[PRESS RELEASE]

2021 年 11 月 29 日

京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

消毒薬のウイルスに対する残留消毒効果の評価

～ヒト皮膚上のウイルスの生存時間を大幅に短縮させる方法を構築～

本研究成果のポイント

＃　手指衛生に使用される消毒薬を手に塗布して乾燥した後も消毒効果が残存する（残留消毒効果がある）か、正確に評価できるモデルを構築し、手指衛生に使用される消毒薬の残留消毒効果を評価した。

＃　エタノールやイソプロパノールなどのアルコール系消毒薬には残留消毒効果がほとんど認められなかった。一方でグルコン酸クロルヘキシジン・塩化ベンザルコニウムなどの消毒薬には残留消毒効果が認められた。

＃　比較的高濃度である 0.2%塩化ベンザルコニウムは特に強い残留消毒効果を示し、新型コロナウイルス、ヒトコロナウイルス、インフルエンザウイルスの生存時間を、それぞれ 665 分から 5 分（1%未満）、1285 分から 12 分（1%未満）、121 分から 4 分（3%）に短縮し、この強い残留消毒効果は皮膚に塗布した後、長時間（4 時間程度）にわたり維持された。

＃　強い残留消毒効果を持つ消毒剤を皮膚に塗布することで、ウイルスが生存しにくい皮膚表面を創出することができ、現行の手指衛生を強力にサポートする革新的な接触感染予防法となることが期待される。

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、法医学　池谷博教授、感染病態学　中屋隆明教授ら研究グループは、手指衛生に使用される消毒薬の残留消毒効果（塗布して乾燥した後も残存する消毒効果）を正確かつ客観的に評価することに成功し、新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどのウイルスが生存しにくい皮膚表面を創出する方法を構築しました。本研究に関する論文が科学雑誌「Environmental Science & Technology」に掲載されますのでお知らせします。本研究で構築されたウイルスが生存しにくい皮膚表面の創出は、現行の手指衛生を強力にサポートする革新的な接触感染予防法となることが期待され、今後の感染制御の発展に大いに貢献します。

掲載誌情報	Environmental Science & Technology ［現地時間 2021 年 11 月 28 日公開 オンライン速報版］ 雑誌発行元国：アメリカ 参考 URL：https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.est.1c05296
論文情報	論文タイトル：Evaluation of the residual disinfection effects of commonly used skin disinfectants against viruses: An innovative contact transmission control method ［日本語：消毒薬のウイルスに対する残留消毒効果の評価：革新的な接触感染予防法］

著者情報	筆頭・責任著者 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 共同著者 京都府立医科大学 大学院医学研究科 消化器内科学 伊藤 義人 教授 京都府立医科大学 大学院医学研究科 法医学 池谷 博 教授 京都府立医科大学 大学院医学研究科 感染病態学 中屋 隆明 教授

【研究の背景・目的】

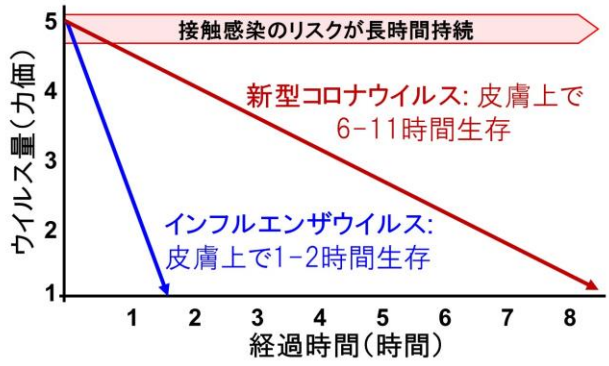
新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスによる感染拡大の完全なコントロールは現状では不可能であり、多大な人的・経済的損害をもたらしています。接触・飛沫・空気感染の制御は感染拡大を防ぐために極めて重要です。

接触感染の効果的な予防には、適切なタイミングでの手指衛生（手指消毒・手洗い）の徹底が重要です。一方で頻回の手指衛生の励行は確実な達成が難しく、また手指衛生が行われていない空白時間の接触感染リスクを低下させる方法はまだ確立されていません。そのため別の視点からアプローチした新たな接触感染制御法の構築が望まれています。

