

表ホ-15 殺菌・消毒剤に対する感受性の低い順に並べた各微生物グループ

芽胞	<i>Bacillus subtilis, Clostridium sporogenes</i>
↓	
抗酸菌	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
↓	
親水性または小型ウイルス	Poliovirus, Coxsackie virus, rhinovirus
↓	
真菌	<i>Trichophyton spp., Cryptococcus spp.</i>
↓	
栄養型細菌	<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Salmonella choleraesuis</i>
↓	
親油性または中型ウイルス	herpes simplex virus, cytomegalovirus, respiratory syncytial virus, hepatitis B virus, human immunodeficiency virus

Favero, M. S. and Bond, W. W. (1991)¹⁴

殺菌剤に対して最も感受性の低い微生物は細菌胞子（芽胞）で、物理的および化学的の両方の処理に対して、他の微生物に比較して相当に感受性の低い微生物である。したがって、ある処理プロセスが多数の芽胞を十分に殺滅できるのであれば、感受性がそれよりも高い全ての微生物も死滅していることを高い信頼性をもって保証できるということが、滅菌処理操作（バイオロジカル・インジケーターによるモニタリング）の基本的な仮定となっている。

次に感受性が低いのは、抗酸菌（結核菌および非定型抗酸菌）およびポリオウイルスやA型肝炎ウイルスのような親水性ウイルスとされている。親水性ウイルスとは、Klein and DeForest¹⁵が示した、ウイルスの化学的殺菌剤に対する感受性による分類グループで、もう一つのグループは親油性ウイルスである。ウイルスは、熱や物理的処理に対する感受性は一般に栄養型細菌と類似しているが、化学殺菌剤に対する感受性は、細菌のようにグループにより異なる。ウイルスは一般に、塩素、過酸化水素、およびアルデヒドのような比較的活性の高い殺菌剤には感受性であるが、活性の弱い殺菌剤に対しては、ウイルスの最外殻（viral coat）中に脂質が存在するかどうか（またはウイルスがエンベロープを有するかどうか）で、ウイルスの薬剤に対する感受性が予測できる。Klein and DeForestは、ウイルスの最外殻の脂質の存在が、試験した全ての殺菌剤への感受性と関係があることを見出した。この感受性と脂質の関係は、他のウイルスのHIVおよびHBVについても立証されているとBondは述べている¹³。親水性ウイルスの中では、ポリオウイルスが最も不活化されにくく（Klein and DeForest）、したがって、ポリオウイルスに有効な消毒剤であれば、その他のウイルスにも有効であるとされている¹⁶。

次に感受性が低いのは、栄養型の真菌および細菌である。MRSAやVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）のように抗生物質に耐性であっても、一部（水銀系薬剤）を除いて殺菌剤に対する感受性は変わらない（感受性が低いということは立証されていない）とされている¹⁷。

殺菌剤に対し最も感受性の高いグループに位置するのは親油性ウイルスで、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、HBV、HIVなどがこれらに含まれる。HBVは感受性の低いウイルスと考えられていたが、現在では感受性は低くないというのが一般的な見方であると思われる。1980年初期以前は、*in vitro*で培養できないことや、*in vivo*試験の生物学的モデルとしてヒトかチンパンジーしか利用できないことから、HBVの殺菌剤による不活化効

¹⁴ Favero, M. S. and Bond, W. W., Disinfection, Sterilization, and Preservation 4th Edition, Edited by S. S. Block, Philadelphia, Lea & Febiger, pp.621, 1991.

¹⁵ Klein, M. and DeForest, A., Soap. Chem. Spec. 1963;39:70-72, 95-97.

¹⁶ 神谷 晃, 尾家重治, 消毒剤の選び方と使用上の留意点, 東京, 薬業時報社, p.71, 1992.

¹⁷ Anderson, R. L., Disinfection, Sterilization and Antisepsis in Health Care, Edited by W. A. Rutala, APIC, Washington, D. C. and Polyscience Publication, Morin Heights, pp. 241-253, 1997.

果についてほとんど知られていなかったが、当時 Bond et al.¹⁸は、HBV の殺菌剤に対する感受性が結核菌と芽胞の間であると考えていた。当時は、これが適当であると思われ、より安全な対策方法として、HBV で汚染されたまたはその疑いのある医療器具は全て、少なくとも高レベルの消毒処理をすべきと考えられた。また、当時よくわかっていなかったその他の肝炎ウイルス（A型や非A非B型）の滅菌や消毒についても、同様の方法が提案された¹⁹。しかし、1983年に Bond et al.²⁰、そして1984年に Kobayashi et al.²¹は、チンパンジーを用いた感染性試験を行い、中度の消毒剤であるアルコール（エタノール、イソプロパノール）やヨードホールが有効であることを明らかにした。それまでアルコールやヨードホールは、HBs 抗原を指標とした試験で無効と考えられていた。より最近の報告で、Prince et al.²²は、乾燥血漿中の HBV が、第四アンモニウム塩製剤（n-alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride および n-alkyl dimethyl ethylbenzyl ammonium chloride を等濃度ずつ含む製剤）およびフェノール系製剤の実用濃度で不活化できることを、チンパンジー・アッセイにより示した。HBV はこれらの消毒剤に対して比較的感受性であり、10分以内の接触により感染性が失われた。彼らは、「低度の消毒剤である第四アンモニウム塩が HBV に対し効果があることは新しい知見であり、Hepadnaviridae は化学薬剤に比較的感受性であることが示唆される」とまとめている。

このような微生物各グループの感受性は、Spaulding の分類の殺菌剤の活性レベル（滅菌および高度、中度、または低度の消毒）に対応しており、例えば、中度レベルであれば抗酸菌以下の感受性のグループに有効であるというように、各グループは、各レベルの殺菌剤に対して殺菌・不活化が期待できる微生物範囲となる。

