

症例報告

神経反復刺激試験で異常減衰を認め、小脳失調を合併した facial-onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) の1例

山本 大輔^{1)*} 山田 稔¹⁾ 曹 博¹⁾
鈴木秀一郎¹⁾ 久原 真¹⁾ 下濱 俊¹⁾

要旨：59歳女性。緩徐に増悪する左顔面感覚障害を認め、次第に顔面筋力低下、構音障害、舌萎縮、舌線維束性収縮を伴った。さらに左上下肢の運動失調と画像検査で小脳萎縮および血流低下を認め、左鼻筋と僧帽筋の神経反復刺激試験（repetitive nerve stimulation, 以下 RNS と略記）では異常減衰を認めた。臨床経過から facial-onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) と診断した。FOSMN での小脳失調は一般的ではないが、小脳白質に TDP-43 陽性神経膠細胞質封入体を認めた症例もある。また筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略記）では僧帽筋での RNS 陽性率が高いが、本疾患でも ALS と同様の病態で罹患筋の異常減衰を認めると推定される。

（臨床神経 2021;61:115-119）

Key words：facial-onset sensory and motor neuropathy, 小脳失調, 小脳萎縮, 神経反復刺激試験, 異常減衰

はじめに

2006年に Vucic らが、口囲の感覚障害が発症したのちに、緩徐に顔面、頭部、背部、上肢、前胸部に広がり、さらに球症状や筋力低下の進行を認めた4例を報告し、新たな症候群として facial-onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) と名付けた¹⁾。その後50例を超える FOSMN が報告され、本邦からも数例の報告がある^{2)~4)}。その病態は明らかではないが、病理学的検討から三叉神経や後根神経節（dorsal root ganglion, 以下 DRG と略記）、顔面神経を含む神経変性疾患と考えられており、TDP-43 陽性細胞内封入体を伴うことから、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS と略記）の同一スペクトラム疾患との考えもある⁵⁾⁶⁾。また、近年 ALS の原因遺伝子である *SOD1*⁷⁾ や *VCP*, *TARDBP*, *CHCHD10* 変異例⁸⁾、ALS の家族歴⁸⁾⁹⁾を伴う症例報告も散見される。我々は小脳失調および小脳萎縮を伴う FOSMN の症例を経験し、顔面筋および僧帽筋の神経反復刺激試験（repetitive nerve stimulation, 以下 RNS と略記）で異常減衰を認めた。過去に小脳失調を伴う FOSMN の報告はない。また RNS の異常減衰についてもこれまで言及されておらず、その生理学的、病理学的考察を行う。

症 例

症例：59歳、女性

主訴：左顔面痛、構音障害

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年に左頬部のピリピリとした異常感覚を自覚し、緩徐に増悪した。2017年10月頃に左顔面全体と頭部に広がったため、同年12月に前医を受診し、感覚障害の他に左口輪筋筋力低下が指摘された。感覚障害への対症薬物療法の効果は限定的であった。2018年10月頃から構音障害を自覚するようになり、2019年2月には舌左側の萎縮と線維束性収縮が指摘された。同年10月に当科を紹介受診し、精査のため入院した。

入院時現症：血圧 140/82 mmHg, 脈拍 83/分, 体温 36.9°C, SpO₂ 98%。一般身体所見に異常を認めなかった。意識清明で、髄膜刺激徴候を認めなかった。眼底所見に異常を認めなかった。左顔面全体および頭部に異常感覚を認め、左角膜反射は消失していた。両側口輪筋筋力低下を認めた。嚥下困難感を自覚し、構音障害を認めた。両側胸鎖乳突筋の筋力低下を認め、左側は筋萎縮を伴った。左側優位の舌萎縮と、豊富な線維束性収縮を認めた。四肢は、左上肢近位筋で MMT4 の筋力低下を認めたが、筋萎縮や線維束性収縮を認めなかった。握力は右 16.8 kg, 左 13.5 kg と軽度の低下を認めた。四肢腱

*Corresponding author: 札幌医科大学脳神経内科〔〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目〕

¹⁾ 札幌医科大学脳神経内科

(Received June 30, 2020; Accepted September 23, 2020; Published online in J-STAGE on January 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001508

