

第26回日本サルコイドーシス学会 2006年10月6日
シンポジウム:
サルコイドーシスにおける P. acnes 除菌療法の現状と展望

**マーシャルプロトコル
により加療された
全身型サルコイドーシスの1例**

相川内科

荒崎 圭介
相川内科病院
(前 NTT東日本関東病院神経内科)

SLIDE 1

The 26th Conference of the Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders October 6, 2006

Symposium No. 1 Eradication of P. acnes in Sarcoidosis through Antimicrobial therapy — The Current State and the Outlook

REPORT ON A CASE OF SYSTEMIC SARCOIDOSIS TREATED ACCORDING TO THE MARSHALL PROTOCOL

Keisuke Arasaki MD,PhD

Department of Neurology,
NTT East Kanto Medical Center
(Current work address: Aikawa Hospital
Mito-City, Ibaraki-Pref. Japan)

【症例】
39才白人女性

【主訴】
全身倦怠感、呼吸困難、右季肋部痛、
筋関節痛、巧緻運動障害、歩行障害、
頭痛

【既往歴】
なし

【家族歴】
結核(父、祖父、叔父)

SLIDE 2

Patient: A 39 year old Caucasian woman

Chief complaints: General fatigue, shortness of breath, right flank pain, painful joints, impaired fine motor movement, impaired gait and recurrent headaches.

Past medical history: None

Familial History: Tuberculosis – father, paternal uncle and paternal grandfather

【現病歴】

1989年、右下肢の一過性筋力低下を自覚したが、
原因は明らかにされなかった。

1994年、台湾旅行後、一過性の全身倦怠感、呼吸
困難、意識消失発作あり。

1994年から97年にかけて、全身倦怠感、呼吸困難、
頭痛が悪化した。

1997年8月、右季肋部痛、頭痛を主訴としてNTT
東日本関東病院 血液内科、呼吸器科、神経
内科を受診。

SLIDE 3 History of present illness

1989

Persistence of motor weakness in right leg for some time without diagnosis

1994

General fatigue, shortness of breath and blackouts following trip to Taiwan

1994 – 1997

Progressive fatigue, shortness of breath and headaches.

August, 1997

Presented at NTT East Kanto Medical Center with right flank pain and headaches. Examined at Hematology, Pulmonology and Neurology Departments.

【身体所見】

一般所見 身長 157 cm、体重 50 kg
BP 106/80 mmHg HR 74/分 (整) BT 36.7°C
頸部 腋窩リンパ節腫脹あり
胸部 呼吸音 正常、心音 正常
腹部 腫瘤ふれず、腹壁緊張 正常
右季肋部自発痛および叩打痛あり

神経所見 高次機能 正常
脳神経 眼球運動 正常
瞳孔 2mm 左右差なし
顔面表情筋 対称性

四肢 筋力 近位筋力低下 (三角筋、腸腰筋)
腱反射 対称性病的亢進、Babinski徴候 陰性
小脳症 対称性なし、感覚障害なし

SLIDE 4 Physical findings

General: Height 157cm Weight 50 kg
BP 106/60 mmHg HR 74/m (regular) BT 36.7°C
Neck: Enlarged cervical and axillary lymph nodes
Lungs: Normal by auscultation and percussion
Heart: Normal sounds
Abdomen: No palpable mass, soft abdominal wall
Right flank pain, spontaneous and worsened by percussion

Neurological:
Higher functions: Normal
Cranial nerves:
External ocular movement: Normal
Pupils: Isocoric and 2mm in the diameter
Facial musculature: Symmetric

Extremities:
Muscular strength: Mild weakness in the Deltoid and Iliopsoas muscles
Tendon reflexes: Pathologically hyperactive
Babinski's sign: Negative
Cerebellar functions: Normal
Sensory impairment: None

