[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
— 一般論文 —
18(4) 343-348 (1992)

各種消毒薬の殺真菌効果

太田 伸*¹, 長井克浩†¹, 全田 浩†¹, 川上由行†²

信州大学医学部附属病院薬剤部†¹

信州大学医学部附属病院中央検査部†²

Fungicidal Activities of Various Disinfectants

SHIN OHTA*¹, KATSUHIRO NAGAI†¹, HIROSHI ZENDA†¹

and YOSHIYUKI KAWAKAMI†²

Department of Pharmacy†¹, Central Clinical Laboratories†²,
Shinshu University Hospital

(Received September 16, 1991)
(Accepted February 3, 1992)

Fungicidal activities of six kinds of disinfectants, such as chlorhexidine digluconate (CHX), benzalkonium chloride (BAC), alkylpolyaminoethylglycine (APE), formalin (FON), cresol soap (CRS) and povidone iodine (PVI) were investigated against 8 clinical isolated fungi, which included 1 *Aspergillus niger*, 1 *Aspergillus terreus*, 2 *Candida albicans*, 2 *Candida tropicalis*, 1 *Candida parapsilosis*, 1 *Cryptococcus neoformans*, 1 *Trichophyton rubrum* and 1 *Rhodotorula glutinis* strains. Concentrations of fungal suspensions were adjusted to approximately 10⁷CFU/ml for *A. niger*, *A. terreus* and *T. rubrum* and 10⁸~⁹CFU/ml for *C. albicans* (A), (B), *C. tropicalis* (A), (B), *C. parapsilosis*, *C. neoformans* and *R. glutinis* strains, respectively.

The fungal suspensions with the various concentration of disinfectant were incubated at 25°C, for 15, 30, 60min. and 24 hrs, respectively. An aliquot (0.1ml) was inoculated onto the Sabouraud-glucose agar plates, and the growth was observed after 7 days of incubation at 25°C. Among the 5 strains tested, *A. niger* was the most resistant one to all disinfectants examined, and 0.4% concentration of CHX, APE or CRS was found to be effective against *A. niger* strain for 1hr. It was considered that BAC, FON or PVI was more effective against the fungi tested than CHX, APE or CRS in short time.

Keywords—fungicidal activity; disinfectant; chlorhexidine digluconate; benzalkonium chloride; alkylpolyaminoethylglycine; formalin; cresol soap; povidone iodine

はじめに

病院内感染の原因菌の変遷に伴い、これらの予防に寄与している消毒薬の果たす役割は、最近特に重要視されるようになってきた。病院内感染の

中で、日和見感染 (Opportunistic infection) といわれる感染の原因菌は、細菌をはじめとして真菌、ウイルス、原虫などが関与する場合が多く、このため消毒薬は幅広く多種多様の目的に使用され、細菌に対する殺菌効果は詳細に検討されている¹⁻⁶⁾。また一方では消毒薬耐性菌の出現も問題となっている⁷⁻⁹⁾。Opportunistic infection

†^{1,2} 長野県松本市旭3-1-1; 3-1-1, Asahi, Matsu-moto-shi, Nagano, 390 Japan

のなかで *Candida* 症, *Aspergillus* 症を代表とする真菌感染症は, 年毎に増加しているが¹⁰⁻¹¹⁾, 消毒薬の真菌に対しての殺菌作用を検討したものは少なく, 病棟からの問い合わせにおいても詳細なデータに基づく消毒薬の使用方法について具体的な指針を与えることができない現状である. また, 有効であるといわれる消毒薬もその有効濃度, 有効菌種について異なる点が多いことなどから今回, 当院の臨床材料より分離した真菌を用い各種消毒薬の効果について検討したので報告する.

実験の部

1. 実験材料

1) 供試真菌

当院中央検査部細菌検査室において臨床材料から分離した以下の真菌を使用した.

<i>Aspergillus niger</i>	1 株
<i>Aspergillus terreus</i>	1 株
<i>Candida albicans</i>	2 株
<i>Candida tropicalis</i>	2 株
<i>Candida parapsilosis</i>	1 株
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 株
<i>Trichophyton rubrum</i>	1 株
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1 株

2) 使用培地

サブロー寒天培地(日水製薬)を使用した.

