

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10457

研究課題名(和文)インプラント関連感染症の早期診断と治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of early diagnosis and treatment in the patient with the surgical site infection

研究代表者

石井 賢 (ISHII, KEN)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：00276289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：骨髄炎などに代表される整形外科領域の手術部位感染は、しばしば治療に難渋する。過去に骨髄炎の血清バイオマーカーの候補は報告されているが、骨髄炎に特異的なマーカーは明らかでない。本研究ではマウス骨髄炎モデルにおける特異的感染症バイオマーカーを探索した。手術後3日目の末梢血液から血漿を採取し、CE-TOFMSとLC-TOFMSを用いた代謝産物を解析した。279種類の代謝産物が同定された。コントロールと比較し、手術侵襲後の感染症マウスでは血清スフィンゴシンとスフィンゴニンが有意に上昇し、術後感染症のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Osteomyelitis which is often caused from surgical site infection is a serious problem in orthopedic surgery. Although several candidates of osteomyelitis biomarkers were investigated, potential specific biomarkers for diagnosis of osteomyelitis have not been detected yet. Here, we examined the metabolome analysis (CE-TOFMS, LC-TOFMS) to detect specific plasma biomarkers of osteomyelitis using mouse osteomyelitis model. 279 metabolites were detected by the metabolome analyses. Principal component analysis showed that both sphingosine and sphinganine were detected as the highest loading factors.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨軟部組織 感染症 インプラント関連感染症 メタボローム解析

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の到来に伴い、退行変性疾患や外傷による人工関節置換術、脊椎矯正インプラント、人工骨などの生体材料を用いた手術が広く普及している。一方で、開放性骨軟部組織損傷やインプラント設置手術では、治療過程においてインプラント関連感染症を併発する頻度が少なくない。実際の臨床現場においては感染症の発症予防のために術中洗浄や抗生物質投与が実施されるが、これらが十分に奏功しない場合に感染症が成立する。

2. 研究の目的

本研究では、感染症予防を目的に発症早期の段階において超音波を用いた生体材料表面の細菌除去と感染症バイオマーカーの探索を実施する。これら臨床応用によりインプラント関連感染症は高率に制御できる可能性があり、多くの高齢者を含む患者に恩恵をもたらすことができ、かつ医療費削減を可能とすると考えられる。

3. 研究の方法

再現性のあるマウス感染症モデル(骨髄炎モデルならびに軟部組織感染症モデル)はすでに確立している。また、予備実験においては、金属表面に再現性のあるバイオフィーム形成や感染症モデルにおける一部の代謝産物の同定に成功している。

具体的な研究の方法は、感染症発症早期を想定して、超音波を用いた生体材料表面の細菌除去と感染症バイオマーカーの探索を実施した。バクテリアル・ルシフェラーゼを発現する黄色ブドウ球菌 (*S.aureus*) (1x10⁸CFU/ml) 中にチタン合金を留置し、37・24時間培養し金属表面にバイオフィームを形成させた。続いて LIVE/DEAD (LD) 蛍光染色にてバイオフィームを染色後、未処理、乾燥、生理食塩水洗浄、高圧洗浄、精製水洗浄、セファメジン洗浄、イソ

ジン洗浄、オキシドール洗浄の臨床現場で試みられている8つの処置に加え、超音波照射をすべて3分間の処置を行った。

4. 研究成果

- の処理で乾燥放置と高圧洗浄処理でわずかなバイオフィーム除去(平均約7%)が観察された。一方で、超音波照射4条件では約97-99.7%のバイオフィームの大部分が有意に除去された。いずれも800kHz・3W/cm²が最も有効な照射条件であった。

特にわれわれが過去に作製した再現性の高い定量的マウス骨髄炎モデル(*Infect and Immunity*, 2011)を用いて、コントロール群、手術(外傷)群、手術(外傷)+細菌注入群の3群の手術後3日目の末梢血液から血漿を採取し、CE-TOFMSとLC-TOFMSを用いた代謝産物を解析した。上記のとと比較し、有意な高値あるいは低値を示した代謝産物を感染症バイオマーカーのターゲットとして探索した。今年度の詳細な解析により、手術(外傷)+細菌注入群で血清スフィンゴシンとスフィンゴニンが有意に上昇し、再現性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

・ Glassman S, Carreon L, Anderson M, Asher A, Eiskjaer S, Gehrchen M, Imagama S, Ishii K, Kaito T, Matsuyama Y, Moridaira H, Mummaneni P, Shaffrey C, Matsumoto M. "Predictors of hospital readmission and surgical site infection in the United States, Denmark, and Japan: Is risk stratification a universal language?". *Spine* 42(17)1311-1315, 2017.

・ Kobayashi K, Ishii K, Matsumoto M. “ Risk Factors for Delirium After Spine Surgery in Extremely Elderly Patients Aged 80 Years or Older and Review of the Literature: Japan Association of Spine Surgeons with Ambition Multicenter Study ” . Global Spine J 7(6)560-566, 2017.

・ Tsuji T, Fujita N, Watanabe K, Nakamura M, Matsumoto M, Ishii K. “ Correlation between preoperative physical signs and functional outcomes after laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament ” . J Orthop Sci 22(2)266-269,2017.

・ Xiao B, Nagoshi N, Takeuchi A, Mao J, Liu B, Tian W, Tsuji O, Okada E, Fujita N, Yagi M, Nakamura M, Matsumoto M, Ishii K, Watanabe K. “ Imaging comparison between Chinese and Japanese patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament ” .Spine(In Press), 2018

〔学会発表〕(計 3 件)

・ 石井賢. 脊椎脊髄手術における合併症 - 出血・神経損傷・感染症の予防と対処法 - .第 34 回東京整形外科手術フォーラム (招待講演) 2017.

・ 石井賢. 整形外科・脊椎領域における感染症治療. 第 30 回日本臨床整形外科学会学術集会 (招待講演) 2017

・ 石井賢. 脊椎脊髄治療における合併症 - 対策と治療の最前線 - . 横浜慢性疼痛研究会 (招待講演) 2017

〔図書〕(計 3 件)

・ 塩野雄太, 松本守雄, 石井賢. アクネ菌がもたらす整形外科的問題. 臨整外52(3): 260-264, 2017

・ 石井賢. 整形外科の感染症対策-CDCガイドライン2017 - .日整会広報室ニュース第112号7, 2018

・ 石井賢, 船尾陽生, 磯貝宜広, 松本守雄, 相澤守. 抗菌性を備えた整形外科インプラント材の開発. バイオマテリアル36(1)42-45, 2018

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称 : 血中バイオマーカー
発明者 : 石井賢, 磯貝宜広
権利者 : 石井賢, 磯貝宜広
種類 : 特許
番号 : 特願 2017-022018 号
出願年月日 : 2017 年 2 月 9 日
国内外の別 : 国内

名称 : 血中バイオマーカー
発明者 : 石井賢, 磯貝宜広
権利者 : 石井賢, 磯貝宜広
種類 : PCT 出願
番号 : PCT/JP2018/005603
出願年月日 : 2018 年 2 月 9 日
国内外の別 : 海外

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

石井 賢 (ISHII KEN)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：00276289

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

相澤 守 (AIZAWA MAMORU)

明治大学・理工学部・教授

研究者番号：10255713

岡田 保典 (OKADA YASUNORI)

順天堂大学・医学部・客員教授

研究者番号：00115221

(4)研究協力者

()