

18

碩騰 技術期刊

2 0 1 6 . 0 3

辛苦忙碌的醫師們，空閒一下，
喝杯茶與咖啡，一起來溫故知新吧！

正確及時診斷出貓咪下泌尿道感染是治療的首要關鍵，然而後續抗菌劑選擇不當和醫囑遵循度不佳時，反而會導致治療反應不佳、反覆感染，甚至引發細菌抗藥性風險。

本篇技術期刊將分享貓咪下泌尿道感染的診斷過程、常見的感染菌種和建議使用的治療用藥。內容是直接翻譯2015年出刊的研究文獻，期提供臨床獸醫師參考。

FOR ANIMALS. FOR HEALTH. FOR YOU.

zoetis

臺灣碩騰股份有限公司

新北市251淡水區中正東路二段177號

TEL:02-28097979

www.zoetis.tw

分離自下泌尿道感染貓隻之菌種及其對 cefovecin 的易感性

Bacterial species isolated from cats with lower urinary tract infection and their susceptibilities to cefovecin

Dokuzeylül et al. Irish Veterinary Journal (2015) 68:2

DOI 10.1186/s13620-015-0030-9

Banu Dokuzeylül¹, Beren Başaran Kahraman², Alper Bayrakal¹, Belgi Diren Siğirci², Baran Çelik², Serkan İkiz², Abdullah Kayar^{1*}, M Erman OR¹

摘要

背景：本研究主要目的在於判定 61 隻下泌尿道感染 (lower urinary tract infection, LUTI) 病貓攜帶的菌種，及其於體外環境中對 cefovecin 的易感性。

結果：本研究也提出確診 LUTI 病貓的臨床病徵和最終臨床診斷。為貓隻進行健康檢查後，將顯微鏡評估確認含 $\geq 5-6$ 個白血球的尿液檢體，以細菌學技術培養。使用傳統的微生物學方法鑑別分離物，再使用臨床及實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute) 建議的 Kirby-Bauer 紙錠擴散法，檢測在體外環境中的易感性。在 61 份尿液檢體中，有 16 份檢體培養出細菌。抗菌劑易感性檢測發現，16 份分離物中有 13 份 (81%) 對 cefovecin 具有易感性。在出現下泌尿道感染病徵的貓隻身上，最常見的分離菌株為大腸桿菌 (*Escherichia coli*)。

結論：cefovecin 可有效治療 LUTI 病貓。由於對獸醫學用藥而言，cefovecin 是一種新型抗菌劑，關於 LUTI 病貓尿液培養的研究為數不多。本研究是土耳其伊斯坦堡第一項針對分離自下泌尿道感染病貓的細菌，探討 cefovecin 體外抗菌活性的試驗。

關鍵詞：貓、泌尿道感染、尿液培養、抗菌劑易感性、Cefovecin

背景

貓隻、犬隻和人類很少發生 LUTI，很多下泌尿道疾病會使患者容易發生伺機性感染，雖然是潛在疾病或其治療的併發症，不過始作俑者是細菌¹。

尿液培養是確診泌尿道感染 (UTI) 的標準方法，用於進行細菌培養的尿液檢體，應以膀胱穿刺收集，以免受到下泌尿生殖道的菌叢污染²。

在貓隻和犬隻的泌尿道感染中，最常分離出來的菌種包括 *Escherichia coli*、變形桿菌屬 (*Proteus* spp.)、葡萄球菌屬 (*Staphylococcus* spp.)、鏈球菌屬 (*Streptococcus* spp.)，不過不同菌種的盛行率變化很大^{3, 4}。

頭孢子菌素 (cephalosporin) 屬於 β 內醯胺類 (beta-lactam) 抗生素，原本由頭孢子菌素 C 的天然化合物水解產生。此類藥物具有殺菌作用，可與盤尼西林結合蛋白 (PBP) 結合，抑制細菌細胞壁的肽聚糖合成，達到殺菌效果⁵。

Cefovecin sodium [久安 (Convenia®)，美國輝瑞動物用產品事業部] 是新研發的第三代頭孢子菌素，屬於半合成的廣效注射劑，劑量為皮下注射 (SC) 8 mg/kg，用於治療犬隻和貓隻的 UTI、皮膚和軟組織感染。歐盟已於 2006 年核准做為貓隻的皮下 (SC) 注射劑，美國則於 2008 年核准^{4, 6-9}。

