

各科における難治性感染症（続）

泌尿器科における難治性感染症「尿路バイオフィルム感染症」	門	田	晃	一
外科周術期の難治性感染症	村	上	正	和
多剤耐性結核と肺非結核性抗酸菌症	谷	本		安

泌尿器科における難治性感染症「尿路バイオフィルム感染症」

門 田 晃 一，公文 裕 巳

岡山大学大学院医歯学総合研究科 泌尿器病態学

キーワード；尿路感染症，細菌バイオフィルム，院内感染

はじめに

近年，細菌バイオフィルムは臨床各科領域の難治性感染症に関与する病態概念として注目されており，病態の解明や治療方法の開発など基礎的，臨床的研究が展開されている．尿路感染症においても，カテーテル留置感染症を代表とする難治性感染症に，この細菌バイオフィルムが関与することが知られている．

バイオフィルム感染症の多くは慢性持続性感染症であり特有の病態を示す．バイオフィルムを形成する細菌は細菌自身が産生する菌体外多糖（glycocalyx）に覆われていること，その菌体外多糖を介して間接的に粘膜やカテーテルなどの医療機材に定着し増殖すること，さらにバイオフィルム細菌は浮遊細菌と比較して増殖速度が遅く，異なる薬剤耐性遺伝子を発現し得る¹⁾ことなどがその病態を特徴付けている．具体的には，感染症そのものは比較的炎症所見に乏しいものの，抗

菌性化学療法には極めて抵抗性を示し，しばしば難治性となる．

本稿では，尿路バイオフィルム感染症の病態について概説し，臨床的問題点と現在取り組まれている課題について言及する．

尿路バイオフィルム感染症の臨床経過

当院で経験した尿路バイオフィルム感染症の臨床例を提示する．

症例は62歳の男性で，他院で尿道狭窄および右腎結石と診断され内視鏡による尿道切開術が施行された．右腎結石は放置された．術前から尿路感染症を認め，経口セフェム薬（Cefditoren Pivoxil）および注射用ペニシリン薬（Ampicillin）が投与された．術後に発熱を認め，急性腎盂腎炎の診断で経口フルオロキノロン薬（Levofloxacin・LVFX）が投与された．LVFX投与後に解熱したが尿路感染症は持続し，尿培養検査で *S. marcescens* が検出された．抗菌薬を感受性薬剤であったアミノグリコシド薬（Amikacin）に変更され，尿路感染症は軽快した．患者は，数ヵ月後に排尿痛，頻尿が出現したため他院を受診した．経口フルオロキノロ

ン薬 (Gatifloxacin) が投与された。尿培養検査で再度 *S. marcescens* が検出され、感受性試験より同一株と推測された (図1)。2003年4月、患者は再度発熱を認めたため当院を受診した。前医での尿培養・薬剤感受性検査の結果を確認し、感受性薬剤であるβ-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン薬 (Tazobactam/Piperacillin) を投与した。症状は速やかに改善し、膿尿および細菌尿も消失したため、右腎結石に対して体外衝撃波結石破砕術 (ESWL) を施行した。ESWL後、碎石片が尿管に嵌頓したため水腎症が出現し、発熱を認めた。尿および血液培養検査で *S. marcescens* が検出され、尿性敗血症と診断した。カルバペネム薬 (Biapenem) を開始し、細菌尿をドレナージする目的で腎瘻を造設した。臨床症状および尿所見は改善し、尿管に嵌頓した結石を内視鏡的に除去 (TUL) した。その後、本症例は尿路感染症の再発を認めていない (図2)。

本症例は、尿路結石に *S. marcescens* がバイオフィルムを形成した感染結石による尿路バイオフィルム感染症と考えられる。感受性抗菌薬を投与したにもかかわらず尿路感染症の再燃を繰り返すこと、尿路閉塞により急性増悪として尿性敗血症など重症感染症に移行すること、バイオフィルム形成の場となった基礎疾患 (感染結石) の除去により尿路感染症が完治したことなど、尿路バイオフィルム感染症の特徴²⁾ をよく示している。泌尿器科領域では、このような症例は決してま

