

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

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

竹内 秀雄, 飛田 収一*, 吉田 修

音羽病院泌尿器科 (部長: 上田朋宏)

上 田 朋 宏**

CLINICAL STUDY ON EFFICACY OF A FOLEY CATHETER COATED WITH SILVER-PROTEIN IN PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTIONS

Hideo Takeuchi, Shuichi Hida and Osamu Yoshida

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Tomohiro Ueda

From the Department of Urology, Otowa Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of a Foley catheter coated with silver-protein (ProAg catheter) in the prevention of catheter-associated bacteriuria. ProAg catheter significantly reduced the incidence of extraluminal catheter-associated bacteriuria compared with usual latex Foley catheter although it did not inhibit intraluminal bacteriuria. There was no difference between ProAg catheter and latex catheter in the side effects such as urethral discharge, catheter-associated pain and allergic reaction. The ProAg catheter may be useful as an indwelling urethral catheter.

(Acta Urol. Jpn. 39: 293-298, 1993)

Key words: Foley catheter, Urinary tract infection, Prevention, Silver-protein

結 言

導尿カテーテルは排尿困難や尿失禁を伴う患者の長期の尿路管理の場合と、膀胱や前立腺等の尿路疾患の手術後に尿路を確保するために短期間留置される場合があり、現代の医療技術上欠かせない医療用具のひとつである。しかしながら、カテーテル留置にともなう尿路感染が高率に認められ、院内感染の観点からも臨床上とくに重要な問題となっている¹⁻⁵⁾。カテーテル留置において、細菌が膀胱内へ侵入する経路としては、カテーテルと尿道粘膜の間隙(管外性感染)、留置カテーテルと排尿チューブとの結合部あるいは蓄尿バッグから排尿チューブ内への逆行(管内性感染)などが考えられる⁶⁾。滅菌された用具による閉鎖式導尿法が紹介されて以来⁷⁾、カテーテル留置に伴う尿路感染防止方法としての有用性が確認されているが、なお留置患者

の約半数が1週間以内に感染するといわれており⁸⁾、管外性感染が大きく関与しているものと推測される。

この管外性感染を予防するために、抗菌剤を浸透したカテーテルを用いる方法が報告されているが、抗菌効果の持続期間が短いなどの理由からその効果は充分ではなかった⁹⁾。また重金属イオンの殺菌力を利用した銀塗抹カテーテルが開発され、臨床において好成績が報告されている¹⁰⁾にもかかわらず、いまだ実用化されていない。

ユニチカ(株)にて開発された抗菌性導尿カテーテルは、プロテイン銀を配合した天然ゴムからなり、*in vitro*にて抗菌性が確認されている¹¹⁾。本報では本カテーテルの尿路感染防止に対する有用性について検討したので報告する。

対象および方法

1) 抗菌性導尿カテーテル

今回臨床試験に供した抗菌性導尿カテーテルはプロ

* 現: 京都市立病院泌尿器科

** 現: 癌研究所附属病院泌尿器科

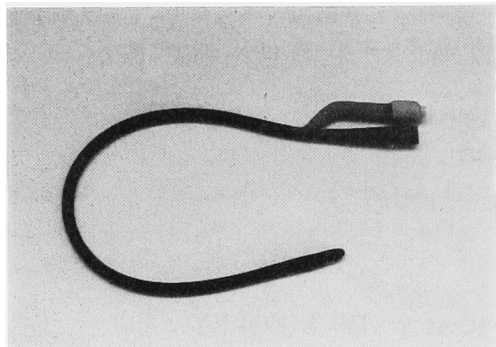


Fig. 1. Photograph of ProAg catheter

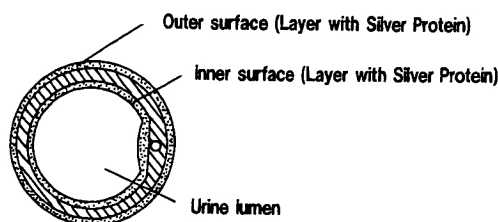


Fig. 2. Cross-sectional diagram of ProAg catheter

ティン銀を配合した天然ゴムラテックスから浸漬成形法で製造された。プロテイン銀（東洋製薬化成株式会社）は日本薬局方記載のものを使用した。カテーテルの構造は Fig. 1, 2 のごとく、内外層表面にのみプロテイン銀を含有した層構造を有する。カテーテルのサイズは、16, 18および 20 Fr である。

