

■Originals

二重盲検ランダム化比較試験による 0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤と他の2種類のクロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤との目視による皮膚評価の比較検討

菅原えりさ^{*1, 2}, 小林寛伊^{*1}, 大久保 憲^{*1}

^{*1}東京医療保健大学大学院、^{*2}日本赤十字社医療センター

Double-blind, randomized, controlled trial of three chlorhexidine gluconate/ethanol preparations as skin antiseptics.

Erisa Sugawara ^{*1,2}, Hiroyoshi Kobayashi ^{*1}, Takashi Okubo ^{*1}

^{*1} Division of Infection Prevention and Control Postgraduate School of Healthcare Tokyo Healthcare University

^{*2} Japanese Red Cross Medical Center

要旨：

手術時手指消毒薬として導入された従来より高濃度の 0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤（以後 0.5%CE）の皮膚への影響を、0.2w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤（以後 0.2%CE）、0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤（非擦式製剤）（以後 0.5%C）を対照に、簡便な目視による自己評価と客観評価で比較した。被験者は協力可能なボランティア 44 名。研究デザインは二重盲検ランダム化比較試験。評価方法は、被験者の自己評価と研究者の客観評価をスコア化した。結果、0.5%CE 群と 0.2%CE 群、0.5%CE 群と 0.5%C 群、0.2%CE 群と 0.5%C 群の自己評価、客観評価の各スコア平均差に有意な差は認められなかった。（ $P>0.05$ ）そこで、0.5%CE 群と 0.2%CE 群間の自己評価において非劣性の検証を行なった結果有意な差を認め、0.5%CE は 0.2%CE と同様の安全性を有していると考えられた。目視による簡便な評価で 0.5%CE の皮膚に対する安全性が示された。新しい手指消毒薬を導入する際、簡便な目視による評価方法で実際に使用する医療従事者の評価を得ることは、製剤の有効性、安全性情報と並んで重要である。

Key words：皮膚の自己評価と客観評価、スコア評価、クロルヘキシジングルコン酸塩

1. 目的

クロルヘキシジングルコン酸塩は皮膚に対する毒性が低くまた皮膚に残留して抗菌効果を発揮する持続活性を有する生体消毒薬であるが^{5) 19) 18) 23)}、副作用発現率 0.1%未満に皮疹や蕁麻疹の発生が報告されている^{10) 20) 27)}。

Kristinaらは皮膚アレルギーテストによるクロルヘキシジングルコン酸塩の過敏症は重大な副作用につながるとして皮膚アレルギーテストの実施を推奨している⁸⁾。Satoらは日本の地方都市の大学病院に勤務する医師に対して職業関連アレルギーを調査したところ、約25%に接触性皮膚炎があると回答しその原因の2番目に多かったのがクロルヘキシジングルコン酸塩であったと報告した²⁴⁾。

そこで、0.2%CE、0.5%CE、0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤（非擦式製剤）（以後0.5%CE）の3製剤での手指消毒後、皮膚の状態を目視による自己評価と客観評価で比較し、0.5%CEの皮膚への影響を検討した。

2. 方 法

2-1. 手指消毒薬

検討に供した3剤は、0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤（ウエルアップハンドローション0.5%® 丸石製薬株式会社）、0.2w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤（ヘキザック®ローション 吉田製薬株式会社）、0.5w/v%クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤（0.5%ヘキザック®アルコール液 吉田製薬株式会社）で、1剤は青紫色で他の2剤は無色透明であり、包装形態は、製剤 500mL が入る不透明の同形容器でワンプッシュ3mLが排出できるノズルを有する。

2-2. 対象

医療系大学看護学部生で本研究の主旨を理解し協力可能なボランティア44名を対象とした。その選択条件は次の基準を満たした者のみとした。

- （1）20歳以上の被験者
- （2）持病がなく、健康状態（皮膚の状態も）に問題のない被験者
- （3）検討前の一時期および検討期間中、手指皮膚の塗布剤（クリームなど）の使用に制限があることを承諾できる被験者
- （4）説明会及び実施期間に必ず参加可能な被験者
- （5）研究手順を理解し、協力でき、研究参加前に文書による同意が得られた被験者
- （6）研究者は研究に関する説明を実施し同意書取得

後、選択・除外基準に従って被験者の適性を確認した。

また、次の各項に該当するものは、被験者から除外した。

- （1）過去に食品や薬剤でアレルギー反応を起こしたことのある被験者
- （2）貼付剤（テープなども含む）で皮膚に障害（あかみ、かゆみ、水ぶくれなど）を起こしたことのある被験者。その上、上記検討に障害になるような疾患のある被験者
- （3）長期に渡って医師から処方されている薬剤を服用している被験者
- （4）検討期間中、水を使用する業務に従事する被験者