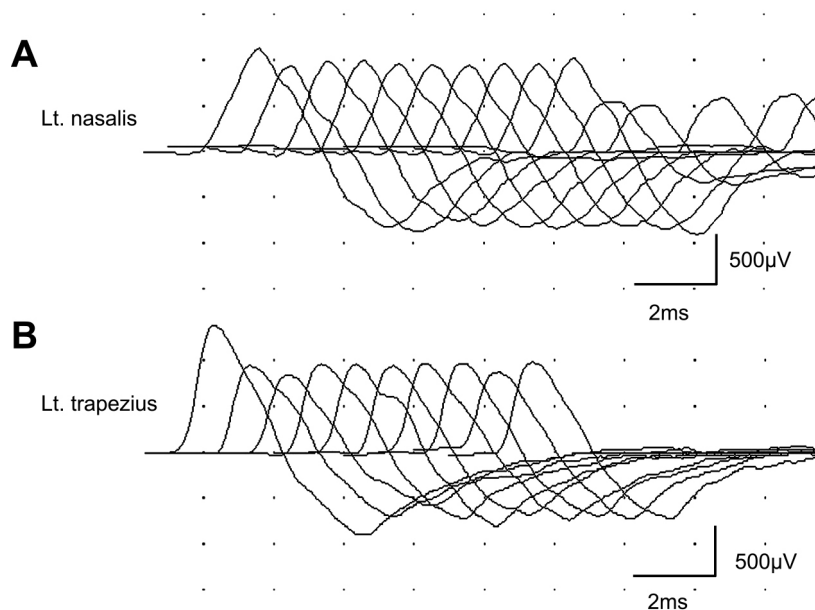


Fig. 1 Results of repetitive nerve stimulation tests conducted at the left nasalis (A) and left trapezius (B) muscles. In both muscles, unstable abnormal decrement is observed (A: 19%, B: 31%).

反射は亢進していたが、病的反射は陰性であった。左指鼻指試験、回内回外試験が拙劣であったが、体幹失調は認めなかった。血液検査では、血算、肝機能、腎機能、甲状腺機能に異常を認めず、炎症反応は陰性であった。各種自己抗体（抗核抗体、リウマトイド因子、SS-A、SS-B、TPO、TG、GM1 IgG、GQ1b IgG、AChR、MuSK、VGKC、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗神経抗体）は陰性で、ACE、リゾチーム、sIL-2Rの上昇も認めなかった。HIV、HTLV-1、VZV、HSV、EBV、ボレリア等の感染症関連抗体は陰性だった。脳脊髄液検査では、糖、蛋白、細胞数は正常で、OCB 陰性、MBP < 31.3 pg/ml と正常所見で、細胞診では悪性所見を認めなかった。末梢神経伝導検査（nerve conduction study、以下 NCS と略記）では、上肢の複合筋活動電位（compound muscle action potential、以下 CMAP と略記）および感覚神経活動電位（sensory nerve action potential、以下 SNAP と略記）の振幅が軽度低下していた。RNS では左鼻筋、左僧帽筋でそれぞれ 19%、31% の異常減衰を認めた（Fig. 1）。針筋電図では、舌、左僧帽筋、左上肢筋から fasciculation potential や fibrillation potential といった自発電位と神経再支配所見を認め、傍脊柱筋や下肢筋からも軽度の慢性神経原性変化を認めた。画像検査では、胸腹部 CT で悪性所見を認めず、頭部 MRI で両側小脳半球の萎縮および第四脳室の拡大、脳幹背側の軽度萎縮を認めた（Fig. 2A, B）が、異常信号は認められなかった。脊髄 MRI では異常を認めなかった。^{99m}Tc-ECD 脳血流シンチグラフィでは両側小脳半球の血流低下を認めた（Fig. 2C, D）。臨床経過、症状および検査結果から FOSMN と診断し、保険適応外であるが患者に十分な説明と同意を得た上で免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin、以下 IVIg と略

記）を行い、一時的に左顔面の感覚障害、構音障害、咀嚼が改善したが、左角膜反射は消失したままだった。2020 年 2 月に増悪し、新たに右顔面感覚障害、右上肢および両下肢近位筋力低下を認めた。NCS の再検では、上肢の CMAP および SNAP が低下傾向にあった。Blink Reflex では、左刺激の R1 波、両側 R2 波は消失し、右刺激では両側 R2 潜時の延長を認めた。再度 IVIg を行い、顔面感覚障害、構音障害、咀嚼障害、四肢筋力に改善を認めたが、治療前後での NCS や Blink reflex、RNS の結果に変化を認めなかった。

