

輸液中における細菌の消長に関する実験的研究

福村ひろこ, 窪田盛厚, 近藤由利子,*¹ 高柳満喜子, 村田篤司*²東邦大学医薬部附属大森病院薬剤部*¹東邦大学医学部公衆衛生教室*²

Experimental Studies on Growth of Several Bacteria in Infusion Solutions

HIROKO FUKUMURA, MORIATSU KUBOTA, YURIKO KONDO,*¹MAKIKO TAKAYANAGI, TOKUSHI MURATA*²Department of Pharmacy, Toho University Omori Hospital*¹Department of Public Health, School of Medicine, Toho University*²

(Received August 30, 1983)

Several infusion solutions, such as 5% Dextrose injection, Hartmann's D solution®, Proteamin XT® and IVH solution, were experimentally incubated with *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Candida albicans*, and were examined for bacterial growth for 24 hr. No bacterial growth was observed in these infusion solutions for 6 hr. Further, the admixtures with several vitamin intravenous solutions were also examined. Although some interbacterial variance was observed, no bacterial growth was observed in the admixtures for 24 hr. Among the bacteria examined in this study, *Candida albicans* was most potential for survival. These results revealed that once bacterial contamination had occurred during preparation of these infusion solutions, bacteria would survive until the completion of infusion. So we conclude that the methods and the environment involved the preparation of infusion solutions should be carefully monitored in order to minimize bacterial contamination.

Keywords—infusion solution; 5% Dextrose injection; Hartmann's D solution; Proteamin XT; IVH solution; microbiological contamination

現在, 病院内で使用されている注射剤は厳しいGMP規制の下で製造された極めて異物の少ないものである。¹⁾しかし, 点滴静注する際には輸液に2, 3種類の注射剤を混合する機会が多く, その段階で汚染を受ける可能性が多いとされている。¹⁾細菌汚染の要因としては調製方法, 消毒法, 手技, 環境などが挙げられ, これらに関しては種々の検討がなされている。^{2), 3)}

当病院でも, 注射剤の混合調製は使用時に病棟で医師の指示の下に看護婦により行われているが, その際汚染

を受ける可能性は否定できない。また高カロリー輸液(以下IVH液と略す)の組成は糖, アミノ酸, 電解質, ビタミン類からなっているため, 特に真菌の培地になりかねないとされている。⁴⁾従って調製および使用時には特に厳重な無菌操作が要求される。当院においては, 薬剤部依頼IVH液は製剤室クリーンルーム内において調製する一方, 病棟でも調製を行っているが, 近年市販高カロリー輸液の普及に伴い病棟での調製が大部分を占めるようになった。このような現状において微生物汚染は慎重に取り扱まなくてはならない問題である。輸液中における菌の消長についての実験報告はあるが,^{5), 6)}短時間での消長をみたものはない。そこで今回, 著者らは注射剤混合から点滴終了までの時間を考慮して, 実際

*¹ 東京都大田区大森西6丁目11-1; 11-1, Omori Nishi 6-chome, Ota-ku, Tokyo, 143 Japan

*² 東京都大田区大森西5丁目21-16; 21-16, Omori Nishi 5-chome, Ota-ku, Tokyo, 143 Japan

に輸液が汚染を受けた場合の消長を実験的に検討し、若干の知見を得たのでここに報告する。

実験方法

1. 試験液

当院で繁用される輸液の中から糖質として5%ブドウ糖注射液(大塚, 以下5% Glucose), 電解質としてハルトマンD液[®](ミドリ十字, 以下ハルトマンD), アミノ酸としてプロテアミンXT注射液[®](田辺, 以下プロテアミンXT)の3種類を選択し、各輸液単独および当院において混注頻度の高い4種類のビタミン注射液を一定の割合で添加したもの、それに当院薬剤部調製IVH液, 以上7種類を試験液とし、各々のpHと浸透圧比を表1に示した。表1中 Vitamin 群とは V.B₁として市販注射液メタボリンG(武田), V.B₂としてフラボール(武田), VB₆としてピドキサール(中外)をそれぞれ輸液10ml中に0.02ml, V.Cとしてピタシミン(武田)を0.04ml添加したものを表わす。またIVH液の組成は表2に示した。

