

## 消毒薬の有用性と有害性に対する評価

白石 正

山形大学医学部附属病院薬剤部  
(平成21年3月4日受理)

### 緒 言

古来より消毒は生活を営むうえで経験的に取り入れられ、これが生活習慣となった経緯がある。古代エジプトでは、飲料水を煮沸して飲料に用いていたことやヨーロッパでは創部をぶどう酒に浸した包帯で保護していたとされている。我が国でも刀傷の消毒に酒を使用したと記録されており、アルコール消毒の知識は経験的に備わっていたものと推測される。1800年代に **Semmelwise** は消毒薬として初めてクロール石灰を使用し産褥熱の死亡率を減少させたことが有名である。その後、ヨードチンキ、昇汞、アルコール、ホルマリンなどが開発・使用され、

1900年代には第四級アンモニウム、マーキュロクロム、クロルヘキシジン、ヨードホルム、グルタラールなどが開発された。これらの消毒薬の中には現在も使用されているものが多い。ところで、消毒は全ての微生物を殺滅する滅菌とは異なり、生存する微生物の菌量を減少させて感染の成立をさせなくする処置法と定義される<sup>1)</sup>。この処置法は、物理的方法として加熱、照射など、化学的方法として消毒薬を用いる方法に分類される。これまでの経験的な使用から科学が進歩した現在では、消毒薬を如何に有効に、そして安全に使用するかが論じられるようになった。本稿では、消毒薬の抗微生物効果などの有効性、生体の消毒、医療器具の消毒(消毒物に対する損傷などを含む)、人体への副作

表1. 消毒薬の分類

レベル	抗微生物スペクトル	我が国で使用されている消毒薬
高水準消毒薬	栄養型細菌 結核菌 芽胞 真菌 大部分のウイルス	グルタラール フタラール 過酢酸
中水準消毒薬	栄養型細菌 結核菌 芽胞 真菌 脂溶性の中型ウイルス 非脂溶性の小型ウイルス	消毒用エタノール イソプロパノール 変性アルコール ポビドンヨード 次亜塩素酸ナトリウム
低水準消毒薬 <sup>1)</sup>	栄養型細菌 真菌 脂溶性の中型ウイルス	塩化ベンザルコニウム 塩化ベンゼトニウム グルコン酸クロルヘキシジン 両性界面活性剤 <sup>2)</sup>

1) **MRSA** に対し常用濃度で短時間に殺菌できないことがある。

2) 結核菌に有効

用についてまとめたものである。

1. 消毒薬の抗微生物効果

Spauldingは消毒薬を抗微生物スペクトルによって3分類している<sup>2)</sup>。すなわち、高水準消毒薬は最も広い抗微生物スペクトルを持ち、芽胞、ウイルス、真菌、細菌などに効果を示し、中水準消毒薬は比較的広い抗微生物スペクトルを持ち芽胞に対する効果は持たないが、ウイルス、真菌、細菌などに効果を示す。そして低水準消毒薬は狭い抗微生物スペクトルのため一部のウイルス、細菌などにのみ効果を示すが、結核菌には無効なものもある(表1)。このように大枠で分類されているが、それぞれに該当する消毒薬でも厳密にはこれらの分類に抗微生物作用が当てはまらない消毒薬抵抗性微生物も存在している。

1) 高水準消毒薬

高水準消毒薬にはグルタラール、フタラール、

過酢酸などが該当するが、過酢酸はグルタラールやフタラール比較して短時間で芽胞を殺菌すると言われている<sup>3)</sup>。また、最近ではグルタラールに抵抗性を有する*Mycobacterium tuberculosis*が出現しているが、これらに対してはフタラールおよび過酢酸が有効であると言われている<sup>4), 5)</sup>。高水準消毒薬に属するこれら消毒薬は医療器具、主に軟性内視鏡(消化器官、鼻咽喉、気管支)の消毒に使用され、代表的な消毒薬はグルタラールである。我々の研究では使用後の鼻咽喉ファイバースコープから付着菌を分離したところ、*Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp*, *Klebsiella sp*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Berkholderia*などさまざまなグラム陽性および陰性菌が分離され、その中にはMeticilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)なども含まれていたが、2%グルタラールに3分間浸漬により付着菌は完全に死滅している<sup>6)</sup>。一方、Holton<sup>7)</sup>によれば、

表2. 消毒薬に抵抗性を示す細菌

被験菌	希釈倍数		1.5倍希釈		2倍希釈		3倍希釈	
	濃度	未希釈	51.9 vol%**		39.0 vol%**		26.0 vol%**	
	接触時間	77.9 vol%*	15秒	30秒	15秒	30秒	15秒	30秒
MRSA 215	-	-	-	-	+	+	+	+
MRSA 233	-	-	-	-	+	-	+	+
MSSA 30	-	-	-	-	+	+	+	+
MSSA 3114	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>S. epidermidis</i> 1825	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>S. epidermidis</i> 2622	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>E. faecalis</i> 1110	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>E. faecalis</i> 231	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>S. marcescens</i> 95	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>S. marcescens</i> 149	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>E. coli</i> 534	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>E. coli</i> 617	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>P. aeruginosa</i> 230	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>P. aeruginosa</i> 214	-	-	-	-	-	-	+	+

