慢性非細菌性前立腺炎症例における精液中サイトカイン（IL-1β, IL-6, TNF-α）とスパルフロキサシン治療での変動について

大阪市立十三市民病院泌尿器科（部長：安本亮二）
安本 亮二，河野 学，辻野 孝
大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：岸本武利教授）
岩井 謙仁，林 真二，西阪 誠泰
堀井 明範，岸本 武利

SEMINAL PLASMA CYTOKINES IN NONBACTERIAL PROSTATITIS: CHANGES FOLLOWING SPARFLOXACIN TREATMENT

Ryoji Yasumoto, Manabu Kawano and Takashi Tsujino
From the Department of Urology and Andrology, Osaka Municipal Juso Citizen's Hospital
Yoshihito Iwai, Shinji Hayashi, Nobuyasu Nishisaka,
Akinori Horii and Taketoshi Kishimoto
From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

The detection of various cytokines; interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α (TNF-α), was studied in patients with nonbacterial prostatitis (NBP), and the clinical efficacy of sparfloxacin was also reported. The seminal plasma of 11 normal men and 10 patients with NBP were examined for the cytokines. There was no IL-1β or IL-6 in the seminal plasma of normal men. TNF-α was detected in only one normal man. In the seminal plasma of the patients, IL-1β was detected in 2 out of 10, and IL-6 was also detected in 6. TNF-α was detected in 6 out of 10 patients with NBP. The rate of detection of IL-6 and TNF-α was significantly higher in the patients with NBP than in normal men. The average levels (range) of IL-1β, IL-6 and TNF-α were 28 pg/ml (27-29), 110 pg/ml (25-476) and 25 pg/ml (6-113), respectively. After treatment with sparfloxacin at a dose of 100 mg to 200 mg per day, their symptoms disappeared. The number of leukocytes in the seminal plasma decreased to the normal level and these cytokines were not detected. The favorable clinical effect was achieved in 13 of the 17 patients (76%). These findings suggested that the cytokines have an important role in the pathogenesis of prostatitis and that the levels of the cytokines are useful indicators in patients with prostatitis, particularly with NBP.

(Acta Urol. Jpn. 41: 771-774, 1995)

Key words: Interleukin-1β, Interleukin-6, Tumor necrosis factor-α, Seminal plasma, Nonbacterial prostatitis

緒 言

慢性前立腺炎は会陰部不快感，残尿感，下腹部不快感などの自覚症状をきたす以外に，前立腺圧出液EPSやその後のVB3尿に白血球を見いだす疾患である[1]．その症状の増悪には細菌感染以外に前立腺結石やのう胞などの慢性炎症が関与しているものと推測され[2]，前立腺局所での炎症状態などを何らかの方法でモニターすることが望まれている．今回，そのパラメーターとして精液中のサイトカイン（interleukin-1β: IL-1β, interleukin-6: IL-6, tumor necrosis factor-α: TNF-α）に注目し測定した．

また，慢性前立腺炎の治療には cernitin pollen extract の使用[3]やニューキノロンなどの抗菌剤[4-7]が主として使用されている．特にニューキノロン系抗菌剤はセフェム系抗生物質と比べて前立腺組織や精液への移行がよく[7,8]，治療薬として汎用されている．そこで最新のニューキノロンのひとつである sparfloxacin スパルフロキサシンによる慢性前立腺炎の治療を行い，その治療効果や治療による精液中のサイトカインの変化についても検討を加えた．

対象および方法

1994年に経験した慢性前立腺炎症状をきたした初診症例17例を今回の対象とした．年齢は33から84歳，平均53歳であった．その診断には自覚症状以外に前立腺液が含まれる精液や前立腺マッサージ後の VB_3 尿中の白血球数および細菌数を用いて行った．すなわち，精液や VB_3 尿中の白血球数が 10ケ/hpf 以上の慢性前立腺炎とし，培養にて 10^3/ml 以上の細菌数を慢性細菌性前立腺炎，陰性を慢性非細菌性前立腺炎とした．また，前立腺の器質的所見を調べるため，経直腸的前立腺超音波検査を行った．協力のえられた11例の慢性前立腺炎症例では精液中のサイトカインを治療前後で測定し，健常男子 10例での精液と比較した．サイトカインの測定には，IL-1β は大塚製薬株式会社（測定限界 8 pg/ml 未満）の，IL-6 は東レ株式会社（測定限界 25 pg/ml 未満）の，TNF-α は Medgenix 社（測定限界 6 pg/ml 未満）の測定キットを用いて行った．

