

## E. 術後感染症に対する Biofilm の関与

人工関節置換術の感染症は早期感染症と晚期感染症に大別されている。早期感染症は患肢の washing, 消毒, 術者を含め手術スタッフの細心の手洗い, 無菌手術室の使用, 手術時間の短縮, 術前・術中・術後の抗菌剤投与などである程度防ぐことは可能である。またこれら予防法は晚期感染症にも有効であると言われている。しかし, 術後感染症(主に晚期感染症)は発症する。なぜだろうか。筆者は術後に形成される biofilm によるのではないかと考えている。従って, 術後感染症の頻度を出来るだけ少なく, そして沈静化または治癒をさせるには, 筆者らは biofilm をよく理解しそれに沿った治療法を行うことが, 現時点において感染症に対する最善の治療法ではないかと考える。

### 1. Biofilm とは

人工関節を含め人工デバイス感染症の起炎菌はどのような微生物によっても起きるが, グラム陽性菌, とくにブドウ球菌属が多い。なお, グラム陰性菌や真菌などの場合は重篤になりやすい。これら起炎菌の起源は空気感染, 血流感染, リンパ行性感染, 術中の感染, デバイスの汚染などが考えられるが, 人工関節の場合は術後の移転性感染症(咽頭炎, 気管支炎, 肺炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎, 尿道炎, 歯槽膿漏などから)は無視できない。また, 近年の人工関節は材質的にも, また製造的にも宿主組織との反応はほとんどないので, 微生物の粘液産生能と人工関節表面への付着能(biofilm 形成)が, 人工関節感染症の主要な発症要因と考えられる<sup>1)</sup>。

Biofilm 形成の過程は簡単に述べれば, まず初めに体内に挿入した人工関節または骨セメント表面にイオンや有機物質が吸着し, 次にここに残存しているか, または他から転移してきた微生物が付着し, 増殖, 分裂する。そしてさらに, これら微生物が細胞外多糖を分泌し, 集合体を形成する。別名, このように形成された biofilm は多細胞生物体ともいわれている(図 1)<sup>2)</sup>。

では, なぜ微生物は biofilm を形成するのであろうか。その理由として次のようなことが報告されている。①劣悪の環境で生き残るために細胞外多糖を作

る。②嫌気性菌が酸素を避ける。③必要な栄養素を効率よく吸着し濃縮する。④抗菌薬から身を守る。⑤紫外線、pH の変化、浸透圧ショック、乾燥などから身を守る、などである<sup>3)</sup>。

以上から推測されるように人工関節術後感染症で biofilm が注目されるのは、①骨組織内に挿入された人工関節、骨セメント表面に多細胞生物体といわれる微生物の共同体である biofilm が形成されやすいこと、②生物防御作用（主に免疫反応）が及びにくいだけでなく、抗菌剤が入りがたいこと、③免疫能の低下や体力が弱ったりするなど生体の条件によって菌を放出する母体になり得ることなどによる。

## 2. Biofilm 形成の予防

浮遊していた微生物が人工物の表面に付着し、増殖分裂し microcolony を形成し、そして quorum sensing の作用で biofilm が mature になる（図 1）。この過程からも理解されるように、biofilm 形成の予防は quorum sensing 機構を阻害することであると言われている。

Quorum sensing 機構とは、*P.aeruginosa* を例にとれば情報伝達物質 (homoserine lactone : HSL) を介して自らおかれている環境での密度を感知し、情報を伝達し、集団として病原因子をコントロールするシステムであると言われている。なお、「quorum」とは会議などの成立に必要な定数という意味である。微生物が immature な biofilm 内で自らの数が優位な状況になったことを感知し、成熟した biofilm を積極的に形成するシステムであるとも考えられる。

この quorum sensing 機構を阻害する物質は実験的にいくつか報告されているが、現在、臨床で応用されているのはマクロライド系抗菌剤のみである。マクロライド系抗菌剤は quorum sensing 機構を介し biofilm 形成を抑制するのみならず、biofilm の主成分である多糖体やアルギン酸の産生を減少させ、抗菌作用を発揮しやすくさせる作用を有している。この biofilm の関与した感染症に対しマクロライド系抗菌薬で非常によい効果が得られることを最初に報告