なお本カテーテルは臨床応用に先立ち、エチレンオキシドガス（EOG）滅菌が施され、1本毎に滅菌パックされ、密封包装されている。さらに外観、形状および引っ張り強さ等の力学的試験、溶出物試験、生物学的試験および眼刺激試験、無菌試験、残留 EOG 試験等の安全性試験が施行されたものである。対照として市販の天然ゴム製導尿カテーテルを用いた。

2) 臨床試験

1) 対象：導尿カテーテルを3日以上留置される症例を対象とした。導尿方法は閉鎖式で行った。また抗生剤を投与する場合は、カテーテル挿入日後3日以内の予防投与を原則とした。抗菌性カテーテルと対照の通常カテーテルの選択は患者の挿入理由をほぼ同一にするため選択した以外は特に考慮しなかった。

カテーテル留置患者は抗菌性カテーテル38症例（男26症例、女12症例）で、平均年齢65.6歳（16～79歳）で、カテーテルの平均留置期間は7.7日（3～15日）であった。対照は17症例（男12症例、女5症例）で、平均年齢は69.5歳（38～86歳）で、その留置期間は

7.5日（4～14日）であった。

感染予防試験の対象となった無菌尿症例は抗菌性カテーテル群で30症例、対照群で11症例であった。これらの中でカテーテル挿入時に抗菌剤を予防的に投与した症例が抗菌カテーテル群で29症例（内4例は抗菌剤が長く投与され除外された）、対照群で8症例であった。除外症例、感染尿症例は副作用その他の検討に供された。

カテーテルの挿入理由は下部尿路機能障害、尿路悪性腫瘍、下部尿路閉塞性疾患およびその他に分類したサンプル、コントロール症例ともその比率はおおの28%, 25%, 34%および13%前後でその比率はほぼ同じであった。

2) 尿培養：採尿は原則として2カ所から行った。すなわち排尿チューブの採尿突起から採取したもの（新鮮尿）と蓄尿バッグの排尿口から採取したもの（蓄尿をおおの尿試料として用いた。カテーテル挿入日より抜去日まで適時採尿し、採尿した尿をただちにウリカルト（第一薬品株式会社）にて、37°C 24時間培養後尿中細菌数を判定した。細菌の発育が認められた場合、分離し、菌種の同定を行った。

感染の有無は留置期間中に無菌尿症例の新鮮尿中に 10^3 個/ml以上の微生物が検出されたとき感染したと判定した。

3) カテーテル留置に伴う副作用の検討：カテーテル留置に伴う副作用については、カテーテル痛、外尿道口分泌物、その他アレルギー反応や過敏症状などの有無について毎日注意深く観察した。

4) カテーテル開存性の検討：臨床試験に供したカテーテルは、抜去後回収し、その内部を開くことによりカテーテル内外表面の付着物の観察を行った。

5) 尿中銀濃度の測定：尿試料（蓄尿）を誘導結合プラズマ（ICP）法を用いて分析した。ICP法による銀の検出限界は0.1 ppm程度である。

3) 感染予防効果の評価方法

無菌尿患者を対象にカテーテル留置に伴う尿路感染予防効果について、無菌尿継続期間を抗菌カテーテル症例と対照症例とを比較検討することにより評価した。評価方法として次式の累積感染率を採用した。

$$F_x = \frac{D_x}{B_x + D_x} \times 100$$

ただし、 F_x ：x日目までの累積感染率（%）

B_x ：x日目までの無菌尿継続患者数（人）

D_x ：x日目までに感染した患者累積数（人）

なお抗菌剤の影響を除くために、おおのの症例につき無菌尿維持期間は抗菌剤投与中止以降の無菌尿を維持した期間とした。またカブラーマイヤーによる平

均無菌尿維持期間を比較した。有意差検定は Generalized Wilcoxon Test を用いた。

さらに各患者の新鮮尿および蓄尿中から分離された菌株の種類および濃度を比較することにより感染の様式が管外性感染であるか管内性感染であるかの判別を試み、おのおのの症例について管外性および管内性感染の累積感染率も比較した。

