

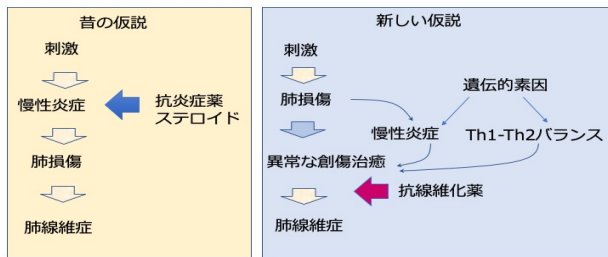
びまん性肺疾患の病態および治療戦略に関する研究

肺線維症に対する抗線維化薬の登場

特発性肺線維症を含む特発性間質性肺炎に対しては、臨床画像病理の総合判断の上で病態把握がされてきた。しかし BOOP (COP) に対するステロイド治療など一部有効な治療は確認されてきたが、大多数の IIPs に対する治療方法は確立されていない。従来ステロイド治療のみであったのが、抗線維化薬が登場してパラダイムシフトが起こった。肺線維症は肺損傷に対する異常な創傷治癒過程と考えられる、抗線維化薬はこの創傷治癒過程に作用しうるとも考えられる。2020 年の時点で、認可されている抗線維化薬はピルフェニドンとニンテダニブである。これらの抗線維化薬は今後開発される別の作用機序の薬剤との併用という報告に向かうと予測される。千葉大学病院は IPF の早期 (stage I) よりも進行例 (stage III, IV) の患者さんの方が多く、進行例を中心とした抗線維化治療は、IPF の自然歴を観察した 2014 年の Hokkaido cohort study の生存曲線を上回ることにはなさそうである。今後の治療展開に期待したい。

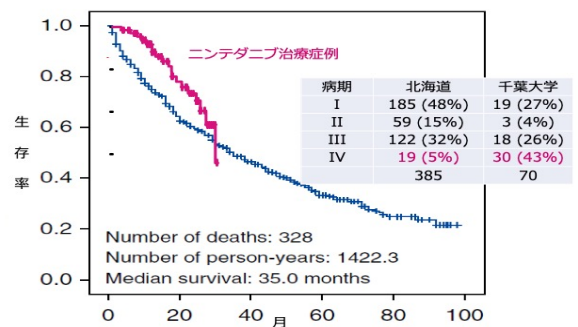
特発性肺線維症 (IPF) 治療のパラダイムシフト

ステロイド → 抗線維化薬



N Engl J Med 2001;345:517

IPF患者の生存曲線 (千葉大学病院ニンテダニブ)



Natsuzaka M et al. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:773

Abe M. Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

LMDEC を使用した細胞治療

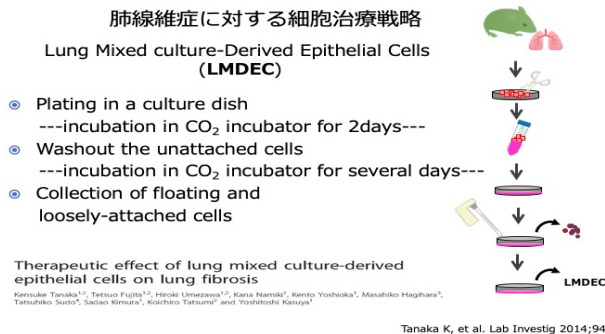
肺の線維化に対する治療としてこれまで多くの試みがなされてきたが、残念ながら臨床応用までたどり着いた薬剤は抗線維化薬の二剤のみである。肺の線維化には複数の細胞内経路が関与しており、さらに炎症過程と線維化過程・修復過程が混在しているため、単一分子 (サイトカイン、ケモカイン) を標的としても困難であることが予想される。そこで細胞治療という考え方が登場することになる。