れではなく、日常の診療でしばしば経験する。

尿路バイオフィルム感染症の病態と臨床的問題点

先に提示した症例のように泌尿器科領域では、尿路内に腫瘍や結石などの新生物や異物を形成するという疾患の特性や内視鏡手術に伴いステントやカテーテルを多用する治療方法の特徴から尿路バイオフィルム感染症を発症する危険性が高い。

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症についてその原因菌分布を検討すると、病態が複雑化することによって弱毒菌や耐性菌の分離頻度が増加する。具体的には、細菌バイオフィルムの関与が強い留置カテーテルのある複雑性尿路感染症では緑膿菌が最も高頻度に分離される。また近年では methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) などグラム陽性球菌の分離頻度が上昇しているのが特徴である (図3)。尿路内の異物や粘膜に付着した細菌は自己の生育に不利なストレス環境を感知し、菌体外多糖を産生することでより強固に定着し増殖を続け、複数の多糖体を中心とするポリマーで包まれた細菌バイオフィルムを形成する³⁾。尿路に形成された細菌バイオフィルムは付着・定着因子としての役割だけでなく、抗菌薬や生体側からの感染防御系に対して抵抗性因子となることから、尿路バイオフィルム感染症はしばしば難治性を示す²⁾。特にバイオフィルム形成の場となった基礎疾患が存続する

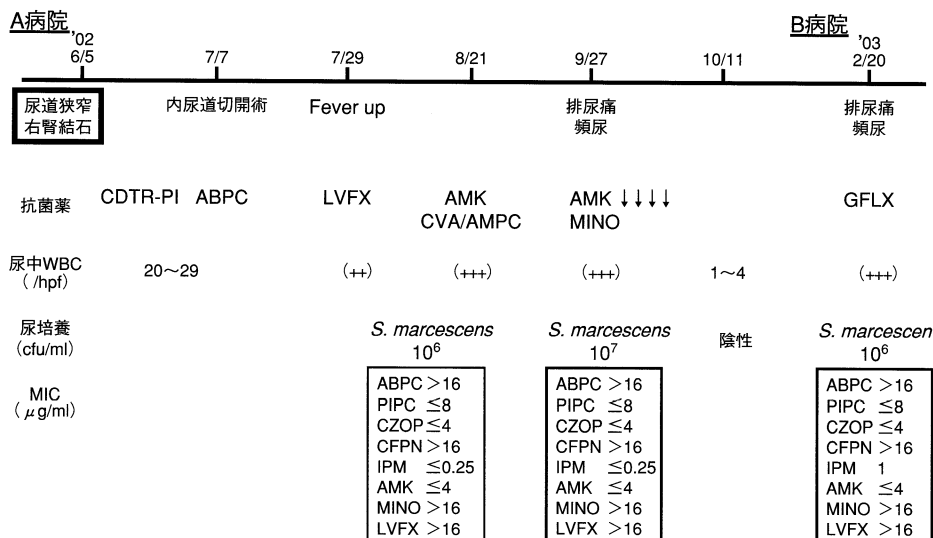


図1 62才、男性： *S. marcescens* による尿路バイオフィルム感染症の臨床経過 (1)

