

生物膜在泌尿道感染中所扮演的角色及相關處置

陳澄淳 劉美芳 施智源

台中榮民總醫院 感染管制室

泌尿道感染是最常見的院內感染，多數發生在裝置導尿管之後。微生物附著在導尿管內壁，分泌多醣體等物質形成生物膜。在生物膜的保護下，微生物不易被刷除、對抗生素的敏感性降低、且有利其交換及傳遞遺傳訊息。生物膜引起的泌尿道感染，目前並無有效的治療方法，因此只有儘量避免留置導尿管、或盡早拔除，才能預防感染的發生。

前 言

根據統計，泌尿道感染中有 66%到 86%發生在使用醫療裝置後，其中主要以導尿管居多[1]。導尿管之所以成為泌尿道感染的一項危險因子，不僅是因為導尿管阻隔致病原與泌尿道上皮、黏膜的接觸，使第一道防線無法作用，或是導尿管提供一個逆行性感染的途徑，近來許多的文獻顯示生物(biofilms)的形成在泌尿道感染的致病機轉中，亦扮演一個相當重要的角色。

生物膜之定義與形成機轉

根據 Gristina 等人的定義，生物膜是微生物附著在物體表面或是微生物彼此附著，以微生物細胞外的多醣體(polysaccharide)、分泌物質及宿主的組織為基質(matrix)所形成的結構體[2,3]，微生物得以在此結構體中傳遞生物膜形成之相關訊息及交換養份與廢物[4,5]。以 *Escherichia coli* 及 *Pseudomonas aeruginosa* 為例，導管表面生物膜的形成始於導管吸附體液中的蛋白質分子，先在表面形成一層附加的有機薄膜，接著由單一個體的微生物藉由鞭毛(flagella)在導管體液內的運動，再以纖毛(pili)附著於導管表面的有機薄膜，然後微生物分裂增殖，並藉著運動擴大生物膜在導管表面的面積[2,6]。研究指出，對於革蘭氏陰性的細菌而言，當微生物附著於導管表面後，會分泌訊號分子(signal molecules)，當微生物到達一定的數量時，訊號分子會和微生物表面的接受器作用，啟動基因的表現型，如抗生素製造、質體接合轉移、合成毒性因子(virulence factors)等[7]。而毒性因子的種類會決定感染對泌尿道的影響，如 *E. coli* 所合成的眾多附著素(adhesins)中，有些是 *E. coli* 的纖毛附著及侵入膀胱上皮所不可或缺的毒性因子[8]。

生物膜特性

微生物形成生物膜後，有別於浮游狀態的特性，由於養份在生物膜擴散受限，因此微生物由快速生長轉變為緩慢生長；再則生物膜的結構使微生物由分散性的生存方式轉變為組織性的生存方式。一般而言，緩慢的生長速度會降低微生物對抗生素的敏感性；而組織性的結構，不但使微生物不易被一般的刷洗動作所去除，更有利於微生物間訊號的傳遞及基因的轉移[9]。

臨床問題

生物膜的形成對臨床所造成的問題，包括：(1)自生物膜脫離的微生物逆行性造成泌尿道感染。(2)可能是抗藥性基因的轉移、抗生素不易穿透生物膜基質的特性，或生物膜中微生物的生長速度較浮游狀態緩慢等原因，使微生物能倖免於抗生素治療[9](3)因為微生物可能在感染後移生膀胱內，建立一個長期的貯存窩，持續多個月，故易造成泌尿道感染的復發[8]。(4)根據 Grahn, Raz 與 Shan 等人的研究發現，在更換長期留置的導尿管前，其尿液檢體培養結果，無論在微生物的種類、菌落數或抗藥性微生物的數量，都明顯多於更換導尿管後的尿液檢體，因此若未在收集尿液檢體前先更換導尿管，會影響泌尿道感染之致病菌的判讀及抗生素給藥的決定[10-13]。(5)鈣或鎂離子沉積在導管的表面(encrustation)，產生生物膜礦化(mineralisation)的現象，尤以 *Proteus mirabilis* 感染最常見，*P.mirabilis* 製造的尿素酉每(urease)會鹼化尿液，將尿中的鈣離子及鎂離子吸引至基質，再由 *P. mirabilis* 莢膜的多醣體成分進一步穩定生物膜的礦物質結晶，當礦化的厚度逐漸增加時，就會阻塞導尿管，造成尿液逆流[14]。

