

Staphylococcus epidermidis における NSAIDs の影響

清水 菜々子, 眞野 容子, 古谷 信彦

文京学院大学大学院 保健医療科学研究科

要旨

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*)はCNS(Coagulase negative staphylococci)の代表的な常在菌であり, 病原性は弱い人工物表面上にBiofilmを形成し, 過酷な環境での増殖による菌血症が問題となっている。

Biofilmが一度形成されると既存の抗菌薬での根絶が期待できず治療が難渋化する事例が報告されているが, 新薬の開発には様々な課題があり近年新規の抗菌薬の開発は減少しているのが現状である。そこで新薬に頼らず副作用や薬物動態が認知された既存の抗菌薬以外の薬物を再利用するDrug Repositioning Approachesに注目が集まっている。

本研究ではNSAIDsの抗菌及び抗Biofilm効果の検討を目的にDrug Repositioning Approachesとして代表的な非ステロイド性抗炎症薬4薬剤を用いて臨床から分離された*S. epidermidis*に対する単剤での薬剤感受性試験, Biofilm阻害能の測定, またNSAIDs存在下での抗菌薬の薬剤感受性, Biofilmへの影響を測定した。NSAIDsの一種であるDiclofenac Sodiumには抗Biofilm作用を認めたが, 最高血中濃度以上の濃度が必要であるため, 外用製剤としてBiofilmコントロールの一助になると考えられた。

キーワード

Staphylococcus epidermidis, NSAIDs, Biofilm

I. 序論

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*)は通性嫌気性を示すGram陽性ブドウ状球菌で, CNS (Coagulase negative staphylococci)の代表的な細菌である。また, ヒトの皮膚や鼻腔などの常在菌としても知られており, 同じくGram陽性ブドウ状球菌である*Staphylococcus aureus*にみられるような病原因子を保有しないため病原性は弱い。しかし*S. epidermidis*は人工物表面への定着に関与する物質を産生し, 血管カテーテルや人工置換弁などの人工物表面上にBiofilmを形成し, 過酷な環境での増殖が可能となる事で起こる菌血症が問題となっている¹⁾。

*S. epidermidis*のBiofilmは浮遊細菌が, カテーテルなどの人工物表面に付着することで増殖し, 多糖体などの菌体外マトリックスにより成熟する^{2, 3)}。成熟したBiofilmから再度浮遊細菌が遊離することにより感染が継続される。Biofilmが形成されることにより, 人工物表面への定着の維持や, 生体内の免疫機構からの逃避が可能となり, 難治性の慢性感染症を引き起こす¹⁾。

近年, ヒトの感染症の80%は, Biofilm形成性微生物に起因していることが報告されている⁴⁾。前述のとおりBiofilm

形成により治療が難渋する事例が報告されており, 一度形成されると薬剤の投与により一時的に寛解するが再発を繰り返しBiofilmが形成された人工物を抜去するまで完治しない²⁾。その為, Biofilmの形成を阻害する薬剤の発見が求められている。

しかし, Biofilm内の細菌は浮遊菌より抗菌薬に耐性を示すと言われており⁵⁾, 既存の抗菌薬ではBiofilmの根絶は期待できない。先行研究において, 最も効果的であったVancomycinにおいてもBiofilmから播種した細菌への効果は期待できたが, Biofilmの根絶はできなかった⁶⁾。よって, 急速な新規の抗菌薬の開発が求められているが, 新薬の開発には様々な課題があり近年新規の抗菌薬の発見及び開発は減少しているのが現状である⁷⁻⁹⁾。新薬開発のリスクとして多大な資金がかかる点や承認までに10年から15年の時間を要する点, それらを経ても承認されない可能性がある点などが挙げられる^{10, 11)}。このことから現在, 新規の抗菌薬開発に頼らず既存の薬剤を再利用するDrug Repositioning Approachesに注目が集まっている¹²⁾。新薬開発と比較して副作用や薬物動態などが既に調べられている既知の薬剤を使用する事により^{11, 13)}, コストや開発期間が大幅に短縮できリスクが軽減出来るという利点がある¹²⁾。Drug Repositioning

