대한임상신경생리학회지 4(2):98~107, 2002 ISSN 1229-6414

다초점성 운동신경병증

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Multifocal Motor Neuropathy

Dong-Kuck Lee, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a chronic immune-mediated peripheral myelinopathy. The major clinical features include slowly progressive, painless, and asymmetric weakness, usually of distal limb muscle. Early in the course of the disease, weakness is not necessarily associated with muscle atrophy, owing to the initial primary involvement of peripheral myelin. Chronic progressive weakness is often associated with some degree of concurrent axonal loss and subsequent muscle atrophy. Sensory symptoms are usually mild or absent, and involvement of cranial and respiratory muscles is rare. The findings of multifocal motor conduction block, abnormal temporal dispersion, and focal conduction slowing at segments not at risk for common entrapment or compression injury, associated with normal sensory conduction studies along the same segments, are the hallmark electrophysiologic features of MMN.

The slow progression and absence of upper motor neuron signs are the major clinical points that separate MMN from amyotrophic lateral sclerosis. The role of GM1 antibodies, found in high titers in 22~84% of MMN patients, remains uncertain. The contention that MMN is an autoimmune disorder is largely based on the often dramatic improvement in symptoms following the administration of intravenuos immunoglobulin or cyclophosphamide.

Key Words : Multifocal motor neuropathy, Conduction block

서 론

1982년 Lewis 등[1]이 지속적인 전도차단(conduction block)을 가지는 다초점성 탈수초성 신경병증을 최초로 보고한 이래 1988년 Pestronk 등[2]에 의해 처음으로 다초점성 운동신경병증(multifocal motor neuropathy, MMN)이라고 명명된 이 병은 드문 후천성 면역매개성 만성 탈수초성 신경병증이다. 이 병은 감각계 침범없이 서서히 진행하는 비대칭적인 쇠약을 특징으로 한다. 전기생리학적 검사에서는 여러 운동신경에서 전도차단뿐만 아니라 일시분산(temporal dispersion), 원위잠복기 증가, 전도속도 감소, 및 F파 소실이나 잠복기 연장같은 탈수초성 소견을 보인다. 대부분의 환자들은 면역글로불린 정맥주사(intravenous immunoglobulin, IVIg)나 cyclophosphamide 치료에 반응한다. 초기에 보고된 MMN은 진행성 다초점성 순수 운동성 탈수초성 병으로 진행성 비대칭적인 쇠약과 위축을 보이며 속상수축(fasciculation)과 경련(cramp)을 동반하나 감각증상과 징후는 없는 임상적 소견으로 보아 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)같은 하위운동신경원 질환과 유사한 병으로 알려져 왔다. 그러나 이 병은 양성 경과를 가지므로 회복가능한 운동신경원 증후군이라고 보고되기도 했다. 그후 MMN은 다초점성으로 운동신경만을 선택적으로 침범하며 전기생리검사상 운동 전도차단같은 탈수초성 소견을 보이는 것이 특징이라는 것이 밝혀졌다.[2-7]

최근 MMN이 더욱 주목을 받게된 것은 이 병이 표면적으로는 운동신경원 질환과 유사하나 사실은 치료가능한 탈수초성 질환이기 때문이다. 그러나 아직도 이 병이 질병분류학적으로 명확히 구분이 되는 특수한 병인지 또는 단지 만성 염증성 탈수초성 다발신경근신경병증(chronic inflammatory demyleinating polyradiculoneuropathy, CIDP)의 다초점성 운동 변종인지에 대해선 다양한 의견이 있다.[6-8]

Address for correspondence
Dong-Kuck Lee, M.D., PhD.
Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu
3056-6 Daemyung 4 dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel : +82-53-650-4267 Fax : +82-53-654-9786
E-mail : dklee@cataegu.ac.kr

본 론

1. 임상양상

MMN의 정확한 유병률은 알 수 없지만 50~100명의

ALS환자중 1명가량이 MMN일 정도로 드문 질환이다. 이 병은 여성에 비해 남성에서 3배 더 많이 발생하며 10~70세까지중 어느 연령층에서도 생기나 평균 발병연령은 41세이다. 특히 45세 이하의 남성에서 MMN이 잘 생긴다. 유병기간은 수개월~30년까지이나 평균 유병기간은 7.5년이다. 이 병의 특징적인 증상은 우연히 생긴 원위 쇠약이 수년에 걸쳐 비대칭적으로 서서히 진행되거나 단계적으로 진행되는 것이다. 하지보다는 상지에서 더 자주 생긴다. 가끔 한쪽 손목처짐이나 발목처짐 또는 손아귀힘이나 이두근(biceps) 쇠약이 주된 증상으로 나타나기도 한다. 안근마비나 혀의 위축같은 뇌신경 침범과 호흡마비는 드물지만 생기기도 한다. 근경련과 연축(twitching)도 있다. 저림(numbness)과 얼얼한 느낌(tingling)같은 감각증상은 없거나 경미하게 있다.[3,9,10]

진찰상 말초신경분포부위에서 감각장애없이 비대칭성 쇠약이 보인다. 쇠약은 어떤 신경의 분포영역에서도 생길 수 있으나 특히 정중, 척골, 요골, 비골 및 근피(musculocutaneous) 신경의 분포영역에서 잘 생긴다. 가끔 근위축의 정도에 비해 쇠약이 심한 경우가 있으며 또한 근용적(bulk)은 유지되나 근력이 MRC등급의 4보다 적은 경우도 자주 있다. 또한 섬유성 근간대경련(myokymia)과 속상수축도 자주 보인다. 근육신장반사(stretch reflex)는 침범된 사지에서 비대칭적으로 감소되어 있으나 가끔은 임상적으로 증상이 없는 사지에서 감소되기도 한다. 그러나 가끔은 반사가 증가되기도하나 강직, 간대(clonus), 및 Babinski 징후같은 병적인 추체로 징후는 나타나지 않는다. MMN에서는 다초점성 쇠약이 있기는 하나 대부분의 환자는 기능을 유지하여 장기간 활동하는 경우가 많다.[3,8,9,11-13] 그러나 만성 다초점성 탈수초성 신경병증이 있으면서 시신경염과 척수염(myelitis)같은 중추신경계 탈수초가 반복적으로 나타나는 경우도 있다.[14,15]