マウス肺組織では、多くの幹細胞/前駆細胞集団が存在することが知られている (Mol Ther 2012;20:1116)。クララ細胞分泌蛋白 (Clara cell secretory protein : CCSP/CC10) およびサーファクタント蛋白 C (SP-C) を同時に発現する気道肺胞幹細胞 (bronchioalveolar stem cells : BASCs) は、傷害を受けた後の修復過程として、気道および肺胞上皮細胞に分化しうる能力を有していることが知られている。肺胞 II 型上皮細胞 (alveolar epithelial cell : AEC II) は SP-C を発現し、肺胞 I 型上皮細胞 (AEC I) への前駆細胞として知られており、ブレオマイシン (BLM) 肺線維症モデルにおいて再生能力を有している。しかし、AEC II のみの分離効率が悪く、*in vitro* において前駆細胞能力は維持しうるが細胞増殖が困難であることが知られている。すなわち、既存の幹/前駆細胞の調整は煩雑かつ必ずしも効率的でない。そこで肺傷害に対して治療効果を有する肺由来細胞の簡便かつ高回収率な調整法を確立し、収集し得た細胞の特性を解析した。

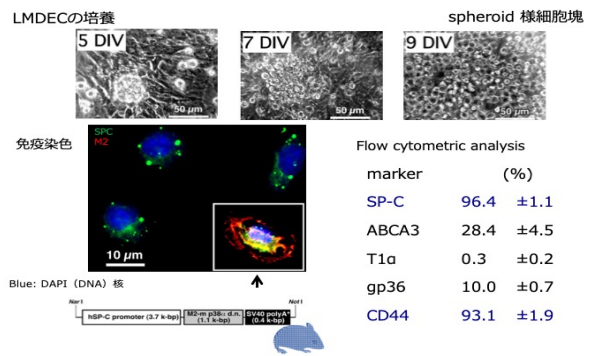
3-4 週令の C57BL/6J マウスを脱血後、肺を酵素処理により消化し細胞懸濁液を播種・培養 (mixed culture)、spheroid 様細胞塊を含む易浮遊性細胞 (mixed culture-derived epithelial cells : LMDEC) を回収した。そして LMDEC の特性を FACS や免疫染色等を用いて解析すると共に、BLM 傷害肺に対して LMDEC を気管内投与しその効果を検討した。LMDEC は安定して回収され、多くは免疫染色にて SP-C を発現しており、さらに AEC I への分化能を *in vitro*、*in vivo* で示した。LMDEC の 84% は、SP-C 陽性であると共に CD44⁺CD45⁺ (CD45 は成熟血球細胞マーカー) の特性を示す細胞群であり、既存の報告にない新たな細胞集団であると考えられた。ただし LMDEC の一部 (2.4%) は既報の幹細胞である BASCs に一致する表面抗原発現パターンを示すなど、heterogeneous な細胞集団であることが判明した。

BLM 傷害肺に対して投与された LMDEC は線維化抑制効果を有することが組織解析にて確認された、すなわち LMDEC は細胞治療効果を発揮した。BLM 負荷急性炎症期には通常 AEC II の細胞死が増加するが、LMDEC は逆に、その数を増加させた。LMDEC には、ケモカインの一つである CXCL12 の受容体である CXCR4 が高頻度に発現しており、CXCL12 に応答して、細胞移動能を上昇すること、さらには、CXCL12 刺激に応答して、LMDEC の AEC I への分化能が上昇することが確認された。BLM 傷害肺では、CXCL12 の発現が上昇し、間葉系幹細胞から派生した profibrocyte をリクルートすることが確認されている。CXCL12 機構を介して、LMDEC 細胞群の一部は profibrocyte に代わり障害部へ移動し、そこで分化することで肺の線維化を抑えるものと考えられる。肺固有前駆細胞と認識されている AEC II には CD44 が発現している。この CD44 にて選別した LMDEC は選別しない LMDEC と同等の効果を示す一方、幹細胞マーカーの一つとされる Sca1 にて選別した LMDEC は、傷害を軽減したものの肺への好中球浸潤を増悪させるなど、亜集団ごとに異なる効果を示した。本研究から、肺傷害軽減効果を有する肺胞上皮前駆細胞の、簡便かつ効率的な初代培養増幅が可能となり、今後の治療選択肢として発展性を有すると思われる。またその主たる亜集団は既報にない細胞集団であり、新たな傷害肺修復機構の解明に有用である可能性が示唆された (Lab Invest 2014;94:1247)。