考 察

FOSMN は顔面の感覚障害で発症し、嚥下・構音障害を伴い、運動感覚障害が四肢に広がる稀な神経変性疾患と考えられており、2006 年に Vucic らによって提唱された¹⁾。平均発症年齢は 54.1 歳だが小児や高齢発症例も見られ、やや男性に多く、生存者も含めた報告時点での平均罹病期間は 8.5 年（最長 29 年）と比較的長い。死亡例のみに限った生命予後は平均 5.7 年であり、進行が早く発症後 1～3 年で死亡する例もある¹⁰⁾。死因は肺炎が多い。したがって FOSMN の予後規定因子は嚥下および呼吸障害と考えられている¹⁰⁾。筋力低下に関しては筋萎縮や線維束性収縮を認めることから下位運動ニューロン障害が中心と考えられるが、本例のように腱反射亢進や病的反射といった上位運動ニューロン障害をきたすこともある³⁾⁵⁾¹¹⁾。その病態は不明な部分が多いが、抗核抗体¹²⁾¹³⁾や抗スルファチド IgG 抗体¹⁾¹¹⁾、抗 MAG 抗体および抗 SGPG 抗体³⁾などの自己抗体陽性例の報告や、免疫治療、特に IVIg に反応して臨床症状の改善²⁾³⁾⁵⁾¹³⁾、SNAP の振幅

