

〈資料〉

感染症研究と前立腺炎研究から得たもの

高橋 聡

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

(2018年1月30日受付)

はじめに

私は、日本抗生物質学術協議会（現 公益財団法人日本感染症医薬品協会）・ファイザー感染症研究助成事業で、平成14年度の海外留学助成者に選んでいただき、University of Washington (UW) (Seattle, WA) の泌尿器科学講座 (John N Krieger教授の研究室) に留学しました。貴重な助成を賜りましたことをこの紙面をお借りしまして、御礼を申し上げます。誠にありがとうございました。

UWでは、慢性前立腺炎における前立腺中の細菌感染をreal-time PCR法で分析するという研究¹⁾を行いました。また、平成9年に国立感染症研究所で*Chlamydia trachomatis*の薬剤耐性について研究を始め、その後も臨床研究を行っていましたが、留学中にThe 3rd Symposium on Chlamydial InfectionsがUWで開催され、貴重な発表の機会を得ることができました。また、シアトル・マリナーズに在籍していた大魔神・佐々木投手とメジャー2年目で絶好調のイチロー選手をセーフコ・フィールドで応援することもできて、充実した留学生活を送ることができました。

留学の経験が、その後どのように活かされたかをまとめることは、私にとっても次の段階に進むための貴重な機会ですので、研究を行ってきた疾患・領域のなかで、慢性前立腺炎と性感染症(性器クラミジア感染症)について整理してまいります。

慢性前立腺炎

慢性前立腺炎は、実は未だに様々な病因が挙げられ、混沌とした状況であることは、留学当時と変わっていません。私は、UWでは、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群患者の前立腺組織から核酸を抽出しreal-time PCR法で大腸菌の核酸を検出するという実験を行いました。通常の培養では分離できないような組織からも、大腸菌の16S rRNAが検出されたことから、細菌感染がこの疾患の発症に関係しているとの結論を得ました。この細菌感染が病因であるとする考え方は、この疾患の主たる病因ではないとの報告が増加してきた中でも、多彩な病因の中の一つであるということは確立されています。慢性前立腺炎の研究では、前立腺炎症候群の分類で取りまとめ役²⁾となるなど、慢性前立腺炎研究の第一人者であった

Krieger教授の下で、このような研究を行えたことは大変貴重な機会でありました。通常は良性疾患である慢性前立腺炎の前立腺組織が検体として保管されている研究室は他には聞いたことがありません。また、いち早くreal-time PCR法の機械を購入し、研究に使わせていただき、留学した甲斐があったととても感激した記憶があります。また、Krieger教授には、どういう講演の仕方が良いのか？という点での指導をしていただきました。とにかく、原稿はすぐに取り上げられ、必ず聴衆の目を見ること、胸を張ること、などなど、お作法を叩き込まれました。講演の指導は相当にストレスだったのではないかと思います。お互いがクタクタになる程、みっちりとしごいていただきました。研究のみではなく、人に話をするときにはこうするんだ…、という指導は得難いものかと思えますし、帰国してからの発表も、それ以前とは随分変わったように思います。

札幌医科大学医学部泌尿器科学講座は、熊本悦明先生（名誉教授）、塚本泰司先生（名誉教授）と一貫して慢性前立腺炎の研究を進めてきていましたし、私の留学の背景もあり、慢性前立腺炎の症状スコアをまとめる会議でも、著者として発表する機会をいただきました。慢性前立腺炎は、症状の捉え方が難しいことから、症状スコアを作成し、診断と治療に関する研究で役立てるべきであろうとの考えから、米国ではいち早く作成・発表³⁾され、各国が自国の言語での症状スコアを発表しました。我が国でも日本語での症状スコアが検討されていましたが、なかなか最終版が完成しませんでした。しかしながら、臨床研究の評価に必須であるとの考えから、ようやく2014年に日本泌尿器科学会が公認した症状スコア、日本語版National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Indexが発表⁴⁾されました。この後は、我が国においても、この症状スコアにしたがって、共通の指標を用いての治療の研究が可能となりました。

