The Open Antimicrobial Agents Journal, 2010, 2, 71-78

독감 바이러스에 대한 이산화염소의 항 바이러스 효과와 감염 억제를 위한 적용

다카노리 미우라와* 타카시 시바타

타이코 제약주식회사, 3-34-14 우찌혼마찌, 수이타, 564-0032 일본

개괄: 인플루엔자는 세계적으로 유행하는 호흡기 계통 전염병이다. 스페인 독감 (A/H1N1)은 세계적으로 1918년과 1919년 사이에 유행하여, 환자와 사망자가 각각 5억 명과 5천 명에 이르렀다. 최근에, 고도의 병원성 조류 인플루엔자인 A/H5N1과 돼지 인플루엔자 [2009 유행병 (H1N1)]가 인간에게 감염된 사실이 보고되었다. 인구 폭발과 빈번한 항공 왕래로, 2009년의 유행병 (H1N1)이 전 세계적으로 급속히 퍼지고 있다. 그에 더하여, H5N1 유행성 독감이 아주 가까운 장래에 나타날 것이 염려된다. 그 유행병은 결과적으로 지구촌 경제에 심각한 충격을 주어 사회 활동과 사업의 연속성을 잃어볼게 할 것이다. 유행성 인플루엔자에 대한 전염 억제의 효과적인 방법이 절실히 요구된다.

이산화염소 (ClO_2)는 강력한 항 바이러스 효과를 가지고 있고, 물체 표면과 공기를 살균할 수 있다. ClO_2와 단백질 사이의 상호 반응에 대한 최근의 연구에서, ClO_2는 타이로신과 트립토판 잔류물들을 산화, 변경시켰고, 그리고 단백질은 구조적으로 변성되었다. 인플루엔자 바이러스 A/H1N1의 (적)혈구 응집소와 뉴라미니다아제들이 ClO_2와의 반응에 의해 불활성화되었는데, 단백질의 변성이 바이러스의 불활성화를 일으켰던 것 같다. 사람들이 나쁜 영향을 받지 않고 오랫동안 머무를 수 있는 낮은 농도 (0.03ppm)의 ClO_2 기체는 분무 형태로 살포된 인플루엔자 바이러스의 전염에 의한 생쥐들의 죽음을 방지하였다. 우리는 ClO_2 용액과 기체의 효과에 근거하여 현재 정보와, 또한 유행성 인플루엔자 발생에 대비하여 ClO_2의 적용을 조사한다.

중요어: 이산화염소, 인플루엔자, 유행병

1. 서론

우리들 인간은 역사상 여러 번에 걸쳐 인플루엔자 바이러스에 의해 야기된 유행병을 경험했다. 20세기에 있어서, 1918년, 1957년과 1968년 세 번의 유행병이 발생하였다. 각각의 유행병은 스페인 독감, 아시아 독감과 홍콩 독감으로 불려졌는데, 그 중에서 인플루엔자 A 바이러스의 아류형은 H1N1, H2N2와 H3N2로 각각 다르다 [1]. 3차에 걸쳐 1918년과 1919년 사이에 발생하여 유행한 스페인 독감 (A/H1N1)은 5억 명 이상의 감염과 5천만 명 이상의 죽음을 기록하였는데, 이것은 그 후 항원 小變移(소변이)로 인해 치사율이 감소되어 계절적 인플루엔자로 진정되었다 [2]. 스페인 독감이 진정되고 38년 후에, 항원 大變移(대변이)에 의해 아시아 독감 (A/H2N2)이 발생하여 다시 한번 유행하였다. 그 아시아 독감 역시 계절적 인플루엔자로 되어 진정되었으나, 10년 뒤에 항원

대변이에 의해 홍콩 독감 (A/H3N2)이 발생하여 유행하였는데, 이것은 항원 소변이에 의해 계절적 인플루엔자로 되었다가 다시 한번 진정되었다. 20세기에 널리 퍼진 유행병들을 통해, 매 20~30년마다 일어나는 항원 대변이에 의해 새로운 형태의 아류형 바이러스가 생성되어 유행병을 일으킨다는 것이 확실하다. 또한, 이런 모든 유행병들이 스페인 독감 A/H1N1의 아류형으로부터 기원했다고 생각된다 [3].

21세기에, 인플루엔자 바이러스의 감염에 의해 일어난 유행병이 다시 한번 발생하였다 [4]. 2009년 4월 이후, 멕시코에서 발생한 돼지 A 타입 인플루엔자 바이러스 (H1N1)로부터 유래한 하나의 인플루엔자가 거의 즉각적으로 퍼져나갔고, 홍콩 독감 이후 41년 만인 2009년 6월 11일 세계 보건 기구 (WHO)가 유행병으로 선언하게 되었다 [5]. 2009년 11월 22일 현재 WHO의 감시에 따르면, 새로운 형태의 인플루엔자 [유행성 (H1N1) 2009]는 622,482명의 감염 환자와 적어도 7,826명 이상의 사망자를 낳았고, 아직도 전 세계적으로 퍼지고 있다 [6]. 진단 환자들의 숫자를 지역적으로 분석하면: 아프리카 지역에 15,503건, 아메리카 지역에 190,765건, 지중해 동부 지역에 38,359건, 아직도 우크라이나에서 감염이 진행되고 있는 유럽 지역에 154,000건 이상, 동남아시아 지역에 47,059건, 그리고 서태평양 지역에 176,796건이며, 이것은 전 세계적으로 신속히 퍼져나가고 있음을 보여준다 [6]. 이 숫자들은 2009 유행성 인플루엔자 바이러스 (H1N1) 검사의 양성 결과를 가지는 것들이기 때문에, 유사 인플루엔자 질병들 (influenza-like illnesses: ILIs)의 엄청난 숫자 중에, 2009 유행성 인플루엔자 (H1N1) 환자들이 포함된다. 이것은 비행기와 철도 등에 의한 교통 수단이 고도로 발전된 현대에 있어, 감염이 전 세계적으로 퍼지는 오래 동안 골치거리가 되는 실제적인 예이다.

