

## インフルエンザ感染患者由来の感染性粘液に対して

### 現行の手指衛生の有効性が低下する状況の特定

～現行の手指衛生の脆弱性を同定する～

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 廣瀬亮平助教、伊藤義人教授、感染病態学 中屋隆明教授ら研究グループは、インフルエンザ感染患者由来の感染性粘液に対してアルコール系消毒剤の有効性が低下するメカニズムを解明し、さらに現行の手指衛生の効果が低下する状況を特定しました。本研究に関する論文がアメリカ時間：2019年9月18日（火）に科学雑誌「mSphere」のオンライン速報版に掲載され、同日アメリカ微生物学会より本研究の紹介が公開されましたのでお知らせします。

季節性インフルエンザウイルスによる例年のアウトブレイクは、多大な人的および経済的被害をもたらしており、感染拡大の予防は極めて重要な問題です。インフルエンザウイルスによる接触感染は重要な感染経路の一つです。2002年に疾病管理予防センター（CDC）で定められた手指衛生ガイドラインに基づいて、国内外問わずすべての医療機関において接触感染対策として手指衛生が積極的に行われております。

本研究では、現行の手指衛生に使用されるアルコール系消毒剤が上気道由来粘液中のインフルエンザウイルスに対して消毒効果が極端に低下する事を実証しました。

掲載誌情報	mSphere [2019年9月18日（水）オンライン速報版掲載] 雑誌発行元国：アメリカ 参考URL： <a href="https://msphere.asm.org/content/4/5/e00474-19">https://msphere.asm.org/content/4/5/e00474-19</a> アメリカ微生物学会（ASM）のホームページに掲載 [2019年9月18日]
論文情報	論文タイトル：Situations leading to reduced effectiveness of current hand hygiene against infectious mucus from influenza-infected patients [日本語：インフルエンザ感染患者由来の感染性粘液に対して現行の手指衛生の有効性が低下する状況の解明]
研究者情報	京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 助教 廣瀬 亮平（研究責任者） 感染病態学 教授 中屋 隆明（研究責任者） 消化器内科 教授 伊藤 義人

## 【研究概要】

季節性インフルエンザウイルスによる例年のアウトブレイクは、多大な人的および経済的被害をもたらしており、感染拡大の予防は極めて重要な問題です。インフルエンザウイルスによる接触感染は重要な感染経路の一つです。2002年に疾病管理予防センター（CDC）で定められた手指衛生ガイドラインに基づいて、国内外問わずすべての医療機関において接触感染対策として手指衛生が積極的に行われております。本研究では、現行の手指衛生に使用されるアルコール系消毒剤が上気道由来粘液中のインフルエンザウイルスに対して消毒効果が極端に低下する事を実証しました。

感染性粘液のヒドロゲルとしての物理的性質による拡散・対流現象の低下によって、感染性粘液中の消毒薬濃度上昇速度が遅くなり、その結果消毒薬が粘液中の病原体に対して消毒効果を発揮する（つまり粘液中の病原体を完全に不活化する）のに必要な時間が延長されます。この現象によって、消毒効果の低下が引き起こされることが明らかになりました。一方で、感染性粘液が完全に乾燥し固形化するとヒドロゲルの特性は失われ、消毒効果の低下は生じないことも明らかになりました。

これらをまとめますと、感染性粘液が手指などの体表に付着して完全に乾くまでの間は（本研究では約30-40分間と想定しています）、消毒薬を使用した適切な手指衛生施行後でも感染力を維持した病原体が体表に残存し、周囲に感染が広がるリスクがいぜん高いことが明らかになりました。

本研究成果は、現行の手指衛生・接触感染予防の脆弱性を明らかにするものであり、今後その脆弱性の克服を進めることによって、より効果的な消毒剤/手指衛生法の開発ならびにインフルエンザアウトブレイクの効果的な予防法構築につながることを期待されます。