Approachesの例として非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug : NSAIDs) が挙げられる¹⁴⁾。NSAIDsとはシクロオキシゲナーゼ (COX) の遮断によって鎮痛および抗炎症を行う薬剤の総称である。COXを障害することにより、プロスタグランジン (PG) の産生を抑制する。PGは血管拡張および血小板凝集を調節することによって炎症を促進する物質である。このPGを抑制する事により抗炎症性に働く¹⁵⁾。

現在、NSAIDsの抗菌及び抗Biofilm作用に対する報告はあるがNSAIDsの濃度勾配による臨床から分離された*S. epidermidis*への影響に対する報告は少ない。従って本研究ではNSAIDsの抗菌及び抗Biofilm作用の検討を目的に単剤での薬剤感受性試験、Biofilm阻害能の測定、またNSAIDs存在下での抗菌薬の薬剤感受性、Biofilmへの影響を測定した。また、Diclofenac Sodiumにおいては最高血中濃度 (Cmax) 以下及び以上にて併用時の抗菌薬の感受性及びBiofilmへの影響を測定しDiclofenac Sodiumの濃度による影響を比較検討した。

II. 方法

1. 対象

使用菌株は関東の医療施設より分離された血液培養由来の*S. epidermidis* 5株を用いた。

2. 薬剤感受性試験

2.1. 使用薬剤

抗菌薬として penicillin G (PCG; MP Bio Japan, 東京), NSAIDsとして Acetylsalicylic acid (富士フィルム和光純薬株式会社, 大阪), *p*-Acetamido phenol (富士フィルム和光純薬株式会社, 大阪), Diclofenac Sodium (富士フィルム和光純薬株式会社, 大阪), Loxoprofen Sodium (富士フィルム和光純薬株式会社, 大阪) を使用した。Acetylsalicylic acid, *p*-Acetamido phenol, Diclofenac Sodium は、99.5% エタノールにて溶解した。また、Loxoprofen Sodium, PCG は滅菌精製水を用いて溶解した。

2.2. 最小発育阻止濃度

(Minimum inhibitory concentration; MIC)

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S25 基準¹⁶⁾ に準拠した微量液体希釈法によってMICを測定した。96well plateにカチオン調整済み Mueller-Hinton broth (CAMHB) を用いて各薬剤の倍々希釈系列を最終液量が100 μ Lになるように作成した。次に Mueller-Hinton ager (MHA) 培地にて前培養した*S. epidermidis*を滅菌

生理食塩水に接種し, McFarland 0.5 (1.5×10^8 CFU/mL) に調整し, 更に滅菌生理食塩水で100倍希釈 (1.5×10^6 CFU/mL) した。前述の96well plateに10 μ L菌液を接種し35°Cで18時間培養後, 菌の発育が認められない最小濃度をMICと判定した。

2.3. NSAIDs 存在下での抗菌薬の MIC

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁶⁾ を一部改変した微量液体希釈法にて評価した。溶解したPCG及びNSAIDsをCAMHBにて最大濃度の2倍濃度となるよう調整した。96well plateにCAMHBを用いて調整したPCGの倍々希釈系列を最終液量が50 μ Lとなるよう作製した。上記の96well plateの各wellにそれぞれNSAIDsを50 μ L接種した。次に Mueller-Hinton ager (MHA) 培地にて前培養した*S. epidermidis*を滅菌生理食塩水に接種し, McFarland 0.5 (1.5×10^8 CFU/mL) に調整し, 更に滅菌生理食塩水で100倍希釈 (1.5×10^6 CFU/mL) した。倍々希釈系列を作製した96well plateに10 μ L菌液を接種し35°Cで18時間培養後, 菌の発育が認められない最小濃度をMICと判定した。

3. Biofilm 形成能測定

3.1. 使用薬剤

薬剤感受性試験と同様に抗菌薬としてPCG, NSAIDsとして Acetylsalicylic acid, *p*-Acetamido phenol, Diclofenac Sodium, Loxoprofen Sodiumを使用した。

