

インフルエンザ危機、パンデミック対策

二酸化塩素を用いた 強毒型新型インフルエンザ（H5N1）への備え

大幸薬品(株) 柴田 高
早稲田大学 田辺 新一・堤 仁美

● はじめに

2009年4月に北米地域から始まり、5月には日本に上陸した新型インフルエンザ（H1N1）の流行は、2010年3月に厚生労働省が「沈静化」を発表し、国内での第1波はひとまず収束した。今回の新型インフルエンザは、今後、病原性が増大する可能性が報告されている⁽¹⁾ものの当初想定されていた鳥インフルエンザウイルス（H5N1）に由来する強毒型ではなく、国内における致死率も季節性のインフルエンザのレベルにとどまった。しかし、以前から懸念されていたH5N1鳥インフルエンザウイルスは北極圏の湖水に常在化し、そのウイルスに感染もしくはウイルスを腸内にたくわえた渡り鳥が、アジア各地に飛来し、日本を含む各国でニワトリの感染例が多発するという事態がもたらされている。2009年の弱毒型新型インフルエンザはまさしく、人的被害は軽微であったものの、新型インフルエンザの感染は瞬く間に広がり、感染スピードや医療の混乱、そして事業継続における課題が明らかとなった。今回の新型インフルエンザの教訓を生かし、今後発生するとされるH5N1強毒型新型インフルエンザに備え、粛々と対策の実施を行なわなければならない。

著者（柴田）が社長を務める企業では、2009年からの新型インフルエンザ（H1N1）流行時に、うがい、手洗い、咳エチケットといった通常の対策に加え、同居者健康チェックや二酸化塩素を用いた社内のみならず、家庭内にお

ける物体除菌との空間除菌を継続実施している。本連載では、6回を通じて医療福祉施設や職場および居住空間におけるインフルエンザ対策がどのようなものなのかを紹介していく。初回となる本稿では、対策に用いた二酸化塩素ガスがどのような性質を有するのか、そしてインフルエンザ感染に対してどのような根拠に基づき、用いられたかを紹介していきたい。

● 新型インフルエンザの感染経路と対策

新型インフルエンザは季節にかかわることなく、ゆっくりとした大きな津波のように、世界規模でパンデミックとなり、人類に大きな被害をもたらす災害である。また、地震や水害などに比べ、同時多発的に長期間わたり流行し、社会機能維持に携わる事業者のみならず、個々の企業においても、事業継続の大きな危機となりうる。今回のパンデミック宣言においても、事業継続計画の事前準備が強毒型対応として多くの企業で策定され、感染後出社基

準等で、一部混乱が生じた。そして、若年者が中心に集団感染するパンデミックの現状を目の当たりにできたことは、これからの強毒型新型インフルエンザ対策のあり方を考える上で貴重な体験となった。新型インフルエンザ対策を事前準備された事業所では感染対策の実施が滞りなく行われ、職場集団感染等の問題はあまり見受けられなかったが、2010年から2011年の冬では、老健施設の集団感染や20歳代以上の発症が散見され、職場感染対策の必要性があらためて明らかとなっている。

具体的なインフルエンザの感染経路には、潜伏期を含む感染者の上気道や鼻粘膜から、咳・くしゃみを通してウイルスが空中に飛散し、それを別の人が吸い込むことで引き起こされる飛沫感染と、物体に付着した飛沫のみならず、感染者の手を介してウイルスが伝播し、第三者がウイルスに触れた手で目や鼻を触ることで起こる接触感染がある（図1）。つまり物体と空間を介して感染すると捉えることができる。物体を介した感染への対策としては、飛

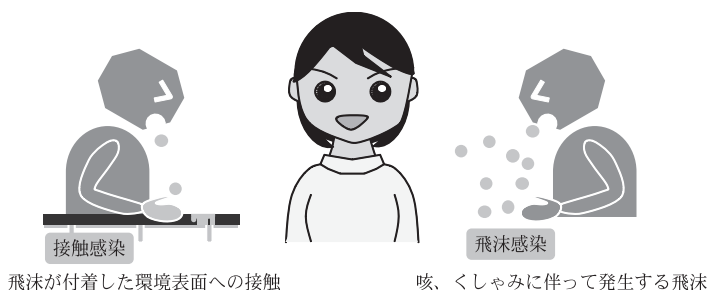


図1 新型インフルエンザの感染経路（飛沫感染、接触感染）

沫を飛ばさないための咳エチケットや、手に付着した飛沫を洗い流す手洗いなどが挙げられる。また飛沫の付着が疑わしい箇所や不特定多数が触れる機会の多い場所を二酸化塩素ガス溶存液による除菌や他の消毒剤で拭く殺菌も行なわれている。