表ホ-16 作用時間と有効な微生物

作用時間	一般細菌	ウイルス	抗酸菌	芽胞
5分	○	○	○	△*
10分	○	○	○	○

*高度に汚染されている場合、生残することがある。

2)消毒（消毒剤）の分類

液体殺菌剤による化学的滅菌とは、一般に長い作用時間（薬剤との接触時間）を要し、多数の芽胞を含む全ての微生物を死滅させるものである。高度の消毒は、これも化学的滅菌剤（殺芽胞剤）を用いるが、作用時間は滅菌の場合よりも一般に短く、高い菌数の芽胞以外の全ての微生物の死滅が期待できる。当然、このプロセスによりいくらかの芽胞は死滅するが、多数の芽胞が存在していれば、この作用時間では全ての芽胞を殺菌することはできない。高度の消毒に要求される作用時間は、各々の化学的滅菌剤が、芽胞の次に感受性の低いグループの微生物を死滅させるのに必要な時間によって決まる。AOAC 法などの標準化された高度の消毒剤のための試験で用いられる供試菌としては、抗酸菌（*Mycobacterium tuberculosis var. bovis* など）が代表的である。ここでも、化学的滅菌剤によるこの処理プロセスにより、抗酸菌より感受性の高い微生物は、それらが高い菌数の場合でさえ死滅させることができるということが仮定となっている。中度の消毒とは、化学的滅菌剤としての活性はないが結核菌に対し有効な薬剤（例えば、フェノール系化合物、ヨードホール、塩素化合物など）を、殺結核菌剤として用いた場合の消毒であり、芽胞およびおそらくある種の親水性ウイルス（薬剤と作用時間に依存）を除く全ての微生物グループの殺菌が期待できる。低度の消毒剤（例えば、第四アンモニウム塩、ある種のフェノール系化合物など）は、抗酸菌を殺菌できないが、それよりも感受性の高い微生物グループのほとんどに対して、活性を

¹⁸ Bond, W. W., Petersen, N. J., and Favero, M. S., Health Lab. Sci. 1977;14:235-252.

¹⁹ Favero, M. S., Petersen, N. J., and Bond, W. W., Laboratory Safety: Principles and Practices, Edited by B. M. Miller, et al. Washington, D. C., American Society for Microbiology, pp.49-58, 1986.

²⁰ Bond, W. W., Favero, M. S., and Petersen, N. J., Ebert, J. W., J. Clin. Microbiol. 1983;18:535-538.

²¹ Kobayashi, H., Tsuzuki, K., and Koshimizu, M., et al., J. Clin. Microbiol. 1984;20:214-216.

²² Prince, D. L., Prince, H. N., Thraenhart, O., et al., J. Clin. Microbiol. 1993;31:3296-3304.

示すものである。

3)消毒（消毒剤）の分類と器具の分類

化学的滅菌／高度の消毒（あるいは化学的滅菌剤／高度の消毒剤）は、耐熱性でない **critical**（皮膚を侵襲するもの）および **semicritical**（粘膜と接触するもの）な医療器具に用いられる。中等度および低度の消毒剤は、**noncritical**（患者の正常な皮膚とのみ接触するもの）な医療器具や環境表面に用いられる。

(3) 微生物別の本品の効果

細菌（抗酸菌を除く）に対する効果については、グラム陰性菌およびグラム陽性菌の栄養型細菌と、本品が化学的滅菌および高度の消毒剤として使用されるので、殺菌剤に最も感受性の低い微生物である芽胞を試験に用いた。本品は、実用下限濃度未満の濃度（**0.18%**）において、*Bacillus subtilis* の芽胞を **2.5** 分以内で殺菌し、化学的滅菌／高度の消毒剤として使用可能なことが示された。また、*B. subtilis* 芽胞を供試菌に用いた実地試験においても、**5** 分で大半の供試器具が無菌化され、**10** 分でその確率は更に高くなった。**10** 分の作用後にも菌が検出された場合があったが、本実地試験で器具に腐食が認められ（後に菌液に添加した食塩の影響と判明）、これにより薬液との接触が十分でない部分があり、菌が生残したと考えられる。また、

AOAC 法に準拠した芽胞キャリア試験において、**10** 分作用で化学的滅菌剤としての効力を有することが示された。

in vitro 試験の *B. subtilis* 芽胞に対する効果から高度の消毒剤としての効力は十分に有すると考えられるが、抗酸菌に対してもその効果を確認した。供試抗酸菌として、*Mycobacterium tuberculosis* に加え、一般に *M. tuberculosis* よりも殺菌剤に対する感受性が低いとされている *M. avium* と *M. intracellulare* および非定型抗酸菌感染症の原因菌として頻度の高い *M. kansasii* を選択した。本品は、実用下限濃度（**0.2%**）よりも更に低い濃度（**0.18%**）で **1** 分以内に殺菌できた。これらの結果より、過酢酸濃度 **0.2%** 以上の実用液の **5** 分の処理により抗酸菌および抗酸菌よりも感受性の高い微生物を殺菌できると考えられる。真菌についても、実用下限濃度未満の濃度（**0.18%**）で **2.5** 分以内に検出限界未満まで殺菌できた。したがって、本品は高度の消毒剤の性能を有するものと判断される。

アセサイドのウイルス不活化効力試験に用いるウイルスについては、①ウイルス感染力価を測定する細胞培養系が確立していること、②ウイルスの性状（病原性や感染力など）がよくわかっていること、③殺菌剤によるウイルスの不活化で一般に区分されている三つのグループのそれぞれを試験すること、を基準に選択した。この三つのグループとは、**Klein and DeForest** が殺菌剤に対する感受性から分類したもので、**(A)** サイズが大きく親油性であるために化学的殺菌に最も感受性が高い、エンベロープを有するウイルス、**(B)** 殺菌剤に対して最も感受性が低く、サイズが小さい、エンベロープを持たないウイルス、および**(C)** **(A)** よりも感受性が低い、サイズの大きいエンベロープのないウイルスを指す。このウイルスの特性（脂質の有無、親油性と親水性、エンベロープの有無）および感受性の違いを参考までに表ホ-17²³に示した。

これらを考慮して、単純ヘルペスウイルス 1 型、アデノウイルス 5 型およびポリオウイルス 3 型を選択した。これらのウイルスは上記の①、②の条件を満足するものであり、③については、**(A)** が単純ヘルペスウイルス、**(B)** がポリオウイルス、**(C)** がアデノウイルスにそれぞれ合致することになる。

²³ Prince, H. N. and Prince, D., In: Block, S. S. ed., Disinfection, Sterilization, and Preservation, 5th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:543-572.

