

親水性銀コーティングフォーリーカテーテル (ルブリキャス®) の使用経験

大森赤十字病院泌尿器科 (部長: 仲田浄治郎)

仲田浄治郎, 川原 元

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)

小野寺昭一, 大石 幸彦

CLINICAL STUDY OF SILVER LUBRICATH® FOLEY CATHETER

Jojiro NAKADA and Motoshi KAWAHARA

From the Department of Urology, Omori Red Cross Hospital

Shoichi ONODERA and Yukihiko OISHI

From the Department of Urology, the Jikei University School of Medicine

We evaluated the Silver Lubricath Foley Catheter (silver catheter) coated with silver and hydrogel developed to prevent urinary infection, in comparison with the silicone-coated catheter (silicone catheter). Twelve patients ranging from 71 to 95 years of age (median age, 82 years) were catheterized and the 16 or 18F catheter was replaced every 2 weeks. They answered a questionnaire which included inquiry about the treatment with urinary catheter. Because of less leakage and discomfort to the urethra, the silver catheter had advantages over the silicone catheter. The risk of bacteriuria after 14 days of catheterization was not significantly different between the two types of catheter. Scanning electron microscopic analysis revealed that bacterial biofilm developed on the inner surface of both catheters after 14 days of catheterization. On the other hand, the amount of bacterial biofilm on the outer surface of a silver catheter was less than that on the outer surface of a silicone catheter.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 433-438, 1996)

Key words: Indwelling catheter, Bacteriuria, Silver-coating, Scanning electron microscope

緒 言

前立腺肥大症や前立腺癌あるいは神経因性膀胱などで、膀胱留置カテーテルを余儀なく長期に留置している患者は多い。このような患者においては、留置カテーテルにより逆行性尿路感染症を生じ、それに付随して起こる尿路結石あるいは腎機能障害が問題になる。

カテーテル留置に伴う合併症を予防するために尿道粘膜の局所刺激を少なくすることやカテーテルの材質を改善することは必要であり、テフロンやシリコン製カテーテルから親水性素材でコーティングされたカテーテルに改良されてきた¹⁾

シルバールブリキャスフォーリーカテーテル (以下、シルバークテーテル) は、細菌尿発生率の低下を目的として親水性素材に加えて金属銀でダブルコーティングしたカテーテルである^{2,3)} 今回、シルバークテーテルの有用性を基礎的には尿細菌培養あるいはカテーテルの細菌付着について走査電子顕微鏡を用い、また患者の quality of life の面からアンケート調査を行い従来用いられているシリコンカテーテルと比

較検討した。

対 象 と 方 法

対象は、大森赤十字病院を受診し、尿道カテーテルを留置中の12症例である (Table 1)。12例の内訳は、男性11例、女性1例で、年齢は71歳から95歳、平均82歳であった。おもな基礎疾患は前立腺癌5例、前立腺

Table 1. Patients' profile in this study.

	症例	年齢	性別	基礎疾患	カテーテル留置期間
1	I.I.	85	M	前立腺癌	3カ月
2	K.M.	83	M	前立腺癌	5
3	M.N.	77	M	前立腺癌	41
4	T.S.	72	M	神経因性膀胱	41
5	Y.U.	86	M	神経因性膀胱	39
6	Y.M.	88	M	前立腺癌	21
7	M.S.	86	M	前立腺癌	12
8	I.S.	86	M	神経因性膀胱	13
9	N.S.	76	M	前立腺肥大症	74
10	T.S.	78	F	神経因性膀胱	46
11	S.I.	95	M	前立腺肥大症	1
12	S.A.	71	M	前立腺肥大症	1

肥大症3例, 神経因性膀胱4例であった。カテーテルの留置期間は1から74カ月で平均25カ月であった。

患者の同意を口頭でえたうえでカテーテルに関する問診を行い, 検査項目として尿細菌培養, 血算, 血液生化学検査を行った。また留置後のカテーテルの走査電子顕微鏡像について比較した。シルバーカテーテルおよびシリコンカテーテルは, バード社 メディコン社製を使用した。