MMN은 특징적으로 상지원위근의 쇠약과 위축을 주로 보이는 병이다. 그러나 심한 근위근 쇠약을 보이면서도 근위근의 용적은 유지되는 경우도 있다. 특히 상지의 이두근에서 이런 소견이 잘 나타난다. 이런 근육의 근전도 검사상 쇠약한 근육에서 동원(recruitment)은 아주 감소되어 있으나 지속적인 운동단위활동이 있는 것으로 나타났다. 이런 사실로 보아 지속적인 운동단위활동이 근비대(hypertrophy)를 일으켰다고 생각된다.[16]

2. 병리기전

현재 MMN은 병리학적으로 염증성 탈수초성 변화를 보이고 면역글로불린이나 cyclophosphamide 같은 면역억제제나 면역조절치료에 반응하며 임상적으로 CIDP와 유사한 증상과 징후를 보이는 점 등으로 보아 면역매개성 병리기전을 가지는 질환으로 알려져 있다. 그러나 왜 혼합(mixed) 신경중 운동신경섬유만 선택적으로 침범하는지는 아직도 모른다. 이 사실에 대한 첫 번째 가설은 탈수초의 분포는 신경줄기(trunk)내의 신경다발(fascicle)의 배열에 의해 결정된다는 것이다. 그러므로 탈수초성 병변이 운동신경다발에만 국한되어 생긴 결과 순수한 운동증상들만 나타난다는 것이다. 두 번째 가설은 MMN의 발병목표가 되는 항원은 감각신경 축삭보다 운동신경 축삭의 수초에 있다는 것이다. 마지막 가설은 MMN의 병리과정은 운동과 감각신경 섬유를 동일하게 침범하나 감각신경에서 신경전도에 대한 안전인자(safety factor)가 더 강하므로 운동신경에서만 전도차단이 생긴다는 것이다.[3,13,17,18]

한편 MMN환자의 혈청에 있는 항당지질(glycolipid) 항체의 병리적인 역할에 대해선 아직도 의문이다. 일부 연구에서는 항체가 감소되면서 임상적 호전을 보이는 것으로 보아 이런 항체가 MMN의 발병기전에 중요한 작용을 할 것이라고 하였으나[2,19,20] 다른 연구에서는 이런 사실이 아닌 것으로 밝혀졌다.[21-24] 그러나 MMN환자의 신경을 생검한 결과 란비에 결절에서 면역글로불린이 침착된 것이 밝혀졌으며[25] 또한 항GM1항체와 항갱글리오시드 항체를 준 쥐의 좌골신경에서도 이런 사실이 확인되었다.[26,27] 또한 MMN환자의 혈청을 쥐의 좌골신경과 경골신경에 주사한 결과 전도차단을 일으켰으며[20,28] 시험관내에서 쥐의 횡경(phrenic)신경에 MMN환자의 혈청을 주사한 결과 역시 같은 결과를 얻었다.[29] 또한 항갱글리오시드 항체가 많이 포함된 인간과 토끼의 혈청을 쥐의 좌골신경에 준 결과 수초성 신경섬유에서만 급성 전도장애가 생긴다는 사실도 보고되었다.[30] 그러나 순수하게 분리한 항 GM1항체를 신경에 주사한 결과에서는 이런 사실이 나타나지 않았다.[26] 한편 실험적으로 GM1 ganglioside를 토끼에게 면역시켜 만든 항 GM1 항혈청을 쥐의 수초성 신경섬유에 주입한 결과 K^+ 전류는 증가되고 Na^+ 통로전류는 차단된다는 사실이 밝혀졌다.[31] 그러나 이런 사실은 다른 연구에서는 증명되지 않았다.[32] 그러므로 현재까지 항 GM1항체는 MMN의 한 표지(marker)라고 생각되고 있다. 한편 인간의 항 GM1항체가 척수의 회백질과 운동신경원의 표면에만 부착하고 후근신경절에는 부착하지 않는다는 사실이 밝혀졌다. 항 GM1항체가 후근신경절에 부착하지 않는다는 사실은 MMN에서 감각증상보다는 운동증상이 심한 것을 설명할 수 있는 증거가 된다.[33] Kaji 등[34]은 MMN환자에서 전도차단이 된 곳을 병리검사한 결과 그 부분은 재수초가 되지않으며 혈액-신경장벽이 파괴된 사실이 있는 것으로 보아 갱글리오시드에 대한 항체가 운동신경에만 탈수초를 일으킨 결과 일단 생긴 병변은 파괴된 혈액-신경장벽때문에 재수초가 되지 않으므로 계속 지속된다고 하였다.

3. 전기진단검사 소견

MMN의 가장 저명한 소견은 보통 포착(entrapment)이 잘 생기는 부분을 피한 곳에 생긴 지속적인 분절성(segmental) 전도차단이다. 다초점성 전도차단은 임상적으로 확실하다고 생각되는 모든 형태의 운동신경원 질환의 10%에서 발견된다. 탈수초를 나타내는 전기생리학적 소견인 전도차단은 혼합신경중 운동신경에서만 선택적으로 나타난다. 그러나 전도차단은 여러 신경에서 여러 부분을 전기진단검사로 자극해 보지않으면 발견하기가 힘들다. 가끔은

임상적으로는 침범받지 않은 운동신경에서 부분적인 운동전도차단을 보이기도 한다.

