

## ■ Concise communications

## クロルヘキシジンの殺菌活性を阻害する アルコールジェル手指消毒薬の簡易識別法

曾川芳郎, 小林寛伊, 梶浦 工

東京医療保健大学大学院

An idea for screening alcohol-based hand gel which reduce antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate

Yoshiro Sogawa, Hiroyoshi Kobayashi, Takumi Kajjura

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

### 要旨:

**背景・目的:** 我々は、本邦で市販されているアルコールジェル手指消毒薬にしばしば含まれるアニオン系物質のカルボキシビニルポリマー (CVP) およびトリエタノールアミン (TEA) が、クロルヘキシジングルコン酸塩 (CHG) 含有消毒薬の殺菌活性を阻害すること、また CHG 水溶液と CVP 水溶液の混合液および CHG 水溶液と TEA 塩酸塩水溶液の混合液では白濁化および沈殿が発生することを報告した。今回、CVP や TEA が添加されている製剤かどうか簡易に識別する方法を考案した。

**方法:** CVP 水溶液や TEA 塩酸塩水溶液と CHG 水溶液を混合した場合に白濁・沈殿が発生することを利用し、被験アルコールジェル製剤に CHG 水溶液を添加して CVP や TEA が添加されているかどうか識別する方法を具体化した。すなわち、添加する CHG 水溶液の液量や濃度の条件について検索した。

**結果・考察:** 被験アルコールジェル製剤 2mL に 0.5~1.0 w/v% の濃度の CHG 水溶液を 200 $\mu$ L の割合で添加して白濁化および沈殿 (不溶性物質) の出現を調べる方法の有用性が示唆された。

Key words : alcohol-based hand gel, chlorhexidine, antimicrobial activity, anionic substance, carboxy vinyl polymer, triethanolamine

### はじめに

我々は、本邦で市販されているアルコールジェル手指消毒薬にクロルヘキシジングルコン酸塩 (CHG) 含有消毒薬の持続的殺菌活性を阻害する可能性があることを見出し<sup>1,2)</sup>、さらにその原因として、アルコールジェル手指消毒薬に添加されていたアニオン系物質のカルボキシビニルポリマー (CVP) およびトリエタノールアミン (TEA) が関与していることを指摘した<sup>3)</sup>。

本邦で市販されているアルコール手指消毒薬については添加物の種類や配合量が明確でない場合がある。そこ

で、CVP と CHG、また TEA と CHG を混合した際に白濁・沈殿が生じる<sup>3)</sup>ことを利用して、CVP や TEA が添加されている製剤かどうか簡易に識別する方法を考えた。

### 1. 目的

CVP や TEA が添加されているアルコールジェル手指消毒薬かどうか簡易に識別する方法を考案した。

## 2. 方 法

### 1) 材料

アルコールジェル手指消毒薬は、市販のアルコールジェル手指消毒薬 (Gel A, Gel B, Gel C の3製剤) ならびに市販の 0.2w/v% CHG 含有アルコールジェル手指消毒薬から CHG を除いた基剤成分のみのアルコールジェル試作製剤 (Gel D) を使用した。CHG 水溶液は、20 w/v% CHG 水溶液 (20%ヘキサック<sup>®</sup>消毒液, 吉田製薬) を精製水で希釈して調製した。

### 2) 被験アルコールジェル製剤に添加できる CHG 水溶液量の検索

CVP や TEA のアニオン系物質を含まない試作製剤 Gel D を透明なガラス試験管に 2mL 取り、これに希釈調製した 0.1w/v% CHG 水溶液を 100, 200, 300, 400, 500 $\mu$ L 添加し、白濁・沈殿発生を認めない添加量の上限を検索した。さらに精製水を添加した場合の変化についても観察した。なお、白濁・沈殿については目視評価とし、判定基準は「濁りなし」「わずかに濁りあり」「濁りあり」の3段階とした。

### 3) 白濁・沈殿発生が見極められる CHG 水溶液濃度の検索

Gel A, Gel B, Gel C, Gel D を透明なガラス試験管にそれぞれ 2mL 取り、これに 0.025, 0.1, 0.25, 0.5 および 1.0w/v% CHG 水溶液を 2) で見出した条件で添加して白濁・沈殿発生を調べ、白濁・沈殿の見極めに必要な CHG 水溶液の濃度条件を見出した。なお、白濁・

沈殿については、透明性と沈殿 (不溶性物質) の観点に分けて目視で評価した。透明性の判定基準は「透明; -」「透明とは言えない;  $\pm$ 」「濁りあり; +」の3段階とし、沈殿については「不溶性物質なし; -」「不溶性物質あり; +」の2段階とした。

## 3. 結 果

### 1) 被験アルコールジェル製剤に添加できる CHG 水溶液量

Gel D 2mL に 0.1 w/v% CHG 水溶液を 100, 200, 300, 400, 500 $\mu$ L 添加した場合の変化を表 1 に示した。CHG 水溶液を 100 $\mu$ L, 200 $\mu$ L あるいは 300 $\mu$ L 添加した場合には変化を認めなかったが、400 $\mu$ L 添加した場合にはわずかに濁りを認め、500 $\mu$ L 添加した場合は明らかな白濁化を認めた。

