

含嗽用 Povidone Iodine 希釈液の遊離ヨウ素濃度及び 殺菌効果におよぼす保存温度の影響

東海林徹, 白石 正, 高橋修二, 仲川義人,*¹ 北目文郎*²

山形大学医学部附属病院薬剤部*¹

山形大学医学部細菌学教室*²

Effect of Storage Temperature on Concentrations of Free Iodine and Bactericidal Activity of Dilute Solutions of Povidone-Iodine Gargle

TOHRU SHOJI, TADASHI SHIRAISHI, SHUJI TAKAHASHI,
YOSHITO NAKAGAWA, FUMIO KITAME

Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital*¹

Department of Bacteriology, Yamagata University School of Medicine*²

(Received March 10, 1986)

Concentrations of free iodine in dilute solutions of povidone-iodine (PVP-I) gargle and its bactericidal activity were examined during 21 days of storage at various temperatures. Free iodine was reduced a little when 15~30-fold dilute solutions were stored for 21 days in a dark place at 5°. On the other hand free iodine in a 30-fold dilute solution was reduced extremely and its residual rate of iodine was around 50% on 21 days after it was stored in a dark place at 35°. Reduction of free iodine was found to be dependent on temperature. However, the 30-fold dilution of PVP-I gargle stored at 35° kept sufficient bactericidal activity for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* even after the storage for 21 days. Further, salivary bacteria were killed by 60-fold dilute solution of PVP-I gargle, as well as by 30-fold.

These findings indicate that 15~30-fold dilute solutions of the PVP-I gargle are effective for 3 weeks if they are stored under 5°, and its 60-fold solution has a sufficient bactericidal effect in the mouth.

Keywords—povidone iodine; gargle; free iodine; bactericidal activity; salivary bacteria

緒 言

Povidone Iodine (PVP-I と略す) を主成分とする含嗽剤は、広範囲の抗菌スペクトルを有するヨウ素製剤であり、その臨床効果は高く評価されており、^{1,2)} 当院でも入院・外来患者に広く用いられている。ところで、

PVP-I 希釈液は種々の因子の影響を受けやすいことが示唆されている。たとえば還元性薬剤は PVP-I 液の遊離ヨウ素を分解し、³⁾ 血液及び尿は PVP-I の抗菌活性を低下させる^{4,5)} ことが知られている。さらに PVP-I 希釈液の安定性に影響を及ぼす因子として温度が考えられる。

当院では、これまで看護部の希望もあり、入院患者の手数を省くことを目的として病棟へは PVP-I 液の希釈液を交付しており、約2週間程度の間使用されている。

*^{1,2} 山形市蔵王飯田字西の前; Nishinomae, Zao Iida, Yamagata-shi, 990-23 Japan

ところが含嗽用希釈液は日時の経過と共に退色することが認められる。この退色程度と殺菌力の関係については既に白石ら⁶⁾が報告したが、温度に対する PVP-I 希釈液の安定性に関する詳細な報告はいまだない。そこで本研究において我々は含嗽用 PVP-I 液の希釈液 (15, 20, 30倍) を種々の温度条件 (5, 20, 35°C) で保存したときの安定性及び抗菌活性について検討した。

実験材料及び方法

1. 使用薬剤

含嗽用 PVP-I 液 (イソジンガーグル[®], 遊離ヨウ素 7 mg/ml 含有, 明治製菓) を滅菌蒸留水で 15, 20 および 30 倍に希釈して実験に供した。

2. 希釈液の保存条件

15, 20 および 30 倍希釈液を 60ml 容量の無菌投薬瓶 (松村株式会社製) に 30ml ずつ分注し、内部を遮光したライフテスター (FREUND 工業株式会社) を使用してそれぞれ 5°C, 20°C および 35°C の条件下で 21 日間保存した。