3.2. NSAIDs 単剤での濃度変化による Biofilm 形成への影響の測定

Calgary Biofilm methodを一部改変して行った¹⁷⁾。溶解したNSAIDs, PCGを最大濃度の2倍濃度となるよう1%グルコースを添加したTrypticase soy broth (TSB) を用いて調整した。Calgary Biofilm Device (CBD; サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社, 東京)に1%グルコース添加TSBにてNSAIDsの倍々希釈系列を最終液量が75 μ Lとなるよう作製した。Trypticase soy agar (TSA) 培地にて前培養した*S. epidermidis*を1コロニー釣菌し, 1%グルコース添加TSB 5mLに懸濁後, 35°Cで一晩振盪培養した菌液をMcFarland 0.5 (1.5×10^8 CFU/mL) に調整し, 1%グルコース添加TSBでさらに5倍希釈 (7.5×10^7 CFU/mL) した。調整後の菌液を前述のCBDに75 μ L接種しCBDの蓋であるNuncTM Immuno TSP Lids (Nunc-TCP; サーモフィッシュャーサイエンティフィック株式会社, 東京)を被せて35°Cで24時間培養しNunc-TCPにBiofilmを形成させた。

3.3. NSAIDs 存在下での抗菌薬の Biofilm 形成への影響の測定

Calgary Biofilm method を一部改変して行った¹⁷⁾。溶解した PCG 及び NSAIDs を 1% グルコース添加 TSB にて最大濃度の 4 倍濃度となるよう調整した。調整した PCG を CBD にて最終液量が 37.5 μL となるよう倍々希釈系列を作製した。同 CBD の各 well に同量の NSAIDs を接種した。次いで TSA 培地にて前培養した *S. epidermidis* を釣菌し、1% グルコース添加 TSB 5mL に懸濁後、35°C で一晩振盪培養した菌液を McFarland 0.5 (1.5×10^8 CFU/mL) に調整し、1% グルコース添加 TSB でさらに 5 倍希釈 (7.5×10^7 CFU/mL) した。調整後の菌液を前述の CBD に 75 μL 接種し Nunc-TCP を被せ 35°C で 24 時間培養し Nunc-TCP に Biofilm を形成させた。

なお、併用時の NSAIDs の濃度は単剤で測定した際の最高濃度にて調整した。Diclofenac Sodium では最低濃度でも同様に測定した。

3.4. 染色

培養後の Nunc-TCP は 1% クリスタル紫液にて染色した。培養後、CBD から外した Nunc-TCP を 1% クリスタル紫液 150 μL を接種した 96well plate に被せ 10 分間染色した。染色後の Nunc-TCP をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) にて 3 回洗浄し、99.5% エタノールを 150 μL 分注した 96well plate に被せ 15 分間静置した。静置後、Multiskan FC を用いて、570nm (OD570) の吸光度を測定し Biofilm 形成能を求めた。

Table1 Antimicrobial sensitivity($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Antimicrobial Agent	MIC Range	MIC 90	MIC 50
PCG	2 - 4	4	4
Acetylsalicy acid	2024	2048	2048
p-Acetamido phenol	>4096	>4096	>4096
Diclofenac Sodium	256 - 512	256	256
Loxoprofen Sodium	>1024	>1024	>1024

Table2 Antimicrobial sensitivity of PCG in the presence of NSAIDs ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Antimicrobial Agent	MIC Range	MIC 90	MIC 50
PCG \cdot Acetylsalicy acid	4 - 8	4	4
PCG \cdot p-Acetamido phenol	1 - 8	4	8
PCG \cdot Diclofenac Sodium (128 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.5 - 1	0.5	0.5
PCG \cdot Diclofenac Sodium (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	8	8	8
PCG \cdot Loxoprofen Sodium	1 - 8	2	4

III. 結果

1. 薬剤感受性試験

抗菌薬及び NSAIDs 単剤の薬剤感受性試験の結果を Table1 に示した。PCG の結果より本研究で使用した *S. epidermidis* は PCG に対し耐性を獲得していることが明らかとなった。また、本研究で使用した NSAIDs の MIC 値は本菌が耐性を獲得している PCG と比較しても高濃度であった。

