

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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)

(令和)元年度～2年度 総合研究報告書

研究代表者 山崎 亮

(令和)3 (2021) 年 5月

目 次

I. 総合研究報告 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 -----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	4

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
総合研究報告書

Facial onset sensory and motor neuronopathy (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パチー(Facial onset sensory and motor neuronopathy (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・大学院脳神経内科・助教
吉良 潤一・国際医療福祉大学・教授
楠 進・近畿大学医学部・教授

A. 研究目的:

Facial onset sensory and motor neuronopathy (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リに登録され、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】

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、2019 年(令和元年)1 月 1 日から 12 月 31 日までの 1 年間に病院を受診した症例とする。

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

令和二年度は、全国調査を開始すべく、一次調査の対象施設を選定し、一次調査、二次調査を実施した。

a. 一次調査施行

上記 B.研究方法②の 2)を踏まえて、脳神経内科・神経内科を標榜する病院から無作為に抽出した 410 施設と特別階層病院 804 施設の計 1214 施設に一次調査票を発送した。604 施設から回答があり(回収率 49.75%)、15 施設から計 23 例の暫定診断基準に合致する症例の報告があった。この結果をもとに算出された推定患者数は 41.4 人であった。

b. 二次調査施行

一次調査で暫定診断基準に合致する症例を経験したと回答のあった 15 施設に対して二次調査票を発送した。12 施設から回答があり、残り 3 施設に回答を打診中である。

D. 考察

一次調査の結果、FOSMN の推定患者数が 41.4 人と算出され、本疾患が極めて希少な疾患であることが示された。しかし、今回の調査で FOSMN 暫定基準合致症例を経験したと回答した施設はすべて特別階層病院であり、本疾患の認知が十分になされていないことが推定患者数の低下につながった可能性がある。

今回得られた症例をもとに、FOSMN の疾患概念や臨床像を明らかにし、より感度・特異度の高い診断基準を策定することで、本疾患を周知啓発することが望まれる。

E. 結論

FOSMN の全国臨床疫学調査のデータ収集をおおよそ終えた。令和 3 年度は収集したデータを解析し、FOSMN の臨床像・疫学の解明、診断基準の策定等を行う予定である。

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 neuronopathy 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 neuronopathy (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 neuronopathy. 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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年