

■Concise communication

ジェルタイプのアルコール手指消毒薬は クロルヘキシジンの持続的殺菌効果を阻害するか？

曾川芳郎, 小林寛伊, 梶浦 工, 遠藤博久

東京医療保健大学大学院

Does alcohol-based hand gel inactivate cumulative persistent antimicrobial activity of chlorhexidine?

Yoshiro Sogawa, Hiroyoshi Kobayashi, Takumi Kajiura, Hirohisa Endo

Division of Infection Prevention and Control, Postgraduate School, Tokyo Healthcare University

要旨：クロルヘキシジングルコン酸塩 (CHG) は持続的な殺菌効果を示すことが知られている。最近, Kaiser らは, 増粘剤を含むある種のジェルタイプのアルコール手指消毒薬と CHG 含有スクラブ製剤を併用すると, CHG の持続的な殺菌活性が阻害されると報告した。そこで, 本邦で市販されているジェルタイプのアルコール手指消毒薬について, CHG の持続的殺菌活性を抑制する作用があるかどうか予備的に検討した。

健康成人の前腕内側部に CHG 含有スクラブ製剤を塗布して CHG を皮膚に残留させた。この試験部位にジェルタイプのアルコール手指消毒薬を 0 μ L (塗布しない), 200 μ L あるいは 100 μ L 塗布し, 20 分間放置した後に *E. coli* 調製菌液を塗布し, その 5 分後にカップスクラブ法変法で菌を回収した。

その結果, CHG 含有スクラブ製剤処理後にジェルタイプのアルコール手指消毒薬を塗布しなかった部位からは菌は検出されず (コントロールからの細菌数の対数減少値は平均 3.96) CHG の持続的殺菌活性を認めることができたが, ジェルタイプのアルコール手指消毒薬を 200 μ L あるいは 100 μ L 塗布した部位からは最大 6.64~最小 3.24 の菌が検出され (コントロールからの細菌数の対数減少値はそれぞれ平均 0.03, 0.42) CHG の持続的殺菌活性はほとんど消失していた。このことは, 本邦で市販されているジェルタイプのアルコール手指消毒薬についても, CHG 含有消毒薬と併用すると, CHG の持続的殺菌活性を阻害する可能性があることを強く示唆するものと考えられた。

Key words : chlorhexidine, persistent antimicrobial activity, cumulative antimicrobial activity, alcohol-based hand gel, cup scrub method

はじめに

クロルヘキシジングルコン酸塩 (CHG) は, 持続的な殺菌効果を示すことが知られている。これは CHG 製剤を用いて皮膚消毒した際, CHG 分子が経皮吸収されずに皮膚表面に残留し, 残留した CHG 分子が殺菌効果を示すためと考えられている¹⁻³⁾。CHG はこの特異的な性質があるため, 医療現場で長年にわたり重用されている生体用消毒薬である。ところが最近, Kaiser らは, 増粘剤を含

むある種のジェルタイプのアルコール手指消毒薬と CHG 含有スクラブ製剤を併用すると, CHG による持続的な殺菌活性が阻害されると報告した⁴⁾。

本邦においても, CHG 含有消毒薬のみならず, ジェルタイプのアルコール手指消毒薬が広く使用されているが, ジェルタイプのアルコール手指消毒薬が CHG の持続的な殺菌活性に影響を与えるかどうかについては検討されていない。そこで, 本邦の代表的な市販ジェルタイプのアルコール手指消毒薬について, CHG 含有スクラブ製剤の持続的な殺菌活性を抑制するかどうか, 予備的に検討

したので報告する。

1. 目 的

本邦で市販されているジェルタイプアルコール手指消毒薬が、CHG 含有スクラブ製剤の持続的殺菌活性を抑制するかどうか調べる。

2. 方 法

1) 対象

事前に自由意思による同意を得た健康成人男子とした。

2) 被験製剤

- (1) 4 w/v % CHG 含有スクラブ製剤 (ヘキザック® スクラブ, 吉田製薬)
- (2) 78.89 v/v % エタノール含有ジェルタイプアルコール手指消毒薬 (A 社)
- (3) 76.9~81.4 v/v % エタノール (消毒用エタノール「ヨシダ」®, 吉田製薬)

3) 実験に供した細菌

Escherichia coli K12 (NBRC 3301)