表1. 使用輸液のpHと浸透圧比

使用輸液	pH	浸透圧比
5% Glucose	4.77	1
5% Glucose+Vitamin群*	5.16	1
Hartmann	4.52	2
Hartmann+Vitamin群*	4.57	2
Proteamin XT	6.23	2
Proteamin XT+Vitamin群*	6.23	2
IVH液	6.27	4

* Vitamin 群 (V.B₁+B₂+B₆+C): pH 6.27

実験に使用した Vitamin 製剤

	商品名	会社名	容 量 (規格)	ロット番号
B ₁ 製剤	メタボリンG	武田	10mg/ml	S01080
B ₂ 製剤	フラボール	武田	10mg/ml	S007
B ₆ 製剤	ピドキサール	中外	10mg/ml	B3101
C製剤	ピタシミン	武田	500mg/ml	S561

2. 使用菌株

病院内感染菌として問題とされている菌の中からグラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* をグラム陰性菌として *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* を、真菌では *Candida albicans* を選択した。使用菌株は東邦大学医学部公衆衛生学教室保存のつぎの5菌株を用いた。

表2. 当院薬剤部調製IVH液の組成

50% Glucose (大塚)	500ml
Proteamin 12X (田辺)	600ml
Physiosol-3 (ミドリ十字)	500ml
KCl (丸石)	30ml
10% NaCl (大塚)	20ml
Magnesol (鳥居)	40ml
Conclyte-p (ミドリ十字)	40ml
V.B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ (B ₁₂ :メルク万有) (各)	30ml
V.C	500ml
Total Volume	1736ml

- 1) *Staphylococcus aureus*: 209P (Staph.)
- 2) *Escherichia coli*: 患者由来株 (*E. coli*)
- 3) *Klebsiella pneumoniae*: 患者由来株 (*Klebs.*)
- 4) *Pseudomonas aeruginosa*: 患者由来株 (*Ps.*)
- 5) *Candida albicans*: IFO-1060 (北里研究所分与株) *Candida*.

3. 試験菌液作製法

保存菌株より、細菌は普通寒天培地(ニッスイ)を用いて37°, 真菌はサブロー寒天培地(栄研)を用いて37°で24時間培養した後、滅菌生理食塩水に浮遊させ2回洗浄後(遠沈3000rpm 15分)、菌液の濃度を650nmで透過率50%に調製し(日立-101型 Spectrophotometer)生菌数測定を行った。試験菌液の生菌数はおおむね10⁷⁻⁸/mlであった。

4. 生菌数算定

試験液10mlに試験菌液0.1mlを接種し、室温として設定した20°および一部の菌では増殖最適温度37°に設置した恒温槽で培養した。生菌数測定時間は、病棟で患者に点滴する際は注射液調製から点滴終了まで約2~4時間要することを考慮に入れ、菌接種直後、1時間、3時間、6時間、24時間後とした。各々の時間に検体を0.1ml採取して10倍段階希釈を行い、以下に示す選択培地平板上に0.1ml取りコンラージ棒にて広げ、細菌は37°, 24時間、真菌は37°, 48時間培養後、生菌数の算定を行った。平板数は1希釈につき3枚として平均集落数を求めた。

Staph.: マンニット食塩培地(栄研)

E. coli: DHL 寒天培地(栄研)

Klebs.: DHL 寒天培地(栄研)

Ps.: NAC 寒天培地(栄研)

Candida.: サブロー寒天培地(栄研)

結 果

1. 5% Glucose における菌の消長

20° において 5% Glucose 単独では G (+) 菌の *Staph.* は 6 時間後より菌数の減少がみられ, 24 時間後では菌接種時の 1/1000 となった. G(-) 菌の中で *E. coli*, *Ps.* は *Staph.* と同様 6 時間後より減少したが *Klebs.*, *Candida* は 24 時間後においても接種菌数が維持された (図 1). ビタミン群を添加した場合, *Staph.*, *E. coli*, *Klebs.*, *Ps.* 共に 1 時間後より急激に減少し, 特に *Ps.* では 1 時間後の菌数 10/ml 以下と著しく低下した. しかし *Candida* は ビタミン群添加の影響を受けず接種時の菌数が維持された.

