

神経筋サルコイドーシスの診療ガイドライン改訂をめぐって

西山和利¹⁾, 横山和正²⁾, 黒田宙³⁾, 滝山容子¹⁾, 木村成志⁴⁾

【要旨】

神経系や筋を侵すサルコイドーシスを神経筋サルコイドーシスと呼ぶ。神経系サルコイドーシスは診断、治療において無作為比較試験 (RCT) が乏しく、科学的エビデンスに欠ける分野である。そのために診療ガイドラインの整備が遅れていた。今回、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会が主体となり、サルコイドーシスのガイドラインの全面改訂が進められている。神経筋サルコイドーシスについても、少ないながらもエビデンスを集積し、現段階でどこまでのことが解明されているかを客観的に検討し、ガイドラインを策定することとなった。その途中経過を2015年11月に開催された第35回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会で企画されたシンポジウム「サルコイドーシスの新しい診断基準と診療ガイドラインをめぐって」で発表する機会を得たので、その概要をここに紹介する。

〔日サ会誌 2016; 36: 13-16〕

キーワード：神経サルコイドーシス, 筋サルコイドーシス, ガイドライン, 改訂

Revision of Guideline for Diagnosis and Treatment of Neuro-sarcoidosis and Sarcoid Myopathy

Kazutoshi Nishiyama¹⁾, Kazumasa Yokoyama²⁾, Hiroshi Kuroda³⁾, Yoko Takiyama¹⁾, Noriyuki Kimura⁴⁾

Keywords: neuro-sarcoidosis, sarcoid myopathy, guideline, revision

はじめに

サルコイドーシスの診断基準、ガイドラインの整備は十分ではない。そこで日本サルコイドーシス/肉芽腫性学会 (以下、本学会) では、関連する他学会と連携しつつガイドラインの改訂作業に傾注しており、本誌の出版される時期もその只中であろうと推察される。本学会の神経内科学部でも、神経サルコイドーシスならびに筋サルコイドーシスに関してのガイドラインの確立を目標に作業を進めている。今回のガイドラインの改訂経過を第35回サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会 (2015年11月7~8日、大阪) のシンポジウムにて発表する機会を得た。そこで本項ではその発表内容を概説することとする。

神経筋サルコイドーシスとは

神経組織を障害するサルコイドーシスを神経サルコイドーシスと呼ぶが、病変の出現する部位に応じて、中枢神経サルコイドーシスと末梢神経サルコイドーシスとに大別される。さらに中枢神経は脳実質、髄膜、脳底部、脊髄

等と障害部位ごとの分類も可能である。一方で末梢神経のサルコイドーシスには脳神経と脊髄神経の障害がある。また神経内科領域の病態として筋サルコイドーシスも頻度の高いものである。これら中枢神経および末梢神経のサルコイドーシスは神経サルコイドーシスと総称され、これに筋サルコイドーシスを加えたものを神経筋サルコイドーシスと呼ぶ。

サルコイドーシスの病変は、中枢神経、末梢神経、筋に単独に出現することも、重複して出現することもある。またサルコイドーシス自体が全身疾患であるため、神経筋サルコイドーシスの多くの症例は、神経筋に病変が限定することは稀であり、肺や眼、心臓などの他臓器にサルコイド病変を合併する。

神経筋サルコイドーシスのガイドライン

サルコイドーシス自体はどの臓器においても科学的エビデンスが比較的少ない疾患であるが、中でも神経領域における研究は遅れており、科学的エビデンスは乏しい。神

1) 北里大学 神経内科学
2) 順天堂大学 脳神経内科
3) 東北大学 神経内科
4) 大分大学 神経内科

1) Department of Neurology, Kitasato University
2) Department of Neurology, Juntendo University
3) Department of Neurology, Tohoku University
4) Department of Neurology, Oita University

著者連絡先：西山和利 (にしやま かずとし)
〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1
北里大学 神経内科学
E-mail : nishiyk@med.kitasato-u.ac.jp