NSAIDs 存在下の PCG の薬剤感受性試験の結果を Table2 に示した。PCG 単剤の MIC₉₀ と比較すると Diclofenac Sodium 以外の NSAIDs 存在下では 2 倍以上の変化が認められなかった。しかし、高濃度の Diclofenac Sodium では 8 倍低下した。それに対し低濃度ではその他の NSAIDs と同様に変化を認めなかった。

2. Biofilm 形成能測定

単剤の濃度別 Biofilm 形成能の変化を Figure1A - E にまとめた。NSAIDs の中で最も効果を示したものは Diclofenac Sodium であった (figure1 D)。128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では平均 0.066 の吸光度の減少を確認した。しかし、その他の NSAIDs では、Biofilm の抑制は認められなかった。

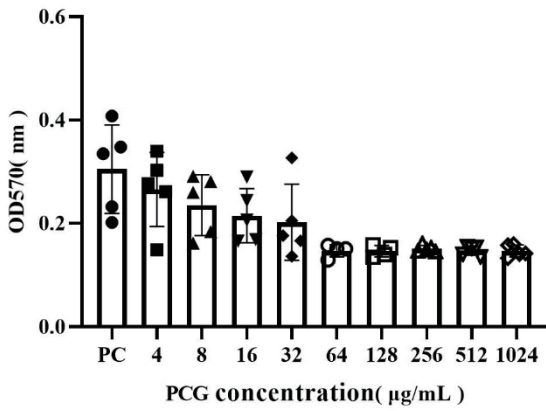
PCG は 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下では濃度勾配に従い低下を認めたが 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では大幅な低下が認められなかった。

次に、NSAIDs 存在下の PCG による Biofilm 形成能の変化を Figure2 A - D にまとめた。PCG 単剤の時と比較して、ほぼ全ての NSAIDs で吸光度の軽微な低下を確認した。特に Diclofenac Sodium 存在下での Biofilm 形成能は、PCG の濃度が 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の時に最も減少し PCG 単剤の時と比較し、平均 0.208 低下した。

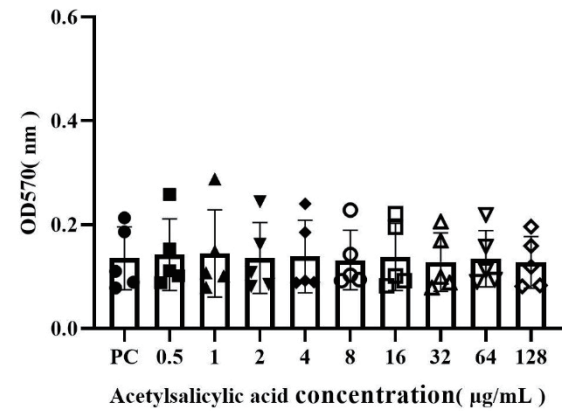
3. Diclofenac Sodium の濃度による Biofilm 形成能の比較検討

併用時に最も効果的であった Diclofenac Sodium において最低濃度での併用時も測定した。Figure3 は最低濃度での併用時の Biofilm 形成能のグラフである。高濃度での併用時には一律に減少していたのに対し最低濃度での併用時には濃度勾配に従い吸光度の減少を確認した。PCG 単剤時は 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上での大幅な減少を認めなかったのに対し低濃度での併用時は 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで濃度勾配に従い減少しそれ以上でも単剤時よりも形成能が低値であった。

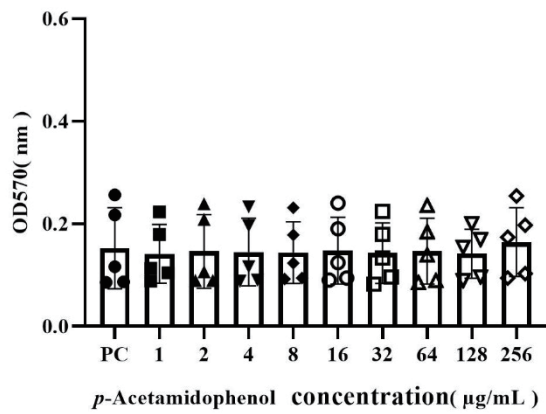
1-A : Biofilm forming ability in the presence of PCG



