

インフルエンザ対策の最新動向

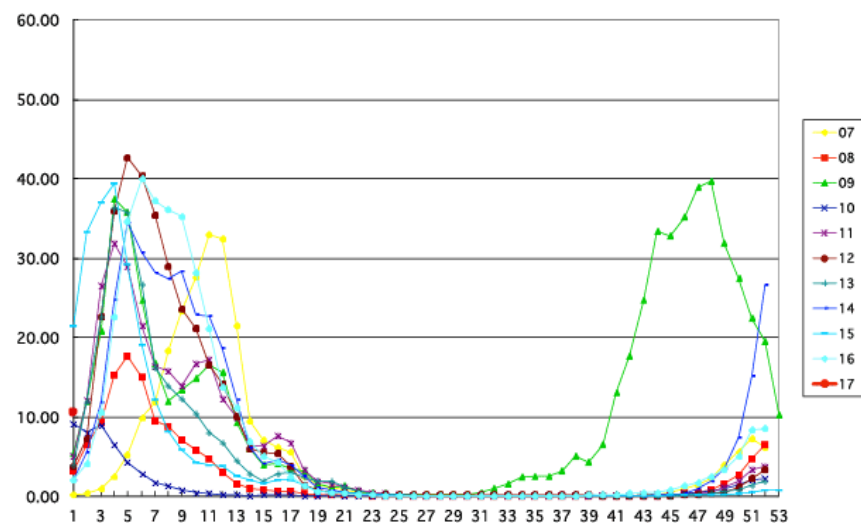
平成28年度 第2回三重県感染対策支援ネットワーク研修会
2017年1月29日（日） 10:00-12:00
三重大学講堂（三翠ホール）

COI開示

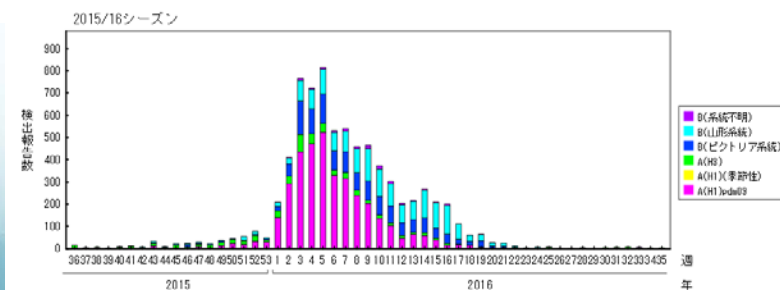
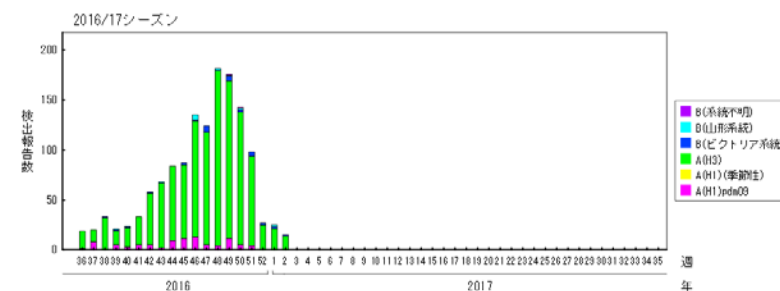
発表者名： 谷口清州
所属：国立病院機構三重病院臨床研究部

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

現状のインフルエンザ流行状況



流行ウイルス





薬局サーベイランスによる インフルエンザ推定患者数

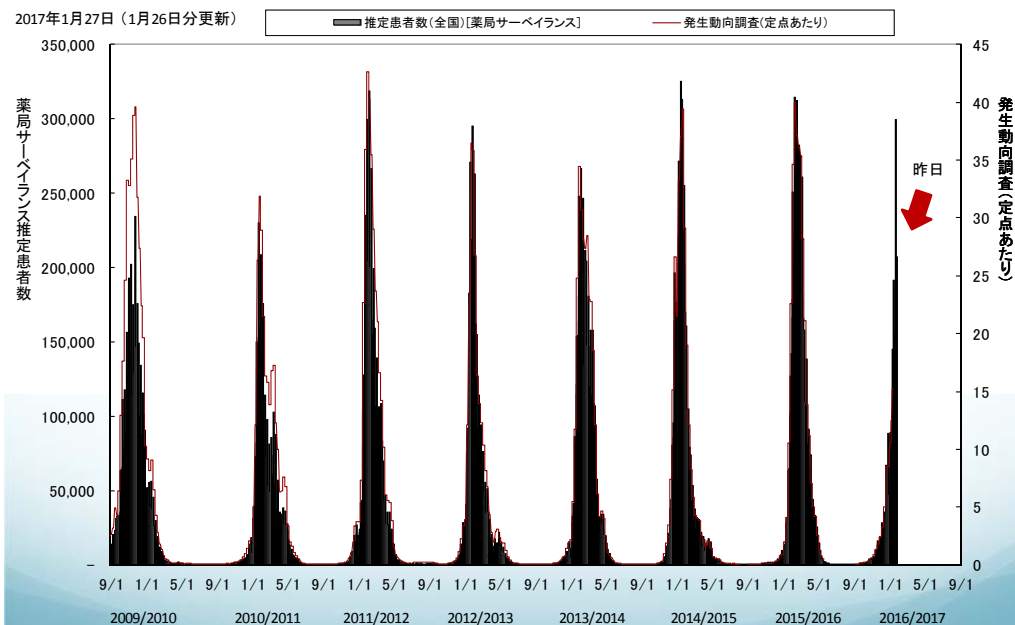
推定患者数(全国)とは、サーベイランス参加薬局の都道府県別抗インフルエンザウイルス薬の処方件数に、サーベイランス参加薬局率、院外処方せん率で調整し合計した数のこと。

2013/2014シーズンより、薬局サーベイランス推定患者数は過去の全国の全電子レセプト情報である「レセプト情報・特定健診等情報データベース」(通称: ナショナルデータベース (NDB)) での患者数を用いて都道府県毎に調整されています。

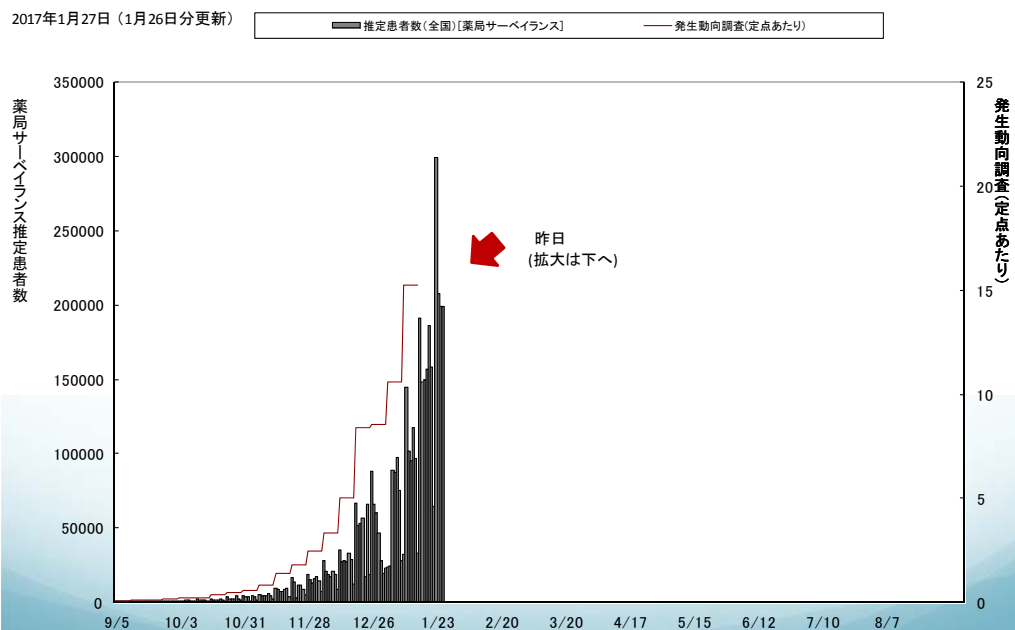
日本大学薬学研究科

<http://prescription.orca.med.or.jp/syndromic/kanjyasuikei/>

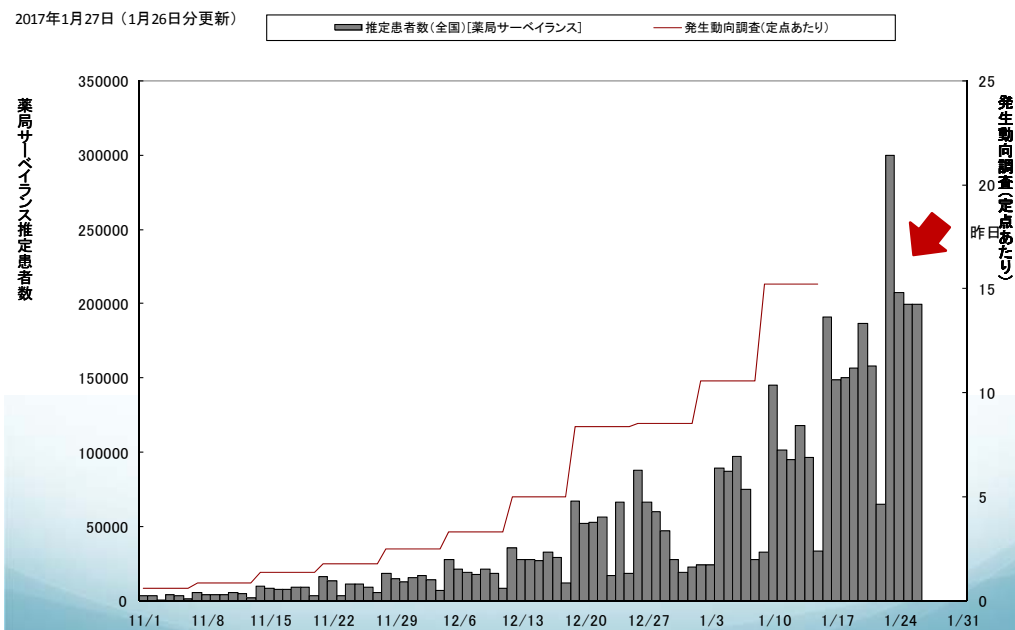
2017年1月27日 (1月26日分更新)



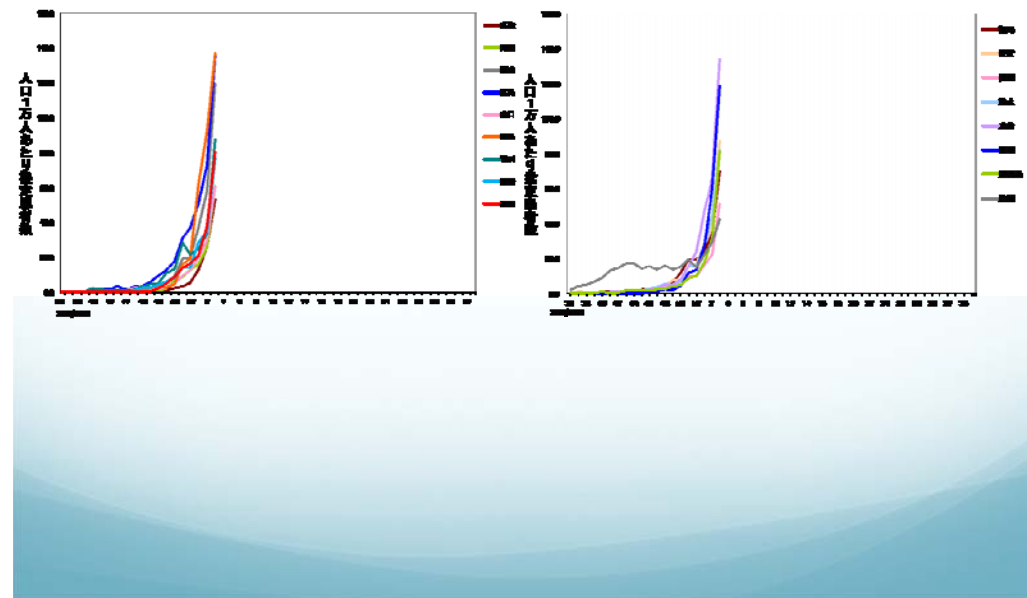
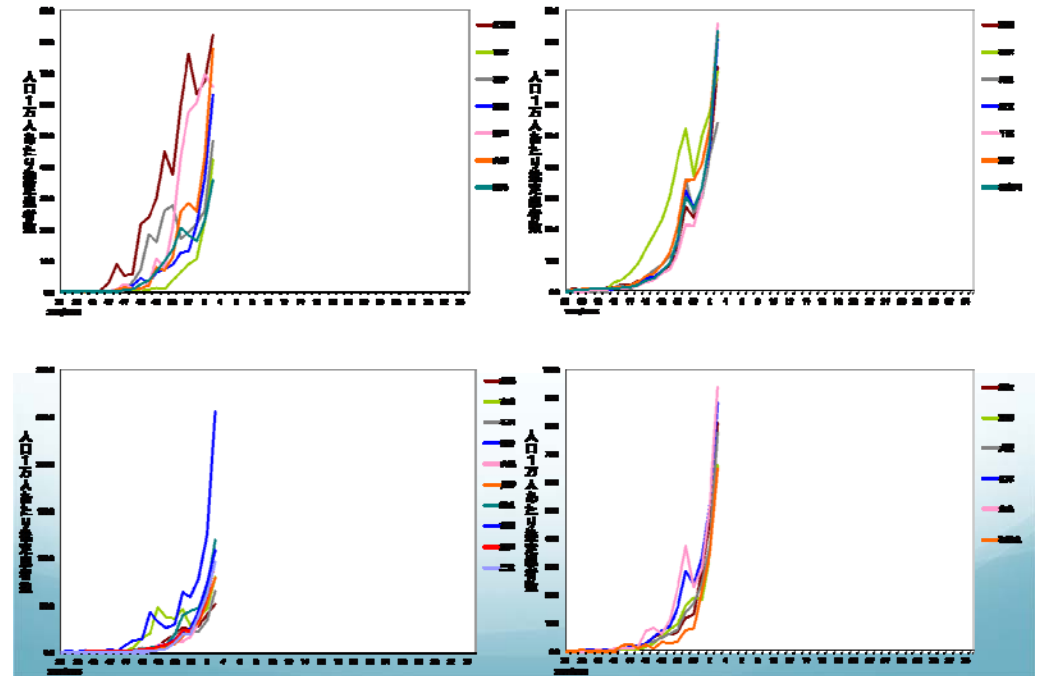
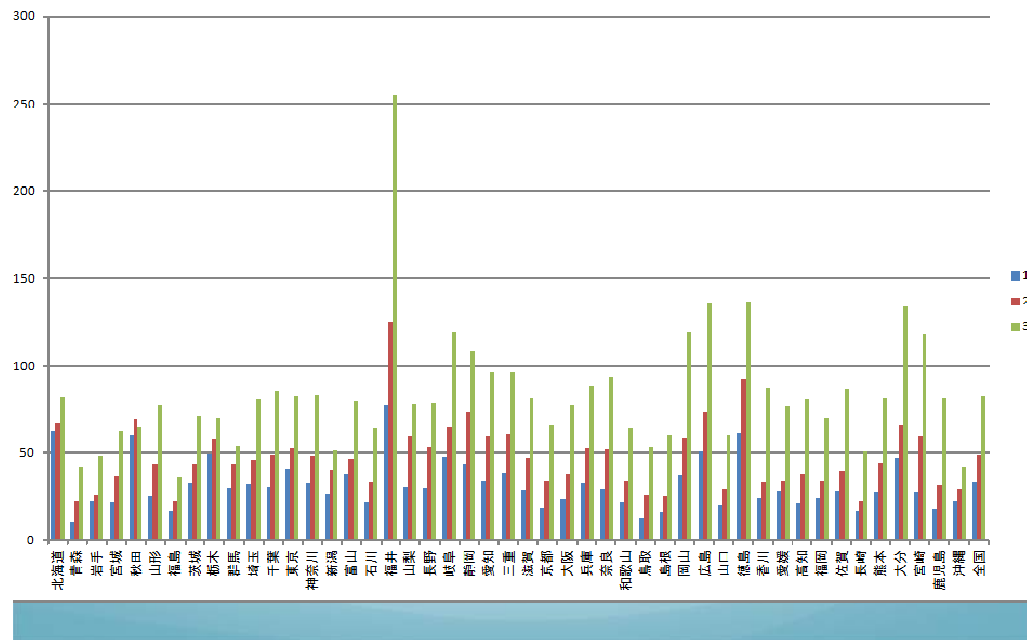
2017年1月27日 (1月26日分更新)



2017年1月27日 (1月26日分更新)



過去3週間比較 人口1万人あたり
new3週(1月16日～1月22日)



インフルエンザウイルスの構造

HA (ヘマグルチニン)

気道粘膜細胞にある
シアル酸と結合し、
細胞への侵入を
可能にする糖蛋白

NA (ノイラミニダーゼ)

糖鎖末端に付加しているシアル酸
を切断することによってHAとシアル
酸の結合を不可能にし、宿主細胞
内で増殖・産生した子ウイルスを
細胞外へ放出させ、感染拡大を
起こさせる糖蛋白

エンベロープ 脂質膜

ウイルスRNA

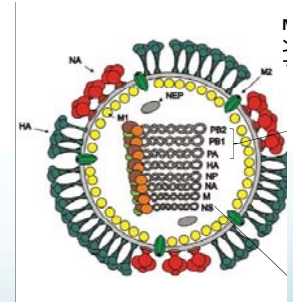


ウイルス学的特徴

- オルソミクソウイルス科
 - 直径80-120nmの脂質二重層のエンベロープ
 - 表面にヘムアグルチニンとノイラミニダーゼという2種類のスパイク
- 遺伝子として8本の分節 (segments) に分かれたマイナス鎖の一本鎖RNA
 - Polymerase basic 1 (PB1)、Polymerase basic 2 (PB2)、Polymerase acidic (PA)、Haemagglutinin (HA)、Nucleoprotein (NP)、Neuraminidase (NA)、Matrix (M1 & M2)、Non-structural (NS1 & NEP)
 - Flu Bでは、Segment6にてNB、Segment7にてBM2

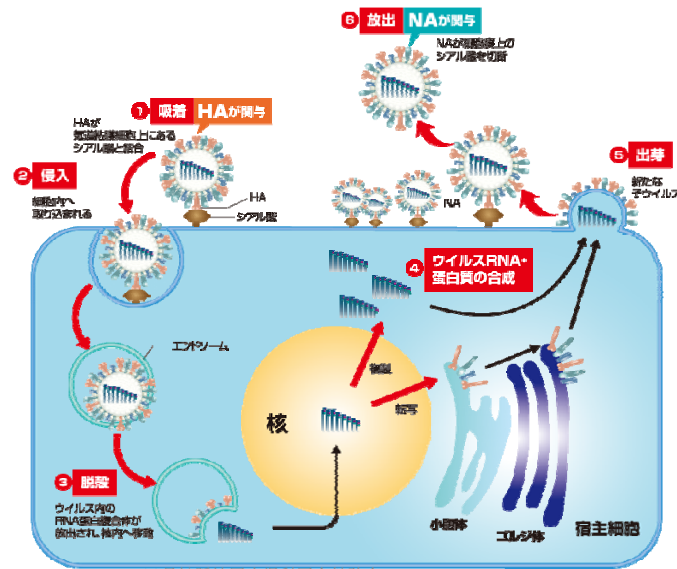
インフルエンザウイルスの型

- M1蛋白とNP蛋白の抗原性の違いに基づいて、A、B、Cと三つの型
- A型
 - これまでヒト間で流行を起こしたのはH1N1、H3N2、H2N2
 - HA亜型は1~16、NA亜型は1~9
 - 水禽が自然宿主で鳥、ブタなどの動物にも感染
 - 時にトリのインフルエンザウイルスが人に感染
 - 抗原ドリフトとシフトを起こす
 - パンデミックを起こしうる
- B型
 - 通常ヒトにしか感染しない（稀にアザラシ）
 - 山形系統とVictoria系統（1984年頃）
 - ドリフトのみ、B型内でRe-assortment
 - 地域的な流行
- C型
 - 一般に軽症とされるが、重症例もあり
 - 公衆衛生的、臨床的に重要性低いと考えられている
 - 通常ヒトのみに感染（稀にブタ）



Neumann et al., Nature, 2009; 459 (7249) : 931-939

インフルエンザウイルスの増殖メカニズム

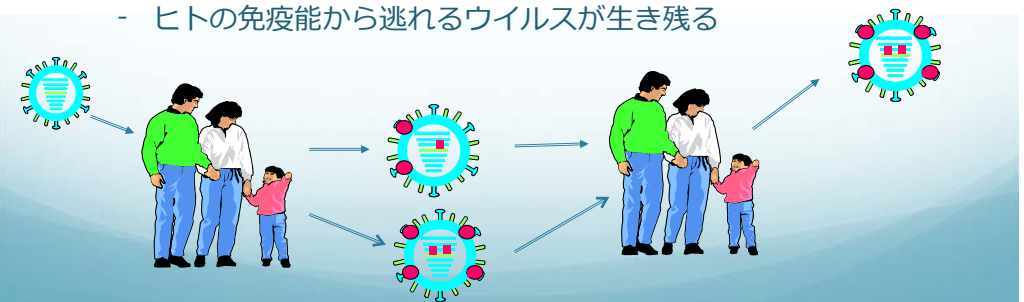


11月松阪地区小児科医会勉強会

Neumann et al., Nature, 2009; 459 (7249) : 931-939

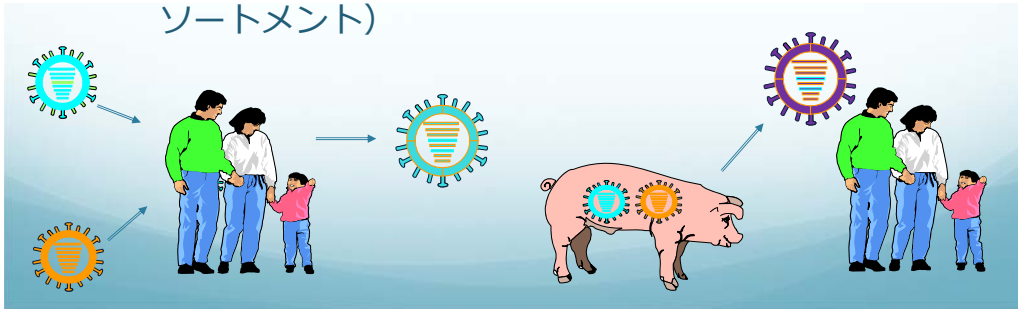
ウイルスの変化機構その1

- 連続変異 (Antigenic drift)
 - 細胞内での増殖サイクルは数時間で数千の子ウイルスが生成
 - ウイルスのRNAポリメラーゼは転写ミスの修復機能を持たない
 - 増殖の間に1,000-10,000回に一回突然変異が発生
 - ヒトの進化速度と比べて1,000,000倍速く進化
 - インフルエンザウイルスの5年が、共通祖先から人とチンパンジーへの進化（500万年）に相当
 - ヒトの免疫能から逃れるウイルスが生き残る



ウイルスの変化機構その2

- 不連続変異 (Antigenic shift)
 - 8本のRNAが宿主細胞の核内にて別々に合成され、細胞質において他の構造タンパクと合体して新たなウイルスを形成
 - 2種類以上のインフルエンザウイルスが同じ細胞に感染した際に、他のウイルスの遺伝子とランダムに組み合わせられて、新たなウイルスができる (リアソートメント)



インフルエンザの症状

- インフルエンザウイルスは、気道粘膜（特に上咽頭）のシアル酸を介した局所感染で、Viremiaは起こさない
- のど・鼻だけの、かぜ症状ではなく、高熱、痛み、だるさなど全身の症状がでる
- 軽症例も多数あり
- 多くは自然に治るが、合併症がでることがある
- 高齢者：肺炎（頻度は高い）
- 幼児：脳症（頻度は少ない）

感染伝播

- 感染経路
 - 咳、くしゃみによる飛沫> 手などからの接触
- 潜伏期
 - 1-4 日
- 感染性のある期間
 - 発熱の1日前から3-7 日
 - 小児や免疫不全患者では長い



咳、くしゃみ、会話による飛沫発生量

- くしゃみ 1,940,000 個
- 咳 900,765 個¹
- 5分間の会話でも、咳と同じ程度の飛沫を発生させる。²

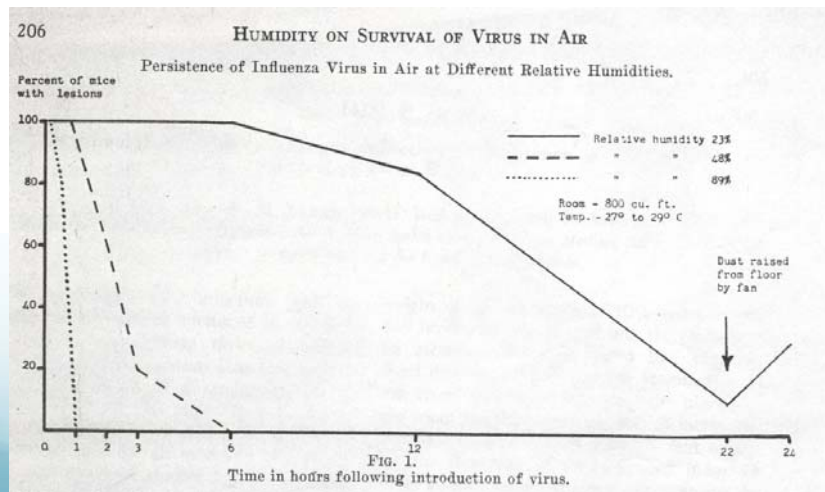
¹Gerone PJ et al. Bacteriol Rev 1966;30:576-88 (taken from Viral Infections of Humans, and numbers in text were possibly wrong, but they make the point)

²Bates JH, Stead WW. Med Clin NA 1993;77:2105-17.

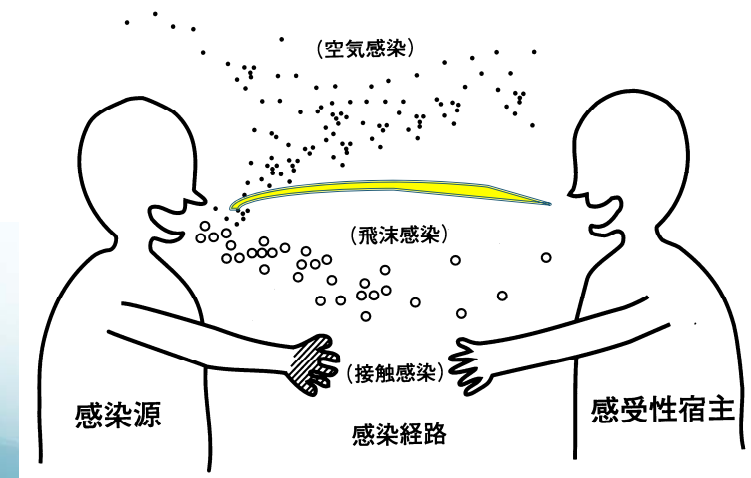
寒いほど湿度が低いほどインフルエンザは流行しやすい？

- 実験条件ではウイルスは低湿低温で長生きする
- 現実では異なる
- 温帯地域では、冬季に流行する
- 亜熱帯と一部の熱帯では、雨期（10～12月と6～8月）に一年二回の流行
- 熱帯では、年中散発的に発生

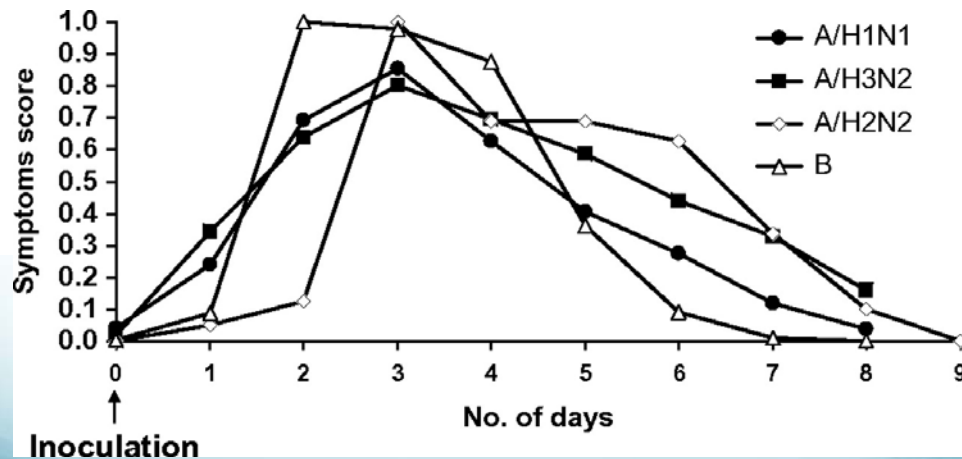
Affects of humidity on infectivity influenza, Loosli et al, 1943



湿度を高くして温度を高くすれば室内での感染を予防できる？

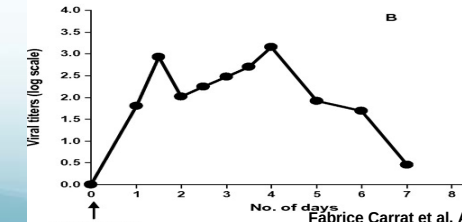
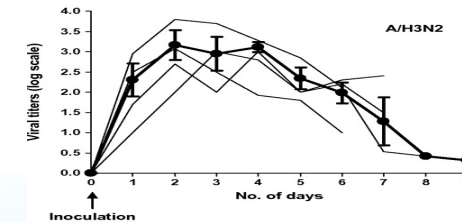
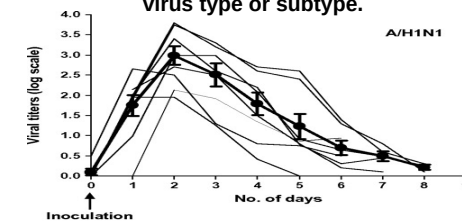


インフルエンザウイルス感染実験 における型別の症状の推移



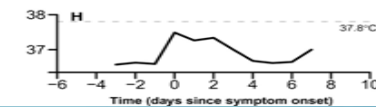
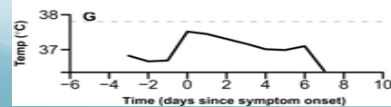
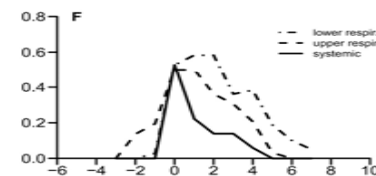
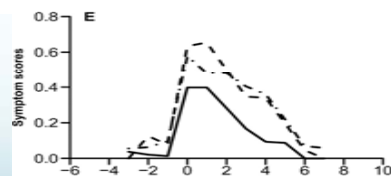
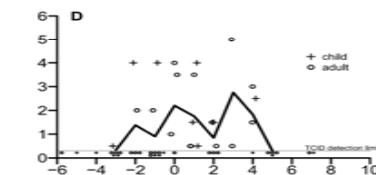
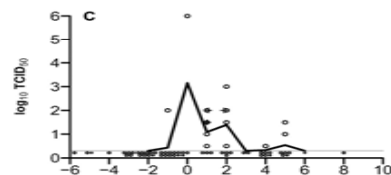
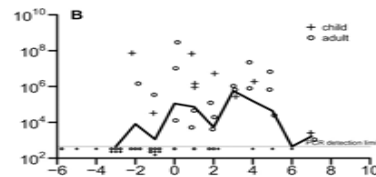
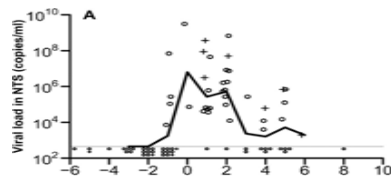
Fabrice Carrat et al. Am. J. Epidemiol. 2008;167:775-785

Summary curves of viral shedding in experimental influenza virus infection, according to the virus type or subtype.



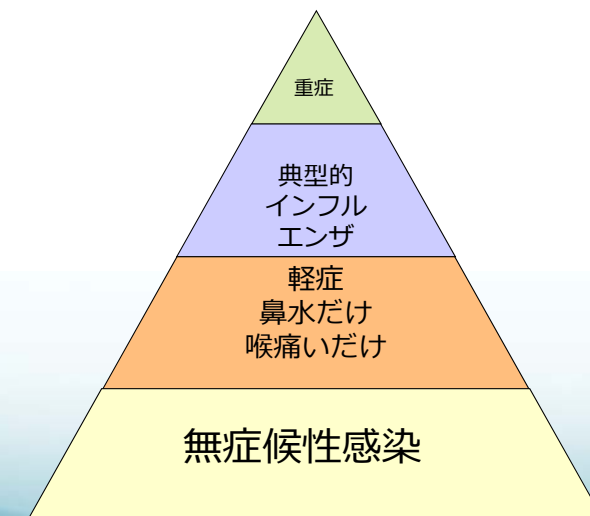
Fabrice Carrat et al. Am. J. Epidemiol. 2008;167:775-785

Patterns of viral shedding and symptoms and signs in naturally acquired influenza A and B virus infections by day relative to acute respiratory illness (ARI) onset (day 0).



Lincoln L. H. Lau et al. J Infect Dis. 2010;201:1509-1516

インフルエンザは臨床症状の幅が広い



インフルエンザには非常に多くの軽症例・無症候例が存在する

- Ubiquitousな感染症は、そのほとんどが軽症例、無症候性感染例が存在する
- 無症候性例でも咽頭にウイルスが存在するが、感染性を示す証拠は不十分
- パンデミック (H1N1) 2009では、非常に多くの軽症者および無症候性感染者の存在が確認されており、発熱のない軽症例は全体の感染者の8~32%、寄宿制の学校では感染者の1/3は無症候性感染であったと報告されている。
- 英国における5シーズンにおけるコホート研究では、血清学的に証明された感染者の内、症状があったのは23%のみであったとの報告もあり、軽症例、無症候例は非常に多いと考えるべきである。
- 1歳未満児では一般的にはMaternal Antibodyのため、無症候か軽症が多い
 - 移行抗体が無い場合には致死率は高い (N Engl J Med 2005; 353(24): 2559 - 2567.)

1) N Engl J Med 2010; 362:1708-1719.
2) The Lancet Respiratory Medicine 2014; 2(6):445-454.
3) Lincoln L. H. Lau et al. J Infect Dis. 2010;201:1509-1516

インフルエンザになったら、抗インフルエンザ薬を投与すべきなのか

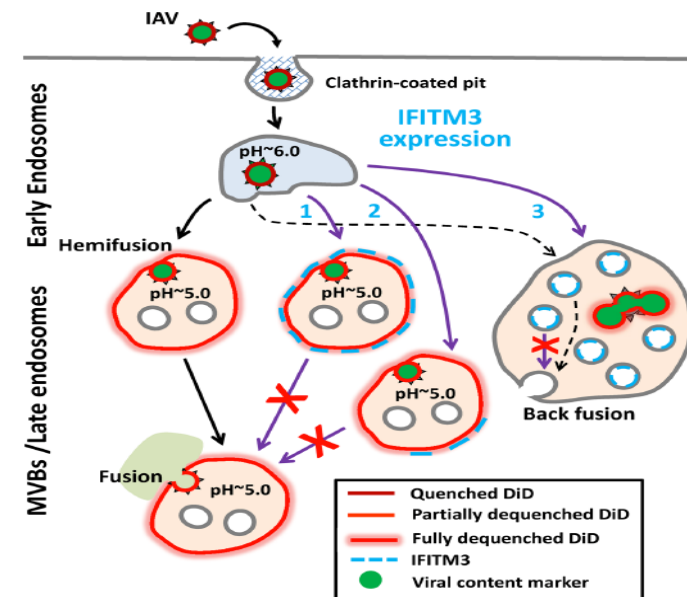
- だいたい何をもって治療対象のインフルエンザなのか（鼻水だけのインフルエンザは？）
- 少なくとも発熱期間を1日減少させる効果
- 重症化予防効果は証明されている
- ハイリスク者は適応となる
- そうでない患者はどうすべきか

合併症併発のリスクグループ^o (米国CDC)

- 5歳未満の幼児（特に2歳未満の場合にはリスクが高い）
- 65歳以上の高齢者
- 以下の基礎疾患をもつもの
 - 慢性呼吸器疾患（喘息を含む）
 - 心血管系疾患（高血圧は含まない）
 - 腎疾患
 - 肝疾患
 - 血液疾患（鎌状赤血球症を含む）
 - 神経・神経筋・代謝性疾患（糖尿病）
- 妊婦
- 免疫抑制状態にあるもの（HIV感染症を含む）
- 19歳未満で長期アスピリン治療をうけているもの
- 介護施設、慢性期療養施設に入所しているもの

IFITM3 Restricts Influenza A Virus Entry by Blocking the Formation of Fusion Pores following Virus-Endosome Hemifusion

Tanay M. Desai^{1,3}, Mariana Marin^{1,3}, Christopher R. Chin², George Savidis², Abraham L. Brass², Gregory B. Melikyan^{1,3*}



1歳未満児への抗インフルエンザウイルス薬投与

- 一般的にはMaternal Antibodyのため、無症候か軽症が多い
 - 移行抗体が無い場合には致死率は高い（N Engl J Med 2005; 353(24): 2559 – 2567.）
- オセルタミビル添付文書（小児等への投与）
 - 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない。
 - 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重 8.1 kg 未満の幼小児に対する使用経験はない。
- 日本小児科学会
 - 日本小児科学会「2010/2011 シーズンのインフルエンザに対する出生後早期の新生児への対応案：日本小児科学会雑誌第114巻第12号2016」より抜粋
 - 症状が出現した児に対してオセルタミビルの投与を考慮する。特に、早産児は発症すると重症化する可能性は否定できない。

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナビル
新生児期から乳児期早期（6 か月まで）	*	推奨されない	
乳児期後期（7 か月から 11 か月）	**	推奨されない	
幼児（1 歳から 4 歳）	推奨	吸入困難と考える	
小児（5 歳～9 歳）	推奨	吸入が出来ると判断された場合に限る	
10 歳以上	原則として使用を差し控える***	推奨	
呼吸器症状が強い・呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意	

- 日本小児科学会：1 回量として2mg/kg を1 日2 回，5 日間内服
- American Academy of Pediatrics（AAP）：1 回量として3mg/kg を1 日2 回，5 日間内服
- World Health Organization（WHO）：1 回量として3mg/kg を1 日1 回，5 日間内服（生後14 日未満），1 回量として3mg/kg を1 日2 回，5 日間内服（生後14 日以降）
- NICU 入院中の早産児は，1 回量として 1mg/kg を 1 日 2 回，5 日間内服

米国CDC／AAPによる抗インフルエンザ薬 Recommendation

抗ウイルス薬	用法	勧奨対象	勧奨できない
オセルタミビル	治療	全年齢	なし
	予防	3ヶ月以上	なし
ザナミビル	治療	7歳以上	呼吸器系の基礎疾患
	予防	5歳以上	呼吸器系の基礎疾患
ペラミビル	治療	18歳以上	なし
	予防	なし	

10代のインフルエンザ患者に対するリン酸オセルタミビルについて厚生労働省通知

- 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

オセルタミビルの特熱効果

ウイルスは存続するが熱は下がる

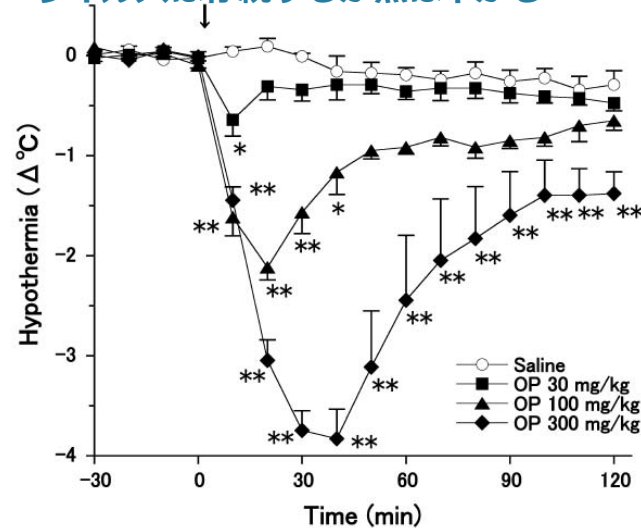
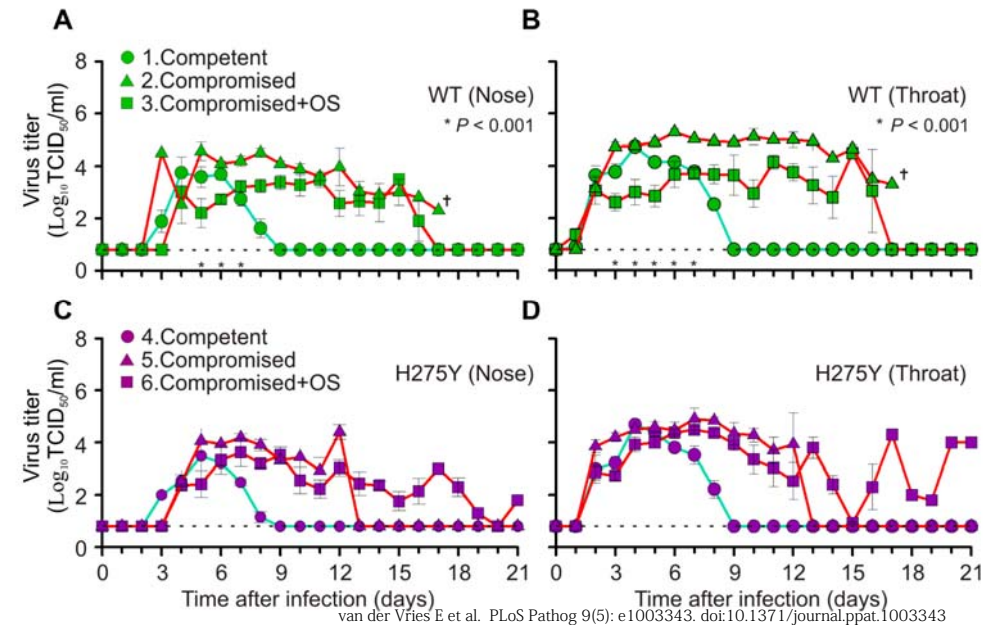


Fig. 1. Oseltamivir (30—300 mg/kg, i.p.) Decreases Core Body Temperature in a Dose-Dependent Manner in Mice

Biol. Pharm. Bull. 31(4) 638—642 (2008)

インフルエンザウイルスの排出持続



van der Vries E et al. PLoS Pathog 9(5): e1003343. doi:10.1371/journal.ppat.1003343

抗インフルエンザ薬のみにて
ウイルスは消滅するわけではない

やっぱり、宿主免疫が重要

ワクチンの種類と誘導される免疫

- 粘膜ワクチン → 局所免疫
- 不活化ワクチン → 抗体産生、(細胞性免疫、局所免疫)
- 生ワクチン → 抗体産生、細胞性免疫、局所免疫

今シーズンは米国CDCは弱毒経鼻生ワクチン（FluMist）は使用しないように勧告

Note: For the 2016-2017 season, CDC recommends use of the flu shot (inactivated influenza vaccine or IIV) and the recombinant influenza vaccine (RIV). The nasal spray flu vaccine (live attenuated influenza vaccine or LAIV) should not be used during 2016-2017. The [2016-2017 influenza vaccination recommendations](#) are now available.

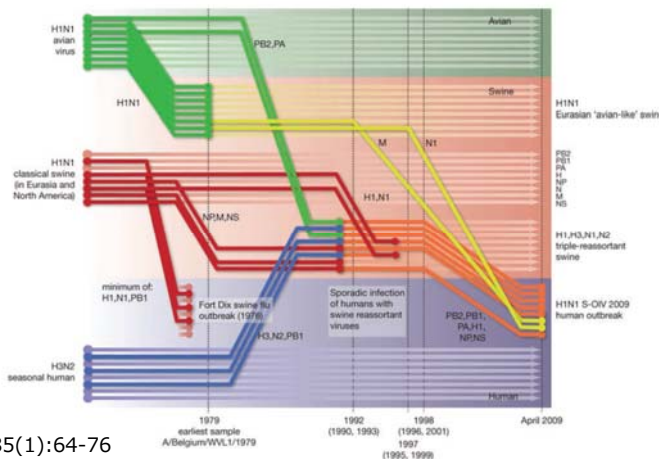
Everyone 6 months and older is recommended for annual flu vaccination with rare exception. **For the 2016-2017 season, CDC recommends use of injectable flu vaccines--inactivated influenza vaccine (or IIV) or the recombinant influenza vaccine (RIV). The nasal spray flu vaccine (live attenuated influenza vaccine or LAIV) should not be used during 2016-2017. This page lists all people recommended to get a**

インフルエンザワクチンの効果発現

- 不活化インフルエンザワクチンでは粘膜免疫はできない
- 血中に産生されるIgGが口腔鼻咽頭呼吸器粘液・漿液中に漏れ出して、これがウイルスを中和する
 - 粘液中のIgG濃度に依存する
 - 故に、より高いIgG濃度を得るために抗原量を増加させる／反応性増加させる（アジュバント）
 - SLPCはできるが、LLPCはできない
- Primingが樹立されているとMemory T細胞は一回ブースタがかかると、二回目の反応は乏しい
 - 故に、Primingがなされている場合にはインフルエンザワクチンは一回でよい
 - ただし、Primingがなされているかどうかはなかなか難しい

A/H1N1pdm09ウイルスの由来

- 1930年代のClassical swine H1N1とヒトA/H3N2、鳥インフルエンザとのトリプルリアソータント
- ユーラシア大陸のブタインフルエンザウイルス鳥インフルエンザが交雑



Mayo Clin Proc. 2010;85(1):64-76

パンデミック (H1N1) 09 ウイルス

- ウイルス遺伝子には重症化につながるファクターがない。
 - PB2遺伝子（Glu627; トリ型） v s （Lys627; ヒト型）
 - HA蛋白解裂部位（弱毒型；呼吸器局所感染） v s H5N1（強毒型；全身感染）
 - HA蛋白レセプター結合性（ヒト型SA α 2 - 6Gal、トリ型SA α 2 - 3Gal両方に結合できる）
 - 気管細支、肺泡など下気道でも増殖可
 - NS蛋白のPDZ-ligand motifの欠如（IFN抵抗性の低下）
- 1930年代のH1N1と抗原性が類似
- 1977年からのソ連型のH1N1と共通抗原

A/H1N1 2009 インフルエンザ

- 臨床スペクトラムが広い
 - 無症候性感染、非常に軽症、典型的ILI、重症
- 今回は全体的に軽症が多かった
- 小児と基礎疾患などの重症化のリスクのある方で重症例がみられた
- 無症候あるいは多くは軽症で受診せず
- 海外からのウイルスが侵入しても必ずしもすぐには大きな流行にはならなかった

全体のインパクト

- 全体の致死率 (CFR)0.5%以下 (0.0004-1.47%)
 - 症状のある患者を分母においた検討では、0.048% (米国)、0.026% (英国)
- 入院率は人口10万当たり2.9-24.5
 - 少なくとも5歳以下、特に1歳以下で多く、65歳以上は少ない。
- 日本の入院率は人口10万当たり0.16
- 日本では推計受診者数を分母として入院率を算出すれば、0.09%、致死率は0.0009%
- 全体の人口当たりの発症率 (アタックレート; AR) は11%と推定
 - 発熱のない軽症例は全体の感染者の8~32%
 - 流行のピークを過ぎた後の血清学的なデータでは、全体の21%、10~19歳の45%が感染
- 日本では受診者数推計を分子、総人口を分母とすれば、日本国民におけるARは15.6%
 - 日本の学校では40~50%の罹患との報告

残存免疫の可能性

- 高齢者は、60~65年以上前に抗原的に似通ったウイルスに曝露されていた可能性がある
- 実際、現時点では高齢者の中で患者が少ない現象が認められており興味深い。

TABLE 2. Cross-reactive microneutralization (MN) antibody response to novel influenza A (H1N1) virus* in adult recipients of seasonal influenza vaccines

Vaccine	Influenza season	Influenza virus	Age group (yrs)	No.	% with fourfold or greater increase in antibody titer†	Geometric mean titer (GMT)‡			
						Prevacination	Postvaccination	Prevacination (95% CI**)	Postvaccination (95% CI)
TIV††	2007-08	A/Solomon Is/3/2006	18-64	134	74	28	92	48 (40-59)	561 (462-682)
		A/California/04/2009			19	9	25	28 (23-34)	53 (43-66)
	2008-09	A/Brisbane/59/2007	18-40	83	78	20	88	29 (22-38)	546 (418-713)
		A/California/04/2009			12	6	7	11 (9-14)	21 (16-26)
	2007-08	A/Solomon Is/3/2006	>60	63	54	14	54	31 (22-42)	143 (105-194)
		A/California/04/2009			3	33	43	92 (71-121)	97 (74-127)

* A/California/04/2009.

† A fourfold or greater increase in antibody titer indicates seroconversion (a response to the vaccine).

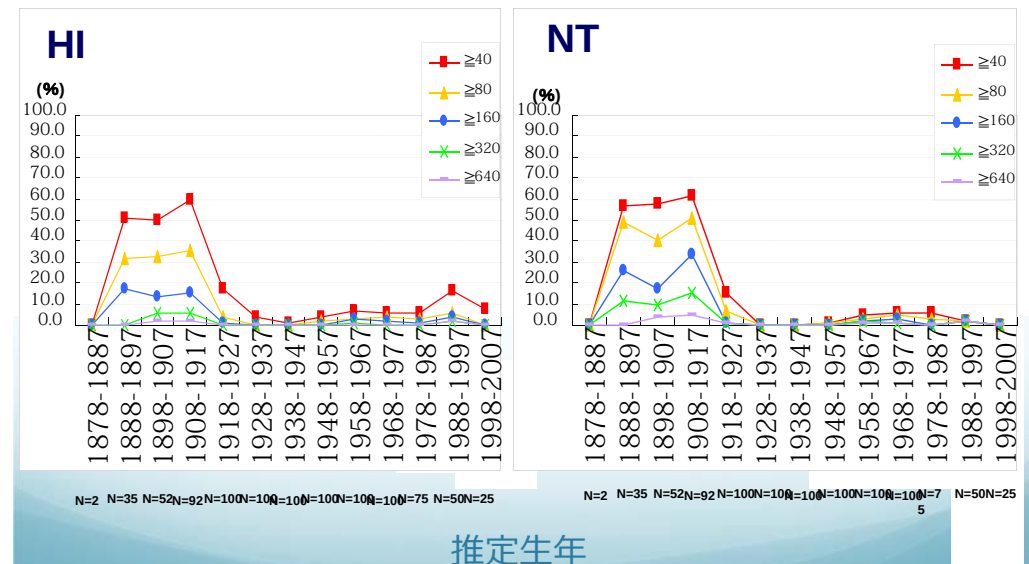
‡ A linear regression model was used to predict the MN titer for seasonal H1N1 viruses that corresponded to a hemagglutination inhibition (HI) antibody titer of 40. (Serum HI antibody titers of 40 are associated with at least a 50% decrease in risk for influenza infection or disease [7]). In adult populations, an HI titer of 40 corresponds with an MN titer of ≥ 160 .

§ A titer of 1280 was used for all samples with a titer of ≥ 1280 . The dilution of sera in the first well is based on the combination of a 1:10 serum dilution with an equal volume of diluted virus for a final serum dilution referred to as 1:10. In the statistical models, study participants were treated as random effects sampled from a larger population of study participants, and duplicate samples were treated as random effects nested within each study participant.

** Confidence interval.

†† Trivalent, inactivated influenza vaccine.

A/California/07に対する抗体保有状況 (血清バンク保存血清での解析)



推定生年

国産ワクチン臨床試験(中間報告)

— 国立病院機構病院4施設：伊藤澄信、庵原俊昭 —

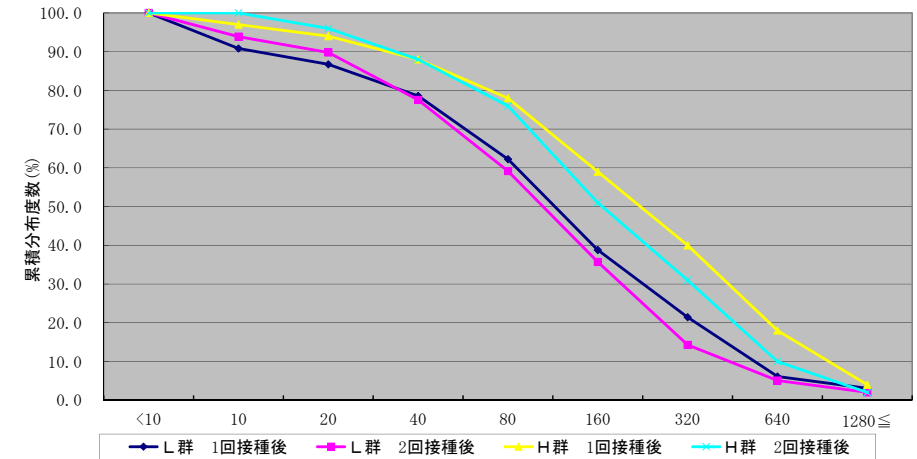
- 対象：200名健康成人
- 国産ワクチン(北里研究所) a) 15mcg皮下, b) 30mcg筋注
- 1回接種3週間後と2回接種後のHI抗体

- 接種前抗体保有者 5.6%

- 抗体陽転率 (4倍以上上昇、かつ40倍以上)
 - a) 73.5% → 71.4% b) 87.0% → 88.0%
- 抗体保有率 (接種後40倍以上)
 - a) 78.6% → 77.6% b) 87.0% → 88.0%a
- 抗体有意上昇率(4倍以上上昇)
 - a) 80.6% → 80.6% b) 92.0% → 96.0%

厚生労働省新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料 2011.11.11

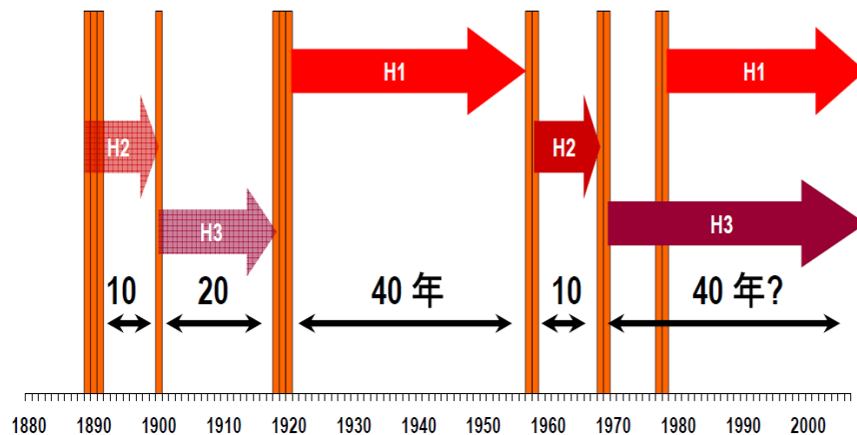
HI抗体価 1回接種後、2回接種後の抗体価分布



項目	投与群	年齢	例数	抗体価								
				<10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	1280≤ (3.11)
HI抗体価	L群	1回接種後	98	9	4	8	16	23	17	15	3	3
		2回接種後	98	6	4	12	18	23	21	9	3	2
	H群	1回接種後	100	3	3	6	10	18	19	22	14	4
		2回接種後	100	0	4	8	12	25	20	21	8	2

厚生労働省新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料 2011.11.11

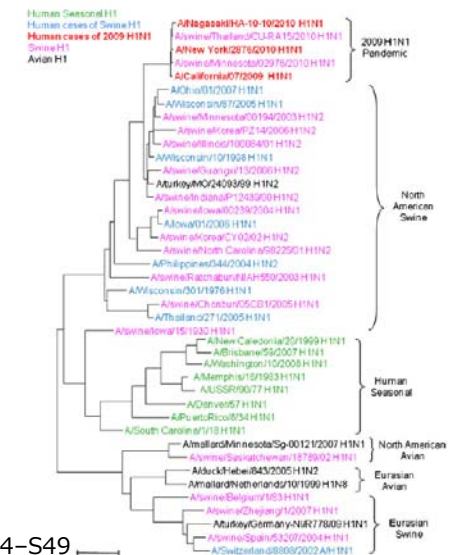
過去のパンデミック



Potter, C.W: Textbook of Influenza by Nichols, Webster, Hay, Blackwell Science 1998

パンデミックワクチンは13歳以上は1回接種で抗体上昇がみられた

- 過去の季節性A/H1N1ウイルスの感染により免疫学的記憶があった
- ただし、遺伝子配列をみると、10%以上は離れている(ドリフト)



Clinical Infectious Diseases 2011;52(S1):S44-S49

Original antigenic sin (抗原原罪説)

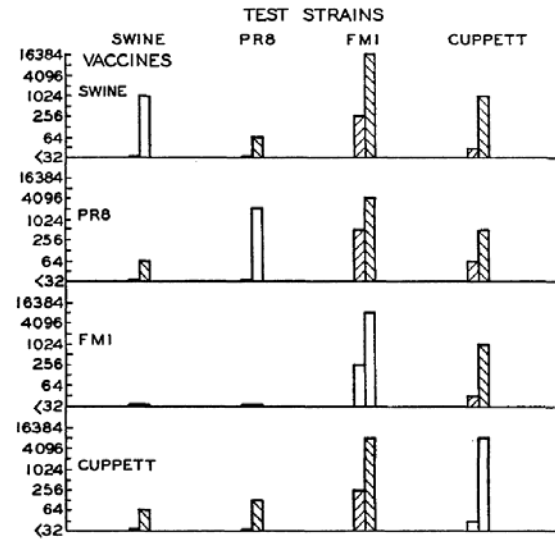
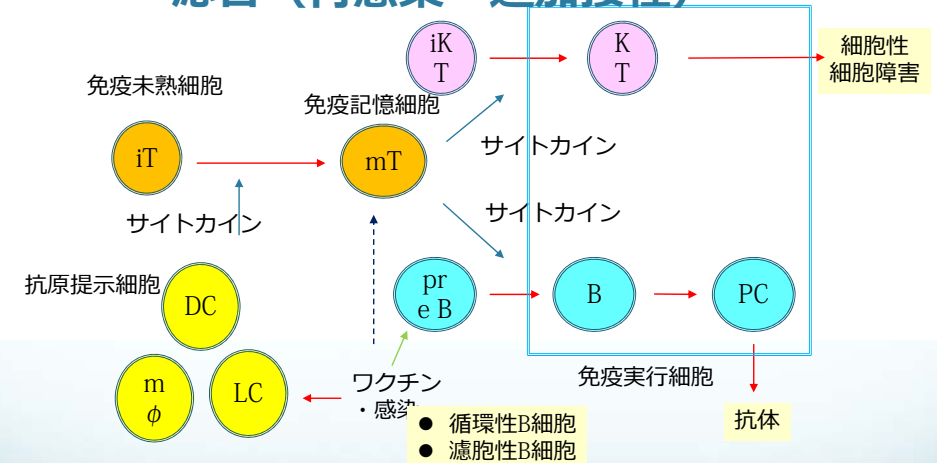


FIG. 1. Antibody response in children aged 4 to 10 years to monovalent influenza virus vaccines.

J Exp Med. 1956 Jul 1;104(1):85-97.

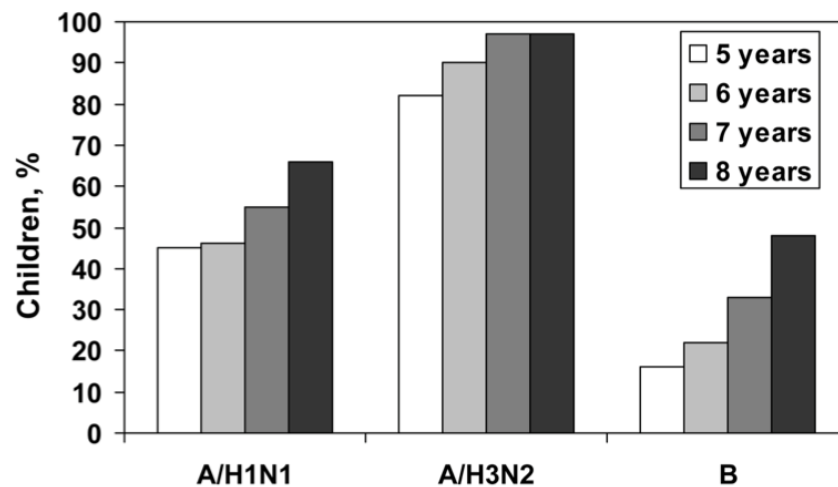
ワクチン接種・感染によるT細胞依存性免疫応答 (再感染・追加接種)



mφ: マクロファージ、DC: 樹状細胞、LC: ランゲルハンス細胞、iT: 免疫未熟T細胞 (Th₀細胞)、mT: 免疫記憶細胞 (CD₄+細胞)、iT: 未熟キラーT細胞、KT: キラーT細胞 (CD₈+細胞)、pre B: プレB細胞、B: B細胞、PC: プラズマ細胞

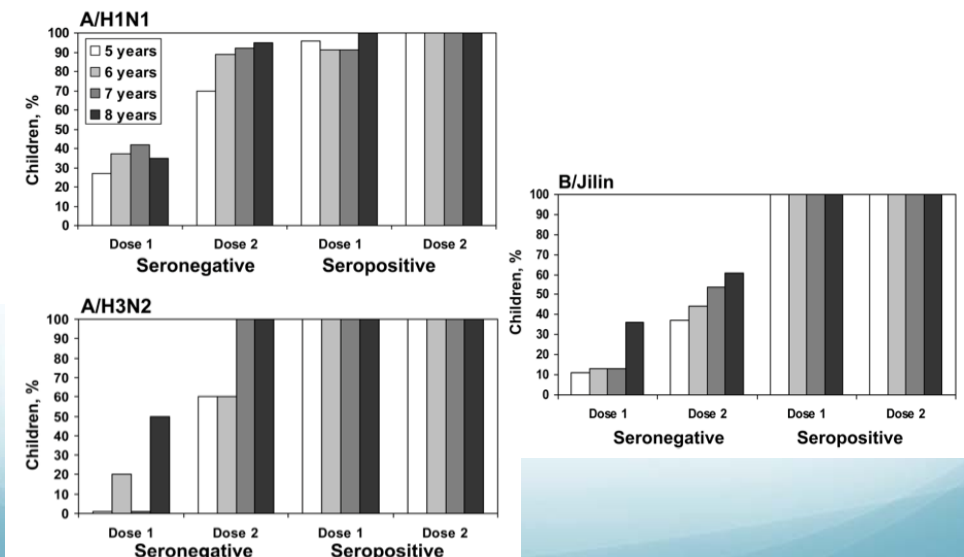
- 1) 免疫記憶細胞(central memory)は消失しない
- 2) ブースタに關係する細胞が成熟するのに4~6ヶ月間かかる

ワクチン接種前の抗体陽性 (> 1:10)



The Journal of Infectious Diseases 2006;194:1032 - 1039
11月松阪地区小児科医会勉強会

防御抗体獲得率 (1回接種 vs 2回)



The Journal of Infectious Diseases 2006;194:1032 - 1039

抗体価の変化 (GMT)

Antigen, baseline serostatus	No. of subjects	Geometric mean HAI antibody titer (95% CI)		
		Before dose 1	After dose 1	After dose 2
A/H1N1 ^a				
All	222	14 (12–17)	149 (111–200)	276 (229–334)
Seronegative	103	5 ^b	21 (16–29)	87 (70–107)
Seropositive	119	35 (31–40)	803 (658–980)	753 (656–865)
A/H3N2 ^a				
All	222	52 (45–59)	360 (301–432)	421 (372–476)
Seronegative	19	5 ^b	9 (4–19)	48 (29–81)
Seropositive	203	64 (58–71)	509 (465–558)	516 (475–561)
B/Jilin ^a				
All	222	8 (7–9)	25 (20–32)	48 (40–57)
Seronegative	155	5 ^b	10 (8–11)	26 (22–31)
Seropositive	67	23 (19–27)	237 (207–272)	201 (175–231)
B/Hong Kong ^c				
All	222	5 (5–6)	7 (6–7)	7 (6–7)
Seronegative	210	5 ^b	6 (5–6)	6 (5–7)
Seropositive	12	17 (11–26)	40 (25–63)	40 (26–61)

The Journal of Infectious Diseases 2006;194:1032-1039

日本での報告

項目	1-5歳			6-10歳		
	Aソ連	A香港	B	Aソ連	A香港	B
I型 (1回接種でよい)	25 (63%)	17 (63%)	11 (52%)	16 (84%)	15 (94%)	21 (91%)
II型 (2回接種必要)	15 (37%)	10 (37%)	10 (48%)	3 (16%)	1 (16%)	2 (9%)
III型 (前抗体陰性で反応なし)	2	7	20	1	0	4
IV型 (前抗体陽性で上昇なし)	2	10	3	11	15	4
合計	44			31		

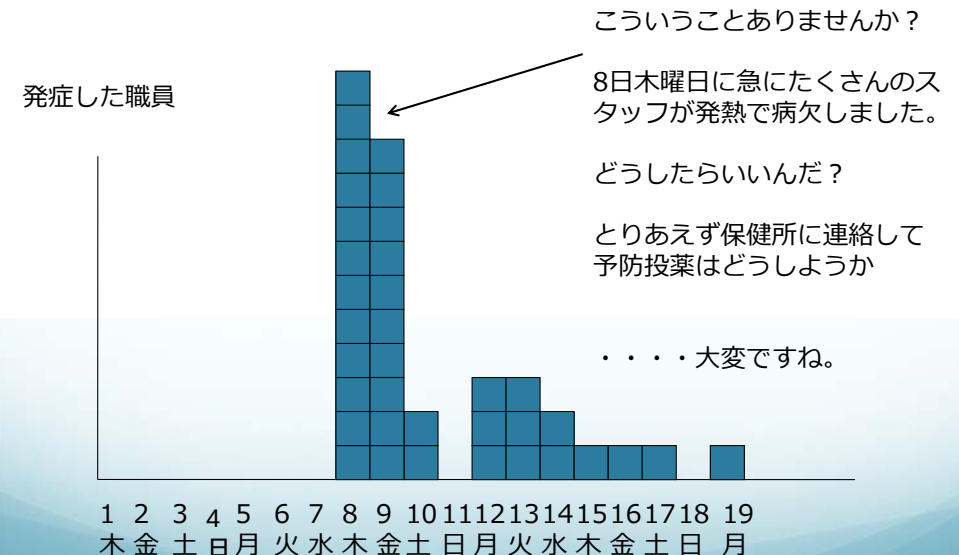
日本では現状13歳未満が2回接種

鈴木ら. 日本小児科医会会報 2009;38:163-168

インフルエンザアウトブレイクの疑い

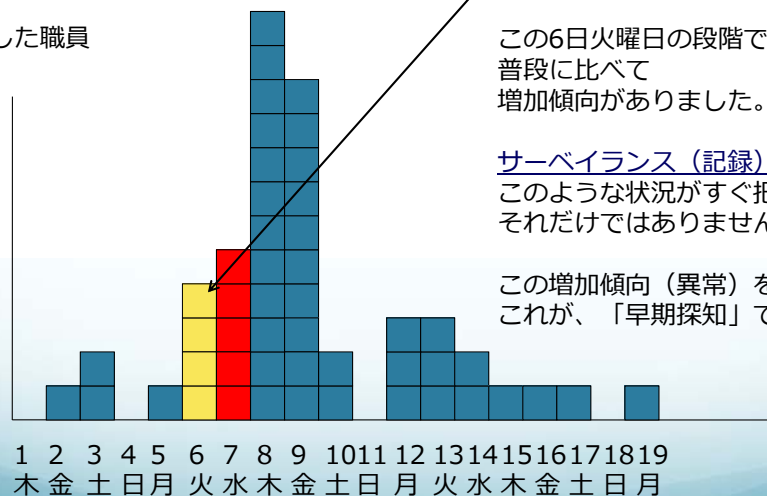
- 1例の施設内感染が考えられる確定例の発生
- クラスター (3例以上) のILI患者の発生
 - 48~72時間の期間
 - 同じフロアあるいは同じ部屋
- 一連の調査/対策の開始点としての定義

Crisis management



早期探知によって

発症した職員



調べてみると。。。

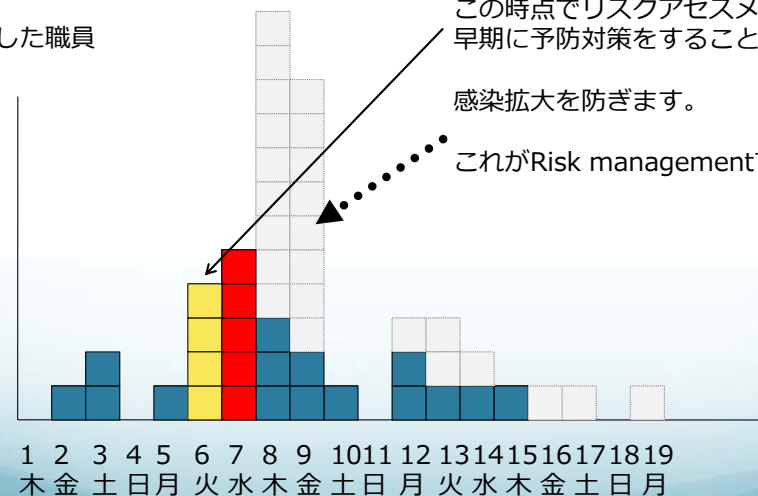
この6日火曜日の段階で
普段に比べて
増加傾向がありました。

サーベイランス（記録）をしていると
このような状況がすぐ把握できます。
それだけではありません。

この増加傾向（異常）を発見できます
これが、「早期探知」です。

Risk managementとは

発症した職員



この段階で早期探知していると、
この時点でリスクアセスメントを行い、
早期に予防対策をすることができます。

感染拡大を防ぎます。

これがRisk managementです。

IBSとEBS

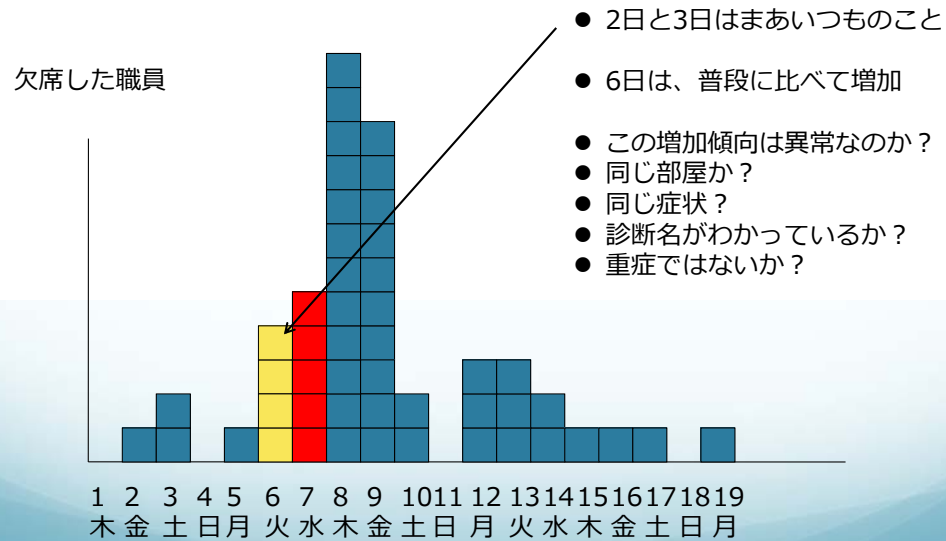
- Indicator-based surveillance (IBS)
 - 報告例よりIndicatorsを設定して評価する
 - Case-basedであることもあるが、必ずしもcase-basedではない
 - 数の報告から増減を考えて対応する

- Event-based surveillance (EBS)
 - Narrativeな事例
 - 日々のリスクアセスメントに活かす

「異常」の発見を「事件化」する

- 「何かおかしい!？」
- 「調査・対応が必要ではないか？」
- 「どうしたらよいか？」
- 「誰が対応するか？」
- 「説明責任？」

日々のイベントとして考える



リスクアセスメントとは

- これまでに経験から積み重ねてきた現場の判断方法を系統的に整理したもの
- 系統的に考えるために見落としが少ない
- 熟練の職人技は必要ない
- 対応の判断にエビデンスを与えることができる
 - 後日の外部批判に耐えることができる
- エビデンスをもって、適切な対応ができる

リスクマネージメント

- これまでの古典的な対応
 - アウトブレイクが起こってから対応
 - 事後的対応
- 今後の対応
 - アウトブレイクになるまえの対応
 - 事前対応 (Proactive)
 - リスクアセスメントに基づく、リスクマネージメント

リスクアセスメント

- 我々になんらかの危害を与えられる可能性のあるものについて、それがどのくらいの確率で起こるものか、また起こったらどのくらいの影響があるのかということを考えて、これら二つの積としてのリスクの程度を評価し、そのリスクに応じた適切な対応を行うために、エビデンスに基づいた結論を出す系統的なプロセス
- いくつかの枠組みがある

リスク = 起こりやすさ × 起こったときの影響 (インパクト)

職域におけるリスクマネジメント

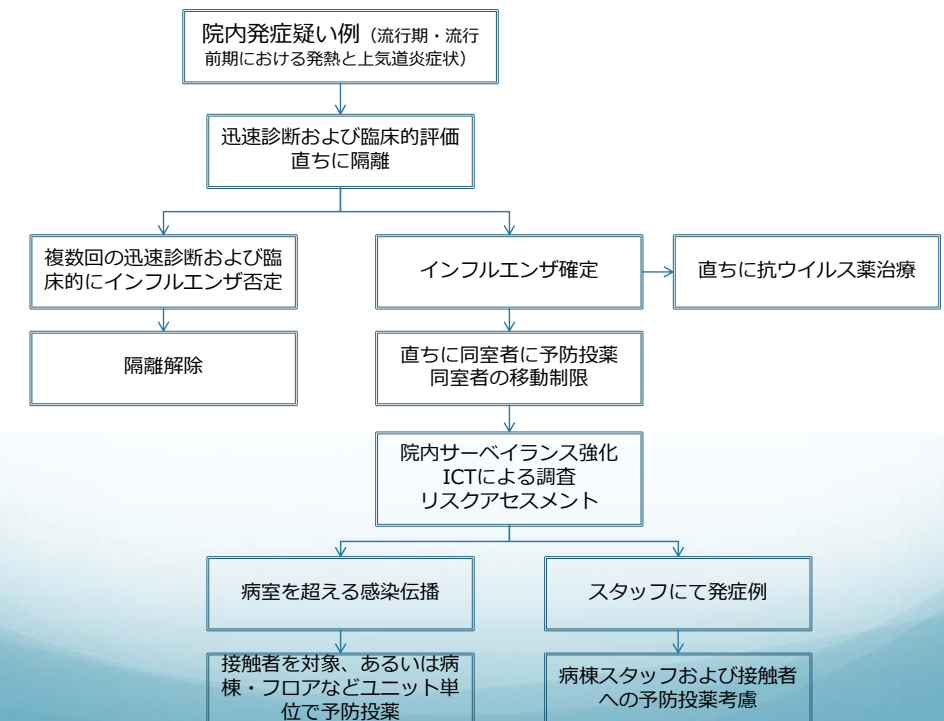
- どのようなアウトブレイクでも、通常はそのきっかけとなるできごとがある。
- 多くは、これに気づいていないか、あるいは気づいても些細なことと無視しているか。
- そのような出来事（event）に注意を払って、そのeventのもつ意味と、それが今後なんらかの健康上の問題へと進展する可能性と発生した場合の影響の大きさ、すなわちリスクを勘案して、これに対して、適切な対応を行っていくというのがリスクアセスメントに基づく対応、つまりリスクマネジメントである。

リスクアセスメントから対応へ

- Hazard :
 - インフルエンザの亜型は
 - 抗原性の変化は
 - Unusualに重症ではないか
- Exposure
 - 何名発症
 - 何名が発症のリスクがあるか
 - それらのヒトはワクチンを接種しているか
 - 重症化リスク因子があるか
- Context
 - ワクチン接種率はどのくらいか
 - 対応体制は明確か
 - 今後の発症状況をきちんと捉えられるか（サーベイランス）
 - 事業所でのCapacityに影響はあるか
 - 顧客に影響はあるか
 - 社会的なインパクトはどうか

リスクに応じた対応

- 感染源対策
 - 咳エチケット
 - 毎日のスクリーニング
 - 出勤停止、配置換え、事業所閉鎖
 - 早期探知と治療
 - 予防投薬とその範囲
- 感染経路対策
 - 手洗い、手指消毒、マスク
 - Communication
- 感受性対策
 - ワクチン接種率
 - Communication



アウトブレイクの早期探知と対応

- 日頃からの衛生対策は最も重要
- シーズン前のワクチン接種
- 事業所におけるアウトブレイクは絶対に防止することはできない
 - 早期探知と迅速な対応により新たな感染を防止する
 - 良質の医療の提供
 - Precautionをレベルアップ
 - 咳エチケット、隔離とコホーティング
 - 予防投薬
- 新たな施設内感染対策
- 評価と次の対策計画立案

院内発症疑い例（流行期・流行前期における発熱と上気道炎症状）

直ちに隔離
臨床的評価・迅速診断

複数回の迅速診断および臨床的にインフルエンザ否定

隔離解除

インフルエンザ確定

直ちに抗ウイルス薬治療

直ちに同室者に予防投薬
同室者の移動制限

専門家コンサルテーション

同室者以外の確定患者発生
持続（2例/72時間）

入所者全員予防投薬

“The microbe that felled one child
in a distant continent yesterday,
can reach ours today,
and seed global pandemic tomorrow.”

J.Lederberg, 1988