一方、空間中に浮遊しているウイルスに対しては、直接、消毒剤等を噴きかけ除去するといった手法は有効性と安全性の問題で普及していなかった。そのため人の居住空間における対策は、換気や空気清浄機での捕集といった間接的な手法がとられている。我々は、人の居住空間で人体に影響のないごく少量の二酸化塩素ガスにより空間除菌が可能かどうかの検証を行なった。

● 二酸化塩素をとりまく法制度と「低濃度二酸化塩素ガス」の技術革新

二酸化塩素は、19世紀にイギリスの化学者であるハンフリー・デービーにより発見され、空気より重く、水に溶けやすく、淡黄色の強い酸化性を有する物質である。海外では1940年代に浄水の消毒に使われ始め、菌に対する働きや漂白作用を有し、日本国内でも、水道法により浄水の消毒や食品衛生法による小麦粉の漂白に使用が認められている。また、2001年に米国で発生した炭疽菌テロ事件の際には、炭疽菌芽胞の白い粉末が入った封筒が送りつけられた建物内部の消毒にも高濃度の二酸化塩素ガスが用いられた。製紙業界でも二酸化塩素は、紙パルプの漂白工程に利用が認められている。このように産業分野でも広く用いられていることから、職業性曝露の基準値が決められており、8時間加重平均値（TWA、大多数の労働者がその濃度に1日8時間曝露されても健康に悪影響を受けないとされる濃度）が0.1ppmと定められている⁽²⁾。

産業分野での利用方法に見られるように、二酸化塩素は、従来、高濃度のガスを使用場所にて発生させて使う方式が主流であり、低濃度のガスが使用される例はほとんど報告されていなかった。これは二酸化塩素が分解しやすいことや、低濃度で長期間安定的に発生させることや微量ガスの測定が困難であったことによる。そこで我々は、技術革新により、有人環境でも使用可能な適正な低濃度のガスを継続的に安定して発生させる技術を開発した。また、濃度センサの精度向上にも成功している。これらにより、人の居住空間での空間除菌を可能とする基礎技術が確立された。

● 二酸化塩素のメカニズムと抗菌スペクトル

インフルエンザウイルスは、細胞に侵入し感染を成立させるために必要とされるウイルス表面に存在するヘマグルチニン（HA）や増殖後に細胞から

抜け出すために用いられるノイラミニダーゼ（NA）といったスパイクタンパク質を有している。これらタンパク質はアミノ酸と呼ばれるパーツから構成されているが、我々は、二酸化塩素が、この中のチロシンとトリプトファンというアミノ酸に対して特異的に酸素原子による酸化修飾することを明らかにした⁽³⁾。表1は二酸化塩素ガスを溶存させた液をHA、NAのモデルたんぱく質（アミノ酸の配列を再現したもの）に作用させた結果である。作用させる前に検出されたトリプトファン、チロシンといったアミノ酸が、処理後には検出されなかったことがわかる。同様に二酸化塩素ガス溶存液でインフルエンザウイルス、HA、NAを処理し、その後のウイルスの感染価（感染力の強さ）や活性を調べたところ、これらの値が低下していることも確かめられた（表2）。二酸化塩素のガス溶存液についてはインフルエンザウイルスのほか表3のような微生物について幅広く除菌、ウイルス除去の働きを有して

表1 二酸化塩素処理によるインフルエンザA型ウイルスのHA、NAタンパク質のアミノ酸配列変化

二酸化塩素処理前			酸化塩素処理後
タンパク質	aa	アミノ酸配列	アミノ酸配列
HA1	101~110	NPENGTCYPG	NPENGTCXPG
HA2	162~171	RNLLWLTGKN	RNLLXLTGKN
NA1	174~183	FESVAWSASA	FESVAXSASA
NA2	400~409	SGYSGSFVQH	SGXSGSFVQH

X：変化したアミノ酸（未同定）、W：トリプトファン、Y：チロシン

（出典：Norio Ogata and Takashi Shibata：Journal of General Virology, 89, pp.60-67 (2008)）

