

厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)  
研究分担報告書

病原体及び毒素の管理システムおよび評価に関する総括的な研究(H24-新興-一般-013)  
ヒトに病原性のある呼吸器感染症起因病原体の解析とリスク分類

研究分担者 西村秀一 独)国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルス疾患研究室・室長

研究要旨: 呼吸器系ウイルス感染症についてリスク管理に必要な情報を得て, それらを病原体の管理指針の中に組み込むことを目的に, 本年度はSARS コロナウイルス(重症急性呼吸器症候群コロナウイルス), MERS コロナウイルス(中東呼吸器症候群コロナウイルス), A/H5N1インフルエンザウイルス, A/H7N9 インフルエンザウイルスに関する, 疫学・臨床情報の収集を行った。さらにはウイルスのリスク管理の中で不足している, ウイルスの不活化に関する知見の取得のための方法論の確立を目的に, 独自の実験により, 情報収集対象の中での主要な位置を占めるインフルエンザウイルスを対象に, 空中浮遊時ならびに環境表面付着時における気温・湿度と活性保持時間の関係を調べた。また特殊装置あるいは特殊化合物の空中への拡散によるウイルス不活化や殺菌作用を謳う市販製品があるが, 果たしてそれが実生活環境で効果があるのか, 何らかの効果があるとするれば, その効果発揮に必要な条件は何かといった観点で, 実際のウイルス/細菌の不活化/殺菌作用を検証した。

A. 研究目的

ウイルスの病原性やヒトにおける伝染性等の情報はウイルスの管理上必要な情報であり, それをコンパクトにまとめられれば, ウイルスを保存する各施設における保存や取り扱いの上で, 使い勝手の良い有用な情報集となる。よって, その作成に参加する。

また, 環境汚染を病原体による空気や環境汚染が起きてしまった際に, 1) それらがどれ

だけ活性を保っているか 2) 現在, 広く一般に使われている特殊装置あるいは特殊化合物の空中への拡散によるウイルス不活化や殺菌作用をもつとされる電気製品や揮発製剤が, 除染の意味で使用に耐えうるのか, 使用可能としてどのような条件下であるかといったリスク管理上役立つ可能性のある情報を得るための方法論の構築をめざした。

## B. 研究方法

- 1) 情報の収集と整理: 文献収集とその内容の分析ならびに, WHO, CDC の発信する情報およびインターネットでの海外情報の定期的チェック
- 2) インフルエンザウイルスをモデルとした, 環境中に排出されたウイルスの活性に対する温度・湿度や特殊物質による不活化の真偽についての独自の検討システムの構築

2-1) 温度と相対湿度を自由に変えられる環境試験室ならびに関連デバイスの作成

2-2) 上記の実験系を用いて, 特殊イオン等を標榜する何らかの物質を空中に放出することで, ウイルス不活化や殺菌作用を謳う家電製品について検証し, それらが, 感染制御が求められる場はもとより, 一般生活上そうした効果がないことを明らかにしてきたが, 今年度もいくつかの機器で検討した. また, 二酸化塩素を空間に放出することで空中浮遊あるいは環境表面のウイルスの不活化あるいは殺菌を謳う製品が市販されているが, 二酸化塩素のウイルスや細菌に対する効果を種々の濃度・温度・湿度条件下で, 検証した.

(倫理面からの配慮について)

特に倫理面で問題になるようなことはない.

## C. 研究結果

- 1) SARS コロナウイルス (重症急性呼吸器症候群コロナウイルス) に関する疫学や臨床

の情報は, これまで知られてきた以上の知見は特になく, 従来知識を, 簡潔にまとめることができた. 中東地域で新たに出現したコロナウイルス感染症 (MERS) については, 社会におけるウイルスのリザーブがほぼラクダに特定されつつあること, 市中での感染の連鎖はほとんどなく, 欧米での症例もほとんどが輸入感染の形をとっていること, 一方で感染管理が徹底されない医療施設の中での伝染が, 起きていることなどがわかった. また, これらのウイルスに対しては, 特異的治療法やワクチンもまだ存在していない状態であることが確認された.

- 2) A/H5N1 インフルエンザについても, 臨床的知見においては, これまでの知見に追加すべきところはなく, 従来知識を簡潔にまとめることができた. 疫学的には, 未だエジプトやインドネシア等の従来患者出現地域での患者の散発が続いていることがわかった.
- 3) A/H7N9 インフルエンザウイルスに関しても, 出現以来, 臨床情動的には, 発見される患者の中の肺炎による重症化率が高いという従来知識以上のことはなかった. 疫学の上では, 生きた鳥を扱う市場への訪問との関連が強く示唆されているものの, その一方で, 中国南部に最近患者発生が多いものの, それでも中国各地に散発している上, 地域の鳥のファームでの検出がほとんどないことから, 自然界における伝播様式がいまだ特定できていない現状がわかった.
- 4) ある特定の温度・相対湿度条件下でウイル