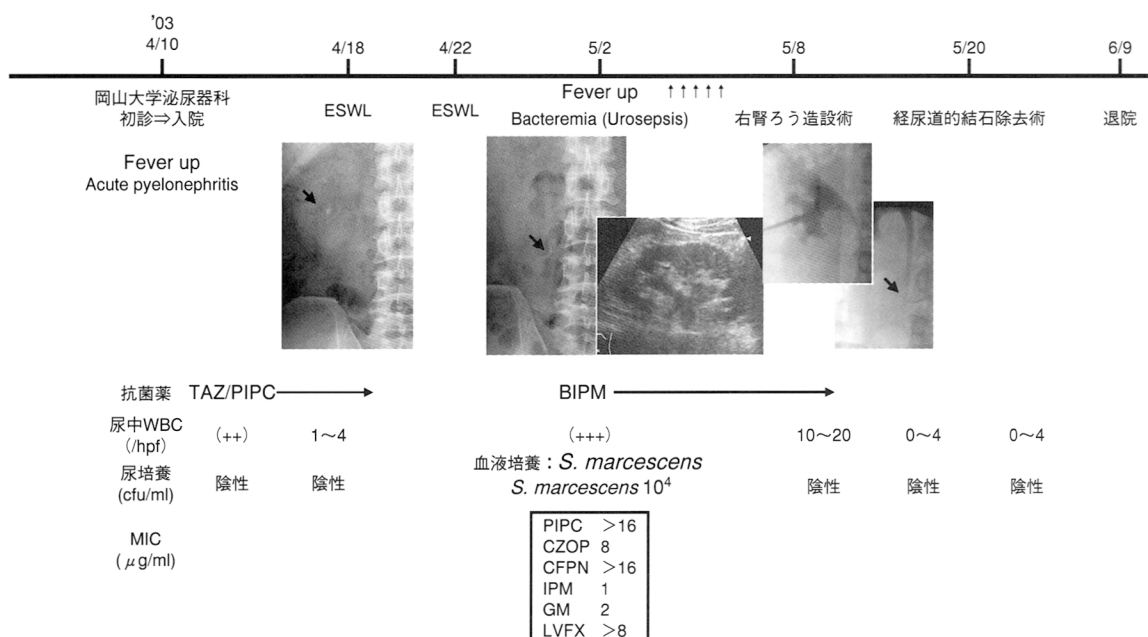
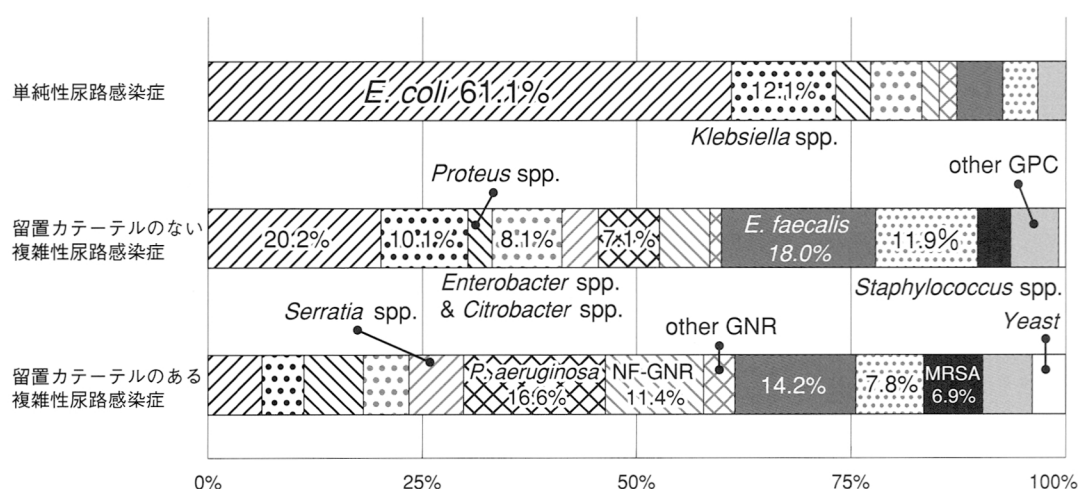
図2 62才, 男性: *S. marcescens* による尿路バイオフィーム感染症の臨床経過 (2)

図3 尿路感染症における病態別原因菌分布 (岡山大学泌尿器科, 1997~2001)

症例では除菌が困難となる。たとえ、見かけ上除菌されたとしても再燃は必至である。したがって、何らかの原因で基礎疾患の除去が困難な症例では尿路感染の持続を容認し、尿流動態を確保することが尿路管理の基本となる。バイオフィーム細菌は菌体外多糖を介する間接的な付着であるため粘膜刺激性が低く、加えて原因菌の多くが弱毒菌であることから、尿路バイオフィーム