【検査所見 1】

[血算] WBC 3900/ μ l, RBC 411万/ μ l, Hgb 12.5 g/dl
Hct 36.5% PLT 22.9万/ μ l
[生化学] Ca 9.4 mg/dl, Alb 4.5 g/dl
リゾチーム 9.5 μ g/ml (5-10), ACE 24.4 U/l (6-21),
IgG 2354 mg/dl (820-1740), IgA 440 mg/dl (90-400),
IgM 196 mg/dl (52-270),
可溶性IL2レセプター (sIL2R) 782 U/ml (142-519)
[凝固・線溶系] 正常
[感染症] TPHA (-), HBs抗原 (-), HCV抗体 (-)
[髄液] 細胞数 1/ μ l, タンパク 18 mg/dl

[心電図] 洞調律、PQ 0.10s
[胸部X線] 両肺野にびまん性粒状異常陰影
[肺機能検査] %FVC 113, %FEV1.0% 97.3

SLIDE 5 Laboratory data 1

[Complete blood counts]
WBC 3900/ μ l RBC 411,000/ μ l Hgb 12.5 g/dl, Hct 36.5%,
PLT 229,000/ μ l

[Biochemistry] Ca 9.4 mg/dl, Alb 4.5 g/dl
Lysozyme 9.5 μ g/ml (5-10), ACE 24.4 U/l (6-21),
IgG 2354 mg/dl (820-1740), IgA 440 mg/dl (90-400),
IgM 196 mg/dl (52-270),
Soluble IL2R receptor (sIL2R) 762 U/ml (142-519)

[Coagulation] Normal
[Serology] TPHA (-) HBs antigen (-) HCV antibody (-)
[Spinal Fluid Examination] Cell count 1/ μ l, Protein 18 mg/dl

[ECG] Sinus rhythm with a short PQ interval (0.10s)
[Chest X-ray] Bilateral ground glass opacities
[Lung function tests] %FVC 113, %FEV1.0% 97.3

【検査所見 2】

[頭部および頸椎造影MRI] 正常
[頸部US] 鎖骨上窩リンパ節腫大
[胸部CT] 両肺野にびまん性粒状陰影、縦隔リンパ節腫大
[心臓US] 壁運動正常
[腹部US] 肝門部および脾門部リンパ節腫大

[気管支肺胞洗浄液検査]
細胞数 1.0×10^5 /ml, CD4/CD8 = 27.0
[肺胞生検]
類上皮細胞肉芽腫 疑い
[リンパ節生検] 乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫
[髄液細胞診] Class I

SLIDE 6 Imaging studies 2

[Head and cervical MRIs] Normal
[Neck US] Enlarged cervical lymph nodes
[Chest CT] Bilateral diffuse nodular opacities and mediastinal lymphadenopathy
[Echocardiogram] Heart wall motion: Normal
[Abdominal US] enlarged hepatic and splenic lymph nodes

[BALF] Cell count 1.0×10^5 /ml, CD4/CD8 ratio = 27.0
[Alveolar biopsy] Suspected granuloma
[Lymph node biopsy] Non-caseating granuloma
[CSF cytology] Class I

【診断と経過】

診断:サルコイドーシス(中枢神経、肺、リンパ節)

治療:

- (1) 1999年11月20日より2003年まで
プレドニロン50mgより漸減。

2000年12月 sIL2R 348

- (2) 2002年12月
ミノサイクリン 100mg 経口、連日、8日間
クラリスロマイシン 200mg 経口、連日、3日間

2003年1月 1,25-(OH)₂ ビタミンD 43.9 pg/ml (20-60)
25(OH) ビタミンD 11 ng/ml (10-40)
ビタミンD比 4.0 (mean 1.3)

2003年2月 sIL2R 703

SLIDE 7 Diagnosis and clinical course

Diagnosis Sarcoidosis with involvement of the CNS, lungs and the lymphatic system

Treatment

- (1) Nov. 1999 – Feb. 2003

Prednisolone tapered from 50mg po qd
Dec. 2000 sIL2R 348

- (2) Dec. 2002

Minocycline 100mg po qd, for 8 days

Clarithromycin 200mg po qd, for 3 days

Jan. 2003 1,25-(OH)₂ Vitamin D 43.9 pg/ml (20-60)

25(OH) Vitamin D 11 ng/ml (10-40)

Vitamin D ratio 4.0 (mean 1.3)

Feb. 2003 sIL2R 703

【診断と経過】

- (3) 2003年6月より12月まで
バルサルタン 80mg 8時間毎で代用
ミノサイクリン 25→100mg 隔日

マーシャルプロトコール Phase I

(<http://autoimmunityresearch.org/phase1.pdf>):

ビタミンD摂取と日光曝露の制限

オルメサルタン 40mg 6-8時間毎

ミノサイクリン 25mg 隔日から毎週25mgずつ漸増し、100mg
隔日へ

SLIDE 8 Diagnosis and clinical course cont'd.

