

〈原 著〉

二酸化塩素放出薬のインフルエンザ様疾患に対する予防効果

三村 敬司¹⁾・藤岡 高弘²⁾・三丸 敦洋³⁾*Preventive Effect Against Influenza-Like Illness by Low-Concentration Chlorine Dioxide Gas*Satoshi MIMURA¹⁾, Takahiro FUJIOKA²⁾ and Atsuhiko MITSUMARU³⁾¹⁾Department of Respiratory Tract Medicine, Japan Self Defense Force Central Hospital,²⁾Eastern Army Headquarters, Japan Ground Self Defense Force,³⁾Healthcare Section, National Defense Academy

(2009年11月18日 受付・2010年6月30日 受理)

要 旨

陸上自衛隊員を対象に二酸化塩素放出薬のインフルエンザ様疾患に対する予防効果を検討した。低濃度の二酸化塩素放出薬介入群と非介入群を設定し、介入した期間のインフルエンザ様症状の有無やワクチン接種の有無などについて検討した。その結果、二酸化塩素放出薬の介入でインフルエンザ様疾患の患者数の有意な減少を認め、二酸化塩素放出薬がインフルエンザ様疾患の発生を減じる可能性が示唆された。

Key words : 二酸化塩素, インフルエンザ様疾患, 予防効果, 前向きコホート研究

はじめに

罹患者数および疾病負担からみると、インフルエンザは、結核、マラリア、HIV/AIDSと並ぶ、世界最大の感染症の一つといえる。わが国でも、インフルエンザサーベイランスシステムに基づく推計によると、毎シーズンの累積罹患者は人口の5-15%程度とされており¹⁾、年間数百万から2,000万人程度の患者が発生していると考えられる。インフルエンザ罹患で高齢者および基礎疾患をもつものは重症化し、健康人でも一定の割合で就業が困難になり、数日の休学・休業を余儀なくされ、社会生活の効率という点からみると大きな疾病負担を占めていることは言うまでもない。

インフルエンザの予防策としてはワクチンがあるものの、他の予防接種関連疾患の病原体とは異なり、インフルエンザウイルスには、その抗原性が徐々に変化するという特性があり、ワクチン株の抗原性が流行株と乖離している場合、疾患の予防にはワクチンの有効性は必ずしも高いとはいえない。また、現在使用中の抗インフルエンザ薬は、有症状期を短縮するのみで、その発症予防効

果は必ずしも確実ではない上に、抗ウイルス薬耐性株の出現も最近指摘されている。

さらに、2009年の新型インフルエンザ(H1N1)については、迅速なワクチンの生産が困難であり、インフルエンザおよび新型インフルエンザに対する、抗インフルエンザウイルス薬やワクチン以外のより効果的な対策が世界的に求められている。

現在ヒトを退去させることなく居住している空間において、インフルエンザ様症状予防に役立つものとして、二酸化塩素とプラズマクラスターイオンが注目されている。しかしプラズマクラスターイオン発生機については除微生物効果の評価試験が実施されておらず²⁾、早期の評価が待たれるところである。

二酸化塩素は殺菌、消毒剤として、その安全性が広く認められており³⁻⁵⁾、わが国では水道水の殺菌・消毒や小麦の粉漂白処理剤などに用いられている。またマウスを用いたインフルエンザAウイルスのエアロゾル感染モデルにおける感染予防効果も認められている⁶⁾。同様に人間の居住環境においても、エアロゾル感染予防効果が認められる場合は、二酸化塩素は、季節性インフルエンザおよび新型インフルエンザに対する安価かつ簡易な予防方法として有益であることが期待される。

