

# 塗銀抗菌性尿道留置カテーテル (ウロトピック® Ag プロテイン) の長期留置におけるカテーテル表面の電子顕微鏡的検討

滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

小西 平, 友吉 唯夫

蘇生会総合病院泌尿器科 (医長: 上仁数義)

上 仁 数 義

## ELECTRON MICROSCOPIC STUDY ON THE SURFACE OF LONG-TERM INDWELLING SILVER-PROTEIN-COATED URETHRAL CATHETERS (UROTOPIC® AG PROTEIN)

Taira KONISHI and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science*

Kazuyoshi JOHNIN

*From the Department of Urology, Soseikai General Hospital*

In order to determine the bacterial and crystal adherence to long-term indwelling urethral catheters, we performed a scanning electron microscopic study utilizing commercially available silver-protein-coated latex (Urotopic® Ag Protein) and silicone urethral catheters that were left in place for over 4 weeks. Microorganisms and crystals frequently were associated with fibrillar materials. On the surface of silicone catheters bacteria often were embedded in the amorphous matrix. In contrast we found no bacteria adhering to the antimicrobial urethral catheter surface coated with silver-protein. Crystal formation was similar in both catheters, but no catheter obstruction was observed in this study. We suggested that antimicrobial urethral catheter coated with silver-protein is applicable to patients who tend to form encrustations on long-term indwelling catheters.

(Acta Urol. Jpn. 43: 19-23, 1997)

**Key words:** Silver-protein-coated urethral catheter, Long-term use, Bacterial and crystal adherence, Scanning electron microscopy

### 緒 言

尿道留置カテーテルの長期留置の必要な症例において、カテーテル先端やバルーン周囲、内腔へのフィブリン様物質や細菌の付着および結晶の形成は、臨床上常に問題になるところである。最近の報告では、このメカニズムとして上行性感染に起因するカテーテル内外的細菌の付着と glycoprotein を含むバイオフィルムの形成およびそれに伴う結石形成が考えられている<sup>1-3)</sup>。ラテックス製カテーテルは、カテーテル表面へのフィブリン様物質や細菌の付着および結晶の形成のため一般に長期留置には適さないが、細菌やフィブリン様物質の付着および結晶の形成を抑制することにより、長期留置が可能となると考えられる。われわれはラテックスに抗菌効果の実証されているプロテイン銀をコーティングした塗銀抗菌性カテーテル (ウロトピック® Ag プロテイン)<sup>6,7)</sup>の長期留置が臨床上可能であるかを検討し、長期留置時におけるカテーテル表面の付着物の有無を走査型電子顕微鏡 (SEM) を用

いて検討した。また、長期にわたり尿道留置カテーテルを使用されている同一患者において、塗銀抗菌性カテーテルと従来から長期留置が可能とされるシリコンカテーテルを使用して、長期留置時におけるカテーテル表面のフィブリン様物質や細菌の付着および結晶の形成の程度を SEM により比較検討した。

### 対象および方法

#### 1. 塗銀抗菌性カテーテル

塗銀抗菌性カテーテルは、プロテイン銀を配合 (固形分に対して銀を1.0%含有) した天然ゴムラテックスから浸漬成形法により製造された、ユニチカ (株) 社製ウロトピック® Ag プロテインを用いた。カテーテルは、内外層表面に抗菌活性を有するプロテイン銀を含有した層構造を有している (Fig. 1)。対照としてバード社製バーデックスオールシリコン尿道留置カテーテルを用いた。

#### 2. 塗銀抗菌性カテーテルの長期留置

対象は4週間以上尿道留置カテーテルの留置可能で

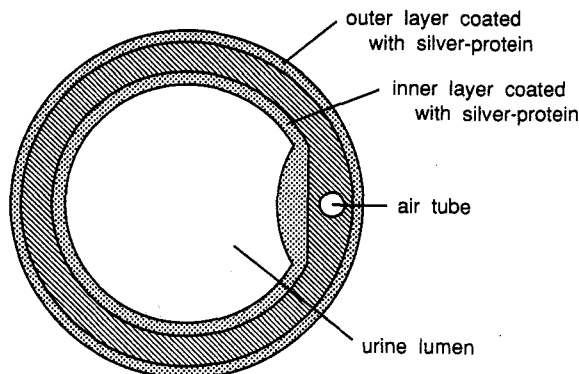


Fig. 1. Cross-sectional diagram of the urethral catheter coated with silver-protein.