3. 遊離ヨウ素濃度定量方法

各希釈液 20ml に希塩酸 (1:10) を 1 ml 加え、pH スタット (モデル HSM-10A, 東亜電波工業) を用い、0.02N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 液を滴定液とした酸化還元滴定法で遊離ヨウ素濃度を測定した。実験結果は調製直後の濃度に対するヨウ素 (I_2) の残存率 (%) で示した。

4. 使用菌種

S.aureus FDA 209-P, *S.epidermidis* ATCC 14490, *Ps.cepacia* MO 527, *Ps.aeruginosa* IFO 12582, *Str.pyogenes* ATCC 10389 および *E.coli* NIHJ JC-2 をそれぞれ $10^5 \sim 10^7$ cells/5ml に菌数を調製し菌液とした。

5. 35°C の条件下で保存した希釈液の殺菌効果測定方法

含嗽用 PVP-I 30 倍希釈液を、調製直後、1, 2, 3, 7, 14 および 21 日後にそれぞれ滅菌試験管に 2 ml 秤取し、これに各菌液を 0.2ml 加え、30 秒間接触後にヨウ素の不活化剤として Pore Size 0.02 μm の滅菌メンブランフィルターでろ過した 0.1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.1ml を加えた。殺菌効果の判定は、各試験管ごとに 1 白金耳量を普通ブイヨン (日水) 5 ml に接種し、37°C 24 時間培養し、ブイヨンの濁りの有無で判定した。なお、*Str.pyogenes* のみはブレインハートインフュージョンブイヨン (栄研) に接種した。

6. 口腔内細菌に対する効果

滅菌生理食塩液 20ml で 15 秒間含嗽し、これを滅菌試験管にもどし含嗽原液とした。その含嗽原液を滅菌蒸留

水で 10 倍に希釈し試料液とした。含嗽用 PVP-I 30 倍希釈液及び 60 倍希釈液の各 2 ml に試料液 0.2ml 加え 30 秒間接触後、Pore Size 0.02 μm の滅菌メンブランフィルターでろ過した 0.1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 液を 0.1ml 加え消毒剤の効果をもたない。培養は各希釈液 - 試料液の接触液 0.5ml を血液寒天培地 (栄研) に接種し、37°C, 48 時間行った。

実験結果

1. 遊離ヨウ素濃度に及ぼす保存温度の影響

1-1. 15 倍希釈液について

15 倍希釈液中の遊離ヨウ素濃度に及ぼす温度の影響を Fig. 1 (A) に示した。

縦軸に調製直後の遊離ヨウ素濃度を 100 としたときの各測定日における遊離ヨウ素濃度を残存率で示し、横軸に保存日数を示した。なお 15 倍希釈液の調製直後の遊離ヨウ素濃度は 0.470 mg/ml であった。5°C で 21 日間保存した場合の遊離ヨウ素残存率は 95% であったのに対し、20°C では 69% であった。35°C では 1 日目に遊離ヨウ素濃度の急激な低下が認められ、その後漸時濃度は低下し 21 日後には 62.4% にまで低下した。

1-2. 20 倍希釈液について

20 倍希釈液中の遊離ヨウ素濃度に及ぼす温度の影響を Fig. 1 (B) に示した。なお調製直後の遊離ヨウ素濃度は 0.353 mg/ml であり濃度の変化は残存率で示した。5°C, 20°C 及び 35°C 保存下での遊離ヨウ素残存率カーブは 15 倍希釈液の場合に比し、やや急勾配であり、21 日後における残存率はそれぞれ 90.4, 65.9, 59.8% であった。