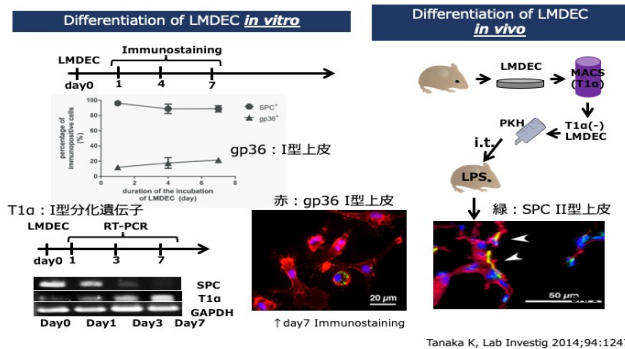
C57BL/6Jマウス肺を酵素処理により消化、単一細胞懸濁液を播種培養し (mixed culture) spheroid 様細胞塊を含む **易浮遊性細胞LMDEC** を回収



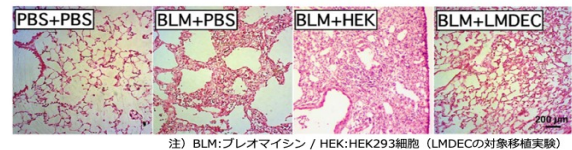
前駆細胞機能 (CD44) を有したII型肺胞上皮細胞 (SP-C)



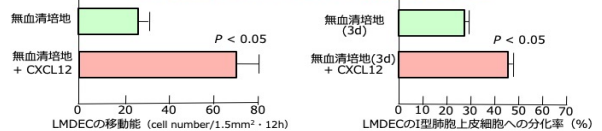
LMDECはII型上皮細胞としての特徴を有し、progenitor cellとしての特性 (I型上皮への分化) も有する



LMDECはプレオマイシン誘導性肺線維症を改善する



LMDECの移動能およびI型肺胞上皮細胞への分化能はCXCL12/CXCR4 axisで賦活化される



多種類の幹細胞が気道/肺胞系組織修復に関与する

LMDECは肺胞II型上皮細胞の特徴を有するが、さらにBASCも一部混入、CD45陽性の血球系細胞も含む



肺胞II型上皮様細胞 (肺胞上皮前駆細胞)、骨髄由来細胞、Bronchioalveolar stem cells (BASCs) などを含むと想定される

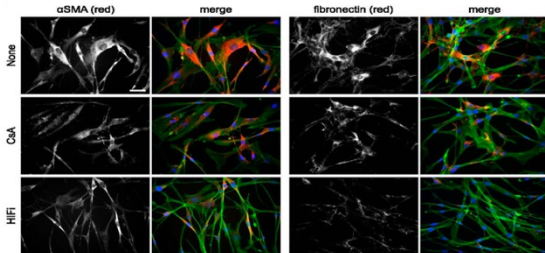
mixed culture-derived epithelial cells' (LMDEC)

肺移植検体を使用した肺の線維化研究

肺の線維化としては TGF- β 経路が有名であるが、非 TGF- β 経路の関与も想定されており単純ではない。千葉大学呼吸器外科が肺移植認定施設となっており、呼吸器外科との共同研究として、肺移植を受けた患者さんの肺組織を用いた研究を継続している。肺移植に至ってしまった患者さんの肺では、線維化が極度に進行していると考えられる。肺移植に至った患者肺検体を頂き、筋線維芽細胞様細胞を培養した結果、サイクロスポリンおよび HIF-1 inhibitor は α SMA および fibronectin の発現を抑制した。この発現抑制が TGF- β 系を活性化している BLM 肺線維症でも効果があるのかどうか検討した。その結果、BLM 肺線維症モデルでも同様な抑制効果を認めた。TGF- β 1 は線維芽細胞→筋線維芽細胞の分化を促進する。シクロスポリン A (CsA) は HIF-1 の抑制経路を介して筋線維芽細胞への分化を抑制しうることを認めた (FASEB J 2017;31:3359-3371)。