*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

経組織は侵襲的な組織検査を行いにくい臓器であるため、神経サルコイドーシスの確定診断が困難であることが一因である。また症例数が少ないことも要因であるが、ともあれ確定診断が容易でなく、治療に関しても過去にrandomized control trial (RCT) が存在しない領域である。そのためにエビデンスに基づいたガイドラインの策定が未整備であった。この状況を打開するために、今回は本学会の主導で、現時点で策定可能な範囲のガイドラインの検討を行うこととなった。

策定の方法であるが、日本神経学会から推薦・委嘱を受けた次の神経専門医5名で委員会を結成した。班長を西山和利とし、各々の担当分担は次の通りとした（敬称略）：中枢神経（脳実質病変）担当：西山和利（北里大学）、中枢神経（髄膜病変）担当：横山和正（順天堂大学）、中枢神経（脊髄病変）担当：黒田宙（東北大学）、末梢神経病変担当：滝山容子（北里大学）、筋病変担当：木村成志（大分大学）。

次に述べるような時間経過で作業を進めた。2015年1月；委員の選定と委嘱、2015年4月；該当内容の2000年～2015年4月までの論文を収集、2015年6月；論文ごとにエビデンスレベルを評価、2015年8月；総説型ガイドライン5つの一次締め切り、2015年9月；Clinical Question (CQ) 型ガイドライン2つの一次締め切り、2015年9月；ガイドライン（案）を相互査読、2015年10月；Web会議全員検討会にて査読結果を審議し再修正、2015年11月；本学会総会で発表。今後は、本学会内で神経内科以外の科の先生からの相互査読、パブリックコメントなどを経て、完成をめざしていくことになっている。

作成途中のガイドライン

今回のガイドライン策定については、サルコイド病変が生じる各臓器について、各々の専門家がガイドライン作成に参画し、臓器ごとにある程度の主導権が任されている。全体としてはCQを提示して、それに科学的根拠（エビデンス）に基づいて回答するタイプを基本としつつも、エビデンスの少ない臓器についてはCQタイプではなく総説型のガイドラインでも可とすることとなった。サルコイドーシス自体がエビデンスの非常に少ない疾患であるが、なかでも神経筋サルコイドーシスではその傾向が顕著である。症例数が少なく、中枢神経系は生検による組織診断が困難であるためにRCTを組むことが容易ではないという事情がある。

本項を執筆している段階での神経筋サルコイドーシスに関するCQの案としては、「他臓器の病変が指摘されていない孤発性神経サルコイドーシスの診断はどうしたらよいですか？」と、「神経サルコイドーシスの治療は他臓器のサルコイドーシスと異なりますか？」とした。今後はガイドライン作成委員会やサルコイドーシス学会、神経学会との検討の過程で変更、修正される可能性もあることをご容赦いただきたい。

次に総説型のガイドラインについて解説する。神経筋サ

ルコイドーシスの総説型ガイドラインは、病変部位別に5つに分類して執筆した。即ち中枢神経（脳実質病変）、中枢神経（髄膜病変）、中枢神経（脊髄病変）、末梢神経病変、筋病変である。執筆内容としては、各部位共通に【1】病態と症状、頻度について、【2】検査所見、確定診断法、鑑別診断について、【3】治療適応、治療方法、予後について、【4】代替治療法について、【引用文献】といった構成になっている。

筆頭著者である西山の担当した中枢神経病変の中の脳実質型を例にガイドライン（案）の一部を解説する。

中枢神経（脳実質型）サルコイドーシスの総説型ガイドライン

【1】病態と症状、頻度について

サルコイドーシスが侵す部位のひとつに中枢神経組織があり、病態機序としては肉芽腫が脳組織を圧迫することや、炎症や虚血で脳組織が障害されることが想定されている^{1,2)}。症状は病変部位の脳機能に応じて、運動麻痺、感覚障害、失調、痙攣、頭痛など様々な神経症状を呈しうる。