¹⁾自衛隊中央病院呼吸器内科, ²⁾陸上自衛隊東部方面総監部,

³⁾防衛大学校衛生課

対象と方法

1. 対象：東京近郊のある陸上自衛隊駐屯地を指定し、その駐屯地内の隣り合った2つの建物で勤務している自衛官と事務官を対象とした。

2. 方法：二酸化塩素放出薬による介入が対象群のインフルエンザ様症状疾患の罹患率を変化させ得るかどうかを前向きコホート研究の手法で検証した。検証に際しては、自衛隊中央病院倫理委員会にて倫理的、科学的、医学的妥当性の観点から審査が行われ、承認を得た。研究参加者に対しては説明文書を用いて説明を行い、全員から研究参加に同意が得られた。上記の2つの建物のうち、片方の建物だけ、部屋に下記の介入期間を通じて低濃度の二酸化塩素放出薬を設置した。介入終了後に上記対象の全員に病状についてのアンケートを実施し、2008年10月以降のインフルエンザワクチン接種の有無、介入実施期間内のインフルエンザ様症状の有無(あった場合はその発症日)、迅速検査結果に関する調査を実施した。

3. 介入期間：研究参加者に対する説明と参加の同意が得られたのが2009年1月18日であり、インフルエンザ様症状の流行終息を同年3月13日に確認した。そのため介入期間を2009年1月19日から同年3月13日までの54日間とした。

4. インフルエンザ様症状の定義：上記介入期間において、今回対象者として指定された2つの建物で勤務している自衛官もしくは事務官で、下記の3項目をすべて満たすものとした。発症日は下記の症状のうち、いずれかを一番早く自覚した日とした。

- (1) 38.0℃以上の発熱
- (2) 咳および・または咽頭炎の存在
- (3) 医師の診察および臨床検査によっても、インフルエンザ以外の原因が確認されていない

5. 使用薬剤とその設置要領：据え置き型二酸化塩素放出薬；60gボトルと150gボトルを使用し、60gボトルは約6畳に1個、150gボトルは約12畳に1個の割合になるよう設置した。ボトルは1ヶ月で新品に交換した。

6. 二酸化塩素の濃度測定について：二酸化塩素は、米国労働安全衛生局(OSHA)によると、人の働く環境空間において、8時間の許容暴露レベルは0.1ppm(v/v)である⁷⁾ことから、約1ヶ月に1度は濃度を測定する部屋を無作為に6部屋選んで実施した。濃度の測定には、ToxiRAE2二酸化塩素簡単操作小型シングルガスモニタを用いて、部屋の中心部近くで高さ150cm程度に上記モニタを保持して測定した。

結果

介入群の自衛官と事務官は、介入期間中、1日約9時

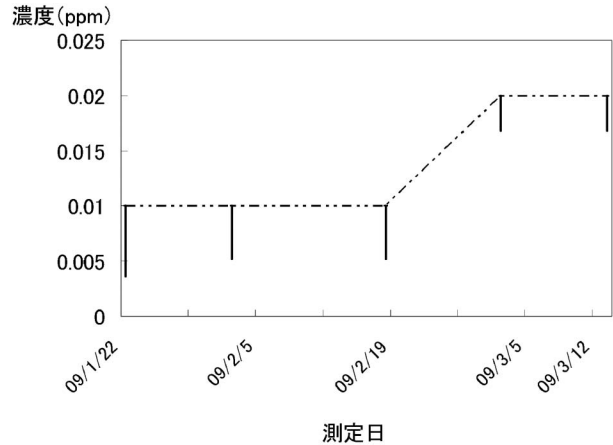


図1 室内二酸化塩素濃度(n=6)
モニターした6部屋の平均二酸化塩素濃度を点線で、測定値の95%信頼区間を実線で示す。

表1 介入群と非介入群の比較

	介入群	非介入群
対象者数	345名	442名
男性：女性	322(93%)：23(7%)	362(82%)：80(18%)
平均年齢	43.2歳*	34.8歳
最低年齢～最高年齢	23～58歳	19～58歳
ワクチン接種率(接種者数)	17.7%(61名)	23.1%(102名)

* p<0.05 非介入群に対して有意差あり

表2 二酸化塩素放出薬の介入とインフルエンザ様症状患者数

	介入群	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

二酸化塩素放出薬のインフルエンザ様症状に対する相対危険度(relative risk)は、 $relative\ risk = (8/345) / (32/442) = 0.32$