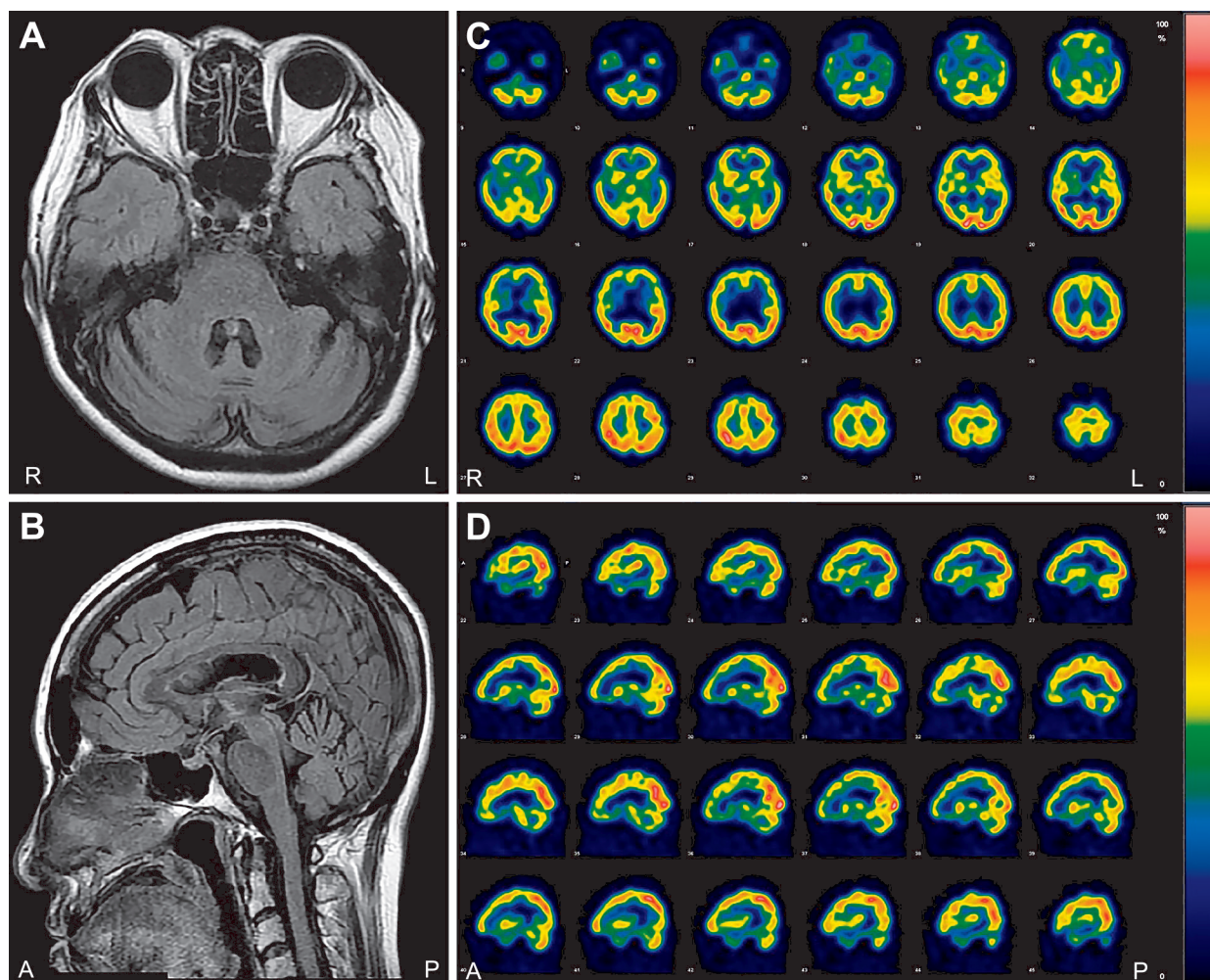


Fig. 2 Brain MRI (A, B) and ^{99m}Tc -ECD SPECT (C, D) findings.

Fat-saturated fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (A: axial, 3 T: TR 10,000 ms, TE 130 ms; B: sagittal, 3 T: TR 10,000 ms, TE 120 ms) show atrophy of the cerebellum and dorsal brain stem. ^{99m}Tc -ECD SPECT images (C: axial, D: sagittal) depict hypoperfusion in the cerebellum.

増大²⁾や Blink Reflex で R2 波の出現や潜時短縮⁴⁾¹⁴⁾を認める場合があること、剖検例で DRG への炎症細胞浸潤を認めたこと³⁾から炎症の関与が疑われている。本例も 2 回の IVIg で症状の改善を認めたが、電気生理学的検査では変化を認めなかった。一方で免疫治療に対して無効例¹⁾⁵⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾も存在することや、免疫治療が有効であったとしても効果が一過性であり緩徐進行性疾患であることから神経変性疾患であると考えられており¹⁾⁶⁾、病理学的には三叉神経や顔面神経、舌下神経核、頸髄前角細胞や DRG の神経変性や脱落、グリオーシスを認め¹⁾³⁾¹¹⁾、TDP-43 陽性細胞内封入体を伴うという報告もある³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。錐体路徴候を伴う TDP-43 proteinopathy であるならば ALS との関連が推察され、実際に ALS の原因遺伝子である *SOD1*⁷⁾や *TARDBP*⁸⁾¹⁷⁾、*VCP*、*CHCHD10* 変異例⁸⁾、家族例⁸⁾⁹⁾の報告がある。しかし本疾患を提唱した Vucic は、*SOD1* D90A ヘテロ変異を認めた報告例⁷⁾について、ヘテロ変異の場合は ALS 非発症家族にも認められる¹⁸⁾ため、この

変異自体が FOSMN 発症に関係しているのか不明であることに加え、彼らの自験例において TDP-43 陽性細胞内封入体や Bunina 小体、ユビキチン封入体を認めなかった¹⁾¹⁰⁾ことから、FOSMN が ALS の亜型であるかは今後の検討課題であると述べている¹⁹⁾。

本例の特徴として、RNS で顔面筋および僧帽筋に異常減衰を認めた。RNS は神経筋接合部障害を検出する検査として、重症筋無力症 (myasthenia gravis, 以下 MG と略記) や Lambert-Eaton 筋無力症候群で用いられるが、ALS でもしばしば異常減衰を認めることが知られている²⁰⁾²¹⁾。MG と ALS では筋によって異常検出率が異なり、顔面筋での陽性率は MG で高く ALS で低い、僧帽筋や三角筋ではむしろ ALS の方が高感度である²⁰⁾。ALS では初期から顔面筋が侵されることが少ないためであると考えられる。異常減衰が生じる病態も異なり、MG がシナプス後膜に障害があるのに対し、ALS では再生軸索での safety factor が低下した未成熟な神経筋接

