

難治性疾患としてのサルコイドーシスの神経・筋病変

西山和利¹⁾, 作田 学²⁾

【要旨】

サルコイドーシスは全身性疾患であり、病勢が中枢神経・末梢神経・筋に及ぶことも稀ではない。こうした神経内科領域のサルコイドーシスはその組織特性からも難治性であることが多い。今回我々はサルコイドーシスの神経・筋病変に関するアンケート調査を専門医に対して全国規模で実施した。その結果、サルコイドーシスは中枢神経、末梢神経、筋の、いずれにおいても比較的稀な病態であることが判明した。そのためサルコイドーシスの神経・筋病変は組織立った検討がなされえない分野であると言える。一方、難治性サルコイドーシスの定義に関しては、疾患の遷延性、重症性、治療抵抗性などの組み合わせをもって難治性にとらえる傾向があるものの、その概念自体に医師間で大きな差異が存在した。今後は難治性疾患としてのサルコイドーシスの神経・筋病変に関して系統だった検討をなすような方策を確立することが重要である。

〔日サ会誌 2007; 27: 37-42〕

キーワード：神経サルコイドーシス，サルコイドニューロパチー，サルコイドミオパチー，難治性サルコイドーシス，アンケート調査

Neuro-muscular Sarcoidosis as a Refractory Disease

Kazutoshi Nishiyama¹⁾, Manabu Sakuta²⁾

【ABSTRACT】

Sarcoidosis is a granulomatous disease, occasionally involving the central nervous system (CNS), peripheral nervous system (PNS) and muscle. It has been generally believed that nervous system involvement of sarcoidosis is often refractory, because of the susceptibility of these nervous systems. In this paper we obtained information on sarcoidosis in neurology by means of a nationwide questionnaire survey. The questionnaire results demonstrated that sarcoidosis in CNS, PNS and muscle is rare. Therefore, sarcoidosis in such organs remains to be systematically investigated. The majority of sarcoidosis specialists consider sarcoidosis in the nervous system to be refractory based on a criteria where there is a combination of persistency, severity, and resistance against therapy. However, the definition of being refractory varied among doctors. It is important to work out guidelines for diagnosis and therapy of sarcoidosis in CNS, PNS and muscle.

〔JJSOG 2007; 27: 37-42〕

keywords ; Neuro-sarcoidosis, Sarcoid neuropathy, Sarcoid myopathy, Refractory sarcoidosis, Questionnaire survey

1) 杏林大学神経内科・脳卒中センター

2) 杏林大学神経内科

1) Department of Neurology and Stroke Center, Kyorin University School of Medicine

2) Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine

著者連絡先：西山和利

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

杏林大学神経内科・脳卒中科

TEL : 0422-47-5511

FAX : 0422-44-0645

E-mail : nishiyk@kyorin-u.ac.jp

はじめに

サルコイドーシスは非乾酪壊死性肉芽腫を特徴とする原因不明の全身性疾患で、主として肺やリンパ節が障害される¹⁾。これまで本症の多彩な臨床像と特異な病理学的所見を理解するために多くの研究がなされてきたが、こうした努力は主として呼吸器病学に含有され、循環器領域や眼科領域での研究が追隨する。一方でサルコイドーシスは神経内科領域でも脳や脊髄、末梢神経、筋などに多彩な表現形を有する疾患であり、かつ神経系サルコイドーシスは難治性傾向にあることは多くの臨床家が感じるところでもある。神経内科領域の様々な疾患を診断する上で、サルコイドーシスが鑑別診断に挙がることは枚挙に暇がなく、サルコイドーシスは神経内科医の立場からも重要な疾患である。しかし、こうした現状にもかかわらず、神経内科からのサルコイドーシスへの研究は充分になされたとはいえない現状にある。今回神経内科領域のサルコイドーシスの実態を明らかにするために、サルコイドーシスの神経・筋病変ならびに難治性サルコイドーシスに関する専門医の意識に関する調査検討を行ったので報告する。

目的

神経内科学及びサルコイドーシスの専門家にアンケート調査を実施することにより本邦におけるサルコイドーシスの神経・筋病変と難治性サルコイドーシスに関する実態を明らかにする。

対象および方法

難治性サルコイドーシスに関する専門医の意識を調査する目的でアンケート調査を実施した。実施したアンケート内容をTable 1に示す。アンケート対象は日本神経学会（以下、神経学会）評議員と日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会（以下、日サ学会）評議員とした。時期は調査用紙を2005年9月に前述の対象者の職場へ郵送し、6ヵ月以内に返答のあったもの（合計162部、神経学会から109部、日サ学会から35部、