37° において 5% Glucose 単独では *Staph.* は 1 時間後より急激に菌数が減少し, *E. coli*, *Ps.* も 6 時間後より減少がみられ, 20° よりも菌の発育が抑制される傾向が示された. ビタミン群添加時は *Staph.*, *E. coli*, *Ps.* 共に 20° と同程度の減少がみられた.

ビタミン群添加により *Candida* 以外の細菌ではすべての菌数が減少した. この原因の詳細は不明であるが, アスコルビン酸による細菌発育抑制の報告もある. 7-9) 村田ら⁹⁾ はアスコルビン酸はある種の細菌に対し殺菌作用を有するが, 酵母には影響を及ぼさないとし, さらに微生物の増殖にはある種のビタミンは効果はあるが, その量は微量であり, 適量以上では微生物の増殖は抑えられ, さらに大量ではコロニー形成能が減少することがあると報告している.

著者らの方法とは接種菌数に違いがあり, 温度条件の記載もないが, 笠原ら⁹⁾ が 5% Glucose に菌を接種し, 7 日間観察した報告によれば, 接種 7 日後において *Klebs.* と *Candida* は増殖傾向を示している. 今回著者らの実験では, 輸液と他の注射液を混合調製後 1 日以上保管することは当病院の現状ではみられないため, 24 時間の観察にとどめた.

