〈原 著〉

カテーテル関連血流感染予防に向けた皮膚消毒薬としての 1 w/v% クロルヘキシジン (CHG) エタノールの有効性と安全性

西原 豊^{1,2)}・梶浦 工^{1,2)}・横田 勝弘¹⁾
小林 寛伊²⁾・菅原えりさ²⁾・大久保 憲²⁾

Use of 1 w/v% Chlorhexidine Gluconate in Alcohol Formulation for Reducing The Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection

Yutaka NISHIHARA^{1,2)}, Takumi KAJIURA^{1,2)}, Katsuhiko YOKOTA¹⁾,
Hiroyoshi KOBAYASHI²⁾, Erisa SUGAWARA²⁾ and Takashi OKUBO²⁾

¹⁾Yoshida Pharmaceutical Co., Ltd., Microbiological Research Dept., Research & Development Div.

²⁾Tokyo Healthcare University Postgraduate School

(2012 年 12 月 26 日 受付・2013 年 1 月 28 日 受理)

要 旨

日本国内では、血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒薬として、10%ポビドンヨード液(10%PVP-I)が広く使用されてきた。しかし、米国 CDC が「血管内留置カテーテル関連感染予防のためのガイドライン 2011」を公表し「中心静脈カテーテルや末梢動脈カテーテル挿入前およびドレッシング交換時にはクロルヘキシジン(CHG)濃度が 0.5%を超える(>0.5%)アルコール製剤で皮膚消毒すること」を推奨して以降、特に米国では PVP-I から主に 2%CHG 含有のアルコール製剤への置き換えが進んでいる。わが国においては、中心静脈カテーテル関連血流感染(CLABSI)を含むカテーテル関連血流感染(CRBSI)予防のための皮膚消毒薬として、CDC ガイドラインの要件を満たし且つ薬事上適用可能な 1 w/v% CHG 含有エタノール製剤(1%CHG-EtOH)が医療現場で採用される傾向にある。これら状況を踏まえ、1%CHG-EtOH の特徴を調べた結果、薬効(消毒 7 日後の持続効果)、実使用上における安全性(皮膚に低刺激)などの科学的データ、ならびに国内での臨床的エビデンス(CRBSI 低減効果)に基づき、1%CHG-EtOH は 10%PVP-I よりも皮膚消毒薬としての特性に優れることが確認された。これらの知見より、1%CHG-EtOH は臨床においてカテーテル関連血流感染の発生リスクを低減することが期待される。

Key words : 1 w/v% クロルヘキシジン(CHG)エタノール(1%CHG-EtOH), カテーテル関連血流感染(CRBSI), CDC ガイドライン, 皮膚累積刺激性

はじめに

皮膚消毒はカテーテル関連血流感染を制御する手段として重要である^{1,2)}。米国においては毎年 170 万の医療関連感染が発生し、約 99,000 人の死亡が報告される。そのうち約 31,000 人の死亡原因は血流感染(BSI)によると推定される³⁾。また、BSI による患者は平均 7~21

日と入院期間が長期化する傾向が見られ、それに伴い患者への負担や病院コストの増大などが問題視されている⁴⁾。

カテーテル関連血流感染発生原因とそのメカニズムに関しては、幾つかの要因の関与が挙げられる。特に、カテーテル挿入部位の微生物汚染により、皮膚常在菌が血管内へ持ち込まれた結果として血流感染が引き起こされるリスクが高い⁵⁾。また、カテーテル関連血流感染(CRBSI)の 60%は皮膚常在菌により引き起こされ、起

¹⁾吉田製薬株式会社研究開発本部・微生物研究部, ²⁾東京医療保健大学/大学院

因菌となる皮膚菌叢の80%は表皮角層表層の上部5層に常在することが報告されていることから⁶⁾、カテーテル挿入部位の消毒は、感染対策のターゲットとして重要である。

CRBSI 起因菌のうち重要な菌種としては、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase-negative staphylococci : CNS) や MRSA を含む黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、腸球菌 (enterococci) などが挙げられる。さらに、グラム陰性菌の大腸菌 (*Escherichia coli*) や緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、真菌のカンジダ (*Candida albicans*) も検出される⁷⁾。