2-3. 研究デザイン

二重盲検ランダム化比較試験で検討を行なった。つまり、被験者名を五十音順に並べ、乱数表で選ばれた数字を割り当てた。乱数表の管理は、検討の実行に直接関係しないものがおこない、研究者は被験者の名前と割り当てられた数字のみを知ることができる仕組みとした。比較した3製剤は、同形、同色で同ラベルの容器に入れ、その内容は製剤提供者のみしか分からないようにした。盲検化のため無色透明の2剤を着色（メチルロザリニン塩化物）した。

2-4. 実験手順

実験を行った期間は、表1の如く平成20年2月25日から3月3日までの8日間であり、2月25日は、説明と同意後非抗菌石けんでの洗浄を実施し、手指消毒開始前の自己評価と客観評価を実施した。翌2月26日は休みとし、2月27日から3月3日までの6日間を手指消毒期間とした。被験者に対する検討製剤配布は、割付表に従って3製剤のいずれかを配布した。配布した製剤は、実験担当者にも被験者にも不明である。同時に予備洗浄用の非抗菌石けん（無添加せっけん® 牛乳石鹸共進社株式

表1 実験スケジュール

	2008/2/25	2/26	2/27	2/28	2/29	3/1	3/2	3/3
説明会 / 客観評価	●							●
手指消毒 / 自己評価			●	●	●	●	●	●
ハンドクリーム禁止	●	●	●	●	●	●	●	●
手指消毒	●	—	●	●	●	●	●	●
実施場所	大学	自宅	自宅	自宅	自宅	自宅	自宅	自宅・大学

会社)を配布した。手指消毒は、各自自宅等で、1日3回1時間間隔で実施し、午後12:00までに終了することとし、1日の消毒が終了後、「日誌」に必要事項を記載させた。

手指消毒方法は、DVD(小林寛伊監修.ウォーターレス法による手術時手指消毒(DVD).2007;協和企画)の映像で指示し、手順を示した写真を配布した。手指消毒手順は、以下の通りとした。

予備洗浄

- ①非抗菌石けんで両手両腕(肘まで)を洗う。
- ②非抗菌石けんで両手と手首から少し上まで洗う。
- ③ペーパータオルで水分がなくなるまでふき取る。

手指消毒(ラビング法)

- ①割り当てられた製剤をワンプッシュ(3ml)手に取り手先から肘まで擦り込む。(左右の手)
- ②割り当てられた製剤をワンプッシュ(3ml)手に取り指先を手のひらで転がすように擦り込む。(左右の手)
- ③両手を合わせて擦り込む。
- ④片方ずつ親指を包み擦り込む。(左右の手)
- ⑤両手を組み指の股に擦り込む。
- ⑥両手の組み方をずらし擦り込む。
- ⑦手の甲から重ねて手を組み擦り込む。(左右の手)
- ⑧片方の手を軽く握り(グーの形)第2関節を広げもう片方の手で包むように擦り込む。このとき、手の甲から手首まで擦り込む。(左右の手)
- ⑨左右の前腕に擦り込む。(左右の手)

⑩割り当てられた製剤をワンプッシュ(3ml)手に取る。

⑪②～⑧の工程を繰り返す。

所要時間(手指消毒(ラビング法))

全工程 34工程

1工程5回の擦り込み動作×1往復1秒=5秒

5秒×34工程=170秒 全工程 約3分

2-5. 実験の中止

以下の場合には研究協力を中止するよう指示した。

- (1) 気分不快、胸内苦悶などの症状が起きたとき。
- (2) 皮膚に治療が必要な症状が生じたとき。
- (3) その他、研究継続が不可能な理由が生じたとき。

2-6. 評価方法

被験者が行う自己評価と研究者が行う客観評価で皮膚への影響を評価した。

(1) 自己評価

被験者は予め配布された自己評価表に手指消毒開始前(2月25日)と最終日の手指消毒終了後(3月3日)回答するようにした。また、検討期間中の出来事は報告書に記載させた。自己評価項目は表2の如く1.かゆみ、2.乾燥の程度、3.発赤の有無、4.熱感、5.痛み、6.あかざれ、の6項目で、症状なしから強い症状まで1～5でスコア化した。集計は各項目のスコアを合算し、最もよいスコアは6、最も悪いスコアは30である。