4) 実験手順

下記の手順で実施した。

- (1) 被験者の両手前腕部テスト部位に異常所見がないことを確認した。
- (2) 右前腕部内側にテスト部位を3ヶ所、右前腕部内側に2ヶ所のテスト部位を設け、それぞれマーキングした。
- (3) 左右前腕内側の皮膚表面を3 mL の1% Triton X-100 で90秒間洗ったのち、流水で30秒間かけてTriton X-100 を洗い流し、ペーパータオルで拭いて乾燥させた。
- (4) 左前腕内側にCHGを4%含有するスクラブ製剤5 mL で60秒間スクラビングしたのち、流水で20秒間洗い流した。
- (5) (4)を5回繰り返す、CHG を十分に塗布した。なお、右前腕内側のテスト部位にはCHG スクラブ剤は適用しなかった。
- (6) 左前腕部内側のテスト部位3ヶ所のうち、2ヶ

所に市販のジェルタイプアルコール手指消毒薬を200 μ L あるいは100 μ L を30秒間かけて擦り込んだ。なお、右前腕のテスト部位にはジェルタイプアルコール手指消毒薬は塗布しなかった。

- (7) 20分間乾燥させてアルコールを蒸発させた。
- (8) *E. coli* を $10^8 \sim 10^9$ /mL になるようにPBSに懸濁・調製し、この菌液を左右前腕のテスト部位(5ヶ所)に15 μ L 塗布した。
- (9) 5分間そのままにしたのち、Billhimer らのカップスクラブ法変法⁵⁾を参考に、内径2.35 mm の滅菌済みステンレス製シリンダーをテスト部位に押し付け、シリンダー内腔に、CHG 殺菌活性中和剤(3% レシチンおよび10%ポリソルベート80添加)入りのサンプリング液を5 mL 入れ、プラスチック棒で45秒間かけて縦横に擦り、細菌をサンプリングした。
- (10) サンプリング液は直ちにCHG 活性中和剤10%含有のPBSで連続希釈し、常法に準じてトリプトソイ寒天培地にコンラージし、32.5°Cで24~48時間培養したのち、それぞれの培地の細菌数 colony forming unit (CFU) をカウントした。
- (11) CHG 製剤もアルコール手指消毒薬も塗布せず、*E. coli* 菌液のみを接種した右前腕内側のテスト部位2ヶ所のCFUの平均を被験者ごとのコントロールとした。
- (12) カウントしたそれぞれの培地の細菌数から各テスト部位あたりのCFUを算出し、それぞれ自然対数(\log_{10} CFU)に変換した。さらに、各テスト部位あたりのCFUについて、それぞれコントロールとの差を取って、対数減少値を算出した。

なお、ジェルタイプアルコール手指消毒薬の対照として、消毒用エタノールについても上述した手順に準じて検討した。消毒用エタノールの塗布量については200 μ L のみとし、テスト部位を左前腕部内側に4ヶ所設け、うち手指に近い方から3ヶ所に消毒用エタノールを塗布し、最も肘関節に近いテスト部位は消毒用エタノールを塗布しない部位とした。

3. 結 果

各被験者の各テスト部位から検出された細菌数 (Log_{10} CFU) の平均値と標準偏差, コントロールからの対数減少値の平均と標準偏差を表1, 図1および図2に示した。

表1 各テスト部位から検出された部位あたりの菌数およびコントロールからの対数減少値

	Log_{10} CFU (平均) ± 標準偏差	対数減少値 (平均) ± 標準偏差
CHG	< 1.70	3.96±0.88
CHG+Gel 200 μ L	5.51±1.62	0.03±1.42
CHG+Gel 100 μ L	5.12±1.66	0.42±1.65
CHG+EtOH 200 μ L	<1.70	>4.32
Control	5.66±0.88	

平均±標準偏差 (n=3)

CHG, Gel, EtOH は, それぞれ 4 w/v % CHG 含有スクラブ製剤, 78.89 v/v % エタノール含有ジェルタイプアルコール手指消毒薬, 76.9~81.4 v/v % エタノール。

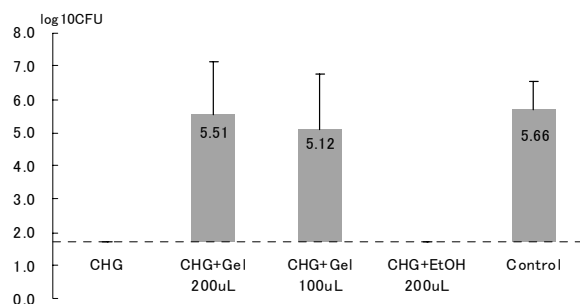


図1 各テスト部位から検出された部位あたりの菌数 (平均±標準偏差, n=3)