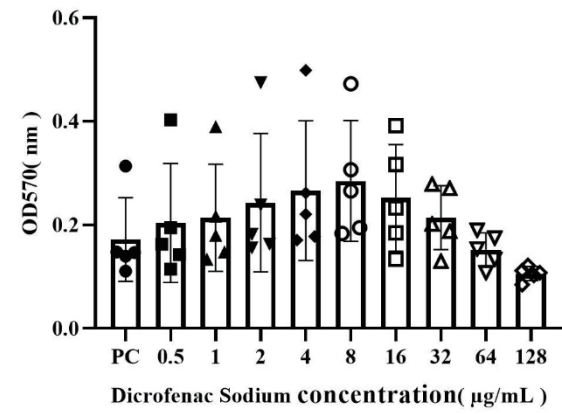
1-B : Biofilm forming ability in the presence of Acetylsalicylic acid



1-C : Biofilm forming ability in the presence of *p*-Acetamidophenol



1-D : Biofilm forming ability in the presence of Diclofenac Sodium



1-E : Biofilm forming ability in the presence of Loxoprofen Sodium

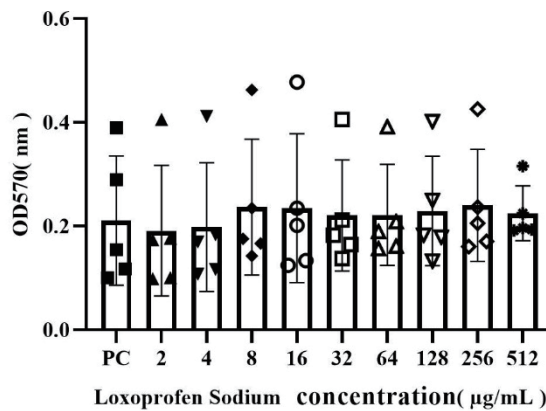
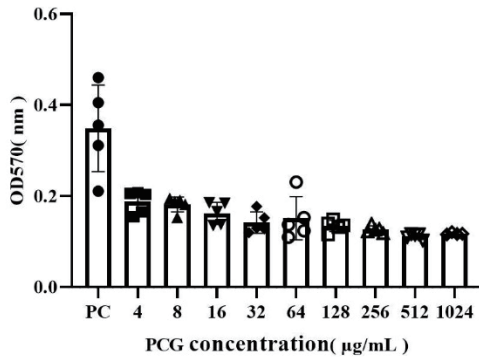
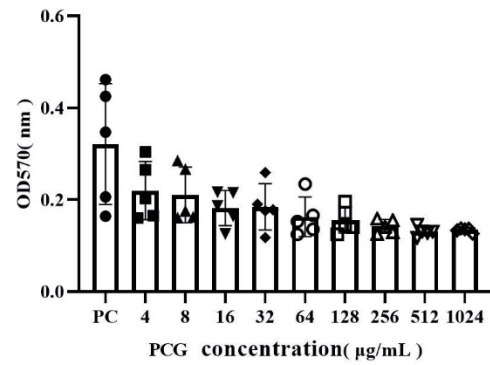


Figure 1, Changes in biofilm formation ability depending on the concentration when using each drug alone

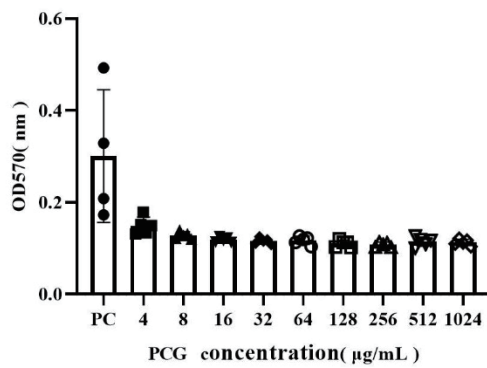
2-A : Biofilm forming ability in the presence of PCG×Acetylsalicylic acid