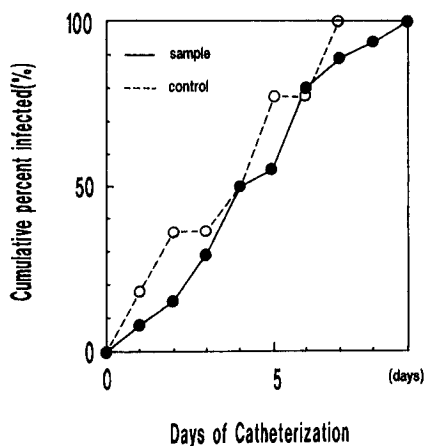
Table 1. Bacteria transition in urines from a sample port and urine bag.

Days		0	1	2	3	4
Urine	Species	—	—	Se	*	Pp
	Concentration	0	0	10^4	*	10^7
Urine bag	Species	—	Pp	Pp	*	Pp, Se
	Concentration	0	10^3	10^4	*	10^7

Se: *Staphylococcus epidermidis*, Pp: *Pseudomonas putida*

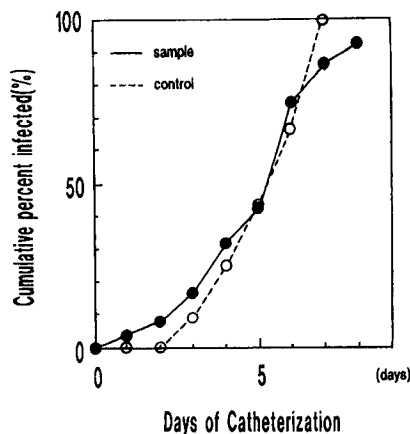
*: Urine sample were not obtained.

すなわち Table 1 において新鮮尿で2日目に *Staphylococcus epidermidis* 10^4 個/ml が培養され, 4日目には *Pseudomonas putida* 10^7 個/ml 培養された。蓄尿中には1日目より *P. putida* が存在し, 日を追うごとに増加した。この場合, 蓄尿中に先にみられた菌種 *P. putida* が後に新鮮尿中にもみられ, *P. putida* は管内を逆行性に侵入したのとして管内性と判断した。一方新鮮尿中にみられた *S. epidermidis* は先の蓄尿中にはみられず, カテーテルと尿道の間隙を上行して感染した管外性と推定した。



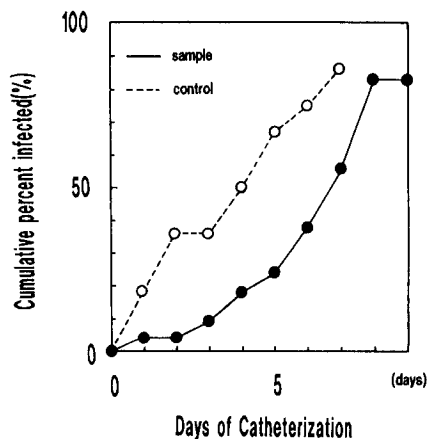
(After stopping administration of antibacterial agent)

Fig. 3. Cumulative percent infected in patients with indwelling sample and control catheters.



(After stopping administration of antibacterial agent)

Fig. 4. Intraluminal cumulative percent infected in patients with indwelling sample and control catheters.



(After stopping administration of antibacterial agent)

Fig. 5. Extraluminal cumulative percent infected in patients with indwelling sample and control catheters.