頻度に関してはサルコイドーシスの有病率は10万人あたり10～20人で、神経サルコイドーシスはそのうちの5～7%といわれるが³⁾、実際には神経サルコイドーシスについての信頼性の高い疫学調査はない。神経サルコイドーシスは症例が少なく、かつ確定診断がしばしば困難であるため過去の疫学調査も信頼性が高いとは言えない。

中枢神経のみにサルコイドーシス病変が出現する限局性神経サルコイドーシスの症例も稀ならず存在し、これが神経サルコイドーシスの診断をさらに困難とする一因である。

【2】検査所見、確定診断法、鑑別診断について

臨床症状、髄液検査、画像検査をもとに診断することが多いが、他の臓器と同様に確定診断には病変部の生検による組織診断が必要である。しかし中枢神経は侵襲的に生検することが困難なことが多い。硬膜や髄膜などの生検は可能であり、その他に前頭葉など生検による機能的損傷の少ない部位に病変がある場合は組織診断が可能である。鑑別すべき疾患としては、中枢神経を侵す数多くの疾患が挙げられる。

客観的検査として、髄液検査は症例の2/3で異常が検出されるが、白血球数増多、蛋白増加、ACE値高値、可溶性IL-2受容体の上昇等を認めるが、すべて非特異的な所見であり、これだけでサルコイドーシスの診断は確定できない^{4,5)}。

画像診断では、CTよりもMRIの感度がよいため、MRIが頻用される。病変部位はT1強調画像で低信号～淡い高信号、T2強調画像で高信号となり、ガドリニウム造影効果を認める^{4,6)}。中枢神経病変では、このような特徴をもつ病変が結節性またはび漫性に認められるが、異常所見自体は非特異的なものであり、MRI画像だけで確定診断は出来ない。ガリウムシンチグラムにおける異常集積はサルコイ

ドーシスの診断的価値があり、また近年¹⁸F FDG-PETが診断に有用との報告が散見される^{7,8)}。

【3】治療適応，治療方法，予後について

神経サルコイドーシスの治療は他臓器のサルコイドーシスの治療に準じて行われることが多い。神経サルコイドーシスではエビデンスレベルの高いRCTは存在せず、現状では過去の観察研究やエキスパートオピニオンなどを参考に治療方針を決定している。

昨今の主だったエキスパートオピニオンにおいて、中枢神経サルコイドーシスは治療抵抗性のことが多く早期の治療介入が必要であること、治療のfirst lineがステロイドであること、は共通認識である^{7,9,10)}。内服が基本であるが、疾患活動性が高い場合はステロイドパルス療法を行う。

ステロイドによる治療で効果が不十分な時や、ステロイド減量中に再燃が認められた場合などでは、second lineの治療として免疫抑制剤の使用を検討する。免疫抑制剤としては、メソトレキセート、アザチオプリン、シクロスポリン、メコフェノレート・モフェチル、シクロフォスファミドが使用されることが多い^{7,9,10)}。ステロイド単独投与による治療に比して、免疫抑制薬併用では治療への反応性がより高いとの報告があり、脳実質型のような高リスク症例では早期から積極的に併用療法を行うことが推奨される。しかしsecond line治療に用いる免疫抑制剤の種類、投与量、投与期間などについてのエビデンスは存在せず、経験則に委ねられている。

サルコイドの脳実質病変の予後については高いエビデンスは存在しないが、経験的には他臓器に比して予後は不良と言える。しかし、サルコイドーシスに限らず中枢神経疾患の多くがそうであるように、病変の出現部位により機能予後、さらには生命予後も大きく異なっている。