- (3) Jun. 2003 – Dec. 2003

Valsartan 80mg po q8h substituted for Olmesartan which was not then available in Japan

Minocycline 25→100mg po qod

Marshall Protocol Phase I

(<http://autoimmunityresearch.org/phase1.pdf>):

Limitation of Vitamin D ingestion and exposure to sunshine

Olmesartan 40mg po q6-8h

Minocycline gradually increased from 25mg to 100mg po qod

【診断と経過】

- (4) 2004年1月より現在まで
(2005年5月から2005年8月まで中断)
オルメサルタン 40mg 8時間毎
ミノサイクリン 100mg 隔日
アジスロマイシン 32→200mg 8-10日毎

マーシャルプロトコール Phase II

(<http://autoimmunityresearch.org/phase2.pdf>):

オルメサルタン 40mg 6-8時間毎

ミノサイクリン 100mg 隔日

アジスロマイシン 31mg 10日毎から 31mgステップで漸増し、
125mg 10日毎まで

SLIDE 9 Diagnosis and clinical course, cont'd.

- (4) Jan. 2004 to the present

(discontinuation of treatment in May 2005 continuing through Aug. 2005)

Olmesartan 40mg po q8h

Minocycline 100mg po qod

Azithromycin 32→200mg po every 8-10 days

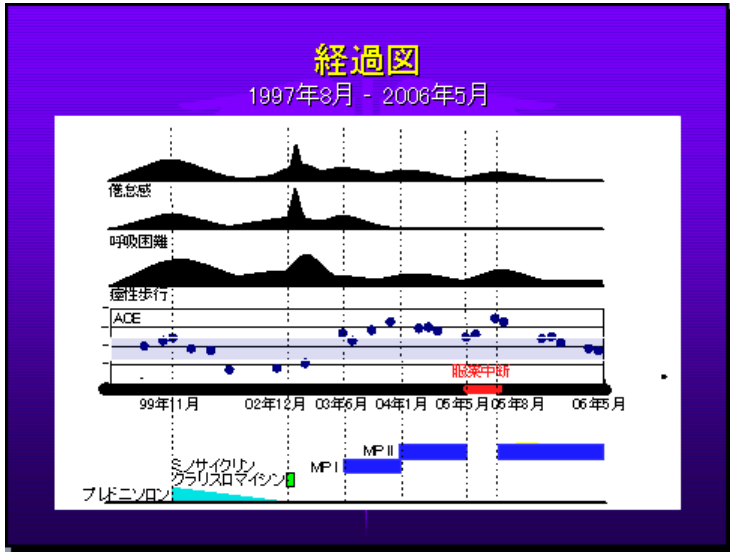
Marshall Protocol Phase II

(<http://autoimmunityresearch.org/phase2.pdf>):