3) 使用薬剤

消毒薬として, クロルヘキシジンジグルコネート液(ヒビテン20%w/v, ICI ファーマ社; 以下 CHX), 塩化ベンザルコニウム液(オスバン液10%w/v, 日本製薬; 以下 BAC), 塩酸アルキルポリアミノエチルグリシン(ハイパール No.3 10%w/v, 大日本製薬; 以下 APE), ホルマリン(日本薬局方ホルマリン 35.0—38.0%v/v, 丸石製薬; 以下 FON), クレゾール(日本薬局方クレゾール石鹼液 42.0—52.0%v/v, 三晃製薬; 以下 CRS), ポビドンヨード(イソジン液10%w/v, 明治製薬; 以下 PVI)を使用した.

CHX, BAC, APE, FON および CRS を不活性化する場合には, 1% Tween 80, 1% Lubrol

W, 0.5% Lecithin を含む tryptic soy broth からなるヒビテン中和剤(住友製薬)を用いた.

PVI は1%チオ硫酸ナトリウムを用い不活化した. また菌液調製のためラウリル硫酸ナトリウム(和光純薬工業)を用いた.

2. 実験方法

1) *Aspergillus*, *Trichophyton* の菌液の調製

供試真菌をサブロー寒天培地で 25°C, 10日間培養し, この培地に0.01%ラウリル硫酸ナトリウム-生理食塩液を加え胞子をかきとり, *A. niger* は 2.3×10^7 CFU/ml, *A. terreus* は 8.2×10^6

Fig. 1. Fungicidal Activities of Chlorhexidine Digluconate

CFU/ml および *T. rubrum* は 6.2×10^6 CFU/ml の菌液を調製した。

2) *Candida*, *Cryptococcus* および *Rhodotorula* の菌液の調製

供試真菌をサブロー寒天培地で 25°C 、3日間培養した供試菌を生理食塩液に浮遊し、*C. albicans* (A)は 5.6×10^9 CFU/ml, *C. albicans* (B)は 3.2×10^8 CFU/ml, *C. tropicalis* (A)は 1.2×10^8 CFU/ml, *C. tropicalis* (B)は 4.6×10^8 CFU/ml, *C. parapsilosis* は 7.3×10^8 CFU/ml, *C. neoformans* は 4.0×10^9 CFU/ml および *R. glutinis*

は 5.3×10^8 CFU/ml の菌液を調製した。

3) 殺真菌効果の測定

各種消毒薬を常用濃度を含め倍数希釈法で希釈した各種濃度の被験液 5ml を調製し、これに上記1), 2) で調製した菌液 1ml を加え 25°C 、15, 30, 60 分および24時間毎に 0.1ml をとり、各種消毒薬中和剤入りサブロー寒天培地に塗抹した。この培地を 25°C 、7日間培養後、真菌の発育の有無により殺真菌効果を判定した。各濃度毎に真菌を完全に殺菌するのに要した時間を Fig. 1～6 に示した。

Fig. 2. Fungicidal Activities of Benzalkonium Chloride

Fig. 3. Fungicidal Activities of Alkylpoly-aminoethylglycine

実験結果

1. クロルヘキシジンジゲルコネートの殺真菌効果

各種真菌に対する CHX の効果を Fig. 1 に示した. CHX 0.4—0.05% の濃度について検討した結果, いずれの真菌に対しても即効性を欠いており, *A. niger* は0.4%で24時間, 0.2, 0.1, 0.05%は24時間以上ではじめて効果を示した. また *A. terreus* は0.4%で1時間, 0.2, 0.1%では24時間を要した. *C. albicans* (A), *C. tropicalis* (A), (B), *R. glutinis* は同程度の濃度で効果を示し,

Fig. 4. Fungicidal Activities of Formalin

C. neoformans では各濃度において1時間を要した. *T. rubrum* は0.4, 0.2%の濃度で1時間で効果を示し, 0.1, 0.05%では24時間を要し, *A. niger*, *A. terreus* につき CHX に抵抗を示した.