【4】代替治療法について

Second lineまでの治療で効果不十分な場合、次のような代替治療法が報告されている。

難治性神経サルコイドーシスに対してTNF- α 阻害薬の有効性と安全性を示す後方視的観察研究がある¹¹⁾。一方で他疾患に対するTNF- α 阻害薬治療実施後に神経サルコイドーシスを発症した症例も報告されており¹²⁾、また脱髄性疾患が発症することも知られているため注意を要する¹³⁾。

治療抵抗性の神経サルコイドーシスにサリドマイドや免疫グロブリン大量静注療法等の有効性を示す症例報告がある^{14,15)}。その他の薬物療法として、他臓器のサルコイドーシスに対するクロロキンやリツキシマブの有効性が報告されており、神経サルコイドーシスでも効果が期待される^{7,9,10)}。

非薬物治療としては、経験的には適切なりハビリテーションは多くの場合に有効であるし、薬剤抵抗性の中枢神経病変に対しては放射線治療が考慮されることもある。水頭症、脳圧上昇または脳実質圧迫を伴う占拠性病変の場合

には外科治療が考慮されうる⁷⁾。

しかしながらここに記載した代替治療法は、いずれも症例報告や観察研究の域は出ておらず安全性も有効性も確立はしていない上に、適応外使用であることにも注意を要する。

まとめ

本原稿の執筆時点では神経筋サルコイドーシスの診療ガイドラインが策定中であり、その途中経過を簡潔に報告した。特に神経サルコイドーシスの診断は難易度が高く、中でも限局性神経サルコイドーシスの診断は極めて困難である。神経筋サルコイドーシスについてのRCTは存在せず、科学的エビデンスが乏しい分野であり、そのため神経筋サルコイドーシスの治療は他臓器での治療に準じる形で行われている。今後はエビデンスレベルを上げる努力が必要である。

謝辞

本稿を執筆するにあたり、服部信孝先生（順天堂大学脳神経内科）、熊本俊秀先生（九州看護福祉大学看護福祉学部）、青木正志先生（東北大学神経内科）、飯塚高浩先生（北里大学 神経内科学）に貴重な御協力をいただきました。ここに深く謝意を表します。

引用文献

- 1) Said G, Lacroix C, Plante-Bordeneuve V, et al. Nervegranulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients. *Brain*. 2002; 125: 264-75.
- 2) Vital A, Lagueny A, Ferrer X, et al. Sarcoidneuropathy: clinicopathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol*. 2008; 27: 96-105.
- 3) Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol*. 2001; 248: 363-72.
- 4) Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist*. 2010; 16: 2-15.
- 5) Petereit HF, Reske D, Tumani H, et al. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol*. 2010; 257: 1855-63.
- 6) Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imaging Sci*. 2011; 1: 1-8.
- 7) Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013; 15: 492-504.
- 8) Meenakshi M, Arnold C, Broadley SA. The value of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT scanning in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci*. 2012; 19: 1461-2.
- 9) Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26: 307-13.
- 10) Schwendimann RN, Harris MK, Elliott DG, et al. Neurosarcoidosis: clinical features, diagnosis, and management. *Am J Ther*. 2013; 20: 292-9.

- 11) Riancho-Zarrabeitia L, Delgado-Alvarado M, Riancho J, et al. Anti-TNF- α therapy in the management of severe neurosarcoidosis: a report of five cases from a single centre and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 275-84.
- 12) Durel CA, Feurer E, Pialat JB, et al. Etanercept may induce neurosarcoidosis in a patient treated for rheumatoid arthritis. *BMC Neurol*. 2013; 13: 212-4.
- 13) Kaltsonoudis E, Voulqari PV, Konitsiotis S, et al. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 54-8.
- 14) Hoyle JC, Newton HB, Katz S. Prognosis of refractory neurosarcoidosis altered by thalidomide: a case report. *J Med Case Rep*. 2008; 2: 27.
- 15) Shenoy N, Tesfaye M, Brown J, et al. Corticosteroid-resistant bulbar neurosarcoidosis responsive to intravenous immunoglobulin. *Pract Neurol*. 2015; 15: 289-92.