

リウマチ性の病気の治療に抗生物質を使用するための プロトコル

全体のプロトコルを読むことが重要である。
このリウマチ性疾患のための抗生物質の使いかたは、
伝統的な抗生物質の処方されかたとは異なっている。

このプロトコルはロードバック財団の既に発行済みの如何なるプロコールに優先します。
此れはトーマス・マクファーソン・ブラウン博士の遺稿と50年以上の医療経験
及び最近の研究治療の経験に基づいており、医学的に認められています。

翻訳者注： 本書は医師でも、翻訳の専門家でもない、一患者による日本語訳ですから、
誤りや不適切な表現があり得るかもしれませんので、原文と併せて御利用頂くようお願い
いたします。 2月23日 2000年 大木統雄

Protocol for Using Antibiotics in the Treatment of Rheumatoid Disease

(C) 1998, The Road Back Foundation

治療要約

投薬 -

他の抗生物質もテトラサイクリンに加えて有効である (Appendix A での一覧表を参照 -pg.9)

Erythromycin は小さい子供とテトラサイクリンへのアレルギーがある患者にテトラサイクリンの代わりに使用される。

抗生物質の組み合わせは単一の抗生物質よりもしばしば効果的である。

投薬の経路を組み合わせることも (経口と静脈注射 ; 経口と筋肉注射) 多くの患者に対してより効果的である。

Clindamycin は静脈注射と筋肉注射での使用には最も効果的な抗生物質であることがわかっていて、しばしば患者の治療への反応を顕著にする。

RA 研究(1990 年以来、7 つ発表されている)において、ミノサイクリンは 1 日に 100mg を 2 回を使用した。

この投薬量はある患者にとっては多すぎる。これらの患者には、月水金に 1 日 1 回 100 mg か、月金に 1 日 1 回 50 mg で、患者の許容量にそって増やしていくほうが良い。

皆のために有効な単一のプロトコルはない; それぞれの患者は異なっている。

原理 -

- ・ 治療の焦点は抗原の源として考えられる微生物の引き金の除去に基づく。
- ・ 過敏症状態は多くの患者に存在し、治療の間考慮しなければならない。
- ・ Jarisch-Herxheimer フレアは、有機体が死ぬことによって引き起こされる病気症状の一時的な悪化として観測される。

I. 背景

関節炎は有史以前の時代から存在するのが知られている。3700 万人以上の人々が現在、何らかのフォームのリウマチ様の病気に悩んでおり、その結果何百億ドルの健康管理コストと生産性の損失が発生している。このプロトコルは低い投与量抗生物質を安全で有効に使用して、これらの人々をアクティブで生産的な生活に返す方法を提供する。

II. 病気のメカニズム_____

このプロトコルは炎症性の種類の関節炎を持続的な細胞性の過敏症と見る。--この過敏症は隠された目に見えない微生物のソース(すなわち、マイコプラズマが密接に関係づけられたバクテリアの L フォーム)から派生した抗原に長期間被曝したことによって引き起こ

される。

下等な動物における様な侵入と急速な組織破壊の古典的な方法によってではなく、細胞性の反応を創り出す事によって、人間においてマイコプラズマは病原性の効果を産生すると思われる。--この「細胞性の反応」は、細胞から間欠に放出される抗原をとおして、時間をかけて敏感になる宿主に対する積年の細胞寄生の結果として出現する。

リウマチ性疾患が最も進んだ状態に進行するのは、たぶん細胞か分子の模倣による過免疫もしくは自己免疫性の状態の進展に対する宿主(host)の組織の過剰反応である。細胞性の抗体とマクログロブリンとリウマチ因子の産生によって特徴付けられる病気のこのフェーズは、微生物の前駆体の伝播を論理的に防ぎながら、免疫システムの第2線列の表現のように思われる。**治療法の焦点は、重要な抗原のソースとしてのマイコプラズマを排除することに置かれねばならない。**

病気の毒性はマイコプラズマの生物学の特性によって決定されるかもしれない。この特性は以下のものを含む：

- 損傷を宿主細胞膜にもたらすマイコプラズマを付着させることによる過酸化水素遊離基の発生

- 宿主セル維持機能を混乱させる栄養物の競合と枯渇

- マイコプラズマを保護し免疫調節性の活動を与える、カプセル様の高電子密度の層または構造の存在

- 保護的なホストの免疫防御の可能な限りの回避を引き起こす抗原変異

- 局在型の組織分裂、分裂と染色体の異常を導く宿主細胞へのマイコプラズマ酵素(ATHases、溶血素、蛋白質分解酵素および核酸分解酵素)の分泌または導入

- マイコプラズマを保護して、潜在性または慢性の状態を確立して、mycoplasmacidal の免疫のメカニズムと選択薬療法を回避する細胞内の居住

- 宿主遺伝標識

これらの病因が、何年も細胞免疫が弱く寄生木として留まっているときに、恐らく一生の早い時機に関節組織に侵入することが暗示される。何年にもわたって、細胞の防御メカニズムを表す固定した組織の抗体は、感染した細胞を取り巻く組織中で濃度を増加させ始める。最後に、この抗体の濃度が十分高くなった時、段階は反応が二つの力の間で起こるようにセットされる。この二つの力は細胞外のマイコプラズマと細胞内のマイコプラズマである。