患者への問診では, ①カテーテル使用時における尿漏れの有無, ②尿道部の不快感, 痛み, ③尿意, 残尿感の程度, ④カテーテル抜去時の痛み, ⑤尿混濁の程度について面接方式でアンケート調査した。問診表は自他覚症状の程度により (-), (1+), (2+) と分けた。カテーテル留置期間は原則として2週間毎に交換し, 16あるいは18 Fr. を使用した。シルバーカテーテルとシリコンカテーテルをどちらを先に使用するかは, アンケート調査により客観性をもたせるためにTable 3のごとく患者の同意をえた順に交互に使用した。たとえば症例1には, 最初にシルバーカテーテルを使用し, その2週間後にはシリコンカテーテルを留置し, 症例2ではシリコンカテーテルを先に2週間留置後, ついでシルバーカテーテルを使用した。カテーテルの交換毎に, 血算, 血液生化学検査を施行した。尿細菌培養 (2+) は 10^4 /ml を, (3+) は 10^5 /ml 以

上とした。

カテーテルの走査電顕は, カテーテルの先端から約6 cm の部位で切断し, ほぼ同一の場所をカテーテルの内面と外面について細菌の付着を比較検討した。走査電子顕微鏡像の観察は, 日本食品分析センターに依頼した。電子顕微鏡の観察での前処理方法は, カテーテルを1%グルタルアルデヒドで固定し, リン酸緩衝液 (pH 7.0~7.2) により軽く洗浄した。真空度50 cmHg の減圧下でシリカゲル乾燥 (5°C 1夜) し, その検体を10 mA, 5分間, 金でコーティングした後, 走査電子顕微鏡 (日本電子(株)製, JSM T-220A) で5,000倍の倍率で観察した。

結 果

アンケート調査: アンケートは, 12例中10例で確認した (Table 2)。尿漏れの有無はシルバーカテーテルでは (-) が6例に対して, シリコンカテーテルでは3例であった。尿道部の不快感, 痛みはシルバーカテーテルでは (-) が9例に対してシリコンカテーテルでは6例と少なく, シルバーカテーテルがより好評であった。

尿細菌培養: カテーテル使用前後の尿中細菌数の変化をTable 3に示した。抗菌剤の投与間隔は症例5を除き, 1から7まではカテーテルを交換した日から3日間のみニューキノロン薬を投与した。しかしカテーテル使用前後の尿中細菌数で変化はみられなかった。症例8から12は連日ニューキノロン薬を投与とした。症例1から10ではカテーテル長期留置症例で尿中細菌数は, すでに3+ でありカテーテル使用前後で細菌培養に変化はみられなかった。細菌株数でも, シルバーカテーテルとシリコンカテーテルで差はみられなかった。

走査電子顕微鏡所見: Fig. 1a は, コントロールとして未使用のシルバーカテーテルの内面像で, Fig. 1b は症例4に2週間シルバーカテーテルを留置後の

Table 2. Inquiry by questionnaire about the treatment with indwelling catheter

自他覚症状	シルバー (10症例)			シリコン (10症例)		
	-	+	++	-	+	++
尿漏れの有無	6例	4例	0例	3例	5例	2例
尿道部の不快感, 痛み	9	1	0	6	2	2
尿意, 残尿感の程度	8	1	1	5	4	1
カテーテル抜去時の痛み	8	2	0	8	2	0
尿混濁の程度	9	1	0	6	4	0

Table 3. Bacteriological effects in urine before and after the indwelling of catheter.

