



2021年4月12日放送

## 「バイオフィームとバイオフィーム関連感染症」

東京慈恵会医科大学 特命教授 堀 誠治

本日は、バイオフィームとバイオフィームが関連している感染症についてお話ししたいと思います。

### バイオフィームとは、どのようなものなのでしょうか？

バイオフィームとは、細菌が固体表面あるいは気液界面において形成する構造物です。もう少し言い換えますと、“細菌などの微生物が、どこかに付着し、そして菌体外マトリックスとともに存在しているもの”ということができます。

マトリックスは、多糖類、タンパク質、核酸、脂質など多様な成分から構成されており、菌種あるいは菌株によってこれらの校正する比率が異なっています。したがって、同じ菌種でも、そのバイオフィーム形成量や生化学的性質が異なっていることとなります。

バイオフィームが形成されるためには、菌がまず物資の表面に付着する必要があります。その後、繊毛を発現して、強固に付着し、増殖します。その後、菌体外多糖体を分泌し、バイオフィームを形成すると考えられています。

バイオフィーム内の細菌は、薬剤に対して耐性を示すということが知られています。そのメカニズムは従来、バイオフィームの膜を薬剤が通過できないことによるものと考えられてきました。しかし、最近ではバイオフィーム内で、薬剤をトラップし汲み出す遺伝子が発現し、薬剤に対する抵抗性の獲得に重要な役割を果たしていることがわかってきました。

いずれにしても、バイオフィームの中にいる菌は薬剤に対して、あるいは、生体防御機構に対して抵抗を示し、その排除（つまり治療と言い換えられますが）には、難渋することになります。

一方で、バイオフィームは生活環境でも認められています。水辺あるいは洗い場など

に認められる“ぬめり”などがその一例になります。また、バイオフィームという、平坦な構造物を考えそうですが、最近の研究ではバイオフィームは、平坦ではなく、キノコのような複雑な形態をとっていることがわかってきています。

洗い場などでは、この“ぬめり”は、“洗剤等”で、あるいは、“ブラシなど”で機械的に洗い流せばよいことになりますが、体内ではそのようにはいかず、バイオフィームは治療に抵抗して存在することになります。

### バイオフィームを形成するのはどのような菌でしょうか？

バイオフィームを形成する主な細菌をあげますと、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌（コアグラゼ陰性ブドウ球菌）、緑膿菌、ナイセリア（口腔内）などがあり、真菌としても、カンジダ、アスペルギルス、アクチノマイセス（口腔内）などがあります。

### バイオフィームが関連する感染症とその問題点について

バイオフィームが関連する感染症、バイオフィーム感染症にはどのようなものがあるのでしょうか。また、その問題点はどこにあるのでしょうか？

バイオフィームが関連していると考えられる感染症には、尿路感染症、呼吸器感染症などが考えられます。さらに、カテーテル・カニューレ・ペースメーカー・心臓弁・ステント・人工関節など、体内の挿入されたデバイス（異物）の表面にバイオフィームが形成され、バイオフィーム関連の感染症の原因となっています。

いわゆるバイオフィーム感染症の問題点は、どこにあるのでしょうか？

1) まず、バイオフィームが我々の生体防御機構に抵抗を示すこと、さらには、抗菌薬などによる治療にも抵抗を示す（これは菌の耐性獲得とは異なっています）ことなどにより、治療に困難をきたすところが問題となっています。考え方を逆にしますと、バイオフィームを形成することで、細菌等の微生物は延命をはかっていることになります。したがって、バイオフィーム感染症を完全に治療するためには、これら感染したデバイスを除去することを考えなくてはなりません。

2) 次に問題となるのは、バイオフィームが自然に破壊されることがないことです。一度バイオフィームが形成され、引き起こされたバイオフィーム感染症の治療には、バイオフィーム自体を除去する必要があります。先ほど述べましたように、バイオフィームは、体内に留置あるいは装着された人工物に形成されることが多いことを考えますと、カテーテル・ステントなど

#### バイオフィーム感染症の問題点

- 生体防御機構に抵抗をしめす
- 薬剤が効きにくい
- バイオフィームが形成されると、デバイスなどを除去する必要がある
- バイオフィームから離脱した菌が播種し、感染・感染増悪を引き起こす

の入れ替えが必要になることとなります。

3) さらに、バイオフィームから菌が離脱して、遊離の菌として拡散し、感染症を引き起こす可能性があります。つまり、バイオフィーム自身が感染源（菌のリザーバー）となる可能性があるということになります。