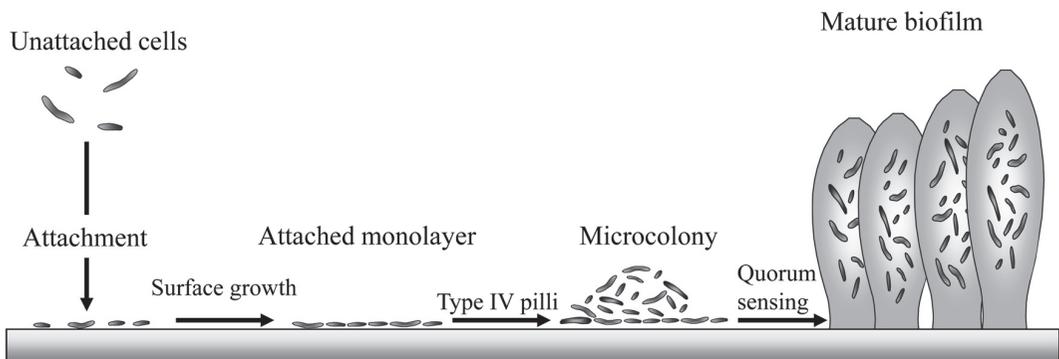


図 1. 緑膿菌 biofilm 形成における quorum-sensing 機構の関与（文献 2 より引用）

したのは、工藤翔二らが日本胸部疾患学会雑誌に発表した論文「びまん性汎細気管支炎に対する erythromycin 少量長期投与の臨床成績，4年間の治療成績」である<sup>4)</sup>。この論文は内科医のみならず整形外科医などに次のような示唆に富んだ内容が含まれていた。それは、biofilmの関与が疑われる難治性感染症に対し、マクロライド系薬剤を少量長期投与が可能であるとともにその効果を持続させ得るということである。なお、マクロライド系薬剤に対する耐性菌が発生しても、他の抗菌剤で十分対応できることもつけ加えておきたい。

### 3. TKA を含め人工関節置換術の感染症に対する予防と治療について

早期ならびに晩期関節を含め術後感染症を防ぐには、前述のように従来から言われている予防法は無論のこと、biofilm形成阻止を目的にマクロライド系薬剤を基礎的抗菌剤として著者らは clarithromycin 400 mg/日を2005年初めより術後投与している。なぜ、数あるマクロライド系薬剤のなかで clarithromycin を使用しているかであるが、biofilmに関する研究報告が圧倒的に多く、また biofilm の形成抑制や、構造を減弱させる効果が明らかにみられるからである(図2)<sup>5)6)</sup>。投与期間は特に根拠はないが、術後の腫脹，発赤，熱感が取れるまでとし、平均約3～4週間である。

なんらかの原因で再置換術を行った例では感染症が起きやすいとか、また人工関節周囲に clear zone がみられる例では感染症も否定できないこともあるので、赤沈値，CRP 値が基準値範囲内であっても、局所の腫脹，熱感が消失するまでは本剤を投与し続ける必要がある。特に感染症による再置換例では長期間投与をすることが肝要である。著者には大変苦い経験がある。手術局所にはごくわずかな熱感があったが赤沈値，CRP 値が約半年間基準値範囲内であっ

