

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16925

研究課題名(和文) MRSAおよび緑膿菌の混合感染に対する光線力学療法

研究課題名(英文) Photodynamic therapy for mixed infections of MRSA and Pseudomonas aeruginosa

研究代表者

片山 文平 (Katayama, Bunpei)

大阪公立大学・大学院医学研究科・特任研究員

研究者番号：50897379

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：先行研究で、MRSA及び緑膿菌それぞれ単独に、ALA-PDTが殺菌作用があることを報告した。感染皮膚潰瘍に対するPDTの臨床応用を考えると、MRSAと緑膿菌の混合感染にも効果があるのかの検討が必要であると考えた。また、PDTを行った場合に、菌交代現象が起こるか否かの検討も必要であると考えた。結果は、MRSAと緑膿菌の混合感染に対して、PDTを行った場合、菌交代現象は起こらなかった。また、それぞれ単独であった場合と同様に、混合感染の場合も、PDTは十分に殺菌効果があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の抗生物質や消毒薬とは全く作用機序の違う光線力学療法で、MRSAと緑膿菌の両方を殺菌できるということは、褥瘡や慢性潰瘍などの治療において、新たな選択肢ができることを意味する。また、抗生物質と違い、新たな耐性菌を生じないことが特徴のALA-PDTは、世界的に問題となっている耐性菌問題の救世主となる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have reported that ALA-PDT has bactericidal effects against MRSA and Pseudomonas aeruginosa. Considering the clinical application of PDT to infected skin ulcers, we thought it necessary to examine whether it is also effective against mixed infections of MRSA and Pseudomonas aeruginosa. We also considered it necessary to examine whether bacterial replacement occurs when PDT is performed. The results showed that when PDT was performed on a mixed infection of MRSA and Pseudomonas aeruginosa, bacterial replacement did not occur. In addition, PDT had sufficient bactericidal effects in the case of mixed infections as well as in the case of each infection alone.

研究分野：光線力学療法

キーワード：光線力学療法 緑膿菌 MRSA 皮膚潰瘍

1. 研究開始当初の背景

既存の抗生物質や消毒薬とは全く作用機序の違う光線力学療法(PDT)を、MRSAと緑膿菌、それぞれ単独で感染させたマウス皮膚潰瘍に対して行い、その殺菌及び創傷治癒促進効果を検討して研究してきた。一方、医療現場では全身熱傷や巨大潰瘍の治療中に、両者の同時感染や菌交代現象にしばしば遭遇し治療に苦慮している。PDTが、混合感染にも有効であるかどうか、PDTが原因で起こる医原性菌交代現象の可能性の検討が必要と考えた。

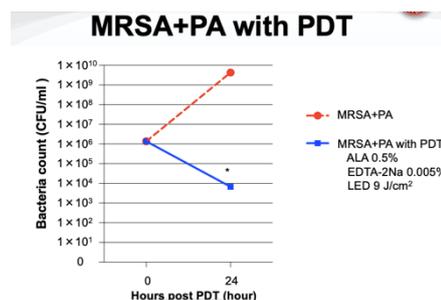
2. 研究の目的

PDTのMRSA及び緑膿菌混合感染に対する殺菌効果、創傷治癒促進効果、菌交代現象の有無等を検討することを研究目的とする。

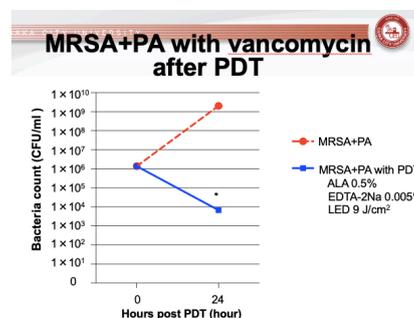
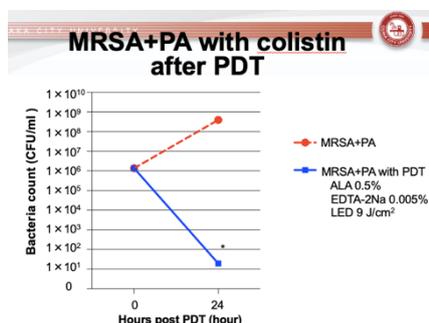
3. 研究の方法