表2 自己評価表

1	かゆみ	1. なし	2. 部分的にかゆいがすぐに消失	3. 全体にかゆいがすぐに消失	4. 常に全体がかゆい	5. 強くかゆく不快
2	乾燥の程度	1. なし	2. 部分的にかさかさ	3. 全体にかさかさ	4. かさかさでつっぱり感がある	5. かさかさが強く不快
3	発赤の有無	1. なし	2. 部分的に赤味が出るがすぐに消失	3. 全体的に赤味が出るがすぐ消える	4. 全体に赤味が出て消えない	5. 赤味が消えず不快
4	熱感	1. なし	2. 部分的に熱感を感じるがすぐに消失	3. 全体に熱感を感じるがすぐに消失	4. 持続的に熱感を感じる	5. 熱感を感じ不快
5	痛み	1. なし	2. 部分的に痛みを感じるがすぐに消失	3. 全体に痛みを感じるがすぐに消失	4. 持続的に痛い	5. 激しい痛み
6	あかざれ	1. なし	2. 片手数個以内	3. 両手に数個以内	4. 両手に散在	5. 出血が伴うあかざれがある

表3 被験者の背景

平均年齢 (歳) ±SD	: 21±2.2	性別: 男 4 名 (9%) 女 40 名 (90%)
平均実験製剤使用量 (ml) ±SD	: 0.5%CE 170±29.61	
	0.2%CE 187±44.30	
	0.5% C 163±44.44	$P^* > 0.05$
平均消毒時間 (分) ±SD	: 0.5%CE 3.3±0.81	
	0.2%CE 3.1±1.14	
	0.5% C 2.7±0.70	$P^* > 0.05$
各製剤被験者数 (n 数)	0.5%CE=14名 0.2%CE=16名 0.5% C =14名	

* Student *t* 検定 $P > 0.05$ (2) 客観評価²²⁾

研究者は検討開始前 (2月25日) と最後の塗布終了後 (3月3日) に被験者の皮膚を観察し、客観評価を行った。客観評価項目は、1. 刺激反応が全く見られない。2. 鱗屑が部分的に点在している。3. 皮膚が乾燥している、または、発赤がみられる。4. 皮膚が強く乾燥し、触れるとがさがさ感、または、発赤はあるが亀裂はない。5. 皮膚に亀裂は生じている。6. 皮膚に高度な亀裂が生じ出血や浸出液を伴う、の6項目であった。集計は各項目のスコアを合算し、最もよいスコアは1、最も悪いスコアは6である。

客観評価の補助のために全被験者の手ひらと甲を消毒前後で写真撮影を行った。

尚、評価項目と客観評価の観察方法については専門家の指導を受けた。

2-7. 統計解析

自己評価、客観評価とも各群の消毒前後のスコア平均差を Student *t* 検定で解析した。その後、非劣性の検証を行った。有意水準5%とした。

統計解析ソフトは「JMP6」を使用した。

2-8. 倫理的配慮

本研究の協力被験者には、研究者により書面と面接にて次のような説明を行った。

- (1) 一度研究協力に同意しても途中辞退が可能なこと。
- (2) 皮膚に治療が必要な症状が起きたとき、または被験者が診察を希望したときは速やかに専門医の診察が受けられるよう配慮し、研究協力を中止する。その他の原因で研究協力の継続ができない場合は、その旨を研究者へ報告し被験者の希望通りの対応を行なうこと。

(3) 研究上知り得た情報は個人が特定されないよう配慮し、本研究の目的以外には利用しないことを保障する。

(4) 研究者は連絡先を被験者へ伝達しいつでも相談できる体制を整える。

本研究は東京医療保健大学大学院ヒトに関する研究倫理審査委員会の承認を受けている。

3. 結 果

対象者は、選択条件を満たした44名のボランティア看護学部生で途中脱落者はなかった。

表3の如く、製剤使用量、消毒時間は3製剤とも有意な差は認められなかった。

3-1. 自己評価について

表4に示した製剤別自己評価は以下の通りである。

0.5%CE 群 (n=14) の各被験者の消毒前スコアは 8.14 ± 2.35 (平均±標準偏差以下同様)、消毒後は 7.50 ± 1.65 で、スコア平均差 (後-前) は -0.64 ± 3.29 であった。

0.2%CE 群 (n=16) の各被験者の消毒前スコアは 8.31 ± 4.29 、消毒後は 9.06 ± 5.00 で、スコア平均差は 0.75 ± 1.69 であった。

0.5% C 群 (n=14) の各被験者の消毒前スコアは 7.50 ± 1.22 、消毒後は $7.79 (\pm 1.31)$ で、スコア平均差は 0.28 ± 1.13 であった。