전도차단 외에도 다양한 탈수초 소견이 말초신경에서 나타난다. 우선 신경전도속도의 감소가생기는데 특히 부분 운동전도차단이 있는 분절에서 이런 소견이 잘 생긴다. 또한 F파 반응이 없거나 잠복기가 연장되고 원위 운동잠복기도 연장된다. 그러나 감각신경전도는 정상이고 심지어는 운동섬유가침범된 부분의 혼합신경에서도정상으로나타난다.[4,29]

그러나 아직도 누구나 인정하는 운동전도차단의 진단기준은 없다. Nobile-Orazio 등[18]은 근위자극에서 나타난 반응의 진폭이나 영역(area)이 원위자극에서보다 40% 이상 감소된 것을 전도차단이라고 하였으나 Feldman 등[35]은 음극 정점(peak) 지속시간의 변화가 15% 이하인 경우에는 근위자극의 반응이 원위자극에 비해 30% 이상 감소되면 전도차단이라고 하였다. 또한 Chaudhry 등[21]과 Lange 등[36]은 음극 정점지속시간의 변화가 15% 이하인 경우에는 근위자극시 반응의 진폭이나 음극 정점영역이 원위에 비해 50% 이상 감소되어야 전도차단이라고 하였다.

한편 부분 운동전도차단을 확인하기가 힘든 이유중의 하나는 시간이 경과함에 따라 신경의 같은 분절에서도 전도차단의 위치가 변한다는 것이다.[37] 또한 부분 운동전도차단이 너무 근위나 원위부에 있으면 발견하기가 힘들며 만약 왈러변성(wallerian degeneration)까지 생기면 전도차단을 더욱 발견하기가 힘들어 진다.[38,39]

만약 신경전도검사상 원위 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 진폭이 정상이라면 MMN에서 볼 수 있는 운동전도차단을 확인하기가 용이할 것이다. 그러나 만약 위축이 저명하고 CMAP의 진폭이 감소되었다면 전도차단을 발견하기가 힘들다. 특히 이런 경우에는 다른 운동단위의 양극과 음극부분이 겹치게 되어 간기 상쇄(interphase cancellation)가 잘 나타난다. 그러므로 CMAP의 진폭이 감소된 경우에는 운동전도차단이 있는지를 결정하는데 신중해야 한다. 만약 긴 신경분절에서 전도차단이 있는 것으로 생각되면 inching법 같은 짧은 분절을 검사하는 방법이 유용하다. 왜냐하면 짧은 거리에서는 일시 분산과 간기 상쇄가 M전위의 크기에 미치는 영향이 적기 때문이다. 그리고 운동전도차단을 평가하는데 있어서 척골신경의 팔꿈치 분절과 비골신경의 무릎분절같이 포착성 신경병증이 잘 생기는 부분은 제외시켜야 한다. 또한 검사상의 오류를 줄이기 위해 신경자극시에는 최대(supramaximal) 자극을 해야하며 신경자극시에도 주변에 있는 다른 신경을 자극하지 않도록 주의해야 한다. 그리고 외상에 의한 부분 신경손상의 급성기나 혈관염같이 운동전도차단을 보일 수 있는 경우에는 반드시 추적검사가 필요하다.[3]

전도차단은 말초신경의 근위, 중간, 및 원위부 어디에서도 생길 수 있다. 특히 아주 근위나 원위부에 전도차단이 있는 경우에는 발견하기가 힘들다. 대부분의 MMN에서는 적어도 1개이상의 말초신경에서 중간분절에 부분 운동전도차단을 보인다. 전도차단은 정중신경과 척골신경의 전박분절에서 가장 흔히 생기며 그 다음으로 Erb점-겨드랑신경분절, 상완신경총이나 신경근에서 잘 생긴다. 아주 근위부에 운동전도차단이 있다는 것은 쇠약한 근육에서 신경전도검사상 원위 진폭은 정상이나 F파 반응이 없거나 잠복기가 연장되거나 반응이 분산되는 것과 자발적으로 최대한 유발시킨 근육활동전위반응이 원위 전기자극에 의한 반응보다 훨씬 적다는 사실 등으로 알 수 있다. 한편 아주 원위부에 전도차단이 있는 것은 쇠약한 근육에서 신경전도검사결과 CMAP의 진폭이 아주 감소되었으나 치료후 빠른 시간내에 정상으로 회복되거나 원위자극시 진폭은 아주 감소되었으나 근전도검사상 축삭변성의 소견은 없는 것으로 알 수 있다.[3,39]

한편 MMN환자의 운동신경은 전기자극에 대한 역치(threshold)가 지속적으로 높으나 IVIg나 cyclophosphamide 치료후에는 감소된다. 그러나 감각신경은 전기자극에 대한 역치가 정상이다. 이런 사실로 보아 MMN에서는 어떤 인자가 운동신경의 재수초과정중 결절의 특성을 재조직화하는 것을 방해하거나 혈액-신경장벽이 장애가 있는 곳의 소디움통로를 직접 차단하기 때문으로 생각된다.[40]

Molinuevo 등[41]은 경두개 자기자극을 하여 말초와 중추운동전도시간(conduction time)을 측정한 결과 MMN에서는 중추전도시간은 정상이나 말초전도시간이 연장된다는 사실을 밝혀내고는 경두개 자기자극이 MMN과 운동신경원 질환의 감별진단에 중요하다고 하였다. 그러므로 MMN으로 진단하기전에 적어도 1년 이상 안정적인 임상양상을 보이며 상위운동신경원을 침범한 전기생리학적 징후가 있는지를 반드시 확인해야 한다.