結 果

1) 尿路感染防止効果

尿路感染予防効果を対象症例は抗菌カテーテル症例26例, 対照症例11症例であった。Fig. 3に抗菌カテーテルおよび対照群の累積感染率を示した。対照群では翌日からすでに11例中2例に感染がみられ, 7日後すべて感染した。抗菌カテーテル群では翌日26例中2例に感染が認められ, 9日後全例感染した。両者を比較すると, 留置期間1日から3日かけて対照の通常カテーテルを留置した場合よりも抗菌性カテーテルの方

Table 2. Comparison of non-bacteriuric duration of sample and control catheter in infection routes

Route	Catheter	No. of cases	Duration of non-bacteriuric in average (Kaplan-Meier method)	P value Generalized Wilcoxon Test
Total	Control	26	4.6	0.421
	Sample	11	4.0	
Intraluminal	Control	25	5.4	0.367
	Sample	11	4.9	
Extraluminal	Control	24	7.9	0.043
	Sample	11	4.8	

Table 3. Microorganisms isolated from the infection routes of intralumina and extralumina of urethral catheters inserted to the patients.

Catheter	Intralumina (No. of Cases)	Extralumina (No. of Cases)
Sample	<i>Serratia marcescens</i> (7)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)
	<i>Pseudomonas putida</i> (4)	<i>Enterococcus faecalis</i> (3)
	<i>Pseudomonas species</i> (1)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	
	<i>Morganella morganii</i> (1)	
	<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (1)	
	<i>Candida</i> (1)	
Control	<i>Pseudomonas putida</i> (2)	<i>Enterococcus faecalis</i> (3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)
	<i>Escherichia coli</i> (1)	<i>Escherichia coli</i> (1)

が尿路感染の発症を遅延させる傾向が認められた。

つぎに尿路感染の経路を推定し、管内性感染と管外性感染を分け、累積感染率を抗菌カテーテルと対照を比べてみると Fig. 4, 5 のとうりであった。対照において管内性感染と管外性感染を比較してみると、管外性感染の方が比較的早期に起こり、管内性感染はやや遅れて認められた。両カテーテルを比べてみると Fig. 4 に示すごとく、管内性感染に関してはほぼ同じ程度にみられたが、管外性感染の累積感染率は Fig. 5 のごとく、抗菌性カテーテルにおいて有意に低率であり、抗菌性カテーテルの感染防止効果が認められた。

無菌尿維持期間は Table 2 のごとく管内性感染、管外性感染を分けてみると抗菌性カテーテル群は対照群の4.8日に比し7.9日と有意に延長した。

同定された細菌を管外性および管内性に分けてみると Table 3 のごとくである。管内性感染の起原因菌となったものはシュドモナス、セラチア、プロテウス属等のグラム陰性桿菌を主としたものであるのに対して管外性感染の起原因菌は人間の皮膚、口腔、腸管等々に常在するスタフィロコッカス属、エンテロコッカス

Table 4. Side effects in patients with indwelling catheterization

Side effect	Degree	No. of cases	
		Sample	Control
Catheter Pain	-	23 (61)	11 (65)
	+ (> 2 days) (≤ 3 days)	6 (16) 9 (23)	3 (17) 3 (18)
Urethral Secretion	-	30 (79)	11 (65)
	+ (> 2 days) (≤ 3 days)	2 (5) 6 (16)	2 (12) 4 (23)
Allergic Reaction	-	38 (100)	17 (100)
	+	0 (0)	0 (0)

属が中心であった。

2) 安全性

臨床試験を行った全症例（抗菌カテーテル38症例、対照17症例）につき、カテーテル留置に伴う副作用の有無を抗菌カテーテルと対照症例間で比較した (Table 4)。

カテーテル痛および外尿道口分泌物は2日以下の症

例と3日以上続いた症例とに分類した。抗菌カテーテル症例において、カテーテル痛が3日以上続いた症例が全体の23%と対照症例(18%)に対してやや高率であった。これは抗菌カテーテル群に下部尿路手術例が多く含まれているためかもしれない。いずれの場合もカテーテル痛のためにカテーテル留置を中断することはなかった。