3-2. 客観評価について

同じく表4に示した製剤別客観評価は以下の通りである。

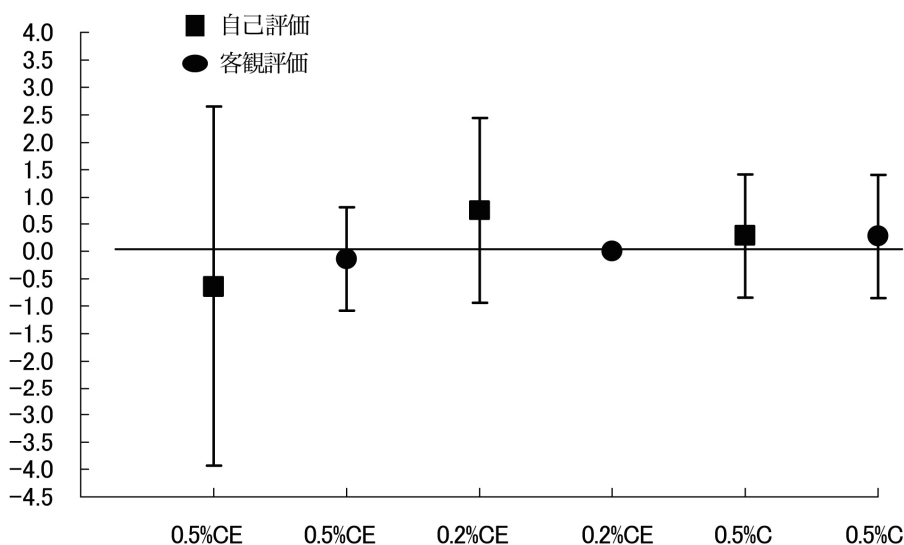
0.5%CE 群 (n=14) の各被験者の消毒前スコアは 2.14 ± 1.03 (平均±標準偏差以下同様)、消毒後は 2.00 ± 1.04 で、スコア平均差 (後-前) は -0.14 ± 0.94 であった。

表4 製剤別自己評価と客観評価の消毒前後のスコア平均差

		0.5%CE (n=14)			0.2%CE (n=16)			0.5%C (n=14)		
自己評価 (6-30)	平均±SD 中央値 スコア範囲	消毒前	消毒後	後-前	消毒前	消毒後	後-前	消毒前	消毒後	後-前
		8.14±2.35	7.5±1.65	-0.64±3.29	8.31±4.29	9.06±5.00	0.75±1.69	7.5±1.22	7.79±1.31	0.28±1.13
		7.5	7.5		7.0	8.0		7.0	7.5	
		6-15	6-11		6-24	6-27		6-11	6-10	
客観評価 (1-6)	平均±SD 中央値 スコア範囲	消毒前	消毒後	後-前	消毒前	消毒後	後-前	消毒前	消毒後	後-前
		2.14±1.03	2.00±1.04	-0.14±0.94	2.19±1.00	2.19±1.00	0.00	2.36±0.93	2.64±1.22	0.28±1.13
		3.0	2.0		3.0	3.0		3.0	3.0	
		1-3	1-3		1-3	1-3		1-3	1-5	

表5 3製剤の消毒前後スコア平均差の分析

	自己評価	<i>P</i> *	客観評価	<i>P</i> *
0.5%CE 対 0.2%CE	-0.64 対 0.75	0.64	-0.14 対 0.00	0.64
0.5%CE 対 0.5%C	-0.64 対 0.28	0.18	-0.14 対 0.28	0.18
0.2%CE 対 0.5%C	0.75 対 0.28	0.35	0.00 対 0.28	0.35

* Student *t* 検定 *P*>0.05

	0.5%CE	0.2%CE	0.5%C
自己 (±SD)	-0.64±3.29	0.75±1.69	0.28±1.13
客観 (±SD)	-0.14±0.94	0.00	0.28±1.13

図1 製剤別消毒前後のスコア平均差 (マイナス値は消毒後の状態が良好なことを示す)

0.2%CE 群 (n=16) の各被験者の消毒前スコアは 2.19 ±1.00、消毒後は 2.19±1.00 で、スコア平均差は 0.00 であった。

0.5%C 群 (n=14) の各被験者の消毒前のスコアは 2.36 ±0.93、消毒後は 2.64±1.22 で、スコア平均差は 0.28 ±1.13 であった。

3-3. 製剤比較

次にスコア平均差を 2 製剤ずつ比較した。表 5 の如く 0.5%CE 群と 0.2%CE 群、0.5%CE 群と 0.5%C 群、更に 0.2%CE 群と 0.5%C 群で有意差は認められなかった。
(*P*>0.05)

表6 2製剤間の自己評価スコア平均差における非劣性の検証

	0.5%CE (n=14)			0.2%CE (n=16)			P*
評価スコア (6-30)	消毒前	消毒後	後-前	消毒前	消毒後	後-前	
	8.14	7.50	-0.64	8.31	9.06	0.75	0.0083

非劣性限界値 = 1

* Student *t* 検定 $P < 0.05$

ただし、3製剤のスコア平均差を単純比較すると、図1の通り、0.5%CEは他の2製剤に比べ自己評価、客観評価の消毒前後差がマイナス値となり、消毒後の皮膚の状態が良好な傾向を示した。