感染症は尿流動態が良好に保たれていれば発熱などの急性症状を呈することはまれである。適切な尿路管理が実施されれば、宿主（患者）と尿路バイオフィーム感染症の共棲も可能である。

しかし、尿路バイオフィーム感染症の持続は、種々の要因が加わり、感染宿主のみならず病院内全体に対し臨床的問題を引き起こす。宿主側では感染の急性増

悪化が最大の問題となる。尿路バイオフィーム感染症では、結石の嵌頓やカテーテル閉塞などにより尿流障害が生じると、尿路内圧が急激に上昇し、細菌は機械的に腎実質および血中に侵入する。結果として、尿性敗血症を含む重症感染症を引き起こす²⁾。原因菌が薬剤耐性の場合も少なくなく、特に免疫抑制宿主では適切な治療法が選択されないと重篤化する。

著者らは緑膿菌による尿路バイオフィーム感染症の急性増悪モデルをラットで作成し、宿主に与える影響を検討した。ラットの膀胱内に経尿道的にポリエチレンチューブを挿入し、引き続き緑膿菌を接種すると、接種2日後にはチューブ上に緑膿菌バイオフィームが形成される。このラットの尿道を8時間クランプすると2日以内にすべてのラットの血中から緑膿菌が検出され、経時的に増加し菌血症の状態となる。シクロスポリン投与による免疫抑制ラットの死亡率は100%であった⁴⁾。このことは、慢性期の尿路バイオフィーム感染症が尿路閉塞という臨床上日常的に起こり得るトラブルを契機に急性増悪として尿性敗血症を生じ、特に免疫抑制宿主においては致命的となることを示唆している。岡山大学泌尿器科で経験した緑膿菌性尿路感染症の臨床背景を検討すると、全ての症例が複雑性であり、カテーテル留置症例は全体の約75%を占めた。約25%の症例は経過中に発熱を認めたが、発熱例と非発熱例のカテーテル留置状況を比較すると発熱例でカテーテル留置例の占める割合が高く、特に尿管ステン

トや腎ろうなど上部尿路に留置された症例が有意に高いことが判明した。留置カテーテルに形成された緑膿菌バイオフィームがカテーテルの内腔を閉塞し、同時に腎実質へ侵入する細菌を供給していることが容易に推測される(図4)。

近年、MRSA や緑膿菌など多剤耐性菌による院内感染が問題となっている。岡山大学附属病院においても、2001年のほぼ同時期に各科病棟でメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌が計18株分離された。分離検体の内訳を検討すると18株中10株が尿由来であり、その殆どの症例で尿路カテーテルが留置されていた。院内感染対策を徹底することによりアウトブレイクは終息したが、緑膿菌による尿路バイオフィーム感染症の感染尿を汚染源として、多剤耐性緑膿菌が病棟間を越え交差感染を繰り返し、院内に拡散したことも否定できない。

尿路バイオフィーム感染症の問題点をまとめると、尿流動態の悪化に伴い急性感染症に移行し宿主の状態を重篤化させる病態であること、その慢性期においては院内感染に深く関与し院内感染の主な汚染源となっていることが挙げられる。

尿路バイオフィーム感染症の課題と展望

尿路バイオフィーム感染症に対し抗菌性化学療法の絶対的適応となるのは、現時点ではその急性増悪期のみである。臨床症状に乏しい慢性期においては尿流動態の改善とバイオフィーム形成に関与する尿路基礎疾