肺線維症患者さんからの筋線維芽細胞様細胞の初代培養

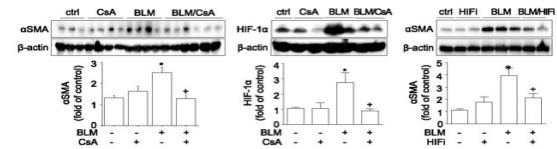
CsA および HIF-1 inhibitor は α SMA, fibronectin の発現を抑制



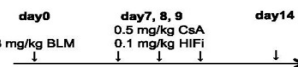
Yamazaki R, FASEB J 2017;31:3359

BLM 肺線維症モデル

CsA および HIF-1 inhibitor は α SMA, HIF-1 α の発現を抑制



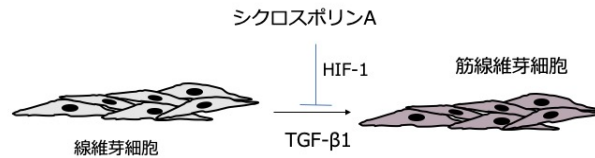
BLM 肺線維症モデルの炎症期に CsA および HIF-1 α 阻害薬を投与した



Yamazaki R, FASEB J 2017;31:3359

活性化の強い線維芽細胞における TGF- β 系の抑制は線維化を抑制できる可能性がある

TGF- β 1 は線維芽細胞→筋線維芽細胞の分化を促進する
シクロスポリン A は HIF-1 の抑制経路を介して筋線維芽細胞への分化を抑制した

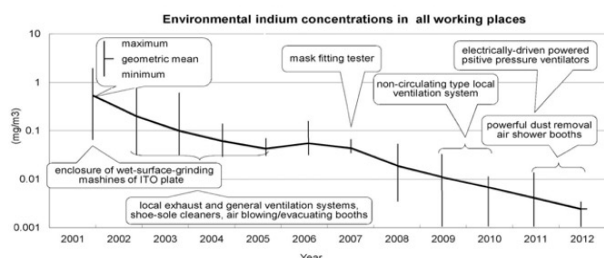


Yamazaki R, FASEB J 2017;31:3359

インジウム肺における線維化と気腫病変の発症

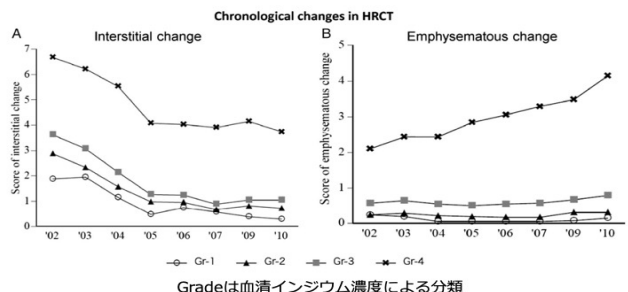
液晶パネルの材料として用いられるインジウム (In) の生産量は 1990 年代以降急増し、その吸入により肺障害 (間質性変化・気腫化) が生じる。In 作業者を対象にした呼吸器検診の結果を解析し In による肺障害の経年推移の特徴並びに作業環境改善の効果を明らかにした。9 年間で In 加工室の作業環境濃度は 1/100 以下になり、血清 In、KL-6 は低下し、HRCT 上間質性変化も改善したが、血清 In の最も高い群では気腫性変化が経年的に進行し、高曝露群では不可逆性の気腫化が生じることが示唆された。喫煙歴との関連は認められなかった。sIn の半減期は長く In の肺胞からクリアランスには長期間を要すると推察される。作業環境改善により、血清 In、間質性肺炎マーカーは低下し間質性陰影は部分的に改善するが、高度曝露群では気腫化の進行を招くことを認めた (Thorax 2015;70:1040-1046)。気腫合併肺線維症の発症機序に通じる部分があるかもしれない。