手指衛生に使用される消毒薬の一部は、皮膚塗布後にその消毒効果が皮膚表面上に残存すること（消毒残留効果）がいくつかの報告で示唆されていました。しかし、残留消毒効果を臨床研究すなわち被験者の皮膚上での解析で正確に評価することは困難であり、その詳細は不明なままでした。それゆえに、残留消毒効果が臨床現場や日常生活での手指衛生などの感染対策で応用が考慮されることはほとんどありませんでした。

本研究ではまず残留消毒効果の正確な評価のためのモデルを構築しました。次に皮膚表面の病原体生存時間の変化を残留消毒効果の程度を表す指標とすることによって、皮膚に塗布した各種消毒薬のウイルスに対する残留消毒効果を正確かつ客観的に評価しました。

新型コロナウイルスによる接触感染の制御に向けたこれまでの研究の流れ



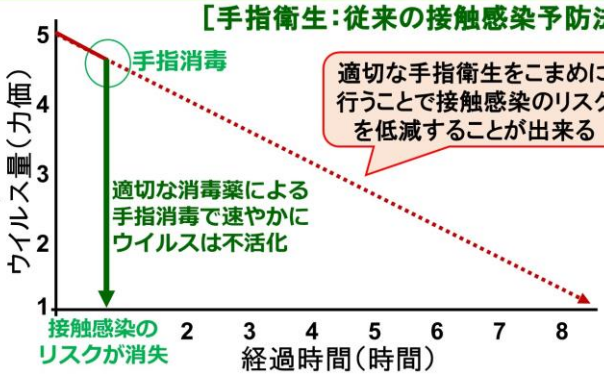
新型コロナウイルスは皮膚表面上で9時間程度生存し、1.8時間程度で不活化されるインフルエンザウイルスに比して大幅に生存時間が長く、接触感染のリスクが高い。

Hirose et al. Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand hygiene in COVID-19. Clinical Infectious Diseases, 2020.

Hirose et al. Reply to Gracely: Half-lives of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin. Clinical Infectious Diseases, 2021.

解決策①

［手指衛生：従来の接触感染予防法］



適切な消毒薬は・・？ → 40w/w%以上のエタノール消毒薬は有効、1.0w/v% グルコン酸クロルヘキシジンや0.2w/v% 塩化ベンザルコニウムは比較的有効である。

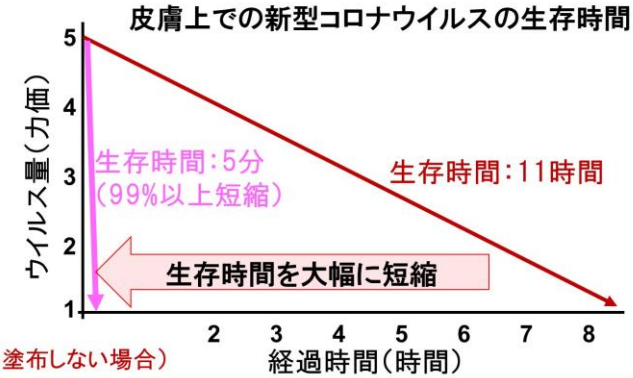
Hirose et al. Disinfectant effectiveness against SARS-CoV-2 and influenza viruses present on human skin: model-based evaluation. Clinical Microbiology and Infection, 2021.

解決策②

本研究の成果 ［革新的な接触感染予防法］

残留消毒効果を正確に評価できるモデルの構築
手指衛生に使用される消毒薬の残留消毒効果を評価
強い残留消毒効果を持つ消毒薬の同定
ヒト皮膚上のウイルス生存時間を大幅に短縮させる方法を構築