さらに、カテーテルの種類とそのデバイスから検出される CRBSI 起因菌との関係を調べた Maki らの研究によると、カテーテル種類により原因菌が異なることが知られる。短期留置用のカテーテルでは、皮膚由来の CNS, *S. aureus* などの菌種が最も多く検出され、長期留置用のカテーテルでは、グラム陰性桿菌、次いで、CNS の順で検出割合が高い傾向を示した。つまり、これらの起因菌によりカテーテルハブやルーメン (内腔) が汚染された結果、CRBSI が引き起こされたとの報告内容である^{8,9)}。

次に、CRBSI 予防策としての皮膚消毒の役割について注目して見ると、カテーテル挿入部位は体外と血管を直接結びつける接点であり、皮膚常在菌が血管内に直接持ち込まれるリスクの大きい部位である。したがって、カテーテル挿入部位周辺の菌数を低レベルに維持することは、血管内へ感染起因菌が侵入するリスクを低減することに繋がることから、皮膚消毒薬の使用は CRBSI 予防のための効果的な手段といえる。

カテーテル関連血流感染 (CRBSI)、特に中心静脈カテーテル関連血流感染 (CLABSI) 予防のための戦略として、エビデンスが明確な幾つかの手技を組合せ、断片的ではなく総合的な感染対策を行なうことにより最大の効果を期待する包括的な対策 (バンドルアプローチ) が Pronovost らにより提案されている^{10,11)}。バンドルの重要5項目〔1)カテーテル挿入前の手指衛生、2)高度無菌のマキシマル・バリアプリコーション、3)挿入部のクロルヘキシジンでの皮膚消毒、4)挿入部位の選択(大腿静脈の回避)、5)不必要なカテーテルの抜去〕のうち、カテーテル挿入部をクロルヘキシジン (CHG) で皮膚消毒する手技は、カテーテル関連血流感染予防の上で、重要な役割を果たすとされる。これまで、皮膚消毒薬として10%ポビドンヨード液 (10%PVP-I) が広く使用されてきた。しかし、米国 CDC が「血管カテーテル関連感染予防のためのガイドライン 2011」を公表し「中心静脈カテーテルや末梢動脈カテーテル挿入前およびドレッシング交換時にはクロルヘキシジン (CHG) 濃度が0.5%を超える(>0.5%) アルコール製剤で皮膚消毒

すること」(カテゴリー 1A) を推奨した¹²⁾。英米などの諸外国においては、すでに皮膚消毒薬として、主に CHG を2%含有するアルコール製剤が医療現場で使用されているが、薬事上、わが国で皮膚に適用できる CHG の上限濃度は1%である。これら状況下、日本国内の医療現場においても、血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒薬として、1%CHG を含有するエタノール製剤 (1%CHG-EtOH) の使用例が増加傾向にある。

これら現状を踏まえ、*in vivo* での薬効評価 (消毒7日後の持続効果) および実使用上における安全性評価 (皮膚累積刺激性試験) により1%CHG-EtOH の製剤特性を科学的に調べた。

材料と方法

1. 試験製剤

0.5 w/v% CHG エタノール (0.5%CHG-EtOH) [0.5%ヘキサック[®]アルコール液, 吉田製薬㈱], 1 w/v% CHG エタノール (1%CHG-EtOH) [ヘキサック[®]AL液1%, 吉田製薬㈱], 2 w/v% CHG イソプロパノール (2%CHG-IPA) [Chloraprep[®], CareFusion] および 10 w/v% ポビドンヨード液 (10%PVP-I) [ポビドン[®]液10%, 吉田製薬㈱]

2. *In vivo* 薬効評価

米国における皮膚消毒薬のための標準試験法 ASTM Standard Method E1173-09¹³⁾ に従い、注射部位、カテーテル挿入部位、手術部位での消毒場面を想定し米国人健常ボランティアを招き込み、米国において試験を行った。評価部位として鼠径部、腹部、前腕部に着目し、薬剤で皮膚を消毒した後、カップスクラブ法でサンプリングを行い0.5%CHG-EtOH, 1%CHG-EtOH, 2%CHG-IPA および 10%PVP-I の薬効について消毒前に対する消毒後の菌数対数減少 ($\log_{10}$ reduction) で比較検討した。

本検討は、米国の試験施設において開催された倫理委員会での IRB 承認を得た上で実施した (Gallatin Institutional Review Board [GIRB] 承認: 2011 年 5 月 24 日)。

