, with the left cervical nerve being more prominent compared to the right.

臨床経過: MMN を疑い免疫グロブリン大量静注 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) 療法 (400 mg/kg, 5 日間) を開始したところ, 数日で速やかに筋力, 電気生理所見は改善し, 臨床的寛解を得て退院し就労復帰した。約 2 ヶ月後に左上肢握力低下から挙上困難となる筋力低下の再燃を認めたが IVIg

療法にて速やかに改善し, 維持療法へ移行することで筋力低下の再燃なく, 筋萎縮の改善を認め, 寛解が持続できた。

考 察

本例は, 眼瞼下垂の自覚, 手術歴があり, 日内変動を伴いながら 3 ヶ月以上の経過で緩徐進行性に左上肢優位の fasciculation や筋萎縮を伴う四肢筋力低下を呈した。免疫介在性末梢神経障害の他, 重症筋無力症, 運動ニューロン病も鑑別にあがったが, 各種検査および MFT が陽性であったこと, さらに IVIg が著効したことから chronic immune-mediated neuropathy と診断した。

本例の通常の電気生理検査は伝導ブロックや脱髄の診断基準の確定例に合致しなかったが MFT にて activity-dependent conduction block を検出し, 近位伝導ブロックが示唆されたことが診断の一助となった。MFT は, 従来の電気生理学的診断基準を満たさない近位伝導ブロックの検出に有用とされている⁵⁾⁶⁾。MFT は, 1 分間の対象筋への運動負荷によって末梢神経軸索に大量の Na イオンが流入し, Na-K ポンプが活性化されることで, ランビエ絞輪部の過分極と閾値上昇が起こり, 軽度の脱髄がある場合, 伝導ブロックが増悪する activity-dependent conduction block を検出する⁵⁾⁶⁾。脱髄や伝導ブロックの電気生理学的診断基準¹⁾ に activity-dependent conduction block の明記はなく参考所見にとどまるが, 通常の検査で決め手に欠けた本例は MFT が伝導ブロックの判断に極めて有用であった。本例では未実施であるが他の手法として, 通常の電気生理検査に上腕や Erb 点刺激を加えることや, triple stimulation technique (TST) の実施が近位部の伝導ブロックの検出に有効であることも報告されている⁷⁾⁸⁾。ただし, TST は錐体路障害がある場合, 脱髄・軸索障害のどちらでも異常を示すため, 錐体路障害がないと想定される場合のみ伝導ブロックの検出に有用であることに注意が必要である。

次に, 本例は日本神経学会 2013 の診断基準にて Probable MMN に合致し, ヨーロッパ神経学会 2021 年の診断基準では Possible motor CIDP に合致する。MMN と CIDP, とくに motor CIDP は類似点が多いが別病態と考えられている³⁾。本例のみならず両者の臨床的特徴を有する境界例の報告は散見され, 未解決の部分は多い³⁾⁴⁾。両者の臨床像の相違点として, MMN では非対称性, 上肢優位の筋力低下, ALS との鑑別が必要となる筋萎縮や線維束性収縮が生じることもあり, 髄液蛋白 <100 mg/dl, 抗ガングリオシド抗体陽性所見が参考となり¹⁾, IVIg の治療反応性が経時的に減弱することが報告されている⁹⁾。一方で motor CIDP では左右対称性の近位から遠位の上下肢筋力低下を生じ, 特異抗体が未特定とされる¹⁾²⁾。加えて, MMN では寒冷での症状増悪の特徴が報告されており, CIDP における温度脆弱性よりも臨床的に多く経験され, cold paresis と称される¹⁰⁾。また類似病型の multifocal CIDP と比較し MMN では伝導障害が, より近位部にあるとされる¹¹⁾。

病態機序では, MMN における伝導ブロックに糖脂質関連自己抗体によるランビエ絞輪での Na や K チャネルへの直接的作用による機能不全や, 補体活性を介した間接的なチャネル破壊の関与が想定され¹²⁾, CIDP では fast potassium conductance の上昇などに加え, 炎症性脱髄としての神経肥厚とオニオンバル

ブの形成を組織学的に認めることが報告されている¹²⁾¹³⁾。また、MMN は Node での軸索障害・変性を来し徐々に治療反応性が減弱するとされているが⁷⁾、CIDP は髄鞘の炎症の二次性波及による軸索変性の程度が治療反応性減弱につながるとされる¹¹⁾。さらに、神経生検組織にて motor CIDP では炎症を伴う脱髄所見を組織学的に認めることが決め手となり、MMN では炎症がはっきりとせず、慢性変化としての large myelinated fiber の喪失や再生神経クラスターの増加所見のみの場合もあるなど相違点の報告もあり³⁾、特に病初期においては、MMN は神経軸索膜上のチャンネル機能異常としての要素、motor CIDP では炎症性脱髄の要素が強いことがうかがえる。