表2 二酸化塩素処理のインフルエンザA型ウイルスのin vitro条件における感染力に及ぼす影響

検体数：ウイルス力価、HA力価n=2、NA活性n=5

二酸化塩素濃度 (μM)	ウイルス力価 (p.f.u/mL)	HA力価*	NA活性 (units/mg protein)
0	5.8×10^5	2^9	0.23 ± 0.004
40	5.0×10^4	2^8	$0.21 \pm 0.009 \uparrow$
80	$< 5.0 \times 10$	2^5	$0.19 \pm 0.006 \ddagger$
160	$< 5.0 \times 10$	2^5	$0.11 \pm 0.004 \ddagger$
240	ND**	2^4	$0.059 \pm 0.002 \ddagger$
320	ND**	2^2	$0.041 \pm 0.001 \ddagger$

*：赤血球凝集反応が観察された最終希釈倍率

**：ND—未検出

†：P<0.05 0 μMとの比較（Student t検定）

‡：P<0.0001 0 μMとの比較（Student t検定）

（出典：Norio Ogata and Takashi Shibata：Journal of General Virology, 89, pp.60-67 (2008)）

表3 二酸化塩素ガス溶存液が除去効果を示したウイルス、細菌、真菌

ウイルス	インフルエンザウイルスA、ネコカリシウイルス（ノロウイルスの代替ウイルス）、イヌパルボウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌアデノウイルス、ヒトアデノウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヒト麻疹ウイルス
細菌	黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、サルモネラ菌、腸炎ビブリオ、カンピロバクター、ジェジュニ、セレウス菌
真菌	クロカビ、 <i>Aureobasidium pullulans</i> 、クロカワカビ (<i>Cladosporium cladosporioides</i>)、 <i>Exophiala jeanselmei</i> 、 <i>Fusarium oxysporum</i> 、 <i>Penicillium citrinum</i> 、 <i>Rhizopus oryzae</i> 、 <i>Trichophyton rubrum</i>

いることを確認している。

● 低濃度二酸化塩素ガスのインフルエンザウイルスへの働き

二酸化塩素ガス溶存液に加えて低濃度二酸化塩素ガスについても、インフルエンザウイルスの感染価を下げる結果を報告した。ウイルスを含む溶液を、ガス濃度0.05ppmの二酸化塩素を満たした部屋に入れておくと、3時間でウイルスの感染価が10万分の1に減少する結果が得られた⁽⁴⁾。

さらに実際の感染条件に近い環境を再現するため、マウスを飼育しているケージ内にウイルス飛沫を浮遊させ感染させる実験を行なった⁽⁵⁾。この実験

では、ケージにマウスを10匹飼育し、15分間にわたりインフルエンザウイルスを含む飛沫にマウスを曝露させているが、その際にケージ内に流す気体を空気のみと低濃度の二酸化塩素ガス(0.03ppm)の2種の条件にして生存数を比較している(図2)。また、同様の条件で5匹のマウスに対して肺中のインフルエンザウイルスの感染価を比較した。その結果、空気のみでウイルス飛沫に曝露させたマウスが10匹中3匹しか生き残らなかったのに対して、低濃度二酸化塩素ガスが存在した条件では10匹全部が生き残るという結果が得られた。肺中に含まれるウイルスの感染価についても低濃度二酸化塩素ガスの存在した条件は、空気のみと

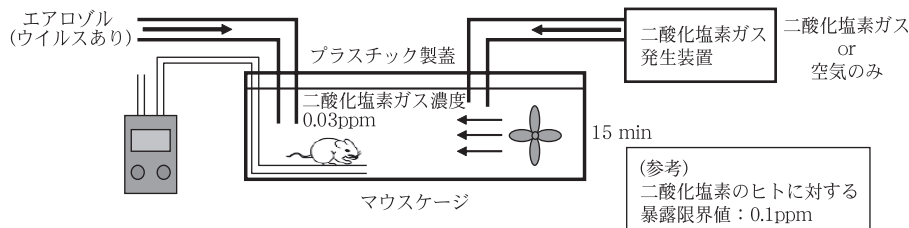


図2 マウスのインフルエンザ感染死亡に対する低濃度二酸化塩素ガスの影響
(出典：Norio Ogata and Takashi Shibata : *Journal of General Virology*, 89, pp.60-67 (2008))