スを含む液滴をネブライザーで飛沫核状態に散布或いは大飛沫中のウイルスの環境表面への付着を想定しガラス等の対象となる板に1 $\mu$ l程度の小液滴を滴下し一定に保たれた目的とする温度湿度条件下に目的の時間晒すことが可能となった。これによって、インフルエンザウイルスの活性は、環境表面に液滴中に入った状態で存在するときにも、温度湿度の影響を受けやすいこと、さらにはその液滴が液滴のままであるときと、スミア状に伸びたときでは、環境条件による影響の受け方が異なることが示唆された。現在、その確認作業が進んでいる。空中浮遊ウイルスについては、ウイルスを含む飛沫核を、吸引ポンプで一定量引きゼラチンフィルターを通過させ、同フィルターで捕捉し、フィルターを培養液で溶かすことで回収し、回収されたウイルスの活性をブランク法で測定することが可能となった。これによって温度・湿度と空中浮遊ウイルスの失活の関係を調べたところ、我々の系でも、Harper や Shaffer らの古典的系による実験の成績に基づいて従来言われてきたこととほぼ同じ傾向が確認された。現在、浮遊途中で湿度が急激に変わった場合に、ウイルスの失活率にそれに応じた変化が現れるのかを調べる実験を行っている。

- 5) 二酸化塩素を含むゲル基材から生活空間に二酸化塩素を芳香剤のように放出することで生活空間あるいは環境表面のウイルス不活化や殺菌効果を謳う市販製品を対象に、実際の効果を上述の我々の実験系でためしてみたところ、ウイルスの積極的

失活は、湿度に依存しており、70%RH といった高湿度条件下で100ppb近い高い空間濃度が得られた場合著しいものの、冬の室内環境に相当するような乾燥状態 25%RHでの効果はほとんどないことが判明した。そこで、製品ではない純粋な二酸化塩素そのもので実験したところ、同様の成績となった。なお、一方で黄色ブドウ球菌を用いた実験では、上述の100ppb 付近の空間濃度であっても殺菌効果は認められなかった。

#### D. 考察

1. A/H5N1, H7N9 インフルエンザや SARS, MERS コロナウイルスについては、本報告書を記載している現在、目前に迫った大きな脅威は存在しない。だが、それでも危機管理の観点からは、油断することなく本邦での感染者出現時の準備を、水面下で粛々と進めておくべきであろう。
2. ウイルスの時間経過と失活の関係については、ひとつの種類のウイルスにひとつの結果があるのではなく、そのウイルスの置かれた条件によって大きく変わるものである。ひとつの数字だけが一人歩きしないように注意が必要であろう。
3. 二酸化塩素は、ウイルス不活化や殺菌に優れた効果を持つ可能性があるが、そのためには使用の条件、すなわち濃度や湿度が至適範囲にある必要がある。

#### E. 結論

今後も、呼吸器系ウイルスの感染に関する

知見について情報収集と指針情報の改定と、それに基づく対応準備を継続的に行うべきである。また、我々がインフルエンザウイルスでおこなった外部環境中のウイルスの活性に関する研究をすべてのウイルスで実施することが望ましい。それとともに、環境中のウイルスを失活させる適切な方法の模索が必要であり、それらの使用条件の検討ならびに無効な方法の排除のための検証が大事である。

#### F. 健康危険情報

A/H5N1, H7N9 インフルエンザや SARS, MERS コロナウイルスについては、本報告書を記載している現在、目前に大きな脅威は存在しない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Katsushima Y, Katsushima F, Suzuki Y, Seto J, Mizuta K, Nishimura H, Matsuzaki Y: Characteristics of mycoplasma pneumoniae infection identified by culture in a pediatric clinic. *Pediatr Int*, 57: 2014 Sep 29. doi: 10.1111/ped.12513.
- 2) Yamaya M, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Makiguchi T, Nagatomi R, Nishimura H. Magnitude of influenza virus replication and cell damage is associated with interleukin-6 production in primary cultures of human tracheal epithelium. *Resp. Physiol. Neurol.*, 202:16-23, 2014.
- 3) E Hatagishi, Okamoto, Ohmiya, H Yano,

- T Hori, W Saito, H Miki, Y Suzuki, R Saito, T Yamamoto, M Shoji, Y Morisaki, S Sakata, H Nishimura: Establishment and Clinical Applications of a Portable System for Capturing Influenza Viruses Released through Coughing. *PLOS ONE* 2014 Aug 1; 9(8):e103560. doi: 10.1371
- 4) Yamaya M, Nishimura H, Nadine LK, Ota C, Kubo H, Nagatomi R: Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 37, 520-529, 2014.
  - 5) Yamaya M, Nishimura H, Nadine L, Kubo H, Nagatomi R: Formoterol and budesonide inhibit rhinovirus infection and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Respiratory Investigation* 52:251-260, 2014.
  - 6) Yamaya M, Nadine L, Kubo H, Saito K, Saito R, Nishimura H: Effects of neuraminidase inhibitors on the release of oseltamivir-sensitive and oseltamivir-resistant influenza viruses from human airway epithelial cells. *J Med Virol* DOI: 10.1002/jmv.23974, 2014
  - 7) 菱川容子, 橋本真帆, 倉橋宏和, 別府玲子, 大谷可菜子, 西村秀一: 重症心身障害児(者)施設におけるヒトメタニューモウイルスの集団感染と重症例

の発生 . 日本重症心身障害学会誌  
39:379-386, 2014.

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

