

6-5) 全身症状

1) 全体像

サルコイドーシス（以下、サ症）では倦怠感、息切れ、痛み（胸痛、関節痛など）といった臓器非特異的症状（全身症状）を多く認め、欧米では para-sarcoidosis syndrome などと呼ばれる¹⁾。

倦怠感是我が国では 6.6%と低いと報告されているが²⁾、欧米では最も多い症状の一つであり、38.6-84%と高頻度である³⁻⁶⁾。原因として、肉芽腫形成に関連するサイトカインによるという説があるが、サ症の合併症である、抑うつ、小径線維ニューロパチー（small fiber neuropathy: SFN）、睡眠障害、肺高血圧、ステロイド内服も伴う影響も示唆されている^{8,9)}。息切れは倦怠感によく随伴してみられる⁸⁾。我が国では 12.4% だが²⁾、欧米では 40.3-70%と高頻度である^{3,5)}。筋骨格系のサ症病変による呼吸筋障害の可能性を示唆する報告はあり¹⁰⁾、吸息筋力の障害が息切れや歩行能力減少の重要な要因と考えられている¹¹⁾。

痛みに関しても我が国では 1.5-4.1 %と低いが²⁾、欧米では 22.5-72.4 %と高頻度である^{3,5,6)}。近年、臓器非特異的全身症状の痛みの原因は SFN であるとする意見もあるが¹²⁾、十分に解明されていない。SFN は末梢神経の小径線維である A δ 線維と C 線維の選択的な傷害により惹起される。症状は A δ 線維の障害による痛みやしびれなどの感覚障害と、C 線維の障害による消化管症状、起立性失調、排尿障害などの自律神経障害である。感覚障害は、神経の長さに依存する socks-glove 型（length dependent SFN）と顔面や体幹、四肢近位に分布を示すもの（non-length dependent SFN）とがある¹³⁾。29 例の皮膚サ症の後ろ向き研究で non-length dependent SFN に類似した領域の皮下に perineural granuloma を認めたことから、それを病因と推察した報告がある¹⁴⁾。倦怠感、息切れ、痛み共に QOL が低下する点で無視できない症状である^{6,15,16)}。慢性の重症サ症で 70 例中 31 例（44%）に SFN を合併しており、決して稀ではないが¹²⁾、本症を知らないと不定愁訴として扱われるので対応が必要である。

2) 検査・診断

倦怠感に関して、評価に FAS（fatigue assessment scale）がよく用いられ¹⁷⁾、その他に WHOQOL-100 などの質問表が使用される^{3,4)}。息切れに関して、mMRC や Borg dyspnea scale と最大吸気筋力、最大呼気筋力、経横隔膜圧とが逆相関を示す報告がある^{11,18)}。痛みに関して、SFN は確立された診断方法はなく、quantitative sudomotor axon reflex test や皮膚生検での表皮内神経密度の測定などで評価する¹⁹⁾。Lacomis らは①末梢性の感覚異常の症状、②電気生理学的に正常、③表皮内神経線維密度の減少を挙げて、1 項目該当すれば possible、2 項目で probable、3 項目で definite とすると提唱している²⁰⁾。

スクリーニングや評価方法として、small fiber neuropathy screening listが有用である²¹⁾。SFN症状の強さと頻度を点数化する質問票で、点数が高いほど症状が強いことを示す。

3) 治療・予後

倦怠感に関して、メチルフェニデート²²⁾、ジメチルフェニデート²³⁾、アルモダフィニル²⁴⁾といった神経刺激薬や抗TNF- α 阻害薬²⁵⁾で改善した報告があるが、副作用の観点から安易に用いるべきではない。ほか、倦怠感、息切れが吸気筋のリハビリテーションにより軽減された報告がある²⁶⁾。

痛みに関して、サ症のSFNに対してはステロイドやメトトレキサートは無効とする報告を散見する^{27, 28)}。有効な治療として、抗TNF- α 阻害剤²⁷⁾や免疫グロブリン大量療法²⁸⁾、ステロイドパルス療法²⁹⁾、ARA290³⁰⁾の報告がある。対症療法としては抗うつ薬や抗けいれん薬などが用いられる。