第三代頭孢子菌素對抗格蘭氏陽性菌 (例如 *Streptococcus* spp. 或 *Staphylococcus* spp.) 的效果，通常不如第一代或第二代藥物⁵。Stegemann 等人⁴曾指出，cefovecin 可有效對抗分離自犬隻和貓隻的格蘭氏陰性菌，包括 *Escherichia coli*、多殺性巴氏桿菌 (*Pasteurella multocida*)、克雷白氏菌屬 (*Klebsiella* spp.) (包括克雷白氏肺炎菌 [*K. pneumonia*])、腸球菌屬 (*Enterobacter* spp.)，以及厭氧性病原菌梭桿菌屬 (*Fusobacterium* spp.)、類桿菌屬 (*Bacteriodes* spp.)、口腔普氏菌 (*Prevotella oralis*)；不過無法有效對抗大部分的綠膿桿菌 (*aeruginosa*) 分離菌株。

本研究主要目的在於判定 61 隻 LUTI 病貓攜帶的菌種，及其於體外環境中對 cefovecin 的易感性。本研究也提出確診 LUTI 病貓的臨床病徵和最終臨床診斷。

方法

樣本

本研究納入 90 隻出現一種以上泌尿道臨床病徵的貓隻，例如尿急痛 (stranguria)、血尿、頻尿、不當的排尿行為、過度舔舐生殖部位，以及經常/長時間試圖排尿，在伊斯坦堡大學獸醫系內科組接受身體檢查，並收集病歷。所有貓隻都接受完整的血液學檢查 (CBC)、血液血清生化學檢查 (血清葡萄糖、血清尿素氮 [BUN]、肌酸酐、氨基丙酸轉氨酶

[ALT]、天門冬酸鹽轉氨酶 [AST])、尿液分析。有 29 隻貓在進行身體檢查之前，已於私人獸醫診所接受抗菌劑治療，因此排除；另有 61 隻貓未接受抗菌劑治療，得以參與本研究，包括尿液顯微鏡檢查結果含 ≥ 5 -6 個白血球的貓隻。檢查重點為是否出現膿尿 (≥ 5 個白血球/高倍率放大 (40 倍物鏡；高倍視野 (hpf))，此為 LUTI 的指標。本研究收錄不同品種的貓隻，包括混種貓 (n:38)、波斯貓 (n:11)、暹羅貓 (n:5)、土耳其梵貓 (n:3)、土耳其安哥拉貓 (n:4)。共計 41 隻雄貓，20 隻雌貓；有 5 隻貓年齡 1 歲以下，38 隻貓為 2-7 歲，18 隻貓為 8 歲以上。利用超音波導引膀胱穿刺，採集 5 ml 的尿液檢體。將貓隻以側臥方式固定，先用酒精清潔後腹部 (caudal abdomen)，然後再將針刺入。將用於細菌培養及抗菌劑易感性檢測的尿液檢體，在 1 小時內送至實驗室，存放於冷卻箱中。

醫學造影

本研究也進行腹部 X 光攝影和超音波檢查，診斷貓隻的潛在泌尿道疾病。使用 3.75-MHz 弧形探頭 (Schimadzu 350-A, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)，進行腹部超音波檢查。

培養

將檢體送至伊斯坦堡大學獸醫系微生物學組的實驗室，進行細菌學檢驗。尿液檢體接種於含 7% 羊血的營養洋菜 (血液洋菜) 和 MacConkey 洋菜培養盤。雖然 MacConkey 洋菜培養盤是在好氧環境下培養，不過血液洋菜培養盤則是在好氧和微好氧的條件下，於 37°C 的溫度培養 7 天。先目視查看菌落，然後再使用格蘭氏染色，以顯微鏡進行檢測。採用傳統的方法進行生化學鑑別，所有分離物皆以 API 系統 (BioMérieux, SA, Marcy l'Etoile, France) 確認^{10, 11}。細菌數超過 103 cfu/ml，即判定為罹患 UTI⁹；培養 7 天後未發現細菌生長的檢體，則判讀為陰性反應。