Gel D 2mL に精製水を 100, 200, 300, 400, 500 $\mu$ L 添加した場合の変化を表 2 に示した。精製水を 100 $\mu$ L あるいは 200 $\mu$ L 添加した場合には変化を認めなかったが、300 $\mu$ L 添加した場合にはわずかに濁りを認め、400 $\mu$ L 以上添加した場合は明らかな白濁化を認めた。

### 2) 白濁・沈殿発生が見極められる CHG 水溶液濃度

アルコールジェル手指消毒薬 (Gel A, Gel B, Gel C, Gel D) に CHG 水溶液をそれぞれ添加した時の透明性の変化を表 3 に示した。Gel A, B, C ではいずれも CHG 水溶液を添加すると濁りが生じ、とくに Gel B, C では 0.5 w/v% 以上の CHG 水溶液を添加した場合には明らかに白濁化が認められた。一方、Gel D では 1.0 w/v% 濃度の CHG 水溶液の添加でも白濁化を認めなかった。

表 1. Gel D に 0.1%CHG 水溶液を 100, 200, 300, 400, 500 $\mu$ L 添加した場合の変化

	0.1%CHG水溶液添加量 (CHG量)				
	100 $\mu$ L (0.1mg)	200 $\mu$ L (0.2mg)	300 $\mu$ L (0.3mg)	400 $\mu$ L (0.4mg)	500 $\mu$ L (0.5mg)
Gel D 2mL	-	-	-	$\pm$	+

判定基準：濁りなし；-，わずかに濁りあり； $\pm$ ，濁りあり；+の3段階で目視評価。

表 2. Gel D に精製水を 100, 200, 300, 400, 500 $\mu$ L 添加した場合の変化

	精製水				
	100 $\mu$ L	200 $\mu$ L	300 $\mu$ L	400 $\mu$ L	500 $\mu$ L
Gel D 2mL	-	-	$\pm$	+	+

判定基準：濁りなし；-，わずかに濁りあり； $\pm$ ，濁りあり；+の3段階で目視評価。

表 3. Gel A, B, C, D に各種濃度の CHG 水溶液を 200 $\mu$ L 添加した場合の澄明性

	精製水	CHG水溶液濃度(CHG量/200 $\mu$ L)			
		0.025% (0.05mg)	0.1% (0.2mg)	0.5% (1.0mg)	1.0% (2.0mg)
Gel A	—	±	±	±	+
Gel B	—	±	±	+	+
Gel C	—	±	±	+	+
Gel D	—	—	—	—	—

判定基準：澄明；—，澄明とは言えない±，濁りあり；+の3段階で目視評価。

表 4. Gel A, B, C, D に各種濃度の CHG 水溶液を 200 $\mu$ L 添加した場合の沈殿

	精製水	CHG水溶液濃度(CHG量/200 $\mu$ L)			
		0.025% (0.05mg)	0.1% (0.2mg)	0.5% (1.0mg)	1.0% (2.0mg)
Gel A	—	—	+	+	+
Gel B	—	—	+	+	+
Gel C	—	—	—	+	+
Gel D	—	—	—	—	—

判定基準：不溶性物質なし；—，不溶性物質あり；+の2段階で目視評価。

また沈殿（不溶性物質）の有無について観察した結果を表4に示した。Gel A, Bでは0.1 w/v%以上のCHG水溶液の添加で明らかに不溶性物質が確認できた。Gel Cの場合は0.5 w/v%以上のCHG水溶液を添加した場合に明らかに不溶性物質が確認できた。一方、Gel Dでは1.0 w/v%濃度のCHG水溶液の添加でも不溶性物質の出現を認めなかった。

#### 4. 考 察

手術時の手指消毒等において、CHG含有の外科用スクラブ薬とアルコール手指消毒薬を併用する場合は、CHGの活性に影響を及ぼさない製剤を選択する必要がある<sup>1-3)</sup>。しかし本邦で市販されているアルコール手指消毒薬製剤については添加物の種類や配合量が明確でない場合がある。

今回、CVPやTEAとCHGの混合で白色沈殿が発生する<sup>3)</sup>という反応を利用して、アルコールジェル手指消毒薬にCVPやTEAが添加されているかどうか簡単に識別する方法を考えた。

まず、アニオン系物質を含まない試作製剤Gel DにCHG水溶液を添加して、白濁・沈殿を認めないCHG水溶液添加量の上限を検索してみた。その結果、Gel D 2mLに0.1w/v% CHG水溶液を400 $\mu$ L添加した場合にはわずかな白濁、そして500 $\mu$ L添加した場合には明らかな白濁が認められた。CHGの活性本体であるクロルヘキシジンは、一般にCl<sup>-</sup>、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>等のアニオン、アニオン系物質、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Zn<sup>2+</sup>などの重金属イオン存在