\*濃度実測値

\*\*濃度計算値

被験菌は臨床から分離された細菌

*Mycobacteria*や*Cryptosporidium*は2%グルタラルで殺菌するには30~60分を要すると報告しており、これは必ずしもすべての微生物が短時間で殺菌できるとは限らないことを意味している。

2) 中水準消毒薬

中水準消毒薬は医療施設において、アルコール類（消毒用エタノール、イソプロパノール、変性アルコール）、ポビドンヨード、次亜塩素酸ナトリウムが繁用されている。

a. アルコール製剤

消毒用エタノール、イソプロパノール、変性アルコールの各種細菌に対する効果は常用濃度の範囲（消毒用エタノール：77.9vol%，イソプロパノール：70vol%，変性アルコール：80vol%）では同等であるが、揮散を想定した実験では消毒用エタノールの場合、39vol%に濃度が低下するとグラム陽性菌に効果を示さなくなるが（表2）、イソプロパノールや変性アルコールでは35~40vol%でも殺菌効果を示している<sup>8)</sup>。いずれのアルコール製剤も手指に付着した細菌に対する滅菌効果は高く、常用濃度では97.7~99.0%の滅菌率を示すが、消毒持続性に欠けるのが欠点といえる。このように細菌に対する殺菌および滅菌効果は同等であるが、ウイルスに

対しては異なっていると報告されている。ウイルスenvelopeを有するVacciniaウイルス、Herpesウイルス、Influenza Aウイルスなどに対して30~40vol%エタノールおよび20~30vol%イソプロパノールは10分の接触で不活化できる。しかし、envelopeを有しないPolioウイルス、Coxsackieウイルスなどに対して50~70vol%エタノールは10分の接触で不活化できるが、イソプロパノールで不活化するには95vol%が必要との結果が示されている<sup>9)</sup>。このようにウイルスに対する殺ウイルス効果は、イソプロパノールに比較してエタノールが優れていることになる。いずれの製剤も芽胞を持つ*Clostridium*属や感染性胃腸炎の原因とされるNorovirusウイルスに対しては効果が期待できない。

b. ヨウ素製剤

ヨウ素製剤の中で多く使用されているのがポビドンヨードである。ポビドンヨードの抗微生物効果は、遊離ヨウ素（ $I_2$ ）が水を酸化して生ずる $H_2OI^+$ が抗微生物効果を示すが、 $H_2OI^+$ を測定できないために遊離ヨウ素濃度を効果の指標としている。通常は10%ポビドンヨードが消毒薬として使用されているが、理論的に最も殺菌力を有するのは0.1%水溶液と言われている。この濃度では遊離ヨウ素濃度が最も高くなり

表3. 消毒用エタノールの殺菌効果

Disinfectants	Bacteria
Chlorhexidine gluconat	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Serratia marcescens</i>
Benzalconium chloride	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Serratia marcescens</i>
Povidone iodine	<i>Burkholderia cepacia</i>
Alkyldiaminoethylglycine hydrochloride	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Serratia marcescens</i>

25ppm、1%溶液では約10ppm、10%溶液で2ppmとなる<sup>10)</sup>。しかし、ポビドンヨードは有機物と反応して不活化されやすいため遊離ヨウ素を補給する必要がある。このため遊離ヨウ素の補給を考慮すれば10%溶液が臨床で使用する濃度としてふさわしいことになる。ヨウ素による抗微生物効果は多くの細菌、ウイルスなどに有効とされており、抵抗性を示す微生物が生じにくいとも言われている。ところが、1994年に集中的に血液培養検体から*Burkholderia cepacia*が検出され、調査の結果、ポビドンヨード製剤中に*Burkholderia cepacia*が混入して生存していたことが報告された<sup>11)</sup>。このように本来なら*Burkholderia cepacia*に対してポビドンヨードは感受性であるにもかかわらず抵抗性を示すような株も出現することがある。表3に消毒薬に抵抗性を示すことが報告されている細菌を示した(表3)。

c. 塩素製剤

塩素系消毒薬として使用されているのが次亜塩素酸Naである。ヨウ素と同様にハロゲン系の消毒薬であるため抗微生物効果は高く、食中毒などの感染防止として食品関連領域や病院厨房で使用されている。また、B型肝炎ウイルス、HIVを含む血液・体液の消毒にも幅広く使用されている。次亜塩素酸Naの抗微生物成分は次亜塩素酸(HCIO)であり、水溶液中のpHに依存して作用が異なる。すなわち、pHが高くなれば次亜塩素酸イオンが増加するため抗微生物効果は低下するが、pHが低くなれば塩素が増加するため抗微生物効果は高くなる。しかし、酸性側では塩素ガスが発生することから実際にはアルカリ側に調製された次亜塩素酸Naが使用されている。