2-B : Biofilm forming ability in the presence of PCG× p-Acetamido phenol



2-C : Biofilm forming ability in the presence of PCG× Diclofenac Sodium



2-D : Biofilm forming ability in the presence of PCG×Loxoprofen Sodium

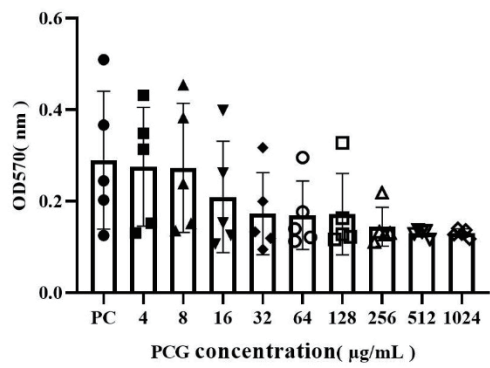


Figure2, Changes in biofilm formation in PCG concentration gradients in the presence of each NSAIDs

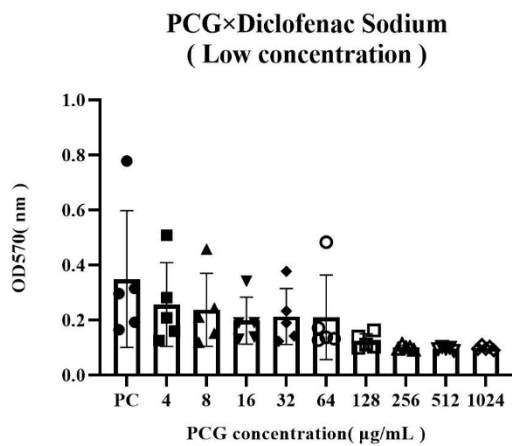


Figure3, Ability to form biofilms in PCG in the presence of low concentrations of diclofenac

IV. 考察

*S. epidermidis*はヒトの皮膚の常在菌でありながら、代表的な院内感染の起因菌としても挙げられる。本来、病原性は弱いとされているが、様々な粘着物質を産生することにより、人体に挿入された人工物に絡んだ感染症をしばしば引き起こす²¹⁾。NSAIDs単剤での抗菌効果はPCGと比較し大幅に高い濃度でみられた。最も効果のあったNSAIDsはDiclofenac SodiumでありMIC₉₀は256 μg/mLであった。また、Table2に示したPCGとNSAIDsの併用時におけるMIC₉₀をPCG単剤と比較するとDiclofenac Sodiumでは単剤よりも大幅な減少を認めた。その他のNSAIDsにはPCGとの併用効果はみられなかった。

Figure1で示したグラフはNSAIDs及びPCGの濃度によるBiofilm形成能を比較したものである。抗菌薬であるPCGは64 μg/mL以下では濃度勾配に従い、それ以上でも平均0.158の吸光度の低下を確認した。Biofilmを形成した*S. epidermidis*は未形成の場合と比較し薬剤がBiofilmによって浸透しないことから耐性を獲得しやすい⁵⁾。従って、MIC以上でもBiofilmの形成を抑制は出来なかった。Diclofenac Sodiumにおいて64 μg/mLでは平均0.020、128 μg/mLでは0.066低下した。Positive Control (PC)と比較するとそれぞれ12%、38%の抑制を認めた。

また、NSAIDs存在下のPCGによるBiofilm形成能測定において、PCG単剤時と比較しNSAIDsの存在下において高い抑制を示した。単剤で最も効果的であったDiclofenac Sodiumが併用時にも最も効果的なNSAIDsであった。その他のNSAIDsが濃度勾配に従い軽微な抑制を認めたのに対し、Diclofenac SodiumではPCG4 μg/mLにおいても単剤時と比較し61%の抑制を示した。更に、Diclofenac Sodium低濃度でのPCG併用時においても単剤時と比較し10%ほどの抑制を確認した。