抗菌劑易感性檢測

依據臨床及實驗室標準研究協會 (CLSI) 建議的 Kirby-Bauer 法進行抗菌劑易感性檢測，以選擇最適合用於治療的抗菌劑¹²。測量紙錠 (30 μ g cefovecin) 周圍的抑菌圈，抑制圈 ≥ 23 mm 為易感性；20-22 mm 為中間性； ≤ 19 mm 則為抗藥性^{6, 12}。



統計分析

使用 SPSS 13.0 程式分析結果，以卡方檢定比較各性別和各年齡層的細菌生長狀況，p 值 <0.05 即視為達統計顯著。

表 1 出現下泌尿道病徵的貓隻 (61 隻) 所罹患的疾病

疾病	貓隻數目	培養結果呈陽性的貓隻
出血性膀胱炎	8	2
息肉樣膀胱炎	3	-
貓自發性膀胱炎	4	1
移行上皮細胞癌 (TCC)	2	-
尿道斑塊	14	4
膀胱結石	3	1
尿道炎	2	-
急性腎衰竭	8	3
慢性腎衰竭	6	2
糖尿病	2	1
其他疾病	9	2

表 2 尿液顯微鏡檢查測得的白血球數目

白血球/HPF	貓隻數目	培養結果呈陽性的貓隻
5-6	11	2
7-10	6	1
10-15	23	5
≥15	21	8

結果

臨床病徵

貓隻細菌性 LUTI 最常表現的臨床病徵為頻尿 (n = 41)，其次為尿急痛，再其次為血尿。

下泌尿道病徵相關臨床疾病

表 1 列出相關的疾病和貓隻數目。有 16 隻培養結果呈陽性的貓隻，診斷罹患下列疾病：尿道斑塊（urethral plaque）（n:4）、貓自發性膀胱炎（n:1）、出血性膀胱炎（n:2）、膀胱結（n:1）、急性腎衰竭（n:3）、慢性腎衰竭（n:2）、糖尿病（n:1）、其他疾病（n:2）。透過病歷、身體檢查、血液和尿液分析、醫學造影、尿液培養，確定最終診斷。

完整的血液學檢查（CBC）和血液血清生化學檢查

本研究納入的所有動物，CBC 參數皆落於正常範圍，而且 16 隻培養結果呈陽性的貓隻，也未出現白血球增多。本研究也測定每隻病貓的生化學血液血清值（血清葡萄糖、血中尿素氮、肌酸酐、ALT、AST），但上述參數並未達顯著。

醫學造影

患有出血性膀胱炎的貓隻，膀胱會出現血塊，血塊的回音強度不一（低回音至高回音），且膀胱壁增厚。膀胱結石可偵測到低回音和遠側陰影。患有腎衰竭和膀胱炎的貓隻，膀胱壁也會增厚。尿道炎病貓並未出現異常。移行上皮細胞癌的超音波掃描外觀不規則，不但形狀不規則，回音強度也不均勻。超音波檢查結果，與我們的診斷相符。