1-3. 30 倍希釈液について

30 倍希釈液中の遊離ヨウ素濃度に及ぼす温度の影響を Fig. 1 (C) に示した。調製直後の遊離ヨウ素濃度は 0.243 mg/ml であり、濃度の変化は残存率で示した。15 及び 20 倍希釈液で得られた結果と比較すると、30 倍希釈液における遊離ヨウ素残存率カーブの傾きは更に急勾配となった。すなわち、20°C あるいは 35°C の保存では 1 日後の残存率はそれぞれ 85.1, 79.4% であった。また 21 日後の残存率は、5°C, 20°C 及び 35°C で、それぞれ 84.2, 53.5 及び 51.0% となり、15 及び 20 倍希釈液に比し 30 倍希釈液の遊離ヨウ素濃度の低下が著明であった。

2. 35°C で保存した含嗽用 PVP-I 30 倍希釈液の殺菌効果

上述したように、30 倍希釈液を 35°C で保存した時の遊離ヨウ素の分解がより著しかったことからこのときの殺菌効果を検討し、その結果を Table 1 に示した。Control 1 は各ブイヨン培地中の菌の発育を確かめるた

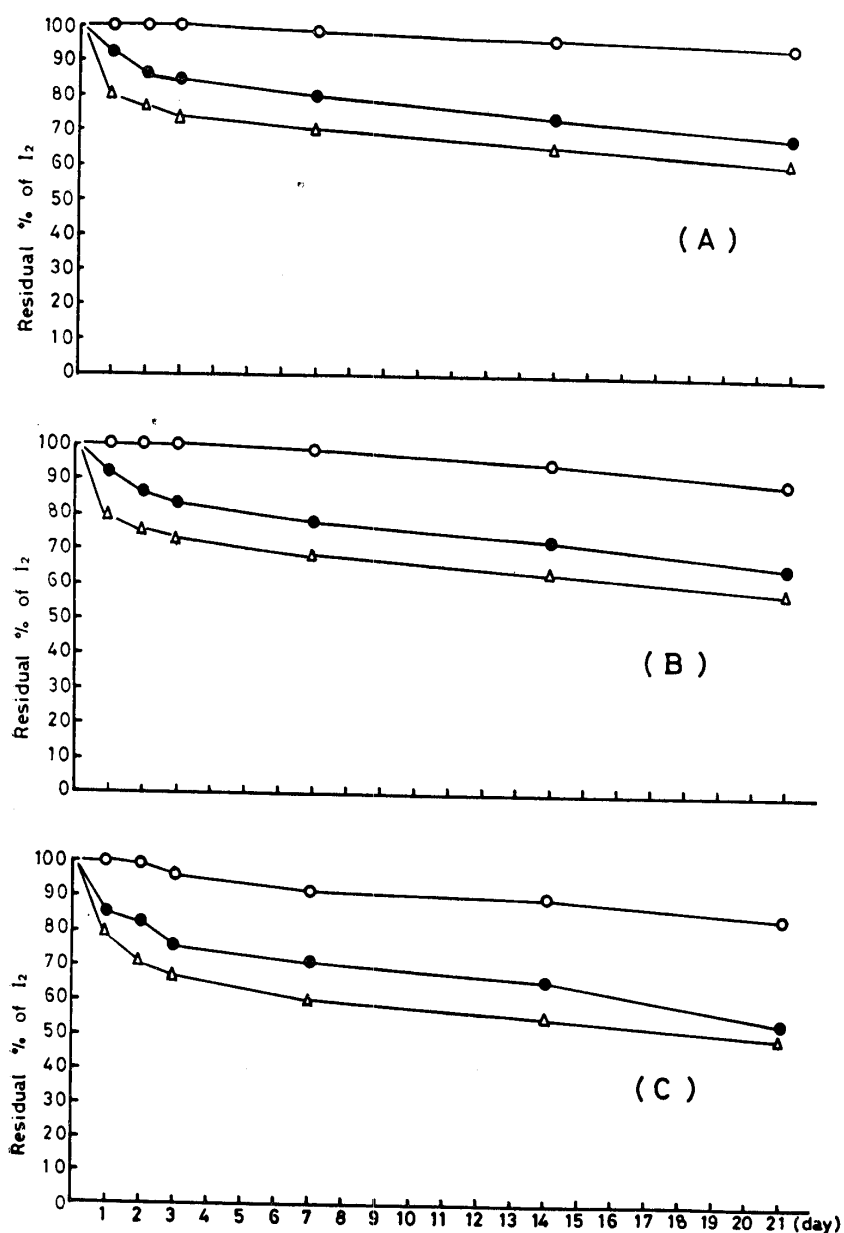


Fig. 1. Effect of Temperature on Dilute Solutions of PVP-I Gargle Containing Free Iodine

