

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総括研究報告書

Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) に関する  
全国臨床疫学調査とそれに基づいた診断治療指針の策定と患者レジストリの構築  
(19FC1001)

研究代表者 山崎 亮 九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究要旨：

【研究目的】 顔面発症感覚運動ニューロノパチー (Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN)) の疫学調査および診療ガイドライン策定

【期待される効果】 世界初の有病率算定、診断基準・診療ガイドライン策定、患者レジストリ構築

研究分担者氏名・所属機関名・職名：

渡邊充・九州大学・大学病院脳神経内科・助教

吉良潤一・九州大学・大学院医学研究院・教授

楠進・近畿大学医学部・教授

診断例が全国に存在している可能性が高い。また、当科経験症例では、脳神経核に筋萎縮性側索硬化症(ALS)類似の脳神経核ニューロン脱落およびALS患者でも見られる異常蛋白(TDP43)の蓄積を認め(Sonoda et al, 2013)、また一方で脳神経核周辺への炎症細胞浸潤と末梢神経障害の免疫グロブリン大量療法への治療反応性(末梢神経炎症性疾患類似)などを認め(Hokonohara et al, 2008)、中枢神経と末梢神経に異常蛋白蓄積と炎症を来す極めて特徴的な疾患であることが判明した。また、本症例では舌の感覚障害による口腔期嚥下障害という特徴的な症状による栄養障害により、早期に胃瘻造設が必要となる(Watanabe et al, 2018)。すなわち、感覚障害にのみ注目されることで診断が遅れると、免疫治療のタイミングを逸し、疾患が進行してしまう。このため、本疾患の診断基準策定と疫学調査は大変重要な課題である。本研究では、FOSMN の暫定的診断基準を策定し、全国臨床疫学調査

A. 研究目的：

Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) は、2006 年に Vucic らが提唱した稀な疾患で、世界で約 50 例が文献報告されている。本症は 40 歳代以降に顔面から始まる感覚障害(末梢神経障害症状)、進行性の球麻痺・顔面筋麻痺(進行性核上性球麻痺様症状)、次いで四肢脱力・筋萎縮(筋萎縮性側索硬化症様症状)を呈し、嚥下障害による誤嚥性肺炎や呼吸筋麻痺により数年から数十年で死に至る。ところが、当科だけでも剖検例を含む 6 例を報告し(Watanabe et al, 2018)、さらに最近、学会症例報告が相次いでいるので、未

を行い、有病率や臨床像を明らかとすることにより、診断基準と治療指針の策定を目標とする。この診断基準を満たす症例は難病プラットフォームを通して患者レジストりに登録され、推奨される治療を速やかに受けることができるようにすることが望ましい。

## B. 研究方法

本研究は、日本神経学会、日本神経免疫学会、日本末梢神経学会、日本難病医療ネットワーク学会と連携協力し、また関連する神経変性班（中島健二班長）にも連絡し（連絡済み）、生物統計学専門家の助言も得て、以下のように実施する。

### 【令和元年度】（終了）

#### ① 暫定基準案の策定（山崎、渡邊、吉良、楠）

これまでの文献報告を調査し、FOSMNの暫定診断基準案を策定する。私たちが昨年提唱した、(1)顔面から始まる緩徐進行性の感覚運動障害もしくは(2)球症状に始まる顔面の運動感覚障害を伴い、(3)その他の疾患が除外できるという診断基準項目のうち、(1)もしくは(2)を満たし、かつ(3)を満たすこと(Watanabe et al, Brain and Behavior 2018)を基本に、全国調査でより症例が集積されやすいよう配慮する。

### 【令和二年度】

#### ② FOSMN 全国臨床疫学調査（山崎、渡邊）

1)一次調査用葉書と FOSMN 暫定診断基準説明文書、二次調査用質問表、同意説明文書、同意書を作成し九州大学倫理審査委員会にて承認を得る。本研究は後ろ向き研究で、患者同意(既存資料などを抽出加工した

資料を提供することの同意)を得ることが難しい。本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」の「第 3 インフォームドコンセント等」において、「研究対象者からインフォームドコンセントを受ける手続き等 (2)観察研究を行う場合 ②人体から採取された試料を用いない場合 イ 既存資料のみを用いる観察研究の場合」に該当するので、調査対象者からのインフォームドコンセントを必ずしも要しないため本研究の目的などを含む研究の実施に関する情報公開を行う。

2)調査対象施設は、過去に当科で実施した稀な神経難病の全国臨床疫学調査に準じて、脳神経内科・神経内科を標榜する病院を病床数により階層化し無作為に抽出し所定の割合でランダムに選定するとともに多くの運動ニューロン疾患患者を診療している医療機関を特別階層として加える。神経学会認定脳神経内科専門医や神経学会評議員の在籍する医療機関も調査対象とする。なお FOSMN は 40 歳代以降に慢性経過で脳神経領域の運動感覚障害を呈し画像検査で異常を認めないことから、脳神経内科・神経内科で診断されることが大部分と推定されるので、調査対象施設は脳神経内科・神経内科とする。