尿路感染のない3症例であった。症例はすべて男性で、平均年齢60.6歳（57～65歳）で、平均留置期間30.7日（30～31日）であった。カテーテルの挿入理由は前立腺癌の膀胱頸部浸潤による排尿障害2例、尿管癌の膀胱浸潤による排尿障害1例であった。導尿方法は閉鎖式とし、膀胱洗浄は他のカテーテルの留置時と同様に毎日行った。塗銀抗菌性カテーテルの長期留置の安全性と長期留置に起因した弊害の有無およびSEMによりカテーテル表面の付着物について検討した。

### 3) 塗銀抗菌性カテーテルとシリコンカテーテル表面の付着物の比較

対象は、長期にわたりラテックス製尿道留置カテーテルを使用されている5症例（男性3症例、女性2症例）であった。シリコンカテーテル留置中の1例において15日目にカフ破損により自然抜去したため比較検討より除外したが、塗銀抗菌性カテーテルは32日間留置可能であった。比較可能であった4症例の平均年齢は69歳（56～90歳）であった。カテーテルの留置は、先に塗銀抗菌性カテーテル、ついでシリコンカテーテルの順に行った。塗銀抗菌性カテーテルの平均留置期間は38.8日（32～42日）、シリコンカテーテルの平均留置期間は35.2日（33～36日）であった。カテーテルの挿入理由は脳血管障害に伴った神経因性膀胱による排尿障害3例、脳血管障害に伴った神経因性膀胱と前立腺肥大症による排尿障害1例、前立腺癌の膀胱浸潤による排尿障害1例であった。付着物の検討はSEMにより行った。全症例において2週間毎の検尿とカテーテル留置前と抜去時に尿培養を行い、尿路感染の有無を確認した。尿路感染による発熱を認めないかぎり抗生物質の投与は行わなかった。導尿方法は閉鎖式とし、膀胱洗浄は他のカテーテルの留置時と同様に毎日行った。

### 3) 尿道留置カテーテル表面の検討方法

付着物の検討の前に、留置前の2種のカテーテルの表面構造をSEMにて観察した。長期留置を行った各カテーテルは抜去後回収し、カテーテル表面に浮遊

細菌の付着と乾燥の際の二次的な結晶の析出を防ぐため、ただちに精製水で軽く洗浄を行ったのち、自然乾燥した。乾燥後、先端より2 cmと5 cmの部分の2カ所より、カテーテル内腔の観察が可能のように約1 cmの切断試料を作成した。肉眼的には外表と内腔表面への結石の付着の有無を観察した。肉眼による判定は、カテーテルの一部に結石の付着をみるものを（+）、全周にわたり結石の付着をみるものを（++）とした。肉眼的に明らかな結石の付着を認めた場合には、結石の成分分析を行った。同一の試料にイオンコーター（EIKO IB-3）にて白金パラジウムを蒸着し、SEM用の試料とした。観察は日立S-570型SEMにて行った。SEMによる判定は、フィブリン様物質や細菌の付着があれば（+）とした。結晶の付着は、最も付着の多い部分で500倍の観察視野の一部に認めるものを（+）、半分以上に認めるものを（++）とした。