参考文献

- 1) Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014; 31: 19-27.
- 2) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. *日サ会誌.* 2007; 27: 103-108.
- 3) Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EFM, et al. Clinical presentation of sarcoidosis in Netherlands. An epidemiological study. *Neth J Med.* 1998; 53: 53-60.
- 4) Hinz A, Fleischer M, Brähler E, et al. Fatigue in patients with sarcoidosis, compared with the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011; 33: 462-8.
- 5) Kiter G, Müsellim B, Cetinkaya E, et al; Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Tuberk Toraks.* 2011; 59: 248-58.
- 6) Hoitsma E, de Vries J, van Santen-Hoeufft M, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 33-9.
- 7) Hinz A, Brähler E, Möde R, et al. Anxiety and depression in sarcoidosis: the influence of age, gender, affected organs, concomitant diseases and dyspnea. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2012; 29: 139-46.
- 8) De Kleijn WP, Drent M, Vermunt JK, et al. Type of fatigue in sarcoidosis patients. *J Psychosom Res.* 2011;71: 416-22.

- 9) Fleischer M, Hinz A, Brähler E, et al. Factors associated with fatigue in sarcoidosis. *Respir Care*. 2014; 59: 1086-94.
- 10) Baydur A, Pandya K, Sharma OP, et al. Control of ventilation, respiratory muscle strength, and granulomatous involvement of skeletal muscle in patients with sarcoidosis. *Chest*. 1993; 103: 396-402.
- 11) Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, et al. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest*. 2006; 130: 1496-502.
- 12) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 2002; 359: 2085-6.
- 13) Gemignani F, Giovanelli M, Vitetta F, et al. Non-length dependent small fiber neuropathy. A prospective case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15: 57-62.
- 14) Munday WR, McNiff J, Watsky K, et al. Perineural granuloma in cutaneous sarcoidosis may be associated with sarcoidosis small-fiber neuropathy. *J Cutan Pathol*. 2015; 42: 465-70.
- 15) Michielsen HJ, Drent M, Peros-Golubicic T, et al. Fatigue is associated with quality of life in sarcoidosis patients. *Chest*. 2006; 130: 989-94.
- 16) de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology*. 2014; 19: 1019-24.
- 17) de Vries J, Michielsen H, van Heck GL, et al. Measuring fatigue in sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol*. 2004; 9: 279-91.
- 18) Baydur A, Alsalek M, Louie SG, et al. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001; 120: 102-8.
- 19) Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 747-758.
- 20) Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002; 26: 173-88.
- 21) Hoitsma E, de Vries J, Drent M. The small fiber neuropathy screening list: Construction and cross-validation in sarcoidosis. *Respir Med*. 2011; 105: 95-100.
- 22) Wagner MT, Marion SD, Judson MA. The effects of fatigue and treatment with methylphenidate on sustained attention in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005; 22: 235.
- 23) Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest*. 2008; 133: 1189-95.
- 24) Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, et al. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 45: 159-69.

- 25) Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, et al. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250: 713-20.
- 26) Karadallı MN, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, et al. Effect of Inspiratory Muscle Training in Subjects with Sarcoidosis: A Randomized Control Clinical Trial. *Respir Care.* 2016; 61: 483-94.
- 27) Hoitsma E, Faber CG, van Santen-Hoeufft M, et al. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung.* 2006; 23: 73-77.
- 28) Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med.* 2011; 105: 101-5.
- 29) Saito H, Yamaguchi T, Adachi Y, et al. Neurological Symptoms of Sarcoidosis-induced Small Fiber Neuropathy Effectively Relieved with High-dose Steroid Pulse Therapy. *Intern Med.* 2015; 54: 1281-6.
- 30) Dahan A, Dunne A, Swartjes M, et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med.* 2013; 19: 334-45.