

〈資 料〉

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を経て

大毛宏喜

広島大学病院感染症科

(2019年10月23日受付)

2002年に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(海外留学助成)を受け、米国University of Minnesotaに留学した。初年度は助成で、2年目は現地でgrantを受けて、計2年間留学することができた。2004年に帰国して約15年が経過した。この留学は、臨床・研究・教育に対する考え方に大きな変化をもたらした。助成を受けて留学することの意義や、研究のあり方について述べる。

序文

研究留学を希望する医師が減少している。言葉のストレスを感じてまで研究をするのは抵抗がある、といった意見を耳にする。しかし臨床医にとって、一定期間研究に打ち込むことは臨床医学の厚みを増すために重要である。また海外に身を置くことで価値観が変わるほどの影響を受けた。今回執筆の機会を頂いたのをきっかけに、留学経験とその後の影響について振り返ってみた。

助成まで

1991年に広島大学外科学第一講座に入局し、関連病院勤務などを経て1996年に帰局した。大学院で消化器癌の癌遺伝子に関する研究を始めたものの、何年経っても展望が開けなかった。学位研

究は苦勞することが第一で、研究の道筋やゴールは明らかにされないような雰囲気があった。そのうち嫌になって研究室に足が向かなくなり、臨床中心の生活でますます学位が遠のくという悪循環に陥った。

そこで元々希望していた留学に活路を見いだせないかと考えるようになり、様々な助成制度を調べ始めた。しかし研究成果のない人間に助成を出す団体はなく、応募しても通らない。教室の消化器外科のトップであった横山隆教授(当時:広島大学病院総合診療科)に相談すると、しばらくして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)の助成を提案された。

「感染症なんて何も知らないのに」と思いながらも、助成金が生活費にも使用可能であることなど、自由度の高い制度であることを知り応募した。あれよあれよと話が進み、清水喜八郎先生と

井上松久先生の面接を受けることになった。この時連絡を下さったのが当時協議会事務局の佐原久世さんで、以後何から何までお世話になる大恩人となった。協議会事務局での面接は、緊張して何を聞かれたか全く覚えていない。後日佐原さんから助成が決まったとの連絡を受けた。大学での先の見えない研究生生活から脱出できると有頂天になったことを覚えている。

留学先は、専門の大腸外科で世界1と言われるミネソタ大学外科学大腸外科部門を選んだ。教室の先輩達が過去に交代で数ヶ月ずつ見学に行っていたことから、竹末芳生准教授の紹介を受け手紙を出した。感染症の研究をすることが条件であったので、先方も面食らったようである。ただ広大第一外科とのそれまでのつながりがあったことから、受け入れが決まった。ホストの教室は大腸外科部門で、研究室は外科学の他の部門で敗血症の研究をしている研究室となり、2002年4月に家族で渡米した。

研究室決定までの紆余曲折

紹介された研究室で教授やスタッフと話をした。獲得している競争的資金の額も大きく、教授の言葉も自信にあふれている。一方で研究室の雰囲気は何となく違和感があった。研究スタッフの外科医に「正直に教えてほしい」と問うた。すると「絶対やめた方が良い」と言う。詳しく理由を聞いてなるほどと思い、早速動くことにした。

まずホスト教室である大腸外科のMadoff教授に相談。来て早々に「別の研究室を紹介してくれ」はあまりに厚かましい。しかしMadoff先生はじーっと私の話を聞いて、「わかった。少し時間をくれ」と答えてくれた。次はやめることにした研究室の教授。断りと謝罪の英語など聞いたこともない。辞書を引きながら口上を考えて出かけた。思いのほかあっさり了承してくれた。

しばらくしてMadoff先生から連絡があり、

Minneapolis VA Medical CenterのLevitt教授の所に行ってみろと言われた。いかつい顔で早口の英語、しかも使う単語が難解で全く理解できない。意思疎通が取れないことにイライラし始め、最後は「Do you know Friday? F・R・I・D・A・Y!!」と怒鳴られた。どうやら今週金曜日にもう一度来いと言っているらしい。「わかりました、わかりました」と言いながら這々の体で研究室を後にした。こんな散々なインタビューだったが、嫌な印象が全くなく、そのままMadoff先生の所に行き「決めました」と伝えた。