症例	抗菌薬 投与間隔	カテーテル 留置期間	細菌数	カテーテル	細菌数	カテーテル	細菌数	
1	I.I.	3日	3カ月	+++	シルバー	+++	シリコン	+++
2	K.M.	3日	5	+++	シリコン	+++	シルバー	+++
3	M.N.	3日	41	+++	シルバー	+++	シリコン	未検
4	T.S.	3日	41	+++	シリコン	+++	シルバー	+++
5	Y.U.	無投与	39	+++	シリコン	+++	シルバー	+++
6	Y.M.	3日	21	+++	シルバー	未検	シリコン	+++
7	M.S.	3日	12	+++	シリコン	+++	シルバー	+++
8	I.S.	連日	13	+++	シルバー	+++	シリコン	+++
9	N.S.	連日	74	+++	シリコン	+++	シルバー	+++
10	T.S.	連日	46	未検	シルバー	+++	シリコン	+++
11	S.I.	連日	1	-	シリコン	-	シルバー	++
12	S.A.	連日	1	-	シルバー	-	シリコン	-

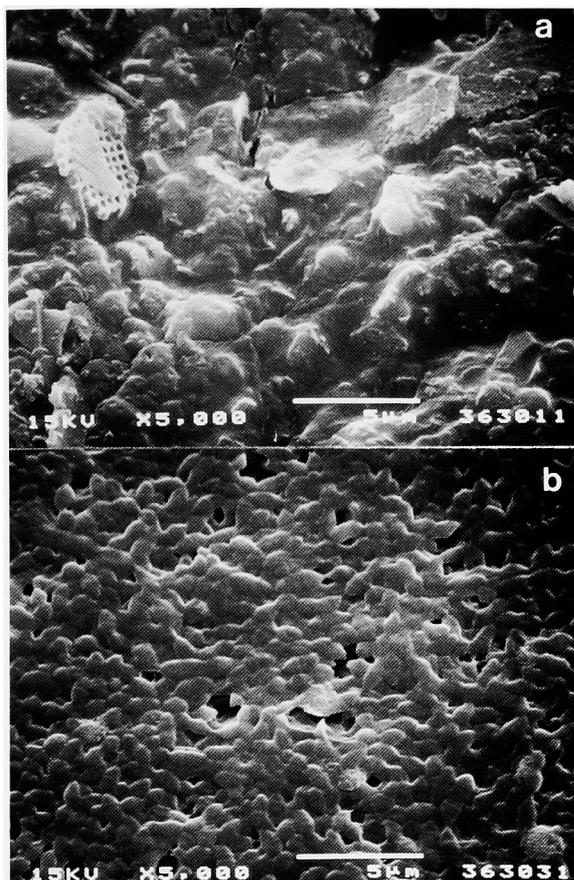


Fig. 1. a. Electron micrograph of the inner surface of unused silver lubricath Foley catheter. b. Electron micrograph of the inner surface of used silver lubricath Foley catheter (case 4).

カテーテル内面の電子顕微鏡像を示している。この症例では尿培養で *Streptococcus* と *Acinetobacter* が検出されており、電子顕微鏡像では biofilm を形成しているのが観察できる。Fig. 2a は、未使用のシルバーカテーテルの外面像を示しており、Fig. 2b は症例4に2週間シルバーカテーテルを留置後の外面像を示している。一部には菌体の付着している部位もみられたが、Fig. 2bのごとくシルバーカテーテルの外面像では、ほとんど細菌の付着は認められなかった。

Fig. 3a は、未使用のシリコンカテーテルの内面像を示しており、Fig. 3b は症例4にシリコンカテーテルを2週間留置後の内面像を示している。シリコンカテーテル使用後の尿細菌培養では同種の *Streptococcus* と *Acinetobacter* が検出されており、電子顕微鏡像ではシルバーカテーテルと同じように細菌の biofilm が形成されていた。Fig. 4a は、未使用のシリコンカテーテルの外面像を示し、Fig. 4b は症例4にシリコンカテーテルを2週間留置後の外面像を示している。菌体が単独あるいは菌塊となった電子顕微鏡像を観察した。