まず、募集された健常人ボランティアの皮膚の常在菌数 (ベースライン菌数) を測定し、対象部位毎に定められた菌数の基準 (前腕部: $\geq 2.0 \log_{10}$ CFU/cm², 腹部: $\geq 2.6 \log_{10}$ CFU/cm², 鼠径部: $\geq 4.5 \log_{10}$ CFU/cm²) を満たした被験者を選定し試験に組み込んだ。試験にエントリーした被験者は、皮膚のベースライン菌数を安定化・維持する目的で、抗菌剤入りの石けん、シャンプーなどの使用を14日間制限し、試験開始72時間前には入浴、シャワーも禁止した。

皮膚からのサンプル採取のタイミングは、消毒前ベースライン測定時、消毒直後 (30 秒後)、72 時間後および7日後とした。採取したサンプル液は、中和剤で不活化処理を行った後、それぞれ培地に3連で塗抹した。薬

効比較は、消毒前に対する消毒後の菌数対数減少(Log₁₀ reduction)を指標に行った。

3. 試験製剤での皮膚消毒およびサンプル採取

10 mL の試験製剤は、滅菌ガーゼ (USP type VII gauze) に含浸し各部位に塗布した (腹部, 前腕部: 30 秒間の消毒後, 30 分間乾燥. 鼠径部: 2 分間の消毒後, 30 分間乾燥). さらに, カップスクラブ法の手順に従い, 滅菌済みのステンレス製シリンダー (3.46 cm²) を皮膚に当て, シリンダー内に中和剤含有のサンプリング液 3.0 mL を添加後, 滅菌済みのラバーポリスマンで 1 分間攪拌・抽出操作を行い皮膚から回収液を採取した. 同様の手順でサンプリング操作を繰返し行った後, 回収液を混合した. 採取したサンプルは菌数測定のため培地に塗抹し培養に供した. なお, 消毒 72 時間後および 7 日後の評価を行う被験者の消毒部位は, 汚染を防ぐため, 滅菌ガーゼおよびカテーテルドレッシング材で被覆しサンプリング時間まで留置した.

4. 中和剤

1 L の滅菌水に Na₂HPO₄ 10.1 g, KH₂PO₄ 0.4 g, Triton X-100 1 mL, Lecithin 11.67 g, Polysorbate 80 100 mL, Na₂S₂O₃·5H₂O 5 g および Sodium naphthalate (Tamol™ SN) 10.0 g を含む中和剤を調製し滅菌後使用した. 試験前に, ASTM Standard Method E1054-08¹⁴⁾ に従い, あらかじめ中和バリデーションを行い各試験製剤の中和性能を確認した.

5. 培養および菌数測定

カップスクラブ法で回収した中和処理後のサンプル液 1.0 mL は希釈後, 中和剤含有の Trypticase Soy Agar (TSA) 培地 3 枚に塗抹し 30 ± 2°C, 72 時間培養を行った. さらに, 生育出現したコロニー数を測定し, シャーレ 3 枚の菌数の平均値から log₁₀ CFU/cm² 値を算出し, 薬効の指標である Log₁₀ reduction [log₁₀ CFU (消毒前ベースライン菌数) - log₁₀ CFU (消毒後菌数)] に変換した後, 製剤間で比較した.

6. 皮膚累積刺激性試験 (RIPT)

実使用上の安全性に関しては, ヒト皮膚累積刺激性を指標に評価を行った. 試験製剤として, 1%CHG-EtOH, 2%CHG-IPA, 10%PVP-I および Positive Control (陽性対照) として 0.1% Sodium lauryl sulfate を用い, 23 人の被験者を試験に組み込み, 21 日間連続で皮膚に薬剤を接触した後に生じる皮膚反応を Repeat Insult Patch Test (RIPT) の手順に従いパッチ法で評価し数値化した. つまり, 0.02 mL の薬液を Finn Chambers® on Scanpor patches (Smart Practice Finland Oy®, Finland) に含浸し調製した後, 背中皮膚に貼付した. 薬剤は適用後 24 時間経過した時点で除去し, 皮膚反応のスコアを FDA/CDER のガイダンスに定められる基準¹⁵⁾ に従い判定した (表 1). その後, 同様の操作を 21 日間連続

表 1 皮膚刺激性の判定基準

評点	皮膚反応
0	刺激なし
1	わずかな紅斑, かるうじて可視化
2	明らかな紅斑, わずかな浮腫, わずかな丘疹反応
3*	紅斑および丘疹
4*	明らかな浮腫
5*	紅斑, 浮腫および丘疹
6†	小水疱性の発疹
7†	試験部位を越えた強い反応

* 試験製剤の適用中止の基準

† 副作用により試験中止の基準

で実施し最終判定日は 22 日目とした. さらに, 累積刺激性の判定には 22 日間の各スコアの積算値を用いた.