臨床の認識における病気の始めは、2つの力が負傷、ストレス、気圧の変化、または他の環境要素によって急に発生した時である。初期の反応は細胞間の空間の炎症の1つであり、これは急速に伸展して、熱く膨れて痛い関節を産生する。反応は感染するプロセスが広まるのを妨げるように仕組みられている。残念ながら、この保護的なメカニズムは人体の防御力の入り口への障壁にもなる。こうして、病気のプロセスの慢性的で容赦ない本質を説明する自身の道路障壁(road block)を創り出すことが病気の性質である。

過敏症状態

微生物の過敏症状態における治療アプローチは標準の抗菌療法と全く異なることが決定される。リウマチ様の病気では、反応性亢進の状態自体は微生物の抗原複製を抑え、関与するマイコプラズマ病巣の局所化の高頻度を説明する。治療の主要な目的は抗原産生の抑圧であり、同時に過剰な抗原の急激な放出を避け、投薬による薬品感度を遅らせることである。

有効な治療法は進化して標準的な感染の治療の逆になった。投薬量は高い代わりに比較的低い、一般に、それは持続の代わりに断続性であり、通常治療は長期的である。

すべての微生物の過敏症状態において、組織の反応性が表れるに従って原因的な病因は仮想的に地下に潜る。したがって、高度な反応状態では、病気をそれ以上にコントロールするのに、抗菌の投薬は非常に少ししか必要ない。**そして、多くがまた与えられるならば、体は薬自体に反発し始め治療の目的は失敗する。これは間欠治療の主な理由である。**すべてのバクテリアの過敏症状態は、結核、リウマチ熱およびブルセラ症によって例証されるように、間欠抗原抑制治療を必要とする。

微生物の原因を扱うこと。

持続した寛解の誘導における基本的な治療目標は、抗原産生をコントロールし、抑えることである。最終的な目的は微生物の前駆(antecedent)の究極の除去である。

主要な目的、抗原産生の抑圧では、過剰な抗原の急な放出と過剰投薬による遅延の薬品感度を避けるために、投与量を個々の患者に合わせる必要がある。抗マイコプラズマ投薬の程度は、例えばミノサイクリンを1週間に50mgを1回か2回の最低量まで減らす必要があるかもしれない。そして患者の許容量に応じて徐々に増やしていく。

治療で成功するための重要なガイドラインは逆説の悪化を伴う過剰投薬の回避である。あまりに多量の投薬は、薬品自体に対する続発する過感受的な反応を引き起こし、病気にびったりと模倣した症状(Herxheimer Reaction)を示しながら関節炎のフレアを誘発する事がある。1 週間の一時的な治療の中断と次に同じ低投与量で再開するによって治療法のバランスは容易に回復させることができる。

病気の特性

特徴的に炎症を起こしている組織中に存在する毒性の物質は、次々に死んだ有機体からの毒素と同じように、血液中に逃れ、肝臓に運ばれてそこで滅ぼされる。器官系を通り抜けるに従って、彼らは最も大きい抗原蓄積の間際に反応して、その頑固さの故に荒廃的なやりかたで身体に影響するかもしれない。それは：

骨髄で、これらの毒性の物質は血液の形成に干渉し、その結果重篤な慢性関節リウマチで貧血が一般的に観測され、病気が改善されるまで、修正されることができない。

中枢神経系では、これらの毒素はうつ（鬱）病、集中不能、記憶喪失、職業上の努力に対する興味の喪失、精神的な過敏性および epileptoid タイプ全身痙攣を促進する。

筋肉系では、これらの毒素は過度の疲労と、しつこい物理的な方法によって打ち勝つのが難しい持続性の脱力感の原因となる。

腺機能もまた弱められる。

影響が**消化器系**と多くの他の基本的な生理的なプロセスとにあらわれる。

あらゆる臓器系がいろんな時にかかわるかもしれない。

重篤な関節炎を発症し、それが残留性の変化無しに急速に静まり、それから再発性の同じような発症があった患者は、発症がはっきりしない関与で緩やかな患者より破壊性の関節の変化を起こしにくい様に思われる。時がたつうちに、「抗-マイコプラズマ」治療方法の継続によって、多くの関節の炎症を起こしている部位でゆるやかな減少が見られ、毒性の物質は概ね減少する。

病巣感染

患者は他の抗原の源として、以下の部位で検査をする事が絶対に必要である。それは様々な細胞間の部位での静脈内もしくは血管外の体液、またはもっと大雑把に言うと、多様な嚢胞、繊維性の窩洞と他の遠隔性の領域(洞アレルギー、尿生殖器腺、腸、骨盤の領域、消化管、歯など)。抗原の源泉へのこれらの異なった部位のそれぞれは、新しいセットの変量を創り出すが、主要な問題(抗感染性の薬品を微生物との直接接触に導くこと)はすべてに共通である。