職場環境の改善により血清インジウム濃度は経年的に低下



Amata A, et al. Thorax 2015;70:1040-1046

血清インジウム濃度の低下に伴い、インジウム間質性病変は改善一方、気腫性変化は進行



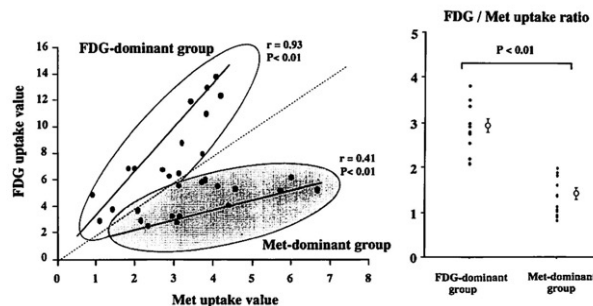
Gradeは血清インジウム濃度による分類

Amata A, et al. Thorax 2015;70:1040-1046

サルコイドーシスにおける病態進展と自然寛解

FDG-PET は悪性腫瘍の診断補助で使用されているように、糖代謝の亢進を反映している。炎症性疾患でも FDG の取り込みがみられており、マクロファージ、好中球、リンパ球などの炎症性細胞の活性化を表現していると考えられている。Methionine-PET はタンパク質を構成するアミノ酸であるが、脳腫瘍に対して取り込まれることが知られている。FDG と Methionine の取り込みの違いが何を反映しているかは明らかでない。サルコイドーシス肺門リンパ節腫脹に対して FDG が Methionine よりも優位に取り込まれる群の方が自然寛解が多かったことを認めた (J Nucl Med 1998;39:1160-1166)。

サルコイドーシス肺門リンパ節腫脹 FDG-dominant groupの方が寛解例が多い



Yamada Y, et al. J Nucl Med 1998;39:1160-1166

【びまん性肺疾患 原著論文】

1. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Honda Y. Arterial oxygen desaturation during sleep in interstitial pulmonary disease. Correlation with chemical control of breathing during wakefulness. Chest 1989;95:962-967.
2. Kurosu K, Yumoto N, Rom WN, Takiguchi Y, Jaishree J, Nakata K, Tatsumi K, Mikata A, Kuriyama T, Weiden MD. Oligoclonal T cell expansions in pulmonary lymphoproliferative disorders. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:254-259.
3. Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, Tatsumi K, Yasufuku K, Iyoda A, Otsuji M, Yoshida S, Shibuya K, Iizasa T, Saitoh Y, Fujisawa T. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: Analyses of short and long-term outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1141-1146.
4. Kurosu K, Weiden MD, Takiguchi Y, Rom WN, Yumoto N, Jaishree J, Nakata K, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Mikata A, Kuriyama T. BCL-6 mutations in pulmonary lymphoproliferative disorders: Demonstration of an aberrant immunological reaction in HIV-related lymphoid interstitial pneumonia. J Immunol 2004;172:7116-7122.
5. Yamada Y, Tatsumi K, Kono C, Yamaguchi T, Amano H, Kawabata Y, Kuriyama T. Clinical features of respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. J Bronchology 2004;11:160-168.
6. Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, Yumoto N, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Weiden M, Rom WN, Kuriyama T. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. J Immunol 2008;181:756-67.
7. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T, Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (Miyazawa Y and Tatsumi K in Chiba Univ.). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35:821-829.
8. Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Ishizaki S, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. Respir Res 2011;12:131-140.
9. Tsuyusaki J, Kuroda F, Kasuya Y, Ishizaki S, Yamauchi K, Sugimoto H, Kono T, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is attenuated in CD69-deficient mice. J Recept Signal Transduct Res 2011;31:434-439.

10. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudo S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:16-25.
11. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al). Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 2012;17:1214-1221.
12. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y. Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Respir Investig* 2013;51:184-190.
13. Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, Maenuma K, Makita K, Takeshima H, Hirasawa Y, Yamaguchi Y, Hosoki K, Suzuki M, Kono C, Terada J, Tatsumi K. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern Med* 2013;52:2727-2732.
14. Tanaka K, Fujita T, Umezawa H, Namiki K, Yoshioka K, Hagihara M, Sudo T, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Therapeutic effect of lung mixed culture-derived epithelial cells on lung fibrosis. *Lab Invest* 2014;94:1247-59.
15. Kobayashi T, Tanaka K, Fujita T, Umezawa H, Amano H, Yoshioka K, Naito Y, Hatano M, Kimura S, Tatsumi K, Kasuya Y. Bidirectional role of IL-6 signal in pathogenesis of lung fibrosis. *Respir Res* 2015;16:99.
16. Amata A, Chonan T, Omae K, Nodera H, Terada J, Tatsumi K. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 2015;70:1040-1046.
17. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, Iesato K, Abe M, Ito T, Kashiwakura D, Kagami S, Iwamoto I, Nakagomi D, Sugiyama T, Maruyama Y, Furuta S, Jayne D, Uno T, Tatsumi K, Nakajima H. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: A multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:713-723.
18. Ichimura Y, Tsushima K, Matsumura T, Yamagishi K, Abe M, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. Predictive factors for the effect of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017;34:290-299.
19. Yamazaki R, Kasuya Y, Fujita T, Umezawa H, Yanagihara M, Nakamura H, Yoshino I, Tatsumi K, Murayama T. Antifibrotic effects of cyclosporine A on TGF- β 1-treated lung fibroblasts and lungs from bleomycin-treated mice: role of hypoxia-inducible factor-1 α . *FASEB J* 2017;31:3359-3371.
20. Nakajima M, Yamamoto N, Hayashi K, Karube M, Ebner D K, Takahashi W, Anzai M, Tsushima K, Tada Y, Tatsumi K, Miyamoto T, Tsuji H, Fujisawa T, Kamada T. Carbon-ion radiotherapy for non-small cell lung cancer with interstitial lung disease: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2017;12:144.
21. Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors. *Respir Med* 2018;134:6-11.
22. Abe M, Tsushima K, Sakayori M, Suzuki K, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:3369-3375.
23. Matsumura T, Tsushima K, Abe M, Suzuki K, Yamagishi K, Matsumura A, Ichimura Y, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. The effects of pirfenidone in patients with an acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Clin Respir J* 2018;12:1550-1558.
24. Abe M, Tsushima K, Tatsumi K. Utility of nintedanib for severe idiopathic pulmonary fibrosis: a single-center retrospective study [Response to letter]. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1687-1688.

25. Sakayori M, Terada J, Abe M, Hirasawa Y, Suzuki K, Yoshioka K, Tsushima K, Tatsumi K. Differences in tolerability of pirfenidone between elderly and younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:2295-2303.
26. Saito K, Tanaka N, Ikari J, Suzuki M, Anazawa R, Abe M, Saito Y, Tatsumi K. Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury. *J Appl Toxicol* 2019;39:658-671.

【びまん性肺疾患 著書】

1. Tatsumi K. Persistent cough-chronic cough-sputum. In: *Textbook of Traditional Japanese Medicine Part1: Kampo*. (Health and Labour Sciences Research Grant: Research on the standardization of traditional Japanese medicine promoting integrated medicine) 2012;121-123.