2. Hartmann D における菌の消長

20° において Hartmann D 単独では G(+) 菌の

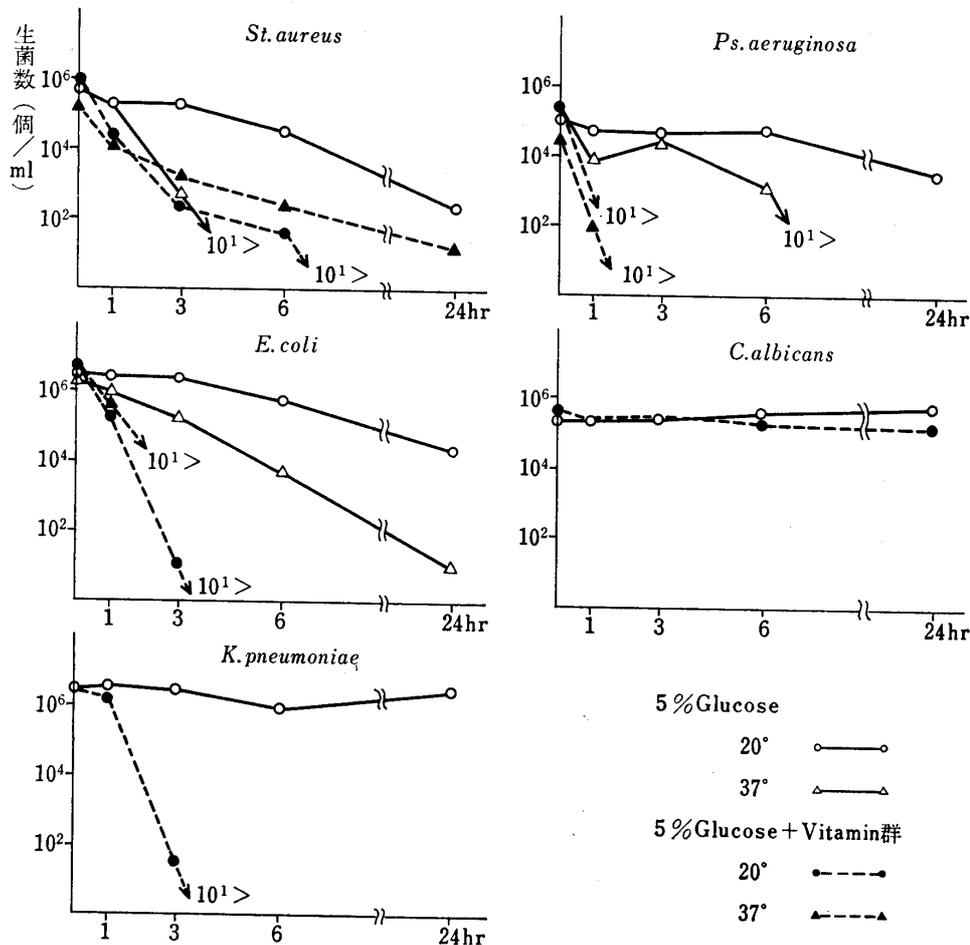


図 1. 5% Glucose および 5% Glucose+Vitamin 群における菌の消長

Staph. と G(-) 腸内細菌の *E. coli* と *Klebs.* および *Candida* は 24 時間後においても接種菌数が維持されたが, *Ps.* は 1 時間後より減少傾向を示した (図 2). ビタミン群添加時は *E. coli* と *Klebs.* は 24 時間後においても単独時と同様に接種菌数が維持されたが, *Staph.* は 1 時間以後減少傾向を示し, *Ps.* はさらに急激な減少がみられた. 以上の結果より Hartmann D においてはビタミン群添加の有無にかかわらず G(-) 菌のうち, *E. coli*, *Klebs.* は接種菌数が維持され, *Ps.* は発育が抑制された.

37° において Hartmann D 単独では *Staph.*, *E. coli* は 6 時間後より減少し始め, 20° と異なる傾向を示した. *Ps.* は 20° とほぼ同程度の減少傾向を示した. ビタミン群添加時は *Staph.* と *Ps.* は 20° の場合と同様 1 時間より減少したが, *E. coli* は 20° の場合と異なり 6 時間以後減少した.

3. プロテアミン X T における菌の消長

20° においてビタミン群添加の有無にかかわらず,

Staph., *E. coli*, *Klebs.*, *Ps.*, *Candida* 共に 24 時間後においても接種菌数が維持された (図 3). 37° においても同傾向を示した. プロテアミン X T においてこのように接種菌数が維持された理由の 1 つとして, アミノ酸自体が菌の増殖に必要な栄養源として十分でなくとも, 菌生存のための緩衝液としての役割をはたしているということも考えられる.

4. I V H 液における菌の消長

20° において *Staph.*, *E. coli*, *Klebs.*, *Ps.*, *Candida* 共に 24 時間後においても接種時の菌数が維持された (図 4). 37° においても同傾向を示した. I V H 液組成中には高濃度の糖質が含まれるため, 糖アルコール発酵をす *Candida* の発育に適しているという報告^{10,11)} は以前よりあるが, 著者らの実験では 24 時間後は明らかな増殖傾向までは示さず接種菌数が維持された. 24 時間以降の傾向については, 著者らの I V H 液と組成および接種菌数は異なるが, 笠原,⁵⁾ 真島⁶⁾ らの報告があり, 真島ら⁶⁾ は 37°, 3 日後において *Staph.*, *E. coli*, *Klebs.*, *Ps.*