病巣感染は関節炎を活性化する事が知られている。 感染の結果残された目に見えない L-形組織が、微生物の侵入よりむしろ連続した抗原の放出を通して炎症性の反応をしでかすのは有り得ることである。病巣感染から派生したバクテリアの変種(たびたび、連鎖球菌、Lフォーム)が見つけれられた時、感染の連係が徐々に攻撃に耐えられるようになる。反連鎖球菌の抗体はマイコプラズマタンパク質(心臓ミオシン、トロポミオシンおよび mycoplasmal adhesins)と交差反応する。これらの変異体は、しばしばオリジナルのマイコプラズマ感染と同時に(有効性を達成する為に異なった抗生物質を使用して)治療しなければならない。

患者に**高い ASO 滴定量**が認められるか、または連鎖球菌感染の強い病歴を持っているなら、アンピシリン 250 mg が処方され、1日1回服用される。(晩に服用し、テトラサイクリンとは同時に服用しない事が望ましい) ASO 滴定量が標準になるまで、これは続けられる。以後は患者は**再発のためにモニター**される。

III. 治療

重篤なまたは長期にわたる病気を持った患者の治療

治療は2つの重要な点に導かれなければならない: 過敏症状態と微生物の原因。炎症は、**一定投与量の消炎薬と低投与量、間欠の抗生物質**での微生物感染の抑圧で治療される。長期の治療が必要なので、連続した低投与量の間欠抗生物質の投与は、患者の安全に対して、より実行可能で、長年続けることができる。

洗い出し期間

患者が強い抗リウマチ薬(肝臓に蓄積される傾向のあるメトトロキセートや金剤のようなものは特に)または消化管に感作する薬品を服用していたか、まだ服用している場合、洗い出し期間の4~6週間が結腸炎などの反応を避ける為に考慮されるべきである。洗い出し期間中の間患者を維持するのに低投与量(<10mg)プレドニゾンを使用することができる。

消炎鎮痛薬

第一歩は、抗生物質作用のための道を準備するために消炎鎮痛薬の投薬で炎症を減少させることである。

2~3錠のタブレットを1日あたり3~4回が与えられているとき、腸溶性のアスピリンは役に立つ場合がある。また、他の消炎鎮痛薬もまた役に立つかもしれない。NSAID への患者の反応は個人毎に異なるので、薬品の選択は個々の患者の応答に依存するだろう。

枯草熱、喘息などの先天性のアレルギーを持っている人々はしばしば他の非ステロイド消炎鎮痛薬よりむしろフェニールブタゾン系薬物を許容する。これらの高度にアレルギー性の個人では、抗ヒスタミン剤と非常にわずかな投与量(1日あたりの5 mg. 未満)におけるコルチコステロイドさえ役立つ場合がある。

療法の開始

患者は治療が極度に遅くて、ゆるやかであり、彼らが本当に多くの好転を見ることができるとに6カ月から1年かかるかもしれないことを忠告されなければならない。より厳しいか長期の患者では、もっとたくさんの時間(2-5年)がかかることがある。

適切な化学療法的なアプローチは、テトラサイクリンとエリスロマイシン《マクロラド系抗生物質》が多くのマイコプラズマ感染に対して有効であると認めなければならない; 何かが1つの系統かもう片方に耐性がある。系統を単離するためにマイコプラズマの検査が必要かもしれない(See Appendix A)。

厳しいか積年の病気をもった患者は1~3週間、一連の毎日の静脈か筋肉注射による抗生物質治療から開始する。クリンダマイシンは、抗生物質のテトラサイクリン系の、より大きい透過率を許容して、病気の変量を減少させるように腸、気道、尿生殖器道および他の領域で長年のLフォームのバクテリアの定住個体を根絶するために与えられている。クリンダマイシンは好中球の食胞内に濃縮される、その結果炎症の部位に蓄積する。

クリンダマイシン筋肉注射--クリンダマイシン 300 mg を筋肉内に1週間から2週間投薬できる。その後必要によりまた患者の許容どに応じて300 mg を1週間毎に、1月毎に、または6週間の感覚で投与できる。組織内に長期間留まるので、低投与量が有効的である。

クリンダマイシン静脈注射--おそらく存在すると思われるLフォームのバクテリアの耐性を発達させることを避ける為に、静脈注射は低投与量(300 mg)で開始し、緩やかに増量するべきである。この耐性が発生すると、患者は抗生物質療法にうまく反応しないだろう。

IV 療法は最初の 2 日間 45 分の期間にわたって IV 点滴によって投薬される 5% の 250cc ブドウ糖溶液中に与えられる 300mg. で徐々に始められる。次の 2 日間は投与量を 600mg. に増やされ、その後は如何なる副作用も観られないなら、最終的に 900mg に増やされる。

クリンダマイシンによる IV か IM 療法は患者の必要性に従って間隔を空けた周期で続けられる。それは患者の必要度に滴定されて週に一度か月に二度与えられる。毎週か毎月の IV が患者には可能でないならば、6 カ月毎などの、より広く区切られた間隔で、シリーズは投薬することができて、後は年一回の基準で検査値が標準に戻るまで続ける。