4. 검사실 소견

MMN환자의 22~84%에서는 GM1과 기타 갱글리오시드에 대한 IgM 항체치가 높게 나온다.[19,37] 각 연구자마다 항체치에 대해서 이와같은 큰 차이를 보이는 것은 각 검사실마다 검사방법과 정상 대조치에 차이가 있기 때문으로 생각된다. MMN에 대한 초기의 여러 보고에서는 항 GM1 항체치가 높은 것에 대해 병리기전, 진단, 및 치료적인 면에 있어서 큰 의미를 부여했으나 현재로선 항 GM1항체치가 높은 것이 MMN의 진단이나 치료에 대한 반응을 예측하는데 큰 도움이 되지 않는 것으로 생각되고 있다. 심지어는 전도차단이나 항 GM1항체가 없어도 탈수초의 다른 소견이 보이면 MMN이라고 진단하기도 한다. 그러나 만약 다초점성 하위운동신경원 쇠약을 보이는 환자로서 항 GM1항체치가 높다면 전기진단검사를 통해 MMN인지를 확인하는 것이 좋다(Table 1).[3,4,42]

한편 MMN에서는 근육의 섬유성 근간대경련과 경련때문에 혈청 크레아틴 포스포키나제(CK)치가 자주 높게 나온다. 침범된 부분에 대한 MRI검사에서는 신경분절이 비후된 소견이 보이기도 한다.[43,44] 그러나 뇌척수액은 대개 정상이거나 총단백치가 약간 증가하기도 한다.[3]

MMN은 운동신경을 주로 침범하나 경미하지만 감각신경에서 구조적인 이상을 보이기도 한다.[45] MMN환자의 비복신

경생검에서는 얇은 수초를 가진 큰 직경의 축삭이 증가하며 가끔 양파껍질(onion-bulb) 모양의 구조를 보인다. MMN 환자에서 전도차단이 있는 곳을 신경생검한 결과 작은 양파껍질모양으로 둘러싸인탈수초성 축삭이혈관주위에 퍼져있는 소견이보인다. 그러나 전도차단이 없는곳에서도 탈수초 소견이 보인다. 그리고MMN에서는 CIDP와는 다르게 신경외막과 신경내막에 단핵세포침윤이나 신경내막과 신경주위하 부종이 저명하지 않다. 그러나 운동신경이나 혼합신경을 생검하면 비염증성탈수초와 재수초가보인다.[46,47]

5. 진단(Table 2)[42]

MMN은 1982년 Lewis 등[1]에 의해 최초로 보고된 이래

Table 1. GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy

- Multifocal motor neuropathy is a peripheral nerve disorder associated with GM1 antibodies in ~50% of cases.
- Partial motor conduction block, not GM1 antibodies, establishes a diagnosis of multifocal motor neuropathy in the appropriate clinical setting.
- Patients with multifocal motor neuropathy may respond to treatment in the absence of GM1 antibodies.
- Lower motor neuron syndromes are distinct from multifocal motor neuropathy and may be associated with GM1 antibodies; immunosuppressive therapy for lower motor neuron syndromes must be considered experimental.

Table 2. Proposed diagnostic criteria for multifocal motor neuropathy

Clinical criteria

1. Slowly progressive or stepwise limb weakness
2. Asymmetrical limb weakness
3. Number of affected limb regions< 7. Limb regions are defined as upper arm, lower arm, upper leg, or lower leg on both sides (maximum of 8)
4. Decreased or absent tendon reflexes in affected limbs
5. Signs and symptoms are more pronounced in upper limbs than in lower limbs
6. Age at onset of disease: 20~65 years
7. No objective sensory abnormalities except for vibration sense
8. No bulbar signs or symptoms
9. No upper motor neuron features
10. No other neuropathies (eg, diabetic, lead, porphyric or vasculitic neuropathy; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Lyme neuroborreliosis; postradiation neuropathy; hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; Charcot-Marie-Tooth neuropathies; meningeal carcinomatosis)
11. No myopathy (eg, facioscapulohumeral muscular dystrophy, inclusion body myositis)

Laboratory criteria

1. CSF protein < 1 g/L
2. Elevated anti-GM1 antibodies
3. Increased signal intensity on T2-weighted MRI scans of the brachial plexus

Electrodiagnostic criteria

1. Definite motor CB: CMAP area reduction on proximal versus distal stimulation of at least 50% over a long segment (between Erb's point and axilla, upper arm, lower arm, lower leg) or a CMAP amplitude reduction on proximal versus distal stimulation of at least 30% over a short distance (2.5 cm) detected by inching.
   CMAP amplitude on stimulation of the distal part of the segment with motor CB of at least 1 mV.
2. Probable motor CB: CMAP amplitude reduction on proximal versus distal stimulation of at least 30% over a long segment of an arm nerve. CMAP amplitude on stimulation of the distal part of the segment with motor CB of at least 1 mV.
3. Slowing of conduction compatible with demyelination: MCV < 75% of the lower limit of normal. DML of shortest F wave latency > 130% of the upper limit of normal or absence of F waves all after 16~20 stimuli. CMAP amplitude on distal stimulation of at least 0.5 mV.
4. Normal sensory nerve conduction in arm segments with motor CB.
   Normal SNAP amplitudes on distal stimulation

Definite MMN	I 1-11	and	II 1	and	III 1 + 4
Probable MMN	I 1-3, 6-11	and	II 1	and	III 2 + 4
Possible MMN	I 1, 7-11	and	II 2 or 3	or	III 3 + 4

CSF=cerebrospinal fluid; CB=conduction block;
CMAP=compound muscle action potential; MCV=motor conduction velocity;
DML=distal motor latency; SNAP=sensory nerve action potential.

여러 연구자들에 의해 다양한 진단기준이 보고되어 왔으나 아직도 통일된 진단기준은 없다. 대개 진행성 비대칭성 하위운동신경원 형태의 쇠약을 보이며 전기진단검사상 감각유발반응은 정상이나 운동전도차단을 포함한 다초점성 운동성 탈수초소견이 있으며 혈청에서 항당지질항체가 있고 겉질스테로이드나 혈장교환치료에는 반응이 없으나 IVIg나 cyclophosphamide 치료에는 반응하는 것 등을 진단기준으로 하였다.[21,48] 그러나 Van den Berg-Vos 등[42]이 임상적, 병리검사, 및 전기진단학적 기준 등으로 평가하여 확실한(definite), 개연적인(probable), 및 가능한(possible) MMN으로 분류한 진단기준을 제시하였다.