表ホ-17 ウイルスの消毒剤に対する感受性²³

<i>Klein-DeForest Category</i>	<i>Solubility</i>	<i>Chemical Structure</i>	<i>Sensitivity</i>
(A) Lipid*	Lipophilic (envelope)	Nucleic acid + capsid + envelope	<i>Marked</i> Myxoviruses Respiratory syncytial Herpes Human immunodeficiency
(B) Nonlipid	Hydrophilic (no envelope)	Nucleic acid + capsid	<i>Slight</i> Polio Coxsackie, ECHO Rhino
(C) Nonlipid	Intermediate (capsomeric lipophilicity)	Nucleic acid + capsid	<i>Moderate</i> Adeno Reo SV-40 Rota

*The lipophilicity of group A is based upon destruction by diethylether or adsorption of viruses by lipids such as cholesterol, palmitic acid, or hexadecylamine, as well as by inactivation by lipophilic germicides such as QAC and other polar or nonpolar detergents.

本品のウイルスによる *in vitro* 試験は各ウイルスの感受性を比較する目的で実施したのではないが、単純ヘルペスウイルスの場合、薬剤の不活化の確認で 1000 倍希釈液になおウイルスに対する活性が認められており、他の 2 種のウイルスに比べて感受性が高いことが推察される。また、アデノウイルスは本品のすべての試験濃度および作用時間で検出限界未満であったのに対し、ポリオウイルスの場合、2.5 分の作用時間でウイルスの生残が認められており、上述のウイルスの一般的な殺菌剤に対する感受性の順序と一致するものであった。

(4) HIV, HBV および HCV に対する不活化効果の考察

HIV や HBV, HCV は临床上重要なウイルスであるが、本品の薬効・薬理の試験でこれらの 3 つのウイルスの不活化効力試験を実施しなかった（および／または実施できなかった）。その理由およびその妥当性について、殺菌剤のウイルス不活化機構を論じた Maillard et al. の文献⁸を参考にウイルスとしての特性から、また、過酢酸およびその類似薬剤のウイルス不活化効果についての既存データを基に考察する。

1) ウイルスとしての特性からの考察

HIV, HBV, および HCV はそれぞれレトロウイルス科、ヘパドナウイルス科およびフラビウイルス科に属し、すべてエンベロープを有するウイルスである。表ホ-17 の分類にもあるように、エンベロープを有するウイルスはエンベロープを持たないウイルスよりも殺菌剤に対して一般に感受性が高いことが明らかにされている。このように殺菌剤に感受性が高いのは、エンベロープは大量の脂質を含む膜であり、第四アンモニウム塩やクロルヘキシジンのような膜活性剤として分類される殺菌剤が細菌の細胞質膜に作用するのと同様に、ウイルスのエンベロープに作用するためと考えられている。過酢酸がエンベロープを破壊しているかどうかは不明であるが（エンベロープを有するウイルスに対する過酢酸の作用機構を検討した報告はない）、細菌孢子を含めた各種微生物に有効であることから、エンベロープの破壊および／またはエンベロープを透過していると推察される。ただし、単にエンベロープが破壊されただけでは、感染性を有しているおそれのある無傷のヌクレオカプシドが放出されるに過ぎない⁸。

ウイルスが完全に不活化されるには、カプシドを破壊し、さらに内部の核酸にまで薬剤の作用が到達する必要がある。カプシドは消毒（剤）のような外部からの有害な影響からウイルスの形状およびウイルスの核酸を保護する役目を担っている。カプシドは主としてタンパク質から成り、タンパク質のアミノ基と強く反応したり（例：グルタルアルデヒド、エチレンオキシド）、チオール基と強く反応する（例：次亜塩素酸塩、ヨウ素、エチレンオキシド、過酸化水素）殺菌剤であれば、どれであってもウイルス不活化活性があると思われる

8. カプシドの場合もそれが破壊されただけでは、感染性のおそれのある核酸が放出されるだけである。

ウイルスの感染に関わるのはウイルスの核酸であり、ウイルスの不活化はウイルスの核酸が破壊されて初めて完璧となる⁸。

過酢酸のウイルス不活化機構については、**Maillard et al.**^{24,25,26}がバクテリオファージをモデルとして検討しているものしか見当たらない。彼らは各種殺菌剤のウイルス不活化機構の総説の中で過酢酸について以下のようにまとめている。

「過酢酸は最も広く使用されている過酸であり、強力な酸化剤である。分解すると過酸化水素と酢酸を生成する。HAVを除くピコルナウイルス、アデノウイルス 3, 4 および 5 型、コクサッキーウイルス B3 および B5, エコーウイルス 10, ならびに単純ヘルペスウイルスといった、広い範囲のウイルスに対して殺ウイルス的である。過酢酸は F116 ファージの構造（カプシドおよび尾部の両方）、タンパク質および核酸に変化をもたらすことが明らかにされている。」

より詳細には、以下のようなことが明らかになっている。

Maillard et al.はまず F116 ファージの構造変化を 8 つのカテゴリー [(a)~(h)] に分類し、殺菌剤で処理した後の構造的損傷を電子顕微鏡で観察した（表ホ-18）²⁴。

- (a) 無傷のファージ
- (b) ヘッド内部の伸長した物質
- (c) ヘッド内部の凝縮した物質
- (d) 折り重なったヘッド
- (e) 破砕したヘッド
- (f) 空洞化したヘッド
- (g) 損傷を受けた尾部
- (h) ヘッドから分離した無傷の尾部