In vitro、in vivoの順で混合感染に対するPDTの殺菌効果、菌交代現象の有無を検討し、最後に創傷治癒促進効果があるのかも検討する。

まず、in vitroにおいて、MRSAおよび緑膿菌を混合培養し、これまでと同様の条件でPDTにて殺菌できるかどうかを検討した。具体的には、混合培養した状態に、0.5%ALA, 0.005%EDTA-2Na, 410nmLED(9J/cm²)で混合感染に対してPDTを行い、総菌量を測定し、殺菌効果の有無を検討した。結果、総菌量は有意に減少した。

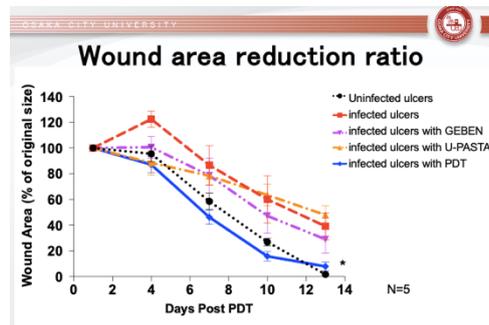
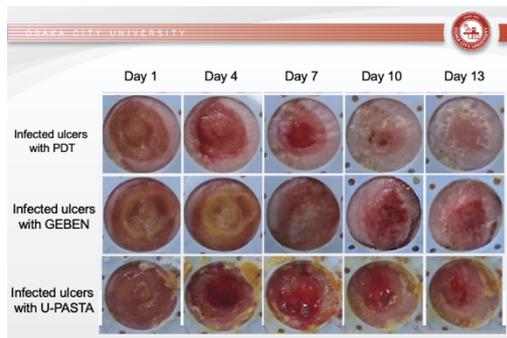
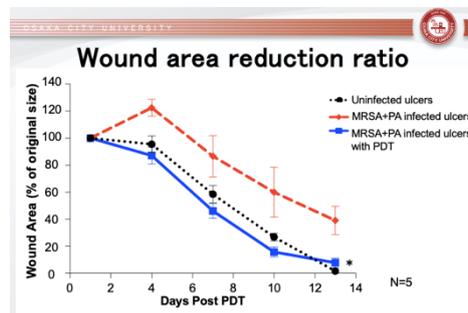


その次に、MRSA及び緑膿菌が、それぞれどの程度殺菌されたかどうかを調べるために、MRSAを特異的に殺菌するバンコマイシン、緑膿菌を特異的に殺菌するコリスチンを使用し、混合培養に対するPDT後に残存する細菌量における、MRSA及び緑膿菌の割合を測定した。結果は、MRSA及び緑膿菌は、それぞれ偏りなく、殺菌されていることがわかった。つまり、in vitroでは、PDTでは菌交代現象を引き起こさないことがわかった。



In vivoにおいて、糖尿病マウス背部に、2つの4mm大の皮膚潰瘍を作成し、一方を感染していないコントロール群、もう一方をMRSAと緑膿菌を混合感染したものに、ALA0.5%、EDTA-2Na0.005%軟膏を塗布して、410nmLEDを9J/cm²を連日照射しPDTを行ったところ、創傷治癒は促進し、感染していない潰瘍と同等のスピードで治癒した。潰瘍表面の細菌数も、PDTにより有意

に減少した。in vitro同様に細菌の減少が創傷治癒が促進した理由であると考えた。また、従来、臨床において皮膚潰瘍治療に使用される、精製白糖ポビドンヨードやスルファジアジン銀クリームを混合感染潰瘍に塗布して、創傷治癒スピードを我々のPDTと比較したところ、有意にPDTが創傷治癒スピードを亢進することがわかった。



研究成果

PDTは、抗生物質と全く違う作用により殺菌を行うため、耐性菌ができない。また、我々の研究により、MRSAにも緑膿菌にも両方に殺菌効果があるということがわかったので、実際の臨床現場においても、非常に有用な治療法であると考えられたので、この内容を、Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2024 Mar;40(2):e12959. doi: 10.1111/phpp.12959. で報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Teranishi Rie, Ozawa Toshiyuki, Katayama Bunpei, Shimojo Yu, Ito Nobuhisa, Awazu Kunio, Tsuruta Daisuke	4. 巻 40
2. 論文標題 Effect of photodynamic therapy with 5 aminolevulinic acid and <sc>EDTA 2Na</sc> against mixed infection of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/phpp.12959	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------