これは留学の2年間で学んだことの、最も象徴的な出来事だった。自分の感じた印象を大事にして、自分の意見を述べる、筋を通す、といった当たり前のことである。しかし多少曖昧でも困らない日本にいて、知らぬ間にメリハリがついていなかったような気がする。臨床であれ研究であれ、一つ一つの行為を意識するようになったのは留学の大きな成果であった。しかもそれに気づかせてくれたのは、初対面の私に正直な話を打ち明けてくれた外科医であり、わがまますを聞いてくれたMadoff先生と断りを入れた研究室の教授、そして言葉がろくに通じない外国人を、2年間に渡って指導してくれたLevitt先生である。ご縁の大切さと有り難さを改めて感じた留學生活だった。

研究のあり方

広島大学での研究の悩みは、今自分がどこにいて、何がゴールなのかがわからない点だった。Levitt先生からは毎日「What's new?」と聞かれた。実験ノートを見ながら説明すると、「じゃあ明日はこうしよう」「最終的にここまで明らかになったら論文を書こう」と全てが明快だった。自分の居場所と出口がわかるだけで、こんなに前向きに仕事ができるのかと感動したのを覚えている。これも当たり前の話かもしれないが、広島大学に帰ってからの研究指導で大切にしている。

腸内細菌の研究で、最初ラットを対象に、次に術後の患者を対象として行った。いずれも倫理委員会の申請に苦勞した。動物愛護について、麻酔法から術後の鎮痛剤投与まで細かく規定されているのには驚いた。ヒトについては尚更で、個人情報管理、研究方法など申請文書の作成に多くの時間を割いた。研究倫理に関する意識が浸透しており、その分ルールに緩い国からの論文に対しては、厳しい目で評価していた。我が国の臨床研究法の施行では、改めて当時のことを思い起こした。この法律が当然のこととして浸透するように指導していかなければならない。

ある日、Levitt先生が黒い布を持ってきた。「これは活性炭を付着させた布だ、おならの消臭実験をしてみないか」と言う。何を藪から棒にと首をかしげていると「日本人はこういう下品なことは嫌か」と言うので、「そんなことはない、やりましょう」と返事した。早速活性炭を使用したおなら対策のグッズを10種類以上集めてきて、消臭効果の比較試験をすることになった。試行錯誤の結果、正確に測定できる実験系を確立し、興味深い結果を得ることができた。最初New England Journal of Medicineに投稿したところ、査読者の一人が大絶賛してくれた一方で、もう一人が否定的なコメントをつけてrejectとなったのは残念だった。最終的にAmerican Journal of Gastroenterologyに掲載された。

腸内細菌の研究一辺倒だったところに、楽しい実験の話を持ち込み、それを形にするという遊び心はLevitt先生ならではのあったと思う。一見気難しい風だが、実は繊細な心遣いをする先生で、私の様子を見ながら絶妙のタイミングで声をかけてくれた。研究は時にわくわくするようなテーマも必要である。帰国後に行ったいくつかの研究は、実験中に笑い出るようなものを盛り込んだ。

基礎研究の意義

全ての臨床は、基礎医学に基づいている。感染症診療は、診断・治療と一見臨床的観点のみで対応可能に見えるかもしれない。しかし使用する抗菌薬には、開発までの背景、有効性と安全性の評価、治験など、多くの先達の苦難が横たわっている。ターゲットにしている菌種にしても、分離同定、病原性の評価、薬剤感受性など基礎的研究の成果がある。優れた臨床医たらんとすれば、基礎的な知識が不可欠である。培地を作り、試験管を振り、白金耳を使い、コロニーの匂いと色を感じて初めて知識は血や肉となる。