過酢酸に対する濃度依存的な変化としては、(a) 無傷ファージの減少、(e)(g) 破砕したヘッドと損傷を受けた尾部の顕著な増加、(c)(d) ヘッド内部の凝縮した物質と折り重なったヘッドの増加、(h)低濃度（0.1%）の過酢酸処理でヘッドから分離した無傷の尾部の顕著な増加と高濃度（1%）処理におけるその消失が観察されている。

また、ファージから抽出したタンパク質に対する各種殺菌剤の影響についても検討されている。8つの主要タンパク質バンドをコントロールとすると、殺菌剤の種類によって様々なバンドパターンが観察され、過酢酸の場合もいくつかのパターン変化が認められている。ただし、ウイルスの不活化とこれらのパターン変化との間に相関は認められていない²⁵。

表ホ-18 化学的消毒剤によって起こる F116 の構造的損傷²⁴

消毒剤	濃度 (%)	各カテゴリーに占めるファージの割合							
		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
クロルヘキシジン	1	81	0	0	0	14	0	0	15
塩化セチルピニジニウム	0.05	0	1	0	3	69	0	0	27
グルタルアルデヒド	1	20	0	1	5	13	52	0	9
エタノール	70	11	0	0	20	32	0	0	37
	100	41	0	1	18	15	0	1	24
イソプロパノール	100	3	0	0	23	61	0	0	13
フェノール	1	47	2	5	17	2	2	13	12
	2	11	1	12	35	11	0	4	26
過酢酸	0.1	33	0	4	3	13	6	1	40
	1	0	0	11	8	44	0	37	0
生理食塩水		86	1	3	0	1	3	0	6

²⁴ Maillard, J.-Y., et al., J. Med. Microbiol. 1995;42:415-420.

²⁵ Maillard, J.-Y., et al., J. Appl. Bacteriol. 1996;80:291-295.

²⁶ Maillard, J.-Y., et al., J. Appl. Bacteriol. 1996;80:540-544.

さらに、ファージ DNA に対する作用も検討され、試験した殺菌剤の中で過酢酸だけがファージゲノムに影響を及ぼすことが明らかにされている。すなわち、制限酵素処理していない DNA を過酢酸処理すると DNA バンドが認められなくなり、また、殺菌剤で処理したファージから抽出した核酸を DdeI で消化した場合、過酢酸だけがバンドプロファイルを変化させ、ファージの核酸が完全に開裂していることを示した。ただし、ファージカプシド内部で核酸が損傷を受けるかどうか、核酸がいつ周りに放出されるのかは不明とされている²⁶。

一般にウイルス不活化効力試験は、ウイルスを殺菌剤で処理し、殺菌剤を中和した後の細胞に対する感染性の有無で評価されている。したがって、感染の本体である核酸が影響を受けていなくても、宿主（細胞）-ウイルスの結合が阻害されただけでも感染性が消失し、ウイルスが不活化されたと解釈されている。

過酢酸のウイルス不活化効力試験で実際にどの範囲の事象が起こっているかは不明だが、微生物の中で殺菌剤に対して最も抵抗性が高いとされている、殻に閉ざされた芽胞を短時間で殺滅させること、エンベロープと同様の脂質を多く含む細胞質膜を有する細菌を容易に死滅させること、ファージで観察されているように構造的損傷をもたらす、タンパク質や核酸も変化させること、さらに、エンベロープを有する単純ヘルペスウイルスにも有効であったことから、同じエンベロープを有するウイルスの HIV, HBV, HCV に対して過酢酸が有効であろうとの類推は可能と思われる。

2) 過酢酸および類似薬剤のウイルス不活化効力試験の既存データからの考察

過酢酸の各種ウイルスに対する不活化効果の報告を表ホ-19にまとめた。HIV, HBV, HCV について検討された例は現時点でなかった。表ホ-19に示した結果の中で過酢酸のウイルス不活化効果が認められていないのは、Mbithi et al.²⁷の HAV に対するものだけだった。この試験は糞便にウイルスを懸濁させ、それを乾燥させたものに薬剤を1分間という短い時間作用させるという方法で行われており、HAV はポリオウイルスと同じく殺菌剤に対する感受性の低いエンテロウイルスの仲間であることを考えると、当然の結果とも受け取ることができる。本品のポリオウイルスの不活化試験でも2.5分の作用時間ではウイルスは生残していた。

表ホ-19 過酢酸のウイルス不活化効果

報告者	ウイルス	濃度(%)	温度	時間	方法	結果
Klein et al. ²⁸ (1960)	Poliovirus	0.04	室温	5分	懸濁	>7.5 log
	Adenovirus 3	0.15	室温	5分	懸濁	>4 log
	Adenovirus 4	0.15	室温	5分	懸濁	>1.5 log
	Adenovirus 7	0.15	室温	5分	懸濁	>3.5 log
	B virus	0.15	室温	5分	懸濁	>7.0 log
	Coxsackie B3	0.15	室温	5分	懸濁	>5.6 log
	Echo 10	0.15	室温	5分	懸濁	>6.5 log
	Herpes simplex	0.15	室温	5分	懸濁	>3.0 log
Sprossig et al. ²⁹ (1965)	Poliovirus	0.2		2分	懸濁	2 log
				4分	懸濁	3.5 log

²⁷ Mbithi, J. N., et al., Appl. Environ. Microbiol. 1990;56:3601-3604.

²⁸ Kline, L. B. and Hull, R. N., Am. J. Clin. Pathol. 1960;33:30-33.

²⁹ Sprossig, M. and Mucke, H., Acta Biol. Med. German. 1965;14:199-200.