6. 감별진단

감각증상없이 진행성 사지쇠약과 위축을 보이는 병으로는 운동신경원 질환, 척수근위축, 소아마비후 근위축, hexosaminidase A 부족, 납중독, 및 MMN 등이 있다. 이들 질환중 MMN이 특히 중요한 이유는 이 병이 치료가 가능할 수 있는 병이기 때문이다.[8,21,49]

MMN에서 가장 중요한 것은 CIDP 및 운동신경원 질환과의 감별진단이다. 만약 대칭적인 근위와 원위쇠약을 보이며 악화와 호전이 반복되고 임상 및 전기진단검사상 감각증상과 징후가 있으며 뇌척수액에서 단백이 증가하고 스테로이드나 혈장교환에 반응하면 우선 CIDP를 생각한다.[3,50] 한편 Saperstein 등[51]은 CIDP와 대단히 유사하나 비대칭적인 증상을 보이는 다초점성 후천성 탈수초성 감각 및 운동병증을 Lewis-Sumner증후군이라고 하면서 MMN과 감별진단해야 한다고 했다. 또한 Saperstein 등[52]은 만성 탈수초성 다발신경병증중 임상적으로 대칭성 근위 및 원위쇠약과 감각장애를 보이면 CIDP로 진단하였고, 비대칭적으로 순수한 운동장애만 보이면 MMN으로, 비대칭적으로 운동과 감각장애를 보이는경우는 다초점성후천성 탈수초성감각및 운동신경병증(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy)으로, 대칭적으로 원위에 감각 및 운동장애를 보이는 경우는 원위 후천성 탈수초성 대칭성 신경병증(distal acquired demyelinating symmetric neuropathy)이라고분류하였다(Table 3).[52] 그러나만약 순수한 운동장애만 비대칭적으로 있으면서 계속 진행된다면 MMN이나 ALS의 한 형태인 진행성 근위축을 생각하나 말초운동신경에서 탈수초 소견이 보이면 MMN으로 진단하면 된다. 그리고 상위 및 하위운동신경원 징후를 같이 보이면 ALS로 진단한다.[3]

그러나 순수하게 하위운동신경원 징후를 가지나 탈수초의 증거가 없는 경우가 문제이다. 이런 경우는 3~6개월 간격으로 추적조사하는 것이 필요하다. 만약 추적기간중 병이 진행하면서 전신적인 탈신경소견이나 추체로 징후를 보인다면 ALS일 가능성이 크다. 왜냐하면 MMN은 그렇게 빠르게 진행하지 않기 때문이다. 그러므로 ALS의 평균 발병연령보다는 젊은 연령인 45세 이하에서 생기고 특히 남자에서 발병하며 같은 근육분절(myotome)에 속해 있어도 한 개의 운동신경만을 선택적으로 침범하고 근위축의 정도에 비해 근쇠약이 아주 심하며 진행이 느리고 건반사 항진같은 상위운동신경원 기능장애가 없으며 연수기능장애가 없다면 ALS보다는 MMN의 가능성이 높아진다. 그리고 특히 혈청에서 IgM 항GM1항체가 증가된 경우에는 전기진단검사를 해서 MMN인지를 확인한다(Table 4).[3,17,36,44,53,54] 한편 감각증상은 없거나 경미하면서 다발성 운동쇠약을 보이는 경우에는 MMN이 다발성 포착성 신경병증으로 오진되어 불필요한 감압(decompression)수술을 받은 경우도 있으므로 감별진단시 유의해야 한다.[55]

한편 전도차단은 MMN과 하위운동신경원 질환의 감별에 가장 중요한 신경생리학적 소견이나 서서히 진행하거나 또는 진행하지 않으면서 다초점성 운동신경병증을 보이지만 전도차단은 없이 축삭손상의 소견만을 보이는 경우도 있다. 이런 축삭성 다초점성 운동신경병증을 다초점성 후천성 운동축삭병증(multifocal acquired motor axonopathy)이라고 한다. 이런 환자들 중 일부는 스테로이드와 IVIg에 반응한다.[56]

7. 치료

MMN이 면역매개에 의한 병으로 알려지고나서 prednisone, azathioprine, chlorambucil, cyclophophamide, 혈장교환, 및 IVIg 등의 면역억제 및 면역조절치료가 시도되었다. 그러나 그중 CIDP치료에서 많이 쓰이는 prednisone과 혈장교환은 MMN에서는 효과가 거의 없는 것으로 판명되었다.[3,19,57-60] 그리고 MMN중 일부에서는 겉질스테로이드치료나 혈장교환후 근력이 감소되기도 한다.[61,62] 그러나 전기생리검사상 감각과운동신경에서 전도차단을 보이는 탈수초성다발신경병증이면서시각유발전위, 운동유발전위, 및 자기공명영상에서 중추신경계를 침범한 소견이 있는 환자가 스테로이드 치료후 호전된 경우도 있다.[63] azathioprine으로 치료한 4명중 1명에서는 증상이 안정되었으나 근력이 증가된 환자는 없었다.[13,21,64]