3) 低水準消毒薬

低水準消毒薬として医療で使用されている消毒薬は、クロルヘキシジン、第四級アンモニウム塩、および両性界面活性剤がある。これらの消毒薬は抗微生物スペクトルが限られているために無効な微生物、抵抗性を示す微生物も多

い。クロルヘキシジンや第四級アンモニウム塩である塩化ベンザルコニウム(逆性石けん)は、黄色ブドウ球菌に感受性であるが、多くの抗菌薬に耐性化したMRSAに対しては、常用濃度で短時間の殺菌効果が期待できないとの報告が多くなされている<sup>12), 13)</sup>。低水準消毒薬は結核菌に対して全く効果を示さないが両性界面活性剤は結核菌に有効である。

2. 生体消毒

高水準消毒薬は生体に使用できないがその他の消毒薬は生体に使用が可能である。手洗い、手術部位など正常な生体に使用する場合と損傷を受けた部位に使用する場合、すなわち、創傷や粘膜などに使用する場合に分けて考える必要がある。

1) 正常な生体に対する消毒薬

先ず手指衛生に使用する消毒薬は正常な生体に使用する代表的な消毒薬である。手指衛生については、「医療現場における手指衛生のためのCDCのガイドライン」<sup>14)</sup>に、アルコールベースの消毒薬である速乾性擦式消毒薬の使用が推奨されている。消毒薬による手洗いと速乾性擦式消毒薬による手指消毒では、手指の減菌効果に大差がないことが証明されており、我々の研究でも同様の結果が得られている<sup>15)</sup>(図1)。しかし、速乾性擦式消毒薬は細菌による汚れを除去できるが、手指に付着した細菌以外の汚れは除去できないため、目に見える汚れがある場合には手洗いによる消毒が効果的となる。すなわ

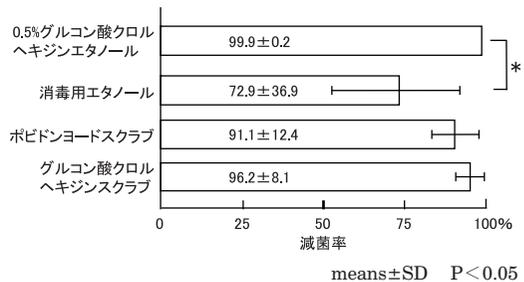


図1. 消毒薬の減菌効果 n=10

ち、手洗いか手指消毒かを判断した使用を考えなくてはならない。医療施設において手洗いに使用されている消毒薬は、スクラブ用消毒薬と言われており、4%グルコン酸クロルヘキシジンスクラブおよび7.5%ポビドンヨードスクラブが使用される。いずれの消毒薬も減菌効果は通常の殺菌剤が添加されている液体石けんよりも高いため、術前後の手洗いに使用されているが、4%グルコン酸クロルヘキシジンスクラブのほうが消毒持続効果は高く、これらで手洗い後、グルコン酸クロルヘキシジンエタノール液で擦式消毒を併用すれば持続効果がさらに高くなるため<sup>16)</sup>、当病院手術場ではこれらの併用による手指衛生を実施している。最近では、術前の手指衛生に高濃度クロルヘキシジン(0.5%)を含む速乾性擦式消毒薬を使用した手指消毒が推奨されている。すなわち、ウォーターレス法と名付けられ、これまでの流水とスクラブ消毒薬とで手洗いをするスクラブ法に対してウォーターレス法は、予め通常の液体石けんで手洗い後、0.5%クロルヘキシジンを含む速乾性擦式消毒薬で手指消毒を行う方法である。これによりスクラブ法での長時間にわたる手洗い時間を短縮できるものである。減菌効果に関しては

我々の研究からいずれの方法でも同等の手指減菌効果であることが証明されている<sup>17)</sup>(図2)。今後は術前の手指衛生にウォーターレス法が浸透するものと考えられる。アルコール類もアルコール綿として正常な皮膚の消毒、すなわち、採血部位や注射部位に繁用されているが、直接手指を容器に入れてアルコール綿の取り出しを繰り返すことで汚染されることがあり、また密封容器のフタを開けたままにしておけばアルコールが揮発して、そこに細菌が付着・増殖することもある。エタノールが揮発したことを想定した研究では、手指の常在菌である *Staphylococcus epidermids* は50%以下の濃度で30秒の接触でも殺菌できなくなり、*MRSA* や *Pseudomonas aeruginosa* も同様である<sup>18)</sup>。この結果から手指に付着した細菌がエタノール濃度の低下したアルコール綿の容器の中で生存し続けられれば、採血時や注射時にこれらを介した感染の拡散を助長する可能性が示唆される。

## 2) 創部などに対する消毒薬

我が国において術野または血管カテーテル挿入部位の皮膚消毒薬は、10%ポビドンヨード液が繁用されているが、欧米では消毒持続性の高い2%グルコン酸クロルヘキシジン液も使用されている。カテーテル挿入部位における血流感染発生率を10%ポビドンヨード液、70%アルコール、2%グルコン酸クロルヘキシジン液での比較研究では、2%グルコン酸クロルヘキシジン液の感染発生率が低値であるとの報告に基づくものである<sup>19)</sup>。手術部位の皮膚消毒でもグルコン酸クロルヘキシジン液がポビドンヨードより優れているとの報告もあるが、手術の部位によって優劣が逆転するとの報告もあるため<sup>20)</sup>、さらなる臨床研究が必要である。