7. 統計解析

微生物学的薬効評価 (Log₁₀ reduction) および皮膚累積刺激性試験 (RIPT スコア) の結果に関する統計解析は, 分散分析 (Analysis of variance [ANOVA]) を行った後, Scheffé 法を用い多重比較し有意水準 5% で検定を行った.

結 果

1. In vivo 薬効評価

評価対象の各部位のベースライン菌数 (log₁₀ CFU/cm²) は, 前腕部: 3.13 ± 0.47, 腹部: 3.31 ± 0.19, 鼠径部: 5.57 ± 0.61 であった. 消毒後の微生物学的な薬効は Log₁₀ reduction 値で示した (図 1, 2). 消毒 7 日後, 1%CHG-EtOH では菌数増殖を抑制する傾向が観察されたが, 10%PVP-I では菌の再増殖が顕著となった. 腹部での消毒後の持続効果に注目すると, 消毒 7 日後において, 1%CHG-EtOH の薬効 (2.45 ± 0.99 Log₁₀ reduction) は, 10%PVP-I (0.90 ± 1.39 Log₁₀ reduction) と比べ統計学的に有意であることが明らかとなった (p = 0.020). また, 前腕および鼠径部においても, 1%CHG-EtOH の持続効果は 10%PVP-I よりも優る傾向を示した. さらに, 消毒直後ならびに消毒 7 日後ともに全ての部位において 1%CHG-EtOH の薬効は 2%CHG-IPA と同等レベルであることが確認された (p > 0.05).

2. 皮膚累積刺激性

実使用上の皮膚への安全性を評価する目的で, RIPT の手順に従いパッチ法を用い, ヒトでの皮膚刺激性試験を実施した. その結果, 1%CHG-EtOH の累積刺激性評点 (282) は 2%CHG-IPA (715), 10%PVP-I (837) よりも低い傾向を示した (p > 0.05) (表 2).

図1 消毒直後における薬効

0.5%CHG-EtOH : 0.5 w/v%クロルヘキシジンエタノール
 1%CHG-EtOH : 1 w/v%クロルヘキシジンエタノール
 2%CHG-IPA : 2 w/v%クロルヘキシジンイソプロパノール
 10%PVP-I : 10 w/v%ポビドンヨード液

図2 消毒7日後における薬効(持続効果)

0.5%CHG-EtOH : 0.5 w/v%クロルヘキシジンエタノール
 1%CHG-EtOH : 1 w/v%クロルヘキシジンエタノール
 2%CHG-IPA : 2 w/v%クロルヘキシジンイソプロパノール
 10%PVP-I : 10 w/v%ポビドンヨード液

表2 皮膚刺激性試験(21日連続 RIPT 評価)

刺激性 評点 (N=21)	試 験 薬 剤			
	1%CHG-EtOH	2%CHG-IPA	10%PVP-I	Positive Control
平均±SD	11.76±11.98	29.86±18.57	37.33±20.87	12.43±9.52
累積刺激性	282	715	837	272

* Positive Control; 0.1% sodium lauryl sulfate
 1%CHG-EtOH : 1 w/v%クロルヘキシジンエタノール
 2%CHG-IPA : 2 w/v%クロルヘキシジンイソプロパノール
 10%PVP-I : 10 w/v%ポビドンヨード液

考 察

カテーテル関連血流感染(CRBSI)のリスクを下げる手段として、確実に皮膚消毒を行い、カテーテル挿入部位周辺の微生物数を減少させておくことが肝要である。特に、カテーテルが長期間留置された場合、消毒薬の薬効が皮膚上で持続することが重要である。なぜなら、カテーテル留置期間の長期化に伴いカテーテルへの菌の定着率が、留置後4日目以降有意に増加し、CRBSI発生のリスクは、留置後5~7日目にかけてさらに高まることを Mermel らが報告しているからである¹⁶⁾。

Bart らの研究によると、CRBSI 起因菌の多くは皮膚常在菌由来であり、挿入部への菌定着と CRBSI 発生率との間に相関性があることが報告されている。従って、