CHG, Gel, EtOH は, それぞれ 4 w/v % CHG 含有スクラブ製剤, 78.89 v/v % エタノール含有ジェルタイプアルコール手指消毒薬, 76.9~81.4 v/v % エタノール。

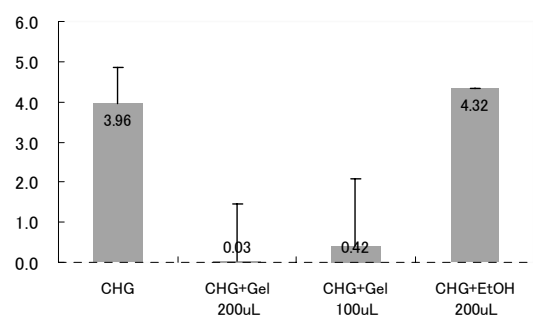


図2 各テスト部位の菌数の対数減少値 (平均±標準偏差, n=3)

CHG, Gel, EtOH は, それぞれ 4 w/v % CHG 含有スクラブ製剤, 78.89 v/v % エタノール含有ジェルタイプアルコール手指消毒薬, 76.9~81.4 v/v % エタノール。

CHG 含有スクラブ製剤処理後にジェルタイプのアルコール手指消毒薬を塗布しないまま *E. coli* を塗布した場合, 3 例の被験者ともに菌はまったく検出されなかった。コントロールからの細菌数の対数減少値は 3.96 ± 0.88 (平

均±標準偏差)であり, CHG の持続的な殺菌活性を認めた。

一方, CHG 含有スクラブ製剤処理後にジェルタイプのアルコール手指消毒薬を 200 μ L 塗布した部位の Log_{10} CFU は, 最大 6.64~最小 3.65 (平均±標準偏差, 5.51 ± 1.62), 100 μ L 塗布した部位では同様に最大 6.21~最小 3.24 (平均±標準偏差, 5.12 ± 1.66) の菌が検出された。細菌数の対数減少値は, 200 μ L 塗布した部位で 0.03 ± 1.42 (平均±標準偏差), 100 μ L 塗布した部位で 0.42 ± 1.65 (平均±標準偏差)であり, いずれも CHG の持続的な殺菌活性はほとんど消失していた。

また, CHG 含有スクラブ製剤処理後に消毒用エタノール 200 μ L を塗布した部位 (n=3) からはジェルタイプアルコール手指消毒薬を塗布しなかった部位と同様に菌はまったく検出されず, 細菌数の対数減少値は 4.32 で, CHG の持続的な殺菌活性が残存していた。

なお, コントロールの細菌数は最大 6.73~最小 4.82 (平均±標準偏差, 5.66 ± 0.88) であった。

4. 考 察

医療関連感染の発生を予防する有効な方法のひとつとして手指消毒がある⁶⁻⁸⁾。昨今ではアルコール手指消毒薬が汎用されており, とくに, ジェルタイプのアルコール手指消毒薬は, リキッドタイプの手指消毒薬に比べ, 床への薬液の飛散を防ぐことができるだけでなく, 使用感や保湿効果などの面で好まれ⁹⁻¹¹⁾, 世界中の多くの医療現場で導入されている。一方, CHG は, 持続的な殺菌活性を示す特徴があることから世界で広く使用されてきた。この効果は, CHG で皮膚消毒した際, CHG 分子が経皮吸収されずに皮膚表面に残留し, この残留した CHG 分子が殺菌活性を示しているものと考えられている¹⁻³⁾。このような CHG の性質から, 手術時の手指消毒¹²⁻¹⁴⁾, 手術野消毒^{15,16)}, カテーテル刺入部位の消毒^{17,18)}, さらに手術前のシャワー浴¹⁹⁻²¹⁾などにも応用されている。ところが最近, Kaiser らは, 米国で市販されているジェルタイプのアルコール手指消毒薬が, CHG 含有スクラブ製剤の持続的な殺菌活性を阻害するという研究結果を報告した⁴⁾。本邦においてもジェルタイプのアルコール手指消毒薬が汎用されているが, CHG 含有スクラブ製剤の持続的な殺菌活性に影響を与えるかどうかについては検討されていない。そこで, 本邦の代表的な市販のジェルタイプアル