経口のクリンダマイシン--何人かの医師は経口のクリンダマイシン(すなわち、1200mg)を IV や IM の代わりに週 1 回の適用量で成功した。

テトラサイクリン療法

療法への付加物として周期的なクリンダマイシンを続けながら、初期のクリンダマイシン IV または IM コースに続いて、経口のミノサイクリンまたはドキシサイクリンが処方されるのが最も一般的である。患者によるアレルギーの反応を避けるために速く高過ぎる投与量の抗生物質薬品を与えないように注意するべきである。

連続した反炎症薬か間欠の反微生物の投薬での適切な薬の滴定を達成するのに失敗するとリウマチ様バランス状態の障害を来し、臨床の悪化(Jarisch-Herxheimer Reaction)を促進することになる。

重篤か積年の病気

厳しいか積年の病気をもった患者は毎日一度週あたり 1 日から 2 日、経口のミノサイクリンまたは ドキシサイクリンを患者の耐性に応じて 50 から 100 mg. またはテトラサイクリン 250mg. の低投与量で始められる。患者の耐性に滴定して、次の治療標準投与量まで増やすべきである。ミノサイクリンかドキシサイクリン 100 mg を 1 日に 1 回、またはテトラサイクリン 250 mg を 1 日に 2 回を月曜、水曜および金曜に。

投薬が病状を悪化させる傾向があるならば、間隔を変えて、それはたぶん 1 週間に 1 回か 1 週間に 2 回、徐々に M-W-F 投与量に増加させる。何人かの患者が薬品にとっても敏感な為に、ミノサイクリンまたはドキシサイクリン 25mg から 50mg を 2 週間に 1 回か 1 月に 1 回にしか許容出来なかったが、継続して投与量を調整した結果、ミノサイクリンまたはドキシ

シサイクリン 100mg を 1 日に 1 回か 2 回、月曜、水曜、金曜の最適な標準投与量まで徐々に持っていき、病気をフレアさせることなしに、可能になった。

比較的軽く早期の病気

厳しくないか早期の病気をもった患者にとって、彼らが経口の投薬だけを使用しでも同じ結果を経験するので、IV か IM 治療は必要ないかもしれない。これらの患者のための**最適な標準の投与量**はミノサイクリンかドキシサイクリン 100 mg.を毎日一度、月曜、水曜および金曜、かテトラサイクリン 250mg.を毎日二度、月曜、水曜および金曜にである。

標準の抗菌療法と異なって、この方法は低い投与量が適切に区切られ、臨床的に滴定されて、たいていの場合長期間にわたって与えられるという薬品管理の新しい原理の適用を必要とする。吸収が消化管の、胃から前方へのすべてのレベルから行われるので、--決して完全でないが--投与量が、大きいほど、より少ない比率でしか吸収されない。減少した吸収に責任があるメカニズムは2重であるように思われる：

テトラサイクリンの溶解性は胃のより酸性の液中ので良好である；腸のアルカリ性の液では劣る。

テトラサイクリンはまた、カルシウムが最も多量に存在する傾向があるところの 2 価の金属と化合する傾向がある。

狼瘡とミノサイクリンに関する重要な注意

狼瘡患者はミノサイクリン以外のテトラサイクリンを使用したがるかもしれない。二三の研究が、ミノサイクリンが数人の患者で狼瘡と良く似た症状を引き起こす場合があるのを示していて、PDR には IV と経口のミノサイクリンが数人の患者のろうそうの症状を悪化させることがあると書かれている。(PDR:Pocket Guide To Prescription Drugs)これは Herxheimer 表われかもしれない。

加えて、ある協会は M.hominis と狼瘡の中間と示した。(M.hominis=Micoplasma hominis) M. hominis がエリスロマイシンに耐性があるので、狼瘡患者のために処方するとき、これも避けられるべきである。Ginsburg(18), Cassel(19) M.hominis は試験管内のクリンダマイシンに対して感受性があり、M.hominis に対しての検査で陽性の患者で、おそらくそれを効果的な補助剤にする。

投与量の増量

評価の2つの基本的な方法が、抗生物質投与量を増加させるのに適切な間隔を得る為の指標と考えられる。

1) 患者は投薬の適用に続いて起こる病気症状の主観的(目に見えな)および客観的(目に見える)悪化のために最初の数カ月の治療の期間は慎重に観察され質問されるべきである。療法(Herxheimer の上のセクションを見る)に関連する明らかなフレアが認められる限り、投与量は検査の所見にかかわらず増加されない。通常、この競合は4週間から6か月以上持続する事は無い。この間検査の徴候が存在するならば、投与量は増加される。一般に、より大きい投与量が回復を促進するだろうという頻度の感覚にもかかわらず、抗生物質の初期の投与量は3~6か月維持される。

2) 血液テストは4~12週間の間隔を置いての患者が安定するまで続けれる。それ以後はたいてい6か月毎で十分である。好転のサインが続く限り、抗生物質の投与量は変えられない。好転の検査結果が出ないか、または異常なレベルで安定しているならば、投与量、頻度の増加か投与の経路での変更が考慮される。