表ホ-19 過酢酸のウイルス不活化効果 (つづき)

Sprossig et al. ³⁰ (1967)	Poliovirus	0.2		2分 4分	懸濁 懸濁	1 log 2 log
	Echovirus	0.2		2分 4分	懸濁 懸濁	<1 log 1 log
	Coxsackievirus	0.2		2分 4分	懸濁 懸濁	2 log 4 log
	Vaccinia virus	0.2		2分	懸濁	4 log
	Influenza virus	0.01-0.001		1分	懸濁	(陰性)
	Newcastle virus	0.01-0.001		1分	懸濁	(陰性)
	Adenovirus	0.2		2分	懸濁	(陰性)
Evans ³¹ (1977)	Enterovirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Coronavirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Reovirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Myxovirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Adenovirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Herpesvirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Togavirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
	Poxvirus	0.027	4°C	30分	懸濁	感受性
Harakeh ³² (1984)	Poliovirus	0.008		30分	懸濁	2 log
	Echovirus	0.008		30分	懸濁	1 log
	Coxsackievirus	0.010		30分	懸濁	2 log
	Human rotavirus	0.010		30分	懸濁	2 log
	Simian rotavirus	0.002		30分	懸濁	2 log
	f2	0.008		30分	懸濁	3 log
	Lloyd-Evans et al. ³³ (1986)	Rotavirus	0.35 0.035	22°C 22°C	1分 1分	表面 表面
Mbithi et al. ²⁷ (1990)		HA virus		室温	1分	表面
	室温			1分	表面	<1 log
Baldry et al. ³⁴ (1991)	MS2	12-15ppm		5分	懸濁	>5 log
		75-94ppm*		5分	懸濁	>5 log
	φ X174	25-30ppm		5分	懸濁	>5 log
		94-113ppm*		5分	懸濁	>5 log
	Poliovirus	1500-2250ppm		15分	懸濁	>5 log
		2250ppm*		15分	懸濁	4 log
		150-375ppm		60分	懸濁	>5 log
		375-750*		60分	懸濁	>5 log
	Echovirus	100-375ppm		60分	懸濁	>5 log
		100-375ppm*		60分	懸濁	>5 log
	Coxsackievirus	250-500ppm		15分	懸濁	>5 log
		500-1000ppm*		15分	懸濁	>5 log

* 酵母エキス添加(最終濃度 4 g/L)

³⁰ Sprossig, M., et al., Pharmazie 1967;22:665-667.

³¹ Evans, D. H., et al., Brit. Vet. J. 1977;133:356-359.

³² Harakeh, M. S., FEMS Microbiol. Lett. 1984;23:299-314.

³³ Lloyd-Evans, N., et al., J. Hyg. 1986;97:163-173.

³⁴ Baldry, M. G. C., et al., Water. Sci. Technol. 1991;24:353-357.

ある殺菌剤に対する各種ウイルスの感受性の順序がそのまま他の殺菌剤に当てはまることは少ないと思われる。特に同じグループに属するウイルスの比較では殺菌剤によって感受性の順序が異なることがある。例えば、Harakeh³⁵は二酸化塩素（0～4ppm）、塩素（0～10ppm）、過酢酸（0～100ppm）、およびオゾン（0～0.4ppm）の比較的濃度における各種エンテロウイルスの生残曲線を求め、感受性の順序を表ホ-20のようにまとめているが、殺菌剤によって感受性の順序が異なっている。ただし、表ホ-17に示した3つのカテゴリーからそれぞれウイルスを選択して感受性の比較を行えば、Sprossig³⁰の結果や本品の試験でも示されたように、その順序はある程度、他の殺菌剤、特に類似薬剤であれば当てはまるのではないかとと思われる。

表ホ-20 エンテロウイルスの消毒剤に対する感受性の比較³⁵

感受性	二酸化塩素	塩素	過酢酸	オゾン
低	ヒト・ロタ	ヒト・ロタ	エコー	ヒト・ロタ
↑	f2	コクサッキー	ヒト・ロタ	ポリオ
	コクサッキー	エコー	ポリオ	サル・ロタ
	エコー	ポリオ	コクサッキー	エコー
↓	ポリオ	f2	f2	コクサッキー
高	サル・ロタ	ヒト・ロタ	サル・ロタ	f2

HIV、HBV および HCV に対する過酢酸の不活化効果を直接調べた報告がないため、類似薬剤（過酸化水素およびオゾン）、類似薬剤がない場合にはその他の薬剤で検討されたものを参考に、これらの三つのウイルスに対する過酢酸の不活化効果を類推可能かどうか考察する。

まず、HIV について、類似薬剤で試験された報告がいくつかある（表ホ-21）。HIV は過酸化水素およびオゾンのいずれにも感受性であり、容易に不活化される。抗菌剤としての有効濃度は、過酸化水素が最も高く、オゾンは最も低く、過酢酸はその中間に位置する。殺孢子作用や殺細菌作用を指標にして過酸化水素と本品を比べると最小有効濃度は15倍以上の開きがあることから（アセサイドの実用下限濃度が0.2%であるのに対し、3%過酸化水素では短時間の殺孢子作用はほとんど認められない）、3%過酸化水素で有効であれば、少なくとも本品の最小有効濃度である0.2%液はそれ以上の効力を有しているものと思われる。

過酢酸の HIV に対する有効性は実際に試験をし、濃度・時間・温度との関連で判断する必要があるが、類似薬の過酸化水素およびオゾンで HIV が不活化されていることから、過酢酸も同様の効果があるとの類推が可能であると思われる。

表ホ-21 過酸化水素およびオゾンによる HIV の不活化

殺菌剤	濃度 (時間:分)	方法	アッセイ	結果	報告者
過酸化水素	0.3%(2-10)	懸濁	ELISA	陰性	Martin et al. ³⁶
	1.5%(1)	懸濁*	Infectivity	陽性	Flynn et al. ³⁷
	1.5%(1)	懸濁**	Infectivity	陰性	
	3%(清拭)	表面	RTA	陰性	Pepose et al. ³⁸
オゾン	4 μg/mL(30)	懸濁	Infectivity	陰性	Carpendale et al. ³⁹

RTA: Reverse transcriptase activity

*細胞を含む

**細胞を含まない

³⁵ Harakeh, S., FEMS Microbiol. Lett. 1987;44:335-341.

³⁶ Martin, L. S., et al., J. Infect. Dis. 1985;152:400-403.

³⁷ Flynn, N., et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1994;7:747-753.