症例3でも電子顕微鏡像は同様の所見であり、カ

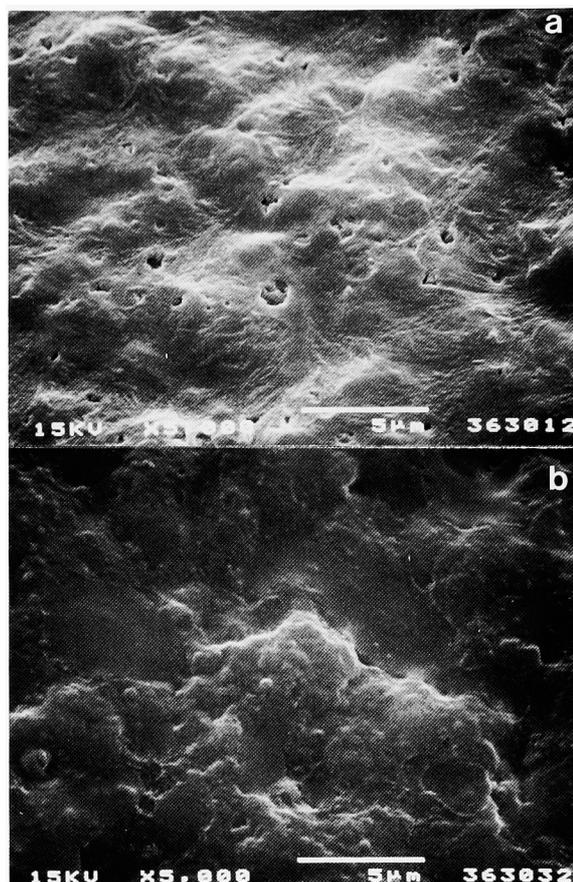


Fig. 2. a. Electron micrograph of the outer surface of unused silver lubricath Foley catheter. b. Electron micrograph of the outer surfaces of used silver lubricath Foley catheter (case 4).

テーテルの外面像ではシルバーカテーテルの方が、シリコンカテーテルよりも細菌の付着が少なかった。

副作用：シルバーカテーテルを使用してアレルギー反応などの異常はみられず、血算、白血球像、血液生化学検査でも異常はみられなかった。

考 察

尿道留置カテーテルを使用中に発生する尿路感染の経路は、ほとんどがカテーテルまたは尿道での細菌増殖による上行性感染とされている。このようなカテーテル留置例において尿路感染を起こす主たる要因は、カテーテル留置に伴う尿路粘膜の機械的損傷と異物に対する炎症反応により粘膜上皮の剝離、脱落をおこし、ついで細菌がカテーテルの管内性管外性に侵入し尿路感染を生じると報告されている^{1,4)}

シルバーカテーテルは、カテーテルの内面と外面が金属銀と親水性コーティングで二重に特殊コーティングされており、細菌尿発生の遅延と細菌尿発生率の低下を目的として開発された尿道留置カテーテルである²⁾ 親水性カテーテルはカテーテルの表面に水分を吸着することにより、摩擦係数がシリコンカテーテル