慢性前立腺炎の研究は、小規模な臨床研究では有効性が得られていたにも関わらず、病因が多彩であるが故に、大規模な治療に関する臨床研究を行なっても有意に有効な治療法が示されないというジレンマに陥っていました。そこで、UPOINTSという概念が発表⁵⁾されました。このUPOINTSという考え方は、慢性前立腺炎の患者の症状や臨床所見に注目し、主要なもの、つまり、urinary, psychosocial, organ specific, infection, neurologic/systemic, tendernessに分類し、どの症状や所見を主として認めているかによって、その後の治療法を分けてみるという、より病因に沿った治療を選択し、有効性を高めようとするものです（表1）。現在、我が国でも多施設共同研究が進められていますが、結果は今後明らかになると思います。

このように、基礎的な研究から臨床的な研究へと発展していけているのも、留学の成果と考えています。

性感染症（性器クラミジア感染症）

国立感染症研究所で、*C. trachomatis*の薬剤耐性に関する研究^{6,7)}を行うことができましたが、sub-MICの濃度の抗菌薬を作用させて細菌の変化をみる実験は、すでに実験的尿路感染症研究^{8,9)}で行なってきた手法でした。*C. trachomatis*の研究が、一部の研究室に限られているのは、*C. trachomatis*の培養が容易ではないというところに尽きるかと思えます。細胞培養であるために、HeLa229細胞を72時間かけてmonolayerとし、そこに*C. trachomatis*を吸着させ、そして、72時間後に封入体を確認するという、この72+72時間のサイクルが問題なのではないかと推測しています。諸事情にて大森の梅屋敷から感染研に通うことになってしまったのですが、熊本先生曰く「東京のひとは通勤2~3時間位は普通だよ！」というお言葉をいただきました。通勤は楽ではありませんでしたが、

表1. UPOINTS と抗菌薬治療が有効な phenotype

UPOINTS ドメイン	想定される最適治療
U (排尿に関する症状が特に認められる)	排尿症状を改善するような薬剤 (アルファ交換神経遮断薬、抗コリン薬など) を投与する
P (精神的症状が特に認められる)	神経精神科的なアプローチが必要であり専門外来受診 (認知療法、カウンセリング、抗鬱薬、抗不安薬) を勧める
O (臓器特異的な特に認められる)	前立腺に有効とされるような薬剤や処置 (アルファ交換神経遮断薬、前立腺マッサージ、手術) を考慮する
I (感染の所見が認められる、または、過去に抗菌薬治療が著効した)	抗菌薬を投与する
N (神経的/全身的疾患の存在が特に認められる)	専門外来受診 (ガバペンチン、アミトリプチリン、神経調整) を勧める
T (骨格筋の圧痛が特に認められる)	専門外来受診 (理学療法、筋弛緩) を勧める
S (性機能障害)	勃起障害も含めた性機能障害に関して、カウンセリング、PDE 阻害剤、専門外来受診を考慮する

単身東京に出てきたおかげで、土曜日も日曜日も研究に没頭できました。感染研での研究の結論としましては、*C. trachomatis* は極めて耐性化しにくく sub-MIC の抗菌薬を作用させても、通常の標準治療期間であれば安定した耐性株を得ることはできません。ただし、上には上がいるもので、年単位で sub-MIC の抗菌薬を作用させると耐性化する、という論文が掲載されました。ちょうど、私の研究が、第10回日本性感染症学会学術集会で評価をいただき、学会賞をいただいた頃でした。その後も、臨床的な安定した耐性株は分離されていませぬので、この報告の臨床的な意義は明らかではありませんが、同じようなことを全く別の国で考えていることを知り、論文作成はとにかく早くしなくては、と肝に命じたことを思い出します。