2. 塩化ベンザルコニウム液の殺真菌効果

BAC 濃度0.4—0.05%の結果について Fig. 2 に示した. 0.4%と0.2%では *C. albicans* (A), *C. tropicalis* (A), *R. glutinis* は15分間, *A. niger* は1時間で効果を示し, *T. rubrum* は0.4%では30分間, 0.2%と0.1%では1時間で効果を示した.

Fig. 5. Fungicidal Activities of Cresol Soap

3. 塩酸アルキルポリアミノエチルグリシンの殺真菌効果

Fig. 3 に APE の結果を示した. *A. niger* に対しては, CHX と同様な効果を示し, 0.4% で 24 時間, 0.2—0.05% では 24 時間以上を要し, 即効性を示さなかった. *C. albicans* (A) と *C. tropicalis* (A) の両菌株には 0.4% で 15 分間, 0.2% で 30 分間, 0.1% で 1 時間と両菌株とも同様な効果を示した. また *C. albicans* (B), *C. tropicalis* (B) および *R. glutinis* はすべて同様な結果を示した. *C. neoformans* は 0.4, 0.2% で 1 時間で効果を示

し, 0.1, 0.05% では 24 時間を要した. また *T. rubrum* に対しては 0.4% で 30 分間, 0.2, 0.1% で 1 時間で効果を認めた.

4. ホルマリンの殺真菌効果

FON 10—1.25% の濃度における結果を Fig. 4 に示した. *A. niger* には 10% と 5% で, *A. terreus* は 10—2.5% で 1 時間以内で効果があったが 1.25% では 24 時間を要した. *C. albicans* (A), *C. tropicalis* (A), (B), *T. rubrum* および *R. glutinis* に対しては 10% で 15 分間で効果が認められたが, *C. neoformans* に対しては 30 分間を要した.

5. クレゾール石鹼液の殺真菌効果

A. niger に対しては 1% で 24 時間, 0.5, 0.25, 0.125% では 24 時間以上の接触ではじめて殺真菌効果が認められ (Fig. 5), 常用濃度に抵抗を示した. また *C. albicans* (A) には 1% で 15 分間の接触で効果を認めたが, *C. albicans* (B), *C. tropicalis* (A), (B) と *T. rubrum* に対しては 30 分間を要し, *C. neoformans* に対しては, 1 時間で効果が認められた.

6. ポビドンヨードの殺真菌効果

PVI の殺真菌効果についての結果を Fig. 6 に示した. *A. niger* に対して 10% と 5% の濃度では 30 分間で効果を示し, 2.5% 以下の濃度では 24 時間を要した. *C. albicans* (A) と *C. tropicalis* (A), *C. tropicalis* (B) と *R. glutinis* は *A. niger*, *A. terreus* に比べ 10%, 5% の濃度の場合 15 分間で効果を示した. *C. neoformans* に対しては, 10% では 15 分, 5% では 30 分間で効果を示した. また *T. rubrum* に対しては *A. niger* と同程度に抵抗を示し 10% でも 30 分間を要した.

考 察

医療の進歩に伴い, 感染症の起原菌も変化しており, その中で日和見感染 (Opportunistic infection) の起原菌の一つである真菌は, 細菌と異なり胞子を形成する糸状菌と酵母とに分類され, それぞれ消毒薬に対する感受性も異なると考えられている. このため, 後述するように, 真菌に対する消毒薬の評価^{1), 19)} も必ずしも一致していない. 今回, 当院の臨床分離真菌として糸状菌の,

