



# バイオフィルムと菌の薬剤耐性獲得

微生物は、増殖の過程でEPS（細胞外高分子物質）を産生して自らを覆い拡大してバイオフィルムとよばれる微生物共同体を形成し、棲息しています。バイオフィルム内の微生物は、遊離の微生物よりも免疫や抗菌薬への耐性を持つため感染症への対策のうえで厄介な存在となっています。

## バイオフィルムのイメージ



犬猫の外耳炎におけるバイオフィルムは、粘着性・粘稠性のある暗褐色や黒色の分泌物として、また細胞診では微生物の細胞を覆い包んださまざまな厚さのベール状またはレース状の物質として認められます<sup>1)</sup>。



Fig.1\*

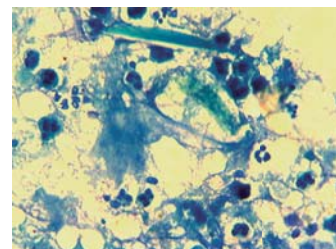


Fig.2

\*Fig.1 ©Dr.Giovanni Ghibaudo

## ⚠ バイオフィルムによる薬剤耐性獲得メカニズム

バイオフィルム内の菌に対する抗菌薬のMIC/MBCは、浮遊細菌に対するものに比べて100-1000倍に上昇します<sup>2)</sup>。

### 抗菌薬の曝露濃度を低下させる不浸透性

バイオフィルムは、微生物に対する抗菌薬の曝露濃度を最も耐性菌をつくりやすい濃度域（耐性菌選抜域<sup>\*</sup>）まで物理的に低下させ、耐性獲得に有利な環境を作り出してしまう。

\*Mutant Selection Window = MSW

### 微生物の休眠細胞化

バイオフィルム内の微生物は、増殖を停止した休眠細胞（Persister Cell）として生存します。増殖をターゲットとする従来型抗菌薬に抵抗し、感染が慢性化します。

### 抗菌薬作用の減弱化

バイオフィルム内の液性や低酸素環境の影響によりアミノグルコシド系等の抗菌薬の作用が減弱化してしまう可能性が示唆されています<sup>3)</sup>。

## バイオフィルムの効果的な除去

バイオフィルムは、徹底的な洗浄と吸引による物理的な破壊（フラッシュ）により除去が可能とされています<sup>1)</sup>。

### トリス-EDTAとN-アセチルシステイン(NAC)

- バイオフィルムを構成するEPSの産生低下、菌体の分離、バイオフィルム自体の弱体化などに作用します<sup>4)、5)、6)、7)、8)</sup>。
- 局所適用ではバイオフィルムの分断、物理的除去を促し、菌に対する抗菌薬の浸透を高めます<sup>1)</sup>。

1) Nuttall, T. (2016). Successful management of otitis externa. In Practice, 38: 17-21. <https://doi.org/10.1136/inp.i1951>  
 2) Høiby N, Bjørnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimicrob Agents. 2010 Apr;35(4):322-32. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20149602.  
 3) Shimono, N. Biofilm in Medical Area. Membrane. 2017;42(2), 40-45.  
 4) Finnegan S, Percival SL. EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015 Jul 1;4(7):415-421. doi: 10.1089/wound.2014.0577. PMID: 26155384; PMCID: PMC4486448.  
 5) PYE, C. C., SINGH, A. & WEESE, J. S. 2014. Evaluation of the impact of tromethamine edetate disodium dihydrate on antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa in biofilm in vitro. Vet Dermatol, 25, 120-3, e33-4.

6) Blasi F, Page C, Rossolini GM, Pallicchi L, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. Respir Med. 2016 Aug;117:190-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27492531.  
 7) Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. BMC Microbiol. 2010 May 12;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140. PMID: 20462423; PMCID: PMC2882372.  
 8) Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. Appl Environ Microbiol. 2003 Aug;69(8):4814-22. doi: 10.1128/AEM.69.8.4814-4822.2003. PMID: 12902275; PMCID: PMC169071.