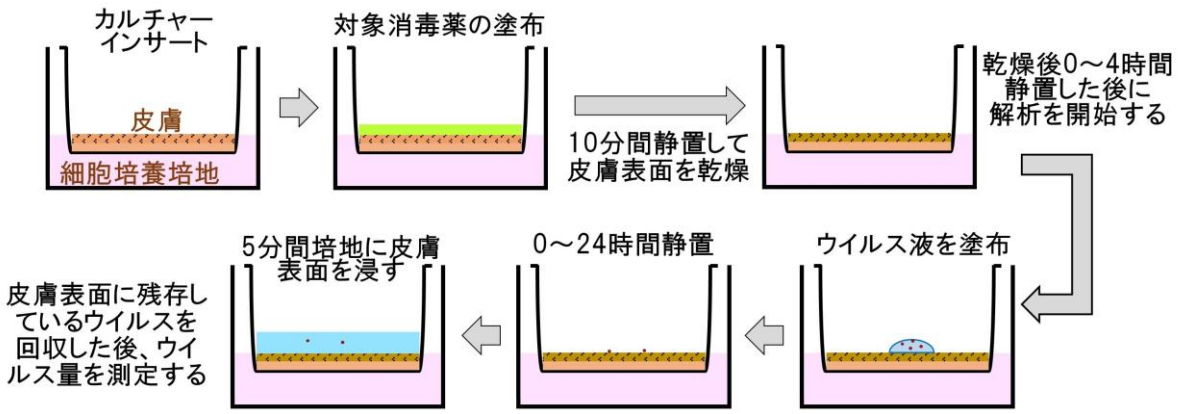
**残留消毒効果の強い消毒薬を皮膚に塗布することによって
ウイルスの生存しにくい皮膚表面の創出が実現する**



【研究の方法】

我々は以前に剖検体皮膚を用いた皮膚上の病原体安定性評価モデルを作成しています。本研究ではこのモデルをベースに改良を行い、皮膚に塗布された消毒薬の残留消毒効果評価モデルを構築しました。次に、構築したモデルを用いて、皮膚上のウイルスに対する残留消毒効果を正確に測定し、各種消毒薬における残留消毒効果の程度を明らかにしました。具体的には各種消毒薬を塗布したモデル皮膚上での残存するウイルスの量（力価）を経時的に測定し、そのデータからウイルスの生存時間を算出しました*（図1）*。

図１：消毒薬を塗布された皮膚表面に残存するウイルス量（力価）を経時的に測定する方法



評価対象消毒薬は、70 w/w%エタノール、70 w/w%イソプロパノール、1.0 もしくは 0.2 w/v%グルコン酸クロルヘキシジン、0.2 もしくは 0.05 w/v%塩化ベンザルコニウム、10 w/v%ポピドンヨード、70 w/w%エタノールと 0.2 w/v%塩化ベンザルコニウムの混合物（合剤）の計8種としました（いずれもその他の成分を含まない）。10%ポピドンヨードは手指衛生には一般的に用いられず手術時の皮膚消毒などに使用されますが、残留消毒効果が強いため比較対象として本研究では使用されています。評価対象ウイルスは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）、ヒトコロナウイルス（HCoV-OC43）、インフルエンザ A 型ウイルス(IAV)の計3種としました。

最後に今回のモデルでの残留消毒効果の評価結果が実際の被験者皮膚上での評価（臨床研究）と一致することを HCoV-OC43 を用いて確認しました。具体的には 70 w/w%エタノールもしくは 70 w/w%エタノールと 0.2 w/v%塩化ベンザルコニウムの合剤を被験者（10 人）の手指皮膚に塗布した上で、手指皮膚上の各部位（指・手掌・手背）における HCoV-OC43 のウイルス量（力価）の経時変化を計測しました。さらにモデルでの評価結果と臨床研究結果を比較しました。

【研究の主な結果と考察】

① 本研究では残留消毒効果の正確な評価のためのモデルが構築され、構築したモデルで得られたデータは被験者の皮膚上で得られたデータ（臨床研究で得られたデータ）とほぼ同じであることが確認されました。さらに病原体の皮膚表面での生存時間の変化（減少）を残留消毒効果の評価指標とすることによって、皮膚に塗布した各種消毒薬におけるウイルス（SARS-CoV-2・HCoV-OC43・IAV）に対する残留消毒効果を正確かつ客観的に評価することができました。