本例は特異抗体が陰性であり、対称性の筋力低下へ移行したことや対称性の神経根肥厚などは motor CIDP の臨床像とも合致したが、MMN も既知のガングリオシド抗体陽性例は約半数である¹⁴⁾。一方で非対称性上肢優位の発症・再燃形式、筋萎縮や線維束性収縮の存在は MMN の病像として矛盾なく、IVIg 後、速やかに筋力と電気生理所見が改善したことはチャンネルの機能不全の病態が示唆された。さらに、健常人でも皮膚温による検査値変動があり低皮膚温での検査値の解釈は慎重に判断すべきであるが、低皮膚温での電気生理検査異常や、MFT でより近位での伝導ブロックが示唆されたことは MMN が想定された。

しかし、MFT による activity-dependent conduction block は脱髄で安全因子の低下した CIDP でも認めうる所見であり、本所見のみでは両者を鑑別しえず、また、MMN の診断例でも期間において感覚異常が顕在化し CIDP の診断に至ること¹⁵⁾、motor CIDP も後に感覚神経障害が出現することがある。両者の境界例の正確な診断に、侵襲的ではあるが生検が有用との報告もあるが³⁾、治療対応は両疾患で変わらないため、長期治療反応性や感覚障害の出現の有無、近位伝導ブロックの詳細評価を継続的に検討することが鑑別のために重要と考えられた。

文 献

- 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会編，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013，東京：南江堂；2013.
- 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.
- Tracy JA, Taylor BV, Kiernan M, et al. Nerve pathology distinguishes focal motor chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from multifocal motor neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020;22:1-10.
- Topakian R, Müller P, Ciovica-Oel IC, et al. In the borderland of multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. *Neurol Sci* 2021;42:1131-1134.
- Kaji R, Bostock H, Kohara N, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2000;123:1602-1611.
- Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. *Neurology* 2006;67:280-287.
- Garg N, Park SB, Howells J, et al. Conduction block in immune-mediated neuropathy: paranodopathy versus axonopathy. *Eur J Neurol* 2019;26(8):1121-1129.
- 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.
- Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, et al. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 1998;121:437-450.
- Attarian S, Franques J, Elisabeth J, et al. Triple-stimulation technique improves the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2015;51:541-548.
- Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:391-394.
- Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, et al. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2011;258:212-217.
- 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.
- Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:140-148.
- Beecher G, Shelly S, Dyck PJB, et al. Pure motor onset and IgM-gammopathy occurrence in multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy. *Neurol* 2021;97:e1392-e1403.

本報告の要旨は、第 125 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗ガングリオシド抗体を測定いただきました近畿大学脳神経内科の永井義隆先生に深謝申し上げます。

COI：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、団体はいずれもありません。

***Corresponding author**：小川暢弘

滋賀医科大学内科学講座脳神経内科（〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町）

A borderline case between multifocal motor neuropathy and motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy revealed by the magnetic fatigue test

Ryo Fukunaga, M.D.¹⁾, Nobuhiro Ogawa, M.D., Ph.D.²⁾, Toshika Hata, M.D.²⁾, Hiroyuki Yabata, M.D.²⁾, Isamu Yamakawa, M.D., Ph.D.²⁾ and Makoto Urushitani, M.D., Ph.D.²⁾

1) Clinical Education Center for Physicians, Shiga University of Medical Science

2) Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

Abstract: A 26-year-old woman presented with a seven-month history of weakness in her left upper limb, progressing to difficulty lifting her arms within a few weeks. Her symptoms progressed with fluctuations. For the past three months, she has been unable to stand due to weakness in her proximal lower limbs. Nerve conduction studies did not show any definite conduction block or abnormal sensory conduction, but motor conduction studies showed a slight prolongation of the terminal latency and a decrease in the frequency of the F-wave. A magnetic fatigue test indicated a proximal conduction block. Her symptoms were rapidly resolved with intravenous immunoglobulin treatment, leading to a diagnosis of chronic immune-mediated neuropathy, met both criteria for multifocal motor neuropathy (MMN) and motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Our case highlights the utility of the magnetic fatigue test in detecting conduction blocks and its role in differentiating between MMN and motor CIDP.

Key words: chronic immune-mediated neuropathy, multifocal motor neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, magnetic fatigue test, activity-dependent conduction block

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:642-647

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001974