## 3. 医療器具の消毒

数十年前まで医療器具の消毒は、煮沸など加熱による消毒法が行われてきたが、優れた消毒薬が入手可能となった現在では、消毒薬による消毒法が行われている。しかし、最近では加熱

\* P<0.01    \*\* P<0.05

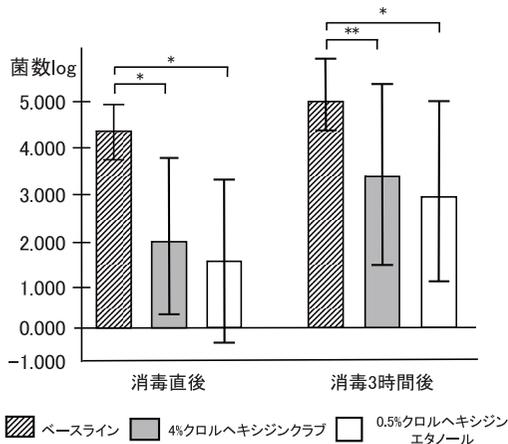


図2. 手指消毒前後の減菌効果 n=22

消毒が再び見直されてきている。芽胞、プリオンは100℃の加熱でも不活化できないが、多くの細菌、ウイルスなどは加熱により不活化できるため、消毒と滅菌のガイドラインでは器具類一般・リネン類：80℃、10分間、鋼製小物：93℃、10分と規定されている<sup>21)</sup>。とはいえ、医療器具によっては加熱により損傷をうけるものも多く、これらの器具に対しては消毒薬による消毒が行われる。ところで、消毒か滅菌かの区別は、Spauldingの器具分類<sup>2)</sup>によれば、クリティカル器具の場合は無菌の組織や血管に挿入するため滅菌を要し、手術器具、移植埋め込み器具などが該当する。セミクリティカル器具は、粘膜または健常でない皮膚に接触するものであるため、高水準消毒薬による消毒が必要となる。麻酔器具、軟性内視鏡類、気管内挿管チューブなどがこれに該当する。ノンクリティカル器具に分類されるものは、健常な皮膚とは接触するが、粘膜とは接触しないもの、血圧計のマンシェット、体温計、聴診器などがこれに該当する。これらの器具はアルコールや低水準消毒薬による消毒薬が適している。滅菌操作や消毒薬

の使用に当たり、どのような感染症に使用した器具かではなく、どのような用途に再使用する器具であるかを基準に決定すべきである。医療器具の消毒の基本は、被消毒物に付着した有機物を予め除去することで、多くの消毒薬は有機物の存在で消毒効果が低下すること<sup>22)</sup>を念頭に置かねばならない。さらに消毒薬は金属に対して腐食作用を持つものも多く、0.02%次亜塩素酸Na液は鉄材質を10分間の接触で錆を発生させ、塩化ベンザルコニウムも同様に、鉄材質と10分の接触で錆を発生させる。そして、腐食により錆が発生すれば鉄(Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>)イオンが溶出し、消毒薬の殺菌効果が低下することも明らかとなっている<sup>23)</sup>(表4)。

4. 消毒薬の人体への有害作用

消毒薬の有害作用は、決められた濃度や使用環境を無視したことに起因することが多く、ある程度防止できるものと考えられる。高水準消毒薬のみならず低水準消毒薬でもこれまで重大な人体への有害作用が報告されている。高水準消毒薬のグルタラールは、アルデヒドガスが発

表4. 鉄錆の有無による消毒薬の殺菌効果

Disinfectants	Rust	concentrations(%)							
		0.1	0.05	0.025	0.012	0.006	0.003	0.0015	
Chlorhexidine gluconat	No.1	No.1	—	—	+	+	+	+	+
		Rust(-) No.2	—	—	+	+	+	+	+
		No.3	—	—	+	+	+	+	+
	Fe ion (mg/L)	Fe ion (mg/L)	< 0.1	< 0.1					
		No.1	+	+	+	+	+	+	+
		Rust(+) No.2	+	+	+	+	+	+	+
	Fe ion (mg/L)	No.3	+	+	+	+	+	+	+
		Fe ion (mg/L)	1.45	1.83					
		No.1	—	—	—	—	+	+	+
	Rust(-)	No.2	—	—	—	+	+	+	+
No.3		—	—	—	+	+	+	+	
Fe ion (mg/L)		< 0.1	< 0.1						
Benzalconium chloride	No.1	No.1	+	+	+	+	+	+	
		Rust(+) No.2	+	+	+	+	+	+	
		No.3	+	+	+	+	+	+	
	Fe ion (mg/L)	3.11	3.09						