한편 현재까지 가능한 면역억제제중에서는 cyclophosphamide가 MMN환자의 50~80%에서 지속적인 효과를 보이는 것으로 판명되었다.[4,65,66] 치료방법은 매일 100~150 mg을 경구로 주거나 1~3 g/M2을 주기적으로 6개월동안 정맥주사한다. 그러나 cyclophosphamide를 모든 MMN환자에서 쓸 수 없는 이유는 이 약이 골수억제, 감염 위험증가, 출혈성 방광염, 불임, 기형발생, 탈모, 오심, 구토, 및 혈액암 위험성 증가 등의 무서운 부작용을 일으킬 수 있기 때문이다. 그러므로 cyclophosphamide는 MMN환자중 심한 장애가 있거나 계속 진행되는 쇠약을 보이며 전형적인 전기진단학적 및 면역양상을 보이는 경우에만 사용해야 할 것이다.[19] 일부 환자는 chlorambucil치료에 효과를 보이기도 한다.[3,8,21]

그러나 현재까지의 연구결과로 보아 고용량의 IVIg치료가 MMN에 가장 효과적이다. 치료방법은 2 g/kg를 2~5일간 나누어 정맥주사한다. 치료효과는 가끔 주사후 수시간

Table 3. Comparison of chronic acquired immune-mediated demyelinating polyneuropathies

	CIDP	DADS neuropathy	MADSAM neuropathy	MMN
Clinical features				
Weakness	Symmetric; proximal+distal	Symmetric; distal only; mild or no weakness	Asymmetric; distal >proximal upper limbs >lower limbs	Asymmetric; distal >proximal; upper limbs >lower limbs
Sensory deficits	Symmetric	Symmetric	Multifocal (distribution of individual nerves)	Absent
Reflexes	Reduced or absent symmetrically	Reduced or absent symmetrically	Reduced or absent (multifocal or diffuse)	Reduced or absent (multifocal or diffuse)
Eletrophysiology				
Abnormal CMAPs				
Demyelinating features	Usually symmetric	Usually symmetric Prolonged distal latencies	Asymmetric (multifocal)	Asymmetric (multifocal)
Conduction block	Frequent	Uncommon	Frequent	Frequent
Abnormal SNAPs	Usually symmetric	Usually symmetric	Asymmetric (multifocal)	SNAPs are normal
Laboratory Findings				
CSF protein	Usually elevated	Usually elevated	Usually elevated	Usually normal
M-protein	Occasionally present; usually lgG or lgA	lgM-κpresent in the majority; 50~70% are MAG-positive	Rarely present	Rarely present
Anti-GM1 Ab	Rarely present	Not present	Rarely present	Frequently present (50%)
Sensory nerve biopsy; demyelination/ remyelination	Frequent	Frequent	Frequent; sometimes asymmetric	Occasional; minimal findings
Treatment response				
Prednisone	Yes	Poor*	Yes	No
Plasma exchange	Yes	Poor*	Possible (more study needed)	No
IVlg	Yes	Poor*	Yes	Yes
Cyclophosphamide	Yes	Poor*	Possible (more study needed)	Yes

CIDP=chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; DADS=distal acquired demyelinating symmetric
MADSAM= multifocal acquired demyelinating sensory and motor; MMN=mulfifocal motor neuropathy
CMAP=compound muscle action potential; SNAP=sensory nerve action potential
* when associated with an lgM-MGUS (treatment responses in DADS neuropathy patients without a MGUS are more similar to those with CIDP).

내에 나타나기도 하나 대개 치료후 수일내에 나타나며 주사후 평균 2주일 지나서 최고 효과가 나타난다. 그후 수주일에서 수개월간 효과가 지속된다. 그러나 대부분의 환자에서는 상태를 유지하거나 호전시키기 위해 주기적인 IVIg 치료가 필요하다. IVIg를 주는 용량과 용법은 환자의 반응을 보고 각각 결정한다. 처음 IVIg치료를 한 후 극적인 효과를 보이는 환자는 재발해도 다시 IVIg치료를 하면 효과가 있다. 만약 MMN의 증상이 큰 변동없이 안정되어 있거나 또는 처음 IVIg치료에 미미한 효과를 보인 경우라면 다시 IVIg치료를 할 필요는 없다. 만약 2개월 이하에 한번씩 치료를 해야될 정도로 자주 IVIg치료가 필요하면 IVIg의 용량을 조절하여 적은 용량으로 최대 효과가 나오도록 노력해야 할 것이다. 그러므로 1주일에 0.4 mg/kg를 주거나 2주일에 0.8 mg/kg 또는 1개월에 1g/kg를 주는 방법도 있다. 그리고 cyclophosphamide를 같이 쓰는 경우라면 IVIg치료간격을 늘려도 된다. 결국 장기간 IVIg치료를 해도 근력이 감소되기도 한다. 그리고 IVIg치료의 가격이 고가인 것도 장단기 치료에 있어 큰 문제이다. 또한 IVIg치료중 두통, 오심, 오한, 열과 근육통을 동반한 감기같은 증상, 과민증(anaphylaxis), 무균성 수막염, 신부전, 저혈압, 심부전, 혈액점도증가와 혈전색전증 위험, 피부반응, 용혈성 빈혈, 호중구감소증 등의 부작용이 생길 수도 있으므로 환자의 반응을 관찰해 가며 용량과 용법을 조절해야 한다. 그러나 아직도 면역글로불린의 작용기전에 대해선 자세히 모르고 있다. IVIg치료후 빠른 시간내에 임상적 및 전기생리학적 호전을 보이는 것으로 보아 이 약이 탈수초된 축삭을 구조적으로 재수초시키는 것은 아니라고 생각된다. 하나의 가설로 면역글로불린을 주면 항유전형(idiotypic) 항체가 공급되어 발병항체가 란비에 결절같은 곳에 있는 항원에 결합되는 것을 방해하므로 효과를 나타낼 것이라는 이론도