³⁸ Pepose, S., et al., Arch. Ophthalmol. 1989;107:983-985.

³⁹ Carpendale, M. T. F., et al., Antiviral Res. 1991;16:281-292.

HBV については類似薬剤の検討例がないため、他の殺菌剤の報告例を取り挙げた。HBV は適当な培養系がなく、直接的なウイルス不活化効果を調べたものは表ホ-22に示したチンパンジーに接種したものだけである。

グルタルアルデヒドは殺孢子作用があり、医療器具の化学的な高度消毒・化学的滅菌剤として広く使用されており、HBV に対する有効性が実証されている^{40,41}。また、殺孢子作用を示さない0.1%液でもHBVに有効であった⁴¹。殺孢子作用のないアルコールなどの中度消毒剤や栄養型細菌に対してのみ有効である第四アンモニウム塩のような低度消毒剤であっても、HBVの感染性は消失し、HBV不活化効果が認められている⁴²。本品はグルタルアルデヒドよりも殺孢子作用が迅速であるとの結果が得られている。表ホ-22のように、HBVは低度～高度消毒剤のいずれにも感受性を示すことから、本品がHBVに有効であることの類推が可能と思われる。

表ホ-22 HBV に対する不活化効果 (チンパンジー接種実験)

消毒剤	処理条件			報告者
	濃度	時間	温度	
次亜塩素酸ナトリウム	500ppm(有効塩素)	10分	20℃	Bond et al. ⁴⁰
グルタルアルデヒド	2w/v%	10分	20℃	
グルタルアルデヒド+フェノール	2w/v%+7w/v%	10分	20℃	
イソプロパノール	70v/v%	10分	20℃	
ポビドンヨード	80ppm(有効ヨウ素)	10分	20℃	
グルタルアルデヒド	1w/v%	5分	24℃	Kobayashi et al. ⁴¹
グルタルアルデヒド	0.1w/v%	5分	24℃	
エタノール	80v/v%	2分	11℃	
第四アンモニウム塩	703ppm	10分		Prince et al. ⁴²
第四アンモニウム塩	500ppm	10分		
フェノール系消毒剤	400ppm	10分		

HCV も HBV と同様に適当な培養系がないために、ウイルス不活化効果を直接調べた報告は現時点で見当たらない。ただし、PCR を用いて、間接的にウイルスが不活化されていることを示した論文がある。

Segal et al.⁴³は Goldman 眼圧計チップに HCV を接種し、清拭または洗浄を行い、残存する HCV の RNA を PCR で増幅し、それらの処理方法の有効性を調べている。各処理後の残存率はイソプロパノール清拭で 88.91%、ポビドンヨード清拭で 0.72%、冷水洗浄で 4.78%、3%過酸化水素浸漬+冷水洗浄で 0.07%、イソプロパノール浸漬+冷水洗浄で 0.02%の値が得られている。清拭および冷水洗浄において、殺菌剤を用いると著しくウイルスの残存率が低下している。これはウイルスを殺菌剤で処理することにより、ウイルスの RNA が変化を受け、PCR で増幅されない状態になっていることを示唆するものである。

Sartor et al.⁴⁴は HCV で汚染した子宮鏡を 2%グルタルアルデヒドで処理し、HCV が不活化されたと結論づけている。試験方法は 6 段階でサンプリングし、PCR でウイルスを検出するもので、量的な関係は省略するが、1) 感染血清 (陽性対照)、2) 感染血清+中和剤、3) グルタルアルデヒド+中和剤+感染血清、4) 感染血清+グルタルアルデヒド、5) 1)からの抽出液+4)からの抽出液、6) 感染血清+酵素洗剤のそれぞれからウイルスの検出を試み、4)のグルタルアルデヒド処理のみが陰性となったことに基づいている。

ウイルスの不活化を調べたものではないが、Vero 細胞に対する結合性と感染性が検討され、フェノール系の消毒剤 2 種が HCV の結合性と複製を阻害したことが報告されている⁴⁵。

⁴⁰ Bond, W. W. et al., J. Clin. Microbiol. 1983;18:535-538.

⁴¹ Kobayashi, H. et al., J. Clin. Microbiol. 1984;20:214-216.

⁴² Prince, D. L. et al., J. Clin. Microbiol. 1993;31:3296-3304.

⁴³ Segal, W. A., et al., Am. J. Ophthalmol. 2001;131(2):184-187.

⁴⁴ Sartor, C., et al., Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999;20:434-436.

⁴⁵ Agolini et al., Am. J. Infect. Control 1999;27:236-239.

ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム（有効塩素 1200ppm および 2500ppm）も試験されているが、試験系に含まれるヒト血清により不活化されるため有効ではないとの結果が得られている。

HCV に関しては、ウイルス不活化効果を直接調べた報告がなく、既存データから本品（過酢酸）が HCV に有効であるとの判断を下すのは困難であるが、Segal et al.⁴³の 3%過酸化水素浸漬が有効であるとの報告から見て、それ以上の抗菌活性を有する本品もまた HCV に対して有効であろうとの類推は可能と思われる。

(5) *Helicobacter pylori* に対する効果の考察

Helicobacter pylori は、その感染に内視鏡検査による交差汚染が関与することを示唆する報告が数多くあり⁴⁶⁻⁵⁵、軟性内視鏡の消毒において重要な対象微生物である。本菌はグラム陰性芽胞非形成桿菌であり、抗酸菌のような脂質を大量に含む細胞壁も有していないことから、消毒剤に対する感受性は抗酸菌以外の栄養型細菌と同程度に高いものと考えられる。実際、Akamatsu et al.⁵⁵の報告によると、*in vitro* 試験において *H. pylori*（臨床分離株を含む 9 株）は、80%エタノールや 0.5%グルタルアルデヒドにより 15 秒で殺菌され、低度の消毒剤であるグルコン酸クロロヘキシジン（0.05%）、塩化ベンザルコニウム（0.025%）、グリシン系両性界面活性剤（0.1%）でも 30 秒で殺菌できたことから、*H. pylori* は多くの一般的な消毒剤で容易に殺菌できると結論されている。*H. pylori* で汚染された内視鏡について Fantry et al.⁵⁶ は、マニュアル操作による洗浄・2%グルタルアルデヒド浸漬または 0.2%過酢酸を用いて自動処理（STERIS system）した後の内視鏡から、*H. pylori* は PCR 法により検出されなかったと報告している。内視鏡の洗浄のみでも伝播防止に有効であるとの報告^{57,58}もあり、以上を考え合わせると、*H. pylori* に対し本品は有効であると類推される。