しかし日常臨床をしながら、このような時間を捻出するのは難しい。研究留学とは、一定期間基礎研究のみに打ち込むことができる得がたい機会であることを意味する。基礎的な背景を持った臨床家の言葉には厚みがある。感染症の予防・診断・治療を極めようとするなら、基礎研究に身を置く時間を作るべきと考えている。

研究の成果

最初に取り組んだラットの実験は、硫化水素産生菌が大腸疾患の発症に関与しているとの仮説を元に、抗菌薬による制御を試みた。しかし抗菌薬のみで制御するには、腸内細菌叢は膨大且つ複雑であった。ある日偶然のプロトコール間違いから、思いがけず硫化水素産生菌の菌数とガス産生量が激減し、追試でも確認できたことを論文発表した¹⁾。この研究はMinneapolis VA Medical Centerの2003年の最優秀リサーチ賞であるZieve Awardにも選ばれた。

続く臨床研究では、術後患者の便と病態との関係を検討し、仮説の証明を試みた。ミネソタ州は広く、50人あまりの患者の便を集めて回るのは大変だった。しかもアメリカ人は早起きで、「仕事に行く前の6時に家に来てくれ」などと平気で言う。早朝に住宅街に車を停めて約束の時間を待ってい

て、警察に事情聴取されたりした。また便の容器に4リットルの銀色のペンキ缶を使っていたので、銀行に勤めている人のところに行ったときは、セキュリティの人が爆弾と思ったらしく大騒ぎになった。この研究は *Diseases of Colon and Rectum* に発表した²⁾。また2004年の米国大腸外科学会学術集会で podium に選ばれ、最優秀演題の Durand Smith Award を獲得した。Madoff 先生との共著としても発表した³⁾。

前述したおならの消臭の研究⁴⁾ は帰国後も続き、そのコンセプトが商品化された。セーレン株式会社が医療介護用、一般用の衣類等で製造販売している。またその消臭機能を持った生地は京阪電鉄のシートや、トヨタ自動車のノアやボクシーのシートに採用されている。

消化器領域で最も著名な教科書の一つである *Gastrointestinal and Liver Disease* 第8版 (Sleisenger, Fordtran 編) の中の、Intestinal Gas の chapter を Levitt 先生と一緒に執筆する機会を得た⁵⁾。このテキストは私の宝物である。

Can do guy のこと

渡米して半年経った頃には、毎日が楽しく、研究に夢中になっていた。助成は1年だったので、もう1年滞在したいと Levitt 先生に相談した。大腸外科の Madoff 先生と話をしてくれたいらしい。大腸外科のボスである Rothenberger 教授が、朝のカンファレンス前にコーヒーの準備をしていたら声をかけてきた。「1年で生活費はどの程度必要なんだ?」と。家族4人だったので、5万ドルは必要ですと返事したところ、「まあそれぐらいはいるだろうね」と言っていた。

ある日何かの拍子に Madoff 先生が、Rothenberger 先生のことを「彼は“Can do guy”だからね」と言った。それは何かと聞くと、「引き受けた以上必ずやる人のことだ」と言う。事実希望額をかき集めてくれた。外国人1人のために大変な手間で

あったはずだ。「月曜日に締め切りの grant があるから、今すぐ書類を用意しろ」と金曜日に言われたこともある。資料を山ほど用意し、推薦状の署名を何人かの先生にもらって回るのに、週末駆けずり回った。自分が2年間滞在できたのは、何人もの“Can do guy”がいたお陰である。それは最初に相談した横山隆先生に始まり、清水先生、井上先生、佐原さん (guy ではなく女性だが)、Madoff 先生、Levitt 先生、Rothenberger 先生とリレーされていった。自分が後輩にとってそのような存在になっているか考えると、残念ながらもまだ足下にも及ばない。しかしいつかその一員に加わりたいものである。