所属不明18部）を集計した。

結果

サルコイドーシスの神経・筋病変の頻度

最近本邦におけるサルコイドーシスの診断基準が改訂され、神経内科領域のサルコイドーシスに関してもその診断指針が示された²⁾。しかし今回の調査実施時点では新しい診断基準は公表されていなかったため、サルコイドーシスの神経病変に関して従来本邦で提唱されてきた診断基準^{3,4)}の、組織診断群、臨床診断群、疑診断群について経験症例数を報告いただいた。また筋病変に関しても文献4にある神経病変に関する診断基準を筋にあてはめる形で報告いただいた。

疾患頻度（過去1年間の症例数）をTable 2に示すが、サルコイドーシスの中枢神経、末梢神経、筋の病変いずれもが比較的稀な病態であった。また回答のあった施設ごとを解析しても、ひとつの施設から3例以上の症例を報告している例は全国で7施設しかなく、大部分の医療機関でサルコイドーシス症例の経験は乏しいことが明らかになった。中枢神経、末梢神経、筋の罹患率では、中枢神経病変が末梢神経病変や筋病変よりも多い結果になったが、組織診断群に限ると筋病変が最多であった。

難治性サルコイドーシスについての意識調査

サルコイドーシスに関する難治性の定義は、遷延性、治療抵抗性、重症度、進行性など様々な観点からとらえうるが、今回の調査結果をTable 3に示す。治療への抵抗性をもって難治性とする回答が最多であった（神経学会からの回答で57%、日サ学会からの回答で46%）。その他には、遷延性（神経学会17%、日サ学会26%）、重症度が高いこと（神経学会8%、日サ学会14%）、進行性であること（神経学会6%、日サ学会6%）をもって難治性としている。

さらに治療抵抗性、遷延性、重症性の定義内容に関して調査した結果を各々Table 4、Figure 1に示す。治療抵抗性としては、「ステロイド治療で無効または

Table 1. Outline of questionnaires

Q1:	How many patients with sarcoidosis in neurology did you see last one year?
Q2-1:	How do you define "refractory sarcoidosis"?
Q2-2:	How do you define persistence of sarcoidosis?
Q2-3:	How do you define therapy-resistance of sarcoidosis?
Q2-4:	How do you define severity of sarcoidosis?
Q3:	Have you seen any refractory sarcoidosis in the last one year?
Q4:	What is ratio of refractory sarcoidosis in entire sarcoidosis?
Q5:	Has sarcoidosis in neurology been increased or decreased?
Q6:	When do you decide to start therapy on sarcoidosis in neurology?
Q7:	How do you treat sarcoidosis in neurology?

効果不十分」とする回答が最多で（神経学会69%，日サ学会89%），「ステロイドも免疫抑制剤も無効または効果不十分」とする回答は神経学会で18%あったが，日サ学会では4%しかなかった。遷延性の定義として，どのくらいの期間罹患継続で遷延しているのとらえるかをFigure 1に示した。神経学会からの回答では3ヵ月から1年以上で遷延性とする回答が多いが，日サ学会では1年から5年以上でそのように定義する傾向があった。重症性に関する定義では，日常生活動作の障害の出現をもって重症であるとする回答が神経学会でも日サ学会でも最多であった。

サルコイドーシス全体の中に占める難治性のものの割合に関する意識を調査した結果をTable 5に示すが過半は不明とする回答であった。

サルコイドーシスの神経・筋病変に関する最近の増減

神経内科領域のサルコイドーシス，即ち神経・筋病変に関して，それらが最近増減傾向を示しているかについて意見調査をした。疾患の最近の増減についてFigure 2に示すが，中枢神経，末梢神経，筋のサルコイドーシス病変についても過半数の回答者は「不明」と答えており，その理由は経験症例数の少なさを挙げている。一方，増減について有意の回答を検討すると，

不変とするものが多数をしめており，神経・筋病変については昨今明らかな増加または減少を示しているとは言えないようである。

サルコイドーシスの神経・筋病変の治療に関する調査

サルコイドーシスの神経・筋病変の治療において，なにを治療開始の指標とするかをTable 6に示した。中枢神経・末梢神経病変が認められた場合は，症状や症候の有無に関わらず治療を開始するという意見が多い。一方，筋病変に関しては，無症候性である間は治療しないという意見が多く，筋力低下など症候性である場合のみ治療をするという意見が見られた。