よって、Diclofenac SodiumにはBiofilm形成を抑制できることが明らかとなった。本研究で大幅なBiofilm形成の抑制及び抗菌作用を認めた濃度はいずれもDiclofenac Sodiumのヒトにおける最高血中濃度(C_{max})より高値である。その為、体内に投薬することによる抗菌作用及び抗Biofilm作用は期待できない。しかしながら、NSAIDsの外用製剤には本薬が0.5% - 10% (w/w)程度含有されている^{18, 19)}。このことより、外用製剤による抗菌、抗Biofilm効果は有効であると考えられる。今後、外用製剤として効果の検討を行う必要性がある。

なお、Diclofenac Sodiumのカプセル錠の標準製剤のC_{max}は0.34 ± 0.88 μg/mLとされている。PCGとの併用

時のBiofilm形成能測定においてDiclofenac Sodiumは0.5 μg/mLでもPCG単剤時と比較して効果を認めた。従って、抗菌薬との併用によりDiclofenac SodiumはC_{max}付近の濃度でも抗Biofilm作用を示す可能性がある。本研究ではPCG併用時のみの検討である為、今後その他の抗菌薬を用いて検討していく必要がある。

また、今回抗Biofilm作用があったNSAIDsはDiclofenac Sodiumのみであった。今回使用したNSAIDsは系統の違う医薬品を使用した。効果を認められなかったNSAIDsのAcetylsalicylic acidはサリチル酸系、*p*-Acetamido phenolは非ピリン系、Loxoprofen Sodiumはプロピオン酸系である。それに対し、Diclofenac Sodiumはフェニル酢酸系の薬剤である。よって、NSAIDsの系統により抗Biofilm作用に差が認められたものと考察する。今後はDiclofenac Sodiumの作用機序の解明を行うことが検討課題である。

なお、本研究で用いたNSAIDsはcox-1とcox-2の双方を阻害する非選択的NSAIDsである。しかしDiclofenac Sodiumはcox-1よりもcox-2に対して高い効果を示すことが知られている²⁰⁻²²⁾。従って今後、系統の違う非選択的NSAIDsでの検討に加え炎症に特異的なCOXが産生する酵素であるcox-2を選択的に阻害する選択的NSAIDsの効果の検討を行うことが作用機序の解明の一助となる可能性が示唆された。

更に*S. epidermidis*のBiofilm形成には通常、ica ADBC operonにより産生されるpoly - N - acetylglucosamine (PNAG)が関与している²³⁾。従って、Diclofenac SodiumがPNAGに対し阻害作用を持つ可能性がある。今後、NSAIDsが本菌及びその他の細菌の遺伝子や蛋白質等に与える影響に対する検討も行う必要性が示唆された。

V. 結語

NSAIDsの一種であるDiclofenac Sodiumには抗Biofilm作用を認めた。Biofilm抑制効果を認めた濃度は、C_{max}を超える濃度であった為、体内での使用は慎重にならざるを得ない。よって、Diclofenac Sodiumは外用製剤によるBiofilmコントロールの一助になると考える。