下では沈殿を生じて殺菌活性が低下するとされる<sup>4-8)</sup>。したがってアニオン系物質を含まないGel DにもかかわらずCHG水溶液の添加で白濁した原因として、添加した0.1w/v% CHG水溶液に溶け込んだ各種のイオンの影響が考えられた。そこで、Gel D 2mLに精製水を添加して白濁を認めない精製水添加量の上限を検索した。その結果、Gel D 200mLに精製水を300 $\mu$ L添加した場合にわずかな白濁、400 $\mu$ Lあるいは500 $\mu$ L添加した場合には明らかな白濁を認めた。これらの結果から、CHG水溶液添加量は、被験製剤2mLに対し、その10分の1量である200 $\mu$ L以下が適当と考えられた。

引き続きこのCHG水溶液添加量条件、すなわち、被験アルコールジェル製剤2mLに対し10分の1量の200 $\mu$ Lの添加で白濁・沈殿発生をはっきりと見極めることができるCHG水溶液の濃度を検索した。添付文書にCVPとTEAの配合が記載されているGel BおよびGel C、CVPやTEAが添加されていない試作製剤Gel D、CVPやTEAが配合されているかどうか不明なGel Aを用い、それぞれ2mLに各種濃度のCHG水溶液を200 $\mu$ L添加して白濁・沈殿発生状況を観察した。この結果、Gel BおよびGel Cで白濁・沈殿発生をはっきり認められたのは0.5 w/v%以上のCHG水溶液を添加した場合であった。一方、Gel Dでは0.5w/v%、1.0 w/v%濃度のCHG水溶液の添加でも白濁・沈殿の出現を認めなかった。これらのことから、被験製剤に添加するCHG水溶液は0.5～1.0 w/v%の濃度が適当と考えられた。なお、0.1, 0.5, 1.0 w/v% CHG水溶液の添加で明らかな沈殿を認めたGel Aについては、先の検討でGel BおよびGel Cと

もに CHG の持続的殺菌活性阻害作用のあることが確認された製剤である<sup>1, 2)</sup>。今回の結果から CVP あるいは TEA が添加されていることが推察される。

以上のことから、製剤に CVP や TEA が含まれるか否かを識別する簡易な方法として「被験アルコールジェル製剤 2mL に、その 10 分の 1 量(200 $\mu$ L)の 0.5~1.0 w/v% CHG 水溶液を添加し、白濁・沈殿(不溶性物質)発生を目視で観察する」方法が有用である可能性が示唆された。ただし、医療現場で適切な併用薬剤を選択するには、厚生労働省や製造業者の情報に従うのがあくまでも第一選択である。

## ■ 文 献

- 1) 曾川芳郎, 小林寛伊, 梶浦 工, 遠藤博久: 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? *医療関連感染* 2009; 2: 61-5.
- 2) 曾川芳郎, 小林寛伊, 梶浦 工, 遠藤博久: アルコール製剤のクロルヘキシジン活性阻害について—中間報告—. *医療関連感染* 2010; 3: 1-5.
- 3) 曾川芳郎, 小林寛伊, 梶浦 工: クロルヘキシジングルコン酸塩水溶液とアニオン系物質を混合した際の性状変化と殺菌活性の変化. *医療関連感染* 2011; 4: 9-13.
- 4) Denton GW: Chlorhexidine. In: Block SS ed. *Disinfection, Sterilization and Preservation*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, p. 321-36.
- 5) Senior N: Some observations on the formulation and properties of chlorhexidine. *J Cosmet Chem* 1972; 30: 1-19.
- 6) Walsh B, Blakemore PH, Drabu YJ: The effect of hand cream on the antibacterial activity of chlorhexidine gluconate. *J Hosp Infect* 1987; 9: 30-3.
- 7) Barkvoll P, Rølla G, Svendsen K: Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 593-5.
- 8) 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. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 67-70.

## An idea for screening alcohol-based hand gel which reduce antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate

Yoshiro Sogawa, Hiroyoshi Kobayashi, Takumi Kajiura

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

**Background and objectives:** We reported previously that some anionic ingredients in marketed alcohol-based hand gel products inhibit the antimicrobial activity of chlorhexidine gluconate (CHG), and white precipitate was generated when CHG solution was added into CVP solution or TEA solution. In this study, we tried to propose a method for screening products which may affect on the antimicrobial activity of chlorhexidine.

**Materials and Methods:** Based on our previous findings of white precipitate generating reaction when CVP or TEA mixed with CHG, advisable mixing volume and concentration of CHG aqueous solution to the test gel products were

searched.

**Results:** A method to check white precipitate generation when 200 $\mu$ L of 0.5-1.0w/v% CHG solution was poured into 2mL of test gel product was proposed. If white precipitate was seen, the product may contain CVP or TEA and possible to affect on antimicrobial activity of CHG.

**Conclusion:** Information such as ingredients or drug interaction with CHG should be obtained from manufacturer to select an appropriate alcohol-based hand gel product, however, proposed screening method seemed to be helpful in case no other possible way.