慢性前立腺炎の治療として，スパルフロキサシンを前述した自覚症状の程度や他覚的所見をもとに 100 mg ないし 200 mg を2週間投与し，自覚症状・他覚所見などの改善を考慮して投与継続の判断を行った．平均投与期間は4.5週間であった．総合治療評価は細菌が検出された慢性細菌性前立腺炎では慢性細菌性前立腺炎薬効評価基準[9]を用いて，慢性非細菌性前立腺炎症例では古賀らの評価基準[5]に従い，すなわち自覚症状の改善と精液中の白血球数の改善を用いて評価することとした．

結　　果

1） 細菌・超音波検査成績

細菌検査では全例陰性で，精液や VB3 尿中の白血球数の評価にて全例慢性非細菌性前立腺炎であった．17例中前立腺結石が観察されたものは5例（29%），前立腺嚢胞が観察されたものが1例（6%）であった．

2） 精液中のサイトカインについて

慢性前立腺炎症例と健常男子での精液中サイトカインの測定結果を，Table 1 に示した．健常男子11例の精液を比較した結果，健常男子では1例に TNF-αが検出されたが，他のサイトカインはまったく検出されなかった．しかしながら，慢性前立腺炎ではなんらかのサイトカインが検出され，特に IL-6 や TNF-α 値の検出される頻度はそれぞれ 10例中6例（60%），10例中6例（60%）と有意に高かった（$P<0.01$, Table 2）．慢性前立腺炎での精液中 IL-1β, IL-6, TNF-α 値の平均値（範囲）はそれぞれ 28 pg/ml (27-29), 110 pg/ml (25-476), 25 pg/ml (6-113) であった．

Table 1. 慢性非細菌性前立腺炎と健常男子における精液中サイトカイン

No.	慢性非細菌性前立腺炎			No.	健常人		
	IL-1β	IL-6	TNF-α		IL-1β	IL-6	TNF-α
1	nd	47	113	1	nd	nd	7
2	nd	nd	7	2	nd	nd	nd
3	nd	476	nd	3	nd	nd	nd
4	nd	nd	6	4	nd	nd	nd
5	nd	nd	12	5	nd	nd	nd
6	nd	27	nd	6	nd	nd	nd
7	nd	29	nd	7	nd	nd	nd
8	nd	25	6	7	nd	nd	nd
9	27	nd	7	9	nd	nd	nd
10	29	57	nd	10	nd	nd	nd
				11	nd	nd	nd
Mean	28	110	25	(pg/ml)			
Range	27-29	25-476	6-113	(pg/ml)			

nd : not detected

Table 2. 精液中にサイトカインが検出された頻度（*：検出/総数）

	IL-1	IL-6	TNF
慢性前立腺炎	2/10*	6/10	6/10
健常人	0/11	0/11	1/11
P value**	0.21	0.003	0.003

**：Fisher 直接確率計算法

これらの IL-1β, IL-6, TNF-α 値はスパルフロキサシンでの治療にて自覚症状および他覚所見の改善とともに正常化を示した（Fig. 1）.

3) スパルフロキサシンでの治療成績

スパルフロキサシンによる慢性前立腺炎の総合治療評価は，有効4例（24%），やや有効9例（52%），無効4例（24%），総合効果24%（やや有効以上では76%）の成績であった．この治療成績と治療前の前立腺の超音波所見や精液中のサイトカイン値の異常との関係については一定の傾向は見られなかった．なお，この薬剤の副作用として挙げられている光線過敏症は今回の検討では見られなかった．

考　　察

慢性前立腺炎の診断は比較的容易であるがその治療は困難である．その理由として，前立腺組織内に単核球浸潤などの所見があり，それが慢性化の原因か不詳であるが，画像上の所見として前立腺組織内にのう胞や結石などが見られること[2]，抗生剤の組織移行性が低いこと[7,8]などが治療を困難とする要因とされている．今回の症例でも前立腺組織内にはのう胞形成や結石の合併が35%と比較的多く観察され，慢性前立腺炎との関連性が示唆された．