選択される治療内容であるが，有意な回答をした者についてはほぼすべての回答者がステロイドと答えており，この中には経口ステロイドとステロイドパルス療法が含まれ，前者が大多数の回答を占めた。ステロイド無効時やステロイドが何らかの理由で使用できない場合など，治療の第二選択としては免疫抑制剤を挙げた回答が過半を占めた。選択する免疫抑制剤の種類をFigure 3に示す。その他，少数の回答であるが，中枢神経病変への放射線療法⁵⁾，末梢神経病変への免疫グロブリン大量静注療法⁶⁾，また病型を限定せず抗菌剤，生物学的製剤などの回答があった。

Table 2. Number of patients with sarcoidosis in neurology

	Number of patients	Number of hospitals
CNS sarcoidosis		
Definite sarcoidosis with histological evidence	15	11
Probable sarcoidosis without histological evidence	60	35
Possible sarcoidosis	14	11
PNS sarcoidosis		
Definite sarcoidosis with histological evidence	7	7
Probable sarcoidosis without histological evidence	34	26
Possible sarcoidosis	12	5
sarcoid myopathy		
Definite sarcoidosis with histological evidence	33	31
Probable sarcoidosis without histological evidence	13	6
Possible sarcoidosis	10	6

Table 3. Survey on definition of refractory sarcoidosis

	JSN	JSSOG
When it is therapy-resistant	57%	46%
When it is persistent	17%	26%
When it is severe	8%	14%
When it is progressive	6%	6%
Other answers	1%	6%

JSN: Japan Society of Neurology, JSSOG: Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases

Table 4. Survey on definition of therapy-resistance and severity of sarcoidosis

Therapy-resistance of sarcoidosis	JSN	JSSOG
When steroid therapy does not work	69%	89%
When both steroid and immuno-suppressant do not work	18%	4%
Other answers	13%	7%
Severity of sarcoidosis	JSN	JSSOG
Disturbance of ADL	53%	32%
No link between severity and refractoriness	25%	8%
Existence of sequelae	10%	0%
Existence of CNS damage	8%	4%
Depends on involved organs	0%	28%
Existence of multiple organ damage	0%	8%
Fatality	0%	8%
Other answers	5%	12%

JSN: Japan Society of Neurology, JSSOG: Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases

Table 5. Ratio of refractory neuro-muscular sarcoidosis

Ratio	Number of hospitals
<2%	5
2% < <5%	13
5% < <10%	18
10% < <20%	11
20% < <50%	7
50% <	3
Not refined	105

Table 6. Survey on indicator of therapy commencement

	JSN	JSSOG
When ADL is disturbed	43%	26%
Symptoms or signs of CNS involvement	40%	45%
Progression of neurological symptoms	10%	5%
When patient requests to be treated	3%	5%
Symptoms or signs of muscle involvement	3%	2%
Other answers	1%	17%

JSN: Japan Society of Neurology, JSSOG: Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases

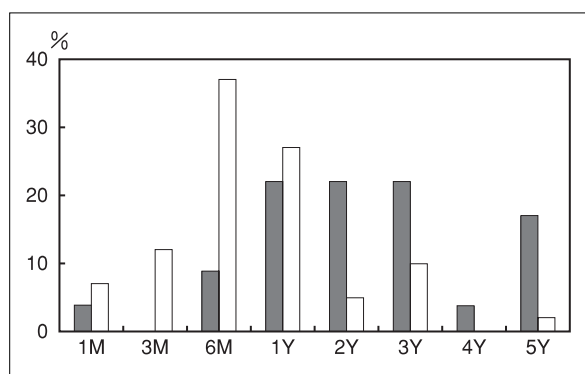


Figure 1. Persistency of sarcoidosis by duration of disease.
Black bar: Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases, White bar: Japan Society of Neurology.