コール手指消毒薬について、CHG の持続的な殺菌活性を抑制する作用があるのかどうか、予備的に検討した。

今回実験に供したアルコール手指消毒薬は、本邦で市販され、汎用されている一般的なジェルタイプのアルコール手指消毒薬を用いた。また、その対照として消毒用エタノール製剤を用いた。また、CHG を含有する消毒薬については、本邦で市販され汎用されている CHG を 4% 含有するスクラブ製剤を用いた。被験者の前腕内側部に CHG 含有スクラブ製剤を十分に塗布し、ジェルタイプのアルコール手指消毒薬、あるいは、消毒用エタノール製剤を上塗りした 20 分後に皮膚に細菌 (*E. coli*) を塗布し、5 分後にカップスクラブ法変法⁵⁾で細菌を採取した。その結果、消毒用エタノール製剤を塗布した場合には細菌は検出されず、CHG の殺菌効果に影響を与えなかったと考えられたが、ジェルタイプのアルコール手指消毒薬を塗布した場合は、コントロールと同オーダーの細菌が検出され、CHG の殺菌効果が阻害されたと考えられた。このことは、本邦で市販されているジェルタイプのアルコール手指消毒薬も、CHG 含有消毒薬と併用すると、CHG の持続的な殺菌活性を阻害する可能性があることを強く示唆するものと考えられた。

2005 年に厚生労働省から発出された通知では、術前手指消毒の方法として、(a) 持続殺菌効果のある速乾性アルコール手指消毒薬を用いる方法と、(b) 術前手洗い用の外科用消毒薬 (外科用スクラブ製剤など) を用いる方法があげられており、さらに (b) の場合は、アルコール手指消毒薬を併用することが望ましいとされている²²⁾。この通知を受けて本邦の手術前の手指消毒方法は大きく様変わりした。大久保らが 2007 年に実施した調査では、1521 施設中 578 施設 (46.2%) で抗菌性スクラブ製剤とアルコール手指消毒薬を併用しており、抗菌性スクラブ製剤のみ使用している施設の 403 施設 (32.2%) を上回っていた²³⁾。術前手指消毒に CHG を含有する抗菌性スクラブ製剤を選択する医療従事者は、CHG の持続的な殺菌活性を期待しているものと思われる。今回の我々の結果は、CHG 含有の抗菌性スクラブ製剤での手指消毒のあとにある種のジェルタイプのアルコール手指消毒薬を用いると、皮膚に残った CHG の殺菌活性が消失する可能性を示唆するものであり、手術前の手指消毒に CHG 含有抗菌性スクラブ製剤を用いている施設では、併用するアルコール手指消毒薬を選択する際に CHG の殺菌活性への影響について確かめる必要があることを示している。

アニオン系の物質が CHG の殺菌活性を阻害することはよく知られている^{24,25)}。Kaiser らも、ジェルタイプアルコール手指消毒薬に含まれていたアニオン系の添加物 (とくに増粘剤である carbomer や alkyl acrylate crosspolymer) が CHG の殺菌活性に影響を与えた可能性を指摘している⁴⁾。今回の検討では、添加物を含まない消毒用エタノールは CHG の殺菌活性を阻害しなかった。したがって、検討したジェルタイプアルコール手指消毒薬に含まれている何らかの添加物が CHG の殺菌活性を阻害したものと思われる。アルコール手指消毒薬には、保湿効果などを目的としたエモリエント類や粘度を増加させる目的で添加された物質などいろいろな添加物が含まれている。CHG の持続的な殺菌活性を阻害する物質が何なのか、また、どのような機序で阻害するのかなどについては、さらなる検討を要する。