尿液分析顯微鏡評估

尿液顯微鏡評估所測得的白血球數目，請參見表 2。

有 61 隻貓的尿液檢體，白血球數目 $\geq 5-6$ 個白血球，其中 16 隻（26.2%）出現細菌生長的現象（圖 1）。所有的分離物皆為純種培養物。

細菌生長及易感性檢測

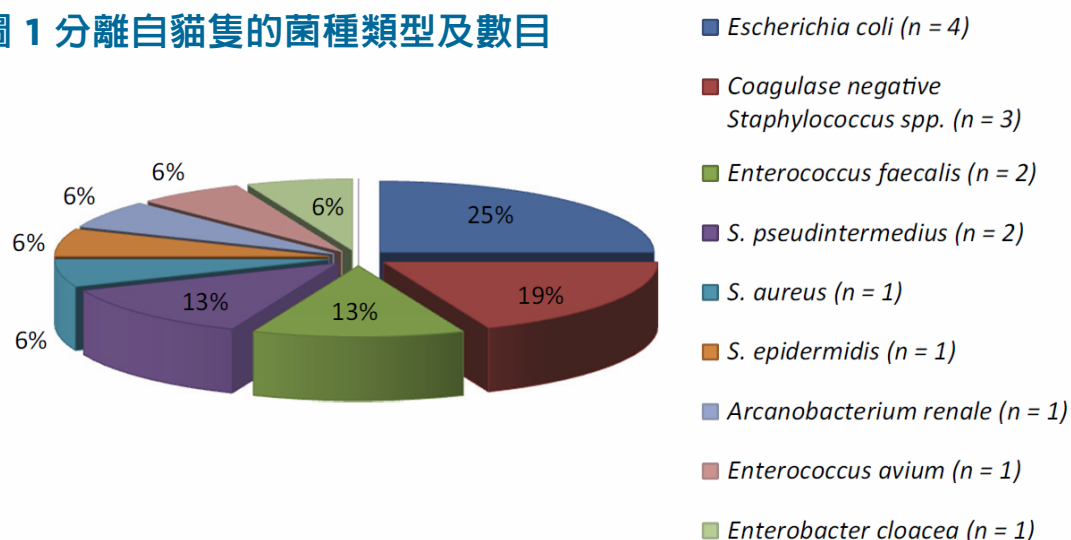
20 隻雌貓的尿液檢體中，有 5 隻的檢體（25%）出現細菌生長；41 隻雄貓的尿液檢體中，則有 11 隻（26.8%）出現細菌生長（ $p > 0.05$ ）。細菌性 LUTI 病貓中有五分之三（60%）小於 1 歲，9/38（23.6%）為 2-7 歲，4/18（22.2%）為 8 歲以上（ $p > 0.05$ ）。在本研究中，細菌性 LUTI 並無顯著的性別差異（ $p = 0.879$ ），各年齡組間的差異也未達顯著（ $p = 0.200$ ）。

抗菌劑易感性檢測結果發現，16 份分離菌株中有 13 份（81%）對 cefovecin 具有易感性。鳥腸球菌（*E. avium*）和表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）分離株具有抗藥性，至於腎隱密桿菌（*Arcanobacterium renale*）分離株則為中間性。

討論及結論

泌尿道疾病治療不當、濫用及誤用抗菌劑，會對患者健康（例如無法治癒感染）、資源分配（例如需要重複或長期治療）和公共衛生（例如抗菌劑抗藥性）造成不利影響，因此受到主管機關關切（例如使用抗菌劑）¹³。cefovecin 的抗菌活性與其他頭孢子菌素類抗生素相似，毒性低且可有效對抗格蘭氏陽性和格蘭氏陰性好氧菌⁶。

圖 1 分離自貓隻的菌種類型及數目



貓隻相對極少罹患細菌性 UTI¹⁴，出現下泌尿道疾病臨床病徵（排尿困難、尿急痛、頻尿）的貓隻研究一致證實，尿液培養呈陽性反應的盛行率 <3%^{2, 15}。部分研究指出，泌尿道防禦機轉由於其他疾病/治療影響而受損的貓隻，盛行率相當高（15–43%）²。本研究發現，含 $\geq 5-6$ 個白血球的貓隻尿液檢體中，有 26.2% 出現細菌生長。我們的研究結果進一步證實 Weese 等人¹⁵ 所報告的結果。

細菌尿通常見於老年貓隻¹⁶，本研究中以年輕貓隻 (≤ 1 歲) 所佔比例最高。樣本組中大部分較年輕的貓隻，會在戶外和戶內活動，一般說來都會追捕獵物，而且通常會喝花盆和池塘裡的水。這些風險因子，加上與流浪貓密切接觸，可能因而導致此年齡層貓隻的泌尿道疾病盛行率，高於在戶內活動且較年長貓隻。

已證實尿液分析是有用的 UTI 指標，泌尿道感染貓隻最常感染的細菌包括 *Escherichia coli*、*Enterococcus* spp.、*Staphylococcus* spp.、*Streptococcus* spp.^{4, 6, 9}。本研究的結果支持上述發現。

正確及時的診斷，不但是下泌尿道感染的治療關鍵，對於選擇適當抗菌劑和藥物也非常重要。cefovecin 是專為動物研發的藥物，屬於長效型第三代頭孢菌素，作用可持續 14 天。Stegemann 等人⁴ 指出，cefovecin 可廣泛對抗許多格蘭氏陰性病原菌，但在體外環境中無法對抗 *P. aeruginosa*。Wernick 及 Müntener⁵ 曾表示，cefovecin 不具對抗 *Enterococcus* spp. 的殺菌活性，但可有效對抗 *Arcanobacterium renale*。本研究的結果（81% 的分離菌株對 cefovecin 具易感性）與上述結果一致。