VI. 謝辞

本研究を行うにあたり熱心にご指導して下さいました本学保健医療科学研究科の古谷信彦教授と眞野容子准教授に深謝致します。

Ⅶ. 参考文献

- 1) 水之江義充. 院内感染とバイオフィルム. 耳展56: 4: 2013: 199-203.
- 2) Otto M. *Staphylococcus epidermidis*-The “accidental” pathogen. Nat Rev Microbiol. 2009: 555-567.
- 3) Sonja M.K. Schoenfeldera, Claudia Langea, b, Martin Eckartb, et al. Success through diversity – How *Staphylococcus epidermidis* establishes as nosocomial pathogen. International Journal of Medical Microbiology 300. 2010; 380-386.
- 4) K. Scott Phillips, Dinesh Patwardhan, Geetha Jayan MVSc. Biofilms, medical devices, and antibiofilm technology: Key messages from a recent public workshop. American Journal of Infection Control 43. 2015;2-3.
- 5) Otto M. Staphylococcal biofilms. NIH Public Access Author Manuscript. 2008; 322, 207-228.
- 6) 枝澤療. 血液培養由来表皮ブドウ球菌における biofilm 形成が薬剤感受性に与える影響: vancomycin による biofilm 播種阻害. 本学保健医療科学研究科修士論文集 第9号, 2019;No.13.
- 7) Sojib Bin Zaman, Muhammed Awlad Hussain, Rachel Nye, et al. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing Cureus. 2017;1403.
- 8) Rustam I. Aminov. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future Front. Microbiol. 2010;134.
- 9) JM Conly, BL Johnston. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2005;16, 159-160.
- 10) Yukina TAKAHASHI, Tetsu TATSUMA. Metal oxides and hydroxides as rechargeable materials for photocatalysts with oxidative energy storage abilities. electrochemistry, 2014; 82, 749-751.
- 11) Quentin Vanhaelen¹, Polina Mamoshina¹, Alexander M. Aliper et al. Design of efficient computational workflows for in silico drug repurposing. Drug Discov. Today 2017; 22,210-222.
- 12) Steven M. Corsello, Joshua A. Bittker¹, Zihan Liu¹, et al. The drug repurposing hub: A next-generation drug library and information resource. Nat Med. 2017; 23 (4): 405-408.
- 13) Hanqing Xue, Jie Li, Haozhe Xie, et al. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. International Journal of Biological Sciences. 2018;1232-1244.
- 14) Agostinho Alves de Lima e Silva, Priscila Martins Silva. Non-antibiotic compounds: the activity of the NSAID diclofenac on bacteria review. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences 2018; 340-351.
- 15) Rebecca M Haley, Horst A von Recum, Localized and targeted delivery of NSAIDs for treatment of inflammation. Experimental Biology and Medicine. 2019; 244 (6) : 433-444.
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S25. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 25th informational supplement. PA: Wayne, 2015.
- 17) Ceri H, Olson ME, Stremick C, et al. The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. J Clin Microbiol, 1999; 37: 1771-1776.
- 18) Cláudia Leão, Anabela Borges, Manuel Simões. NSAIDs as a Drug Repurposing Strategy for Biofilm Control. Antibiotics (Basel). 2020; 9(9): 591.
- 19) Mary Lynn McPherson, Nina M. Cimino. Topical NSAID formulations. Pain Med. 2013;14 Suppl 1:S35-9.
- 20) Sheth S, Thakur S, Thorat A, et al. Safe and appropriate use of diclofenac in chronic kidney disease: An Indian perspective. J Family Med Prim Care. 2021;10(7):2450-2456.
- 21) Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, et al. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. J Biol Chem. 2003;278 (46):45763-9.
- 22) Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2000;40(10):1109-20.
- 23) Variation in *Staphylococcus epidermidis* Blood Culture Strains and Mucosal Isolates. INFECTION AND IMMUNITY. 1997;890-896.

Effects of NSAIDs on *Staphylococcus epidermidis*

Nanako Shimizu , Yoko Mano , Nobuhiko Furuya

Graduate School of Health Care Science, Bunkyo Gakuin University

Abstract

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*) is a typical indigenous fungus of CNS (Coagulase negative *staphylococci*).

Although it is weakly pathogenic, it forms a biofilm on the surface of artificial materials, and bacteremia due to growth in harsh environments has become a problem. It has been reported that once a biofilm is formed, it cannot be eradicated with existing antibacterial agents, making treatment difficult. Therefore, attention is focused on drug repositioning approaches, in which side effects and pharmacokinetics are recognized and reused without relying on new drugs. In this study, we investigated the antibacterial and anti-Biofilm effects of NSAIDs using 4 non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are representative drugs of Drug Repositioning Approaches. Susceptibility test, measurement of Biofilm inhibitory ability, drug sensitivity of antibacterial drugs in the presence of NSAIDs, and effects on Biofilm were measured. As a result, we believe that diclofenac sodium can be useful in biofilm control in topical formulations, although it must be used with caution in the body because it requires a concentration higher than the maximum blood concentration.

Key words ——— *Staphylococcus epidermidis*, NSAIDs, Biofilm

Bunkyo Journal of Health Science Technology vol.15: 29-36