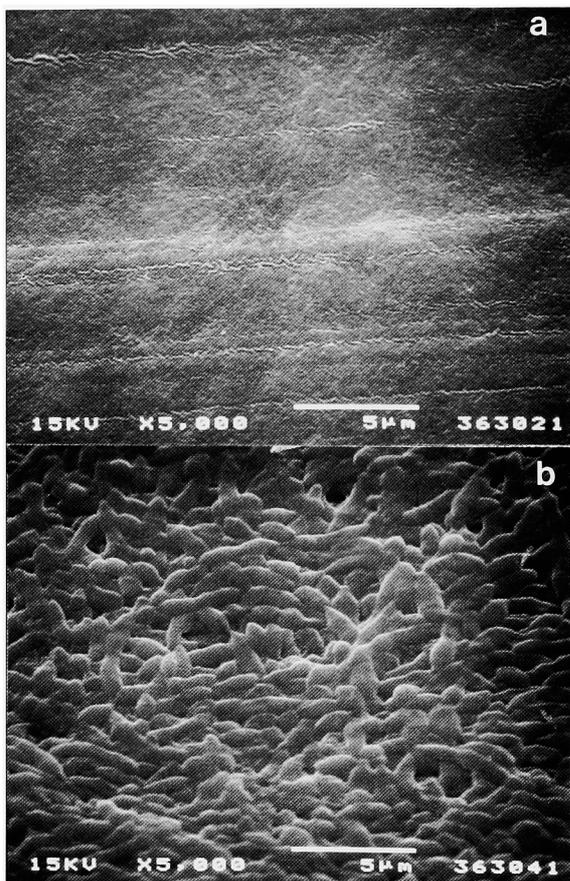


Fig. 3. a. Electron micrograph of the inner surface of unused silicone-coated catheter. b. Electron micrograph of the inner surface of used silicone-coated catheter (case 4).

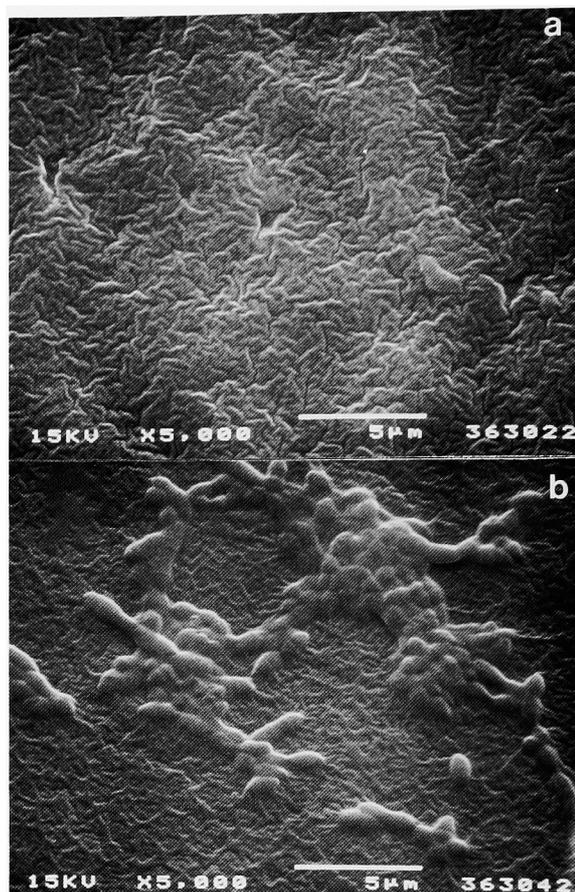


Fig. 4. a. Electron micrograph of the outer surface of unused silicone-coated catheter. b. Electron micrograph of the outer surface of used silicone-coated catheter (case 4).

に比較して低いと報告されている^{5,6)} 摩擦係数が少なくなるによりカテーテルと尿道粘膜の間の刺激が少なくなり、局所の炎症反応を押さえることができると考えられている¹⁾

親水性素材にさらに金属銀を使用する目的は、銀は細菌に対する抗菌性を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌、嫌気性菌と幅広いスペクトラムを有する作用が認められているからである^{2,7)} 抗菌作用に対する正確な機序は不明であるが、細胞の DNA や細胞膜に銀イオンが作用することが示唆されている^{2,7)} 本邦でも、尿路感染症を防止する目的で抗菌作用を持つ金属銀やあるいはゼオライトなどの金銀を利用した尿道カテーテルが試作されてきた⁸⁻¹⁰⁾ 秋山ら⁸⁾、竹内ら¹⁰⁾は、尿路感染の予防に対し銀塗抹尿道バルーンカテーテルの有用性を詳細に検討し報告している。

自験例のアンケート調査で尿道部の不快感や痛みがシリコンカテーテルよりも少なかった。このような自覚症状の差は、カテーテルの材質（硬さ、滑りやすさ、表面正常など）そのものが改良されたためシルバーカテーテルが有効であった可能性も考えられる。