2009년 유행성 인플루엔자 (H1N1) 이전인 1997년 5월에 고도의 병원성 조류 인플루엔자 (A/H5N1) 바이러스의 인간 전염이 보고되었는데 [7, 8], 그것은 계속적으로 퍼지고 있었다. 인플루엔자 A (H5N1)가 감염 중이거나 죽은 가금류와의 직접적인 접촉에 의해 전염되고, 많은 수의 인간 죽음이 보고되었다. 2003년 11월과 2007년 12월 사이에, 14개국에서 349건이 감염되었는데 [9], 그 중에서 62%가 사망하였다 [9]. 최근에 이집트에서, 인플루엔자 A (H5N1)의 출현이 증가하고 있고, 88건의 누적 환자들 중에서 27명이 사망하였다 [11]. 지금까지 인플루엔자 A (H5N1)의 인간으로의 전염성이 비교적 낮은 것으로 보이지만, 만약 인간 친화적인 돌연변이 바이러스가 출현한다면, 2009 유행성 인플루엔자 A (H1N1)의 경우와 같이 거의 순간적으로 세계적으로 퍼질 것이 쉽게 예상된다. 인플루엔자 A (H5N1)의 치사율이 놀랄 정도로 높기 때문에, 수많은 사망 사건, 전례가 없는 건강 위협, 그리고 그 후의 전체적인 사회 기능의 변질이 염려된다.

이 논문에서는 인플루엔자 바이러스에 대해 강력한 殺(살)바이러스 활력을 가지는 이산화염소 (ClO_2)에 대해 집중 조명하고, 시험관 내에서의 실험에서 抗(항)바이러스 효과의 확증적인 결과들을 소개한다. 더구나, 최근 학생들의 반복되는 무단 결석에 대한 개선 효과에 더하여, 실험용 생쥐들에서의 독감 감염 실험들에서 ClO_2 기체의 자세한 예방 효과를 보고한다. 마지막으로, 우리는 통상적인 예방 방법에 추가하여, 유행성 독감에 대항하여 ClO_2를 이용하는 새로운 예방법으로 제안한다.

2. 이산화염소

ClO_2 (CAS. No. 10049-04-4)는 분자량 67.46을 가지는 분자이고, 그것은 하나의 安定基(안정기)를

형성한다 [12]. 영국의 화학자인 Davy가 1811년에 칼륨 과염소산염을 산화시켜 이 분자를 처음으로 발견하였다 [13]. ClO_2는 실내 온도에서 노란색이 도는 기체이고, 물에 비교적 쉽게 녹는다 (0-5℃ 그리고 70-100 mmHg에서 용해도는 20 g/L). 그렇지만, 물에 녹은 ClO_2 기체가 짧은 시간 내에 減散(소산)되므로, ClO_2 기체의 용해도는 시간이 지남에 따라 감소한다 [13]. 그 결과로 ClO_2 용액은 현장에서 만들어 사용되어왔다.

ClO_2는 산화제인데, 이것은 전자 1개를 붙잡아 ($ClO_2 + e^- \rightarrow ClO_2^-$) 아염소산염 이온 ($ClO_2^-$)으로 환원된다. 산화 환원 전위 ($E^o$)는 0.95 V로서 비교적 높다. ClO2는 물을 만나면 4개의 전자들을 붙잡아 염화물 이온 (Cl^-)으로 환원되는데 ($ClO_2^- + 2H_2O + 4e^- \rightarrow Cl^- + 4OH^-$), 이것의 E^o는 ClO_2의 그것보다 낮은 0.78 V이다. 결과적으로, ClO_2의 산화 활성은 ClO_2^-보다 강하다. ClO_2의 E^o는 수산기 (OH, 2.8 V), 오존 (O_3, 2.07 V)과 하이포아염소산 (HClO, 1.49 V)들의 그것보다 낮다. 그러므로 그것은 이와 같은 다른 분자들보다 더욱 선택적인 산화 반응을 한다 [14, 15].

소위 "안정화"된 이산화염소는, 사실은 주요 성분이 ClO_2^- 의 무색 용액으로서, 서구에서는 계속 시판되어 왔으며, 이것의 정확한 명칭은 혼란을 일으키고 있다 [16, 17]. 일반적으로 말해서, ClO_2는 아래 (1) – (3)의 반응식에 의해 합성된다 [13, 18] ($_{(g)}$는 기체를 의미한다).