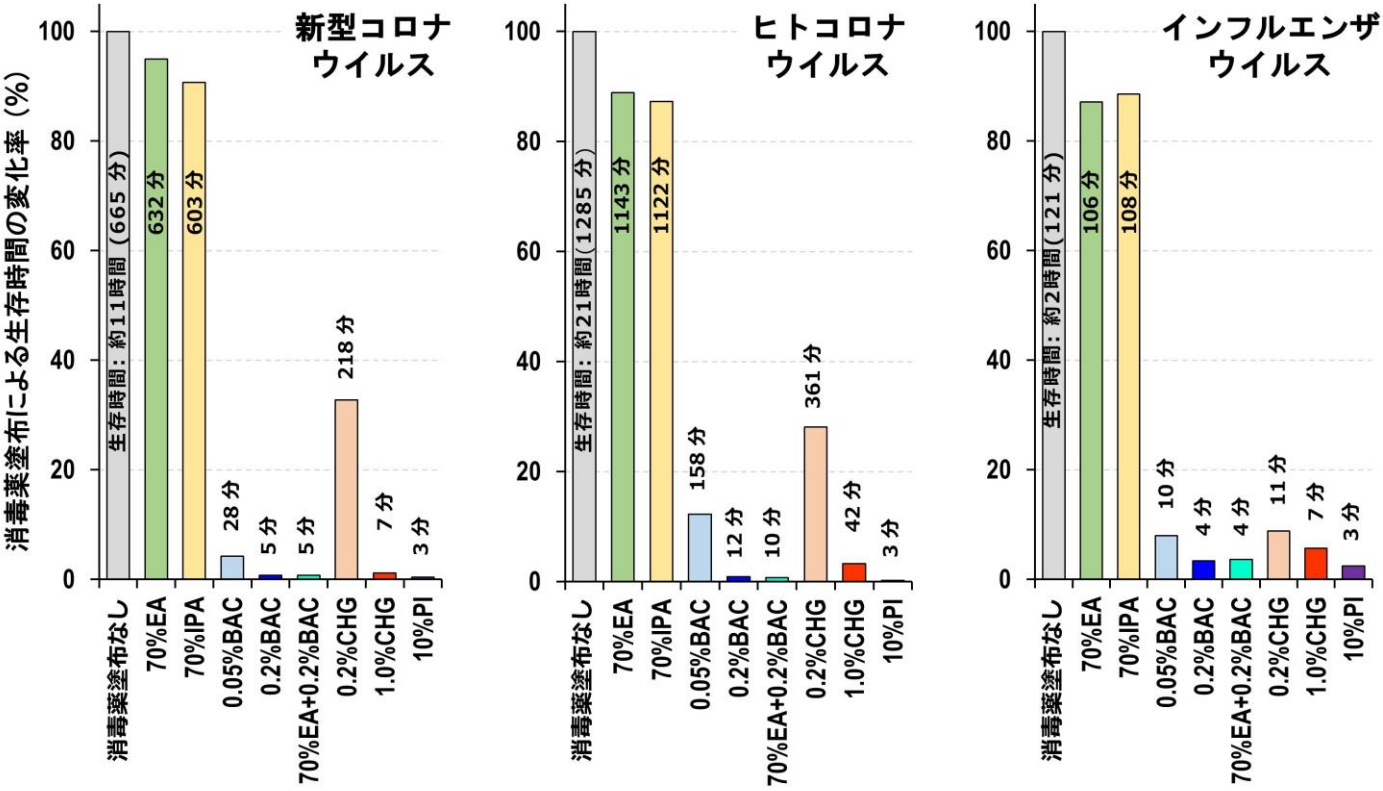
② 70%エタノール・70%イソプロパノールを塗布した皮膚表面上での SARS-CoV-2・HCoV-OC43・IAV の生存時間はコントロール条件（消毒薬を塗布していない条件）の生存時間と有意差はなく、70%エタノール・70%イソプロパノールには残留消毒効果がないことが確認されました。

③ 一方でポビドンヨード・グルコン酸クロルヘキシジン・塩化ベンザルコニウムを塗布した皮膚表面上での

SARS-CoV-2・HCoV-OC43・IAV の生存時間はコントロール条件の生存時間に比して有意に短くなり、これらの消毒薬には残留消毒効果があることが確認されました。特に 10%ポビドンヨード（ポジティブコントロール）と 0.2%塩化ベンザルコニウムでは強い残留消毒効果が認められました。具体的には、0.2%塩化ベンザルコニウムの残留消毒効果により、SARS-CoV-2・HCoV-OC43・IAV の生存時間は、それぞれ 665 分から 5 分（1%未満）、1285 分から 12 分（1%未満）、121 分から 4 分（3%）まで短縮しました。

各種消毒薬の残留消毒効果（生存時間の短縮）は図2・3を参照してください。

図２：消毒薬を塗布・乾燥した直後の皮膚表面上のウイルス生存時間の変化



《注釈》　EA：エタノール，IPA：イソプロパノール，BAC：塩化ベンザルコニウム，70%EA+0.2%BAC：70%エタノールと0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤，CHG：グルコン酸クロルヘキシジン，PI：ポビドンヨード