3-4. 非劣性の検証⁷⁾

次に0.5%CE群と0.2%CE群間の自己評価における非劣性の検証を行なった。

非劣性の検証を実施するに当たり非劣性限界値は「1」とし、自己評価スコア(6-30)の消毒前後のスコア平均差から「1」を引いた数値で片側 *t* 検定を実施し表6の如く有意差が認められた。 $(P < 0.05)$ 。よって、0.5%CEは0.2%CEとの比較において劣らない製剤であることを説明できる。

* 非劣性の検証

非劣性の検証とは興味の項目に関して、2つの母集団(A(0.5%CE)、B(0.2%CE))において差がある数値(非劣性限界値)より大きい、または小さいなら非劣勢とみなす(非劣性の場合)、ことを検証する方法である。

今回非劣性限界値を「1」とした理由は、自己評価スコア(6-30)の消毒前後のスコア平均差が「1」以下であれば劣っていないと推測したことによる。小柳によると非劣性限界値の決めた方には①医学的に根拠のあるデータを使用する(例:臨床検査データの基準値)、②データの10%(よく用いられる数値だが根拠のある値ではない)、③常識的範囲内(主観的)、があるという⁷⁾。今回の非劣性限界値「1」は、③の常識的範囲内に該当する。

今回の検証における帰無仮説は「0.5%CE群と0.2%CE群の差は「1」だけある」で、上記の如く片側 *t* 検定を実施し有意差($P < 0.05$)を得られたので帰無仮説は棄却された。

3-5. 自己評価の評価項目別比較

製剤別の自己評価の各評価項目を消毒前後のスコア平均差でみた。

3製剤のスコア平均差で最も良好な傾向を示した0.5%CEを評価項目別にみると、図2の通り「乾燥」と「あかぎれ」がマイナス値を示し3製剤中最も多かった。特に前後のスコア平均値が最大マイナス値を示したのは0.5%CEの「乾燥」で「-0.43」だった。一方、0.2%CEでは「熱感」のみマイナス値を示したが他の項目はプラスを示した。0.5%CEは、消毒前後にほぼ変化はなかった。

4. 考 察

今回の検討で用いた皮膚評価の測定方法は、被験者の自己評価と研究者の目視評価をスコア化する方法(皮膚刺激スコア)で、手指衛生に関する製剤評価では多くの研究者が行なっている。自己評価では appearance(外観)、intactness(損傷状態)、moisture content(水分含有)、sensation(感覚)、4つの大項目を状態の良好な1から悪化した7まで回答する方法^{12) 13) 14) 15)}や具体的な皮膚症状(itching(かゆみ)、dryness(乾燥)、burning(灼熱感) or stinging(ひりひり感)、ski tightness(皮膚つっぱり感)、bleeding(出血)、etc)を列記しスコア(0-10)または(0-6)で回答するもの^{2) 4) 17)}など様々であった。国内の文献では、皮溝、亀裂・断裂、落屑、発赤を0-2で回答する方法¹¹⁾、乾燥、角質肥厚、鱗屑、紅斑、丘疹、硬化を1-5で回答する方法²⁵⁾などであった。

今回使用した評価表は、自己評価は臨床現場の医療従事者が評価することを想定し、各スコアの皮膚症状を具体的かつ平易な言葉で列記した。これは欧米の先行文献^{2) 4) 12) 13) 14) 15) 17) 22)}では見当たらない方法だが、スコアごとに症状を記載の方がイメージしやすく、その分時間短縮にも貢献できるのではないかと思われた。しかし、表現が具体的なだけに症状がどちらにも受け取れる(または、受け取れない)場合、スコアが過大評価(過小評価)されることが考えられる。