その他、使用に際してカテーテルの挿入や抜去に伴うトラブルやバルーンの破壊などは1例も認められなかった。

3) カテーテルの開閉性

留置期間中(平均留置期間; 抗菌カテーテル症例 7.7 ± 3.0 日(3~15日), 対照症例 7.5 ± 3.1 日(4~14日))に、カテーテルが閉塞して抜去を余儀なくされた症例が1例(抗菌カテーテル症例, 7日目)あった。これは高度の血尿による閉塞で、結石その他の付着物によるものではなかった。

抜去後のカテーテルへの結石の付着状況を有、無の2段階で分けてみたところ、抗菌カテーテル症例では9症例(23%), 対照では4症例(24%)にバルーンに少量の結石の付着が認められ、特に差はみられなかった。

4) 尿中銀濃度の測定

4症例(抗菌性カテーテル3症例, 対照1症例)につき、患者蓄尿中の銀濃度をカテーテル挿入日より経日的に分析したところ、まったく検出されなかった。

考 察

導尿カテーテルは現代の医療技術上なくてはならないものとなっているが、導尿カテーテルが医療用具として満足されるべき最も基本的な要素は、カテーテルの内腔が閉塞しないで人体に対して安全に用いることができるということである。通常天然ゴム製カテーテルも安全性に問題なく広く使われているが、尿路感染や内腔の閉塞の問題がある。シリコン製カテーテルは比較的塩類付着による閉塞が少ないが、長く使用すればこれも閉塞する。カテーテルの内腔に付着する塩類はおもにリン酸塩 struvite や apatite であるが、これは尿路感染とくに尿素分解細菌の感染が原因である¹²⁾。したがって導尿カテーテルの最も重要な点はいかに感染を防ぐかという点である。

今回抗菌剤として用いられたプロテイン銀は、日本薬局方に記載されている殺菌消毒薬である。銀塩の示す殺菌力を残し、かつ無機塩の刺激性をやわらげようという試みで、銀またはその塩とタンパク質とのコロイド状の結合物がいくつか作られ、その一つとして殺

菌力の強い本品が1897年に治療に用いられた。プロテイン銀中の銀原子は多少イオン化しており、わずかに刺激性がある程度である。プロテイン銀は防腐、殺菌、収れん薬として、主として粘膜の炎症に用いられ、尿道や膀胱の洗浄には0.1~0.2%, また尿道注入には0.2~1.0%液が用いられる¹³⁾。さらに第10次の再評価を終え、有用性が確認されている。プロテイン銀配合導尿カテーテルの安全性も38症例の臨床試験を通して確認された。ただしプロテイン銀のアレルギーの報告も皆無ではなく¹⁴⁾、一応の注意は必要である。

一方、尿路感染予防効果に関して本カテーテルの有効性を検討した。その結果、本カテーテルは天然ゴム製カテーテルに比べ、カテーテル留置にともなう尿路感染を遅延させる傾向にあることが判明した。さらにわれわれは留置に伴う感染の様式を追跡することにより本カテーテルの特徴がさらに分析できると考えた。その結果、管内性の感染においてはまったく差が認められず、管外性の感染様式において本カテーテルが優れた尿路感染防止効果を有することが認められた。これは本カテーテルの表面が従来にない材料からなることを示すものであろう。

管内性の感染と管外性の感染の違いを考えてみると管内性感染ではカテーテルの内腔を絶えず尿が流れており、細菌はカテーテルの内表面を徐々に逆行する。しかも患者尿中にプロテイン銀が材料表面から放出されていないことも銀濃度の分析からも明らかのように内腔に関しては市販のカテーテルと変わらない効果しか持たないことが推察される。

一方、管外性の感染様式において尿道粘膜とカテーテルの外表面がほとんど密着しており、しかも内腔のように絶えず体液が流れていることもない。したがって細菌はカテーテル外表面に常に接しながら体外から体内へ逆行しなければならない。この間、外表面にプロテイン銀を配合した層が細菌に何らかの影響を与え、市販カテーテルと比較したときその侵入する速度を遅らすことができたと考えられる。

現在、主として病院内で問題となっている事柄は抗生剤の使用に伴う耐性菌の増加であり、とくに MR-SA はその典型である。本試験カテーテルに配合したプロテイン銀は各種細菌に対し幅広い抗菌性を示し¹¹⁾、従ってカテーテルにプロテイン銀を配合することは抗生剤でも防げない細菌の上行性感染を阻止する可能性を有し、このカテーテルの利点のひとつに挙げられる。