投与量の増加が示されるとき、それが投与量の間隔を減少させることによってか、または投与量自体を増加して同じ間隔を置いて投与されることによって、成し遂げられる。逆の方法では、薬品で誘発されたフレアが過度であるように見えるならば、同じ増分によって、または、投与量の間隔を長くすることによって、投与量を減らせるかもしれない。

この調整または滴定の過程は以下の最適な標準適用量に患者が到達するまで続けられる。

--ミノサイクリンかドキシサイクリン 100 mg を月水金曜日に1日1回か2回、テトラサイクリン 250 mg を月水金曜日に1日2回。

関節への注射

関節の反応状態(the reactive state)が激しくて、浸透度が経口または静脈注射/筋肉注射の経路によって達成されないときに、クリンダマイシンの関節内注射は非常に効果的である。炎症は最大のクリンダマイシン効果のためにほとんどの例で減少されるはずである。

--大きい関節のための普通の治療プラン--クリンダマイシン 2 cc(300mg)にデキサメタゾン 1 cc(4mg)を加えるこれらの投薬の同じ組み合わせの減少した量は、より小さい関節に使用できる。または有効であることがわかっている比率は(2/3 to 1/3)か(1/2 to 1/2)の

どちらかである。これはコルチコステロイドの一時的なブロック効果が重要になる 1 つの例である。

The Herxheimer(薬品の関連するフレア)

症状の一般的な悪化は時々療法の開始に続いて見られ、病気が重篤ならば、より起こりやすい。このフレアは主観的(目に見えない)であるか、または客観的(目に見える)か両方かもしれない、そして投薬が始められてから数時間か最大 2~4 週間後に起こるかもしれない。

治療の前のヘマトクリット《赤血球容積率》で低い値を、グロブリンレベルで高い値を示したたそれらの患者には、抗生物質の与えられた投与量で最も激しいフレアがある。

Herxheimer フレアは抗生物質がその目標に達したという最初の徴候であり、したがって良いサインであると考えられる。

関節炎の病状の重大度が、自然発生的な好転か、慎重に測定された抗生物質の投与量による継続的治療の結果として、減少し始めた時、抗生物質に対する最大の許容値が分かり、より大きい投与量が Herxheimer フレア反応の再発なしで許容される。しかしながら、どの時点でも、投与量が急速に増加され過ぎたならば、初期のフレア反応は再び起こるかもしれない。

これらの悪化の評価をする際に、医師は、他の原因からのしばしば起こる病気のフレアに留意しなければならないし、薬品によって引き起こされたフレアと区別するよう心がけるべきである。

Herxheimer と RA フレアと薬品へのアレルギーの反応を区別すること

研究室検査は、病気の悪化(RA フレア)、微生物の毒素への Herxheimer 反応、および投薬へのアレルギーの反応を区別するのを助ける。

- 1) **白血球**は Herxheimer では**高い**値を示し、フレアでは**低**くなるだろう。
- 2) また、Herxheimer は**血沈速度**、**ガンマグロブリン**および**総グロブリン**の**同時発生的な上昇**を示し、**および血清アルブミン**と**ヘマトクリット**での**低下**を示すだろう。**貧血**、**血清アルブミンの抑圧**、**高い総グロブリン**と**ガンマグロブリン**に伴われるこのフレア反応を示す患者は、**たぶん反L物質(anti-L substances)**に対して、血液学的に温和なケースより、**激しい反応パターン**を反映する。

3) **好酸球**(例えば、およそ 30%) **での顕著な増加は薬品へのアレルギーの反応の徴候である。**

最初の好転の徴候

通常、最初の 3 カ月の療法の間患者には客観的な好転はほとんどない。次の 3~9 カ月では、起こるとしても、好転はかなりゆるやかなものである。イベントの経過は、金、メトトレキサートかクロロキン療法で認められるものよりも、時々遅いことがあるけれども、同様なものである。

初期の発症時はたいがい激しいものだが、通常、好転の最初のサインは朝のこわばりの持続時間が短くなることである。患者は全身の幸せな感じが、初期には 1 時間か 2 時間続き、良い日が増え悪い日が減って、その間の時間も長くなりながら、増加していく事に気づく。

「反-マイコプラズマ」療法が続くに従って、毒性の物質は徐々に減少して、正常な機能は戻り始める。力が増し、血球数の正常レベルへの上昇、精神的な鋭さ、集中する能力、仕事への興味の回復と減少したいらいら感はずべて目覚しい配当となる。これらのすべての症状が、長年存在している後にさえ、リウマチの寛解でひととき改善されるかもしれない。

5 年の期間にわたる病気制御の度合いの臨床と研究室パラメタを測定するのは可能である。この期間、治療された患者の 70 パーセント以上は 5 年後に持続した好転を示した。このアプローチの主要な利点は、**成功するための基本的な方法における、早期の慢性関節リウマチを治療する自由である。**