被験菌: *Staphylococcus aureus* FDA 209-P  
鉄イオンの測定値は各3検体の平均値

生するためこれらに起因した有害事象が多く報告されている。グルタラルによる消毒作業に従事する医療スタッフが長期間にわたってアルデヒドガスに曝露された結果、有害作用が発現した報告では、短期間の曝露でも一過性の粘膜刺激など生体に対して悪影響を及ぼすと言われている。内視鏡の消毒に従事しているスタッフを対象とした調査では、アンケート調査を行った167名の68%は、グルタラルを使用した消毒作業により何らかの症状が出現している。主な症状として眼部疼痛49%、皮膚の変色および疼痛41%、頭痛36%、咳34%であった<sup>24)</sup>。別の報告では、内視鏡室に従事する医療スタッフ9名中8名が流涙、鼻炎、皮膚炎、頭痛などを訴えている<sup>25)</sup>。グルタラルを使用した内視鏡消毒に際し、Nörbackは換気の良好な部屋と良好でない部屋で消毒作業を比較した場合、前者に比べ後者は約10倍のアルデヒドガスが検出されたと報告している<sup>26)</sup>。しかし、この濃度は細胞に成育阻害作用を与える1 ppm<sup>27)</sup>よりは下回っているが、直接グルタラルに接触しなくても間接的なアルデヒドガスの吸入による有害作用が発生していることが明らかとなっている。このことからグルタラルの取り扱いには、十分な換気のある部屋で消毒作業をしなければならない。

オルトフタルアルデヒド（フタラル）はグルタラルに替わる消毒薬として軟性内視鏡や医療器具の消毒に使用されるようになった。この理由としてグルタラルと同様にアルデヒド系消毒薬であるがグルタラルに比較してアルデヒドガスの揮散が1/20に抑えられているため<sup>28)</sup>、粘膜刺激作用の影響は少ないことも1つである。しかし、フタラルの使用により関連が否定できない有害事象が報告された。すなわち、フタラルで消毒した超音波白内障手術器具の使用による水泡性角膜症7例、角膜浮腫6例、角膜混濁2例、軟性膀胱鏡の使用によるアナフラキシーショック4例、経食道心エコープローブによる食道の粘膜損傷1例がそれである。

2004年、「超音波白内障手術器具類には本剤を使用しないこと」、「消毒した後のすすぎを十分に行うこと」の注意喚起を図るため製造・販売メーカーは安全性情報を発行し、使用上の注意を改訂した。さらに「経尿道的検査または処置のために使用する医療器具には本剤を使用しないこと」「消毒前後の洗浄・すすぎを十分にすること」を追加記載した。これを受けて厚生労働省医薬食品局は、医薬品・医療用具等安全性情報（2005年）に重要な副作用等に関する情報を発行した経緯がある<sup>29)</sup>。過酢酸製剤も高水準消毒薬の1つであるが、米国環境保護局（EPA）などの発ガン性物質のリストに掲載されておらず<sup>30)</sup>、生体への有害作用報告がなされていない。しかし、マウスにおける非臨床試験では、弱い発ガン性があること、本剤エアロゾルを吸入させた場合には肺腫瘍が形成したとの報告があるため<sup>31)</sup> このことを念頭において換気のある部屋での使用や消毒時にはマスクを装着すべきである。

中水準消毒薬に該当するアルコール類は、エタノール、イソプロパノールおよび変性アルコールが使用されているが、これらを噴霧消毒した場合に吸入する可能性が高く、特に多量に乳幼児が吸入すれば急性アルコール中毒を引き起こすこともあり噴霧消毒はすべきではない。また、採血時や注射時にアルコール綿での消毒によりアレルギーを引き起こす体質の患者もいるため、その場合にはグルコン酸クロルヘキシジンなどの消毒薬を使用した皮膚消毒が勧められる。更に注意すべきことにアルコールは引火性があるため、アルコールを含有する消毒薬で手術部位を消毒後、厚布で覆い電気メスの使用により引火することも考慮しなければならない。また、手指消毒についてもアルコールを含む手指消毒薬は、頻回の使用により脱脂作用から手荒れの原因となり、皮膚が荒れた状態ではアレルギーの経皮吸収が増加し、アレルギー性皮膚炎が生じやすいと言われている<sup>32)</sup>。最近の速乾性擦式消毒薬は、化粧品に配合されている

エモリエントが添加されているものもあるため、手荒れ防止効果が高くなっているが、我々の調査によれば、医師の42.3%、看護師の61.7%が手荒れを有しているため<sup>15)</sup>日常のスキンケアが重要である。