* p<0.05 非介入群に対して有意差あり

間(1週間で約45時間)二酸化塩素に曝露した(図1)。観察期間を通じて濃度は低い値であった。室内濃度は1月(標準偏差0.008)に比して3月には(標準偏差0.004)ばらつきが少なくなっている。しかし介入群ではごく初期にだけ臭気に不快感を訴えた参加者がいたため、3部屋は介入後の放出薬交換を実施しなかった。

対象群の比較では、年齢のみに有意差を認めた(表1)。また、観察期間を通じて、対象者の勤務場所の移動はなく、対象となった建物に固定されていた。

インフルエンザ様症状を訴えた患者数は、二酸化塩素放出薬介入群と非介入群とでは有意に介入群が少なかっ

表3 二酸化塩素放出薬の有害事象

有害事象	介入群 (345名)	非介入群 (442名)	p値
不快臭気	3名	0名	0.04950
目の違和感	0名	0名	0.90800
咽頭部不快感	0名	0名	0.90800
呼吸困難	0名	0名	0.90800

た。これらの患者に明らかな基礎疾患は認められなかった(表2)。

有害事象については、介入群の不快臭気のみであった(表3)。

考 察

二酸化塩素の抗ウイルス効果について、Ogataら⁶⁾はマウスのインフルエンザウイルス被爆実験において0.03 ppmの二酸化塩素ガスの感染予防効果を報告している。そこでヒトに対しても感染予防効果を示すのではないかと考え、今回の調査を行った。その結果、二酸化塩素放出薬介入群でインフルエンザ様疾患罹患患者割合に有意な減少をみた。また、二酸化塩素放出薬介入期間にインフルエンザ迅速キット陽性者が認められたことから、この介入期間にインフルエンザ感染が起きていたことは確実である。

今回は二酸化塩素放出薬介入群も非介入群もともに同じ部屋から複数の患者が発生していないことから、室内でヒト-ヒト感染を予防したことにより相対危険度が低下しているわけではない。マウスを用いた検証ではインフルエンザ A ウイルスのエアロゾルと同時に二酸化塩素ガスを吸入させることで罹患死亡を予防できたが、生存したマウスの肺にも力価は低いインフルエンザ A ウイルスを認めている⁶⁾との報告もあることから、おそらく空気中のウイルスを含んだ飛沫や呼吸器粘膜表面の水分に二酸化塩素が溶け込むことによって、吸入するウイルスを失活させるのではないかと推測される。ウイルスの失活は二酸化塩素がインフルエンザ A ウイルスのヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)を変性させる⁶⁾ためと考えられる。

交絡については年齢、性別、ワクチン接種率などを考慮する必要がある。特にワクチン接種は流行株と一致している場合には、65歳以下の健常成人での発症予防効果は70~90%と報告されているため⁸⁾、今回の二酸化塩素放出薬によるインフルエンザ予防効果を考慮する上では重要である。しかし今回の検証では介入群と非介入群のワクチン接種率に有意差はなく、明らかな交絡はないと考えられた。

年齢については介入群と非介入群では年齢に有意差が

あり、女性の比率が低い。年齢差は明らかなバイアスであるが、この時期のサーベイランスデータと照らし合わせても、平均年齢43.2歳と34.8歳の集団が年齢のため相対危険度にして3分の1程度までインフルエンザ様疾患罹患のリスクを減じるとは考えにくい⁹⁾。性差はバイアスとはなりえないと考えた¹⁾。基礎疾患の有無については、基礎疾患のある患者がいなかったことから、今回の相対危険度を左右するバイアスとはなりえないと考えるが、対象群全体で検証はできていない。

インフルエンザウイルスなどの呼吸器感染症の原因微生物への曝露は勤務場所だけに限らず、通勤経路や家庭内でも起こりうるため、勤務場所以外で罹患したことによるバイアスも考えたが、二酸化塩素放出薬介入群と非介入群とは同じ通勤圏を有していることから、偏った影響はないと考える。また、二酸化塩素放出薬介入群と非介入群とは勤務内容もおおむね同じくデスクワークであることから、インフルエンザ様疾患に罹患するリスクの面では、この勤務内容がバイアスとはなりえないと考えられる。