【びまん性肺疾患 症例報告】

1. Suzuki T, Tada Y, Tsushima K, Terada J, Sakurai T, Watanabe A, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K. Pneumocystis pneumonia in everolimus therapy: An indistinguishable case from drug induced interstitial lung disease. *Respir Med Case Rep*. 2013;10:27-30.
2. Fujita T, Terada J, Kitagawa M, Tatsumi K. Lipoid pneumonia with partial anomalous pulmonary venous return. *Intern Med*. 2016;55:1399-1400.
3. Ishiwata T, Tanabe N, Shigeta A, Yokota H, Tsushima K, Terada J, Sakao S, Morisaki H, Morisaki T, Tatsumi K. Moyamoya disease and artery tortuosity as rare phenotypes in a patient with an elastin mutation. *Am J Med Genet*. 2016;170:1924-1927.
4. Hata A, Nakajima T, Yoshida S, Kinoshita T, Terada J, Tatsumi K, Matsumiya G, Date H, Yoshino I. Living donor lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1970-1972.
5. Sugimoto S, Terada J, Naito A, Nishimura R, Tsushima K, Tatsumi K. Long-term clinical course of idiopathic pulmonary haemosiderosis with rheumatoid arthritis. *Respirol Case Rep* 2016;4:e00174.
6. Kasai H, Terada J, Hoshi H, Urushibara T, Tatsumi K. Repeated diffuse alveolar hemorrhage with hemophilia B. *Intern Med*. 2017;56:425-428
7. Ishiwata T, Ebata T, Iwasawa S, Matsushima J, Ota S, Nakatani Y, Tsushima K, Tada Y, Tatsumi K, Takiguchi Y. Nivolumab-induced acute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP) . *Intern Med*. 2017;56:2311-2315
8. Shimada A, Terada J, Tsushima K, Tateishi Y, Abe R, Oda S, Kobayashi M, Yamane M, Oto T, Tatsumi K. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation bridged living-donor lung transplantation for rapid progressive respiratory failure with pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Investig*. 2018;56:258-262.
9. Katsumata Y, Ikari J, Tanaka N, Abe M, Tsushima K, Yonemori Y, Tatsumi K. Tocilizumab-effective multicentric Castleman's disease with infiltration of eosinophil and IgG4-positive plasma cells: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2018;25:25-29.
10. Tsubosaka A, Matsushima J, Ota M, Suzuki M, Yonemori Y, Ota S, Yoshino I, Tsushima K, Tatsumi K, Nakatani Y. Whole-lung pathology of pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) in an explanted lung: Significance of elastic fiber-rich, non-specific interstitial pneumonia-like change in chemotherapy-related PPFE. *Pathol Int*. 2019;69:547-555.

【サルコイドーシス 原著論文】

1. Yamada Y, Uchida Y, Tatsumi K, Yamaguchi T, Kimura H, Kitahara S, Kuriyama T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine evaluation of lymphadenopathy in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1998;39:1160-1166.

2. Yamada Y, Yamaguchi T, Tatsumi K, Kuriyama T, Mikami R. Influence of stressful life events on the onset of sarcoidosis. *Respirology* 2003;8:186-191.
3. Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K. Indigenous pulmonary *Propionibacterium acnes* primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatous in mice. *Am J Pathol* 2004;165:631-639.
4. Suzuki T, Tsushima K, Kawata N, Matsumura T, Matsuura Y, Ichimura Y, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K. Estimation using the impulse oscillation system in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015;32:144-150.
5. Saito H, Yamaguchi T, Adachi Y, Yamashita T, Wakai Y, Saito K, Shinohara Y, Suzuki K, Yagihashi S, Terada J, Tatsumi K. Neurological symptoms of sarcoidosis-induced small fiber neuropathy effectively relieved with high-dose steroid pulse therapy. *Intern Med* 2015;54:1281-1286.

【サルコイドーシス 症例報告】

1. Takiguchi Y, Matsuno D, Kurosu K, Okada O, Tatsumi K, Ohta S, Ichikawa T, Kuriyama T. Impaired spermatogenesis by testicular sarcoidosis. *Respirology*. 2008;13:1082-4.
2. Saito H, Yamaguchi T, Adachi Y, Yamashita T, Wakai Y, Saito K, Shinohara Y, Suzuki K, Yagihashi S, Terada J, Tatsumi K. Neurological symptoms of sarcoidosis-induced small fiber neuropathy effectively relieved with high-dose steroid pulse therapy: A case report. *Intern Med*. 2015;54:1281-6.