Dilute solutions were stored at 5°C (—○—), 20°C (—●—) and 35°C (—△—) in the dark during 21 days. Ordinate; residual percentage of free iodine against the initial concentration. Abscissa; days after the storage at the various temperatures.

(A); 15-fold dilution (initial concentration of free iodine: 0.470mg/ml) (B); 20-fold dilution (initial concentration of free iodine: 0.353mg/ml) (C); 30-fold dilution (initial concentration of free iodine: 0.243 mg/ml)

Table 1. Bactericidal Activity of 30-fold Dilute Solution of PVP-I Gargle Stored at 35°C

Organisms	Storage period (days)						
	0	1	2	3	7	14	21
Control 1*	+	+	+	+	+	+	+
Control 2**	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14490	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. cepacia</i> MO527	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> IFO 12582	-	-	-	-	-	-	-
<i>Str. pyogenes</i> ATCC 10389	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	-	-	-	-	-	-	-

Dilute solutions were stored in the dark. All cultures were incubated for 24 hours at 37°C.

* Control 1 : sterilized distilled water + organisms.

** Control 2 : sterilized distilled water + sterilized saline.

めに 35°C で保存した滅菌蒸留水に各菌を接触させたときの結果で、control 2 は操作中の contamination を考慮して 35°C で保存した滅菌蒸留水に滅菌生理食塩水を接触させた時の結果である。Table 1 の通り 35°C で保存した30倍希釈液は、21日までの観察期間において各菌の発育を完全に阻止した。

3. 希釈液の口腔内細菌に対する効果

30倍および60倍希釈液の口腔内細菌に対する効果について Fig. 2 に写真で示した。30倍及び60倍希釈液群では、いずれも対照群に比し菌の発育は認められなかった。

考 察

含嗽用 PVP-I は Polyvinyl pyrrolidone (Povidone) とヨウ素の複合体を主成分とした含嗽剤であり、口腔内好気性菌および嫌気性菌を著明に減少させることが知られている。⁷⁻⁹⁾ ところで PVP-I に影響を及ぼす因子には、血液及び尿等の有機物^{4,5)}あるいは種々還元性薬剤⁹⁾がある。またその他の因子として熱や光も考えられるが、これら因子の影響についての報告はない。特に当院では病棟へ希釈液を交付しており、希釈液を保存する上で温度の影響を考慮する必要性が生じた。そこで著者らは含嗽用 PVP-I の一般に使用されている15, 20および30倍希釈液を一定温度で21日間保存したときの遊離ヨウ

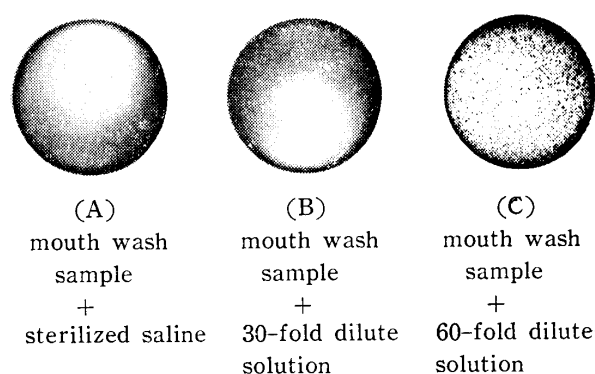


Fig. 2. Bactericidal Effect of Dilute Solutions of PVP-I Gargle on Oral Bacteria

Mouth was rinsed for 15 seconds with 20 ml of a sterilized saline. Mouth wash samples were solutions diluted up to 10-times with the sterilized distilled water. Each 0.2ml was mixed for 2 seconds with 2 ml of 30- and 60-fold dilute solutions of the PVP-I gargle and 0.5ml of its solution was plated on to blood agar. All culture plates were incubated for 48 hours at 37°C.