好転の間の治療の継続

ほとんどの患者が、治療を無期限に続ける必要がある。検査所見が少なくとも 3 カ月正常な値に戻るまで、投薬は続けられるべきである。次に、徐々に静脈注射治療が中止され、どんな副作用も観測されないなら、経口のテトラサイクリン系薬物は減量される。ある患者達にとっては、この治療は永久的な寛解を提供して、これ以上投薬は必要ない。まだ他の患者は、病気を抑えるために保守投与量を続ける必要がある。投薬があまりに早く中止されると、オリジナルの病気というよりも厳しい場合があるリバウンド効果が起こるかもしれない。症状が再発するならば、テトラサイクリン系薬物の短いクールは、寛解に患者を導入するために十分かもしれない。短い間隔での反復クールは必要かもしれなく、通常不定の期間、寛解をもたらすだろう。**ある患者にとっては、過敏症はたぶん分子模倣の形に順次変化していき、そういうものとして、自己免疫は標的となる。より高い組織濃度 (azithromycin などの) による他の薬品への回旋が受容体が物真似分子を結合するのを妨**

げるのに必要かもしれないが、抗生物質の有効性は存続する。

薬品の回転

Thomas McPherson Brown, MD、抗生物質療法の創始者は、抗生物質を 4-5 年おきに回転させることが、同じ分類の中でさえも、患者が薬品に対して耐性を発生する可能性を減少させる事を発見した。回転期間の後に、最初に使った薬品は再使用できるかもしれない。

副作用

テトラサイクリン系薬物とエリスロマイシンは高効率でかつ安全な「反-マイコプラズマ」物質である。

投薬が敏感な性質か先天性の毒性持っていないければ、抗菌の薬品の適正な使用は一般的に、**驚くほど薬品合併症から免れている**と言う事が微生物の過敏症状態の特徴である。マイコプラズマがバクテリアと異なって、薄い覆い膜だけで、細胞壁を持っていないことはさらに興味深い。したがって、**反マイコプラズマ物質への長期の露出が、通常セルの壁の酵素の活動に依存するマイコプラズマ耐性を創り出すとは思われない。50 年間以上の使用中に、投薬からの悪い効果は経験されなかった。**この分野の全ての薬と同じように遅延の感受性の出現を除いて。これも、容易に扱う事が出来るレベルであるが。

カンジダ(Candida)は通常問題でないが、数人の患者では、それは重篤になることがある。**乳酸菌(Acidophilus)**は予防として処方されるべきで、また過成長が起こるのを防ぐために定期的に検査をすることが必要である。また、カンジダは、もし持続するならば、リウマチ様の病気と同時に治療されるべきである。

研究室テスト

すべての研究室テストが標準に戻るまで、患者は投薬を継続する。ある患者は、それらの研究室結果が改善されるずっと前に良くなり始めるのを示した。また、逆も本当の場合がある(See Appendix B)

このプロトコルは主に Thomas McPherson Brown, M.D., --50 年以上前にこの治療を開拓して、発展させた医師--により出版された作品から編集された。

1998 年 5 月改訂

The Road Back Foundation
米国オハイオ州デラウェア

References

1. 1992 Research Highlights, Arthritis' Rheumatic Diseases, and Related Disorders, a report by the U.S. Department of Health and Human Services, The Public Health Service and National Institutes of Health, 1-2.
2. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel J Ph, Mallee C, Dijkmans BAC, Minocycline in Active Arthritis, *Arthritis & Rheumatism* 1994; 17 5, 629-636.
3. Breedveld FC, Dijkmans BAC, Mattie H, Minocycline Treatment for Rheumatoid Arthritis: an Open Dose Study, *J of Rheum*, 1994; 17:5, 629-636.
4. Langovitz P et al, (Israel) Treatment of Resistant Rheumatoid Arthritis with Minocycline: An Open Study, *J of Rheum*, 1992: 19:10, 1502-1504.
5. Tilley BC, Alarcon AS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, Clegg DO, Leisen JCC, Buckley L, Cooper SM, Duncan H, Pillemer SR, Tuttleman M, Fowler SE, Minocycline in Rheumatoid Arthritis: A 48 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Annals of Internal Medicine*, 1995; 122:81-89.
6. Sabin, AB, Johnson, D; Search for Microorganisms of the Pleuro Pneumoniae Group in Rheumatic and Non- Rheumatic Children, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, Vol. 44. 56-57.
7. Swift, HF, Brown TMCP. Pathogenic Pleuro-Pneumonia-like Microorganisms from Acute Rheumatic Exudates and Tissues, *Science*, March 24, 1939, Vol. 89, No. 2308 271-72.
8. Brown TMCP, Clark, HW, Bailey JS; Rheumatoid Arthritis in the Gorilla: A Study of

Mycoplasma-Host Interaction in Pathogenesis and Treatment, In Comparative Pathology of Zoo Animals, RJ Montali, G. Migaki (ed.) Smithsonian Institution Press, 1980, 259-266.

9. Brown T. McP, Bailey JS, Iden KI, Clark HW, Anti-mycoplasma Approach to the Mechanism and the Control of Rheumatoid Disease, BBCI from: Inflammatory Diseases and Copper, JRJ Sorenson (Ed.), The 1-Iumana Press, 1982, 391 -407.