1994年，Comhaire ら[10]は健常人やアンドロロジーに関する臓器に病変のある症例での精液中サイトカインを分析し，IL-1β と IL-6 ともに高値を示す症例では副性器に炎症が存在することを報告した．一方 Hussenet ら[11]は正常精液と感染した精液でのサイトカインを分析し，精子に関するパラメーターには関係がないが細菌の検出された精液中での IL-2 増加が見られたと報告している．また，Shimoya ら[12]は乏精子症症例での精液中の IL-8 を測定し，特に膿精液症において高値を示しており，精液内の白血球のエラスターゼ活性との相関性を示唆している．このように，副性器の炎症にサイトカインが関与し，さらにサイトカインが炎症の指標としての役割を示すと考えられている．

慢性前立腺炎の組織像からその前立腺組織内でもサイトカインが自覚症状の増悪や他覚所見の変化などに何らかの関与をしていると推測されるが，その報告はほとんどない．その検討には組織内に見られる細胞の解析やサイトカインの測定が望ましいと考えられるが，今回，その70%以上が前立腺液が占める精液を用いて検討してみた．私たちのえた結果では，IL-1β, IL-6,

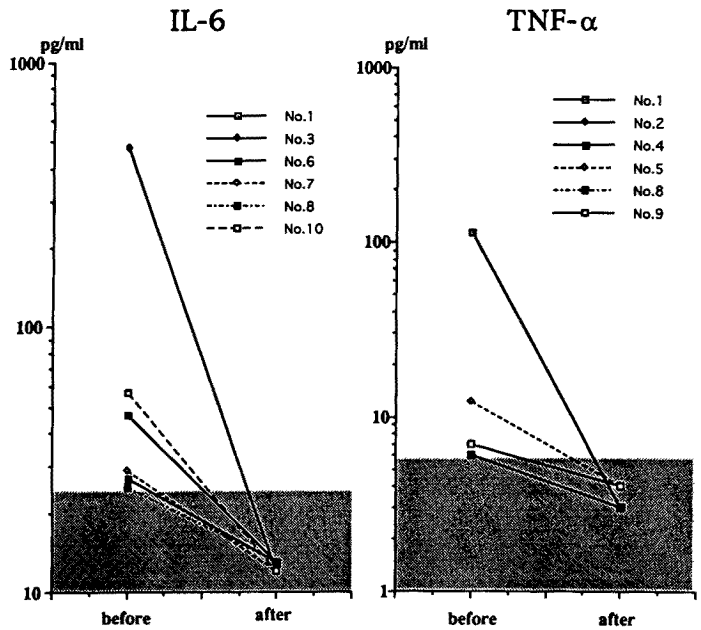

Fig. 1. スパルフロキサシン治療中の精液中サイトカイン値の変動

TNF-α のうち少なくとも一つ以上のサイトカインが検出されており，さらにサイトカンの検出される頻度が健常対照より高く，その中でも IL-6 と TNF-α が多く観察された．また，統計学的有意差は見られなかったが，IL-1β の検出される症例もいた．このことより，慢性前立腺炎でもサイトカインが前立腺局所で産生され，さまざまな慢性症状を引き起こしていると推測された．そのサイトカインは組織病理学的に観察される単核球から分泌されていると考えられるが，その誘因には現在私たちが捉えきれない病原菌などが関与しているものと推測される．また，慢性前立腺炎様症状をどの種のサイトカインがいかなる濃度で引き起こすので分からないが，今後，症状の増悪とサイトカインの動きや治療とサイトカインの動きなどとの検討を加えることにより解明されると思われた．