しかしながら、市販のカテーテルであれ、抗菌カテーテルであれ、閉鎖式の導尿システムにかかわらず管

内性感染が認められたことは重要である。汚染部位は蓄尿バッグの排尿口かと推察されるが、蓄尿バッグ内を無菌的に維持することは不可能かもしれない。管内性感染を抑えるにはバッグ内に抗菌物質を予め入れておくことや、抗菌剤の全身投与なども考慮されるべきかもしれない。またたとえバッグ内が無菌化できずとも細菌のチューブ内侵入を防ぐような装置を考案、使用すればのも一考であろう。その意味で自動間歇排尿装置ブラドマン（ユニチカ特製）¹³⁾も使用に値するだろう。本試験のプロテイン銀配合導尿カテーテルでは銀の尿中溶出は認められなかったが、ある程度の濃度の銀が尿中に存在すればバッグ内も無菌化しえるかもしれない。

結 語

抗菌カテーテル（プロテイン銀配合導尿カテーテル）を泌尿器科カテーテル留置患者に使用し、尿路感染予防効果および安全性を検討した。

1) 閉鎖式バッグとの併用にて抗菌カテーテルは尿路感染特に管外性感染の予防効果を発揮する可能性が示唆された。

2) 尿道分泌物、カテーテル痛、アレルギー反応などの副作用は従来の天然ゴムカテーテルと差がみられなかった。

3) 以上より本カテーテルは実用に供されてしかるべきと考えられ、今後向かえる老人社会において、寝たきり患者の尿路管理の一助となりえることが期待される。

文 献

- 1) 桐山 啓夫：院内感染をめぐる諸問題。Pharm Med 4: 195-201, 1986
- 2) Kass EH: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch Intern Med 100: 709-715, 1957

- 3) Dutton AAC and Ralson M: Urinary tract infection in a male urological ward. Lancet 1: 115-119, 1957
- 4) Miller A, Linton KB, Gillespie WA, et al.: Catheter drainage and infection in acute retention of urine. Lancet 1: 310-312, 1960
- 5) Stamm WE: Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. Ann Intern Med 82: 386-390, 1975
- 6) 西浦常雄：留置カテーテルによる感染とその対策 Mod Med 94: 19-22, 1979
- 7) Dukes C: Urinary infections after excision of the rectum. Proc R Soc Med 22: 259-269, 1928
- 8) 竹内弘幸：閉鎖式持続導尿法による尿路手術後の尿流管理に関する臨床的研究。臨泌 30: 657-661, 1976
- 9) Butler HK and Kunin CM: Evaluation of polymyxin catheter lubricant and impregnated catheters. J Urol 100: 560-566, 1968
- 10) Schaeffer AC, Story KO and Johnson SM: Effect of silver oxide/trichloro-isocyanuric acid antimicrobial urinary drainage system on catheter-associated bacteriuria. J Urol 139: 69-73, 1988
- 11) 尾崎安彦, 堀 顯三, 梅村吉弘, ほか：プロテイン配合天然ゴム性導尿カテーテルの感染遅延効果に関する研究。生体材料投稿中
- 12) 竹内秀雄, 高橋陽一, 吉田 修, ほか：ウレアーゼ阻害剤による尿路結石の予防 第1報 感染尿とウレアーゼ阻害剤。泌尿紀要 22: 115-120, 1976
- 13) プロテイン銀。第十一改正 日本薬局方解説書。下村 孟, p. 843-845, 特廣川書店, 1986
- 14) 田村誠一郎：プロテイン銀ショックについて。泌尿紀要 9: 277-278, 1963
- 15) 竹内秀雄, 上田 眞, 吉田 修, ほか：自動間歇排尿装置 (Bladder Assist Device) の有用性について。泌尿紀要 33: 629-637, 1987

(Received on December 8, 1992)

(Accepted on December 21, 1992)

(迅速掲載)