## 結 語

### 1) 留置前の塗銀抗菌性カテーテルおよびシリコンカテーテルのSEM像

塗銀抗菌性カテーテルは天然ゴムラテックスにみられるように、表面は粗造で深い陥凹や亀裂構造を示していた（Fig. 2, A）。一方、シリコンカテーテルは表面はしわ状であるが平滑で、天然ゴムラテックスにみられた陥凹や亀裂は存在しなかった（Fig. 2, B）。

### 2) 長期留置塗銀抗菌性カテーテル表面の検討（Table 1）

尿路感染のない3症例での塗銀抗菌性カテーテルの長期留置では、すべての症例でカテーテルの通過性は良好で、平均留置期間は30.7日であった。留置期間中にカテーテルに起因する弊害を認めなかった。肉眼的には外層および内腔表面に結石の付着は認めなかったが、SEMによる観察では症例1で外層表面にフィブリン様物質の沈着と内腔表面にごく軽度の結晶の付着を認めた。

### 2) 塗銀抗菌性カテーテルおよびシリコンカテーテル表面の比較（Table 2）

2種のカテーテルの比較が可能であった4症例の全例において、カテーテルの通過性は良好であった。肉眼的には症例4で2種のカテーテルともに内外層表面に結石の付着を認めたが、付着の程度は塗銀抗菌性カテーテルの方が強かった。症例5と6では付着物を認めなかった。症例7ではシリコンカテーテルの内外層表面に結石の付着を認めたが、塗銀抗菌性カテーテルには結石の付着を認めなかった。SEMによる観察では、症例4で、両者の内外層ともに結晶の付着（Fig. 3, A, B）を認めた。塗銀抗菌性カテーテルでは細菌の付着は認めなかったが、シリコンカテーテル外層表

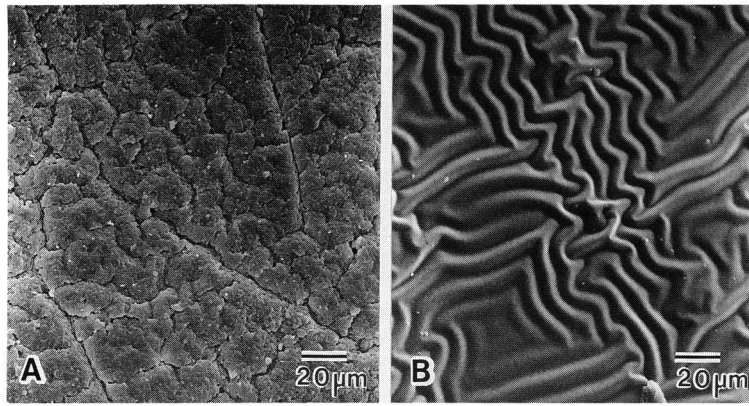


Fig. 2. Scanning electron micrographs of catheter surface. A, external surface of silver-protein coated latex catheter. B, external surface of silicone catheter. Reduced from  $\times 1,000$ .

Table 1. Scanning electron micrographic findings of silver-protein coated urethral catheter in long-term use.

| Case | Age | Sex | Duration (days) | SEM findings        |          |
|------|-----|-----|-----------------|---------------------|----------|
|      |     |     |                 | Outer               | Inner    |
| 1    | 60  | M   | 31              | fibrillar material+ | crystal+ |
| 2    | 57  | M   | 31              | —                   | —        |
| 3    | 65  | M   | 30              | —                   | —        |

Table 2. Macroscopic and scanning electron micrographic findings for two catheter materials, and results of urine culture.