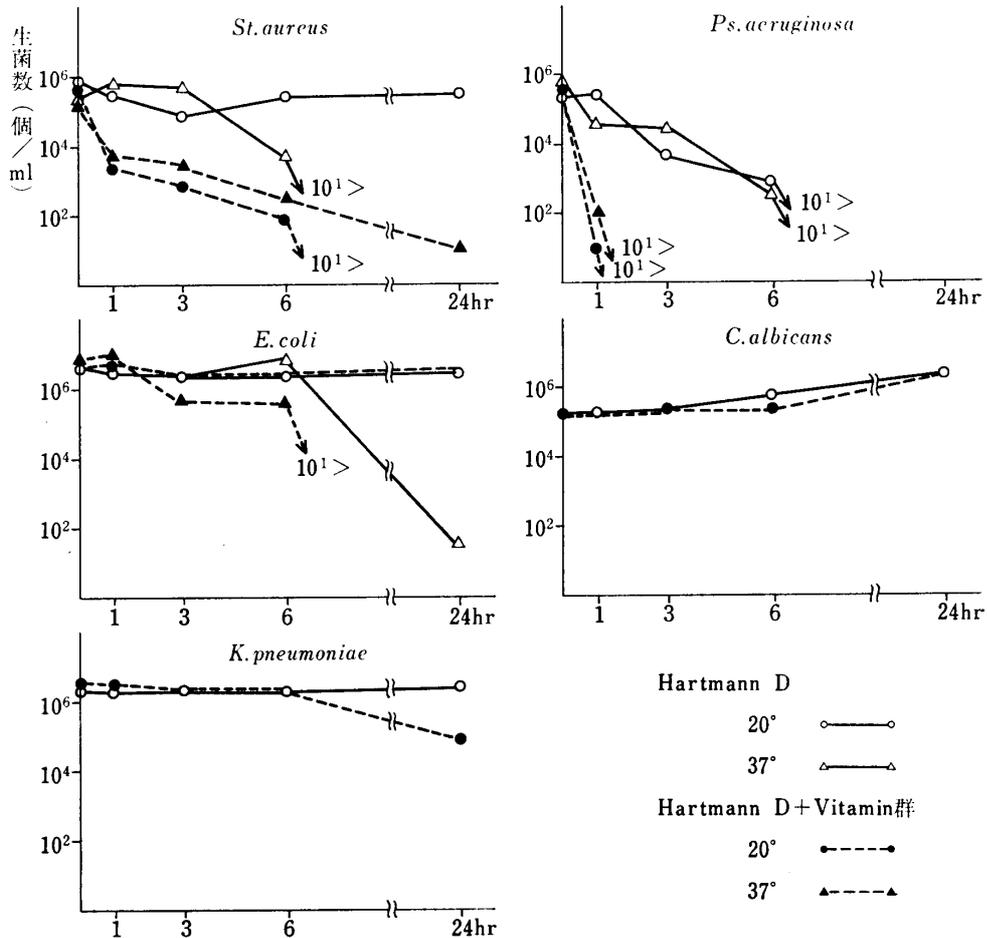


図 2. Hartmann D および Hartmann D+Vitamin 群における菌の消長

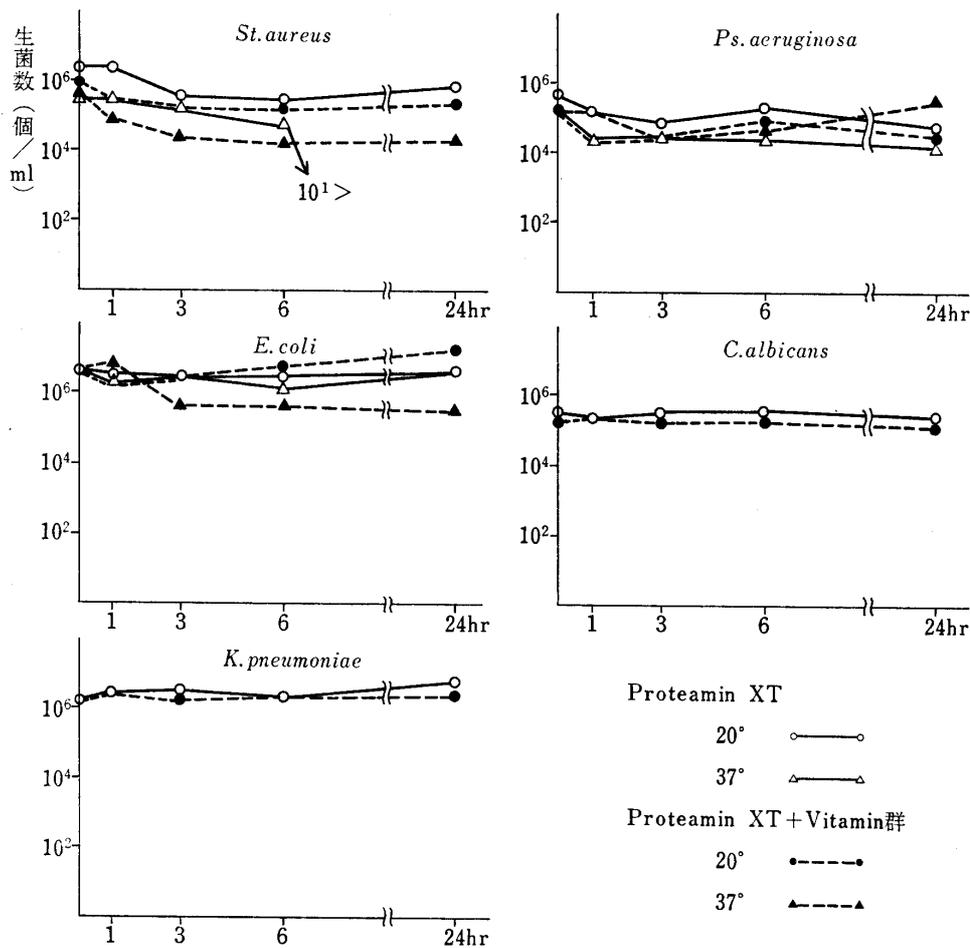


図 3. Proteamin XT および Proteamin XT+Vitamin 群における菌の消長

は減少傾向を示し、*Candida*は増殖傾向を示したとしている。一方、笠原⁵⁾らの報告では温度条件の記載はないが、7日後において、*Staph.*, *E. coli*, *Ps.*は減少傾向を示し *Klebs.*, *Candida*は増殖傾向を示したとしている。両者ともに *Candida*はIVH液中で増殖傾向を示すとしており、前述のようにIVH液は *Candida*の発育に適していると推測される。

考 察

点滴静注の際の注射液の混合は、使用時病棟で行われ、配合薬品数は3~5種類が多いとされている。¹⁾ 当院でも病棟では患者数が多いため、混合調製終了から患者に注入するまでに1時間余り要する。さらに注入開始から終了までは容量により異なるが1~3時間を要する 경우가多く、これらを合わせると調製から点滴終了まで約4時間要すると考えられる。このような状態で実際に輸液が調製時に汚染された場合の輸液中における菌の消長については、1~7日といった長時間観察の報告はあ

るが、^{5,6)}実際に即した短時間の報告はみられなかった。そこで著者らは24時間以内の観察を行った。

本実験では、実験的に接種した菌はビタミン無添加の5% Glucose, Hartmann D, Proteamin TX およびIVH液のいずれにおいても調製後6時間程度までは接種菌数が維持され、それ以降減少するものと増殖傾向を示すものとに分かれた。実際には調製時に今回接種したほどの多量の汚染を受けることはないと思われるが、汚染の多少にかかわらず、調製時の汚染は点滴終了時まで持続していると考えられるべきであることが示唆された。また、6時間以後増殖傾向を示すものもあることから、汚染の可能性を考えた場合調製後のすみやかな使用が望まれる。

ビタミン群を添加した場合は Proteamin XT, IVH液では輸液単独の場合と同様に菌数は維持されたが、5% Glucose, Hartmann Dでは菌種により1~3時間で減少するものもあった。また、*Candida*は5% Glucose, Hartmann D, Proteamin XT 中ではビタミ