皮膚上のカテーテル挿入部位における菌定着或いは菌数推移のモニタリングがカテーテル感染のリスクを推測するための重要な指標となりうる¹⁷⁾。しかし、実際にカテーテルが長期間留置された状況或いはドレッシング交換の場面を想定し、微生物学的見地から実験モデルで消毒後の皮膚菌数を測定し、実際に皮膚消毒薬の持続効果を検証した事例は少ない。

これら状況を踏まえ、我々はカテーテル挿入後、時間経過した場面をシミュレートした評価モデルを構築し、鼠径部、腹部、前腕を対象に、健常人ボランティアを試験に組み込み、米国標準法 ASTM standard E1173 のプロトコルに従い、0.5%CHG-EtOH, 1%CHG-EtOH, 2%CHG-IPA および 10%PVP-I の持続効果(消毒 7 日後)を比較した。

本論文で示した微生物学的な薬効面からの比較において、0.5%CHG-EtOH および 2%CHG-IPA の持続効果は 3 部位全てにおいて 10%PVP-I よりも優れる傾向を示したが、統計学的な有意差は観察されなかった。しかしながら、消毒 7 日後の腹部における 1%CHG-EtOH の持続効果は、10%PVP-I と比較し統計学的に有意であることが明らかとなった。また、1%CHG-EtOH の薬効は 2%CHG-IPA と同等レベルであることも確認された。

0.5%CHG-EtOH と 1%CHG-EtOH の微生物学的薬効にも統計的な有意差は見られなかった。カテーテル関連血流感染防止に関わる CDC ガイドライン 2011 では「カテーテル挿入部位に適用される皮膚消毒薬の CHG 濃度は 0.5%を超える(>0.5%)アルコール製剤であること」が推奨されているが、その背景の 1 つに、中心静脈カテーテルへの菌定着または CRBSI に着目した Humar らの臨床研究において、0.5%CHG アルコールは 10%PVP-I と比較して差が観察されなかったこと¹⁸⁾があげられる。つまり、0.5%CHG-EtOH が 10%PVP-I に比べ CRBSI を有意に低下させたことを明確に示す研究例はなく、CRBSI 低減策として 0.5%CHG-EtOH を採用することでは有効性が不十分であることから、「CHG 濃度が 0.5%を超える(>0.5%)アルコール製剤」を推奨する、というスタンスを CDC ガイドライン著者(O'Grady ら)は主張している¹⁹⁾。これらも勘案すると、0.5%CHG-EtOH よりも 1%CHG-EtOH の方が皮膚消毒薬として有用とする考え方は矛盾しないと判断する。

また、皮膚累積刺激性試験を実施し製剤間で比較した結果、1%CHG-EtOH の累積刺激性は、2%CHG-IPA 或いは 10%PVP-I よりも低刺激の傾向を示し、局所刺激性の観点から皮膚適用の安全性が確認された²⁰⁾。

CHG 製剤の臨床適用に目を向けると、海外においては、カテーテル挿入部位の皮膚消毒薬として CHG 含有製剤の臨床的な有用性について報告された事例が多数存

在する^{18,21~30)}。以下、日本国内における臨床的エビデンスの報告例を紹介した。まず、カテーテル関連血流感染発生リスクが 1%CHG-EtOH と 10%PVP-I との間で比較評価された国内初の事例報告として、谷村らの研究が知られる³¹⁾。つまり、対象としたカテーテル挿入患者 85 名の皮膚表面から採取された培養陽性率は、1%CHG-EtOH 群 10.3%(10/97 件)に対し 10%PVP-I 群 22.6%(19/84 件)であり、1%CHG-EtOH 群で有意に低かった($p=0.024$, カイ 2 乗検定)。また、血流感染の発生は、1%CHG-EtOH 群 2.3%(1/43 件)に対し 10%PVP-I 群 20.0%(10/50 件)であった。以上より、1%CHG-EtOH を用いた皮膚消毒は、10%PVP-I よりもカテーテル挿入部位の微生物数を減少させる効果が高く、血流感染発生リスクを低減させる傾向が確認されたことを結論とした。さらに二例目として、CLABSI 予防策として中心静脈カテーテル(CVC)挿入部位の皮膚消毒薬として、従来の 0.5%CHG-EtOH 或いは 10%PVP-I を 1%CHG-EtOH に全面切り替えした前後(以下、前、後と略)における CLABSI 発生率を比較した、長尾らの研究報告が挙げられる³²⁾。つまり、CLABSI 発生率/1,000 device-day を比較した結果、血液・循環器内科病棟(前 2.3, 後 2.7)において有意差はなかった。呼吸器・消化器内科病棟(前 3.3, 後 2.1)では、減少傾向を示したが有意差は観察されなかった。ICU(前 3.9, 後 0)ではゼロを達成したが統計学的に有意ではなかった。外科病棟(前 7.1, 後 0)では大幅に CLABSI が低減し有意差を認めた($p=0.011$)。以上より、CVC 挿入部位の皮膚消毒薬として 1%CHG-EtOH を導入した結果、呼吸器・消化器内科、ICU および外科病棟において CLABSI の低減効果が確認された。外科病棟では 1%CHG-EtOH 導入に加え、スタッフ教育や継続的介入を行うことでケアを改善したことも CLABSI 発生の低減に寄与したことを筆者らは結論した。