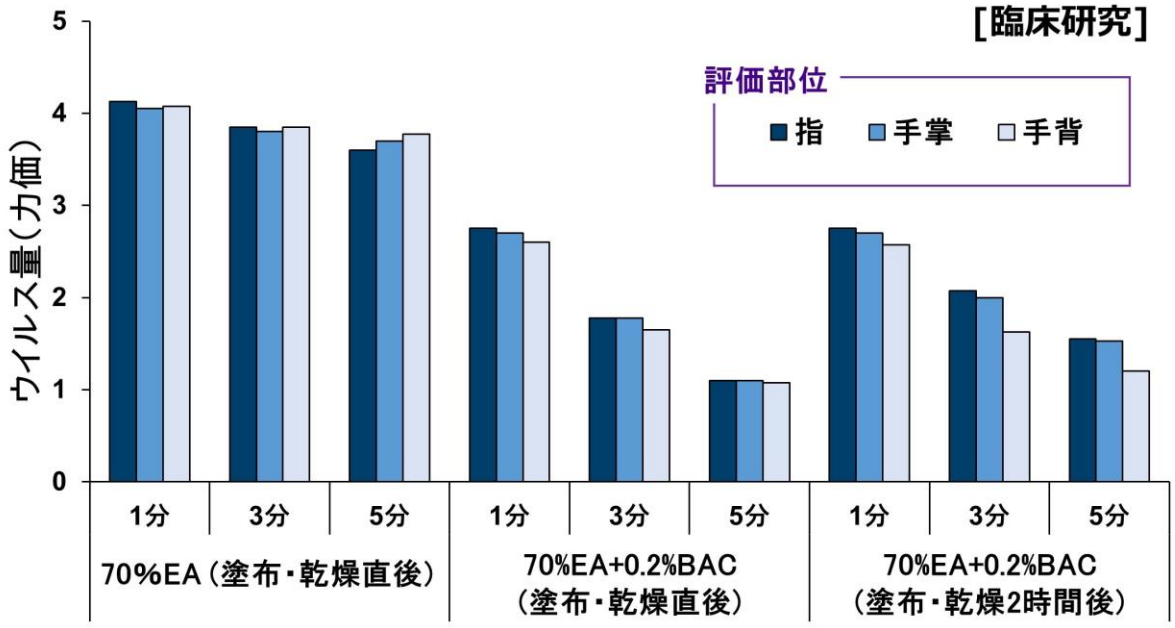
図３：各種消毒薬の残留消毒効果

④ 図2で示したとおり、70%エタノールと 0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤と 0.2%塩化ベンザルコニウム単剤の残留消毒効果は、ほぼ同じであることが確認されました。また被験者の手の皮膚上での評価（臨床研究）においても、70%エタノールと 0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤を塗布した皮膚表面上に残存する HCoV-OC43 の量（力価）は 70%エタノール単剤に比して有意に低くなり、0.2%塩化ベンザルコニウムの添加が HCoV-OC43 の生存時間を大幅に短縮したことが示されました *(図4)*。

これらの研究結果は、残留消毒効果を持たない 70%エタノールに残留消毒効果を有する塩化ベンザルコニウムを添加することで、添加された塩化ベンザルコニウムと同等の残留消毒効果が付加された消毒薬を作り出せることを示しています。塩化ベンザルコニウムやグルコン酸クロルヘキシジンは医療現場や日常生活での手指衛生に日常的に使用されている消毒薬の一つですが、70%エタノールやイソプロパノール等のアルコール系消毒薬に比して 0.2%塩化ベンザルコニウムや 1.0%グルコン酸クロルヘキシジンは SARS-CoV-2 や IAV 等のウイルスに対する消毒効果が有意に劣ることが報告されています *(文献1)*。ウイルスに対して強い消毒効果を有するアルコール系消毒薬に強い残留消毒効果を有する 0.2%塩化ベンザルコニウム（次点として 1.0%グルコン酸クロルヘキシジン）を添加することにより、強い消毒効果と強い残留消毒効果を併せ持つ消毒薬を作り出すことが出来ます。このような消毒薬を手指衛生に使用することにより、従来通りの適切な手指衛生に加えてウイルスの生存しにくい皮膚表面の創出を同時に達成することが期待できます。