表4 ウイルス暴露後72時間経過したマウス肺中のウイルス力価

二酸化塩素ガス濃度 (ppm)	ウイルス力価 (log10)*	Mean±SD
0	6.3 6.8 6.8 6.8 6.8	6.7±0.2 †
0.03	1.3 2.1 3.6 4.8 1.3	2.6±1.5 †

*：ウイルス暴露後72時間経過したマウス肺中のウイルスのTCID₅₀値 (n=5)

†：P=0.003 (Student t検定)

(出典：Norio Ogata and Takashi Shibata : *Journal of General Virology*, 89, pp.60-67 (2008))

比較して1万分の1に留まった(表4)。

● 低濃度二酸化塩素ガスの安全性

労働環境での二酸化塩素ガスの曝露限界値は8時間加重平均値で0.1ppmと規定されている。一方、水道法で認められた二酸化塩素濃度(0.6 mg/L)の水150 mLを1立方メートル中ですべて気化した場合の濃度は0.03ppmに相当し、このガスを24時間で体内にすべて吸収した場合の量は清涼飲料水評価書に記載された二酸化塩素の耐容1日摂取量である29 μg/kg/日の半分以上となる。今回さらなる安全性の根拠を確立すべく、低濃度二酸化塩素ガスのラットによる6ヶ月連続曝露試験を実施した。5週齢のラットを用いて0.05および0.1ppmの二酸化塩素ガスに1日24時間、6ヶ月間にわたり曝露させ、死亡数、一般状態、剖検所見(脳、下垂体、眼球、甲状腺、気管、胸腺、心臓、大動脈、肺、気管、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、腎臓、小腸、大腸、卵巣、精巣、膀胱、大腿骨、鼻腔部)の測定を行なった。その結果、半年間を通じてラットは死亡せず、一般状態、剖検所見に異常が見られないことが確認された⁽⁶⁾。

● 低濃度二酸化塩素ガスによるオフィス空間の衛生管理

実際にインフルエンザの流行シーズンにおいて、オフィス空間や教室に低濃度二酸化塩素ガスを発生するゲル剤を設置した場合、どのような結果もたらされたのかも検証されている⁽⁷⁾⁽⁸⁾。

隣接した2つのオフィス棟について、片方の建物の全室には低濃度の二酸化塩素発生ゲル剤「クレベリンゲル」を設置し、もう片方には設置せずに、2009年1月から3月に掛けてインフルエンザ様症状を呈する勤務者の数を測定した。その結果、クレベリンゲルを設置

表5 二酸化塩素放出剤の介入とインフルエンザ様症状患者数

	介入群 (ガス濃度平均: 0.01~0.02ppm)	非介入群
症状あり	8名 (迅速キット陽性2名)**	32名 (迅速キット陽性12名)
症状なし	337名	410名
計	345名	442名

二酸化塩素放出剤の介入とインフルエンザ様症状に対する相対危険度 (relative risk) は
 $\text{relative risk} = (8/345) / (32/442) = 0.32$

** : $P < 0.05$ 非介入群に対して有意差あり

(出典: 三村ら: 環境感染誌, 25(5), pp.277-280 (2010))

した室内の二酸化塩素ガス濃度は平均値で0.01から0.02ppmであった。クレベリンゲルを設置した建物の勤務者群では、もう一方のクレベリンゲルを設置していない建物の勤務者群に比べてインフルエンザ様の症状を示す人の数が統計的有意差 ($p < 0.05$) を持って少なくなったという結果が得られた (表5)。二酸化塩素発生ゲル剤 (クレベリンゲル) のインフルエンザ様症状に対する相対危険度 (relative risk) は0.32となり、低濃度二酸化塩素を設置することで、インフルエンザ様疾患の発生が減じられる可能性が示唆された⁷⁾。

また小学校の教室でクレベリンG (クレベリンゲルの業務用製品) を設置した場合についても、生徒の欠席率が、未設置の場合に比べて有意に低下した (4.0%→1.5%, $p < 0.00001$) という結果が得られている⁸⁾。

● 社内インフルエンザ対策への応用と評価

これらの低濃度二酸化塩素に対する知見を基として、著者 (柴田) が社長を務める企業では、社内におけるインフルエンザ対策を行った。

まず、発生前の2007年の段階で社内マニュアルを策定した。マニュアルは、うがい、手洗い、咳エチケットといった基本となる対策に加え、低濃度二酸化塩素ガスによる空間除菌、ガス溶存液を利用した物体除菌を組み込んだ内容とした。パンデミック宣言がさ