「目視」による客観評価はPittetらの方法を参考に、臨床の感染制御担当者が評価することを想定した。Pittet

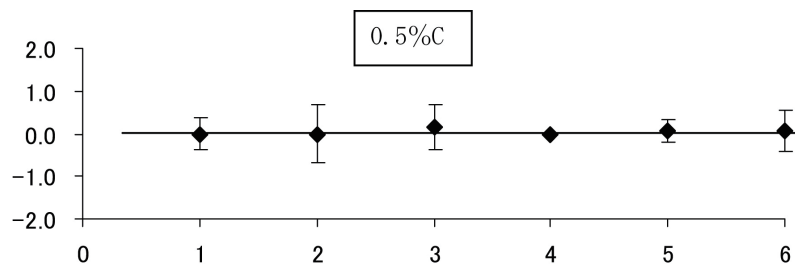
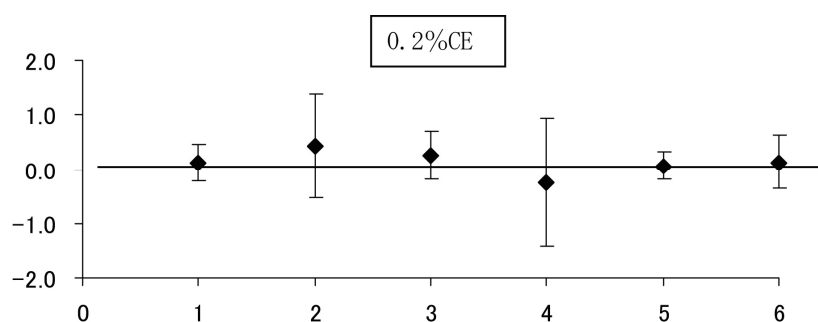
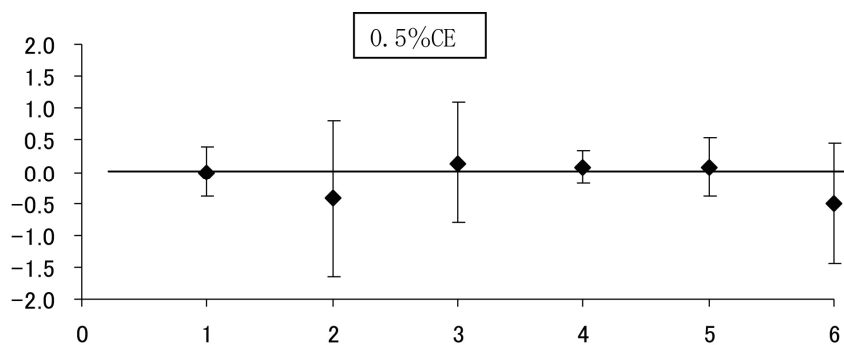


図2 自己評価における消毒前後の評価項目別スコア差（製剤別）

評価項目：1：かゆみ 2：乾燥の程度 3：発赤の有無 4：熱感 5：痛み 6：あかざれ
（マイナス値は消毒後の状態が良好なことを示す）

らは手指衛生の製剤評価は臨床の現場で時間も労力も少なくできる方法を推奨しており²²⁾、皮膚科の診察等を除けば測定機などを使用した客観評価は非現実的で、「目視」による方法は臨床で使用する簡便な方法で受け入れやすいと考えた。しかし、評価する担当者は皮膚の観察に不慣れなことが考えられるので、訓練と経験を重ね

る必要がある。また、皮膚の目視による観察方法は主観的要素を免れないが、客観評価者が同一の視点で評価した結果はある程度一定で、その結果と被験者の自己評価を併用することは、結果の客観性を向上させると考えられる。

今回の研究で用いた自己・客観評価項目と観察方法は

皮膚科専門医の指導を受け決定した。

3 製剤の比較では Student *t* 検定において共に有意差が認められず、3 製剤の皮膚への影響に関して差があるとは言えなかった。そこで、現在広く使用されている 0.2% CE と 0.5% CE の 2 製剤間で非劣性の検証を行った結果、有意差を認め、0.5% CE は 0.2% CE に劣らない製剤であることが推測された。

クロルヘキシジングルコン酸塩が手指消毒薬 0.2% CE として 1988 年本邦ではじめて発売されて以来、ヒトへの影響については、先行発売されていた 0.2% 塩化ベンザルコニウム含有エタノール製剤やエタノール製剤(単体)などとの比較において多数報告されている。

佐藤らはブラインドによるクロスオーバー試験での主観的評価で 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤と 0.2% 塩化ベンザルコニウム含有エタノール製剤を比較したところ 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤が良好であったと報告し²⁶⁾、松原らも同様の消毒薬含有の製剤比較で 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤が良好であったと報告している²⁰⁾。客観評価では小林らは 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤と 0.2% 塩化ベンザルコニウム含有エタノール製剤を皮膚表面コンダクタンス (皮膚表面の湿潤度測定: Skin surface conductance: SSC)、経皮水分損失量 (Transepidermal water loss: TWEL)、表皮レプリカ分析を実施し 0.2% グルコン酸クロルヘキシジン含有エタノール製剤が良好であったと報告している⁶⁾。また、浅香は 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤とエタノール製剤の SSC と TWEL を、大石らは 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製剤と 0.2% 塩化ベンザルコニウム含有エタノール製剤の SSC と TWEL を比較した結果、SSC で 0.2% クロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール製が良好であったと報告した^{1) 21)}。

これらを総合すると、国内で発売されている 0.2% CE は他の擦式消毒薬製剤との比較において皮膚に対して良好な評価が示されており、その製剤に劣らないと推測された 0.5% CE は、皮膚に対して 0.2% CE と同様の安全性を有していると考えられる。

一方、0.5% CE は保湿剤の添加されていない 0.5% C との比較においても有意差が認められなかったが、アルコールは角質細胞間脂質 (セラミド) を喪失 (脱脂) し