家族との時間

留学したのは卒業して11年目のことであった。卒業と同時に結婚したものの、家庭はほったらかしで仕事をしてきた。毎日家族で夕食をとり、毎週末家族と過ごした2年間は、初めての経験であり貴重な機会となった。妻にとっても小学生の二人の息子にとっても、海外生活は大きなストレスとそれを乗り越える経験となった。言葉の壁、自分から言わないと何も始まらない社会、多様な人種とそれぞれ異なる価値観、日常のトラブルの連続と、思い起こせば色々あった。

加入していた医療保険は歯科をカバーしていなかった。ある日堅いものを噛んでいて妻の歯が欠けた。普通に歯科に行くと目の玉が飛び出るような請求が来る。米国の保険制度を勉強して、色々な役所に行った。役所や銀行など、窓口の担当者によって結果が異なるのが米国の面白いところである。どの窓口の担当者が一番人が良さそうかを見極めてから並ぶと上手くいく。結局大腸外科の知り合いの先生に頼んで、300ドルで治してもらったが、Medicare など米国の保険制度を学ぶ良い機会となったし、トラブルが起きるごとに家族の一体感が増した。

息子の友人を通じて家族ぐるみで付き合う機会も得た。帰国後に生まれた長女は、毎年のように夏休みになると、その家族の家に遊びに行っている。留学を通じて研究のみならず、家族の絆や海外の友人といった一生の財産ができたことに感謝している。もっとも帰国後はもとの仕事一辺倒の生活に戻ったが。

おわりに

日本の grant で来たことを伝えと、見る目が変わるのを何度も経験した。どこの国でも競争的資金を獲得するのは容易でないからである。日本を代表して来ているという自負もあり、恥ずかしい研究や姿勢は見せられないと背筋を伸ばした。予想していなかったような大きな成果を得ることができたのは、助成のお陰である。また基礎研究の重要性を認識し、研究者としての倫理観を肌で感じ、研究指導のあり方を学んだことは、業績以上の成果であったと考えている。

本助成を頂くにあたり、多くの先生方にお力を頂いた。私が知らないところを動いて下さった方も沢山いるはずである。そして事務局の佐原さんは留学中も帰国後も、私を見守って下さり、感謝の言葉も見つからないほどである。「感染症のことなんて何も知らないのに」でスタートした申請から、感染症科のポジションに就くまでわずか10年。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のお陰で、家族共々人生が大きく変化した。この助成がもたらした数え切れないほど多くの人のご縁に感謝している。基礎的根拠に基づいた

感染症学の発展に少しでも寄与できるよう、治療成績向上のための臨床・研究・人材育成に努めていきたい。

謝辞

本助成を頂いた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）およびファイザー株式会社にご心より深謝いたします。

利益相反

申告すべきものなし

引用文献

- 1) Ohge H, Furne JK, Springfield J, Sueda T, Madoff RD, Levitt MD: The effect of antibiotics and bismuth on fecal hydrogen sulfide and sulfate-reducing bacteria in the rat. *FEMS Microbiol Lett.* 2003; 228: 137–42.
- 2) Ohge H, Furne JK, Springfield J, Rothenberger DA, Madoff RD, Levitt MD: Association between fecal hydrogen sulfide production and pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 469–75.
- 3) Ohge H, Madoff RD: Studies of toxicity and odor resulting from hydrogen sulfide produced by the fecal bacteria. *Seminars in Colon & Rectal Surgery.* 2006; 17(4): 177–81.
- 4) Ohge H, Furne JK, Springfield J, Ringwala S, Levitt MD: Effectiveness of devices purported to reduce flatus odor. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 397–400.
- 5) Ohge H, Levitt MD: Intestinal gas (Chapter 10). In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger M (eds.) *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease.* 8th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2006. p. 187–97.

Experience of research in the United States supported by Japanese Antibiotics Research Association

Hiroki Ohge

Department of Infectious Diseases, Hiroshima University Hospital

Between April of 2002 and March of 2004, I worked at University of Minnesota in the US as a visiting researcher. This opportunity was supported by Research grant of Japanese Antibiotics Research Association. Basic research is essential for clinical medicine. This opportunity in the US have change my values and clinical strategy for the diagnosis and treatment of infectious diseases.