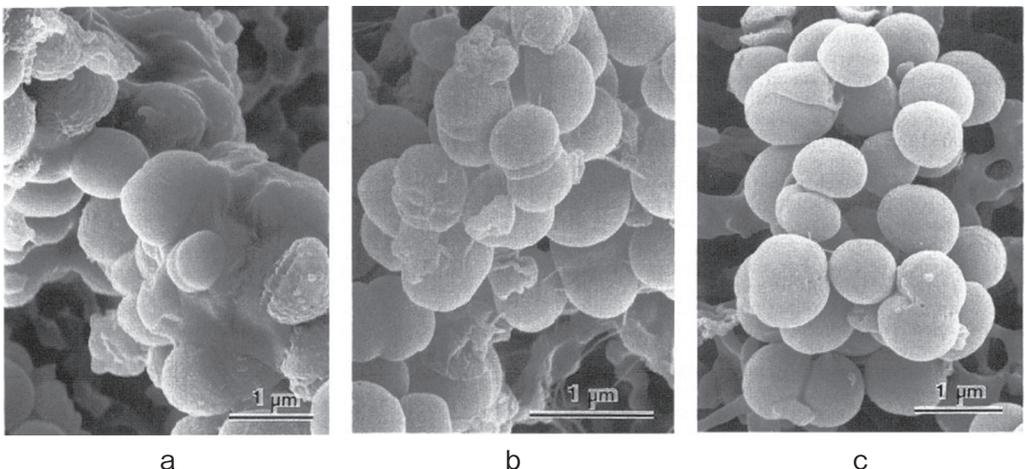


図2. 表皮ブドウ球菌の産生する biofilm に対する clarithromycin の作用 (文献5より引用)  
表皮ブドウ球菌10日間培養後に、clarithromycin, 0 (a), 5 (b), 10 (c)  $\mu\text{g/ml}$  を添加し、5日後の走査電顕像。濃度依存性に表皮ブドウ球菌表層の biofilm を形成する多糖体などの分泌物が減少した。

たので、再置換術後1年近く投与し続けていた clarithromycin を中止にしたところ、1カ月後に感染が再発してしまった。この例からも推測されるように感染症が残存しているか否かを判別するのは検査値は無論であるがそれ以上に局所所見が特に重要であると考えられた。

また、菌が同定されている感染症例では人工関節を抜去するしないにかかわらず、抗菌作用の高い抗菌剤を処方するとともに、biofilm を考慮し clarithromycin をはじめマクロライド系薬剤を基礎的抗菌剤として投与し続けると、治癒とはいかないまでも沈静化する例が少なくない。故に、術後感染症を起こした例では治癒、または沈静化を目的に本剤を長期間投与し続けることが現時点では最善の治療法であると思われる。

なお、蛇足ではあるが、人工デバイス感染症で、デバイスを抜去すると感染症が治癒しやすくなることを示唆した Elek SD と Cohen PE の論文を紹介する<sup>7)</sup>。成人を対象として注射または切開し皮下に *Staphylococcus pyogenes* を  $1 \times 10^6/0.1 \text{ ml}$  注入しても化膿は生じなかった。発症するには  $2 \sim 8 \times 10^6/0.1 \text{ ml}$  の菌数が必要であると推測された。しかし、一方縫合糸に同一菌種を付着させると、化膿の発症は少なくとも  $10^4$  倍増強されると、即ち 100 個の菌でも発症する可能性があるとして述べている。なお、この感染症は異物性感染症 (Foreign body infection) とも呼ばれている。発表当時はまだ biofilm の概念は確立されていなかったため、言及はされていないが、その本質は biofilm が関与した感染症であると考えられる。このように生体内に異物が入ると必然的に biofilm が形成されるので、人工関節置換術などではぜひ biofilm を念頭においた感染症予防や、治療をされることを最後に強調したい。

#### ❖ 文 献

- 1) Steve H. Dougherty, Pathobiology of Infection in Prosthetic Devices. Rev Infect Dis 10 : 1102-1117, 1988
- 2) Parsek M.R., and Greenberg E.P. Acyl-homoserine lactone quorum sensing in Gram-negative bacteria : A signaling mechanism involved in associations with higher organisms. Proc Natl Acad Sci USA 97 : 8789-8793, 2000
- 3) Mary Ellen Davey and George A.O' Toole. Microbial biofilms : from ecology to molecular genetics. Microbiol Mol Biol Rev 64 : 847-867, 2000
- 4) 工藤翔二ほか、びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果—4年間の治療成績、日本胸部疾患学会雑誌、25 : 632~642, 1987
- 5) Hiroyuki Yasuda et al., Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrobial Agent Chemother 38 : 138~141, 1994f
- 6) Özelem Kandemir et. Al., Volkan Öztuna Clarithromycin destroys biofilms and enhances bactericidal agents in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res Jan : 171-175, 2005
- 7) Elek S.D. and Cohen P.E. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man : a study of the problems of wound infection. Br. J. Exp. Pathol., 38 : 573~586. 1957