| Case | Age | Sex | Materials             | Duration (days) | Macroscopic findings |        | SEM findings                                 |                       | Urine Culture                                        |
|------|-----|-----|-----------------------|-----------------|----------------------|--------|----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
|      |     |     |                       |                 | Outer                | Inner  | Outer                                        | Inner                 |                                                      |
| 4    | 75  | F   | Silver-protein coated | 40              | stone++              | stone+ | crystal++<br>fibrillar material+             | crystal+              | E. coli 3+<br>E. faecalis 1+                         |
|      |     |     | Silicone              | 36              | stone+               | stone+ | crystal+<br>bacteria+<br>fibrillar material+ | crystal+              |                                                      |
| 5    | 90  | M   | Silver-protein coated | 42              | —                    | —      | —                                            | —                     | P. vulgaris 3+<br>K. pneumoniae 1+<br>E. faecalis 1+ |
|      |     |     | Silicone              | 36              | —                    | —      | —                                            | bacteria+             |                                                      |
| 6    | 56  | M   | Silver-protein coated | 37              | —                    | —      | crystal+<br>fibrillar material+              | —                     | negative                                             |
|      |     |     | Silicone              | 36              | —                    | —      | —                                            | bacteria+             |                                                      |
| 7    | 64  | F   | Silver-protein coated | 36              | —                    | —      | —                                            | —                     | P. cepacia 3+<br>S. marcescens 2+<br>E. faecalis 1+  |
|      |     |     | Silicone              | 33              | stone+               | stone+ | crystal++                                    | crystal+<br>bacteria+ |                                                      |

面にはフィブリン様物質と無晶性の結晶 (Fig. 3, C) や桿状形態を示す細菌の付着 (Fig. 3, D) を認めた. 両カテーテル留置前の検尿では RBC 5~10/hpf, WBC 20~30/hpf で, 尿培養では *E. coli* 3+ と *E. faecalis* 1+ を認めた. 症例 5 の塗銀抗菌性カテーテルでは結晶や細菌の付着は認めなかったが, シリコンカテーテルの内層表面に細菌の付着を認めた. 両カテーテル留置前の検尿では WBC 10~15/hpf で, 尿培養では *P. vulgaris* 3+ と *K. pneumoniae* 1+, *E. faecalis* 1+ を認めた. 症例 6 の塗銀抗菌性カテーテ

ルでは尿酸カルシウム結晶とフィブリン様物質の付着を認めた (Fig. 4). シリコンカテーテルでは内層表面にのみ細菌の付着を認めた. 両カテーテル留置前の検尿で強い膿尿を認めたが, 抗菌剤投与のため尿培養は陰性であった. 症例 7 の塗銀抗菌性カテーテルでは付着物を認めなかったが, シリコンカテーテルでは結晶や細菌の付着を認めた. 両カテーテル留置前の検尿では RBC 5~6/hpf, WBC 10~15/hpf で, 尿培養では *P. cepacia* 3+ と *S. marcescens* 2+, *E. faecalis* 1+ を認めた. すべての症例でカテーテル留置前と抜去時