(6) 器具別の本品の効果

器具の消毒については、先に述べたように **critical**, **semicritical**, **noncritical** に分類され、各分類に応じた消毒処理（滅菌および、高度、中度、低度の消毒）が要求される。また、消毒処理の分類は、微生物の感受性と関連している。したがって、微生物の感受性から判断すると、本品は、**critical** および **semicritical** な器具の化学的滅菌および消毒に用いることができる。

1) 内視鏡について

軟性内視鏡は、**semicritical** な器具に分類され、したがって高度の消毒処理が要求されるので、結核菌を所定の作用時間内に殺菌する必要がある。しかし、結核菌は病原性が高く特別な施設内で試験を実施しなければならないことから、一般に殺菌剤に対して抗酸菌よりも感受性の低い芽胞を供試菌に用いて試験した。実地試験において、消化器用軟性内視鏡を用いて試験した結果、手操作による消毒実験では、5 分の作用時間で多くの場合（10/13）高菌数の芽胞を死滅させることができ、10 分で全て（10/10）滅菌できた。高度の消毒では、高菌数の芽胞を全て死滅させることは要求されないため、*in vitro* の抗酸菌およびウイルスに対する試験結果と考え合わせ、消毒の作用時間を 5 分以上とした。近年、内視鏡は専用の自動洗浄消毒装置で処理されることが多くなっているため、自動機器を用いた場合の効果も

⁴⁶ Miyaji, H., et al., Lancet 1995;345:464.

⁴⁷ Karim, Q. N., et al., J. Hosp. Infect. 1989;13:87-90.

⁴⁸ Gullini, S., et al., Endoscopy 1988;20:162.

⁴⁹ Debongnie, J. C., et al., Endoscopy 1993;25(6):436.

⁵⁰ Taylor, D. N., et al., Epidemiol. Rev. 1991;13:42-59.

⁵¹ Kaneko, H., et al., Endoscopy 1993;25(6):435.

⁵² Berrits, R., et al., Scand. J. Infect. Dis. 1993;25:185-191.

⁵³ Langenberg, W., J. Infect. Dis. 1990;161:507-511.

⁵⁴ 大野章ら, INFECTION CONTROL 1994;3(1):57-67.

⁵⁵ Akamatsu, T., et al., Am. J. Infect. Control 1996;24:396-401.

⁵⁶ Fantry, G. T., et al., Am. J. Gastroenterol. 1995;90(2):227-232.

⁵⁷ Wu, M. S., et al., Hepatogastroenterology 1996;43(12):1660-1664.

⁵⁸ Karim, Q. N., et al., J. Hosp. Infect. 1989;13:87-90.

試験した。このような装置は、機種によりその量は異なると思われるが、すすぎ水の浸漬槽への持ち込みや消毒液の持ち出しが比較的多く、手操作の場合よりも、消毒液の有効成分の濃度低下が早く進む。したがって、自動洗浄消毒装置を用いた実地試験では、実用液を1週間使用することを想定して消毒時間を10分とした。この作用時間内で、過酢酸濃度が0.2%を下回る場合でさえも、高菌数の芽胞を除去できた。

2)メス等の医療器具について

メス等の外科手術用器具は、criticalな器具に分類され、滅菌が要求される器具である。このような器具は、通常はEOガス滅菌等の処理により、滅菌・包装され、液体滅菌剤による化学的滅菌後すぐに使用するというのは、緊急の場合など非常時に限られる。実地試験で、化学的滅菌の場合の作用時間として設定した10分の作用後にも滅菌できなかった場合が、いくつかの器具で認められたが（概要 ページ 148）、この結果は器具の腐食の影響が考えられた。実地試験で見られたステンレス製器具の腐食については、接種菌液中の食塩の影響であることを確認しており、アセサイド実用液への浸漬前に洗浄すれば、腐食しないと判断される。化学的滅菌剤としての効力については、AOAC Sporidical Test⁵⁹に準拠した試験で、その条件を満たす効力を認めた。したがって、本品は、化学的滅菌剤としての効力を有するものと判断される。

(7) 器具に残留する有機物の殺菌効力に対する影響

医療器具の滅菌・消毒には、まず初めに洗浄を行い、汚れを除去することが前提となっている。本品も血液や組織等の汚れが付着したままの器具の滅菌・消毒は当初より目的としていないため、有機物の付着・残存量と殺菌力の低下の関係を見た定量的な試験は実施しなかった。しかし、次のような、定量的ではないが、有機物共存下での殺菌効力試験を実施した。

a) 実地試験

汚れ（10%ウマ血清及び0.65%食塩を含む培地成分）が原因で器具（メス、ハサミ、鉗子等）にサビの発生が見られたものの、有機物負荷による殺菌効力の低下は明らかでなかった。軟性内視鏡に対する本品の効果についても、有機物負荷による殺菌効力の低下は明らかでなかった。

b) 患者に使用した医療器具を用いた本品の効力試験（紀南総合病院；Appendix 1）

洗浄せずに実用液で消毒した場合、洗浄した場合と同様の作用時間（5分）で、全ての試験において菌は検出されなかった。しかし、経時的に過酢酸濃度の低下促進が認められた。実用液の再使用のためには消毒前洗浄が望ましいことが示唆された。

過酢酸の殺菌力は、共存する血液や有機物の影響を受け難いと報告されており^{60,61}、以上の2施設での試験結果は、それを裏付けるものであった。

構造の複雑な器具に血液や肉片が付着した場合に関しては、汚れ負荷量について定量的ではないが、患者に使用した軟性内視鏡を用いた自動洗浄装置による試験が実施されている（大阪府立成人病センター；Appendix 2）。上部消化管内視鏡検査に使用した内視鏡20本について、検査終了後の内視鏡を本品実用液を消毒剤に用いて、内視鏡自動洗浄装置（試作品：本品専用機）で処理した結果、内視鏡の外表面、全管路、内視鏡付属品、胃内吸引液からの検体いずれからも菌は検出されず、有効性が確認された。

以上の試験から、本品は有機物の共存下でも殺菌効力は維持できるものと考えられる。しか

⁵⁹ AOAC Official Methods of Analysis, Disinfectants, Chapter 6, p.12-13, 1995.