不過 *E. avium* 分離株具有抗藥性，*Arcanobacterium renale* 分離株對 cefovecin 的易感性則屬於中間性。Stegemann 等人⁴指出 cefovecin 無法極有效對抗 *Enterococcus* spp.，但本研究發現在體外環境中，糞腸球菌 (*E. faecalis*) 分離株對 cefovecin 具易感性。雖然文獻顯示 cefovecin 可有效對抗凝固酶陰性的葡萄球菌，不過本研究發現 *S. epidermidis* 分離株對 cefovecin 具有抗藥性^{4, 8}。

已知抗菌劑是 LUTI 療法的基礎，儘管 cefovecin 在土耳其的價格昂貴，但本研究已討論過其療效和效益。cefovecin 抗菌劑可用於治療下泌尿道感染，採單次注射，給藥容易。

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

BD, BBK, BDS, BÇ and AK designed the study; BD and AB collected clinical data; BD, AK, BBK, BDS and MEO made all the revisions; BBK, BDS, BÇ and SI performed microbiological examinations. All authors participated in manuscript preparation and read and approved the final manuscript.

Acknowledgment

This work was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number 38792. The authors would like to thank Dr. Bulent EKIZ for the statistical analysis.

Author details

1Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University, 34320 Avcılar, Istanbul, Turkey. 2Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Istanbul University, 34320 Avcılar, Istanbul, Turkey.

Received: 26 November 2013 Accepted: 12 January 2015

Published online: 12 February 2015

References

1. Lees GE. Bacterial urinary tract infections. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(2):297-304.
2. Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D. Feline bacterial urinary tract infections: an update on an evolving clinical problem. *Vet J.* 2011;187:18-22.
3. Ling GV, Norris CR, Franti CE, Eisele PH, Johnson DL, Ruby AL, et al. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995). *J Vet Intern Med.* 2001;15(4):341-7.
4. Stegemann MR, Passmore CA, Sherington J, Lindeman CJ, Papp G, Weigel DJ, et al. Antimicrobial activity and spectrum of Cefovecin, a new extended-spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2286-92.
5. Wernick MB, Müntener CR. Cefovecin: a new long-acting cephalosporin. *J Exot Pet Med.* 2010;19(4):317-22.
6. Šeol B, Matanović K, Meki S, Starešina V. In vitro activity of cefovecin, extended-spectrum cephalosporin, against 284 clinical isolates collected from cats and dogs in Croatia. *Veterinarski Arhiv.* 2011;81(1):91-7.
7. Giboin H, Becskei C, Civil J, Stegemann MR. Safety and efficacy of cefovecin (Convenia®) as an adjunctive treatment of periodontal disease in dogs. *Open J Vet Med.* 2012;2:89-97.
8. Stegemann MR, Sherington J, Blanchflower S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006;29:501-11.

9. Passmore CA, Sherington J, Stegemann MR. Efficacy and safety of cefovecin for the treatment of urinary tract infections in cats. *J Small Anim Pract.* 2008;49:295-301.

10. Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR. *Clinical Veterinary Microbiology.* London: Wolfe Publishing; 1994. p. 42-126.

11. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC. *Staphylococcus species.* In: Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC, editors. *Veterinary Microbiology and Microbial Disease.* Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002. p. 43-8.

12. Apley M, Bade DJ, Brown SD, Gray JT, Heine H, Hunter RP, Mevius DJ, Papich MG, Silley P, Zurenko GE. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard-third edition. CLSI document M31-A3. Wayne, PA, USA: Clinical and laboratory standards institute. 2008. ISBN 1-56238-659-X.

13. Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, Scrivani PV, Thompson SB, Blaisdell JL, et al. Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc.* 1997;210(1):46-50.

Dokuzeylül et al. *Irish Veterinary Journal* (2015) 68:2 Page 4 of 5

14. Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol.* 2007;121:182-8.

15. Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A, et al. Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet Med Int.* 2011; 263768.

16. Eggertsdóttir AV, Lund HS, Krøntveit R, Sørum H. Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *J Feline Med Surg.* 2007;9:458-65.

Submit



© 2015 Dokuzeylül et al.; licensee BioMed Central. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In the Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>), the user is granted a perpetual and exclusive license to the article.