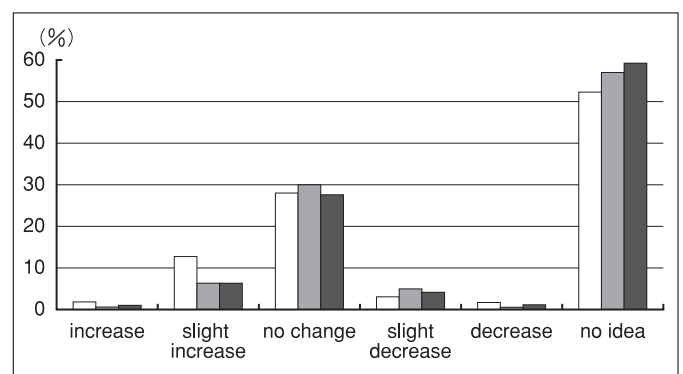


Figure 2. Impression on fluctuation of number of patients with CNS sarcoidosis, PNS sarcoidosis and sarcoid myopathy.
White bar: CNS sarcoidosis, Gray bar: PNS sarcoidosis, Black bar: sarcoid myopathy.

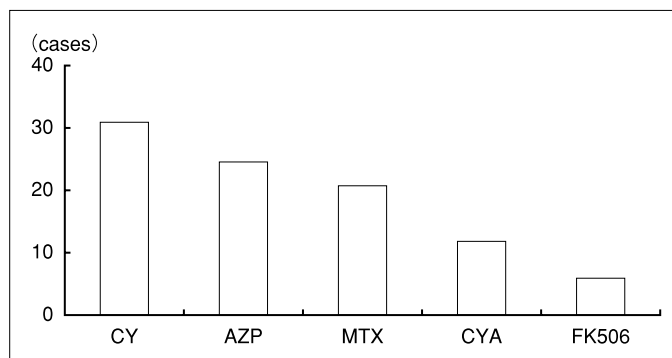


Figure 3. Survey on immuno-suppressant to be selected for sarcoidosis in neurology.

CY: cyclophosphamide, AZP: azathioprine, MTX: methotrexate, CYA: cyclosporin, FK506: tacrolimus hydrate.

考察

臨床的に検出される神経系病変は、外国ではサルコイドーシス患者の10%以下に認められるとされ⁷⁾、筋病変については無症候のものまで含めるとかなりの高率に存在するとされる⁸⁾。しかしながら神経内科医として臨床の場面でサルコイドーシスの神経・筋病変に遭遇する頻度は決して高くない印象があり、その実態を明らかにするために今回のアンケート調査を実施した。

今回の結果からは、サルコイドーシスの神経・筋病変の頻度に関しては、複数例の経験を有する施設は多くなく、神経・筋病変が稀な病態であることが実証された。中枢神経病変では臨床診断群が多く組織診断群が少ないのは、診断のための組織異常を示すことが組織診断群には不可欠であるが、中枢神経系では生検が容易ではないためと推察される。末梢神経でも組織診断群が少ないことは、生検できる末梢神経に限られている以上、同様の理由で説明できる。一方、筋病変の経験頻度が中枢神経や末梢神経より少ないのは画像検査や組織検査が容易であり、これらで除外診断をすることが可能であるため、臨床診断群や疑診断群にもあてはまらずに除外されうるからであろう。組織診断群に関しては筋病変が神経病変よりも多い数字を示していることは、筋の組織検査が比較的容易であるためであろう。

医療施設の面から検討すると、回答したほとんどの施設は神経内科領域の複数例のサルコイドーシス症例を経験していなかったが、ごくわずかの施設が複数例の経験を有した。これには末梢神経や筋の組織検査自体の高度な特殊性が関係している可能性がある。即ち神経筋生検が可能な医療機関は限られている。そのためサルコイドーシスを疑われて検査された筋や神経組織の検体が一定の施設に集中している可能性が高く、

複数の症例を経験していると報告している施設はそうした専門性の高い施設である可能性がある。

サルコイドーシスの神経・筋病変の難治性に関しての定義は、調査結果からは語義に従って治療抵抗性をその定義とする回答が多数であり、次いで遷延性が挙げられた。これらについて神経学会と日サ学会の間に大きな差異は見られなかった。神経学会の方がステロイドのみならず免疫抑制剤まで使用する傾向にあり、より短期間で遷延していると解釈する傾向がある。これは神経系では他の臓器に比して不可逆的な変化が短期間で生じやすいことに起因する可能性もある。サルコイドーシスの重症性に関する定義では、神経学会からの回答では重症性と難治性は別の概念としたものが2番目に多く、これは神経系では一度障害されると後遺障害が多いことを神経学会の方がより了解していることによるのかもしれない。