さらにシルバーコーティングによるカテーテルの外側の細菌発生の増殖抑制の他に、ルブリカスの親水性コーティングにより尿道カテーテル留置中や挿入および抜去に伴う尿道粘膜の損傷が最小限に抑えられたことも関与していると思われる。

Liedberg ら²⁾は、90症例を対象として、金属銀と親水性素材でコーティングしたカテーテルと親水性素材のみでコーティングしたカテーテルと何もコーティングしていないカテーテルの3種で、5日以上カテーテルを留置した場合の細菌尿の発生を比較した。細菌尿の発生はそれぞれ10%、33%、50%で、金属銀と親水性素材でコーティングしたカテーテルが最も細菌尿の発生率は低かったと述べている。自験例ではシルバーカテーテルとシリコンカテーテルの両者で、その使用前後で尿細菌培養に差はみられなかった。細菌尿発生の予防をみるには尿路感染を伴わない症例で、カテーテルを留置することにより細菌尿の発生率が異なるかを比較することが必要と思われる。今回は、すでにカテーテルを留置している患者を対象とし、従来使用しているカテーテルとどのようにアンケートで差がみられるのか quality of life を優先にして調査した。

そのために対象症例が, カテーテルを長期に留置しており, すでに尿細菌培養で陽性例が多かったためシリコンカテーテルと有意な差はみられなかったと思われる。

カテーテルの表面を走査電子顕微鏡で観察することは, すでに多数の報告がされている^{1,4,11)} 村上¹⁾, テフロンやシリコンカテーテルと親水性素材でコーティングしたカテーテルを走査電子顕微鏡で観察すると, 親水性カテーテルでは細菌の付着が少ないと報告している。

シルバーカテーテルの走査電子顕微鏡像については Liedberg ら¹¹⁾ が *in vitro* で緑膿菌を含んだ人工尿を灌流しカテーテルの表面を観察している。その結果, 灌流した10時間後では金属銀を塗布したカテーテルでは biofilm の形成がみられなかったが, 金属銀を塗布していないカテーテルでは緑膿菌による biofilm が形成されており, シルバーカテーテルが細菌感染に対して予防効果があると述べている。

公文⁴⁾ は, 2週間以上カテーテルを留置した症例では, $\geq 10^4$ cfu/ml の細菌尿を有する場合, biofilm を形成しやすい緑膿菌だけでなくその他のグラム陰性桿菌, 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌や *E. faecalis* をはじめとする弱毒菌, さらに真菌からなる biofilm がカテーテルに形成されていることを報告した。

カテーテルに biofilm を形成する細菌の付着 定着を走査電子顕微鏡で定量的に判定するのは困難である。自験例では条件を同一にするためにカテーテルの先端から 6 cm の同部位を観察し比較した。2週間留置後のカテーテルの表面を観察するとシルバーカテーテルでもシリコンカテーテルでもその内面は細菌による biofilm の形成がみられた。しかしカテーテルの外表面を比較するとシルバーカテーテルでは, ほとんど細菌の付着がみられないのに対して, シリコンカテーテルでは細菌の付着がみられ, これ以外の視野でも同様の傾向であった。電子顕微鏡の観察を, 全例に施行しアンケート結果との関連性を詳細に比較するのが望ましいが, 今回は症例 3 と 4 のみに電子顕微鏡の観察を行った。アンケート調査では症例 3 では, シリコンカテーテルでは尿道部の不快感, 痛みあるいは尿意, 残尿感がみられたのに対し, シルバーカテーテルではそのような自覚症状はみられなかった。症例 4 では, シリコンカテーテルで尿漏れが強くみられたが, シルバーカテーテルを使用時にはカテーテルの刺激症状はみられなかった。アンケート調査と電子顕微鏡所見とは比較的一致しており, カテーテルを留置することによってカテーテル周囲からの管外性の細菌の侵入に対しては金属銀によるコーティングにより防御効果があったと思われる。