また今回の検討はアンケート結果によるものなので、recall biasは避けられないと考えられる。

我々は二酸化塩素放出薬の介入でインフルエンザ様疾患の患者数の有意な減少を観察できた。しかし今回の結果は、両群間の背景因子がそろっていないことも含めて、年齢をはじめとする種々のバイアスを考慮し、判定していく必要があることはいうまでもない。この検証ではバイアスの評価が不十分であるが、インフルエンザ様疾患の患者数の有意な減少が二酸化塩素放出薬による効果の可能性が強く示唆された。

今回の検討は、人間に対して二酸化塩素ガスの曝露によりインフルエンザ様疾患の予防効果を検証したはじめての試みであり、二酸化塩素放出薬がインフルエンザ様疾患の発生を減じる可能性が示唆されたが、今後の追加検証が待たれるところである。

利益相反について：本研究は大幸薬品株式会社から二酸化塩素放出薬(クレベリン®G)とインフルエンザ迅速診断キット、および測定機器(ToxiRAE2 二酸化塩素簡単操作小型シングルガスモニタ)の提供を受けた。利益相反はない。

文 献

- 1) Kawado M, Hashimoto S, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, Tada Y, *et al.*: Annual and Weekly Incidence Rates of Influenza and Pediatric Diseases Estimated from Infectious Disease Surveillance Data in Japan, 2002-2005. *J Epidemiol* 2007; 17Suppl: S32-41.
- 2) 奥田舜治: 新型インフルエンザ対策と除菌-空気清浄機の除微生物効果について-. *空気清浄* 2009; 47(2): 82-3.
- 3) Benarde MA, Israel BM, Olivieri VP, Granstrom ML:

- Efficiency of chlorine dioxide as a bactericide. *Appl Microbiol* 1965; 13(5): 776-80.
- 4) Benarde MA, Snow WB, Olivieri VP, Davidson B: Kinetics and mechanism of bacterial disinfection by chlorine dioxide. *Appl Microbiol* 1967; 15(2): 257-65.
 - 5) Benarde MA, Snow WB, Olivieri VP: Chlorine dioxide disinfection temperature effects. *J Appl Bacteriol* 1967; 30(1): 159-67.
 - 6) Ogata N, Shibata T: Protective effect of low-concentration chlorine dioxide gas against influenza A virus infection. *J Gen Virol* 2008; 89(Pt 1): 60-7.
 - 7) OSHA. Occupational safety and health guideline for chlorine dioxide.
<http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/chlorine-dioxide/recognition.html>
 - 8) Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57 (RR-07): 1-60.
 - 9) 厚生労働省/国立感染症研究所: 感染症発生動向調査 感染症週報 2009; 11(14): 6-11.
- [連絡先: 〒154-8532 東京都世田谷区池尻 1-2-24
自衛隊中央病院 呼吸器内科 三村敬司
E-mail: ruf930@nih.go.jp]

Preventive Effect Against Influenza-Like Illness by Low-Concentration Chlorine Dioxide Gas

Satoshi MIMURA¹⁾, Takahiro FUJIOKA²⁾ and Atsuhiko MITSUMARU³⁾

¹⁾*Department of Respiratory Tract Medicine, Japan Self Defense Force Central Hospital,*

²⁾*Eastern Army Headquarters, Japan Ground Self Defense Force,*

³⁾*Healthcare Section, National Defense Academy*

Abstract

The preventive effect against influenza-like illness by low-concentration chlorine dioxide gas was examined among Japan Ground Self Defense Force soldiers and civilians at a particular camp assigned for this study. The chlorine dioxide gas-exposed group consisted of all individuals who worked in a particular building, and the unexposed group consisted of all individuals who worked in the neighboring building. After this trial, a questionnaire survey was carried out to establish the demographic data of each group, how many members had influenza-like illness in each group, and how many members were immunized against influenza. The results showed that the relative risk of influenza-like illness after chlorine dioxide gas exposure was 0.32 (95% confidence interval between 0.15 and 0.69), although the vaccination rate in the exposed group was lower than the unexposed group. This result suggests that chlorine dioxide gas has preventive effects against influenza-like illness.

Key words : chlorine dioxide, influenza-like illness, prevention, prospective cohort study