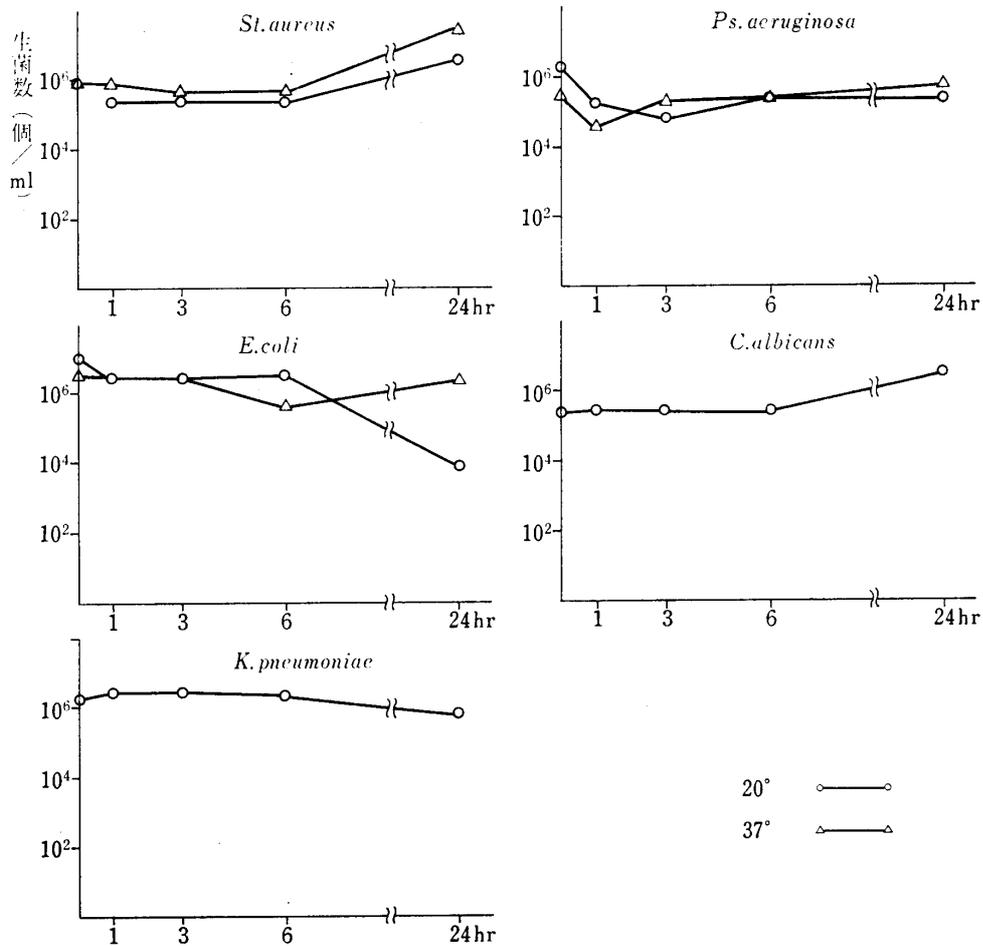


図 4. I V H液における菌の消長

ン群添加の有無に関係なく、また I V H液中でも24時間後まで接種菌数が維持された。この結果より *Candida* は他の菌と比較して輸液中における生存力が強いと思われる。I V H液使用に際してカテーテル汚染の原因菌として *Candida*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* 等が検出され、特に *Candida* による汚染率が高いことは多く報告されている^{10,11)}が、本実験結果からもこれらの菌種では接種菌数が I V H液中で維持されることが確認された。

当院では昭和53年に薬剤部クリーンルーム調製 I V H液の残液と病棟調製、I V H液の残液について細菌試験を行った。¹²⁾ その結果、薬剤部クリーンルーム調製 I V H液の使用残液では41検体中11例 (26.8%) の菌陽性率であったのに対し、病棟調製 I V H液残液では10検体中7例 (70%) と高い陽性率を示した。また他施設における報告¹⁴⁾でも病棟調製 I V H液の汚染率の高いことが示されている。以上の結果より、クリーンルームのない病棟での調製には十分な注意が望まれる。