皮膚のバリア機能低下を促進させ手荒れを増長させることはよく知られており、医学的見地からも保湿剤の意義に疑問を差し挟む余地はないと考える。

3 製剤のスコア平均差の単純比較では図 1 の如く 0.5% CE が他の 2 製剤より消毒後の皮膚の状態が良好な傾向を示し、評価項目別では図 2 の如く 0.5% CE の「乾燥」が最も改善傾向を示した。

これは、保湿剤 (0.5% CE: プロピレングリコール、グリセリン、ミリスチン酸イソプロピル、その他 3 剤、0.2% CE: トリイソオクタン酸グリセリン、N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル DL-ピロリドンカルボン酸塩) による影響が考えられる。擦式手指消毒薬に含有されているアルコールや他の消毒薬から皮膚への悪影響を最小限に留めるには、保湿剤は重要な要素である。

医療従事者にとって手の健康を維持することは手指衛生と同じくらい重要で、手荒れの皮膚の細菌学的検討では、Nishijima らはアトピー性皮膚炎の患者の手の黄色ブドウ球菌は正常の皮膚と比べ 2 倍以上であったと報告し¹⁹⁾、Larson らも正常皮膚と手荒れの皮膚の細菌定着状態を調査した結果、有意に手荒れの皮膚に細菌の定着が多かったと報告した¹⁶⁾。新しい手指消毒薬を導入する際に感染管理担当者が製剤評価をすることは、医療従事者に安全な製剤を供給することであると共に、その後の手指衛生遵守の維持向上に貢献するものと思われる^{3) 16) 18)}。当研究の意義はそこにある。

これまでに客観的評価として用いられている TWEL、SSC、表皮レプリカ分析などの検証は当研究では

行っていないが、これらの評価方法は、測定方法、測定条件などが複雑であり、結果の評価にも定量性においていまだ問題を残している。

今回、手術時手指消毒薬として導入された 0.5% CE の皮膚への影響を、濃度の異なるクロルヘキシジングルコン酸塩含有エタノール擦式製剤と同じ濃度の非擦式皮膚消毒薬との比較を実践的で費用のかからない方法である自己評価と目視による客観評価法で実施した。その結果、手術時手指消毒薬として優れた効果が期待される 0.5% CE が皮膚に対して安全であると結論する。