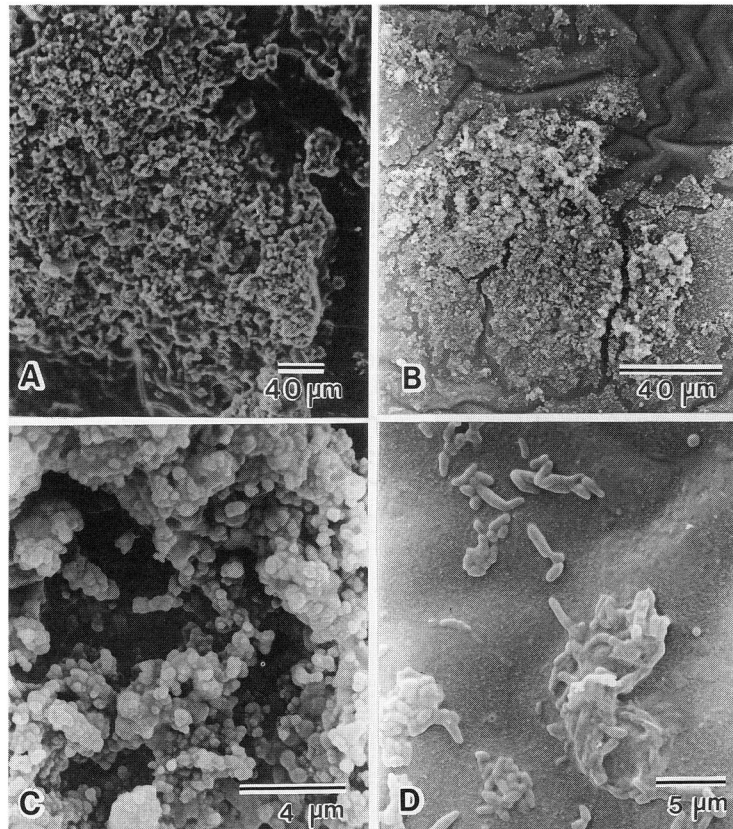


Fig. 3. A, scanning electron micrograph (SEM) of silver-protein coated latex catheter surface after 40 days in case 4 shows calculous material. Reduced from  $\times 500$ . B, SEM of silicone catheter after 36 days in case 4 reveals amorphous crystals associated with fibrillar materials. Reduced from  $\times 1,200$ . C, SEM shows the surface of the same catheter with struvite crystals. Reduced from  $\times 12,000$ . D, SEM shows the surface of the same catheter with rod-shaped bacteria. *E. coli* and *E. faecalis* were isolated from urine. Reduced from  $\times 7,000$ .

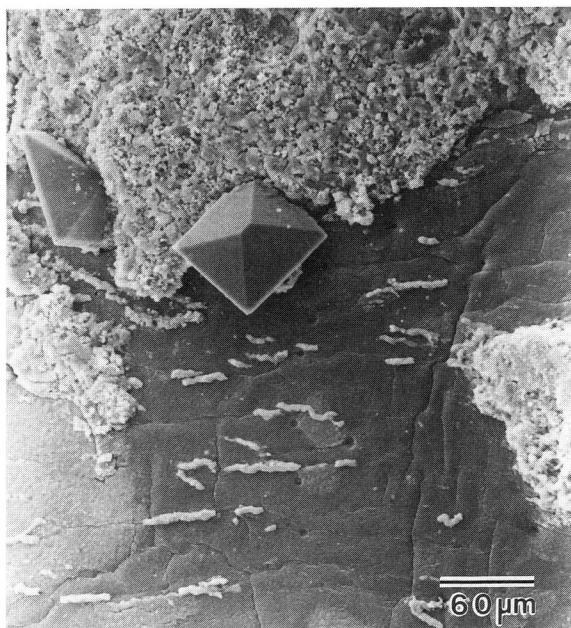


Fig. 4. Scanning electron micrograph of silver-protein coated latex catheter surface after 37 days in case 6 reveals amorphous materials and calcium oxalate dihydrate crystals associated with fibrillar materials. Reduced from  $\times 500$ .

の尿培養の同定菌種に変化はみられなかった。細菌の付着はシリコンカテーテルの全例に認められた。塗銀抗菌性カテーテルでは細菌の付着は認められなかったが、症例4の塗銀抗菌性カテーテルの結石は、リン酸マグネシウムアンモニウムであった。結晶の形成は両者で2例ずつみられた。

## 考 察

高齢化社会となり、尿排出障害に対する手術的治療の行えない症例や、脳血管障害による神経因性膀胱の症例が増加している。これらのうち尿道留置カテーテルの長期留置の必要な症例において、カテーテル表面へのフィブリン様物質や細菌の付着および結晶の形成は常に問題になるところである。Ohkawa や Robert らは、このメカニズムとして上行性感染に起因するカテーテル内外への細菌の付着と glycoprotein を含むバイオフィルムの形成およびそれにより結石が形成されるためと述べている<sup>2,3)</sup>。一方、Miller は銀イオンにウレアーゼ活性の阻害作用があることを<sup>4)</sup>、Schaeffer らは、酸化銀に抗菌活性があり、カテーテルにコーティングすることにより尿路感染を予防でき