素濃度の変化及び殺菌効果について検討を加えた。

各希釈液の遊離ヨウ素の分解は保存温度が高いほど著しかった。すなわち、30倍希釈液を 35°C で保存した場合に分解がより著明で、21日後の遊離ヨウ素の残存率は約50% (遊離ヨウ素含量 : 0.122 mg/ml) であった。医

薬品の残存率を90%に保つ期間を有効性の目安と考えるならば、含嗽用 PVP-I 液の15ないし20倍希釈液は 5°C の低温保存の条件下では 21 日間安定であるが、20°C 以上の条件下では 2 日以上の保存は不適当であるといえる。

一方、退色により PVP-I 液の殺菌効果は低下するが、ほぼ無色の溶液でも 0.131 mg/ml 以上の遊離ヨウ素が残存すれば殺菌効果は十分期待できる。⁶⁾ 今回の 30 倍希釈液を 35°C、21 日間保存時で残存遊離ヨウ素量は 0.122 mg/ml となったが、それでもかなりの殺菌効果が予測される。実際に30倍希釈液を 35°C で保存したときの殺菌効果を 6 種の菌に対して検討したところ、Fig. 1 に示すように21日間の観察期間中でその希釈液は、いずれの菌に対しても殺菌作用を十分に示すことがわかった。すなわち30倍希釈液中の遊離ヨウ素濃度が50%に低下しても、その殺菌効果は保持されていることが確認された。さらに実際面を考慮した口腔内細菌に対する効果 (Fig. 2) の検討では、30倍希釈液およびその遊離ヨウ素濃度が 1/2 に減少した60倍希釈液はいずれも口腔内細菌に対して殺菌作用を示すことが判明した。

以上のことは30倍希釈液は 35°C で21日間保存すると遊離ヨウ素濃度が 1/2 に減少するが、それにもかかわらずその殺菌効果は十分期待できるということを示すもの

であり、15~30倍希釈液を病棟へ交付した場合、保存温度を考慮すれば 3 週間程度は十分に使用に耐えられるということを示すものである。また、従来用いられている希釈倍数 (15~30倍) より希薄な液でも十分な効果が期待できることを示すものである。

文 献

- 1) 常葉信雄, 富田喜内, 小幡幸男, 平井 一: 歯界展望, 22, 382 (1963).
- 2) 志村介三, 大音篤孝, 井波 徹, 鎌田 仁, 花井康, 小村和考, 太田憲生: 薬物療法, 7, 1379 (1974).
- 3) 高橋修二, 東海林徹, 白石 正, 菅原和信: 医薬品相互作用研究, 8, 45 (1984).
- 4) 坂 義人: 日泌尿会誌, 64, 829 (1973).
- 5) 辻 明良, 関口金雄, 金子康子, 川崎賢二, 小川正俊, 五島瑳智子: 感染症学雑誌, 53, 292 (1979).
- 6) 白石 正, 東海林徹, 仲川義人, 北目文郎: 病院薬学, 11 (6), 463 (1985).
- 7) E. Randall, and H.S. Brenman: J. Periodontal, 45, 866 (1974).
- 8) M. Addy, C. Griffiths and R. Issac: J. Periodontal, 48, 730 (1977).
- 9) 鬼海症一郎, 国定孝夫, 藤田正敬, 原 哲郎, 陣崎道子, 数野勇造: 診療と新薬, 21, 616 (1984).