さて，慢性前立腺炎の治療にはさまざまな薬剤[3-7]が使用されている．このうち，鈴木ら[13]の細菌性前立腺炎などの成績85.7%と比べると，対象が慢性非細菌性前立腺炎であったこと，投与量が少なかったためなど種々の条件が加味されるが，やや有効を含めた76%の治療効果はほぼ満足すべき成績と考えられた．一般に，慢性前立腺炎ではグラム陰性菌，陽性菌などの細菌が検出されない症例でも *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* などが関与している可能性がある．スパルフロキサシンはこれら微生物に対しても優れた抗菌力を発揮する．今回はこれら微生物に対して十分な検索を行わなかったが，慢性非細菌性前立腺炎に対してもこれだけの成績がえられた背景には，*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* などが関与していた可能性もあり今後の検討が必要と考えられた．

結　　語

17例の慢性非細菌性前立腺炎症例にスパルフロキサシン sparfloxacin での治療を行い，精液中のサイトカイン（IL-1β, IL-6 TNF-α）を測定した．健常男子11例の精液と比較した結果，健常男子では1例に TNF-α が検出されたが，他のサイトカインはまったく検出されなかった．しかしながら，慢性前立腺炎ではなんらかのサイトカインが検出され，特に IL-6 や TNF-α 値の検出される頻度はそれぞれ10例中6例（60%）と有意に高かった．慢性前立腺炎での精液中 IL-1β, IL-6, TNF-α 値の平均値（範囲）はそれぞれ 28 pg/ml (27-29), 110 pg/ml (25-476), 25 pg/ml (6-113) であった．これらの IL-1β, IL-6, TNF-α 値はスパルフロキサシンでの治療にて症状改善とともに正常化を示した．以上よりサイトカインは前立腺炎の病因になんらかの関与を示しているものと思われた．

文　　献

1) Meares EM: Prostatitis and related disorders. In: Cambell's Urology. Edited by Walsh PC, Gittes RG, Perlmutter AD, et al. 5th ed., pp. 868-887, Saunders Co., Philaderphia, 1986
2) 田中重人，安本亮二，浅川正純，ほか：慢性非細菌性前立腺炎におけるリニア式経直腸的前立腺走査法の評価．日泌尿会誌 **80**：35-38, 1989
3) 城代明仁，丸田直樹，下前英司，ほか：慢性前立腺炎に対する cernilton の長期使用経験．泌尿紀要 **34**：561-568, 1988
4) 谷村正信，片岡真一，松本　茂，ほか：慢性前立腺炎に対する Enoxacin の臨床的検討．西日泌尿 **51**：2065-2070, 1989
5) 古賀寛史，坂本泰樹，魚住二郎，ほか：慢性前立腺炎・前立腺炎様症候群に対するオフロキサシンの臨床的検討．西日泌尿 **55**：1311-1315, 1993
6) 吉田謙一郎，小林信幸，斉藤　博，ほか：慢性細菌性前立腺炎に対する ciprofloxacin の臨床効果について．西日泌尿 **53**：1089-1094, 1991
7) 河田幸道：治療，抗菌剤．前立腺炎シンポジウム組織委員会・財団法人前立腺研究財団編：前立腺炎診療マニュアル．pp 79-97, 金原出版，東京，1990
8) 安本亮二，浅川正純：前立腺炎症例におけるエノキサシンの精液内濃度について，泌尿紀要 **34**．1101-1103, 1988
9) 細菌性前立腺炎における薬効評価基準—UTI 薬効評価基準（第3版）追補—．前立腺炎シンポジウム組織委員会・財団法人前立腺研究財団編：前立腺炎診療マニュアル．pp 158-164, 金原出版，東京，1990
10) Comhaire F, Bosmans E, Ombelet W, et al.: Cytokines in semen of normal men and of patients with andrological diseases. Am J Reprod Immunol **31**: 99-103, 1994
11) Hussenet F, Dousset B, Cordonnier JL, et al.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 2 in normal and infected human seminal fluid. Hum Reprod **8**: 409-411, 1993
12) Shimoya K, Matsuzaki N, Tsutsui T, et al.: Detection of interleukin-8 (IL-8) in seminal plasma and elevated IL-8 in seminal plasma of infertile patients with leukospermia. Fertil Steril **59**: 885-888, 1993
13) 鈴木恵三，堀場優樹，名出頼男，ほか：細菌性前立腺炎に対する sparfloxacin の基礎的・臨床的検討．泌尿紀要 **38**：121-128, 1992

(Received on April 18, 1995)
(Accepted on July 11, 1995)
（迅速掲載）