Table 4. Differential diagnosis of multifocal motor neuropathy

	Chronic lnflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	Amyotrophic Lateral Sclerosis	Multifcal Motor Neuropathy
	ANATOMICAL		
	Sensory-motor myelinopathy	Motor neuronopathy	Motor myelinopathy
	CLINICAL FEATURES		
Age of onset (Sex)	All ages (M>F, 1.5:1)	Fifth-sixth decade (M>F, 2:1)	15~60 yr (M>F, 3:1)
Weakness	Symmetrical	Asymmetrical	Asymmetrical onset; remains asymmetrical
Distribution	Sensory & motor nerves Proximal >distal lower>upper limbs	Myotomes Onset distal >proximal bulb, lower limbs, upper limbs, respiratory	Motor nerves Distal >proximal upper > lower limbs
Progression	Insidious	Rapidly progressive; fatal in 3~5 yr	Stepwise/insidious; some functional limitation
Fasciculations/Cramps	Uncommon	Very common	Common
Reflexes	Reduced/absent	Pathologically active	Asymmetrically reduced
	ELECTROPHYSIOLOGY		
SNAP amplitude	Absent or reduced	Normal	Normal
CMAP amplitude	Reduced	Reduced	Reduced or normal
Partial motor conduction block	May be present	Absent	Present and localizable to small segments
Motor conduction velocity	May be markedly reduced; multiple segments of multiple nerves	Normal or mildly reduced	May be markedly reduced, but only focally in segments with partial motor conduction block
Fibrillations/PSW	Symmetrical + to ++	Widespread ++++	Localized - to ++
	OTHER LABORATORY FINDINGS		
CSF protein	Increased	Normal	Normal
Anti-GM1 antibodies	Negative ar slightly increased	Negative or slightly increased	Moderate or markedly increased
Paraproteins	May be present	Rare	May be present
Sural nerve biopsy	Inflammation demyelination and remyelination	Normal	Minor evidence of demyelination and remyelination
	TREATMENT		
	Plasma exchange, prednisone, azathioprine, cyclosporine, intravenous immunoglobulin	Riluzole	Intravenous immunoglobulin cyclophosphamide
Time to response	Slow-weeks to months	?years	Dramatic-over days
Prognosis	May remit, relapse, or slowly progress	Invariably progressive and fatal	Remains focal-slow progression over many years
	PATHOPHYSIOLOGY		
	Immune-mediated	?Excitotoxic, free radical, oxidative stress, & cytotoxic	Possibly immune-mediated

SNAP=sensory nerve action potentials; CMAP=compound muscle action potential; PSW=positive sharp wave; CSF=cerebrospinal fluid

있다. IVIg치료후 근력의 호전은 운동전도차단의 감소와는 연관이 있으나 항 GM1항체치의 변동과는 상관이 없다.[3,9,11,21,22,29,67-70]

8. 예후

MMN은 1982년 처음으로 보고되었으며 또한 임상적으로 드문 질환이므로 아직도 이 병의 자연적인 경과와 예후를 잘 알지 못하고 있다. 그러나 현재까지의 경과로 보아 대부분의 MMN은 수년간 만성적으로 서서히 진행되거나 또는 안정된 경과를 보이는 것으로 생각된다. 특히 IVIg와 cyclophosphamide치료가 개발됨으로써 더욱 많은 환자들이 장애는 있지만 과거보단 안정된 경과를 보이게 되었다.[18,71]

결 론

운동신경원 질환과 감별해야하는 MMN은 독특한 임상양상과 전기진단학적 특징을 가진 드문 탈수초성 신경병증이다. 이 병의 병리학적 소견과 면역조절치료에 대한 반응으로 보아 자가면역 병리기전이 발병에 중요할 것으로 생각된다. 현재로선 면역글로불린의 작용기전에 대해선 자세히 모르지만 아마 면역글로불린이 항유전형 항체를 공급함으로써 항체가 란비에 결절같은 부분에 있는 항원에 부착하는 것을 방해하므로 치료효과가 나타나는 것으로 생각하고 있다. 그러나 MMN에서 항 GM1항체의 역할, 감각신경은 제외하고 운동신경을 둘러싸고 있는 수초만 선택적으로 침범하는 이유, 또는 수년이상 부분 운동전도차단이 지속되는 이유 및 MMN과 CIDP와의 관계 등에 대해서는 아직도 자세히 모르고 있으므로 향후로도 이런 문제에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982;32:958-964.
2. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988;24:73-78.
3. Chaudhry V. Multifocal motor neuropathy. In: Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders.* 1st ed. New York : Oxford University Press. 2001;192-201.
4. Amato AA, Dumitru DD. Acquired neuropathies. In: Dumitru DD, Amato AA, Zwarts MJ. *Electrodiagnostic medicine.* 2nd ed. Philadelphia : Hanley & Belfus, INC. 2002; 956-959.
5. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculations: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 1986;36:1260-1263.
6. Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin GW, Low PA, Puduslo JF. *Peripheral neuropathy.* 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company. 1993;1518-1524.
7. Oh SJ. *Clinical electromyography: nerve conduction studies.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1993;626-627.
8. Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice.* 3rd ed. Boston: Butterworth Heinemann. 2000;2090-2091.
9. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992;42:506-509.
10. Pringle CE, Belden J, Veitch JE, Brown WF. Multifocal motor neuropathy presenting as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1997;20:347-351.
11. Felice KJ, Goldstein JM. Multifocal motor neuropathy: improvement with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2002;25:674-678.
12. Magistris M, Roth G. Motor enuropathy with multifocal persistent conduction blocks. *Muscle Nerve* 1992;15:1506-1507.
13. Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, Pestronk A, Lipton SA. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology* 1990;40:118-127.
14. Naganuma M, Shima K, Matsumoto A, Tashiro K. Chronic multifocal demyelinating neuropathy associated with central nervous system demyelination. *Muscle Nerve* 1991; 14:953-959.
15. Pereon Y, Jardel J, Guillon B, Guiheneuc P. Central nervous system involvement in multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Muscle Nerve* 1994;17:1278-1285.
16. O'Leary CP, Cameron Mann A, Lough J, Willison HJ. Muscle hypertrophy in multifocal motor neuropathy is associated with continous motor unit activity. *Muscle Nerve* 1997;20;479-485.
17. Adams D, Kuntzer T, Steck AJ, Lobrinus A, Janzer RC, Regli F. Motor conduction block and high titers of anti-GM1 ganglioside antibodies: pathological evidence of a motor neuropathy in a patient with lower motor neuron syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:982-987.
18. Shields RW, Wilbourn AJ. Demyelinating disorders of the peripheral nervous system. In: Goetz CG, Pappert EJ. *Textbook of clinical neurology.* 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders company. 1999;1004-1006.
19. Pestronk A, Chaudhry V, Feldman EL, et al. Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Ann Neurol* 1990;27:316-326.
20. Bech E, Andersen H, Ørntoft TF, Jakobsen J. Association of IgM type anti-GM1 antibodies and muscle strength in chronic acquired demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1998;43:72-78.

21. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol* 1993;33:237-242.
22. Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, Carpo M, Scalato G. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1993;43:537-544.
23. Lange DJ, Trojaborg W. Do GM1 antibodies induce demyelination? *Muscle Nerve* 1994;17:105-107.
24. Glyn Parry. Antiganglioside antibodies do not necessarily play a role in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17:07-99.
25. Santoro M, Uncini A, Corbo M, et al. Experimental conduction block induced by serum from a patient with anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1992;31:385-390.
26. Harvey G, Toyka KV, Zielask J, Kiefer R, Simonis C, Hartung H. Failure of anti-GM1 IgG or IgM to induce conduction block following intraneural transfer. *Muscle Nerve* 1995;18:388-394.
27. Paparounas K, O'Hanlon GM, O'Leary CP, Rowan EG, Willison HJ. Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain* 1999;122:807-816.
28. Uncini A, Santoro M, Corbo M, Lugaresi A, Latov N. Conduction abnormalities induced by sera of patients with multifocal motor neuropathy and anti-GM1 antibodies. *Muscle Nerve* 1993;16:610-615.
29. Jaspert A, Claus D, Grehl H, Neundorfer. Multifocal motor neuropathy: clinical and electrophysiological findings. *J Neurol* 1996;243:684-692.
30. Arasaki K, Kusunoki S, Kudo N, Kanazawa I. Acute conduction block in vitro following exposure to antiganglioside sera. *Muscle Nerve* 1993;16:587-593.
31. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R. Antibodies against GM1 ganglioside affect K^+ and Na^+ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 1995;37:436-442.
32. 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.
33. Corbo M, Quattrini A, Lugaresi A, Santoro M, Latov N, Hays AP. Patterns of reactivity of human anti-GM1 antibodies with spinal cord and motor neurons. *Ann Neurol* 1992;32:487-493.
34. 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.
35. Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, Pestronk A. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991;30:397-401.
36. Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: is it a distinct clinical entity? *Neurology* 1992;42:497-505.
37. Cappelari A. Criteria for early detection of conduction block in multifocal motor neuropathy (MMN): a study based on control populations and follow-up of MMN patients. *J Neurol* 1997;244:625-630.
38. Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Jackson CE, Amato AA, Barohn RJ. Electrophysiologic findings in multifocal motor-neuropathy. *Neurology* 1997;48:700-707.
39. Pakiam ASI, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without conduction block. *Muscle Nerve* 1998;21:243-245.
40. Yokota T, Saito Y, Yuki N, Tanaka H. Persistent increased threshold of electrical stimulation selective to motor nerve in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1995; 19:823-828.
41. Molinuevo JL, Cruz-Martinez A, Graus F, Serra J, Ribalta T, Valls-sole J. Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block. *Muscle Nerve* 1999; 22:926-932.
42. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, Van Es HW, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000;48:919-926.
43. 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.
44. Parry GH. AAEM case report #30: multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:269-276.
45. Corse AM, Chaudhry V, Crawford TO, et al. Demyelinating pathology in sural nerves in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1996;39:319-325.
46. Kaji R, Oka N, Tsuji T, et al. Pathologic findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1993;33:152-158.
47. Veugelers B, Theys R, Lammens M, Hees JV, Robberecht W. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Sci* 1996;136:84-70.
48. Chalk CH. Acquired peripheral neuropathy. In: Pourmand R. *Neurologic clinics.* Philadelphia: W.B. Saunders company. 1997;516-517.
49. Visser J, Van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;58:1593-1596.
50. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and mus - cle: principles and practice.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2001;665-666.
51. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:560-566.
52. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-324.
53. Anonymous. Criteria for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. A workshop on ? Clinical limits of ALS? Esco-

rial, Spain. May 26-28, 1989. *World Neurol* 1990;5:12.
54. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuro - muscular disorders*. 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998;367-368, 396-397.
55. Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 1998;21:813-815.
56. Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology* 2002;58:615-620.
57. Tan E, Lynn DJ, Amato AA. Immunosuppressive treatment of motor neuron syndromes. Attempts to distinguish a treatable disorder. *Arch Neurol* 1994;51:194-200.
58. Charles N, Benoit P, Vial C, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Lancet* 1992;340:182.
59. Donaghy M, Mills KB, 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.
60. Komiyama A, Toda H, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1998;50:314-315.
61. Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JW. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997;48:1135.
62. Carpo M. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998;50:1480-1482.
63. Liguori R, Rizzi R, Vetrugnd R, et al. Steroid-responsive multifocal demyelinating neuropathy with central involvement. *Muscle Nerve* 1999;22:262-265.
64. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988;11:103-107.
65. Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:765-769.
66. Azulay JP. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:391-394.
67. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath D, et al. Multifocal motor neuropathy: electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1994;17:198-205.
68. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22: 1479-1497.
69. Federico P, Zochodone DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg. *Neurology* 2000;55:1256-1262.
70. Leger J, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2001;124:145-153.
71. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000;23:900-908.