10. Brown TMcP, Novak JW, Hockberg MC, et al; Antibiotic Therapy of Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study of '38 Patients with 451 Patient Years of Follow-up, XVI International Congress of Rheumatology, 1985.

11. Tan PLJ, Skinner MA. (New Zealand) The Microbial Cause of Rheumatoid Arthritis: Time to Dump Koch's Postulates, Journal of Rheumatology, 1992; 19:8, 1] 7(~)- 1172.

12. Ford DK (Canada), The Microbiological Causes of Rheumatoid Arthritis; Journal of Rheumatology, 1991; 18: 10, 1441-1442.

13. Hakkarainen K, et al (Finland), Mycoplasmas and Arthritis, Annals of the Rheumatic Diseases, 1992; 51: 1170- 1172.

14. Wirosko E, Johnson L, Wirosko W (United States), Juvenile Rheumatoid Arthritis Inflammatory Eye Disease, Parasitization of Ocular Leukocytes by Mollicute-like Organisms, J of Rheumatology, 1989; 16-21.

15. McCullough J, Lydyard PM, Rook GAW, (England) Rheumatoid Arthritis: How Well Do the Theories Fit the Evidence?, Clin Exp Immunol 1993; 92: 1-6.

16. Rook GAW, Lydyard PM, Stanford JL, (England) A Reappraisal of the Evidence that Rheumatoid Arthritis and Several Other Idiopathic Diseases Are Slow Bacterial Infections, Annals of the Rheum Dis, 1993; 52: S30- S38.

17. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster ABD, (England) Mycoplasmas and Ureaplasmas in Patients with Hypogammaglobulinaemia and Their Role in Arthritis: Microbiological Observations Over Twenty Years, Ann of Rheum Dis, 1994; 53: 1X3-187.

18. Ginsburg KS, Kundsins RB, Walter CW, Schur PH , Ureaplasma Urealyticum and Mycoplasma Hominis in Women with Systemic Lupus Erythematosus, Arth & Rheum, 1992; 35 :4, 429-433.

19. Cassell GH, Clough W, Septic Arthritis and Bacteremia Due to Mycoplasma Resistant to Antimicrobial Therapy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus, Clin Infect Dis, 1992; 15: 402-407.

20. Brown TMcP, Bailey JS, Iden II, Clark HW, Antimycoplasma Approach to the Mechanism and the Control of Rheumatoid Disease, Inflammatory Diseases & Copper. paper presentation, 1982; 391 -407.

21. Mattman Eida H, Cell Wall Deficient Forms: Stealth Pathogens, 2nd Edition. 1992, CRC Press.
 22. Taylor-Robinson V, Davies HA, Sarathevandra P, Furr PM, Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy, *Int J Exp Path*, 1991; 72: 705-714.
 23. Palmer HM, Gilroy CB. Furr PM, Taylor-Robinson D. Development and Evaluation of the Polymerase Chain Reaction to Detect *Mycoplasma genitalium*, *FEMS Microbial Letters*, 1991; 77: 199-204.
 24. Brown, T McP, The Puzzling Problem of the Rheumatic Diseases, *Maryland State Medical Journal*, 5: 2; 1956, 88-109.
 25. Brown T McP, Clark HW, Felts WR, Rheumatoid Disease and Gout, Longterm Illness, Chapt. 6, MG Wohl (Ed). WB Saunders Co. 195~3, 93- 125.
 26. Brown T McP, Clark HW, Bailey JS, Natural Occurrence of Rheumatoid Arthritis in Great Apes - a New Animal Model, *Proc of the Centennial Symposium on Sci & Research, Zool Soc of Phila.*, 1974, 49-79.
 27. Brown, T McP, Guidelines for Infectious Hypersensitivity Approach to the Treatment of Rheumatoid Disease, from a lecture by Dr. Brown.
 28. Brown T McP, The Antimycoplasma Treatment Program for Arthritis Should Be Investigated by the NIH, *Congr Record*, Vol 129:E2561, 1983.
 29. Waites, Cassell G, Canupp, Fernandes, In Vitro Susceptibilities of Mycoplasmas and Ureaplasmas of New Macrolides and Aryl-Fluoroquinolones, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1988; 32:10.
-

Appendix A - Mycoplasma Response to Drugs

Mycoplasma Strain	Susceptibility to	Resistant to
<i>M. pneumoniae</i> 14 strains found in respiratory/ urogenital tracts & synovial fluid	erythromycin tetracycline, doxycycline oxytetracycline clarithromycin A63075 temafloxacin, difloxacin ciprofloxacin	
<i>U. urealyticum</i> 28 strains found in urogenital/ respiratory tract & synovial fluid	temafloxacin, difloxacin (somewhat) ciprofloxacin (some strains) ofloxacin doxycycline, tetracycline	erythromycin (5 strains) clarithromycin A63075 tetracycline – some strains (Baseman & Tully)
<i>M. hominis</i> 20 strains found in urogenital/ respiratory tract	tetracycline, doxycycline clindamycin temafloxacin, difloxacin	erythromycin (all strains) clarithromycin A63075 cetracycline – some strains (Baseman & Tully)
<i>M. fermentans</i> var. <i>incognitos</i> NIH 713-001-084 found in urogenital tract & synovial fluid	tetracline, doxycycline clindamycin	erythromycin (incognitis, NIH713-001-084)
<i>M. penetrans</i> GTU 54-6A1	erythromycin tetracycline, doxycycline clindamycin zithromycin, clarithromycin ofloxacin	
<i>M. purim</i> 70-159 found in urogenital tract	tetracycline, doxycycline clindamycin zithromycin, clarithromycin ofloxacin	
<i>M. orale</i> found in the (mouth) & respiratory tract		