<お問い合わせ>

京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科 助教 廣瀬 亮平

Tel : 075-251-5325 E-mail : ryo-hiro@koto.kpu-m.ac.jp

[\* 広報関係 : 広報センター 電話 : 075-251-5275 E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp]

## 【研究の背景】

季節性インフルエンザAウイルス（IAV）による例年のアウトブレイクは、多大な人的および経済的被害をもたらしており、伝播の予防は感染管理にとって重要な問題です。飛沫感染は IAV の主な感染経路ですが、接触感染も重要な感染経路です。80W/W%エタノールが主成分のエタノールベース消毒剤（EBD）を使用した手指擦り込みによる手指衛生（AHR）および流水による手洗いによる手指衛生（AHW）は、接触感染を予防するための一般的な方法であり、疾病管理予防センター（CDC）・世界保健機関（WHO）によって推奨されています。

感染性体液中に含まれる有機物による消毒薬の効果減弱については、すでに広く知られ消毒薬効果評価基準にも考慮されています。喀痰などの感染性粘液中の病原体に対する EBD など消毒薬の効果について評価・議論した論文はいくつか見受けられますが、有機物以外の消毒薬の効果減弱因子は同定されておらず、少なくとも現行の手指衛生・接触感染予防では病原体の殺菌不活化に不十分であることは報告されていませんでした。しかし以前に廣瀬助教らの研究チームは、粘弾性などの粘液の物理的要因により粘液中の IAV が外部環境から保護される可能性について報告しています。（文献：1、2）。

その研究をさらに進め本研究では、物質移動現象の概念を利用して、粘液中の IAV に対する EBD の有効性が大幅に低下することを実証し、この低下の原因となるメカニズムおよび低下が起こりうる状況を明らかにしました。

## 【研究の内容】

IAV に感染した患者の上気道由来粘液を使用して、IAV の不活化試験とエタノール濃度測定を実施しました。さらに臨床研究を行い、EBD を使用した AHR および AHW の有効性を評価しました。

感染性粘液の物性解析では、粘液は生理食塩水に比して粘度は非常に高く、シュドプラスチック流体の特性を示すヒドロゲルでした。ヒドロゲルとしての粘液の物理的性質のために拡散/対流の速度が遅くなるのが原因で、「エタノール濃度が IAV 不活性化レベルに達する時間」および「EBD が IAV を完全に不活性化するのに必要な時間」は、生理食塩水条件下より粘液条件下の方が約 8 倍程度長い結果となりました（図：1）。

実際の手指衛生の効果評価では、粘液中の IAV に対する EBD の有効性が生理食塩水中の IAV と比較して極端に低下することを示しました。生理食塩水中の IAV は 30 秒以内に完全に不活性化されましたが、粘液中の IAV は、120 秒間の AHR にもかかわらず感染力を維持したままでした。このことは現行の AHR では感染性粘液を完全に不活化することは難しいことを示しています。

一方で、感染性粘液が完全に乾燥し固形化するとヒドロゲルの特性は失われ、消毒効果の低下は生じないことも明らかになりました。具体的には AHR は、粘液が完全に乾燥した条件においては 30 秒以内に粘液中の IAV を不活性化しました。さらに、物理的に感染性粘液を洗い流す AHW は、30 秒以内に IAV を不活性化しました。

感染性粘液が手指などの体表に付着して完全に乾くまでの間は（本研究では約 30-40 分間と想定しています）、EBD を使用した適切な AHR 施行後でも感染力を維持した病原体が体表に残存し、周囲に感染が広がるリスクがあることが明らかになりました。

## 【まとめと今後の展開】

IAV の感染拡大を防ぐには、AHR や AHW などの手指衛生が重要です。この研究は、IAV 感染者に由来する感染性粘液に対する AHR の有効性低下の根底にある状況およびメカニズムを解明し、現在の手指衛生の弱点を示しました。手/指に付着した感染性粘液が完全に乾燥するまでの間は（本研究では約 30-40 分間と想定しています）、粘液のヒドロゲルとしての物理的特性のために拡散/対流の速度が低下し、粘液に対する EBD を使用した AHR の効力は、大幅に低下します。