また、実験的に菌を接種した場合の菌の消長は、輸

液、菌種により差が現れることが示された。実際には輸液調製段階で本実験のように多量の菌による汚染を受けることはないと思われるが、免疫能を含めた一般抵抗力の低下した宿主では少量の菌でも感染を起こす可能性も否定できない。ゆえに今後、輸液調製時における混合方法、環境改善などを検討し、汚染を最小限にとどめる努力が必要であろうと考える。

文 献

- 1) 青山敏信：月刊薬事，16 (10)，87 (1974)。
- 2) B. Gunnarsson, et al.: Acta Pharm. Suec., 15, 169 (1978)。
- 3) E. Morgan, et al.: Am. J. Hosp. Pharm., 29, 1020 (1972)。
- 4) 鳥畑鴻一：東北医誌，22 (83)，364 (1938)。
- 5) 佐々木利高：北海道医誌，16, 319 (1941)。
- 6) 村田晃，矢野信子：ビタミン，51 (7)，312 (1977)。
- 7) 笠原伸元，藤井康子，佐藤健太郎，土師久幸，小野晴久，平岡栄一，岡田正：外科治療，34 (6)，

- 655 (1976).
- 8) 小越章平：月刊薬事，21 (1)，87 (1979).
 - 9) 藤田秀春：月刊薬事，24 (9)，53 (1982).
 - 10) 真島吉也，樋口道雄，宮司勝，永野耕士，伊藤健次郎，小越章平：臨床外科，32 (3)，393 (1977).
 - 11) 幸保文治：“注射薬便覧，” 南山堂，1976.
 - 12) 窪田盛厚，上島待子，福村ひろこ，近藤芳子，石坂哲夫，村田篤司，高柳満喜子：日本薬学会98年会講演要旨集，136，1978.
 - 13) 藤戸博，中野より子，奥平徹，徳永光平，於保誠：医薬ジャーナル，16 (9)，33 (1980).

劇 胆汁分泌促進剤

スルファレム錠

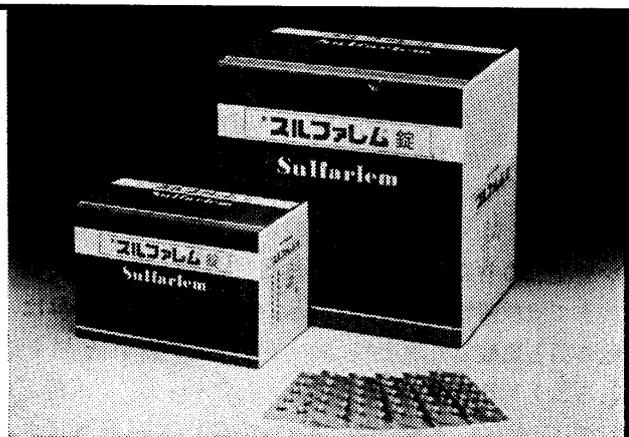
アネトールトリチオン 12.5mg/錠 含有

〔適応症〕 下記疾患における利胆
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

〔用法用量〕 アネトールトリチオンとして通常成人1回25mgを1日3回経口投与
年令・症状により適宜増減

〔薬理作用〕 (1) 催胆作用
(2) 肝機能賦活作用（血中GSH値上昇 / 色素排泄能促進 / 尿素合成能促進 / 肝コレステロール量調整）

薬理作用の詳細及び使用上の注意については製品添付文書をご参照下さい。



〔包装〕 1,200錠 6,000錠
(PTP) 10錠×120 10錠×600

◇同一成分製剤にスルファレム丸(12.5mg/丸)があります。

規制区分：劇 薬

薬価基準収載品

製造 東菱薬品工業株式会社
東京都千代田区有楽町1-10-1

提携 ラテマ社 (フランス)

販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目50番地