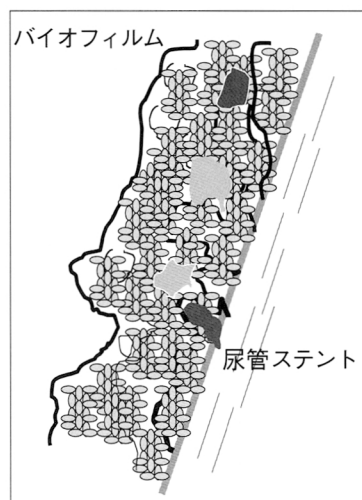
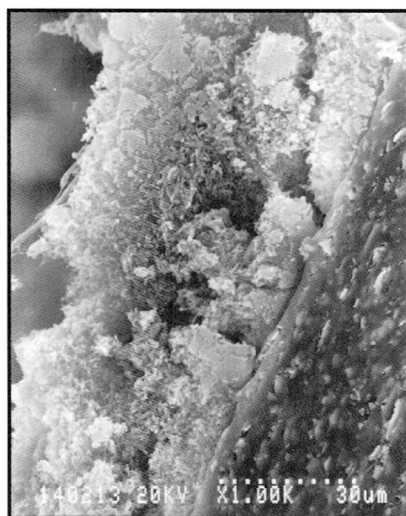


図4 尿管ステント内腔に形成された緑膿菌性バイオフィーム

患の除去しか有効な方策はなく、原則として化学療法
の適応はない。高齢者や重篤な合併症のため根治的治
療の適応とならない患者では、止むを得ず慢性感染症
の持続を容認しているのが現状である。しかし、尿路
バイオフィーム感染症の持続が、宿主とそれを取り巻
く環境に及ぼす影響を考えると、除菌を目的とした治
療方法の考案と積極的な予防策を講じる必要性は極め
て高く、今後の課題と考える。

これまで尿路バイオフィーム感染症に対する抗菌性
化学療法は、併用療法を中心に検討されてきた。著者
らは尿路バイオフィーム感染症に対し有効な治療法を
考案する目的で modified Robbins device を用いた実験
系で緑膿菌性バイオフィームを形成し、各種抗菌性物
質の効果を検討した。単独療法では ofloxacin (OFLX)
が、かなりの高濃度 (20MIC) でバイオフィーム形成
菌に対し殺菌的効果を示した。しかし、いずれの抗菌
薬も単剤では臨床的効果として期待できる結果は得ら
れなかった。現在、単剤で緑膿菌性バイオフィームに
有効な薬剤が存在しないことから併用療法について検
討を加えた。併用メカニズムから、1) バイオフィーム
形成阻害作用、2) バイオフィームでの薬剤透過性
亢進作用をもつ薬剤の選択が考えられる。具体的には
前者ではマクロライド系薬剤、後者では fosfomycin
(FOM) がその可能性を有することから、それらに単
独療法で細菌バイオフィームに対してある程度殺菌的

作用を示す OFLX を併用し検討した。マクロライド系
薬剤では比較的尿中移行が良好である clarithromycin
(CAM) を選択した。その結果、非増殖性メディウム
である PBS 中では両者の併用療法はともに強い殺菌作
用を示した。しかし、増殖性メディウムとして人工尿
を使用した場合には CAM+OFLX の殺菌効果は不明確
となり、FOM+OFLX では優れた殺菌効果を維持する
結果となった⁴⁾。さらに著者らは、FOM と OFLX の
併用効果について、その作用メカニズムを解明する目
的で検討を加えた⁵⁾。FOM で前処理をした緑膿菌バイ
オフィームでは、未処理バイオフィームのそれと比較
し有意に OFLX の取り込み量が増加していた。また、
FOM 処理バイオフィームに OFLX と FOM を同時に
作用させると、OFLX 単独作用時より取り込み量はさ
らに上昇した。OFLX, FOM 単独および OFLX, FOM
併用作用による緑膿菌バイオフィームの形態学変化を
透過型電子顕微鏡で観察すると、OFLX 単独では菌体
の伸長化が認められ、FOM 単独では外膜の断裂およ
び剥離が、OFLX と FOM の併用では菌体の軽度の伸
長化と溶菌像がそれぞれ観察された。これらの結果よ
り、FOM の作用によりバイオフィーム中の緑膿菌で
形態の変化に伴う外膜の障害、膜透過性の変化が起
こり、OFLX を併用した場合、OFLX の取り込みが増
加したと考察できる (図5)。つまり、この併用療法に
おける OFLX の役割は、主にバイオフィーム細菌の殺