$2NaClO_2 + Cl_{2(g)} = 2ClO_{2(g)} + 2NaCl$ (1)

$2NaClO_2 + HOCl = 2ClO_{2(g)} + NaCl + NaOH$ (2)

$5NaClO_2 + 4HCl = 4ClO_{2(g)} + 5NaCl + 2H_2O$ (3)

그 결과로, 만약 염소 기체, 하이포아염소산이나 산이 같이 존재하지 않으면, ClO_2^-가 주 성분인 "소위" 안정화된 이산화염소는 ClO_2 기체를 생산할 수 없고, "소위" 안정화된 이산화염소 자체는 ClO_2의 선택적 산화 활력을 가지지 않는다. 그러므로, "소위" 안정화된 이산화염소 기체의 미생물에 대한 효능 데이터는 ClO_2 자체의 그것들과는 다르고, 그것들은 세심하게 해석될 필요가 있다 [19-21].

그러므로, ClO_2는 용액은 물론 기체로서 사용될 수 있고, 그것의 적용 분야도 매우 넓다. 오래 전부터, 주로 서구 여러 나라들에서, ClO_2는 제지용 펄프의 표백에 이용되어왔다 [22]. Cl_2와는 달리 ClO_2는 펄프에 존재하는 다양한 종류의 탄수화물들 가운데에서 糖質(당질)을 선택적으로 산화한다 [23, 24]. 뿐만 아니고, ClO_2는 다른 염소 타입의 표백제와 비교하여 다이옥신의 생성을 감소시키는 장점이 있다. 그러므로, ClO_2는 다이옥신의 생성이 없는 그것의 ECF (Elemental Chlorine Free) 특성의 힘으로, Cl_2에 의한 표백의 대체제로서 작용한다 [22]. 또한, ClO_2는 미국의 식약청 (FDA)에 의해, 穀實粉(곡실분; cereal flour)의 표백 [25] 및 야채와 과일의 살균에 식품 첨가물로 사용하도록 허가된다 [26]. 더 나아가, 미국의 환경 보호청 (EPA)은 수돗물 (목표로 정한 수질을 위해 0.8 ppm 이하)의 살균제로서 ClO_2의 사용을 허용했으며 [27], 그 分子(분자)는 미국의 淨水(정수) 시설에서 발암 물질인 트리할로메탄을 거의 생성하지 않는 살균 방법으로 이용된다 [28, 29]. 게다가, EPA는 실험 장치, 청정실, 주위 환경의 표면, 기구들의 제조에 멸균제로서 고농도의 ClO_2 기체의 사용을 허가했고 [30], 그리고 최근에는, 그 기체가 생물안전 캐비닛의 멸균을 위한 포르말린 훈증에 대한 대체제로서 NSF/ANSI 49의 부록 G에 의해 표준화되었다 [31]. 뒤에서 기술될 것처럼, 우리는 인플루엔자 바이러스 전염에 대해 낮은 농도의 ClO_2 기체의 예방 효과를 확인하였다 [32]. 장래에는, 감염 예방 수단으로서 고농도의 ClO_2 기체뿐만 아니고 저농도의 ClO_2 기체에 대해 적법한 입법 조치가 이루어지기를 희망한다.

ClO_2에 대한 현재의 상황에서, 우리의 타이코 제약 주식회사에서는 일본에서 유일하게 ClO_2를 이용하여 개발된 일련의 항균성 및 탈취제 상품을 제조하여 "Cleverin®"라는 상품명으로 판매한다 [33]. 현재, 저농도의 ClO_2 기체를 연속적으로 살포하는 "Cleverin®G" 상품 계열, 용액으로 장시간에 걸쳐 ClO_2 농도(각각 약 100 ppm과 500ppm)를 안정적으로 유지하는 "Cleverin®S"와 "Cleverin®L"를 가지고 있다. 이 제품들은, 앞에서 기술한대로, ClO_2의 특성인 누르스름하게 보이고, 그리고 ClO_2 기체 자체를 이용한다. 또한, "Cleverin®S"는 현장에서 ClO_2 기체의 생성이 필요 없이 즉석에서 사용할 수 있는 제품이다. 더 나아가, 이 상품들에 더하여, 우리는 낮은 농도 (0.1ppm 이하)의 ClO_2 기체를 연속적으로 배출하는 장치인 LISPASS®를 제조하여 판매한다. LISPASS®에 두 가지의 종류가 있다: LISPASS®S는 바닥 면적이 200 m^2에 사용하는 소형의 휴대용이다. 다른 한 가지는 LISPASS®NEO가 있는데, 이것은 바닥 면적 16,000 m^2까지 사용할 수 있다. 최근에, 우리는 실제 크기의 실내 시험을 수행하였고, 살포된 ClO_2 기체의 수준이 습기와 조명에 의해 영향을 받기는 하지만, 그 장치는 0.03ppm 이하의 안전 수준에서 가동할 수 있다 [34]. 또한, 우리 ClO_2 제품의 안전은 물론 바이러스, 박테리아와 균류에 대한 효능과 관련하여, 우리는 세계 유수 간행물에 연구 결과를 발표하였다 [32, 35-39]. 다음 절에서는, 다양한 연구 결과들 중에서, 인플루엔자 감염을 집중 조명하고, ClO_2의 효능 데이터를 소개하고, 그리고 안전성과 함께 그것들을 개관한다. 또한, 우리는 인플루엔자 감염을 억제하기 위한 "3相(상) 보호"라는 완전히 다른 개념을 소개한다.

3. 인플루엔자 바이러스와 전염병에 대한 이산화염소의 긍정적 효능

3.1 이산화염소 용액

ClO_2 용액이 殺(살)바이러스 활력을 가진다는 보고들이 많이 있다 [40-44]. 여러 가지 바이러스에 대한 불활성화 농도들은: 폴리오바이러스에서는 1-2ppm [40, 41], SARS를 일으키는 코로나 형상의 바이러스에서는 2.19ppm [42], A형 간염바이러스에서는 7.5ppm [43], 그리고 로타바이러스에서는 0.2ppm이다 [44]. 최근, 우리는 10 가지 종류의 바이러스들을 사용하여 Cleverin®S와 L (이하 Cleverin 용액이라 칭함)의 항 바이러스 활동을 보고하였다 [36]. 10ppm의 ClO_2 농도를 가지는 Cleverin 용액은〈고양이 칼리시바이러스〉 인간 인플루엔자 바이러스 A, 홍역 바이러스,〈개 디스템퍼바이러스〉 인간 헤르페스바이러스-1, 인간 헤르페스바이러스-2, 인간 아데노바이러스 타입 2, 개 아데노바이러스 타입 2, 개 파보바이러스 및 인간 면역 결핍 바이러스 타입 1에 대해 99.999% 또는 그 이상의 항 바이러스 활동을 보였다 [36]. 더 나아가, 여러 가지 조건의 Cleverin 용액 아래에서, 우리는 인플루엔자 바이러스 A에 대해 항 바이러스 활동을 측정하였고, 하이포아염소산나트륨 용액과 비교한 결과를 보고하였다 [45]. 그러므로, 이 논문에서, Cleverin 용액과 하이포아염소산나트륨 용액의 항 바이러스 활동을 비교하여 기술한다.

첫째, 소 태아혈청 (Fetal Bovine Serum; FBS)을 채워 실시한 항 바이러스 활동 비교 시험에서, 간섭 유기 화합물로서 1% FBS가 있는 경우에서도, ClO_2 10ppm의 Cleverin 용액은 인플루엔자 바이러스 A에 대해 99.999% 또는 그 이상의 항 바이러스 활동을 보였다 (표 1). 한편, 동일한

조건에서, 동일한 항 바이러스 활동을 달성하기 위해서는 100ppm의 하이포아염소산나트륨 용액이 필요하였다 (표 1). 그러므로, 그 혈청을 넣은 조건에서, Cleverin 용액이 하이포아염소산나트륨 용액보다 10배 이상 효과적이었음을 보였다. 더 나아가, 100ppm의 ClO_2를 포함하는 Cleverin 용액이, 10% FBS를 넣은 조건에서, 99.999% 또는 그 이상의 항 바이러스 활동을 보였으므로, 이 제품은 당연히 가정 오염 환경에서 항 바이러스 활동을 보여줄 것이다.

다음으로, 인플루엔자 바이러스 A에 대해 고농도의 鹽(염) (염화나트륨 3 M 또는 그 이상)이 있는 상태에서의 항 바이러스 활동을 비교할 때, 10ppm의 Cleverin 용액, 그리고 100ppm의 하이포아염소산나트륨 용액이 항 바이러스 활동을 보였다 (표 2). 그러므로, FBS 증전에서와 같이, 고농도의 염이 있을 때, Cleverin 용액의 효능이 하이포아염소산나트륨 용액의 그것보다 10배 이상 높았다.

더구나, 우리가 인플루엔자 바이러스 A에 대해 여러 가지 온도에서 (4-50℃) 항 바이러스 활동을 비교했을 때, 10ppm의 Cleverin 용액과 100ppm의 하이포아염소산나트륨 용액이 항 바이러스 활동을 보였다 (표 3). 여러 가지 pH (5-6) 범위에서, 1ppm의 Cleverin 용액과 10ppm의 하이포아염소산나트륨 용액이 항 바이러스 활동을 보였다 (표 4). Cleverin 용액의 ClO_2 농도를 10ppm까지 높였을 때, 99.99%의 항 바이러스 활동이 pH 10까지 관찰되었다.

표 1. 25℃ 1 분 동안, 염화나트륨 첨가 없이, 인플루엔자 A 바이러스를 99.999% 이상 불활성화하기 위한 살균제 농도와 FBS 첨가 사이의 관계

살균제 이름	[살균제] (ppm)	[FBS] (%)
Cleverin	1	ND[a]
	10	1
	100	10
NaClO	10	ND[b]
	100	1

[a] 하지 않음. [b]불활성화되지 않음.

표 2. 25℃ 1 분 동안, FBS 첨가 없이, 인플루엔자 A 바이러스를 99.999% 이상 불활성화하기 위한 살균제 농도와 염화나트륨 첨가 사이의 관계

살균제 이름	[살균제] (ppm)	[염화나트륨] (%)
Cleverin	1	1
	10	>3
	100	>3
NaClO	10	ND[a]
	100	>3

[a] 불활성화되지 않음.

표 3. 1 분 동안, FBS와 염화나트륨 첨가 없이, 인플루엔자 A 바이러스를 99.999% 이상 불활성화하기 위한 살균제 농도와 반응 온도 사이의 관계

살균제 이름	[살균제] (ppm)	온도 (℃)
Cleverin	1	10-50
	10	4-50
	100	4-50
NaClO	10	ND[a]
	100	4-50

[a] 불활성화되지 않음.

이 결과들로부터, 인플루엔자 바이러스의 접촉 감염의 경우에 사용된 Cleverin 용액이 염소 타입 표백제인 하이포아염소산나트륨 용액보다 10배 높은 항 바이러스 활동을 보였고, 그리고 살 바이러스제로서의 그것의 활동이 유기 화합물, 염분 농도, 온도와 pH에 의해 영향을 심각하게는 받지 않음을 확인하였다.

표 4. 25℃ 1 분 동안, FBS와 염화나트륨의 첨가 없이, 인플루엔자 A 바이러스를 99.999% 이상 불활성화하기 위한 살균제 농도와 pH 사이의 관계

살균제 이름	[살균제] (ppm)	pH
Cleverin	1	5-6
	10	5-10
	100	ND[a]
NaClO	1	ND[b]
	10	5-6
	100	ND[a]

[a]시험하지 않음. [b]불활성화되지 않음.

3.2 이산화염소 기체

Cleverin 용액에 더하여, ClO_2 기체의 강력한 살 바이러스 활동을 집중 조명하였고, 그것의 효능을 확인하고 또한 그것의 활동 메커니즘을 밝히기 위한 특별한 연구 활동들을 계속하고 있다. 인플루엔자 바이러스의 감염에 대해, 동물(생쥐)에 대한 감염 실험을 하였고, 직업 안전 및 건강 관리청 (the Occupational Safety and Health Administration; OSHA, U.S.A.)에 의해 정의된 8시간의 평균적 가중평균 폭로수준 (0.1ppm)보다 훨씬 낮은 ClO_2 기체가 인플루엔자 바이러스 A의 감염을 억제했다는 것을 알아냈다 [32]. 15 마리 (CD-1)의 생쥐들을 半 密閉(반 밀폐)한 우리에 넣어, 하나의 분무기로 蛋白質(연무질)의 인플루엔자 바이러스 菌株(균주) A/PR/8/34 (H1N1) (약 1 LD_{50}) (처리군)를 ClO_2 기체 (최종 평균 농도: 0.032ppm)와 함께 15분 동안 동시에 집어넣었다. 통제군으로서, ClO_2 기체 대신에 신선한 공기를 집어넣었다. 3일 후에 우리는 5 마리의 생쥐를 꺼내어 폐의 바이러스 滴定(적정) 농도($TCID_{50}$)를 측정하였다. 통제군에서, $TCID_{50}$은 6.7 ± 0.2 log (평균 ± 평균편차)였는데, 처리군에서는 현저히 감소된 2.6 ± 1.5 log (P = 0.003) 이었다 (표 5). 또한, 16일이 될 때까지, 통제군에 있는 나머지 10 마리의 폐사율을 비교했을 때, 그것은 7/10 (죽은 동물

수/전체 동물 수)이었고, 반면 처리군에서는 현저히 줄어 0/10 ($P = 0.002$, 표 5) 이었다. 이 결과들로부터, 0.03ppm까지 낮은 ClO_2 기체가 생쥐의 인플루엔자 감염을 억제했음이 시사되었다.

이와 같은 동물 모델에 더하여, 인간에 대한 최고적 연구에서 저농도의 ClO_2 기체가 초등학생들의 누적 결석률을 감소시켰음이 밝혀졌다 [35]. 脫臭(탈취) 목적(0.01-0.03ppm)으로 3 대의 Cleverin$_3$Gs를 초등학교 교실 (공간 체적 230m^3)에 설치했을 때, 교실에 Cleverin$_3$G를 설치하지 않은 학급에서 연속 38일 동안의 누적 결석률은 4.0%이었던 반면, Cleverin$_3$Gs ($P < 0.00001$)를 설치한 학급에서는 1.5%로 감소되었다 (표 6). 결석의 주된 원인은 감기 또는 인플루엔자이었다. 이 실험에서, 저농도의 ClO_2 기체가 반 밀폐 공간에서 인플루엔자 감염의 억제가 시사되었다.

표 5. 인플루엔자 A바이러스로 공격된 생쥐의 폐의 적정, 폐사율과 체질량에 대한 ClO_2 기체의 효과

[ClO_2 기체] (ppm)	폐 바이러스 적정 농도[a] (log_{10})	폐사율[b]	상대 체질량[c]
0	6.7 ± 0.2[d]	7/10[e]	0.9 ± 0.04[e]
0.03	2.6 ± 1.5[d]	0/10[e]	1.09 ± 0.08[e]

[a]바이러스 적정 ($TCID_{50}$)이 바이러스 연무제 (각 군에서 n= 5)의 연무 72 시간 후에 측정되었다. [b]폐사율은 공격 (각 군에서 n=10) 16일 후까지 측정되었다. [c]각 군에서 첫날부터 7일까지의 체질량 비율 (각 군에서 n=5). [d]P=0.003, [e]P=0.002.

표 6. 누적 결석률에 대한 ClO_2 기체의 효과

Cleverin$_3$G	누적 출석률 (%)	누적 결석률 (%)
설치	98.5	1.5[a]
미 설치	96.0	4.0[a]

[a]P<0.00001.

3.3 이산화염소의 살 바이러스 메커니즘

ClO_2 기체의 항 바이러스 효과의 활동 메커니즘으로서, 혈구응집소 (HA)와 뉴라미니다아제 (NA)와 같은 표면 단백질들의 변성이 規定(상정)되었다. 따라서, 우리는 HA와 NA의 활동에 대해 다양한 농도의 ClO_2의 효과를 조사하였다. 그 결과로, ClO_2의 수준이 증가함에 따라 HA와 NA의 활동이 감소된다는 것이 밝혀졌다 [32]. 더 나아가, 단백질과 ClO_2의 상호작용을 밝히기 위해, 대표 단백질로서 소 혈청알부민 (BSA)과 글루코스-6-포스포디하이드로나제 (G6PD)를 이용하여 상세한 이화학적 분석이 수행되었다 [46]. 그 결과로, 핵자기공명 (nuclear magnetic resonance; NMR) 분광학과 고성능 액체 크로마티그레피-질량 분광학 (high performance liquid chromatography-mass spectrometry; HPLC-MS) 분석으로, ClO_2가 그 단백질의 타이로신 잔류물과 트립토판 잔류물에 대해 산화 변형을 일으켰고, 타이로신 잔류물을 3,4-디하이드록시페닐알라닌 (DOPA)과 2,4,5-트리하이드록시페닐알라닌 (TOPA)으로, 그리고 트립토판 잔류물을 *N*-포르밀키뉴레닌으로 변화시켰음을 밝혀냈다. 더 나아가, HA와 NA로부터 뽑아낸 펩티드에서, 타이로신 잔류물과 트립토판 잔류물들이 산화되었음이 관찰되었다 [32]. 그러므로, 인플루엔자 바이러스를 불활성화시키는 ClO_2의 활동 메커니즘은 이들 두 개의 아미노산 잔류물들의 특별한 산화 변형이었음이 제시되었다. 타이로신 잔류물과 트립토판 잔류물들이 모두 2009년 유행성 바이러스 (H1N1)와 고도의 병원성

바이러스 A/H5N1의 HA와 NA 안에 포함되고 [47-50], 낮은 농도의 ClO_2 기체와 ClO_2 용액의 항 바이러스 효과를 시사한다.

4. 이산화염소의 안전성

4.1 이산화염소 용액

ClO_2는 미국에서 수돗물의 살균에 사용되어왔고, EPA에 의해 검토 논문이 발행되었다 [51]. 아래에, 이 보고서의 내용을 발췌하였다.

90일 간의 쥐에 대한 ClO_2의 경구 투여 결과, 부작용 최저 관찰 수준 (the lowest-observed-adverse-effect level; LOAEL)은 25ppm (2 mg/kg/day)이었다. 또한, 2년 동안 쥐에 ClO_2 용액을 경구 투여한 다른 실험으로부터, 부작용 비 관찰 수준(the no-observed-adverse-effect level; NOAEL)은 10ppm (1.3 mg/kg/day)이었다 [51-53]. 아프리카 사바나원숭이들에게 6주간 ClO_2 용액을 경구 투여한 실험에서, NOAEL은 30ppm (3.5 mg/kg/day)이었고 LOAEL은 100ppm (9.5 mg/kg/day)이었다 [51, 54]. 또한, 인간에 대한 연구가 실시되었고 5ppm의 ClO_2를 함유한 수돗물을 12주 동안 경구 투입한 후에 아무런 독성 징후가 관찰되지 않았다 [51, 55]. ClO_2의 물질대사에 관해, 쥐에 식별용 방사성 동위원소 $^{36}ClO_2$ 를 단 한번 경구 투여를 한 실험이 이루어졌는데, 여기에서 플라스마 ^{36}Cl 수준이 투입 후 2시간 후에 최고치에 도달했고, 그리고 방사능의 30%가 투입 후 72시간 만에 오줌으로 배설되었음이 밝혀졌다 [51, 56]. ^{36}Cl의 약 80%가 Cl 의 형태로 존재했고, 약간의 ClO_3^- 을 포함하며, 나머지 방사능의 대부분은 ClO_2^-였다 [57].

우리 역시 동물들에서 Cleverin 용액의 독성을 확인했는데, 그 결과는 급성 경구 독성은 5,000 mg/kg 이상, 들여 마셨을 때의 독성은 12,000 mg/kg 이상이었다. 피부 자극은 관찰되지 않았고 점막 자극은 아주 적었다 (표 7). 이 실험들은 ClO_2를 포함하는 ClO_2 용액과 Cleverin 용액 모두 안전성이 비교적 높고, 가정에서 사용될 수 있음을 시사한다.

표 7. Cleverin 용액[a]의 독성 연구

시험	동물	결과
급성 경구 독성	생쥐	LD50 > 5000 mg/kg
급성 흡입 독성	생쥐	LC > 12000 mg/m^3
단회 투여 피부 자극성	토끼	자극 없음
다중 복용 피부 자극성	토끼	자극 없음
비(안)점막 자극성	토끼	자극 없음
단회 투여 점막 자극성	토끼	매우 작은 자극
돌연(마인)성 경구 독성	쥐	LD50 > 1000 mg/kg
피부 알러지 반응	기니 피그	알러지 반응 없음
小核(소핵) 검사	생쥐 (골수)	유발 없음

[a]ClO_2 농도: 100ppm

4.2 이산화염소 기체

Dalhamm은 쥐로 흡입 독성 연구를 수행하였다 [58]. 어떤 쥐들은 260ppm까지의 ClO_2

기체에 2 시간 동안 노출된 후에 폐사하였다. 한편, 0 또는 0.1ppm (0.05로부터 0.3ppm까지 10주간의 평균 수준)의 ClO_2 기체에 하루 5 시간 그리고 1주에 7일 동안 노출된 후, 폐사나 어떤 독성 징후도 관찰되지 않았다. 우리의 ClO_2 제품들은 공간에서 0.1ppm 이하로 농도를 제어하는 이점을 가진다. 이렇게 낮은 농도는 장기 노출의 경우, OSHA에 의해 허용된 1일 8시간의 가중 평균과, 국립 직업 안전 및 건강 협회 (the National Institute for Occupation Safety and Health; NIOSH, U.S.A.)에 의해 허용된 10시간 노동 가중 평균 [59], 그리고 정부 산업 위생 학자 회의 (the American Conference of Governmental Industrial Hygienist; ACGIH, U.S.A.)에 의해 허용된 1주당 40시간 동안 1일 8시간의 표준 수준보다 낮다 [60]. 이런 사실로부터, 0.1ppm 이하의 낮은 농도의 ClO_2 기체의 사용에 있어 독성 염려가 없는 것으로 생각된다.

5. 인플루엔자의 감염 억제를 위한 3相(상) 보호

사무실, 병원, 그리고 가정에서의 감염을 억제하기 위해, 표면 살균이 모든 감염 경로들을 억제하기에 충분하지 않을 수 있고, 모든 감염 경로에 바를 수 있는 도포가 필요하게 된다. 인간에 대한 인플루엔자 바이러스의 주요 감염 경로들은 감염자와의 물리적 접촉 또는 중간 물질(직접 접촉 감염)을 통해 그리고 감염자로부터 나오는 바이러스를 함유하는 작은 비말을 흡입하고 호기의 흡입을 통해 이루어진다고 말해진다 (비말 감염). 많은 토의가 있어왔지만, 바이러스를 함유하는 5μm 또는 보다 작은 건조한 비말이나 에어로졸에 의해 이루어지는 감염 (공기 전염)에 대해, 결론은 아직 나지 않았다 [61-65]. 그렇지만, 기니 피그 [66]와 흰담비 [67]에 있어서의 감염 실험은 에어로졸을 통한 공기 감염을 뒷받침하였다. 또한, 인플루엔자 바이러스는 이동 병원으로부터 채취한 에어로졸 샘플에서 탐지되었다 [68]. 그러므로, 공기 중에 인플루엔자 바이러스의 존재와 바이러스에 의한 공기 감염은 부정될 수 없다. 따라서, 우리는 인플루엔자 바이러스의 감염을 방지하기 위한 하나의 방법으로 3상 보호 발상을 제안하였다. 감염 억제 체계에 대한 이 개념은 접촉 감염에 대한 물리적 표면 살균 (첫째 상 보호), 비말과 공기 감염에 대한 공간 살균 (둘째 상 보호), 그리고 신체 속으로 들어간 바이러스의 감염과 성장 억제 (셋째 상 보호)와 일치한다. 물리적 보호의 예는 손을 자주 씻는 것, 마스크나 보호 헝겊을 써서 감염 경로에 대한 물리적 차단, 그리고 접촉 감염 경로의 표면 살균이다 [69]. 표면 살균에 있어서, 우리는 고도의 항 바이러스 효과를 보이는 Cleverin$_{®}$S와 Cleverin$_{®}$L을 이용할 수 있다. 공간 보호에 대해서는, HEPA 필터에 의한 바이러스의 물리적 제거, 그리고 살 바이러스 효과를 가지는 기체에 의한 바이러스의 화학적 제거가 그 예들이다. 바이러스의 화학적 제거를 위해서는, 살균하려는 공간의 크기에 따라 모두 ClO_2 기체를 생성하는 Cleverin$_{®}$G, LISPA55$_{®}$S, 그리고 LISPA55$_{®}$NEO가 추천될 수 있다. 인간 신체의 보호를 위해서는 항 인플루엔자 약의 투입 [70], 백신 접종에 의한 예방 [71, 72], 그리고 효과적인 것으로 보고된 [73] 고용량의 비타민 D의 투입이 그 예들이다.

2009 유행성 인플루엔자 (H1N1)는 세계적으로 더 퍼질 것이 예상된다. 또한, 고 병원성 인플루엔자 A (H5N1) 감염이 이집트에서 계속 증가하고 있다 [11]. 더 나아가, 새로운 형태의 인플루엔자 바이러스가 이들 두 바이러스의 항원 대변이와 항원 소변이에 의해 나타나고, 높은 이환율과 사망률을 얻을 수 있다. 3상 보호 개념 아래에서, 우리는 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 ClO_2 용액과 저농도의 ClO_2 기체 모두가 현재의 인플루엔자 감염뿐만 아니고 인플루엔자 바이러스의 새로운 출현을 방지하는 효과적인 수단이 될 것을 굳게 믿는다.

참고 문헌들

접수: 2010년 1월 25일 수정: 2010년 4월 20일 민정: 2010년 4월 23일

확인하였다 [32]. 장래에는, 감염 예방 수단으로서 고농도의 ClO_2 기체뿐만 아니고 저농도의 ClO_2 기체에 대해 적법한 입법 조치가 이루어지기를 희망한다.

ClO_2에 대한 현재의 상황에서, 우리의 타이코 제약 주식회사에서는 일본에서 유일하게 ClO_2를 이용하여 개발된 일련의 항균성 및 탈취제 상품을 제조하여 "Cleverin®"라는 상품명으로 판매한다 [33]. 현재, 저농도의 ClO_2 기체를 연속적으로 살포하는 "Cleverin®G" 상품 계열, 용액으로 장시간에 걸쳐 ClO_2 농도(각각 약 100 ppm과 500ppm)를 안정적으로 유지하는 "Cleverin®S"와 "Cleverin®L"를 가지고 있다. 이 제품들은, 앞에서 기술한대로, ClO_2의 특성인 누르스름하게 보이고, 그리고 ClO_2 기체 자체를 이용한다. 또한, "Cleverin®S"는 현장에서 ClO_2 기체의 생성이 필요 없이 즉석에서 사용할 수 있는 제품이다. 더 나아가, 이 상품들에 더하여, 우리는 낮은 농도 (0.1ppm 이하)의 ClO_2 기체를 연속적으로 배출하는 장치인 LISPASS®를 제조하여 판매한다. LISPASS®에 두 가지의 종류가 있다: LISPASS®S는 바닥 면적이 200 m^2에 사용하는 소형의 휴대용이다. 다른 한 가지는 LISPASS®NEO가 있는데, 이것은 바닥 면적 16,000 m^2까지 사용할 수 있다. 최근에, 우리는 실제 크기의 실내 시험을 수행하였고, 살포된 ClO_2 기체의 수준이 습기와 조명에 의해 영향을 받기는 하지만, 그 장치는 0.03ppm 이하의 안전 수준에서 가동할 수 있다 [34]. 또한, 우리 ClO_2 제품의 안전은 물론 바이러스, 박테리아와 균류에 대한 효능과 관련하여, 우리는 세계 유수 간행물에 연구 결과를 발표하였다 [32, 35-39]. 다음 절에서는, 다양한 연구 결과들 중에서, 인플루엔자 감염을 집중 조명하고, ClO_2의 효능 데이터를 소개하고, 그리고 안전성과 함께 그것들을 개관한다. 또한, 우리는 인플루엔자 감염을 억제하기 위한 "3제(삼) 보호"라는 완전히 다른 개념을 소개한다.

3. 인플루엔자 바이러스와 전염병에 대한 이산화염소의 긍정적 효능

3.1 이산화염소 용액

ClO_2 용액이 제(살)바이러스 활력을 가진다는 보고들이 많이 있다 [40-44]. 여러 가지 바이러스에 대한 불활성화 농도들은: 폴리오바이러스에서는 1-2ppm [40, 41], SARS를 일으키는 코로나 형상의 바이러스에서는 2.19ppm [42], A형 간염바이러스에서는 7.5ppm [43], 그리고 로타바이러스에서는 0.2ppm이다 [44]. 최근, 우리는 10 가지 종류의 바이러스들을 사용하여 Cleverin®S와 L (이하 Cleverin 용액이라 칭함)의 항 바이러스 활동을 보고하였다 [36]. 10ppm의 ClO_2 농도를 가지는 Cleverin 용액은〈고양이 칼리시바이러스〉〈인간 인플루엔자 바이러스 A, 홍역 바이러스,〈개 디스템퍼바이러스〉 인간 헤르페스바이러스-1, 인간 헤르페스바이러스-2, 인간 아데노바이러스 타입 2, 개 아데노바이러스 타입 2,〈개 파보바이러스〉및 인간 면역 결핍 바이러스 타입 1에 대해 [redacted] 또는 그 이상의 항 바이러스 활동을 보였다 [36]. 더 나아가, 여러 가지 조건의 Cleverin 용액 아래에서, 우리는 인플루엔자 바이러스 A에 대해 항 바이러스 활동을 측정하였고, 하이포아염소산나트륨 용액과 비교한 결과를 보고하였다 [45]. 그러므로, 이 논문에서, Cleverin 용액과 하이포아염소산나트륨 용액의 항 바이러스 활동을 비교하여 기술한다.

첫째, 소 태아혈청 (Fetal Bovine Serum; FBS)을 채워 실시한 항 바이러스 활동 비교 시험에서, 간섭 유기 화합물로서 1% FBS가 있는 경우에서도, ClO_2 10ppm의 Cleverin 용액은 인플루엔자 바이러스 A에 대해 99.999% 또는 그 이상의 항 바이러스 활동을 보였다 (표 1). 한편, 동일한

이산화염소 용액
10가지 종류의 바이러스
항 바이러스 활동 보고

01.고양이 칼리시바이러스
02.인간 인플루엔자 바이러스A
03.홍역 바이러스
04.개 디스템퍼 바이러스
05.인간 헤르페스바이러스-1
06.인간 헤르페스바이러스-2
07.인간 아데노바이러스 타입2
08.개 아데노바이러스 타입2
09.개 파보바이러스 및 인간
10.면역 결핍 바이러스 타입1