Olmesartan 40mg po q6-8h

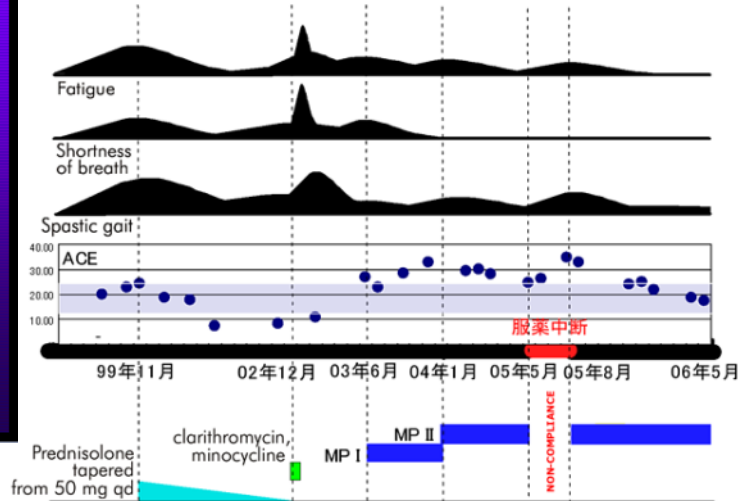
Minocycline 100mg po qod

Azithromycin ramped from 31mg to 125mg every 10th day



SLIDE 10

August, 1997 – May, 2006
Graphic representation of the clinical course



考察

(1) 診断
7年前の初診時には、粟粒結核、悪性リンパ腫などサルコイドーシス以外の疾患も鑑別に挙げられた。しかし、リンパ節生検による組織学的診断結果およびその後の7年間の経過を考慮すると、サルコイドーシス以外の診断は考えにくい。

(2) 神経症候学: 腱反射亢進、痙性による杖歩行
患者のADL障害の主な要因で、明瞭な他覚的異常所見だが、髄液検査、MRI 検査では原因となりうる異常を発見できなかった。歩行障害が治療により改善したことは、これがサルコイドーシスの症状であることを示唆している。

SLIDE 11 Discussion

(1) Diagnosis: Differential diagnoses of other diseases such as miliary tuberculosis and lymphoma were considered in reaching the diagnosis of sarcoidosis 7 years ago. Based on lymph node pathology and clinical course over the 7 years, however, it is difficult to conceive of an etiology other than sarcoidosis.

Although these symptoms were objective findings and the primary factor in the diminution of the patient's ADL, head and spinal cord MRIs and CSF examination failed to disclose any definite pathology in the nervous system. The fact gait improved under the Marshall Protocol olmesartan/antibiotic therapy, however, suggests that the impairment was most likely due to sarcoidosis.

(2) Neurological symptomatology:
Pathologic hyperreflexia and spastic gait requiring crutches for mobility.

考察

(3) マーシャルプロトコールによる治療中の症状とACEの変化
phase I (Valsartan+Minocycline)
呼吸苦は改善したが、ACEは減少せず。
phase II (Olmesartan+Minocycline+Azithromycin)
倦怠感、歩行障害は速やかに改善し、ACEも持続的に低下。

(4) Jarisch-Herxheimer 反応様の全身症状
ミノサイクリン、クラリスロマイシンの常用量を内服した後、数日以内に倦怠感や運動障害の急速な悪化が起きた。梅毒や回帰熱に対する抗生剤治療中に菌体の破壊によりおきるとされるアレルギー反応に類似している。

SLIDE 12 Discussion, cont'd.

(3) Changes in symptoms and ACE during treatment under the Marshall Protocol:

Phase I (Valsartan and Minocycline)
Reduction in shortness of breath without a decrease in ACE.

Phase II (Olmesartan + Minocycline + Azithromycin)
Reduction of fatigue and rapid improvement in spastic gait with sustained lowering of ACE.

(4) Systemic symptoms and Jarisch-Herxheimer reaction.

After taking standard adult doses of minocycline and clarithromycin, the patient experienced a rapid and severe exacerbation of motor impairment and fatigue. This was analogous to a Jarisch-Herxheimer reaction, i.e. the allergic reaction observed during antibiotic treatment of syphilis and tick-borne relapsing fevers in association with destruction of the causative microorganisms.

結語

結語

- ① 全経過17年に及ぶ全身型サルコイドーシスの1例を呈示した。
- ② 7年の治療中、後半3年はマーシャルプロトコールによるもので、そのphase II で明らかな臨床症状の改善とACEの低下が認められた。
- ③ 今回の発表はわずか1例の治療経験であり、今後この治療法の有効性を検証するため、さらに治療データの蓄積が必要である。

SLIDE 13

Summary

- ① We have presented a case of systemic sarcoidosis with a 17 year course after the onset of symptoms.
- ② Over seven years of treatment, the latter three years of which followed the Marshall Protocol, a clear improvement in clinical symptoms and reduction in ACE took place while the patient was on Phase II of the protocol.
- ③ This is only a single case report, and it will be necessary to accumulate further data to verify the validity of the protocol.