生物膜引起之泌尿道感染相關處置

由於生物膜附著於導管表面，故有研究致力於探討不同材質的導尿管與生物膜附著的關係，發現在預防細菌於導尿管壁的附著程度方面，矽質(silicon)導尿管優於橡膠(rubber)、乳膠(latex)或水凝膠包覆(hydrogelcoating)的導尿管，但仍無法完全免除細菌的附著。其它併用 fosfomycin 與 ofloxacin 以抑制生物膜中 *P. aeruginosa* 合成細胞壁，亦或使用含銀離子的導尿管材質來降低生物膜的生化反應，但對長期使用導尿管的病患來說，效果仍然十分有限[15,16]。

其他常見被提出且欲以解決生物膜產生礦化、沉積或預防泌尿道感染的建議，如果以改變飲食成分、酸化尿液、增加飲水量等方法，其效果仍未獲一致的研究結論，實務上亦有其限制，如對於老年病人，增加飲水量可能會造成電解質不平衡以及循環負荷[17-20]。對於 *P. mirabilis* 感染而製造尿素酉每鹼化尿液的問題，Kumon 以尿素酉每抑制劑—acetohydroxamic acid 或 fluorofamide 來減低生物膜礦化沉積的情形，雖然獲得顯著的效果，但是由於 acetohydroxamic acid 有明顯的毒性，而且 fluorofamide 對人體的毒性未明，因此無法適用於臨床[15]。

是故，至目前為止，尚無有效方法得以用來預防生物膜在導尿管所造成的附著、礦化、沉積或泌尿道感染的問題，僅有正確使用導尿管，及確實執行照護注意事項，以降低生物膜附著的機會及其對泌尿道感染診斷的影響。

結語

對臨床醫護人員而言，儘管留置導尿管可以暫時解除對病患排尿功能的關注、免除因失禁所帶來的清潔問題及節省更換尿套或紙尿褲的時間，然而生物膜的形成是一個相當棘手的問題，迄今除了拔除導管外，尚無有效的因應對策。而其所伴隨而來的感染，不僅威脅病患的生命，治療所需執行的導管更換、採檢及給藥亦會增加病患的住院天數及費用。因此，慎重的使用導管（除非有任何必要的適應症，包括以尿套、紙尿褲等取代方式仍無法精確監測重症病患的尿量，否則應盡量以尿套、紙尿褲或單導取代留置導尿管）、

在病歷中記錄病患使用導管的原因、確實執行留置導管的照護事項、積極處理排尿功能的問題、每天評估拔管的條件及早期拔管才能有效降低生物膜附著於導管相關泌尿道感染的發生。

參考文獻

- 1.Wong ES (1981, February). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infection. Available <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/GUIDE/uritract.htm>
- 2.Gristina A: Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987;237:1588-95.
- 3.Denstedt J, Wollin T, Reid G: Biomaterials used in urology : current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourol* 1998;12:493-500.
- 4.Davies D, Parsek M, Pearson J, et al: The involvement of cell-to-cell signal in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998; 280:295-8.
- 5.Kolter R, Losick R: One for all and all for one. *Science* 1998;280:226-7.
- 6.Pratt LA, Kolter R: Genetic analysis of *Escherichia coli* type I pili. *Mol Microbiol* 1998;30:285-93.
- 7.Fuqua C, Greenberg EP: Self perception in bacteria:quorum sensing with acylated homoserine lactones. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:183-9.
- 8.Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, et al: Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Trend in Microbiology* 2004;12:424-30.
- 9.Choong S, Whitfield H: Biofilm and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000;86:935-41.

10. Grahn D, Norman DC, White ML, et al: Validity of urinary catheter specimen for diagnosis of urinary tract infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1985;145:1858-60.

11. Tenney JH, Warren JW: Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988;157:199-203.

12. Raz R, Schiller D, Nicolle LE: Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000;164:1254-1254-8.

13. Shan PS, Cannon JP, Sullivan CL, et al: Controlling antimicrobial use and decreasing microbiological laboratory tests for urinary tract infections in spinal-cord injury patients with chronic indwelling catheters. *Am J Syst Pharm* 2005;62:74-7.

14. Morris NS, Stickler DJ, McLean RJ: The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters. *World J Urol* 1999;17:345-50.

15. Kumon H: Management of biofilm infections in the urinary tract. *World J Surg* 2000;24:1193-6.

16. Kumon H, Hashimoto H, Nishimura M, et al: Catheter-associated urinary tract infections: impact of catheter materials on their management. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:311-6.

17. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH et al: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271:751-4.

18. Reid G, Hsieh J, Potter P, et al: Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells. *Spinal Cord* 2001;39:26-30.

19. Barton CH, Sterling ML, Thomas R, et al: Ineffectiveness of intravenous ascorbic acid as an acidifying agent in man. *Arch Intern Med* 1981;141:211-2.

20. Denman SJ, Burton JR: Fluid intake and urinary tract infection in the elderly. *JAMA* 1992;267:2245-9.