消毒方法や消毒薬の効果評価を行う際に、病原体の混合に使用する液体は培地や緩衝液、生食といった純水に物性が極めて近いものばかりで、実際の感染性粘液（喀痰・鼻汁など）の物性の再現は考慮されていません。この現行のプロセスで作成・承認された消毒薬・消毒方法は、感染性粘液に対する消毒としては不十分な可能性があり、想定された効果と実臨床での効果に乖離が生じます。特に時間的制約のある消毒の場合には（例えば、現行の手指衛生は 15-30 秒以内に消毒を完遂させる必要があります）、その乖離が大きくなるおそれがあります。感染性粘液の物性を考慮した新しい消毒薬効果評価試験の構築が望まれます。

また、次の患者の処置・治療までの時間が不十分な場合（つまり、感染性粘液が完全に乾いていない状態で次の患者の処置に移る場合）、医療スタッフはその間に行う AHR の有効性が低下していることに注意する必要があります。AHW は乾燥および非乾燥の感染性粘液の両方に対して非常に効果的であるため、AHW はこれらの AHR の弱点を補います。今後、AHW の重要性を再認識すると同時に、AHR の脆弱性の克服を進める必要があります。

新しい消毒薬効果評価試験に基づき開発・承認された新規消毒薬や消毒法は感染性粘液に対しても十分に効果を発揮し、手指衛生・接触感染予防の進歩に大きく貢献することが期待されます。

## 【文献】

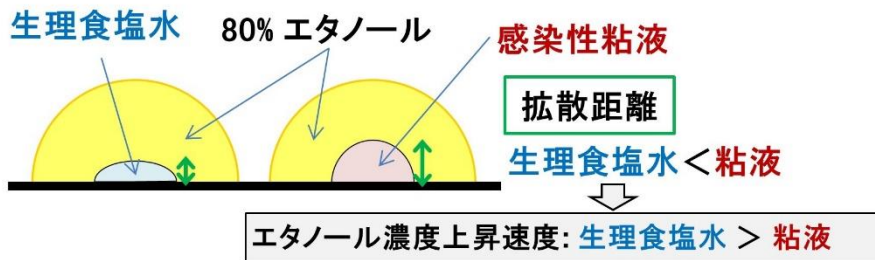
1, Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Watanabe Y, Yasuda H, Konishi H, Itoh Y. Viscosity is an important factor of resistance to alcohol-based disinfectants by pathogens present in mucus. *Scientific Reports*, 7:13186, 2017.

2, Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Watanabe Y, Yasuda H, Konishi H, Itoh Y. Mechanism of human influenza virus RNA persistence and virion survival in feces: mucus protects virions from acid and digestive juices. *Journal of Infectious Diseases*, 216:105-109, 2017.

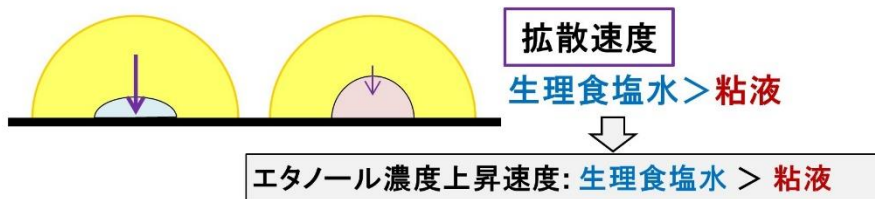
【図 1】

## エタノール系消毒剤の有効性が低下するメカニズム

### 1. 接触角 生理食塩水 < 粘液



### 2. 拡散係数 生理食塩水 > 粘液



### 3. 粘度 生理食塩水 < 粘液