れた期間においては空間除菌対策として本社ビルに設置した低濃度二酸化塩素ガス発生装置リスパスNEOを稼働し、空間中の二酸化塩素ガス残留濃度0.01ppmを目標設定値とした。また営業所や工場現場においては可動式二酸化塩素発生装置であるリスパスSの出口濃度を0.1ppmとして適宜稼働させた。またそれ以外のトイレや各居室において

はクレベリンゲルを設置した。感染経路遮断については、来客時の対応の流れや従業員の家庭内での過ごし方等にも言及している (表6)。

2009年8月1日からは社員とその同居者を対象としたサーベイランスを実施した。サーベイランスの内容は、症状や治療の有無をチェックシートに記入・提出してもらうもので、その状態により、「インフルエンザ接触者」、「濃厚接触者」、「感染疑い者」、「感染者」にカテゴリ分けし、集計結果を翌週に社員に配信した。この配信は、新型インフルエンザの感染状況を把握するとともに、社員の衛生管理への意識を徹底させるために行なった。

対策の結果、社員の「感染疑い者」、「感染者」の発生は、同居人の状況に1週間遅れて同様な動きを辿ることが判明した。さらに本社が存在する大阪府

表6 大幸薬品株式会社新型インフルエンザパンデミック時の社内マニュアルの目次

- はじめに
- 新型インフルエンザ3層防御の考え方
- 各フェーズと発生状況
- 社員の行動指針
 - (1)社員や家族が罹患していない時の感染予防措置
 - ①手洗い ②うがい ③歯磨き ④洗顔および洗髪 ⑤公的な情報の収集 ⑥社内情報の収集 ⑦ワクチン接種 ⑧抗インフルエンザ薬の確保 ⑨かかりつけ医の登録 ⑩感染管理空間の形成 ⑪外出時の注意
 - (2)感染が疑わしい時
 - ①想定される感染源 ②セルフ判断チェックシートを使用した自己診断
 - (3)社員本人が発症した時
 - (4)家族が発症した時
 - ①外部の要連絡先 ②家庭内で看護を行う際の注意 ③症状と治療上の考え方 ④空気清浄機使用時の注意 ⑤空調使用時の注意と換気 ⑥空間二酸化塩素ガス濃度測定 ⑦痰と症状の関係 ⑧重症化しても入院、治療が受けられない場合
 - (5)患者搬送
 - ①病院や発熱センターへの搬送時 ②死亡時 ③葬儀時
- 生活環境の清掃、消毒
 - (1)通常の清掃
 - ①洗浄・除菌 ②清掃者の服装 ③各場所の清掃 ④雑巾・ふきんの洗浄 ⑤清掃後
 - (2)ウイルスの除去法
 - ①器材に対するウイルス除去 ②環境におけるウイルス除去
 - (3)吐しゃ物や人由来の液体が存在している場合の清掃
 - ①清掃者の服装 ②清掃手順
- 物資の備蓄
 - (1)食料、日用品等
 - (2)大幸薬品感染管理製品等
 - ①社員に配布 ②社員に配布 ③推奨OTC商品 ④その他の推奨品
- 企業における社員、家族の健康管理
 - (1)情報の収集
- 来訪者対応—感染への警戒
 - (1)来訪者への対応フローチャート
- 企業ビル空調における感染管理方法
 - (1)低濃度二酸化塩素ガス発生ゲルによる感染管理方法
 - (2)空調による感染管理方法の設定