ポビドンヨードは、比較的多くの有害作用が報告されている。Böckersらはこの有害反応がポビドンヨードによる反応ではなく遊離ヨウ素に起因するもので、接触性皮膚炎よりもむしろ甲状腺機能障害が重要であると述べているが<sup>33)</sup>、接触性皮膚炎および甲状腺機能障害ともに重要な有害作用であると考え。接触性皮膚炎の報告として角田<sup>34)</sup>は、帯状疱疹の消毒に本剤を使用した後に、瘙痒感および皮疹が出現した2例、左上腕ようを本剤で消毒3日後によう周囲に瘙痒、皮疹が出現1例を報告している。いずれの症例もポビドンヨードによるパッチテストで陽性であった。牛込らも<sup>35)</sup>接触性皮膚炎を報告しており、右顎下部脂肪腫の摘出術時にポビドンヨードにて消毒し、術後に上背部に溜まった本剤と長時間接触していたことによる浮腫性紅斑を認めた例がある。また、代謝障害や甲状腺機能に影響を及ぼすなどの有害作用の報告としては、火傷などの処置に広範囲にポビドンヨードを使用し代謝性アシドーシス、高ナトリウム血症が出現した例<sup>36)</sup>、また、産婦人科領域で繁用されるため妊婦または新生児に対する有害事例が報告されている。分娩時、日常的に本剤を使用していた施設で9320名中99名の新生児が生後5日間のTSH濃度標準値(20 $\mu$ U/mL)を超えていることが判明した。76名の新生児は尿中ヨード排泄が有意に上昇していることも報告している<sup>37)</sup>。他の報告でも、集中治療室の新生児30名の皮膚消毒にポビドンヨードを使用し、5名が甲状腺腫と甲状腺機能低下症が発現<sup>38)</sup>したり、妊婦の膣を本剤で消毒したところ羊水中のヨウ素濃度が通常の10~150倍高くなった例もある<sup>39)</sup>。特に、新生児の場合には、吸収が速く排泄が遅いため妊婦も含め、本剤の使用を避ける必要があると考えられる。その他にも

子宮切除術のためにポビドンヨードを膣内に使用し、使用開始17日目に甲状腺が通常の3倍に肥大を認め、血清チロキシン46.5 $\mu$ g/dL(正常値:5.5-12.0 $\mu$ g/dL)、トリヨードチロキシン摂取率38.2%(正常値:25-35%)で、血清ヨウ素および無機ヨウ素の上昇が認められた報告がなされている<sup>40)</sup>。このような有害作用が本剤の適応全てに出現するわけではないが、これらを考慮した使用が望まれる。

低水準消毒薬に属する消毒薬として、グルコン酸クロルヘキシジン(クロルヘキシジン)がある。クロルヘキシジンについては、国内外において比較的多くの有害作用が報告されており、我が国においては、添付文書に従わない不適切な使用による有害作用の出現が多い。クロルヘキシジンには2種類の製剤が市販されており、いずれの製剤も脳、脊髄、耳(内耳、中耳、外耳)および膣、膀胱、口腔等の粘膜に禁忌となっている。5w/v%製剤は添加物としてグルクロノ $\delta$ ラクトン、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、イソプロパノール、着色料などが添加されているため、赤色の溶液となっており、眼への使用は禁忌である。一方、20w/v%製剤にはこれらの添加物が配合されていないため無色の溶液となっている。この2つの製剤は一部適応が異なっており、20w/v%製剤は0.05%以下に希釈した水溶液で結膜囊の洗浄・消毒に、0.02%以下に希釈した水溶液で婦人科・泌尿器科における外陰・外性器の皮膚消毒に適応を持っている。しかし、これらを無視あるいは適応を理解せずに使用したことによる有害作用が出現した報告が多い。医薬品副作用要覧<sup>41)</sup>によれば、分娩時の内診のため膣内に1%製剤(赤色)を使用して消毒薬したところ20分後に全身蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼを認めショック状態を呈した例、子宮筋腫の術前に1%製剤(赤色)で膣内を消毒後、血圧低下を招いた例、子宮内避妊リング挿入時の膣内消毒に1%製剤(赤色)を使用20分後、発疹、胸内苦悶、手足のこわばりを認めた例など、い

ずれも粘膜に使用し、さらに希釈濃度が高すぎる例に多くの副作用が出現している。この他にもクロルヘキシジンを外耳道や中耳に使用し内耳に浸透して不可逆的難聴を生じた例も報告されている<sup>42)</sup>。すなわち、10年間に鼓膜形成術を実施した97例のうち14例(14.4%)が感音難聴をきたし、13例は完全に聴力を失っている。難聴をきたした全例は術前消毒として0.5%クロルヘキシジンを含むアルコールを使用していたため、それによる原因の可能性が否定できないとしている。ショック発現症例は諸外国においてほとんど報告がなく、我が国における特異的なものと推測されることから、我が国ではクロルヘキシジンの添付文書に粘膜等への使用が禁忌となっている。しかし、消毒薬の使用実態に関する調査では<sup>43)</sup>、実際の医療現場ではクロルヘキシジンを粘膜に使用している医療施設が散見されているため消毒薬の適正使用を喚起する必要がある。