生体にとって金属銀の安全性はすでに報告されてい

る^{2,10,12)}。自験例でもアレルギー反応はみられず安全性が確認された。

今回は, シルバーカテーテルと通常のシリコンカテーテルの有用性を比較した。しかし金属銀の有用性をみるためには, シルバーカテーテルと親水性素材のみを被覆したカテーテルを比較の対象とすることが望ましく今後の検討が必要である。このシルバーカテーテルの臨床における適応としては, 短期間カテーテルを留置する症例の感染予防として, またカテーテルの刺激で尿漏れのある症例や疼痛を訴える症例に対してシルバーカテーテルを使用してみる価値はあると思われる。

結 語

カテーテル留置に伴う quality of life に関するアンケート調査では, シルバーカテーテルはシリコンカテーテルよりも好評であった。長期間カテーテルを留置し, すでに尿細菌培養で陽性例が多かったため, カテーテル使用後はシルバーカテーテルとシリコンカテーテルで尿の細菌培養に差はみられなかった。走査電子顕微鏡像では, カテーテルの外表面でシルバーカテーテルの方がシリコンカテーテルよりも細菌の付着が少なかった。特に副作用はみられずシルバーカテーテルは有用なカテーテルと思われた。

本論文の要旨は第 8 回老人泌尿器科研究会, 第 60 回日本泌尿器科学会東部総会において報告した。

文 献

- 1) 村上信乃, 五十嵐辰男, 田中方士, ほか: 尿道留置カテーテルの材質の差による細菌付着と尿道炎発症の検討. 泌尿紀要 **39**: 107-111, 1993
- 2) Liedberg H, Lundeberg T and Ekman P: Refinements in the coating of urethral catheters reduces the incidence of catheter-associated bacteriuria. Eur Urol **17**: 236-240, 1990
- 3) Liedberg H and Lundeberg T: Silver alloy coated catheters reduce catheter-associated bacteriuria. Br J Urol **65**: 379-381, 1990
- 4) 公文裕巳: カテーテル留置と Biofilm Disease. 泌尿器科 MOOK (尿路・性器感染症 動向と治療の実際. 熊沢浄一編. 第 1 版, 第 1 巻, pp. 30-37, 金原出版, 1992
- 5) Nickel JC, Olson ME and Costerton JW: In vivo coefficient of kinetic friction. Study of urinary catheter biocompatibility. Urology **29**: 501-504, 1987
- 6) Houry AE, Olson ME, Villari F, et al.: Determination of the coefficient of kinetic friction of urinary catheter materials. J Urol **145**: 610-612, 1991
- 7) Charles L, Fox JR and Shanta MM: Mechanism of silver sulfadiazine action on burn wound infection.

- Antimicrob Agents Chemother **5**: 582-588, 1974
- 8) Akiyama H and Okamoto S: Prophylaxis of indwelling urethral catheter infection: clinical experience with a modified foley catheter and drainage system. J Urol **121**: 40-42, 1979
- 9) 内田豊昭, 丸 典夫, 古畑誠之, ほか: 抗菌性ゼオライトを含有した尿道バルーンカテーテルの抗菌効果とその応用. 泌尿紀要 **38**: 973-978, 1992
- 10) 竹内秀雄, 飛田収一, 吉田 修, ほか: 尿路感染予防における塗銀抗菌カテーテルの有用性の検討. 泌尿紀要 **39**: 293-298, 1993
- 11) Liedberg H and Lundeberg T: Silver coating of urinary catheters prevents adherence and growth of pseudomonas aeruginosa. Urol Res **17**: 357-358, 1989
- 12) Liedberg H and Lundeberg T: Assessment of silver-coated urinary catheter toxicity by cell culture. Urol Res **17**: 359-360, 1989

(Received on October 19, 1995)

(Accepted on March 8, 1996)