留学先のシアトルでの研究会で、多くの研究者と交流ができました。クラミジア研究の中心であったシアトルでの研究会を経験して、クラミジ

ア研究でも、先達の方達の中に加えていただけたような気がしました。また、帰国後も、*C. trachomatis* という backbone を得た私は、診断と治療の検討¹⁰⁻¹⁴⁾ を多く行う機会を得ることができました。特に、Sifloxacin については、1回 100mg (1日2回) の投与が有効であるとして検討ができ、最適な投与法を示すことができました。さらに、*C. trachomatis* の薬剤耐性を研究してきた関係で、*C. trachomatis* の抗菌薬感受性についても興味を持ち続けていたことから、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでの国内の *C. trachomatis* の抗菌薬感受性をまとめる機会をいただきました¹⁵⁾。*C. trachomatis* は実験的にも耐性化しづらいとの結果を得ていましたが、幸いにも国内で収集された *C. trachomatis* 株では、耐性傾向はなく、過去の実験結果について臨床株でも検証できたものと考えました。

終わりに

留学は、研究の発展は、もちろんですが、自分の限界や可能性を見つめ直す機会にもなり、貴重な機会となりました。留学を機に、洋食より、むしろ、和食、日本酒、そして、日本の文化が好きになりました。今の立場で色々な仕事をさせていただいているのも、留学で得た知識や経験が活かしているからだと思えます。

留学のご支援をいただいたこと、重ねて感謝申し上げます。ありがとうございました。

利益相反

本論文に関して、申告すべき利益相反関係にある企業などはありません。

文献

- 1) Takahashi S, Riley DE, Krieger JN: Application of real-time polymerase chain reaction technology to detect poststatic bacteria in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol.* 2003; 21: 100–4.
- 2) Krieger JN, Nyberg Jr L, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. *N Engl J Med.* 1999; 21: 236–7.
- 3) Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler Jr FJ, *et al.*: The National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index: Development and validation of a new outcome measure. *J Urol.* 1999; 162: 369–75.
- 4) 高橋 聡, 和田耕一郎, 公文裕巳, 増田 均, 鈴木康之, 横山 修, 本間之夫, 武田正之, 日本語版 National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index の作成について。日泌尿会誌 2014; 105: 62–5.
- 5) Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D: Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 2009; 73: 538–42.
- 6) Takahashi S, Hagiwara T, Shiga S, Hirose T, Tsukamoto T: Detection of antimicrobial-treated *Chlamydia trachomatis* with AmpliCor PCR test kit. *J Infect Chemother.* 2000; 6: 211–5.
- 7) Takahashi S, Hagiwara T, Shiga S, Hirose T, Tsukamoto T: *In vitro* analysis of the change in resistance of *Chlamydia trachomatis* under exposure to sub-MIC levofloxacin for a therapeutic term. *Chemotherapy* 2000; 46: 402–7.
- 8) Takahashi S, Sano M, Nishimura M, *et al.*: Bactericidal effect of levofloxacin on strains with equal susceptibility in an *in vitro* urinary bladder model. *Chemotherapy* 1998; 44: 337–42.
- 9) Takahashi S, Ebisu H, Hirose T, *et al.*: Bactericidal activity of gatifloxacin (AM-1155) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterococcus faecalis* in an *in vitro* bladder model simulated human urinary concentrations after oral administration. *Chemotherapy* 2000; 46: 122–8.
- 10) Takahashi S, Shimizu T, Takeyama K, *et al.*: Efficacy of an RNA detection test kit in the diagnosis of genital chlamydial infection. *J Infect Chemother.* 2003; 9: 90–2.
- 11) Takahashi S, Matsukawa M, Kurimura Y, *et al.*: Clinical efficacy of azithromycin for male nongonococcal urethritis. *J Infect Chemother.* 2008; 14: 409–12.
- 12) Takahashi S, Ichihara K, Hashimoto J, *et al.*: Clinical efficacy of levofloxacin 500 mg once daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 392–6.
- 13) Takahashi S, Kiyota H, Ito S, *et al.*: Clinical efficacy of a single two gram dose of azithromycin extended release for male patients with urethritis. *Antibiotics* 2014; 3: 109–20.
- 14) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, *et al.*: Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *J Infect Chemother.* 2013; 19: 941–5.
- 15) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, *et al.*: Nationwide surveillance of the antimicrobial susceptibility of *Chlamydia trachomatis* from male urethritis in Japan. *J Infect Chemother.* 2016; 22: 581–6.