第四級アンモニウム化合物である塩化ベンザルコニウムは、逆性石けんとも呼ばれ低水準消毒薬として、かなり以前から使用されている消毒薬である。粘膜への適用が認められているため産婦人科、泌尿器科および口腔外科領域で使用されており、消毒薬としての有害作用の報告はそれほど多くないが、誤飲による事例が報告されている<sup>44)</sup>。96歳の痴呆の女性がベンザルコニウムを誤飲し、口腔咽頭浮腫および糜爛が極めて高度で、呼吸困難、チアノーゼが顕著となった例がある。成人が本剤を少量誤飲した程度であれば問題ないが、この例のように多量の誤飲では、重症化することもある。また、幼児(2歳)においても10%製剤を20mL誤飲して死亡した例も報告<sup>45)</sup>されているため、高齢者や幼児においては十分注意する必要がある。また、*Pseudomonas*に汚染されたベンザルコニウムを含む消毒綿を注射前の皮膚消毒に使用し15名が感染したと報告している<sup>46)</sup>。このように直接的に本剤が有害作用に関与したわけではないが、間接的な有害作用も考えられるため、低水

準消毒薬の使用管理には十分な注意が望まれる。

以上、消毒薬の抗微生物作用については、抗微生物スペクトルから外れる抵抗性細菌の出現、生体および医療器具の消毒の使い分け、さらに人体への有害作用について述べてきたが、消毒薬を漫然と使用せず、過信せず、適正な濃度、温度、時間の三要素を遵守することが消毒薬の有効性を利用できるものと考えられる。

## 文 献

1. 日本薬局方 第15改訂, 厚生労働省, 2006: p1644
2. Rutala WA: APIC Guideline for selection and use of disinfectants, 1996. *Am J Infect Control* 1996; 24: 332-333
3. FDA. FDA-cleared sterilants and high level disinfectants with general claims for February 28, 2003 at <http://www.fda.gov/cdrh/ode/germlab.html>
4. Walsh SE, Mailland JY, Russell AD: Orthophthalardehyde: a possible alternative to glutaraldehyde for high level disinfection. *J Appl Microbiol* 1999; 86: 1039-1046
5. Lynam PA: Comparison of the mycobacterial activity of 2% alkaline glutaraldehyde and Nucidex. *J Hosp Infect* 1995; 30: 237-239
6. 細谷順, 白石正, 高橋長一郎, 武田律子, 小野久実子, 仲川義人: 鼻咽頭ファイバースコープ消毒法の検討と分離菌の消毒薬感受性. *日病薬誌* 2005; 41: 1237-1239
7. Holton J, Nye P, McDonald V: Efficacy of selected disinfectants against *Mycobacteria* and *Cryptosporidia*. *J Hosp Inf* 1994; 27: 105-115
8. 白石正, 丘龍祥, 仲川義人: エタノール, イソプロパノール, メタノール変性アルコール製剤の殺菌効力の検討. *環境感染* 1998; 13: 108-112
9. Prince HN, Prince DL: Principles of viral control and transmission. *Disinfection, sterilization and prevention*, 5rd ed. Philadelphia:

- Lippincott Willams & Wilkins 2001. p545
10. Rackur H: New methods of standardizing PVP-I for improved germicidal performance. *J Hosp Infection* 1985; **supp6**: 13-23
  11. 福井徹, 安斉栄子, 原口克介, 熊坂一成: *Burkholderia cepacia*に汚染されたポビドンヨード製剤に関する報告. *日環感* 1995; **2**: 36-39
  12. 白石正, 仲川義人, 北目文郎: Methicilin耐性黄色ブドウ球菌の常用消毒薬に対する感受性. *医薬品相互作用* 1989; **131**: 131-135
  13. 小林寛伊, 都築正和, 細瀬和成: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する消毒剤の効果. *日手術会誌* 1987; **8**: 447-480
  14. HICFAC, et al: Guideline for hand hygiene in health-care setting. *MMWR* 2002; **51** (RR-16): 1-45
  15. 白石正, 丘龍祥, 仲川義人: 山形大学病院における医師および看護婦を対象とした手指消毒調査と使用消毒剤の除菌効果. *病院薬学* 1996; **22**: 374-379
  16. 白石正, 仲川義人, 山口玲子, 柏倉のり子, 新関昌子, 井沢照美他: 手術介助者の手消毒における除菌とその持続効果の検討. *臨床と微生物* 1991; **18**: 547-550
  17. 白石正, 川合由美子, 布施明美, 大谷和子: 0.5w/v%グルコン酸クロルヘキシジンエタノールローションおよび4w/v%グルコン酸クロルヘキシジンスクラブの手指消毒効果および経済効果の比較. *環境感染誌* 2008; **23**: 124-128
  18. 高橋信明, 白石正, 丘龍祥, 仲川義人: 各種細菌に対するエタノールの殺菌効果. *日病薬誌* 1994; **30**: 1317-1320
  19. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ: Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; **338**: 339-343
  20. Berry AR, Watt B, Goldacre MJ, et al: A comparison of the use of povidone-iodine and chlorhexidine in the prophylaxis of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 1982; **3**: 55-63
  21. 吉田製薬文献調査チーム: 消毒薬テキスト. 大久保憲監修. 東京; 協和企画, 2005: p20
  22. 白石正, 仲川義人, 高橋長一郎, 北目文郎: 消毒剤の殺菌力に及ぼす血清蛋白の影響. *臨床と微生物* 1989; **16**: 103-106
  23. 白石正, 仲川義人: 各種消毒剤の金属腐食性と殺菌効果に及ぼす腐食の影響. *環境感染* 1999; **14**: 275-279
  24. Calder IM, Wright LP, Grimstone D: Glutaraldehyde allergy in endoscopy units. *Lancet* 1992; **339**: 443
  25. Steel J, Bound CL: Occupational hazard in hospital staff exposed to 2 per cent glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J Soc Occup Med* 1989; **39**: 69-71
  26. Nörback D: Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical service. *Scand J Work Environ Health* 1988; **14**: 366-371
  27. 高島征助, 高木俊昭: アルデヒド類の細胞毒性試験. *医器学* 1989; **59**: 408-411
  28. 岡洋子: 新しい高度作用消毒剤オルトフタルアルデヒド製剤の軟性内視鏡消毒への適用. *機能水医療研究* 2001; **3**: 82-85
  29. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.209: 厚生労働省医薬食品局, 2005
  30. Malchesky PS: Disinfection, Sterilization and Prevention. 5th ed, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: p979-996
  31. アセサイド6%消毒液, *Drug Information* 2004
  32. Krasteva M, Garrigue JL, Horrand F, Tchou L, Descotes J, Nicolas JF: Suboptimal non-inflammatory concentrating of hapetens may elicit a contact sensitivity reaction when used as a mix. *Contact Derma* 1996; **35**: 279-282
  33. Böckers M, Bork K: Contact dermatitis through PVP iodine. *Dtsch Med Wschr* 1986; **111**: 1110-1112
  34. 角田孝彦: イソジン液による接触性皮膚炎. *皮膚* 1990; **32**: 114-117
  35. 牛込嘉美, 伊佐之孝ほか: イソジン液による接触性皮膚炎. *臨床麻酔* 1993; **7**: 243-244
  36. Bayliff CD, Sibbald WJ, Mills DG et al:

- Electrolyte abnormalities following povidone-iodine topical therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15: 801-802
37. Grütters A, Allemand D, Heiderman PH et al.: Incidence of iodine contamination in neonatal transient hyperthyrotropinemia. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 299
38. Chabrolle JP, Rossier A: Goitre and hypothyroidism in the newborn after cutaneous absorption of iodine. *Arch Dis Child* 1978; 53: 495-498
39. Etling N, Gehin-Fouque F, Vielh JP et al.: The iodine contact of amniotic fluid and placental transfer of iodinated drugs. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 376-380
40. Jacobson JM, Hankings GV, Murray JM et al.: Selflimited hyperthyroidism following intravaginal iodine administration. *Am J Obstet* 1981; 140: 472-473
41. 厚生省薬務局安全課監修, 医薬品副作用要覧, 1991, 東京, ミクス, p704
42. Bicknell PG: Sensorineural deafness following myringoplasty operations. *J Laryngol Otol* 1971; 85: 957-961
43. 白石正, 丘龍祥, 仲川義人: 山形県内の医療施設における感染対策の現状と使用消毒剤. *日病薬誌* 1995; 31: 851-856
44. 小瀧正年, 藤村直幸, 表哲夫: オスバンで高度の口腔咽頭浮腫, びらんをきたし窒息状態となった1例. *中毒研究* 1996; 9: 427-429
45. 西勝英監修: 薬毒物中毒救急マニュアル改訂7版. 2003, 東京, 医薬ジャーナル, p170
46. Lee JC, Fialkow PJ: Benzalkonium chloride source of hospital infection with gram-negative bacteria. *J Am Med Assoc* 1961; 177: 708

## **Evaluation of the usefulness and adverse effects of disinfectants**

**Tadashi Shiraishi**

*Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital*

### **ABSTRACT**

**Background** : Even with advances in medicine, patients susceptible to infection have been increasing, and so the prevention of infection remains an important problem. The most useful method to prevent infection may be the identification and blocking of the infection route, and accurate sterilization and disinfection are necessary for this. Sterilization is performed for “objects” . However, disinfection is performed for “objects and people” , and, therefore, its application range is marked.

General bacteria and viruses are inactivated by heating. Human bodies and some medical instruments cannot be heated, and so disinfectants are used.

Disinfectants are classified according to their antimicrobial spectra and purposes of use into high-, intermediate-, and low-level disinfectants. High-level disinfectants with marked effects show inhalation toxicity and induce contact dermatitis in the human body; therefore, their use is limited to the disinfection of medical instruments. Although intermediate- and low-level disinfectants, which can be used for the human body, are widely employed, the development of microorganisms resistant to these has presented problems and requires caution. Another problem is the adverse effect of disinfectants. Many previously reported cases of adverse effects developed because the indicated subjects, concentration, and contact time were not observed. To prevent these adverse effects, instructions for appropriate use should be strictly followed.

In this report, we make general comments regarding differences in antimicrobial effects among high-, intermediate-, and low-level disinfectants, the characteristics of disinfectants used for the human body and medical instruments, and previously reported adverse effects of disinfectants on the human body.

**Key words** : disinfection, disinfectant, usefulness, antimicrobial, adverse effect