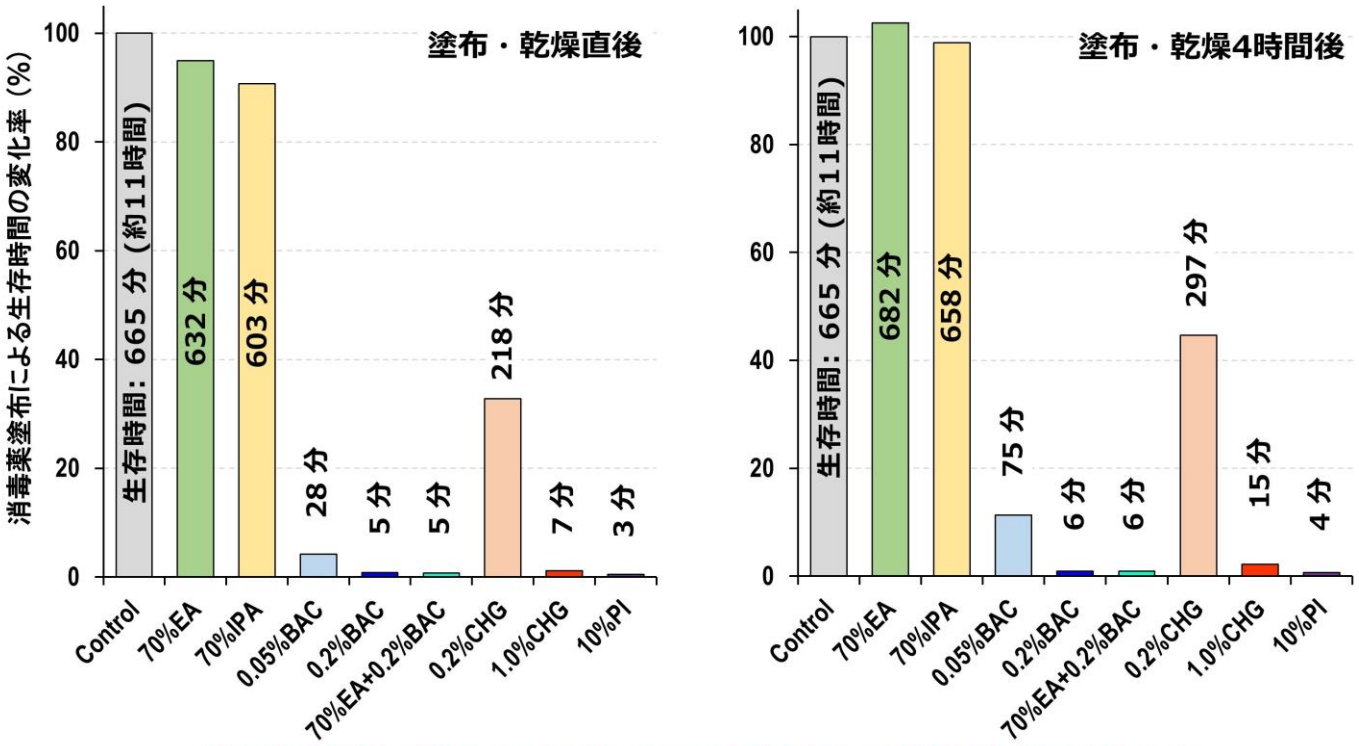
⑤ 「ウイルスの生存しにくい皮膚表面の創出」が実使用の状況でその有効性を発揮するには、残留消毒効果の長時間持続が非常に重要です。モデルでの評価では 0.2%塩化ベンザルコニウムや 70%エタノールと 0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤は 4 時間にわたり極めて強い残留消毒効果を維持することが示され *(図5)*、被験者の手の皮膚上での評価（臨床研究）でも同様に 70%エタノールと 0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤が極めて強い残留消毒効果を少なくとも 2 時間維持することが示されました。臨床研究では手背の皮膚表面に比して手掌や指の皮膚表面では塗布 2 時間後の残留消毒効果がやや低下しましたが、発汗や他の物体との接触により皮膚表面上の消毒成分が流出・喪失したものと推察されます *(図4)*。実使用においても同様の現象が起こり得るため、発汗量や物体との接触の頻度次第で、手掌や指などの部位の消毒残留効果の持続性は本研究データより低くなるかもしれません。

図４：消毒剤が塗布された被験者の皮膚に残存するHCoV-OC43の評価 [臨床研究]