以上をまとめると、「治療抵抗性」としては「ステロイドの効果が不十分」、「遷延性」としては「3ヵ月から1年以上」（神経学会）または「1年から5年以上」（日サ学会）、「重症性」としては「日常生活動作の障害」というのが専門医の一般的意識となる。さらに難治性サ症といった場合は、「治療抵抗性」をもって「難治性」と定義する専門医が多く、遷延性や重症性は重視されない傾向にあることがわかった。

サルコイドーシス全体の中に占める難治性の割合については、サルコイドーシスの神経・筋病変自体が稀な病態であり、そのため難治性サルコイドーシスの頻度については実態不明と考えるのが合理的であろう。正確な調査を行うためにはより厳密な定義に基づく登録制度などを確立する必要がある。同様にサルコイドーシスの神経・筋病変は、その頻度が低いため年単位での頻度増減を臨床医が感じ取することは困難なようである。

サルコイドーシスの神経・筋病変は、その治療に関しても断定的な治療指針は存在しない。即ちどのような症状、所見があれば治療適応になるかは議論がわかれているが、多くの臨床医は進行性で有症状例では治療されるべきと感じている^{9,10,11}。文献的にも中枢神経や末梢神経病変は全身性ステロイド投与の適応とされ¹²、今回の調査でもほとんどの回答者が第一選択としてステロイド療法を挙げた。ステロイドが無効な場合は免疫抑制剤が使用されることが多いが、文献的には安全性と有効性の観点から外国ではメトトレキサートとアザチオプリンが殆どの症例で選択されており、シクロホスファミドやシクロスポリンの効果を示す報告もある^{13,14,15}。その他、外国では抗マラリア剤や、メラトニン、サリドマイド、ペントキシフィリンの有効性が報告されている^{16,17,18,19}。しかしながら今回の調査では、本邦ではステロイド以外は使用実態が非常に乏しいことが判明した。

結論

本研究によって次のことが判明した 1) サルコイドーシスの神経・筋病変は比較的稀な病態であり、神経内科医にとってもその臨床経験は乏しいのが実態である。2) 難治性サルコイドーシスとは治療抵抗性のものであるととらえる傾向があるものの、その定義には医師間で大きな差が存在する。今後はサルコイドーシスの神経・筋病変や難治性サルコイドーシスについての系統だった検討をなすような方法を策定する必要がある。

謝辞

本論文の作成にあたりアンケート調査にご協力いただきました日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会ならびに日本神経学会の評議員の先生方に心より感謝いたします。また折津愈先生（日本赤十字社医療センター呼吸器内科）、熊本俊秀教授（大分大学第三内科）、飯塚高浩講師（北里大学神経内科）からの様々な御協力、御助言に深謝いたします。

引用文献

- 1) Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y: Special Report: The 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9:33-34.
- 2) 作田 学, 熊本俊秀, 飯塚高浩, 他: サルコイドーシスの神経・筋病変に関する診断基準. *脳と神経* 2006; 58:471-476.
- 3) 折津 愈: 神経サルコイドーシス. *日本臨牀* 1994; 52:251-255.
- 4) 作田 学: 神経サルコイドーシス. *日本臨牀* 1994; 52:182-186.

- 5) Ahmad K, Kim YH, Spitzer AR, et al: Total nodal radiation in progressive sarcoidosis. Case report. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 311-313.
- 6) Heaney D, Geddes JF, Nagendren K, et al: Sarcoid polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2004; 29:447-450.
- 7) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-173.
- 8) Oksanen VE: Neurosarcoidosis. In: James DG ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Marcel Dekker Inc., New York, 1994; pp 285-309.
- 9) Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al: Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-898.
- 10) Sharma OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1598-1600.
- 11) Baughman RP, Lower EE, Lynch JP: Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin Pulm Med* 1994; 1:223-231.
- 12) 松井泰夫, 折津 愈, 作田 学: 脳膜脳炎型サルコイドーシスの診断と治療. *神経内科治療* 1989; 6:235-242.
- 13) Lynch JP III, McCune WJ: Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:395-420.
- 14) Lower EE, Broderick JP, Brott TG, et al: Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1864-1868.
- 15) Agbogun BN, Stem BJ, Sewell C, et al: Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52:875-879.
- 16) Siltzbach LE, Teirstein AS: Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964; Suppl 425:302-308.
- 17) Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MC, et al: Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995; 346: 1229-1230.
- 18) Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, et al: Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:866-869.
- 19) Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, et al: Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1665-1669.