現段階で国内における 1%CHG-EtOH の臨床的エビデンスは、海外での 2%CHG 含有製剤を用いた臨床事例に比べ、症例数、施設数共に少ないが、これら研究報告において CRBSI 低減策としての有用性が示されたことから、今後 1%CHG-EtOH を適用した臨床研究に弾みがつくことが期待される。また、本研究の結果を踏まえ、我が国においても、大規模な臨床試験を実施しエビデンスデータの蓄積が必要と考えられる。

日本国内では薬事上、CHG 適用上限濃度が 1%である事情も考慮し、先に紹介した薬効の持続効果および皮膚適用時の安全性などの特徴、さらに、国内の臨床的エビデンスから総合的に判断し、カテーテル挿入部位の皮膚消毒薬として 1%CHG-EtOH を選択することは妥当であると考察された。

以上、本研究を通じて得られた情報をもとに、1%

CHG-EtOH を CDC ガイドライン推奨の皮膚消毒薬として国内で使用することは、本剤の有する消毒効果の持続性などの特性から、長期間血管内に留置されたカテーテル挿入部位での CRBSI リスク低減効果が期待できる。

利益相反について：本研究のうち米国での試験は吉田製薬㈱からの委託研究費により実施された。西原 豊，梶浦 工，横田 勝弘は吉田製薬㈱の社員である。前者を除く共同著者に関する利益相反はない。

文 献

- Garibaldi RA, Skolnick D, Lerer T, Poirot A, Graham J, Krisuinas E, *et al.*: The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 109-13.
- Crosby CT, Mares AK: Skin antisepsis: past, present and future. *J Vasc Access Devices* 2001; 6: 26-31.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. CDC 2011; 8-9. (<http://stacks.cdc.gov/view/cdc/5916/>)
- Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ: The impact of surgical site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725-30.
- Crnich CJ, Maki DG: The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1232-42.
- Brown E, Wenzel RP, Hendley JO: Exploration of the microbial anatomy of normal human skin by using plasmid profiles of coagulase-negative staphylococci: search for the reservoir of resident skin flora. *J Infect Dis* 1989; 160(4): 644-650.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, *et al.*: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1281-307.
- Maki DG: Vina del Mar Infection Control Conference, June 20, 2011.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ: The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1159-71.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, *et al.*: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355: 2725-32.
- Pronovost P: Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008; 36(10): S171. e1-5.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. CDC 2011; 13-21. (<http://stacks.cdc.gov/view/cdc/5916/>)
- ASTM standard E1173-09. Standard test method for evaluation of preoperative, precatheterization, or preinjection skin preparations. West Conshohocken [PA]: ASTM International; 2009.
- ASTM standard E1054-08. Standard test method for evaluation of preoperative, precatheterization, or preinjection skin preparations. West Conshohocken [PA]: ASTM International; 2008.
- FDA/CDER Guidance for Industry, Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Drug Products, December 1999.
- Mermel LA, Maki DG: Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1020-36.
- Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE: Catheter-Tip Colonization as a Surrogate End Point in Clinical Studies on Catheter-Related Bloodstream Infection: How Strong Is the Evidence? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1053-8.
- Humar A, Ostromecki A, Drenfeld J, Marshall JC, Lazar N, Houston PC, *et al.*: Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antisepsis for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1001-7.
- Reyes SH, Pompe JC, Reyes MH: Prevention of intravascular central venous catheter-related infections: 0.5% concentration of chlorhexidine preparation with alcohol for skin preparation and femoral vein for renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 745-56, Reply to authors by O'Grady SH *et al.*: 746-8.
- Nishihara Y, Kajiura T, Yokota K, Kobayashi H, Okubo T: Evaluation with a focus on both the antimicrobial efficacy and cumulative skin irritation potential of chlorhexidine gluconate alcohol-containing preoperative skin preparations. *Am J Infect Control* 2012; 40: 973-8.
- Vallés J, Fernández I, Alcaraz D, Chacón E, Cazorla A, Canals M, *et al.*: Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 847-53.
- Reichel M, Heisig P, Kohlmann T, Kampf G: Alcohols for skin antisepsis at clinically relevant skin sites. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4778-82.
- Hibbard JS, Mulberry GK, Brady AR: A clinical study comparing the skin antisepsis and safety of Chloraprep, 70% isopropyl alcohol, and 2% aqueous chlorhexidine. *J Infus Nurs* 2002; 25: 244-9.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Foglia AN, Wahrman JE, Gropper CN, Vowels BR: A new method for in vivo evaluation of antimicrobial agents by translocation of complex dense populations of cutaneous bacteria. *Skin Pharmacol* 1996; 9: 60-8.
- 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: 339-43.
- Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S: Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 792-801.
- Lilly HA, Lowbury EJ, Wilkins MD: Detergents compared with each other and with antiseptics as skin "de-