合部にあると考えられている²²⁾。従って、MG での異常減衰は 4~5 発目が最低振幅の U-shape (もしくは J-shape) をとるのに対し、ALS においてはしばしば持続減衰や不安定型を示すことがある²³⁾。本例でも複数回の検査で不安定型の異常減衰を示した (Fig. 1)。FOSMN での RNS の検討は過去になされていないが、ALS と異なり初期から顔面筋が罹患する疾患であり、ALS と同様の機序で顔面筋でも異常減衰が認められたと推察される。顔面筋では一般的に針筋電図は行われないことが多いため、顔面筋の RNS は顔面神経の NCS とともに顔面筋障害の評価に役立つ可能性があるが、他症例での検討が必要である。

本例のもう一つの特徴が小脳失調を合併していた点である。本例は典型的な FOSMN の臨床経過を示していると考えられるが、頭部 MRI で両側小脳半球の萎縮を認め、左上下肢の小脳性運動失調を認めた。小脳萎縮や小脳失調を伴う運動ニューロン疾患 (motor neuron disease, 以下 MND と略記) として Madras MND (MMND) があり²⁴⁾、南インドに多い他、韓国²⁵⁾や中国²⁶⁾からも報告がある。しかしこれまで本邦からの報告はなく、MMND には下位脳神経麻痺や視神経障害を合併するが、顔面感覚障害を認めないという点から本例では否定的である。また構音障害や四肢筋力低下を合併した脊髄小脳変性症の 2 例が報告されている²⁷⁾が、顔面感覚障害で発症し、運動感覚障害が約 7 年で緩徐に尾側に進展している経過と、小脳失調は他の神経症候に比較して軽度であることを考えると、顔面感覚障害を合併した非典型的な脊髄小脳変性症ではなく、小脳の変性を伴った FOSMN と考える。その他、傍腫瘍症候群やサルコイドーシス、延髄/脊髄空洞症、シェーグレン症候群に伴う三叉神経障害などの鑑別も必要である¹⁾⁶⁾が、血液検査や画像検査から否定的である。Rosser らの FOSMN 剖検例では小脳失調や小脳画像異常を認めていなかったが、小脳白質に TDP-43 陽性神経膠細胞質封入体が認められた¹⁶⁾ことから、本疾患では小脳も障害される可能性がある。少数ではあるが味覚障害⁴⁾や構音障害⁸⁾¹⁴⁾で発症する非典型例も報告されており、FOSMN は多彩な症候を呈しうる疾患群と考えられる。