■ 文 献

- 1) Aly RMH : Comparative study on the antimicrobial effect of 0.5% chlorhexidine gluconate and 70% isopropyl alcohol on the normal flora of hands. *Appl Environ Microbiol* 1979 ; 37 : 610-3
- 2) Ayliffe GAJ, Babb JR, Lilly HA : Hand disinfection: a comparison of various agents in laboratory and ward studies. *J Hosp Infect* 1988 ; 11 : 226-43
- 3) Bartzokas CA, Corkill JE, Makin T : Evaluation of skin disinfection activity and cumulative effect of chlorhexidine and triclosan handwash preparations on hand artificially contaminated with *Serratia marcescens*. *Infect Control* 1987 ; 8 : 163-7
- 4) Kaiser N, Klein D, Karanja P, Greten Z, Newman J : Inactivation of chlorhexidine gluconate on skin by incompatible alcohol hand sanitizing gels. *Am J Infect Control* 2009 ; 37 (7) : 569-73
- 5) Billhimer WL, Berge CA, Englehart JS, Rains GY, Keswick BH : A modified cup scrub method for assessing the antibacterial substantivity of personal cleansing products. *J Cosmet Chem* 2001 ; 52 : 369-75
- 6) Larson EL : APIC guidelines for handwashing and hand antisepsis in healthcare settings. *Am J Infect Control* 1995 ; 23 : 251-69
- 7) Boyce JM, Pittet D : Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR* 2002 ; 51 : 1-45.
- 8) World Health Organization : WHO Guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization ; 2009.
- 9) Kampf G, Rudolf M, Labadie JC, Barrett SP : Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterillium Gel. *J Hosp Infect* 2002 ; 52 : 141-7
- 10) Barbut F, Maury E, Goldwirth L, Boelle PY, Neyme D, Aman R, et al. : Comparison of the antibacterial efficacy and acceptability of an alcohol-based hand rinse with two alcohol-based hand gels during routine patient care. *J Hosp Infect* 2007 ; 66 : 167-73
- 11) Traore O, Hugonnet S, Lübbe J, Griffiths W, Pittet D : Liquid versus gel handrub formulation: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007 ; 11 : R52

- 12) Hobson DW, Woller W, Anderson L, Guthery E : Development and evaluation of a new alcohol-based surgical hand scrub formulation with persistent antimicrobial characteristics and brushless application. *Am J Infect Control* 1998 ; 26 : 507-12
- 13) 古川清憲, 小川 龍, 野呂瀬嘉彦, 田尻 孝 : 新しい手術時手指消毒法. *J Nippon Med Sch* 2004 ; 71 : 190-7
- 14) Thu LTA, Dibley MJ, Nho VV, Archibald L, Jarvis WR, Sohn AH : Reduction in surgical site infections in neurosurgical patients associated with a bedside hand hygiene program in Vietnam. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2007 ; 28 : 583-8
- 15) Charles E. Edmiston, Jr., Seabrook GR, Johnson CP, Paulson DS, Beausoleil CM : Comparative of a new and innovative 2% chlorhexidine gluconate-impregnated cloth with 4% chlorhexidine gluconate as topical antiseptic for preparation of the skin prior to surgery. *Am J Infect Control* 2007 ; 35 : 89-96
- 16) Swenson BR, Hedrick TL, Metzger R, Bonatti H, Pruett TL, Sawyer RG : Effects of preoperative skin preparation on postoperative wound infection rates: a prospective study of 3 skin preparation protocols. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2009 ; 30 : 964-71
- 17) Valles J, I. Fernandez I, Alcaraz D, Chacon E, Cazorla A, Canals M, et al. : Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an Intensive unit for adult patients. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2008 ; 29 : 847-53
- 18) Small H, Adams D, Casey AL, Crosby CT, Lambert PA, Elliott T : Efficacy of adding 2% (w/v) chlorhexidine gluconate to 70% (v/v) isopropyl alcohol for skin disinfection prior to peripheral venous cannulation. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2008 ; 29 : 963-5
- 19) Bleasdale SC, Trick E, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA : Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 2073-9
- 20) Veiga DF, Damasceno CAV, Veiga-Filho J, Go es Figueiras R, Vieira RB, Garcia ES, et al. : Randomized controlled trial of the effectiveness of chlorhexidine showers before elective plastic surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 ; 30 : 77-9
- 21) Munoz-Price LS, Hota B, Stemer A, Weinstein RA : Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital. *Infection Control Hosp Epidemiol* 2009 ; 30 : 1031-5
- 22) 厚生労働省:医療施設における院内感染の防止について 院内感染防止に関する留意事項. 平成 17 年 2 月 1 日医政局指導課長通知 (医政指発第 0201004 号) 2005
- 23) 大久保 憲 : 医療施設における洗浄と消毒の実情. 感染と消毒 2008 ; 15 : 14-22
- 24) Benson L, LeBlanc D, Bush L, White J : The effects of surfactant systems and moisturizing products on the residual activity of a chlorhexidine gluconate handwash using a pigskin substrate. *Infection Control Hosp Epidemiol* 1990 ; 11 : 67-70
- 25) Walsh B, Blakemore PH, Drab YJ : The effect of hand cream on the antibacterial activity of chlorhexidine gluconate. *J Hosp Infect* 1987 ; 9 : 30-3