Fig. 6. Fungicidal Activities of Povidone Iodine

Aspergillus niger, *Aspergillus terreus*, *Trichophyton rubrum* の3菌種と、酵母の *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhodotorula glutinis* の5菌種の合計10株に対して6種類の消毒薬の常用濃度範囲について殺真菌効果を検討した。*A. niger*, *A. terreus*, *T. rubrum* は *C. albicans*, *C. tropicalis*, *R. glutinis* に比べ各種供試消毒薬に対し抵抗性を示した。特に *A. niger* は CHX, APE および CRS の3薬剤について、今回の実験で調製した最高濃度でも接触時間が1時間以上から24時間ではじめて効果が認められ、短時間での殺菌効果は期待できないことが示された。しかし高鳥ら¹⁹⁾は CRS の効果を検討し、1% CRS は *A. niger* に対し、15分間で効果があったとしている。また小池ら¹⁸⁾は糸状菌の一種である *Aspergillus fumigatus* と酵母の *Candida albicans* を用い CHX, BAC の効果を検討しているが、一般に糸状菌の方が酵母に比べ消毒薬に抵抗性を示す¹⁵⁾とし、逆の結果を報告している。我々も APE, FON および CRS においては *C. neoformans* が *T. rubrum* よりやや抵抗性を示すことを確認した。このように真菌に対する消毒薬の効果は菌種、菌株により感受性に大きな差があると考えられ、さらに実験方法の違いなども異なる結果を与える原因の一つと思われる。このためさらに多くの菌種、菌株を用い、消毒薬の濃度、温度、接触時間などの実験条件について、細菌に対して検討されているようなきめ細かな消毒薬の評価の積み重ねが必要であると考えられる。

引用文献

- 1) 安生紗枝子, 佐藤たか子, 加賀美操, 屋田順子, 近藤芳子, 石坂哲夫, 五島嵯智子, 金子康子, 病院薬学, 2(2), 84-87 (1976).
- 2) 全田 浩, 太田 伸, 臨床泌尿器科, 35, 627-636 (1981).
- 3) 尾家重治, 神代 昭, 薬学雑誌, 104, 780-785 (1984).
- 4) 吉村正一郎, 日比えい子, 勝野陽子, 早田道治, 入山純司, 石郷潮美, 浅野裕子, 医薬ジャーナル, 22(12), 65-70 (1986).
- 5) 白石 正, 仲川義人, 北目文郎, 病院薬学, 14(3), 183-191 (1988).
- 6) 二宮昌樹, 中野 節, 根ヶ山清, 林 英生, 病院薬学, 16(1), 14-19 (1990).
- 7) 太田 伸, 全田 浩, 神尾好是, 寺脇良郎, 薬学雑誌, 104, 458-465 (1984).
- 8) Yoshikazu Sakagami, Hiroshi Yokoyama, Hiroshi Nishimura, Youki Ose, Toshio Tashima, *Appl. Environ. Microbiol.*, 55, 2036-2040 (1989).
- 9) 太田 伸, 薬学雑誌, 110, 414-425 (1990).
- 10) 奥平雅彦, 久米 光, 大部 誠, 木村千恵子, 望月眞弓, 山田伸次, 塚本秀人, 山本憲一, 渋谷明隆, 小泉和二郎, 高橋 元, 渡辺清治, 化学療法の領域, 2(10), 1557-1566 (1986).
- 11) 馬場安紀子, 薬局, 39(6), 787-792 (1988).
- 12) 伊藤 章, 臨床医, 15, 548-551 (1989).
- 13) 普久原浩, 斎藤 厚, 医薬ジャーナル, 26(3), 33-38 (1990).
- 14) 赤松 洋, 関 和男, 村上康弘, 月刊薬事, 33(3), 31-37 (1991).
- 15) 日本病院薬剤師会編, “院内における消毒剤の使用指針”, 薬事日報社, 東京, 1987, pp.96-132.
- 16) 森下憲一, 榊原雅代, 竹内美恵子, 原久美子, 稲生泰子, 杉江紀信, 重田勝美, 大橋昭任, 榊原文孝, 医薬ジャーナル, 20(1), 97-107 (1984).
- 17) 白石英一, 坂本昌利, 日本病院薬剤師会雑誌, 22(10), 983-986 (1986).
- 18) 小池早苗, 小泉美智子, 宮脇真弓, 佐藤 薫, 原一寿, 中平法子, 高野みどり, 山田喜紹, 看護技術, 33(9), 69-74 (1987).
- 19) 高鳥浩介, 鈴木文子, 高橋淳子, 中尾美津男, 防菌防黴, 15(7), 341-345 (1987).