たと報告している<sup>5)</sup>。古くより消毒剤として用いられているプロテイン銀を配合した塗銀抗菌性カテーテルは、細菌のカテーテル表面への付着とフィブリン様物質の付着を抑制することにより、結晶の形成が抑制され、カテーテルの長期留置が可能となると考えられる。

従来よりシリコンカテーテルは長期留置が可能とされる<sup>1)</sup>が、SEMによる観察ではシリコンカテーテルは表面構造は平滑で、天然ゴムラテックスにみられる粗造な表面構造や陥凹、亀裂は存在せず、フィブリン様物質の付着や結晶の形成が少なくと予想され、これにより長期留置に適していると考えられた。プロテイン銀を含有した塗銀抗菌性カテーテルは、SEM像では天然ゴムラテックスと同様に粗造な表面構造を有しているにもかかわらず、細菌に対する抗菌活性により、細菌の付着やそれに伴う結晶の形成を抑制すると考えられた。今回の検討において尿路感染を伴った症例では平滑な表面構造を有するシリコンカテーテルにおいても全例に細菌の付着がみられたが、塗銀抗菌性カテーテルでは細菌の付着を認めなかった。結晶や結石の付着はそれぞれ2例ずつみられた。症例4の塗銀抗菌カテーテルより採取した結石は感染結石であり尿路感染が原因と考えられたが、症例6の結晶はSEMによる形態上尿酸カルシウムであり、カテーテルの粗造な表面構造による結晶形成と考えられた (Fig. 4)。塗銀抗菌性カテーテルはその表面構造のために、結晶の形成の面から見るとシリコンカテーテルに劣ると思われるが、プロテイン銀が細菌の付着には抑制的に働くことにより、尿路感染を有する症例においても長期留置が可能となると考えられる。

## 結 語

1. 塗銀抗菌性カテーテルの長期留置における安全性を4週間以上留置可能な8症例で検討し、カテーテル表面の付着物を走査型電子顕微鏡で観察した。尿路感染を有する5症例で、カテーテル表面の付着物をシリコンカテーテルと比較検討した。

2. 全例において塗銀抗菌性カテーテルの長期留置が可能であり、長期留置に起因する弊害を認めなかった。

3. 比較可能であった4症例において、細菌の付着はシリコンカテーテルの全例に認められたが、塗銀抗菌性カテーテルでは認めなかった。

4. 結晶の形成は両者は同程度であったが、すべてのカテーテルの通過性は良好であった。

5. 塗銀抗菌性カテーテルはカテーテル表面への細菌の付着を抑制することが示唆され、尿路感染を有する症例においても長期留置が可能と考えられる。

## 文 献

- 1) Kunin CM, Chin QF and Chambers S: Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly: a comparison of different types of catheter materials in "blockers" and "nonblockers". *J Urol* **138**: 899-902, 1987
- 2) Ohkawa M, Sugita T, Sawaki T, et al.: Bacterial and crystal adherence to the surfaces of indwelling urethral catheters. *J Urol* **143**: 717-721, 1990
- 3) Roberts JA, Fussell EN and Kaack MB: Bacterial adherence to urethral catheters. *J Urol* **144**: 264-269, 1990
- 4) Miller J: The inhibition of the formation of struvite crystals on latex catheters by silver ion. *Invest Urol* **17**: 60, 1979
- 5) Schaeffer AJ, Story KO and Johnson SM: Effect of silver oxide/trichloroisocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheter-associated bacteriuria. *J Urol* **139**: 69-73, 1988
- 6) 尾崎安彦, 堀 顕三, 梅村吉弘, ほか: プロテイン銀配合天然ゴム製導尿カテーテルの感染遅延効果に関する研究. *生体材料* **11**: 222-231, 1993
- 7) 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

(Received on July 2, 1996)

(Accepted on November 5, 1996)

(迅速掲載)