謝辞

本研究に際し、皮膚評価に関して専門のご助言ご指導を賜った NTT 東日本関東病院皮膚科部長五十嵐敦之先

生、および、本研究の実験にご協力いただいた東京医療保健大学医療保健学部看護学科の皆様に感謝する。

■ 文 献

- 1) 浅香清一. 速乾性擦式手指消毒用アルコール製剤「ヒビソフト®」と「ゴージョ剤®MHS」との比較評価. *新薬と臨床* 2004; 53: 184-187
- 2) Boyce JM, Kelliher S, Vallande N. Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antiseptics with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 442-448
- 3) Boyce J, Pittet D (2002) (大久保憲 小林寛伊監訳): 医療現場における手指衛生のための CDC ガイドライン (初版). 大阪: メディカ出版 2003
- 4) Girard R, Carré E, Pires-Cronenberg S et al. Field test comparison of two dermal tolerance assessment methods of hand hygiene products. *J Hosp Infect* 2008; 69(2): 181-5.
- 5) 細瀬和成, 佐藤健二, 小林寛伊, 高橋泰子, 都築正和. クロルヘキシジンの手洗い時の手指への吸着とその抗菌性について. *防菌防黴* 1981; 9: 515-519
- 6) 小林寛伊, 鈴木喬, 五十嵐保生. 手荒れの少ない速乾性擦式手指消毒薬の開発と評価. *手術医学* 1996; 17: 303-305
- 7) 小柳貴裕. 同等待性 (非劣性) の検証—帰無仮説採択の誤解—. *臨整外* 2003; 38: 905-910
- 8) Kristiina, Aalto-Korte, Soili Makinen-Kiljunen. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive prick test. *CONTACT DERMATITIS* 2006; 55: 173-177
- 9) 川出初子, 青山久, 井沢洋平. クロルヘキシジンのパッチテスト成績 6 年間のまとめ. *皮膚* 1983; 25: 613-616
- 10) 厚生労働省薬務局 医薬品副作用情報 No67
- 11) 片桐一元, 谷口一男, 藤岡利生, 柴田興彦, 山邊素子, 山本知恵子. 経皮吸収型鎮痛消炎貼布剤の皮膚刺激性試験. *西日本皮膚* 2005; 67: 166-171
- 12) Larson E, Girard R, Lucia C, Boyce J, Donaldson L, Pittet D. Skin reactions related to hand hygiene and selection of hand hygiene products. *Am J Infect Control* 2006; 34: 627-635.
- 13) Larson E, Aiello, Heilman, et al. Comparison of different regimens for surgical hand preparation. *AORN J* 2001; 73: 412-432.
- 14) Larson E, Leyden J, McGinley J, Grove G, Talbot G. Physiologic and Microbiologic Changes in Skin Related to Frequent Handwashing. *INFECTION CONTROL* 1986; 7: 59-63.
- 15) Larson E, Friedman C, Cohran J, Treston-Aurand J, Green S. Prevalence and correlates of skin damage on the hands of nurses. *Heart Lung* 1997; 26(5): 404-12.
- 16) Larson E, Carrie A, Janine D, Sparks S, Cagay E, Bartkus J. Changes in bacterial flora associated with skin damage on hands of health care personnel. *Am J Infect Control* 1998; 26: 513-521
- 17) Kaiser N, Newman J. Formulation technology as a Key component in improving hand hygiene Practices. *Am J Infect Control* 2006; 34 Suppl.: S82-S97
- 18) 西海枝哲, 石川修, 仲川義人, 高橋長一郎, 宮沢光端. 数種消毒薬の手指消毒効果とその持続効果. *薬理と治療* 1986; 14: 501-505
- 19) Nishijima S, Namura S, Kawai S, Hosokawa H, Asada Y. *Staphylococcus aureus* on hand surface and nasal carriage in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 677-679
- 20) 松原肇, 島田慈彦, 田中彰子. 新規速乾性擦式消毒薬の使用感アンケート調査. *新薬と臨床* 1997; 46(12): 1744-1750
- 21) 大石智洋, 水島ひとみ, 辻明良, 砂川慶介. ブラインドテストによる速乾性手指消毒薬の健常皮膚に対する影響の検討. *環境感染* 2005; 20: 249-253
- 22) Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Chraïti M, Pham D W, Richet H. Double-blind, randomized, crossover trial of 3 hand rub formulations: Fast-track evaluation of tolerability and acceptability. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1344-1351
- 23) Rosenberg A, Alataly SD, Peterson AF. Safety and efficacy of the antiseptic chlorhexidine gluconate. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 143(5): 789-92.
- 24) Sato K, Kusaka Y, Sugamuma N, Ngasawa N, Deguchi Y. Occupational Allergy in Medical Doctors. *J Occupational Health* 2004; 46: 165-170
- 25) 白石正, 仲川義人, 大友えつ子, 長岡栄子, 中村幹彦. 手洗いと手荒れの関連. *医器学* 2003; 73: 266-269.
- 26) 佐藤透, 島田慈彦. 新しい速乾性擦式消毒剤の評価. *新薬と臨床* 1996; 45: 2099-2102
- 27) 小林寛伊, 大久保憲, 吉田製薬文献調査チーム: 消毒薬テキスト 2 版, 協和企画, 東京, 2005. P. 144-145

Double-blind, randomized, controlled trial of three chlorhexidine gluconate/ethanol preparations as skin antiseptics.

Erisa Sugawara^{*1,2}, Hiroyoshi Kobayashi^{*1}, Takashi Okubo^{*1}

^{*1} Division of Infection Prevention and Control Postgraduate School of Healthcare Tokyo Healthcare University

^{*2} Japanese Red Cross Medical Center

OBJECTIVE: To compare three chlorhexidine gluconate / ethanol preparations as skin antiseptics.

DESIGN: Double-blind, randomized, controlled trial.

METHODS: Three kinds of chlorhexidine gluconate/ethanol preparations: 0.5 w/v % chlorhexidine gluconate/ethanol-hand rubbing (0.5%CE), 0.2 w/v % chlorhexidine gluconate/ethanol-hand rubbing (0.2%CE), and 0.5 w/v % chlorhexidine gluconate/ethanol-skin antiseptic (0.5%C) were compared. The preparations were given to 44 volunteers on six successive days. During the experimental study period, self-assessment and observer's objective evaluation of skin using a six-item scale (1-5 points per each item) were conducted before and after the use of each preparation. Student's t-test test was used to assess risk factors for skin changes. Non-inferiority test by JMP6 was performed for self-assessment of risk factors for skin damage.

RESULTS: No significant differences in amount of antiseptic

used or antiseptics time were observed (*t* test, $P>.05$). No significant differences in mean scores before and after antiseptics were observed for each preparation by self-assessment or objective evaluation (*t*-test, $P>.05$). However, when the mean scores before and after antiseptics were compared between preparations, antiseptics with 0.5%CE had a tendency toward an excellent skin state compared to the other two preparations. Non-inferiority of this preparation was verified by comparing to the self-assessment results for 0.5%CE and 0.2%CE (non-inferior limit threshold, 1), which revealed a significant difference ($P=.0083$).

CONCLUSIONS: Results of the non-inferiority test for 0.5%CE and 0.2%CE revealed that 0.5%CE is not inferior to 0.2%CE. Therefore, 0.5%CE is safe and effective preparation for surgical hand hygiene.

Keywords: self-assessment and observer's objective evaluation, scale evaluation, chlorhexidine gluconate