⁶⁰ Block, S. S., Disinfection, Sterilization, and Preservation, 4th edition, edited by S. S. Block, Philadelphia: Lea & Febiger, 1991;172-179.

⁶¹ Cords, B. R. and Dychdala, G. R., Antimicrobials in Foods. 2nd Ed.,(Ed. by Davidson, P. M. and Branen, A. L.), Marcel Dekker, 1993;469-537.

し、有機物等の汚れの量が極端に多い場合は、薬剤と微生物の接触が不十分になり、殺菌力が発揮できないおそれがある。試験結果は、有機物が過酢酸の分解を促進することを示しており、また、塩分の存在がステンレス製器具のサビの発生の大きな要因となった。

過酢酸の希薄溶液について、殺菌効力への有機物の影響を示唆する報告もある⁶²。また、資料概要のハ-24「(参考) 実用液の安定性に及ぼす有機物の影響」で示したように、有機物の影響により本品実用液中の有効成分の濃度低下が促進された。

一般に、殺菌・消毒剤の有効性は汚れの種類およびその量の影響を受ける。したがって、複雑な器具、例えば、内視鏡生検鉗子チャンネル内部に血液や組織等と共に付着した細菌やウイルスの消毒については、まず、洗剤とブラシ等を用いた洗浄によりチャンネル内の汚れを除去した後(器具メーカーの推奨する洗浄方法に従う)、本品により消毒するべきであると考え。

消毒前の器具の洗浄の必要性については、多くのガイドラインで述べられている。CDC ガイドライン⁶³では、消毒または滅菌しようとするすべての対象物は、まず十分に洗浄して、すべての有機物(血液および組織)およびその他の残留物を除去することが必要であるとされている(カテゴリーI:有効性が臨床研究で明らかにされている、または、ほとんどの専門家に認められている方策)。日本においては、日本消化器内視鏡技師会消毒委員会の「内視鏡の洗浄・消毒に関するガイドライン」⁶⁴で、「汚染されたものは、消毒する前に洗浄することがいかなる場合にも優先されるべきである」と述べられており、内視鏡の洗浄方法が詳細に示されている。

以上より、従来より予備洗浄が前提になっていること、実用液の安定性に悪影響を与えること、および有機物の負荷量によっては有効性への影響があり得ることを考慮して、添付文書に、有機物が本品の効力や安定性に影響を及ぼすので、消毒前に十分洗浄する旨を記載し、使用者に消毒前の器具の洗浄を促す。さらに、内視鏡のような複雑な器具の洗浄方法については、メーカーの推奨する方法や学会等のガイドライン等に従う旨を記載する。

(8) 作用時間別の本品の効果

本品における消毒とは、高菌数の芽胞を除く全ての微生物を殺菌する高度の消毒をいう。消毒時間について、*in vitro* 試験で、5分以内に抗酸菌を殺滅できたこと、実地試験において、対数値で6~7という多数の芽胞を、多くの場合滅菌することができていることより、5分の作用時間で高度の消毒に要求される殺菌力を有するものと判断される。

化学的滅菌については、実地試験で、化学的滅菌の場合の作用時間として設定した10分の作用後にも滅菌できなかった場合が、いくつかの器具で認められたが(概要 ページ143)、この原因は器具の腐食の影響が考えられた。また、**AOAC Sporidical Test**⁶⁵に準拠した試験で、作用時間10分において、過酢酸濃度0.3%および実用下限の0.2%で、化学的滅菌剤の条件を満たす効力を認めた(表ホ-14)。

以上より、本品の使用方法に記載する作用時間として「5分以上浸漬する。芽胞の殺滅を要する場合は10分以上浸漬する」とする。

1) 浸漬時間の上限について

試験したステンレス製器具、天然ゴム・生ゴムを除くゴム製品およびプラスチック製品については、24時間をこえて浸漬しても変化は認めなかった。天然ゴム・生ゴムについては、実地試験で用いたチューブによる試験で、1時間の浸漬では目視により変化は認めなかったが、2時間では、膨潤がみられ、24時間の浸漬では、膨潤と一部にヒビがみられた。アルミ合金については、1週間の浸漬の繰り返しにより、一部のアルミ合金で固体が析出・付着し(物理的洗浄により、比較的容易に除去できる)、その部分に腐食が認められた。以上の結果より浸漬時間に上限を設けるのが妥当であるが、器具により複数の材料を用いているものがあること、使用者がそれら材料を区別するのが困難であることから現場が混乱しないよ

⁶² Sagripanti, J. L. and Bonifacino, A., J. AOAC Int. 1997;80:1198-1207.

⁶³ Garner, J. S. and Favero, M. S., Infect Control 1986;7:231-243.

⁶⁴ 日本消化器内視鏡技師会消毒委員会, 日本消化器内視鏡技師会会報 1996;16:57-63.

うにするため、器具は1時間をこえて浸漬しないとの旨に統一して、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する。

また、天然ゴム・生ゴム製品の浸漬の繰り返しについて、浸漬・すすぎを20回繰り返した後も変化はみられなかったが、連続浸漬で比較的短い浸漬時間（2時間）で変化がみられたことから、浸漬処理の繰り返しにより、ヒビ等の劣化が見られることがあることを、併せて記載する。