### バイオフィーム感染症対策を考えてみましょう

バイオフィーム感染症を防ぐためには、まず、体内に人工物を挿入する際に、感染（汚染）をしないように注意することが必要です。

血管カテーテルなどでは、必要ないものは、早期に抜去することが肝要です。

カテーテルなどに関しては、常にカテーテル関連の感染に注意するとともに、感染、特に感染巣となっている可能性がある場合には、抜去・交換することを考える必要があります。なお、感染に伴い、カテーテルをはじめとする人工物（生体から見れば異物）を抜去した際には、微生物学的検索を忘れずに実施することが重要です。

### バイオフィームと戦う方法はあるのでしょうか？

#### 1) 付着を防ぐ

バイオフィームの形成には細菌が、カテーテル、ステントなどに付着する必要があります。したがって、菌がこれらのデバイスに付着しないようにすれば、バイオフィーム形成の第1段階を阻害することができることとなります。

表面素材の開発、薬剤のコーティングなどが検討されています。デバイスの表面に抗菌薬をコーティング、あるいは（縫合糸などでは）含浸したものが医療現場で使用されています。

#### 2) バイオフィーム形成を阻害する

細菌が付着しバイオフィームを形成する際に、細菌の情報伝達機構である”クオラムセンシング”が関与していることが示唆されています。細菌は環境の変化に伴い、それに呼応した遺伝子発現の調節をしています。

細菌の産生するホルモン様物質（オートインデューサーといいます）を介した情報伝達機構が、クオラムセンシングと呼ばれています。クオラムセンシングとバイオフィーム形成との関連は、緑膿菌などで検討されています。

緑膿菌のバイオフィームの成熟において、クオラムサンシング機構の重要性が示唆されています。クオラムセンシング抑制作用を有する可能性が示されている薬剤として、マクロライド薬があります。マクロライド薬のクオラムセンシング抑制作用はアジスロマイシン（15員環マクロライド薬）、クラリスロマイシン（14員環マクロライド薬）、ロキシスロマイシン（14員環マクロライド薬）で認められています。これらのマクロライド薬は、慢性緑膿菌気道感染症（バイオフィームの関与が考えられています）において有効性が確認されている点も、クオラムセンシングとバイオフィーム形成を考える

うえで興味深いものがあります。

また、マクロライド薬はバイオフィルム形成を抑制する薬物としての可能性があると考えても良いのではないのでしょうか。

バイオフィルムに打ち勝つためには、今後のたゆみない努力が必要と思われま

す。バイオフィルムは、感染症を難治化・遷延します。バイオフィルムを形成させないデバイスの挿入方法（感染を起こさない）が必要であることは言うまでもありませんが、バイオフィルム形成・維持を阻害する薬物などが待たれます。

### **身近なバイオフィルム感染症は？**

今までお話しいたしましたのは、主に医療機関内での“バイオフィルム感染症とその問題点”でした。しかし、私たちは日々バイオフィルムに接しているとともに、少しオーバーな表現ですが、バイオフィルム形成菌による感染の危険にさらされているともいえると思います。

口腔内では歯表面に存在している菌は、バイオフィルムを形成していると考えられます。口腔内のバイオフィルム形成菌により起こる“う蝕”や“歯周病”は、バイオフィルム感染症と考えることができます。これらのバイオフィルム形成は唾液分泌、食生活、微生物の人に対する抵抗力、口腔内清掃習慣などの影響を受けます。

一方で、誤嚥性肺炎は口腔細菌が誤嚥により肺にはいり、引き起こすと考えられます。さらに、口腔内の細菌との関連性が考えられている全身感染症に感染性心内膜炎、呼吸器感染症（誤嚥性肺炎を含めて）などがあります。

私たちがバイオフィルム・バイオフィルム感染症は医療機関の中の問題にとらえず、日常の問題として考えていく必要があると思います。

バイオフィルム・バイオフィルム感染症について概略をお話しいたしました。私たちの周りには多くの感染症があります。また最近の新型コロナウイルス感染症のように、人類が初めて接する感染症も出てきます。

抗菌薬などの発達で抑制傾向にあったと考えられる感染症ですが、細菌をはじめとする微生物も種々の方法を用いて私どもに迫ってきます。

気を緩めることなく、みんなで注意を払っていくことが重要だと考えます。