参考文献

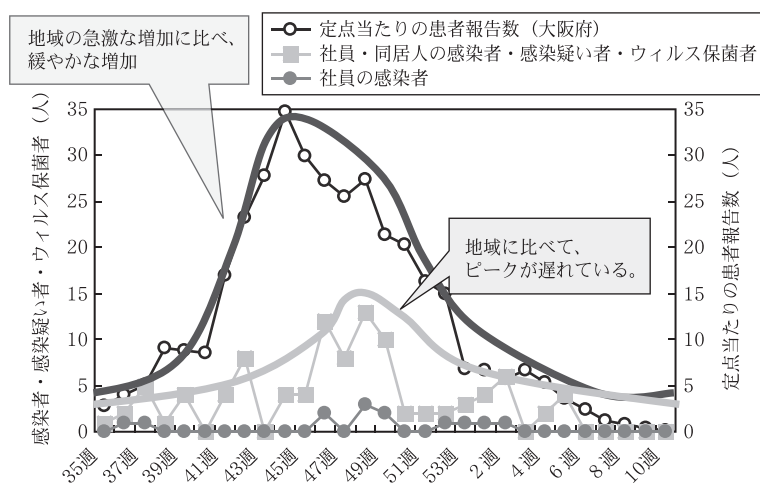


図3 大阪府における定点あたりの患者報告数と社内状況における感染状況

でのインフルエンザ定点あたりの患者報告数と、社内の発生状況を比較したところ、社内の発生状況は、地域に比べて増加が緩やかで流行のピークも遅れていたこと（図3）。これらの結果から、事業所において感染のアウトブレイクが引き起こされていない可能性や、地域に対しても悪影響を及ぼしていない可能性が考えられる。

● おわりに

近代医学の黎明期においては、防衛法を発見したジョゼフ・リスターは手や手術道具をフェノールで清拭し、さらに空間の消毒のためフェノールの噴霧が行なわれた⁹⁾。しかし、その後の空間浄化は換気やフィルタによる集塵へと移行していった。

しかし、SARS、結核、インフルエンザ、そして口蹄疫など、空気、飛沫感染による集団感染が大きな社会問題となっている。その原因の1つとして、高速大量輸送や集団生活が常態化している現代において、より安心できる空間のための新たな感染環境対策が望まれている。

我々はそのような空間を実現できるものとして、低濃度二酸化塩素ガスが最も有力であると考えている。その根

拠は以下のようなものである。

- ① 二酸化塩素ガスは200年以上の使用実績がある。
- ② 二酸化塩素ガス濃度を人や動物が居住する空間で一定に調節できる技術が確立され、有効性と安全性を担保できるようになった。
- ③ 二酸化塩素ガスのタンパクへの修飾作用、ウイルスや菌に対しての不活化メカニズムが解明された。
- ④ 二酸化塩素ガスはアミノ酸を酸化するため、塩素の付加により生成されるトリハロメタンの発生は極めて少ない。
- ⑤ 二酸化塩素の抗ウイルス活性は次亜塩素（塩素）の10倍以上であり、さらに、人の皮膚粘膜を障害しない濃度で微生物の不活化を可能とした。
- ⑥ 二酸化塩素は容易に分解し、人体に対して蓄積性がない。
- ⑦ イオン等発生させる空気清浄機から出るイオン数より、低濃度二酸化塩素ガス分子数では1,000万倍以上多い。

今回は、低濃度二酸化塩素ガスの室内空間での挙動等、技術的な解説を行なっていく。低濃度二酸化塩素ガスによる空間除菌技術が安心安全な居住空

間や衛生管理の一助となれば幸いである。

〔謝辞〕

本稿をまとめるにあたり大幸薬品㈱ 節島正和氏、中原弘一氏に大変お世話になった。深く感謝の意を表する。

＜参考文献＞

- (1) Natalia A. ら：mBIO, 1(5), e00249-10 (2010)
- (2) 国際化学物質安全性カード：ICSC番号0127「二酸化塩素」
- (3) Ogata N.：Biochemistry 46, pp.4898-4911 (2007)
- (4) 森野ら：日本防菌防黴学会 (2010)
- (5) Ogata N., Shibata T.：Journal of General Virology, 89, pp.60-67 (2008)
- (6) 柴田：第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第57回日本化学療法学会東日本支部総会、合同学会学術講演会ワークショップ講演資料
- (7) 三村ら：環境感染誌、25(5), pp.277-280 (2010)
- (8) Ogata N., Shibata T.：Int. J. Med. Med. Sci. 1(7), pp.288-289 (2009)
- (9) ユルゲン・トルヴァルト：“近代医学のあけぼの”、ヘルス出版 (2007)

筆者紹介

柴田 高

大幸薬品㈱ 代表取締役社長
医師 医学博士
〒564-0032
大阪府吹田市市本町3-34-14
TEL：06-6382-1026
FAX：06-6382-3122

田辺新一

早稲田大学 創造理工学部
建築学科 教授 工学博士
〒169-8555
東京都新宿区大久保3-4-1
E-mail：tanabe@waseda.jp

堤 仁美

早稲田大学 理工学術院
総合研究所 客員講師
工学博士
〒169-8555
東京都新宿区大久保3-4-1
E-mail：tsutsumi
@tanabe.arch.waseda.ac.jp