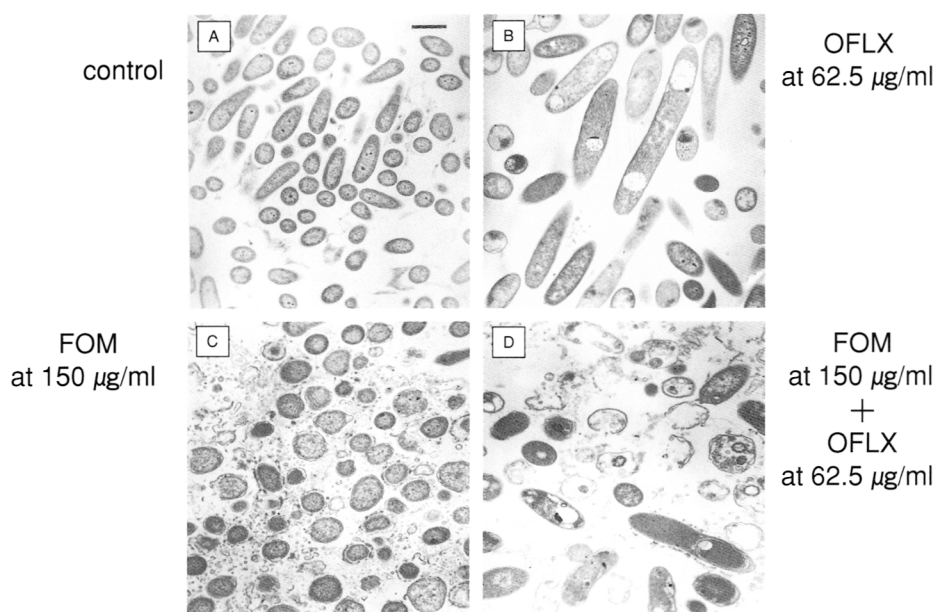


図5 各薬剤を24時間作用させた後の *P.aeruginosa* biofilm の透過型電子顕微鏡像⁵⁾

菌作用であり、FOM はその OFLX のバイオフィルム形成緑膿菌への取り込みを増加させるというより重要な役割を果たしていることが確認された。

バイオフィルム形成の危険性が高い症例に対して、細菌の定着やバイオフィルム形成を阻止することを目的とした予防的治療の開発は重要な課題である。臨床の場で最も高頻度に遭遇する尿路バイオフィルム感染症であるカテーテル留置尿路感染症を予防するために、これまで銀イオンの抗菌作用を応用した抗菌カテーテルが開発されてきた。著者らもクエン酸銀と界面活性剤であるレシチンを配合した新しいカテーテル素材をクリエートメデック社と共同開発し、シリコンと比べ明らかに高い抗バイオフィルム効果を報告した⁶⁾。しかし、実際には、特に留置期間が長期化すると通常のカテーテルと比較して抗バイオフィルム効果に大差はなく、持続性という観点からは限界がある。

一方、薬物療法による予防方法もいくつか報告されている。フルオロキノロン薬を経口投与すると尿中に移行し、尿路に留置されたステントに一定期間吸着することが確認されている⁷⁾。このことを利用し、ステント留置患者を対象にバイオフィルム形成予防を目的として、フルオロキノロンのパルス療法（3日間投与、7日間休薬を1サイクル）が試みられている。まだパイロットスタディーの段階であるが、連日投与に比べると投与期間と投与量が縮小され副作用や医療コストの面で期待される治療法であり、耐性菌出現の有無を含めその臨床効果の確認が必要である。

クランベリージュースは尿路感染症の予防効果を有するが、そのメカニズムとして尿の酸性化作用やプロアントシアニンによる抗酸化作用が知られている。また、尿路における抗バイオフィルム効果も報告されている。Reid らは脊損の尿路感染症患者を対象とした臨床試験で、水分摂取とクランベリージュース摂取時の尿路におけるバイオフィルム形成状況を細胞に付着した菌数で比較し、クランベリージュースの抗バイオフィルム効果を確認している⁸⁾。