<i>M. salivarium</i> found in the (mouth,) respiratory & urogenital tract		
<i>M. hyorhinitis</i> found in synovial fluid <i>M. bucale</i> found in respiratory tract		Had this study been done later than 1981, minocycline would probably have been added to most susceptibility lists
<i>M. arthritidis</i> found in synovial fluid		

LIST FOUND: Cassell & Cole, **NAME OF ARTICLE**. *NEJM* ,304:2 1981

DRUGS FOUND): Waites, Cassell, Canupp, Fernandes, *In Vitro Susceptibilities of Mycoplasmas and Ureaplasmas of New Macrolides and Aryl-Fluoroquinolones, Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32: 10, Oct. 1988.

Baseman & Tully., *Mycoplasmas, Sophisticated, Reemerging and Burdened by Their Notoriety, Emerging Infect Dis*, 3:1

Poulin, Perkins., Kundsinn., *Antibiotic Susceptibilities of AIDS-Associated Mycoplasmas, J of Clin Microbiol*, 32:4, 1994

Appendix B - Laboratory Testing _____

ESR, hemoglobin, platelet count, gamma globulin, C-reactive protein, rheumatoid factor, ANA, MCF, candida and ASO are some of those usually monitored in these patients. However, no test is perfect in all cases. Situations can change, interfering factors can change test results, as can some drugs, and healthy people can have positive results and sick people can have negative results.

A major advantage of this approach has been the freedom to treat early rheumatoid arthritis successfully in a basic manner with antibiotics.

ESR - Erythrocyte Sedimentation Rate The ESR is a less reliable guide to the degree of basic rheumatoid activity because of the frequent fluctuations associated with minor environmental changes. The pattern formed by a series of ESR tests in a given individual is more useful in interpreting the disease activity than in a single determination.

GAMMA GLOBULIN, Lymphocytes When the **gamma globulin level** is elevated it provides an excellent index of the degree of rheumatoid activity.

Another index of the state of the rheumatoid process, which may be diagnostically useful in some patients, is an absolute increase in Lymphocytes.

RH - Rheumatoid Factor Rheumatoid factor, although frequently positive in arthritic patients, has been negative in a number of patients diagnosed with severe disease (as high as 20%). These patients have demonstrated improvement when treated with tetracycline derivatives.

PERCENTAGE OF PRESENCE OF RF IN SOME RHEUMATIC DISEASES

Classic RA 50%
Early or Atypical RA 50%
Juvenile RA 20%
Infectious Diseases 10%
Elderly Persons 25%
Healthy Adults 5%

ANA - Antinuclear Antibody Abnormal ANA is considered an indication of rheumatic disease. A negative ANA is sometimes interpreted as eliminating lupus or scleroderma as a possible diagnosis. The higher the titer, the more specific the test is to lupus.

There are many kinds of ANAs, some specific to certain rheumatic diseases:

Anti -SCL-70 - scleroderma
Anti-Centromere - CREST scleroderma
Anti-DNA - lupus
Anti-RA33 - RA

PERCENTAGE OF PRESENCE OF ANA IN SOME RHEUMATIC DISEASES

Systemic Lupus Erythematosus 95-100%
Diffuse Scleroderma 75-80%
Sjogren's Syndrome 40-75%
Rheumatoid Arthritis 25-60%
Juvenile RA 15-30%
Dermatomyositis, Polymyositis 10-30%
Healthy Adults ~5%

DISEASE ASSOCIATED WITH ANA PATTERNS

Peripheral exclusive to lupus
Homogenous, Diffuse lupus, related CT
Nucleolar scleroderma (SSc)
Speckled, Irregular mixed CTD (SLE & SSc)

MCF - Mycoplasma Complement Fixation Mycoplasma complement fixation test (MCF) identifies antibodies to specific strains of mycoplasma. A positive test justifies using antibiotics as a treatment, but can also be an aid in choosing the antibiotic prescribed. Low titers are significant, and in humans, are seldom high. Often during treatment the MCF becomes strongly

positive sometimes showing as much as a fourfold increase before dropping again.

PCR - Polymerase Chain Reaction PCR is a highly specific test which identifies organisms, such as mycoplasmas by their DNA.

ASO - Anti-streptolysin -O This test for the presence of streptococcus is elevated in many patients with rheumatic disease. It has been noticed with some patients, that an elevated ASO titer can mean response to treatment is compromised. Some patients cannot tolerate any titer above negative. Treatment with ampicillin until a negative titer is achieved can speed treatment response to antibiotic therapy, and failure to treat the strep concurrently can sometimes delay the positive response to antibiotic therapy.