《注釈》 EA：エタノール，70%EA+0.2%BAC：70%エタノールと0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤

図５：消毒薬を塗布・乾燥した直後および4時間後の皮膚表面上における新型コロナウイルスの生存時間の変化



10%PI・0.2%BAC・70%EA+0.2%BACは、塗布後4時間経過しても残留消毒効果が低下しない（ウイルスの生存時間短縮の効果は変化していない）。

《注釈》　EA：エタノール，IPA：イソプロパノール，BAC：塩化ベンザルコニウム，70%EA+0.2%BAC：70%エタノールと0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤，CHG：グルコン酸クロルヘキシジン，PI：ポピドンヨード

【まとめと今後の展開】

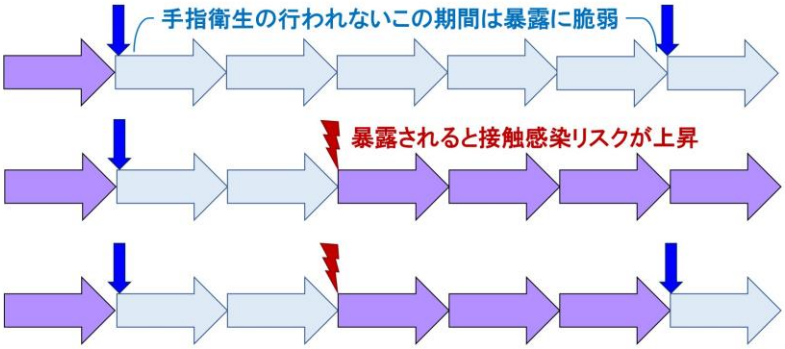
本研究では、残留消毒効果を正確に評価できるモデルを構築して、手指衛生に使用される消毒薬の残留消毒効果を評価しました。エタノールやイソプロパノールなどのアルコール系消毒薬には残留消毒効果がほとんど認められませんでした。一方でグルコン酸クロルヘキシジン・塩化ベンザルコニウム・ポピドンヨードなどの消毒薬には残留消毒効果が認められました。

比較的高濃度である 0.2%塩化ベンザルコニウムは特に強い残留消毒効果を示し、その効果は皮膚に塗布した後 4 時間程度にわたり維持されることが確認されました。ただし、実使用においては発汗量や物体との接触の頻度次第で、手掌や指などの部位の残留消毒効果の持続性は本研究データより低くなる可能性があります。

このように、強い残留消毒効果を持つ消毒剤を皮膚に塗布することで、皮膚表面でのウイルスの生存時間が大幅に短縮され、ウイルスが生存しにくい皮膚表面を創出することができます。「ウイルスの生存しにくい皮膚表面の創出」により、手指衛生が行われていない状態でも自動的に皮膚表面上のウイルスを減らし接触感染リスクを低減させることができ、現行の手指衛生を強力にサポートする革新的な接触感染予防法となることが期待されています。例えば、無自覚にウイルスに暴露されたため暴露直後に手指衛生を施行できなかったシチュエーションであっても、残留消毒効果は接触感染リスクを低減させることが期待されます。以前の廣瀬らの研究では、SARS-CoV-2 は IAV に比して皮膚上で長期間生存し接触感染のリスクが高くなる可能性が示唆されています *(文献2・3)*。残留消毒効果に基づく SARS-CoV-2 が生存しにくい皮膚表面の創出は、SARS-CoV-2 による接触感染リスクを効果的に軽減し、現在の COVID-19 パンデミックの収束に貢献します。

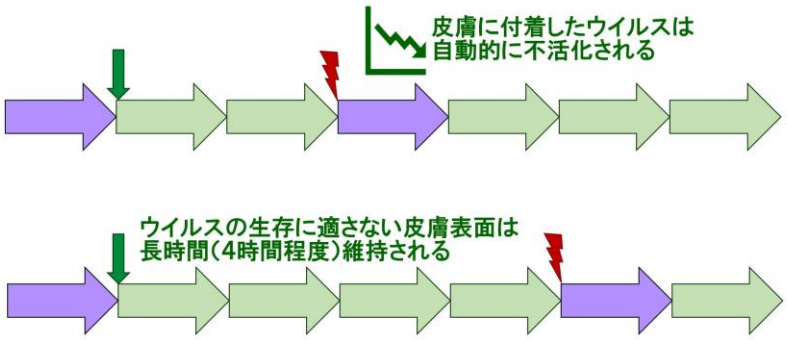
さらに 70%エタノールと 0.2%塩化ベンザルコニウムの合剤のような強い消毒効果と強い残留消毒効果を併せ持つ消毒薬を手指衛生に使用することで、「手指の適切な消毒」と「ウイルスが生存しにくい皮膚表面の創出」を同時に達成することができます。このような消毒薬は、より強固な接触感染予防を実現します。