※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。

文 献

- 1) Vucic S, Tian D, Chong PS, et al. Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology. *Brain* 2006;129:3384-3390.
- 2) Hokenohara T, Shigeto H, Kawano Y, et al. Facial onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) syndrome responding to immunotherapies. *J Neurol Sci* 2008;275:157-158.
- 3) Sonoda K, Sasaki K, Tateishi T, et al. 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;332:148-153.
- 4) Ohashi N, Nonami J, Kodaira M, et al. Taste disorder in facial onset sensory and motor neuropathy: a case report. *BMC Neurol* 2020;20:71.
- 5) Fluchere F, Verschueren A, Cintas P, et al. Clinical features and follow-up of four new cases of facial-onset sensory and motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2011;43:136-140.
- 6) Zheng Q, Chu L, Tan L, et al. Facial onset sensory and motor neuropathy. *Neurol Sci* 2016;37:1905-1909.
- 7) Dalla Bella E, Rigamonti A, Mantero V, et al. Heterozygous D90A-SOD1 mutation in a patient with facial onset sensory motor neuropathy (FOSMN) syndrome: a bridge to amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1009-1011.
- 8) Pinto WBVR, Naylor FGM, Chieia MAT, et al. New findings in facial-onset sensory and motor neuropathy (FOSMN) syndrome. *Rev Neurol* 2019;175:238-246.
- 9) 岡田陽子, 篠原奈子, 越知雅之ら. Facial-onset sensory and motor neuropathy の親子例 (会). *臨床神経* 2012;52:454.
- 10) 渡邊 充, 白石 渉, 山崎 亮ら. Facial onset sensory and motor neuropathy の病態と臨床. *末梢神経* 2018;29:50-55.
- 11) Vucic S, Stein TD, Hedley-Whyte ET, et al. FOSMN syndrome: novel insight into disease pathophysiology. *Neurology* 2012;79:73-79.
- 12) Dobrev D, Barhon RJ, Anderson NE, et al. Facial onset sensorimotor neuropathy syndrome: a case series. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;14:7-10.
- 13) Knopp M, Vaghela NN, Shanmugam SV, et al. Facial onset sensory motor neuropathy: an immunoglobulin-responsive case. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013;14:176-179.
- 14) Watanabe M, Shiraishi W, Yamasaki R, et al. Oral phase dysphagia in facial onset sensory and motor neuropathy. *Brain Behav* 2018;8:e00999.
- 15) Ziso B, Williams TL, Walters RJ, et al. Facial onset sensory and motor neuropathy: further evidence for a TDP-43 proteinopathy. *Case Rep Neurol* 2015;7:95-100.
- 16) Rossor AM, Jaunmuktane Z, Rossor MN, et al. TDP43 pathology in the brain, spinal cord, and dorsal root ganglia of a patient with FOSMN. *Neurology* 2019;92:e951-e956.
- 17) Zhang Q, Cao B, Chen Y, et al. Facial onset motor and sensory neuropathy syndrome with a novel TARDBP mutation. *Neurologist* 2019;24:22-25.
- 18) Felbecker A, Camu W, Valdmann PN, et al. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:572-577.
- 19) Vucic S. Facial onset sensory motor neuropathy (FOSMN) syndrome: an unusual amyotrophic lateral sclerosis phenotype? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:951.
- 20) Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, et al. Incremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2530-2536.
- 21) Fu LL, Yin HX, Liu MS, et al. Study on variation trend of repetitive nerve stimulation waveform in amyotrophic lateral sclerosis. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:542-550.
- 22) Stålberg E, Schiller HH, Schwartz MS. Safety factor in single human motor end-plates studied in vivo with single fibre

- electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:799-804.
- 23) Sun XS, Liu WX, Chen ZH, et al. Repetitive nerve stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Chin Med J (Engl)* 2018;131:2146-2151.
- 24) Nalini A, Thennarasu K, Yamini BK, et al. Madras motor neuron disease (MMND): clinical description and survival pattern of 116 patients from Southern India seen over 36 years (1971-2007). *J Neurol Sci* 2008;269:65-73.
- 25) Im SH, Kim NH. First case of Madras motor neuron disease from Korea. *Muscle Nerve* 2008;38:941-942.
- 26) Fan D, Fu Y, Sun A, et al. Madras pattern of motor neuron disease: improvement of symptoms with intravenous immunoglobulin. *Natl Med J India* 2004;17:141-142.
- 27) Ohta Y, Hayashi T, Nagai M, et al. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy. *Intern Med* 2007;46:751-755.

Abstract

A case of facial-onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) with cerebellar ataxia and abnormal decrement in repetitive nerve stimulation test

Daisuke Yamamoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Minoru Yamada, M.D.¹⁾, Bo Cao, M.D.¹⁾,
 Syuuichirou Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Shin Hisahara, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 59-year-old woman presented with a 7-year history of facial numbness on the left side, and gradual worsening of symptoms. Over several years, facial muscle weakness, dysarthria, tongue atrophy and fasciculation had progressed. Then, she developed cerebellar ataxia affecting the left extremities, in addition to earlier symptoms. Brain MRI revealed cerebellar atrophy, and ^{99m}Tc-SPECT depicted cerebellar hypoperfusion. A repetitive nerve stimulation test (RNS) indicated abnormal decrement in the nasalis and trapezius muscles on the left side. Facial-onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) was diagnosed. Administration of intravenous immunoglobulin resulted in improvement of some symptoms. Although cerebellar ataxia is not a common symptom of FOSMN, a case showing TDP-43-positive glial cytoplasmic inclusions in cerebellar white matter has been reported. Therefore, it is possible that FOSMN may cause cerebellum impairment in some patients. Furthermore, RNS positive rate in the trapezius muscle is known to be high in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. It is speculated that RNS of the affected muscles in FOSMN may show abnormal decrement by the same mechanisms as ALS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:115-119)

Key words: facial-onset sensory and motor neuronopathy, cerebellar ataxia, cerebellar atrophy, repetitive nerve stimulation, abnormal decrement