最近の話題として、菌は環境における自身の密度を感知し、その密度変化に応じて病原因子遺伝子の発現を巧妙に制御していることが判ってきた。緑膿菌もこのクォーラム・センシング機構により病原因子の発現が制御されている。緑膿菌では少なくとも *las* および *rhl* の2つの系が存在し、この系自身から合成される

自己誘発物質であるホモセリンラクトン（HSL）により病原因子の発現を調節している。この HSL は細菌間のシグナルとして細胞間を自由に通過でき、細菌が密集すると細菌内の HSL 濃度が上昇し、各種病原因子の発現が促進される。Smith KM ら⁹⁾ は HSL のアナログを合成し、そのアンタゴニストを同定し、Vitro の実験でアンタゴニストの投与によりバイオフィルム形成の抑制効果を確認している。今後、自己誘発物質のアンタゴニストがバイオフィルム形成抑制剤として臨床応用が期待される。

現在、著者らは、新しいバイオフィルム実験モデル系であるキャピラリーフローセルシステムを使用して実験を開始している。本実験系は、GFP（green fluorescent protein）産生株が形成したバイオフィルムを共焦点レーザー走査顕微鏡でリアルタイムに観察して、抗バイオフィルム剤の評価を行うときに最も威力を発揮する。この実験系を用い、新規治療法（クォーラム・センシング機構を標的とした抗バイオフィルム剤など）の開発および緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症の発症病理、病態、重症度の危険因子などの臨床的解析を予定している。

おわりに

本稿で紹介したように、近年バイオフィルムの形成メカニズムや病態に関する基礎的研究は飛躍的に進歩している。それに伴いバイオフィルム感染症の薬物治療や予防法に関する開発研究も盛んであり、実施可能なものから全くの研究段階のものまで様々である。しかし、尿路バイオフィルム感染症を制圧する最も有効な手段は、バイオフィルム形成の場となった基礎疾患の除去であることは変わらない。また、何らかの理由で基礎疾患の除去が困難で慢性尿路感染症を容認する場合には、①カテーテルの閉塞などに注意し急性増悪の発症を予防する、②急性増悪期に備え、定期的に尿の監視培養を実施する、③手洗いを中心とした交差感染対策を徹底することが肝要である。

文 献

- 1) Whiteley M, Bangera MG, Greenberg EP, et al.: Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature* (2001) 413, 860-864.
- 2) Kumon H: Pathogenesis and management of bacterial

- biofilms in urinary tract. J Infect Chemother (1996) 2, 18-28.
- 3) Costerton JW : The etiology and persistence of cryptic bacterial infection ; A hypothesis. Rev Infect Dis (1984) 6 Suppl 3, 608-616.
- 4) 門田晃一, 公文裕巳 : Biofilm 実験モデルによる尿路バイオフィルム感染症の解析. 泌尿器外科 (2000) 13, 107-110.
- 5) Monden K, Iida M, Kumon H, et al. : The Role of Fosfomycin in a Synergistic Combination with Ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* Growing in a Biofilm. Journal of Infection and Chemotherapy (2002) 8, 218-226.
- 6) 橋本英昭, 公文裕巳, 斯波 徹, 他 : 抗菌性尿道留置カテーテルの開発に関する基礎的研究 (第 1 報) 抗菌性コーティング素材の開発. 感染症学雑誌 (2000) 74, 431-440.
- 7) Reid G, Habash M, Vachon D, et al. : Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation. Int J Antimicrob Agents (2001) 17, 317-320.
- 8) Reid G, Hsieh J, Potter P, et al. : Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells : pilot study in spinal cord injured patients. Spinal Cord (2001) 39, 26-30.
- 9) Smith KM, Bu Y, Suga H : Induction and Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing by Synthetic Autoinducer Analogs. Chem Biol (2003) 10, 81-89.