- germing” agents. J Hyg (Lond) 1979; 82: 89-93.
- 28) Pottinger JM, Starks SE, Steelman VM: Skin preparation. Perioper Nurs Clin 2006; 1: 203-10.
- 29) Maki DG, Knasinski V, Narans LL, Gordon BJ: A randomized trial of a novel 1% chlorhexidine 75% alcohol tincture vs. 10% povidone-iodine for cutaneous disinfection with vascular catheters. Toronto: Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); 2001.
- 30) Weber DJ, Rutala WA: Central line-associated bloodstream infections: prevention and management. Infect Dis Clin North Am 2011; 25: 77-102.
- 31) 谷村久美, 大久保憲: 血管内留置カテーテル挿入部位の皮膚消毒に関する検討. 環境感染誌 2010; 25(5): 281-5.
- 32) 長尾博美, 荒木雅史, 滝本秀隆, 木村圭吾, 鈴木勉: 新たな皮膚消毒剤と継続的教育による中心静脈カテーテル関連血流感染低減の評価. 香川労災病誌 2011; 17: 121-4.
- 〔連絡先: 〒350-1316 埼玉県狭山市南入曽 951
吉田製薬株式会社研究開発本部・微生物研究部
西原 豊
E-mail: nishihara_yutaka@yoshida-pharm.co.jp〕

Use of 1 w/v% Chlorhexidine Gluconate in Alcohol Formulation for Reducing The Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection

Yutaka NISHIHARA^{1,2)}, Takumi KAJIURA^{1,2)}, Katsuhiko YOKOTA¹⁾,
Hiroyoshi KOBAYASHI²⁾, Erisa SUGAWARA²⁾ and Takashi OKUBO²⁾

¹⁾Yoshida Pharmaceutical Co., Ltd., Microbiological Research Dept., Research & Development Div.

²⁾Tokyo Healthcare University Postgraduate School

Abstract

In Japan, 10% povidone-iodine solution (10% PVP-I) is commonly used for precatheter preparation. Recently, the CDC 2011 guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections clearly recommended skin preparation with alcohol containing >0.5% CHG as a means of preventing catheter-related bloodstream infection (CRBSI). Since then, CHG-alcohol products have been more widely used. Japanese pharmaceutical regulations limit CHG content in skin antiseptics to a maximum of 1%. Under these circumstances, we present some properties of 1 w/v% chlorhexidine gluconate in ethanol formulation (1% CHG-EtOH). We found that 1% CHG-EtOH had comprehensive advantages of antimicrobial efficacy (long-lasting effects), safety in use (low potential for skin irritation) and clinical efficacy (reduced CRBSI in clinical studies). Considering these findings, 1% CHG-EtOH is expected to perform well at the catheter insertion site to reduce the risk of CRBSI.

Key words : 1 w/v% chlorhexidine gluconate in ethanol formulation (1% CHG-EtOH), catheter-related bloodstream infection (CRBSI), CDC guidelines, cumulative skin