まとめ：「現行の手指衛生」と「残留消毒効果を有する消毒薬を用いた手指衛生」

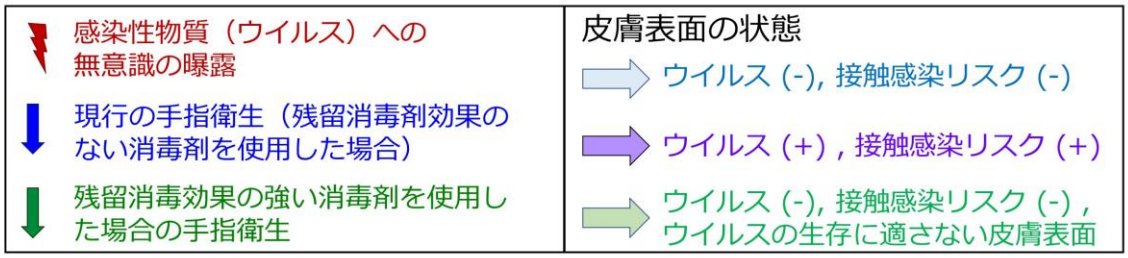


手指衛生を行うことにより皮膚表面のウイルスは不活化され、接触感染リスクは低下する。
一方で感染性物質（ウイルス）へ再度曝露されると接触感染リスクは上昇する。
［手指衛生間の空白時間は予防手段がない］

感染性物質へ再度曝露された場合は、再度手指衛生を行うまではウイルスが皮膚上に存在するため接触感染リスクの高い状態が継続する。



残留消毒効果の強い消毒剤を使用して手指衛生を行うことにより、皮膚表面のウイルスの不活化・接触感染リスク低下だけでなく、ウイルスの生存に適さない皮膚表面が創出される。
その後感染性物質へ再度曝露された場合でも、皮膚に付着したウイルスは自動的に不活化されていき、短時間で接触感染リスクの低い状態に戻る。
このウイルスの生存に適さない皮膚表面は、手指衛生後長時間（４時間程度）維持される。



【文献】

1. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, Daidoji T, Itoh Y, Nakaya T. Disinfectant effectiveness against SARS-CoV-2 and influenza viruses present on human skin: model-based evaluation. Clinical Microbiology and Infection, 2021 in press.
2. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, Daidoji T, Itoh Y, Nakaya T. Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand hygiene in COVID-19. Clinical Infectious Diseases, 2020 in press.
3. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, Daidoji T, Itoh Y, Nakaya T. Reply to Gracely: Half-lives of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin. Clinical Infectious Diseases, 2021, 73 (3), e854-e856.

【研究資金】

本研究は以下の研究費の支援を受けて行われました。
・国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）
① 産学共同〈育成型〉：with/post コロナにおける社会変革への寄与が期待される研究開発課題への支援 ［グラント番号：JPMJTR21UE］

② トライアウトタイプ：with／postコロナにおける社会変革への寄与が期待される研究開発課題への支援 ［グラント番号：JPMJTM20PR］
・国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)
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
・JSPS 科研費 若手研究
・公益社団法人武田科学振興財団 医学研究助成感染領域
・公益財団法人 三菱財団 自然科学研究助成

＜お問い合わせ＞
京都府立医科大学　大学院医学研究科　消化器内科学　助教　廣瀬　亮平
Tel：075-251-5325　E-mail：ryo-hiro[at]koto.kpu-m.ac.jp

＜広報に関すること＞
京都府立医科大学 企画広報課　土屋
電話：075-251-5804　E-mail：kouhou[at]koto.kpu-m.ac.jp
科学技術振興機構 広報課
電話：03-5214-8404　E-mail：jstkoho[at]jst.go.jp

＜JST 事業に関すること＞
科学技術振興機構　産学連携展開部　研究支援グループ　星　潤一
Tel：03-5214-8994　E-mail：a-step[at]jst.go.jp