3)調査対象期間は、FOSMN が最初に提唱された 2006 年 1 月から 2018 年 12 月までとする。

4)一次調査で患者数を把握し、二次調査で詳細な臨床検査所見を収集する。一次調査では暫定診断基準に合致する症例数を担当医に記載していただき九州大学神経内科学分野へ返信していただく。回答のあった施設に二次調査票を送付する。一次調査票の回収率 60%、二次調査の回収率 80%以上を

目安とする。目標症例数は50例とする。取得する情報は、記載医情報、患者情報、診断、臨床症状、神経学的所見、検査所見、治療反応性、重症度等である。

③ 全国臨床疫学調査結果の解析（山崎、渡邊、吉良）

全国調査結果を解析し、FOSMNの患者数と有病率・発症率を推計する。発症の様式、初発症状、経過中の臨床症候、検査所見、治療法と治療への反応性、長期経過（自然歴）と必要とされたケア、予後、死因、剖検の有無と剖検例の病理所見等を解析する。

④ 診断基準と治療・ケア指針の策定（山崎、渡邊、吉良、楠）

上記調査結果をもとに暫定診断基準案の見直しを行い、診断基準を策定する。また、診断後の治療方針やケアの指針を策定する。

⑤ 診断基準および治療・ケア指針の公表と周知（山崎、渡邊、吉良、楠）

策定した診断基準、治療・ケア指針は、全国調査結果を添えて日本神経学会、日本神経免疫学会、日本末梢神経学会、日本難病医療ネットワーク学会に照会し、学会承認を得るように務める。各学会からのフィードバックを得て、最終案を確定する。最終的な診断基準、治療・ケア指針は、当研究班のホームページや各学会のホームページ等で公表し、各学術集会での一般演題やシンポジウムでの発表を通じて周知する。また調査成績は速やかに英語論文にて学術誌に報告する。調査結果や診断基準、治療・ケア指針の普及のため、シンポジウム・講演会・研修会を開催する。

⑥ 患者レジストリの構築（山崎、渡邊、吉良、楠）

難病プラットフォームを活用して患者レジ

ストリを構築し、とりわけデータの正確性、信頼性、標準化への対応に留意する。

C. 研究結果

令和元年度は、上記を踏まえて主に暫定診断基準の策定、倫理審査委員会書類の作成と申請、許可、および全国調査の準備を行った。

a. 暫定診断基準策定(R1)

(1)顔面から始まる緩徐進行性の感覚運動障害もしくは(2)球症状に始まる顔面の運動感覚障害を伴い、(3)その他の疾患が除外できるという診断基準項目のうち、(1)もしくは(2)を満たし、かつ(3)を満たすこと(Watanabe et al, Brain and Behavior 2018)を提唱している。

b. 全国調査施行(R1-2)

九州大学医学系地区部局臨床研究倫理審査委員会における審査を受審し、令和元年7月30日付けで許可を得た(2019-193)。これについては、現在統計学専門家とともに調査票送付先選定を行っている。一次調査票の発送をR2年度中に行う。

D. 考察

分担研究者の渡邊、吉良らは2018年に九州大学脳神経内科の6症例について詳細な検討を行い、上記の暫定診断基準を提案した(Watanabe 2018)。その後、共同研究者の楠および代表者の山崎によりその診断基準が妥当か検討し、当疫学調査に用いることとした。これらを踏まえ、九州大学病院の倫理審査委員会を受審し認定を得た。現在は有病率調査のため全国の脳神経内科を網羅的にカバーすべく一次調査票の送付先を選定中である。

E. 結論

FOSMN の全国臨床疫学調査を行うべく準備を継続している。令和2年度には有病率が推定できるよう調査票の送付および回収に務める。

参考文献：

Sonoda K, Sasaki K, Tateishi T, Yamasaki R, Hayashi S, Sakae N, Ohyagi Y, Iwaki T, Kira J. TAR DNA-binding protein 43 pathology in a case clinically diagnosed with facial-onset sensory and motor neuropathy syndrome: an autopsied case report and a review of the literature. J Neurol Sci. 2013 Sep 15;332(1-2):148-53.

Hokonohara T, Shigeto H, Kawano Y, Ohyagi Y, Uehara M, Kira J. Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) syndrome responding to immunotherapies. J Neurol Sci. 2008 Dec 15;275(1-2):157-8.

Watanabe M, Shiraishi W, Yamasaki R, Isobe N, Sawatsubashi M, Yasumatsu R, Nakagawa T, Kira J. Oral phase dysphagia in facial onset sensory and motor neuropathy. Brain Behav. 2018 Jun;8(6):e00999.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし