

平成30年9月3日(月)

新型インフルエンザとその対策

防衛医科大学校

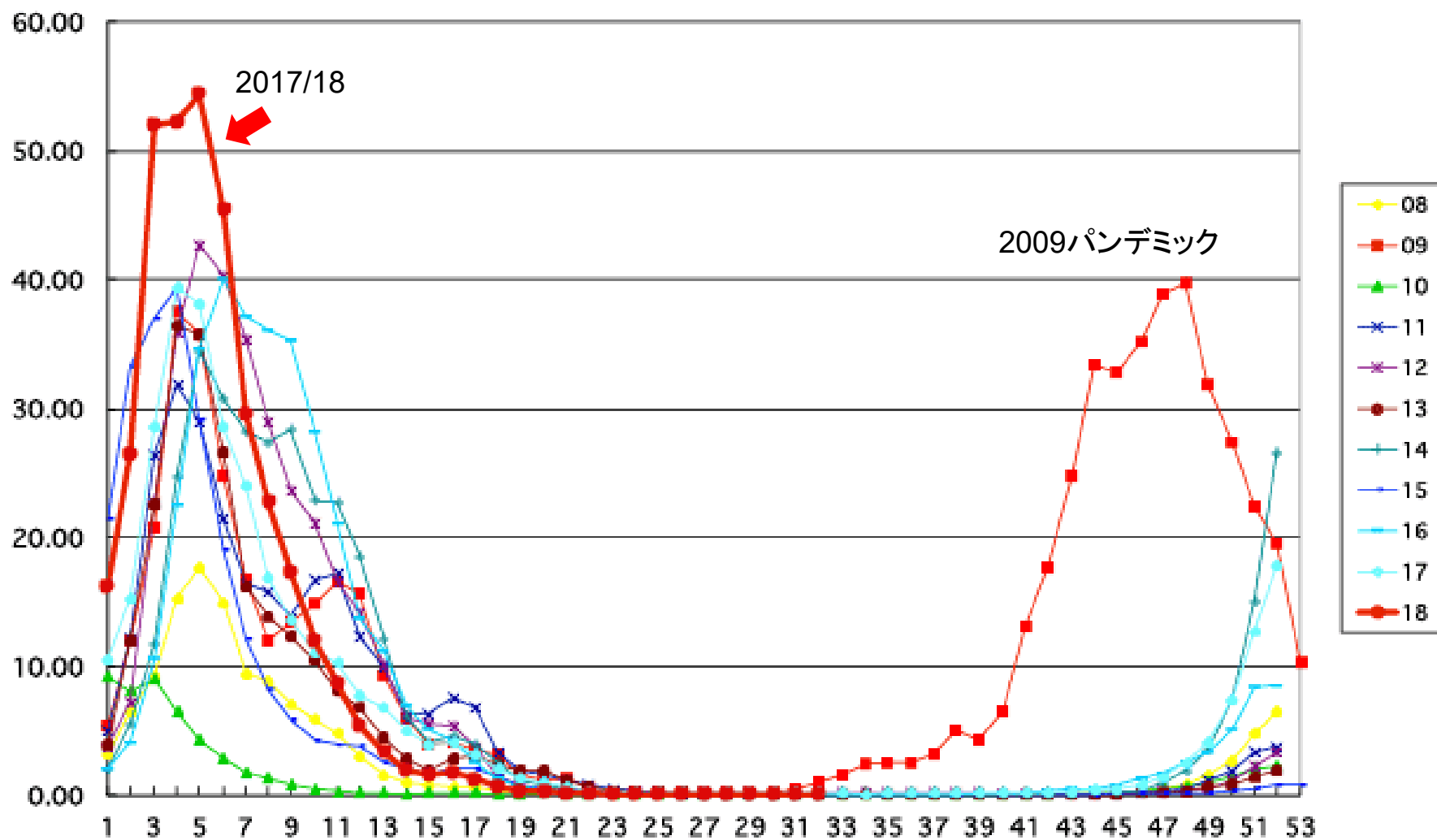
内科学講座(感染症・呼吸器)

川名明彦

「季節性インフルエンザ」 とその近況

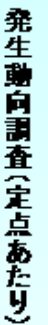
インフルエンザ過去10年間との比較グラフ(2018年8月24日更新)

国立感染症研究所



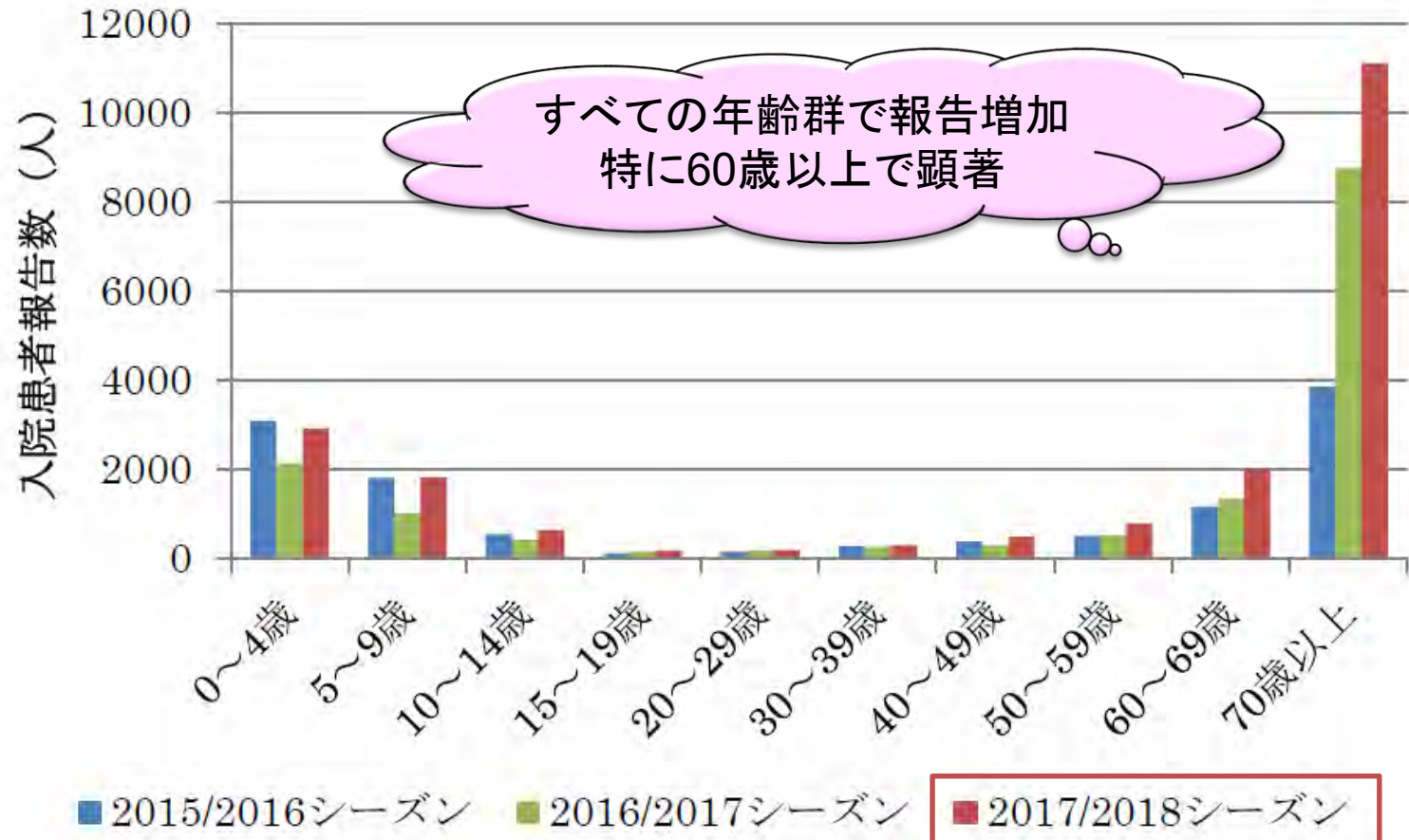
(日本医師会、日本薬剤師会、日本大学薬学部薬学研究科、株EMシステムズ)

——発生動向調査(定点あたり)



インフルエンザ入院サーベイランス

国立感染症研究所、厚生労働省

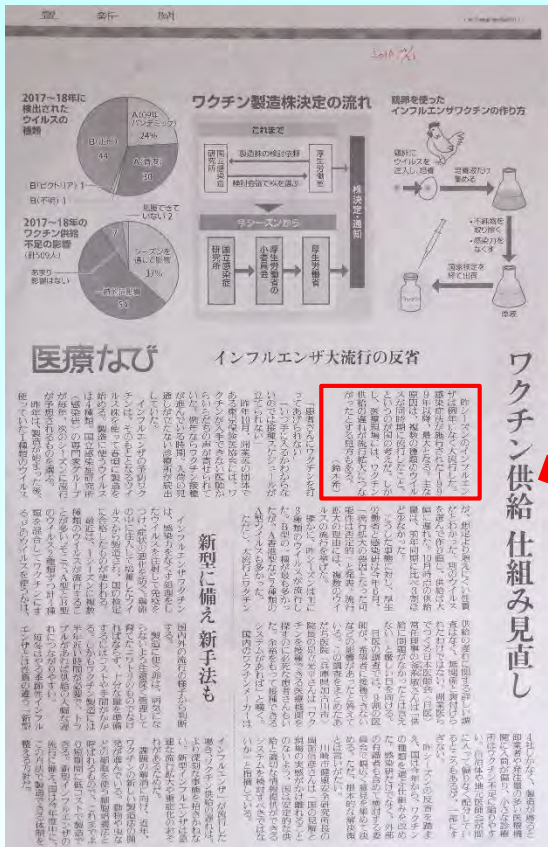


各シーズンの年齢群別報告患者数

2017/18シーズンのまとめ

国立感染症研究所、厚生労働省

- 例年より早い立ち上がり。
- ピークの高さは定点あたり報告数54.33で、感染症法施行開始(1999年4月)以降最高。
- 累積推計受診患者数は2,249万人と、近年の数を大きく上回る(2010/11シーズン以降、2,000万人を超えたのは初めて)。
- AH1pdm09亜型でオセルタミビル・ペラミビルに耐性株が1.6%検出されたが拡散せず。AH3亜型、B型では耐性株検出なし。
- 入院サーベイランスでは、すべての年齢群で報告が増加し、60歳以上の年齢群では2倍の報告があった。
- B型(山形系統)、AH3、AH1pdm09亜型 が混合流行した→今季の患者数の増加に影響を及ぼした可能性がある。

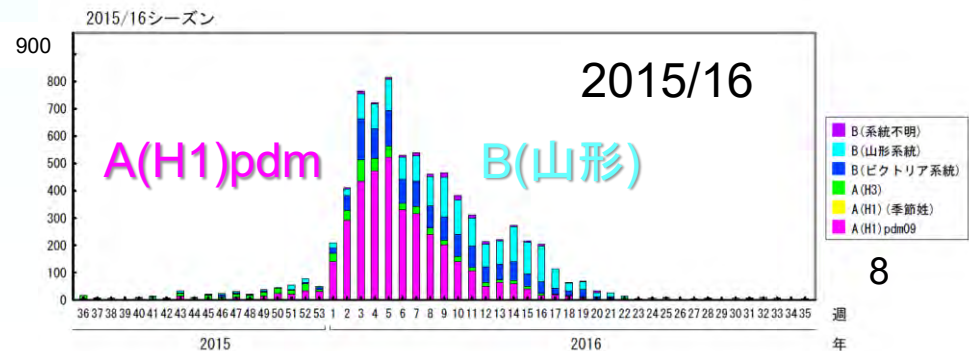
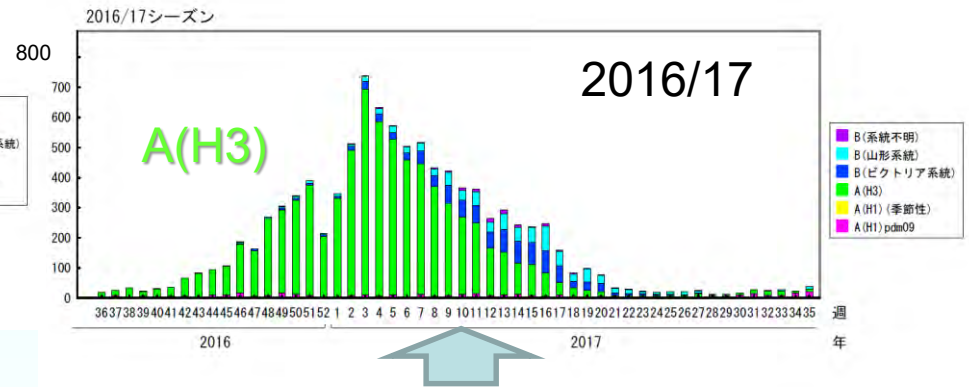
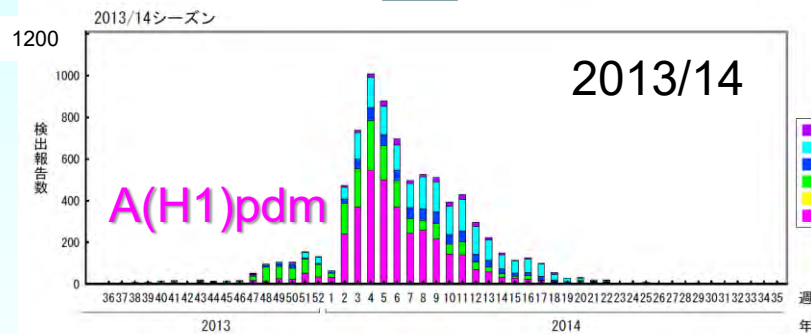
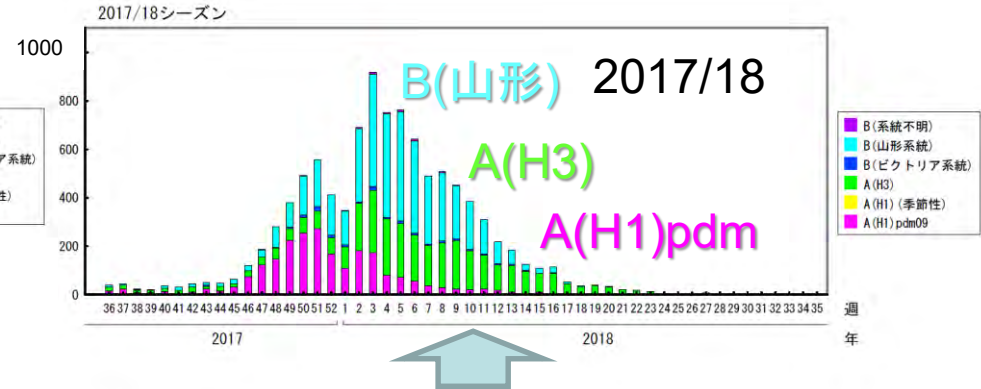
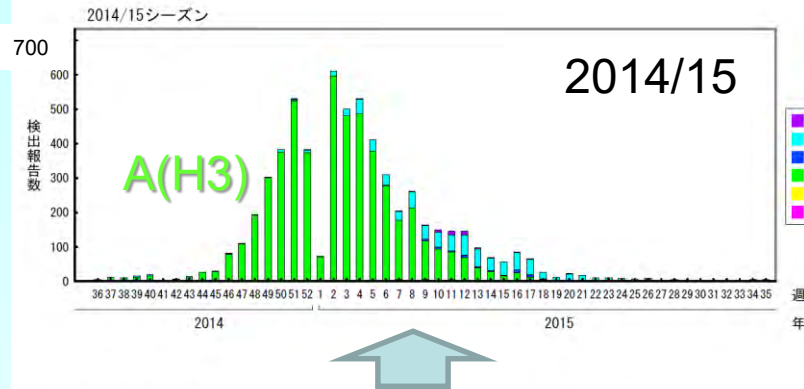


昨シーズンのインフルエン
ザは例年になく大流行した。
感染症法が施行された199
9年以降、最大となる。主な
原因は、複数の種類のウイル
スが同時期に流行したこと、
というのが国の考えた。しか
し、医療現場には、ワクチン
供給の遅れが流行拡大につな
がったとする見方もある。
(鈴木希)

読売新聞 2018年8月22日

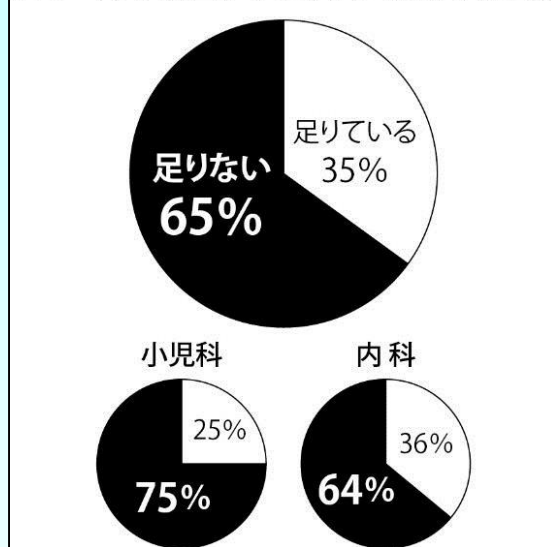
インフルエンザウイルス分離・検出報告数

国立感染症研究所(2018年8月24日)



インフルエンザワクチン供給の遅れの影響

図1 インフルエンザワクチンの在庫(全体)



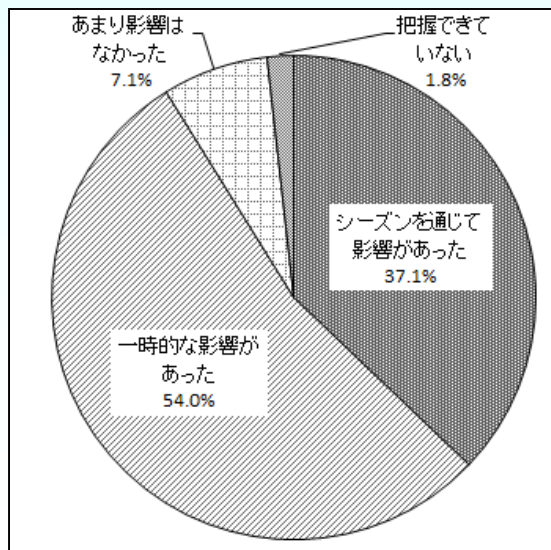
東京保険医協会

インフルエンザワクチンに関する緊急アンケート

2017年10月17日、会員3,510人(小児科、内科等)に送付し、10月27日までに都内744件の医療機関から回答を得た(回収率21%)

https://www.hokeni.org/docs/2017110600028/file_contents/171101_gaiyou_influvaccine.pdf

インフルエンザワクチン不足
の解消を求める緊急要望書



日本医師会

予防接種・感染症危機管理対策委員会

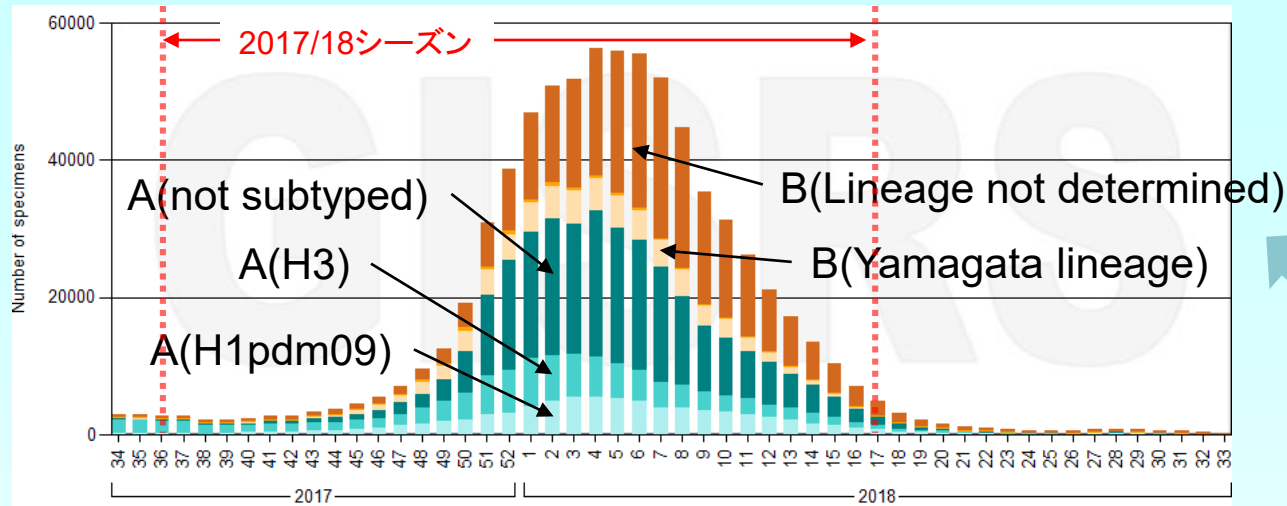
安全安心な予防接種推進のための全国医師会調査2018

調査期間:平成30年2月23日~3月15日

調査票発送数:814、回答数:519、回答率:63.8%

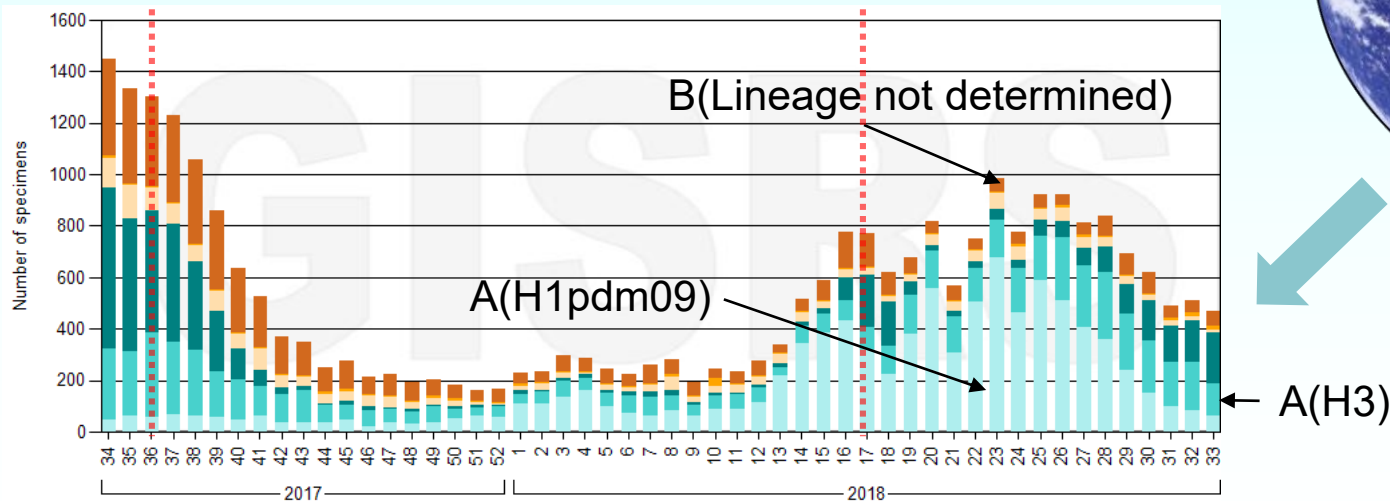
http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20180627_3.pdf

北半球



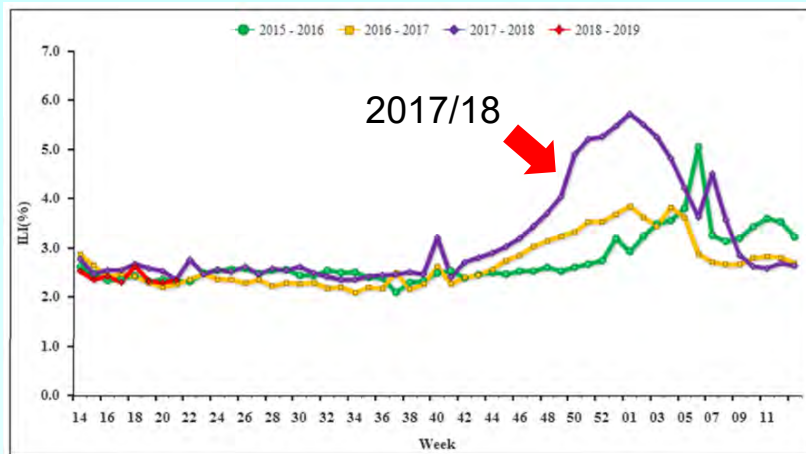
インフルエンザ陽性検体数
WHO/GISRS 2018/8/24

南半球

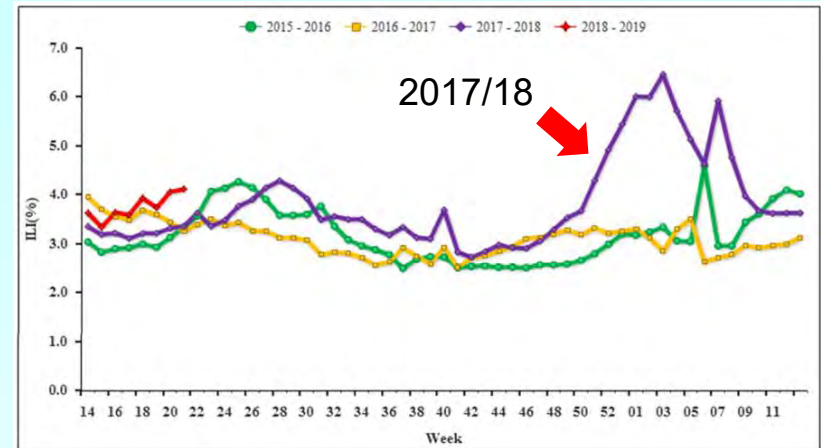


各国のインフルエンザ流行状況(WPRO)

中国(北部)

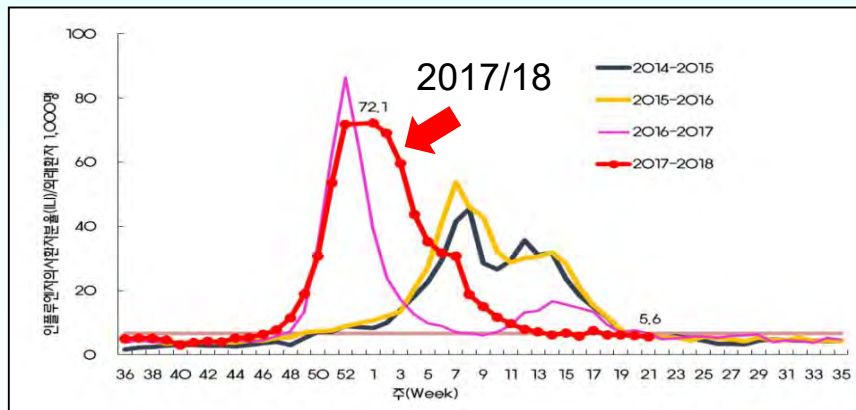


中国(南部)



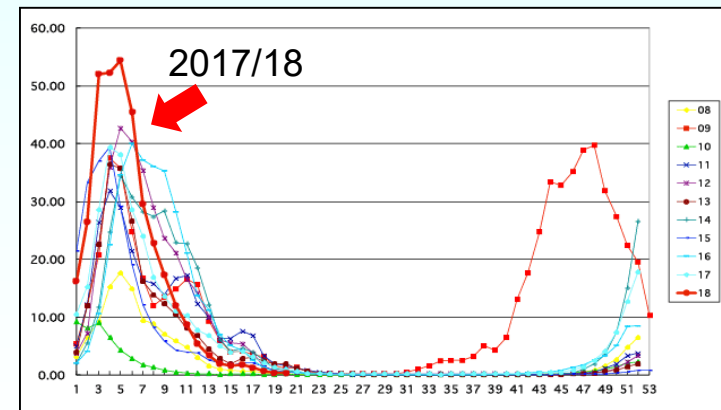
定点医療機関を受診したインフルエンザ様疾患患者数(2015~2018)

韓国



1,000患者あたりインフルエンザ様疾患患者割合
(2013~2018)

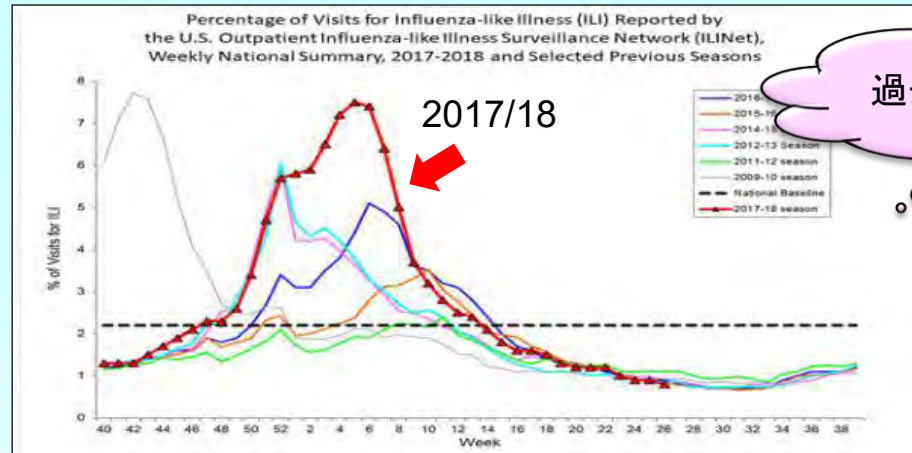
日本



定点医療機関あたりのインフルエンザ患者数
(2008~2018)

各国のインフルエンザ流行状況 (WHO, Pan American Health Organization)

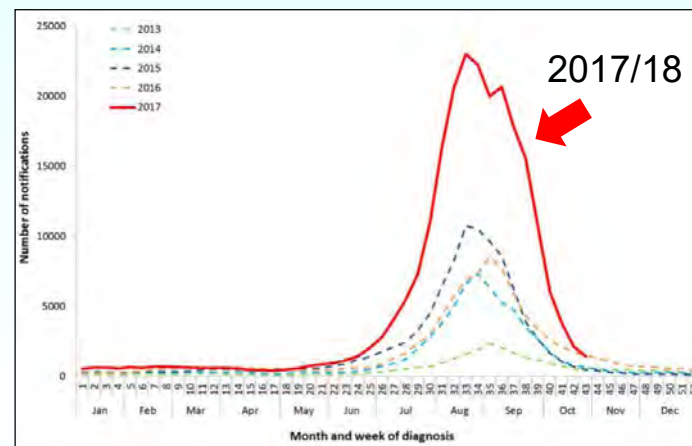
アメリカ



過去6年間で最大規模

外来受診者に占めるインフルエンザ様疾患患者数(2017-18)

オーストラリア



インフルエンザ確定患者数(2017)

2017/18シーズンの季節性インフルエンザは大流行だった

- パンデミック2009を上回る瞬間風速
 - 医療機関の受診者数、入院患者数も多かった
- ワクチンを巡る問題
 - 供給が遅れて医療現場に混乱
 - 効くことを優先？ 行き渡ることを優先？
- B型、AH3、AH1pdm09亜型の混合流行

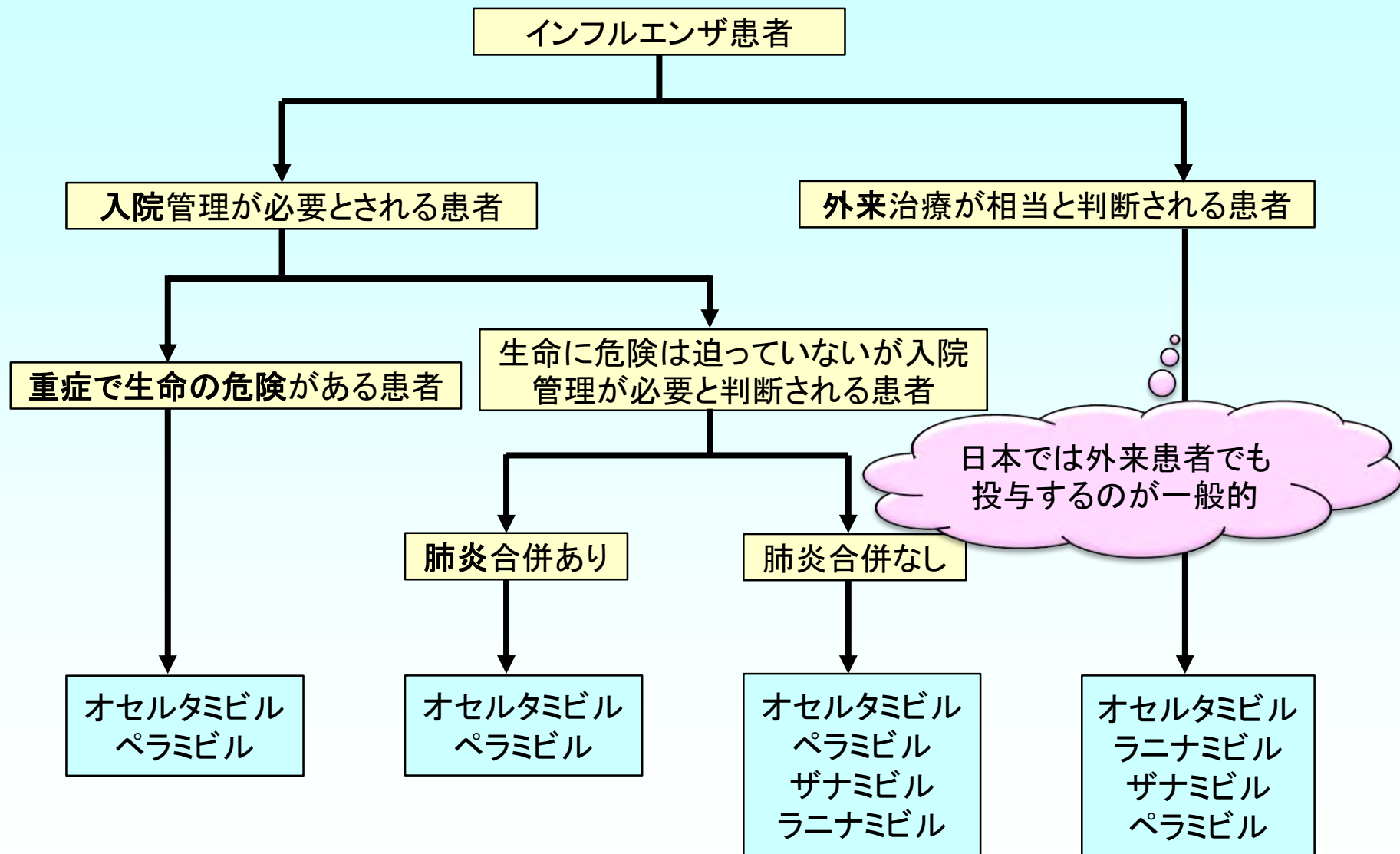


新型インフルエンザパンデミックの疑似体験(私見)

抗インフルエンザウイルス薬とその使い方

ノイラミニダーゼ阻害薬の使用アルゴリズム(季節性インフル)

社団法人日本感染症学会提言～抗インフルエンザ薬の使用適応について(平成23年改訂版)をもとに作図



インフルエンザの抗ウイルス治療の原則(CDC)

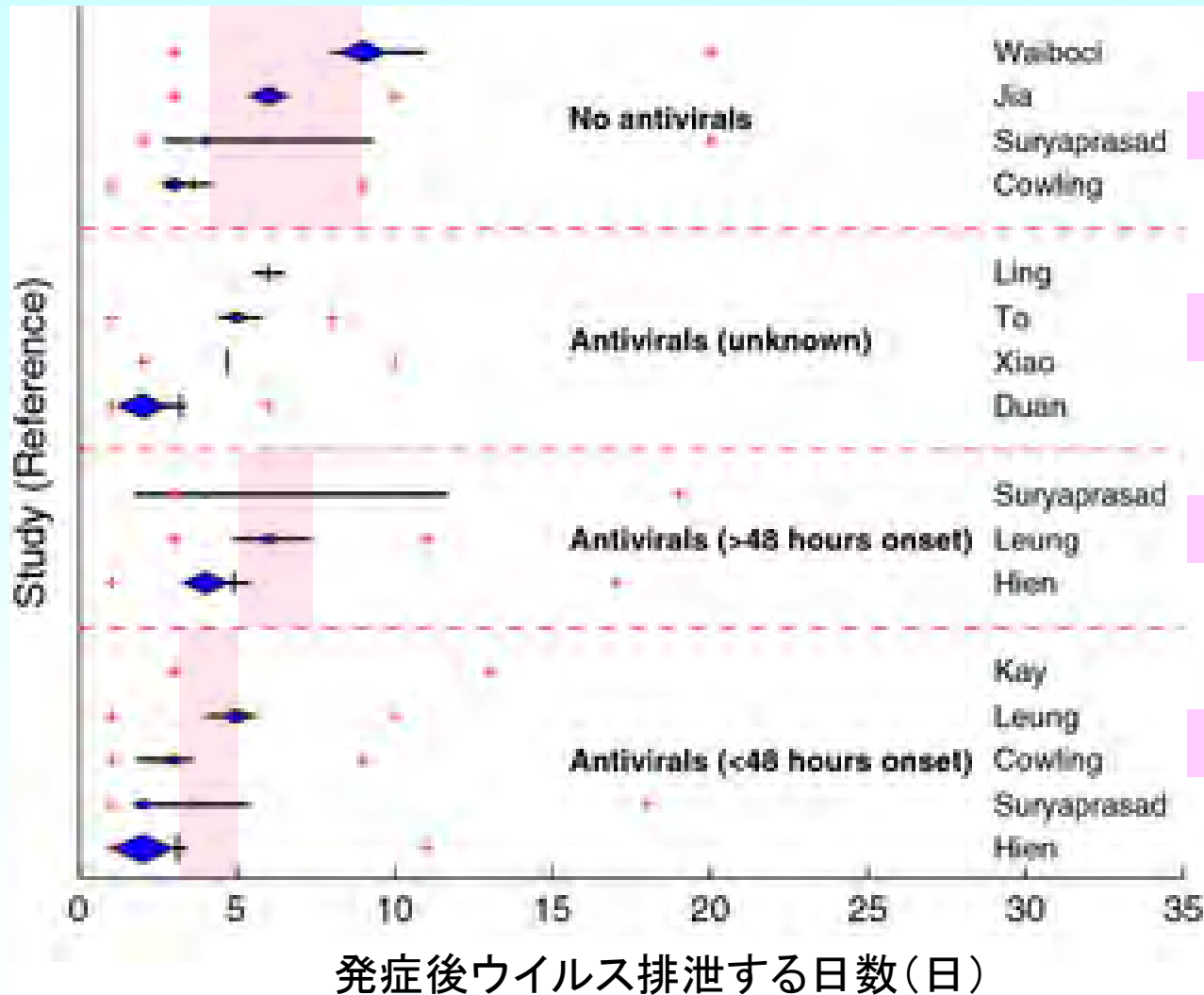
- 早期からの抗ウイルス治療の有用性
 - 発症後48時間以内に開始された場合にその利益が最大となる
 - 有症状期間を短縮し、合併症のリスクを減少させる
 - 入院患者への早期治療は死亡を減少させる
 - 確定診断を待って治療開始を遅らせてはならない
- 次の患者には、可能な限り早く抗ウイルス治療を開始することが推奨される
 - 入院患者
 - 重症／増悪患者、合併症を有す患者、合併症のハイリスク患者
 - 2歳以下の小児、65歳以上の高齢者
 - 慢性肺・心、血液、代謝、神経疾患を持つ患者
 - 免疫抑制状態の者
 - 妊婦、出産後2週間以内の者
 - 19歳以下でアスピリン長期投与を受けている者
 - 病的肥満(40<BMI)
 - 長期療養施設等の入所者

季節性インフルエンザA(H3N2)の流行と 抗インフルエンザ治療(CDC)

2017年12月27日

- 2017/18シーズン、A(H1N1)pdm09やB型ウイルスに比べ、A(H3N2)はワクチン効果が低かった(32%)。
- この状況下では、ワクチンの補足としてノイラミニダーゼ阻害薬をより積極的に使用することを推奨する。
- **ハイリスク患者**
 - インフルエンザ確定もしくは疑いの、全ての入院患者、重症患者、ハイリスク患者はノイラミニダーゼ阻害薬で治療されるべき。
 - 可能なら診療所を受診せず、電話相談のみで抗ウイルス薬を処方することも有用と思われる。
- **非ハイリスク患者**
 - 48時間以内に治療できるならば、健康(ハイリスクでない)な外来患者に対しても臨床的判断により処方されてよい。

市中感染におけるA(H1N1)pdm09排泄期間に及ぼす 抗ウイルス薬治療の影響



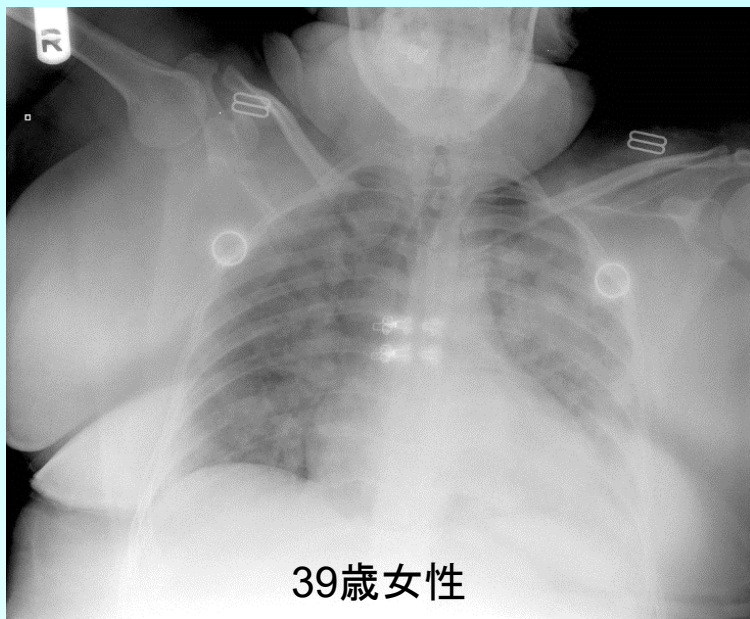
抗ウイルス薬なし

抗ウイルス薬あり(詳細不明)

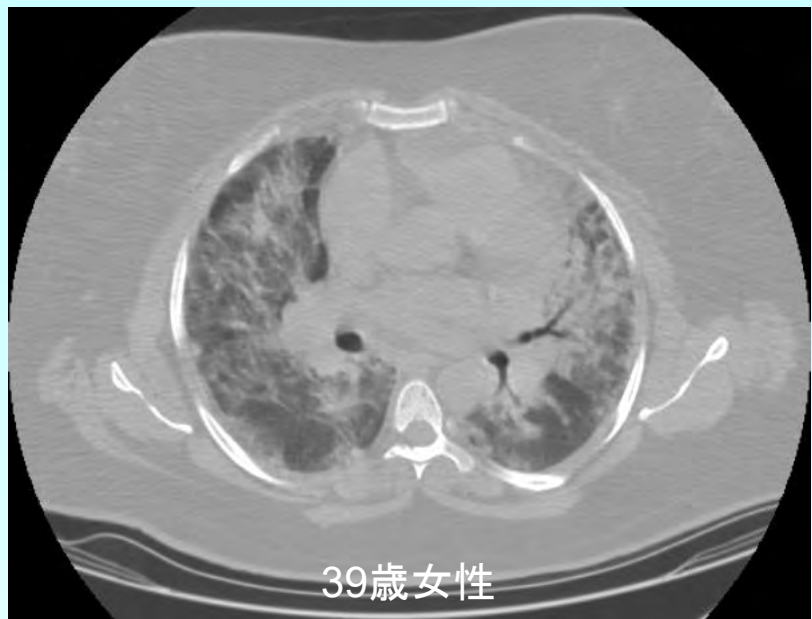
抗ウイルス薬あり(>48時間)

抗ウイルス薬あり(<48時間)

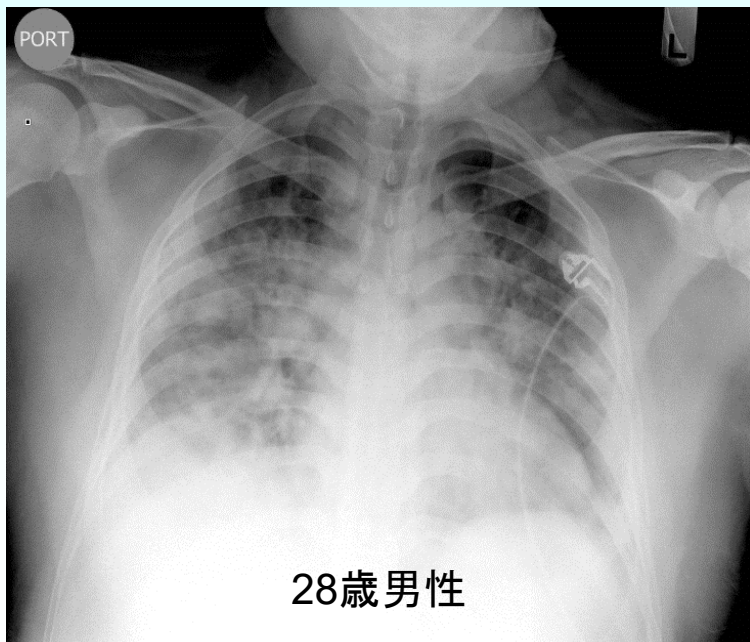
早期に抗ウイルス薬を投与すると、ウイルス排泄期間は短縮する



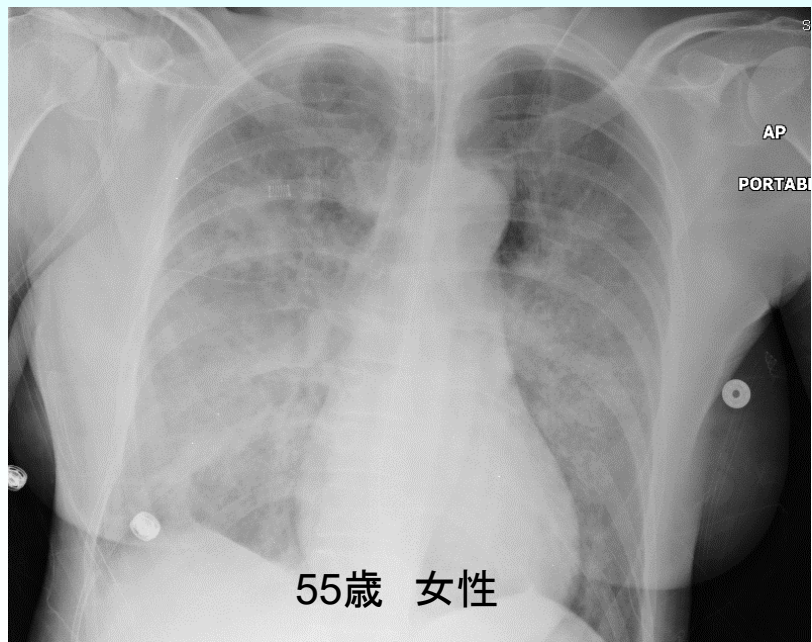
39歳女性



39歳女性



28歳男性



55歳 女性

重症インフルエンザをどう治療するか

エルムハースト病院. NY

オセルタミビルの増量は有効か？

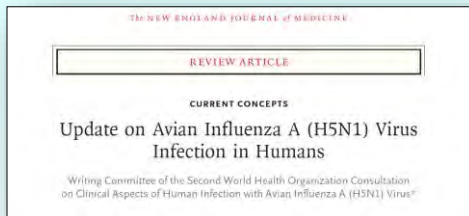


致死量のA(H5N1)ウイルスをフェレットに接種後、24時間後にオセルタミビルを投与

5mg/kg/day投与→すべてのフェレットは死亡

25mg/kg/day投与→すべてのフェレットは生存

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; 51: 1414-24



A(H5N1)のヒト感染症の治療において、高用量オセルタミビル(例: 成人150mgx2/日)や、10日間までの治療期間の延長はおそらく妥当である。

New England Journal of Medicine 2008; 358: 261-73



肺炎や進行性の重症患者においてはオセルタミビルの2倍量投与や、より長期間の投与も検討されて良い。

Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus (WHO: updated advice 15 August 2007)

RESEARCH

Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial

OPEN ACCESS

South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network

重症インフルエンザの小児と成人におけるオセルタミビル倍量投与の臨床的、ウイルス学的効果：二重盲検ランダム化比較試験

South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network. BMJ 2013; 346: f3039

- インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究
- 対象：
 - 1歳以上の入院を要した重症インフルエンザ(ウイルス学的確定例)
 - 326人を無作為に2群に割付 { 2倍量群:165人
標準量群:161人
- 結果
 - 治療5日目のRT-PCR陰性割合:2倍量群115/159(72.3%)、標準量群105/154(68.2%)で有意差なし
 - 致死率:2倍量群12/165(7.3%)、標準量群9/161(5.6%)で有意差なし
 - 酸素投与期間の中央値:有意差なし
- 結論
 - オセルタミビルの2倍量投与は、標準量投与に比較し、ウイルス学的にも臨床的にも優位性は認められなかった

A Prospective Intervention Study on Higher-Dose Oseltamivir Treatment in Adults Hospitalized With Influenza A and B Infections

N. Lee,^{1,2} D. S. C. Hui,^{1,2} Z. Zuo,³ K. L. K. Ngai,⁴ G. C. Y. Lui,¹ S. K. Wo,⁵ W. W. S. Tam,⁶ M. C. W. Chan,⁴ B. C. K. Wong,¹ R. Y. K. Wong,¹ K. W. Choi,¹ W. W. Y. Siu,¹ E. L. Y. Lee,¹ B. Tomlinson,⁷ F. G. Hayden,⁸ and P. K. S. Chan^{2,4}

¹Department of Medicine and Therapeutics, ²Stanley Ho Centre for Emerging Infectious Diseases, ³School of Pharmacy, ⁴Department of Microbiology, and ⁵School of Public Health and Primary Care, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, People's Republic of China; and ⁶School of Medicine, University of Virginia, Charlottesville

成人のインフルエンザ入院患者に対するオセルタミビル高用量投与の前向き介入研究

Clinical Infectious Diseases 2013; 57: 1511-9

- 対象と方法

- 2010～2012年、香港
- ≥ 18 歳、確定診断例、発症後96時間以内
- 150mg/日、5日間 vs 300mg/日、5日間

- 結果

- 2倍量群:41人、標準量群:114人
- 5日目のウイルスRNA: 2倍量群:44.7%、標準量群:40.2%で有意差なし(B型はウイルス消失が早かった)
- 5日目のウイルス培養陰性率: 2倍量群:100.0%、標準量群:98.1% 有意差なし
- 有熱期間、酸素投与期間、入院期間: いずれも有意差なし

- 結論

- A型では、オセルタミビル増量の利益は確認できなかった
- B型については増量によりウイルス消失時間が短縮した

オセルタミビルの倍量・倍期間治療の有効性のエビデンスは無い

タミフル®による倍量・倍期間治療は無効との文献は存在したものの、有効性を確認できる文献は確認できず、2017年4月時点のliterature reviewでは、重症インフルエンザ患者への**タミフル®の倍量・倍期間治療の有効性の証拠は現在までのところない**と結論付ける。

厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「新型インフルエンザ等の感染症発生時のリスクマネジメントに資する感染症のリスク評価及び公衆衛生的対策の強化に関する研究」(研究代表者:谷口清州)

著者	報告	オセルタミビル増量の有用性
Lee N, et al.	Clin Infect Dis 2013; 57: 1511-9	なし
South East Asia Infect Dis Clin Res Network	BMJ. 2013; 346: f3039	なし
Flannery AH, et al	Ann Pharmacother 2014; 48: 1011-1018	なし
Welch SC, et al	Intensive Care Med 2015; 41: 1365-6	なし
Noel ZR, et al.	J Intensive Care Med 2016 DOI: 10.1177/0885066616638649	なし

抗インフルエンザウイルス薬

商品名	作用機序	投与経路	対象
シンメトレル® (アマンタジン)	M2蛋白阻害薬	経口	A
リレンザ® (ザナミビル)	ノイラミニダーゼ阻害薬	吸入	A、B
タミフル® (オセルタミビル)		経口	A、B
ラピアクタ® (ペラミビル)		単回静注	A、B
イナビル® (ラニナミビル)		単回吸入	A、B
ゾフルーザ® (バロキサビル マルボキシル)	キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬	単回経口	A、B
アビガン® (ファビピラビル)	RNAポリメラーゼ阻害薬	経口	A、B

バロキサビル マルボキシシル(ゾフルーザ®錠)

- 薬価収載・販売開始
 - 2018年3月
- 用法・用量
 - 成人及び12歳以上の小児には20mg 錠2 錠を単回経口投与
- 特徴
 - キャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性阻害
 - A型、B型インフルエンザに有効
 - In vitroでは鳥インフルエンザA(H5N1)やA(H7N9)にも有効
 - オセルタミビルと同等の臨床効果

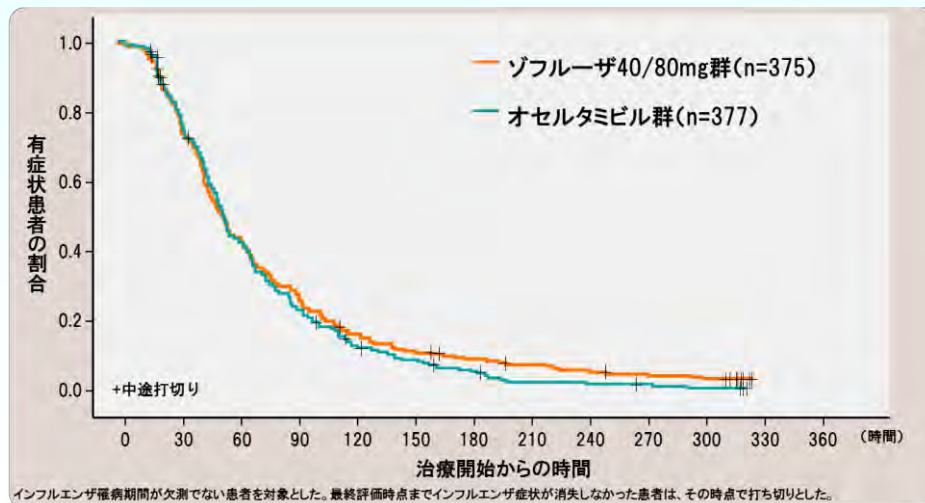
	ゾフルーザ40/80mg群	オセルタミビル群
中央値[95%信頼区間](時間)	53.5 [48.0, 58.5]	53.8 [50.2, 56.4]
群間差[95%信頼区間](時間) ^{a,b)}	-0.3 [-6.6, 6.6]	
p値(層別一般化Wilcoxon検定) ^{a,c)}	0.7560	

a) Vsオセルタミビル群

b) 群間差の95%信頼区間はブートストラップによるパーセンタイル法により算出

c) 投与前のインフルエンザ7症状の合計スコア(11点以下、12点以上)と地域(日本/アジア、その他の地域)を層別因子とした。

T0831試験 インフルエンザ罹病期間



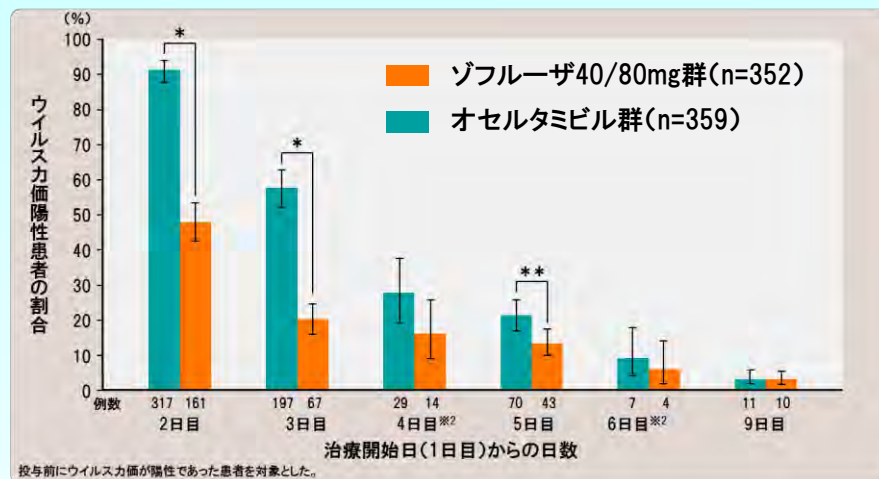
バロキサビル マルボキシシル(ゾフルーザ®錠)

特徴

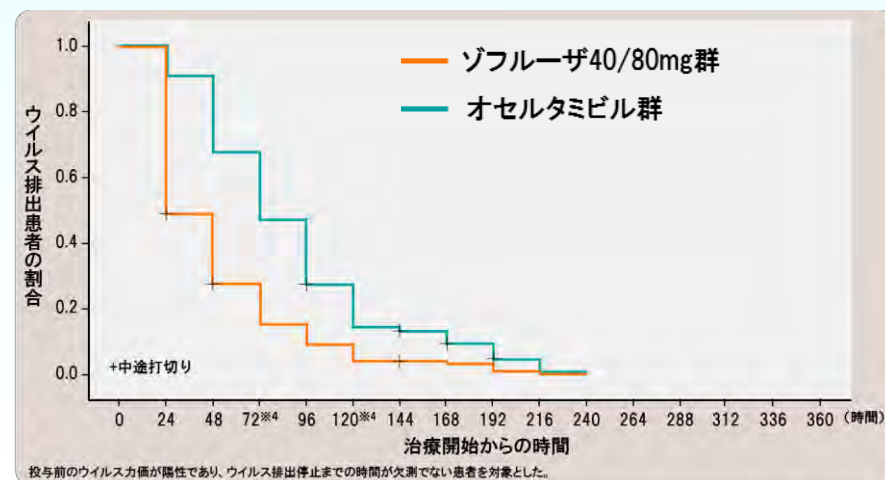
- ウイルス力価を早期から大幅に低下させる
- ウイルスのPAのI38領域の**アミノ酸変異**(I38T、I38F、I38M)が**高率に認められる**(成人:9.7%、小児:23.4%)
- これらの変異は本薬に対する**感受性を50~100倍低下させる**

	ゾフルーザ40/80mg群	オセルタミビル群
例数	351	357
中央値 [95%信頼区間] (時間) ※1	24.0[24.0, 48.0]	72.0[72.0, 96.0]
群間差 [95%信頼区間] (時間) ※1、2	-48.0[-72.0, -24.0]	
p値 (層別一般化Wilcoxon検定) ※2、3	<0.0001	

T0831試験 ウイルス力価陽性患者の割合



T0831試験 ウイルス排出停止までの時間



バロキサビル マルボキシシル(ゾフルーザ®錠)

- 期待
 - 1回内服で完結するのは最大の利点→アドヒアランス改善
 - ノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスに有効
 - 早く強いウイルス抑制効果→周囲への感染防止効果も
 - 鳥インフルエンザ、新型インフルエンザ対策にも期待
 - ノイラミニダーゼ阻害薬との併用で重症例の治療？
- 心配
 - ノイラミニダーゼ阻害薬とどう使い分けるか
 - 耐性ウイルス



<https://www.sankeibiz.jp/business/news/180523/bsc/1805231544009-n1.htm>

2018年8月2日
日本感染症学会インフルエンザ委員会
は適正使用の提言を保留

新型インフルエンザ対策
における位置づけは？

ファビピラビル(アビガン®錠)をめぐる動き

- ・ 製造承認：平成26年3月24日
- ・ 作用機序：RNAポリメラーゼ阻害
- ・ 効能または効果に関連する使用上の注意・警告(抜粋)
 - 他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される
 - 動物実験において、本剤は初期胚の致死および催奇形性が確認されていることから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- ・ 国の方針
 - 新型インフルエンザ発生初期は、感染症指定医療機関(特定及び第1種)に入院した患者に限定使用

新型インフルエンザ用に備蓄開始(目標200万人分)

重症インフルエンザに特化した使用へ

- ・ 注射剤化
- ・ ノイラミニダーゼ阻害薬との併用

インフルエンザ以外への使用

- ・ エボラウイルス、SFTSウイルスなど

新型インフルエンザ対策における 抗インフルエンザウイルス薬備蓄方針

- 国民の45%相当量を備蓄目標とする(平成21年の備蓄方針を踏襲)。
- ただし、近年の人口動態や市場流通の増加を鑑み、以下のとおり変更。
 - 備蓄目標量: 5,700万人分→5,650万人分
 - 流通備蓄分: 400万人分→1,000万人分
- 備蓄薬剤の種類は多様性を持たせる。
 - タミフルDS: 迅速に備蓄
 - ラピアクタ: 優先的に備蓄
 - イナビル: 既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備蓄
- 備蓄薬剤の割合は、市場流通割合や想定する新型インフルエンザウイルスによる疾病の重症度等を踏まえる。

インフルエンザの予防戦略

医療機関における季節性インフルエンザの予防戦略

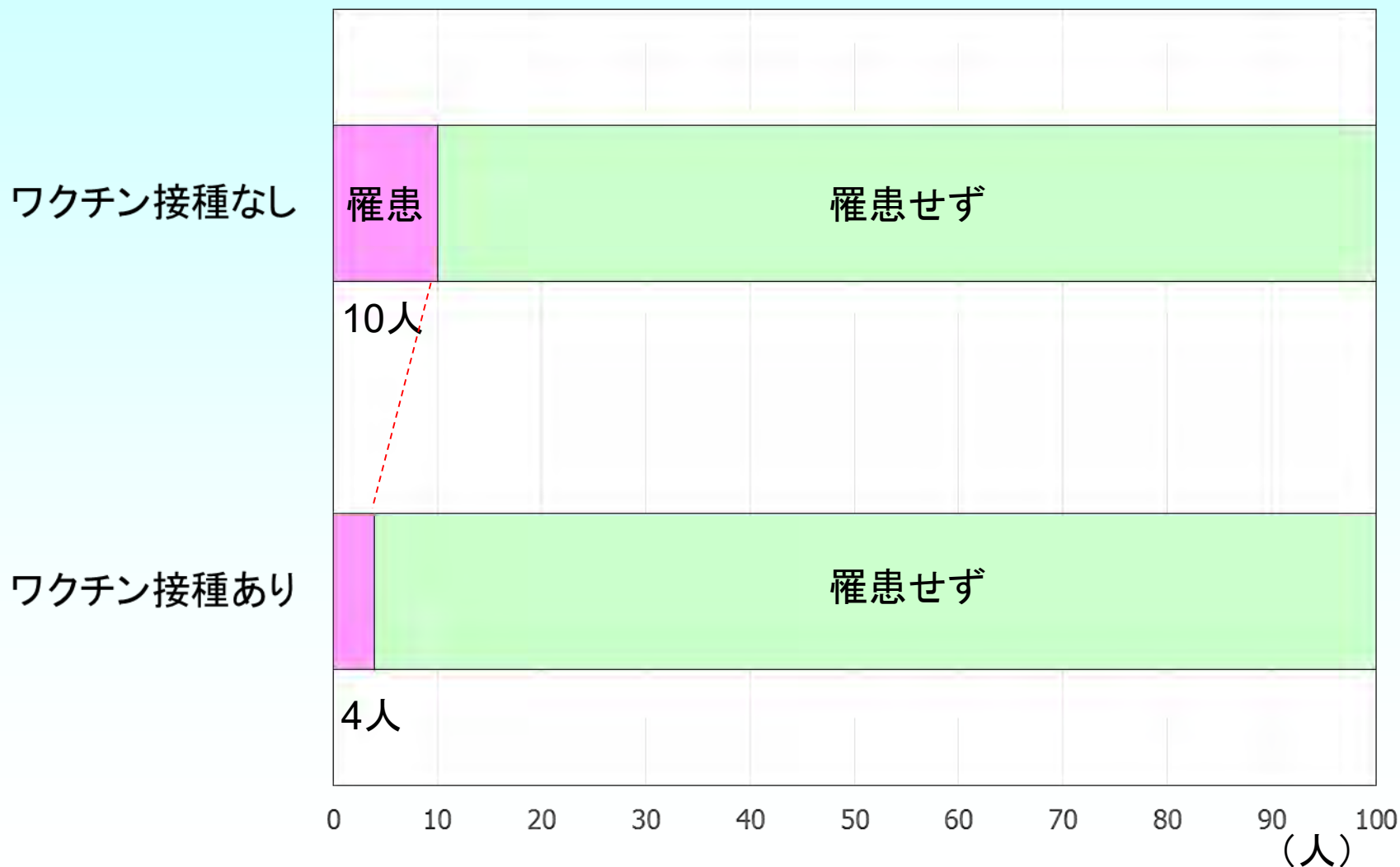
薬物的介入 pharmaceutical interventions	非薬物的介入 non-pharmaceutical interventions
インフルエンザワクチン接種 抗インフルエンザウイルス薬の予防投与	ウイルスへの曝露の機会を減らす • 外来スクリーニング、ポスター掲示 • 有症状者へマスク提供、エリア分け • 訪問者の管理・制限 • 咳エチケット • 手指衛生（アルコール製剤の設置） 飛沫予防策の導入 • エアロゾル発生時は空気予防策も 職員への対応 • 罹患した職員を休ませる • 職員教育 流行のモニタリング 環境整備

Pharmaceutical interventions

ワクチンによる予防

ワクチン効果の表記

例 「ワクチン効果60%（相対危険度0.4）」とは



インフルエンザワクチン効果に関するエビデンス

ワクチン株と流行株が一致した場合、かつては・・・

接種者背景		ワクチンの効果
健常者	0～6カ月未満	データ不十分。 母体由来免疫の効果が期待できることなどから通常接種しない。
	6カ月～1歳未満	データが十分でない。 年長児に比較し、効果が少ないと考えられる。
	1歳～15歳	予防効果 77～91%
	65歳未満	予防効果 70～90%
高齢者 (市中で生活)	60歳～	予防効果 58%
	65歳～	二次性の合併症や入院、死亡の危険性が減少
	70歳～	60歳代より効果は低下する
療養施設で生活している高齢者		予防効果 20～40% インフルエンザ関連死の予防効果は最大80%

米国におけるインフルエンザシーズン毎のワクチン有効率 近年の評価は厳しい(CDC)

インフルエンザ シーズン	対象患者数	全体のワクチン 有効率(%)	95%信頼区間
2010-11	4,757	60	53-66
2011-12	4,771	47	36-56
2012-13	6,452	49	43-55
2013-14	5,999	52	44-59
2014-15	9,311	19	10-27
2015-16	6,879	48	41-55
2016-17	7,410	40	32-46
2017-18	4,562	36	27-44

ワクチン株と流行株とが一致
しても効果は50~60%程度

それでもワクチンが奨められる理由(CDC)

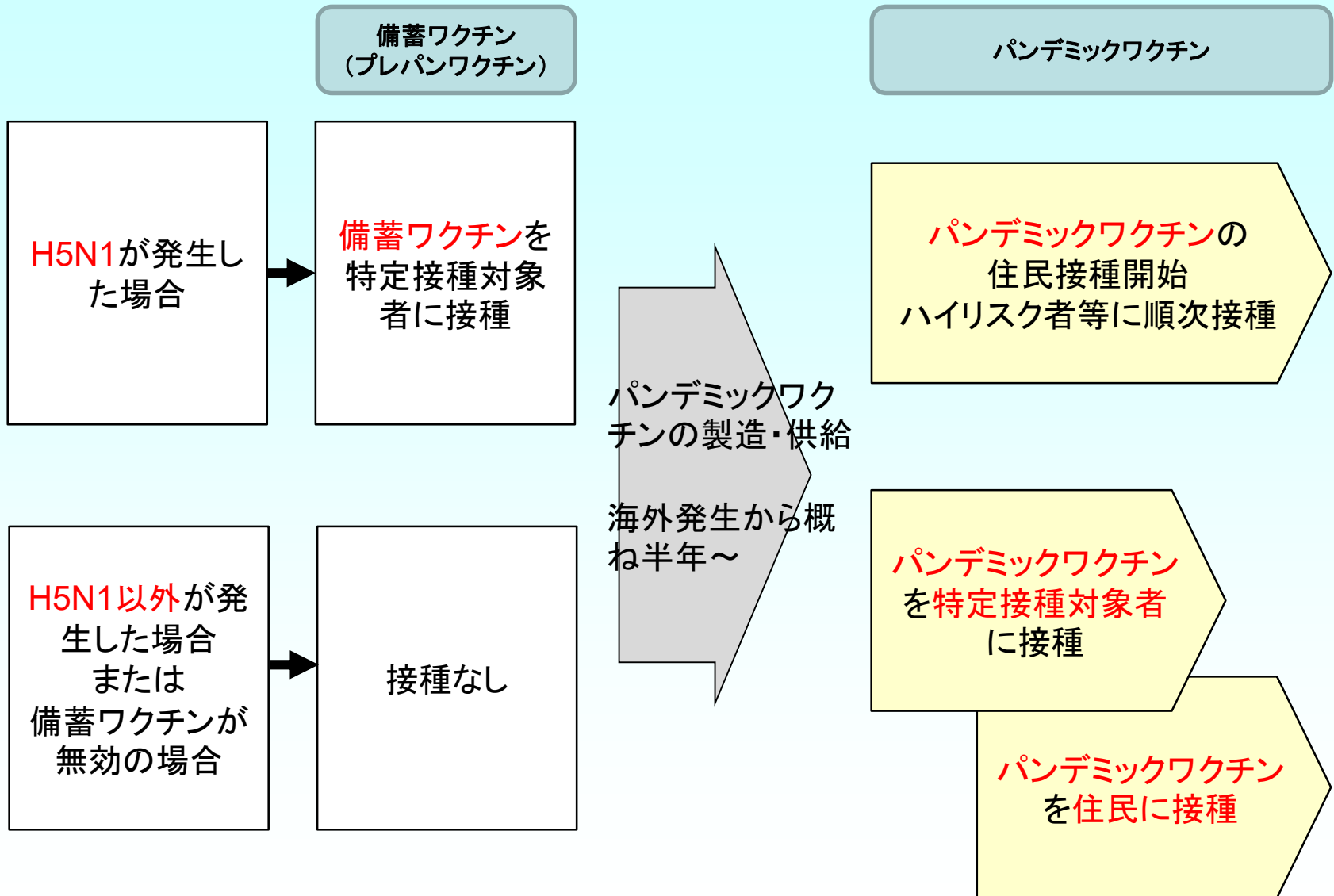
- インフルエンザ罹患予防・重症化予防に一定の効果がある。
- 小児や高齢者の重症化(入院)を減らす効果がある。
 - 小児のインフルエンザによるPICU入室率を74%減少させた。
 - 50歳以上のインフルエンザによる入院を57%減少させた。
 - 10%の効果であっても、米国では65歳以上の入院を13,000人分減らす*。
- 慢性的な基礎疾患を有す患者の増悪を減らす。
 - 慢性心疾患を有す患者の急性増悪を減らした。
 - 糖尿病患者の入院を79%減らした。
 - 慢性呼吸器疾患患者の入院を52%減らした。
- 妊婦のインフルエンザ合併症を減らす。
 - 妊婦の呼吸器感染症を半分に減らした。
 - ワクチンを打った母から生れた児のインフルエンザ感染を減らした。
- 「インフルエンザ弱者」の感染リスクを減らす。

新型インフルエンザ対策における予防接種（特措法）

	特定接種（第28条）	住民接種（第46条）
対象	•登録事業者の従業員 医療、国民生活・国民経済安定にかかわる領域 •新型インフルエンザ等対策の実施に携わる公務員	全国民
備考	•新型インフルエンザ等発生時に接種優先順位等が決定される •登録事業者の全てが接種対象者となるわけではない •基本的に住民接種より先に開始される	•原則として集団的接種 医学的ハイリスク者 小児 成人・若年者 高齢者 •接種順位は、政府対策本部において決定される
ワクチン	プレパンデミック（備蓄）ワクチン	パンデミックワクチン

登録事業者とは：医療の提供又は国民生活・経済の安定に寄与する業務者であって、**厚生労働大臣の事前登録を受けている者**。新型インフルエンザ等が発生したときも、**業務を継続する**よう努めなければならない。その業務に関し、**業務計画を作成するものとする**。特措法第4条、第9条、28条。

特定接種と住民接種ケーススタディ



ワクチン製造 最短半年で

新型インフル対策 政府方針

政府は、発生が懸念される新型インフルエンザのワクチンについて、1年半より2年かかる全国民分のワクチンの製造期間を大幅に短縮し、最短半年で用意できる体制を今年度内に整える方針を決めた。新たな製造

法を導入することで実現させる。15日に開かれた厚生労働省の専門家部会で報告された。今後は、重症化が懸念される小児や高齢者らの接種順について本格的な議論に入る。

新型インフルエンザはト

リなどの間で流行するウイルスが変異し、人間の間でも流行するようになる感染症で、免疫を持たない国民の多くが感染・発症するとされる。政府は発生後にワクチン製造に取りかかる予定だが、従来の製造法では流行のピークに間に合わない可能性が高いため、1000億円以上をかけて見直しを進めていた。

厚生省によると、新たな

製造法「細胞培養法」は鶏卵を使う従来の方法と違い、短期間での大量生産が可能になる。メーカー3社の間で、半年間に計1億3000万人分以上を製造できる体制が整う見通しが立ったという。ワクチンの配布などをめぐって混乱しないよう、政府は配布や接種の優先順について早急に議論を本格化させ、国民の理解を得たいとしている。

最近の論点(私見)

- 抗ウイルス薬
 - 倍量・倍期間投与は考慮しない
 - 重症インフルエンザの治療
 - アビガン、ゾフルーザの位置づけ
- ワクチン
 - H5N1からH7N9への切り替え
 - プレパンデミックワクチンは使用されるか(有効か)
 - 特定接種と住民接種の区分け
 - パンデミックワクチン製造出荷までの時間の短縮

Pharmaceutical interventions

抗ウイルス薬による予防

抗インフルエンザウイルス薬の曝露後予防投与

- ノイラミニダーゼ阻害薬の曝露後予防投与によりインフルエンザの発症リスクが減少する

Jackson RJ, et al. J Infect 62, 2011, 14-25

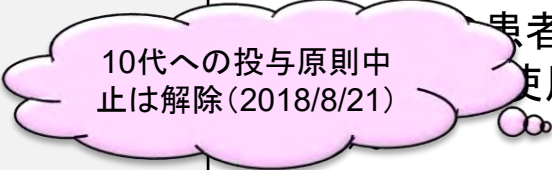
Kashiwagi S, et al. Clin Infect Dis 63, 2016, 330-7

Fiore AE, et al. MMWR Recomm Rep 60, 2011, 1-26

Jefferson T, et al. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.

- 合併症のハイリスク群で、ワクチンが受けられない者、接種2週間以内の者、ワクチン効果が期待できない者は予防投与の適応
 - 6ヶ月～5歳未満のすべての小児
 - 50歳以上のすべての人
 - 慢性肺疾患、慢性心疾患、腎臓、肝臓、神経、血液、代謝疾患を持つ人
 - 免疫抑制状態(免疫抑制剤やHIV感染を含む)の人
 - 妊婦、およびインフルエンザ流行中に妊娠する可能性のある人
 - 長期間アスピリン治療を受けている6ヶ月～18歳、ライ症候群のリスクのある人
 - 介護施設や長期療養施設に入所している人
 - 著しい肥満(BMI $\geq$ 40)

わが国で予防投与が承認されている 抗インフルエンザウイルス薬と予防投与の方法

名称	オセルタミビル(タミフル®)	ラニナミビル(イナビル®)	ザナミビル(リレンザ®)
対象者と 注意点	原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者。		
	(1)高齢者(65歳以上) (2)慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 (3)代謝性疾患患者(糖尿病等) (4)腎機能障害患者		左と同じだが、 <u>慢性呼吸器疾患は含まれない</u> 。
	<u>1歳未満</u> の患児に対する安全性及び有効性は確立していない		<u>4歳以下</u> の幼児に対する安全性は確立していない
	 10代への投与原則中止は解除(2018/8/21)	異常行動に注意(10歳以下患者には原則使用を差し 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者では <u>気管支攣縮に注意</u> 。異常行動に注意。 <u>乳製品に過敏症のある患者に注意</u> 。	
投与時期	インフルエンザウイルス感染症患者に接触後 <u>2日以内</u> に投与を開始すること。		同左患者に接触後 <u>1.5日以内</u> に投与を開始すること。

病院や施設での患者（入所者）への予防投与の考え方

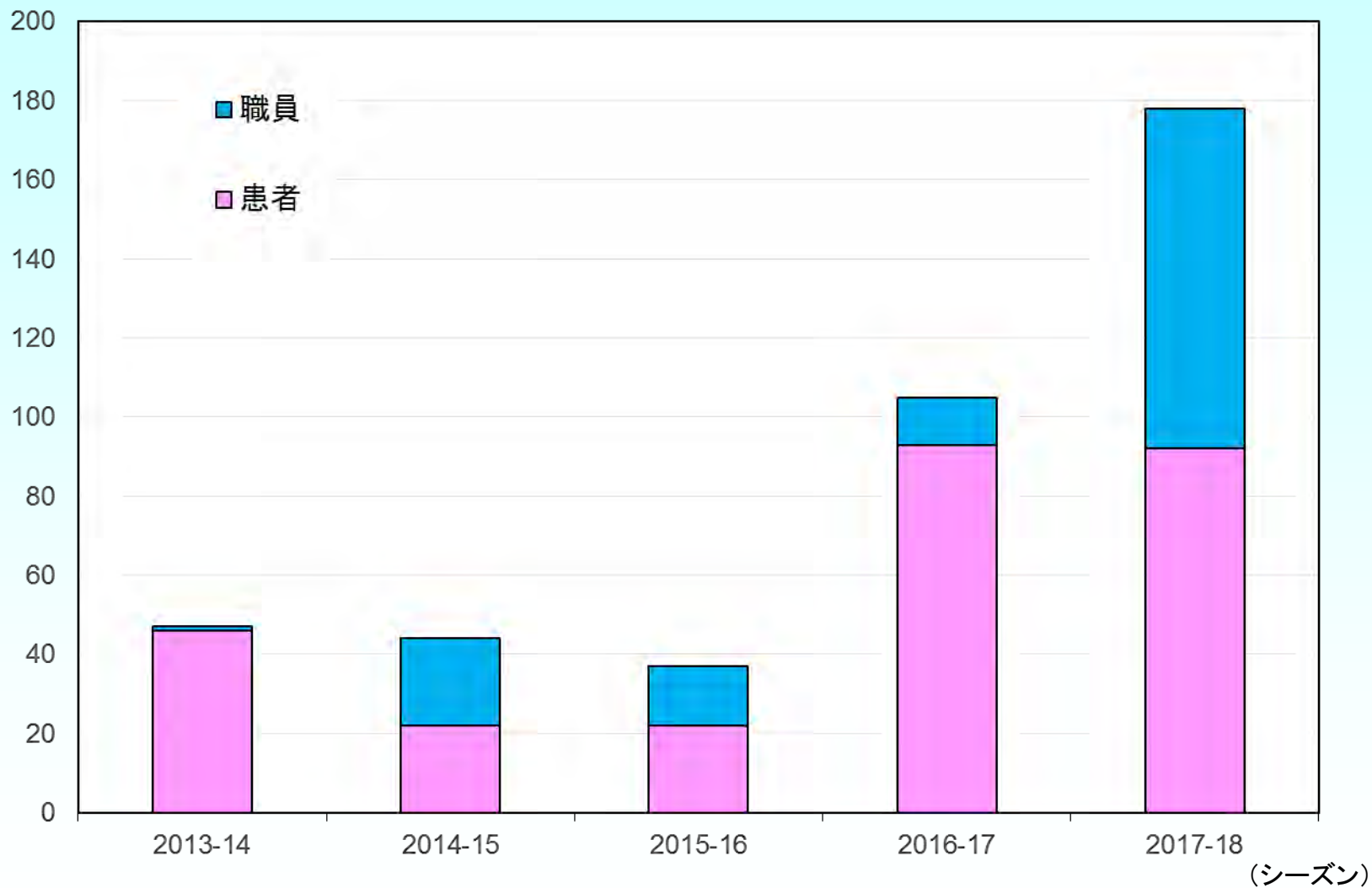
資料	方法
「インフルエンザ施設内感染予防の手引き」 厚生労働省健康局結核感染症課 日本医師会感染症危機管理対策室	施設内感染伝播が発生している場合には、早期の抗ウイルス薬予防投薬などを考慮すべきである。
CDC/ACIPの推奨 MMWR Recomm Rep 60, 2011, 1-26	72時間以内に2人以上がインフルエンザ様症状を発症した場合や、1人でも確定患者が出た場合は、アウトブレイクを疑い、他のすべての居住者に対しワクチン接種歴の有無にかかわらず予防投与を推奨する。
「インフルエンザ病院内感染対策の考え方について」 日本感染症学会	ただちに予防投与を開始する。 高齢者では発症しているか潜伏期なのか判断できない場合もあるため、初めから治療量で開始してもよい。 予防投与の対象者の範囲は、インフルエンザ発症者の同室者とするのが原則であるが、複数の病室に渡ってインフルエンザが発生した場合には、病棟全体やフロア全体での予防投与を考慮する。高齢者施設では、接触者が特定できない場合が多く、発症しても症状が明確に出ないことも多いので、フロア全体、あるいは入所者全員の予防投与を積極的に実施する必要がある。

病院や施設での職員への予防投与の考え方

資料	方法
「インフルエンザ施設内感染 予防の手引き」 厚生労働省健康局結核感染症課 日本医師会感染症危機管理対策室	施設内感染伝播が発生している場合には、早期の抗ウイルス薬 予防投薬などを考慮すべきである。
CDC/ACIPの推奨 MMWR Recomm Rep 60, 2011, 1-26	職員のうちワクチン接種を受けていない者、ワクチン接種後2週 間以上経過していない者も予防投与の適応として良い。
「インフルエンザ病院内感染 対策の考え方について」 日本感染症学会	ワクチン接種を前提とした上で、予防投与は原則として必要では ない。しかしワクチン株と流行株との抗原性が乖離しているシー ズンには職員も予防投与が必要となる場合もある。施設内での 流行伝播に職員が関与していると考えられる場合、特に職員の 間でインフルエンザが多い場合は、職員にも予防投与が必要

防衛医科大学学校病院における 抗インフルエンザウイルス薬予防投与件数の推移

(人)



2017-18シーズンは2018年2月22日現在
防衛医大病院 高見澤一穂 ICN集計

新型インフルエンザウイルスの曝露を受けたものに対する抗インフルエンザウイルス薬の予防投与

- 予防投与の対象者
 - 患者の同居者
 - 地域発生期：予防投与を検討
 - 地域感染期以降：予防投与の継続を検討
 - 患者との濃厚接触者及び患者と同じ学校、職場等に通うもの
 - 地域発生期：予防投与を検討
 - 地域感染期以降：予防投与を見合わせる
 - 医療従事者等・水際対策関係者
 - 地域発生早期まで：十分な感染対策を行わずに患者に濃厚接触した者
 - 有効性が確認された新型インフルエンザワクチンの接種を受けている場合は見合わせる

Non-pharmaceutical interventions

非藥物的介入(感染对策)

季節性インフルエンザ 飛沫予防策を必要とする期間

CDC. Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings

- インフルエンザに罹患した患者

個室に収容し、飛沫予防策をとる期間

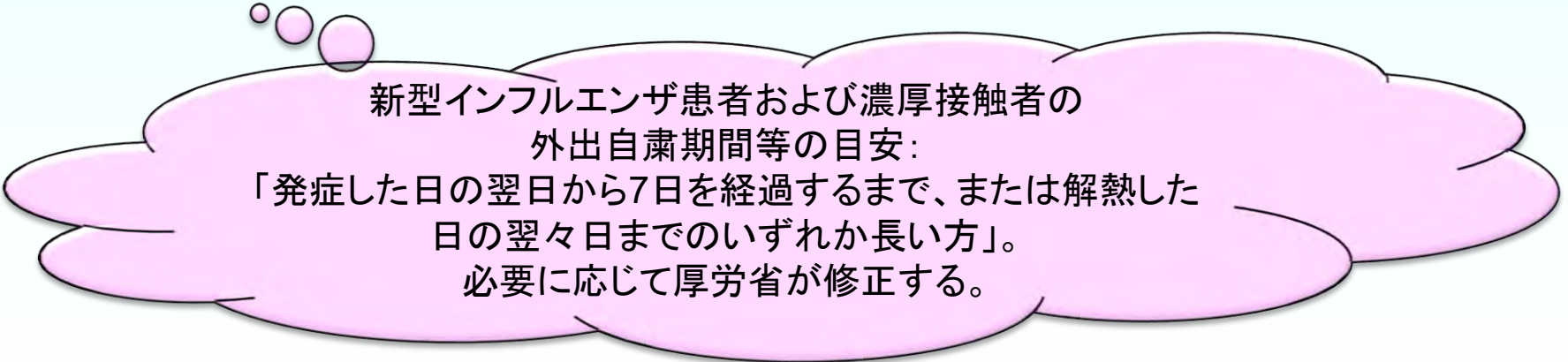
- 発症後7日間か、症状消失後24時間のどちらか長い期間(CDC)

参考: 学校保健安全法では「5日を経過しかつ解熱後2日間、幼児は3日」

- インフルエンザに罹患した職員

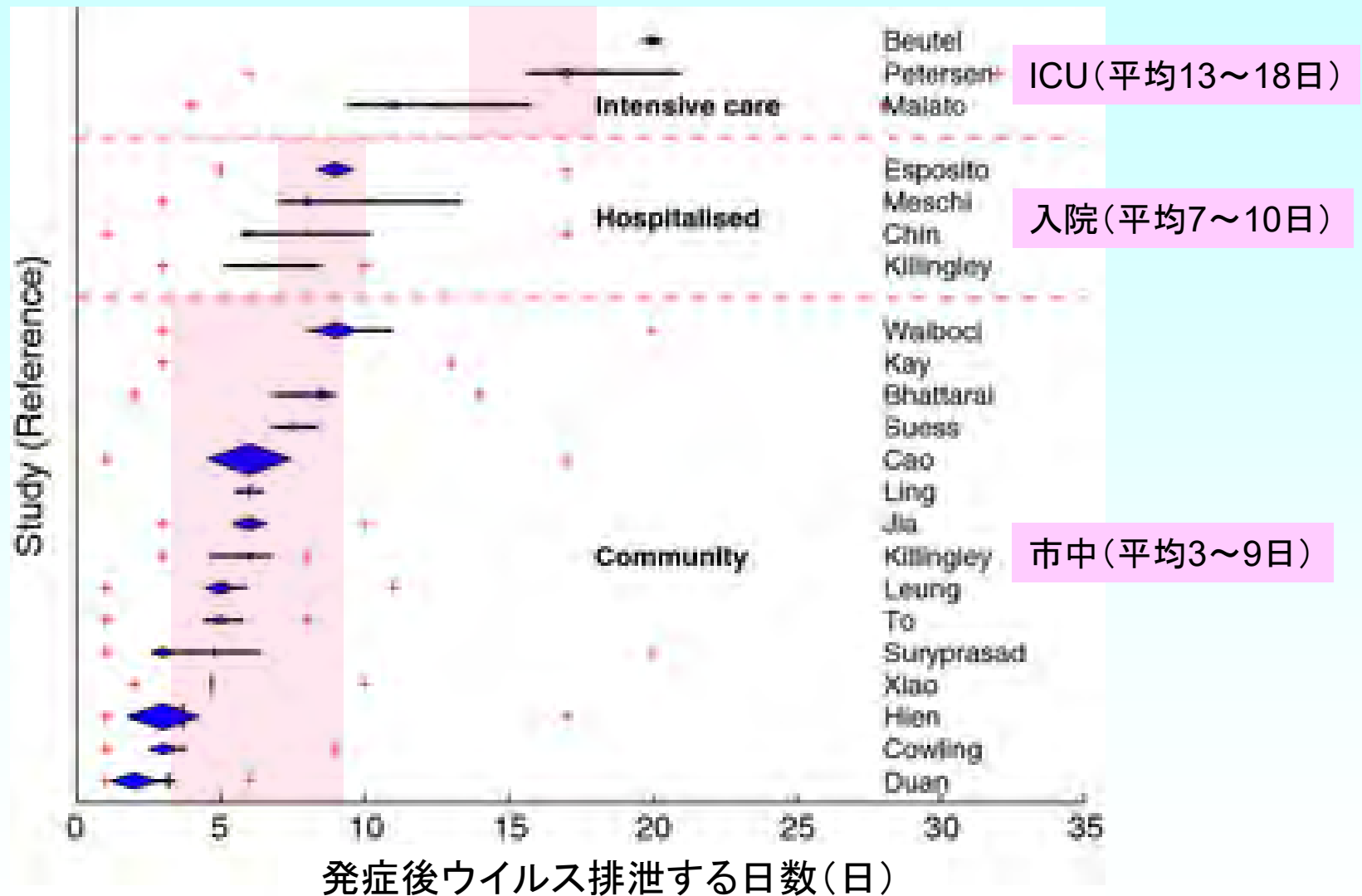
仕事を休ませる期間

- 少なくとも解熱後24時間以上
- 免疫抑制状態患者のケアにあたる者は、発症後7日間



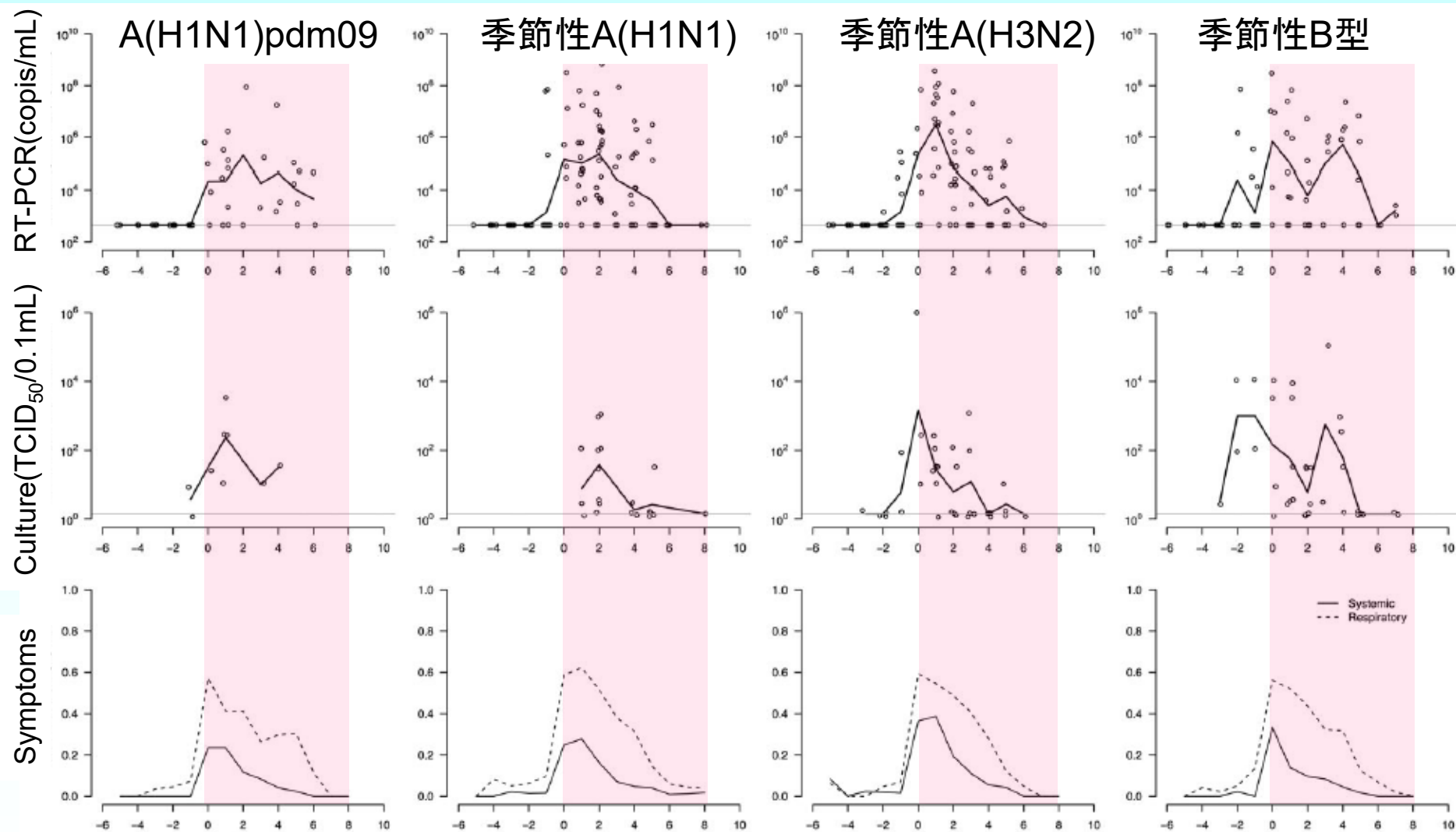
新型インフルエンザ患者および濃厚接触者の
外出自粛期間等の目安:
「発症した日の翌日から7日を経過するまで、または解熱した
日の翌々日までのいずれか長い方」。
必要に応じて厚労省が修正する。

患者背景ごとの インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09排泄期間(22の論文より)



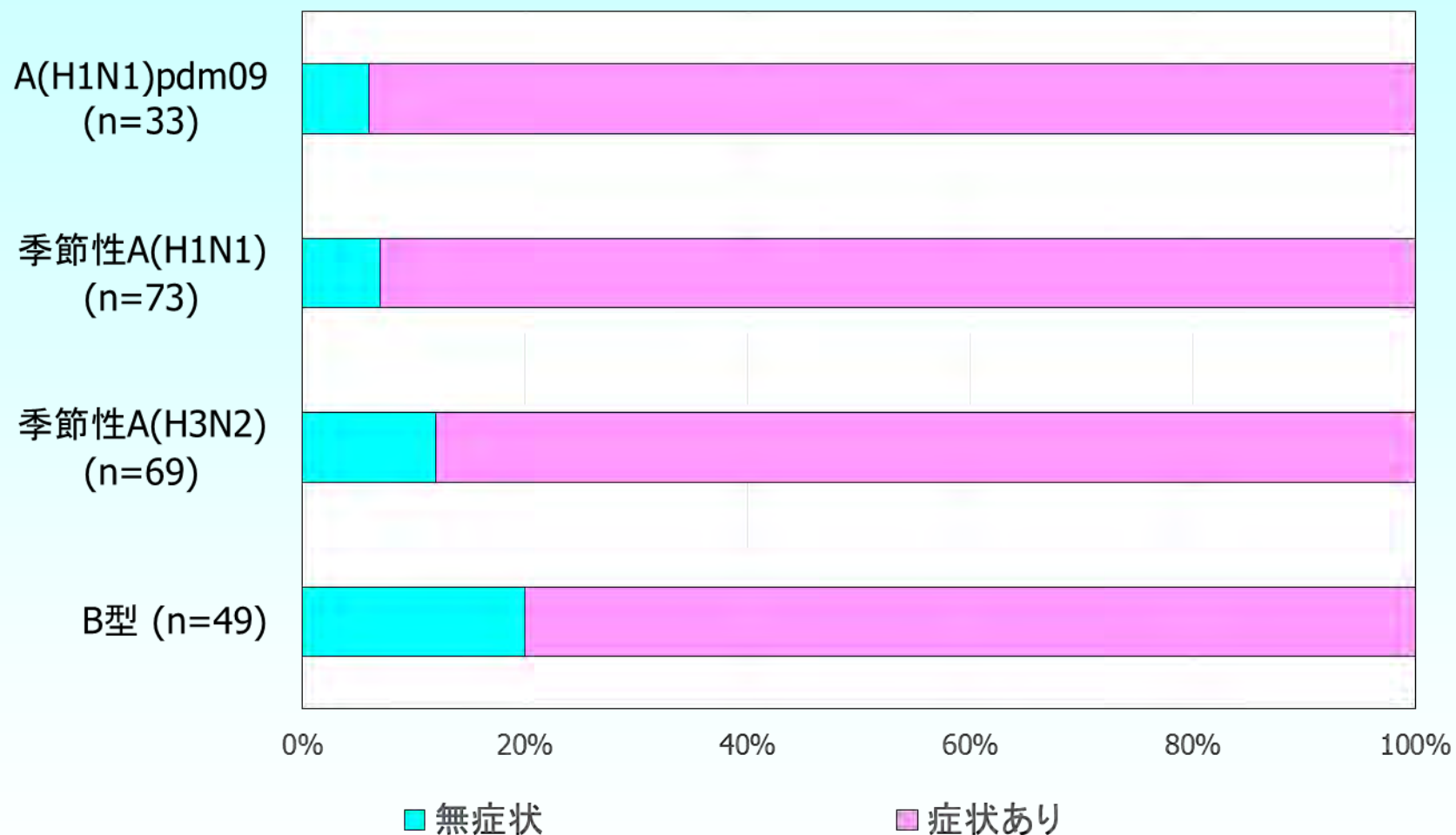
重症例ほどウイルス排泄期間が長い

亜型別症状とウイルス排泄の関係



症状出現の1日前頃からウイルス排泄が始まる。症状の強い時期に排泄も多い。

インフルエンザのうち無症状の占める割合 (n=224)



インフルエンザの約10%は無症状

インフルエンザと空気感染

- RoyとMiltonのエアロゾル感染の分類
 - 絶対的(obligate): 結核
 - 優先的(preferential): 麻疹、水痘
 - 日和見的(opportunistic): 天然痘、SARS、インフルエンザ、ノロウイルスなど

Roy CJ, Milton DK. N Engl J Med 2004; 350: 1710-2

PERSPECTIVE

Airborne Transmission of Communicable Infection — The Elusive Pathway

Airborne Transmission of Communicable Infection — The Elusive Pathway

Chad J. Roy, M.S.P.H., Ph.D., and Donald K. Milton, M.D., Dr.P.H.

- インフルエンザ患者は、咳やくしゃみと関係なく呼吸するだけで
呼気中にウイルスを含む微小粒子($\text{fine} \leq 5\mu\text{m}$)を排出している

Yan J, Grantham M, et al. PNAS 2018; 115: 1081-6

Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community

Jing Yan^{a,b}, Michael Grantham^{a,1}, Jovan Pantelic^{a,2}, P. Jacob Bueno de Mesquita^a, Barbara Albert^a, Fengjie Liu^{a,3},
Sheryl Ehrman^{b,4}, Donald K. Milton^{a,5}, and EMIT Consortium⁶

^aMaryland Institute for Applied Environmental Health, School of Public Health, University of Maryland, College Park, MD 20742; and ^bDepartment of
Chemical and Biomolecular Engineering, Clark School of Engineering, University of Maryland, College Park, MD 20742

Edited by Peter Palese, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, and approved December 15, 2017 (received for review September 19, 2017)

Little is known about the amount and infectiousness of influenza
virus shed into exhaled breath. This contributes to uncertainty
about the importance of airborne influenza transmission. We
screened 355 symptomatic volunteers with acute respiratory illness

gaps by characterizing influenza virus in exhaled breath from
community-acquired influenza cases during natural breathing,
prompted speech, coughing, and sneezing, and assess the in-
fectivity of naturally occurring influenza aerosols.

インフルエンザ対策の限界

対策	限界
ワクチン	効果は50～60%以下 ハイリスク者で効果低い
予防投与	投与期間中のみ有効
曝露機会の減少	発症前からウイルス排泄あり 無症状者もいる 咳、くしゃみ対策だけでは不十分？
飛沫予防策	飛沫感染だけでよい？



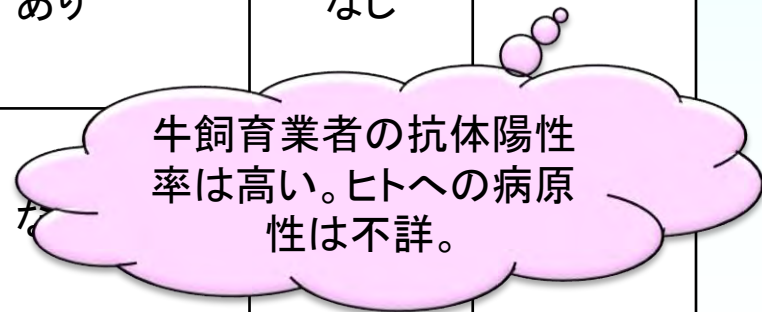
すべてを束ねてリスクを減らす
コストとのバランス

次の新型インフルエンザ 候補となるウイルス？

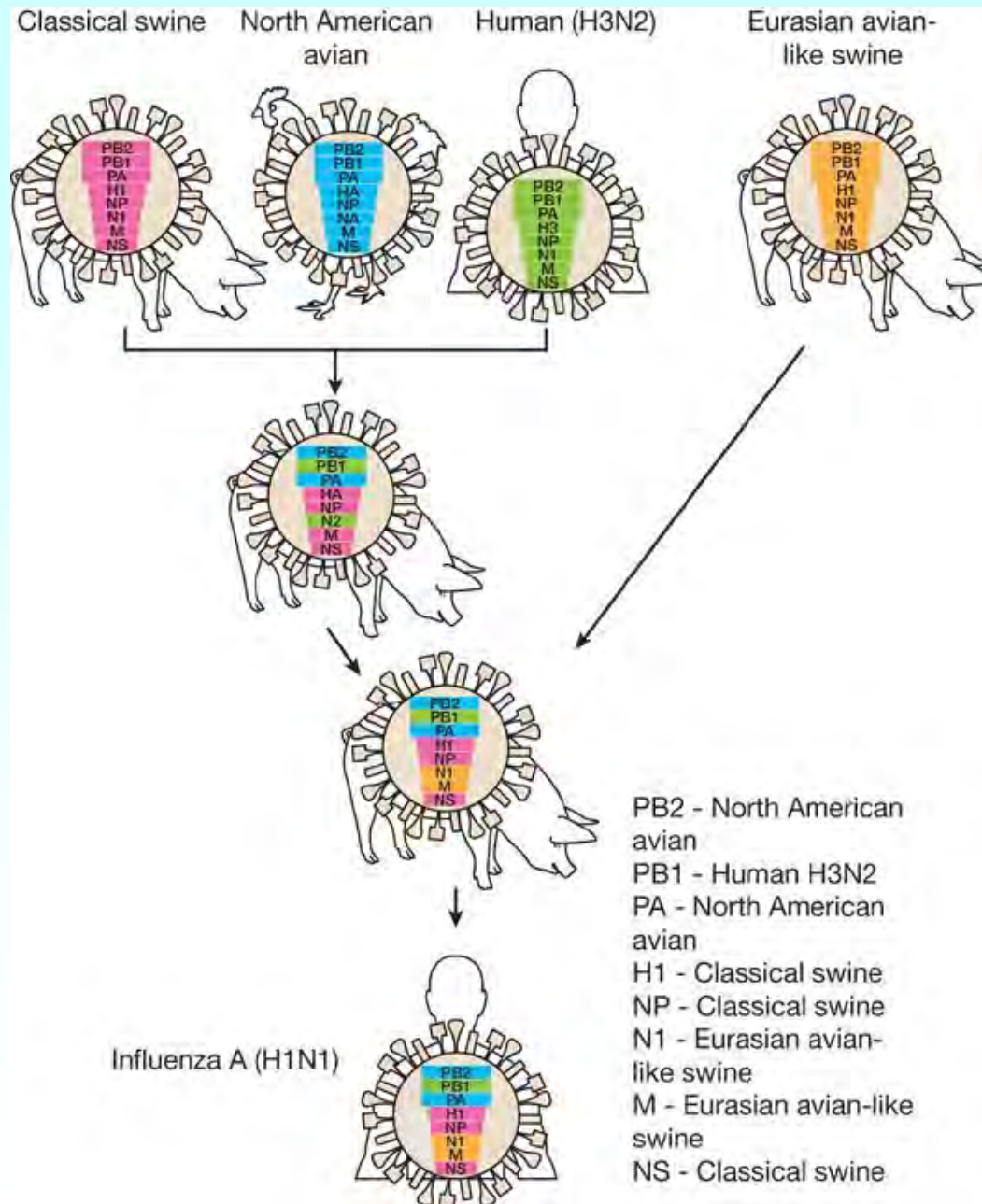
鳥インフルエンザA(H5N1)
鳥インフルエンザA(H7N9)

インフルエンザウイルスの種類と特徴

型	A型	B型	C型	D型
症状	典型的	典型的	軽症	—
自然宿主	鳥類、ヒト、ブタ、 ウマ、海獣など多くの動物	ヒト (アザラシ、アシカ)	ヒト (ブタ)	主にウシ
亜型	あり H1～18、N1～11の組み合わせ。 近年流行しているのは A(H3N2)、A(H1N1)pdm09	なし (近年、山形系統と ビクトリア系統とが 流行している)	なし	
抗原の 小変異	あり	あり	なし	
抗原の 大変異	あり →亜型が変わり新型になる →パンデミックをひきおこす			



2009年に流行したインフルエンザA(H1N1)pdm09



Nature 2009; 459: 931-939

ヒトの鳥インフルエンザ感染症のまとめ

項目	A(H5N1)	A(H7N9)
由来	トリ。最初のヒト感染事例は中国	
疫学	1997年～2018年(21年間)で、860人。 死亡454人(致死率53%) 2017年5月以降報告なし。 ベトナム、インドネシア、エジプト等	2013年3月～2018年3月 (5年)で、1,567人。 死亡615人(致死率39%) ほとんど中国、これまで5波、冬に流行 ヒトにおける病原性・感染性の変化なし
感染経路	主としてトリ→ヒト	主としてトリ→ヒト (家族内、院内感染の報告もあり)
臨床像	年齢中央値:18歳、40歳以下が90%、 基礎疾患10%	年齢中央値:63歳、65歳以上が46%、 基礎疾患45% 軽症例～不顕性感染例もあり。
	潜伏期間:2～8日。インフルエンザ症状から肺炎、呼吸不全	
	胸部画像:肺炎像～ARDS	
予防・治療	飛沫予防策(+空気予防策) ノイラミニダーゼ阻害薬は原則有効 ワクチンも半年程で実用化見込み	
法的取扱い	二類感染症	

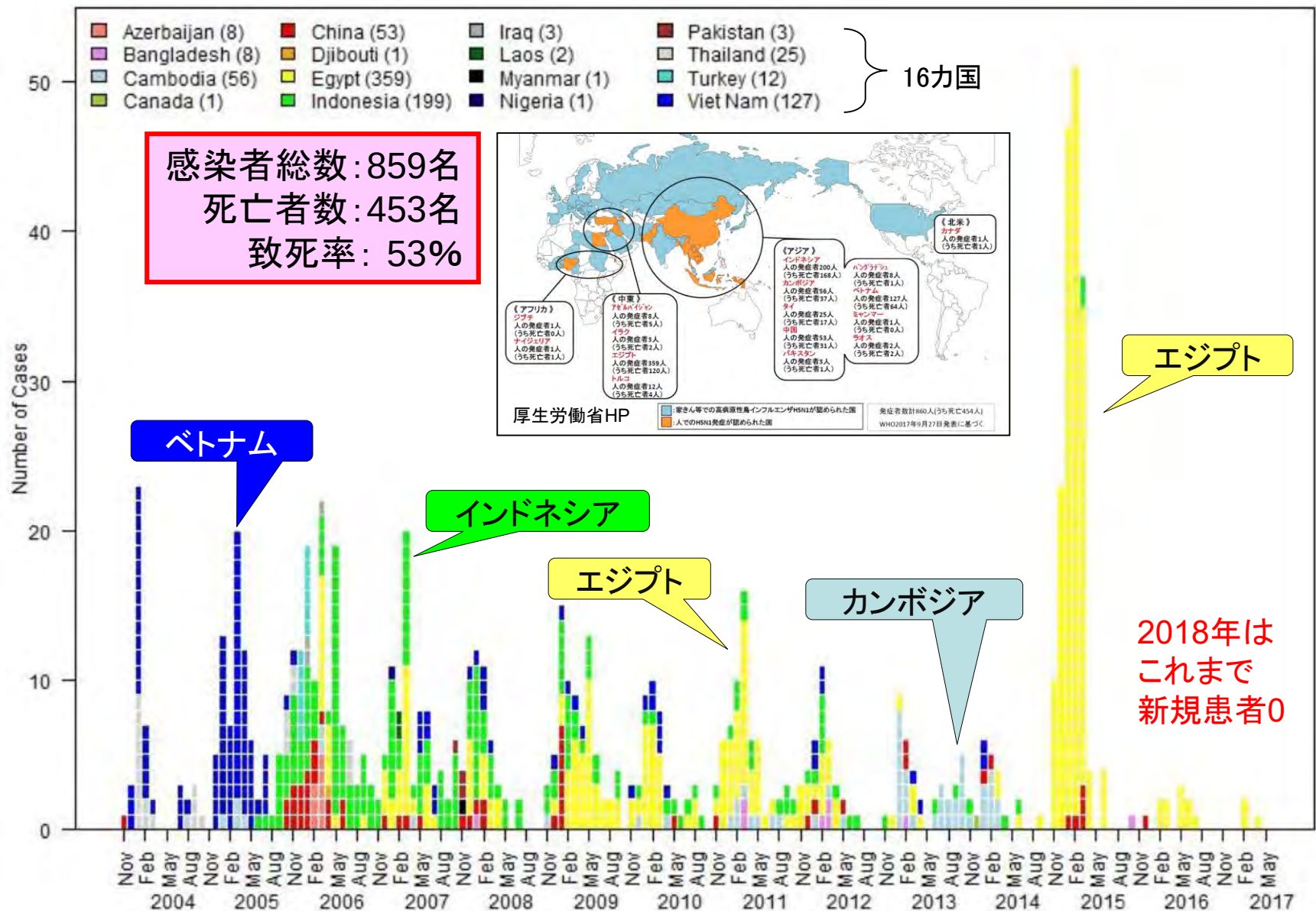
20歳女性 A(H5N1)感染例



インドネシア Sulianti Saroso 国立感染症病院

鳥インフルエンザA(H5N1)ヒト感染者数

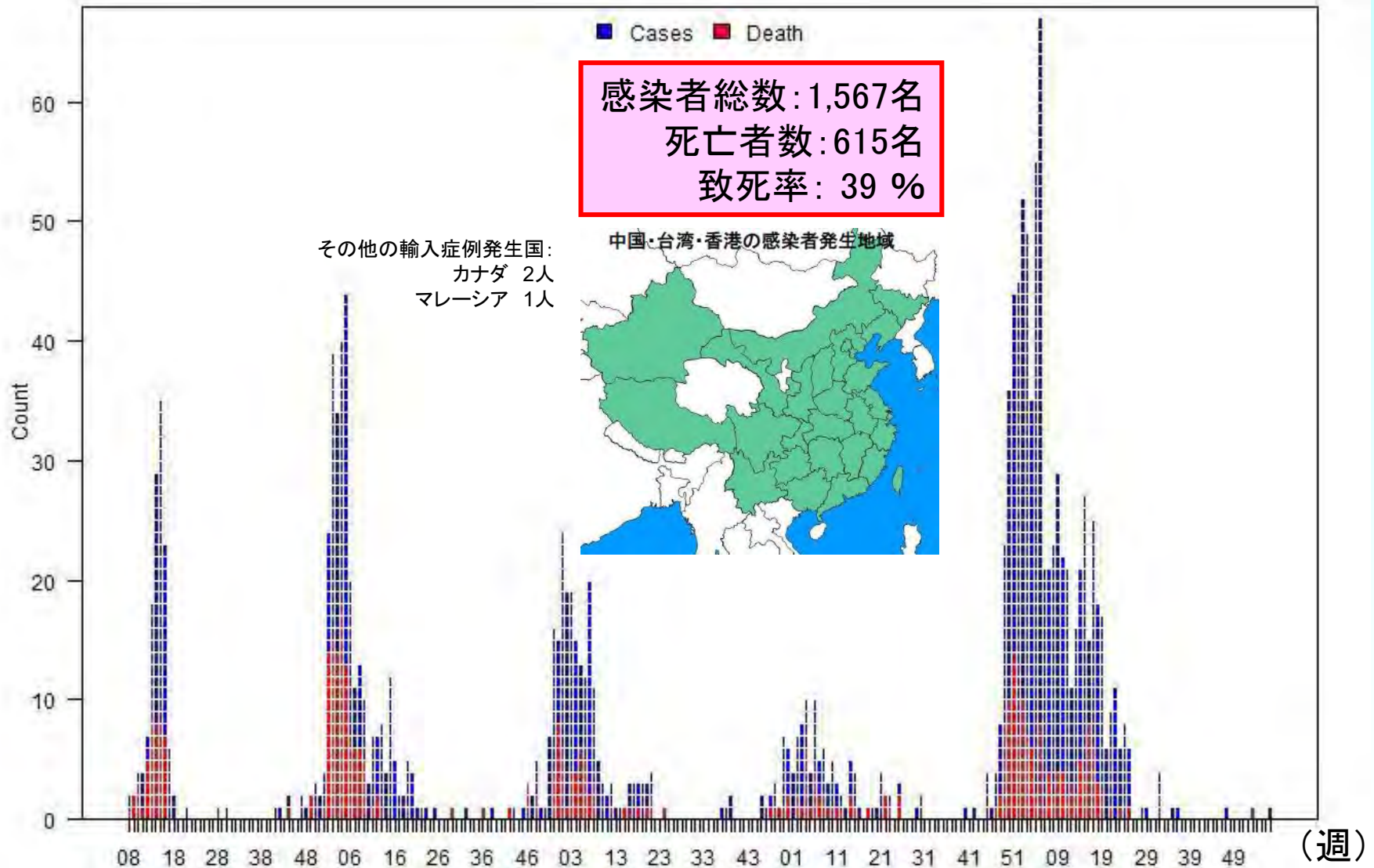
(WHO 2004年～2018年3月2日まで)



鳥インフルエンザA(H7N9)ヒト感染者数

(2018年3月2日まで WHO)

症例数(人)



← 2013 → ← 2014 → ← 2015 → ← 2016 → ← 2017 → 2018

2017年以降の世界における鳥インフルエンザウイルスのヒトでの感染事例

厚生労働省健康局結核感染症課新型インフルエンザ対策推進室平成30年3月30日資料5より



○亜型別の発生状況

※()内の数字は9月以降の感染件数

	2017年 1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	2018年 1月	2月
H5N1		2		1					1					
H5N6											1	1		
H7N4												1		
H7N9	227	106	82	97	56	23	2	5	1		1		1	1
H9N2		1		2					1			2	1	1

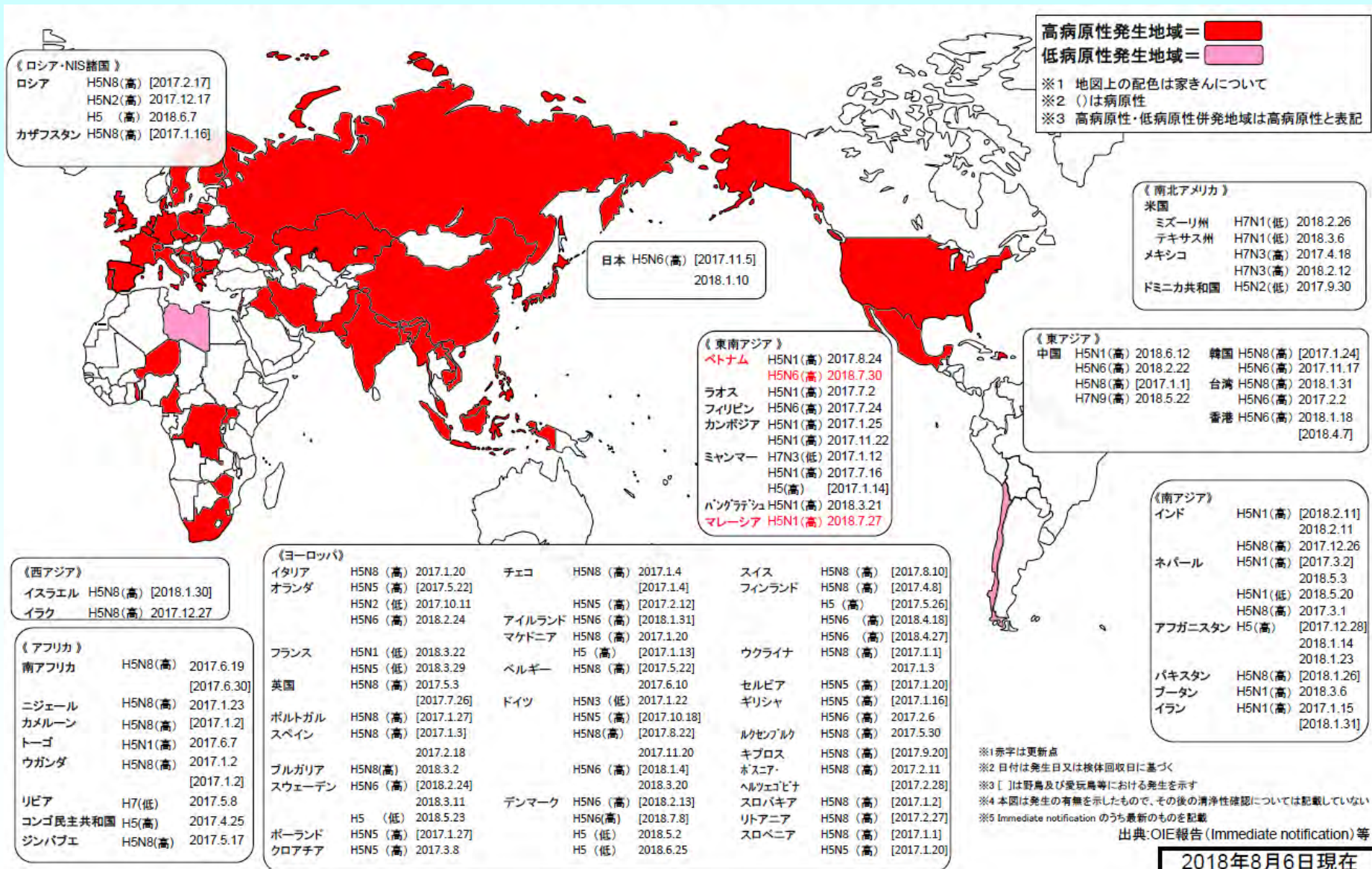
WHO等の情報を基に作成(2018年3月2日時点)

鳥インフルエンザA(H7N9)に関するリスクアセスメント (WHO)

- 現在も動物や環境中から検出され続けているので、今後もヒト感染事例は発生すると予想される。
- これまでも医療従事者を含む小規模のクラスターは報告されているが、疫学的・ウイルス学的にみて、持続的なヒト - ヒト感染する能力を獲得していない。
- 流行地域(国)で感染したヒトが、流行地域(国)外に移動後に発症することはいある。しかし同じ理由で国際的に流行拡大する可能性は低い。
- 旅行者のスクリーニングは必要なし。
- 旅行者は、農場やライブマーケット、屠殺場には近づくべきでない。手洗いや食の衛生に留意すること。

家禽の高病原・低病原性鳥インフルエンザの発生状況(2017年以降)

農林水産省(2018年8月6日)



2018年8月6日現在

国内における高病原性鳥インフルエンザの発生状況

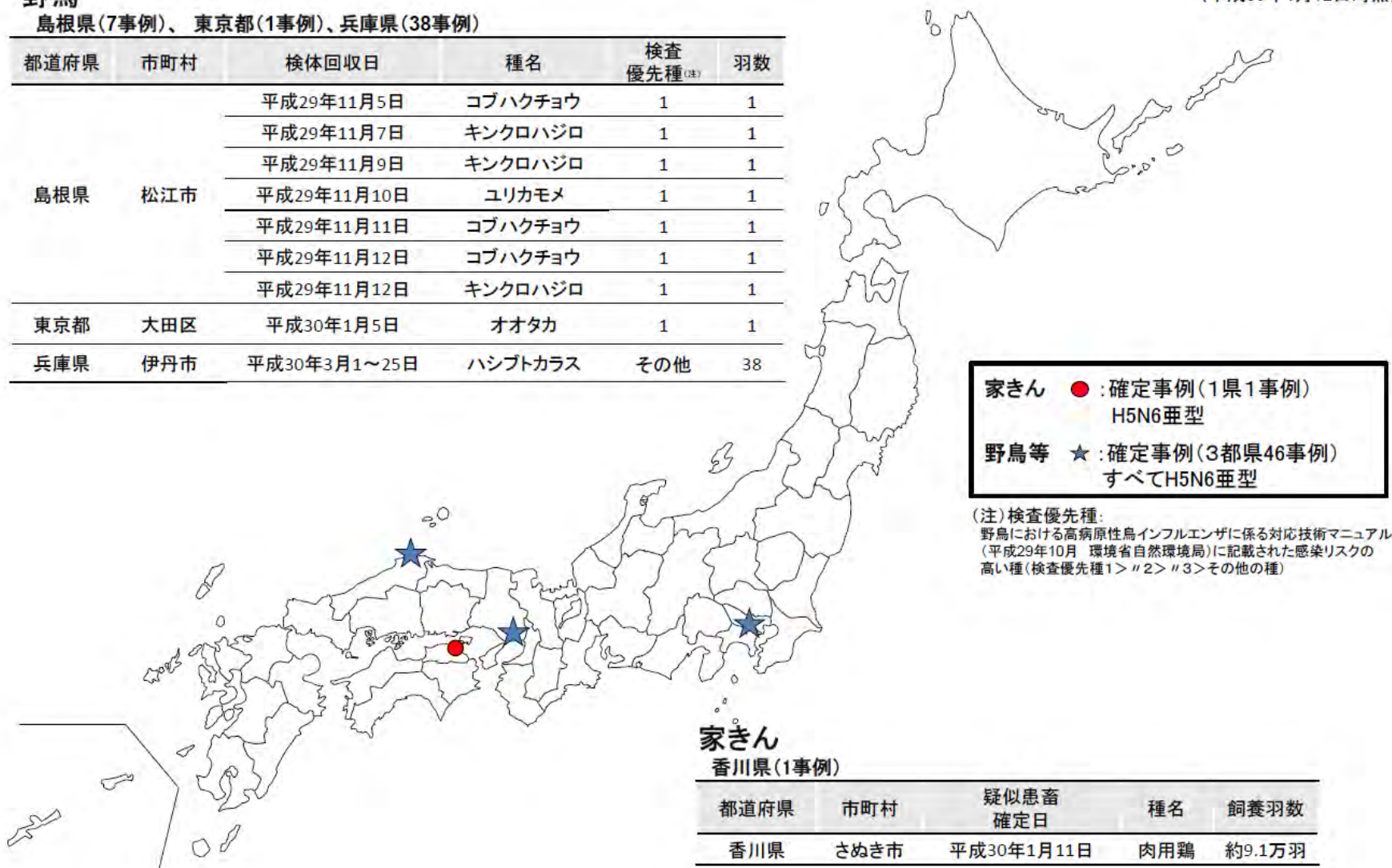
(平成29年11月～平成30年4月12日／農林水産省ホームページ)

野鳥

(平成30年4月12日時点)

島根県(7事例)、東京都(1事例)、兵庫県(38事例)

都道府県	市町村	検体回収日	種名	検査 優先種 ^(注)	羽数
島根県	松江市	平成29年11月5日	コブハクチョウ	1	1
		平成29年11月7日	キンクロハジロ	1	1
		平成29年11月9日	キンクロハジロ	1	1
		平成29年11月10日	ユリカモメ	1	1
		平成29年11月11日	コブハクチョウ	1	1
		平成29年11月12日	コブハクチョウ	1	1
		平成29年11月12日	キンクロハジロ	1	1
東京都	大田区	平成30年1月5日	オオタカ	1	1
兵庫県	伊丹市	平成30年3月1～25日	ハシブトカラス	その他	38



リスク評価項目

Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)/ CDC
Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA)/WHO

WHO

Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA)

A. ウイルスの特性

- レセプター結合特性
- 遺伝子レベルの特徴
- 動物モデルでの感染性
- 抗ウイルス薬への感受性

B. 人類への影響

- ヒトへの感染性
- 疾患の重篤度
- 人類の免疫レベル

C. ヒト以外の宿主でのウイルス生態と疫学

- 動物のなかでの広がり
- 動物への感染性

ヒト - ヒト感染のリスクは
低く、大流行の可能性は
低い

CDC

Influenza Risk Assessment Tool (IRAT)

ウイルスの特性

1. 遺伝子的多様性
2. レセプター結合特性
3. 動物モデルでの感染性
4. 抗ウイルス薬への感受性／耐性

人類への影響

1. 人類における免疫の存在
2. 疾患の重篤度と病態生理
3. ワクチン候補ウイルス株との類似性

生態学と疫学

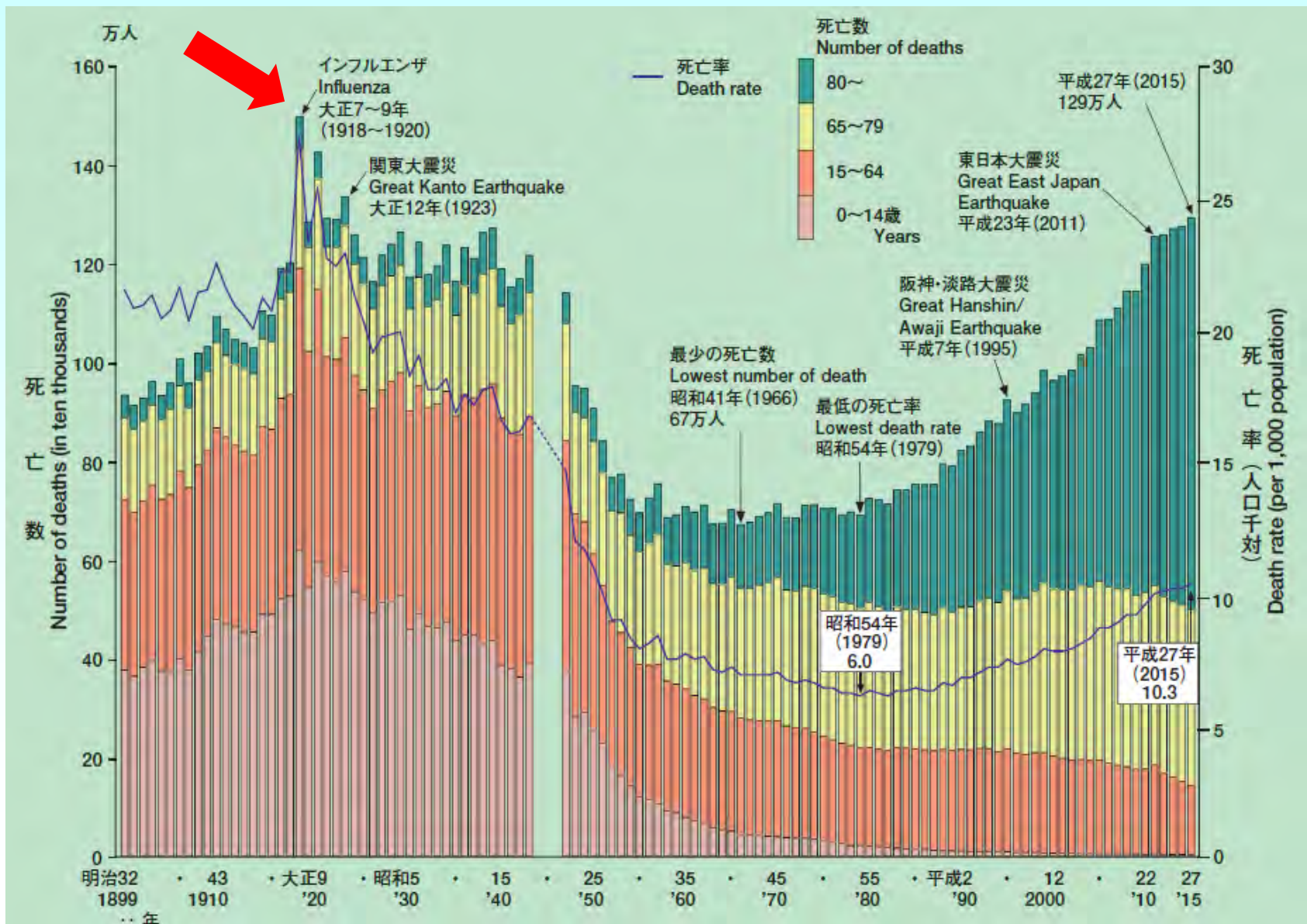
1. 動物における世界的分布
2. 動物種における感染性
3. ヒトへの感染性

スペインかぜから100年

日本人の死亡数および死亡率の年次推移

1899～2015

(平成29年 我が国の人口動態 厚生労働省政策統括官)



当部隊、隣接する部隊ともに流行性感冒が猖獗（しょうけつ）し、患者累計75人となり倍々蔓延の兆しがあるため警戒に努めたが、兵舎を共にする者が次々と発症している。」
外出や外来者との接触が無いのに営内感染で拡大している」

事實證明書

近衛師團近衛歩兵第二聯隊第四中隊

陸軍歩兵一等卒 遠 藏

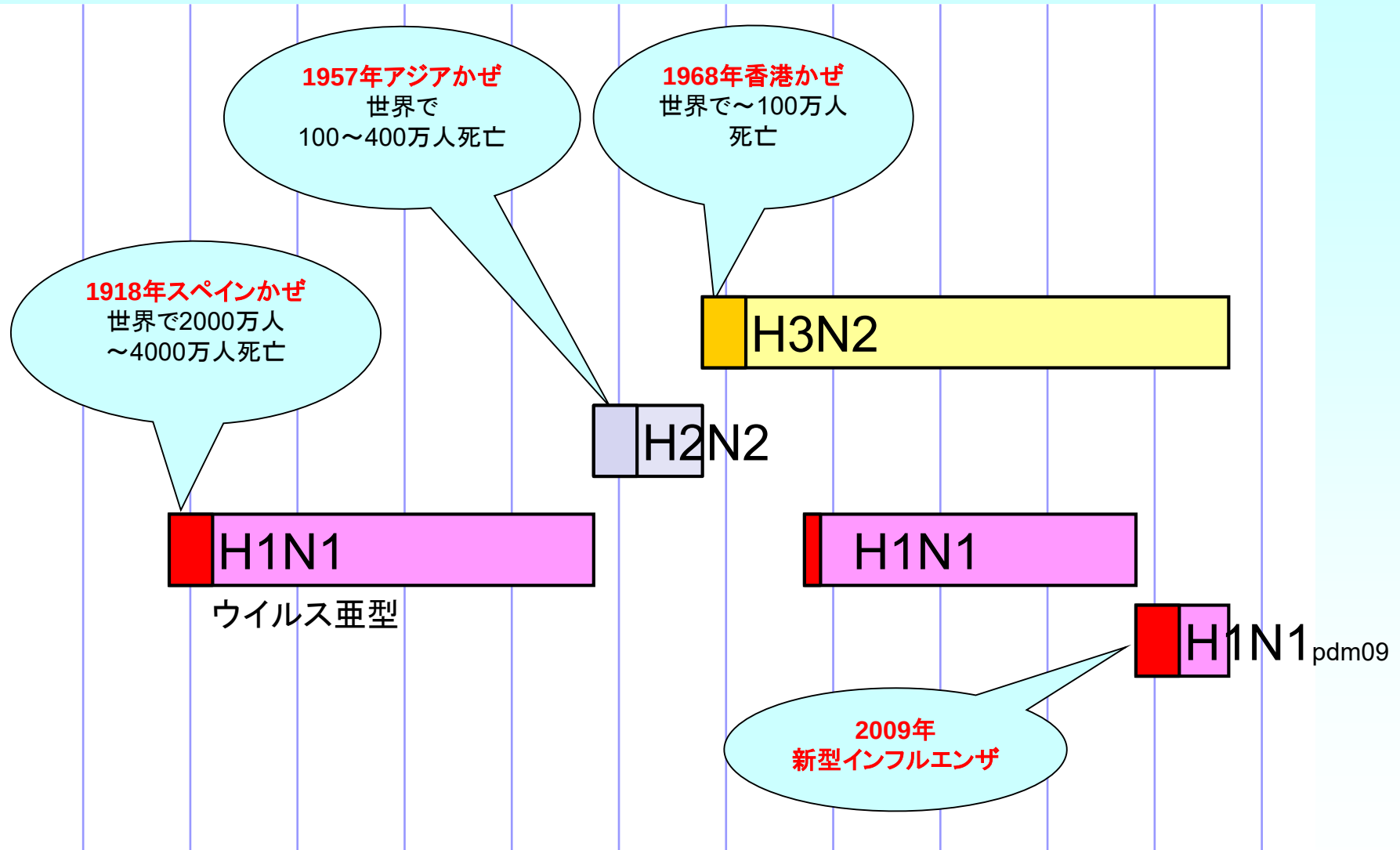
右生來强健ナラス幼時胸膜炎及肺炎ヲ患ヘ爾來時々氣管支炎ニ罹ルト稱スルモ昨年十月一日壯軀ヲ以テ入隊シ著患ヲ認メス
兵業ニ精勵中大正六年十二月十二日夕俄然頭重寒熱發
ヲ覺ヘ咽頭痛咳嗽ヲ發セシヨリ翌朝受診ス體温三十九度
五分脈搏百至ヲ算シ兩前胸部ニ水泡音ヲ聽取スル外他覺的著
變ヲ認メサルモ咳嗽時強度咽頭痛四肢關節痛全身倦怠
食欲不進等ヲ訴フルヨリ流行性感冒ニ侵サレタルモト認メ即日
東京第一衛戍病院ニ入院セシメタルモニテ當時隣接聯隊及當
聯隊共ニ流行性感冒猖獗シ十二日ニ聯隊ノ患者累計七拾五

名ニシテ倍々蔓延ノ兆アリ警戒ニ努メタルモ當中隊ニ於テモ十日患者
ヲ初發シ兵舎ヲ共ニスル第一中隊ニハ本月五日發病者ヲ初メトシ
參名ノ患者アリ兵舎對立營庭ヲ共ニスル第一中隊ハ聯隊ノ初發
且ツ多發中隊ニシテ罹患者參拾五名ニ及ビ居リ互ニ相往來スル機
會ヲ免レズ關係上不幸感染セルモノ如ク本人ハ最近十日間外
出セシコト並ニ外來者ニ接シタルコト無シ以上ノ事實實ニ徵シ全營
内感染ニ因ル發病ト認ム仍テ右事實證明候也

大正六年十月十三日 近衛歩兵第二聯隊第四中隊長 陸軍歩兵大尉

近衛歩兵第一聯隊附 陸軍二等軍醫

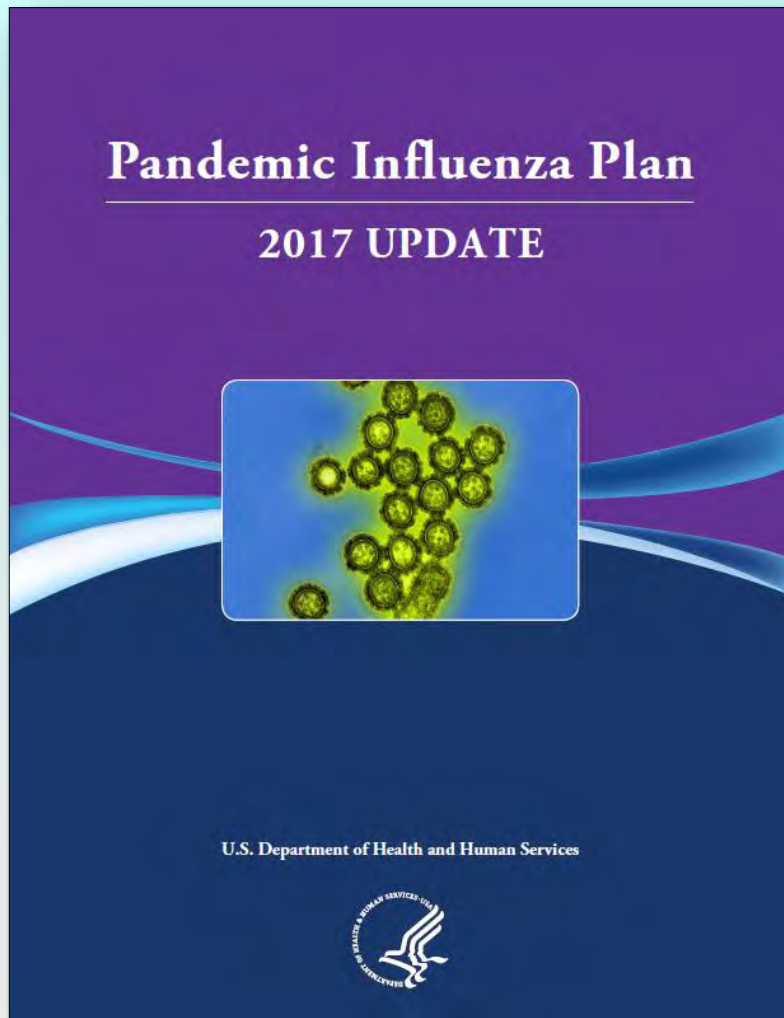
20世紀～現在までの新型インフルエンザ出現とパンデミック



1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020₇₁

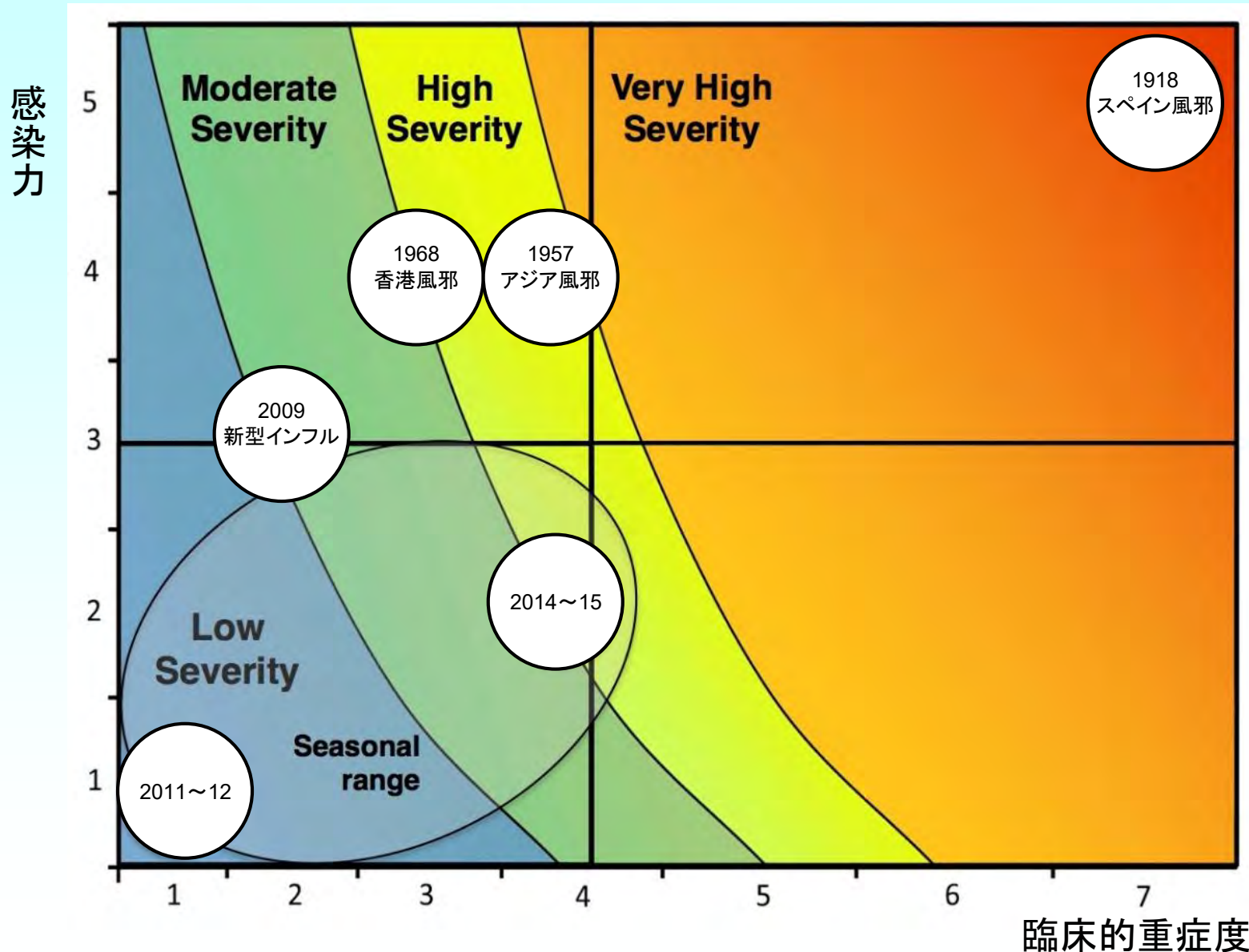
米国のパンデミックプラン(2017)

12年ぶりの改訂



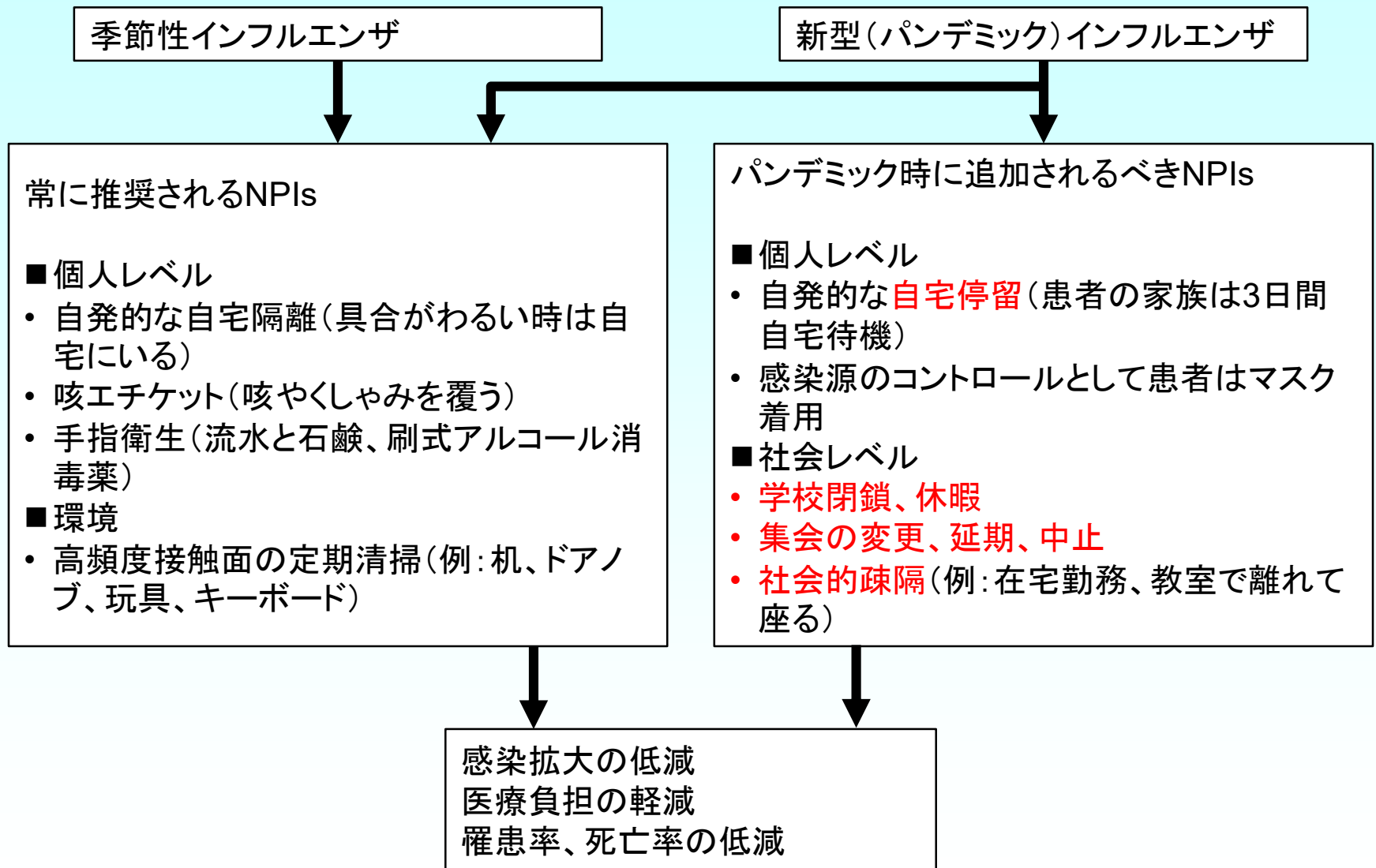
パンデミック重症度評価体制 (CDC)

Pandemic Severity Assessment Framework (PSAF)

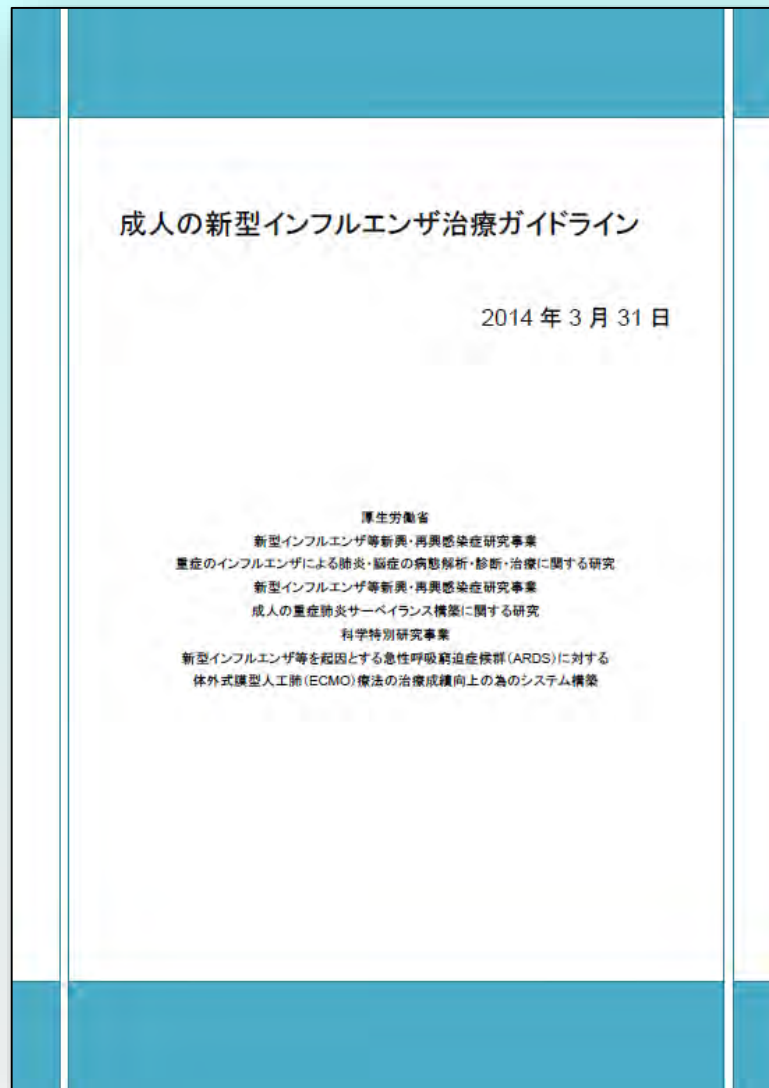


インフルエンザに対する非薬物的介入

(nonpharmaceutical interventions; NPIs)

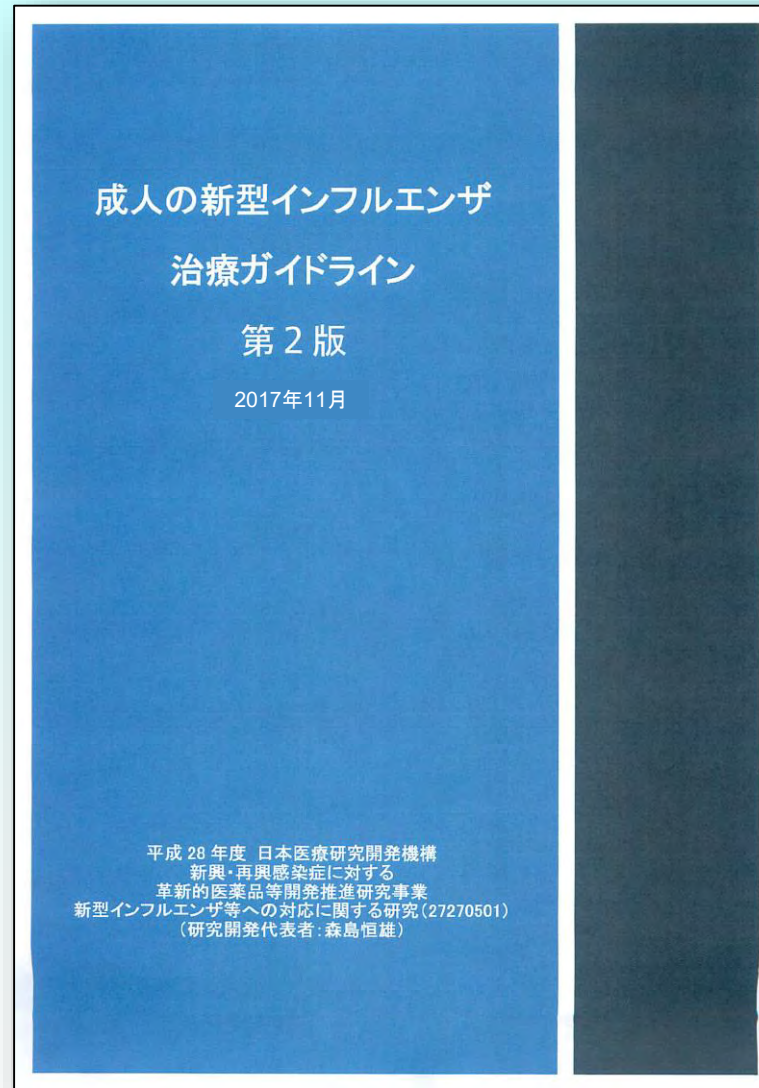


成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン
2014年3月31日



http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryau/kenkou/kekkaku-kansenshou/infulenza/kenkyu.html

成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン第2版
2018年1月11日

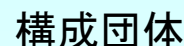


http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryau/kenkou/kekkaku-kansenshou/infulenza/kenkyu.html

改定のポイント

- ① 鳥インフルエンザなどの疫学情報の最新版へのアップデート(Ⅱ. 次の新型インフルエンザ発生に関する考察)
- ② ファビピラビルの具体的使用法についての記載追加(Ⅵ. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用)
- ③ ノイラミニダーゼ阻害薬の異常行動に関する記述の追加(Ⅵ. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用)
- ④ 重症新型インフルエンザ患者に対するノイラミニダーゼ阻害薬の増量(倍量、倍期間投与)についてはエビデンスが無いことから、削除。(Ⅵ. 肺炎を合併した場合の抗インフルエンザ薬の使用)
- ⑤ 成人肺炎診療ガイドライン2017を必要に応じて引用文献に追加(各章)

The Academic Consortium on Emergency Medical Service and Disaster Medical Response Plan during the Tokyo Olympic and Paralympic Games in 2020



2018年4月20日

まとめ

- 2017/18シーズンのインフルエンザ
 - 世界的に規模が大きかった。パンデミックの雛形
- 抗インフルエンザウイルス薬
 - 軽症例にも早期から使用するのにはコンセンサス
 - 重症例への使い方が課題(倍量・倍期間はエビデンスなし)
 - ゾフルーザ、アビガンの位置付け
- ワクチン
 - プレパンデミックワクチン(備蓄ワクチン)の見直し
 - できるだけ早く本物のパンデミックワクチンを作る方向へ
- 感染予防
 - 予防投与、感染対策など
- 鳥インフルエンザ
 - ヒト感染例の発生は比較的小康状態
- スペインかぜから100年
 - 2009年からもう9年経ちました